

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 7 月 8 日      第 25 卷    第 19 期      (Volume 25 Number 19)**



**19/2017**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

# 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

## 总顾问

陈可冀教授  
陈孝平教授  
纪小龙教授  
李兆申教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

## 主编

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

## 编委

### 消化内科学

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

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

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

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

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



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

## 消化外科学

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

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

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

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

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

## 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈良主任医师  
陈茂伟教授  
程明亮教授  
程书权教授  
戴二黑教授  
丁惠国教授

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

**消化中医药学**  
陈涛教授  
杜群研究员  
郭湖潭教授  
黄培副主任医师  
贾永森副教授  
李军祥教授  
李康教授  
李卫强副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
刘成海教授  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉教授  
马赟副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞教授  
张永生副研究员  
周本杰主任药师  
祝晨藺教授

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

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

朱永良副研究员

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

**消化内镜及介入治疗学**  
陈凤媛副教授  
陈素钻主任医师  
陈小勇主任医师  
陈鑫副主任医师  
丁西平主任医师  
冯对平副主任医师  
高道键副教授  
高峰主任医师  
郭强主任医师  
孔德润教授  
李家平教授  
李鹏教授  
刘杰民副主任医师  
刘展主任医师  
茅爱武教授  
施宏主任医师  
孙冬林教授  
孙明军教授  
田锦林副主任医师  
万军教授  
王艳红主治医师  
王跃东主任医师  
吴杰主任医师  
吴灵飞教授  
余日胜教授  
张火俊副教授  
张立玮教授  
钟良教授  
诸葛宇征主任医师

**消化中西医结合学**  
陈泽雄主任医师

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

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

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

胥萍主任技师  
袂茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赅宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

#### 消化病理学

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

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

#### 消化护理学

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

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

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



## 目次

2017年7月8日 第25卷 第19期 (总第567期)

## 述评

1697 五羟色胺信号系统与胃肠道疾病的研究进展

郝晓冬, 段志军

1705 局部治疗手段在结直肠癌肝转移治疗中的价值

路娜, 王雅棣

1714 免疫检查点抑制剂在结直肠癌中的应用以及未来发展方向

王维嘉, 王丹, 秦国慧, 陈新峰, 张毅

1728 IBD血清学标志物的临床应用前景

阮慧杰, 许翠萍

1735 浅谈影响ERCP操作的制约因素

谢明征, 梁国刚

## 基础研究

1743 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a对慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞表面IFNGR1的影响

程笑, 汪莉萍, 韩方正, 庞亚博, 黄姜伟

## 临床研究

1750 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者Ghrelin、GHS-R分子表达变化的影响

谢胜, 侯秋科, 周晓玲, 朱初良, 张志杰, 赵正孝, 晁梁, 杨得志, 蒋应玲, 郭庆, 韦金秀

## 文献综述

1757 SIgA表达功能及其在肠道疾病的作用

韩渤, 刘玥宏, 仇志强, 张子卿, 王雪, 徐敬东

1764 肠黏液屏障在肠道中的作用

李冰, 于岩波

## 研究快报

1772 非酒精性脂肪性肝病患者血清claudin-1、claudin-4的变化及其与病情程度的相关性

周菁, 钱玲华, 胡碧群

## 临床经验

1777 幽门螺杆菌根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的远期效果

戴源泉, 叶正登, 黄欢欢

1783 Fibrotouch受控衰减参数评价肝细胞脂肪变的相关影响因素

侯宇格, 徐芸, 保洁, 华静, 康改玲, 李巧利

1788 庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响

王昊, 黄建伟, 靳永强

1793 肠宁方灌肠联合美沙拉嗪对溃疡性直肠炎患者炎症因子及凝血功能的影响

谢海芳, 詹雅珍

## 病例报告

1798 以单发食管溃疡为首发表现白塞病1例

王芸, 吴静, 刘揆亮, 宿慧, 孟明明, 郭春梅

## 读者来信

1803 给《世界华人消化杂志》编辑部的几点建议

郝微微

## 附录

I – V 《世界华人消化杂志》投稿须知  
I 2017年国内国际会议预告

## 志谢

I – II 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 1704 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
1742 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
1749 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1756 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
1763 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1771 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1792 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1802 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 张毅, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心. 曾任美国芝加哥大学病理系研究型助理教授、南卡医科大学外科系助理教授及肿瘤免疫治疗研究室主任, 主要从事消化肿瘤免疫微环境及免疫治疗靶点的基础和临床研究. 担任国家自然科学基金评委、科技部重点研发计划及国家重点实验室评审专家. 承担多项国内外科研基金项目, 发表文章180余篇, 其中SCI收录文章80余篇, 被引用2300余次.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



## Contents

Volume 25 Number 19 July 8, 2017

## EDITORIAL

- 1697 Serotonin signaling system and gastrointestinal diseases

*Hao XD, Duan ZJ*

- 1705 Value of local therapy in treatment of colorectal liver metastases

*Lu N, Wang YD*

- 1714 Immune-checkpoint blockade in colorectal cancer: Current research and future perspectives

*Wang WJ, Wang D, Qin GH, Chen XF, Zhang Y*

- 1728 Clinical application prospects of serum markers for inflammatory bowel disease

*Ruan HJ, Xu CP*

- 1735 Factors restricting success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography

*Xie MZ, Liang GG*

## BASIC RESEARCH

- 1743 Effect of treatment with pegylated interferon
- $\alpha$
- 2a on expression of IFNGR1 on peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B

*Cheng X, Wang LP, Han FZ, Pang YB, Huang JW*

## CLINICAL RESEARCH

- 1750 Effect of Zhouyi Xiangshu Qiemai therapy on expression of ghrelin and GHS-R in gastric mucosa of patients with functional dyspepsia

*Xie S, Hou QK, Zhou XL, Zhu CL, Zhang ZJ, Zhao ZX, Chao L, Yang DZ, Jiang YL, Guo Q, Wei JX*

## REVIEW

- 1757 Secretory immunoglobulin A and intestinal diseases

*Han B, Liu YH, Qiu ZQ, Zhang ZQ, Wang X, Xu JD*

1764 Role of mucus barrier in the gut

*Li B, Yu YB*

## **RAPID COMMUNICATION**

1772 Changes in serum levels of claudin-1 and claudin-4 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association with disease severity

*Zhou J, Qian LH, Hu BQ*

## **CLINICAL PRACTICE**

1777 Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication combined with folate in patients with chronic atrophic gastritis

*Dai YQ, Ye ZD, Huang HH*

1783 Factors affecting accuracy of controlled attenuation parameter by Fibrotouch in assessing hepatic steatosis

*Hou YG, Xu Y, Bao J, Hua J, Kang GL, Li QL*

1788 Gentamicin combined with probiotics for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Efficacy and impact on inflammatory factors

*Wang H, Huang JW, Jin YQ*

1793 Effect of Changningfang enema combined with mesalazine on inflammatory factors and coagulation function in patients with ulcerative proctitis

*Xie HF, Zhan YZ*

## **CASE REPORT**

1798 Single esophageal ulcer as first manifestation of Behcet's disease: A case report

*Wang Y, Wu J, Liu KL, Su H, Meng MM, Guo CM*

## **LETTERS TO THE EDITOR**

1803 Some suggestions for the editorial office of *World Chinese Journal of Digestology*

*Hao WW*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 19 July 8, 2017

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yi Zhang, Professor, Chief Physician, Biotherapy Center and Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** July 8, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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



## 五羟色胺信号系统与胃肠道疾病的研究进展

郝晓冬, 段志军

郝晓冬, 段志军, 大连医科大学附属第一医院 辽宁省大连市 116011

段志军, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事慢性肝病、肝纤维化以及相关并发症的实验和临床研究以及胃肠动力障碍性疾病(胃食管反流病、便秘等)的临床诊疗研究。

作者贡献分布: 本文由郝晓冬完成; 段志军指导写作与修改。

通讯作者: 段志军, 教授, 主任医师, 博士生导师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院。cathy@firsthosp-dmu.com  
电话: 0411-83635963

收稿日期: 2017-03-28

修回日期: 2017-04-17

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-07-08

### Serotonin signaling system and gastrointestinal diseases

Xiao-Dong Hao, Zhi-Jun Duan

Xiao-Dong Hao, Zhi-Jun Duan, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhi-Jun Duan, Professor, Chief Physician, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. cathy@firsthosp-dmu.com

Received: 2017-03-28

Revised: 2017-04-17

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-07-08

### Abstract

Serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT) is an important component of the signaling pathways of the brain-gut axis. 5-HT signaling system can regulate gastrointestinal motility,

sensory and secretory functions, and plays an important role in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. When the dysfunction of the synthesis, release, specific receptor binding or re-uptake process of 5-HT occurs, gastrointestinal disorders, including both functional diseases and organic diseases, may develop. Clinically, 5-HT receptor agonists, antagonists and selective reuptake inhibitors have been widely used in the treatment of multiple gastrointestinal disorders. This paper summarizes the relationship of the 5-HT signaling system with the pathophysiology of gastrointestinal diseases and discusses the role of 5-HT receptor in the gastrointestinal tract and the clinical utility of related drugs, with an aim to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of gastrointestinal diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: 5-hydroxytryptamine; 5-HT receptor; Serotonin transporter; Gastrointestinal diseases

Hao XD, Duan ZJ. Serotonin signaling system and gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1697-1704 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1697.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1697>

### 摘要

五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠轴调控路径中的一个重要组成部分。5-HT信号系统在多种胃肠道疾病的发病机制中扮演重要的角色,参与调节胃肠运动、感觉及分泌等功能。5-HT的合成、释放、与特异性受体结合及再摄取过程中任意一个环节发生异常,均与胃肠道功

### ■背景资料

脑肠轴调控路径的改变是功能性胃肠病发病的关键因素,能引起胃肠道功能紊乱,其不仅在功能性疾病中存在作用,与器质性疾病也有很大的关系。五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠轴调控路径中的一个重要组成部分,而5-HT信号系统的异常可参与多种胃肠道疾病的发生过程。近几年来,5-HT信号系统与胃肠道疾病的关系备受广大学者的关注。

### ■同行评议者

迟雁,副教授,北京大学第一医院消化内科; 蒋小华,副教授,副主任医师,同济大学附属东方医院胃肠外科

## ■ 研发前沿

5-HT信号系统在多种胃肠道疾病的发病机制中扮演重要的角色。临床上5-HT受体激动剂、拮抗剂及选择性再摄取抑制剂已被广泛运用到多种胃肠道疾病的治疗中, 但5-HT信号系统在胃肠道疾病发病机制中的作用及因果关系仍需进一步探讨。

能紊乱的发生密切相关, 其不仅在功能性疾病中存在作用, 与器质性疾病也有很大的关系。临床上5-HT受体激动剂、拮抗剂及选择性再摄取抑制剂已被广泛运用到多种胃肠道疾病的治疗中。本文阐述了5-HT信号系统与胃肠道疾病病理生理的关系, 从而研究5-HT受体在胃肠道中的作用及其相关药物的临床效用, 为胃肠道疾病的防治提供理论依据。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 5-羟色胺; 5-羟色胺受体; 5-羟色胺转运体; 胃肠道疾病

**核心提要:** 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号系统异常可引起胃肠道功能紊乱, 与多种胃肠道疾病的发生有关, 探究其与疾病病理生理机制的关系, 从而达到预防、治疗胃肠道疾病的目的, 也为新药物的研发提供了基础。

郝晓冬, 段志军. 5-羟色胺信号系统与胃肠道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1697-1704 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1697.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1697>

## 0 引言

2016年发布的功能性胃肠病罗马IV标准<sup>[1]</sup>中指出脑肠轴调控路径的改变是功能性胃肠病发病的关键因素, 任一环节发生异常均能引起胃肠道功能紊乱, 其不仅在功能性疾病中存在作用, 与器质性疾病也有很大的关系。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠轴调控路径其中的一个重要组成部分, 5-HT信号系统的异常参与到多种胃肠道疾病的发生发展过程, 本文就近年来5-HT信号系统与胃肠道疾病关系的相关进展进行综述。

## 1 5-HT受体分布及主要功能

5-HT又名血清素, 机体中90%的5-HT是由肠道中的肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)合成、分泌并发挥作用的。色氨酸在色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)的作用下生成5-羟色氨酸, 然后通过5-羟色氨酸脱羧酶的作用生成5-HT, 并储存于EC细胞囊泡内。5-HT与特异性受体结合后又迅速解离, 解离后的5-HT可被5-HT转运体(serotonin transporter, SERT)再摄取进入胞内, 使其终止对胃肠道的作用, 失去生理活性<sup>[2]</sup>。5-HT及其受体广泛存在于中

枢神经系统、周围神经系统(central nervous system and peripheral nervous system, CNS/PNS)及胃肠道、心血管和血液等非神经组织中, 参与了胃肠道运动、摄食、睡眠、情绪等多种生理功能的调控。5-HT受体存在7大类型, 若干个亚型, 目前研究<sup>[3]</sup>认为影响胃肠道功能的主要有5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>7</sub>这几种受体。

5-HT<sub>1A</sub><sup>[4]</sup>受体主要分布于肠神经系统, 尤其在黏膜下层和肠肌间神经丛表达, 调控肥大细胞脱颗粒及介质(包括组胺)的释放。5-HT<sub>2A</sub>及5-HT<sub>2B</sub>受体主要存在于消化道等周边组织, 起到收缩胃肠道平滑肌的作用。5-HT<sub>3</sub><sup>[5]</sup>受体主要分布在胃和结肠的神经元中, 可使肠道平滑肌收缩, 引起胃肠道蠕动, 导致疼痛。5-HT<sub>4</sub><sup>[6]</sup>受体在升结肠、十二指肠、胃平滑肌等神经元表达。通过和兴奋性的G蛋白偶联激活腺苷酸环化酶而发挥作用, 其主要调控平滑肌收缩、神经递质释放的过程, 并具有促动力等效应<sup>[7]</sup>。5-HT<sub>7</sub>受体广泛分布于胃肠道平滑肌和肠神经元中, 有松弛胃肠道平滑肌的作用。最近有研究<sup>[8]</sup>发现, 在小肠的淋巴细胞中存在5-HT<sub>7</sub>受体, 可能与肠道炎症的产生有关。5-HT受体分布及作用机制详见表1<sup>[3-10]</sup>。

## 2 5-HT与常见胃肠道疾病关系的研究进展

5-HT对胃肠疾病的病理生理改变的作用是多方面的, 其主要与胃肠道运动紊乱, 内脏高敏感性及脑肠轴异常等有关。近期有研究发现, 肠神经丛中的色胺能神经元可以通过5-HT<sub>2A</sub>受体控制黏膜下胆碱能神经元的分泌, 黏膜下神经元接收到5-HT的刺激而被激活, 传导至黏膜而清除隐窝上皮细胞。缺乏SERT的小鼠或应用选择性5-HT再摄取抑制剂(selective-serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)的小鼠, 其血浆5-HT表达增加, 使其小肠绒毛增长, 肠道隐窝增加, 而抑制TPH-2或应用5-HT<sub>2A</sub>受体拮抗剂酮色林可以抑制上述增长<sup>[11]</sup>。但也有研究<sup>[12]</sup>发现, TPH-2缺乏可以增加炎症的严重程度, 神经元分泌的5-HT可以抵抗EC分泌的5-HT, 有抗炎的作用。5-HT信号系统对于肠道的作用既是“矛”也是“盾”。通过研究5-HT信号系统, 可能对这些胃肠道疾病的治疗有一定的指导意义。5-HT受体激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂的已知或潜在的临床效用详见表2<sup>[11,13-24]</sup>。

表 1 5-HT受体在神经系统及胃肠道中的作用

亚型	分布	机制
5-HT <sub>1</sub> <sup>[3,9]</sup>		
5-HT <sub>1A</sub> <sup>[4]</sup>	CNS	神经元超极化
	胃肠道	肥大细胞脱颗粒; 介质释放
5-HT <sub>1B</sub>	CNS	自身受体; 抑制神经递质释放
5-HT <sub>1C</sub>	CNS	激活磷脂酶C促进磷酸肌醇水解引发细胞反应
5-HT <sub>1D</sub>	CNS	抑制神经递质释放
	脑血管	收缩血管平滑肌
5-HT <sub>1E</sub>	CNS	未知
5-HT <sub>1F</sub>	CNS	整合与边缘功能相关的感觉和传入信息
5-HT <sub>1 like</sub>	CNS	抑制去甲肾上腺素释放
	脑血管	收缩平滑肌
5-HT <sub>1p</sub>	胃肠道	兴奋迷走传入神经
5-HT <sub>2</sub> <sup>[6,9]</sup>		
5-HT <sub>2A</sub>	CNS	参与神经化学及行为效应的神经兴奋剂
	胃肠道	收缩肠道平滑肌
5-HT <sub>2B</sub>	胃肠道	增加结肠纵向平滑肌应答
5-HT <sub>2C</sub>	CNS	调节情绪
	脉络丛	脑脊液
5-HT <sub>3</sub> <sup>[5,10]</sup>	CNS	调节其他神经介质的释放(如多巴胺, 乙酰胆碱, 肽, $\gamma$ -氨基丁酸)
	胃肠道	传播蠕动及疼痛, 收缩肠道平滑肌
5-HT <sub>4</sub> <sup>[7,9]</sup>	CNS	记忆, 认知功能, 情感状态
	胃肠道	收缩结肠平滑肌、促动力、释放神经递质
5-HT <sub>5</sub> <sup>[3]</sup>	CNS	调节情绪、学习、感官知觉、神经内分泌功能和记忆
5-HT <sub>6</sub> <sup>[3]</sup>	CNS	调节情绪
5-HT <sub>7</sub> <sup>[8]</sup>	CNS	调节情绪
	胃肠道	松弛胃肠道肌肉

5-HT: 五羟色胺。

**2.1 胃食管反流病** 5-HT是重要的神经递质之一, 与胃肠道动力密切相关, 在胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病机制中发挥重要作用, 食管平滑肌的应答主要通过受体通路和非受体通路介导, 其中受体通路包括乙酰胆碱和5-HT受体通路。Barth等<sup>[25]</sup>研究发现, 在芳香族氨基酸脱羧酶缺乏症的患儿中, 色氨酸生成5-HT受阻, 5-HT水平下降, 引起食管动力障碍, 从而参与了GERD的发病机制。Yang等<sup>[26]</sup>比较反流性食管炎和非糜烂性反流病患者的病变活检, 发现前者病变组织中的5-HT明显升高, 而2组的SERT mRNA及5-HT<sub>4</sub>受体表达明显下降, 说明5-HT的含量增多与炎症的产生相关, 5-HT<sub>4</sub>受体介导的信号通路异常, 导致了食管动力发生障碍。同时, Saegusa等<sup>[27]</sup>研究发现, 抑制5-HT<sub>4</sub>受体活性, 可以减弱食道下括约肌的收缩, 而引起反流。因此5-HT<sub>4</sub>受体激动剂对于质子泵抑制剂无效的

GERD患者可能是一个新的治疗方法, 而选择性的抑制5-HT受体, 可降低肠道的炎症反应, 对于GERD的治疗也存在意义。

**2.2 功能性消化不良** 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的消化系统功能紊乱性疾病, 其发病机制至今仍未完全清楚, 可能与胃肠道动力障碍、内脏高敏感性、精神、社会、基因多态性等多种因素有关, 其症状的严重程度不是由胃肠病的病理生理因素决定的, 而是由精神心理因素所决定。有研究<sup>[28]</sup>发现SERT基因的启动子区(5-HTTLPR)的S等位基因可能与FD-餐后不适综合征亚型的发病以及FD患者伴随精神症状的发生有关, 目前FD基因多态性方面的研究尚少, 其与遗传的相关性也有待进一步的研究。

近年来, SSRIs开始在临床上应用, Korendovych等<sup>[29]</sup>利用SSRIs依他普仑治疗FD患者, 结果发现这些患者的消化不良症状明显

#### ■ 相关报道

Camilleri等认为5-HT信号系统对胃肠道疾病的作用已被广泛的研究, 然而其不良反应限制了很多5-HT受体靶向药物的应用, 例如SSRIs的使用, 使消化道出血的可能增加了两倍以上。提出了药物安全性的问题, 医生需要选择不良反应更小、更安全的治疗方案。



■ 创新盘点

5-HT与胃肠道疾病的关系是目前研究的一大热点,但很少有文章详细的归类介绍5-HT受体激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂与疾病的对应关系。本文阐述了5-HT信号系统与多种胃肠道疾病病理生理的关系,从而研究5-HT受体在胃肠道中的作用及其激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂的临床效用。

表 2 5-HT受体激动剂和拮抗剂的临床效用与胃肠道5-HT代谢紊乱的关系

亚型	机制	药物	已知或潜在的临床应用
5-HT <sub>1</sub> <sup>[13-16]</sup>	激动剂	丁螺环酮、舒马曲坦	FD; IBS-C
	拮抗剂	-	FD; IBS-D; GERD
5-HT <sub>2</sub> <sup>[13-16]</sup>	激动剂	-	无
	拮抗剂	酮色林 <sup>[11]</sup>	IBS-D(女性)
5-HT <sub>3</sub> <sup>[17]</sup>	激动剂	-	GERD; IBS-C
	拮抗剂 <sup>[18]</sup>	阿洛司琼、昂丹司琼 <sup>[19]</sup> 、格拉司琼、帕罗诺司琼、雷莫司琼 <sup>[20]</sup>	IBS-D; FD; 夜间反流; 放化疗导致的恶心、呕吐; 术后呕吐; IBD
5-HT <sub>4</sub> <sup>[13-16]</sup>	激动剂 <sup>[21]</sup>	甲氧氯普胺、替加色罗、普芦卡必利 <sup>[22]</sup> 、西沙必利 <sup>[23]</sup> 、莫沙必利 <sup>[24]</sup>	GERD; IBS-C; FD; CC; 胃轻瘫; 复合型IBS( IBS-M); IBD
	拮抗剂	-	-
5-HT <sub>7</sub> <sup>[13-16]</sup>	激动剂	-	未应用于胃肠道疾病, 该受体可以松弛胃肠道肌肉, 因此具有治疗功能性胃肠病的潜在作用
	拮抗剂	-	-
选择性5-HT再摄取抑制剂 <sup>[13-16]</sup>	-	美利曲辛、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、氟西汀、依他普仑	IBS; FD; 弥漫性食管痉挛; GERD

5-HT: 5-羟色胺; FD: 功能性消化不良; IBS-C: 肠易激综合征-便秘型; IBS-D: 肠易激综合征-腹泻型; GERD: 胃食管反流病; IBD: 炎症性肠病; CC: 慢性便秘; IBS: 肠易激综合征; IBS-M: 肠易激综合征-混合型。

缓解,同时降低了其焦虑抑郁程度,提高了生活水平。但Bahuva等<sup>[30]</sup>发现,SSRIs的使用,使消化道出血的可能增加了两倍以上,SSRIs使用的安全性仍需进一步验证。Cheung等<sup>[31]</sup>选取54例FD患者与28名无症状健康人,在禁食一夜后,让受试者食用液体食物并进行<sup>13</sup>C-辛酸呼气试验,结果发现FD患者的基础及餐后血浆5-HT水平明显降低。增加血浆5-HT水平及其活性,是治疗FD的有效手段,在常规治疗基础上联合应用5-HT受体激动剂或SSRIs,是FD治疗的新思路。

2.3 肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛、排便习惯和大便性状异常为主要症状,持续存在或间歇发作的常见的功能性胃肠病之一<sup>[32]</sup>。近来,人们对IBS的认识从单一的生物模式向生物-社会-心理-基因模式转变,就IBS发病机制来说5-HT信号系统异常是国内外研究的新热点。

Kerckhoffs等<sup>[33]</sup>研究表明,IBS患者的SERT和TPH-1 mRNA表达下降,5-HT再摄取减少,血浆5-HT水平增加,形成内脏高敏感性,与IBS发病相关。El-Salhy等<sup>[34]</sup>研究显示,长期精神刺激可引起脑肠轴功能紊乱,导致肠黏膜层EC数量增加,5-HT合成、释放增加,5-HT通过作用于肠道肌间神经丛和黏膜下神经丛表达的5-HT受体,使肠道敏感性增加。Cremon等<sup>[35]</sup>对IBS患者和健康对照者进行研究,IBS患者空腹血浆5-HT含量明显高于对照组,且与肥大细胞数量

和腹痛程度密切相关,说明5-HT释放增加可能通过激活黏膜免疫应答导致腹痛。内脏高敏感性是IBS的主要发病机制之一,高水平5-HT参与IBS内脏高敏感性的形成。Zhang等<sup>[36]</sup>发现菌群代谢产物丙酮可使血浆5-HT增加,抑制小肠对水的重吸收,引起腹泻、内脏高敏感性等,菌群结构紊乱会导致IBS的发生。肠道菌群的主要代谢产物之一短链脂肪酸可促进5-HT分泌<sup>[37]</sup>,增强结肠平滑肌收缩,加快结肠传输速度。便秘型IBS(constipation-predominant IBS, IBS-C)患者经益生菌治疗后,5-HT分泌增多,症状显著改善。抑制5-HT的合成及分泌,可以有效治疗腹泻型IBS,但对于便秘型IBS患者我们可以利用益生菌或SSRIs增高血浆5-HT水平,使便秘的症状得到改善。

同时也有越来越多的学者致力于基因组学的研究,Zhang等<sup>[38]</sup>利用聚合酶链式反应和限制性片段长度多态性分析等方法,通过免疫化学法研究中国女性腹泻型IBS(diarrhea-predominant IBS, IBS-D)患者结肠黏膜中微小RNA-510(miR-510)及5-HT<sub>3</sub>基因(serotonin receptor 3E gene, 5-HTR3E)的表达,结果发现IBS-D患者的miR-510及5-HTR3E表达增加,降低以上两者的表达,可能有助于IBS-D患者的治疗。Zhang等<sup>[39]</sup>利用Meta分析,分析3443例东亚地区IBS患者,发现5-HT转运体基因(serotonin transporter gene polymorphism, 5-HTTLPR)基因突变,可导致IBS-C。而Areeshi等<sup>[40]</sup>也利用Meta

分析,发现SERT基因SLC6A4与美洲及亚洲人群患IBS有关.目前虽有许多关于IBS基因方面的研究,但大多数是集中于少部分人群的研究,仍需进一步扩大样本含量,做更深入的探究.

**2.4 慢性便秘** 慢性便秘(chronic constipation, CC)是困扰很多人的临床常见病,CC与便秘型IBS有很大程度的症状重叠,很难鉴别,二者虽然都有5-HT改变,但其机制不同<sup>[41]</sup>.有研究<sup>[42]</sup>表明CC患者结肠黏膜活检的5-HT阳性细胞数量和染色强度均明显增加,且慢传输型便秘患者的血浆5-HT高水平的原因也很难解释.Li等<sup>[43]</sup>研究发现,高水平5-HT使结肠组织中孕酮受体表达升高,孕酮通过作用于SERT,使血浆中5-HT水平升高,引起无效的肠道平滑肌收缩,减少了粪便排出量,引起便秘.5-HT在CC发病机制中的作用,可能与脑肠轴、胃肠动力及肠分泌有关,5-HT是肠道重要的神经递质及旁分泌信号分子,在脑肠轴信息传递中扮演着重要的角色,脑肠轴异常是引起便秘的重要原因之一.5-HT及其受体参与调节胃肠道动力和分泌,调节肠内容物转运,5-HT信号系统异常与CC的发病有关.5-HT可以刺激肠道蠕动,其受体激动剂可以用于CC的治疗,普芦卡必利是一种高选择性、高亲和力的5-HT<sub>4</sub>受体激动剂,有较强的促蠕动作用.先前在美国进行的多中心III期临床试验,应用普芦卡必利12 wk,与安慰剂组比较,其完全自发排便明显升高,降低了便秘的严重程度并提高了生活质量<sup>[22]</sup>.高选择性、高亲和力的5-HT受体激动剂,为治疗慢性便秘提供了新选择.

**2.5 炎症性肠病** 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括两个病因不明、反复发作的慢性炎症,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD).目前对IBD发病机制的研究主要集中于免疫学和遗传学方面,但也有研究表明,IBD的发病机制中存在功能性因素.Vivinus-Nébot等<sup>[44]</sup>用三硝基苯磺酸建立IBD动物模型时发现,5-HT信号系统可引起肠道动力异常,表现为肠道组织EC数量增加,5-HT利用率以及释放量增加,SERT表达下降.经治疗后内镜下黏膜未见异常的IBD患者中,仍有部分患者出现腹痛、便秘等类似于IBS的症状,这可能与肠道活动性炎症关系不大,却与肠道功能紊乱有关.在人体及动物IBD模型中5-HT信号系统的改变已

被证实<sup>[45]</sup>,5-HT分泌增加其炎症反应也增加,说明5-HT除了可引起肠道功能紊乱,还有促炎的作用,选择性的抑制肠道黏膜的5-HT水平,有治疗IBD的潜在可能.

**2.6 乳糜泻** 乳糜泻是一种免疫介导的胃肠道功能紊乱性疾病,主要与小肠吸收不良有关,小麦、大麦、裸麦中的谷蛋白激活异常的黏膜免疫应答而引起<sup>[46]</sup>.小肠隐窝增生及血浆5-HT增加也与乳糜泻有关.Di Sabatino等<sup>[47]</sup>发现难治性乳糜泻(refractory celiac disease, RCD)患者肠道黏膜中EC数量增加,5-HT分泌增加,TPH-1的表达也显著增加,单胺类神经递质在乳糜泻炎症应答过程中起到很重要的作用.Gross等<sup>[11]</sup>研究发现,缺乏SERT的小鼠或应用SSRIs的小鼠,其血浆5-HT水平增加,小肠绒毛增长,肠道隐窝增生,而产生了乳糜泻,进一步证实了血浆5-HT增加可导致乳糜泻的发生.也有研究认为<sup>[48]</sup>乳糜泻时促进了Th1细胞因子的产生,高浓度的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和干扰素- $\gamma$ 可以减少SERT的表达,从而减少5-HT在小肠细胞中吸收,增加了血浆5-HT水平.5-HT变化与乳糜泻的因果关系可待进一步研究.至今仍无治疗乳糜泻安全、有效的药物,我们需要进一步研究5-HT在乳糜泻发病机制中的作用,为乳糜泻的治疗提供方法及依据.

**2.7 憩室炎** 憩室炎是欧美地区的一种常见疾病,但其发病机制却鲜少了解.动力异常是其主要机制,而5-HT信号系统和代谢异常可能也起到很大的作用.结肠憩室是结肠壁局限性膨出的疝囊,而憩室炎是由结肠憩室发展而来<sup>[49]</sup>.Costedio等<sup>[50]</sup>研究发现,将无症状的憩室炎患者、有急性憩室炎病史的患者以及健康对照组相比,发现其唯一的区别是,有急性憩室炎病史患者的SERT表达下降,血浆5-HT水平增加,其炎症活动可能与5-HT信号有关.但近期也有研究<sup>[51]</sup>发现,憩室炎患者以及健康对照组结肠活检组织中5-HT的数量并没有区别.5-HT信号系统在憩室炎发病机制中的作用仍需更多的研究.

### 3 结论

5-HT信号系统在全身广泛分布,甚至连淋巴细胞也有分布,具有调节胃肠道运动和感觉、产生内脏高敏感性、参与免疫应答、促炎及改善精神心理状态等作用,参与多种胃肠道疾病

#### 应用要点

5-HT信号系统对于多种胃肠道疾病发生发展有重要作用,5-HT受体激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂对于胃肠道疾病治疗的重大意义,为胃肠道疾病的治疗提供了新选择,有良好的应用前景.

## ■ 名词解释

五羟色胺(5-HT): 又名血清素, 是一种吲哚衍生物, 分子式为  $C_{10}H_{12}N_2O$ , 普遍存在于动植物组织中, 特别在大脑皮层及神经突触内含量很高, 他也是一种抑制性神经递质。

的发生、发展。5-HT信号系统与胃肠道疾病的相互关系是非常复杂的, 5-HT可以促进肠道的蠕动, 5-HT缺乏与肠道动力障碍有关, 故应用5-HT受体激动剂或再摄取抑制剂, 可以缓解便秘, 或因胃肠道动力障碍所引起的反流、腹胀、呕吐、消化不良等不适。5-HT水平增高与炎症的产生相关, 故抑制5-HT受体, 可降低炎症程度, 5-HT受体拮抗剂可以用来治疗炎症相关胃肠道疾病。临床上5-HT受体激动剂、拮抗剂及SSRIs已被广泛运用到多种胃肠道疾病的治疗, 但5-HT信号系统在胃肠道疾病发病机制中的作用及因果关系仍需进一步探讨, 在今后的5-HT信号系统与胃肠道疾病的相关研究中, 更需要系统性地从这一环节入手, 更全面、透彻地了解5-HT信号系统在胃肠道疾病中的发病机制, 从而为临床预防、治疗及新药物的研发提供理论依据。

## 4 参考文献

- 1 Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 Feb 19. [Epub ahead of print] [PMID: 27144617 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032]
- 2 Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 473-486 [PMID: 23797870 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105]
- 3 Shajib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiol (Oxf)* 2015; 213: 561-574 [PMID: 25439045 DOI: 10.1111/apha.12430]
- 4 Wang GD, Wang XY, Zou F, Qu M, Liu S, Fei G, Xia Y, Needleman BJ, Mikami DJ, Wood JD. Mast cell expression of the serotonin1A receptor in guinea pig and human intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G855-G863 [PMID: 23518679 DOI: 10.1152/ajpgi.00421.2012]
- 5 Kato S. Role of serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptors in intestinal inflammation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1406-1409 [PMID: 23995650]
- 6 Sveshnikov DS, Torshin VI, Smirnov VM, Kuchuk AV, Myasnikov IL. The significance of different 5-HT-receptors in regulation of gastrointestinal motility. *Patol Fiziol Eksp Ter* 2014; (3): 45-51 [PMID: 25536790]
- 7 Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, Müller-Lissner S, Quigley EM, Schuurkes J, De Maeyer JH, Stanghellini V. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT<sub>4</sub> agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 745-767 [PMID: 22356640 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x]
- 8 Kim JJ, Khan WI. 5-HT<sub>7</sub> receptor signaling: improved therapeutic strategy in gut disorders.

- Front Behav Neurosci* 2014; 8: 396 [PMID: 25565996 DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00396]
- 9 Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 613-621 [PMID: 24425100 DOI: 10.1007/s10151-013-1106-8]
- 10 Kato S, Matsuda N, Matsumoto K, Wada M, Onimaru N, Yasuda M, Amagase K, Horie S, Takeuchi K. Dual role of serotonin in the pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal ulceration: pro-ulcerogenic action via 5-HT<sub>3</sub> receptors and anti-ulcerogenic action via 5-HT<sub>4</sub> receptors. *Pharmacol Res* 2012; 66: 226-234 [PMID: 22699012 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.06.002]
- 11 Gross ER, Gershon MD, Margolis KG, Gertsberg ZV, Li Z, Cowles RA. Neuronal serotonin regulates growth of the intestinal mucosa in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 408-417.e2 [PMID: 22609381 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.007]
- 12 Liu MT, Kuan YH, Wang J, Hen R, Gershon MD. 5-HT<sub>4</sub> receptor-mediated neuroprotection and neurogenesis in the enteric nervous system of adult mice. *J Neurosci* 2009; 29: 9683-9699 [PMID: 19657021 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1145-09.2009]
- 13 Hasler WL. Serotonin and the GI tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 383-391 [PMID: 19765366 DOI: 10.1007/s11894-009-0058-7]
- 14 Jing F, Zhang J. Metabolic kinetics of 5-hydroxytryptamine and the research targets of functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2642-2648 [PMID: 24916714 DOI: 10.1007/s10620-014-3244-x]
- 15 Manocha M, Khan WI. Serotonin and GI Disorders: An Update on Clinical and Experimental Studies. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: e13 [PMID: 23238212 DOI: 10.1038/ctg.2012.8]
- 16 Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414 [PMID: 17241888 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.002]
- 17 Walstab J, Rappold G, Niesler B. 5-HT<sub>3</sub>(3) receptors: role in disease and target of drugs. *Pharmacol Ther* 2010; 128: 146-169 [PMID: 20621123 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.07.001]
- 18 Moore NA, Sargent BJ, Manning DD, Guzzo PR. Partial agonism of 5-HT<sub>3</sub> receptors: a novel approach to the symptomatic treatment of IBS-D. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4: 43-47 [PMID: 23342199 DOI: 10.1021/cn300166c]
- 19 Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, Henry A, Hall I, Whorwell P, Spiller R. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014; 63: 1617-1625 [PMID: 24334242 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305989]
- 20 Min YW, Rhee PL. The clinical potential of ramosetron in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D). *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 136-142 [PMID: 25949526 DOI: 10.1177/1756283X15572580]
- 21 Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT<sub>3</sub>



- antagonists and 5-HT<sub>4</sub> agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1831-1843; quiz 1844 [PMID: 19471254 DOI: 10.1038/ajg.2009.223]
- 22 Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, Schiefke I, Filip R, Gabalec L, Dina I, Stephenson D, Kerstens R, Etherson K, Levine A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 741-748 [PMID: 25869393 DOI: 10.1038/ajg.2015.115]
  - 23 Zacuto AC, Marks SL, Osborn J, Douthitt KL, Hollingshead KL, Hayashi K, Kapatkin AS, Pypendop BH, Belafsky PC. The influence of esomeprazole and cisapride on gastroesophageal reflux during anesthesia in dogs. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 518-525 [PMID: 22489656 DOI: 10.1111/j.1939-1676.2012.00929.x]
  - 24 Liu Q, Feng CC, Wang EM, Yan XJ, Chen SL. Efficacy of mosapride plus proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9111-9118 [PMID: 24379638 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.9111]
  - 25 Barth M, Serre V, Hubert L, Chaabouni Y, Bahi-Buisson N, Cadoudal M, Rabier D, Tich SN, Ribeiro M, Ricquier D, Munnich A, Bonneau D, de Lonlay P, Christa L. Kinetic analyses guide the therapeutic decision in a novel form of moderate aromatic Acid decarboxylase deficiency. *JIMD Rep* 2012; 3: 25-32 [PMID: 23430870 DOI: 10.1007/8904\_2011\_43]
  - 26 Yang L, Cai H, Tou J, Gu W, Shu X, Zhang T, Yang X, Shen Z, Jiang M. The role of the 5-hydroxytryptamine pathway in reflux-induced esophageal mucosal injury in rats. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 219 [PMID: 23092450 DOI: 10.1186/1477-7819-10-219]
  - 27 Saegusa Y, Takeda H, Muto S, Oridate N, Nakagawa K, Sadakane C, Nahata M, Harada Y, Iizuka M, Hattori T, Asaka M. Decreased motility of the lower esophageal sphincter in a rat model of gastroesophageal reflux disease may be mediated by reductions of serotonin and acetylcholine signaling. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 704-711 [PMID: 21532161 DOI: 10.1248/bpb.34.704]
  - 28 韩仙芝, 高峰, 赵立群. 功能性消化不良及其伴随精神症状与五羟色胺转运体基因多态性的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3599-3603
  - 29 Korendovych IV, Svintsits'kyi AS, Revenok KM, Maliarov SO. Psychopharmacological approach with the usage of selective serotonin reuptake inhibitors in functional dyspepsia treatment. *Lik Sprava* 2014; (11): 58-64 [PMID: 25528834]
  - 30 Bahuva R, Yee J, Gupta S, Atreja A. SSRI and the risk of gastrointestinal bleed: more than what meets the eye. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 346 [PMID: 25646912 DOI: 10.1038/ajg.2014.373]
  - 31 Cheung CK, Lee YY, Chan Y, Cheong PK, Law WT, Lee SF, Sung JJ, Chan FK, Wu JC. Decreased Basal and postprandial plasma serotonin levels in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1125-1129 [PMID: 23591288 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.026]
  - 32 El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5151-5163 [PMID: 23066308 DOI: 10.3748/wjg.v18.i37.5151]
  - 33 Kerckhoffs AP, ter Linde JJ, Akkermans LM, Samsom M. SERT and TPH-1 mRNA expression are reduced in irritable bowel syndrome patients regardless of visceral sensitivity state in large intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1053-G1060 [PMID: 22323131 DOI: 10.1152/ajpgi.00153.2011]
  - 34 El-Salhy M, Wendelbo I, Gundersen D. Serotonin and serotonin transporter in the rectum of patients with irritable bowel disease. *Mol Med Rep* 2013; 8: 451-455 [PMID: 23778763 DOI: 10.3892/mmr.2013.1525]
  - 35 Cremon C, Carini G, Wang B, Vasina V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Grundy D, Tonini M, De Ponti F, Corinaldesi R, Barbara G. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1290-1298 [PMID: 21427712 DOI: 10.1038/ajg.2011.86]
  - 36 Zhang S, Jiao T, Chen Y, Gao N, Zhang L, Jiang M. Methylglyoxal induces systemic symptoms of irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e105307 [PMID: 25157984 DOI: 10.1371/journal.pone.0105307]
  - 37 Almansa C, Agrawal A, Houghton LA. Intestinal microbiota, pathophysiology and translation to probiotic use in patients with irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 383-398 [PMID: 22646259 DOI: 10.1586/egh.12.9]
  - 38 Zhang Y, Li Y, Hao Z, Li X, Bo P, Gong W. Association of the Serotonin Receptor 3E Gene as a Functional Variant in the MicroRNA-510 Target Site with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome in Chinese Women. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 272-281 [PMID: 26787495 DOI: 10.5056/jnm15138]
  - 39 Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX, Yang D, Zhao G, Zhang L. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 23 [PMID: 24512255 DOI: 10.1186/1471-230X-14-23]
  - 40 Areeshi MY, Haque S, Panda AK, Mandal RK. A serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism is associated with reduced risk of irritable bowel syndrome in American and Asian population: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e75567 [PMID: 24069428 DOI: 10.1371/journal.pone.0075567]
  - 41 Eswaran S, Guentner A, Chey WD. Emerging Pharmacologic Therapies for Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome and Chronic Constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 141-151 [PMID: 24840367 DOI: 10.5056/jnm.2014.20.2.141]
  - 42 Costedio MM, Coates MD, Brooks EM, Glass LM, Ganguly EK, Blaszyk H, Ciolino AL, Wood MJ, Strader D, Hyman NH, Moses PL, Mawe GM. Mucosal serotonin signaling is altered in chronic constipation but not in opiate-induced constipation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1173-1180 [PMID: 20010921 DOI: 10.1038/

## 同行评价

本文综述了5-HT系统在不同胃肠道疾病中的作用及其相关受体的临床应用, 让读者对5-HT系统广泛参与各种胃肠道疾病尤其为功能性胃肠病的病理生理有了初步的认识。文章思路清晰, 条理清楚, 论据充分, 能反映5-HT信号系统与胃肠道疾病的最新研究成果。

- ajg.2009.683]
- 43 Li CP, Ling C, Biancani P, Behar J. Effect of progesterone on colonic motility and fecal output in mice with diarrhea. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 392-e174 [PMID: 22284724 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01875.x]
- 44 Vivinus-Nébot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, Dainese R, Bernard G, Anty R, Filippi J, Saint-Paul MC, Tulic MK, Verhasselt V, Hébuterne X, Piche T. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut* 2014; 63: 744-752 [PMID: 23878165 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304066]
- 45 Levin AD, van den Brink GR. Selective inhibition of mucosal serotonin as treatment for IBD? *Gut* 2014; 63: 866-867 [PMID: 23868328 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305283]
- 46 Internal Clinical Guidelines Team (UK). Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care, Excellence (UK): 2015
- 47 Di Sabatino A, Giuffrida P, Vanoli A, Luinetti O, Manca R, Biancheri P, Bergamaschi G, Alvisi C, Pasini A, Salvatore C, Biagi F, Solcia E, Corazza GR. Increase in neuroendocrine cells in the duodenal mucosa of patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 258-269 [PMID: 24394748 DOI: 10.1038/ajg.2013.426]
- 48 Margolis KG, Stevanovic K, Li Z, Yang QM, Oravec T, Zambrowicz B, Jhaveri KG, Diacou A, Gershon MD. Pharmacological reduction of mucosal but not neuronal serotonin opposes inflammation in mouse intestine. *Gut* 2014; 63: 928-937 [PMID: 23749550 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304901]
- 49 Elisei W, Tursi A. Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis. *Ann Gastroenterol* 2016; 29: 24-32 [PMID: 26752946]
- 50 Costedio MM, Coates MD, Danielson AB, Buttolph TR, Blaszyk HJ, Mawe GM, Hyman NH. Serotonin signaling in diverticular disease. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1439-1445 [PMID: 18491196 DOI: 10.1007/s11605-008-0536-5]
- 51 Jeyarajah S, Akbar N, Moorhead J, Haji A, Banerjee S, Papagrigoriadis S. A clinicopathological study of serotonin of sigmoid colon mucosa in association with chronic symptoms in uncomplicated diverticulosis. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1597-1605 [PMID: 22744736 DOI: 10.1007/s00384-012-1515-6]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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



## 局部治疗手段在结直肠癌肝转移治疗中的价值

路娜, 王雅棣

路娜, 王雅棣, 陆军总医院放射治疗科 北京市 100700

王雅棣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事食管癌分子基础和临床实践方面的研究.

作者贡献分布: 本文由路娜与王雅棣共同完成.

通讯作者: 王雅棣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100700, 北京市东城区南门外大街5号, 陆军总医院放射治疗科.  
[wangyadi@hotmail.com](mailto:wangyadi@hotmail.com)  
电话: 010-66721137

收稿日期: 2017-04-02

修回日期: 2017-04-24

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-07-08

### Value of local therapy in treatment of colorectal liver metastases

Na Lu, Ya-Di Wang

Na Lu, Ya-Di Wang, Department of Radiotherapy, PLA Army General Hospital, Beijing 100700, China

Correspondence to: Ya-Di Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiotherapy, PLA Army General Hospital, 5 Nanmencang, Dongcheng District, Beijing 100700, China. [wangyadi@hotmail.com](mailto:wangyadi@hotmail.com)

Received: 2017-04-02

Revised: 2017-04-24

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-07-08

### Abstract

Systemic therapy is considered to be the standard treatment and should be the first choice in patients with colorectal cancer liver metastases. However, local therapy also has an important role in the treatment of colorectal

cancer liver metastases. Liver resection is the only potentially curative treatment for liver metastasis from colorectal cancer. Patients unsuitable for surgical resection may be treated by radiofrequency ablation (RFA). However, RFA is applicable only to smaller tumors that are far away from critical structures. Stereotactic body radiation therapy provides an effective, safe, and noninvasive therapeutic option for unresectable liver metastases. This article will summarize these issues.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Liver metastases; Hepatectomy; Radiofrequency ablation; Stereotactic body radiation therapy

Lu N, Wang YD. Value of local therapy in treatment of colorectal liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1705-1713 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1705.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1705>

### 摘要

结直肠癌肝转移患者全身治疗是标准治疗, 应该作为每一种治疗策略的初始, 但局部治疗也发挥着重要价值. 手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈结直肠癌和胃肠道神经内分泌肿瘤肝转移的最佳方法. 射频消融主要应用于那些不可切除或术后复发的局限性病灶, 但受转移灶大小、数量和解剖位置的制约. 立体定向放射治疗作为一种非手术的局部治疗是安全、有效的. 微波消融、冷冻消融、高能聚焦超声刀、经皮穿刺瘤内注射无水乙醇、肝动脉栓塞或肝动脉化疗

### 背景资料

肝脏是大多数实体肿瘤最易发生转移的器官, 一旦发生肝转移, 预示病期晚, 预后差, 中位生存期较短, 但是, 结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRLM)经治疗后的5年生存能达到60%, 甚至与初治病例有同样的疗效. 因此, 处理原发灶的同时积极处理转移灶在CRLM治疗上, 显得尤为重要.

### 同行评议者

黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院

## ■ 研究前沿

手术完全切除转移灶仍是治愈CRLM的最佳方法。射频消融主要应用于不可切除或术后复发的局限性病灶, 但受转移灶大小、数量和解剖位置的制约。立体定向放射治疗作为一种非手术的局部治疗是安全、有效的。冷冻消融、高能聚焦超声刀、经皮穿刺肿瘤内注射无水乙醇、肝动脉栓塞或肝动脉化疗栓塞、肝动脉灌注化疗等与全身化疗相联合也能使提高患者预后。

栓塞、肝动脉灌注化疗等也是重要的局部治疗手段, 在患者的综合治疗中发挥重要作用。本文就以上内容作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 肝转移; 肝切除术; 射频消融; 立体定向放疗

**核心提要:** 结直肠癌肝转移患者全身治疗是标准治疗, 但手术完全切除、射频消融局部治疗、放射治疗、微波消融、冷冻消融、高能聚焦超声刀、经皮穿刺肿瘤内注射无水乙醇、肝动脉栓塞或肝动脉化疗栓塞、肝动脉灌注化疗等局部治疗手段也发挥着重要价值。

路娜, 王雅棣. 局部治疗手段在结直肠癌肝转移治疗中的价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1705-1713 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1705.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1705>

## 0 引言

约有50%的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者在整个病程中出现结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRLM), 其中同时性肝转移(确诊时即合并有肝转移者或原发灶与肝转移灶发现的间隔时间 $<6$  mo)占15%-25%; 异时性肝转移(原发灶与肝转移发现间隔时间 $>6$  mo, 30%-40%发生在根治性切除术后, 80%发生在术后2年内)占15%-25%。肝脏是大多数实体肿瘤最易发生转移的器官, 一旦发生肝转移, 预示病期晚, 预后差, 中位生存期17-39 mo<sup>[1,2]</sup>。但是, CRLM经治疗后的5年生存能达到60%<sup>[3]</sup>, 甚至与初治病例同样的疗效。因此, 处理原发灶的同时积极处理转移灶在CRLM治疗上, 显得尤为重要。本文就局部治疗手段的应用现状作一分析。

## 1 手术

手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈CRLM的最佳方法。研究<sup>[4]</sup>显示, 完全切除与不行治疗的患者中位生存期分别为35 mo vs 6.9 mo, 5年生存率为30%-50% vs 0%-6%, 但80%-90%的肝转移灶无法获得根治性切除。尤其是能行初次肝切除治疗的CRLM患者5年和10年癌症相关总存活率分别达36%和23%, 中位生存期达42.5 mo, 5年无复发存活率达

24.3%, 中位无瘤间歇期为23.4 mo<sup>[5]</sup>。且随着医学科学的发展和手术技术的进步, 不仅手术死亡率不断下降(3%以下), 5年总存活率更达36%-58%, 即使切缘阳性的R1肝切除后5年存活率也达20%<sup>[6]</sup>。据全球最大(病例数 $>24000$ 例)的CRLM登记网站([www.livermetsurvey.org](http://www.livermetsurvey.org))2015年的数据显示, 手术切除以及无法手术切除的CRLM患者5年总存活率分别为42%和9%, 10年总存活率分别为25%和4%。所以, 对于初始可切除者, 应选择以外科手术(CRC切除+肝转移病灶切除)为核心的综合治疗方案; 初始肝转移灶无法切除的患者, 选择化疗(±靶向治疗), 争取获得CRLM的可切除性, 是初始不可切除或潜在可切除CRLM治疗的核心目标。

**1.1 可切除性评估** 评判肝转移灶是否具有“可切除性”是治疗的关键。以往“受限于转移灶的数目、大小和分布”的可切除性标准已经被摒弃, 取而代之是现行的CRLM可切除标准<sup>[7]</sup>: 所有肝转移灶均行R0切除后, 能够保留足够的残余肝脏( $>30\%$ 的正常肝脏、 $>50\%$ 的硬化肝脏), 而且没有不可切除的肝外转移灶。尽管各种指南与共识均建议CRLM可切除性的评估需要由MDT团队完成, 但可切除性评估却无法标准化, 受MDT团队的经验影响。在临床实践中, 需要从以下两个方面考虑: (1)手术技术方面的因素: 主要是拟行的术式、拟保留的肝脏部位及体积、肝外转移灶的可切除性以及患者的合并症等。是否适合手术切除的标准一直在演变, 目前一致的共识为肉眼可切除, 且剩余肝脏体积 $>30\%$ 或残余肝与体质量比 $>0.5$ 即可视为技术上可切除<sup>[5,6]</sup>。而且需要注意的是, 并不是所有的患者均能从肝切除中获益, 约有50%技术上可切除的患者在术后3年内发生全身转移<sup>[8]</sup>; (2)肿瘤相关因素: 主要指肿瘤生物学特征, 如同时性或异时性肝转移、肝转移灶的数量、肝外情况等, 此项评估似乎更为重要, 但临床实践中却并不容易。有研究<sup>[9]</sup>显示, 肝转移灶切除中, R1是常见的现象, 外科切缘为R1与R0患者的生存时间没有差异, 但是CRLM的生物学行为比其R1切除对患者的生存影响更大。

**1.2 手术切除范围** 以往认为肝转移灶往往是多发, 需行肝切除甚至扩大的半肝切除, 如果病灶紧邻肝内大血管(比如紧邻门静脉左

右支主干、或紧邻肝左、肝右或肝中静脉根部), 要达到R0切除还需要切除这些相邻血管。但是, 荷兰一项回顾性研究<sup>[10]</sup>入组了2000-01/2015-12行肝大部切除(major hepatic resections, MR)(切除 $\geq 4$ 个肝段)的270例CRLM患者, 其肝内转移灶均 $\geq 4$ 个, 术后90 d内死亡率8%(同期行小范围肝切除的患者其死亡率仅为2%), 术后 $\geq 3$ 级并发症发生率为27%。Shchepotin等<sup>[11]</sup>也发现对于同时性CRLM患者, 同期切除 $< 3$ 个肝段和原发灶时, 合并症发生率为4.8%。切除肝段 $> 3$ 个时, 手术并发症发生率明显上升为20.9%。保留肝实质的局部切除(parenchymal-sparing hepatectomy, PSH)能够保证足够的残留肝体积, 降低术后肝衰竭的风险, 一些研究<sup>[12-14]</sup>显示PSH短期疗效优于肝大部切除术。来自日本癌症中心的Mise等<sup>[15]</sup>也报道了PSH能提高患者的长期生存, 尤其是对于局限于肝内复发的患者[对于局限于肝脏复发的患者, PSH组出现复发后再次切除比例明显高于大范围切除组(68% vs 24%,  $P < 0.01$ )], 而且, 从第1次手术后开始, PSH组5年总生存期(overall survival, OS)显著好于MR(72.4% vs 47.2%,  $P = 0.047$ ), 并解释了局限切除的获益主要来源于保留了更多肝体积以便再复发后进行二次手术, 多因素分析显示扩大切除手术是导致复发后不能再次接受补救手术的唯一独立预后因素, 复发后能再次接受射频或者手术, 长期生存显著优于姑息化疗。同时随着外科手术技术的进步, 腹腔镜或机器人手术开始应用于肝转移癌的手术治疗中, 来自多个中心的研究<sup>[16-18]</sup>结果证实, 腹腔镜可有效缩短手术时间、减少术后并发症, 并且获得与开腹手术同样的术后长期存活率以及无复发存活率<sup>[19]</sup>。但是仍需要谨慎的选择合适的病例并提高手术技术, 合理的应用腹腔镜及机器人等手术方式, 将扩大微创手术治疗的优点, 给更多的CRLM患者带来更佳的近期和远期疗效, 建议应选择合适患者并尽量行保留肝实质的肝切除以降低并发症并改善无进展生存期(progression-free survival, PFS)和OS。

**1.3 复发病灶的再次切除** 在全身状况和肝脏条件允许的情况下, 对于肝转移灶切除术后复发病灶, 可进行二次、三次甚至多次的肝转移灶切除, 其手术并发症和死亡率并不高于第1次肝转移灶的切除, 而且可以获得相同的术后生存

率<sup>[4,20]</sup>。Ali等<sup>[20]</sup>对86例行首次肝切除和30例复发后行二次肝切除的CRLM患者比较发现, 首次和复发后行二次肝切除后无肝内复发患者的3、5年生存率为66.4% vs 48.8%, 56.0% vs 44.8%, 2组无统计学差异。Lemke等<sup>[4]</sup>复发后再次手术的5年OS为47%。Angelsen等<sup>[21]</sup>二次肝切除术后中位OS为40.6 mo, 5年OS为36.8%, 结果均近似。

## 2 射频消融

**2.1 射频消融治疗不可切除的CRLM** 一项Meta分析<sup>[22]</sup>结果显示, CRLM患者射频消融(radiofrequency ablation, RFA)后局部控制率为3%-60%, 5年生存率为14%-55%。RFA对于 $\leq 3$ 个转移灶、直径 $< 3.5$  cm且不靠近大血管的肝转移灶疗效最佳<sup>[23]</sup>。尚无随机对照研究比较RFA和手术切除的疗效。但两个前瞻性非随机对照的研究<sup>[24]</sup>显示, 对于 $< 3$  cm的肿瘤, 两种治疗方式的肿瘤局部复发率没有显著差异, 但接受RFA治疗的患者病期较晚, 肝内转移灶都是不能切除的, 且转移灶数量较手术切除组多。450例转移灶 $> 3$  cm的患者RFA后早期复发率较高, 且与组织类型无关。但是对于较大和邻近周围危及器官如胃、小肠的肝转移灶, 各种消融技术的疗效较差, 局控率较低。全身化疗后患者中位生存期可以提高到2年, 但仅行化疗者鲜有存活达5年者<sup>[25]</sup>。但是, 目前指南多将RFA作为化疗无效后的治疗选择或肝转移灶术后复发的治疗选择。

**2.2 RFA与手术联合** 一些研究证实RFA作为术前、术中和术后的辅助治疗手段增加了晚期CRLM的手术切除率和局控率。其中EROTC4004的II期随机对照研究<sup>[26]</sup>对于不可手术的CRLM患者RFA结合手术并联合全身化疗能够提高PFS和OS, 中位PFS为16.8 mo, 中位OS为45.3 mo, 3年PFS和OS分别为27.6%, 30 mo的OS为61.7%。肝转移灶的解剖位置是制约RFA应用的一个因素, 肿瘤邻近大血管使瘤内温度下降过快, 从而使肝转移灶不能完全消融, 同时应注意肝外热损伤和针道转移, 建议选择肝转移灶最大直径 $< 3$  cm且一次消融最多5枚。

## 3 放射治疗

近年来随着放射治疗(radiation therapy, RT)技术的进步, 包括三维适形放疗技术(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)、

## ■ 相关报道

据全球最大(病例数 $> 24000$ 例)的CRLM登记网站(www.livermetsurvey.org)2015年的数据显示, 手术切除以及无法手术切除的CRLM患者5年总存活率分别为42%和9%, 10年总存活率分别为25%和4%。2012年ASTRO肝转移放疗委员会发表的证据显示SBRT良好的局控率与RFA相当, 2年局控率为60%-90%。



## ■ 创新盘点

本文对目前CRLM治疗的多种局部手段进行总结分析, 阐述自己的观点, 便于读者解读。

调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)、容积弧形调强治疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)、Cynife-knife和螺旋断层放疗(Tomotherapy), 特别是立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)极大降低了放射性肝损伤甚至肝衰竭的发生。SBRT具有肿瘤剂量分布集中、靶区周边剂量梯度变化较大使得靶区周围正常组织受照射剂量较小等特点, 国内外已有众多研究将SBRT应用于肝转移癌的局部治疗。不同于传统常规放疗的低分割剂量(1.5-3.0 Gy)的多次分隔放疗, SBRT在保证治疗精度的前提下给予靶区较大的分割剂量(12-18 Gy)和较少分割次数的照射(1-6次)。放疗作为一种局部治疗方式在CRLM治疗中的价值也越来越受到重视。

**3.1 SBRT** 目前SBRT用于肝转移的治疗多为I/II期临床研究, 尚无随机对照的III期研究结果。美国科罗拉多大学的研究<sup>[27]</sup>及一项Meta分析<sup>[28]</sup>显示局控率与生物剂量强度相关, 增加处方剂量和生物等效均匀剂量能提高局控率。BED>100 Gy的3年局控率可达93%, 给予46-52 Gy/3次、75 Gy/3次的1年局控率可达90%<sup>[28]</sup>、94%<sup>[29]</sup>。一项多中心研究分析<sup>[28]</sup>发现局控率要达到90%照射剂量需要48-52 Gy/3次, 建议SBRT剂量≥48 Gy/3次。Wulf等<sup>[29]</sup>的回顾性研究发现剂量>36.0-37.5 Gy/3次或26 Gy/次(65%等剂量曲线)组的局控率明显高于低剂量组(10 Gy/3次或7 Gy/4次)。另一项加拿大的研究<sup>[30]</sup>, 给予27.7-60.0 Gy/6次, 中位剂量41.8 Gy, 单因素分析显示高剂量能够提高较大转移灶的局控率。总之, SBRT局部控制率: 1年为70%-100%, 2年60%-90%, 并与肿瘤体积、前期的治疗以及放疗剂量有关。中位生存期为10-34 mo, 2年生存率为30%-83%。但照射野外复发的比例较高<sup>[25]</sup>。肿瘤体积小、非CRC转移、异时性肝转移以及无化疗病史的患者局控率较高。

SBRT治疗放射性肝损伤发生风险较低<sup>[31]</sup>, 不良反应多为1-2级, ≥3级的少见<sup>[32]</sup>, 上述加拿大的研究<sup>[30]</sup>中700 mL正常肝脏中位受照射剂量为14.1 Gy, 其中35%的患者大于受照射剂量19 Gy, 均未出现放射性肝损伤。一项I/II期的研究<sup>[33]</sup>中限制未受照射的肝脏接受15 Gy照射的体积<700 mL, 47例患者未发生放射性肝损伤。Lee等<sup>[30]</sup>, 中位肝平均剂量为16.9 Gy(3-22 Gy), 36例患者均未出现放射性肝损伤。有2例

患者出现非创伤性肋骨骨折, 其肋骨0.5 cm<sup>3</sup>体积接受的最大剂量分别为51.8 Gy/6次和66.2 Gy/6次, 2例患者出现十二指肠溃疡, 1例患者出现结肠穿孔, 这些患者肠道最大剂量均>30 Gy/3次。

总之, SBRT作为一种非手术的局部治疗方式在CRLM灶的治疗中是安全且有效的, 适应证大多选择一般状况良好ECOG评分0-1分, 肝功能良好, 肝内转移灶≤5个, 直径<6 cm, 无肝外转移灶, 未受照射肝体积≥700 mL的患者。

SBRT与RFA作为局部治疗手段, 各具特点。2012年ASTRO肝转移放疗委员会发表的证据<sup>[25]</sup>显示SBRT良好的局控率与RFA相当, 2年局控率为60%-90%。Michigan大学医院的前瞻性队列研究显示SBRT与RFS局控疗效相当, 亚组比较显示术中射频优于SBRT, 而经皮RFA略逊于SBRT。丹麦一项对比RFA和SBRT治疗<4 cm肝转移灶疗效(RAS01研究)的国际多中心III期临床研究已完成入组, 结果尚未发表。目前已有随机研究EROTC4004明确了化疗基础上肝转移灶行RFA对于生存的贡献, 但SBRT用于肝转移的治疗多为I/II期临床研究, 尚无随机对照的III期研究。

**3.2 <sup>90</sup>Y放射性栓塞** 由于肝内肿瘤以动脉供血为主, 而正常肝组织以门静脉供血为主, 因此经肝动脉灌注放射性<sup>90</sup>Y微球可选择性的杀伤肿瘤细胞, 使局部接受较高剂量放疗和部分栓塞效应, 而对周围正常肝组织影响较小, 实现选择性内放疗<sup>[34]</sup>, 原理类似于肝动脉化疗。一项小规模III期随机对照研究<sup>[35]</sup>显示对于化疗后失败的仅有肝转移的患者, <sup>90</sup>Y放射性栓塞能够使肿瘤进展由2.1 mo延缓到4.5 mo。最近一项III期随机多中心研究<sup>[36]</sup>, 在FOLFOX为基础的一线化疗联合<sup>90</sup>Y选择性内放疗并不能提高PFS, 但可以延缓肝脏疾病的进展。一项配对研究显示<sup>90</sup>Y或许还可用于潜在可切除但残留肝脏体积较小的患者的转化治疗中, 虽然<sup>90</sup>Y放射性栓塞效果略差于门静脉栓塞, 但是<sup>90</sup>Y放射性微球能够使对侧肝脏代偿性增生, 而且可以阻止栓塞部位肿瘤继续增长, 对于一些患者可能是更佳适合的治疗手段。

目前, 越来越多的研究<sup>[37-39]</sup>探讨<sup>90</sup>Y放射性微球与全身化疗相结合, 虽然尚无足够证据, 未来尚需要开展更多的研究从而筛选出真正能从<sup>90</sup>Y治疗中获益的患者。



#### 4 微波消融

微波消融(microwave ablation, MWA)在治疗机制上与RFA类似,但其较之RFA有消融范围广、消融时间短的优势,目前主要用于不能手术或化疗失败的患者,而且建议消融病灶应 $<3$  cm,转移灶数目 $\leq 5$ 个<sup>[40]</sup>。目前尚缺乏MWA治疗CRLM的大规模随机对照研究数据,但一些小规模的临床研究结果证实了该治疗的可行性。近期几项研究显示,MWA治疗CRLM,18.0-20.5 mo的肿瘤局部复发率为5.2%-7.9%<sup>[41-43]</sup>,3、4、5年总生存率为34%、35.2%-58.3%、9%-17%<sup>[41,42,44,45]</sup>,而且与单纯化疗相比,结合MWA治疗经过选择的不可切除的CRLM患者可以更有效地提高生存率<sup>[40,42]</sup>。MWA与其他治疗方法的比较数据有限,多数对照研究显示对于原发性肝癌,MWA与RFA在局控率、并发症、长期生存率两者相仿<sup>[46]</sup>,但是对于肝转移癌MWA的局控率要优于RFA<sup>[47,48]</sup>。近期一项荟萃分析<sup>[49]</sup>显示,虽然MWA和RFA2组患者的1-5年生存率、无病生存率和肿瘤局部复发率相似,但MWA能够显著提高6年生存率。目前还有待长期随访的RCT研究结果证实MWA与RFA疗效的优劣。

#### 5 冷冻消融

冷冻消融(cryoablation)是通过局部注射液氮或液氩使组织迅速产生低温( $-180^{\circ}\text{C}$ ),细胞内水分形成大量冰晶,从而对肿瘤细胞造成机械性损伤。对于不可切除的CRLM,合理选择冷冻消融可以在一定程度上提高生存率<sup>[50,51]</sup>,但是较高的局部复发率和并发症发生率(可达35%,包括急性呼吸窘迫综合征和播散性血管内凝血等)限制了该技术的广泛应用<sup>[52,53]</sup>。

#### 6 高能聚焦超声刀

高能聚焦超声刀(high-intensity focused ultrasound, HIFU)利用超声波具有组织穿透性和可聚集性等物理特性,将体外换能器产生的超声波聚焦于体内靶组织,在目标位置产生瞬时高温,使肿瘤细胞发生凝固性坏死,从而杀伤肿瘤。其优点在于无创、消融边缘容易控制、消融不受血管遮挡且不受病灶大小和形状的限制等<sup>[54]</sup>。与单纯化疗或放疗相比,HIFU联合放化疗能够提高不能手术的CRLM患者近期临床疗效,且不增加不良反应<sup>[55-57]</sup>。有些学者<sup>[58]</sup>也开展了HIFU联合RFA或无水酒精的临

床试验研究。此外,研究<sup>[59]</sup>表明,在经过HIFU治疗后,机体对肿瘤细胞的特异性免疫功能会得到加强。但目前的临床研究都存在样本量小、缺乏随机对照及长期随访等诸多问题,故HIFU在CRLM综合治疗中的作用与地位还需要多中心、大样本的临床随机对照研究来进一步明确。

#### 7 经皮穿刺瘤内注射无水乙醇

瘤内注射无水乙醇可引起肿瘤细胞凝固、细胞质脱水,从而使肿瘤组织硬化,另外,无水乙醇还能造成肿瘤血管上皮细胞坏死、血管内血栓形成,从而导致肿瘤组织缺血坏死。与射频、微波方法比较,其优势在于操作方便、费用低廉,对于靠近大血管和胆管的肿瘤更安全。但其疗效并不优于上述各项治疗,仅能作为综合治疗的一部分,单独使用可能会失去其治疗意义<sup>[60]</sup>。

#### 8 肝动脉栓塞或肝动脉化疗栓塞

经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗的解剖基础在于直径 $>3$  mm的肝转移癌的血供95%来自肝动脉,而正常的肝实质细胞的血供75%来自门静脉,因而经动脉给药可以提高肿瘤局部药物浓度。TACE经肝动脉直接给药,可以显著提高化疗疗效,同时通过栓塞剂栓塞进一步起到堵塞肿瘤供血动脉及缓慢释放化疗药物的作用<sup>[61]</sup>。目前使用的栓塞材料包括可降解的淀粉微球、明胶海绵等暂时性材料,以及聚乙烯醇、碘油和新型药物洗脱微球等永久性材料<sup>[62]</sup>。由于相对于原发性肝癌来说,CRLM肝脏转移瘤乏血供多见,因此目前TACE主要应用在一线或二线化疗失败后的补救治疗。国内外的临床研究证明了其在生存方面的获益,国内报道TACE有效率52.70%-70.73%<sup>[63,64]</sup>,中位生存期13.0-27.3 mo<sup>[64,65]</sup>,国外报道为27-33 mo。FOLFOX治疗失败的患者经TACE治疗有效率仍达61%。Gruber-Rouh等<sup>[51]</sup>发现TACE治疗后肿瘤局部控制率PR为16.7%、SD为48.2%、PD为16.7%,1、2、3年存活率分别为62%、28%和7%。

#### 9 肝动脉灌注化疗

肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion, HAI)是肝转移负荷大且无肝外转移患者的重要治

#### 应用要点

手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈CRLM的最佳方法。对于不可切除的CRLM患者,肝转移灶积极局部治疗也可延长生存期。多种局部治疗手段联合治疗能够相互补充、增加疗效,最佳局部治疗方法应该根据疾病的局限程度、治疗目标、治疗相关并发症和患者相关因素如合并症及年龄进行选择。

# ■同行评价

本文描述了肝切除术、射频消融、立体定向放疗等多种局部治疗手段,有一定的价值。

疗手段,主要用于不可切除的CRLM患者,也有用于预防CRLM的报道。HAI灌注药物有5-氟尿嘧啶、氟脲苷、伊立替康、奥沙利铂和吡柔比星等药物。尽管HAI反应率明显高于全身化疗,但仍然不推荐单用HAI取代全身化疗。同时联合静脉化疗及靶向药物治疗为HAI带来了良好的前景,尤其是针对多线静脉化疗仍效果不佳的患者。近期一项长期随访结果显示<sup>[66]</sup>,对于可手术切除的CRLM患者,术后全身化疗联合HAI能提高生存率,5、10年生存率可达78%和61%。HAI联合静脉化疗时中位生存期可达27.0-50.8 mo,作为二线治疗时中位生存期为17.2 mo<sup>[66]</sup>。对于初始不可切术的CRLM患者,荟萃分析显示<sup>[67]</sup>,HAI联合全身化疗治疗反应率为50%,可使18%的患者转化为可切除,获得手术切除机会的患者其中位生存期和5年生存率也得到了明显提高(53 mo vs 16 mo、49% vs 3%)。但是较高的不良反应发生率<sup>[68,69]</sup>和对置管技术的要求限制了HAI的应用。

全身化疗期间,在适当的时候联合引用HAI或TACE,有助于延长疾病无进展时间和总体生存期。尤其是HAI灌注含伊立替康或阿霉素的药物洗脱微球,可以进一步提高疗效,但是单独应用这些治疗并不比全身化疗更有优势。

总之,对于CRLM患者系统治疗是标准治疗,应该作为每一种治疗策略的初始,但局部治疗也发挥着重要价值。手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈CRLM的最佳方法。对于不可切除的CRLM患者,肝转移灶积极局部治疗也可延长生存期。多种局部治疗手段联合治疗能够相互补充、增加疗效,最佳局部治疗方法应该根据疾病的局限程度、治疗目标、治疗相关并发症和患者相关因素如合并症及年龄进行选择。

## 10 参考文献

- Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, DeMatteo RP. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 269-276 [PMID: 15650637 DOI: 10.1097/01.sla.0000150244.72285.ad]
- O'Rourke TR, Tekkis P, Yeung S, Fawcett J, Lynch S, Strong R, Wall D, John TG, Welsh F, Rees M. Long-term results of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 207-218 [PMID: 17963007 DOI: 10.1245/s10434-007-9649-4]

- Chua TC, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris DL. Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: an analysis of actual 5- and 10-year survivors. *J Surg Oncol* 2011; 103: 796-800 [PMID: 21246567 DOI: 10.1002/jso.21864]
- Lemke J, Cammerer G, Gansler J, Scheele J, Xu P, Sander S, Henne-Bruns D, Kornmann M. Survival and Prognostic Factors of Colorectal Liver Metastases After Surgical and Nonsurgical Treatment. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: e183-e192 [PMID: 27269232 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.04.007]
- Jones RP, Stättner S, Sutton P, Dunne DF, McWhirter D, Fenwick SW, Malik HZ, Poston GJ. Controversies in the oncosurgical management of liver limited stage IV colorectal cancer. *Surg Oncol* 2014; 23: 53-60 [PMID: 24631118 DOI: 10.1016/j.suronc.2014.02.002]
- Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1545-1559 [PMID: 17429086 DOI: 10.1056/NEJMra065156]
- Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1261-1268 [PMID: 16947009 DOI: 10.1245/s10434-006-9023-y]
- Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283-301 [PMID: 23152705 DOI: 10.2147/CLEP.S34285]
- Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, Duhamel A, Hebbbar M, Pruvot FR. Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 176-184 [PMID: 25041611 DOI: 10.1111/hpb.12316]
- Ubink I, Jongen JM, Nijkamp MW, Meijer EF, Vellinga TT, van Hillegersberg R, Molenaar IQ, Borel Rinkes IH, Hagendoorn J. Surgical and Oncologic Outcomes After Major Liver Surgery and Extended Hemihepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: e193-e198 [PMID: 27297446 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.04.006]
- Shchepotin SB, Kolesnik OO, Burlaka AA, Lukashenko AV, Pryimak VV. Surgical Treatment Outcom In Patients With Colorectal Cancer And Concomitant Liver Metastases. *Klin Khir* 2015; (4): 23-27 [PMID: 26263637]
- Sui CJ, Cao L, Li B, Yang JM, Wang SJ, Su X, Zhou YM. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 939-946 [PMID: 22215149 DOI: 10.1007/s00384-011-1403-5]
- von Heesen M, Schuld J, Sperling J, Grünhage F, Lammert F, Richter S, Schilling MK, Kollmar O. Parenchyma-preserving hepatic resection for colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 383-395 [PMID: 22089696 DOI: 10.1007/

- s00423-011-0872-x]
- 14 Lalmahomed ZS, Ayez N, van der Pool AE, Verheij J, IJzermans JN, Verhoef C. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? *World J Surg* 2011; 35: 656-661 [PMID: 21161655 DOI: 10.1007/s00268-010-0890-9]
  - 15 Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey JN, Conrad C. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival. *Ann Surg* 2016; 263: 146-152 [PMID: 25775068 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001194]
  - 16 Cannon RM, Scoggins CR, Callender GG, McMasters KM, Martin RC. Laparoscopic versus open resection of hepatic colorectal metastases. *Surgery* 2012; 152: 567-573; discussion 573-574 [PMID: 22943842 DOI: 10.1016/j.surg.2012.07.013]
  - 17 Schiffman SC, Kim KH, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of 610 patients. *Surgery* 2015; 157: 211-222 [PMID: 25282529 DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.036]
  - 18 Nachmany I, Pencovich N, Zohar N, Ben-Yehuda A, Binyamin C, Goykhman Y, Lubezky N, Nakache R, Klausner JM. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1615-1620 [PMID: 26454765 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.09.014]
  - 19 Tohme S, Goswami J, Han K, Chidi AP, Geller DA, Reddy S, Gleisner A, Tsung A. Minimally Invasive Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases Leads to an Earlier Initiation of Chemotherapy Compared to Open Surgery. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2199-2206 [PMID: 26438480 DOI: 10.1007/s11605-015-2962-5]
  - 20 Ali MA, Di Sandro S, Lauterio A, Concone G, Mangoni I, Ferla F, Rotiroti V, Cusumano C, Giacomoni A, De Carlis L. Repeat Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastases: Is it Worth the Challenge? *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2192-2198 [PMID: 26361773 DOI: 10.1007/s11605-015-2939-4]
  - 21 Angelsen JH, Viste A, Løes IM, Eide GE, Hoem D, Sorbye H, Horn A. Predictive factors for time to recurrence, treatment and post-recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 328 [PMID: 26631156 DOI: 10.1186/s12957-015-0738-8]
  - 22 Lo SS, Moffatt-Bruce SD, Dawson LA, Schwarz RE, Teh BS, Mayr NA, Lu JJ, Grecula JC, Olencki TE, Timmerman RD. The role of local therapy in the management of lung and liver oligometastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 405-416 [PMID: 21606970 DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.75]
  - 23 Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson AB. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 493-508 [PMID: 19841322 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4450]
  - 24 Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, Sorbye H, van Coevorden F, Gruenberger T, Schlag PM, Punt CJ, Ledermann J, Ruers TJ. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer* 2014; 50: 912-919 [PMID: 24411080 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.008]
  - 25 Høyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Méndez Romero A, Kavanagh B, Goodman KA, Okunieff P, Dawson LA. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1047-1057 [PMID: 22284028 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.020]
  - 26 Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, Poston G, Bechstein W, Lentz MA, Mauer M, Van Cutsem E, Lutz MP, Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012; 23: 2619-2626 [PMID: 22431703 DOI: 10.1093/annonc/mds053]
  - 27 McCammon R, Schefter TE, Gaspar LE, Zaemisch R, Gravdahl D, Kavanagh B. Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 112-118 [PMID: 18786780 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.062]
  - 28 Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, Dinniwell R, Brierley J, Kavanagh BD, Dawson LA, Schefter TE. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011; 117: 4060-4069 [PMID: 21432842 DOI: 10.1002/cncr.25997]
  - 29 Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 838-847 [PMID: 16982548 DOI: 10.1080/02841860600904821]
  - 30 Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, Cummings B, Ringash J, Tse RV, Knox JJ, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1585-1591 [PMID: 19255313 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0600]
  - 31 Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellesmann H, Kiil Berthelsen A, Grau C, Aage Engelholm S, Von der Maase H. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 823-830 [PMID: 16982546 DOI: 10.1080/02841860600904854]
  - 32 Aitken KL, Hawkins MA. Stereotactic body radiotherapy for liver metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; 27: 307-315 [PMID: 25682933 DOI: 10.1016/j.clon.2015.01.032]
  - 33 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE, Schefter TE. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin*



- Oncol* 2009; 27: 1572-1578 [PMID: 19255321 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6329]
- 34 Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, Brans B, Lambert B, Konijnenberg M, Borson-Chazot F, Tennvall J, Luster M. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1393-1406 [PMID: 21494856 DOI: 10.1007/s00259-011-1812-2]
- 35 Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, De Keukeleire K, Verslype C, Defreyne L, Van Cutsem E, Delatte P, Delaunoit T, Personeni N, Paesmans M, Van Laethem JL, Flamen P. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3687-3694 [PMID: 20567019 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5643]
- 36 van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Rieke J, Peeters M, Perez D, Robinson BA, Strickland AH, Ferguson T, Rodríguez J, Kröning H, Wolf I, Ganju V, Walpole E, Boucher E, Tichler T, Shacham-Shmueli E, Powell A, Eliadis P, Isaacs R, Price D, Moeslein F, Taieb J, Bower G, Gebiski V, Van Buskirk M, Cade DN, Thurston K, Gibbs P. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1723-1731 [PMID: 26903575 DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1181]
- 37 Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, Ehrenwald E, Baigorri B, Critchfield J, Kallini J, Gabr A, Gorodetski B, Geschwind JF, Abbott A, Shridhar R, White SB, Rilling WS, Boyer B, Kauffman S, Kwan S, Padia SA, Gates VL, Mulcahy M, Kircher S, Nimeiri H, Benson AB, Salem R. 90Y Radioembolization of Colorectal Hepatic Metastases Using Glass Microspheres: Safety and Survival Outcomes from a 531-Patient Multicenter Study. *J Nucl Med* 2016; 57: 665-671 [PMID: 26635340 DOI: 10.2967/jnumed.115.166082]
- 38 Kuebler JP. Radioembolization of liver metastases in patients with colorectal cancer: a nonsurgical treatment with combined modality potential. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4041-4042 [PMID: 19652048 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2785]
- 39 van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, Olver IN, Tapner MJ, Price D, Bower GD, Briggs GM, Rossleigh MA, Taylor DJ, George J. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4089-4095 [PMID: 19652069 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8116]
- 40 Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, Chen MH, Choi BI, de Baere T, Dupuy D, Gangi A, Gervais D, Helmberger T, Jung EM, Lee F, Lencioni R, Liang P, Livraghi T, Lu D, Meloni F, Pereira P, Piscaglia F, Rhim H, Salem R, Sofocleous C, Solomon SB, Soulen M, Tanaka M, Vogl T, Wood B, Solbiati L. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol* 2015; 25: 3438-3454 [PMID: 25994193 DOI: 10.1007/s00330-015-3779-z]
- 41 Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RC, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014; 259: 1195-1200 [PMID: 24096760 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000234]
- 42 Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg* 2015; 102: 85-91 [PMID: 25296639 DOI: 10.1002/bjs.9649]
- 43 Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Kingham TP. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 4278-4283 [PMID: 24889486 DOI: 10.1245/s10434-014-3817-0]
- 44 Engstrand J, Nilsson H, Jansson A, Isaksson B, Freedman J, Lundell L, Jonas E. A multiple microwave ablation strategy in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases - A safety and feasibility study of a new concept. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1488-1493 [PMID: 24933395 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.05.003]
- 45 Eng OS, Tsang AT, Moore D, Chen C, Narayanan S, Gannon CJ, August DA, Carpizo DR, Melstrom LG. Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: a single center experience. *J Surg Oncol* 2015; 111: 410-413 [PMID: 25557924 DOI: 10.1002/jso.23849]
- 46 Lee JK, Siripongsakun S, Bahrami S, Raman SS, Sayre J, Lu DS. Microwave ablation of liver tumors: degree of tissue contraction as compared to RF ablation. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 659-666 [PMID: 27039193 DOI: 10.1007/s00261-016-0725-8]
- 47 Medhat E, Abdel Aziz A, Nabeel M, Elbaz T, Zakaria Z, Shousha H, Amer A, Fouad Fathallah W, Maher R, Musa S. Value of microwave ablation in treatment of large lesions of hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis* 2015; 16: 456-463 [PMID: 25958973 DOI: 10.1111/1751-2980.12259]
- 48 Liu Y, Li S, Wan X, Li Y, Li B, Zhang Y, Yuan Y, Zheng Y. Efficacy and safety of thermal ablation in patients with liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 442-446 [PMID: 23470267 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835cb566]
- 49 Huo YR, Eslick GD. Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 1139-1146.e2 [PMID: 26027937 DOI: 10.1016/j.jvir.2015.04.004]
- 50 Binnebösel M, Bruners P, Klink CD, Kuhl C, Neumann UP. Oligometastasized stage IV



- colorectal cancer : Surgical resection and local ablative procedures. *Chirurg* 2016; 87: 371-379 [PMID: 27146386 DOI: 10.1007/s00104-016-0187-0]
- 51 Gruber-Rouh T, Marko C, Thalhammer A, Nour-Eldin NE, Langenbach M, Beeres M, Naguib NN, Zangos S, Vogl TJ. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *Br J Radiol* 2016 May 26. [Epub ahead of print] [PMID: 27164030 DOI: 10.1259/bjr.20151060]
  - 52 Sainani NI, Silverman SG, Tuna IS, Aghayev A, Shyn PB, Tuncali K, Kadiyala V, Tatli S. Incidence and clinical sequelae of portal and hepatic venous thrombosis following percutaneous cryoablation of liver tumors. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 970-977 [PMID: 27193794 DOI: 10.1007/s00261-015-0626-2]
  - 53 Shyn PB, Mauri G, Alencar RO, Tatli S, Shah SH, Morrison PR, Catalano PJ, Silverman SG. Percutaneous imaging-guided cryoablation of liver tumors: predicting local progression on 24-hour MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203: W181-W191 [PMID: 24555531 DOI: 10.2214/AJR.13.10747]
  - 54 She WH, Cheung TT, Jenkins CR, Irwin MG. Clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Hong Kong Med J* 2016; 22: 382-392 [PMID: 27380753 DOI: 10.12809/hkmj154755]
  - 55 吴倩, 张文涛, 沈健美. 高能聚焦超声刀联合化疗治疗不能手术的结直肠癌肝转移的近期疗效. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 2755-2758
  - 56 朱衍菲, 赵洪, 张宇, 吉永烁, 朱君秋, 朱凌琳. 高强度聚焦超声治疗晚期胰腺癌: 疗效及预后相关因素分析. *肿瘤* 2016; 36: 430-435
  - 57 Parmentier H, Melodelima D, N'Djin A, Chesnais S, Chapelon JY, Rivoire M. High-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of colorectal liver metastases during an open procedure: study on the pig. *Ann Surg* 2009; 249: 129-136 [PMID: 19106688 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818c70b6]
  - 58 Hoang NH, Murad HY, Ratnayaka SH, Chen C, Khismatullin DB. Synergistic ablation of liver tissue and liver cancer cells with high-intensity focused ultrasound and ethanol. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 1869-1881 [PMID: 24798386 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.026]
  - 59 Cirincione R, Di Maggio FM, Forte GI, Minafra L, Bravatà V, Castiglia L, Cavalieri V, Borasi G, Russo G, Lio D, Messa C, Gilardi MC, Cammarata FP. High-Intensity Focused Ultrasound- and Radiation Therapy-Induced Immuno-Modulation: Comparison and Potential Opportunities. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43: 398-411 [PMID: 27780661 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.020]
  - 60 Chen L, Sun J, Yang X. Radiofrequency ablation-combined multimodel therapies for hepatocellular carcinoma: Current status. *Cancer Lett* 2016; 370: 78-84 [PMID: 26472630 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.020]
  - 61 Liu DM, Thakor AS, Baerlocher M, Alshammari MT, Lim H, Kos S, Kennedy AS, Wasan H. A review of conventional and drug-eluting chemoembolization in the treatment of colorectal liver metastases: principles and proof. *Future Oncol* 2015; 11: 1421-1428 [PMID: 25602287 DOI: 10.2217/fon.15.3]
  - 62 Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC. Efficacy and Toxicity of Hepatic Intra-Arterial Drug-Eluting (Irinotecan) Bead (DEBIRI) Therapy in Irinotecan-Refractory Unresectable Colorectal Liver Metastases. *World J Surg* 2016; 40: 1178-1190 [PMID: 26711640 DOI: 10.1007/s00268-015-3386-9]
  - 63 王宏, 郭广洋. 经导管动脉栓塞化疗为基础的多烯紫杉醇联合方案治疗结直肠癌肝转移效果分析. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 35-37
  - 64 含笑. 肝转移瘤TACE疗效评价及影响因素分析. 合肥: 安徽医科大学, 2013
  - 65 徐国辉, 徐宗全, 周峰, 周存才, 曾志平, 何均, 解长佑, 李林. TACE联合贝伐珠单抗治疗不可切除结直肠癌肝转移的临床研究. *实用癌症杂志* 2015; 30: 1493-1496, 1450
  - 66 Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, Capanu M, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Allen PJ, Fong YC, Cercek A, D'Angelica MI. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *J Surg Oncol* 2016; 113: 477-484 [PMID: 26830685 DOI: 10.1002/jso.24189]
  - 67 Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2015; 24: 162-171 [PMID: 26133575 DOI: 10.1016/j.suronc.2015.06.014]
  - 68 Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, Rilling WS, Thomas JP, George B, Johnston FM, Gambin TC, Turaga KK. Comparative Effectiveness of Hepatic Artery Based Therapies for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0139940 [PMID: 26448327 DOI: 10.1371/journal.pone.0139940]
  - 69 D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, Cercek A, Gewirtz AN, Chou JF, Capanu M, Kingham TP, Fong Y, DeMatteo RP, Allen PJ, Jarnagin WR, Kemeny N. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg* 2015; 261: 353-360 [PMID: 24646562 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000614]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



# 免疫检查点抑制剂在结直肠癌中的应用以及未来发展方向

王维嘉, 王丹, 秦国慧, 陈新峰, 张毅

## 背景资料

《科学》杂志将肿瘤免疫治疗评选为2013年度最重要的科学突破。2016-02-04, 美国临床肿瘤学会癌症研究进展年报指出, 肿瘤的免疫治疗已获得突破性进展, 他不仅能够改善患者的预后, 同时也为未来的研究指明方向。在肿瘤的免疫治疗中, 过继性细胞治疗和免疫检查点抑制剂在临床试验中取得了巨大的成功, 尤其是PD-1/PD-L1阻断剂在黑色素瘤、肺癌、膀胱癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的治疗中都取得了革命性突破, 被食品和药品管理局批准用于临床治疗。

## 同行评议者

范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

王维嘉, 王丹, 秦国慧, 陈新峰, 张毅, 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心 河南省郑州市 450052

张毅, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫治疗的基础与临床研究。

作者贡献分布: 张毅与陈新峰负责文章的设计; 王维嘉负责文献收集与数据分析; 张毅、王丹及秦国慧负责修订; 王丹与王维嘉负责撰写。

通讯作者: 张毅, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心。yizhang@zzu.edu.cn  
电话: 0371-66295230

收稿日期: 2017-03-28  
修回日期: 2017-04-19  
接受日期: 2017-05-02  
在线出版日期: 2017-07-08

## Immune-checkpoint blockade in colorectal cancer: Current research and future perspectives

Wei-Jia Wang, Dan Wang, Guo-Hui Qin, Xin-Feng Chen, Yi Zhang

Wei-Jia Wang, Dan Wang, Guo-Hui Qin, Xin-Feng Chen, Yi Zhang, Biotherapy Center and Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Yi Zhang, Professor, Chief Physician, Biotherapy Center and Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. yizhang@zzu.edu.cn

Received: 2017-03-28  
Revised: 2017-04-19  
Accepted: 2017-05-02  
Published online: 2017-07-08

## Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignancies in the digestive system. The incidence and mortality of colorectal cancer in China have been gradually increasing in recent years, but its overall prognosis remains poor. Nowadays both the basic and clinical research of immunotherapy has advanced rapidly. Immune-checkpoint blockade as an immunotherapy has recently been approved for the clinical treatment of multiple solid cancers including colorectal cancer. This review will focus on the latest advances on the role and mechanism of immune-checkpoint blockade as well as the factors that affect the prognosis of colorectal cancer patients under therapy with immune-checkpoint blockade. Recent clinical investigations and ongoing studies indicate that immune-checkpoint blockade might have potential in the treatment of patients with colorectal cancer, although some patients have no response to this therapy. Therefore, it is important to explore the factors that affect the response to immune-checkpoint blockade in colorectal cancer patients and to select appropriate treatments for individual patients. Immune-checkpoint blockade is expected to be combined with a variety of other treatments to improve patient response and survival in the future.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Immunological checkpoint inhibitor; Tumor microenvironment

Wang WJ, Wang D, Qin GH, Chen XF, Zhang Y. Immune-checkpoint blockade in colorectal cancer: Current research and future perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1714-1727 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1714.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1714>

## 摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,在我国,其发病率及死亡率处于逐年上升趋势,且总体预后相对较差。近年来,免疫治疗的基础和临床研究都获得了快速发展,已成为肿瘤研究的热点。其中,免疫检查点抑制剂已经被批准用于包括CRC在内的多种实体肿瘤的临床治疗。本文将重点阐述免疫检查点的作用、机制和免疫检查点抑制剂在CRC中应用的最新进展,以及影响其抗肿瘤疗效的因素。已经完成和正在进行的临床试验肯定了免疫检查点抑制剂在CRC的治疗中的潜力,尽管部分患者仍对免疫检查点治疗无应答。因此,探究免疫检查点抑制剂治疗CRC患者的敏感因素,对实现个体化精准治疗至关重要。未来,免疫检查点抑制剂有望和其他多种治疗方法相联合,提高患者反应率,延长患者的生存期。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤微环境

**核心提要:** 免疫检查点抑制剂已被批准用于包括结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在内的多种实体瘤的治疗,具有较大的潜力。探究免疫检查点抑制剂治疗CRC患者的因素,有利于实现个体化精准治疗。联合治疗将是未来CRC治疗的发展方向。

王维嘉, 王丹, 秦国慧, 陈新峰, 张毅. 免疫检查点抑制剂在结直肠癌中的应用以及未来发展方向. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1714-1727 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1714.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1714>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是严重危害人类健康的常见消化系统恶性肿瘤之一。在我国,其发病率和致死率分别位列第5位和第3位,且自2000年至2011年,发病率和致死率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2,3]</sup>表明,65岁以上的女性具有更

高的死亡率和更低的5年生存率。目前,CRC的治疗手段主要是手术治疗,T3期中/低位直肠癌(位于距离肛门边缘12 cm)或淋巴结阳性CRC需要结合术前放化疗,以及额外的辅助治疗<sup>[4-8]</sup>。然而,手术治疗辅以术后化疗,CRC患者的生存期并没有得到明显的改善<sup>[9]</sup>。因此,探究新的治疗手段,帮助CRC患者改善预后十分必要。

近年来,免疫治疗的基础和临床研究都获得了快速发展,已成为国际上肿瘤治疗的研究热点,《科学》杂志将肿瘤免疫治疗评选为2013年度最重要的科学突破<sup>[10]</sup>。2016-02-04美国临床肿瘤学会癌症研究进展年报<sup>[11]</sup>指出,肿瘤的免疫治疗已获得突破性进展,他不仅能够改善患者的预后,同时也为未来的研究指明方向。在肿瘤的免疫治疗中,过继性细胞治疗和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint blockade, ICB)在临床试验中取得了巨大的成功<sup>[12,13]</sup>。尤其是PD-1/PD-L1阻断剂在黑色素瘤、肺癌、膀胱癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤和CRC的治疗中取得了革命性突破<sup>[14-19]</sup>,被食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床治疗,使得ICB成为肿瘤治疗的热点。近年来,越来越多的证据表明,ICB在CRC的治疗方面具有广阔的应用前景<sup>[20]</sup>。

本文旨在探讨免疫检查点的作用和ICB在CRC中应用的最新进展,以及影响免疫检查点抑制剂效果的因素,为更全面深入地了解ICB在CRC治疗中的研究现状提供指导意义。

## 1 免疫检查点

T淋巴细胞作为抗肿瘤免疫应答中的主要效应细胞,通过识别肿瘤特异性抗原(包括致癌病毒、分化抗原,表观遗传调控分子,以及致癌过程中产生的新抗原等)产生细胞毒性反应<sup>[21]</sup>,其数量与CRC患者复发率和生存率高度相关<sup>[22,23]</sup>。正常状态下,T淋巴细胞通过表达一系列激活性(促进T细胞分化增殖)和抑制性(抑制T细胞分化增殖)受体来调控免疫平衡,既可以调控生理性免疫应答,又不会过度激活免疫系统而造成机体自我损伤<sup>[24,25]</sup>。但在CRC肿瘤微环境中,随着肿瘤抗原对T细胞的持续刺激,T细胞表面的一系列抑制性受体表达水平升高;同时,其配体在CRC细胞或抗原呈递细胞(antigen-presenting cells,

## ■ 研究前沿

免疫检查点抑制剂治疗通过抑制免疫检查点活性,重新激活T细胞对肿瘤的免疫应答效应,从而达到抗肿瘤的作用。在已经完成和正在进行的临床试验中,针对CRC的免疫检查点抑制剂已经展示了潜力,并且已被批准用于部分CRC的临床治疗。



## ■ 相关报道

随着CRC诊断和治疗水平的不断进步, 不同角度不同层面对CRC诊疗的报道逐渐增多, 为大家更深入的了解CRC提供了有利条件。如, Bhattacharya等报道, 在CRC模型小鼠中, 视黄酸通过激活CD8<sup>+</sup> T细胞来阻断或延缓癌症产生。在小鼠体内, 低水平的视黄酸能够导致肠道组织中CD8<sup>+</sup> T细胞的数量下降, 从而增加小鼠体内的肿瘤负荷。这提示大家微生物群可能驱动结肠癌发生以及视黄酸代谢可能作为CRC治疗靶标的机制。

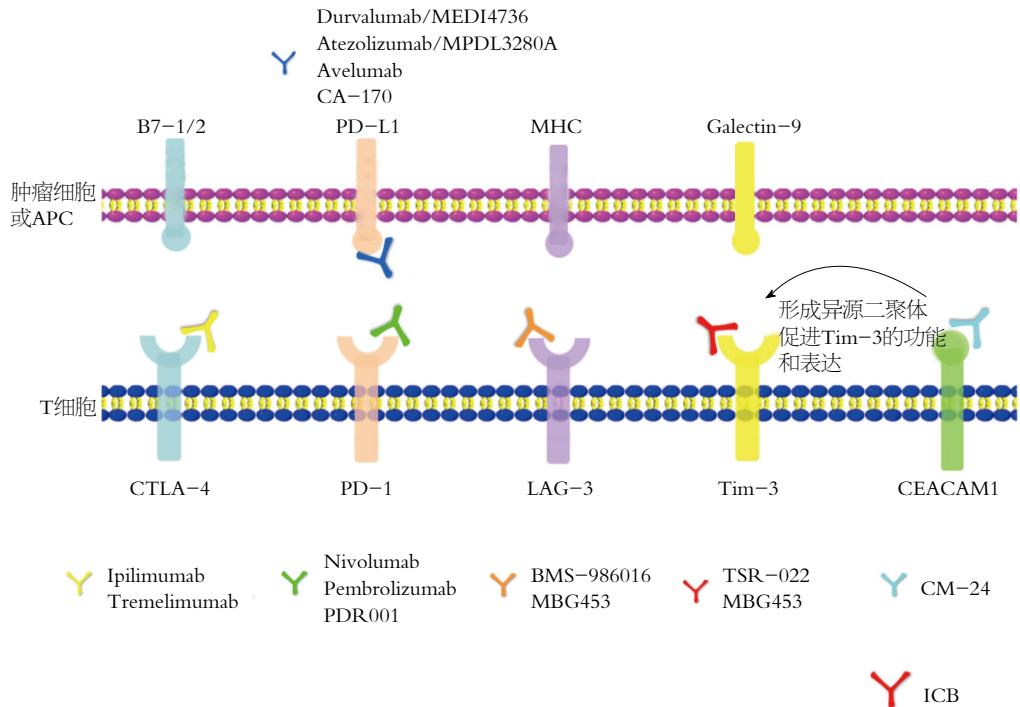


图1 主要免疫检查点及ICB. APC: 抗原呈递细胞; ICB: 免疫检查点抑制剂.

APC)表面表达水平增高, 抑制性受体与其配体结合后, 将抑制T细胞活化增殖并诱导T细胞凋亡, 从而导致免疫抑制性肿瘤微环境形成, 使CRC细胞逃避机体免疫系统的监控和杀伤, 造成免疫逃逸<sup>[26,27]</sup>. T细胞表面表达的抑制性受体主要包括细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)<sup>[28]</sup>、程序性死亡受体-1(programmed death receptor 1, PD-1)<sup>[29]</sup>、T细胞免疫球蛋白及黏蛋白域3(T cell immune globulin and mucindomain-containing protein 3, Tim-3)<sup>[30]</sup>、淋巴细胞活化基因-3分子(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)<sup>[31]</sup>、杀伤性免疫球蛋白样受体(killer-cell immunoglobulin-like receptors, KIR)、CD47、TIGIT(T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain)、癌胚抗原相关细胞黏附分子1(carcino-embryonic antigen related cellular adhesion molecule 1, CEACAM1)、腺苷A2A受体(adenosine A2A receptor, A2AR)<sup>[32]</sup>、吡哆胺2,3-双加氧酶(2,3-dioxygenase 1, IDO1)、B和T淋巴细胞衰减器(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)、T细胞活化的V结构域免疫球蛋白抑制剂(V-domain Ig suppressor of T cell activation, VISTA)<sup>[33]</sup>、CD276<sup>[34]</sup>、VTCN1<sup>[35]</sup>等. 这些抑制性受体所对应的抑制性信号通路称为免疫检查点(图1).

## 2 常见免疫检查点的生物学功能

**2.1 CTLA-4** CTLA-4, 也称为CD152, 内段含有一个免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM), 主要表达在活化的T细胞或自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)表面<sup>[36]</sup>, 可以同CD28受体竞争结合APC上的B7-1/B7-2配体, 且其亲和力强于CD28, 故能抑制免疫刺激<sup>[37]</sup>, 调节T细胞活化的早期步骤. CTLA-4高表达的CD4<sup>+</sup>调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)则通过减少白介素-2(interleukin-2, IL-2)的分泌和下调IL-2受体的表达将T细胞阻滞在G<sub>1</sub>期<sup>[37,38]</sup>.

**2.2 PD-1/PD-L1** PD-1为CD28超家族成员, 是一种重要的免疫抑制分子, 于1992年被Tasuku Honjo教授首先发现. PD-1在T细胞、B细胞、NK细胞、单核细胞和树突状细胞中都有表达<sup>[39]</sup>, 其胞内段含有ITIM、免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM), 其中, ITSM的激活与效应性T细胞应答活性密切相关. PD-L1为PD-1的主要配体, 在肿瘤免疫微环境中高度表达. PD-1与PD-L1结合后, 通过mTOR以及PI3K/AKT通路抑制效应T细胞的活性、增强Treg的功能、诱导无反应性和抗原特异性T淋巴细胞的细胞凋亡, 从而抑制干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、IL-2和肿瘤坏死因子-α的合成, 增加



IL-10的生成<sup>[40,41]</sup>.

**2.3 LAG-3** LAG-3是在活化的T细胞、NK细胞、B细胞、APC等细胞表面表达的另一种分子, 与其配体MHC II类分子结合后, 既可以抑制CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞的抗原依赖性刺激<sup>[42]</sup>, 又能够调节Treg细胞的功能<sup>[43-46]</sup>, 从而维持机体免疫耐受. LAG-3既与CTLA-4功能相似, 可以促进T细胞周期延长并诱导T细胞凋亡; 又能够和PD-1/PD-L1发挥协同作用, 诱导T细胞凋亡, 降低自体免疫功能<sup>[47,48]</sup>. 在慢性感染模型中和肿瘤患者体内均发现LAG-3和PD-1的共同表达<sup>[49,50]</sup>.

**2.4 Tim-3** Tim-3于2002年被发现, 表达在活化的T细胞、NK细胞和单核细胞表面, 通过与其配体半乳凝素-9(galactin-9)相结合, 抑制IFN- $\gamma$ 的分泌并诱导Th1细胞的凋亡<sup>[51,52]</sup>, 维持免疫耐受; 同时, 也能通过调控T细胞的平衡, 维持肠道免疫稳态<sup>[52]</sup>. Tim-3通过其胞内段的第256位和第263位两个关键酪氨酸酶位点, 构成SH2结构域结合位点, 进而招募STAT1, 抑制STAT1-miR-155-SOCS1信号轴, 继而上调IL-2、Arg-1等分子的转录与表达, 最终极化巨噬细胞<sup>[53]</sup>.

**2.5 CEACAM1** CEACAM1是癌胚抗原(CEA)家族的成员, 有两个亚型, 分别是CEACAM1-L和CEACAM1-S, CEACAM1-L胞内段含两个ITIM, T细胞活化时引起CEACAM1-L丝氨酸残基磷酸化, 并促使其转移到T细胞膜表面, CEACAM1-L单体通过氨基末端的免疫球蛋白区域与肿瘤或免疫细胞膜表面CEACAM1单体相连, 从而参与抑制性信号的转导, 主要表现为抑制T细胞活化, 减少IFN- $\gamma$ 、IL-4和IL-2等细胞因子的分泌<sup>[54]</sup>. 其可通过自身的相互作用或者与Tim-3分子远端N-黏性末端顺式及反式结合形成异二聚体, 促进Tim-3的成熟和表达, 协助其介导T细胞衰竭, 在抗肿瘤免疫中具有关键作用<sup>[55]</sup>.

**2.6 其他免疫检查点** IDO可以抑制T细胞及NK细胞的功能, 产生并激活Treg和骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC), 促进肿瘤血管生成<sup>[56]</sup>; KIR与自身MHC I类分子相互作用, 可以强烈抑制NK细胞介导的细胞毒作用, 帮助肿瘤逃避免疫监视<sup>[57,58]</sup>. 免疫检查点功能的不断探索使得人们对机体复杂的免疫机制有了更全面的认识, 推进了ICB的研发和临床应用.

### 3 CRC中ICB的应用

近几年, 研究人员开发出多种ICB, 以阻断免疫抑制信号的传递, 逆转肿瘤免疫微环境, 恢复T细胞抗肿瘤活性, 增强内源性抗肿瘤免疫效应(表1).

#### 3.1 CTLA-4抗体

**3.1.1 ipilimumab:** ipilimumab是最早获得FDA批准并用于临床的ICB<sup>[59]</sup>, 但在CRC中治疗效果却并不理想. 3例CRC患者对ipilimumab无应答, 其中一名患者因疾病进展在30 d内死亡<sup>[60]</sup>. 目前有一项采用Ipilimumab与化疗联用的方法, 针对包括CRC在内的多种转移瘤患者的II期临床试验正在进行(NCT01769222).

**3.1.2 tremelimumab:** tremelimumab是完全人源化的抗CTLA-4单克隆抗体, 已获得FDA批准用于临床治疗<sup>[61]</sup>. 在一项由Chung<sup>[62]</sup>主持的II期临床试验中, 采用tremelimumab治疗标准化疗失败的结直肠转移瘤患者, 其中仅有1例患者接受了第2次治疗, 其余44例患者均在3 mo之内出现了疾病进展或死亡. 同时, 治疗伴随显著的不良反应, 包括腹泻、溃疡性结肠炎等. 有研究<sup>[63]</sup>表明, 相比于微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)低的CRC, CTLA-4在MSI高的CRC中的TIL细胞以及肿瘤周围基质均有较高水平的表达. 故MSI-H和MSI-L的CRC患者分别采用tremelimumab治疗的临床试验正在进行(NCT02060188).

#### 3.2 PD-1/PD-L1抗体

**3.2.1 nivolumab:** 虽然在黑色素瘤和肺癌的治疗中取得了鼓舞人心的临床效果<sup>[14,64]</sup>, 但抗PD-1抗体nivolumab在CRC中却未能取得同样的效果<sup>[65]</sup>. Topalian等<sup>[66]</sup>提出, nivolumab在接受治疗的19例CRC患者中均没有产生临床反应, 且有2例患者死于药物相关性肺炎. 推测可能与CRC肿瘤细胞表面PD-L1表达为阴性有关. 进一步对CRC患者基因测序显示: MSI-H的CRC患者比MSI-L的CRC患者的肿瘤细胞表面表达更多的PD-L1, 提示MSI的高低与抗PD-1/PD-L1单克隆抗体治疗效果有关. 最新研究<sup>[67]</sup>结果表明, 对74例MSI-H的CRC患者应用Nivolumab治疗, 效果良好.

**3.2.2 pembrolizumab:** 2015年, Le等<sup>[68]</sup>报道: 在一项使用pembrolizumab治疗41例CRC患者的II期临床试验中, 1次/2 wk, 每次10 mg/kg, 20 wk后, 观察到MSI-H的CRC患者的客观缓

#### ■ 创新盘点

本文针对及直肠癌免疫检查点抑制剂治疗的现状进行了系统的介绍, 通过现有的或正在进行的临床试验结果来说明免疫检查点抑制剂在CRC治疗中的应用情况, 并针对影响CRC免疫检查点抑制剂治疗的因素进行了评价. 较之前类似的文章更系统、具体、清晰, 具有针对性, 对临床应用和研究有较好的借鉴作用.

## ■应用要点

在CRC免疫检查点抑制剂治疗的临床应用分析的基础上提出与其他靶点、其他免疫治疗方法或者现有治疗模式的结合是今后CRC治疗方向的观点,并辅以具体试验的证据,为CRC免疫治疗在临床具体应用方案的制定提供了有力证据。

表 1 ICB治疗或联合治疗近期开展或已完成的临床试验

免疫检查点	ICB	肿瘤	联合治疗方案	研究期别	NCT编号
CTLA-4	ipilimumab	复发或转移的MSI-H和MSI-L的结肠癌	+ivolumab	II期	NCT02060188
		包括CRC在内的多种转移瘤	+放疗	I/II期	NCT01769222
	tremelimumab	可切除的CRC肝转移	+MEDI4736(in resectable mets)	I期	NCT02754856
	(ticilimumab,CP675, 206)	转移性CRC或非小细胞肺癌	+MEDI4736& XR	II期	NCT02888743
		CRC	+MEDI4736	II期	NCT02870920
PD-1	nivolumab	包括CRC在内的多种晚期肿瘤	+MEDI4736	II期	NCT01975831
		MSI-HCRC	+TAS-102	II期	NCT02860546
		包括CRC在内的多种肿瘤	+ Epacadostat	I/II期	NCT02327078
		包括CRC在内的多种转移瘤	+化疗	I/II期	NCT02423954
		包括CRC在内的多种肿瘤	+Enadenotucirev	I期	NCT02636036
	pembrolizumab	包括CRC在内的多种实体瘤	+BMS-986016	I/II期	NCT01968109
		MSI-H和MSI-L的CRC以及MSI-H的其他肿瘤	Alone	II期	NCT01876511
		CRC	Alone	II期	NCT02460198
		CRC	+化疗	III期	NCT02563002
		复发IV期CRC	+cetuximab	I/II期	NCT02713373
		IV期CRC或转移性肝癌	+放疗	I期	NCT02837263
		转移性CRC	+放疗或射频消融术	II期	NCT02437071
		CRC	+mFOLFOX6	II期	NCT02375672
		CRC	+romidepsin or +romidepsin	I期	NCT02512172
		转移性CRC	+Azacitidine	II期	NCT02260440
		转移性CRC	+Napabucasin	I/II期	NCT02851004
		包括CRC在内的多种肿瘤	+AMG820	I/II期	NCT02713529
		包括IV期CRC在内的多种肿瘤	+Ziv-aflibercept	I期	NCT02298959
		胃肠道肿瘤(包括CRC)	+mFOLFOX6	I/II期	NCT02268825
		包括CRC在内的多种肿瘤	+cetuximab	I/II期	NCT02318901
		包括MSI-H的CRC在内的多种肿瘤	+itacitinib; +INCB050465	I期	NCT02646748
		包括MSI-HCRC在内的多种肿瘤	+INCB024360	I/II期	NCT02178722
		包括CRC在内的多种实体肿瘤	+Nintedanib	I期	NCT02856425
		CRC	+Poly-ICLC	I/II期	NCT02834052
	PDR001	包括CRC在内的多种恶性肿瘤	Alone	I期	NCT02678260
		包括CRC在内的多种肿瘤	+LCL161, Everolimus or Panobinostat	I期	NCT02890069
		包括CRC在内的多种肿瘤	+ACZ885+CJM112+TMT212+EGF816	I期	NCT02900664

PD-L1	durvaluma	包括CRC在内的多种实体肿瘤	+BLZ945	I / II 期	NCT02829723
		包括CRC在内的多种高级实体肿瘤	+LAG525	I / II 期	NCT02460224
		CRC	Alone	II 期	NCT02227667
		包括CRC在内的多种肿瘤	+Pexidartinib	I 期	NCT02777710
		包括CRC在内的多种肿瘤	+Olaparib+Olaparib&Cediranib	I / II 期	NCT02484404
	atezolizumab/MPD	包括MSI-H的CRC在内的多种肿瘤	+Azacitidine	II 期	NCT02811497
		包括CRC在内的多种肿瘤	+Selumetinib	I 期	NCT02586987
		包括CRC在内的多种晚期或转移瘤	Alone	I 期	NCT01375842
		CRC	+Cobimetinib&Regorafenib	III 期	NCT02788279
		CRC	+Bevacizumab&Cobimetinib	I 期	NCT02876224
	L3280A	包括CRC在内的多种肿瘤	+CPI-444	I 期	NCT02655822
		包括CRC在内的多种转移瘤	+Bevacizumab+化疗	I 期	NCT01633970
		复发或晚期CRC	+Capecitabine&Bevacizumab	II 期	NCT02873195
		MSI-H的III期CRC	+化疗	III 期	NCT02912559
		包括CRC在内的转移或高级别实体瘤	Alone	I 期	NCT01772004
LAG-3	BMS-986016	包括CRC在内的高级恶性实体瘤	+PF05082566+PF-04518600+PD 0360324	I 期	NCT02554812
		包括CRC在内的多种肿瘤	Alone	I 期	NCT02812875
		包括CRC在内的多种高级或转移实体瘤	+nivolumab	I 期	NCT02817633
TIM3	MBG453	包括CRC在内的多种高级恶性肿瘤	+PDR001	I / II 期	NCT02608268
		包括CRC在内的多种肿瘤	± nivolumab	I 期	NCT02817633
		包括CRC在内的多种高级恶性肿瘤	± PDR001	I / II 期	NCT02608268
CEACAM1	CM-24	包括CRC在内的多种肿瘤	± pembrolizumab	I 期	NCT02346955

## 名词解释

**免疫检查点:** 在肿瘤微环境中, 随着肿瘤抗原对T细胞的持续刺激, T细胞表面会高表达一系列抑制性受体, 同时, 其配体在肿瘤细胞或抗原呈递细胞表面表达水平增高, 抑制性受体与其配体结合后, 将抑制T细胞活化增殖并诱导T细胞凋亡, 从而导致免疫抑制性肿瘤微环境形成, 使肿瘤细胞逃避机体免疫系统的监控和杀伤, 造成免疫逃逸; 肿瘤微环境: 指癌细胞周围的各种免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、血管旁细胞、神经细胞、脂肪细胞、细胞外基质成分及微环境中存在的细胞因子等构成的调控肿瘤细胞发生发展的微环境。

CRC: 结直肠癌。

解率为40%(4/10), 无进展生存率(progression-free-survival, PFS)为78%(7/9); 相反, 在MSI-L的CRC患者中, 并未观察到客观缓解率(0/18), PFS仅为11%(2/18)。最常见不良反应为皮疹/瘙痒(17%)、胰腺炎(15%)和甲状腺炎/甲状腺功能减退(10%)进一步经过全基因组外显子测序后, 研究人员<sup>[69]</sup>发现体细胞突变高载荷的肿瘤患者无进展生存期相对较长( $P = 0.02$ )。这一观点随后得到了证实。基于此, pembrolizumab已经获得FDA的批准, 主要用于MSI-H的转移性CRC患者的治疗。

### 3.2.3 PD-L1抗体: 采用抗PD-L1抗体BMS936559

对18例CRC患者进行治疗的I期临床试验中没有观察到客观反应<sup>[70]</sup>。然而, 使用另一种抗PD-L1抗体MPDL3280A治疗CRC患者, 4例患者中有1例获得客观临床反应<sup>[71]</sup>。有研究者<sup>[72]</sup>认为, 细胞表面的PD-L1表达水平提示CRC患者是否适接受ICB治疗和化疗。

**3.3 LAG-3抗体** 类似于CTLA-4和PD-L1, 相比微卫星稳定的肿瘤, LAG-3在MSI-H的肿瘤中的表达水平高得多。通过对108对CRC肿瘤组织与癌旁组织进行对比分析, 发现CRC组织中, LAG-3的表达水平与预后呈负相关<sup>[73]</sup>。体内实验证实PD-1和LAG-3联用对CD8<sup>+</sup> T细胞的功能

### ■同行评价

本文重点阐述免疫检查点的作用、机制和免疫检查点抑制剂在CRC中应用的最新进展, 以及影响免疫检查点抑制剂抗肿瘤疗效的因素。内容新颖充实, 具有较强的科学性和可读性, 有一定的参考价值。

能抑制更强, 且减弱了抗肿瘤免疫应答<sup>[49]</sup>。在卵巢癌模型中, 应用抗LAG-3/PD-1抗体联合治疗小鼠可以促进肿瘤特异性应答, 比单抗治疗具有更好的预后, 且相较于CTLA-4阻断剂毒性更低<sup>[47]</sup>。基于此, 一项中单独和联合使用的抗LAG-3单克隆抗体(BMS-986016)治疗CRC患者临床试验已经展开(NCT01968109)。

**3.4 Tim-3抗体** 在CRC患者体内, Tim-3<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞水平在肿瘤内显著升高, 但分泌的IFN- $\gamma$ 却显著低于Tim-3<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞<sup>[74]</sup>, 且其表达水平与结肠癌淋巴转移、TNM分期以及患者生存期高度相关( $P<0.0001$ )<sup>[75]</sup>。基于PD-1和Tim-3的同时高表达, 一项将抗Tim-3抗体TSR-022与抗PD-1抗体联用的临床试验正在进行。

**3.5 CEACAM1抗体** CEACAM1是一种调节结肠细胞凋亡的肿瘤抑制因子, 其表达水平降低是CRC早期肿瘤发生中最常见的事件之一<sup>[76]</sup>。在黑色素瘤小鼠模型中使用鼠抗体MRG1, 能显著增强T细胞抗肿瘤效应, 其主要在肿瘤细胞和迟发型效应淋巴细胞间相互作用, 因此被认为是一种安全有效的治疗手段<sup>[77]</sup>。同时, 有研究者<sup>[78]</sup>证明, 在非小细胞肺癌中, 抗CEACAM1抗体可以增强CIK的疗效。抗CEACAM1抗体CM-24单用或与抗PD-1单抗联用以治疗CRC患者的临床实验正在进行。

除此之外, IDO抗体NLG-919、NLG-9189、INCB024360, KIR抗体lirimulab等抗体也已经进入临床试验阶段, 为ICB治疗临床CRC患者提供了前期基础。

## 4 影响CRC中ICB治疗效果的因素

### 4.1 肿瘤细胞基因突变

**4.1.1 MSI:** MSI-H来自缺陷型错配修复蛋白(deficient mismatch repair, dMMR), 在遗传性Lynch综合征和约15%的散发性CRC病例中可见, 在年轻CRC患者和疾病进展早期常见<sup>[79]</sup>。MSI-H的CRC的特征在于具有异常高的突变负荷、肿瘤-增殖淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)和多个免疫检查点的表达, 包括PD-1、PDL1、CTLA-4、LAG-3和IDO, 其原因主要为对细胞因子如IFN- $\gamma$ 等的应答<sup>[80,81]</sup>。与MSI-L的患者相比, MSI-H的CRC患者通常具有更好的预后与更低的复发率<sup>[82,83]</sup>, 且用ICB治疗效果更好<sup>[84]</sup>。但是, 据报道<sup>[85]</sup>, 有一例属于微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)的

polymerase  $\epsilon$ (POLE)突变的81岁CRC患者, 其90%以上CD8<sup>+</sup>TIL细胞表达PD-1, 肿瘤微环境中聚集在TIL细胞周围的非肿瘤细胞有99%表达PD-L1。

**4.1.2 KRAS:** 与MSI相反, KRAS和NRAS突变与相对少的免疫细胞浸润和相对低的抑制分子表达相关。KRAS突变的CRC中, CD4<sup>+</sup>T细胞水平显著降低<sup>[86]</sup>。因此, KRAS突变CRC处于免疫相对静止的肿瘤微环境状态, ICB的治疗效果可能不佳, 相反, 化疗会相对适合。此外, 在小鼠模型中, 提示致癌性KRAS驱动并维持了CRC的侵袭和转移<sup>[87]</sup>。

此外, CRC中常见的BRAF突变通常提示预后不良, 将BRAF抑制剂与ICB联合使用, 可进一步增强免疫激活。这提示我们基因测序有助于帮助CRC患者选择更合适的治疗方案。

**4.2 CRC免疫微环境** 自Stephen Paget于1889年针对肿瘤转移的器官特异性提出肿瘤转移的“种子-土壤”学说以来, 免疫微环境的概念逐渐清晰<sup>[88]</sup>。肿瘤微环境由内皮细胞和他的前体细胞、周皮细胞、骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)、肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)、T细胞和B细胞、NK细胞、DC细胞等组成。肿瘤微环境中存在影响T细胞的活化和功能的因素<sup>[89]</sup>。肿瘤微环境通过多种机制影响T细胞的活化、代谢, 促进T细胞表面抑制性分子的上调及诱导T细胞向终末状态分化, 使T细胞耗竭、无能<sup>[90]</sup>。

**4.2.1 MDSC:** 既可以直接作用于T细胞抑制其活化<sup>[91]</sup>, 也可以通过产生活性氮诱导CCL2转变为N-CCL2, 从而抑制T细胞浸润, 帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸<sup>[92]</sup>。

**4.2.2 Treg:** Treg细胞能够促进肿瘤细胞和CAF中血管内皮生长因子的产生, 降低T细胞产生的IFN- $\gamma$ 和颗粒酶来抑制免疫杀伤作用<sup>[93,94]</sup>。在CRC肝转移患者体内具有大量激活的Treg细胞, 能够抑制特异性T细胞反应, 并表达高水平的糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关蛋白(glucocorticoid-induced TNFR-related protein, GITR)和CTLA-4<sup>[95]</sup>。

**4.2.3 PSGL-1:** CD8<sup>+</sup>T细胞表面黏附分子P-选择素糖蛋白配体-1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)的分子能够增加免疫检查点水平, 并抑制TCR和IL-2的信号转导进而抑制T细胞活



性. 当PSGL-1缺失, T细胞的制动系统解除, T细胞就能够保持活跃状态<sup>[96]</sup>. 在黑色素瘤小鼠模型中, PSGL-1缺乏导致PD-1下调, 改善的T细胞应答, 肿瘤生长速度相较于PSGL-1未缺失小鼠明显减缓<sup>[96]</sup>. 而肿瘤浸润的T淋巴细胞可以产生IFN- $\gamma$ , 增加PD-1/PD-L1的表达水平<sup>[97]</sup>.

**4.2.4 共刺激受体:** 此外, 肿瘤浸润性T细胞常表现为低反应性, 同肿瘤患者的生存期呈正相关<sup>[98,99]</sup>. 研究<sup>[100-102]</sup>表明, 肿瘤浸润性T细胞可以通过共刺激受体(例如肿瘤坏死因子受体超家族成员OX40、CD40、41BB, B7-CD28免疫球蛋白超家族成员ICOS等)活化, 共刺激受体与其配体相结合, 通过增强Th1细胞的功能或者抑制Treg细胞的功能, 杀伤肿瘤细胞. 共刺激受体激动剂能够增强T细胞的活化, 与ICB联用能够增强抗肿瘤效率.

**4.2.5 肿瘤浸润的T淋巴细胞密度:** 肿瘤浸润的T淋巴细胞具有免疫监视的作用, 能够抑制与PD-1与PD-L1的结合, 对抗肿瘤的发生和发展, 其密度与抵抗效果正相关, 并能够用于预测肿瘤的发生<sup>[103]</sup>.

**4.3 其他因素** 除了肿瘤微环境以及癌细胞内源信号的特征以外, 患者的其他一些生理特征也造成了免疫疗法效应不佳的结果. 其中包括年龄、HLA类型、遗传背景、饮食与代谢差异以及慢性感染病史等<sup>[104]</sup>. 另外, CRC患者的肠道的微生物能够调控机体免疫状态. 有证据表明CTLA-4的阻断疗法能够通过影响上皮间淋巴细胞与肠道表皮细胞的稳态而促进多种拟杆菌属的菌类的增殖, 这些细菌能够通过影响黏膜处的DC促进抗肿瘤Th1细胞的激活<sup>[105]</sup>. 临床试验结果表明, 在接受了ipilimumab治疗后, 部分黑色素瘤患者表现出肠道拟杆菌数量的上升.

总之, CRC患者经过基因筛选后, 进一步通过靶向抑制性细胞或激活T细胞表面的共刺激受体等多种重塑免疫微环境的手段进行治疗, 能够有效提高CRC患者ICB的治疗效果; 另外, 如果能够找到促进肿瘤免疫反应的微生物抗原结构, 并将其作为肿瘤疫苗的组成部分进行研发, 与ICB联用可能会有意想不到的效果.

## 5 ICB的联合治疗

以PD-1为代表的ICB在CRC患者的临床治疗中取得了显著疗效, 但由于肿瘤中存在多种免疫抵抗机制, 仍有部分患者无应答. 临床实践证明采用单一的治疗方法难以取得最佳的效

果, 只有联合治疗才能更好地改善患者的预后, 是未来的发展方向. 除了多种ICB联合应用以外, ICB既可以和放化疗<sup>[106,107]</sup>、手术治疗等传统治疗方法联合应用, 也可以和疫苗、细胞因子<sup>[108]</sup>、VEGF抗体<sup>[109]</sup>、共刺激受体激动剂<sup>[110]</sup>、PI3K激酶抑制剂<sup>[111]</sup>、过继性细胞免疫疗法以及其他ICB等免疫疗法共同使用. 总之, ICB和其他各种治疗方案的联合将给癌症患者提供了长期控制、甚至于治愈疾病的新型疗法, 其疗效和具体方案等仍有待探索.

## 6 CRC中ICB治疗的机遇和挑战

随着对免疫检查点探索的不断深入和临床试验的不断开展, 若干种ICB已经或正在被FDA批准, 预计下一步将以单药的形式或者与其他治疗模式相结合应用于临床<sup>[112,113]</sup>. 然而, 机遇与挑战并存, 仍有部分关键问题并未得到解决. 首先, 在CRC的ICB的治疗过程中, 目前仅有pembrolizumab已被FDA批准用于临床转移性MSI-H的CRC治疗. 然而, MSI-H的患者仅占CRC患者的15%, 对于MSI-L的患者仍无很好的治疗方法. 其次, PD-1/PD-L1抑制剂用于POLE $\epsilon$ 突变的CRC患者的良好预后提示我们有必要对CRC患者进行更全面的基因测序和更精确严谨的分类. 再者, 由于患者个体化差异较大, 相同的治疗方案用于不同的患者可能预后会有较大差异, 因此, 除了需要全面检查患者基因突变的状态外, 寻找预测免疫治疗效果生物标记势在必行. 而且, 大量证据表明辐射和化疗药物的暴露可能影响肿瘤细胞DNA突变率, 促使一些新抗原的形成或者MSI的改变. 当ICB与放化疗联合应用时, 确定放疗的剂量、强度及持续时间, 或者定时放化疗是联合治疗取得最大效益的先决条件.

最后, 临床研究<sup>[114]</sup>表明, ICB可能会产生耐药性. 以PD-L1为例, 接受PD-L1单克隆抗体治疗后的小鼠, 其体内原本的耗竭的T细胞的表现遗传学模式只发生了微小变化, 无法变成效应T细胞或记忆T细胞. 研究表明JAK抑制剂<sup>[115]</sup>和PI3K抑制剂<sup>[111]</sup>和能够帮助检查点抑制剂无反应的CRC患者克服这种耐药性. 未来关于如何克服ICB的耐药性, 延长CRC患者生存时间尚需进一步探索.

## 7 结论

通过阻断T细胞表面表达的抑制性受体, 提高

机体免疫应答水平, 进而杀伤肿瘤已被证明是肿瘤免疫疗法临床发展的一个十分有前景的领域. 明确CRC患者影响免疫检查点治疗效果的因素可以帮助我们筛选出对ICB疗法敏感的患者. 采取ICB疗法与现有的或者新的治疗模式相结合的治疗策略将是今后CRC治疗的发展方向.

## 8 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Oh CM, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Cho H, Lee JK, Lee DH, Lee KH. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2013. *Cancer Res Treat* 2016; 48: 436-450 [PMID: 26987395 DOI: 10.4143/crt.2016.089]
- Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 388-396 [PMID: 24503029 DOI: 10.1093/jjco/hyu003]
- Popek S, Tsikitis VL. Neoadjuvant vs adjuvant pelvic radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Which is superior? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 848-854 [PMID: 21412494 DOI: 10.3748/wjg.v17.i7.848]
- Cellini F, Valentini V. Current perspectives on preoperative integrated treatments for locally advanced rectal cancer: a review of agreement and controversies. *Oncology (Williston Park)* 2012; 26: 730-735, 741 [PMID: 22957406]
- Du CZ, Chen YC, Cai Y, Xue WC, Gu J. Oncologic outcomes of primary and post-irradiated early stage rectal cancer: a retrospective cohort study. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3229-3234 [PMID: 21912472 DOI: 10.3748/wjg.v17.i27.3229]
- Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3): CD004078 [PMID: 22419291 DOI: 10.1002/14651858.CD004078.pub2]
- Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakih MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small W, Sofocleous CT, Venook AP, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass DA. Metastatic colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 141-152; quiz 152 [PMID: 23411381 DOI: 10.6004/jncn.2013.0022]
- Grothey A, Sargent DJ. Adjuvant Therapy for Colon Cancer: Small Steps Toward Precision Medicine. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1133-1134 [PMID: 27273467 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2304]
- Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-1433 [PMID: 24357284 DOI: 10.1126/science.342.6165.1432]
- Burstein HJ, Krilov L, Aragon-Ching JB, Baxter NN, Chiorean EG, Chow WA, De Groot JF, Devine SM, DuBois SG, El-Deiry WS, Epstein AS, Heymach J, Jones JA, Mayer DK, Miksad RA, Pennell NA, Sabel MS, Schilsky RL, Schuchter LM, Tung N, Winkfield KM, Wirth LJ, Dizon DS. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1341-1367 [PMID: 28148207 DOI: 10.1200/JCO.2016.71.5292]
- Verdegaal EM. Adoptive cell therapy: a highly successful individualized therapy for melanoma with great potential for other malignancies. *Curr Opin Immunol* 2016; 39: 90-95 [PMID: 26829458 DOI: 10.1016/j.coi.2016.01.004]
- Tran E, Robbins PF, Rosenberg SA. 'Final common pathway' of human cancer immunotherapy: targeting random somatic mutations. *Nat Immunol* 2017; 18: 255-262 [PMID: 28198830 DOI: 10.1038/ni.3682]
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639 [PMID: 26412456 DOI: 10.1056/NEJMoa1507643]
- Nivolumab Gets FDA Nod for Bladder Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: OF7 [PMID: 28183696 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-021]
- Abdelaziz A, Vaishampayan U. Cabozantinib for Renal Cell Carcinoma: Current and Future Paradigms. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 18 [PMID: 28286925 DOI: 10.1007/s11864-017-0444-6]
- Ansell SM. Nivolumab in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 1623-1626 [PMID: 27881581 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1387]
- Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1270-1271 [PMID: 26398076 DOI: 10.1056/NEJMc1509660]
- Bever KM, Le DT. An Expanding Role for Immunotherapy in Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 401-410 [PMID: 28275038 DOI: 10.6004/jncn.2017.0037]
- Oh DY, Venook AP, Fong L. On the Verge: Immunotherapy for Colorectal Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 970-978 [PMID: 26285242 DOI: 10.6004/jncn.2015.0117]
- Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pagès F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical

- outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964 [PMID: 17008531 DOI: 10.1126/science.1129139]
- 23 Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, Lagorce C, Wind P, Marliot F, Bruneval P, Zatloukal K, Trajanoski Z, Berger A, Fridman WH, Galon J. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5944-5951 [PMID: 19858404 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6147]
  - 24 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264 [PMID: 22437870 DOI: 10.1038/nrc3239]
  - 25 Yao S, Zhu Y, Chen L. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 130-146 [PMID: 23370250 DOI: 10.1038/nrd3877]
  - 26 Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570 [PMID: 21436444 DOI: 10.1126/science.1203486]
  - 27 Bryan LJ, Gordon LI. Blocking tumor escape in hematologic malignancies: the anti-PD-1 strategy. *Blood Rev* 2015; 29: 25-32 [PMID: 25260226 DOI: 10.1016/j.blre.2014.09.004]
  - 28 Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, Thompson CB, Bluestone JA. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994; 1: 405-413 [PMID: 7882171 DOI: 10.1016/1074-7613(94)90071-X]
  - 29 Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-1034 [PMID: 11015443 DOI: 10.1084/jem.192.7.1027]
  - 30 Severson JJ, Serracino HS, Mateescu V, Raeburn CD, McIntyre RC, Sams SB, Haugen BR, French JD. PD-1+Tim-3+ CD8+ T Lymphocytes Display Varied Degrees of Functional Exhaustion in Patients with Regionally Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 620-630 [PMID: 25701326 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0201]
  - 31 Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol* 2011; 12: 492-499 [PMID: 21739672 DOI: 10.1038/ni.2035]
  - 32 Leone RD, Lo YC, Powell JD. A2aR antagonists: Next generation checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J* 2015; 13: 265-272 [PMID: 25941561 DOI: 10.1016/j.csbj.2015.03.008]
  - 33 Wang L, Rubinstein R, Lines JL, Wasiuk A, Ahonen C, Guo Y, Lu LF, Gondek D, Wang Y, Fava RA, Fiser A, Almo S, Noelle RJ. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. *J Exp Med* 2011; 208: 577-592 [PMID: 21383057 DOI: 10.1084/jem.20100619]
  - 34 Leitner J, Klausner C, Pickl WF, Stöckl J, Majdic O, Bardet AF, Kreil DP, Dong C, Yamazaki T, Zlabinger G, Pfistershammer K, Steinberger P. B7-H3 is a potent inhibitor of human T-cell activation: No evidence for B7-H3 and TREM2 interaction. *Eur J Immunol* 2009; 39: 1754-1764 [PMID: 19544488 DOI: 10.1002/eji.200839028]
  - 35 Dangaj D, Lanitis E, Zhao A, Joshi S, Cheng Y, Sandaltzopoulos R, Ra HJ, Danet-Desnoyers G, Powell DJ, Scholler N. Novel recombinant human b7-h4 antibodies overcome tumoral immune escape to potentiate T-cell antitumor responses. *Cancer Res* 2013; 73: 4820-4829 [PMID: 23722540 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3457]
  - 36 Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235-271 [PMID: 21219185 DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324]
  - 37 Nirschl CJ, Drake CG. Molecular pathways: coexpression of immune checkpoint molecules: signaling pathways and implications for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4917-4924 [PMID: 23868869 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1972]
  - 38 Sakaguchi S, Fukuma K, Kuribayashi K, Masuda T. Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T cell subset. I. Evidence for the active participation of T cells in natural self-tolerance; deficit of a T cell subset as a possible cause of autoimmune disease. *J Exp Med* 1985; 161: 72-87 [PMID: 3871469 DOI: 10.1084/jem.161.1.72]
  - 39 Shi L, Chen S, Yang L, Li Y. The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 74 [PMID: 24283718 DOI: 10.1186/1756-8722-6-74]
  - 40 Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 677-704 [PMID: 18173375 DOI: 10.1146/annurev-immunol.26.021607.090331]
  - 41 Liu C, Jiang J, Gao L, Hu X, Wang F, Shen Y, Yu G, Zhao Z, Zhang X. A Promoter Region Polymorphism in PDCD-1 Gene Is Associated with Risk of Rheumatoid Arthritis in the Han Chinese Population of Southeastern China. *Int J Genomics* 2014; 2014: 247637 [PMID: 24804191 DOI: 10.1155/2014/247637]
  - 42 Huard B, Tournier M, Hercend T, Triebel F, Faure F. Lymphocyte-activation gene 3/major histocompatibility complex class II interaction modulates the antigenic response of CD4+ T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1994; 24: 3216-3221 [PMID: 7805750 DOI: 10.1002/eji.1830241246]
  - 43 Huang CT, Workman CJ, Flies D, Pan X, Marson AL, Zhou G, Hipkiss EL, Ravi S, Kowalski J, Levitsky HL, Powell JD, Pardoll DM, Drake CG, Vignali DA. Role of LAG-3 in regulatory T cells. *Immunity* 2004; 21: 503-513 [PMID: 15485628 DOI: 10.1016/j.immuni.2004.08.010]
  - 44 Workman CJ, Cauley LS, Kim IJ, Blackman MA, Woodland DL, Vignali DA. Lymphocyte activation gene-3 (CD223) regulates the size of the expanding T cell population following antigen activation in vivo. *J Immunol* 2004; 172: 5450-5455 [PMID: 15100286 DOI: 10.4049/



- jimmunol.172.9.5450]
- 45 Workman CJ, Vignali DA. The CD4-related molecule, LAG-3 (CD223), regulates the expansion of activated T cells. *Eur J Immunol* 2003; 33: 970-979 [PMID: 12672063 DOI: 10.1002/eji.200323382]
- 46 Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in Cancer Immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011; 344: 269-278 [PMID: 21086108 DOI: 10.1007/82\_2010\_114]
- 47 Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, Bankoti J, Selby M, Nirschl CJ, Bettini ML, Gravano DM, Vogel P, Liu CL, Tansombatvisit S, Grosso JF, Netto G, Smeltzer MP, Chaux A, Utz PJ, Workman CJ, Pardoll DM, Korman AJ, Drake CG, Vignali DA. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012; 72: 917-927 [PMID: 22186141 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620]
- 48 Lucas CL, Workman CJ, Beyaz S, LoCascio S, Zhao G, Vignali DA, Sykes M. LAG-3, TGF- $\beta$ , and cell-intrinsic PD-1 inhibitory pathways contribute to CD8 but not CD4 T-cell tolerance induced by allogeneic BMT with anti-CD40L. *Blood* 2011; 117: 5532-5540 [PMID: 21422469 DOI: 10.1182/blood-2010-11-318675]
- 49 Matsuzaki J, Gnjatich S, Mhawech-Fauceglia P, Beck A, Miller A, Tsuji T, Eppolito C, Qian F, Lele S, Shrikant P, Old LJ, Odunsi K. Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8+ T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 7875-7880 [PMID: 20385810 DOI: 10.1073/pnas.1003345107]
- 50 Baitsch L, Legat A, Barba L, Fuertes Marraco SA, Rivals JP, Baumgaertner P, Christiansen-Jucht C, Bouzourene H, Rimoldi D, Pircher H, Rufer N, Matter M, Michielin O, Speiser DE. Extended co-expression of inhibitory receptors by human CD8 T-cells depending on differentiation, antigen-specificity and anatomical localization. *PLoS One* 2012; 7: e30852 [PMID: 22347406 DOI: 10.1371/journal.pone.0030852]
- 51 Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev* 2017; 276: 97-111 [PMID: 28258697 DOI: 10.1111/imr.12520]
- 52 Anderson AC, Anderson DE, Bregoli L, Hastings WD, Kassam N, Lei C, Chandwaskar R, Karman J, Su EW, Hirashima M, Bruce JN, Kane LP, Kuchroo VK, Hafler DA. Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells. *Science* 2007; 318: 1141-1143 [PMID: 18006747 DOI: 10.1126/science.1148536]
- 53 Jiang X, Zhou T, Xiao Y, Yu J, Dou S, Chen G, Wang R, Xiao H, Hou C, Wang W, Shi Q, Feng J, Ma Y, Shen B, Li Y, Han G. Tim-3 promotes tumor-promoting M2 macrophage polarization by binding to STAT1 and suppressing the STAT1-miR-155 signaling axis. *Oncotimmunology* 2016; 5: e1211219 [PMID: 27757304 DOI: 10.1080/2162402X.2016.1211219]
- 54 Chen D, Iijima H, Nagaishi T, Nakajima A, Russell S, Raychowdhury R, Morales V, Rudd CE, Utku N, Blumberg RS. Carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1 isoforms alternatively inhibit and costimulate human T cell function. *J Immunol* 2004; 172: 3535-3543 [PMID: 15004154 DOI: 10.4049/jimmunol.172.6.3535]
- 55 Huang YH, Zhu C, Kondo Y, Anderson AC, Gandhi A, Russell A, Dougan SK, Petersen BS, Melum E, Pertel T, Clayton KL, Raab M, Chen Q, Beauchemin N, Yazaki PJ, Pyzik M, Ostrowski MA, Glickman JN, Rudd CE, Ploegh HL, Franke A, Petsko GA, Kuchroo VK, Blumberg RS. CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion. *Nature* 2015; 517: 386-390 [PMID: 25363763 DOI: 10.1038/nature13848]
- 56 Prendergast GC, Smith C, Thomas S, Mandik-Nayak L, Laury-Kleintop L, Metz R, Muller AJ. Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 721-735 [PMID: 24711084 DOI: 10.1007/s00262-014-1549-4]
- 57 Iwayama Y, Tsuruma T, Mizuguchi T, Furuhashi T, Toyota N, Matsumura M, Torigoe T, Sato N, Hirata K. Prognostic value of HLA class I expression in patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 36 [PMID: 25889416 DOI: 10.1186/s12957-015-0456-2]
- 58 Pittari G, Filippini P, Gentilcore G, Grivel JC, Rutella S. Revving up Natural Killer Cells and Cytokine-Induced Killer Cells Against Hematological Malignancies. *Front Immunol* 2015; 6: 230 [PMID: 26029215 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00230]
- 59 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Uria WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723 [PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466]
- 60 O'Mahony D, Morris JC, Quinn C, Gao W, Wilson WH, Gause B, Pittaluga S, Neelapu S, Brown M, Fleisher TA, Gulley JL, Schlom J, Nussenblatt R, Albert P, Davis TA, Lowy I, Petrus M, Waldmann TA, Janik JE. A pilot study of CTLA-4 blockade after cancer vaccine failure in patients with advanced malignancy. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 958-964 [PMID: 17289891 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1974]
- 61 Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Danielli R, Altomonte M, Mutti L, Maio M. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1104-1111 [PMID: 24035405 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70381-4]
- 62 Chung KY, Gore I, Fong L, Venook A, Beck SB, Dorazio P, Criscitiello PJ, Healey DI, Huang B, Gomez-Navarro J, Saltz LB. Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3485-3490 [PMID: 20498386 DOI:



- 10.1200/JCO.2010.28.3994]
- 63 Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, Blosser RL, Fan H, Wang H, Lubner BS, Zhang M, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Sears CL, Anders RA, Pardoll DM, Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015; 5: 43-51 [PMID: 25358689 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863]
- 64 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23-34 [PMID: 26027431 DOI: 10.1056/NEJMoa1504030]
- 65 Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol* 2015; 27: 39-46 [PMID: 25323844 DOI: 10.1093/intimm/idx095]
- 66 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454 [PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690]
- 67 Toh JW, de Souza P, Lim SH, Singh P, Chua W, Ng W, Spring KJ. The Potential Value of Immunotherapy in Colorectal Cancers: Review of the Evidence for Programmed Death-1 Inhibitor Therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: 285-291 [PMID: 27553906 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.07.007]
- 68 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Lubner BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520 [PMID: 26028255 DOI: 10.1056/NEJMoa1500596]
- 69 Lee LH, Cavalcanti MS, Segal NH, Hechtman JF, Weiser MR, Smith JJ, Garcia-Aguilar J, Sadot E, Ntiamoah P, Markowitz AJ, Shike M, Stadler ZK, Vakiani E, Klimstra DS, Shia J. Patterns and prognostic relevance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2016; 29: 1433-1442 [PMID: 27443512 DOI: 10.1038/modpathol.2016.139]
- 70 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]
- 71 Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1-10 [PMID: 23890059 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012]
- 72 Dunne PD, McArt DG, O'Reilly PG, Coleman HG, Allen WL, Loughrey M, Van Schaebroeck S, McDade S, Salto-Tellez M, Longley DB, Lawler M, Johnston PG. Immune-Derived PD-L1 Gene Expression Defines a Subgroup of Stage II/III Colorectal Cancer Patients with Favorable Prognosis Who May Be Harmed by Adjuvant Chemotherapy. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 582-591 [PMID: 27197062 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0302]
- 73 Chen J, Chen Z. The effect of immune microenvironment on the progression and prognosis of colorectal cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 82 [PMID: 25034363 DOI: 10.1007/s12032-014-0082-9]
- 74 Xu B, Yuan L, Gao Q, Yuan P, Zhao P, Yuan H, Fan H, Li T, Qin P, Han L, Fang W, Suo Z. Circulating and tumor-infiltrating Tim-3 in patients with colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 20592-20603 [PMID: 26008981 DOI: 10.18632/oncotarget.4112]
- 75 Zhou E, Huang Q, Wang J, Fang C, Yang L, Zhu M, Chen J, Chen L, Dong M. Up-regulation of Tim-3 is associated with poor prognosis of patients with colon cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 8018-8027 [PMID: 26339368]
- 76 Neumaier C, Nittka S, Neumaier M. Loss of expression of the tumor suppressor CEACAM1 links different hereditary colorectal carcinoma subtypes to the genesis of sporadic colorectal carcinoma. *Onkologie* 2012; 35: 563-568 [PMID: 23038226 DOI: 10.1159/000342673]
- 77 Sapoznik S, Hammer O, Ortenberg R, Besser MJ, Ben-Moshe T, Schachter J, Markel G. Novel anti-melanoma immunotherapies: disarming tumor escape mechanisms. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 818214 [PMID: 22778766 DOI: 10.1155/2012/818214]
- 78 Zhang L, Wang J, Wei F, Wang K, Sun Q, Yang F, Jin H, Zheng Y, Zhao H, Wang L, Yu W, Zhang X, An Y, Yang L, Zhang X, Ren X. Profiling the dynamic expression of checkpoint molecules on cytokine-induced killer cells from non-small-cell lung cancer patients. *Oncotarget* 2016; 7: 43604-43615 [PMID: 27283895 DOI: 10.18632/oncotarget.9871]
- 79 Raut CP, Pawlik TM, Rodriguez-Bigas MA. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Mutat Res* 2004; 568: 275-282 [PMID: 15542114 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.05.025]
- 80 Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, Huynh TG, Mino-Kenudson M. PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes. *Mod Pathol* 2016; 29: 1104-1112 [PMID: 27198569 DOI: 10.1038/

- modpathol.2016.95]
- 81 Smyrk TC, Watson P, Kaul K, Lynch HT. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2417-2422 [PMID: 11413533 DOI: 10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2417::AID-CNCR1276>3.0.CO;2-U]
- 82 Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, Kim GP, Yothers G, Allegra C, Moore MJ, Gallinger S, Sargent DJ. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 863-875 [PMID: 21597022 DOI: 10.1093/jnci/djr153]
- 83 Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1261-1270 [PMID: 21383284 DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1366]
- 84 Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 19-26 [PMID: 27838401 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005]
- 85 Gong J, Wang C, Lee PP, Chu P, Fakhri M. Response to PD-1 Blockade in Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer Harboring a POLE Mutation. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 142-147 [PMID: 28188185 DOI: 10.6004/jnccn.2017.0016]
- 86 Lal N, Beggs AD, Willcox BE, Middleton GW. An immunogenomic stratification of colorectal cancer: Implications for development of targeted immunotherapy. *Oncoimmunology* 2015; 4: e976052 [PMID: 25949894 DOI: 10.4161/2162402X.2014.976052]
- 87 Boutin AT, Liao WT, Wang M, Hwang SS, Karpinets TV, Cheung H, Chu GC, Jiang S, Hu J, Chang K, Vilar E, Song X, Zhang J, Kopetz S, Futreal A, Wang YA, Kwong LN, DePinho RA. Oncogenic Kras drives invasion and maintains metastases in colorectal cancer. *Genes Dev* 2017; 31: 370-382 [PMID: 28289141 DOI: 10.1101/gad.293449.116]
- 88 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]
- 89 Liu X, Ranganathan R, Jiang S, Fang C, Sun J, Kim S, Newick K, Lo A, June CH, Zhao Y, Moon EK. A Chimeric Switch-Receptor Targeting PD1 Augments the Efficacy of Second-Generation CAR T Cells in Advanced Solid Tumors. *Cancer Res* 2016; 76: 1578-1590 [PMID: 26979791 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2524]
- 90 Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 2015; 348: 74-80 [PMID: 25838376 DOI: 10.1126/science.aaa6204]
- 91 Mazzoni A, Bronte V, Visintin A, Spitzer JH, Apolloni E, Serafini P, Zanovello P, Segal DM. Myeloid suppressor lines inhibit T cell responses by an NO-dependent mechanism. *J Immunol* 2002; 168: 689-695 [PMID: 11777962 DOI: 10.4049/jimmunol.168.2.689]
- 92 Molon B, Ugel S, Del Pozzo F, Soldani C, Zilio S, Avella D, De Palma A, Mauri P, Monegal A, Rescigno N, Savino B, Colombo P, Jonjic N, Pecanic S, Lazzarato L, Fruttero R, Gasco A, Bronte V, Viola A. Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells. *J Exp Med* 2011; 208: 1949-1962 [PMID: 21930770 DOI: 10.1084/jem.20101956]
- 93 Liu J, Duan Y, Cheng X, Chen X, Xie W, Long H, Lin Z, Zhu B. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407: 348-354 [PMID: 21396350 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.021]
- 94 Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, Kudo T, Robbins PD, Tahara H, Lotze MT. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003; 101: 2620-2627 [PMID: 12411307 DOI: 10.1182/blood-2002-05-1461]
- 95 Pedroza-Gonzalez A, Zhou G, Singh SP, Boor PP, Pan Q, Grunhagen D, de Jonge J, Tran TK, Verhoef C, IJzermans JN, Janssen H, Biermann K, Kwekkeboom J, Sprengers D. GITR engagement in combination with CTLA-4 blockade completely abrogates immunosuppression mediated by human liver tumor-derived regulatory T cells ex vivo. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1051297 [PMID: 26587321 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1051297]
- 96 Tinoco R, Carrette F, Barraza ML, Otero DC, Magaña J, Bosenberg MW, Swain SL, Bradley LM. PSGL-1 Is an Immune Checkpoint Regulator that Promotes T Cell Exhaustion. *Immunity* 2016; 44: 1190-1203 [PMID: 27192578 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.015]
- 97 Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Horikawa N, Murakami R, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Baba T, Konishi I, Mandai M. IFN- $\gamma$  from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1501-1509 [PMID: 25867264 DOI: 10.1038/bjc.2015.101]
- 98 Reissfelder C, Stamova S, Gossman C, Braun M, Bonertz A, Walliczek U, Grimm M, Rahbari NN, Koch M, Saadati M, Benner A, Büchler MW, Jäger D, Halama N, Khazaie K, Weitz J, Beckhove P. Tumor-specific cytotoxic T lymphocyte activity determines colorectal cancer patient prognosis. *J Clin Invest* 2015; 125: 739-751 [PMID: 25562322 DOI: 10.1172/JCI74894]
- 99 Flecken T, Schmidt N, Hild S, Gostick E, Drognitz O, Zeiser R, Schemmer P, Bruns H, Eiermann T, Price DA, Blum HE, Neumann-Haefelin C, Thimme R. Immunodominance and functional alterations of tumor-associated antigen-specific CD8<sup>+</sup> T-cell responses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 59: 1415-1426 [PMID: 24002931 DOI: 10.1002/hep.26731]
- 100 Kumari A, Garnett-Benson C. Effector function of CTLs is increased by irradiated colorectal tumor cells that modulate OX-40L and 4-1BBL and is reversed following dual blockade. *BMC Res Notes* 2016; 9: 92 [PMID: 26872462 DOI: 10.1186/s13104-016-1914-9]
- 101 Zhang Y, Luo Y, Qin SL, Mu YF, Qi Y, Yu MH,

- Zhong M. The clinical impact of ICOS signal in colorectal cancer patients. *Oncoimmunology* 2016; 5: e1141857 [PMID: 27467961 DOI: 10.1080/2162402X.2016.1141857]
- 102 Schaer DA, Hirschhorn-Cymerman D, Wolchok JD. Targeting tumor-necrosis factor receptor pathways for tumor immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2014; 2: 7 [PMID: 24855562 DOI: 10.1186/2051-1426-2-7]
  - 103 Maccalli C, Parmiani G, Ferrone S. Immunomodulating and Immunoresistance Properties of Cancer-Initiating Cells: Implications for the Clinical Success of Immunotherapy. *Immunol Invest* 2017; 46: 221-238 [PMID: 28287848 DOI: 10.1080/08820139.2017.1280051]
  - 104 Pitt JM, Vétizou M, Daillère R, Roberti MP, Yamazaki T, Routy B, Lepage P, Boneca IG, Chamailard M, Kroemer G, Zitvogel L. Resistance Mechanisms to Immune-Checkpoint Blockade in Cancer: Tumor-Intrinsic and -Extrinsic Factors. *Immunity* 2016; 44: 1255-1269 [PMID: 27332730 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.06.001]
  - 105 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharef S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquelot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamailard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-1084 [PMID: 26541610 DOI: 10.1126/science.aad1329]
  - 106 Rodriguez-Ruiz ME, Rodriguez I, Garasa S, Barbes B, Solorzano JL, Perez-Gracia JL, Labiano S, Sanmamed MF, Azpilikueta A, Bolaños E, Sanchez-Paulete AR, Aznar MA, Rouzaut A, Schalper KA, Jure-Kunkel M, Melero I. Abscopal Effects of Radiotherapy Are Enhanced by Combined Immunostimulatory mAbs and Are Dependent on CD8 T Cells and Crosspriming. *Cancer Res* 2016; 76: 5994-6005 [PMID: 27550452 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0549]
  - 107 He C, Duan X, Guo N, Chan C, Poon C, Weichselbaum RR, Lin W. Core-shell nanoscale coordination polymers combine chemotherapy and photodynamic therapy to potentiate checkpoint blockade cancer immunotherapy. *Nat Commun* 2016; 7: 12499 [PMID: 27530650 DOI: 10.1038/ncomms12499]
  - 108 Chen X, Xu J, Guo Q, Wang L, Yang Y, Guo H, Gu N, Zhang D, Qian W, Hou S, Li J, Dai J, Guo Y, Wang H. Therapeutic efficacy of an anti-PD-L1 antibody based immunocytokine in a metastatic mouse model of colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 480: 160-165 [PMID: 27720718 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.011]
  - 109 Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2016; 27: 1362 [PMID: 27072927 DOI: 10.1093/annonc/mdw141]
  - 110 Linch SN, McNamara MJ, Redmond WL. OX40 Agonists and Combination Immunotherapy: Putting the Pedal to the Metal. *Front Oncol* 2015; 5: 34 [PMID: 25763356 DOI: 10.3389/fonc.2015.00034]
  - 111 De Henau O, Rausch M, Winkler D, Campesato LF, Liu C, Cymerman DH, Budhu S, Ghosh A, Pink M, Tchaicha J, Douglas M, Tibbitts T, Sharma S, Proctor J, Kosmider N, White K, Stern H, Soglia J, Adams J, Palombella VJ, McGovern K, Kutok JL, Wolchok JD, Merghoub T. Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3Kγ in myeloid cells. *Nature* 2016; 539: 443-447 [PMID: 27828943 DOI: 10.1038/nature20554]
  - 112 Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, Kepp O, Martins I, Ghiringhelli F, Aymeric L, Michaud M, Apetoh L, Barault L, Mendiboure J, Pignon JP, Jooste V, van Endert P, Ducreux M, Zitvogel L, Piard F, Kroemer G. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene* 2010; 29: 482-491 [PMID: 19881547 DOI: 10.1038/onc.2009.356]
  - 113 Kroemer G, Zitvogel L. Abscopal but desirable: The contribution of immune responses to the efficacy of radiotherapy. *Oncoimmunology* 2012; 1: 407-408 [PMID: 22754758 DOI: 10.4161/onci.20074]
  - 114 Pauken KE, Sammons MA, Odorizzi PM, Manne S, Godec J, Khan O, Drake AM, Chen Z, Sen DR, Kurachi M, Barnitz RA, Bartman C, Bengsch B, Huang AC, Schenkel JM, Vahedi G, Haining WN, Berger SL, Wherry EJ. Epigenetic stability of exhausted T cells limits durability of reinvigoration by PD-1 blockade. *Science* 2016; 354: 1160-1165 [PMID: 27789795 DOI: 10.1126/science.aaf2807]
  - 115 Benci JL, Xu B, Qiu Y, Wu TJ, Dada H, Twyman-Saint Victor C, Cuculo L, Lee DS, Pauken KE, Huang AC, Gangadhar TC, Amaravadi RK, Schuchter LM, Feldman MD, Ishwaran H, Vonderheide RH, Maity A, Wherry EJ, Minn AJ. Tumor Interferon Signaling Regulates a Multigenic Resistance Program to Immune Checkpoint Blockade. *Cell* 2016; 167: 1540-1554.e12 [PMID: 27912061 DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.022]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



## IBD血清学标志物的临床应用前景

阮慧杰, 许翠萍

### ■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是以慢性肠道炎症为主要表现的一组症候群, 其复杂的免疫机制始终困扰着临床诊治。IBD缺乏特异性病理改变及典型的临床表现, 不能依据某一症状或某项检查明确诊断。故对IBD相关自身抗体血清标志物的研究, 可能成为诊治IBD的新靶点。

阮慧杰, 许翠萍, 山西医科大学第一医院消化内科 山西省太原市 030001

许翠萍, 主任医师, 主要从事炎症性肠病、消化系肿瘤、肝细胞再生与癌变及功能性胃肠病方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由许翠萍设计; 文献收集与写作由阮慧杰完成; 许翠萍审核。

通讯作者: 许翠萍, 主任医师, 030001, 山西省太原市迎泽区解放南路85号, 山西医科大学第一医院消化内科。  
[cui ping xu@hotmail.com](mailto:cui ping xu@hotmail.com)

收稿日期: 2017-03-22

修回日期: 2017-04-20

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-07-08

### Clinical application prospects of serum markers for inflammatory bowel disease

Hui-Jie Ruan, Cui-Ping Xu

Hui-Jie Ruan, Cui-Ping Xu, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Cui-Ping Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jiefang South Road, Yingze District, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. [cui ping xu@hotmail.com](mailto:cui ping xu@hotmail.com)

Received: 2017-03-22

Revised: 2017-04-20

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-07-08

### Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific intestinal inflammatory disease with unknown etiology, including ulcerative

colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Current clinical diagnosis of IBD mainly relies on clinical manifestations, routine blood tests, imaging, endoscopic and histopathological evaluations. However, all these approaches are not satisfying in clinical practice. There is currently an urgent need to find a simple and accurate diagnostic method. IBD-related serological markers have many advantages in the diagnosis and differential diagnosis, assessment of disease severity, and judgment of curative effect and prognosis in IBD. This paper will discuss the potential clinical application prospects of serum markers for IBD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Serological markers; Clinical application

Ruan HJ, Xu CP. Clinical application prospects of serum markers for inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1728-1734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1728.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1728>

### 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。目前IBD的诊断及临床过程主要依据其临床表现、常规检验、影像学特征、内镜所见及组织病理综合判断, 但远未满足临床实践。因此, 寻找一种简单、准确的诊断方法成为目前亟待解决的问题。迄今, IBD相关血清学标志物的应用对IBD的诊断与鉴别诊断、疾病

### ■同行评议者

董卫国, 教授, 武汉大学人民医院消化内科



严重程度界定、疗效判断和预后评估均凸显出其临床优势. 本文就近年来IBD血清学标志物的研究及其临床应用前景作一述评.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 血清学标志物; 临床应用

**核心提要:** 多项炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)血清学标志物联合检测可以提高对溃疡性结肠炎/克罗恩病诊断及鉴别诊断的敏感性与特异性, 在IBD的诊断及鉴别诊断、疾病的严重程度与活动度的判断、疗效及预后的评估等方面具有重要意义.

阮慧杰, 许翠萍. IBD血清学标志物的临床应用前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1728-1734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1728.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1728>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)在西方国家属于常见病, 中国IBD的发病率逐年增加. 至今IBD的病因与发病机制不明, 其病情多变、病程迁延、随病程的延长增加癌变风险<sup>[1]</sup>, 因此对IBD早期明确诊断、及时有效治疗、精确判断疗效和客观评估预后是亟待解决的问题. 由于IBD临床表现缺乏特异性, 诊断依据缺乏金标准, 其疾病的严重程度及疗效判断与预后评估尚无简易客观可量化的指标<sup>[2]</sup>. 尽管IBD的发病机制至今尚未阐明, 但医学界普遍认为是环境因素与遗传因素共同作用诱发的免疫功能异常相关性疾病. 因此, 针对IBD相关抗体血清标志物的动态定量测定将有助于IBD的临床诊疗.

## 1 概述IBD血清标志物的分类及其在溃疡性结肠炎和克罗恩病中的意义

在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者血清中已发现多种相关的血清学标志物, 主要包括自身抗体和抗微生物抗体两大类<sup>[3]</sup>, 他们多以单独或联合检测的方式应用于IBD的诊断与鉴别诊断、疾病活动性判断和对预后的预测等(表1).

## 2 解析IBD血清标志物在UC和CD中的应用现状

抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil

cytoplasmic antibody, ANCA)是由Davies于1982年在肾小球肾炎和系统性血管炎患者血清中发现, 他是一组以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为抗原的自身抗体, 可通过毛细血管中的中性粒细胞、单核细胞或肠上皮细胞引起溶菌酶释放, 导致大面积血管和肠道组织损害<sup>[4]</sup>. 国外Bansi等<sup>[5]</sup>的研究表明UC患者ANCA阳性率达40%-80%, 诊断UC的特异性和敏感性分别为98%和42%; 国内相关研究发现, ANCA诊断UC的特异性与敏感性分别为92.7%和65.9%. 根据间接免疫荧光检测法(indirect immunofluorescence, IIF)中荧光集中位置将ANCA分为胞浆型(cytoplasmic-ANCA, cANCA)和核周型(perinuclear-ANCA, pANCA), 而核周型又有典型和非典型之分, 与IBD相关的ANCA主要是非典型pANCA. 有文献报道<sup>[6]</sup>, pANCA在UC患者中的阳性率和敏感度较高. 目前临床常用的间接免疫荧光ANCA检测方法仅可定性. 新近国内有ANCA定量ELISA试剂盒经临床验证, 可以定量检测UC患者血清非典型的pANCA, 与其相关的靶抗原主要为杀菌渗透性增强蛋白(bactericidal/permeability-increasing protein, BPI)<sup>[7]</sup>. 有研究<sup>[8]</sup>认为ELISA定量检测ANCA呈阳性结果时, 同时荧光免疫染色为核周型, 可使UC的诊断达94%.

抗酿酒酵母抗体(anti-saccharomyces cerevisiae antibody, ASCA)是抗多聚糖抗体家族中临床运用最广的抗体, 是一种针对酵母菌属的抗体, 其主要靶点是酵母菌细胞壁上磷肽甘露多聚糖成分, 可能与病变肠段因炎症使渗透性升高, 酵母菌抗原暴露于免疫反应细胞机会增加相关<sup>[9]</sup>. 临床上的检测方法主要为IIF和ELISA法检测, ASCA包括IgG和IgA两种亚型, 研究<sup>[10]</sup>表明ASCA-IgG/IgA对于CD患者具有较高阳性预测率和特异性, 其中IgG相较于IgA阳性预测值更高. 对于不同亚型CD患者的ASCA-IgG/IgA表达水平的研究, 国外报道<sup>[11]</sup>提示其存在高低水平不同或仅表达其中一种; 而国内对该研究的报道较少, 仅有数篇小样本研究. 不同研究中同一指标的阳性率、敏感度、特异度差异较大, 这与实验室检测方法、种族、年龄有一定的关系. Prideaux等<sup>[12]</sup>的研究表明ASCA诊断CD的特异性为90%-100%, 灵敏性为37%-72%; 国内杨梅等<sup>[13]</sup>的研究表

## ■ 研究前沿

本文系统阐述了IBD相关的多种血清学标志物的分类及其临床应用前景, 旨在单项检测或多项联合检测IBD血清学标志物, 从而提高对IBD诊断及鉴别诊断、判断疾病的活动度与疗效及评估预后的准确性.

■ 相关报道

钱家鸣教授对目前临床及实验室多见的IBD血清学标志物的研究进展和临床应用进行较为全面的综述, 包括单独和/或联合检测血清学标志物对IBD的诊断、鉴别诊断、病情变化及预后情况的影响, 以及相关检测方法的研究和推广。

表 1 IBD血清标志物的分类及其在UC和CD中的意义

抗体分类	血清标志物	在UC和CD中的意义
自身抗体	ANCA	鉴别UC和CD(UC: ANCA <sup>+</sup> /ASCA <sup>-</sup> ; CD: ANCA <sup>-</sup> /ASCA <sup>+</sup> ); ANCA <sup>+</sup> 应用于UC的诊断.
	PAB	特异性高, 敏感性低, 意义不明.
	GAB	联合ANCA检测可提高UC的诊断特异性, 有助于UC和CD的鉴别诊断.
抗微生物抗体	ASCA	鉴别UC和CD; ASCA <sup>+</sup> 应用于CD的诊断.
	ALCA	ALCA、ACCA、AMCA分别同ASCA
	ACCA	联合检测时均可提高诊断及
	AMCA	鉴别诊断IBD的特异性与敏感性.
	Anti-Omp C	多见于ASCA阴性CD确诊者、肠道穿孔者、需要早期手术者.
	I2抗体	多见于肠道狭窄者、需要早期手术者.
	抗CBirI抗体	与CD的回肠受累以及狭窄、穿孔相关.

IBD: 炎症性肠病; UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病; ANCA: 抗中性粒细胞胞浆抗体.

明ASCA诊断CD的特异性为94.5%, 灵敏度为55%. 由以上研究结果表明, ANCA与ASCA诊断IBD的敏感性较低, 不适于IBD的筛查; 但特异性较高, 可用于IBD的诊断, ASCA<sup>+</sup>可更好地应用于CD的诊断. ANCA和ASCA对UC和CD的鉴别诊断也具有重要意义, 尤其是两者联合检测可提高鉴别诊断的效应. 2010年世界胃肠病学实践指南<sup>[14]</sup>提出, ANCA<sup>+</sup>/ASCA<sup>-</sup>可提示UC, ASCA<sup>+</sup>/ANCA<sup>-</sup>可提示CD; 国外Nisihara等<sup>[15]</sup>研究则表明ANCA<sup>+</sup>/ASCA<sup>-</sup>诊断UC的特异性与灵敏度分别为100%和43%, ASCA<sup>+</sup>/ANCA<sup>-</sup>诊断CD的特异性和灵敏度分别为93%和57%, 均高于单独检测ANCA和ASCA. Seow等<sup>[16]</sup>的研究提示包括ASCA在内的多种抗多聚糖抗体联合检测有助于CD诊断; 国内的何淳等<sup>[17]</sup>进行ANCA、ASCA、GAB、PAB四种抗体联合检测诊断CD的敏感度与特异度分别达55%和90%.

抗胰腺腺泡抗体(antibodies against exocrine pancreas, PAB)由Stöcker等<sup>[18]</sup>于1987年在IBD患者的血清中发现, 酶原颗粒膜糖蛋白2(GP2)是PAB的主要抗原. Prideaux等<sup>[19]</sup>研究表明, CD患者抗GP2抗体阳性率达29%, 明显高于UC患者抗GP2抗体的阳性率10%; 另有文献报道<sup>[20]</sup>27%-39%的CD患者血清中存在PAB, 而只有0%-5%的UC患者血清中存在PAB; 国内也有相关研究表明, CD患者的PAB阳性率达30%-40%, 而UC患者及正常人群的阳性率仅为5%以下. 然而Joosseen等<sup>[21]</sup>的研究表明, PAB在UC患者中的阳性率亦可达24%. Lakatos等<sup>[22]</sup>的研究提出PAB与ASCA联合检测可提高CD鉴

别诊断的敏感性. 综合评判PAB与IBD相关研究结果表明: PAB检测对CD的特异性较高, 但其敏感性太低, 因此在IBD的临床应用中价值有限.

抗杯状细胞抗体(antibodies to goblet cells, GAB)参与小肠上皮修复和炎症调节, 是IBD的一个重要免疫靶点. 国外Ardesjö等<sup>[23]</sup>的研究表明, GAB在IBD中的阳性率达84%. 相关报道<sup>[24,25]</sup>显示GAB在UC患者中的阳性率达15.0%-46.6%, 而在CD患者中为14.0%-33%; 杨冬等<sup>[26]</sup>报道GAB在UC患者中的阳性率为35.2%; 张玲玲等<sup>[27]</sup>的研究中UC和CD组均未检出GAB的表达; 李慕然等<sup>[28]</sup>的研究提示UC患者和CD患者的GAB阳性率未见明显差异. Bansil等<sup>[5]</sup>研究提示PAB、GAB联合pANCA检测可提高对IBD尤其是UC诊断的特异性. 总之, GAB是否能作为UC的特异性血清学标志物有待进一步研究证实, 但GAB联合PAB、pANCA检测可提高UC的诊断特异性, 有助于IBD的鉴别诊断.

抗乙糖苷昆布糖抗体(anti-laminaribioside, ALCA)、抗乙糖苷壳糖抗体(anti-chitobioside, ACCA)、抗乙糖苷甘露二糖抗体(anti-mannan, AMCA)于2006年发现, 是继ANCA与ASCA之后近年研究的热点. 他们的抗原靶点均为细菌、真菌等微生物的细胞壁成分, 可与中性粒细胞上的受体结合而产生免疫反应. Kuna<sup>[29]</sup>的研究表明, ALCA、ACCA、AMCA是与CD有关的血清学标志物. 国外文献报道<sup>[30]</sup>, ALCA、ACCA、AMCA在CD患者中的阳性率分别是37.5%、36.0%、28.0%, 其中44.0%ASCA阴

性的CD患者至少有一种抗多聚糖抗体阳性, 说明ALCA、ACCA、AMCA对ASCA阴性的CD患者具有重要临床价值。姚芳等<sup>[31]</sup>研究表明, ALCA、ACCA、AMCA与ASCA联合检测时可提高诊断及鉴别诊断IBD的特异性与敏感性; Prideaux等<sup>[12]</sup>的研究则提示ALCA、ACCA、AMCA中任意两项联合检测都可提高诊断CD的敏感性达85%-99%, 在鉴别诊断UC与CD方面的作用是获得肯定的。在临床实践中, 如能对ALCA、ACCA、AMCA、ASCA多指标联合检测可有助于提高诊断及鉴别诊断IBD的特异性与敏感性。

抗细胞外膜孔道蛋白C抗体(Anti-Omp C)是一种直接抗大肠埃希菌细胞外膜孔道蛋白C的抗体<sup>[32]</sup>, 于2000年由Cohavy等<sup>[33]</sup>通过ELISA的方法发现。研究表明, OmpC抗体存在IgG和IgA两个亚型。Landers等<sup>[34]</sup>报道OmpC-IgA抗体在CD患者血清中分泌过多, 50%的CD患者可检测到OmpC-IgA抗体, 尤其多见于伴发穿孔的CD患者; Cohavy等<sup>[33]</sup>发现, 与正常人群相比, OmpC-IgG抗体在UC患者, 尤其是ANCA阳性患者中有更高的表达。此外检测Anti-OmpC可发现一些其他血清学标志物无法诊断的IBD患者。但Anti-Omp C诊断UC和CD时的敏感性均较低, 且Anti-Omp C-IgG和Anti-Omp C-IgA两个亚型较难区分, 使其在临床上诊断IBD的应用和鉴别诊断UC与CD的应用均受到限制。

I2抗体(Anti-I2)是一种细菌DNA片段, 他最初发现于假单胞杆菌, 也可在活性CD患者的单层柱状上皮细胞中克隆得到<sup>[35]</sup>。Mow等<sup>[36]</sup>研究表明Anti-I2在CD患者中的阳性率为59.4%。Targan等<sup>[37]</sup>研究提示Anti-I2的阳性率及抗体水平的高低不仅与CD患者的亚型相关, 还与CD患者的病变部位、是否穿孔及是否行小肠手术相关。Wei等<sup>[38]</sup>研究结果表明Anti-I2和Anti-Omp C同时存在时可延长IBD的病程。Dubinsky等<sup>[39]</sup>的研究则表明, 约50%的CD患者Anti-I2阳性表达, 但在UC患者、非IBD患者及健康人群中亦有较高的阳性率, 故其也不能作为CD的特异性血清学标志物用于CD的诊断。但其鉴别UC和CD的特异性较高, 尤其是同ANCA或ASCA联合检测时, 更有助于鉴别UC与CD。

抗细菌鞭毛蛋白CBir1抗体(Anti-Cbir1)是从结肠大鼠模型中发现的一种细菌鞭毛蛋白,

可引起较强烈的B细胞反应和T细胞反应<sup>[40]</sup>。孙瑾等<sup>[41]</sup>研究对IBD患者血清Anti-CBir1的反应性进行检测, 发现CD患者的反应性明显高于UC患者的反应性; 提示Anti-CBir1与回肠部位受累、肠道狭窄及穿孔密切相关。Lakatos等<sup>[42]</sup>的研究指出, 50%的CD患者表现为Anti-CBir1阳性, UC患者和健康志愿者的阳性率则为6%和8%。Papadakis等<sup>[43]</sup>的研究表明, Anti-CBir1水平较高的CD患者小肠疾病的发生率也较高。Targan等<sup>[37]</sup>研究表明Anti-CBir1对CD的诊断具有特异性, 但敏感性较差。故认为Anti-CBir1在诊断CD时也受到一定限制, 但其有助于UC与CD的鉴别诊断。

### 3 评估IBD血清标志物对其病情活动性、严重程度、疗效判断及预后的价值

临床上多以改良Truelove法和Witts法评估UC的严重程度, 以CDAI评分评估CD的活动性及严重程度<sup>[31]</sup>, 但临床实践表明单纯以上述方法评估IBD的病情并不精确。2012年IBD诊断与治疗的共识意见<sup>[44]</sup>指出, 炎性标志物如血清CRP、血清ESR等均可作为评估IBD活动度、严重程度的重要参考指标。周峰等<sup>[45]</sup>的研究表明, 重度UC的ANCA阳性率较轻度UC明显增高; 何斌等<sup>[46]</sup>研究认为ANCA水平与UC严重程度有关, 发现ANCA阳性的UC患者较ANCA阴性UC患者肠黏膜血管炎的发生率高; 国外的Singh等<sup>[47]</sup>的研究发现, ANCA阳性的UC患者术后治疗出现慢性隐窝炎的几率较ANCA阴性的UC患者明显升高; 故ANCA在UC患者的表达水平及变化极有可能作为评估其疾病严重程度的客观指标, 定量和/或定性检测IBD患者血清ANCA, 不仅有助于其诊断及鉴别诊断, 同时也可达到监测病情变化、指导临床用药、提示预后情况等作用。

Mow等<sup>[36]</sup>的研究提示, ASCA阳性可以预测CD的发病及进展速度, 并且更易发生肠道狭窄和穿孔, 抗OmpC则与肠壁穿孔、肠道狭窄及小肠外科手术有关, 且两者同时阳性者比单项阳性者疾病进展更快; 此研究同时还发现Anti-I2阳性的CD患者发生纤维狭窄的可能性更高。有研究<sup>[48]</sup>认为PAB阳性的CD患者出现肠道穿透型病变的可能性大, 但另一部分学者则认为两者无关。ASCA、ALCA、ACCA、AMCA、抗OmpC、Anti-I2均与CD相关, 联合检测以上几

#### ■创新盘点

据全球市场/产业分析预研情报公司介绍, 2017年全球IBD治疗和生物标志物检测的市场规模大约为62亿美金, 约合400多亿人民币。中国市场的潜力很大, 但还有待开发。



### 应用要点

对血清ANCA-IgG、ASCA-IgG、ASCA-IgA水平的动态定量检测, 并配合肠镜/病理组织分析及临床表现, 对IBD的诊疗具有潜在的应用前景。

种抗体, 抗体阳性数量越多, CD患者病情越重, 需要进行手术治疗的可能性也越大。

临床已知的IBD血清学标志物中, ANCA、GAB、抗OmpC-IgG与UC相关, ASCA、ALCA、ACCA、AMCA、抗OmpC-IgA、Anti-I2、Anti-CBir1与CD相关。以上血清学标志物在IBD患者中具有高特异性, 有助于IBD的诊断与鉴别诊断, 尤其适用于临床表现无特征性的IBD; 但敏感性均较低, 不适宜单独作为IBD的筛查方法用于临床。当前ANCA和ASCA的检测已纳入世界胃肠组织所制定的IBD诊断的全球指南<sup>[49]</sup>。指南中明确指出pANCA<sup>+</sup>/ASCA<sup>+</sup>的测定结果可以提示UC; pANCA<sup>+</sup>/ASCA<sup>+</sup>的测定结果可以提示CD。美国炎症性肠病协会把IBD患者血清中ANCA和ASCA两类抗体的检测列为IBD的血清生物标志物用于IBD的诊断。美国最大的蓝盾保险公司(Blue Cross & Blue Shield)在其医疗保险指南中明确指出了血清ANCA和ASCA抗体的检测作为诊断检测不仅可以改善IBD诊断的效率和正确性, 而且能减少使用其他诊断方法的申请程序, 避免侵入性的检测风险。美国最近的一项新的大数据研究发现IBD患者在出现症状或被诊断的数年前血清标志物已经在血中存在, 这项研究证实IBD血清标志物不仅有利于预测IBD的发生和发展, 而且这些标志物的量与最初诊断时疾病的严重程度相关。IBD血清标志物还有利于对IBD患者致癌风险的评估: IBD患者由于肠道炎症反复发作使肠黏膜组织长期损伤, 导致细胞增生异常, 因此IBD患者被列为直肠癌高发人群。据统计UC出现结直肠癌变的发生率在4%左右, 他比正常人群发生大肠癌概率高48倍。特别是病程大于10年的患者<sup>[50]</sup>。国际著名的IBD学者Soubières等<sup>[51]</sup>在2016-02的《世界胃肠病病理和治疗学》杂志撰文详细阐述了检测ANCA和ASCA的临床意义。

### 4 结论

多项IBD血清学标志物联合检测可以提高对UC/CD诊断的敏感性与特异性, 在IBD的诊断及鉴别诊断、疾病的严重程度与活动度的判断、疗效及预后的评估等方面具有重要意义。尤其是通过对IBD血清ANCA-IgG、ASCA-IgG、ASCA-IgA水平的动态定量检测, 可以

配合肠镜/病理组织分析提高临床对IBD的诊断、鉴别诊断、以及对疾病活动阶段性的观察和用药疗效判断中的科学性和准确度。目前中国部分医院已开展IBD血清标志物的联合检测, 但基于临床对IBD血清学标志物在IBD诊断意义方面的不熟悉、不信任或不重视, 使其未能获得比肩国外的临床应用。今后, 应当通过对IBD血清学标志物及实验室检测技术更多的研究和推广, 从而对IBD血清标志物在临床中的应用起到推进作用、提高IBD血清学标志物在IBD诊疗中的价值。

### 5 参考文献

- Sartor RB. Review article: the potential mechanisms of action of rifaximin in the management of inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 Suppl 1: 27-36 [PMID: 26618923 DOI: 10.1111/apt.13436]
- Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1365-1375 [PMID: 22230271]
- Cardile S, Romano C. Current issues in pediatric inflammatory bowel disease-associated arthropathies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 45-52 [PMID: 24415857 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.45]
- Schreiber A, Choi M. The role of neutrophils in causing antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 60-66 [PMID: 25394311 DOI: 10.1097/MOH.0000000000000098]
- Bansi DS, Chapman RW, Fleming KA. Prevalence and diagnostic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 881-885 [PMID: 8889455]
- Riis L, Vind I, Vermeire S, Wolters F, Katsanos K, Politi P, Freitas J, Mouzas IA, O'Morain C, Ruiz-Ochoa V, Odes S, Binder V, Munkholm P, Moun B, Stockbrügger R, Langholz E. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 24-32 [PMID: 17206636 DOI: 10.1002/ibd.20047]
- 赵玲莉. ANCA检测在非血管炎疾病诊断中的研究进展. *实用检验医师杂志* 2014; 6: 1113-1116
- Mokrowiecka A, Kumor A, Jakubczyk E, Pietruczuk M, Malecka-Panas E. The application of Montreal classification in different clinical and serological IBD subtypes. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 787-793 [PMID: 21033230]
- 王玉萍, 王承党. 炎症性肠病患者血清抗体检测的临床意义. *胃肠病学* 2015; 20: 687-689
- Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, Liu Z. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis* 2016; 34: 90-97 [PMID: 26982193 DOI: 10.1159/000442934]
- Ryan JD, Silverberg MS, Xu W, Graff LA, Targownik LE, Walker JR, Carr R, Clara I, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Predicting



- complicated Crohn's disease and surgery: phenotypes, genetics, serology and psychological characteristics of a population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 274-283 [PMID: 23725363 DOI: 10.1111/apt.12368]
- 12 Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1340-1355 [PMID: 22069240 DOI: 10.1002/ibd.21903]
  - 13 杨梅, 许翠萍, 李倩. 抗中性粒细胞和酿酒酵母细胞抗体测定在炎症性肠病中的应用. *当代医学* 2014; 20: 11-12
  - 14 Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair AW, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G, 杨钊斌. 2010年世界胃肠病学组织关于炎症肠病诊断和治疗的实践指南. *胃肠病学* 2010; 15: 548-558
  - 15 Nishihara RM, de Carvalho WB, Utiyama SR, Amarante H, Baptista ML. Diagnostic role and clinical association of ASCA and ANCA in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2309-2315 [PMID: 19826949 DOI: 10.1007/s10620-009-0998-7]
  - 16 Seow CH, Stempak JM, Xu W, Lan H, Griffiths AM, Greenberg GR, Steinhart AH, Dotan N, Silverberg MS. Novel anti-glycan antibodies related to inflammatory bowel disease diagnosis and phenotype. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1426-1434 [PMID: 19491856 DOI: 10.1038/ajg.2009.79]
  - 17 何淳, 张署澜, 李永哲, 张海莹, 佟大伟. 炎症性肠病患者中四种自身抗体联合检测的临床意义. *标记免疫分析与临床* 2008; 15: 268-271
  - 18 Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner H, Stöcker K, Jantschek G, Scriba PC. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 139: 41-52 [PMID: 3324299 DOI: 10.3109/00365528709089774]
  - 19 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz P, van Langenberg DR, Ng SC, Dotan I. Inflammatory bowel disease serology in Asia and the West. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6207-6213 [PMID: 24115818 DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6207]
  - 20 Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Smyk DS, Roggenbuck D, Reinhold D, Forbes A, Laass MW, Conrad K. Diagnostic value, clinical utility and pathogenic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 143-148 [PMID: 21983481 DOI: 10.1016/j.autrev.2011.09.004]
  - 21 Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, Godefroidis G, Claessens G, Pierik M, Vlietinck R, Aerts R, Rutgeerts P, Bossuyt X. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 771-777 [PMID: 15626896 DOI: 10.1097/00054725-200411000-00012]
  - 22 Lakatos PL, Altorjay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumppek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp M. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 365-374 [PMID: 18972554 DOI: 10.1002/ibd.20778]
  - 23 Ardesjö B, Portela-Gomes GM, Rorsman F, Gerdin E, Löf L, Grimelius L, Kämpe O, Ekwall O. Immunoreactivity against Goblet cells in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 652-661 [PMID: 18213698 DOI: 10.1002/ibd.20370]
  - 24 Homsak E, Micetić-Turk D, Bozic B. Autoantibodies pANCA, GAB and PAB in inflammatory bowel disease: prevalence, characteristics and diagnostic value. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122 Suppl 2: 19-25 [PMID: 20517666 DOI: 10.1007/s00508-010-1344-y]
  - 25 Hibi T, Ohara M, Kobayashi K, Brown WR, Toda K, Takaishi H, Hosoda Y, Hayashi A, Iwao Y, Watanabe M. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoprecipitation studies on anti-goblet cell antibody using a mucin producing cell line in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35: 224-230 [PMID: 8307474 DOI: 10.1136/gut.35.2.224]
  - 26 杨冬, 王贞. 炎症性肠病血清相关抗体检测的临床价值. *大连医科大学学报* 2010; 32: 343-347
  - 27 张玲玲, 许钟, 黄国美, 白班俊, 梁丽, 李宇. 血清抗体检测在炎症性肠病中的临床应用研究. *中国实用医药* 2016; 26: 1-3
  - 28 李慕然, 刘艳迪, 郑晓莉, 张庆瑜. 血清学抗体检测对炎症性肠病的诊断价值. *中国临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 2425-2428
  - 29 Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23: 28-42 [PMID: 23457764 DOI: 10.11613/BM.2013.006]
  - 30 Dotan I, Fishman S, Dgani Y, Schwartz M, Karban A, Lerner A, Weishauss O, Spector L, Shtevi A, Altstock RT, Dotan N, Halpern Z. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 366-378 [PMID: 16890590 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.030]
  - 31 姚芳, 范一宏, 吕宾. 血清学标记物在炎症性肠病中的研究进展. *胃肠病学* 2014; 19: 245-247
  - 32 唐颢, 钱家鸣. 血清标志物对炎症性肠病诊断和预后评判应用进展. *中国实用内科杂志* 2015; 35: 794-797
  - 33 Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Wei B, Eggena ME, Targan SR, Braun J. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000; 68: 1542-1548 [PMID: 10678972 DOI: 10.1128/IAI.68.3.1542-1548.2000]
  - 34 Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, Targan SR. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123: 689-699 [PMID: 12198693 DOI: 10.1053/gast.2002.35379]
  - 35 王建强, 黄缘. 炎症性肠病血清学标志物的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 4110-4115
  - 36 Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, Fleshner

## ■名词解释

炎症性肠病 (IBD): 专指病因未明的炎症性肠病, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。其病因和发病机制尚未完全明确, 目前认为是由多因素相互作用所致, 包括环境、遗传、感染和免疫因素。

# ■ 同行评价

本文对IBD相关的多种血清学标志物的分类及其临床应用前景进行了综述,旨在单项检测或多项联合检测IBD血清学标志物,从而提高对IBD诊断及鉴别诊断、判断疾病的活动度与疗效及评估预后的准确性,具有一定的临床指导意义。

- PR, Papadakis KA, Taylor KD, Landers CJ, Abreu-Martin MT, Rotter JI, Yang H, Targan SR. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 414-424 [PMID: 14762777 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.015]
- 37 Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, Vasilias E, Elson CO, Hershberg RM. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 2020-2028 [PMID: 15940634 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.046]
- 38 Wei B, Huang T, Dalwadi H, Sutton CL, Bruckner D, Braun J. *Pseudomonas fluorescens* encodes the Crohn's disease-associated I2 sequence and T-cell superantigen. *Infect Immun* 2002; 70: 6567-6575 [PMID: 12438326 DOI: 10.1128/IAI.70.12.6567-6575.2002]
- 39 Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, Quiros A, Silber G, Wahbeh G, Katzir L, Vasilias E, Bahar R, Otley A, Mack D, Evans J, Rosh J, Hemker MO, Leleiko N, Crandall W, Langton C, Landers C, Taylor KD, Targan SR, Rotter JI, Markowitz J, Hyams J. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1105-1111 [PMID: 18619921 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.04.032]
- 40 Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, Vasilias E, Mei L, Papadakis KA, Rotter JI, Landers C, Targan S. Both preoperative perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-CBir1 expression in ulcerative colitis patients influence pouchitis development after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 561-568 [PMID: 18378498 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.01.002]
- 41 孙瑾, 于成功. 炎症性肠病临床表型与免疫标记物的相关性. *胃肠病学* 2013; 18: 371-373
- 42 Lakatos PL, Papp M, Rieder F. Serologic antiglycan antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 406-412 [PMID: 21245832 DOI: 10.1038/ajg.2010.505]
- 43 Papadakis KA, Yang H, Ippoliti A, Mei L, Elson CO, Hershberg RM, Vasilias E, Fleshner PR, Abreu MT, Taylor K, Landers CJ, Rotter JI, Targan SR. Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 524-530 [PMID: 17260364 DOI: 10.1002/ibd.20106]
- 44 冉志华. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)克罗恩病诊断的部分解读. *胃肠病学* 2012; 17: 721-723
- 45 周峰, 夏冰, 陈志涛. 血清学标记物在炎症性肠病中的诊断价值. *中华实验外科杂志* 2009; 26: 1173-1175
- 46 何斌, 孔超美, 张振玉, 陈兴国. 抗中性粒细胞胞浆抗体对溃疡性结肠炎诊断的意义. *临床荟萃* 2008; 23: 746
- 47 Singh S, Sharma PK, Loftus EV, Pardi DS. Meta-analysis: serological markers and the risk of acute and chronic pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 867-875 [PMID: 23480145 DOI: 10.1111/apt.12274]
- 48 Pavlidis P, Romanidou O, Roggenbuck D, Mytilinaou MG, Al-Sulttan F, Liaskos C, Smyk DS, Koutsoumpas AL, Rigopoulou EI, Conrad K, Forbes A, Bogdanos DP. Ileal inflammation may trigger the development of GP2-specific pancreatic autoantibodies in patients with Crohn's disease. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 640835 [PMID: 23118780 DOI: 10.1155/2012/640835]
- 49 Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair AW, Malferteiner Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-124 [PMID: 19653289 DOI: 10.1002/ibd.21048]
- 50 Krzystek-Korpacka M, Diakowska D, Bania J, Gamian A. Expression stability of common housekeeping genes is differently affected by bowel inflammation and cancer: implications for finding suitable normalizers for inflammatory bowel disease studies. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1147-1156 [PMID: 24859296 DOI: 10.1097/MIB.000000000000067]
- 51 Soubières AA, Poullis A. Emerging role of novel biomarkers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 41-50 [PMID: 26855811 DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.41]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## 浅谈影响ERCP操作的制约因素

谢明征, 梁国刚

谢明征, 梁国刚, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科  
辽宁省大连市 116000

梁国刚, 教授, 主要从事普外科腹部急症疾病的诊治与研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81603428.

作者贡献分布: 谢明征负责资料收集、总结及撰写; 梁国刚负责校审.

通讯作者: 梁国刚, 教授, 116000, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科.  
[liangguogang@firsthosp-dmu.com](mailto:liangguogang@firsthosp-dmu.com)  
电话: 0411-83635963-3284

收稿日期: 2017-03-29

修回日期: 2017-04-20

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-07-08

### Factors restricting success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Ming-Zheng Xie, Guo-Gang Liang

Ming-Zheng Xie, Guo-Gang Liang, Department of Emergency Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81603428.

Correspondence to: Guo-Gang Liang, Professor, Department of Emergency Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116000, Liaoning Province, China. [liangguogang@firsthosp-dmu.com](mailto:liangguogang@firsthosp-dmu.com)

Received: 2017-03-29

Revised: 2017-04-20

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-07-08

### Abstract

Due to the advantages of minimal invasion and short duration, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has an important role in the diagnosis and treatment of biliary and pancreatic diseases. Particularly, ERCP has become the first choice in the treatment of common bile duct stones after cholecystectomy and recurrent bile duct stones. However, with the increased understanding and extensive development of ERCP, a large number of studies show that local anatomical factors, especially periampullary diverticula (PAD), impacted papillary stones, and papillary stenosis, are the main factors hindering the success of ERCP. Moreover, cooperation between patients, endoscopists and nurses are also an important reason for the successful operation of ERCP. This paper reviews the relevant literature to analyze the reasons for the failure of ERCP.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Operation failure; Periampullary duodenal diverticula; Incarcerated papillary calculi; Papillary stenosis

Xie MZ, Liang GG. Factors restricting success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1735-1742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1735>

### 摘要

内镜下逆行性胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)

### ■背景资料

内镜下逆行性胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已经作为治疗胆总管结石和其并发症的主要手段,但操作医师技术熟练程度、乳头周围解剖异常和患者疾病情况等多方面原因可导致操作失败,甚至发生严重并发症.因此探究制约ERCP成功的关键因素十分紧要.

### ■同行评议者

范跃祖, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院大外科/外科教研室; 汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科



## ■ 研究前沿

最新研究表明, 十二指肠乳头狭窄、水肿, 局部解剖变异, 医师技术熟练水准等多种因素是干扰ERCP成功操作的核心问题。总结分析ERCP的制约因素有助于提高成功率, 避免严重并发症的发生。

由于具有创伤小、时间短的优点, 已在胆胰疾病的诊治方面具有举足轻重的作用, 尤其在胆总管结石、胆囊切除术后胆管复发性结石的治疗方面已经成为了首选。但随着ERCP的广泛开展和认识的不断提高, 大量研究显示局部解剖因素, 尤其是十二指肠周围憩室、乳头嵌顿结石和乳头狭窄是影响ERCP操作成功的主要解剖因素。同时医护患三者间的配合也是影响ERCP操作成功的重要原因。本文系统复习相关文献资料, 对ERCP操作失败的原因作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 内镜下逆行性胆胰管造影术; 操作失败; 十二指肠壶腹周围憩室; 乳头嵌顿性结石; 乳头狭窄

**核心提要:** 本文从十二指肠乳头和周围组织的解剖变异, 尤其是十二指肠周围憩室、乳头嵌顿结石和乳头狭窄, 以及医护患三者间相互配合情况等方面, 系统阐述内镜下逆行性胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的失败原因, 旨在为ERCP医师的成功操作提供一定的理论支持。

谢明征, 梁国刚. 浅谈影响ERCP操作的制约因素. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1735-1742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1735>

## 0 引言

内镜下逆行性胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是现在肝胆、胰腺等疾病重要的诊疗措施。由于创伤小、操作时间短的优点, 已经逐步取代了外科手术成为治疗胆总管结石和其并发症的首选方案<sup>[1]</sup>。但十二指肠乳头和局部周围组织的解剖异常、炎性改变, 以及操作技术、术中配合等原因常导致ERCP操作困难, 甚至出现危及生命的并发症<sup>[2]</sup>。因此针对此方面的研究很有必要, 这里针对ERCP操作困难的主要影响因素作一综述, 旨在帮助ERCP医师进一步提高成功率。

## 1 解剖因素

1.1 十二指肠乳头周围憩室 十二指肠壶腹周围憩室(peripapillary diverticula, PAD)也称十二

指肠乳头周围憩室, 是一种先天性疾病, 指十二指肠黏膜、黏膜下层和黏膜肌层共同构成的袋状结构, 经缺损或薄弱的肌层凸向肠腔外的疝形结构, 通常出现在乳头附近2-3 cm的范围内<sup>[3,4]</sup>。既往诊断PAD主要依靠上消化道钡餐和术中发现, 诊断率<1%。近年来随着ERCP的普及和推广, PAD的诊断率明显升高<sup>[5]</sup>。近年来PAD在ERCP患者中的发现率为9%-32%<sup>[6,7]</sup>, 且多见于老年人群, 在≤40岁以下的人群中很少见, 其发病率随年龄的增长而升高<sup>[8]</sup>。PAD可以影响胆总管胆汁排泄, 是影响胆总管结石发生的重要因素。Kim等<sup>[9]</sup>分析了370例ERCP患者, 发现PAD直径<15 mm患者的平均年龄和胆总管直径均小于PAD直径≤15 mm的患者, 并且胆总管直径和PAD大小有着密切关系, 而胆总管结石复发率则和PAD的类型有直接关系。

国外文献将PAD分为3型: 乳头内型(I型)、乳头边缘型(II型)和邻近乳头型(III型)<sup>[7,10]</sup>。我国学者根据PAD的解剖部位和临床表现, 将其分为两型: 乳头旁憩室(juxtapapillary diverticula, JPD), 即I型, 憩室不涉及壶腹; 憩室内乳头(intradiverticular papilla, IDP), 即II型和III型, 乳头位于憩室之内<sup>[11]</sup>。

目前观点认为, JPD的发生率高于IDP。Parlak等<sup>[12]</sup>分析1205例ERCP病例, 发现222例合并JPD, 发生率为18%。Ko等<sup>[13]</sup>报导的JPD发生率为12%-21%。Zippi等<sup>[7]</sup>分析647例ERCP病例, 发现55例合并JPD, 发生率为8.5%(其中II型36例, 发生率5.6%; III型19例, 发生率2.9%), 22例合并IDP, 发生率为3.4%。诊断率的差异可能主要源于检查方法的不同。

JDP的胆胰疾病发病率明显高于IDP, 其原因可能和乳头炎、乳头功能障碍导致的胆汁排泄不畅关系密切。而JDP和IDP与对ERCP插管成功率的影响尚有争议。国内学者龚昭等<sup>[2]</sup>认为IDP对ERCP插管失败影响更为显著, 由IDP导致的失败率高达15.8%。主要原因在于乳头位于憩室内, 由于黏膜皱壁覆盖, 难以找到胆管隆, 寻找乳头困难<sup>[2]</sup>。此种情况下操作时应将镜身放平直, 反复抽气和进退镜身, 用导管将黏膜皱壁拨开, 争取将十二指肠乳头从憩室内吸出, 待乳头脱出后用镜前端将其“钩住”, 必要时丝辅引导丝, 达到造影成功<sup>[2]</sup>。

另有学者<sup>[14,15]</sup>认为JDP对ERCP插管成功率影响较大, 且容易并发出血、穿孔等严重并



发病。目前研究认为, 并发症的发生原因可能如下: (1)压迫、牵拉周围血管导致乳头周围血管走行变异; (2)压迫、牵拉胆总管、胰管使得胆总管、胰管走行变异; (3)憩室部位肠管壁薄弱; (4)十二指肠乳头区解剖复杂, 当合并十二指肠炎症时, 炎性黏连严重, 导致视野不清、操作空间有限等不利因素。Takano等<sup>[16]</sup>分析导丝引导插管的ERCP病例, 发现合并JDP的穿孔发生率高达12.5%, 而没有合并憩室的穿孔发生率仅为0.6%<sup>[16]</sup>。不过穿孔多是由导丝损伤肠壁导致的微小穿孔, 大多数可通过保守治疗治愈, 但穿孔增加了插管难度, 深插管时预防性的胰管支架植入具有一定的避免穿孔的作用<sup>[16]</sup>。

当十二指肠存在PAD时, 尤其是JDP, 对ERCP的插管成功率有较大影响, 其原因可能如下: (1)JDP的存在使得乳头位置变异, 甚至可能完全消失, 导致胆总管末端被牵拉改变走向; (2)如果合并胆总管末端结石发生梗阻性黄疸时, 胆总管内压力升高, 造成胆总管末端扭曲变形。以上两种原因均可导致进镜后寻找乳头开口位置困难, 很难以乳头口侧隆起来判断胆总管末端的走向和确定ERCP的插管方向; (3)憩室食物残渣继发感染, 引起缩窄性乳头炎, 导致乳头挛缩; (4)憩室或其周围发生炎症导致十二指肠乳头充血、水肿, 导致胆总管下端痉挛狭窄。如果炎症反复发作则会导致瘢痕形成, 引起胆总管下端瘢痕性狭窄。

但针对PAD, 采用适合的方法仍然可以取得理想的ERCP成功率。Parlak等<sup>[12]</sup>分析222例合并JDP病例, 采用标准ERCP技术操作成功的病例为210例, 成功率为94.5%。王庆等<sup>[17]</sup>分析523例行ERCP诊断为JDP合并胆胰疾病的患者, ERCP造影成功率为97.5%。刘军等<sup>[18]</sup>报导对于乳头位于憩室下缘的患者行ERCP时采用乳头外翻法是一种安全有效的插管方法, 成功率达88.9%。目前认为, 对于合并PAD的患者行ERCP时, 可采用如下方法提高成功率: (1)保持憩室内清洁。憩室内的肠液和污物在放电切开时会产生气雾造成视野不清, 同时肠腔内的气体过多会牵拉憩室, 导致乳头移位; (2)正确判断胆管壁内段的走行方向。可将导管顺乳头纵行皱襞挑起, 一般均能显露乳头的开口, 避免盲目插管, 应仔细判断胆管末端的走向, 在看准乳头开口的情况下沿着胆管走向顺势尽快完成插管, 避免反复刺激乳头。必要时可进行

浅插管预造影, 在显影的胆管影像引导下, 循导丝完成深部插管; (3)掌握好插管时机。可通过抽吸气体或利用导管头压迫JDP外的黏膜, 使乳头开口充分显露于视野中央, 在看准乳头开口的情况下沿着胆管走向顺势尽快完成插管, 避免反复刺激乳头; (4)对于插管困难的病例, 可酌情使用内镜下乳头括约肌预切开术(endoscopic sphincterotomy, EST), 但因并发症的风险明显高于无十二指肠PAD的患者, 因此需慎重操作, 应由经验丰富的医师来完成<sup>[17,19]</sup>。

1.2 乳头结石嵌顿 乳头部结石嵌顿是肝胆外科的急危重症, 可以导致胆胰管流出道的完全梗阻, 胆汁、胰液排出障碍, 胆胰管压力升高, 从而发生急性胆管炎和急性胰腺炎, 甚至发作急性化脓性梗阻性胆管炎和重症急性胰腺炎等严重并发症<sup>[1,3]</sup>。何正在等<sup>[20]</sup>分析42例确诊为胆总管结石乳头部嵌顿的患者, 发现并发胆管炎42例(发生率100%), 胰腺炎21例(发生率50%)。尽快解除梗阻, 降低胆管和胰管内的高压是避免这些并发症的关键<sup>[1,3]</sup>。在治疗性内镜技术出现之前, 乳头部的结石都是采用外科手术手段取出。但对急性化脓性梗阻性胆管炎等重症患者实施手术, 手术治疗的病死率和并发症的发生率均较高<sup>[21]</sup>。对于一般状态较差, 不能耐受长时间手术的患者需要先行T管胆道引流, 待病情稳定后再通过T管窦道行胆道镜取石, 有时需要反复取石或再次手术治疗, 甚至实施乳头成形术<sup>[22]</sup>。而对于乳头部的嵌顿结石, 即使外科手术中采用胆道镜, 成功取出结石的难度依然很大<sup>[21]</sup>。

目前针对胆总管结石, 采用EST取出结石的成功率可达90%以上<sup>[21,23]</sup>。目前已成为治疗胆总管结石的标准方法<sup>[24,25]</sup>。但是, 对于嵌顿于乳头部的结石, 采用深插管标准EST却是充满了挑战和难度<sup>[21]</sup>。由于胆总管结石乳头部嵌顿时, 乳头往往明显肿大、水肿严重, 乳头开口被堵或移位, 视野不清或开口成角, 常规使用弓形刀很难插管成功或将乳头切开, 因此实施标准ERCP和乳头括约肌切开术成功难度极大<sup>[22]</sup>。郭英辉等<sup>[22]</sup>分析了182例乳头部结石嵌顿的患者, 结果显示内镜下发现所有乳头部结石嵌顿患者的乳头均有不同程度的水肿、膨大, 乳头开口明显向后移位, 突出于十二指肠腔, 使标准插管十分困难, 仅23.1%的病例完成

#### ■ 相关报道

国内学者龚昭等研究发现因十二指肠乳头因素导致的ERCP失败率高达70%, 尤其以憩室内乳头为重, 失败率15.8%。另外, 乳头狭窄、乳头周围恶性疾病、胃肠道术后解剖重建等因素也是制约ERCP成功的要因。

## ■ 创新盘点

文本着重从尤其十二指肠周围憩室、乳头嵌顿结石和乳头狭窄, 以及医护患三者间相互配合等方面, 系统阐述ERCP的失败原因。

I标准ERCP(其中32例从乳头开口处行ERCP插管成功, 成功率为17.6%, 另10例经乳头表面的瘘口插管成功), 标准EST成功率更低, 仅为16.5%。

出血是导致乳头嵌顿性结石ERCP插管失败的另一个重要原因。乳头嵌顿性结石的ERCP出血并发症分为即刻性出血和迟发性出血。影响插管成功率的是即刻性出血。有研究<sup>[20,22,26]</sup>报道, 乳头嵌顿性结石ERCP出血率为4.76%-12.50%。出血和乳头水肿、梗阻程度有关, 与近期服用过阿司匹林等抗血小板药物、凝血功能异常、血小板严重减少等也有着密切相关<sup>[20,21,26]</sup>。常见的出血主要是乳头切开处弥漫性渗血。这要求行乳头切开时缓慢进行, 使切口有充足的电凝时间。

对于乳头括约肌的切开范围, 汤朝晖等<sup>[27]</sup>认为切开长度应在0.8 cm以下, 如此胆总管下端括约肌的功能才能尚可保留, 临床上一般不会发生肠液反流, 尤其适用于十二指肠乳头狭窄的患者; 若切长度超过2.5 cm, 十二指肠瘘、出血等并发症的发生率就会明显增加。

嵌顿于乳头的结石由于堵塞了乳头的正常开口, 从而使得标准性乳头切开很困难。自从1977年针形刀乳头剖开术(needle knife papillotomy, NKP)技术被引进之后, 施行乳头预切极大地便利了实施标准化ERCP失败的患者, 提高了胆道插管成功率, 能有效地取出乳头嵌顿的结石。针对乳头嵌顿性结石如果常规插管失败, 应该立即采取NKP, 可以在插管成功的同时解除结石嵌顿<sup>[28]</sup>。但目前对于NKP仍有争议, 有学者认为NKP会增加发生十二指肠穿孔和胰腺炎的几率, 危险性极大<sup>[21,29,30]</sup>。

但也有学者认为NKP对乳头嵌顿性结石的治疗比乳头形态正常者更安全。这是由于胰管位于嵌顿结石的后方, 有结石作衬垫, 且由于结石嵌顿使得乳头扩张, 腔内面积增大, 针形刀剖开时损伤胆管后壁和胰腺的危险性极小, 因此发生穿孔和胰腺炎的危险性较小<sup>[20,22]</sup>。另外, 乳头部的胰管嵌顿性结石也是造成ERCP插管困难的原因之一。此种乳头嵌顿性结石极为罕见, 至目前仅有8例报道<sup>[28,31-35]</sup>。慢性胰腺炎患者乳头部胰管嵌顿性结石压迫胆总管, 造成梗阻性黄疸和急性胆管炎, 其机制和胆源性胰腺炎相似。另外长期的结石嵌顿压迫会造成乳头和邻近胆管、胰管的慢性炎症反应和纤维化,

导致乳头狭窄, 使得ERCP插管困难。

1.3 十二指肠乳头狭窄 导致乳头括约肌狭窄的原因分为良性病因和恶性病因, 另有少数原发性乳头狭窄原因不明。十二指肠乳头良性狭窄分为两种类型: Oddi括约肌狭窄和Oddi括约肌运动障碍。约有60%的良性狭窄是由于Oddi括约肌结构异常, 病理显示为炎症、肌肉肥大、纤维化或子宫内腺异位等, 其余40%未见任何组织结构异常, 考虑是支配Oddi括约肌的重要神经损伤所致, 但仍有多数患者的病因不明<sup>[36-38]</sup>。目前已证实的导致十二指肠乳头狭窄的良性病因包括医源性损伤、急性慢性胰腺炎、胆总管结石、原发性硬化性胆管炎、IgG4相关的硬化性胆管炎、胆管吻合口狭窄、胆道外科手术切口疤痕狭窄、复发性化脓性胆管炎、Mirizzi综合征、获得性免疫缺陷综合征胆道疾病、Oddi括约肌功能障碍等, 导致胆管纤维组织增生、瘢痕挛缩, 从而继发形成狭窄<sup>[39,40-42]</sup>。其中以医源性损伤最为常见<sup>[43]</sup>。

恶性原因包括胆管癌、胰腺癌、壶腹周围癌等<sup>[39,44,45]</sup>。另外, 胆道炎性假瘤、胆囊癌、肝细胞癌、胆管转移癌、Mirizzi综合征、寄生虫感染、血管畸形、胰腺假性囊肿、肝门部周围或胰周淋巴结病变导致的胆管外压迫引起的乳头括约肌狭窄也偶见报道<sup>[39,46,47]</sup>。

胆管狭窄的患者大多合并胆胰疾病。胆总管结石和胆管炎的患者均有不同程度的Oddi括约肌狭窄, 主要发生机制是机械或化学性刺激使乳头发生炎症改变。传统的治疗方法为外科手术, 但胆道手术存在高难度、高风险, 同时术后狭窄复发率较高。随着内镜技术的发展, 内镜下微创手术已成为解决胆管狭窄的主要方法之一, 主要包括狭窄部扩张和支架内撑等方式。乳头狭窄使得在ERCP插管成功之前, 乳头走行方向难以明确, 且由于乳头空间狭小, 也很难在导丝引导下沿胆管方向切开乳头后再插管, 并且此时行预切存在较高的穿孔和出血等并发症的发生率。Sugawa等<sup>[48]</sup>分析了成功插管的8例乳头I型狭窄行EST的病例, 其中有5例插管十分困难, 4例采用了锥形ERCP导管和导丝引导下的EST。

合并乳头狭窄的情况下可尝试行双导丝法、拉直镜身法等方法, 如果仍然无插管成功, 再考虑行乳头预切。但需注意, 诊断性ERCP原则上不建议行针形状刀预切。预切前,

必须十分应谨慎地考量患者的耐受情况, 评估出现穿孔、出血、胰腺炎等并发症的风险, 以及能否承受外科手术等补救措施等, 再决定是否进行预切开操作. 尤其是对胆总管扩张不明显的患者, 更应慎之又慎. 插管成功的前提条件是胆管具有连续性, 导丝能通过狭窄部, 如果导丝通过失败, 则只能通过手术行胆道重建<sup>[43]</sup>.

## 2 患者无法耐受或无法配合

ERCP经口腔操作时, 电子内镜与舌根接触面积大, 引发咽反射和刺激迷走神经, 导致恶心、呕吐等反应, 部分患者不适感强烈, 直接导致ERCP操作终止, 个别患者甚至反应剧烈, 诱发急性心肺功能障碍危及生命<sup>[49]</sup>. 龚昭等<sup>[2]</sup>发现在ERCP失败患者中, 20-40岁年龄组患者咽反射敏感, 耐受性差, 操作失败率达34%.

另外患者的术前准备充分与否也直接影响ERCP的成功率. 除了常规的内镜检查准备外, 术前用药也十分重要. 目前, 国外行ERCP得患者均需建立一条静脉通道, 术前常规用安定、度冷丁及解痉灵, 让患者完全放松、安静, 减少恶心、呕吐及胃肠道蠕动及乳头括约肌活动, 给插管提供最佳的条件. 如果胃肠蠕动及括约肌的活动仍较明显, 可加用胰高糖素.

患者的护理与监护也同样重要. ERCP操作中, 至少需要2名护士或助手及1名放射科医生或技术员参加, 其中1名护士护理患者, 辅助用药, 另1名护士选择造作配件, 消毒及协助内镜医生操作. 另要求有适当的监护仪器, 这样才能使内镜操作医生的主要精力都集中在内镜操作及观察X线透视上, 否则分心太多, 破坏操作的连贯性, 增加插管失败率.

## 3 医护配合

ERCP操作成功率和医护因素、病例因素都有密切关系. Peng等<sup>[50]</sup>完成了一项多国合作的天然乳头(未经切开或支架置入)行ERCP成功率的研究, 共13018例的患者, 分别由85位医师完成, 未行预切开的常规插管和总体插管成功率分别为89.8%和95.6%. 常规插管在门诊患者中成功率较高, 但在复杂病例、有临床症状、教学病例、乳头狭窄或合并胰腺炎等特殊患者中成功率较低<sup>[50]</sup>. 而包括预切开的总体成功率在深度镇静患者中较中度镇静患者更易成功,

且与医师操作例数、有效的造影练习数量成正比. 因此, 无需预切开的常规插管成功率与患者的自身情况关系密切, 而对于需要施行预切开等较高难度操作的病例, 手术例数的积累才是提高成功率的关键因素, 即成功率与技术熟练程度关系密切, 有经验的内镜医师ERCP的成功率可达90%以上<sup>[50]</sup>.

Ekkelenkamp等<sup>[51]</sup>采用鹿特丹ERCP评估方式研究ERCP医师相关因素和插管成功率的关系, 结果显示未行乳头切开组的成功率为83.45%, 而行乳头切开组的插管成功率则为89.4%, 操作难度、完整的乳头解剖结构、既往行ERCP失败病史是插管失败的独立相关因素, 而每年ERCP完成数量、练习者担任操作医师则是插管成功率的独立相关因素. 我国学者龚昭等<sup>[2]</sup>分析了303例ERCP失败病例, 发现在开展ERCP的前3年成功率分别为78%、83%、87%, 操作时间分别为64、42、30 min, 而近3年成功率已达95%以上, 操作时间已缩短至10-20 min. 提示ERCP成功率和技术熟练程度有着直接关系.

另外, 诊断性ERCP是治疗性ERCP的基础. 掌握选择性插管, 尤其是提高胆管显影率尤为重要. 随着ERCP技术的日趋成熟, EST的应用亦更加广泛. 对于EST, 术者一定要非常熟练地掌握ERCP技术, 即胆管显影率至少达到85%以上. 有文献报导在开展EST前操作医师需要有200人次以上的ERCP操作经验.

对于小儿和孕妇需要格外谨慎小心. 小儿ERCP的适应证是反复发作的胰腺炎、原因不明的黄疸、怀疑胰胆先天性异常等. 由于患者年龄小, 医从性差, 常导致ERCP操作无法进行. 因此建议5岁以下的小儿应在全麻下进行, 需要麻醉师及多名助手的配合, 且操作中应拉直镜身, 简化操作步骤, 尽量少注射造影剂<sup>[52]</sup>. 怀孕妇女一般很少行ERCP, 但若出现胆管炎等适应证时还是可行的. 操作中宜简化步骤, 最低限度的用X线透视, 并在盆腔部用铅衣保护<sup>[53]</sup>. 张玲等<sup>[54]</sup>报导了28例无X线透视监测下行成功ERCP, 以拉直法找到乳头, 充分利用导丝技术, 借助亲水超滑导丝探路, 根据乳头形态和胆管、胰管的纵轴调整导管方向可提高插管成功率. 另外外术中超声检查可以帮助明确导管进入胆总管的正确性, 但由于妊娠晚期腹部膨隆明显, 仍需通过插入导管后回抽胆汁以判

## 应用要点

本文系统阐述了制约ERCP成功率的关键因素, 帮助ERCP医师提高对十二指肠乳头周围解剖异常和医护患者三者配合情况的认识, 以及正确处理该类情况, 避免ERCP操作失败甚至严重术中并发症的发生.



# 同行评价

本文回顾国内外文献, 从局部解剖因素、患者全身情况及医护配合三方面分析了ERCP操作的失败原因, 该主题对临床医生具有重要的实践指导意义。

断导管是否进入胆总管, 以替代X线照射的观察方式<sup>[54,55]</sup>。

ERCP的成功操作还需要内镜护士的积极配合, 只有具备一定的专业知识和技能的护士才能胜任。另外ERCP护士需要具有良好的沟通能力, 在术前访视中对患者进行细致的宣教, 缓解患者的恐惧感或紧张感, 并完善术前准备工作。ERCP护士还需要在操作中充当一助, 因为在术中ERCP护士传递和使用器械与配合术者几乎是同时进行的。因此熟练掌握各种配件使用的方法是ERCP护士的基本功。应熟练掌握各种器械、配件的使用方法、收放时机和力度掌控, 熟悉切开刀与导丝、球囊与导丝的配合、支架的释放等<sup>[56]</sup>。ERCP操作医师与有经验的ERCP护士配合的心理感受度明显优于与新手护士的配合, 在操作难度较大的手术和紧急情况的处理时尤为明显<sup>[49]</sup>。另外ERCP护士还需要了解术者的习惯, 术中密切配合术者, 动作精确, 同时还要注意观察患者, 术后严密观察患者病情变化, 更应积极参与紧急情况的处理<sup>[49]</sup>。如此才能做到节约手术时间, 及时发现并发症并及时处理, 保障手术的成功, 提高成功率。

## 4 结论

近年来随着ERCP的不断推广和技术的持续完善, 操作成功率也在不断提高, 但同时由于适应证的拓展和操作数量的增加, 机遇与挑战同时来临。我国学者龚昭等<sup>[2]</sup>提出ERCP失败主要与操作技术、插管方法、患者疾病情况相关。医师完成的ERCP数量是保证操作技术数量的关键, 应避免将过多时间消耗在内镜通过胃部, 尤其是幽门, 以及寻找乳头上。插管失败主要与乳头及周围的解剖异常有关, 除文中详细阐述的PAD、十二指肠乳头狭窄、乳头嵌顿结石外, 胃肠道术后的解剖重建也是一个重要影响因素。另外, 一台成功的ERCP手术, 不仅需要操作医师的精湛技艺, 更需要专业护士、患者的协同配合。

## 5 参考文献

- 1 李兆申, 汪鹏. 内镜技术在胆总管结石治疗中的应用. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 161-162
- 2 龚昭, 周程, 李兵, 周永碧. 303例ERCP失败原因分析. 全国中西医结合围手术期学术会议, 2011
- 3 Altonbary AY, Bahgat MH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in periampullary

- diverticulum: The challenge of cannulation. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 282-287 [PMID: 27014423 DOI: 10.4253/wjge.v8.i6.282]
- 4 Lee JJ, Brahm G, Bruni SG, Thippavong S, Sreeharsha B. Biliary dilatation in the presence of a periampullary duodenal diverticulum. *Br J Radiol* 2015; 88: 20150149 [PMID: 26133074 DOI: 10.1259/bjr.20150149]
- 5 文明, 王建国, 贺奇斌, 张以洋, 邹晓平. 十二指肠憩室对胆管插管时间及术后并发症的影响研究. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 543-546
- 6 Panteris V, Vezakis A, Filippou G, Filippou D, Karamanolis D, Rizos S. Influence of juxtapapillary diverticula on the success or difficulty of cannulation and complication rate. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 903-910 [PMID: 18635174 DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1092]
- 7 Zippi M, Traversa G, Pica R, De Felici I, Cassieri C, Marzano C, Occhigrossi G, Paoluzi P. Efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) performed in patients with Periampullary duodenal diverticula (PAD). *Clin Ter* 2014; 165: e291-e294 [PMID: 25203345 DOI: 10.7417/CT.2014.1745]
- 8 Kim KH, Kim TN. Endoscopic papillary large balloon dilation in patients with periampullary diverticula. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7168-7176 [PMID: 24222962 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7168]
- 9 Kim CW, Chang JH, Kim JH, Kim TH, Lee IS, Han SW. Size and type of periampullary duodenal diverticula are associated with bile duct diameter and recurrence of bile duct stones. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 893-898 [PMID: 23432035 DOI: 10.1111/jgh.12184]
- 10 Boix J, Lorenzo-Zúñiga V, Añños F, Domènech E, Morillas RM, Gassull MA. Impact of periampullary duodenal diverticula at endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a proposed classification of periampullary duodenal diverticula. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 208-211 [PMID: 16921297 DOI: 10.1097/00129689-200608000-00002]
- 11 庄东海, 张铜. 合并十二指肠乳头旁憩室的胆胰疾病患者行经内镜逆行胰胆管造影的操作技巧. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1760-1762
- 12 Parlak E, Köksal AS, Dişibeyaz S, Çiçek B, Uysal S, Şaşmaz N, Sahin B. Additional biliary cannulation methods in patients with juxtapapillary duodenal diverticula. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2982-2987 [PMID: 22615021 DOI: 10.1007/s10620-012-2246-9]
- 13 Ko KS, Kim SH, Kim HC, Kim IH, Lee SO. Juxtapapillary duodenal diverticula risk development and recurrence of biliary stone. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 772-776 [PMID: 22787373 DOI: 10.3346/jkms.2012.27.7.772]
- 14 Tomizawa M, Shinozaki F, Motoyoshi Y, Sugiyama T, Yamamoto S, Sueishi M. Association between juxtapapillary diverticulum and acute cholangitis determined using laboratory data. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 447-451 [PMID: 25429235 DOI: 10.2147/CEG.S71539]
- 15 夏会, 姜开通, 曾宪忠, 孔庆印, 王萃玥, 王爱华. 十二指肠乳头旁憩室对ERCP临床诊治的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25: 432-437
- 16 Takano Y, Nagahama M, Yamamura E, Maruoka



- N, Takahashi H. Perforation of the Papilla of Vater in Wire-Guided Cannulation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 5825230 [PMID: 27446851 DOI: 10.1155/2016/5825230]
- 17 王庆, 秦鸣放, 邹富胜, 王震宇, 李伟志, 张莉. 内镜诊治十二指肠乳头旁憩室合并胆胰疾病523例报告. *中国微创外科杂志* 2010; 10: 405-408
  - 18 刘军, 陈娟, 陈超伍, 陈娣, 鲁帮巧, 陆玲波, 邓登豪. 乳头外翻插管法在乳头位于憩室下缘伴乳头内陷患者中的应用. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 113-114
  - 19 靳明华, 梁勇, 李弘. 78例乳头旁憩室经内镜乳头括约肌小切开联合短时间气囊扩张术的疗效观察及体会. *中国内镜杂志* 2015; 21: 647-650
  - 20 何正在, 江应平, 郭良忠, 陈友平. 内镜下钎形刀在胆总管结石乳头嵌顿的临床应用. *临床消化病杂志* 2013; 25: 112-113
  - 21 Joo KR, Cha JM, Jung SW, Shin HP, Lee JI, Suh YJ, Joo S, Bang SJ. Case review of impacted bile duct stone at duodenal papilla: detection and endoscopic treatment. *Yonsei Med J* 2010; 51: 534-539 [PMID: 20499418 DOI: 10.3349/ymj.2010.51.4.534]
  - 22 郭英辉, 张啸. 胆总管结石乳头嵌顿的内镜治疗. *中国内镜杂志* 2012; 18: 1296-1299
  - 23 Stefanidis G, Christodoulou C, Manolakopoulos S, Chuttani R. Endoscopic extraction of large common bile duct stones: A review article. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 167-179 [PMID: 22624068 DOI: 10.4253/wjge.v4.i5.167]
  - 24 Saleem A, Gostout CJ, Petersen BT, Topazian MD, Gajic O, Baron TH. Outcome of emergency ERCP in the intensive care unit. *Endoscopy* 2011; 43: 549-551 [PMID: 21425044 DOI: 10.1055/s-0030-1256235]
  - 25 Ghazanfar S, Qureshi S, Leghari A, Taj MA, Niaz SK, Quraishy MS. Endoscopic balloon sphincteroplasty as an adjunct to endoscopic sphincterotomy in removing large and difficult bile duct stones. *J Pak Med Assoc* 2010; 60: 1039-1042 [PMID: 21381560]
  - 26 郭英辉, 张啸, 张筱风, 李国熊, 李平. 胆总管结石壶腹部嵌顿的急诊内镜治疗. *中华普通外科杂志* 2005; 20: 391-392
  - 27 汤朝晖, 黑振宇, 翁明哲, 林培艺, 刘颖斌. 全志伟胆总管下段解剖生理特点与损伤分型的关系. *中国实用外科杂志* 2013; 33: 357-360
  - 28 Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Togawa S, Kitajima Y, Ban T, Miyabe K, Ueno K, Yamashita H, Joh T, Sano H. A case of obstructive jaundice caused by impaction of a pancreatic stone in the papilla for which a needle knife precut papillotomy was effective. *JOP* 2008; 9: 520-525 [PMID: 18648146]
  - 29 Wang P, Li ZS, Liu F, Ren X, Lu NH, Fan ZN, Huang Q, Zhang X, He LP, Sun WS, Zhao Q, Shi RH, Tian ZB, Li YQ, Li W, Zhi FC. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 31-40 [PMID: 19098846 DOI: 10.1038/ajg.2008.5]
  - 30 Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, Riley SA, Veitch P, Wilkinson ML, Williamson PR, Lombard M. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007; 39: 793-801 [PMID: 17703388 DOI: 10.1055/s-2007-966723]
  - 31 Moritomo H, Nakaya S, Takeyama Y, Nakae S, Kohno N, Kaneko S, Fujiwara O. A case of obstructive jaundice caused by incarceration of pancreatic stones in the ampulla of papilla Vater. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1990; 91: 146-149 [PMID: 2314379]
  - 32 Naik A, Shah SH, Relekar RG, Bapat RD. Pancreatic calculus causing obstructive jaundice. *Indian J Gastroenterol* 1991; 10: 27-28 [PMID: 2004800]
  - 33 Little TE, Kozarek RA. Pancreatic stones as a cause of bile duct and ampullary obstruction: endoscopic treatment approaches. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 709-712 [PMID: 8224700 DOI: 10.1016/S0016-5107(93)70230-8]
  - 34 Hernandez JA, Zuckerman MJ, Moldes O. Pancreatic stone presenting with biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 521-523 [PMID: 7926556 DOI: 10.1016/S0016-5107(94)70234-9]
  - 35 Kinoshita H, Imayama H, Sou H, Shibata J, Ogami N, Tamae T, Nakayama T. A case of obstructive icterus caused by incarceration of a pancreatic stone in the common channel of the pancreatobiliary ducts. *Kurume Med J* 1996; 43: 79-85 [PMID: 8709563 DOI: 10.2739/kurumemedj.43.79]
  - 36 Sugawa C, Brown KL, Matsubara T, Bachusz R, Ono H, Chino A, Yamasaki T, Lucas CE. The role of endoscopic biliary sphincterotomy for the treatment of type 1 biliary dysfunction (papillary stenosis) with or without biliary stones. *Am J Surg* 2014; 207: 65-69 [PMID: 24070665 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.04.007]
  - 37 Allescher HD. Sphincter of Oddi dyskinesia. *Internist (Berl)* 2015; 56: 638, 640-644, 646-647 [PMID: 25995163 DOI: 10.1007/s00108-014-3605-8]
  - 38 冯明明, 孙万日, 王庆元, 郭胜利. EST治疗伴或不伴胆石症的Oddi括约肌乳头狭窄. *中国普通外科杂志* 2014; 23: 250-253
  - 39 Katabathina VS, Dasyam AK, Dasyam N, Hosseinzadeh K. Adult bile duct strictures: role of MR imaging and MR cholangiopancreatography in characterization. *Radiographics* 2014; 34: 565-586 [PMID: 24819781 DOI: 10.1148/rg.343125211]
  - 40 Wilcox CM. Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5755-5761 [PMID: 26019439 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5755]
  - 41 Rehman A, Affronti J, Rao S. Sphincter of Oddi dysfunction: an evidence-based review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 713-722 [PMID: 24161134 DOI: 10.1586/17474124.2013.849197]
  - 42 Small AJ, Kozarek RA. Sphincter of Oddi Dysfunction. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 749-763 [PMID: 26431602 DOI: 10.1016/j.giec.2015.06.009]
  - 43 姚永刚, 谢明, 赵秋, 邹传鑫, 戴绍军, 马鹏, 王朝霞, 张媛. 内镜技术治疗良性胆管狭窄的应用价值. *中国内镜杂志* 2012; 18: 1083-1086
  - 44 Navaneethan U, Gutierrez NG, Venkatesh PG, Jegadeesan R, Zhang R, Jang S, Sanaka MR, Vargo JJ, Parsi MA, Feldstein AE, Stevens T. Lipidomic profiling of bile in distinguishing benign from malignant biliary strictures: a single-blinded pilot study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 895-902 [PMID: 24710507 DOI: 10.1038/ajg.2014.60]
  - 45 Testoni PA, Mangiavillano B, Mariani A, Carrara S, Notaristefano C, Arcidiacono PG. Investigation

- of Oddi sphincter structure by optical coherence tomography in patients with biliary-type 1 dysfunction: a pilot in vivo study. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 907-912 [PMID: 19403347 DOI: 10.1016/j.dld.2009.03.015]
- 46 Tan JH, Coakley FV, Wang ZJ, Poder L, Webb E, Yeh BM. Pseudotumor of the distal common bile duct at endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Imaging* 2011; 35: 279-283 [PMID: 21724120 DOI: 10.1016/j.clinimag.2010.07.004]
- 47 Giorgio PD, Luca LD. Comparison of treatment outcomes between biliary plastic stent placements with and without endoscopic sphincterotomy for inoperable malignant common bile duct obstruction. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1212-1214 [PMID: 15069728 DOI: 10.3748/wjg.v10.i8.1212]
- 48 Sugawa C, Park DH, Lucas CE, Higuchi D, Ukawa K. Endoscopic sphincterotomy for stenosis of the sphincter of Oddi. *Surg Endosc* 2001; 15: 1004-1007 [PMID: 11605112 DOI: 10.1007/s004640080135]
- 49 梁辉, 张莉, 邹琴, 刘俊梅. 胃镜检查中呕吐反应与消化不良症状的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2780-2785
- 50 Peng C, Nietert PJ, Cotton PB, Lackland DT, Romagnuolo J. Predicting native papilla biliary cannulation success using a multinational Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Quality Network. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 147 [PMID: 24112846 DOI: 10.1186/1471-230X-13-147]
- 51 Ekkelenkamp VE, de Man RA, Ter Borg F, Borg PC, Bruno MJ, Groenen MJ, Hansen BE, van Tilburg AJ, Rauws EA, Koch AD. Prospective evaluation of ERCP performance: results of a nationwide quality registry. *Endoscopy* 2015; 47: 503-507 [PMID: 25590180 DOI: 10.1055/s-0034-1391231]
- 52 Giefer MJ, Kozarek RA. Technical outcomes and complications of pediatric ERCP. *Surg Endosc* 2015; 29: 3543-3550 [PMID: 25673350 DOI: 10.1007/s00464-015-4105-1]
- 53 Friedel D, Stavropoulos S, Iqbal S, Cappell MS. Gastrointestinal endoscopy in the pregnant woman. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 156-167 [PMID: 24891928 DOI: 10.4253/wjge.v6.i5.156]
- 54 张玲, 张淮, 陈必良. 无X线透视监测下ERCP治疗妊娠期急性胆囊炎并发胆总管结石28例临床观察. *陕西医学杂志* 2016; 45: 183-184, 192
- 55 沈春晓, 张筱凤, 张啸, 蒋祯, 李娟, 周益峰. ERCP处理妊娠晚期孕产妇合并急性胆管炎的回顾性分析. *浙江实用医学* 2013; 18: 47-49
- 56 赵杨, 陈靖玲, 王丹. 浅谈ERCP治疗胆总管结石的术中配合护理. *中国实用医药* 2013; 8: 214-215

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

# 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a对慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞表面IFNGR1的影响

程笑, 汪莉萍, 韩方正, 庞亚博, 黄姜伟

程笑, 汪莉萍, 韩方正, 庞亚博, 黄姜伟, 徐州医科大学附属医院感染科 江苏省徐州市 221002

程笑, 住院医师, 主要从事感染疾病的研究.

**作者贡献分布:** 此课题设计、研究所用新试剂及分析工具由汪莉萍与韩方正完成与提供; 研究过程与数据分析由程笑、庞亚博及黄姜伟操作完成; 本论文写作由程笑与汪莉萍完成.

**通讯作者:** 汪莉萍, 主任医师, 221002, 江苏省徐州市泉山区淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染科.  
306972254@qq.com  
电话: 0516-83353578

收稿日期: 2017-04-16  
修回日期: 2017-05-15  
接受日期: 2017-05-19  
在线出版日期: 2017-07-08

## Effect of treatment with pegylated interferon $\alpha$ -2a on expression of IFNGR1 on peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B

Xiao Cheng, Li-Ping Wang, Fang-Zheng Han, Ya-Bo Pang, Jiang-Wei Huang

Xiao Cheng, Li-Ping Wang, Fang-Zheng Han, Ya-Bo Pang, Jiang-Wei Huang, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Li-Ping Wang, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Quanshan District, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. 306972254@qq.com

Received: 2017-04-16  
Revised: 2017-05-15  
Accepted: 2017-05-19

Published online: 2017-07-08

## Abstract

To detect serum levels of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) and expression of gamma receptor 1 (IFNGR1) on peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in patients with chronic hepatitis B (CHB) after treatment with polyethylene glycol interferon  $\alpha$ -2a (PEG-IFN $\alpha$ -2a).

## METHODS

Serum levels of IFN- $\gamma$  were determined using ELISA in patients with chronic hepatitis B and healthy controls, and the expression of IFNGR1 on PBMCs was determined using real-time fluorescent quantitative RT-PCR.

## RESULTS

Serum levels of IFN- $\gamma$  and expression of IFNGR1 on PBMCs in patients with chronic hepatitis B were higher than those in healthy controls ( $P < 0.05$ ). IFN- $\gamma$  and expression of IFNGR1 on PBMCs in patients with chronic hepatitis B peaked at 12 wk after treatment with PEG-IFN $\alpha$ -2a, and then began to decrease, which was lower than pre-treatment at 48 wk, but still higher than that of healthy controls ( $P < 0.05$ ). The expression of IFNGR1 on PBMCs in the hepatitis B virus (HBV) DNA negative group was higher than that in the HBV DNA positive group ( $2.22 \pm 0.65$  vs  $1.35 \pm 0.71$ ,  $P < 0.05$ ) at 12 wk after treatment with PEG-IFN $\alpha$ -2a.

## CONCLUSION

IFN- $\gamma$  may participate in the pathogenesis

## 背景资料

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是长期影响人类健康的一大难题. 乙型肝炎病毒感染的慢性化与机体免疫调控紊乱密切相关. 大量研究资料表明, 慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染者干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 表达和分泌水平异常. IFN- $\gamma$  作为重要的细胞因子, 在抗HBV中发挥重要的生物学作用.

## 同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科; 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病

## ■ 研究前沿

CHB患者的免疫应答及免疫调节是HBV感染研究领域的热点,在细胞因子与疾病的发展过程中起着非常重要的作用。细胞因子IFN- $\gamma$ 因其独特的生物学作用日益受到人们重视。

of chronic hepatitis B, and the expression of IFNGR1 on PBMCs in patients with chronic hepatitis B at 12 wk of treatment may be used as an early predictor of interferon efficacy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus; Interferon- $\gamma$ ; Interferon receptor 1

Cheng X, Wang LP, Han FZ, Pang YB, Huang JW. Effect of treatment with pegylated interferon  $\alpha$ -2a on expression of IFNGR1 on peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1743-1749 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1743.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1743>

## 摘要

### 目的

研究聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a(polyethylene glycol interferon  $\alpha$ -2a, PEG-IFN $\alpha$ -2a)对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者外周血中干扰素- $\gamma$ (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )及 $\gamma$ 干扰素受体1(interferon gamma receptor 1, IFNGR1)水平的影响。

### 方法

应用PEG-IFN $\alpha$ -2a治疗的不同时间点抽取CHB患者及健康对照组静脉血,酶联免疫吸附法检测其血清IFN- $\gamma$ 浓度,实时荧光定量RT-PCR技术检测其外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)表面IFNGR1的表达情况。

### 结果

CHB组患者IFN- $\gamma$ 及IFNGR1均高于健康对照组( $P<0.05$ )。在使用聚乙二醇干扰素抗病毒治疗过程中,CHB患者IFN- $\gamma$ 及IFNGR1在12 wk时达到高峰,此后开始下降,至48 wk时低于治疗前水平,但仍高于健康对照组( $P<0.05$ )。抗病毒治疗12 wk时,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA阴转组IFNGR1的表达水平高于HBV DNA未阴转组( $2.22\pm0.65$  vs  $1.35\pm0.71$ ),两者差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

IFN- $\gamma$ 参与了CHB的发病,治疗12 wk时患者PBMCs表面IFNGR1的表达水平可能作为干扰素抗HBV治疗早期预测干扰素疗效的因子。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 干扰素- $\gamma$ ; 干扰素受体1

**核心提要:** 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的发病机制尚未完全明确。目前认为,乙型肝炎病毒感染慢性化与机体免疫调控紊乱特别是细胞免疫反应密切相关。干扰素- $\gamma$ 作为重要的细胞因子,其生物学作用的发挥依赖于其受体 $\gamma$ 干扰素受体1(interferon gamma receptor 1, IFNGR1)的结合。本文研究了聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a对CHB患者外周血单个核细胞表面IFNGR1的影响,为临床了解CHB患者病情发展程度及指导干扰素等药物的临床应用提供依据。

程笑, 汪莉萍, 韩方正, 庞亚博, 黄姜伟. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a对慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞表面IFNGR1的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1743-1749 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1743.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1743>

## 0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是长期影响人类健康的一大难题,全球约有2.4亿人为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者,若不防治可进展为肝硬化、肝衰竭、肝癌等严重疾病<sup>[1,2]</sup>。干扰素是公认的治疗CHB的有效药物<sup>[3]</sup>。目前认为,HBV感染慢性化与机体免疫调控紊乱特别是细胞免疫反应密切相关。干扰素- $\gamma$ (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )是人体感染HBV后细胞免疫的重要的效应分子<sup>[4]</sup>,大量研究<sup>[5-7]</sup>资料表明,慢性HBV感染者IFN- $\gamma$ 表达和分泌水平异常。IFN- $\gamma$ 作为重要的细胞因子,发挥生物学作用依赖于其受体相结合<sup>[8]</sup>, $\gamma$ -干扰素受体特别是 $\gamma$ 干扰素受体1(interferon gamma receptor 1, IFNGR1)是 $\gamma$ -干扰素信号通路的门户,他的表达及功能状态决定了IFN- $\gamma$ 的效应<sup>[9]</sup>。本研究旨在探讨CHB的发病过程与IFN- $\gamma$ 及IFNGR1是否相关,并观察应用聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a(polyethylene glycol interferon  $\alpha$ -2a, PEG-IFN $\alpha$ -2a)治疗对IFN- $\gamma$ 及IFNGR1的变化规律,为指导临床CHB的治疗提供依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 纳入2014-02/2016-06于徐州医科大



表 1 病例组和健康对照组外周血IFN- $\gamma$ 及IFNGR1比较

分组	<i>n</i>	IFN- $\gamma$ (pg/mL)	IFNGR1
病例组	53	54.10 $\pm$ 23.80	0.65 $\pm$ 0.26
健康对照组	10	30.21 $\pm$ 14.07	0.41 $\pm$ 0.13
<i>t</i> 值		9.158	5.480
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

IFN- $\gamma$ : 干扰素- $\gamma$ ; IFNGR1:  $\gamma$ 干扰素受体1.

学附属医院感染性疾病科住院和门诊就诊的尚未接受抗HBV治疗的CHB患者53例(男33例, 女20例, 平均年龄为32.37岁 $\pm$ 12.68岁), 其诊断标准均符合2015年中华医学会肝脏病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[10]</sup>. 另选择同时期体检的10例健康人(男7例, 女3例, 平均年龄为21.50岁 $\pm$ 7.16岁)作为对照. 2组研究对象在年龄、性别分布上均无统计学差异( $P>0.05$ ). 所有研究对象需排除甲型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、艾滋病病毒、巨细胞病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒感染; 酒精性肝病、药物性肝损害、及自身免疫性肝病; 治疗期间服用过激素类药物等. Human IFN- $\gamma$  ELISA试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司, Thermo MK3型酶标仪购自美国BioTek公司, TRIzol试剂、反转录多聚酶链式反应试剂盒(M-MLV试剂盒)、SYBR Green qPCR SuperMix-UDG荧光定量PCR试剂盒购自美国Invitrogen公司. PEG-IFN $\alpha$ -2a(商品名: 派罗欣, 上海罗氏制药有限公司).

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 病例组所有患者应用PEG-IFN $\alpha$ -2a 135  $\mu$ g(体质量 $\leq$ 65 kg)或180  $\mu$ g(体质量 $>$ 65 kg), 1次/wk皮下注射, 持续注射时间为48 wk.

1.2.2 IFN- $\gamma$ 的检测: 抽取病例组基线及治疗第4、12、24、48周时的空腹肘静脉血2 mL, 30 min内常规离心, 分离血清, 血清标本冻存于-80  $^{\circ}$ C超低温冰箱待测. 采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清IFN- $\gamma$ , 操作步骤严格按照试剂盒规定的进行. 试剂盒灵敏度为0.3 pg/mL, 每样本均设2个复孔, 显色后在全自动酶标仪上450 nm波长处测光密度值, 根据标准曲线将光密度值换算成浓度(pg/mL).

1.2.3 IFNGR1的检测: 抽取病例组基线及治疗4、12、24、48 wk时空腹抽取肘静脉血5 mL加入试管中进行肝素抗凝, 使用密度梯度离心

法进行单一细胞核分离. 将得到的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)加入TRIzol试剂, 严格按照TRIzol使用说明书进行操作, 使用TRIzol $\rightarrow$ 氯仿 $\rightarrow$ 异丙醇 $\rightarrow$ 乙醇的方法对RNA进行提取. 提取RNA后, 使用逆转录进行合成. 严格按照试剂盒使用说明书进行操作.

合成方法: 使用从PBMCs中提取的RNA, 加入oligo(dT)<sub>18</sub>引物及M-MLV反转录成cDNA, 加入DEPC水重悬沉淀, 55  $^{\circ}$ C-60  $^{\circ}$ C水浴10-15 min后酶标仪检测RNA浓度和纯度. 反转录条件为70  $^{\circ}$ C 5 min, 42  $^{\circ}$ C 50 min, 95  $^{\circ}$ C 5 min. 参考既往文献设计引物<sup>[11]</sup>, 应用Premier Primer5.0引物设计软件设计Human IFNGR1受体上游引物: 5'-TGGCTCTCCTCTTTCTCCTACC-3', 下游引物: 5'-ACATTAGTTGGTGTAGGCACTGA-3';  $\beta$ -actin上游引物: 5'-CGAAACTACCTTCAACTCCATC-3', 下游引物: 5'-AGTGATCTCCTTCTGCATC-CT-3'. 操作按PCR试剂盒说明进行. PCR热循环参数: 95  $^{\circ}$ C 4 min, 然后3步反应: 95  $^{\circ}$ C 30 s, 60  $^{\circ}$ C 30 s, 72  $^{\circ}$ C 30 s, 40个循环, 在每个循环的最后一步收集荧光信号. 据软件所得Ct值进行统计学分析. 采用 $\Delta\Delta$ Ct代表IFNGR1 mRNA转录量的相对水平<sup>[12]</sup>, 计算IFNGR1 mRNA的相对表达值.

1.2.4 ALT检测: 采用美国Beckma全自动生化仪及其配套试剂检测, 检测标本为空腹静脉血清.

1.2.5 HBV DNA检测: 采用采用实时荧光定量PCR仪及其配套试剂检测, 检测标本为空腹静脉血清, 检测下限500 IU/mL.

**统计学处理** 运用SPSS19.0进行统计分析. 计量资料采用mean $\pm$ SD表示, 采用*t*检验, 计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 病例组和健康对照组血清IFN- $\gamma$ 及PBMCs表面IFNGR1比较 本研究显示病例组患者

## ■ 相关报道

大量研究资料表明, 慢性HBV感染者IFN- $\gamma$ 表达和分泌水平异常.  $\gamma$ 干扰素受体1(interferon gamma receptor 1, IFNGR1)是IFN- $\gamma$ 信号的主要通路, 有研究发现在IFN- $\gamma$ 受体缺乏HBsAg转基因小鼠动物模型中IFN- $\gamma$ 难以活化并发挥其生物学作用.

■ 创新盘点

本文在聚乙二醇干扰素α-2a (polyethylene glycol interferon α-2a, PEG-IFNα-2a)治疗的不同时间点监测慢性乙型肝炎患者及健康对照组血清IFN-γ浓度及其外周血单个核细胞表面IFNGR1的表达, 综合分析治疗效果, 为临床了解CHB患者病情发展程度及指导干扰素等药物的临床应用提供依据。

表 2 PEG-IFNα-2a治疗CHB患者外周血IFN-γ及IFNGR1的变化

分组	IFN-γ(pg/mL)	IFNGR1
健康对照组	30.21 ± 14.07	0.41 ± 0.13
病例组		
基线组	54.10 ± 23.80	0.65 ± 0.26
4 wk	61.46 ± 26.08	1.15 ± 0.62
12 wk	78.49 ± 22.79 <sup>a</sup>	1.81 ± 0.32 <sup>a</sup>
24 wk	58.82 ± 28.93	1.35 ± 0.45
48 wk	53.82 ± 23.61 <sup>c</sup>	0.53 ± 0.16 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 基线组; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 健康对照组. CHB: 慢性乙型肝炎; IFN-γ: 干扰素-γ; IFNGR1: γ干扰素受体1.

表 3 治疗后发生HBV DNA阴转的和未阴转的患者血清IFN-γ比较 (pg/mL)

分组	HBV DNA阴转组( <i>n</i> = 29)	HBV DNA未阴转组( <i>n</i> = 24)
基线组	28.11 ± 15.71	32.44 ± 12.46
4 wk	62.67 ± 29.87	51.62 ± 27.77
12 wk	86.51 ± 23.23	73.87 ± 21.33
24 wk	44.54 ± 23.25	53.36 ± 32.54
48 wk	51.24 ± 22.59	56.32 ± 24.67

HBV: 乙型肝炎病毒; IFN-γ: 干扰素-γ.

治疗前测定的血清IFN-γ浓度及PBMCs表面IFNGR1的表达水平均明显高于健康对照组, 差别有统计学意义(*P*< 0.05, 表1).

2.2 PEG-IFNα-2a治疗过程中血清IFN-γ及PBMCs表面IFNGR1的变化 IFN-γ和IFNGR1在治疗后4 wk开始上升, 至第12周达到高峰, 此后开始下降, 至48 wk时低于治疗前水平, 但仍高于健康组, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 治疗12 wk较治疗前比较差异有统计学意义, 其余各治疗点较治疗前均无统计学意义(表2).

2.3 PEG-IFNα-2a治疗后发生HBV DNA阴转和未发生HBV DNA阴转患者的血清IFN-γ比较 抗病毒治疗前, 发生HBV DNA的患者抗病毒治疗前IFN-γ浓度低于未发生阴转的患者, 但两者差异无统计学意义. 随访4、12 wk时, 发生HBV DNA的患者抗病毒治疗前IFN-γ浓度均高于此时未发生阴转的患者IFN-γ浓度, 但两者差异无统计学意义. 随访24和48 wk时, 发生HBV DNA的患者抗病毒治疗前IFN-γ浓度均低于此时未发生阴转的患者IFN-γ浓度, 两者差异无统计学意义(表3).

2.4 PEG-IFNα-2a治疗后发生HBV DNA阴转和未发生HBV DNA阴转患者的PBMCs表面IFNGR1比较 抗病毒治疗前, 发生HBV DNA的

患者抗病毒治疗前IFNGR1表达水平高于未发生阴转的患者, 但两者差异无统计学意义. 随访4、24、48 wk时, 发生HBV DNA的患者抗病毒治疗前PBMCs表面IFNGR1表达水平均高于此时未发生阴转的患者, 但两者差异均无统计学意义. 随访12 wk时, 发生HBV DNA的患者抗病毒治疗前IFNGR1水平高于此时未发生阴转的患者IFNGR1水平, 两者差异有统计学意义(*P*<0.05, 表4).

3 讨论

CHB是由HBV感染引起的一种世界性疾病, HBV并不直接损害机体肝细胞, 而是改变了肝细胞的免疫原性, 导致机体对感染病毒的肝细胞产生免疫反应从而发生机体损害<sup>[13]</sup>. 目前认为慢性乙型肝炎的发生主要与HBV感染及原发或继发免疫功能低下、免疫调节功能紊乱有关. HBV感染者如不能对病毒产生足够的细胞免疫, 容易导致疾病慢性化. 而作为免疫系统中细胞间相互作用的信号分子, 一些细胞因子在整个肝细胞损伤的免疫应答和炎症反应中发挥着重要的作用<sup>[14]</sup>.

多功能细胞因子IFN-γ是在免疫应答过程中由Th1和NK细胞产生的具有高度生物活性

表 4 发生HBV DNA阴转的和未阴转的患者PBMCs表面IFNGR1比较

分组	HBV DNA阴转组( $n = 29$ )	HBV DNA未阴转组( $n = 24$ )
基线组	$0.68 \pm 0.30$	$0.61 \pm 0.17$
4 wk	$1.28 \pm 0.57$	$1.09 \pm 0.48$
12 wk	$2.22 \pm 0.65^a$	$1.35 \pm 0.71$
24 wk	$1.43 \pm 0.51$	$1.29 \pm 0.44$
48 wk	$0.55 \pm 0.13$	$0.54 \pm 0.18$

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 基线组. HBV: 乙型肝炎病毒; PBMCs: 外周血单个核细胞; IFNGR1:  $\gamma$ 干扰素受体1.

## 应用要点

本文观察PEG-IFN $\alpha$ -2a对慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞表面IFNGR1的影响, 综合分析治疗效果, 为肝炎病毒的治疗和预后提供依据, 同时对于干扰素的使用有一定的指导意义.

的一种细胞因子, 他可作为抗原提呈细胞和淋巴细胞增殖、分化的调节剂, 参与机体的炎症反应和抗病毒免疫<sup>[15]</sup>. 一般说来, IFN- $\gamma$ 可激发免疫效应细胞成熟和效应发挥, 包括活化T细胞或NK细胞来杀伤感染细胞; 活化巨噬细胞, 提高其对病毒感染细胞的细胞毒性作用; 诱导中性粒细胞参与特异性免疫反应等<sup>[16]</sup>. 本研究结果显示, CHB患者血清IFN- $\gamma$ 含量显著升高, 与Chen等<sup>[17]</sup>和李成德等<sup>[6]</sup>报道一致, 提示IFN- $\gamma$ 可能与CHB患者的肝脏炎症活动有关. 并且此时患者的免疫系统可能处于活动期, 机体的细胞免疫反应水平高则病毒清除有力, 病毒感染恢复快; 细胞免疫反应水平低则病毒清除无力, 病毒感染迁延不愈, 可导致乙型肝炎慢性化的进一步发展<sup>[18]</sup>. 在应用PEG-IFN-2a治疗后患者血清IFN- $\gamma$ 浓度下降, 提示其体内的炎症反应降低, 肝脏纤维化反应减轻, 延缓了疾病的进程. 但在治疗结束后患者血清IFN- $\gamma$ 浓度仍明显高于健康者, 提示此时患者体内可能仍存在炎症反应, 仍需继续监测其临床指标.

HBV是一种具有泛嗜性的双链DNA嗜肝病毒, 可感染人体各种组织和细胞. PBMCs作为淋巴细胞、巨噬细胞以及NK细胞等多种免疫细胞的集合体, 是仅次于肝细胞的HBV感染重要靶细胞. 许多研究<sup>[19]</sup>已表明乙型肝炎病毒能够感染PBMCs, 并通过影响其生长和分化代谢而造成免疫细胞功能紊乱. HBV感染形成病毒血症, 外周血也是免疫应答的重要场所, 除了巨噬细胞的直接吞噬作用, PBMCs分泌的一些细胞因子在清除体内病毒中也发挥着重要作用, IFN- $\gamma$ 就是其中之一. IFN诱导的过程实际上是一个信号传递和级联放大的过程, 其效应的发挥首先取决于细胞膜IFN- $\gamma$ 受体, 尤其是IFNGR1, 有研究<sup>[20]</sup>发现在IFN- $\gamma$ 受体缺乏HBsAg转基因小鼠动物模型中IFN- $\gamma$

难以活化并发挥其生物学作用. 本实验应用实时荧光相对定量RT-PCR法检测CHB患者使用PEG-IFN $\alpha$ -2a治疗前后其PBMCs表面IFNGR1 mRNA的表达水平, 结果显示CHB患者IFNGR1的表达也高于健康对照组, 与Volpes等<sup>[21]</sup>报道一致. 在使用PEG-IFN $\alpha$ -2a治疗过程中, 发生HBV DNA阴转的患者PBMCs表面IFNGR1的表达高于HBV DNA未发生阴转患者, 在治疗12 wk时有统计学意义( $P < 0.05$ ). 且在发生HBV DNA阴转的患者中, 其IFNGR1的表达水平在治疗后呈上升趋势, 在治疗12 wk时达到高峰, 之后开始下降. 至治疗结束, 其水平低于治疗前, 提示IFNGR1的表达水平与干扰素应答有关, 而治疗12 wk时患者PBMCs表面的IFNGR1表达水平可能作为干扰素抗乙型肝炎病毒治疗早期预测干扰素疗效的因子.

干扰素是目前公认的治疗CHB较为有效的药物, 且在CHB患者抗HBV治疗中的优势日益突出, 想要达到停药后仍能持久控制病毒复制和肝炎的复发, 干扰素治疗是首选<sup>[22]</sup>. 但其总体抗病毒疗效并不理想, 临床治疗疗效个体差异较大, 并且目前没有较好的指标能够预测其抗病毒疗效. 本实验结果表明, 慢性乙型肝炎患者血清IFN- $\gamma$ 及PBMCs表面IFNGR1表达异常, 且在使用PEG-IFN $\alpha$ -2a抗病毒治疗过程中, CHB患者PBMCs表面IFNGR1表达水平与其抗病毒疗效也具有一定的相关性. 总之, 在临床工作中对乙型肝炎患者血清IFN- $\gamma$ 及PBMCs表面IFNGR1的表达进行监测, 可了解CHB患者的病情发展程度, 对指导干扰素等药物的临床应用, 免疫调节治疗等有重要临床价值.

## 4 参考文献

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg



## ■名词解释

IFNGR1:  $\gamma$ 干扰素受体1, 是IFN- $\gamma$ 信号的主要通路, IFN- $\gamma$ 生物学作用的发挥以来与IFNGR1的结合。

- 2 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasser K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwabe DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128 [PMID: 23245604 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0]
- 3 标准·方案·指南-2015亚太肝病研究学会/世界卫生组织慢性乙型肝炎防治指南速递. 中国全科医学 2015; 21: 2598
- 4 陈明发, 夏幼辰, 林永, 孙潺, 杨东亮, 吴珺. 干扰素- $\gamma$ 基因敲除小鼠慢性乙型肝炎病毒复制模型的建立. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3394-3399
- 5 Paul S, Tabassum S, Islam MN. Interferon-gamma (IFN-gamma) response to different hepatitis B virus antigens in hepatitis B virus infection. *seroprevalence and endemicity. Vaccine* 2012; 30: 2212-2219 [PMID: 22273662 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116]
- 6 李成德, 蔡健梅, 吴小文, 申学基, 张琳. 乙型肝炎患者血清B7-H3和IFN- $\gamma$ 的水平及临床意义. 细胞与分子免疫学杂志 2015; 31: 1533-1536
- 7 Park JJ, Wong DK, Wahed AS, Lee WM, Feld JJ, Terrault N, Khalili M, Sterling RK, Kowdley KV, Bzowej N, Lau DT, Kim WR, Smith C, Carithers RL, Torrey KW, Keith JW, Levine DL, Trautman D, Ho S, Valiga ME, Johnson GS, Doo E, Lok AS, Chang KM. Hepatitis B Virus--Specific and Global T-Cell Dysfunction in Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2016; 150: 684-695.e5 [PMID: 26684441 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.050]
- 8 Randal M, Kossiakoff AA. The structure and activity of a monomeric interferon-gamma: alpha-chain receptor signaling complex. *Structure* 2001; 9: 155-163 [PMID: 11250200 DOI: 10.1016/S0969-2126(01)00567-6]
- 9 Zhou J, Chen DQ, Poon VK, Zeng Y, Ng F, Lu L, Huang JD, Yuen KY, Zheng BJ. A regulatory polymorphism in interferon-gamma receptor 1 promoter is associated with the susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Immunogenetics* 2009; 61: 423-430 [PMID: 19488747 DOI: 10.1007/s00251-009-0377-8]
- 10 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李兰娟, 李杰, 孟庆华, 赵景民, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 唐红, 盛吉芳, 彭劼, 鲁凤民, 谢青, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 1-18
- 11 Koch O, Awomoyi A, Usen S, Jallow M, Richardson A, Hull J, Pinder M, Newport M, Kwiatkowski D. IFNGR1 gene promoter polymorphisms and susceptibility to cerebral malaria. *J Infect Dis* 2002; 185: 1684-1687 [PMID: 12023780 DOI: 10.1086/340516]
- 12 高西阳, 李揆, 潘修成, 李莉, 傅涓涓, 姚伟. 慢性乙型肝炎患者外周血单核细胞Tim-3表达的检测及意义. 细胞与分子免疫学杂志 2013; 29: 739-743
- 13 Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010 [PMID: 16525137 DOI: 10.1056/NEJMoa051285]
- 14 Xia YJ, Zeng D, Xia LM, Yu F, Lin HH, Zhou L, Tian DA, Liu M. Role of monokine induced by interferon- $\gamma$  in liver injury induced by hepatitis B virus in mice. *J Viral Hepat* 2012; 19: 509-518 [PMID: 22676364 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01581.x]
- 15 孙向茹. 干扰素- $\gamma$ 基因多态性与乙型肝炎病毒感染. 生命的化学 2014; 34: 567-577
- 16 Gosselin EJ, Wardwell K, Rigby WF, Guyre PM. Induction of MHC class II on human polymorphonuclear neutrophils by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, IFN-gamma, and IL-3. *J Immunol* 1993; 151: 1482-1490 [PMID: 8335942]
- 17 Chen H, Zhang D, Wang S, Wang X, Yang C. Significance of correlation between interferon- $\gamma$  and soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-17 in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 608-613 [PMID: 23796976 DOI: 10.1016/

- j.clinre.2013.05.010]
- 18 辛永宁, 宣世英, 孙霞. 慢性乙型肝炎Th1/Th2细胞的免疫功能研究进展. 临床肝胆病杂志 2005; 21: 182-184
  - 19 Mason A, Wick M, White H, Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1993; 18: 781-789 [PMID: 8406351 DOI: 10.1002/hep.1840180406]
  - 20 Ge J, Wang K, Meng QH, Qi ZX, Meng FL, Fan YC. Implication of Th17 and Th1 cells in patients with chronic active hepatitis B. *J Clin Immunol* 2010; 30: 60-67 [PMID: 19756987 DOI: 10.1007/s10875-009-9328-2]
  - 21 Volpes R, van den Oord JJ, De Vos R, Depla E, De Ley M, Desmet VJ. Expression of interferon-gamma receptor in normal and pathological human liver tissue. *J Hepatol* 1991; 12: 195-202 [PMID: 1828821 DOI: 10.1016/0168-8278(91)90938-8]
  - 22 Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S103-S111 [PMID: 19399806 DOI: 10.1002/hep.22956]

#### 同行评价

本文是偏于临床的基础研究, 有一定借鉴价值。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理。

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录。

# 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者Ghrelin、GHS-R分子表达变化的影响

谢胜, 侯秋科, 周晓玲, 朱初良, 张志杰, 赵正孝, 晁梁, 杨得志, 蒋应玲, 郭庆, 韦金秀

## 背景资料

周易象数切脉疗法, 其方法理论根源于周易、五行等传统文化。因周易与中医同源而理合, 按照天人合一的传统理论, 演绎宇宙规律的周易理论, 同样适合于对人体生理病理规律的推演, 寸口为脉之大会, 五脏六腑之气血皆行于寸口, 又倚太阴肺脾之功, 诸气又变见于寸口。故古人今人多以寸口诊脉, 以内窥脏腑经络病变, 决人之生死。为此我们新创周易象数切脉治疗之法, 以周易先天之数, 行寸口切脉之法, 谐周身之气血, 调脏腑经络之和顺, 治病于举手之间。

谢胜, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科 广西壮族自治区南宁市 530023

侯秋科, 广州中医药大学第一附属医院 广东省广州市 510405

周晓玲, 朱初良, 张志杰, 赵正孝, 晁梁, 杨得志, 蒋应玲, 郭庆, 韦金秀, 广西中医药大学第三附属医院 广西壮族自治区柳州市 545000

谢胜, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事中西医结合消化病、中医治未病研究。

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFAA019232。

作者贡献分布: 谢胜主要负责实验指导与本文的撰写; 周晓玲主要负责指导与监督实验进行; 朱初良与张志杰主要负责胃镜下取病理组织; 赵正孝负责数据统计; 晁梁负责数据整理; 杨得志与韦金秀主要负责分子生物学检测; 蒋应玲与郭庆主要负责抽血检测; 侯秋科主要负责本课题的组织与指导及对本文负责。

通讯作者: 侯秋科, 主治医师, 510405, 广东省广州市机场路16号, 广州中医药大学第一附属医院. [houchike@126.com](mailto:houchike@126.com)

收稿日期: 2017-04-17

修回日期: 2017-05-14

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-07-08

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

Qiu-Ke Hou, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Xiao-Ling Zhou, Chu-Liang Zhu, Zhi-Jie Zhang, Zheng-Xiao Zhao, Liang Chao, De-Zhi Yang, Ying-Ling Jiang, Qing Guo, Jin-Xiu Wei, the Third Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou 545000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guangxi Natural Science Foundation, No. 2013GXNSFAA019232.

Correspondence to: Qiu-Ke Hou, Attending Physician, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 16 Jichang Road, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China. [houchike@126.com](mailto:houchike@126.com)

Received: 2017-04-17

Revised: 2017-05-14

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-07-08

## Abstract

### AIM

To observe the effect of Zhouyi Xiangshu Qiema therapy on the expression of ghrelin and growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) in the gastric mucosa of patients with functional dyspepsia (FD).

### METHODS

Eighty FD patients were divided into either an observation group or a control group, with 40 patients in each group. The observation group was treated with Zhouyi Xiangshu Qiema

## Effect of Zhouyi Xiangshu Qiema therapy on expression of ghrelin and GHS-R in gastric mucosa of patients with functional dyspepsia

Sheng Xie, Qiu-Ke Hou, Xiao-Ling Zhou, Chu-Liang Zhu, Zhi-Jie Zhang, Zheng-Xiao Zhao, Liang Chao, De-Zhi Yang, Ying-Ling Jiang, Qing Guo, Jin-Xiu Wei

Sheng Xie, Department of Spleen and Stomach Diseases,

## 同行评议者

李卫强, 副教授, 副主任医师, 宁夏医科大学中医学学院; 严兴科, 教授, 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心



therapy, and the control group was treated with mosapride citrate dispersible tablets. Serum levels of ghrelin were detected before and 7 d, 14 d and 21 d after treatment. The expression of ghrelin and GHS-R in the gastric mucosa was also detected.

## RESULTS

Before treatment, serum level of ghrelin and the expression of ghrelin and GHS-R in the gastric mucosa did not differ significantly between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, serum levels of ghrelin and the expression of ghrelin and GHS-R in the gastric mucosa in both groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and serum level of ghrelin differ significantly between the two groups at the same time points ( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that serum ghrelin was positively correlated with ghrelin and GHS-R expression in the gastric mucosa ( $P = 0.002$ ,  $P = 0.001$ ).

## CONCLUSION

Zhouyi Xiangshu Qiema therapy exerts its therapeutic effect in patients with functional dyspepsia possibly by up-regulation of ghrelin release and ghrelin/GHS-R expression in the gastric mucosa.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Zhouyi Xiangshu Qiema therapy; Functional dyspepsia; Ghrelin; GHS-R; Gastric mucosa

Xie S, Hou QK, Zhou XL, Zhu CL, Zhang ZJ, Zhao ZX, Chao L, Yang DZ, Jiang YL, Guo Q, Wei JX. Effect of Zhouyi Xiangshu Qiema therapy on expression of ghrelin and GHS-R in gastric mucosa of patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1750-1756 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1750.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1750>

## 摘要

### 目的

观察周易象数切脉疗法对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者血清胃促生长素(Ghrelin)释放及胃体黏膜Ghrelin、生长激素促分泌物受体(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)分子表达变化的影响。

### 方法

观察对象为80例FD合格受试者。治疗组40

例行周易象数切脉疗法治疗, 莫沙必利西药组40例予枸橼酸莫沙必利分散片口服治疗, 检测2组治疗前、治疗第7、14、21天血清Ghrelin的变化情况; 同时检测治疗前后胃体黏膜Ghrelin、GHS-R分子表达变化。

## 结果

治疗前, 血清Ghrelin、胃体黏膜Ghrelin、GHS-R比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 2组血清Ghrelin含量、胃体黏膜Ghrelin、GHS-R与治疗前比较增高显著, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后2组同一时间点Ghrelin含量比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 采用Spearman相关性分析, 结果显示, 血清Ghrelin与胃体黏膜Ghrelin、GHS-R表达呈正相关( $P = 0.002$ ,  $P = 0.001$ )。

## 结论

周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者良好的临床疗效可能与上调胃肠激素Ghrelin释放及胃体黏膜Ghrelin、GHS-R表达升高相关。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 周易象数切脉疗法; 功能性消化不良; 胃促生长素; 生长激素促分泌物受体; 胃体黏膜

**核心提要:** 周易与中医源同而理合, 作者经过多年临床实践, 在周易象数理、五行、中医经络及藏象学说等传统理论启发下, 创新应用周易象数切脉疗法治疗功能性消化不良取得了良好的临床疗效, 本研究进一步探讨该法治疗机制。

谢胜, 侯秋科, 周晓玲, 朱初良, 张志杰, 赵正孝, 晁梁, 杨得志, 蒋应玲, 郭庆, 韦金秀. 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者Ghrelin、GHS-R分子表达变化的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1750-1756 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1750.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1750>

## 0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是由非器质性疾病引起的一组胃和十二指肠功能紊乱症候群。现代医学对FD的病因和发病机制尚未完全阐明, 认为FD的发病可能与胃肠动力紊乱、内脏敏感性、胃酸分泌、幽门螺杆菌感染、精神心理等因素密切相关<sup>[1]</sup>。围绕着该

## ■ 研究前沿

近年来, 中医外治法在功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的治疗中受到广泛关注, 已成为临床研究的热点。对于针灸、穴位注射等有创性外治方法, 患者常因惧怕疼痛而依从性较差。但在FD中医外治法的研究方面还存在一些不足, 多数研究尚限于低水平、小样本的临床疗效观察。故进一步加强对本病病机本质的科学研究, 并探索FD安全、无创的中医外治法具有重要意义。

## ■ 相关报道

本项目采用周易象数切脉疗法治疗FD, 为本病的治疗提供新的途径, 突破了于双腕寸口部只诊不治的传统局限, 扩大了寸口部治疗的实践应用价值, 可体现该项中医技术的有效性与作用机制. 该项目的完成也有利于推动脾胃病中医外治疗法的发展.

病的治疗, 国内外学者开展了广泛而深入的促胃肠动力药物的开发与研究. 但临床应用<sup>[2]</sup>表明, 一些促胃肠动力西药的疗效与使用范围欠理想, 并且存在对中枢神经、循环及其他系统的不良反应, 使临床使用受到限制, FD属中医的“胃痞”、“纳呆”等范畴. 其病在胃, 涉及肝脾. 病因有饮食积滞、七情失和、素体虚弱不同. 中医辨证为基础的内服中药的应用, 解决了许多促胃肠动力药物无法解决的问题, 并避免了西药的不良反应, 但因医者个人辨证水平的差异、中药煎剂的操作繁琐、药物口感的不良, 在一定程度上限制了中药的应用<sup>[3]</sup>. 近年来, 中医外治疗法在FD的治疗中受到广泛关注, 已成为临床研究的热点. 我们前期研究<sup>[4-7]</sup>发现, 周易象数切脉疗法能够改善FD患者的临床症状, 增强FD患者胃电稳定性, 治疗有效, 且安全、无创, 依从性高. 周易象数切脉疗法, 其方法理论根源于周易、五行等传统文化<sup>[8]</sup>. 我们经过多年临床实践, 在周易象数理、五行、中医经络及藏象学说等传统理论启发下, 创新应用周易象数切脉疗法治疗FD取得了良好的临床疗效, 胃促生长素(Ghrelin)为重要的脑肠肽, Ghrelin主要由胃肠黏膜分泌, 对胃肠动力及胃酸分泌产生一定影响, 是胃肠的促动力激素; 生长激素分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)为Ghrelin的受体, 主要激活磷脂酶C、三磷酸肌醇、蛋白激酶C等发挥生物学效应, 与FD的发病存在密切该关系<sup>[9]</sup>, 为了进一步探讨周易象数切脉疗法的治疗机制, 我们通过检测治疗前后患者血清Ghrelin及胃体黏膜Ghrelin、GHS-R分子表达, 以深入了解该方法的治疗机制, 为周易象数切脉疗法的临床应用提供依据.

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-08/2016-08在广州中医药大学第一附属医院就诊的FD患者80例, 用随机对照方法, 将FD患者随机分为周易象数切脉治疗组和莫沙必利西药治疗组. 周易象数切脉治疗组40例, 其中男16例, 女24例, 年龄为42.45岁±8.23岁; 西药莫沙必利西药组40例, 其中男18例, 女22例, 年龄为39.52岁±10.53岁; 2组性别构成、年龄无明显统计学差异, 具有可比性.

本研究取患者的知情同意, 通过广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准. 枸橼酸莫沙必利分散片(成都康弘药业集团股份有限公司, 国药准字H20031110).

## 1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 参照《功能性胃肠病的罗马III诊断标准》、中华中医药学会脾胃病分会《消化不良中医诊疗共识意见》<sup>[10]</sup>相关FD餐后不适综合征内容制定. 临床具有餐后饱胀不适或早饱感, 可伴有上腹胀、嗝气、食欲不振、恶心、呕吐等, 排便后不能缓解, 用药前4 wk内胃镜检查排除胃肠道肿瘤、消化性溃疡等器质性病变, B超检查排除肝胆道等疾病, 并且没有可以解释上述症状的功能性疾病, 诊断前症状出现至少6 mo, 近3 mo满足以上标准.

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合上述诊断标准并自愿接受检测; (2)年龄18-60岁; (3)至少2 wk内未服用影响胃肠动力的西药; (4)符合医学伦理学要求. 排除标准: (1)由各种致病因素所引起体温波动较大者; (2)行贲门切除或胃切除术后、糖尿病、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭、肝功能衰竭、甲状腺功能亢进症以及硬皮病等相关系统疾病的患者; (3)某些药物如非甾体抗炎药、选择性环氧合酶2抑制剂、茶碱、口服抗生素和补钾剂等引起消化不良症状者; (4)神经性、精神性疾病患者; (5)妊娠、围产、哺乳期妇女.

1.2.3 分组与治疗: 采用简单随机化(随机数字表)分组方法将80例FD合格受试者以1:1比例. 随机化方法由专人独立操作, 将结果交由研究者执行. 周易象数切脉治疗组: 每天早9-11点(巳时)行周易象数切脉疗法治疗. 受试者采取端坐位, 保持安静休息10 min后, 进行治疗, 室温一般保持在28℃±1℃. 治疗者按照周易象数与寸口部各脏腑对应规律, 制定象数处方: 380.780.10, 按照处方以传统切脉方式循按脉部, 进行切脉操作, 顺序为左寸、右关、双尺, 右关、右关、双尺, 右寸、双尺. 以指腹在每个穴位切按3次, 操作频率为60-90次/min, 力度以患者耐受为度, 控制在0.5-1.2 kg, 予推拿手法参数测定仪进行监测. 同时意念相应象数. 1次/d, 20 min/次, 3 wk为1疗程.

方法机制: 《易·系辞》载: “易有太极,

表 1 2组患者胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R mRNA表达比较 ( $n = 40$ )

分组	Ghrelin治疗前	Ghrelin治疗后	GHS-R治疗前	GHS-R治疗后
周易象数切脉治疗组	0.86 ± 0.26	1.10 ± 0.29 <sup>a</sup>	0.79 ± 0.33	1.49 ± 0.57 <sup>a</sup>
莫沙必利西药组	0.82 ± 0.21	1.12 ± 0.26 <sup>a</sup>	0.84 ± 0.41	1.43 ± 0.49 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前. GHS-R: 生长激素促分泌物受体.

表 2 2组治疗前后Ghrelin含量检测结果比较 ( $n = 40$ )

分组	治疗前	第7天	第14天	第21天
周易象数切脉治疗组	2.52 ± 0.56	3.05 ± 0.68 <sup>ac</sup>	3.86 ± 0.95 <sup>ac</sup>	4.05 ± 1.24 <sup>ac</sup>
莫沙必利西药组	2.49 ± 0.48	2.94 ± 0.84 <sup>a</sup>	3.71 ± 0.85 <sup>a</sup>	3.94 ± 1.05 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 莫沙必利西药组.

是生两仪, 两仪生四象, 四象生八卦. ”在这个演变过程中, 生成的乾一、兑二、离三、震四、巽五、坎六、艮七、坤八一因易医以象相系, 按照取象比类的方法, 这些先天八卦之数便与人体脏腑经络的五行属性相对应. 易卦、阴阳、五行、五脏特性联系如下: 乾属阳金主大肠、元气, 通手阳明大肠经, 通阳气汇聚之督脉, 先天数为1; 兑属阴金主肺, 通手太阴经, 先天数为2; 离属火主心小肠, 通手少阴、手太阳经, 先天数为3; 震属阴木主肝, 通手足厥阴经, 先天数为4; 巽属阳木主胆, 通手足少阳经, 先天数为5; 坎属水主肾、膀胱, 通足少阴、足太阳经, 先天数为6; 艮属阳土主胃, 通足阳明经, 先天数为7; 坤属阴土主脾, 通足太阴经, 通阴经所汇聚之任脉, 先天数为8. 先天数0, 为元气之数. 故象数处方380.780.10, 便可以火生土, 健脾和胃, 通元调气. 西药治疗组: 每天早8点首次服药. 予枸橼酸莫沙必利分散片5 mg *po, tid*. 3 wk为1疗程.

1.2.4 胃促生长素检测: 采用双抗体夹心ABC-ELISA法, 治疗前及疗程第7、14、21天采用酶联免疫检测法, 测定血清中Ghrelin含量, 操作步骤按照ELISA试剂盒说明书进行.

1.2.5 胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R蛋白及mRNA检测: 采用Western blot及RT-PCR方法观察胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R蛋白及mRNA表达变化.

**统计学处理** 应用SPSS21.0统计分析软件进行统计分析, 计量资料以mean ± SD表示, 采

用 $t$ 检验. 相关性分析采用Spearman相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 2组患者胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R蛋白及mRNA表达分析 RT-PCR的结果与Western blot结果一致. 治疗前, 血清Ghrelin、胃体黏膜Ghrelin、GHS-R比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 2组患者血清Ghrelin、胃体黏膜Ghrelin、GHS-R较治疗前均明显升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但2组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表1, 图1).

2.2 2组治疗前后Ghrelin含量检测结果比较 治疗后, 2组血清Ghrelin含量与治疗前比较增高显著, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后2组同一时间点Ghrelin含量比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2).

2.3 血清Ghrelin含量与胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R mRNA表达的相关性分析 采用Spearman相关性分析, 结果显示, 血清Ghrelin含量与胃体黏膜组织Ghrelin mRNA的表达呈正相关( $r = 0.727$ ,  $P = 0.002$ ); 血清Ghrelin含量与胃体黏膜组织GHS-R mRNA的表达亦呈正相关( $r = 0.792$ ,  $P = 0.001$ , 图2).

## 3 讨论

FD是由非器质性疾病引起的一组消化不良症候群, 发病率呈逐年上升趋势, FD患者的餐后饱胀不适症状与固体胃排空延迟有关. 表明

### ■ 创新亮点

本项目应用周易象数切脉疗法治疗FD, 为首创治疗方法. 提出于寸口部切脉治疗及意念象数可以感应相应经脉, 调节其经气, 进而改善脾胃等脏腑功能, 达到治疗目的的观点. 可能与脑肠肽激素Ghrelin及其受体GHS-R的分子表达具有相关性, 为中医临证治疗提供新的思路, 并为深层认识本病提供理论基础.



# 应用要点

本项目通过对FD患者治疗前后Ghrelin/GHS-R蛋白及mRNA变化的相关性分析,为周易象数切脉疗法治疗FD提供理论依据,并为该疗法在其他功能性胃肠病中的应用奠定理论基础。

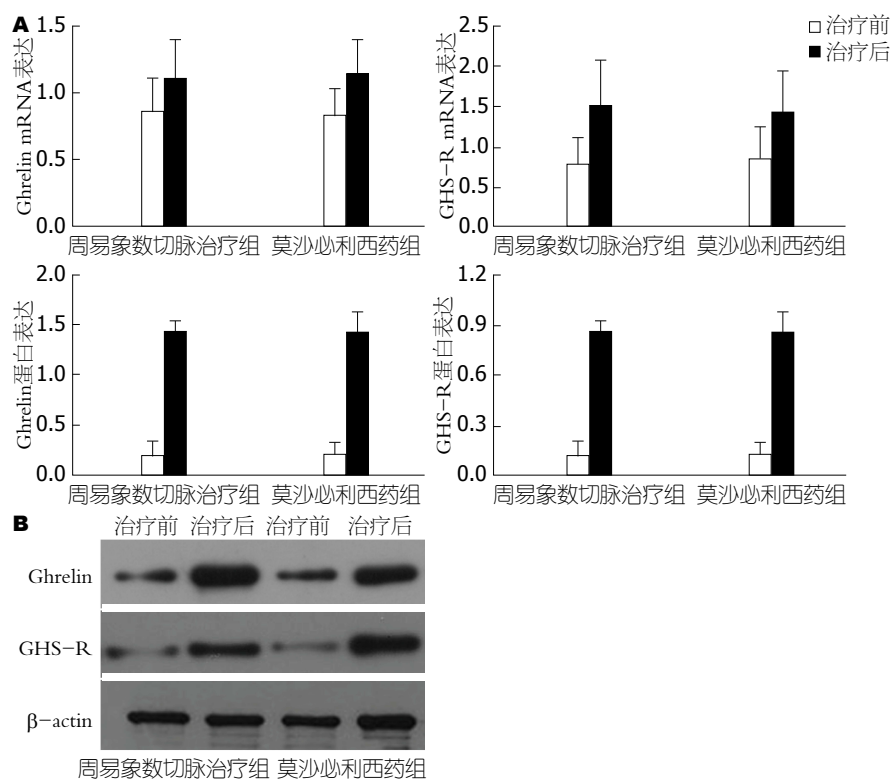


图 1 2组患者胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R蛋白、mRNA表达比较. A: 胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R mRNA表达; B: 胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R蛋白、β-actin表达. GHS-R: 生长激素促分泌物受体。

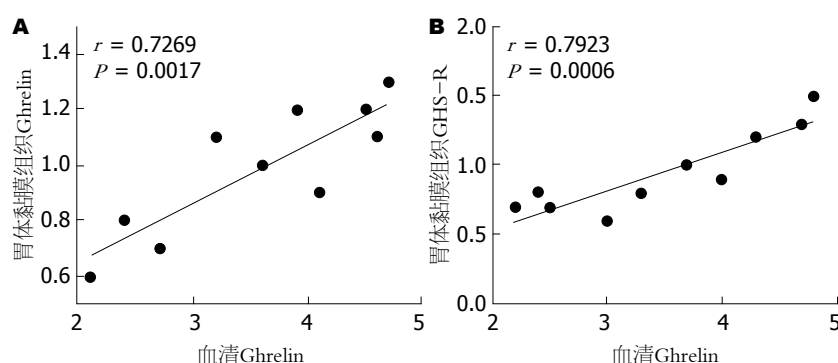


图 2 血清Ghrelin含量与胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R mRNA表达的相关性分析. A: 血清Ghrelin与胃体黏膜组织Ghrelin; B: 血清Ghrelin与胃体黏膜组织GHS-R. GHS-R: 生长激素促分泌物受体。

胃肠动力紊乱在FD,特别是餐后不适综合征(postprandial discomfort syndrome, PDS)的病理生理中有重要意义,胃动力下降被认为是PDS的主要病理生理机制.患者出现的餐后上腹饱胀,提示消化道动力受损,从而予以促胃动力药物<sup>[11]</sup>.围绕着该病的治疗,国内外学者开展了广泛而深入的促胃肠动力药物的开发与研究.但临床应用<sup>[12]</sup>表明,一些促胃肠动力西药的疗效与使用范围欠理想,并且存在对中枢神经、循环及其他系统的不良反应,使临床使用受到限制。

FD属中医的“胃痞”、“纳呆”等范畴.国内多数中医专家认为本病的发生是多种因素导致脾胃损伤,脾气虚弱,运化失司,内外之邪乘而袭之,或形成食积、湿热、痰瘀等病理产物,阻于中焦,胃中气机郁滞,升降失常,导致胃肠运动功能紊乱,调理脾胃是治疗本病之关键<sup>[13]</sup>.以中医辨证为基础的内服中药的应用,解决了许多促胃肠动力药物无法解决的问题,并避免了西药的不良反应,但因医者个人辨证水平的差异、中药煎剂的操作繁琐、药物口感的不良,在一定程度上限制了中药的应用。

近年来, 中医外治疗法在FD的治疗中受到广泛关注, 已成为临床研究的热点<sup>[14]</sup>.

我们临床上应用周易象数切脉疗法, 其方法理论根源于周易、五行等传统文化. 因周易与中医源同而理合, 按照天人合一的传统理论, 演绎宇宙规律的周易理论, 同样适合于对人体生理病理规律的推演, 脏腑与易卦相配构成了人体与时空感应模型, 形成了生命内外同构, 反应了人体生命的时空属性<sup>[15]</sup>. 《易·系辞》载: “易有太极, 是生两仪, 两仪生四象, 四象生八卦.” 在这个演变过程中, 生成的乾一、兑二、离三、震四、巽五、坎六、艮七、坤八一因易医以象相系, 按照取象比类的方法, 这些先天八卦之数便与人体脏腑经络的五行属性相对应. 寸口为脉之大会, 五脏六腑之气血皆行于寸口, 又倚太阴肺脾之功, 诸气又变见于寸口. 故古人今人多以寸口诊脉, 以内窥脏腑经络病变, 决人之生死. 寸口为五脏六腑血气之所终, 亦为五脏六腑气血之所始, 故于寸口操作, 纠急极之偏, 则可通调经络之气, 和顺脏腑之运, 可生死起厄矣. 为此我们新创周易象数切脉治疗之法, 以周易先天之数, 行寸口切脉之法, 谐周身之气血, 调脏腑经络之和顺, 治病于举手之间<sup>[16]</sup>.

胃肠激素是胃肠运动功能的重要调节因素, 目前认为FD的发病与脑肠轴具有密切的相关性, 其中Ghrelin是近年来发现的脑肠肽, 研究者<sup>[17]</sup>认为Ghrelin主要由胃肠黏膜分泌, 是胃肠的促动力激素, 有饥饿觉醒、促进摄食、刺激胃酸分泌的作用, 是GHS-R的第1个具有生物学活性的内源性配体, Ghrelin的受体GHS-R生物学作用广泛, 两者共同存在于脑和胃肠道, 在脑肠内的变化便实现了中枢对胃肠道的调控过程, 能影响胃肠动力及胃酸分泌, 具有促进胃肠运动、改善胃肠功能障碍等作用. 本研究显示, 2组治疗后血清Ghrelin含量与治疗前比较增高显著; 治疗后2组同一时间点Ghrelin含量比较, 差异无统计学意义; 治疗后, 2组患者胃体黏膜Ghrelin、GHS-R较治疗前均明显升高. 采用Spearman相关性分析, 结果显示, 血清Ghrelin与胃体黏膜Ghrelin、GHS-R表达呈正相关.

总之, 我们在周易象数理、五行、中医经络及藏象学说等传统理论启发下, 创新应用周易象数切脉疗法治疗FD取得了良好的临床疗

效, 通过对周易象数切脉疗法治疗FD患者的研究结果, 我们可以初步认为周易象数切脉疗法调整脏腑功能平衡的作用与上调胃肠激素Ghrelin释放及胃体黏膜Ghrelin/GHS-R表达升高相关. 该研究结果为周易象数切脉疗法治疗FD提供理论依据, 为该疗法在其他功能性胃肠病中的应用奠定理论基础.

#### 4 参考文献

- 1 Zeng F, Qin W, Liang F, Liu J, Tang Y, Liu X, Yuan K, Yu S, Song W, Liu M, Lan L, Gao X, Liu Y, Tian J. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity. *Gastroenterology* 2011; 141: 499-506 [PMID: 21684280 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.003]
- 2 刘晶, 李峰, 唐旭东, 马捷, 白世敬, 刘艳. 功能性消化不良中医辨证及辨证标准的现代临床文献研究. *世界中医药* 2015; 10: 56-59
- 3 马朝阳, 黄琪, 万文俊, 周利, 唐雷, 王艳富, 罗琴琴, 张婷, 王颖. 辨证针刺对功能性消化不良患者生活质量的影响. *中国针灸* 2014; 34: 125-129
- 4 谢胜. 周易象数切脉疗法治疗功能性消化不良的临床研究. *江西中医学院学报* 2009; 21: 38-40
- 5 谢胜, 张越, 周晓玲, 税典奎, 徐宏, 颜春艳, 张云波, 蒋应玲, 罗晓璐. 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者血浆胃动素的影响. *按摩与康复医学* 2011; 2: 60-61
- 6 张越, 谢胜, 周晓玲, 税典奎, 徐宏, 颜春艳, 张云波, 蒋应玲, 罗晓璐. 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者血清胃泌素的影响. *山西中医* 2012; 28: 27-28
- 7 谢胜, 张越, 周晓玲, 税典奎, 徐宏, 颜春艳, 张云波, 蒋应玲, 罗晓璐. 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者胃电节律的影响. *江西中医药杂志* 2011; 42: 17-18
- 8 贺娟. 从《周易》到《内经》的阴阳观念流变. *北京中医药大学学报* 2008; 31: 811-814
- 9 Kazemi M, Eshraghian A, Hamidpour L, Taghavi S. Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 11-16 [PMID: 25653854 DOI: 10.1177/2050640614563373]
- 10 中华中医药学会脾胃病分会. 消化不良中医诊疗共识意见(2009). *中国中西医结合杂志* 2010; 30: 533-537
- 11 黄小娟. 莫沙必利与多潘立酮治疗功能性消化不良的临床疗效比较. *医学理论与实践* 2015; 28: 1325-1326
- 12 李德科, 唐荣伟, 赵淑芹. 半夏泻心汤加味配伍吗丁啉辅助治疗功能性消化不良. *中国实验方剂学杂志* 2014; 20: 203-206
- 13 张声生, 李晓玲. 功能性消化不良的中西医研究进展. *首都医科大学学报* 2015; 36: 649-653
- 14 谢胜, 侯秋科, 张越. 中医外治法治疗功能性消化不良研究进展. *河南中医* 2011; 9: 592-593
- 15 谢胜, 张越. 周易象数指针疗法治疗胃脘痛的临床疗效观察. *辽宁中医杂志* 2010; 37: 1797-1799
- 16 王鹏, 欧阳兵. 浅论《周易》对中医学“天人相应”理论形成的影响. *天津中医药* 2003; 20: 41-42
- 17 Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato

#### ■名词解释

胃 促 生 长 素 (Ghrelin): 是从大鼠胃中发现的生长激素分泌物质受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R) 的第1个具有生物学活性的内源性配体, 能够促进生长激素分泌, 但又不同于生长激素释放激素/生长抑制素调节途径; 周易象数: 《易·系辞》载: “易有太极, 是生两仪, 两仪生四象, 四象生八卦.” 在这个演变过程中, 生成的乾一、兑二、离三、震四、巽五、坎六、艮七、坤八一因易医以象相系, 按照取象比类的方法, 这些先天八卦之数便与人体脏腑经络的五行属性相对应; 寸口脉: 为脉之大会, 五脏六腑之气血皆行于寸口, 又倚太阴肺脾之功, 诸气又变见于寸口.

■同行评价

本文设计较合理,  
研究重点明确,  
文字表达流畅,  
结论推论较准确.

M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K,  
Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A,  
Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M,  
Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa

T. Evidence-based clinical practice guidelines  
for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2015;  
50: 125-139 [PMID: 25586651 DOI: 10.1007/  
s00535-014-1022-3]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng  
Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》.(郭鹏)



## SIgA表达功能及其在肠道疾病的作用

韩渤, 刘玥宏, 仇志强, 张子卿, 王雪, 徐敬东

韩渤, 刘玥宏, 仇志强, 张子卿, 王雪, 徐敬东, 首都医科大学病理生理学系 北京市 100069

韩渤, 在读本科生, 主要进行消化生理学与临床医学方面的学习与研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81274173, 81673671; 首都中医药研究专项基金资助项目, No. 16zy01; 首都医科大学基础与临床基金资助项目, No. 2015JL55; 首都医科大学创新基金资助项目, No. xsky2015011.

作者贡献分布: 本文综述由韩渤与徐敬东完成; 图片由韩渤与刘玥宏绘制; 仇志强、张子卿及王雪负责部分文献搜集与整理; 徐敬东审核.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 硕士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系.  
[xu\\_jdd@ccmu.edu.cn](mailto:xu_jdd@ccmu.edu.cn)  
电话: 010-83911469

收稿日期: 2017-04-14  
修回日期: 2017-05-19  
接受日期: 2017-05-22  
在线出版日期: 2017-07-08

### Secretory immunoglobulin A and intestinal diseases

Bo Han, Yue-Hong Liu, Zhi-Qiang Qiu, Zi-Qing Zhang, Xue Wang, Jing-Dong Xu

Bo Han, Yue-Hong Liu, Zhi-Qiang Qiu, Zi-Qing Zhang, Xue Wang, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81274173 and No. 81673671; Capital Special Foundation for Research of Chinese Medicine, No.16zy01; Basic and Clinical Foundation of Capital Medical University, No. 2015JL55; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. xsky2015011.

Correspondence to: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, 10 Xitoutiao You'anmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. [xu\\_jdd@ccmu.edu.cn](mailto:xu_jdd@ccmu.edu.cn)

Received: 2017-04-14

Revised: 2017-05-19

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-07-08

### Abstract

Immunoglobulin A (IgA) plays an important role in the mucosal immune function and is an important factor to maintain intestinal mucosal homeostasis. Substances secreted by secretory IgA (SIgA) protect immunoglobulins from degradation by proteolytic enzymes. SIgA, together with various immune factors, immune cells, and other immunoglobulins in the intestine, participates in intestinal immunological surveillance, immunological homeostasis, and immune regulation. In this paper, we review the structure, synthesis, transport, and secretory regulation of SIgA as well as the relevant clinical diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Secretory immunoglobulin A; Gastrointestinal mucosa; Food allergy; Alimentary infection; Stress ulcer; Non-steroidal antiinflammatory drug induced enteropathy

Han B, Liu YH, Qiu ZQ, Zhang ZQ, Wang X, Xu JD. Secretory immunoglobulin A and intestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1757-1763  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1757.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1757>

### 摘要

免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)在黏膜的免疫功能中起关键作用, 是维持肠道

### ■背景资料

分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, SIgA)主要分布在唾液、泪液、肠胃液、乳汁以及呼吸道分泌液, 在肠道黏膜免疫当中起到关键作用. 作为肠黏膜上的主要免疫球蛋白, 他组成了肠道黏膜上的第一道免疫屏障, 对各种内源共生菌及外源入侵的病原体都有抵抗作用. 肠道内其量发生明显的变化时与肠道的某些疾病的发生息息相关.

### ■同行评议者

高泽立, 副教授, 上海交通大学医学院九院周浦分院; 唐必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科; 唐勇, 研究员, 成都中医药大学针灸与时间生物学四川省重点实验室

## ■ 研究前沿

大量研究证实 SIgA 是肠道防止肠道细菌入侵的第一道防线中主要组成成分之一。人的肠道内寄生着大量的细菌和各种病原体, 当这些抗原进入血液循环就会带来潜在危害。而 SIgA 能够与肠道黏液构成一道生物屏障来抵御这些有害物质。SIgA 可聚集潜在和入侵的病原体通过蠕动和黏液纤毛运动将其清除; SIgA 免疫复合体可与肠 Peyer's patch(PP) 中的 M 细胞结合被转运入 PP 内, 与一定数量的 PP 细胞如 DC、T 和 B 淋巴细胞选择性交联, 对局部免疫调节作用导致黏膜中抗炎细胞因子生成。SIgA 还可维持肠道屏障的完整, 目前其细节问题包括分子机制成为临床研究和治疗肠道过敏性发病机制和治疗新方法的新视觉。

黏膜稳态的重要物质。分泌型 IgA(secretory IgA, SIgA) 的分泌组分保护免疫球蛋白不被蛋白水解酶降解, SIgA 在肠道内各种免疫因子、免疫细胞以及其他免疫球蛋白的参与下完成肠道内的免疫监视、免疫自稳、免疫调控。本文主要就肠道中 SIgA 的结构、合成转运、分泌调节、作用和其相关临床疾病的研究进展作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 分泌型免疫球蛋白 A; 胃肠黏膜; 食物过敏; 胃肠感染; 应激性溃疡; 非甾体类抗炎药肠病

**核心提要:** 分泌型 IgA(secretory IgA, SIgA) 是肠道中重要的免疫调节蛋白, 本文基于肠道中 SIgA 的特殊的“Y”结构、合成转运、多途径分泌调节、作用的最新研究, 尤其是在胃肠感染等疾病的病理生理机制的联系作用, SIgA 成为了一个肠道“卫士”的角色, 在协调肠道固有免疫和参与机体免疫调节的研究进展进行了总结。

韩渤, 刘玥宏, 仇志强, 张子卿, 王雪, 徐敬东. SIgA 表达功能及其在肠道疾病的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1757-1763 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1757.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1757>

## 0 引言

肠道是机体与外界接触最密切的部位之一, 其富集大量的淋巴组织、淋巴细胞和细胞因子来抵抗侵入肠道内的细菌、病毒、寄生虫以及毒素等有害物质。肠道具有机体最为复杂免疫系统, 而免疫球蛋白发挥不可替代的作用。免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA) 在黏膜的免疫功能中起关键作用, IgA 存在于各种黏液分泌物中。肠道中有大量的蛋白水解酶, 而分泌型 IgA(secretory IgA, SIgA) 的分泌组分能够保护免疫球蛋白不被蛋白水解酶降解, 因此, SIgA 在复杂的胃肠道环境中对肠道有重要的保护作用。本文基于肠道中 SIgA 的结构、合成转运、分泌调节、作用的最新研究, 尤其是胃肠感染等疾病的病理生理机制的联系予以综述。

## 1 SIgA 的合成与分泌

**1.1 SIgA 类型** IgA 是高度糖基化的蛋白质, 主要由 IgA1 和 IgA2 两种形式存在。超过 80% 的血

清 IgA 属于 IgA1, 外分泌液中 IgA1 占总 IgA 的 50%-74%; IgA2 在分泌性肠相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)的产生量大于非分泌淋巴样器官(脾和外周淋巴结)产生的量, 并可耐受部分相应蛋白酶的分解作用<sup>[1]</sup>。由于 IgA 的产生部位和体内分布的特点, 又将 IgA 分成血清型 IgA 和 SIgA<sup>[2]</sup>。大多数 IgA 跨膜分泌, 其血清中浓度较低, 在肠腔中的 SIgA 结合在共生菌表面, 以保持肠道环境的稳态, 其又可结合口服入体内的病原体和毒素, 抑制肠道组织非炎症反应的过程<sup>[3,4]</sup>。因此, SIgA 在肠道免疫中发挥重要的作用, 而其有着特殊的合成、转运、调节过程。

SIgA 主要位于黏膜下相关淋巴组织, 黏膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT)是由 GALT、气管相关淋巴组织(bronchus-associated lymphoid tissue, BALT)、Peyer's patch(PP)、肠系膜淋巴结(mesenteric lymph node, MLN)、阑尾、泪腺、腮腺、扁桃体和乳腺等相互连接形成的一个免疫应答网络, 又称共同黏膜免疫系统(common mucosal immune system, CMIS)<sup>[5]</sup>。他主要由器官性黏膜相关淋巴组织(organized mucosal-associated lymphoid tissue, O-MALT)和弥散性黏膜相关淋巴组织(diffuse lymphoid tissue-mucosal-associated lymphoid tissue, D-MALT)组成<sup>[6]</sup>。肠壁内有上皮内淋巴细胞(intestine intraepithelial lymphocyte, iIEL)、固有层浆细胞、淋巴细胞和集合淋巴小结等大量淋巴组织, 这些分泌性抗体是保护肠道上皮细胞防御病原微生物和毒素的第一道防线<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>证明少量 M 细胞存在于肠道的滤泡相关上皮(follicle associated epithelium, FAE), 摄取黏膜抗原后通过胞吞转运的方式将其递呈给抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC), T 细胞活化后和黏膜 B 细胞同型转换后, 产生大量的 SIgA 并释放到肠道内, 发挥相应作用<sup>[9]</sup>。

**1.2 SIgA 的合成转运** 迄今为止, 发现固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocyte, LPL)主要由 SIgA 浆细胞和 CD4<sup>+</sup> Th2 组成。前者能分泌大量 SIgA; 后者能促进 IgA<sup>+</sup> B 细胞向 IgA 浆细胞分化和成熟。O-MALT 主要由 IgA<sup>+</sup> 细胞、T 细胞、APC 组成, 当抗原刺激 MALT 或淋巴滤泡、初始 B 细胞后, 经 M 细胞触发巨噬细胞活动增强发挥作用, 其后被固定于肠集合淋巴细胞形成

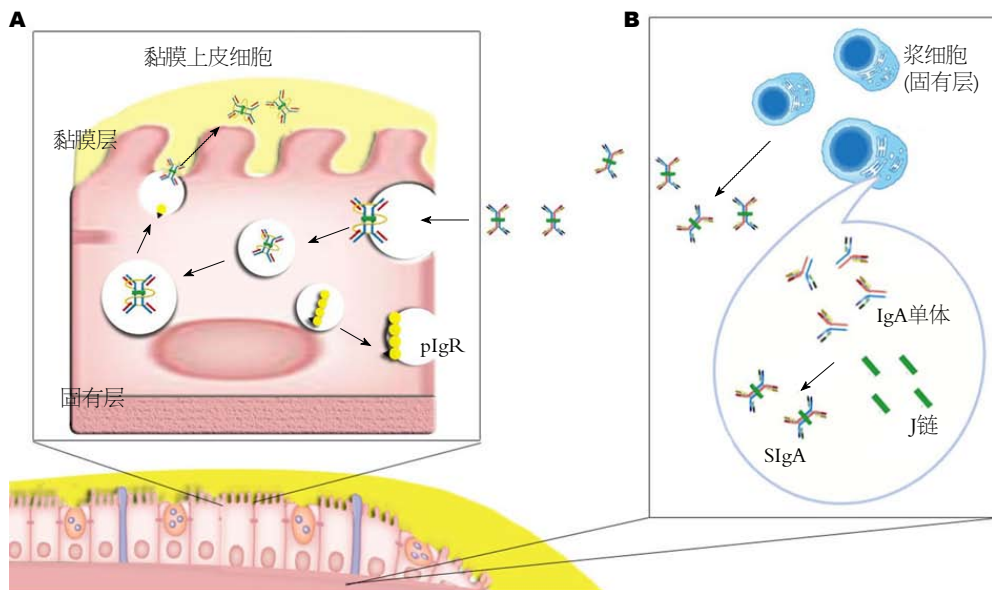


图1 SIgA合成与分泌过程示意图<sup>[1,6,12]</sup>。A: 肠黏膜上皮细胞分泌SIgA的过程; B: 浆细胞中单体IgA聚合为二聚体的过程。SIgA: 分泌型免疫球蛋白A; IgA: 免疫球蛋白A。

免疫复合物<sup>[10]</sup>; B细胞可在抗原的刺激下不断分裂、分化<sup>[11]</sup>, 并经淋巴液从胸导管和外周血归巢至黏膜发挥效应。其中富含IgA的浆细胞在免疫应答时可分泌大量的SIgA。肠道在各种抗原刺激和黏膜T细胞产生的细胞因子诱导下, 可加快B细胞类别转换至IgA型细胞。Th2细胞分化过程大致如下: T细胞分泌的TGF- $\beta$ 、IL-4诱导IgM型B细胞类别转换重组、高频突变为SIgA型B细胞; 也可通过分泌IL-5和IL-6使SIgA型B细胞加快分化成浆细胞产生抗体<sup>[12]</sup>。

肠道抗原识别不仅可以诱导产生抗体, 同时还能促进免疫复合物与M细胞有效结合, 其在结合抗原之后会发生空间构象改变, 可能是因为SIgA重链的互补决定区通过变构作用对不同的抗原加以识别<sup>[13]</sup>。人体内大部分SIgA是dIgA与pIgR结合并通过pIgR转运后进行跨细胞膜转运进入肠腔; 小部分则以pIgA通过淋巴液进入血液循环<sup>[14]</sup>。

**1.3 SIgA的特殊结构** 两个IgA通过J链相连形成二聚体, 而其在肠道内主要以SIgA的形式存在, SIgA是其二聚体与分泌片段(secretory component, SC)、J链相互结合形成<sup>[15]</sup>。SC是主要分布于上皮细胞基底侧膜及游离腔面的胞浆内分子量为83000的糖蛋白, 是从细胞膜上脱落下来的多聚体免疫球蛋白受体(polymeric immunoglobulin receptor, pIgR)的一部分。J链是由淋巴细胞和浆细胞产生相对分子质量为15600的特殊结构。如图1B所示, SIgA特殊的结

构SC、J链的结构与其功能有关: J链在SIgA的合成中起聚合作用, 促使IgA形成二聚体; J链通过二硫键(Cys13:Cys101和Cys109:Cys134)增大pIgA与SC的亲合力<sup>[16]</sup>。SC是SIgA合成、分泌和转运的特殊成分, 能防止SIgA水解并增加SIgA的稳定性。如图1A所示穿膜SC/pIgR与J链是“锁与钥匙”关系, 穿膜SC/pIgR与含J链的SIgA紧密结合。SC为细菌黏附提供了很多结合位点, SIgA通过SC的糖类残基与黏膜抗体附着, 从而清除细菌<sup>[17]</sup>。研究证明SC在减少肠道毒素毒性上有重要作用, 其机制可能同毒素结合后降低黏附能力有关, 有实验证实<sup>[18]</sup>SIgA的重链和SC能与蓖麻子蛋白相连, 减少十二指肠固有层上蓖麻子蛋白的黏附作用, 可以减少蓖麻子的肠道毒性作用。

**1.4 SIgA分泌的调节** 现在, 新近的研究<sup>[6,11,19,20]</sup>提示SIgA的分泌受神经-体液-免疫多重调节, 以保证内环境稳态。如图2所示, 肠道固有层以及CD5<sup>+</sup>B细胞释放的细胞因子IL-4、IL-5、IL-6、IL-10可直接刺激SIgA分泌; 另外TGF- $\beta$ 、IL-4、IL-5细胞因子通过刺激CD5<sup>+</sup>B细胞和IgA<sup>+</sup>细胞间接促进SIgA的产生; 而且Th2细胞分泌的IL-4、IL-5和IL-6对SIgA的分泌起双重调节。

## 2 SIgA的功能

SIgA通过物理保护和免疫反应两种方式发挥保护黏膜作用。其主要作用是通过减少肠道黏

### ■相关报道

IgA是机体重要的免疫物质之一, 其主要功能在于抵御外界抗原如微生物, 对人体黏膜表面的侵袭。SIgA是60年代初Chodircker和Tomasi等首先在外分泌液中发现的一种主要存在于乳汁、胃肠液、呼吸道等外分泌液中的IgA抗体, 是呼吸道、消化道、泌尿生殖道等抵御病原体及有害物质入侵的第一道免疫屏障, 是人体黏膜免疫的最重要抗体。SIgA以多聚体形式存在, 可以直接阻止相应病原黏附于上皮, 达到局部抗感染作用。同时, 最新的研究表明当机体在应急状态时SIgA显著增加, 这一重要发现发表于2017年的*Stress Health*期刊上, 这些研究揭示SIgA与机体状态的关系, 从而有望为与SIgA相关疾病的研究和治疗带来新的思路。



# ■创新盘点

本文从肠道中SIgA的结构、合成转运、分泌调节、功能以及对胃肠感染、应激性溃疡、非甾体类抗炎药(non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、肠病重症急性胰腺炎、旋毛虫感染的影响等方面做出了较为完整的叙述;配图并重点阐述了SIgA作为肠道的“卫士”在消化道临床疾病重点作用,并与SIgA的研究作一综述。

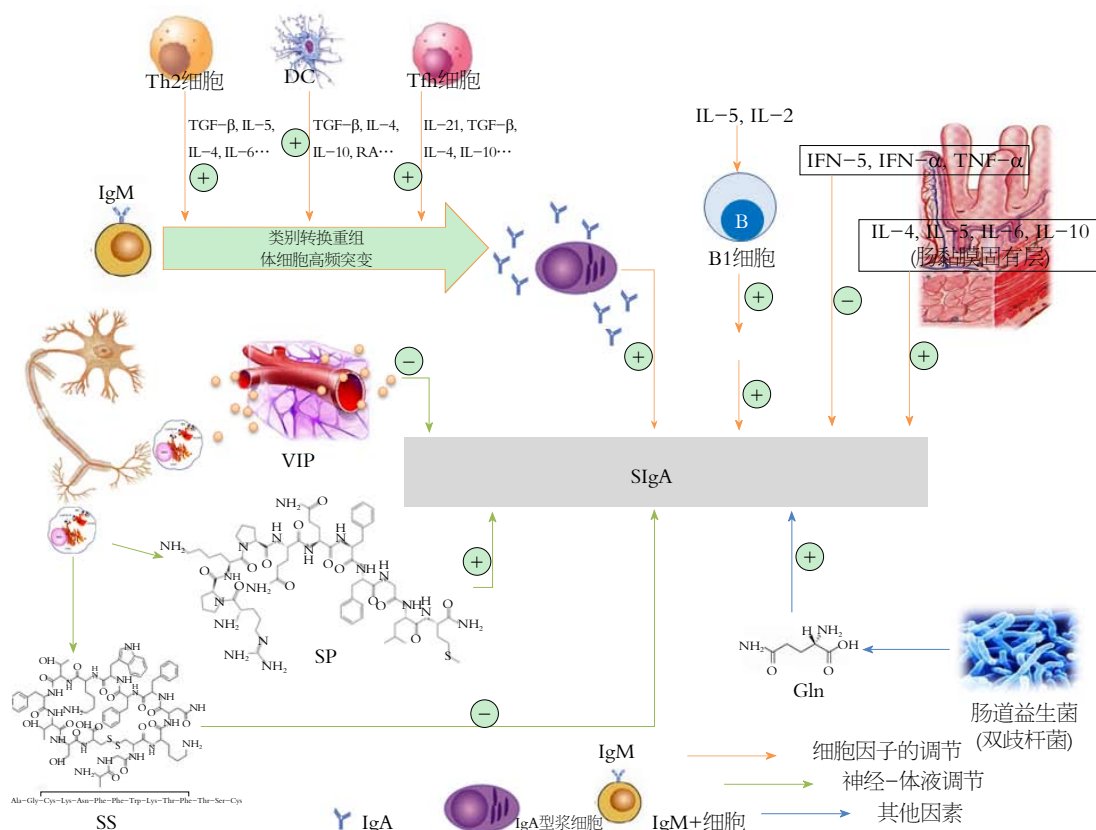


图 2 SIgA分泌的神经-体液-免疫因素调节途径示意图<sup>[9,13]</sup>. DC: 树突细胞; TGF-β: 转化生长因子-β; IL: 白介素; IFN: 干扰素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IgM: 免疫球蛋白M; SIgA: 分泌型免疫球蛋白A; VIP: 血管活性肽; SP: P物质; SS: 生长抑素; Gln: 谷氨酰胺。

膜与病原体的直接接触<sup>[21]</sup>。SIgA参与肠道生物屏障的构成,其与病原体结合后通过促进肠道蠕动、绒毛运动、肠道疏松黏液层流动等物理方式抵抗病原体的侵袭;或通过化学中和与作用与肠道内的酶、肠毒素等相互中和,在空间时间上双重阻碍病原体与黏膜接触;另外,SIgA激活巨噬细胞通过APC介导的抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)机制杀灭肠道病原体<sup>[22]</sup>。

SIgA保护黏膜免受病原体侵袭的另一个重要机制是保持黏膜表面内环境动态平衡<sup>[23]</sup>,使肠道共生菌达到相对稳定的状态。有研究<sup>[24]</sup>表明定向敲除SIgA相关基因-J链基因、多聚免疫球蛋白受体基因和IgA重链恒定区基因的片段的动物实验,动物肠道稳态破坏。树突细胞(dendritic cell, DC)胞吞的肠道微生物局限于肠系膜淋巴结,并激活局部特异性免疫应答<sup>[25,26]</sup>。SIgA的应答可以调节肠道内环境,这为研究SIgA与肠道共生菌的关系提供了有效的依据<sup>[27]</sup>;同时SIgA参与过敏反应的调控,研究<sup>[28]</sup>显示潘氏小结在结合过敏原后可

使SIgA产量增多,其具有较强的中和作用,起到抑制过敏反应的效果<sup>[29]</sup>,降低肠道的易感性,这或许是肠道的一个重要的自我保护机制。

## 3 SIgA与肠道疾患

SIgA是一种多效能的抗体,其含量相对稳定。当其量发生明显的变化时,提示可能与肠道的某些疾病的发生相关。

3.1 食物过敏中肠道SIgA的变化 肠道对食物蛋白的局部黏膜免疫应与SIgA有关<sup>[30]</sup>。研究<sup>[31]</sup>证实正常儿童肠道中SIgA抗体反应能力较高,可以抵抗食物致敏原对肠黏膜的侵入,通过SIgA减轻由病原菌引起的炎症,激活产生SIgA的B细胞群;通过SIgA与食物抗原结合也可以促进集合淋巴小结捕获抗原,增强肠道的免疫屏障功能。食物过敏儿童体内IgE升高的同时,SIgA介导的免疫级联反应降低。当肠道双歧杆菌以及乳酸杆菌等肠道益生菌减少<sup>[32]</sup>,致使肠道黏膜分泌SIgA的水平下降,使肠道黏膜屏障不能有效地阻止食物性抗原的入侵,导致患者血清中出现抗食物蛋白的IgE易诱发肠道过敏反应<sup>[33]</sup>。由此可见,肠道益生菌对SIgA的作用

不可小觑。

**3.2 SIgA与胃肠感染** SIgA和共生菌构成的复合物存在于肠道中<sup>[34]</sup>, 可以协助肠上皮细胞识别共生菌和病原体<sup>[35]</sup>。与病原体相比, 包被SIgA的共生菌可识别、感测和激活不同的上皮细胞和DC, 发挥抗原呈递功能, 有助于宿主辨别有害细菌的侵袭与危害。这表明适当水平的SIgA可以抑制细菌长期刺激引发GALT中黏膜B细胞过度分化与增殖, 以确保调节的持续性, 避免不适当的过度生长<sup>[36,37]</sup>。

**3.3 SIgA与应激性溃疡的关系** 应激是机体受到一定强度刺激时出现的全身性非特异性适应反应。应激性溃疡是一种典型的应激性疾病, 严重应激后往往出现胃肠黏膜糜烂、浅溃疡、渗血等病理学改变。应激反应是生存所必需的复杂网络机制, 由外来神经递质、肽类激素和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)的内分泌激素介导的, ENS可直接或间接影响IL的产生, IL参与肠道免疫调节功能<sup>[38]</sup>。从免疫学的角度来看, IL-4、IL-5、IL-6等免疫因子可以调节SIgA的分泌, 其过程包括IgM<sup>+</sup>到IgA<sup>+</sup>B细胞的激活和类别转换重组, 其中后者通过T细胞依赖性或非依赖性途径促进IgA合成<sup>[39]</sup>。SIgA阻止肠道内的抗原与黏膜上皮黏附, 这是在应激条件下肠道的功能保持完整的重要因素。相反, 如果机体无法抵抗这些抗原, 其能够引起细胞源性的炎症因子的释放, 可以增强黏膜细胞通透性并破坏肠的功能完整性<sup>[9]</sup>。此外, 研究<sup>[40]</sup>表明直肠切除术后, 肠道存在严重的菌群失调, 各种肠道菌群均减少, 同时, 细菌易位可用于评估肠道抵抗微生物的能力, 细菌易位率在切除术后也出现下降, 进一步影响肠道稳态<sup>[41,42]</sup>。

**3.4 SIgA与非甾体类抗炎药肠病** 非甾体类抗炎药(non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)肠病由于NSAIDs的广泛使用, 使得肠道的通透性改变、蛋白丢失、黏膜炎症及出血<sup>[43]</sup>。黏膜通透性增加是NSAIDs造成肠道黏膜损害的重要因素, 肠道的黏膜免疫更进一步促进了病情发展<sup>[44]</sup>。研究<sup>[45]</sup>显示, SIgA在NSAIDs肠病时肠黏膜中的含量降低, 而且其合成、分泌减少, 获得性体液免疫受到损害<sup>[46]</sup>, 抵御肠腔内病毒、细菌及中和肠道毒素的功能减弱, 肠腔内抗原物质与效应细胞接触引起局部炎症细胞分泌多种细胞因子如IL-1、IL-8,

进一步加重了肠道炎症<sup>[47]</sup>。

**3.5 SIgA与其他消化疾病** 曹新鲜等<sup>[48]</sup>发现胃黏膜损害较轻时, 由于在胃黏膜组织中有乙型肝炎抗原物质的靶抗原存在, SIgA分泌增加来清除病原体;

当胃黏膜炎症损害加重, SIgA因黏膜上皮细胞、黏膜下层浆细胞受损而分泌减少。

重症急性胰腺炎时肠黏膜的CD4<sup>+</sup>T细胞数量减少, 导致免疫调节作用及细胞毒作用减弱, 大量血小板和白细胞附着在肠黏膜微血管内皮而减少黏膜血液灌注, 造成肠道淋巴细胞和肠上皮细胞代谢障碍, 导致SIgA分泌减少<sup>[49]</sup>。

小鼠感染旋毛虫后肠道内的双歧杆菌的数量明显减少, 但旋毛虫感染造成的细胞因子的大量分泌进一步使得SIgA分泌增加<sup>[50]</sup>。

## 4 结论

SIgA在肠道病原体感染时调节应答的细胞和分子机制成为研究肠道免疫和肠道健康的热点。肠道的SIgA与肠道内其他免疫因子通过多途径参与肠道内的免疫监视、免疫自稳、免疫调控, 从而保证肠道正常生理功能; SIgA在新生儿胃肠病、应激性溃疡等发生、发展和转归过程中是重要的抗体蛋白。由此可见, SIgA为人体肠道名副其实的有力“保护者”, 然而, SIgA的合成、分泌及免疫调节功能当中的更多细节问题还有待发现、研究和探讨。

## 5 参考文献

- Salerno-Goncalves R, Safavie F, Fasano A, Sztein MB. Free and complexed-secretory immunoglobulin A triggers distinct intestinal epithelial cell responses. *Clin Exp Immunol* 2016; 185: 338-347 [PMID: 27084834 DOI: 10.1111/cei.12801]
- 刘冬妍, 刘沛. 肠道分泌型IgA的成分及功能. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 79-82
- Corthésy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? *J Immunol* 2007; 178: 27-32 [PMID: 17182536 DOI: 10.4049/jimmunol.178.1.27]
- Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 603-611 [PMID: 21975936 DOI: 10.1038/mi.2011.41]
- Fukatsu K. Impact of the feeding route on gut mucosal immunity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 164-170 [PMID: 24500441 DOI: 10.1097/MCO.000000000000033]
- 罗治彬. 肠道黏膜SIgA免疫系统的研究进展. *细胞*

## 应用要点

胃肠感染、应激性溃疡、NSAIDs肠病重症急性胰腺炎、旋毛虫感染、慢性乙型肝炎病毒感染合并胃黏膜病变是临床常见病、多发病, 在其检查与诊治过程中, 可以考虑SIgA的重要提示作用, 帮助诊断和判断转归。

# ■名词解释

SIgA: 分泌型免疫球蛋白A, 在肠道黏膜免疫当中起到关键作用, 作为肠黏膜上的主要免疫球蛋白, 他是肠道黏膜上的第一道防线, 对各种内源共生菌及外源入侵的病原体都有抵抗作用. SIgA主要分布在唾液、泪液、肠胃液、乳汁以及呼吸道分泌液.

- 与分子免疫学杂志 2001; 13: 40-43
- 1 湛先保, 洪南. 肠道微生态系统与肠黏膜免疫关系研究进展. 医学研究生学报 2014; 27: 444-446
- 2 赵雪, 张辉, 刘禹, 李维, 郭风, 付志玲, 杨艳红, 吴天成, 郑鑫. 分泌型IgA对肠道黏膜免疫的研究进展. 中国畜牧兽医 2013; 40: 96-99
- 3 Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol* 2009; 70: 505-515 [PMID: 19906191 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02319.x]
- 4 Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity* 2008; 28: 740-750 [PMID: 18549797 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.05.001]
- 5 王晓东, 黄志华. SIgA在肠道免疫中的作用. 国际消化病杂志 2006; 26: 339-341
- 6 Boullier S, Tanguy M, Kadaoui KA, Caubet C, Sansonetti P, Corthésy B, Phalipon A. Secretory IgA-mediated neutralization of *Shigella flexneri* prevents intestinal tissue destruction by down-regulating inflammatory circuits. *J Immunol* 2009; 183: 5879-5885 [PMID: 19828639 DOI: 10.4049/jimmunol.0901838]
- 7 Phalipon A, Cardona A, Kraehenbuhl JP, Edelman L, Sansonetti PJ, Corthésy B. Secretory component: a new role in secretory IgA-mediated immune exclusion in vivo. *Immunity* 2002; 17: 107-115 [PMID: 12150896 DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00341-2]
- 8 Macpherson AJ, Köller Y, McCoy KD. The bilateral responsiveness between intestinal microbes and IgA. *Trends Immunol* 2015; 36: 460-470 [PMID: 26169256 DOI: 10.1016/j.it.2015.06.006]
- 9 Xiong N, Hu S. Regulation of intestinal IgA responses. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 2645-2655 [PMID: 25837997 DOI: 10.1007/s00018-015-1892-4]
- 10 Johansen FE, Braathen R, Brandtzaeg P. Role of J chain in secretory immunoglobulin formation. *Scand J Immunol* 2000; 52: 240-248 [PMID: 10972899 DOI: 10.1046/j.1365-3083.2000.00790.x]
- 11 Royle L, Roos A, Harvey DJ, Wormald MR, van Gijlswijk-Janssen D, Redwan el-RM, Wilson IA, Daha MR, Dwek RA, Rudd PM. Secretory IgA N- and O-glycans provide a link between the innate and adaptive immune systems. *J Biol Chem* 2003; 278: 20140-20153 [PMID: 12637583 DOI: 10.1074/jbc.M301436200]
- 12 Mantis NJ, Farrant SA, Mehta S. Oligosaccharide side chains on human secretory IgA serve as receptors for ricin. *J Immunol* 2004; 172: 6838-6845 [PMID: 15153502 DOI: 10.4049/jimmunol.172.11.6838]
- 13 Suzuki K, Nakajima A. New aspects of IgA synthesis in the gut. *Int Immunol* 2014; 26: 489-494 [PMID: 24872116 DOI: 10.1093/intimm/idx059]
- 14 Cao AT, Yao S, Gong B, Elson CO, Cong Y. Th17 cells upregulate polymeric Ig receptor and intestinal IgA and contribute to intestinal homeostasis. *J Immunol* 2012; 189: 4666-4673 [PMID: 22993206 DOI: 10.4049/jimmunol.1200955]
- 15 Diehl GE, Longman RS, Zhang JX, Breart B, Galan C, Cuesta A, Schwab SR, Littman DR. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells. *Nature* 2013; 494: 116-120 [PMID: 23334413 DOI: 10.1038/nature11809]
- 16 Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, Lamarre A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect* 2001; 3: 1021-1035 [PMID: 11580989 DOI: 10.1016/S1286-4579(01)01460-5]
- 17 Kato LM, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. Gut TFH and IgA: key players for regulation of bacterial communities and immune homeostasis. *Immunol Cell Biol* 2014; 92: 49-56 [PMID: 24100385 DOI: 10.1038/icb.2013.54]
- 18 Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 859-904 [PMID: 20664075 DOI: 10.1152/physrev.00045.2009]
- 19 Alarcón P, González M, Castro É. [The role of gut microbiota in the regulation of the immune response]. *Rev Med Chil* 2016; 144: 910-916 [PMID: 27661555 DOI: 10.4067/S0034-98872016000700013]
- 20 Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, Kirundi JK, Stoel M, Heikenwalder M, Cahenzli J, Velykoredko Y, Balmer ML, Endt K, Geuking MB, Curtiss R, McCoy KD, Macpherson AJ. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science* 2010; 328: 1705-1709 [PMID: 20576892 DOI: 10.1126/science.1188454]
- 21 雷秋成, 王新颖. 胰高血糖素样肽-2与肠道黏膜免疫. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3736-3741
- 22 Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, Rauch J, Jensen-Jarolim E, Mayer L. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy* 2008; 63: 882-890 [PMID: 18588554 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01673.x]
- 23 Smits HH, Gloudemans AK, van Nimwegen M, Willart MA, Soullie T, Muskens F, de Jong EC, Boon L, Pilette C, Johansen FE, Hoogsteden HC, Hammad H, Lambrecht BN. Cholera toxin B suppresses allergic inflammation through induction of secretory IgA. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 331-339 [PMID: 19404246 DOI: 10.1038/mi.2009.16]
- 24 李斐, 黎海芪. 卵清蛋白致敏小鼠肠道黏膜sIgA抗体反应的实验研究. 中华儿科杂志 2006; 44: 294-298
- 25 Yang X, Twitchell E, Li G, Wen K, Weiss M, Kocher J, Lei S, Ramesh A, Ryan EP, Yuan L. High protective efficacy of rice bran against human rotavirus diarrhea via enhancing probiotic growth, gut barrier function, and innate immunity. *Sci Rep* 2015; 5: 15004 [PMID: 26459937 DOI: 10.1038/srep15004]
- 26 Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr* 2014; 112: 30-40 [PMID: 24774670 DOI: 10.1017/S0007114514000609]
- 27 王挺. 食物过敏患儿肠道菌群及sIgA含量的研究. 中国微生态学杂志 2009; 21: 561-564
- 28 Lindner C, Wahl B, Föhse L, Suerbaum S, Macpherson AJ, Prinz I, Pabst O. Age, microbiota, and T cells shape diverse individual IgA repertoires in the intestine. *J Exp Med* 2012;



- 209: 365-377 [PMID: 22249449 DOI: 10.1084/jem.20111980]
- 35 Sansonetti PJ. To be or not to be a pathogen: that is the mucosally relevant question. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 8-14 [PMID: 21150896 DOI: 10.1038/mi.2010.77]
- 36 Sun Q, Shang Y, She R, Jiang T, Wang D, Ding Y, Yin J. Detection of intestinal intraepithelial lymphocytes, goblet cells and secretory IgA in the intestinal mucosa during Newcastle disease virus infection. *Avian Pathol* 2013; 42: 541-545 [PMID: 24087844 DOI: 10.1080/03079457.2013.845292]
- 37 Corthésy B. Role of secretory IgA in infection and maintenance of homeostasis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 661-665 [PMID: 23201924 DOI: 10.1016/j.autrev.2012.10.012]
- 38 de Jonge WJ. The Gut's Little Brain in Control of Intestinal Immunity. *ISRN Gastroenterol* 2013; 2013: 630159 [PMID: 23691339 DOI: 10.1155/2013/630159]
- 39 Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 421-434 [PMID: 18483500 DOI: 10.1038/nri2322]
- 40 楼翔. 直肠癌切除术后肠道菌群及SIgA含量的变化研究. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 23: 40-43
- 41 Liu D, Jiang XY, Zhou LS, Song JH, Zhang X. Effects of Probiotics on Intestinal Mucosa Barrier in Patients With Colorectal Cancer after Operation: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3342 [PMID: 27082589 DOI: 10.1097/MD.0000000000003342]
- 42 李海波. 双歧杆菌三联活菌胶囊对结直肠癌术后患者血浆D-乳酸和粪便S-IgA含量的影响. *中国药师* 2015; 18: 787-789
- 43 Xun W, Shi L, Zhou H, Hou G, Cao T, Zhao C. Effects of curcumin on growth performance, jejunal mucosal membrane integrity, morphology and immune status in weaned piglets challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Int Immunopharmacol* 2015; 27: 46-52 [PMID: 25937483 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.04.038]
- 44 Dai YC, Zheng L, Zhang YL, Chen X, Chen DL, Tang ZP. Effects of Jianpi Qingchang decoction on the quality of life of patients with ulcerative colitis: A randomized controlled trial. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e6651 [PMID: 28422869 DOI: 10.1097/MD.0000000000006651]
- 45 肖源, 车筑平, 程华, 杨红静, 谭庆华. NSAIDs肠病大鼠回肠SIgA、IL-1 $\beta$ 、IL-8、IL-10水平及树突状细胞数的变化. *贵州医科大学学报* 2016; 41: 1064-1067
- 46 王旭霞, 王景杰, 朱少君, 赵曙光, 秦明. 肠道SIgA含量的变化与溃疡性结肠炎相关性的分析研究. *西南国防医药* 2007; 17: 698-700
- 47 史婧奕, 吕志宝. 肠屏障功能障碍与新生儿坏死性小肠结肠炎. *国际儿科学杂志* 2015; 42: 427-430
- 48 曹新鲜, 李佳, 罗亚文, 陈应华, 冉燕. 慢性HBV感染合并胃黏膜病变时胃黏液sIgA的变化及其意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 256-260
- 49 郑晓博, 邹洪, 伍松, 唐均成, 文艺, 冯梨, 陈振宇, 张少华, 汤礼军. 重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜免疫屏障功能损伤及早期腹腔引流对其影响的实验研究. *世界科技研究与发展* 2013; 35: 739-744
- 50 Wang L, Wang X, Bi K, Sun X, Yang J, Gu Y, Huang J, Zhan B, Zhu X. Oral Vaccination with Attenuated *Salmonella typhimurium*-Delivered TsPmy DNA Vaccine Elicits Protective Immunity against *Trichinella spiralis* in BALB/c Mice. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004952 [PMID: 27589591 DOI: 10.1371/journal.pntd.0004952]

#### 同符评价

本文从不同的角度叙述了肠道中SIgA的结构、合成转运、分泌调节、作用; 描述了SIgA与肠道疾患的关系. 从新的角度阐明SIgA分泌的调节特性, 特别提出SIgA和共生菌构成的复合物在肠道免疫中相关性以及与临床相关疾病的联系是肠道健康的作用不容小觑, 值得广大临床医师及基础研究者阅读.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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

## 肠黏液屏障在肠道中的作用

李冰, 于岩波

### ■背景资料

肠道微生物从小肠上端呈阶梯型增长, 至远端结肠每克粪便有 $10^{12}$ 细菌, 但其很少有病原微生物的入侵, 这得益于肠道存在有效的防御系统。肠黏液屏障是这个防御系统的“前线”, 它能够阻止细菌或毒素到达上皮, 同时他还辅助肠黏膜发挥免疫功能, 这些发现或许能为多种肠道疾病的发生发展带来突破性认识。

李冰, 于岩波, 山东大学齐鲁医院消化内科 山东省济南市 250012

李冰, 在读硕士, 主要从事功能性胃肠病及炎症性肠病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. NSFC81670486。

作者贡献分布: 本文综述由李冰完成; 于岩波审校。

通讯作者: 于岩波, 副主任医师, 250012, 山东省济南市历下区文化西路107号, 山东大学齐鲁医院消化内科。

yuyanbo2000@126.com

电话: 0531-82166095

收稿日期: 2017-04-17

修回日期: 2017-05-19

接受日期: 2017-06-02

在线出版日期: 2017-07-08

### Role of mucus barrier in the gut

Bing Li, Yan-Bo Yu

Bing Li, Yan-Bo Yu, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. NSFC81670486.

Correspondence to: Yan-Bo Yu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, 107 Wenhua West Road, Lixia District, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. yuyanbo2000@126.com

Received: 2017-04-17

Revised: 2017-05-19

Accepted: 2017-06-02

Published online: 2017-07-08

### Abstract

The intestinal epithelium is coated by gel-like network mucus layers composed of mucins.

MUC2 is the main component of mucins, and it can maintain the structural stability and resistance of the mucus barrier. Mucins are continuously produced by Goblet cells through basic and regulated secretion. In this way, the mucus layers are replenished and the defense function is maintained. It has been reported that the properties of the mucus layers depend on the gut microbiota. The mucus layers are impervious to bacteria to protect the intestinal epithelium from unwanted substances and organisms. Recent studies suggest that the malfunction of the mucus barrier may play an important role in the development of many gastrointestinal diseases, such as infectious colitis, inflammatory bowel disease, cystic fibrosis, and colorectal tumors. Therefore, mucins might become a new target for the therapy of gastrointestinal diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal mucus barrier; Mucin; Goblet cells; Intestinal microbiota

Li B, Yu YB. Role of mucus barrier in the gut. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1764-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1764.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1764>

### 摘要

肠黏液屏障是覆盖在肠上皮表面的由黏蛋白构成的凝胶型网状结构。MUC2是黏蛋白的主要成分, 其特殊结构能保障黏液屏障的结构稳定性和抗性。杯状细胞能通过基础及调节分泌途径生成黏蛋白来维持和更新肠

### ■同行评议者

刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科

黏液层, 肠道菌群也是黏液的组成、厚度及黏液屏障通透性功能形成的关键因素。肠黏液屏障能防止腔内细菌接触上皮, 发挥抗感染作用, 调节肠道免疫与外来刺激之间的平衡。而黏液屏障的结构和功能受损在感染性疾病、炎症性肠病、囊性纤维化、肿瘤等多种肠道疾病的发生发展中也起重要作用, 或许会成为疾病治疗的新靶点。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠黏液屏障; 黏蛋白; 杯状细胞; 肠道菌群

**核心提要:** 肠道表面覆盖了一层由黏蛋白构成的保护性黏液层, 其生成、调节、破坏等很大程度上与杯状细胞的功能状态有关。黏液层发挥重要的防御作用, 其结构及功能的完整性受损, 或许成为多种肠道疾病的发病机制之一。

李冰, 于岩波. 肠黏液屏障在肠道中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1764–1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1764.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1764>

## 0 引言

肠道黏膜是将机体内部环境和肠腔内环境分开的复杂结构, 包括机械屏障、化学屏障、生物屏障及免疫屏障。一旦这个屏障的完整性被破坏, 外源性有害物质(细菌、毒素等)可侵犯宿主肠道组织, 造成炎症和组织损伤。表层的机械屏障包括从血管内皮到上皮细胞内衬的细胞和基质组分, 以及凝胶状的黏液层。肠上皮细胞是机械屏障功能的主要执行者, 能阻止绝大多数亲水溶质的吸收。黏液屏障则覆盖在上皮细胞表面, 作为固有防御系统的“前线”, 防止病原微生物和毒素到达上皮表面<sup>[1]</sup>。本文将对肠黏液屏障的组成、调节、功能及其在疾病中的作用作一综述, 以求对肠黏液屏障有更深入的认识。

## 1 肠黏液屏障的组成

**1.1 肠黏液屏障的分布** 肠黏液屏障是覆盖在黏膜内侧的凝胶型网状结构, 隔离上皮与肠腔内容物以起到保护作用。黏液层在小肠和大肠中的分布是有差别的。小肠黏液仅有一层, 不易黏附, 其孔径较大可允许细菌样大小的物质透过<sup>[2]</sup>。大肠黏液有两层, 外层又被称为“疏松黏

液层”, 可为共生菌的新陈代谢提供能量, 是细菌定植的部位; 而内层由复层黏液组成, 附在上皮细胞表面, 其孔径很小能以“过滤器”形式阻止微生物的渗入<sup>[3]</sup>。小肠和大肠黏液层的分布可归因于其微生物定植的变化, 而小肠黏液层及大肠外部黏液层特性可以为不同结构微生物提供优选的定植部位, 这种复杂的组织特异性黏液系统, 可以满足食物消化吸收同时免受微生物侵袭的多种需求。

**1.2 肠黏液屏障的成分** 肠黏液屏障主要由黏蛋白(主要是MUC2)、水、无机盐、免疫分子和促进致病菌清除的抗菌肽等组成。黏蛋白是其重要组成部分, 主要由杯状细胞分泌, 是一种高度糖基化的大分子蛋白。他可分为两类: 一类是分泌型黏蛋白(包括MUC2、MUC5AC、MUC5B和MUC6-7等), 形成巨大聚合物网, 表达于整个消化道; 另一类是膜结合型黏蛋白(包括MUC1、MUC3-4、MUC13和MUC17等), 覆盖于肠上皮细胞表面, 是分泌型黏蛋白(主要是MUC2)网络的锚<sup>[4]</sup>, 在上皮修复和黏膜愈合中也起到一定作用<sup>[5]</sup>。而这些作用也需在患者中进一步证实, 以评估其在减弱上皮侵蚀及溃疡治疗的潜力。

MUC2是分泌型黏蛋白的主要成分, 具有网状结构外观, 并可通过非共价和共价机制进一步交联。因此, 由MUC2组成的黏液凝胶具有良好的结构稳定性<sup>[6]</sup>。黏蛋白单体在杯状细胞内质网经二硫键连接成二聚体并被移送至高尔基体发生氧化糖基化, 形成分泌颗粒储存于杯状细胞。释放后的黏蛋白通过C-端二聚化或N-端三聚化形成聚合物网构成黏液层的骨架。MUC2的半胱氨酸残基高度糖基化, 可提高亲水性, 对肠黏膜起到润滑作用, 减少肠上皮细胞所受的机械应力。MUC2的寡聚糖链结构为肠内正常菌群提供黏附结合位点, 协助益生菌在肠内定植, 同时益生菌能通过增加黏蛋白的分泌量来增强肠黏液屏障功能, 减少致病菌黏附。该结构还能为分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, SIgA)及抗菌肽提供结合位点, 辅助肠黏膜免疫屏障发挥作用<sup>[7]</sup>。这也表明MUC2是黏液层的核心结构, 不仅形成其网状、黏性、凝胶状的特殊结构, 也赋予他重要的宿主防御功能。

## 2 肠黏液屏障的调节

**2.1 肠黏液层的维持** 填充于杯状细胞的黏液颗

## ■ 研究前沿

研究表明肠道菌群与肠黏液屏障之间存在复杂的互动机制。肠黏液屏障是防止细菌侵入的第一道防线, 发挥抗感染作用; 同时肠道菌群是黏液的组成、厚度以及黏液屏障通透性形成的关键因素。肠黏液屏障组成及功能的变化也成为感染性疾病、炎症性肠病、囊性纤维化及肠道肿瘤的发病机制之一, 但这种复杂的分子机制及基于这种机制的治疗新思路还有待研究。



**■ 相关报道**

由MUC2黏蛋白构成的内黏液层能有效防止细菌及毒素到达上皮表面,其结构和功能的完整性是黏膜屏障发挥防御作用的重要因素。自发性结肠炎的小鼠模型和溃疡性结肠炎患者的黏液层均受到不同程度的破坏,而黏膜上皮也表现出不同程度的炎症。*Gut*上发表的这篇文章揭示了结肠黏液屏障破坏后细菌长期积聚在黏膜上皮从而激发了强烈的炎症反应,这有望为疾病的研究和治疗带来新的思路。

粒通过两种方式进行分泌,即基础分泌和调节分泌。基础分泌是低水平的持续性分泌。肠黏液屏障的维持主要是由杯状细胞定期进行基础分泌完成的,通过黏蛋白颗粒的连续融合和释放实时修复由于侵蚀、消化和食糜流动而损伤的黏液层。小肠绒毛和结肠上皮杯状细胞黏蛋白合成后不经储存而释放较快,而肠道隐窝的黏液由于黏蛋白颗粒积聚而释放较慢<sup>[8]</sup>。

调节分泌是在外源性刺激下,构成杯状细胞的大多数囊泡膜融合,黏蛋白颗粒快速、大量释放。药物、机械性刺激、次级胆汁酸及长链脂肪酸等均会影响黏液的分泌。次级胆汁酸可通过多条信号通路上调HM3肿瘤细胞MUC2的表达<sup>[9]</sup>。饱和长链脂肪酸(long-chain fatty acids, LCFA)可增强杯状细胞分化和MUC2合成,而不饱和LCFA会减少分泌黏蛋白合成,且饱和LCFA比饱和LCFA更易诱导黏液层改变和促炎反应<sup>[10]</sup>。

细胞因子如血管活性肠肽、前列腺素和脂多糖等能诱导MUC2基因转录,使其分泌增加。 $\text{Ca}^{2+}$ 调节剂如乙酰胆碱和组胺是黏液分泌的有效诱导剂。乙酰胆碱主要作用于小肠隐窝中的杯状细胞,促进存储的黏蛋白颗粒库排空;组胺能诱导结肠黏液分泌<sup>[11]</sup>。前列腺素 $\text{E}_2$ 在大鼠结肠、小鼠小肠以及人结肠中均可诱导黏液分泌<sup>[11]</sup>,机制可能与cAMP和 $\text{Ca}^{2+}$ 依赖性信号通路有关。

**2.2 肠道菌群** 肠道菌群对黏液的组成和厚度有很大影响,也是黏液屏障通透性功能形成的关键因素。研究<sup>[12]</sup>表明相比于传统喂养的小鼠,无菌小鼠的杯状细胞数目减少且体积缩小,黏液层变薄。当无菌小鼠被脂多糖和肽聚糖刺激时,黏液层的性质会有明显改善<sup>[13]</sup>。某些菌群可以诱发低通透性的内部黏液层的形成,而其他菌群可能具有相反的效果,如产芽胞菌更易诱发低通透性的黏液层,而变形杆菌、脱硫弧菌、含硫还原菌等更易诱发高通透性的黏液层<sup>[12]</sup>。部分细菌还可妨碍黏液发育,影响黏液层形成;促进黏液的降解,增加黏液屏障通透性<sup>[14]</sup>。这种复杂的宿主-细菌相互作用机制可能是细菌产物通过黏液层扩散而影响黏液分泌<sup>[15]</sup>。宿主对细菌的反应也较持久,小鼠的大多数细菌被抗生素消除3 wk后,其内部黏液层依然维持低通透性<sup>[16]</sup>。这也暗示了宿主和微生物之间的肠道作用是个复杂、程序化的系统。

### 3 肠黏液屏障的功能

**3.1 抗感染作用** 肠黏液屏障隔离细菌与上皮接触,在抗感染中具有重要的作用。内黏液层通透性增高的动物自发性结肠炎易感性增加,活动性溃疡性结肠炎患者也具有高通透性的黏液层<sup>[17]</sup>。病原体被黏液截留才能起到隔离作用,黏液可以通过几种方式与细菌结合:(1)细菌可被捕获在MUC2网络的筛孔中,限制其扩散;(2)黏蛋白可能具有CysD结构域形成的疏水性能;(3)黏蛋白的聚糖可结合具有聚糖结构特异性黏附素的细菌。此外,黏液可以减慢细菌的穿入并且通过持续更新把细菌推向肠腔。潘氏细胞和肠上皮细胞分泌到黏液层的抗菌肽有助于其隔离作用<sup>[18]</sup>。黏液可以将抗菌肽集中在上皮表面,这也与前述肠道黏液层分布相符合,小肠黏液未黏附到上皮,而黏液分泌后与抗菌肽、溶菌酶结合可以进一步增强细菌与宿主的分离。没有黏液,抗菌肽会很快被稀释并释放入肠腔,因此抗菌作用从上皮细胞到肠腔呈梯度下降。

肠道炎症时,黏液分泌增加以防止病原体入侵并恢复肠黏液屏障功能。此时杯状细胞通过复合胞吐作用加速释放黏蛋白颗粒,而胞吐作用的失调也会造成杯状细胞的耗竭<sup>[19]</sup>。此外,细菌能增加TLR配体浓度并激活结肠隐窝开口的“前哨”杯状细胞,通过TLR和myD88信号通路介导的NLRP6炎症小体等募集邻近的杯状细胞并诱发MUC2的共分泌,将入侵的细菌冲回到肠腔<sup>[20]</sup>。至此,杯状细胞可为肠道黏膜上皮细胞“站岗放哨”,通过黏液增强其抗菌作用。

**3.2 免疫作用** 肠黏液层为SIgA提供结合位点,维持能发挥抗菌效应的SIgA浓度。黏液屏障受损时,细菌可直接进入上皮,活化细胞内外先天免疫传感器(如NLRP6、TLR、NOD等),触发促炎白细胞亚群的募集和活化,特别是中性粒细胞、巨噬细胞及CD4 T细胞亚群,甚至可能移位至肠黏膜导致局部或全身性炎症应答<sup>[8]</sup>。白介素-10(interleukin-10, IL-10)可调节黏蛋白合成和折叠,直接影响黏液性质<sup>[21]</sup>,IL-10缺陷小鼠结肠黏液层MUC2合成减少,屏障通透性明显增加<sup>[17]</sup>。

当抗原入侵导致肠黏液屏障受损时,快速重建机制涉及其免疫功能。MUC2包裹接触肠上皮的细菌或内毒素后可被树突状细胞摄取,

减少促炎因子产生; MUC2也可通过树突状细胞诱导IL-10和其他免疫抑制因子的表达<sup>[22]</sup>。这种重建先于完整的组织病理学恢复, 如糖基化的MUC2在肠道炎症期间已开始修复过程。

肠道黏液层的动态性质及其与肠道微生物群和局部免疫系统的调节作用十分复杂。肠腔黏液层的不同分布、炎症期间黏蛋白的多效性都说明肠黏液屏障不仅仅是个独立的组件, 且与肠黏膜物理及免疫屏障密切相关。而细菌滞留在黏液的时间和空间分布, 及其与局部免疫系统的相互作用是仍是未来研究的挑战。

## 4 肠黏液屏障与疾病

### 4.1 肠道感染

大多数肠道感染的急性期会诱导黏蛋白的合成与分泌, 大量快速的黏液分泌不仅促进病原体的排出, 且能保持黏液层的完整性。而慢性感染会造成杯状细胞的损耗<sup>[23]</sup>。

肠道寄生虫也可破坏黏液防御屏障, 如溶组织内阿米巴分泌的半胱氨酸蛋白酶可以破坏黏蛋白聚合物网络<sup>[24]</sup>, 鞭虫分泌的丝氨酸蛋白酶作用于MUC2的N-末端聚合结构域, 导致其解聚破坏黏液网络<sup>[25]</sup>。为了应对感染, 杯状细胞和黏蛋白发生改变, 包括杯状细胞增生、黏蛋白分泌增加以及黏蛋白性质改变(如中性变为酸性, 末端糖基改变等)<sup>[23]</sup>。增加的黏液可能会捕获寄生虫, 防止其附着于上皮表面, 抑制其运动及生存能力。如鼠鞭虫促使黏蛋白发生糖基化和硫酸化改变以抵抗其排泄产物对黏蛋白的降解作用<sup>[26]</sup>。实验性蠕虫感染表现出由Th2免疫应答介导黏液分泌增加和黏液屏障物理性状改变, 有助于蠕虫排出和保护肠黏膜<sup>[27]</sup>。这表明免疫系统在调节肠道杯状细胞增生和黏蛋白产生中起重要作用, 而且这种免疫介导的变化可以增强宿主防御作用。

沙门氏菌触发干扰素- $\gamma$ 受体信号释放黏液到肠腔影响黏液填充的囊泡的产生<sup>[19]</sup>。艰难梭状芽孢杆菌感染患者肠道MUC2产生减少及黏液寡糖组成改变可引发细菌定植<sup>[28]</sup>。福氏志贺菌可影响MUC的基因转录、蛋白糖基化及其分泌<sup>[29]</sup>。细菌产物也可以直接破坏肠黏液屏障, 如硫化物可以有效地减少黏液中的二硫键, 从而裂解MUC2网络<sup>[30]</sup>。轮状病毒感染的鼠模型也有MUC2表达的上调和黏蛋白结构的改变<sup>[31]</sup>。网络结构破坏后黏液层表现出更低的黏度和

更高的通透性, 使得肠腔中的毒素和细菌与上皮接触, 诱导损伤和免疫应答。

### 4.2 炎症性肠病

黏液屏障功能受损可能是炎症性肠病的发生发展中的重要因素。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者杯状细胞数目减少和体积缩小, MUC2分泌减少, 黏液层变薄且不连续<sup>[32]</sup>。杯状细胞过快损耗, 电镜可以观察到部分合成或折叠错误的黏蛋白在内质网内堆积, 这会引起细胞内质网应激, 导致成熟黏蛋白分泌减少<sup>[26]</sup>。此外, UC患者黏液层不仅聚合式黏蛋白比例显著降低, 黏蛋白结构也发生变化, 表现为糖基化减少、寡糖侧链缩短<sup>[33]</sup>以及硫酸化程度降低<sup>[34]</sup>, 以致黏液黏度降低、黏液屏障受损以及炎症易感性增加<sup>[35,36]</sup>。由于黏液屏障受损, 结肠黏膜可检测到更多细菌。当细菌数量超过稳态阈值, 强烈的免疫反应被激活, 黏液分泌增加便作为清除细菌以恢复稳态的方式。这种黏液层形成以及性质改变或许能成为新的UC的病理生理模型, 为该病的发病机制提出新的见解。

克罗恩病患者由于细胞因子的刺激作用, 黏液层的厚度增加, MUC2分泌增加, 但其糖链缩短及唾液酸化增加<sup>[37,38]</sup>。总的效果是黏液屏障的黏弹性下降、功能减弱。

### 4.3 囊性纤维化

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是由编码囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)的基因突变引起的遗传性疾病。CFTR是跨上皮转运氯离子和碳酸氢盐的阴离子通道。氯化物能保护小肠免受细菌侵袭。碳酸氢盐通过螯合游离钙及与黏液网状结构结合的钙, 分散与钙离子交联的黏液凝胶, 加速黏蛋白矩阵的扩张, 增强黏蛋白扩散能力, 对黏蛋白的成熟起重要作用。高浓度的碳酸氢盐促进MUC2的解折叠, 暴露金属内肽酶蛋白 $\beta$ 切割位点, 使黏蛋白从杯状细胞黏附中释放<sup>[39]</sup>。这种黏液释放机制受细菌暴露调控, 在小肠对细菌处理上有重要作用。CF患者小肠中功能性氯化物和碳酸氢盐通道缺失, 黏蛋白释放受限, 不能通过蠕动运动向前移动发生阻塞, 便引起细菌过度生长。这也表明小肠黏液系统对捕获并转移细菌使其离开宿主表面的重要性。

CFTR能保障有序的杯状细胞胞吐作用。CF患者杯状细胞颗粒解聚和胞吐之间存在明显的不协调, 且黏蛋白颗粒呈碱性, 这既不利



**应用要点**

研究表明在多种肠道疾病中,黏液层的黏蛋白均发生数量、结构及功能的变化,而这种变化既可以作为疾病诊断及预后的重要指标,其调节机制对疾病新型治疗方法的发展也有重要意义。这也需要科研工作者进一步探讨黏液层成分的意义,以及黏液层、肠道菌群、上皮细胞及免疫系统之间复杂的相互作用。

于黏蛋白聚合,也会减慢胞吐速率<sup>[40]</sup>。CF患者杯状细胞腔内还会形成黏液泡和异位颗粒,黏液泡的形成导致黏液滞留,异位颗粒则影响腔内抗原提呈至树突状细胞从而诱发肠道炎症<sup>[41]</sup>。

**4.4 结直肠癌** 黏液屏障受损能够活化菌群调节的caspase-1依赖的炎症小体,促进炎症相关的结肠癌的发生<sup>[35]</sup>。黏蛋白表达异常与结直肠癌相关。结直肠癌组织中MUC2和MUC3的表达水平明显下降,且与癌灶的淋巴转移、血管浸润和肿瘤分化呈负相关<sup>[42]</sup>,MUC2表达缺失也是不良结局的预测因子<sup>[42,43]</sup>。癌组织中MUC5AC、MUC6高表达的患者有更长的无进展生存期和癌症特异性存活期<sup>[42,44]</sup>。虽然MUC5AC和MUC6预示着更加有利的结局,但其具体预测因素仍需进一步探讨。

癌细胞中黏蛋白基因表达和糖基化的改变可影响其生物学性质<sup>[45]</sup>。首先,高表达MUC2的癌细胞系具有较强的转移能力,发生肝脏定植和转移几率增加<sup>[46]</sup>。其次,抑制黏蛋白糖基化可降低癌细胞与内皮细胞表达的钙黏蛋白E的结合和肝脏定植。再次,在鼠模型下调MUC2表达能降低癌细胞的转移活性。

当黏液成分超过肿瘤体积的50%时,被称为黏液癌。黏液癌具有与非黏液癌不同的临床病理特性和分子变化,如分化程度更高、更易发生邻近器官、淋巴结转移和腹膜播散。与非黏液癌相比,黏液癌可出现MUC2高表达和异常糖基化、MUC5AC异位表达等<sup>[47]</sup>。

**4.5 腹膜假性黏液瘤** 腹膜假性黏液瘤(pseudomyxomaperitonei, PMP)是由卵巢黏液瘤或阑尾黏液瘤种植于腹腔、盆腔、腹膜及内脏浆膜导致腹腔内大量黏液瘤和胶冻样腹水生长。阑尾杯状细胞发生肿瘤转化,形成原发黏液性肿瘤。产生黏液的肿瘤细胞通过黏膜破裂部位进入腹腔向周围表面扩散。PMP患者黏蛋白分泌显著增加,被异位分泌并且逐渐沉积在其不能被降解或排出的腹膜腔中,导致黏蛋白的积聚<sup>[48]</sup>。大多数肿瘤细胞被黏蛋白外被包围,这种包被能允许肿瘤细胞在腹膜腔内转移,传播和“重新分布”,也能作为肿瘤细胞免疫识别和化学治疗的保护屏障。因此,黏蛋白在PMP生物学行为中起关键作用<sup>[49]</sup>,被称为PMP特异性黏蛋白。

**4.6 先天性巨结肠** 先天性巨结肠(hirschsprung

disease, HSCR)最严重的并发症是先天性巨结肠相关小肠结肠炎。HSCR患者远端结肠杯状细胞数量增加,但黏液分泌减少,黏液屏障通透性增加,HSCR模型小鼠亦有相似表现<sup>[50]</sup>。目前认为,HSCR的发生发展与黏蛋白浓度降低、黏液层更新减慢、黏液构成比率异常以及杯状细胞增殖异常等有关<sup>[51]</sup>。黏液屏障的性质改变导致肠腔内病原微生物移位并诱发小肠结肠炎。

**4.7 急性胰腺炎** 急性胰腺炎会导致肠黏液层缺失,诱发肠屏障功能衰竭。其机制可能与活性氧和活性氮中间体介导的肠黏液屏障结构改变相关,黏液层缺失发生在肠黏膜的形态学损伤之前,且与胰蛋白酶无关<sup>[52]</sup>。

## 5 结论

肠黏液屏障是肠黏膜机械屏障的“前站”,黏蛋白作为黏液层主要组成成分,其网状凝胶结构保障黏液层的稳定性和抗性。肠道菌群参与黏液层形成,黏蛋白的基础及调节分泌不断维持和更新肠黏液层。肠黏液层除了形成保护性屏障在抗感染、免疫应答方面发挥作用外,在炎症性肠病、囊性纤维化、结肠肿瘤、先天性巨结肠等多种疾病的发生发展中也起重要作用。然而,肠黏液屏障较为复杂,具体调控和分子机制需要今后开展更深入的研究以阐明。

## 6 参考文献

- 1 Sperandio B, Fischer N, Sansonetti PJ. Mucosal physical and chemical innate barriers: Lessons from microbial evasion strategies. *Semin Immunol* 2015; 27: 111-118 [PMID: 25936225 DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.011]
- 2 Ermund A, Schütte A, Johansson ME, Gustafsson JK, Hansson GC. Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. I. Gastrointestinal mucus layers have different properties depending on location as well as over the Peyer's patches. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G341-G347 [PMID: 23832518 DOI: 10.1152/ajpgi.00046.2013]
- 3 Gustafsson JK, Ermund A, Johansson ME, Schütte A, Hansson GC, Sjövall H. An ex vivo method for studying mucus formation, properties, and thickness in human colonic biopsies and mouse small and large intestinal explants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G430-G438 [PMID: 22159279 DOI: 10.1152/ajpgi.00405.2011]
- 4 Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GM, Schütte A, van der Post S, Svensson F, Rodríguez-Piñero AM, Nyström EE, Wising C, Johansson ME, Hansson GC. The mucus and mucins of the goblet cells



- and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev* 2014; 260: 8-20 [PMID: 24942678 DOI: 10.1111/imr.12182]
- 5 Luu Y, Junker W, Rachagani S, Das S, Batra SK, Heinrichson RL, Shekels LL, Ho SB. Human intestinal MUC17 mucin augments intestinal cell restitution and enhances healing of experimental colitis. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 996-1006 [PMID: 20211273 DOI: 10.1016/j.biocel.2010.03.001]
  - 6 Johansson ME, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 352-361 [PMID: 23478383 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35]
  - 7 Larsson JM, Karlsson H, Crespo JG, Johansson ME, Eklund L, Sjövall H, Hansson GC. Altered O-glycosylation profile of MUC2 mucin occurs in active ulcerative colitis and is associated with increased inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2299-2307 [PMID: 21290483 DOI: 10.1002/ibd.21625]
  - 8 Faderl M, Noti M, Corazza N, Mueller C. Keeping bugs in check: The mucus layer as a critical component in maintaining intestinal homeostasis. *IUBMB Life* 2015; 67: 275-285 [PMID: 25914114 DOI: 10.1002/iub.1374]
  - 9 Lee HY, Crawley S, Hokari R, Kwon S, Kim YS. Bile acid regulates MUC2 transcription in colon cancer cells via positive EGFR/PKC/Ras/ERK/CREB, PI3K/Akt/IkappaB/NF-kappaB and p38/MSK1/CREB pathways and negative JNK/c-Jun/AP-1 pathway. *Int J Oncol* 2010; 36: 941-953 [PMID: 20198339]
  - 10 Benoit B, Bruno J, Kayal F, Estienne M, Debard C, Ducroc R, Plaisancié P. Saturated and Unsaturated Fatty Acids Differently Modulate Colonic Goblet Cells In Vitro and in Rat Pups. *J Nutr* 2015; 145: 1754-1762 [PMID: 26108543 DOI: 10.3945/jn.115.211441]
  - 11 Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 712-719 [PMID: 25872481 DOI: 10.1038/mi.2015.32]
  - 12 Jakobsson HE, Rodríguez-Piñero AM, Schütte A, Ermund A, Boysen P, Bemark M, Sommer F, Bäckhed F, Hansson GC, Johansson ME. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep* 2015; 16: 164-177 [PMID: 25525071 DOI: 10.15252/embr.201439263]
  - 13 Petersson J, Schreiber O, Hansson GC, Gendler SJ, Velcich A, Lundberg JO, Roos S, Holm L, Phillipson M. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G327-G333 [PMID: 21109593 DOI: 10.1152/ajpgi.00422.2010]
  - 14 Rodríguez-Piñero AM, Johansson ME. The colonic mucus protection depends on the microbiota. *Gut Microbes* 2015; 6: 326-330 [PMID: 26305453 DOI: 10.1080/19490976.2015.1086057]
  - 15 Donia MS, Fischbach MA. HUMAN MICROBIOTA. Small molecules from the human microbiota. *Science* 2015; 349: 1254766 [PMID: 26206939 DOI: 10.1126/science.1254766]
  - 16 Johansson ME, Jakobsson HE, Holmén-Larsson J, Schütte A, Ermund A, Rodríguez-Piñero AM, Arike L, Wising C, Svensson F, Bäckhed F, Hansson GC. Normalization of Host Intestinal Mucus Layers Requires Long-Term Microbial Colonization. *Cell Host Microbe* 2015; 18: 582-592 [PMID: 26526499 DOI: 10.1016/j.chom.2015.10.007]
  - 17 Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, Jabbar KS, Xia L, Xu H, Ghishan FK, Carvalho FA, Gewirtz AT, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 281-291 [PMID: 23426893 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303207]
  - 18 Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 289-311 [PMID: 23398152 DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183744]
  - 19 Songhet P, Barthel M, Stecher B, Müller AJ, Kremer M, Hansson GC, Hardt WD. Stromal IFN-γR-signaling modulates goblet cell function during Salmonella Typhimurium infection. *PLoS One* 2011; 6: e22459 [PMID: 21829463 DOI: 10.1371/journal.pone.0022459]
  - 20 Birchenough GM, Nyström EE, Johansson ME, Hansson GC. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science* 2016; 352: 1535-1542 [PMID: 27339979 DOI: 10.1126/science.aaf7419]
  - 21 Hasnain SZ, Tauro S, Das I, Tong H, Chen AC, Jeffery PL, McDonald V, Florin TH, McGuckin MA. IL-10 promotes production of intestinal mucus by suppressing protein misfolding and endoplasmic reticulum stress in goblet cells. *Gastroenterology* 2013; 144: 357-368.e9 [PMID: 23123183 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.043]
  - 22 Shan M, Gentile M, Yeiser JR, Walland AC, Bornstein VU, Chen K, He B, Cassis L, Bigas A, Cols M, Comerma L, Huang B, Blander JM, Xiong H, Mayer L, Berin C, Augenlicht LH, Velcich A, Cerutti A. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science* 2013; 342: 447-453 [PMID: 24072822 DOI: 10.1126/science.1237910]
  - 23 Kim JJ, Khan WI. Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. *Pathogens* 2013; 2: 55-70 [PMID: 25436881 DOI: 10.3390/pathogens2010055]
  - 24 Cornick S, Tawiah A, Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers* 2015; 3: e982426 [PMID: 25838985 DOI: 10.4161/21688370.2014.982426]
  - 25 Hasnain SZ, McGuckin MA, Grecis RK, Thornton DJ. Serine protease(s) secreted by the nematode *Trichuris muris* degrade the mucus barrier. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1856 [PMID: 23071854 DOI: 10.1371/journal.pntd.0001856]
  - 26 Hasnain SZ, Dawson PA, Lourie R, Hutson P, Tong H, Grecis RK, McGuckin MA, Thornton DJ. Immune-driven alterations in mucin sulphation is an important mediator of *Trichuris muris* helminth expulsion. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006218 [PMID: 28192541 DOI: 10.1371/journal.

## ■名词解释

囊性纤维化(CF): 由编码囊性纤维化跨膜传导调节蛋白的基因突变, 导致外分泌腺功能紊乱, 累及肺脏、胰腺、肝脏及生殖系统等多脏器, 而以呼吸系统损害最为突出, 其典型特征为慢性化脓性肺部疾病伴支气管扩张和假单胞菌或其他细菌感染、胰腺功能不全、汗液高氯高钠等; 内质网应激(ERS): 指由于某种原因使得细胞内质网生理功能发生紊乱的一种亚细胞器病理过程, 如未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网腔内积聚以及钙平衡失调等。内质网应激激活信号通路主要有: (1)未折叠或者错误折叠蛋白质在内质网腔内蓄积引发的未折叠蛋白质反应; (2)正确折叠的蛋白质在内质网腔内过度蓄积激活细胞核因子κB引发的内质网过度负荷反应; (3)胆固醇缺乏引发的固醇调节元件结合蛋白质通路调节的反应。

# 同行评价

本文语言精练、层次分明、有逻辑性, 内容全面、新颖、深入, 充实完整且轻重有序地叙述前人研究结果, 具有较大临床实用性, 为进一步进行相关疾病发病机制的研究开拓了思路。

- 27 ppat.1006218]
- 27 Hasnain SZ, Wang H, Ghia JE, Haq N, Deng Y, Velcich A, Grecis RK, Thornton DJ, Khan WI. Mucin gene deficiency in mice impairs host resistance to an enteric parasitic infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 1763-1771 [PMID: 20138044 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.045]
- 28 Engevik MA, Yacyshyn MB, Engevik KA, Wang J, Darien B, Hassett DJ, Yacyshyn BR, Worrell RT. Human *Clostridium difficile* infection: altered mucus production and composition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G510-G524 [PMID: 25552581 DOI: 10.1152/ajpgi.00091.2014]
- 29 Sperandio B, Fischer N, Joncquel Chevalier-Curt M, Rossez Y, Roux P, Robbe Masselot C, Sansonetti PJ. Virulent *Shigella flexneri* affects secretion, expression, and glycosylation of gel-forming mucins in mucus-producing cells. *Infect Immun* 2013; 81: 3632-3643 [PMID: 23876800 DOI: 10.1128/IAI.00551-13]
- 30 Ijssennagger N, Belzer C, Hooiveld GJ, Dekker J, van Mil SW, Müller M, Kleerebezem M, van der Meer R. Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 10038-10043 [PMID: 26216954 DOI: 10.1073/pnas.1507645112]
- 31 Xu R, Lei YH, Shi J, Zhou YJ, Chen YW, He ZJ. Effects of lactadherin on plasma D-lactic acid and small intestinal MUC2 and claudin-1 expression levels in rats with rotavirus-induced diarrhea. *Exp Ther Med* 2016; 11: 943-950 [PMID: 26998017 DOI: 10.3892/etm.2016.3015]
- 32 Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1165-1179 [PMID: 24574793 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1165]
- 33 Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, Järnerot G, Tysk C, Jansson JK, Engstrand L. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010; 139: 1844-1854.e1 [PMID: 20816835 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.049]
- 34 Sheng YH, Hasnain SZ, Florin TH, McGuckin MA. Mucins in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 28-38 [PMID: 21913981 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06909.x]
- 35 Bergstrom K, Liu X, Zhao Y, Gao N, Wu Q, Song K, Cui Y, Li Y, McDaniel JM, McGee S, Chen W, Huycke MM, Houchen CW, Zenewicz LA, West CM, Chen H, Braun J, Fu J, Xia L. Defective Intestinal Mucin-Type O-Glycosylation Causes Spontaneous Colitis-Associated Cancer in Mice. *Gastroenterology* 2016; 151: 152-164.e11 [PMID: 27059389 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.039]
- 36 Dawson PA, Huxley S, Gardiner B, Tran T, McAuley JL, Grimmond S, McGuckin MA, Markovich D. Reduced mucin sulfonation and impaired intestinal barrier function in the hyposulfataemic NaS1 null mouse. *Gut* 2009; 58: 910-919 [PMID: 19201772 DOI: 10.1136/gut.2007.147595]
- 37 Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Kondratiuk RB. Mucosal barrier in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 431231 [PMID: 23737764 DOI: 10.1155/2013/431231]
- 38 Sun J, Shen X, Li Y, Guo Z, Zhu W, Zuo L, Zhao J, Gu L, Gong J, Li J. Therapeutic Potential to Modify the Mucus Barrier in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2016; 8: pii E44 [PMID: 26784223 DOI: 10.3390/nu8010044]
- 39 Schütte A, Ermund A, Becker-Pauly C, Johansson ME, Rodriguez-Pineiro AM, Bäckhed F, Müller S, Lottaz D, Bond JS, Hansson GC. Microbial-induced meprin  $\beta$  cleavage in MUC2 mucin and a functional CFTR channel are required to release anchored small intestinal mucus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12396-12401 [PMID: 25114233 DOI: 10.1073/pnas.1407597111]
- 40 Camacho M, Machado JD, Montesinos MS, Criado M, Borges R. Intragranular pH rapidly modulates exocytosis in adrenal chromaffin cells. *J Neurochem* 2006; 96: 324-334 [PMID: 16336635 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03526.x]
- 41 Liu J, Walker NM, Ootani A, Strubberg AM, Clarke LL. Defective goblet cell exocytosis contributes to murine cystic fibrosis-associated intestinal disease. *J Clin Invest* 2015; 125: 1056-1068 [PMID: 25642775 DOI: 10.1172/JCI73193]
- 42 Betge J, Schneider NI, Harbaum L, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Ebert MP, Langner C. MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in colorectal cancer: expression profiles and clinical significance. *Virchows Arch* 2016; 469: 255-265 [PMID: 27298226 DOI: 10.1007/s00428-016-1970-5]
- 43 Elzagheid A, Emaetig F, Buhmeida A, Laato M, El-Faitori O, Syrjänen K, Collan Y, Pyrhönen S. Loss of MUC2 expression predicts disease recurrence and poor outcome in colorectal carcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 621-628 [PMID: 23179399 DOI: 10.1007/s13277-012-0588-8]
- 44 Imai Y, Yamagishi H, Fukuda K, Ono Y, Inoue T, Ueda Y. Differential mucin phenotypes and their significance in a variation of colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3957-3968 [PMID: 23840140 DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.3957]
- 45 Zeng Y, Zhang Q, Zhang Y, Lu M, Liu Y, Zheng T, Feng S, Hao M, Shi H. MUC1 Predicts Colorectal Cancer Metastasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case Controlled Studies. *PLoS One* 2015; 10: e0138049 [PMID: 26367866 DOI: 10.1371/journal.pone.0138049]
- 46 Fernández-Aceñero MJ, Cortés-Guiral D, Muñoz LE, Martínez-Useros J, Pastor-Idoate C. Morphological aspects of the hepatic response to neoadjuvant therapy. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 665-670 [PMID: 26163186 DOI: 10.1016/j.prp.2015.06.007]
- 47 Debunne H, Ceelen W. Mucinous differentiation in colorectal cancer: molecular, histological and clinical aspects. *Acta Chir Belg* 2013; 113: 385-390 [PMID: 24494463]
- 48 Amini A, Masoumi-Moghaddam S, Ehteda A, Morris DL. Secreted mucins in pseudomyxoma peritonei: pathophysiological significance and potential therapeutic prospects. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 71 [PMID: 24886459 DOI: 10.1186/1750-1172-9-71]

- 49 Behera SK, Praharaj AB, Dehury B, Negi S. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases. *Glycoconj J* 2015; 32: 575-613 [PMID: 26239922 DOI: 10.1007/s10719-015-9606-6]
- 50 Thiagarajah JR, Yildiz H, Carlson T, Thomas AR, Steiger C, Pieretti A, Zukerberg LR, Carrier RL, Goldstein AM. Altered goblet cell differentiation and surface mucus properties in Hirschsprung disease. *PLoS One* 2014; 9: e99944 [PMID: 24945437 DOI: 10.1371/journal.pone.0099944]
- 51 Yildiz HM, Carlson TL, Goldstein AM, Carrier RL. Mucus Barriers to Microparticles and Microbes are Altered in Hirschsprung's Disease. *Macromol Biosci* 2015; 15: 712-718 [PMID: 25644515 DOI: 10.1002/mabi.201400473]
- 52 Fishman JE, Levy G, Alli V, Zheng X, Mole DJ, Deitch EA. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis. *Shock* 2014; 42: 264-270 [PMID: 24978882 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000209]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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



# 非酒精性脂肪性肝病患者血清claudin-1、claudin-4的变化及其与病情程度的相关性

周菁, 钱玲华, 胡碧群

## 背景资料

肠道屏障功能失调在非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 发病中的重要作用已成为近年学者的关注点之一, claudin-1和claudin-4参与维持肠管黏膜上皮细胞极性和调节肠屏障的通透性。临床上关于这两种claudin与NAFLD的关系还鲜有报道。

周菁, 钱玲华, 胡碧群, 杭州市余杭区第二人民医院 浙江省杭州市 311121

周菁, 住院医师, 主要从事消化内科疾病的诊疗研究。

作者贡献分布: 课题设计与文撰写由周菁与钱玲华完成; 标本收集与管理由周菁、钱玲华及胡碧群共同完成; 数据管理与统计由钱玲华完成。

通讯作者: 周菁, 住院医师, 311121, 浙江省杭州市余杭区余杭街道安乐路80号, 杭州市余杭区第二人民医院。  
zhoujin@yuhangerhospital.com.cn

收稿日期: 2017-04-21

修回日期: 2017-05-08

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-07-08

## Changes in serum levels of claudin-1 and claudin-4 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association with disease severity

Jing Zhou, Ling-Hua Qian, Bi-Qun Hu

Jing Zhou, Ling-Hua Qian, Bi-Qun Hu, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jing Zhou, Resident Physician, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, 80 Anle Road, Yuhang Street, Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. zhoujin@yuhangerhospital.com.cn

Received: 2017-04-21

Revised: 2017-05-08

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-07-08

## Abstract

### AIM

To investigate the changes in serum levels of claudin-1 and claudin-4 in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and to analyze their relationship with disease severity and intestinal barrier function.

### METHODS

Seventy-nine patients with NAFLD were divided into a mild group ( $n = 23$ ), a moderate group ( $n = 27$ ), and a severe group ( $n = 29$ ) according to disease severity. The levels of serum claudin-1, claudin-4, diamine oxidase (DAO) and endotoxin (ET) were detected by ELISA. Forty healthy people were included as a health control group.

### RESULTS

The levels of serum claudin-4, DAO and ET increased significantly, but the level of serum claudin-1 decreased significantly in patients with NAFLD than in the control group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). The levels of serum claudin-4, DAO and ET showed a rising trend and the levels of serum claudin-1 showed a downward trend with the aggravation of disease. The levels of serum claudin-4, DAO and ET increased significantly, but the level of serum claudin-1 decreased significantly in the severe group than in the mild group and moderate group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). There was a significant negative correlation between serum claudin-1 and serum DAO, ET and disease severity ( $r = -0.695$ ,  $-0.738$ ,  $-0.741$ ,  $P < 0.01$ ), but there was a significant positive

## 同行评议者

张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心; 张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

correlation between serum claudin-4, DAO and ET and disease severity ( $r = 0.779, 0.755, 0.875, P < 0.01$ ).

## CONCLUSION

Patients with NAFLD have intestinal mucosal barrier dysfunction, which is closely related with disease severity. Abnormal expression of the claudin-1 and claudin-4 proteins may be molecular mechanisms of intestinal mucosal barrier dysfunction.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Nonalcoholic fatty liver disease; Intestinal mucosal barrier function; claudin-1; claudin-4

Zhou J, Qian LH, Hu BQ. Changes in serum levels of claudin-1 and claudin-4 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association with disease severity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1772-1776 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1772>

## 摘要

### 目的

观察非酒精性脂肪性肝病患者血清闭锁蛋白1(claudin-1)和闭锁蛋白4(claudin-4)的变化, 分析其与肠道黏膜屏障功能及病情程度的关系。

### 方法

选取79例非酒精性脂肪性肝病患者, 按病情程度分为轻度( $n = 23$ )、中度( $n = 27$ )、重度( $n = 29$ ), 采用ELISA法测定其血清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素(endotoxin, ET)及血清claudin-1及claudin-4含量, 并选取同期健康体检者40例作为对照。

### 结果

与对照组比较, 患者组血清DAO、ET及claudin-4含量均明显升高( $P < 0.01, P < 0.05$ ), 而血清claudin-1含量则显著上升( $P < 0.01$ )。患者组血清DAO、ET及claudin-4含量随着病情程度的加重呈上升趋势, 而血清claudin-1含量出现下降趋势。重度患者血清DAO、ET及claudin-4含量较轻度患者明显上升( $P < 0.01, P < 0.05$ ); 血清claudin-1含量则较轻度患者明显下降( $P < 0.01, P < 0.05$ )。相关性分析表明, 血清claudin-1含量与血清

DAO、ET含量、病情程度呈明显负相关( $r = -0.695, -0.738, -0.741, P < 0.01$ ); claudin-4含量与血清DAO、ET含量、病情程度呈明显正相关( $r = 0.779, 0.755, 0.875, P < 0.01$ )。

## 结论

非酒精性脂肪性肝病患者存在明显的肠黏膜功能障碍, 且与其病情程度密切相关; 肠黏膜紧密连接蛋白claudin-1、claudin-4表达异常可能是发生肠黏膜功能障碍的重要机制。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 非酒精性脂肪性肝病; 肠黏膜屏障功能; 闭锁蛋白1; 闭锁蛋白4

**核心提要:** 本文通过检测非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者血清二胺氧化酶、内毒素及血清闭锁蛋白1(claudin-1)及闭锁蛋白4(claudin-4)水平, 发现NAFLD患者存在明显的肠黏膜功能障碍, 且与其病情程度密切相关; 肠黏膜紧密连接蛋白claudin-1、claudin-4表达异常可能是发生肠黏膜功能障碍的重要机制。

周菁, 钱玲华, 胡碧群. 非酒精性脂肪性肝病患者血清claudin-1、claudin-4的变化及其与病情程度的相关性. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1772-1776 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1772>

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)作为一种代谢应激损伤性肝病, 被认为是代谢综合征在肝脏的主要表现形式, 其主要包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、以及进展导致的脂肪性肝纤维化和肝硬化4个病理阶段。NAFLD虽然进展缓慢, 但并不是一个静止不变的疾病, 而是具有向肝硬化甚至肝肿瘤演变的潜在风险。NAFLD的发病机制较为复杂, 经典的“二次打击”学说<sup>[1]</sup>认为, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是其发病的核心环节, 近年来, 在此基础上发展而来的“多重打击”学说<sup>[2]</sup>认为, 在“二次打击”外很多来源于肠道的肝外因素, 如脂源性因素、肠道屏障功能等作为平行因素都参与了

## ■ 研究前沿

近年来, 肠道屏障功能在NAFLD发病机制中的作用亦受到了广泛关注, 改善肠道黏膜屏障功能对于NAFLD的防治具有重要意义。

## ■ 相关报道

肠道屏障功能包括生物屏障、免疫屏障、化学屏障及机械屏障4个方面, 其在NAFLD中的作用多集中在基础研究, 临床研究鲜有报道。

## 创新盘点

通过观察NAFLD患者血清claudin-1、claudin-4的变化, 分析其与NAFLD病情严重程度的相关性。

NAFLD肝脏炎症的发生形成了多重打击。肠道屏障功能与NAFLD的关系已成为近年来学者研究的重要方向<sup>[3]</sup>。闭锁蛋白1(claudin-1)和闭锁蛋白4(claudin-4)是反应肠道黏膜紧密连接的重要指标, 在维持上皮细胞极性和调节肠屏障的通透性等方面起重要作用<sup>[4]</sup>。目前, 有关肠道屏障功能在NAFLD中的作用多集中在基础研究, 临床研究鲜有报道, 本研究通过观察NAFLD患者血清claudin-1、claudin-4的变化, 分析其与NAFLD病情严重程度的相关性, 以期为NAFLD的防治提供新思路和新途径。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2016-03/2017-02杭州市余杭区第二人民医院消化内科或肝病科住院或门诊的79例NAFLD患者, 其中男性45例, 女性34例, 平均年龄为52.41岁±9.85岁。所有入组患者均行腹部增强CT扫描, 并依据《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》<sup>[5]</sup>中病情程度判断标准进行分级: 肝/脾CT值0.7-1.0为轻度, ≤0.7但>0.5者为中度, ≤0.5者为重度脂肪肝。其中轻度患者23例, 男13例, 女10例, 年龄50.28岁±7.43岁; 中度患者27例, 男14例, 女13例, 年龄54.55岁±9.16岁; 重度患者29例, 男18例, 女11例, 年龄53.24岁±8.09岁。对照组选自杭州市余杭区第二人民医院40名健康体检者, 其中男22例, 女18例, 年龄51.48岁±7.96岁, 肝脏B超均未提示脂肪肝, 其余排除标准同患者组。经 $\chi^2$ 检验及 $t$ 检验, 2组受试者性别构成比及年龄均无显著性意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 患者组纳入标准: (1)符合中华医学会肝病分会脂肪肝酒精肝学组制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》中NAFLD的诊断标准<sup>[5]</sup>; (2)年龄20-80岁; (3)患者或家属签署知情同意书。排除标准: (1)合并有酒精性肝病、病毒性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝炎及肝脏肿瘤患者; (2)原有肠道疾病患者; (3)严重心、肝、肾疾病患者; (4)患有精神疾病、妊娠或哺乳期妇女; (5)2 wk内使用过抗生素、肠道动力性药物、肠道微生态调节药物、酸奶等患者。所有受试者于入组当日空腹采取肘静脉血5 mL置于室温下放置0.5 h后, 4℃ 3000 r/min离心5 min, 取上清液放置-70℃冰箱保存用于测定血

清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素(endotoxin, ET)、claudin-1及claudin-4含量。

**1.2.2 观察指标:** (1)血清DAO、ET含量测定: 采用酶联免疫吸附试验法(enzyme linked immuno-sorbent assay, ELISA)测定。DAO ELISA试剂盒由上海信裕生物科技有限功能提供(批号XY-E10955), ET ELISA试剂盒由上海丰寿实业有限公司提供(批号fs-(a)-1686)。使用美国biotek宝特ELX50型酶标仪进行检测。(1)血清claudin-1及claudin-4含量测定: 采用ELISA法测定。claudin-1(批号187362)及claudin-4(批号187341) ELISA试剂盒均由ZYMED公司提供。使用美国biotek宝特ELX50型酶标仪进行检测。

**统计学处理** 采用SPSS11.5软件, 计量资料以mean±SD表示, 正态分布数据经方差齐性检验后采用独立样本的 $t$ 检验; 相关性分析采用Spearman检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者组与对照组血清DAO、ET、claudin-1及claudin-4含量比较** 与对照组比较, 患者组血清DAO、ET及claudin-4含量均明显升高( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), 而血清claudin-1含量则显著上升( $P<0.01$ , 表1)。

**2.2 不同程度的患者组血清DAO、ET、claudin-1及claudin-4含量比较** 患者组血清DAO、ET及claudin-4含量随着病情程度的加重呈上升趋势, 而血清claudin-1含量出现下降趋势。重度患者血清DAO、ET及claudin-4含量较轻度患者明显上升( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ); 血清claudin-1含量则较轻度患者明显下降( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), 中度患者血清DAO、ET及claudin-4含量较轻度患者明显上升( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ); 血清claudin-1含量则较轻度患者明显下降( $P<0.05$ , 表2)。

**2.3 相关性分析** 血清claudin-1含量与血清DAO、ET含量、病情程度呈明显负相关( $r = -0.695$ 、 $-0.738$ 、 $-0.741$ ,  $P<0.01$ ); claudin-4含量与血清DAO、ET含量、病情程度呈明显正相关( $r = 0.779$ 、 $0.755$ 、 $0.875$ ,  $P<0.01$ )。

## 3 讨论

近年来, 随着肠道微生物生态学的深入研究, “肝-肠”轴的概念已被广泛认知, 肠道屏障功能在

## 应用要点

本研究显示NAFLD患者存在肠道黏膜屏障功能减退, 其可能与病情程度有一定关联, 这与claudin-1及claudin-4的表达异常有关。早期维护NAFLD患者受损的肠道黏膜屏障可能是防治NAFLD的新途径。



表 1 患者组与对照组血清DAO、ET、claudin-1及claudin-4含量比较 (mean ± SD)

分组	n	DAO(U/mL)	ET(EU/mL)	claudin-1(pg/mL)	claudin-4(pg/mL)
对照组	40	1.39 ± 0.27	0.10 ± 0.01	109.26 ± 7.32	76.77 ± 8.26
患者组	79	4.60 ± 0.81 <sup>b</sup>	0.63 ± 0.12 <sup>a</sup>	71.30 ± 9.56 <sup>b</sup>	112.66 ± 9.15 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 对照组. DAO: 二胺氧化酶; ET: 内毒素; claudin-1: 闭锁蛋白1; claudin-4: 闭锁蛋白4.

表 2 不同程度的患者组血清DAO、ET、claudin-1及claudin-4含量比较 (mean ± SD)

病情程度	n	DAO(U/mL)	ET(EU/mL)	claudin-1(pg/mL)	claudin-4(pg/mL)
轻度	23	3.41 ± 0.16	0.43 ± 0.08	85.44 ± 8.56	97.46 ± 7.49
中度	27	4.78 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.74 ± 0.06 <sup>a</sup>	70.28 ± 7.13 <sup>a</sup>	117.23 ± 10.21 <sup>b</sup>
重度	29	5.96 ± 0.10 <sup>bc</sup>	0.95 ± 0.11 <sup>bc</sup>	54.33 ± 4.77 <sup>bd</sup>	135.41 ± 16.14 <sup>bc</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 轻度组; <sup>c</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.01 vs 中度组. DAO: 二胺氧化酶; ET: 内毒素; claudin-1: 闭锁蛋白1; claudin-4: 闭锁蛋白4.

# 名词解释

肠道屏障功能: 指肠黏膜能阻止肠腔内有害物质(细菌和病毒等)穿透肠道黏膜进入机体或其他组织、血液循环的结构和功能总和, 其主要包括生物屏障、免疫屏障、化学屏障及机械屏障4个方面.

NAFLD发病机制中的作用亦受到了广泛关注. 肠道屏障功能是指肠黏膜能阻止肠腔内有害物质(细菌和病毒等)穿透肠道黏膜进入机体或其他组织、血液循环的结构和功能总和<sup>[3]</sup>, 其主要包括生物屏障、免疫屏障、化学屏障及机械屏障4个方面. 已被证实, 肠道黏膜上述的4个屏障功能改变均与NAFLD的发病密切相关<sup>[6]</sup>. 肠道黏膜屏障受损, 黏膜通透性增加, 促炎因子肝内聚集, 导致肝内微环境改变, 继而诱发或加剧肝脏炎症反应及氧化应激损伤, 触发或加剧NAFLD发生发展, 因此肠道黏膜屏障是NAFLD形成时“第二次打击”的重要门户之一<sup>[7]</sup>, 而NAFLD发展到一定阶段亦会反向影响肠道黏膜屏障功能, 造成恶性循环. 因此, 改善肠道黏膜屏障功能对于NAFLD的防治具有重要意义.

目前, 有关肠道屏障功能在NAFLD中的作用多集中在基础研究<sup>[8-10]</sup>, 临床研究仍鲜有报道. 已被证实, 外周血清ET及DAO水平反应肠道黏膜屏障功能指标<sup>[11]</sup>. ET是G-细菌细胞壁的脂多糖成分, 细菌死亡溶解时释放入血, 肠道黏膜屏障受损时会向肠腔外迁移, 引起发热、微循环障碍等内毒素休克症状, 监测外周血中的ET水平, 是了解肠通透性的重要手段. DAO存在于小肠黏膜绒毛上层内的高度活性的细胞内酶, 当肠道黏膜细胞受损时释放入血, 或随坏死脱落的肠黏膜细胞进入肠腔. 由于DAO在外周血中活性稳定, 因此测定外周血DAO水平能较早体现肠黏膜的完整性和损伤

程度<sup>[12]</sup>. 本研究通过测定NAFLD患者外周血清ET及DAO水平, 发现患者组血清DAO、ET含量均较对照组明显升高, 这提示NAFLD患者存在肠道黏膜屏障功能减退.

大量研究<sup>[4]</sup>显示, 肠道黏膜上皮细胞紧密连接对维持肠上皮机械结构完整和正常功能有重要作用. 紧密连接由claudins、咬合蛋白(occludin)和连接黏附分子(junction adhesion molecule, JAMs)3种膜蛋白及闭合小环蛋白(ZO-1、ZO-2和ZO-3)组成. 其中claudins功能最为重要, 是构成紧密连接的主要骨架蛋白. claudin-1和claudin-4是claudins家族的主要成员之一, 分子量在22-27 kDa之间, 有4个疏水跨膜区、两个细胞外环形结构和位于胞质中的羧基端、氨基端. claudin-1、claudin-4的异常表达可引起肠道屏障功能障碍, 导致紧密连接功能失调和组织渗透性的增加, 是包括肠易激综合征、炎症性肠病等多种疾病的共同病理学基础<sup>[13-15]</sup>. Claudin-1表达升高使肠黏膜紧密连接通透性下降, 水和电解质渗出困难, 形成便秘; 而claudin-4表达降低则使其通透性增强, 水和电解质渗出增多, 形成腹泻<sup>[4]</sup>. 本研究发现, 患者组血清claudin-1含量较对照组明显下降, 而血清claudin-4含量则明显上升, 相关性分析表明, claudin-1含量与DAO、ET含量呈明显负相关, claudin-4含量与DAO、ET含量呈明显正相关, 这提示NAFLD患者肠黏膜通透性增加, 这可能是造成肠黏膜屏障功能损伤的重要原因. 此外本研究还发现, 重度NAFLD

## ■同行评价

本文有一定的创新性  
和临床应用价值。

患者血清DAO、ET及claudin-4含量较轻中度患者明显上升, 而血清claudin-1含量则较轻中度患者明显下降, 这表明肠黏膜屏障功能可能与NAFLD的病情程度有一定的关联, 但是否具有临床实用价值仍需进一步证。推测随着NAFLD病情的加重, 体循环过多的内毒素激发机体的炎症反应, 对紧密连接的结构和功能产生损伤, 影响肠上皮屏障功能, 肠黏膜通透性增加<sup>[3]</sup>, 从而出现claudin-1、claudin-4的改变含量。

总之, NAFLD患者存在肠道黏膜屏障功能减退, 其可能与病情程度有一定关联, 这与claudin-1及claudin-4的表达异常有关。因此, 早期维护NAFLD患者受损的肠道黏膜屏障可能是防治NAFLD的新途径。本研究的不足之处在于, 受限于试验条件, 未对NAFLD患者进行肝穿活检组织学观察claudin-1及claudin-4的表达变化, 仅为初步探讨, 且研究的样本量偏少, 仍需扩大样本量进行深入研究。

## 4 参考文献

- 1 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]
- 2 Veena J, Muragundla A, Sidgiddi S, Subramaniam S. Non-alcoholic fatty liver disease: need for a balanced nutritional source. *Br J Nutr* 2014; 112: 1858-1872 [PMID: 25274101 DOI: 10.1017/S0007114514002591]
- 3 戴鑫, 吕宗舜. 肠道屏障功能在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 656-661
- 4 马军宏, 于向阳, 张楠, 周正理. 紧密连接蛋白与肠黏膜屏障损伤研究进展. *中国中西医结合外科杂志* 2015; 21: 104-105
- 5 中华医学会肝病分会脂肪肝酒精肝学组. 非酒精性

- 脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 483-487
- 6 张媛媛, 李晶, 迟毓婧, 苏琳, 刘玉兰. 肠道黏膜屏障在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 2391-2394
- 7 刘玉兰, 李晶. 肠道在非酒精性脂肪性肝病发病中的病理生理作用. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 651-652
- 8 任卫英, 沈继平, 潘刚, 罗蔓, 胡予. 非酒精性脂肪肝大鼠小肠黏膜上皮屏障及紧密连接蛋白表达的变化. *中华临床医师杂志* 2013; 7: 5975-5979
- 9 Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, Guy CD, Seed PC, Rawls JF, David LA, Hunault G, Oberti F, Calès P, Diehl AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016; 63: 764-775 [PMID: 26600078 DOI: 10.1002/hep.28356 DOI: 10.1002/hep.28356]
- 10 Rahimi AR, Daryani NE, Ghofrani H, Taher M, Pashaei MR, Abdollahzade S, Kalani M, Ajdarkosh H. The prevalence of celiac disease among patients with non-alcoholic fatty liver disease in Iran. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 300-304 [PMID: 21805421 DOI: 10.4318/tjg.2011.0216]
- 11 戴梅, 蒙烨, 黄永坤, 鲁萍, 刘梅, 姚勤, 熊晶晶. 支气管肺炎患儿的肠黏膜屏障测定及临床意义. *昆明医科大学学报* 2013; 34: 71-74
- 12 Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6304-6309 [PMID: 26034366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6304]
- 13 Li X, Wang Q, Xu H, Tao L, Lu J, Cai L, Wang C. Somatostatin regulates tight junction proteins expression in colitis mice. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 2153-2162 [PMID: 24966923]
- 14 Endo H, Niioka M, Kobayashi N, Tanaka M, Watanabe T. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. *PLoS One* 2013; 8: e63388 [PMID: 23696823 DOI: 10.1371/journal.pone.0063388]
- 15 张树君, 李国珍, 汪照函, 付金龙, 刘沛. 暴发性肝衰竭时肠上皮细胞间紧密连接蛋白claudin-1表达下降. *中国医师杂志* 2013; 15: 1008-1013

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



# 幽门螺杆菌根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的远期效果

戴源泉, 叶正登, 黄欢欢

戴源泉, 永嘉县中医医院急诊内科 浙江省温州市 325102

叶正登, 永嘉县中医医院肝病科 浙江省温州市 325102

黄欢欢, 温州市中西医结合医院新生儿科 浙江省温州市 325100

戴源泉, 主治医师, 主要从事消化道出血方面的研究。

作者贡献分布: 戴源泉与叶正登对此文所作贡献两均等; 课题设计、研究过程及数据分析由戴源泉与叶正登负责; 本论文写作由戴源泉、叶正登及黄欢欢完成。

通讯作者: 戴源泉, 主治医师, 325102, 浙江省温州市永嘉县瓯北镇楠江中路118号, 永嘉县中医医院急诊内科。  
dcmdingcunmei@126.com  
电话: 0577-67320625

收稿日期: 2017-05-03

修回日期: 2017-05-27

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-08

## Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication combined with folate in patients with chronic atrophic gastritis

Yuan-Quan Dai, Zheng-Deng Ye, Huan-Huan Huang

Yuan-Quan Dai, Department of Emergency Medicine, Yongjia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325102, Zhejiang Province, China

Zheng-Deng Ye, Department of Liver Diseases, Yongjia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325102, Zhejiang Province, China

Huan-Huan Huang, Department of Neonatology, Wenzhou Combined Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wenzhou 325100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yuan-Quan Dai, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Yongjia Hospital of Traditional Chinese Medicine, 118 Nanjiang Middle Road, Oubei Town, Yongjia County, Wenzhou 325102, Zhejiang Province, China. dcmdingcunmei@126.com

Received: 2017-05-03

Revised: 2017-05-27

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-08

## Abstract

To investigate the long-term effect of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication combined with folate in patients with chronic atrophic gastritis (CAG).

## METHODS

One hundred and twenty-three patients who underwent *H. pylori* eradication from July 2013 to June 2014 at our hospital were enrolled and divided into a combination group ( $n = 71$ ) and a single eradication group ( $n = 52$ ). Patients in the single eradication group were given standard triple *H. pylori* eradication therapy, and cases in the combination group were given folate for 3 mo after *H. pylori* eradication. All cases were followed at 2 years after treatment. The stages of operative link for gastric intestinal metaplasia assessment (OLGIM) and operative link for gastritis assessment (OLGA) were compared between the two groups before and after treatment. Patients in the combination group were further divided into an *H. pylori* successful eradication group ( $n = 49$ ) and an *H. pylori* reinfection group ( $n = 22$ ).

## 背景资料

目前认为慢性萎缩性胃炎是肠型胃癌的癌前病变, 其病因尚未完全清楚, 其中超过一半的患者有幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染。叶酸与胃癌的发生有关, 其能通过影响基因甲基化的水平来影响胃癌的发生发展, 补充叶酸可改善慢性萎缩性胃炎患者的症状, 降低黏膜的炎性水平, 但国内尚缺乏叶酸联合*H. pylori*根除治疗对慢性萎缩性胃炎患者的远期效果。

## 同行评议者

牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 张海蓉, 教授, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科



## ■ 研究背景

本文主要探讨H. pylori根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的远期效果评估。

according to the result of  $^{13}\text{C}$  urea breath test, and CAG lesion score was compared among the three groups before and after treatment.

## RESULTS

The stages of OLGIM and OLGA in the combination group were significantly better than those in the single eradication group at 2 years after treatment ( $P < 0.05$ ). CAG lesion scores in the H. pylori successful eradication group and single eradication group at 2 years after treatment were significantly lower than those before treatment in the same group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in CAG lesion score between before and after treatment in the H. pylori reinfection group ( $P > 0.05$ ). After treatment, CAG lesion score in the H. pylori successful eradication group was significantly lower than those in the H. pylori reinfection group and single eradication group ( $P < 0.05$ ), although there was no significant difference in CAG lesion score between the H. pylori reinfection group and single eradication group after treatment ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

H. pylori eradication combined with folate treatment could significantly improve gastric mucosal atrophy and intestinal metaplasia in patients with CAG, and promote disease recovery, with satisfactory long-term effect, especially for patients with successful H. pylori eradication.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Folate; *Helicobacter pylori*; Long-term effect

Dai YQ, Ye ZD, Huang HH. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication combined with folate in patients with chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1777-1782 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1777.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1777>

## 摘要

## 目的

探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, H. pylori)根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者的远期效果。

## 方法

选取2013-07/2014-06于永嘉县中医医院门

诊的123例行H. pylori根除治疗的CAG患者为研究对象, 根据治疗方案分为联合组( $n = 71$ )和单纯根除组( $n = 52$ ), 单纯根除组患者给予标准三联H. pylori根除治疗, 联合组患者在根除H. pylori成功后口服叶酸片3 mo. 在治疗后2年进行胃镜随访, 比较2组患者治疗前后可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估(operative link for gastric intestinal metaplasia assessment, OLGIM)和萎缩评估(operative link for gastritis assessment, OLGA)分期, 根据治疗后2年的 $^{13}\text{C}$ 尿素呼气试验结果将联合组患者分为H. pylori根除成功组( $n = 49$ )和H. pylori再感染组( $n = 22$ ), 比较3组治疗前后的CAG病变评分。

## 结果

治疗后2年, 联合组的OLGIM和OLGA分期明显优于单纯根除组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后2年, H. pylori根除成功组和单纯根除组患者的CAG病变评分显著低于同组治疗前, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而H. pylori再感染组治疗前后的CAG病变评分比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。组间比较, H. pylori根除成功组的CAG病变评分显著低于H. pylori再感染组和单纯根除组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), H. pylori再感染组与单纯根除组治疗后的CAG病变评分比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 结论

H. pylori根除治疗联合叶酸能显著改善CAG患者的胃黏膜萎缩和肠化生程度, 促进其病情恢复, 远期应用效果令人满意, 且H. pylori成功根除者的效果更好。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 叶酸; 幽门螺杆菌; 远期疗效

**核心提要:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, H. pylori)根除治疗联合叶酸能显著改善慢性萎缩性胃炎患者的胃黏膜萎缩和肠化生程度, 促进其病情恢复, 远期应用效果令人满意, 且H. pylori成功根除者的效果更好。

戴源泉, 叶正登, 黄欢欢. 幽门螺杆菌根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的远期效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1777-1782 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1777.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1777>

## ■ 相关报道

众多报道关于H. pylori根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的近期疗效评估确切, 但对远期效果的评估甚少涉及, 本研究重点研究了随访2年后的治疗效果。

## 0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是临床上常见的慢性消化系统疾病<sup>[1,2]</sup>,胃黏膜上皮与腺体的萎缩是其病理学特征,常表现为腺体数目减少、黏膜变薄、基层增厚,可伴有幽门腺和/或肠腺化生、不典型增生。目前认为CAG是肠型胃癌的癌前病变<sup>[3]</sup>,其病因尚未完全清楚,其中超过一半的患者有幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染。*H. pylori*与消化道溃疡、胃癌、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等均有关,故世界卫生组织将其视为I类的致癌因子,故目前推荐对CAG患者进行*H. pylori*的根除治疗,其能减轻患者的胃萎缩与肠化生的严重程度,有利于降低胃癌的发生率。叶酸,即维生素B9,由蝶啶、对氨基苯甲酸和L-谷氨酸组成,以往有研究<sup>[3]</sup>表明叶酸与胃癌的发生有关,其能通过影响基因甲基化的水平来影响胃癌的发生发展,补充叶酸可改善CAG患者的症状,降低黏膜的炎症水平,但国内尚缺乏叶酸联合*H. pylori*根除治疗对CAG患者的远期效果。本研究选取123例行*H. pylori*根除治疗的CAG患者为研究对象,对其进行为期2年的随访,重点分析是否联合叶酸治疗对其内镜下CAG病变评分的影响,为临床提供依据,现将结果报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2013-07/2014-06于永嘉县中医院门诊的123例行*H. pylori*根除治疗的CAG患者为研究对象。纳入标准:(1)根据症状体征、胃镜下表现病理结果诊断为CAG,符合新悉尼系统<sup>[4]</sup>的相关诊断标准;(2)<sup>13</sup>C尿素呼气试验结果证实为*H. pylori*感染,均进行标准三联治疗;(3)年龄18-65岁;(4)临床资料和随访结果完整可靠。排除标准:(1)合并消化道溃疡、淋巴瘤、胃息肉、消化系肿瘤等其他消化系统疾病或其他系统的肿瘤;(2)近半年内有服用质子泵抑制剂(PPI)、胃黏膜保护药、抗生素等药物或既往补充过叶酸;(3)有胃切除史;(4)孕妇或哺乳期妇女;(5)对所用药过敏者。所有患者均自愿参加本研究,已签署知情同意书,本研究符合医学伦理学原则,已通过医院伦理委员会的批准。埃索美拉唑(国药准字J20080032,阿斯利康制药有限公司),左氧氟沙星片(北京第一三共制药有限公司,国药准字

H20000655),阿莫西林胶囊(昆明贝克诺顿制药有限公司,国药准字H53021880),叶酸片(常州制药厂有限公司,国药准字H32023302)。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:**所有患者均给予标准三联*H. pylori*根除治疗,疗程7 d,具体方案为给予埃索美拉唑,2次/d,20 mg/次;左氧氟沙星片,1次/d,500 mg/次;阿莫西林胶囊,1次/d,1 g/次。全部患者中71例在根除治疗成功后口服叶酸片,3次/d,10 mg/次,疗程3 mo,归为联合组,其余52例患者未口服叶酸,归为单纯根除组。

**1.2.2 资料收集和胃镜随访:**统计所有患者的性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、有无胃癌家族史、合并肠化生、病程等基线资料。所有患者均在治疗前、治疗2年后进行胃镜复查,在胃底、胃体小弯、距离幽门2 cm处的胃窦大弯与小弯各取一块黏膜进行组织学检查,根据新悉尼系统来进行病变分期和评分,首先采用可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估(operative link for gastric intestinal metaplasia assessment, OLGIM)和萎缩评估(operative link for gastritis assessment, OLGA)进行分期,两个评估标准分别根据样本里的肠化生和腺体萎缩的比例分为0、I-IV期<sup>[5]</sup>。然后进行CAG病变评分,根据胃体萎缩、胃窦萎缩、肠化生、淋巴细胞/浆细胞数目、中性粒细胞数目、*H. pylori*感染浓度等6个项目分别进行评分<sup>[6]</sup>,0分代表“正常”,1分代表“轻度”,2分代表“中度”,3分代表“重度”,计算6个项目总分的平均值作为最终评分,若最终评分较治疗前下降 $\geq 1$ 分,则定义为病变减轻,降至0分则视为胃炎消失。并对所有患者行<sup>13</sup>C尿素呼气试验,来判断有无*H. pylori*再感染。

**统计学处理** 采用SPSS18.0统计学软件进行数据的统计和分析,定量资料以mean $\pm$ SD表示,2组比较用*t*检验,定性资料采用 $\chi^2$ 检验。等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组患者的基线资料比较** 2组患者的术前资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性(表1)。

**2.2 2组治疗前和治疗后2年的胃镜结果比较** 结

### ■ 创新盘点

国内已有多篇关于*H. pylori*根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的近期疗效(3 mo)确切的研究报道,但对远期效果的评估在国内尚属首次。

应用要点

*H. pylori*根除治疗联合叶酸远期疗效(2年)能显著改善慢性萎缩性胃炎患者的胃黏膜萎缩和肠化生程度, 远期应用效果令人满意.

表 1 2组患者的术前资料比较 *n*(%)

分组	性别(男)	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	吸烟史	饮酒史	胃癌家族史	合并肠化生	病程(年)
联合组( <i>n</i> = 71)	34(47.9)	55.2 ± 11.1	22.5 ± 2.0	16(22.5)	12(16.9)	15(21.1)	57(80.3)	5.1 ± 1.5
单纯根除组( <i>n</i> = 52)	29(55.8)	57.2 ± 9.5	23.0 ± 1.8	17(32.7)	12(23.1)	8(15.4)	38(73.1)	4.7 ± 1.2
$\chi^2/t$ 值	0.746	1.048	1.428	1.577	0.729	0.651	0.886	1.586
<i>P</i> 值	0.388	0.297	0.156	0.209	0.393	0.420	0.347	0.115

表 2 2组治疗前和治疗后2年的胃镜结果比较 *n*(%)

分组	OLGIM					OLGA				
	0期	I 期	II 期	III 期	IV 期	0期	I 期	II 期	III 期	IV 期
治疗前										
联合组( <i>n</i> = 71)	6(8.5)	43(60.6)	18(25.4)	4(5.6)	0(0)	10(14.1)	29(40.8)	26(36.6)	5(7.0)	1(1.4)
单纯根除组( <i>n</i> = 52)	3(5.8)	29(55.8)	15(28.8)	4(7.7)	1(1.9)	5(9.6)	18(34.6)	20(38.5)	7(13.5)	2(3.8)
<i>Z</i> 值			1.318					1.485		
<i>P</i> 值			0.188					0.138		
治疗后2年										
联合组( <i>n</i> = 71)	14(19.7)	33(46.5)	23(32.4)	1(1.4)	0(0)	29(40.8)	34(47.9)	6(8.5)	2(2.8)	0(0)
单纯根除组( <i>n</i> = 52)	6(11.5)	20(38.5)	23(44.2)	2(3.8)	1(1.9)	15(28.8)	24(46.2)	7(13.5)	4(7.7)	2(3.8)
<i>Z</i> 值			2.003					1.999		
<i>P</i> 值			0.045					0.046		

OLGIM: 可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估; OLGA: 可操作的与胃癌风险联系的萎缩评估.

果表明, 治疗前2组的OLGIM和OLGA分期比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性. 治疗后2年, 联合组的OLGIM和OLGA分期明显优于单纯根除组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ , 表2).

2.3 3组治疗前和治疗后2年的CAG病变评分比较 根据治疗后2年的<sup>13</sup>C尿素呼气试验结果, 联合组患者共有22例患者仍有*H. pylori*感染, 49例患者*H. pylori*根除成功. 结果表明, 治疗前3组的CAG病变评分比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性. 治疗后2年, *H. pylori*根除成功组和单纯根除组患者的CAG病变评分显著低于同组治疗前, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 而*H. pylori*再感染组治疗前后的CAG病变评分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ). 组间比较, *H. pylori*根除成功组的CAG病变评分显著低于*H. pylori*再感染组和单纯根除组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), *H. pylori*再感染组与单纯根除组治疗后的CAG病变评分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表3).

3 讨论

目前认为, 肠型胃癌是由CAG、肠化生、不典

型增生、原位癌逐步发展而来, 故控制CAG的病变进展是预防肠型胃癌的关键所在<sup>[7]</sup>. 大部分CAG患者存在*H. pylori*感染, 根除*H. pylori*能降低患者的胃黏膜萎缩和肠化生的严重程度, 从而在一定程度上延缓肠型胃癌的进展. Lee等<sup>[8]</sup>调查研究表明根除*H. pylori*后77.2%的CAG患者的胃萎缩程度有不同程度的下降. 本研究同样表明与治疗前相比, 2组患者治疗后两年的OLGA分期有所改善, 联合组中OLGA分期为0期、I 期的患者分别由治疗前的10例、29例增加至29例、34例, II 期、III 期、IV 期患者分别由治疗前的26例、5例、1例减少至6例、2例、0例; 单纯根除组中OLGA分期为0期、I 期的患者分别由治疗前的5例、18例增加至15例、24例, II 期、III 期患者分别由治疗前的20例、7例减少至7例、4例, 降低胃黏膜萎缩程度的效果令人满意. 在改善肠化生的程度上, *H. pylori*根除治疗同样具有一定效果, 联合组中OLGIM分期为0期的患者分别由治疗前的6例增加至14例, III 期患者分别由治疗前的4例减少至1例; 单纯根除组中OLGIM分期为0期的患者分别由治疗前的3例增加至6例, III 期患者分别由治疗前的4例减少至2例.



表 3 3组治疗前和治疗后2年的慢性萎缩性胃炎病变评分比较

分组	<i>n</i>	治疗前	治疗后2年	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
联合组					
<i>H. pylori</i> 根除成功	49	2.36 ± 0.77	1.62 ± 1.33 <sup>ac</sup>	3.371	0.001
<i>H. pylori</i> 再感染	22	2.73 ± 0.89	2.63 ± 1.18	0.317	0.753
单纯根除组	52	2.67 ± 1.01	2.19 ± 1.22	2.185	0.031
<i>F</i> 值		2.010	5.110		
<i>P</i> 值		0.138	0.007		

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 单纯根除组; <sup>c</sup>*P* < 0.05 vs *H. pylori*再感染. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

并且, 本研究发现*H. pylori*再感染者治疗后的CAG病变评分显著高于根除成功者, *H. pylori*再感染者治疗前后的评分无显著改善, 提示*H. pylori*根除有助于改善CAG的病情, 这可能是由于*H. pylori*感染能激活环氧合酶-前列腺素E<sub>2</sub>的通路, 从而加重患者的黏膜萎缩和肠化生程度<sup>[9]</sup>.

为了更好地改善病变程度, 国内早有学者开始*H. pylori*根除联合叶酸补充疗法来治疗CAG患者, 通常是在*H. pylori*根除后再口服3 mo的叶酸片, 其应用效果已得到广泛认可. 韦曙霞<sup>[10]</sup>研究表明叶酸联合*H. pylori*根除治疗CAG的总有效率高达92%, 显著高于单用*H. pylori*根除治疗的72%. 蒋晓忠等<sup>[11]</sup>研究表明*H. pylori*根除治疗基础上加用叶酸能明显缩短胃炎症状彻底消失时间和用药治疗总时间, 降低停药后胃炎病情的复发率, 提高临床疗效. 唐春丽等<sup>[12]</sup>研究表明与单用*H. pylori*根除疗法相比, *H. pylori*根除疗法联合叶酸能更好地改善患者腹痛、腹胀、反酸等临床症状, 且治疗后3 mo能显著降低胃镜下评分, 升高胃蛋白酶原和胃泌素17的水平, 短期应用效果令人满意. 本研究对所有患者进行了为期2年的随访, 结果表明治疗后2年, 联合组的OLGIM和OLGA分期明显优于单纯根除组, 且联合组中*H. pylori*根除成功患者的CAG病变评分显著低于单纯根除组, 提示*H. pylori*根除治疗联合叶酸. 其具体机制尚未完全清楚, 可能是由于叶酸能影响胃黏膜的基因调控, 当体内叶酸充足时, 亚甲基四氢叶酸还原酶的基因型变异较少, 体内有充足的甲基供体SAM来保证其正常的甲基化, 抑制了5-甲基四氢叶酸通路, 从而有利于保证DNA的正常合成和修复, 抑制其增殖和损伤, 从而改善其胃黏膜萎缩、肠化生与不典型增生, 阻碍CAG的病情进展, 相反, 当体内

叶酸缺乏时, 其体内SAM的量明显减少, 影响了胞嘧啶的甲基水平, 降低了原癌基因的甲基化水平, 增强其表达, 从而促进肿瘤发展. 值得注意的是, 体内的叶酸主要来源于食物, 体内叶酸的水平随着食物中叶酸摄入量的不同而变化, 故在补充等量的叶酸后, 患者体内的叶酸水平不一定与补充量有显著的相关性<sup>[13]</sup>. 并且, 本研究还发现在联合组患者中, *H. pylori*再感染者治疗后2年的CAG病变评分显著高于*H. pylori*根除者, 提示*H. pylori*根除失败可能影响了叶酸的吸收, 从而影响了胃黏膜萎缩和肠化生的改善. 国外有学者<sup>[14]</sup>发现合并*H. pylori*感染的CAG患者的叶酸吸收率显著低于*H. pylori*阴性者, 这可能是由于*H. pylori*感染能降低壁细胞的数目, 抑制盐酸的分泌, 提高了胃内的pH值, 从而影响了叶酸的吸收, 从而不利于病情恢复, 因此, 根除*H. pylori*后补充叶酸的同时也要防止*H. pylori*的再感染, 这样才能更好地促进病情的恢复, 其中饮酒被认为是*H. pylori*感染的重要危险因素. 2015年的一个Meta分析<sup>[15]</sup>表明饮酒在一定程度上能增加*H. pylori*感染的概率. 有学者<sup>[16]</sup>认为饮酒人群感染*H. pylori*的概率是未饮酒者的3.48倍.

总之, *H. pylori*根除治疗联合叶酸能显著改善CAG患者的胃黏膜萎缩和肠化生程度, 促进其病情恢复, 远期应用效果令人满意, 且*H. pylori*成功根除者的效果更好.

#### 4 参考文献

- 王仲征, 应武江, 孟祥娣. 雷贝拉唑对老年慢性萎缩性胃炎患者的血清胃泌素和内皮素影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2547-2551
- 廖伟琳, 陈国忠, 胡辉, 夏李明. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22: 233-238
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus

#### ■名词解释

慢性萎缩性胃炎: 临床上常见的慢性消化系统疾病, 胃黏膜上皮与腺体的萎缩是其病理学特征, 常表现为腺体数目减少、黏膜变薄、基层增厚, 可伴有幽门腺和/或肠腺化生、不典型增生, 其中超过一半的患者有*H. pylori*的感染.

## 同行评价

文章设计较好,  
选题新颖, 具有  
一定的学术价值.

- 4 report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 5 Rugge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, Leandro G, Price AB, Sipponen P, Solcia E, Watanabe H, Genta RM. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-1259 [PMID: 12144574 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x]
- 6 Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94 [PMID: 22198778 DOI: 10.1055/s-0031-1291491]
- 7 Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, Jackson P, Moayyedi P, Dixon MF, Quirke P, Axon AT. Correlation between epithelial cell proliferation and histological grading in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1999; 52: 367-371 [PMID: 10560358 DOI: 10.1136/jcp.52.5.367]
- 8 Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015; 351: h3867 [PMID: 26215280 DOI: 10.1136/bmj.h3867]
- 9 Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013; 62: 676-682 [PMID: 22698649 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302240]
- 10 Zhang Y, Pan KF, Zhang L, Ma JL, Zhou T, Li JY, Shen L, You WC. *Helicobacter pylori*, cyclooxygenase-2 and evolution of gastric lesions: results from an intervention trial in China. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1572-1579 [PMID: 26449252 DOI: 10.1093/carcin/bgv147]
- 11 韦曙霞. 叶酸联合幽门螺杆菌根除治疗慢性萎缩性胃炎的临床分析. *数理医药学杂志* 2016; 29: 689-690
- 12 蒋晓忠, 姚淑文, 张艳敏, 张杰, 段和力. 叶酸联合幽门螺杆菌根除治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效观察. *中国社区医师* 2014; 30: 29-30
- 13 唐春丽, 赵冰, 田学英, 钱娟, 赵靖, 施维佳, 张国新. 叶酸联合幽门螺杆菌根除治疗慢性萎缩性胃炎的疗效观察. *中华消化杂志* 2012; 32: 437-440
- 14 Marchetta CM, Devine OJ, Crider KS, Tsang BL, Cordero AM, Qi YP, Guo J, Berry RJ, Rosenthal J, Mulinare J, Mersereau P, Hamner HC. Assessing the association between natural food folate intake and blood folate concentrations: a systematic review and Bayesian meta-analysis of trials and observational studies. *Nutrients* 2015; 7: 2663-2686 [PMID: 25867949 DOI: 10.3390/nu7042663]
- 15 Matsui T. *Helicobacter pylori* and Arteriosclerosis. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 365-369 [PMID: 21403439]
- 16 Liu SY, Han XC, Sun J, Chen GX, Zhou XY, Zhang GX. Alcohol intake and *Helicobacter pylori* infection: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48: 303-309 [PMID: 26585858 DOI: 10.3109/23744235.2015.1113556]
- 17 Ma SH, Jung W, Weiderpass E, Jang J, Hwang Y, Ahn C, Ko KP, Chang SH, Shin HR, Yoo KY, Park SK. Impact of alcohol drinking on gastric cancer development according to *Helicobacter pylori* infection status. *Br J Cancer* 2015; 113: 1381-1388 [PMID: 26379079 DOI: 10.1038/bjc.2015.333]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# Fibrotouch受控衰减参数评价肝细胞脂肪变的相关影响因素

侯宇格, 徐芸, 保洁, 华静, 康改玲, 李巧利

侯宇格, 徐芸, 保洁, 华静, 康改玲, 李巧利, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

侯宇格, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

**作者贡献分布:** 此课题由徐芸、保洁及侯宇格设计; 研究过程由侯宇格、华静及康改玲操作完成; 研究所用试剂与分析工具由徐芸提供; 数据分析由侯宇格与李巧利完成; 本论文写作由侯宇格完成; 徐芸审核.

**通讯作者:** 徐芸, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.  
xuyun@medmail.com.cn  
电话: 0371-66862052

收稿日期: 2017-04-10

修回日期: 2017-05-06

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-07-08

## Factors affecting accuracy of controlled attenuation parameter by Fibrotouch in assessing hepatic steatosis

Yu-Ge Hou, Yun Xu, Jie Bao, Jing Hua, Gai-Ling Kang, Qiao-Li Li

Yu-Ge Hou, Yun Xu, Jie Bao, Jing Hua, Gai-Ling Kang, Qiao-Li Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

**Correspondence to:** Yun Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. xuyun@medmail.com.cn

Received: 2017-04-10

Revised: 2017-05-06

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-07-08

## Abstract AIM

To explore the factors influencing controlled attenuation parameter (CAP) obtained by Fibrotouch in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

## METHODS

Patients with NAFLD diagnosed by liver biopsy in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from December 2015 to December 2016 were collected. CAP was detected and recorded by Fibrotouch before liver biopsy. Clinical data were collected, including gender, age, body mass index (BMI), alanine transaminase, triacylglycerol (TG), fasting insulin, steatosis, lobular inflammation, ballooning, and fibrosis stage. Multiple linear regression analysis was used for identifying the factors influencing CAP.

## RESULTS

Multiple linear regression analysis showed that CAP value was positively correlated with BMI ( $\beta = 0.216$ ,  $P = 0.024$ ), TG ( $\beta = 0.269$ ,  $P = 0.022$ ), steatosis ( $\beta = 0.448$ ,  $P = 0.000$ ), and ballooning ( $\beta = 0.200$ ,  $P = 0.039$ ) ( $F = 18.202$ ,  $P < 0.001$ ). The regression equation was  $CAP = 183.574 + 1.866 \times BMI + 4.527 \times TG + 15.602 \times steatosis + 10.503 \times ballooning$ . Single factor variance analysis of insulin level was performed in different degrees of hepatic steatosis, which suggested that insulin level had no significance to distinguish different degrees of steatosis ( $F = 2.664$ ,  $P > 0.05$ ).

## 背景资料

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除酒精和其他明确的肝损伤因素所致外, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 包括单纯肝细胞脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎至最终发展为肝硬化、肝癌。NAFLD 的发病率与患病率在世界各国均有增加趋势, 所以从健康人群中筛查出 NAFLD 患者并及时采取规范治疗迫在眉睫。

## 同行评议者

郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系



## ■ 研究前沿

目前国内对NAFLD患者的受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)相关影响因素研究大多与彩超诊断的肝脏脂肪变程度作分析, 较少与肝脏病理作分析. CAP的相关影响因素, 仍需要扩大样本量作进一步研究.

## CONCLUSION

The value of CAP is affected by BMI, TG, steatosis, and ballooning.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Nonalcoholic fatty liver disease; Controlled attenuation parameter; Hepatic steatosis; Ballooning; Hyperinsulinemia

Hou YG, Xu Y, Bao J, Hua J, Kang GL, Li QL. Factors affecting accuracy of controlled attenuation parameter by Fibrotouch in assessing hepatic steatosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1783-1787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1783.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1783>

## 摘要

## 目的

探索非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者肝脏的受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)的相关影响因素.

## 方法

收集2015-12/2016-12就诊于郑州大学第一附属医院经肝穿病理确诊的NAFLD的患者, 肝穿前行Fibrotouch检测并记录受控衰减参数检测值, 另收集临床资料[性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、谷丙转氨酶、甘油三酯(triglyceride, TG)、空腹胰岛素、脂肪变程度、小叶内炎症、气球样变、纤维化分期], 通过多重线性回归分析CAP的影响因素.

## 结果

多重线性回归分析示CAP值与BMI、TG、脂肪变程度、气球样变呈正相关( $F = 18.202$ ,  $P < 0.001$ ), 标准回归系数分别为: BMI:  $\beta = 0.216$ 、 $P = 0.024$ ; TG:  $\beta = 0.269$ 、 $P = 0.022$ ; 脂肪变程度:  $\beta = 0.448$ 、 $P = 0.000$ ; 气球样变:  $\beta = 0.200$ 、 $P = 0.039$ . 模型为:  $CAP = 183.574 + 1.866 \times BMI + 4.527 \times TG + 15.602 \times \text{脂肪变程度} + 10.503 \times \text{气球样变}$ . 此外, 本文还对不同程度肝细胞脂肪变的胰岛素水平进行单因素方差分析:  $F = 2.664$ ,  $P > 0.05$ , 提示不同胰岛素的值对区分不同程度脂肪变无意义.

## 结论

CAP的值受BMI、TG、脂肪变程度、气球样变的影响.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 非酒精性脂肪性肝病; 受控衰减参数; 肝细胞脂肪变; 气球样变; 高胰岛素血症

**核心提要:** 本文研究Fibrotouch受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)的相关影响因素, 通过多重线性回归分析, 得出CAP与患者体质量指数、甘油三酯、脂肪变程度、气球样变呈正相关.

侯宇格, 徐芸, 保洁, 华静, 康改玲, 李巧利. Fibrotouch受控衰减参数评价肝细胞脂肪变的相关影响因素. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1783-1787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1783.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1783>

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的肝损伤因素所致, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 包括单纯肝细胞脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)至最终发展为肝硬化、肝癌<sup>[1]</sup>. 且扩大了肝移植的患者群, 加剧了供体的短缺<sup>[2]</sup>. NAFLD的发病率与患病率在世界各国均有增加趋势, 所以从健康人群中筛查出NAFLD患者并及时采取规范治疗迫在眉睫. 肝穿刺活检为诊断NAFLD的金标准, 但有创、疼痛、出血风险等并发症、花费多、抽样误差等, 不为患者普遍接受<sup>[3,4]</sup>. Fibrotouch可无创评估肝脏脂肪变程度, 可筛选出脂肪肝患者及判断严重程度<sup>[5-14]</sup>, 以便及时接受治疗. 本文讨论了经肝穿确诊的NAFLD与Fibrotouch的对比分析, 探究了受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)对NAFLD肝细胞脂肪变诊断的准确性及其受影响因素.

## 1 材料和方法

## 1.1 材料

1.1.1 研究对象: 2015-12/2016-12就诊于郑州大学第一附属医院经肝穿病理确诊的NAFLD的患者, 诊断符合NAFLD诊疗指南(2010年)<sup>[1]</sup>. 排除标准: (1)饮酒史或饮酒折合乙醇量男性>140 g/wk(女性>70 g/wk); (2)合并有其他肝脏疾病: 乙型、丙型、EB病毒、巨细胞等病毒

## ■ 相关报道

Shen等的研究发现CAP与肝脂肪变程度、体质量指数(body mass index, BMI)、白蛋白、总胆固醇、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白呈显著正相关, 而与谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素呈负相关.

表 1 63例受试者的一般资料

指标	结果(mean ± SD)
年龄(岁)	40.94 ± 14.64
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	27.92 ± 3.37
受控衰减参数(dm/m)	290.44 ± 29.09
脂肪变程度(级)	1.70 ± 0.84
炎症(级)	1.43 ± 0.62
气球样变(级)	1.60 ± 0.56
纤维化(级)	1.24 ± 0.96
ALT(IU/L)	63.97 ± 45.73
AST(IU/L)	39.57 ± 23.24
TBIL(μmol/L)	13.97 ± 16.52
甘油三酯(mmol/L)	2.53 ± 1.73
空腹胰岛素(IU/mL)	13.34 ± 6.43

BMI: 体质量指数; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素。

性肝炎、肠外营养、药物性肝损伤, 自身免疫性肝病, 肝豆状核变性, 血色病等; (3)既往肝移植; (4)其他终末期疾病或恶性肿瘤; (5)肝硬化失代偿期; (6)Fibrotouch检查禁忌: 腹水、植入心脏起搏器、怀孕等; (7)血清总胆红素 > 34.2 μmol/L<sup>[5]</sup>。所有入组患者均签署知情同意书。最后入组63例NAFLD患者, 其中男30例, 女33例。描述分析如表1。

1.1.2 收集临床数据: 性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(body mass index, BMI)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、甘油三酯(triglyceride, TG)、空腹胰岛素、Fibrotouch检测值、病理分期。病理分期参考NAFLD诊疗指南积分<sup>[1]</sup>: (1)脂肪变: 0分(<5%), 1分(5%-33%), 2分(34%-66%), 3分(>66%); (2)小叶内炎症(以20倍镜计数坏死灶计数): 0分(无), 1分(<2个), 2分(2-4个), 3分(>4个); (3)肝细胞气球样变: 0分(无), 1分(少见), 2分(多见)。

## 1.2 方法

1.2.1 CAP检测: 由无锡海斯凯尔公司生产的Fibrotouch无创检测仪检测, 所有入组患者由同一操作熟练的医师完成, 测量时患者取仰卧位, 充分暴露腹部, 右手置脑后以扩展肋间隙, 右侧第7.8.9肋间腋前线至腋中线为检测区域, 首先使用B超探头定位, 保证探头中心线下8.5 cm范围内为均匀的肝实质, 无囊肿、大血管、结节、肋骨, 定位后使用标配动态宽频探头, 探头与皮肤表面垂直, 压力指示器

显示为绿色, 显示屏上M波形强度一致且分布均匀、A波形呈线形时即开始检测, 进行至少10次有效测量, 要求成功率≥60%, 相对偏差<33%, 得到脂肪衰减值(db/m), 同时得到肝脏硬度值(Kpa)<sup>[5]</sup>。

1.2.2 肝穿刺及病理分期: 排除肝穿禁忌后行彩超引导下肝穿刺, 使用法国Supersonic Imagine公司生产AixPlore全数字化彩色多普勒超声波诊断仪, 嘱患者左侧卧位进行定位, 使用巴德一次性全自动活检针行穿刺, 肝活检2条标本, 每条长度1.5-2.0 cm, 每条至少包括10个以上汇管区。肝活检标本用40 g/L中性甲醛固定后行石蜡包埋, 进行HE、网状纤维、Masson、Fe、Cu、普鲁士蓝染色, 肝细胞脂肪变程度、小叶内炎症、肝细胞气球样变、纤维化分期由2名病理医师完成<sup>[6]</sup>。

**统计学处理** 应用SPSS21.0软件进行数据分析, 先行描述性分析, 再行统计推断, 影响因素用多重线性回归分析, 以CAP为因变量, 以BMI、脂肪变程度、小叶内炎症、气球样变、纤维化程度、TG、ALT、空腹胰岛素为自变量, 应用逐步法建立回归模型, 并对回归方程进行假设检验。另以脂肪变程度分组, 对胰岛素行单因素方差分析, 先行正态性、方差齐性检验( $\alpha = 0.1$ ), 符合条件后行方差分析。

## 2 结果

多重线性回归模型为:  $CAP = 183.574 + 4.527 \times TG + 15.602 \times \text{脂肪变程度} + 10.503 \times \text{气球样变} + 1.866 \times \text{BMI}$ 。对模型进行方差分析,  $F = 18.202$ ,  $P < 0.001$ , 认为回归模型有统计学意义。各变量相关系数均在0.8以下、方差膨胀因子均在2以下, 认为自变量之间无多重共线性。CAP值受BMI、脂肪变程度、气球样变、甘油三酯影响, 与炎症、纤维化、ALT、空腹胰岛素水平无关。从标准化偏回归系数的估计值中发现, 脂肪变程度对CAP值影响最大(为0.448)(表2)。

单因素方差分析示:  $F = 2.664$ ,  $P > 0.05$ , 提示不同胰岛素的值对区分不同程度脂肪变无意义(表3)。

## 3 讨论

诊断NAFLD方法多种多样, 超声诊断脂肪肝的敏感性低, 且依赖操作者的医学水平。CT可

## ■创新点

本次研究发现CAP与肝细胞严重水变性(气球样变)相关, 新指南将肝细胞气球样变列入诊断标准, 关于气球样变对CAP的影响, 国内外暂无相关报道。此外, 本文还发现, 高胰岛素血症对诊断脂肪肝有一定提示作用, 但不同胰岛素的值对区分不同程度脂肪变无意义。

## ■应用要点

Fibrotouch可作为NAFLD的筛查, 确定需做肝穿刺活检的人群, 以便及时治疗, 减少肝硬化、肝癌的发生率, 还可随访患者, 观察非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的进展情况。但CAP的值受BMI、TG、脂肪变程度、肝细胞严重水变性(气球样变)的影响, 所以NASH的诊断及治疗前仍需要做肝穿刺活检做最终确诊。

■名词解释

脂肪衰减参数是利用超声波衰减原理,使用Fibrotouch对脂肪肝进行评价.超声衰减是指超声波在媒介组织中传播的总能量损失.超声在人体中传播时因吸收、散射、反射等原因发生衰减.脂肪肝内聚集2-4 μm脂肪微滴,入射超声大量散射,使脂肪肝超声衰减比明显增大,脂肪肝程度越重,超声衰减越严重,因此脂肪衰减参数是衡量脂肪含量的重要指标.

表 2 以CAP为因变量的多重线性回归分析

变量	参数估计值	t值	P值	标准化回归系数
截距	183.574	7.846	0.000	0.000
脂肪变程度	15.602	3.966	0.000	0.448
BMI	1.866	2.315	0.024	0.216
气球样变	10.503	2.116	0.039	0.200
甘油三酯	4.527	2.350	0.022	0.269

CAP: 受控衰减参数; BMI: 体质量指数.

表 3 不同程度肝细胞脂肪变的胰岛素水平比较

	平方和	df	均方	F值	显著性
组间	306.045	3	102.015	2.664	0.56
组内	2259.684	59	38.300	—	—
总数	2565.729	62	—	—	—

以客观测量内脏脂肪含量,但射线暴露、花费大、且敏感性差.单纯性脂肪变性可能进展到NASH和显著的纤维化,肝活检可鉴别NAFLD和NASH,是评估脂肪变分级及纤维化的金标准.然而,他的局限性,并发症和成本,鉴于人口大约有三分之一有非酒精性脂肪肝,不可在人群中普遍实施<sup>[3,4]</sup>.Fibrotouch为无创诊断仪,Kim等<sup>[7]</sup>认为Fibrotouch可检测大于10%的脂肪变,通过对健康体检者研究表示CAP可检测出健康体检者非常低的肝细胞脂肪变性.脂肪衰减参数是利用超声波衰减原理,使用Fibrotouch对脂肪肝进行评价.超声衰减是指超声波在媒介组织中传播的总能量损失.引起超声衰减的主要原因是媒介组织对超声波的吸收和散射.由于正常和病变组织超声衰减系数不同,所以超声衰减系数可作为一种特征参量用于组织定性.超声在人体中传播时因吸收、散射、反射等原因发生衰减.脂肪肝内聚集2-4 μm脂肪微滴,入射超声大量散射,使脂肪肝超声衰减比明显增大,脂肪肝程度越重,超声衰减越严重,因此脂肪衰减参数是衡量脂肪含量的重要指标.但体外检测的脂肪衰减参数受多种因素的影响,Chan等<sup>[8]</sup>研究认为CAP可用于显著肝脂肪变性的检测.然而,他的准确性受BMI增加的影响,不能准确的区分不同级别的肝脂肪变性.Jung等<sup>[9]</sup>在与肝组织病理多变量分析中发现,患者高级别的肝细胞脂肪变性与CAP之间有不一致性的风险.Shen等<sup>[10]</sup>

认为较大的皮肤包膜距离会影响Fibrotouch的测量精度.Yilmaz等<sup>[11]</sup>认为CAP与BMI独立相关,与肝纤维化、病因学无关.Shen等<sup>[5]</sup>研究表示:脂肪衰减参数与BMI独立相关,受血脂影响,不受炎症、纤维化、病因学影响.Chon等<sup>[12]</sup>在多变量分析中发现,脂肪肝分级和体质量指数与CAP独立相关,而纤维化分期和活动分级则无统计学意义.Kumar等<sup>[13]</sup>研究CAP与BMI相关,与病因无关.Myers等<sup>[14]</sup>研究表示CAP与脂肪百分比和肝脂肪变程度显著相关.此次研究评估CAP评价脂肪变程度的准确性并研究CAP测量值的影响因素,数据分析结果:CAP = 183.574+4.527×TG+15.602×脂肪变程度+10.503×气球样变+1.866×BMI.CAP的值受BMI、TG、脂肪变程度的影响,这与之前的文献报道相一致,此外,本次研究发现CAP与肝细胞严重水变性(气球样变)相关,新指南将肝细胞气球样变列入诊断标准,关于气球样变对CAP的影响,国内外暂无相关报道,本次研究有4例CAP轻度升高患者,肝脂肪变<5%(0级),但镜下广泛肝细胞水变性,气球样变,通过对63例患者进一步分析,发现CAP受肝细胞气球样变的影响.此外,就发病机制来说,高胰岛素血症与NAFLD息息相关,并且持续的高胰岛素血症促进NAFLD的发展.纠正高胰岛素血症,可以逆转高胰岛素血症对脂肪肝发生的促进作用<sup>[15]</sup>,此次所入组63例患者,胰岛素值普遍升高,本次研究依据脂肪变程度将患者



分为4组, 对组间胰岛素水平进行分析, 提示不同胰岛素的值对区分不同程度脂肪变无意义. 说明胰岛素值的高低对判断脂肪肝的严重程度无预测作用. 总之, Fibrotouch可作为NAFLD的筛查, 确定需做肝穿刺活检的人群, 以便及时治疗, 减少肝硬化、肝癌的发生率, 还可随访患者, 观察NASH的进展情况. 但CAP的值受BMI、TG、脂肪变程度、肝细胞严重水变性(气球样变)的影响, 所以NASH的诊断及治疗前仍需要做肝穿刺活检做最终确诊.

#### 4 参考文献

- 1 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病学和肝病杂志 2010; 19: 483-487
- 2 Shaker M, Tabbaa A, Albeldawi M, Alkhouri N. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease: new challenges and new opportunities. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5320-5330 [PMID: 24833862 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5320]
- 3 Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15539-15548 [PMID: 25400438 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15539]
- 4 Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7236-7251 [PMID: 27621571 DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7236]
- 5 Shen F, Zheng RD, Mi YQ, Wang XY, Pan Q, Chen GY, Cao HX, Chen ML, Xu L, Chen JN, Cao Y, Zhang RN, Xu LM, Fan JG. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4702-4711 [PMID: 24782622 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4702]
- 6 彭向欣, 王泰龄. 肝脏疾病临床病理学. 北京: 北京化学工业出版社, 2010: 58-63
- 7 Kim JK, Lee KS, Choi JR, Chung HJ, Jung DH, Lee KA, Lee JI. Usefulness of the controlled attenuation parameter for detecting liver steatosis in health checkup examinees. *Gut Liver* 2015; 9: 405-410 [PMID: 25717046 DOI: 10.5009/gnl14202]
- 8 Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1470-1476 [PMID: 24548002 DOI: 10.1111/jgh.12557]
- 9 Jung KS, Kim BK, Kim SU, Chon YE, Chun KH, Kim SB, Lee SH, Ahn SS, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Park YN, Han KH. Factors affecting the accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) in assessing hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e98689 [PMID: 24901649 DOI: 10.1371/journal.pone.0098689]
- 10 Shen F, Zheng RD, Shi JP, Mi YQ, Chen GF, Hu X, Liu YG, Wang XY, Pan Q, Chen GY, Chen JN, Xu L, Zhang RN, Xu LM, Fan JG. Impact of skin capsular distance on the performance of controlled attenuation parameter in patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 2392-2400 [PMID: 25689614 DOI: 10.1111/liv.12809]
- 11 Yilmaz Y, Yesil A, Gerin F, Ergelen R, Akin H, Celikel CA, Imeryuz N. Detection of hepatic steatosis using the controlled attenuation parameter: a comparative study with liver biopsy. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 611-616 [PMID: 24611771 DOI: 10.3109/00365521.2014.881548]
- 12 Chon YE, Jung KS, Kim SU, Park JY, Park YN, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Lee HW, Park Y, Han KH. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population. *Liver Int* 2014; 34: 102-109 [PMID: 24028214 DOI: 10.1111/liv.12282]
- 13 Kumar M, Rastogi A, Singh T, Behari C, Gupta E, Garg H, Kumar R, Bhatia V, Sarin SK. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1194-1201 [PMID: 23425053 DOI: 10.1111/jgh.12134]
- 14 Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, Duarte-Rojo A, Wong D, Crotty P, Elkashab M. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 902-910 [PMID: 22435761 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x]
- 15 Filik L. Hyperinsulinemia in nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic adults. *Am J Med* 2011; 124: e13; author reply e15 [PMID: 21640324 DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.02.016]

#### 同行评价

本文研究NAFLD患者的Fibrotouch受控衰减参数的影响因素, 结果显示CAP与患者BMI、TG、脂肪变程度、气球样变呈正相关. 此结果表明Fibrotouch可作为NAFLD的筛查, 但NASH的诊断及治疗前仍需要做肝穿刺活检做最终确诊. 该研究为临床上正确运用Fibrotouch和解读Fibrotouch结果提供了科学依据, 具有一定的临床实践意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# 庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响

王 昊, 黄建伟, 靳永强

## ■背景资料

非胆源性重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)不仅可引起急性自身消化性炎症,还可因炎症介质的释放增加血管的通透性,引起微循环障碍,继而导致全身炎症反应和多脏器功能衰竭,引起C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白介素(interleukin, IL)-6及降钙素原等炎症指标明显升高,且患者病死率超过50%。此外炎症反应还可损伤肠黏膜使其屏障功能受损,造成肠道菌群异位。

王昊, 黄建伟, 靳永强, 广州医科大学附属第五医院消化内科 广东省广州市 510700

王昊, 主治医师, 主要从事消化内科方面的研究。

作者贡献分布: 课题设计、数据分析及论文写作由王昊完成; 研究过程由王昊与靳永强操作完成; 黄建伟负责审校。

通讯作者: 黄建伟, 主任医师, 510700, 广东省广州市黄埔区港湾路621号, 广州医科大学附属第五医院消化内科。  
dthjw2007@aliyun.com  
电话: 020-2118930

收稿日期: 2017-03-23  
修回日期: 2017-05-12  
接受日期: 2017-05-22  
在线出版日期: 2017-07-08

## Gentamicin combined with probiotics for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Efficacy and impact on inflammatory factors

Hao Wang, Jian-Wei Huang, Yong-Qiang Jin

Hao Wang, Jian-Wei Huang, Yong-Qiang Jin, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510700, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jian-Wei Huang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, 621 Gangwan Road, Huangpu District, Guangzhou 510700, Guangdong Province, China. dthjw2007@aliyun.com

Received: 2017-03-23  
Revised: 2017-05-12  
Accepted: 2017-05-22  
Published online: 2017-07-08

## Abstract AIM

To investigate the clinical effects of gentamicin combined with probiotics in the treatment of patients with severe acute pancreatitis.

## METHODS

Seventy-one patients with severe acute pancreatitis were randomly divided into an experimental group ( $n = 35$ ) and a control group ( $n = 36$ ). Both groups were given routine treatments, and the experimental group was additionally given gentamicin combined with probiotics. Improvement of symptoms was compared between the two groups. Serum procalcitonin (PCT), interleukin (IL)-6 and C-reaction protein (CRP) levels were also compared.

## RESULTS

Times to pain relief and recovery of blood amylase were similar between the two groups ( $P > 0.05$ ). Times to anal exhaust and return of white blood cell count to normal were significantly shorter in the experimental group than in the control group ( $P < 0.05$ ). No obvious adverse reactions occurred in either group. After treatment, serum PCT, IL-6 and CRP were significantly lower in the experimental group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Gentamicin combined with probiotics can control infection and protect intestinal mucosal barrier function in patients with severe acute pancreatitis.

## ■同行评议者

黄坚, 副主任医师, 苏州大学附属第一医院急诊科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科; 王雪峰, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Gentamicin; Probiotics; PCT; IL-6; CRP

Wang H, Huang JW, Jin YQ. Gentamicin combined with probiotics for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Efficacy and impact on inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1788-1792 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1788.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1788>

## 摘要

### 目的

探讨庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎患者的疗效及对相关炎症因子的影响。

### 方法

选取非胆源性重症胰腺炎患者71例随机分为实验组35例和对照组36例, 对照组给予常规治疗, 实验组在常规治疗的基础上加用庆大霉素联合益生菌治疗, 观察治疗前后2组患者相应症状缓解情况及血清降钙素原(procalcitonin, PCT), 白介素(interleukin, IL)-6及C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平变化。

### 结果

治疗前后2组腹痛缓解时间、血淀粉酶降至正常时间相近( $P>0.05$ )。实验组肛门恢复排气时间、白细胞降至正常时间明显短于对照组( $P<0.05$ )。无明显不良反应。2组治疗后血清PCT、IL-6及CRP较治疗前均下降, 实验组相对对照组疗效更显著, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

庆大霉素和益生菌对控制感染, 保护肠黏膜屏障功能具有重要意义。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非胆源性重症胰腺炎; 庆大霉素; 益生菌; 降钙素原; 白介素-6; C-反应蛋白

**核心提要:** 非胆源性重症急性胰腺炎常通过继发全身炎症反应综合征引起C反应蛋白、白介素-6及降钙素原显著升高, 治疗过程中联合庆大霉素和益生菌对控制感染, 减少肠道菌群异位等并发症具有一定临床意义。

王昊, 黄建伟, 靳永强. 庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1788-1792 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1788.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1788>

## 0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)属于急性胰腺炎的特殊类型, 常通过激活体内各种炎性细胞, 不仅引起胰腺自身组织感染, 还可导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 累及多个器官受损。因此是临床上常见起病急, 并发症多及病死率高的危重症疾病。胆石症相关者称胆源性, 非相关者称非胆源性SAP, 即大量饮酒、高脂血症、药物、妊娠、免疫及侵入性手术(诸如内镜逆行胰胆管造影)<sup>[1]</sup>。近年来, 非胆源性重症胰腺炎的发病率有增加趋势, 相应的治疗方案由原来的早期手术演变为以非手术为主的个体化治疗。本研究通过对非胆源性重症胰腺炎患者应用庆大霉素联合益生菌观察对SAP继发感染及肠道功能紊乱的治疗效果。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取广州医科大学附属第五医院收治明确诊断为SAP患者71例作为研究对象, 为经检查排除胆源性因素的非胆源性重症胰腺炎患者。其中实验组35例(男/女, 22/13), 平均年龄为54.3岁±15.9岁; 对照组36例(男/女, 20/16), 平均年龄为55.7岁±18.6岁。2组患者年龄、性别等资料经统计学分析差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 病例选取标准:** 入选患者存在上腹痛、恶心、呕吐、发热、肠鸣音减弱, 伴不同程度的腹膜刺激征等, 肠周或胸、腹腔存在积液, 血尿淀粉酶均高于正常值3倍以上, 同时伴有白细胞的升高, 符合SAP诊治指南草案的相关诊断标准<sup>[2]</sup>, 并具有下列情况之一者: (1)局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿); (2)多器官功能衰竭; (3)Ranson评分≥3分; APACHE II评分≥8分; CT分级D/E。排除情况: 细菌、病毒等微生物所致的肠道感染者; C3、C4等补体指标降低及长期使用免疫抑制剂所致的免疫功能低下者; 机械性肠梗阻者; 肿瘤患者。

## ■ 研究前沿

针对非胆源性SAP的感染控制常采用三代头孢及喹诺酮类等广谱抗感染药物治疗, 但长期应用可能加重肠道菌群失调发生。本文在此基础上加用庆大霉素联合益生菌治疗, 既能控制炎性介质对消化道侵袭和损害, 还能调节肠道菌群平衡, 尽早恢复肠道屏障功能提供一定理论支持。

## ■ 相关报道

Karpavicius等国内外学者指出CRP、IL-6及PCT可作为SAP胰腺损伤相关重要的炎性介质指标, 且提出对应的临界值。刘军庆等研究指出口服庆大霉素对快速作用于肠黏膜及控制肠道感染起到一定抗菌作用。崔玉军等国内外研究指出在SAP治疗过程中使用益生菌可有效改善肠道菌群失衡状态, 减少细菌入血。



应用要点

本文主要在针对非胆源性SAP患者存在感染及肠道菌群失调情况下使用庆大霉素联合益生菌治疗,不仅可以控制患者消化道感染进一步加重,还能调节肠道菌群失调,对减少全身多脏器功能衰竭的发生具有一定临床意义。

表 1 2组治疗后病情变化比较 (mean ± SD)

分组	n	腹痛缓解时间(d)	肛门恢复排气时间(d)	白细胞降至正常时间(d)	血淀粉酶降至正常时间(d)	不良反应
实验组	35	7.2 ± 0.5	3.9 ± 1.7 <sup>a</sup>	5.8 ± 2.0 <sup>a</sup>	5.5 ± 0.9	0
对照组	36	7.1 ± 0.9	8.2 ± 0.5	7.0 ± 1.5	5.7 ± 1.3	0
P值		0.558	0.000	0.010	0.465	

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组。

表 2 2组患者治疗前后IL-6, CRP, PCT水平比较 (mean ± SD)

分组	n	IL-6(pg/mL)		CRP(mg/L)		PCT(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	35	382.06 ± 18.37	24.85 ± 10.70 <sup>ac</sup>	192.34 ± 5.25	19.78 ± 4.20 <sup>ac</sup>	2.53 ± 0.38	1.08 ± 0.76 <sup>ac</sup>
对照组	36	375.95 ± 13.09	36.39 ± 11.61 <sup>c</sup>	189.72 ± 8.14	22.04 ± 2.62 <sup>c</sup>	2.49 ± 0.17	1.30 ± 0.41 <sup>c</sup>
P值		0.201	0.002	0.310	0.014	0.913	0.012

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组治疗后; <sup>c</sup>P<0.05 vs 治疗前。IL: 白介素; CRP: C-反应蛋白; PCT: 降钙素原。

1.2.2 治疗: 所有患者入院后均给予心电监护、禁食、吸氧、持续胃肠减压, 抑制胰腺活性及分泌, 纠正酸碱平衡紊乱等常规治疗。针对抗生素治疗2组早期均给予头孢曲松1.0 g q12h+奥硝唑100 mL q12h静脉滴注7 d, 实验组于上述抗生素停用后加用庆大霉素联合益生菌进行治疗。庆大霉素的用法: 每次经胃管注入16 u的庆大霉素注射液每12 h口服1次。给药结束后夹住患者的胃管, 时间为1 h。根据患者腹泻的次数及总量为其调整庆大霉素的用量及给药次数, 即当腹泻>10次, 总量>200 g以上, 将庆大霉素注射液调整为8 u每12 h口服1次, 直至患者腹痛的不适症状缓解及恢复排气, 疗程共7 d。益生菌的用法: 庆大霉素口服间隔2 h后给予双歧杆菌四联活菌片, 1片1次, 4次/d。给药结束后夹住患者的胃管, 时间为1 h, 疗程共7 d。

1.2.3 观察或对比的项目: 2组患者治疗前后腹痛缓解、肛门恢复排气时间, 血淀粉酶、白细胞降至正常的时间, APACHE II 评分及不良反应情况比较。2组患者治疗前后血浆炎症因子水平变化[即白介素(interleukin, IL)-6, C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP), 降钙素原(procalcitonin, PCT)水平]比较(血浆PCT, IL-6采用电化学发光法检测, CRP采用免疫层析法检测)。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean ± SD表示, 2组之间

符合正态分布的采用t检验, P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

治疗前后实验组与对照组的腹痛缓解时间、血淀粉酶降至正常时间相近(P>0.05)。实验组肛门恢复排气时间、白细胞降至正常时间明显短于对照组(P<0.05), 无明显不良反应(表1)。2组治疗后血清PCT、IL-6及CRP较治疗前均下降, 实验组相对对照组疗效更显著, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2)。

3 讨论

非胆源性SAP特征是不仅造成胰腺自身消化, 还引起胰腺外持续性一个或多个器官功能障碍, 且超过48 h未能明显改善<sup>[3]</sup>。相关研究<sup>[4,5]</sup>表明SAP致病菌过度繁殖引起肠道菌群易位, 肠道通透性增加, 肠道屏障功能受损导致全身内毒素血症及内脏血流灌注不足, 从而继发SIRS和多脏器功能衰竭是SAP常见死亡因素。此外, SAP患者长期禁食, 胃肠蠕动减慢也会加重肠道细菌移位和感染的发生。

由此可知, 各种炎症介质、细胞因子及肠道菌群失调等因素在SAP病程进展过程中起到至关重要的作用, 张海洋等<sup>[6]</sup>研究发现90%的SAP患者CRP、IL-6等炎症因子较正常人明显升高。IL-6作为SAP急性反应期重要的炎

症介质, 不仅可以诱导急性时相蛋白CRP的合成, 还能加重血管内皮细胞损伤, 促进级联炎症反应, 造成组织损伤<sup>[7]</sup>. Karpavicius等<sup>[8]</sup>在对急性胰腺炎严重程度及预后研究指出IL-6临界值为157 pg/mL可作为对坏死的预测, 而高于473.4 pg/mL则作为评定SAP的早期标志物.

PCT是一种含有116个氨基酸的无激活活性蛋白质, 生理情况下由甲状腺C细胞产生, 在健康人群血清PCT浓度很低, 当存在严重细菌感染、脓毒症和多器官功能衰竭时, PCT作为次级炎症因子水平明显升高, 因此可作为反映机体的炎症反应及疾病的严重程度的特异性较高的指标<sup>[9]</sup>, 且对病程进展及死亡率的发生有较高的预测价值<sup>[10]</sup>. CRP是机体炎症反应较为敏感的指标, 虽特异性不高, 但其升高往往与机体的炎症反应强度呈正相关<sup>[11]</sup>. 研究<sup>[12]</sup>表明PCT>2 ng/mL对诊断SAP的敏感性和特异性高达100%, CRP>190 mg/L则敏感性达70%, 特异性达65%.

因此, 以上三种指标可作为评估急性胰腺炎炎症程度的重要依据. 治疗方面非胆源性SAP急性反应期以全身支持治疗为主, 预防继发单一或混合细菌感染及可能的真菌感染, 对维护肠道屏障功能可降低死亡率具有重要意义<sup>[13]</sup>. 本研究发现, 非胆源性SAP患者治疗前2组IL-6、CRP、PCT水平均显著高于正常值, 且炎症反应类似, 具有可比性. 对照组(即予以头孢曲松联合奥硝唑)治疗后IL-6、CRP、PCT水平显著降低, 提示该方案可以控制疾病炎症反应及预防感染, 而在此基础上加用庆大霉素联合益生菌口服作为实验组治疗后IL-6、CRP、PCT水平降低程度较对照组明显改善, 且实验组白细胞降至正常时间明显短于对照组, 提示该方案不仅控制SAP患者炎症程度, 减少致病菌对肠道菌群易位, 改善肠道屏障功能较对照组疗效更为显著. 且实验组肛门恢复排气时间较对照组明显缩短, 提示其对肠道功能早期恢复, 为尽早行肠内营养支持治疗提供有力依据.

庆大霉素是以抗革兰阴性菌和耐药金葡菌所致的严重感染治疗为主的抗生素, 主要是通过抑制细菌蛋白质合成, 破坏细菌胞浆膜的完整性而达到抗菌目的<sup>[14]</sup>. 消化道中的胰液、胆汁、肠液以碱性为主, 在碱性环境中庆大霉素抗菌活性增强, 庆大霉素注射液口服后, 能迅速作用于肠黏膜表面, 较片剂疗效更快杀菌

速率高, 且能避免对耳、肾功能的损害<sup>[15]</sup>, 因其过量可引起血尿、排尿次数显著减少、极度口渴等肾毒性反应. 此外, 因其抗菌谱广, 针对合并消化道感染的疾病选用庆大霉素可以达到减少炎症介质对消化道侵袭, 可有效预防腹膜炎发生<sup>[16]</sup>. 但是, 抗生素在肠道内作用可能会引发肠道菌群的失调, 因此应严格控制庆大霉素的使用时间, 在患者腹痛的症状有所缓解及恢复排气后应停药, 并及时补充益生菌, 以避免其肠道发生二次感染<sup>[17]</sup>.

近来大量的国内外研究<sup>[18,19]</sup>显示在SAP患者治疗过程中使用益生菌可以调节肠内菌群平衡, 激活肠黏膜中的派尔集合淋巴结, 减少细菌和毒素入血, 最终使得SAP患者从中获益. 徐进等<sup>[20]</sup>研究发现, 我国国内益生菌中的部分乳杆菌和双歧杆菌对庆大霉素等抗生素尚敏感. 因此, 对于非胆源性SAP治疗过程中, 联合庆大霉素和益生菌对控制感染预防SIRS, 减少肠道菌群异位及全身多脏器衰竭的发生具有一定临床意义.

## ■名词解释

全身炎症反应综合征(SIRS): 是由感染或非感染因素刺激宿主免疫系统, 释放体液和细胞介质, 发生炎症反应的结果, 继续发展对血管张力和渗透性产生影响, 导致循环障碍, 发生休克和多器官功能衰竭.

## 4 参考文献

- 张秋芹, 张巍巍, 耿长新, 王青. 急性非胆源性胰腺炎病因研究BISAP预后评估. 现代生物医学进展 2011; 14: 2709-2712
- 中华医学会消化病分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
- 林旭红, 李永渝. 急性胰腺炎发病机制及相关治疗的研究进展. 中国病理生理杂志 2010; 26: 1029-1031
- Wang J, Li C, Jiang Y, Zheng H, Li D, Liang Y, Deng W, Zhang D. Effect of ceramide-1-phosphate transfer protein on intestinal bacterial translocation in severe acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 86-92 [PMID: 27637474 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.08.003]
- Sun X, Shao Y, Jin Y, Huai J, Zhou Q, Huang Z, Wu J. Melatonin reduces bacterial translocation by preventing damage to the intestinal mucosa in an experimental severe acute pancreatitis rat model. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1343-1349 [PMID: 24255660 DOI: 10.3892/etm.2013.1338]
- 张海洋, 宋展, 李博, 王新伟, 吕柯. 配对血浆滤过吸附联合高容量血液滤过治疗老年重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 4589-4590
- Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, Joshi YK, Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41: 153-159 [PMID: 21775915 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318221c4a8]
- Karpavicius A, Dambrauskas Z, Gradauskas A, Samuilis A, Zvinienė K, Kupcinskas J, Brimas G,

■ 同行评价

本文具有一定的  
临床指导意义.

- 9 Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, Marjanovic I, Mickovic S, Karanikolas M. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12: 337-343 [PMID: 22898635 DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.007]
- 10 张景华, 郭磊. 降钙素原对预测重症急性胰腺炎患者预后的应用价值. *国际检验医学杂志* 2015; 7: 887-888
- 11 刘瑾, 刘吉剪. 肠道微生态系统与抗生素相关性腹泻. *山东医药* 2011; 51: 102-103
- 12 Dias BH, Rozario AP, Olakkengil SA, V A. Procalcitonin Strip Test as an Independent Predictor in Acute Pancreatitis. *Indian J Surg* 2015; 77: 1012-1017 [PMID: 27011501 DOI: 10.1007/s12262-014-1112-8]
- 13 Meckovski A, Sileikis A, Strupas K. The clinical value of adipokines in predicting the severity and outcome of acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 99 [PMID: 27549125 DOI: 10.1186/s12876-016-0514-4]
- 14 王官庭. 不同抗生素在不干扰胰腺手术治疗早期重症胰腺炎中的应用研究. *临床合理用药* 2009; 2: 23-24
- 15 魏爱红, 何大虎. 临床庆大霉素使用的不良反应和合理用药分析. *中国保健营养* 2016; (2): 272
- 16 刘军庆, 陈海燕. 口服庆大霉素注射液治疗急性肠炎 59例. *人民军医* 2007; 50: 299-299
- 17 王丽敏. 早期应用抗生素预防肝硬化消化道出血患者自发性细菌性腹膜炎的观察. *现代中西医结合杂志* 2015; 14: 1321-1322
- 18 向威, 苏波, 徐长青, 汪树利. 联合使用大黄和庆大霉素对急性重症胰腺炎患者进行导泻治疗的效果观察. *当代医药论丛* 2014; 12: 145
- 19 崔玉军. 早期肠内营养用于重症急性胰腺炎效果观察. *山东医药* 2010; 50: 83-84
- 20 Lu Y, Yu Y, Yang M, Liu H, Li B, Xu H. Protective effects of saizen in combination with stilamin on intestinal mucosa of a rabbit model of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 102-107 [PMID: 22722262 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182554d8e]
- 21 徐进, 刘秀梅, 杨宝兰, 李志刚, 姚景会, 余冬敏. 中国常用益生菌菌种的耐药性研究. *卫生研究* 2008; 37: 354-356

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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



# 肠宁方灌肠联合美沙拉嗪对溃疡性直肠炎患者炎症因子及凝血功能的影响

谢海芳, 詹雅珍

谢海芳, 绍兴市中心医院中医科 浙江省绍兴市 312000

詹雅珍, 绍兴市中心医院消化内科 浙江省绍兴市 312000

谢海芳, 副主任中医师, 主要从事中医内科的研究.

作者贡献分布: 谢海芳负责论文立题、查阅文献及撰写; 詹雅珍负责数据分析与审核.

通讯作者: 谢海芳, 副主任中医师, 312000, 浙江省绍兴市柯桥区华宇路1号, 绍兴市中心医院中医科. cdd0318@163.com  
电话: 0575-85580888

收稿日期: 2017-04-21

修回日期: 2017-05-15

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-07-08

## Effect of Changningfang enema combined with mesalazine on inflammatory factors and coagulation function in patients with ulcerative proctitis

Hai-Fang Xie, Ya-Zhen Zhan

Hai-Fang Xie, Department of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Ya-Zhen Zhan, Department of Gastroenterology, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Fang Xie, Associate Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing Central Hospital, 1 Huayu Road, Keqiao District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. cdd0318@163.com

Received: 2017-04-21

Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-07-08

## Abstract

### AIM

To investigate the effect of Changningfang enema combined with mesalazine on clinical efficacy, inflammatory factors, and coagulation function in patients with ulcerative proctitis.

### METHODS

Seventy-seven patients with ulcerative proctitis were randomly divided into an observation group (38 cases) and a control group (39 cases). The control group was treated with mesalazine alone, and the observation group was treated with Changningfang enema combined with mesalazine. After one month of treatment, the clinical efficacy, inflammatory factors, and coagulation function of the two groups were compared.

### RESULTS

The total effective rate was 86.8% in the observation group and 60.0% in the control group, and there was a significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). After one month of treatment, the levels of serum tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL)-8, IL-6 and IL-1 $\beta$  were significantly lower than those before treatment in both groups ( $P < 0.05$ ), and the observation group had a more significant decrease ( $P < 0.05$ ). Prothrombin time and mean platelet volume in both groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), but fibrinogen and platelet levels

## 背景资料

溃疡性直肠炎属于消化内科常见疾病, 临床常表现为直肠功能紊乱, 美沙拉嗪是治疗溃疡性直肠炎的一线药物. 但单独使用美沙拉嗪疗效一般且不良反应大, 近年来随着中医药技术的不断发展, 临床更倾向于中西医结合治疗疾病. 因此, 中西医结合治疗疾病成为研究热点.

## 同行评议者

黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科; 孙学刚, 教授, 南方医科大学中医药学院

## ■ 研发前沿

肠宁方联合美沙拉嗪治疗溃疡性直肠炎患者的临床疗效仍需进一步探索, 是否优于单独应用美沙拉嗪, 如何测定、评估治疗后炎症因子以及凝血功能的变化显得尤为重要。

were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ); these parameters were improved more significantly in the observation group ( $P < 0.05$ ). No serious adverse reactions occurred in either group. The relapse rate in the observation group was significantly lower than that in the control group (13.2% vs 35.9%,  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

The clinical efficacy of mesalazine combined with Changningfang enema in the treatment of ulcerative proctitis is superior to that of mesalazine alone, and it can significantly improve the coagulation function, reduce the degree of inflammatory response, and decrease the recurrence rate, without serious adverse reactions.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative proctitis; Changningfang; Enema; Mesalazine

Xie HF, Zhan YZ. Effect of Changningfang enema combined with mesalazine on inflammatory factors and coagulation function in patients with ulcerative proctitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1793-1797 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1793.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1793>

## 摘要

### 目的

探讨肠宁方灌肠联合美沙拉嗪治疗对溃疡性患者临床疗效、炎症因子、凝血功能的影响。

### 方法

入选77例溃疡性直肠炎患者, 按照随机数字表法分为观察组(38例)和对照组(39例)。对照组给予美沙拉嗪治疗, 观察组在对照组的基础上加用肠宁方灌肠, 治疗1 mo后, 比较2组患者的临床疗效、炎症因子以及凝血功能的变化情况。

### 结果

观察组总有效率86.8%, 对照组总有效率60.0%, 观察组总有效率明显高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗1 mo后, 2组血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素(interleukin, IL)-8、IL-6、IL-1 $\beta$ 指标与治疗前相比都有明显的降低(均 $P < 0.05$ ), 且观察组降低程度更佳(均 $P < 0.05$ )。2组凝血酶原时间、平均血小板体积与治疗前相比均有所提高(均 $P < 0.05$ ), 纤维蛋白

原、血小板水平与治疗前相比有所降低(均 $P < 0.05$ ), 且观察组改善效果更佳(均 $P < 0.05$ )。2组患者治疗期间均未出现严重不良反应, 且在治疗后, 观察组复发率明显低于对照组(13.2% vs 35.9%, 均 $P < 0.05$ )。

## 结论

美沙拉嗪联合肠宁方灌肠治疗溃疡性直肠炎患者的临床疗效优于单独应用美沙拉嗪, 且能够显著改善患者凝血功能、减轻炎症反应程度, 并降低复发率, 且无严重不良反应发生。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性直肠炎; 肠宁方; 灌肠; 美沙拉嗪

**核心提要:** 美沙拉嗪联合肠宁方灌肠治疗溃疡性直肠炎患者的临床疗效优于单独应用美沙拉嗪, 且能够显著改善患者凝血功能、减轻炎症反应程度, 并降低复发率, 且无严重不良反应发生。

谢海芳, 詹雅珍. 肠宁方灌肠联合美沙拉嗪对溃疡性直肠炎患者炎症因子及凝血功能的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1793-1797 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1793.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1793>

## 0 引言

溃疡性直肠炎属于消化内科常见疾病, 发病率极高<sup>[1]</sup>, 其临床表现为直肠功能紊乱, 病情较轻的患者会发生直肠间断性小量出血。溃疡性直肠炎患者病程间断发生, 不易治愈<sup>[2]</sup>, 无大出血情况发生, 癌变发生几率为零。氨基水杨酸类药物<sup>[3]</sup>是治疗溃疡性直肠炎的一线药物, 该类物质主要有美沙拉嗪<sup>[4]</sup>、柳氮磺胺吡啶等。美沙拉嗪可以抑制前列腺素的合成和白三烯的形成, 从而对炎症起抑制作用, 但是单独使用美沙拉嗪治疗溃疡性直肠炎时疗效一般且不良反应大。随着中医药技术的不断发展, 治疗疾病也越倾向于中西医结合治疗<sup>[5]</sup>。本研究运用中西医结合的方法, 探讨肠宁方联合美沙拉嗪对溃疡性直肠炎患者的临床疗效以及对患者炎症因子、凝血功能的影响。

## 1 材料和方法

1.1 材料 从绍兴市中心医院中医科挑选

## ■ 相关报道

王相东等观察肠宁灌肠液联合针灸治疗溃疡性结肠炎有清利湿热、温阳健脾的疗效。Stobaugh等发现美沙拉嗪在直肠中能够达到较高浓度。

表 1 2组临床疗效比较

分组	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	38	19	14	5	86.8(33/38) <sup>a</sup>
对照组	39	14	9	16	60.0(23/39)

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 对照组.

2014-09/2016-10符合入组条件的溃疡性直肠炎患者共79例, 79例患者全部经过电子结肠镜检查和病理组织学检查, 且患者在入组前1 mo内没有服用头孢他啶、阿莫西林、左氧氟沙星等导致凝血功能异常的药物. 采用随机数字表将77例患者分为观察组38例, 对照组39例. 观察组男17例, 女21例, 年龄26-57岁, 平均年龄为41.5岁±15.5岁. 对照组39例. 观察组男19例, 女20例, 年龄23-52岁, 平均年龄为37.5岁±14.5岁. 对照组与观察组在年龄水平、性别方面等比较差异无统计学意义(均*P*>0.05), 具有可比性.

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组和观察组入院后均给予常规治疗, 对照组使用美沙拉嗪治疗, 3次/d, 1 g/次. 观察组在对照组的基础上加用肠宁方灌肠治疗, 肠宁方的药物组成是白头翁20 g, 皂角刺10 g, 败酱草25 g, 木香10 g, 芦根<sup>[6]</sup>30 g, 桔梗10 g, 血竭10 g, 白及10 g, 黄芪30 g, 黄柏10 g, 薏苡仁10 g, 当归10 g, 太子参10 g. 每天灌肠一次, 每次大概半个小时. 对照组和观察组均治疗1 mo时间.

1.2.2 临床疗效评价标准: 使用《对炎症性肠病诊断治疗规范的意见》中的标准进行评价. 显效: 临床症状消失, 每天排便次数不超过2次, 粪便没有红、白细胞. 有效: 临床症状基本上消失, 每天2到4次排便次数, 大便成型且大便有红、白细胞(≤9个). 无效: 经治疗后临床症状、大便常规检查没有改变. 总有效率 = (显效+有效)/例数.

1.2.3 观察: 在治疗前后通过使用双抗体夹心酶联免疫吸附法来测定肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-8、IL-6和IL-1β的水平. 并测定纤维蛋白原(plasma fibrinogen, FIB)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT), 以及平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)和血小板(blood platelet, PLT). 并观察2组患者在治疗期间机体

出现的不良反应, 尤其是灌肠局部症状以及对肝肾功能的影响.

**统计学处理** 所有数据统计采用软件SPSS17.0进行分析. 计算资料使用mean±SD表示, 对照组和观察组的临床疗效以及复发率的比较采用 $\chi^2$ 检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 比较2组临床疗效 观察组总有效率与对照组相比明显占有优势(*P*<0.05, 表1).

2.2 治疗前后2组炎症因子指标比较 治疗1 mo后, 对照组和观察组的血清水平TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8与治疗前相比均显著降低(均*P*<0.05), 且观察组与对照组相比降低程度明显占优势(均*P*<0.05, 表2).

2.3 治疗前后2组凝血水平比较 治疗1 mo后, 对照组和观察组的PT、MPV水平与治疗前相比均有所提高(均*P*<0.05), FIB、PLT与治疗前相比均明显降低(均*P*<0.05). 且观察组与对照组相比改善效果更佳(均*P*<0.05, 表3).

2.4 不良反应对比 在治疗期间对照组和观察组都没有出现严重不良反应, 只有少数溃疡性直肠炎患者出现呕吐腹泻等反应, 但对治疗影响不大.

2.5 复发率对比 随访半年后, 发现观察组中有5位患者复发, 复发率是13.2%. 对照组中有14位患者复发, 复发率是35.9%. 观察组与对照组相比复发率明显较低(*P*<0.05).

## 3 讨论

溃疡性直肠炎是局限于直肠时的慢性非特异性溃疡性病变, 早期症状是血性腹泻, 偶尔也会伴有腹痛、便血、呕吐等情况发生<sup>[7]</sup>. 治疗溃疡性直肠炎通常使用氨基水杨酸类药物, 而美沙拉嗪是其中代表之一, 美沙拉嗪可以抑制前列腺素的合成、白三烯的形成以及一些炎症因子的分泌与释放, 从而对炎症起着抑制作

## ■创新亮点

本文主要通过对比研究得出肠宁方灌肠联合美沙拉嗪治疗溃疡性直肠炎患者的治疗效果明显优于单独使用美沙拉嗪, 并对治疗后患者的炎症因子和凝血功能水平变化进行分析研究.

## ■应用要点

肠宁方灌肠联合美沙拉嗪可以有效改善患者凝血功能, 减轻炎症反应, 对临床具有指导意义.



■ 名词解释

炎症因子: 是指参与炎症反应的各种细胞因子。在众多炎症细胞因子中, 起主要作用的是肿瘤坏死因子-α、白介素(interleukin, IL)-1β、IL-6、IL-8等。

表 2 2组治疗前后炎症因子比较 (mean ± SD)

分组	时间	n	TNF-α(pg/mL)	IL-1β(ng/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-8(ng/mL)
观察组	治疗前	38	63.6 ± 12.3	11.12 ± 5.4	34.63 ± 15.45	345.2 ± 155.4
	治疗后		49.5 ± 7.3 <sup>ac</sup>	2.5 ± 0.63 <sup>ac</sup>	6.25 ± 4.77 <sup>ac</sup>	62.86 ± 22.34 <sup>ac</sup>
对照组	治疗前	39	62.2 ± 11.8	11.33 ± 6.13	33.65 ± 14.1	369.8 ± 186.2
	治疗后		39.2 ± 7.6 <sup>a</sup>	3.14 ± 1.06 <sup>a</sup>	12.9 ± 3.89 <sup>a</sup>	111.07 ± 50.5 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 治疗前; <sup>c</sup>P<0.05 vs 对照组. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素.

表 3 2组治疗前后凝血功能指标比较 (mean ± SD)

分组	时间	n	PT(s)	MPV(fL)	FIB(g/L)	PLT(10 <sup>9</sup> /L)
观察组	治疗前	38	9.45 ± 0.61	6.96 ± 0.55	3.45 ± 1.12	203.32 ± 63.24
	治疗后		13.86 ± 1.36 <sup>ac</sup>	9.57 ± 0.89 <sup>ac</sup>	2.42 ± 0.54 <sup>ac</sup>	152.41 ± 49.18 <sup>ac</sup>
对照组	治疗前	39	9.34 ± 0.56	6.84 ± 0.38	3.42 ± 1.08	209.23 ± 61.35
	治疗后		11.28 ± 1.13 <sup>a</sup>	7.8 ± 0.64 <sup>a</sup>	3.04 ± 0.77 <sup>a</sup>	198.04 ± 55.72 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 治疗前; <sup>c</sup>P<0.05 vs 对照组. PT: 凝血酶原时间; MPV: 平均血小板体积; FIB: 纤维蛋白原; PLT: 血小板.

用, 但临床试验证明, 如若单独使用美沙拉嗪治疗溃疡性直肠炎, 虽然可以使肠道黏膜病变<sup>[8]</sup>得到改善, 但是往往疗效一般且不良反应大. 王相东等<sup>[9]</sup>认为肠宁方具有有清利湿热, 温阳健脾的疗效, 若用美沙拉嗪联合肠宁方灌肠, 内服美沙拉嗪来治整体, 灌肠以疗局部, 可以使药物直接到达病灶位置, 一方面提高了机体对药物的吸收程度, 此外作用时间也会延长, 整体与局部共同用药, 达到的效果会更好.

治疗溃疡性直肠炎通常使用氨基水杨酸类药物, 而美沙拉嗪是其中代表之一, 美沙拉嗪可以抑制前列腺素的合成、白三烯的形成以及一些炎症因子的分泌与释放, 从而对炎症起着抑制作用, 国外一项研究<sup>[10]</sup>表明, 如若单独使用美沙拉嗪治疗溃疡性直肠炎, 虽然可以使肠道黏膜病变得到改善, 但是往往疗效一般且不良反应大.

肠宁方强调内痈瘀滞、蕴毒化脓, 主张治溃先治瘀, 祛瘀先排脓, 脓尽气血复的治疗观点. 肠宁方中白头翁和薏苡仁清热解毒, 败酱草和血竭祛瘀为臣. 芦根和皂角刺<sup>[11]</sup>消肿排脓. 黄芪、太子参、木香、当归和白及益气和血, 去除毒疮, 修复受损肌肤. 桔梗开提肺气, 载药上行. 本方可以排脓化瘀、益气和血. 灌肠之前, 患者应该尽量排空大便, 朝左侧躺, 垫高臀部. 灌肠过程中, 药液的温度比人体正常体温高1-1.5度即可, 这样可以促进肠道吸收, 另外,

药液要摇匀, 防止出现沉淀药物. 灌肠结束后, 卧床休息<sup>[12]</sup>.

溃疡性直肠炎存在的最主要原因是促炎与抗炎因子<sup>[13]</sup>的失衡. 其中, TNF-α、IL等起着促进作用. 炎症反应往往会导致炎症因子大量分泌与释放, 并且IL也对TNF-α的产生起着促进作用, 进而成为溃疡性直肠炎的导火索. 本次临床实验表明, 在一个疗程结束之后, 对照组与观察组的血清水平与治疗前相比都有很明显的降低, 且将观察组与对照组相比, 发现前者的降低程度比后者的降低程度更要大些. 这足以表明, 在单单使用美沙拉嗪的基础之上, 加用肠宁方灌肠, 可以很大程度上降低炎症反应程度, 有利于提高临床疗效, 这与Watanabe等<sup>[14]</sup>研究结果相似. 同时, 在6 mo的随访过程中也发现了观察组的复发率明显低于对照组的复发率, 说明肠宁方联合美沙拉嗪能够有效降低溃疡性直肠炎患者的复发率, 不过仍需延长随访期探讨其远期效果.

此外, 溃疡性直肠炎存在的另一个重要原因是炎症反应刺激下纤维蛋白原增多, 血浆黏度高<sup>[15]</sup>, 引发肠黏膜微循环障碍. 在本研究中, 在治疗1 mo后, 2组患者的凝血酶原时间、平均血小板体积<sup>[16]</sup>水平平均明显高于治疗前, 纤维蛋白原、血小板<sup>[17]</sup>指标与治疗前相比都有很明显的降低, 但是观察组与对照组相比得之前者的改善效果更佳. 结果显示用肠宁方灌

肠与美沙拉嗪联合使用能够明显改善患者凝血<sup>[18]</sup>功能。同时, 2组患者在接受治疗时均无严重不良反应。

总之, 用肠宁方灌肠和美沙拉嗪联合使用能够有效改善溃疡性直肠炎患者的情况, 提高临床疗效, 还可以降低炎症反应, 患者的凝血功能也会得到改善, 同时, 没有严重的不良反应产生, 降低病情复发风险。

#### 4 参考文献

- 1 宁晓梅, 马俊, 王丽萍, 路海云, 王鲁霞, 蔡春媚. 双料喉风散溶液灌肠治疗溃疡性直肠炎灌肠护理参数的优选研究. 护理学报 2013; 20: 5-7
- 2 刘佃温, 张宇翔. 复方黄柏液保留灌肠治疗溃疡性直肠炎临床研究. 中医学报 2012; 27: 1659-1660
- 3 邹琳, 苑军伟, 白蔷薇, 金吉, 毛庆琳, 董宇翔. 肠炎康联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 323-325
- 4 庄宁. 美沙拉嗪联合灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效探讨. 当代医学 2013; 19: 109-110
- 5 董庆志, 张书信. 愈溃消息方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎相关性息肉的析因分析研究. 北京中医药 2013; 32: 925-928
- 6 王中华, 郭庆梅, 周凤琴. 芦根化学成分、药理作用及开发利用研究进展. 辽宁中医药大学学报 2014; 16: 81-83
- 7 唐勤富, 曾伟. 康复新液联合美沙拉嗪对老年溃疡性结肠炎患者炎症因子、凝血功能的影响. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 2011-2913
- 8 张丽. 康复新液灌肠与美沙拉嗪联合治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析. 临床合理用药杂志 2014; 7: 27-28
- 9 王相东, 邓轩峰, 宴伟利. 肠宁灌肠液联合督灸治疗溃疡性结肠炎40例. 陕西中医 2012; 33: 1127-1128
- 10 Stobaugh DJ, Deepak P, Thorpe M, Hannon B, Ehrenpreis ED. Simulated comparison of topical and oral formulations of 5-aminosalicylate for the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 301-308 [PMID: 22644716 DOI: 10.1002/

- ibd.23003]
- 11 杨晓峪, 李振麟, 濮社班, 钱士辉. 皂角刺化学成分及药理作用研究进展. 中国野生植物资源杂志 2015; 34: 38-41
- 12 党中勤, 党志博, 王宇亮, 李严生, 席玉红, 汪方园. 健脾清肠汤内服联合愈疡灌肠方保留灌肠治疗慢性持续型溃疡性结肠炎活动期患者31例临床观察. 中医杂志 2015; 56: 1487-1490
- 13 Purdy M, Kokki M, Anttila M, Aspinen S, Juvonen P, Korhonen R, Selander T, Kokki H, Eskelinen M. Does the Rectus Sheath Block Analgesia Reduce the Inflammatory Response Biomarkers' IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-1 $\beta$  Concentrations Following Surgery? A Randomized Clinical Trial of Patients with Cancer and Benign Disease. *Anticancer Res* 2016; 36: 3005-3011 [PMID: 27272818]
- 14 Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation -- a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 264-273 [PMID: 23734840 DOI: 10.1111/apt.12362]
- 15 熊德山, 王用兵. 美沙拉嗪联合丹参酮对溃疡性结肠炎患者炎症因子及高凝状态的影响. 海南医学院学报 2016; 22: 2718-2720
- 16 Kebapcilar AG, Kulaksizoglu M, Ipekci SH, Korkmaz H, Kebapcilar L, Akyurek F, Taner CE, Gonen MS. Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 207-212 [PMID: 23377179 DOI: 10.1007/s00404-013-2735-x]
- 17 Watanabe Y, Kawahara Y, Hanada D, Nozawa K, Tomoda Y, Kino S. Examination of the sample centrifugation time for emergency coagulation test. *Rinsho Byori* 2012; 60: 1035-1039 [PMID: 23383570]
- 18 崔朝阳. 健脾汤对溃疡性结肠炎患者CRP、ESR及凝血功能的影响. 陕西中医 2015; 36: 1354-1355

#### 同行评价

本文结构完善, 研究方法科学、规范, 对临床具有一定指导意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## 以单发食管溃疡为首发表现白塞病1例

王芸, 吴静, 刘揆亮, 宿慧, 孟明明, 郭春梅

王芸, 吴静, 刘揆亮, 宿慧, 孟明明, 郭春梅, 北京大学第九临床学院北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

王芸, 在读硕士, 主要从事结肠直肠癌的研究。

**作者贡献分布:** 王芸、吴静、刘揆亮及宿慧负责收集病例资料与查阅文献; 孟明明与郭春梅负责收集病例随访资料; 王芸、吴静及刘揆亮负责本文写作。

**通讯作者:** 吴静, 教授, 100038, 北京市海淀区铁医路10号, 北京大学第九临床学院北京世纪坛医院消化内科。  
wujing36@163.com  
电话: 010-63926370

收稿日期: 2017-04-04

修回日期: 2017-05-15

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-07-08

### Single esophageal ulcer as first manifestation of Behcet's disease: A case report

Yun Wang, Jing Wu, Kui-Liang Liu, Hui Su, Ming-Ming Meng, Chun-Mei Guo

Yun Wang, Jing Wu, Kui-Liang Liu, Hui Su, Ming-Ming Meng, Chun-Mei Guo, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Peking University Ninth Hospital, Beijing 100038, China

Correspondence to: Jing Wu, Professor, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Peking University Ninth Hospital, 10 Tieyi Road, Haidian District, Beijing 100038, China. wujing36@163.com

Received: 2017-04-04

Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-07-08

### Abstract

Behcet's disease with single esophageal ulcer is rare and difficult to diagnose due to

untypical manifestations. Here we report such a case in a patient who was diagnosed with "esophageal cancer" at admission. Repeated endoscopy and endoscopic ultrasonography, combined with the patient's history and related test results, resulted in a final diagnosis of Behcet's disease. Our case suggests that the diagnosis of Behcet's disease with untypical manifestations depends on the comprehensive analysis of clinical manifestations, the patient's history, and imaging findings. Endoscopic ultrasonography has its unique advantages in evaluating the depth of esophageal lesion infiltration and the therapeutic effect during follow-up.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Esophageal ulcer; Behcet's disease; Endoscopic ultrasonography

Wang Y, Wu J, Liu KL, Su H, Meng MM, Guo CM. Single esophageal ulcer as first manifestation of Behcet's disease: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1798-1802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1798.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1798>

### 摘要

白塞病单一食管受累临床少见, 表现不典型, 诊断困难。本例患者入院曾拟诊为“食管癌?”, 经治疗前后多次复查胃镜、超声内镜, 并结合患者病史及相关检查结果, 最终诊断为单发食管白塞病。白塞病尤其是单发食管白塞病诊断有赖于典型的临床特征和对各种临床表现的综合分析。纤维超声内镜在评价食管白塞病病变浸润深度及随访过

### 背景资料

白塞病是一种原因不明的慢性复发性多系统损害性疾病, 主要的病理基础为血管炎, 可以累及全身大、中、小各级血管, 约10%-50%白塞病可累及消化道, 以末端回肠及回盲部多见, 单一食管受累少见。

### 同行评议者

郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科; 江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科; 宁守斌, 主任医师, 空军总医院消化内科; 王学梅, 教授, 中国医科大学附属第一医院超声科



#### ■ 研究前沿

食管白塞病的形态学改变呈多样化表现, 溃疡仍为食管白塞病的内镜下主要表现, 现已有多篇报告对食管白塞病在普通内镜下的表现进行了详尽的描述。目前还没有对食管白塞病的超声内镜下特点进行总结归纳的报告出现。

程中对治疗效果的评价有其独特优势。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管溃疡; 白塞病; 超声内镜

**核心提要:** 白塞病尤其是单发食管白塞病诊断有赖于典型的临床特征和对各种临床表现的综合分析。纤维超声内镜在评价食管白塞病病变浸润深度及随访过程中对治疗效果的评价有其独特优势。

王芸, 吴静, 刘揆亮, 宿慧, 孟明明, 郭春梅. 以单发食管溃疡为首表现白塞病1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1798-1802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1798.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1798>

## 0 引言

白塞病是一种慢性血管炎症性疾病, 临床主要表现为复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、眼炎及皮肤损害, 也可累及神经血管系统、消化道、关节、肺、肾、附睾等器官, 为系统性疾病<sup>[1]</sup>。食管白塞病的临床及内镜报道较少, 本文介绍了一例单发食管白塞病的诊治经过, 现报道如下。

## 1 病例报告

**1.1 病史摘要** 患者男性, 38岁, 主因“进行性吞咽异常2年余, 加重2 mo, 呕血1 d”于2016-05-23入院。患者2年余前无明显诱因出现进食滞留感, 伴胸骨后针刺感, 2 mo前患者自觉滞留感加重伴进行性咽下困难, 开始为进食固体食物后咽下困难, 后发展为饮水后滞留感及咽下困难。1 d前患者自觉咽部异物及反流感遂呕出暗红色血性液体约15 mL, 伴咽痛, 伴剑突下及左上腹隐痛。9 h后, 患者卧床休息时再次出现咽部反流感并呕血, 呕血共3次, 呕出暗红色血性液体共约30 mL, 其内可见陈旧性血块, 伴咽痛、恶心, 伴剑突下及左上腹隐痛, 遂就诊于北京大学第九临床学院北京世纪坛医院, 行电子胃镜示(图1): 食管下段齿状线上方可见1处1.5 cm×2.0 cm大小隆起性病变, 表面可见溃疡, 溃疡大小约1.0 cm×1.5 cm, 周边黏膜呈环堤状, 考虑为“食管癌?”。

**1.2 既往史** 2007年确诊为IgA肾病; 有过敏性

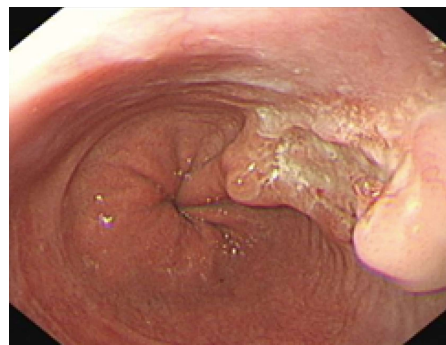


图1 入院治疗前胃镜。

鼻炎病史; 有反复发作性口腔溃疡病史。否认白塞病及家族性遗传性疾病等疾病家族史。

**1.3 体格检查** T 36.5 °C, P 94次/min, R 16次/min, BP 122/78 mmHg。舌底可见多个大小约1-3 mm溃疡, 全身浅表淋巴结未触及, 心肺腹未及明显异常。

**1.4 辅助检查** 实验室检查: 血常规: 白细胞 $13.37 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞百分比81.9%; 动态红细胞沉降率29 mm/h; C反应蛋白16.81 mg/L; 生化全项: 尿酸460  $\mu\text{mol/L}$ , 血清铁6.3  $\mu\text{mol/L}$ ; 凝血酶原时间14 s, 凝血酶原活动度59%, 国际标准化比值1.26; 尿常规: 尿潜血: 3+, 尿蛋白: +; 24 h尿蛋白总量0.6854 g/24 h; 肿瘤标志物: 糖类抗原72-4 10.55 U/mL, 鳞状上皮细胞癌相关抗原4.8 ng/mL; 结核杆菌抗体阳性(+); TB-SPOT阴性; 粪便常规、甲状腺功能、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗核抗体、可提取性核抗原均未见异常。胸部增强CT示: 右肺中叶肺大泡; 肝胃间隙多个淋巴结; 右肾囊肿。上腹部增强CT示: 食管下段略增厚; 双肾囊肿。全消化道造影示: 胃-食道返流, 小肠功能过快。电子肠镜示: 全结肠无明显异常。超声内镜示(图2): 病变起源于黏膜层, 回声不均匀, 中低回声为主, 混杂有高回声, 部分病变侵犯固有肌层及外膜层。考虑: 食管病变性质待定, 起源于黏膜层, 侵犯外膜。予以患者PPI治疗1 wk后复查电子胃镜示(图3): 下段右侧壁见一大小约2.0 cm×1.0 cm的溃疡, 边缘见小结节样增生, 蠕动良。病理检查结果示: (食管)食道及胃黏膜组织显急性及慢性炎, 部分上皮修复性增生, 局部可见炎性肉芽组织形成。抗酸染色(-)。

**1.5 诊断及治疗** 根据患者入院前胃镜表现, 入院拟诊考虑为“食管癌?”, 但患者胃镜病理检查未见肿瘤细胞、抗酸染色阴性, 全消化道

#### ■ 相关报道

白塞病食管病变首次报告于1971年, 迄今全球仅有数十例报告, 以单发食管溃疡为首表现的病例报告罕见。

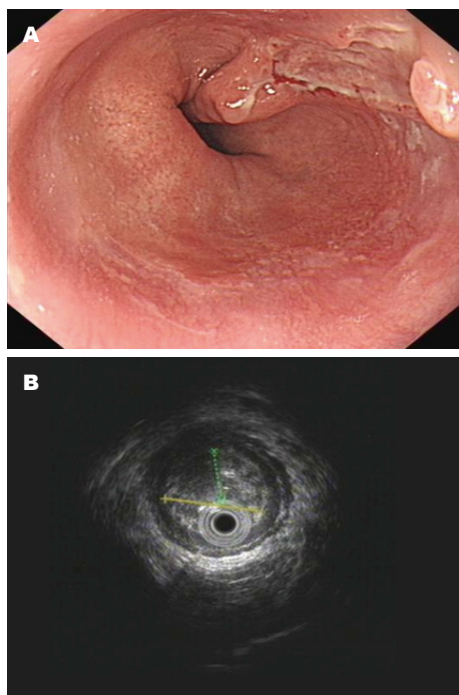


图 2 治疗前内镜表现. A: 白光内镜下表现; B: 超声内镜下表现.

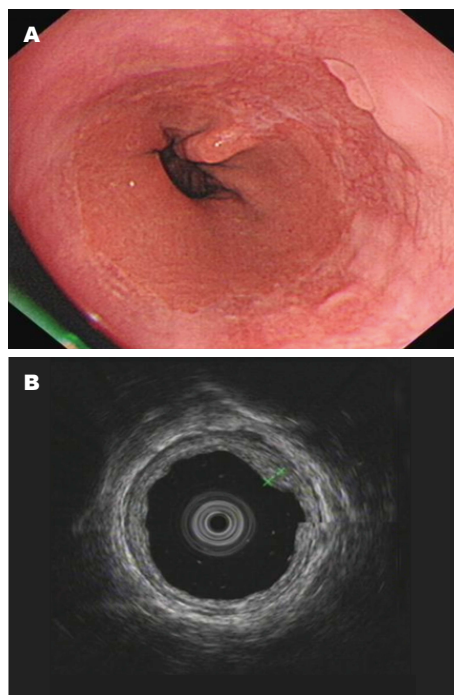


图 4 沙利度胺联合PPI治疗1 mo后内镜表现. A: 白光内镜下表现; B: 超声内镜下表现. PPI: 质子泵抑制剂.

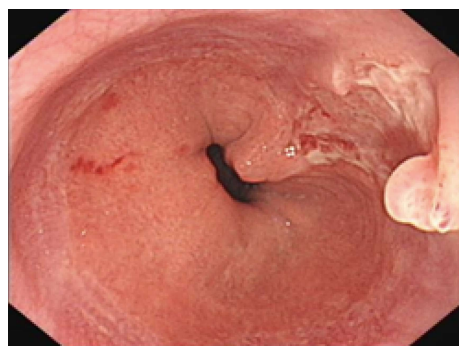


图 3 PPI治疗1 wk后复查胃镜. PPI: 质子泵抑制剂.

造影、电子肠镜全结肠未见明显异常, 故患者食管单发溃疡性病变不考虑为食管癌、克罗恩病、食管结核. 依据白塞病诊断标准<sup>[2]</sup>及食管白塞病的诊断要点: (1)临床表现各异: 吞咽梗阻、胸骨后疼痛不适感等, 严重可导致溃疡穿孔, 甚至大出血等并发症; (2)伴随食管外表现: 复发性口腔溃疡、生殖器溃疡和眼葡萄膜炎(口-眼-生殖器三联征)等; 累及回盲部和结肠的患者可出现腹痛便血; (3)内镜下表现: 溃疡单发或多发, 或深或浅, 大小不等, 边缘充血, 边界多较清楚, 多呈圆形或椭圆形. 溃疡过深和反复发作可并发消化道出血、穿孔或瘘管<sup>[3]</sup>; (4)病理: 小血管炎, 但黏膜活检很难取到典型改变; (5)其他辅助检查: X线表现与非特

#### 创新盘点

超声内镜对消化道黏膜下隆起病变在诊断及鉴别诊断中具有重要价值, 目前仅有使用超声内镜观察食管白塞病的报道, 但并未对食管白塞病的超声内镜下特点进行总结归纳. 该患者在接受治疗前及治疗1 mo后, 均接受了超声内镜检查, 该患者食管白塞病病变处在治疗前后, 其超声内镜下表现具有显著差异.

异性溃疡相同. CT可见食管壁增厚, 管腔狭窄. 血沉增快、C反应蛋白增高, 部分患者冷球蛋白阳性, 血小板凝集功能增强, HLA-B51阳性率57%-88%<sup>[4]</sup>. 该患者进行性吞咽异常2年余, 加重2 mo, 呕血1 d, 伴复发性口腔溃疡, 内镜下表现为一大小约1.0 cm×1.5 cm, 周边黏膜呈环堤状溃疡, 上腹部增强CT示: 食管下段略增厚, 血沉及C反应蛋白均升高, 风湿免疫科会诊后考虑患者反复发作性口腔及食管溃疡病变为白塞病可能性大, 建议可加用沙利度胺治疗. 予以沙利度胺(25 mg, 3/d)联合PPI治疗1 mo后复查超声内镜示(图4): 食管下段齿状线上方原病变处溃疡消失, 原病变口侧见一炎性息肉形成, 约0.3 cm大小, 可摆动, 原病变贲门侧稍充血, 余未见异常. 黏膜层轻度增厚, 管壁五层结构清晰. 考虑: 食管白塞病治疗后状态. 患者于出院随访第4周出现眼部病变(青光眼), 结合患者消化道症状, 反复发作口腔溃疡病史, 内镜下溃疡表现, 腹部CT提示食管下段略增厚, 血沉、C反应蛋白均升高及对沙利度胺治疗反应, 患者单发食管白塞病诊断明确.

## 2 讨论

白塞病是一种原因不明的慢性复发性多系统损害性疾病, 青壮年女性多见, 主要的病理基



### 应用要点

本文着重给广大临床医师介绍了1例单发食管白塞病的诊治过程, 及其病变在超声内镜下的表现. 同时希望该报告能为食管白塞病超声内镜下特点的归纳总结提供参考.

基础为血管炎, 可以累及全身大、中、小各级血管. 约10%-50%白塞病可累及消化道, 以末端回场及回盲部多见<sup>[2]</sup>, 食管少见. 白塞病可表现为消化道单一部位受累, 或消化道多部位受累, 单一部位受累主要集中在回盲部和胃部, 单一食管受累少见<sup>[5]</sup>. 白塞病食管病变首次报道于1971年, 临床表现为上腹饱胀、嗝气、反酸、烧心、纳差、吞咽困难、胸骨后痛、黑便等, 严重者可有穿孔、出血等并发症, 溃疡为内镜下主要表现. 近来的研究<sup>[6]</sup>结果显示白塞病患者伴食管溃疡报道的病例数增加, 甚至可发生于无症状的患者者. 但目前对食管白塞病的临床和内镜特点尤其是超声内镜特点的病例报告较少<sup>[7]</sup>.

本例患者首次诊断时不完全符合白塞病诊断标准, 仅表现为反复口腔溃疡及一单发食管溃疡. 且经完善电子胃肠镜及全消化道造影, 该患者全消化道(除口腔外)仅有食管受累, 余消化道均未见溃疡. 但在随访过程中患者出现眼部病变(青光眼), 结合患者病史、各项排他性检查结果、血沉、C反应蛋白均升高及以及对沙利度胺治疗反应最终明确诊断为食管白塞病. 提示临床医师在诊断白塞病, 尤其是对单发食管白塞病诊断有赖于患者典型的临床特征、对患者的长期随访以及对各种临床表现的综合分析以做出正确诊断.

白塞病目前尚无公认的特效根治方法, 沙利度胺为临床治疗白塞病的有效药物, 自1982年以来有超过100篇论文报道其能有效治疗白塞病黏膜病变. 沙利度胺的作用机制包括免疫调节和抗炎: 抑制白细胞在炎症部位的趋化反应, 可抑制TNF- $\alpha$ , 改变TNF- $\alpha$ 介导的白细胞黏附分子密度, 抑制分叶核的中性粒细胞吞噬能力, 抑制IL-6、IL-10及IL-12产生, 调节INF- $\gamma$ 和增加免疫细胞分泌IL-2、IL-4及IL-5. 沙利度胺可刺激机体淋巴细胞增加, 并调节自然杀伤细胞的细胞毒性. 沙利度胺还抑制INF-KB及环氧合酶2活性<sup>[8]</sup>.

本例患者在拟诊白塞病前仅使用抑酸、保护胃黏膜等对症治疗, 并未使用激素及免疫抑制剂, 治疗1 wk后患者食管病变处无明显变化(图1, 图3). 拟诊白塞病后, 因患者除口腔溃疡外, 全消化道仅有食管受累, 病变处出血在入院治疗第2天已停止, 且无穿孔等并发症, 故予以患者沙利度胺(25 mg, 3/d)联合PPI治疗,

治疗1 mo后复查超声胃镜, 患者食管病变处已基本愈合. 故在本例患者中, 沙利度胺治疗有效, 且该患者在治疗期间耐受良好无不良反应发生.

超声内镜检查(endoscopic ultrasonography, EUS)将直视内窥镜和高清晰度超声两种检查手段结合, 即可通过内镜直接观察消化道腔内形态, 又可同时进行实时超声扫描, 获得消化道壁层次的组织学结构特征及周围邻近脏器的超声图像, 还能分辨出病变位于消化管壁的准确位置、大小、边缘、回声和起源层次<sup>[9]</sup>. EUS对消化道黏膜下隆起病变在诊断及鉴别诊断中具有重要价值, 目前仅有使用超声内镜观察食管白塞病的报道<sup>[10]</sup>, 但并未对食管白塞病的超声内镜下特点进行总结归纳.

本例患者接受沙利度胺治疗前食管病变处在超声内镜下表现为: 病变起源于黏膜层, 回声不均匀, 中低回声为主, 混杂有高回声, 部分病变侵犯固有肌层及外膜层, 与食管癌的超声内镜下表现相比, 病灶中高回声成分较为明显, 与食管结核病灶的超声改变更为类似. 治疗后患者食管病变处在超声内镜下表现为: 黏膜层轻度增厚, 管壁五层结构清晰, 在治疗前后患者食管白塞病病变处在超声内镜下的表现有显著差异. 这一差异提示临床医师, 超声内镜在评价食管白塞病病变浸润深度及随访过程中对治疗效果的评价有其独特优势.

### 参考文献

- Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine* (Baltimore) 2011; 90: 125-132 [PMID: 21358436 DOI: 10.1097/MD.0b013e318211bf28]
- Chinese Medical College of Rheumatology. Behcet's disease treatment guidelines(draft). *Chin J Rheumatol* 2003; 7: 762-764
- Fujiwara S, Shimizu I, Ishikawa M, Uehara K, Yamamoto H, Okazaki M, Horie T, Iuchi A, Ito S. Intestinal Behcet's disease with esophageal ulcers and colonic longitudinal ulcers. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2622-2624 [PMID: 16688814]
- 中华医学会风湿病学分会. 白塞病诊治指南(草案). *中华风湿病学杂志* 2003; 7: 762-764
- 李文文. 肠白塞病36例临床特点分析. 上海: 复旦大学, 2014
- Mori S, Yoshihira A, Kawamura H, Takeuchi A, Hashimoto T, Inaba G. Esophageal involvement in Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 548-553 [PMID: 6613966]
- 周丽雅, 闫秀娥. 少见食管疾病的诊治. *中国实用内科杂志* 2010; 30: 691-693



- 8 陈永, 管剑龙. 沙利度胺在临床风湿性疾病中的应用. 复旦学报(医学版) 2016; 43: 620-624
- 9 De Lisi S, Giovannini M. Endoscopic ultrasonography: Transition towards the future of gastro-intestinal diseases. *World J Gastroenterol*

- 2016; 22: 1779-1786 [PMID: 26855537 DOI: 10.3748/wjg.v22.i5.1779]
- 10 王青缸, 李巍, 冀明, 张澍田. 食管白塞病22例临床和内镜特点分析. 中国实用内科杂志 2012; 32: 142-143

#### 同行评价

本文报道了1例以食管溃疡为表现的白塞病, 具有一定的临床价值.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

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

## 给《世界华人消化杂志》编辑部的几点建议

郝微微

郝微微, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科上海市 200437

郝微微, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的中西医结合诊断和治疗。

作者贡献分布: 本文由郝微微独立完成。

通讯作者: 郝微微, 教授, 主任医师, 200437, 上海市甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科。  
[hwwwork@163.com](mailto:hwwwork@163.com)

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

郝微微. 给《世界华人消化杂志》编辑部的几点建议. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1803-1804 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1803.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1803>

尊敬的编辑部老师:

《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*)》是一本高质量的学术期刊, 其内容涵盖了消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学等。杂志发表了很多高质量的胃肠病学和肝病学等领域多学科的前沿进展和原创性文章, 为相关专业的临床医师和科研人员提供了很好的学习交流平台, 对其个人及团队的学术能力提升有很大的帮助。本人身为《世界华人消化杂志》杂志的编委, 深感荣幸, 也深深为之骄傲!

作为编委, 受编辑部的邀请, 基于对杂志的喜爱和了解, 本人对杂志的进一步发展提出以下几点建议:

1 杂志的栏目有述评、临床研究、基础研究、文献综述、临床经验、研究快报、病例报告等, 栏目类型相当丰富。但仔细阅读之后发现, 临床研究栏目的文章相对较少。这可能与现阶段临床研究开展情况有关, 因为一般临床研究的周期比较长。但我们可以通过一定范围内专家约稿, 有意识地组织高质量的临床研究稿源, 不断发表好的临床研究成果, 形成良好氛围, 从而吸引更多的高质量临床研究成果投稿。

2 杂志内容涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学等。发表的论文中肝胆疾病的文章较多, 而胃肠病的内科临床及基础研究、胃肠病肿瘤相关的文章相对较少。我们可以通过约稿或征稿等方式来组织相关学科的稿件。杂志中关于影像、内镜、超声、介入等诊疗胃肠病的文章可圈可点, 我们今后还要更多关注高科技对胃肠病诊疗的影响, 如AI技术等。

3 杂志的每篇论文都附有通俗易懂的大纲, 如背景资料、研发前沿、创新盘点、相关报道、应用要点、同行评价等, 能帮助医学生和非专业人士在研读论文时学习和提高。目前新的F6 Publishing系统的同行评议界面比之前更简洁, 也更方便填写。如果能在界面给予相关的填写项作简单提示, 则可以方便同行专家在评议论文时能够有针对性地、保质保量地完成大纲相关评述内容。评述的内容虽然不是论文原文, 但对于读者而言也十分重要, 更

是杂志出版质量和内涵的体现.

4 建议编辑部挑选某些投稿量比较多的文章, 在半年或一定时间周期内, 探索每一期按照不同的主题进行组稿. 主题可以依据学科来确定, 也可以依据需解决的疾病问题来确定(比如, 不同学科用不同的治疗方法和手段来解决同一类疾病问题). 这样就可以让有心通

过我们的杂志来学习和了解相关专业前沿动态的读者能有更多、更集中的收获.

以上是本人对《世界华人消化杂志》进一步发展的粗浅见解, 仅代表个人观点, 盼编辑部老师们指正!

最后, 衷心祝愿《世界华人消化杂志》越办越好! 百世登出版集团(BPG)越办越强!

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ ( $A$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $45.6\text{ 岁} \pm 24\text{ 岁}$ ,  $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$ .  $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$ . BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$ , WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_r$ 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$ . 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 $\text{CO}_2$ 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5%  $\text{CO}_2$ , 50 mL/L  $\text{CO}_2$ ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g  $\pm$  420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg  $\pm$  0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm  $\pm$  0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48  $\rightarrow$  23.5  $\rightarrow$  24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上



■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China  
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017-01-19/21  
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://gicasym.org/>

2017-01-27/30  
2017年欧洲癌症大会(ECCO)  
会议地点: 荷兰  
联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19  
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)  
会议地点: 中国  
联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06  
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)  
会议地点: 加拿大  
联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25  
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05  
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23  
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)  
会议地点: 西班牙  
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09  
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)  
会议地点: 奥地利  
联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09  
2017年美国消化疾病周(DDW)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13  
第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)  
会议地点: 捷克  
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21  
2017年第10届世界癌症大会(WCC)  
会议地点: 西班牙  
联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06  
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)  
会议地点: 美国  
联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10  
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)  
会议地点: 日本  
联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14  
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)  
会议地点: 美国  
联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17  
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)  
会议地点: 法国  
联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-07-08/07-01  
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)  
会议地点: 西班牙  
联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05  
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)  
会议地点: 瑞士  
联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12  
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)  
会议地点: 荷兰  
联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26  
2017年亚太消化病周(APDW)  
会议地点: 香港  
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18  
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24  
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01  
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)  
会议地点: 西班牙  
联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>



蔡建春 教授  
厦门大学附属中山医院胃肠外科

靖大道 教授  
上海交通大学附属第一人民医院消化科

陈洪 副教授  
东南大学附属中大医院消化科

鞠少卿 教授  
南通大学附属医院检验科

陈晓鹏 教授  
皖南医学院附属弋矶山医院肝胆外科

李俊玲 主任护师  
郑州大学第二附属医院护理部

崔清波 副教授  
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

李宗芳 教授  
西安交通大学医学院第二附属医院普通外科

董卫国 教授  
武汉大学人民医院消化内科

卢宁 主任医师  
新疆军区总医院肿瘤科

杜奕奇 教授  
第二军医大学长海医院消化内科

陆伦根 主任医师  
上海交通大学附属第一人民医院消化内科

宫轲 教授  
首都医科大学附属北京世纪坛医院普外科

孟庆成 副教授  
航天中心医院普通外科

关晓辉 主任医师  
吉林北华大学附属医院消化内科

牛春燕 教授  
西安医学院第一附属医院消化内科

郝微微 教授  
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科

潘光栋 主任医师  
柳州市人民医院肝胆外科

何清 主任医师  
第三人民医院肝病Ⅱ科

施诚仁 教授  
上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

胡兵 教授  
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

施宏 主任医师  
福建省肿瘤医院内镜中心

江丽萍 副主任护师  
浙江省中医院护理部

石毓君 副研究员  
四川大学华西医院再生医学研究中心

蒋波涛 副主任医师  
广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

宋江美 副主任护师  
新疆医科大学第一附属医院感染病中心

金黑鹰 教授  
南京中医药大学第三附属医院肛肠科

宋艳燕 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区

靳雁 副主任护师  
第四军医大学西京医院

孙维会 主任医师  
青岛市城阳人民医院感染科

## 志谢

孙学刚 教授  
南方医科大学中医药学院

王富春 教授  
长春中医药大学针灸推拿学院

王来友 副教授  
广东药学院中医药研究院

王卫东 主任医师  
佛山市顺德区第一人民医院普外二区

王琇 副主任护师  
吉林大学第一医院内镜中心

邬林泉 教授  
南昌大学第二附属医院肝胆胰外科

邢卉春 教授  
首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科

薛海燕 副主任护师  
上海中医药大学附属龙华医院护理

颜兵 主治医师  
解放军总医院海南分院中西医结合临床

张明鑫 副教授  
第四军医大学唐都医院消化内科

张新晨 教授  
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

张咏梅 教授  
遵义医学院附属医院护理部

郑民华 教授  
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

郑培永 研究员  
上海中医药大学附属龙华医院中医内科学

郑盛 副教授  
云南省第三人民医院消化内科

郑雪梅 副主任护师  
西安交通大学第一附属医院护理

周福有 教授  
安阳市肿瘤医院胸外科

周彤 教授  
川北医学院附属医院普通外科

周谊霞 教授  
贵州医科大学护理学

朱继业 教授  
北京大学人民医院肝胆外科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079





# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 7 月 18 日 第 25 卷 第 20 期 (Volume 25 Number 20)**



**20 / 2017**

ISSN 1009-3079



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

## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

### 总顾问

陈可冀教授  
陈孝平教授  
纪小龙教授  
李兆申教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

### 主编

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

### 编委

#### 消化内科学

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

### 陈源副教授

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

### 黄颖秋教授

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

### 罗素霞主任医师

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

### 王承党教授

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

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

#### 消化外科学

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

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

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

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

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

#### 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈良主任医师  
陈茂伟教授  
程明亮教授  
程书权教授  
戴二黑教授  
丁惠国教授



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

**消化中医药学**  
陈涛教授  
杜群研究员  
郭湖潭教授  
黄培副主任医师  
贾永森副教授  
李军祥教授  
李康教授  
李卫强副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
刘成海教授  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉教授  
马赟副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞教授  
张永生副研究员  
周本杰主任药师  
祝晨藺教授

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

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

朱永良副研究员

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

**消化内镜及介入治疗学**  
陈凤媛副教授  
陈素钻主任医师  
陈小勇主任医师  
陈鑫副主任医师  
丁西平主任医师  
冯对平副主任医师  
高道键副教授  
高峰主任医师  
郭强主任医师  
孔德润教授  
李家平教授  
李鹏教授  
刘杰民副主任医师  
刘展主任医师  
茅爱武教授  
施宏主任医师  
孙冬林教授  
孙明军教授  
田锦林副主任医师  
万军教授  
王艳红主治医师  
王跃东主任医师  
吴杰主任医师  
吴灵飞教授  
余日胜教授  
张火俊副教授  
张立玮教授  
钟良教授  
诸葛宇征主任医师

**消化中西医结合学**  
陈泽雄主任医师

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

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

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

胥萍主任技师  
秧茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赅宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

#### 消化病理学

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

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

#### 消化护理学

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

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

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



## 述评

- 1805 胃肾及脾肾分流道对胃底曲张静脉内镜治疗的影响

李会贤, 孔德润

- 1811 放射性肝损伤的研究进展

江林宫, 孟鸿宇, 张火俊

- 1819 肠道菌群与2型糖尿病及并发症

肖叔敏, 于珮

- 1832 肠道菌群与脑科学

吴巧凤, 尹海燕, 徐广银, 余曙光, 唐勇

- 1840 miR-17-92基因簇在肿瘤发生发展中作用的研究进展

孙瑞芬, 龚建瑜, 邹海舰, 张林, 高林波

## 临床研究

- 1854 ERCC1-C19007T基因多态性与中晚期食管癌铂类药物化疗敏感性的Meta分析

柏启州, 于璐, 苟云久, 贺生亮, 李永顺, 黄长荣, 汪诚凤

- 1861 血清胸苷激酶1在肝癌中表达升高和BCLC分期相关

王芳, 崔舒, 王凤梅, 吕洪敏, 刘辉, 唐飞, 韩涛

- 1869 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗慢性乙型肝炎疗效的系统评价

张从玉, 鄢金柱, 张志娟, 左维泽

## 研究快报

- 1877 普通结肠镜检查过程中患者真实体验的质性研究

朱森红, 郑国英, 王蓉, 安碧云, 朱火梅, 高婷婷



## 临床经验

1882 虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦对慢性乙型病毒性肝炎临床疗效及对血清炎性因子的影响

周威

1889 互联网+电话随访在术后出院胆囊切除患者中的效果

宋媛媛, 任长婕

1894 泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血治疗效果对比

曾豪杰

## 病例报告

1899 原发性肝脏癌肉瘤1例

雷秋成, 邓斐文, 郭莉, 王峰杰, 胡健垣, 李杰原, 甄作均, 陈焕伟

## 附录

I – V 《世界华人消化杂志》投稿须知  
I 2017年国内国际会议预告

## 志谢

I – II 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 1810 《世界华人消化杂志》正文要求  
1818 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1839 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1853 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
1860 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1881 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1898 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
1902 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 于珮, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 300070, 天津市和平区同安道66号, 天津医科大学代谢病医院肾病透析科. 现任中华医学会糖尿病学分会青年委员、天津糖尿病分会常委、天津医学会肾病学会委员、天津糖尿病协会副理事长等. 主要从事糖尿病及其并发症的发病机理及防治研究. 承担10余项国家自然科学基金、天津市科技支撑重大项目、卫计委重大科学研究基金等项目. 获天津市科技进步二等奖4项, 获国家发明专利1项. 发表论著60余篇, SCI收录20余篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-07-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 25 Number 20 July 18, 2017

### EDITORIAL

1805 Effect of gastrosplenic shunt and splenorenal shunt on endoscopic treatment of gastric varices

*Li HX, Kong DR*

1811 Advances in research of radiation-induced liver damage

*Jiang LG, Meng HY, Zhang HJ*

1819 Relationship of intestinal flora with type 2 diabetes mellitus and its complications

*Xiao SM, Yu P*

1832 Intestinal flora and brain science

*Wu QF, Yin HY, Xu GY, Yu SG, Tang Y*

1840 Role of miR-17-92 gene cluster in tumor development and progression

*Sun RF, Gong JY, Zou HJ, Zhang L, Gao LB*

### CLINICAL RESEARCH

1854 Association between C-19007T polymorphism of *ERCC1* gene and sensitivity to platinum based chemotherapy in advanced esophageal cancer: A meta-analysis

*Bai QZ, Yu J, Gou YJ, He SL, Li YS, Huang CR, Wang CF*

1861 Serum thymidine kinase 1 is elevated and associated with BCLC stage in patients with hepatocellular carcinoma

*Wang F, Cui S, Wang FM, Lv HM, Liu H, Tang F, Han T*

1869 Efficacy of pegylated interferon  $\alpha$ -2a plus thymosin  $\alpha$  1 for treatment of chronic hepatitis B: A systematic review

*Zhang CY, Yan JZ, Zhang ZJ, Zuo WZ*



**RAPID COMMUNICATION**

- 1877 Qualitative study on real experience of patients during general colonoscopy

*Zhu MH, Zheng GY, Wang R, An BY, Zhu HM, Gao TT*

**CLINICAL PRACTICE**

- 1882 Huju Yigan capsules combined with entecavir for treatment of patients with chronic hepatitis B: Clinical efficacy and influence on serum inflammatory factors

*Zhou W*

- 1889 Effects of Internet plus telephone follow-up nursing in patients after cholecystectomy

*Song YY, Ren CJ*

- 1894 Efficacy of pantoprazole and omeprazole in treatment of peptic ulcer bleeding

*Zeng HJ*

**CASE REPORT**

- 1899 A case of primary liver carcinosarcoma

*Lei QC, Deng FW, Guo L, Wang FJ, Hu JY, Li JY, Zhen ZJ, Chen HW*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 20 July 18, 2017

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Pei Yu, Professor, Chief Physician, Kidney Dialysis Section of Tianjin Medical University Metabolic Diseases Hospital, 66 Tong'an Road, Heping District, Tianjin 300070, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** July 18, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

## 胃肾及脾肾分流道对胃底静脉曲张内镜治疗的影响

李会贤, 孔德润

李会贤, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科  
安徽省合肥市 237000

孔德润, 主任医师, 主要从事门脉高压症的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81271736。

作者贡献分布: 本文由李会贤与孔德润完成; 孔德润负责审核。

通讯作者: 孔德润, 主任医师, 237000, 安徽省合肥市蜀山区  
绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科。  
[kdr168@sohu.com](mailto:kdr168@sohu.com)

收稿日期: 2017-03-28

修回日期: 2017-04-28

接受日期: 2017-05-08

在线出版日期: 2017-07-18

### Effect of gastorenal shunt and splenorenal shunt on endoscopic treatment of gastric varices

Hui-Xian Li, De-Run Kong

Hui-Xian Li, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 237000, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271736.

Correspondence to: De-Run Kong, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 237000, Anhui Province, China. [kdr168@sohu.com](mailto:kdr168@sohu.com)

Received: 2017-03-28

Revised: 2017-04-28

Accepted: 2017-05-08

Published online: 2017-07-18

### Abstract

Liver cirrhosis can result in portal hypertension,

which can consequently induce the formation of collateral circulation and spontaneous shunts to relieve the pressure. As a result, esophageal-gastric varices and gastorenal shunt/splenorenal shunt are common in liver cirrhosis patients with portal hypertension. Due to the lack of randomized controlled studies on gastric variceal bleeding, there has not been a standardized and unified treatment for this condition. Although endoscopic tissue adhesive injection is the most commonly used therapy, patients with severe ectopic embolism caused by spontaneous shunts cannot benefit much, and spontaneous shunts also affect gastric varices treatment. In this paper, we summarize the recent studies on spontaneous shunts as well as the efficacy and selection of treatments for gastric varices.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Gastric varices; Gastorenal shunt; Splenorenal shunt; Endoscopic treatment

Li HX, Kong DR. Effect of gastorenal shunt and splenorenal shunt on endoscopic treatment of gastric varices. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1805-1810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1805.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1805>

### 摘要

肝硬化可以导致门静脉高压, 并通过形成侧支循环和自发性分流来降低门静脉压力, 其中以食管、胃静脉曲张及胃肾、脾肾分流最多见。因为随机对照研究的缺乏, 规范化治疗胃底静脉曲张破裂出血的临床方案仍

### ■背景资料

胃肾分流(gastorenal shunt, GRS)及脾肾分流道(spleno-renal shunt, SRS)在临床上并不十分常见, 但胃底静脉曲张(gastric varices, GV)合并GRS者高达60%-85%; 对于伴分流道的GV者行内镜下组织胶注射治疗可发生异位栓塞等严重并发症; 因此, 术前对GV者进行充分评估并选择合适临床治疗方案是非常必要的。

### ■同行评议者

郝英霞, 主任医师, 保定市第一中心医院消化科; 向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院



## ■ 研究前沿

为了避免治疗后严重并发症的发生, 术前通过内镜及门脉血管造影等检查充分了解GRS/SRS情况, 进而选择最佳治疗方案, 如介入治疗、内镜下钛夹阻断、改良“三明治”夹心法等。

未能统一, 现最有效且常用的方法是内镜下组织胶黏合剂注射, 但对于合并自发性分流者可导致异位栓塞等严重并发症; 自发性分流道的存在也影响着胃底静脉曲张治疗方案的选择。本文就近年来对自发性分流道的研究及其对胃底静脉曲张内镜治疗方案的选择及疗效作一简要综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肝硬化; 胃静脉曲张; 胃肾分流; 脾肾分流; 内镜治疗

**核心提要:** 门脉高压胃底静脉曲张患者多合并自发性分流道形成, 以致内镜下组织胶注射时可导致严重的并发症, 如异位栓塞; 分流道的存在也影响着内镜治疗方案的选择。充分了解自发性分流道的特点而进一步指导治疗策略可收获更大的临床疗效。

李会贤, 孔德润. 胃肾及脾肾分流道对胃底静脉曲张内镜治疗的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1805-1810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1805.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1805>

## 0 引言

肝硬化可以导致门静脉高压<sup>[1,2]</sup>。当门脉压力达到一定阈值时, 会通过与上、下腔静脉系统形成侧支循环和自发性分流来缓解门脉压力<sup>[3]</sup>, 其中最为常见的是食管、胃底静脉曲张及胃肾、脾肾分流道<sup>[4-6]</sup>。在门静脉高压中, 胃底静脉曲张(gastric varices, GV)发生率约占25%<sup>[7]</sup>, 胃肾分流(gastro-renal shunt, GRS)及脾肾分流道(spleno-renal shunt, SRS)发生率约占15%-20%<sup>[8-10]</sup>, 胃底静脉曲张伴胃肾分流道者约达60%-85%<sup>[11,12]</sup>。本文就近年来对自发性分流道的研究及其对胃底静脉曲张内镜治疗方案选择及疗效作一简要综述, 期望提供临床参考。

## 1 GV伴明显GRS及SRS的内镜下表现

GRS及SRS在临床上并不十分常见, 往往存在于严重的门静脉高压中, 尤其是门静脉压力梯度超过10 mmHg时<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[10]</sup>发现伴自发性分流的肝硬化患者, 其重度食管胃底静脉曲张、严重的门脉高压性胃病及大量腹水的发生率均低于不伴分流者。国外学者Culafic等<sup>[14]</sup>

认为伴自发性分流者消化道出血的风险与不伴分流者相似, 我国学者亦得出此观点<sup>[15]</sup>。自发性分流的存在也可减少肝脏灌注, 最终使肝脏体积及相关功能减低<sup>[16]</sup>, 且容易引起肝性脑病、慢性血氨升高、败血症及肝脏恶性肿瘤等并发症<sup>[8,14,17,18]</sup>。

胃底静脉曲张目前最常用的为Sarin's分型<sup>[7]</sup>, GOV1型发病率最高(74%), GOV2及IGV1型胃静脉曲张出血率(55%、78%)相对较高。但是该分型缺少对静脉曲张严重程度的描述, 参照Hashizume对GV形态的分类, 分为迂曲形(静脉曲张呈蔓状隆起于胃黏膜表面, 往往与胃皱襞黏膜难以区分), 结节形(数个结节状静脉曲张突出于胃黏膜表面), 瘤形(较大的孤立或者多个静脉曲张团, 直径>2 cm)<sup>[19]</sup>。

我国学者<sup>[20,21]</sup>通过门静脉血管造影(computed tomographic angiography, CTA)研究GV的部位、形态及侧支循环血供的关系发现: 在GOV1型, GV主要供应血管为胃左静脉, 多为迂曲型, 较少合并GRS和SRS; GOV2型GV流入血管大多为胃后静脉和/或胃短静脉, 部分伴分流道; IGV1型主要流入血管为胃短静脉和/或胃后静脉, 较多伴分流道; 后者GV内镜下形态以结节型和瘤型较多见。安徽医科大学第一附属医院曾通过回顾40例门脉高压患者内镜下GV形态及侧支循环特点发现: 迂曲型GV, 其血供来源主要为胃左静脉或以胃左静脉为主; 结节型或瘤型GV, 血供来源以胃后静脉和/或胃短静脉单独或为主提供<sup>[22]</sup>。Zhao等<sup>[23]</sup>通过64排螺旋CT门静脉造影研究不同类型GV者“流入”“流出”血管的特点得出GOV1型主要由来源于胃左静脉并通过奇静脉进入上腔静脉(89.58%); GOV2型主要来源于胃后和/或胃短静脉, 一部分通过奇静脉流出到上腔静脉(62.5%), 一部分经GRS/SRS分流进入下腔静脉(56.25%); IGV型主要来源于胃短和/或胃后静脉, 经GRS/SRS分流至下腔静脉(90.91%)。国外学者通过回顾分析GV者内镜及门脉血管造影表现得出了与之相似的结论<sup>[24-26]</sup>。近年国内外学者通过内镜分析得出, 伴分流道者食管静脉曲张程度较GV轻, 且位置更低; 而胃底多表现有较大扩张扭曲的静脉曲张, 且面积大于无分流患者<sup>[10,15]</sup>。当“流入”血管从外侧胃壁进入胃黏膜时, 由于胃壁肌层的挤压, 入口处血管较细且远离贲门, 出口处血管扩张成结节形或

瘤型盘旋于近贲门处, 且易破裂出血而可见表面多覆着红色或白色血栓头。

因此, 当内镜发现胃底静脉曲张为GOV1型, 其主要“流出”道为奇静脉, 可行内镜下组织胶注射治疗; 当为GOV2或IGV1型、结节形或瘤型、扩张扭曲胃底静脉曲张或胃底静脉曲张面积较大时, 需高度警惕是否伴发自发性分流; 建议其进一步完善CTA检查排除自发性分流或了解分流道情况后, 再行内镜下组织胶或硬化剂注射治疗, 从而避免不当治疗后异位栓塞的发生。

## 2 GRS及SRS对GV内镜治疗安全性影响

虽然目前规范化治疗胃底静脉曲张破裂出血的临床方案仍未统一, 但内镜下组织胶注射控制出血和预防再出血的治疗方案已得到国内外学者的共识。

内镜下组织胶注射后相关并发症有发热、胸骨后疼痛、感染、早期排胶溃疡、异位栓塞等, 其中以异位栓塞罕见但严重。国外学者对组织胶治疗后形成异位栓塞者尸检结果发现: 患者合并存在自发性分流道<sup>[27]</sup>。早期Cheng等<sup>[28]</sup>统计分析了753例组织胶注射治疗胃底静脉曲张出血患者资料显示, 异位栓塞发生率达0.7%。近年来更多关注报道组织胶注射后异位栓塞的发生(脾、肾、肺、脑等), 其中以肺栓塞致呼吸衰竭最为凶险<sup>[29-33]</sup>。Golse等<sup>[34]</sup>也报道了内镜下注射治疗增加了肝移植后异位栓塞的发生率。安徽省曾有2例合并较大分流道的胃底静脉曲张患者在接受组织胶治疗后, 发生一侧肢体肌力的减退, 完善头颅CT提示颅内多发高密度灶, 诊断考虑黏合剂产生的固化物经自发性分流道通过体循环到达脑组织而形成异位栓塞<sup>[35]</sup>。目前, 国外有学者报道<sup>[36-40]</sup>经超声内镜引导下组织胶注射治疗, 此方法不仅能判断各型GV的来源及存在的自发性分流道, 避免了不当治疗后异位栓塞的发生; 还可将合适剂量的组织胶准确注射到GV内, 减少组织胶对周围组织损伤, 同时可评估注射后GV是否闭塞; 但此种方法因对操作者的技术要求高且耗时较长, 限制了在国内外的推广及应用。因此, 对择期手术者内镜下治疗前应予以充分评估, 完善内镜及门脉CTA检查了解分流道情况, 从而进一步指导治疗策略, 避免因不当治疗而发生异位栓塞。

## 3 GRS及SRS指导GV治疗方案选择

GOV1型胃底静脉曲张的治疗方法同食管静脉曲张相似, 多首选内镜下套扎治疗。对于不伴分流道, 或伴发小分流道的GOV2型和IGV1型胃底静脉曲张, 首选方案仍为内镜下组织胶注射治疗。

当胃底静脉曲张伴较大胃(脾)肾分流道者: 若直径超过5 mm者, 需慎用内镜下组织胶注射治疗; 直径>1 cm者则考虑行球囊导管逆行性静脉栓塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)或经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗。我们曾按此参考校准, 通过TIPS联合胃底静脉曲张栓塞术成功治疗18例GV伴直径超过5 mm的GSR患者, 未见异位栓塞发生<sup>[41]</sup>。

我们目前的治疗方案是: (1)当存在较大分流道并有条件(不存在严重肝性脑病或肝功能损害, 无恶性腹水、系统性栓塞或门静脉血栓等)或内镜治疗后仍难以控制出血的GV患者, 可行TIPS或BRTO等介入治疗<sup>[42-44]</sup>; (2)若无上述治疗条件或需行急诊止血的GV患者, 需根据内镜下GV表现及参考内镜镜身(约1 cm)来评估: 若<1 cm者, 可以直接行组织胶注射; 若≥1 cm者, 先予钛夹阻断血流, 再于钛夹两端注射适量组织胶; 此种改良内镜下止血技术暂未见国内外相关的报道, 目前我们多中心、随机、对照研究正在进行中; 初步未发现异位栓塞事件; (3)改良的“三明治”夹心注射法治疗。最初的“三明治”注射方案为液态碘化油(法国加柏公司生产)-组织胶-碘化油, 但随着国内外多例异位栓塞事件的报道, 加上碘油本身较黏稠, 推注费力及碘油过敏反应的发生<sup>[45-47]</sup>, 现已改良为高渗糖、生理盐水或聚桂醇作为媒介, 其中以聚桂醇为媒介的三明治疗法应用较为普遍<sup>[48-51]</sup>。我们以此行GV治疗中未见异位栓塞发生, 且推注顺利。但提醒行GV治疗时, 因注射时可出现空气经破损处进入曲张静脉血流, 造成空气栓塞; 可能发生的部位是右侧大脑中动脉, 但如果出现肺栓塞, 则后果极其严重, 应高度警惕, 并做好术前评估。

## 4 结论

目前控制胃底静脉曲张出血最常用的方法是内镜下注射组织胶黏合剂, 但对于合并自发性

## ■相关报道

姜琴等通过经颈静脉肝内门体分流联合GV栓塞术成功治疗了18例伴较大分流道的GV者, 未见异位栓塞事件的发生。

## ■ 创新盘点

本文主要就近年来对自发性分流道的研究及其对GV内镜下治疗方案的选择及疗效作一简要综述. 并简要介绍了安徽医科大学第一附属医院近期开展的内镜下钛夹阻断联合组织胶注射治疗的方法及疗效.

分流者可产生严重的并发症异位栓塞. 结合胃镜下所观胃底静脉曲张的分型、形态学特点及完善CTA等检查, 充分了解分流道情况, 从而选择最佳治疗策略, 避免并发症发生. 但目前关于多大分流道直径慎用组织黏合剂治疗; 伴大分流道者通过钛夹阻断再行注射后的疗效; 进一步判断胃底静脉曲张“出入口”, 并从“入口”以量化注射组织黏合剂, 达到最大的栓塞作用及减少相关并发症, 均需不断探索及大规模临床随机对照试验研究.

## 5 参考文献

- 1 Suk KT, Kim DJ. Staging of liver fibrosis or cirrhosis: The role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World J Hepatol* 2015; 7: 607-615 [PMID: 25848485 DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.607]
- 2 Suk KT. Hepatic venous pressure gradient: clinical use in chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20: 6-14 [PMID: 24757653 DOI: 10.3350/cmh.2014.20.1.6]
- 3 Pillai AK, Andring B, Patel A, Trimmer C, Kalva SP. Portal hypertension: a review of portosystemic collateral pathways and endovascular interventions. *Clin Radiol* 2015; 70: 1047-1059 [PMID: 26188844 DOI: 10.1016/j.crad.2015.06.077]
- 4 Wind P, Alves A, Chevallier JM, Gillot C, Sales JP, Sauvanet A, Cuénod CA, Vilgrain V, Cugnenc PH, Delmas V. Anatomy of spontaneous splenorenal and gastrosplenic venous anastomoses. Review of the literature. *Surg Radiol Anat* 1998; 20: 129-134 [PMID: 9658533 DOI: 10.1007/bf01628917]
- 5 Zardi EM, Uwechue V, Caccavo D, Pellegrino NM, Cacciapaglia F, Di Matteo F, Dobrina A, Laghi V, Afeltra A. Portosystemic shunts in a large cohort of patients with liver cirrhosis: detection rate and clinical relevance. *J Gastroenterol* 2009; 44: 76-83 [PMID: 19159076 DOI: 10.1007/s00535-008-2279-1]
- 6 Elliott SP, Yeh B, Stoller ML. Radiologic appreciation of a spontaneous splenorenal shunt. *Urology* 2004; 63: 776-777 [PMID: 15072902 DOI: 10.1016/j.urol.2003]
- 7 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890 DOI: 10.1002/hep.1840160607]
- 8 Tarantino G, Citro V, Conca P, Riccio A, Tarantino M, Capone D, Cirillo M, Lobello R, Iaccarino V. What are the implications of the spontaneous spleno-renal shunts in liver cirrhosis? *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 89 [PMID: 19930687 DOI: 10.1186/1471-230X-9-89]
- 9 von Herbay A, Frieling T, Häussinger D. Color Doppler sonographic evaluation of spontaneous portosystemic shunts and inversion of portal venous flow in patients with cirrhosis. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 332-339 [PMID: 10934332 DOI: 10.1002/1097-0096(200009)28:7<332::AID-

- JCU3>3.0.CO;2-9]
- 10 Wu Q, Shen L, Chu J, Ma X, Jin B, Meng F, Chen J, Wang Y, Wu L, Han J, Zhang W, Ma W, Wang H, Li H. Characterization of uncommon portosystemic collateral circulations in patients with hepatic cirrhosis. *Oncol Lett* 2015; 9: 347-350 [PMID: 25435990 DOI: 10.3892/ol.2014.2626]
- 11 Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, Ohto M, Okuda K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* 1988; 95: 434-440 [PMID: 3391371 DOI: 10.1016/0016-5085(88)90501-X]
- 12 Matsumoto A, Hamamoto N, Nomura T, Hongou Y, Arisaka Y, Morikawa H, Hirata I, Katsu K. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of high risk gastric fundal varices. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 643-649 [PMID: 10086645 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.00928.x]
- 13 Martínez-Noguera A, Montserrat E, Torrubia S, Villalba J. Doppler in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Semin Ultrasound CT MR* 2002; 23: 19-36 [PMID: 11866220 DOI: 10.1016/S0887-2171(02)90027-2]
- 14 Culafic D, Perisic M, Vojinovic-Culafic V, Sagic D, Kerkez M. Spontaneous splenorenal shunt in a patient with liver cirrhosis and hypertrophic caudal lobe. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 289-292 [PMID: 17013455]
- 15 赵雅莹, 俞陌桑, 王哲民, 孟凡升, 季峰. 门静脉高压自发性分流患者食管胃底静脉曲张特点. *浙江大学学报(医学版)* 2016; 45: 75-80
- 16 Sato Y, Mitsuma C, Iwaya A, Kurosaki I, Shirai Y, Hatakeyama K. Resection of spleno-renal shunt resulting in enhanced liver volume in a patient with congenital portosystemic shunt concomitant with early gastric cancer. Review of Japanese cases. *Dig Surg* 2001; 18: 74-78 [PMID: 11244265 DOI: 10.1159/000050102]
- 17 D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505 [PMID: 10643630 DOI: 10.1055/s-2007-1007133]
- 18 Franzoni Lde C, de Carvalho FC, Garzon RG, Yamashiro Fda S, Augusti L, Santos LA, Dorna Mde S, Baima JP, Lima TB, Caramori CA, Silva GF, Romeiro FG. Embolization of splenorenal shunt associated to portal vein thrombosis and hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15910-15915 [PMID: 25400477 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15910]
- 19 Hashizume M, Kitano S, Yamaga H, Koyanagi N, Sugimachi K. Endoscopic classification of gastric varices. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 276-280 [PMID: 2365213 DOI: 10.1016/S0016-5107(90)71023-1]
- 20 贺文, 赵丽琴, 马大庆. 多排螺旋CT门静脉成像对门静脉高压食管、胃底静脉曲张的评价. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 462-466
- 21 赵丽琴, 贺文, 赵红, 于永征. CT门静脉成像诊断胃底静脉曲张侧支循环的价值. *中华放射学杂志* 2006; 40: 1175-1178
- 22 吴琼, 吴兴旺, 许建明, 孔德润. CT血管造影成像对门脉高压症胃底静脉曲张分流状态的评估价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2268-2273
- 23 Zhao LQ, He W, Ji M, Liu P, Li P. 64-row



- multidetector computed tomography portal venography of gastric variceal collateral circulation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1003-1007 [PMID: 20180241 DOI: 10.3748/wjg.v16.i8.1003]
- 24 Chikamori F, Kuniyoshi N, Shibuya S, Takase Y. Correlation between endoscopic and angiographic findings in patients with esophageal and isolated gastric varices. *Dig Surg* 2001; 18: 176-181 [PMID: 11464006 DOI: 10.1159/000050126]
  - 25 Gaba RC, Couture PM, Lakhoo J. Gastroesophageal Variceal Filling and Drainage Pathways: An Angiographic Description of Afferent and Efferent Venous Anatomic Patterns. *J Clin Imaging Sci* 2015; 5: 61 [PMID: 26713177 DOI: 10.4103/2156-7514.170730]
  - 26 Kiyosue H, Ibukuro K, Maruno M, Tanoue S, Hongo N, Mori H. Multidetector CT anatomy of drainage routes of gastric varices: a pictorial review. *Radiographics* 2013; 33: 87-100 [PMID: 23322829 DOI: 10.1148/rg.331125037]
  - 27 Saracco G, Giordano C, Roberto N, Ezio D, Luca T, Caronna S, Carucci P, De Bernardi Venon W, Barletti C, Bruno M, De Angelis C, Musso A, Repici A, Suriani R, Rizzetto M. Fatal multiple systemic embolisms after injection of cyanoacrylate in bleeding gastric varices of a patient who was noncirrhotic but with idiopathic portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 345-347 [PMID: 17141231 DOI: 10.1016/j.gie.2006.07.009]
  - 28 Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AE, Jin B. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 760-766 [PMID: 20621678 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.019]
  - 29 Chan RS, Vijayananthan A, Kumar G, Hilmi IN. Imaging findings of extensive splenic infarction after cyanoacrylate injection for gastric varices—a case report. *Med J Malaysia* 2012; 67: 424-425 [PMID: 23082456]
  - 30 Kang EJ, Jeong SW, Jang JY, Cho JY, Lee SH, Kim HG, Kim SG, Kim YS, Cheon YK, Cho YD, Kim HS, Kim BS. Long-term result of endoscopic Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1494-1500 [PMID: 21472110 DOI: 10.3748/wjg.v17.i11.1494]
  - 31 Robaina G, Albertini R, Carranza M, Herrera Najum P. Pulmonary embolism after endoscopic injection with N-butyl-2-cyanoacrylate for gastric varices. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 373-375 [PMID: 27959847]
  - 32 Chang CJ, Shiau YT, Chen TL, Hou MC, Sun CH, Liao WC, Lin HC, Lee SD. Pyogenic portal vein thrombosis as a reservoir of persistent septicemia after cyanoacrylate injection for bleeding gastric varices. *Digestion* 2008; 78: 139-143 [PMID: 19023208 DOI: 10.1159/000175360]
  - 33 Burke MP, O'Donnell C, Baber Y. Death from pulmonary embolism of cyanoacrylate glue following gastric varix endoscopic injection. *Forensic Sci Med Pathol* 2017; 13: 82-85 [PMID: 28091982 DOI: 10.1007/s12024-016-9835-4]
  - 34 Golse N, Bucur PO, Faitot F, Bekheit M, Pittau G, Ciacio O, Sa Cunha A, Adam R, Castaing D, Samuel D, Cherqui D, Vibert E. Spontaneous Splenorenal Shunt in Liver Transplantation: Results of Left Renal Vein Ligation Versus Renoportal Anastomosis. *Transplantation* 2015; 99: 2576-2585 [PMID: 25989502 DOI: 10.1097/TP.0000000000000766]
  - 35 孙小明, 李敏, 汪文生, 张世栋. 内镜下组织胶注射联合套扎术治疗食管胃底静脉曲张的疗效分析. *实用肝脏病杂志* 2011; 14: 373-374
  - 36 Fujii-Lau LL, Law R, Wong Kee Song LM, Levy MJ. Novel techniques for gastric variceal obliteration. *Dig Endosc* 2015; 27: 189-196 [PMID: 25079248 DOI: 10.1111/den.12337]
  - 37 Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, Kim J. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1019-1025 [PMID: 21889139 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.030]
  - 38 Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C, Subtil-Inigo JC, Junquera-Florez F, Gornals JB, Repiso-Ortega A, Vila-Costas J, Marcos-Sanchez F, Muñoz-Navas M, Romero-Gomez M, Brullet-Benedi E, Romero-Vazquez J, Caunedo-Alvarez A, Pellicer-Bautista F, Herrerias-Gutierrez JM, Fritscher-Ravens A. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 711-721 [PMID: 23891417 DOI: 10.1016/j.gie.2013.05.009]
  - 39 Gubler C, Bauerfeind P. Safe and successful endoscopic initial treatment and long-term eradication of gastric varices by endoscopic ultrasound-guided Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1136-1142 [PMID: 24947448 DOI: 10.3109/00365521]
  - 40 Gonzalez JM, Giacino C, Pioche M, Vanbiervliet G, Brardjanian S, Ah-Soune P, Vitton V, Grimaud JC, Barthet M. Endoscopic ultrasound-guided vascular therapy: is it safe and effective? *Endoscopy* 2012; 44: 539-542 [PMID: 22389233 DOI: 10.1055/s-0031-1291609]
  - 41 姜琴, 汪名权, 张国兵, 孙斌, 吴琼, 许建明, 孔德润. 经颈静脉肝内门体静脉分流术联合食管胃底静脉曲张栓塞术治疗门静脉高压胃底静脉曲张伴胃肾分流18例的疗效. *中华消化杂志* 2015; 35: 744-749
  - 42 Park JK, Saab S, Kee ST, Busuttil RW, Kim HJ, Durazo F, Cho SK, Lee EW. Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) for Treatment of Gastric Varices: Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1543-1553 [PMID: 25519690 DOI: 10.1007/s10620-014-3485-8]
  - 43 Wang YB, Zhang JY, Gong JP, Zhang F, Zhao Y. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of gastric varices due to portal hypertension: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 727-733 [PMID: 26637789 DOI: 10.1111/jgh.13248]
  - 44 Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 919-928.e1; quiz e51-e52 [PMID: 23899955 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.015]
  - 45 Marion-Audibert AM, Schoeffler M, Wallet F,

#### 应用要点

本文通过分析总结GV伴明显GRS/SRS的内镜下表现、GRS/SRS对GV内镜治疗安全性影响及目前应用介入、钛夹阻断及改良“三明治”夹心法取得的疗效,期望为临床提供治疗参考。



# ■ 同行评价

本文选题内容紧贴临床, 较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平, 对临床工作有较大的指导价值。

- Duperret S, Mabrut JY, Bancel B, Pere-Verge D, Wander L, Souquet JC. Acute fatal pulmonary embolism during cyanoacrylate injection in gastric varices. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 926-930 [PMID: 18947950 DOI: 10.1016/j.gcb.2008.07.009]
- 46 Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Cai FC, Huang QY, Linghu EQ, Li W, Chai GJ, Sun GH, Mao YP, Wang YM, Li J, Gao P, Fan TY. Treatment of gastric varices by endoscopic sclerotherapy using butyl cyanoacrylate: 10 years' experience of 635 cases. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 2081-2085 [PMID: 18167180]
- 47 Hong CH, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Hong HP, Shin JH. Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 372-378 [PMID: 19032446 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05651.x]
- 48 吴咏冬. 食管胃静脉曲张出血内镜下治疗的几个细节问题. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 407-407
- 49 李邦权, 周林平, 杨峰, 李菊英, 高素香. 内镜下组织粘合剂注射胃底静脉曲张出血的临床观察. *江西医药* 2011; 46: 152-153
- 50 史琲, 吴云林, 吕婵, 朱晖. 粘合剂联合硬化剂治疗瘤状孤立性1型胃静脉曲张. *肝脏* 2008; 13: 287-291
- 51 林海, 徐燕, 田峰, 陈庆法, 陈兴田. 改良法注射聚桂醇与组织胶治疗Lgt型胃静脉曲张临床观察. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 3910-3914

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

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

## 放射性肝损伤的研究进展

江林宫, 孟鸿宇, 张火俊

江林宫, 孟鸿宇, 张火俊, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院放疗科 上海市 200433

张火俊, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事恶性肿瘤的射波刀治疗、介入治疗及影像诊断。

基金项目: 中国健康促进基金会重点基金资助项目, No. THC2015001.

作者贡献分布: 文献查阅、整理分析及论文写作由江林宫与孟鸿宇完成; 张火俊负责审核。

通讯作者: 张火俊, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 200433, 上海市杨浦区区长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院放疗科. [chyyzhj@163.com](mailto:chyyzhj@163.com)  
电话: 021-31162207

收稿日期: 2017-03-28

修回日期: 2017-05-01

接受日期: 2017-05-08

在线出版日期: 2017-07-18

### Advances in research of radiation-induced liver damage

Lin-Gong Jiang, Hong-Yu Meng, Huo-Jun Zhang

Lin-Gong Jiang, Hong-Yu Meng, Huo-Jun Zhang, Department of Radiotherapy, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200433, China

Supported by: China Health Promotion Foundation, No. THC2015001.

Correspondence to: Huo-Jun Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Radiotherapy, Changhai Hospital Affiliated to the Second Military Medical University of PLA, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. [chyyzhj@163.com](mailto:chyyzhj@163.com)

Received: 2017-03-28

Revised: 2017-05-01

Accepted: 2017-05-08

Published online: 2017-07-18

### Abstract

Liver cancer is a common cancer in China, with new cases and deaths accounting for more than half of those in the world each year. Radiation therapy is confirmed to be effective in liver cancer and can be applied in different stages of the disease. However, radiation-induced liver damage (RILD) is a common adverse effect characterized as sub-acute or chronic liver damage, which is one of the most severe toxicities of radiotherapy for abdominal and thoracic tumors or treatment before bone marrow transplantation. Therefore, RILD limits the use of radiotherapy, especially impairing the efficacy of radiotherapy. This article reviews the pathological characteristics, imaging features, evaluation and prediction, and treatment of RILD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Radiation-induced liver damage; Radiation toxicity

Jiang LG, Meng HY, Zhang HJ. Advances in research of radiation-induced liver damage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1811-1818 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1811.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1811>

### 摘要

我国是肝癌大国, 肝癌的年发病及死亡人数均占全球一半以上。很多患者在肝癌发展

### 背景资料

我国的肝癌患者基数庞大, 放射治疗在肝癌的综合治疗中得到了广泛的应用。在获得较好的肿瘤局控率的同时, 亦可出现以放射性肝损伤 (radiation-induced liver damage, RILD) 为主的并发症, 系统地回顾RILD的研究进展, 对临床肝癌放疗实践具有指导意义。

### 同行评议者

李革, 副教授, 延边大学附属医院; 王军, 主任医师, 河北医科大学第四医院放疗科

## ■ 研发前沿

近年来对早期RILD的诊断逐渐成为热点。特别是磁共振成像技术的不断发展及肝脏特异性造影剂的应用, 包括弥散加权成像联合多b值技术、31P-磁共振波谱技术及肝脏网状内皮系统特异性阴性造影剂SPIO等, 使早期诊断出RILD成为可能。

的不同时期会接受放射治疗。放射性肝损伤(radiation-induced liver damage, RILD)是由放射治疗导致的一种临床亚急性、慢性肝脏损伤, 是胸部和上腹部肿瘤放疗及骨髓移植前预处理中最严重的并发症之一。RILD极大地影响了胸腹部肿瘤, 特别是肝癌的放疗疗效。因此, 本综述对RILD的病理、影像学特点、临床评估及防治作一归纳总结。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 放射性肝损伤; 放射毒性

**核心提要:** 放射性肝损伤是肿瘤放射治疗过程中较严重的并发症之一, 通过对其发生发展过程中临床特征及相关基础实验结果的归纳总结, 可以有效地对其进行预判及防治。

江林宫, 孟鸿宇, 张火俊. 放射性肝损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1811-1818 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1811.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1811>

## 0 引言

肝癌目前仍是全球最常见的恶性肿瘤之一, 而我国又是肝癌大国, 在全球的肝癌发病和死亡人数中占据50%以上<sup>[1]</sup>。尽管肝癌治疗方法多样, 包括手术、肝动脉灌注化疗栓塞、放疗、分子靶向治疗、肝移植、生物免疫、中医药治疗等, 但肝癌的预后仍然较差, 患者五年生存率仍然较低<sup>[2,3]</sup>。放射治疗作为进展期和晚期肝癌的重要综合治疗手段之一, 逐渐得到广泛应用。近些年以射波刀、螺旋断层放疗为代表的图像引导的立体定向放射治疗更是在早期的小肝癌和局部淋巴结转移灶以及门脉癌栓的治疗中取得显著的疗效<sup>[4,5]</sup>。虽然近20年放疗设备及放疗技术在不断发展, 因肝癌放疗导致的胃肠道并发症发生率有所下降, 但放射性肝损伤(radiation-induced liver damage, RILD)仍时有发生, 特别是对于肝癌合并肝硬化、肝功能不全的患者, 一旦发生RILD, 其预后较差。这严重制约了肿瘤放疗剂量的增加以及限制了肝胆肿瘤的再程放疗<sup>[6]</sup>。

## 1 RILD的表现与特点

**1.1 定义与主要特点** RILD有的文献亦称为放射性肝病, 是肝脏正常组织受到一定剂量的

射线照射而导致的损伤。因患者自身状况及受照剂量、体积、分割方式等的差异而致发病时间有所不同。RILD通常发生于放疗后的4-12 wk<sup>[7]</sup>, 但是也有研究<sup>[8]</sup>表明RILD最早可在放疗后2 wk、最迟在放疗后7 mo出现。RILD的临床表现无特异性。Lawrence等<sup>[9]</sup>较早地将其分为典型RILD(无隐匿性肝病)和非典型RILD(有隐匿性肝病)两种类型, 且为多数学者普遍接受。典型RILD患者可出现非癌性腹水、肝脏肿大和碱性磷酸酶超过正常或治疗前水平的2倍, 其他肝酶不成比例升高; 相对应地, 非典型RILD的患者表现为黄疸和血清转氨酶至少超过正常或治疗前水平的5倍, 且影像学上提示肿瘤无进展<sup>[10]</sup>。

**1.2 病理生理学特点** RILD的典型表现为受照区肝小静脉闭塞症(venous occlusive disease, VOD)<sup>[11-13]</sup>, Ingold等<sup>[14]</sup>较早揭示了RILD的病理生理发展过程: 急性期, 受照肝组织的小叶中央静脉周边的肝血窦可见扩张、充血, 肝细胞可见气球样变, 甚至坏死; 亚急性期, 小叶中央静脉管壁胶原纤维沉着并增厚, 甚至完全闭塞, 从而形成典型的肝静脉闭塞症; 慢性期, 肝细胞条索皱缩, 胶原纤维继续增生, 最终不可逆地发展为肝纤维化。后有国内学者<sup>[15]</sup>将其分为4个阶段: (1)急性放射性肝炎期: 此期多出现在照射后的1 mo内, 主要表现为肝内小静脉及肝窦扩张、充血及出血; (2)肝纤维化前期: 此期多出现在照射后的1-3 mo内, 主要表现为汇管区、肝窦及中央小静脉周边胶原纤维增多, 肝细胞点状坏死; (3)肝纤维化期: 此期常见于照射后半年, 肝内大量纤维组织增生, 肝细胞呈片状坏死, 肝窦壁及小血管壁进一步增厚; (4)肝硬化期: 此期多发生于照射后的9-12 mo。

**1.3 影像学特点** 随着影像设备的更新、影像技术的改进及新型特异性造影剂的出现, RILD的影像学诊断有了一定的进展。

**1.3.1 CT表现:** RILD在CT平扫时, 可见受照区肝组织呈低密度改变, 且与肝脏解剖结构无关; 若同时伴有脂肪肝, 此时平扫多呈高密度样改变<sup>[16,17]</sup>。动态增强时, RILD可出现3种不同类型的CT表现: I型, 即肝动脉期、门静脉期、延迟期均不出现强化, 受照肝组织呈现低密度改变; II型, 受照区肝组织肝动脉期呈低密度样改变, 门静脉期及延迟期逐渐强化; III型, 受照区肝组织三期均出现强化, 且门静脉期和延迟



期表现为持续强化<sup>[18]</sup>。后有研究<sup>[19,20]</sup>表明, 造成RILD上述不同类型的CT表现可能与放疗后观察的时间点不同有关。

**1.3.2 MRI表现:** 正常肝脏磁共振平扫在T1WI上为中等强度信号, T2WI上呈较低信号。而RILD的肝组织若炎症反应较大、局部水分增加较明显时, 即可在T1WI上表现为低信号, T2WI上表现为高信号<sup>[21]</sup>。

Gd-DTPA是目前临床上广泛应用的磁共振造影剂。其主要通过缩短T1弛豫时间来使T1WI表现为高信号, 对T2作用较小。正常肝脏Gd-DTPA增强规律为: 肝动脉期肝实质信号未强化或强化不明显, 门静脉期肝实质明显强化, 而在平衡期时, 对比剂在血管内外分布处于平衡状态, 肝实质仍强化明显<sup>[22,23]</sup>。国内有学者发现<sup>[24]</sup>: 急性RILD后肝动脉期未受照肝组织及受照肝组织均表现为无明显强化, 门静脉期未受照肝组织逐渐强化, 但受照肝组织仍无明显强化, 此时可见未受照肝实质区和受照区分界清晰, 延迟期可见受照区逐渐强化, 而此时正常肝实质强化逐渐消退; 而慢性RILD时受照肝组织的Gd-DTPA增强, 多表现为缓慢强化, 即动脉期强化不明显, 门静脉期、延迟期均明显强化。

目前RILD的热点在于早期RILD的诊断。肝脏在受到辐射后, 最早发生改变的是网状内皮系统的损伤<sup>[25]</sup>。此外, 肝脏经照射后3-5 d内, 初期改变还包括Kupffer细胞数量减少及吞噬功能障碍。而这些成果的取得, 得益于新一代对比剂-超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)的开发与应用<sup>[26,27]</sup>。SPIO属于特异性磁共振阴性对比剂, 可被肝内Kupffer细胞特异性摄取。由于其具有很强的顺磁性, 所以主要通过缩短T2弛豫时间, 来使正常肝组织呈阴性强化。受照区肝组织因Kupffer细胞摄取SPIO的能力下降, 在SE T2WI上表现为比未受照肝组织信号相对要高; 当然, SPIO在血管内均匀分布时, 亦可通过缩短T1弛豫时间来达到阳性强化效果, 且由于在SE T2WI上肝脏信号下降明显, 肝脏信噪比不如SE T1WI, 因此SE T1WI SPIO增强在诊断急性RILD上显示出更高的检出率, 可见明显的高信号改变, 而T2WI则对组织内水分增多更敏感。此外, DWI联合多b值也可在照射后第3天检出兔的RILD, 而该时期病理学HE染色尚未发现明显异常; 同时可利用ADC值对RILD进行分期<sup>[28]</sup>。

此外, 随着磁共振技术和研究设备的迅速发展及临床应用, <sup>31</sup>P-磁共振波谱在RILD中, 已成为非破坏性和连续性测定活体含磷代谢物变化的重要方法<sup>[29]</sup>。肝损伤早期和晚期ATP峰降低, 其可能是由肝细胞水肿、坏死、肝血管闭塞、淤血引起血流障碍及无氧糖酵解亢进所致。因此<sup>31</sup>P-磁共振波谱是评价早期急性RILD的有效方法。

## 2 RILD的临床评估

近年来, 由于放疗在肝癌治疗中逐渐获得了举足轻重的地位, 因此在关注患者预后及疗效的过程中, 放疗的不良反应, 尤其是RILD也受到重视。目前众多研究提示, 放疗前的肝功能以及剂量-体积相关参数等, 对评估RILD具有一定的价值。

Jung等<sup>[30]</sup>研究表明Child-Pugh B患者较Child-Pugh A患者更容易发生RILD。前期一些研究同样证实了在肝癌传统三维适形放疗中, 放疗前基线肝功能是RILD的预测因素<sup>[31,32]</sup>。其可能的机制是严重纤维化的肝脏对射线耐受较差, 因为纤维化可以限制照射损伤后的修复以及肝细胞增殖, 而修复与增殖对于肝功能的恢复具有重要意义。其他一些研究也发现立体定向放射治疗后肝功能与RILD的发生具有相关性。Mendez Romero等<sup>[33]</sup>对原发性肝癌进行立体定向放射治疗, 并根据肿瘤的体积及肝硬化程度制订照射剂量。4例患者出现3级及以上的急性不良反应, 其中1例Child-Pugh B级患者出现肝衰竭并死亡。因此作者认为对于Child-Pugh B伴肝硬化患者, 必须谨慎地制订放疗计划。在Cardenes等<sup>[34]</sup>研究中, Child-Pugh A级患者在接受48 Gy/3f照射后, 未出现放疗不良反应; 但2例Child-Pugh B级患者在接受42 Gy/3f照射后, 出现3级肝不良反应。这些研究结果进一步表明肝功能是发生RILD的至关重要的因素之一。

虽然先前已有一些关于三维适形放疗后, RILD与剂量-体积参数相关性的研究, 但是鲜有针对立体定向放射治疗后急性或晚期肝脏放疗不良反应的研究。Son等<sup>[35]</sup>报道了在36例患者中, 12例患者在接受立体定向放射治疗后出现2级及以上的肝脏放疗不良反应。该研究不仅关注RILD, 同时也证实Child-Pugh进展是不良反应的重要指标。Child-Pugh进展的唯一

## ■ 相关报道

有国内学者报道将骨髓间充质干细胞注入到RILD大鼠体内后, 可明显减轻受照肝组织的炎性损伤; 或将肝细胞团植入到RILD大鼠的脾脏中后, 大鼠的存活率明显上升。



## ■ 创新盘点

磁共振弹性成像是近些年新开展的可无创评估肝脏弹性的技术。通过磁共振弹性成像, 可以准确定量评估患者肝脏硬化程度, 进而可对患者肝功能有一个更全面的了解, 为放疗计划的制定提供更有利的保障。

相关因素是受到<18 Gy照射的全肝体积。因此该作者建议受到<18 Gy照射的全肝体积须>800 cm<sup>3</sup>, 才能明显降低肝功能损伤的风险。

除了Child-Pugh分级外, Cheng等<sup>[32]</sup>研究表明乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者也是RILD的危险因素。HBV携带者的肝脏有效体积明显小于非HBV携带者(0.26 vs 0.86)。该结果表明对于HBV不同的携带状态, RILD的易感性和发病机制可能有所不同。

虽然上述研究证实肝功能, 即Child-Pugh分级是RILD的重要相关因素, 但其具体评分和在不同Child-Pugh分级下的情况, 并未进行深入研究。Huang等<sup>[36]</sup>研究提示Child-Pugh评分≥6是RILD的重要因素。这些患者与Child-Pugh评分为5分的患者相比, 其发生RILD的风险是后者的10倍, 且死亡率明显增高。同时, 该研究还表明两次放疗的间歇时间和剂量参数与肝脏放疗不良反应无关, 进一步证实残存肝功能仍然是决定患者是否能够耐受再程放疗的重要因素。其他研究也得到了相似结果<sup>[31,37-42]</sup>。Liang等<sup>[31]</sup>研究表明, Child-Pugh A级患者在放疗后, 有3个因素与RILD相关: (1) 正常肝脏的平均剂量。该研究发现正常肝脏的平均剂量应不超过23 Gy, 其预测RILD的敏感性和特异性分别为0.875、0.706。然而该数值明显低于Emami等<sup>[43]</sup>前期研究, 可能的原因在于肝脏的基线条件不同。前期研究的对象多为转移性肝癌, 而这些患者多无肝硬化, 但在Liang等<sup>[31]</sup>的研究中, 这些原发性肝癌患者多有肝硬化。正如前面所说, 肝硬化在RILD的发展中具有重要促进作用, 因此即使这些患者为Child-Pugh A级, 但因存在肝硬化, 所以其可耐受的平均剂量明显降低; (2) DVH曲线。研究表明肝脏不同剂量下体积百分比分别为: V<sub>5</sub><86%、V<sub>10</sub><68%、V<sub>15</sub><59%、V<sub>20</sub><49%、V<sub>25</sub><35%、V<sub>30</sub><28%、V<sub>35</sub><25%、V<sub>40</sub><20%。这些数值预测RILD的敏感性和特异性范围分别为0.875-1.000、0.588-0.729。因此, 如果耐受剂量曲线在DVH曲线之上, 则不能进行放疗。但若仅部分耐受剂量曲线在DVH曲线之上, 那么必须谨慎参考所有相关指标和参数来决定是否能够进行放疗; (3) 正常肝脏受照射的平均剂量。其公式为: MDTNL(Gy) = -1.686+0.023×NLV(cm<sup>3</sup>)(NLV为正常肝脏体积)。然而, 该公式仅适用于正常肝脏体积范围为557-2115 cm<sup>3</sup>,

因此该公式可以与上述两种相关因素联用, 来制定决策。

后续Liang等<sup>[44]</sup>又进行了相关研究。他们发现对于Child-Pugh A级合并肝硬化的患者, 仅V<sub>20</sub>是RILD的相关因素。虽然该研究仅证实V<sub>20</sub>与RILD的发生密切相关, 但是无RILD患者的V<sub>5</sub>-V<sub>40</sub>也<RILD患者的V<sub>5</sub>-V<sub>40</sub>, 肝脏豁免体积越大, 则发生RILD的风险越低。当V<sub>20</sub>为48.5%时, 其预测RILD的准确性、敏感性、特异性分别为0.763、0.889、0.752。与其之前的研究所得结果相比, V<sub>20</sub>=48.5%更适合用于对Child-Pugh A级合并肝硬化患者进行大分割放疗时, 来预测RILD发生的风险。此外, 也有研究<sup>[45]</sup>表明V<sub>30</sub>与2级及以上的RILD密切相关, 因此患者在接受常规分割放疗时, 该数值必须<60%。

当然, 通过Lyman模型也可对RILD进行预测。Dawson等<sup>[46]</sup>研究发现在肝脏平均剂量<31 Gy下, 无RILD发生; 且通过正常组织并发症概率模型计算得到发生RILD的概率为: 全肝照射下, TD<sub>50</sub>=43 Gy; TD<sub>5</sub>=31 Gy, 因此RILD的发生率与肝脏受照剂量明显相关; 同时也与肝脏受照体积有关, 对于<1/3肝脏体积受到照射, TD<sub>5</sub>可超过80 Gy; 若肝脏受照体积达到2/3, TD<sub>50</sub>=60 Gy, TD<sub>5</sub>=50 Gy。

此外, 随着影像学技术的发展, 一些新的技术可用来预测RILD。磁共振弹性成像是近期新开展的、无创评估肝脏弹性的技术。通过磁共振弹性成像, 可以准确定量评估患者肝脏硬化程度, 从而对RILD的发生做出准确分析<sup>[47]</sup>。

总之, 肝功能、肝脏受照体积或豁免体积与RILD的发生密切相关。肝功能越差、不同剂量下相应的豁免体积越小、HBV感染以及肿瘤体积越大, 提示RILD的风险越高。

### 3 RILD的防治

程度较轻的RILD多可自行修复, 而严重的RILD一旦发生, 多呈进行性进展, 暂时还没有有效的治疗方法<sup>[48]</sup>。临床上可给予复方甘草酸苷、门冬氨酸钾镁等对症治疗<sup>[49,50]</sup>。Huang等<sup>[51]</sup>发现小鼠肝脏受照后, 导致肿瘤坏死因子受体1过表达, 从而激活凋亡途径, 引起RILD; 而应用肿瘤坏死因子受体1抑制剂(反义寡核苷酸)可有效减少RILD的发生。

当然, 除了对RILD进行相关治疗, 防止

RILD的发生也尤为重要. 除了对患者进行详细的评估外, 放疗技术也是一个关键因素. 随着精准放疗和个体化放疗概念的引进, 在达到肿瘤治疗剂量的同时, 对周围正常的肝脏组织也有了更好的保护. 图像引导放疗以及立体定向追踪技术大大减少了照射误差<sup>[52]</sup>. 此外, 利用呼吸运动触发技术(腹部加压、浅呼吸、憋气、门控和跟踪技术)可有效降低因呼吸运动导致肝脏肿瘤位移和形变而产生的治疗不精确性, 减少肝脏正常组织的受照体积及RILD的发生率<sup>[53]</sup>.

#### 4 结论

随着放疗技术的不断发展以及在肝癌治疗中的广泛应用, 放疗在肝癌综合治疗中已经逐渐取得举足轻重的作用. 虽然目前BCLC指南未明确将放疗列入治疗中, 但在最新NCCN指南中, 我们可以看到放疗, 尤其以立体定向放射治疗为主, 已经可以成为一些其他局部治疗的替代方法. 尤其对于直径>2 cm肝癌, 立体定向放射治疗的效果优于射频消融<sup>[54]</sup>; 且对于TACE一次治疗失败后, 立体定向放射治疗被推荐为较好的补救性方法, 而非再次的TACE<sup>[55-57]</sup>.

虽然放疗在肝癌治疗中有较好的前景, 但是放疗所致的不良反应也必须重视, 尤其是RILD. 因此, 在患者进行放疗前, 必须对患者一般情况进行全面评估. 对于治疗前即有肝功能减退, 尤其是Child-Pugh评分较高、HBV感染史、较大的肿瘤负荷(肿瘤体积较大)、豁免照射的肝脏体积较小等患者, 必须严格把控放疗的适应证. 此外, 也可通过一些影像学检查, 如磁共振弹性成像, 来定量评估肝硬化程度, 从而对患者肝功能有一个全面的了解.

对于RILD的预防, 除了治疗前的全面评估, 很大程度上还依赖于对肿瘤靶区照射的准确性. 随着目前放疗技术的革新, 影像引导技术, 即实时追踪, 可随时根据肿瘤的运行轨迹及位置, 对照射角度、剂量等进行校准和补偿, 从而对靶区进行精准治疗, 防止肿瘤周围正常肝组织受到过高剂量的照射.

总之, 在当今肝癌的放疗实践中, 用好先进的放疗设备、做好各个环节的严格把控, 才能在取得满意的临床获益率的同时, 有效降低RILD的发生率.

#### 5 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Jung J, Yoon SM, Han S, Shim JH, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Kim SY, Park JH, Kim JH. Alpha-fetoprotein normalization as a prognostic surrogate in small hepatocellular carcinoma after stereotactic body radiotherapy: a propensity score matching analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 987 [PMID: 26681337 DOI: 10.1186/s12885-015-2017-z]
- Seidensticker M, Burak M, Kalinski T, Garlipp B, Koelble K, Wust P, Antweiler K, Seidensticker R, Mohnike K, Pech M, Rieke J. Radiation-induced liver damage: correlation of histopathology with hepatobiliary magnetic resonance imaging, a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 213-221 [PMID: 24610229 DOI: 10.1007/s00270-014-0872-7]
- Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, Comito T, Alongi F, Navarria P, Mancosu P, Reggiori G, Fogliata A, Torzilli G, Tomatis S, Cozzi L. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 336-342 [PMID: 23433800 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.021]
- Scorsetti M, Comito T, Cozzi L, Clerici E, Tozzi A, Franzese C, Navarria P, Fogliata A, Tomatis S, D'Agostino G, Iftode C, Mancosu P, Ceriani R, Torzilli G. The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1301-1309 [PMID: 25644863 DOI: 10.1007/s00432-015-1929-y]
- Doi H, Shiomi H, Masai N, Tatsumi D, Igura T, Imai Y, Oh RJ. Threshold doses and prediction of visually apparent liver dysfunction after stereotactic body radiation therapy in cirrhotic and normal livers using magnetic resonance imaging. *J Radiat Res* 2016; 57: 294-300 [PMID: 26983986 DOI: 10.1093/jrr/rrw008]
- Manterola A, Romero P, Asín G, Rico M, Sola A, Vila MT. The clinical application of intensity-modulated radiation therapy. *An Sist Sanit Navar* 2009; 32 Suppl 2: 21-31 [PMID: 19738656 DOI: 10.4321/S1137-66272009000400003]
- Herfarth KK, Hof H, Bahner ML, Lohr F, Höss A, van Kaick G, Wannenmacher M, Debus J. Assessment of focal liver reaction by multiphasic CT after stereotactic single-dose radiotherapy of liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 444-451 [PMID: 12957256 DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00586-8]
- Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, Robertson JM, Lyman JT, Lavigne ML, Brown MB, DuRoss DJ, Andrews JC, Ensminger WD. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 781-788 [PMID: 1618671 DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00586-8]
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M,

#### 应用要点

肝功能、肝脏受照体积或豁免体积与RILD的发生密切相关. 总的来说, 肝功能越差、不同剂量下相应的豁免体积越小、乙型肝炎病毒感染以及肿瘤体积越大, 提示发生RILD的风险越高.

## ■名词解释

肝小静脉闭塞症 (VOD): 属肝循环的非血栓性梗阻, 伴有小叶窦状隙纤维化及肝小静脉的纤维化狭窄或闭塞, 多因食用含吡咯生物碱的植物、药物或放疗所致。

- Rich T, Shipley W, Curran W. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 13-47 [PMID: 10758303 DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00559-3]
- 11 Reed GB Jr, Cox AJ Jr. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol* 1966; 48: 597-611 [PMID: 5327788]
- 12 Sempoux C, Horsmans Y, Geubel A, Fraikin J, Van Beers BE, Gigot JF, Lerut J, Rahier J. Severe radiation-induced liver disease following localized radiation therapy for biliopancreatic carcinoma: activation of hepatic stellate cells as an early event. *Hepatology* 1997; 26: 128-134 [PMID: 9214461 DOI: 10.1002/hep.510260117]
- 13 Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 584-588 [PMID: 6893535]
- 14 Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93: 200-208 [PMID: 14243011]
- 15 吴德昌. 放射医学. 军事医学科学出版社, 2001: 104-105
- 16 赵水喜, 郑静晨, 曹京旭, 宁健, 王迎选, 付淑云, 杨书明, 赵卫东, 布洁, 穆晓峰. 早期放射性肝损伤的CT影像和生化改变. 肿瘤防治研究 2006; 33: 361-363
- 17 Jeffrey RB Jr, Moss AA, Quivey JM, Federle MP, Wara WM. CT of radiation-induced hepatic injury. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 135: 445-448 [PMID: 6773363 DOI: 10.2214/ajr.135.3.445]
- 18 Chiou SY, Lee RC, Chi KH, Chia-Hsien Cheng J, Chiang JH, Chang CY. The triple-phase CT image appearance of post-irradiated livers. *Acta Radiol* 2001; 42: 526-531 [PMID: 11552892 DOI: 10.1034/j.1600-0455.2001.420515.x]
- 19 朱晓霞, 陈龙华, 吴德华. 放射性肝损伤动物模型CT反应与病理改变的对照研究. 南方医科大学学报 2007; 27: 1231-1235
- 20 Haddad MM, Merrell KW, Hallemeier CL, Johnson GB, Mounajjed T, Olivier KR, Fidler JL, Venkatesh SK. Stereotactic body radiation therapy of liver tumors: post-treatment appearances and evaluation of treatment response: a pictorial review. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 2061-2077 [PMID: 27167232 DOI: 10.1007/s00261-016-07]
- 21 Unger EC, Lee JK, Weyman PJ. CT and MR imaging of radiation hepatitis. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 264-268 [PMID: 3819125 DOI: 10.1097/00004728-198703000-00013]
- 22 Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Eriguchi T, Nishimura S, Aoki Y, Mizuno T, Iwabuchi S, Kunieda E. Threshold doses for focal liver reaction after stereotactic ablative body radiation therapy for small hepatocellular carcinoma depend on liver function: evaluation on magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 306-311 [PMID: 24411601 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.10.045]
- 23 Kamimura K, Fukukura Y, Yoneyama T, Takumi K, Tateyama A, Umanodan A, Shindo T, Kumagae Y, Ueno S, Koriyama C, Nakajo M. Quantitative evaluation of liver function with T1 relaxation time index on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with signal intensity-based indices. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40: 884-889 [PMID: 24677659 DOI: 10.1002/jmri.24443]
- 24 陈大朝, 陈龙华, 金吴东, 许乙凯, 许鹏君. 三维适形放疗后放射性肝损伤的MRI表现. 南方医科大学学报 2007; 27: 181-183
- 25 Clément O, Mühler A, Vexler VS, Rosenau W, Berthezène Y, Kuwatsuru R, Brasch RC. Evaluation of radiation-induced liver injury with MR imaging: comparison of hepatocellular and reticuloendothelial contrast agents. *Radiology* 1992; 185: 163-168 [PMID: 1523301 DOI: 10.1148/radiology.185.1.1523301]
- 26 沈钧康, 蒋震, 周剑影, 黄文才, 赵培峰, 张彩元, 陆雪官, 田野. 放射性肝损伤早期效应实验研究-Kupffer细胞数量与功能评价. 中华放射医学与防护杂志 2004; 24: 553-554
- 27 沈钧康, 蒋震, 周剑影, 赵培峰, 张彩元, 陆雪官, 田野, 胡勤芳. MRI SPIO增强扫描对急性放射性肝损伤家兔的观察. 中华放射医学与防护杂志 2004; 24: 426-428
- 28 董天明, 马林, 周震鸿, 徐贤, 唐艳华, 陈惠惠, 陈敏, 安宁豫. 放射性肝损伤磁共振扩散加权成像的实验研究. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 128-135
- 29 Yu RS, Hao L, Dong F, Mao JS, Sun JZ, Chen Y, Lin M, Wang ZK, Ding WH. Biochemical metabolic changes assessed by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy after radiation-induced hepatic injury in rabbits. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2723-2730 [PMID: 19522022 DOI: 10.3748/wjg.15.2723]
- 30 Jung J, Yoon SM, Kim SY, Cho B, Park JH, Kim SS, Song SY, Lee SW, Ahn SD, Choi EK, Kim JH. Radiation-induced liver disease after stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: clinical and dose-volumetric parameters. *Radiat Oncol* 2013; 8: 249 [PMID: 24160910 DOI: 10.1186/1748-717X-8-249]
- 31 Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, Zhu J, Zhao JD, Lu HJ, Yang YL, Chen L, Wang AY, Fu XL, Jiang GL. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 426-434 [PMID: 16690430 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.031]
- 32 Cheng JC, Wu JK, Lee PC, Liu HS, Jian JJ, Lin YM, Sung JL, Jan GJ. Biologic susceptibility of hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy to radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1502-1509 [PMID: 15590181 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.048]
- 33 Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, Nuytens JJ, Brandwijk RP, Verhoef C, Ijzermans JN, Levendag PC. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol* 2006; 45: 831-837 [PMID: 16982547 DOI: 10.1080/02841860600897934]
- 34 Cárdenes HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, Henderson MA, Scheffter TE, Tudor K, Deluca J, Johnstone PA. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010; 12: 218-225 [PMID: 20441860 DOI: 10.1007/s12094-010-9186-0]



- 20231127 DOI: 10.1007/s12094-010-0492-x]
- 35 Son SH, Choi BO, Ryu MR, Kang YN, Jang JS, Bae SH, Yoon SK, Choi IB, Kang KM, Jang HS. Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: dose-volumetric parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1073-1080 [PMID: 20207492 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.009]
  - 36 Huang Y, Chen SW, Fan CC, Ting LL, Kuo CC, Chiou JF. Clinical parameters for predicting radiation-induced liver disease after intrahepatic reirradiation for hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2016; 11: 89 [PMID: 27369241 DOI: 10.1186/s13014-016-0663-1]
  - 37 Furuse J, Ishii H, Nagase M, Kawashima M, Ogino T, Yoshino M. Adverse hepatic events caused by radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1512-1518 [PMID: 16174067 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03916.x]
  - 38 Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Huang DY, Cheng SH, Lin YM, Jian JJ, Yang PS, Chuang VP, Huang AT. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiother Oncol* 2002; 63: 41-45 [PMID: 12065102 DOI: 10.1016/S0167-8140(02)00061-0]
  - 39 Yoon HI, Koom WS, Lee IJ, Jeong K, Chung Y, Kim JK, Lee KS, Han KH, Seong J. The significance of ICG-R15 in predicting hepatic toxicity in patients receiving radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2012; 32: 1165-1171 [PMID: 22435801 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02784.x]
  - 40 Stenmark MH, Cao Y, Wang H, Jackson A, Ben-Josef E, Ten Haken RK, Lawrence TS, Feng M. Estimating functional liver reserve following hepatic irradiation: adaptive normal tissue response models. *Radiother Oncol* 2014; 111: 418-423 [PMID: 24813090 DOI: 10.1016/j.radonc.2014.04.007]
  - 41 European Association For The Study Of The Liver.; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]
  - 42 Xu ZY, Liang SX, Zhu J, Zhu XD, Zhao JD, Lu HJ, Yang YL, Chen L, Wang AY, Fu XL, Jiang GL. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 189-195 [PMID: 16542787 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.11.034]
  - 43 Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122 [PMID: 2032882 DOI: 10.1016/0360-3016(91)90171-Y]
  - 44 Liang SX, Huang XB, Zhu XD, Zhang WD, Cai L, Huang HZ, Li YF, Chen L, Liu MZ. Dosimetric predictor identification for radiation-induced liver disease after hypofractionated conformal radiotherapy for primary liver carcinoma patients with Child-Pugh Grade A cirrhosis. *Radiother Oncol* 2011; 98: 265-269 [PMID: 21056489 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.10.014]
  - 45 Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim SH, Choi JI, Kim HB, Lee WJ, Park SJ, Hong EK, Kim CM. Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 225-231 [PMID: 17056199 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.015]
  - 46 Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 810-821 [PMID: 12095546 DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02846-8]
  - 47 Ichikawa S, Motosugi U, Oguri M, Onishi H. Magnetic resonance elastography for prediction of radiation-induced liver disease after stereotactic body radiation therapy. *Hepatology* 2017 Feb 20. [Epub ahead of print] [PMID: 28218412 DOI: 10.1002/hep.29128]
  - 48 赵增虎, 刘俊堂, 范青建. 放射性肝损伤研究及防治进展. *现代肿瘤医学* 2011; 19: 2110-2113
  - 49 金璋, 陈增边, 曹辉, 沈洁. 复方甘草酸苷注射液治疗放射性肝病的临床研究. *中国临床药理学杂志* 2010; 26: 183-185
  - 50 傅志超, 程惠华, 李东石, 林贵山. 门冬氨酸鸟氨酸在原发性肝癌放疗时放射性肝损伤的保护作用. *临床军医杂志* 2009; 37: 220-222
  - 51 Huang XW, Yang J, Dragovic AF, Zhang H, Lawrence TS, Zhang M. Antisense oligonucleotide inhibition of tumor necrosis factor receptor 1 protects the liver from radiation-induced apoptosis. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2849-2855 [PMID: 16675580 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0360]
  - 52 Fuss M, Salter BJ, Herman TS, Thomas CR Jr. External beam radiation therapy for hepatocellular carcinoma: potential of intensity-modulated and image-guided radiation therapy. *Gastroenterology* 2004; 127: S206-S217 [PMID: 15508086 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.035]
  - 53 Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, Ten Haken RK. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S94-100 [PMID: 20171524 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.092]
  - 54 Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, Schipper MJ, Feng M. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 452-459 [PMID: 26628466 DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4925]
  - 55 Paik EK, Kim MS, Jang WI, Seo YS, Cho CK, Yoo HJ, Han CJ, Park SC, Kim SB, Kim YH. Benefits of stereotactic ablative radiotherapy combined with incomplete transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2016; 11: 22 [PMID: 26896371 DOI: 10.1186/s13014-016-0597-7]
  - 56 Seo YS, Kim MS, Yoo SY, Cho CK, Choi CW, Kim JH, Han CJ, Park SC, Lee BH, Kim YH, Lee DH. Preliminary result of stereotactic body

# 同行评价

本文较为全面地介绍了RILD的临床特点、诊断要点及防治进展,有一定的科学性和先进性,条理清晰,论据可靠,结论对临床应用有一定的参考价值,是一篇值得阅读的科学性文章。



- radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 102: 209-214 [PMID: 20740576 DOI: 10.1002/jso.21593]
- 57 Kang JK, Kim MS, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, Bae SH, Jung DH, Kim KB, Lee DH, Han

CJ, Kim J, Park SC, Kim YH. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 2012; 118: 5424-5431 [PMID: 22570179 DOI: 10.1002/cncr.27533]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

## 肠道菌群与2型糖尿病及并发症

肖叔敏, 于珮

肖叔敏, 于珮, 天津医科大学代谢病医院肾病透析科 天津市 300070

于珮, 教授, 主任医师, 主要从事糖尿病及其并发症的发病机制与防治的研究.

作者贡献分布: 本文由于珮指导; 肖叔敏完成写作.

通讯作者: 于珮, 教授, 主任医师, 300070, 天津市和平区同安道66号, 天津医科大学代谢病医院肾病透析科.

yupei@tjmu.edu.cn

电话: 022-23333138

收稿日期: 2017-03-22

修回日期: 2017-04-18

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-07-18

### Relationship of intestinal flora with type 2 diabetes mellitus and its complications

Shu-Min Xiao, Pei Yu

Shu-Min Xiao, Pei Yu, Kidney Dialysis Section of Tianjin Medical University Metabolic Diseases Hospital, Tianjin 300070, China

Correspondence to: Pei Yu, Professor, Chief Physician, Kidney Dialysis Section of Tianjin Medical University Metabolic Diseases Hospital, 66 Tong'an Road, Heping District, Tianjin 300070, China. yupei@tjmu.edu.cn

Received: 2017-03-22

Revised: 2017-04-18

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-07-18

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is caused by multiple factors. The relationship between diabetes and intestinal flora has become the

focus of study in recent years. Intestinal flora is closely related to human health, and a growing number of studies have found that the imbalance of intestinal flora may be involved in the occurrence and development of T2DM, while metabolic environment changes in diabetics may affect the composition and function of intestinal flora. In this review, we will discuss the role of intestinal flora imbalance in the occurrence and development of T2DM, the related treatment strategies, and the future research prospects.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal flora; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic complications

Xiao SM, Yu P. Relationship of intestinal flora with type 2 diabetes mellitus and its complications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1819-1831 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1819.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1819>

### 摘要

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种由多因素导致的代谢性疾病, 关于其发病机制的研究逐渐深入, 其中肠道菌群与糖尿病的关系成为近年来研究的焦点. 肠道菌群与人体健康息息相关, 越来越多的研究发现肠道菌群的失调可能通过多种机制参与T2DM的发生与发展, 而T2DM病患者体内代谢环境的改变又可能会影响肠道菌群的组成和功能. 在这篇综述中, 我们总结最近的相关研究探讨肠道菌群失调在T2DM发生和发展中的作用、有关的治疗策略以及未来的研究前景.

### 背景资料

虽然对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)及其并发症发病机制的研究已经取得很多的成果, 但是其影响因素众多, 发病的具体机制还不明了. 近年来的研究表明, 肠道菌群失调在T2DM的发生发展中起着重要作用, 纠正肠道菌群失调可能成为T2DM及其并发症治疗的新靶点.

### 同行评议者

谭煌英, 主任医师, 中日友好医院中西医结合肿瘤内科; 王勇, 教授, 中国医科大学附属医院第四医院

## ■ 研发前沿

T2DM及其并发症的具体发病机制和治疗、肠道菌群失调在T2DM及其并发症发病中所起的作用、肠道菌群失调的纠正方法等是该领域亟待研究的问题。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肠道菌群; 2型糖尿病; 糖尿病并发症

**核心提要:** 肠道菌群紊乱可能通过影响体质量、胆汁酸代谢、炎症反应及胰岛素的分泌和作用的发挥在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病中发挥重要作用, 人为干预肠道菌群的构成有可能促进T2DM及其并发症的治疗。

肖叔敏, 于珮. 肠道菌群与2型糖尿病及并发症. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1819-1831 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1819.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1819>

## 0 引言

糖尿病在全球的发病率逐年增高, 已经成为一个严重的公共卫生问题. 糖尿病及其并发症, 包括心脏疾病、肾脏衰竭、中风症等严重危害人类生命健康. 在糖尿病的诊断中, 其中将近85%-95%是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)<sup>[1]</sup>. T2DM是以胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足为病理生理基础的内分泌代谢性疾病, 其发病机制复杂, 可能与基因, 年龄, 超重或肥胖, 不健康的生活方式等相关.

肠道微生物是人体密不可分的组成部分, 其相当于人类后天获得的一个重要器官. 肠道菌群不仅能实现自身间物质及信息交换, 且能与宿主细胞之间不断地进行信息交流, 与宿主一同进化, 参与宿主营养、代谢和免疫调控<sup>[2]</sup>. 肠道菌群基因组信息的总和被称为“肠道元基因组”, 与人体基因组一起通过与环境等因素相互作用, 影响着人体的生理代谢.

越来越多的研究证据表明肠道菌群组成与肥胖、T2DM密切相关. 有研究显示肠道菌群可通过影响宿主体质量、胆汁酸盐代谢、自身免疫反应、胰岛素抵抗及激素等参与T2DM的发生、发展. 使用益生菌及其前体、抗生素、移植粪便肠道菌等调节肠道菌群的措施可改善宿主葡萄糖耐量异常及胰岛素抵抗. 本文就近几年肠道菌群与T2DM关系的研究进展进行综述.

## 1 肠道菌群分类与生理功能

人体内含有数以亿计的微生物, 这些微生物大

多数定植在胃肠道内, 包括细菌、病毒和一些其他的微生物. 人体肠道内的细菌主要分四大类: 厚壁菌门, 拟杆菌门, 变形杆菌, 放线菌. 但是肠道微生物的具体种类和数量取决于不同的年龄、种族、营养状态等<sup>[3-6]</sup>. 消化道的不同部位其组成也存在差异, 人体肠道从近端到远端的过程中细菌数量不断增加, 空肠菌群数量与十二指肠相似, 大约 $10^3$ - $10^5$  cfu/mL; 回肠菌群数量和菌种都明显增多, 达到 $10^7$ - $10^8$  cfu/mL; 结肠菌群的数量则会进一步增加<sup>[4,5,7]</sup>. 按照与人体关系分类, 肠道菌群可以分为三类: 一是对人体有益的菌群, 主要包括乳酸杆菌、双歧杆菌, 类杆菌等, 有益菌群大约占总菌群的99%左右, 对维持人体正常生理功能发挥重要的作用; 二是与宿主共栖的条件致病菌, 也称中间菌, 该类细菌为肠道非优势菌群, 如肠球菌、肠杆菌, 在肠道微生态平衡时是无害的, 在特定的条件下具有侵袭性; 三是病原菌, 也称有害菌, 为一过性菌群, 很少会长期定植在肠道内<sup>[2,7]</sup>. 肠道菌群通过与人体相互作用, 可以影响人体的营养、物质代谢、免疫系统发生与免疫功能调节、炎症反应、肠道功能, 以及血管形成、骨代谢、神经生物行为等<sup>[8]</sup>. 很多因素都会影响肠道菌群的结构, 比如饮食、运动、精神压力等各种体内或体外环境的变化.

## 2 肠道菌群与T2DM的相关性及其作用机制

**2.1 肠道菌群与T2DM的相关性** T2DM病程较长, 发病因素复杂, 以胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足为主要特征. 近年来越来越多的研究证明肠道菌群失调可能为T2DM的发病机制之一. 有研究<sup>[9]</sup>检测分析了糖尿病患者健康人粪便的组成, 发现二者之间菌群的构成有明显差异, 糖尿病患者与健康人相比, 有益菌的数量明显减少, 有害菌的数量增加. 我国学者对345个中国人的肠道微生物进行宏基因组关联分析, 共鉴定出大约6万个与T2DM相关的分子标记, 从分子层面上明确了中国糖尿病患者与非糖尿病患者肠道微生物组成上差异, 发现了有益菌群和有害菌群之间存在拮抗关系, 特别是梭菌的不同菌群间表现尤为明显<sup>[10]</sup>. 有研究<sup>[11]</sup>发现喂养同样的食物Ob小鼠与野生小鼠相比肠道菌群中厚壁菌门的数量较高而拟杆菌门数量较低. 肠道微生物的这种改变同样出现在人类身上当肥胖者与正常人相比时, 肠道各菌



种之间的比例也不尽相同<sup>[12]</sup>. 肠道微生物可通过对食物的发酵影响肠道对糖的吸收, 不同种类的细菌对肠道糖的吸收的影响不同, 其中有益菌可以减少葡萄糖的吸收, 而有害菌则增加葡萄糖的吸收. 所以, 不同的肠道菌群构成对机体血糖的影响不同.

**2.2 膳食因素对肠道菌群的影响** 目前饮食对肠道菌群结构的影响已经得到广泛认可, 有很多学者已经在这方面做了大量的工作. 有学者研究<sup>[13]</sup>发现饮食中含有大量植物多糖的非洲农村儿童和意大利儿童的肠道菌群构成存在差异, 与意大利儿童相比, 非洲儿童粪便样本中厚壁菌门(主要是普氏菌属)减少而拟杆菌门的数量增加, 意大利儿童粪便中的肠杆菌却相对较高(主要是志贺菌属和埃希氏菌属). 说明饮食对肠道微生物确实有影响, 不同的饮食结构的人群肠道菌群的组成是不同的. 饮食可以在短时间内就对肠道菌群产生影响. Turnbaugh等<sup>[14]</sup>研究发现当小鼠从低脂高膳食纤维饮食变为高脂高糖低膳食纤维饮食时, 肠道菌群在一天内即可发生改变<sup>[14,15]</sup>. 饮食同样也是T2DM的影响因素之一. 高热量食物是T2DM最危险的因素, 过多摄入高热量、高脂肪、高胆固醇、高糖、低膳食纤维的食物会使人体脂肪积累, 胰岛素的敏感性下降, 从而减弱葡萄糖的降解功能, 最终引起高血糖. 高脂饮食可以加速T2DM的发生和发展, 体内过多的脂肪堆积通过脂毒性作用影响胰岛素功能, 并损伤体质量调节系统导致肥胖<sup>[16]</sup>. 用高脂食物喂养野生型和REL $\beta$ 分子敲除型小鼠后发现, 尽管他们的体质量不同, 但肠道菌群均表现为拟杆菌门数量减少, 厚壁菌门和变形菌门数量增加, 这表明引起微生物菌群改变的主要原因是高脂饮食而不是肥胖状态<sup>[17]</sup>. Walker等<sup>[18]</sup>在人的膳食中加入抗性淀粉后发现胃球菌属和优杆菌属在粪便样本中的数量增加, 这两种菌种和纤维发酵有关. 膳食纤维在肠道后部的发酵同时也能促进有益菌的增殖. 膳食纤维具有增加饱腹感、控制总能量摄入、降低空腹和餐后血糖、改善糖耐量, 维持糖代谢与脂类代谢平衡, 增加外周组织对胰岛素敏感性, 减轻胰岛素抵抗等作用. 有研究<sup>[18,19]</sup>发现抗性淀粉能增加胰岛素敏感性, 可能就是通过增加膳食纤维的发酵, 但是抗性淀粉对肠道菌群的作用因人而异, 说明膳食对肠道菌群的作用也是有个体化

差异的.

**2.3 肠道菌群通过炎症反应参与糖尿病发病** T2DM是一种慢性炎症疾病, 这种低度慢性炎症是由于炎症因子IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ 等细胞因子的过多分泌<sup>[20,21]</sup>. 多种炎症因子参与糖尿病的发生和病情发展, 通过多种途径导致胰岛 $\beta$ 细胞结构受损与功能障碍, 促进 $\beta$ 细胞凋亡, 引起胰岛素分泌不足; 同时这些炎症因子能够引起内皮细胞结构和功能的异常, 导致胰岛素在人体组织细胞中出现转运障碍, 不能发挥正常作用, 引起胰岛素抵抗<sup>[20-22]</sup>.

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分, 革兰氏阴性杆菌的数量增加或者肠道通透性的改变都会使血清中LPS的浓度升高引起内毒素血症, 并且血清中LPS浓度的增加和胰岛素抵抗有直接的关系<sup>[23,24]</sup>. 有研究<sup>[25,26]</sup>显示在肥胖小鼠身上通过应用益生元改变肠道菌群的组成可以改善肠道通透性、降低LPS内毒素血症并改善炎症状态. Cani等<sup>[26]</sup>的研究发现通过皮下注射LPS可以引起与高脂饮食相同的效应, 包括空腹血糖受损, 高胰岛素血症, 体质量增加等. 同时高脂饮食可以使肠道革兰氏阴性杆菌数量增加, 说明高脂饮食可能是通过改变肠道菌群组成, 增加血浆LPS含量进而引起机体内毒素血症参与糖尿病的发生. Akkermansia muciniphila大约占人体肠道微生物组成的3%-5%, 并且与肥胖人群和糖尿病患者相比正常人中的数量更多<sup>[27,28]</sup>. Zhao等<sup>[29]</sup>发现Akkermansia muciniphila可以通过减少血浆LPS含量改善机体的炎症状态, 在小鼠身上应用Akkermansia细菌, 发现小鼠的糖耐量和胰岛素敏感性都有所改善, 同时与脂肪酸合成的基因表达也减少, 以及肝脏和肌肉的内质网应激都有所改善. Rodes等<sup>[30]</sup>研究显示LPS引起的信号级联反应可能是通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)来损伤胰岛 $\beta$ 细胞的功能, 抑制血糖升高引起的胰岛素释放, 并且减少编码胰十二指肠同源框因子-1(pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1)的mRNA的表达. PDX-1是同源盒家族中的一员, 其主要功能有指导胰腺的发育和分化, 促进胰岛 $\beta$ 细胞增殖, 抑制胰岛 $\beta$ 细胞凋亡, 调节胰岛素基因等几个重要的胰岛 $\beta$ 细胞特异性基因的转录, 对于胰岛 $\beta$ 细胞功能的稳定性及糖尿病的发生、进展有十分重要的意义. LPS和巨噬细胞上的

#### ■ 创新盘点

本文系统阐述了肠道菌群失调与T2DM及并发症发生与发展的关系, 以及通过人为干预肠道构成治疗T2DM的前景.



### 应用要点

通过应用益生菌、有益菌、药物及外科手术等措施纠正肠道菌群结构失调对T2DM及其并发症的治疗具有潜在的应用前景。

CD14/TLR4受体结合可以增加促炎因子的释放。当把LPS注射到CD14/TLR4基因敲除的小鼠皮下, 发现并没有出现与代谢异常, 也没有发展成肥胖或者糖尿病, 并且当把小鼠CD14/TLR4受体基因敲除时, 小鼠的胰岛素敏感性增加, 说明LPS可能是通过CD14/TLR4受体来影响机体的代谢和糖尿病的发生<sup>[26,31]</sup>。

**2.4 肠道菌群通过短链脂肪酸影响糖尿病发展** 肠道菌群发酵食物可产生多种代谢产物, 短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)就是其中的一种。SCFAs主要包括乙酸、丙酸、丁酸等, 其可以增加能量利用率, 维持肠道适当的免疫应答, 减轻炎症反应, 并且可以调节结肠上皮细胞的增殖、分化和基因的表达<sup>[32,33]</sup>。有研究<sup>[34,35]</sup>显示肥胖人群较正常人体内SCFAs的水平高, 这与SCFAs可以增加能量利用率相一致。另外的研究<sup>[36]</sup>发现肠道内过多的乙酸盐通过增加胃饥饿素和其他影响食欲的激素的分泌来增加肥胖发生的可能性。Bäckhed等<sup>[2]</sup>对无菌鼠接种细菌后发现, 肠道菌群不但促使多糖发酵成SCFAs, 而且增加了小肠中葡萄糖的吸收, 诱使肝脏脂肪的生成以及极低密度脂蛋白增加。但是其他的研究结果却表明SCFAs有助于保护机体远离代谢紊乱性疾病。例如有研究<sup>[37]</sup>表明, 在高脂饮食中补充丁酸盐, 可以预防大鼠肥胖和逆转胰岛素抵抗; 另一个研究<sup>[38,39]</sup>显示SCFAs通过激活G蛋白耦连受体GPR41、GPR43为肠上皮细胞提供能量, 来影响肠内分泌细胞的调节作用。SCFAs也可以激活免疫细胞(比如中性粒细胞)上的GPR43受体信号传导通路抑制炎症反应<sup>[40]</sup>。SCFAs的产生受膳食和肠道微生物的影响, 复合膳食可以增加SCFAs的产生并且增加肠道微生物的多样性<sup>[13]</sup>。当肥胖人群减少碳水化合物的摄取, 其粪便中丁酸盐的含量减少, 肠道中产丁酸盐的细菌数量也相应降低<sup>[37]</sup>。从以上研究结果来看SCFAs对机体代谢的调节作用是双向的, 一方面通过增加能量利用率增加脂肪的沉积, 另一方面通过减少炎症反应、调节肠内分泌细胞的激素分泌来改善机体的代谢紊乱。

**2.5 肠道菌群通过胆汁酸影响糖尿病发展** 胆汁酸是由肝脏合成分泌到肠道, 有助于维持胆固醇、脂肪和脂溶性维生素的溶解状态并有助于他们的吸收。肠道菌群则作为胆汁酸重要的“调控器”, 既调节胆汁酸的合成又促使他

生成次级代谢产物。胆汁酸作为一种信号分子通过与细胞的受体结合可以参与多种代谢途径, 比如胆汁酸可以通过与控制胆汁酸合成的核受体FXR和G蛋白耦连受体TGR5(RPCR TGR5)结合来调节糖代谢<sup>[41,42]</sup>。但是FXR是被初级胆汁酸激活而有损于葡萄糖稳态, 而TGR5是和次级胆汁酸结合而改善糖稳态<sup>[43-45]</sup>。McGavigan等<sup>[46]</sup>发现T2DM小鼠在实施垂直胃减容术后糖稳态明显改善, 可能是因为术后循环胆汁酸池的改变激活TGR5受体引起的。肠内分泌细胞L细胞上的TGR5受体激活可以促进GLP-1的分泌, 进而增强肥胖小鼠肝脏和胰腺的功能, 有助于糖稳态的改善<sup>[45]</sup>。同时胆汁酸可以被肠道吸收进入体内循环, 所以外周器官的TGR5和FXR受体的激活可以有助于机体的整体代谢。例如, 有研究<sup>[47]</sup>显示棕色脂肪组织和肌肉的TGR5受体的激活可以增加能量消耗并防止膳食诱导的肥胖。肠道微生物有可能就是通过调节体内胆汁酸池的组成来调节FXR和TGR5信号通路的抑制与激活, 进而调节肥胖和T2DM患者的脂代谢和糖代谢。

**2.6 肠道菌群通过影响神经系统和激素分泌影响糖尿病** SCFAs不仅可作为结肠细胞的能量来源, 还能够刺激消化道黏膜壁上的L细胞分泌胃肠激素来调节机体代谢。有研究<sup>[48]</sup>显示肠道微生物发酵产生的SCFAs通过与肠上皮细胞上的GPR41和GPR43受体结合引起胃肠激素YY(peptide YY, PYY)的分泌, PYY可以抑制肠道运动, 阻碍肠道对食物的运输, 肠道运动减弱会显著增加营养的吸收和沉积, 有助于发展成代谢紊乱。但是另外的研究<sup>[49]</sup>表明, PYY能作用于摄食中枢, 减少饥饿感, 增加饱腹感, 有效抑制病理性过多食物的摄入, 从而达到对肥胖的控制与糖尿病的防治。肠道微生物同样也可以通过GPR43受体来调节小肠远端和结肠L细胞GLP-1的分泌<sup>[50]</sup>。GLP-1可抑制胃排空, 减少肠蠕动控制食欲, 促进胰岛β细胞再生和修复以及增加其细胞数量, 促进胰岛素分泌, 改善T2DM血糖水平。目前GLP-1类似物和受体激动剂已广泛应用于T2DM的临床治疗中。另外, 当应用益生元来改变肠道微生物的组成时, 结肠GLP-2的产生也相应增加, GLP-2具有肠营养作用, 可以增加紧密连接蛋白的表达, 改善肠道的屏障功能减少LPS入血<sup>[51,52]</sup>。从以上研究结果来看, 肠道菌群可以通过调节胃肠

激素的分泌参与糖尿病的发病, 胃肠激素在糖尿病的发病中具有重要的病理作用。

胃肠道可以通过神经系统与大脑中枢进行信息互换. 有证据显示肠道微生物与大脑之间的联系是通过迷走神经把肠腔的信息传给中枢神经系统<sup>[53]</sup>. 之前的研究<sup>[53]</sup>结果发现糖尿病患者与正常人相比脑肠轴系统发生改变, 这可能是糖尿病患者出现胃肠道并发症的原因之一. 肠道微生物可以通过调节感觉传入神经的兴奋性来调节肠道动力以及肠道屏障功能. 并且肠道微生物通过产生氨基丁酸、5-羟色胺、组胺、乙酰胆碱和儿茶酚胺等神经递质来影响肠神经系统<sup>[54]</sup>. 乳酸杆菌作用于硝酸盐和亚硝酸盐生成一氧化氮和硫化氢与辣椒素敏感神经纤维上的辣椒素受体结合与来调节胃肠道动力<sup>[55,56]</sup>. 迷走神经和非迷走毒蕈碱神经还能通过调节胃肠道激素的分泌来影响胰岛素的分泌<sup>[57]</sup>. 另外, 肽能肠神经元是炎症因子的靶点, 肠道微生物可以通过调节免疫细胞的功能来促进促炎因子的产生进而导致神经变性<sup>[58]</sup>.

### 3 肠道菌群与糖尿病并发症

糖尿病患者长期存在的高血糖会损害大血管、微血管导致全身组织器官功能障碍, 常危及心、脑、眼、肾、足等器官. 糖尿病并发症的发病机制与多种因素相关, 近年来许多学者对这一领域做了大量的研究工作, 但主要集中在遗传、氧化应激、炎症反应、病理转归等方面, 对肠道菌群失调和糖尿病并发症的关系的研究不多. 但是大量研究表明, 肠道菌群对糖类、脂质和蛋白质三大代谢具有重要的调节作用, 而三大物质代谢失调对糖尿病并发症有重要的影响, 所以肠道菌群失调和糖尿病并发症之间必然存在某种联系, 虽然其中的机制还不明了. 为了全面了解肠道菌群在糖尿病并发症发生发展中的影响, 阐明其中的具体机制, 为了未来更好的预防和治疗糖尿病并发症, 有关这方面的研究还有大量的工作要做。

### 4 改变肠道菌群治疗T2DM的前景

从以上的研究来看肠道微生物的改变和T2DM密切相关, 近年来也有许多研究通过各种手段改变肠道菌群来治疗T2DM. 有研究<sup>[59]</sup>显示用某些益生菌改变肠道菌群的构成可以改善胰

岛素敏感性, 预防和延缓T2DM的发展. Plovier等<sup>[60]</sup>的研究发现从Akkermansia细菌膜分离的一种蛋白可以通过与TLR-2作用增加肠道屏障功能并且有助于改善代谢紊乱. 但是, 仍需进一步的研究证实有益菌治疗糖尿病的作用. 基于证据的益生菌是被鼓励开发的, 通过改变肠道菌群进而改善与T2DM相关的代谢指标.

外科手术对严重的肥胖是最有效的治疗手段, 外科手术能显著减轻体质量并且通过改变肠内分泌细胞活动、热量摄入和肠道微生物等改善肥胖相关的并发症. 有研究<sup>[61]</sup>发现对T2DM小鼠实施胃旁路手术后, 小鼠的糖耐量等糖尿病指标发生改变的同时, 肠道菌群的构成也发生了改变. 还有实验观察到应用二甲双胍治疗糖尿病时肠道菌群的构成也发生改变, Akkermansia细菌的数量有所增加<sup>[62]</sup>. 不止二甲双胍, 其他的口服降糖药像比格列酮、西格列汀等发挥降糖作用的机制之一可能是通过改善肠道菌群失调. 说明外科减重手术、二甲双胍等口服降糖药等可以通过改变肠道菌群的构成来改善糖尿<sup>[61,62]</sup>. 还有研究<sup>[63,64]</sup>发现某些食物, 例如苦瓜、火龙果等的降糖作用可能也是通过纠正肠道菌群的失调.

另外, 某些具有降糖作用的中药制剂可能也是通过改变肠道菌群构成来发挥作用<sup>[65,66]</sup>. 除此之外, 通过体育锻炼减重或者改变膳食习惯也可以影响肠道菌群构成达到改善糖尿病病情的目的. 抗生素也是改善肠道微生物构成的手段之一, 有研究发现服用诺氟沙星和氨苄西林(1 g/L·d)2 wk后, 肥胖小鼠盲肠处细菌数量减少, 明显改善了空腹血糖和糖耐量异常. 但是考虑抗生素对人体的影响并不能长期应用, 还需进一步的研究. 虽然许多的研究都证实通过不同的手段改变肠道菌群的结构可以影响T2DM的进展, 但由于大部分研究均来源于动物模型, 而对人群的研究较少, 并且肠道菌群构成复杂, 影响因素众多, 具体的机制还不明了, 所以仍需要更多的相关研究工作.

### 5 结论

总之, 肠道菌群参与了机体的多种代谢过程, 肠道菌群紊乱可能通过影响体质量、胆汁酸代谢、炎症反应及胰岛素的分泌和作用的发挥在T2DM的发病中发挥重要作用. 通过使用益生菌、外科手术等措施调节肠道菌群可能

### 同行评价

文章总结了肠道菌群失调在T2DM发生、发展中的作用, 以及有关治疗前景. 全文条理分明, 书写流畅, 反映了该领域的研究进展, 提出了下一步的研究方向, 具有很强的可读性.

在改善宿主糖代谢和胰岛素抵抗方面有益处。但是仍需要更深入地探索肠道菌群与T2DM之间的关系, 并寻找治疗T2DM的新路径。

## 6 参考文献

- Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 844: 1-100 [PMID: 7941615]
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- Baohman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 108 [PMID: 27317359 DOI: 10.1186/s12944-016-0278-4]
- Cani PD, Ostro M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012; 3: 279-288 [PMID: 22572877 DOI: 10.4161/gmic.19625]
- Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem* 2015; 71: 509-525 [PMID: 25749935 DOI: 10.1007/s13105-015-0390-3]
- Bailey MT. Influence of stressor-induced nervous system activation on the intestinal microbiota and the importance for immunomodulation. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 255-276 [PMID: 24997038 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_12]
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 979-984 [PMID: 17210919 DOI: 10.1073/pnas.0605374104]
- Bäckhed F. Host responses to the human microbiome. *Nutr Rev* 2012; 70 Suppl 1: S14-S17 [PMID: 22861802 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00496.x]
- 孙艳, 刘波, 赵静玫, 王海岩, 徐和利, 李雪妮. 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 863-865
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60 [PMID: 23023125 DOI: 10.1038/nature11450]
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
- Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo Arozana A, Adachi H, Adams CM, Adams PD, Adeli K, Adhietty PJ, Adler SG, Agam G, Agarwal R, Aghi MK, Agnello M, Agostinis P, Aguilar PV, Aguirre-Ghisso J, Airolidi EM, Ait-Si-Ali S, Akematsu T, Akporiaye ET, Al-Rubeai M, Albaiceta GM, Albanese C, Albani D, Albert ML, Aldudo J, Algül H, Alirezai M, Alloza I, Almasan A, Almonte-Beceril M, Alnemri ES, Alonso C, Altan-Bonnet N, Altieri DC, Alvarez S, Alvarez-Erviti L, Alves S, Amadoro G, Amano A, Amantini C, Ambrosio S, Amelio I, Amer AO, Amessou M, Amon A, An Z, Anania FA, Andersen SU, Andley UP, Andreadi CK, Andrieu-Abadie N, Anel A, Ann DK, Anoopkumar-Dukie S, Antoniolli M, Aoki H, Apostolova N, Aquila S, Aquilano K, Araki K, Arama E, Aranda A, Araya J, Arcaro A, Arias E, Arimoto H, Ariosa AR, Armstrong JL, Arnould T, Arsov I, Asanuma K, Askanas V, Asselin E, Atarashi R, Atherton SS, Atkin JD, Attardi LD, Auberger P, Auburger G, Aurelian L, Autelli R, Avagliano L, Avantiaggiati ML, Avrahami L, Awale S, Azad N, Bachetti T, Backer JM, Bae DH, Bae JS, Bae ON, Bae SH, Baehrecke EH, Baek SH, Baghdiguian S, Bagniewska-Zadworna A, Bai H, Bai J, Bai XY, Bailly Y, Balaji KN, Balduini W, Ballabio A, Balzan R, Banerjee R, Bánhegyi G, Bao H, Barbeau B, Barrachina MD, Barreiro E, Bartel B, Bartolomé A, Bassham DC, Bassi MT, Bast RC Jr, Basu A, Batista MT, Batoko H, Battino M, Bauckman K, Baumgarner BL, Bayer KU, Beale R, Beaulieu JF, Beck GR Jr, Becker C, Beckham JD, Bédard PA, Bednarski PJ, Begley TJ, Behl C, Behrends C, Behrens GM, Behrens KE, Bejarano E, Belaid A, Belleudi F, Bénard G, Berchem G, Bergamaschi D, Bergami M, Berkhout B, Berliocchi L, Bernard A, Bernard M, Bernassola F, Bertolotti A, Bess AS, Besteiro S, Bettuzzi S, Bhalla S, Bhattacharyya S, Bhutia SK, Biagosch C, Bianchi MW, Biard-Piechaczyk M, Billes V, Bincoletto C, Bingol B, Bird SW, Bitoun M, Bjedov I, Blackstone C, Blanc L, Blanco GA, Blomhoff HK, Boada-Romero E, Böckler S, Boes M, Boesze-Battaglia K, Boise LH, Bolino A, Boman A, Bonaldo P, Bordini M, Bosch J, Botana LM, Botti J, Bou G, Bouché M, Bouche-careilh M, Boucher MJ, Boulton ME, Bouret SG, Boya P, Boyer-Guittaut M, Bozhkov PV, Brady N, Braga VM, Brancolini C, Braus GH, Bravo-San Pedro JM, Brennan LA, Bresnick EH, Brest P, Bridges D, Bringer MA, Brini M, Brito GC, Brodin B, Brookes PS, Brown EJ, Brown K, Broxmeyer HE, Bruhat A, Brum PC, Brumell JH, Brunetti-Pierri N, Bryson-Richardson RJ, Buch S, Buchan AM, Budak H, Bulavin DV, Bultman SJ, Bultynck G, Bumbasirevic V, Burelle Y, Burke RE, Burmeister M, Bütikofer P, Caberlotto L, Cadwell K, Cahova M, Cai D, Cai J, Cai Q, Calatayud S, Camougrand N, Campanella M, Campbell GR, Campbell M, Campello S, Candau R, Caniggia I, Cantoni L, Cao L, Caplan AB, Caraglia M, Cardinali C, Cardoso SM, Carew JS, Carleton LA, Carlin CR, Carloni S, Carlsson SR, Carmona-Gutierrez D, Carneiro LA, Carnevali O, Carra S, Carrier A, Carroll B, Casas C, Casas J, Cassinelli G, Castets P, Castro-Obregon S,



Cavallini G, Ceccherini I, Cecconi F, Cederbaum AI, Ceña V, Cenci S, Cerella C, Cervia D, Cetrullo S, Chaachouay H, Chae HJ, Chagin AS, Chai CY, Chakrabarti G, Chamilos G, Chan EY, Chan MT, Chandra D, Chandra P, Chang CP, Chang RC, Chang TY, Chatham JC, Chatterjee S, Chauhan S, Che Y, Cheetham ME, Cheluvappa R, Chen CJ, Chen G, Chen GC, Chen G, Chen H, Chen JW, Chen JK, Chen M, Chen M, Chen P, Chen Q, Chen Q, Chen SD, Chen S, Chen SS, Chen W, Chen WJ, Chen WQ, Chen W, Chen X, Chen YH, Chen YG, Chen Y, Chen Y, Chen Y, Chen YJ, Chen YQ, Chen Y, Chen Z, Chen Z, Cheng A, Cheng CH, Cheng H, Cheong H, Cherry S, Chesney J, Cheung CH, Chevet E, Chi HC, Chi SG, Chiacchiera F, Chiang HL, Chiarelli R, Chiariello M, Chieppa M, Chin LS, Chiong M, Chiu GN, Cho DH, Cho SG, Cho WC, Cho YY, Cho YS, Choi AM, Choi EJ, Choi EK, Choi J, Choi ME, Choi SI, Chou TF, Chouaib S, Choubey D, Choubey V, Chow KC, Chowdhury K, Chu CT, Chuang TH, Chun T, Chung H, Chung T, Chung YL, Chwae YJ, Cianfanelli V, Ciarcia R, Ciechomska IA, Ciriolo MR, Cirone M, Claerhout S, Clague MJ, Clària J, Clarke PG, Clarke R, Clementi E, Cleyrat C, Cnop M, Coccia EM, Cocco T, Codogno P, Coers J, Cohen EE, Colecchia D, Coletto L, Coll NS, Colucci-Guyon E, Comincini S, Condello M, Cook KL, Coombs GH, Cooper CD, Cooper JM, Coppens I, Corasaniti MT, Corazzari M, Corbalan R, Corcelle-Termeau E, Cordero MD, Corral-Ramos C, Corti O, Cossarizza A, Costelli P, Costes S, Cotman SL, Coto-Montes A, Cottet S, Couve E, Covey LR, Cowart LA, Cox JS, Coxon FP, Coyne CB, Cragg MS, Craven RJ, Crepaldi T, Crespo JL, Criollo A, Crippa V, Cruz MT, Cuervo AM, Cuezva JM, Cui T, Cutillas PR, Czaja MJ, Czyzyk-Krzeska MF, Dagda RK, Dahmen U, Dai C, Dai W, Dai Y, Dalby KN, Dalla Valle L, Dalmaso G, D'Amelio M, Damme M, Darfeuille-Michaud A, Dargemont C, Darley-Usmar VM, Dasarathy S, Dasgupta B, Dash S, Dass CR, Davey HM, Davids LM, Dávila D, Davis RJ, Dawson TM, Dawson VL, Daza P, de Belleruche J, de Figueiredo P, de Figueiredo RC, de la Fuente J, De Martino L, De Matteis A, De Meyer GR, De Milito A, De Santi M, de Souza W, De Tata V, De Zio D, Debnath J, Dechant R, Decuyper JP, Deegan S, Dehay B, Del Bello B, Del Re DP, Delage-Mourroux R, Delbridge LM, Deldicque L, Delorme-Axford E, Deng Y, Dengjel J, Denizot M, Dent P, Der CJ, Deretic V, Derrien B, Deutsch E, Devarenne TP, Devenish RJ, Di Bartolomeo S, Di Daniele N, Di Domenico F, Di Nardo A, Di Paola S, Di Pietro A, Di Renzo L, DiAntonio A, Díaz-Araya G, Díaz-Laviada I, Diaz-Meco MT, Diaz-Nido J, Dickey CA, Dickson RC, Diederich M, Digard P, Dikic I, Dinesh-Kumar SP, Ding C, Ding WX, Ding Z, Dini L, Distler JH, Diwan A, Djavaheri-Mergny M, Dmytruk K, Dobson RC, Doetsch V, Dokladny K, Dokudovskaya S, Donadelli M, Dong XC, Dong X, Dong Z, Donohue TM Jr, Doran KS, D'Orazi G, Dorn GW 2nd, Dosenko V, Dridi S, Drucker L, Du J, Du LL, Du L, du Toit A, Dua P, Duan L, Duann P, Dubey VK, Duchon MR, Duchosal MA, Duez H, Dugail I,

Dumit VI, Duncan MC, Dunlop EA, Dunn WA Jr, Dupont N, Dupuis L, Durán RV, Durcan TM, Duvezin-Caubet S, Duvvuri U, Eapen V, Ebrahimi-Fakhari D, Echard A, Eckhart L, Edelstein CL, Edinger AL, Eichinger L, Eisenberg T, Eisenberg-Lerner A, Eissa NT, El-Deiry WS, El-Khoury V, Elazar Z, Eldar-Finkelman H, Elliott CJ, Emanuele E, Emmenegger U, Engedal N, Engelbrecht AM, Engelender S, Enserink JM, Erdmann R, Erenpreisa J, Eri R, Eriksen JL, Erman A, Escalante R, Eskelinen EL, Espert L, Esteban-Martínez L, Evans TJ, Fabri M, Fabrias G, Fabrizio C, Facchiano A, Færgeman NJ, Faggioni A, Fairlie WD, Fan C, Fan D, Fan J, Fang S, Fanto M, Fanzani A, Farkas T, Faure M, Favier FB, Fearnhead H, Federici M, Fei E, Felizardo TC, Feng H, Feng Y, Feng Y, Ferguson TA, Fernández ÁF, Fernandez-Barrena MG, Fernandez-Checa JC, Fernández-López A, Fernandez-Zapico ME, Feron O, Ferraro E, Ferreira-Halder CV, Fesus L, Feuer R, Fiesel FC, Filippi-Chiela EC, Filomeni G, Fimia GM, Fingert JH, Finkbeiner S, Finkel T, Fiorito F, Fisher PB, Flajolet M, Flamigni F, Florey O, Florio S, Floto RA, Folini M, Follo C, Fon EA, Fornai F, Fortunato F, Fraldi A, Franco R, Francois A, François A, Frankel LB, Fraser ID, Frey N, Freyssen DG, Frezza C, Friedman SL, Frigo DE, Fu D, Fuentes JM, Fueyo J, Fujitani Y, Fujiwara Y, Fujiya M, Fukuda M, Fulda S, Fusco C, Gabryel B, Gaestel M, Gailly P, Gajewska M, Galadari S, Galili G, Galindo I, Galindo MF, Galliciotti G, Galluzzi L, Galluzzi L, Galy V, Gammoh N, Gandy S, Ganesan AK, Ganesan S, Ganley IG, Gannagé M, Gao FB, Gao F, Gao JX, García Nannig L, García Vescovi E, Garcia-Macia M, Garcia-Ruiz C, Garg AD, Garg PK, Gargini R, Gassen NC, Gatica D, Gatti E, Gavard J, Gavathiotis E, Ge L, Ge P, Ge S, Gean PW, Gelmetti V, Genazzani AA, Geng J, Genschik P, Gerner L, Gestwicki JE, Gewirtz DA, Ghavami S, Ghigo E, Ghosh D, Giammarioli AM, Giampieri F, Giampietri C, Giatromanolaki A, Gibbins DJ, Gibellini L, Gibson SB, Ginet V, Giordano A, Giorgini F, Giovannetti E, Girardin SE, Gisbert S, Giuliano S, Gladson CL, Glavic A, Gleave M, Godefroy N, Gogal RM Jr, Gokulan K, Goldman GH, Goletti D, Goligorsky MS, Gomes AV, Gomes LC, Gomez H, Gomez-Manzano C, Gómez-Sánchez R, Gonçalves DA, Goncu E, Gong Q, Gongora C, Gonzalez CB, Gonzalez-Alegre P, Gonzalez-Cabo P, González-Polo RA, Goping IS, Gorbea C, Gorbunov NV, Goring DR, Gorman AM, Gorski SM, Goruppi S, Goto-Yamada S, Gotor C, Gottlieb RA, Gozes I, Gozuacik D, Graba Y, Graef M, Granato GE, Grant GD, Grant S, Gravina GL, Green DR, Greenhough A, Greenwood MT, Grimaldi B, Gros F, Grose C, Groulx JF, Gruber F, Grumati P, Grune T, Guan JL, Guan KL, Guerra B, Guillen C, Gulshan K, Gunst J, Guo C, Guo L, Guo M, Guo W, Guo XG, Gust AA, Gustafsson ÅB, Gutierrez E, Gutierrez MG, Gwak HS, Haas A, Haber JE, Hadano S, Hagedorn M, Hahn DR, Halayko AJ, Hamacher-Brady A, Hamada K, Hamai A, Hamann A, Hamasaki M, Hamer I, Hamid Q, Hammond EM, Han F, Han W, Handa JT, Hanover JA, Hansen M,

- Harada M, Harhaji-Trajkovic L, Harper JW, Harrath AH, Harris AL, Harris J, Hasler U, Hasselblatt P, Hasui K, Hawley RG, Hawley TS, He C, He CY, He F, He G, He RR, He XH, He YW, He YY, Heath JK, Hébert MJ, Heinzen RA, Helgason GV, Hensel M, Henske EP, Her C, Herman PK, Hernández A, Hernandez C, Hernández-Tiedra S, Hetz C, Hiesinger PR, Higaki K, Hilfiker S, Hill BG, Hill JA, Hill WD, Hino K, Hofius D, Hofman P, Höglinger GU, Höhfeld J, Holz MK, Hong Y, Hood DA, Hoozemans JJ, Hoppe T, Hsu C, Hsu CY, Hsu LC, Hu D, Hu G, Hu HM, Hu H, Hu MC, Hu YC, Hu ZW, Hua F, Hua Y, Huang C, Huang HL, Huang KH, Huang KY, Huang S, Huang S, Huang WP, Huang YR, Huang Y, Huang Y, Huber TB, Huebbe P, Huh WK, Hulmi JJ, Hur GM, Hurley JH, Husak Z, Hussain SN, Hussain S, Hwang JJ, Hwang S, Hwang TI, Ichihara A, Imai Y, Imbriano C, Inomata M, Into T, Iovane V, Iovanna JL, Iozzo RV, Ip NY, Irazoqui JE, Iribarren P, Isaka Y, Isakovic AJ, Ischiropoulos H, Isenberg JS, Ishaq M, Ishida H, Ishii I, Ishmael JE, Isidoro C, Isobe K, Isono E, Issazadeh-Navikas S, Itahana K, Itakura E, Ivanov AI, Iyer AK, Izquierdo JM, Izumi Y, Izzo V, Jäättelä M, Jaber N, Jackson DJ, Jackson WT, Jacob TG, Jacques TS, Jagannath C, Jain A, Jana NR, Jang BK, Jani A, Janji B, Jannig PR, Jansson PJ, Jean S, Jendrach M, Jeon JH, Jessen N, Jeung EB, Jia K, Jia L, Jiang H, Jiang H, Jiang L, Jiang T, Jiang X, Jiang X, Jiang X, Jiang Y, Jiang Y, Jiménez A, Jin C, Jin H, Jin L, Jin M, Jin S, Jinwal UK, Jo EK, Johansen T, Johnson DE, Johnson GV, Johnson JD, Jonasch E, Jones C, Joosten LA, Jordan J, Joseph AM, Joseph B, Joubert AM, Ju D, Ju J, Juan HF, Juenemann K, Juhász G, Jung HS, Jung JU, Jung YK, Jungbluth H, Justice MJ, Jutten B, Kaakoush NO, Kaarniranta K, Kaasik A, Kabuta T, Kaeffer B, Kågedal K, Kahana A, Kajimura S, Kakhlon O, Kalia M, Kalvakolanu DV, Kamada Y, Kambas K, Kaminskyy VO, Kampinga HH, Kandouz M, Kang C, Kang R, Kang TC, Kanki T, Kanneganti TD, Kanno H, Kanthasamy AG, Kantorow M, Kaparakis-Liaskos M, Kapuy O, Karantza V, Karim MR, Karmakar P, Kaser A, Kaushik S, Kawula T, Kaynar AM, Ke PY, Ke ZJ, Kehrl JH, Keller KE, Kemper JK, Kenworthy AK, Kepp O, Kern A, Kesari S, Kessel D, Ketteler R, Kettelhut Ido C, Khambu B, Khan MM, Khandelwal VK, Khare S, Kiang JG, Kiger AA, Kihara A, Kim AL, Kim CH, Kim DR, Kim DH, Kim EK, Kim HY, Kim HR, Kim JS, Kim JH, Kim JC, Kim JH, Kim KW, Kim MD, Kim MM, Kim PK, Kim SW, Kim SY, Kim YS, Kim Y, Kimchi A, Kimmelman AC, Kimura T, King JS, Kirkegaard K, Kirkin V, Kirshenbaum LA, Kishi S, Kitajima Y, Kitamoto K, Kitaoka Y, Kitazato K, Kley RA, Klimecki WT, Klinkenberg M, Klucken J, Knævelsrud H, Knecht E, Knuppertz L, Ko JL, Kobayashi S, Koch JC, Koehlin-Ramonatxo C, Koenig U, Koh YH, Köhler K, Kohlwein SD, Koike M, Komatsu M, Kominami E, Kong D, Kong HJ, Konstantakou EG, Kopp BT, Korcsmaros T, Korhonen L, Korolchuk VI, Koshkina NV, Kou Y, Koukourakis MI, Koumenis C, Kovács AL, Kovács T, Kovacs WJ, Koya D, Kraft C, Krainc D, Kramer H, Kravic-Stevovic T, Krek W, Kretz-Remy C, Krick R, Krishnamurthy M, Kriston-Vizi J, Kroemer G, Kruer MC, Kruger R, Ktistakis NT, Kuchitsu K, Kuhn C, Kumar AP, Kumar A, Kumar A, Kumar D, Kumar D, Kumar R, Kumar S, Kundu M, Kung HJ, Kuno A, Kuo SH, Kuret J, Kurz T, Kwok T, Kwon TK, Kwon YT, Kyrnizi I, La Spada AR, Lafont F, Lahm T, Lakkaraju A, Lam T, Lamark T, Lancel S, Landowski TH, Lane DJ, Lane JD, Lanzi C, Lapayette P, Lapierre LR, Laporte J, Laukkarinen J, Laurie GW, Lavandro S, Lavie L, LaVoie MJ, Law BY, Law HK, Law KB, Layfield R, Lazo PA, Le Cam L, Le Roch KG, Le Stunff H, Leardkamolkarn V, Lecuit M, Lee BH, Lee CH, Lee EF, Lee GM, Lee HJ, Lee H, Lee JK, Lee J, Lee JH, Lee JH, Lee M, Lee MS, Lee PJ, Lee SW, Lee SJ, Lee SJ, Lee SY, Lee SH, Lee SS, Lee SJ, Lee S, Lee YR, Lee YJ, Lee YH, Leeuwenburgh C, Lefort S, Legouis R, Lei J, Lei QY, Leib DA, Leibowitz G, Lekli I, Lemaire SD, Lemasters JJ, Lemberg MK, Lemoine A, Leng S, Lenz G, Lenzi P, Lerman LO, Lettieri Barbato D, Leu JI, Leung HY, Levine B, Lewis PA, Lezoualc'h F, Li C, Li F, Li FJ, Li J, Li K, Li L, Li M, Li M, Li Q, Li R, Li S, Li W, Li W, Li X, Li Y, Lian J, Liang C, Liang Q, Liao Y, Liberal J, Liberski PP, Lie P, Lieberman AP, Lim HJ, Lim KL, Lim K, Lima RT, Lin CS, Lin CF, Lin F, Lin F, Lin FC, Lin K, Lin KH, Lin PH, Lin T, Lin WW, Lin YS, Lin Y, Linden R, Lindholm D, Lindqvist LM, Lingor P, Linkermann A, Liotta LA, Lipinski MM, Lira VA, Lisanti MP, Liton PB, Liu B, Liu C, Liu CF, Liu F, Liu HJ, Liu J, Liu JJ, Liu JL, Liu K, Liu L, Liu L, Liu Q, Liu RY, Liu S, Liu S, Liu W, Liu XD, Liu X, Liu XH, Liu X, Liu X, Liu X, Liu Y, Liu Y, Liu Z, Liu Z, Liuzzi JP, Lizard G, Ljujic M, Lodhi IJ, Logue SE, Lokeshwar BL, Long YC, Lonial S, Loos B, López-Otín C, López-Vicario C, Lorente M, Lorenzi PL, Lörincz P, Los M, Lotze MT, Lovat PE, Lu B, Lu B, Lu J, Lu Q, Lu SM, Lu S, Lu Y, Luciano F, Luckhart S, Lucocq JM, Ludovico P, Lugea A, Lukacs NW, Lum JJ, Lund AH, Luo H, Luo J, Luo S, Luparello C, Lyons T, Ma J, Ma Y, Ma Y, Ma Z, Machado J, Machado-Santelli GM, Macian F, MacIntosh GC, MacKeigan JP, Macleod KF, MacMicking JD, MacMillan-Crow LA, Madeo F, Madesh M, Madrigal-Matute J, Maeda A, Maeda T, Maegawa G, Maellaro E, Maes H, Magariños M, Maiese K, Maiti TK, Maiuri L, Maiuri MC, Maki CG, Malli R, Malorni W, Maloyan A, Mami-Chouaib F, Man N, Mancias JD, Mandelkow EM, Mandell MA, Manfredi AA, Manié SN, Manzoni C, Mao K, Mao Z, Mao ZW, Marambaud P, Marconi AM, Marelja Z, Marfe G, Margeta M, Margittai E, Mari M, Mariani FV, Marin C, Marinelli S, Mariño G, Markovic I, Marquez R, Martelli AM, Martens S, Martin KR, Martin SJ, Martin S, Martin-Acebes MA, Martín-Sanz P, Martinand-Mari C, Martinet W, Martinez J, Martínez-Lopez N, Martínez-Outschoorn U, Martínez-Velázquez M, Martínez-Vicente M, Martins WK, Mashima H, Mastrianni JA, Matarese G, Matarrese P, Mateo R, Matoba S, Matsumoto N, Matsushita T, Matsuura A, Matsuzawa T, Mattson MP, Matus S, Maugeri N, Mauvezin C, Mayer A, Maysinger D, Mazzolini

GD, McBrayer MK, McCall K, McCormick C, McInerney GM, McIver SC, McKenna S, McMahon JJ, McNeish IA, Mechta-Grigoriou F, Medema JP, Medina DL, Megyeri K, Mehrpour M, Mehta JL, Mei Y, Meier UC, Meijer AJ, Meléndez A, Melino G, Melino S, de Melo EJ, Mena MA, Meneghini MD, Menendez JA, Menezes R, Meng L, Meng LH, Meng S, Menghini R, Menko AS, Menna-Barreto RF, Menon MB, Meraz-Ríos MA, Merla G, Merlini L, Merlot AM, Meryk A, Meschini S, Meyer JN, Mi MT, Miao CY, Micale L, Michaeli S, Michiels C, Migliaccio AR, Mihailidou AS, Mijaljica D, Mikoshiba K, Milan E, Miller-Fleming L, Mills GB, Mills IG, Minakaki G, Minassian BA, Ming XF, Minibayeva F, Minina EA, Mintern JD, Minucci S, Miranda-Vizuete A, Mitchell CH, Miyamoto S, Miyazawa K, Mizushima N, Mnich K, Mograbi B, Mohseni S, Moita LF, Molinari M, Molinari M, Møller AB, Mollereau B, Mollinedo F, Mongillo M, Monick MM, Montagnaro S, Montell C, Moore DJ, Moore MN, Mora-Rodriguez R, Moreira PI, Morel E, Morelli MB, Moreno S, Morgan MJ, Moris A, Moriyasu Y, Morrison JL, Morrison LA, Morselli E, Moscat J, Moseley PL, Mostowy S, Motori E, Mottet D, Mottram JC, Moussa CE, Mpakou VE, Mukhtar H, Mulcahy Levy JM, Muller S, Muñoz-Moreno R, Muñoz-Pinedo C, Münz C, Murphy ME, Murray JT, Murthy A, Mysorekar IU, Nabi IR, Nabissi M, Nader GA, Nagahara Y, Nagai Y, Nagata K, Nagelkerke A, Nagy P, Naidu SR, Nair S, Nakano H, Nakatogawa H, Nanjundan M, Napolitano G, Naqvi NI, Nardacci R, Narendra DP, Narita M, Nascimbeni AC, Natarajan R, Navegantes LC, Nawrocki ST, Nazarko TY, Nazarko VY, Neill T, Neri LM, Netea MG, Netea-Maier RT, Neves BM, Ney PA, Nezis IP, Nguyen HT, Nguyen HP, Nicot AS, Nilsen H, Nilsson P, Nishimura M, Nishino I, Niso-Santano M, Niu H, Nixon RA, Njar VC, Noda T, Noegel AA, Nolte EM, Norberg E, Norga KK, Noureini SK, Notomi S, Notterpek L, Nowikovsky K, Nukina N, Nürnberger T, O'Donnell VB, O'Donovan T, O'Dwyer PJ, Oehme I, Oeste CL, Ogawa M, Ogretmen B, Ogura Y, Oh YJ, Ohmuraya M, Ohshima T, Ojha R, Okamoto K, Okazaki T, Oliver FJ, Ollinger K, Olsson S, Orban DP, Ordóñez P, Orhon I, Orosz L, O'Rourke EJ, Orozco H, Ortega AL, Ortona E, Osellame LD, Oshima J, Oshima S, Osiewacz HD, Otomo T, Otsu K, Ou JH, Outeiro TF, Ouyang DY, Ouyang H, Overholtzer M, Ozbun MA, Ozdinler PH, Ozpolat B, Pacelli C, Paganetti P, Page G, Pages G, Pagnini U, Pajak B, Pak SC, Pakos-Zebrucka K, Pakpour N, Palková Z, Palladino F, Pallauf K, Pallet N, Palmieri M, Paludan SR, Palumbo C, Palumbo S, Pampliega O, Pan H, Pan W, Panaretakis T, Pandey A, Pantazopoulou A, Papackova Z, Papademetrio DL, Papassideri I, Papini A, Parajuli N, Pardo J, Parekh VV, Parenti G, Park JI, Park J, Park OK, Parker R, Parlato R, Parys JB, Parzych KR, Pasquet JM, Pasquier B, Pasumarthi KB, Patschan D, Patterson C, Pattingre S, Pattison S, Pause A, Pavenstädt H, Pavone F, Pedrozo Z, Peña FJ, Peñalva MA, Pende M, Peng J, Penna F, Penninger JM,

Pensalfini A, Pepe S, Pereira GJ, Pereira PC, Pérez-de la Cruz V, Pérez-Pérez ME, Pérez-Rodríguez D, Pérez-Sala D, Perier C, Perl A, Perlmutter DH, Perrotta I, Pervaiz S, Pesonen M, Pessin JE, Peters GJ, Petersen M, Petrache I, Petrof BJ, Petrovski G, Phang JM, Piacentini M, Pierdominici M, Pierre P, Pierrefite-Carle V, Pietrocola F, Pimentel-Muñoz FX, Pinar M, Pineda B, Pinkas-Kramarski R, Pinti M, Pinton P, Piperdi B, Piret JM, Plataniias LC, Platta HW, Plowey ED, Pöggeler S, Poirot M, Polčić P, Poletti A, Poon AH, Popelka H, Popova B, Poprawa I, Poulouse SM, Poulton J, Powers SK, Powers T, Pozuelo-Rubio M, Prak K, Prange R, Prescott M, Priault M, Prince S, Proia RL, Proikas-Cezanne T, Prokisch H, Promponas VJ, Przyklenk K, Puertollano R, Pugazhenth S, Puglielli L, Pujol A, Puyal J, Pyeon D, Qi X, Qian WB, Qin ZH, Qiu Y, Qu Z, Quadrilatero J, Quinn F, Raben N, Rabinowich H, Radogna F, Ragusa MJ, Rahmani M, Raina K, Ramanadham S, Ramesh R, Rami A, Randall-Demllo S, Randow F, Rao H, Rao VA, Rasmussen BB, Rasse TM, Ratovitski EA, Rautou PE, Ray SK, Razani B, Reed BH, Reggiori F, Rehm M, Reichert AS, Rein T, Reiner DJ, Reits E, Ren J, Ren X, Renna M, Reusch JE, Revuelta JL, Reyes L, Rezaie AR, Richards RI, Richardson DR, Richetta C, Riehle MA, Rihn BH, Rikihisa Y, Riley BE, Rimbach G, Rippo MR, Ritis K, Rizzi F, Rizzo E, Roach PJ, Robbins J, Roberge M, Roca G, Roccheri MC, Rocha S, Rodrigues CM, Rodríguez CI, de Cordoba SR, Rodríguez-Muela N, Roelofs J, Rogov VV, Rohn TT, Rohrer B, Romanelli D, Romani L, Romano PS, Roncero MI, Rosa JL, Rosello A, Rosen KV, Rosenstiel P, Rost-Roszkowska M, Roth KA, Roué G, Rouis M, Rouschop KM, Ruan DT, Ruano D, Rubinsztein DC, Rucker EB 3rd, Rudich A, Rudolf E, Rudolf R, Ruegg MA, Ruiz-Roldan C, Ruparelía AA, Rusmini P, Russ DW, Russo GL, Russo G, Russo R, Rusten TE, Ryabovol V, Ryan KM, Ryter SW, Sabatini DM, Sacher M, Sachse C, Sack MN, Sadoshima J, Saftig P, Sagi-Eisenberg R, Sahni S, Saikumar P, Saito T, Saitoh T, Sakakura K, Sakoh-Nakatogawa M, Sakuraba Y, Salazar-Roa M, Salomoni P, Saluja AK, Salvaterra PM, Salvioli R, Samali A, Sanchez AM, Sánchez-Alcázar JA, Sanchez-Prieto R, Sandri M, Sanjuan MA, Santaguida S, Santambrogio L, Santoni G, Dos Santos CN, Saran S, Sardiello M, Sargent G, Sarkar P, Sarkar S, Sarrias MR, Sarwal MM, Sasakawa C, Sasaki M, Sass M, Sato K, Sato M, Satriano J, Savaraj N, Saveljeva S, Schaefer L, Schaible UE, Scharl M, Schatzl HM, Schekman R, Scheper W, Schiavi A, Schipper HM, Schmeisser H, Schmidt J, Schmitz I, Schneider BE, Schneider EM, Schneider JL, Schon EA, Schönenberger MJ, Schöenthal AH, Schorderet DF, Schröder B, Schuck S, Schulze RJ, Schwarten M, Schwarz TL, Sciarretta S, Scotto K, Scovassi AI, Screation RA, Screen M, Seca H, Sedej S, Segatori L, Segev N, Seglen PO, Seguí-Simarro JM, Segura-Aguilar J, Seki E, Sell C, Seiliez I, Semenkovich CF, Semenza GL, Sen U, Serra AL, Serrano-Puebla A, Sesaki H, Setoguchi T, Settembre C, Shacka JJ, Shajahan-Haq AN, Shapiro IM, Sharma S, She H, Shen CK,



Shen CC, Shen HM, Shen S, Shen W, Sheng R, Sheng X, Sheng ZH, Shepherd TG, Shi J, Shi Q, Shi Q, Shi Y, Shibutani S, Shibuya K, Shidoji Y, Shieh JJ, Shih CM, Shimada Y, Shimizu S, Shin DW, Shinohara ML, Shintani M, Shintani T, Shioi T, Shirabe K, Shiri-Sverdlov R, Shirihi O, Shore GC, Shu CW, Shukla D, Sibirny AA, Sica V, Sigurdson CJ, Sigurdsson EM, Sijwali PS, Sikorska B, Silveira WA, Silvente-Poirot S, Silverman GA, Simak J, Simmet T, Simon AK, Simon HU, Simone C, Simons M, Simonsen A, Singh R, Singh SV, Singh SK, Sinha D, Sinha S, Sinicrope FA, Sirko A, Sirohi K, Sishi BJ, Sittler A, Siu PM, Sivridis E, Skwarska A, Slack R, Slaninová I, Slavov N, Smaili SS, Smalley KS, Smith DR, Soenen SJ, Soleimanpour SA, Solhaug A, Somasundaram K, Son JH, Sonawane A, Song C, Song F, Song HK, Song JX, Song W, Soo KY, Sood AK, Soong TW, Soontornniyomkij V, Sorice M, Sotgia F, Soto-Pantoja DR, Sothibundhu A, Sousa MJ, Spaink HP, Span PN, Spang A, Sparks JD, Speck PG, Spector SA, Spies CD, Springer W, Clair DS, Stacchiotti A, Staels B, Stang MT, Starczynowski DT, Starokadomskyy P, Steegborn C, Steele JW, Stefanis L, Steffan J, Stelrecht CM, Stenmark H, Stepkowski TM, Stern ST, Stevens C, Stockwell BR, Stoka V, Storchova Z, Stork B, Stratoulas V, Stravopodis DJ, Strnad P, Strohecker AM, Ström AL, Stromhaug P, Stulik J, Su YX, Su Z, Subauste CS, Subramaniam S, Sue CM, Suh SW, Sui X, Suksee S, Sulzer D, Sun FL, Sun J, Sun J, Sun SY, Sun Y, Sun Y, Sun Y, Sundaramoorthy V, Sung J, Suzuki H, Suzuki K, Suzuki N, Suzuki T, Suzuki YJ, Swanson MS, Swanton C, Swärd K, Swarup G, Sweeney ST, Sylvester PW, Szatmari Z, Szegezdi E, Szlosarek PW, Taegtmeyer H, Tafani M, Taillebourg E, Tait SW, Takacs-Vellai K, Takahashi Y, Takáts S, Takemura G, Takigawa N, Talbot NJ, Tamagno E, Tamburini J, Tan CP, Tan L, Tan ML, Tan M, Tan YJ, Tanaka K, Tanaka M, Tang D, Tang D, Tang G, Tanida I, Tanji K, Tannous BA, Tapia JA, Tasset-Cuevas I, Tatar M, Tavassoly I, Tavernarakis N, Taylor A, Taylor GS, Taylor GA, Taylor JP, Taylor MJ, Tchetina EV, Tee AR, Teixeira-Clerc F, Telang S, Tencomnao T, Teng BB, Teng RJ, Terro F, Tettamanti G, Theiss AL, Theron AE, Thomas KJ, Thomé MP, Thomes PG, Thorburn A, Thorner J, Thum T, Thumm M, Thurston TL, Tian L, Till A, Ting JP, Titorenko VI, Toker L, Toldo S, Tooze SA, Topisirovic I, Torgersen ML, Torosantucci L, Torriglia A, Torrisi MR, Tournier C, Towns R, Trajkovic V, Travassos LH, Triola G, Tripathi DN, Trisciuoglio D, Troncoso R, Trougakos IP, Truttmann AC, Tsai KJ, Tschan MP, Tseng YH, Tsukuba T, Tsung A, Tsvetkov AS, Tu S, Tuan HY, Tucci M, Tumbarello DA, Turk B, Turk V, Turner RF, Tveita AA, Tyagi SC, Ubukata M, Uchiyama Y, Udelnow A, Ueno T, Umekawa M, Umemiya-Shirafuji R, Underwood BR, Ungermann C, Ureshino RP, Ushioda R, Uversky VN, Uzcátegui NL, Vaccari T, Vaccaro MI, Váchová L, Vakifahmetoglu-Norberg H, Valdor R, Valente EM, Vallette F, Valverde AM, Van den Berge G, Van Den Bosch L, van den Brink GR, van der Goot FG, van der Klei IJ, van der Laan LJ, van

Doorn WG, van Egmond M, van Golen KL, Van Kaer L, van Lookeren Campagne M, Vandenabeele P, Vandenberghie W, Vanhorebeek I, Varela-Nieto I, Vasconcelos MH, Vasko R, Vavvas DG, Vega-Naredo I, Velasco G, Velentzas AD, Velentzas PD, Vellai T, Vellenga E, Vendelbo MH, Venkatachalam K, Ventura N, Ventura S, Veras PS, Verdier M, Vertessy BG, Viale A, Vidal M, Vieira HL, Vierstra RD, Vigneswaran N, Vij N, Vila M, Villar M, Villar VH, Villarroja J, Vindis C, Viola G, Viscomi MT, Vitale G, Vogl DT, Voitsekhovskaja OV, von Haefen C, von Schwarzenberg K, Voth DE, Vouret-Craviari V, Vuori K, Vyas JM, Waeber C, Walker CL, Walker MJ, Walter J, Wan L, Wan X, Wang B, Wang C, Wang CY, Wang C, Wang C, Wang C, Wang D, Wang F, Wang F, Wang G, Wang HJ, Wang H, Wang HG, Wang H, Wang HD, Wang J, Wang J, Wang M, Wang MQ, Wang PY, Wang P, Wang RC, Wang S, Wang TF, Wang X, Wang XJ, Wang XW, Wang X, Wang X, Wang Y, Wang Y, Wang Y, Wang YJ, Wang Y, Wang Y, Wang YT, Wang Y, Wang ZN, Wappner P, Ward C, Ward DM, Warnes G, Watada H, Watanabe Y, Watase K, Weaver TE, Weekes CD, Wei J, Weide T, Weihl CC, Weindl G, Weis SN, Wen L, Wen X, Wen Y, Westermann B, Weyand CM, White AR, White E, Whitton JL, Whitworth AJ, Wiels J, Wild F, Wildenberg ME, Wileman T, Wilkinson DS, Wilkinson S, Willbold D, Williams C, Williams K, Williamson PR, Winklhofer KF, Witkin SS, Wohlgemuth SE, Wollert T, Wolvetang EJ, Wong E, Wong GW, Wong RW, Wong VK, Woodcock EA, Wright KL, Wu C, Wu D, Wu GS, Wu J, Wu J, Wu M, Wu M, Wu S, Wu WK, Wu Y, Wu Z, Xavier CP, Xavier RJ, Xia GX, Xia T, Xia W, Xia Y, Xiao H, Xiao J, Xiao S, Xiao W, Xie CM, Xie Z, Xie Z, Xilouri M, Xiong Y, Xu C, Xu C, Xu F, Xu H, Xu H, Xu J, Xu J, Xu J, Xu L, Xu X, Xu Y, Xu Y, Xu ZX, Xu Z, Xue Y, Yamada T, Yamamoto A, Yamanaka K, Yamashina S, Yamashiro S, Yan B, Yan B, Yan X, Yan Z, Yanagi Y, Yang DS, Yang JM, Yang L, Yang M, Yang PM, Yang P, Yang Q, Yang W, Yang WY, Yang X, Yang Y, Yang Y, Yang Z, Yang Z, Yao MC, Yao PJ, Yao X, Yao Z, Yao Z, Yasui LS, Ye M, Yedvobnick B, Yeganeh B, Yeh ES, Yeyati PL, Yi F, Yi L, Yin XM, Yip CK, Yoo YM, Yoo YH, Yoon SY, Yoshida K, Yoshimori T, Young KH, Yu H, Yu JJ, Yu JT, Yu J, Yu L, Yu WH, Yu XF, Yu Z, Yuan J, Yuan ZM, Yue BY, Yue J, Yue Z, Zacks DN, Zacksenhaus E, Zaffaroni N, Zaglia T, Zakeri Z, Zecchini V, Zeng J, Zeng M, Zeng Q, Zervos AS, Zhang DD, Zhang F, Zhang G, Zhang GC, Zhang H, Zhang H, Zhang H, Zhang H, Zhang J, Zhang J, Zhang J, Zhang J, Zhang JP, Zhang L, Zhang L, Zhang L, Zhang L, Zhang MY, Zhang X, Zhang XD, Zhang Y, Zhang Y, Zhang Y, Zhang Y, Zhao M, Zhao WL, Zhao X, Zhao YG, Zhao Y, Zhao Y, Zhao YX, Zhao Z, Zhao ZJ, Zheng D, Zheng XL, Zheng X, Zhivotovsky B, Zhong Q, Zhou GZ, Zhou G, Zhou H, Zhou SF, Zhou XJ, Zhu H, Zhu H, Zhu WG, Zhu W, Zhu XF, Zhu Y, Zhuang SM, Zhuang X, Ziparo E, Zois CE, Zoladek T, Zong WX, Zorzano A, Zughaier SM. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring

- autophagy (3rd edition). *Autophagy* 2016; 12: 1-222 [PMID: 26799652 DOI: 10.1080/15548627.2015.1100356]
- 13 De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691-14696 [PMID: 20679230 DOI: 10.1073/pnas.1005963107]
  - 14 Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JL. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6ra14 [PMID: 20368178 DOI: 10.1126/scitranslmed.3000322]
  - 15 Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JL. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-484 [PMID: 19043404 DOI: 10.1038/nature07540]
  - 16 Magnan C, Collins S, Berthault MF, Kassis N, Vincent M, Gilbert M, Pénicaud L, Ktorza A, Assimacopoulos-Jeannet F. Lipid infusion lowers sympathetic nervous activity and leads to increased beta-cell responsiveness to glucose. *J Clin Invest* 1999; 103: 413-419 [PMID: 9927503 DOI: 10.1172/jci3883]
  - 17 Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, Knight R, Ahima RS, Bushman F, Wu GD. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009; 137: 1716-24.e1-e2 [PMID: 19706296 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.042]
  - 18 Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, Brown D, Stares MD, Scott P, Bergerat A, Louis P, McIntosh F, Johnstone AM, Lobley GE, Parkhill J, Flint HJ. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011; 5: 220-230 [PMID: 20686513 DOI: 10.1038/ismej.2010.118]
  - 19 Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, Vidal H, Frayn KN. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 559-567 [PMID: 16155268]
  - 20 张磊, 董砚虎. 炎症与2型糖尿病. *糖尿病之友* 2012; (10): 52-53
  - 21 Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867 [PMID: 17167474 DOI: 10.1038/nature05485]
  - 22 Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-1801 [PMID: 16823477 DOI: 10.1172/jci29069]
  - 23 Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev* 2010; 31: 817-844 [PMID: 20592272 DOI: 10.1210/er.2009-0030]
  - 24 Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol* 2014; 5: 190 [PMID: 24808896 DOI: 10.3389/fmicb.2014.00190]
  - 25 Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-2383 [PMID: 17823788 DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0]
  - 26 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772 [PMID: 17456850 DOI: 10.2337/db06-1491]
  - 27 Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 2013; 5: 178ra41 [PMID: 23536013 DOI: 10.1126/scitranslmed.3005687]
  - 28 Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, Segura MT, Martín-Lagos JA, Anjos T, Martí-Romero M, Lopez RM, Florido J, Campoy C, Sanz Y. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 2010; 104: 83-92 [PMID: 20205964 DOI: 10.1017/s0007114510000176]
  - 29 Zhao S, Liu W, Wang J, Shi J, Sun Y, Wang W, Ning G, Liu R, Hong J. Akkermansia muciniphila improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice. *J Mol Endocrinol* 2017; 58: 1-14 [PMID: 27821438 DOI: 10.1530/jme-16-0054]
  - 30 Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau C, Shao W, Kahouli I, Prakash S. Effect of probiotics Lactobacillus and Bifidobacterium on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol* 2013; 23: 518-526 [PMID: 23568206 DOI: 10.4014/jmb.1205.05018]
  - 31 Poggi M, Bastelica D, Gual P, Iglesias MA, Gremeaux T, Knauf C, Peiretti F, Verdier M, Juhan-Vague I, Tanti JF, Burcelin R, Alessi MC. C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet. *Diabetologia* 2007; 50: 1267-1276 [PMID: 17426960 DOI: 10.1007/s00125-007-0654-8]
  - 32 Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr* 2003; 133: 2485S-2493S [PMID: 12840228]
  - 33 Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-1286 [PMID: 19865172 DOI: 10.1038/nature08530]
  - 34 Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I, Li

- H, Alekseyenko AV, Blaser MJ. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012; 488: 621-626 [PMID: 22914093 DOI: 10.1038/nature11400]
- 35 Schwieritz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* (Silver Spring) 2010; 18: 190-195 [PMID: 19498350 DOI: 10.1038/oby.2009.167]
  - 36 Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, Petersen KF, Kibbey RG, Goodman AL, Shulman GI. Acetate mediates a microbiome-brain- $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 2016; 534: 213-217 [PMID: 27279214 DOI: 10.1038/nature18309]
  - 37 Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 1073-1078 [PMID: 17189447 DOI: 10.1128/aem.02340-06]
  - 38 Ge H, Li X, Weiszmman J, Wang P, Baribault H, Chen JL, Tian H, Li Y. Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids. *Endocrinology* 2008; 149: 4519-4526 [PMID: 18499755 DOI: 10.1210/en.2008-0059]
  - 39 Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16767-16772 [PMID: 18931303 DOI: 10.1073/pnas.0808567105]
  - 40 Sina C, Gavrilova O, Förster M, Till A, Derer S, Hildebrand F, Raabe B, Chalaris A, Scheller J, Rehmann A, Franke A, Ott S, Häslar R, Nikolaus S, Fölsch UR, Rose-John S, Jiang HP, Li J, Schreiber S, Rosenstiel P. G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol* 2009; 183: 7514-7522 [PMID: 19917676 DOI: 10.4049/jimmunol.0900063]
  - 41 Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, Ren S, Gil G, Dent P. Bile acids as regulatory molecules. *J Lipid Res* 2009; 50: 1509-1520 [PMID: 19346331 DOI: 10.1194/jlr.R900007-JLR200]
  - 42 Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000; 102: 731-744 [PMID: 11030617 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00062-3]
  - 43 van Dijk TH, Grefhorst A, Oosterveer MH, Bloks VW, Staels B, Reijngoud DJ, Kuipers F. An increased flux through the glucose 6-phosphate pool in enterocytes delays glucose absorption in Fxr<sup>-/-</sup> mice. *J Biol Chem* 2009; 284: 10315-10323 [PMID: 19204003 DOI: 10.1074/jbc.M807317200]
  - 44 Prawitt J, Abdelkarim M, Stroeve JH, Popescu I, Duez H, Velagapudi VR, Dumont J, Bouchaert E, van Dijk TH, Lucas A, Dorchie E, Daoudi M, Lestavel S, Gonzalez FJ, Oresic M, Cariou B, Kuipers F, Caron S, Staels B. Farnesoid X receptor deficiency improves glucose homeostasis in mouse models of obesity. *Diabetes* 2011; 60: 1861-1871 [PMID: 21593203 DOI: 10.2337/db11-0030]
  - 45 Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Matak C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167-177 [PMID: 19723493 DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001]
  - 46 McGavigan AK, Garibay D, Henseler ZM, Chen J, Bettaieb A, Haj FG, Ley RE, Chouinard ML, Cummings BP. TGR5 contributes to glucoregulatory improvements after vertical sleeve gastrectomy in mice. *Gut* 2017; 66: 226-234 [PMID: 26511794 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309871]
  - 47 Watanabe M, Houten SM, Matak C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484-489 [PMID: 16400329 DOI: 10.1038/nature04330]
  - 48 Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 4158-4188 [PMID: 24608927 DOI: 10.3390/ijms15034158]
  - 49 Shen RL, Dang XY, Dong JL, Hu XZ. Effects of oat  $\beta$ -glucan and barley  $\beta$ -glucan on fecal characteristics, intestinal microflora, and intestinal bacterial metabolites in rats. *J Agric Food Chem* 2012; 60: 11301-11308 [PMID: 23113683 DOI: 10.1021/jf302824h]
  - 50 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]
  - 51 Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, De Backer F, Neyrinck AM, Delzenne NM. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1236-1243 [PMID: 19776140 DOI: 10.3945/ajcn.2009.28095]
  - 52 Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, Muccioli GG, Delzenne NM. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091-1103 [PMID: 19240062 DOI: 10.1136/gut.2008.165886]
  - 53 Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Di Rosa M, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2016; 42: 303-315 [PMID: 27179626 DOI: 10.1016/j.diabet.2016.04.004]
  - 54 Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J*



- Gastroenterol* 2002; 97: 604-611 [PMID: 11922554 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05537.x]
- 55 Brock C, Søfteland E, Gunterberg V, Frøkjær JB, Lelic D, Brock B, Dimcevski G, Gregersen H, Simrén M, Drewes AM. Diabetic autonomic neuropathy affects symptom generation and brain-gut axis. *Diabetes Care* 2013; 36: 3698-3705 [PMID: 24026548 DOI: 10.2337/dc13-0347]
  - 56 Iyer LM, Aravind L, Coon SL, Klein DC, Koonin EV. Evolution of cell-cell signaling in animals: did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends Genet* 2004; 20: 292-299 [PMID: 15219393 DOI: 10.1016/j.tig.2004.05.007]
  - 57 Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G1288-G1295 [PMID: 23064760 DOI: 10.1152/ajpgi.00341.2012]
  - 58 Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Casella G, Drew JC, Ilonen J, Knip M, Hyöty H, Veijola R, Simell T, Simell O, Neu J, Wasserfall CH, Schatz D, Atkinson MA, Triplett EW. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One* 2011; 6: e25792 [PMID: 22043294 DOI: 10.1371/journal.pone.0025792]
  - 59 Yoo JY, Kim SS. Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. *Nutrients* 2016; 8: 173 [PMID: 26999199 DOI: 10.3390/nu8030173]
  - 60 Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chilloux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L, Myridakis A, Delzenne NM, Klievink J, Bhattacharjee A, van der Ark KC, Aalvink S, Martinez LO, Dumas ME, Maiter D, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, Belzer C, de Vos WM, Cani PD. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017; 23: 107-113 [PMID: 27892954 DOI: 10.1038/nm.4236]
  - 61 Kim T, Holleman CL, Ptacek T, Morrow CD, Habegger KM. Duodenal endoluminal barrier sleeve alters gut microbiota of ZDF rats. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 381-389 [PMID: 27924082 DOI: 10.1111/pim.12404]
  - 62 de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading *Akkermansia muciniphila* and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care* 2017; 40: 54-62 [PMID: 27999002 DOI: 10.1155/2016/7030795]
  - 63 Zhu Y, Bai J, Zhang Y, Xiao X, Dong Y. Effects of bitter melon (*Momordica charantia* L.) on the gut microbiota in high fat diet and low dose streptozocin-induced rats. *Int J Food Sci Nutr* 2016; 67: 686-695 [PMID: 27352776 DOI: 10.1080/09637486.2016.1197185]
  - 64 Song H, Chu Q, Yan F, Yang Y, Han W, Zheng X. Red pitaya betacyanins protects from diet-induced obesity, liver steatosis and insulin resistance in association with modulation of gut microbiota in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1462-1469 [PMID: 26699443 DOI: 10.1111/jgh.13278]
  - 65 曾艺鹏, 冯新格, 谷成英, 郭亚芳, 许迎烈. 葛根芩连汤治疗对2型糖尿病湿热证肠道菌群影响. *河北医学* 2016; 22: 1731-1733, 1734
  - 66 张凯楠, 龙梅, 冉新建, 阳迎, 仝磊, 李清晨, 熊健会, 毛新民, 陶亮, 李琳琳. 两色金鸡菊醇提取物对2型糖尿病小鼠肠道菌群的影响. *中国实验动物学报* 2015; 23: 628-633

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## 肠道菌群与脑科学

吴巧凤, 尹海燕, 徐广银, 余曙光, 唐勇

### 背景资料

肠道菌群是寄居在人体肠道内微生物群落的总称, 是近年来微生物学、医学、基因学等领域最引人关注的研究焦点之一。肠道菌群可以调节机体的情绪、认知、疼痛、睡眠等, 是多种神经系统疾病发生和发展的关键调节者。

吴巧凤, 尹海燕, 余曙光, 唐勇, 成都中医药大学针灸与时间生物学四川省重点实验室 四川省成都市 610075

徐广银, 苏州大学神经科学研究所 江苏省苏州市 215123

唐勇, 研究员, 主要从事肠道菌群与脑重大疾病发生机制研究

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81373737, 81373735; 973计划, No. 2015CB554504; 四川省青年科技创新研究团队, No. 2015TD0010; 四川省属高校科研创新团队, No. 16TD0015.

作者贡献分布: 所有作者对此稿件的贡献均等。

通讯作者: 唐勇, 研究员, 610075, 四川省成都市十二桥路37号, 成都中医药大学针灸与时间生物学四川省重点实验室。  
[tangyong@cdutcm.edu.cn](mailto:tangyong@cdutcm.edu.cn)  
电话: 028-61800107

收稿日期: 2017-04-03  
修回日期: 2017-05-05  
接受日期: 2017-05-17  
在线出版日期: 2017-07-18

### Intestinal flora and brain science

Qiao-Feng Wu, Hai-Yan Yin, Guang-Yin Xu, Shu-Guang Yu, Yong Tang

Qiao-Feng Wu, Hai-Yan Yin, Shu-Guang Yu, Yong Tang, Key Laboratory of Sichuan Province for Acupuncture and Chronobiology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Guang-Yin Xu, Institute of Neuroscience, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737 and No. 81373735; National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2015CB554504; Sichuan Provincial Innovative Research Team Program, No. 2015TD0010; and Fund for Innovative Research Team in University of Sichuan

Province, No. 16TD0015.

Correspondence to: Yong Tang, Professor, Key Laboratory of Sichuan Province for Acupuncture and Chronobiology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi'erqiao Road, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. [tangyong@cdutcm.edu.cn](mailto:tangyong@cdutcm.edu.cn)

Received: 2017-04-03

Revised: 2017-05-05

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-07-18

### Abstract

Nowadays, more and more attention has been paid to the role of intestinal flora in maintaining the normal function of the body. Recent studies demonstrate that intestinal bacteria can regulate the body's emotion, cognition, pain and sleep. In addition, many nervous system diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, anxiety, depression and autism are closely related to gut microbes. However, the mechanism on how the intestinal flora exerts its role in various diseases is not very clear. In this paper, we will discuss the relationship between intestinal flora and the brain, the mechanism of action and the existing problems.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal flora; Brain; Intestinal microecology; Nervous system disease

Wu QF, Yin HY, Xu GY, Yu SG, Tang Y. Intestinal flora and brain science. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1832-1839 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1832.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1832>

### 同行评议者

秦阳华, 主治医师, 上海长海医院实验诊断科; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学

## 摘要

肠道菌群在维持机体正常功能中的作用已经越来越受到重视, 最近研究发现, 肠道菌群可以调节机体的情绪、认知、疼痛和睡眠等, 并与阿尔茨海默病、帕金森、焦虑抑郁和孤独症等多种疾病密切相关, 也是多种神经系统疾病发生和发展的关键调节者, 相关领域的研究如火如荼, 取得的成绩斐然。但是, 如何解析肠道菌群在各个疾病中的作用机制, 其最关键的环节等问题还没有很好的得到回答, 此外, 相关研究成果与其他领域研究结果之间的融合和互补也需要进一步探索。本文对肠道菌群与脑的相互关系、作用机制以及目前存在的问题进行了述评。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 脑; 肠道微生态; 神经系统疾病

**核心提要:** 肠道菌群与阿尔茨海默病、帕金森、焦虑抑郁、孤独症等多种疾病密切相关, 也是多种神经系统疾病发生和发展的关键调节因素。本文对肠道菌群与脑的相互关系、作用机制以及目前存在的问题以及作者的思考等进行了述评。

吴巧凤, 尹海燕, 徐广银, 余曙光, 唐勇. 肠道菌群与脑科学. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1832-1839 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1832.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1832>

## 0 引言

肠道菌群是寄居于宿主肠道内并与宿主共生的多种微生物群落的总称, 参与维持宿主的肠道微生态平衡。大量研究证据指出, 肠道菌群参与对宿主的神经-内分泌-免疫网络的调节, 并通过神经内分泌和自主神经实现脑和肠之间的信号传递(即脑-肠互动), 进而影响宿主的行为或情绪。当肠道微生态的平衡状态被有害刺激打破后, 将引发局部或全身的炎症反应。已有研究证实, 炎症性肠病、肠易激综合征等肠道疾病和抑郁症、阿尔茨海默病、帕金森等精神、神经变性疾病的发生均存在肠道菌群的异常改变。因此, 研究肠道菌群的变化对于评估人体的健康状况、深入研究疾病的发病机制、寻找新的治疗靶点和药物等至关重要。在近年来大量的肠道菌群与疾病的相关研

究中不难发现, 有关神经退行性疾病以及神经心理等方面的疾病与菌群之间的关系已经成为新的研究热点, 并将成为未来脑科学发展的一个重要方向和阵地, 本文就肠道菌群与脑科学之间近年来的进展和存在的问题作一述评。

## 1 肠道菌群与脑发育

肠道菌群与大脑之间的关系可以追溯到脑发育。胎儿出生后, 环境中的微生物在胎儿肠道内定植并且在大脑的发育过程中起着非常重要的作用<sup>[1]</sup>。肠道菌群参与多种维生素和脂肪酸的合成, 并可调节脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、突触素、突触后密度蛋白(postsynaptic density protein 95, PSD-95)等多种影响大脑发育及大脑可塑性的营养因子或蛋白质<sup>[2,3]</sup>。在无菌动物研究中发现, 肠道菌群对神经系统正常发育尤为必要, 缺少肠道菌群神经系统功能难以发育成熟。Sudo等<sup>[4]</sup>发现与对照组小鼠相比, 无菌小鼠大脑皮层和海马中BDNF的表达量明显降低。瑞典研究人员发现无菌小鼠与SPF小鼠相比更容易表现出活动增加和焦虑行为减少, 而无菌小鼠体内的去甲肾上腺素、多巴胺和终脑纹状体的5-HT含量都显著增高; 当无菌小鼠具有正常肠道微生物菌群时, 则表现与SPF小鼠一致的活动和焦虑行为, 表明微生物定植过程激发了参与行为活动和焦虑的神经细胞相应的信号机制, 即胃肠道菌群的定植一定程度上影响了大脑的发育<sup>[5]</sup>。此外, Heijtz等<sup>[3]</sup>的研究结果显示与SPF小鼠相比, 无菌小鼠大脑前额皮质多个亚区域中突触可塑性相关基因的mRNA表达量明显降低, 伴随这些变化的是其下丘脑、杏仁核等区域中的突触素、PSD-95的表达也明显降低。Bercik等<sup>[5]</sup>给肠道慢性炎症小鼠喂食长双歧杆菌后, 小鼠海马区BDNF的mRNA水平平均恢复正常。Gareau等<sup>[6]</sup>发现*C. rodentium*感染改变了小鼠的肠道微生物; 而在感染前使用益生菌干预能够恢复感染导致的肠道微生物构成的变化并改善其认知行为。Mayer<sup>[7]</sup>通过MRI扫描大脑结构并比较肠道内细菌的类型, 发现肠道主导细菌类型不同的人在大脑区域间的连接也是不同的, 推测肠道细菌可能在生理生长的同时帮助塑造大脑的结构, 并且在成年时可能影响情绪、行为、感觉。上述研究均表明, 肠道正常微生物作为重要的

## ■ 研发前沿

本文综述了肠道菌群在多种脑部疾病中所起的作用, 提出需要重视特异性通路和机制、重视菌群与人体的相互作用关系、技术平台的开发, 同时注意借鉴传统中医药的有益理论和临床实践。



## ■ 相关报道

肠道菌群与人体健康关系是目前的大热领域, 2013年被“Science”评为十大科学进展之一。2016年, *Nature*、*Science*和*Cell*也纷纷发表肠道微生物组方面的重磅研究文章。

环境因素影响大脑的发育和功能。

## 2 肠道菌群与脑部疾病

以往经验提示, 在脑部等神经性疾病中常常先发生或伴随发生胃肠道功能失调, 而目前的证据显示, 肠道菌群紊乱与多种疾病的发生发展和病理过程有着极为密切的联系。

**2.1 肠道菌群与阿尔茨海默病** 阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)患者和AD模型小鼠除了存在中枢神经系统慢性炎症、脑内神经递质5-羟色胺、神经营养因子等表达下降之外, 其肠道菌群也是紊乱的。研究发现<sup>[8]</sup>, 阿尔茨海默病模型小鼠(淀粉样前体蛋白APP转基因小鼠)具有不同的肠道细菌组成, AD转基因雄性大鼠的肠道绒毛数量、肌层厚度、绒毛长度与宽度、腺管长度以及细胞核长度均明显低于正常对照组。最近研究表明<sup>[9]</sup>, 与对照组相比, 无菌小鼠脑中 $\beta$ -淀粉样蛋白斑块数量明显减少; 被移植APP转基因小鼠肠道菌群的无菌小鼠 $\beta$ -淀粉样蛋白水平升高。而分别将健康小鼠和阿尔兹海默症模型小鼠的肠道细菌转移到无菌小鼠中后, 发现被转移患病小鼠来源肠道细菌的小鼠大脑中出现更多的 $\beta$ -淀粉样蛋白斑块。提示肠道菌群与阿尔兹海默病等认知功能障碍疾病密切相关, 其机制可能与肠道菌群失调产生的内毒素所诱发的炎症反应有关, 同时, 也与海马和大脑皮质BDNF的降低有关。而食用蔬菜有助于缓解轻度认知障碍和老年痴呆的症状。服用双歧杆菌、乳杆菌调节肠道菌群微生态也可提高认知能力, 其机制在于口服益生菌可促进肠道菌群产生更多的外源性聚胺聚胺不仅可抑制炎症因子的产生, 还具有抗诱变和抗氧化的作用<sup>[10]</sup>。

**2.2 肠道菌群与帕金森病** 在帕金森病的早期阶段, 可在肠道神经元和整个肠道中发现Lewy小体——疾病谱标志蛋白之一。帕金森病患者肠道内炎症前体细胞因子(如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、干扰素、白介素6和白介素1 $\beta$ 等)和胶质细胞标记物(如Sox-10)等可以引起血脑屏障功能受损, 从而引发帕金森病。最近研究人员使用一种可过度表达 $\alpha$ -突触核蛋白的转基因小鼠对肠道菌群与帕金森病的关系做了进一步研究。发现生活在无菌环境中的转基因小鼠的行动明显好于正常环境中的小鼠, 但当分别将健康人和帕金森患者的肠道微生物移植到无菌

小鼠后, 移植帕金森患者肠道菌群的小鼠开始出现疾病的症状, 包括运动障碍、 $\alpha$ -突触核蛋白聚集和炎症, 而移植健康人肠道菌群的小鼠则并没有出现这些症状, 从而证实了肠道菌群在帕金森病中起了非常关键的作用。而其中重要的原因可能是出现帕金森症状的无菌小鼠其粪便中有较高水平的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs), 因此, 研究人员推测, SCFAs的水平失衡会导致大脑炎症。由此可导致神经细胞的损伤和死亡, 出现帕金森的症状<sup>[11,12]</sup>。

**2.3 肠道菌群与焦虑抑郁情绪** 肠道菌群可以影响宿主的情绪行为, 一旦肠道菌群的多样性被破坏, 就可能引起情绪行为的异常, 如焦虑障碍和抑郁障碍, 其主要表现即下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴的异常。有研究表明, 与正常大鼠相比, 无菌大鼠有认知水平的缺陷, 且在轻微的应激刺激后, 促肾上腺皮质激素和皮质酮显著上升, 给予双歧杆菌处理后, 应激反应得到逆转, 表明胃肠道菌群在应激反应中至关重要。此外, 植入SPF级NIH Swiss小鼠的粪便后无菌BALB/c小鼠的探究行为和海马BDNF的水平增加, 而给无菌级NIH Swiss小鼠植入SPF级BALB/c小鼠的粪便后, 其探究行为明显减少, 说明小鼠的焦虑样行为随肠道微生态种类的变化而变化<sup>[13]</sup>; caspase-1基因敲除能明显减少小鼠焦虑和抑郁样行为, 从而预防慢性束缚应激引起的焦虑和抑郁样行为, 这与其肠道毛螺旋菌科的丰度改变有关<sup>[14]</sup>; 给予T muris诱导的慢性胃肠道炎症模型长双歧杆菌治疗后, 实验动物的焦虑样行为减少, BDNF mRNA水平升高<sup>[15]</sup>; 给予乳酸杆菌干预能显著减少应激模型的小鼠的焦虑和抑郁样行为<sup>[16]</sup>, 还能够降低慢性束缚应激模型大鼠和高氨血症模型大鼠的焦虑程度, 提高其认知能力<sup>[17,18]</sup>; 尚有研究发现, 柠檬酸杆菌感染诱导的炎症性肠病模型小鼠在感染早期(7-8 h后)出现焦虑样行为的显著增加<sup>[15]</sup>; 由此可见, 肠道菌群多样性变化是焦虑等情绪异常的重要病理环节。在患有肠易激综合征的小鼠, 给予瑞士乳杆菌和双歧杆菌等益生菌干预后, 大鼠的焦虑行为有所减少, 情绪有所改善; 同样, 使用鼠鞭虫感染大鼠后表现出焦虑增加, 血清中的犬尿氨酸/色氨酸比例增加, 证实肠道菌群可以影响焦虑、情绪、认

知和疼痛, 提示肠道菌群可能是通过脑肠轴发挥作用。

**2.4 肠道菌群与孤独症** 越来越多的研究表明, 肠道微生物与孤独症谱系病(autism spectrum disorder, ASD)有直接或间接联系。ASD患者普遍出现炎症性肠病和其他胃肠道疾病, 黏膜微生物的损伤和变化也在孤独症儿童中被大量报道<sup>[19]</sup>。Meta分析也证实胃肠道症状与ASD合并存在; 在各种ASD动物模型也有类似发现。在小鼠试验中, 剖腹产的小鼠比自然顺产的小鼠更为焦虑并能观察到抑郁症状, 而他们的肠道菌群完全不一样。剖腹产的小鼠, 在生产过程中无法获得母鼠阴道中的细菌进而定殖在他们体内, 有可能影响终身的精神健康。此外, 母亲如在孕期遭受严重感染, 孩子则有患孤独症的巨大风险; 还有母乳喂养的婴儿的肠道菌群更有利于大脑发育。这可能与胰岛素样生长因子IGF的生成有关, 而IGF与婴儿脑细胞的正常生长和发育相关联, 这也是ASD的一种生物标志<sup>[20]</sup>。母乳中的寡聚糖益生元促进了婴儿肠道有益菌群的生长。早在2013年, 国际著名期刊*Cell*上就报道, 在一些有孤独症症状的小鼠肠道内, 脆弱拟杆菌比正常小鼠低很多, 向这些小鼠喂食脆弱拟杆菌可以改善肠道通透性和肠道菌群的组成, 缓解小鼠社交障碍, 改善刻板、焦虑或敏感样行为。更进一步的研究发现, 在有孤独症状的小鼠血清中发现了高达46倍的4-乙基苯酚硫酸盐(4-ethylphenylsulphate, 4EPS)。把4EPS注入正常小鼠体内后, 这些原本正常的小鼠出现孤独症症状<sup>[21]</sup>。可见, 肠道菌群与ASD之间的关系相当密切。

### 3 肠道菌群影响脑部疾病的机制

肠道和大脑之间有很多通路, 包括免疫、体液和神经等。细胞、免疫等因子或信号可能影响我们的情绪和食欲, 并促使我们摄入最有利于细菌生长的特定营养物质。神经系统可通过直接或间接作用调节免疫和肠道细菌之间的相互作用。直接作用是从上皮细胞释放各种信号分子到肠腔(包括去甲肾上腺素), 作用于腔内细菌。间接作用是通过微生物环境压力诱导实现调节功能, 包括胃肠道蠕动和肠道及黏膜分泌的改变。此外, 也有研究认为肠道菌群—脑的改变可能对非肠道相关性人脑功能失调起

到作用。不过, 近来越来越多的观点认为, 肠道微生物可作为第四条通路将肠道与包括大脑在内的远隔器官联系起来, 除了可调节肠免疫系统细胞因子的产生, 也可释放脂多糖和肽聚糖等信号分子, 直接作用于中枢神经系统<sup>[22-26]</sup>。

**3.1 通过免疫系统** 肠道是人体最大的免疫器官, 肠相关淋巴组织是机体免疫系统的重要组成部分, 是机体免疫系统的第一道防线。大量研究已证实肠道菌群除了可影响宿主的消化功能外, 还可影响其他生理功能, 尤其是对机体免疫功能的影响<sup>[27-30]</sup>。首先, 肠道菌群可以通过竞争营养物质、调节宿主的免疫反应来抵御外来病原菌及体内潜在致病菌的定植<sup>[31,32]</sup>。其次, 肠道菌群可影响免疫系统如肠相关淋巴组织的发育。例如, 无菌小鼠肠相关淋巴组织中孤立淋巴滤泡不能发育成熟, 且其肠上皮内分泌IgA及CD8 $\alpha$  $\beta$ 的淋巴细胞数量减少。再次, 由肠道菌群诱导产生或由Toll样受体免疫应答所释放的细胞因子是免疫途径中的关键因素。这些细胞因子通过自由扩散或经血脑屏障转运功能到达脑内相关功能区, 对CNS产生一系列影响。此外, 肠道菌群对免疫细胞的生长发育也有重要影响<sup>[33-36]</sup>。Atarashi等<sup>[4]</sup>的实验结果显示, 无菌小鼠结肠固有层调节性T细胞的数量明显减少, 说明外周诱导性调节T细胞的发育依赖于肠道菌群的存在。另一项研究发现抗生素处理过的无菌小鼠其辅助性T淋巴细胞17(T helper 17, Th17)的数量明显减少, 而梭状芽孢杆菌中的分节丝状菌可诱导Th17细胞的生成及分化。同时, Ivanov等<sup>[37]</sup>给无菌小鼠定植单个菌种后可使无菌小鼠的免疫系统形成完整的T细胞及B细胞抗原受体。可见, 肠道菌群除了影响免疫系统的发育及结构外, 还可改变免疫系统的功能, 如炎症因子或抗炎因子的合成及分泌等。

**3.2 影响血脑屏障** 已有研究<sup>[38,39]</sup>表明, 某些肠道微生物的缺乏会使血脑屏障的通透性增加, 导致正常情况下不能穿过血脑屏障的物质进入脑实质, 并引起神经元形态和数量的变化。给成年无菌和SPF小鼠注射伊文思蓝染料并进行大脑荧光显微镜成像检测, 结果染料仅存在于SPF小鼠的脑血管中, 而无菌小鼠脑血管和实质中都检测到了染料的存在; 给无菌小鼠定植SPF小鼠肠道菌群并进行相同检测, 发现染料仅存在于脑血管中或渗入脑实质减少。给

### ■创新盘点

本文条理清晰, 语言通俗易懂, 既方便相关领域的研究者了解最新进展, 又有利于初学者快速了解该领域的发展历程和现状, 对未来的分析和思考也对读者有较好的启发意义。

### 应用要点

本文有助于临床工作者、科研人员快速把握肠道菌群与脑科学研究中的现状和存在问题, 思考可解决的途径等。

成年无菌小鼠注射抗N-甲基-D-天冬氨酸受体反应性抗体会使其海马CA1区神经元细胞皱缩、数量减少, 而在对照小鼠没有引起任何变化<sup>[40]</sup>。对胚胎小鼠中的血脑屏障发育进行研究也发现, 在有正常肠道微生物群母体中长大的胚胎小鼠会发育出一个完整的, 不让标记抗体通过的血脑屏障。在无菌环境中的小鼠则发育出“渗漏的”, 能让标记抗体进入的血脑屏障, 提示血脑屏障的完整性和通透性的波动取决于细菌的组成和多元性。瑞典研究人员将胚胎期的无菌小鼠和携带有正常肠道菌群的无病原体小鼠进行比较, 前者血脑屏障通透性增加。且这一现象在无菌小鼠出生后及成年时期仍存在, 并和内皮组织密切相关的紧密连接蛋白Occludin及Claudin-5的低表达有联系<sup>[40]</sup>。由此推断, 肠道微生物群与血脑屏障的相互作用在胚胎期即开始并作用于整个生命周期中。

**3.3 通过迷走神经** 肠道菌群在脑-肠的双向调节和肠道与中枢神经系统活动的整合过程中占有重要地位, 这也是菌群-肠-脑轴概念形成的重要基础。研究表明, 肠道菌群产生的共生代谢产物(如ATP、LPS、GABA等)可驱动慢性炎症, 进而影响大脑功能, 如应激反应和睡眠结构等<sup>[41,42]</sup>。肠道微生物群释放的化学信号会顺着迷走神经传递, 从消化系统一路传导至大脑; 这些信号可能影响我们的情绪和食欲, 并促使我们摄入最有利于细菌生长的特定营养物质。

**3.4 代谢系统调节通路** 肠道菌群代谢产物会对脑-肠轴及机体免疫系统产生调节作用<sup>[43-45]</sup>。以SCFAs为例, SCFAs是细菌对外源食物中碳水化合物发酵而产生, 是结肠细菌发酵的主要产物, 可调节肠道菌群、维持体液和电解质的平衡以及为宿主提供能量等<sup>[46]</sup>。SCFAs可以通过调节血脑屏障通透性, 调节血液循环影响大脑功能, 进而维持中枢神经系统内环境稳定, 影响大脑发育及行为。在AD患者中, 当产短链脂肪酸的细菌减少时, 炎症反应加强, 并引起胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗是AD的重要特征和风险因子。在孤独症患者中, SCFAs的重要作用已被证实<sup>[24,33]</sup>。此外, 研究人员发现, 短链脂肪酸会作为信使物质通过血液循环到达大脑, 帮助小胶质细胞快速有效地应对炎症反应, 这说明短链脂肪酸很可能是肠道细菌与大脑中的小胶质细胞间存在持续信息流的原因。而给予成年无菌鼠饲以正常鼠肠排泄物或细菌来源

的短链脂肪酸, 可降低血脑屏障的通透性, 说明肠道菌群作用可能是细菌控制屏障完整性的部分机制<sup>[33]</sup>。

## 4 问题与思考

基于上述分析可知, 肠道菌群与脑之间的关系非常密切, 尽管相关研究已经成为近年来的热点, 但笔者提出一些问题及思考。

目前的研究多集中在现象研究, 比如多以发现菌群变化引起脑部功能的改变, 或发现疾病引起肠道菌群的变化等现象, 而对机制的探讨和研究则集中在“脑-肠轴”或“脑-肠互动”等方面<sup>[47,48]</sup>, 但是众所周知, 多种疾病均可引起脑肠互动的变化, 所以是否存在“特定疾病-特殊菌群-特殊通路/机制”仍需进一步研究。

应进一步深入研究肠道菌群与宿主之间的交互作用。比如, 肠道菌群与宿主存在共代谢, 这些代谢物的改变应更引起重视。短链脂肪酸就是肠道菌群与宿主之间共代谢的产物, 他又可引起机体免疫、炎症等多种反应<sup>[49,50]</sup>。除了短链脂肪酸, 其他代谢物或代谢途径是否参与了这一过程还需深入研究。

相关的技术和平台建设问题亟待发展。这方面, 上海交通大学贾伟教授等有关“肠道菌群宿主代谢物组的分析平台的建立及应用”的经验值得借鉴, 该研究较全面地提供了肠道菌群在不同肠段区域的基线信息, 以及肠道菌群与其宿主共代谢的代谢物信息, 从而为理解不同肠段肠道菌的生理功能及其和宿主共代谢之间的关系提供了重要的依据。同样, 是否可以建立不同脑部疾病相关肠道菌群变化数据库以便为后续研究者提供基线信息等也是非常重要的工作。

中医药等传统理论及长期的临床经验不应被忽视。最近有关粪便移植治疗帕金森、孤独症、肥胖、糖尿病等的相关研究为临床相关疾病的治疗提供了新的希望。而中医早在晋代葛洪的《肘后备急方》中就有运用粪汁治病的记载: “饮粪汁一升, 即活。”粪汁新鲜者葛洪谓之黄龙汤, 陈久者历代医家谓之金汁(粪清用棉纸过滤后贮藏一年以上的粪汁)。并且中医认为金汁入心、胃、小肠, 因此在临床运用方面既可以治疗温热暑疫, 还可以缓解意识不清、发狂等症状。此外, 在祖国医学的养生康复理论中, “五味入口, 藏于肠胃, 味有所藏, 以养五气, 气和而生, 津液相成, 神乃自



生”、“六腑化谷, 津液布扬, 各如其常, 故以长久”、“若要衍生, 肠胃常清”等论述比比皆是, 这些均提示在祖国医学期长期的临床实践中, 肠道功能对意识、精神状态以及认知功能等均有重要作用, 并早已被运用, 相关的临床经验和理论值得深入挖掘。

## 5 结论

随着宏基因组学、代谢组学、蛋白组学的不断发展, 以及表观遗传学、蛋白修饰组学等新兴领域技术的介入, 越来越多的研究证实肠道菌群在人体健康中发挥重要作用, 使人们逐渐认识到机体的生理代谢不仅受其自身基因的控制, 同时受到肠道菌群的调控, 这为未来学科的发展和对疾病的认识都带来了新的契机。从目前的研究看, 肠道菌群可通过神经、内分泌、免疫等多途径与脑-肠轴进行信息交流和互动。但是, 如何解析肠道菌群在各个疾病中的作用机制, 其最关键的环节等问题还没有很好的得到回答, 这使得相关领域的研究横跨免疫学、微生物学和神经科学等学科, 涉及的研究技术也是多方面的, 因此非常有必要加强多学科的合作与融合。此外, 相关研究成果与其他领域研究结果之间的融合和互补也需要进一步探索。而中医药领域长期积累的宝贵临床经验和丰富的理论基础也应引起足够的重视, 在今后的研究中可以多多加以借鉴。最后, 脑科学计划是未来国内外重点研究的领域, 相信肠道菌群与脑科学之间的研究会成为其中非常重要和非常耀眼的新兴领域。

## 6 参考文献

- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 203-209 [PMID: 25830558]
- Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 374-379 [PMID: 23400224 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.497]
- Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forssberg H, Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 3047-3052 [PMID: 21282636 DOI: 10.1073/pnas.1010529108]
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in

- mice. *J Physiol* 2004; 558: 263-275 [PMID: 15133062 DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388]
- Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, Malinowski P, Jackson W, Blennerhassett P, Neufeld KA, Lu J, Khan W, Corthesy-Theulaz I, Cherbut C, Bergonzelli GE, Collins SM. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 2102-2112.e1 [PMID: 20600016 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.063]
- Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, Macqueen G, Sherman PM. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 2011; 60: 307-317 [PMID: 20966022 DOI: 10.1136/gut.2009.202515]
- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466 [PMID: 21750565 DOI: 10.1038/nrn3071]
- Shen L, Liu L, Ji HF. Alzheimer's Disease Histological and Behavioral Manifestations in Transgenic Mice Correlate with Specific Gut Microbiome State. *J Alzheimers Dis* 2017; 56: 385-390 [PMID: 27911317 DOI: 10.3233/JAD-160884]
- Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, Neher JJ, Fâk F, Jucker M, Lasser T, Bolmont T. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep* 2017; 7: 41802 [PMID: 28176819 DOI: 10.1038/srep41802]
- Naviaux RK. Metabolic features of the cell danger response. *Mitochondrion* 2014; 16: 7-17 [PMID: 23981537 DOI: 10.1016/j.mito.2013.08.006]
- Scheperjans F. Gut microbiota, 1013 new pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 773-780 [PMID: 27653288 DOI: 10.1097/WCO.0000000000000389]
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016; 167: 1469-1480.e12 [PMID: 27912057 DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018]
- Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599-609, 609.e1-609.e3 [PMID: 21683077 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052]
- Wong ML, Inserra A, Lewis MD, Mastronardi CA, Leong L, Choo J, Kentish S, Xie P, Morrison M, Wesselingh SL, Rogers GB, Licinio J. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 797-805 [PMID: 27090302 DOI: 10.1038/mp.2016.46]
- Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, Malinowski P, Jackson W,

## ■名词解释

脑-肠轴: 神经系统与胃肠道之间在起源与功能上, 有较为密切的关系, 两者信息传递物质的产生、释放和作用等方面都具有有一些共同点, 并具有双向的反射回路, 脑与胃肠道组织之间的这种广泛联系被称为脑-肠轴。

# 同行评价

文章对所需要研究的问题界定明确, 定义准确, 引用有据, 文章也体现了作者科学的态度, 实事求是, 客观论述. 文章具有较强的临床意义和应用价值.

- 16 Blennerhassett P, Neufeld KA, Lu J, Khan WI, Cortesey-Theulaz I, Cherbut C, Bergonzelli GE, Collins SM. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 2102-2112.e1 [PMID: 20600016 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.063]
- 17 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16050-16055 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]
- 18 Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, Li W, Jin F. Ingestion of Lactobacillus strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci China Life Sci* 2014; 57: 327-335 [PMID: 24554471 DOI: 10.1007/s11427-014-4615-4]
- 19 Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, Duan Y, Jin F. Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience* 2015; 310: 561-577 [PMID: 26408987 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.033]
- 20 Luna RA, Oezguen N, Balderas M, Venkatachalam A, Runge JK, Versalovic J, Veenstra-VanderWeele J, Anderson GM, Savidge T, Williams KC. Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 3: 218-230 [PMID: 28275689 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.11.008]
- 21 Riikonen R. Treatment of autistic spectrum disorder with insulin-like growth factors. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20: 816-823 [PMID: 27562096 DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.08.005]
- 22 Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1451-1463 [PMID: 24315484 DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024]
- 23 Günther C, Josenhans C, Wehkamp J. Crosstalk between microbiota, pathogens and the innate immune responses. *Int J Med Microbiol* 2016; 306: 257-265 [PMID: 26996809 DOI: 10.1016/j.ijmm.2016.03.003]
- 24 Erny D, Prinz M. Microbiology: Gut microbes augment neurodegeneration. *Nature* 2017; 544: 304-305 [PMID: 28405021 DOI: 10.1038/nature21910]
- 25 Braun J. Tightening the Case for Gut Microbiota in Autism-Spectrum Disorder. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 131-132 [PMID: 28275677 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.010]
- 26 Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 249-264 [PMID: 28042926 DOI: 10.12932/AP0803]
- 27 Sharma R, Young C, Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 305879 [PMID: 20150966 DOI: 10.1155/2010/305879]
- 28 Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273 [PMID: 22674334 DOI: 10.1126/science.1223490]
- 29 Schuijt TJ, van der Poll T, de Vos WM, Wiersinga WJ. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends Microbiol* 2013; 21: 221-229 [PMID: 23454077 DOI: 10.1016/j.tim.2013.02.001]
- 30 Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol Res* 2013; 69: 87-113 [PMID: 22989504 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.002]
- 31 Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 2011; 331: 337-341 [PMID: 21205640 DOI: 10.1126/science.1198469]
- 32 Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 321-335 [PMID: 23618829 DOI: 10.1038/nri3430]
- 33 Stecher B. The Roles of Inflammation, Nutrient Availability and the Commensal Microbiota in Enteric Pathogen Infection. *Microbiol Spectr* 2015; 3: MBP-0008-2014 [PMID: 26185088 DOI: 10.1128/microbiolspec.MBP-0008-2014]
- 34 Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity* 2017; 46: 562-576 [PMID: 28423337 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.008]
- 35 Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121-141 [PMID: 24679531 DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011]
- 36 Tomkovich S, Jobin C. Microbiota and host immune responses: a love-hate relationship. *Immunology* 2016; 147: 1-10 [PMID: 26439191 DOI: 10.1111/imm.12538]
- 37 Agace WW, McCoy KD. Regionalized Development and Maintenance of the Intestinal Adaptive Immune Landscape. *Immunity* 2017; 46: 532-548 [PMID: 28423335 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.004]
- 38 Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K, Littman DR. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009; 139: 485-498 [PMID: 19836068 DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033]
- 39 Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 392 [PMID: 26528128 DOI: 10.3389/fncel.2015.00392]
- 40 Al-Asmakh M, Hedin L. Microbiota and the control of blood-tissue barriers. *Tissue Barriers* 2015; 3: e1039691 [PMID: 26451344 DOI: 10.1080/21688370.2015]
- 41 Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N,

- Ng LG, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamond B, Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6: 263ra158 [PMID: 25411471 DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759]
- 41 Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 208-221 [PMID: 23360102 DOI: 10.1111/nmo.12076]
- 42 Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 38: 1-12 [PMID: 24370461 DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.015]
- 43 Bridgman SL, Azad MB, Field CJ, Haqq AM, Becker AB, Mandhane PJ, Subbarao P, Turvey SE, Sears MR, Scott JA, Wishart DS, Kozyrskyj AL; CHILD Study Investigators. Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations. *Front Nutr* 2017; 4: 11 [PMID: 28443284 DOI: 10.3389/fnut.2017.00011]
- 44 Lei E, Vacy K, Boon WC. Fatty acids and their therapeutic potential in neurological disorders. *Neurochem Int* 2016; 95: 75-84 [PMID: 26939763 DOI: 10.1016/j.neuint.2016.02.014]
- 45 Sun Y, O'Riordan MX. Regulation of bacterial pathogenesis by intestinal short-chain Fatty acids. *Adv Appl Microbiol* 2013; 85: 93-118 [PMID: 23942149 DOI: 10.1016/B978-0-12-407672-3.00003-4]
- 46 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI: 10.1126/science.1241165]
- 47 Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther* 2015; 37: 984-995 [PMID: 26046241 DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002]
- 48 Fang X. Potential role of gut microbiota and tissue barriers in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Neurosci* 2016; 126: 771-776 [PMID: 26381230 DOI: 10.3109/00207454.2015.1096271]
- 49 Russo R, Cristiano C, Avagliano C, De Caro C, La Rana G, Raso GM, Canani RB, Meli R, Calignano A. Gut-brain axis: Role of lipids in the regulation of inflammation, pain and CNS diseases. *Curr Med Chem* 2017 Feb 16. [Epub ahead of print] [PMID: 28215162 DOI: 10.2174/0929867324666170216113756]
- 50 Kim M, Kim CH. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. *Gut Microbes* 2017 Feb 28. [Epub ahead of print] [PMID: 28332901 DOI: 10.1080/19490976.2017.1299311]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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



## miR-17-92基因簇在肿瘤发生发展中作用的研究进展

孙瑞芬, 龚建瑜, 邹海舰, 张林, 高林波

### 背景资料

miRNA的异常表达和多种肿瘤相关, 起着癌基因或者抑癌基因的作用。通过癌细胞中表达沉默的miRNA或者敲除过表达miRNA, 可诱导肿瘤细胞死亡, 作为治疗的靶点。学者发现miR-17-92基因簇遗传变异与肿瘤的发生发展相关, 通过研究筛选可能发现癌症发病机制, 发现临床诊断新的分子标志物。

孙瑞芬, 邹海舰, 云南中医学院科研实验中心 云南省昆明市 650500

龚建瑜, 云南中医学院中药学院 云南省昆明市 650500

张林, 高林波, 四川大学华西第二医院西部妇幼医学研究院分子与转化医学实验室 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室 发育与妇儿疾病四川省重点实验室 四川省成都市 610000

高林波, 副教授, 主要从事分子肿瘤学、细胞遗传学及结直肠癌方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81302149, 81560429.

作者贡献分布: 本文由孙瑞芬完成; 张林与高林波指导; 龚建瑜与邹海舰协助修改。

通讯作者: 高林波, 副教授, 610000, 四川省成都市人民南路三段20号, 四川大学华西第二医院西部妇幼医学研究院分子与转化医学实验室; 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室; 发育与妇儿疾病四川省重点实验室。  
gaolinboscu@163.com  
电话: 028-65918050

收稿日期: 2017-03-28  
修回日期: 2017-05-01  
接受日期: 2017-05-08  
在线出版日期: 2017-07-18

### Role of miR-17-92 gene cluster in tumor development and progression

Rui-Fen Sun, Jian-Yu Gong, Hai-Jian Zou, Lin Zhang, Lin-Bo Gao

Rui-Fen Sun, Hai-Jian Zou, Scientific Research Center, Yunnan University of Chinese Traditional Medicine, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Jian-Yu Gong, College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Traditional Medicine, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Lin Zhang, Lin-Bo Gao, Laboratory of Molecular and Translational Medicine and West China Second University Hospital, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University) of Ministry of Education; Key Laboratory of Development and Diseases of Women and Children of Sichuan University, Chengdu 610000, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81302149 and No. 81560429.

Correspondence to: Lin-Bo Gao, Associate Professor, Laboratory of Molecular and Translational Medicine and West China Second University Hospital; Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University) of Ministry of Education; Key Laboratory of Development and Diseases of Women and Children of Sichuan University, 20 Renmin South Road, Chengdu 610000, Sichuan Province, China. gaolinboscu@163.com

Received: 2017-03-28  
Revised: 2017-05-01  
Accepted: 2017-05-08  
Published online: 2017-07-18

### Abstract

Tumors are an important factor that threatens human health and affects social economy. Although tumor incidence is increasing, their etiology is still not completely clear. Growing evidence has identified that genetic factors contribute to tumor development. Advances in the understanding of tumor pathophysiology and genetics suggest that genetic biomarkers can predict the future presence of tumors and even direct the approach to therapy. MicroRNAs are non-coding small RNA molecules that have vital effects on body development, physiological and pathological processes including tumorigenesis. MiR-17-92 gene cluster is a well-studied miRNA and

### 同行评议者

陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学·中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室; 韩双印, 主任医师, 郑州大学人民医院消化内科

considered to be oncogenic. It plays a significant role in the development of a variety of tumors. In this paper, we will review the role of miR-17-92 gene cluster in the development and progression of tumors.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** MiR-17-92; Gene cluster; Tumor; Research progress

Sun RF, Gong JY, Zou HJ, Zhang L, Gao LB. Role of miR-17-92 gene cluster in tumor development and progression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1840-1853 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1840.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1840>

## 摘要

肿瘤是威胁全世界人类健康和影响社会经济的重要因素。近年来,随着经济的发展,肿瘤的发病率呈明显上升趋势,但是其病因尚未完全阐明。越来越多的证据显示肿瘤的发生和遗传因素有关,随着病理生理学和遗传学的发展,许多学者认为生物标志物可以预测癌症甚至指导临床治疗。微小RNA(microRNA, miRNA)是非编码小分子RNA,在发育、生理、病理过程以及肿瘤发生等环节中起着重要的调节作用。miR-17-92基因簇是研究较为深入、最有特点的miRNA,被认为是原癌基因miRNA的代表,在多种肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用。本文就miR-17-92基因簇在肿瘤发生发展中的作用及功能进行综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** miR-17-92; 基因簇; 肿瘤; 研究进展

**核心提要:** miR-17-92基因簇与肿瘤的发生密切相关,在伯基特淋巴瘤,弥漫性扩增B细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,套细胞淋巴瘤和肺癌,各种造血系统恶性肿瘤,多个实体肿瘤中高表达,本文阐述miR-17-92基因簇作为肿瘤预防和治疗的靶点研究进展。

孙瑞芬, 龚建瑜, 邹海帆, 张林, 高林波. miR-17-92基因簇在肿瘤发生发展中作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25(20): 1840-1853 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1840.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1840>

## 0 引言

目前,肿瘤已经成为严重威胁全世界人类健康和社会经济发展的重大问题,在我国,肿瘤死亡原因占总死亡原因的1/4,根据国家癌症中心的调查显示,每10万人有156.83死于恶性肿瘤,其中,肺癌、乳腺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、宫颈癌、卵巢癌以及胰腺癌是我国主要的恶性肿瘤。而肝癌、肺癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、脑瘤、宫颈癌和白血病是主要的肿瘤死因,占全部肿瘤死亡病例的84%<sup>[1]</sup>。鉴于肿瘤的发病率和死亡率都较高,给社会和家庭带来了很大的负担,因此探讨肿瘤的病因和发病机制,深入了解其发生发展,对肿瘤的早期发现和有效防治具有十分重要的意义。

微小RNA(microRNA, miRNA)是真核生物和病毒体内发现的一类小分子非编码微小RNA,广泛分布在含单细胞真核藻类在内的真核生物当中,在基因表达以及调控过程中发挥着重要的作用<sup>[2]</sup>。成熟的miRNA是由60-110 nt的具有发卡状结构的pri-miRNA经核酸内切酶Drosha和Dicer加工切割而来,以单链形式存在,进化上高度保守。miRNA可特异性识别并与靶基因的3'非翻译区(3'untranslational region, 3'UTR)完全或不完全配对,降解miRNA靶基因或者抑制蛋白质合成从而调控靶基因的转录后表达。大多数的miRNA前体被RNA聚合酶II转录,随后被处理为长度为18-24 nt的成熟miRNA<sup>[3]</sup>。成熟的miRNA双链的一条链被选择性地引入到RNA诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)中,随后通过特异性mRNA靶基因介导转录后表达<sup>[4]</sup>。1993年, Lee等在线虫中发现了第1个miRNA即lin-4,目前在几十种生物中共发现超过千种miRNA,人类有700多种<sup>[5]</sup>。研究表明, miRNA在发育、生理、病理过程包括细胞增殖、凋亡、分化、代谢以及肿瘤发生等环节中起着重要的调节作用<sup>[6,7]</sup>,在肿瘤细胞中发挥类似癌基因或抑癌基因的作用<sup>[8]</sup>。通过癌细胞中表达沉默的miRNA或者敲除过表达的miRNA,可诱导肿瘤细胞死亡,作为治疗的靶点<sup>[9]</sup>。因此, miRNA成为目前国内外学者研究的热点。

人类miRNA具有成簇聚集于染色体上的特点,形成miRNA基因簇,在miRNA基因簇方面,研究较为深入、最有特点的多顺反子

## ■ 研究前沿

miR-17-92基因簇的表达与肿瘤发生发展的关系, miR-17-92基因簇异常表达的分子机制,鉴定出新的易感基因,找到肿瘤诊治新的靶点,是该领域研究的热点及需要突破的问题。

# 创新盘点

阐述了miR-17-92基因簇基因表达对肿瘤发生发展的影响的研究进展及癌症可能出现的发病机制。

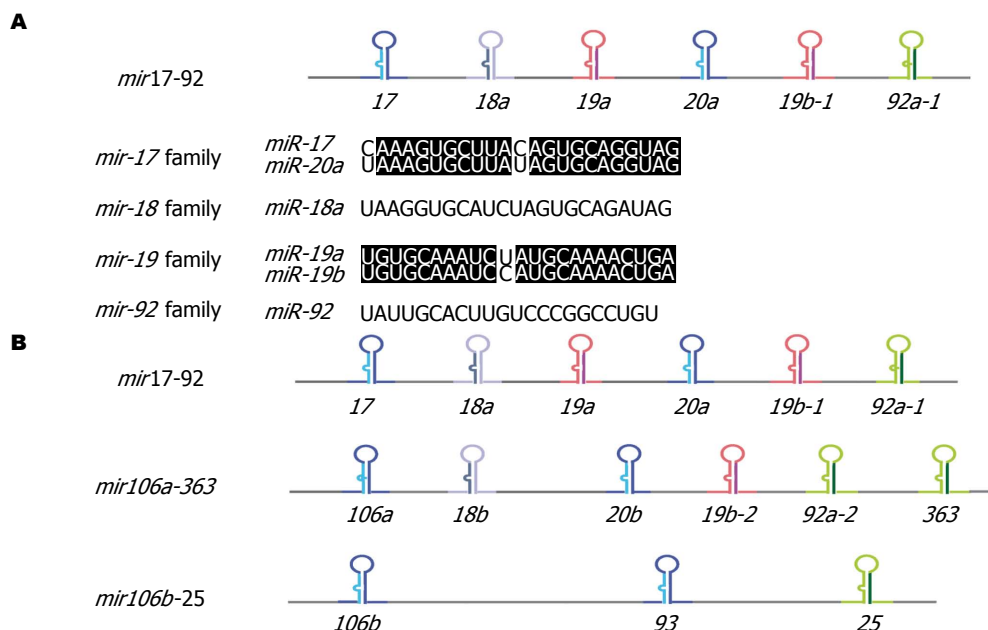


图 1 miR-17-92结构示意图. A: miR-17-92多顺反子基因基因结构. miR-17-92编码miRNA前体, 产生6个成熟miRNA, 属于4个miRNA家族. 同源的miRNA用相同的颜色显示; B: 在哺乳动物中, miR-17-92有两个旁系同源体: miR-106a-363和miR-106b-25基因簇<sup>[14]</sup>.

miRNA就是位于13q31的miR-17-92基因簇<sup>[10,11]</sup>, 多数学者认为是一种强效的原癌基因, 也是原癌基因miRNA的典型代表<sup>[12,13]</sup>, 该基因簇位于人类第13号染色体的MIR17HG(miR-17-92基因簇宿主基因)内含子中<sup>[14]</sup>. 初级转录因子是一个长约0.8 kb的多顺反子, 被编码为6个独立的成熟miRNAs, 即miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-19b-1和miR-92a-1(图1)<sup>[15]</sup>, 他们在胚胎发育、免疫系统、肾脏和心脏发育、衰老以及肿瘤发生中起着作用<sup>[16]</sup>. 在哺乳动物中, miR-17-92基因簇有两个旁系同源体: miR-106a-363和miR-106b-25基因簇, 其中, miR-106a-363基因簇位于人和小鼠的X染色体上, 包括miR-106a、miR-18b、miR-20b、miR-19b-2、miR-92-2和miR-363 6个miRNA. miR-106a-363基因簇的初级转录体称为Kis2, 在T细胞白血病中高表达, 具有致癌潜能. miR-106b-25基因簇包括miR-106b、miR-93和miR-25 3个miRNA, 基因座位于人类第7号染色体上蛋白质编码基因MCM7的第13个内含子区或小鼠的第5号染色体. miR-17-92基因簇的功能还不是很清楚, 但是他可能通过miRNA的某些成分影响保守序列的相互作用, 通过基因调控机制引起肿瘤发生. miR-17-92基因簇又称为C13orf25, 与肿瘤的发生密切相关, 在伯基特淋巴瘤, 弥漫性扩增B细胞淋巴瘤(diffuse large

B-cell lymphoma, DLBCL), 滤泡性淋巴瘤, 套细胞淋巴瘤和肺癌中发现高表达<sup>[17-20]</sup>, 随后有学者在各种造血系统恶性肿瘤、肺癌<sup>[10]</sup>和多个实体肿瘤中也发现miR-17-92基因簇过表达<sup>[21]</sup>. 下面就miR-17-92基因簇在肿瘤发生发展中的作用及功能作一综述.

## 1 miR-17-92基因簇的免疫调控作用

有研究小组<sup>[22-26]</sup>证实在体内, miR-17-92基因簇有可能在胚胎早期发育中参与并维持多潜能细胞的分化, 同时在组织器官的发育和形成当中都发挥了重要的调控作用. Koralov等<sup>[27]</sup>在2008年发现在B细胞发育过程中, *Dicer*基因发挥重要的作用. 在发育早期敲除*Dicer*基因导致B细胞的发育停留在pro-B向pre-B阶段. 而且在此阶段, miR-17-92基因簇成员miR-17和miR-92表达上调, 促凋亡蛋白Bim也高表达. 无独有偶, 同年Koralov等<sup>[27]</sup>与Ventura等<sup>[28]</sup>也证实miR-17-92基因簇在人类肿瘤中过表达, 而且在小鼠的B细胞淋巴瘤中也发挥原癌基因的作用. 当敲除小鼠的该基因簇可以导致动物出生不久便死亡, 同时伴随肺部发育不全和室间隔缺陷, 当敲除miR-17-92基因簇可引起Bim升高, B细胞发育停留在pro-B到pre-B的过程, 提示该基因簇在淋巴细胞和肺发育过程中发挥作用. Xiao等<sup>[29]</sup>研究人员通过转基因技术使



## 应用要点

miRNA在肿瘤治疗中作为新的靶点;通过研究筛选可能发现癌症发病机制,发现临床诊断新的分子标志物的应用前景.

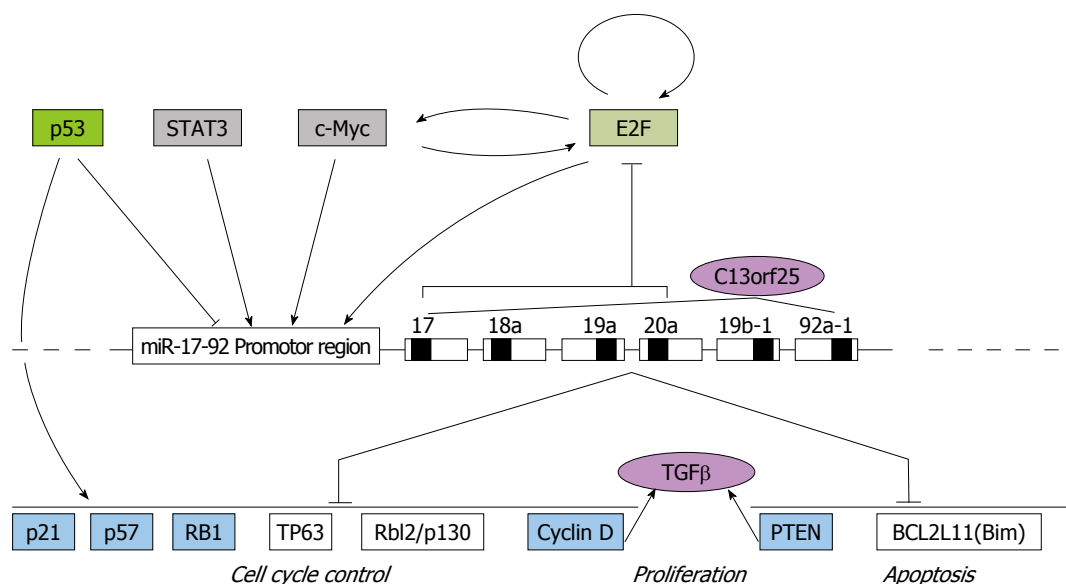


图 2 miR-17-92基因簇转录调控图<sup>[15]</sup>.

小鼠miR-17-92基因簇高表达,同样可以使得小鼠淋巴组织增生,也进一步证实miR-17-92基因簇在淋巴细胞的发育过程中发挥功能.以上的研究同时发现,在淋巴细胞发育与分化过程中,miR-17-92基因簇通过靶基因*PTEN*和*Bim*发挥作用.*PTEN*和*Bim*均可促进细胞凋亡,miR-17-92基因簇可调节*PTEN*和*Bim*的表达来维持免疫细胞的正常发育<sup>[30]</sup>.同时有学者发现在淋巴瘤细胞中,miR-17-92基因簇的靶基因还有E2F<sup>[31]</sup>、CDKN1A/p21<sup>[32]</sup>等.但是这些靶基因除了在淋巴瘤细胞中外,是否在正常免疫细胞中也可以调节免疫细胞分化发育还不清楚.

## 2 miR-17-92基因簇的癌基因与抑癌基因作用

最初发现miRNA和肿瘤之间的联系是因为在各种人类肿瘤中频繁的基因改变及表达失调<sup>[33]</sup>.在癌症的分子网络中,多数miRNA都发挥着类癌基因或抑癌基因的作用,通过癌症基因组学网站并未显示在不同类型的癌症中miR17HG的遗传改变<sup>[34]</sup>,同时暗示miR-17-92的转录及转录后表达在调控成熟miRNA水平中起着重要的作用.miR-17-92基因簇诱导肿瘤发生主要是通过抑制细胞周期调控基因和抑癌基因的表达实现的.E2F作为调节细胞周期和细胞凋亡的转录因子,主要调控细胞从G<sub>1</sub>期进入S期所需基因的转录.有证据显示,miR-17-92基因簇成员miR-17-5p和miR-20a能分别抑制E2F1、E2F2和E2F3的表达,低表达

的miR-17-5p和miR-20a可使细胞周期静止于G<sub>1</sub>期;反过来,E2F1-3可与miR-17-92基因簇启动子区结合,激活miR-17-92基因簇的转录,在E2F转录因子和miR-17-92基因簇之间形成一个负反馈调节环<sup>[35]</sup>.同时,E2F1-3和原癌基因*c-myc*之间可彼此相互激活转录,形成正反馈调节环<sup>[36,37]</sup>.此外,抑癌基因*p53*和癌基因*STAT3*均可与miR-17-92基因簇启动子区结合,激活miR-17-92基因簇转录,抑制其靶基因如细胞周期负向调节因子p21等的表达,使细胞周期调节失控,细胞过度增殖,引发肿瘤<sup>[29,38]</sup>.miR-17-92基因簇还由转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路介导,通过抑制抑癌基因*PTEN*<sup>[39]</sup>和促凋亡蛋白基因*Bim*的表达<sup>[40]</sup>促进细胞增殖、抑制凋亡<sup>[41,42]</sup>.miR-17-92基因簇转录调控如图2.

现阶段的研究主要集中于miR-17-92基因簇在肿瘤发生发展中的调控作用,对其自身异常表达的内在原因探讨较少.由于E2F、p53、STAT3和c-Myc等均是通过与miR-17-92基因簇启动子区结合,调控下游靶基因,进而影响细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡等生物学过程,在肺、心脏及免疫系统的发育及肿瘤形成中起着重要作用<sup>[43-46]</sup>.miR-17-92基因簇通过攻击肿瘤抑制蛋白以及PTEN和TGFβ信号通路发挥类似癌基因的作用<sup>[47]</sup>.

## 3 miR-17-92基因簇的不同功能

miR-17-92基因簇参与多种肿瘤发生发展,在

# 同行评价

本文全面、系统的综述了miR-17-92基因簇在肿瘤发生发展中作用的研究进展, 内容丰富, 逻辑性强, 有关miR-17-92基因簇在消化系肿瘤的作用也给予了阐述, 对肿瘤发生发展的机制研究和临床诊断治疗有指导意义。

不同的肿瘤中发挥着抑癌或者促癌的作用, 该基因簇成员在同一肿瘤中的功能也不尽相同, 下面将对miR-17-92基因簇在各种肿瘤中的作用综述如下。

**3.1 miR-17-92在甲状腺肿瘤中的作用** 学者发现, 通过与正常B细胞比对, miR-92和miR-19在癌前和恶性Eμ-myc B细胞瘤中功能不同<sup>[48]</sup>, 而且miR-92可以通过激活Caspase诱导细胞凋亡。miR-92a家族包括miR-25、miR-92a-1、miR-92a-2和miR-363, 从3个不同的miR-17-92旁系簇中产生, miR-106a-363和miR-106b-25在进化过程中高度保守, 与血管内皮细胞相关, 在多种癌症中均发现miR-92a家族与肿瘤发生和发展有关<sup>[49]</sup>。甲状腺癌中, 诱导BRAF癌基因可导致miR-17-92基因簇高表达, miR-92可与miR-19a/b作用相反。研究者<sup>[50]</sup>维持miR-92水平不变, 通过抑制miR-19增高可保护甲状腺癌高碘治疗。这些证据均显示miR-19是一个癌基因, 而miR-92在基因簇中起负向调控作用。

**3.2 miR-17-92在胃癌、结直肠癌等消化系肿瘤中的作用** 在胃肠道肿瘤中, 如果骨髓中出现肿瘤细胞, 那么肿瘤的恶性程度和死亡率都会增加, 但是机制却并不清楚。在胃癌中, miR-17-92的宿主基因MIR17HG低表达, 而且MIR17HG表达水平和胃癌的恶性度和分期呈现正相关, 但是与胃癌早期(阶段I和II)肿瘤的大小呈现负相关, 同时MIR17HG的低表达与转移有关。提示在胃癌中MIR17HG发挥着抑癌基因的作用<sup>[51]</sup>。

结直肠癌是一种异质性疾病, 多基因长期变化发展而来, 公认的理论认为通过启动Wnt通路来诱发腺瘤形成<sup>[52]</sup>。在肿瘤演进过程中, 基因组不稳定是关键的因素。这种情况在腺瘤发生率约5%, 通过失败的DNA错配修复约0.5%, 从而产生突变型的微卫星标记不稳定性, 或者约4.5%(提高水平)染色体不稳定性。已经发现, miR-17-92基因簇成员在结直肠癌中显著高表达<sup>[53-56]</sup>, 可能成为结直肠癌诊断新的标志物, 其中miR-17-3p和miR-92诊断结直肠癌的敏感度、特异度分别为64%、70%和89%、70%<sup>[57]</sup>。

腺瘤性结肠息肉病极易通过基因突变发展为散发性结直肠癌, Li等<sup>[58]</sup>发现发病机制是通过大肠癌β-连环蛋白通路调控miR-17-92基因簇诱发结直肠癌。研究人员发现miR-92a

在结肠腺瘤和结肠癌中均高表达。而且, miR-92a在结肠癌组织中可以直接攻击抗凋亡因子BCL-2来介导细胞死亡, 抗miR-92a拮抗剂诱导结肠癌细胞来源的凋亡发生, 因此可以推测miR-92a在结直肠癌发生发展中具有举足轻重的作用<sup>[59]</sup>。

在结直肠癌中, miR-17-92基因簇以及旁系同源物显著高表达<sup>[60]</sup>, 同时miR-17的表达与结直肠癌患者的预后相关<sup>[61]</sup>, 可以作为独立的分子标志物<sup>[56]</sup>。在结直肠腺瘤向结直肠癌演变中, 出现并非随机的染色体频繁改变, 包括8q、13q、20q获得而8p、15q、17p以及18q缺失<sup>[62]</sup>。Diosdado等<sup>[53]</sup>也发现miR-17-92基因簇含量不同与结直肠腺瘤到腺癌的发生发展有关, 同时证实miR-17-92高表达主要是miR-18a高表达, 并且与c-Myc的转录活性相关<sup>[53]</sup>。Tsuchida等<sup>[59]</sup>通过原位杂交证实miR-92a在结直肠癌中高表达, 在正常肠黏膜中, miR-92a含量是其他几个miRNA的10到350倍, 但是机制尚不清楚。有学者<sup>[63]</sup>发现在结直肠癌中, Bim蛋白高表达且miR-92a可以通过调控通路调控Bim的水平, 多项研究<sup>[61]</sup>表明在结直肠癌药物干预中, miR-92a是个非常有效的靶基因。

在结直肠癌中, 正常表达的miR-19通过诱导Wnt/β-连环蛋白CTNNB1介导的上皮-间充质来攻击肿瘤抑制基因PTEN, 促进肿瘤转移。然而, 高表达的miR-17-92基因簇可以抑制肿瘤生长和转移<sup>[64]</sup>。然而, 肿瘤细胞中CTNNB1过表达并没有导致β-连环蛋白的水平升高, 提示在抑制肿瘤生长和转移中可能还有其他因素, 并且这些因素可能参与负调控<sup>[65]</sup>。Sokolova等<sup>[66]</sup>认为在结直肠癌发生发展中, TGF-β不表达至关重要。

**3.3 miR-17-92在肝癌、胰腺癌等肿瘤中的作用** 肿瘤依赖一些遗传机制逃避细胞凋亡, 在肿瘤发生中miRNA选择性的剪切发挥作用。Urtasun等<sup>[67]</sup>选择剪切调控因子SLU7来保证肝癌细胞活性, 发现SLU7在肝癌细胞中低表达, 同时触发与活性氧过表达相关的细胞凋亡, 但是这种情况在人原代肝细胞或者分化较好的HepaRG细胞系中并未观察到, 研究者认为SLU7使C13orf25初级转录物表达沉默, 显著降低了miR-17、miR-20和miR-92a的水平进而导致P21和BIM表达上调发挥癌基因作用。miR-17-92基因簇中, miR-18a在多种癌

症中均呈现高表达, 在等离子体的癌症患者比如食管癌(AUC = 0.944)、胰腺癌(AUC = 0.936)、肝细胞癌(AUC = 0.881)、结直肠癌以及其他类型的癌症中, miR-18a的水平比健康志愿者高得多. 研究<sup>[68]</sup>表明, 在大鼠肝癌细胞中miR-17-92基因簇高表达, 同时Murakami等<sup>[69]</sup>发现miR-18和miR-92高表达则肝癌的分化程度低, 反之miR-18和miR-92低表达, 则肝癌的分化程度高, 也就是说miR-18和miR-92在分化好的肝癌组织中表达最低, 而在分化较差的肝癌组织中表达最高. Zhu等<sup>[70]</sup>通过RT-PCR和原位杂交技术证实miR-17-92基因簇在可以促进肝癌发生, 发挥癌基因作用, 同时认为miR-17-92基因簇通过下调PTEN, 上调IL-6/Stat3在胆管癌中高表达, 发挥癌基因作用<sup>[71]</sup>.

Komatsu等<sup>[72]</sup>发现miR-18可能是未来的生物标志物, 并有助于通过无创液体活检筛查癌症来获得敏感性和特异性都较满意的临床结果. 在miR-17-92基因簇的抗凋亡活性中, miR-17和miR-20a的作用基本可以忽略<sup>[73]</sup>.

**3.4 miR-17-92在膀胱肿瘤中的作用** Tao等<sup>[74]</sup>通过在膀胱癌细胞中转染miR-18a, 通过MTT测定, 集落形成测定法, 半定量RT-PCR, 荧光素酶分析和Western印迹分析发现miR-18a可以作为抑癌基因, 抑制膀胱癌T24细胞的细胞增殖. 此外, T24细胞的miR-18a可以下调在mRNA和蛋白水平Dicer的表达, 而通过反义寡核苷酸抑制miR-18a可提高T24细胞中内切酶的表达. 同时发现Dicer 3'非翻译区(3'UTR)miR-18a的两个结合位点. 荧光素酶报告分析表明在体外实验中, miR-18a可以抑制Dicer酶的表达. 此外, 可以通过siRNA的Dicer酶低表达模拟含miR-18a的T24细胞抑制现象. 这些结果表明miR-18a作为抑癌基因可以通过膀胱癌T24细胞靶向内切酶, 抑制miRNA高表达.

**3.5 miR-17-92在肺癌中的作用** 越来越多的证据表明miRNA表达量的改变在肺癌发生发展中有重要的作用, 研究<sup>[75]</sup>发现, miR-17-92基因簇在肺癌中高表达, 尤以进展期小细胞肺癌显著, 该基因簇能促进肺癌细胞的生长, 但是在肺癌的发生发展中的作用机制还不清楚, 推测可能通过抑制肿瘤抑制基因PTEN和RB2来发挥miR-17-92簇致癌作用. Volinia等<sup>[76]</sup>通过分析包括肺癌、胃癌、前列腺癌、直肠癌和胰腺癌等540例病例后发现, miR-17-92基因簇

中miR-17-5p、miR-20a、miR-92高表达. Tai等<sup>[77]</sup>利用组织样本的表达谱和MYC诱导的细胞发现miR-17-92在肺癌中高表达, Thai等<sup>[78]</sup>发现在肺癌形成中, miR-17-92基因簇的表达水平可以通过纳米二氧化钛处理而改变, 在肺癌中miR-17-92簇被诱导, 发挥着癌基因的作用. Li等<sup>[79]</sup>发现miR-19可以触发肺癌细胞A549和HCC827中上皮和间质的转化, 下调上皮蛋白如E-钙黏蛋白、紧密连接蛋白1和 $\alpha$ -连环蛋白以及间充质蛋白如波形蛋白、纤连蛋白1、N-钙黏蛋白和转录因子, 减少细胞黏附, 导致癌细胞迁移和侵袭能力增强. DNA微阵列结果显示miR-19表达的A549细胞中, EMT、迁移和转移相关的基因均发生显著变化. 而且, siRNA介导的miR-19靶基因PTEN沉默也可以导致A549和HCC827肺癌细胞EMT、迁移和侵袭, 提示PTEN参与了此过程.

**3.6 miR-17-92在女性乳腺肿瘤中的作用** miR-17-5p和miR-20a在人乳腺肿瘤中低表达, 可能作为抑癌基因起作用<sup>[80]</sup>. 有研究<sup>[81]</sup>将含有miR-17-5p的质粒转染到MCF-7乳腺癌细胞系, 发现细胞增殖受到抑制, 通过激素介导的信号通路抑制乳腺癌扩增基因-1(amplified in breast 1, AIB1)蛋白发挥抑癌基因作用. AIB1为核受体共激活因子, 作为致癌基因参与多种肿瘤的细胞增殖、转移, 在乳腺癌、卵巢癌中高表达, 可以提高雌激素受体、E2F1以及一些转录因子, 调节基因转录的活性<sup>[82,83]</sup>. 而miR-17-5p通过抑制AIB1的翻译导致雌激素受体调节基因低表达, 使乳腺癌细胞的增殖能力下降. 同时miR-17-5p抑制乳腺癌细胞胰岛素样生长因子-1介导的离体生长<sup>[84]</sup>.

细胞周期蛋白D1也是乳腺癌细胞中高表达的基因, 他与CDK4等结合后激活蛋白激酶, 促进细胞从G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期向S期过渡, 在乳腺组织中, 细胞周期蛋白D1高表达并在诱导癌变过程中发挥重要作用<sup>[85]</sup>. Yu等<sup>[86]</sup>发现, miR-17-5p和miR-20a都可以抑制细胞周期蛋白D1翻译mRNA, 阻止细胞进入S期, 同时抑制人乳腺癌细胞的生长和肿瘤集落因子的形成. 体外培养的乳房上皮细胞中, 细胞周期蛋白D1与miR-17-92基因簇的启动子结合诱导miR-17-92高表达, 形成负反馈调控环.

**3.7 miR-17-92在女性生殖系统肿瘤中的作用** 女性妇科三大恶性肿瘤为子宫内膜癌、宫颈



癌和卵巢癌, 发病率在世界范围内均呈逐渐上升趋势. 卵巢癌发病率位于女性生殖系统肿瘤中的第2位, 死亡率居于首位达70%. miR-17-92基因簇可以下调肿瘤抑制因子BIM和PTEN的表达<sup>[29]</sup>, 同时该基因簇和卵巢耐药性关系密切. Umayahara等<sup>[87]</sup>研究证实在宫颈癌组织中, c-Myc和E2F1高表达, 但是miR-17-92基因簇是否在宫颈癌中通过c-Myc:miR-17-5p:E2F1调控途径发挥作用却不清楚. Wang等<sup>[88]</sup>也提出在宫颈癌组织以及宫颈癌细胞系中, 致癌性HPV可以减少抑癌基因miR-34a的表达, miR-17-92基因簇是否同时参与高危型HPV在宫颈癌发生发展中的作用机制还需要进一步探索. 研究<sup>[89]</sup>认为miR-17-92调节促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK), 磷酸肌醇-4,5-二磷酸3-激酶, NOTCH, 细胞凋亡信号通路发挥癌基因作用.

miR-17-92基因簇在子宫内膜癌中高表达, 推测该基因簇可能参与与女性雌激素水平相关的肿瘤发生. Wang等<sup>[90]</sup>研究认为在月经周期、子宫内膜增生以及内膜癌变的过程中, 信号通路Wnt可以维持雌激素诱导的细胞增殖和孕激素诱导的细胞分化之间的平衡. 同时Boren等<sup>[91]</sup>采用61例标本(其中正常子宫内膜20例、子宫内膜癌37例、子宫内膜复杂性不典型增生4例), 通过检测发现有13个miRNA高表达, 并预测11个靶基因(*KLF2*、*KCNMB1*、*IGFBP-6*、*ENPP2*、*TBL1X*、*RAMPI*、*CNN1*、*MYH11*、*TGFBI*、*MYL9*、*SNCAIP*), 证实有多种microRNA参与子宫内膜细胞转化的生物学通路. miR-17-92基因簇可能参与包括影响女性雌激素水平的Wnt信号通路在内的几条信号通路, 最终诱导子宫内膜癌的发生.

**3.8 miR-17-92在前列腺癌中的作用** 正常的前列腺和早期、进展期前列腺癌均需要雄激素受体AR维持生长和存活. 有学者利用野生型AR转录活性较高的DUCaP细胞, 通过染色质免疫沉淀实验和微阵列表达谱证实miR-17-92基因簇和靶基因可以直接调控AR<sup>[92]</sup>. miR-17-92基因簇介导前列腺癌的分子机制并未完全明确, 有学者诱导该基因簇的雄激素非依赖的DU145前列腺癌细胞证实, 可以通过破坏增殖和凋亡之间的平衡促进细胞生长. 同时有学者认为miR-17-92基因簇高表达

可以显著提高DU145细胞的迁移和侵袭能力并且激活AKT信号通路, 在细胞增殖、凋亡和化疗抗性方面发挥了核心作用, 而且不断激活AKT1/2可以起放大作用<sup>[93]</sup>.

**3.9 miR-17-92在血液系统肿瘤中的作用** O'Donnell等<sup>[94]</sup>首先发现在miR-17-92基因簇中每个miRNA含量不同, miR-18含量最多, miR-92含量最少, 但是每个生物具体含多少是有差异的. 而且miR-17-92基因簇与c-Myc联合表达可以促进小鼠造血干细胞形成肿瘤, 并且可以增加肿瘤的恶性度. 例如, 在生发中心弥漫性大B细胞淋巴瘤(GC-DLBCL)中miR-20a表达量最高<sup>[95]</sup>, 在多发性骨髓瘤中, 预后差的患者miR-17、20a和92表达量最高<sup>[96]</sup>. 两个不同的研究小组<sup>[97,98]</sup>分别发现在miR-17-92基因簇中miR-19a和miR-19b是关键的癌基因. Olive等<sup>[99]</sup>发现将含有miR-19b的*Eμ-myc*基因的造血干细胞和祖细胞注射进小鼠时, 小鼠杀伤力明显增强. 此外, 通过特定的突变将miR-19a和miR-19b沉默, 可推迟B细胞淋巴瘤的发生同时降低动物死亡. 更为重要的是, Mu等<sup>[39]</sup>发现敲除miR-17-92基因簇可以导致Eμ-myc转基因小鼠B细胞淋巴瘤的增殖, 同时, 选择性表达miR-19a和miR-19b, 小鼠生存能力提高.

miR-17-92基因簇在多种类型的淋巴瘤中高表达, 与细胞增殖密切相关<sup>[14]</sup>, 该基因簇作为致癌基因可诱发淋巴瘤等多种肿瘤发生. 同时该基因簇与胶质瘤、弥漫性B细胞淋巴瘤、髓母细胞瘤等多种肿瘤的发生发展也密切相关, 兼具癌基因与抑癌基因的双重作用<sup>[100]</sup>. 离体环境中, 将miR-17-92基因簇转染到不同的淋巴瘤细胞中, 可以使促凋亡蛋白基因*BIM*和抑癌基因*p21*低表达. Ohyashiki等<sup>[101]</sup>报道, miR-92a不仅可以用于非霍奇金淋巴瘤患者的诊断, 同时还可以作为非霍奇金淋巴瘤患者化疗后监测复发的一种指标. 富含亮氨酸重复蛋白磷酸酶家族PHLPP中的PHLPP2在实体肿瘤中可以作为肿瘤抑制剂, 有学者发现在血液系统恶性肿瘤中也参与调控, 晚期急性髓细胞白血病(acute myelocytic leukemia, AML)的亚型中, PHLPP2低表达. miR-17-92基因簇可以不依赖于c-myc和E2F转录因子抑制其表达, 而是通过全反式维甲酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)来抑制miR-17-92水平, 增加PHLPP2的水平和磷酸酶活性. 该研究组发现ATRA通过介导

miR-17-92基因簇的靶基因, 也就是C/EBP $\beta$ 转录因子并相互作用抑制转录, 这些研究揭示了在终末分化骨髓细胞中, 可以通过C/EBP $\beta$ 介导来发挥PHLPP2磷酸酶活性, 抑制miR-17-92表达<sup>[102]</sup>. Wu等<sup>[103]</sup>通过实验证实miR-17-92基因簇在移植抗宿主病和白血病复发的小鼠中控制T细胞应答. Li等<sup>[104]</sup>发现在白血病细胞中通过miR-17-92基因簇成员miR17/19A白介素6(interleukin-6, IL-6)可以抑制Toll样受体, 提示在白血病中IL-6可以作为肿瘤抑制剂.

**3.10 miR-17-92在其他肿瘤中的作用** Wang等<sup>[105,106]</sup>研究表明, miR-17-92基因簇高表达可加速脂肪细胞的分化, 形成各种脂肪瘤, 机制是通过对负反馈调节抑癌基因Rb2/p130加速脂肪细胞的恶性增殖. Northcott等<sup>[107]</sup>研究证实, 髓母细胞瘤患者的瘤细胞中, miR-17-92表达明显增高, 同时myc/mucn表达增高. miR-17-92基因簇在20%黑色素瘤、16.5%卵巢癌以及21.9%乳腺癌中由于13q31.3位点杂合子缺失导致miR-17-92基因簇缺失, 推测miR-17-92基因簇发挥抑癌基因的作用.

肾母细胞瘤是儿童常见的肾脏肿瘤, 预后极差. miR-17-92基因簇可以促进该肿瘤细胞增殖, 在体外实验中, 转录活性物E2F3诱导miR-17-92基因簇高表达, Kort等<sup>[108]</sup>也表明E2F3在肾母细胞瘤中高表达, 但在其他类型的肾癌中并未观察到. 同时该实验还发现该基因簇中, 成员miR-92、miR-17-5p和miR-20a在肾母细胞瘤中高表达, 发挥着癌基因的作用. 卡波氏肉瘤相关疱疹病毒KSHV可直接引发卡波氏肉瘤, Choi等<sup>[109]</sup>通过阵列miRNA表达谱发现在KSHV感染的内皮细胞中miR-17-92基因簇的所有成员均表达上调. 通过荧光素酶检测和Western blot实验发现候选基因vFLIP和vCyclin可以激活miR-17-92启动子, 下调SMAD2抑制TGF- $\beta$ 信号通路诱导该基因簇表达. 同时使用miR-17-92基因簇的拮抗剂转染表达vFLIP或者vCyclin的细胞中, TGF- $\beta$ 的活性和SMAD2表达可以完全恢复正常.

#### 4 结语与展望

miRNA在肿瘤发生发展中起着十分重要的作用, 研究<sup>[9]</sup>表明可以通过敲除过表达的miRNA, 或者通过表达沉默的miRNA, 可以促进肿瘤细胞死亡, 故miRNA可作为肿瘤治疗的靶点.

miR-17-92基因簇在人和小鼠的多种组织中广泛表达, 通过复杂的基因表达调控网络调控靶基因参与的信号通路来参与哺乳动物组织器官发育和肿瘤的发生. 目前大量的实验研究<sup>[81]</sup>证实miR-17-92基因簇在结直肠癌等肿瘤中具有原癌基因的功能, 同时在卵巢癌、黑色素瘤以及乳腺癌中却发挥抑癌基因的作用. 目前已明确的miR-17-92靶基因仅为生物信息网预测到靶基因的一小部分<sup>[40,110,111]</sup>, miR-17-92还可能通过调节其他基因参与其他器官发育和肿瘤发生. 目前除了明确c-Myc、E2F和细胞周期蛋白D1等调控miR-17-92基因簇的转录以外, miR-17-92基因簇差异性表达机制尚不清楚, 对这个机制的进一步的深入探索也可以更透彻了解miR-17-92基因簇在哺乳动物器官发育和诱发肿瘤发生中的作用, 可以作为肿瘤预防 and 治疗的靶点<sup>[60]</sup>.

近年来, 越来越多的研究<sup>[112-115]</sup>发现miR-17-92通过BIM和PTEN表达异常参与许多肿瘤的耐药性, 但是miR-17-92基因簇在哺乳动物器官发育和癌症发生中以及如何参与肿瘤耐药的作用机制还需要进一步探索, 但体外通过反义寡核苷酸抑制miR-17-92基因簇的miRNAs, 抑制多种癌细胞增殖同时促进其凋亡, 为利用miR-17-92治疗某些肿瘤提供了理论依据和新的途径.

#### 5 参考文献

- 1 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 张思维, 赫捷. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2015; 24: 1-10
- 2 Herranz H, Cohen SM. MicroRNAs and gene regulatory networks: managing the impact of noise in biological systems. *Genes Dev* 2010; 24: 1339-1344 [PMID: 20595229 DOI: 10.1101/gad.1937010]
- 3 Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of Small Rnas in Animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 126-39 [PMID: 19165215 DOI: 10.1038/nrm2632]
- 4 Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet* 2008; 9: 102-114 [PMID: 18197166 DOI: 10.1038/nrg2290]
- 5 胡志德, 孙懿, 黄元兰, 邓安梅. MicroRNA的免疫调控作用及其机制的研究进展. 中国肿瘤生物治疗杂志 2010; 6: 678-82
- 6 Voorhoeve PM, le Sage C, Schrier M, Gillis AJ, Stoop H, Nagel R, Liu YP, van Duijse J, Drost J, Griekspoor A, Zlotorynski E, Yabuta N, De Vita G, Nojima H, Looijenga LH, Agami R. A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. *Adv Exp*

- Med Biol* 2007; 604: 17-46 [PMID: 17695719 DOI: 10.1007/978-0-387-69116-9\_2]
- 7 Zhang B, Chen J, Ren Z, Chen Y, Li J, Miao X, Song Y, Zhao T, Li Y, Shi Y, Ren D, Liu J. A specific miRNA signature promotes radioresistance of human cervical cancer cells. *Cancer Cell Int* 2013; 13: 118 [PMID: 24283459 DOI: 10.1186/1475-2867-13-118]
- 8 Khew-Goodall Y, Goodall GJ. Myc-modulated miR-9 makes more metastases. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 209-211 [PMID: 20173743 DOI: 10.1038/ncb0310-209]
- 9 Yin JQ, Gao J, Shao R, Tian WN, Wang J, Wan Y. siRNA agents inhibit oncogene expression and attenuate human tumor cell growth. *J Exp Ther Oncol* 2003; 3: 194-204 [PMID: 14567290 DOI: 10.1046/j.1359-4117.2003.01092.x]
- 10 Ishikawa M, Sekine K, Okamura A, Zheng YW, Ueno Y, Koike N, Tanaka J, Taniguchi H. Reconstitution of hepatic tissue architectures from fetal liver cells obtained from a three-dimensional culture with a rotating wall vessel bioreactor. *J Biosci Bioeng* 2011; 111: 711-718 [PMID: 21402492 DOI: 10.1016/j.jbiosc.2011.01.019]
- 11 Nelson LJ, Walker SW, Hayes PC, Plevris JN. Low-shear modelled microgravity environment maintains morphology and differentiated functionality of primary porcine hepatocyte cultures. *Cells Tissues Organs* 2010; 192: 125-140 [PMID: 20395654 DOI: 10.1159/000308893]
- 12 Aigner A. MicroRNAs (miRNAs) in cancer invasion and metastasis: therapeutic approaches based on metastasis-related miRNAs. *J Mol Med (Berl)* 2011; 89: 445-457 [PMID: 21234533 DOI: 10.1007/s00109-010-0716-0]
- 13 Blenkiron C, Miska EA. miRNAs in cancer: approaches, aetiology, diagnostics and therapy. *Hum Mol Genet* 2007; 16 Spec No 1: R106-R113 [PMID: 17613543 DOI: 10.1093/hmg/ddm056]
- 14 He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernandez-Monge E, Mu D, Goodson S, Powers S, Cordon-Cardo C, Lowe SW, Hannon GJ, Hammond SM. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 2005; 435: 828-833 [PMID: 15944707 DOI: 10.1038/nature03552]
- 15 Mendell JT. miRiad roles for the miR-17-92 cluster in development and disease. *Cell* 2008; 133: 217-222 [PMID: 18423194 DOI: 10.1016/j.cell.2008.04.001]
- 16 Xie R, Lin X, Du T, Xu K, Shen H, Wei F, Hao W, Lin T, Lin X, Qin Y, Wang H, Chen L, Yang S, Yang J, Rong X, Yao K, Xiao D, Jia J, Sun Y. Targeted Disruption of miR-17-92 Impairs Mouse Spermatogenesis by Activating mTOR Signaling Pathway. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2713 [PMID: 26886608 DOI: 10.1097/MD.0000000000002713]
- 17 Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, Yamada H, Yanagisawa K, Tomida S, Yatabe Y, Kawahara K, Sekido Y, Takahashi T. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. *Cancer Res* 2005; 65: 9628-9632 [PMID: 16266980 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2352]
- 18 Ota A, Tagawa H, Karnan S, Tsuzuki S, Karpas A, Kira S, Yoshida Y, Seto M. Identification and characterization of a novel gene, C13orf25, as a target for 13q31-q32 amplification in malignant lymphoma. *Cancer Res* 2004; 64: 3087-3095 [PMID: 15126345 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3773]
- 19 Tagawa H, Seto M. A microRNA cluster as a target of genomic amplification in malignant lymphoma. *Leukemia* 2005; 19: 2013-2016 [PMID: 16167061 DOI: 10.1038/sj.leu.2403942]
- 20 Takakura S, Mitsutake N, Nakashima M, Namba H, Saenko VA, Rogounovitch TI, Nakazawa Y, Hayashi T, Ohtsuru A, Yamashita S. Oncogenic role of miR-17-92 cluster in anaplastic thyroid cancer cells. *Cancer Sci* 2008; 99: 1147-1154 [PMID: 18429962 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00800.x]
- 21 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838 [PMID: 15944708 DOI: 10.1038/nature03702]
- 22 Gruber AJ, Grandy WA, Balwiercz PJ, Dimitrova YA, Pachkov M, Ciaudo C, Nimwegen Ev, Zavolan M. Embryonic stem cell-specific microRNAs contribute to pluripotency by inhibiting regulators of multiple differentiation pathways. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 9313-9326 [PMID: 25030899 DOI: 10.1093/nar/gku544]
- 23 Tsai ZY, Chou CH, Lu CY, Singh S, Yu SL, Li SS. Proteomic comparison of human embryonic stem cells with their differentiated fibroblasts: Identification of 206 genes targeted by hES cell-specific microRNAs. *Kaohsiung J Med Sci* 2011; 27: 299-306 [PMID: 21802640 DOI: 10.1016/j.kjms.2011.03.010]
- 24 Judson RL, Babiarz JE, Venere M, Brelloch R. Embryonic stem cell-specific microRNAs promote induced pluripotency. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 459-461 [PMID: 19363475 DOI: 10.1038/nbt.1535]
- 25 Wang Y, Baskerville S, Shenoy A, Babiarz JE, Baehner L, Brelloch R. Embryonic stem cell-specific microRNAs regulate the G1-S transition and promote rapid proliferation. *Nat Genet* 2008; 40: 1478-1483 [PMID: 18978791 DOI: 10.1038/ng.250]
- 26 Houbaviy HB, Murray MF, Sharp PA. Embryonic stem cell-specific MicroRNAs. *Dev Cell* 2003; 5: 351-358 [PMID: 12919684 DOI: 10.1016/S1534-5807(03)00227-2]
- 27 Koralov SB, Muljo SA, Galler GR, Krek A, Chakraborty T, Kanellopoulou C, Jensen K, Cobb BS, Merkenschlager M, Rajewsky N, Rajewsky K. Dicer ablation affects antibody diversity and cell survival in the B lymphocyte lineage. *Cell* 2008; 132: 860-874 [PMID: 18329371 DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.020]
- 28 Ventura A, Young AG, Winslow MM, Lintault L, Meissner A, Erkeland SJ, Newman J, Bronson RT, Crowley D, Stone JR, Jaenisch R, Sharp PA, Jacks T. Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17 through 92 family of miRNA clusters. *Cell* 2008; 132: 875-886 [PMID: 18329372 DOI: 10.1016/j.cell.2008.02.019]
- 29 Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, Patterson HC, Zhang B, Wang J, Henderson JM, Kutok JL, Rajewsky K. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92



- expression in lymphocytes. *Nat Immunol* 2008; 9: 405-414 [PMID: 18327259 DOI: 10.1038/ni1575]
- 30 Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: basic principles. *Cell* 2009; 136: 26-36 [PMID: 19135886 DOI: 10.1016/j.cell.2008.12.027]
  - 31 Inomata M, Tagawa H, Guo YM, Kameoka Y, Takahashi N, Sawada K. MicroRNA-17-92 down-regulates expression of distinct targets in different B-cell lymphoma subtypes. *Blood* 2009; 113: 396-402 [PMID: 18941111 DOI: 10.1182/blood-2008-07-163907]
  - 32 Zhou B, Wang S, Mayr C, Bartel DP, Lodish HF. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 7080-7085 [PMID: 17438277 DOI: 10.1073/pnas.0702409104]
  - 33 Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, Shimizu M, Rattan S, Bullrich F, Negrini M, Croce CM. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2999-3004 [PMID: 14973191 DOI: 10.1073/pnas.0307323101]
  - 34 Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, Jacobsen A, Byrne CJ, Heuer ML, Larsson E, Antipin Y, Reva B, Goldberg AP, Sander C, Schultz N. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov* 2012; 2: 401-404 [PMID: 22588877 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095]
  - 35 Li Y, Li Y, Zhang H, Chen Y. MicroRNA-mediated positive feedback loop and optimized bistable switch in a cancer network involving miR-17-92. *PLoS One* 2011; 6: e26302 [PMID: 22022595 DOI: 10.1371/journal.pone.0026302]
  - 36 Aguda BD, Kim Y, Piper-Hunter MG, Friedman A, Marsh CB. MicroRNA regulation of a cancer network: consequences of the feedback loops involving miR-17-92, E2F, and Myc. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 19678-19683 [PMID: 19066217 DOI: 10.1073/pnas.0811166106]
  - 37 Li Y, Vecchiarelli-Federico LM, Li YJ, Egan SE, Spaner D, Hough MR, Ben-David Y. The miR-17-92 cluster expands multipotent hematopoietic progenitors whereas imbalanced expression of its individual oncogenic miRNAs promotes leukemia in mice. *Blood* 2012; 119: 4486-4498 [PMID: 22451425 DOI: 10.1182/blood-2011-09-378687]
  - 38 Wu W, Takanashi M, Borjigin N, Ohno SI, Fujita K, Hoshino S, Osaka Y, Tsuchida A, Kuroda M. MicroRNA-18a modulates STAT3 activity through negative regulation of PIAS3 during gastric adenocarcinogenesis. *Br J Cancer* 2013; 108: 653-661 [PMID: 23322197 DOI: 10.1038/bjc.2012.587]
  - 39 Fuziwara CS, Kimura ET. Insights into Regulation of the miR-17-92 Cluster of miRNAs in Cancer. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 64 [PMID: 26442266 DOI: 10.3389/fmed.2015.00064]
  - 40 Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, Bartel DP, Burge CB. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell* 2003; 115: 787-798 [PMID: 14697198 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)01018-3]
  - 41 Gao LB, Li LJ, Pan XM, Li ZH, Liang WB, Bai P, Zhu YH, Zhang L. A genetic variant in the promoter region of miR-34b/c is associated with a reduced risk of colorectal cancer. *Biol Chem* 2013; 394: 415-420 [PMID: 23183747 DOI: 10.1515/hsz-2012-0297]
  - 42 Mestdagh P, Boström AK, Impens F, Fredlund E, Van Peer G, De Antonellis P, von Stedingk K, Ghesquière B, Schulte S, Dewes M, Thomas-Tikhonenko A, Schulte JH, Zollo M, Schramm A, Gevaert K, Axelson H, Speleman F, Vandesompele J. The miR-17-92 microRNA cluster regulates multiple components of the TGF- $\beta$  pathway in neuroblastoma. *Mol Cell* 2010; 40: 762-773 [PMID: 21145484 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.11.038]
  - 43 Fonsato V, Herrera MB, Buttiglieri S, Gatti S, Camussi G, Tetta C. Use of a rotary bioartificial liver in the differentiation of human liver stem cells. *Tissue Eng Part C Methods* 2010; 16: 123-132 [PMID: 19397473 DOI: 10.1089/ten.TEC.2008.0634]
  - 44 Mygind T, Stiehler M, Bastrup A, Li H, Zou X, Flyvbjerg A, Kassem M, Bünger C. Mesenchymal stem cell ingrowth and differentiation on coralline hydroxyapatite scaffolds. *Biomaterials* 2007; 28: 1036-1047 [PMID: 17081601 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.10.003]
  - 45 Yeatts AB, Choquette DT, Fisher JP. Bioreactors to influence stem cell fate: augmentation of mesenchymal stem cell signaling pathways via dynamic culture systems. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 2470-2480 [PMID: 22705676 DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.06.007]
  - 46 Yu B, Yu D, Cao L, Zhao X, Long T, Liu G, Tang T, Zhu Z. Simulated microgravity using a rotary cell culture system promotes chondrogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells via the p38 MAPK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 414: 412-418 [PMID: 21971552 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.09.103]
  - 47 Aguda BD, del Rosario RC, Chan MW. Oncogene-tumor suppressor gene feedback interactions and their control. *Math Biosci Eng* 2015; 12: 1277-1288 [PMID: 26775863 DOI: 10.3934/mbe.2015.12.1277]
  - 48 Han YC, Vidigal JA, Mu P, Yao E, Singh I, González AJ, Concepcion CP, Bonetti C, Ogradowski P, Carver B, Selleri L, Betel D, Leslie C, Ventura A. An allelic series of miR-17-92-mutant mice uncovers functional specialization and cooperation among members of a microRNA polycistron. *Nat Genet* 2015; 47: 766-775 [PMID: 26029871 DOI: 10.1038/ng.3321]
  - 49 Li M, Guan X, Sun Y, Mi J, Shu X, Liu F, Li C. miR-92a family and their target genes in tumorigenesis and metastasis. *Exp Cell Res* 2014; 323: 1-6 [PMID: 24394541 DOI: 10.1016/j.yexcr.2013.12.025]
  - 50 Fuziwara CS, Kimura ET. High iodine blocks a Notch/miR-19 loop activated by the BRAF(V600E) oncoprotein and restores the response to TGF $\beta$  in thyroid follicular cells. *Thyroid* 2014; 24: 453-462 [PMID: 23998804 DOI: 10.1089/thy.2013.0398]
  - 51 Bahari F, Emadi-Baygi M, Nikpour P. miR-17-92 host gene, underexpressed in gastric cancer and its expression was negatively correlated with the

- metastasis. *Indian J Cancer* 2015; 52: 22-25 [PMID: 26837962 DOI: 10.4103/0019-509X.175605]
- 52 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767 [PMID: 2188735 DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-I]
- 53 Diosdado B, van de Wiel MA, Terhaar Sive Droste JS, Mongera S, Postma C, Meijerink WJ, Carvalho B, Meijer GA. MiR-17-92 cluster is associated with 13q gain and c-myc expression during colorectal adenoma to adenocarcinoma progression. *Br J Cancer* 2009; 101: 707-714 [PMID: 19672269 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605037]
- 54 Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, Kuroda J, Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S, Baba H, Matsumura Y. MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1435-1442 [PMID: 20959518 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0036]
- 55 Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58: 1375-1381 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]
- 56 Yu G, Tang JQ, Tian ML, Li H, Wang X, Wu T, Zhu J, Huang SJ, Wan YL. Prognostic values of the miR-17-92 cluster and its paralogs in colon cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 232-237 [PMID: 22065543 DOI: 10.1002/jso.22138]
- 57 Almeida MI, Nicoloso MS, Zeng L, Ivan C, Spizzo R, Gafà R, Xiao L, Zhang X, Vannini I, Fanini F, Fabbri M, Lanza G, Reis RM, Zweidler-McKay PA, Calin GA. Strand-specific miR-28-5p and miR-28-3p have distinct effects in colorectal cancer cells. *Gastroenterology* 2012; 142: 886-896.e9 [PMID: 22240480 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.047]
- 58 Li Y, Lauriola M, Kim D, Francesconi M, D'Uva G, Shibata D, Malafa MP, Yeatman TJ, Coppola D, Solmi R, Cheng JQ. Adenomatous polyposis coli (APC) regulates miR17-92 cluster through  $\beta$ -catenin pathway in colorectal cancer. *Oncogene* 2016; 35: 4558-4568 [PMID: 26804172 DOI: 10.1038/onc.2015.522]
- 59 Tsuchida A, Ohno S, Wu W, Borjigin N, Fujita K, Aoki T, Ueda S, Takanashi M, Kuroda M. miR-92 is a key oncogenic component of the miR-17-92 cluster in colon cancer. *Cancer Sci* 2011; 102: 2264-2271 [PMID: 21883694 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02081.x]
- 60 Meng WJ, Yang L, Ma Q, Zhang H, Adell G, Arbman G, Wang ZQ, Li Y, Zhou ZG, Sun XF. MicroRNA Expression Profile Reveals miR-17-92 and miR-143-145 Cluster in Synchronous Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1297 [PMID: 26266366 DOI: 10.1097/MD.0000000000001297]
- 61 Knudsen KN, Nielsen BS, Lindebjerg J, Hansen TF, Holst R, Sørensen FB. microRNA-17 Is the Most Up-Regulated Member of the miR-17-92 Cluster during Early Colon Cancer Evolution. *PLoS One* 2015; 10: e0140503 [PMID: 26465597 DOI: 10.1371/journal.pone.0140503]
- 62 Hermesen M, Postma C, Baak J, Weiss M, Rapallo A, Sciotto A, Roemen G, Arends JW, Williams R, Giaretti W, De Goeij A, Meijer G. Colorectal adenoma to carcinoma progression follows multiple pathways of chromosomal instability. *Gastroenterology* 2002; 123: 1109-1119 [PMID: 12360473 DOI: 10.1053/gast.2002.36051]
- 63 Sinicrope FA, Rego RL, Okumura K, Foster NR, O'Connell MJ, Sargent DJ, Windschitl HE. Prognostic impact of bim, puma, and noxa expression in human colon carcinomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5810-5818 [PMID: 18794091 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5202]
- 64 Humphreys KJ, Cobiac L, Le Leu RK, Van der Hoek MB, Michael MZ. Histone deacetylase inhibition in colorectal cancer cells reveals competing roles for members of the oncogenic miR-17-92 cluster. *Mol Carcinog* 2013; 52: 459-474 [PMID: 22308110 DOI: 10.1002/mc.21879]
- 65 Cui YM, Jiang D, Zhang SH, Wu P, Ye YP, Chen CM, Tang N, Liang L, Li TT, Qi L, Wang SY, Jiao HL, Lin J, Ding YQ, Liao WT. FOXC2 promotes colorectal cancer proliferation through inhibition of FOXO3a and activation of MAPK and AKT signaling pathways. *Cancer Lett* 2014; 353: 87-94 [PMID: 25069037 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.07.008]
- 66 Sokolova V, Fiorino A, Zoni E, Crippa E, Reid JF, Gariboldi M, Pierotti MA. The Effects of miR-20a on p21: Two Mechanisms Blocking Growth Arrest in TGF- $\beta$ -Responsive Colon Carcinoma. *J Cell Physiol* 2015; 230: 3105-3114 [PMID: 26012475 DOI: 10.1002/jcp.25051]
- 67 Urtasun R, Elizalde M, Azkona M, Latasa MU, García-Irigoyen O, Uriarte I, Fernández-Barrena MG, Vicent S, Alonso MM, Muntané J, Prieto J, Ávila MA, Berasain C. Splicing regulator SLU7 preserves survival of hepatocellular carcinoma cells and other solid tumors via oncogenic miR-17-92 cluster expression. *Oncogene* 2016; 35: 4719-4729 [PMID: 26804174 DOI: 10.1038/onc.2015.517]
- 68 Kutay H, Bai S, Datta J, Motiwala T, Pogribny I, Frankel W, Jacob ST, Ghoshal K. Downregulation of miR-122 in the rodent and human hepatocellular carcinomas. *J Cell Biochem* 2006; 99: 671-678 [PMID: 16924677 DOI: 10.1002/jcb.20982]
- 69 Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 2006; 25: 2537-2545 [PMID: 16331254 DOI: 10.1038/sj.onc.1209283]
- 70 Zhu H, Han C, Wu T. MiR-17-92 cluster promotes hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1213-1222 [PMID: 26233958 DOI: 10.1093/carcin/bgv112]
- 71 Zhu H, Han C, Lu D, Wu T. miR-17-92 cluster promotes cholangiocarcinoma growth: evidence for PTEN as downstream target and IL-6/Stat3 as upstream activator. *Am J Pathol* 2014; 184: 2828-2839 [PMID: 25239565 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.06.024]
- 72 Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, Morimura R, Hirajima S, Tsujiura M, Kawaguchi T, Miyamae M, Nagata H, Konishi H, Shiozaki A, Otsuji E. Circulating miR-18a: a sensitive cancer screening biomarker in human cancer. *In Vivo* 2014; 28: 293-297 [PMID: 24815829]

- 73 Hong L, Lai M, Chen M, Xie C, Liao R, Kang YJ, Xiao C, Hu WY, Han J, Sun P. The miR-17-92 cluster of microRNAs confers tumorigenicity by inhibiting oncogene-induced senescence. *Cancer Res* 2010; 70: 8547-8557 [PMID: 20851997 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1938]
- 74 Tao J, Wu D, Li P, Xu B, Lu Q, Zhang W. microRNA-18a, a member of the oncogenic miR-17-92 cluster, targets Dicer and suppresses cell proliferation in bladder cancer T24 cells. *Mol Med Rep* 2012; 5: 167-172 [PMID: 21935572 DOI: 10.3892/mmr.2011.591]
- 75 Kim HJ, Kim YH, Lee DS, Chung JK, Kim S. In vivo imaging of functional targeting of miR-221 in papillary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2008; 49: 1686-1693 [PMID: 18794255 DOI: 10.2967/jnumed.108.052894]
- 76 Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2257-2261 [PMID: 16461460 DOI: 10.1073/pnas.0510565103]
- 77 Tai MC, Kajino T, Nakatochi M, Arima C, Shimada Y, Suzuki M, Miyoshi H, Yatabe Y, Yanagisawa K, Takahashi T. miR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1464-1473 [PMID: 26483346 DOI: 10.1093/carcin/bgv152]
- 78 Thai SF, Wallace KA, Jones CP, Ren H, Prasad RY, Ward WO, Kohan MJ, Blackman CF. Signaling Pathways and MicroRNA Changes in Nano-TiO<sub>2</sub> Treated Human Lung Epithelial (BEAS-2B) Cells. *J Nanosci Nanotechnol* 2015; 15: 492-503 [PMID: 26328389 DOI: 10.1166/jnn.2015.9202]
- 79 Li J, Yang S, Yan W, Yang J, Qin YJ, Lin XL, Xie RY, Wang SC, Jin W, Gao F, Shi JW, Zhao WT, Jia JS, Shen HF, Ke JR, Liu B, Zhao YQ, Huang WH, Yao KT, Li DJ, Xiao D. MicroRNA-19 triggers epithelial-mesenchymal transition of lung cancer cells accompanied by growth inhibition. *Lab Invest* 2015; 95: 1056-1070 [PMID: 26098000 DOI: 10.1038/labinvest.2015.76]
- 80 Smith L, Baxter EW, Chambers PA, Green CA, Hanby AM, Hughes TA, Nash CE, Millican-Slater RA, Stead LF, Verghese ET, Speirs V. Down-Regulation of miR-92 in Breast Epithelial Cells and in Normal but Not Tumour Fibroblasts Contributes to Breast Carcinogenesis. *PLoS One* 2015; 10: e0139698 [PMID: 26437339 DOI: 10.1371/journal.pone.0139698]
- 81 Zhang L, Huang J, Yang N, Greshock J, Megraw MS, Giannakakis A, Liang S, Naylor TL, Barchetti A, Ward MR, Yao G, Medina A, O'Brien-Jenkins A, Katsaros D, Hatzigeorgiou A, Gimotty PA, Weber BL, Coukos G. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9136-9141 [PMID: 16754881 DOI: 10.1073/pnas.0508889103]
- 82 Anzick SL, Kononen J, Walker RL, Azorsa DO, Tanner MM, Guan XY, Sauter G, Kallioniemi OP, Trent JM, Meltzer PS. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer. *Science* 1997; 277: 965-968 [PMID: 9252329 DOI: 10.1126/science.277.5328.965]
- 83 Wang Y, Wu MC, Sham JS, Zhang W, Wu WQ, Guan XY. Prognostic significance of c-myc and AIB1 amplification in hepatocellular carcinoma. A broad survey using high-throughput tissue microarray. *Cancer* 2002; 95: 2346-2352 [PMID: 12436441 DOI: 10.1002/cncr.10963]
- 84 Hossain A, Kuo MT, Saunders GF. Mir-17-5p regulates breast cancer cell proliferation by inhibiting translation of AIB1 mRNA. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 8191-8201 [PMID: 16940181 DOI: 10.1128/MCB.00242-06]
- 85 Hunter T, Pines J. Cyclins and cancer. II: Cyclin D and CDK inhibitors come of age. *Cell* 1994; 79: 573-582 [PMID: 7954824 DOI: 10.1016/0092-8674(94)90543-6]
- 86 Yu Z, Wang C, Wang M, Li Z, Casimiro MC, Liu M, Wu K, Whittle J, Ju X, Hyslop T, McCue P, Pestell RG. A cyclin D1/microRNA 17/20 regulatory feedback loop in control of breast cancer cell proliferation. *J Cell Biol* 2008; 182: 509-517 [PMID: 18695042 DOI: 10.1083/jcb.200801079]
- 87 Umayahara K, Numa F, Suehiro Y, Sakata A, Nawata S, Ogata H, Suminami Y, Sakamoto M, Sasaki K, Kato H. Comparative genomic hybridization detects genetic alterations during early stages of cervical cancer progression. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 98-102 [PMID: 11746992 DOI: 10.1002/gcc.1215]
- 88 Wang X, Wang HK, McCoy JP, Banerjee NS, Rader JS, Broker TR, Meyers C, Chow LT, Zheng ZM. Oncogenic HPV infection interrupts the expression of tumor-suppressive miR-34a through viral oncoprotein E6. *RNA* 2009; 15: 637-647 [PMID: 19258450 DOI: 10.1261/rna.1442309]
- 89 Servín-González LS, Granados-López AJ, López JA. Families of microRNAs Expressed in Clusters Regulate Cell Signaling in Cervical Cancer. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 12773-12790 [PMID: 26057746 DOI: 10.3390/ijms160612773]
- 90 Wang Y, Hanifi-Moghaddam P, Hanekamp EE, Kloosterboer HJ, Franken P, Veldscholte J, van Doorn HC, Ewing PC, Kim JJ, Grootegoed JA, Burger CW, Fodde R, Blok LJ. Progesterone inhibition of Wnt/beta-catenin signaling in normal endometrium and endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5784-5793 [PMID: 19737954 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0814]
- 91 Boren T, Xiong Y, Hakam A, Wenham R, Apte S, Wei Z, Kamath S, Chen DT, Dressman H, Lancaster JM. MicroRNAs and their target messenger RNAs associated with endometrial carcinogenesis. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 206-215 [PMID: 18499237 DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.03.023]
- 92 Pasqualini L, Bu H, Puhf M, Narisu N, Rainer J, Schlick B, Schäfer G, Angelova M, Trajanoski Z, Börno ST, Schweiger MR, Fuchsberger C, Klocker H. miR-22 and miR-29a Are Members of the Androgen Receptor Cistrome Modulating LAMC1 and Mcl-1 in Prostate Cancer. *Mol Endocrinol* 2015; 29: 1037-1054 [PMID: 26052614 DOI: 10.1210/me.2014-1358]
- 93 Zhou P, Ma L, Zhou J, Jiang M, Rao E, Zhao Y, Guo F. miR-17-92 plays an oncogenic role



- and conveys chemo-resistance to cisplatin in human prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2016; 48: 1737-1748 [PMID: 26891588 DOI: 10.3892/ijo.2016.3392]
- 94 O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, Dang CV, Mendell JT. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature* 2005; 435: 839-843 [PMID: 15944709 DOI: 10.1038/nature03677]
- 95 Fassina A, Marino F, Siri M, Zambello R, Ventura L, Fassan M, Simonato F, Cappellesso R. The miR-17-92 microRNA cluster: a novel diagnostic tool in large B-cell malignancies. *Lab Invest* 2012; 92: 1574-1582 [PMID: 22964854 DOI: 10.1038/labinvest.2012.129]
- 96 Gao X, Zhang R, Qu X, Zhao M, Zhang S, Wu H, Jianyong L, Chen L. MiR-15a, miR-16-1 and miR-17-92 cluster expression are linked to poor prognosis in multiple myeloma. *Leuk Res* 2012; 36: 1505-1509 [PMID: 22959509 DOI: 10.1016/j.leukres.2012.08.021]
- 97 Mu P, Han YC, Betel D, Yao E, Squatrito M, Ogrodowski P, de Stanchina E, D'Andrea A, Sander C, Ventura A. Genetic dissection of the miR-17-92 cluster of microRNAs in Myc-induced B-cell lymphomas. *Genes Dev* 2009; 23: 2806-2811 [PMID: 20008931 DOI: 10.1101/gad.1872909]
- 98 Olive V, Bennett MJ, Walker JC, Ma C, Jiang I, Cordon-Cardo C, Li QJ, Lowe SW, Hannon GJ, He L. miR-19 is a key oncogenic component of mir-17-92. *Genes Dev* 2009; 23: 2839-2849 [PMID: 20008935 DOI: 10.1101/gad.1861409]
- 99 Mihailovich M, Bremang M, Spadotto V, Musiani D, Vitale E, Varano G, Zambelli F, Mancuso FM, Cairns DA, Pavesi G, Casola S, Bonaldi T. miR-17-92 fine-tunes MYC expression and function to ensure optimal B cell lymphoma growth. *Nat Commun* 2015; 6: 8725 [PMID: 26555894 DOI: 10.1038/ncomms9725]
- 100 Wong P, Iwasaki M, Somervaille TC, Ficara F, Carico C, Arnold C, Chen CZ, Cleary ML. The miR-17-92 microRNA polycistron regulates MLL leukemia stem cell potential by modulating p21 expression. *Cancer Res* 2010; 70: 3833-3842 [PMID: 20406979 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3268]
- 101 Ohyashiki K, Umezaki T, Yoshizawa S, Ito Y, Ohyashiki M, Kawashima H, Tanaka M, Kuroda M, Ohyashiki JH. Clinical impact of down-regulated plasma miR-92a levels in non-Hodgkin's lymphoma. *PLoS One* 2011; 6: e16408 [PMID: 21383985 DOI: 10.1371/journal.pone.0016408]
- 102 Wang CY, Guo ST, Wang JY, Liu F, Zhang YY, Yari H, Yan XG, Jin L, Zhang XD, Jiang CC. Inhibition of HSP90 by AUY922 Preferentially Kills Mutant KRAS Colon Cancer Cells by Activating Bim through ER Stress. *Mol Cancer Ther* 2016; 15: 448-459 [PMID: 26832792 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0778]
- 103 Wu Y, Heinrichs J, Bastian D, Fu J, Nguyen H, Schutt S, Liu Y, Jin J, Liu C, Li QJ, Xia C, Yu XZ. MicroRNA-17-92 controls T-cell responses in graft-versus-host disease and leukemia relapse in mice. *Blood* 2015; 126: 1314-1323 [PMID: 26138686 DOI: 10.1182/blood-2015-02-627356]
- 104 Li Y, Shi Y, McCaw L, Li YJ, Zhu F, Gorczynski R, Duncan GS, Yang B, Ben-David Y, Spaner DE. Microenvironmental interleukin-6 suppresses toll-like receptor signaling in human leukemia cells through miR-17/19A. *Blood* 2015; 126: 766-778 [PMID: 26041742 DOI: 10.1182/blood-2014-12-618678]
- 105 Wang Q, Li YC, Wang J, Kong J, Qi Y, Quigg RJ, Li X. miR-17-92 cluster accelerates adipocyte differentiation by negatively regulating tumor-suppressor Rb2/p130. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2889-2894 [PMID: 18287052 DOI: 10.1073/pnas.0800178105]
- 106 Brändstedt J, Wangefjord S, Nodin B, Eberhard J, Jirstrom K, Manjer J. Associations of hormone replacement therapy and oral contraceptives with risk of colorectal cancer defined by clinicopathological factors, beta-catenin alterations, expression of cyclin D1, p53, and microsatellite-instability. *BMC Cancer* 2014; 14: 371 [PMID: 24885829 DOI: 10.1186/1471-2407-14-371]
- 107 Northcott PA, Fernandez-L A, Hagan JP, Ellison DW, Grajkowska W, Gillespie Y, Grundy R, Van Meter T, Rutka JT, Croce CM, Kenney AM, Taylor MD. The miR-17/92 polycistron is up-regulated in sonic hedgehog-driven medulloblastomas and induced by N-myc in sonic hedgehog-treated cerebellar neural precursors. *Cancer Res* 2009; 69: 3249-3255 [PMID: 19351822 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4710]
- 108 Yu X, Li Z, Chan MT, Wu WK. The roles of microRNAs in Wilms' tumors. *Tumour Biol* 2016; 37: 1445-1450 [PMID: 26634744 DOI: 10.1007/s13277-015-4514-8]
- 109 Choi HS, Jain V, Krueger B, Marshall V, Kim CH, Shisler JL, Whitby D, Renne R. Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV) Induces the Oncogenic miR-17-92 Cluster and Down-Regulates TGF- $\beta$  Signaling. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1005255 [PMID: 26545119 DOI: 10.1371/journal.ppat.1005255]
- 110 Krek A, Grün D, Poy MN, Wolf R, Rosenberg L, Epstein EJ, MacMenamin P, da Piedade I, Gunsalus KC, Stoffel M, Rajewsky N. Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet* 2005; 37: 495-500 [PMID: 15806104 DOI: 10.1038/ng1536]
- 111 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
- 112 Willis SN, Fletcher JL, Kaufmann T, van Delft MF, Chen L, Czabotar PE, Ierino H, Lee EF, Fairlie WD, Bouillet P, Strasser A, Kluck RM, Adams JM, Huang DC. Apoptosis initiated when BH3 ligands engage multiple Bcl-2 homologs, not Bax or Bak. *Science* 2007; 315: 856-859 [PMID: 17289999 DOI: 10.1126/science.1133289]
- 113 Wu H, Cao Y, Weng D, Xing H, Song X, Zhou J, Xu G, Lu Y, Wang S, Ma D. Effect of tumor suppressor gene PTEN on the resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines and related mechanisms. *Cancer Lett* 2008; 271: 260-271 [PMID: 18657898 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.06.012]
- 114 Olive V, Sabio E, Bennett MJ, De Jong CS, Biton A, McGann JC, Greaney SK, Sodir NM, Zhou

AY, Balakrishnan A, Foth M, Luftig MA, Goga A, Speed TP, Xuan Z, Evan GI, Wan Y, Minella AC, He L. A component of the miR-17-92 polycistronic oncomir promotes oncogene-dependent apoptosis. *Elife* 2013; 2: e00822 [PMID: 24137534]

DOI: 10.7554/eLife.00822]  
115 Grillari J, Hackl M, Grillari-Voglauer R. miR-17-92 cluster: ups and downs in cancer and aging. *Biogerontology* 2010; 11: 501-506 [PMID: 20437201 DOI: 10.1007/s10522-010-9272-9]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会,将主要报道消化护理学的基础研究,临床研究,临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章。

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会,由周谊霞副教授等77位专家组成,分布在24个省市。其中上海市11位,陕西省8位,山东省7位,黑龙江省7位,辽宁省6位,北京市5位,广东省5位,河北省3位,贵州省3位,湖北省2位,浙江省2位,四川省2位,福建省2位,江苏省2位,云南省2位,新疆维吾尔自治区2位,甘肃省1位,海南省1位,江西省1位,山西省1位,天津市1位,安徽省1位,河南省1位和吉林省1位。均来自高等院校和附属医院,其中主任护师16位,教授1位,副主任护师49位,副教授4位,主管护师7位。

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议,开放获取和在线出版的一份学术刊物。我们真心欢迎消化内科,消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》。请在线投稿,网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇。出版手稿937篇(42.7%),退稿1220篇(55.7%)。邀请476位编委参与同行评议。

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版。BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作,包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》。(郭鹏)

# ERCC1-C19007T基因多态性与中晚期食管癌铂类药物化疗敏感性的Meta分析

柏启州, 于 琨, 苟云久, 贺生亮, 李永顺, 黄长荣, 汪诚风

## 背景资料

基于铂类的化疗方案是食管癌常用的方案之一, 但基于铂类的化疗方案的近期客观有效率仅为30%-50%, 因此, 约有50%-70%的患者应用该方案是无效的, 而且还需承担较贵的经济费用和相应的不良反应。因此, 寻找引起铂耐药的原因具有重要意义。

柏启州, 于 琨, 苟云久, 贺生亮, 李永顺, 黄长荣, 汪诚风, 甘肃省人民医院胸外一科 甘肃省兰州市 730000

柏启州, 主治医师, 主要从事胸外方面的研究。

作者贡献分布: 该课题由柏启州、于 琨及苟云久共同设计; 研究过程由贺生亮、李永顺、黄长荣及汪诚风完成; 数据分析与论文写作由柏启州完成。

通讯作者: 柏启州, 主治医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院胸外一科。  
baiqizhou66@163.com

收稿日期: 2017-04-02  
修回日期: 2017-05-15  
接受日期: 2017-05-22  
在线出版日期: 2017-07-18

Published online: 2017-07-18

## Abstract

### AIM

To evaluate the association between C-19007T polymorphism of the excision repair cross complementing 1 (ERCC1) gene and sensitivity to platinum based chemotherapy in advanced esophageal cancer.

### METHODS

Relevant published studies were retrieved from PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Chinese Science and Technology Periodicals Data, Chinese Biomedical Literature Data, and China National Knowledge Infrastructure. Clinical response [complete response (CR) + partial response (PR)] was employed to estimate chemosensitivity. Odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI) were calculated. Statistical analyses were conducted using Reviewm5.2 and Stata12.1 software.

### RESULTS

A total of 8 trials were included in this analysis. The result of meta-analysis showed that statistical significance was found between ERCC1-C-19007T polymorphism and clinical response in genotypes CT *vs* CC (OR = 3.31, 95%CI: 1.94-5.64); CT *vs* TT (OR = 5.48, 95%CI: 3.21-9.35); and CT *vs* CC + TT (OR = 4.06, 95%CI: 2.66-6.18).

### CONCLUSION

Polymorphism of ERCC1-C-19007T may be associated with non-response to platinum-based

## Association between C-19007T polymorphism of ERCC1 gene and sensitivity to platinum based chemotherapy in advanced esophageal cancer: A meta-analysis

Qi-Zhou Bai, Jun Yu, Yun-Jiu Gou, Sheng-Liang He, Yong-Shun Li, Chang-Rong Huang, Cheng-Feng Wang

Qi-Zhou Bai, Jun Yu, Yun-Jiu Gou, Sheng-Liang He, Yong-Shun Li, Chang-Rong Huang, Cheng-Feng Wang, First Department of Thoracic Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Qi-Zhou Bai, Attending Physician, First Department of Thoracic Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. baiqizhou66@163.com

Received: 2017-04-02  
Revised: 2017-05-15  
Accepted: 2017-05-22

## 同行评议者

许建新, 副主任医师, 福建医科大学教学医院莆田市第一医院胸外科



chemotherapy in advanced esophageal cancer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Esophageal cancer; Platinum based chemotherapy drugs; Single nucleotide polymorphism; Excision repair cross-complementation group 1; Meta-analysis

Bai QZ, Yu J, Gou YJ, He SL, Li YS, Huang CR, Wang CF. Association between C-19007T polymorphism of ERCC1 gene and sensitivity to platinum based chemotherapy in advanced esophageal cancer: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1854-1860 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1854.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1854>

## 摘要

### 目的

定量分析中晚期食管癌患者切除修复交叉互补基因1(excision repair cross complementing 1, ERCC1)C-19007T基因多态性与铂类药物化疗敏感性的关系。

### 方法

计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane Library, 中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库和万方数据库, 收集有关中晚期食管癌患者ERCC1-C19007T基因多态性与基于铂类药物方案化疗敏感性的相关研究, 以临床化疗有效率(完全缓解+部分缓解)作为化疗敏感评价指标, 采用Reviewm5.2及Stata12.1软件进行统计学分析, 计算合并比值比(odd ratio, OR)及95%可信区间(confidence interval, CI)。

### 结果

本研究共纳入8篇文献。Meta分析结果显示, 各基因型之间(CT vs CC: OR = 3.31, 95%CI: 1.94-5.64); (CT vs TT: OR = 5.48, 95%CI: 3.21-9.35); (CT vs CC+TT: OR = 4.06, 95%CI: 2.66-6.18); 差异有统计学意义, 表明ERCC1-C19007T基因多态性与中晚期食管癌对铂类化疗药物敏感性的差异有统计学意义。

### 结论

ERCC1-C19007T基因多态性可能与食管癌铂类药物化疗耐药相关。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 食管癌; 铂类化疗药; 单核苷酸基因多态性; ERCC1; Meta分析

**核心提要:** 目前, 有较多研究表明, ERCC1-C19007T基因单核苷酸多态性与基于铂类方案的化疗敏感性相关。本研究拟采用Meta分析的方法, 对以往国内外发表的关于ERCC1-C19007T基因多态性与铂类药物化疗敏感性关系的研究结果进行了定量分析, 以期为中晚期食管癌的临床个体化治疗提供证据。

柏启州, 于琨, 苟云久, 贺生亮, 李永顺, 黄长荣, 汪诚风. ERCC1-C19007T基因多态性与中晚期食管癌铂类药物化疗敏感性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(20): 1854-1860 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1854.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1854>

## 0 引言

食管癌是世界范围内较常见的恶性肿瘤之一, 其发病率居全球恶性肿瘤的第8位, 死亡率居第6位。我国是食管癌发病率较高的国家之一, 而且大部分患者就诊时已属中晚期, 虽然具有手术联合放化疗等多种治疗手段, 但治疗效果依然较差<sup>[1,2]</sup>。基于铂类的化疗方案是食管癌常用的方案之一, 其作用机制是铂类药物可与DNA形成链间或链内交联而导致DNA损伤, 最终引起肿瘤细胞的凋亡, 但铂类药物产生的耐药性是引起化疗失败的主要原因<sup>[3-5]</sup>。于铂类的化疗方案的近期客观有效率仅为30%-50%, 因此, 约有50%-70%的患者应用该方案是无效的, 而且还需承担较贵的经济费用和相应的不良反应<sup>[6]</sup>。核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)是细胞内修复铂类化疗造成的DNA损伤的重要途径, 除修复交叉互补基因1(excision repair cross complementing 1, ERCC1)是NER途径中的限速酶, 其主要参与DNA交联损伤的修复途径<sup>[5,7]</sup>。目前, 有较多研究<sup>[8-10]</sup>表明, ERCC1-C19007T基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)与基于铂类方案的化疗敏感性相关。本研究拟采用Meta分析的方法, 对以往国内外发表的关于ERCC1-C19007T基因多态性与铂类药物化疗敏感性关系的研究结果进行了定量分析, 以期为中晚期食管癌的临床个体化治疗提供证据。

## ■ 研究前沿

食管癌对铂类化疗药物的敏感性是由一系列相关基因共同调控的复杂过程。切除修复交叉互补基因1(excision repair cross complementing 1, ERCC1)是人体重要的DNA修复基因家族成员, 有研究显示: ERCC1的表达与铂类化疗药物的疗效呈负相关, 但具体机制目前尚未可知。

■ 相关报道

有研究报道了关于ERCC1基因多态性对铂类药物治疗胃癌和肺癌的荟萃分析的研究结果, 但对食管癌的基于铂类化疗的荟萃分析较少。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	国家	基因检测方法	病理类型	化疗方案	n	化疗有效性(n/N)			HWE
						CC	CT	TT	
陈健等 <sup>[11]</sup> 2010	中国	PCR-RFLP	AEC	FLP	98	23/53	19/45 <sup>1</sup>	–	Yes
Metzger等 <sup>[15]</sup> 2012	德国	PCR-RFLP	AEC	FLP	153	5/16	37/63	14/74	Yes
Rumiato等 <sup>[16]</sup> 2013	意大利	PCR-RFLP	AEC	FLP	63	4/10	16/28	9/25	Yes
单本杰等 <sup>[12]</sup> 2010	中国	PCR-RFLP	AEC	FLP	99	23/53	19/45 <sup>1</sup>	–	Yes
Wang等 <sup>[13]</sup> 2010	中国	PCR-RFLP	AEC	FLP	241	56/130	47/111 <sup>1</sup>	–	Yes
Warnecke等 <sup>[17]</sup> 2009	德国	PCR-RFLP	AEC	FLP	52	3/7	14/20	5/25	Yes
Yoon <sup>[18]</sup> 2011	美国	PCR-RFLP	AEC	DDP+Taxane/FLP	60	3/38	5/22	0	Yes
Yu等 <sup>[14]</sup> 2015	中国	PCR-RFLP	AEC	DDP+5-Fu/Taxane	104	19/52	28/41	2/11	Yes

<sup>1</sup>CT+TT数据. AEC: 中晚期食管癌患者; PCR-RFLP: 限制性片段长度多态性聚合酶链反应技术; FLP: 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+顺铂; HWE: Hardy-Weinberg遗传平衡定律.

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索PubMed、EMBASE、Web of Science、CNKI、VIP、CBM和万方数据库等. 检索词包括: 食管癌、铂类、化疗、切除修复交叉互补基因、基因多态性、Esophageal Cancer、ERCC1、Chemotherapy、platinum、gene polymorphism等, 检索时限至2016-03.

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准: (1)研究设计及研究对象: 国内外公开发表的ERCC1-C19007T基因多态性与中晚期食管癌铂类药物联合化疗的相关性研究, 食管癌均为病理或细胞学研究证实; (2)文献中纳入研究对象的群体的基因型的分布符合Hardy-Weinberg平衡; (3)化疗疗效的依据是根据世界卫生组织标准或实体瘤疗效的评价标准, 有效为完全缓解(complete response, CR)和部分缓解(partial response, PR)之和.

1.2.2 文献筛选: 由2名研究者(苟云久、柏启州)根据入选标准决定文献是否被纳入, 若有分歧经讨论或寻求第三者(于琨)解决.

1.2.3 资料提取: 从纳入的文献中提取的信息包括: 作者、发表年限、人群来源、化疗方案、总例数和各基因型携带病例数、治疗有效率等.

统计学处理 应用Reviewm5.2和Stata12.1软件进行Meta分析, 采用Q检验分纳入研究间的异质性, 若无统计学差异( $P>0.1$ ,  $I^2\leq 50\%$ ), 则采用固定效应模型进行Meta分析, 否则采用随机效应模型. 并在Stata12.1中采用Egger法和Begg法对发表偏倚进行定量分析. 并通过逐一排除的方法进行敏感性分析, 若OR值无明显

变化, 则说明稳定性较好.

2 结果

2.1 文献检索结果 初检相关文献105篇, 通过阅读标题和摘要剔除92篇, 按照纳入和排除标准阅读全文后剔除5篇(2篇为没有基因分型, 3篇为会议摘要), 最终纳入8篇文献[11-18], 共包含869例患者.

2.2 纳入文献的基本特征 各纳入研究的基本特征如表1, 其中4篇文献的研究对象为中国人[11-14], 4篇研究为欧美人群[15-18], 8篇研究均符合Hardy-Weinberg平衡[11-18], 5篇研究报道各等位基因频数[14-18], 3篇研究报道[11-13]的基因型为CC/CT+TT(表1).

2.3 Meta分析结果 对ERCC1-C19007T基因多态性与食管癌铂类药物化疗敏感性进行Meta分析, 异质性检验结果显示, 各模型之间同质性良好, 采用固定效应模型进行合并效应值计算. Meta分析结果显示(表2), 杂合子CT模型的中晚期食管癌患者对基于铂类方案的化疗具有较好的敏感性: (CT vs CC: OR = 3.31, 95%CI: 1.94-5.64); (CT vs TT: OR = 5.48, 95%CI: 3.21-9.35); (CT vs CC+TT: OR = 4.06, 95%CI: 2.66-6.18), 差异有统计学意义, 表明杂合子CT模型较重合子CC、TT模型对化疗有较好的敏感性; 重合子模型CC vs TT: OR = 1.98, 95%CI: 0.95-4.13, CC vs CT+TT: OR = 0.83, 95%CI: 0.61-1.12(图1); 按人种进行亚组分析, 结果显示: 亚洲人群CC vs CT+TT: OR = 0.87, 95%CI: 0.62-1.23; 欧美人群CC vs CT+TT: OR = 0.67, 95%CI: 0.34-1.31, 差异均无统计学意义(表2).

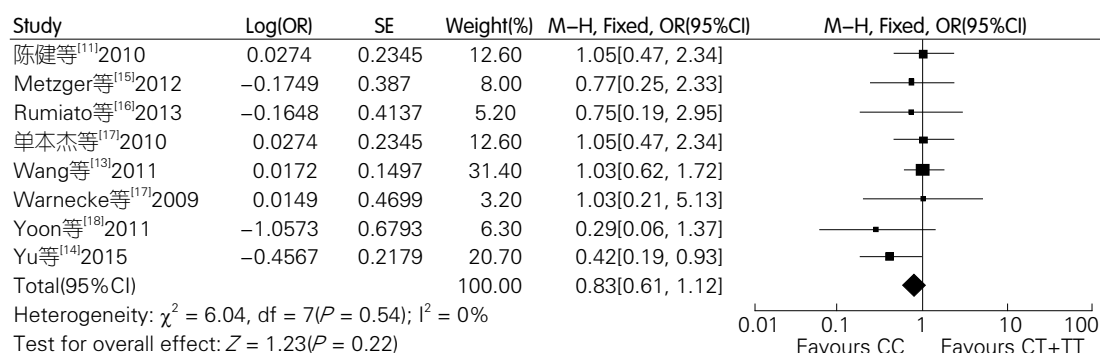


图 1 CC vs CT+TT与中晚期食管癌铂类药物化疗敏感性的Meta分析森林图。

表 2 Meta分析结果和亚组分析结果

基因模型	纳入研究数量	异质性分析		合并模型	OR(95%CI)	P值
		P值	I <sup>2</sup> (%)			
CT vs CC	5	0.75	0	Fixed	3.31[1.94,5.64]	0.0001
CC vs TT	4	0.86	0	Fixed	1.98[0.95,4.13]	0.07
CT vs TT	4	0.35	9	Fixed	5.48[3.21,9.35]	<0.0001
CC vs CT+TT	8	0.54	0	Fixed	0.83[0.61,1.12]	0.22
CT vs CC+TT	5	0.45	0	Fixed	4.06[2.66,6.18]	<0.0001
亚组分析						
亚洲CC vs CT+TT	4	0.25	26	Fixed	0.87[0.62,1.23]	0.44
欧洲CC vs CT+TT	4	0.69	0	Fixed	0.67[0.34,1.31]	0.24

Fixed: 固定效应模型。

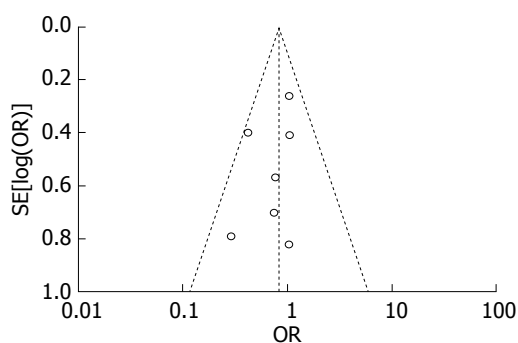


图 2 ERCC1-C19007T基因多态性与中晚期食管癌铂类药物化疗敏感性漏斗图。

2.4 发表偏倚评估 利用Reviewm5.2软件绘制漏斗图(图2), 并在Stata12.1软件中采用Begg法对发表偏倚进行定量分析, 其中, Begg秩相关检验所得 $P = 0.322$ ; Egger线性回归所得 $P = 0.270$ , 均提示无明显发表偏倚; 漏斗图对称, 表明发表偏倚较小, 结果较可靠。

2.5 敏感性分析 对纳入的文献采取逐一排除的方法进行敏感性分析, 结果显示被纳入的任意一篇文献被排除后, 其OR值与总OR值相近, 说

明本研究结果稳定性好。

### 3 讨论

铂类化疗药物的种类包括顺铂、卡铂以及奈达铂和奥沙利铂, 基于铂类方案的化疗对多种肿瘤的治疗有效, 如肺癌、胃癌、食管癌等。铂类化疗药的抗肿瘤的机制主要是铂原子进入细胞内后, 与DNA的嘌呤碱基相结合, 形成链内交联的Pt-DNA加成物, 这些加成物通过改变DNA的结构, 从而使得DNA的复制和转录受到抑制, 导致细胞周期紊乱, 并继发细胞的衰老和凋亡, 达到肿瘤治疗的目的<sup>[19,20]</sup>。

但是, 机体内NER的存在可将形成的Pt-DNA加成物予以切除, 并修复DNA的结构, 破坏了我们希望看到的细胞周期紊乱的结果, 影响治疗效果, 同样也是造成铂类化疗药物耐药的主要机制<sup>[20,21]</sup>。ERCC1是NER途径中的限速酶, 该途径属于核苷酸切除修复途径, 也是DNA损伤最主要的修复途径<sup>[22-24]</sup>。ERCC1定位于19q13.2-13.3, 结构上高度保守, 含有14个外显子, 分布于基因15 Kb处。编码1.2 Kb个

### 创新点

关于ERCC1基因多态性对铂类药物治疗胃癌和肺癌的荟萃分析结果差异较大, 肺癌和胃癌两种肿瘤的荟萃分析结果显示野生基因型(CC)胃癌和肺癌患者对化疗的敏感性均高于突变型的(CT+TT), 而本研究结果与理论推断的结果相反, 这可能与肿瘤本身的特性有关, 肿瘤的发生发展是多基因、多因素参与的过程, 而不只是单单的SNP, 并且DNA损伤修复过程也涉及多种基因。



### 应用要点

基于铂类的化疗方案是食管癌化疗的主要方案之一, 但铂类化疗的客观有效性较低, ERCC1的表达与铂类化疗药物的疗效呈负相关, 本研究表明ERCC1-C19007T基因多态性可能与食管癌铂类药物化疗耐药相关。

碱基对, 常与着色性干皮病基因F(xeroderma pigmentosum group F, XPF), 形成ERCC1-XPF复合体, 该复合体是5'-3'的限制性核酸内切酶, 可以在损伤位点15-24个核苷酸处切开DNA单链, 进而参与DNA链的切割和损伤识别<sup>[25,26]</sup>。有研究<sup>[27]</sup>显示在众多NER的修复相关因子中ERCC1-XPF是影响DNA修复能力最为重要的因素, 其中ERCC1蛋白又是NER途径中具有特异性的重要组成部分, 他的存在对生命至关重要。

目前有关ERCC1基因多态性与铂类药物化疗敏感性的研究已较多, 本Meta分析共纳入8篇文献<sup>[11-18]</sup>, 4篇来源于中国<sup>[11-14]</sup>, 2篇来自德国<sup>[15,17]</sup>, 1篇来自意大利<sup>[16]</sup>, 1篇来自美国<sup>[18]</sup>。其中3篇文献(国内1篇<sup>[14]</sup>, 国外2篇<sup>[15,16]</sup>)研究认为, ERCC1-C19007T杂合子基因型(CT)的食管癌患者对化疗的敏感性高于重合子基因型(CC、TT或CC+TT)的患者, 这与本Meta分析结果研究一致(表2); 但本研究结果与现有的关于ERCC1基因多态性对铂类药物治疗胃癌<sup>[28]</sup>和肺癌<sup>[25]</sup>的荟萃分析结果差异较大, 上述两种肿瘤的荟萃分析结果均显示野生基因型(CC)胃癌和肺癌患者对化疗的敏感性均高于突变型的(CT+TT)(肺癌CC vs TT+CT: OR = 2.17, 95%CI: 1.43-3.33; 胃癌TT+CT vs CC: OR = 0.52, 95%CI: 0.39-0.70), 认为突变型基因(CT/TT)胃癌和肺癌患者与野生型(CC)患者相比, 对铂类药物化疗的敏感性降低。但在本研究纳入的文献中, 有国内3篇文献报道<sup>[11-13]</sup>的数据将CT+TT值是合并在一起, 并分析了野生基因模型(CC)与突变基因型(CT+TT)的化疗的敏感性结果, 但结果均无统计学差异, 本研究也将纳入的所有文献将数据合并后对比分析了CC vs CT+TT, 其结果(OR = 0.83, 95%CI: 0.61-1.12), 与国内报道的文献结果一致, 对亚洲人群和欧美人群进行亚组分析, 结果分别为(OR = 0.87, 95%CI: 0.62-1.23)、(OR = 0.67, 95%CI: 0.34-1.31), 也无统计学差异, 说明ERCC1-C19007T基因多态性与中晚期食管癌化疗敏感性之间不存在种族差异。本研究结果与理论推断的结果相反, 这可能与肿瘤本身的特性有关, 肿瘤的发生发展是多基因、多因素参与的过程, 而不只是单单的SNP, 并且DNA损伤修复过程也涉及多种基因<sup>[29]</sup>, 有学者<sup>[24,30]</sup>研究显示ERCC1的基因多态性并没有改变其细胞内蛋白的表达, 这也就意味着有其他基因

参与ERCC1蛋白表达, 并对肿瘤的治疗产生了一定的效果; 因此, 在今后的研究过程中, 应对ERCC1基因多态性与铂类药物化疗之间的多基因的相互作用进行研究。

本研究存在以下局限性: (1)纳入的研究的样本量小, 主要涉及的是亚洲和欧美人群, 不能代表总体人群; (2)不同的化疗方案和检测方法可能对结果产生影响; (3)与随机对照试验不同, 目前尚无合适的前瞻性队列研究的质量评价体系, 未对纳入的研究进行质量评价, 可能存在相应的统计学差异; (4)食管癌病理类型的不一致对研究结果造成一定的影响。

总之, ERCC1-C19007T基因多态性可能与中晚期食管癌铂类方案的化疗的耐药性有关, 基于肿瘤的发生发展属于多因素过程, 因此尚需更多、大样本的临床研究来进一步证实。

## 4 参考文献

- Shahbaz Sarwar CM, Luketich JD, Landreneau RJ, Abbas G. Esophageal cancer: an update. *Int J Surg* 2010; 8: 417-422 [PMID: 20601255 DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.06.011]
- Tanaka K, Otake K, Mohri Y, Ohi M, Yokoe T, Toiyama Y, Miki C, Tonouchi H, Kusunoki M. Clinical significance of the gene expression profile in residual tumor cells after neoadjuvant chemo-radiotherapy for esophageal cancer. *Oncol Rep* 2009; 21: 1489-1494 [PMID: 19424628 DOI: 10.3892/or\_00000379]
- Bradbury PA, Kulke MH, Heist RS, Zhou W, Ma C, Xu W, Marshall AL, Zhai R, Hooshmand SM, Asomaning K, Su L, Shepherd FA, Lynch TJ, Wain JC, Christiani DC, Liu G. Cisplatin pharmacogenetics, DNA repair polymorphisms, and esophageal cancer outcomes. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 613-625 [PMID: 19620936 DOI: 10.1097/FPC.0b013e32832f3010]
- 赵洪礼, 韩莎, 李琳, 丁敬献, 杨景玉. ERCC1在食管癌顺铂化疗中的作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1493-1497
- Tse D, Zhai R, Zhou W, Heist RS, Asomaning K, Su L, Lynch TJ, Wain JC, Christiani DC, Liu G. Polymorphisms of the NER pathway genes, ERCC1 and XPD are associated with esophageal adenocarcinoma risk. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 1077-1083 [PMID: 18478337 DOI: 10.1007/s10552-008-9171-4]
- Liu G, Zhou W, Yeap BY, Su L, Wain JC, Poneros JM, Nishioka NS, Lynch TJ, Christiani DC. XRCC1 and XPD polymorphisms and esophageal adenocarcinoma risk. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1254-1258 [PMID: 17264068 DOI: 10.1093/carcin/bgm020]
- Dewalt RI, Kesler KA, Hammoud ZT, Baldrige L, Hattab EM, Jalal SI. Gastroesophageal junction adenocarcinoma displays abnormalities in homologous recombination and nucleotide excision repair. *Lung Cancer (Auckl)* 2014; 5: 11-20

- [PMID: 28210138 DOI: 10.2147/LCTT.S57594]
- 8 Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Nakamura Y, Yamaue H. Expression of BRCA1, a factor closely associated with relapse-free survival, in patients who underwent neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Surg Today* 2017; 47: 65-73 [PMID: 27130464 DOI: 10.1007/s00595-016-1338-0]
  - 9 Kim MK, Cho KJ, Kwon GY, Park SI, Kim YH, Kim JH, Song HY, Shin JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Kim SB. ERCC1 predicting chemoradiation resistance and poor outcome in oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 54-60 [PMID: 17976974 DOI: 10.1016/j.ejca.2007.09.006]
  - 10 Ge H, Lu Y, Chen Y, Zheng X, Wang W, Yu J. ERCC1 expression and tumor regression predict survival in esophageal squamous cell carcinoma patients receiving combined trimodality therapy. *Pathol Res Pract* 2014; 210: 656-661 [PMID: 25042384 DOI: 10.1016/j.prp.2014.06.013]
  - 11 陈健, 何义富, 季楚舒, 胡长路, 范平生. ERCC1和TS基因多态性在预测顺铂联合5-氟尿嘧啶治疗晚期食管癌疗效中的意义. *肿瘤* 2010; 30: 314-321
  - 12 单本杰, 何义富, 陈健, 李笑秋, 季楚舒, 胡长路, 胡冰. 晚期食管癌患者外周血ERCC1基因多态性与顺铂化疗疗效相关性研究. *中华肿瘤防治杂志* 2010; 17: 1447-1450
  - 13 Wang Y, Chen J, Li X, He Y, Hu B, Ji C, Xu J. Genetic polymorphisms of ERCC1 and their effects on the efficacy of cisplatin-based chemotherapy in advanced esophageal carcinoma. *Oncol Rep* 2011; 25: 1047-1052 [PMID: 21286668 DOI: 10.3892/or.2011.1170]
  - 14 Yu X, Xiao H, Zhao B, Zhang X, Wang G. DNA repair gene ERCC1 C118T polymorphism predicts sensitivity of recurrent esophageal cancer to radiochemotherapy in a Chinese population. *Thorac Cancer* 2015; 6: 741-748 [PMID: 26557912 DOI: 10.1111/1759-7714.12251]
  - 15 Metzger R, Warnecke-Eberz U, Alakus H, Kütting F, Brabender J, Vallböhrer D, Grimminger PP, Mönig SP, Drebbler U, Hölscher AH, Bollschweiler E. Neoadjuvant radiochemotherapy in adenocarcinoma of the esophagus: ERCC1 gene polymorphisms for prediction of response and prognosis. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 26-34; discussion 34 [PMID: 21956434 DOI: 10.1007/s11605-011-1700-x]
  - 16 Rumiato E, Cavallin F, Boldrin E, Cagol M, Alfieri R, Basso D, Castoro C, Ancona E, Amadori A, Ruol A, Saggioro D. ERCC1 C8092A (rs3212986) polymorphism as a predictive marker in esophageal cancer patients treated with cisplatin/5-FU-based neoadjuvant therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23: 597-604 [PMID: 23962907 DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283653afc]
  - 17 Warnecke-Eberz U, Vallböhrer D, Alakus H, Kütting F, Lurje G, Bollschweiler E, Wienand-Dorweiler A, Drebbler U, Hölscher AH, Metzger R. ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms predict response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1411-1421 [PMID: 19421825 DOI: 10.1007/s11605-009-0881-z]
  - 18 Yoon HH, Catalano PJ, Murphy KM, Skaar TC, Philips S, Powell M, Montgomery EA, Hafez MJ, Offer SM, Liu G, Meltzer SJ, Wu X, Forastiere AA, Benson AB, Kleinberg LR, Gibson MK. Genetic variation in DNA-repair pathways and response to radiochemotherapy in esophageal adenocarcinoma: a retrospective cohort study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *BMC Cancer* 2011; 11: 176 [PMID: 21586140 DOI: 10.1186/1471-2407-11-176]
  - 19 Bahamon BN, Gao F, Danaee H. Development and Validation of an ERCC1 Immunohistochemistry Assay for Solid Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 1397-1403 [PMID: 27610644 DOI: 10.5858/arpa.2016-0006-OA]
  - 20 Huang J, Zhou Y, Zhang H, Qu T, Mao Y, Zhu H, Quan L, Xing P, Wang J, He J, Xu N, Sun Y. A phase II study of biweekly paclitaxel and cisplatin chemotherapy for recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: ERCC1 expression predicts response to chemotherapy. *Med Oncol* 2013; 30: 343 [PMID: 23263828 DOI: 10.1007/s12032-012-0343-4]
  - 21 Zhou F, Zhu M, Wang M, Qiu L, Cheng L, Jia M, Xiang J, Wei Q. Genetic variants of DNA repair genes predict the survival of patients with esophageal squamous cell cancer receiving platinum-based adjuvant chemotherapy. *J Transl Med* 2016; 14: 154 [PMID: 27246611 DOI: 10.1186/s12967-016-0903-z]
  - 22 Li Q, Yu JJ, Mu C, Yunmbam MK, Slavsky D, Cross CL, Bostick-Bruton F, Reed E. Association between the level of ERCC-1 expression and the repair of cisplatin-induced DNA damage in human ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 2000; 20: 645-652 [PMID: 10810335]
  - 23 Huang X, Liu C, Cui Y, Zhang H, Liu Y, Zhou X, Luo J. Association between XRCC1 and ERCC1 single-nucleotide polymorphisms and the efficacy of concurrent radiochemotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2017; 13: 704-714 [PMID: 28356949 DOI: 10.3892/ol.2016.5496]
  - 24 Gao R, Reece K, Sissung T, Reed E, Price DK, Figg WD. The ERCC1 N118N polymorphism does not change cellular ERCC1 protein expression or platinum sensitivity. *Mutat Res* 2011; 708: 21-27 [PMID: 21315089 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.01.002]
  - 25 Wei SZ, Zhan P, Shi MQ, Shi Y, Qian Q, Yu LK, Song Y. Predictive value of ERCC1 and XPD polymorphism in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol* 2011; 28: 315-321 [PMID: 20143185 DOI: 10.1007/s12032-010-9443-1]
  - 26 Qixing M, Gaochao D, Wenjie X, Rong Y, Feng J, Lin X, Mantang Q, Qiang C. Predictive Value of Ercc1 and Xpd Polymorphisms for Clinical Outcomes of Patients Receiving Neoadjuvant Therapy: A Prisma-Compliant Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1593 [PMID: 26426637 DOI: 10.1097/MD.0000000000001593]
  - 27 Vogel U, Dybdahl M, Frentz G, Nexø BA. DNA repair capacity: inconsistency between effect of over-expression of five NER genes

## ■名词解释

单核苷酸基因多态性(SNP): 主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性。

#### ■同行评价

本文从循证医学角度分析了ERC C1-C19007T基因多态性与中晚期食管癌铂类药物化疗的敏感性,对指导临床和相关研究具有一定的实用价值和指导意义。

- and the correlation to mRNA levels in primary lymphocytes. *Mutat Res* 2000; 461: 197-210 [PMID: 11056291 DOI: 10.1016/S0921-8777(00)00051-3]
- 28 王玉凤, 姜雷, 关泉林, 魏孔孔, 代强, 邓成辉. ERCC1Asn118Asn(C/T)基因多态性与进展期胃癌铂类药物化疗敏感性的Meta分析. *肿瘤* 2014; 34: 557-563
- 29 Miura JT, Xiu J, Thomas J, George B, Carron BR, Tsai S, Johnston FM, Turaga KK, Gamblin

- TC. Tumor profiling of gastric and esophageal carcinoma reveal different treatment options. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 764-769 [PMID: 25778705 DOI: 10.1080/15384047.2015.1026479]
- 30 Sobajima J, Haga N, Kumamoto K, Ishibashi K, Ishida H. ERCC1 and TS expression in chemoradiotherapy treated esophageal squamous cell carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37: 2394-2396 [PMID: 21224584]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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



## 血清胸苷激酶1在肝癌中表达升高和BCLC分期相关

王芳, 崔舒, 王凤梅, 吕洪敏, 刘辉, 唐飞, 韩涛

王芳, 崔舒, 天津医科大学第三中心临床学院 天津市 300170

王芳, 王凤梅, 吕洪敏, 唐飞, 韩涛, 天津市第三中心医院消化(肝病)科 天津市肝胆疾病研究所 天津市人工细胞重点实验室 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

刘辉, 天津市肝胆疾病研究所 天津市人工细胞重点实验室 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

王芳, 主治医师, 在读博士, 主要从事肝脏疾病的研究。

基金项目: 天津市卫计委科技基金攻关项目, No. 16KG151; 天津市卫计委科技基金资助项目, No. 2014KY03; 天津市卫计委科技基金资助项目, No. 2010KZ123.

作者贡献分布: 主要临床资料整理、数据分析及文章起草由王芳完成; 病例收集与临床资料整理由崔舒、刘辉、唐飞及吕洪敏完成; 课题设计、文章修改及审阅由王凤梅与韩涛完成。

通讯作者: 韩涛, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化(肝病)科, 天津市肝胆疾病研究所, 天津市人工细胞重点实验室, 卫生部人工细胞工程技术研究中心. hantaomd@126.com  
电话: 022-84112298

收稿日期: 2017-05-02

修回日期: 2017-05-22

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-18

Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China

Hui Liu, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China

Supported by: Key Science and Technology Project of Tianjin Health and Family Planning Commission, No.16KG151, No.2014KY03 and No. 2010KZ123.

Correspondence to: Tao Han, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology of Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. hantaomd@126.com

Received: 2017-05-02

Revised: 2017-05-22

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-18

### Abstract

#### AIM

To determine the level of serum thymidine kinase 1 (TK1) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and analyze its clinical significance in the diagnosis and prognosis of HCC.

#### METHODS

Using Western blot with enhanced chemiluminescence detection, we determined the serum level of TK1 in 77 patients with hepatocellular carcinoma (HCC group), 41 patients with cirrhosis (cirrhosis group) and 47 healthy controls (control group). Patients with HCC were followed for 2 years. We defined

#### 背景资料

胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)是评估增殖细胞增殖度的重要标志,在多种恶性肿瘤中升高表达,临床上正逐渐被用来早期诊断肿瘤、治疗监测并评价预后。

#### 同行评议者

朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科

### Serum thymidine kinase 1 is elevated and associated with BCLC stage in patients with hepatocellular carcinoma

Fang Wang, Shu Cui, Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv, Hui Liu, Fei Tang, Tao Han

Fang Wang, Shu Cui, The Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Fang Wang, Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv, Fei Tang, Tao Han, Department of Gastroenterology and Hepatology of Tianjin Third Central Hospital, Tianjin

## ■ 研究前沿

肝癌起病隐匿, 患者被发现时多已为进展期, 治疗手段有限。肝癌早诊、预后的指标是研究的热点和重点。TK1反映细胞增殖度, 作为血清学指标方便检测, 如何在肝硬化患者中辅助发现早期肝癌是目前亟待解决的问题。

all-cause mortality as the endpoint event. Measurement data which met the non-normal distribution are described using median and analyzed using non-parametric Kruskal-Wallis test. ROC curve analysis was used to evaluate the diagnostic efficacy of TK1 to identify HCC. Kaplan-Meier method was used to perform survival analysis, and log-rank method was used to test the difference between groups.

## RESULTS

Serum TK1 was significantly higher in patients with HCC [1.85 (range, 0.94-3.755) pmol/L] than in patients with cirrhosis [0.90 (range, 0.56-3.13) pmol/L] and in control people [0.72 (0.49-1.07) pmol/L] ( $P < 0.05$ ), although there was no significant difference between the cirrhosis group and control group. The area under the ROC curve of serum TK1 for the diagnosis of HCC was 0.739 ( $P < 0.05$ ). With a cut-off value of 1.105 pmol/L, serum TK1 had a sensitivity of 0.714 and a specificity of 0.693. The level of serum TK1 is positively correlated with age, aspartate transaminase (AST), Child-Pugh grade, BCLC stage, vascular invasion, tumor size and tumor number ( $P < 0.05$ ). Serum TK1 level in patients with BCLC stage C/D HCC was higher than that in patients with BCLC stage A/B HCC ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Serum TK1 is elevated in patients with HCC and can be used as a serological marker for the diagnosis of HCC. Serum level of TK1 is positively correlated with age, AST, Child-Pugh grade, BCLC stage, vascular invasion, tumor size and tumor number. Serum level of TK1 is higher in patients with advanced-stage HCC, suggesting that it may be associated with prognosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Serum thymidine kinase 1; Diagnosis; BCLC stage

Wang F, Cui S, Wang FM, Lv HM, Liu H, Tang F, Han T. Serum thymidine kinase 1 is elevated and associated with BCLC stage in patients with hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1861-1868 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1861.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1861>

## 摘要

## 目的

探讨血清胸苷激酶1(thymidine kinase 1,

TK1)在肝癌患者中的表达水平、对肝癌诊断价值及其对预后的指导意义。

## 方法

采用免疫印迹增强化学发光法检测77例肝癌患者(肝癌组)、41例肝硬化患者(肝硬化组)和47例健康对照者(对照组)血清TK1水平, 对肝癌组患者随访观察2年, 以死亡为终点事件。非正态分布的计量资料, 采用中位数和四分位数间距表示, 各组间比较采用非参数检验的Kruskal Wallis检验。通过ROC曲线和ROC曲线下面积(area under curve, AUC)评价TK1对肝癌的诊断价值。采用Kaplan-Meier法进行生存分析, Log Rank法进行差异性检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

肝癌组患者血清TK1水平为1.85(0.94-3.755) pmol/L, 较肝硬化组的血清TK1水平0.90(0.56-3.13) pmol/L和对照组的血清TK1水平0.72(0.49-1.07) pmol/L明显升高( $P < 0.05$ ), 肝硬化组和对照组之间TK1水平无差别。血清TK1对肝癌有诊断价值, AUC为0.739( $P < 0.05$ ), 诊断界值为1.105, 敏感性为0.714, 特异性为0.693。血清TK1的水平和患者年龄、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、肝功能分级、BCLC分期、血管侵犯、肿瘤大小、肿瘤个数呈正相关( $P < 0.05$ )。血清TK1水平在BCLC分期(C+D)期患者高于BCLC(A+B)期患者( $P < 0.05$ )。

## 结论

血清TK1在肝癌患者中升高, 可作为诊断肝癌的血清学标志物之一。TK1的水平和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者年龄、AST、肝功能分级、BCLC分期、血管侵犯、肿瘤大小、肿瘤个数正相关。TK1在BCLC(C+D)期患者高于BCLC(A+B)期肝癌患者, 对判断HCC患者的预后有一定指导意义。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 血清胸苷激酶1; 诊断; BCLC分期

**核心提要:** 胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)在肝癌患者中升高表达; 可作为诊断肝癌的血清学标志物之一, 对肝癌的诊断界值为1.105, 敏感性为0.714, 特异性为0.693。TK1在BCLC(C+D)期患者高于BCLC(A+B)期肝癌患者, 对判断肝癌患者预后有一定指导意义。

王芳, 崔舒, 王凤梅, 吕洪敏, 刘辉, 唐飞, 韩涛. 血清胸苷激酶1在肝癌中表达升高和BCLC分期相关. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1861-1868 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1861.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1861>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)因其侵袭性强、进展迅速、死亡率高而著称, 发病率居全球第5位、死亡率在恶性肿瘤中居第2位, 发病及死亡人数中将近一半发生在中国<sup>[1]</sup>. 同时, HCC发病具有隐匿性特点, 患者被诊断时多已处于进展期或晚期, 治疗手段非常受限<sup>[2]</sup>. 因此, 对HCC患者的诊断和预后指标的研究一直是人们关注的焦点. 细胞质胸苷激酶也称为胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)是评估增殖细胞的增殖度的重要标志, 在多种恶性肿瘤中浓度升高, 临床上正逐渐被用来早期诊断肿瘤、治疗监测并评价预后<sup>[3-6]</sup>. 本研究通过检测肝癌患者血清TK1的表达水平, 探讨TK1和HCC诊断的价值和预后的关系.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择天津市第三中心医院消化(肝病)科2014-08-01/2015-07-31的首次入院的HCC患者77例, 其中男性66例, 女性11例, 年龄46-79岁, 平均年龄59.13岁, 其中合并乙型肝炎肝硬化57例, 丙型肝炎肝硬化2例, 乙型肝炎及丙型肝炎重叠感染患者3例, 酒精性肝硬化6例, 原发性胆汁性肝硬化5例, 原发性胆汁性肝硬化合并自身免疫性肝硬化患者1例, 隐源性肝硬化3例. 同期首次入院确诊肝硬化患者41例, 作为阳性对照组. 其中男性20例, 女性21例, 年龄40-83岁, 平均年龄57.93岁, 其中乙型肝炎肝硬化18例; 丙型肝炎肝硬化4例; 酒精性肝硬化5例; 原发性胆汁性肝硬化5例; 自身免疫性肝硬化1例; PBC和AIH的重叠综合征患者3例; 隐源性肝硬化5例. 以同期健康献血员47例作为对照组, 其中男性26例, 女性21例, 年龄45-70岁, 平均年龄56.34岁.

HCC诊断符合2011年我国《原发性肝癌诊疗规范》<sup>[7]</sup>中HCC的临床诊断标准; 肝硬化诊断符合2015年我国《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[8]</sup>中肝硬化的诊断标准. 排除标准: (1)合并重症感染患者; (2)合并肝性脑病患者; (3)合并心、肾功能不全患者; (4)合并其他系统肿瘤

患者; (5)女性患者月经期前后3 d; (6)近1 mo内献血者; (7)不能配合随访的患者.

### 1.2 方法

**1.2.1 随访:** 根据患者的具体临床表现, 按照上述肝癌及肝硬化指南要求进行随访, 3-6 mo常规进行血清甲胎蛋白、腹部超声、强化CT和/或核磁共振成像检查. 采用电话随访及门诊随访, 随访的最后时间为2016-07-31, 生存期从检测入组之日开始计算, 终止日期为死亡或随访截止日期. 主要终点事件为患者死亡, 以mo为单位计算. HCC患者的平均随访时间为10.9(0-18.7) mo.

**1.2.2 检测方法:** 所有患者均采集空腹静脉血2 mL, 均在住院后、进行治疗之前采血, 分离血清, 置于-20 °C保存备用. TK1的浓度测定采用CIS-1型化学发光数字成像分析仪, 由深圳华瑞同康公司提供.

**统计学处理** 数据采用SPSS17.0软件进行统计学分析. 非正态分布的计量资料, 采用中位数和四分位数间距表示, 各组间比较采用非参数检验的Kruskal-Wallis检验. 通过ROC曲线和ROC曲线下面积(area under curve, AUC)评价TK1对肝癌的诊断价值. 采用Kaplan-Meier法进行生存分析, Log Rank法进行差异性检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 HCC患者血清TK1的表达情况** 肝癌患者的血清TK1水平为1.85(0.94-3.755)pmol/L; 肝硬化患者的TK1水平0.90(0.56-3.13)pmol/L; 健康对照组的TK1水平0.72(0.49-1.07)pmol/L. 肝癌组患者血清TK1水平高于肝硬化组和对照组, 差异有统计学意义,  $P < 0.05$ , 肝硬化组和对照组之间血清TK1水平的差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 图1, 表1).

**2.2 血清TK1对HCC的诊断价值** TK1对诊断肝癌的AUC为0.739,  $P < 0.05$ , 对肝癌的诊断有意义, 诊断界值为1.1050, 敏感性为0.714, 特异性为0.693(图2A); 同时分析了作为HCC重要诊断指标的AFP对HCC的诊断ROC曲线下面积为0.554,  $P > 0.05$ ( $P = 0.231$ ), 诊断界值为240.65, 敏感性为0.273, 特异性为0.909(图2B). 本研究中, TK1较AFP对肝癌有更高的诊断效能.

考虑到肝功能进展对TK1可能的影响, 剔除Child-Pugh C级的患者后( $n = 125$ ), TK1对肝癌的诊断的AUC为0.748,  $P < 0.05$ ( $P = 0.000$ ),

### ■ 相关报道

研究表明, 在食管癌中, 血清TK1水平与患者的全因生存率及无疾病进展生存率相关, 可作为预测患者预后的一个有价值的生物标志物; 在肾癌切除术后或射频治疗术后的患者, TK1的活性和预后相关.



## ■ 创新亮点

本研究首次表明, 在肝硬化患者中TK1的水平和健康对照人群并无差别, 而肝硬化基础上的肝癌患者中TK1的升高和肿瘤状态相关. 且在本研究的研究范围内, 血清TK1较AFP对肝癌有更高的诊断效能.

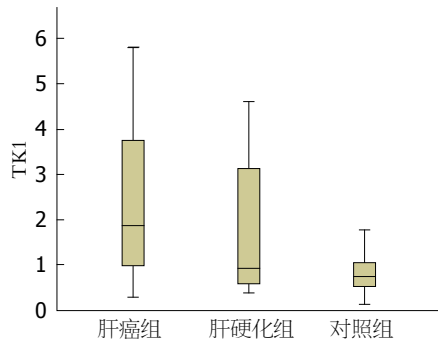


图1 3组患者血清TK1(pmol/L)水平比较. TK1: 胸苷激酶1.

表1 3组患者血清TK1(pmol/L)水平 (中位数, 四分位间距)

分组	n	TK1(pmol/L)
肝癌组	77	1.850(0.940, 3.755)
肝硬化组	41	0.900(0.560, 3.130)
对照组	47	0.720(0.490, 1.070)
总计	165	

TK1: 胸苷激酶1.

诊断界值为1.1050, 敏感性为0.672, 特异性为0.776(图2C); 同时AFP对肝癌的诊断的AUC为0.605,  $P < 0.05$  ( $P = 0.044$ ), 诊断界值为79.1050, 敏感性为0.431, 特异性为0.851(图2D). 除Child-Pugh C级的患者后, TK1和甲胎蛋白对肝癌的诊断均有统计学意义, TK1对肝癌的诊断效能进一步提高.

**2.3 HCC患者TK1和各临床资料之间的关系** 分析TK1的水平与患者性别、年龄、谷丙转氨酶、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、肿瘤大小、肿瘤个数、血清HBsAg、血管侵犯、外周转移、AFP水平、BCLC分期和Child-Pugh分级之间的关系. 结果显示, 血清TK1的水平和患者年龄、AST水平、Child-Pugh分级、BCLC分期、血管侵犯、肿瘤大小、肿瘤个数呈正相关( $P < 0.05$ , 表2).

**2.4 TK1和肝癌患者预后的关系** 77例患者中有8例死亡, 其中3例死于肝功能衰竭, 另5例死于肝癌及外周多发转移(其中2例死于肺转移癌). 以患者死亡和达到随访终点时间为终点事件, 平均随访10.9(0-18.7) mo. 随访结束时, 以TK1的中位数(1.85 pmol/L)分高低组: 低TK1组( $n = 39$ ), 中位生存时间为17.3 mo, 高TK1组( $n = 38$ ), 中位生存时间16.6 mo, 但Kaplan-Meier生存分析显示, 高TK1组和低TK1组之间的生存率差异无统计学意义( $P = 0.527$ , 图3A). Mann-

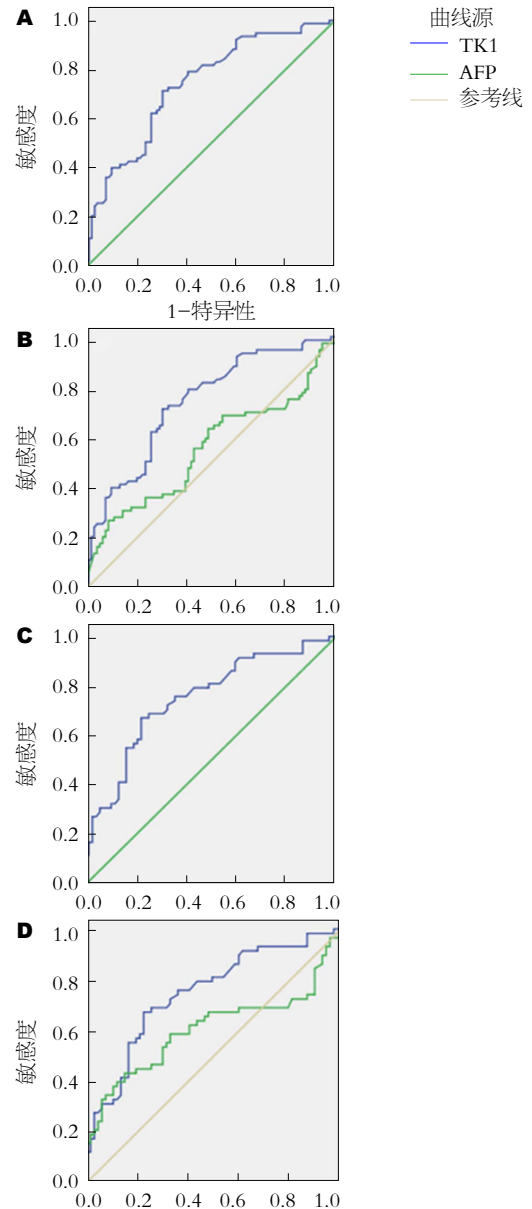


图2 TK1及AFP对HCC的诊断效能(ROC曲线). A: TK1对HCC诊断的ROC曲线, AUC为0.739,  $P < 0.05$ , 诊断界值为1.105, 敏感性为0.714, 特异性为0.693; B: TK1及AFP对HCC的诊断ROC曲线, AFP对HCC诊断的ROC曲线, AUC为0.554,  $P > 0.05$  ( $P = 0.231$ ), 诊断界值为240.65, 敏感性为0.273, 特异性为0.909; C: 除Child-Pugh C级的患者后, TK1对HCC诊断的ROC曲线, AUC为0.748,  $P < 0.05$ , 诊断界值为1.105, 敏感性为0.672, 特异性为0.776; D: 除Child-Pugh C级的患者后, TK1及AFP对HCC的诊断ROC曲线, AFP对HCC诊断的ROC曲线, AUC为0.605,  $P < 0.05$  ( $P = 0.044$ ), 诊断界值为79.105, 敏感性为0.431, 特异性为0.851. TK1: 胸苷激酶1; HCC: 肝细胞癌.

Whitney检验分析提示: 肝癌患者中, 血清TK1水平在存活组( $n = 69$ )为1.660(0.915, 3.520) pmol/L, 在死亡组( $n = 8$ )为3.875(1.558, 4.650) pmol/L. TK1在死亡组和存活组的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 死亡组的秩均值49.63 > 存活组秩均值37.77, 如图3D.

表 2 77例肝癌患者血清TK1水平与临床资料的关系 (中位数, 四分位数间距)

临床资料		<i>n</i>	TK1(pmol/L)	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
性别	男	66	1.620(0.918, 3.628)	0.174	0.131
	女	11	3.310(1.390, 4.580)		
年龄(岁)	≤59	41	1.420(0.840, 3.280)	0.297	0.009
	>59	36	3.295(1.395, 4.530)		
AFP(ng/mL)	≤20	44	2.640(0.975, 4.260)	-0.165	0.151
	>20	28	1.420(0.940, 3.350)		
HBsAg	阴性	39	1.670(0.840, 3.550)	0.120	0.297
	阳性	38	2.830(1.050, 3.980)		
ALT(U/L)	≤40	57	1.460(0.915, 3.655)	0.177	0.123
	>40	20	2.975(1.573, 3.953)		
AST(U/L)	≤40	48	1.440(0.858, 3.325)	0.290	0.011
	>40	29	3.350(1.320, 4.650)		
Child-Pugh分级	A级	40	1.175(0.763, 1.938)	0.507	0.000
	B级	18	3.330(1.623, 4.295)		
	C级	19	3.780(2.850, 4.560)		
BCLC分期	A	10	0.775(0.635, 0.998)	0.503	0.000
	B	24	1.175(0.828, 2.003)		
	C	20	3.350(1.453, 3.920)		
	D	23	3.490(1.540, 4.440)		
血管侵犯	无	65	1.540(0.875, 3.450)	0.313	0.006
	有	12	3.760(2.535, 4.848)		
肝外器官转移	无	60	1.755(0.913, 3.770)	0.094	0.414
	有	17	1.930(0.310, 3.680)		
肿瘤大小(cm)	≤5	58	1.465(0.830, 3.560)	0.295	0.009
	>5	19	3.310(1.950, 4.010)		
肿瘤个数	单发	22	0.970(0.780, 3.293)	0.256	0.025
	多发	54	2.640(1.350, 3.828)		

TK1: 胸苷激酶1; HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

BCLC分期是目前将肿瘤分期治疗方案和预期生存相结合的唯一分期系统, Kaplan-Meier生存分析, Log Rank检验显示: 不同的BCLC分级, 生存时间有差别,  $P<0.05(P=0.006)$ , 如图3B; 同时BCLC分期(C+D)期和BCLC(A+B)期患者的生存期差别有统计学意义,  $P<0.05(P=0.013)$ , 如图3C。Kruskal-Wallis检验分析: TK1的水平在不同的BCLC分期是不同的: BCLC A期患者( $n=10$ )为0.775(0.635, 0.998)pmol/L; BCLC B期患者( $n=24$ )为1.175(0.828, 2.003)pmol/L; BCLC C期患者( $n=20$ )为3.350(1.453, 3.920)pmol/L; BCLC D期患者( $n=23$ )为3.490(1.540, 4.440)pmol/L,  $P<0.05(P=0.000)$ , 如图3E。TK1的水平在BCLC分期(C+D)期患者[ $n=43$ , 3.350(1.540, 4.310)pmol/L]比BCLC分期(A+B)期[ $n=34$ , 1.030(0.700, 1.943)pmol/L]明显升高, 差异有统

计学意义,  $P<0.05(P=0.000)$ , 如图3F。

### 3 讨论

胸苷激酶是胸腺嘧啶核苷合成DNA的关键酶之一, 也是嘧啶补救途径中一种细胞周期依赖性酶, 表达于增殖中的细胞中。在细胞内存在两种形式: 细胞质胸苷激酶(TK1)和线粒体胸苷激酶(TK2), 二者是同工酶, 研究<sup>[9-11]</sup>表明, TK1无论在人类还是狗等哺乳动物内都是评估增殖细胞的增殖度的重要标志。TK1水平和DNA合成呈正相关, 增殖周期中的细胞的TK1的变化是G0期含量比较低, 到S期后逐渐升高, 至G1期达到最高; 而肿瘤细胞的TK1的变化是在G1/S期交界处开始升高, 持续升高到G2或M期, 因此, TK1的升高与肿瘤细胞生长状态相关<sup>[12]</sup>。近年研究<sup>[13-16]</sup>表明, TK1在肿瘤诊断、监测肿瘤治疗过程、评价预后等方面都有积

### 应用要点

TK1可以作为辅助诊断肝癌的方便的血清学指标, 和患者BCLC分期、血管侵犯、肿瘤大小、肿瘤个数等临床肿瘤指标呈正相关, BCLC(C+D)期的肝癌患者高于BCLC(A+B)期肝癌患者, 可能提示患者的预后。

### 名词解释

胸苷激酶是胸腺嘧啶核苷合成DNA的关键酶之一, 表达于增殖细胞中. TK1是评估增殖细胞的增殖度的重要标志, 和DNA合成呈正相关. 肿瘤细胞的TK1在G1/S期交界处开始升高, 持续升高到G2或M期, 与肿瘤细胞生长状态相关.

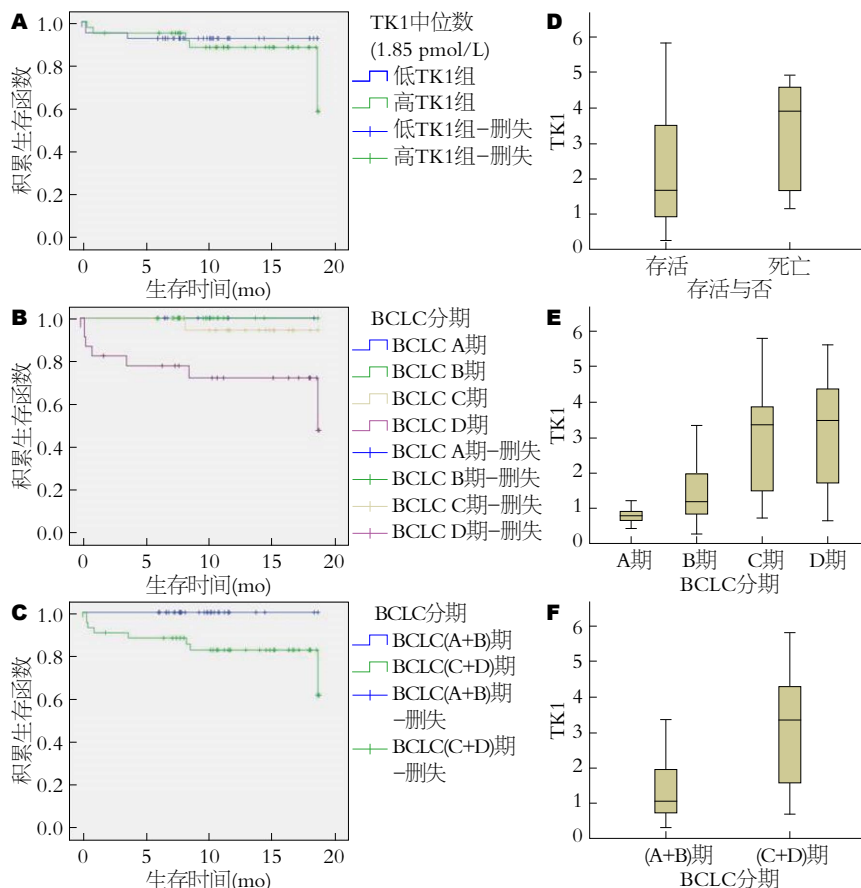


图3 血清TK1及BCLC分期和HCC患者预后分析. A: 高TK1组和低TK1组之间的总体生存率无差别( $P = 0.527$ ); B: 不同的BCLC分期, 总体生存率有差别( $P = 0.006$ ); C: BCLC(C+D)期和BCLC(A+B)期患者的总体生存率有差别( $P = 0.013$ ); D: TK1值在死亡组和存活组的无差别( $P = 0.156$ ); E: 不同的BCLC分期TK1的水平不同( $P < 0.05$ ); F: BCLC(C+D)期患者的TK1的水平比BCLC(A+B)期升高( $P < 0.05$ ). TK1: 胸苷激酶1; HCC: 肝细胞癌.

极意义, 但也有研究<sup>[17,18]</sup>显示结论不同我国的肝癌多在肝硬化基础上产生, 和其他的实体瘤有明显的区别. 目前TK1在肝癌中的研究报道较少, 因此, 对天津市第三中心医院同期住院的肝硬化及肝癌的患者进行了外周血TK1检测. 本研究中, 我们分析了健康人、肝硬化患者和肝癌患者外周血中血清TK1表达水平的差异、血清TK1对肝癌的诊断效能、血清TK1水平与各临床资料之间的相关性及血清TK1和HCC预后的影响, 主要研究结果分析如下.

在HCC患者外周血中, 血清TK1水平明显升高, 而肝硬化患者和健康献血员之间没有区别. 健康人血清TK1含量极微或检测不到, 而恶性肿瘤患者肿瘤细胞的急剧增殖、细胞DNA合成剧增, 因此TK1水平的升高反映了肿瘤细胞的增殖速率. 研究表明, 血清TK1水平在慢性淋巴细胞白血病<sup>[19]</sup>、肺癌<sup>[20]</sup>、食管癌<sup>[21]</sup>、乳腺癌<sup>[22]</sup>及前列腺癌<sup>[6]</sup>、泌尿系肿瘤<sup>[23]</sup>的患者中也是明显升高的. HCC患者的TK1水平较肝

硬化患者及健康献血员均有明显升高, 说明了肝癌患者的细胞增殖速率和肝硬化状态无关, TK1的升高因肿瘤细胞增殖所致.

TK1可以作为HCC诊断的血清学指标之一. TK1对诊断肝癌的AUC为0.739, 而经典的HCC诊断血清学指标AFP对HCC的诊断的AUC为0.554, 血清TK1较AFP对肝癌有更高的诊断效能. 2010年美国肝病学会肝细胞癌临床指南中<sup>[24]</sup>, AFP不作为肝癌的常规检测, 但是仍有专家建议肝癌的诊断需要监测AFP<sup>[24,25]</sup>, 这从另一方面反映了多种血清学检测指标联合使用的必要性. 同时, 考虑到肝细胞属于暂不增殖细胞或休止细胞(G0期细胞), 进入G1期后不立即转入S期, 在某种刺激下, 如损伤、手术、月经期、献血等, 才进入S期继续增殖. 因此肝功能进展时可能存在肝细胞的增殖, 对TK1水平可能产生影响, 因此我们剔除Child-Pugh C级的患者后进行分析. 结果表明, TK1对肝癌的诊断效能进一步提高, AUC为0.748, 而



AFP诊断效率也进一步上升, AUC为0.605. 可见, 肝功能进展对于TK1和AFP的值确有影响, 在应用二者对HCC进行诊断时应该考虑到肝功能分级对他们的影响. 当然, 我们应加大样本量来进一步证实TK1对HCC的诊断效能, 及设计前瞻性的研究来明确是否可通过联合使用TK1和AFP提高HCC血清学诊断的效能.

我们分析了TK1和各临床指标之间的关系, 血清TK1的水平和患者年龄、肝功能分级、BCLC分期、血管侵犯、肿瘤大小、肿瘤个数均呈正相关. 这些指标都是临床常用的评价肿瘤的可获得常用指标, 和肿瘤的分期预后相关, 从而也说明了TK1可能和肿瘤的发生、发展相关. 有研究<sup>[26]</sup>表明, 在慢性淋巴细胞性白血病患者中TK1可以提示预后, 与性别无关, 与年龄相关, 随年龄的增长而降低. 我们的研究也得到了类似的结论, 与年龄相关, 但随年龄的增殖而TK1升高. 这也是我们进一步需要明确的方向, 是否要建立不同年龄阶段HCC患者的TK1的参考值. 也有研究<sup>[21]</sup>表明, 在食管癌患者中, 血清TK1水平与TNM分期、肿瘤分化程度和淋巴结转移相关. 本研究拟进一步对同一肝癌患者进行追踪研究, 纵向观察不同疾病发展阶段个体化的TK1的表达.

本研究初步探讨了TK1和HCC预后的关系. 以患者死亡和达到随访终点时间为终点事件, 通过2年的随访, 经生存分析并未得出高TK1组和低TK1组之间的生存率差异; 但差异性分析提示死亡组的秩均值大于存活组秩均值. BCLC分期是目前国际公认的肝癌临床分期系统, 是将肿瘤分期治疗方案和预期生存相结合的唯分期系统<sup>[27-29]</sup>, 虽然只有2年的随访, 可以看出不同的BCLC分级, 生存时间有差别; 合并分析后显示BCLC分期(C+D)期患者的生存期比BCLC分期(A+B)期明显减低, 而TK1的水平在BCLC分期(C+D)期患者比BCLC分期(A+B)期明显升高, TK1的水平可能预示患者的预后. 其他研究也有类似的结论: 在食管癌中, 血清TK1水平与患者的全因生存率及无疾病进展生存率相关, 可作为预测患者预后的一个有价值的生物标志物<sup>[21]</sup>; 在肾癌切除术后或射频治疗术后的患者, 监测TK1的活性可以提示预后<sup>[30]</sup>. 对肿瘤的生存率来讲, 本研究随访时间尚短, 通过延长观察时间及增大样本量可能会有进一步的发现.

总之, 血清TK1在肝癌患者中升高, 可作为肝癌诊断的血清学标志物之一, 和患者年龄、AST、肝功能分级、BCLC分期、血管侵犯、肿瘤大小、肿瘤个数均呈正相关, 在BCLC(C+D)期的肝癌患者高于BCLC(A+B)期肝癌患者, 可能预示肝癌患者的预后. 本研究的局限在于肝癌患者的样本例数相对较少, 随访时间尚短, 尚需增加样本数, 设计前瞻性的临床研究得出更可靠的研究结果, 为HCC的诊断和预后提供明确、有用的血清学检测指标.

#### 4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236 [PMID: 16250051 DOI: 10.1002/hep.20933]
- Cao X, Wang Y, Yang P, Zhou H, Liu C, Chen Z. Application of serum thymidine kinase 1 of 26 055 cases in health screening for early detection of premalignant/early malignant tumors. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2014; 39: 1029-1034 [PMID: 25355255 DOI: 10.11817/j.jissn.1672-7347.2014.10.007]
- Gatt ME, Goldschmidt N, Kalichman I, Friedman M, Arronson AC, Barak V. Thymidine kinase levels correlate with prognosis in aggressive lymphoma and can discriminate patients with a clinical suspicion of indolent to aggressive transformation. *Anticancer Res* 2015; 35: 3019-3026 [PMID: 25964590]
- Guo Q, Zhu D, Bu X, Wei X, Li C, Gao D, Wei X, Ma X, Zhao P. Efficient killing of radioresistant breast cancer cells by cytokine-induced killer cells. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317695961 [PMID: 28349820 DOI: 10.1177/1010428317695961]
- Jagarlamudi KK, Hansson LO, Eriksson S. Breast and prostate cancer patients differ significantly in their serum Thymidine kinase 1 (TK1) specific activities compared with those hematological malignancies and blood donors: implications of using serum TK1 as a biomarker. *BMC Cancer* 2015; 15: 66 [PMID: 25881026 DOI: 10.1186/s12885-015-1073-8]
- 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肝胆病杂志 2011; 1141-1159
- 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李杰, 李兰娟, 孟庆华, 赵景民, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 唐红, 盛吉芳, 彭劼, 鲁凤民, 谢青, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 1-18
- Jagarlamudi KK, Moreau L, Westberg S, Rönnerberg H, Eriksson S. A New Sandwich ELISA for Quantification of Thymidine Kinase 1 Protein Levels in Sera from Dogs with Different Malignancies Can Aid in Disease Management. *PLoS One* 2015; 10: e0137871 [PMID: 26366881 DOI: 10.1371/journal.pone.0137871]

#### ■同行评价

本研究发现血清TK1在肝癌患者中升高可作为诊断肝癌的血清学标志物之一. TK1的水平和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者年龄、AST、肝功能分级、BCLC分期、血管侵犯、肿瘤大小、肿瘤个数正相关. TK1在BCLC(C+D)期患者高于BCLC(A+B)期肝癌患者, 对判断HCC患者的预后有一定指导意义.

- 10 Sala R, Nguyen QD, Patel CB, Mann D, Steinke JH, Vilar R, Aboagye EO. Phosphorylation status of thymidine kinase 1 following antiproliferative drug treatment mediates 3'-deoxy-3'-[18F]-fluorothymidine cellular retention. *PLoS One* 2014; 9: e101366 [PMID: 25003822 DOI: 10.1371/journal.pone.0101366]
- 11 Jagarlamudi KK, Westberg S, Rönnerberg H, Eriksson S. Properties of cellular and serum forms of thymidine kinase 1 (TK1) in dogs with acute lymphocytic leukemia (ALL) and canine mammary tumors (CMTs): implications for TK1 as a proliferation biomarker. *BMC Vet Res* 2014; 10: 228 [PMID: 25293656 DOI: 10.1186/s12917-014-0228-1]
- 12 Zhou J, He E, Skog S. The proliferation marker thymidine kinase 1 in clinical use. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 18-28 [PMID: 24649117 DOI: 10.3892/mco.2012.19]
- 13 Nisman B, Nechushtan H, Biran H, Gantz-Sorotsky H, Peled N, Gronowitz S, Peretz T. Serum thymidine kinase 1 activity in the prognosis and monitoring of chemotherapy in lung cancer patients: a brief report. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1568-1572 [PMID: 25521401 DOI: 10.1097/JTO.0000000000000276]
- 14 Xu Y, Liu B, Shi QL, Huang PL, Zhou XJ, Ma HH, Lu ZF, Bo Y, Eriksson S, He E, Skog S. Thymidine kinase 1 is a better prognostic marker than Ki-67 for pT1 adenocarcinoma of the lung. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 2120-2128 [PMID: 25232396]
- 15 Chen Z, Guan H, Yuan H, Cao X, Liu Y, Zhou JI, He E, Skog S. Serum thymidine kinase 1 is a reliable maker for the assessment of the risk of developing malignancy: A case report. *Oncol Lett* 2015; 10: 1669-1673 [PMID: 26622729 DOI: 10.3892/ol.2015.3440]
- 16 Qin Z, Chen J, Zeng J, Niu L, Xie S, Wang X, Liang Y, Wu Z, Zhang M. Effect of NK cell immunotherapy on immune function in patients with hepatic carcinoma: A preliminary clinical study. *Cancer Biol Ther* 2017; 18: 323-330 [PMID: 28353401 DOI: 10.1080/15384047.2017.1310346]
- 17 Fiala O, Pesek M, Finek J, Benesova L, Minarik M, Bortlicek Z, Topolcan O. The role of neuron-specific enolase (NSE) and thymidine kinase (TK) levels in prediction of efficacy of EGFR-TKIs in patients with advanced-stage NSCLC [corrected]. *Anticancer Res* 2014; 34: 5193-5198 [PMID: 25202114]
- 18 López-Martínez B, Vilchis Ordoñez A, Salazar García M, Klünder-Klünder M, Parra-Ortega I, Dorantes-Acosta E, Angeles-Florian T. Thymidine Kinase: A Biomarker for Recently Diagnosed Acute Leukemia in Pediatric Patients According to the Cell Line Involved. *Arch Med Res* 2015; 46: 630-634 [PMID: 26656666 DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.11.005]
- 19 Hagag AA, Saad MA, Mohamed SA. Clinical significance of thymidine kinase in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia. *South Asian J Cancer* 2015; 4: 72-74 [PMID: 25992345 DOI: 10.4103/2278-330X.155675]
- 20 Alegre MM, Weyant MJ, Bennett DT, Yu JA, Ramsden MK, Elnaggar A, Robison RA, O'Neill KL. Serum detection of thymidine kinase 1 as a means of early detection of lung cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 2145-2151 [PMID: 24778016]
- 21 Ji Y, Wu XB, Chen JY, Hu B, Zhu QK, Zhu XF, Zheng MF. Serum thymidine kinase 1 levels correlate with clinical characteristics of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 12850-12857 [PMID: 26550200]
- 22 Chen F, Tang L, Xia T, He E, Hu G, Li Y, Zhang M, Zhou J, Eriksson S, Skog S. Serum thymidine kinase 1 levels predict cancer-free survival following neoadjuvant, surgical and adjuvant treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 894-902 [PMID: 24649267 DOI: 10.3892/mco.2013.149]
- 23 Rausch S, Hennenlotter J, Teepe K, Kuehs U, Aufderklamm S, Bier S, Mischinger J, Gakis G, Stenzl A, Schwentner C, Todenhöfer T. Muscle-invasive bladder cancer is characterized by overexpression of thymidine kinase 1. *Urol Oncol* 2015; 33: 426.e21-426.e29 [PMID: 26231311 DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.06.007]
- 24 Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
- 25 Marrero JA, El-Serag HB. Alpha-fetoprotein should be included in the hepatocellular carcinoma surveillance guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 53: 1060-1061 author reply 1061-1062 [PMID: 21374678 DOI: 10.1002/hep.24033]
- 26 Szánthó E, Bhattoa HP, Csobán M, Antal-Szalmás P, Újfalusi A, Kappelmayer J, Hevessy Z. Serum thymidine kinase activity: analytical performance, age-related reference ranges and validation in chronic lymphocytic leukemia. *PLoS One* 2014; 9: e91647 [PMID: 24621590 DOI: 10.1371/journal.pone.0091647]
- 27 Addissie BD, Roberts LR. Classification and staging of hepatocellular carcinoma: an aid to clinical decision-making. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 277-294 [PMID: 25921663 DOI: 10.1016/j.cld.2015.01.011]
- 28 Lo GH. Updated management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 1113 [PMID: 21520202 DOI: 10.1002/hep.24378]
- 29 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338 [PMID: 10518312 DOI: 10.1055/s-2007-1007122]
- 30 Nisman B, Appelbaum L, Yutkin V, Nechushtan H, Hubert A, Uziely B, Pode D, Peretz T. Serum Thymidine Kinase 1 Activity Following Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma and Radiofrequency Ablation of Metastases to Lung and Liver. *Anticancer Res* 2016; 36: 1791-1797 [PMID: 27069161]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗慢性乙型肝炎疗效的系统评价

张从玉, 鄢金柱, 张志娟, 左维泽

张从玉, 鄢金柱, 张志娟, 石河子大学医学院 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

左维泽, 石河子大学医学院第一附属医院感染性疾病科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

张从玉, 在读硕士, 主要从事病毒性肝炎的临床研究.

作者贡献分布: 课题设计与论文修改由张从玉与左维泽完成; 文献检索与数据提取由鄢金柱与张志娟完成; 论文写作由张从玉完成.

通讯作者: 左维泽, 教授, 硕士生导师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路32小区, 石河子大学医学院第一附属医院感染性疾病科. zuoweizegr@163.com  
电话: 0993-2850536

收稿日期: 2017-04-12

修回日期: 2017-05-15

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-07-18

## Efficacy of pegylated interferon $\alpha$ -2a plus thymosin $\alpha$ 1 for treatment of chronic hepatitis B: A systematic review

Cong-Yu Zhang, Jin-Zhu Yan, Zhi-Juan Zhang, Wei-Ze Zuo

Cong-Yu Zhang, Jin-Zhu Yan, Zhi-Juan Zhang, Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Wei-Ze Zuo, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Wei-Ze Zuo, Professor, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, 32 Xiaoqu Bei'er Road,

Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zuoweizegr@163.com

Received: 2017-04-12

Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-07-18

## Abstract

### AIM

To systematically evaluate the effectiveness and safety of pegylated interferon  $\alpha$ -2a (Peg-IFN $\alpha$ -2a) plus thymosin  $\alpha$  1 (T $\alpha$ 1) vs Peg-IFN $\alpha$ -2a alone in the treatment of chronic hepatitis B (CHB).

### METHODS

PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data were searched from inception to October 2016 to identify randomized controlled trials (RCTs) evaluating the effectiveness and safety of Peg-IFN $\alpha$ -2a combined with T $\alpha$ 1 for treatment of CHB. According to the inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened the literature, extracted the data, and assessed the methodological quality of the included studies. RevMan 5.3 software was used to conduct meta-analysis.

### RESULTS

A total of 7 RCTs involving 640 cases were included. The result of meta-analysis showed that, compared with using Peg-IFN $\alpha$ -2a alone, adding T $\alpha$ 1 significantly increased serum ALT recovery rate (OR = 2.94, 95%CI: 1.59-5.44,  $P$  = 0.0006), HBV-DNA negative conversion

## 背景资料

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 持续感染导致的一种难治性的传染病, 目前治疗 CHB 的药物主要为干扰素和核苷(酸)类药物. 随着免疫调节剂胸腺肽 $\alpha$ 1(thymosin alpha 1, T $\alpha$ 1)的广泛应用, 有研究认为聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a(pegylated interferon alpha-2a, Peg-IFN $\alpha$ -2a)联合T $\alpha$ 1治疗 CHB具有协同作用, 本研究就此联合方案进行系统评价, 探索其疗效及安全性.

## 同行评议者

戴二黑, 教授, 主任医师, 石家庄市第五医院; 胡康洪, 教授, 湖北工业大学轻工学部中德生物医学中心; 刘平, 教授, 上海高校中医内科学E-研究院; 朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染病学科



## ■ 研究前沿

近年来CHB的治疗仍是临床研究的热点, 在现有药物治疗效果不佳的情况下, 联合用药方案已经受到多数研究者的肯定。Peg-IFN $\alpha$ -2a和T $\alpha$ 1均具有抗病毒和调节免疫的作用, 将其联合用药疗效如何, 尚缺乏相关的循证医学证据。

rate (OR = 2.53, 95%CI: 1.76-3.64,  $P < 0.00001$ ), hepatitis B e antigen (HBeAg) negative conversion rate (OR = 2.21, 95%CI: 1.43-3.40,  $P = 0.0003$ ), HBeAg seroconversion rate (OR = 2.53, 95%CI: 1.48-4.30,  $P = 0.0006$ ), and hepatitis B surface antigen negative conversion rate (OR = 2.67, 95%CI: 1.07-6.69,  $P = 0.04$ ) at the end of treatment, without significantly increasing the incidence of adverse events (flu-like symptoms) (OR = 0.8, 95%CI: 0.24-2.63,  $P = 0.71$ ).

## CONCLUSION

The clinical effects of Peg-IFN $\alpha$ -2a plus T $\alpha$ 1 in the treatment of CHB are better than those of Peg-IFN $\alpha$ -2a alone. However, more high quality RCTs are needed to confirm our findings.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pegylated interferon  $\alpha$ -2a; Thymosin  $\alpha$  1; Chronic hepatitis B; Meta-analysis; Systematic review

Zhang CY, Yan JZ, Zhang ZJ, Zuo WZ. Efficacy of pegylated interferon  $\alpha$ -2a plus thymosin  $\alpha$  1 for treatment of chronic hepatitis B: A systematic review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(20): 1869-1876 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1869.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1869>

## 摘要

## 目的

系统评价聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a(pegylated interferon  $\alpha$ -2a, Peg-IFN $\alpha$ -2a)联合胸腺肽 $\alpha$ 1(thymosin  $\alpha$  1, T $\alpha$ 1)与单用Peg-IFN $\alpha$ -2a治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的疗效及安全性。

## 方法

检索PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP和WanFang Data, 查找Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 检索年限从建库至2016-10, 由2位评价员根据纳入与排除标准独立筛选文献, 从纳入的文献中提取资料并进行质量评价, 采用RevMan5.3软件进行Meta分析。

## 结果

最终纳入7个RCT, 包括640例患者。Meta分析结果显示: 与单用Peg-IFN $\alpha$ -2a治疗CHB相比, 联合T $\alpha$ 1治疗结束时明显提高了血清

ALT复常率(OR = 2.94, 95%CI: 1.59-5.44,  $P = 0.0006$ )、HBV-DNA阴转率(OR = 2.53, 95%CI: 1.76-3.64,  $P < 0.00001$ )、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率(OR = 2.21, 95%CI: 1.43-3.40,  $P = 0.0003$ )、HBeAg血清转换率(OR = 2.53, 95%CI: 1.48-4.30,  $P = 0.0006$ )、乙型肝炎表面抗原阴转率(OR = 2.67, 95%CI: 1.07-6.69,  $P = 0.04$ )。联合治疗后不增加Peg-IFN $\alpha$ -2a的不良反应(流感样症状)发生率, 差异无统计学意义(OR = 0.8, 95%CI: 0.24-2.63,  $P = 0.71$ )。

## 结论

Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB结束时的疗效优于单用Peg-IFN $\alpha$ -2a, 其安全性良好, 但受纳入研究数量和质量限制, 停药后的长期效果如何尚缺乏证据, 需开展更多高质量的RCT进一步研究。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a; 胸腺肽 $\alpha$ 1; 慢性乙型肝炎; Meta分析; 系统评价

**核心提要:** 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a(pegylated interferon  $\alpha$ -2a, Peg-IFN $\alpha$ -2a)联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗慢性乙型肝炎结束时的疗效明显优于单用Peg-IFN $\alpha$ -2a, 且安全性良好, 对抑制乙型肝炎病毒的复制及延缓病情的进展有一定的作用。但停药后的长期效果如何, 存在不同的观点, 因此尚需更多高质量的随机对照实验进一步研究。

张从玉, 鄢金柱, 张志娟, 左维泽. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗慢性乙型肝炎疗效的系统评价. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1869-1876 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1869.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1869>

## 0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续感染导致的一种危害人类健康的传染病。全球约有20亿人曾感染HBV, 其中2.4亿人为慢性HBV感染者<sup>[1]</sup>, 我国是乙型肝炎的高发地区, 现有CHB患者可达3000万人<sup>[2]</sup>。如果不积极给予有效治疗, 约有25%-40%的CHB患者将进展为肝硬化或肝癌并最终导致死亡<sup>[3]</sup>, 然而国内外尚无治疗CHB的特效药物, 因此寻找更佳有效的治疗方案是非常有必要的。聚乙二醇干扰素

$\alpha$ -2a(pegylated interferons  $\alpha$ -2a, Peg-IFN $\alpha$ -2a)是治疗CHB的主要药物之一, 具有抗病毒和调节免疫双重作用, 能有效延缓CHB后肝硬化及肝癌的进展<sup>[4,5]</sup>, 但其有效率却不令人十分满意。胸腺肽 $\alpha$ 1(thymosin  $\alpha$  1, T $\alpha$ 1)作为辅助治疗CHB的免疫调节药物在许多国家已经批准上市, 并建议联合抗病毒药物使用<sup>[6]</sup>。Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB是一种新的治疗方案, 但其效果及安全性如何是值得进一步研究的问题。为此, 本研究就当前公开发表的相关随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行Meta分析, 系统评价Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1与单用Peg-IFN $\alpha$ -2a治疗CHB的疗效及安全性, 为临床用药提供参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究类型: 公开发表的Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB的RCT, 语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象: 受试者符合2006年中国《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[7]</sup>中CHB的诊断标准, 且符合Peg-IFN $\alpha$ -2a、T $\alpha$ 1的适应证。患者的种族、国籍、性别不限。

1.1.3 干预措施: (1)对照组: 单用Peg-IFN $\alpha$ -2a,  $\geq 6$  mo; (2)实验组: 在对照组的基础上加用T $\alpha$ 1,  $\geq 3$  mo。随访时间不限。

1.1.4 结局指标: ALT复常率、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率、HBeAg血清转换率(HBeAg转阴且HBeAb转阳)、HBV-DNA阴转率、乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HbsAg)阴转率及不良反应发生率。

1.1.5 排除标准: (1)纳入研究的对象合并其他肝炎病毒感染的; (2)近6 mo内使用过抗病毒或免疫调节药物的; (3)动物实验、药理学等非临床研究; (4)重复发表的文献。

### 1.2 方法

1.2.1 检索策略: 计算机检索PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP和WanFang Data, 检索年限均从建库至2016-10, 检索国内外公开发表的Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB的RCT。中文检索词为: 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 、胸腺肽 $\alpha$ 1、慢性乙型肝炎; 英文检索词为: pegylated interferon alpha、thymosin、chronic hepatitis B。由2位评

价员独立完成整个检索过程, 并交叉核对结果, 同时追溯参考文献。

1.2.2 资料提取与质量评价: 从纳入的研究中提取相关资料, 总结各研究的基本特征。根据纳入与排除标准由2位评价员独立筛选和提取资料, 并对纳入文献的质量进行评估, 若有分歧则讨论解决。提取资料的主要内容包括: (1)纳入研究的基本情况; (2)与研究质量相关的信息; (3)具体用药情况; (4)相关结局指标。文献中缺乏的数据通过电话和邮件联系作者来补充。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0<sup>[8]</sup>中的偏倚风险评估工具对纳入的研究进行方法学质量评价。

**统计学处理** 使用Cochrane协作网所提供的RevMan5.3软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)表示结局指标的效应量, 同时给出各效应量95%的可信区间(95%confidence interval, 95%CI)。采用 $I^2$ 对异质性进行定量分析, 显著水平设为50%, 当 $P>0.10$ ,  $I^2<50\%$ 时, 认为各研究数据间具有同质性, 可采用固定效应模型(fixed effect model)进行Meta分析; 若 $P<0.10$ ,  $I^2>50\%$ 时, 认为各研究数据间具有异质性, 若无明显的临床原因, 则采用随机效应模型(random effect model)进行Meta分析; 若异质性过大则仅进行描述性分析。发表偏倚采用漏斗图检测。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 根据检索策略共初检出相关的文献211篇, 其中中文173篇, 英文38篇。通过阅读题目和摘要筛选出可能有关Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB的文献67篇, 根据纳入及排除标准进行全文阅读筛选, 最终纳入7个RCT<sup>[9-15]</sup>, 共640例受试患者, 其中实验组316例, 对照组324例。

2.2 纳入研究的基本特征与质量评价结果 纳入研究的基本特征如表1, 方法学质量评价结果如表2。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 ALT复常率: 共有4个研究<sup>[9-12]</sup>纳入, 各研究结果间具有同质性( $I^2=0\%$ ,  $P=0.94$ ), 采用固定效应模型合并分析。结果提示: 治疗结束时Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1与单用Peg-IFN $\alpha$ -2a比较, 能提高ALT复常率, 差异具有统计学意义(OR = 2.94, 95%CI: 1.59-5.44,  $P=0.0006$ , 图1A)。

### ■ 相关报道

系统评价已经被应用于临床指南的制定, 利用现有研究结果可以发现对临床有指导意义的证据。与本研究相关的报道, Yang等利用系统评价得出结论认为CHB患者对T $\alpha$ 1比干扰素更易耐受, 毛海鹰等的荟萃分析认为干扰素的联合治疗CHB优于单药治疗。

■ 创新盘点

Peg-IFNα-2a和Tα1同时都具有抗病毒和调节免疫的作用, 本研究利用公开发表的RCT系统评价这两种药物联合用药的疗效和安全性, 发现停药后在长期疗效方面尚缺乏充足的证据.

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究地点	例数(T/C)	性别(男/女)	年龄(T/C)	干预措施(T/C)	随访时间(mo)	结局指标
崔建军等 <sup>[9]</sup> 2008	中国	40/40	60/20	28.2 ± 7.8/ 27.5 ± 6.8	IFN 6 mo+Tα 6 mo/ IFN 6 mo	6	①②③④⑤⑥
张颖等 <sup>[10]</sup> 2009	中国	30/30	50/10	19–59	IFN 12 mo+Tα 12 mo/ IFN 12 mo	–	①②③④⑥
张国顺等 <sup>[11]</sup> 2010	中国	42/41	59/24	38.4 ± 11.5/ 36.7 ± 10.6	IFN 12 mo+Tα 12 mo/ IFN 12 mo	6	①②④⑤
丁宁 <sup>[12]</sup> 2011	中国	34/44	46/32	20–35	IFN 6 mo+Tα 6 mo/ IFN 6 mo	–	①②③④⑥
Kim等 <sup>[13]</sup> 2012	韩国	26/25	–	19–58	IFN 12 mo+Tα 3 mo/IFN 12 mo	12	②③④⑥
陆建国 <sup>[14]</sup> 2013	中国	74/74	132/16	35.3 ± 10.6/ 35.8 ± 11.4	IFN 12 mo+Tα 12 mo/ IFN 12 mo	6	④⑥
张文等 <sup>[15]</sup> 2015	中国	70/70	122/18	36.9 ± 8.7/ 36.9 ± 8.7	IFN 12 mo+Tα 12 mo/ IFN 12 mo	6	④⑥

①ALT复常率; ②HBeAg阴转率; ③HBeAg血清转换率; ④HBV DNA阴转率; ⑤HbsAg阴转率; ⑥不良反应发生率. T: 实验组; C: 对照组; IFN: Peg-IFNα-2a(180 μg, 肌肉注射, 1次/wk); Tα: Tα1(1.6 mg, 皮下注射, 2次/wk). ALT: 谷丙转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HbsAg: 乙型肝炎表面抗原.

表 2 方法学质量评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告结果	其他偏倚
崔建军等 <sup>[9]</sup> 2008	数字表	不清楚	未提及	是	不清楚	不清楚
张颖等 <sup>[10]</sup> 2009	不清楚	不清楚	未提及	是	不清楚	不清楚
张国顺等 <sup>[11]</sup> 2010	不清楚	不清楚	未提及	是	不清楚	不清楚
丁宁 <sup>[12]</sup> 2011	不清楚	不清楚	未提及	是	不清楚	不清楚
Kim等 <sup>[13]</sup> 2012	区组	不清楚	未提及	是	不清楚	不清楚
陆建国 <sup>[14]</sup> 2013	不清楚	不清楚	未提及	是	不清楚	不清楚
张文等 <sup>[15]</sup> 2015	数字表	不清楚	未提及	是	不清楚	不清楚

2.3.2 HBV-DNA阴转率: 共有7个研究<sup>[9-15]</sup>纳入, 各研究结果间具有同质性( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.87$ ), 采用固定效应模型合并分析. 结果提示: 治疗结束时Peg-IFNα-2a联合Tα1与单用Peg-IFNα-2a比较, 能提高HBV-DNA阴转率, 差异具有统计学意义( $OR = 2.53$ , 95%CI: 1.76-3.64,  $P < 0.00001$ , 图1B).

2.3.3 HBeAg阴转率: 共有5个研究<sup>[9-13]</sup>纳入, 各研究结果间具有同质性( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.48$ ), 采用固定效应模型合并分析. 结果提示: 治疗结束时Peg-IFNα-2a联合Tα1与单用Peg-IFNα-2a比较, 能提高HBeAg阴转率, 差异具有统计学意义( $OR = 2.21$ , 95%CI: 1.43-3.40,  $P = 0.0003$ , 图1C).

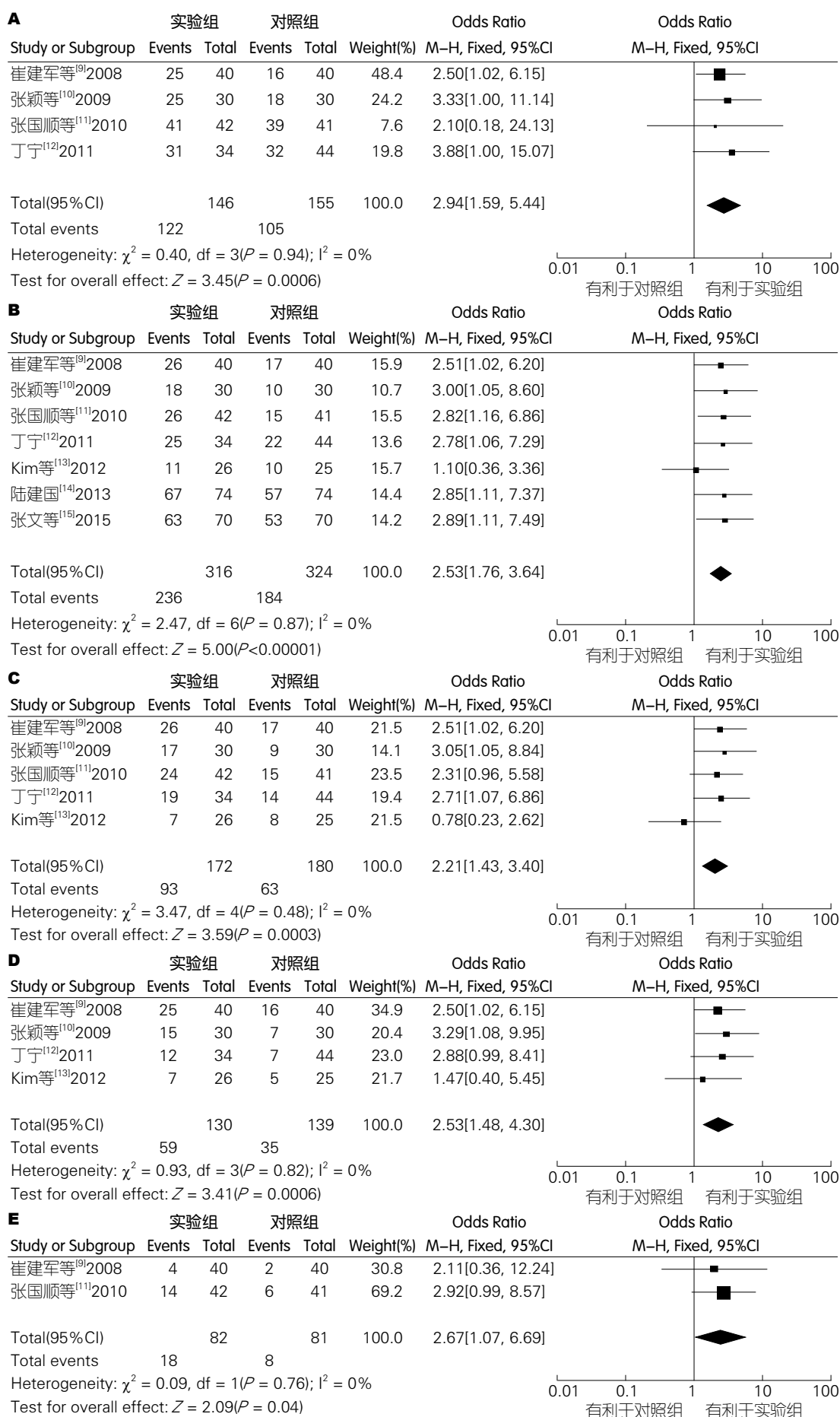
2.3.4 HBeAg转换率: 共有4个研究<sup>[9,10,12,13]</sup>纳入, 各研究结果间具有同质性( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.82$ ), 采用固定效应模型合并分析. 结果提示: 治疗

结束时Peg-IFNα-2a联合Tα1与单用Peg-IFNα-2a比较, 能提高HBeAg血清转换率, 差异具有统计学意义( $OR = 2.53$ , 95%CI: 1.48-4.30,  $P = 0.0006$ , 图1D).

2.3.5 HBsAg阴转率: 共有2个研究<sup>[9,11]</sup>纳入, 各研究结果间具有同质性( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.76$ ), 故采用固定效应模型合并分析. 结果提示: 治疗结束时Peg-IFNα-2a联合Tα1与单用Peg-IFNα-2a比较, 能提高HBsAg阴转率, 差异具有统计学意义( $OR = 2.67$ , 95%CI: 1.07-6.69,  $P = 0.04$ , 图1E).

2.3.6 不良反应发生率: 共有6个研究<sup>[9-10,12-15]</sup>报告了不良反应, 主要包括流感样症状以及血细胞数目改变, 少数出现了心肌酶轻度升高、胃肠道反应、皮肤过敏等, 但患者皆可自行缓解或给予对症治疗后逐渐恢复, 提示其安全性良好. 有3个研究<sup>[13-15]</sup>报告了流感样症状, 各研究





## 应用要点

本研究认为Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB结束时的疗效明显优于单用Peg-IFN $\alpha$ -2a, 但停药后长期疗效尚不确定, 这与纳入研究的数量和质量相关, 需要进一步研究。临床医生应根据临床实际情况来考虑此联合用药方案。

## ■ 名词解释

共价闭合环状DNA(cccDNA): 是乙型肝炎病毒的原始复制模板, 目前的抗病毒药物尚不能将其彻底清除, 停药后HBV可重新转录复制;  
系统评价(SR): 以某一具体临床问题为基础, 系统、全面地收集临床研究结果, 采用临床流行病学方法筛选出符合质量标准的文献, 并进行定性或定量合成, 得出综合可靠的结论, 并随着新的临床研究的出现及时更新。

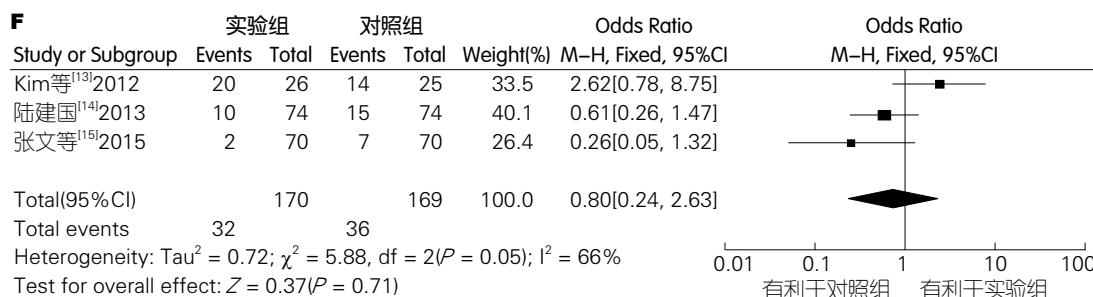


图1 治疗后2组相关结局指标比较的森林图。A: ALT复常率; B: HBV DNA阴转率; C: HBeAg阴转率; D: HBeAg血清转换率; E: HBsAg阴转率; F: 不良反应发生率。ALT: 谷丙转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原。

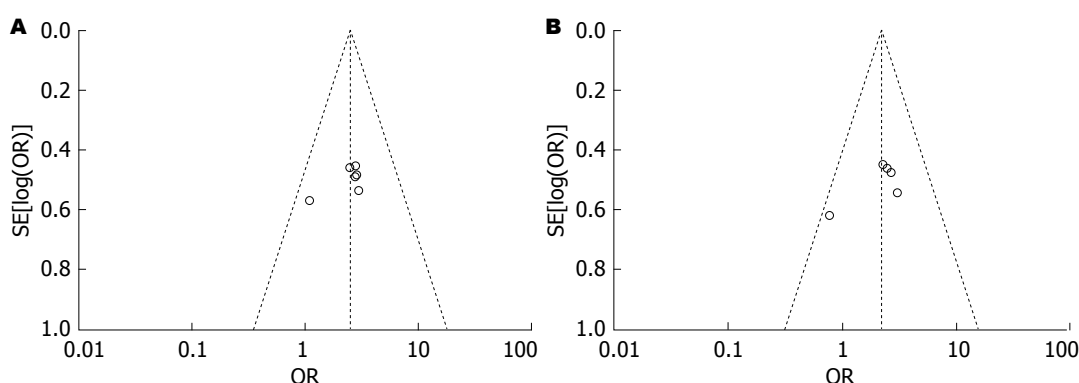


图2 纳入研究发表偏倚的评估。A: 2组血清HBV-DNA阴转率比较的漏斗图; B: 2组血清HBeAg阴转率比较的漏斗图。HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原。

结果间存在异质性( $I^2 = 68\%$ ,  $P = 0.05$ ), 故采用随机效应模型合并分析。结果提示: 治疗过程中Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1与单用Peg-IFN $\alpha$ -2a相比, 不增加不良反应(流感样症状)发生率, 差异无统计学意义( $OR = 0.8$ , 95%CI: 0.24-2.63,  $P = 0.71$ , 图1F)。

**2.4 随访情况的定性分析** 纳入的7个研究<sup>[9-15]</sup>随访结束时仅有崔建军等<sup>[9]</sup>的研究设计了血清ALT复常率, 结果显示实验组较对照组的血清ALT复常率高。随访结束时血清HBV DNA阴转率、HBeAg阴转率、HBeAg转换率仅2个研究<sup>[9,13]</sup>设计, 崔建军等<sup>[9]</sup>的结果显示上述实验组各项结局指标均优于对照组, Kim等<sup>[13]</sup>的结果显示上述实验组各项结局指标并不优于对照组; 由于这两个研究的用药时间、随访时间均不同, 并且纳入文献数据间存在明显异质性, 故未进行合并定量分析。随访结束时纳入的7个研究均未设计血清HBsAg阴转率的结局指标。因此仍需要更多长期随访、大样本的RCT进一步研究Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗后的长期疗效。

**2.5 发表偏倚** 采用Cochrane图书馆推荐的倒

漏斗图评估发表偏倚, 对纳入研究的结局指标HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率作倒漏斗图, 结果表明两个倒漏斗图对称性良好, 提示纳入的研究无明显发表偏倚(图2)。

### 3 讨论

临床上治疗CHB的主要目标是根除HBV或持续抑制病毒的复制, 阻止肝硬化或肝癌的进展, 从而提高生活质量、延长生存时间。目前国内外公认的抗HBV药物主要是干扰素(包括普通干扰素和聚乙二醇干扰素)和核苷(酸)类药物, 但疗效均不理想。因为HBV-DNA是以共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)作为复制的原始模板, 而目前的抗病毒药物尚不能彻底清除cccDNA, 停药后HBV可重新转录复制<sup>[16]</sup>。因此探索新的治疗方案, 最大限度的抑制病毒的复制是很有必要的。

有循证医学证据<sup>[17]</sup>表明CHB患者对T $\alpha$ 1易耐受, 无明显不良反应。T $\alpha$ 1可打破宿主细胞的免疫耐受状态<sup>[18]</sup>, 可辅助抗病毒药物发挥作用。因此2008年亚太肝病学会将T $\alpha$ 1以I级推荐强度用于治疗CHB, 并认为将其联合应用的

方案更为妥当<sup>[19]</sup>。Peg-IFN $\alpha$ -2a属于I型长效干扰素, 治疗CHB具有疗程有限、耐药率低等优点<sup>[20]</sup>, 其作用机制一方面可通过与IFN受体特异性结合, 诱导细胞产生具有酶活性的抗病毒蛋白<sup>[21]</sup>, 抑制病毒mRNA的传递以阻碍病毒蛋白的合成<sup>[22]</sup>; 另一方面也可促进CD8<sup>+</sup>T细胞和细胞毒性T细胞的产生来介导对靶细胞的杀伤作用<sup>[23]</sup>, 从而直接和间接的发挥抗病毒作用。T $\alpha$ 1是由28个氨基酸残基组成的多肽, 作为免疫调节剂主要增加机体CD4<sup>+</sup>与CD8<sup>+</sup>细胞的比例, 促进IL-2、IFN- $\gamma$ 等的生成<sup>[24]</sup>, 使抗病毒蛋白量及NK细胞活性增加<sup>[25]</sup>, 可在HBV翻译后水平发挥一定的抗病毒作用<sup>[26]</sup>。本研究中陆建国等<sup>[14]</sup>认为即使HBV cccDNA未被清除, 在T $\alpha$ 1打破机体免疫耐受状态下联合Peg-IFN $\alpha$ -2a可增强抗病毒疗效。因此认为, Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB可提高HBV的清除率和机体的免疫能力。

对纳入的7项研究<sup>[9-15]</sup>的结局指标及不良反应进行了Meta分析。结果显示: 在治疗结束时与对照组相比, 实验组明显提高了CHB患者血清ALT复常率、HBV-DNA阴转率、HBeAg阴转率、HBeAg血清转换率及HBsAg阴转率。这与毛海鹰等<sup>[27]</sup>的干扰素联合T $\alpha$ 1治疗e抗原阳性CHB荟萃分析结论基本一致。基于干扰素与胸腺肽的作用机制及临床实验, 王晴晴等<sup>[28]</sup>认为Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB可能具有协同作用, 祁迎春等<sup>[29]</sup>认为Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1用药可避免因长期单用干扰素而产生抗体。因此本研究结合理论和Meta分析结果认为, 在治疗结束时Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB的疗效优于单用Peg-IFN $\alpha$ -2a。

在随访方面, 仅有崔建军等<sup>[9]</sup>和Kim等<sup>[13]</sup>的研究设计了相关结局指标, 经过统计分析表明研究数据间存在较大的异质性, 进行Meta分析的意义不大, 故仅进行描述性分析。Kim等<sup>[13]</sup>得出的结果显示Peg-IFN $\alpha$ -2a联合使用3 mo的T $\alpha$ 1治疗CHB停药12 mo后血清HBV DNA阴转率、HBeAg阴转率、HBeAg转换率并不优于单用Peg-IFN $\alpha$ -2a, 此结果与崔建军等<sup>[9]</sup>及干扰素联合胸腺肽具有协同作用观点似乎矛盾。本研究发现韩国人HBV基因型主要为C型, 而在中国为B型<sup>[30]</sup>, 同时纳入的各研究之间有不同的样本量、年龄分布、病毒载量、随访时间, 尤其是T $\alpha$ 1的用药时间差异较大, 这些都

可能是造成结果不一致的原因, 因此仍需要更多的研究来证实随访后Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB的效果。共有6个研究<sup>[9-10,12-15]</sup>报告了不良反应, 主要表现为流感样症状, 受试者可自行或经治疗后恢复, Meta分析结果提示实验组与对照组之间流感样症状发生率无明显差异( $P>0.05$ ), 提示联合用药安全性良好。

本研究存在的不足之处有: (1)纳入文献数量相对较少, 缺乏多中心、大规模的RCT, 部分研究纳入的RCT样本量小; (2)各研究随访时间差别较大, 有些研究仅限于早期疗效的评估, 未长期随访; (3)在纳入的7篇文献中虽都提到随机化方法, 但均未详细阐述隐藏、盲法的情况; (4)纳入的7个研究中均为亚洲国家, 6个为国内研究, 同时未检索中英文以外的RCT, 可能存在地域及语言异质性。

总之, Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB结束时的疗效优于单用Peg-IFN $\alpha$ -2a, 可明显提高生化学、病毒学应答率, 且不增加不良反应发生率。虽然Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1用药阶段对CHB的治疗有益, 但停药后的长期效果如何, 国内外的结论尚不完全一致, 因此还需要更多高质量的RCT进一步研究。

## 4 参考文献

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-2219 [PMID: 22273662 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116]
- Cui Y, Jia J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 7-10 [PMID: 23855289 DOI: 10.1111/jgh.12220]
- Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- Viganò M, Invernizzi F, Lampertico P. Optimal therapy of chronic hepatitis B: how do I treat my HBeAg-negative patients? *Liver Int* 2015; 35 Suppl 1: 107-113 [PMID: 25529095 DOI: 10.1111/liv.12717]
- You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13293-13305 [PMID: 25309066 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13293]
- Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Erratum to: Asian-Pacific consensus statement on the management

## 同行评价

本文较全面地系统评价了Peg-IFN $\alpha$ -2a联合T $\alpha$ 1治疗CHB的临床疗效, 设计合理, 思路清晰, 对临床用药具有一定的指导价值。



- of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 809-810 [PMID: 26201529 DOI: 10.1007/s12072-012-9386-z]
- 7 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 实用肝脏病杂志 2006; 9: 8-18
- 8 Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011. Available from: URL: <http://www.Cochrane.org/>
- 9 崔建军, 蒋小玲, 周伯平, 许诚, 何清, 王松. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎. 中国医院药学杂志 2008; 28: 823-826
- 10 张颖, 李刚, 陈琳, 周立夫, 刘凤霞. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a与胸腺肽 $\alpha$ 1联合治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 中国现代医生 2009; 47: 78-79
- 11 张国顺, 尚华, 马利转, 张超, 王玉兰, 李玉林. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 中国全科医学 2010; 13: 2818-2820
- 12 丁宁. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗慢性乙型肝炎随机对照观察. 中国现代医生 2011; 49: 144-145
- 13 Kim BH, Lee YJ, Kim W, Yoon JH, Jung EU, Park SJ, Kim YJ, Lee HS. Efficacy of thymosin  $\alpha$ -1 plus peginterferon  $\alpha$ -2a combination therapy compared with peginterferon  $\alpha$ -2a monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: a prospective, multicenter, randomized, open-label study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1048-1055 [PMID: 22726105 DOI: 10.3109/00365521.2012.694902]
- 14 陆建国. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗对慢性乙型肝炎患者生存质量的影响. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 922-925
- 15 张文, 余建国, 朱贵忠, 赵鲁东, 王晓伟. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 966-972
- 16 张美珠, 王见义. 慢性乙型肝炎的治疗研究进展. 医药前沿 2014; (5): 387-388
- 17 Yang YF, Zhao W, Zhong YD, Yang YJ, Shen L, Zhang N, Huang P. Comparison of the efficacy of thymosin  $\alpha$ -1 and interferon  $\alpha$  in the treatment of chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Antiviral Res* 2008; 77: 136-141 [PMID: 18078676 DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.10.014]
- 18 王俊忠, 杨东亮. 免疫调节治疗慢性乙型肝炎病毒感染研究进展. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 227-230
- 19 任红. 亚太肝病学会慢性乙型肝炎管理指南(2008年版)解读. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 243-246
- 20 Bonjardim CA, Ferreira PC, Kroon EG. Interferons: signaling, antiviral and viral evasion. *Immunol Lett* 2009; 122: 1-11 [PMID: 19059436 DOI: 10.1016/j.imlet.2008.11.002]
- 21 黄育红, 张磊. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的最新进展. 医学综述 2014; 20: 4308-4310
- 22 孙蓓蓓, 管世鹤. IFN- $\alpha$ 和PEG-IFN- $\alpha$ 治疗慢性乙肝的作用机制. 国际检验医学杂志 2012; 33: 2887-2889
- 23 冯盼盼, 卢雪梅, 金小宝, 朱家勇. 干扰素的药理研究进展. 广东药学院学报 2014; 30: 780-783
- 24 Loggi E, Gramenzi A, Margotti M, Cursaro C, Galli S, Vitale G, Grandini E, Scuteri A, Vukotic R, Andreone P, Bernardi M. In vitro effect of thymosin- $\alpha$ 1 and interferon- $\alpha$  on Th1 and Th2 cytokine synthesis in patients with eAg-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2008; 15: 442-448 [PMID: 18221304 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00960.x]
- 25 许冬梅, 邸秀珍. 胸腺肽 $\alpha$ 1的作用机制及研究进展. 中国民康医学 2014; 26: 79-82
- 26 马宏, 黄伟诺, 魏书堂. 胸腺肽 $\alpha$ 1在慢性乙型肝炎治疗中的研究进展. 医学综述 2016; 22: 1895-1899
- 27 毛海鹰, 石统东. 干扰素联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的荟萃分析. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 29-33
- 28 王晴晴, 游晶. 胸腺肽联合抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎的研究进展. 医学综述 2010; 16: 238-240
- 29 祁迎春. 探讨聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a与胸腺肽 $\alpha$ 1对于慢性乙型肝炎患者产生的影响. 中国医药指南 2017; 15: 80
- 30 王福生(主译), 曾庆磊, 福军亮, 孟繁平. 希夫肝脏病学. 第11版. 北京: 北京大学医学出版社, 2015: 504-506

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## 普通结肠镜检查过程中患者真实体验的质性研究

朱淼红, 郑国英, 王 蓉, 安碧云, 朱火梅, 高婷婷

朱淼红, 郑国英, 安碧云, 朱火梅, 高婷婷, 杭州市妇产科医院 浙江省杭州市 31006

王蓉, 杭州市第一人民医院 浙江省杭州市 31006

朱淼红, 护师, 主要从事护理研究工作.

**作者贡献分布:** 此课题由朱淼红与郑国英设计; 研究过程中由王蓉与安碧云实施; 资料收集与分析由朱淼红、朱火梅及高婷婷完成; 本论文写作由朱淼红完成.

**通讯作者:** 郑国英, 副主任护师, 31006, 浙江省杭州市上城区鲲鹏路369号, 杭州市妇产科医院. 787265469@qq.com  
电话: 0571-56005350

收稿日期: 2017-05-10

修回日期: 2017-06-01

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-18

### Qualitative study on real experience of patients during general colonoscopy

Miao-Hong Zhu, Guo-Ying Zheng, Rong Wang, Bi-Yun An, Huo-Mei Zhu, Ting-Ting Gao

Miao-Hong Zhu, Guo-Ying Zheng, Bi-Yun An, Huo-Mei Zhu, Ting-Ting Gao, Hangzhou Women's Hospital, Hangzhou 31006, Zhejiang Province, China

Rong Wang, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 31006, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Guo-Ying Zheng, Associate Chief Nurse, Hangzhou Women's Hospital, 369 Kunpeng Road, Shangcheng District, Hangzhou 31006, Zhejiang Province, China. 787265469@qq.com

Received: 2017-05-10

Revised: 2017-06-01

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-18

### Abstract

#### AIM

To understand the real experience and needs of patients undergoing non-narcotic colonoscopy, in order to provide scientific evidence for the future specific nursing measures and improve the compliance of patients undergoing colonoscopy.

#### METHODS

A total of 12 patients undergoing colonoscopy at a comprehensive tertiary hospital of Zhejiang Province were selected by purposive sampling. The data were collected by semi-structured in-depth interview, and the data were analyzed by Colaizzi analysis.

#### RESULTS

After analyzing, sorting and refining, three themes were extracted: the feeling of discomfort in the body, the complex psychological changes in the examination, and desire for comfort and support from the medical staff.

#### CONCLUSION

In the future clinical work, we should pay attention to patients' true feelings and meet the needs of patients to ensure that colonoscopy can be performed smoothly.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Non-narcotic; Colonoscopy; Experience; Qualitative research

Zhu MH, Zheng GY, Wang R, An BY, Zhu HM, Gao TT. Qualitative study on real experience of patients during general colonoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

### ■背景资料

随着内镜诊疗技术的不断发展, 结肠镜检查现已成为肠道病变首选的检查方式. 目前, 尽管无痛结肠镜检查已在临床上进行推广普及, 然而部分患者迫于经济压力或过度担心麻醉的风险继而会较多地选择普通结肠镜检查. 肠镜作为一种侵入性检查会使非麻醉患者在检查过程中产生躯体的不适与疼痛, 从而造成其在心理上的紧张和恐惧.

### ■同行评议者

蒋波涛, 副主任医师, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科; 施宏, 主任医师, 福建省肿瘤医院内镜中心

## ■ 研发前沿

目前, 较少有研究关注患者在肠镜检查过程中真实体验, 亟需临床工作者探究行普通肠镜检查的患者在检查过程中的真实体验及需求, 从而为医务人员实施更优质的护理工作及心理疏导提供理论依据。

2017; 25(20): 1877-1881 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1877.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1877>

## 摘要

### 目的

深入了解行普通结肠镜检查的患者在检查过程中的真实体验及需求, 为患者实施更优质的护理提供理论依据, 继而提高患者对肠镜检查的依从性。

### 方法

采用目的抽样法抽取浙江省某综合性三甲医院的12例普通结肠镜检查患者, 采用半结构式深入访谈法收集资料, 采用Colaizzi内容分析法分析资料。

### 结果

经分析、整理和提炼, 提取出3个主题: 感受到躯体上急剧的不适感; 检查中贯穿着复杂的心理变化; 渴望得到来自医务人员的安慰与支持。

### 结论

今后临床工作中, 应重视患者的真实感受并合理满足患者的需求, 从而使其更好地配合医护人员进行顺利检查。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非麻醉; 结肠镜检查; 体验; 质性研究

**核心提要:** 普通结肠镜检查过程中患者的体验可以归纳为: 感受到躯体上急剧的不适感; 检查中贯穿着复杂的心理变化; 渴望得到来自医务人员的安慰与支持。今后临床工作中, 应重视患者的真实感受并合理满足患者的需求, 从而使其更好地配合医护人员进行顺利检查。

朱淼红, 郑国英, 王蓉, 安碧云, 朱义梅, 高婷婷. 普通结肠镜检查过程中患者真实体验的质性研究. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1877-1881 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1877.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1877>

## 0 引言

随着内镜诊疗技术的不断发展, 结肠镜检查现已成为肠道病变首选的检查方式<sup>[1]</sup>。目前, 尽管无痛肠镜检查已在临床上进行推广普及, 然而部分患者迫于经济压力或过度担心麻醉的风

险继而会较多地选择普通结肠镜检查。肠镜作为一种侵入性检查, 会使非麻醉患者在检查过程中产生躯体的不适与疼痛, 从而造成其在心理上的紧张和恐惧<sup>[2]</sup>。有研究<sup>[3]</sup>显示, 患者在检查过程中的心理状态与检查的成功率密切相关。然而, 目前却较少有研究关注患者在肠镜检查过程中真实体验。因此, 本研究从患者角度出发, 采用质性研究中的现象学方法, 探究行普通肠镜检查的患者在检查过程中的真实体验及需求, 从而为医务人员对其实施更优质的护理工作及心理疏导提供理论依据, 继而提高患者对肠镜检查的依从性。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究采用目的取样法, 选取2016-09/2016-12于杭州市某三甲医院消化内镜中心进行结肠镜检查的患者。纳入标准为: (1)进行普通(非麻醉)结肠镜检查; (2)患者具有良好的语言表达和理解能力; (3)患者知情同意并自愿参加。本研究在选择访谈对象时注意选择不同经济收入、性别、年龄、教育程度的患者, 充分体现访谈对象差异的最大化, 以最大限度地获取所需要的信息。样本量以受访者的资料重复出现且资料分析时不再有新的主题呈现为标准, 最终共访谈12例患者。其中, 男5例, 女7例; 年龄18-75岁; 未婚2例, 已婚10例; 首次结肠镜检查患者9例, 非首次肠镜检查患者3例; 检查文化程度: 小学2例, 初中5例, 高中及以上5例; 家庭月收入: 1000元以下2例, 1000-3000元6例, 3000元以上4例。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料收集方法:** 以质性研究中的现象学方法<sup>[4]</sup>为指导, 根据研究目的和文献检索资料制定初步的访谈问题, 结合专家意见自行设计半结构式访谈提纲, 采用面对面、深度访谈的方式进行资料收集。访谈提纲主要问题有: (1)回忆一下刚刚的肠镜检查过程, 在这个过程中您有什么感受? (2)有哪些方面让您觉得不舒服或者不愉快? 为什么? (3)您觉得肠镜检查过程中有哪些需要改进或者您希望获得医护人员的哪些帮助? 访谈前先向患者详细说明本研究的目的、方法及现场笔录、录音的必要性, 承诺用编码代替患者姓名来保护其隐私, 征得患者同意。访谈场所选择安静、私密性较好的办公室。研究者认真倾听, 访谈过程中使用反

## ■ 相关报道

相关研究表明, 结肠镜检查患者在检查过程中的心理状态、躯体感受与检查的成功率密切相关, 尤其对于初次进行肠镜检查的患者来说, 这种体验更为强烈。



问、追问、重复、总结、回应等访谈技术,使所得到的资料尽可能真实、全面、准确地反映出受访者想要表达的观点、态度和认识。如实记录访谈内容及受访者的情感变化,访谈时间控制在30-40 min左右。

**统计学处理** 访谈结束后,由2名研究人员独立进行编码,反复聆听录音及阅读记录的书面文字资料,逐一核实谈话内容,进行分析、推理、总结,归纳受访者真实体验中相似的资料,达到归类一致性。最后,通过研究者的语言形成主题,并用资料阐述和说明主题。在对资料分析的过程中采取Colaizzi的现象学资料7步分析法<sup>[5]</sup>,即:(1)仔细阅读所有的访谈记录;(2)析取有重要意义的陈述;(3)对反复出现的有意义的观点进行编码;(4)将编码后的观点汇集;(5)写出详细、无遗漏的描述;(6)辨别出相似的观点,升华出主题概念;(7)返回受访者处求证。

## 2 结果

本研究中,12名访谈对象均表示在检查过程中存在着复杂的心理变化并伴随着急剧的躯体不适感。这种真实感受与患者的性别、收入、婚姻状况等一般人口学资料并无明显联系,但与检查次数具有较大关联,即初次检查患者的感受较多次检查患者明显。此外,很多患者表示进镜时与退镜时的感受也具有较大差异,进镜过程的不适感受较为强烈,而退镜过程的感受则较为平缓。通过对访谈结果的整合、分析,归纳出3个相关主题。

**2.1 感受到躯体上急剧的不适感** 进镜过程中由于镜身对肠黏膜的机械性刺激、肠腔内充气引起的腹胀、大肠转弯处进镜困难造成检查时间延长等因素决定了患者的肠镜检查会存在一定的不适与痛苦<sup>[6]</sup>。个案3:“检查中我感觉肚子胀的受不了,一直不停地放屁,实在太难受了”。个案8“这个检查太痛苦了,(镜子)刚进去就觉得肚子痛的要死,我就一直催医生赶紧做完。”个案13:“检查过程中我痛的一直在叫,医生让我忍一下,可是真的忍不了。”个案7:“这次做完我再也不会做这个检查了,简直把我折腾死。”

### 2.2 检查中贯穿着复杂的心理变化

**2.2.1 恐惧:** 结肠镜检查是一种侵入性的操作,由于过度担心检查造成的痛苦不适,很多患者

表示在检查全过程都存在着极大的恐惧感。个案5:“检查时,我感觉肠子很痛,全身都在发抖,医生手里的镜子每进一下,我都害怕的要死。”个案9:“检查过程中只要一想到这么粗的镜子在你的肠子里捅来捅去,我的心就跳的非常快,真的非常恐怖。”此外,由于部分患者在检查中能够通过电脑显示屏清楚地看到自己的肠内影像,因此产生极大的恐惧感。部分患者在回忆检查过程时均表示“不敢看屏幕,害怕看到自己的内脏”。

**2.2.2 焦虑不安:** 由于结肠镜检查的特殊性,检查过程中需要患者暴露自己的隐私部位。因此,很多女性患者因担心肛门性器官的暴露,在异性医师面前很容易产生羞怯感<sup>[7]</sup>。个案9:“检查时,我整个屁股都露出来了,我特别紧张,感觉太不好意思了。”患者此时显得很慌张,脸略发红,羞于表达。个案10:“我一个女生,当着这么多人(暴露下体),简直太尴尬了。”此外,大部分患者在做肠镜检查前已经存在不适症状,如:长期腹泻、粪便带血、腹痛腹胀等。因此,由于过度担心自己的检查结果,很多患者在检查中感到非常焦虑。个案4:“我父亲就是因为结肠癌去世的,在检查时心理忐忑不安,非常担心我也会得这个病。”个案7:“检查时,听见医生说我的肠子上有息肉,我就很紧张,一直反复问医生是良性还是恶性的。”多数情况下,患者在检查过程中精神状态处于高度紧张状态,故部分患者焦虑的来源可能不仅仅是疾病本身,同时也会来自于对操作者的不信任。个案10:“我感觉给我检查那个医生太年轻了,我担心他没经验,看不清我的肠子,如果漏诊怎么办。”个案5:“我觉得检查过程很快就结束了,你们是不是没仔细看?”

**2.3 渴望得到来自医务人员的安慰与支持** 结肠镜检查患者在检查过程中由一个健康的个体突然过渡到患者状态,其在生理及心理均遭受到了不同程度的压力与不适<sup>[8]</sup>。因此,患者十分渴望得到他人的安慰与支持,以缓解自身的不适状态。医护人员作为患者在结肠镜检查过程中唯一密切接触的人群,同时也是患者获取专业治疗照护的来源,深受患者的依赖。个案3:“在我难受的时候,特别希望旁边的护士能抓住我的手,说一些鼓励我的话”。个案5:“我平时都很坚强的,可是检查时家人都不在我身边,就我一个人,我突然觉得特别很脆弱孤独,

### ■ 创新亮点

目前,国内外学者对结肠镜检查患者的检查体验关注较少。然而,这些真实的感受对于医务人员提供必要的医疗护理支持和人文关怀具有至关重要的作用。

### ■ 应用要点

本研究的结果可以帮助临床医务人员及时发现普通结肠镜检查过程中患者的真实体验,以更好地合理满足患者的需求,从而使其更好地配合医护人员进行顺利检查。

## ■名词解释

结肠镜检查: 指通过肛门插入内镜, 从黏膜侧观察结肠病变的检查方法, 不但可以清楚地发现肠道病变, 还可对部分肠道病变进行活检和治疗, 目前已成为结直肠癌疾病诊断和治疗中最常用并且有效、可靠的方法。

我在想如果旁边的护士是我女儿就好了。” 个案7: “检查时我感觉很痛, 可是他们(医生)也帮不上什么忙, 只让我忍一下, 唉……” 个案8: “我希望以后护士在检查前能详细介绍一下肠镜的检查过程并且能给我们打打气, 这样我们患者也有充分的心理准备和信心来面对检查。”

## 3 讨论

3.1 采取积极有效措施, 降低患者检查中的不适 通过深入的访谈, 我们发现结肠镜检查患者在检查中尤其是进镜过程中经历了不同程度躯体不适, 如疼痛、腹胀等。原因可能是检查时肠道受刺激反射性痉挛、肠道及肠系膜受到牵拉、充气对肠管的急性扩张等引起。对于初次进行肠镜检查的患者来说, 这种躯体不适感受则更为强烈。有研究<sup>[9]</sup>显示, 患者若在检查过程中产生较强的生理应激反应, 往往会导致结肠镜检查的失败, 继而延误肠道疾病的诊治。因此, 这提示我们医务人员应该重点关注首次结肠镜检查患者在进镜过程的感受, 对于患者的疼痛情况应该给予足够的重视, 需采取积极有效的治疗和护理措施来控制或缓解患者的不适。患者的心理因素是影响疼痛耐受力的主要原因<sup>[10]</sup>。在结肠镜检查过程中, 医护需共同协作, 检查医生进镜动作需轻柔并不断询问患者的感受并告诉进镜的程度, 护士应一边配合医生进退镜和观察, 一边与患者交谈患者感兴趣的话题并指导其进行有规律的深呼吸, 以此分散患者的注意力, 减少肠道痉挛, 最大程度地减轻患者的身心痛苦和不适。一旦患者出现腹部不适时, 护士应及时给予按摩和采取手托、按压的方法以减轻患者的痛苦。此外, 随着近年来麻醉药品和医疗监护技术的进步, 临床上开始出现无痛结肠镜检查。其实质是在检查前经静脉注射麻醉药物, 使患者可在无痛状态下完成整个检查和治疗过程<sup>[11]</sup>。无痛结肠镜检查不仅可以消除患者检查中的剧烈不适感, 还可以大大缩短检查时间, 提高检查的成功率。目前, 无痛结肠镜检查已在海外得到广泛普及, 然而在国内却由于种种原因尚未得到大面积应用。因此未来工作中, 广大医务人员需积极借鉴并推广国外先进的无痛检查技术, 使更多患者能够克服对结肠镜检查的恐惧感, 积极进行早期筛查, 提高肠道阳性病变的检出率。

3.2 努力提升医护人员的人文关怀修养, 给予患者及时充分的心理支持 本研究显示, 患者在检查过程出现了复杂的心理变化, 迫切需要得到来自医务人员的支持与安慰。因此, 在临床工作中, 管理人员需定期组织不同形式的学习方式, 加强检查室医护人员的人文关怀意识, 为患者提供全方位人性化的医疗服务<sup>[12]</sup>。检查前应鼓励患者宣泄自己的焦虑、紧张、恐惧的心理, 通过观察及交谈了解患者的心理状态, 了解患者的需求然后以进行针对性的心理干预: 先向患者介绍检查室环境, 用通俗易懂的语言向患者讲解结肠镜检查的目的、意义、安全性、检查过程中可能出现的不适; 向患者强调积极乐观的心理状态对顺利检查进行的重要性<sup>[13]</sup>。此外, 值得我们重视的是, 应提前向承诺检查时会尽量减少暴露部位及人员的进出, 注重保护检查者隐私, 以减轻女性患者的思想负担<sup>[14]</sup>。检查过程中, 护士应轻握患者的手, 抚触腹部, 使其放松全身和腹部肌肉; 鼓励患者说出内心的感受, 对其配合的表现给予鼓励和表扬, 充分调动其主观能动性; 随时告知检查进程, 使其更好地配合检查。一旦医护人员在检查中发现肠内有病变时不要在患者面前轻易流露, 以免加重患者的不良情绪, 影响检查的顺利进行。通过给予患者及时充分的心理支持, 可以让患者感受到来自医务人员无微不至的关怀及对患者高度负责精神, 从而降低其不良情绪, 提高患者的检查耐受能力<sup>[15]</sup>。

本研究通过对12例普通结肠镜检查患者进行深入访谈, 发现其在检查过程中存在复杂的心理变化并伴随着急剧的躯体不适感, 尤其首次进行结肠镜检查的患者更需要得到来自于医护人员给予的及时关心和帮助。目前, 国内外学者对结肠镜检查患者的检查体验关注较少。然而, 这些真实的感受对于医务人员提供必要的医疗护理支持和人文关怀具有至关重要的作用。因此, 在今后的临床研究中, 应针对这类人群加强关注, 及时发现工作问题所在, 合理满足患者的需求, 从而使其更好地配合医护人员进行顺利检查。

## 4 参考文献

- 1 Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, Dominitz JA, Kaltenbach T, Martel M, Robertson DJ, Boland CR, Giardello FM, Lieberman DA, Levin TR, Rex DK; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Optimizing adequacy of bowel cleansing

- for colonoscopy: recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014; 147: 903-924 [PMID: 25239068 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.002]
- 2 Rollbusch N, Mikocka-Walus AA, Andrews JM. The experience of anxiety in colonoscopy outpatients: a mixed-method study. *Gastroenterol Nurs* 2014; 37: 166-175 [PMID: 24691088 DOI: 10.1097/SGA.000000000000037]
  - 3 何海燕, 蔡蓓丽, 陈佳. 心理护理在电子结肠镜检查病人中的应用价值. *护理研究* 2014; 28: 707-708
  - 4 李峥, 刘宁. 护理学研究方法. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 197-199
  - 5 刘明. 护理质性研究. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 100-125
  - 6 张璠轶, 于冬梅, 刘亚. 结肠镜检查患者疼痛及影响因素分析. *解放军护理杂志* 2016; 33: 27-30
  - 7 李哲华, 安云, 张雁. 性别对结肠镜检查病人疼痛程度和焦虑水平的影响. *辽宁中医药大学学报* 2010; 12: 105-106
  - 8 Hsueh FC, Chen CM, Sun CA, Chou YC, Hsiao SM, Yang T. A Study on the Effects of a Health Education Intervention on Anxiety and Pain During Colonoscopy Procedures. *J Nurs Res* 2016; 24: 181-189 [PMID: 26551213 DOI: 10.1097/jnr.0000000000000112]
  - 9 朱燕, 王岚, 邹静. 护理干预对老年患者结肠镜检查成功率的影响. *中华现代护理杂志* 2009; 15: 2048-2049
  - 10 Voiosu A, Tanțău A, Garbulet C, Tanțău M, Mateescu B, Băicuș C, Voiosu R, Voiosu T. Factors affecting colonoscopy comfort and compliance: a questionnaire based multicenter study. *Rom J Intern Med* 2014; 52: 151-157 [PMID: 25509558]
  - 11 陈莹莹, 张宗泽, 刘汉兴. 羟考酮或氢吗啡酮复合异丙酚麻醉用于结肠镜诊疗术的效果. *中华麻醉学杂志* 2015; 35: 724-726
  - 12 杜红娣, 霍晓鹏, 刘晓萱. 规范化护理操作流程在结肠镜检查前肠道准备中的应用效果. *解放军护理杂志* 2015; 32: 57-60
  - 13 Lee YJ, Kim ES, Park KS, Cho KB, Jang BK, Chung WJ, Hwang JS. Education for Ward Nurses Influences the Quality of Inpatient's Bowel Preparation for Colonoscopy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1423 [PMID: 26313794 DOI: 10.1097/MD.0000000000001423]
  - 14 周如女, 彭幼清, 屠庆. 住院病人肠镜围检查期心理体验的质性研究. *护理研究* 2009; 23: 3153-3155
  - 15 Toomey DP, Hackett-Brennan M, Corrigan G, Singh C, Nessim G, Balfe P. Effective communication enhances the patients' endoscopy experience. *Ir J Med Sci* 2016; 185: 203-214 [PMID: 25690478 DOI: 10.1007/s11845-015-1270-0]

#### ■同行评价

该研究采用质性研究中的现象学研究方法分析普通结肠镜检查过程中患者的真实体验, 对于临床护理具有一定参考价值。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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



## 虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦对慢性乙型病毒性肝炎临床疗效及对血清炎症因子的影响

周 威

### ■背景资料

我国是乙型肝炎大国, 约有1.2亿乙型肝炎表面抗原阳性乙型肝炎患者, 而单纯西药抗病毒治疗难以达到最佳的临床疗效, 探索中西医结合的治疗方案更符合当前的国情。

周威, 大庆市第四医院消化科 黑龙江省大庆市 163712

周威, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由周威独立完成。

通讯作者: 周威, 主治医师, 163712, 黑龙江省大庆市让胡路区中央大街198号, 大庆市第四医院消化科。  
zhouwei198513@163.com

收稿日期: 2017-04-30

修回日期: 2017-06-01

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-18

### Huju Yigan capsules combined with entecavir for treatment of patients with chronic hepatitis B: Clinical efficacy and influence on serum inflammatory factors

Wei Zhou

Wei Zhou, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Wei Zhou, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, 198 Zhongyang Avenue, Ranghulu District, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China. zhouwei198513@163.com

Received: 2017-04-30

Revised: 2017-06-01

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-18

### Abstract

AIM

To observe the clinical effects of Huju Yigan

capsules combined with entecavir in patients with chronic hepatitis B (CHB) and the influence on serum inflammatory factors.

### METHODS

Seventy CHB patients with liver stagnation and spleen deficiency were randomly divided into a control group (35 cases) and a treatment group (35 cases). The control group was treated with entecavir alone, and the treatment group was given Huju Yigan capsules plus entecavir. Both groups were treated for 48 wk and then followed for 24 wk. The traditional Chinese medicine (TCM) symptom score, virological response, liver function and serum inflammatory factors were observed and compared in the two groups.

### RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The TCM symptoms scores were lower after treatment than those before treatment in both groups, and the improvement was significantly better in the treatment group than in the control group ( $P < 0.01$ ). End-treatment virological response and sustained virological response in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and the e antigen negative rate and e antigen conversion rate were significantly better in the treatment group than the control group at 48 wk after treatment and during the follow-up for 24 wk ( $P < 0.05$ ). The levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and total bilirubin were significantly reduced

### ■同行评议者

李勇, 教授, 河北医科大学第四医院普外科, 河北省肿瘤研究所

in both groups at 12, 24 and 48 wk ( $P < 0.01$ ), and the treatment group was significantly better than the control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 (IL-6) were significantly decreased ( $P < 0.01$ ), and the level of IL-10 was significantly increased ( $P < 0.01$ ) in both groups, and the treatment group was significantly better than the control group ( $P < 0.01$ ).

## CONCLUSION

Huju Yigan capsules combined with entecavir can reduce TCM symptoms, increase virological response and the negative conversion of e antigen, and improve liver function and the levels of inflammatory factors in CHB patients with liver stagnation and spleen deficiency, showing a significant curative effect.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Huju Yigan capsules; Chronic hepatitis B; Virological response; Inflammatory factor

Zhou W. Huju Yigan capsules combined with entecavir for treatment of patients with chronic hepatitis B: Clinical efficacy and influence on serum inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1882-1888 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1882.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1882>

## 摘要

### 目的

观察虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的临床疗效及对血清炎症因子的影响。

### 方法

选取70例符合诊断及纳入标准的肝郁脾虚型CHB患者,随机分为对照组(35例)和治疗组(35例),其中对照组给予恩替卡韦片治疗,治疗组在对照组的基础上加服虎驹乙型肝炎胶囊。2组疗程均为48 wk,疗程结束后并随访24 wk。分别观察2组患者中医证候积分、病毒学应答、肝功能及血清炎症因子的水平。

### 结果

疗程结束后治疗组总有效率为91.4%,明显优于对照组( $P < 0.05$ );2组患者治疗后中医证候积分均低于治疗前,其中治疗组明显优于对照组( $P < 0.01$ );治疗组治疗结束时病毒学应答、持续病毒学应答明显优于对照组

( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),且治疗组治疗48 wk后及随访24 wk时e抗原转阴率及e抗原转换率明显优于对照组( $P < 0.05$ );2组治疗后12、24、48 wk后丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素均明显降低( $P < 0.01$ ),且治疗组明显优于对照组( $P < 0.01$ );治疗组治疗后肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素6(interleukin 6, IL-6)显著降低( $P < 0.01$ ),IL-10显著升高( $P < 0.01$ ),且治疗组均明显优于对照组( $P < 0.01$ )。

## 结论

虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦不仅能够显著改善肝郁脾虚型CHB患者临床症状,提高乙型肝炎患者病毒应答,增加e抗原的转换,还能显著改善患者肝功能水平,调节体内炎症因子水平,疗效显著。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 虎驹乙型肝炎胶囊; 慢性乙型肝炎; 病毒学应答; 炎症因子

**核心提要:** 虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦能够显著提高乙型肝炎患者病毒应答,增加e抗原的转换,其作用机制可能是通过TLRs信号通路调节体内促炎症因子及抗炎性因子水平实现的。

周威. 虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎临床疗效及对血清炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(20): 1882-1888 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1882.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1882>

## 0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)属于全球重要防控的传染性疾病之一,是指在感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)半年以上并引起慢性肝脏炎症性的疾病<sup>[1]</sup>。据流行病学调查显示,全球大约有2.4亿的慢性HBV的感染者,而且每年大约有65万人死于HBV导致的肝功能衰竭、肝硬化及肝细胞癌<sup>[2,3]</sup>。我国是乙型肝炎大国,据调查显示,我国约有1.2亿乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性乙型肝炎患者<sup>[4]</sup>。此外,我国CHB以乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性为常见肝炎类型,且发病率有不断升高的趋势,因此有效的防治HBeAg阳性CHB具有重要的意义<sup>[5]</sup>。目前,西药治疗本病多采用干扰素

## ■ 研究前沿

核苷酸类药物的主要作用机制是抑制HBV DNA聚合酶的活性从而达到抑制病毒的复制,并不能清除复制过程中的转录模板共价闭合环状DNA,致使停药后病毒易反跳,而且存在一定的耐药性。

■ 相关报道

研究发现,当机体处于低免疫状态时,不仅可以加重HBV对肝细胞的损伤,还能显著降低核苷酸类药物的抗病毒疗效。

表 1 2组患者一般资料比较 (n = 35, mean ± SD)					
分组	性别(男/女)	年龄(年)	病程(年)	HBV DNA(log copy/mL)	中医症候积分
对照组	16/19	38.78 ± 8.31	7.03 ± 3.17	7.02 ± 1.02	5.39 ± 1.11
治疗组	15/20	39.24 ± 9.02	7.26 ± 3.41	7.13 ± 1.13	5.57 ± 0.94

HBV: 乙型肝炎病毒。

及核苷酸类抗病毒药物,虽然其疗效确切,但依然存在诸多问题,一方面用药疗程较长,而且价格贵,停药后出现“反跳现象”,另一方面西药禁忌证较多,不良反应大,容易出现病毒株的耐药及变异<sup>[6]</sup>。因此,采用中西医结合的手段治疗慢性乙型肝炎存在一定的优势。为此,我们通过运用虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦治疗CHB疗效显著,现将有关情况汇报如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2016-09大庆市第四院消化科门诊及住院处收治的HBsAg阳性的CHB患者70例,按照就诊顺序采用随机数字表法,随机分为对照组(n = 35例)和治疗组(n = 35例)。2组患者性别、年龄、病程、病情等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性(表1)。药物:恩替卡韦分散片(润众,江苏正大天晴药业股份有限公司,国药准字H20100019,0.5 mg×7片);虎驹乙型肝炎胶囊(江苏仁寿药业有限公司,国药准字Z19980105,0.2 g×45粒)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准及纳入标准:西医诊断参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》<sup>[7]</sup>中CHB诊断标准:(1)HBsAg阳性、HBeAg阳性;(2)HBV DNA>10<sup>2</sup>拷贝/mL;(3)丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)反复或者持续升高,或有肝组织学的病变。中医诊断标准参照中华中医药学会肝病专业委员会制定的《病毒性肝炎中医辨证标准(试行)》<sup>[8]</sup>中肝郁脾虚证的标准,主证:(1)胁肋胀痛;(2)腹胀便溏;次证:(1)抑郁烦闷;(2)身倦乏力;(3)舌淡有齿痕。纳入标准:(1)符合CHB西医及中医诊断标准;(2)HBV DNA>10<sup>5</sup>拷贝/mL;(3)ALT≥2倍的正常上限值;(4)年龄25-55岁;(5)签署知情同意书及临床伦理研究同意书。排除标准:(1)合并自身免疫性肝病、药物性肝炎、酒精及非酒精性脂肪性肝病;(2)伴有肝纤维化、肝硬化

及恶性肿瘤者;(3)近3 mo内接受过干扰素或核苷类抗病毒药物治疗;(4)伴有呼吸、循环、泌尿、内分泌、神经系统严重疾病;(5)妊娠、准备妊娠及哺乳期妇女。脱落标准:(1)患者依从性差,自行加药或停药;(2)患者未按照方案规定用药;(3)病例资料不全,影响疗效及安全性者。剔除标准:(1)存在严重的并发症,不宜继续参加试验者;(2)患者不愿意继续参与;(3)随访失访。

1.2.2 治疗方法:对照组给予恩替卡韦分散片口服,0.5 mg/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上给予虎驹乙型肝炎胶囊口服,5粒/次,3次/d。2组患者疗程均为48 wk,疗程结束后并随访24 wk。

1.2.3 疗效观察:(1)中医症候疗效的比较:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[9]</sup>:痊愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少>95%。显效:症状、体征明显改善,证候积分减少>70%。有效:症状、体征均有好转,证候积分减少>30%。无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足30%。(2)中医症候积分比较:分别记录2组患者治疗前后主症(胁肋胀痛、腹胀便溏)和次症(抑郁烦闷、身倦乏力、舌淡有齿痕)的变化。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[9]</sup>标准,根据主症的无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,根据次症的无、有分别计0、1分;(3)病毒应答比较:观察2组患者不同时期病毒学应答情况,a早期病毒学应答(early virological response, EVR):治疗12 wk时,HBV DNA转阴或HBV DNA降低2 log copies/mL以上;b治疗结束时病毒学应答(end-treatment virological response, ETVR):治疗48 wk结束时,HBV DNA转阴;c持续病毒学应答(sustained virological response, SVR):治疗结束后随访至6 mo时,HBV DNA持续阴性;(4)e抗原转阴率及e抗原转换率比较:分别比较2组患者治疗12、48 wk及随访时后e抗原转阴率及e抗原转换率;(5)肝功能比较:分别比较2组患者治疗前、



表 2 2组患者中医症候疗效的比较 ( $n = 35$ )

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	5	13	6	11	68.6
治疗组	11	16	5	3	91.4 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.表 3 2组患者e抗原转阴率及转换率比较 ( $n = 35, n(\%)$ )

分组	e抗原	治疗12 wk	治疗48 wk	随访24 wk
对照组	e抗原转阴率	4(11.4)	12(34.3)	11(31.4)
	e抗原转换率	1(2.9)	5(14.3)	4(11.4)
治疗组	e抗原转阴率	9(25.7)	21(60.0) <sup>a</sup>	21(60.0) <sup>a</sup>
	e抗原转换率	4(11.4)	14(40.0) <sup>a</sup>	13(37.1) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

治疗12、24及48 wk血清肝功能[ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平]; (6)炎性因子比较: 分别于治疗前、后收集2组患者清晨空腹静脉血, 室温环境凝固30 min后以2500转/分离心10 min, 上清液于-20℃保存. 采用酶联免疫吸附测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-10的浓度, 检测步骤严格按照试剂盒说明书.

**统计学处理** 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 2组间比较采用独立样本 $t$ 检验, 组内比较采用配对样本 $t$ 检验; 计数资料以百分率(%)表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验.  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 2组患者中医症候疗效的比较** 疗程结束后治疗组总有效率优于对照组, 组间比较, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.714, P = 0.034$ , 表2).

**2.2 2组患者中医症候积分的比较** 治疗组与对照组患者治疗后中医症候积分低于治疗前( $2.13 \pm 0.68$  vs  $5.57 \pm 0.94$ ;  $4.12 \pm 0.89$  vs  $5.39 \pm 1.11$ ), 其中治疗组明显优于对照组( $5.57 \pm 0.94$  vs  $5.39 \pm 1.11$ ), 组间比较, 差异具有显著统计学意义( $t = 5.197, P = 0.000$ ).

**2.3 2组病毒应答比较** 治疗组与对照组治疗后EVR比较(20 vs 15), 差异无统计学意义( $\chi^2 =$

1.429,  $P = 0.232$ ), 2组ETVR比较, 治疗组明显优于对照组(29 vs 21), 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.480, P = 0.034$ ), 2组SVR比较, 治疗组显著优于对照组(30 vs 16), 差异具有显著统计学意义( $\chi^2 = 12.428, P = 0.000$ ).

**2.4 2组e抗原转阴率及e抗原转换率比较** 2组治疗12 wk e抗原转阴率、转换率比较, 差异均无统计学意义( $\chi^2 = 2.362, P = 0.124$ ;  $\chi^2 = 1.938, P = 0.164$ ); 2组治疗48 wk e抗原转阴率、转换率比较, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.644, P = 0.031$ ;  $\chi^2 = 4.786, P = 0.029$ ), 2组随访24 wk e抗原转阴率、转换率比较, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.757, P = 0.016$ ;  $\chi^2 = 6.293, P = 0.012$ , 表3).

**2.5 2组肝功能比较** 2组患者治疗前ALT、AST、TBIL组间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 2组治疗后ALT、AST、TBIL均明显降低, 治疗12、24、48 wk后与本组治疗前比较, 差异均具有显著统计学意义( $P < 0.01$ ); 2组治疗12、24、48 wk后ALT、AST、TBIL组间比较, 治疗组均明显优于对照组, 差异均具有显著统计学意义( $P < 0.01$ , 表4).

**2.6 2组炎性因子比较** 2组治疗前TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10组间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 2组治疗后TNF- $\alpha$ 、IL-6较本组治疗前降低, 差异均具有显著统计学意义( $P < 0.01$ ), 2组治疗后IL-10较本组治疗前升高, 差异均具有显著统计学意义( $P < 0.01$ ); 2组治疗后组间比较, 治疗组均明显优于对照组, 差异均具有显

### ■ 创新亮点

本研究通过中西医结合治疗的方法, 观察中药在抗炎、抗病毒、免疫调节方法的作用, 进而增强患者的病毒应答及保肝疗效.

应用要点

本研究的结果将为临床治疗肝郁脾虚证型的慢性病毒性肝炎的治疗提供一定的指导,并阐述其部分作用机制,为中医药治疗慢性乙型肝炎提供理论依据。

表 4 2组患者肝功能比较 (n = 35, mean ± SD)

分组	时期	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(mmol/L)
对照组	治疗前	203.17 ± 31.43	183.16 ± 26.17	70.31 ± 12.15
	治疗12 wk	160.23 ± 24.16 <sup>d</sup>	140.13 ± 21.06 <sup>d</sup>	56.41 ± 8.39 <sup>d</sup>
	治疗24 wk	100.14 ± 20.31 <sup>d</sup>	83.17 ± 17.29 <sup>d</sup>	49.15 ± 6.27 <sup>d</sup>
	治疗48 wk	50.13 ± 9.16 <sup>d</sup>	45.16 ± 8.56 <sup>d</sup>	41.89 ± 4.14 <sup>d</sup>
治疗组	治疗前	206.16 ± 30.18	191.23 ± 25.19	71.33 ± 11.18
	治疗12 wk	89.16 ± 15.29 <sup>bd</sup>	75.16 ± 13.57 <sup>bd</sup>	45.33 ± 7.86 <sup>bd</sup>
	治疗24 wk	61.24 ± 10.14 <sup>bd</sup>	55.71 ± 9.05 <sup>bd</sup>	41.02 ± 5.18 <sup>bd</sup>
	治疗48 wk	38.27 ± 7.16 <sup>bd</sup>	35.22 ± 6.14 <sup>bd</sup>	35.21 ± 3.85 <sup>bd</sup>

<sup>b</sup>P<0.01 vs 对照组; <sup>d</sup>P<0.01 vs 治疗前. ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素。

表 5 2组炎症因子比较 (n = 35, mean ± SD, pg/mL)

分组	时期	TNF-α	IL-6	IL-10
对照组	治疗前	93.33 ± 11.17	139.15 ± 32.52	9.15 ± 2.52
	治疗48 wk	70.42 ± 9.33 <sup>b</sup>	114.63 ± 27.74 <sup>b</sup>	15.63 ± 3.74 <sup>b</sup>
治疗组	治疗前	96.23 ± 10.31	143.53 ± 39.67	9.33 ± 2.67
	治疗48 wk	58.27 ± 6.52 <sup>bd</sup>	91.89 ± 24.34 <sup>bd</sup>	21.89 ± 4.34 <sup>bd</sup>

<sup>b</sup>P<0.01 vs 对照组; <sup>d</sup>P<0.01 vs 治疗前. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素6; IL-10: 白介素10。

著统计学意义(P<0.01, 表5)。

3 讨论

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是目前发现的一类进化保守的I型跨膜蛋白,能够通过识别微生物上的结构基序-病原微生物相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),参与机体的天然免疫和获得性免疫应答,广泛存在于树突状细胞、中性粒细胞及巨噬细胞中<sup>[10]</sup>。TLRs可以识别不同的配体,通过TIR结构域衔接蛋白和髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)途径触发下游的信号级联反应,从而激活炎症因子的转录,促进I型干扰素及各种炎症因子的分泌,参与机体的炎症反应<sup>[11]</sup>。众所周知,适应性免疫及天然免疫在急、慢性HBV感染及致病中起着重要的作用,当机体感染HBV后可直接或者间接影响类浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)信号转导通路减弱机体的免疫应答,造成病毒持续感染,而TLRs可以与HBV的多种成分相互作用,上调干扰素的能力进而阻断HBV的复制<sup>[12,13]</sup>。

促炎性因子(TNF-α、IL-6)和抗炎性因子(IL-10)是TLRs信号通过下游重要的炎症因子,共同参与CHB的炎症反应。研究<sup>[14]</sup>发现,促炎性因子TNF-α、IL-6共同参与肝细胞的免疫反应,且和疾病的进展及肝细胞的损伤程度密切相关。TNF-α由单核巨噬细胞产生,是机体炎症反应过程中重要的炎症介质。CHB患者在内毒素及HBV的不断刺激下,能够促进巨噬细胞释放TNF-α,从而加重CHB患者的肝损伤,而升高的TNF-α又会不断损伤肝脏组织,导致肝脏对内毒素的清除能力下降<sup>[15]</sup>。IL-6由T淋巴细胞和单核巨噬细胞共同合成,是病毒感染后中药的促炎性因子,其一方面能够调节急性期反应蛋白的合成,另一方面,还能够促进淋巴细胞的活化和加重炎症反应对肝细胞的损伤<sup>[16]</sup>。IL-10主要由肝细胞、巨噬细胞和形状细胞所产生,其一方面可以减少炎症反应引起的肝损伤,对机体起到保护作用,另一方面还能通过抑制Th1细胞的增殖影响机体的免疫应答反应,从而发挥抑制炎症的作用<sup>[17]</sup>。本研究发现,虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦具有显著的保肝降酶、调节促炎性因子和抗炎性因子的水平,

明显优于单用恩替卡韦治疗组。

恩替卡韦为核苷酸类抗病毒药物,其通过磷酸化成为具有活性的三磷酸盐,对HBV多聚酶具有显著的抑制作用,不仅能够显著改善患者的肝功能、防止肝细胞坏死,还能够显著降低血清炎性因子水平<sup>[18]</sup>。然而该药的主要作用机制是抑制HBV DNA聚合酶的活性从而达到抑制病毒的复制,并不能清除复制过程中的转录模板共价闭合环状DNA,致使HBV持续存在于肝细胞内,停药后病毒易反跳,且存在一定的耐药性<sup>[19]</sup>。而当机体处于低免疫状态时,不仅可以加重HBV对肝细胞的损伤,还能显著降低核苷酸类药物的抗病毒疗效<sup>[20]</sup>。因此,单一治疗难以达到最佳的临床疗效,探索中西医结合的治疗方案更符合当前的国情。本研究结果显示,联合用药组能够显著增加HBV患者的病毒应答水平,增加e抗原转阴率、转换率,明显优于单用恩替卡韦治疗组。

肝郁脾虚证是我国CHB以最常见证型之一,中医认为此病为“湿热毒邪侵袭肝脏”,且肝气郁结,木不疏土,肝郁脾虚,湿浊内生,邪毒深入血分,长期留恋不易去除致使病情缠绵难愈。肝病缠绵日久,肝失于疏泄,脾失于运化,发为肝郁脾虚之证。肖倩等<sup>[21,22]</sup>通过研究发现,无论是HBeAg阴性还是HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值较正常对照组明显下降,提示肝郁脾虚型HBV患者免疫功能下降。而中西医结合治疗,不仅可以显著发挥中医辨证的优势,还能从免疫调节、抗炎角度,寻找治疗乙型肝炎治疗的新途径。虎驹乙型肝炎胶囊是柴胡、茵陈、板蓝根、虎杖、蚂蚁、丹参、三七、五味子、黄芪、枸杞子等药物提取而成的中药复方制剂,具有清热利湿、疏肝健脾、活血化瘀的功效。现代研究发现,柴胡、蚂蚁、黄芪、枸杞子能提高免疫功能,促进巨噬细胞和调节网状内皮系统的功能,从而诱导干扰素的生成。茵陈、板蓝根、虎杖具有抗炎、抗病毒的作用,从而起到保护肝细胞膜,防止肝细胞坏死,促进肝细胞微循环和肝细胞再生的能力<sup>[23-25]</sup>。而丹参素能够诱导HBV逆转录酶的 $\alpha$ -螺旋含量的增加,使HBV逆转录酶的结构变得紧密而不利于酶形成活性中心,致使HBV逆转录酶的活力下降<sup>[26]</sup>。本研究发现,虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦能够显著减轻肝郁脾虚型HBV患者中医症

状、体征,明显优于恩替卡韦组。

总之,虎驹乙型肝炎胶囊联合恩替卡韦不仅能够显著提高肝郁脾虚证HBV患者的临床症状,还能够增加患者的病毒应答、e抗原的转换、改善患者肝功能水平,其作用机制可能是通过TLRs信号通路调节体内促炎性因子及抗炎性因子水平实现的,临床疗效显著。

#### 4 参考文献

- 1 严丽波,唐红.慢性乙型肝炎诊治进展和展望.实用医院临床杂志 2016; 13: 5-9
- 2 Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-2219 [PMID: 22273662 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116]
- 3 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L,

#### ■名词解释

Toll样受体 (TLRs): 目前发现的一类进化保守的I型跨膜蛋白,参与机体的天然免疫和获得性免疫应答,广泛存在于树突状细胞、中性粒细胞及巨噬细胞中。



## ■ 同行评价

本文将中成药和西药联合应用治疗慢性乙型肝炎,并将血清炎性因子纳入检测指标,具有一定的研究价值和临床意义。

- 4 张雅丽,袁星星,杨磊,王炳予,郭蕾. 芪参二莲汤联合恩替卡韦对慢性乙型病毒性肝炎病毒应答及免疫影响的临床观察. 上海中医药杂志 2015; 49: 35-38
- 5 毛亚平,商倩楠,赵芳,李会纳,慧芳. 替比夫定对乙型肝炎E抗原阳性慢性乙肝孕妇血清辅助性T细胞和乙肝病毒基因载量的影响. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 1845-1848
- 6 兰菊. 中西医结合治疗慢性乙肝临床研究进展. 现代中西医结合杂志 2017; 26: 794-796
- 7 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). 胃肠病学 2016; 21: 321-340
- 8 中国中医药学会内科肝病专业委员会. 病毒性肝炎中医辨证标准(试行). 中医杂志 1992; 40: 39-40
- 9 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163
- 10 陈显兵,邓明会,袁德培,袁成福. 乙型肝炎患者外周血树突状细胞Toll样受体4表达. 中国公共卫生 2008; 24: 1189-1190
- 11 马茜,秦波. Toll样受体在病毒性肝炎发病机制中的作用研究进展. 中国病原生物学杂志 2012; 7: 626-628
- 12 Xu Y, Hu Y, Shi B, Zhang X, Wang J, Zhang Z, Shen F, Zhang Q, Sun S, Yuan Z. HBsAg inhibits TLR9-mediated activation and IFN- $\alpha$  production in plasmacytoid dendritic cells. *Mol Immunol* 2009; 46: 2640-2646 [PMID: 19501403 DOI: 10.1016/j.molimm.2009.04.031]
- 13 Woltman AM, Op den Brouw ML, Biesta PJ, Shi CC, Janssen HL. Hepatitis B virus lacks immune activating capacity, but actively inhibits plasmacytoid dendritic cell function. *PLoS One* 2011; 6: e15324 [PMID: 21246041 DOI: 10.1371/journal.pone.0015324]
- 14 Robert S, Gicquel T, Bodin A, Lagente V, Boichot Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128 [PMID: 23245604 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0]
- 15 程莉. 拉米夫定联合还原型谷胱甘肽治疗重型乙肝血清MMP-13、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1变化及疗效. 海南医学院学报 2015; 21: 319-322
- 16 Nandeesh H, Rajappa M, Kadiravan T, Srilatha K, Harichandrakumar KT, Thyagarajan D. Carbohydrate Deficient Transferrin and Interleukin-6 as Predictors of Fibrosis in Alcohol Cirrhosis. *Indian J Clin Biochem* 2016; 31: 117-120 [PMID: 26855498 DOI: 10.1007/s12291-015-0534-9]
- 17 肖时湘,韩涛,李岩,阚志超. 乙肝患者血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10的水平及临床意义. 中国实验诊断学 2014; 18: 1283-1285
- 18 严瑾. 恩替卡韦治疗乙型肝炎后肝硬化患者对血清炎性因子的影响. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 24-26
- 19 Levrero M, Pollicino T, Petersen J, Belloni L, Raimondo G, Dandri M. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2009; 51: 581-592 [PMID: 19616338 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022]
- 20 冉云,胡世平,陈文林,张云城. 督灸联合恩替卡韦片对肝郁脾虚型慢性乙肝患者外周血T淋巴细胞亚群的影响. 数理医药学杂志 2016; 29: 1192-1194
- 21 肖倩. 肝郁脾虚型慢性乙肝患者外周血T细胞亚群的变化. 辽宁中医杂志 2009; 36: 2115-2116
- 22 谢群. 虎驹乙肝胶囊联合阿德福韦酯调节HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者免疫功能的临床研究. 标记免疫分析与临床 2015; 22: 186-189
- 23 章林平,孙倩,王威,李阳,张婷,崔戈,顾福萍. 茵陈有效成分的药理作用及其临床应用的研究进展. 抗感染药学 2014; 11: 28-31
- 24 叶军,明安萍. 板蓝根颗粒药物血清对HepG2.2.15细胞分泌HBsAg、HBeAg的影响. 湖北中医药大学学报 2012; 14: 10-12
- 25 薛岚. 中药虎杖的药理研究进展. 中国中药杂志 2000; 25: 651-653
- 26 段树鹏,朱利红,李鹏,宋新文,王宏伟,申保生. 丹参素靶向乙肝病毒逆转录酶抗乙肝及抗原表达影响机制研究. 中国中药杂志 2016; 41: 1297-1301
- E. Characterization of the MMP/TIMP Imbalance and Collagen Production Induced by IL-1 $\beta$  or TNF- $\alpha$  Release from Human Hepatic Stellate Cells. *PLoS One* 2016; 11: e0153118 [PMID: 27046197 DOI: 10.1371/journal.pone.0153118]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



# 互联网+电话随访在术后出院胆囊切除患者中的效果

宋媛媛, 任长婕

宋媛媛, 任长婕, 天津市第五中心医院肝胆外科 天津市 300450

宋媛媛, 护士, 主要从事肝胆外科专科护理研究.

作者贡献分布: 课题设计与文章写作由宋媛媛完成; 研究过程宋媛媛与任长婕共同完成.

通讯作者: 宋媛媛, 护士, 300450, 天津市滨海新区浙江路41号, 天津市第五中心医院肝胆外科. y.y.song@tj.fifth.hospital.cn  
电话: 022-65665000

收稿日期: 2017-05-03

修回日期: 2017-06-01

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-18

## Effects of Internet plus telephone follow-up nursing in patients after cholecystectomy

Yuan-Yuan Song, Chang-Jie Ren

Yuan-Yuan Song, Chang-Jie Ren, Department of Hepatobiliary Surgery, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Correspondence to: Yuan-Yuan Song, Department of Hepatobiliary Surgery, Tianjin Fifth Central Hospital, 41 Zhejiang Road, Binhai District, Tianjin 300450, China. y.y.song@tj.fifth.hospital.cn

Received: 2017-05-03

Revised: 2017-06-01

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-18

## Abstract

### AIM

To evaluate the effects of Internet plus telephone follow-up nursing in patients after

cholecystectomy.

### METHODS

Ninety-eight patients with cholelithiasis who underwent cholecystectomy from January 2014 to January 2017 at our hospital were randomly divided into either an observation group (49 cases) to receive Internet plus telephone follow-up nursing, or a control group (49 cases) to receive telephone follow-up nursing. The patients were followed for 3 mo. The nursing satisfaction scale, Self-rating Anxiety Scale (SAS), Self-rating Depression Scale and the quality of life scale (SF-36) were used to assess and compare the satisfaction to nursing care, anxiety, depression and quality in the two groups, respectively.

### RESULTS

After 3 mo of nursing, the satisfaction to nursing, SAS and SDS scores were significantly better in the observation group than in the control group ( $76.22 \pm 7.98$  vs  $65.43 \pm 10.74$ ,  $35.13 \pm 5.12$  vs  $44.64 \pm 6.71$ ,  $32.05 \pm 4.54$  vs  $40.21 \pm 5.78$ ,  $P < 0.05$ ). The scores of physiological function, physiological role and social function were significantly higher in the observation group than in the control group ( $83.12 \pm 9.01$  vs  $70.19 \pm 8.21$ ,  $85.08 \pm 7.46$  vs  $77.16 \pm 7.91$ ,  $88.62 \pm 9.52$  vs  $80.32 \pm 9.65$ ,  $P < 0.05$ ). The rate of complications in the observation group was significantly lower than that of the control group ( $6.12\%$  vs  $16.33\%$ ,  $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

Internet plus telephone follow-up nursing can improve patients' anxiety, depression,

### ■背景资料

胆囊切除在临床上广泛应用于胆结石患者, 尽管近年来伴随着医学技术的发展微创手术获得人们认可, 但对于患者而言创伤在恢复期间仍伴有并发症, 高质量的护理对康复极为重要. 有效的护理对于患者能够缓解精神负担, 加快疾病的痊愈, 对于家庭而言可降低再住院的概率, 减轻经济压力.

### ■同行评议者

成杰, 副主任护师, 河北联合大学附属医院神经外科; 王春英, 副主任护师, 山东省肿瘤医院外三病区; 张咏梅, 教授, 遵义医学院附属医院临床护理教研室

## ■ 研究前沿

目前我国的优质护理还在初始阶段, 依据患者的疾病种类与需求制定个性化的护理仍然面临众多困难。

and quality of life, and is conducive to the rehabilitation of the disease.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Telephone follow-up; Cholecystectomy; Nursing care

Song YY, Ren CJ. Effects of Internet plus telephone follow-up nursing in patients after cholecystectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(20): 1889-1893 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1889.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1889>

## 摘要

### 目的

探究互联网+电话随访在术后出院胆囊切除患者中的效果研究。

### 方法

选取2014-01/2017-01在天津市第五中心医院进行胆囊切除的患者98例, 依据随机数字表分观察组49例行互联网+电话随访, 对照组49例行电话随访, 随访3 mo期间统计患者的并发症情况, 3 mo后发放量表统计患者的护理满意度、焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)与生命质量量表得分。

### 结果

护理3 mo后, 观察组护理满意度得分高于对照组( $76.22 \pm 7.98$  vs  $65.43 \pm 10.74$ ), SAS( $35.13 \pm 5.12$  vs  $44.64 \pm 6.71$ )、SDS( $32.05 \pm 4.54$  vs  $40.21 \pm 5.78$ )得分低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组在生理功能( $83.12 \pm 9.01$  vs  $70.19 \pm 8.21$ )、生理职能( $85.08 \pm 7.46$  vs  $77.16 \pm 7.91$ )及社会功能( $88.62 \pm 9.52$  vs  $80.32 \pm 9.65$ )得分高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 护理3 mo期间, 观察组并发症总数3例(6.12%)远远低于对照组8例(16.33%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 结论

互联网+电话随访的护理模式能获得认可, 能改善患者的焦虑、抑郁的心理, 提高生命质量, 利于病情的康复。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 电话随访; 胆囊切除; 护理

**核心提要:** 本研究选取2014-01/2017-01胆囊切除的患者98例, 依据随机数字表分组行互联网+电话随访、电话随访, 随访3 mo期间统计患者的并发症情况, 3 mo后发放量表统计患者的护理满意度、焦虑自评量表、抑郁自评量表与生命质量量表得分, 得出: 互联网+电话随访的护理模式能获得认可, 能改善患者的焦虑、抑郁的心理, 提高生命质量, 利于病情的康复。

宋媛媛, 任长婕. 互联网+电话随访在术后出院胆囊切除患者中的效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1889-1893 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1889.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1889>

## 0 引言

胆囊切除在临床上主要应用于胆囊结石患者, 该病作为临床常见的疾病类型, 中年人居多, 40岁后发病率更高, 临床上女性患者较多<sup>[1,2]</sup>. 该病的产生与患者自身的体质、肥胖、病史情况等密切相关, 临床上常见的表现有腹部疼痛、呕吐、呃逆等现象<sup>[3]</sup>. 目前医学上采取胆囊切除作为治疗的有效方式, 但患者术后在心理上易出现抑郁、烦闷等情绪, 进一步影响患者身体机能的康复, 一旦护理不当会使患者留下心理创伤与并发症, 因此科学有效的护理模式至关重要<sup>[4]</sup>. 本次实验选取天津市第五中心医院98例患者采取不同的护理模式来进一步探究术后恢复情况, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2014-01/2017-01在天津市第五中心医院进行胆囊切除的患者98例, 依据随机数字表法分观察组与对照组, 观察组49例行互联网+电话随访, 男23例, 女26例, 平均年龄 $51.32 \pm 5.22$ 岁, 对照组49例行电话随访, 男24例, 女25例, 平均年龄 $53.03 \pm 5.57$ 岁. 2组患者的一般资料无统计学差异( $P > 0.05$ ). 所有患者符合以下标准: (1)均符合胆囊结石的诊断标准; (2)近3 mo无重大手术操作; (3)患者及家属同意参与此次实验。

**1.2 方法** 2组患者分别采取不同的护理模式, 护理期间统计出现的并发症情况并及时治疗, 随访3 mo后收集护理满意度、焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表



表 1 2组患者护理3 mo后的满意度、SAS、SDS得分比较 (分)

分组	护理满意度	SAS	SDS
观察组	76.22 ± 7.98	35.13 ± 5.12	32.05 ± 4.54
对照组	65.43 ± 10.74	44.64 ± 6.71	40.21 ± 5.78
<i>t</i> 值	2.357	2.257	2.264
<i>P</i> 值	0.032	0.039	0.033

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

表(Self-rating Depression Scale, SDS)与生活质量量表(quality of life scale, SF-36)并分析。

1.2.1 互联网+电话随访: (1)饮食指导患者在术后容易出现消化与腹泻问题, 在饮食上要叮嘱患者少吃高脂肪类食物, 少食多餐每日食用水果蔬菜, 除了在2次/wk的电话随访中要提醒外, 还要在微信公众号上每日进行推送, 将科学合理的饮食以文字加图片的形式进行普及; (2)心理建设患者术后极易出现烦闷、压抑的状态, 若不及时科学的疏导就会引发心理问题从而延误病情康复, 医护人员在随访电话中要与患者多进行交流沟通, 并与家属及时联系, 同时在微信推送各种自我调节情绪的方法, 并以视频的方式指导患者每日进行科学的运动, 便于患者直观形象的接受, 每日推送一首歌曲来愉悦心情; (3)病情处理电话随访叮嘱患者每阶段的服药注意事项并询问恢复情况, 对于日常有关病情的个别疑惑患者可通过在微信公众号上回复关键词来直接获取答案, 也在专门建立的WEB网站上制作网页来更加详细的展现术后各种病情的处理方式, 对于个别问题患者也可以在网站上联系在线医生进行询问与处理; (4)患者交流患者交流出院时给予同期患者的联系方式, 可通过电话联系, 为患者建立相关的微信群, 可每日在微信群里交流探讨, 相互支持增强信心。

1.2.2 电话随访: 对照组的护理内容与观察组相同, 形式只是采取单纯的电话随访, 频率为2次/wk, 若有疑问患者也可以自主拨打电话进行咨询。

1.2.3 信息收集: 术后护理3 mo后, 均通过发放调查表的形式收集相关信息, 指导患者自主独立完成, 其中护理满意度调查表为天津市第五中心医院研究自制, 所有的数据信息收集完毕后统一输入计算机进行分析。

1.3 评价指标 护理满意度总分80, 共4个条目

分别是病情知识了解度、饮食与用药、功能锻炼与康复、特殊问题解答, 每个条目1-20分。SAS与SDS均20题, 标准分为50分, 得分越高越危险。SF-36共8个条目, 分值越高恢复越佳。

**统计学处理** 采用SPSS19.0软件对研究中得到数据进行统计学分析。2组计量结果比较采用*t*检验, 计数资料比较用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者护理3 mo后的满意度、SAS、SDS得分比较 观察组护理满意度得分高于对照组(76.22 ± 7.98 vs 65.43 ± 10.74), SAS(35.13 ± 5.12 vs 44.64 ± 6.71)、SDS(32.05 ± 4.54 vs 40.21 ± 5.78)得分低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 表1)。

2.2 2组患者护理3 mo后的SF-36得分比较 观察组在生理功能(83.12 ± 9.01 vs 70.19 ± 8.21)、生理职能(85.08 ± 7.46 vs 77.16 ± 7.91)与社会功能(88.62 ± 9.52 vs 80.32 ± 9.65)得分高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2)。

2.3 2组患者护理期间并发症情况的比较 2组患者护理期间的胆漏、发热、下肢静脉炎与切口疝并发症情况进行比较, 观察组总数远远低于对照组(3例6.12%、8例16.33%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 表3)。

## 3 讨论

胆囊切除在临床上广泛应用于胆囊结石患者, 尽管近年来伴随着医学技术的发展微创手术获得人们认可, 但对于患者而言创伤在恢复期间仍伴有并发症, 高质量的护理对康复极为重要<sup>[5]</sup>。有效的护理对于患者能够缓解精神负担, 加快疾病的痊愈, 对于家庭而言在降低再住院的概率, 减轻经济压力。目前我国的优质护理还在初始阶段, 依据患者的疾病种类与需求制

### 创新盘点

虽然本次实验的互联网思路充分为患者考虑, 但在体现以人为本的同时仍存在问题。

应用要点

延续性护理通过对患者的生理与心理的主动干预,使得患者即使在出院康复期间仍然能在家庭中得到科学有效的指导,使得前后阶段连续协调,一切以患者的康复为中心。

表 2 2组患者护理3 mo后的SF-36得分比较 (分)

项目	观察组	对照组	t值	P值
生理功能	83.12±9.01	70.19±8.21	2.153	0.040
生理职能	85.08±7.46	77.16±7.91	2.186	0.039
躯体疼痛	74.12±5.03	72.13±5.51	1.542	0.125
总体健康	78.89±8.73	75.24±9.15	2.132	0.110
活力	74.32±6.34	71.05±5.97	3.121	0.109
社会功能	88.62±9.52	80.32±9.65	1.997	0.048
情感职能	90.31±7.09	81.20±7.54	3.791	0.169
精神健康	79.18±6.45	75.82±6.61	3.565	0.118

表 3 2组患者护理期间并发症情况的比较 n(%)

分组	胆漏	发热	下肢静脉炎	切口疝	总数
实验组	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	0(0.00)	3(6.12)
对照组	1(2.04)	3(6.12)	2(4.08)	2(4.08)	8(16.33)
χ <sup>2</sup> 值					4.876
P值					0.032

定个性化的护理仍然面临众多困难<sup>[6]</sup>。以往单纯的电话随访虽然也能在一定程度上产生作用,但效果堪忧,本次实验从患者的角度出发,本着科学、有效、标准的思想引入了互联网护理的模式,主要依托于微信平台与WEB网站为患者提供了一种更为简便直观的方式,以此来进一步探究互联网+电话随访对胆囊切除患者的效果。

延续性护理通过对患者的生理与心理的主动干预,使得患者即使在出院康复期间仍然能在家庭中得到科学有效的指导,使得前后阶段连续协调,一切以患者的康复为中心<sup>[7]</sup>。通常患者在术后心理状况会受到影响,尤其碰到有关病情的话题时往往选择逃避,甚至会产生抵抗、反感的情绪<sup>[8]</sup>。通过微信平台给患者提供一个空间,通过公众号的推送逐步指导患者调节情绪,一旦遇到疑惑都可以及时提问并得到专业的回复,加强患者与医护人员之间的互动,指导监督患者拥有一个科学健康的术后康复过程,极大地提高患者的安全感<sup>[9]</sup>。心理的调节会使得患者保持良好的状态,有效减轻抑郁、焦虑的情况,积极的心态对于病情的康复更为有利。以往应用单纯的电话随访形式过于单一,而且在电话中叮嘱强调的内容患者会遗忘或记错,本次实验应用了互联网的理念,对于患者的服药说明、饮食习惯、运动状况等都每天发送到患者的微信或统一呈现在网站上,患者能随时通过网络阅读文字或观看图片、视

频,给患者普及各种相关的知识,提高自身对疾病的理解<sup>[10,11]</sup>。同时一旦患者心有疑虑也可以通过微信群的方式与其他患者进行交流,通过接触成功治疗的患者来给自己增加信心,提高术后生命质量<sup>[12]</sup>。术后康复期间一旦护理不当特别容易出现感染,容易引发一系列并发症,本次通过互联网护理在帮助患者解决生理、心理症状的同时,自然能加强自身抵抗力,若有个别问题也能自主登录网站平台询问在线医生,根据病情做到个性化护理<sup>[13]</sup>。

虽然本次实验的互联网思路充分为患者考虑,但在体现以人为本的同时仍存在问题。患者本身存在年龄、教育程度等方面的差异,个别患者对于接受互联网的模式存在认知困难。同时网站与微信本身也应逐步改进,尽量加大字号,文字同步语音解决视力困难者的困扰,网站的设计简单易懂便于应用<sup>[14,15]</sup>。对于个别难以接受的患者医护人员需格外注意,增强电话随访的频率。

总之,互联网+电话随访的护理模式能获得认可,能改善患者的焦虑、抑郁的心理,提高生命质量,利于病情的康复。

4 参考文献

1 Koti RS, Davidson CJ, Davidson BR. Surgical management of acute cholecystitis. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 403-419 [PMID: 25971374 DOI: 10.1007/s00423-015-1306-y]

- 2 Desai NS, Khandelwal A, Virmani V, Kwatra NS, Ricci JA, Saboo SS. Imaging in laparoscopic cholecystectomy--what a radiologist needs to know. *Eur J Radiol* 2014; 83: 867-879 [PMID: 24657107 DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.02.016]
- 3 Zhang L, Sah B, Ma J, Shang C, Huang Z, Chen Y. A prospective, randomized, controlled, trial comparing occult-scar incision laparoscopic cholecystectomy and classic three-port laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2014; 28: 1131-1135 [PMID: 24202712 DOI: 10.1007/s00464-013-3289-5]
- 4 郭绍红, Shimi SM. 胆囊切除术与消化道癌症的风险: 一项系统性综述. *中国微创外科杂志* 2017; 17: 27-32
- 5 杜华. 人性化护理在老年微创胆囊切除围术期的应用研究. *实用临床医药杂志* 2016; 20: 89-91
- 6 闫长红, 许艳春. 腹腔镜胆囊切除术对胆囊切除患者免疫功能的影响. *海南医学院学报* 2016; 22: 1267-1269
- 7 de Mestral C, Rotstein OD, Laupacis A, Hoch JS, Zagorski B, Alali AS, Nathens AB. Comparative operative outcomes of early and delayed cholecystectomy for acute cholecystitis: a population-based propensity score analysis. *Ann Surg* 2014; 259: 10-15 [PMID: 23979286 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a5cf36]
- 8 Kwon YH, Cho CM, Jung MK, Kim SG, Yoon YK. Risk factors of open converted cholecystectomy for cholelithiasis after endoscopic removal of choledocholithiasis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 550-556 [PMID: 25228363 DOI: 10.1007/s10620-014-3337-6]
- 9 魏勇, 朱立新. 胆囊结石合并急性胰腺炎患者腹腔镜胆囊切除的手术时机. *中华肝胆外科杂志* 2016; 22: 308-310
- 10 Hipp J, Laniewski J, Gitei E, Elhabash S, Akkermann O, Gerdes B. Operation time for suprapubic transumbilical cholecystectomy: Results of a prospective randomized trial. *Chirurg* 2015; 86: 866-873 [PMID: 25604307 DOI: 10.1007/s00104-014-2958-9]
- 11 Strömberg J, Sadr-Azodi O, Videhult P, Hammarqvist F, Sandblom G. Incidence and risk factors for symptomatic venous thromboembolism following cholecystectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 463-469 [PMID: 25682056 DOI: 10.1007/s00423-015-1284-0]
- 12 刘梨花, 马娜. 腹腔镜胆囊切除术的临床护理研究. *中国内镜杂志* 2014; 20: 646-648
- 13 王强. 老年患者良性胆囊疾病腹腔镜胆囊切除与开腹胆囊切除的比较分析. *饮食保健* 2016; 3: 9
- 14 Chuang SH, Yang WJ, Chang CM, Lin CS, Yeh MC. Is routine single-incision laparoscopic cholecystectomy feasible? A retrospective observational study. *Am J Surg* 2015; 210: 315-321 [PMID: 25916613 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.12.032]
- 15 宋红. 开腹胆囊切除与腹腔镜胆囊切除术后的护理分析. *按摩与康复医学* 2016; 7: 50-51

#### 同行评价

本研究立意比较贴近临床工作, 对患者有益。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





# 泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血治疗效果对比

曾豪杰

## 背景资料

消化性溃疡出血是消化内科常见急诊病症, 部分症状严重的患者可能因急性失血性休克对生命安全构成威胁。如何在短时间内提高对本病患者的治疗效果是医务人员所关注的重点。奥美拉唑以及泮托拉唑均属于质子泵抑制剂类药物, 对消化性溃疡出血患者而言有抑制胃酸分泌, 加速创面愈合的效果。

曾豪杰, 湖北省潜江市中心医院急诊科 湖北省潜江市 433199

曾豪杰, 主治医师, 主要从事急救方面的研究。

作者贡献分布: 本文由曾豪杰独立完成。

通讯作者: 曾豪杰, 主治医师, 433199, 湖北省潜江市章华中路22号, 潜江市中心医院急诊科. yceheer@163.com  
电话: 0728-6242026

收稿日期: 2017-03-20  
修回日期: 2017-05-17  
接受日期: 2017-06-12  
在线出版日期: 2017-07-18

## Efficacy of pantoprazole and omeprazole in treatment of peptic ulcer bleeding

Hao-Jie Zeng

Hao-Jie Zeng, Department of Emergency Medicine, Qianjiang Central Hospital, Qianjiang 433199, Hubei Province, China

Correspondence to: Hao-Jie Zeng, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Qianjiang Central Hospital, 22 Zhanghua Middle Road, Qianjiang 433199, Hubei Province, China. yceheer@163.com

Received: 2017-03-20  
Revised: 2017-05-17  
Accepted: 2017-06-12  
Published online: 2017-07-18

## Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of pantoprazole and omeprazole in the treatment of peptic ulcer bleeding.

## METHODS

Eighty hospitalized patients with peptic ulcer bleeding treated at Department of Gastroenterology, Qianjiang Central Hospital from March 2016 to December 2016 were included and divided into either an omeprazole group ( $n = 40$ ) or a pantoprazole group ( $n = 40$ ) according to the drug used. The curative effect, bleeding, hematemesis and melena were compared between the two groups.

## RESULTS

There was no significant difference in the total effective rate between the pantoprazole group and omeprazole group [95% (38/40) vs 95% (38/40),  $P > 0.05$ ]. The amount of bleeding (153.2 mL + 15.6 mL on day 1 and 12.1 mL + 2.5 mL on day 3) was significantly lower, and the time to hemostasis (1.3 d + 0.4 d) was significantly shorter in the pantoprazole group than in the omeprazole group ( $P < 0.05$ ). The average duration of hematemesis (0.2 + 0.1) and the average number of episodes of melena (0.9 + 0.2) in the pantoprazole group were significantly lower than those of the omeprazole group ( $P < 0.05$ ). The average intragastric pH value within 24 h was  $6.7 \pm 0.2$  in the pantoprazole group, which was significantly higher than that in the omeprazole group. The mean duration of intragastric pH  $> 4.0$  (18.1 min  $\pm$  2.5 min) min and  $> 6.0$  (31.5 min  $\pm$  1.2 min) in the pantoprazole group was significantly shorter than that of the omeprazole group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

The clinical curative effect of omeprazole and

## 同行评议者

江丽萍, 副主任护师, 浙江省中医院护理部; 李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部; 杨柏霖, 主任医师, 南京中医药大学附属医院

pantoprazole in the treatment of peptic ulcer bleeding is comparable, but pantoprazole is superior in controlling hemorrhage, shortening the bleeding time, and alleviating melena symptoms.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Peptic ulcer hemorrhage; Pantoprazole; Omeprazole; Curative effect

Zeng HJ. Efficacy of pantoprazole and omeprazole in treatment of peptic ulcer bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(20): 1894-1898 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1894.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1894>

## 摘要

### 目的

对比评价泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的疗效。

### 方法

本研究收集湖北省潜江市中心医院消化内科住院部2016-03/2016-12期间确诊并纳入治疗的消化性溃疡出血患者80例作为研究对象,根据治疗方案分为奥美拉唑组( $n=40$ )与泮托拉唑组( $n=40$ )。对比2组患者在临床疗效、出血情况以及呕血、黑便等临床指标方面的差异。

### 结果

对比临床总有效率,泮托拉唑组与奥美拉唑组均为95.00%(38/40),无显著差异( $P>0.05$ )。对比出血情况,泮托拉唑组治疗第1天出血量为 $153.2\text{ mL}\pm 15.6\text{ mL}$ ,治疗第3天出血量为 $12.1\text{ mL}\pm 2.5\text{ mL}$ ,出血停止时间为 $1.3\text{ d}\pm 0.4\text{ d}$ ,均显著低于奥美拉唑组,对比有显著差异( $P<0.05$ )。对比临床治疗,泮托拉唑组呕血次数平均为 $0.2\text{ 次}\pm 0.1\text{ 次}$ ,黑便次数平均为 $0.9\text{ 次}\pm 0.2\text{ 次}$ ,均显著低于奥美拉唑组,对比有显著差异( $P<0.05$ )。对比胃内酸碱度,泮托拉唑组24 h胃内酸碱值平均为 $6.7\text{ pH}\pm 0.2\text{ pH}$ ,显著高于奥美拉唑组,酸碱度达4.0时间平均为 $18.1\text{ min}\pm 2.5\text{ min}$ ,酸碱度达6.0时间平均为 $31.5\text{ min}\pm 1.2\text{ min}$ ,均显著短于奥美拉唑组,对比有显著差异( $P<0.05$ )。

### 结论

泮托拉唑治疗消化性溃疡出血的临床疗效与奥美拉唑相当,但在控制出血、缩短出血

时间以及缓解呕血黑便等症状上效果更为确切,有临床推广实践价值。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化性溃疡出血; 泮托拉唑; 奥美拉唑; 疗效

**核心提要:** 泮托拉唑治疗消化性溃疡出血的临床疗效与奥美拉唑相当,但在控制出血、缩短出血时间以及缓解呕血、黑便等症状上效果更为确切,有临床推广实践价值。

曾豪杰. 泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血治疗效果对比. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1894-1898 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1894.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i20.1894>

## 0 引言

消化性溃疡出血是消化内科常见急诊病症,部分症状严重的患者可能因急性失血性休克对生命安全构成威胁<sup>[1]</sup>。如何在短时间内提高对本病患者的治疗效果是医务人员所关注的重点。既往报道<sup>[2-4]</sup>中指出:奥美拉唑以及泮托拉唑均属于常见质子泵抑制剂类药物,对消化性溃疡出血患者而言有抑制胃酸分泌,加速创面愈合的效果<sup>[5-7]</sup>。故为对比评价泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的疗效,本研究收集湖北省潜江市中心医院消化内科住院部2016-03/2016-12期间确诊并纳入治疗的消化性溃疡出血患者80例作为研究对象,经随机分组后对比不同用药方案的价值,报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究收集湖北省潜江市中心医院消化内科住院部2016-03/2016-12期间确诊并纳入治疗的消化性溃疡出血患者80例作为研究对象,根据治疗方案分为奥美拉唑组( $n=40$ )与泮托拉唑组( $n=40$ )。奥美拉唑组中,男性25例,女性15例,年龄20-75岁,平均年龄为 $43.5\text{ 岁}\pm 2.6\text{ 岁}$ ,溃疡大小平均 $5.0\text{ mm}\pm 0.8\text{ mm}$ ,31例为胃溃疡,9例为十二指肠溃疡;泮托拉唑组中,男性21例,女性19例,年龄20-75岁,平均年龄 $43.9\text{ 岁}\pm 3.5\text{ 岁}$ ,溃疡大小平均 $5.3\text{ mm}\pm 0.9\text{ mm}$ ,28例为胃溃疡,12例为十二指肠溃疡。对比2组患者一般资料,无显著差异( $P>0.05$ ),有可比性。

## ■ 研究前沿

如何有效治疗消化性溃疡,并确保安全性,最大限度地减少患者呕血、黑便等次数,恢复体内酸碱度稳定,是临床医生关注的热点问题。

## ■ 相关报道

奥美拉唑以及泮托拉唑均属于常见质子泵抑制剂类药物,均通过选择性抑制胃黏膜壁细胞分泌小管上的质子泵H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶的方式,达到减少胃酸分泌,促进胃液内酸碱值升高,延长抑酸作用,提高凝血速度的目的,从而发挥对消化性溃疡出血患者的治疗效果。但泮托拉唑的生物利用度较奥美拉唑更高。因此,在应用泮托拉唑干预时,对消化性溃疡出血的止血速度更高,效果更为确切。

## ■ 创新盘点

消化性溃疡出血患者应用奥美拉唑或泮托拉唑药物治疗效果的对比报道较少,开展临床治疗方案优选的最佳领域。

表 1 2组患者一般资料对比表 [ $n = 40, n(\%)$ ]

分组	性别		年龄(岁)	溃疡大小(mm)	溃疡部位	
	男	女			胃溃疡	十二指肠溃疡
奥美拉唑组	25(62.50)	15(37.50)	43.5 ± 2.6	5.0 ± 0.8	31(77.50)	9(22.50)
泮托拉唑组	21(52.50)	19(47.50)	43.9 ± 3.5	5.3 ± 0.9	28(70.00)	12(30.00)

表 2 2组临床疗效对比表 [ $n = 40, n(\%)$ ]

分组	显效	有效	无效	总有效率
奥美拉唑组	26	12	2	38(95.00)
泮托拉唑组	25	13	2	38(95.00)

如表1。

1.2 方法 2组患者入院确诊后均控制饮食,常规补充血容量,有重度贫血表现患者用红细胞悬液输注干预,纠正失血性休克症状。在此基础上行不同药物干预:

1.2.1 奥美拉唑组: 本组患者用药奥美拉唑。方案为: 40.0 mg剂量奥美拉唑与100.0 mL剂量0.9%浓度氯化钠注射液配伍,经静脉滴注干预,频率2次/d,治疗时间为3-6 d。

1.2.2 泮托拉唑组: 本组患者用药泮托拉唑。方案为: 40.0 mg剂量泮托拉唑与100.0 mL剂量0.9%浓度氯化钠注射液配伍,经静脉滴注干预,频率2次/d,治疗时间为3-6 d。

1.3 观察指标 对比2组患者在临床疗效、出血情况以及呕血、黑便等临床指标方面的差异。疗效判定依据为: (1)经用药治疗后3 d内出血症状完全停止,无呕血、黑便等症状,判定为显效; (2)经用药治疗后5 d内出血症状基本停止,无呕血、黑便等症状或明显缓解,判定为有效; (3)未达到上述标准,判定为无效(注: 总有效率 = 显效率 + 有效率)。

**统计学处理** 用SPSS19.0软件进行数据分析,以mean ± SD表示计量资料,检验方法为 $t$ ,以 $n(\%)$ 表示计数资料,检验方法为 $\chi^2$ , $P$ 检验值 $<0.05$ 时表示组间数据对比具有差异性和统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效对比 对比临床总有效率,泮托拉唑组中26例显效,12例有效,2例无效,总有效率为95.00%(38/40),奥美拉唑组中25例显效,13例有效,2例无效,总有效率为95.00%(38/40),

对比无显著差异( $P>0.05$ ,表2)。

2.2 出血情况对比 对比出血情况,泮托拉唑组治疗第1天出血量为153.2 mL ± 15.6 mL,显著低于奥美拉唑组242.9 mL ± 23.6 mL,治疗第3天出血量为12.1 mL ± 2.5 mL,显著低于奥美拉唑组28.6 mL ± 3.9 mL,出血停止时间为1.3 d ± 0.4 d,显著低于奥美拉唑组2.9 d ± 0.2 d,对比有显著差异( $P<0.05$ )。

2.3 临床指标对比 对比临床治疗,泮托拉唑组呕血次数平均为0.2次 ± 0.1次,显著低于奥美拉唑组0.6次 ± 0.2次,黑便次数平均为0.9次 ± 0.2次,显著低于奥美拉唑组2.0次 ± 0.5次,对比有显著差异( $P<0.05$ )。

2.4 酸碱度对比 对比胃内酸碱度,泮托拉唑组24 h胃内酸碱值平均为6.7 pH ± 0.2 pH,显著高于奥美拉唑组5.3 pH ± 0.5 pH,酸碱度达4.0时间平均为18.1 min ± 2.5 min,显著短于奥美拉唑组30.1 min ± 1.6 min,酸碱度达6.0时间平均为31.5 min ± 1.2 min,显著短于奥美拉唑组62.5 min ± 5.8 min,对比有显著差异( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

消化性溃疡是导致消化道出血的主要因素之一,药物治疗的关键是控制出血,促进创面愈合。既往报道<sup>[8-10]</sup>中指出: 奥美拉唑以及泮托拉唑均属于常见质子泵抑制剂类药物,对消化性溃疡出血患者而言有抑制胃酸分泌,加速创面愈合的效果。两种药物均通过选择性抑制胃黏膜壁细胞分泌小管上的质子泵H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶的方式,达到减少胃酸分泌,促进胃液内酸碱值升高,延长抑酸作用,提高凝血速度的目的。

本研究中患者所使用奥美拉唑以及泮托



拉唑两类药物在苯环上的烷氧基取代基不同,虽然两者的作用机制类似<sup>[11-13]</sup>,但在生物利用度方面仍然存在一定差异。既往报道<sup>[14,15]</sup>中认为:奥美拉唑的生物利用度在45%左右,而泮托拉唑的生物利用度则可达到75%。因此,在应用泮托拉唑干预时,对消化性溃疡出血的止血速度更高,效果更为确切。本研究中观察数据显示:对比临床总有效率,泮托拉唑组为95.00%(38/40),奥美拉唑组为95.00%(38/40),对比无显著差异( $P>0.05$ ),不具有统计学意义。对比出血情况,泮托拉唑组治疗第1天出血量为 $153.2\text{ mL}\pm 15.6\text{ mL}$ ,治疗第3天出血量为 $12.1\text{ mL}\pm 2.5\text{ mL}$ ,出血停止时间为 $1.3\text{ d}\pm 0.4\text{ d}$ ,均显著低于奥美拉唑组,对比有显著差异( $P<0.05$ ),具有统计学意义。对比临床治疗,泮托拉唑组呕血次数平均为 $0.2\text{ 次}\pm 0.1\text{ 次}$ ,黑便次数平均为 $0.9\text{ 次}\pm 0.2\text{ 次}$ ,均显著低于奥美拉唑组,对比有显著差异( $P<0.05$ ),具有统计学意义。对比胃内酸碱度,泮托拉唑组24 h胃内酸碱值平均为 $6.7\text{ pH}\pm 0.2\text{ pH}$ ,显著高于奥美拉唑组,酸碱度达4.0时间平均为 $18.1\text{ min}\pm 2.5\text{ min}$ ,酸碱度达6.0时间平均为 $31.5\text{ min}\pm 1.2\text{ min}$ ,均显著短于奥美拉唑组,对比有显著差异( $P<0.05$ ),具有统计学意义。同样证实了泮托拉唑在生物利用度方面的优势是提高其临床疗效的关键所在。

总之,泮托拉唑治疗消化性溃疡出血的临床疗效与奥美拉唑相当,但在控制出血、缩短出血时间以及缓解呕血黑便等症状上效果更为确切,有临床推广实践价值。

#### 4 参考文献

- Shiao TH, Liu CJ, Luo JC, Su KC, Chen YM, Chen TJ, Chou KT, Shiao GM, Lee YC. Sleep apnea and risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based study. *Am J Med* 2013; 126: 249-255, 255.e1 [PMID: 23410566 DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.08.017]
- Miyake K, Akimoto T, Kusakabe M, Sato W, Yamada A, Yamawaki H, Kodaka Y, Shinpuku M, Nagoya H, Shindo T, Ueki N, Kusunoki M, Kawagoe T, Futagami S, Tsukui T, Sakamoto C. Water-soluble vitamin deficiencies in complicated peptic ulcer patients soon after ulcer onset in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2013; 59: 503-508 [PMID: 24477246 DOI: 10.3177/jnsv.59.503]
- Chang SS, Hu HY. Helicobacter pylori is not the predominant etiology for liver cirrhosis patients with peptic ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 159-165 [PMID: 23044811 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835a1b26]

- Peng YL, Leu HB, Luo JC, Huang CC, Hou MC, Lin HC, Lee FY. Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1295-1299 [PMID: 23488965 DOI: 10.1111/jgh.12190]
- Schietroma M, Piccione F, Carlei F, Sista F, Cecilia EM, Amicucci G. Peritonitis from perforated peptic ulcer and immune response. *J Invest Surg* 2013; 26: 294-304 [PMID: 23514054 DOI: 10.3109/08941939.2012.762073]
- Bai Y, Du YQ, Wang D, Zou DW, Jin ZD, Zhan XB, Zhao XY, Sha WH, Wang JB, Yu WF, Jiang Y, Ye LP, Zhang ST, Zhou LY, Chen MH, Yu XF, Zheng JW, Wang RQ, Huang XJ, Chen DF, Wang HH, Tian DA, Lu NH, Hou XH, Ji F, Wang JY, Yuan YZ, Fan DM, Wu KC, Jiang B, Li ZS; Chinese Peptic Ulcer Bleeding Research Group. Peptic ulcer bleeding in China: a multicenter endoscopic survey of 1006 patients. *J Dig Dis* 2014; 15: 5-11 [PMID: 24118892 DOI: 10.1111/1751-2980.12104]
- Bonamin F, Moraes TM, Dos Santos RC, Kushima H, Faria FM, Silva MA, Junior IV, Nogueira L, Bauab TM, Souza Brito AR, da Rocha LR, Hiruma-Lima CA. The effect of a minor constituent of essential oil from Citrus aurantium: the role of  $\beta$ -myrcene in preventing peptic ulcer disease. *Chem Biol Interact* 2014; 212: 11-19 [PMID: 24480520 DOI: 10.1016/j.cbi.2014.01.009]
- Huang KW, Leu HB, Luo JC, Chan WL, Hou MC, Lin HC, Lee FY, Kuan YC. Different peptic ulcer bleeding risk in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients receiving different dialysis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 807-813 [PMID: 24318806 DOI: 10.1007/s10620-013-2973-6]
- Sawaguchi M, Jin M, Matsushashi T, Ohba R, Hatakeyama N, Koizumi S, Onochi K, Tawaraya S, Watanabe N, Uchinami H, Yamamoto Y, Ohnishi H, Mashima H. Duodenocolic fistula caused by a peptic stomal ulcer following distal gastrectomy. *Intern Med* 2013; 52: 1579-1583 [PMID: 23857089 DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0496]
- Chen JY, Cheng TJ, Chang CY, Lan KM, Weng SF, Sheu MJ, Tseng SF, Hu ML. Increased incidence of herpes zoster in adult patients with peptic ulcer disease: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1873-1881 [PMID: 24536094 DOI: 10.1093/ije/dyt213]
- Hernández-Díaz S, Martín-Merino E, García Rodríguez LA. Risk of complications after a peptic ulcer diagnosis: effectiveness of proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1653-1662 [PMID: 23371011 DOI: 10.1007/s10620-013-2561-9]
- Bratanic A, Puljiz Z, Ljubicic N, Caric T, Jelacic I, Puljiz M, Perko Z. Predictive factors of rebleeding and mortality following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 112-117 [PMID: 22709912 DOI: 10.5754/hge11838]
- Gururatsakul M, Holloway RH, Bellon M, Bartholomeusz D, Talley NJ, Holtmann GJ. Complicated and uncomplicated peptic ulcer disease: altered symptom response to a nutrient challenge linked to gastric motor dysfunction. *Digestion* 2014; 89: 239-246 [PMID: 24903331 DOI: 10.1159/000363331]

#### ■名词解释

消化性溃疡出血: 消化性溃疡常见并发症,具有一定的典型性,多指胃溃疡或十二指肠溃疡出血,占各类上消化道出血的30%-50%左右。



#### ■同行评价

实验设计紧密结合临床需要,方法可行,结果可靠。对于指导消化性溃疡出血患者的临床用药选择有参考价值。

- 10.1159/000360635]
- 14 张展, 刘志强, 郑鹏远, 唐美爱. 外排泵抑制剂对幽门螺杆菌多重耐药性的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18: 262-267

- 15 Lu Y, Chen YI, Barkun A. Endoscopic management of acute peptic ulcer bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 677-705 [PMID: 25440919 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.08.003]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

# 原发性肝脏癌肉瘤1例

雷秋成, 邓斐文, 郭莉, 王峰杰, 胡健垣, 李杰原, 甄作均, 陈焕伟

雷秋成, 邓斐文, 王峰杰, 胡健垣, 李杰原, 甄作均, 陈焕伟, 佛山市第一人民医院肝胆胰脾外科 广东省佛山市 528000

郭莉, 佛山市第一人民医院病理科 广东省佛山市 528000

雷秋成, 住院医师, 主要从事肝胆胰肿瘤临床与基础研究.

**作者贡献分布:** 陈焕伟、甄作均、李杰原、雷秋成及邓斐文参与本病的诊断与治疗; 郭莉负责本病的病理学诊断; 雷秋成、王峰杰及胡健垣参与本病临床资料收集; 雷秋成与陈焕伟撰写本病例报告.

**通讯作者:** 陈焕伟, 主任医师, 528000, 广东省佛山市禅城区岭南大道北81号, 佛山市第一人民医院肝胆胰脾外科.

chwei\_fsyyy@163.com

电话: 0757-83161119

传真: 0757-83161116

收稿日期: 2017-03-20

修回日期: 2017-05-24

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-18

## A case of primary liver carcinosarcoma

Qiu-Cheng Lei, Fei-Wen Deng, Li Guo, Feng-Jie Wang, Jian-Yuan Hu, Jie-Yuan Li, Zuo-Jun Zhen, Huan-Wei Chen

Qiu-Cheng Lei, Fei-Wen Deng, Li-Guo, Feng-Jie Wang, Jian-Yuan Hu, Jie-Yuan Li, Zuo-Jun Zhen, Huan-Wei Chen, Department of Liver and Pancreatic Surgery, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Li Guo, Department of Pathology, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Huan-Wei Chen, Chief Physician, Department of Liver and Pancreatic Surgery, the First People's Hospital of Foshan, 81 North Lingnan Avenue, Chancheng District, Foshan 528000, Guangdong Province, China. chwei\_fsyyy@163.com

Received: 2017-03-20

Revised: 2017-05-24

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-18

## Abstract

Carcinosarcoma is a kind of malignant tumor that is a mixture of carcinoma and sarcoma. It usually affects the thyroid, breast, respiratory tract, and gastrointestinal tract. Primary liver carcinosarcoma is relatively rare. Because of its low incidence and similar clinical symptoms and radiographic manifestations to primary hepatocellular carcinoma, primary liver carcinosarcoma is often misdiagnosed clinically. The present paper reports a case of primary liver carcinosarcoma treated at The First People's Hospital of Foshan.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Liver cancer; Carcinosarcoma; Liver carcinosarcoma

Lei QC, Deng FW, Guo L, Wang FJ, Hu JY, Li JY, Zhen ZJ, Chen HW. A case of primary liver carcinosarcoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1899-1902 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1899.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1899>

## 摘要

癌肉瘤是一种合并癌和肉瘤成分的恶性肿瘤, 常发生于甲状腺、乳腺、呼吸道和胃肠道等, 而原发于肝脏的癌肉瘤(肝脏癌肉瘤)却较罕见. 由于其发病较低, 而且临床症状、影像学表现与原发性肝细胞肝癌极为相似, 故临床上误诊率较高. 本文报道佛山

## 背景资料

原发性肝脏癌肉瘤在国内外文献报道较罕见, 该病与原发性肝细胞肝癌在临床症状及影像学上相似, 早期误诊率较高. 该病的治疗方法有手术切除、化疗及放疗, 但至今尚无更好的治疗方案. 原发性肝脏癌肉瘤对化疗不敏感, 其预后比原发性肝细胞肝癌和肝内胆管细胞癌差, 大多数患者在发现肿瘤1年内死亡, 5 mo生存率为50%, 手术切除后的无瘤生存时间仅为半年. 报道原发性肝脏癌肉瘤的特点可有助于了解该病, 减少漏诊与误诊率.

## 同行评议者

刘江文, 主任医师, 石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科; 王凯峰, 副主任医师, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

# 研究前沿

原发性肝脏癌肉瘤恶性程度高, 发病原因尚未明确, 流行病学特点也未清楚. 目前治疗的主要方法有手术切除、化疗及放疗, 但治疗效果均欠佳, 至今尚无其他有效的治疗方法. 需要深入研究明确病因、了解流行病学特点, 寻找有效的治疗方法.

市第一人民医院近年收治的1例原发性肝脏癌肉瘤病例.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 癌肉瘤; 肝癌肉瘤

**核心提要:** 原发性肝脏癌肉瘤是一种较罕见的恶性肝脏肿瘤, 他同时包括上皮性与间叶性两种肿瘤成分. 临床症状无特异性, 以腹痛、乏力、发热、腹部肿块及肝功能异常等多见. 该病术前确诊困难, 须通过病理检测方可明确诊断. 该病恶性程度高, 对化疗不敏感, 手术切除疗效差.

雷秋成, 邓斐文, 郭莉, 王峰杰, 胡健垣, 李杰原, 甄作均, 陈焕伟. 原发性肝脏癌肉瘤1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1899-1902 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1899.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1899>

## 0 引言

癌肉瘤是一种合并癌和肉瘤成分的恶性肿瘤, 原发于肝脏的癌肉瘤(肝脏癌肉瘤)国内外文献报道较罕见. 由于该病与原发性肝细胞肝癌在临床症状及影像学上相似, 故早期误诊率较高. 本文通过分析1例原发性肝脏癌肉瘤患者的临床特点、影像学表现及治疗结果, 并结合文献复习, 进一步提高对该病的认识与诊断.

## 1 病例报告

患者, 男, 40岁. 因“体检发现肝占位4 d”入院. 既往有乙型肝炎、高血压、2型糖尿病病史2年余. 入院时查体无明显阳性体征. 实验室检查: HBsAg(+), Anti-HBs(-), HBeAg(-), Anti-HBe(+), Anti-HBc(+); AFP 2.93 μg/L, CA 125 23.03 U/mL, CEA 3.00 μg/L; B超检查提示肝左外叶实质性病变; CTA检查提示: (1)肝左叶占位病变; (2)肝方叶病变性质待定, 拟肝硬化结节癌变与其他病变鉴别, 累及门静脉左支, 钙化、血栓或癌栓形成; (3)腹膜后淋巴结增多. 胸片未见异常(图1). 患者于2016-08-12在全麻下行左半肝切除术. 术中见左肝巨块型肿瘤隆起, 大小约8 cm×9 cm×10 cm, 质硬. 手术过程顺利, 术中出血100 mL, 术中自体血回输400 mL, 输液2000 mL, 尿量200 mL. 术后标本送病理检查, 肉眼: 肝组织大小17 cm×

# 相关报道

Yamamoto等、Freeman等和Shu等各报道了1例联合手术、化疗及放疗三种手段治疗原发性肝脏癌肉瘤的病例, 其生存时间分别为12 mo、5 mo和4 mo. 国内学者报道3例原发性肝脏癌肉瘤采用手术切除结合微波消融术治疗, 但均在6-18 mo内发生肝内或肝外转移.

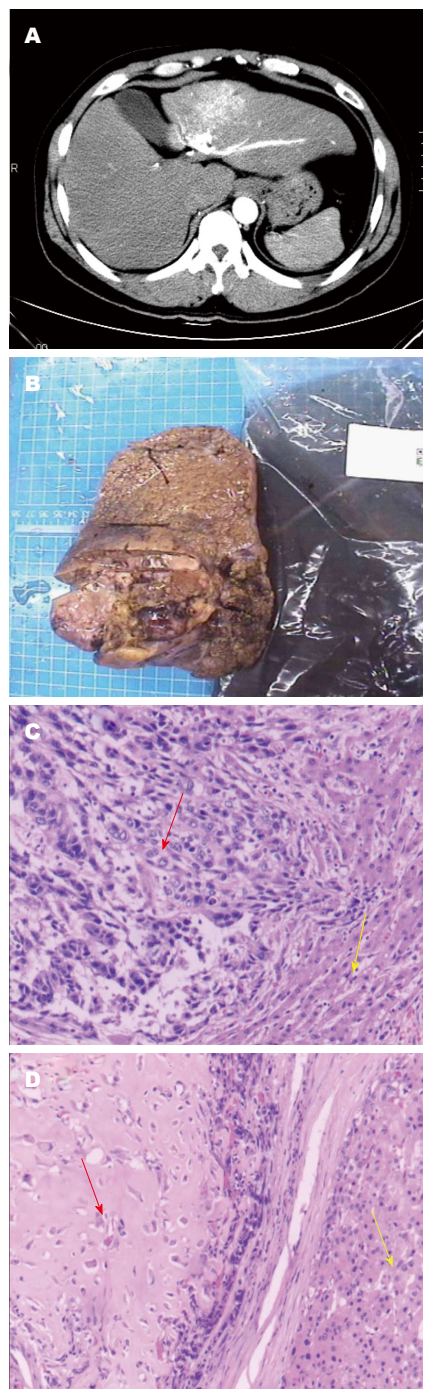


图1 患者男, 40岁, 诊断: 原发性肝脏癌肉瘤. A: 上腹部CTA结果; B: 左半肝切除标本图片; C: 红色箭头为分化差的癌浸润肝组织, 黄色箭头为残留肝组织(HE染色, 10×); D: 红色箭头为骨肉瘤区域, 黄色箭头为周围肝组织(HE染色, 10×).

13 cm×6 cm, 表面灰黄呈结节状, 距肝切缘1 cm紧邻被膜下见巨块型肿物大小9 cm×7 cm×8 cm, 切面灰黄色, 质硬有沙粒感, 与周围分界尚清, 周围组织未见卫星结节; 镜检: 可见肿瘤细胞实性片状或巢索状生长, 部分细胞呈上皮样, 大部分区域呈骨肉瘤改变; 免疫组织化



学结果: Ki-67(40%+), S-100(-), CD10(胆管+), Hepatocyte(-), Glypican-3(-), CD34(-), CK19(-), HBsAg(+), CK(-), AFP(-), CDK4(-), MDM2(+). 病理诊断: 为恶性肿瘤, 形态符合癌肉瘤. 术后予护肝、护胃、补充白蛋白、抗乙型肝炎病毒及营养支持治疗, 术后2 wk出院. 术后随访3 mo, 患者一般情况可, 无肿瘤复发.

## 2 讨论

20世纪80年代, 肝脏癌肉瘤概念存在争议, 常与“恶性混合瘤”、“成人肝母细胞瘤”或“肝肉瘤样癌”混淆不清<sup>[1,2]</sup>, 2002年版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分类将肝脏癌肉瘤定义为肝脏上皮性恶性肿瘤成分合并各种间叶性肉瘤成分, 也称为恶性多形性腺瘤. 有学者<sup>[3,4]</sup>认为肝脏癌肉瘤的肉瘤成分必须是指非梭形细胞肉瘤, 例如软骨、骨及肌源性等真性肉瘤成分. 本例在组织上有癌与肉瘤两种形态学表现, 相关的免疫组织化学表型亦支持, 临床上排除了转移瘤, 符合WHO诊断标准, 诊断为原发性肝脏癌肉瘤. 目前关于原发性肝脏癌肉瘤的组织学起源和发生机制有两种观点, 一种认为是起源于多潜能肝脏干细胞, 该种肝细胞可分化成上皮性与间叶性两种肿瘤成分<sup>[5]</sup>; 另一种认为该病中的肉瘤成分是由癌样成分通过化生机制转化而来的<sup>[6]</sup>.

原发性肝脏癌肉瘤较罕见, 国内外多为个案报道, 其中日本学者报道例数超过一半以上. 有研究<sup>[7]</sup>显示, 原发性肝脏癌肉瘤发病的平均年龄为62岁, 多发生于成年男性, 男女比例约为25:11, 大多数患者有乙型肝炎或丙型肝炎病史. 本病的临床表现与一般的原发性肝癌类似, 大多数患者表现为上腹疼痛、乏力、发热、腹部肿块和肝功能异常<sup>[7]</sup>, 但亦有一些患者早期并没有异常症状. 有研究<sup>[7]</sup>表明超过50%患者的AFP检查结果升高, 而其CEA和CA199肿瘤标志物大多为正常. 影像学检查如B超、CT、MRI和DSA可显示肿瘤位置和大小, 能够协助初步判断肿瘤的良恶性, 但却难以区分原发性肝癌和癌肉瘤<sup>[8]</sup>. 国外研究报道<sup>[7]</sup>该病的影像学检查常表现为巨大的肿块, 平均直径为10 cm. 由于本病临床少见, 临床表现和影像学检查均缺乏特异性, 故术前诊断困难, 容易误诊为原发性肝细胞肝癌, 最终的诊断需依靠术后或肝穿刺病理学检查. 病理组织学

方面, 癌肉瘤的上皮成分可分为肝细胞癌和胆管细胞癌, 而间叶成分可为软骨、骨及肌源性等真性肉瘤成分, 在免疫组织化学上, 肝细胞癌CK8、CK18、hepatocyte阳性, 胆管细胞癌CD10、CK7、EMA阳性, 而肉瘤成分均不表达CK8、CK18、CK及CK7<sup>[6,9]</sup>.

原发性肝脏癌肉瘤的预后极差, 多在早期已发生肝外转移, 最常见的转移部位是肺与淋巴结, 包括肝门部淋巴结及主动脉旁淋巴结<sup>[8]</sup>. 本例报道目前随访3 mo, 患者尚未发现转移. 本病的治疗方法是手术切除、化疗及放疗, 至今尚无更好的治疗方案. 原发性肝脏癌肉瘤对化疗不敏感, 其预后比原发性肝细胞肝癌和肝内胆管细胞癌差, 大多数患者在发现肿瘤1年内死亡. 国外研究报道<sup>[7]</sup>该病的5 mo生存率为50%, 手术切除后的无瘤生存时间仅为半年. Yamamoto等<sup>[7]</sup>、Freeman等<sup>[10]</sup>和Shu等<sup>[11]</sup>各报道了1例联合手术、化疗及放疗3种手段治疗原发性肝脏癌肉瘤的病例, 其生存时间分别为12、5和4 mo. 单纯放疗的病例未见报道. 近年有国内学者报道<sup>[12]</sup>3例原发性肝脏癌肉瘤采用手术切除结合微波消融术治疗, 但均在6-18 mo内发生肝内或肝外转移. 本例患者因术前诊断为原发性肝细胞肝癌, 遂行腹腔镜左半肝切除术.

原发性肝脏癌肉瘤是一种较罕见的恶性肿瘤, 以腹痛、乏力、发热、腹部肿块及肝功能异常等表现多见. 术前确诊困难, 须通过病理检测方可明确诊断. 该病恶性程度高, 对化疗不敏感, 手术切除疗效差, 至今尚无更有效的治疗方案, 对其更优的治疗方法有待探讨尝试.

## 3 参考文献

- Albores-Saavedra J, Henson DE. Tumors of the gall-bladder and extrahepatic bile ducts. *Atlas of Tumor Pathology* 1986; 22
- Craig JR, Peters RL, Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. *Atlas of tumor pathology*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology 1989: 223-255
- Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH. Miscellaneous tumors. Springer 1994: 35-36
- Ishak KG, Goodman ZD, Stocher JT. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Washington DC: AFIP 2001; 271-280
- Leger-Ravet MB, Borgonovo G, Amato A, Lemaigre G, Franco D. Carcinosarcoma of the liver with mesenchymal differentiation: a case report. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 255-259 [PMID: 8682474]
- Lao XM, Chen DY, Zhang YQ, Xiang J, Guo RP,

## ■创新盘点

本文报告1例原发性肝脏癌肉瘤, 并系统地复习该病的发病特点、临床症状、影像学表现、诊断及治疗方案与预后, 有助于进一步认识与研究该疾病.

## ■名词解释

原发性肝脏癌肉瘤是指原发于肝脏上皮性的恶性肿瘤成分合并各种间叶性肉瘤成分的肿瘤.



# 同行评价

该论文报道了1例国内外文献较罕见的原发性肝癌癌肉瘤, 有一定的临床价值.

- Lin XJ, Li JQ. Primary carcinosarcoma of the liver: clinicopathologic features of 5 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 817-826 [PMID: 17527068 DOI: 10.1097/01.pas.0000213431.07116.e0]
- 7 Yamamoto T, Kurashima Y, Ohata K, Hashiba R, Tanaka S, Uenishi T, Ohno K, Ikebe T, Miyaji K, Fukumoto N. Carcinosarcoma of the liver: report of a case. *Surg Today* 2014; 44: 1161-1170 [PMID: 23645292 DOI: 10.1007/s00595-013-0612-7]
- 8 徐海峰, 毛一雷, 杜顺达, 徐意瑶, 赵海涛, 迟天毅, 桑新亭, 卢欣, 杨志英, 钟守先, 黄洁夫. 肝脏原发性癌肉瘤六例的诊断和治疗. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 2914-2918
- 9 姚建国, 刘波, 包蕾. 肝癌癌肉瘤. *临床与实验病理学杂志* 2008; 24: 738-739
- 10 Freeman AJ, Bullpitt P, Keogh GW. Primary hepatic carcinosarcoma. *ANZ J Surg* 2004; 74: 1021-1023 [PMID: 15550104 DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.03232.x]
- 11 Shu RY, Ye M, Yu WY. A case of primary liver carcinosarcoma: CT findings. *Chin J Cancer* 2010; 29: 346-348 [PMID: 20193123]
- 12 陈安, 冯娟, 杜锡林, 鲁建国. 肝脏原发性癌肉瘤3例并文献复习. *临床急诊杂志* 2014; 15: 545-547

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## •消息•

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词典》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ ( $A$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 $37.6^{\circ}\text{C} \pm 1.2^{\circ}\text{C}$ ,  $45.6\text{岁} \pm 24\text{岁}$ ,  $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$ .  $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$ . BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$ , WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_r$ 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$ . 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 $\text{CO}_2$ 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5%  $\text{CO}_2$ , 50 mL/L  $\text{CO}_2$ ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.



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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$ , SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$ , 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$ , 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$ , 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$ . 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China  
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起页-止页。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。



2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasym.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espgancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-07-18/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

陈鑫 副主任医师  
天津医科大学总医院消化科

曹巍 教授  
郑州大学附属郑州中心医院转化医学中心

陈凤媛 主任医师  
复旦大学附属上海市第五人民医院消化科

陈凇 教授  
中国人民解放军总医院普通外科

陈孝平 教授  
华中科技大学同济医学院附属同济医院外科学系

褚传莲 副主任医师  
山东大学附属济南市中心医院消化内科

丁震 副主任医师  
武汉协和医院消化内科

杜雅菊 主任医师  
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

杜奕奇 教授  
第二军医大学长海医院消化内科

冯百岁 教授  
郑州大学第二附属医院消化内科

高道键 副主任医师  
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

胡兵 教授  
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤研究所肿瘤科

霍介格 主任医师  
江苏省中西医结合医院中西医结合肿瘤内科

霍丽娟 教授  
山西医科大学第一医院消化内科

金海燕 教授  
延边大学附属医院消化内科

靖大道 主任医师  
上海交通大学附属第一人民医院消化科

李成刚 副主任医师  
解放军总医院肿瘤外二科

李富宇 教授  
四川大学华西医院肝胆外科

李健丁 主任医师  
山西医科大学第一医院放射科

李正荣 主任医师  
南昌大学附属第一医院胃肠外科

李宗芳 主任医师  
西安交通大学医学院第二附属医院普通外科

芦永福 教授  
青海大学附属医院消化科

毛恩强 主任医师  
上海交通大学医学院附属瑞金医院临床实验室

孟忠吉 教授  
湖北医药学院附属太和医院感染科

秦冬梅 副教授  
石河子大学药学院

邱江锋 主任医师  
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

沈薇 主任医师  
重庆医科大学附属第二医院消化内科

宋艳燕 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区

孙冬林 教授  
常州市第一人民医院肝胆胰外科

孙维会 主任医师  
青岛市城阳人民医院感染科

## 志谢

唐映梅 副主任医师  
昆明医科大学第二附属医院消化内科

王春英 副主任护师  
济南市肿瘤医院院外三病区

王富春 教授  
长春中医药大学针灸推拿学院

王刚 教授  
哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科

王蓉 主任医师  
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

王巍 主任医师  
复旦大学附属华东医院外科

王卫东 主任医师  
佛山市顺德区第一人民医院普外二区

王晓鹏 副主任医师  
甘肃省人民医院普外科

王琇 副主任护师  
吉林大学第一医院内镜中心

王学梅 教授  
中国医科大学附属第一医院超声科超声医学

王艳红 主治医师  
河北医科大学附属邢台人民医院内镜室消化内科

吴文溪 教授  
南京医科大学第一附属医院普外胃肠外科

谢敏 主任医师  
南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科

薛海燕 副主任护师  
上海中医药大学附属龙华医院

俞富祥 副教授  
温州医科大学附属第一医院肝胆外科

郑盛 副教授  
云南省第三人民医院消化内科

郑雪梅 副主任护师  
西安交通大学第一附属医院

周谊霞 教授  
贵州医科大学护理学

朱继业 教授  
北京大学人民医院肝胆外科

朱世凯 副教授  
四川省人民医院肝胆胰外科·器官移植中心





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

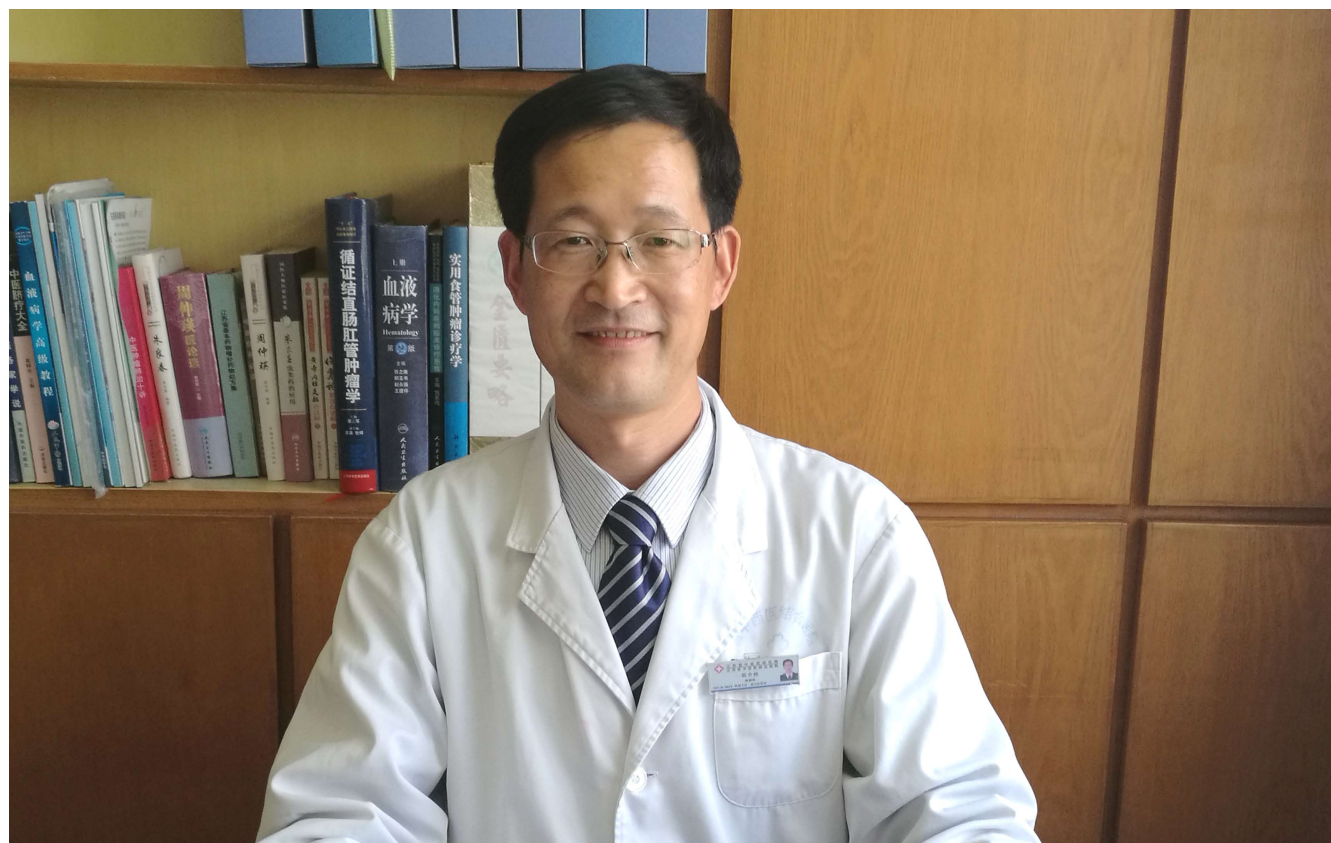


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 7 月 28 日 第 25 卷 第 21 期 (Volume 25 Number 21)**



**21 / 2017**

ISSN 1009-3079



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

## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

### 总顾问

陈可冀教授  
陈孝平教授  
纪小龙教授  
李兆申教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

### 主编

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

### 编委

#### 消化内科学

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

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

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

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

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



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

## 消化外科学

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

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

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

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

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

## 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈良主任医师  
陈茂伟教授  
程明亮教授  
程书权教授  
戴二黑教授  
丁惠国教授



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

**消化中医药学**  
陈涛教授  
杜群研究员  
郭湖潭教授  
黄培副主任医师  
贾永森副教授  
李军祥教授  
李康教授  
李卫强副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
刘成海教授  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉教授  
马赟副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞教授  
张永生副研究员  
周本杰主任药师  
祝晨藺教授

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

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

朱永良副研究员

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

**消化内镜及介入治疗学**  
陈凤媛副教授  
陈素钻主任医师  
陈小勇主任医师  
陈鑫副主任医师  
丁西平主任医师  
冯对平副主任医师  
高道键副教授  
高峰主任医师  
郭强主任医师  
孔德润教授  
李家平教授  
李鹏教授  
刘杰民副主任医师  
刘展主任医师  
茅爱武教授  
施宏主任医师  
孙冬林教授  
孙明军教授  
田锦林副主任医师  
万军教授  
王艳红主治医师  
王跃东主任医师  
吴杰主任医师  
吴灵飞教授  
余日胜教授  
张火俊副教授  
张立玮教授  
钟良教授  
诸葛宇征主任医师

**消化中西医结合学**  
陈泽雄主任医师

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

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

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

胥萍主任技师  
袂茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赅宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

#### 消化病理学

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

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

#### 消化护理学

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

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

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



### 述评

1903  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝受体显像在肝功能评估临床研究应用及进展

王荣福, 庞小溪, 刘敏, 霍焱

1910 慢加急性肝衰竭: 东西方诊断和预后的差异

王宪波, 高方媛

1921 恶性肠梗阻的治疗现状与进展

马骏, 霍介格

1928 MicroRNAs在结直肠癌中的研究进展

魏国, 杨菁

1934 恶性肿瘤缺氧酸性微环境对免疫治疗影响机制的研究进展

李伟东, 孙学英

### 基础研究

1945 美洲大蠊提取物对慢性萎缩性胃炎大鼠TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的影响

周威, 袁星星

### 临床研究

1952 Chemerin和粪便钙卫蛋白对炎症性肠病活动性的诊断价值

徐斐, 刘菲

### 研究快报

1959 综合护理干预在急性上消化道大出血患者中的护理干预及对凝血因子的影响

申屠俊

## 临床经验

1963 MELD、Child-Pugh、SOFA评分系统在血浆置换治疗慢加急性肝衰竭中的应用

杨黎冰, 仝静, 祖晓满, 王春峰

1968 乳糜泻合并自身免疫性肝病10例临床特征

康改玲, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 侯宇格, 李巧利

1976 快速康复对妇科肿瘤患者腹腔镜手术护理中的护理效果及心理波动的影响

叶小琴

1980 Rood技术干预与常规口腔干预对脑卒中吞咽困难患者营养不良的效果对比

王玲, 袁小平, 叶李娟

## 病例报告

1985 手术治疗胰腺腺泡细胞癌伴发脂膜炎1例

王睿鹏, 李忠康, 尚海涛, 张西波, 鲍建亨, 王海博, 郝成飞, 刘军舰

## 附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知  
I 2017年国内国际会议预告

## 志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委



## 消 息

- 1909 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1920 《世界华人消化杂志》正文要求  
1933 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1944 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1958 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
1975 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1988 《世界华人消化杂志》外文字符标准

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 霍介格, 主任中医师, 博士研究生导师, 210028, 江苏省南京市红山路十字街100号, 南京中医药大学附属中西医结合医院. 主要从事消化系统肿瘤的中西医结合临床与科研. 主持和参与国家自然科学基金等省部级课题20余项, 获中国中西医结合学会科技三等奖1项, 江苏省中医药科技一等奖1项. 为江苏卫生拔尖人才, 江苏省“333”高层次人才(第二层次), 江苏省“六大人才高峰”资助对象. 发表学术论文100余篇, 其中SCI收录12篇, 申请国家发明专利10项, 出版著作7部.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



### EDITORIAL

- 1903 Clinical application of  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA in assessment of liver function by hepatic receptor imaging

*Wang RF, Pang XX, Liu M, Huo Y*

- 1910 Acute-on-chronic liver failure: Difference in definition and prognosis between the East and West

*Wang XB, Gao FY*

- 1921 Recent progress and current status of treatment of malignant intestinal obstruction

*Ma J, Huo JG*

- 1928 Role of microRNAs in colorectal cancer: A review

*Wei G, Yang J*

- 1934 Mechanisms by which tumor hypoxic and acidic microenvironments affect immunotherapy

*Li WD, Sun XY*

### BASIC RESEARCH

- 1945 Effect of *Periplaneta americana* extract on TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in gastric mucosa of rats with chronic atrophic gastritis

*Zhou W, Yuan XX*

### CLINICAL RESEARCH

- 1952 Diagnostic value of chemerin and fecal calprotectin in active inflammatory bowel disease

*Xu F, Liu F*

**RAPID COMMUNICATION**

- 1959 Comprehensive nursing intervention in patients with acute massive upper gastrointestinal bleeding: Efficacy and influence on coagulation function

*Shen TJ*

**CLINICAL PRACTICE**

- 1963 Comparison of MELD, Child-Pugh classification, and SOFA for prediction of short-term prognosis in patients with acute-on-chronic liver failure treated with plasm exchange

*Yang LB, Tong J, Zu XM, Wang CF*

- 1968 Clinical features of celiac disease in patients with autoimmune liver disease: Report of 10 cases

*Kang GL, Xu Y, Bao J, Liu XM, Hou YG, Li QL*

- 1976 Application of fast-track surgical nursing care to laparoscopic surgery in patients with gynecological tumors: Nursing effects and impact on psychological fluctuations

*Ye XQ*

- 1980 Effects of Rood intervention and routine oral intervention on malnutrition in stroke patients with dysphagia

*Wang L, Qiu XP, Ye LJ*

**CASE REPORT**

- 1985 Surgical therapy of panniculitis associated with pancreatic cancer: A case report

*Wang RP, Li ZL, Shang HT, Zhang XB, Bao JH, Wang HB, Hao CF, Liu JJ*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 21 July 28, 2017

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie-Ge Huo, Chief Physician, Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, 100 Shizi Street, Hongshan Road, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** July 28, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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



# $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝受体显像在肝功能评估临床研究应用及进展

王荣福, 庞小溪, 刘敏, 霍焱

王荣福, 庞小溪, 刘敏, 霍焱, 北京大学第一医院核医学科  
北京市 100034

王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事临床核医学与  
分子核医学的应用与研究.

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项基金资助项目,  
No. 2011YQ03011409; 十二五国家支撑计划基金资助项目,  
No. 2014BAA03B03.

作者贡献分布: 本文由王荣福选题、拟定文章结构框架暨科学  
关键核心问题及终稿校样; 庞小溪负责撰写初稿与修改; 刘敏  
负责查阅国内文献、进一步梳理临床应用价值及科学价值线  
索; 霍焱负责查阅国外文献、协作第一作者核实本文的科学  
核心问题, 并负责文章结构、逻辑问题及文献引用规范等文  
字处理.

通讯作者: 王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100034, 北  
京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院核医学科.  
[rongfu\\_wang@bjmu.edu.cn](mailto:rongfu_wang@bjmu.edu.cn)  
电话: 010-83572594

收稿日期: 2017-03-29  
修回日期: 2017-04-28  
接受日期: 2017-05-11  
在线出版日期: 2017-07-28

## Clinical application of $^{99m}\text{Tc}$ -GSA in assessment of liver function by hepatic receptor imaging

Rong-Fu Wang, Xiao-Xi Pang, Min Liu, Yan Huo

Rong-Fu Wang, Xiao-Xi Pang, Min Liu, Yan Huo,  
Department of Nuclear Medicine, Peking University First  
Hospital, Beijing 100034, China

Supported by: National Special Fund for the Development  
of Major Research Equipment and Instruments, No.  
2011YQ03011409; Twelfth "Five-Year" Plan for Science  
and Technology Support, No. 2014BAA03B03.

Correspondence to: Rong-Fu Wang, Professor, Chief  
Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking  
University First Hospital, 8 Xishiku Avenue, Xicheng

District, Beijing 100034, China. [rongfu\\_wang@bjmu.edu.cn](mailto:rongfu_wang@bjmu.edu.cn)

Received: 2017-03-29  
Revised: 2017-04-28  
Accepted: 2017-05-11  
Published online: 2017-07-28

## Abstract

Liver disease is quite common in China, having a serious influence on the health of people. Surgery is still one of the most treatments for liver disease. Evaluation of liver function before operation plays an essential role in therapeutic scheme formulation, and preoperative 3D quantitative hepatic function imaging has attracted surgeons' attention. Molecular imaging technique is booming in recent years, especially in the field of nuclear medicine. As a novel ASGPR tracer,  $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl-human serum albumin ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) could accurately reflect liver function in a non-invasive manner. However, most of available studies remain at their primary stage, especially in China, and further clinical trials are required. In this paper, we will give a systematic introduction of hepatic receptor imaging by  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA single photon emission computed tomography scanning and discuss its potential clinical prospects.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words:  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA; Single photon emission computed tomography; Hepatic function; Partial hepatectomy

Wang RF, Pang XX, Liu M, Huo Y. Clinical application of  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA in assessment of liver function by hepatic receptor imaging. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

## 背景资料

虽然精准区域肝  
功能具有重要临  
床价值, 但临床  
上一直鲜有简便  
易行准确的技术  
手段实现这一需  
求. 大量基础以  
及临床试验证实,  
 $^{99m}\text{Tc}$ -半乳糖基人  
血清白蛋白单光  
子发射计算机断  
层成像扫描能出  
色地承担该任务,  
同时该显像剂仍  
具有巨大潜力等  
待深入探索.

## 同行评议者

白彬, 主任医师,  
哈尔滨医科大学  
附属第二医院介  
入科; 管樑, 主任  
医师, 上海交通大  
学医学院附属瑞  
金医院核医学科

## ■ 研发前沿

为进一步提高显像质量, 并且降低患者所受辐射剂量, 半乳糖基人血清白蛋白立体肝功能评估的进一步研究主要集中在正电子核素标记、多模态影像融合以及应用软件的升级更新。

2017; 25(21): 1903-1909 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1903.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1903>

## 摘要

我国是肝病大国, 各种肝病严重影响人民健康, 手术是多种肝病的重要治疗手段之一。术前肝功能评估对于手术方案制定发挥极为重要价值, 其中尤以三维定量肝功能成像技术备受临床关注。近年来分子影像突飞猛进, 恰巧这也是核医学分子影像技术的优势所在。大量研究证实新型肝细胞去唾液酸糖蛋白受体显像剂 $^{99m}\text{Tc}$ -半乳糖基人血清白蛋白( $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl-human serum albumin,  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA)能够于无创条件下较为准确地反映肝功能状态, 但现有研究尚处于初始阶段, 仍待深入的临床研究。本文旨在系统阐述 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA单光子发射计算机断层成像肝受体显像基础上, 结合已有临床研究及新进展, 探索其潜在临床应用前景及未来发展动向。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词:  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA; 单光子发射计算机断层成像; 肝功能; 肝切除

**核心提要:** 不同于肝功能生化检查只能获得整体肝功能水平而且灵敏度较差,  $^{99m}\text{Tc}$ -半乳糖基人血清白蛋白单光子发射计算机断层成像扫描能够提供精准的区域肝功能评估, 为多种肝脏疾病治疗方案的制定及优化具有重要的临床意义, 各种参数优化为其提供更大潜能。

王荣福, 庞小溪, 刘敏, 霍焱.  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝受体显像在肝功能评估临床研究应用及进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(21): 1903-1909 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1903.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1903>

## 0 引言

肝炎、肝硬化、肝癌均为我国常见的重大疾病, 常预后较差, 且三者常合并发生, 致使确诊时多为晚期, 肝功能已经严重受损, 肝储备功能差。目前我国仅乙型肝炎病毒携带者就约有1.3亿, 占总人口的10%<sup>[1]</sup>。我国也是全球肝癌最高发的国家, 肝癌发病及死亡人数分别占全球的一半以上<sup>[2]</sup>。外科手术治疗是重要的治疗手段之一, 无论是肝移植或肝叶切除均需精准切除已丧失功能肝叶的同时最大限度保留功能

尚可的部分肝叶, 以降低术后并发症, 改善预后。随着手术技巧日趋成熟精准, 对术前特定区域肝组织功能准确评估也提出了更高的要求。目前临床客观评估肝功能主要依靠肝功能生化检查, 反映肝脏整体器官的功能<sup>[3]</sup>, 即使是对肝功能综合判断的各种评分系统, 也多以生化功能性检测结果为参考, 无法实现三维立体定性/定量评估肝功能, 故将之应用于肝脏外科手术治疗, 存在明显不足。

影像学是目前践行精准肝切除理念, 术前精准评估肝功能的唯一可行手段。传统成像技术以解剖细节显示见长, 如CT三维重建虽可在预测术中解剖情况和余肝体积中具有一定优势<sup>[4]</sup>, 但却仍无法客观评估肝功能状态, 故无法准确反映肝功能不均质情况, 且难以准确评估肝脏储备功能及其术后代偿能力。核医学影像以功能成像见长, 而核医学成像技术关键依赖性质不同的显像剂<sup>[5-7]</sup>。现已有多种放射性核素标记探针用于肝脏显像<sup>[8]</sup>, 本文旨在阐述新型单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)肝功能显像剂 $^{99m}\text{Tc}$ -半乳糖基人血清白蛋白( $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl-human serum albumin,  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA)的新进展及其临床应用。

1  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA

肝脏清除糖蛋白需要借助肝细胞表面的去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR), 其配体称为去唾液酸糖蛋白(asialoglycoprotein, ASGP)<sup>[9]</sup>, GSA便是人工合成的ASGP类似物。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA为放射性核素 $^{99m}\text{Tc}$ 标记GSA所制得的分子探针, 经静脉注射人体后, 可通过SPECT扫描成像, 便可实现无创地可视化定量总肝功能及区域肝功能。常用参数有受体指数(receptor index,  $\text{LHL}_{15}$ )和血液清除指数(blood clearance index,  $\text{HH}_{15}$ )<sup>[10]</sup>。 $\text{LHL}_{15}$ 为静脉注射 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA后第15 min时, 肝感兴趣区(region of interest, ROI)的放射性计数/(肝ROI放射性计数+心ROI放射性计数)的比值;  $\text{HH}_{15}$ 为静脉注射 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA后15 min心ROI放射性计数/3 min心ROI放射性计数比值。

患者肝功能受损时, 肝细胞数量减少, ASGPR数量下降, 对GSA的结合和摄取也随之降低, 根据肝脏不同区域 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA放射性计数差异而成像, 便可有效地评估不同区域肝组

织功能状态<sup>[11,12]</sup>, 该成像技术使得评估区域性肝功能成为可能<sup>[13]</sup>. 例如, 肝硬化、肝癌时肝细胞表面ASGPR水平下降, 而肝转移癌却缺乏该受体; 癌组织周围的肝组织ASGPR水平取决于合并肝硬化程度; 梗阻性黄疸患者该受体水平虽有所下降, 但不及肝硬化时的水平, 因为肝脏摄取 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA与胆红素无竞争抑制关系<sup>[14]</sup>. 有研究<sup>[9]</sup>证实, 术前残肝ASGPR水平与术后肝功能参数密切相关.

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT扫描方案分静态扫描<sup>[15]</sup>和动态扫描<sup>[16]</sup>两种. 前者能够获得肝脏的功能体积, 比CT测量肝脏体积更适合用于余肝功能评估. 后者能够获得功能体积、肝脏摄取率及肝脏摄取密度, 克服肝功能的不均匀分布, 对区域性肝功能进行更精确的评估. 即便正常情况下, 肝脏不同区域肝功能仍存差异<sup>[17]</sup>. Sugahara等<sup>[18]</sup>的研究结果显示, 肝脏摄取率和摄取密度均随肝脏病变的加重而下降, 且肝左、右叶也有差异, 而功能体积只有在Child-Pugh评分C级的患者中才会明显下降.

## 2 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA临床研究

肝叶切除术后肝功能衰竭治疗极其困难, 死亡率高, 术前评估余肝(future remnant liver, FRL)功能对预测患者能否安全经受扩大切除十分关键<sup>[19]</sup>. 日本早已有商业供应的 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA试剂盒可供临床使用<sup>[20]</sup>, 该显像剂可作为早期预测肝功能衰竭患者能否幸存的指标<sup>[21]</sup>, 但国内目前仅见零星报道<sup>[22]</sup>证实 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT显像可用于肝硬化及梗阻性黄疸肝功能评估及术后肝功能预测, 并显著优于CT.

**2.1 在肝硬化/肝纤维化中的应用** 肝硬化/肝纤维化是最常见的肝病之一, 也是手术治疗的主要适应证之一. 肝纤维化严重患者在肝切除术后常出现更高的并发症发病率和死亡率<sup>[23]</sup>. 术前准确评估肝纤维化程度对手术至关重要. 穿刺活检虽为金标准但也因有创而被限制, 其他实验室检查尚无法直接评估肝纤维化程度. 为无创准确评估肝纤维化, Taniguchi等<sup>[24]</sup>采用SPECT动态扫描方案, 获得78例肝癌术后患者的ICG  $R_{15}$ 、 $HH_{15}$ 、 $LHL_{15}$ 及肝清除率(hepatic clearance, HC), 发现这些指标均与肝纤维化程度相关, 并且HC与传统的肝功能检查相关性最好; 经多变量分析后证实HC和 $LHL_{15}$ 为肝纤维化程度的重要独立预测因素, HC是预测肝

纤维化严重程度最有价值的指标. 由此可见 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA为无创准确可视化评估肝纤维化程度提供了可能.

**2.2 在肝癌及肝移植中的应用** 肝癌严重影响我国百姓健康. 随着外科技术及围手术期监护的进步, 现在扩大肝切除手术已经越来越频繁. 由此导致较小的术后剩余肝体积, 增加了术后肝功能不全的风险. 术后肝功能不全的治疗非常困难, 死亡率较高. 因此, 精准的术前剩余肝脏功能评估对于判定患者能否安全耐受扩大肝切除术就尤为重要.

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA评估肝癌余肝功能较血生化检查更加敏感, 且可无创可视化定量区域肝功能状态<sup>[25]</sup>. Iimuro等<sup>[11]</sup>对32例肝癌患者术前进行 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT检查, 并与CT检查图像融合进行区域肝功能评估, 发现剩余肝脏摄取率与肝切除术后包括血清总胆红素(total bilirubin, TBil)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、胆碱酯酶活性等肝功能指标显著相关, 而剩余功能性肝功能体积与上述指标并未发现有统计学意义的相关性.

日本学者研究<sup>[26]</sup>证实术前 $LHL_{15}$ 和 $HH_{15}$ 可用于预测丙肝相关性肝纤维化及肝癌预后. Yoshizumi等<sup>[27]</sup>发现 $LHL/HH \geq 1.3$ 的患者, 移植术后6 mo生存率显著提高, 且 $LHL/HH$ 与移植肝功能及患者短期预后相关, Nishikawa等<sup>[26]</sup>将该指标修正为 $\geq 1.37$ . 与我国情况相似, 日本也以肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为主<sup>[28]</sup>, 因此他们的经验对我们具有重要的指导价值.

**2.3 在梗阻性黄疸和高胆红素血症中的应用** 大量其他肝脏显像剂(如 $^{99m}\text{Tc}$ -EHIDA等)研究证实SPECT对于新生儿梗阻性黄疸的定性、定位诊断具有重要临床价值, 尚缺乏有效评估梗阻性黄疸患者余肝功能的技术手段. GSA与ASGPR的特异性结合, 并将GSA转运进入肝细胞, 且降解后不经胆道排泄, 故不受高胆红素血症的直接影响, 因此 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA可作为高胆红素血症患者肝功能评估的有效手段. 该假设得到了Mimura等<sup>[29]</sup>研究的肯定. 最近黄鑫<sup>[30]</sup>通过基础实验及临床试验证实,  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA能够较好地反映梗阻性黄疸患者的肝功能, 也是肝门部胆管癌肝切除术后肝功能不全的独立预后因素, 具有重要临床应用价值.

吲哚菁绿(indocyanine Green, ICG)第15分

## ■ 相关报道

日本学者在该显像剂的研发及应用取得显著成就, 他们的经验成就对于大家的实际情况具有很强的指导价值, 国内如北师大、协和医院也有初步研究, 并已取得良好成绩.



**■创新盘点**

临床研究显示该显像剂对于多种肝脏及相关疾病均有重要的临床价值, 探索正电子核素标记也取得显著进步, 多模态影像融合弥补单模态不足, 这些均为该探针未来发展奠定扎实基础. 本文限于篇幅, 对以上几点做了简要阐述.

钟滞留率(ICGR<sub>15</sub>)已被证实为预测肝储备功能的良好指标<sup>[31]</sup>, 但其准确性被认为受诸多因素影响<sup>[3]</sup>, 且其仅能反映整体肝功能. 当血清胆红素 $>3\text{ mg/dL}$ 时, ICGR<sub>15</sub>准确性明显降低<sup>[32]</sup>. 约9%-20%患者的ICGR<sub>15</sub>和 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA存在差异, 经活检证实后者更好的反应了疾病在组织学上的严重程度<sup>[33]</sup>, 且与患者临床症状及预后相关性更高<sup>[34]</sup>.

由此可见,  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA是目前可应用于梗阻性黄疸和高胆红素血症患者肝功能评估的良好显像剂.

**2.4 在门脉高压/门静脉栓塞中的应用** 门静脉高压是肝硬化病理生理机制中的重要一环, 会产生严重后果. Kamohara等<sup>[35]</sup>对180例肝切除术后患者研究发现, 当ICGR<sub>15</sub>为15%-25%时, LHL $\geq 0.9$ 组患者的基础状态下的血小板、门静脉压及HAI积分均优于LHL $< 0.9$ 组的患者; LHL $\geq 0.9$ 的患者并发症发病率也低于前期未进行 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA检查而无LHL的患者. 说明 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA LHL能够反映肝功能中度损伤患者门静脉高压的严重程度.

术前门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)是指肝大部切除术前, 选择性栓塞待切除肝组织的门脉分支, 增加未栓塞肝组织的门脉血流, 使其增生肥大, 增加肝脏体积, 从而扩大手术切除的指征, 提高肝癌切除率, 降低术后并发症<sup>[36]</sup>. 为余肝脏体积处于边缘状态的患者提供手术机会. 然而肝脏肥大增生反应因人而异<sup>[37]</sup>, 因此PVE也对术前区域肝功能评估提出更高的要求<sup>[38]</sup>. Beppu等<sup>[39]</sup>将 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT/CT融合成像应用于PVE手术前后肝功能对比, 并与传统CT对比, 结果发现PVE术后功能性余肝体积增加21.4%, 表明 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT/CT能够比传统CT更准确地评估功能肝体积.

另外, 肝炎等肝功能损伤患者ASGPR表达显著下降, 该受体也被广泛应用于余肝功能评估<sup>[40]</sup>. 据此推测 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA可用于各种肝炎患者肝功能损伤程度的三维立体评估. 目前国内外尚未见类似报道.

### 3 新进展/未来发展方向

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA具有重要的临床价值及应用前景, 但目前尚未得到广泛应用. 原因可能包括(1)SPECT获得的图像分辨率较低且无法分辨肝脏血管、胆管、胆囊等解剖结构信息;(2)参

数繁多复杂, 尚未实现标准化操作, 且具有放射性;(3)国内目前尚未正式将 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA运用于临床. 针对以上不足, 我们认为未来发展方向可能包括应用软件升级、单光子和正电子药物研发、多模态分子影像设备SPECT/CT、PET/CT和PET/MR的同机融合应用等方面.

**3.1 SPECT/CT 为克服空间分辨率不足, 将SPECT与CT进行图像融合势在必行.** 有关研究<sup>[41]</sup>发现, 融合图像不仅解决了空间分辨率的问题, 同时基于CT的衰减校正为SPECT获得更好的定量信息提供可能. 借此定量SPECT于术前便可预测术后肝功能状态, 为安全的肝切除手术提供保障<sup>[42]</sup>.

**3.2 SYNAPSE VINCENT软件** SYNAPSE VINCENT软件已经广泛应用于各种手术领域<sup>[43]</sup>, 能够预见术中情形. Yoshida等<sup>[44]</sup>对15例肝切除术前患者进行 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT扫描与增强CT扫描, 并用SYNAPSE VINCENT软件重建(3D)- $^{99m}\text{Tc}$ -GSA/血管融合图像. 研究表明该融合图像能够无创地显示计划手术切除患者的功能肝体积, 并且发现计划切除的无肿瘤功能肝体积比传统CT所得肝体积小约20%. 提示该3D融合成像系统更优于传统CT成像方法.

**3.3 正电子核素标记** 为提高显像质量、降低患者所受辐射剂量, 利用正电子核素标记制备用于正电子发射计算机断层成像(positron emission computerized tomography, PET)显像的分子探针是一大趋势. 据报道<sup>[45]</sup>已有学者成功开发 $^{18}\text{F}$ 标记新半乳糖白蛋白(galactosyl-neoglycoalbumin,  $^{18}\text{F}$ -FNGA), 但该显像剂标记时长达150 min, 标记率仅为8%-10%, 经脱盐柱纯化后放化纯 $>99\%$ , 静脉注射后经泌尿系统排泄, 并且具有优良的生物学特性、定量信息以及更高分辨率, 因此 $^{18}\text{F}$ -FNGA PET显像技术将有机会成为定量评估手术风险的重要手段, 并有助于优化肝脏手术方案<sup>[46]</sup>. 针对 $^{18}\text{F}$ 标记率过低的问题, Haubner等<sup>[47]</sup>选用正电子核素 $^{68}\text{Ga}$ 采取螯合标记法, 显著提高标记率( $>98\%$ ), 而且所得 $^{68}\text{Ga}$ -DTPA-GSA生物学性质良好, 更为重要的是 $^{68}\text{Ga}$ 摆脱了对回旋加速器的依赖<sup>[48]</sup>, 将能够加快GSA正电子显像剂的临床应用.

### 4 结论

肝病是严重危害我国人民健康的重大疾病之一, 手术是多种肝病治疗的主要手段. 术前充



分准确地评估能以及储备能力对改善患者预后具有重要的临床价值<sup>[49]</sup>,  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT扫描为无创可视化准确评估立体肝功能状态提供可能。核医学分子影像是践行精准医疗有效手段<sup>[50]</sup>, 分子影像新技术PET/CT和PET/MR的完善和进步必将加速该显像剂的研发和广泛应用, 造福人类健康。

## 5 参考文献

- Yang T, Wu MC. Discrimination against hepatitis B carriers in China. *Lancet* 2011; 378: 1059 [PMID: 21924982 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61460-8]
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 窦科峰, 樊嘉, 别平, 耿小平, 吕文平. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011版). *中华消化外科杂志* 2011; 10: 20-25
- Eapen M, Korah R, Geetha G. Swarm Intelligence Integrated Graph-Cut for Liver Segmentation from 3D-CT Volumes. *ScientificWorldJournal* 2015; 2015: 823541 [PMID: 26689833 DOI: 10.1155/2015/823541]
- 王荣福. 分子核医学应用进展. *中国临床影像杂志* 2008; 19: 585-590
- 王荣福. 核素示踪技术分子功能影像在肿瘤诊治中应用及进展. *肿瘤学杂志* 2008; 14: 615-619
- 王荣福, 张春丽. 肿瘤受体显像. *国外医学放射医学核医学分册* 2000; 24: 124-127
- 王荣福, 李少林. *核医学-临床和教学参考书*. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 394-408
- Stockert RJ, Morell AG. Hepatic binding protein: the galactose-specific receptor of mammalian hepatocytes. *Hepatology* 1983; 3: 750-757 [PMID: 6413351 DOI: 10.1002/hep.1840030520]
- Kondo M. Usefulness of  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA scintigraphy for estimation of residual hepatic functions and postoperative changes of HH15 and LHL15. *Kaku Igaku* 2001; 38: 191-200 [PMID: 11452484]
- Iimuro Y, Kashiwagi T, Yamanaka J, Hirano T, Saito S, Sugimoto T, Watanabe S, Kuroda N, Okada T, Asano Y, Uyama N, Fujimoto J. Preoperative estimation of asialoglycoprotein receptor expression in the remnant liver from CT/ $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT fusion images correlates well with postoperative liver function parameters. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 673-681 [PMID: 20703846 DOI: 10.1007/s00534-010-0264-6]
- 段伟东. 精准肝切除时代围手术期肝功能评估. *临床外科杂志* 2010; 18: 585-587
- Imaeda T, Kanematsu M, Asada S, Seki M, Doi H, Saji S. Utility of Tc- $^{99m}$  GSA SPECT imaging in estimation of functional volume of liver segments in health and liver diseases. *Clin Nucl Med* 1995; 20: 322-328 [PMID: 7788989 DOI: 10.1097/00003072-199504000-00008]
- Sawamura T, Nakada H, Hazama H, Shiozaki Y, Sameshima Y, Tashiro Y. Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma. Asialoglycoprotein receptor in cirrhosis and liver cell carcinoma. *Gastroenterology* 1984; 87: 1217-1221 [PMID: 6092193]
- Satoh K, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Wakabayashi H, Ohkawa M.  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA liver dynamic SPECT for the preoperative assessment of hepatectomy. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 61-67 [PMID: 12691132 DOI: 10.1007/BF02988261]
- Mao Y, Du S, Ba J, Li F, Yang H, Lu X, Sang X, Li S, Che L, Tong J, Xu Y, Xu H, Zhao H, Chi T, Liu F, Du Y, Zhang X, Wang X, Dong J, Zhong S, Huang J, Yu Y, Wang J. Using Dynamic  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT/CT fusion images for hepatectomy planning and postoperative liver failure prediction. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1301-1307 [PMID: 25294018 DOI: 10.1245/s10434-014-4117-4]
- Sumiyoshi T, Shima Y, Tokorodani R, Okabayashi T, Kozuki A, Hata Y, Noda Y, Murata Y, Nakamura T, Uka K. CT/ $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT fusion images demonstrate functional differences between the liver lobes. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3217-3225 [PMID: 23745023 DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3217]
- Sugahara K, Togashi H, Takahashi K, Onodera Y, Sanjo M, Misawa K, Suzuki A, Adachi T, Ito J, Okumoto K, Hattori E, Takeda T, Watanabe H, Saito K, Saito T, Sugai Y, Kawata S. Separate analysis of asialoglycoprotein receptors in the right and left hepatic lobes using Tc-GSA SPECT. *Hepatology* 2003; 38: 1401-1409 [PMID: 14647051 DOI: 10.1016/j.hep.2003.09.031]
- Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7983-7991 [PMID: 24307791 DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.7983]
- de Graaf W, Bennink RJ, Veteläinen R, van Gulik TM. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med* 2010; 51: 742-752 [PMID: 20395336 DOI: 10.2967/jnumed.109.069435]
- Tatsumi H, Masuda Y, Imaizumi H, Yoshida S, Goto K, Yama N, Mizuguchi T, Hirata K. Asialoglycoprotein receptor scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl human serum albumin ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) as an early predictor of survival in acute liver failure. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41: 523-528 [PMID: 23808513]
- 项灿宏. 利用 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT/CT显像技术评估肝脏储备功能的研究. 北京: 军医进修学院解放军总医院, 2011
- Midorikawa Y, Kubota K, Takayama T, Toyoda H, Ijichi M, Torzilli G, Mori M, Makuuchi M. A comparative study of postoperative complications after hepatectomy in patients with and without chronic liver disease. *Surgery* 1999; 126: 484-491 [PMID: 10486600 DOI: 10.1016/S0039-6060(99)70089-9]
- Taniguchi M, Okizaki A, Watanabe K, Imai K, Uchida K, Einama T, Shuke N, Miyokawa N, Furukawa H. Hepatic clearance measured with ( $^{99m}\text{Tc}$ )-GSA single-photon emission computed tomography to estimate liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16714-16720 [PMID: 25294018 DOI: 10.1245/s10434-014-4117-4]

## 应用要点

该显像剂为临床精准立体肝功能评估提供简便有效的技术手段, 就目前研究结果来看他能够为多种肝脏疾病制定诊治方案、评估疗效及预后提供客观依据。随着研究深入及推广应用, 希望通过建立标准操作规范及技术指标, 以期其能够成为肝功能评估的金标准。

## ■名词解释

半乳糖基人血清白蛋白(GSA): 人工合成的去唾液酸糖蛋白类似物, 能够靶向肝细胞表面的去唾液酸糖蛋白受体; 单光子发射断层显像仪(SPECT): 分子影像或功能影像中最常使用的成像设备之一;  $^{99m}\text{Tc}$ 发射纯 $\gamma$ 射线: 其能量及半衰期适中, 是SPECT显像中最常用到的放射性核素。

- 25 Shimizu Y, Aoki T, Kusano T, Matsuda K, Enami Y, Yasuda D, Koizumi T, Niiya T, Murai N, Kato H, Kusano M, Murakami M. Natural course of the remnant hepatic functional reserve as estimated by technetium-99m-galactosyl human serum albumin scintigraphy after a hepatectomy. *J Gastroenterol* 2010; 45: 308-316 [PMID: 19894018 DOI: 10.1007/s00535-009-0144-5]
- 26 Nishikawa H, Osaki Y, Komekado H, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Arimoto A, Kita R, Kimura T. Clinical implication of the preoperative GSA index in ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA scintigraphy in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2015; 33: 1071-1078 [PMID: 25528990 DOI: 10.3892/or.2014.3691]
- 27 Yoshizumi T, Taketomi A, Uchiyama H, Harada N, Kayashima H, Yamashita Y, Soejima Y, Shimada M, Maehara Y. Graft size, donor age, and patient status are the indicators of early graft function after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14: 1007-1013 [PMID: 18581462 DOI: 10.1002/lt.21462]
- 28 Osaki Y, Nishikawa H. Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: Our experience and published work review. *Hepatol Res* 2015; 45: 59-74 [PMID: 24965914 DOI: 10.1111/hepr.12378]
- 29 Mimura T, Hamazaki K, Sakai H, Tanaka N, Mimura H. Evaluation of hepatic functional reserve in rats with obstructive jaundice by asialoglycoprotein receptor. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 777-782 [PMID: 11462923]
- 30 黄鑫.  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA显像技术在梗阻性黄疸患者肝功能评估的应用价值及实验研究. 天津: 南开大学, 2015
- 31 Wakiya T, Kudo D, Toyoki Y, Ishido K, Kimura N, Narumi S, Kijima H, Hakamada K. Evaluation of the usefulness of the indocyanine green clearance test for chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 167-172 [PMID: 23959055 DOI: 10.1245/s10434-013-3203-3]
- 32 Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 16-22 [PMID: 15754094 DOI: 10.1007/s00534-004-0965-9]
- 33 Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, Morino S, Ide N, Takeshita H, Sawai T, Nakagoe T, Nagayasu T, Ogawa Y. Relationship between indocyanine green test and technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy in patients scheduled for hepatectomy: Clinical evaluation and patient outcome. *Hepatol Res* 2004; 28: 184-190 [PMID: 15040958 DOI: 10.1016/j.hepres.2003.11.010]
- 34 Nanashima A, Abo T, Kudo T, Sakamoto I, Hayashi H, Murakami G, Takeshita H, Hidaka S, Kido Y, Nagayasu T. Usefulness of examining hepatic functional volume using technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy in hepatocellular carcinoma. *Nucl Med Commun* 2013; 34: 478-488 [PMID: 23458853 DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835f945f]
- 35 Kamohara Y, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Kanematsu T, Eguchi S.  $^{99m}\text{Tc}$ -Galactosyl sialyl albumin (GSA) scintigram adjusts hepatic resection range in ICG based estimation. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 2058-2061 [PMID: 22024076 DOI: 10.5754/hge11211]
- 36 Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, Habib N, Jiao LR. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247: 49-57 [PMID: 18156923 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815f6e5b]
- 37 Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, Denys A, Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237: 208-217 [PMID: 12560779 DOI: 10.1097/01.SLA.0000048447.16651.7B]
- 38 Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001; 88: 165-175 [PMID: 11167863 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2001.01658.x]
- 39 Beppu T, Hayashi H, Okabe H, Masuda T, Mima K, Otao R, Chikamoto A, Doi K, Ishiko T, Takamori H, Yoshida M, Shiraishi S, Yamashita Y, Baba H. Liver functional volumetry for portal vein embolization using a newly developed  $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl human serum albumin scintigraphy SPECT-computed tomography fusion system. *J Gastroenterol* 2011; 46: 938-943 [PMID: 21523415 DOI: 10.1007/s00535-011-0406-x]
- 40 Kaibori M, Ha-Kawa SK, Maehara M, Ishizaki M, Matsui K, Sawada S, Kwon AH. Usefulness of  $\text{Tc-}^{99m}$ -GSA scintigraphy for liver surgery. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 593-602 [PMID: 21800021 DOI: 10.1007/s12149-011-0520-0]
- 41 Yoshida M, Shiraishi S, Tsuda N, Sakamoto F, Tomiguchi S, Yamashita Y. Quantitative index calculated by ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA scintigraphy. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 641-643 [PMID: 25561759 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.12.12]
- 42 Orita Y, Onodera A, Natsume T. Devised a New Preoperative Simulation Using ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT Quantitative Method for Liver Resection. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 2016; 72: 50-57 [PMID: 26796933 DOI: 10.6009/jjrt.2016\_JSRT\_72.1.50]
- 43 Komai Y, Sakai Y, Gotohda N, Kobayashi T, Kawakami S, Saito N. A novel 3-dimensional image analysis system for case-specific kidney anatomy and surgical simulation to facilitate clampless partial nephrectomy. *Urology* 2014; 83: 500-506 [PMID: 24468517 DOI: 10.1016/j.urology.2013.09.053]
- 44 Yoshida H, Makino H, Yokoyama T, Hiroshi M, Atsushi H, Junji U, Yasuhiro M, Nobuhiko T. Preoperative liver functional volumetry performed by 3D- $^{99m}\text{Tc}$ -GSA scintigraphy/vascular fusion imaging using SYNAPSE VINCENT: a preliminary study. *Hepatoma Res* 2016; 2: 187-192 [DOI: 10.20517/2394-5079.2016.06]
- 45 Chopra A. 18F-Labeled neogalactosylalbumin. Molecular Imaging and Contrast Agent Database 2004-2013, Bethesda (MD), National Center for Biotechnology Information (US), 2009
- 46 Yang W, Mou T, Peng C, Wu Z, Zhang X, Li F, Ma Y. Fluorine-18 labeled galactosyl-neoglycoalbumin for imaging the hepatic asialoglycoprotein

- receptor. *Bioorg Med Chem* 2009; 17: 7510-7516 [PMID: 19796957 DOI: 10.1016/j.bmc.2009.09.017]
- 47 Haubner R, Vera DR, Farshchi-Heydari S, Helbok A, Rangger C, Putzer D, Virgolini IJ. Development of  $^{68}\text{Ga}$ -labelled DTPA galactosyl human serum albumin for liver function imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 1245-1255 [PMID: 23579865 DOI: 10.1007/s00259-013-2397-8]
- 48 Fani M, André JP, Maecke HR.  $^{68}\text{Ga}$ -PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals. *Contrast Media Mol Imaging* 2008; 3: 67-77 [PMID: 18383558 DOI: 10.1002/cmmi.232]
- 49 Neeff H, Mariaskin D, Spangenberg HC, Hopt UT, Makowiec F. Perioperative mortality after non-hepatic general surgery in patients with liver cirrhosis: an analysis of 138 operations in the 2000s using Child and MELD scores. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1-11 [PMID: 21061184 DOI: 10.1007/s11605-010-1366-9]
- 50 庞小溪, 霍焱, 王荣福. 精准医学时代的核医学分子影像. *标记免疫分析与临床* 2016; 23: 1119-1128

#### 同行评价

本文参考文献引用广泛、恰当, 内容详实, 对学科建设和该领域发展有一定前瞻性, 对精确评估肝功能的临床实践具有一定指导性意义。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

## 慢加急性肝衰竭: 东西方诊断和预后的差异

王宪波, 高方媛

### ■背景资料

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上出现肝功能急剧恶化的一种临床综合征, 尽管近年来对于肝衰竭的治疗和相关研究进展迅速, 但其病死率仍然居高不下。当前国际上不同研究小组对ACLF的定义和诊断标准仍存在争议, 一定程度上影响了对其本质的认识。

王宪波, 高方媛, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 北京市 100015

王宪波, 主任医师, 博士生导师, 主要从事慢性肝病的中西医结合诊疗研究。

作者贡献分布: 王宪波负责指导与审校; 高方媛负责文章撰写与文献检索。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81473641; 北京市医院管理局临床医学发展专项基金资助项目, No. ZYLX201707。

通讯作者: 王宪波, 主任医师, 博士生导师, 100015, 北京市朝阳区京顺东街8号, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心。wangxb@ccmu.edu.cn  
电话: 010-84322301

收稿日期: 2017-03-28

修回日期: 2017-05-05

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-07-28

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-07-28

### Abstract

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) refers to a complex clinical syndrome with fast progression and high mortality. There is discrepancy between the East and West in the definition and diagnostic criteria for ACLF, and no uniform prognostic evaluation system is currently applicable, because of the different causes and the complexity of pathogenesis. In recent years, ACLF has attracted attention of scholars all over the world, and some important progress has been made. This paper aims to make a summary of ACLF with regard to its definition and the prognostic evaluation system.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute-on-chronic liver failure; Definition; Prognosis

### Acute-on-chronic liver failure: Difference in definition and prognosis between the East and West

Xian-Bo Wang, Fang-Yuan Gao

Xian-Bo Wang, Fang-Yuan Gao, Center of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473641; Special Fund for Clinical Medicine Development of Beijing Municipal Administration of Hospitals, No. ZYLX201707.

Correspondence to: Xian-Bo Wang, Chief Physician, Center of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 8 Jingshun East Street, Chaoyang District, Beijing 100015, China. wangxb@ccmu.edu.cn

Received: 2017-03-28

Revised: 2017-05-05

Wang XB, Gao FY. Acute-on-chronic liver failure: Difference in definition and prognosis between the East and West. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1910-1920 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1910.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1910>

### 摘要

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是以慢性肝病基础上发生的急性肝功能失代偿和短期高死亡率为主要临床特征的一种可逆的、复杂的临床综合征。由于不同区域 ACLF 的病因不同, 且病理

### ■同行评议者

郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心



机制复杂, 导致东西方对ACLF的定义及诊断标准仍存在争议, 且缺乏公认的预后评估体系. 近年来, ACLF引起了国内外学者的广泛关注, 取得了一些重要的研究进展, 本文将围绕国际上ACLF的最新进展, 对ACLF的定义及预后评估等进行分析总结.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢加急性肝衰竭; 定义; 预后

**核心提要:** 近年来, 国际上对于慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的研究越来越多, 但由于不同区域的发病病因不同, 导致东西方对ACLF的认识仍存在很多争议. 本文对不同诊断标准, 以及在病理生理和预后评价等方面的最新进展作一系统介绍, 并对其差异性进行比较.

王宪波, 高方媛. 慢加急性肝衰竭: 东西方诊断和预后的差异. 世界华人消化杂志 2017; 25(21): 1910-1920 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1910.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1910>

## 0 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿的临床综合征. 虽然人工肝和肝移植为该类患者的治疗提供了新的手段, 但临床短期病死率仍然居高不下<sup>[1,2]</sup>, 已引起全球学者们的广泛关注. 在过去5年, ACLF领域进展迅猛, 取得了一些重要的研究进展. 现就东西方在ACLF的定义及预后方面的最新进展及存在的差异作一综述.

## 1 慢加急性肝衰竭的诊断标准

Trey等<sup>[3]</sup>在1970年首先提出了爆发性肝衰竭的概念, 即无基础肝病的患者8 wk内出现严重的急性肝损伤, 以肝性脑病、凝血功能障碍等为主要临床表现. 后来又根据肝性脑病的发病时限将爆发性肝衰竭分为超急性、急性、亚急性性和迟发性等<sup>[4-6]</sup>. 1996年国际肝病研究协会将急性肝病引起的肝衰竭分为急性肝衰竭和亚急性肝衰竭. 2000年, 中国《病毒性肝炎防治方案》将重型肝炎分为急性、亚急性性和慢性<sup>[7]</sup>. 1995年, 日本Ohnishi等<sup>[8]</sup>在国际上首次提出了慢加急性肝衰竭的概念, 该名称一直沿用至

今. 然而, 在此后的20多年间, 对于ACLF是否存在以及其定义和诊断标准的争论从未停止. 亚洲肝病协会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)<sup>[9]</sup>、美国肝病学会及欧洲肝病学会(American Association for the Study of Liver Disease/European Association for the Study of the Liver, AASLD/EASL)<sup>[10]</sup>、中华医学会肝病学分会<sup>[11]</sup>、世界胃肠病学组织(World Gastroenterology Organisation, WGO)<sup>[12]</sup>相继对ACLF进行定义, 但由于肝脏基础疾病方面的不同导致东西方对ACLF的认识不同, 因此各个协会对此的概念也存在差异, 至今不能达成一致意见.

**1.1 中国的ACLF诊断标准** 我国于2006年首次制定了《肝衰竭诊疗指南》<sup>[11]</sup>, 并于2012年进行了更新<sup>[13]</sup>, 指南中将ACLF定义为: 在慢性肝病基础上, 短期内发生急性(通常在4 wk内)或亚急性肝功能失代偿的临床症候群, 主要表现为: (1)极度乏力, 有明显的消化道症状; (2)黄疸迅速加深, 总胆红素(total bilirubin, TBil)>10×ULN或每日上升≥17.1 μmol/L; (3)出血倾向, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)≤40%[或国际标准化比值(international normalized ratio, INR)≥1.5], 并排除其他原因者; (4)失代偿性腹水; (5)伴或不伴肝性脑病.

在我国, ACLF的慢性肝病基础指病毒、酒精和药物等引起的慢性肝炎和代偿期肝硬化, 不包括失代偿期肝硬化; 急性肝功能失代偿的主要诱因以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)再激活为主, 同时还包括急性大量饮酒、细菌感染、服用肝毒性药物或免疫抑制剂、外科手术等.

**1.2 亚太肝病学会ACLF诊断标准** 2009年, 亚太肝病学会提出《慢加急性肝衰竭共识》<sup>[9]</sup>, 将ACLF定义为“在既往有已知或者未知的慢性肝病/肝硬化的基础上, 出现以黄疸(TBil≥5 mg/dL或85 μmol/L)和凝血功能障碍(INR≥1.5或PTA≤40%)为主要表现的急性肝功能损伤, 在4 wk内并发腹水或/和肝性脑病”. 2014年亚太肝病学会慢加急性肝衰竭研究联盟对ACLF的定义进行了更新, 增加了常伴有28 d内高病死率这一重点<sup>[14]</sup>.

由于亚太其他地区ACLF的病因和发病诱因与中国基本一致, 所以亚太肝病协会共识与我国的ACLF指南相似, 都重点关注TBil和凝

## ■ 研究前沿

在讨论东西方ACLF差异性的基础上, 达成一个统一认可的定义, 对于预后生物标志物和影响因素的相关研究, 以及进一步的机制研究和有效药物的开发都具有重要意义.

## ■ 相关报道

欧洲CANONIC研究团队于2014年先后提出了ACLF的诊断标准CLIF-OF和预后模型CLIF-C ACLF. 虽然该标准在西方获得广泛认可, 但是否适用于东方人群尚待进一步研究.

血功能这两项反应肝脏功能的指标. 但是两者仍存在一些差异, 中国ACLF指南将黄疸设定为血清TBil $>10\times$ ULN(即171  $\mu\text{mol/L}$ )或每日上升17.1  $\mu\text{mol/L}$ , 而亚太肝病协会的ACLF共识将血清TBil定为 $\geq 85 \mu\text{mol/L}$ .

## 1.3 AASLD/EASL ACLF诊断标准

1.3.1 AASLD/EASL: 2011年AASLD/EASL也根据西方人群的特点提出了ACLF定义: 在某些诱因作用下, 在慢性肝病基础上出现的病情急性恶化, 多伴有多脏器衰竭和3 mo高死亡率<sup>[10]</sup>. 研究定义中ACLF是在代偿期或失代偿期肝硬化基础上发生的综合征, 但与肝硬化的自然演变过程不同, 如果ACLF可以早期诊断并积极治疗, 其中一部分患者的病情是可逆的. 此外, 持续的肝细胞损伤是肝硬化进展和加重的主要原因, 而ACLF的诱发事件可能是慢性肝病的原始病因, 也可能是一种新的急性诱因, 例如非酒精性脂肪肝肝硬化基础上发生急性病毒性肝炎.

1.3.2 EASL-慢性肝衰竭联盟: 2013年EASL-慢性肝衰竭联盟(EASL-chronic liver failure coalition, EASL-CLIF)在*Gastroenterology*上发表了一项关于CANONIC研究团队开展的ACLF的多中心研究结果. 该研究对8个国家29个肝病中心1434例急性失代偿住院患者进行了前瞻性的观察研究. 对ACLF的定义、流行情况、临床特征和预后情况进行了研究, 并在序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)的基础上建立了慢性肝衰竭-序贯器官衰竭评分系统(CLIF-SOFA)<sup>[11]</sup>.

在此基础上提出了ACLF的诊断主要依据3个特征: (1)急性失代偿肝硬化; (2)器官衰竭; (3)28 d高死亡率. 其中器官衰竭的诊断标准分别为, 肝衰竭: 血清TBil $\geq 12 \text{ mg/dL}$ ; 肾衰竭: 血肌酐(creatinine, Cr) $\geq 2 \text{ mg/dL}$ 或肾脏支持治疗; 脑衰竭: 肝性脑病III-IV; 凝血系统衰竭: INR $\geq 2.5$ ; 循环系统衰竭: 使用血管活性药物; 呼吸系统衰竭: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> $\leq 200$  or SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> $\leq 214$ . 并对ACLF进行了分级, No ACLF: 没有器官衰竭; 单一的“非肾”器官衰竭, Cr $<1.5 \text{ mg/dL}$ , 并且没有肝性脑病; 或单一脑衰竭, Cr $<1.5 \text{ mg/dL}$ . ACLF 1级: 单一肾衰竭; 单一肝、凝血、循环系统、呼吸系统衰竭, Cr 1.5-1.9 mg/dL, 伴或不伴轻到中度肝性脑病; 或单一脑衰竭, Cr 1.5-1.9 mg/dL. ACLF 2级: 两个器官衰竭.

ACLF 3级: 3个及3个以上器官衰竭. 2014年CANONIC研究团队对CLIF-SOFA进行了进一步简化, 建立了CLIF-OF评分系统, 新评分系统与CLIF-SOFA具有相同的准确性<sup>[15]</sup>.

1.4 WGO ACLF诊断标准 明确ACLF的临床和病理生理学特征, 建立准确的诊断和预后标准, 将有助于治疗策略的制定, 降低ACLF患者的病死率. 对此, WGO对ACLF的定义达成新的共识: 在慢性肝病基础上发生的肝功能急性失代偿, 导致肝脏衰竭(黄疸和INR延长)和一个或多个肝外器官衰竭, 伴随28 d和3 mo高死亡率的综合征. 该共识中慢性肝病基础包括既包括代偿期和失代偿期肝硬化患者, 也包括没有肝硬化的慢性肝病患者<sup>[12]</sup>.

此外, WGO建议将ACLF分为如下3型, A型也称非肝硬化慢加急性肝衰竭, 仅通过大量纤维化的病理学特征就能够与急性肝衰竭进行区分. B型是指代偿期肝硬化患者在感染、手术或急性饮酒等诱因作用下发生肝功能恶化. C型的主要发病人群为失代偿期肝硬化患者, 其诱因和B型相同. 该分型的意义在于指出ACLF并非单一疾病, 而可能是包含多种病因的综合征, ACLF的定义不仅包含肝衰竭还应该包含肝外器官的衰竭.

1.5 东西方ACLF诊断标准的差异 东西方对ACLF的诊断标准存在明显的差异: (1)慢性肝病基础不同: 在中国和亚太标准中, ACLF慢性肝病基础为慢性肝炎或代偿期肝硬化, 不包括失代偿期肝硬化; 欧肝和美肝的ACLF强调肝硬化基础, 包括代偿期和失代偿期肝硬化; 而WGO最新共识认为, ACLF应包括慢性肝炎、代偿期和失代偿期肝硬化的患者, 根据发病基础分为A、B、C三型; (2)引起ACLF的病因不同: 亚太环太平洋地区, HBV感染是ACLF发生的主要病因, 大约占80%-90%. 而在西方ACLF人群中, 酒精和HCV感染大约占80%以上; (3)发病诱因不同: 在东方HBV的再激活包括自发性激活、抗病毒药物的停药或耐药、其他病毒的重叠感染、服用激素或免疫抑制剂等为ACLF发生的最主要诱因, 大约占70%以上, 其次为细菌感染、急性饮酒、肝毒性药物或手术等. 在西方ACLF发生的主要诱因为细菌感染和急性大量饮酒; (4)对器官衰竭强调的重点不同: 中国和亚太ACLF定义和诊断标准关注的是肝脏功能的衰竭, 而欧肝和美肝诊断标

准强调的是多脏器的衰竭和28 d高死亡临床, WGO最新共识为肝脏衰竭合并一个或一个以上的器官衰竭以及28 d和3 mo的高死亡率。

## 2 慢加急性肝衰竭的预后

如何准确地预测肝衰竭患者的预后一直是近年来肝病研究的热点问题。近年来, 随着分子生物学、代谢组学、基因组学等技术进步, 针对肝功能不全或肝衰竭患者的预后评价及治疗选择, 出现许多不同的标志物和预后模型。但是由于东西方对于ACLF的病因和定义存在很大的差异<sup>[14,15]</sup>, 目前并没有特异的、东西方通用的ACLF肝衰竭预后模型或标志物, 这在很大程度上影响了ACLF的预后研究。

## 3 预后标志物

**3.1 生化指标** 众所周知, 肝功能失代偿可以引起血清生化指标中重要的生物信号分子合成异常或代谢障碍。血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、TBil、PTA水平的明显升高提示肝功能的重度损伤, 在ACLF患者中较为常见<sup>[9]</sup>。另有研究<sup>[16,17]</sup>显示, 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)介导的内毒素血症可以引起肝脏的二次损伤, 与肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的分泌和炎症因子的生成密切相关。高血氨症是ACLF患者发生肝性脑病的主要因素, 同时可以通过干扰能量合成影响胆红素的代谢<sup>[18]</sup>。前白蛋白水平的降低较白蛋白更敏感, 较ALT特异性更高, 可以更加准确的反应肝功能的失代偿, 与肝损伤的严重程度成正相关<sup>[19]</sup>。此外, 肝功能受损失常伴有甲胎蛋白水平升高<sup>[20,21]</sup>。有研究证实, 在ACLF患者中, 生存组甲胎蛋白水平明显高于死亡组。但也有其他研究<sup>[20]</sup>认为如果在凝血酶原时间升高之前出现甲胎蛋白的急剧升高, 患者的死亡风险升高。

血清代谢产物和多肽指纹图谱在肝衰竭发生发展中的作用研究越来越多<sup>[22,23]</sup>。血清高密度脂蛋白和载脂蛋白A-I (apolipoprotein A-I, ApoA-I)的水平与肝硬化合并脓毒症患者的肝脏的储备功能和疾病严重程度成负相关<sup>[24]</sup>。而ApoB、ApoE和ApoA5在ACLF中的作用还需要进一步证实。另有研究<sup>[25]</sup>发现, 铁稳态的失衡和ACLF多脏器衰竭和早期死亡密切相关。Wu等<sup>[26]</sup>研究证实与慢乙型肝炎和正常组患者

比较, ACLF组患者的血清铁蛋白水平明显升高。促甲状腺激素是预测ACLF患者死亡的独立危险因素, 促甲状腺激素水平 $<0.38$  IU/mL时, 患者的累积生存率明显升高<sup>[27]</sup>。

此外, 肾衰竭在ACLF的预后中扮演重要角色。胱抑素C是预测ACLF患者发生急性肾衰竭的重要指标<sup>[28]</sup>。Wan等<sup>[29]</sup>将胱抑素C和TBil结合建立模型, 可以有效预测HBV-ACLF患者的3 mo死亡率。

**3.2 免疫细胞和相关细胞因子** 免疫反应异常、促炎和抑炎细胞因子的失衡可以影响ACLF患者的预后<sup>[30]</sup>。肝细胞与宿主免疫细胞交互作用介导免疫反应的异常。Th17细胞是辅助性T细胞的一种亚型可以产生白介素17(interleukin-17, IL-17), 促进树突状细胞和单核细胞的激活, 增加促炎细胞因子包括IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-23的生成能力<sup>[31]</sup>。而这些促炎因子的过表达是引起肝损伤加重的主要原因<sup>[16,32]</sup>。有研究结果显示, ACLF晚期患者外周Th17细胞的水平明显高于早期患者, ACLF生存组基线Th17细胞计数和IL-17的水平均低于死亡组。IL-6刺激STAT3的激活可以抑制Th17的应答, 减轻肝脏损伤<sup>[33]</sup>。近年来, 很多研究已经证实, 在疾病进展过程中Th17/调节性T(regulatory T cells, Treg)细胞比例会出现失衡。例如, 在ACLF缓解期, Th17细胞增加, Treg细胞减少, 引起Th17/Treg细胞比例失衡, 会导致病情加重<sup>[34]</sup>。因此, Th17/Treg细胞比例可能是预测ACLF预后的一个重要标志物, 而ACLF患者Th17/Treg细胞比例的恢复有益于免疫系统维持稳态<sup>[35]</sup>。

ACLF患者体循环和肝脏中的单核细胞和巨噬细胞的数量会显著增多<sup>[36]</sup>, 而激活的巨噬细胞会释放促凝血分子和人纤维介素等促炎因子, 加重肝衰竭患者的病情<sup>[16]</sup>。Antoniade等<sup>[37]</sup>研究显示, 单核细胞人类白细胞DR抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)的表达和肝衰竭的严重程度以及预后密切相关。HLA-DR $\leq 15\%$ 预测肝衰竭患者预后不良的准确性为98%, 其中敏感度是96%, 特异度是100%。

此外, 本课题组研究团队在国际上首次发现评价乙型肝炎ACLF短期预后的新指标: 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)。本项目组

## ■ 创新盘点

本文结合欧洲CANONIC团队最新的研究, 对ACLF诊断和预后现状进行了全面地分析和比较。



## ■应用要点

全面了解ACLF最新研究进展, 明确东西方对于ACLF认识上的差异, 对于临床医生治疗方案的选择具有重要的指导意义。

自2008-09/2013-03对289例HBV-ACLF的临床数据进行分析(216例为回顾性的建模队列; 73例前瞻性的验证队列)。通过Logistic多因素分析发现, TBil、NLR、年龄和MELD评分是预测HBV-ACLF预后的独立危险因素。NLR和MELD评分具有相同预测价值, 均明显优于TBil和年龄。NLR $\leq$ 2.36的患者生存率高(86.0%), NLR $>$ 6.12的患者生存率低(19.7%)<sup>[38]</sup>。

**3.3 趋化因子** CC趋化因子、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)和巨噬细胞炎性蛋白-3 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein, MIP-3 $\alpha$ )参与了ACLF的发生。与健康对照组和慢性肝衰竭组患者相比较, ACLF组患者血清MCP-1和MIP-3 $\alpha$ 的浓度明显更高<sup>[39]</sup>。Leifeld等<sup>[40]</sup>对Con A和LPS介导的肝衰竭小鼠模型中CC趋化因子释放的时间过程进行研究, 发现肝内MCP-1和MIP-3 $\alpha$ 的上调是先于肝内浸润和肝损伤发生的。血清MCP-1和MIP-3 $\alpha$ 的浓度能够反映肝脏炎症的程度<sup>[41]</sup>。

在内毒素介导的肝损伤小鼠模型中, CXC趋化因子参与白细胞在血管外组织中的聚集, 干扰MIP-2、粒细胞趋化功能蛋白的作用, 加重脓毒症肝损伤<sup>[42]</sup>。在肝脏巨大肿瘤切除术引起的急性肝损伤患者中, CXC趋化因子CXCL1的水平明显增加<sup>[43]</sup>。此外, 血清CXCL10的水平与慢性乙型肝炎患者肝脏炎症和损伤的程度显著相关, 在运输炎性细胞向肝脏聚集, 加重疾病进展中扮演重要角色<sup>[18]</sup>。

**3.4 基因组学标志物** 微小RNAs(microRNAs, miRNAs)是一类内生的、短链非编码RNAs, 能够通过几个RNA组合调控转录后水平基因表达<sup>[44]</sup>。越来越多的研究表明miRNAs是直接抗病毒药物治疗HCV的靶点<sup>[45-48]</sup>, 也是肿瘤和急性肝损伤的疾病标志物<sup>[49-53]</sup>。MiRNA表达谱具有组织特异性, miRNA-122的特异性转录受肝细胞核转录因子(HBFl $\alpha$ 、HNF3 $\beta$ 、HNF4 $\alpha$ )的调控<sup>[54,55]</sup>。Elfimova等<sup>[56]</sup>研究结果显示, 在各种病因包括病毒感染、药物、酒精或遗传性疾病引起的急性或慢性肝损中, miRNA-122水平平均会明显升高, 其升高时间早于转氨酶。此外, Yu等<sup>[57]</sup>发现miRNA-1187可以通过抑制caspase-8的表达发挥抗肝细胞凋亡的作用, 可能成为急性肝衰竭治疗的一个潜在的治疗靶点。此外, 还有研究<sup>[58,59]</sup>发现miRNA-21、miRNA-150和miRNA-221均可以

参与肝细胞的再生。

**3.5 蛋白质组学及蛋白相关技术标志物** 胸腺素 $\beta$ 4是在人体组织中广泛分布的一种多肽, 是G-肌动蛋白整合蛋白的主要成分。既往研究显示胸腺素 $\beta$ 4具有促进炎症恢复、血管生成和组织再生的作用。Han等<sup>[60]</sup>研究发现胸腺素 $\beta$ 4的降低与ACLF患者病情的严重程度密切相关, 可以作为评价HBV ACLF预后的重要的潜在标志物。Dai等<sup>[61]</sup>发现血浆 $\alpha$ 2-Heremans-Schmid糖蛋白是预测HBV慢性化的预测指标, 也是肝损伤的独立标志物。 $\alpha$ 2-Heremans-Schmid糖蛋白能够通过抑制炎性因子的释放抑制外周血单个核细胞的激活, 发挥减轻肝脏炎症的作用。Ren等<sup>[62]</sup>发现与正常组、急性肝炎、慢性肝炎组患者相比较, ACLF组 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白表达水平明显下降,  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白可能诊断HBV ACLF的重要标志物。

**3.6 代谢组学** 代谢组学是继基因组学和蛋白质组学之后一个新兴的后基因组学的研究领域, 是系统生物学的一个重要组成部分。Mao等<sup>[63]</sup>研究发现甘油酸顺式乌头酸、柠檬酸可能是诊断肝衰竭的潜在标志物。Nie等<sup>[23]</sup>利用超高液相色谱质谱平台对HBV ACLF血清进行代谢组学的研究发现, 溶血磷脂酰胆碱、L-苏氨酸、乙酰乙酸等11种代谢物与ACLF患者的预后密切相关, 可以作为评价ACLF预后的潜在标志物。

## 4 预后模型

由于肝衰竭的病理生理机制较为复杂, 同时涉及多个脏器, 所以仅仅靠单一的指标对病情进行判断, 其准确性有限。因此, 通过统计学分析建立多因素预后模型, 是提高预后评价灵敏度和特异度的有效方法。本文将着重对近几年出现的几个肝衰竭模型进行介绍。

**4.1 Child-Pugh评分** Child-Turcotte评分最先是1964年由Child和Turcotte提出, 包括血清胆红素、白蛋白、腹水、肝性脑病及营养状况5项指标。1973年, Pugh对该评分进行修改, 形成了Child-Pugh评分模型, 该模型用凝血酶原时间代替营养状况, 并根据病情程度将各指标分为1、2、3分。其中A级为5-6分, B级7-9分, C级10-15分<sup>[64]</sup>。该评估模型在临床上已经应用超过40年, 是当前国内外评估肝脏储备功能, 评价肝硬化患者病情和预后最经典的模型。但是这



一公式也存在一些问题<sup>[65]</sup>, 例如腹水和肝性脑病容易受到利尿剂、白蛋白、乳果糖等药物作用的影响, 同时也易受主观因素的影响。此外, 肾脏功能也是评价肝脏疾病患者预后的重要指标, 但该模型中并没有纳入, 一定程度上影响了该模型对于合并肾损伤的患者的预测价值。

**4.2 MELD及改良MELD评分** MELD评分最早由Malinchoc提出, 该评分模型能够对肝硬化患者需要是否进行经颈静脉门-体分流术进行评估。2001年, Kamath等在此基础上, 对公式进行了修正:  $R = 9.6 \times (Cr \text{ mg/dL}) + 3.8 \times \log_e(TBil \text{ mg/dL}) + 11.2 \times \log_e(INR) + 6.4 \times \text{病因}$  (胆汁淤积或酒精为0, 其他为1)。该研究<sup>[66]</sup>显示与Child-Pugh相比, MELD评分能够更加准确的评价肝硬化患者病情的严重程度和预后情况。该模型在2002年被美国器官分配联合网络推荐为肝移植手术患者肝功能评估和预后判断的标准, 目前这种模型被广泛应用与肝衰竭患者的预后评价。

在此基础上, Biggins等<sup>[67]</sup>对753例终末期肝病患者进行前瞻性多中心的研究, 对MELD评分进行了改良, 将MELD和血清钠联合, 建立了MELD-Na评分系统,  $R = MELD + 1.59 \times [135 - Na(\text{mmol/L})]$ , 该研究结果表明与MELD评分相比, MELD-Na能够更加准确地预测终末期肝病患者的预后。但有研究显示, MELD评分和MELD-Na评分主要适用于终末期肝病患者, 而对于肝功能代偿较好的早期肝病患者, 其应用价值有限。

**4.3 SOFA评分** 1994年欧洲重症监护医学协会在巴黎首次提出序贯器官衰竭估计评分(SOFA), 该评分包括肝脏、肾脏以及呼吸、血液、心血管、中枢神经系统。总评分>12分提示患者预后不良, 该模型具有良好的评估器官衰竭严重程度及判断重症患者预后的功能<sup>[68]</sup>。近来研究<sup>[69]</sup>显示, 不仅可用在预测感染性休克患者, 而且在创伤、心血管疾病方面, 都有良好的预测作用。

**4.4 CLIF-SOFA评分** 2013年, EASL慢性肝衰竭合作组在SOFA评分基础上, 将凝血系统中用INR代替原先的血小板计数, 中枢神经系统评分标准中用肝性脑病分级代替格拉斯哥昏迷量表, 并且需要使用血管加压素及肾脏替代治疗, 建立了CLIF-SOFA评分<sup>[1]</sup>。有研究<sup>[70]</sup>显示,

与Child-Pugh、MELD和APACHE II评分相比, 该模型能够更好地评估肝衰竭患者的短期死亡率。但CLIF-SOFA评分主要适用于欧洲的酒精性和丙肝为主的ACLF患者。而且该评分相对复杂, 最近EASL-CLIF小组又根据前瞻性、多中心研究, 对该模型进行了简化即CLIF-OF<sup>[15]</sup>。

**4.5 CLIF-C ALCF评分** CANONIC研究团队在CLIF-OF的基础上, 加入年龄、白细胞计数这两大危险因素, 制订了新的预后评分模型, 即CLIF-C ALCF评分, 与MELD、MELD-Na和Child-Pugh相比较, 其预测ACLF的误差率降低了19%-28%。但是, CLIF-C ALCF的局限性是仅仅在以酒精性肝病或丙肝为主的欧洲人群进行验证, 缺乏HBV相关性ACLF的病例。但是在东部环太平洋地区, HBV感染是ACLF发生的主要病因<sup>[15]</sup>。针对这一问题, 上海仁济医院李海教授的研究团队将CLIF-C ALCF在300例符合EASL-ACLF标准的HBV ALCF人群进行了验证, 研究<sup>[71]</sup>结果表明, 该预后评分同样适用于亚洲的乙型肝炎人群, 其预测准确性优于MELD和MELD-Na。

**4.6 HINAT ALCF预后模型** 本研究团队对首都医科大学附属北京地坛医院收治的573例符合APASL诊断标准的HBV ALCF患者的临床数据进行分析, 筛选出肝性脑病、INR、NLR、年龄和TBil是影响APASL HBV ALCF患者预后的独立危险因素, 并建立HINAT ALCF预后模型。前瞻性队列的验证结果表明, 该模型的预测准确性优于CLIF-ACLF、CLIF-C OF、CLIF-SOFA、SOFA、MELD、MELD-Na和CTP, 并且可以使28 d和90 d预测错误率降低16.4%-54.5%<sup>[72]</sup>。

## 5 东西方ACLF预后的差异

**5.1 预后评价体系的差异** 在过去二十多年间, 针对肝功能不全或肝衰竭患者的预后评价及治疗选择, 提出了许多不同的预后模型。CTP、MELD、MELD-Na评分主要用于对肝硬化患者进行肝脏功能的评价, 对ACLF的预测作用较为有限。当前, CLIF-C ALCF评分是国际上较为认可的ACLF预后模型, 其预测准确性已经在多项研究中得到验证, 可以用于评价酒精肝、丙型肝炎、乙型肝炎等不同病因的符合EASL-CLIF标准的ACLF患者。但是在东西方

### 同行评价

ACLF是目前肝病的研究热点。由于不同区域ACLF的病因不同, 东西方对ACLF的定义及诊断标准仍存在争议。本文对ACLF的定义及预后评估等进行了全面的分析总结, 有一定的临床参考价值。

ACLF定义和诊断标准不统一的前提下, 基于西方诊断标准建立的预后模型, 是不是适用于东方标准的ACLF患者, 尚待进一步验证. 本研究团队的研究结果也表明, 较CLIF-C ACLF评分, 基于东方诊断标准建立的预后模型能够更好的评价APASL HBV ACLF患者的预后.

**5.2 临床预后的差异** 在基于欧洲29个中心的CANONIC前瞻性研究队列中, 符合EASL-CLIF诊断标准的ACLF患者28 d和90 d的死亡率分别为33.8%和48.4%<sup>[15]</sup>. 李海教授对上海仁济医院2005-2010年收治的300例符合EASL-CLIF标准的HBV ACLF患者的临床数据进行统计分析, 结果显示该队列患者28 d和90 d的死亡率分别为44%和50%, 研究<sup>[71]</sup>结果表明, 东方HBV及西方酒精性EASL-CLIF ACLF患者在疾病短期快速恶化、多脏器功能衰竭及高死亡率方面具有一致性.

首都医科大学附属北京地坛医院对符合APASL诊断标准的573例ACLF患者的临床研究<sup>[72]</sup>显示, 该队列患者28 d和90 d死亡率分别为26.7%和38.3%. 与EASL-CLIF ACLF队列患者相比, APASL ACLF队列患者基线和住院期间各并发症的发生率、器官衰竭比例以及生化指标水平均更低, 其死亡率明显低于EASL-CLIF ACLF. 此外, 本研究团队通过对168例应用拉米夫定和143例应用恩替卡韦的HBV-ACLF患者的临床数据进行分析发现, 拉米夫定能够显著降低MELD $\geq$ 24.5的HBV-ACLF患者的8 wk死亡率(51.3% vs 65.6%,  $P<0.05$ ). 对于MELD scores $<$ 24.5患者, 2组死亡率无明显统计差异. 该项研究结果提示: 对于MELD scores $\geq$ 24.5的HBV-ACLF患者应该尽早地首选应用拉米夫定抗病毒治疗8 wk以上; 待患者病情平稳后, 考虑到长期的抗病毒治疗避免耐药带来的风险, 更换低耐药核苷类似物. 但是选择更换何种核苷类似物以及更换药物的最佳时机等问题还需要进一步的研究明确<sup>[73]</sup>.

## 6 总结与展望

ACLF作为一种严重综合征, 病死率居高不下, 其临床、病理生理、预后特点与单纯的失代偿肝硬化存在显著的区别. 当前国际上不同研究小组对ACLF的定义和诊断标准仍存在争议, 一定程度上影响了对本质的认识. 虽然近几年对于ACLF的研究和关注越来越多, 但

是仍存在几个问题: 缺少一个统一认可的定义; 由于诊断标准缺乏统一共识, 影响了预后生物标志物和影响因素的相关研究; 对ACLF进行早期鉴别和干预, 减少其进展为器官衰竭的风险, 是未来肝衰竭研究需要关注的方向; 除肝脏移植术外, 缺乏有效的治疗手段, 通过进一步的机制研究开发新的药物, 降低ACLF的病死率, 是当前该领域的关键问题.

## 7 参考文献

- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437 [PMID: 23474284 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042]
- Garg H, Kumar A, Garg V, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 166-171 [PMID: 21978580 DOI: 10.1016/j.dld.2011.08.029]
- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3: 282-298 [PMID: 4908702]
- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97-106 [PMID: 3529410 DOI: 10.1055/s-2008-1040593]
- Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986; 6: 288-294 [PMID: 3082735 DOI: 10.1002/hep.1840060222]
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-275 [PMID: 8101303 DOI: 10.1016/0140-6736(93)91736-6]
- 病毒性肝炎防治方案. 中华肝病杂志 2000; 8: 324
- Ohnishi H, Sugihara J, Moriwaki H, Muto Y. Acute-on-chronic liver failure. *Ryokibetsu Shokogun Shirizu* 1995; (7): 217-219 [PMID: 8749457]
- Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhuja P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikawa Y, Thapa BR, Wai CT, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 269-282 [PMID: 19669378 DOI: 10.1007/s12072-008-9106-x]
- Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, Kamath PS. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 1864-1872 [PMID: 21898477 DOI: 10.1002/hep.24622]
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中

- 华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 643-646
- 12 Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet* 2015; 386: 1576-1587 [PMID: 26423181 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00309-8]
  - 13 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). 中华肝脏病杂志 2013; 21: 177-183
  - 14 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]
  - 15 Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, Levesque E, Durand F, Angeli P, Caraceni P, Hopf C, Alessandria C, Rodriguez E, Solis-Muñoz P, Laleman W, Trebicka J, Zeuzem S, Gustot T, Mookerjee R, Elkrief L, Soriano G, Cordoba J, Morando F, Gerbes A, Agarwal B, Samuel D, Bernardi M, Arroyo V. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; 61: 1038-1047 [PMID: 24950482 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012]
  - 16 Chen EQ, Bai L, Gong DY, Tang H. Employment of digital gene expression profiling to identify potential pathogenic and therapeutic targets of fulminant hepatic failure. *J Transl Med* 2015; 13: 22 [PMID: 25623171 DOI: 10.1186/s12967-015-0380-9]
  - 17 Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology* 2010; 52: 1829-1835 [PMID: 20890945 DOI: 10.1002/hep.23917]
  - 18 Wang Q, Wang Y, Yu Z, Li D, Jia B, Li J, Guan K, Zhou Y, Chen Y, Kan Q. Ammonia-induced energy disorders interfere with bilirubin metabolism in hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 2014; 555-556: 16-22 [PMID: 24878366 DOI: 10.1016/j.jabb.2014.05.019]
  - 19 Huang L, Li J, Yan JJ, Liu CF, Wu MC, Yan YQ. Prealbumin is predictive for postoperative liver insufficiency in patients undergoing liver resection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7021-7025 [PMID: 23323003 DOI: 10.3748/wjg.v18.i47.7021]
  - 20 Kakisaka K, Kataoka K, Onodera M, Suzuki A, Endo K, Tatemichi Y, Kuroda H, Ishida K, Takikawa Y. Alpha-fetoprotein: A biomarker for the recruitment of progenitor cells in the liver in patients with acute liver injury or failure. *Hepatol Res* 2015; 45: E12-E20 [PMID: 25376981 DOI: 10.1111/hepr.12448]
  - 21 Schiødt FV, Ostapowicz G, Murray N, Satyanarana R, Zaman A, Munoz S, Lee WM. Alpha-fetoprotein and prognosis in acute liver failure. *Liver Transpl* 2006; 12: 1776-1781 [PMID: 17133565 DOI: 10.1002/lt.20886]
  - 22 Han T, Liu H, Yu ZL, Li J, Wang L, Xiao SX, Li Y, Yu ML. Serum peptide profiles during progression of chronic hepatitis B virus infection to liver failure. *J Viral Hepat* 2010; 17 Suppl 1: 18-23 [PMID: 20586930 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01267.x]
  - 23 Nie CY, Han T, Zhang L, Li Y, Liu H, Xiao SX, Li Y, Kang H, Liu SY. Cross-sectional and dynamic change of serum metabolite profiling for Hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure by UPLC/MS. *J Viral Hepat* 2014; 21: 53-63 [PMID: 24329857 DOI: 10.1111/jvh.12122]
  - 24 Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Lien JM, Tian YC, Fang JT, Weng HH, Chen PC, Yang CW, Wu CS. Low serum concentration of apolipoprotein A-I is an indicator of poor prognosis in cirrhotic patients with severe sepsis. *J Hepatol* 2009; 50: 906-915 [PMID: 19304335 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.024]
  - 25 Maras JS, Maiwall R, Harsha HC, Das S, Hussain MS, Kumar C, Bihari C, Rastogi A, Kumar M, Trehanpati N, Sharma S, Pandey A, Sarin SK. Dysregulated iron homeostasis is strongly associated with multiorgan failure and early mortality in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2015; 61: 1306-1320 [PMID: 25475192 DOI: 10.1002/hep.27636]
  - 26 Wu J, Chen L, Chen Y, Yang J, Wu D. Serum ferritin concentration predicts mortality in patients with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure. *Arch Med Res* 2014; 45: 251-256 [PMID: 24656903 DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.03.004]
  - 27 Wu Y, You S, Zang H, Liu H, Mao Y, Mao P, Zhu B, Xu J, Xie G, Guo J, Li D, Xin S, Wan Z. Usefulness of serum thyroid-stimulation hormone (TSH) as a prognostic indicator for acute-on-chronic liver failure. *Ann Hepatol* 2015; 14: 218-224 [PMID: 25671831]
  - 28 Wan ZH, Wang JJ, You SL, Liu HL, Zhu B, Zang H, Li C, Chen J, Xin SJ. Cystatin C is a biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9432-9438 [PMID: 24409073 DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9432]
  - 29 Wan Z, Wu Y, Yi J, You S, Liu H, Sun Z, Zhu B, Zang H, Li C, Liu F, Li D, Mao Y, Xin S. Combining serum cystatin C with total bilirubin improves short-term mortality prediction in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2015; 10: e0116968 [PMID: 25629773 DOI: 10.1371/journal.pone.0116968]
  - 30 Zou Z, Li B, Xu D, Zhang Z, Zhao JM, Zhou G, Sun Y, Huang L, Fu J, Yang Y, Jin L, Zhang W, Zhao J, Sun Y, Xin S, Wang FS. Imbalanced intrahepatic cytokine expression of interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-10 in patients with acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 182-190 [PMID: 18633332 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181624464]
  - 31 Zhang JY, Zhang Z, Lin F, Zou ZS, Xu RN, Jin L, Fu JL, Shi F, Shi M, Wang HF, Wang FS. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with



- chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 81-91 [PMID: 19842207 DOI: 10.1002/hep.23273]
- 32 Wasmuth HE, Tacke F, Trautwein C. Chemokines in liver inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 215-225 [PMID: 20665374 DOI: 10.1055/s-0030-1255351]
- 33 Kim HY, Jhun JY, Cho ML, Choi JY, Byun JK, Kim EK, Yoon SK, Bae SH, Chung BH, Yang CW. Interleukin-6 upregulates Th17 response via mTOR/STAT3 pathway in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1264-1273 [PMID: 24366287 DOI: 10.1007/s00535-013-0891-1]
- 34 Zhang GL, Xie DY, Lin BL, Xie C, Ye YN, Peng L, Zhang SQ, Zhang YF, Lai Q, Zhu JY, Zhang Y, Huang YS, Hu ZX, Gao ZL. Imbalance of interleukin-17-producing CD4 T cells/regulatory T cells axis occurs in remission stage of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 513-521 [PMID: 23215950 DOI: 10.1111/jgh.12082]
- 35 Niu YH, Yin DL, Liu HL, Yi RT, Yang YC, Xue HA, Chen TY, Zhang SL, Lin SM, Zhao YR. Restoring the Treg cell to Th17 cell ratio may alleviate HBV-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4146-4154 [PMID: 23864777 DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4146]
- 36 Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A, Triantafyllou E, Patel VC, Weston CJ, Curbishley S, Sadiq F, Vergis N, Khamri W, Bernal W, Auzinger G, Heneghan M, Ma Y, Jassem W, Heaton ND, Adams DH, Quaglia A, Thursz MR, Wendon J, Antoniadou CG. Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK. *Gastroenterology* 2015; 148: 603-615.e14 [PMID: 25479139 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.045]
- 37 Antoniadou CG, Berry PA, Davies ET, Hussain M, Bernal W, Vergani D, Wendon J. Reduced monocyte HLA-DR expression: a novel biomarker of disease severity and outcome in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 2006; 44: 34-43 [PMID: 16799971 DOI: 10.1002/hep.21240]
- 38 Liu H, Zhang H, Wan G, Sang Y, Chang Y, Wang X, Zeng H. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat* 2014; 21: 499-507 [PMID: 24750274 DOI: 10.1111/jvh.12160]
- 39 Roth GA, Faybik P, Hetz H, Ankersmit HJ, Hoetzenecker K, Bacher A, Thalhammer T, Krenn CG. MCP-1 and MIP3- $\alpha$  serum levels in acute liver failure and molecular adsorbent recirculating system (MARS) treatment: a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 745-751 [PMID: 19247846 DOI: 10.1080/00365520902770086]
- 40 Leifeld L, Dumoulin FL, Purr I, Janberg K, Trautwein C, Wolff M, Manns MP, Sauerbruch T, Spengler U. Early up-regulation of chemokine expression in fulminant hepatic failure. *J Pathol* 2003; 199: 335-344 [PMID: 12579535 DOI: 10.1002/path.1298]
- 41 Marsillach J, Bertran N, Camps J, Ferré N, Riu F, Tous M, Coll B, Alonso-Villaverde C, Joven J. The role of circulating monocyte chemoattractant protein-1 as a marker of hepatic inflammation in patients with chronic liver disease. *Clin Biochem* 2005; 38: 1138-1140 [PMID: 16242682 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.09.006]
- 42 Jaeschke H, Bajt ML. Critical role of CXC chemokines in endotoxemic liver injury in mice. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 1089-1090; author reply 1091-1092 [PMID: 15331625 DOI: 10.1189/jlb.0504309]
- 43 Kanemura H, Kusumoto K, Miyake H, Tashiro S, Rokutan K, Shimada M. Geranylgeranylacetone prevents acute liver damage after massive hepatectomy in rats through suppression of a CXC chemokine GRO1 and induction of heat shock proteins. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 66-73 [PMID: 18683011 DOI: 10.1007/s11605-008-0604-x]
- 44 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5]
- 45 Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science* 2005; 309: 1577-1581 [PMID: 16141076 DOI: 10.1126/science.1113329]
- 46 Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, Persson R, Lindow M, Munk ME, Kauppinen S, Ørum H. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 2010; 327: 198-201 [PMID: 19965718 DOI: 10.1126/science.1178178]
- 47 Machlin ES, Sarnow P, Sagan SM. Combating hepatitis C virus by targeting microRNA-122 using locked nucleic acids. *Curr Gene Ther* 2012; 12: 301-306 [PMID: 22856605 DOI: 10.2174/156652312802083558]
- 48 Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K, van der Meer AJ, Patack AK, Chen A, Zhou Y, Persson R, King BD, Kauppinen S, Levin AA, Hodges MR. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013; 368: 1685-1694 [PMID: 23534542 DOI: 10.1056/NEJMoa1209026]
- 49 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Brian KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- 50 Wang K, Zhang S, Marzolf B, Troisch P, Brightman A, Hu Z, Hood LE, Galas DJ. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4402-4407 [PMID: 19246379 DOI: 10.1073/pnas.0813371106]
- 51 Zhang Y, Jia Y, Zheng R, Guo Y, Wang Y, Guo H, Fei M, Sun S. Plasma microRNA-122 as a biomarker for viral-, alcohol-, and chemical-related hepatic diseases. *Clin Chem* 2010; 56: 1830-1838 [PMID: 20930130 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147850]



- 52 Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, Thanacoody RH, Gray AJ, Webb DJ, Moggs JG, Bateman DN, Goldring CE, Park BK. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology* 2013; 58: 777-787 [PMID: 23390034 DOI: 10.1002/hep.26294]
- 53 Dubin PH, Yuan H, Devine RK, Hynan LS, Jain MK, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Micro-RNA-122 levels in acute liver failure and chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2014; 86: 1507-1514 [PMID: 24895202 DOI: 10.1002/jmv.23987]
- 54 Coulouarn C, Factor VM, Andersen JB, Durkin ME, Thorgeirsson SS. Loss of miR-122 expression in liver cancer correlates with suppression of the hepatic phenotype and gain of metastatic properties. *Oncogene* 2009; 28: 3526-3536 [PMID: 19617899 DOI: 10.1038/onc.2009.211]
- 55 Xu H, He JH, Xiao ZD, Zhang QQ, Chen YQ, Zhou H, Qu LH. Liver-enriched transcription factors regulate microRNA-122 that targets CUTL1 during liver development. *Hepatology* 2010; 52: 1431-1442 [PMID: 20842632 DOI: 10.1002/hep.23818]
- 56 Elfimova N, Schlattjan M, Sowa JP, Dienes HP, Canbay A, Odenthal M. Circulating microRNAs: promising candidates serving as novel biomarkers of acute hepatitis. *Front Physiol* 2012; 3: 476 [PMID: 23267332 DOI: 10.3389/fphys.2012.00476]
- 57 Yu DS, An FM, Gong BD, Xiang XG, Lin LY, Wang H, Xie Q. The regulatory role of microRNA-1187 in TNF- $\alpha$ -mediated hepatocyte apoptosis in acute liver failure. *Int J Mol Med* 2012; 29: 663-668 [PMID: 22266786 DOI: 10.3892/ijmm.2012.888]
- 58 Ng R, Song G, Roll GR, Frandsen NM, Willenbring H. A microRNA-21 surge facilitates rapid cyclin D1 translation and cell cycle progression in mouse liver regeneration. *J Clin Invest* 2012; 122: 1097-1108 [PMID: 22326957 DOI: 10.1172/JCI46039]
- 59 Yuan Q, Loya K, Rani B, Möbus S, Balakrishnan A, Lamle J, Cathomen T, Vogel A, Manns MP, Ott M, Cantz T, Sharma AD. MicroRNA-221 overexpression accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology* 2013; 57: 299-310 [PMID: 22821679 DOI: 10.1002/hep.25984]
- 60 Han T, Liu Y, Liu H, Zhu ZY, Li Y, Xiao SX, Guo Z, Zhao ZG. Serum thymosin beta4 levels in patients with hepatitis B virus-related liver failure. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 625-630 [PMID: 20128033 DOI: 10.3748/wjg.v16.i5.625]
- 61 Dai XH, Zhang P, Xiao MF, Zhou RR, Zhang BX, Hu GS, Huang ZB, Fan XG. Protective role of  $\alpha$ 2HS-glycoprotein in HBV-associated liver failure. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3846-3856 [PMID: 21747711 DOI: 10.3390/ijms12063846]
- 62 Ren F, Chen Y, Wang Y, Yan Y, Zhao J, Ding M, Zhang J, Jiang Y, Zhai Y, Duan Z. Comparative serum proteomic analysis of patients with acute-on-chronic liver failure: alpha-1-acid glycoprotein maybe a candidate marker for prognosis of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2010; 17: 816-824 [PMID: 20002297 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01242.x]
- 63 Mao Y, Huang X, Yu K, Qu HB, Liu CX, Cheng YY. Metabonomic analysis of hepatitis B virus-induced liver failure: identification of potential diagnostic biomarkers by fuzzy support vector machine. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; 9: 474-481 [PMID: 18543401 DOI: 10.1631/jzus.B0820044]
- 64 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649 [PMID: 4541913 DOI: 10.1002/bjs.1800600817]
- 65 Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42 Suppl: S100-S107 [PMID: 15777564 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.015]
- 66 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470 [PMID: 11172350 DOI: 10.1053/jhep.2001.22172]
- 67 Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130: 1652-1660 [PMID: 16697729 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.010]
- 68 Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710 [PMID: 8844239 DOI: 10.1007/BF01709751]
- 69 Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800 [PMID: 9824069 DOI: 10.1097/00003246-199811000-00016]
- 70 Lee M, Lee JH, Oh S, Jang Y, Lee W, Lee HJ, Yoo JJ, Choi WM, Cho YY, Cho Y, Lee DH, Lee YB, Yu SJ, Yi NJ, Lee KW, Kim YJ, Yoon JH, Suh KS, Lee HS. CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients with alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis. *Liver Int* 2015; 35: 46-57 [PMID: 25203221 DOI: 10.1111/liv.12683]
- 71 Li H, Chen LY, Zhang NN, Li ST, Zeng B, Pavesi M, Amorós À, Mookerjee RP, Xia Q, Xue F, Ma X, Hua J, Sheng L, Qiu DK, Xie Q, Foster GR, Dusheiko G, Moreau R, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Characteristics, Diagnosis and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis Associated to Hepatitis B. *Sci Rep* 2016; 6: 25487 [PMID: 27146801 DOI: 10.1038/srep25487]
- 72 Gao F, Sun L, Ye X, Liu Y, Liu H, Geng M, Li X, Yang X, Li Y, Wang R, Chen J, Wan G, Jiang Y, Wang X. Development and validation of a

- prognostic model for acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 669-678 [PMID: 28195876 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000854]
- 73 Li X, Gao F, Liu H, Zhang H, Liu Y, Ye X, Geng M, Sun L, Wang R, Li Y, Jiang Y, Wang X, Zhou

G, Yang Z, Li A, Zeng H, Wang X. Lamivudine improves short-term outcome in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients with a high model for end-stage liver disease score. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1-9 [PMID: 27749778 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000750]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

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

## 恶性肠梗阻的治疗现状与进展

马骏, 霍介格

马骏, 南京中医药大学 江苏省南京市 210023

霍介格, 南京中医药大学附属中西医结合医院 江苏省南京市 210028

霍介格, 主任医师, 主要从事肿瘤的中西医结合临床与科研。

作者贡献分布: 本文由马骏与霍介格共同完成。

通讯作者: 霍介格, 主任医师, 210028, 江苏省南京市红山路十字街100号, 南京中医药大学附属中西医结合医院。  
huojiege@jsatcm.com  
电话: 025-85637363

收稿日期: 2017-04-06

修回日期: 2017-04-18

接受日期: 2017-05-08

在线出版日期: 2017-07-28

### Recent progress and current status of treatment of malignant intestinal obstruction

Jun Ma, Jie-Ge Huo

Jun Ma, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Jie-Ge Huo, Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jie-Ge Huo, Chief Physician, Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, 100 Shizi Street, Hongshan Road, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. huojiege@jsatcm.com

Received: 2017-04-06

Revised: 2017-04-18

Accepted: 2017-05-08

Published online: 2017-07-28

### Abstract

Malignant bowel obstruction (MBO) is one of

the common complications of advanced cancer, seriously affecting the quality of life of patients. The complexity of malignant tumors leads to the complexity and difficult treatment of bowel obstruction. In recent years, the development of endoscopic technology and interventional technology and the optimization of indications for palliative surgery have improved the quality of life and the effective rate in patients with bowel obstruction; however, there is still some controversy and there has been no significant progress in drug treatment. In addition, many studies on MBO treatment with Chinese medicine show that Chinese medicine has appreciated effects, but there have been no prospective randomized controlled studies. Clinicians should fully consider the benefits and risks of treatment and carefully choose a personalized treatment program in clinical treatment. This paper reviews the recent advances and current status in the treatment of malignant intestinal obstruction.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Malignant bowel obstruction; Palliative treatment; Self-expanding metallic stents; Total parenteral nutrition; Chinese medicine therapy

Ma J, Huo JG. Recent progress and current status of treatment of malignant intestinal obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1921-1927 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1921.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1921>

### 摘要

恶性肠梗阻(malignant bowel obstruction,

### 背景资料

恶性肠梗阻(malignant bowel obstruction, MBO)是晚期恶性肿瘤常见并发症及死亡原因。中国MBO治疗的专家共识已发布10年,近年来随着诊治方法的发展,多种新的治疗方法显示出较好的临床疗效,如自扩张金属支架置入、肠梗阻导管及中医中药等。临床处理要充分考虑到治疗可能带来的益处及风险,慎重选择个性化的治疗方案,目的是提高患者的生活质量。

### 同行评议者

陈平,教授,江苏省苏北人民医院外科

## ■ 研究前沿

MBO手术治疗的适应证、药物治疗无显著进展、自扩张金属支架植入的并发症处理及适应证、左右结肠梗阻处理方法的差异、全肠外营养的争议以及中医药疗效的前瞻性研究等是该领域亟待研究的问题。

MBO)是晚期肿瘤常见并发症之一,严重影响患者的生活质量。恶性肿瘤本身的复杂性导致肠梗阻治疗的复杂性、难治性。近年来,随着腹腔镜、内镜技术及介入技术的发展以及对姑息手术适应证的把握,肠梗阻患者的生存质量及治疗率得以提高,但尚存在一定争议,且在药物治疗方面暂无显著进展。另外,中医药在该领域亦有较多研究,显示出一定的效果,但尚缺乏前瞻性的随机对照研究。临床处理要充分考虑治疗可能带来的益处及风险,慎重选择个性化的治疗方案。本文对国内外近年来MBO的中西医诊疗进展进行系统综述,以期对临床诊疗具有一定的指导意义。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 恶性肠梗阻; 姑息性治疗; 自扩张金属支架; 全肠外营养; 中医药疗法

**核心提要:** 恶性肠梗阻总体治疗是以改善患者的生活质量为目的,原则上应根据患者的病因、心理身体负担、疾病的预后及患者的个人意见综合考虑来制定高度个体化的治疗及护理方案。近年来有临床研究显示新的治疗手段有较好疗效,但仍需慎重选择。

马骏, 霍介格. 恶性肠梗阻的治疗现状与进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(21): 1921-1927 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1921.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1921>

## 0 引言

随着恶性肿瘤的发病率及死亡率升高,癌症已经成为死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。由此导致的肠道梗阻,即恶性肠梗阻(malignant bowel obstruction, MBO)是晚期癌症患者常见的并发症及死亡原因,平均生存期 $<4\text{ mo}$ <sup>[2]</sup>。MBO总体治疗是以改善患者的生活质量为目的,原则上应根据患者的病因、心理身体负担、疾病的预后及患者的个人意见综合考虑来制定高度个体化的治疗及护理方案<sup>[3]</sup>。因中国MBO治疗的专家共识已发布10年,随着诊治方法的发展,多种新的治疗方法显示出较好的临床疗效,本文就近年来MBO的治疗现状及进展进行综述,以期对临床有一定的指导作用。

## 1 MBO的诊断及分类

1.1 诊断 (1)病史: 既往或现有的恶性肿瘤病

史;(2)临床证据: 阵发性腹痛、腹胀、恶心呕吐等伴随症状,伴或不伴肛门排气或排便;查体可有胃肠型,腹部压痛,腹肌紧张,肠鸣音亢进或消失;(3)影像学检查: 腹部立位平片/计算机断层扫描(computed tomography, CT)示肠管明显扩张以及腹腔多处液气平面。胃肠道造影,磁共振成像,正电子发射断层成像术-CT可对MBO的部位等提供诊断依据,亦为常用。

1.2 分类 (1)癌性MBO: 多为机械性肠梗阻,主要由于肿瘤的侵犯,转移或原发肿瘤致肠管或内外及肠系膜和网膜肿物、腹腔或盆腔粘连所致,多见胃癌、结直肠癌和卵巢癌;(2)非癌性MBO: 多为功能性肠梗阻,或称动力性肠梗阻。主要由于肿瘤术后或放化疗后引起肠道粘连、狭窄,小肠扭转,疝等亦可引起,低钾血症及粪便嵌顿等亦不少见、发生率约占MBO的3%-48%<sup>[4]</sup>。

## 2 一般性治疗

### 2.1 胃肠减压

2.1.1 鼻胃管: 仅推荐用于暂时性减少胃潴留的MBO患者,长期使用易致患者胃黏膜糜烂、出血、食管炎、吸入性肺炎等不良反应,以及多次更换导管增加患者身心痛苦。对MBO急诊术后的患者并应视其梗阻部位及再梗阻风险判定是否插入鼻胃管(nasogastric tube, NGT),研究<sup>[5]</sup>显示对左半结肠肿瘤术后及再发肠梗阻患者可予术后常规留置NGT,以减轻患者痛苦。

2.1.2 肠梗阻导管: 鼻型肠梗阻导管可快速缓解低位小肠恶性梗阻或右半结肠恶性梗阻患者的急性肠梗阻症状,放置鼻肠管比鼻胃管更能减轻腹内压力,纠正血清乳酸水平,恢复血清白蛋白水平<sup>[6]</sup>;对于左半结肠及直肠癌梗阻的患者,采用经肛型肠梗阻导管可以引流、减压,有效地缓解梗阻症状;并可以提高I期吻合率,降低围手术期并发症发生率和病死率<sup>[7]</sup>。

肠梗阻导管的另一大优点是可行经导管行选择性造影,一方面可通过造影明确梗阻确切位置和梗阻原因,另一方面是为制订下一步治疗方案,准确把握手术时机提供依据。

### 2.2 对症性治疗

2.2.1 呕吐: 经胃肠减压及肠外补液后可显著缓解患者的恶心呕吐症状,对于仍有呕吐的患者需给予止吐治疗。常用药物有中枢抑制药如催眠镇静药(地西泮等)、抗精神病药(如氟哌啶



醇等)可有效辅助止吐, 异丙嗪具备镇静作用, 效果更佳. 促胃肠动力药如甲氧氯普胺在不完全肠梗阻或绞痛的情况下非常有效的, 但需避免完全性MBO<sup>[8]</sup>.

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体拮抗剂同时具有抑制肠道分泌和止吐的作用, 如赛克利嗪能有效止吐, 且能抑制胃酸分泌; 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂为高度选择性的止吐药物, 对急性呕吐有较好的临床疗效, 在化疗及术后致吐方面有广泛的应用, 因其能引致肠道扩张及减少分泌, 从而加重便秘和腹胀, 对梗阻的再通不利, 故临床应用宜慎重<sup>[9]</sup>.

类固醇静脉或皮下注射地塞米松具有止吐和消炎作用, 剂量范围控制在6-16 mg, 这个剂量范围内的胃肠道溃疡和免疫抑制等不良反应是最小的, 但仍需权衡其利弊.

**2.2.2 疼痛:** MBO伴发的疼痛, 主要有两种原因, 一是肿瘤组织本身侵犯肠管、肠系膜淋巴结或腹盆神经丛所致, 此时疼痛多为持续性钝痛; 二是梗阻导致肠腔扩张, 蠕动增加诱发疼痛, 以阵发性腹痛、绞痛为特点. 阿片类止痛药是控制MBO腹痛最有效的药物, 对上述两种原因导致的疼痛均有效, 常用的药物有芬太尼、氢吗啡酮、羟考酮、美沙酮等. 对不完全性肠梗阻者可予以口服, 而对于完全性肠梗阻无法口服的患者, 首选芬太尼透皮贴剂, 也可采用吗啡皮下、肌肉注射. 近年在MBO的止痛治疗中, 芬太尼和美沙酮受到重视, 与其他阿片药物相比, 他们对胃肠蠕动的抑制作用比较弱, 不会加重梗阻<sup>[10]</sup>.

抗胆碱类药物包括氢溴酸东莨菪碱、山莨菪碱等, 可用于阿片类药物单药控制不佳的腹部绞痛<sup>[11]</sup>. 非甾体类止痛剂因其有潜在的消化道毒性, 在MBO的止痛治疗时应谨慎. 哌替啶因镇痛作用时间短, 其代谢产物易产生严重不良反应, 已不推荐使用.

需要注意的是晚期恶性肿瘤的止痛治疗可加重肠梗阻, 尤其是阿片类药物和抗痉挛药物, 应进行分析排查是否需要停止或减少这些药物<sup>[12]</sup>.

### 3 手术治疗

手术治疗目前仍是MBO的主要治疗方法之一, 主要包括肿瘤根治术, 肿瘤减积术(肠段切除), 肿瘤姑息术(肠段吻合, 造瘘), 纤维黏

连松解术. 手术能减轻32%到100%的患者的梗阻症状, 使45%-75%患者饮食恢复, 但因为死亡率高(6%-32%)、可能出现严重的并发症(7%-44%)、再梗阻(6%-47%), 及有限的中位生存时间(26-273 d)<sup>[13]</sup>, 因此, 在术前对于MBO患者要充分考虑手术带来的益处及风险<sup>[14]</sup>, 慎重选择手术及术式是至关重要的.

**3.1 根治性手术** 传统的根治性手术包括切除吻合术、Hartmann手术、结肠次全或全切除术等, 适应于单一部位的梗阻、黏连引起的机械性肠梗阻. 因传统术式创伤性大, 手术风险高, 术后生活质量的改善不确切, 加之肿瘤患者体质较差, 反复的手术、化放疗史, 故多难以承受. 而急性肠梗阻所致的水电解质平衡紊乱、酸碱失衡、感染、中毒等复杂急迫的病情, 让临床上选择治疗方法颇为矛盾.

**3.2 姑息性手术** 姑息性手术包括姑息性肿瘤切除(palliative resection, PR)、肠段吻合(internal bypass, IB)、肠造瘘(diverting stoma, DS)等, 可以减少肿瘤负荷, 疏通梗阻肠道, 可改善患者的生存质量. 一项回顾性研究对3种术式的成功率、死亡率及生存期进行了比较, 结果PR、IB及DS的成功率分别为63%、78%及80%, 而手术死亡率分别为16%、10%和0%, 而生存时间分别为8.4、6.5及5.3 mo. 相比而言, PR有较高的成功率和较长的生存时间, 但同样手术的风险也较高<sup>[15]</sup>. 另一项文献研究<sup>[16]</sup>表明对腹膜转移癌致MBO者行PR较IB有更好的中位生存时间和更少的并发症.

近年来, 随着腹腔镜技术的发展, 以及姑息手术适应证的把握, MBO的外科治疗有了进一步提高. 越来越多的学者认为, 在严格选择符合适应证的患者, 保守治疗后抓住手术时机, 规范并精细手术操作, 腹腔镜手术的优势是明显的, 也是安全可行的, 尤其是在患者术后的并发症、术后恢复等方面, 比开放性手术对患者的创伤要小很多<sup>[17,18]</sup>. 同时, 腹腔镜技术应用在黏连性肠梗阻方面一直存在较多争议, 腹腔镜本身对操作者的技术及经验要求较高, 特别在腹腔内广泛致密黏连、急性梗阻期及肠管扩张明显等情况下, 腹腔镜在探查时极易因操作不慎损伤肠管<sup>[19]</sup>.

### 4 内镜治疗

**4.1 经皮内镜胃造瘘术** 胃造瘘是MBO的一种

#### 应用要点

本文系统阐述了MBO近年来国内外最新的中西医诊疗进展及治疗理念, 对MBO的诊疗具有较好的指导意义.

### 同行评价

MBO是晚期肿瘤常见并发症之一, 严重影响患者生活质量, 近年来, 大量新技术的应用及治疗理念的变化, 对患者生活质量有进一步的提高, 该文一定程度上反映了该领域研究进展。

姑息性治疗手段, 适用于药物无法缓解呕吐症状的患者, 包括手术胃造瘘及经皮内镜胃造瘘术(decompressive percutaneous endoscopic gastrostomy, dPEG)。dPEG创伤小, 是目前首选的胃造瘘方法, 治疗MBO是有效可行的, 能明显减轻患者恶心呕吐症状、提高生活质量, 但无法解决低位梗阻引起的腹胀腹痛症状, 围手术期感染(14%)及间歇性阻塞(8.4%)是最常见的并发症<sup>[20]</sup>。对于合并有腹腔积液的MBO患者, 可以先行腹腔穿刺引流, 或腹腔置管引流, 后再行经dPEG, 仍可以作为一个有效解除梗阻的方法<sup>[21]</sup>。

4.2 支架植入 内镜下支架置入术(endoscopic stent placement, ESP)是MBO一种非常重要的治疗手段, 近年来已被作为一个延迟急诊手术的方法, 因其并发症和死亡率较低, 可有效减少手术风险<sup>[22]</sup>; 且在行结肠镜检查时, 还可进行组织活检并评估支架置入状况, 因而在临床得以广泛开展。ESP的并发症主要有结肠溃疡(6%)、穿孔(8%)、支架移位(5%)以及堵塞/再梗阻(10%-13%)<sup>[23,24]</sup>, 另外, ESP不适合小肠梗阻, 并与抗肿瘤血管生成类药物如贝伐单抗冲突, 需引起临床治疗过程中的重视。

Fugazza等<sup>[25]</sup>对近年来ESP相关文献综合分析, 发现使用支架治疗是代替急诊手术治疗晚期结直肠癌MBO患者有效安全的方法, 与之相比, 作为手术桥梁(bridge to surgery, BTS)的结肠支架置入术可提高原发性吻合术、永久性造口术的成功率, 并能减少伤口感染以及整体并发症的发生率。对于转移性结直肠癌一般情况差、预期生存时间短的MBO患者, 使用结肠支架相比手术治疗, 可能有更长的生存期。

左半结肠梗阻与右半结肠梗阻的支架置入治疗有所区别。对于左半结肠梗阻, 支架置入不管是作为姑息性治疗手段或者作为手术桥梁, 都是安全有效的<sup>[26]</sup>。目前右半结肠梗阻支架置入相关研究较少, 直接行支架置入是有争议的, 因为其主要行手术治疗, 无需充分的术前准备。但急诊手术风险较大的患者可行支架置入作为手术桥梁降低风险。一项回顾性研究<sup>[27]</sup>分析了37例右半结肠梗阻与99例左半结肠梗阻使用自扩张金属支架的疗效对比, 发现右半结肠梗阻技术成功率低于左半结肠梗阻(86% vs 97%), 临床改善率亦低于左半结肠梗阻(78% vs 91%), 并发症率相似(24% vs 27%),

并且右半结肠梗阻出现2例肠穿孔。张尉等<sup>[28]</sup>认为右半结肠支架置入成功率低是因为肠腔走向迂曲成角, 导丝无法触及狭窄处; 肠腔被肿物完全阻塞, 导丝无法通过; 梗阻位置接近回盲部, 没有足够空间放置肠道支架。康泰等<sup>[29]</sup>运用DSA下支架置入对左、右半结肠梗阻疗效对比, 发现右半结肠支架植入的技术成功率低于左半结肠(83.3% vs 94.4%), 对于成功置入支架的患者, 二者临床有效率(95% vs 91.2%)和并发症发生率(16.7% vs 22.2%)无明显差别。

自扩张金属支架(self-expanding metallic stents, SEMS)目前已广泛应用于大肠梗阻<sup>[30]</sup>, 并越来越多的运用到MBO患者的治疗中, 可直接缓解患者梗阻症状或作为BTS, 被认为是紧急手术有效的、安全的替代方法, 尤其是在晚期体力状况较差的MBO患者中, 临床成功率可达94.6%<sup>[31]</sup>。Consolo等<sup>[32]</sup>比较了MBO患者行急诊手术及SEMS的6 mo及1年的短期、长期并发症, 再通过率及住院时间, 结果发现BTS组短期并发症的发生率低于手术组( $P<0.05$ ), 平均住院日减少( $16.1\pm 7.7$  vs  $13.5\pm 3.0$ ,  $P<0.05$ ), 长期并发症无显著差异; 术后再通过率方面BTS组高于手术组, 表明SEMS置入术在结肠MBO患者中安全有效。Kashimura等<sup>[33]</sup>研究发现对阻塞性结直肠癌患者, 作为BTS行SEMS置入术不仅安全有效, 且可为术前肠道减压、行I期切除并防止行造口术创造条件。

## 5 药物治疗

对于不能手术的治疗患者, 药物治疗是一个重要的方面, 主要的方法有全肠外营养、抗分泌药物治疗、(介入)化疗/靶向治疗及中医药治疗, 部分患者症状得以缓解, 相比较而言, 功能性肠梗阻较机械系肠梗阻容易解除<sup>[34]</sup>。另需注意此类患者常见的高钙血症或低钾血症等, 纠正水电解质平衡紊乱、酸碱失衡等非常重要。

5.1 全肠外营养 全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)在晚期恶性肿瘤患者中的应用是一个有争议的话题, 营养支持能够维持患者机体营养状态, 但其极易引发各种并发症, 如导管感染、代谢异常、血栓形成等, 近年来TPN并没有被证明能改善晚期癌症患者的生存率, 中位生存期短<sup>[35]</sup>。同时治疗费用昂贵, 不适合多数终末期肿瘤患者<sup>[36]</sup>。Chouhan等<sup>[35]</sup>通过对MD安德森药理学数据库中接受TPN和化疗的

82例MBO患者进行回顾性研究, 中位生存期为3.1 mo, 其中76.8%的患者再次住院, 较低的有效率和较高的发病率和死亡率, 使用TPN的患者有高达32.7%患者发生相关不良反应, 主要为导管感染、高胆红素血症, 值得关注, 认为TPN治疗不应该作为MBO的一项标准方法<sup>[37]</sup>. 选择合适的患者是TPN在MBO中应用的一个方向, 目前仍然缺乏多中心大样本临床研究的支持.

**5.2 抗分泌药物** 抗分泌药能抑制胃酸分泌, 常用的抑酸药物有抗胆碱能药物如东莨菪碱, 和生长抑素类似物奥曲肽. 抗胆碱能药物可降低平滑肌痉挛, 并因其不穿越血脑屏障的优势可镇静止痛, 无阿片类的精神不良反应, 但引起口腔干燥、口渴等不良反应.

奥曲肽直接抵消血管活性肠肽的作用, 从而降低肠腔液体滞留, 以及抑制胃液、胆汁分泌, 降低肠道运动及降低内脏血流, 调控肠壁对水和电解质的吸收. 经研究<sup>[38]</sup>, 奥曲肽可比东莨菪碱更为有效地控制呕吐症状. 有研究显示, 对于东莨菪碱治疗失败的MBO奥曲肽仍然有效<sup>[39]</sup>, 对于肠梗阻姑息性术后患者, 使用奥曲肽能够降低复发率, 缩短恢复时间<sup>[40]</sup>.

**5.3 区域性动脉灌注化疗介入术** 区域性动脉灌注化疗配合必要的栓塞治疗MBO是针对患者的个体化治疗, 有效提高肠梗阻缓解率、肠梗阻无进展生存时间、总生存时间, 提高其生存质量. 对于肿瘤压迫、阻塞或后腹膜转移所致肠道黏连等MBO, 可采用对肿瘤供血血管动脉插管灌注治疗, 结合DSA下置入鼻肠减压管, 可控制肿瘤生长, 改善患者临床症状, 延长生存期<sup>[41,42]</sup>.

**5.4 化疗/分子靶向治疗** 姑息性化疗是晚期肿瘤的常用治疗方法之一, 但对MBO患者, 由于较差的体力状况, 及抗肿瘤化学药物可能的严重不良反应, 对于MBO患者鲜有耐受者, 但对于不完全性MBO及体力状况尚佳者(ECOGPS ≤ 2分)可有选择性地使用, 特别是对于化疗相对敏感的肿瘤. 有研究<sup>[43]</sup>表明结直肠癌患者接受靶向治疗和化疗的平均生存时间和功能状态与单纯手术或保守治疗相比满意, Yang等<sup>[44]</sup>采用5-氟尿嘧啶和顺铂节拍化疗模式治疗了26例胃癌腹膜转移致MBO患者, 结果表明中位生存期为182 d, 3 mo及6 mo的生存率分别为69.2%、53.8%, 且治疗耐受性良好, III级毒性由血小板减少1例(3.84%)和黏膜炎2例(7.7%).

分子靶向治疗有高度的选择性, 特异性地选择与相应靶点发挥抗肿瘤效应, 但迄今仍缺乏相关的临床研究证实.

## 6 中医药治疗

中医药治疗MBO常用的有中药复方口服、灌肠、外敷及针灸等方法, 主要是针对不全性肠梗阻, 或用于肠梗阻减轻后改善患者腹痛、腹胀等症状, 可以单独使用或者联合西医治疗增强疗效、减轻患者痛苦<sup>[45]</sup>. 中药复方多以承气汤及其类方为主, 如金维<sup>[46]</sup>研究发现MBO患者在常规胃肠减压、肠外营养、生长抑素等治等基础上加用化瘀承气汤(桃仁、当归、川芎、熟地黄、红花、川楝子、木香、莱菔子、厚朴、枳实、大黄等)梗阻再通率及缓解时间中药组均优于单纯西药组. 宋媛媛等<sup>[47]</sup>使用麻子仁汤加减口服联合灌肠可以有效缓解MBO患者的临床症状, 提高患者生存质量, 缩短住院时间. 相比而言, 中药保留灌肠可通过结直肠黏膜吸收发挥药效, 避免了完全性MBO需禁食禁水的特点, 较中药口服有更广的适应证, 谷雨等<sup>[48]</sup>采用下瘀血汤灌肠治疗MBO能改善患者的近期生活质量. 中药外敷治疗是中药通过透皮吸收达到治疗目的, 因神阙穴周围皮肤浅薄、血管丰富, 药物容易吸收, 且可刺激穴位, 故多选用神阙穴外敷. 阎皓<sup>[49]</sup>发现MBO患者在常规治疗基础上加用消胀方(檀香、砂仁、香附、木香、乌药、青皮、大腹皮)研末, 再以陈皮煎水调成糊状, 外敷神阙穴, 可减少胃肠减压量及尽早拔除胃管, 改善患者生活质量、促进肠梗阻的解除.

针灸是中医治疗MBO的特色之一, 其根据经络腧穴学理论通过针刺、灸法、电针等刺激穴位, 达到行气活血、理气止痛等功效, 从而改善患者临床症状, 促进胃肠道功能恢复, 解除梗阻. 常用的穴位有足三里、上巨虚、合谷等<sup>[50,51]</sup>, 也有研究者在电针基础上联合中药肛滴治疗, 显示出一定的效果<sup>[52]</sup>.

## 7 结论

MBO为晚期恶性肿瘤常见的并发症及主要的死亡原因, 发病原因及机制复杂, 为临床治疗带来了挑战. 手术治疗需严格把握适应征, 支架置入近年来有较多的运用, 并取得了一定的效果, TPN因其较多的不良反应不应该视为一种常规疗法, 中医药的临床研究尚需规范并进



行严格的设计. 总之, 临床处理要充分考虑治疗可能带来的益处及风险, 慎重选择个性化的治疗方案, 目前的治疗仍以姑息性的治疗为主, 目的是提高患者的生活质量.

## 8 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Alese OB, Kim S, Chen Z, Owonikoko TK, El-Rayes BF. Management patterns and predictors of mortality among US patients with cancer hospitalized for malignant bowel obstruction. *Cancer* 2015; 121: 1772-1778 [PMID: 25739854 DOI: 10.1002/cncr.29297]
- Soriano A, Davis MP. Malignant bowel obstruction: individualized treatment near the end of life. *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 197-206 [PMID: 21364165 DOI: 10.3949/ccjm.78a.10052]
- Legendre H, Vanhuysse F, Caroli-Bosc FX, Pector JC. Survival and quality of life after palliative surgery for neoplastic gastrointestinal obstruction. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 364-367 [PMID: 11417981 DOI: 10.1053/ejso.2001.1120]
- Venara A, Barbieux J, Colas PA, Le Foulser A, Lermite E, Hamy A. Primary Surgery for Malignant Large Bowel Obstruction: Postoperative Nasogastric Tube Reinsertion is Not Mandatory. *World J Surg* 2017; 41: 1903-1909 [PMID: 28265731 DOI: 10.1007/s00268-017-3949-z]
- Shi Y, Zhang XP, Qin H, Yu YJ. Naso-intestinal tube is more effective in treating postoperative ileus than naso-gastric tube in elderly colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1047-1050 [PMID: 28101658 DOI: 10.1007/s00384-017-2760-5]
- 曹峰瑜, 吴彪. 经肛型肠梗阻减压管治疗结直肠癌梗阻. *世界华人消化杂志* 2014; 15: 2208-2212
- Berger J, Lester P, Rodrigues L. Medical Therapy of Malignant Bowel Obstruction With Octreotide, Dexamethasone, and Metoclopramide. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33: 407-410 [PMID: 25646530 DOI: 10.1177/1049909115569047]
- 李龙, 展昊, 龙勃, 周辉年, 焦作义. 盐酸帕洛诺司琼注射液预防中重度化疗所致恶心呕吐疗效和安全性的meta分析. *中国普外基础与临床杂志* 2017; 1: 48-58
- 徐晓妹, 张传涛. 芬太尼透皮贴剂治疗伴肠梗阻的中重度癌痛患者的疗效观察. *中国疼痛医学杂志* 2013; 3: 185-186
- 李小梅. 恶性肠梗阻镇痛药物的应用. *中国疼痛医学杂志* 2010; 16: 103-104
- Ferguson HJ, Ferguson CI, Speakman J, Ismail T. Management of intestinal obstruction in advanced malignancy. *Ann Med Surg (Lond)* 2015; 4: 264-270 [PMID: 26288731 DOI: 10.1016/j.amsu.2015.07.018]
- Paul Olson TJ, Pinkerton C, Brasel KJ, Schwarze ML. Palliative surgery for malignant bowel obstruction from carcinomatosis: a systematic review. *JAMA Surg* 2014; 149: 383-392 [PMID: 24477929 DOI: 10.1001/jamasurg.2013.4059]
- Longford E, Scott A, Fradsham S, Jeffries C, Ahmad F, Halland G, Telfer R, Carlson J, Ferguson H. Malignant bowel obstruction-a systematic literature review and evaluation of current practice. *Supportive & Palliative Care* 2015; 5: 119
- Englert ZP, White MA, Fitzgerald TL, Vadlamudi A, Zervoudakis G, Zervos EE. Surgical management of malignant bowel obstruction: at what price palliation? *Am Surg* 2012; 78: 647-652 [PMID: 22643258]
- Shariat-Madar B, Jayakrishnan TT, Gamblin TC, Turaga KK. Surgical management of bowel obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2014; 110: 666-669 [PMID: 24986323 DOI: 10.1002/jso.23707]
- Sallinen V, Wikström H, Victorzon M, Salminen P, Koivukangas V, Haukijärvi E, Enholm B, Leppäniemi A, Mentula P. Laparoscopic versus open adhesiolysis for small bowel obstruction - a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *BMC Surg* 2014; 14: 77 [PMID: 25306234 DOI: 10.1186/1471-2482-14-77]
- O'Connor DB, Winter DC. The role of laparoscopy in the management of acute small-bowel obstruction: a review of over 2,000 cases. *Surg Endosc* 2012; 26: 12-17 [PMID: 21898013 DOI: 10.1007/s00464-011-1885-9]
- 杜燕夫, 渠浩. 腹腔镜手术治疗肠梗阻技术难点及对策. *中国实用外科杂志* 2015; 35: 496-499
- Zucchi E, Fornasari M, Martella L, Maiero S, Lucia E, Borsatti E, Balestreri L, Giorda G, Annunziata MA, Cannizzaro R. Decompressive percutaneous endoscopic gastrostomy in advanced cancer patients with small-bowel obstruction is feasible and effective: a large prospective study. *Support Care Cancer* 2016; 24: 2877-2882 [PMID: 26838026 DOI: 10.1007/s00520-016-3102-9]
- Shaw C, Bassett RL, Fox PS, Schmeler KM, Overman MJ, Wallace MJ, Gupta S, Tam A. Palliative venting gastrostomy in patients with malignant bowel obstruction and ascites. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 497-505 [PMID: 22965572 DOI: 10.1245/s10434-012-2643-5]
- Kaplan J, Strongin A, Adler DG, Siddiqui AA. Enteral stents for the management of malignant colorectal obstruction. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13239-13245 [PMID: 25309061 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13239]
- Cézé N, Charachon A, Locher C, Aparicio T, Mitry E, Barbieux JP, Landi B, Dorval E, Moussata D, Lecomte T. Safety and efficacy of palliative systemic chemotherapy combined with colorectal self-expandable metallic stents in advanced colorectal cancer: A multicenter study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 230-238 [PMID: 26500200 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.09.004]
- Siddiqui A, Cosgrove N, Yan LH, Brandt D, Janowski R, Kalra A, Zhan T, Baron TH, Repici A, Taylor LJ, Adler DG. Long-term outcomes of palliative colonic stenting versus emergency surgery for acute proximal malignant colonic obstruction: a multicenter trial. *Endosc Int Open* 2017; 5: E232-E238 [PMID: 28367495 DOI: 10.1055/s-0043-102403]
- Fugazza A, Galtieri PA, Repici A. Using stents in the management of malignant bowel obstruction: the current situation and future progress. *Expert*



- Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; (4): 1-9 [PMID: 28325090 DOI: 10.1080/17474124.2017.1309283]
- 26 Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2051-2057 [PMID: 15447772 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40017.x]
  - 27 Cho YK, Kim SW, Lee BI, Lee KM, Lim CH, Kim JS, Chang JH, Park JM, Lee IS, Choi MG, Choi KY, Chung IS. Clinical outcome of self-expandable metal stent placement in the management of malignant proximal colon obstruction. *Gut Liver* 2011; 5: 165-170 [PMID: 21814596 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.165]
  - 28 张尉, 陈丰霖, 王小众. 自膨式金属支架治疗右半结肠癌伴梗阻临床研究. *福建中医药大学学报* 2014; 48: 121-124
  - 29 康泰, 韩新巍, 任建庄, 张萌帆. DSA下支架置入对于右半结肠癌性梗阻的疗效与价值. *临床放射学杂志* 2017; 36: 411-414
  - 30 Shimura T, Joh T. Evidence-based Clinical Management of Acute Malignant Colorectal Obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 273-285 [PMID: 26796083 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000475]
  - 31 Di Mitri R, Mocciano F, Traina M, Montalbano LM, Familiari L, D'Amore F, Raimondo D, Virgilio C, Tarantino I, Barresi L, Giunta M, Borina E, Borruto A, Marino A. Self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: data from a retrospective regional SIED-AIGO study. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 279-282 [PMID: 24326063 DOI: 10.1016/j.dld.2013.11.001]
  - 32 Consolo P, Giacobbe G, Cintolo M, Tortora A, Famà F, Giofrè Florio M, Pallio S. Colonic acute malignant obstructions: effectiveness of self-expanding metallic stent as bridge to surgery. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28: 40-45 [PMID: 28007677 DOI: 10.5152/tjg.2016.0249]
  - 33 Kashimura S, Hoshino Y, Sanpei M, Okano M, Inoue H, Suzuki R, Akatsuka H. Outcomes of Bridge to Surgery for Obstructive Colorectal Cancer after Metallic Stent Placement in Our Hospital. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43: 1641-1643 [PMID: 28133084]
  - 34 Romeo M, de Los LLanos Gil M, Cuadra Urteaga JL, Vilà L, Ahlhal S, Indacochea A, Pardo N, Radua J, Font A, Tuca A. Outcome prognostic factors in inoperable malignant bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2016; 24: 4577-4586 [PMID: 27286874 DOI: 10.1007/s00520-016-3299-7]
  - 35 Chouhan J, Gupta R, Ensor J, Raghav K, Fogelman D, Wolff RA, Fisch M, Overman MJ. Retrospective analysis of systemic chemotherapy and total parenteral nutrition for the treatment of malignant small bowel obstruction. *Cancer Med* 2016; 5: 239-247 [PMID: 26714799 DOI: 10.1002/cam4.587]
  - 36 Chakraborty A, Selby D, Gardiner K, Myers J, Moravan V, Wright F. Malignant bowel obstruction: natural history of a heterogeneous patient population followed prospectively over two years. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 412-420 [PMID: 21131167 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.05.007]
  - 37 Chen CJ, Shih SC, Wang HY, Sun FJ, Lu SC, Chu CH, Wang TE, Chen MJ. Clinical application of total parenteral nutrition in patients with peritoneal carcinomatosis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013; 22: 468-473 [PMID: 23730735 DOI: 10.1111/ecc.12052]
  - 38 Peng X, Wang P, Li S, Zhang G, Hu S. Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 50 [PMID: 25889313 DOI: 10.1186/s12957-015-0455-3]
  - 39 Kubota H, Taguchi K, Kobayashi D, Naruyama H, Hirose M, Fukuta K, Kubota Y, Yasui T, Yamada Y, Kohri K. Clinical impact of palliative treatment using octreotide for inoperable malignant bowel obstruction caused by advanced urological cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 7107-7110 [PMID: 24460259 DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.12.7107]
  - 40 钱霄君, 陈巍, 黄黎明. 奥曲肽在腹部手术后急性粘连性肠梗阻中的应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 2903-2907
  - 41 方世明, 刘玉金, 高峰. 区域性动脉灌注化疗并栓塞对不能手术的恶性肠梗阻的临床应用. *介入放射学杂志* 2016; 25: 120-124
  - 42 魏治鹏, 张宝南. 双介入法治疗恶性小肠梗阻10例. *南京医科大学学报* 2010; 30: 1515-1516, 1526
  - 43 Chen JH, Huang TC, Chang PY, Dai MS, Ho CL, Chen YC, Chao TY, Kao WY. Malignant bowel obstruction: A retrospective clinical analysis. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 13-18 [PMID: 24649301 DOI: 10.3892/mco.2013.216]
  - 44 Yang S, Li S, Yu H, Li S, Liu W, Liu X, Ma H. Metronomic chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for inoperable malignant bowel obstruction because of peritoneal dissemination from gastric cancer. *Curr Oncol* 2016; 23: e248-e252 [PMID: 27330361 DOI: 10.3747/co.23.3010]
  - 45 马鸣花, 霍介格. 恶性肠梗阻的中西医结合治疗进展. *中国中医急症* 2011; 20: 295-297
  - 46 金维. 中西医结合治疗恶性肠梗阻临床观察. *中国中医急症* 2014; 23: 2275-2276
  - 47 宋媛媛, 常靖, 许鹏. 麻子仁汤加减治疗恶性肠梗阻临床研究. *中医学报* 2016; 10: 1445-1448
  - 48 谷雨, 陈玉超, 吴晓宇. 下瘀血汤灌肠联合常规化疗治疗晚期癌性肠梗阻20例临床观察. *江苏中医药* 2014; 46: 51-52
  - 49 阎皓. 外用消胀方在恶性肿瘤肠梗阻中的应用. *国际中医中药杂志* 2011; 33: 459-460
  - 50 齐庆岭, 李凯, 杨金利. 针刺对全身麻醉下开腹手术后胃肠功能恢复的临床观察. *中国中西医结合外科杂志* 2016; 22: 259-260
  - 51 张勇, 解英, 王瑞芹, 吴乾, 贺文广, 白文启, 郑曙民, 李国栋, 余红梅. 中药通腑理气方灌肠结合针灸治疗癌性肠梗阻的临床研究. *山西中医学院学报* 2016; 17: 77-79
  - 52 丁蓉, 霍介格, 王小宁, 孙爱云. 针刺配合六磨汤肛滴治疗恶性肠梗阻18例. *陕西中医* 2010; 31: 208-209

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## MicroRNAs在结直肠癌中的研究进展

魏国, 杨菁

### ■背景资料

据我国国家癌症中心公布的2015年癌症统计数据显示, 2015年结直肠癌的发病例数为37.63万例, 仅次于肺癌、食管癌、肝癌和胃癌, 排名第5。2015年, 我国因结直肠癌而死亡的人数为19.1万例, 其病死率高达50.78%。微小RNAs (microRNAs, miRNAs) 是一种约20-22个碱基的单链小分子非编码RNAs。miRNAs可以通过调控基因的表达来参与并改变重要的生物学过程。许多研究表明, miRNA参与了结直肠癌的发生发展, 随着对miRNAs越来越深入的研究, miRNAs很有可能成为新的肿瘤标志物, 并可用于结直肠癌的靶向治疗。

### ■同行评议者

邓安梅, 教授, 主任医师, 第二军医大学长海医院实验诊断科; 臧璐, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

魏国, 杨菁, 成都市公共卫生临床医疗中心普通外科暨肿瘤外科 四川省成都市 610011

魏国, 主任医师, 主要从事肝癌及胃肠道肿瘤的研究。

基金项目: 四川省卫计委科研基金资助项目, No. 16PJ078.

作者贡献分布: 此课题由魏国设计; 文献查询由杨菁完成; 本论文写作由魏国与杨菁共同完成。

通讯作者: 魏国, 主任医师, 610011, 四川省成都市锦江区净居寺路18号, 成都市公共卫生临床医疗中心普通外科暨肿瘤外科。weiguo69@sohu.com  
电话: 028-84511933

收稿日期: 2017-03-26

修回日期: 2017-04-20

接受日期: 2017-05-08

在线出版日期: 2017-07-28

### Role of microRNAs in colorectal cancer: A review

Guo Wei, Jing Yang

Guo Wei, Jing Yang, Department of General Surgery and Oncology, Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610011, Sichuan Province, China

Supported by: Sichuan Provincial Health and Family Planning Commission Research Project, No. 16PJ078.

Correspondence to: Guo Wei, Chief Physician, Department of General Surgery and Oncology, Public Health Clinical Center of Chengdu, 18 Jingjusi Road, Jinjiang District, Chengdu 610011, Sichuan Province, China. weiguo69@sohu.com

Received: 2017-03-26

Revised: 2017-04-20

Accepted: 2017-05-08

Published online: 2017-07-28

### Abstract

Colorectal cancer is a malignancy with high

incidence and mortality rates in China. MicroRNAs (miRNAs) are a class of small, non-coding regulatory RNAs that are closely related to the occurrence and progression of colorectal cancer. MiRNAs control cell proliferation, apoptosis and chemotherapy sensitivity in a post-transcriptional manner. Here we review the role of miRNAs in colorectal cancer, with regard to their expression, diagnostic potential, prognostic implications and association with chemotherapy resistance.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Colorectal cancer; Chemotherapy sensitivity; Prognosis

Wei G, Yang J. Role of microRNAs in colorectal cancer: A review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(21): 1928-1933 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1928.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1928>

### 摘要

结直肠癌在我国恶性肿瘤中的发病率较高, 且其死亡率居高不下。目前, 越来越多的学者十分关注微小RNAs (microRNAs, miRNAs) 与结直肠癌的关系。miRNAs是普遍存在于生物体内的一类小分子非编码RNA, miRNAs的异常表达与结直肠癌的发生和进展密切相关。miRNAs可以通过转录后基因调控的方式, 来影响肿瘤细胞的增殖、调亡以及对化疗的敏感性等。在这里, 我们回顾了近年来关于miRNAs与结直肠癌的相关文献, 了解miRNAs在结直肠癌中的表达、结直肠癌化疗耐药以及其与预后的关系, 从而更好的了解结直肠癌进展的生物

学过程, 有助于结直肠癌的诊断与治疗, 提高结直肠癌患者的预后。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: MicroRNAs; 结直肠癌; 化疗敏感性; 预后

**核心提要:** 微小RNAs(microRNAs, miRNAs)可以作为结直肠癌的重要生物学标记, 其与化疗耐药密切相关, 可以很好地预测患者对化疗的敏感性。另外miRNAs的表达水平可以预测结直肠癌患者的预后, 针对miRNAs的靶向治疗对于改善结直肠癌患者生存率有着重要的意义。

魏国, 杨菁. MicroRNAs在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(21): 1928–1933 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1928.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1928>

## 0 引言

据我国国家癌症中心公布的2015年癌症统计数据显示, 2015年结直肠癌的发病例数为37.63万例, 仅次于肺癌、食管癌、肝癌和胃癌, 排名第5, 并且结肠癌患者预后差, 近年来死亡率呈上升趋势, 2015年, 我国因结直肠癌而死亡的人数为19.1万例, 其病死率高达50.78%<sup>[1]</sup>。因此, 找到针对结直肠癌新的治疗方案, 改善结直肠癌患者的生存迫在眉睫。

微小RNAs(microRNAs, miRNAs), 是一种约20-22个碱基的单链小分子非编码RNAs<sup>[2]</sup>。每种miRNAs可以调控多个靶基因, 几个miRNAs也可以联合起来共同调控一个靶基因。据推测, 超过一半的具有编码蛋白功能的基因受miRNAs的调节。miRNAs的生物起源包含几个过程, miRNAs基因通过核糖核酸聚合酶转录II(RNA polymerase II)转录后形成原始的长度约300-1000个碱基的pri-miRNA<sup>[3]</sup>, pri-miRNA经过核RNA酶Drosha加工后可成为长度约60-70个碱基的具有短发夹结构的pre-miRNA<sup>[4]</sup>, 然后pre-miRNA从细胞核内转运到细胞质中, 再经过细胞质中的核糖核酸酶III(Dicer酶)剪切后形成成熟的双链miRNAs<sup>[5]</sup>。双链miRNAs其中的一条链参与形成RNA诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC), RISC可以与靶miRNAs的3'端非翻译区结合, 从而抑制靶miRNAs的转录<sup>[6]</sup>。可以看出, miRNAs对基因的

调控属于转录后调控, 其原理与小干扰RNAs介导的靶基因降解有相似之处, 却不完全相同。

miRNAs可以通过调控基因的表达来参与并改变重要的生物学过程, 如细胞的增殖、侵袭、凋亡、分化与血管生成<sup>[2]</sup>。miRNAs这些生物学的功能决定其与人类的许多疾病密切相关。近年来, 通过检测miRNAs的表达可以发现其与许多肿瘤的发生密切相关<sup>[7]</sup>。在这篇文章中, 我们通过回顾近年来关于结直肠癌与miRNAs的相关文献, 来了解miRNAs在结直肠癌中的研究进展。

## 1 miRNAs在结直肠癌中的异常表达

在许多肿瘤细胞中都可以观察到miRNAs的异常表达, 包括前列腺癌<sup>[8]</sup>、胃癌<sup>[9]</sup>、膀胱癌<sup>[10]</sup>、肝癌<sup>[11]</sup>、乳腺癌<sup>[12]</sup>、卵巢癌<sup>[13]</sup>、肺癌<sup>[14]</sup>以及结肠癌<sup>[15]</sup>等。最早发现结直肠癌与miRNAs异常表达相关是在2003年, Michael等<sup>[16]</sup>研究表明在结直肠癌组织中, miR-143及miR-145较在正常组织中的表达低。实际上, 在肿瘤中的异常表达的miRNAs一部分是处于表达上调状态, 而另一部分则是处于表达下调状态。在肿瘤细胞中表达上调的miRNAs统称oncomiRs, oncomiRs可以特异性地下调抑癌基因的表达, 从而促进肿瘤的发生发展<sup>[17]</sup>。其中miR-21就是一种被广泛报道的oncomir<sup>[18]</sup>, miR-21的表达与抑癌基因的表达呈负相关, 包括PDCD4<sup>[19]</sup>、T淋巴细胞转移侵袭因子1<sup>[20]</sup>、金属蛋白酶组织抑制因子3<sup>[21]</sup>、磷酸酶张力蛋白<sup>[22]</sup>、原肌球蛋白1<sup>[23]</sup>、Ras蛋白<sup>[24]</sup>以及maspin蛋白<sup>[25]</sup>。除此之外, miR-96也是结直肠癌的oncomiRs, 他可以降低p53诱导核蛋白1、叉头蛋白1及叉头蛋白3a的表达, 从而下调分子警察p53的表达, 促进肿瘤的发生发展<sup>[26]</sup>。

在肿瘤中表达下调的miRNAs叫抑癌miRNAs, 抑癌miRNAs作为一种肿瘤抑制因子, 其功能是抑制肿瘤的生长和转移。抑癌miRNAs与致癌基因的表达呈负相关, 也就是说, 抑癌miRNAs的表达水平下降, 可以导致其对靶基因(致癌基因)的降解不充分, 从而促进致癌基因的表达与肿瘤的发生发展<sup>[2]</sup>。研究表明, Let 7<sup>[27]</sup>、miR-143<sup>[28]</sup>、miR-145<sup>[29]</sup>等作为抑癌miRNAs, 可以下调RAS蛋白的表达, 而RAS蛋白与肿瘤细胞的无限增殖能力密切相关。Zaharie等<sup>[30]</sup>研究表明miR-375可以通过抑

## ■研究前沿

虽然miRNAs是结直肠癌的潜在的生物学标记, 然而其用于结直肠癌的临床诊断与治疗仍然有一段距离。在实际临床操作中, 对miRNAs水平的评估是通过检验粪便或者体液中的miRNAs。因为目前缺乏标准化的实验方法, 所以任何操作的不一致性都会影响实验结果。要将miRNAs用于临床的关键是必须统一miRNAs采集及分析的标准流程。

## ■相关报道

Bastaminejad等研究表明, 在结直肠癌患者中, miR-21在血清中的表达水平是正常人的12.1倍, 其敏感性和特异性分别是86.05%和72.97%, 在粪便中的表达水平是正常人的10倍, 其敏感性和特异性分别是86.05%和81.08%, Bastaminejad的研究说明miR-21和结直肠癌的表达密切相关, 可以通过检测血清及粪便中的miRNAs来诊断结直肠癌。



## ■ 创新盘点

本文关于针对miRNAs的抗肿瘤治疗涉及较少, 而Ling等的文章则较多的介绍了针对miRNAs的抗肿瘤治疗, 以及未来面临的挑战。

制癌基因BCL-2的表达从而抑制结直肠癌细胞的生长。

## 2 miRNAs与结直肠癌的诊断

通过筛查可以发现更多早期的结直肠癌患者, 及时的治疗可以很大程度提高结直肠癌的生存。现目前, 主要通过大便隐血实验、直肠指检以及结肠镜作结直肠癌的初筛和诊断依据。肠镜作为一种有创的操作, 且其操作前需行肠道准备, 存在诸多不便。所以找到更高效无创的筛查方法对于结直肠癌的早期发现至关重要。已有研究<sup>[31]</sup>表明miRNA可以用于结直肠癌的筛查和诊断。使用血清miRNAs作为筛查和诊断工具因其无需肠道准备, 可以避免结肠镜检查所带来的不适与创伤; 血清miR-196b可以作为结直肠癌的生物学标记, 并且其表达水平与淋巴结的侵袭与转移密切相关, 其高表达水平预示着较差的预后。其特异性和敏感性分别为63%与87%<sup>[32]</sup>。miRNAs在粪便中可以保存72 h, 检测粪便中miRNAs的表达也是简单实用的方法。Bastaminejad等<sup>[33]</sup>研究表明, 在结直肠癌患者中, miRNA-21在血清中的表达水平是正常人的12.1倍, 其敏感性和特异性分别是86.05%和72.97%, 在粪便中的表达水平是正常人的10倍, 其敏感性和特异性分别是86.05%和81.08%, 所以可以通过检测血清及粪便中的miRNAs来诊断结直肠癌患者。

虽然miRNAs是结直肠癌的潜在的生物学标记, 然而其用于结直肠癌的临床诊断与治疗仍然有一段距离。在实际临床操作中, 对miRNAs水平的评估是通过检验粪便或者体液中的miRNAs。因为目前缺乏标准化的实验方法, 所以任何操作的不一致性都会影响实验结果。要将miRNAs用于临床的关键是必须统一miRNAs采集及分析的标准流程。

## 3 miRNAs与化疗敏感性

miRNAs除了可以作为结直肠癌重要的生物学标记, 用于结直肠癌的筛查和诊断, 其还可以用于预测结直肠癌的复发、预后, 且与化疗敏感性密切相关。

II期结肠癌的标准治疗并未包括辅助化疗, 直肠癌术后是否需要辅助化疗也并没有很强的循证依据。2015年, 一项发表在*Lancet*的荟萃分析纳入共1196例II/III期直肠癌患

者, 结果表明, 在肿瘤大小10-15 cm的这一部分患者中, 新辅助化疗能提高无进展生存期, 减少远处转移<sup>[34]</sup>。所以, 如果可以准确的预测术后患者的复发风险, 就可以从中筛选出术后需加强化疗及随访的患者。目前已有研究表明, miRNAs可以作为很好的预测结直肠癌的复发。例如: Yamazaki等<sup>[35]</sup>通过回顾性分析结直肠癌患者的病理组织中miRNAs的表达, 发现miRNA-181c可以预测II期结直肠癌的复发。Toiyama等<sup>[36]</sup>研究表明, miR-200c在IV期结直肠癌的表达水平要高于I-III期, miR-200c的表达水平与淋巴结的转移( $P = 0.0026$ )、远处转移( $P = 0.0023$ )及预后( $P = 0.0064$ )密切相关, 并且其可以独立的预测淋巴结转移、肿瘤复发以及预后。Yang等<sup>[37]</sup>通过荧光定量PCR方法分析了205例II期III期及IV期的结直肠癌标本, 他们发现miR-15b、miR-215、miR-145、miR-192、let-7g的表达水平与结直肠癌患者的无病生存率与总生存率密切相关。miR-23b在结直肠癌中的表达水平低于正常组织, 其表达水平越低, 患者的无病生存时间越短, 预后越差<sup>[38]</sup>。miR-7在结直肠癌中的表达水平高于正常组织, 其表达水平与肿瘤的深度、侵袭性、淋巴结转移及肝转移密切, 且其高表达水平预示着较差的生存( $P = 0.010$ ), 所以miR-7可以作为结直肠癌独立的预后因素<sup>[39]</sup>。Rapti等<sup>[40]</sup>研究表明miR-96的表达水平上时预示着较差的预后, 特别是对于那些在初诊时无远处转移的结直肠癌患者。Imaoka等<sup>[41]</sup>通过微阵列分析, 发现miRNA-1290在结直肠癌与结直肠腺瘤中均为高表达水平, 其和肿瘤的侵袭性、复发密切相关, 预示着较差的预后。

对化疗药物的耐药是治疗结直肠癌中一大难题。引起化疗耐药往往是多因素的, 包括DNA损伤修复的能力增强、凋亡抑制等等, 因为miRNAs密切参与了这些生物学进程, 所以在化疗耐药中起着重要的调控作用。常用的结直肠癌的化疗药物包铂类、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)以及亚叶酸钙。国内已有很多研究表明miRNAs与化疗药物耐药密切相关。对miRNAs的深入研究将有益于直接选择化疗敏感药物, 提高个体化治疗的效率。miR-149可以作用于转录因子FOXO1的叉头蛋白来提高结直肠癌细胞对5-Fu的敏感性<sup>[42]</sup>。Dong等<sup>[43]</sup>研究表明, 在采用5-Fu化疗的结直肠



癌患者中, 对化疗敏感的患者其miR-429的表达水平低于对照组的. miR-23a可以通过作用于ABCF1来增加结直肠癌细胞对5-Fu的化疗耐药性<sup>[44]</sup>. miR-203可以通过作用于盐诱导激酶2的3'非翻译区, 来调节盐诱导激酶2的表达, 从而恢复耐药结直肠癌细胞对紫杉醇的敏感性<sup>[45]</sup>. 也有研究<sup>[46]</sup>表明, miR-409-3p可以抑制Beclin-1介导的自我吞噬, 提高结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性.

miRNAs也可以预测患者对靶向治疗药物西妥昔单抗的敏感性. *KRAS*基因的突变会导致对西妥昔单抗的耐药, 而miRNAs可以调节*KRAS*基因的表达, 故其可以预测患者对西妥昔单抗的敏感性. 体外实验表明, 外源导入miR-143或miR-145可以恢复结直肠癌细胞对西妥昔单抗的敏感性<sup>[47]</sup>.

放疗也是直肠癌的有效的辅助治疗. 与化疗相似, 结直肠癌对放疗的敏感性也与miRNAs的表达水平相关. 已有研究<sup>[48]</sup>表明, miR-195可以通过抑制CARM1生物表达来提高结直肠癌细胞对放疗的敏感性.

#### 4 总结

近年来研究表明, miRNAs可以作为结直肠癌的重要生物学标记, 其与化疗耐药密切相关, 可以很好地预测患者对化疗的敏感性. 另外, miRNAs的表达水平可以预测结直肠癌患者的预后, 针对miRNAs的靶向治疗对于改善结直肠癌患者生存率有着重要的意义. 目前, miRNAs用于临床上对结直肠癌的诊断与治疗仍面临着巨大的挑战, 但是我们相信, 随着对miRNAs越来越深入的研究, miRNAs很有可能成为新的肿瘤标志物, 并可用于结直肠癌的靶向治疗.

#### 5 参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 2 Mayr C, Beyreis M, Wagner A, Pichler M, Neureiter D, Kiesslich T. Deregulated MicroRNAs in Biliary Tract Cancer: Functional Targets and Potential Biomarkers. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4805270 [PMID: 27957497 DOI: 10.1155/2016/4805270]
- 3 Stachowiak G, Zając A, Nowak M, Stetkiewicz T, Wilczyński JR. Hemostatic disorders of the menopausal period: the role of microRNA. *Prz Menopauzalny* 2015; 14: 144-148 [PMID: 26327903

- DOI: 10.5114/pm.2015.52155]
- 4 Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature* 2004; 432: 231-235 [PMID: 15531879 DOI: 10.1038/nature03049]
- 5 Ketting RF, Fischer SE, Bernstein E, Sijen T, Hannon GJ, Plasterk RH. Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in *C. elegans*. *Genes Dev* 2001; 15: 2654-2659 [PMID: 11641272 DOI: 10.1101/gad.927801]
- 6 Sekar D, Krishnan R, Thirugnanasambantham K, Rajasekaran B, Islam VI, Sekar P. Significance of microRNA 21 in gastric cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 538-545 [PMID: 27179559 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.02.010]
- 7 Ling H, Fabbri M, Calin GA. MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 847-865 [PMID: 24172333 DOI: 10.1038/nrd4140]
- 8 Ren C, Chen H, Han C, Fu D, Wang D, Shen M. High expression of miR-16 and miR-451 predicating better prognosis in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 2489-2496 [PMID: 27605261 DOI: 10.1007/s00432-016-2243-z]
- 9 Li C, Dong J, Han Z, Zhang K. MicroRNA-219-5p Represses the Proliferation, Migration, and Invasion of Gastric Cancer Cells by Targeting the LRH-1/Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *Oncol Res* 2017; 25: 617-627 [PMID: 27983934 DOI: 10.3727/096504016X14768374457986]
- 10 Terreri S, Durso M, Colonna V, Romanelli A, Terracciano D, Ferro M, Perdonà S, Castaldo L, Febbraio F, de Nigris F, Cimmino A. New Cross-Talk Layer between Ultraconserved Non-Coding RNAs, MicroRNAs and Polycomb Protein YY1 in Bladder Cancer. *Genes (Basel)* 2016; 7: pii E127 [PMID: 27983635 DOI: 10.3390/genes7120127]
- 11 Chen F, Li XF, Fu DS, Huang JG, Yang SE. Clinical potential of miRNA-221 as a novel prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2017; 18: 209-214 [PMID: 27983537 DOI: 10.3233/CBM-161671]
- 12 Lu M, Ju S, Shen X, Wang X, Jing R, Yang C, Chu H, Cong H. Combined detection of plasma miR-127-3p and HE4 improves the diagnostic efficacy of breast cancer. *Cancer Biomark* 2017; 18: 143-148 [PMID: 27983524 DOI: 10.3233/CBM-160024]
- 13 Huang X, Teng Y, Yang H, Ma J. Propofol inhibits invasion and growth of ovarian cancer cells via regulating miR-9/NF- $\kappa$ B signal. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49: e5717 [PMID: 27982283 DOI: 10.1590/1414-431X20165717]
- 14 Favarsani A, Amatori S, Augello C, Colombo F, Porretti L, Fanelli M, Ferrero S, Palleschi A, Pelicci PG, Belloni E, Ercoli G, Degraffi A, Baccarin M, Altieri DC, Vaira V, Bosari S. miR-494-3p is a novel tumor driver of lung carcinogenesis. *Oncotarget* 2017; 8: 7231-7247 [PMID: 27980227 DOI: 10.18632/oncotarget.13933]
- 15 Xu J, Zhao J, Zhang R. Four microRNAs Signature for Survival Prognosis in Colon Cancer using TCGA Data. *Sci Rep* 2016; 6: 38306 [PMID: 27974852 DOI: 10.1038/srep38306]
- 16 Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan

#### 应用要点

miRNAs可以作为结直肠癌的重要生物学标记, 并且可以很好地预测患者对化疗的敏感性. 另外, miRNAs的表达水平是结直肠癌重要的预后因素, 针对miRNAs的靶向治疗对于改善结直肠癌患者生存率有着重要的意义.

## ■ 名词解释

MiRNAs: 一种约20-22个碱基的单链小分子非编码RNAs, 他们在动植物中参与转录后基因表达调控. oncomiRs在肿瘤细胞中表达上调的miRNAs统称oncomiRs, 一般来说, oncomiRs可以特异性地下调抑癌基因的表达, 从而促进肿瘤的发生发展.

- NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 882-891 [PMID: 14573789]
- 17 Wen D, Danquah M, Chaudhary AK, Mahato RI. Small molecules targeting microRNA for cancer therapy: Promises and obstacles. *J Control Release* 2015; 219: 237-247 [PMID: 26256260 DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.08.011]
- 18 Basati G, Emami Razavi A, Abdi S, Mirzaei A. Elevated level of microRNA-21 in the serum of patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 205 [PMID: 25178939 DOI: 10.1007/s12032-014-0205-3]
- 19 Pennelli G, Galuppini F, Barollo S, Cavedon E, Bertazza L, Fassan M, Guzzardo V, Pelizzo MR, Rugge M, Mian C. The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2015; 46: 50-57 [PMID: 25316501 DOI: 10.1016/j.humphath.2014.09.006]
- 20 Huang YH, Lin YH, Chi HC, Liao CH, Liao CJ, Wu SM, Chen CY, Tseng YH, Tsai CY, Lin SY, Hung YT, Wang CJ, Lin CD, Lin KH. Thyroid hormone regulation of miR-21 enhances migration and invasion of hepatoma. *Cancer Res* 2013; 73: 2505-2517 [PMID: 23442323 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2218]
- 21 Hu J, Ni S, Cao Y, Zhang T, Wu T, Yin X, Lang Y, Lu H. The Angiogenic Effect of microRNA-21 Targeting TIMP3 through the Regulation of MMP2 and MMP9. *PLoS One* 2016; 11: e0149537 [PMID: 26872030 DOI: 10.1371/journal.pone.0149537]
- 22 Gui F, Hong Z, You Z, Wu H, Zhang Y. MiR-21 inhibitor suppressed the progression of retinoblastoma via the modulation of PTEN/PI3K/AKT pathway. *Cell Biol Int* 2016; 40: 1294-1302 [PMID: 27600360 DOI: 10.1002/cbin.10678]
- 23 Wang M, Li W, Chang GQ, Ye CS, Ou JS, Li XX, Liu Y, Cheang TY, Huang XL, Wang SM. MicroRNA-21 regulates vascular smooth muscle cell function via targeting tropomyosin 1 in arteriosclerosis obliterans of lower extremities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 2044-2053 [PMID: 21817107 DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.229559]
- 24 Kern HB, Niemeyer BF, Parrish JK, Kerr CA, Yaghi NK, Prescott JD, Gutierrez-Hartmann A, Jedlicka P. Control of MicroRNA-21 expression in colorectal cancer cells by oncogenic epidermal growth factor/Ras signaling and Ets transcription factors. *DNA Cell Biol* 2012; 31: 1403-1411 [PMID: 22553926 DOI: 10.1089/dna.2011.1469]
- 25 Zhang HH, Qi F, Cao YH, Zu XB, Chen MF. Expression and clinical significance of microRNA-21, maspin and vascular endothelial growth factor-C in bladder cancer. *Oncol Lett* 2015; 10: 2610-2616 [PMID: 26622898 DOI: 10.3892/ol.2015.3540]
- 26 Gao F, Wang W. MicroRNA-96 promotes the proliferation of colorectal cancer cells and targets tumor protein p53 inducible nuclear protein 1, forkhead box protein O1 (FOXO1) and FOXO3a. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1200-1206 [PMID: 25369914 DOI: 10.3892/mmr.2014.2854]
- 27 Saridaki Z, Weidhaas JB, Lenz HJ, Laurent-Puig P, Jacobs B, De Schutter J, De Roock W, Salzman DW, Zhang W, Yang D, Pilati C, Bouché O, Piessevaux H, Tejpar S. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in KRAS predicts improved outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with salvage cetuximab/panitumumab monotherapy. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4499-4510 [PMID: 25183481 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0348]
- 28 Pichler M, Winter E, Stotz M, Eberhard K, Samonigg H, Lax S, Hoefler G. Down-regulation of KRAS-interacting miRNA-143 predicts poor prognosis but not response to EGFR-targeted agents in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 1826-1832 [PMID: 22549179 DOI: 10.1038/bjc.2012.175]
- 29 Yin Y, Yan ZP, Lu NN, Xu Q, He J, Qian X, Yu J, Guan X, Jiang BH, Liu LZ. Downregulation of miR-145 associated with cancer progression and VEGF transcriptional activation by targeting N-RAS and IRS1. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1829: 239-247 [PMID: 23201159 DOI: 10.1016/j.bbagr.2012.11.006]
- 30 Zaharie F, Muresan MS, Petrushev B, Berce C, Gafencu GA, Selicean S, Jurj A, Cojocneanu-Petric R, Lisencu CI, Pop LA, Pileczki V, Eniu D, Muresan MA, Zaharie R, Berindan-Neagoe I, Tomuleasa C, Irimie A. Exosome-Carried microRNA-375 Inhibits Cell Progression and Dissemination via Bcl-2 Blocking in Colon Cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 435-443 [PMID: 26697569 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.244.375]
- 31 Carter JV, Galbraith NJ, Yang D, Burton JF, Walker SP, Galandiuk S. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2017; 116: 762-774 [PMID: 28152545 DOI: 10.1038/bjc.2017.12]
- 32 Xu C, Gu L. The diagnostic effect of serum miR-196b as biomarker in colorectal cancer. *Biomed Rep* 2017; 6: 39-45 [PMID: 28123705 DOI: 10.3892/br.2016.815]
- 33 Bastaminejad S, Taherikalani M, Ghanbari R, Akbari A, Shabab N, Saidijam M. Investigation of MicroRNA-21 Expression Levels in Serum and Stool as a Potential Non-Invasive Biomarker for Diagnosis of Colorectal Cancer. *Iran Biomed J* 2017; 21: 106-113 [PMID: 27432735 DOI: 10.18869/acadpub.ijb.21.2.106]
- 34 Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CB, Liefers GJ, Putter H, van de Velde CJ. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 200-207 [PMID: 25589192 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71199-4]
- 35 Yamazaki N, Koga Y, Taniguchi H, Kojima M, Kanemitsu Y, Saito N, Matsumura Y. High expression of miR-181c as a predictive marker of recurrence in stage II colorectal cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 6970-6983 [PMID: 28036302 DOI: 10.18632/oncotarget.14344]
- 36 Toiyama Y, Hur K, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M, Boland CR, Goel A. Serum miR-200c is a novel prognostic and metastasis-predictive biomarker

- in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 2014; 259: 735-743 [PMID: 23982750 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a6909d]
- 37 Yang J, Ma D, Fesler A, Zhai H, Leamnirami A, Li W, Wu S, Ju J. Expression analysis of microRNA as prognostic biomarkers in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016 Dec 26. [Epub ahead of print] [PMID: 28039449 DOI: 10.18632/oncotarget.14175]
- 38 Kou CH, Zhou T, Han XL, Zhuang HJ, Qian HX. Downregulation of mir-23b in plasma is associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett* 2016; 12: 4838-4844 [PMID: 28101227 DOI: 10.3892/ol.2016.5265]
- 39 Nagano Y, Toiyama Y, Okugawa Y, Imaoka H, Fujikawa H, Yasuda H, Yoshiyama S, Hiro J, Kobayashi M, Ohi M, Araki T, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. MicroRNA-7 Is Associated with Malignant Potential and Poor Prognosis in Human Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2016; 36: 6521-6526 [PMID: 27919977 DOI: 10.21873/anticancer.11253]
- 40 Rapti SM, Kontos CK, Papadopoulos IN, Scorilas A. High miR-96 levels in colorectal adenocarcinoma predict poor prognosis, particularly in patients without distant metastasis at the time of initial diagnosis. *Tumour Biol* 2016; 37: 11815-11824 [PMID: 27044381 DOI: 10.1007/s13277-016-5023-0]
- 41 Imaoka H, Toiyama Y, Fujikawa H, Hiro J, Saigusa S, Tanaka K, Inoue Y, Mohri Y, Mori T, Kato T, Toden S, Goel A, Kusunoki M. Circulating microRNA-1290 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in human colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1879-1886 [PMID: 27502702 DOI: 10.1093/annonc/mdw279]
- 42 Liu X, Xie T, Mao X, Xue L, Chu X, Chen L. MicroRNA-149 Increases the Sensitivity of Colorectal Cancer Cells to 5-Fluorouracil by Targeting Forkhead Box Transcription Factor FOXM1. *Cell Physiol Biochem* 2016; 39: 617-629 [PMID: 27415661 DOI: 10.1159/000445653]
- 43 Dong SJ, Cai XJ, Li SJ. The Clinical Significance of MiR-429 as a Predictive Biomarker in Colorectal Cancer Patients Receiving 5-Fluorouracil Treatment. *Med Sci Monit* 2016; 22: 3352-3361 [PMID: 27654003]
- 44 Li X, Li X, Liao D, Wang X, Wu Z, Nie J, Bai M, Fu X, Mei Q, Han W. Elevated microRNA-23a Expression Enhances the Chemoresistance of Colorectal Cancer Cells with Microsatellite Instability to 5-Fluorouracil by Directly Targeting ABCF1. *Curr Protein Pept Sci* 2015; 16: 301-309 [PMID: 25929864]
- 45 Liu Y, Gao S, Chen X, Liu M, Mao C, Fang X. Overexpression of miR-203 sensitizes paclitaxel (Taxol)-resistant colorectal cancer cells through targeting the salt-inducible kinase 2 (SIK2). *Tumour Biol* 2016; 37: 12231-12239 [PMID: 27236538 DOI: 10.1007/s13277-016-5066-2]
- 46 Tan S, Shi H, Ba M, Lin S, Tang H, Zeng X, Zhang X. miR-409-3p sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin by inhibiting Beclin-1-mediated autophagy. *Int J Mol Med* 2016; 37: 1030-1038 [PMID: 26935807 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2492]
- 47 Gomes SE, Simões AE, Pereira DM, Castro RE, Rodrigues CM, Borralho PM. miR-143 or miR-145 overexpression increases cetuximab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in human colon cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 9368-9387 [PMID: 26824186 DOI: 10.18632/oncotarget.7010]
- 48 Zheng L, Chen J, Zhou Z, He Z. miR-195 enhances the radiosensitivity of colorectal cancer cells by suppressing CARM1. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 1027-1038 [PMID: 28255246 DOI: 10.2147/OTT.S125067]

#### 同行评价

本文综述了miRNAs与结直肠癌的关系。系统回顾了近年来关于miRNAs与结直肠癌的相关文献,了解miRNAs在结直肠癌中的表达、结直肠癌化疗耐药以及其与预后的关系,从而更好的了解结直肠癌进展的生物学过程,有助于结直肠癌的诊断与治疗,提高结直肠癌患者的预后。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

# 恶性肿瘤缺氧酸性微环境对免疫治疗影响机制的研究进展

李伟东, 孙学英

## 背景资料

肿瘤免疫治疗面临的障碍就是低应答率和高抵抗率, 肿瘤微环境可能是影响这两大问题的关键因素。因此, 研究肿瘤微环境, 尤其是缺氧酸性微环境, 对免疫反应的调控和影响, 是提高肿瘤免疫治疗效果的方向。

李伟东, 哈尔滨医科大学附属第四医院普外科, 黑龙江省哈尔滨市 150001

孙学英, 哈尔滨医科大学附属第一医院普外科肝胆外科中心, 黑龙江省哈尔滨市 150001

孙学英, 教授, 博士生导师, 主要从事恶性肿瘤分子靶向治疗耐药机制、缺氧微环境、非编码RNA和免疫治疗机制的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81472321, 81272467.

作者贡献分布: 孙学英负责课题设计、论文定稿及联络; 李伟东负责资料的查阅与论文撰写。

通讯作者: 孙学英, 教授, 博士生导师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院普外科肝胆外科中心. [sunxueying@hrbmu.edu.cn](mailto:sunxueying@hrbmu.edu.cn)

收稿日期: 2017-03-28

修回日期: 2017-04-28

接受日期: 2017-05-08

在线出版日期: 2017-07-28

23 Youzheng Street, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. [sunxueying@hrbmu.edu.cn](mailto:sunxueying@hrbmu.edu.cn)

Received: 2017-03-28

Revised: 2017-04-28

Accepted: 2017-05-08

Published online: 2017-07-28

## Abstract

Cancer immunotherapy has become one of the areas in which major medical breakthroughs are being witnessed. The recent promising progress in activating therapeutic anti-tumor immunity, such as checkpoint blockade and chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy therapy, has made us closer to, but there is still a long way to reach, the final goal in the battle against cancer, since cancer cells utilize different mechanisms to escape from immune attack, leading to limited efficacy of immunotherapies in treating malignant tumors. Tumor tissues consist of cancer cells, blood vessels, lymphatic capillaries, fibroblasts, inflammatory cells and various types of extracellular matrixes, which compose tumor microenvironments. Tumor microenvironments not only support the growth and metastasis of cancer cells, but also affect the recognition and killing of cancer cells by immune cells and their ability to migrate and regulate the activation of effector molecules, thus influencing the therapeutic effects of immunotherapies. Tumor hypoxic microenvironments are caused by abnormal blood supply networks and outweighing demands of oxygen by fast dividing cancer cells. Hypoxia can also, together with abnormal metabolism of cancer cells, lead to sequential tumor acidic microenvironments. Hypoxic and acidic microenvironments are frequently

## Mechanisms by which tumor hypoxic and acidic microenvironments affect immunotherapy

Wei-Dong Li, Xue-Ying Sun

Wei-Dong Li, Department of General Surgery, the Fourth Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Xue-Ying Sun, Center for Hepatosplenic Surgery, Department of General Surgery, the First Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472321 and No. 81272467.

Correspondence to: Xue-Ying Sun, Professor, Center for Hepatosplenic Surgery, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University,

## 同行评议者

于则利, 教授, 首都医科大学附属北京同仁医院外科



observed in almost all solid tumors, and adapted and exploited by cancer cells for their survival and invasion. Hypoxic and acidic microenvironments can also result in the diversity and instability of gene mutations and the activation of cellular signaling pathways and survival factors, and have been regarded as one of the major causes of the resistance to various therapies including immunotherapy. The present article summarizes the recent progress in the understanding of the mechanisms by which tumor hypoxic and acidic microenvironments influence immunotherapy, and analyzes the potential strategies for coping with these obstacles to combating cancer. We hope it can provide some new clues for clinicians and scientists engaged in the research areas of tumor microenvironments and immunotherapy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor hypoxic microenvironment; Tumor acidic microenvironment; Immunotherapy

Li WD, Sun XY. Mechanisms by which tumor hypoxic and acidic microenvironments affect immunotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1934-1944  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1934.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1934>

## 摘要

近年来, 以免疫检查点阻断单克隆抗体和抗原受体T细胞免疫疗法细胞治疗为代表的免疫疗法在治疗恶性肿瘤方面取得突破性进展。然而, 肿瘤通过各种不同的机制逃避免疫系统的识别和杀伤, 导致免疫治疗效果仍不理想。由癌细胞、血管、淋巴、成纤维细胞、炎症细胞以及多种细胞外基质有机构成的肿瘤组织微环境不仅支持癌细胞的生长和转移, 也影响免疫细胞识别和杀伤癌细胞以及迁移的功能, 调控免疫效应分子的活化, 从而影响免疫治疗的效果。实体肿瘤内异常血管网络和快速生长的癌细胞对氧过量需求导致肿瘤组织缺氧, 并加剧由于癌细胞异常代谢导致肿瘤组织的酸性微环境。缺氧酸性微环境是肿瘤微环境最重要的组成部分, 癌细胞适应和利用这些微环境, 导致基因变异的多样性和不稳定性, 激活多种信号通路和生存因子, 造成肿瘤对包括免疫治疗在内的多种治疗方法的耐受和抵抗。本文针对近年来肿瘤缺氧酸性微环境对免疫治疗影响机制的研究进展进行述评, 希望给从

事癌症微环境和免疫治疗的临床基础科研人员提供新的思路。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肿瘤缺氧微环境; 肿瘤酸性微环境; 免疫治疗

**核心提要:** 以免疫检查点阻断单克隆抗体和抗原受体T细胞免疫疗法细胞治疗为代表的免疫治疗取得重大突破, 已经被应用于多种恶性肿瘤的临床治疗。然而, 肿瘤特异微环境影响了免疫治疗的效果。深入了解肿瘤缺氧酸性微环境对免疫治疗的影响, 研究癌细胞逃避免疫监视和攻击的机制, 有助于探索新的思路和方法, 提高肿瘤免疫治疗的疗效。

李伟东, 孙学英. 恶性肿瘤缺氧酸性微环境对免疫治疗影响机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25(21): 1934-1944  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1934.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1934>

## 0 引言

早在19世纪, 美国医生威廉姆·科莱(William B. Coley)基于临床观察, 首次进行了细菌感染刺激免疫系统治疗癌症的临床试验, 并于1893年发表了利用溶血性链球菌感染导致丹毒治疗10例骨癌的临床分析<sup>[1]</sup>。这是最早关于恶性肿瘤免疫治疗的报道, 尽管这一疗法被广泛质疑。半个多世纪后, 1949年Burnet提出了肿瘤免疫耐受假说, 1957年Klein等<sup>[2]</sup>在小鼠发现了肿瘤特异性抗原, 1967年Burnet<sup>[3]</sup>进一步完善了肿瘤免疫监视理论, 开始了现代肿瘤免疫研究的新纪元。

经典有效抗肿瘤免疫反应主要通过4个步骤而产生<sup>[4]</sup>: 第1步, 肿瘤特异性抗原或相关抗原由肿瘤细胞直接呈递, 或被抗原呈递细胞[如树突状细胞(dendritic cell, DC)]捕获、加工和呈递; 第2步, 树突状细胞在合适的活化成熟信号调控下分化并迁移到淋巴结, 将肿瘤抗原呈递给幼稚T细胞使之分化为成熟的细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)。如果没有合适的成熟信号, 抗原呈递可能导致T细胞无能或产生抑制效应T细胞的调节性T细胞(regulatory T cell, Treg); 第3步, 具有识别和消除肿瘤细胞功能的CTL在淋巴结内扩增到

## ■ 研究前沿

实体肿瘤特有的缺氧酸性微环境负向调节免疫反应的激活和应答, 影响了肿瘤免疫治疗的效果。研究缺氧酸性微环境对免疫效应细胞的调控机制、干预其对免疫反应的抑制作用, 将可能成为提高免疫治疗效果的新方法。

## ■ 创新盘点

本文系统阐述了肿瘤缺氧酸性微环境如何影响机体针对肿瘤细胞的免疫反应及免疫治疗的效果。

足够数量;最后,活化的CTL离开淋巴结,浸润入肿瘤组织,并持续足够长时间杀死癌细胞<sup>[4]</sup>。在近半个世纪里,临床和基础医学研究者们进行了多种激活机体免疫系统识别和杀灭癌细胞的基础和临床研究。例如,以白介素(interleukin, IL)-2为代表的多种细胞因子的临床应用,以淋巴因子激活的杀伤细胞为代表的细胞治疗,以树突状细胞为代表的多种抗癌疫苗等<sup>[5]</sup>。然而这些方法在临床试验中并未取得显著效果,与传统癌症治疗手段相比较,并未展示出太多的优势,仅能作为临床治疗癌症的辅助方法。直到近年来,肿瘤免疫治疗才取得突破性进展。细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)阻断抗体在多种恶性肿瘤患者身上显示出长期显著的疗效<sup>[6,7]</sup>;2011年Ipilimumab(anti-CTLA-4 mAb)被批准上市。细胞程序死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)阻断抗体在治疗多种癌症中展示出更好的疗效<sup>[8]</sup>;两种anti-PD-1 mAb(单克隆抗体)Pembrolizuma和Ninolumab于2014年被批准上市。以上这两种单克隆抗体针对关键肿瘤免疫抑制机制,可以促进CTL的活化并延长其活性,被称为免疫检查点阻断或抑制剂。另外一种新的治疗方法嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)在治疗B细胞恶性肿瘤中达到惊人的效果,最显著的是针对CD19抗原的CAR-T细胞治疗B细胞急性淋巴细胞白血病获得了90%完全缓解率<sup>[9,10]</sup>。CAR-T免疫治疗是利用基因转染方法使T细胞表达CAR蛋白质受体,进而可以识别癌细胞表面的特定抗原。CAR-T细胞在实验室培养扩增后输入到癌症患者体内,杀死具有相应特异性抗原的癌细胞<sup>[9,10]</sup>。随着美国食品和药物管理局批准PD-1和CTLA-4阻断抗体上市,以及CAR-T细胞疗法的扩展和深入,免疫治疗已经从试验台走向临床,成为继手术治疗、化疗、放疗和分子靶向治疗后又一有效的癌症治疗方法,并且可能成为未来治愈恶性肿瘤的最有效方法<sup>[11]</sup>。然而,临床试验数据深度分析发现,尽管免疫治疗提高了许多晚期恶性肿瘤患者的存活率,但是免疫治疗无应答的发生率也较高,特别是常见恶性肿瘤(乳腺癌、结肠癌和前列腺癌)的免疫应答率更低<sup>[12]</sup>,这表明我们对癌细胞逃避免疫监视和杀伤的机制尚未能

完全了解。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)对免疫系统的激活和应答起着至关重要的作用。完整的肿瘤组织不仅包括癌细胞,还包括其周围的微血管、淋巴管、成纤维细胞、炎症细胞以及细胞外基质等多种成分,同时也包括多种细胞间质以及浸润其中的生物分子,所有的这些总和称之为肿瘤微环境<sup>[13]</sup>。TME作为癌细胞赖以生存和发展的环境,具有低氧、低pH等特殊的理化特点,不仅在肿瘤进展和转移中起关键作用,对于肿瘤的治疗效果也有明显的影响<sup>[14,15]</sup>。因此,研究TME对免疫治疗的调控作用,阐明部分恶性肿瘤对免疫治疗效果欠佳的机制和原因,有助于提高免疫治疗的应答率和治疗效果。缺氧是所有实体肿瘤的共有特征,缺氧癌细胞内多种细胞通路被激活以适应周围环境<sup>[15]</sup>。缺氧也加剧了癌细胞代谢的异常造成肿瘤组织酸性环境。缺氧酸性微环境介导肿瘤对常规化疗和放疗的耐药<sup>[16]</sup>,在免疫治疗耐药中也起到非常重要的作用<sup>[17,18]</sup>。本文就TME,重点是缺氧酸性微环境对免疫治疗的影响机制综述如下。

## 1 缺氧微环境对免疫系统及免疫治疗的影响

缺氧是TME中最主要、最普遍的现象<sup>[15]</sup>。肿瘤缺氧微环境形成原因包括癌细胞的高代谢和快速增殖导致氧消耗量超过氧供应、肿瘤周围微血管结构及血液供应异常、肿瘤慢性消耗及放化疗导致的机体贫血、化疗初期癌细胞线粒体损伤等<sup>[19]</sup>。总体来说,缺氧微环境可以促进癌细胞转移和浸润,是导致治疗耐受的关键因素之一,也是对抗肿瘤免疫反应产生抵抗的重要因素,主要体现在以下几个方面:

### 1.1 缺氧微环境对T淋巴细胞的活化和功能的影响

在体外缺氧可能增加T细胞毒性,但在大多数体内缺氧微环境中T细胞功能被抑制<sup>[20]</sup>。T细胞可通过细胞本身缺氧诱导PI3K/mTOR通路激活缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )而不依靠外在的缺氧微环境激活<sup>[21]</sup>。由T细胞受体激活的T细胞通过蛋白激酶C和Ca<sup>2+</sup>/钙调神经磷酸酶,在转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和/或IL-6作用下,促进HIF-1 $\alpha$  mRNA的合成<sup>[22]</sup>。在pO<sub>2</sub>为2.5%时激活的CD8<sup>+</sup>T细胞比在pO<sub>2</sub>为20%时激活的细胞更易裂解<sup>[23]</sup>。CD8<sup>+</sup>T细胞中VHL

基因缺失使HIF-1和HIF-2共同激活并延迟其分化为效应细胞, 但可通过增强粒酶B的表达增加CTL的细胞毒性<sup>[24]</sup>, 其原因在于HIF-1可直接或间接调节穿孔素和多种粒酶<sup>[25]</sup>. 在重度缺氧( $pO_2 \leq 1\%$ )条件下, T细胞的增殖受到抑制, 反过来可通过下调KV1.3钾通道活性来满足T细胞扩张的需求<sup>[26]</sup>. 缺氧可以抑制CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞的效应物[如干扰素 $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )]和增殖细胞因子(如IL-2)的产生<sup>[27]</sup>. 虽然HIF-1过表达对细胞因子的分泌没有影响, 但敲除VHL可增加来自CD8<sup>+</sup>T细胞的Th1型细胞因子, 表明HIF-2对此可能有直接或间接作用<sup>[25]</sup>.

缺氧导致的其他继发性代谢改变也具有免疫抑制功能. 缺氧可导致癌细胞胞外腺苷积累, 而游离腺苷可以抑制效应T细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞的增殖和细胞毒性<sup>[28]</sup>; 同时缺氧还可以通过HIF-1 $\alpha$ 诱导ATP水解FoxP3<sup>+</sup>Tregs上的外核苷酸酶CD39和CD73来促进腺苷的积累<sup>[29]</sup>. 缺氧还通过诱导NO合酶促进活性氮物质<sup>[30]</sup>, 而後者的硝化影响T细胞受体识别同源MHC(抗原复合物)和T细胞活化的能力<sup>[31]</sup>.

此外, 缺氧还可以诱导T细胞共刺激和共抑制受体的表达<sup>[17]</sup>. 在小鼠肿瘤模型中, 肿瘤内缺氧以HIF-1依赖性的方式增加肿瘤浸润性CD8<sup>+</sup>T细胞表面的共刺激受体CD137的表达<sup>[32]</sup>. CD137上调可刺激肿瘤细胞的增殖及侵袭能力, 然而自发性乳腺癌却对anti-CD137的免疫治疗抵抗<sup>[33]</sup>. 通过HIF-1 $\alpha$ 依赖的缺氧诱导信号通路可诱导肿瘤细胞和骨髓来源的抑制细胞(myeloid derived suppressor cell, MDSC)过表达PD-L1<sup>[34]</sup>. 过表达PD-L1的肿瘤及其周围基质可通过PD-1与缺氧诱导的抑制T细胞的途径协同抑制T细胞的功能<sup>[35]</sup>.

**1.2 缺氧微环境对NK和自然杀伤T细胞的影响** 目前对缺氧调节NK和自然杀伤T细胞(natural killer T cell, NK-T)的研究比T细胞少. 有研究<sup>[36]</sup>发现缺氧可以通过多种方式影响两种细胞的功能. Yamada等<sup>[37]</sup>研究发现, 激活受体NK细胞活化性受体(natural-killer group 2D, NKG2D)在NK细胞对抗肿瘤的应答反应中起关键作用, 缺氧通过HIF-1 $\alpha$ 依赖性机制诱导肿瘤细胞NKG2D配体可溶性MHC I类分子相关蛋白A(MHC Class I Polypeptide-Related Sequence

A, MICA)的下调. 缺氧还可通过肿瘤微泡传递的TGF- $\beta$ 降低NKG2D的表达<sup>[38]</sup>; 同时这些微泡可导致CD107a下调<sup>[39]</sup>, CD107a是经miRNA-23a传递的由NK细胞释放的细胞毒性颗粒的关键组分<sup>[40]</sup>. Sceneay等<sup>[41]</sup>发现NK细胞在TME中丧失了细胞毒性, 失去了阻止肿瘤细胞集聚的能力, 从而有助于肿瘤细胞形成转移前生长区. Baginska等<sup>[42]</sup>发现缺氧通过粒酶B诱导自噬来降解缺氧时NK介导的癌细胞裂解, 还可通过选择性降解突触连接蛋白-43负调节NK细胞对肿瘤的免疫监视. HIF-2 $\alpha$ 通过多种途径诱导NK-T细胞的免疫抑制. Zhang等<sup>[43]</sup>使用HIF-2 $\alpha$ 条件性敲除的小鼠发现HIF-2下调其Fas配体的表达、诱导其腺苷A2A受体的表达抑制NK-T细胞的功能. 尽管逆转缺氧诱导的NK和NK-T细胞功能障碍的潜在机制目前仍不明了, 但是Sarkar等<sup>[44]</sup>发现外源性IL-2的治疗可以逆转缺氧诱导的NK功能障碍.

**1.3 缺氧微环境对免疫抑制性细胞的影响** 肿瘤组织缺氧区域可以招募MDSC、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)和Tregs等免疫抑制细胞<sup>[18]</sup>. HIF-1 $\alpha$ 与PD-L1近端启动子中的缺氧反应元素(hypoxia-response element, HRE)结合选择性上调MDSC上的PD-L1, 因此阻断PD-L1可使MDSC减少分泌IL-6和IL-10以增强其介导的T细胞活化<sup>[45]</sup>. 在缺氧应激和TGF- $\beta$ 存在的情况下, CD4<sup>+</sup>T细胞通过HIF-1与Foxp3启动子区域HRE结合上调Foxp3诱导Tregs的分化<sup>[46]</sup>. 但在没有TGF- $\beta$ 的情况下, HIF-1可促进FoxP3的降解, 诱导ROR $\gamma$ t将T细胞转变成Th17表型, 并上调存活因子延长Th17细胞的存活时间<sup>[47]</sup>. 在HIF-1稳定表达的Tregs中, Foxp3限制性VHL缺失使得Tregs倾向于Th1样表型, 这些Tregs通过HIF-1与IFN $\gamma$ 启动子HRE的结合诱导IFN- $\gamma$ 高水平表达<sup>[48]</sup>. 在肿瘤组织中缺氧通过影响微环境内的细胞因子吸引Tregs. Facciabene等<sup>[49]</sup>报道缺氧可增加卵巢癌细胞CCL28的表达和分泌, 而CCL28是Tregs的诱导物, 对CD8<sup>+</sup>T细胞具有免疫抑制功能. TAM对肿瘤的存活、扩增、侵袭和转移有重要的作用, 维持肿瘤对机体免疫耐受<sup>[50]</sup>. 缺氧通过HIF-1诱导产生VEGF、SDF $\alpha$ 、IL-8和G-CSF, 将未成熟骨髓细胞动员和募集到TME, 促进转化为TAM和MDSC<sup>[51]</sup>. 高表达HIF-1 $\alpha$ 可诱导NO合酶表达,

#### 应用要点

进一步研究肿瘤微环境和肿瘤免疫反应的关系将成为提高免疫治疗效果的关键, 在此基础上研究新的药物和方法具有广阔的应用前景.



### 同行评价

本文针对近年来研究热点——肿瘤缺氧酸性微环境对免疫治疗影响机制进行述评, 总结了国内外对此问题研究的全新进展, 并针对肿瘤微环境提高疗效和克服治疗耐受机制的研究提出展望。论文内容充实, 总结较全面, 学术水平较高。

HIF-2 $\alpha$ 则会诱导精氨酸酶的表达<sup>[52]</sup>, 促进TAM的分化; 此外TAM还可诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-7在肿瘤缺氧区域的表达<sup>[53]</sup>, MMP-7可激活其他MMPs, 如前MMP-2和前MMP9, 来促进肿瘤的细胞生长和浸润<sup>[54]</sup>。

**1.4 缺氧对T细胞迁移浸润的影响** 缺氧诱导同源框蛋白质NANOG直接调节TGF- $\beta$ 1以帮助Tregs和TAM在肿瘤组织的浸润<sup>[55]</sup>。实体肿瘤的血管化程度较低区域存在持续而严重的缺氧, 这种状态缺乏支持T细胞黏附并浸润到肿瘤中所必需的蛋白质, 因此目前各种治疗的着眼点在于如何使异常的血管正常化<sup>[56]</sup>。T细胞共抑制受体CTLA-4和PD-1的组合可以治愈大部分患有黑色素瘤的动物模型<sup>[57]</sup>。抗CTLA-4和PD-1单克隆抗体用于黑色素瘤和非小细胞肺癌(仅anti-PD-1 mAb)的临床治疗, 两者的反应率达到54%; 联合应用可提高90%的转移性黑色素瘤的两年生存率<sup>[58]</sup>。但是免疫检查点抑制剂对许多实体瘤, 如去势耐药性前列腺癌、胰腺癌和部分结直肠癌并没有作用。因此, 研究如何将缺氧的负面影响最小化以提高免疫治疗的敏感性至关重要<sup>[59]</sup>。

**1.5 缺氧在肿瘤异质性形成中的作用** 肿瘤异质性是恶性肿瘤的特征之一。肿瘤细胞在生长过程中, 经过多次分裂增殖, 其子细胞呈现出分子生物学或基因方面的多样性, 从而使肿瘤细胞在生长速度、侵袭能力、对药物的敏感性等各方面产生差异<sup>[60]</sup>。缺氧微环境是肿瘤异质性形成的关键因素, 可维持肿瘤细胞具有干细胞特性, 并驱动肿瘤细胞从增殖性向侵袭性表型的转换<sup>[61]</sup>。缺氧通过HIF调控OCT4、SOX2和NANOG等因子的过表达维持肿瘤细胞的干细胞表型<sup>[62]</sup>。Jögi等<sup>[63]</sup>发现在缺氧条件下培养神经母细胞瘤细胞可诱导神经嵴祖细胞表达基因增加, 以及神经元标记基因减少。McCord等<sup>[64]</sup>报道缺氧胶质母细胞瘤细胞中CD133<sup>+</sup>干细胞样细胞的比例增加, 并且可诱导诸如OCT4和SOX2等胚胎标志物, 这可能与HIF-2 $\beta$ 的选择性增加相关。在缺氧的肺腺癌细胞中使用Notch抑制剂可诱导细胞死亡, 表明缺氧可激活Notch通路<sup>[65]</sup>。Notch通路可促进角质形成细胞和某些神经干细胞分化, 表明缺氧可能会诱导并保持肿瘤细胞的干细胞表型<sup>[66]</sup>。缺氧通过HIF介导对肿瘤细胞分化的影响, CD133<sup>+</sup>神

经胶质瘤干细胞靶向敲除HIF-1 $\alpha$ 和HIF-2 $\alpha$ 可以降低细胞的存活、成瘤率和血管生成的能力<sup>[67]</sup>。Yeung等<sup>[68]</sup>使用三维细胞培养技术证明缺氧抑制结肠癌细胞的增殖并维持其干细胞样表型在缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$ 可以积累并诱导肿瘤细胞的上皮-间质转化, 有利于肿瘤组织侵袭、转移扩散以及周围基质的免疫抑制<sup>[69]</sup>。

**1.6 缺氧在对CTL抵抗中的作用** 目前, 大多数肿瘤免疫治疗策略的最终目标是诱导并增强CTL效应<sup>[70]</sup>, 而缺氧可以通过多种途径诱导对CTL的抵抗。缺氧癌细胞HIF-1 $\alpha$ 的核移位、STAT3的磷酸化和VEGF的分泌等机制抑制特异性CTL介导的细胞裂解<sup>[71]</sup>。研究<sup>[71]</sup>表明, 沉默STAT3可抑制HIF-1 $\alpha$ 的表达及Akt磷酸化的下调, 促进缺氧条件下CTL的杀伤靶细胞能力。研究还发现, 缺氧诱导的肿瘤细胞对CTL抵抗是通过过表达金属蛋白酶ADAM10和其相关的HIF-1 $\alpha$ 途径实现的。ADAM10是缺氧诱导的从肿瘤细胞表面触发免疫效应物的细胞溶解作用的配体(MICA)脱落所需的。HIF-1 $\alpha$ 和ADAM10的表达增加与MICA水平降低之间有密切的关系, 他们共同影响对CTL介导的细胞裂解的耐药<sup>[72]</sup>。

另外, 缺氧诱导的细胞自噬在肿瘤对免疫细胞介导细胞毒性的抵抗中起重要作用。最近的研究<sup>[73]</sup>表明, 缺氧诱导的自噬是NK细胞和CTL介导的先天和适应性抗肿瘤免疫的重要调节剂。缺氧肺癌细胞可以通过自噬逃避CTL介导的裂解, 抑制自噬可以恢复其对CTL介导细胞裂解的敏感性, 这与磷酸化STAT3的低氧依赖性诱导的减少相关。缺氧细胞通过泛素蛋白酶系统和SQSTM1/p62降低磷酸化STAT3水平抑制自噬并修复CTL介导的细胞杀伤作用<sup>[74]</sup>。缺氧肿瘤细胞还可通过激活自噬逃避NK细胞介导的免疫监视, 因为缺氧细胞自噬激活时粒酶B会选择性地降解, 从而抑制NK介导的靶细胞凋亡<sup>[75]</sup>。

转录组学研究<sup>[76]</sup>发现, *PTPN1*、*HOXA1*和*TP53III1*是缺氧细胞中miR-210的靶基因, 而降低miRNA-210可恢复对CTL介导细胞裂解的敏感性; 相反, 沉默上述靶基因可显著降低肿瘤细胞对CTL介导细胞裂解的敏感性。肾透明细胞癌细胞*VHL*基因出现突变并抵抗NK介导的杀伤作用<sup>[77]</sup>。靶向沉默1,4,5-三磷酸肌醇I型受体(由内质网释放钙介导的细胞内离子通道,



在应激诱导的细胞凋亡中起作用)可以消除NK细胞介导786-O肾细胞自噬的能力<sup>[78]</sup>。

## 2 酸性微环境对免疫功能及治疗的影响

目前对酸性微环境对免疫功能和治疗影响的研究非常少, 大部分研究者认为微环境pH的降低是由缺氧带来的“副产品”, 因此仅在研究缺氧时对酸性微环境的作用有所关注。酸性微环境可诱导细胞外基质重塑而增加肿瘤的侵袭性和转移性<sup>[79]</sup>, 延迟细胞对致癌物的代谢, 抑制细胞对致癌物导致DNA损伤的修复<sup>[80]</sup>。机体内的酸性微环境也被认为可以抑制免疫功能<sup>[81]</sup>, 最典型的例子是乳酸性酸中毒是败血症的强阴性预后指标。酸性微环境也可以影响免疫系统的其他组成部分, 包括DC、MDSC或巨噬细胞<sup>[82]</sup>, 但具体作用及其机制目前尚不明确。

缺氧诱导的肿瘤酸性微环境是T细胞发挥功能的强大障碍, 轻至中度的缺氧对T细胞功能没有显著的影响, 重度缺氧及乳酸强烈抑制T细胞的活化、增殖和细胞毒性<sup>[82]</sup>。Wargurg效应导致乳酸聚集, 缺氧驱动碳酸酐酶和质子转运蛋白的功能, 二者结合会引起肿瘤细胞外部环境pH降低<sup>[83]</sup>。众所周知, 活化的T细胞内pH的变化会被及时缓冲, 因此酸性微环境对T细胞的影响主要通过细胞外pH的变化而起作用<sup>[84]</sup>。细胞外pH = 6.7时, 由IL-2诱导的T细胞增殖会停止, 而缺氧肿瘤细胞的胞外pH可以低至5.8-6.5, 此时淋巴细胞实际上处于凋亡状态, 而肿瘤细胞可以耐受并继续生长<sup>[85]</sup>。在体外实验中, 酸性pH可以降低T细胞分泌IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ , 表明酸性微环境可广泛阻断促炎细胞因子的产生<sup>[86]</sup>。另外, 特定酸感受体家族可以将细胞外酸度的变化转变为细胞内的信号。酸性微环境可以促进G-蛋白, T细胞抑制性受体及T细胞死亡相关基因-8的表达; 后者在淋巴细胞中介导c-myc的翻译与表达<sup>[87]</sup>。

根据治疗性药物的分子和结构特征, 及其在TME中的分布, 可以推测酸性微环境对其作用的影响<sup>[88]</sup>。细胞内外pH差异所形成的pH梯度、组织液的高压和低氧压力阻碍了许多化疗药物的功能。单克隆抗体的治疗活性取决于其是否和肿瘤细胞或免疫细胞表达的靶抗原直接或间接作用, 进而调节T细胞功能增强免疫应答。单克隆抗体受pH影响的程

度取决于本身的生化和物理性质, 以及其所处的物理化学环境。一般认为, 弱酸环境(pH = 6-7)是mAb的最佳存在环境。实体肿瘤组织内细胞外的酸性环境可能会降低mAb的治疗效果, 因为微环境过于偏酸会导致mAb降解最终降低其活性<sup>[89]</sup>。利用碳酸氢盐中和黑色素瘤细胞的酸性微环境, 发现酸性微环境有明显的免疫抑制作用, 改善酸性微环境可以增加检查点抑制(anti-PD-1和anti-CTLA4)及过继性细胞治疗的持久反应率<sup>[90]</sup>。这为抗肿瘤免疫治疗提供了一个新的方向, 即通过提高TME的pH来逆转免疫治疗抵抗, 进而提高免疫治疗的效果。

## 3 结论

近年来以免疫检查点阻断单克隆抗体和CAR-T细胞治疗为代表的免疫疗法在治疗恶性肿瘤方面取得突破性进展, 显示出广阔的应用前景。几乎所有的实体肿瘤都存在缺氧微环境以及伴随的酸性环境。由于癌细胞本身基因变异的多样性和不稳定性, 使得针对TME提高疗效和克服治疗耐受机制的研究成为最有希望的方向之一。尽管关于TME对免疫治疗的影响和调控机制的研究仍在不断深入中, 但肿瘤缺氧酸性微环境对免疫治疗的负向调节不容忽视。因此, 调控缺氧状态下免疫细胞对肿瘤细胞的应答, 提高T细胞、NK细胞和NK-T细胞的活性, 减低免疫抑制细胞的活性, 以及提高TME pH值, 将可能成为提高免疫治疗应答、增强免疫治疗效果的新方法。

## 4 参考文献

- 1 Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res* 1991; (262): 3-11 [PMID: 1984929]
- 2 Klein G, Sjogren HO, Klein E, Hellstrom KE. Demonstration of resistance against methylcholanthrene-induced sarcomas in the primary autochthonous host. *Cancer Res* 1960; 20: 1561-1572 [PMID: 13756652]
- 3 Burnet FM. Immunological aspects of malignant disease. *Lancet* 1967; 1: 1171-1174 [PMID: 4165129 DOI: 10.1016/S0140-6736(67)92837-1]
- 4 Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480: 480-489 [PMID: 22193102 DOI: 10.1038/nature10673]
- 5 Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C, Parmiani G, Scholl S, Thatcher N, Wagstaff J, Zielinski C, Faulkner I, Mellstedt H. Therapeutic

- vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 509-524 [PMID: 25001465 DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.111]
- 6 McNutt M. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1417 [PMID: 24357273 DOI: 10.1126/science.1249481]
- 7 Immunotherapy: combine and conquer. *Nat Med* 2015; 21: 415 [PMID: 25951522 DOI: 10.1038/nm.3865]
- 8 Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]
- 9 Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, Fry TJ, Orentas R, Sabatino M, Shah NN, Steinberg SM, Stronck D, Tschernia N, Yuan C, Zhang H, Zhang L, Rosenberg SA, Wayne AS, Mackall CL. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015; 385: 517-528 [PMID: 25319501 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3]
- 10 Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, Sommermeyer D, Melville K, Pender B, Budiarto TM, Robinson E, Stevens NN, Chaney C, Soma L, Chen X, Yeung C, Wood B, Li D, Cao J, Heimfeld S, Jensen MC, Riddell SR, Maloney DG. CD19 CAR-T cells of defined CD4+: CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 2016; 126: 2123-2138 [PMID: 27111235 DOI: 10.1172/JCI85309]
- 11 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454 [PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690]
- 12 Noman MZ, Messai Y, Carré T, Akalay I, Méron M, Janji B, Hasmim M, Chouaib S. Microenvironmental hypoxia orchestrating the cell stroma cross talk, tumor progression and antitumor response. *Crit Rev Immunol* 2011; 31: 357-377 [PMID: 22142164 DOI: 10.1615/CritRevImmunol.v31.i5.10]
- 13 Klemm F, Joyce JA. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends Cell Biol* 2015; 25: 198-213 [PMID: 25540894 DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.006]
- 14 Nagelkerke A, Bussink J, Rowan AE, Span PN. The mechanical microenvironment in cancer: How physics affects tumours. *Semin Cancer Biol* 2015; 35: 62-70 [PMID: 26343578 DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.09.001]
- 15 Marchiq I, Pouyssegur J. Hypoxia, cancer metabolism and the therapeutic benefit of targeting lactate/H(+) symporters. *J Mol Med (Berl)* 2016; 94: 155-171 [PMID: 26099350 DOI: 10.1007/s00109-015-1307-x]
- 16 Pastorek J, Pastorekova S. Hypoxia-induced carbonic anhydrase IX as a target for cancer therapy: from biology to clinical use. *Semin Cancer Biol* 2015; 31: 52-64 [PMID: 25117006 DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.08.002]
- 17 Barsoum IB, Smallwood CA, Siemens DR, Graham CH. A mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells. *Cancer Res* 2014; 74: 665-674 [PMID: 24336068 DOI: 10.1158/0008-5472.can-13-0992]
- 18 Noman MZ, Hasmim M, Messai Y, Terry S, Kieda C, Janji B, Chouaib S. Hypoxia: a key player in antitumor immune response. A Review in the Theme: Cellular Responses to Hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 309: C569-C579 [PMID: 26310815 DOI: 10.1152/ajpcell.00207.2015]
- 19 Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148: 399-408 [PMID: 22304911 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021]
- 20 Thiel M, Chouker A, Ohta A, Jackson E, Caldwell C, Smith P, Lukashev D, Bittmann I, Sitkovsky MV. Oxygenation inhibits the physiological tissue-protecting mechanism and thereby exacerbates acute inflammatory lung injury. *PLoS Biol* 2005; 3: e174 [PMID: 15857155 DOI: 10.1371/journal.pbio.0030174]
- 21 Nakamura H, Makino Y, Okamoto K, Poellinger L, Ohnuma K, Morimoto C, Tanaka H. TCR engagement increases hypoxia-inducible factor-1 alpha protein synthesis via rapamycin-sensitive pathway under hypoxic conditions in human peripheral T cells. *J Immunol* 2005; 174: 7592-7599 [PMID: 15944259 DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.7592]
- 22 Tao JH, Barbi J, Pan F. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function. A Review in the Theme: Cellular Responses to Hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 309: C580-C589 [PMID: 26354751 DOI: 10.1152/ajpcell.00204.2015]
- 23 Phan AT, Goldrath AW. Hypoxia-inducible factors regulate T cell metabolism and function. *Mol Immunol* 2015; 68: 527-535 [PMID: 26298577 DOI: 10.1016/j.molimm.2015.08.004]
- 24 Doedens AL, Phan AT, Stradner RH, Fujimoto JK, Nguyen JV, Yang E, Johnson RS, Goldrath AW. Hypoxia-inducible factors enhance the effector responses of CD8(+) T cells to persistent antigen. *Nat Immunol* 2013; 14: 1173-1182 [PMID: 24076634 DOI: 10.1038/ni.2714]
- 25 Finlay DK, Rosenzweig E, Sinclair LV, Feijoo-Carnero C, Hukelmann JL, Rolf J, Panteleyev AA, Okkenhaug K, Cantrell DA. PDK1 regulation of mTOR and hypoxia-inducible factor 1 integrate metabolism and migration of CD8+ T cells. *J Exp Med* 2012; 209: 2441-2453 [PMID: 23183047 DOI: 10.1084/jem.20112607]
- 26 Jiménez-Pérez L, Ciudad P, Álvarez-Miguel I, Santos-Hipólito A, Torres-Merino R, Alonso E, de la Fuente MÁ, López-López JR, Pérez-García MT. Molecular Determinants of Kv1.3 Potassium Channels-induced Proliferation. *J Biol Chem* 2016; 291: 3569-3580 [PMID: 26655221 DOI: 10.1074/jbc.M115.678995]
- 27 Lukashev D, Klebanov B, Kojima H, Grinberg A, Ohta A, Berenfeld L, Wenger RH, Ohta A, Sitkovsky M. Cutting edge: hypoxia-inducible factor 1alpha and its activation-inducible short

- isoform I.1 negatively regulate functions of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes. *J Immunol* 2006; 177: 4962-4965 [PMID: 17015677 DOI: 10.4049/jimmunol.177.8.4962]
- 28 Hoskin DW, Mader JS, Furlong SJ, Conrad DM, Blay J. Inhibition of T cell and natural killer cell function by adenosine and its contribution to immune evasion by tumor cells (Review). *Int J Oncol* 2008; 32: 527-535 [PMID: 18292929 DOI: 10.3892/ijo.32.3.527]
  - 29 Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, Friedman D, Usheva A, Erat A, Chen JF, Enjyoji K, Linden J, Oukka M, Kuchroo VK, Strom TB, Robson SC. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med* 2007; 204: 1257-1265 [PMID: 17502665 DOI: 10.1084/jem.20062512]
  - 30 Tan S, Bose R, Derrick M. Hypoxia-ischemia in fetal rabbit brain increases reactive nitrogen species production: quantitative estimation of nitrotyrosine. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 1045-1051 [PMID: 11316585 DOI: 10.1016/S0891-5849(01)00499-3]
  - 31 Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, Kinarsky L, Sherman S, Kang L, Herber DL, Schneck J, Gabrilovich DI. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8<sup>+</sup> T cell tolerance in cancer. *Nat Med* 2007; 13: 828-835 [PMID: 17603493 DOI: 10.1038/nm1609]
  - 32 Noman MZ, Chouaib S. Targeting hypoxia at the forefront of anticancer immune responses. *Oncoimmunology* 2014; 3: e954463 [PMID: 25964858 DOI: 10.4161/21624011.2014.954463]
  - 33 Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasmmim M, Karray S, Dessen P, Bronte V, Chouaib S. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 $\alpha$ , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med* 2014; 211: 781-790 [PMID: 24778419 DOI: 10.1084/jem.20131916]
  - 34 Palazón A, Martínez-Forero I, Teijeira A, Morales-Kastresana A, Alfaro C, Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Peñuelas I, Hervás-Stubbs S, Rouzaut A, de Landázuri MO, Jure-Kunkel M, Aragonés J, Melero I. The HIF-1 $\alpha$  hypoxia response in tumor-infiltrating T lymphocytes induces functional CD137 (4-1BB) for immunotherapy. *Cancer Discov* 2012; 2: 608-623 [PMID: 22719018 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0314]
  - 35 Weigelin B, Bolaños E, Rodriguez-Ruiz ME, Martinez-Forero I, Friedl P, Melero I. Anti-CD137 monoclonal antibodies and adoptive T cell therapy: a perfect marriage? *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65: 493-497 [PMID: 26970765 DOI: 10.1007/s00262-016-1818-5]
  - 36 Muntasell A, Ochoa MC, Cordeiro L, Berraondo P, López-Díaz de Cerio A, Cabo M, López-Botet M, Melero I. Targeting NK-cell checkpoints for cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2017; 45: 73-81 [PMID: 28236750 DOI: 10.1016/j.coi.2017.01.003]
  - 37 Yamada N, Yamanegi K, Ohyama H, Hata M, Nakasho K, Futani H, Okamura H, Terada N. Hypoxia downregulates the expression of cell surface MICA without increasing soluble MICA in osteosarcoma cells in a HIF-1 $\alpha$ -dependent manner. *Int J Oncol* 2012; 41: 2005-2012 [PMID: 22992985 DOI: 10.3892/ijo.2012.1630]
  - 38 Abruzzese MP, Bilotta MT, Fionda C, Zingoni A, Soriani A, Vulpis E, Borrelli C, Zitti B, Petrucci MT, Ricciardi MR, Molfetta R, Paolini R, Santoni A, Cipitelli M. Inhibition of bromodomain and extra-terminal (BET) proteins increases NKG2D ligand MICA expression and sensitivity to NK cell-mediated cytotoxicity in multiple myeloma cells: role of cMYC-IRF4-miR-125b interplay. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 134 [PMID: 27903272 DOI: 10.1186/s13045-016-0362-2]
  - 39 Noman MZ, Janji B, Berchem G, Chouaib S. miR-210 and hypoxic microvesicles: Two critical components of hypoxia involved in the regulation of killer cells function. *Cancer Lett* 2016; 380: 257-262 [PMID: 26523672 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.026]
  - 40 Berchem G, Noman MZ, Bosseler M, Paggetti J, Baconnais S, Le Cam E, Nanbakhsh A, Moussay E, Mami-Chouaib F, Janji B, Chouaib S. Hypoxic tumor-derived microvesicles negatively regulate NK cell function by a mechanism involving TGF- $\beta$  and miR23a transfer. *Oncoimmunology* 2016; 5: e1062968 [PMID: 27141372 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1062968]
  - 41 Sceneay J, Chow MT, Chen A, Halse HM, Wong CS, Andrews DM, Sloan EK, Parker BS, Bowtell DD, Smyth MJ, Möller A. Primary tumor hypoxia recruits CD11b<sup>+</sup>/Ly6C<sup>med</sup>/Ly6G<sup>+</sup> immune suppressor cells and compromises NK cell cytotoxicity in the premetastatic niche. *Cancer Res* 2012; 72: 3906-3911 [PMID: 22751463 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3873]
  - 42 Baginska J, Viry E, Berchem G, Poli A, Noman MZ, van Moer K, Medves S, Zimmer J, Oudin A, Niclou SP, Bleackley RC, Goping IS, Chouaib S, Janji B. Granzyme B degradation by autophagy decreases tumor cell susceptibility to natural killer-mediated lysis under hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 17450-17455 [PMID: 24101526 DOI: 10.1073/pnas.1304790110]
  - 43 Zhang J, Han C, Dai H, Hou J, Dong Y, Cui X, Xu L, Zhang M, Xia Q. Hypoxia-Inducible Factor-2 $\alpha$  Limits Natural Killer T Cell Cytotoxicity in Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 92-106 [PMID: 25956511 DOI: 10.1681/ASN.2014121248]
  - 44 Sarkar S, Germeraad WT, Rouschop KM, Steeghs EM, van Gelder M, Bos GM, Wieten L. Hypoxia induced impairment of NK cell cytotoxicity against multiple myeloma can be overcome by IL-2 activation of the NK cells. *PLoS One* 2013; 8: e64835 [PMID: 23724099 DOI: 10.1371/journal.pone.0064835]
  - 45 Chen J, Jiang CC, Jin L, Zhang XD. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 409-416 [PMID: 26681673 DOI: 10.1093/annonc/mdv615]
  - 46 Clambey ET, McNamee EN, Westrich JA, Glover LE, Campbell EL, Jedlicka P, de Zoeten EF, Cambier JC, Stenmark KR, Colgan SP, Eltzschig HK. Hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$ -dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa. *Proc Natl Acad Sci USA*



- 2012; 109: E2784-E2793 [PMID: 22988108 DOI: 10.1073/pnas.1202366109]
- 47 Dang EV, Barbi J, Yang HY, Jinasena D, Yu H, Zheng Y, Bordman Z, Fu J, Kim Y, Yen HR, Luo W, Zeller K, Shimoda L, Topalian SL, Semenza GL, Dang CV, Pardoll DM, Pan F. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1. *Cell* 2011; 146: 772-784 [PMID: 21871655 DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.033]
- 48 Obermajer N, Popp FC, Soeder Y, Haarer J, Geissler EK, Schlitt HJ, Dahlke MH. Conversion of Th17 into IL-17A(neg) regulatory T cells: a novel mechanism in prolonged allograft survival promoted by mesenchymal stem cell-supported minimized immunosuppressive therapy. *J Immunol* 2014; 193: 4988-4999 [PMID: 25305313 DOI: 10.4049/jimmunol.1401776]
- 49 Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, Balint K, Barchetti A, Wang LP, Gimotty PA, Gilks CB, Lal P, Zhang L, Coukos G. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature* 2011; 475: 226-230 [PMID: 21753853 DOI: 10.1038/nature10169]
- 50 Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment. *Arch Pharm Res* 2016; 39: 1588-1596 [PMID: 27562774 DOI: 10.1007/s12272-016-0820-y]
- 51 Obermajer N, Muthuswamy R, Lesnock J, Edwards RP, Kalinski P. Positive feedback between PGE2 and COX2 redirects the differentiation of human dendritic cells toward stable myeloid-derived suppressor cells. *Blood* 2011; 118: 5498-5505 [PMID: 21972293 DOI: 10.1182/blood-2011-07-365825]
- 52 Juhas U, Ryba-Stanisławowska M, Szargiej P, Myśliwska J. Different pathways of macrophage activation and polarization. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2015; 69: 496-502 [PMID: 25983288 DOI: 10.5604/17322693.1150133]
- 53 Doedens AL, Stockmann C, Rubinstein MP, Liao D, Zhang N, DeNardo DG, Coussens LM, Karin M, Goldrath AW, Johnson RS. Macrophage expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha suppresses T-cell function and promotes tumor progression. *Cancer Res* 2010; 70: 7465-7475 [PMID: 20841473 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1439]
- 54 Powell WC, Fingleton B, Wilson CL, Boothby M, Matrisian LM. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis. *Curr Biol* 1999; 9: 1441-1447 [PMID: 10607586 DOI: 10.1016/S0960-9822(00)80113-X]
- 55 Hasmin M, Noman MZ, Messai Y, Bordereaux D, Gros G, Baud V, Chouaib S. Cutting edge: Hypoxia-induced Nanog favors the intratumoral infiltration of regulatory T cells and macrophages via direct regulation of TGF- $\beta$ 1. *J Immunol* 2013; 191: 5802-5806 [PMID: 24227785 DOI: 10.4049/jimmunol.1302140]
- 56 Asgari Y, Zabihinpour Z, Salehzadeh-Yazdi A, Schreiber F, Masoudi-Nejad A. Alterations in cancer cell metabolism: the Warburg effect and metabolic adaptation. *Genomics* 2015; 105: 275-281 [PMID: 25773945 DOI: 10.1016/j.ygeno.2015.03.001]
- 57 Duraiswamy J, Kaluza KM, Freeman GJ, Coukos G. Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors. *Cancer Res* 2013; 73: 3591-3603 [PMID: 23633484 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4100]
- 58 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23-34 [PMID: 26027431 DOI: 10.1056/NEJMoa1504030]
- 59 Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, Krainer M, Houede N, Santos R, Mahammedi H, Ng S, Maio M, Franke FA, Sundar S, Agarwal N, Bergman AM, Ciuleanu TE, Korbenfeld E, Sengeløv L, Hansen S, Logothetis C, Beer TM, McHenry MB, Gagnier P, Liu D, Gerritsen WR. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 700-712 [PMID: 24831977 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70189-5]
- 60 Yang YL, Chu JY, Wang MR. Tumor genetic heterogeneity. *Yi Chuan* 2013; 35: 1-9 [PMID: 23357259 DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00001]
- 61 Erpaneedi R, Belousov VV, Schäfers M, Kiefer F. A novel family of fluorescent hypoxia sensors reveal strong heterogeneity in tumor hypoxia at the cellular level. *EMBO J* 2016; 35: 102-113 [PMID: 26598532 DOI: 10.15252/embj.201592775]
- 62 Peng G, Liu Y. Hypoxia-inducible factors in cancer stem cells and inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 374-383 [PMID: 25857287 DOI: 10.1016/j.tips.2015.03.003]
- 63 Jögi A, Øra I, Nilsson H, Lindeheim A, Makino Y, Poellinger L, Axelsson H, Pålman S. Hypoxia alters gene expression in human neuroblastoma cells toward an immature and neural crest-like phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7021-7026 [PMID: 12011461 DOI: 10.1073/pnas.102660199]
- 64 McCord AM, Jamal M, Shankavaram UT, Lang FF, Camphausen K, Tofilon PJ. Physiologic oxygen concentration enhances the stem-like properties of CD133+ human glioblastoma cells in vitro. *Mol Cancer Res* 2009; 7: 489-497 [PMID: 19372578 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0360]
- 65 Chen Y, De Marco MA, Graziani I, Gazdar AF, Strack PR, Miele L, Bocchetta M. Oxygen concentration determines the biological effects of NOTCH-1 signaling in adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res* 2007; 67: 7954-7959 [PMID: 17804701 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1229]
- 66 Morrison SJ, Perez SE, Qiao Z, Verdi JM, Hicks C, Weinmaster G, Anderson DJ. Transient Notch

- activation initiates an irreversible switch from neurogenesis to gliogenesis by neural crest stem cells. *Cell* 2000; 101: 499-510 [PMID: 10850492 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80860-0]
- 67 Li Z, Bao S, Wu Q, Wang H, Eyler C, Sathornsumetee S, Shi Q, Cao Y, Lathia J, McLendon RE, Hjelmeland AB, Rich JN. Hypoxia-inducible factors regulate tumorigenic capacity of glioma stem cells. *Cancer Cell* 2009; 15: 501-513 [PMID: 19477429 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.03.018]
  - 68 Yeung TM, Gandhi SC, Bodmer WF. Hypoxia and lineage specification of cell line-derived colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 4382-4387 [PMID: 21368208 DOI: 10.1073/pnas.1014519107]
  - 69 Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19: 1423-1437 [PMID: 24202395 DOI: 10.1038/nm.3394]
  - 70 Song L, Yang MC, Knoff J, Sun ZY, Wu TC, Hung CF. Cancer immunotherapy using a potent immunodominant CTL epitope. *Vaccine* 2014; 32: 6039-6048 [PMID: 25245934 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.021]
  - 71 Noman MZ, Buart S, Van Pelt J, Richon C, Hasmmim M, Leleu N, Suchorska WM, Jalil A, Lecluse Y, El Hage F, Giuliani M, Pichon C, Azzarone B, Mazure N, Romero P, Mami-Chouaib F, Chouaib S. The cooperative induction of hypoxia-inducible factor-1 alpha and STAT3 during hypoxia induced an impairment of tumor susceptibility to CTL-mediated cell lysis. *J Immunol* 2009; 182: 3510-3521 [PMID: 19265129 DOI: 10.4049/jimmunol.0800854]
  - 72 Barsoum IB, Hamilton TK, Li X, Cotechini T, Miles EA, Siemens DR, Graham CH. Hypoxia induces escape from innate immunity in cancer cells via increased expression of ADAM10: role of nitric oxide. *Cancer Res* 2011; 71: 7433-7441 [PMID: 22006996 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2104]
  - 73 Noman MZ, Janji B, Kaminska B, Van Moer K, Pierson S, Przanowski P, Buart S, Berchem G, Romero P, Mami-Chouaib F, Chouaib S. Blocking hypoxia-induced autophagy in tumors restores cytotoxic T-cell activity and promotes regression. *Cancer Res* 2011; 71: 5976-5986 [PMID: 21810913 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1094]
  - 74 Noman MZ, Janji B, Berchem G, Mami-Chouaib F, Chouaib S. Hypoxia-induced autophagy: a new player in cancer immunotherapy? *Autophagy* 2012; 8: 704-706 [PMID: 22441015 DOI: 10.4161/auto.19572]
  - 75 Viry E, Baginska J, Berchem G, Noman MZ, Medves S, Chouaib S, Janji B. Autophagic degradation of GZMB/granzyme B: a new mechanism of hypoxic tumor cell escape from natural killer cell-mediated lysis. *Autophagy* 2014; 10: 173-175 [PMID: 24248158 DOI: 10.4161/auto.26924]
  - 76 Noman MZ, Buart S, Romero P, Ketari S, Janji B, Mari B, Mami-Chouaib F, Chouaib S. Hypoxia-inducible miR-210 regulates the susceptibility of tumor cells to lysis by cytotoxic T cells. *Cancer Res* 2012; 72: 4629-4641 [PMID: 22962263 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1383]
  - 77 Perier A, Fregni G, Wittnebel S, Gad S, Allard M, Gervois N, Escudier B, Azzarone B, Caignard A. Mutations of the von Hippel-Lindau gene confer increased susceptibility to natural killer cells of clear-cell renal cell carcinoma. *Oncogene* 2011; 30: 2622-2632 [PMID: 21258414 DOI: 10.1038/onc.2010.638]
  - 78 Messai Y, Noman MZ, Janji B, Hasmmim M, Escudier B, Chouaib S. The autophagy sensor ITPR1 protects renal carcinoma cells from NK-mediated killing. *Autophagy* 2015 Feb 25. [Epub ahead of print] [PMID: 25714778 DOI: 10.1080/15548627.2015.1017194]
  - 79 Barar J, Omid Y. Dysregulated pH in Tumor Microenvironment Checkmates Cancer Therapy. *Bioimpacts* 2013; 3: 149-162 [PMID: 24455478 DOI: 10.5681/bi.2013.036]
  - 80 Shi Q, Maas L, Veith C, Van Schooten FJ, Godschalk RW. Acidic cellular microenvironment modifies carcinogen-induced DNA damage and repair. *Arch Toxicol* 2016; 91: 2425-2441 [PMID: 28005143 DOI: 10.1007/s00204-016-1907-4]
  - 81 Lardner A. The effects of extracellular pH on immune function. *J Leukoc Biol* 2001; 69: 522-530 [PMID: 11310837]
  - 82 Nakagawa Y, Negishi Y, Shimizu M, Takahashi M, Ichikawa M, Takahashi H. Effects of extracellular pH and hypoxia on the function and development of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Immunol Lett* 2015; 167: 72-86 [PMID: 26209187 DOI: 10.1016/j.imlet.2015.07.003]
  - 83 Payen VL, Porporato PE, Baselet B, Sonveaux P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 1: tumor pH, glycolysis and the pentose phosphate pathway. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 1333-1348 [PMID: 26626411 DOI: 10.1007/s00018-015-2098-5]
  - 84 Bental M, Deutsch C. An NMR view of primary T-lymphocyte activation. NMR in Physiology and Medicine (RJ Gillies, ed) NY, Chapter 18: Academic Press, 1994
  - 85 Bellone M, Calcinotto A. Ways to enhance lymphocyte trafficking into tumors and fitness of tumor infiltrating lymphocytes. *Front Oncol* 2013; 3: 231 [PMID: 24062984 DOI: 10.3389/fonc.2013.00231]
  - 86 Damaghi M, Tafreshi NK, Lloyd MC, Sprung R, Estrella V, Wojtkowiak JW, Morse DL, Koomen JM, Bui MM, Gatenby RA, Gillies RJ. Chronic acidosis in the tumour microenvironment selects for overexpression of LAMP2 in the plasma membrane. *Nat Commun* 2015; 6: 8752 [PMID: 26658462 DOI: 10.1038/ncomms9752]
  - 87 Okajima F. Regulation of inflammation by extracellular acidification and proton-sensing GPCRs. *Cell Signal* 2013; 25: 2263-2271 [PMID: 23917207 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.07.022]
  - 88 Cairns R, Papandreou I, Denko N. Overcoming physiologic barriers to cancer treatment by molecularly targeting the tumor microenvironment. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 61-70 [PMID: 16513837 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-06-0002]
  - 89 Wang W, Singh S, Zeng DL, King K, Nema S. Antibody structure, instability, and formulation. *J Pharm Sci* 2007; 96: 1-26 [PMID: 16998873 DOI: 10.1002/jps.20727]
  - 90 Pilon-Thomas S, Kodumudi KN, El-Kenawi

AE, Russell S, Weber AM, Luddy K, Damaghi M, Wojtkowiak JW, Mulé JJ, Ibrahim-Hashim A, Gillies RJ. Neutralization of Tumor Acidity

Improves Antitumor Responses to Immunotherapy. *Cancer Res* 2016; 76: 1381-1390 [PMID: 26719539 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1743]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



# 美洲大蠊提取物对慢性萎缩性胃炎大鼠TLR4/NF-κB信号通路的影响

周 威, 袁星星

周威, 大庆市第四医院消化科 黑龙江省大庆市 163712

袁星星, 黑龙江省中医药科学院南岗分院消化科 黑龙江省哈尔滨市 150001

周威, 主治医师, 主要研究消化系统恶性肿瘤的预防与治疗.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程操作及论文写作均由周威完成; 研究所用试剂、分析工具及数据分析由袁星星完成.

通讯作者: 周威, 主治医师, 163712, 黑龙江省大庆市让胡路区中央大街198号, 大庆市第四医院消化科.  
zhouwei198513@163.com  
电话: 0459-5592350

收稿日期: 2017-05-03

修回日期: 2017-06-01

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-28

## Effect of *Periplaneta americana* extract on TLR4/NF-κB signaling pathway in gastric mucosa of rats with chronic atrophic gastritis

Wei Zhou, Xing-Xing Yuan

Wei Zhou, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China

Xing-Xing Yuan, Department of Gastroenterology, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Wei Zhou, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, 198 Zhongyang Avenue, Ranghulu District, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China. zhouwei198513@163.com

Received: 2017-05-03

Revised: 2017-06-01

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-28

## Abstract

### AIM

To investigate the effect of *Periplaneta americana* extract in rats with chronic atrophic gastritis and the influence on the Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor-κB (NF-κB) signaling pathway.

### METHODS

Sixty SD rats were randomly divided into a control group, a model group, a vitacoenzyme group, and three *Periplaneta americana* extract groups (low-, medium- and high-dose groups). Chronic atrophic gastritis was induced in rats of all the groups except the control group by the *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine method. Pathological changes in the gastric mucosa were observed by optical microscopy, enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum inflammatory factors tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-1β (IL-1β), and the expression of TLR4, myeloid differentiation factor 88 (MyD88), and NF-κB p65 proteins in the gastric mucosa was detected by Western blot.

### RESULTS

In rats of the model group, the gastric mucosa was atrophic, the glandular cavity was dilated, the number of glands was reduced, the arrangement of glands was disordered, and lymphocytes were observed in the stroma. These findings suggested that chronic atrophic

### 背景资料

Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路在慢性萎缩性胃炎的发生与发展中发挥着重要的作用,而研究发现,康复新液可以促进上皮细胞的再生,保护胃黏膜细胞.因此本研究通过运用康复新液的主要成分,探讨其对萎缩性胃炎的具体作用机制.

### 同行评议者

王志荣, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院消化内科

## ■ 研发前沿

世界卫生组织将慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)伴肠上皮化生和不典型增生定义为胃癌癌前病变,因此有效的逆转及阻断CAG的发生及发展是降低胃癌发生的关键环节,也是目前临床研究的重点。

gastritis was successfully induced. After *Periplaneta americana* extract intervention, the changes in the gastric mucosa were improved compared with the model group, with the high-dose group having the most obvious improvement. The levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  and the expression of TLR4, MyD88, and NF- $\kappa$ B p65 proteins in the model group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.01$ ). After drug intervention, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  and the expression of TLR4, MyD88, and NF- $\kappa$ B p65 proteins were significantly decreased in the vitacoenzyme group ( $P < 0.05$ ), low-dose *Periplaneta americana* extract group ( $P < 0.05$ ), medium-dose *Periplaneta americana* extract group ( $P < 0.01$ ), and high-dose *Periplaneta americana* extract group ( $P < 0.01$ ) compared with the model group.

## CONCLUSION

*Periplaneta americana* extract can significantly improve the changes in the gastric mucosa of CAG rats and reduce serum inflammatory factors, and the underlying mechanism may be associated with reducing the expression of TLR4, MyD88, and NF- $\kappa$ B p65 proteins and inhibiting the activation of the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Periplaneta americana* extract; Chronic atrophic gastritis; TLR4/NF- $\kappa$ B; Mechanism

Zhou W, Yuan XX. Effect of *Periplaneta americana* extract on TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in gastric mucosa of rats with chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1945-1951 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1945.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1945>

## 摘要

## 目的

探讨美洲大蠊提取物对慢性萎缩性胃炎大鼠的疗效及对Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路的影响。

## 方法

将60只清洁级SD大鼠随机分为6组: 正常对照组, 模型组, 维酶素组以及美洲大蠊提取物组(低、中、高剂量组), 通过N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍法干预制造慢性萎缩性胃炎大鼠模型。通过光镜下观察大鼠胃黏膜组织病理

学改变, 酶联免疫吸附测定法检测血清炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 $\beta$ 的含量, Western blot法检测胃黏膜组织TLR4、髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达。

## 结果

模型组大鼠胃黏膜腺体萎缩, 腺体腔扩张, 数量减少、排列紊乱, 间质可见淋巴细胞等炎症浸润, 提示造模成功。药物干预后, 各组大鼠胃黏膜较模型组均有不同程度改善, 其中以美洲大蠊提取物高剂量组改善最为明显; 造模后, 模型组血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平及胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达较空白对照组明显升高( $P < 0.01$ ), 药物干预后, 各组TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平及胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达较模型组降低, 其中维酶素组、美洲大蠊提取物低剂量组与模型组比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与模型组比较, 差异均具有显著统计学意义( $P < 0.01$ )。

## 结论

美洲大蠊提取物能够显著改善萎缩性胃炎大鼠模型胃黏膜组织形态, 降低血清炎症因子, 其作用机制是通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达实现的。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 美洲大蠊提取物; 慢性萎缩性胃炎; TLR4/NF- $\kappa$ B; 作用机制

**核心提要:** 美洲大蠊提取物具有较强的抑制肿瘤、抗炎抑菌、抗氧化、促进修复、调节免疫的作用。本研究发现, 美洲大蠊提取物可以通过抑制Toll样受体/核因子- $\kappa$ B信号通路的激活从而达到治疗的目的。

周威, 袁星星. 美洲大蠊提取物对慢性萎缩性胃炎大鼠TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(21): 1945-1951 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1945.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1945>

## 0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种消化系统的常见病和疑难病, 其

以胃黏膜固有腺体萎缩为主要病理改变, 萎缩性胃炎可经过胃黏膜萎缩、肠上皮化生及异型增生等一系列变异过程, 最终积累发展成胃癌<sup>[1]</sup>. 因CAG伴肠上皮化生和不典型增生的癌变率为5%, 不完全肠上皮化生及重度不典型增生的癌变率高达10%, 所以世界卫生组织将其定义为癌前病变<sup>[2,3]</sup>. 因此, 有效的逆转及阻断CAG的发生及发展是降低胃癌发生的关键环节, 也是目前临床研究的重点<sup>[4]</sup>. 研究<sup>[5-7]</sup>发现, 康复新液能够通过增加胃黏膜中氨基己糖和前列腺素E<sub>2</sub>水平, 促进上皮细胞的再生, 从而发挥对胃黏膜细胞的保护作用. 作为康复新液的主要成分, 美洲大蠊提取物具有补气养阴、理气散结、解毒生肌的功效, 本研究通过对慢性萎缩性胃炎大鼠Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路的影响, 进一步探讨美洲大蠊提取物对CAG的具体作用机制及作用靶点, 拟在为临床治疗CAG和预防胃癌提供新思路.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物: 清洁级SD  $\delta$  大鼠60只, 体重180-220 g, 3月龄, 购自哈尔滨医科大学实验动物中心(许可证号: SCXK黑2013-021), 将60只大鼠随机分为空白对照组、模型组、维酶素组、美洲大蠊提取物组低剂量组、美洲大蠊提取物组中剂量组、美洲大蠊提取物组高剂量组. 饲养环境: 相对湿度50%-65%, 温度21  $^{\circ}$ C-25  $^{\circ}$ C, 12 h昼夜循环照明, 分笼饲养, 大鼠自由摄食及饮水.

1.1.2 药物: 盐酸雷尼替丁(兰百幸, 国药准字H33021741, 杭州赛诺菲民生健康药业有限公司); 核黄素及核黄素的衍生物(维酶素片, 国药准字H51023596, 四川大冢制药有限公司); 美洲大蠊提取物(康复新液, 国药准字Z51021834, 四川好医生攀西药业有限责任公司).

1.1.3 主要试剂与仪器: 乙醇(天津市富宇精细化工有限公司); *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(*N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitroso-guanidine, MNNG)溶液(日本东京化成工业株式会社); 兔抗人TLR4单克隆抗体、髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)兔抗小鼠一抗、NF- $\kappa$ B p65兔抗人一抗(北京博奥森公司); 抗GAPDH鼠单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记羊抗兔IgG二抗(上海碧云天公司); 肿瘤坏死因

子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 $\beta$ 检测试剂盒(武汉优尔生公司); 光学显微镜(日本奥林巴斯株式会社); 902-ULTS超低温冰箱(美国Thermo公司); NEOFUGE1600R台式高速冷冻离心机(上海力新仪器有限公司); 酶标仪(美国Thermo公司); YY-III28A型电泳仪、DYY-III40B电泳槽(北京六一仪器厂); UVP-E3 凝胶成像系统(美国UVP公司).

### 1.2 方法

1.2.1 造模: 除空白对照组正常喂养外, 其余5组均采用MNNG法干预制造CAG模型. 用灭菌纯净水配制100  $\mu$ g/L的MNNG的饮用液供5组大鼠自由饮用, 大鼠饲料中加入0.03%雷尼替丁, 足量喂食2 d、禁食1 d, 禁食日给予2 mL浓度为40%的乙醇灌胃.

1.2.2 给药: 造模28 wk后开始药物干预, 维酶素组按0.2 g/(kg $\cdot$ d)灌胃, 美洲大蠊提取物组[5、10、20  $\mu$ g/(kg $\cdot$ d)]灌胃, 空白对照组和模型组给予等量生理盐水灌胃. 于第12周末, 禁食禁水12 h后腹腔注射10%水合氯醛进行麻醉后背位固定, 剖开腹部, 摘除全胃.

1.2.3 观察指标及检测: 一般情况, 观察各组大鼠的毛发的光泽, 精神状态, 活动的情况, 饮食情况及大便和体质量的变化.

胃黏膜组织病理学, 沿大弯剪开漂洗后, 沿小弯侧剪开, 用滤纸吸干水分, 肉眼观察胃黏膜形态, 之后刮取胃窦侧黏膜, 胃组织常规固定, 石蜡包埋切片, HE染色, 在光学显微镜下观察.

血清炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的含量, 取大鼠腹主动脉血2 mL, 静置2 h后3000 r/min离心5 min, 分离血清, 置于-20  $^{\circ}$ C低温冰箱保存, 采用酶联免疫吸附法检测TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的含量, 检测步骤严格按照试剂盒说明书.

胃黏膜TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达, 取大鼠胃黏膜组织, 用组织裂解液提取胃黏膜组织中的总蛋白, BCA法测定其浓度, 调整上样量, 与缓冲液混匀备用. 制备SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转PVDF膜, 一抗和二抗孵育, ECL显色, 采用Image-Lab对条带进行灰度值测定, 与GAPDH相比计算灰度值比值.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 采用单因素方差分析法考查显著性, 组间两两比较采用 $q$ 检验(LSD法); 计数资料以百分率(%)表示, 组

### ■ 相关报道

研究发现, 康复新液能够通过增加胃黏膜中氨基己糖和前列腺素E<sub>2</sub>水平, 促进上皮细胞的再生, 从而发挥对胃黏膜细胞的保护作用, 从而达到治疗萎缩性胃炎的目的.



### 创新盘点

本研究通过N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍的方法干预制造CAG大鼠模型, 通过观察TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路中TLR4、髓样分化因子88、NF- $\kappa$ B p65蛋白及下游炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6、白介素-1 $\beta$ 的表达, 探讨其对萎缩性胃炎的具体作用机制。

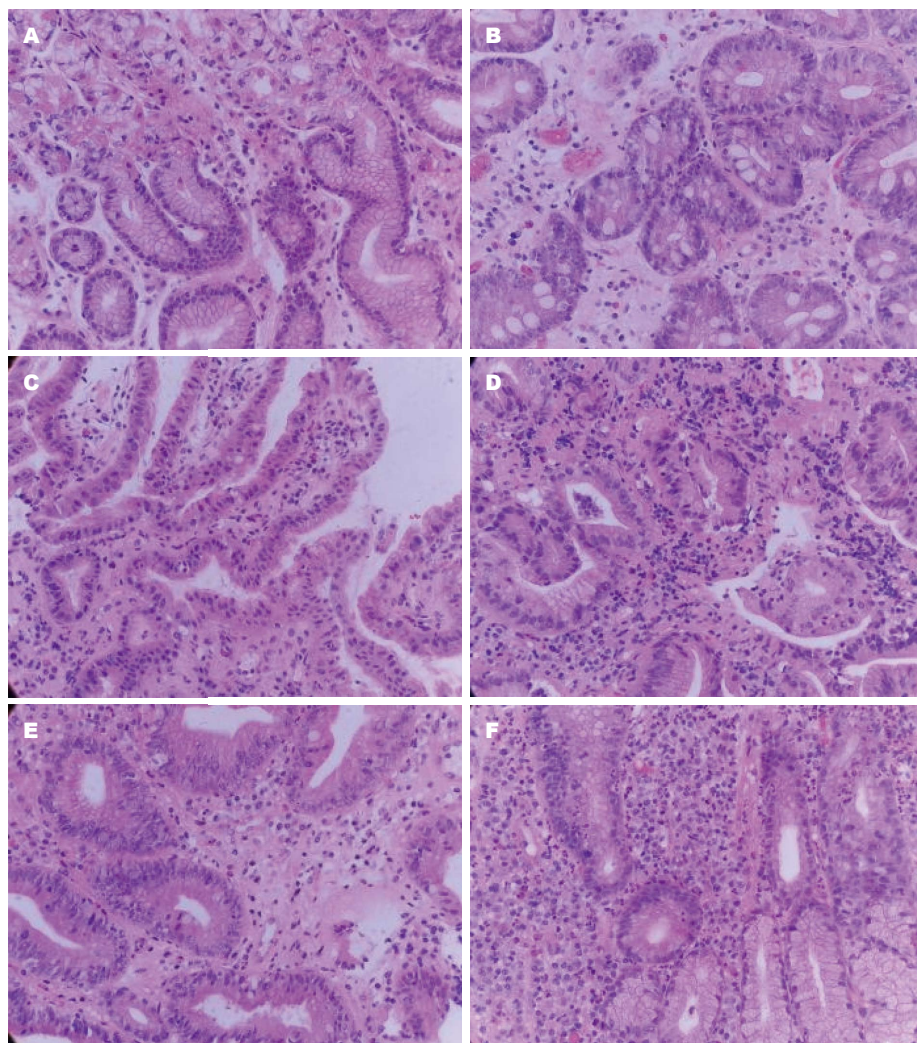


图1 治疗后各组病理变化(HE  $\times$  400). A: 空白对照组; B: 模型组; C: 维酶素组; D: 美洲大蠊提取物低剂量组; E: 美洲大蠊提取物中剂量组; F: 美洲大蠊提取物高剂量组。

间比较采用秩和检验.  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 实验结束后, 空白组大鼠皮色光泽, 活动自如, 反应灵敏, 饮食二便正常, 造模结束后余各组大鼠均出现不同程度消瘦、毛色萎黄、大便溏稀。药物干预后维酶素组及美洲大蠊提取物各剂量组均出现不同程度的好转, 其中以美洲大蠊提取物高剂量组改善最为明显。

### 2.2 胃黏膜组织病理学

**2.2.1 肉眼观察:** 空白对照组大鼠胃黏膜呈粉红色, 皱襞整齐, 厚度适中, 未见明显出血点, 弹性良好, 模型组大鼠胃黏膜呈灰白色, 皱襞低平紊乱, 厚度变薄, 可见散在出血点, 弹性差。维酶素组及美洲大蠊提取物各剂量组胃黏

膜色泽、形态及弹性度均出现不同程度的好转, 其中以美洲大蠊提取物高剂量组改善最为明显。

**2.2.2 光镜下观察:** 空白对照组大鼠胃黏膜上皮细胞形态完整, 腺体排列规则, 偶见炎症细胞浸润, 黏膜肌层未见增生。模型组大鼠胃黏膜腺体萎缩, 腺体腔扩张, 数量减少、排列紊乱, 间质可见淋巴细胞等炎症浸润, 未见肠化生及不典型增生。维酶素组及美洲大蠊提取物各剂量组较模型组均有不同程度改善, 其中以美洲大蠊提取物高剂量组改善最为明显(图1)。

**2.3 血清炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的含量** 造模后, 模型组血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 较空白对照组明显升高, 2组间比较, 差异均具有显著统计学意义( $P < 0.01$ ), 药物干预后, 各组TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平较模型组降低, 其中维酶素组、美洲大蠊提取物低剂量组与模型

表 1 各组血清TNF-α、IL-6、IL-1β含量的比较 (n = 10, mean ± SD, pg/mL)

分组	TNF-α	IL-6	IL-1β
空白对照组	41.24 ± 8.12	86.17 ± 12.47	53.39 ± 9.54
模型组	95.16 ± 15.27 <sup>b</sup>	135.75 ± 17.26 <sup>b</sup>	107.48 ± 17.26 <sup>b</sup>
维酶素组	72.16 ± 12.85 <sup>c</sup>	117.67 ± 15.29 <sup>c</sup>	79.18 ± 15.85 <sup>c</sup>
美洲大蠊提取物低剂量组	75.35 ± 12.96 <sup>c</sup>	121.65 ± 16.03 <sup>ce</sup>	88.15 ± 13.85 <sup>ce</sup>
美洲大蠊提取物中剂量组	63.19 ± 10.28 <sup>de</sup>	103.67 ± 14.76 <sup>de</sup>	73.68 ± 12.69 <sup>de</sup>
美洲大蠊提取物高剂量组	56.96 ± 9.15 <sup>df</sup>	95.87 ± 14.48 <sup>df</sup>	63.65 ± 11.06 <sup>df</sup>

<sup>b</sup>P<0.01 vs 空白对照组; <sup>c</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.01 vs 模型组; <sup>e</sup>P<0.05, <sup>f</sup>P<0.01 vs 维酶素组. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素.

表 2 各组胃黏膜组织TLR4、MyD88、NF-κB p65蛋白表达的比较 (n = 10, mean ± SD)

分组	TLR4	MyD88	NF-κB p65
空白对照组	0.61 ± 0.12	0.43 ± 0.08	0.89 ± 0.09
模型组	1.15 ± 0.17 <sup>b</sup>	0.97 ± 0.14 <sup>b</sup>	1.35 ± 0.16 <sup>b</sup>
维酶素组	0.91 ± 0.15 <sup>c</sup>	0.78 ± 0.12 <sup>c</sup>	1.19 ± 0.12 <sup>c</sup>
美洲大蠊提取物低剂量组	1.04 ± 0.15 <sup>ce</sup>	0.83 ± 0.13 <sup>ce</sup>	1.21 ± 0.13 <sup>c</sup>
美洲大蠊提取物中剂量组	0.82 ± 0.13 <sup>de</sup>	0.69 ± 0.11 <sup>de</sup>	1.02 ± 0.12 <sup>de</sup>
美洲大蠊提取物高剂量组	0.71 ± 0.12 <sup>df</sup>	0.52 ± 0.09 <sup>df</sup>	0.93 ± 0.11 <sup>df</sup>

<sup>b</sup>P<0.01 vs 空白对照组; <sup>c</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.01 vs 模型组; <sup>e</sup>P<0.05, <sup>f</sup>P<0.01 vs 维酶素组. TLR4: Toll样受体4; MyD88: 髓样分化因子88; NF-κB: 核因子-κB.

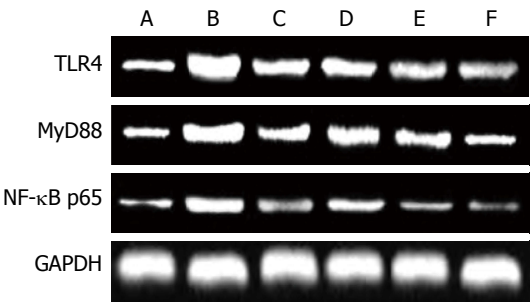


图 2 各组胃黏膜组织TLR4、MyD88、NF-κB p65蛋白表达的比较. A: 空白对照组; B: 模型组; C: 维酶素组; D: 美洲大蠊提取物低剂量组; E: 美洲大蠊提取物中剂量组; F: 美洲大蠊提取物高剂量组.

组比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ), 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与模型组比较, 差异均具有显著统计学意义( $P<0.01$ ); 各药物组间比较, 维酶素组优于美洲大蠊提取物低剂量组, TNF-α水平组间比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), IL-6、IL-1β水平组间比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ); 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与维酶素比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ , 表1).

2.4 胃黏膜TLR4、MyD88、NF-κB p65蛋白

的表达 造模后, 模型组胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF-κB p65蛋白表达明显增高, 与空白对照组比较, 差异差异均具有显著统计学意义( $P<0.01$ ); 药物干预后, 各组胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF-κB p65蛋白表达较模型组降低, 其中维酶素组、美洲大蠊提取物低剂量组与模型组比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ), 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与模型组比较, 差异均具有显著统计学意义( $P<0.01$ ); 各药物组间比较, 维酶素组优于美洲大蠊提取物低剂量组, NF-κB p65组间比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), TLR4、MyD88组间比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ); 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与维酶素比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ , 表2, 图2).

3 讨论

胃癌是全世界发病率第5位的恶性肿瘤, 其死亡率高居世界第3位, 仅次于肺癌和肝癌<sup>[8]</sup>. 胃癌是我国常见的消化系统肿瘤之一, 我国每年胃癌新发病例约为40万, 占全世界的42%, 占我国所有恶性肿瘤发病率的12.67%<sup>[9,10]</sup>. 而胃

**应用要点**  
本研究通过观察美洲大蠊提取物对CAG大鼠模型的作用机制, 阐明美洲大蠊提取物对CAG的具体作用靶点, 为治疗CAG和预防胃癌提供理论依据.



## ■名词解释

美洲大蠊是蜚蠊科中体积最大的昆虫。成虫体长29-40 mm, 红褐色, 翅长于腹部末端, 在民间俗称“蟑螂”。

癌是一个多步骤、多因素、多基因参与的复杂生物过程, 作为癌前病变的CAG, 是我国常见的慢性胃黏膜病变, 经胃镜检出率约为7.5%-13.8%<sup>[11,12]</sup>。因此有效的干预及逆转CAG的发展是目前防治胃癌的关键问题。然而目前对本病的发病机制尚不明确, 综合考虑可能是以下多种因素综合致病的结果: (1)生物因素, 如幽门螺杆菌感染; (2)免疫因素; (3)物理因素, 如浓茶、咖啡、酒精的长期刺激; (4)化学因素, 如长期口服吡哆美辛、阿司匹林类药物及烟草中的尼古丁等; (5)其他因素, 如随着年龄的增长及合并糖尿病、自身免疫性疾病者<sup>[13-16]</sup>。

近年来的研究<sup>[17-21]</sup>发现, TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路在CAG的发生与发展中发挥着重要的作用。Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是人体抵御外来侵袭的第一道屏障, 一方面, 其参与人体先天性免疫并发挥着极为重要的作用, 另一方面, TLRs又可以通过MyD88依赖和非MyD88蛋白依赖途径激活NF- $\kappa$ B信号通路从而释放大量的炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等)的转录的表达<sup>[22-24]</sup>。而在此过程中, MyD88依赖途径是TLR4激活后的主要通路, 从而介导下游更为广泛的炎症反应<sup>[25]</sup>。NF- $\kappa$ B p65是核转录因子NF- $\kappa$ B的常见活化形式, 其不仅参与集体的炎症反应, 而且还与细胞的凋亡与增殖关系密切<sup>[26]</sup>。林志强等通过动物实验发现, 通过种植HP可以增加胃黏膜中TRL2, TRL4的表达, 从而激活下游的MAPK/NF- $\kappa$ B信号转导通路, 最终引起胃黏膜出现萎缩性改变<sup>[27]</sup>。本研究通过MNNG的方法干预制造CAG大鼠模型, 结果发现模型组大鼠胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达显著增高, 与之前的研究结果一致。而药物干预后各组大鼠胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达较模型组均有不同程度的降低, 其中以美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组疗效最为显著, 说明美洲大蠊提取物可以通过降低TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白, 抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的激活, 延缓甚至终止其向肠化生、不典型增生等癌前病变的转化, 避免胃癌的发生。

TNF- $\alpha$ 属于炎症介质的一种, 一方面TNF- $\alpha$ 具有抗病毒、抗感染和抗肿瘤的作用, 参与机体的免疫细胞的活化炎症反; 另一方面, 过量的TNF- $\alpha$ 则可以导致细胞的破坏, 溶酶体

的漏出, 炎症介质的释放, 导致黏膜营养不良从而加重黏膜的炎症反应, 甚至诱发癌变的可能<sup>[28]</sup>。IL-6作为胃黏膜炎症反应的重要介质, 其可以通过诱导以中性粒细胞为主的炎症细胞聚集, 造成粒细胞的呼吸暴发并形成活血氧, 从而形成组织炎症。研究<sup>[29,30]</sup>发现, 通过胃黏膜活检发现HP阳性患者IL-6显著高于HP阴性患者, 而且CAG患者血清IL-6水平显著增高。IL-1 $\beta$ 主要由巨噬细胞及单核细胞等在摄取抗原递呈或者抗原抗体复合物时产生, 是一种炎性活性细胞素, 其一方面可以抑制胃酸的分泌, 而持续的低胃酸水平能够使得胃黏膜萎缩甚至出现肠上皮化生及异型增生, 另一方面, IL-1 $\beta$ 还能够通过刺激多种炎症和免疫细胞, 促进其他炎症因子的释放从而加强炎症反应<sup>[31-33]</sup>。本研究结果显示, 模型组大鼠血清下游炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平明显增高, 药物干预后各组大鼠血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平较模型组均有不同程度的降低, 其中以美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组疗效最为显著, 进一步说明美洲大蠊提取物是通过抑制炎症反应, 从而达到延缓甚至阻止CAG向胃癌的进展。

维酶素是以黄豆经发酵后加工而成的一种复方制剂, 其中含12种维生素、18种氨基酸及23种微量元素, 以VE和B<sub>2</sub>含量最多, 是临床治疗CAG的常用药物<sup>[34]</sup>。美洲大蠊提取物, 含有18种氨基酸, 其主要以表皮生长因子为有效成分, 具有较强的抑制肿瘤、抗炎抑菌、抗氧化、促进修复、调节免疫的作用<sup>[35]</sup>。本研究结果发现, 造模后模型组大鼠胃黏膜腺体萎缩, 腺体腔扩张, 数量减少、排列紊乱, 药物干预后, 各组胃黏膜均出现不同程度的改善, 其中以美洲大蠊提取物高剂量组疗效显著。本研究中, 维酶素组优于美洲大蠊提取物低剂量组; 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与维酶素比较, 差异均具有统计学意义, 说明高剂量的美洲大蠊提取物对胃黏膜病变的改善更为明显, 对TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的激活的抑制更为明显。

总之, 美洲大蠊提取物能够显著改善萎缩性胃炎大鼠模型胃黏膜组织形态, 降低血清炎症因子, 其作用机制是通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达实现的。



## 4 参考文献

- 曹艳菊, 屈昌民, 吴继华, 梁淑文, 罗治文, 王晓英, 钟长青, 李连勇. 叶酸联合胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3261-3264
- 宋瑞平, 舒劲, 马国珍, 卢雨蓓, 高毅. 基于脑肠互动探讨慢性萎缩性胃炎的中医治疗. 中医杂志 2017; 58: 303-306
- 李娜, 杨康. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展. 湖北中医杂志 2015; 37: 76-78
- 孔岩君, 魏睦新. 慢性萎缩性胃炎复发的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23: 623-628
- 葛海峰, 郑杨, 郑碎珠. 康复新液治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究. 中国初级卫生保健 2010; 24: 75-76
- 李勇, 孔先一, 周存金. 康复新液对胃溃疡愈合质量的影响. 山东医药 2011; 51: 77-78
- 刘童婷, 黄秀深, 陈瑾, 黄媛莉. 康复新液对慢性胃溃疡愈合环境和营养的影响. 中成药 2013; 35: 2738-2740
- 郑振东, 韩涛. 胃癌诊疗研究进展. 临床军医杂志 2017; 45: 1-4
- 郑朝旭, 郑荣寿, 陈万青. 中国2009年胃癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2013; 22: 327-332
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 陈佳, 李守英, 徐红. 慢性萎缩性胃炎的研究进展. 中国老年学杂志 2013; 33: 3540-3542
- 郭晶, 姜苗, 单敏敏. 周平安治疗慢性萎缩性胃炎经验. 中国中医药信息杂志 2016; 23: 121-122
- 杜雯文, 宁宝森. 慢性萎缩性胃炎的发病机制、治疗及胃复春片的临床应用. 社区医学杂志 2013; 11: 22-23
- 姚金锋, 姚希贤. 慢性萎缩性胃炎与幽门螺杆菌感染的关系. 世界华人消化杂志 2000; 8: 1042-1045
- 刘跃平, 柳茂森, 朱临江, 李青松, 林刚. 慢性萎缩性胃炎胃黏膜免疫相关指标变化研究. 中国预防医学杂志 2017; 18: 39-43
- 李立, 金军, 田华. 从浊毒论浅谈胃病之未病先防. 河北中医 2010; 32: 1138-1139
- Sánchez-Zauco NA, Giono-Cerezo S, Maldonado-Bernal C. Toll-like receptors, pathogenesis and immune response to *Helicobacter pylori*. *Salud Publica Mex* 2010; 52: 447-454 [PMID: 21031251 DOI: 10.1590/S0036-36342010000500012]
- Pimentel-Nunes P, Gonçalves N, Boal-Carvalho I, Afonso L, Lopes P, Roncon-Albuquerque R Jr, Henrique R, Moreira-Dias L, Leite-Moreira AF, Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* induces increased expression of Toll-like receptors and decreased Toll-interacting protein in gastric mucosa that persists throughout gastric carcinogenesis. *Helicobacter* 2013; 18: 22-32 [PMID: 23061653 DOI: 10.1111/hel.12008]
- 王向前. NF- $\kappa$ B和TLR4在慢性萎缩性胃炎中的表达及意义. 临床医学工程 2017; 24: 363-364
- 李思汉, 黄铭涵, 黄健, 林平, 林建龙, 钟国栋, 林煜, 吴菱菱. 健脾清化中药复方对慢性萎缩性胃炎大鼠TLR4/NF- $\kappa$ B/COX-2信号通路的影响. 中国中西医结合消化杂志 2016; 24: 504-508
- 王常松, 杨敏, 俞杰, 闵莉. 人参丹对萎缩性胃炎鼠模型胃黏膜保护及对Bcl-xL、Bax、TLR4和NF- $\kappa$ B p65表达影响随机平行对照研究. 实用中医内科杂志 2012; 26: 19-20
- Maizels RM. Infections and allergy - helminths, hygiene and host immune regulation. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 656-661 [PMID: 16202576 DOI: 10.1016/j.coi.2005.09.001]
- 姜华, 姜玉姬. 益气活血复方对Toll样受体4信号转导通路及下游炎症因子的影响. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 219-223
- 陈璐, 李素荷, 钟国新, 樊永磊, 张璇, 黄志毅. 穴位埋线对慢性萎缩性胃炎大鼠Toll样受体4和核因子- $\kappa$ B表达的影响. 针灸临床杂志 2013; 9: 47-50
- Wang JQ, Jeelall YS, Ferguson LL, Horikawa K. Toll-Like Receptors and Cancer: MYD88 Mutation and Inflammation. *Front Immunol* 2014; 5: 367 [PMID: 25132836 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00367]
- Moorchun N, Srivastava AN, Sharma AK, Achyut BR, Mittal B. Nuclear factor kappa-B and histopathology of chronic gastritis. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53: 418-421 [PMID: 20699495 DOI: 10.4103/0377-4929.68255]
- 林志强, 王大璇, 洪珊珊, 傅新阳. 香砂六君子汤对菌致慢性萎缩性胃炎TLR信号通路的影响. 中国中药杂志 2016; 41: 3078-3083
- 樊永磊, 李素荷, 钟国新, 陈璐, 张璇. 穴位埋线对慢性萎缩性胃炎大鼠血清CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 的影响. 吉林中医药 2013; 33: 824-826
- 林海燕, 于佳宁, 翟佳丽, 赵岩. 萎胃康对萎缩性胃炎大鼠血清IL-6、IL-10含量及胃黏膜NF- $\kappa$ B表达的影响. 中国中西医结合消化杂志 2016; 24: 898-901
- Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Imanishi J. *Helicobacter pylori* cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 110: 1744-1752 [PMID: 8964399 DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8964399]
- Konturek PC, Duda A, Brzozowski T, Konturek SJ, Kwiecien S, Drozdowicz D, Pajdo R, Meixner H, Hahn EG. Activation of genes for superoxide dismutase, interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and intercellular adhesion molecule-1 during healing of ischemia-reperfusion-induced gastric injury. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 452-463 [PMID: 10868446 DOI: 10.1080/003655200750023697]
- El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001; 48: 743-747 [PMID: 11358884 DOI: 10.1136/gut.48.6.743]
- 刘军, 项立, 胡卫东, 许瑞环, 赵勇. 白细胞介素-1 $\beta$ 与萎缩性胃炎关系的初步探讨. 实用医学杂志 2009; 25: 2471-2472
- 张梦梦, 陈婷, 张伦. 摩罗丹联合维酶素治疗慢性萎缩性胃炎30例临床观察. 新中医 2016; 48: 44-46
- 黄非. 美洲大蠊提取物药理作用的研究进展. 基层医学论坛 2017; 21: 106-108

## ■同行评价

本文通过动物实验探讨美洲大蠊提取物治疗胃黏膜炎症性疾病的疗效和分子生物学机制, 具有一定创新性和科学价值, 对于进一步明确康复新液治疗慢性胃炎的机制研究具有一定的指导意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# Chemerin和粪便钙卫蛋白对炎症性肠病活动性的诊断价值

徐斐, 刘菲

## 背景资料

内镜下的肠道黏膜愈合是监测炎症性肠病(inflammatory-bowel disease, IBD)活动状态的重要手段, 但肠镜检查监测患者接受度差, 耗时长, 寻求新的, 简便的监测IBD活动性的生物标志物将对IBD的治疗将很有帮助。粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FCP)是近年来国内外研究公认的非侵入性标志物, 已被广泛用于IBD的活动性评价中, 他能相对真实反映肠道炎症浸润情况, 与IBD内镜下评分具有较好的相关性。

徐斐, 刘菲, 同济大学附属东方医院消化内科 上海市 200129

徐斐, 主治医师, 讲师, 主要从事炎症性肠病相关的临床课题研究及肝硬化相关临床课题研究。

作者贡献分布: 课题设计由徐斐与刘菲共同完成; 病例选择、样本取材、临床资料整理、具体实验、数据分析及论文写作由徐斐完成; 文章修改与审阅由刘菲完成。

通讯作者: 刘菲, 教授, 主任医师, 200129, 上海市浦东新区即墨路150号, 同济大学附属东方医院消化内科。  
lf0182@easthospital.cn  
电话: 021-38804518

收稿日期: 2017-04-22  
修回日期: 2017-06-05  
接受日期: 2017-06-12  
在线出版日期: 2017-07-28

## Diagnostic value of chemerin and fecal calprotectin in active inflammatory bowel disease

Fei Xu, Fei Liu

Fei Xu, Fei Liu, Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200129, China

Correspondence to: Fei Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, 150 Jimo Road, Pudong New District, Shanghai 200129, China. lf0182@easthospital.cn

Received: 2017-04-22  
Revised: 2017-06-05  
Accepted: 2017-06-12  
Published online: 2017-07-28

## Abstract

To assess the diagnostic value of chemerin and

fecal calprotectin (FCP) in active inflammatory bowel disease (IBD).

## METHODS

Both fecal and blood samples were collected from 121 patients with IBD, including 72 with Crohn's disease (CD) and 49 with ulcerative colitis (UC) before they underwent a colonoscopy to measure FCP and chemerin, respectively. Sixty-eight healthy volunteers were also included as normal controls. Clinical disease activity was scored independently according to the Crohn's disease activity index (CDAI) for CD or the modified Mayo score for UC. The association of FCP and chemerin with IBD activity was then analyzed.

## RESULTS

Both chemerin and FCP differed significantly between patients with clinically active IBD and those with inactive disease ( $P < 0.001$ ). In CD patients, the correlation coefficients of chemerin and FCP with CDAI were 0.57 and 0.59, respectively ( $P < 0.05$ ). In UC patients, the correlation coefficients of chemerin and FCP with Mayo score were 0.65 and 0.72, respectively ( $P < 0.001$ ). The chemerin and FCP correlation coefficients in patients with CD and UC were 0.55 and 0.72, respectively ( $P < 0.001$ ).

## CONCLUSION

Chemerin, similar to FCP, is a novel reliable and non-invasive biomarker to evaluate clinical disease activity in patients with IBD. It is recommended to combine chemerin with FCP to evaluate disease activity in patients with IBD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## 同行评议者

缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

Key Words: Inflammatory bowel disease; Chemerin; Fecal calprotectin; Disease activity

Xu F, Liu F. Diagnostic value of chemerin and fecal calprotectin in active inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(21): 1952-1958 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1952.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1952>

## 摘要

### 目的

探讨新型脂肪因子Chemerin与粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FCP)对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)活动性的诊断价值, 以求更简单有效评价IBD患者疾病活动性的方法。

### 方法

研究共纳入2015-01/2016-05于同济大学附属东方医院住院, 住院前或住院期间行结肠镜检查的IBD患者121例, 其中克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者72例, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者49例。健康对照组68例。对照组和IBD组在结肠镜检查前1-2 d随机留取新鲜粪便标本2 g及新鲜血液标本6 mL。CD疾病活动性评价指标采用CD活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI), UC病变范围采用蒙特利尔分类, 疾病活动性评价则采用改良的Mayo评分。评价Chemerin与FCP对IBD活动性评分的相关性。

### 结果

IBD组Chemerin、FCP浓度均显著高于对照组, 组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。活动期CD和UC患者Chemerin、FCP浓度均分别显著高于缓解期CD和UC患者, 两者比较差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。CD患者的Chemerin及FCP与CDAI具有一定的相关性( $r_s$ 分别为0.57和0.59,  $P < 0.05$ )。UC患者的Chemerin及FCP与改良的Mayo评分具有较好的相关性( $r_s$ 分别为0.65和0.72,  $P < 0.001$ )。CD和UC患者的Chemerin及FCP相关系数 $r_s$ 分别为0.55和0.72( $P < 0.001$ )。

### 结论

Chemerin是一种可靠评价IBD活动性的非侵入性生物标志物, 具有与FCP相似的IBD活动性评价准确性, 临床上可以通过联合检测Chemerin和FCP来实时评价IBD患者的疾病活动状态。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 血Chemerin; 粪便钙卫蛋白; 疾病活动性诊断

**核心提要:** 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种炎症和免疫相关性疾病, 有终身性、和活动期缓解期交替的特点, 监测IBD的活动状态非常重要, Chemerin浓度和钙卫蛋白浓度作为炎症相关的非侵入性的血液、粪便生物标志物, 在评价IBD的疾病活动度上有较好的相关性。

徐斐, 刘菲. Chemerin和粪便钙卫蛋白对炎症性肠病活动性的诊断价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(21): 1952-1958 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1952.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1952>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 大多数观点认为IBD是一种炎症和免疫相关性疾病, 有终身性和活动期缓解期交替的特点, 近年来发病率不断提高。内镜下的肠道黏膜愈合是其治疗目的。监测IBD的活动状态非常重要, 但结肠镜检查检测患者接受度差、耗时长, 所以寻求监测IBD活动性的生物标志物将对IBD的治疗很有帮助<sup>[1]</sup>。粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FCP)是近年来国内外研究公认的非侵入性标志物, 已被广泛用于IBD的活动性评价中, 他能相对真实反映肠道炎症浸润情况, 与IBD内镜下评分具有较好的相关性<sup>[2]</sup>。Chemerin是新近发现的脂肪因子<sup>[3,4]</sup>, 其对白细胞具有趋化作用, 所以有被称为趋化素, 是一种分泌蛋白, 具有多种生物效应, 有促炎及抗炎的双向作用。Chemerin最初是以炎症因子被发现的, 其趋化作用通过受体CMKLR1促进未成熟的树突细胞和巨噬细胞。Chemerin血清浓度与炎症因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素6(interleukin 6, IL-6)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平有关<sup>[5]</sup>。国外很多研究发现在人体很多炎症状态下Chemerin及其受体升高, 如ChemR23在吸烟诱导的炎症时在肺细胞系高表达<sup>[6]</sup>, 慢性阻塞性肺疾病患

## ■ 研究前沿

Chemerin是一种新发现的脂肪因子, 由脂肪细胞分泌产生, 也可以由肝脏合成及分泌, 具有趋化性。但关于Chemerin水平在IBD中的应用研究, 国内外鲜有相关报道。本研究旨在探讨Chemerin水平及FCP对IBD疾病活动性的诊断价值。



■ 相关报道

本文参考文献中大部分对血清Chemerin的结构与分布, 以及Chemerin与炎症的相关性进行了论述, 同时部分文献为其他中心关于FCD与IBD相关性的报道。

表 1 121例IBD患者的临床病例特征 n(%)

项目	UC(n = 49)	CD(n = 72)
男/女(n)	12/37	28/44
年龄[M(Q25, Q75), 岁]	39(14-60)	34(16-62)
病变部位		
直肠(E1)	3(6)	
左半结肠(E2)	16(33)	
广泛结肠(E3)	30(61)	
回肠末端(L1)		13(18)
结肠(L2)		15(21)
回结肠(L3)		42(58)
上消化道(L4)		2(3)
疾病活动度		
缓解	8(16)	16(22)
轻度	9(18)	18(25)
中度	18(37)	23(32)
重度	14(29)	15(21)
治疗方案		
5-氨基水杨酸	42(85)	59(81)
激素	14(28)	17(24)
英夫利西	3(6)	10(14)
手术	1(0)	0(0)

UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病。

者血浆Chemerin水平升高<sup>[7]</sup>, 唾液中Chemerin浓度与牙周疾病严重程度正相关<sup>[8]</sup>。但关于Chemerin水平在IBD中的应用研究, 国内外鲜有相关报道。本研究旨在探讨Chemerin水平及FCP对IBD疾病活动性的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入2015-01/2016-05于同济大学附属东方医院消化内科住院, 住院前或住院期间行结肠镜检查的IBD患者。确诊均经内镜及组织病理学检查。纳入标准: IBD的诊断参照2013英国IBD诊疗规范。CD临床类型按蒙特利尔分型<sup>[9]</sup>, 疾病活动性评价采用克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)<sup>[10]</sup>(CDAI<150分为缓解期, CDAI≥150分为活动期, 150-220分为轻度, 221-450分为中度, >450分为重度); UC病变范围采用蒙特利尔分类, 疾病活动性评价则采用改良的Mayo评分<sup>[11]</sup>。排除标准包括: (1)无法耐受全结肠镜检查者; (2)近3 mo内有服用非甾体类抗炎药和他汀类药物者; (3)近1 mo内患有急性感染性胃肠炎病史者或患有上消化道糜烂/溃疡病史者; (4)合并其他免疫系统相关疾病者, 如结

核、类风湿性关节炎、移植物抗宿主病等; (5)尿失禁者; (6)孕妇; (7)合并肿瘤的患者。对照组为性别比例及年龄相仿的健康人。所有人入组前签署知情同意书。试剂和仪器: FCP测定: 全自动多功能酶标仪[百得公司产Bio-Rad 550型(芬兰)]; 瑞士Bühlmann公司FCP检测试剂盒(HR0593)。血Chemerin测定: 全自动多功能酶标仪[百得公司产Bio-Rad 550型(芬兰)]; 美国R.D systems公司血Chemerin检测试剂盒(ML-Elisa-1027)。

1.2 方法

1.2.1 标本收集和处理: IBD组: 肠镜检查前1-2 d留取新鲜粪便标本2 g及新鲜血液标本6 mL; 对照组: 随机留取新鲜粪便标本2 g及新鲜血液标本6 mL。所有粪便标本4℃转运至实验室, 标本接收后立即进行处理。

1.2.2 检测: (1)FCP检测: 粪便萃取取上清液放入-30℃备用。酶联免疫反应: 将钙卫蛋白提取液在室温下解冻, 稀释至1:50, 常规ELISA操作流程(双抗体夹心法)测定FCP浓度。(2)血Chemerin检测: 受检者空腹12 h后, 收集清晨时静脉血6 mL, 分离血清后置于ep管中, -20℃冻存待测, 具体实验步骤严格参照ELISA试剂盒说明书, 于450 nm波长处依次测定各孔吸光度(A)值, 绘制标准曲线, 计算血清Chemerin水平(单位为μg/L)。

统计学处理 使用SPSS20.0软件进行统计学分析。计量资料如满足正态和方差齐采用单因素方差分析, 并用mean±SD表示, 否则采用非参数Mann-Whitney U检验。相关性分析采用Spearman相关分析方法。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 IBD组121例, 其中男40例、女81例, 平均年龄38岁±24岁。纳入患者中CD患者72例、UC患者49例。CD患者中处于活动期52例、缓解期20例; 处于活动期的UC患者37例、缓解期12例。IBD患者的临床资料如表1。对照组男23例, 女45例, 年龄21-68岁。

2.2 Chemerin、FCP与IBD临床疾病活动评分的相关性 对照组的血清Chemerin和粪FCP浓度分别为76.78 μg/L±25.56 μg/L和49 μg/g±32 μg/g, IBD组Chemerin、FCP浓度均显著高于对照组(UC组血清Chemerin和

表 2 UC及CD患者各组Chemerin、FCP浓度比较 (mean ± SD)

分组	Chemerin(μg/L)	FCP(μg/g)
对照组( <i>n</i> = 68)	76.78 ± 25.56	49 ± 32
UC组( <i>n</i> = 49, 分))	135.45 ± 34.78 <sup>a</sup>	695 ± 457 <sup>a</sup>
缓解期(0 ≤ Mayo ≤ 2)	92.34 ± 27.84 <sup>a</sup>	108 ± 62 <sup>a</sup>
活动期(3 ≤ Mayo ≤ 12)	178 ± 43.24 <sup>d</sup>	825 ± 498 <sup>d</sup>
轻度(3 ≤ Mayo ≤ 5)	112 ± 36.45	245 ± 187
中度(6 ≤ Mayo ≤ 10)	156 ± 47.34	768 ± 276
重度(11 ≤ Mayo ≤ 12)	213 ± 59.54 <sup>d</sup>	1035 ± 468 <sup>d</sup>
CD组( <i>n</i> = 72, 分))	115.45 ± 23.78 <sup>a</sup>	513 ± 413 <sup>a</sup>
缓解期(CDAI < 150)	89.34 ± 32.84 <sup>a</sup>	143 ± 118 <sup>a</sup>
活动期(CDAI ≥ 150)	128 ± 33.24 <sup>d</sup>	697 ± 432 <sup>d</sup>
轻度(150 ≤ CDAI ≤ 220)	102 ± 31.45	439 ± 210
中度(221 ≤ CDAI ≤ 450)	126 ± 37.74	715 ± 354
重度(CDAI ≥ 450)	143 ± 29.72 <sup>d</sup>	976 ± 720 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 对照组; <sup>d</sup>*P* < 0.01 vs 缓解期. UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病; FCP: 粪便钙卫蛋白; CDAI: 克罗恩病活动指数.

粪FCP浓度分别为135.45 μg/L ± 34.78 μg/L和695 μg/g ± 457 μg/g, CD组血清Chemerin和粪FCP浓度分别为115.45 μg/L ± 23.78 μg/L和513 μg/g ± 413 μg/g, 组间比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05). 活动期CD患者Chemerin、FCP浓度均分别显著高于缓解期CD患者, 两者比较差异均有统计学意义(*P* < 0.001). 活动期UC患者的Chemerin、FCP浓度均分别显著高于缓解期UC患者, 两者比较差异均有统计学意义(*P* < 0.001). UC及CD患者不同活动期Chemerin、FCP浓度如表2. CD患者的Chemerin及FCP与CDAI具有一定的相关性(*r<sub>s</sub>*分别为0.57和0.59, *P* < 0.05). UC患者的Chemerin及FCP与改良的Mayo评分具有较好的相关性(*r<sub>s</sub>*分别为0.65和0.72, *P* < 0.001). CD和UC患者的Chemerin及FCP相关系数*r<sub>s</sub>*分别为0.55和0.72(*P* < 0.001).

### 3 讨论

IBD的发病与免疫和炎症密切相关, 是由于免疫细胞异常激活导致炎症细胞向肠黏膜固有层浸润, 最终导致了肠道黏膜的炎症及损伤. 其疾病的临床特点表现为反复、长程, 一般缓解期与活动期交替, 内镜下表现及病理检查是评价疾病活动度的金标准, 但由于结肠镜检查患者接受度较差, 费时, 同时有时受患者经济条件限制无法重复评估, 故目前越来越多的炎

性标志物被运用于临床, 作为IBD临床管理的重要工具.

钙卫蛋白是1980年Fagethol从中性粒细胞中分离发现的一种杂合性的钙结合蛋白, 从而命名, 是由两条重链M即14和一条轻链MRPS非共价结合而成的异二聚体, 分子量为36000. 在人体细胞、组织以及体液中钙卫蛋白分布广泛, 是中性粒细胞和单核细胞的主要蛋白质, 在中性粒细胞中, 钙卫蛋白约占细胞总蛋白的5%, 存在于溶酶体外的细胞液中, 含量约为5-15 mg/mL, 为中性粒细胞更新的标志物, 在许多炎症情况下都可升高<sup>[12]</sup>. Johne等<sup>[13]</sup>研究发现: 钙卫蛋白的含量在不同部位是不一样的. 钙卫蛋白在粪便中含量大约是在血浆中含量的5倍<sup>[14]</sup>, 且男女之间并无性别差异. 钙卫蛋白并非是IBD的特异性指标, 而是炎症的指标. Konikoff等<sup>[15]</sup>在一项涉及870例肠镜检查患者的多中心前瞻性研究中发现FCP的水平在内镜下明确确诊为肿瘤或者炎症疾病的患者中明显高于内镜检查正常者及病变轻微者的FCP水平. 85%肠道肿瘤患者, 81%肠道炎症疾病的患者, 还有37%肠镜检查正常者或者病变极其轻微的患者FCP的水平明显增高(>50 mg). 因此, 虽然FCP检查结果对患者是否存在明显的肠道疾病无确诊意义, 但是对于鉴别部分炎症相关性肠道疾病却有一定意义<sup>[16,17]</sup>. 近年来研究<sup>[18]</sup>发现在活动期IBD, 肠道存在大量中性粒细胞

### 创新盘点

虽然血清Chemerin作为一种新发现的脂肪因子其生物学特性已经被广泛研究, 但其与IBD的相关性研究, 尤其是与IBD活动度评价的相关性研究国内外却鲜有报道. 本文正是基于此展开研究, 旨在寻找评价IBD活动度的非侵入性的血液生物标志物.

### 应用要点

Chemerin浓度和钙卫蛋白浓度作为炎症相关的非侵入性的血液、粪便生物标志物, 在评价IBD的疾病活动度上有较好的相关性, 可以通过此来评价IBD患者的炎症程度与自身免疫应答情况, 了解疾病治疗效果及进展情况, 及时调整治疗方案, 更好的控制疾病, 减少患者治疗费用及提高患者治疗接受度, 值得在临床推广, 下一步研究将进一步扩大研究的病例数及与扩展与内镜评分相关度的研究, 更好的探讨Chemerin浓度和钙卫蛋白浓度与疾病的相关性。

浸润, 而中性粒细胞又产生钙卫蛋白, 故我们可以推测钙卫蛋白可间接反应IBD疾病的活动度。

Chemerin是一种新发现的脂肪因子, 由脂肪细胞分泌产生, 也可以由肝脏合成及分泌, 具有趋化性。血清Chemerin水平与遗传, 性别相关, 女性水平低于男性, 表达在全身各组织, 主要在胰腺、肝脏、直肠<sup>[19,20]</sup>, 在人体中日夜浓度变化甚微。目前发现与Chemerin结合的G蛋白耦联受体有3个, 分别是趋化因子样受体1(CMKLR1)、3-磷酸肌醇通用受体1(GRPI)、类趋化因子受体2(CCRL2)。CMKLR1作为cbemerin的主要功能受体<sup>[21,22]</sup>, 广泛分布在人体组织中, 在脾脏、淋巴结及腔静脉等参与免疫或炎性反应的组织中表达水平最高。CCLR2的mRNA在中性粒细胞、树突状细胞、T细胞和巨噬细胞中均有表达, 目前尚未发现其生物学效应, 组织中Chemerin水平的变化也可以导致局部组织的病理改变<sup>[23]</sup>。Chemerin通过与CMKLR1结合, 参与炎性和免疫反应。重组人血清Chemerin可以促进免疫系统中表达CMKLR1的各种效应细胞(前体B淋巴细胞、巨噬细胞、不成熟的浆细胞样树突状细胞、自然杀伤细胞等)向炎性反应部位迁移<sup>[24,25]</sup>。Chemerin/CMKLR1水平在牛皮癣、慢性丙型肝炎等多种慢性炎性反应相关疾病的血浆和损伤组织中升高, 与CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎性标志物呈正相关, 表明Chemerin具有致炎作用。Chemerin的表达被认为是早期损害的一个标志, Chemerin募集并激活类浆细胞树突细胞<sup>[26]</sup>。这意味着Chemerin及其受体CMKLR1参与了不同免疫细胞向损伤部位的募集, 并可能影响炎症发生、发展<sup>[27]</sup>。正因为Chemerin这种反应免疫活化状态的特性, 故理论上, Chemerin会比其他反映炎症水平的标志物如FCP、CRP等更早出现升高, 从而能更早期地反映IBD患者疾病活动度<sup>[28]</sup>。

本研究发现, 与对照组相比, CD与UC患者的Chemerin浓度和钙卫蛋白浓度明显升高, 具有统计学意义。在CD与UC患者中, 活动期患者的Chemerin浓度和钙卫蛋白浓度明显高于缓解期患者, 具有统计学意义, 且轻、中、重度CD与UC患者之间的Chemerin浓度和钙卫蛋白浓度亦与患者的活动度呈正相关。IBD患者的临床疾病活动度在本研究中与Chemerin浓度和钙卫蛋白浓度均有较好的相关性, 其中因为

UC患者的病变大多仅累及结肠, 而CD的病变可累及全消化道, 故Chemerin浓度和钙卫蛋白浓度与UC的临床疾病活动性评分的相关性优于CD患者, 尤其是钙卫蛋白浓度的相关性<sup>[29,30]</sup>。本研究提示Chemerin浓度和钙卫蛋白浓度作为血和粪便中的非侵入性生物学指标, 均可以较好的反应CD和UC患者的临床活动度, 较内镜下评分更方便, 快捷的反应患者病情及指导临床用药, 患者的接受度较高。但本项研究未与内镜下评分相比较具有一定的局限性。

总之, Chemerin浓度和钙卫蛋白浓度作为炎症相关的非侵入性的血液、粪便生物标志物, 在评价IBD的疾病活动度上有较好的相关性, 可以通过此来评价IBD患者的炎症程度与自身免疫应答情况, 了解疾病治疗效果及进展情况, 及时调整治疗方案, 更好的控制疾病, 减少患者治疗费用及提高患者治疗接受度, 值得在临床推广, 下一步研究将进一步扩大研究的病例数及与扩展与内镜评分相关度的研究, 更好的探讨Chemerin浓度和钙卫蛋白浓度与疾病的相关性。

### 4 参考文献

- 1 虞文魁. 急性胃肠功能障碍的认知与困惑. 医学研究学报 2015; 28: 449-453
- 2 D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Van Olmen G, Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2218-2224 [PMID: 22344983 DOI: 10.1002/ibd.22917]
- 3 Nagpal S, Patel S, Asano AT, Johnson AT, Duvic M, Chandraratna RA. Tazarotene-induced gene 1 (TIG1), a novel retinoic acid receptor-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 269-274 [PMID: 8601727 DOI: 10.1111/1523-1747.ep12340668]
- 4 Parmentier M. Characterization of new chemoattractant agents in leukocytes. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2004; 159: 515-520; discussion 521 [PMID: 16035625]
- 5 Campbell DI, McPhail G, Lunn PG, Elia M, Jeffries DJ. Intestinal inflammation measured by fecal neopterin in Gambian children with enteropathy: association with growth failure, Giardia lamblia, and intestinal permeability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 153-157 [PMID: 15269619 DOI: 10.1097/00005176-200408000-00005]
- 6 Boyuk B, Guzel EC, Atalay H, Guzel S, Mutlu LC, Kucukyalçın V. Relationship between plasma chemerin levels and disease severity in COPD patients. *Clin Respir J* 2015; 9: 468-474 [PMID:



- 24865134 DOI: 10.1111/crj.12164]
- 7 Özcan E, Saygun NI, Serdar MA, Kurt N. Evaluation of the salivary levels of visfatin, chemerin, and progranulin in periodontal inflammation. *Clin Oral Investig* 2015; 19: 921-928 [PMID: 25164155 DOI: 10.1007/s00784-014-1308-0]
  - 8 Luangsay S, Wittamer V, Bondue B, De Henau O, Rouger L, Brait M, Franssen JD, de Nadai P, Huaux F, Parmentier M. Mouse ChemR23 is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model. *J Immunol* 2009; 183: 6489-6499 [PMID: 19841182 DOI: 10.4049/jimmunol.0901037]
  - 9 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753 [PMID: 16698746 DOI: 10.1136/gut.2005.082909]
  - 10 Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-798 [PMID: 1411288 DOI: 10.3109/0036552920901186]
  - 11 D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786 [PMID: 17258735 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.038]
  - 12 Fagerhol MK, Dale I, Anderson T. Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *Scand J of Haematol* 1980; 24: 393-398
  - 13 Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, Dale I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997; 50: 113-123 [PMID: 9292145 DOI: 10.1136/mp.50.3.113]
  - 14 Rodrigo L. Fecal calprotectin. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 683-688 [PMID: 18290690 DOI: 10.4321/S1130-01082007001200001]
  - 15 Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 524-534 [PMID: 16775498 DOI: 10.1097/00054725-200606000-00013]
  - 16 Fengming Y, Jianbing W. Biomarkers of inflammatory bowel disease. *Dis Markers* 2014; 2014: 710915 [PMID: 24963213 DOI: 10.1155/2014/710915]
  - 17 Viennois E, Zhao Y, Merlin D. Biomarkers of Inflammatory Bowel Disease: From Classical Laboratory Tools to Personalized Medicine. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2467-2474 [PMID: 25985250 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000444]
  - 18 Louis E. Fecal calprotectin: towards a standardized use for inflammatory bowel disease management in routine practice. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 1-3 [PMID: 25536671 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju012]
  - 19 Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, Brézillon S, Tyldesley R, Blanpain C, Detheux M, Mantovani A, Sozzani S, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003; 198: 977-985 [PMID: 14530373 DOI: 10.1084/jem.20030382]
  - 20 Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007; 282: 28175-28188 [PMID: 17635925 DOI: 10.1074/jbc.M700793200]
  - 21 Barnea G, Strapps W, Herrada G, Berman Y, Ong J, Kloss B, Axel R, Lee KJ. The genetic design of signaling cascades to record receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 64-69 [PMID: 18165312 DOI: 10.1073/pnas.0710487105]
  - 22 Zabel BA, Nakae S, Zúñiga L, Kim JY, Ohyama T, Alt C, Pan J, Suto H, Soler D, Allen SJ, Handel TM, Song CH, Galli SJ, Butcher EC. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *J Exp Med* 2008; 205: 2207-2220 [PMID: 18794339 DOI: 10.1084/jem.20080300]
  - 23 Zabel BA, Silverio AM, Butcher EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood. *J Immunol* 2005; 174: 244-251 [PMID: 15611246 DOI: 10.4049/jimmunol.174.1.244]
  - 24 Rourke JL, Dranse HJ, Sinal CJ. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes Rev* 2013; 14: 245-262 [PMID: 23216632 DOI: 10.1111/obr.12009]
  - 25 Watts SW, Dorrance AM, Penfold ME, Rourke JL, Sinal CJ, Seitz B, Sullivan TJ, Charvat TT, Thompson JM, Burnett R, Fink GD. Chemerin connects fat to arterial contraction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1320-1328 [PMID: 23559624 DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301476]
  - 26 Meucci G, D'Inca R, Maieron R, Orzes N, Vecchi M, Visentini D, Minoli G, Dal Pont E, Zilli M, Benedetti E, Virgilio T, Tonutti E. Diagnostic value of faecal calprotectin in unselected outpatients referred for colonoscopy: A multicenter prospective study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 191-195 [PMID: 19695969 DOI: 10.1016/j.dld.2009.07.002]
  - 27 Skrzeczyńska-Moncznik J, Wawro K, Stefańska A, Oleszycka E, Kulig P, Zabel BA, Sułkowski M, Kapińska-Mrowiecka M, Czubak-Macugowska M, Butcher EC, Cichy J. Potential role of chemerin in recruitment of plasmacytoid dendritic cells to diseased skin. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 380: 323-327 [PMID: 19168032 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.01.071]
  - 28 Moretta A, Marcenaro E, Parolini S, Ferlazzo G, Moretta L. NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell Death Differ* 2008; 15: 226-233 [PMID: 17541426 DOI: 10.1038/sj.cdd.4402170]
  - 29 Nancey S, Boschetti G, Moussata D, Cotte E, Peyras J, Cuerq C, Haybrard J, Charlois AL, Mialon A, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Kaiserlian D, Drai J, Flourié B. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel*

## ■名词解释

Chemerin: 是一种新发现的脂肪因子, 由脂肪细胞分泌产生, 也可以由肝脏合成及分泌, 具有趋化性。主要在胰腺、肝脏、直肠与Chemerin结合的G蛋白耦联受体有3个, 分别是趋化因子样受体1 (CMKLR1)、3-磷酸肌醇通用受体1 (GRP1)、类趋化因子受体2 (CCRL2)。CMKLR1作为cbemerin的主要功能受体, 广泛分布在人体组织中, 在脾脏、淋巴结及腔静脉等参与免疫或炎症反应的组织中表达水平最高。CCRL2的mRNA在中性粒细胞、树突状细胞、T细胞和巨噬细胞中均有表达, Chemerin通过与CMKLR1结合, 参与炎症和免疫反应。

#### 同行评价

本文选取的Chemerin因子与IBD的相关性选题比较新颖,有一定的参考价值.

Dis 2013; 19: 1043-1052 [PMID: 23511035 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182807577]  
30 Husain N, Tokoro K, Popov JM, Naides SJ, Kwasny MJ, Buchman AL. Neopterin concen-

tration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 246-251 [PMID: 23269308 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182582cdb]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》. (郭鹏)

# 综合护理干预在急性上消化道大出血患者中的护理干预及对凝血因子的影响

申屠俊

申屠俊, 衢州市衢化医院肾内科 浙江省衢州市 324004

申屠俊, 主管护师, 主要从事内科护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由申屠俊独立完成.

通讯作者: 申屠俊, 主管护师, 324004, 浙江省衢州市衢化文昌路62号, 衢州市衢化医院肾内科. [tf.shen@quhua\\_yiyuan.com](mailto:tf.shen@quhua_yiyuan.com)  
电话: 0570-3617271

收稿日期: 2017-04-19

修回日期: 2017-05-24

接受日期: 2017-06-02

在线出版日期: 2017-07-28

## Comprehensive nursing intervention in patients with acute massive upper gastrointestinal bleeding: Efficacy and influence on coagulation function

Tu-Jun Shen

Tu-Jun Shen, Department of Nephrology, Quzhou Quhua Hospital, Quzhou 324004, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Tu-Jun Shen, Nurse-in-Charge, Department of Nephrology, Quzhou Quhua Hospital, 62 Quhua Wenchang Road, Quzhou 324004, Zhejiang Province, China. [tf.shen@quhua\\_yiyuan.com](mailto:tf.shen@quhua_yiyuan.com)

Received: 2017-04-19

Revised: 2017-05-24

Accepted: 2017-06-02

Published online: 2017-07-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the clinical effects of comprehensive

nursing intervention in patients with acute massive upper gastrointestinal bleeding and the influence on coagulation function.

## METHODS

Eighty-four patients with acute massive upper gastrointestinal hemorrhage were randomly divided into two groups, with 42 patients in each group. The control group received conventional nursing, and the observation group received comprehensive nursing intervention. Coagulation function was assessed using a CA7000 automatic blood analyzer. Nursing effects and coagulation function were compared between the two groups.

## RESULTS

Time to hemostasis and hospitalization time were significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The number of rebleeding episodes in the observation group was significantly fewer than that of the control group ( $P < 0.05$ ). Before nursing, there were no statistically significant differences in the levels of coagulation factors ( $P > 0.05$ ). After nursing, prothrombin time, platelet count, and activated partial thromboplastin time were significantly lower, and the fibrinogen level was significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention can shorten the bleeding time and improve the coagulation function in patients with acute massive upper gastrointestinal bleeding.

## 背景资料

急性上消化道大出血是临床上常见的疾病, 是指在数小时内失血超过循环血容量的20.0%(1000 mL), 具有发病率高、病情急促及病死率高等特点. 常规护理未充分考虑患者实际情况, 导致护理质量较差, 如何采取有效的护理对提高护理质量具有重要的意义.

## 同行评议者

宋艳燕, 副主任护师, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区; 王红, 副主任护师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科; 王玉娟, 主任护师, 华北电网有限公司北京电力医院护理部



## ■ 研究前沿

急性上消化道大出血的护理一直是临床关注的问题, 常规护理虽然能满足治疗需要, 但是护理质量较低, 安全性较差。将综合护理干预用于急性上消化道大出血患者中能提高凝血因子水平, 促进患者恢复。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Comprehensive nursing intervention; Acute massive upper gastrointestinal hemorrhage; Coagulation; Nursing effect

Shen TJ. Comprehensive nursing intervention in patients with acute massive upper gastrointestinal bleeding: Efficacy and influence on coagulation function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1959-1962 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1959.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1959>

## 摘要

### 目的

探讨综合护理干预在急性上消化道大出血患者中的护理效果及对凝血因子的影响。

### 方法

取急性上消化道大出血患者84例, 随机分为2组, 每组患者42例。对照组采用常规方法护理, 观察组采用综合护理干预, 采用CA7000全自动血液分析仪测定患者护理前、后凝血因子水平, 比较2组护理效果及对凝血因子的影响。

### 结果

观察组护理后止血时间、住院时间, 短于对照组( $P<0.05$ ); 观察组再次出血次数, 少于对照组( $P<0.05$ ); 2组护理前凝血因子水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 观察组护理后血小板计数、凝血酶原时间、凝血活酶时间, 低于对照组( $P<0.05$ ); 观察组后纤维蛋白原水平, 高于对照组( $P<0.05$ )。

### 结论

急性上消化道大出血患者治采用综合护理干预能缩短止血时间, 改善机体凝血因子, 值得推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 综合护理干预; 急性上消化道大出血; 凝血因子; 护理效果

**核心提要:** 对急性上消化道大出血患者治疗时选择何种护理模式进行研究, 结果显示: 急性上消化道大出血患者采用综合护理干预效果理想, 能提高凝血因子水平, 具有较高的临床应用价值。

申屠俊. 综合护理干预在急性上消化道大出血患者中的护理干预及对凝血因子的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(21): 1959-1962 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1959.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1959>

## 0 引言

急性上消化道大出血是指在数小时内失血超过循环血容量的20.0%(1000 mL), 具有发病率高、病情急促及病死率高等特点, 患者发病后临床表现为呕血、便血等, 部分患者伴有贫血等, 发病早期如果得不到及时有效的治疗、护理将威胁患者生命<sup>[1,2]</sup>。常规护理虽然能满足患者治疗需要, 但是部分患者由于对急性上消化道大出血缺乏了解, 发病前、后心理波动较大, 导致患者治疗依从性较差, 影响止血效果<sup>[3,4]</sup>。文献报道<sup>[5,6]</sup>显示: 将综合护理干预用于急性上消化道大出血患者中能充分发挥患者主观能动性, 有助于提高凝血因子水平, 但是该结论尚未得到进一步证实。为了探讨综合护理干预在急性上消化道大出血患者中的护理效果及对凝血因子的影响。取2015-11/2017-01医院收治急性上消化道大出血患者84例, 报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 取2015-11/2017-01医院收治急性上消化道大出血患者84例, 随机分为2组。对照组42例, 男28例, 女14例, 年龄18-72岁, 平均年龄 $45.31 \pm 4.37$ 岁, 病程2-29 d, 平均病程 $7.93 \pm 3.41$  d。出血原因: 消化系肿瘤12例, 肝硬化21例, 糜烂性胃炎8例, 其他1例。观察组42例, 男26例, 女16例, 年龄19-73岁, 平均年龄 $46.12 \pm 4.46$ 岁, 病程1-30 d, 平均病程 $8.01 \pm 3.45$  d。出血原因: 消化系肿瘤11例, 肝硬化23例, 糜烂性胃炎7例, 其他1例。

### 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: (1)符合急性上消化道大出血临床诊断标准; (2)均经过生化指标、影像学检查得到确诊; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书。排除标准: (1)不符合急性上消化道大出血临床诊断标准者; (2)资料不全或难以配合治疗者; (3)合并心、肝、肾功能异常者。

**1.2.2 护理:** 对照组采用常规方法护理: 向患者宣传、教育疾病相关知识, 给予患者常规护理

表 1 2组止血时间、住院时间及再出血次数比较 ( $n = 42$ , mean  $\pm$  SD)

分组	止血时间(h)	住院时间(d)	再出血次数(次)
观察组	28.31 $\pm$ 1.24	6.32 $\pm$ 1.23	3.41 $\pm$ 0.74
对照组	39.25 $\pm$ 2.01	8.94 $\pm$ 1.47	4.79 $\pm$ 1.15
$t$ 值	19.294	20.451	14.512
$P$ 值	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组护理前、后凝血功能指标比较 ( $n = 42$ , mean  $\pm$  SD)

分组		血小板( $\times 10^9/L$ )	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)
观察组	护理前	269.3 $\pm$ 47.1	12.4 $\pm$ 0.6	29.3 $\pm$ 4.1	2.7 $\pm$ 0.3
	护理后	253.1 $\pm$ 39.2 <sup>a</sup>	11.2 $\pm$ 0.3 <sup>ab</sup>	27.1 $\pm$ 3.4 <sup>ab</sup>	2.8 $\pm$ 0.5 <sup>ab</sup>
对照组	护理前	270.4 $\pm$ 47.5	12.6 $\pm$ 0.8	29.4 $\pm$ 4.3	2.6 $\pm$ 0.2
	护理后	261.2 $\pm$ 40.3	12.1 $\pm$ 0.5 <sup>b</sup>	28.6 $\pm$ 3.9 <sup>b</sup>	2.7 $\pm$ 0.1 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组; <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 护理前. PT: 凝血酶原时间; APTT: 凝血活酶时间; FIB: 后纤维蛋白原.

干预, 充分发挥患者主观能动性<sup>[7,8]</sup>. 观察组采用综合护理干预方法: (1)病情观察. 急性上消化道大出血患者需要绝对卧床休息, 护士正确指导患者保持平卧位姿势, 腿部稍稍抬高, 保证脑部具有充足的血液, 及时补充血容量, 并根据出血量判断出血位置、性质等. 同时, 密切观察患者心跳、呼吸、血压等指标, 对于出现异常患者立即告知医生处理; (2)呕吐护理. 对于伴有呕吐患者, 应将患者头偏向一侧, 避免发生误吸或呕吐物进入呼吸道引起窒息. 同时, 护士在为患者进行止血的同时建立静脉通道, 对患者进行压迫止血; (3)心理护理. 急性上消化道大出血患者发病前、后心理变化较大, 再加上疾病的突然性进一步加剧患者内心的恐惧和、害怕, 护士应加强患者心理评估, 及心理干预; (4)饮食护理. 急性上消化道大出血患者呕血时禁止饮食, 24 h后方可进食少许流食, 待患者病情稳定后进行饮食干预, 饮食过程中遵循“多餐少饮”原则, 避免摄入刺激性食物, 降低急性上消化道大出血复发率<sup>[9,10]</sup>.

1.2.3 观察指标: (1)治疗效果. 观察2组止血时间、住院时间及再出血次数; (2)凝血因子. 2组护理前、后次日早晨空腹抽取5 mL静脉血, 10 min离心, 速度3000 r/min, 采用CA7000全自动血液分析仪测定患者护理前、后纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombintime, PT)及血小板计数水平,

相关操作步骤必须严格遵循仪器、试剂盒操作说明进行<sup>[11,12]</sup>.

**统计学处理** 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 $\chi^2$ 检验, 采用 $n(\%)$ 表示, 计量资料行 $t$ 检验, 采用mean $\pm$ SD表示,  $P < 0.05$ 差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 2组止血时间、住院时间及再出血次数比较 观察组护理后止血时间、住院时间, 均短于对照组( $t = 19.294$ 、 $20.451$ ,  $P < 0.05$ ); 观察组再次出血次数, 少于对照组( $t = 14.512$ ,  $P < 0.05$ , 表1).

2.2 2组护理前、后凝血因子水平比较 2组护理前凝血因子水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组护理后血小板计数、PT、APTT水平, 均低于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组FIB水平高于对照组( $P < 0.05$ , 表2).

## 3 讨论

急性上消化道大出血常见诱因包括: 消化性溃疡、糜烂性胃炎及消化系肿瘤等, 具有发病急、病情变化快及死亡率高等特点, 患者发病后常伴有贫血、血容量减少等, 加剧疾病发展, 影响患者健康<sup>[13,14]</sup>.

综合护理干预属于是一种综合性的护理措施, 能从病情观察、呕吐护理、心理护理及饮食护理等方面进行护理. 通过病情观察能动态了解患者病情变化情况, 及时调整治疗方案,

### 应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对急性上消化道大出血患者治疗过程中护理方法进行研究, 该研究相对深入, 样本量适中, 能为临床治疗提供依据和参考.

# ■ 同行评价

本研究选题尚可,对基层医师有一定的帮助.

使得患者的护理更具针对性;通过呕吐护理则能避免窒息等并发症发生率,减轻患者痛苦,避免患者产生二次伤害;通过心理护理、饮食护理帮助患者树立战胜疾病的信心,养成良好的饮食习惯.同时,综合护理干预的实施有助于提高患者治疗依从性,最大限度发挥药物治疗优势,有助于改善凝血因子水平,降低出血量<sup>[15]</sup>.

本研究取急性上消化道大出血患者84例,随机分为2组,每组患者42例.对照组采用常规方法护理,观察组采用综合护理干预,采用CA7000全自动血液分析仪测定患者护理前、后凝血因子水平,比较2组护理效果及对凝血因子的影响.得出结果:观察组护理后止血时间、住院时间,短于对照组( $P<0.05$ );观察组再次出血次数,少于对照组( $P<0.05$ );2组护理前凝血因子水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组护理后血小板计数、PT、APTT水平,低于对照组( $P<0.05$ );观察组FIB水平,高于对照组( $P<0.05$ ).

总之,急性上消化道大出血患者采用综合护理干预能缩短止血时间,改善机体凝血因子,值得推广应用.

## 4 参考文献

- 1 贾运乔,周彩丽,冯小涛,崔敬艳,赵欢,侯桂英,张瑞芬,郭赏,米华瑾.综合性护理干预对肝硬化合并上急性上消化道大出血患者应用效果分析.河北医药 2016; 38: 2700-2702
- 2 彭秀珍,李玉荣.肝硬化并发上急性上消化道大出血的临床护理干预评价.中国医药指南 2016; 14: 232-233
- 3 葛春仙.急性上消化道大出血患者实施综合护理干预的治疗效果观察.中国医药指南 2016; 14: 275-276
- 4 张存良,笕松波.奥曲肽联合兰索拉唑治疗消化性溃疡合并出血的临床疗效评价.中国现代药物应用

- 2014; 8: 113-114
- 5 高明.法莫替丁与口服止血剂联合用药治疗消化性溃疡合并出血临床疗效观察.世界最新医学信息文摘(电子版) 2014; 14: 101-103
- 6 吴燕,王红霞,周梅青.心理护理干预对消化性溃疡合并出血患者治疗的依从性.国际护理学杂志 2013; 32: 2072-2073
- 7 鲍祖友.奥美拉唑与泮托拉唑治疗溃疡性上急性上消化道大出血的临床观察.世界最新医学信息文摘 2015; 15: 149
- 8 杜坤庭,葛勤利,万顺梅,杨伟捷,李斌,杨玉捷.奥美拉唑联合奥曲肽与奥美拉唑单用治疗上急性上消化道大出血的疗效比较.中国基层医药 2013; 20: 528-530
- 9 杨红芳.内科护理急性上急性上消化道大出血89例的临床研究.齐齐哈尔医学院学报 2013; 34: 1851-1852
- 10 Treadwell BV, Pavia M, Towle CA, Cooley VJ, Mankin HJ. Cartilage synthesizes the serine protease inhibitor PAI-1: support for the involvement of serine proteases in cartilage remodeling. *J Orthop Res* 1991; 9: 309-316 [PMID: 1901356 DOI: 10.1002/jor.1100090302]
- 11 卞芳芳.综合护理干预在急性上急性上消化道大出血患者中的应用效果.临床合理用药杂志 2016; 9: 158-159
- 12 葛景雯.综合护理干预在肝硬化合并上急性上消化道大出血患者护理中的应用.心理医生 2016; 22: 194-195
- 13 Dunn C, Hanieh E, Roberts R, Powrie R. Mindful pregnancy and childbirth: effects of a mindfulness-based intervention on women's psychological distress and well-being in the perinatal period. *Arch Womens Ment Health* 2012; 15: 139-143 [PMID: 22382281 DOI: 10.1007/s00737-012-0264-4]
- 14 陈单,冯国生,林枚光,蓝梦颖,梁秀妹,韦艳华,易小宇.延续护理模式在急性上消化道大出血介入治疗后贫血患者中的应用.介入放射学杂志 2016; 25: 264-267
- 15 Wittkamp G, Buerke B, Dziewas R, Ditt H, Seidensticker P, Heindel W, Kloska SP. Whole brain perfused blood volume CT: visualization of infarcted tissue compared to quantitative perfusion CT. *Acad Radiol* 2010; 17: 427-432 [PMID: 20060748 DOI: 10.1007/s00737-012-0264-4]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





# MELD、Child-Pugh、SOFA评分系统在血浆置换治疗慢加急性肝衰竭中的应用

杨黎冰, 全静, 祖晓满, 王春峰

杨黎冰, 全静, 祖晓满, 王春峰, 郑州大学第一附属医院消化内二科 河南省郑州市 450052

杨黎冰, 在读硕士, 主要从事慢性肝病的临床研究.

基金项目: 河南省基础与前沿技术研究计划基金资助项目, No. 142300410036; 河南省医学科技攻关计划基金资助项目, No. 201402009.

作者贡献分布: 杨黎冰与王春峰负责设计及审核; 数据分析与论文写作由杨黎冰、全静及祖晓满完成.

通讯作者: 王春峰, 副主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内二科.  
wchf15@163.com  
电话: 0371-66862062

收稿日期: 2017-05-17  
修回日期: 2017-06-28  
接受日期: 2017-07-03  
在线出版日期: 2017-07-28

## Comparison of MELD, Child-Pugh classification, and SOFA for prediction of short-term prognosis in patients with acute-on-chronic liver failure treated with plasm exchange

Li-Bing Yang, Jing Tong, Xiao-Man Zu, Chun-Feng Wang

Li-Bing Yang, Jing Tong, Xiao-Man Zu, Chun-Feng Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: Basic and Frontier Technology Research Program of He'nan Province, No. 142300410036; He'nan Medical Science and Technology Research Project, No. 201402009.

Correspondence to: Chun-Feng Wang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First

Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. wchf15@163.com

Received: 2017-05-17  
Revised: 2017-06-28  
Accepted: 2017-07-03  
Published online: 2017-07-28

## Abstract

To compare the performance of model for end-stage liver disease (MELD), Child-Pugh classification, and sequential organ failure assessment (SOFA) in predicting short-term prognosis in patients with acute-on-chronic liver failure treated with plasm exchange.

## METHODS

Eighty-three patients with acute-on-chronic liver failure treated from January 2015 to December 2016 at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, including 39 treated with plasma replacement and 44 treated with non-plasma replacement, were included in this study. MELD, Child-Pugh classification, and SOFA were performed within 24 h of admission. The patients were followed for 12 wk. The areas under the receiver operating characteristic curves (AUC) of the three systems in predicting short-term prognosis were calculated to evaluate their predictive ability.

## RESULTS

At the end of 12 wk, the mortality rate was 30.8% (12/39) in the plasma replacement group and 65.9% (29/44) in the non-plasma

## 背景资料

慢加急性肝衰竭是指在慢性肝病基础上, 短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿临床症候群, 病死率高, 准确预测患者的预后, 有助于选择适当的治疗方法, 降低病死率, 缓解社会和经济压力.

## 同行评议者

龚作炯, 教授, 武汉大学人民医院感染科; 曾维政, 教授, 主任医师, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科; 卢明芹, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 温州医学院附属第一医院感染内科

## ■ 研发前沿

目前有多种评分系统用于判断肝衰竭预后, 肝衰竭的治疗手段也在不断发展, 但准确预测患者预后及延长生存期仍需进一步研究。

replacement group, and there was a significant difference between the two groups ( $\chi^2 = 10.213, P = 0.002$ ). In the PE group, the AUCs of MELD, Child-Pugh classification, and SOFA were 0.852, 0.836, and 0.708, respectively, and there was no significant difference between any two of the three groups; the accuracy rates were 62.5%, 58.8%, and 50.0%, respectively, and there was also no significant difference between them. In the non-PE group, the AUCs of MELD, Child-Pugh classification, and SOFA were 0.809, 0.768, and 0.699, respectively, and there was no significant difference between any two of the three groups; the accuracy rates were 85.7%, 85.7%, and 84.2%, respectively, and there was also no significant difference between them.

## CONCLUSION

The three models have comparable performance in predicting short-term prognosis in patients with acute-on-chronic liver failure treated with plasm exchange.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Plasma exchange; Liver failure; Predictive model

Yang LB, Tong J, Zu XM, Wang CF. Comparison of MELD, Child-Pugh classification, and SOFA for prediction of short-term prognosis in patients with acute-on-chronic liver failure treated with plasm exchange. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1963-1967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1963.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1963>

## 摘要

### 目的

探讨终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)、Child-Pugh分级、序贯器官衰竭估计(sequential organ failure estimation, SOFA)三种评分系统在血浆置换治疗慢加急性肝衰竭中的应用。

### 方法

选取郑州大学第一附属医院2015-01/2016-12慢加急性肝衰竭患者83例, 其中血浆置换组39例, 非血浆置换组44例, 在入院24 h内进行MELD、Child-Pugh、SOFA评分, 并随访12 wk. 应用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)下面积(area under the curve, AUC)判断三个评分模

型的预测能力。

## 结果

在12 wk末, PE治疗组患者病死率为30.8%, 非PE治疗组患者病死率为65.9%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 10.213, P = 0.002$ ). 在PE治疗组, 三种模型AUC分别为0.852、0.836、0.708, 两两相比差异无统计学意义; 三种模型预测正确率为62.5%、58.8%、50.0%, 两两相比差异无统计学意义; 在非PE治疗组, 三种模型AUC分别为0.809、0.768、0.699, 两两相比差异无统计学意义; 三种模型预测正确率为85.7%、85.7%、84.2%, 两两相比差异无统计学意义。

## 结论

三种评分系统在血浆置换治疗慢加急性肝衰竭中, 对患者短期预后均有较好的预测价值。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 血浆置换; 肝衰竭; 预测模型

**核心提要:** 本文通过选取郑州大学第一附属医院慢加急性肝衰竭患者83例, 应用受试者工作特征曲线下面积判断MELD、Child-Pugh、SOFA三个评分系统对慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测能力, 以期为临床应用提供理论依据。

杨黎冰, 全静, 祖晓满, 王春峰. MELD、Child-Pugh、SOFA评分系统在血浆置换治疗慢加急性肝衰竭中的应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(21): 1963-1967 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1963.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1963>

## 0 引言

慢加急性肝衰竭是指在慢性肝病基础上, 短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿临床症候群, 以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群<sup>[1]</sup>, 是我国肝衰竭的主要类型<sup>[2]</sup>. 肝衰竭病情进展迅速、病死率高, 预后极差, 治疗手段主要为内科综合治疗、人工肝支持系统和肝移植. 目前人工肝已成为肝衰竭患者的重要辅助治疗措施之一<sup>[3]</sup>, 国内开展较广泛的是血浆置换(plasma exchange, PE). 但其对肝衰竭的疗效尚存在争议<sup>[4]</sup>. 为评估肝衰竭的严重程度和预测患者的预后, 国内外有多种评分系统, 本研究应用终

## ■ 相关报道

目前国内外尚无简便、客观、有效的预测慢加急性肝衰竭患者预后的模型, 尤其是预测血浆置换(plasma exchange, PE)治疗的慢加急性肝衰竭患者预后的模型. 对于慢加急性肝衰竭短期预后的评估尚需大样本和多中心研究, 也需根据国情建立新的适合PE治疗的模型。

表 1 三种评分系统预测PE治疗组患者短期预后的ROC曲线

评分模型	AUC	95%可信区间	截断点	敏感度	特异度	$\pi$	Youden指数
MELD	0.852	0.772–0.982	30.5	83.3	77.8	62.5	0.611
Child-Pugh	0.836	0.710–0.963	10.5	83.3	74.1	58.8	0.574
SOFA	0.708	0.515–0.901	7.5	58.3	74.1	50.0	0.324

PE: 血浆置换; ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: 曲线下面积; MELD: 终末期肝病模型; SOFA: 序贯器官衰竭估计。

表 2 三种评分系统预测非PE治疗组患者短期预后的ROC曲线

评分模型	AUC	95%可信区间	截断点	敏感度	特异度	$\pi$	Youden指数
MELD	0.809	0.668–0.950	24.5	82.8	73.3	85.7	0.561
Child-Pugh	0.768	0.630–0.905	10.5	62.1	80.0	85.7	0.421
SOFA	0.699	0.534–0.864	6.5	55.2	80.0	84.2	0.352

PE: 血浆置换; ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: 曲线下面积; MELD: 终末期肝病模型; SOFA: 序贯器官衰竭估计。

末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)、Child-Pugh分级、序贯器官衰竭估计(sequential organ failure estimation, SOFA)三种评分系统分别评估慢加急性肝衰竭患者在PE治疗后短期(12 wk)预后情况, 并评价三种评分优缺点, 为临床应用提供理论依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 根据2012年版《肝衰竭诊疗指南》诊断与分期标准<sup>[1]</sup>, 选取郑州大学第一附属医院2015-01/2016-12慢加急性肝衰竭患者83例, 其中血浆置换组39例, 非血浆置换组44例。PE治疗组男性24例, 非PE组男性29例。其中慢加急性早期30例, 中期31例, 晚期22例。病因构成为乙型肝炎56例(包括乙型肝炎合并酒精肝1例), 丙型肝炎1例, 药物性9例, 酒精性3例, 其他14例(包括自免肝、遗传性肝病等)。两组治疗前在性别、病情分期、病因构成、生化指标等方面无统计学差异( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

1.2.1 评分: 入院后完善血常规、电解质、肝肾功能、凝血功能、病毒性肝炎抗体、自免肝抗体、肝胆胰脾超声、腹水探查、心电图等检查, 在入院24 h内进行MELD、Child-Pugh、SOFA评分。

1.2.2 治疗: 卧床休息, 给予低盐低脂、适当蛋白质、高碳水化合物饮食; 给予保肝、降酶退黄等药物应用; 纠正电解质、酸碱平衡等内环境紊乱; 纠正低蛋白血症; 适当输注冰冻血浆

或冷沉淀补充凝血因子等。PE治疗组患者在内科综合治疗基础上, 采用Plasauto IQ 21血液净化装置(日本旭化成株式会社)进行血浆置换治疗。根据《肝衰竭诊疗指南(2012年版)》疗效判定标准, 本研究以12 wk作为短期预后观察点, 因病情恶化等原因自动出院的均按死亡统计。

**统计学处理** 数据经SPSS21.0处理, 计量资料采用 $t$ 检验, 率的比较采用 $\chi^2$ 检验。通过受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)下面积(area under the curve, AUC)比较各评分系统的预测能力, 运用 $Z$ 检验比较各评分系统预测患者预后的准确性。记录研究对象的生存时间, 绘制K-M生存曲线, 各生存曲线的比较用Log-Rank检验。  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 PE组与非PE组病死率和中位生存期的比较 在12 wk观察期内, PE治疗组患者病死率为30.8%, 非PE治疗组患者病死率为65.9%, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 10.213$ ,  $P = 0.002$ )。PE组中位生存期为63.5 d, 非PE组中位生存期为27.0 d, 具有统计学意义( $\chi^2 = 9.182$ ,  $P = 0.002$ , 图1)。

2.2 三种评分模型预测生存效能的比较 经ROC曲线分析显示(表1, 2, 图2), 三种评分模型均有较好的生存预测能力。在PE治疗组, 三种模型AUC分别为0.852、0.836、0.708, MELD与Child-Pugh、MELD与SOFA、Child-Pugh与

### ■创新亮点

本文采用前瞻性研究, 对PE治疗慢加急性肝衰竭的疗效进行研究, 并结合多个评分系统判断预后, 指导临床治疗。

### ■应用要点

三种评分系统分值的评估也可准确的反映肝衰竭的进展及对治疗效果判断, 从而在对其预后的评估中更有价值, 尽早判断PE疗效, 对其以后治疗方案制定有重要指导意义。



# 名词解释

ROC曲线: 根据一系列不同的二分类方式(分界值或决定阈), 以真阳性率(灵敏度)为纵坐标, 假阳性率(1-特异度)为横坐标绘制的曲线。曲线下面面积AUC可评价诊断准确性。

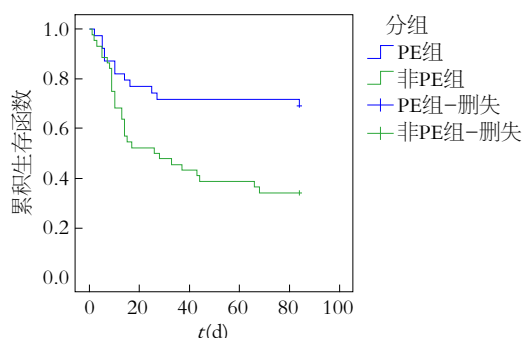


图 1 PE组与非PE组K-M生存曲线. PE: 血浆置换.

SOFA两两比较差异无统计学意义( $Z = 0.173$ 、 $1.218$ 、 $1.088$ ,  $P > 0.05$ ); 三种模型预测正确率为62.5%、58.8%、50.0%, MELD与Child-Pugh、MELD与SOFA、Child-Pugh与SOFA两两比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.047$ 、 $0.475$ 、 $0.241$ ,  $P > 0.05$ )( $\chi^2 = 0.498$ ,  $P = 0.780$ ); 在非PE治疗组, 三种模型AUC分别为0.809、0.768、0.699, MELD与Child-Pugh、MELD与SOFA、Child-Pugh与SOFA两两比较差异无统计学意义( $Z = 0.408$ 、 $0.995$ 、 $0.631$ ,  $P > 0.05$ ); 三种模型预测正确率为85.7%、85.7%、84.2%, MELD与Child-Pugh、MELD与SOFA、Child-Pugh与SOFA两两差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.000$ 、 $0.020$ 、 $0.018$ ,  $P > 0.05$ )( $\chi^2 = 0.024$ ,  $P = 0.988$ ).

## 3 讨论

肝衰竭发生机制十分复杂, 除了原发性损伤对肝脏造成损害, 发病过程中激活的炎性细胞释放大炎症介质会对肝脏造成继发性损伤<sup>[5]</sup>, 准确预测患者的预后, 有助于选择适当的治疗方法, 降低病死率, 缓解社会和经济压力. MELD是2000年由Malinchoc等创建的, 已有较多文献报道了MELD评分是预测肝衰竭患者预后的良好模型<sup>[6,7]</sup>. 自从Pugh改良了Child-Pugh分级后, 因其指标简单, 易于计算, 在肝病的临床治疗和研究中得到广泛的应用. SOFA评分对患者的呼吸、心血管、中枢神经系统和凝血、肝脏、肾脏功能进行评价, 可以更准确地反应患者病情变化, 预测预后更准确、更有意义<sup>[8]</sup>.

血浆置换的原理是采用血浆分离器将血浆从全血中分离病弃去, 而将细胞及其他保留成分与新鲜冰冻血浆一起回输患者体内, 是一种较为成熟的中间型人工肝, 可以清除肝衰竭患者体内中、小分子的代谢毒素, 还可清除蛋

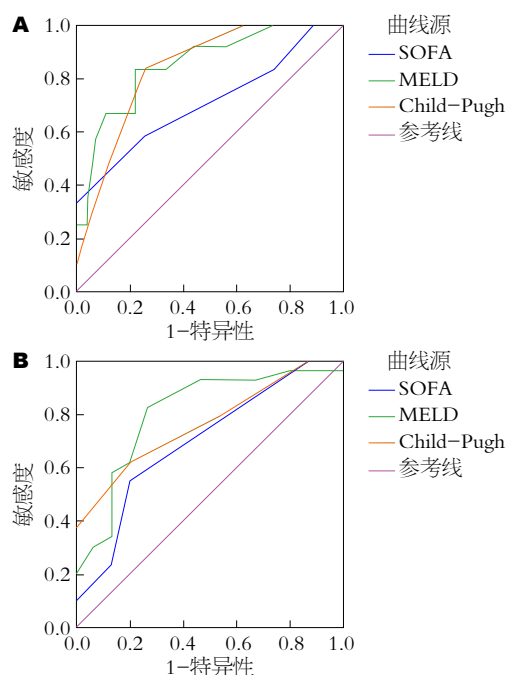


图 2 三种评分系统对两组患者短期预后的ROC曲线. A: PE组; B: 非PE组. SOFA: 序贯器官衰竭估计; MELD: 终末期肝病模型; ROC: 受试者工作特征曲线.

白、免疫复合物等大分子物质, 同时补充凝血因子等物质, 为肝细胞的再生和修复创造了良好的内环境<sup>[9]</sup>. 本研究发现, 与常规内科治疗相比, 血浆置换能降低慢加急性肝衰竭病死率, 改善短期预后.

在判断患者12 wk预后的准确性方面, ROC曲线的AUC面积越大, 诊断或预测的准确性就越高, 当AUC>0.700时, 表示有临床应用价值, AUC在0.800-0.900之间被认为有非常好的预测准确性. Youden指数越高明真实性越好. 结合AUC面积、Youden指数和预测正确率( $\pi$ ), 三种评分系统预测能力相当, 具有良好的临床应用价值. 谢莹等<sup>[10]</sup>也认为MELD与SOFA预测能力相当, 但曹力等<sup>[11]</sup>与杨文龙等<sup>[12]</sup>认为MELD比Child-Pugh预测能力强.

三种评分系统在临床应用中均存在不足, MELD以血清TBIL、Cr、INR和病因为依据, 可以反映终末期肝病患者的病情严重程度, 但并未包括所有影响预后的指标<sup>[13,14]</sup>. Child-Pugh分级所采用的指标白蛋白和凝血酶原时间易受补充白蛋白及血浆制品的影响, 并使用了肝性脑病和腹水等主观指标, 数据缺乏连贯性, 且仅分3级, 较为粗糙, 不利于明确区分患者病情的严重程度. SOFA评分评价凝血系统的指标是血小板, 而肝衰竭引起凝血系统的改变主要是

凝血因子减少, 而且有肝硬化基础的患者大部分存在脾功能亢进, 血小板降低, 使得SOFA对于凝血系统的评价存在了一定的缺陷<sup>[15]</sup>。

总之, 三种评分系统各有优缺点, 在临床上需结合应用预测慢加急性肝衰竭患者短期预后。对于评分低的患者, 早期应在内科综合治疗的基础上需积极给予人工肝干预。但本研究中纳入的病例数少, 临床资料收集分析中难免有混杂因素, 还有待进一步扩大样本量, 为评估血浆置换治疗慢加急性肝衰竭的疗效、三种评分系统对肝衰竭患者短期预后的预测提供更为科学的理论依据。

#### 4 参考文献

- 1 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). 中华肝病杂志 2013; 21: 210-216
- 2 Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P; EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015; 62: S131-S143 [PMID: 25920082 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.045]
- 3 Shen Y, Wang XL, Wang B, Shao JG, Liu YM, Qin Y, Wang LJ, Qin G. Survival Benefits With Artificial Liver Support System for Acute-on-Chronic Liver Failure: A Time Series-Based Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2506 [PMID: 26817889 DOI: 10.1097/MD.0000000000002506]
- 4 Qin G, Shao JG, Wang B, Shen Y, Zheng J, Liu XJ, Zhang YY, Liu YM, Qin Y, Wang LJ. Artificial liver support system improves short- and long-term outcomes of patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure: a single-center experience. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e338 [PMID: 25526495 DOI: 10.1097/MD.0000000000000338]
- 5 Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutiérrez-García ML, Alonso-López S, Fernández-Rodríguez CM. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12125-12140 [PMID: 26576097 DOI: 10.3748/wjg.v21.i42.12125]
- 6 唐长华, 李志彬, 刘芳, 洪可, 刘颖, 徐德翠. 不同终末期肝病模型评估血浆置换治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者短期预后. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 310-313
- 7 Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Li SC. Prediction value of model for end-stage liver disease scoring system on prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure after plasma exchange and lamivudine treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1242-1249 [PMID: 18637053 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05484.x]
- 8 刘志红, 江建宁, 罗光汉, 吴继周, 邓一鸣, 苏明华, 吴健林, 张鹭. 终末期肝病模型评价人工肝支持治疗肝衰竭的临床疗效. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 615-617
- 9 郑欢伟, 李力, 白革兰. 人工肝支持系统治疗肝衰竭的临床疗效与问题. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1411-1414
- 10 谢莹, 吴志勤, 杭小锋, 张瑞祺, 徐文胜. MELD和SOFA评分系统对预测慢加急性肝衰竭患者短期预后的临床应用价值. 肝脏 2016; 21: 620-622
- 11 曹力, 徐海峰. 多种肝功能评分系统预测血浆置换治疗肝衰竭患者预后的价值探讨. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 652-654
- 12 杨文龙, 孙水林, 周锡进, 陈明发, 席文娜, 高珍, 杨玲玲, 罗杰, 何金秋. 终末期肝病模型评分与Child-Turcotte-Pugh分级对非生物型人工肝治疗乙型肝炎相关性肝衰竭患者预测价值的研究. 中华危重症医学杂志(电子版) 2016; 9: 20-27
- 13 Guo Z, He X, Wu L, Ju W, Hu A, Tai Q, Wang D, Ma Y, Wang G, Zhu X, Huang J. Model for end-stage liver disease versus the Child-Pugh score in predicting the post-transplant 3-month and 1-year mortality in a cohort of Chinese recipients. *Surg Today* 2010; 40: 38-45 [PMID: 20037838 DOI: 10.1007/s00595-009-4114-6]
- 14 孙丽华, 范晓棠, 肖琳, 鲁晓擘, 刘浩, 徐玲, 闫桂霞, 张跃新. MELD在评价血浆置换治疗重型肝炎疗效中的作用. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 278-279
- 15 丁红玲. 终末期肝病模型评分对重型肝炎患者的预测价值. 中国误诊学杂志 2012; 12: 828

#### 同行评价

本研究立意有依据, 列入病例诊断规范, 结果明确可信, 统计正确, 对临床慢加急性肝衰竭预后判断及治疗有参考意义。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



## 乳糜泻合并自身免疫性肝病10例临床特征

康改玲, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 侯宇格, 李巧利

### 背景资料

乳糜泻 (celiac disease, CD) 是一种慢性肠道疾病, 可影响全身多系统器官。隐性肝损伤及自身免疫性肝病 (autoimmune liver disease, AILD) 为 CD 常见的肝损伤类型, CD 合并 AILD 国外相关报道较少, 国内尚无此类文献报道, 了解此类疾病的临床特点对提高诊断率, 及早治疗有重要临床意义。

康改玲, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 侯宇格, 李巧利, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

康改玲, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由徐芸、保洁及康改玲设计; 研究过程由康改玲、刘香漫及侯宇格操作完成; 研究所用试剂与分析工具由徐芸提供; 数据分析由康改玲与李巧利完成; 本论文写作由康改玲完成; 徐芸审核。

通讯作者: 徐芸, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。

xuyun@medmail.com.cn

电话: 0371-66862052

收稿日期: 2017-05-10

修回日期: 2017-06-01

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-28

### Clinical features of celiac disease in patients with autoimmune liver disease: Report of 10 cases

Gai-Ling Kang, Yun Xu, Jie Bao, Xiang-Man Liu, Yu-Ge Hou, Qiao-Li Li

Gai-Ling Kang, Yun Xu, Jie Bao, Xiang-Man Liu, Yu-Ge Hou, Qiao-Li Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Yun Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. xuyun@medmail.com.cn

Received: 2017-05-10

Revised: 2017-06-01

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-28

### 同行评议者

沈美龙, 主任医师, 泰州市人民医院肝病科

### Abstract

#### AIM

To analyze the clinical features and prognosis of celiac disease (CD) in patients with autoimmune liver disease (AILD) to improve the level of diagnosis and therapy of this disorder.

#### METHODS

Forty-four patients were enrolled at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from 2012 to 2016, including 10 CD patients with AILD and 34 CD patients without AILD. Clinical data and survival were evaluated and compared between the two groups.

#### RESULTS

Clinical manifestations and baseline biochemical data in the two groups were comparable ( $P > 0.05$ ), including no symptoms, fatigue, anorexia, stomachache, diarrhea, dryness of mouth or eye, albumin, prothrombin activity,  $K^+$ ,  $Na^+$ , immunoglobulin M (IgM),  $\gamma$ -globulin, hemoglobin (Hb) and titers of specific antibodies. There were significant differences in the two groups with regard to jaundice, weight loss, glutamic-pyruvic transaminase (ALT), glutamic-oxaloacetic transaminase (AST),  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBil), and immunoglobulin G (IgG) ( $P < 0.05$ ). After treatment, 7 (7/10) cases with CD plus had persistently normalized clinical, biochemical parameters, although 3 (3/10) cases did not respond to the treatment and died. In the CD alone group, 33 (33/34) cases had improvement after treatment, and only one patient died. The prognosis in the two groups



was significantly different ( $P = 0.032$ ).

## CONCLUSION

CD in patients with AILD is not rare. Most of these patients have primary biliary cirrhosis (PBC) or autoimmune hepatitis (AIH) + PBC overlap syndrome. The clinical manifestations of CD with AILD are quite atypical and some patients have no gastrointestinal symptoms. Gluten-free diet (GFD) with glucocorticoid, azathioprine or ursodesoxycholic acid is effective. There is diversity in clinical manifestations and IgG level in CD patients with AILD, and the prognosis is much worse in CD patients with AILD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Celiac disease; Autoimmune hepatitis; Primary biliary cirrhosis; Overlap syndrome

Kang GL, Xu Y, Bao J, Liu XM, Hou YG, Li QL. Clinical features of celiac disease in patients with autoimmune liver disease: Report of 10 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1968-1975 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1968.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1968>

## 摘要

### 目的

通过分析乳糜泻(celiac disease, CD)合并自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)的临床特点及预后, 提高对CD合并AILD的诊疗水平。

### 方法

回顾性分析2012-2016年在郑州大学第一附属医院确诊的10例合并AILD的CD患者和34例单纯CD患者的临床资料, 以临床转归为终点事件, 比较2组患者临床资料和预后。

### 结果

2组无症状、乏力、纳差、腹痛、腹泻、口干和/或眼干差异无统计学意义, 白蛋白、凝血酶原时间活动度、钠离子、钾离子、钙离子及免疫球蛋白M、 $\gamma$ -球蛋白、血红蛋白和麦胶特异性抗体滴度差异无统计学意义, 黄疸、体质量下降、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素、免疫球蛋白G等差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。合并AILD的患者中7例(7/10)经治疗后临床症状及生化检测恢复正常, 3例(3/10)死亡, 34例CD患者中33例(33/34)好转, 1例(1/34)死亡。2组

预后差异有统计学意义( $P = 0.032$ )。

## 结论

CD合并AILD并非少见, 以合并原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)+PBC型重叠综合征居多, 其临床症状不典型, 部分患者无胃肠道症状。严格无麦胶饮食(gluten-free diet, GFD)联合激素和/或硫唑嘌呤、熊去氧胆酸治疗有效; CD合并AILD和CD的临床表现、IgG水平存在差异性, CD合并AILD预后更差。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乳糜泻; 自身免疫性肝炎; 原发性胆汁性肝硬化; 重叠综合征

**核心提要:** 本文回顾性分析乳糜泻(celiac disease, CD)合并自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)的临床特点, 发现此类疾病并非少见, 以合并原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、重叠综合征(自身免疫性肝炎+PBC)居多, 其临床症状不典型。严格无麦胶饮食联合激素和/或硫唑嘌呤、熊去氧胆酸治疗有效, CD合并AILD是CD预后的独立风险因素。

康改玲, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 侯宇格, 李巧利. 乳糜泻合并自身免疫性肝病10例临床特征. *世界华人消化杂志* 2017; 25(21): 1968-1975 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1968.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1968>

## 0 引言

乳糜泻(celiac disease, CD)又称麦胶性肠病、非热带口炎性腹泻、口炎性腹泻等, 是一种由于摄入麦胶蛋白引起的免疫介导的慢性小肠疾病, 儿童和成人均有遗传易感性<sup>[1]</sup>。有文献报道<sup>[2-4]</sup>, CD可合并自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)。国内外关于合并AILD的CD病例报道较少, 以下回顾性分析10例, 以增强对该病的认识, 提高该病的诊断及治疗水平。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-2016年在郑州大学第一附属医院消化内科住院的合并AILD的CD患者10例为实验组, 其中男2例(2/10), 女8例(8/10), 年龄为38.9岁 $\pm$ 21.1岁。CD患者34例为对照组。其中男例(15/34), 女例(19/34), 年龄为46.3岁

## ■ 研究前沿

国外对于CD相关性肝损伤多集中于流行病学调查及特异性抗体的应用价值探讨方面, 且多集中于儿童, 对于成人CD及各类合并症的临床特点及治疗、预后等报道较少。

## ■ 相关报道

Di Biase等进行一项长达10年的单中心研究发现140/350 CD儿童转氨酶升高,其中133例为隐源性肝损伤,7例为自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH),无麦胶饮食后隐源性肝损伤肝功能恢复正常,合并AIH的CD患者需应用免疫抑制剂且缓解更持久。

±18.1岁。2组患者性别差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.015, P = 0.314$ ),年龄差异无统计学意义( $t = 1.097, P = 0.279$ )。AIH诊断标准符合2015年欧洲肝病研究学会临床实践指南<sup>[5]</sup>、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)诊断标准符合2009年美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)实践指南<sup>[6]</sup>。CD诊断标准符合2013年世界胃肠病学组织(World Gastroenterology Organization, WGO)全球指南<sup>[1]</sup>,排除标准:所有入选对象排除合并病毒性肝炎、酒精性肝病、脂肪肝、药物性肝炎、遗传代谢疾病等引起的肝功能异常。

## 1.2 方法

1.2.1 生化学指标与特异性抗体检测:晨起空腹抽取患者2 mL静脉血放入肝素锂管中应用标准试剂进行检测。生化学指标使用全自动生化分析仪完成。麦胶特异性抗体如抗麦胶蛋白抗体(antigliadin antibody, AGA)、抗组织转谷氨酰胺酶抗体(anti-tissue transglutaminase antibody, tTGA)、抗脱氨基麦胶蛋白(deamidated gliadin peptides, DGP)(分为IgA、IgG型)抗体测定采用ELISA法。试剂盒由ORGENTEC公司提供。自免肝9项检测:抗体滴度 $\geq 1:100$ 为阳性,采用间接免疫荧光法;可疑PBC患者进一步检测抗线粒体抗-M2(anti-mitochondrial antibody-M2, AMA-M2)、抗SP100抗体、人抗核膜糖蛋白210抗体,采用免疫印迹法。检测试剂来自于德国欧蒙(杭州)医学诊断有限公司。具体实验和操作由郑州大学第一附属医院检验科完成。

1.2.2 组织学检查:治疗前及随访过程中10例实验组患者均行胃镜活检十二指肠组织6块(球部2块、降段4块),并行彩色多普勒超声引导下肝脏穿刺活检术,穿刺取得2条长约1.5-2.0 cm肝脏组织。病理组织经40 g/L中性甲醛溶液固定,石蜡包埋(3-4  $\mu\text{m}$ 厚度为标准),连续切片后常规HE染色及免疫组织化学染色,肝脏组织加做MASSON、网染。十二指肠组织病理采用Marsh分期<sup>[1]</sup>,肝组织病理采用慢性肝炎炎症活动度和纤维化程度进行分级、分期<sup>[7]</sup>。由至少2名资深病理学家进行阅片。

1.2.3 治疗过程:所有研究对象均给予严格无麦胶饮食(gluten-free diet, GFD)及避免不耐受食物,并根据病情补充微量元素、营养对症支持

等治疗。根据AASLD指南推荐意见,合并自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)成人给予甲泼尼龙40 mg/d,儿童给予甲泼尼龙30 mg/d,静脉滴注,1 wk后改口服并且减量,每周递减5 mg,减至5-10 mg/d维持。必要时“甲泼尼龙+硫唑嘌呤(50 mg/d)”联合方案治疗;合并PBC给予熊去氧胆酸[13-15 mg/(kg·d)]方案治疗;合并重叠综合征(AIH+PBC)给予上述2种治疗方案联合应用,观察治疗效果。

1.2.4 预后判定:CD预后判定参见WGO全球指南<sup>[1]</sup>,好转:严格GFD后至少2 wk临床症状改善、CD特异性抗体滴度下降和/或组织学改善。AILD预后判定, AIH: 完全获得生化缓解:血清转氨酶、IgG和/或 $\gamma$ -球蛋白水平均恢复正常,应答不完全:经2-3年治疗后,临床表现、实验室指标和肝组织学等改善但未完全恢复正常<sup>[8]</sup>。PBC: 早期患者(病理学分期为I-II期)使用巴黎II标准评估生物化学应答<sup>[9]</sup>:熊去氧胆酸治疗1年后碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, AST) $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(upper limits of normal, ULN),总胆红素(total bilirubin, TBil)正常。中晚期患者(病理学分期为III-IV期)使用巴黎I标准评估生物化学应答<sup>[10]</sup>:熊去氧胆酸治疗1年后ALP $\leq 3 \times$ ULN, AST $\leq 2 \times$ ULN, ULN $\leq 1$  mg/dl。合并AILD的CD患者预后判定:同时满足CD好转标准和/或AILD生化缓解标准。治疗失败指临床症状、生化指标及肝组织学病变或肠黏膜组织学病变进行性恶化。

**统计学处理** 使用SPSS21.0软件进行统计分析。计量资料正态分布者采用mean $\pm$ SD表示,用两独立样本的 $t$ 检验比较2组变量的差异,非正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,用Mann-Whitney  $U$ 检验比较2组变量的差异;计数资料采用例数和百分比表示,使用 $\chi^2$ 检验和Fisher精确概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,均取双侧检验。

## 2 结果

2.1 临床症状比较 2组间在无症状、乏力、纳差、腹痛、腹泻、口干和/或眼干等临床症状方面差异无统计学意义,黄疸、体质量下降等差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2 实验室检查资料比较 2组白蛋白、凝血酶

表 1 合并AILD的CD和CD患者炎症指标及Hb资料比较 (g/L)

分组	IgG		IgM		γ球蛋白		Hb
	n	结果	n	结果	n	结果	
实验组	6	15.22(12.76, 18.13)	8	2.21(2.21, 5.25)	5	19.47 ± 7.56	117.40 ± 20.67
对照组	19	10.03(9.11, 12.92)	19	0.92(0.92, 1.51)	7	13.69 ± 3.96	109.94 ± 27.07
P值		0.022		0.124		0.113	0.428

AILD: 自身免疫性肝病; CD: 乳糜泻; Hb: 血红蛋白; IgG: 免疫球蛋白G; IgM: 免疫球蛋白M.

表 2 CD合并AILD患者自免肝抗体滴度

例号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AILD	AIH	AIH	PBC	PBC	PBC	PBC	AIH+PBC	AIH+PBC	AIH+PBC	AIH+PBC
ANA	1 : 320	1 : 100	1 : 320	1 : 3200	1 : 100	1 : 320	1 : 320	1 : 100	1 : 1000	1 : 320
ASMA	—	1 : 320	—	—	—	—	—	—	—	1 : 320
AMA	—	—	1 : 3200	1 : 3200	—	—	1 : 1000	1 : 3200	1 : 1000	—
AMA-M2	—	—	++	++	—	—	±	+++	+++	—
LKM	1 : 320	—	—	—	—	—	—	—	—	—
SLA/LP	—	—	—	—	—	—	+++	+++	—	—

—: 阴性. AILD: 自身免疫性肝病; CD: 乳糜泻; AIH: 自身免疫性肝炎; PBC: 原发性胆汁性肝硬化; ANA: 抗核抗体; ASMA: 抗平滑肌抗体; AMA: 抗线粒体抗体; AMA-M2: 抗线粒体抗体M2亚型; LKM: 抗肝肾微粒体抗体; SLA/LP: 抗可溶性肝抗原/肝胰抗体.

原时间活动度、血清钠、钾、钙离子等生化资料比较差异均无统计学意义, 谷丙转氨酶 (glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、AST、谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)、ALP、TBil比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 炎症指标、Hb结果如表1, 2组间麦胶特异性抗体如AGA、tTGA、DGP-IgA、DGP-IgG比较差异无统计学意义. 对实验组10例患者进行编号, 自免肝抗体滴度如表2, 其中1号和8号HLA-DQ2阳性, 4号和10号HLA-DQ8阳性, 5号、9号HLA-DQ2和HLA-DQ8均阴性, 余患者未检测该基因. 9号DR4阳性, 1号、7号、10号DR3、DR4均阴性, 余患者未检测该基因.

2.3 组织学改变 肝脏组织病理: 合并AIH患者可见典型AIH表现, 如界面性肝炎、浆细胞浸润、肝细胞玫瑰花结改变等(图1), 合并PBC患者可见胆管性界面炎、胆管性增生等(图2), 合并AIH+PBC患者可见淋巴细胞界面炎及胆管性界面炎、纤维间隔形成等(图3). 合并3种不同类型AILD患者的内镜下表现和肠道活检病理符合CD变化, 无其他特异性病理变化(图1-3).

2.4 2组并发症比较 10例实验组患者7例发生多种食物过敏, 3例(3/10)发生重度骨质疏松, 1例

(1/10)发生骨量减少, 2例(2/10)发生消化道出血, 1例(1/10)发生干燥综合征. 34例CD患者17例发生多种食物过敏, 5例(5/34)发生重度骨质疏松, 1例发生骨量减少, 4例发生隐匿性肝功能异常, 4例发生精神障碍(1例焦虑-抑郁症, 3例抑郁症), 1例(1/34)发生桥本甲状腺炎.

2.5 预后分析 10例合并AILD的CD患者7例经治疗后ALT、AST、GGT、ALP、γ-球蛋白、IgG水平、麦胶特异性抗体滴度均较基线值下降, 电解质紊乱及贫血得以纠正, 腹泻、腹痛、乏力等症状好转, 其中2例就诊时已为肝硬化代偿期, 治疗半年后临床症状、血清学及病理学组织均改善. 另外3例为失代偿期肝硬化, 1例死于消化道出血, 2例死于肝衰竭(因严重并发症停止应用激素及免疫抑制剂). 34例CD患者经治疗后33例贫血及电解质紊乱得以纠正, 腹泻、腹痛等症状缓解, 抗体滴度降低, 半年内体质量增加4-7 kg, 其中4例合并肝功能异常患者经严格GFD及对症支持治疗后肝功能恢复正常. 1例治疗失败, 死于重度营养不良. Fisher精确概率法比较2组预后差异有统计学意义( $P=0.032$ ), 以年龄( $<18$ 岁,  $\geq 18$ 岁)、性别(男、女)、是否合并AILD等指标进行logistic

■创新盘点

本课题对CD合并AILD的临床表现、特异性抗体、炎症指标、肝脏及胃镜下组织学、治疗、预后影响因素等进行研究, 内容全面, 立题新颖.



### 应用要点

CD合并AILD并非少见, 且多数患者隐匿起病, 本课题通过分析10例此类疾病的临床特点、治疗及预后, 提供了大量有价值的信息, 以提高大家对此类疾病的重视并为临床诊治提供帮助。

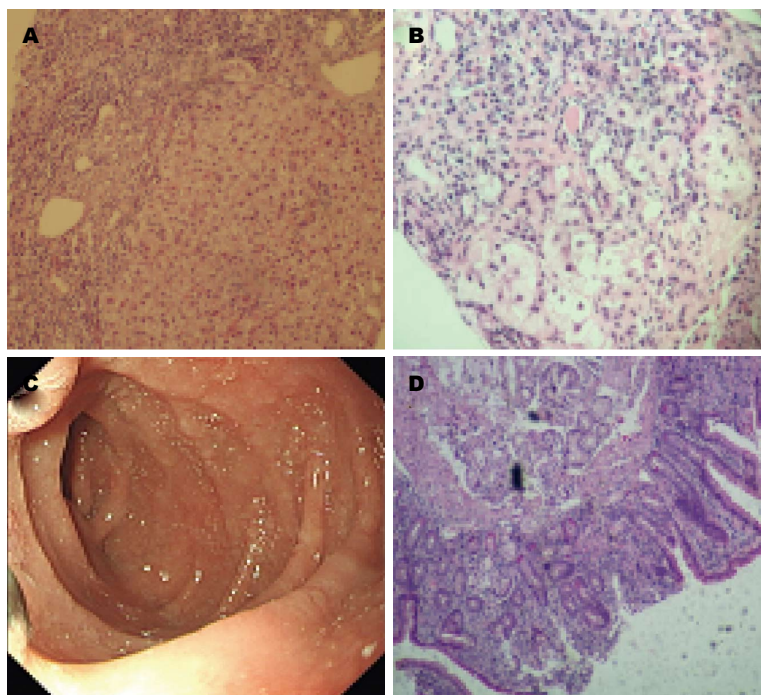


图1 CD合并AIH肝脏组织学、十二指肠肠球部内镜下及组织学表现. A: 示肝细胞坏死伴淋巴细胞浸润并位于肝小叶实质与间质交界处, 形成淋巴细胞性界面炎(HE,  $\times 100$ ); B: 示肝组织多小叶坏死, 残留肝细胞呈花结状(G3S2). C: 示胃镜下十二指肠降部黏膜皱襞不平整, 黏膜呈颗粒样改变(HE,  $\times 200$ ); D: 示十二指肠降段黏膜上皮内淋巴细胞数目 $>25/100$ 上皮细胞, 绒毛轻度萎缩(Marsh III)(HE,  $\times 100$ ). CD: 乳糜泻; AIH: 自身免疫性肝炎。

回归分析, 结果提示是否合并AILD(Wald = 5.248, OR = 17.00, 95%CI: 1.506-191.922)是CD预后的危险因素。

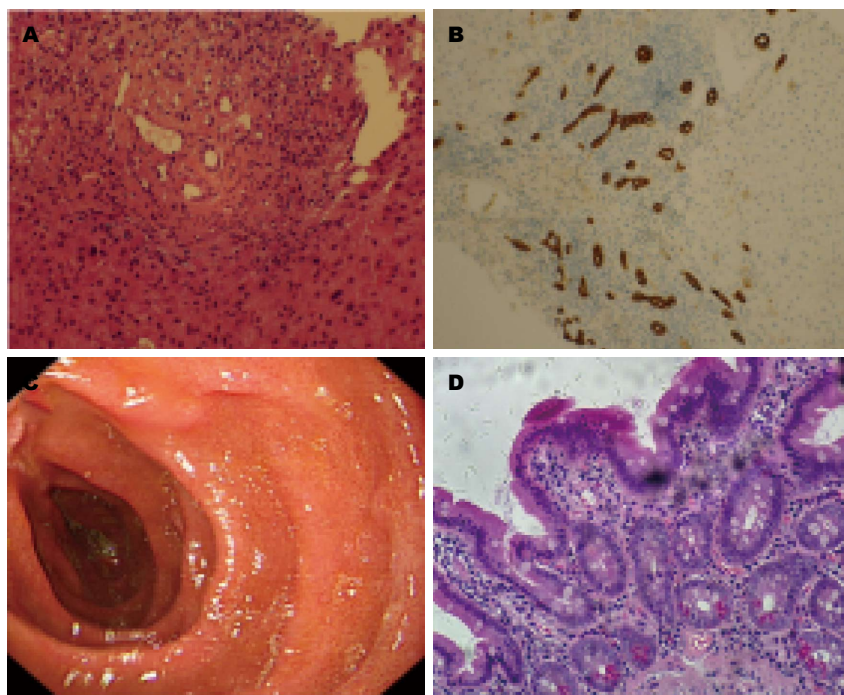
### 3 讨论

尽管国外已有文献报道CD相关性肝损伤, 但对CD合并AILD疾病的临床特点及预后分析报道却较少. Castillo等<sup>[11]</sup>发现40%CD患者可发生肝功能异常, 与CD密切相关的肝损伤主要包括AILD和隐源性肝损伤(包括轻型和重型), 目前尚未明确这两种肝损伤是完全不同的两种疾病, 还是因遗传易感性和/或麦胶蛋白暴露的耐受性差异导致的同一疾病的不同发展阶段, 通过严格GFD可鉴别AILD与隐源性肝损伤<sup>[12]</sup>。

AILD主要类型有AIH、PBC、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)及重叠综合征(即兼有AIH、PBC、PSC三种疾病中两种或以上疾病特点的一组疾病)。研究期间尚未发现CD合并PSC, 故仅纳入AIH、PBC及重叠综合征(AIH+PBC)进行分析。我国CD或AILD报告的病例较少, 且缺乏相关的流行病学资料。国内外学者对CD有病例报道<sup>[13]</sup>, 而CD合并AILD国内尚无病例报道, 通过收集郑州大学第一附属医院CD患

者的临床资料, 我们发现6例实验组患者首先确诊为AILD, 经过4 mo-3年随访后并发CD, 另外4例实验组患者同时首次被确诊为CD合并AILD。尚未发现随访CD过程中并发AILD, CD合并AIH(2/10)的发生率较重叠综合征(AIH+PBC)(4/10)及PBC(4/10)低, 与国外相关文献报道不符, 可能与例数较少有关<sup>[14]</sup>。

CD发生肝损伤的机制尚不明确, 但根据文献报道<sup>[15,16]</sup>, CD合并AILD的机制可能有: (1)CD和AIH有相似的HLA-II编码基因; (2)由于肠道渗透性增加, 食物性或细菌性抗原通过门脉循环运输至肝脏, 与tTGA之间的交叉结合激活免疫分子; (3)细菌性抗原和丙酮酸脱氢酶单位E2(可被AMA识别)之间的分子模拟机制; (4)肠道T淋巴细胞归巢异常诱发免疫性肝损伤; (5)肝脏或肠外组织中的抗体修饰其他外源性或自身抗原, 并产生不同的肝抗原, 损伤肝脏。该研究中AGA阳性率明显高于tTGA, 与国外研究不同, 不排除CD合并AIH、PBC后影响血清学抗体滴度、样本量少、种族差异及地域差异分布等。实验组IgG水平较对照组高, 可能由于体内免疫功能紊乱, 产生了大量抗体, 有研究表明免疫球蛋白含量的波动, 与疾病的活动及稳定呈一定的相关性, 故可动态



### ■名词解释

自身免疫性肝病(AILD): 一组以肝脏病理损害和肝功能异常为重要表现的非传染性肝病, 发病机制可能与自身免疫相关。主要包括AIH、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)及原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC), 同时具有PBC、PSC和AIH两种或两种以上疾病特征, 称为重叠综合征, 以AIH+PBC型最为常见。

图2 CD合并PBC肝脏组织学、十二指肠肠球部内镜下及组织学表现. A: 肝组织门管区炎症明显并含有增生的胆管, 形成胆管性界面炎(HE,  $\times 100$ ); B: 汇管区胆管上皮增生呈复层或形成实心的细胞条索, 胆管上皮CK19阳性(G1S2)(SP,  $\times 200$ ); C: 胃镜下十二指肠降段黏膜稍粗糙; D: 十二指肠降段黏膜慢性炎, 绒毛轻度萎缩伴腺窝上皮增生(Marsh III)(HE,  $\times 100$ ). CD: 乳糜泻; PBC: 原发性胆汁性肝硬化。

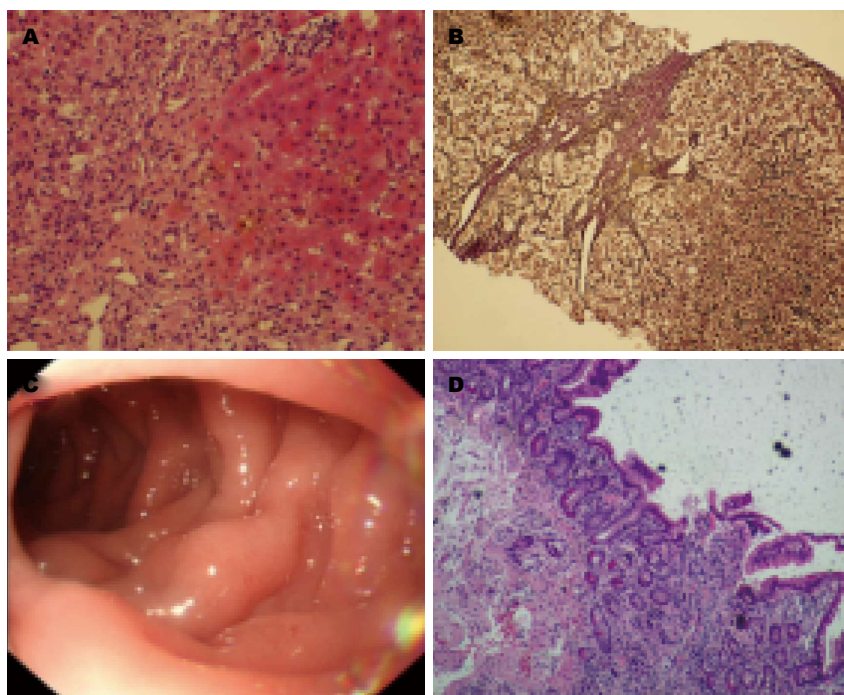


图3 CD合并重叠综合征(AIH+PBC)肝脏组织学、十二指肠内镜下及组织学表现. A: 肝组织内见点灶状坏死, 汇管区纤维组织及小胆管增生伴较多淋巴细胞为主的慢性炎细胞浸润(HE,  $\times 100$ ); B: 纤维间隔形成, 肝小叶结构紊乱(银染色,  $\times 200$ ); C: 胃镜下十二指肠降段黏膜正常; D: 十二指肠降段黏膜重度慢性炎, 绒毛萎缩、变平、变短, 黏膜固有层内较多淋巴、浆细胞及少量嗜酸粒细胞浸润(Marsh III)(HE,  $\times 100$ ). AILD: 自身免疫性肝病; CD: 乳糜泻; AIH: 自身免疫性肝炎; PBC: 原发性胆汁性肝硬化。

观察血清中IgG的变化, 帮助分析疾病的进展情况。6例合并AIH患者(包括AIH+PBC型重叠

综合征)中2例SLA/LP抗体高滴度阳性, 其中1例进展至肝硬化期, 由于样本量少, 尚未明



# ■ 同行评价

本文通过分析CD合并AILD的临床特点及预后, 从生化学指标与特异性抗体检测, 组织学检查, 并发症和预后方面分析比较。文章视角独特, 选题较好, 具有较高学术水准, 撰写严谨。

确该抗体滴度与疾病进展的相关性。8例合并PBC患者(包括AIH+PBC型重叠综合征)中5例(5/8)AMA-M2高滴度阳性, 其中3例已进展至肝硬化期, 可能提示在CD合并PBC患者中, 抗M2抗体水平与肝功能不全程度密切相关。对于CD合并AILD中自免肝抗体滴度的临床意义尚需进一步扩大样本量进行研究。此外, 7例实验组患者并发多种食物过敏, 不排除与食物抗原作用于肝脏相关, 对于合并多种食物不耐受的CD患者可能更容易并发AILD, 故对于此类患者有必要筛查AILD。

CD可发生于各个年龄阶段, 尤其是儿童和>20岁的患者<sup>[17]</sup>。AIH在各年龄阶段均可发生, 而PBC一般不出现在儿童, 我们所分析的患者发病年龄与之相符合。CD患者常见症状有腹泻、脂肪泻、缺铁性贫血、体质量减少、乏力等。但发现合并AILD患者除上述症状外尚可出现黄疸, 主要集中于PBC患者, 而且体质量减轻程度较单纯CD患者较低, 这可能与CD发病隐匿, 长期慢性腹泻有关, 而合并肝损伤后更容易被患者所重视, 及时就诊。研究中发现2例合并AIH+PBC型重叠综合征的CD患者无明显临床症状、1例合并PBC的CD患者无典型的CD症状, 而表现顽固性低钾血症及极度乏力。过去有报道认为CD合并AIH或PBC可无典型的CD症状。我们的研究支持对肝酶异常而无明显胃肠道症状的CD患者筛查AILD。

研究发现4例患者肝组织学无特异性, GFD后肝功能恢复正常, 最终诊断为隐源性肝损伤, 过去有文献<sup>[18]</sup>认为脂肪变性与CD相关的肝损伤有关, 但是通过分析本研究中4例隐源性肝损伤及10例AILD的组织学特点, 我们的研究并不支持这一观点。实验组以及隐源性肝损伤患者的肝组织学改变未提供CD合并AILD的发病机制的线索。

有研究<sup>[19]</sup>表明部分CD相关性肝损伤经严格GFD治疗后可恢复肝功能, 但是并非所有CD相关性肝损伤均可获得完全缓解。近年来国外文献报道<sup>[20]</sup>, CD合并AIH停止激素及免疫抑制剂治疗后较单纯AIH可获得更明显的持续缓解, 说明GFD在合并AIH治疗过程中有一定的作用, 由于患者就诊后多已启动肝病相关的药物治疗方案, 故无法论证GFD在此类肝病发生发展过程中的作用。但根据本研究可初步了解到对于CD合并AILD患者, 两种疾病的联合

治疗方案可改善患者临床、生化、肝脏及胃肠道病理损伤。

本研究2组患者存在年龄基线不等, 由于例数较少, 纳入年龄、性别、是否合并AILD等指标进行Logistic回归多因素分析, 结果提示是否合并AILD是CD预后的独立危险因素。部分AILD已进展至肝硬化期, 可发生严重相关并发症, 影响疾病预后。由于样本量少, 本研究未对比分析AILD与AILD合并CD患者的临床特点, 因此下一步研究会继续扩大样本量和与AILD对比分析, 重点探索CD合并AILD时肝损伤临床特点。

总之, CD合并AILD并非少见, 且以合并PBC患者居多, 临床症状不典型, 多数患者隐匿起病, 因此临床医生应对相关患者进行筛查, 一旦发现疑似病症, 应行相关血清学检查, 必要时行内镜活检、肝脏穿刺活检等检查明确诊断, 从而减少严重的不良后果。

## 4 参考文献

- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 121-126 [PMID: 23314668 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83]
- Singh P, Agnihotri A, Jindal G, Sharma PK, Sharma M, Das P, Gupta D, Makharia GK. Celiac disease and chronic liver disease: is there a relationship? *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 404-408 [PMID: 23918040 DOI: 10.1007/s12664-013-0352-z]
- Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 401-405 [PMID: 15709990 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02328.x]
- Di Biase AR, Colecchia A, Scafoli E, Berri R, Viola L, Vestito A, Balli F, Festi D. Autoimmune liver diseases in a paediatric population with coeliac disease - a 10-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 253-260 [PMID: 19878151 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04186.x]
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004 [PMID: 26341719 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030]
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 6: 324-329



- 8 Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-2213 [PMID: 20513004 DOI: 10.1002/hep.23584]
- 9 Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 871-877 [PMID: 18752324 DOI: 10.1002/hep.22428]
- 10 Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011; 55: 1361-1367 [PMID: 21703194 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.031]
- 11 Castillo NE, Varga RR, Theethira TG, Rubio-Tapia A, Murray JA, Villafuerte J, Bonder A, Mukherjee R, Hansen J, Dennis M, Kelly CP, Leffler DA. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1216-1222 [PMID: 26150087 DOI: 10.1038/ajg.2015.192]
- 12 Zali MR, Rostami Nejad M, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. *Hepat Mon* 2011; 11: 333-341 [PMID: 22087157]
- 13 刁茂平, 保洁, 徐芸等. 麦胶相关疾病临床分析. *中华内科杂志* 2014; 53: 884-889
- 14 Mirzaaagha F, Azali SH, Islami F et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 620-623 [PMID: 20236872 DOI: 10.1016/j.dld.2010.02.006]
- 15 Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 112-119 [PMID: 26711682 DOI: 10.1016/j.dld.2015.11.013]
- 16 Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 127589 [PMID: 23984314 DOI: 10.1155/2013/127589]
- 17 Tortora R, Zingone F, Rispo A, Bucci C, Capone P, Imperatore N, Caporaso N, D'Agosto D, Ciacci C. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1179-1183 [PMID: 27243273 DOI: 10.1080/00365521.2016.1186222]
- 18 Mounajjed T, Oxentenko A, Shmidt E, Smyrk T. The liver in celiac disease: clinical manifestations, histologic features, and response to gluten-free diet in 30 patients. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 128-137 [PMID: 21685040 DOI: 10.1309/AJCPDOMY5RI5TPMN]
- 19 Nastasio S, Sciveres M, Riva S, Filippeschi IP, Vajro P, Maggiore G. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 671-674 [PMID: 23403438 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828b1dfa]
- 20 Capron JP, Sevenet F, Quénum C, Doutrelot C, Capron-Chivrac D, Delamarre J. Massive hepatic steatosis disclosing adult celiac disease. Study of a case and review of the literature. *Gastroenterol Clin Biol* 1983; 7: 256-260 [PMID: 6852413]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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

# 快速康复对妇科肿瘤患者腹腔镜手术护理中的护理效果及心理波动的影响

叶小琴

## ■背景资料

妇科肿瘤的治疗与护理一直是临床关注的问题,常规护理虽然能满足基本腹腔镜手术治疗需要,但是患者心理波动较大,难以达到预期的护理效果。

叶小琴,衢州市中医医院手术室 浙江省衢州市 324000

叶小琴,主管护师,主要从事手术室护理方面的研究。

作者贡献分布: 本文主要由叶小琴独立完成。

通讯作者: 叶小琴,主管护师, 324000, 浙江省衢州市巨化路117号,衢州市中医医院手术室。

yexiaoqin324@quzhou\_hospital.com  
电话: 0570-8812120

收稿日期: 2017-04-24

修回日期: 2017-06-06

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-28

## Application of fast-track surgical nursing care to laparoscopic surgery in patients with gynecological tumors: Nursing effects and impact on psychological fluctuations

Xiao-Qin Ye

Xiao-Qin Ye, Operating Room, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Qin Ye, Nurse-in-Charge, Operating Room, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 117 Juhua Road, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. yexiaoqin324@quzhou\_hospital.com

Received: 2017-04-24

Revised: 2017-06-06

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-28

## Abstract

### AIM

To explore the effects of fast-track surgical nursing care applied to laparoscopic surgery in patients with gynecological tumors and its effect on psychological fluctuations.

### METHODS

From December 2015 to September 2016, 70 patients with gynecological tumors who underwent laparoscopic surgery at Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine were randomly divided into a control group ( $n = 35$ ) and an observation group ( $n = 35$ ). The control group was given conventional nursing care, and the observation group was given fast-track surgical nursing care. The Self-rating Depression Scale (SDS) and Self-rating Anxiety Scale (SAS) were used to evaluate anxiety and depression, respectively. The nursing effects and psychological fluctuations were compared between the two groups.

### RESULTS

Times to first anal exhaust, defecation, taking food, hospitalization time and transfusion days were significantly shorter in the observation group than in the control group ( $t = 18.294, 20.443, 19.203, 16.396, 20.391, P < 0.05$ ). Before nursing care, SDS and SAS scores did not differ significantly between the two groups ( $P > 0.05$ ); after nursing, SDS and SAS scores were significantly lower in the observation group than in the control group ( $t = 22.192, 19.293, P < 0.05$ ).

## ■同行评议者

林征,教授,南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)护理部;王晓春,副主任护师,哈尔滨医科大学附属第一医院护理部;俞静娴,副主任护师,复旦大学附属中山医院肝外科;张咏梅,教授,遵义医学院附属医院临床护理教研室

## CONCLUSION

Application of fast-track surgical nursing care to laparoscopic surgery can improve nursing effects and reduce psychological fluctuations in patients with gynecological tumors.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Self-rating depression scale; Self-rating anxiety scale; Laparoscopic surgery; Psychological fluctuations

Ye XQ. Application of fast-track surgical nursing care to laparoscopic surgery in patients with gynecological tumors: Nursing effects and impact on psychological fluctuations. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1976-1979 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1976.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1976>

## 摘要

### 目的

探讨快速康复外科理论在妇科肿瘤患者腹腔镜手术护理中的应用效果及对患者心理波动的影响。

### 方法

取2015-12/2016-09浙江省衢州市中医医院手术室收治妇产科肿瘤患者70例, 入组患者均行腹腔镜手术治疗, 随机数字法分为对照组( $n = 35$ )和观察组( $n = 35$ )。对照组围术期采用常规护理, 观察组联合快速康复外科理论护理, 采用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)及焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)对2组护理前、后焦虑、抑郁进行评估, 比较2组护理效果及对患者心理波动的影响。

### 结果

观察组围术期排气时间、排便时间、进食时间、住院时间及输液天数, 短于对照组( $t = 18.294$ 、 $20.443$ 、 $19.203$ 、 $16.396$ 、 $20.391$ ,  $P < 0.05$ ); 2组护理前SDS评分及SAS评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组护理后SDS评分及SAS评分均低于对照组( $t = 22.192$ 、 $19.293$ ,  $P < 0.05$ )。

### 结论

妇科肿瘤患者采用腹腔镜手术治疗时采用快速康复护理理论能减少心理波动, 值得推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 抑郁自评量表; 焦虑自评量表; 腹腔镜手术; 心理波动

**核心提要:** 临床中对于采用腹腔镜手术治疗时实施快速康复护理效果进行研究、分析, 结果显示: 妇科肿瘤患者采用腹腔镜手术治疗时实施快速康复护理效果理想, 具有较高的临床应用价值。

叶小琴. 快速康复对妇科肿瘤患者腹腔镜手术护理中的护理效果及心理波动的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(21): 1976-1979 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1976.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1976>

## 0 引言

妇科肿瘤尤其是恶性肿瘤是一类严重影响女性生命、健康的疾病, 包括: 早期宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌等<sup>[1]</sup>。临床上多以根治性手术切除或肿瘤细胞减灭术治疗为主, 通过手术治疗能切除病灶组织, 延缓病情发展, 延长患者寿命<sup>[2]</sup>。但是, 无论何种手术均具有持续时间长、手术范围大、创面出血量多等特点, 常规护理虽然能满足手术治疗需要, 但是护理时未充分考虑每1例患者需要, 导致护理质量较低, 难以达到预期的护理效果<sup>[3,4]</sup>。快速康复外科理论是指通过优化整合一系列围术期治疗干预措施对患者进行护理, 达到加快术后恢复、降低术后并发症等目的<sup>[5,6]</sup>。为了探讨快速康复外科理论在妇科肿瘤患者腹腔镜手术护理中的应用效果及对患者心理波动的影响, 取2015-12/2016-09浙江省衢州市中医医院手术室收治妇产科肿瘤患者70例, 报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 取2015-12/2016-09浙江省衢州市中医医院手术室收治妇产科肿瘤患者70例, 入组患者均行腹腔镜手术治疗, 随机数字法分为2组。对照组35例, 年龄为43-78岁, 平均年龄为54.32岁 $\pm$ 5.38岁。肿瘤类型: 12例早期宫颈癌, 17例卵巢癌, 6例子宫内膜癌。观察组35例, 年龄41-79岁, 平均年龄为55.01岁 $\pm$ 5.41岁。肿瘤类型: 11例早期宫颈癌, 16例卵巢癌, 8例子宫内膜癌。

### 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: (1)符合《妇产科学》中关于妇产科肿瘤临床诊断标准; (2)均

### ■创新亮点

本研究对采用腹腔镜手术治疗、护理进行研究、分析, 并且认为妇科肿瘤患者采用腹腔镜手术治疗时实施快速康复护理效果理想, 能有效提高生活质量, 促进患者早期恢复。

### ■应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 采用腹腔镜手术治疗时实施快速康复护理效果理想, 能为临床治疗提供依据和参考。



■名词解释

快速康复外科理论：是指通过优化整合一系列围术期治疗干预措施对患者进行护理，达到加快术后恢复、降低术后并发症等目的。

表 1 2组围术期排气时间、排便时间、进食时间、住院时间及输液天数比较 (n = 35, mean ± SD)					
分组	排气时间(h)	排便时间(h)	进食时间(h)	住院时间(d)	输液天数(d)
观察组	44.83 ± 3.84	70.91 ± 3.84	36.41 ± 5.78	6.54 ± 2.46	3.84 ± 2.94
对照组	61.94 ± 5.37	90.39 ± 4.36	88.57 ± 6.19	7.49 ± 3.16	6.86 ± 3.16
t值	18.294	20.443	19.203	16.396	20.391
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组护理前、后心理波动变化比较 (n = 35, mean ± SD, 分)				
分组	SDS评分		SAS评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	51.24 ± 3.25	34.12 ± 2.03	50.93 ± 3.19	36.01 ± 1.99
对照组	50.93 ± 3.12	43.24 ± 2.31	49.98 ± 3.16	40.93 ± 2.03
t值	1.294	22.192	0.593	19.293
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表。

经过病理检查得到确诊, 符合腹腔镜手术治疗适应证; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 资源签署知情同意书。排除标准: (1)不符合妇科肿瘤临床诊断标准者; (2)资料不全或难以配合治疗者; (3)合并心、肝、肾功能异常者。2组年龄、肿瘤类型比较差异无统计学意义。

1.2.2 护理: 入组患者均行腹腔镜手术治疗, 根据肿瘤类型、肿瘤直径等制定相应的手术治疗方案。对照组采用常规护理方法: 向患者宣传、教育妇科肿瘤、腹腔镜手术相关知识, 告知患者手术方式、麻醉方式及围术期相关注意事项, 充分发挥患者主观能动性, 提高患者治疗依从性<sup>[7]</sup>。观察组: 联合快速康复外科理论护理。(1)术前健康教育和心理护理。术前加强患者常规护理, 包括入院宣教、外科常规护理及胃肠道护理。借助快速康复外科理论对患者心理变化情况进行评估, 针对患者肿瘤类型、手术方案等帮助患者树立战胜疾病的信心, 消除患者内心的负性情绪, 提高护理配合度和依从性; (2)术前肠道准备。术前一晚让患者正常饮食, 术前6 h禁止饮食, 术前2 h禁止饮水, 术前一晚8:00叮嘱医嘱静脉补液; (3)术中护理。围术期患者由于麻醉、手术时间较长等, 导致身体处于低体温状态, 应采用短半衰期麻药, 限制性液体输入, 加强保温措施。同时, 术中给予面罩吸氧, 防治血液稀释引起的低氧血症。术后盖双层棉被, 适当的提高室温, 尽可能不使用热水带, 避免烫伤; (4)术后护理。术后患者

肌注40 g帕瑞昔布, 2次/d, 连续使用3次, 待患者麻醉清醒后根据患者恢复情况适当的饮水或少量饮食, 告知患者术后相关注意事项, 正确的指导患者功能锻炼, 促进胃肠道蠕动, 提高机体免疫<sup>[8,9]</sup>。

1.2.3 观察指标: (1)围术期指标。观察2组围术期排气时间、排便时间、进食时间、住院时间及输液天数; (2)心理状态。采用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)及焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)对2组护理前、后焦虑、抑郁进行评估, 得分越高, 心理波动越大<sup>[10,11]</sup>。

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 $\chi^2$ 检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组围术期排气时间、排便时间、进食时间、住院时间及输液天数比较 观察组围术期排气时间、排便时间、进食时间、住院时间及输液天数, 短于对照组(t = 18.294、20.443、19.203、16.396、20.391, P<0.05, 表1)。

2.2 2组护理前、后心理波动变化比较 2组护理前SDS评分及SAS评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后SDS评分(34.12分±2.03分)及SAS评分(36.01分±1.99分), 低于对照组(t = 22.192、19.293, P<0.05, 表2)。

### 3 讨论

妇科肿瘤临床上多以手术治疗为主, 通过手术治疗能切除病灶组织, 延长患者寿命<sup>[12,13]</sup>。但是, 部分患者围术期由于对疾病、手术方案、麻醉等缺乏了解, 导致患者心理波动较大, 从而影响手术治疗效果。常规护理虽然能满足腹腔镜手术治疗需要, 但是护理缺乏针对性, 患者心理波动较大。

近年来, 快速康复护理理论在妇科肿瘤患者中得到应用, 且效果理想。快速康复护理理论是一种新型的护理模式, 该护理方法是优化综合应用围手术期处理、外科学以及护理学的技术为患者提供更加科学化、系统化及快速化的护理模式, 将患者的并发症、病死率降到最低, 能减轻患者的应激反应, 加速患者的术后康复速度<sup>[14]</sup>。同时, 快速康复护理理论的实施还能缩短患者住院时间, 降低住院费用, 保证医疗卫生资源使用的最大化<sup>[15]</sup>。

总之, 妇科肿瘤患者采用腹腔镜手术治疗时采用快速康复护理理论能减少心理波动, 值得推广应用。

### 4 参考文献

- 曹兰玉, 魏力, 郭婷, 王春梅. 胃癌患者术后早期经口进食的安全性与可行性Meta分析. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1045-1047
- 何颖, 王艳荣, 党玲. 老年患者胃肠手术快速康复的外科护理. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2461-2465
- 陈亦蛟, 梁敏, 朱韵甜, 周大春. 丙泊酚和七氟烷对腹腔镜结直肠癌根治术患者围手术期免疫功能的影响. 中华医学杂志 2015; 95: 3440-3444
- Horstmann S, Rizos T, Güntner J, Hug A, Jenetzky E, Krumdorf U, Veltkamp R. Does the STAF score help detect paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients? *Eur J Neurol* 2013; 20: 147-152 [PMID: 22788524 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03816.x]
- 丁蔚, 张峰, 李国强, 张传永, 吕凌. 快速康复理念在肝癌肝切除术围手术期处理中的应用. 中国普通外科杂志 2013; 22: 32-36
- 方群鹰, 张雪培. 低温保护技术在腹腔镜肾部分切除术中的应用进展. 中国微创外科杂志 2013; 13: 461-463
- 王娜娜, 薛佳, 曹正圆. 快速康复外科理念在后腹腔镜肾肿瘤切除术围手术期护理. 护士进修杂志 2015; 30: 518-520
- 杨旭凯, 王养民, 周逢海. 后腹腔镜下肾动脉全阻断肾部分切除对肾功能影响的综合评估. 微创泌尿外科杂志 2016; 5: 222-225
- 晏丽华, 范珺, 姚丽凤. 快速康复外科理念护理在胃肠道肿瘤患者中的应用研究进展. 检验医学与临床 2014; 29: 2917-2919
- 苏秋妹, 王清华. 快速康复护理对胃肠手术患者术后恢复情况及并发症影响分析. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 3404-3406
- 林小芳, 黄先玲, 钟番番, 黄格. 快速康复外科理念在食管癌患者围术期中的应用. 齐鲁护理杂志 2014; 20: 43-44
- 朱丽, 赵梅珍. 快速康复外科多模式镇痛在肠道手术病人中的应用. 全科护理 2015; 13: 481-483
- Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, MacFie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O; Enhanced Recovery After Surgery Society. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012; 31: 783-800 [PMID: 23099039 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.013]
- 唐冰, 许燕玲. 快速康复外科理念在结直肠癌术后患者管道管理中的应用. 中华现代护理杂志 2014; 49: 368-370
- 谭黄业, 樊献军, 张立峰, 廖斌, 赛沙金, 张军. 快速康复外科在创伤性消化道穿孔围手术期应用安全性及有效性研究. 中国普通外科杂志 2013; 22: 512-515

### 同行评价

本文内容实用, 有较好的参考价值。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



# Rood技术干预与常规口腔干预对脑卒中吞咽困难患者营养不良的效果对比

王 玲, 裘小平, 叶李娟

## ■背景资料

吞咽障碍是导致脑卒中患者营养不良的主要原因, 患者因吞咽障碍难以进食, 营养摄入严重不足, 还可能出现误吸、呛咳等不良反应。

王玲, 裘小平, 叶李娟, 杭州师范大学附属医院神经内科浙江省杭州市 310015

王玲, 护师, 主要从事神经内科和ICU相关的护理。

作者贡献分布: 课题设计与数据分析由王玲与裘小平完成; 研究过程由王玲与叶李娟完成; 论文写作由王玲、裘小平及叶李娟完成。

通讯作者: 王玲, 护师, 310015, 浙江杭州市拱墅区拱宸桥温州路126号, 杭州师范大学附属医院神经内科。  
nurse\_hs@hsnet.com

收稿日期: 2017-02-14

修回日期: 2017-06-01

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-28

## Effects of Rood intervention and routine oral intervention on malnutrition in stroke patients with dysphagia

Ling Wang, Xiao-Ping Qiu, Li-Juan Ye

Ling Wang, Xiao-Ping Qiu, Li-Juan Ye, Department of Medical Neurology, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, 126 Wenzhou Road, Gongchenqiao, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ling Wang, Nurse, Department of Medical Neurology, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, 126 Wenzhou Road, Gongchenqiao, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China. nurse\_hs@hsnet.com

Received: 2017-02-14

Revised: 2017-06-01

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-28

## ■同行评议者

刘慧萍, 主任护师, 贵阳医学院附属白云医院护理部; 乔筱玲, 副主任护师, 山东大学齐鲁医院普外科(肝胆外科)

## Abstract

### AIM

To compare the effects of Rood intervention and conventional oral intervention on dysphagia in stroke patients.

### METHODS

Ninety-six patients with dysphagic stroke treated at our hospital from July 2011 to June 2016 were randomly divided into either an observation group to receive Rood intervention or a control group to receive routine oral intervention. The swallowing function, nutritional status and interventional effect were compared between the two groups.

### RESULTS

Of the 48 cases in the observation group, 29 (60.42%) had grade 1, 11 (22.92%) had grade 2, 4 (8.33%) had grade 3, 3 (6.25%) had grade 4, and 1 (2.08%) had grade 5 dysphagia. Of the 48 cases in the control group, 11 (22.92%) had grade 1, 15 (31.25%) had grade 2, 7 (14.58%) had grade 3, 9 (18.75%) had grade 4, and 6 (12.50%) had grade 5 dysphagia. There was a significant difference in the distribution of different grades between the two groups ( $P < 0.05$ ). Before intervention, there was no significant difference in total protein, albumin or hemoglobin between the two groups ( $P > 0.05$ ). After intervention, total protein, albumin and hemoglobin were significantly higher in the observation group than in the control group ( $73.69 \text{ g/L} \pm 2.28 \text{ g/L}$  vs  $1.54 \text{ g/L} \pm 3.29 \text{ g/L}$ ,  $36.07 \text{ g/L} \pm 3.36 \text{ g/L}$  vs  $30.37 \text{ g/L} \pm 3.06 \text{ g/L}$ ,  $122.48 \text{ g/L} \pm 14.13 \text{ g/L}$  vs  $113.65 \text{ g/L} \pm 12.86 \text{ g/L}$ ,



$P < 0.05$ ). With regard to adverse events, there were six (12.50%) cases of aspiration, three (6.25%) cases of pulmonary infection, three (6.25%) cases of digestive tract complications, and two (4.17%) cases of malnutrition in the observation group, and 17 (35.42%) cases of aspiration, 12 (25.00%) cases of pulmonary infection, five (10.42%) cases of digestive tract complications, and seven (14.58%) cases of malnutrition in the control group.

## CONCLUSION

Rood intervention can effectively promote the recovery of swallowing function in stroke patients with dysphagia, improve the nutritional status of patients and reduce the risk of aspiration and malnutrition.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rood intervention; Stroke; Dysphagia; Malnutrition

Wang L, Qiu XP, Ye LJ. Effects of Rood intervention and routine oral intervention on malnutrition in stroke patients with dysphagia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1980-1984 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1980.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1980>

## 摘要

### 目的

探讨Rood技术干预和常规口腔干预对脑卒中存在吞咽困难患者的影响,旨在为今后对脑卒中吞咽困难患者的治疗提供参考依据。

### 方法

选取2011-07/2016-06杭州师范大学附属医院收治的脑卒中存在吞咽困难的96例患者,依据随机数表法分为观察组(Rood技术干预)和对照组(常规口腔干预),比较2组患者的吞咽功能、营养状况和干预效果。

### 结果

观察组48例,1级29例(60.42%),2级11例(22.92%),3级4例(8.33%),4级3例(6.25%),5级1例(2.08%);对照组48例,1级11例(22.92%),2级15例(31.25%),3级7例(14.58%),4级9例(18.75%),5级6例(12.50%),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。干预前,2组患者的总蛋白、白蛋白、血红蛋白无显著差异( $P > 0.05$ )。干预后,观察组患者的总蛋白、白蛋白和血红蛋白分别为73.69 g/L ±

2.28 g/L、36.07 g/L ± 3.36 g/L和122.48 g/L ± 14.13 g/L均明显高于对照组的61.54 g/L ± 3.29 g/L、30.37 g/L ± 3.06 g/L和113.65 g/L ± 12.86 g/L,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组48例,其中误吸6例(12.50%),肺部感染3例(6.25%),消化道并发症3例(6.25%),营养不良2例(4.17%);对照组48例,其中误吸17例(35.42%),肺部感染12例(25.00%),消化道并发症5例(10.42%),营养不良7例(14.58%)。

## 结论

Rood技术干预能够有效促进脑卒中存在吞咽困难患者吞咽功能的恢复,明显改善患者的营养状况,降低误吸和营养不良发生风险,值得临床推广。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Rood技术; 脑卒中; 吞咽困难; 营养不良

**核心提要:** Rood技术干预能够有效促进脑卒中吞咽困难患者吞咽功能的恢复,明显改善患者的营养状况,降低误吸和营养不良发生风险,值得临床推广。

王玲, 裘小平, 叶李娟. Rood技术干预与常规口腔干预对脑卒中吞咽困难患者营养不良的效果对比. *世界华人消化杂志* 2017; 25(21): 1980-1984 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1980.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1980>

## 0 引言

脑卒中是一种急性脑血管疾病,主要由脑部血管破裂或血管阻塞引起,具有发病率高、病死率高、致残率高的特点,多见于40岁以上中老年人群,包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中,其中缺血性脑卒中占总体的60%以上,是临床上最常见的类型<sup>[1,2]</sup>。吞咽功能障碍是脑卒中患者的常见症状,多数患者需要接受气管切开处理,以确保患者呼吸道通畅,避免呼吸机能丧失。吞咽障碍是导致脑卒中患者营养不良的主要原因,患者因吞咽障碍难以进食,营养摄入严重不足,还可能出现误吸、呛咳等不良反应。Rood技术又称感觉刺激疗法,在特定皮肤区域利用多种感觉刺激作用于皮肤、关节等感受器,通过感觉反馈环路调节脊髓传出纤维的兴奋性,从而改变特异性靶肌肉的皮肤感应器,从而取得局部通促作用<sup>[3,4]</sup>。本研究将Rood技术

## ■ 研发前沿

Rood技术又称感觉刺激疗法,指在特定皮肤区域利用机械刺激或温度刺激影响该区域的皮肤感应器,从而取得局部通促作用。本研究将Rood技术运用于脑卒中患者吞咽功能的恢复中,旨在明确该干预方案对患者的影响。

## ■ 相关报道

卢彩霞等的研究数据显示,2次/d冰刺激的吞咽困难恢复有效率为91.43%,吸入性肺炎发生率为11.43%,有利于改善吞咽困难患者的症状,预防吸入性肺炎的发生。

■ 创新亮点

与现有文献报道不同,本研究采用的Rood技术利用温度、视觉、听觉、嗅觉、触觉等多种感官刺激调整感觉通路的兴奋性,对患者吞咽功能的刺激更为明显。

表 1 2组患者的吞咽功能比较 [n = 48, n(%)]

分组	1级	2级	3级	4级	5级
观察组	29(60.42)	11(22.92)	4(8.33)	3(6.25)	1(2.08)
对照组	11(22.92)	15(31.25)	7(14.58)	9(18.75)	6(12.50)
$\chi^2$ 值			6.108		
P值			0.014		

表 2 2组患者干预前后的营养状况比较 (g/L)

分组	总蛋白		白蛋白		血红蛋白	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	55.28 ± 4.48	73.69 ± 2.28	25.12 ± 2.36	36.07 ± 3.36	106.36 ± 16.47	122.48 ± 14.13
对照组	56.72 ± 4.51	61.54 ± 3.29	26.88 ± 2.74	30.37 ± 3.06	105.43 ± 17.92	113.65 ± 12.86
t值	1.713	2.015	0.779	2.521	1.299	2.215
P值	0.085	0.045	0.389	0.011	0.198	0.027

运用于脑卒中患者吞咽功能的恢复中,旨在明确该干预方案对患者的影响,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-07/2016-06杭州师范大学附属医院收治的脑卒中存在吞咽困难患者96例,依据随机数表法分为2组。观察组48例,其中男29例,女19例,年龄39-76岁,平均年龄为51.3岁 ± 4.7岁,轻度吞咽困难13例,中度吞咽困难24例,重度吞咽困难11例;对照组48例,其中男28例,女20例,年龄37-75岁,平均年龄为52.4岁 ± 5.1岁,轻度吞咽困难14例,中度吞咽困难25例,重度吞咽困难9例。2组患者的性别、年龄、吞咽困难程度等一般资料的组间差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)脑卒中吞咽功能障碍患者; (2)生命体征平稳; (3)所有患者家属均签署知情同意书。排除标准: (1)口腔病变患者; (2)心、肝、肾功能严重障碍; (3)肺部感染患者; (4)家属不愿意参与本研究; (5)治疗依从性差。

1.2.2 分组及干预: 对照组患者均接受常规口腔干预,定时进行口腔按摩,3次/d,持续干预14 d。观察组患者接受Rood技术干预,使用冰棉棒快速刺激咽腭弓和舌根部,以不产生恶感为宜,每个部位来回刺激5次,5 min/次,3次/d,持续干预14 d。

1.2.3 观察指标: 干预结束后进行洼田饮水试

验<sup>[5]</sup>评估患者的吞咽功能: 1级: 能够一次性将水咽下; 2级: 分2次将水咽下,且不发生呛咳; 3级: 能够一次性将水咽下,但有呛咳; 4级: 分2次以上将水咽下,但有呛咳; 5级: 不能将水全部咽下,且频繁呛咳。分别于干预前后使用全自动生化分析仪测定患者的总蛋白、白蛋白和血红蛋白水平,记录2组患者的干预效果。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析,计数结果比较采用 $\chi^2$ 检验,计量结果比较用t检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者的吞咽功能比较 观察组患者的吞咽功能优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ,表1)。

2.2 2组患者干预前后的营养状况比较 干预前,2组患者的总蛋白、白蛋白、血红蛋白无显著差异( $P>0.05$ )。干预后,观察组患者的总蛋白、白蛋白和血红蛋白均明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ,表2)。

2.3 2组患者的干预效果比较 观察组患者误吸、肺部感染、消化道并发症、营养不良等不良反应的发生率低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ,表3)。

3 讨论

吞咽障碍是指由多种原因引起的、可发生于不同部位的吞咽时咽下困难。吞咽障碍可影响

■ 应用要点

Rood技术以反复刺激为基本手段,临床上采用该技术改善患者吞咽困难时应对患者舌咽部进行多次刺激,以确保干预效果。

表 3 2组患者的干预效果比较 [ $n = 48, n(\%)$ ]

分组	误吸	肺部感染	消化道并发症	营养不良
观察组	6(12.50)	3(6.25)	3(6.25)	2(4.17)
对照组	17(35.42)	12(25.00)	5(10.42)	7(14.58)
$\chi^2$ 值	7.982	3.915	2.035	5.024
$P$ 值	0.007	0.041	0.156	0.025

## ■ 名词解释

Rood技术: 又称感觉刺激疗法, 指在特定皮肤区域利用机械刺激或温度刺激影响该区域的皮肤感受器, 从而取得局部促通作用。

摄食及营养吸收, 还可导致食物误吸入气管导致吸入性肺炎, 严重者危及生命。是脑卒中患者的常见症状之一, 发生率高达65%, 患者主要表现为吞咽不畅、误吸、呛咳、进食困难等, 如未得到及时有效的治疗极有可能造成窒息、水电解质紊乱、肺部感染等后果, 严重影响治疗效果和患者预后<sup>[6,7]</sup>。吞咽困难的主要发生机制为患者延髓麻痹及皮质延髓损害引起的假性延髓麻痹, 临床上可通过刺激舌咽部增强患者吞咽能力<sup>[8,9]</sup>。卢彩霞等<sup>[10]</sup>的研究数据显示, 2次/d冰刺激的吞咽困难恢复有效率为91.43%, 吸入性肺炎发生率为11.43%, 有利于改善吞咽困难患者的吞咽功能, 预防吸附性肺炎的发生。孙芙蓉等<sup>[11]</sup>对脑梗死吞咽困难患者实施了冰刺激延续干预, 结果显示冰刺激延续干预能够有效改善脑梗死患者的吞咽困难, 促进患者吞咽功能恢复。上述研究报道提示刺激干预对吞咽困难患者具有一定积极作用, 且康复训练也是改善神经性吞咽障碍的必要措施。

Rood技术是由美国人Margaret Rood提出。此技术的主要特征是在特定皮肤区域内利用轻微的机械刺激或表皮温度刺激, 影响该区的皮肤感受器, 可获得局部促通作用, 其理论基础主要为适当的刺激能够保持正常肌张力, 诱发机体活动所需要的肌肉反应, 反复的感觉刺激能够在大脑皮层意识水平上达到高级控制, 从而引起运动兴奋, 加速运动反映的恢复<sup>[12,13]</sup>。Rood技术利用温度、视觉、听觉、嗅觉、触觉等多种感官刺激调整感觉通路的兴奋性, 以达到重组神经运动功能、加强与中枢神经系统联系的目的, 其治疗原则为先诱导出一些早期的粗大动作; 开展姿势控制训练时, 首先要固定远端肢体, 然后再沿其固定方向的纵轴向下挤压; 当肢体末端固定, 通过对末端上方肢体的被动或主动活动, 来训练肢体的控制能力; 当肢体的近端关节控制能力提高后, 固定近端关节, 诱导远端肢体在空中进行自主运动。目前, Rood技术在脑卒中患者的临床治

疗中的应用已较为广泛, 但多集中于肢体功能障碍的恢复训练中, 该技术对脑卒中吞咽困难患者的影响尚不十分明确。本研究创造性地将Rood技术运用于脑卒中吞咽困难患者口腔干预中, 结果如下。

本研究数据显示, 干预结束后, 观察组60.42%的患者吞咽功能达到I级水平, 仅有2.08%患者的吞咽功能无明显改善, 对照组I级吞咽功能患者仅占22.92%, 且有12.50%患者的吞咽困难处于V级水平, 表明Rood技术在恢复脑卒中吞咽困难患者吞咽功能方面具有明显优势。本次研究采用的是Rood技术中的温度刺激法, 通过冷刺激诱发吞咽动作所需的神经肌肉活动, 其主要优势包括: (1)通过温度刺激提高舌咽部敏感度, 强化吞咽反射; (2)通过诱发口咽部的主动和被动运动加速血液循环, 有利于感觉恢复, 预防误吸; (3)吞咽动作主要受延髓内的中枢支配, Rood温度刺激能够给予脑皮质感觉刺激, 减少口腔唾液的过多分泌, 从而促进吞咽功能的恢复; (4)通过冷刺激提高神经可塑性, 增加患者颊部肌肉运动次数。吞咽困难对患者营养状况的影响非常明显, 部分患者因吞咽功能障碍无法摄入足够的营养, 可能发生营养不良的问题。总蛋白包括白蛋白和球蛋白, 蛋白质摄入不足或肠道疾病均能引起总蛋白偏低, 可作为评估患者营养状况的重要指标。白蛋白偏低通常意味着营养状态不佳, 白蛋白偏低可能到时血管内渗透压降低, 从而导致腹水<sup>[14,15]</sup>。血红蛋白是判断贫血程度的指标, 在一定程度上反映了机体营养状况是否平衡。研究中发现, 干预前, 2组患者的总蛋白、白蛋白和血红蛋白均低于正常水平, 干预后2组患者的三项指标均有上升趋势, 且观察组变化更为明显, 表明Rood技术干预能够有效改善脑卒中吞咽困难患者的营养状况。本组病例显示, 干预后2组患者均出现误吸、肺部感染、消化道并发症、营养不良等问题, 但观察组发生率明显低于对照组, 表明Rood技术的干预效果更



# 同行评价

本研究将Rood技术运用于脑卒中患者吞咽功能的恢复中, 选题很好, 实用, 对脑血管疾病有一定的帮助, 值得临床推广。

好, 能够有效降低营养不良发生风险。

总之, Rood技术干预能够有效促进脑卒中吞咽困难患者吞咽功能的恢复, 明显改善患者的营养状况, 降低误吸和营养不良发生风险, 值得临床推广。Rood技术以反复刺激为基本手段, 临床上采用该技术改善患者吞咽困难时应对患者舌咽部进行多次刺激, 以确保干预效果。

## 参考文献

- 1 黄萍, 廖红梅. 耳穴贴压联合系统护理干预预防脑卒中患者便秘的临床效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2800-2803
- 2 Mathur D, Lim LF, Mathur M, Sng BL. Pituitary apoplexy with reversible cerebral vasoconstrictive syndr.]ome after spinal anaesthesia for emergency caesarean section: an uncommon cause for postpartum headache. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 99-105 [PMID: 24471671]
- 3 郭俐宏, 穆敬平, 陈雄. Rood技术联合电针治疗周围性面瘫的临床研究. 针灸临床杂志 2014; 30: 15-17
- 4 袁俊英, 张利红, 孙二亮, 朱登纳, 孙强三. 儿童持续性植物状态预后的影响因素分析. 中华物理医学与康复杂志 2016; 38: 436-439
- 5 Rogus-Pulia NM, Pierce MC, Mittal BB, Zecker SG, Logemann JA. Changes in swallowing physiology and patient perception of swallowing function following chemoradiation for head and neck cancer. *Dysphagia* 2014; 29: 223-233 [PMID: 24402239 DOI: 10.1007/s00455-013-9500-y]
- 6 Edmiston J, Connor LT, Steger-May K, Ford AL. A simple bedside stroke dysphagia screen, validated against videofluoroscopy, detects dysphagia and aspiration with high sensitivity. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 712-716 [PMID: 23910514 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.030]
- 7 黄萍, 张彩艳. 缺血性脑卒中后便秘相关因素的分析评价及护理. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3365-3368
- 8 Lango MN, Eggleston B, Fang C, Burtneess B, Galloway T, Liu J, Mehra R, Ebersole B, Moran K, Ridge JA. Baseline health perceptions, dysphagia, and survival in patients with head and neck cancer. *Cancer* 2014; 120: 840-847 [PMID: 24352973 DOI: 10.1002/cncr.28482]
- 9 Takeuchi K, Aida J, Ito K, Furuta M, Yamashita Y, Osaka K. Nutritional status and dysphagia risk among community-dwelling frail older adults. *J Nutr Health Aging* 2014; 18: 352-357 [PMID: 24676314 DOI: 10.1007/s12603-014-0025-3]
- 10 卢彩霞, 陈淑萍. 不同冰刺激治疗方案对脑卒中后吞咽困难的影响. 中华现代护理杂志 2014; 20: 376-378
- 11 孙芙蓉, 于雁. 冰刺激延续护理模式对改善脑梗死患者吞咽困难的效果研究. 中国护理管理 2014; 14: 991-993
- 12 解铁军, 侯静, 王垒. 姿势控制在临床治疗中的疗效观察. 中国药物与临床 2014; 14: 813-813, 814
- 13 章晓峰, 叶祥明. 新Bobath技术对脑卒中后患者上肢康复的疗效研究. 护理与康复 2015; 14: 860-862
- 14 Poór M, Li Y, Matisz G, Kiss L, Kunsági-Máté S, Kőszegi T. Quantitation of species differences in albumin-ligand interactions for bovine, human and rat serum albumins using fluorescence spectroscopy: A test case with some Sudlow's site I ligands. *J Lumin* 2014; 145: 767-773 [DOI: 10.1016/j.jlumin.2013.08.059]
- 15 Samanta A, Jana S, Ray D, Guchhait N. Modulated photophysics of a cationic DNA-staining dye inside protein bovine serum albumin: study of binding interaction and structural changes of protein. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2014; 121: 23-34 [PMID: 24216153 DOI: 10.1016/j.saa.2013.10.049]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## 手术治疗胰腺腺泡细胞癌伴发脂膜炎1例

王睿鹏, 李忠廉, 尚海涛, 张西波, 鲍建亨, 王海博, 郝成飞, 刘军舰

王睿鹏, 天津中医药大学 天津市 300193

李忠廉, 尚海涛, 张西波, 鲍建亨, 王海博, 郝成飞, 刘军舰,  
天津市南开医院肝胆胰外科二 天津市 300100

王睿鹏, 在读硕士, 主要从事中医外科学的研究。

**作者贡献分布:** 王睿鹏与李忠廉贡献最大; 张西波、鲍建亨、尚海涛、王海博、郝成飞及刘军舰贡献相同; 王睿鹏主要负责论文写作; 张西波、鲍建亨、郝成飞及刘军舰主要负责手术操作; 尚海涛与王海博主要负责论文修改; 李忠廉负责手术主刀与论文审阅。

**通讯作者:** 李忠廉, 主任医师, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津市南开医院肝胆胰外科二. [nkyylzl@163.com](mailto:nkyylzl@163.com)  
电话: 022-27435239

收稿日期: 2017-05-17

修回日期: 2017-06-09

接受日期: 2017-06-19

在线出版日期: 2017-07-28

Accepted: 2017-06-19

Published online: 2017-07-28

### Abstract

A 62-year-old man presented with nodular panniculitis in both lower limbs for 3 mo. He was then diagnosed by imaging examination with a huge pancreatic space-occupying lesion that may be closely related to the lower limb panniculitis. After surgical resection of the space-occupying lesion, pathological examination suggested pancreatic acinar cell carcinoma. His panniculitis gradually regressed after surgery.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Acinar cell carcinoma; Panniculitis

Wang RP, Li ZL, Shang HT, Zhang XB, Bao JH, Wang HB, Hao CF, Liu JJ. Surgical therapy of panniculitis associated with pancreatic cancer: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1985-1988  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1985.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1985>

### 摘要

天津市南开医院肝胆胰外科二收治1例首先表现为双下肢散在结节性脂膜炎, 后经影像学检查后考虑胰腺巨大占位性病变, 并与双下肢脂膜炎密切相关的罕见病例。手术治疗后, 标本病理提示: 腺泡细胞癌, 患者原发疾病治愈, 双下肢散在脂膜炎好转。本病实属罕见, 特报道此病例。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

### 背景资料

胰腺腺泡细胞癌是一种罕见的胰腺肿瘤, 肉眼及影像学检查难与胰腺其他类型的恶性肿瘤鉴别, 需病理检查确诊, 手术是其主要治疗方式, 而因胰腺腺泡细胞癌伴发脂膜炎的情况实属罕见。

### 同行评议者

倪俊, 副主任医师, 浙江省湖州市中心医院普通外科; 唐哲, 教授, 主任医师, 郑州大学第一附属医院普外科

### Surgical therapy of panniculitis associated with pancreatic cancer: A case report

Rui-Peng Wang, Zhong-Lian Li, Hai-Tao Shang, Xi-Bo Zhang, Jian-Heng Bao, Hai-Bo Wang, Cheng-Fei Hao, Jun-Jian Liu

Rui-Peng Wang, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Zhong-Lian Li, Hai-Tao Shang, Xi-Bo Zhang, Jian-Heng Bao, Hai-Bo Wang, Cheng-Fei Hao, Jun-Jian Liu, Second Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Correspondence to: Zhong-Lian Li, Chief Physician, Second Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Tianjin Nankai Hospital, 6 Changjiang Avenue, Nankai District, Tianjin 300100, China. [nkyylzl@163.com](mailto:nkyylzl@163.com)

Received: 2017-05-17

Revised: 2017-06-09

## ■ 相关报道

国内刁同进报道1例胰腺癌术后急性重症胰腺炎伴发胰腺性脂膜炎个案。他认为本病不是一种独立性疾病,而是由多种原因引起的综合征。其原因可能与胰腺癌、胰腺炎有关的脂肪代谢障碍、免疫功能障碍有密切关系,同时还可能与胰腺癌手术创伤、手术方式、胆肠内引流术后逆行感染及介入治疗损伤有关,过量饮用蝮蛇毒蝎酒、对磺胺药过敏反应等亦可能为其主要诱发因素。

**关键词:** 胰腺癌; 腺泡细胞癌; 脂膜炎

**核心提要:** 胰腺腺泡细胞癌伴发脂膜炎临床罕见。本病例首先出现胰腺病变,继而表现为双下肢散在脂膜炎,胰腺病变出现脂膜炎已是少见,成功行胰腺癌手术后患者恢复良好,脂膜炎迅速消退更是临床罕见。

王睿鹏, 李忠廉, 尚海涛, 张西波, 鲍建亭, 王海博, 郝成飞, 刘军舰. 手术治疗胰腺腺泡细胞癌伴发脂膜炎1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(21): 1985-1988 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1985.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1985>

## 0 引言

胰腺性脂膜炎是一种罕见的合并胰腺疾病的皮下组织脂肪坏死性疾病,本病实属罕见,天津市南开医院肝胆胰外科二收治1例胰腺癌伴发胰腺性脂膜炎患者,特报道此病例。

## 1 病例报告

**1.1 基本情况** 患者,男性,62岁,入院前3 mo双下肢多发斑块状结节肿物,直径约1-5 cm,伴红肿热痛,有波动感,不可移动,与周围皮肤分界清楚,无明显压痛。因患者首先出现右侧小腿处结节性病变,故于外院取组织做病理检查提示:考虑脂膜炎。入院10 d前无诱因间断出现左上腹胀痛,无寒战发热,伴恶心呕吐,呕吐物为胃内容物,无腰背部放射痛,未见皮肤、巩膜黄染。否认过敏史。

**1.2 专科情况** 腹部平坦,未见胃肠型、蠕动波及腹壁静脉曲张;腹软,左侧锁骨中线在左侧肋缘下方交叉点处深部触诊可触及一巨大肿物,直径约10 cm,质韧,压痛不明显,不可移动,无反跳痛无肌紧张,Murphy征(-),肝区叩击痛(-);麦氏点压痛(-),未闻及振水音,移动性浊音(-),肠鸣音正常,4次/min。双下肢多发斑块状结节肿物,请皮肤科会诊意见:考虑脂膜炎,胰腺来源可能性大。

**1.3 影像学检查** 平扫CT示:左上腹囊实性占位病变,考虑胰腺来源,不排除肿物破裂;强化CT提示:左上腹膜后囊实性占位,考虑(1)来源于胰腺;(2)来源于十二指肠空肠曲,恶性平滑肌肿瘤或间质性肿瘤不排除;(3)来源于网膜,间质性肿瘤不排除;腹腔、腹膜后、双侧腹股沟区稍大淋巴结(图1)。

**1.4 重要的实验室检查** 脂肪酶 1315 U/L;白

细胞计数 $10.35 \times 10^9/L$ ,中性粒百分比83.80%;血淀粉酶46 U/L;尿淀粉酶719 U/L;肿瘤标志物:t-PSA 0.230 ng/mL、CEA 1.63 ng/mL、CA199 13.28 U/mL、FER 858.80 ng/mL、AFP 4.50 ng/mL。

**1.5 手术治疗** 明确诊断后,行手术治疗。手术方式如下:剖腹探查:腹腔内无腹水,肝脏、胆囊形态正常,打开胃结肠韧带,可见大小约16 cm × 14 cm × 12 cm肿物,明显与周围黏连,向左侧直至胰腺尾部、脾门,向右侧黏连至横结肠系膜及十二指肠水平段上缘,向头侧到达胃后壁,向右侧至胰腺颈部,逐渐分离肿物与周围黏连,考虑肿物胰腺来源可能性大,行胰体尾切除联合脾切除术,顺利切除肿物后,肉眼解剖肿物,可见肿物内部鱼肉样物质,有被膜,与胰腺黏连紧密。

**1.6 术后治疗** 手术后,予抗炎、抑酸、抑制胰腺分泌、补液等支持治疗,无并发症发生。术后病理(图2)回报:胰腺腺泡细胞癌;淋巴管内可见癌栓,考虑来源于胰腺,伴坏死出血及微囊变。患者家属拒绝化疗。

**1.7 术后表现** 术后第1天患者发现双下肢散在结节与术前相比明显消肿、较前颜色变浅,患者诉双腿结节疼痛减轻;术后7 d伤口愈合可,予伤口拆线,双腿散在结节逐渐消退,原较小直径的结节已经消退,原较大结节明显消肿;出院当天:切口愈合良好,双下肢散在结节较之前明显好转(图3)。随访:术后2 mo,双腿结节完全消散,与正常皮肤无异常。

## 2 讨论

**2.1 胰腺性脂膜炎** 胰腺性脂膜炎是一种合并胰腺疾病的皮下组织脂肪坏死性疾病,多见于男性(男:女 = 3.5:1),引起该疾病的胰腺疾病可以是急、慢性胰腺炎或是胰腺癌<sup>[1]</sup>。该病的发病机制尚不明确,可能主要与病变胰腺的多种酶的释放有关<sup>[2]</sup>。患者术前血淀粉酶、尿淀粉酶均在正常范围内,但脂肪酶严重超过正常值,故判断本病例双下肢结节与胰腺关系密切。学者潘虎认为:胰腺性脂膜炎的发生可能由于胰蛋白酶分泌过多使血管通透性增强,同时由于脂肪酶、淀粉酶的作用使脂肪坏死<sup>[3]</sup>。而本病例首先表现为双侧下肢红斑结节性肿物,当患者出现左上腹部症状后,才考虑胰腺病变,直至行CT检查后才明确考虑胰腺占位性病变

## ■ 创新盘点

本病例首先出现胰腺病变,继而表现为双下肢散在脂膜炎,胰腺病变出现脂膜炎已是少见,成功行胰腺癌手术后患者恢复良好,脂膜炎迅速消退更是临床罕见。



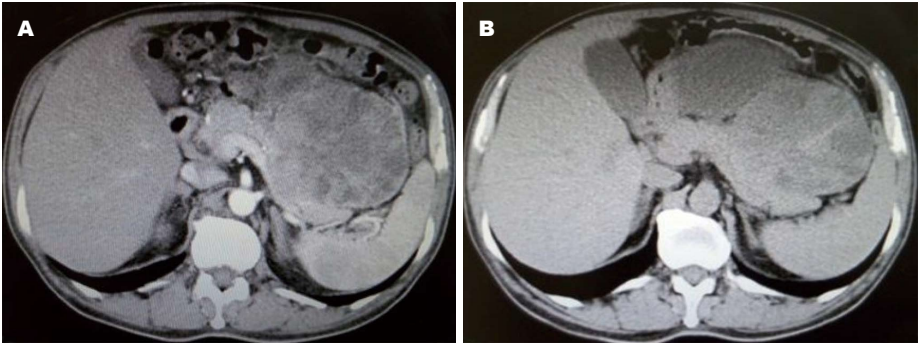


图 1 术前CT影像.

■应用要点

对于老年人, 出现脂膜炎这类皮肤疾病, 必要时检测相关实验室指标; 若有条件的可行影像学检查等, 排除胰腺病变; 同时行胰腺手术后, 应监测相关酶类指标, 并予以抑制胰腺分泌的相关药物治疗, 预防胰腺性脂膜炎的发生.

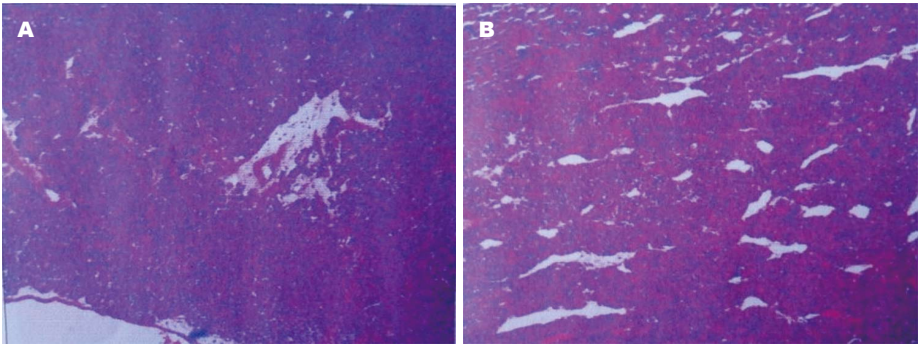


图 2 术后病理图片.

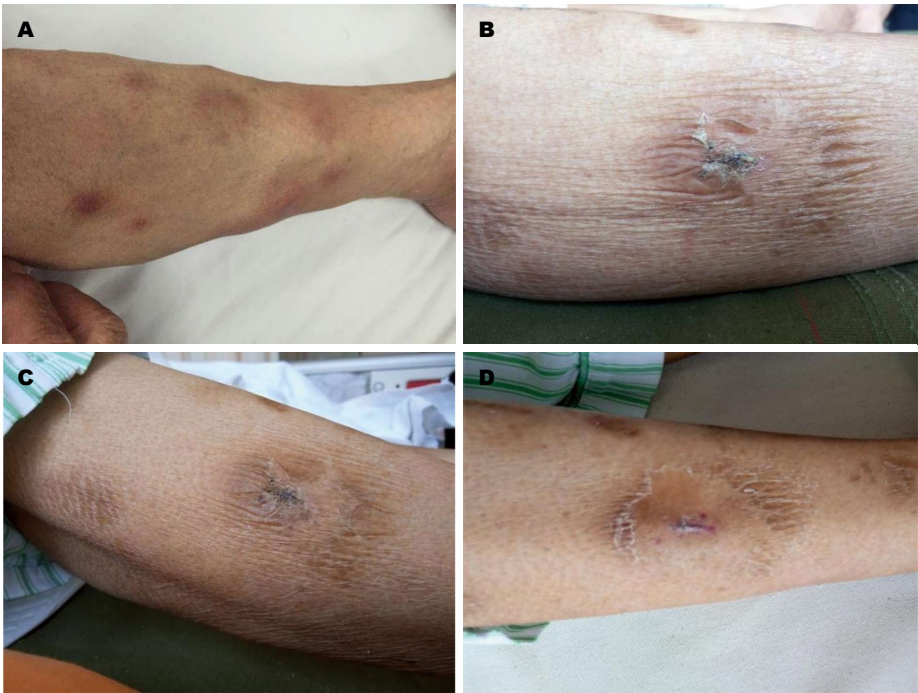


图 3 术后患者腿部脂膜炎变化情况. A: 术前; B: 术后1 d; C: 术后4 d; D: 术后7 d.

与双下肢脂膜炎可能有关系. 在行手术治疗后, 患者术后第1天双下肢散在结节红肿明显消退, 术后7 d之内, 双下肢较小的脂膜炎部位与正常皮肤无明显异常; 右小腿内侧较大结节明显消

肿, 直径较之前约5 cm减小到约2 cm, 颜色与周围皮肤无异, 稍突出皮肤, 质韧, 可移动, 无压痛. 这是本病例极为特殊的情况, 国内暂无相关报道.

■名词解释

胰腺性脂膜炎: 一种罕见的合并胰腺疾病的皮下组织脂肪坏死性炎症.

### 同行评价

本文报道了手术治疗胰腺腺泡细胞癌伴发脂膜炎1例, 有一定的临床意义。

**2.2 误诊情况** 由于胰腺性脂膜炎有发热, 关节疼痛、皮下结节等情况, 最常误诊为风湿热、结节性红斑结核变态反应性关节炎<sup>[4]</sup>, 所以对于老年人, 出现脂膜炎这类皮肤疾病, 必要时应检测血、尿淀粉酶, 脂肪酶等实验室指标; 若有条件的可行上腹部CT检查等, 排除胰腺病变; 如发现胰腺病变, 积极治疗原发胰腺疾病, 如手术治疗, 是治疗胰腺性脂膜炎的一种可行方法。

**2.3 建议** 由本病例联想, 行胰腺手术后, 若胰腺内分泌功能异常也可能会引起脂膜炎。国内刁同进报道1例胰腺癌术后急性重症胰腺炎伴发胰腺性脂膜炎个案。他认为本病不是一种独立性疾病, 而是由多种原因引起的综合征。其原因可能与胰腺癌、胰腺炎有关的脂肪代谢障碍、免疫功能障碍有密切关系, 同时还可能与胰腺癌手术创伤、手术方式、胆肠内引流术后逆行感染及介入治疗损伤有关, 过量饮用蝮

蛇毒蝎酒、对磺胺药过敏反应等亦可能为其主要诱发因素<sup>[5]</sup>。故行胰腺手术后, 应监测相关酶类指标, 并予以抑制胰腺分泌的相关药物治疗, 预防胰腺性脂膜炎的发生。

总之, 本病例首先出现胰腺病变, 然后表现为双下肢散在脂膜炎, 胰腺病变出现脂膜炎已是少见, 成功行胰腺癌手术后患者恢复良好, 脂膜炎迅速消退更是临床罕见。

### 参考文献

- 1 杨健平, 张汉刚, 沈荷珍. 胰源性结节性急性脂膜炎一例. 中华消化杂志 1996; 16: 138
- 2 钱龙, 李向培, 杨国俊. 脂膜炎关节炎和胰腺炎三联征一例. 中华风湿病学杂志 2004; 8: 61-62
- 3 潘虎, 叶庆伦, 宋志强, 郝飞. 胰腺性脂膜炎1例. 临床皮肤科杂志 2004; 33: 224-225
- 4 韩振文. 结节性脂膜炎11例临床及误诊分析. 医师进修杂志 1995; 18: 48
- 5 刁同进, 李冬梅, 李伟华, 李凤池. 胰腺癌术后急性重症胰腺炎伴发韦克氏综合征一例. 中华肝胆外科杂志 2001; 7: 156

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

### • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。



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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ ( $A$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$ , WBC数用 $1 \times 10^9/L$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_r$ 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$ , SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$ , 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$ , 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$ , 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$ . 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China  
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加



方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasymp.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-07-28/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

曹巍 教授  
郑州大学附属郑州中心医院转化医学中心

陈凤媛 主任医师  
复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科

陈凇 教授  
中国人民解放军总医院普通外科

陈鑫 副主任医师  
天津医科大学总医院消化科

陈泽雄 主任医师  
中山大学附属第一医院中西医结合临床

丁惠国 教授  
首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

丁震 教授  
武汉协和医院消化内科

杜雅菊 教授  
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

杜奕奇 教授  
第二军医大学长海医院消化内科

冯百岁 教授  
郑州大学第二附属医院消化内科

高道键 副教授  
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

郭潮潭 教授  
浙江省医学科学院生物工程研究所

胡兵 教授  
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤研究所

霍介格 主任医师  
江苏省中西医结合医院中西医结合肿瘤内科

靖大道 教授  
上海交通大学附属第一人民医院消化科

李健丁 教授  
山西医科大学第一医院放射科

李俊玲 主任护师  
郑州大学第二附属医院护理部

李焱 副研究员  
中山大学肿瘤防治中心

李正荣 主任医师  
南昌大学附属第一医院胃肠外科

李宗芳 教授  
西安交通大学医学院第二附属医院普通外科

卢宁 主任医师  
新疆军区总医院肿瘤科

芦永福 教授  
青海大学附属医院消化科

毛恩强 教授  
上海交通大学医学院附属瑞金医院临床实验室

孟忠吉 教授  
湖北医药学院附属太和医院感染科

秦冬梅 副教授  
石河子大学药学院

邱江锋 主任医师  
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

沈薇 教授  
重庆医科大学附属第二医院消化内科

沈卫东 副主任医师  
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

宋艳燕 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区

孙冬林 教授  
苏州大学第三附属医院肝胆胰外科



## 志谢

孙维会 主任医师  
青岛市城阳人民医院感染科

唐映梅 副主任医师  
昆明医科大学第二附属医院消化内科

王刚 教授  
哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科

王蓉 主任医师  
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

王巍 主任医师  
复旦大学附属华东医院外科

王卫东 主任医师  
佛山市顺德区第一人民医院普外二区肝胆胰脾外科

王晓鹏 副主任医师  
甘肃省人民医院普外科普通外科

王琇 副主任护师  
吉林大学第一医院内镜中心

王学梅 教授  
中国医科大学附属第一医院超声科超声医学

吴文溪 教授  
南京医科大学第一附属医院普外

肖恩华 教授  
中南大学湘雅二医院放射教研室

谢敏 主任医师  
南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科

谢义民 副主任医师  
重庆三峡中心医院儿外二科小儿胸外

薛海燕 副主任护师  
上海中医药大学附属龙华医院

俞富祥 副教授  
温州医科大学附属第一医院肝胆外科

张明辉 教授  
河北省唐山市人民医院传染病

赵春华 副主任医师  
湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科

郑家驹 主任医师  
南京医科大学附属苏州医院消化内科

郑盛 副教授  
云南省第三人民医院消化内科

朱世凯 副教授  
电子科技大学附属医院四川省人民医院肝胆胰外科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 8 月 8 日      第 25 卷    第 22 期      (Volume 25 Number 22)**



**22 / 2017**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



# 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

## 总顾问

陈可冀教授  
陈孝平教授  
纪小龙教授  
李兆申教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

## 主编

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

## 编委

### 消化内科学

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

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

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

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

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

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

#### 消化外科学

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

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

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

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

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

#### 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈良主任医师  
陈茂伟教授  
程明亮教授  
程书权教授  
戴二黑教授  
丁惠国教授

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

**消化中医药学**  
陈涛教授  
杜群研究员  
郭湖潭教授  
黄培副主任医师  
贾永森副教授  
李军祥教授  
李康教授  
李卫强副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
刘成海教授  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉教授  
马赟副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞教授  
张永生副研究员  
周本杰主任药师  
祝晨藺教授

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

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

朱永良副研究员

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

**消化内镜及介入治疗学**  
陈凤媛副教授  
陈素钻主任医师  
陈小勇主任医师  
陈鑫副主任医师  
丁西平主任医师  
冯对平副主任医师  
高道键副教授  
高峰主任医师  
郭强主任医师  
孔德润教授  
李家平教授  
李鹏教授  
刘杰民副主任医师  
刘展主任医师  
茅爱武教授  
施宏主任医师  
孙冬林教授  
孙明军教授  
田锦林副主任医师  
万军教授  
王艳红主治医师  
王跃东主任医师  
吴杰主任医师  
吴灵飞教授  
余日胜教授  
张火俊副教授  
张立玮教授  
钟良教授  
诸葛宇征主任医师

**消化中西医结合学**  
陈泽雄主任医师

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

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



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

胥萍主任技师  
袂茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赅宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

#### 消化病理学

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

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

#### 消化护理学

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

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

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



## 述评

1989 功能保留手术在早期胃癌治疗中的作用

徐佳, 余四特, 赵刚, 邱江锋

1995 急性胰腺炎与肝功能异常之间的“因-果”关系研究进展

秧茂盛, 张红晴

2000 肠道菌群失调——非酒精性脂肪肝病治疗新靶点

唐外姣, 周本杰

2007 肠道梭菌的研究进展

刘又嘉, 贺璐, 郭艳芳, 谭周进

2015 中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用及指导意义

严安, 高瑞珂, 李杰

## 基础研究

2022 “健脾和胃祛湿方”对大鼠肝组织CYP450酶作用和初步机制

吕雪幼, 郭利华

2028 自然杀伤细胞抑制肝癌肺转移

申九妹, 熊共鹏, 郑启忠, 张宏斌, 洪再发

## 临床研究

2039 SHP-2在结直肠癌组织中的表达及临床意义

谭婉燕, 熊枝繁

## 文献综述

2045 *KRAS/BRAF*基因与结肠癌糖代谢研究现状

刘亮, 黄劲柏, 邱大胜

## 临床实践

2051 微信平台管理对肺癌化疗患者主要照顾者消化系统和照顾负担评分的效果

陶军芝

2056 辅助呼吸训练合腹部按摩护理对慢性阻塞性肺疾病稳定期便秘患者的疗效

王佳晓

2061 急诊腹痛患者应用分诊护理的效果

陈赛庆

2065 布拉氏酵母菌散对活动期溃疡性结肠炎钙卫蛋白及炎性因子的影响

周威

## 附录

I – V 《世界华人消化杂志》投稿须知  
I 2017年国内国际会议预告

## 志谢

I – II 志谢《世界华人消化杂志》编委



## 消 息

- 1999 《世界华人消化杂志》栏目设置  
2006 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
2027 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
2038 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
2044 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
2055 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
2060 《世界华人消化杂志》正文要求  
2070 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李杰, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科. 主要从事中西医结合防治消化系统恶性肿瘤、肺癌的作用及分子机制研究. 2011年获得全国首届中西医结合优秀青年贡献奖, 2012年入选中国中医科学院“中青年名中医”. 曾先后主持和参与国家自然科学基金、国家科技攻关、国际合作课题10余项, 并荣获国家科技进步二等奖、北京市科学技术进步二等奖、中国中医科学院、中国中西医结合学会、中华中医药学会科技进步一等奖各1项. 先后发表文章80余篇, 主编丛书5部.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 25 Number 22 August 8, 2017

### EDITORIAL

1989 Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer

*Xu J, Yu ST, Zhao G, Qiu JF*

1995 Reciprocal "cause-effect" relationship between acute pancreatitis and liver dysfunction

*Yang MS, Zhang HQ*

2000 Imbalance of intestinal flora: A new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment

*Tang WJ, Zhou BJ*

2007 Research progress of intestinal *Clostridium*

*Liu YJ, He L, Guo YF, Tan ZJ*

2015 Role of Chinese medicine preventive theory in guiding prevention and treatment of malignant gastrointestinal tumors

*Yan A, Gao RK, Li J*

### BASIC RESEARCH

2022 Effect of Jianpi Hewei Qushi Fang on activity and expression of CYP450 enzymes in liver tissue of rats

*Ly XY, Guo LH*

2028 Natural killer cells inhibit pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma

*Shen JM, Xiong GP, Zheng QZ, Zhang HB, Hong ZF*

### CLINICAL RESEARCH

2039 Clinical significance of expression of SHP-2 in colorectal carcinoma

*Tan WY, Xiong ZF*

**REVIEW**

- 2045 Association between *KRAS/BRAF* gene and glucose metabolism in colon cancer

*Liu L, Huang JB, Qiu DS*

**CLINICAL PRACTICE**

- 2051 Impact of WeChat platform-based nursing care on digestive system symptoms and care burden of primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy

*Tao JZ*

- 2056 Efficacy of assisted breathing training combined with abdominal massage care in management of constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

*Wang JX*

- 2061 Clinical effects of triage nursing care in patients with emergency abdominal pain

*Chen SQ*

- 2065 *Saccharomyces boulardii* powder combined with mesalazine for treatment of active ulcerative colitis: Curative effect and impact on fecal calprotectin and serum inflammatory factors

*Zhou W*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 22 August 8, 2017

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jie Li, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiang, Xicheng District, Beijing 100053, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** August 8, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

## 功能保留手术在早期胃癌治疗中的作用

徐佳, 余四特, 赵刚, 邱江锋

徐佳, 余四特, 赵刚, 邱江锋, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科上海市 200127

邱江锋, 主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的临床与基础研究.

**作者贡献分布:** 本文由徐佳、余四特、赵刚及邱江锋共同完成; 由徐佳执笔成文; 余四特检索整理文献; 赵刚与邱江锋指导修改论文.

**通讯作者:** 邱江锋, 主任医师, 200127, 上海市浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科.

qiujiangfeng@renji.com  
电话: 021-68383711

收稿日期: 2017-03-24

修回日期: 2017-05-09

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-08-08

### Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer

Jia Xu, Si-Te Yu, Gang Zhao, Jiang-Feng Qiu

Jia Xu, Si-Te Yu, Gang Zhao, Jiang-Feng Qiu, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

**Correspondence to:** Jiang-Feng Qiu, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 160 Pujian Road, Shanghai 200127, China. qiujiangfeng@renji.com

Received: 2017-03-24

Revised: 2017-05-09

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-08-08

### Abstract

With the enhancement of people's health awareness and the improvement of medical

diagnostic technology, the number of early gastric cancer (EGC) cases keeps increasing year by year. Function-preserving gastrectomy (FPG) can achieve R0 resection and lymphadenectomy, but it limits the extent of gastrectomy and preserves the pylorus and vagal nerve, thus preserving gastric anatomy and function. The surgical type of FPG includes pylorus preserving gastrectomy (PPG), proximal gastrectomy (PG), segmental resection (SG) and local resection (LG). In addition, both endoscopic mucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD) are also considered to belong to the scope of FPG. Since most of EGC patients will have long-term survival after operation (five-year survival rate > 90%), it is of great significance to preserve partial gastric function under the premise of radical gastrectomy so that the postoperative quality of life of EGC patients can be improved.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Early gastric cancer; Function-preserving; Gastrectomy

Xu J, Yu ST, Zhao G, Qiu JF. Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 1989-1994 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/1989.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.1989>

### 摘要

随着人们健康意识的增加和胃镜等医疗诊断技术的不断进步, 早期胃癌的诊断率逐年上升. 早期胃癌的功能保留胃切除术是在根

### 背景资料

当今, 人们的健康意识在不断提高, 高清胃镜等诊断技术越来越成熟, 早期胃癌被发现的比例也逐年增加. 功能保留手术能够尽可能多的保留胃的解剖和生理功能, 越来越多的受到外科医生和患者的青睐, 这使得功能保留手术的研究也在如火如荼地进展着.

### 同行评议者

王晓鹏, 副主任医师, 甘肃省人民医院普外科

## ■ 研究前沿

能够更好地保留早期胃癌患者的解剖和生理功能, 显著提高患者的生存质量, 这是今后治疗早期胃癌的趋势。目前日韩等国家已开展大量临床研究, 功能保留手术术式层出不穷, 给患者带来了便利。我国人口众多, 随着检测技术手段不断提高, 早期胃癌检出率增加, 这也将推动功能保留手术在中国的发展和运用。

治原发病灶, 行标准淋巴结清扫前提下, 限制胃切除范围, 同时保留幽门及迷走神经功能, 以达到改善患者术后生活质量的目的, 其手术方式包括: 保留幽门的胃切除术, 近端胃切除术, 胃节段切除以及局部切除。此外, 内镜下黏膜切除术和黏膜剥离也被认为属于功能保留胃切除术范畴。对于大部分早期胃癌患者, 根治性手术具有良好的治疗效果, 其5年生存率在90%以上。因此, 在达到手术根治目的的前提下, 保留部分胃的解剖和生理功能, 提高患者术后的生活质量, 对早期胃癌患者具有重要的意义。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 早期胃癌; 功能保留; 胃切除术

**核心提要:** 早期胃癌的功能保留手术术式主要包括保留幽门的胃切除术、近端胃切除术、胃节段切除以及局部切除, 能在达到手术根治目的前提下, 同时保留部分胃的解剖和生理功能, 在早期胃癌治疗中发挥着显著优势。

徐佳, 余四特, 赵刚, 邱江峰. 功能保留手术在早期胃癌治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 1989-1994 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/1989.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.1989>

## 0 引言

胃癌是最常见的消化系肿瘤之一, 我国胃癌的年发病率和死亡率分别居各恶性肿瘤的第2位和第3位。虽然与日韩等胃癌诊治发达国家相比, 我国早期胃癌的检出率相对较低, 但由于我国的人口基数大, 因此每年的早期胃癌的新发病人数也高达5万以上<sup>[1]</sup>。而且, 随着人们健康意识的增加和高清胃镜等诊断技术的不断进步, 早期胃癌的比例还将不断增加。对于大部分早期胃癌患者, 术后可获得长期生存, 其5年生存率在90%以上<sup>[2]</sup>。在达到手术根治目的的前提下, 最大限度保留胃的正常解剖和生理功能, 以提高早期胃癌患者术后的生活质量, 具有重要临床意义。早在1967年, 以保留幽门的胃切除术(pylorus-preserving gastrectomy, PPG)为代表的功能保留胃切除术(function preserving gastrectomy, FPG)被提出并应用于胃良性溃疡的外科治疗, 目前已逐渐成为治疗早期胃癌的理想术式。早期胃癌的功

能保留胃切除术是在根治原发病灶, 行标准淋巴结清扫前提下, 限制胃切除范围, 同时保留幽门及迷走神经功能, 以达到改善患者术后生活质量的目的, 其包括的手术方式有: PPG, 近端胃切除术(proximal gastrectomy, PG), 胃节段切除(segmental gastrectomy, SG)以及局部切除(local gastrectomy, LG)。此外, 内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和黏膜剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD)也被认为属于FPG范畴。随着腹腔镜技术的广泛应用, 腹腔镜下FPG手术将功能保留理念和微创操作技术完美结合, 真正达到微创治疗效果, 使患者快速康复的同时, 保留胃的正常生理功能, 显著提高手术的近期和远期疗效。

## 1 保留幽门的胃切除术

Maki等<sup>[3]</sup>于1967最早提出PPG, 并应用于胃溃疡治疗。20世纪70年代, 随着早期胃癌(early gastric cancer, EGC)定义的提出及其组织病理学发展, PPG手术治疗EGC的安全性及有效性得到认可, 并逐步应用于中1/3早期胃癌的治疗, 成为经典的保留功能胃切除术式。2010年, 在第3版日本胃癌治疗指南中, PPG手术被列入EGC可选的手术方式之一<sup>[4]</sup>。根据指南推荐, PPG适用于术前评估cT1N0且肿瘤位于胃中段1/3的早期胃癌患者, 病灶下极距幽门>4 cm。PPG手术要点包括, 保留幽门及近端3-4 cm幽门管, 并保留胃窦及幽门部血供(胃右血管及幽门下动静脉), 保留迷走神经肝支、幽门支以保证幽门部正常的神经支配。目前, 腹腔镜辅助保留幽门胃切除术(laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy, LAPPG)手术在日、韩已广泛用于EGC治疗, 但国内该术式还未得到广泛开展<sup>[5]</sup>。

目前关于PPG手术主要的争论焦点在于根治性与功能保留之间的矛盾, 其重点在于对PPG手术淋巴结清扫彻底性的担忧。由于PPG手术需要完整保留胃窦的神经及血供, 相应区域淋巴结清扫(No.1、5、6、12)会受到影响, 尤其由于迷走神经肝支及幽门支与肝固有动脉及胃右动脉伴行, 无法对No.5及12淋巴结实施清扫, 以上原因会导致术者对根治手术的彻底性产生担忧。然而, 回顾性研究<sup>[6,7]</sup>发现, 对于肿瘤位于胃中1/3的T1期胃癌, No.5淋巴结的转移发生率仅0%-0.5%, 而作为胃癌转移的



第二站淋巴结, No.12淋巴结转移的发生率更低。而且, Kong等<sup>[6]</sup>通过对1802例胃癌根治标本各组淋巴结转移情况统计后发现, 当肿瘤距幽门 $\geq 6$  cm时, No.5淋巴结的转移发生率为0%(T1a期)和0.9%(T1b期), No.6的转移发生率为0.0%(T1a)和1.8%(T1b期)。Suh等<sup>[8]</sup>的研究结果还显示, LAPPG与腹腔镜辅助远端胃切除(laparoscopic assisted distal gastrectomy, LADG)相比, 前者No.1、6淋巴结的清扫数与后者差异有统计学意义。从术后的远期随访结果看, 接受LAPPG的患者, 无论是术后总体存活率还是无复发存活率, 均与LADG术后患者相似<sup>[8,9]</sup>。Xiao等<sup>[10]</sup>对1213例早期胃癌术后病例随访Meta分析发现, PPG在术后生存期, 术后排空障碍、吻合口瘘方面均不劣于远端胃切除, 其安全性得到认可。因此, 在肿瘤的根治性方面, LAPPG可以达到标准D2根治术的治疗效果, 使患者得到理想的长期生存目的。

对于迷走神经属支的保留, 有文献报道<sup>[11]</sup>需保留迷走神经腹腔支。但由于迷走神经腹腔支解剖部位与胃左动脉关系密切, 很难在手术中同时兼顾神经保留和彻底清扫第7组淋巴结, 而在胃中1/3早期胃癌中, 第7组淋巴结的转移率高达5.2%<sup>[12]</sup>, 第14版日本胃癌处理规约也已将第7组淋巴结归为D1清扫范围内。因此, 在行LAPPG手术时, 需强调对第7组淋巴结做完整清扫而不要求一定保留迷走神经腹腔支。既往研究<sup>[8]</sup>的术后随访结果也提示切除腹腔支并未影响胃窦的正常生理功能。

由于LAPPG手术完整保留了幽门及胃窦部的正常解剖生理功能, 因此显著减少了术后倾倒综合征及胆汁返流性疾病的发生。文献报道<sup>[13-15]</sup>传统远端胃切除毕I式吻合术后倾倒综合征的发生率为4%-46%, 而PPG术后仅0%-13%。术后复查胃镜也发现, PPG患者术后残胃炎的严重程度也显著低于接受毕I式吻合的患者<sup>[16,17]</sup>。而且, 随着术后随访时间的延长, LAPPG手术在改善患者营养状况方面的优势也更加明显<sup>[15,18]</sup>。此外, LAPPG手术还可以降低胃癌手术后胆囊结石的发生率, Suh等<sup>[8]</sup>的研究发现LAPPG及LADG患者术后胆囊结石的3年累积发生率分别为0.0%和6.5%, 两者具有显著性差异。但是, PPG术后较易发生胃排空障碍, 文献报道<sup>[19-22]</sup>PPG术后发生胃潴留症状的比率为6.2%-10.3%。许多因素可能影响PPG

术后胃排空功能, 包括胃窦部血供<sup>[7]</sup>、吻合口与幽门距离<sup>[23,24]</sup>以及患者年龄<sup>[25]</sup>等, 因此通过合理选择患者及标准化手术操作流程可以预防术后胃潴留的发生。即使术后出现胃排空功能障碍, 一般通过保守治疗都可以治愈或显著改善症状。即使症状顽固的患者, 在术后2年左右, 相关症状也都会自行缓解<sup>[15]</sup>。在近期最大宗的关于LAPPG的临床报道<sup>[8]</sup>中, 116例接受LAPPG手术的早期胃癌患者, 仅9例(7.8%)术后发生胃排空功能障碍, 且所有患者均通过保守治疗后痊愈, 其中大多数患者(7例)接受单次球囊扩张后, 进食状况即可获得显著改善。因此, 对于肿瘤位于胃中1/3的早期胃癌患者, LAPPG是一种安全可行的术式, 能达到与传统远端根治术相似的肿瘤根治目的, 且不增加额外手术风险, 明显改善患者术后营养状况及生活质量。但是, 由于目前现有的关于PPG手术的临床研究多为回顾性研究, 且研究病例数相对较少, 术后的随访时间也较短, 无法客观充分获知LAPPG的远期疗效, 因此还需开展相关前瞻性对照研究, 对该术式的有效性、安全性及优势与否进行进一步验证。

## 2 近端胃切除术

根据日本胃癌协会第3版胃癌治疗指南<sup>[4]</sup>推荐, 全胃和近端胃切除均可作为上1/3早期胃癌的可选择术式。虽然全胃和近端胃手术的术后远期复发和生存率相仿, 但由于全胃切除手术时间长、步骤多, 且术后常常伴随体质量下降和营养吸收障碍, 甚至出现严重低蛋白血症或贫血<sup>[26]</sup>。因此, 对于cT1N0发生于上1/3胃的早期胃癌, 更多的学者推荐采用近端胃切除术。但传统的近端胃切除由于切除了贲门及食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES), 导致严重的食道返流症状。文献报道<sup>[27]</sup>传统的近端胃癌术后60%-70%的患者存在返流性食管炎表现。因此, 如何在预防返流性食管炎的同时保留远端胃的解剖生理功能, 是上1/3早期胃癌功能保留手术所关注的重点。目前提出的术式主要包括: 保留贲门的胃切除术、管状胃、间置空肠、双通道等, 都力求在保留部分胃肠器功能的同时减少对患者生活质量的影响。

保留贲门及食管下段的胃切除术式, 其优点在于保留了贲门及LES的抗返流作用。但是该术式不适用于已浸润至贲门部的胃癌和皮

## ■创新盘点

本文系统阐述了早期胃癌功能保留手术的部分手术方式, 以及这些手术在早期胃癌治疗中发挥的优势作用。



### 应用要点

功能保留手术有助于提高早期患者的术后生存质量, 具有优良的应用前景。

革型胃癌, 术中需病理检查确保近端切缘无肿瘤浸润。而且对于贲门周围的局部淋巴结清扫, 尤其是第2组淋巴结的清扫也是该术式存在争议的原因之一。国内学者报道<sup>[28]</sup>, 保留贲门的胃切除术符合根治术要求, 在术后6 mo、1、2年分别作胃镜检查未见癌复发, 1年生存率100%, 2年生存率93.3%, 长时间生存率待随访。日本亦有学者报道<sup>[27]</sup>, 保留贲门的近端胃切除术后5年生存率为100%, 而传统近端胃切除术后5年生存率为93%。可见, 在严格遵循手术根治原则的前提下, 保留贲门的胃切除术可以获得令人满意的预后。管状胃成形术由Shiraishi等<sup>[29]</sup>于1998年首次报道应用于治疗近端早期胃癌, 手术中切除近端2/3胃之后行20 cm×4 cm管状胃成形, 并与食管残端吻合。管状胃使食物快速通过, 避免了食物的潴留, 同时切除了大部分胃, 减少了胃酸的分泌, 客观上减少了返流的物质基础, 能有效预防食道返流的发生。不足之处在于管状胃成形术存在较长的胃壁切缘, 可能导致切缘出血及愈合不良, 并且管状胃管腔过窄易导致吻合口张力升高, 增加术后发生吻合口漏及吻合口狭窄的风险。

间置空肠术<sup>[30]</sup>是于距离屈氏韧带下约20 cm处切取15 cm左右的空肠, 保留其系膜和血供, 间置空肠的远端与近端胃进行结肠后吻合, 距吻合口10 cm左右将间置空肠的近端与食管残端吻合, 并将空肠残端闭合。该术式能有效缓冲消化液的返流, 且增加了残胃容量, 患者术后进食量未明显减少, 营养状况和生活质量均优于行食管残胃直接吻合的患者<sup>[31]</sup>。相关研究<sup>[32]</sup>表明, 空肠间置组的返流性食管炎及烧心症状分别较直接吻合组减少42%和58%, 且空肠间置组在吻合口瘘(1.8%)、吻合口狭窄发生率(3.5%)、体质量增加值(3.29 kg±1.95 kg)和血红蛋白增加值(2.94 mmol/L±8.29 mmol/L)方面均明显优于直接吻合组(8.2%、14.3%、0.35 kg±1.12 kg和0.85 mmol/L±7.64 mmol/L)。Harrison等<sup>[33]</sup>对98例近端胃癌患者行部分胃切除术和全胃切除术并进行比较, 发现两者的5年生存率相仿(分别为45%和41%), 可见近端胃切除术与全胃切除术有相同的长期疗效, 并且近端胃切除由于保留了远端胃功能, 对于改善患者术后生活质量有着重要意义。

双通道法<sup>[34]</sup>是在间置空肠基础上的改良, 在距屈氏韧带下20-25 cm处切断空肠, 带血管

弓远端空肠段经结肠后上提, 与食管端侧吻合, 距食管空肠吻合口下方约15 cm处行空肠与残胃后壁侧侧吻合, 然后距胃空肠吻合口约20 cm处行近端空肠与远端空肠侧侧吻合。文献报道<sup>[35]</sup>行双通道法的患者术后返流性食管炎的发生率为4.65%, 明显低于食管残胃直接吻合的患者(端端吻合为15.4%, 侧侧吻合为37.8%); 术后6 mo的体质量减轻5.9%, 相比于全胃切除术的16%有着明显地改善。但无论是间置空肠法或是双通道法, 都存在操作复杂, 吻合口过多的缺点。

### 3 局限性胃切除术

局限性胃切除术包括胃节段切除、局部切除及内镜下ESD或EMR。胃节段切除是指小范围胃环周切除, 局部切除指胃楔形切除完整切除病灶。但以上手术方式极大限制淋巴结清扫范围, 因此为保证肿瘤的根治性, 通常需联合前哨淋巴结导航手术(sentinel node navigation surgery, SNNS), 通过术前或术中于病灶周注射染料判断对可能发生转移的淋巴区域进行预判, 以进行精准的淋巴结清扫<sup>[36]</sup>。虽然SNNS具有广阔临床应用前景, 但由于胃淋巴回流复杂、胃癌跳跃转移等特点, 目前对淋巴转移预测的准确性尚不令人满意<sup>[37]</sup>, 因此还需严格选择治疗人群前提下, 在少数中心做试验性研究, 不推荐作为治疗早期胃癌的常规手术方式开展。内镜下病灶切除通常被认为属于内科操作范畴, 但内镜治疗也被认为是作为最佳的保留功能手术。内镜治疗目前可应用于cT1N0肿瘤, 但手术指证要求严格把握。日本指南推荐应用于分化较好、无溃疡形成、<2 cm的早期胃癌。如病理证实低分化、脉管浸润、切缘阳性、淋巴结转移或侵犯黏膜下层深部均认为切除不完全, 需行补救手术, 包括胃切除术及淋巴结清扫。临床中治疗不彻底的情况也时有发生, 因此有研究探索双镜联合治疗早期胃癌, 即在内镜下切除原发病灶, 联合腹腔镜下行针对性的前哨淋巴结清扫, 为我们提供一条治疗思路。

### 4 总结

在根治原发病灶的前提下, 更好的保留胃的解剖结构和生理功能, 是今后治疗早期胃癌的趋势。功能保留胃手术对于提高患者术后生存质量具有重要意义, 并且联合腹腔镜技术

可充分发挥其微创、快速康复的优势, 进一步改善患者预后。但PFG需在术前进行全面评估, 严格把握手术指征, 确保手术根治性和安全性。目前PFG在日、韩已开展大量的临床研究, LAPPG、LAPG的技术已日趋成熟, 各种改良的手术方式也层出不穷。我国胃癌患病率高, 随诊断技术的发展, 早期胃癌检出率逐步上升, 也将推动PFG在中国的发展。

## 5 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Zhao EH, Ling TL, Cao H. Current status of surgical treatment of gastric cancer in the era of minimally invasive surgery in China: Opportunity and challenge. *Int J Surg* 2016; 28: 45-50 [PMID: 26889972 DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.02.027]
- Maki T, Shiratori T, Hatafuku T, Sugawara K. Pylorus-preserving gastrectomy as an improved operation for gastric ulcer. *Surgery* 1967; 61: 838-845 [PMID: 5338114]
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123 [PMID: 21573742 DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4]
- Saito T, Kurokawa Y, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Current status of function-preserving surgery for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17297-17304 [PMID: 25516640 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17297]
- Kong SH, Kim JW, Lee HJ, Kim WH, Lee KU, Yang HK. The safety of the dissection of lymph node stations 5 and 6 in pylorus-preserving gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3252-3258 [PMID: 19639365 DOI: 10.1245/s10434-009-0646-7]
- Nunobe S, Hiki N, Fukunaga T, Tokunaga M, Ohyama S, Seto Y, Yamaguchi T. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy: preservation of vagus nerve and infrapyloric blood flow induces less stasis. *World J Surg* 2007; 31: 2335-2340 [PMID: 17952497 DOI: 10.1007/s00268-007-9262-5]
- Suh YS, Han DS, Kong SH, Kwon S, Shin CI, Kim WH, Kim HH, Lee HJ, Yang HK. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy is better than laparoscopy-assisted distal gastrectomy for middle-third early gastric cancer. *Ann Surg* 2014; 259: 485-493 [PMID: 23652333 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318294d142]
- Park DJ, Lee HJ, Jung HC, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Clinical outcome of pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer in comparison with conventional distal gastrectomy with Billroth I anastomosis. *World J Surg* 2008; 32: 1029-1036 [PMID: 18256877 DOI: 10.1007/s00268-007-9441-4]
- Xiao XM, Gao C, Yin W, Yu WH, Qi F, Liu T. Pylorus-Preserving versus Distal Subtotal Gastrectomy for Surgical Treatment of Early Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 870-879 [PMID: 26176089]
- 张弛, 张健, 胡祥. 腹腔镜保留幽门及迷走神经胃切除术治疗早期胃癌. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 381-385
- Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marrelli D, Petrioli R, Polom K, Roviello F, Santullo F, Morino M. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2875-2893 [PMID: 26973384 DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2875]
- Nishikawa K, Kawahara H, Yumiba T, Nishida T, Inoue Y, Ito T, Matsuda H. Functional characteristics of the pylorus in patients undergoing pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Surgery* 2002; 131: 613-624 [PMID: 12075173 DOI: 10.1067/msy.2002.124630]
- Zhang D, Shimoyama S, Kaminishi M. Feasibility of pylorus-preserving gastrectomy with a wider scope of lymphadenectomy. *Arch Surg* 1998; 133: 993-997 [PMID: 9749854 DOI: 10.1001/archsurg.133.9.993]
- Nakane Y, Akehira K, Inoue K, Iiyama H, Sato M, Masuya Y, Okumura S, Yamamichi K, Hioki K. Postoperative evaluation of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 590-595 [PMID: 10791245]
- Kubo M, Sasako M, Gotoda T, Ono H, Fujishiro M, Saito D, Sano T, Katai H. Endoscopic evaluation of the remnant stomach after gastrectomy: proposal for a new classification. *Gastric Cancer* 2002; 5: 83-89 [PMID: 12111583 DOI: 10.1007/s101200200014]
- Nagano H, Ohyama S, Sakamoto Y, Ohta K, Yamaguchi T, Muto T, Yamaguchi A. The endoscopic evaluation of gastritis, gastric remnant residue, and the incidence of secondary cancer after pylorus-preserving and transverse gastrectomies. *Gastric Cancer* 2004; 7: 54-59 [PMID: 15052441 DOI: 10.1007/s10120-004-0269-4]
- Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, Johata K, Sahara M, Naka T, Terashita S, Yokoyama S, Matsuyama K. Postoperative evaluation of pylorus-preserving procedures compared with conventional distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Today* 2001; 31: 774-779 [PMID: 11686554 DOI: 10.1007/s005950170046]
- Nunobe S, Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T. Symptom evaluation of long-term postoperative outcomes after pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 167-172 [PMID: 17922094 DOI: 10.1007/s10120-007-0434-7]
- Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Fukunaga T, Kumagai K, Nohara K, Sano T, Yamaguchi T. Postoperative outcomes and complications after laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg* 2011; 253: 928-933 [PMID: 21358534 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182117b24]
- Ikeguchi M, Hatada T, Yamamoto M, Miyake T, Matsunaga T, Fukuda K, Saito H, Tatebe S. Evaluation of a pylorus-preserving gastrectomy for patients preoperatively diagnosed with early gastric cancer located in the middle third of the stomach. *Surg Today* 2010; 40: 228-233 [PMID: 20180075 DOI: 10.1007/s00595-009-4043-4]

## ■名词解释

早期胃癌的功能保留胃切除术: 是指在根治原发病灶, 行标准淋巴结清扫前提下, 限制胃切除范围, 同时保留幽门及迷走神经功能, 以达到改善患者术后生活质量的目的。

# ■ 同行评价

本文就功能保留胃手术在早期胃癌治疗中的作用作一述评, 作者就早期胃癌的功能保留胃切除术着重进行了阐述与分析, 对于功能保留胃手术的发展及应用前景进行了评价. 为国内消化专业医生在早期胃癌的功能保留胃切除的应用给予了有益的指导.

- 22 Tanaka N, Katai H, Saka M, Morita S, Fukagawa T. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy: a matched case-control study. *Surg Endosc* 2011; 25: 114-118 [PMID: 20526619 DOI: 10.1007/s00464-010-1142-7]
- 23 Nakane Y, Michiura T, Inoue K, Sato M, Nakai K, Yamamichi K. Length of the antral segment in pylorus-preserving gastrectomy. *Br J Surg* 2002; 89: 220-224 [PMID: 11856138 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01984.x]
- 24 Morita S, Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Sano T, Katai H. Correlation between the length of the pyloric cuff and postoperative evaluation after pylorus-preserving gastrectomy. *Gastric Cancer* 2010; 13: 109-116 [PMID: 20602198 DOI: 10.1007/s10120-010-0549-0]
- 25 Yamaguchi T, Ichikawa D, Kurioka H, Ikoma H, Koike H, Otsuji E, Ueshima Y, Shioaki Y, Lee CJ, Hamashima T, Deguchi E, Ikeda E, Mutoh F, Yamagishi H. Postoperative clinical evaluation following pylorus-preserving gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 883-886 [PMID: 15143939]
- 26 Masuzawa T, Takiguchi S, Hirao M, Imamura H, Kimura Y, Fujita J, Miyashiro I, Tamura S, Hiratsuka M, Kobayashi K, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y. Comparison of perioperative and long-term outcomes of total and proximal gastrectomy for early gastric cancer: a multi-institutional retrospective study. *World J Surg* 2014; 38: 1100-1106 [PMID: 24310733 DOI: 10.1007/s00268-013-2370-5]
- 27 Shinohara T, Ohyama S, Muto T, Kato Y, Yanaga K, Yamaguchi T. Clinical outcome of high segmental gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *Br J Surg* 2006; 93: 975-980 [PMID: 16739101 DOI: 10.1002/bjs.5388]
- 28 Kim DJ, Lee JH, Kim W. Lower esophageal sphincter-preserving laparoscopy-assisted proximal gastrectomy in patients with early gastric cancer: a method for the prevention of reflux esophagitis. *Gastric Cancer* 2013; 16: 440-444 [PMID: 23065041 DOI: 10.1007/s10120-012-0202-1]
- 29 Shiraishi N, Hirose R, Morimoto A, Kawano K, Adachi Y, Kitano S. Gastric tube reconstruction prevented esophageal reflux after proximal gastrectomy. *Gastric Cancer* 1998; 1: 78-79 [PMID: 11957047 DOI: 10.1007/s101209800023]
- 30 Kinoshita T, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Laparoscopic proximal gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer in the proximal third of the stomach: a retrospective comparison with open surgery. *Surg Endosc* 2013; 27: 146-153 [PMID: 22736285 DOI: 10.1007/s00464-012-2401-6]
- 31 张斌, 姬社青, 花亚伟, 刘英强. 空肠间置术在近端胃癌根治术中的应用. *中华肿瘤杂志* 2013; 35: 530-533
- 32 Nakamura M, Yamaue H. Reconstruction after proximal gastrectomy for gastric cancer in the upper third of the stomach: a review of the literature published from 2000 to 2014. *Surg Today* 2016; 46: 517-527 [PMID: 25987497 DOI: 10.1007/s00595-015-1185-4]
- 33 Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer. *Surgery* 1998; 123: 127-130 [PMID: 9481396 DOI: 10.1016/S0039-6060(98)70248-X]
- 34 Sakuramoto S, Yamashita K, Kikuchi S, Futawatari N, Katada N, Moriya H, Hirai K, Watanabe M. Clinical experience of laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with Toupet-like partial fundoplication in early gastric cancer for preventing reflux esophagitis. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 344-351 [PMID: 19717038 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.04.011]
- 35 Ahn SH, Jung DH, Son SY, Lee CM, Park DJ, Kim HH. Laparoscopic double-tract proximal gastrectomy for proximal early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 562-570 [PMID: 24052482 DOI: 10.1007/s10120-013-0303-5]
- 36 Yano K, Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. The efficiency of micrometastasis by sentinel node navigation surgery using indocyanine green and infrared ray laparoscopy system for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15: 287-291 [PMID: 22041868 DOI: 10.1007/s10120-011-0105-6]
- 37 Lianos GD, Hasemaki N, Vaggelis G, Karampa A, Anastasiadi Z, Lianou A, Papanikolaou S, Floras G, Bali CD, Lekkas E, Katsios C, Mitsis M. Sentinel node navigation in gastric cancer: new horizons for personalized minimally invasive surgical oncology? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 91 [PMID: 28138656 DOI: 10.21037/tgh.2016.12.02]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## 急性胰腺炎与肝功能异常之间的“因-果”关系研究进展

秧茂盛, 张红晴

秧茂盛, 张红晴, 吉首大学医学院转化医学研究中心 湖南省吉首市 416000

秧茂盛, 教授, 主要从事复杂性疾病的病理机制与临床治疗的研究.

作者贡献分布: 本文由秧茂盛与张红晴共同完成.

通讯作者: 秧茂盛, 教授, 416000, 湖南省吉首市大田湾武陵东路43号, 吉首大学医学院转化医学研究中心.  
yms1965@jssu.edu.cn  
电话: 0743-8759168

收稿日期: 2017-04-26

修回日期: 2017-05-10

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-08-08

### Reciprocal “cause-effect” relationship between acute pancreatitis and liver dysfunction

Mao-Sheng Yang, Hong-Qing Zhang

Mao-Sheng Yang, Hong-Qing Zhang, Research Center of Translational Medicine, Jishou University School of Medicine, Jishou 416000, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Mao-Sheng Yang, Professor, Research Center of Translational Medicine, Jishou University School of Medicine, 43 Wuling East Road, Datianwan, Jishou 416000, Hu'nan Province, China. yms1965@jssu.edu.cn

Received: 2017-04-26

Revised: 2017-05-10

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-08-08

### Abstract

The relationship between acute pancreatitis (AP) and liver dysfunction is a new clinical

topic, and the existing findings suggest that AP can affect the liver, and liver dysfunction can also affect the pancreas. There may be a reciprocal “cause-effect” relationship between AP and liver dysfunction. The aim of this paper is to retrieve and analyze the literature, published in the past ten years, which studied the relationship between AP and liver dysfunction. We focus on the definitions of AP and liver dysfunction, AP induced liver dysfunction and its mechanism, liver dysfunction induced AP and its mechanism, the relationship between AP and liver dysfunction and their clinical significance. We hope to provide some new insights into the clinical prevention and treatment of “AP” or “liver dysfunction”, and into the clarification of the pathological mechanism of “AP” or “liver dysfunction”.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Liver dysfunction; “Cause-effect” relationship

Yang MS, Zhang HQ. Reciprocal “cause-effect” relationship between acute pancreatitis and liver dysfunction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 1995-1999 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/1995.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.1995>

### 摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)与肝功能异常之间的关系问题是一个全新的临床课题, 现有的研究结果暗示: AP易累及肝脏, 肝功能受损也可影响胰腺. AP与肝功能异常之

### 背景资料

虽然对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)引起的多脏器功能受损有诸多报道, 但AP与肝功能异常之间的关系仍有很多不明之处. 近10年来的研究结果暗示: AP易累及肝脏, 肝功能受损也可影响胰腺. 揭示AP和肝功能异常之间的相互关系, 可为其临床防治和基础病理机制研究提供新思路.

### 同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科



## ■ 研究前沿

最新的临床研究提示, AP常合并肝功能异常, 且肝功能异常也可诱发AP。前人的临床发现表明, AP与肝功能异常之间可能存在着一定的互为“因-果”的关系, 这是一个新的课题, 值得进一步探索。

间可能存在着一定的互为“因-果”的关系。本文检索和分析了近十年来有关AP与肝功能异常之间关系的文献报道, 从AP与肝功能异常的概念、AP诱发的肝功能异常及其机制、肝功能异常诱发的胰腺炎及其机制、胰腺炎与肝功能损伤之间的相互关系及临床意义等方面进行了综述, 期望能够为对临床预防和治疗“AP”或“肝功能异常”提供新的思考, 并为探索“AP”或“肝功能异常”的病理机制提供新的研究方向。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; 肝功能异常; “因-果”关系

**核心提要:** 评估急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)与肝功能异常之间的“因-果”关系, 对预防和治疗AP诱发的肝功能异常、或预防和治疗肝功能异常导致的AP等均具有重要临床价值。

秧茂盛, 张红晴. 急性胰腺炎与肝功能异常之间的“因-果”关系研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 1995-1999  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/1995.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.1995>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引起的疾病。胰腺有水肿、充血或出血、坏死, 临床表现为腹痛、腹胀、恶心、呕吐、发热等症状; 化验血和尿中淀粉酶含量升高; 是临床常见的急症之一, 具有并发症多和死亡率高的特点, 肝脏常为受累器官<sup>[1,2]</sup>。

肝功能是指肝脏的生理功能, 即解毒功能、代谢功能、分泌胆汁、免疫防御功能等。肝功能异常是指肝脏受到某些致病因素的伤害, 引起肝脏形态结构的破坏和肝功能的失常, 诱发肝脏的代谢或解毒功能下降、诱发出血倾向、阻碍胆汁的形成和排泄等, 从而导致多种并发症的发生<sup>[3-5]</sup>。

但是, AP与肝功能异常之间是否存在“因-果”关系? 国内外学术界, 对此尚未达成共识。为此, 本文就近10年来国内外有关“AP与肝功能异常之间的相关性”研究进展作一综述, 期望可为揭示AP与肝功能异常之间的“因-果”关系、预防和治疗AP诱发的肝功能异常、或

预防和治疗肝功能异常导致的AP等, 提供理论基础和研究证据。

## 1 AP诱发的肝功能异常及其机制

AP发病时, 肝脏是最早受累的胰外器官<sup>[6]</sup>。尽管目前对AP诱发肝功能损害病理机制的认识, 还十分有限。但多种因素协同作用的假说获得了多数学者的认可<sup>[6,7]</sup>。例如: 胰腺静脉血首先回流至肝脏, 胰腺发生炎症时, 多种炎症因子(比如: 弹力蛋白酶、激肽、组织胺等)就可经胰腺静脉血输送到肝脏, 而对肝细胞造成损害; 此外, AP导致的胰腺组织水肿, 可以压迫胆总管而引起胆管梗阻, 增高胆管内压力、诱发细菌感染, 也可对肝脏的组织细胞造成损害; 从而诱发肝功能异常。临床上就会出现谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素等指标升高, 还可引起肝性脑病、低蛋白血症、高脂血症、凝血功能障碍和肝功能衰竭等<sup>[8]</sup>。

AP引起肝功能异常的病理机制很复杂, 现有的研究<sup>[9,10]</sup>结果提示可能与胰酶、微循环障碍、细胞因子等因素有关。现分别阐述如下: (1)胰酶的作用: 发生AP时, 大量胰酶被激活, 对胰腺组织细胞直接造成损伤; 与此同时, 激活的胰酶又能诱导中性粒细胞释放大量炎症因子, 炎症因子可导致全身性的炎症反应, 从而对多个脏器造成损伤<sup>[11]</sup>; (2)微循环障碍: 微循环障碍是AP的重要病理过程。在AP早期阶段, 胰腺和肝脏就可发生微循环障碍<sup>[9]</sup>。胰腺、肝脏的微循环障碍, 不仅影响器官的血液供应, 还会导致组织细胞中炎症因子、活性多肽类物质等的浓度升高, 进一步加重了胰腺和肝脏组织细胞的缺血缺氧状态, 使胰腺和肝脏的功能损伤进一步恶化<sup>[12,13]</sup>; (3)细胞因子的作用: AP可诱导炎症细胞释放各种细胞因子(比如: 肿瘤坏死因子、氧自由基、凋亡因子等), 通过细胞因子对肝脏组织细胞的直接毒性作用、或通过细胞因子诱发肝脏的微循环障碍等, 从而引起肝功能损害<sup>[11-16]</sup>。

## 2 肝功能异常诱发的AP及其机制

人体中所需的糖、蛋白质、脂肪、维生素、激素等都是通过肝脏或在肝脏的参与下完成代谢的, 肝功能异常可导致多种并发症的发生<sup>[3-5]</sup>, 而高脂血症就是肝功能异常的常见并发症之一。现有的研究结果提示: 高血脂可能通过以下途

## ■ 相关报道

前人的研究结果显示, 肝功能损伤是AP最常见的并发症之一; 此外, 肝功能异常也可能会诱发或加重胰腺损伤。但是, 产生上述结果的潜在病理生理机制仍有许多有待阐明之处。

径引发AP, 并获得了多数学者的认可: (1)高浓度甘油三酯, 可以产生大量的游离脂肪酸, 直接对腺泡细胞产生毒性损伤, 诱发胰腺的缺血坏死<sup>[17]</sup>; 由于胰腺细胞的破裂, 又可释放出大量的胰酶, 进而诱发AP<sup>[18]</sup>; (2)高脂血症使血液处于高凝状态, 血清脂质颗粒可阻塞胰腺微血管, 从而导致胰腺微循环障碍<sup>[19]</sup>, 引发胰腺缺血、缺氧<sup>[20]</sup>, 从而恶化了对胰腺组织细胞的病理损害<sup>[21]</sup>; (3)高脂血症诱发的AP, 又可通过促进脂酶、儿茶酚胺、胰高糖素及生长激素等的释放和活化, 加速器官和组织中的脂肪代谢及其释放入血, 进一步提升血脂浓度<sup>[22]</sup>, 从而形成“高脂血症与AP”之间的恶性循环<sup>[23]</sup>。

此外, 病毒性肝炎<sup>[24-28]</sup>和肝功能衰竭<sup>[29,30]</sup>也可引发AP。病毒性肝炎可能通过下列机制诱发AP: (1)肝炎病毒对胰腺的直接损伤和/或肝炎病毒免疫复合物沉积在胰腺组织细胞上损害胰腺<sup>[31-33]</sup>; (2)胆汁反流或十二指肠液反流激活胰酶<sup>[34-37]</sup>, 引发AP。肝功能衰竭则可通过引发高脂血症、促进糖皮质激素释放、胆汁反流或十二指肠液反流等方式导致AP的发生<sup>[17-21,30,34-37]</sup>。

### 3 AP与肝功能损伤之间的相互关系及临床意义

首先, 肝功能损伤是AP最常见的并发症之一<sup>[38,39]</sup>, AP主要通过活化胰酶、诱发肝脏的微循环障碍、促进细胞因子的释放等三种机制对肝脏功能造成损害<sup>[11-16]</sup>; 而肝功能损伤后, 又可加重AP病情, 从而对AP的治疗和预后产生不良影响<sup>[40]</sup>。因此, 通过抑制胰酶活性、改善肝脏的微循环、抗炎治疗(抑制细胞因子的释放), 可能有助于减轻或防治各种并发症的发生<sup>[41]</sup>, 有利于治疗AP诱发的肝功能损伤<sup>[42]</sup>, 使肝功能恢复正常<sup>[43]</sup>。

其次, 肝功能异常也可诱发AP。主要的病因可能涉及病毒性肝炎<sup>[24-28]</sup>、肝功能衰竭<sup>[29,30]</sup>和高脂血症。其中, 病毒性肝炎可能通过病毒的直接毒性、病毒介导的免疫反应、引发的胆汁反流或十二指肠液反流等途径参与AP的发作<sup>[31-37]</sup>; 肝功能衰竭可能通过引发高脂血症、促进糖皮质激素释放、胆汁反流或十二指肠液反流等方式导致AP的发生<sup>[17-21,30,34-37]</sup>; 高脂血症则可能通过产生大量的游离脂肪酸、诱发胰腺的微循环障碍等2种途径诱发AP<sup>[17-21]</sup>;

肝功能异常导致的高脂血症越严重, 其对胰腺的损害也越严重<sup>[44-49]</sup>。此外, 有文献报道<sup>[45,47]</sup>高脂血症合并AP时, 患者体内的血清淀粉酶水平可在正常范围之内, 其尿淀粉酶与肌酐清除率也可无明显变化。因此, 临床上不能仅依据淀粉酶是否正常来诊断AP, 否则容易造成误诊和漏诊<sup>[50,51]</sup>。可见, 通过抗病毒、抗炎抗免疫、降脂治疗、改善胰腺的微循环、解除胆道和十二指肠痉挛或堵塞等, 可能有助于减轻或防治肝功能损伤诱发的AP。

再次, 前人的研究结果已经表明: AP与肝功能异常之间可能存在着一定的“因-果”关系。在治疗AP时, 需要注意防治肝功能异常; 或在治疗肝功能异常时, 需要预防AP的发生。值得关注的是, 抗炎抗免疫、改善血液微循环、解除胆道和十二指肠痉挛或堵塞、抗氧化、降血脂可能是预防或治疗“AP诱发的肝功能异常”或“肝功能异常诱发的AP”的共同有效途径。

### 4 结论

本文所论述的AP与肝功能异常之间的“因-果”关系, 可对“AP”或“肝功能异常”的病理机制研究、临床治疗及其预后研究等均具有一定的指导意义和借鉴价值<sup>[40,52,53]</sup>。发生AP时, 检测肝功能指标; 或肝功能异常时, 关注AP临床指征; 是及时预防和治疗“AP诱发的肝功能异常”或“肝功能异常诱发的AP”<sup>[54-60]</sup>的有力举措。控制炎症<sup>[24]</sup>、解除胆道和十二指肠痉挛或堵塞<sup>[17-21,30,34-37]</sup>、降低血脂<sup>[50,51]</sup>、改善血液微循环等<sup>[61,62]</sup>, 不仅有利于提高“AP”、“肝功能异常”的治疗效果、改善其预后; 还有助于控制多种并发症的发生, 提高患者的生活质量。

总之, 虽然现有的研究结果提示: “AP可诱发肝功能异常”, “肝功能异常也易诱发AP”。但是其病理生理学机制尚不完全明了, 还有待深入研究。此外, 本文提出的如下观点: 解除胆道和十二指肠痉挛或堵塞、改善血液微循环、抗炎、抗氧化、降血脂可能是预防或治疗“AP诱发的肝功能异常”或“肝功能异常诱发的AP”的有效途径。也需要获得新的、大样本的、临床随机对照试验结果来进一步验证或完善。我们期望本文提出的假说即AP与肝功能异常之间互为“因-果”关系, 可

#### ■创新盘点

本文系统性地论述了AP与肝功能异常之间的“因-果”关系及其潜在的病理生理学机制。

#### ■应用要点

改善血液微循环、抗炎、抗氧化、解除胆道和十二指肠痉挛或堵塞、降血脂可能是预防或治疗“AP诱发的肝功能异常”或“肝功能异常诱发的AP”的有效途径, 上述治疗措施不仅有利于提高“AP”、“肝功能异常”的治疗效果、改善其预后; 还有助于控制多种并发症的发生, 提高患者的生活质量。

# 名词解释

急性胰腺炎(AP): 胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引起的疾病。胰腺有水肿、充血或出血、坏死,临床表现为腹痛、腹胀、恶心、呕吐、发热等症状;化验血和尿中淀粉酶含量升高;是临床常见的急症之一,常可并发全身多脏器功能不全,肝脏常为受累器官;肝功能异常:指肝脏受到某些致病因素的损害,引起肝脏形态结构的破坏和肝功能的失常,诱发肝脏的代谢或解毒功能下降、诱发出血倾向、阻碍胆汁的形成和排泄等,从而导致多种并发症的发生。

对临床预防和治疗“AP”或“肝功能异常”提供新的思考,可为探索“AP”或“肝功能异常”的病理机制提供新的研究方向。从而为完善人类对“AP”或“肝功能异常”认识和理

## 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 解放军医学杂志 2004; 29: 646-648
- 2 陈红艳, 刘明新, 胡群帆, 李艳艳. 急性胰腺炎患者的肝功能检测结果分析. 国际检验医学杂志 2010; 31: 301, 305
- 3 陈文彬. 诊断学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 352
- 4 李飞, 陆伦根. 肝功能异常的评估及临床意义. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1543-1546
- 5 付丹. 急性胰腺炎伴肝功能异常的危险因素分析. 华西医学 2016; 31: 1329-1333
- 6 徐高峰, 刘青光. 重症急性胰腺炎合并肝脏损害机制研究进展. 陕西医学杂志 2002; 31: 1003-1006
- 7 张喜平, 王蕾. 重症急性胰腺炎并发肝损害的机制研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1335-1339
- 8 张金华. 急性胰腺炎并肝损害52例临床分析. 中国综合临床 2003; 19: 708-709
- 9 李海燕, 陈瑞芬. 急性胰腺炎肝脏损害的发生机制. 首都医科大学学报 2002; 23: 281-283
- 10 袁耀宗, 姚玮艳. 急性胰腺炎的发病机制. 中国实用内科杂志 2004; 24: 706-708
- 11 张晓华, 李兆申, 许国铭, 屠振兴. 急性胰腺炎肝脏损伤的表现及其发病机制的研究进展. 第二军医大学学报 2003; 24: 1143-1145
- 12 温冰, 孙继奎, 李洁. 急性胰腺炎肝功能损害37例. 临床消化病杂志 2006; 18: 104-105
- 13 薛惠平, 卞勇, 沈健. 急性胰腺炎肝功能损害临床分析. 诊断学理论与实践 2006; 5: 44-47
- 14 Sameshima H, Ikei S, Mori K, Yamaguchi Y, Egami H, Misumi M, Moriyasu M, Ogawa M. The role of tumor necrosis factor-alpha in the aggravation of cerulein-induced pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1993; 14: 107-115 [PMID: 8283075 DOI: 10.1007/BF02786116]
- 15 Fabris C, Basso D, Naccarato R. Urinary enzymes excretion in pancreatic diseases. Clinical role and pathophysiological considerations. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 281-284 [PMID: 1376738 DOI: 10.1097/00004836-199206000-00003]
- 16 Jurkowska G, Dlugosz J, Gabryelewicz A, Andrzejewska A. The time course of liver DNA and RNA alterations in acute experimental pancreatitis in rats—a possible mechanism of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) protection. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 249-254 [PMID: 2478434]
- 17 杨苏宁. 高甘油三酯血症致急性胰腺炎5例临床分析. 基层医学论坛 2009; 13: 420-421
- 18 何葵, 唐志晗. 高脂血症合并急性胰腺炎26例临床分析. 中华临床外科杂志 2004; 12: 1086-1087
- 19 王园园, 杜意平. 高脂血症性急性胰腺炎的临床分析. 中外医疗 2010; 29: 56
- 20 李邦一, 张玫, 和芳, 朱鸿明, 赵丹丹. 新分级标准下血脂与急性胰腺炎病情严重程度的相关性. 实用医学杂志 2015; 31: 2704-2706
- 21 赵华清, 索恩勇. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制

- 与临床诊治. 社区医学杂志 2011; 9: 12-13
- 22 邵伟, 赵二鹏, 傅强, 曾宪民, 吴燕平. 血液净化对重症急性胰腺炎伴重度高脂血症的作用. 中国中西医结合外科杂志 2009; 15: 509-511
  - 23 邓盛瑜, 常杏, 杨歆, 杨仕明, 凌贤龙. 血清甘油三酯水平与急性胰腺炎病情严重程度及预后相关性分析. 第三军医大学学报 2017; 39: 1031-1035
  - 24 尚凯. 重型肝炎合并胰腺炎的临床探讨—附9例报告. 重庆医药 1991; 20: 346
  - 25 江堤, 曾仪. 病毒性肝炎合并胰腺炎47例临床分析. 四川医学 2000; 21: 1138
  - 26 石日光. 慢性重型肝炎合并急性胰腺炎的诊断和治疗体会. 中国现代医药杂志 2010; 12: 76-77
  - 27 Batra Y, Chakravarty S, Bhatt G. Severe acute pancreatitis associated with acute hepatitis A: a case report. *Trop Gastroenterol* 2003; 24: 27-28 [PMID: 12974212]
  - 28 Makharia GK, Garg PK, Tandon RK. Acute pancreatitis associated with acute hepatitis E infection. *Trop Gastroenterol* 2003; 24: 200-201 [PMID: 15164533]
  - 29 欧阳颖, 张铮. 重症病毒性肝炎肝功能衰竭时的严重并发症. 中南大学学报(医学版) 1984; 9: 271-274
  - 30 纪凤兵, 邓玫, 李玉北. 肝衰竭患者发生急性胰腺炎的危险因素分析. 重庆医学 2015; 44: 2379-2380
  - 31 金洲祥, 黄生福, 张威. 重症肝炎并发急性胰腺炎25例. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2000-2001
  - 32 Srinivasan A, Venkataraman S, Hansdak SG, Abraham OC, Mathai D. Hyperglycaemia as an indicator of concurrent acute pancreatitis in fulminant hepatic failure associated with hepatitis B infection. *Singapore Med J* 2005; 46: 236-237 [PMID: 15858694]
  - 33 Chen CH, Changchien CS, Lu SN, Wang JH, Hung CH, Lee CM. Lamivudine treatment for recurrent pancreatitis associated with reactivation of chronic B hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 564-567 [PMID: 11911343 DOI: 10.1023/A:1017916119240]
  - 34 陈立宇, 王丽春, 王晓辉, 雷秉钧. 重型乙型肝炎合并急性胰腺炎13例临床分析. 华西医学 2007; 22: 596
  - 35 于晓辉, 赵连三, 吴雄志, 马颖, 许倩. 乙型肝炎合并急性胰腺炎六例临床分析. 临床内科杂志 2004; 21: 714-715
  - 36 罗红雨, 杨旭, 蒋永芳. 重症肝炎并发急性胰腺炎临床特点及预后的探讨(附11例报告). 中国医师杂志 2005; 7: 1659, 1662
  - 37 黄顺东, 关世运, 吴国栋, 熊昌清, 朱刚剑, 秦新茂, 刘昌华. 慢性重型肝炎合并胰腺炎特殊临床表现14例分析. 临床荟萃 2003; 18: 1045
  - 38 杨清峰, 张旭, 周磊, 张群超, 刘伟. 急性胰腺炎合并肝功能损害的临床意义. 淮海医药 2010; 28: 199-200
  - 39 陈晓露, 宋瑛. 急性胰腺炎合并肝损害临床分析. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2014; 4: 14-17
  - 40 夏正新, 任一鸣, 朱彩红, 沈叶怡. 急性胰腺炎并发肝损害的临床研究. 华夏医学 2013; 26: 21-23
  - 41 魏鸿雁. 急性胰腺炎并发肝功能损害47例临床分析. 中国医学创新 2012; 9: 116-117
  - 42 朱应乾, 武建林, 刘宇飞. 急性胰腺炎合并肝损害114例临床分析. 海南医学 2011; 22: 70-71
  - 43 彭思兰. 重症急性胰腺炎合并肝功能损害临床分析45例. 中国社区医师 2011; 35: 88-89
  - 44 吴建新, 陈源文, 罗声政, 胡颖, 董国芳, 李定国, 陆汉明. 急性胰腺炎合并高甘油三酯血症的发病类型和预后. 中国实用内科杂志 2004; 24: 667-669
  - 45 Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical



- assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-2139 [PMID: 8540502]
- 46 Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2795-2800 [PMID: 11051350 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03188.x]
  - 47 Kimura W, Mössner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 177-184 [PMID: 9013278 DOI: 10.1007/BF02803766]
  - 48 吴建新, 袁耀宗, 徐家裕, 夏宗勤, 秦兰芬, 郑震林. 急性坏死性急性胰腺炎大鼠胰生长抑素受体的变化与奥曲肽治疗的作用机制. *中华医学杂志* 2001; 81: 740-743
  - 49 Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 343-356 [PMID: 10875461 DOI: 10.1097/00004836-200006000-00002]
  - 50 Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas* 1996; 13: 96-99 [PMID: 8783340 DOI: 10.1097/00006676-199607000-00013]
  - 51 Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, Vasiliadis TV, Bouloukos VI, Kontopoulos AG, Eugenidis NP. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 472-475 [PMID: 11907366 DOI: 10.1097/00004836-20020400-00020]
  - 52 樊宪军. 重症急性胰腺炎合并肝损害32例临床分析. *中国煤炭工业医学杂志* 2012; 15: 1395
  - 53 李琨琨, 赵雅彬. 急性胰腺炎伴肝损害78例临床分析. *中国现代医药杂志* 2011; 13: 58-59
  - 54 苏阳. 急性胰腺炎合并肝损害64例临床治疗观察. *中国现代药物应用* 2015; 9: 40-41
  - 55 吴春莲. 急性胰腺炎患者肝功能检测结果分析. *基层医学论坛* 2015; 19: 1214-1215
  - 56 芮铭安, 马绍骏, 王曹锋, 盛净. 老年急性胰腺炎致肝脏损害的临床分析. *中国急救医学* 2003; 23: 816-817
  - 57 陈佩. 急性胰腺炎并肝功能损伤的临床观察. *临床医学* 2013; 33: 42-43
  - 58 李洪玉. 急性胰腺炎合并肝损伤的临床分析. *中国现代医生* 2015; 53: 37-39
  - 59 张雪红. 急性胰腺炎患者合并肝功能异常检测结果的分析. *吉林医学* 2014; 35: 4704-4705
  - 60 武曼群, 杨少奇, 赵进, 杨晓梅. 高甘油三酯血症, 脂肪肝与急性胰腺炎关系的探讨. *宁夏医学杂志* 2009; 31: 37-38
  - 61 蒋旺林. 急性胰腺炎合并肝功能损伤的临床观察. *华夏医学* 2014; 27: 82-84
  - 62 王慧芬, 辛绍杰. 肝衰竭诊治进展. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2011: 114

#### 同行评价

本文对AP与肝功能异常之间互为“因-果”关系进行了较为全面的阐述, 作者紧扣AP与肝功能受损之间的关系主题展开论述, 思路清晰, 书写流畅, 具有一定的临床指导意义和理论参考价值。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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

## 肠道菌群失调——非酒精性脂肪肝病治疗新靶点

唐外姣, 周本杰

### ■背景资料

随着人们生活方式的改变, 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为全球公共健康问题。但迄今为止, 其发病机制尚未明确, 也仍没有确切疗效的药物, 考虑到肝脏和肠道起源于同一胚层, 两者可相互影响, 且越来越多的文献也表明肠道菌群在NAFLD中起着举足轻重的作用, 可能会成为治疗NAFLD的重要靶点。

唐外姣, 周本杰, 南方医科大学珠江医院药学部 广东省广州市 510282

周本杰, 主任药师, 主要从事中药药理与制剂研究。

基金项目: 广州市科技计划项目产学研协同创新重大专项基金资助项目, No. 201504282109469。

作者贡献分布: 本文主要由周本杰指导; 唐外姣撰写完成。

通讯作者: 周本杰, 主任药师, 510282, 广东省广州市海珠区工业大道中253号, 南方医科大学珠江医院药学部. [yjkzbj@smu.edu.cn](mailto:yjkzbj@smu.edu.cn)

收稿日期: 2017-04-14

修回日期: 2017-05-12

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-08-08

### Imbalance of intestinal flora: A new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment

Wai-Jiao Tang, Ben-Jie Zhou

Wai-Jiao Tang, Ben-Jie Zhou, Department of Pharmacy, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Supported by: Collaborative Innovation of Industry and Research Major Special Projects of Guangzhou Science and Technology, No. 201504282109469.

Correspondence to: Ben-Jie Zhou, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, 253 Middle Gongye Avenue, Haizhu District, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China. [yjkzbj@smu.edu.cn](mailto:yjkzbj@smu.edu.cn)

Received: 2017-04-14

Revised: 2017-05-12

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-08-08

### Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a

clinical pathologic syndrome characterized by steatosis and storage of hepatic parenchymal cells due to liver damage caused by factors other than alcohol. In recent years, with the change of people's lifestyle, NAFLD has become a global public health problem. The incidence of NAFLD is associated with obesity, type-2 diabetes and other metabolic syndromes. More and more studies indicate that intestinal flora is closely related with the occurrence and development of NAFLD: (1) Intestinal flora can promote the energy metabolism of the host; (2) Intestinal flora can induce the body lipid metabolism disorders and liver cell lipid accumulation; and (3) Intestinal flora can increase the intestinal mucosal permeability and activate inflammation. This article summarizes the relationship between NAFLD and intestinal flora imbalance, which may be a new target for NAFLD treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Intestinal flora; Energy metabolism; Lipid accumulation; Inflammation

Tang WJ, Zhou BJ. Imbalance of intestinal flora: A new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2000-2006 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2000.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2000>

### 摘要

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种除饮酒以及其他肝损害因素外所致的以肝实质细胞脂肪变性

### ■同行评议者

辛永宁, 副教授, 青岛市市立医院肝病科; 展玉涛, 主任医师, 首都医科大学附属北京同仁医院消化科

及贮积为特征的临床病理综合征。近年来, 随着人们生活方式的改变, NAFLD已成为全球公共健康问题, 其发生率与肥胖、2型糖尿病等代谢综合征相关。越来越多文献表明肠道菌群与NAFLD的发生发展关系密切: (1)肠道菌群失调可促进宿主吸收更多的能量; (2)肠道菌群失调可诱导机体脂质代谢紊乱, 肝细胞脂质蓄积; (3)肠道菌群失调可增加肠黏膜通透性、促发炎症。因此, 本文就肠道菌群与NAFLD关系进行整理, 为寻找治疗NAFLD的药物提供新靶点进行简要综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪肝病; 肠道菌群; 能量代谢; 脂质蓄积; 炎症反应

**核心提要:** 越来越多文献表明肠道菌群失调在促进宿主能量吸收、脂质代谢、炎症反应中起着举足轻重的作用, 而这些过程恰好是非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发生发展中的重要环节, 本文参考大量文献来阐述肠道菌群失调在NAFLD中起着举足轻重的作用, 并通过调节肠道菌群的治疗表现, 如使用抗生素、益生元、益生菌等药物为大家打开NAFLD治疗的另一扇窗户, 并为研发治疗NAFLD药物寻找新靶点。

唐外姣, 周本杰. 肠道菌群失调——非酒精性脂肪肝病治疗新靶点. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2000-2006 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2000.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2000>

## 0 引言

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种除饮酒以及其他肝损害因素外所致的以肝实质细胞脂肪变性及贮积为特征的临床病理综合征, NAFLD控制不佳可由单纯性脂肪肝进展为非酒精脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化和脂肪性肝硬化, 甚至肝衰竭<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>显示在西方国家有大约20%-30%的NAFLD患者, 其中2%-5%为NASH患者, 1%-2%NASH患者则有肝硬化的趋势。因其高发病率, 各个国家投入治疗的经费高昂, 据悉美国为治疗NAFLD投入的经费大约为103千亿美元, 而英国、德国、法国以及意大利总共大约为35千亿欧元<sup>[3]</sup>。西方国家NAFLD高发病率与其富含

碳水化合物和脂肪的饮食有很大的关系。越来越多的证据<sup>[4]</sup>也表明高脂饮食可诱导肠道菌群结构发生改变, 从而促进宿主能量吸收, 诱导患者出现肥胖、2型糖尿病等代谢综合征。另一层面, 肝脏和肠道起源于同一胚层, 通常认为这两者可相互影响。肝脏通过门静脉血液循环, 是肠道吸收营养物的首道防线, 反过来, 肝脏也是肠道菌群代谢产物的首次过滤器<sup>[5]</sup>。有研究<sup>[6,7]</sup>指出慢性肝病患者常伴随着肠道菌群失调, 肝病越严重其肠道菌群失调程度越明显, 两者有一定的相关性。在本文中, 我们将从能量吸收、脂质代谢、炎症反应以及通过调节肠道菌群的治疗表现, 如使用抗生素、益生元、益生菌等几个方面阐述已知的NAFLD发病机制中肠道菌群的作用。

## 1 肠道菌群可促进宿主能量吸收

肠道菌群与其人类宿主在几千年内发展出共生关系, 并在机体能量代谢方面发挥非常重要的作用。一方面, 肠道菌群可将不被消化的植物多糖发酵为短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)如丙酸、丁酸等。SCFAs如丁酸盐可通过门静脉循环进入到肝脏, 并产生乙酰辅酶A进入柠檬酸循环, 加强糖原合成, 减少葡萄糖氧化和增加肝糖原储存, 从而建立膳食纤维消耗和葡萄糖耐量改善之间的联系<sup>[8]</sup>。另一方面, SCFAs还可刺激肠激素的分泌, 如影响饱腹感的调节剂胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP1)和肽YY(peptide YY, PYY)。GLP1和PYY的升高可改善宿主口服葡萄糖耐量, 胰岛素敏感性和瘦素水平<sup>[9]</sup>。Gordon小组<sup>[10]</sup>通过对无菌小鼠和肠道内定植正常菌群的普通小鼠进行对比, 发现在给予同样食物(57%碳水化合物, 5%脂肪)的情况下, 普通小鼠相较于无菌小鼠自身脂肪总量增加了42%, 而每天食物消耗却减少29%。Turnbaugh等<sup>[11]</sup>的研究表明, 将肥胖小鼠的肠道菌群移植到无菌小鼠体内, 2 wk后无菌小鼠就和肥胖小鼠一样, 体质量增加明显, 且排泄物中的能量更低, 具有更高的能量吸收效率。与非肥胖患者相比, 肥胖患者体内的肠道菌群结构发生了失调, 进一步研究表明, 通过移植肥胖患者肠道菌群至健康志愿者, 可引起健康志愿者明显肥胖, 促进能量吸收<sup>[11-13]</sup>。在测序研究中显示, NAFLD患者体内的肠道菌群结构发生了根本性改变。与空

## ■ 研发前沿

肠道菌群失调所导致的能量吸收差异及脂质代谢紊乱、内毒素等代谢产物的增多、肠黏膜通透性的增加及其分子机制在NAFLD发生发展的作用是目前该领域亟待研究的热点、重点。



## ■ 相关报道

比较新的观点是肠道菌群可将不被消化的植物多糖发酵为短链脂肪酸如丙酸、丁酸等, 而短链脂肪酸在NAFLD中起着举足轻重的作用。

白组相比, NAFLD患者具有较少比例的拟杆菌, 瘤胃菌科的比例也相对较低<sup>[14]</sup>。另外, 有报道<sup>[15]</sup>称产甲烷古菌可通过对肠道代谢产物氢气的消耗加速细菌发酵膳食多糖。Basseri等<sup>[16]</sup>采用问卷形式对患者肠道症状严重程度进行评分和检测患者呼吸气体中的甲烷含量, 结果发现呼出气甲烷检测阳性的患者体质量指数明显大于甲烷检测阴性的患者, 且甲烷检测阳性患者的便秘症状相较于阴性患者更严重, 该试验表明越肥胖的人群, 其体内肠道菌群中所含的产甲烷古菌可能更多。进一步研究发现, 肥胖(ob/ob)小鼠肠道菌群基因组携带KEGG酶促反应路径中催化淀粉/蔗糖、半乳糖和丁酸盐代谢的酶等, 这些酶可催化人类自身无法利用的多糖裂解。除此之外, 肠道菌群结构的改变如某种细菌的增多, 可能会导致机体在能量吸收方面产生差异, 如人们发现多形拟杆菌基因组就包含大量糖苷裂解酶和多糖裂解酶的编码基因, 这也使得多形杆菌可充分利用各种多糖进而促进机体能量吸收<sup>[17]</sup>。这也提示我们, 饮食习惯的不同可以导致宿主肠道菌群结构的差异, 而产能多、效率高的菌群结构可使宿主得到更多的能量, 长期积累就可能进一步导致肥胖及相关代谢性疾病的产生。

## 2 肠道菌群可促进脂质代谢

Bäckhed等<sup>[10]</sup>的研究认为肠道菌群可促进机体对多糖的吸收并上调碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)/固醇反应元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)的表达, 有文献证实ChREBP作用的靶基因主要是控制脂质合成及糖酵解等, Iizuka等<sup>[18]</sup>敲除ob/ob小鼠体内的*ChREBP*基因后, 发现小鼠体质量明显下降且脂肪肝有明显改善。SREBP主要是在肝脏和脂肪细胞中表达, SREBP表达过度可引起机体糖脂代谢紊乱<sup>[19]</sup>。而这两者同时过表达可促进机体脂质代谢紊乱<sup>[20]</sup>, 导致甘油三酯在肝细胞中蓄积, 从而增加宿主肝脏脂肪合成; 同时, 肠杆菌的增加可抑制禁食诱导脂肪因子的表达, 进一步减少脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)抑制物生成, 从而使LPL生成过多, 促进脂质在细胞中沉积, 诱发机体的脂质代谢紊乱<sup>[21-23]</sup>。另外, Spencer等<sup>[24]</sup>发现在胆碱缺乏时, 人体肠道菌群和肝脂

肪水平直接相关。众所周知, 胆碱是一种重要的细胞膜的磷脂组成成分, 也是肝脏脂肪代谢中的关键成分, 由极低量的脂蛋白装配而成。肠道菌群能通过将膳食性胆碱转化为肝毒性的三甲胺N-氧化物, 降低宿主自身对胆碱的利用, 以致极低密度脂蛋白分泌减少、肝脏甘油三酯蓄积, 促进NAFLD的发生<sup>[10]</sup>。同时, 最近有研究<sup>[25]</sup>发现富含脂肪的饮食可使宿主胆汁酸的成分改变, 同时伴随着宿主肠道菌群组成改变。而胆汁酸主要由胆固醇转变过来, 他可促进机体对脂肪和脂溶性维生素的吸收、转运和分配等, 并可作为一种信号分子激活法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)继而调节脂质代谢<sup>[26,27]</sup>。肠道菌群还可上调胆汁酸膜受体(G protein coupled bile acid receptor 5, TGR5)活性进而刺激胆汁酸, 降低肝脏脂质水平<sup>[28,29]</sup>。以上文献结果表明肠道菌群可通过调节胆汁酸代谢和FXR/TGR5信号传导, 进一步促进NAFLD的进程<sup>[30]</sup>。

## 3 调节肠黏膜通透性、促发炎症

非酒精性脂肪肝患者往往伴随着小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)<sup>[31]</sup>。Shanab等<sup>[32]</sup>报道了80例NASH和32例健康志愿者乳果糖呼气试验的结果, 发现NASH患者组SIBO的患病率明显高于健康志愿者(77.8% vs 31.3%)。Fan等<sup>[33]</sup>及Wu等<sup>[34]</sup>发现给高脂饮食诱导的NASH大鼠口服乳果糖或庆大霉素, 大鼠体内血清转氨酶和肝组织炎症的坏死程度可显著减轻。上述研究提示SIBO可能是NAFLD“二次打击”的重要因素。另外, Cani等<sup>[35]</sup>和Muccioli等<sup>[36]</sup>发现高脂饮食会增加革兰阴性菌的比例, 并因此增加脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的释放, 使其血浆内毒素浓度增加2-3倍, 到达代谢性内毒素血症的阈值。而机体内毒素的增加可激活肠道黏膜细胞中的腺苷环酶, 进而导致肠黏膜上皮细胞水肿、坏死、脱落等, 继而损伤肠黏膜层, 造成肠黏膜通透性升高<sup>[37]</sup>。Miele等<sup>[38]</sup>的实验显示在NAFLD患者中, 肠道通透性明显与肝脏脂肪变的严重程度成正相关, 同时伴随着血清炎症因子显著上升。

研究进一步发现高脂饮食可上调CD14受体并促进LPS的分泌, 从而产生全身性胰岛素抵抗, 这与单独给予小鼠注射LPS只产生肝脏

胰岛素抵抗不同, 高脂饮食改变小鼠肠道菌群结构可能是这其中的关键因素<sup>[39]</sup>. 益生元可促进肠道有益细菌生长, 增进宿主健康. 有文献指出益生元能够促进革兰阳性菌的生长, 抑制高脂饮食导致的革兰氏阴性杆菌的生长, 从而缓解肝脏炎症及胰岛素抵抗产生<sup>[35]</sup>.

#### 4 肠道菌群可代谢产生肝毒性物质-乙醇

NAFLD与酒精性脂肪性肝病在病理上非常相似, 而乙醇已被充分证明其对肠道菌群失调以及炎症反应有影响. 乙醇暴露的环境可从根本上改变了机体肠道菌群结构, 如肠杆菌科和变形菌门数量增多, 而拟杆菌的水平下降<sup>[40,41]</sup>. Zhu等<sup>[42]</sup>发现, NASH患者肠道菌群所含大肠埃希菌数量及血乙醇浓度均显著高于与单纯肥胖及健康志愿者( $P<0.01$ ). 另有研究<sup>[43]</sup>指出大肠埃希菌可刺激机体产生更多的内源性乙醇. 内源性乙醇在机体内代谢为乙醛, 而一旦机体内乙醛脱氢酶活性降低, 就会导致肠源性乙醇/乙醛在机体内蓄积<sup>[44]</sup>. 肠源性乙醇/乙醛可通过门静脉血流进入肝脏, 继而诱发肝细胞脂肪变性; Le Poul等<sup>[45]</sup>研究还发现乙醛能改变小肠上皮细胞之间的紧密连接, 从而增加肠黏膜通透性. 且乙醛进入肝细胞内能够破坏线粒体功能, 使肝细胞易出现氧化损伤<sup>[46]</sup>. 由此可见, NAFLD患者体内可因肠道菌群结构改变而导致内源性乙醇产生过多, 诱导及加重NAFLD的发生发展.

#### 5 肠道菌群可作为新靶点寻找防治NAFLD的药物

如前所述, 肠道菌群能从多个方面参与宿主能量代谢的调控, 是一种可诱发宿主发生代谢性疾病的具有遗传特性的环境因子. 因此, 以肠道菌群为靶点寻找防治NAFLD的药物具有重要意义, 可调控宿主肠道菌群的抗生素、益生菌及中药等药物, 成为防治NAFLD的研究热点. Carvalho等<sup>[47]</sup>发现给予高脂喂养小鼠抗生素后, 体质量下降, 肠道菌群也发生了改变, 伴随着小鼠体内血液内毒素水平减少, 肝脏组织的炎症水平降低, 同时长期高脂饮食所致的机体胰岛素抵抗也得到了改善.

各种研究<sup>[48,49]</sup>已经证明乳杆菌可减轻机体炎症反应, 并且对内毒素血症是有益的. 益生菌同样证实可通过调节细胞炎症从而改善肝细胞脂肪变性和葡萄糖耐量. Fan等<sup>[33]</sup>在高脂饲料诱发的NASH大鼠模型中发现乳果糖

可以降低大鼠肝脏炎症和门静脉LPS水平. 其他的NAFLD模型也证实低聚果糖具有阻止肝脏脂肪变性的有益作用<sup>[50]</sup>. Xu等<sup>[51]</sup>发现在动物饲料中添加益生菌可以降低NAFLD动物肝脏内的脂肪含量. 同时, Vajro等<sup>[52]</sup>发现, 给予20例NAFLD患儿服用乳杆菌, 8 wk后患者的AST、ALT改善. Aller等<sup>[53]</sup>也发现联合使用乳杆菌和链球菌, 可观察到NAFLD患者AST、ALT下降. 临床试验也表明双歧杆菌联合果寡聚糖可改善NAFLD患者内毒素血症和肝细胞脂肪变性<sup>[54]</sup>. 在试验中给予NASH患者服用益生菌及益生元、维生素B及叶酸组成的混合物2 mo后, NASH患者体内相应的肝损伤指标水平平均比治疗前明显降低<sup>[55]</sup>.

传统中医药因其成分多, 在治疗NAFLD时具有不良反应小、作用靶点多的特点. 中药通常以汤剂形式口服给药, 经过机体消化道在局部或全身起作用, 而消化道(尤其是肠道)是机体微生物寄生的最主要场所, 与肠道菌群的关系十分密切<sup>[56]</sup>. 目前已知的可通过调控肠道菌群而防治NAFLD的中药成分主要有: 生物碱、黄酮类、皂苷、多糖等<sup>[57]</sup>. 研究<sup>[58]</sup>发现含有异喹啉生物碱的盐酸小檗碱可通过调控机体肠道菌群从而起到防治NAFLD的作用. 绿茶中含有茶多酚及皂苷类成分从而具有抗氧化作用, Liu等<sup>[59]</sup>发现绿茶茶汤可调节肠道菌群结构及改变其多样性从而起到减脂效果.

#### 6 结论

肠道细菌种类结构的变化可影响机体能量的生成及吸收, 这种微小的能量差长期累积可诱导肥胖等代谢性疾病的产生, 同时, 肠道菌群代谢产物如肠源性内毒素LPS、内源性乙醇的合成, 使得机体肠黏膜通透性增高和肠道菌群移位, 继而诱发肝细胞脂肪蓄积及促进肝脏炎症发生. 另外, 文献也证实一些抗生素、益生菌、益生元及中药可通过调控肠道菌群起到延缓NAFLD进展的作用, 因此, 肠道菌群可作为寻找防治NAFLD药物的新靶点.

#### 7 参考文献

- Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev* 2010; 11: 430-445 [PMID: 19845871 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00657.x]
- Goh GB, McCullough AJ. Natural History of

#### ■创新盘点

本文系统阐述了肠道菌群失衡所导致的宿主能量吸收差异、脂质代谢紊乱和炎症反应在NAFLD进展中的作用.

## ■应用要点

本文探讨肠道菌群失调是否可作为NAFLD治疗的新靶点, 并寻找与此相关的治疗药物。

- Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1226-1233 [PMID: 27003142 DOI: 10.1007/s10620-016-4095-4]
- 3 Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, Hunt S, Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016; 64: 1577-1586 [PMID: 27543837 DOI: 10.1002/hep.28785]
- 4 Do TT, Hindlet P, Waligora-Dupriet AJ, Kapel N, Neveux N, Mignon V, Deloménie C, Farinotti R, Fève B, Buyse M. Disturbed intestinal nitrogen homeostasis in a mouse model of high-fat diet-induced obesity and glucose intolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306: E668-E680 [PMID: 24425764 DOI: 10.1152/ajpendo.00437.2013]
- 5 Haque TR, Barritt AS. Intestinal microbiota in liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 133-142 [PMID: 27048904 DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.004]
- 6 Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-211 [PMID: 11156641 DOI: 10.1136/gut.48.2.206]
- 7 Li L, Wu Z, Ma W, Yu Y, Chen Y. Changes in intestinal microflora in patients with chronic severe hepatitis. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114: 869-872 [PMID: 11780370]
- 8 Guilloteau P, Martin L, Eeckhaut V, Ducatelle R, Zabielski R, Van Immerseel F. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 366-384 [PMID: 20937167 DOI: 10.1017/S0954422410000247]
- 9 Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 935-940 [PMID: 24075718 DOI: 10.1016/j.coph.2013.09.008]
- 10 Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- 11 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- 12 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023 [PMID: 17183309 DOI: 10.1038/4441022a]
- 13 Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214 [PMID: 24009397 DOI: 10.1126/science.1241214]
- 14 Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, Greenwood R, Sikaroodi M, Lam V, Crotty P, Bailey J, Myers RP, Rioux KP. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 868-875.e1-e3 [PMID: 23454028 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.015]
- 15 Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 10011-10016 [PMID: 16782812 DOI: 10.1073/pnas.0602187103]
- 16 Basserri RJ, Basserri B, Pimentel M, Chong K, Youdim A, Low K, Hwang L, Soffer E, Chang C, Mathur R. Intestinal methane production in obese individuals is associated with a higher body mass index. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8: 22-28 [PMID: 22347829]
- 17 Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JI. A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis. *Science* 2003; 299: 2074-2076 [PMID: 12663928 DOI: 10.1126/science.1080029]
- 18 Iizuka K, Miller B, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate-activated transcription factor ChREBP prevents obesity and improves plasma glucose control in leptin-deficient (ob/ob) mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E358-E364 [PMID: 16705063 DOI: 10.1152/ajpendo.00027.2006]
- 19 童国玉. 固醇调节元件结合蛋白1c的研究进展. 国外医学·内分泌学分册 2002; 22: 328-331
- 20 Dentin R, Pégorier JP, Benhamed F, Foulle F, Ferré P, Fauveau V, Magnuson MA, Girard J, Postic C. Hepatic glucokinase is required for the synergistic action of ChREBP and SREBP-1c on glycolytic and lipogenic gene expression. *J Biol Chem* 2004; 279: 20314-20326 [PMID: 14985368 DOI: 10.1074/jbc.M312475200]
- 21 Kersten S, Mandard S, Tan NS, Escher P, Metzger D, Chambon P, Gonzalez FJ, Desvergne B, Wahli W. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J Biol Chem* 2000; 275: 28488-28493 [PMID: 10862772 DOI: 10.1074/jbc.M004029200]
- 22 Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED, Dussault B, Qin Y, Soukas A, Friedman JM, Holmes WE, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma target gene encoding a novel angiopoietin-related protein associated with adipose differentiation. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5343-5349 [PMID: 10866690 DOI: 10.1128/MC.B.20.14.5343-5349.2000]
- 23 Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, Furukawa H. Angiopoietin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2002; 43: 1770-1772 [PMID: 12401877 DOI: 10.1194/jlr.C200010-JLR200]
- 24 Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, Fischer LM, Zeisel SH, Fodor AA. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology* 2011;



- 140: 976-986 [PMID: 21129376 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.049]
- 25 Turnbaugh PJ. Microbiology: fat, bile and gut microbes. *Nature* 2012; 487: 47-48 [PMID: 22763552 DOI: 10.1038/487047a]
- 26 李烁, 张志文, 管又飞. 胆汁酸受体FXR的研究进展. *生理科学进展* 2003; 34: 314-318
- 27 Trauner M, Claudel T, Fickert P, Moustafa T, Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis* 2010; 28: 220-224 [PMID: 20460915 DOI: 10.1159/000282091]
- 28 Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Matakis C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167-177 [PMID: 19723493 DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001]
- 29 Keitel V, Häussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 412-419 [PMID: 22521118 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.03.008]
- 30 Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242-249 [PMID: 22972297 DOI: 10.1038/nature11552]
- 31 Sajjad A, Mottershead M, Syn WK, Jones R, Smith S, Nwokolo CU. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 291-299 [PMID: 16097995 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02562.x]
- 32 Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O' Mahony L, Shanahan F, Gazareen S, Murphy E, Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1524-1534 [PMID: 21046243 DOI: 10.1007/s10620-010-1447-3]
- 33 Fan JG, Xu ZJ, Wang GL. Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5053-5056 [PMID: 16124065 DOI: 10.3748/wjg.v11.i32.5053]
- 34 Wu WC, Zhao W, Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 313-317 [PMID: 18186574 DOI: 10.3748/wjg.14.313]
- 35 Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-2383 [PMID: 17823788 DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0]
- 36 Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, Cani PD. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010; 6: 392 [PMID: 20664638 DOI: 10.1038/msb.2010.46]
- 37 曹毅, 沈峰, 徐雷鸣, 范建高. 肠道菌群和内毒素血症与非酒精性脂肪性肝病. *实用肝脏病杂志* 2012; 15: 163-165
- 38 Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-1887 [PMID: 19291785 DOI: 10.1002/hep.22848]
- 39 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772 [PMID: 17456850 DOI: 10.2337/db06-1491]
- 40 Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, Kwasny M, Lau CK, Keshavarzian A. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G966-G978 [PMID: 22241860 DOI: 10.1152/ajpgi.00380.2011]
- 41 Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685 [PMID: 22821944 DOI: 10.1152/ajpgi.00152.2012]
- 42 Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-609 [PMID: 23055155 DOI: 10.1002/hep.26093]
- 43 Baker SS, Baker RD, Liu W, Nowak NJ, Zhu L. Role of alcohol metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One* 2010; 5: e9570 [PMID: 20221393 DOI: 10.1371/journal.pone.0009570]
- 44 周达, 范建高. 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病研究进展. *传染病信息* 2015; 28: 200-202
- 45 Le Poul E, Loison C, Struyf S, Springael JY, Lannoy V, Decobecq ME, Brezillon S, Dupriez V, Vassart G, Van Damme J, Parmentier M, Detheux M. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 25481-25489 [PMID: 12711604 DOI: 10.1074/jbc.M301403200]
- 46 Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16767-16772 [PMID: 18931303 DOI: 10.1073/pnas.0808567105]
- 47 Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DML, Schenka AA, Latuf-Filho P, Vassallo J, Dias JC, Kubota LT, Carvalheira JBC, Saad MJA. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia* 2012; 55: 2823-2834 [PMID: 22828956 DOI: 10.1007/s00125-012-2648-4]
- 48 Wagnerberger S, Spruss A, Kanuri G, Stahl C, Schröder M, Vetter W, Bischoff SC, Bergheim I.

## 名词解释

胰高血糖素样肽1(GLP1): 回肠内分泌细胞分泌的一种脑肽, 目前主要作为2型糖尿病药物作用的靶点。由于GLP-1可抑制胃排空, 减少肠蠕动, 故有助于控制摄食, 减轻体重;

肽YY(PYY): 近年新发现的一种胃肠道肽类激素, 他主要由结肠、回肠黏膜的内分泌细胞分泌。其生物学作用包括: 收缩血管、减少胰腺外分泌、抑制胃肠运动和胃酸分泌等。

# ■ 同行评价

本文具有一定的先进性和可读性,较好地反映了当前国内外对肠道菌群与NAFLD相关研究的重要进展。

- Lactobacillus casei Shirota protects from fructose-induced liver steatosis: a mouse model. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 531-538 [PMID: 22749137 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.01.014]
- 49 Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SM. Lactobacillus feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease). *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 205: 243-247 [PMID: 8171045 DOI: 10.3181/00379727-205-43703]
- 50 Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM. Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data. *J Nutr* 2007; 137: 2547S-2551S [PMID: 17951500]
- 51 Xu RY, Wan YP, Fang QY, Lu W, Cai W. Supplementation with probiotics modifies gut flora and attenuates liver fat accumulation in rat nonalcoholic fatty liver disease model. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 72-77 [PMID: 22247604 DOI: 10.3164/jcbs.11-38]
- 52 Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, Caropreso M, Vallone G, Meli R. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 740-743 [PMID: 21505361 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821f9b85]
- 53 Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, De La Fuente B, Gonzalez J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1090-1095 [PMID: 22013734]
- 54 Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, Mastrojeni S, Malaguarnera G, Mistretta A, Li Volti G, Galvano F. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 545-553 [PMID: 21901256 DOI: 10.1007/s10620-011-1887-4]
- 55 Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, Carteni M. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2144-2146 [PMID: 12190198 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05942.x]
- 56 吴国琳, 余国友, 卢雯雯. 中药复方对肠道微生态的调节作用研究现状. *中国中药杂志* 2015; 40: 3534-3537
- 57 Al-Tamimi MA, Palframan RJ, Cooper JM, Gibson GR, Rastall RA. In vitro fermentation of sugar beet arabinan and arabino-oligosaccharides by the human gut microflora. *J Appl Microbiol* 2006; 100: 407-414 [PMID: 16430518 DOI: 10.1111/j.1365-2672.2005.02780.x]
- 58 Resende PE, Verza SG, Kaiser S, Gomes LF, Kucharski LC, Ortega GG. The activity of mate saponins (Ilex paraguariensis) in intra-abdominal and epididymal fat, and glucose oxidation in male Wistar rats. *J Ethnopharmacol* 2012; 144: 735-740 [PMID: 23088849 DOI: 10.1016/j.jep.2012.10.023]
- 59 Liu Z, Chen Z, Guo H, He D, Zhao H, Wang Z, Zhang W, Liao L, Zhang C, Ni L. The modulatory effect of infusions of green tea, oolong tea, and black tea on gut microbiota in high-fat-induced obese mice. *Food Funct* 2016; 7: 4869-4879 [PMID: 27812583 DOI: 10.1039/c6fo01439a]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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

## 肠道梭菌的研究进展

刘又嘉, 贺璐, 郭艳芳, 谭周进

刘又嘉, 贺璐, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室  
湖南省长沙市 410208

郭艳芳, 湖南中医药大学第一附属医院儿科 湖南省长沙市  
410007

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生物生态学的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573951.

作者贡献分布: 本文述评由刘又嘉、贺璐及郭艳芳完成; 谭周进审校。

通讯作者: 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市  
含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室。  
[tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)  
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2017-05-02

修回日期: 2017-05-29

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-08

### Research progress of intestinal *Clostridium*

You-Jia Liu, Lu He, Yan-Fang Guo, Zhou-Jin Tan

You-Jia Liu, Lu He, Zhou-Jin Tan, Department of  
Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine,  
Changsha 410208, Hu'nan Province, China

Yan-Fang Guo, Department of Pediatrics, the First  
Affiliated Hospital of Hu'nan University of Chinese  
Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of  
China, No. 81573951.

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department  
of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine,  
300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park,  
Changsha 410208, Hu'nan Province,  
China. [tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)

Received: 2017-05-02

Revised: 2017-05-29

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-08

### Abstract

*Clostridium* spp. belongs to firmicutes, which is a large class of normal facultative anaerobic bacteria in intestine and can produce spores. Dozens of *Clostridium* strains have been reported in previous studies. Some of them were used to prevent, diagnose and treat relative human diseases, and others were demonstrated to be related to diseases including antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis and so on. *Clostridium* mainly derives from the intestinal tract and fecal matter and consists of two types: harmful and beneficial. This paper summarizes the *Clostridium* strains that have been found in former studies, the pathogenic mechanisms of harmful *Clostridium* and the therapeutic mechanisms of drugs for them, and the application of products and gene of beneficial *Clostridium*, with an aim to provide some clues to the prevention and treatment of diseases related to intestinal *Clostridium*.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal *Clostridium*; Pathogenic mechanism; Probiotics; Application

Liu YJ, He L, Guo YF, Tan ZJ. Research progress of  
intestinal *Clostridium*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*  
2017; 25(22): 2007-2014 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2007.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2007>

### 背景资料

梭菌是肠道内一类正常的兼性厌氧细菌, 属于厚壁菌门。目前已经发现的梭菌有十几种, 其中有一些被用于疾病的预防、诊断或治疗, 还有部分被证明与人类某些疾病的发生、发展密切相关。目前, 国内外已报道许多关于梭菌种类、有害梭菌的致病机制与药物疗效机制、益生菌产物及基因的研究等方面的研究, 但某些致病机制尚不明确或仍缺乏深度和广度, 有待进一步探索。

### 同行评议者

王富春, 教授, 吉林省长春中医药大学; 魏睦新, 教授, 博士生导师, 南京医科大学第一附属医院, 南京医科大学中西医结合研究所



# ■ 研究前沿

目前已经发现的梭菌中, 几乎每一种都与疾病发生、发展、预后相关, 或能用于缓解、治疗相关疾病, 或具有致病性。艰难梭菌的致病机制主要是毒素, 其分泌产生的致病毒素主要有毒素A、毒素B和二元毒素。其疫苗目前主要有毒素A和毒素B、细胞壁蛋白Cwp66、蛋白酶蛋白Cwp84等, 但均未投入临床使用。基因工程亚单位疫苗是以保护性抗原基因在真核或原核细胞中表达后的蛋白质、基因产物或多肽制成的; 核酸疫苗有RNA疫苗和DNA疫苗两种, 是通过免疫学方法和现代生物技术研制成的, 以上是当前最新正在研发的产品, 或许能在此基础上研制出适用于人体的艰难梭菌疫苗。

# 摘要

梭菌(*Clostridium*)是肠道内一大类正常的兼性厌氧细菌, 属于厚壁菌门, 能产生芽孢。目前已经报道的梭菌有十几种, 其中有一些主要用于疾病的预防、诊断或治疗, 还有部分被证实与人类某些疾病的发生、发展、预后转归息息相关, 比如抗生素相关性腹泻、伪膜性结肠炎等疾病。其主要包括有益的梭菌和有害的梭菌两大类, 主要来源于肠道和粪便。本文总结了目前已报道的肠道梭菌种类、有害梭菌的致病机制及与药物疗效相关作用机制、益生梭菌的主要产物及基因的应用、微生态制剂研制等方面研究进展, 为肠道梭菌在疾病预防和治疗方面的进一步研究提供思路与依据。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道梭菌; 致病机制; 微生态制剂; 应用

**核心提要:** 梭菌(*Clostridium*)属于厚壁菌门, 是肠道菌群中一类正常的兼性厌氧细菌, 主要包含有益的梭菌和有害的梭菌两类, 对机体生理、病理发生发展非常重要。肠道梭菌在疾病防治、药理药效研究、新微生态制剂研发及临床应用方面有重要作用。

刘又嘉, 贺璐, 郭艳芳, 谭周进. 肠道梭菌的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2007–2014 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2007.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2007>

# 0 引言

肠道菌群是人体最重要的“微生物器官”, 总数达 $10^{14}$ 个, 共约1000多种, 总重约为1.0-1.5 kg。肠道微生物是哺乳动物胃肠道反应的主要作用者, 参与机体多种生理、病理、毒理过程<sup>[1,2]</sup>。梭菌作为肠道菌群中一类正常的优势细菌, 对人体非常重要, 主要包括有益的梭菌和有害的梭菌两类。有益的梭菌主要有拟球梭菌亚群(*Clostridium coccoides* group)和柔嫩梭菌亚群(*Clostridium leptum* group)两大亚群<sup>[3]</sup>, 参与代谢、免疫以及调节微生态平衡等诸多生理功能, 与人体健康息息相关; 有害的梭菌以艰难梭菌(*Clostridium difficile*)为代表, 能引起多种肠道疾病及其他相关疾病, 如骨髓炎、菌血症等。前期国内主要研究了艰难梭菌的致病性以及酪酸梭菌的益生作用, 国外研究报道的梭菌

表 1 有益的梭菌及其来源

菌种名	来源
酪酸梭菌( <i>Clostridium butyricum</i> )	粪便 <sup>[4]</sup>
普拉梭菌( <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> )	粪便 <sup>[5]</sup>
巨螺形梭菌( <i>Clostridium cocleatum</i> )	肠道 <sup>[6]</sup>
<i>Clostridium nexile</i>	粪便 <sup>[7]</sup>
<i>Clostridium saccharogumia</i>	粪便 <sup>[8]</sup>

种类较多。现将已发现的肠道梭菌的种类及其应用作如下述评。

## 1 肠道中的梭菌

肠道正常梭菌通常分离自肠道和粪便, 主要可分为有益的梭菌和有害的梭菌两大类, 另还有少数梭菌因其对机体多方面的作用或者研究不够深入而不能明确地被归为有益或者有害的梭菌。

1.1 有益的梭菌 迄今为止, 国内外已经发现的肠道益生梭菌主要有酪酸梭菌(*Clostridium butyricum*)、普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)等, 具体有益梭菌种类及其来源如表1所示<sup>[4-8]</sup>。

酪酸梭菌, 又名丁酸梭状芽孢杆菌、丁酸梭菌、丁酸菌。因早期报道显示酪酸梭菌最早是由日本的宫入近治博士从粪便中分离得到, 因此也有人将其称为宫入菌<sup>[4]</sup>。酪酸梭菌是拟球梭菌亚群和柔嫩梭菌亚群两个类群中的代表性菌株, 可以发酵产生丁酸, 使肠道的酸碱度显著降低<sup>[9]</sup>, 有效地促进肠道内正常菌群(双歧杆菌等)生长, 抑制金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、大肠杆菌等肠道致病菌的生长繁殖, 维持肠道内菌群的平衡。同时, 丁酸作为一种营养性物质, 可促进肠上皮细胞的再生修复, 迅速恢复受损肠黏膜, 起到抗溃疡、消炎的作用<sup>[10,11]</sup>。酪酸梭菌的代谢产物维生素B和维生素K还可以促进机体生长<sup>[12,13]</sup>。

普拉梭菌是健康成年人肠道微生物群中最丰富的细菌, 占总细菌群体的5%以上, 是柔嫩梭菌亚群的主要成员之一<sup>[14]</sup>。已有的研究<sup>[15]</sup>证明在进行手术的克罗恩患者回肠中低的普拉梭菌水平与术后复发的较高风险相关, 普拉梭菌在体内和体外均表现出消炎效果, 普拉梭菌及其培养物上清液可以减少小鼠中2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的结肠炎。在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的治疗

表 2 有害的梭菌及其来源

菌种名	来源
艰难梭菌( <i>Clostridium difficile</i> )	粪便 <sup>[20]</sup>
产气荚膜梭菌( <i>Clostridium perfringens</i> )	肠道 <sup>[21]</sup>
梭状梭菌( <i>Clostridium clostridioforme</i> )	肠道 <sup>[22]</sup>
类腐败梭状芽孢杆菌( <i>Clostridium parapatrificum</i> )	粪便 <sup>[23]</sup>
肉毒梭菌( <i>Clostridium botulinum</i> )	粪便 <sup>[24]</sup>
螺旋梭菌( <i>Clostridium spiroforme</i> )	肠道 <sup>[25]</sup>
第三梭菌( <i>Clostridium tertium</i> )	粪便 <sup>[26]</sup>
<i>Clostridium hathewayi</i>	粪便 <sup>[27]</sup>
<i>Clostridium bolteae</i>	粪便 <sup>[28]</sup>

中, 普拉梭菌活菌不但可以纠正模型动物的肠道菌群失调、调控肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素(interleukin, IL)-12、IL-10等细胞因子的分泌, 还可以产生丁酸为肠黏膜提供能量, 并通过非消化道的方式发挥作用. 普拉梭菌可能是有助于肠道微生态平衡的关键成员, 然而其在微生物群中的有益机制和作用仍不清楚, 需进一步探究.

除了研究最多的酪酸梭菌和普拉梭菌之外, 还有其他一些有益的梭菌——耳蜗形梭菌(*Clostridium cocleatum*)、*Clostridium nexile*、*Clostridium saccharogumia*. 一些研究证明他们对机体有一定的有益作用, 比如, 耳蜗形梭菌是革兰氏阳性环状细菌, 在小鼠肠道中表现出对艰难梭菌定殖的抗性<sup>[16]</sup>; 其数量在肝脏疾病进展中发生显著变化<sup>[17]</sup>, 还可能对绞股蓝假单胞菌的抗癌作用有一定贡献<sup>[18]</sup>. *Clostridium nexile*能改善婴儿营养不良状况<sup>[7]</sup>. *Clostridium saccharogumia*能将植物木脂素secoisoleiciresinol二葡萄糖通过secoisolariciresinol转化为生物活性肠降血糖素和肠内酯<sup>[19]</sup>.

随着人们生活水平的提高与医疗技术的进步, 虽然对慢性病诊疗、防治手段有了突飞猛进发展. 但是肠道疾病的发生越来越频繁, 高血糖、高脂血、癌症等患者也越来越多. 同时, 在一些地方的许多孩子依然饱受营养不良的折磨. 综上文献发现: 有益肠道梭菌能改善机体生理功能, 在慢性疾病防治特别是胃肠道方面尤其有一定的益生作用. 因此, 肠道有益梭菌的发现与研究有望改善或解决这些问题, 值得我们进行更深层次的探究.

1.2 有害的梭菌 目前国内外已经发现报道的有

害肠道梭菌有将近10种, 具体菌种名及其来源如表2所示<sup>[20-28]</sup>.

艰难梭菌是人体正常菌群的重要组成部分, 约占3%以下, 是一种革兰氏阳性菌, 属于条件致病菌, 正常情况下肠道益生菌能抑制其过度生长并杀死降解其产生的毒素, 从而致病性不会表现出来<sup>[29]</sup>. 但是, 当出现菌群平衡失调, 艰难梭菌感染能引起多种疾病, 比如抗生素相关性腹泻、伪膜性结肠炎, 后者严重可危及生命<sup>[30]</sup>. 自2003年以来, 由于“高毒素”菌株——027/BI/NAP1的出现及迅速蔓延, 许多国家报告艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的发病率和CDI严重病例的发病率增加<sup>[31]</sup>.

产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*), 又称魏氏梭菌(*Clostridium welchii*), 也属于条件性致病菌, 可引起抗生素相关性腹泻和食物中毒等. 根据其主要致死性毒素及其抗毒素中和试验, 产气荚膜梭菌被分为A、B、C、D、E 5种毒素型, 每种毒素型的菌均可产生 $\alpha$ 毒素(被发现的第1个既有毒素特性又有酶活性的细菌蛋白), 是产气荚膜梭菌最重要的毒素之一.

肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)在厌氧环境下能产生强烈的外毒素——肉毒毒素, 肉毒毒素是已知生物毒素和化学毒物中毒性最强的, 能引起特殊的神经中毒症状, 对人的最小致死量约为0.1  $\mu$ g. 每一个肉毒梭菌菌株可产生一种毒素, 肉毒梭菌可根据其产生毒素的不同抗原性被分为8个类型, 即A、B、C $\alpha$ 、C $\beta$ 、D、E、F、G型, A、B、E、F 4种类型主要对人致病<sup>[32]</sup>.

此外, 还有一些有害的梭菌被研究证明与多种疾病相关, 比如梭状梭菌(*Clostridium clostridioforme*)能引起骨髓炎、后直肠椎旁脓肿和脑膜炎<sup>[33,34]</sup>; 类腐败梭状芽孢杆菌(*Clostridium parapatrificum*)可引起人类广泛的侵袭性感染, 包括骨髓坏死和菌血症<sup>[35,36]</sup>; 螺旋梭菌(*Clostridium spiroforme*)能产生毒素, 引起细胞感染<sup>[37]</sup>; 第三梭菌(*Clostridium tertium*)被认为是人类不常见的病原体, 但是在潜在的血液恶性肿瘤和中性粒细胞减少症患者中是菌血症的原因, 还能引起败血性休克<sup>[38,39]</sup>; *Clostridium hathewayi*可引起胆囊炎, 肝脓肿和菌血症<sup>[40]</sup>; *Clostridium bolteae*与儿童自闭症相关<sup>[41]</sup>等.

有害的梭菌虽然在一定条件下危害机体

## ■ 相关报道

梭菌病是由梭菌属中致病性菌种引起的疾病的总称, 发病急、病程短、死亡率高, 多因其产生的毒素而导致, 大多是人畜共患疾病类. 家畜中多见于牛、羊等. 土壤则是主要的传播媒介, 故也称土壤病. 多数菌种能产生剧烈的外毒素, 他既是致病的主要因子, 又是主要抗原, 转变成类毒素后能刺激动物产生抗毒素, 可用于预防相应的梭菌病.

### ■创新盘点

本文通过阐述梭菌与疾病多方面的关系、总结微生物制剂现状, 并进行科学客观分析, 预测未来研发方向, 对促进肠道梭菌进一步向高、精、尖、实用方向研究具有积极意义。

健康, 但同时在维持机体菌群平衡方面也起了不可缺少的作用。目前其致病性相关作用机制研究尚浅, 如何避免其致病性或转化为益生作用, 有待我们进一步探索。

1.3 其他梭菌 肠道中的梭菌除了有益和有害的梭菌外, 还有少数梭菌因其对机体多方面的作用或者研究不够深入而不能明确地被归为有益的梭菌或者有害的梭菌, 比如分离自粪便的共生梭菌(*Clostridium symbiosum*)<sup>[7]</sup>、*Clostridium glycyrrhizinilyticum*<sup>[42]</sup>和分离自肠道的*Clostridium herbivorans*<sup>[43]</sup>。*Clostridium symbiosum*能改善婴幼儿营养不良状况<sup>[7]</sup>, 同时又有研究<sup>[44]</sup>表明其是某些潜在疾病患者菌血症发生的罕见原因。目前对*Clostridium glycyrrhizinilyticum*和*Clostridium herbivorans*的研究较少, 尚不清楚其对人和动物的相关作用。

## 2 肠道梭菌的应用

### 2.1 有益梭菌的应用

2.1.1 微生态制剂: 微生态制剂, 也叫活菌制剂或生菌剂, 是指运用微生态学原理, 利用对宿主有益无害的益生菌或益生菌的促生长物质, 经特殊工艺制成的制剂。现在已经上市投入使用的微生态制剂主要由酪酸梭菌、双歧杆菌、乳酸菌等益生菌制成。酪酸梭菌活菌散在儿童腹泻的治疗中, 与肠道内益生菌共存, 将氧气耗尽后形成一个无氧环境, 促进双歧杆菌的生长, 抑制有害菌的生长; 同时产生丁酸, 使受损的肠黏膜得以修复, 从而达到治疗腹泻的效果<sup>[45]</sup>; 以酪酸梭菌为主要成分的米雅BM片可使血浆内毒素的水平显著降低, 抑制机体释放血浆炎症因子, 起到辅助治疗肝硬化的作用<sup>[46]</sup>。除了单独应用于疾病治疗, 酪酸梭菌制剂还可与其他药物联用, 从而增强疗效。比如酪酸梭菌活菌散联合利巴韦林治疗普通型儿童手足口病, 能缩短退热、疱疹结痂和口腔溃疡愈合的时间<sup>[47]</sup>; 酪酸梭菌CGMCC0313.1散剂联合四磨汤治疗早产儿喂养不耐受可降低坏死性小肠结肠炎、出血、胆汁淤积等并发症的发生率, 提高早产儿喂养耐受<sup>[48]</sup>。此外, 酪酸梭菌还可与其他益生菌一起制成联合制剂用于临床, 酪酸梭菌二联活菌胶囊(常乐康)包含酪酸梭菌和婴儿型双歧杆菌两种成分, 可有效预防重症监护室肠内营养相关性腹泻的发生<sup>[49]</sup>, 也可防治婴幼儿肺炎继发性腹泻, 降低腹泻发生率<sup>[50]</sup>; 酪酸梭菌、糖化菌和肠球菌三种活菌组

成的酪酸梭菌肠球菌三联活菌片联合灌肠疗法可减轻小儿机体炎症反应, 并有效缩短发热时间<sup>[51]</sup>。酪酸梭菌制剂具有安全性高、效果好且成本低的特点, 在正常人肠道内也能有效维护肠道微生态平衡, 起到“治未病”的作用。微生态制剂的研发与使用是肠道疾病预防和治疗的一个重要进步。

目前还很少将普拉梭菌制成微生态制剂而直接应用于临床, 但有研究表明口服普拉梭菌可达到增强肠道健康、预防或缓解某些肠道疾病的目的。Foditsch等<sup>[52]</sup>等的研究显示, 口服普拉梭菌可改善犊牛的肠胃健康并加快犊牛体质量的生长。通过安全性、治疗效果等的试验研究发现, 普拉梭菌有望成为一种新的微生态制剂用于相关疾病的预防与治疗。

2.1.2 产物: 大多数益生菌主要是通过产生乙酸、丁酸等有机酸, 或者一些生物活性物质, 从而抑制有害菌的生长, 达到抗溃疡、抗炎的作用, 提高机体免疫力<sup>[9,10]</sup>。Zhou等<sup>[53]</sup>的研究表明酪酸梭菌可通过丁酸盐诱导的肠肝免疫调节小鼠中高脂肪饮食引起的脂肪性肝炎。普拉梭菌可通过分泌一些微生物抗炎因子来达到缓解症状的目的。在Breyner等<sup>[54]</sup>的研究中, 普拉梭菌产生的微生物抗炎因子可通过抑制核因子- $\kappa$ B通路, 在小鼠二硝基硫酸锌和葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎模型中表现出抗炎特性。Gilbert<sup>[55]</sup>的研究也表明普拉梭菌产生的某些因子可以缓解由5-氟尿嘧啶诱导的肠黏膜炎。

2.1.3 其他应用: 除了微生态制剂与产物方面的应用之外, 有研究<sup>[56]</sup>显示普拉梭菌的丰度可作为区分肠道疾病的一种生物标志物, 单独的普拉梭菌可很好地鉴别肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS), IBD和结直肠癌(colorectal cancer, CRC); 而普拉梭菌结合大肠杆菌丰度(F-E指数)作为补充指标可以很好的区分CRC和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 同时F-E指数也是将UC、IBS与克罗恩病区分开来的良好标志物。然而, 由于对这一领域的研究不够深入并且尚未达到共识, 今后还需在更多的不同种族的患者中进行研究, 以确定普拉梭菌的丰度可作为生物标志物协助治疗肠道疾病的具体条件。

目前, 大多数微生物制剂加工程序复杂、不易保存而使成本加大, 且利用度不高, 特别口服制剂吸收受限, 从而影响微生物制剂疗效而



限制其很好的推广应用. 如何更安全、高效、便捷用于预防和治疗疾病将成为突破口, 或研发一款与不同药物、不同种属协同作用的新型微生物制剂可能成为未来研发的重点和方向.

## 2.2 有害梭菌的应用

**2.2.1 发病机制的研究:** 艰难梭菌对克林霉素、头孢菌素和四环素等抗生素的耐药性较高, 长期使用这些抗生素可降低机体免疫力并导致菌体移位寄生, 破坏肠道微生态平衡, 乳酸菌、双歧杆菌等益生菌对艰难梭菌的拮抗作用受到抑制, 艰难梭菌大量生长繁殖, 引起艰难梭菌感染, 导致相关疾病的发生<sup>[57]</sup>. 艰难梭菌有蛋白酶、胶原酶和透明质酸酶等多种侵袭性酶类和菌毛, 菌毛与宿主细胞相应受体结合以及侵袭性酶类增加机体的通透性可促进艰难梭菌在肠道内定殖<sup>[57]</sup>. 艰难梭菌的致病机制主要是毒素, 其分泌产生的致病毒素主要有毒素A、毒素B和二元毒素. 毒素A通过结合肠黏膜刷状缘细胞上的毒素受体, 改变细胞肌动蛋白骨架, 介导黏膜上皮细胞的环磷酸腺苷系统, 增加水和盐的分泌导致分泌性腹泻; 毒素B的细胞毒性比A强很多, 可直接破坏肠壁细胞, 使黏蛋白、纤维素渗出形成伪膜, 导致渗出性腹泻; 二元毒素可破坏细胞骨架, 增强毒素A和毒素B的作用.

与艰难梭菌致病机制相似, 产气荚膜梭菌的致病机制也主要是毒素. 五种生物型的产气荚膜梭菌分泌的毒素主要有 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\epsilon$ 和 $\iota$  4种, 其中 $\alpha$ 毒素可以由五种产气荚膜梭菌分泌产生, 又称为称为磷脂酶C, 能水解白细胞、红细胞等细胞的膜磷脂, 促进膜的解体; 同时具有出血、坏死和显著致死型等细胞毒性<sup>[58]</sup>.  $\beta$ 毒素是B型和C型产气荚膜梭菌产生的一种致病因子, 可引起人体胃肠炎、食物中毒, 坏死性肠炎和肠黏膜出血性坏死, 最有可能是一种膜破坏毒素, 然而其具体的作用机制尚不明确<sup>[58]</sup>.  $\epsilon$ 毒素是仅由B型和D型产气荚膜梭菌产生的一种致死性毒素, 是牛羊产气荚膜梭菌疾病的主要致病因子, 可引起致死性肠毒血症,  $\epsilon$ 毒素是一种通透酶, 能增加动物内皮细胞核上皮细胞的通透性从而使毒素渗入机体器官, 导致细胞死亡<sup>[58]</sup>.  $\iota$ 毒素是只有E型产气荚膜梭菌能产生的一种皮肤坏死性和致命性二元毒素, 是公认的引起动物肠毒血症的主要毒素, 其结构由两条链组成, 分别为轻链Ia和重链Ib, 每条链都

不能单独发挥作用.  $\iota$ 毒素发挥作用的致病机制为: Ib首先与细胞表面受体形成一个七聚体, 而后Ia与Ib的对接形成复合物诱导细胞内吞作用, Ia快速解聚肌动蛋白丝, 从而改变细胞包括吞噬作用、囊泡运输、信号传导等诸多重要的过程, 这些功能的积累促使细胞凋亡, 最终导致肠毒血症的发生<sup>[58]</sup>.

肉毒梭菌产生的肉毒梭菌毒素可引起人类肉毒中毒, 临床上肉毒中毒可分为肉毒食物中毒、婴儿肉毒中毒和伤口肉毒中毒三种形式. 肉毒食物中毒主要是食入了被肉毒梭菌污染的食物引起, 是最普遍最常见的一种机体肉毒中毒形式; 婴儿肉毒中毒主要发生在1-9 mo的婴儿, 由于新生儿肠道内缺乏正常菌群, 接触肉毒梭菌后, 芽孢在肠道内定植、萌发、繁衍, 产生毒素而引起中毒; 伤口肉毒中毒类似于破伤风, 由伤口处感染的肉毒梭菌进入人体后繁殖, 并产生肉毒毒素所致<sup>[59]</sup>.

目前, 对有害梭菌的研究尚处于初步阶段. 其发病机制主要以艰难梭菌、产气荚膜梭菌、肉毒梭菌这三种有害梭菌研究为主, 其他种类有害梭菌发病机制研究较少, 但均缺乏深度与系统性, 有待进一步深入研究为防治提供思路.

**2.2.2 药物疗效机制的研究:** 艰难梭菌相关疾病可以通过新型窄谱抗生素、中药复方、微生物制剂和艰难梭菌疫苗等来治疗<sup>[57]</sup>. 艰难梭菌感染主要由抗生素使用不当引起, 使用适当的抗菌药物可有效防止艰难梭菌感染的发生; 艰难梭菌相关性疾病的发生是由于肠道内菌群失衡, 乳酸菌、双歧杆菌等有益菌的生长受到抑制, 某些中药汤剂可调节肠道微生态平衡, 恢复有益菌的生长, 比如参苓白术散<sup>[60]</sup>、七味白术散<sup>[1]</sup>; 除了通过中药复方调节肠道微生态治疗艰难梭菌感染外, 近些年来兴起的微生物制剂也不失为一种良方, 目前应用较多的是乳酸杆菌和双歧杆菌, 通过抑制艰难梭菌的生长, 促进肠道内有益菌代谢而达到治疗目的<sup>[57]</sup>; 艰难梭菌疫苗的研究已开展近20年, 目前主要有毒素A和毒素B、细胞壁蛋白Cwp66、蛋白酶蛋白Cwp84、S-层蛋白、鞭毛帽蛋白FliD、鞭毛蛋白FliC和细胞壁磷脂多糖PS-I和PS-II相关疫苗<sup>[57]</sup>.

产气荚膜梭菌产生的大多为致死性毒素, 诱发的疾病发病急、死亡率高, 用普通的疗法

## 应用要点

本文主要探讨有益梭菌和有害梭菌在疾病防治、菌苗及微生物制剂研发等方面的应用, 科学分析药理药效作用机制, 总结并预测梭菌属当前研究现状、未来发展方向, 促进梭菌属向临床实用型发展, 进一步推动研究的深度和广度.

**■名词解释**

梭菌属(*Clostridium* Prazmowski): 能形成芽孢、厌氧生长的革兰氏染色阳性大杆菌。因芽孢常比菌体大, 致使菌体呈梭状而得名, 又称厌氧芽孢杆菌属。形似细胞杆状,  $0.3\text{--}2.0\ \mu\text{m} \times 1.5\text{--}2.0\ \mu\text{m}$ , 常排列成对或短链, 圆的或渐尖的末端。通常多形态, 幼龄时革兰氏常呈阳性, 以周生鞭毛运动。芽孢椭圆或球形孢囊膨大;

艰难梭菌: 又称难辨梭状芽孢杆菌(*C-diff*), 属厌氧性细菌, 一般寄生在人的肠道内。如果过度服用某些抗生素, 艰难梭菌的菌群生长速度加快, 影响肠道中其他细菌, 引发感染。广泛分布于自然生境中, 如土壤、干草、沙、一些大型动物(牛、驴和马)的粪便, 及狗、猫、啮齿动物和人的粪便, 除此之外还大量存在于水和动物的肠道中、婴儿的粪便中。

往往效果不佳, 因此快速控制疾病、有效的检测毒素类型并进行针对性的预防和治疗非常重要, 产气荚膜梭菌疫苗和抗毒素血清可预防和快速控制疾病, 单克隆抗体可有效检测并治疗疾病<sup>[61,62]</sup>。产气荚膜梭菌疫苗主要有三大类: 传统疫苗、基因工程亚单位疫苗和核酸疫苗<sup>[63]</sup>。传统疫苗在相关疾病的预防治疗方面虽取得了一定的成果, 但存在难以抑制多种菌的混合感染或易引起不良反应等不足; 基因工程亚单位疫苗是以保护性抗原基因在真核或原核细胞中表达后的蛋白质、基因产物或多肽制成的, 具有安全性好、稳定性高的特点; 核酸疫苗有RNA疫苗和DNA疫苗2种, 是通过免疫学方法和现代生物技术研制成的, 能增强免疫保护力, 但其本身的安全性有待进一步研究。

对于肉毒中毒重要的是预防, 人们要加强健康意识, 改变不良的饮食习惯, 避免接触肉毒梭菌感染的食物, 以降低肉毒中毒的发生率, 通过接种肉毒类毒素疫苗和基因工程疫苗也可以有效地预防肉毒中毒。目前还没有能有效治疗肉毒中毒的药物, 一般采用特异性肉毒抗毒素被动免疫治疗, 小分子肉毒毒素抑制剂与抗毒素联用是一种较好的治疗肉毒中毒的方法, 主要通过阻断肉毒毒素轻链进入神经细胞而发挥作用<sup>[64]</sup>。

关于有害梭菌相关疾病防治尚缺乏安全高效、无不良反应、公认稳定的靶向药物。目前研究较多或临床常用的主要有中药汤剂、微生态制剂、疫苗, 但是中药汤剂主体体质差异较大、疗效可重复性差、快速控制疾病欠佳; 微生态制剂口服吸收药物利用率低, 疗效难以保证; 疫苗是防治有害梭菌感染大规模流行的有效途径, 可预防和快速控制疫情蔓延, 但其本身的安全性有待进一步研究, 极少正式上市用于临床, 后期还需要相关研究人员不断深入进行试验, 以期能研制出适用于人体的高效安全防护有害梭菌的疫苗。

**3 展望**

目前已经发现的梭菌中, 几乎每一种都与疾病息息相关, 或能用于缓解、治疗相关疾病影响其发生发展、预后转归, 或者具有致病性可导致疾病、加重病情。随着科学技术的进步, 将可能会有更多新的梭菌被发现, 更多作用机制被深入探索或完善进而形成体系, 更加深入对肠道梭菌认识、运用。综上所述, 在后续的工作

中研究者们需要从更深入的层面来探究梭菌的治病或致病机制, 比如加强梭菌某些相关功能基因、毒素分子结构、细胞信号通路等方面的研究; 从广度和深度拓宽益生梭菌作用机制、制剂研发应用, 探索调控有害益生梭菌的新方法以达到维持肠道梭菌平衡, 充分利用益生梭菌防治疾病, 大大提高其利用率, 以期对肠道疾病及其他相关疾病开辟一些新的安全有效的预防和治疗方法。

**4 参考文献**

- 谭周进, 吴海, 刘富林, 蔡莹, 蔡光先, 张华玲, 曾奥. 超微七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响. 生态学报 2012; 32: 6856-6863
- O'Hara AM, Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 274-284 [PMID: 17368226 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.009]
- Maukonen J, Mättö J, Satokari R, Söderlund H, Mattila-Sandholm T, Saarela M. PCR DGGE and RT-PCR DGGE show diversity and short-term temporal stability in the *Clostridium* *coccoides*-*Eubacterium* rectale group in the human intestinal microbiota. *FEMS Microbiol Ecol* 2006; 58: 517-528 [PMID: 17117993 DOI: 10.1111/j.1574-6941.2006.00179.x]
- 李雄彪, 马庆英, 崔云龙. 酪酸梭菌: 肠道健康的卫士. 上海: 复旦大学出版社, 2008: 34-42
- Suau A, Rochet V, Sghir A, Gramet G, Brewaeys S, Sutren M, Rigottier-Gois L, Doré J. *Fusobacterium prausnitzii* and related species represent a dominant group within the human fecal flora. *Syst Appl Microbiol* 2001; 24: 139-145 [PMID: 11403393 DOI: 10.1078/0723-2020-00015]
- Boureau H, Decré D, Carlier JP, Guichet C, Bourlioux P. Identification of a *Clostridium* *cocleatum* strain involved in an anti-*Clostridium* *difficile* barrier effect and determination of its mucin-degrading enzymes. *Res Microbiol* 1993; 144: 405-410 [PMID: 7504316 DOI: 10.1016/0923-2508(93)90198-B]
- 营养不良的魔爪, 肠道菌帮忙挣脱. Available from: URL: <http://www.guokr.com/article/441212/>
- Clavel T, Lippman R, Gavini F, Doré J, Blaut M. *Clostridium* *saccharogumia* sp. nov. and *Lactonifactor* *longoviformis* gen. nov., sp. nov., two novel human faecal bacteria involved in the conversion of the dietary phytoestrogen secoisolariciresinol diglucoside. *Syst Appl Microbiol* 2007; 30: 16-26 [PMID: 17196483 DOI: 10.1016/j.syapm.2006.02.003]
- 王艺宙, 方凯, 王慧, 窦洁, 周长林. 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌协同抑制痢疾杆菌的活性研究. 中国药科大学学报 2015; 46: 117-122
- 王月娥. 酪酸梭菌活菌胶囊治疗小儿腹泻52例疗效观察. 山西医药杂志 2013; 42: 678-679
- 张玲, 周琳, 杨彩梅, 曾新福. 丁酸梭菌与鼠李糖乳杆菌体外混合培养对肠道致病菌的影响. 中国饲料 2013; (21): 9-12
- 张娟. 丁酸梭菌对肉鸡生长性能、肠道生理及盲肠菌群的影响. 杭州: 浙江大学, 2015
- 万盛华, 罗红, 李香莲. 培菲康联合洁维乐治疗小儿

- 迁延性和慢性腹泻. 中国微生态学杂志 2007; 19: 88
- 14 Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, Sokol H, Thomas M, Wells JM, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 255-261 [PMID: 23831042 DOI: 10.1016/j.mib.2013.06.003]
  - 15 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
  - 16 Su WJ, Bourlioux P, Bournaud M, Besnier MO, Fourniat J. Evaluation of an experimental animal model allowing the study of the cecal microflora in the hamster, antagonistic to clostridium difficile. *Ann Inst Pasteur Microbiol* 1986; 137A: 89-96 [PMID: 3674782]
  - 17 Xie G, Wang X, Liu P, Wei R, Chen W, Rajani C, Hernandez BY, Alegado R, Dong B, Li D, Jia W. Distinctly altered gut microbiota in the progression of liver disease. *Oncotarget* 2016; 7: 19355-19366 [PMID: 27036035 DOI: 10.18632/oncotarget.8466]
  - 18 Chen L, Tai WC, Brar MS, Leung FC, Hsiao WL. Tumor grafting induces changes of gut microbiota in athymic nude mice in the presence and absence of medicinal Gynostemma saponins. *PLoS One* 2015; 10: e0126807 [PMID: 25992551 DOI: 10.1371/journal.pone.0126807]
  - 19 Woting A, Clavel T, Loh G, Blaut M. Bacterial transformation of dietary lignans in gnotobiotic rats. *FEMS Microbiol Ecol* 2010; 72: 507-514 [PMID: 20370826 DOI: 10.1111/j.1574-6941.2010.00863.x]
  - 20 Ghavidel M, Salari Sedigh H, Razmyar J. Isolation of Clostridium difficile and molecular detection of binary and A/B toxins in faeces of dogs. *Iran J Vet Res* 2016; 17: 273-276 [PMID: 28224013]
  - 21 Jost BH, Trinh HT, Songer JG. Clonal relationships among Clostridium perfringens of porcine origin as determined by multilocus sequence typing. *Vet Microbiol* 2006; 116: 158-165 [PMID: 16650661 DOI: 10.1016/j.vetmic.2006.03.025]
  - 22 Wang RF, Kim SJ, Robertson LH, Cerniglia CE. Development of a membrane-array method for the detection of human intestinal bacteria in fecal samples. *Mol Cell Probes* 2002; 16: 341-350 [PMID: 12477438 DOI: 10.1006/mcpr.2002.0432]
  - 23 Simůnek J, Koppová I, Tiščenko G, Dohnálek J, Dušková J. Excretome of the chitinolytic bacterium Clostridium paraputrificum J4. *Folia Microbiol* (Praha) 2012; 57: 335-339 [PMID: 22528309 DOI: 10.1007/s12223-012-0137-2]
  - 24 Dezfulian M, McCroskey LM, Hatheway CL, Dowell VR Jr. Selective medium for isolation of Clostridium botulinum from human feces. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 526-531 [PMID: 7016901]
  - 25 Pathogenesis of bacterial infections in animals. John Wiley Sons, 2008
  - 26 Mevissen-Verhage EA, Marcelis JH, de Vos MN, Harmsen-van Amerongen WC, Verhoef J. Bifidobacterium, Bacteroides, and Clostridium spp. in fecal samples from breast-fed and bottle-fed infants with and without iron supplement. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 285-289 [PMID: 3818925]
  - 27 Steer T, Collins MD, Gibson GR, Hippe H, Lawson PA. Clostridium hathewayi sp. nov., from human faeces. *Syst Appl Microbiol* 2001; 24: 353-357 [PMID: 11822669 DOI: 10.1078/0723-2020-00044]
  - 28 Song Y, Liu C, Molitoris DR, Tomzynski TJ, Lawson PA, Collins MD, Finegold SM. Clostridium bolteae sp. nov., isolated from human sources. *Syst Appl Microbiol* 2003; 26: 84-89 [PMID: 12747414 DOI: 10.1078/072320203322337353]
  - 29 陈榕, 吕晓菊. 艰难梭菌毒素的研究进展. 中国抗生素杂志 2016; 41: 316-320
  - 30 Denève C, Janoir C, Poilane I, Fantinato C, Collignon A. New trends in Clostridium difficile virulence and pathogenesis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33 Suppl 1: S24-S28 [PMID: 19303565 DOI: 10.1016/S0924-8579(09)70012-3]
  - 31 Barbut F, Jones G, Eckert C. Epidemiology and control of Clostridium difficile infections in healthcare settings: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 370-376 [PMID: 21505332 DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834748e5]
  - 32 林修光, 寇运同. 肉毒梭菌与食物中毒. 食品科学 2003; 24: 194-196
  - 33 Spitzer RD, Ratzan KR. Chronic osteomyelitis due to Clostridium clostridiiforme. *South Med J* 1991; 84: 671-672 [PMID: 2035101]
  - 34 Borrega-García P, Jiménez-Mejías ME, Chinchón I, Cuello-Contreras JA. A retrorectal paravertebral abscess and meningitis due to Clostridium clostridioforme. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 279 [PMID: 8170223]
  - 35 Shinha T, Hadi C. Clostridium paraputrificum Bacteremia Associated with Colonic Necrosis in a Patient with AIDS. *Case Rep Infect Dis* 2015; 2015: 312919 [PMID: 25692054 DOI: 10.1155/2015/312919]
  - 36 Guerrero-Araya E, Plaza-Garrido A, Díaz-Yañez F, Pizarro-Guajardo M, Valenzuela SL, Meneses C, Gil F, Castro-Nallar E, Paredes-Sabja D. Genome Sequence of Clostridium paraputrificum 373-A1 Isolated in Chile from a Patient Infected with Clostridium difficile. *Genome Announc* 2016; 4: pii e01178-16 [PMID: 27811092 DOI: 10.1128/genomeA.01178-16]
  - 37 Pathogenesis of bacterial infections in animals. John Wiley Sons, 2008
  - 38 Shah S, Hankenson J, Pabbathi S, Greene J, Nanjappa S. Clostridium tertium in neutropenic patients: case series at a cancer institute. *Int J Infect Dis* 2016; 51: 44-46 [PMID: 27575937 DOI: 10.1016/j.ijid.2016.08.013]
  - 39 Chalhoub V, Kallab R, El Hajj A, Hachem K, Yazbeck P. Septic shock due to Clostridium tertium in an immunocompetent patient following colitis without inflammatory bowel disease. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016; 35: 167-168 [PMID: 26862069 DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.007]
  - 40 Elsayed S, Zhang K. Human infection caused by Clostridium hathewayi. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1950-1952 [PMID: 15550205 DOI: 10.3201/eid1011.040006]
  - 41 Pequegnat B, Sagermann M, Valliani M, Toh M, Chow H, Allen-Veroe E, Monteiro MA. A

## 同行评价

本文总结了目前已报道的肠道梭菌种类、有害梭菌的致病机制与药物疗效机制、益生菌产物及基因的应用以及微生态制剂, 为肠道梭菌在疾病治疗方面的进一步研究提供依据。



- vaccine and diagnostic target for *Clostridium botetiae*, an autism-associated bacterium. *Vaccine* 2013; 31: 2787-2790 [PMID: 23602537 DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.04.018]
- 42 Sakuma K, Kitahara M, Kibe R, Sakamoto M, Benno Y. *Clostridium glycyrrhizinilyticum* sp. nov., a glycyrrhizin-hydrolysing bacterium isolated from human faeces. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 481-485 [PMID: 16858139 DOI: 10.1111/j.1348-0421.2006.tb03818.x]
- 43 Varel VH, Tanner RS, Woese CR. *Clostridium herbivorans* sp. nov., a cellulolytic anaerobe from the pig intestine. *Int J Syst Bacteriol* 1995; 45: 490-494 [PMID: 8590675 DOI: 10.1099/00207713-45-3-490]
- 44 Toprak NU, Özcan ET, Pekin T, Yumuk PF, Soyletir G. Bacteraemia caused by *Clostridium symbiosum*: case report and review of the literature. *Indian J Med Microbiol* 2014; 32: 92-94 [PMID: 24399403 DOI: 10.4103/0255-0857.124343]
- 45 夏丽红. 酪酸梭菌活菌散治疗儿童腹泻的疗效及机制. *中国生化药物杂志* 2012; 33: 184-186
- 46 谢凯元, 吕小萍. 口服酪酸梭菌活菌片对肝硬化患者肠道通透性的影响. *中国药物与临床* 2011; 11: 1314-1315
- 47 孙颖慧, 奚旭阳. 酪酸梭菌活菌散联合利巴韦林对儿童手足口病血清炎症因子的影响. *中国妇幼健康研究* 2017; 28: 171-172, 175
- 48 史长宏, 刘忠平, 崔云龙. 酪酸梭菌CGMCC0313.1散剂联合四磨汤口服液治疗早产儿喂养不耐受. *实用儿科临床杂志* 2008; 23: 1617-1619
- 49 凌莉, 宋宁, 钟先进. 酪酸梭菌二联活菌胶囊预防重症监护病房肠内营养相关性腹泻的护理观察. *安徽医药* 2016; 20: 2187-2189
- 50 娄玉霞. 酪酸梭菌二联活菌散防治婴幼儿肺炎继发腹泻疗效观察. *儿科药学杂志* 2013; 19: 25-27
- 51 马艳玲, 刘文. 酪酸梭菌肠球菌三联活菌片联合灌肠疗法治疗小儿腹泻的疗效观察及对机体炎性因子的影响. *临床和实验医学杂志* 2015; 14: 1711-1713
- 52 Foditsch C, Pereira RV, Ganda EK, Gomez MS, Marques EC, Santin T, Bicalho RC. Oral Administration of *Faecalibacterium prausnitzii* Decreased the Incidence of Severe Diarrhea and Related Mortality Rate and Increased Weight Gain in Premeaned Dairy Heifers. *PLoS One* 2015; 10: e0145485 [PMID: 26710101 DOI: 10.1371/journal.pone.0145485]
- 53 Zhou D, Pan Q, Liu XL, Yang RX, Chen YW, Liu C, Fan JG. *Clostridium butyricum* B1 alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via enterohepatic immunoregulation. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 Jan 20. [Epub ahead of print] [PMID: 28109017 DOI: 10.1111/jgh.13742]
- 54 Breyner NM, Michon C, de Sousa CS, Vilas Boas PB, Chain F, Azevedo VA, Langella P, Chatel JM. Microbial Anti-Inflammatory Molecule (MAM) from *Faecalibacterium prausnitzii* Shows a Protective Effect on DNBS and DSS-Induced Colitis Model in Mice through Inhibition of NF- $\kappa$ B Pathway. *Front Microbiol* 2017; 8: 114 [PMID: 28203226 DOI: 10.3389/fmicb.2017.00114]
- 55 Gilbert RM. Dietary caffeine and alcohol consumption by rats. *J Stud Alcohol* 1976; 37: 11-18 [PMID: 2809 DOI: 10.1080/01635581.2017.1263747]
- 56 Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. *Faecalibacterium prausnitzii*: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J* 2017; 11: 841-852 [PMID: 28045459 DOI: 10.1038/ismej.2016.176]
- 57 肖新云, 赵先平, 谭周进. 艰难梭菌相关肠道疾病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1539-1545
- 58 乔艺然. A型产气荚膜梭菌感染雏鸡病理形态学研究. 哈尔滨: 东北农业大学, 2015
- 59 朱力, 王恒樑, 黄留玉. 肉毒毒素研究进展. *生物技术通讯* 2005; 16: 186-190
- 60 舒青龙, 徐刚, 叶荷平, 章喜林, 封勇, 魏娜. 参苓白术散对体外艰难梭菌生长的影响. *中国实验方剂学杂志* 2013; 19: 258-262
- 61 刘雪慧. C、D型产气荚膜梭菌二价类毒素疫苗及抗毒素血清的研制. 泰安: 山东农业大学, 2015
- 62 刘萌萌. 产气荚膜梭菌 $\beta$ 毒素单克隆抗体的制备及鉴定. 泰安: 山东农业大学, 2015
- 63 孙雨, 王晓英, 董浩, 曲萍, 胡冬梅, 赵柏林, 石慧, 宋晓晖. 产气荚膜梭菌外毒素基因与相关疫苗的研究进展. *中国草食动物科学* 2016; 36: 58-62
- 64 陈晓香, 邱泽武. 肉毒中毒的诊断与治疗. *中国全科医学* 2008; 11: 1854-1855

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# 中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用及指导意义

严 安, 高瑞珂, 李 杰

严安, 高瑞珂, 李杰, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科  
北京市 100053

李杰, 主任医师, 主要从事中医药防治肿瘤转移及免疫调节的  
机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273946,  
81473463; 北京市科技专项新星交叉合作项目, No.  
Z171100001117128; 北京市科技计划重大基金资助项目,  
No. D161100005116004.

作者贡献分布: 本文由严安与高瑞珂完成; 李杰审核。

通讯作者: 李杰, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号,  
中国中医科学院广安门医院肿瘤科. [drjeli2007@126.com](mailto:drjeli2007@126.com)  
电话: 010-88001246

收稿日期: 2017-03-24

修回日期: 2017-05-02

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-08-08

## Role of Chinese medicine preventive theory in guiding prevention and treatment of malignant gastrointestinal tumors

An Yan, Rui-Ke Gao, Jie Li

An Yan, Rui-Ke Gao, Jie Li, Department of Oncology,  
Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese  
Medical Sciences, Beijing 100053, China

Supported by: National Natural Science Foundation  
of China, No. 81273946 and No. 81473463; New Star  
Collaboration Project of Beijing Science and Technology  
Program, No. Z171100001117128; Key Project of Beijing  
Science and Technology Program, No. D161100005116004.

Correspondence to: Jie Li, Chief Physician, Department  
of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of  
Chinese Medical Sciences, 5 Beixiang, Xicheng District,

Beijing 100053, China. [drjeli2007@126.com](mailto:drjeli2007@126.com)

Received: 2017-03-24

Revised: 2017-05-02

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-08-08

## Abstract

Chinese medicine (CM) preventive theory, a preventive theory of traditional Chinese medicine, has attracted more and more attention from experts in both China and other countries. Since malignant gastrointestinal tumors are always found at late stages and are therefore insensitive to treatment, the application of CM preventive theory to guide integrated prevention and treatment can improve the preventive and therapeutic effects. Based on previous studies and our clinical experience over the past 10 years, we summarize the role and significance of CM preventive theory in guiding the prevention and treatment of malignant gastrointestinal tumors, which will lead to new treatment strategies for preventing disease occurrence and development, improving life quality and prolonging survival time in the future.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chinese medicine preventive theory; Malignant gastrointestinal tumors; Traditional Chinese medicine; Expert review

Yan A, Gao RK, Li J. Role of Chinese medicine preventive theory in guiding prevention and treatment of malignant gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren*

## ■背景资料

消化系恶性肿瘤是我国常见的恶性肿瘤之一, 其发病居我国各系统肿瘤发病之首, 对人民健康存在很大威胁性。中医“治未病”思想在降低消化系肿瘤的发病率, 提高临床治疗效果, 预防复发和转移等方面具有重要的指导意义。

## ■同行评议者

高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病; 魏睦新, 教授, 博士生导师, 南京医科大学第一附属医院, 南京医科大学中西医结合研究所

# ■ 研发前沿

“治未病”理论是中医预防医学思想的高度概括,是中医药文化的核心价值,对社会、临床、养生等方面都有着重要的意义。但“治未病”理论体系尚未真正形成,亟待中医工作者去深入挖掘。

Xiaohua Zazhi 2017; 25(22): 2015-2021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2015.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2015>

## 摘要

“治未病”理论是我国预防医学思想的高度概括,日益受到国内外专家的关注。消化系恶性肿瘤具有发现晚,治疗不敏感等特点,充分发挥治未病理念对于建立具有我国特色的中西医结合防治方案,进一步提高防治水平具有重要意义。本文结合近10年来的文献资料及中国中医科学院广安门医院肿瘤科的临床实践经验,总结了中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中新的科学内涵,阐述了中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用及指导意义,为今后防治消化系肿瘤发生、发展及提高生活质量、延长生存期提供了新的治疗策略。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中医“治未病”; 消化系恶性肿瘤; 中医药; 专家述评

**核心提要:** 中医“治未病”的科学内涵及该理论指导下的消化系肿瘤防治策略。

严安, 高瑞珂, 李杰. 中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用及指导意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2015-2021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2015.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2015>

## 0 引言

“治未病”的理念最早发源于殷商时期,其中《黄帝内经》首先明确提出这一理论。《素问·四气调神大论》中提出:“圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱”。《内经》之后的各代医家则把“治未病”思想作为一个重要指导理论和理想境界用于临床实践<sup>[1]</sup>。近年来,基于多年的临床实践,中医肿瘤工作者逐渐将“治未病”思想与肿瘤的防治相结合,提出了“治未病”思想在治疗恶性肿瘤方面的指导作用及意义<sup>[2,3]</sup>。

消化系恶性肿瘤是我国常见的恶性肿瘤之一,其发病居我国各系统肿瘤发病之首,对人民健康存在很大威胁性。其病因目前尚未完全明了,多数患者发现疾病时已属中晚期,错

过了有效的治疗机会,其5年生存率较低,病死率高于全球平均水平,尤其食管癌、胃癌和结肠直肠癌死亡率均在恶性肿瘤前10位<sup>[4]</sup>。中医“治未病”思想在降低消化系肿瘤的发病率,提高临床治疗疗效,预防复发和转移等方面具有重要的指导意义,因而日益受到关注。本文通过总结中医“治未病”理论及其在中医肿瘤治疗中的内涵,结合近10年“治未病”理论在消化系恶性肿瘤方面的基础及临床研究,阐述中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用及指导意义,以供同道学习探讨。

## 1 中医“治未病”理论溯源

中医“治未病”思想最早可见于殷商时期,《黄帝内经》则首次明确提出了“治未病”的思想,其核心思想主要包含了4个层次<sup>[5]</sup>:(1)顺应自然,强调天人相应、天人合一观;(2)未病先防,强调在疾病尚未形成阶段的防治作用;(3)既病防变,强调疾病早期的诊断和治疗及防止病情传变、进一步恶化加重;(4)瘥后防复,强调疾病康复后的调理防治复发。

《内经》之后的历代医家对“治未病”思想认识得到了不断地发展。《金匱要略》中有“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的论述,阐述了五脏之间生克关系与疾病发展的联系,也强调了脾胃在疾病防治方面的作用<sup>[6]</sup>。清代叶天士则提出了“先安未受邪之地”的理论,以防止疾病的传变,达到未病先防的目的。此理论在防治消化系恶性肿瘤转移时具有重要意义,在肿瘤尚未发生远端转移时,先顾护远端易发生转移部位的正气,抗击癌毒,以降低转移率、延长生存时间。

## 2 “治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的内涵

“治未病”理论源远流长,是超前的防治疾病的理念。21世纪医学正在向预防医学的方向发展,国内外的学者对“治未病”理论在恶性肿瘤防治方面的讨论很多,但“治未病”理论体系尚未真正形成<sup>[7]</sup>。目前尚未有人提出“治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的内涵,结合中国中医科学院广安门医院肿瘤科多年的临床实践我们认为“未病”在肿瘤疾病发生、发展的各个阶段有着不同的含义,主要包括:(1)癌前病变:肿瘤尚未发病的阶段,但已有



某些临床症状或病理改变; (2)肿瘤形成后: 在肿瘤治疗过程中可能出现的某些并发症及放化疗的不良反应; (3)术后: 原发瘤已去除, 可能出现的复发转移。结合肿瘤未病的内涵, 我们在治未病理论中的未病防变、已病防传和瘥后防复3个方面赋予了新的含义。

**2.1 未病先防** 在消化系恶性肿瘤临床实践中, 未病先防主要是防治癌前病变。由于消化系恶性肿瘤的发病原因目前尚不十分明确, 对于消化系肿瘤癌前病变的治疗可以有效提高对疾病防治效果。目前, 公认的常见消化系肿瘤癌前病变(按病理类型分类)有: (胃)异型增生(也称上皮内瘤变)、肠上皮化生、腺瘤、炎症性肠病相关的异型增生等。关于消化系肿瘤的癌前病变, 中医认为“正气存内, 邪不可干; 邪之所凑, 其气必虚”, 所以癌病的形成与人体正气亏虚有着必然的联系。体内正气不足, 内外病因相互交杂, 客于正气薄弱的脏腑, 久聚形成癌毒。韩尽斌等<sup>[8]</sup>提出“癌气”这一概念, 认为癌气是人体固有的一种杂气<sup>[9]</sup>。在健康人中, 癌气受正气的制约, 属正中之邪。当人体正气虚弱, 癌气受到的制约削弱, 癌气则可逆变成癌毒导致肿瘤发病, 所以提高和顾护正气, 预防机体内存在的“癌气”恶变, 对于预防恶性肿瘤疾病十分重要。

**2.2 已病防传** 在这一时期, 对消化系肿瘤的防治核心在于对已知的术后及放化疗期间可能出现的并发症、不良反应提早防治, 尽可能减少患者由于常规治疗所带来的症状, 提高生活质量。另一方面, 对于消化系恶性肿瘤的患者最重要的防治重点就是防治或延缓恶性肿瘤的复发及转移, 这也是在“已病防传”这一时期的最重要的治疗目的。当恶性肿瘤已经发生之时, 尤其是在发病的早期, 邪气尚浅、正气尚足时, 要扶正以驱邪, 邪祛则病安。祖国医学认为: 消化系恶性肿瘤治疗后的主要影响是导致脾胃虚弱, 中焦失调, 故在治疗消化系肿瘤时强调顾护脾胃的作用对疾病防治有重要的指导意义。高振华教授和花宝金教授均重视脾胃的调理, 认为“四季脾旺不受邪”、“得脾胃者得中央, 得中央者得天下”<sup>[10,11]</sup>。脾胃者, 属土, 居中央, 是气机升降出入的枢纽, 其化生气血, 输送精微, 煦养五脏的作用对于各个脏腑都是非常重要的, 为提高肿瘤治疗效果创造了条件。

**2.3 瘥后防复** 肿瘤具有易复发、转移的特点, 因此, 在中医治疗中更应关注“瘥后防复”。在此阶段, “治未病”思想的指导意义除了在调养精神、合理饮食、适度锻炼、规律起居外, 更要合理运用中医药进行调理, “先安未受邪之地”, 可以有效促进患者体质恢复, 增强自身免疫力, 防治复发转移。孙桂芝教授认为肿瘤复发转移病因病机的关键在于正气不足、瘀血内结<sup>[12]</sup>。刘沈林<sup>[13]</sup>认为, 癌栓作祟是导致胃癌复发和转移的关键因素, 气虚血瘀是导致癌栓形成的主要原因。在张仲景“见肝之病, 知肝传脾”的思想影响下, 魏冬梅等<sup>[14]</sup>总结出恶性肿瘤的防治原则: 扶正祛邪, 化瘀消癥。吴存恩等<sup>[15]</sup>认为, 根据中医理论, 肠癌的转移病机可概括为虚、痰、瘀、毒。整体正气内虚, 局部瘀血、痰浊、癌毒稽留为肿瘤传变埋下了伏笔。

### 3 “治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用

**3.1 未病先防——防治癌前病变** 现代中医对癌前病变病因病机的认识各有侧重。矫健鹏<sup>[16]</sup>在魏品康教授提出的胃癌痰浊污染学说的基础上针对胃癌癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)的病机进行分析, 认为PLGC的临床表现多由痰所致, 病势多由痰所致。平素嗜食肥甘厚味, 导致脾胃运化不利, 水液代谢异常, 痰湿内生; 痰浊内阻, 阻滞气机, 脾失健运, 土壅木郁; 痰邪黏滞, 胶结难去, 痰易合邪, 形成痰气交阻、痰热内蕴、痰瘀互结等复杂病机, 故而造成疾病及病理状态难以消除的病势特点。宋静从痛论治, 认为PLGC由内外毒所致, 湿热毒瘀壅滞于胃, 血败肉腐, 而发为胃痛, 故在治疗PLGC上从痛论治, 取得了一定的疗效<sup>[17]</sup>。姜树民教授则将PLGC病因归纳为“湿热、气滞、血瘀”, 认为此病多由湿热而来, 日久气滞血瘀, 脾胃虚弱, 而多呈现虚实夹杂、寒热错杂之证候, 病位在胃, 与肝脾密切相关<sup>[18]</sup>。此外, 情志改变常为本病的重要诱因。临床常采用调气活血、祛腐生新之法治非典型增生的慢性萎缩性胃炎, 选取黄芪、白及、白蔹、苦参、蒲公英、连翘、延胡索、川楝子、石斛、知母等, 以补气托毒、调节中焦气机升降<sup>[19]</sup>。慢性萎缩性胃炎为胃常见的癌前病变, 杨晋翔等<sup>[20]</sup>Meta分析显示: 半夏泻心

#### ■ 相关报道

本文参考借鉴了多位专家以中医“治未病”理论治疗糖尿病、高血压、恶性肿瘤等方面上的治疗思路及临床应用, 并结合了消化系统肿瘤各个时期的特点及治疗重点, 为“治未病”思想在临床中的推广和应用提供了基本依据。

# ■创新盘点

目前尚未有人提出“治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的内涵, 结合中国中医科学院广安门医院肿瘤科多年的临床实践经验和疗效, 本文较全面阐释了“治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的内涵, 为指导消化系肿瘤的防治提供了新的治疗策略。

汤加减方在治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效和胃镜检查评价上优于对照组。郑逢民等<sup>[21]</sup>应用消痞愈萎汤(主要包括党参、白花蛇舌草、丹参、薏苡仁、炒谷芽、炒麦芽、姜半夏、莪术、鸡内金、厚朴、黄连、黄芩、砂仁等)联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎伴胃黏膜肠上皮化生或异型增生, 随机分为治疗组与对照组, 连续3个疗程后观察临床疗效。结果治疗组、对照组的总有效率分别为92.2%、72.0%, 治疗组疗效优于对照组( $P<0.05$ )。2组治疗后胃黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生积分与本组治疗前比较均明显降低, 治疗组Hp转阴率为46.9%明显高于对照组的16.7%( $P<0.05$ )。

结/直肠息肉、炎症性肠病是常见的肠道癌前病变。于春月<sup>[22]</sup>的研究结果显示大肠息肉的体质类型痰湿质和湿热质为主, 说明了湿邪与大肠息肉的发病有密切的联系。现代生活方式及饮食习惯的改变使脾胃易受损, 而内生湿邪, 湿邪久蕴肠腑, 故而发为肠道息肉。严小军等<sup>[23]</sup>根据现代研究总结了结肠癌癌前病变的病因病机, 认为素体禀赋不足、饮食劳倦、肝气郁结等病因, 损伤脾胃而导致的脾胃虚弱、大肠阴津耗伤, 引起大肠黏膜损伤; 在此基础上, 患者更易感受毒邪, 津伤则更甚, 气机升降失常而发生本病。根据以上理论他们运用养阴化痰解毒方(炒白芍、当归、党参、炒白术、茯苓、木香、黄连、败酱草等)治疗结肠炎性相关癌前病变, 其实验结果表明养阴化痰解毒方可用于预防和治疗结肠炎相关性结肠癌前病变<sup>[24]</sup>。张凤敏等<sup>[25]</sup>以培土生金法, 方用参苓白术散加减预防大肠息肉的复发, 其临床研究表明经结肠镜息肉摘除术后患者经中药治疗后复发率明显低于对照组( $P<0.01$ )。赵喜颖<sup>[26]</sup>的调查发现腺瘤性大肠息肉常见体质类型为痰湿质、湿热质、血瘀质, 占发病人数的74.0%。根据不同证型分别采用不同的中药辨证治疗后疗效明显优于单纯的镜下摘除组; 服用中药的三个亚组相对于同型中未服中药组在腺瘤的复发率方面明显降低。

3.2 已病防传——减少术后并发症及放化疗的不良反应 目前临床上普遍采用以手术切除联合术后化疗的综合治疗, 术后往往会并发消化功能受损、胃肠动力不足等并发症, 因此在此阶段提前预防减轻术后患者并发症, 促进快速康复是术后患者治疗的重点。我国约有70%的

肿瘤患者在接受手术、放化疗之后或同时使用中医药治疗, 以减少手术及放化疗带来的不良反应, 提高生活质量<sup>[27]</sup>。杨爱娣等<sup>[28]</sup>将90例气血亏虚证食管癌术后患者随机分为治疗组和对照组, 对照组予肠内营养支持疗法, 治疗组在对照组的基础上予十全大补汤合五味消毒饮加减治疗, 治疗10 d后对比观察2组变化。结果显示: 治疗组术后10 d的中医症状各指标评分均显著低于对照组( $P<0.01$ ), EORTC QLQ-OES18各项评分均显著低于对照组( $P<0.01$ )。其结果说明了在常规肠内营养治疗基础上予以十全大补汤合五味消毒饮加减治疗可显著改善患者中医症状, 提高生活质量。陈洁生<sup>[29]</sup>通过临床实践发现, 肠内营养基础上辅以四君子汤可使胃癌术后患者更快恢复肠蠕动, 提高免疫功能, 其研究表明四君子汤组恢复排气时间及住院日均明显短于对照组( $P<0.05$ )。张建军等<sup>[30]</sup>观察发现八珍汤加味对大肠癌术后癌因性疲乏患者有改善症状、提高生活质量的作用。其研究将160例气血两虚证患者随机平均分为对照组和观察组, 2组患者均给综合对症处理, 在此基础上对照组加服补中益气合剂, 观察组服八珍汤加味, 治疗3 mo后2组进行对比。结果显示: 治疗后观察组疲乏程度轻于对照组( $P<0.01$ ); 观察组治疗后QLQ-BR30量疲劳、恶心呕吐、睡眠困难、食欲下降、便秘、腹泻等症状评分均低于对照组( $P<0.01$ )。

放化疗在杀死肿瘤细胞的同时也对正常细胞也会造成巨大的损害, 因此放化疗后患者会出现一系列的不良反应, 其治疗效果也受到一定限制。据相关统计表明, 肿瘤患者在接受放化疗的过程中有80%会出现骨髓抑制, 因其白细胞下降较为显著, 影响患者免疫功能, 故而成为肿瘤治疗过程中的主要阻碍之一。林洪生教授认为化疗药物损害机体脏腑气血阴阳, 治疗时应在扶正培本的基础上辨别气血阴阳的盛衰, 结合各脏腑的特性来调整其阴阳气血, 促进机体保持阴阳平衡, 从而进行合理的有序治疗和整体治疗<sup>[31]</sup>。贾英杰教授认为虚、毒、瘀贯穿癌瘤病程的始终, 三者相互影响、互为因果, 而化疗则是一种“药毒”催化着虚、毒、瘀这一恶性循环<sup>[32]</sup>。该阶段中医药治疗的特点主要是减轻不良反应及提高患者的生活质量, 中医药运用辨证施治, 针对不同患者的体质及症状, 在提高机体免疫功能、减毒

增效等方面发挥着重要作用, 从而使化疗得以顺利进行, 提高了患者的生活质量<sup>[33]</sup>. 史国军等<sup>[34]</sup>为评价中医药联合化疗治疗胃癌术后的疗效, 纳入21个RCT研究进行Meta分析. 其Meta分析结果显示, 中医药联合化疗治疗胃癌术后可以改善KPS评分, 提高免疫功能和生存率, 减轻胃肠道反应和血细胞毒性. 张远兰等<sup>[35]</sup>评价了27项中西医结合组与单纯化疗组的直肠癌术后随机对照试验, 包括中西医结合组1057例, 西药组969例. Meta分析显示, 中西医结合组不良反应包括骨髓毒性、胃肠道毒性、周围神经毒性均低于西药组( $P<0.05$ ). 周仲瑛教授认为癌毒是食管癌发病的根本原因, 癌毒聚集形成原发灶, 癌毒流窜则形成转移灶, 后期耗气伤津. 郭海等<sup>[36]</sup>基于周仲瑛教授“癌毒”的理论指导, 应用消癌解毒方(半夏、蜂蜜、白花蛇舌草、八月札、太子参、麦冬、炙甘草)治疗接受放疗治疗的食管癌患者, 研究选取60例食管癌患者随机分为对照组和观察组, 对照组进行常规放疗, 观察组在常规放疗期间服用消癌解毒方. 结果表明: 消癌解毒方可以减轻放疗造成的骨髓抑制, 并减轻胸骨后不适感、吞咽困难、声音嘶哑等近期症状( $P<0.01$ ). 张书俊等<sup>[37]</sup>将84例胃癌术后患者随机分为观察组和对照组, 在术后3-4 wk后予NP方案化疗, 观察组在此基础上加服附子理中汤(制附子、干姜、人参、白术、炙甘草). 结果显示: 观察组近期总有效率显著高于对照组(85.71% vs 59.52%); 观察组不良反应发生率较对照组显著降低(23.81% vs 52.38%); 此外, 观察组CD4+Th17细胞比例及Pentraxin-3、CYFRA21-1、TTF-1、HE4水平平均显著低于对照组( $P<0.05$ ), 说明附子理中汤能够提高免疫功能, 减轻化疗不良反应, 具有增效减毒的作用.

对于晚期消化系统肿瘤面临的主要问题是肿瘤的进一步转移, 伴随生活质量的下降, 生存期的缩短, 因此, 该阶段治疗目的多为改善症状, 提高生存质量, 防止新的转移, 带瘤生存. 近年来, 中医药在延长晚期消化系统肿瘤患者生存期及减缓远端转移时间等方面显现出了一定优势, 通过对中国中医科学院广安门医院肿瘤科88例接受中西医结合治疗的III/IV期胃癌患者的回顾分析, 发现中西医结合治疗能够延长III/IV期胃癌患者的生存期, 且中医药序贯治疗与中医药巩固治疗相比, 在延长患者生存期

方面更具优势<sup>[38]</sup>.

3.3 瘵后防复——防治术后复发转移、延长远期生存 恶性肿瘤发生转移的本质在于“正气内虚”, 正虚则人体对抗恶性肿瘤的能力降低, 导致肿瘤的转移和扩散, 多脏器衰竭, 最终导致人体正气耗散, 阴阳离决. 李佃贵等<sup>[39]</sup>认为胃癌患者尽管接受了根治手术、放疗、化疗, 但体内仍然存在微小肿瘤病灶, 此为胃癌复发转移的根源所在. 杨金坤等<sup>[40]</sup>自拟胃肠安方(太子参、白术、茯苓、红藤、夏枯草、菝葜、绿萼梅)治疗胃癌术后患者, 将患者随机分为中药组、化疗组、中西医结合组分别进行治疗, 结果显示, 胃肠安组的术后1、2、3年生存期分别为93.23%、79.34%、71.78%, 明显高于化疗组的83.86%、59.33%、49.43%( $P<0.05$ ). 薛骞等<sup>[41]</sup>观察了51例进展期胃癌术后患者应用温中化瘀汤(淡附片、干姜、黄芪、茯苓、白术、莪术、八月札、狭叶香茶菜、藤梨根、薏苡仁、甘草)治疗后的复发转移情况, 化疗组单纯接受FORFOX<sub>4</sub>化疗方案, 中药组在化疗基础上加服温中化瘀汤, 结果: 中药组的术后复发转移率为6.67%, 明显低于化疗组的23.8%( $P<0.05$ ); 中药组中位TTP为11 mo, 化疗组为8 mo, 也有具有显著差异( $P<0.05$ ). 吴存恩等<sup>[15]</sup>认为结肠癌最易转移至肝、肺两脏, 故应在辨证基础上结合辨病, 力求“先安未受邪之地”, 在转移发生之前先顾护肝肺两脏, 以养血柔肝、培土生金为主要治则. 田立峰<sup>[42]</sup>观察了中西医结合治疗II、III期大肠癌术后的远期疗效, 将744例患者分为中西医组(220例)和西药组(524例)进行长期随访, 中药治疗以辨证论治为原则, 结果显示化疗+中药组的1-5年生存率均高于单纯西医治疗组, 具有显著性差异( $P<0.05$ ); 平均生存时间化疗+中药组明显比单纯化疗组延长5.6 mo, 中位平均生存时间延长6 mo, 表明中西医结合治疗可能提高生存率, 延长生存时间.

#### 4 “治未病”理论在消化系统恶性肿瘤防治中的分子机制研究

伴随近年中医药防治消化系统恶性肿瘤临床研究的不断开展, 中药复方对消化系统恶性肿瘤的防治作用机制也在逐渐被揭示, 可能通过多环节、多靶点发挥作用, 尤其通过调控细胞增殖和凋亡、抑制血管生成等方面, 以逆转癌前病

#### 应用要点

本文指出“治未病”理论在消化系统恶性肿瘤防治中的科学内涵, 为指导消化系统肿瘤的防治提供新的治疗策略.



## ■ 名词解释

治未病: 对没有发生的疾病或即将发生的疾病提前采取措施, 防止疾病的发生与传变的中医思想。

变、延缓复发转移时间。

**4.1 控制细胞增殖和凋亡** 肿瘤的发生、发展与肿瘤细胞的增殖、凋亡有着密切的关系。现代研究证实, 中药对肿瘤细胞的增殖、凋亡等有调控作用。潘华峰等<sup>[43]</sup>观察健脾化痰解毒中药胃痞消(黄芪、太子参、白术、丹参、白花蛇舌草等)对脾虚型慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜上皮细胞的增殖周期分布及凋亡基因表达的影响, 其研究表明: 胃痞消可显著增加胃黏膜上皮细胞凋亡率, 增加G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期、减少S期细胞分布, 促进p53表达, 抑制Bcl-2表达。郭亚云等<sup>[44]</sup>采用化痰消瘀方观察大鼠胃癌前病变模型Notch1、 $\beta$ -catenin及PTEN蛋白表达的影响。实验结果表明: 化痰消瘀方可逆转大鼠胃黏膜组织胃癌前病变, 其机制可能是通过上调PTEN表达、下调Notch1、 $\beta$ -catenin表达, 从而促使细胞增殖与凋亡的状态达到平衡。董立等<sup>[45]</sup>利用黄连、吴茱萸水提取物观察其对大鼠结肠上皮的增殖和凋亡的影响, 结果表明黄连、吴茱萸能够显著抑制结肠异变肠腺病灶的形成, 其中吴茱萸的部分作用是通过抑制细胞增殖和促进细胞凋亡实现的, 而黄连对肠腺细胞的增殖具有抑制作用, 但对肠腺细胞的凋亡无促进作用。

**4.2 抑制血管生成** 肿瘤血管的生成一方面为肿瘤的增殖、分化提供了营养, 另一方面也为远端转移提供了有利条件。因此, 许多肿瘤工作者将中药抑制血管生成作为研究方向, 以探讨中药在预防肿瘤转移的作用机制。高绍芳等<sup>[46]</sup>探讨研究化痰解毒和胃方治疗PLGC在血管生成方面可能的机制, 将66只大鼠随机分为6组: 即正常对照组, 模型组, 维甲酸治疗组, 化痰解毒和胃方高、中、低剂量治疗组, 给药12 wk后观察各组大鼠胃黏膜组织缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia induced factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的变化。结果显示, 化痰解毒和胃方高剂量组与中剂量组降低VEGF、HIF-1 $\alpha$ 的表达优于维甲酸组及化痰解毒和胃方低剂量组( $P<0.05$ )。因此化痰解毒和胃方可能是通过降低PLGC大鼠胃黏膜HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的表达, 从而抗血管生成达到防治慢性萎缩性胃炎的作用。丁涛<sup>[47]</sup>在研究中发现, 应用益气健脾抗癌法的移植瘤胃癌模型中试验组血管内皮生长因子的表达为0.421, 与模型组(0.585)相比其差异具有统计学意义, 表明扶正

解毒中药能抑制血管生成相关因子的表达, 从而抑制血管生成。周伟等<sup>[48]</sup>观察消痰散结方对血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)相关蛋白表达的影响, 造模后的荷瘤鼠设置生理盐水组、消痰散结组、盐酸多西环素组, 结果显示: 消痰散结组和盐酸多西环素组VM数量明显少于生理盐水组( $P<0.01$ )。郭刚等<sup>[49]</sup>的研究发现十全大补汤能明显抑制小鼠原发瘤切除后转移瘤的生长, 荷瘤小鼠随机分为原发瘤切除组、原发瘤未切除组、十全大补汤组, 分别采用原发瘤切除及十全大补汤治疗10 d后测量瘤体大小和质量, 并检测小鼠血清中血管内皮生长因子、血管抑素和内皮抑素水平。结果显示: 十全大补汤组平均转移瘤体积较其余2组明显变小, 转移发生率为50%; 与原发瘤切除组相较, 十全大补汤能够降低血清中血管内皮生长因子及上调内皮抑素的表达( $P<0.01$ )。

## 5 结论

“治未病”理论是历代医家对《黄帝内经》“治未病”思想的发展和实践成果, 是中医预防医学思想的高度概括, 是中医药文化的核心价值, 对社会、临床、养生等方面都有着重要的意义<sup>[50]</sup>。《黄帝内经》中对肿瘤在病名、病因病机、病位分析、治则治法、转移以及治未病等方面形成了肿瘤中医理论初级观, 但由于消化系恶性肿瘤形成是一个多阶段逐步演变的过程, 往往是多种因素共同作用的结果, 具有多环节、多发病机制并存的特点, 治疗难度大, 疗效有待提高。“治未病”理论与肿瘤的三级预防有着相似之处, 已显示出了一定临床治疗优势, 将两者有机结合, 在指导消化系恶性肿瘤防治上具有重要的意义<sup>[51]</sup>。因此, 今后系统地整理、总结中医“治未病”理论, 用于临床实践, 并开展相关的临床研究, 提供更多高水平的循证医学证据, 形成具有我国特色的中西医结合防治方案, 必将为提高我国消化系肿瘤的防治水平发挥更大作用。

## 6 参考文献

- 靳琦, 王琦. 中医“治未病”说略. 北京中医药大学学报 2007; 30: 725-728
- 张英, 林洪生. “治未病”应贯穿于中医药防治肿瘤的始终——林洪生学术经验系列(1). 中华中医药学刊 2008; 26: 2728-2729
- 周雍明, 朴炳奎. “治未病”思想在中西医结合肿瘤治疗中的指导作用. 中华中医药学刊 2008; 26: 2036-2038

- 4 董颖, 杨文君. 消化道恶性肿瘤流行病学特征与发病现状分析. 医学综述 2014; 20: 429-431
- 5 殷克敬. 《黄帝内经》归来——中医“治未病”观探析. 中国中医基础医学杂志 2015; 21: 634-636
- 6 马天驰, 王彩霞, 崔家鹏, 于漫. 张仲景“脾旺不受邪”的养生思想探析. 中华中医药杂志 2017; 32: 46-48
- 7 黄建波, 张光霁. 论“治未病”理论体系建设. 中华中医药杂志 2017; 32: 911-914
- 8 韩尽斌, 花永强, 李水军, 欧美贤, 朱建民. 基于“治未病”思想谈“癌气”概念对肿瘤防治的启示. 上海中医药杂志 2014; 48: 4-7
- 9 韩尽斌, 孟志强, 曲毅, 石卫东, 徐新春, 朱建民. 试论吴有性杂气论乃现代病因思想之萌芽. 江苏中医药 2014; 46: 3-5
- 10 高振华. “四季脾旺不受邪”与肿瘤防治. 实用中医内科杂志 2014; 28: 182-183
- 11 陈赐慧, 花宝金. 花宝金“重脾胃”治疗肿瘤经验浅析. 北京中医药 2012; 31: 418-420
- 12 刘声, 雷娜, 孙桂芝. 孙桂芝“治未病”思想在防治恶性肿瘤复发转移中的运用. 中国中医基础医学杂志 2013; 19: 517-518, 556
- 13 刘沈林. 益气化痰法防治胃癌术后复发转移的思路. 江苏中医药 2013; 45: 4-6
- 14 魏冬梅, 尹钢, 陈宏. 《金匱要略》中体现的肿瘤转移理论及治法方药特点. 辽宁中医杂志 2013; 40: 662-663
- 15 吴存恩, 王瑞平, 吴洁. 治未病理论在大肠癌防治中的运用. 南京中医药大学学报 2015; 31: 223-225
- 16 矫健鹏, 康宁, 魏品康, 李勇进, 孙大志. 从痰论治胃癌前病变. 中华中医药杂志 2014; 29: 1696-1698
- 17 宋静, 顾剑平, 楼小萌, 龚莉萍. 益气托毒消痈方治疗胃癌前病变临床观察. 上海中医药杂志 2012; 46: 35-36
- 18 王宇. 姜树民教授治疗胃癌前病变临证经验. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011
- 19 张书瑶, 姜树民. 姜树民治疗慢性萎缩性胃炎伴非典型增生经验. 辽宁中医杂志 2014; 41: 854-855
- 20 杨晋翔, 安静, 彭继升, 魏明, 贺梅娟, 黄大未. 半夏泻心汤加减方治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效的系统评价. 北京中医药大学学报 2015; 38: 46-52
- 21 郑逢民, 郑乐乐, 郑中坚. 消痞愈萎汤联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎伴胃黏膜肠上皮化生或异型增生64例临床观察. 中医杂志 2015; 56: 311-314
- 22 于春月. 大肠息肉患者中医体质类型分布规律研究. 北京: 北京中医药大学, 2016
- 23 严小军, 左铮云. 中医对结肠癌前病变机理的探讨. 辽宁中医杂志 2007; 34: 905-906
- 24 严小军, 付丽琴, 姚亮亮, 谢斌. 养阴化痰解毒方对结肠炎相关性结肠癌前病变及细胞凋亡的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 258-261
- 25 张凤敏, 卢晓敏, 胡庆昌. 培土生金法预防大肠息肉复发的临床研究. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 342-344
- 26 赵喜颖. 基于“治未病”理论腺瘤性大肠息肉中医防治的临床研究. 广州: 广州中医药大学, 2012
- 27 刘瑞, 花宝金. 中医药参与肿瘤综合治疗模式现状与分析. 中国肿瘤 2014; 23: 311-315
- 28 杨爱娣, 向锋, 杨丽娜, 王友于, 张允, 张琨. 十全大补汤合五味消毒饮加减对食管癌术后气血亏虚证患者免疫功能的影响. 中国实验方剂学杂志 2016; 22: 174-178
- 29 陈洁生. 四君子汤联合肠内营养支持促进胃癌术后恢复临床研究. 吉林中医药 2013; 33: 383-385
- 30 张建军, 张永强, 周芳, 胡军红. 八珍汤加味调节大肠癌术后癌因性疲乏免疫功能. 中国实验方剂学杂志 2017; 23: 196-201
- 31 刘志艳, 王学谦, 林洪生. 林洪生应用中医药防治化疗后毒副反应经验浅析. 世界中西医结合杂志 2015; 10: 314-316, 319
- 32 王晓群, 杨佩颖, 李小江, 张莹, 贾英杰. 贾英杰教授治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制经验. 时珍国医国药 2015; 26: 1224-1225
- 33 范奎, 代良敏, 伍振峰, 杨桂燕, 杨明. 放化疗所致骨髓抑制的研究进展. 中华中医药杂志 2017; 32: 210-214
- 34 史国军, 山广志, 周宜强, 杨华锋. 中医药联合化疗治疗胃癌术后的Meta分析. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 261-266
- 35 张远兰, 吴修英, 王彬, 王石, 张德勇. 化疗联合中药治疗结肠癌术后患者的Meta分析. 重庆医学 2014; 43: 2639-2641
- 36 郭海, 赵晓峰, 龚婕宁, 皇玲玲. 运用周仲瑛教授“癌毒”理论治疗食管癌的疗效观察. 中华中医药学刊 2017; 35: 453-456
- 37 张书俊, 王耿泽. 附子理中汤对胃癌术后患者血清Pentraxin-3、CYFRA21-1、TTF-1、HE4水平的影响. 中药材 2016; 39: 914-917
- 38 李杰, 林洪生, 刘瑞, 张玉人, 侯炜. 中医药序贯和巩固治疗模式对Ⅲ/Ⅳ期胃癌生存期影响的对比观察. 肿瘤 2012; 32: 203-207
- 39 李佃贵, 史纯纯, 崔建从, 俞芹, 娄莹莹, 杜艳茹. 中医“治未病”思想在胃癌防治中的应用. 环球中医药 2009; 2: 422-424
- 40 杨金坤, 郑坚, 沈克平, 韩颖盈, 顾纘, 朱莹莹, 周浩, 赵爱光, 赵海磊, 杨金祖. 中药胃肠安防治进展期胃癌术后转移的临床研究. 中国中西医结合杂志 2003; 23: 580-582
- 41 薛骞, 柴可群, 袁国荣, 赵同伟. 温中化痰汤对进展期胃癌术后患者复发转移的影响. 中华中医药学刊 2009; 27: 564-566
- 42 田立峰. 中西医结合治疗Ⅱ、Ⅲ期大肠癌回顾性临床研究. 长沙: 中南大学, 2014
- 43 潘华峰, 任金玲, 赵自明, 刘静. 胃痞消对脾虚型慢性萎缩性胃炎癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞增殖周期分布及凋亡基因表达的影响. 广州中医药大学学报 2010; 27: 488-491
- 44 郭亚云, 魏睦新. 化痰消痞方对胃癌前病变模型大鼠Notch1、 $\beta$ -catenin及PTEN表达的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 249-255
- 45 董立, 石海莲, 李光, 吴大正. 黄连和吴茱萸水提物对大鼠结肠癌前病变及结肠上皮增殖和凋亡的影响. 上海中医药杂志 2010; 44: 66-68
- 46 高绍芳, 王彦刚, 李佃贵, 裴林. 化浊解毒和胃方对胃癌前病变大鼠血管生成机制的影响. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 1515-1519
- 47 丁涛. 益气健脾抗癌法对胃癌脾虚本质的影响及抗肿瘤作用实验研究. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013
- 48 周伟, 李勇进, 魏品康. 消痰散结方对人胃癌裸鼠移植瘤血管生成拟态的影响. 中国中西医结合杂志 2011; 18: 532-536
- 49 郭刚, 许建华, 韩建宏, 梁芳, 张勇, 张强, 孙珏, 范忠泽. 十全大补汤对荷瘤小鼠结肠癌原发肿瘤切除后转移瘤生长及血管生成的影响. 中西医结合学报 2012; 10: 436-447
- 50 叶明花, 蒋力生. 中医“治未病”意义阐述. 中医杂志 2017; 58: 171-173
- 51 庞德湘, 连建伟. 《金匱要略》治未病思想与肿瘤病学三级预防. 中华中医药杂志 2006; 21: 171-173

#### ■同行评价

把中医治未病的理念聚焦到消化系统恶性肿瘤上, 对消化系统肿瘤的防治具有一定的意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# “健脾和胃祛湿方”对大鼠肝组织CYP450酶作用和初步机制

吕雪幼, 郭利华

## ■背景资料

代谢性药物相互作用是指两种或两种以上的药物在同时或先后序贯用药时,在代谢环节产生作用的干扰,结果使疗效增强或者产生不良反应,或疗效减弱甚至治疗失败。“健脾和胃祛湿方”常作为肿瘤化/放疗间期治疗胃肠道和造血系统不良反应的抗肿瘤药物续贯用药的辅助药物使用。研究“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450影响,有助于了解药物代谢性药物相互作用。

吕雪幼, 郭利华, 宁波大学医学院附属医院消化内科 浙江省宁波市 315020

吕雪幼, 主治医师, 主要从事慢性胃炎的治疗方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由吕雪幼设计; 研究过程、数据分析及论文写作由吕雪幼与郭利华完成。

通讯作者: 吕雪幼, 主治医师, 315020, 浙江省宁波市江北区人民路247号, 宁波大学医学院附属医院消化内科。

lvxueyoumed@163.com

电话: 0574-87035513

收稿日期: 2017-06-12

修回日期: 2017-06-28

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-08

## Effect of Jianpi Hewei Qushi Fang on activity and expression of CYP450 enzymes in liver tissue of rats

Xue-You Lv, Li-Hua Guo

Xue-You Lv, Li-Hua Guo, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xue-You Lv, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Ningbo University School of Medicine, 247 Renmin Road, Jiangbei District, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China. lvxueyoumed@163.com

Received: 2017-06-12

Revised: 2017-06-28

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-08

## Abstract

### AIM

To investigate the effect of Jianpi Hewei Qushi Fang (JPHWQSF), a traditional Chinese medicine recipe, on the activity and expression of CYP450 enzymes in liver tissue of rats.

### METHODS

The activity and protein and mRNA expression of CYP450 enzyme subtypes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C6, CYP2E1, CYP3A4) in liver tissue of rats were determined by liquid chromatography-mass spectrometry, Western blot and RT-PCR, respectively.

### RESULTS

JPHWQSF treatment had on significant effect on the activity and protein and mRNA expression of CYP2C9, CYP2C19, CYP2C6, CYP2E1, and CYP3A4 in liver tissue of rats, but significantly decreased the activity and protein and mRNA expression of CYP1A2 in a dose-dependent manner.

### CONCLUSION

JPHWQSF treatment alters the activity and protein and mRNA expression of CYP1A2, but has no effect on other subtypes of CYP450.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jianpi Hewei Qushi Fang; CYP450; CYP1A2

Lv XY, Guo LH. Effect of Jianpi Hewei Qushi Fang on

## ■同行评议者

黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学医学院; 吴焕淦, 教授, 上海市针灸经络研究所中医针灸



activity and expression of CYP450 enzymes in liver tissue of rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(22): 2022-2027 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2022.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2022>

## 摘要

### 目的

从分子水平探讨“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450的作用。

### 方法

采用液质联用分析、Western blot及RT-PCR方法测定大鼠肝微粒体及肝脏组织中CYP450酶系6种亚型(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)的活性、蛋白及mRNA表达水平的影响。

### 结果

“健脾和胃祛湿方”对CYP450亚型CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的酶活性、蛋白及mRNA表达水平没有显著性影响;而呈剂量依赖性地降低CYP1A2酶活性、蛋白及mRNA表达水平。

### 结论

“健脾和胃祛湿方”作用于药物代谢酶CYP450亚型CYP1A2酶活性、蛋白及mRNA表达水平,对CYP450酶其他亚型没有影响。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 健脾和胃祛湿方; CYP450; CYP1A2

**核心提要:** 从分子水平探讨“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450的作用,发现“健脾和胃祛湿方”作用于药物代谢酶CYP450亚型CYP1A2酶活性、蛋白及mRNA表达水平,对CYP450酶其他亚型没有影响。

吕雪幼, 郭利华. “健脾和胃祛湿方”对大鼠肝组织CYP450酶作用和初步机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2022-2027 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2022.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2022>

## 0 引言

许多中药的活性成分对药物代谢酶CYP450具有影响,产生代谢性药物相互作用。代谢性药

物相互作用是指两种或两种以上的药物在同时或先后序贯用药时,在代谢环节产生作用的干扰,结果使疗效增强或者产生不良反应,或疗效减弱甚至治疗失败<sup>[1]</sup>。“健脾和胃祛湿方”常作为肿瘤化/放疗间期治疗胃肠道和造血系统不良反应的辅助药物使用<sup>[1,2]</sup>,且能增加与其他抗肿瘤药物序贯用药。研究“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450影响,有助于了解药物代谢性药物相互作用和增加与其他抗肿瘤药物序贯用药的机制。本研究采用“Cocktail”探针模型,选择大鼠肝微粒体CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 6种亚型的特异性底物非那西丁、甲苯磺丁脲、奥美拉唑、右美沙芬、氯唑沙宗和硝苯地平作为探针药物,以扑热息痛、羟基甲苯磺丁脲、羟基奥美拉唑、氧去甲基右美沙芬、羟基氯唑沙宗和氢化硝苯地平代谢产物的活性代表上述6种亚型的活性,研究“健脾和胃祛湿方”对这6种亚型活性的影响。同时应用Western blot、RT-PCR法测定该组方对大鼠肝脏上述6种亚型蛋白及基因表达水平的作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** “健脾和胃祛湿方”由《古今医鉴》记载古方基础上加减并适当修改,组成:党参10 g,白术10 g,茯苓10 g,黄芪30 g,陈皮6 g,法半夏9 g,佛手10 g,鸡内金10 g,麦芽30 g,布渣叶10 g,山楂10 g,甘草6 g组成。药材均购自大连药材集团公司。水煎剂制成浓浸膏,参照人体用量,按系数折算出大鼠用量,加蒸馏水稀释成灌胃溶液(含生药0.21 g/mL)。SD大鼠购自南京君科生物工程公司;CYP1A2、CYP2E1抗体购自美国Santa cruz公司,CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19抗体购自美国Abcam公司;其余试剂均为国产分析纯。

### 1.2 方法

**1.2.1 大鼠给药:** SD大鼠分为空白对照组、药物高剂量组、药物中剂量组、药物低剂量组、苯巴比妥阳性对照组,共5组,每组10只大鼠。空白对照组:灌胃生理盐水20 mL/(kg·d);药物高、中、低剂量组:分别灌胃“健脾和胃祛湿方”溶液20、10、5 mL/(kg·d);苯巴比妥阳性对照组:腹腔注射苯巴比妥注射液50 mg/(kg·d)。实验第7天处死大鼠,摘取肝脏组织。

## ■ 研发前沿

CYP450为药物代谢过程中的关键酶,两种或两种以上的药物在同时或先后序贯用药时,CYP450发挥着重要作用。本文通过研究“健脾和胃祛湿方”对CYP4506种亚型的影响,有助于了解“健脾和胃祛湿方”在序贯用药的作用。

## ■ 相关报道

许多中药的活性成分对药物代谢酶CYP450具有影响,产生代谢性药物相互作用。而代谢性药物相互作用影响药物的同时或者前后序贯用药。

■ 创新盘点

本研究采用“Cocktail”探针模型研究“健脾和胃祛湿方”对大鼠肝微粒体CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4活性的影响;同时应用Western blot, RT-PCR法测定组方对大鼠肝脏中上述六种亚型蛋白及基因表达水平的作用。

表 1 不同CYP450亚型的特异探针浓度

亚型	探针	浓度(μmol/L)
CYP1A2	非那西丁	10
CYP2C9	甲苯磺丁脲	100
CYP2C19	奥美拉唑	5
CYP2D6	右美沙芬	2.5
CYP2E1	氯唑沙宗	20
CYP3A4	硝苯地平	5

表 2 用于PCR的引物

亚型名称	引物(5'-3')
CYP1A2	上游: 5'-CTTTGACAAGAACAGTGTCCG-3' 下游: 5'-AGTGTCAGCTCCTTCTGGAT-3'
CYP2C9	上游: 5'-GGACAGAGACGACAAGCACA-3' 下游: 5'-AGTGAAAGATGGATAATGCCCC-3'
CYP2C19	上游: 5'-TACCTCATCCCCAAGGGCAC-3' 下游: 5'-GATAGTGAAATTTGGACCAGAGGA-3'
CYP2D6	上游: 5'-TGATGAGAACCTGCGCATAG-3' 下游: 5'-ACCGATGACAGGTTGGTGAT-3'
CYP2E1	上游: 5'-AAACAGGGTAATGAGGCCCG-3' 下游: 5'-TCATGCACCACAGCATCCAT-3'
CYP3A4	上游: 5'-CCGGGCTTCTGGGGTGTTCC-3' 下游: 5'-GGCGAGGTGATGGCGAGGTAGC-3'
β-actin	上游: 5'-TCCGGAAGATCTGTGCTCT-3' 下游: 5'-AGGGAGATCTGGTCCTCGAT-3'

1.2.2 Cocktail法测定大鼠肝微粒体CYP450的酶活性: (1)肝脏于4℃冰浴中剪碎, 用冰冷的蔗糖溶液洗涤数次至没有血色后按1:2体积比制成匀浆, 在16000 g, 4℃离心20 min; (2)取上清液, 10<sup>5</sup> g, 4℃离心60 min; 取沉淀用焦磷酸钾溶液洗涤1次, 混悬均匀, 再次10<sup>5</sup> g, 4℃离心60 min. 弃上清, 沉淀用2倍的含20%甘油的Tris-HCl缓冲液重悬, 加入适量磷酸盐缓冲液, 建立孵育体系. 按表1所列的混合探针底物浓度, 置于10 mL具塞棕色离心管中, 37℃水浴预孵育5 min, 加入还原型辅酶II (1 mmol/L)启动反应, 20 min后, 加冰乙酸乙酯2 mL终止反应, 同时加入内标工作液10 μL. 漩涡振荡2 min, 静置10 min, 3500 r/min离心10 min, 转移上层有机相至另一棕色离心管中, 于真空干燥器中挥干, 残渣用甲醇: 超纯水(80:20, v/v)500 mL复溶, 涡旋混合1 min, 15000 r/min离心5 min, 取上清, 进样10 μL, 平行操作3次.

1.2.3 色谱条件: Agilent 6540 Q-TOF液相色谱-质谱联用仪, 色谱柱Hypersil ODS(C18)(4.6 mm

×250 mm, 5 μm); 流动相正离子: 甲醇/1%甲酸水溶液 = 70/30(v/v); 负离子: 甲醇/0.1%甲酸水溶液 = 90/10(v/v); 流速: 0.3 mL/min. 电喷雾离子源: 正、负离子模式分开扫描, 除羟基氯唑沙宗用负离子方式扫描, 其余为正离子方式. 离子源电压: 4500 V和-3000 V, 离子源温度: 450℃.

1.2.4 Western blot法测定肝组织中CYP450的蛋白表达: 提取肝脏组织蛋白, 取少量做蛋白定量后, 调整蛋白量作Western blot蛋白质检测. 取适量裂解产物, 加入1/4体积5×上样缓冲液进行SDS-PAGE电泳. 完成电泳后, 将蛋白转移至PVDF膜, 使用脱脂牛奶封闭1 h, 加入一抗孵育1 h或者过夜, 4℃, TBST液洗涤3次, 加入相对应的二抗室温孵育1 h, TBST液洗涤3次, 进行荧光显色10 min.

1.2.5 RT-PCR测定肝细胞中CYP450的mRNA表达: 取适量肝脏组织, 按照TRIzol使用说明书提取大鼠肝组织的总RNA, 通过测定各组RNA样品的A<sub>260 nm</sub>和A<sub>280 nm</sub>值进行定量. 建立逆转录反应, 用0.1%DEPC-dd H<sub>2</sub>O补足总体积25 μL, 70℃水浴3 min, 立即置于冰上, 加MMLV逆转录酶(200 U/μL) 1 μL, 37℃水浴60 min; 95℃灭活5 min. 按下列反应参数进行PCR扩增: 变性94℃ 30 s, 退火63℃ 30 s, 延伸72℃ 1 min, 共30个循环, 各亚型引物如表2. 各组取5 μL扩增产物, 加1 μL 6×上样缓冲液, 进行1%琼脂糖凝胶80 V电压电泳30 min, 于凝胶成像系统上自动成像. 应用凝胶成像系统进行定量分析. 将所得目的基因的cDNA A值与内参PXR的A值进行比较, 所得比值即是目的基因mRNA表达的相对值.

统计学处理 采用SPSS19.0软件包进行统计, 各实验结果以mean±SD表示. 数据采用方差分析, 组内数据两两比较采用矫正Bonferoni-t法进行比较, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 “健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型酶活性的影响 采用“Cocktail”体外探针通过液质联用分析大鼠肝微粒体CYP450各亚型的酶活性, 结果显示, “健脾和胃祛湿方”对CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4酶活性没有显著性影响, 但剂量依赖

表 3 大鼠肝微粒体CYP450各亚型6种探针药物浓度值 ( $\mu\text{mol/L}$ )

分组	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
空白组	9.768 $\pm$ 0.12	99.862 $\pm$ 5.03	4.869 $\pm$ 0.56	2.467 $\pm$ 0.02	19.798 $\pm$ 2.98	4.893 $\pm$ 0.51
中药组(高)	5.243 $\pm$ 0.91 <sup>b</sup>	97.452 $\pm$ 2.35	4.872 $\pm$ 0.36	2.032 $\pm$ 0.11	18.365 $\pm$ 3.51	4.654 $\pm$ 0.24
中药组(中)	6.661 $\pm$ 0.89 <sup>b</sup>	98.528 $\pm$ 1.36	4.798 $\pm$ 0.42	2.124 $\pm$ 0.23	18.698 $\pm$ 2.52	4.963 $\pm$ 0.69
中药组(低)	8.231 $\pm$ 0.88 <sup>a</sup>	98.823 $\pm$ 1.68	4.920 $\pm$ 0.13	2.212 $\pm$ 0.32	18.823 $\pm$ 2.92	4.698 $\pm$ 0.10
苯巴比妥组	4.755 $\pm$ 0.46 <sup>b</sup>	44.987 $\pm$ 2.21 <sup>b</sup>	2.15 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	1.267 $\pm$ 0.17 <sup>b</sup>	8.965 $\pm$ 0.75 <sup>b</sup>	2.086 $\pm$ 0.21 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白组.

## 应用要点

“健脾和胃祛湿方”中所含的中药活性抑制CYP450亚型CYP1A2的活性,因此当与抗肿瘤药物合用的时候,应避免与经由CYP1A2代谢的肿瘤药物合用,以免影响患者的临床疗效.

表 4 中药组(高、中、低浓度)对CYP450各亚型蛋白表达水平的影响 ( $n = 4$ , mean  $\pm$  SD)

分组	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
空白组	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00
中药组(高)	0.34 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup>	1.02 $\pm$ 0.15	1.04 $\pm$ 0.06	0.92 $\pm$ 0.11	1.05 $\pm$ 0.11	1.04 $\pm$ 0.10
中药组(中)	0.51 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	1.10 $\pm$ 0.12	0.96 $\pm$ 0.04	1.09 $\pm$ 0.13	0.98 $\pm$ 0.12	1.08 $\pm$ 0.09
中药组(低)	0.84 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.93 $\pm$ 0.08	0.97 $\pm$ 0.13	0.92 $\pm$ 1.02	0.94 $\pm$ 0.07	0.99 $\pm$ 0.11
苯巴比妥组	0.41 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	0.46 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>	0.68 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	0.41 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup>	0.51 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>	0.61 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白组.表 5 中药组(高、中、低浓度)对CYP450各亚型mRNA水平的影响 ( $n = 4$ , mean  $\pm$  SD)

分组	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
空白组	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00
中药组(高)	0.24 $\pm$ 0.11 <sup>b</sup>	0.92 $\pm$ 0.05	0.92 $\pm$ 0.06	0.92 $\pm$ 0.11	0.95 $\pm$ 0.08	0.94 $\pm$ 0.04
中药组(中)	0.31 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	0.95 $\pm$ 0.06	0.98 $\pm$ 0.02	0.94 $\pm$ 0.03	0.98 $\pm$ 0.02	0.93 $\pm$ 0.09
中药组(低)	0.51 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>	0.93 $\pm$ 0.08	0.96 $\pm$ 0.07	0.92 $\pm$ 0.02	0.92 $\pm$ 0.12	0.98 $\pm$ 0.01
苯巴比妥组	0.39 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	0.42 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>	0.49 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	0.59 $\pm$ 0.10 <sup>b</sup>	0.64 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	0.24 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白组.

性抑制CYP1A2酶活性,其低剂量已经能明显抑制CYP1A2酶活性,与空白组比较具有统计学差异( $P < 0.05$ ,表3).

2.2 “健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型蛋白表达水平的影响 Western blotting结果显示,分别对大鼠胃部灌注高、中、低剂量“健脾和胃祛湿方”后,CYP450亚型CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的蛋白表达水平与空白组相比没有显著性差异;而“健脾和胃祛湿方”则呈剂量依赖性地抑制亚型CYP1A2的蛋白表达水平(图1,表4).

2.3 “健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型mRNA水平的影响 “健脾和胃祛湿方”高、中、低剂量对CYP450亚型CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的mRNA水平均没有显著影响,而呈剂量依赖性

地降低亚型CYP1A2的mRNA水平(图2,表5).

### 3 讨论

“健脾和胃祛湿方”作为肿瘤在化/放疗间期长期使用的辅助用药,增加了与其他抗肿瘤药物同时或续贯用药,能够缓解肿瘤患者在接受放疗治疗后脾胃受损、气血不足(胃肠道和造血系统不良反应)现象.研究“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450影响,有助于了解药物代谢性药物相互作用.而CYP450为药物代谢过程中的关键酶,两种或两种以上的药物在同时或前后序贯用药时,CYP450发挥着重要作用.并且大部分的抗肿瘤药物经过体内CYP450代谢<sup>[3]</sup>,CYP450活性的改变可以通过影响抗肿瘤药物在机体的清除从而影响其体内药物浓度.由于抗肿瘤药物多属细胞内毒性



# ■名词解释

药物代谢酶(CYP450): 为一类亚铁血红素-硫醇盐蛋白的超家族, 主要分布在内质网和线粒体内膜上, 是一种药物代谢过程中的关键酶, 他参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢。

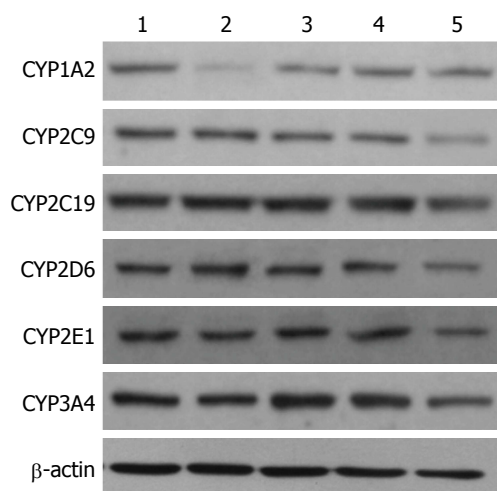


图 1 CYP450各亚型在中药组(高、中、低浓度)中的蛋白表达。1: 空白组; 2: 健脾和胃祛湿方-高浓度组; 3: 健脾和胃祛湿方-中浓度组; 4: 健脾和胃祛湿方-低浓度组; 5: 苯巴比妥组。

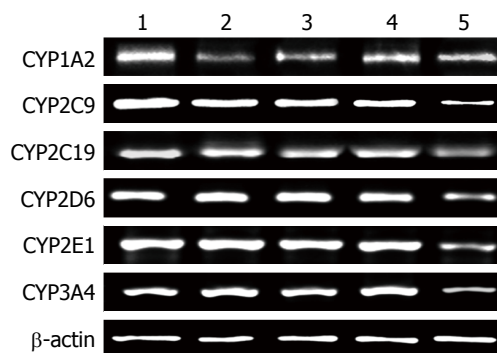


图 2 CYP450各亚型在中药组(高、中、低浓度)中的mRNA表达。1: 空白组; 2: 健脾和胃祛湿方-高浓度组; 3: 健脾和胃祛湿方-中浓度组; 4: 健脾和胃祛湿方-低浓度组; 5: 苯巴比妥组。

药物, 具有治疗指数窄、剂量-效应曲线陡峭的药效学特征<sup>[4,5]</sup>, 这类药物的临床疗效极易受体内药物浓度变化的影响。Chang等<sup>[6]</sup>通过临床研究发现合用抗惊厥类药物苯妥英钠、苯巴比妥后患者对紫杉类药物的最大耐受剂量增加, 同时不良事件的发生降低, 这是由于抗惊厥药物通过诱导CYP3A增加紫杉类药物的体内清除率, 从而降低其体内药物浓度。

“健脾和胃祛湿方”组方包括“黄芪、党参、白术、茯苓、陈皮、甘草”等十三味中药, 所含化学组分非常复杂, 包括黄酮类、萜类、异黄酮类、香豆素类、生物碱、多糖类、有机酸、内酯类、氨基酸等<sup>[7,8]</sup>。文献报道<sup>[9,10]</sup>这些中药活性成分对CYP450有诱导或抑制的作用。如: 甘草的主要成分甘草酸可以显著诱导肝脏代谢酶CYP3A、CYP2B

与CYP1A2等亚型, 导致经上述酶代谢的药物与甘草合用后体内的代谢增加, 从而使其体内药物浓度下降、疗效降低<sup>[11-13]</sup>; Mu等<sup>[14]</sup>研究发现甘草可以通过诱导CYP450酶降低华法林的疗效; 此外, 构成“健脾和胃祛湿方”组方的其他味药物也含有已报道的对CYP酶产生影响的中药活性成分, 具体如下: 党参中含有黄酮类化合物汉黄芩素, 可以抑制肝脏代谢酶CYP3A、CYP2C、CYP2B、CYP1A与CYP2E<sup>[15]</sup>; 黄芪中含槲皮素, 可以降低CYP1A、2B、3A<sup>[5]</sup>; 黄芪中还含有异鼠李素, 可以抑制CYP1A、1B、3A<sup>[16]</sup>。本研究采用“Cocktail”体外探针, 结合Western blot、RT-PCR技术系统地研究探讨中药组方“健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型的活性、蛋白表达及基因表达的影响。研究发现“健脾和胃祛湿方”对亚型CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的蛋白表达和基因表达没有显著性影响, 而对亚型CYP1A2则有较显著的抑制作用。

“健脾和胃祛湿方”与抗肿瘤药物合用的现象不可避免。因此, 我们推测, “健脾和胃祛湿方”中所含的中药活性抑制CYP450亚型CYP1A2的活性, 因此当与抗肿瘤药物合用的时候, 应避免与经由CYP1A2代谢的肿瘤药物合用, 以免影响患者的临床疗效。

## 4 参考文献

- 高敏, 符思, 张喆, 王微. 健脾和胃、益气养血法在干预化疗导致的毒副反应中的应用. 北京中医药 2011; 30: 444-445
- 马剑, 韩正祥. 化疗引起的恶心呕吐机制研究进展及其对策. 徐州医学院学报 2010; 3: 627-630
- 刘高峰, 郭兴蕾. 中药对细胞色素P450调控作用的研究进展. 中草药 2008; 39: 139-143
- Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; 5: 489-496 [PMID: 15288238 DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01528-1]
- Fujita T, Kawase A, Niwa T, Tomohiro N, Masuda M, Matsuda H, Iwaki M. Comparative evaluation of 12 immature citrus fruit extracts for the inhibition of cytochrome P450 isoform activities. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 925-930 [PMID: 18451520 DOI: 10.1248/bpb.31.925]
- Chang SM, Kuhn JG, Robins HI, Schold SC Jr, Spence AM, Berger MS, Mehta M, Pollack IF, Rankin C, Prados MD. A Phase II study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma using different doses depending upon the concomitant use of anticonvulsants: a North American Brain Tumor Consortium report. *Cancer* 2001; 91: 417-422 [PMID: 11180089 DOI: 10.1002/1097-0142(20010115)91:2<417::AID-

- 7 CNCR1016>3.0.CO;2-9]
- 汪小莉, 刘晓, 夏春燕, 祝婷婷, 朱慧, 蔡宝昌. 防己黄芪汤药理作用及各单味药化学成分研究进展. 中草药 2016; 47: 3527-3534
- 8 徐硕, 徐文峰, 金鹏飞, 姜文清. 甘草对药物代谢酶以及化学药物体内代谢的影响. 中南药学 2017; 15: 329-334
- 9 修琳琳, 于雪, 刘殿娜, 王思睿, 柳海艳, 陈绍红, 陈丰, 高洁, 李娜, 张晨, 钟毓生. 含反药组合的海藻玉壶汤中海藻不同品种与甘草加碱应用对甲状腺肿大大鼠肝组织CYP450酶基因与蛋白表达的影响. 中华中医药杂志 2017; 19: 329-334
- 10 何薇, 宁静, 吴敬敏, 辛红, 徐巍, 葛广波, 杨凌. 甘草化学成分与细胞色素P450酶间的相互作用研究进展. 中草药 2016; 6: 1974-1981
- 11 Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, Herington A. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today* 2007; 12: 664-673 [PMID: 17706549 DOI: 10.1016/j.drudis.2007.06.004]
- 12 彭励, 胡正海. 甘草生物学及化学成分的研究进展. 中草药 2005; 36: 1744-1747
- 13 彭文兴, 李焕德, 周宏灏. 植物药及果蔬对药物代谢酶P450活性的影响. 中国临床药理学杂志 2003; 19: 145-148
- 14 Mu Y, Zhang J, Zhang S, Zhou HH, Toma D, Ren S, Huang L, Yaramus M, Baum A, Venkataramanan R, Xie W. Traditional Chinese medicines Wu Wei Zi (*Schisandra chinensis* Baill) and Gan Cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) activate pregnane X receptor and increase warfarin clearance in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 1369-1377 [PMID: 16267138 DOI: 10.1124/jpet.105.094342]
- 15 He N, Edeki T. The inhibitory effects of herbal components on CYP2C9 and CYP3A4 catalytic activities in human liver microsomes. *Am J Ther* 2004; 11: 206-212 [PMID: 15133536 DOI: 10.1097/00045391-200405000-00009]
- 16 Ueng YF, Shyu CC, Lin YL, Park SS, Liao JF, Chen CF. Effects of baicalin and wogonin on drug-metabolizing enzymes in C57BL/6J mice. *Life Sci* 2000; 67: 2189-2200 [PMID: 11045600 DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00809-2]

#### ■同行评价

本文通过给大鼠不同剂量“健脾和胃祛湿方”，采用液质联用分析、免疫印迹杂交及逆转录聚合酶链反应方法测定大鼠肝微粒体及肝脏组织中CYP450酶系6种亚型的活性、蛋白及mRNA表达水平的影响，具有较高的创新性，行文结构规范。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

## 自然杀伤细胞抑制肝癌肺转移

申九妹, 熊共鹏, 郑启忠, 张宏斌, 洪再发

### ■背景资料

多种肿瘤患者抗肿瘤免疫力低下是肿瘤发生、发展和转移的主要因素, 包括肝癌。肝脏肿瘤微环境中自然杀伤(natural killer, NK)细胞的免疫功能受到抑制。目前, 已有多项研究表明NK细胞能抑制肿瘤生长。因此, 激活NK细胞并使其发挥免疫功能是治疗肝癌的一种有效方法。然而, 在NK细胞抑制肝细胞癌转移的研究尚少。

申九妹, 郑启忠, 厦门市中医院病理科 福建省厦门市 361009

熊共鹏, 张宏斌, 洪再发, 厦门市中医院肝病中心肝外科 福建省厦门市 361009

申九妹, 住院医师, 主要从事肿瘤病理学方向的研究。

基金项目: 福建省科技计划项目青年创新基金资助项目, No. 2016D23; 福建中医药大学校级课题资助项目, No. XB2015039。

作者贡献分布: 申九妹与洪再发对此文所作贡献均等; 此课题由申九妹、熊共鹏及洪再发设计; 研究所用试剂与材料由洪再发提供; 研究过程由张宏斌操作完成; 数据分析由郑启忠完成; 本论文写作由申九妹与洪再发完成。

通讯作者: 洪再发, 主治医师, 361009, 福建省厦门市湖里区仙岳路1739号, 厦门市中医院肝病中心肝外科。  
654147187@qq.com  
电话: 0592-5579713

收稿日期: 2017-06-05  
修回日期: 2017-06-17  
接受日期: 2017-07-05  
在线出版日期: 2017-08-08

### Natural killer cells inhibit pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma

Jiu-Mei Shen, Gong-Peng Xiong, Qi-Zhong Zheng, Hong-Bin Zhang, Zai-Fa Hong

Jiu-Mei Shen, Qi-Zhong Zheng, Department of Pathology, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, Fujian Province, China

Gong-Peng Xiong, Hong-Bin Zhang, Zai-Fa Hong, Department of Hepatobiliary Surgery, Liver Disease Center, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, Fujian Province, China

Supported by: Fujian Province Science and Technology Program for Youth Innovation Fund, No. 2016D23; Fujian University of Traditional Chinese Medicine Tube Fund, No. XB2015039.

### ■同行评议者

任宇, 博士, 主任医师, 复旦大学附属中山医院外科

Correspondence to: Zai-Fa Hong, Attending Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Liver Disease Center, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1739 Xianyue Road, Xiamen 361009, Fujian Province, China. 654147187@qq.com

Received: 2017-06-05

Revised: 2017-06-17

Accepted: 2017-07-05

Published online: 2017-08-08

### Abstract

#### AIM

To investigate the inhibitory role of natural killer (NK) cells in liver cancer metastasis.

#### METHODS

NK cells were isolated from human peripheral blood mononuclear cells, cultivated and identified. *In vitro*, NK cells were used to suppress liver cancer cell proliferation, migration and metastasis. *In vivo*, the homing of NK cells in the liver of nude mice was detected. A nude mouse orthotopic liver transplantation model was used to assess the role of NK cells in inhibiting the growth and metastasis of liver cancer *in vivo*. The expression of NKG2D, NKB1, perforin and granular enzyme was detected to assess the stimulatory effect of interleukin (IL)-2 on NK cell immune function.

#### RESULTS

*In vitro*, NK cells inhibited the proliferation, migration and invasion of liver cancer cells. *In vivo*, NK cells could survive in the liver of nude mice for a long time. NK cells significantly inhibit the pulmonary metastasis of liver cancer in nude mice. However, the liver tumor growth was not



inhibited by NK cells. IL-2 can strengthen the suppressor function of NK cells in tumors.

## CONCLUSION

The immunological function of NK cells can be strengthened by IL-2 to inhibit liver cancer metastasis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Natural killer cells; Invasion; Hepatocellular carcinoma; Pulmonary metastasis; Interleukin-2

Shen JM, Xiong GP, Zheng QZ, Zhang HB, Hong ZF. Natural killer cells inhibit pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2028-2038 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2028.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2028>

## 摘要 目的

研究自然杀伤(natural killer, NK)细胞对肝癌的抑制作用,为临床应用提供实验依据。

## 方法

从人外周血分离培养及鉴定NK细胞。在体外,研究NK细胞抑制肝癌细胞的增殖、迁徙、转移。在体内,检测NK细胞在裸鼠肝脏存活情况。利用人肝癌组织裸鼠肝脏原位移植模型来评估NK细胞在体内对肝癌生长、转移的抑制功能。通过检测NK细胞活化受体、NKB1、穿孔素和颗粒酶的表达情况来评估白介素(interleukin, IL)-2对NK细胞免疫功能的刺激作用。

## 结果

采用密度梯度法可以获取大量的外周血单个核细胞,且能够从中分离到高活力的NK细胞。NK细胞经IL-2激活后活力增高,成簇悬浮繁殖、扩增、生长。在体外,NK细胞可抑制肝癌细胞的增殖、迁徙和侵袭。在体内,NK细胞在裸鼠肝脏可长期存活;NK细胞可明显抑制裸鼠肝癌肺转移。然而,NK细胞对肝脏肿瘤生长抑制不明显。IL-2可诱导NK细胞免疫相关分子的表达并提高其肿瘤抑制功能。

## 结论

NK细胞的免疫学功能可被IL-2活化从而抑制肝癌的转移。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自然杀伤细胞; 侵袭; 肝细胞肝癌; 肺转移; 白介素-2

**核心提要:** 本研究发现自然杀伤(natural killer, NK)细胞在体外对MHCC97-H细胞的增殖、迁徙和侵袭有明显的抑制作用。NK细胞在裸鼠肝脏可长期存活并能在体内抑制肝细胞癌肺转移。数据表明,白介素-2通过诱导免疫相关分子的表达而增强NK细胞介导的抑制肿瘤转移的功能。

申九妹, 熊共鹏, 郑启忠, 张宏斌, 洪再发. 自然杀伤细胞抑制肝癌肺转移. *世界华人消化杂志* 2017; 25(22): 2028-2038 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2028.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2028>

## 0 引言

肝癌是世界范围内尤其是在东南亚最常见的人类癌症之一<sup>[1]</sup>。尽管外科技术和医疗一直在进展,肝癌患者5年生存率仍然很低,每年约600000患者死亡<sup>[2]</sup>。肝癌早期缺乏典型症状,晚期症状包括衰弱、体质量减轻、厌食、腹胀、恶心、呕吐、发热和腹泻。目前,有许多方法有助于肝癌的诊断,包括血液甲胎蛋白、彩色多普勒超声、X射线、计算机断层扫描和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)<sup>[3,4]</sup>。然而,转移是肝癌预后不良的主要原因之一,并是当前治疗肝癌经常面对的困难。多种肿瘤患者抗肿瘤免疫力低下是肿瘤发生、发展和转移的主要因素,包括肝癌<sup>[5-7]</sup>。自然杀伤(natural killer, NK)细胞在抑制肿瘤发生方面发挥着重要的作用<sup>[5]</sup>。既往研究<sup>[5,8]</sup>表明NK细胞可抑制肿瘤生长,白介素(interleukin, IL)-2是NK细胞增殖和活化重要的细胞因子。因此,NK细胞可作为抑制肝癌转移的一种有效的治疗方法。然而,NK细胞抑制肝癌肺转移的作用及机制尚不明确。在本研究中,我们评估NK细胞经IL-2活化后在体外和体内是否可抑制肝细胞癌的转移。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 细胞: 高肺转移特性人肝癌细胞株MHCC97-H, 复旦大学附属中山医院, 上海肝癌研究所赠送。动物: 裸鼠由厦门大学动物中心提供,并在SPF环境饲养。试剂和药品: 人类NK细胞分离试剂盒(Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany); RPMI 1640培

## ■ 研究前沿

关于NK细胞抗肿瘤转移和侵袭的潜在机制还不清楚。有研究表明NK细胞能够清除循环中的微转移细胞和攻击器官内的转移细胞。因此,关于进一步提高NK细胞的抗肿瘤作用方法得到相当的关注。研究显示,NK细胞抗肿瘤活性可能与调节自身信号转导通路或基因表达相关。然而,我们需要更进一步的研究来明确NK细胞抑制肝癌肺转移的机制。

## ■ 相关报道

目前, 已有多项研究表明NK细胞能抑制肿瘤生长. Maat等表明, NK细胞参与预防葡萄膜黑色素瘤的转移过程. Barkholt等报道, NK细胞联合IL-2可以安全地用于肝癌患者的治疗.

培养基(HyClone; GE Healthcare Life Sciences, Logan, Utah, United States); 胎牛血清(Gibco; Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, United States); 重组人IL-2(PeproTech, Inc., Rocky Hill, NJ, United States); PE-鼠抗人CD56(clone B159; BD Biosciences, San Diego, CA, United States); APC-鼠抗人CD3(clone UCHT1; BD Pharmingen, San Diego, CA, United States); FITC-抗人NK细胞活化受体(NK activating receptor, NKG2D)(clone 1D11; eBioscience, Inc., San Diego, CA, United States); FITC-抗人NKB1(clone DX9; BD Pharmingen); FITC-穿孔素试剂盒[含FITC-鼠抗人穿孔素(clone  $\delta$ G9)和FITC-鼠免疫球蛋白G2b $\kappa$ (clone 27-35); BD Pharmingen]; FITC-鼠抗人颗粒酶(clone GB11; BD Pharmingen); 抗体亚型对照: PE-鼠IgG1 $\kappa$ (clone MOPC-21), APC-鼠IgG1 $\kappa$ (clone MOPC-21), FITC-鼠IgG1 $\kappa$ (clone MOPC-21)和PerCP-CyTM5.5鼠IgG1 $\kappa$ (clone MOPC-21)(所有都是BD Pharmingen); 5溴脱氧尿嘧啶核苷(5-bromo-2'-deoxyuridine, BrdU; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland); PerCP-CyTM5.5-鼠抗-BrdU(clone 3D4; BD Pharmingen); Transwell小室(Invasion和Migration)(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, United States); 羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(carboxyfluorescein diacetate-succinimidyl ester, CFDA-SE)、4', 6-二脒基-2-苯基吲哚(4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)(EnoGene Biotech, Co., Ltd., 南京, 中国); IX73-U荧光显微镜(Olympus Corporation, 东京, 日本).

## 1.2 方法

1.2.1 细胞的分离和培养: 本实验涉及人体的实验均遵守《赫尔斯基宣言》伦理准则且接受厦门中医院伦理委员会的监督和管理. 健康志愿者血液采用梯度离心法来分离外周血单个核细胞. 根据NK细胞分离试剂盒说明分离NK细胞. 然后用含10%胎牛血清、2 pg/mL浓度IL-2的RPMI 1640培养基中培养和活化<sup>[9]</sup>. MHCC97-H在含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中培养.

1.2.2 NK细胞表面受体及效应分子的检测: 根据实验要求收集相应的NK细胞并与相应的抗体孵育后上流式细胞仪来检测NK细胞表面受体CD56、CD3、NKG2D、NKG2D、NKB1及活化NK细胞的效应分子穿孔素和颗粒酶. 根

据抗体的要求配予相应的对照亚型. 所有抗体的稀释浓度均为1:100.

1.2.3 增殖试验: NK细胞用IL-2(2 pg/mL)在37 °C刺激48 h, 然后与MHCC97-H细胞共培养. 培养的细胞为 $2 \times 10^6$ 细胞/板(MHCC97-H细胞浓度为 $1 \times 10^6$ 细胞/毫升), 使用RPMI 1640培养基中含有10%胎牛血清. 共培养时间为48 h, 收集MHCC97-H细胞. 按照相应说明采用BrdU进行活细胞染色、固定及与抗BrdU抗体孵育, 上流式细胞仪进行检测.

1.2.4 细胞划痕实验: NK细胞对MHCC97-H迁移能力的影响采用细胞划痕实验来评价. MHCC97-H细胞在6孔板( $10^6$ 细胞/孔)用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基进行培养, 待细胞铺满底层的80%时去除培养基用无菌吸管尖端直线划痕. 随后在含有IL-2(2 pg/mL)的0.2%胎牛血清的培养基中与NK细胞( $10^6$ 细胞/孔)共孵育72 h. 对照组未添加NK细胞. 光学显微镜下观察MHCC97-H迁移情况.

1.2.5 Transwell细胞迁移及细胞侵袭实验: NK细胞对MHCC97-H迁移能力和侵袭能力的影响采用Transwell小室(Migration)和Transwell小室(Invasion)来评价. 在NK组, 200  $\mu$ L 0.2%小牛血清培养基, 含 $5 \times 10^4$  MHCC97-H细胞和 $5 \times 10^4$ 已经活化的NK细胞, 加入到Transwell小室的上室. 600  $\mu$ L 10%FBS的培养基中加入下室. 在对照组中, 用培养基代替NK细胞. 在培养箱孵育48 h. 用棉签去除停留在上室的非侵入细胞. 侵袭到下室的细胞用结晶紫染色. 用显微镜计数( $\times 200$ 倍)沿纵向或横向轴不重叠的5个视野的细胞总数, 取平均值.

1.2.6 NK细胞在裸鼠肝脏生存的检测: 所有涉及动物的实验均在厦门大学动物中心进行并获得厦门大学动物保护和利用委员会的批准.  $2 \times 10^6$  NK细胞首先用CFDA-SE染色并通过门静脉注射到裸鼠肝脏体内. 2 wk后取裸鼠肝脏并制作冰冻切片、固定、DAPI染色, 荧光显微镜下观察NK细胞在肝脏的分布及存活情况.

1.2.7 裸鼠肝脏肿瘤生长及转移的检测: 4周龄Balb/c裸鼠后腿皮下注射移植 $2 \times 10^6$  MHCC97-H细胞建立皮下瘤模型. 14 d后取下皮下瘤并切割成1 mm<sup>3</sup>大小的肿瘤组织块, 并接种于裸鼠的肝脏左叶, 建立裸鼠肝脏肝癌细胞原位移植瘤模型. 随后在关闭腹腔前, 实验组门静脉注射经活化的 $2 \times 10^6$  NK细胞. 对照

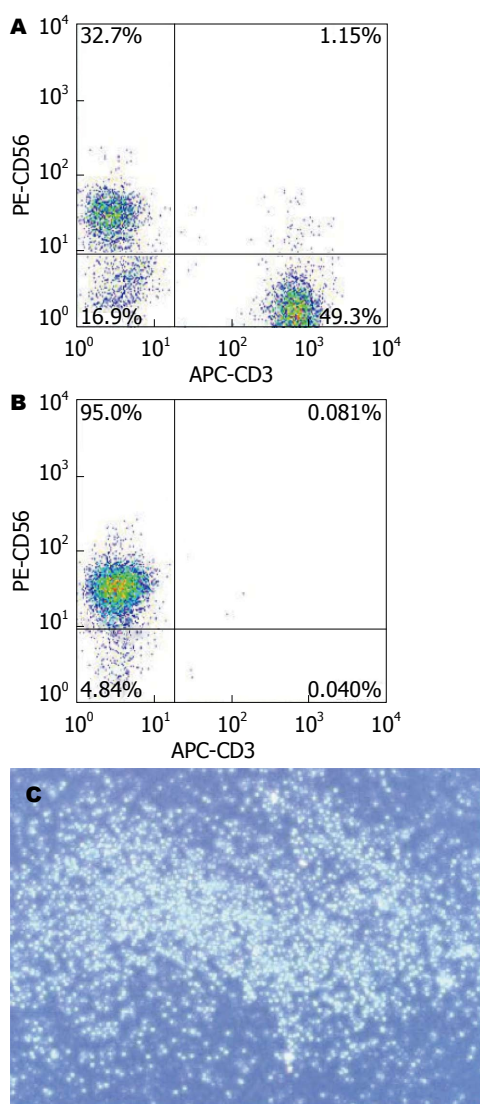


图1 NK细胞的分离和培养. A:  $CD56^+ CD3^-$ 标记的单个核细胞为NK细胞. NK细胞占外周血单个核细胞10%–30%. 个别样本的NK细胞比例>30%; B: 经过分离的NK细胞的纯度>95%; C: NK细胞在培养基里呈悬浮成簇生长( $\times 100$ ). NK: 自然杀伤细胞.

组采用生理盐水代替NK细胞. 两组均在裸鼠肝脏人肝癌组织原位移植瘤模型建立后的第5天和第30天在裸鼠腹腔注射IL-2(1 pg/mg体重). 根据MHCC97-H细胞特性, 在原位移植后8 wk裸鼠均能出现肺转移. 通过MRI检测肝脏肿瘤, 根据MRI数据估算肿瘤体积. 监测肿瘤的生长并在手术后第56天对裸鼠实行安乐死. 取出肝、肺等组织称质量, 取材, 制作石蜡切片(5  $\mu$ m), HE染色, 显微镜下观察计数肿瘤细胞. 根据Yang等<sup>[10]</sup>所描述的方法肺转移结节分为4级. I级:  $\leq 20$ 个癌细胞/癌结节; II级: 20-50个癌细胞/癌结节; III级: 50-100个癌细胞/癌结节; IV级:  $>100$ 个癌细胞/癌结节.

**统计学处理** 采用SPSS13.0统计软件处理, 定量资料采用mean $\pm$ SD表示, 2组计量资料比较采用 $t$ 检验, 2组或者多组计数资料比较采用秩和检验. 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 NK细胞的分离和纯度** 文献[5]表明, 外周血NK细胞表达高水平的CD56而不表达CD3. 因此, 从外周血单个核细胞分离得到的 $CD56^+ CD3^-$ 细胞认为是NK细胞. 实验结果提示外周血NK细胞占单个核细胞的比例为10%–30%(图1A), 且经分离后的NK细胞纯度>95%(图1B). 分离得到的NK细胞具有高度活性, 在培养基中以悬浮群集方式生长繁殖(图1C).

**2.2 体外NK细胞抑制MHCC97 H增殖、迁移和侵袭的作用** 为研究NK细胞在体外对肝癌细胞增殖的抑制作用, 我们比较MHCC97-H在有无NK细胞存在的生长情况. MHCC97-H经BrdU染色后上流式细胞仪检测细胞个数. 数据显示, NK细胞/MHCC97-H在合适的比例情况下NK细胞可抑制MHCC97-H细胞增殖. 当NK/MHCC97 H $>0.25/1$ , NK细胞就可以抑制MHCC97-H细胞增殖. 当NK/MHCC97 H达到4/1, NK细胞抑制作用达到高峰(图2A, B). 细胞划痕实验数据表明MHCC97-H在NK细胞存在的情况其移动能力明显下降(图2C). 同样, Transwell实验数据表明在NK细胞存在的情况下MHCC97-H的迁移和侵袭能力明显下降(图2D-F).

**2.3 体内NK细胞对MHCC97 H的抑制作用** 体内细胞存活实验表明, 经CFDA-SE染色的NK细胞定居并存活于裸鼠的肝脏组织(图3A). 为研究NK细胞在体内功能, 采用NK细胞干预人肝癌组织裸鼠肝脏原位移植模型. 实验结果显示NK细胞组和对照组裸鼠均存活6 wk以上. 两组裸鼠的食欲和活性均无显著差异. 裸鼠肝癌大小和质量无明显差异(数据未显示); 由于肺转移病灶太小无法采用MRI检测到(图3B, C). 实验组的肺转移灶大小及数量均显著低于对照组(图3D, E).

**2.4 IL-2对NK细胞的刺激作用** 既往研究<sup>[11]</sup>表明, IL-2为NK细胞生长、增殖和活化所必需. 在本研究中, 比较NK细胞在有无IL-2存在的情况下培养48 h<sup>[8]</sup>. 我们检测NKG2D、KIR3DL1(即NKB1, NK细胞的抑制性受体)、穿孔素和颗粒酶(NK细胞内的功能性分子)的

## ■ 创新点

(1)用裸鼠肝脏人肝癌组织原位移植裸鼠肺转移模型来研究肝癌的侵袭及转移, 这样更符合临床, 既往研究少, 有一定创新; (2)在完成裸鼠肝脏人肝癌组织原位移植后通过门静脉输注NK细胞, 与既往研究采用尾静脉输注外源细胞比较, 前者NK细胞能更直接在肝脏发挥生物学功能. 既往未见类似的报道; (3)既往关于NK细胞与肝癌的研究, 大都集中于相关性及NK细胞抑制肝癌生长等方面, 关于NK细胞抑制肝癌侵袭转移的研究尚少见, 具有一定的创新性.



## 应用要点

我们可通过评估肝癌中NK细胞的浸润情况作为预测肝癌的预后; 通过IL-2激活NK细胞, 使其发挥免疫功能是治疗肝癌的一种有效方法.

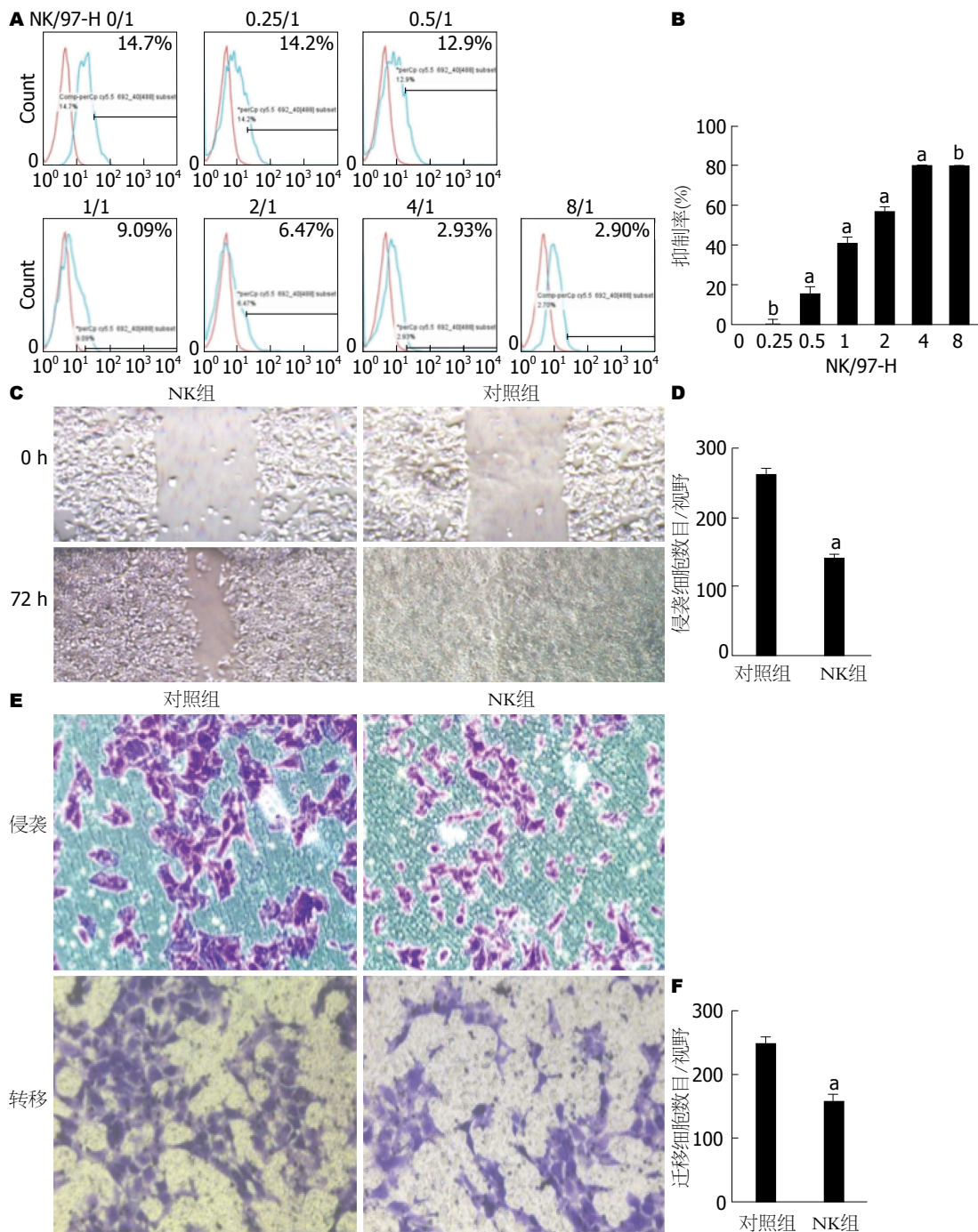
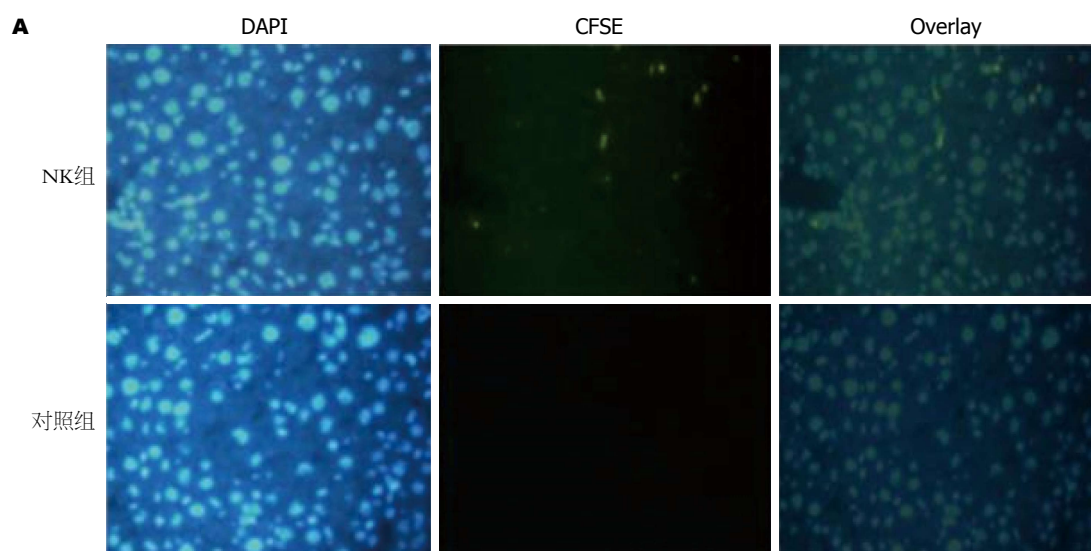


图 2 体外NK细胞抑制MHCC97-H增殖、迁移和侵袭作用的评估. A: MHCC97-H与不同的比率NK细胞共培养后用BrdU染色. 增殖的MHCC97-H与BrdU抗体孵育后上流式细胞仪进行检测. BrdU阳性细胞被确定为增殖细胞; B: NK细胞对MHCC97-H的抑制率, 计算公式 = [(对照组繁殖细胞比率-实验组繁殖细胞比率)/对照组繁殖细胞比率] × 100%; C: NK细胞组和对照组MHCC97-H细胞向无细胞区域迁移的情况(×100); D: NK细胞组和对照组MHCC97-H侵袭细胞数; E: 组织化学显示NK细胞组和对照组侵袭和迁移MHCC97-H 细胞数(结晶紫染色×200); F: NK细胞组和对照组MHCC97-H 迁移细胞数. 资料采用mean ± SD表示( $n = 3$ ).  $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$  vs 对照组. NK: 自然杀伤细胞.

表达情况. 实验数据表明, NK细胞表达中等量NKG2D、穿孔素和颗粒酶且NKG2D、穿孔素和颗粒酶表达在经IL-2刺激后显著升高. NK细胞低表达KIR3DL1, 且KIR3DL1表达在经IL-2刺激后轻度升高(图4).

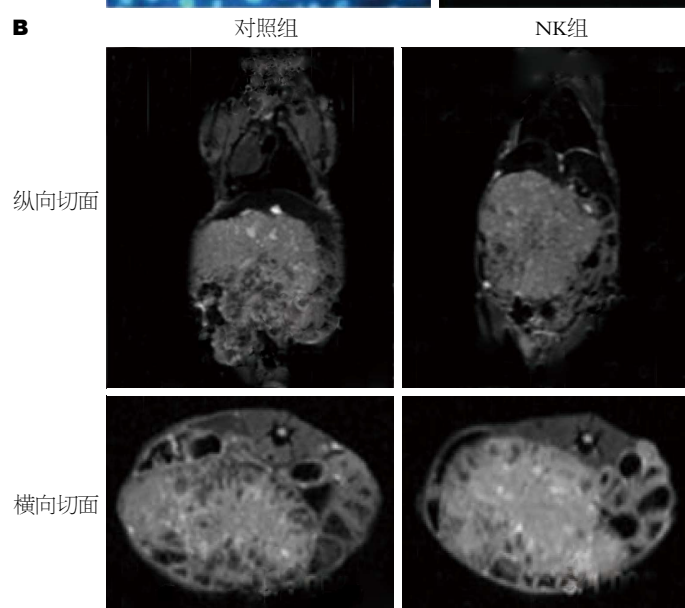
## 3 讨论

NK细胞是先天免疫系统的重要成员之一. NK细胞对肿瘤的浸润情况可作为预测肝癌的预后<sup>[12]</sup>. 研究<sup>[13]</sup>表明, 肝脏肿瘤微环境中NK细胞的免疫学功能受到抑制. 因此, 激活NK细



■同行评价

本文研究了NK细胞对肝细胞癌增殖、转移的影响,从体外和动物模型两方面验证了NK细胞在肝癌发展过程中可能发挥的抗肿瘤作用。立题依据充分,研究方法可行,实验内容详实,论文书写流畅,层次分明。



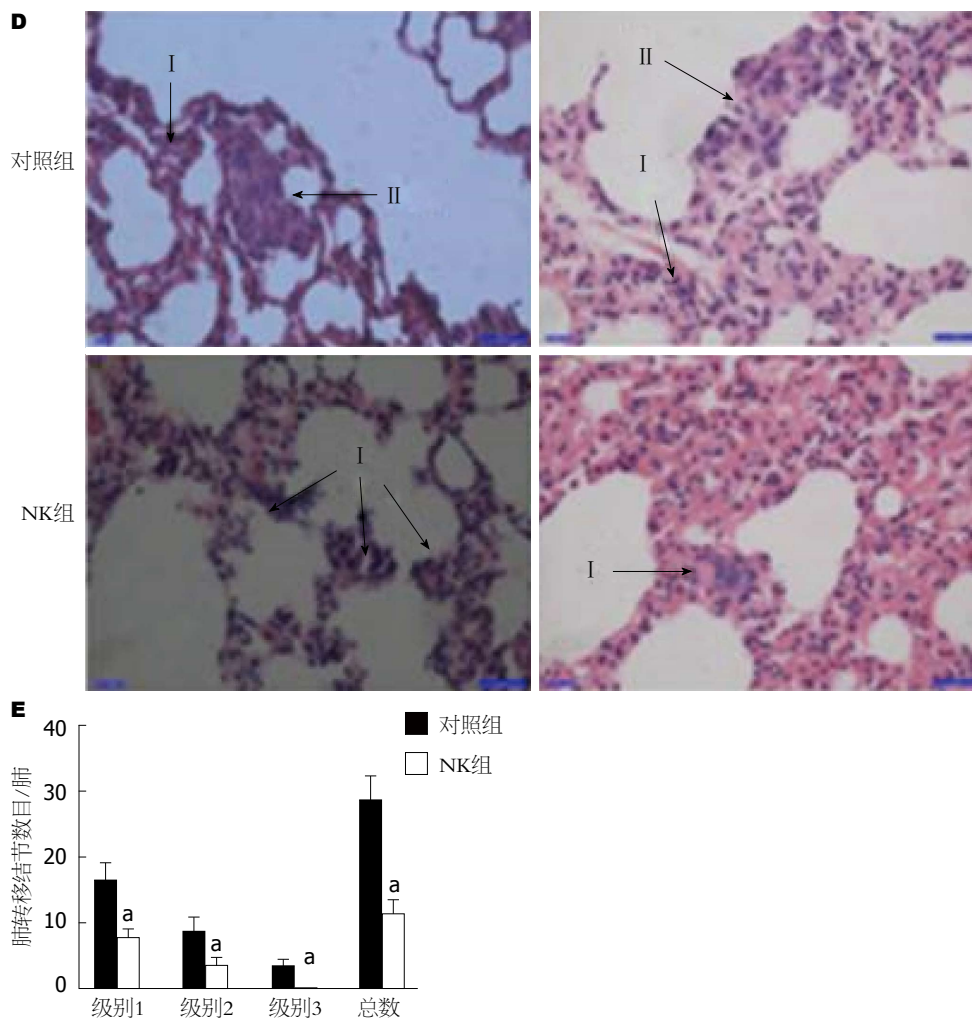


图 3 体内NK细胞抑制MHCC97-H增殖、转移作用的评估. A: 肝脏冰冻切片DAPI染色后荧光显微镜下用绿色(DAPI)和红色激发光(CFSE)激发后观察, Overlay是两者的重叠.  $\times 200$ 型; B: 第8周核磁共振检测裸鼠肝脏肿瘤大小; C: NK细胞组和对照组肿瘤体积大小; D: HE染色光学显微镜下裸鼠肺转移病灶( $\times 200$ ); E: NK细胞组和对照组裸鼠肺转移的数目及大小分级. 资料采用mean  $\pm$  SD表示( $n = 5$ ). <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组. NK: 自然杀伤细胞.

胞并使其发挥免疫功能是治疗肝癌的一种有效方法.

在本研究中, 我们对NK细胞的抗肿瘤活性进行了评估. 目前, 学者把外周血CD56<sup>+</sup> CD3<sup>-</sup>的单个核细胞定义为NK细胞. 本研究发现, 外周血NK细胞占外周血单个核细胞总数的10%-30%. 经分离得到NK细胞纯度达到95%. 在IL-2存在的情况下, NK细胞增殖快速并保留良好的细胞活力. NK细胞能在裸鼠肝脏定居并长期生存. 这一发现与前人的研究<sup>[8,10]</sup>结果相一致. 肝癌患者NK细胞功能障碍与多个因素相关<sup>[14,15]</sup>, 其中包括肿瘤微环境免疫, 各种免疫细胞因子表达的失衡<sup>[16,17]</sup>. 比如: IL-2对于肿瘤微环境中NK细胞的活化有重要作用<sup>[18]</sup>. 如前所述, IL-2是NK细胞生长、活化、增殖所必需. 此外, 受抑制后的NK细胞经IL-2刺激后可重新

恢复其免疫杀伤功能<sup>[19]</sup>. 这些细胞因子影响NK细胞的免疫功能.

目前, 已有多项研究表明NK细胞能抑制肿瘤生长. Maat等<sup>[20]</sup>表明, NK细胞参与预防葡萄膜黑色素瘤的转移过程. 然而, 在NK细胞抑制肝细胞癌转移的研究尚少. Barkholt等<sup>[8]</sup>报道, NK细胞联合IL-2可以安全地用于肝癌患者的治疗. 我们的研究数据表明, 在体外IL-2可激活NK细胞, 抑制MHCC97-H细胞增殖、迁移和侵袭. 此外, 在体内实验数据表明, NK细胞抑制肝细胞癌肺转移. 然而, 实验组和对照组肝脏肿瘤大小差异不显著. 这也许跟动物模型后期肝脏表达大量的肿瘤坏死因子和裸鼠营养不良等有关.

NK细胞抑制肿瘤转移和侵袭的潜在机制尚不明确. 如前所述, NK细胞分泌的细胞因子



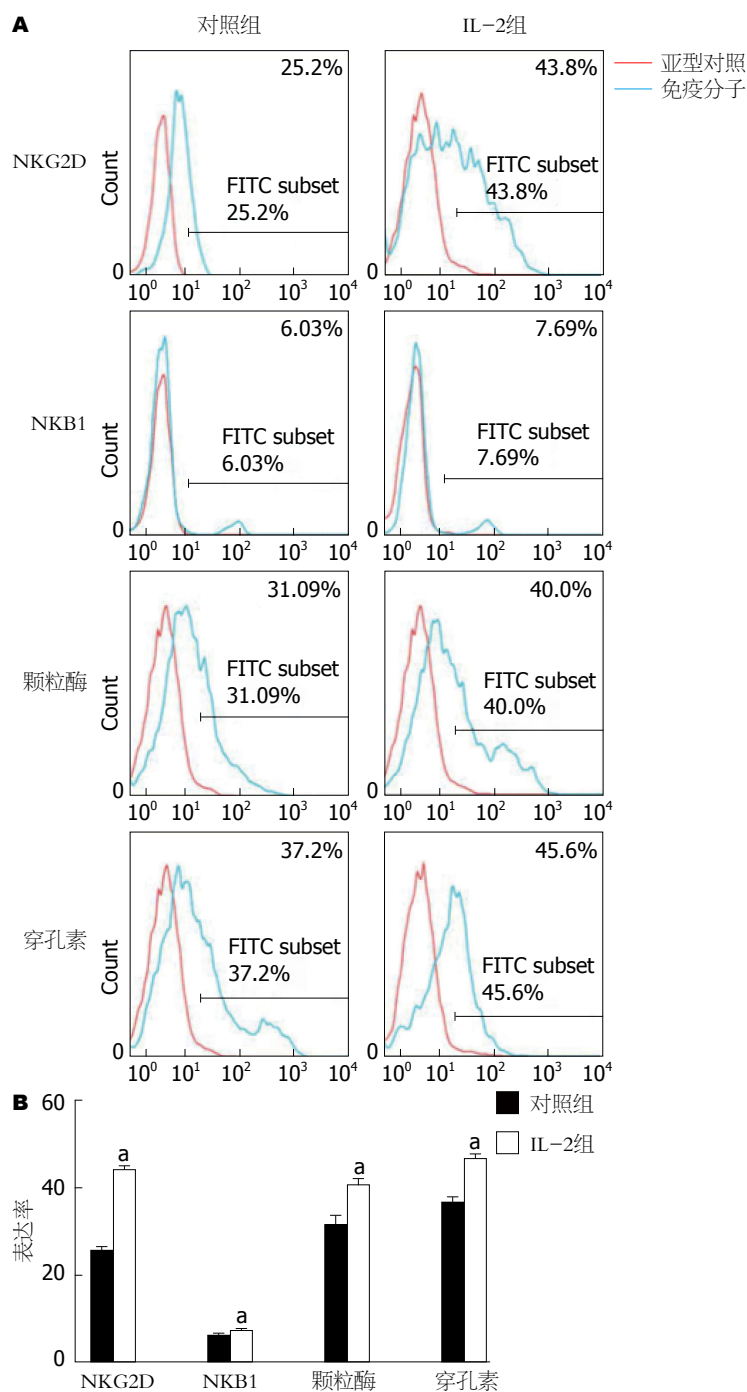


图 4 IL-2对NK细胞的激活作用. A: NK细胞在有IL-2(IL-2组, 2 pg/mL)和无IL-2(对照组)条件下培养, NK细胞表面免疫分子表达采用流式细胞仪检测; B: IL-2组和对照组NK细胞表面免疫分子的表达情况. 资料采用mean  $\pm$  SD表示( $n = 6$ ). \* $P < 0.05$  vs 对照组. IL-2: 白介素-2; NK: 自然杀伤细胞.

在激活抗肿瘤免疫中发挥重要的作用. 例如, 干扰素- $\gamma$ 主要来自NK, 他在IL-2抗肿瘤的过程中扮演重要角色<sup>[21]</sup>. 此外, NK细胞介导的抗肿瘤反应也可能是通过与肿瘤细胞或其他免疫细胞的直接接触. NK细胞与肿瘤细胞之间的接触可能通过细胞表面分子的相互作用促使肿瘤细胞发生免疫编辑促使肿瘤细胞更易于被识别与杀伤<sup>[22,23]</sup>. 既往研究<sup>[24,25]</sup>表明, NK细胞受体

和其相应的配体在肝脏疾病发生发展中发挥重要的作用. NKG2D是一种重要的NK细胞表面激活受体. NKG2D的表达, 与肝癌预后直接相关<sup>[26]</sup>. UL16结合蛋白是一种NKG2D配体并且在肿瘤细胞表面表达. UL16结合蛋白表达缺失已被确定为肝癌复发的独立因素<sup>[27]</sup>. NK细胞的细胞毒作用是通过NKG2D与肿瘤细胞的主要组织相容性复合体(major histocompatibility

complex, MHC) I 类相关链的A/B的相互作用<sup>[28]</sup>. 在本研究中, NK细胞经IL-2刺激后其NKG2D表达显著增加. NK细胞抑制性受体NKB1表达轻度增加. 而作为NK细胞活化的主要标记物颗粒酶、穿孔素表达显著增加. 总体而言, NK细胞经活化后对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭有抑制作用. 杀伤细胞免疫球蛋白受体(killer cell Ig-like receptor, KIR)是与肝癌发生相关的NK细胞受体. 通过识别与结合特定的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) I 类抗原, KIR参与调节NK细胞的活化. 因此, 肿瘤细胞表达的HLA类型可以调节NK细胞的抗肿瘤功能<sup>[29]</sup>. NKB1(KIR3DL1)是KIR家族的成员. NKB1与靶细胞特定的HLA-B抗原相互作用后抑制NK细胞介导的细胞毒作用. NKB1可能作为一个负面信号, 抑制NK细胞的活化. 因此, MHC I 类抗原和KIR的相互作用可调节NK免疫功能<sup>[30]</sup>.

关于NK细胞抗肿瘤迁移和侵袭的潜在机制还不清楚. 有研究表明NK细胞能够清除循环中的微转移细胞和攻击器官内的转移细胞. 因此, 关于进一步提高NK细胞的抗肿瘤作用方法得到相当的关注. 关于NK细胞发育过程中细胞通路和基因表达的功能既往已经有所研究. Notch信号通路的活化使得NK细胞分泌抑制性细胞因子, 从而使得NK细胞反应低下、受体表达下降、功能不良<sup>[31]</sup>. 此外, 已确定microRNA-30c-1通过调节管家基因转录因子homeobox-1的表达来增强NK细胞杀伤肝癌细胞的功能<sup>[32]</sup>. 这些研究表明, NK细胞抗肿瘤活性可能与调节自身信号转导通路或基因表达相关.

总之, 本研究发现NK细胞在体外对MHCC97-H细胞的增殖、迁移和侵袭有明显的抑制作用. NK细胞在裸鼠肝脏可长期存活并能在体内抑制肝细胞癌肺转移. 研究数据表明, IL-2通过诱导免疫相关分子的表达而增强NK细胞介导的抑制肿瘤转移的功能. 然而, 需要更进一步的研究来确定使NK细胞抑制肝癌肺转移的机制.

#### 4 参考文献

- 1 But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1652-1656 [PMID: 18350595 DOI: 10.3748/wjg.14.1652]

- 2 Hao K, Luk JM, Lee NP, Mao M, Zhang C, Ferguson MD, Lamb J, Dai H, Ng IO, Sham PC, Poon RT. Predicting prognosis in hepatocellular carcinoma after curative surgery with common clinicopathologic parameters. *BMC Cancer* 2009; 9: 389 [PMID: 19886989 DOI: 10.1186/1471-2407-9-389]
- 3 Sangiovanni A, Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 124-129 [PMID: 26725909 DOI: 10.1111/liv.13028]
- 4 Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 100-104 [PMID: 26725905 DOI: 10.1111/liv.13006]
- 5 Seki S, Nakashima H, Nakashima M, Kinoshita M. Antitumor immunity produced by the liver Kupffer cells, NK cells, NKT cells, and CD8 CD122 T cells. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 868345 [PMID: 22190974 DOI: 10.1155/2011/868345]
- 6 Geissler M, Mohr L, Blum HE. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 1464-1466 [PMID: 11753738 DOI: 10.1055/s-2001-19215]
- 7 Gersuk GM, Westermark B, Mohabeer AJ, Challita PM, Pattamakom S, Pattengale PK. Inhibition of human natural killer cell activity by platelet-derived growth factor (PDGF). III. Membrane binding studies and differential biological effect of recombinant PDGF isoforms. *Scand J Immunol* 1991; 33: 521-532 [PMID: 1851574 DOI: 10.1111/j.1365-3083.1991.tb02522.x]
- 8 Barkholt L, Alici E, Conrad R, Sutlu T, Gilljam M, Stellan B, Christensson B, Guven H, Björkström NK, Söderdahl G, Cederlund K, Kimby E, Aschan J, Ringdén O, Ljunggren HG, Diller MS. Safety analysis of ex vivo-expanded NK and NK-like T cells administered to cancer patients: a phase I clinical study. *Immunotherapy* 2009; 1: 753-764 [PMID: 20636021 DOI: 10.2217/imt.09.47]
- 9 Doskali M, Tanaka Y, Ohira M, Ishiyama K, Tashiro H, Chayama K, Ohdan H. Possibility of adoptive immunotherapy with peripheral blood-derived CD3-CD56+ and CD3+CD56+ cells for inducing antihepatocellular carcinoma and antihepatitis C virus activity. *J Immunother* 2011; 34: 129-138 [PMID: 21304407 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3182048c4e]
- 10 Yang X, Liang L, Zhang XF, Jia HL, Qin Y, Zhu XC, Gao XM, Qiao P, Zheng Y, Sheng YY, Wei JW, Zhou HJ, Ren N, Ye QH, Dong QZ, Qin LX. MicroRNA-26a suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma by targeting interleukin-6-Stat3 pathway. *Hepatology* 2013; 58: 158-170 [PMID: 23389848 DOI: 10.1002/hep.26305]
- 11 Ciaglia E, Pisanti S, Picardi P, Laezza C, Sosa S, Tubaro A, Vitale M, Gazzero P, Malfitano AM, Bifulco M. N6-isopentenyladenosine affects cytotoxic activity and cytokines production by IL-2 activated NK cells and exerts topical anti-inflammatory activity in mice. *Pharmacol Res* 2014; 89: 1-10 [PMID: 25063359 DOI: 10.1016/j.phrs.2014.07.003]
- 12 Zhu LY, Zhou J, Liu YZ, Pan WD. Prognostic significance of natural killer cell infiltration

- in hepatocellular carcinoma. *Ai Zheng* 2009; 28: 1198-1202 [PMID: 19895742 DOI: 10.5732/cjc.009.10284]
- 13 Matsuoka S, Maeda N, Izumiya C, Yamashita C, Nishimori Y, Fukaya T. Expression of inhibitory-motif killer immunoglobulin-like receptor, KIR2DL1, is increased in natural killer cells from women with pelvic endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 249-254 [PMID: 15833103 DOI: 10.1111/j.1600-0897.2005.00271.x]
  - 14 Li T, Yang Y, Hua X, Wang G, Liu W, Jia C, Tai Y, Zhang Q, Chen G. Hepatocellular carcinoma-associated fibroblasts trigger NK cell dysfunction via PGE2 and IDO. *Cancer Lett* 2012; 318: 154-161 [PMID: 22182446 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.12.020]
  - 15 Ju Y, Hou N, Meng J, Wang X, Zhang X, Zhao D, Liu Y, Zhu F, Zhang L, Sun W, Liang X, Gao L, Ma C. T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 (Tim-3) mediates natural killer cell suppression in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2010; 52: 322-329 [PMID: 20133006 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.12.005]
  - 16 Ohira M, Nishida S, Tryphonopoulos P, Tekin A, Selvaggi G, Moon J, Levi D, Ricordi C, Ishiyama K, Tanaka Y, Ohdan H, Tzakis AG. Clinical-scale isolation of interleukin-2-stimulated liver natural killer cells for treatment of liver transplantation with hepatocellular carcinoma. *Cell Transplant* 2012; 21: 1397-1406 [PMID: 22469170 DOI: 10.3727/096368911X627589]
  - 17 Tsunematsu H, Tatsumi T, Kohga K, Yamamoto M, Aketa H, Miyagi T, Hosui A, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N, Takehara T. Fibroblast growth factor-2 enhances NK sensitivity of hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer* 2012; 130: 356-364 [PMID: 21351090 DOI: 10.1002/ijc.26003]
  - 18 Mikuriya Y, Tashiro H, Kuroda S, Nambu J, Kobayashi T, Amano H, Tanaka Y, Ohdan H. Fatty liver creates a pro-metastatic micro-environment for hepatocellular carcinoma through activation of hepatic stellate cells. *Int J Cancer* 2015; 136: E3-E13 [PMID: 25053237 DOI: 10.1002/ijc.29096]
  - 19 Faridi RM, Das V, Tripathi G, Talwar S, Parveen F, Agrawal S. Influence of activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors on predisposition to recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2009; 24: 1758-1764 [PMID: 19279038 DOI: 10.1093/humrep/dep047]
  - 20 Maat W, van der Slik AR, Verhoeven DH, Alizadeh BZ, Ly LV, Verduijn W, Luyten GP, Mulder A, van Hall T, Koning F, Jager MJ, van Bergen J. Evidence for natural killer cell-mediated protection from metastasis formation in uveal melanoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 2888-2895 [PMID: 19234348 DOI: 10.1167/iovs.08-2733]
  - 21 Uemura A, Takehara T, Miyagi T, Suzuki T, Tatsumi T, Ohkawa K, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. Natural killer cell is a major producer of interferon gamma that is critical for the IL-12-induced anti-tumor effect in mice. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 453-463 [PMID: 19756594 DOI: 10.1007/s00262-009-0764-x]
  - 22 Wu Y, Kuang DM, Pan WD, Wan YL, Lao XM, Wang D, Li XF, Zheng L. Monocyte/macrophage-elicited natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma is mediated by CD48/2B4 interactions. *Hepatology* 2013; 57: 1107-1116 [PMID: 23225218 DOI: 10.1002/hep.26192]
  - 23 Yoon JC, Lim JB, Park JH, Lee JM. Cell-to-cell contact with hepatitis C virus-infected cells reduces functional capacity of natural killer cells. *J Virol* 2011; 85: 12557-12569 [PMID: 21937646 DOI: 10.1128/JVI.00838-11]
  - 24 Yamagiwa S, Kamimura H, Ichida T. Natural killer cell receptors and their ligands in liver diseases. *Med Mol Morphol* 2009; 42: 1-8 [PMID: 19294486 DOI: 10.1007/s00795-008-0434-7]
  - 25 Hoechst B, Voigtlaender T, Ormandy L, Gamrekelashvili J, Zhao F, Wedemeyer H, Lehner F, Manns MP, Greten TF, Korangy F. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor. *Hepatology* 2009; 50: 799-807 [PMID: 19551844 DOI: 10.1002/hep.23054]
  - 26 Konjević G, Mirjacić Martinović K, Vuletić A, Jović V, Jurisić V, Babović N, Spuzić I. Low expression of CD161 and NKG2D activating NK receptor is associated with impaired NK cell cytotoxicity in metastatic melanoma patients. *Clin Exp Metastasis* 2007; 24: 1-11 [PMID: 17295095 DOI: 10.1007/s10585-006-9043-9]
  - 27 Kamimura H, Yamagiwa S, Tsuchiya A, Takamura M, Matsuda Y, Ohkoshi S, Inoue M, Wakai T, Shirai Y, Nomoto M, Aoyagi Y. Reduced NKG2D ligand expression in hepatocellular carcinoma correlates with early recurrence. *J Hepatol* 2012; 56: 381-388 [PMID: 21756848 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.017]
  - 28 Morisaki T, Onishi H, Koya N, Kiyota A, Tanaka H, Umebayashi M, Ogino T, Nagamatsu I, Katano M. Combinatorial cytotoxicity of gemcitabine and cytokine-activated killer cells in hepatocellular carcinoma via the NKG2D-MICA/B system. *Anticancer Res* 2011; 31: 2505-2510 [PMID: 21873167]
  - 29 Pan N, Jiang W, Sun H, Miao F, Qiu J, Jin H, Xu J, Shi Q, Xie W, Zhang J. KIR and HLA loci are associated with hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis B virus infection: a case-control study. *PLoS One* 2011; 6: e25682 [PMID: 21998681 DOI: 10.1371/journal.pone.0025682]
  - 30 Townsley E, O'Connor G, Cosgrove C, Woda M, Co M, Thomas SJ, Kalayanaraj S, Yoon IK, Nisalak A, Srikiatkachorn A, Green S, Stephens HA, Gostick E, Price DA, Carrington M, Alter G, McVicar DW, Rothman AL, Mathew A. Interaction of a dengue virus NS1-derived peptide with the inhibitory receptor KIR3DL1 on natural killer cells. *Clin Exp Immunol* 2016; 183: 419-430 [PMID: 26439909 DOI: 10.1111/cei.12722]
  - 31 Bachanova V, McCullar V, Lenvik T, Wangen R, Peterson KA, Ankarlo DE, Panoskaltsis-Mortari A, Wagner JE, Miller JS. Activated notch supports development of cytokine producing NK cells which are hyporesponsive and fail to acquire NK cell effector functions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 183-194 [PMID: 19167678]



- DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.031]  
32 Gong J, Liu R, Zhuang R, Zhang Y, Fang L, Xu Z, Jin L, Wang T, Song C, Yang K, Wei Y, Yang A, Jin B, Chen L. miR-30c-1\* promotes natural killer

cell cytotoxicity against human hepatoma cells by targeting the transcription factor HMBOX1. *Cancer Sci* 2012; 103: 645-652 [PMID: 22320217 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02207.x]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

# SHP-2在结直肠癌组织中的表达及临床意义

谭婉燕, 熊枝繁

谭婉燕, 熊枝繁, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院  
消化科 湖北省武汉市 430077

谭婉燕, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目, No. 2014CFB434;  
湖北省卫生计生科研基金资助项目, No. WJ2015MB080.

作者贡献分布: 课题设计、文章修改及审阅由谭婉燕与熊枝繁完成; 研究过程、数据分析及论文写作由谭婉燕完成.

通讯作者: 熊枝繁, 教授, 430077, 湖北省武汉市武昌区沿湖大道39号, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化科.  
tanwanyan1222@163.com  
电话: 027-86777592

收稿日期: 2017-05-26  
修回日期: 2017-06-20  
接受日期: 2017-06-27  
在线出版日期: 2017-08-08

## Clinical significance of expression of SHP-2 in colorectal carcinoma

Wan-Yan Tan, Zhi-Fan Xiong

Wan-Yan Tan, Zhi-Fan Xiong, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2014CFB434; Hubei Provincial Health and Family Planning Scientific Research Project, No. WJ2015MB080.

Correspondence to: Zhi-Fan Xiong, Professor, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 39 Yanhu Avenue, Wuchang District, Wuhan 430077, Hubei Province, China. tanwanyan1222@163.com

Received: 2017-05-26  
Revised: 2017-06-20

Accepted: 2017-06-27  
Published online: 2017-08-08

## Abstract

**AIM**  
To detect the expression of SHP-2 protein in colorectal carcinoma (CRC) and to analyze its relationship with clinical characteristics.

## METHODS

The expression of SHP-2 in CRC specimens was detected by immunohistochemistry and Western blot, and the association of CRC expression with clinicopathologic parameters of CRC patients was statistically analyzed.

## RESULTS

The rate of positive expression of SHP-2 was significantly lower in CRC (25.6%) than in normal colorectal tissues ( $P < 0.05$ ). SHP-2 protein expression level in CRC ( $0.2396 \pm 0.0655$ ) was significantly lower than that in paired normal colorectal tissues ( $0.7665 \pm 0.1133$ ,  $P < 0.0001$ ). The low expression of SHP-2 in CRC tissues was correlated with poor differentiation and lymph node metastasis, but not with gender, age, invasion depth, distant metastasis or TNM stage.

## CONCLUSION

SHP-2 may be a tumor suppressor in CRC, and it may be used as a potential therapeutic target for this malignancy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal carcinoma; SHP-2; Im-

## 背景资料

结直肠癌是常见的消化系统肿瘤, 其发病率在我国恶性肿瘤中居第3位. 正常的结直肠黏膜组织经过腺瘤逐步发展为癌, 涉及到一个复杂的多阶段的过程, 其中包括多种细胞信号转导通路的变化. 酪氨酸磷酸酶SHP-2在这过程中扮演了重要角色.

## 同行评议者

牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科; 肖秀英, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院

## ■ 研发前沿

近年来多项研究表明, SHP-2与白血病、乳腺癌、肺癌、肝癌等肿瘤关系密切, 但与结直肠癌发生、发展的关系鲜见报道, 在结直肠癌中作用的研究也不尽一致. SHP-2在结直肠“炎-癌”中的作用及具体的信号通路成为目前结直肠癌研究的热点之一.

## munohistochemistry; Western blot

Tan WY, Xiong ZF. Clinical significance of expression of SHP-2 in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2039-2044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2039.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2039>

## 摘要

## 目的

探讨SHP-2蛋白在结直肠癌中的表达情况及其与病理特征的关系.

## 方法

采用免疫组织化学法和Western blot方法检测SHP-2蛋白在人结直肠癌组织中的表达情况, 分析其与患者临床病理因素的关系.

## 结果

结直肠癌组织中SHP-2阳性表达率为25.6%(43/168), 与正常结直肠组织比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 结直肠癌组织中SHP-2的蛋白水平为 $0.2396 \pm 0.0655$ , 与配对正常结直肠组织比较( $0.7665 \pm 0.1133$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.0001$ ). SHP-2蛋白的低表达与分化程度和淋巴结转移有关, 与性别、年龄、浸润程度、远处转移、TNM分期无关.

## 结论

SHP-2可能在结直肠癌的发生发展过程中起抑制作用, 并可能成为潜在的治疗靶点.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; SHP-2; 免疫组织化学; 蛋白免疫印迹

**核心提要:** 国内外多项研究表明SHP-2与肿瘤关系密切. 本文采用免疫组织化学、Western blot方法检测SHP-2蛋白在人结直肠癌组织中的表达, 提示SHP-2在结直肠癌中表达明显下调, 并与结直肠癌的分化程度和淋巴结转移密切相关. SHP-2可能通过ERK/MAPK通路和JAK/STAT3通路来发挥抑癌作用, 但具体信号通路有待进一步研究.

谭婉燕, 熊枝繁. SHP-2在结直肠癌组织中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25(22): 2039-2044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2039.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2039>

## 0 引言

结直肠癌是常见的消化系肿瘤, 其发病率在我国恶性肿瘤中居第3位, 且呈上升趋势<sup>[1,2]</sup>. 结直肠癌的发生、发展与转移与多种细胞信号转导通路密切相关. SHP-2属于蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTPase)家族成员之一, 近年来有研究<sup>[3-6]</sup>表明, SHP-2与白血病、乳腺癌、肺癌、肝癌等肿瘤关系密切, 但与结直肠癌发生、发展的关系鲜见报道. 本研究通过免疫组织化学、Western blot方法检测SHP-2蛋白在人结直肠癌组织中的表达情况, 分析其与患者临床病理因素的关系, 探讨SHP-2在结直肠癌发生、发展中的作用, 为其今后用于临床诊治和预后判断提供一定的实验依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 标本来源: 选取168例结直肠癌标本, 其中40例为2016-5/2016-12华中科技大学同济医学院附属梨园医院结直肠癌手术切除标本, 包括结直肠原发肿瘤组织及配对上(下)切缘正常黏膜组织, 癌旁组织均经病理证实无癌组织侵犯. 所有组织离体后迅速置于液氮, 存于-80℃, 用于Western blot试验, 同时取少许配对组织进行石蜡包埋, 用于免疫组织化学法检测. 其余128例由梨园医院病理科诊断为结直肠癌的石蜡包埋组织, 一起用于免疫组织化学法检测. 所有组织学诊断均由2位病理医师再次确认证实. 其中结肠癌90例, 直肠癌78例; 男性94例, 女性74例, 年龄30-89岁, 平均年龄65.49岁±12.67岁. 按美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟制定的TNM分期标准分为I期14例, II期105例, III期41例, IV期8例; 按肿瘤浸润深度(T), T<sub>1</sub> 6例, T<sub>2</sub> 28例, T<sub>3</sub> 113例, T<sub>4</sub> 21例; 按淋巴结转移(N), N<sub>0</sub> 111例, N<sub>1</sub> 39例, N<sub>2</sub> 18例; 按手术时有无远处转移(M), M<sub>0</sub> 154例, M<sub>1</sub> 14例; 按分化程度, 高分化62例, 中分化74例, 低、未分化32例. 主要试剂: 免疫组织化学试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司; SHP-2单克隆抗体购自Abcam公司; Western blot试验GAPDH抗体购自杭州贤至生物有限公司; 蛋白MAKER购自北京全式金生物技术公司; SHP-2购自Elabscience公司.

## 1.2 方法

**1.2.1 免疫组织化学法检测:** 免疫组织化学技术

## ■ 相关报道

近年来关于SHP-2与肿瘤的关系以及SHP-2在结直肠“炎-癌”中作用的相关重要研究均已被收录在本文中, 这些成果为本文的研究结果提供了理论支持, 更为结直肠癌病因学的研究提供重要思路.



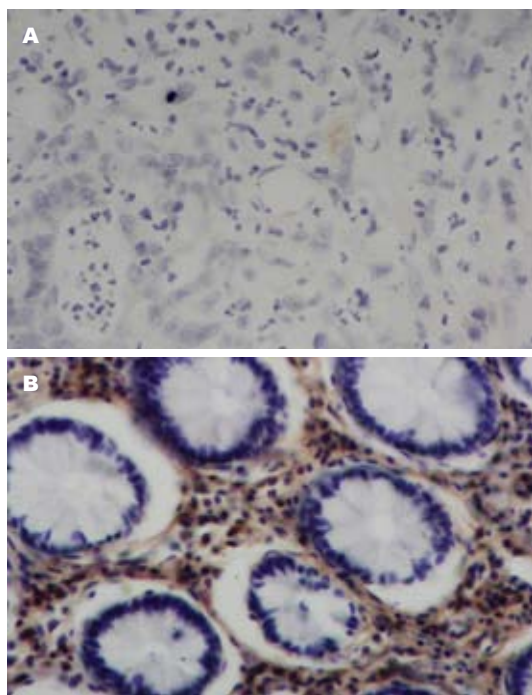


图 1 SHP-2在结直肠癌和正常结直肠组织中的表达(SABC, 400 ×). A: 结直肠癌组织; B: 正常结直肠组织.

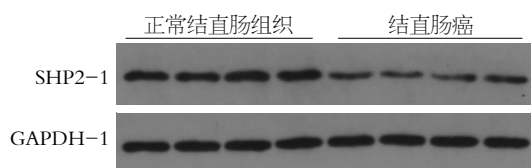


图 2 正常结直肠组织和结直肠癌中SHP-2的Western blot分析.

采用SABC法, 检测168例结直肠癌组织标本, 操作按试剂盒说明书进行. 组织切片经脱蜡、水化、加热修复抗原、3%过氧化氢溶液消除内源性过氧化物酶活性, 1:50羊血清封闭液室温封闭抗原15 min, 一抗SHP-2在4℃下孵育过夜, 工作浓度为1:100, 生物素化二抗室温孵育15 min, 滴加ABC复合物, DAB显色, 苏木精对比染色后封片, 光学显微镜下观察, 以PBS替代一抗作为阴性对照.

1.2.2 免疫组织化学结果判定: 根据蛋白在细胞内的定位, 分别以蛋白表达阳性信号强度和阳性表达面积两种观测标准进行综合评分. 计数20个高倍视野的免疫组织化学反应着色的细胞, 染色强度积分为: 无染色0分, 染成淡黄色1分, 黄色2分, 棕褐色3分; 染色面积积分为: 着色范围≤10%为0分, 10%-25%为1分, 25%-50%为2分, 50%-75%为3分, >75%为4分. 若两者积分之和≥3分则为阳性, 低于3分则为

阴性. 结果由两位病理学专家盲法判定.

1.2.3 Western blot方法检测: 用Western blot方法检测40例结直肠癌组织中的SHP-2蛋白, 分别取各组结直肠标本组织, 用适量RIPA裂解液匀浆组织, 测蛋白浓度后, 各样品取50 μg总蛋白上样电泳, 根据蛋白分子量配制10%的PAGE胶电泳. 根据预染Marker显示, 判断目的蛋白得到充分分离后, 停止电泳. 取出凝胶根据Marker切下目的条带, 用蒸馏水冲洗, 剪与PAGE凝胶相同大小的PVDF膜和滤纸, 然后用半干式电转的方法将蛋白质转移至PVDF膜上, 5%牛血清白蛋白37℃封闭2 h, 1:200的兔抗SHP-2单克隆抗体中4℃孵育过夜; 生物素标记的羊抗兔IgG中37℃孵育2 h, DAB显色, 见有清晰条带出现即用双蒸水终止显色. 所得图像用扫描仪扫描, 应用BandScan图像分析系统测量条带的吸光度值, 将目的蛋白吸光度值与GAPDH的比值作为结果.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计分析, 结果用mean±SD表示, 计数资料采用两个或多个样本率比较的 $\chi^2$ 检验, 组间差异比较采用 $t$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 免疫组织化学方法观察SHP-2在结直肠癌和正常结直肠组织中的表达 SHP-2的阳性表达主要位于细胞质, 也有少部分位于细胞核, 结直肠癌组织中SHP-2蛋白表达阳性率为25.6%(43/168)(图1A), 与正常结直肠组织比较(图1B), 结直肠癌组织中SHP-2的表达明显降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ).

2.2 Western blot方法观察SHP-2在结直肠癌和正常结直肠组织中的表达 SHP-2蛋白的定量采用与GAPDH的蛋白水平相比较的方法进行测量. 结直肠癌组织中SHP-2的蛋白水平为 $0.2396 \pm 0.0655$ , 配对正常结直肠组织中SHP-2的蛋白水平为 $0.7665 \pm 0.1133$ , 2组比较, 差异有统计学意义( $P<0.0001$ , 图2).

2.3 SHP-2在结直肠癌组织表达与临床病理特征之间的关系 168例结直肠癌组织中, SHP-2的阳性表达率在低/未分化的患者中较低, 与高分化的患者相比, 差异有统计学意义( $P=0.01$ ); 在有淋巴结转移的患者中较低, 与无淋巴结转移的患者相比, 差异有统计学意义( $P=0.037$ ). 而在不同年龄、性别、浸润程度、远

### 创新盘点

本文检测SHP-2蛋白在人结直肠癌组织中的表达, 并分析其与患者临床病理因素的关系, 为结直肠癌的诊断、预后及治疗药物的开发提供依据.

应用要点

SHP-2在结直肠癌中表达下调, SHP-2可能通过ERK/MAPK通路和JAK/STAT3通路来发挥抑癌作用, 但具体信号通路有待进一步研究. 相信随着作用机制的不断明确, SHP-2将会成为一个新的抗肿瘤药物的作用靶点.

表 1 SHP-2在结直肠癌组织表达与临床意义 *n*(%)

分组	<i>n</i>	SHP-2的表达	<i>P</i> 值
性别			0.463
男	94	22(23.4)	
女	74	21(28.4)	
年龄(岁)			0.282
<60	90	20(22.2)	
≥6	78	23(29.5)	
分化程度			0.296
高分化	62	21(33.9)	
中分化	74	19(25.7)	
低、未分化	32	3(9.4)	0.01
浸润程度			0.912
T <sub>1</sub>	6	2(33.3)	
T <sub>2</sub>	28	10(35.7)	
T <sub>3</sub>	113	25(22.1)	0.523
T <sub>4</sub>	21	6(28.6)	0.822
淋巴结转移			0.037
阴性	111	34(30.6)	
阳性	57	9(15.8)	
远处转移			0.709
无	154	40(26.0)	
有	14	3(21.4)	
TNM分期			0.477
I	14	5(35.7)	
II	105	28(26.7)	
III	41	8(19.5)	0.218
IV	8	2(25.0)	0.604

处转移、TNM分期间, SHP-2的表达差异无统计学意义(表1).

3 讨论

全球每年有超过120万的结直肠癌新发病例, 其中大约20%具有家族遗传史, 其他则与吸烟、过量饮酒、多食红肉等不良生活习惯, 以及肠道的共生菌、病原体和慢性肠道炎症有关, 其中由慢性炎症诱发的结直肠癌近几年受到广泛关注<sup>[7-9]</sup>. 菌群失调、组织损伤及坏死产物均能激活免疫细胞中核因子- $\kappa$ B通路, 使其持续活化, 后者能继续刺激肿瘤微环境中的免疫细胞产生过多的细胞因子; 而过多的细胞因子、趋化因子及活性氧等则诱发了细胞的DNA突变, 这些细胞在慢性炎症作用下通过抑制凋亡、加速增殖, 最终导致了肿瘤的发生<sup>[10-12]</sup>.

SHP-2属于PTPase家族成员之一, 有两个SH2功能域和一个PTP功能域, 其中SH2功能

域是与酪氨酸磷酸蛋白质的结合位点, 两者结合后使PTP酶激活, 从而作为如PDGF、EGF、IGF-1等多种生长因子胞外刺激因素的下游信号分子, 参与信号转导<sup>[13-15]</sup>. 有研究<sup>[16-18]</sup>表明, SHP-2能够正向调控ERK/MAPK通路的激活, 从而促进细胞增殖或调控细胞分化. 同时, SHP-2能够通过JAK1/2及STAT3的去磷酸化, 负向调控JAK/STAT3通路的功能, 抑制STAT3的激活<sup>[19-21]</sup>. 因为ERK和STAT3两者都可以与正向调控细胞的增殖、分化和存活, 所以肠组织中SHP-2可通过这两条通路, 影响了肠上皮细胞的增殖分化, 调节肠道炎症的发生, 同时能够被多种化合物激活, 调控结直肠癌的起始与进展. 因此, SHP-2与炎症和肿瘤均有密切联系.

近年来, SHP-2突变在白血病、实体瘤和努南综合征中陆续被发现, 是最早被定义为癌基因的酪氨酸磷酸酶<sup>[22-24]</sup>. Tao等<sup>[25]</sup>发现, 在宫颈癌中, SHP-2的阳性表达与人乳头状瘤病毒的感染显著相关. Tang等<sup>[26]</sup>发现, 在非小细胞肺癌中, SHP-2的表达与淋巴结转移密切相关, 机制可能是通过血管再生和淋巴系统促进侵袭和转移. 但是, SHP-2作为癌基因被广泛认可的同时, 也有很多研究发现了SHP-2的抑癌功能, Toso等<sup>[27]</sup>发现, 在前列腺癌中, SHP-2与抑癌蛋白PTEN正向相关, 通过下调JAK/STAT3通路的活性发挥抑癌功能; Bard-Chapeau等<sup>[28]</sup>亦发现, SHP-2在肝细胞中对STAT3有重要的负调控作用, 在肝细胞中敲除SHP-2可导致STAT3磷酸化水平明显增高, 使肝脏中的炎症信号增强, 从而推动了炎症引发的肝癌形成. 这说明在不同的遗传学背景及组织器官中, SHP-2对肿瘤发生发展的调控功能不同.

近几年来, 越来越多的学者关注SHP-2在结直肠癌中的表达. Chang等<sup>[29]</sup>研究发现, SHP-2在结直肠癌中的低表达与高死亡率等不良预后相关, 提示SHP-2在结直肠癌中发挥抑癌功能. Cai等<sup>[30]</sup>研究表明, 在结直肠癌细胞株、动物组织和临床样本中, SHP-2表达均降低, 并与肿瘤的恶性程度密切相关, 浸润程度较深的患者, SHP-2的阳性表达率明显降低. 本实验研究发现: 与正常结直肠组织比较, SHP-2在结直肠癌中表达明显下调. 同时, SHP-2的表达与结直肠癌的分化程度和淋巴结转移密切相关, 在分化程度较低及出现淋巴结转移的患

者中, SHP-2的阳性表达率明显降低。

总之, SHP-2在结直肠癌中表达下调, SHP-2可能通过ERK/MAPK通路和JAK/STAT3通路来发挥抑癌作用, 但具体信号通路有待进一步研究。相信随着作用机制的不断明确, SHP-2将会成为一个新的抗肿瘤药物的作用靶点。

#### 4 参考文献

- 1 Douaiher J, Ravipati A, Grams B, Chowdhury S, Alatisse O, Are C. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *J Surg Oncol* 2017; 115: 619-630 [PMID: 28194798 DOI: 10.1002/jso.24578]
- 2 张玥, 石菊芳, 黄慧瑶, 任建松, 李霓, 代敏. 中国人结直肠癌疾病负担分析. *中华流行病学杂志* 2015; 36: 709-714
- 3 Zhang F, Liu X, Chen C, Zhu J, Yu Z, Xie J, Xie L, Bai H, Zhang Y, Fang X, Gu H, Wang C, Weng W, Zhang CC, Chen GQ, Liang A, Zheng J. CD244 maintains the proliferation ability of leukemia initiating cells through SHP-2/p27(kip1) signaling. *Haematologica* 2017; 102: 707-718 [PMID: 28126968 DOI: 10.3324/haematol.2016.151555]
- 4 Coulombe G, Rivard N. New and Unexpected Biological Functions for the Src-Homology 2 Domain-Containing Phosphatase SHP-2 in the Gastrointestinal Tract. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 11-21 [PMID: 28174704 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.11.001]
- 5 何玲娟, 程洪强, 柯越海, 王临润. 蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-2在肺癌中作用的研究进展. *中国药理学与毒理学杂志* 2016; 30: 82-86
- 6 Sausgruber N, Coissieux MM, Britschgi A, Wyckoff J, Aceto N, Leroy C, Stadler MB, Voshol H, Bonenfant D, Bentires-Alj M. Tyrosine phosphatase SHP2 increases cell motility in triple-negative breast cancer through the activation of SRC-family kinases. *Oncogene* 2015; 34: 2272-2278 [PMID: 24931162 DOI: 10.1038/onc.2014.170]
- 7 黄岩, 王洁, 朱江波, 常文军, 陆一鸣. 蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-2在结直肠“炎-癌”中的作用. *生命的化学* 2016; 36: 146-150
- 8 Amitay EL, Werner S, Vital M, Pieper DH, Höfler D, Gierse IJ, Butt J, Balavarca Y, Cuk K, Brenner H. Fusobacterium and colorectal cancer: Causal factor or passenger? Results from a large colorectal cancer screening study. *Carcinogenesis* 2017 Jun 5. [Epub ahead of print] [PMID: 28582482 DOI: 10.1093/carcin/bgx053]
- 9 Yamashita H, Kotani T, Park JH, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H, Ku Y, Matozaki T. Role of the protein tyrosine phosphatase Shp2 in homeostasis of the intestinal epithelium. *PLoS One* 2014; 9: e92904 [PMID: 24675817 DOI: 10.1371/journal.pone.0092904]
- 10 Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF-kappaB, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell* 2009; 139: 693-706 [PMID: 19878981 DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.014]
- 11 Karin M, Gretchen FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 749-759

- [PMID: 16175180 DOI: 10.1038/nri1703]
- 12 Grivnennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15: 103-113 [PMID: 19185845 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.001]
- 13 Agazie YM, Hayman MJ. Molecular mechanism for a role of SHP2 in epidermal growth factor receptor signaling. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7875-7886 [PMID: 14560030 DOI: 10.1128/MCB.23.21.7875-7886.2003]
- 14 Hu Z, Fang H, Wang X, Chen D, Chen Z, Wang S. Overexpression of SHP2 tyrosine phosphatase promotes the tumorigenesis of breast carcinoma. *Oncol Rep* 2014; 32: 205-212 [PMID: 24858400 DOI: 10.3892/or.2014.3201]
- 15 胡中倩, 张焱敏. 蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-2基因及其与实体瘤关系. *转化医学杂志* 2013; 2: 113-116
- 16 Mohi MG, Neel BG. The role of Shp2 (PTPN11) in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 23-30 [PMID: 17227708 DOI: 10.1016/j.gde.2006.12.011]
- 17 Siegfried A, Cances C, Denuelle M, Loukh N, Tauber M, Cavé H, Delisle MB. Noonan syndrome, PTPN11 mutations, and brain tumors. A clinical report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 1061-1065 [PMID: 28328117 DOI: 10.1002/ajmg.a.38108]
- 18 Heuberger J, Kosel F, Qi J, Grossmann KS, Rajewsky K, Birchmeier W. Shp2/MAPK signaling controls goblet/paneth cell fate decisions in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 3472-3477 [PMID: 24550486 DOI: 10.1073/pnas.1309342111]
- 19 Sturla LM, Zinn PO, Ng K, Nitta M, Kozono D, Chen CC, Kasper EM. Src homology domain-containing phosphatase 2 suppresses cellular senescence in glioblastoma. *Br J Cancer* 2011; 105: 1235-1243 [PMID: 21934682 DOI: 10.1038/bjc.2011.345]
- 20 Zhang W, Chan RJ, Chen H, Yang Z, He Y, Zhang X, Luo Y, Yin F, Moh A, Miller LC, Payne RM, Zhang ZY, Fu XY, Shou W. Negative regulation of Stat3 by activating PTPN11 mutants contributes to the pathogenesis of Noonan syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia. *J Biol Chem* 2009; 284: 22353-22363 [PMID: 19509418 DOI: 10.1074/jbc.M109.020495]
- 21 Zheng H, Li S, Hsu P, Qu CK. Induction of a tumor-associated activating mutation in protein tyrosine phosphatase Ptpn11 (Shp2) enhances mitochondrial metabolism, leading to oxidative stress and senescence. *J Biol Chem* 2013; 288: 25727-25738 [PMID: 23884424 DOI: 10.1074/jbc.M113.462291]
- 22 Zhu HH, Luo X, Zhang K, Cui J, Zhao H, Ji Z, Zhou Z, Yao J, Zeng L, Ji K, Gao WQ, Zhang ZY, Feng GS. Shp2 and Pten have antagonistic roles in myeloproliferation but cooperate to promote erythropoiesis in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 13342-13347 [PMID: 26460004 DOI: 10.1073/pnas.1507599112]
- 23 Hu ZQ, Ma R, Zhang CM, Li J, Li L, Hu ZT, Gao QI, Li WM. Expression and clinical significance of tyrosine phosphatase SHP2 in thyroid carcinoma.

#### ■名词解释

SHP-2: 为蛋白酪氨酸磷酸酶, 由人PTPN11基因编码。在不同的细胞类型中, SHP-2能在生长因子、细胞因子的作用下激活ERK/MAPK通路, 也能够抑制JAK/STAT3通路。SHP-2通过调控这两条通路, 发挥了不同甚至相反的作用。



# 同行评价

本文探讨了SHP-2在结直肠癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系, 设计合理, 文笔流畅, 统计学应用恰当, 具有一定的科学性、创新性和可读性。

- 24 张洁, 张飞, 牛瑞芳. SHP-2在肿瘤中的研究进展. 天津医科大学学报 2015; 21: 269-271
- 25 Tao XH, Shen JG, Pan WL, Dong YE, Meng Q, Honn KV, Jin R. Significance of SHP-1 and SHP-2 expression in human papillomavirus infected Condyloma acuminatum and cervical cancer. *Pathol Oncol Res* 2008; 14: 365-371 [PMID: 18543080 DOI: 10.1007/s12253-008-9065-5]
- 26 Tang C, Luo D, Yang H, Wang Q, Zhang R, Liu G, Zhou X. Expression of SHP2 and related markers in non-small cell lung cancer: a tissue microarray study of 80 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013; 21: 386-394 [PMID: 23343958 DOI: 10.1097/PAL.0b013e31827da3f9]
- 27 Toso A, Revandkar A, Di Mitri D, Guccini I, Proietti M, Sarti M, Pinton S, Zhang J, Kalathur M, Civenni G, Jarrossay D, Montani E, Marini C, Garcia-Escudero R, Scanziani E, Grassi F, Pandolfi PP, Catapano CV, Alimonti A. Enhancing chemotherapy efficacy in Pten-deficient prostate tumors by activating the senescence-associated antitumor immunity. *Cell Rep* 2014; 9: 75-89 [PMID: 25263564 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.08.044]
- 28 Bard-Chapeau EA, Li S, Ding J, Zhang SS, Zhu HH, Princen F, Fang DD, Han T, Bailly-Maitre B, Poli V, Varki NM, Wang H, Feng GS. Ptpn11/Shp2 acts as a tumor suppressor in hepatocellular carcinogenesis. *Cancer Cell* 2011; 19: 629-639 [PMID: 21575863 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.03.023]
- 29 Chang W, Gao X, Han Y, Du Y, Liu Q, Wang L, Tan X, Zhang Q, Liu Y, Zhu Y, Yu Y, Fan X, Zhang H, Zhou W, Wang J, Fu C, Cao G. Gene expression profiling-derived immunohistochemistry signature with high prognostic value in colorectal carcinoma. *Gut* 2014; 63: 1457-1467 [PMID: 24173294 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305475]
- 30 Cai P, Guo W, Yuan H, Li Q, Wang W, Sun Y, Li X, Gu Y. Expression and clinical significance of tyrosine phosphatase SHP-2 in colon cancer. *Biomed Pharmacother* 2014; 68: 285-290 [PMID: 24439672 DOI: 10.1016/j.biopha.2013.10.012]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

## KRAS/BRAF基因与结肠癌糖代谢研究现状

刘亮, 黄劲柏, 邱大胜

刘亮, 长江大学第一临床医学院 长江大学附属第一医院  
湖北省荆州市 434000

黄劲柏, 荆州市第一人民医院放射科 湖北省荆州市  
434000

邱大胜, 湖北省肿瘤医院PET/CT中心 湖北省武汉市 430079

刘亮, 住院医师, 主要从事分子影像学方面的研究.

作者贡献分布: 刘亮负责综述; 黄劲柏与邱大胜负责审校.

通讯作者: 邱大胜, 主任医师, 430079, 湖北省武汉市洪山区  
卓刀泉南路116号, 湖北省肿瘤医院PET/CT中心.  
hbpetct@163.com

收稿日期: 2017-03-31

修回日期: 2017-06-19

接受日期: 2017-06-27

在线出版日期: 2017-08-08

### Association between *KRAS*/*BRAF* gene and glucose metabolism in colon cancer

Liang Liu, Jin-Bai Huang, Da-Sheng Qiu

Liang Liu, First Clinical Medical College of Yangtze University; the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434000, Hubei Province, China

Jin-Bai Huang, Department of Radiology, the First People's Hospital of Jingzhou City, Jingzhou 434000, Hubei Province, China

Da-Sheng Qiu, PET/CT Center of Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, Hubei Province, China

Correspondence to: Da-Sheng Qiu, Chief Physician, PET/CT Center of Hubei Cancer Hospital, 116 Zhuodaoquan South Road, Hongshan District, Wuhan 430079, Hubei Province, China. hbpetct@163.com

Received: 2017-03-31

Revised: 2017-06-19

Accepted: 2017-06-27

Published online: 2017-08-08

### Abstract

Positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT), a diagnostic tool to evaluate glucose metabolic activity by measuring accumulation of FDG ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxy glucose, an analogue of glucose), can be used for detecting tumors, monitoring treatment response and predicting patients' prognosis in colon cancer. *KRAS*/*BRAF* gene test has been used to determine the choice of target therapy for colon cancer and to predict its prognosis. It has been reported that FDG-PET/CT has a potential in predicting mutational status and therefore may play an important role in determining therapeutic strategies by non-invasively predicting treatment response to anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy. However, it is inconclusive whether *KRAS*/*BRAF* gene mutation correlates with glucose metabolism detected by PET/CT in colon cancer. In this review, we summarize the current findings discussing the underlying mechanisms between glucose metabolism and *KRAS*/*BRAF* gene mutation in colon cancer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; *KRAS*/*BRAF* gene; PET/CT; GLUT-1

Liu L, Huang JB, Qiu DS. Association between *KRAS*/*BRAF* gene and glucose metabolism in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2045-2050 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2045.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2045>

### ■背景资料

结肠癌是我国消化系统常见的恶性肿瘤之一, 发病率年均上升3%-4%。结肠癌发病与基因突变关系密切, *KRAS*/*BRAF*基因检测对结肠癌靶向治疗及判断预后具有重要意义, 有文献报道 $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT作为一种无创的检查方式, 能预测结肠癌*KRAS*/*BRAF*突变状态, 从而为临床提供重要参考。

### ■同行评议者

刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

## ■ 研究前沿

<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像作为一种无创的检查手段, 对预测结直肠癌KRAS/BRAF基因状态具有重要价值。然而FDG-PET/CT显像预测结直肠癌KRAS/BRAF突变准确性在60%左右, 且与研究对象、实验方法有密切相关, 是否存在其他基因影响RAS-RAF-MAPK通路传导尚未可知, 现有研究对FDG-PET/CT显像预测结直肠癌KRAS/BRAF突变的准确性, 从而为结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的靶向治疗及预后提供重要参考。

## 摘要

正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)/计算机断层扫描(computed tomography, CT)显像可用于结肠癌的诊断、监测疗效和预后评估。<sup>18</sup>F标记葡萄糖(2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose, <sup>18</sup>F-FDG)是PET/CT常用显像剂, 可以反映结肠癌活体组织葡萄糖代谢。KRAS/BRAF基因检测常用于结肠癌靶向治疗方案的选择及评估其治疗效果。文献报道<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像可预测结肠癌KRAS/BRAF基因状态, 能以无创的方式预测结肠癌表皮生长因子受体靶向治疗效果。目前国内有关KRAS/BRAF基因与结肠癌糖代谢的研究相对较少, 本文结合近期的相关文献进行概述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; KRAS/BRAF基因; 正电子发射断层扫描; 葡萄糖转运体-1

**核心提要:** KRAS/BRAF基因检测对结肠癌的治疗及判断预后具有重要意义, 肿瘤细胞微环境(低糖或低氧)与KRAS/BRAF突变以及FDG摄取存在明显相关性, <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像作为一种无创的检查手段, 对预测结直肠癌KRAS/BRAF基因状态具有重要意义, 从而为临床提供重要参考。

刘亮, 黄劲柏, 邱大胜. KRAS/BRAF基因与结肠癌糖代谢研究现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2045-2050 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2045.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2045>

## 0 引言

结肠癌是我国消化系统常见的恶性肿瘤之一, 发病率年均上升3%-4%。目前, 我国结直肠癌发病率虽然低于欧美发达国家, 但我国结直肠癌发病和死亡例数均居第1位, 分别占世界发病和死亡总例数的18.6%和20.1%<sup>[1]</sup>。结肠癌发病与基因突变关系密切, 研究<sup>[2,3]</sup>表明左半结肠癌与抑癌基因(例如APC、P53)的失活和KRAS基因突变等相关, 而右半结肠癌与癌基因激活、BRAF基因突变、CpG岛甲基化表型等相关。KRAS/BRAF基因检测对结肠癌靶向治疗及判断预后具有重要意义, <sup>18</sup>F标记葡萄糖(2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose, <sup>18</sup>F-FDG)-正电子发射断层成像术(positron

emission tomography, PET)/计算机断层扫描(computed tomography, CT)作为一种无创的检查方式, 能准确的反映活体结肠癌组织葡萄糖代谢, 对结肠癌的诊断、分期、判断预后和评估疗效有其不可替代的优势, 本文就KRAS/BRAF突变与结肠癌糖代谢相关性的研究近况作简要概述。

## 1 KRAS/BRAF基因

RAS基因是由Robert Weinberg从人类膀胱肿瘤中分离的首个癌基因, 活化的Ras导致丝裂酶原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的活化, 进而调控细胞的生长与分化, 目前RAS-RAF-MAPK通路了解的最为清楚<sup>[4]</sup>。RAS基因包括HRAS、KRAS、NRAS, 其中KRAS突变与人类表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)级联反应相关, 并且与结肠癌(colorectal cancer, CRC)和非小细胞肺癌的发生发展有关<sup>[5-7]</sup>。CRC的KRAS突变多位于第12、13位, 以腺癌和黏液腺癌多见<sup>[8,9]</sup>。RAF是RAS的下游基因, RAF激活对多种肿瘤的发生、发展产生重要影响, 如结直肠癌、胰腺癌、乳头状甲状腺癌、卵巢癌、肺癌<sup>[10-14]</sup>。RAF家族包括丝氨酸/苏氨酸激酶(ARAF、BRAF及CRAF), RAF突变以BRAF常见, BRAF突变常见于V600E位点<sup>[15,16]</sup>。KRAS/BRAF突变导致RAS-RAF-MAPK通路传导异常, 引起细胞过度增殖和分化而诱发肿瘤, 并对肿瘤的增殖、侵袭和转移发挥重要作用。因此KRAS/BRAF突变会影响CRC的靶向治疗效果<sup>[17-19]</sup>。

## 2 KRAS/BRAF基因检测与CRC的靶向治疗

结肠癌的治疗以手术为主、放化疗为辅, 而抗EGFR靶向治疗是目前的研究热点。研究<sup>[20]</sup>表明, 西妥昔单抗可尝试作为一线药辅助治疗CRC, 并可增加KRAS基因野生型CRC的化疗效果, 然而对于KRAS突变型CRC, 目前还没有疗效较好的靶向药物<sup>[21]</sup>。2016版美国国立综合癌症网络指南推荐对于初始可切除RAS野生型转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)术前使用新辅助化疗。文献<sup>[22]</sup>报道BRAF基因的突变率为23%, 与KRAS基因突变相比, BRAF基因突变常见于尚未发生远处转移的结肠癌, 以II、III期CRC患者多见, BRAF突变型CRC的恶性程度高、淋巴结转移率和



局部晚期发生率<sup>[23]</sup>。PETACC-3研究检测了1404例Ⅱ、Ⅲ期结肠癌患者的*KRAS/BRAF*突变结果显示, *KRAS/BRAF*突变型患者的总生存率比野生型患者差。故*KRAS/BRAF*基因检测对于评估抗EGFR抗体生物靶向治疗的选择及其远期疗效评估具有指导意义<sup>[24-27]</sup>, 然而*KRAS/BRAF*基因检测除了与*KRAS/BRAF*突变的异质性<sup>[28,29]</sup>相关外, 还与受检标本密切相关, 而用于*KRAS/BRAF*基因检测的标本源于活检或手术, 且转移性CRC的检测样本不容易获取。此外组织切片的目标DNA含量较低对*KRAS/BRAF*基因检测结果亦有重要影响。因此, 能有效反映CRC活体组织*KRAS/BRAF*基因状态的无创检查对CRC靶向治疗具有重要价值, 研究<sup>[30,31]</sup>表明结肠癌<sup>18</sup>F-FDG的摄取及*KRAS/BRAF*的状态明显相关, 这表明*KRAS/BRAF*突变与结肠癌糖代谢密切相关。

### 3 结肠癌PET/CT显像与*KRAS/BRAF*突变

PET/CT显像作为一种无创的检查手段, 能更好从形态学和功能学为疾病诊断提供重要信息, 已被广泛用于肿瘤的诊断、监测、分期、再分期以及疗效评估<sup>[32,33]</sup>。正电子核素<sup>18</sup>F-FDG是PET/CT显像常用的显像剂, 能准确地从分子水平上反映CRC葡萄糖代谢。文献<sup>[34]</sup>报道<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像对CRC转移灶的术前评估和术后随访具有重要价值, 可以减少无意义的开腹手术, 有助于发现隐匿的转移灶并制定相应手术范围, 为根治性切除提供依据。<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像常用的观察指标是最大标准化摄取值(maximum standard uptake value, SUVmax), SUVmax的高低主要与细胞膜表面的葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)数量及己糖激酶有关。肿瘤细胞增殖迅速, 通过加强糖酵解来增加能量供给, 即沃伯格效应(Warburg effect)<sup>[35]</sup>。肿瘤细胞GLUT-1的过度表达可以促进葡萄糖的吸收, 为沃伯格效应提供了大量能量底物。GLUT-1最早从人红细胞膜中提取的葡萄糖转运蛋白, 是葡萄糖转运蛋白的亚型之一, 其广泛分布于所有组织的细胞膜, 是转运葡萄糖的主要载体。研究<sup>[36-39]</sup>表明GLUT-1在多种肿瘤过度表达, 如结直肠癌、肝癌、胰腺癌、食管癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾癌等。GLUT-1表达受抑制时, 通过介导EGFR、MAPK信号途径导致细胞分化减少、

葡萄糖摄取减低、细胞运动和侵袭减弱<sup>[40]</sup>。当EGFR的配体受抑制时, GLUT-1的表达及葡萄糖摄取均降低<sup>[41]</sup>。研究<sup>[42]</sup>表明缺氧、*KRAS*突变与GLUT-1表达存在协同交互作用: 结肠癌细胞系在缺氧状态下, *KRAS*突变通过PI3K信号路径使缺氧耐受因子-1 $\alpha$ 的表达增加。缺氧同样会导致*KRAS*突变增加, 这表明缺氧与*KRAS*突变可能存在反馈机制<sup>[43]</sup>。此外, 缺氧通过介导缺氧耐受因子-1 $\alpha$ 增加GLUT-1表达<sup>[44]</sup>, 亦有研究<sup>[45,46]</sup>表明*KRAS*突变型CRC细胞在含氧量正常的情况下通过GLUT-1表达上调来增加<sup>18</sup>F-FDG的摄取。研究<sup>[30]</sup>表明GLUT-1的表达与<sup>18</sup>F-FDG的摄取及*KRAS/BRAF*的状态明显相关而与己糖激酶II无明显相关。此外, 有学者通过对结直肠癌细胞系进行体外研究<sup>[47]</sup>表明肿瘤细胞的低糖环境促使*KRAS*、*BRAF*突变进而促进GLUT-1表达及葡萄糖摄取, 结肠癌细胞<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像检出癌前病变进展的时间与*KRAS*或*BRAF*突变的时间一致, 这表明结肠癌细胞葡萄糖摄取与*KRAS*或*BRAF*突变存在相关性。曾有学者对50例行PET/CT检查的CRC患者进行回顾性分析<sup>[30]</sup>, 他们发现与*KRAS/BRAF*野生型相比, *KRAS/BRAF*突变型患者原发灶SUVmax更高, 当以13或14作为SUVmax的临界值时, <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像预测结直肠癌*KRAS/BRAF*突变的准确率可达75%。Lee等<sup>[48]</sup>研究表明SUVmax及SUV<sub>peak</sub>可以预测*KRAS*突变及淋巴结转移, 但受到炎症的影响。研究<sup>[31]</sup>表明SUVmax及TW40%(40% threshold level for maximal uptake of tumor width)可以预测*KRAS*突变, SUVmax预测结肠癌突变较准确而TW40%预测直肠癌突变较准确。Cho等<sup>[49]</sup>研究表明较高的FDG指数(SUVmax、总病灶糖酵解)可以预测*KRAS*突变状态。Kawada等<sup>[50]</sup>研究表明转移性结直肠癌FDG摄取与*KRAS*突变状态有关, <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像有助于预测转移性结直肠癌*KRAS*突变状态并对其进行治疗决策产生影响。亦有文献<sup>[51]</sup>报道<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像可以反映结直肠癌及非小细胞肺癌*KRAS*突变状态。综上, *KRAS/BRAF*突变可通过GLUT-1影响活体结肠癌组织SUVmax, <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT有可能成为反映活体组织结肠癌突变状态有效的无创检查方式, 从而为结肠癌的治疗和预后提供重要参考。

### ■ 相关报道

有学者通过对结直肠癌细胞系进行体外研究表明肿瘤细胞的低糖环境促使*KRAS*、*BRAF*突变进而促进葡萄糖转运体-1表达及葡萄糖摄取, 结肠癌细胞<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像检出癌前病变进展的时间与*KRAS*或*BRAF*突变的时间一致, 这表明结肠癌细胞葡萄糖摄取与*KRAS*或*BRAF*突变存在相关性。曾有学者对50例行PET/CT检查的CRC患者进行回顾性分析, 他们发现与*KRAS/BRAF*野生型相比, *KRAS/BRAF*突变型患者原发灶最大标准化摄取值(maximum standard uptake value, SUVmax)更高, 当以13或14作为SUVmax的临界值时, <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像预测结直肠癌*KRAS/BRAF*突变的准确率可达75%。

## ■ 创新盘点

本文结合近期文献, 对*KRAS/BRAF*基因背景、CRC活体组织*KRAS/BRAF*基因状态的无创检查对CRC靶向治疗必要性以及<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT反映活体组织结肠癌突变状态的机制和有效性进行了分析。

## 4 展望

*KRAS/BRAF*基因检测对结肠癌的治疗及判断预后具有重要意义, 肿瘤细胞微环境(低糖或低氧)与*KRAS/BRAF*突变以及FDG摄取存在明显相关性, <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT显像作为一种无创的检查手段, 对预测结直肠癌*KRAS/BRAF*基因状态具有重要价值。然而FDG-PET/CT显像预测结直肠癌*KRAS/BRAF*突变准确性在60%左右, 且与研究对象、实验方法有密切相关, 是否存在其他基因影响*RAS-RAF-MAPK*通路传导尚未可知, 现有研究对FDG-PET/CT显像预测结直肠癌*KRAS/BRAF*突变尚有争议, 尚需大样本研究及探索FDG-PET参数来提高FDG-PET/CT显像预测结直肠癌*KRAS/BRAF*突变的准确性, 从而为CRC的靶向治疗及预后提供重要参考。在倡导针对肿瘤精准医疗的时代背景下, 探讨结肠癌PET/CT显像SUVmax与*KRAS/BRAF*突变状态的内在联系对于结肠癌的精准医疗具有重要意义。

## 5 参考文献

- 1 郑树, 张苏展, 黄彦钦. 结直肠癌研究30年回顾和现状. 实用肿瘤杂志 2016; 31: 2-5
- 2 Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, Maus MK, Antoniotti C, Langer C, Scherer SJ, Müller T, Hurwitz HI, Saltz L, Falcone A, Lenz HJ. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: pii dju427 [PMID: 25713148 DOI: 10.1093/jnci/dju427]
- 3 Yang J, Du XL, Li ST, Wang BY, Wu YY, Chen ZL, Lv M, Shen YW, Wang X, Dong DF, Li D, Wang F, Li EX, Yi M, Yang J. Characteristics of Differently Located Colorectal Cancers Support Proximal and Distal Classification: A Population-Based Study of 57,847 Patients. *PLoS One* 2016; 11: e0167540 [PMID: 27936129 DOI: 10.1371/journal.pone.0167540]
- 4 Semrad TJ, Kim EJ. Molecular testing to optimize therapeutic decision making in advanced colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7: S11-S20 [PMID: 27034809 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.094]
- 5 Xiong J, He M, Hansen K, Jackson CL, Breese V, Quddus MR, Sung CJ, Lomme MM, Lawrence WD. The clinical significance of K-ras mutation in endometrial "surface epithelial changes" and their associated endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 163-168 [PMID: 27154241 DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.001]
- 6 Marabese M, Ganzzinelli M, Garassino MC, Shepherd FA, Piva S, Caiola E, Macerelli M, Bettini A, Lauricella C, Floriani I, Farina G, Longo F, Bonomi L, Fabbri MA, Veronese S, Marsoni S, Broggini M, Rulli E. KRAS mutations affect prognosis of non-small-cell lung cancer patients

- 7 treated with first-line platinum containing chemotherapy. *Oncotarget* 2015; 6: 34014-34022 [PMID: 26416458 DOI: 10.18632/oncotarget.5607]
- 8 Blumenschein GR, Smit EF, Planchard D, Kim DW, Cadranet J, De Pas T, Dunphy F, Udu K, Ahn MJ, Hanna NH, Kim JH, Mazieres J, Kim SW, Baas P, Rappold E, Redhu S, Puski A, Wu FS, Jänne PA. A randomized phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) †. *Ann Oncol* 2015; 26: 894-901 [PMID: 25722381 DOI: 10.1093/annonc/mdv072]
- 9 Krajnović M, Marković B, Knežević-Ušaj S, Nikolić I, Stanojević M, Nikolić V, Šiljić M, Jovanović Čupić S, Dimitrijević B. Locally advanced rectal cancers with simultaneous occurrence of KRAS mutation and high VEGF expression show invasive characteristics. *Pathol Res Pract* 2016; 212: 598-603 [PMID: 27184911 DOI: 10.1016/j.prp.2016.02.018]
- 10 Lou E, D'Souza D, Nelson AC. Therapeutic Response of Metastatic Colorectal Cancer Harboring a KRAS Missense Mutation After Combination Chemotherapy With the EGFR Inhibitor Panitumumab. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 427-432 [PMID: 28404754 DOI: 10.6004/jccn.2017.0043]
- 11 Hertzman Johansson C, Eghyazi Brage S. BRAF inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2014; 142: 176-182 [PMID: 24325952 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.011]
- 12 Pereira AA, Rego JF, Morris V, Overman MJ, Eng C, Garrett CR, Boutin AT, Ferrarotto R, Lee M, Jiang ZQ, Hoff PM, Vauthey JN, Vilar E, Maru D, Kopetz S. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 424-428 [PMID: 25535726 DOI: 10.1038/bjc.2014.619]
- 13 Nakayama N, Nakayama K, Yeasmin S, Ishibashi M, Katagiri A, Iida K, Fukumoto M, Miyazaki K. KRAS or BRAF mutation status is a useful predictor of sensitivity to MEK inhibition in ovarian cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 2020-2028 [PMID: 19018267 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604783]
- 14 Tjensvoll K, Lapin M, Buhl T, Oltedal S, Steen-Ottosen Berry K, Gilje B, Søreide JA, Javle M, Nordgård O, Smaaland R. Clinical relevance of circulating KRAS mutated DNA in plasma from patients with advanced pancreatic cancer. *Mol Oncol* 2016; 10: 635-643 [PMID: 26725968 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.11.012]
- 15 Guan JL, Zhong WZ, An SJ, Yang JJ, Su J, Chen ZH, Yan HH, Chen ZY, Huang ZM, Zhang XC, Nie Q, Wu YL. KRAS mutation in patients with lung cancer: a predictor for poor prognosis but not for EGFR-TKIs or chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1381-1388 [PMID: 23208128 DOI: 10.1245/s10434-012-2754-z]
- 16 Tuttle SE, Lucas JG, Bucci DM, Schlom J, Primus J. Distinguishing malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma: an immunohistochemical approach using a panel of monoclonal antibodies. *J Surg Oncol* 1990; 45: 72-78 [PMID: 2214794 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2246]

- 16 Asl JM, Almasi S, Tabatabaiefar MA. High frequency of BRAF proto-oncogene hot spot mutation V600E in cohort of colorectal cancer patients from Ahvaz City, southwest Iran. *Pak J Biol Sci* 2014; 17: 565-569 [PMID: 25911848 DOI: 10.3923/pjbs.2014.565.569]
- 17 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilaz G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Tabernero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, Qvortrup C, Hansen TP, Van Cutsem E, Piessevaux H, Lambrechts D, Delorenzi M, Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 753-762 [PMID: 20619739 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3]
- 18 Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014; 53: 852-864 [PMID: 24666267 DOI: 10.3109/0284186X.2014.895036]
- 19 Chen J, Guo F, Shi X, Zhang L, Zhang A, Jin H, He Y. BRAF V600E mutation and KRAS codon 13 mutations predict poor survival in Chinese colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 802 [PMID: 25367198 DOI: 10.1186/1471-2407-14-802]
- 20 Chen KH, Shao YY, Chen HM, Lin YL, Lin ZZ, Lai MS, Cheng AL, Yeh KH. Primary tumor site is a useful predictor of cetuximab efficacy in the third-line or salvage treatment of KRAS wild-type (exon 2 non-mutant) metastatic colorectal cancer: a nationwide cohort study. *BMC Cancer* 2016; 16: 327 [PMID: 27221731 DOI: 10.1186/s12885-016-2358-2]
- 21 Wang J, Hu K, Guo J, Cheng F, Lv J, Jiang W, Lu W, Liu J, Pang X, Liu M. Suppression of KRAS-mutant cancer through the combined inhibition of KRAS with PLK1 and ROCK. *Nat Commun* 2016; 7: 11363 [PMID: 27193833 DOI: 10.1038/ncomms11363]
- 22 Birgisson H, Edlund K, Wallin U, Pahlman L, Kultima HG, Mayrhofer M, Micke P, Isaksson A, Botling J, Glimelius B, Sundström M. Microsatellite instability and mutations in BRAF and KRAS are significant predictors of disseminated disease in colon cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 125 [PMID: 25884297 DOI: 10.1186/s12885-015-1144-x]
- 23 Summers MG, Smith CG, Maughan TS, Kaplan R, Escott-Price V, Cheadle JP. BRAF and NRAS Locus-Specific Variants Have Different Outcomes on Survival to Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2742-2749 [PMID: 27815357 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1541]
- 24 Health Quality Ontario. KRAS Testing for Anti-EGFR Therapy in Advanced Colorectal Cancer: An Evidence-Based and Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10: 1-49 [PMID: 23074403]
- 25 Soeda H, Shimodaira H, Watanabe M, Suzuki T, Gamoh M, Mori T, Komine K, Iwama N, Kato S, Ishioka C. Clinical usefulness of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations as predictive markers of cetuximab efficacy in irinotecan- and oxaliplatin-refractory Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 670-677 [PMID: 22638623 DOI: 10.1007/s10147-012-0422-8]
- 26 Barone C, Pinto C, Normanno N, Capussotti L, Cognetti F, Falcone A, Mantovani L. KRAS early testing: consensus initiative and cost-effectiveness evaluation for metastatic colorectal patients in an Italian setting. *PLoS One* 2014; 9: e85897 [PMID: 24465771 DOI: 10.1371/journal.pone.0085897]
- 27 Herr R, Brummer T. BRAF inhibitors in colorectal cancer: Toward a differentiation therapy? *Mol Cell Oncol* 2015; 2: e1002709 [PMID: 27308494 DOI: 10.1080/23723556.2014.1002709]
- 28 Albanese I, Scibetta AG, Migliavacca M, Russo A, Bazan V, Tomasino RM, Colomba P, Tagliavia M, La Farina M. Heterogeneity within and between primary colorectal carcinomas and matched metastases as revealed by analysis of Ki-ras and p53 mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 784-791 [PMID: 15541358 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.10.111]
- 29 Molinari F, Martin V, Saletti P, De Dosso S, Spitale A, Camponovo A, Bordon A, Crippa S, Mazzucchelli L, Frattini M. Differing deregulation of EGFR and downstream proteins in primary colorectal cancer and related metastatic sites may be clinically relevant. *Br J Cancer* 2009; 100: 1087-1094 [PMID: 19293803 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604848]
- 30 Kawada K, Nakamoto Y, Kawada M, Hida K, Matsumoto T, Murakami T, Hasegawa S, Togashi K, Sakai Y. Relationship between 18F-fluorodeoxyglucose accumulation and KRAS/BRAF mutations in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1696-1703 [PMID: 22282467 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1909]
- 31 Chen SW, Chiang HC, Chen WT, Hsieh TC, Yen KY, Chiang SF, Kao CH. Correlation between PET/CT parameters and KRAS expression in colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 685-689 [PMID: 24978328 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000481]
- 32 Engelmann BE, Loft A, Kjær A, Nielsen HJ, Berthelsen AK, Binderup T, Brinch K, Brünner N, Gerds TA, Høyer-Hansen G, Kristensen MH, Kurt EY, Latocha JE, Lindblom G, Sloth C, Højgaard L. Positron emission tomography/computed tomography for optimized colon cancer staging and follow up. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 191-201 [PMID: 24286594 DOI: 10.3109/00365521.2013.863967]
- 33 Engelmann BE, Loft A, Kjær A, Nielsen HJ, Gerds TA, Benzon EV, Brünner N, Christensen IJ, Hansson SH, Holländer NH, Kristensen MH, Löfgren J, Markova E, Sloth C, Højgaard L. Positron emission tomography/computed tomography and biomarkers for early treatment response evaluation in metastatic colon cancer. *Oncologist* 2014; 19: 164-172 [PMID: 24451199 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0229]
- 34 Briggs RH, Chowdhury FU, Lodge JP, Scarsbrook AF. Clinical impact of FDG PET-CT in patients

#### 应用要点

*KRAS/BRAF*基因检测对结肠癌靶向治疗及判断预后具有重要意义,有文献报道<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT作为一种无创的检查方式,能预测结肠癌*KRAS/BRAF*突变状态,从而为临床提供重要参考。



# 同行评价

本文内容较为全面、深入, 立意新颖、语言精练、层次分明、有逻辑性, 对临床工作有很好的指导意义。

- with potentially operable metastatic colorectal cancer. *Clin Radiol* 2011; 66: 1167-1174 [PMID: 21867996 DOI: 10.1016/j.crad.2011.07.046]
- 35 Otto AM. Warburg effect(s)-a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism. *Cancer Metab* 2016; 4: 5 [PMID: 26962452 DOI: 0.1186/s40170-016-0145-9]
  - 36 Wellberg EA, Johnson S, Finlay-Schultz J, Lewis AS, Terrell KL, Sartorius CA, Abel ED, Muller WJ, Anderson SM. The glucose transporter GLUT1 is required for ErbB2-induced mammary tumorigenesis. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 131 [PMID: 27998284 DOI: 10.1186/s13058-016-0795-0]
  - 37 Oda Y, Aishima S, Shindo K, Fujino M, Mizuuchi Y, Hattori M, Miyazaki T, Tanaka M, Oda Y. SLC2A1/GLUT1 expression in mural nodules of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hum Pathol* 2017 Apr 12. [Epub ahead of print] [PMID: 28412205 DOI: 10.1016/j.humpath.2017.03.008]
  - 38 Fan R, Hou WJ, Zhao YJ, Liu SL, Qiu XS, Wang EH, Wu GP. Overexpression of HPV16 E6/E7 mediated HIF-1 $\alpha$  upregulation of GLUT1 expression in lung cancer cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 4655-4663 [PMID: 26508030 DOI: 10.1007/s13277-015-4221-5]
  - 39 Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, Okugawa Y, Fujikawa H, Matsushita K, Uchida K, Inoue Y, Kusunoki M. Prognostic significance of glucose transporter-1 (GLUT1) gene expression in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Surg Today* 2012; 42: 460-469 [PMID: 22072148 DOI: 10.1007/s00595-011-0027-2]
  - 40 Oh S, Kim H, Nam K, Shin I. Glut1 promotes cell proliferation, migration and invasion by regulating epidermal growth factor receptor and integrin signaling in triple-negative breast cancer cells. *BMB Rep* 2017; 50: 132-137 [PMID: 27931517 DOI: 10.5483/BMBRep.2017.50.3.189]
  - 41 Nam SO, Yotsumoto F, Miyata K, Fukagawa S, Yamada H, Kuroki M, Miyamoto S. Warburg effect regulated by amphiregulin in the development of colorectal cancer. *Cancer Med* 2015; 4: 575-587 [PMID: 25644309 DOI: 10.1002/cam4.416]
  - 42 Kikuchi H, Pino MS, Zeng M, Shirasawa S, Chung DC. Oncogenic KRAS and BRAF differentially regulate hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and -2 $\alpha$  in colon cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 8499-8506 [PMID: 19843849 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2213]
  - 43 Wang Y, Lei F, Rong W, Zeng Q, Sun W. Positive feedback between oncogenic KRAS and HIF-1 $\alpha$  confers drug resistance in colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 1229-1237 [PMID: 26060408 DOI: 10.2147/OTT.S80017]
  - 44 Lee-Kong SA, Ruby JA, Chessin DB, Pucciarelli S, Shia J, Riedel ER, Nitti D, Guillem JG. Hypoxia-related proteins in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant combined modality therapy. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 990-995 [PMID: 22874607 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31825bd80c]
  - 45 Zhdanov AV, Dmitriev RI, Papkovsky DB. Bafilomycin A1 activates HIF-dependent signalling in human colon cancer cells via mitochondrial uncoupling. *Biosci Rep* 2012; 32: 587-595 [PMID: 22943412 DOI: 10.1042/BSR20120085]
  - 46 Labak CM, Wang PY, Arora R, Guda MR, Asuthkar S, Tsung AJ, Velpula KK. Glucose transport: meeting the metabolic demands of cancer, and applications in glioblastoma treatment. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 1599-1608 [PMID: 27648352]
  - 47 Yun J, Rago C, Cheong I, Pagliarini R, Angenendt P, Rajagopalan H, Schmidt K, Willson JK, Markowitz S, Zhou S, Diaz LA, Velculescu VE, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science* 2009; 325: 1555-1559 [PMID: 19661383 DOI: 10.1126/science.1174229]
  - 48 Lee JH, Kang J, Baik SH, Lee KY, Lim BJ, Jeon TJ, Ryu YH, Sohn SK. Relationship Between 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake and V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog Mutation in Colorectal Cancer Patients: Variability Depending on C-Reactive Protein Level. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2236 [PMID: 26735530 DOI: 10.1097/MD.0000000000002236]
  - 49 Cho A, Jo K, Hwang SH, Lee N, Jung M, Yun M, Hwang HS. Correlation between KRAS mutation and (18)F-FDG uptake in stage IV colorectal cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 1621-1626 [PMID: 28161825 DOI: 10.1007/s00261-017-1054-2]
  - 50 Kawada K, Toda K, Nakamoto Y, Iwamoto M, Hatano E, Chen F, Hasegawa S, Togashi K, Date H, Uemoto S, Sakai Y. Relationship Between 18F-FDG PET/CT Scans and KRAS Mutations in Metastatic Colorectal Cancer. *J Nucl Med* 2015; 56: 1322-1327 [PMID: 26135109 DOI: 10.2967/jnumed.115.160614]
  - 51 Payandeh M, Shazad B, Sadeghi M, Shahbazi M. Correlation between RAS Test Results and Prognosis of Metastatic Colorectal Cancer Patients: a Report from Western Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 1729-1732 [PMID: 27221845 DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.4.1729]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



# 微信平台管理对肺癌化疗患者主要照顾者消化系统和照顾负担评分的效果

陶军芝

陶军芝, 义乌市中心医院呼吸二科 浙江省义乌市 322000

陶军芝, 主管护师, 主要从事呼吸内科的护理.

作者贡献分布: 本论文写作由陶军芝独立完成.

通讯作者: 陶军芝, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院呼吸二科. 343258950@qq.com  
电话: 0579-85209106

收稿日期: 2017-06-09

修回日期: 2017-06-26

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-08

## Impact of WeChat platform-based nursing care on digestive system symptoms and care burden of primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy

Jun-Zhi Tao

Jun-Zhi Tao, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun-Zhi Tao, Nurse-in-Charge, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 343258950@qq.com

Received: 2017-06-09

Revised: 2017-06-26

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-08

## Abstract

### AIM

To observe the effect of WeChat platform-based

nursing care on digestive system symptoms and care burden of primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy.

### METHODS

Eighty primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy were selected and randomly divided into either a control group or an observation group, with 40 cases in each group. Both groups were given psychological nursing, diet nursing, health education and stress-relieving measures. The observation group was additionally given WeChat platform-based nursing care. The digestive system symptom scores and the care burden score were compared between the two groups.

### RESULTS

The scores of abdominal distention, early satiation, belching, nausea and appetite were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between the two groups in the care burden score before intervention. After intervention, the care burden score decreased significantly in both two groups ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

WeChat platform-based nursing care can reduce digestive system symptom scores and care burden score of primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy.

### 背景资料

大量研究表明, 长期照顾肺癌患者会出现严重的负面心理情绪, 进而导致消化不良症状的发生. 同时长期化疗会增加患者家庭经济负担, 也会影响主要照顾者的思想负担和生活质量.

### 同行评议者

谭盛葵, 教授, 桂林医学院

## ■ 研发前沿

通过微信平台管理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统评分和照顾负担评分, 丰富肺癌化疗患者主要照顾者的护理方法和内容。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** WeChat platform-based nursing care; Chemotherapy lung cancer; Primary caregivers; Digestive system symptoms; Care burden

Tao JZ. Impact of WeChat platform-based nursing care on digestive system symptoms and care burden of primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2051-2055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2051.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2051>

## 摘要

### 目的

观察微信平台管理对肺癌化疗患者主要照顾者消化系统和照顾负担评分效果分析。

### 方法

选取80例肺癌化疗患者主要照顾者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组各40例, 对照组给予心理护理、饮食护理、健康宣教和减轻思想负担等护理。观察组在对照组基础上给予微信平台管理护理。观察2组消化系统症状评分和照顾负担评分变化情况。

### 结果

观察组腹胀、早饱、嗝气、恶心、食欲评分均比对照组降低, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。干预前2组主要照顾者负担量表评分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。经过干预后2组评分均下降, 与干预前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 且观察组干预后得分明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

微信平台管理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统评分和照顾负担评分。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 微信平台管理; 肺癌化疗; 主要照顾者; 消化系统症状; 照顾负担评分

**核心提要:** 本研究通过微信平台管理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统评分和照顾负担评分。

陶军芝. 微信平台管理对肺癌化疗患者主要照顾者消化系统和照顾负担评分的效果. *世界华人消化杂志* 2017; 25(22): 2051-2055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2051.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2051>

## 0 引言

近年来随着环境气候的污染, 肺癌的发病率逐渐上升<sup>[1,2]</sup>, 治疗主要是化疗。而临床医护人员在对患者行化疗和护理的同时, 对主要照顾者群体的心理情绪和照顾负担等重要问题千万不可忽视, 因为主要照顾者在支持患者完成化疗和疾病恢复中起关键作用。大量研究<sup>[3]</sup>表明, 长期照顾肺癌患者会出现严重的负面心理情绪, 进而导致消化不良症状的发生。同时长期化疗会增加患者家庭经济负担, 也会影响主要照顾者的思想负担和生活质量<sup>[4]</sup>。因此, 对主要照顾者进行人性化关心能促进肺癌患者疾病的恢复和生活质量的改善。本研究通过微信平台对肺癌化疗患者的主要照顾者进行了护理, 疗效满意。报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般材料: 选取2015-02/2017-02在浙江省义乌市中心医院住院的80例肺癌化疗患者主要照顾者作为研究对象。按照患者化疗时间顺序将照顾者编号, 随机分为对照组和观察组各40例; 对照组男28例, 女12例; 年龄30-62岁, 平均年龄为43.6岁±12.8岁; 照顾者为配偶18例, 子女12例、儿媳、女婿10例; 居住在城镇者24例, 乡下者16例; 文化程度专科以上者26例, 高中及以下者14例。观察组男30例, 女10例; 年龄30-65岁, 平均年龄为45.8岁±13.2岁; 照顾者为配偶19例, 子女12例、儿媳、女婿9例; 居住在城镇者25例, 乡下者15例; 文化程度专科以上者24例, 高中及以下者16例。2组性别、年龄、居住环境及文化程度等资料经统计学分析, 差异无显著性( $P>0.05$ )。

1.1.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)均为浙江省义乌市中心医院呼吸科肺癌化疗患者主要照顾者; (2)年龄30-65岁; (3)均是照顾时间最长者; (4)均签署知情同意书者。排除标准: (1)非化疗肺癌患者的主要照顾者; (2)雇佣的护工和文盲; (3)有消化系统病史或其他系统疾

## ■ 相关报道

陈丽等研究认为, 在临床上护理人员不仅要做好对患者关怀, 同时还要对患者家属进行关心也是非常重要的, 对患者疾病的恢复有促进作用。



表 1 2组干预后消化系统症状评分比较 ( $n = 40$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	腹胀	早饱	暖气	恶心	食欲下降
对照组	2.74 $\pm$ 1.45	2.95 $\pm$ 1.12	1.67 $\pm$ 0.86	1.26 $\pm$ 0.57	3.57 $\pm$ 1.49
观察组	1.38 $\pm$ 0.92	1.18 $\pm$ 0.76	0.72 $\pm$ 0.35	0.64 $\pm$ 0.31	2.18 $\pm$ 1.03
$t$ 值	2.16	2.39	2.43	2.56	2.71
$P$ 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

## ■ 创新亮点

本文基于大量文献的相关报道,通过微信平台管理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统评分和照顾负担评分,对临床护理干预深入研究有一定使用价值。

表 2 2组干预前后照顾者负担量表评分比较 ( $n = 40$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	干预前	干预后	$t$ 值	$P$ 值
对照组	44.63 $\pm$ 13.59	36.95 $\pm$ 9.62	2.235	0.028
观察组	45.72 $\pm$ 12.38	28.70 $\pm$ 8.54	5.439	0.001
$t$ 值	-0.185	-3.028		
$P$ 值	0.764	0.014		

病引起的消化系统不适者; (4)有严重心肝肾疾病、精神系统及神经系统疾病者; (5)依从性差者。

## 1.2 方法

1.2.1 分组: 对照组: 护士给予心理护理、饮食护理、健康宣教和减轻思想负担等护理。观察组: 在对照组基础上给予微信平台护理干预, 具体如下: (1)组建微信护理小组, 由研究课题的主要责任护士和3名高年资护士组成, 要求小组成员具有良好的语言功底和熟练操作编辑微信, 然后将所有主要照顾者加入微信群; (2)护理小组共同编写护理内容, 形成包括文字、图片、视频片段、语音等内容, 从而普及主要照顾者对肺癌疾病的认识、病情发展和预后等了解和掌握, 让主要照顾者心中有度; 也可以发送一些开心娱乐的段子或图片以调节患者内心压力, 保持心情舒畅, 每天向微信群推送2次内容, 早晚各1次约30 min; (3)对于经济困难者, 护理小组可以想办法帮助, 如通过微信轻松筹筹款帮助患者和家属减轻经济负担, 从而减轻思想负担和压力。护理小组还可以通过微信平台对主要照顾者提出的问题进行解惑答疑, 相互探讨; 同时, 照顾者之间也可以在群内相互交流和开导鼓励, 从而调动照顾者的积极性, 也间接疏导和鼓励患者配合化疗治疗疾病的信心。

1.2.2 观察指标: 观察2组主要照顾者消化系统症状评分和照顾负担量表的评分变化。消化系统症状评分参照文献[5]将腹胀、早饱、暖气、恶心、食欲下降5个症状分别按病情程度

计分, 0分: 无症状; 1分: 症状轻微, 需注意才能感觉到; 2分: 症状明显, 可耐受, 不影响工作、生活; 3分: 症状明显, 频繁出现或持续存在, 影响工作、生活。护理小组将每个症状对应的分数加权求和, 然后求平均值作为最终得分。照顾者负担量表参照文献[6], 分为个人负担和责任负担2个维度, 每个维度有很多条目, 每题分值是0-4分, 总分在0-88分, 分值越高负担越重。由护士制作好量表后分发给主要照顾者进行填写, 然后对每个条目分数相加, 求平均值, 该量表Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.88, 信度较高, 内容和结构效度均较好。

**统计学处理** 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean  $\pm$  SD表示, 对于符合正态分布和方差齐性者, 采用 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组干预前后消化系统症状评分比较 微信平台护理后观察组腹胀、早饱、暖气、恶心、食欲评分均比对照组降低, 差异比较有统计学意义( $P < 0.05$ , 表1)。

2.2 2组主要照顾者照顾负担量表评分比较 干预前2组主要照顾者负担量表评分较高, 对照组为44.63分  $\pm$  13.59分, 观察组为45.72分  $\pm$  12.38分, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。经过干预后2组评分均下降, 与干预前比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且观察组得分为28.70分  $\pm$  8.54分, 明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2)。

### 应用要点

本研究通过微信平台管理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统不良症状和照顾负担评分。

## 3 讨论

肺癌是呼吸系统常见恶性肿瘤,目前化疗是治疗肺癌的主要手段。在临床上医护人员不仅要做好肺癌患者的化疗和护理,而且对其主要照顾者施行人性化的护理关心也非常重要。因为主要照顾者不仅要照顾患者的生活和化疗后的护理,还要应付高昂的医疗费用、维持家庭生活和自己的工作等问题,对自身的心理、经济均有沉重的负担。所以主要照顾者的一举一动直接影响肺癌患者的化疗疗效和病情<sup>[7-9]</sup>。随着通信设备的普及和快速发展,微信已经成为人们之间沟通交流的主要工具,人们获取各种信息的途径主要是阅读微信。因此通过微信平台对肺癌化疗患者主要照顾者进行护理非常重要。

微信平台护理方法简单,操作简便,具有实时、动态的交流互动功能模式。护理人员可以通过微信平台将肺癌化疗方面的知识编成通俗、易懂的信息发送到微信群中供主要照顾者交流和学习,使主要照顾者获取照顾肺癌患者的注意事项和相关常识以更好的照顾肺癌患者,同时还通过阅读微信群的开心视频或音乐来调节自己内心的负面情绪,负面情绪的减轻会改善食欲,调节消化不良等不适症状。另外,住院化疗费用的增加会加重患者和主要照顾者的经济负担和思想压力<sup>[10-12]</sup>。因此,本研究通过微信平台对肺癌化疗患者主要照顾者进行护理,结果表明,观察组腹胀、早饱、暖气、恶心、食欲评分均低于对照组( $P<0.05$ )。经过干预后2组照顾者负担量表评分均下降( $P<0.05$ );且观察组得分为28.70分 $\pm$ 8.54分,明显低于对照组( $P<0.05$ )。可见微信平台护理干预的重要性,微信平台的正确使用,可以帮助梳理照顾者心理负担,减轻心理抑郁、焦虑情绪,同时也丰富了照顾者的业余生活,促进了医患、护患,以及照顾者之间的友谊,更能帮助照顾者识别、应对生活中所存在的各种问题,间接鼓励患者树立治疗疾病的信心<sup>[13-15]</sup>。

总之,良好的微信群可以促进医护患之间的沟通交流,增加亲密感,使主要照顾者真正感受到医护人员的支持和关爱。所以微信平台护理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统症状评分和照顾负担评分。

## 4 参考文献

- Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T,

- Riely GJ, Solomon BJ, Wolf J, Thomas M, Schuler M, Liu G, Santoro A, Sutradhar S, Li S, Szczudlo T, Yovine A, Shaw AT. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 452-463 [PMID: 26973324 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2]
- Mosher CE, Ott MA, Hanna N, Jalal SI, Champion VL. Development of a Symptom Management Intervention: Qualitative Feedback From Advanced Lung Cancer Patients and Their Family Caregivers. *Cancer Nurs* 2017; 40: 66-75 [PMID: 26925990 DOI: 10.1097/NCC.0000000000000350]
- 卢才菊, 宋琦, 王永, 刘鲜花, 李春莉, 黄思. 肺癌患者化疗间歇期症状及延续护理认知需求的研究. *中国实用护理杂志* 2016; 32: 1256-1260
- Mosher CE, Winger JG, Hanna N, Jalal SI, Einhorn LH, Birdas TJ, Ceppa DP, Kesler KA, Schmitt J, Kashy DA, Champion VL. Randomized Pilot Trial of a Telephone Symptom Management Intervention for Symptomatic Lung Cancer Patients and Their Family Caregivers. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 469-482 [PMID: 27401514 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.04.006]
- 林素平. 护理干预对功能性消化不良患者睡眠质量和消化系统症状的影响. *中华护理教育* 2013; 10: 552-554
- 王烈, 杨小湜, 侯哲, 冯巧莲. 护理者负担量表中文版的应用与评价. *中国公共卫生* 2006; 22: 970-972
- 陈丽, 任小红, 黄伶俐, 田艳珍, 文欣. 认知行为干预对肺癌化疗患者主要照顾者照顾负担的影响. *齐鲁护理杂志* 2014; 20: 14-16
- Jassem J, Penrod JR, Goren A, Gilloteau I. Caring for relatives with lung cancer in Europe: an evaluation of caregivers' experience. *Qual Life Res* 2015; 24: 2843-2852 [PMID: 26068731 DOI: 10.1007/s11136-015-1028-1]
- Sun V, Grant M, Koczywas M, Freeman B, Zachariah F, Fujinami R, Del Ferraro C, Uman G, Ferrell B. Effectiveness of an interdisciplinary palliative care intervention for family caregivers in lung cancer. *Cancer* 2015; 121: 3737-3745 [PMID: 26150131 DOI: 10.1002/cncr.29567]
- Aronson KR, Wagstaff DA, Farace E, Muscat J, Belani C, Almokadem S, Fossum T. A week in the life of lung cancer survivors: Daily reports of stress, worry, mood, and symptoms. *J Health Psychol* 2016; 21: 2269-2282 [PMID: 25845832 DOI: 10.1177/1359105315574921]
- Sklenarova H, Krümpelmann A, Haun MW, Friederich HC, Huber J, Thomas M, Winkler EC, Herzog W, Hartmann M. When do we need to care about the caregiver? Supportive care needs, anxiety, and depression among informal caregivers of patients with cancer and cancer survivors. *Cancer* 2015; 121: 1513-1519 [PMID: 25677095 DOI: 10.1002/cncr.29223]
- Shaw JM, Young JM, Butow PN, Badgery-Parker T, Durcinoska I, Harrison JD, Davidson PM, Martin D, Sandroussi C, Hollands M, Joseph D, Das A, Lam V, Johnston E, Solomon MJ. Improving psychosocial outcomes for caregivers of people with poor prognosis gastrointestinal cancers: a randomized controlled trial (Family Connect). *Support Care Cancer* 2016; 24: 585-595

- [PMID: 26111955 DOI: 10.1007/s00520-015-2817-3]
- 13 Huhmann M, Camporeale J. Supportive care in lung cancer: clinical update. *Semin Oncol Nurs* 2012; 28: e1-e10 [PMID: 22542322 DOI: 10.1016/j.soncn.2012.03.009]
- 14 Nielsen MK, Neergaard MA, Jensen AB, Bro F, Guldin MB. Psychological distress, health, and socio-economic factors in caregivers of terminally ill patients: a nationwide population-based cohort

- study. *Support Care Cancer* 2016; 24: 3057-3067 [PMID: 26887588 DOI: 10.1007/s00520-016-3120-7]
- 15 Jacobs JM, Shaffer KM, Nipp RD, Fishbein JN, MacDonald J, El-Jawahri A, Pirl WF, Jackson VA, Park ER, Temel JS, Greer JA. Distress is Interdependent in Patients and Caregivers with Newly Diagnosed Incurable Cancers. *Ann Behav Med* 2017 Jan 17. [Epub ahead of print] [PMID: 28097515 DOI: 10.1007/s12160-017-9875-3]

#### ■同行评价

本文通过微信平台管理对肺癌化疗患者主要照顾者消化系统和照顾负担评分进行效果分析,从选题上讲有一定的创新性和现实意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会,将主要报道消化护理学的基础研究,临床研究,临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章。

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会,由周谊霞副教授等77位专家组成,分布在24个省市。其中上海市11位,陕西省8位,山东省7位,黑龙江省7位,辽宁省6位,北京市5位,广东省5位,河北省3位,贵州省3位,湖北省2位,浙江省2位,四川省2位,福建省2位,江苏省2位,云南省2位,新疆维吾尔自治区2位,甘肃省1位,海南省1位,江西省1位,山西省1位,天津市1位,安徽省1位,河南省1位和吉林省1位。均来自高等院校和附属医院,其中主任护师16位,教授1位,副主任护师49位,副教授4位,主管护师7位。

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议,开放获取和在线出版的一份学术刊物。我们真心欢迎消化内科,消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》。请在线投稿,网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇。出版手稿937篇(42.7%),退稿1220篇(55.7%)。邀请476位编委参与同行评议。

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版。BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作,包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》。(郭鹏)



## 辅助呼吸训练合腹部按摩护理对慢性阻塞性肺疾病稳定期便秘患者的疗效

王佳晓

### ■背景资料

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者机体处于缺氧状态,其胃肠道黏膜充血、水肿,分泌液减少,肠壁平滑肌功能减退,蠕动缓慢,结肠传导功能减退,容易发生便秘。

王佳晓,义乌市中心医院呼吸内科 浙江省义乌市 322000

王佳晓,护师,主要从事呼吸系统疾病的护理研究。

作者贡献分布: 本文由王佳晓独立完成。

通讯作者: 王佳晓,护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号,义乌市中心医院呼吸内科. 454412168@qq.com  
电话: 0579-85209872

收稿日期: 2017-06-06

修回日期: 2017-06-26

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-08

### Efficacy of assisted breathing training combined with abdominal massage care in management of constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Jia-Xiao Wang

Jia-Xiao Wang, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jia-Xiao Wang, Nurse, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 454412168@qq.com

Received: 2017-06-06

Revised: 2017-06-26

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-08

### Abstract

#### AIM

To observe the efficacy of assisted breathing

training combined with abdominal massage care in the management of constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

### METHODS

One hundred and twenty patients with COPD and constipation were randomly divided into either a control group or an observation group ( $n = 60$  each). Both groups were given conventional nursing care, and the observation group was additionally given assisted breathing training and abdominal massage therapy. After 2 wk, clinical efficacy, constipation and nursing satisfaction were compared between the two groups.

### RESULTS

The effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (96.67% vs 83.33%,  $P < 0.05$ ). Before intervention, the scores of symptoms such as difficulty in defecation, stool properties, defecation time and frequency, abdominal distension and other symptoms did not differ statistically between the two groups ( $P > 0.05$ ). After intervention, the scores of the above clinical symptoms were significantly improved in both groups ( $P < 0.05$ ), and the improvement was significantly better in the observed group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The satisfaction rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.33% vs 66.67%,  $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

Assisted breathing training combined with

### ■同行评议者

范一宏,主任医师,浙江省中医院消化科;刘宝华,主任医师,教授,第三军医大学大坪医院普通外科;马燕兰,主任护师,解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部

abdominal massage care can improve the clinical curative effect on constipation in patients with COPD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Assisted breathing training; Abdominal massage care; Chronic obstructive pulmonary disease; Constipation; Clinical curative effect

Wang JX. Efficacy of assisted breathing training combined with abdominal massage care in management of constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2056-2060 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2056>

## 摘要

### 目的

观察辅助呼吸训练合腹部按摩护理对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)稳定期便秘患者的疗效分析。

### 方法

将120例COPD稳定期便秘患者按照住院先后顺序编号, 采用随机数字法分为对照组和观察组各60例。对照组给予常规护理; 观察组在对照组治疗基础上给予辅助呼吸训练合腹部按摩护理, 均连续干预2 wk。观察2组患者的临床疗效、便秘情况和护理满意率。

### 结果

护理干预后观察组有效率明显高于对照组(96.67% vs 83.33%), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。干预前2组排便困难、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频度、腹胀等症状积分比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。干预后2组各临床症状评分均明显降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 且观察组各症状评分明显低于对照组( $P<0.05$ )。对照组满意率与观察组比较, 差异有统计学意义(66.67% vs 93.33%,  $P<0.05$ )。

### 结论

辅助呼吸训练合腹部按摩护理能改善COPD稳定期便秘患者的临床疗效、便秘症状和提高护理满意率。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 辅助呼吸训练; 腹部按摩护理; 慢性阻塞

性肺疾病稳定期; 便秘; 临床疗效

**核心提要:** 本文通过辅助呼吸训练合腹部按摩护理来改善慢性阻塞性肺疾病稳定期便秘患者的临床疗效、便秘症状和提高护理满意率。

王佳晓. 辅助呼吸训练合腹部按摩护理对慢性阻塞性肺疾病稳定期便秘患者的疗效. *世界华人消化杂志* 2017; 25(22): 2056-2060 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2056>

## 0 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)一种气道呈高反应性疾病, 病程较长, 病势缠绵难愈, 临床表现为咳嗽、咳痰、喘息、胸闷和呼吸困难等症状。加上COPD患者机体处于缺氧状态, 其胃肠道黏膜充血、水肿, 分泌液减少, 肠壁平滑肌功能减退, 蠕动缓慢, 结肠传导功能减退, 容易发生便秘<sup>[1,2]</sup>。既往对慢性阻塞性肺疾病稳定期便秘患者的护理干预方法报道较多, 但是从中医“肺与大肠相表里”理论进行护理干预较少。所以, 本研究对COPD稳定期便秘患者采用辅助呼吸训练合腹部按摩护理, 疗效满意。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2015-02/2017-03在义乌市中心医院住院的COPD稳定期便秘患者120例, 按照住院顺序, 采用随机数字法分为对照组和观察组各60例。对照组男35例, 女25例; 年龄54-80岁, 平均年龄67.9岁±9.1岁; 病程5.6-13年, 平均病程8.6年±3.7年; 便秘时间1.8-4.3年, 平均便秘时间2.7年±0.6年; 肺功能Ⅱ级者30例, Ⅲ级者30例; 合并高血压者36例, 糖尿病者24例。观察组男36例, 女24例; 年龄52-78岁, 平均年龄65.7岁±9.3岁; 病程5-12年, 平均病程8.4年±3.5年; 便秘时间1.5-3.8年, 平均便秘时间2.4年±0.5年; 肺功能Ⅱ级者32例, Ⅲ级者28例; 合并高血压者34例, 糖尿病者26例。2组性别、年龄、病程、便秘时间及肺功能等经统计学分析, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.1.2 诊断、纳入及排除标准: 诊断标准: COPD诊断符合COPD指南<sup>[3]</sup>中标准, 且为稳定期者; 慢性功能性便秘诊断符合罗马Ⅲ标准<sup>[4]</sup>。

## ■ 研究前沿

通过辅助呼吸训练合腹部按摩能明显提高护理疗效和丰富COPD稳定期便秘患者的护理方法和内容。

## ■ 相关报道

郑秀丽等研究认为肺主要通过对气机和津液的调节两个环节影响着大便, 由肺病所致的大便异常, 无论便秘或泄泻, 均可从肺论治。

■ 创新亮点

本文基于大量文献的相关报道,通过对COPD稳定期便秘患者采用辅助呼吸训练合腹部按摩后能有效改善便秘情况,对临床护理干预深入研究有一定使用价值。

表 1 2组患者干预前后临床疗效比较 [n = 60, n(%)]

分组	显效	有效	好转	无效	总有效
对照组	18	22	10	10	50(83.33)
观察组	26	24	8	2	58(96.67) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组。

纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)肺功能为Ⅱ级-Ⅲ级; (3)年龄52岁-82岁; (4)患者或家属均签署知情同意书者; (5)对本研究依从性好。排除标准: (1)非COPD稳定期便秘或器质性便秘者; (2)严重心肝肾疾病及恶性肿瘤者; (3)有皮疹者或严重皮肤病者; (4)COPD不伴有便秘者; (5)对本研究依从性差者。

1.2 方法

1.2.1 分组: 对照组组患者遵医嘱执行药物对症治疗, 并给予常规护理, 如心理护理、用药护理、饮食饮水护理、适当运动、规律排便等。观察组在对照组基础上给予辅助呼吸训练合腹部按摩护理干预。具体如下: (1)增强肺纳气功能训练: 护士要求患者每天早晨在空气新鲜的地方行肺纳气功能训练, 30 min/次; (2)呼吸肌训练: 护士要求患者进行腹式呼吸和缩唇呼吸训练, 呼吸时间比为2:1或3:1, 可增强腹肌和呼吸机收缩和舒张功能, 从而促进肠道排便功能。30 min/次; (3)增强肺经之气训练: 尺泽穴为肺经穴位, 位于肘横纹中, 肱二头肌腱桡侧凹陷处; 曲池为大肠经穴位, 屈肘成直角, 在肘横纹外侧端与肱骨外上髁连线中点, 二者联合按压能增强肺和大肠经之气, 促进排便。护士以一侧拇指指腹按住尺泽穴, 轻轻揉动, 以酸胀感为宜, 每侧1 min, 每穴1 min, 2次/d; (4)腹部按摩: 患者仰卧屈膝位暴露腹部, 在腹部对天枢穴、中脘穴、气海穴定位, 涂抹适量润肤油开始按摩, 按摩手法要柔和、持久、均匀、有力。具体方法: 先分别按摩两侧天枢穴、中脘穴、气海穴各10次, 再从中脘穴开始逆时针沿推至近侧天枢穴、气海穴环形按摩约10 min, 用纱布清洁局部皮肤。

1.2.2 观察指标与评分标准: 观察2组患者临床疗效, 临床症状积分及护理满意率。 (1)临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>, a显效: 大便次数及性状均恢复正常; b有效: 大便性状或次数恢复其中一项; c好转: 大便性状及次数均未恢复正常, 但较有所改观; d无效: 大便性状或次数无改善或加重。

总有效率 = (显效+有效+好转)/总人数×100%; (2)症状积分参照文献[6], 共分6项评估, 各症状根据程度按照0-3分分为4个等级进行评分, 得分越高症状越重, 6项症状得分相加即为便秘症状总分; (3)护理满意率采用里克特量表计分<sup>[7]</sup>, 5分: 非常满意; 4分: 比较满意; 3分: 一般; 2分: 不大满意; 1分: 很不满意。满意率 = (非常满意+比较满意+一般)/总人数×100%。

**统计学处理** 采用SPSS21.0软件分析, 计数资料采用(%)表示, 采用 $\chi^2$ 检验。计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 干预后观察组有效率明显高于对照组(96.67% vs 83.33%), 差异有统计学意义(P<0.05, 表1)。

2.2 2组患者临床症状评分比较 干预后2组各临床症状评分均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组各症状评分明显低于对照组(P<0.05, 表2)。

2.3 2组患者护理后满意率比较 对照组满意率与观察组比较, 差异有统计学意义(66.67% vs 93.33%, P<0.05, 表3)。

3 讨论

随着环境气候的污染和雾霾天气的加重, 呼吸系统疾病发病率逐渐上升, 最常见的疾病是COPD, 病因较多, 病情缠绵难愈, 长期以来会导致患者肺功能下降, 胸闷、气短、呼吸困难等缺氧症状明显加重, 进而影响患者的体力活动和生活质<sup>[8,9]</sup>。在住院期间患者很容易发生便秘, 可能与心理因素、活动度、饮食等因素导致的肠蠕动减慢有关<sup>[10]</sup>。发生便秘后, 在用力排便时可使腹腔内压力和心脏负荷明显增加, 可引起心肌耗氧量增加和呼吸困难, 导致心肺功能严重不全, 甚至发生死亡<sup>[11]</sup>。因此对COPD

■ 应用要点

本文通过辅助呼吸训练合腹部按摩护理来改善COPD稳定期便秘患者的临床疗效、便秘症状和提高护理满意率。



表 2 2组患者干预前后临床症状评分比较 ( $n = 60$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组		排便困难	粪便性状	排便时间	下坠、不尽、胀感	排便频度	腹胀
对照组	干预前	2.56 $\pm$ 0.67	2.49 $\pm$ 0.43	2.46 $\pm$ 0.63	1.96 $\pm$ 0.46	2.86 $\pm$ 0.47	2.45 $\pm$ 0.23
	干预后	1.98 $\pm$ 0.53 <sup>a</sup>	1.89 $\pm$ 0.22 <sup>a</sup>	1.93 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>	1.38 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	1.64 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>	1.82 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>
观察组	干预前	2.65 $\pm$ 0.68	2.56 $\pm$ 0.54	2.52 $\pm$ 0.52	1.99 $\pm$ 0.52	2.82 $\pm$ 0.63	2.53 $\pm$ 0.27
	干预后	1.43 $\pm$ 0.54 <sup>ac</sup>	1.42 $\pm$ 0.23 <sup>ac</sup>	1.32 $\pm$ 0.51 <sup>ac</sup>	0.94 $\pm$ 0.29 <sup>ac</sup>	1.13 $\pm$ 0.31 <sup>ac</sup>	1.24 $\pm$ 0.31 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 干预前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组干预后.表 3 2组患者护理后满意率比较 ( $n = 60$ )

分组	非常满意	比较满意	一般	不太满意	很不满意	满意率(%)
对照组	20	12	8	12	8	66.67
观察组	28	16	12	4	0	93.33 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

便秘患者制定科学合理的护理计划非常重要。

既往对COPD便秘患者采用护理方法报道较多,但是从中医“肺与大肠相表里”角度去认识COPD便秘报道较少,尤其是通过增强肺呼吸纳气功能可改善COPD便秘患者临床症状。中医认为肺与大肠相表里,肺主呼吸之气和一身之气,主宣发肃降,输布津液,助大肠传导粪便。当肺失肃降,不能助大肠传导粪便,可发生便秘<sup>[12]</sup>;肺与大肠在病理上也密切联系,便秘可加重呼吸道症状,反之亦然<sup>[13]</sup>。通过增强肺的纳气功能、呼吸肌训练和肺经之气功能改善肺的宣发肃降功能,促进大肠排便;同时通过穴位按压可刺激肺和大肠经气,增加肠道蠕动功能,促进排便,也可通过腹部按摩改善局部气血通畅和刺激胃肠蠕动<sup>[14]</sup>。本研究对60例COPD便秘患者采用辅助呼吸训练合腹部按摩护理干预,结果表明,护理干预后能提高观察组临床疗效,可达96.67%( $P < 0.05$ )。同时也能改善观察组排便困难、排便时间、腹胀等症状积分比较( $P < 0.05$ )和患者对护士的满意率( $P < 0.05$ )。除此,适当的运动也是增强胃肠蠕动功能的主要方法<sup>[15]</sup>。总之,基于“肺与大肠相表里”理论,采用辅助呼吸训练合腹部按摩护理能改善COPD稳定期便秘患者的临床疗效和便秘症状,提高患者满意率,值得临床借鉴。

#### 4 参考文献

- 张民, 王格, 张骅. 慢性阻塞性肺疾病与便秘. 中国老年学杂志 2016; 16: 121

#### ■名词解释

肺与大肠相表里: 肺与大肠通过经络互相络属,构成表里关系,在生理病理上互相影响,如肺气肃降正常,则大肠传导如常,大便通畅;若肺失肃降,津液不能下达,则大便秘结;反之,若大肠实热,腑气不通,也可影响肺气不利而咳嗽。

- 杨芸, 黄捷晖, 顾惠芳, 朱亚冰, 秦芸, 徐芳芳. 无创呼吸肌功能锻炼为主的综合干预在COPD合并便秘病人中的应用. 护理研究 2016; 23: 13
- 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南. 中华结核和呼吸杂志 2007; 30: 8-17
- 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘的诊治指南. 中华消化杂志 2007; 27: 619-622
- 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 1
- 中华医学会外科学分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估. 中华胃肠外科杂志 2005; 8: 355-356
- Andrea C, Enzo A. Cholesterol Gallstones Larger Than 3cm Appear to Be Associated With Gallbladder Cancer: Identification of a High Risk Group of Patients That Could Benefit From Preventive Cholecystectomy. *Ann Surg* 2016; 263: e56 [PMID: 25793627 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001082]
- Demeyer H, Burtin C, Van Remoortel H, Hornikx M, Langer D, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest* 2014; 146: 318-327 [PMID: 24603844 DOI: 10.1378/chest.13-1968]
- Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciurba F, Casaburi R, Tal-Singer R, Kawata A, Merrill D, Rennard S; COPD Biomarker Qualification Consortium. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1483-1493 [PMID: 27332504 DOI: 10.1164/rccm.201508-1653OC]
- Marsh S, Guck TP. Anxiety and depression: Easing the burden in COPD patients. *J Fam Pract* 2016; 65: 246-256 [PMID: 27262248]
- 蒋洪霞, 李青荷. 冲击式腹振疗法治疗慢性阻塞性肺疾病便秘患者的效果观察. 现代临床护理 2015; 14: 8-11

■同行评价

题目突出中医,  
方法交待清楚,  
值得借鉴。

- 12 郑秀丽, 杨宇, 唐洪屈. 从肺对大便的调节探讨“肺与大肠相表里”. 时珍国医国药 2013; 24: 429-430
- 13 张纯芳, 刘伟志, 裴玲燕, 柯愈诗, 王琳. “肺与大肠相表里”理论现代研究启示. 山东中医杂志 2016; 35: 673-677
- 14 王璇. 穴位按摩治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者便秘. 湖北中医杂志 2016; 38: 57-58

- 15 Rodrigue C, Beauchesne MF, Savaria F, Forget A, Lemière C, Larivée P, Blais L; RESP Investigators. Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergics and  $\beta_2$ -agonists in an outpatient respiratory clinic. *Respir Med* 2016; 113: 65-73 [PMID: 26896922 DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.002]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

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

# 急诊腹痛患者应用分诊护理的效果

陈赛庆

陈赛庆, 义乌市中医医院急诊科 浙江省义乌市 322000

陈赛庆, 主管护师, 主要从事临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由陈赛庆独立完成.

通讯作者: 陈赛庆, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市北苑街道雪峰西路266号, 义乌市中医医院急诊科.  
1025256036@qq.com  
电话: 0579-89055795

收稿日期: 2017-06-05

修回日期: 2017-06-28

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-08

## Clinical effects of triage nursing care in patients with emergency abdominal pain

Sai-Qing Chen

Sai-Qing Chen, Department of Emergency, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yiwu, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Sai-Qing Chen, Nurse-in-Charge, Department of Emergency, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yiwu, 266 Xuefeng West Road, Beiyuan Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 1025256036@qq.com

Received: 2017-06-05

Revised: 2017-06-28

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-08

## Abstract

### AIM

To observe the clinical effects of triage nursing care in patients with emergency abdominal pain.

## METHODS

A total of 94 patients with abdominal pain who were treated at the emergency department of our hospital from May 2014 to February 2017 were randomly divided into either a control group or an observation group ( $n = 47$  each). Both groups were given conventional nursing, and the observation group was additionally given triage nursing care. Triage accuracy, complications, mortality, pain, and satisfaction to nursing care were compared between the two groups.

## RESULTS

Triage accuracy rate was significantly higher in the observation group than in the control group (89.36% vs 63.83%,  $P < 0.05$ ). The incidence of complications was significantly lower in the observation group than in the control group (17.02% vs 46.81%,  $P < 0.05$ ). The mortality rate was also significantly lower in the observation group than in the control group (4.26% vs 19.15%,  $P < 0.05$ ). Time to pain relief, the degree of pain and the frequency of pain attacks were significantly improved in the observation group compared with the control group ( $P < 0.05$ ). The satisfaction rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.62% vs 68.09%,  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Triage nursing care can improve triage accuracy, reduce the incidence of complications and mortality, shorten the pain relief time, alleviate pain degree, reduce pain attack frequency and improve nursing satisfaction in patients with emergency abdominal pain.

## 背景资料

腹痛是急诊科常见疾病之一, 由于其致病原因复杂, 病情变化快等, 所以就诊时护士在最短的时间内对患者病情做出评估进行分诊治疗, 对挽救患者生命具有重要意义.

## 同行评议者

王庆华, 博士, 副教授, 山东省滨州医学院



## ■ 研发前沿

通过分诊护理能提高腹痛患者分诊准确率,降低并发症发生率和病死率。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Triage nursing care; Abdominal pain; Pain score; Satisfaction

Chen SQ. Clinical effects of triage nursing care in patients with emergency abdominal pain. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(22): 2061-2064 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2061.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2061>

## 摘要

## 目的

观察急诊腹痛患者应用分诊护理的应用效果分析。

## 方法

对2014-05/2017-02在义乌市中医医院急诊科就诊的94例腹痛患者按照就诊顺序编号,随机分为对照组和观察组各47例。对照组给予常规护理,观察组在对照组基础上给予分诊护理,观察2组患者分诊准确率、并发症发生率、病死率、疼痛相关情况变化及护理服务满意率比较。

## 结果

对照组准确率明显低于观察组(63.83% vs 89.36%,  $P<0.05$ );观察组并发症发生率与对照组比较明显降低(17.02% vs 46.81%,  $P<0.05$ );观察组病死率与对照组比较明显降低(4.26% vs 19.15%,  $P<0.05$ )。观察组疼痛缓解时间、疼痛程度评分及每天发作频次分别为 $1.3\text{ h}\pm 0.4\text{ h}$ 、 $1.02\text{分}\pm 0.43\text{分}$ 、 $1.4\text{次}\pm 0.5\text{次}$ ,分别低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组满意率为93.62%,对照组为68.09%,二者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

## 结论

分诊护理能提高腹痛患者分诊准确率,降低并发症发生率和病死率,同时能缩短疼痛缓解时间、减轻疼痛程度、发作频次和提高护理满意率。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 分诊护理; 腹痛患者; 疼痛评分; 满意率

**核心提要:** 本文通过分诊护理能提高腹痛患者分诊准确率,降低并发症发生率和病死率,同时能缩短疼痛缓解时间、减轻疼痛程度、发作频次和提高护理满意率。

陈赛庆. 急诊腹痛患者应用分诊护理的效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2061-2064 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2061.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2061>

## 0 引言

腹痛是急诊科常见疾病之一,由于其致病原因复杂,病情变化快等,所以就诊时护士在最短的时间内对患者病情做出评估进行分诊治疗,对挽救患者生命具有重要意义。如分诊不及时或不正确,将延误治疗时机,耽误患者病情,严重者会危及患者生命<sup>[1,2]</sup>。因此本文通过分诊护理对义乌市中医医院急诊科就诊的腹痛患者进行干预,效果满意。现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 对2014-05/2017-02在义乌市中医院急诊科就诊的94例腹痛患者按照就诊顺序编号,采用随机数字表随机分为对照组和观察组各47例。对照组男27例,女20例;年龄18-60岁,平均年龄为 $39.6\text{岁}\pm 14.2\text{岁}$ ;腹痛时间最短0.5 d,最长为7 d,平均腹痛时间为 $3.6\text{ d}\pm 2.4\text{ d}$ ;腹痛程度:轻度15例,中度20例,重度12例。观察组男25例,女22例;年龄20-63岁,平均年龄为 $42.3\text{岁}\pm 15.1\text{岁}$ ;腹痛时间最短0.5 d,最长为8 d,平均腹痛时间为 $3.9\text{ d}\pm 2.5\text{ d}$ ;腹痛程度:轻度13例,中度22例,重度12例。2组患者年龄、性别、腹痛时间及程度等资料经统计学分析,差异无显著性( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 分组:** 对照组:给予常规护理,护士对就诊的腹痛患者在最短的时间内对病情做出简单评估,对患者的现病史、既往史进行询问,并对患者的疼痛部位进行触诊检查,观察有无压痛和反跳痛等,同时还要密切观察患者生命体征变化。通过这些综合分析后,及时通知相应急诊专科医师采取诊疗。观察组:在对照组基础上给予分诊护理干预。具体如下:对科室护士进行专业培训,对急诊腹痛患者的发病原因,可能出现的并发症及是否危及生命等及时正确做出诊断和评估,然后采取针对性的应急预案。具体如下:(1)观察患者生命体征;(2)仔细观察患者症状和体征;(3)观察腹痛病因和病情的变化;(4)观察是否损害重要脏器;(5)及时协助医生对血液学、腹部CT及超声检查等检查,并快速追踪各项检查结果;(6)根据神情意

## ■ 相关报道

张红等研究发现通过急诊科分诊护理能全面对患者病情做出评估,摒弃了常规分诊的盲目性,使预见性分诊护理有据可依,从而提高护士对患者分诊的准确率。

表 1 2组腹痛患者分诊准确率、并发症发生率及病死率比较 ( $n = 47, n(\%)$ )

分组	分诊准确率	并发症发生率	死亡率
对照组	30(63.83)	22(46.81)	9(19.15)
观察组	42(89.36) <sup>a</sup>	8(17.02) <sup>a</sup>	2(4.26) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.表 2 2组腹痛患者疼痛情况变化比较 ( $n = 47, \text{mean} \pm \text{SD}$ )

分组	疼痛缓解时间(h)	疼痛程度评分(分)	每天疼痛发作频次(次)
对照组	2.6 ± 0.5	3.25 ± 0.62	5.8 ± 1.2
观察组	1.3 ± 0.4 <sup>a</sup>	1.02 ± 0.43 <sup>a</sup>	1.4 ± 0.5 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.表 3 2组患者满意率比较 ( $n = 47$ )

分组	非常满意	比较满意	一般	不太满意	很不满意	满意率 $n(\%)$
对照组	8	10	14	8	7	32(68.09)
观察组	16	14	14	2	1	44(93.62) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

识、瞳孔、面色、皮肤温湿度、疼痛部位、性质及持续时间等情况进行预见性护理, 及时采取治疗措施和护理措施; (7) 由于腹痛患者不了解自身病情, 一旦疼痛不能缓解或持续加重会产生恐惧、担心害怕等情绪, 导致神经性紧张, 往往会进一步加重病情. 所以护士要耐心向患者解释病情, 多与患者沟通, 帮助患者转移注意力, 可减轻疼痛.

**1.2.2 观察指标:** 观察2组腹痛患者的分诊准确率、并发症、死亡率情况, 疼痛相关情况及护理满意率. (1) 疼痛评分采用视觉模拟法(visual analogue scale, VAS)<sup>[3]</sup>, 无痛: 0分; 轻度痛: 1-3分; 中度痛: 4-7分; 剧痛: 8-10分; (2) 护理满意率采用里克特量表计分<sup>[4]</sup>, 5分: 非常满意; 4分: 比较满意; 3分: 一般; 2分: 不大满意; 1分: 很不满意. 满意率 = (非常满意+比较满意+一般)/总人数 × 100%.

**统计学处理** 采用SPSS21.0软件分析. 计数资料采用 $\chi^2$ 检验. 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用独立样本 $t$ 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 2组患者分诊准确率、并发症及死亡率比

较 对照组准确率明显低于观察组(63.83% vs 89.36%,  $P < 0.05$ ); 观察组并发症发生率与对照组比较明显降低(17.02% vs 46.81%,  $P < 0.05$ ); 观察组病死率与对照组比较明显降低(4.26% vs 19.15%,  $P < 0.05$ , 表1).

**2.2 2组患者疼痛情况变化比较** 观察组疼痛缓解时间、疼痛程度评分及每天发作频次分别为1.3 h ± 0.4 h、1.02分 ± 0.43分、1.4次 ± 0.5次, 分别低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2).

**2.3 2组患者满意率比较** 观察组满意率为93.62%, 对照组为68.09%, 二者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表3).

## 3 讨论

腹痛患者临床表现迥异, 病情变化多端, 如车祸导致重要脏器破裂、急性胰腺炎出血坏死、右下腹阑尾炎发作、宫外孕破裂等众多原因引起的腹痛对患者的生命也构成了一定威胁, 因此就诊第一时间对腹痛疾病准确诊断对患者的预后具有重要意义, 这在一定程度上取决于急诊护士的分诊情况<sup>[5]</sup>. 对于常规腹痛大多数情况均可准确诊断, 但是对于腹痛情况复杂, 涉及多学科时就难以明确诊断, 护士不

### ■创新亮点

通过急诊科分诊护理能全面对患者病情做出评估, 提高护士对患者分诊的准确率, 对临床护理深入研究有一定的使用价值.

### ■应用要点

本文通过分诊护理能提高腹痛患者分诊准确率, 降低并发症发生率和病死率, 同时能缩短疼痛缓解时间、减轻疼痛程度、发作频次和提高护理满意率.

### 同行评价

本文研究内容具体, 分诊和分级诊疗是国家统一要求, 本研究的特色。

能快速准确的分诊处理, 容易误诊, 耽误时间, 加重病情。因此对急诊科分诊护理能全面对患者病情做出评估, 摒弃了常规分诊的盲目性, 使预见性分诊护理有据可依, 从而提高护士对患者分诊的准确率<sup>[6,7]</sup>。

本研究对47例腹痛患者进行了分诊护理, 结果表明, 通过分诊护理后能明显提高患者分诊准确率, 可达89.36%; 准确的分诊能节省治疗时间, 降低并发症, 观察组并发症发生率为17.02%, 明显降低对照组( $P<0.05$ ); 同时, 准确的分诊和及时的治疗能降低患者的病死率, 观察组为4.26%, 明显降低对照组( $P<0.05$ )。可见通过制定规范化、程序化和专业性较强的分诊护理方案, 可以针对病情可能出现的转归、并发症等情况采取治疗措施, 不仅可以提高治疗疗效, 减少并发症和降低死亡率, 同时提高了医疗护理质量, 减少医疗纠纷的发生<sup>[8,9]</sup>。表2结果表明, 通过分诊护理能快速缓解疼痛和反复发作频率, 观察组疼痛缓解时间、疼痛程度评分及每天发作频次均低于对照组( $P<0.05$ )。所以, 预见性分诊护理是护士通过全面掌握患者主诉、症状和体征等制定的计划, 该计划主要根据病情的严重程度、治疗的优先原则合理的对腹痛患者进行分诊护理<sup>[10]</sup>。除此, 分诊护理能确保患者就诊时得到第一时间的救治, 能早期控制疾病的病情恶化和减轻疼痛, 进而突显分诊护理工作特点和护士的应急救急能力<sup>[11-13]</sup>, 提供整体、及时、高效和优质的护理服务, 使患者和家属心理认同, 从而缓解了就诊的矛盾, 提高了对急诊护理服务的满意度<sup>[14,15]</sup>。所以观察组满意率为93.62%, 明显高于对照组( $P<0.05$ )。总之, 分诊护理能提高腹痛患者急诊分诊准确率, 降低并发症发生率和病死率, 同时能缩短疼痛缓解时间、减轻疼痛程度和发

作频次, 更重要的是提高分诊护理的满意率。

### 参考文献

- 1 陈燕, 梁劭琴. 非创伤性腹痛分诊单在急诊预检分诊的应用. 中国组织工程研究 2016; 20: 101-102
- 2 申云. 预见性护理干预用于急诊患者抢救护理效果分析. 中国实用医药 2016; 11: 255-256
- 3 洪瑞乔, 王逸茹, 林赛娥, 李德瑞. 数字疼痛分级法在癌症疼痛治疗中的应用. 实用护理杂志 2003; 7: 221-223
- 4 吴永泽, 王文娟. 不同应答等级对Likter式量表特性的影响. 中国慢性病预防与控制 2010; 18: 2150-221
- 5 陈晓燕, 梁城英, 任海鸥. 预见性护理模式在急诊科患者抢救中的应用. 中医药管理杂志 2016; 24: 54-55
- 6 张红. 急诊科急性腹痛患者的护理思路构建及其临床应用. 深圳中西医结合杂志 2016; 26: 165-166
- 7 马淑贤, 韩明华, 刘桂峰, 尹丽杰, 刘秀英, 翁绮君. 前瞻性护理在急腹症分诊中的应用及效果评价. 重庆医学 2013; 42: 3559-2560
- 8 Sunyoto T, Van den Bergh R, Valles P, Gutierrez R, Ayada L, Zachariah R, Yassin A, Hinderaker SG, Harries AD. Providing emergency care and assessing a patient triage system in a referral hospital in Somaliland: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 531 [PMID: 25373769 DOI: 10.1186/s12913-014-0531-3]
- 9 Hudson P, Ekholm J, Johnson M, Langdon R. Early identification and management of the unstable adult patient in the emergency department. *J Clin Nurs* 2015; 24: 3138-3146 [PMID: 26333679 DOI: 10.1111/jocn.12916]
- 10 Damkliang J, Considine J, Kent B, Street M. Initial emergency nursing management of patients with severe traumatic brain injury: development of an evidence-based care bundle for the Thai emergency department context. *Australas Emerg Nurs J* 2014; 17: 152-160 [PMID: 25443429 DOI: 10.1016/j.aenj.2014.05.005]
- 11 蒋月花. 急诊分诊安全管理模式在急诊护理中的应用. 中医药管理杂志 2015; 23: 171-172
- 12 董建兰. 护理程序在急诊分诊管理中的应用. 护理实践与研究 2015; 12: 158-158
- 13 黄雪丽, 周文华, 孙红. 医院急诊4级分诊标准的信效度研究. 中华护理杂志 2016; 51: 365-369
- 14 冯静. 流程再造在急诊分诊护理管理中的应用研究. 实用临床医药杂志 2016; 20: 163-165
- 15 黄丽娟. 急诊分诊管理控制在急诊护理中应用效果. 齐齐哈尔医学院学报 2015; 36: 2790-2791

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





# 布拉氏酵母菌散对活动期溃疡性结肠炎钙卫蛋白及炎症因子的影响

周 威

周威, 大庆市第四医院消化科 黑龙江省大庆市 163712

周威, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文由周威独立完成.

通讯作者: 周威, 主治医师, 163712, 黑龙江省大庆市让胡路区中央大街198号, 大庆市第四医院消化科.  
zhouwei198513@163.com

收稿日期: 2017-05-12

修回日期: 2017-06-02

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-08-08

## ***Saccharomyces boulardii* powder combined with mesalazine for treatment of active ulcerative colitis: Curative effect and impact on fecal calprotectin and serum inflammatory factors**

Wei Zhou

Wei Zhou, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Wei Zhou, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, 198 Central Avenue, Ranghulu District, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China. zhouwei198513@163.com

Received: 2017-05-12

Revised: 2017-06-02

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-08-08

## Abstract

### AIM

To observe the curative effect of *Saccharomyces boulardii* powder combined with mesalazine in patients with active ulcerative colitis (UC) and the influence on fecal calprotectin (CP) and serum inflammatory factors.

### METHODS

Sixty-five active UC patients were randomly divided into a control group (32 cases) and a treatment group (33 cases). The control group was treated with mesalazine enteric-coated tablets alone, and the treatment group was given *Saccharomyces boulardii* powder plus mesalazine enteric-coated tablets. Both groups were treated for 6 wk. The clinical symptoms, fecal CP, and serum inflammatory factors interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) were compared between the two groups.

### RESULTS

The total effective rate of the treatment group was obviously better than that of the control group (93.75% vs 81.81%,  $P < 0.05$ ). Mayo disease activity index was significantly lower after treatment than that before treatment in both groups ( $P < 0.01$ ), and the improvement was more significant in the treatment group than in the control group ( $P < 0.01$ ). Fecal CP and serum IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 were significantly lower after treatment than those before treatment in both groups ( $P < 0.01$ ), and the changes were more significant in the

## 背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 在全球发病率呈现逐渐升高的趋势, 而传统的药物治疗存在药物依赖性强、疗效欠稳定及肝肾毒性大等问题, 新型微生态制剂逐渐成为治疗UC的主要药物.

## 同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内科

## ■ 研发前沿

近年来,多项研究发现肠道菌群在UC的发病过程中扮演着重要的角色,通过调节肠道菌群能够达到治疗UC的作用,但是对于新型微生态制剂的作用机制并不十分明确。

treatment group than in the control group ( $P < 0.01$ ). The recurrence rate was significantly lower in the treatment group than in the control group (7.4% vs 24.2%,  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

*Saccharomyces boulardii* powder combined with mesalazine can significantly reduce the levels of fecal CP and serum IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and IL-6, and improve the clinical symptoms and intestinal mucosal injury in patients with active UC, with obvious curative effect and a low recurrence rate.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Saccharomyces boulardii* powder; Ulcerative colitis; Calprotectin; Inflammatory factor

Zhou W. *Saccharomyces boulardii* powder combined with mesalazine for treatment of active ulcerative colitis: Curative effect and impact on fecal calprotectin and serum inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2065-2070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2065.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2065>

摘要  
目的

观察布拉氏酵母菌散结合美沙拉嗪对活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的临床疗效及对钙卫蛋白(calprotectin, CP)、炎症因子的影响。

## 方法

选取65例2016-01/2016-10于大庆市第四医院消化科符合诊断及纳入标准的UC患者,随机分为对照组(32例)和治疗组(33例),对照组给予美沙拉嗪肠溶片治疗,治疗组在对照组的基础上加服布拉氏酵母菌散。2组患者疗程均为6 wk,分别观察2组患者治疗前、后临床症状,粪便CP及血清炎症因子 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的影响。

## 结果

治疗组总有效率明显优于对照组(93.75% vs 81.81%,  $P < 0.05$ ); 2组治疗后Mayo疾病活动指数均较本组治疗前显著降低( $P < 0.01$ ),治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组( $P < 0.01$ ); 2组治疗后CP、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6均较本组治疗前显著降低( $P < 0.01$ ),治疗后组间

比较,治疗组明显优于对照组( $P < 0.01$ ); 治疗组随访复发率优于对照组(7.4% vs 24.2%,  $P < 0.05$ )。

## 结论

布拉氏酵母菌散结合美沙拉嗪能够显著降低UC患者CP、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平,改善临床症状及肠道黏膜损伤,且复发率低,疗效显著。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 布拉氏酵母菌散; 溃疡性结肠炎; 钙卫蛋白; 炎症因子

核心提要: 文章从炎症因子的角度来探讨肠道菌群的调整对活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的疗效,并结合粪便钙卫蛋白水平来探讨联合用药对UC的抗炎、免疫调节机制及预后效果。

周威. 布拉氏酵母菌散对活动期溃疡性结肠炎钙卫蛋白及炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(22): 2065-2070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2065.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2065>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因不明的、反复发作的慢性非特异性肠道炎症性疾病,常位于直肠和乙状结肠,也可延伸至降结肠甚至全结肠,病变常局限在结肠黏膜及黏膜下层<sup>[1,2]</sup>。其主要以腹痛、腹泻、黏液血便及里急后重等为临床表现,也可同时伴有肠道以外其他系统病变,如肝胆管、关节及皮肤损伤等<sup>[3]</sup>。UC的发病机制尚不明确,目前认为该病可能与环境因素、易感基因因素、肠道微生物、肠道屏障功能及免疫紊乱等多因素的相互作用有关,最终导致结肠炎症的发生与迁延不愈<sup>[4]</sup>。我们前期通过运用布拉氏酵母菌散联合美沙拉嗪治疗活动期UC,取得了较好的临床疗效,现将有关结果汇报如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取65例2016-06/2016-10于大庆市第四医院消化科就诊的UC患者,按照就诊顺序采用随机数字表分为对照组和治疗组,其中对照

## ■ 相关报道

关于联合应用肠道微生态制剂治疗活动期UC的报道很多,大多侧重从临床症状及镜下肠道黏膜的改善,本研究通过观察血清炎症因子及粪便钙卫蛋白(calprotectin, CP),进一步探讨肠道微生态制剂对本病的作用机制。

表 1 2组患者一般资料比较

分组	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	类型 (初/复)	程度 (轻/中)	发病部位		
							直-乙状结肠	左半结肠	全结肠
对照组	32	15/17	39.54 ± 8.94	5.36 ± 2.17	18/14	18/14	13	11	8
治疗组	33	17/16	40.12 ± 8.54	5.67 ± 2.03	20/13	20/13	15	12	7

## ■ 创新盘点

针对联合用药活动期UC患者炎症因子及CP的作用,特别是随访复发率的观察,发现联合用药疗效更加显著。

组32例,治疗组33例。2组患者性别、年龄、病程、发病类型、病情等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性(表1)。药物:美沙拉嗪肠溶片(惠迪,葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字: H19980148, 0.25 g/片);布拉氏酵母菌散(亿活,法国百科达药厂,进口药品注册证号: S20100086, 0.25 g/袋)。

## 1.2 方法

1.2.1 诊断、纳入及排除标准: 西医诊断标准参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)》<sup>[5]</sup>中活动期UC相关诊断标准。纳入标准: (1)符合活动期UC的西医诊断标准; (2)年龄25-70岁; (3)签署临床研究知情同意书。排除标准: (1)伴有克罗恩病、肠结核、缺血性结肠炎或放射性结肠炎等; (2)伴有呼吸、循环、泌尿、内分泌、神经系统严重疾病; (3)缓解期、爆发性UC; (4)3 mo内应用糖皮质激素、水杨酸制剂、止泻药等UC治疗者; (5)既往有水杨酸制剂过敏史者; (6)妊娠期及哺乳期女性。

1.2.2 剔除及脱落标准: 剔除标准: (1)依从性差,自行加药或停药者; (2)资料不全影响安全性或疗效者。脱落标准: (1)患者因各种原因不愿意继续者; (2)发生严重的并发症,不宜继续参加本试验者。

1.2.3 治疗: 对照组给予美沙拉嗪肠溶片,口服4次/d, 4片/次。治疗组在对照组的基础上加用布拉氏酵母菌散,口服2次/d, 2袋/次。2组患者疗程均为6 wk, 疗程结束后并随访4 wk。疗程结束后对照组继续口服美沙拉嗪肠溶片,口服1次/d, 4片/次维持治疗,治疗组在对照组的基础上继续口服布拉氏酵母菌散,口服2次/d, 2袋/次维持治疗。

1.2.4 临床疗效: 临床疗效评价参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)》中疗效标准<sup>[6]</sup>。(1)完全缓解: 临床症状基本消失,结肠镜显示结肠黏膜病变基本消失或Mayo总分值降低 $\geq$

95%; (2)显效: 临床主要症状明显缓解,结肠镜显示结肠黏膜病变明显减轻或Mayo总分值降低 $\geq 70\%$ ; (3)有效: 临床主要症状有所缓解,结肠镜显示结肠黏膜病变有所减轻或Mayo总分值降低 $\geq 30\%$ ; (4)无效: 经治疗后临床症状无改善或加重,或Mayo总分值降低 $<30\%$ 。

1.2.5 疾病活动指数: Mayo疾病活动指数<sup>[5]</sup>包括排便次数、便血程度、内镜发现及医师总体评价各项分数的总和,按照无到重分别记以0-3分。

1.2.6 钙卫蛋白: 分别于治疗前、后取患者清晨大便,采用酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测2组患者粪便钙卫蛋白(calprotectin, CP)含量,具体操作方法严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.7 炎症因子: 分别于治疗前、后采集患者清晨空腹静脉血,采用ELISA检测2组患者 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)的浓度,具体操作方法严格按照试剂盒说明书进行。

**统计学处理** 采用SPSS18.0软件进行统计学分析,计数资料以百分率(%)表示,组间比采用 $\chi^2$ 检验,等级资料的检验采用Mann-Whitney检验;计量资料以mean $\pm$ SD表示,2组间比采用独立样本 $t$ 检验,组内比采用配对样本 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组临床疗效的比较 治疗组总有效率为93.75%,对照组总有效率为81.81%,2组临床疗效比较,治疗组明显优于对照组( $P<0.05$ ,表2)。

2.2 2组疾病活动指数及CP含量的比较 2组治疗后Mayo疾病活动指数、粪便CP的含量较本组治疗前均显著降低,差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.01$ ,表3,图1)。



应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义,对于轻中度的活动期UC患者,联合应用布拉氏酵母菌散能够显著改善临床症状及肠道黏膜损伤,且复发率低,值得临床进一步推广。

表 2 2组临床疗效比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	完全缓解	显效	有效	无效	总有效率(%)	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
治疗组	32	15	10	5	2	93.75	-2.202	0.028
对照组	33	9	8	10	6	81.81		

表 3 2组疾病活动指数及钙卫蛋白含量的比较 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	Mayo疾病活动指数(分)		钙卫蛋白(μg/g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	32	8.31 ± 1.98	3.38 ± 1.03 <sup>bd</sup>	533.18 ± 72.19	51.17 ± 8.65 <sup>bd</sup>
对照组	33	8.48 ± 2.03	5.11 ± 1.27 <sup>b</sup>	541.78 ± 69.98	152.64 ± 12.44 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>*P*<0.01 vs 治疗前; <sup>d</sup>*P*<0.01 vs 对照组。

表 4 2组患者炎症因子含量的比较 (mean ± SD, ng/L)

分组	病情	<i>n</i>	IFN-γ		TNF-α		IL-6	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	轻度	20	27.16 ± 7.17	13.56 ± 5.38 <sup>bd</sup>	204.33 ± 29.11	132.38 ± 17.27 <sup>bd</sup>	35.43 ± 9.15	24.10 ± 3.61 <sup>bd</sup>
	中度	13	38.56 ± 8.77	15.07 ± 5.06 <sup>bd</sup>	259.18 ± 42.54	161.59 ± 19.34 <sup>bd</sup>	67.43 ± 11.85	29.67 ± 7.74 <sup>bd</sup>
对照组	轻度	18	28.21 ± 9.03	17.67 ± 6.23 <sup>b</sup>	217.93 ± 31.76	152.94 ± 19.38 <sup>b</sup>	38.07 ± 9.34	29.73 ± 8.18 <sup>b</sup>
	中度	14	39.63 ± 9.03	21.53 ± 8.04 <sup>b</sup>	263.22 ± 39.47	189.53 ± 25.17 <sup>b</sup>	69.27 ± 10.94	38.13 ± 8.21 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>*P*<0.01 vs 治疗前; <sup>d</sup>*P*<0.01 vs 对照组。IFN-γ: γ-干扰素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素-6。

2.3 2组患者炎症因子含量的比较 2组患者治疗后血清IFN-γ、TNF-α、IL-6水平较本组治疗前均显著下降,差异均具有统计学意义(*P*<0.01),治疗后IFN-γ、TNF-α、IL-6组间比较,治疗组明显优于对照组,差异均具有统计学意义(*P*<0.01,表4)。

2.4 2组随访复发率的比较 2组治疗过程中均无病例剔除及脱落。治疗组随访复发率为7.4%(3/32),对照组随访复发率24.2%(8/33),2组复发率组间比较,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。

3 讨论

近年来,随着生活水平的不断提高,UC在全球发病率呈现逐渐升高的趋势,据流行病学调查显示,其在欧美的发病率为8-14/10万,流行率为120-200/10万,我国南方的发病率为2.05/10万,北方的发病率为1.64/10万<sup>[7,8]</sup>。因其症状反复,病程迁延,严重影响到患者的生活质量,因此世界卫生组织定义为现代难治疾病之一<sup>[9]</sup>。目前临床治疗该病主要以氨基水杨酸类、肾

上腺糖皮质激素类及免疫抑制剂类为主,且多采用递增药物治疗策略,然而因其药物依赖性、疗效欠稳定及肝肾毒性大等问题,新型微生物制剂逐渐成为治疗UC的主要药物<sup>[10]</sup>。

近年来,多项研究<sup>[11]</sup>发现肠道菌群在UC的发病过程中扮演着重要的角色,肠道菌群的失调一方面可以导致侵袭性细菌过度生长,产生大量的抗原增加肠道黏膜通透性和病理性免疫反应;另一方面,肠道黏膜的上皮细胞及抗原提呈细胞因病理性免疫反应失控,从而产生大量的细胞因子,导致Treg细胞功能下降及Th1、Th17细胞的分化和增殖,最终导致肠道炎症的发生。布拉氏酵母菌是近年来使用较为广泛的一种非致病性酵母菌,其耐酸、耐碱、耐胆汁,具有良好的稳定性。其一方面能与肠道黏膜上皮细胞结合,增加内源性防御屏障,防治致病菌的黏附、定植、侵袭和繁殖,减少细菌的移位;另一方面,还能够激活补体系统和网状内皮系统,增加宿主的免疫功能,抑制致病菌的过度生长,调节肠道的免疫应答<sup>[12,13]</sup>。动物实验研究<sup>[14,15]</sup>发现,布拉氏酵母菌能够显

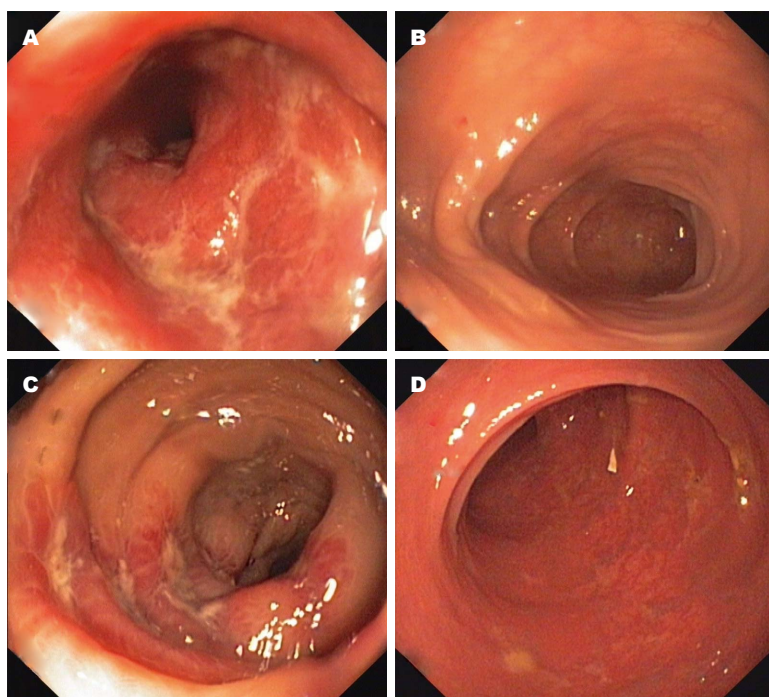


图1 2组患者治疗前后结肠镜的比较。A: 治疗组治疗前; B: 治疗组治疗后; C: 对照组治疗前; D: 对照组治疗后。

#### ■名词解释

钙卫蛋白(CP): 是一种来源于中性粒细胞和巨噬细胞的含钙蛋白(分子量约36 kDa), 由Fagerhol等从中性粒细胞中分离出来。因为其双链结构都可结合两个钙离子而且具有抵抗微生物的能力, 所以命名为钙卫蛋白。

著改善UC大鼠一般状态及肠道黏膜, 降低UC大鼠血清及肠道组织中IL-8、IFN- $\gamma$ 水平, 抑制结肠肠组织中TLR4、NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达。

IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6属于Th1型细胞因子的重要组成部分, IFN- $\gamma$ 是一种二聚体糖蛋白, 是由Th1细胞分泌的促炎性细胞因子, 其能使Th1细胞扩增和细胞活性增强, 还能够抑制Th2细胞增生<sup>[16]</sup>。TNF- $\alpha$ 是由活化的巨噬细胞和单核细胞产生, 是一种具有多种生物活性的促炎性细胞因子, 其通过表达成纤维增殖因子、黏附分子及凝血因子, 从而启动细胞毒性反应及急性炎症反应<sup>[17]</sup>。IL-6是一种具有免疫调节的细胞因子, 通过启动细胞表面信号复合体参与炎症反应。CP作为一种调节蛋白, 其主要来源于巨噬细胞和中性粒细胞, 具有调节细胞免疫和抑制细胞增殖的功能, 能够协同Th细胞共同抑制Treg细胞的表达, 从而促进UC发生及发展<sup>[18]</sup>。本研究结果显示, 治疗组总有效率为93.75%, 明显优于对照组( $P<0.05$ ); 2组治疗后Mayo疾病活动指数较本组治疗前显著降低( $P<0.01$ ), 治疗后组间比较, 治疗组明显优于对照组( $P<0.01$ ), 说明布拉氏酵母菌散结合美沙拉嗪能够显著改善UC患者临床症状及肠道黏膜损伤。另一方面, 2组治疗后粪便CP及血清IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平均较本组治疗前显著降低( $P<0.01$ ), 治疗后组间比较, 治疗组明显

优于对照组( $P<0.01$ ), 说明布拉氏酵母菌散结合美沙拉嗪能够显著改善UC患者的炎性水平。不仅如此, 治疗组随访复发率为7.4%, 优于对照组的24.2%( $P<0.05$ )。

总之, 布拉氏酵母菌散结合美沙拉嗪能够显著降低UC患者CP、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平, 改善临床症状及肠道黏膜损伤, 且复发率低, 疗效显著, 值得临床进一步推广。

#### 4 参考文献

- 1 罗爽, 罗霞, 刘琦, 潘增烽, 周联. 大黄酸对DSS诱导溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用及机制探讨. 中国实验方剂学杂志 2017; 23: 109-113
- 2 洋洋, 蔡皓, 段煜, 裴科, 范恺磊, 刘晓, 曹岗. 白术芍药散治疗溃疡性结肠炎研究进展. 中国中药杂志 2017; 42: 856-862
- 3 戴高中, 陈晨, 范先靖, 周春刚, 朱世楷. 白头翁汤加减灌肠方治疗左半结肠型急性期溃疡性结肠炎17例临床观察. 中医杂志 2015; 56: 1862-1866
- 4 金博. 肠道菌群移植与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2017; 25: 23-30
- 5 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). 胃肠病学 2012; 17: 763-781
- 6 陈治水, 危北海, 张万岱, 杨春波, 劳绍贤, 姚希贤, 欧阳钦, 郑家驹, 王新月. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)(中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会, 2010西昌). 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 61-65
- 7 Shimoda M, Horiuchi K, Sasaki A, Tsukamoto T, Okabayashi K, Hasegawa H, Kitagawa Y, Okada Y. Epithelial Cell-Derived a Disintegrin and Metalloproteinase-17 Confers Resistance to

# ■ 同行评价

本文通过轻、中度UC患者的疗效评定,观察布拉氏酵母菌散在UC治疗期的可能作用及对炎症指标的影响,对临床探讨更有效安全的UC治疗方式及相关机制有较大临床意义。

- Colonic Inflammation Through EGFR Activation. *EBioMedicine* 2016; 5: 114-124 [PMID: 27077118 DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.007]
- 8 Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: S3-S9 [PMID: 16378007 DOI: 10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68]
- 9 Newcombe HB, Fair ME, Lalonde P. Discriminating powers of partial agreements of names for linking personal records. Part I: The logical basis. *Methods Inf Med* 1989; 28: 86-91 [PMID: 2725331 DOI: 10.3748/wjg.14.3937]
- 10 陈锋, 严常开. 治疗溃疡性结肠炎药物的最新进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 1840-1845
- 11 Shim JO. Gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16: 17-21 [PMID: 24010101 DOI: 10.5223/pghn.2013.16.1.17]
- 12 肖军华, 郑萍, 黎文华, 窦晓坛, 康颖. 美沙拉秦联合益生菌诱导缓解活动性溃疡的临床研究. *现代生物医学进展* 2012; 12: 2492-2494
- 13 李建军, 司淑伟, 李建平, 高秀芳, 郑广茂, 胡子伟. 美沙拉秦灌肠液联合布拉氏酵母菌散治疗溃疡性结肠炎的疗效观察. *临床合理用药杂志* 2014; 7: 41-42
- 14 张晓明, 王晓娟, 徐洪雨, 杨幼林. 布拉氏酵母菌散对TNBS-大鼠溃疡性结肠炎IL-8、IFN- $\gamma$ 的表达影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 993-996
- 15 王焯, 司立洲, 崔佳宾, 张楠, 贺天遥, 孙理婷. 布拉氏酵母菌散剂联合美沙拉秦对溃疡性结肠炎大鼠模型的影响. *中国老年学杂志* 2015; 35: 3271-3272
- 16 刘金国, 蔺晓源, 张文秀, 张瑜, 纪云西, 刘杰民. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠IFN- $\gamma$ 、IL-10、TGF- $\beta$ 1的影响. *中医药信息* 2015; 32: 7-9
- 17 王少鑫, 浦江, 刘超群, 李超, 闫志辉, 崔立红. 炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-4在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义. *胃肠病学和肝病学杂志* 2015; 24: 104-106
- 18 王坤, 宣秀敏, 王莲, 童玲, 黄琦, 朱黎敏, 阮海玲. Treg/Th17细胞、钙卫蛋白在溃疡性结肠炎模型大鼠血清及肠组织中的表达变化. *四川大学学报(医学版)* 2014; 45: 946-949

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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



## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ ( $A$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$ , WBC数用 $1 \times 10^9/L$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_r$ 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g  $\pm$  420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg  $\pm$  0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm  $\pm$  0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48  $\rightarrow$  23.5  $\rightarrow$  24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上



■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China  
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起页-止页。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasym.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>



曹巍 教授  
郑州大学附属郑州中心医院转化医学中心

林军 教授  
武汉大学中南医院消化内科

陈凤媛 主任医师  
复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科

芦永福 教授  
青海大学附属医院消化科

陈凇 教授  
中国人民解放军总医院普通外科

毛恩强 教授  
上海交通大学医学院附属瑞金医院临床实验室

陈鑫 副主任医师  
天津医科大学总医院消化科

孟忠吉 教授  
湖北医药学院附属太和医院感染科

陈泽雄 主任医师  
中山大学附属第一医院中西医结合临床

秦冬梅 副教授  
石河子大学药学院

丁惠国 教授  
首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

邱江锋 主任医师  
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

丁震 教授  
武汉协和医院消化内科

任浩 副教授  
第二军医大学微生物学教研室

杜奕奇 教授  
第二军医大学长海医院消化内科

沈薇 教授  
重庆医科大学附属第二医院消化内科

高道健 副教授  
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

沈卫东 副主任医师  
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

宫轲 教授  
首都医科大学附属北京世纪坛医院普外科

石毓君 副研究员  
四川大学华西医院再生医学研究中心

霍丽娟 教授  
山西医科大学第一医院消化内科

孙冬林 教授  
苏州大学第三附属医院肝胆胰外科

李健丁 教授  
山西医科大学第一医院放射科

孙光 副主任医师  
海南省海口市人民医院胃肠外科

李俊玲 主任护师  
郑州大学第二附属医院护理部

孙学刚 教授  
南方医科大学中医药学院

李晓波 教授  
上海交通大学药学院生药学

唐映梅 副主任医师  
昆明医科大学第二附属医院消化内科

李焱 副研究员  
中山大学肿瘤防治中心

王刚 教授  
哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

## 志谢

王巍 主任医师  
复旦大学附属华东医院外科

王卫东 主任医师  
佛山市顺德区第一人民医院普外二区肝胆胰脾外科

王学梅 教授  
中国医科大学附属第一医院超声科超声医学

王长森 教授  
大连医科大学附属第一医院普外科

吴文溪 教授  
南京医科大学第一附属医院普外

肖恩华 教授  
中南大学湘雅二医院放射教研室

谢敏 主任医师  
南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科

谢仕斌 主任医师  
中山大学附属第三医院感染病科传染病学

谢义民 副主任医师  
重庆三峡中心医院儿外二科小儿胸外

徐阿曼 教授  
安徽医科大学第一附属医院胃肠外科

许建新 副主任医师  
福建医科大学教学医院莆田市第一医院胸外科

许钟 副主任医师  
贵州省人民医院消化内科消化内科

杨江华 主任医师  
皖南医学院弋矶山医院感染科

俞富祥 副教授  
温州医科大学附属第一医院肝胆外科

袁晓青 副主任护师  
首都医科大学附属北京佑安医院

张明辉 教授  
河北省唐山市人民医院传染病

张明鑫 副教授  
第四军医大学唐都医院消化内科

赵春华 副主任医师  
湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科

郑家驹 主任医师  
南京医科大学附属苏州医院消化内科

朱世凯 副教授  
电子科技大学附属医院四川省人民医院肝胆胰外科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079





# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 8 月 18 日 第 25 卷 第 23 期 (Volume 25 Number 23)**



**23 / 2017**

ISSN 1009-3079



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

## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

### 总顾问

陈可冀教授  
陈孝平教授  
纪小龙教授  
李兆申教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

### 主编

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

### 编委

#### 消化内科学

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

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

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

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

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



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

## 消化外科学

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

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

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

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

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

## 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈良主任医师  
陈茂伟教授  
程明亮教授  
程书权教授  
戴二黑教授  
丁惠国教授



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

**消化中医药学**  
陈涛教授  
杜群研究员  
郭湖潭教授  
黄培副主任医师  
贾永森副教授  
李军祥教授  
李康教授  
李卫强副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
刘成海教授  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉教授  
马赟副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞教授  
张永生副研究员  
周本杰主任药师  
祝晨藺教授

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

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

朱永良副研究员

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

**消化内镜及介入治疗学**  
陈凤媛副教授  
陈素钻主任医师  
陈小勇主任医师  
陈鑫副主任医师  
丁西平主任医师  
冯对平副主任医师  
高道键副教授  
高峰主任医师  
郭强主任医师  
孔德润教授  
李家平教授  
李鹏教授  
刘杰民副主任医师  
刘展主任医师  
茅爱武教授  
施宏主任医师  
孙冬林教授  
孙明军教授  
田锦林副主任医师  
万军教授  
王艳红主治医师  
王跃东主任医师  
吴杰主任医师  
吴灵飞教授  
余日胜教授  
张火俊副教授  
张立玮教授  
钟良教授  
诸葛宇征主任医师

**消化中西医结合学**  
陈泽雄主任医师

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

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

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

胥萍主任技师  
袂茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赅宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

#### 消化病理学

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

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

#### 消化护理学

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

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

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



### 述评

- 2071 集束化护理在重症急性胰腺炎患者胃肠功能恢复中的应用

李雪, 杨文晴, 周谊霞

- 2080 Tim-3在肝脏疾病中的调节作用

唐映梅, 徐加敏

- 2088 溃疡性结肠炎的外科微创治疗

何安琪, 刘刚

- 2095 肠道菌群研究进展对相关疾病诊治的新认识

朱元氏, 李琳

- 2102 *Vav*基因家族的分子调控机制及其与消化系统恶性肿瘤的关系

李勇, 檀碧波

### 基础研究

- 2109 新疆维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎患者IL-23R基因多态性的初步研究

崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 谭庆华

### 临床研究

- 2117 血清钙离子对急性胰腺炎持续性器官功能衰竭的预测价值

王国胜, 余玲玲, 刘玲玲, 金明石

### 文献综述

- 2123 肝纤维化逆转机制的研究进展及治疗概况

吴兰婷, 刘玉兰



2133 抗酒石酸酸性磷酸酶在恶性肿瘤中的研究进展

虞佳音, 汪静宇

## 临床实践

2139 苦参碱联合胃复春片对慢性萎缩性胃炎癌前病变患者胃酸分泌功能的影响

徐海波, 陈巧恩, 陈成家

2144 泌尿系梗阻对行全胃切除术后胃癌患者的生存影响

姚吉, 占鹏程, 程伟

2150 肝郁脾虚型肠易激综合征患者应用中医护理效果分析

朱英芳

2155 阿司匹林治疗冠心病患者合并上消化道出血的影响因素

王义和

## 附录

I – V 《世界华人消化杂志》投稿须知  
I 2017年国内国际会议预告

## 志谢

I – II 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 2079 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
2087 《世界华人消化杂志》正文要求  
2094 《世界华人消化杂志》栏目设置  
2101 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
2149 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
2160 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外三科. 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究. 现任河北医科大学第四医院副院长、外三科主任、河北省肿瘤研究所副所长等. 获全国及河北省优秀科技工作者、全国优秀教师、国务院特贴专家、省管专家、卫生部及省突出贡献专家等荣誉, 为普通外科、肿瘤学科国家临床重点专科学科带头人. 担任10余种杂志编委及SCI杂志审稿专家. 获省部级奖励14项, 市厅级奖励16项. 承担各级科研课题40余项, 发表论文341篇、专著13部.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-08-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



### EDITORIAL

- 2071 Application of bundle care for gastrointestinal functional recovery in patients with severe acute pancreatitis

*Li X, Yang WQ, Zhou YX*

- 2080 Regulatory role of Tim-3 in liver diseases

*Tang YM, Xu JM*

- 2088 Minimally invasive treatment of ulcerative colitis

*He AQ, Liu G*

- 2095 New recognition of gut microbiota and related diseases

*Zhu YM, Li L*

- 2102 Relationship between Vav family members and digestive system malignancies

*Li Y, Tan BB*

### BASIC RESEARCH

- 2109 Gene polymorphisms of interleukin-23 receptor in Uygur and Han Chinese patients with ulcerative colitis

*Cui M, Tan F, Wang HK, Yao P, Tan QH*

### CLINICAL RESEARCH

- 2117 Prognostic value of serum calcium in persistent organ failure associated with acute pancreatitis

*Wang GS, Yu LL, Liu LL, Jin MS*

### REVIEW

- 2123 Reverse mechanism and therapeutic overview of liver fibrosis

*Wu LT, Liu WL*



- 2133 Role of tartrate-resistant acid phosphatase in malignant tumors

*Yu JY, Wang JY*

### **CLINICAL PRACTICE**

- 2139 Effect of matrine combined with Weifuchen tablets on gastric acid secretion in patients with chronic atrophic gastritis

*Xu HB, Chen QE, Chen CJ*

- 2144 Effect of urinary obstruction on survival of patients with gastric cancer after total gastrectomy

*Yao J, Zhan PC, Cheng W*

- 2150 Traditional Chinese medicine nursing intervention in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome: Influence on quality of life, psychological state, and clinical symptoms

*Zhu YF*

- 2155 Factors associated with upper gastrointestinal bleeding in elderly coronary heart disease patients treated with aspirin

*Wang YH*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 23 August 18, 2017

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, 12 Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** August 18, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

## 集束化护理在重症急性胰腺患者胃肠功能恢复中的应用

李雪, 杨文晴, 周谊霞

李雪, 杨文晴, 周谊霞, 贵州医科大学附属医院护理学院  
贵州省贵阳市 550004

周谊霞, 教授, 主要从事护理学基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 31360280; 国家  
人社部科研基金资助项目, 人社厅函[2015] No.192; 贵州省科  
学基金资助项目, 黔科合外G字[2012] No. 7039.

作者贡献分布: 本文由李雪与杨文晴共同完成; 周谊霞审校.

通讯作者: 周谊霞, 教授, 550004, 贵州省贵阳市云岩区北京  
路9号, 贵州医科大学附属医院护理学院.  
zhouyixia@gmc.edu.cn  
电话: 0851-88416221

收稿日期: 2017-03-21  
修回日期: 2017-05-15  
接受日期: 2017-05-22  
在线出版日期: 2017-08-18

### Application of bundle care for gastrointestinal functional recovery in patients with severe acute pancreatitis

Xue Li, Wen-Qing Yang, Yi-Xia Zhou

Xue Li, Wen-Qing Yang, Yi-Xia Zhou, Nursing School,  
The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University,  
Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation  
of China, No. 31360280; Scientific Research Project  
of Ministry of Human Resources and Social Security,  
Ren She Ting Han [2015] No. 192; Guizhou Science  
Foundation, Qian Ke He Wai G Zi [2012] No. 7039.

Correspondence to: Yi-Xia Zhou, Professor, Nursing  
School, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical  
University, 9 Beijing Road, Yunyan District, Guiyang  
550004, Guizhou Province,  
China. zhouyixia@gmc.edu.cn

Received: 2017-03-21  
Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-05-22  
Published online: 2017-08-18

### Abstract

Severe acute pancreatitis (SAP) is a severe disease with high morbidity, many complications and high mortality. The main cause of high mortality is that SAP can easily lead to multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Systemic inflammation response syndrome (SIRS) is important for the development of MODS, and the gastrointestinal tract is the source of SIRS. Thus, gastrointestinal dysfunction plays an important role in the process of SAP. Accordingly, early recovery of gastrointestinal function can promote disease recovery and prevent complications. The application of bundle care can help patients acquire efficient remedy in short time. This article mainly discusses the application of bundle care for gastrointestinal functional recovery in patients with SAP.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bundle care; Severe acute pancreatitis; Gastrointestinal function; Continuous blood purification

Li X, Yang WQ, Zhou YX. Application of bundle care for gastrointestinal functional recovery in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2071-2079 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2071>

### 摘要

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,

### 背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)目前虽然探索出更好的治疗和护理技术,但是SAP仍然是具有较高并发症和死亡率的严重疾病.

### 同行评议者

谢晓芬, 主管护师, 山西省人民医院消化科; 朱颖, 副主任护师, 开滦总医院门诊部



## ■ 研究前沿

集束化概念已广泛用于临床治疗和护理领域, 主要用于危急重症救治; 在医院感染预防与控制、围生期护理、器官或功能恢复、慢性病管理等方面也取得一些成绩。针对SAP患者治疗的连续性血液净化治疗(continuous blood purification, CBP)集束化护理方案是该领域亟待研究的问题。

SAP)是临床中常见的发病率高、并发症多、死亡率较高的疾病, 其死亡的主要原因是并发了不同程度的多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是导致MODS的重要基础, 而胃肠功能障碍又是激发SIRS的源头。因此, 胃肠功能障碍在该病的发生发展过程中起重要作用, 早期胃肠功能恢复有助于疾病的恢复和并发症的预防。集束化护理的运用, 可以使每一位患者在有限的时间内, 得到最有效的治疗, 这是集束化护理最突出的特点。文章就集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用进行简要综述, 为临床工作提供循证参考。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 集束化护理; 重症急性胰腺炎; 胃肠功能; 连续性血液净化

**核心提要:** 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是以病情危重, 病死率高为特点的临床急腹症, 而胃肠功能衰竭是其治疗的重点和难点。本文就肠内营养、导管相关血流感染、胃肠减压、中医药及连续性血液净化的集束化护理在SAP患者胃肠功能恢复中的应用进行综述。

李雪, 杨文晴, 周谊霞. 集束化护理在重症急性胰腺患者胃肠功能恢复中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2071-2079 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2071>

## 0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是外科常见急腹症, 病情凶险、并发症多、死亡率高、治疗周期长, 常伴发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和局部并发症, 需要多学科协作诊治<sup>[1]</sup>。现如今, 在全球每年急性胰腺炎的发病率仍然在不断增加, 尽管人们改进了生活的方式, 并且不断改进与探索出了更好的护理技术、影像技术和介入技术等, SAP仍然有很高的发病率和死亡率<sup>[2]</sup>。SAP在发病早期引起的损伤会导致炎症介质释放, 缺血还造成肠道黏膜屏障受损, 会对胃肠道功能产生严重的影响, 而胃肠功能

障碍又可激发SIRS, 进而导致MODS, 因此胃肠功能障碍既是SAP的严重并发症又是促使SAP病情恶化及死亡的重要因素之一<sup>[3]</sup>。所以, 在SAP患者治疗过程中促进胃肠功能恢复, 对防止并发症的发生是十分必要的。

集束化护理(the bundle care)是指为提高护理质量, 针对某种问题而制定的一系列有循证支持的联合护理措施, 可以明显提高护理效果, 降低疾病发病率和病死率<sup>[4,5]</sup>。这一理念最早在2001年由美国卫生保健质量改进研究所(the institute for health care improvement, IHI)提出。其最初是重症监护病房(intensive care unit, ICU)专业的概念, 后随着研究的不断深入, 集束化护理目前也被用于除ICU外的临床护理的其他领域, 如医院感染预防与控制、围生期护理、器官或功能恢复、慢性病管理等<sup>[6,7]</sup>。其中每一个元素都必须经临床实践接受并证实能改善患者预后, 具有较强的可操作性, 同时他们的共同实施比单独执行更能改善患者的预后<sup>[8-11]</sup>, 能帮助医护人员为患者提供尽量优化的医疗服务。近年来, 临床发现SAP患者胃肠功能恢复早者, 病情好转均较快<sup>[12]</sup>, 保守治疗逐渐成为SAP治疗的主要方式, 护理干预显得更为重要<sup>[13]</sup>。尽早促进肠功能蠕动, 保护胃肠黏膜屏障功能, 能防止并发症的进一步发展, 降低病死率<sup>[14]</sup>。因此, 通过就集束化护理在SAP患者胃肠功能恢复中的应用进行综述, 为集束化护理在国内临床应用提供參考。

## 1 集束化护理方案制定指南

IHI专家提出, 在制定集束化护理方案时可参考以下指南<sup>[15,16]</sup>: (1)每个集束化护理方案包括一组护理措施, 这些措施必须运用循证医学证据评价的方法, 从试验设计、实践的可行性、各专业领域的临床医生对措施的认同性来综合性的分析; (2)方案里各措施之间应没有联系, 都是相对独立的措施, 且应考虑到患者的各个方面来制定的措施; (3)方案应由各个领域的专家来共同制定; (4)方案的执行不具备强制性, 允许实施医院自行制定并进行适当的调整, 并根据患者的具体情况可以纳入或排除一些元素; (5)方案的依从性采用“全有或全无”(all-or-none measurement)原则来评价, 也就是方案内的所有措施都必须完成, 假如其中一项措施不论什么原因被遗漏或者没有做完, 该方

案就不算完成。

## 2 SAP与胃肠功能障碍的关系

由于SAP的发病机制复杂,涉及多种因素的参与,在早期提出的“胰酶自身消化学说”是其基本的发病机制,但是目前研究出其他较多的学说。大量研究表明,炎症因子在导致SAP中起着至关重要的作用,可以促进疾病进展成为MODS,若能在早期通过合适的方法清除内毒素和炎性介质等,可以有效地阻止疾病的进一步发展。肠道细菌移位学说可以更进一步的说明SAP治疗中恢复胃肠功能的重要性,当发生SAP时会有大量的炎症因子释放,会引起肠道毛细血管通透性增加,导致肠管炎性水肿,导致消化、吸收功能障碍,同时肠道蠕动功能降低,肠管积气,肠道菌群移位,引起腹腔或全身的感染<sup>[17]</sup>;各种炎症介质通过诱导肠黏膜细胞的凋亡,从而破坏肠道黏膜屏障的完整性<sup>[18]</sup>;当肠道黏膜受到破坏后,又会进一步刺激炎症细胞产生大量炎性介质,对机体造成更严重的打击。虽然各种中西医结合治疗已经取得很大的进展,但是其病死率仍然在20%左右<sup>[19]</sup>。胰腺为腹膜后器官,其周围组织坏死,可导致自主神经功能紊乱,对肠道的调节功能出现障碍,导致肠道蠕动功能下降<sup>[20]</sup>;同时由于这些坏死组织导致腹腔炎性渗出增加,形成大量的炎性腹腔积液,加重腹腔炎症反应,也严重影响肠道的功能,引起腹胀,形成腹腔高压<sup>[21]</sup>,进而导致腹腔内高压(intra-abdominal hypertension, IAH);除此之外,在SAP治疗早期需要进行液体复苏治疗,若液体控制管理不佳也会导致IAH;IAH又可导致胃肠道灌注减少,导致肠系膜缺血、肠道黏膜酸中毒、毛细血管渗漏、肠道水肿、肠道菌群异位,导致胃肠功能障碍<sup>[22-24]</sup>,最终形成恶性循环。因此通过一系列的机制恢复和改善胃肠动力,是缓解和预防胃肠功能衰竭最有效的方法,进而对SAP的治疗有良好的治疗意义。在恢复和改善胃肠动力及保护胃肠道黏膜功能中,临床上通过尽早实施肠内营养、使用生长抑制剂、调节肠道菌群等方法,可以降低SAP感染并发症,从而改善预后<sup>[25,26]</sup>。

## 3 集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用

集束化护理统集了一系列具有循证基础的治疗与护理措施,特别针对各种难治的临床疾

患<sup>[27]</sup>。在集束化护理过程中不能单独实施某一项或几项措施,必须持续、完整执行集束化护理里的各项措施,才能起到集束化护理的作用,从而达到预期的目的。

3.1 肠内营养的集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用 由于胃肠道进食会刺激胰液的分泌,加重胰腺的负担,进而加重胰腺自身的炎症反应。因此长期以来全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)是SAP患者的首选<sup>[28]</sup>,但是TPN也有其不可避免的不良反应<sup>[29,30]</sup>。随着营养制剂和支持途径及方式的改进,国内外学者<sup>[31-35]</sup>将研究转向肠内营养(enteral nutrition, EN),指出早期应用EN支持能促进胃肠黏膜的恢复,尽快恢复患者的胃肠功能,控制炎症反应,显著减少并发症的发生,降低病死率,改善患者预后,是目前认为经济、安全、有效的一种途径。

为了让SAP患者的胃肠功能尽早恢复,有大量研究者将集束化护理理念贯彻实施在如何对患者进行有效的肠内营养中,并取得了显著效果。根据研究<sup>[36-39]</sup>显示,对SAP患者进行EN的集束化护理主要从培训模式、EN护理路径、精神心理因素、持续质量改进等4个方面整体改进,其中在EN护理路径中主要从以下几个方面进行:鼻肠胃管的选择、鼻肠胃管管理、肠内营养制剂选择、肠内营养液的配置、肠内营养液输注的护理、加强病情观察及口腔护理。根据临床指南<sup>[40]</sup>其具体的护理措施包括:加强EN置管护理要点培训;妥善固定鼻肠胃管,定时测量鼻肠胃管外露长度;EN前抬高床头30-45度,定时回抽胃内容物测量残余量;遵循营养液滴注原则,采用营养泵24 h均匀滴入,温度维持在40℃左右;滴注营养液前后均用温开水或盐水30 mL冲洗;密切观察患者的病情变化并详细记录。通过对SAP患者EN的集束化管理,保障了EN的规范执行,降低EN并发症,促进患者的胃肠功能恢复,降低SAP并发症的发生,整体提高了患者满意度。

目前EN恢复SAP胃肠功能的集束化护理有了一定的方案,但是实施的大多数措施仍然缺乏更强大的循证医学证据及更多的临床验证结果来支持,需要通过评价验证其有效性;而且集束化护理不是一成不变的,需根据证据的动态性原则因地制宜,不断更新细化,才能优化方案,更有利于在临床的推广运用。另外

### ■ 创新盘点

本文综合了大量文献资料,就集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用进行了分析、归类、提炼,内容全面。

### 应用要点

针对SAP患者的治疗, 目前国内相关CBP集束化护理方案研究很少, 具有潜在的应用前景。

其形成的集束化护理方案的过程描述不清, 没有说明方案的证据来源, 未分析方案形成的过程, 只是将患者所需要的护理措施综合汇总。

3.2 导管相关血流感染的集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用 由于SAP疾病发展迅速、并发症严重, 因此在临床治疗SAP工作中, 必须对患者采取各种导管进行治疗。目前静脉置管在国内外医疗机构中都已熟练运用, 其运用的范围也越来越广, 例如: 急危重患者的抢救、中心静脉压测定、稳定输液状态等方面<sup>[41]</sup>。大量研究表明, 除了炎症因子等因素会造成SAP胃肠道黏膜的损伤, 组织的微循环障碍也是其主要原因。在SAP疾病的发生发展过程中不仅存在着胃肠黏膜的损伤, 而且还有缺血再灌注损伤的存在。在SAP疾病早期容易出现血容量不足, 需要大量液体进行复苏, 在治疗过程中需要给予中心静脉置管和输液管等, 尽早缓解组织的微循环障碍, 对于SAP患者胃肠道功能的恢复起着重要作用; 如果患者病情严重者需要通过桡动脉插管检测动脉血压以及及时发现危重患者的血压变化。随着治疗手段的更新, 目前临床通过血液净化治疗手段清除SAP中的炎症因子等有害物质来达到延缓疾病的病程、改善患者症状、恢复患者胃肠功能等目的, 在进行血液净化治疗前就需要进行股静脉置管; 患者进行手术后还要留置尿管、腹腔引流管、T形管等多种管道。

导管相关血流感染(catheter related blood stream infection, CRBSI)成为继尿路感染、肺炎之后列为第3位危害患者健康的医院获得性感染<sup>[42]</sup>。对SAP患者而言通过各种导管进行相应治疗并控制好CRBSI对患者疾病的恢复, 促进其胃肠功能恢复至关重要。在陈燕春等<sup>[43]</sup>、邹毓媚等<sup>[44]</sup>、Longmate等<sup>[45]</sup>和翟巾帼等<sup>[46]</sup>大量研究中证实集束化护理措施可以降低CRBSI的发生率。集束干预措施参照2011美国疾病预防控制中心发布的CRBSI预防控制指南制定, 共11条内容: (1)科室成立院感指导小组, 由经过相关培训的专业人员组成; (2)小组的职责是定期组织培训考核, 制定操作流程、组织实施集束化护理措施、监督执行情况和效果评价; (3)定期评估行血管内导管置入术及其护理的相关人员对指南的知晓度和依从性; (4)仅允许经过培训并经过考核的医疗人员进行导管置入和护理工作; (5)导管及插管部位的选择, 尽量

选用能满足患者治疗所需最少接口数或腔体数的导管; (6)根据需要尽早拔除所有血管内导管; (7)手卫生与无菌操作; (8)最大无菌屏障措施; (9)行置管前使用消毒剂消毒皮肤; (10)插管部位敷料应用: 使用无菌纱布或无菌透明、半透明敷料覆盖插管部位; (11)置管操作中的监督: 授权责任护士在每次置管前监督操作者手卫生, 有效皮肤消毒, 最大无菌屏障等, 发现违反操作规范时及时制止并补救。

目前国内对集束化护理在CRBSI中的应用比较成熟完善, 但如果其不能被很好地完成, 再全面的方案也是无意义的, 需要认真落实每项措施; 同时国内实践在CRBSI中的集束化护理还缺乏设计严格地随机对照实验证据来构建集束。

3.3 胃肠减压的集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用 禁食、胃肠减压是SAP非手术治疗的重要手段, 有效的胃肠减压治疗和护理, 能够减少十二指肠内部酸性胃内容物的水平, 还可以减少内源性胰腺酶的刺激作用, 减少腹胀与呕吐等胃肠道症状的发生<sup>[47]</sup>。随着临床对SAP的发病机制及病理生理等研究的深入及各项新技术的应用, 采用留置胃管持续胃肠减压引流综合治疗SAP已在临床达成共识<sup>[48,49]</sup>。也有研究<sup>[50,51]</sup>表明EN与清洁灌肠配合, 有利于维持患者正常新陈代谢, 减轻胃肠道压力, 促进胃肠道蠕动和胃肠道功能的恢复。通过对腹压监测可以及时、客观的了解患者胃肠道压力, 并给予减压干预有利于避免SAP进一步发展成为MODS。

在李静等<sup>[52]</sup>从留置胃管的术前、术中、术后3个方面执行集束化护理的研究中, 表明集束化护理用于SAP患者留置胃管, 提高其胃肠减压的依从性中起到明显效果。而在张爱娥等<sup>[37]</sup>、吴永红等<sup>[53]</sup>、孙祝英等<sup>[54]</sup>、李颖等<sup>[55]</sup>的研究中, 表明通过一系列的促进肠道运动、清洁灌肠、早期腹压监测等减轻胃肠压力、保护胃肠功能集束化护理, 能多方面兼顾患者的需要, 可行性好, 可以有效改善患者的病情、保护胃肠黏膜、恢复患者胃肠功能, 提高患者生存质量。

由于护理工作的特殊性, 而集束化是多学科合作的, 涉及医学伦理、患者自身方面等多方的因素, 看是理想化, 但将其推广还是有一定的局限性。



3.4 中医药的集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用 中医药是我国的瑰宝,在我国从古至今的发展过程中对患者的疾病治疗起着重要作用。在西医治疗的基础上,结合中医药的治疗,会明显提高治疗效果。在中医理念中,SAP是脾胃积热,肝邪气滞所致,治疗主要采取疏肝理气、清热燥热、通里攻下和活血化瘀的方法。据大量研究<sup>[56-59]</sup>表明,丹参、大黄等中药在治疗SAP中具有对胰腺细胞的保护作用,可有效防止SAP并发症的发生,尤其对胃肠道黏膜的保护作用和促进患者胃肠道功能恢复效果明显。中药清胰汤一直被用于治疗SAP,在魏睦新等<sup>[60]</sup>、罗少媚等<sup>[61]</sup>的研究中也表明清胰汤具有强有力的消化道平滑肌兴奋作用,能改善胃肠道动力,提高疗效。通过将治疗SAP的中药进行胃管注入、灌肠等多途径给药,可促进胃肠功能恢复,改善微循环,有效恢复SAP患者胃肠功能<sup>[62,63]</sup>。除此之外,还有人<sup>[64-66]</sup>研究通过穴位注射法、穴位按摩、针灸刺激等中医药方法进行治疗也可以有效缓解SAP患者的胃肠功能障碍,降低其并发症的发生率和死亡率,减轻患者痛苦。

随着集束化观念在我国的深入,有人将中医药治疗和集束化护理结合起来就改善SAP患者胃肠功能进行研究,表明中医药集束化护理可以有效改善SAP患者的胃肠功能,提高临床疗效<sup>[67,68]</sup>。其集束化护理的措施主要有:中药胃管注入或灌肠、穴位针灸、脾胃相关穴位按摩、芒硝外敷等,在临床具有推广价值。

以上所述,中医药集束化护理对SAP患者胃肠功能恢复的研究包括临床的症状、体征、实验室检查结果等多种客观指标,问题是对其抗炎、免疫方面的详细作用机制尚待进一步做大样本详细、系统的研究,同时还缺乏客观科学评价与形成可供推广的公认标准,其推广还需要更多的学者进行有证据的研究支持。除此之外,中医药集束化护理不仅需要坚实的护理理论知识和实践经验,还需要掌握中医药的基础知识,将两者按照循证的理念有机结合起来才能制定出更加合理、有效的集束化护理措施。

3.5 连续性血液净化治疗的集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用

3.5.1 连续性血液净化治疗在SAP患者胃肠功能恢复的应用机制:连续性血液净化治疗

(continuous blood purification, CBP)也叫连续性肾脏替代治疗,是以缓慢的血液流速和透析液流速,通过弥散或对流原理进行溶质交换和水分清除的血液净化方式<sup>[69]</sup>。早期连续性血液净化治疗SAP纳入了SAP的治疗指南<sup>[70]</sup>。在SAP发病过程中,胃肠道是最易受累的器官之一,其功能的正常与否,直接影响患者预后<sup>[71]</sup>。CBP可以清除SAP产生的大量的炎症因子,减轻其引起的肠道水肿,同时亦可减轻炎症因子对自主植物神经的影响,促使肠道蠕动增加,使肠道的黏膜屏障功能保持完整<sup>[72]</sup>。除此之外,采取CBP治疗后SAP患者生命体征、血乳酸、血钙水平、内皮细胞功能、肠黏膜通透性、IAH均较前明显改善<sup>[73-75]</sup>。因此,通过CBP治疗SAP患者并恢复患者的胃肠功能上有着显著的疗效,值得在临床上推广和应用。

3.5.2 连续性血液净化治疗的集束化护理:目前CBP广泛应用于治疗SAP,可是我国集束化护理起步较晚,研究集中于感染预防与控制领域,仍有许多尚未解决的问题及未涉及的领域,对集束化护理的研究和应用与国外还存在一定的差距<sup>[76,77]</sup>。因此针对CBP的集束化护理更多研究者将目光集中在预防CRBSI上,对于CBP本身的集束化护理研究很少。魏学玲等<sup>[78]</sup>的研究结果表明集束化护理可以降低CBP体外循环的凝血的发生率,但是其研究对象为ICU患者,集束化护理方案包括:(1)在治疗中给予患者一定的心理护理或按原则给予镇静处理;(2)进行CBP的主要护理风险评估;(3)做好液体平衡的管理;(4)治疗前将滤器和管路按照一定步骤进行预冲;(5)准确、及时处理机器报警以及突发事件。集束化护理强调的是治疗护理过程中的管理,CBP的集束化护理就是指执行所有与CBP体外循环有关的一系列有循证的护理措施。但是在此研究中的集束化护理方案有一定的不足之处,他研究样本少,分析元素不全面,并未将抗凝方式选择这一元素考虑在内;实验干预时间短,无法精确评估此方案对改善患者预后的效果和意义等。

虽然魏学玲的CBP集束化护理方案研究是针对ICU患者,但是其在SAP患者的治疗中也有一定的借鉴使用性,只是此方案尚还需要大量的样本研究统计,进一步完善和验证,需要更加完善的实验设计做出科学、合理的实验结果,并针对SAP患者的CBP集束化护理方

#### ■名词解释

集束化护理:指为提高护理质量,针对某种问题而制定的一系列有循证支持的联合护理措施,可以明显提高护理效果,降低疾病发病率和病死率。

# 同行评价

本文思路清晰、全面, 具有科学性和可读性, 对相关研究者有一定的指导意义。

案持续质量改进, 建立科学、可行的评价标准, 才有可能在临床大力推广应用, 也才能给临床护理事业带来重大的变革。因此, 由于目前相关的研究很少, CBP的集束化护理对SAP患者胃肠功能恢复的有效性与安全性有待进一步的研究。

## 4 结论

SAP是临床较为常见的急重症之一, 是以病情危重, 病死率高为特点的临床急腹症<sup>[79]</sup>。SIRS又是导致SAP进一步发展成MODS的重要基础, 胃肠道功能障碍又是激发SIRS的源头。因此, 胃肠功能衰竭是SAP治疗的难点和重点, 预防SAP患者胃肠功能紊乱并促进胃肠功能的恢复是有效预防MODS的门户, 是综合治疗SAP的关键之一。按照目前医学理念, 将治疗和护理有效结合可以有效改善患者病情, 而采取集束化护理的最终目的是帮助医护人员对患者提供全面的、系统的、更加优质的护理服务, 进而有效改善患者的预后和提高医疗质量, 他可以相互促进、聚众所长, 有效提高护理质量<sup>[80]</sup>。例如集束化护理可以实施关键环节的程序化护理以及PDCA护理循环改进护理质量, 也可以通过对潜在风险并发症的评估制定出预见性护理措施等, 这些护理措施相互独立, 但经论证又与疾病的治愈相关联, 其共同为提高治病的效率集合在一起, 这是集束化护理的精髓所在, 进而带动整个护理学科乃至医疗事业的发展。但是集束化护理在以下两个方面值得我们思考与讨论。

一是集束化护理自身存在一些不可控的因素。集束化护理本身就是特别理想状态下的护理过程, 但是我们不能排除一些不可控的因素存在: (1)患者的不配合性(例如对护理措施的不配合以及疼痛而导致心理状态的改变), 虽然可以通过医护人员的心理辅导或者充分有效的沟通而改变, 但是具体情况因人而异; (2)实施的医务人员的自身因素占到30.55%<sup>[81]</sup>, 主要因为个别集束化护理小组成员未能充分领会实施集束化护理措施的意义, 并且出现由于工作繁忙而忽略甚至遗漏执行集束化护理相关操作规程的现象。各元素不执行或不充分执行的情况可导致集束化护理方案无效; (3)由于SAP起病急, 病情危重, 病程复杂, 并且还诱发多种并发症, 疾病的发展有许多影响因素,

因此不能保证集束化护理措施的完全落实, 导致集束化护理的效果不佳。因为方案的依从性采用“全有或全无”的原则来评价, 因此任何一个环节的效果受到影响, 都会导致整个集束化护理失败。

二是集束化护理是在不断的探索中逐渐成熟。首先一个集束化干预的临床效应依赖于所推荐治疗及护理措施的证据强度及推荐意见的实施和推广情况<sup>[82]</sup>。这就要求我们不断的更新我们的知识库, 了解前沿的护理理论知识, 并学有所用的制定出更符合每一个患者的优质护理措施。在实施集束化护理过程中, 应通过变革理论提高执行力和依从性, 促进患者结局向积极方向转变<sup>[83]</sup>。其次, 集束化护理对已经表明有治疗效果的措施进行归纳、优选, 形成集束化或者捆绑式, 避免单个学科的孤军奋战, 这就要求协调好各个科室之间的联系, 很好的配合进而根据治疗需要按时间顺序制定出详细的流程图。

总之, 在我国集束化护理起步较晚, 涉及领域不广泛, 其研究和应用与国外存在一定差距, 并且在应用集束化护理过程中普遍存在一些误区, 大多数学者在构建集束化护理方案过程中忽略了循证的思想, 而且方案中各个措施之间缺乏逻辑关联的理论论证和实践验证, 他并不是患者所需所有护理措施的综合简单叠加; 同时还忽略了集束化护理的内容不是一成不变的, 他是一个持续质量改进的过程, 需要根据具体情况对其组成“集束”的项目进行不断发展改进; 最大的问题是套用了集束化护理的概念, 未在真正意义上理解其本质。因此, 集束化护理在SAP患者的胃肠功能恢复中的应用, 今后还需要大量优秀的学者正确认识和应用集束化护理, 进行更有证据性的研究支持, 将集束化护理在临床上推广和使用, 不断推进集束化护理在国内的发展, 促进护理质量的持续改进。

## 5 参考文献

- 1 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- 2 Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*

- 2016; 59: 128-140 [PMID: 27007094 DOI: 10.1503/cjs.015015]
- 3 黄宗文, 郭佳, 何馥倩. 胰源性胃肠功能衰竭. 现代临床医学 2007; 33: 240-243
- 4 Hiramatsu T, Sugiyama M, Kuwabara S, Tachimori Y, Nishioka M. Effectiveness of an outpatient preoperative care bundle in preventing postoperative pneumonia among esophageal cancer patients. *Am J Infect Control* 2014; 42: 385-388 [PMID: 24679565 DOI: 10.1016/j.ajic.2013.11.017]
- 5 Chien CY, Lin CH, Hsu RB. Care bundle to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sternal wound infection after off-pump coronary artery bypass. *Am J Infect Control* 2014; 42: 562-564 [PMID: 24773797 DOI: 10.1016/j.ajic.2014.01.016]
- 6 Hopkinson NS, Englebrechtsen C, Cooley N, Kennie K, Lim M, Woodcock T, Laverty AA, Wilson S, Elkin SL, Caneja C, Falzon C, Burgess H, Bell D, Lai D. Designing and implementing a COPD discharge care bundle. *Thorax* 2012; 67: 90-92 [PMID: 21846790 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200233]
- 7 Stano P, Avolio M, De Rosa R, Modolo ML, Basso SM, Lumachi F, Camporese A. An antibiotic care bundle approach based on results of rapid molecular screening for nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit. *In Vivo* 2012; 26: 469-472 [PMID: 22523301]
- 8 Lavu H, Klinge MJ, Nowcid LJ, Cohn HE, Grenda DR, Sauter PK, Leiby BE, Croker SP, Kennedy EP, Yeo CJ. Perioperative surgical care bundle reduces pancreaticoduodenectomy wound infections. *J Surg Res* 2012; 174: 215-221 [PMID: 22036201 DOI: 10.1016/j.jss.2011.09.028]
- 9 Lawrence P, Fulbrook P. Effect of feedback on ventilator care bundle compliance: before and after study. *Nurs Crit Care* 2012; 17: 293-301 [PMID: 23061619 DOI: 10.1111/j.1478-5153.2012.00519.x]
- 10 Yang F, Xie J, Wang W, Xie Y, Sun H, Jin Y, Xu D, Chen B, Andersson R, Zhou M. Regional arterial infusion with lipoxin A4 attenuates experimental severe acute pancreatitis. *PLoS One* 2014; 9: e108525 [PMID: 25265022 DOI: 10.1371/journal.pone.0108525]
- 11 Xu L, Yang F, Lin R, Han C, Liu J, Ding Z. Induction of m2 polarization in primary culture liver macrophages from rats with acute pancreatitis. *PLoS One* 2014; 9: e108014 [PMID: 25259888 DOI: 10.1371/journal.pone.0108014]
- 12 张枉鹏, 孙家邦, 李非. 急性胰腺炎时肠道动力抑制及其临床意义. 中国家庭医学研究杂志 2000; 2: 4-6
- 13 Cui HX, Xu JY, Li MQ. Efficacy of continuous renal replacement therapy in the treatment of severe acute pancreatitis associated acute respiratory distress syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 2523-2526 [PMID: 25268099]
- 14 宋文蔚, 宋欣伟. 参附注射液合中药灌肠对急性胰腺炎肠麻痹疗效观察. 浙江中医学院学报 2005; 29: 22-23
- 15 Nolan T, Berwick DM. All-or-none measurement raises the bar on performance. *JAMA* 2006; 295: 1168-1170 [PMID: 16522838 DOI: 10.1001/jama.295.10.1168]
- 16 Schouten M, van 't Veer C, van der Poll T, Levi M. Effect of the factor V Leiden mutation on the incidence and outcome of severe infection and sepsis. *Neth J Med* 2012; 70: 306-310 [PMID: 22961823]
- 17 Siddiqui AA, Easler J, Strongin A, Slivka A, Kowalski TE, Muddana V, Chennat J, Baron TH, Loren DE, Papachristou GI. Hydrogen peroxide-assisted endoscopic necrosectomy for walled-off pancreatic necrosis: a dual center pilot experience. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 687-690 [PMID: 24282052 DOI: 10.1007/s10620-013-2945-x]
- 18 Liu H, Li W, Wang X, Li J, Yu W. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 192-196 [PMID: 18376312 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31815a399f]
- 19 Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 675-684 [PMID: 18205255 DOI: 10.3748/wjg.14.675]
- 20 Shen HN, Lu CL. Incidence, resource use, and outcome of acute pancreatitis with/without intensive care: a nationwide population-based study in Taiwan. *Pancreas* 2011; 40: 10-15 [PMID: 20938365 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f7e750]
- 21 常志刚, 林泽韦, 乔江春, 韦军民, 杨尹默. 重症急性胰腺炎急性反应期的重症监护治疗: 多中心回顾性研究. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 401-404
- 22 李俊英, 董芸, 章晓红, 陈友岱, 郑君, 苏明华. 中心静脉导管引流重症急性胰腺炎腹腔积液的临床研究. 中华急诊医学杂志 2013; 22: 1096-1099
- 23 Shen Q, Gan H, Yang M, Huang Y, Du XG, Chen D, Zhang H. Improving RhoA-mediated intestinal epithelial permeability by continuous blood purification in patients with severe acute pancreatitis. *Int J Artif Organs* 2013; 36: 812-820 [PMID: 24338656 DOI: 10.5301/ijao.5000256]
- 24 Cheng J, Hu S, Lu H, Lei Q, Liu J, Yuan F, Chen R. Comparison of the therapeutic effectiveness of sustained low-efficiency dialysis (SLED) with continuous blood purification (CBP) in critically ill patients. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67: 923-927 [PMID: 23543426 DOI: 10.1007/s12013-013-9583-y]
- 25 Wu XM, Ji KQ, Wang HY, Li GF, Zang B, Chen WM. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 248-251 [PMID: 19910834 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bd6370]
- 26 Besselink MG, Timmerman HM, Goskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LM, Gooszen HG, Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg* 2004; 4: 12 [PMID: 15456517 DOI: 10.1186/1471-2482-4-12]
- 27 胡敏. 集束化护理在胸部外伤患者中的应用研究. 中华现代护理杂志 2014; 49: 824-826
- 28 Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, Zhu Y, Xia B. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012; 51: 523-530 [PMID: 22449657 DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6685]



- 29 Malangoni MA, Martin AS. Outcome of severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 2005; 189: 273-277 [PMID: 15792749 DOI: 10.1016/j.jamsurg.2004.11.013]
- 30 Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90: 407-420 [PMID: 12673741 DOI: 10.1002/bjs.4179]
- 31 Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2255-2262 [PMID: 12358242 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05979.x]
- 32 鲍劲松, 靖大道, 汪佩文, 王兴鹏. 早期空肠内营养在重症急性胰腺炎综合治疗中的疗效观察. *胃肠病学* 2006; 11: 259-262
- 33 崔熙娟, 李小妹, 乔丽娜, 单涛, 陈鑫. 早期肠内营养促进重症急性胰腺炎预后效果的系统评价. *护理管理杂志* 2013; 13: 536-538
- 34 Li X, Ma F, Jia K. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours for acute pancreatitis: evidence based on 12 RCTs. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2327-2335 [PMID: 25399541 DOI: 10.12659/MSM.892770]
- 35 张捷先. 肠内肠外营养支持治疗重症胰腺炎疗效评价. *中国实用医药* 2013; 8: 65-66
- 36 刘芳, 陈丽丽, 王宣丽, 汪敏. 集束化护理在重症急性胰腺炎患者肠内营养管理中的应用及评价. *泸州医学院学报* 2016; 39: 276-279
- 37 张爱娥, 温晓红. 集束化护理预防脓毒症患者胃肠功能障碍的临床应用. *中国医药导报* 2015; 12: 117-121
- 38 张雪梅. 早期集束化护理对小儿脓毒症患者肠功能的预防效果观察. *中国现代医生* 2015; 53: 144-146
- 39 王丽娜, 宋敏, 柏玲, 杨雪, 王维霞. 集束化护理干预在急性重症胰腺炎肠内营养中的应用. *中华全科医学* 2015; 13: 1534-1536
- 40 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). *中国实用内科杂志* 2013; 33: 530-535
- 41 刘晶星, 温娜, 王海莲, 张艳萍. 深静脉置管的临床应用及护理进展. *护理研究* 2007; 21: 616-663
- 42 Marschall J, Mermel LA, Fakih M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP, Pettis AM, Rupp ME, Sandora T, Maragakis LL, Yokoe DS. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 Suppl 2: S89-S107 [PMID: 25376071 DOI: 10.1086/676533]
- 43 陈燕春, 王玺, 陈倪, 刘敏, 田荣. 集束化护理预防导管相关性血流感染的探讨. *四川医学* 2013; 34: 448
- 44 邹毓媚, 吴益芬, 李俊儿. 集束化护理在预防血液透析导管相关血流感染的效果分析及护理. *护士进修杂志* 2013; 28: 665-667
- 45 Longmate AG, Ellis KS, Boyle L, Maher S, Cairns CJ, Lloyd SM, Lang C. Elimination of central-venous-catheter-related bloodstream infections from the intensive care unit. *BMJ Qual Saf* 2011; 20: 174-180 [PMID: 21303772 DOI: 10.1136/bmjqs.2009.037200]
- 46 翟巾帼, 张利岩, 高艳红, 毛莎. 集束化策略在防止中心静脉导管相关性血流感染中的应用. *护理研究* 2010; 24: 2345-2346
- 47 周小丽. 循证护理在重症急性胰腺炎护理中的应用分析. *吉林医学* 2013; 34: 7039
- 48 龚爱民. 胰腺炎的治疗. *中华医学研究杂志* 2010; 8: 8-10
- 49 郑兴学, 王廷明, 魏洪斌, 张志明, 李永忠, 刘玉豪. 老年重症胰腺炎经腹腔镜腹腔置管灌洗引流治疗的体会. *腹腔镜外科杂志* 2009; 8: 56-57
- 50 Sackley CM, Burton CR, Herron-Marx S, Lett K, Mant J, Roalfe AK, Sharp LJ, Sheehan B, Stant KE, Walker ME, Watkins CL, Wheatley K, Williams J, Yao GL, Feltham MG. A cluster randomised controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke living in UK care homes (OTCH): study protocol. *BMC Neurol* 2012; 12: 52 [PMID: 22776066 DOI: 10.1186/1471-2377-12-52]
- 51 Fairall L, Bachmann MO, Lombard C, Timmerman V, Uebel K, Zwarenstein M, Boule A, Georgeu D, Colvin CJ, Lewin S, Faris G, Cornick R, Draper B, Tshabalala M, Kotze E, van Vuuren C, Steyn D, Chapman R, Bateman E. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster-randomised trial. *Lancet* 2012; 380: 889-898 [PMID: 22901955 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60730-2]
- 52 李静, 张志贤, 易代碧. 集束干预策略在重症胰腺炎患者留置胃管中的应用. *中国医药指南* 2015; 13: 189-190
- 53 吴永红, 高丽琴, 李琴. 集束化护理在重症急性胰腺炎患者早期护理的应用. *实用临床医药杂志* 2014; 18: 45-47
- 54 孙祝英, 梁韶春, 张燕, 柴贺贺. 急性重症胰腺炎的集束化护理体会. *大家健康* 2015; 9: 227-228
- 55 李颖, 孙雪梅, 陆霞. 集束化护理在重症胰腺炎肠功能障碍中的应用. *护士进修杂志* 2014; 29: 250-251
- 56 Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1513-1520 [PMID: 17555143]
- 57 楼恺嫔, 龚自华, 袁耀宗. 大黄素对急性胰腺炎胰腺组织TGFβ1表达的影响. *中国中西医结合杂志* 2001; 21: 433-436
- 58 陈德昌, 景炳文, 张翔宇, 王越波. 大黄对肠粘膜屏障的保护作用. *中国危重病急救医学* 1994; 6: 329-331
- 59 李云霞. 新生儿急性胃肠功能衰竭的X线诊断. *中国临床医生* 2004; 32: 53-54
- 60 魏睦新, 李建军, 江幼学, 轩原清史. 急性胰腺炎大鼠清胰汤治疗的肠动力作用机制. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1369-1372
- 61 罗少媚, 叶营, 陈华梅. 中药清胰汤治疗重症急性胰腺炎的临床观察. *中国实用医药* 2015; 10: 155-156
- 62 成向进, 张会哲, 林朝亮, 朱红林. 大承气汤加味治疗急性胰腺炎合并胃肠功能障碍的临床研究. *中国中医急症* 2014; 11: 2091-2092
- 63 蔡玲. 大承气汤对改善重症急性胰腺炎患者胃肠功能障碍临床观察. *中国中医急症* 2014; 23: 155-156
- 64 桑怡, 何嘉莹, 何侠垠, 王小奇, 刘庆生. 电针对重症急性胰腺炎患者胃肠功能障碍及炎症因子的影响. *浙江中医药大学学报* 2014; 8: 1016-1018
- 65 王彪猛, 刘德科, 马强, 张永聪, 杨永林, 洪金鹏, 陈嘉屿. 穴位注射新斯的明序贯治疗重症急性胰腺炎肠功能障碍的临床观察. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 9: 634-636
- 66 刘迪, 甘慧玲, 童巧薇. 综合性护理干预对胃肠道手术患者术后胃肠蠕动功能和并发症的影响. *中国现代医生* 2014; 52: 114-116
- 67 陈丽华. 集束化护理联合中医护理干预在重症急

- 性胰腺炎中的效果分析. 辽宁中医杂志 2015; 42: 1340-1342
- 68 张清云. 集束化护理在75例重症急性胰腺炎中的应用. 河南医学高等专科学校学报 2016; 28: 237-238
- 69 邱晓华, 邱海波. CRRT在重症感染患者中的应用进展. 中华急诊医学杂志 2011; 20: 774-776
- 70 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos GG, Vege SS, Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 71 黄朝晖, 彭侃夫, 李宁, 吴忆, 张莹, 吴雄飞. 重症急性胰腺炎血液净化模式和时机的选择. 中国中西医结合急救杂志 2013; 20: 332-336
- 72 杨林, 钟文旗, 彭爱民, 夏敬彪. 血液净化治疗重症急性胰腺炎的临床研究. 中国中西医结合急救杂志 2012; 19: 107-108
- 73 Wang S, Xu L, Feng X, Li S, Feng Q, Liu C, Zhang X, Zhao Q. Is continuous venovenous hemofiltration effective against severe acute pancreatitis? *Artif Organs* 2013; 37: 615-622 [PMID: 23461644 DOI: 10.1111/aor.12051]
- 74 Zhang J, Yuan C, Hua G, Tong R, Luo X, Ying Z. Early gut barrier dysfunction in patients with severe acute pancreatitis: attenuated by continuous blood purification treatment. *Int J Artif Organs* 2010; 33: 706-715 [PMID: 21077043]
- 75 Chen ZH, Liu ZH, Yu C, Ji DX, Li LS. Endothelial dysfunction in patients with severe acute pancreatitis: improved by continuous blood purification therapy. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 393-400 [PMID: 17551902]
- 76 Zhang L, Song TT, Dai SY, Zhang L, Li XM, Rui ZR, Gui YY. The research progress on application of cluster of intervention for nursing. *Journal of Nurses Training* 2012; 27: 2038-2040
- 77 Guo XM, Zhang CM, Liu Y, Yu GY. Research progress on application of bundles of care. *Zhongguo Huli Yanjiu* 2015; (6): 647-649
- 78 魏学玲, 程青虹, 闫婷. 集束化护理在ICU患者行CRRT体外循环中的应用. 临床医学专集 2015; 416-417
- 79 Hamada S, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Tsuji I, Shimosegawa T, Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2014; 43: 1244-1248 [PMID: 25084001 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000200]
- 80 Zhu B, Zheng F, Liu N, Zhu MH, Xie J, Ye JR, Zhang J, Jiang DQ, Yang C, Jiang Y. Diagnostic value of surfactant protein-a in severe acute pancreatitis-induced acute respiratory distress syndrome. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1728-1734 [PMID: 25256693 DOI: 10.12659/MSM.891272]
- 81 宛丽干, 巧秀, 王红. 集束化护理应用于预防手术部位感染的探讨. 护士进修杂志 2014; 29: 1334-1336
- 82 单君, 朱健华, 顾艳茹. 集束化护理理念及其临床应用的研究进展. 护士进修杂志 2010; 25: 889-891
- 83 Resar R, Griffin FA, Haraden C, Nolan TW. Using care bundles to improve health care quality[EB/OL].[2013-03-20]. Available from: URL: <http://www.ihi.org/resources/Pages/IHIWhitePapers/UsingCareBundles.aspx>

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

## Tim-3在肝脏疾病中的调节作用

唐映梅, 徐加敏

### ■背景资料

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子(T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule, Tim)-3是Tim家族中的重要一员, 作为负性调控因子下调I型T淋巴细胞免疫。Tim-3对天然免疫和适应性免疫的调控, 进而参与多种免疫性疾病。Tim-3分子的多态性与疾病易感性也有一定关系, 因此将Tim-3作为一种新靶点, 为临床治疗提供新的策略。

唐映梅, 徐加敏, 昆明医科大学第二附属医院消化内科  
云南省肝病研究中心 云南省昆明市 650101

唐映梅, 副主任医师, 主要从事自身免疫性肝病方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360072, 81660102.

作者贡献分布: 本文由唐映梅与徐加敏共同完成。

通讯作者: 唐映梅, 副主任医师, 650101, 云南省昆明市滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院消化内科, 云南省肝病研究中心. tangyingmei\_med@kmmu.edu.cn  
电话: 0871-63402288

收稿日期: 2017-03-21

修回日期: 2017-05-15

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-08-18

### Regulatory role of Tim-3 in liver diseases

Ying-Mei Tang, Jia-Min Xu

Ying-Mei Tang, Jia-Min Xu, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Research Center for Liver Diseases, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360072 and No. 81660102.

Correspondence to: Ying-Mei Tang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Research Center for Liver Diseases, 374 Dianmian Avenue, Kunming 650101, Yunnan Province, China. tangyingmei\_med@kmmu.edu.cn

Received: 2017-03-21

Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-08-18

### Abstract

T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule (Tim)-3 is a member of the Tim family. As a newly found type-1 surface molecule in recent years, Tim-3 is specifically expressed on T helper 1(Th1) cells and acts as a negative regulator of Th1 cell function by triggering cell death upon interaction with its ligand, galectin-9. Tim-3 is also expressed on other cell types, such as natural killer cells, dendritic cells and monocytes. Furthermore, Tim-3 participates in the regulation of autoimmune diseases and other immune-mediated diseases. An understanding of the function of Tim-3 in different cell types under different immune conditions and the underlying regulatory mechanism will be helpful to reveal the therapeutic potential of Tim-3. Numerous studies have demonstrated a strong association between Tim-3 pathway and the development of liver diseases in recent years. Here we review the regulatory role of Tim-3 in liver diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tim-3; Liver diseases; Immunomodulatory

Tang YM, Xu JM. Regulatory role of Tim-3 in liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2080-2087 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2080.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2080>

### 摘要

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子(T-cell

### ■同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科; 张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心



immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule, Tim)-3是Tim家族中的一员, 为近年来新发现的一种在辅助I型T淋巴细胞(Help T cell 1, Th1)上特异性表达的I型细胞表面分子. Tim-3作为负性调节因子通过与其配体Galectin-9结合引起细胞死亡, 进而调控Th1型细胞功能. Tim-3还表达于其他类型细胞表面, 如自然杀伤细胞、树突状细胞和单核细胞, 对自身免疫性疾病和其他免疫介导的疾病进行免疫调控. 对Tim-3在不同细胞不同免疫条件下的功能以及如何调节进行研究, 将有利于研发Tim-3的潜在治疗作用. 近年来大量研究显示Tim-3通道与肝脏疾病发生发展有着密切关系, 本文就其在肝脏疾病中的调节作用做一总结.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Tim-3; 肝脏疾病; 免疫调节

**核心提要:** T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子(T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule, Tim)-3在维持宿主免疫耐受中具有十分重要的作用, 通过对天然免疫和适应性免疫进行调节广泛参与多种肝脏疾病的发生发展. 通过对Tim-3功能及其调节方式的研究, 将有助于研发其潜在的治疗效用, 尤其在自身免疫性肝病临床治疗中.

唐映梅, 徐加敏. Tim-3在肝脏疾病中的调节作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2080-2087 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2080.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2080>

## 0 引言

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子(T-cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule, Tim)-3为一种表达于辅助I型T淋巴细胞(Help T cell 1, Th1)上的特异性表面分子, 是Tim家族的成员之一, 在免疫介导的疾病中具有十分重要的作用. Tim-3可通过与天然配体半乳糖凝集素-9(Galectin-9)结合, 给T淋巴细胞提供一种负性共刺激信号, 触发Th1细胞死亡进而下调Th1型细胞活性<sup>[1,2]</sup>. 研究<sup>[3]</sup>显示, Tim-3/Galectin-9通道可抑制幼稚T细胞向能分泌白介素-17(interleukin-17, IL-17)的Th17细胞分化. Tim-3信号通道在体内有抑

制Th1和Th17细胞相关的适应性炎症反应和维持机体免疫耐受能力. 此外, Tim-3也表达于活化后的Th17细胞、CD8<sup>+</sup>和细胞毒性T淋巴细胞表面, Tim-3在CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>上表达失调与自身免疫性疾病、病毒感染和肿瘤疾病密切相关<sup>[4-6]</sup>.

Tim-3除了与适应性免疫有关外, 还调节天然免疫<sup>[7,8]</sup>. 大量研究表明, Tim-3也表达于树突状细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和单核细胞上, 而Tim-3在这些细胞上过表达与病情恶化有关. Tim-3分子的多态性与疾病易感性也有一定关系, 研究<sup>[9-11]</sup>发现慢性乙型肝炎和丙型肝炎发生发展与Tim-3多态性有关. Tim-3/Galectin-9通道参与多种疾病发生发展, 包括过敏、自身免疫性疾病、移植免疫、肿瘤、感染等多种疾病, Tim-3分子在未来临床治疗中将成为新的靶点<sup>[12-14]</sup>. 近年来Tim-3在肝脏疾病方面研究成为新的热点, Tim-3对肝脏疾病的影响日益受到人们的重视, 以下就Tim-3分子在肝脏疾病中的调节作用给予综述.

## 1 Tim-3与病毒性肝炎

近年来, 大量研究凸显出Tim-3在肝炎病毒感染过程中对宿主免疫调节的重要性. Tim-3作为负性调节因子, 能够下调天然免疫和适应性免疫, 这对肝炎病毒逃避宿主免疫攻击十分有利. 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者易演变成为慢性感染, 可进展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 而Tim-3的多态性对肝炎病毒感染慢性化以及进一步恶化为肝硬化和HCC有一定作用, 但目前研究依然停留在对Tim-3表达与病毒感染之间的关系的研究, 对具体调控机制尚未完全知晓.

**1.1 Tim-3与甲型病毒性肝炎** Tim-3在甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)感染中的相关研究相对较少, 但有提示二者存在一定关系. HAV经粪-口在人群中传播, 首先识别宿主细胞相应的受体并黏附于细胞表面, 进而侵入细胞体内. 上个世纪末, 曾在非洲绿猴细胞上鉴定出HAV细胞受体-1(HAV cellular receptor-1, HAVcr-1), 随后发现人类也存在相应HAV受体HuHAVcr-1<sup>[15,16]</sup>. HuHAVcr-1即Tim-1, 也是Tim家族中的一员, 在肾脏和肝脏中最先被发现, 选择性表达于分化的Th2细胞表面, 参与Th2型

## ■ 研究前沿

Tim-3在病毒持续感染、肿瘤微环境和自身免疫性肝病中具有十分重要调节作用, 可减轻宿主-移植物之间的排斥反应. 但是, 目前仍然处于对Tim-3表达的研究阶段, 在不同的疾病中不同的细胞上以及具体的调节通道尚需要大量的深入研究来阐明.

## ■ 创新盘点

本文系统阐述了Tim-3研究在肝脏疾病中免疫调节的重要性, 以及揭示亟待解决的问题, 为后续研究提供一定的指导。

免疫应答反应. Tim-3又名HAVcr-2, 其胞外段免疫球蛋白区与Tim-1具有57%的同源性<sup>[17]</sup>, 因此Sui等<sup>[18]</sup>推断Tim-3为HAV的另一细胞受体, 他们的后续研究结果表明Tim-3分子并未与HAV直接结合, 但是能够促进HAV侵入靶细胞内. Tim-3/HAVcr-2能够调节巨噬细胞活性和功能<sup>[1]</sup>, 且在Th1型免疫调节中作为负性细胞因子, Tim-3可能通过其信号通道转换为一种对Th1细胞、巨噬细胞及DC细胞等适应性或天然免疫细胞的负性调节信号, 进而有利于HAV对机体的侵入. 目前, Tim-3在HAV感染方面研究甚少, Tim-3对HAV感染的促进关系尚缺乏足够证据, 其具体机制仍需大量研究进一步明确.

**1.2 Tim-3与乙型病毒性肝炎** Tim-3在乙型病毒性肝炎中具有十分重要作用, 尤其对慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的演变及进程的调节更为突出. 研究<sup>[4]</sup>发现, 同健康人群比较, 急性乙型病毒性肝炎(acute hepatitis B, AHB)和CHB患者外周血CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞Tim-3表达明显增多. 在CHB患者中, 重度组Tim-3<sup>+</sup>T淋巴细胞比例多于中度组, 且与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶、总胆红素及国际标准化比值呈正相关, 经抗病毒治疗后, 处于缓解期的CHB和康复期的AHB患者外周血CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞Tim-3表达均有下降, 提示Tim-3基因高表达在CHB患者肝脏免疫损伤调节中占有十分重要的作用.

Tim-3还可能参与HBV感染慢性化过程. 近年来, 大量研究发现CHB患者特异性T淋巴细胞耗竭和免疫应答能力减弱甚至缺失, 由于CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞应答不足, HBV清除受限, 进而促进HBV感染慢性化, 而该现象与Tim-3有着千丝万缕的关系. Dinney等<sup>[19]</sup>研究发现, 在无症状HBV感染、活动期CHB和HBV相关性HCC三组患者中, 特异性CD8<sup>+</sup>T细胞数相似, 但第一组较后两组能分泌大量干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 且Tim-3阴性细胞频数较高. Nebbia等<sup>[20]</sup>发现CHB患者Tim-3和Galectin-9表达增高. Tim-3高表达于HBV特异性T淋巴细胞, 尤其是CD8<sup>+</sup>效应T淋巴细胞. 这些表达Tim-3的特异性T淋巴细胞易触发Galectin-9而引发自身凋亡, 分泌IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 的能力下降. 封闭Tim-3/Galectin-9

通道后, 特异性CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞功能明显恢复, IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 大量分泌, 对HBV的免疫应答效率增高<sup>[20]</sup>. 通过以上结果提示Tim-3在CHB患者T淋巴细胞耗竭中起到关键的调节作用. 除T淋巴细胞耗竭现象外, Gao等<sup>[21]</sup>还在他们研究中发现, 包括免疫耐受期和免疫活动期在内的CHB患者外周血CD14<sup>+</sup>单核细胞(mononuclear cells, Mo)表面Tim-3分子及其mRNA表达均显著高于健康对照组, 其中免疫活动期CHB患者外周血CD14<sup>+</sup>Mo细胞表面Tim-3分子表达还与ALT呈正相关. 可见Mo细胞表面Tim-3分子表达与CHB发作密切相关, 但无论在T淋巴细胞耗竭还是Mo细胞免疫应答调节中, Tim-3/Galectin-9信号通路通过何种机制进行调节, 目前仍不能够明确, 还需进一步深入研究.

Tim-3的多态性在HBV感染中有一定影响作用. 研究<sup>[9]</sup>发现, Tim-3多态性基因片段-1516G/T能够影响CHB易感性和HBV感染相关性HCC, 研究结果也潜在揭示Tim-3在慢性HBV感染及HBV感染相关性HCC中可诱导HBV特异性CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞失能和耗竭. 另一项研究<sup>[10]</sup>显示, Tim-3基因变异在HBV感染进程中具有十分重要作用, 一些特定的多肽性基因还可能增加患HBV相关性HCC的几率, 促进乙肝表面抗原的清除. 对Tim-3多态性和表观遗传学的研究, 有助于预防HBV感染以及对感染后期各阶段实施针对性干扰, 实现个性化治疗的目的.

**1.3 Tim-3与丙型病毒性肝炎** 大量研究结果表明, 慢性丙型病毒性肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者同样存在Tim-3介导的T淋巴细胞失能和耗竭现象, 导致HCV持续感染. Tim-3在HCV感染过程中作为负性调节因子高表达于CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>等淋巴细胞表面, 封闭Tim-3/Galectin-9通道能够逆转效应细胞的凋亡, 恢复宿主抗病毒能力. Tim-3还能调控调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞)与效应T细胞之间的平衡, 一方面促进Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞增殖, 上调Treg细胞功能, 一方面诱导抗HCV效应T细胞凋亡, 降低宿主抗病毒免疫应答能力, 导致机体免疫耐受<sup>[22,23]</sup>. 在对HCV的天然免疫应答中, Tim-3的负性调节作用尤为关键, Tim-3可协同程序性死亡因子1和抑制性细胞因子1, 限制信号转导子和转录激动子1的磷酸化

水平, 进而调控单核/巨噬细胞, 抑制IL-12的分泌<sup>[24]</sup>. Tim-3通过对Mo细胞的免疫调节影响IL-12/IL-23之间的平衡, 促进Th17淋巴细胞的分化, 大量分泌IL-17, 为HCV持续感染及自身免疫性疾病的形成创造良好的环境<sup>[25]</sup>. NK细胞是免疫系统不可缺少的天然免疫细胞, 能够通过直接或间接致死靶细胞, 清除入侵的病毒. HCV能够破坏机体正常的免疫系统, 以利于逃避宿主免疫攻击和持续感染. 研究<sup>[26,27]</sup>发现, CHC患者体内NK细胞明显减少, 其免疫功能也出现异常. 然而Tim-3高表达于NK细胞, 尤其是CD56<sup>dim</sup>NK细胞. 可见, Tim-3在HCV感染过程中对NK细胞免疫功能进行调节. Tim-3被认为是NK细胞成熟的标记物之一, 通过与其抗体相互作用后可抑制NK细胞杀伤活性, 提示与表达Tim-3配体的靶细胞作用后对NK细胞功能进行下调<sup>[28]</sup>. 值得注意的是, Tim-3高表达可能是HCV感染引起的NK细胞功能失调的结果, 而不是失调的原因. miR-155可通过调控Tim-3的表达进而影响NK细胞IFN- $\gamma$ 的分泌<sup>[26]</sup>, 其调节机制可能为抗HCV治疗提供新靶点.

## 2 Tim-3与自身免疫性肝病

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一组由自身免疫介导的慢性肝胆系统损伤性疾病, 包括自身免疫性肝炎、原发性胆汁胆管炎和原发性硬化性胆管炎, 其病因及发病机制目前尚未完全知晓. 近年来Tim-3在自身免疫性疾病中的研究已成为焦点, 但是在AILD方面的研究较少.

CD4<sup>+</sup>效应T淋巴细胞在AIH中占有主导地位, 能通过大量增殖和分泌IFN- $\gamma$ 损伤肝细胞. Longhi等<sup>[29-31]</sup>研究表明, 在AILD中CD4<sup>+</sup>效应T淋巴细胞免疫应答能力取决于Treg细胞免疫调节功能. 而由于Treg细胞功能缺陷导致不能正常调控效应细胞的增殖和IFN- $\gamma$ 等效应细胞因子的释放. 此后研究<sup>[5]</sup>发现AIH患者Tim-3和Galectin-9均低表达于效应T淋巴细胞和Treg细胞表面, 并导致Treg细胞功能缺陷和效应T淋巴细胞对Treg细胞调控的敏感性降低. Galectin-9<sup>+</sup>Treg细胞除了能够诱导效应细胞凋亡外, 还能通过分泌IL-10抑制免疫反应<sup>[5]</sup>. Th17细胞也参与AILD的发生发展, Lv等<sup>[32]</sup>研究提示Tim-3可能通过Treg细胞对Th17细胞进

行免疫调控.

效应T淋巴细胞和Treg细胞功能缺陷现象不仅出现在AIH中, 还出现在自身免疫性肝炎/原发性硬化性胆管炎重叠综合征中, Tim-3和Galectin-9表达也较健康受试者下调<sup>[5]</sup>. 此外, 研究<sup>[33]</sup>发现通过干扰Tim-3/Galectin-9信号通道能够改善刀豆素A诱导的免疫性肝损伤. Galectin-9能够有选择的诱导CD4<sup>+</sup>效应T淋巴细胞凋亡, 还能有效地减少IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 和IL-6等促炎因子释放. Tim-3/Galectin-9信号通道能够提高效应T淋巴细胞凋亡敏感性和Treg细胞凋亡耐受性<sup>[23]</sup>, 因此Tim-3可能通过调控CD4<sup>+</sup>效应T淋巴细胞和Treg细胞之间的平衡关系, 进而抑制失控的炎性反应, 改善免疫性肝损伤. 综上研究结果, 可推测在AILD中Tim-3和Galectin-9的表达减少, 进而丧失限制炎性免疫的能力, 但是此推测尚缺乏大量的研究证实.

## 3 Tim-3与非酒精性脂肪性肝病

近期有研究提示Tim-3参与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生发展. Tim-3/Galectin-9信号通道一方面诱导激活的NKT细胞凋亡, 一方面又通过调控肝Kuffer细胞分泌IL-15促进NKT细胞的增殖, 进而影响NKT细胞数量及功能, 调节肝脏局部微环境<sup>[34]</sup>. NKT细胞在NAFLD形成机制中具有十分重要作用, 局部或其他微环境因素引起的NKT细胞的凋亡可导致慢性炎症产生, 进一步形成肝细胞脂肪变性和胰岛素抵抗<sup>[35,36]</sup>. 增加肝NKT细胞能够逆转肝细胞脂肪变性和胰岛素抵抗, 还能下调炎性信号通道. Tim-3主要表达于CD4<sup>+</sup>NKT细胞表面, 上调Tim-3表达后肝细胞脂肪变性持续进展, 经Galectin-9诱导后大量CD4<sup>+</sup>NKT细胞凋亡<sup>[34]</sup>, 由此可见Tim-3参与肝细胞脂肪变性的发生发展. 除对饮食调节外, 对Tim-3的深入研究将可能为NAFLD的治疗提供新的靶点.

## 4 Tim-3与肝纤维化及肝硬化

近年来有研究提示Tim-3对肝纤维化及肝硬化的形成具有促进作用. Th1/Th2之间免疫平衡影响IFN- $\gamma$ 和IL-4的分泌. NK细胞也能分泌IFN- $\gamma$ 并通过拮抗活化的星状细胞起到抗肝纤维化作用<sup>[37]</sup>, IL-4则能够促进肝纤维化进展. Tim-3负性调控Th1型免疫, 出现Th2型免

### 应用要点

辅助抗病毒和抗癌、抑制自身免疫性肝病炎症反应、减轻移植排斥反应的治疗具有潜在的应用前景.



### ■同行评价

本文对Tim-3分子在肝脏疾病中的调节作用进行了全面综述, 对疗程医务人员开阔视野、把握前沿具有一定参考价值。

疫偏移<sup>[1]</sup>, 进而对肝纤维化进展进行调控<sup>[38]</sup>。Wu等<sup>[39]</sup>研究表明, 晚期血吸虫病患者外周血CD56<sup>+</sup>NK细胞Tim-3表达呈上调, 并与患者肝纤维化指标三型前胶原N端肽、层黏连蛋白、IV型胶原和IL-4水平呈正相关, 与IFN- $\gamma$ 水平呈负相关。Tim-3基因多态性对肝脏疾病病程、肝硬化和HCC的形成也有一定关系<sup>[9,40]</sup>, 而Tim-3/Galectin-9信号通道可通过调节Th1/Th2进而调控肝脏疾病进程<sup>[20]</sup>。目前Tim-3对肝硬化的调节及通过何种方式影响其形成尚缺乏研究证实。

## 5 Tim-3与HCC

近期有研究<sup>[41,42]</sup>突出肿瘤微环境在HCC发生发展、侵袭和转移过程中的重要调节作用, 而包括肿瘤侵袭的淋巴细胞和肿瘤相关巨噬细胞在内的免疫细胞构成了肿瘤微环境的重要间质成分。Yan等<sup>[6]</sup>研究发现Tim-3/Galectin-9信号通道参与HCC的发生发展。Tim-3和Galectin-9在HCC组织中表达明显增多, Galectin-9通过与Tim-3结合促进Treg细胞增殖, 并诱导CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞凋亡, 同时减少IFN- $\gamma$ 的分泌。此外, Tim-3在外周血单核细胞和HCC组织中的巨噬细胞上的表达显著增高, 且Tim-3的表达与HCC分期呈正相关, 与患者存活数呈负相关<sup>[43]</sup>。HCC患者体内转化生长因子- $\beta$ 也明显增多, 并能选择性的激活巨噬细胞和促进Tim-3在其表面大量表达。Tim-3可通过上调IL-6的分泌促进HCC的生长, 对Tim-3进行干扰后, 显著抑制HCC的生长和扩散。根据以上研究结果, Tim-3可下调患者对HCC的免疫应答能力, 以利于癌细胞的持续发展和扩散。Tim-3在HCC中的表达还与其基因多态性有关, rs10053538基因型可显著提高Tim-3在癌组织、癌旁组织和肝硬化组织中的表达<sup>[44]</sup>。然而有报道<sup>[45,46]</sup>Tim-3能够发挥抗肿瘤免疫应答的作用, 其原因可能是不同组织决定Tim-3的表型和在肿瘤微环境中的作用。

## 6 Tim-3与移植免疫

目前肝移植已成为各种原因所致的严重终末期肝病的最佳治疗措施, 但术后排斥反应一直是影响肝移植疗效的重要问题。Tim-3对Th1型免疫进行负性调控<sup>[1]</sup>, 在维持机体正常免疫耐受过程中具有十分重要作用。在同型异体免疫

和移植排斥中, Tim-3具有维持机体内环境稳态的作用。Tim-3通道可通过Treg细胞抑制抗原特异性效应T淋巴细胞功能, 进而下调Th1型免疫介导的免疫损伤, 减少局部炎症反应, 促进免疫耐受的形成。研究<sup>[47,48]</sup>显示在移植抗宿主疾病中, Tim-3及其配体表达显著增多, 尤其Tim-3在包括供体和受体来源的肝CD8<sup>+</sup>T细胞表面表达急剧增加。阻断Tim-3通道后, IFN- $\gamma$ 分泌和供体来源的特异性CD8<sup>+</sup>T细胞数量增加, 抗宿主免疫反应出现恶化<sup>[49]</sup>。Liu等<sup>[50,51]</sup>研究表明, Tim-3/Galectin-9信号通道可通过抑制肝移植受体T淋巴细胞活性和促进CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞凋亡, 进而负性调控Th1型免疫反应, 减轻原位肝移植保存损伤和缺血再灌注损伤。Tim-3通过调节Th1型免疫对维持肝移植患者内环境稳态和减轻免疫损伤具有极其重要的作用, 为解决肝移植免疫损伤提供新的靶点, 提高肝移植的成活率。

## 7 小结

Tim-3作为负性免疫调节因子, 对维持机体免疫耐受和内环境稳态具有十分重要作用。Tim-3不仅对适应性免疫进行调节, 还参与天然免疫, 尤其对NK细胞和单核巨噬系统的调控。在目前Tim-3与肝脏疾病的研究中, 主要集中于对Tim-3表达水平与疾病的关系以及其信号通道对肝脏疾病的免疫调节作用, 但对Tim-3在肝脏疾病中的调节通过何种方式及其具体机制尚缺乏足够研究。近年来在Tim-3基因多态性与肝脏疾病研究也越来越多, 作为新的治疗靶点, 对其调节机制进一步研究, 渴望能够为肝脏疾病临床治疗提供新的治疗方案。

## 8 参考文献

- Freeman GJ, Casasnovas JM, Umetsu DT, DeKruyff RH. TIM genes: a family of cell surface phosphatidylserine receptors that regulate innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2010; 235: 172-189 [PMID: 20536563 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2010.00903.x]
- Yang S, Wang J, Chen F, Liu G, Weng Z, Chen J. Elevated Galectin-9 Suppresses Th1 Effector Function and Induces Apoptosis of Activated CD4<sup>+</sup> T Cells in Osteoarthritis. *Inflammation* 2017; 40: 1062-1071 [PMID: 28393295 DOI: 10.1007/s10753-017-0549-x]
- Seki M, Oomizu S, Sakata KM, Sakata A, Arikawa T, Watanabe K, Ito K, Takeshita K, Niki T, Saita N, Nishi N, Yamauchi A, Katoh S, Matsukawa A, Kuchroo V, Hirashima M. Galectin-9 suppresses

- the generation of Th17, promotes the induction of regulatory T cells, and regulates experimental autoimmune arthritis. *Clin Immunol* 2008; 127: 78-88 [PMID: 18282810 DOI: 10.1016/j.clim.2008.01.006]
- 4 Wu W, Shi Y, Li J, Chen F, Chen Z, Zheng M. Tim-3 expression on peripheral T cell subsets correlates with disease progression in hepatitis B infection. *Virology* 2011; 8: 113 [PMID: 21392402 DOI: 10.1186/1743-422X-8-113]
  - 5 Liberal R, Grant CR, Holder BS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology* 2012; 56: 677-686 [PMID: 22371007 DOI: 10.1002/hep.25682]
  - 6 Yan J, Zhang Y, Zhang JP, Liang J, Li L, Zheng L. Tim-3 expression defines regulatory T cells in human tumors. *PLoS One* 2013; 8: e58006 [PMID: 23526963 DOI: 10.1371/journal.pone.0058006]
  - 7 Mattei F, Schiavoni G. TIM-3 as a molecular switch for tumor escape from innate immunity. *Front Immunol* 2013; 3: 418 [PMID: 23316202 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00418]
  - 8 Han G, Chen G, Shen B, Li Y. Tim-3: an activation marker and activation limiter of innate immune cells. *Front Immunol* 2013; 4: 449 [PMID: 24339828 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00449]
  - 9 Li Z, Liu Z, Zhang G, Han Q, Li N, Zhu Q, Lv Y, Chen J, Xing F, Wang Y, Li F. TIM3 gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis B virus infection: impact on disease susceptibility and hepatocellular carcinoma traits. *Tissue Antigens* 2012; 80: 151-157 [PMID: 22587604 DOI: 10.1111/j.1399-0039.2012.01898.x]
  - 10 Liao J, Zhang Q, Liao Y, Cai B, Chen J, Li L, Wang L. Association of T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule 3 (Tim-3) polymorphisms with susceptibility and disease progression of HBV infection. *PLoS One* 2014; 9: e98280 [PMID: 24867713 DOI: 10.1371/journal.pone.0098280]
  - 11 Pei JP, Jiang LF, Ji XW, Xiao W, Deng XZ, Zhou ZX, Zhu DY, Ding WL, Zhang JH, Wang CJ, Jing K. The relevance of Tim-3 polymorphisms and F protein to the outcomes of HCV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1377-1386 [PMID: 27230511 DOI: 10.1007/s10096-016-2676-y]
  - 12 Li X, Zhao YQ, Li CW, Yuan FL. T cell immunoglobulin-3 as a new therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 1145-1149 [PMID: 22998573 DOI: 10.1517/14728222.2012.726616]
  - 13 Yan WJ, Sun P, Wei DD, Wang SX, Yang JJ, Li YH, Zhang C. T cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule 3 on CD14<sup>+</sup> monocytes serves as a novel biological marker for diabetes duration in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2016; 7: 867-873 [PMID: 27182056 DOI: 10.1111/jdi.12523]
  - 14 Du W, Yang M, Turner A, Xu C, Ferris RL, Huang J, Kane LP, Lu B. TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E645 [PMID: 28300768 DOI: 10.3390/ijms18030645]
  - 15 Feigelstock D, Thompson P, Mattoo P, Kaplan GG. Polymorphisms of the hepatitis A virus cellular receptor 1 in African green monkey kidney cells result in antigenic variants that do not react with protective monoclonal antibody 190/4. *J Virol* 1998; 72: 6218-6222 [PMID: 9621093]
  - 16 Kaplan G, Totsuka A, Thompson P, Akatsuka T, Moritsugu Y, Feinstone SM. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J* 1996; 15: 4282-4296 [PMID: 8861957]
  - 17 Sui L, Zhang W, Liu Q, Chen T, Li N, Wan T, Yu M, Cao X. Cloning and functional characterization of human septin 10, a novel member of septin family cloned from dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304: 393-398 [PMID: 12711328 DOI: 10.1016/S0006-291X(03)00601-6]
  - 18 Sui L, Zhang W, Chen Y, Zheng Y, Wan T, Zhang W, Yang Y, Fang G, Mao J, Cao X. Human membrane protein Tim-3 facilitates hepatitis A virus entry into target cells. *Int J Mol Med* 2006; 17: 1093-1099 [PMID: 16685421 DOI: 10.3892/ijmm.17.6.1093]
  - 19 Dinney CM, Zhao LD, Conrad CD, Duker JM, Karas RO, Hu Z, Hamilton MA, Gillis TR, Parker TM, Fan B, Advani AH, Poordad FB, Faucella PL, Kirsch KM, Munk PT, Ladanyi MP, Bochner BA, Bekelman JA, Grandori CM, Olson JC, Lechan RD, Abou GM, Goodarzi MA. Regulation of HBV-specific CD8(+) T cell-mediated inflammation is diversified in different clinical presentations of HBV infection. *J Microbiol* 2015; 53: 718-724 [PMID: 26428923 DOI: 10.1007/s12275-015-5314-y]
  - 20 Nebbia G, Peppas D, Schurich A, Khanna P, Singh HD, Cheng Y, Rosenberg W, Dusheiko G, Gilson R, ChinAleong J, Kennedy P, Maini MK. Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One* 2012; 7: e47648 [PMID: 23112829 DOI: 10.1371/journal.pone.0047648]
  - 21 Gao X, Li C, Pan X, Li L, Fu J, Yao W. [Expression and significance of Tim-3 on peripheral blood monocytes in patients with chronic hepatitis B]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2013; 29: 739-743 [PMID: 23837986]
  - 22 Moorman JP, Wang JM, Zhang Y, Ji XJ, Ma CJ, Wu XY, Jia ZS, Wang KS, Yao ZQ. Tim-3 pathway controls regulatory and effector T cell balance during hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2012; 189: 755-766 [PMID: 22706088 DOI: 10.4049/jimmunol.1200162]
  - 23 Ji XJ, Ma CJ, Wang JM, Wu XY, Niki T, Hirashima M, Moorman JP, Yao ZQ. HCV-infected hepatocytes drive CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T-cell development through the Tim-3/Gal-9 pathway. *Eur J Immunol* 2013; 43: 458-467 [PMID: 23161469 DOI: 10.1002/eji.201242768]
  - 24 Zhang Y, Ma CJ, Wang JM, Ji XJ, Wu XY, Jia ZS, Moorman JP, Yao ZQ. Tim-3 negatively regulates IL-12 expression by monocytes in HCV infection. *PLoS One* 2011; 6: e19664 [PMID: 21637332 DOI: 10.1371/journal.pone.0019664]
  - 25 Wang JM, Shi L, Ma CJ, Ji XJ, Ying RS, Wu XY, Wang KS, Li G, Moorman JP, Yao ZQ. Differential regulation of interleukin-12 (IL-12)/IL-23 by Tim-3 drives T(H)17 cell development

- during hepatitis C virus infection. *J Virol* 2013; 87: 4372-4383 [PMID: 23388728 DOI: 10.1128/JVI.03376-12]
- 26 Cheng YQ, Ren JP, Zhao J, Wang JM, Zhou Y, Li GY, Moorman JP, Yao ZQ. MicroRNA-155 regulates interferon- $\gamma$  production in natural killer cells via Tim-3 signalling in chronic hepatitis C virus infection. *Immunology* 2015; 145: 485-497 [PMID: 25772938 DOI: 10.1111/imm.12463]
  - 27 Golden-Mason L, Waasdorp Hurtado CE, Cheng L, Rosen HR. Hepatitis C viral infection is associated with activated cytolytic natural killer cells expressing high levels of T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3. *Clin Immunol* 2015; 158: 114-125 [PMID: 25797693 DOI: 10.1016/j.clim.2015.03.008]
  - 28 Gao B, Radaeva S. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1061-1069 [PMID: 23022478 DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.09.008]
  - 29 Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2004; 41: 31-37 [PMID: 15246204 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.03.008]
  - 30 Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR, Arora SK, Mieli-Vergani G, Vergani D, Ma Y. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. *J Immunol* 2006; 176: 4484-4491 [PMID: 16547287 DOI: 10.4049/jimmunol.176.7.4484]
  - 31 Ferri S, Longhi MS, De Molo C, Lalanne C, Muratori P, Granito A, Hussain MJ, Ma Y, Lenzi M, Mieli-Vergani G, Bianchi FB, Vergani D, Muratori L. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 52: 999-1007 [PMID: 20683931 DOI: 10.1002/hep.23792]
  - 32 Lv K, Zhang Y, Zhang M, Zhong M, Suo Q. Galectin-9 ameliorates Con A-induced hepatitis by inducing CD4(+)CD25(low/int) effector T-Cell apoptosis and increasing regulatory T cell number. *PLoS One* 2012; 7: e48379 [PMID: 23118999 DOI: 10.1371/journal.pone.0048379]
  - 33 Ju Y, Shang X, Liu Z, Zhang J, Li Y, Shen Y, Liu Y, Liu C, Liu B, Xu L, Wang Y, Zhang B, Zou J. The Tim-3/galectin-9 pathway involves in the homeostasis of hepatic Tregs in a mouse model of concanavalin A-induced hepatitis. *Mol Immunol* 2014; 58: 85-91 [PMID: 24333756 DOI: 10.1016/j.molimm.2013.11.001]
  - 34 Tang ZH, Liang S, Potter J, Jiang X, Mao HQ, Li Z. Tim-3/galectin-9 regulate the homeostasis of hepatic NKT cells in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *J Immunol* 2013; 190: 1788-1796 [PMID: 23296703 DOI: 10.4049/jimmunol.1202814]
  - 35 Tajiri K, Shimizu Y. Role of NKT Cells in the Pathogenesis of NAFLD. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 850836 [PMID: 22577564 DOI: 10.1155/2012/850836]
  - 36 Li Z, Soloski MJ, Diehl AM. Dietary factors alter hepatic innate immune system in mice with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 880-885 [PMID: 16175608 DOI: 10.1002/hep.20826]
  - 37 Glässner A, Eisenhardt M, Kokordelis P, Krämer B, Wolter F, Nischalke HD, Boesecke C, Sauerbruch T, Rockstroh JK, Spengler U, Nattermann J. Impaired CD4<sup>+</sup> T cell stimulation of NK cell anti-fibrotic activity may contribute to accelerated liver fibrosis progression in HIV/HCV patients. *J Hepatol* 2013; 59: 427-433 [PMID: 23665286 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.029]
  - 38 Tanabe K, Taura K, Koyama Y, Yamamoto G, Nishio T, Okuda Y, Nakamura K, Toriguchi K, Takemoto K, Yamanaka K, Iwaisako K, Seo S, Asagiri M, Hatano E, Uemoto S. Migration of splenic lymphocytes promotes liver fibrosis through modification of T helper cytokine balance in mice. *J Gastroenterol* 2015; 50: 1054-1068 [PMID: 25724556 DOI: 10.1007/s00535-015-1054-3]
  - 39 Wu QW, Zhu X, Fu X, Yang JS, Cao ZG, Pu C. Expression of Tim-3 on Peripheral CD56(+) NK Cells and Its Correlation with Liver Fibrosis in Patients with Advanced Schistosomiasis. *Zhongguo Jishengchongxue Yu Jishengchongbing Zazhi* 2015; 33: 346-350 [PMID: 26931038]
  - 40 Li Z, Li N, Zhu Q, Zhang G, Han Q, Zhang P, Xun M, Wang Y, Zeng X, Yang C, Liu Z. Genetic variations of PD1 and TIM3 are differentially and interactively associated with the development of cirrhosis and HCC in patients with chronic HBV infection. *Infect Genet Evol* 2013; 14: 240-246 [PMID: 23291409 DOI: 10.1016/j.meegid.2012.12.008]
  - 41 Tahmasebi Birgani M, Carloni V. Tumor Microenvironment, a Paradigm in Hepatocellular Carcinoma Progression and Therapy. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E405 [PMID: 28216578 DOI: 10.3390/ijms18020405]
  - 42 Chew V, Abastado JP. Immunomodulation of the tumor microenvironment by Toll-like receptor-3 (TLR3) ligands. *Oncoimmunology* 2013; 2: e23493 [PMID: 23734310 DOI: 10.4161/onci.23493]
  - 43 Yan W, Liu X, Ma H, Zhang H, Song X, Gao L, Liang X, Ma C. Tim-3 fosters HCC development by enhancing TGF- $\beta$ -mediated alternative activation of macrophages. *Gut* 2015; 64: 1593-1604 [PMID: 25608525 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307671]
  - 44 Li Z, Li N, Li F, Zhou Z, Sang J, Chen Y, Han Q, Lv Y, Liu Z. Immune checkpoint proteins PD-1 and TIM-3 are both highly expressed in liver tissues and correlate with their gene polymorphisms in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5749 [PMID: 28033288 DOI: 10.1097/MD.00000000000005749]
  - 45 Nagahara K, Arikawa T, Oomizu S, Kontani K, Nobumoto A, Tatenno H, Watanabe K, Niki T, Katoh S, Miyake M, Nagahata S, Hirabayashi J, Kuchroo VK, Yamauchi A, Hirashima M. Galectin-9 increases Tim-3<sup>+</sup> dendritic cells and CD8<sup>+</sup> T cells and enhances antitumor immunity via galectin-9-Tim-3 interactions. *J Immunol* 2008; 181: 7660-7669 [PMID: 19017954 DOI: 10.4049/jimmunol.181.11.7660]
  - 46 Simmons WJ, Koneru M, Mohindru M, Thomas R, Cutro S, Singh P, Dekruyff RH, Inghirami G, Coyle AJ, Kim BS, Ponzio NM. Tim-3<sup>+</sup> T-bet<sup>+</sup> tumor-specific Th1 cells colocalize with and inhibit development and growth of murine neoplasms. *J Immunol* 2005; 174: 1405-1415 [PMID: 15661898 DOI: 10.4049/jimmunol.174.3.1405]



- 47 Oikawa T, Kamimura Y, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Takahashi H, Zeniya M, Tajiri H, Azuma M. Preferential involvement of Tim-3 in the regulation of hepatic CD8<sup>+</sup> T cells in murine acute graft-versus-host disease. *J Immunol* 2006; 177: 4281-4287 [PMID: 16982862 DOI: 10.4049/jimmunol.177.7.4281]
- 48 Hansen JA, Hanash SM, Tabellini L, Baik C, Lawler RL, Grogan BM, Storer B, Chin A, Johnson M, Wong CH, Zhang Q, Martin PJ, McDonald GB. A novel soluble form of Tim-3 associated with severe graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1323-1330 [PMID: 23791624 DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.06.011]
- 49 Veenstra RG, Taylor PA, Zhou Q, Panoskaltsis-Mortari A, Hirashima M, Flynn R, Liu D, Anderson AC, Strom TB, Kuchroo VK, Blazar BR. Contrasting acute graft-versus-host disease effects of Tim-3/galectin-9 pathway blockade dependent upon the presence of donor regulatory T cells. *Blood* 2012; 120: 682-690 [PMID: 22677125 DOI: 10.1182/blood-2011-10-387977]
- 50 Liu Y, Ji H, Zhang Y, Shen X, Gao F, He X, Li GA, Busuttil RW, Kuchroo VK, Kupiec-Weglinski JW. Recipient T cell TIM-3 and hepatocyte galectin-9 signalling protects mouse liver transplants against ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol* 2015; 62: 563-572 [PMID: 25450716 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.034]
- 51 Liu Y, Ji H, Zhang Y, Shen XD, Gao F, Nguyen TT, Shang X, Lee N, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Negative CD4 + TIM-3 signaling confers resistance against cold preservation damage in mouse liver transplantation. *Am J Transplant* 2015; 15: 954-964 [PMID: 25676534 DOI: 10.1111/ajt.13067]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

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

## 溃疡性结肠炎的外科微创治疗

何安琪, 刘刚

### 背景资料

大约20%-30%的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者需要接受手术治疗。目前由于回肠贮袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)手术在彻底切除病变组织、重建肠道连续性、保留肛门自制功能方面具有明显优势,已成为UC的标准术式。微创IPAA手术正处于蓬勃发展时期,但仍未达到标准化、规范化水平。

何安琪, 刘刚, 天津医科大学总医院普通外科 天津市 300052

刘刚, 主任医师, 主要从事结直肠肛门外科、炎症肠病方向的研究。

作者贡献分布: 本文由何安琪完成初稿; 刘刚审核。

通讯作者: 刘刚, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院普通外科。liugang@tjmugh.com.cn  
电话: 022-60363901

收稿日期: 2017-04-26  
修回日期: 2017-06-06  
接受日期: 2017-06-19  
在线出版日期: 2017-08-18

### Minimally invasive treatment of ulcerative colitis

An-Qi He, Gang Liu

An-Qi He, Gang Liu, Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Gang Liu, Chief Physician, Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. liugang@tjmugh.com.cn

Received: 2017-04-26  
Revised: 2017-06-06  
Accepted: 2017-06-19  
Published online: 2017-08-18

### Abstract

Surgical treatment is an important part of comprehensive treatment of ulcerative colitis (UC), and restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) has become the standard surgical procedure for UC. In recent years, the rapid development and wide application of minimally invasive

surgical technology have made laparoscopic IPAA be adopted in more and more medical centres. The advantages of laparoscopic IPAA over open IPAA in terms of short-term and long-term effects have gradually been recognized, and there has been a consensus on its security and effectiveness. At present, surgeons are trying to apply more minimally invasive surgical techniques to IPAA. However, owing to the intrinsic characteristics of UC and the complexity of IPAA, laparoscopic IPAA has not yet achieved standardization and normalization. This article will update the reasonable applications and postoperative efficacy of laparoscopic IPAA.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Ileal pouch; Anastomosis surgery; Laparoscopy; Minimally invasive surgery

He AQ, Liu G. Minimally invasive treatment of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2088-2094 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2088.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2088>

### 摘要

外科治疗是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的重要组成部分,全结直肠切除、回肠贮袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)已成为标准术式。近年来在微创外科技术的迅猛发展与普及下,越来越多医疗中心开展腹腔镜IPAA手术。腹腔镜IPAA手术相比于开腹手术的在术后近、远期疗效中的优势逐渐突显,且其安全有效性已达成共

### 同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

识. 目前更多更为微创的技术也陆续尝试应用于IPAA手术. 但是由于UC患者自身疾病的特点和IPAA术式的复杂性, 腹腔镜IPAA手术仍未达到标准化、规范化水平. 本文主要针对UC微创外科术后疗效和合理应用的研究进展作一述评.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 回肠贮袋; 吻合手术; 腹腔镜; 微创手术

**核心提要:** 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)严重影响患者生活质量, 近年来我国需行外科手术治疗的患者逐年增多, 回肠贮袋肛管吻合术是UC外科治疗的标准术式, 而微创外科技术在UC外科治疗中的合理应用将使患者获益良多.

何安琪, 刘刚. 溃疡性结肠炎的外科微创治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2088–2094 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2088.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2088>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是累及全结肠黏膜的肠道炎症性疾病, 常为连续性病变, 具有复发与缓解交替出现的特点. 大约20%-30%的患者需要接受手术治疗<sup>[1]</sup>. UC外科治疗的术式几经变迁, 回直肠吻合术术后虽然并发症较少、对女性生育功能影响较小, 但是由于远期较高的病变复发率、癌变几率和手术切除率, 应用范围较为狭窄, 仅适用于直肠无病变、括约肌功能正常且随访顺应性良好的患者<sup>[2,3]</sup>. 既往人们通过Kock贮袋构建可控性回肠造口, 但因为其术后过高的感染率、排空障碍与梗阻并发症发生率, 目前已非UC治疗的主流术式<sup>[4]</sup>. 目前, 由于全结肠切除、回肠贮袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)在彻底切除病变组织、重建肠道连续性、保留肛门自制功能方面具有明显优势, 已成为UC的标准术式. 欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)在第3版UC诊断与治疗欧洲循证共识<sup>[5]</sup>中指出, 在患者具有良好的肛门括约肌功能的前提下, 年龄不再是IPAA术式的限制因素, 这为其应用提供了更为广阔的空间<sup>[6]</sup>. 在手术观念逐渐由有创向微创方向发展潮流的推动下,

1992年Peters<sup>[7]</sup>首次将腹腔镜技术应用于IPAA手术. 早期由于学习曲线的影响, 腹腔镜IPAA手术的开展举步维艰, 而近年来, 腹腔镜IPAA手术相比于开腹手术的优势逐渐突显, 且腹腔镜技术已被推荐应用于UC的外科治疗<sup>[5]</sup>. 但是, 由于UC患者自身疾病的特点及IPAA术式的复杂性, 微创IPAA手术仍未达到标准化、规范化水平. 本文对该领域的研究进展作一综述, 旨在对UC微创外科治疗的优势及存在的问题进行阐述.

## 1 腹腔镜IPAA的疗效评价

**1.1 腹腔镜IPAA的近期疗效** 对于腹腔镜IPAA近期(术后1 mo内)疗效评价主要涉及术后肠道功能恢复时间、术后早期并发症、住院时间、术后恢复情况等方面. 多项Meta分析<sup>[8-12]</sup>对此进行系统评价, 结果略有差异. 其中最新的一项Meta分析<sup>[12]</sup>结果显示, 腹腔镜组住院时间短、术后感染率低且肠道功能恢复时间短. 但是研究者认为由于随机对照试验的缺乏, 现有证据不足以说明2组术后近期并发症发生率的差异. 事实上, 迄今仅有2项关于腹腔镜IPAA与开腹IPAA手术术后疗效比较的随机对照试验<sup>[13,14]</sup>. 这2项随机对照试验均显示, 腹腔镜组和开腹组在术后镇痛药物使用和住院时间上没有统计学差异. 但是, 由于越来越多的患者更倾向于选择腹腔镜手术而导致开腹组样本量不足, Schiessling等<sup>[14]</sup>不得不中止研究; 而另一项随机对照试验<sup>[13]</sup>年代较为久远, 难免受当时腹腔镜手术发展水平的限制, 其研究成果的参考价值有待商榷. 近几年来, 多个医学中心<sup>[15-17]</sup>陆续通过回顾性研究对UC患者腹腔镜和开腹手术的近期疗效进行评价, 虽然研究结果略有差异, 但是腹腔镜手术在降低术口感染率、减少腹腔脓肿形成、缩短住院时间中的优势已达成共识<sup>[5]</sup>.

术后早期并发症的发生及围手术期恢复情况常与手术创伤所致的机体应激状态有关. 其中, 白介素-6(interleukin-6, IL-6)和IL-1ra在手术创伤的病理机制中处于关键地位<sup>[18,19]</sup>, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是术后系统急性时相反应的标志物、能够衡量机体损伤程度<sup>[18-20]</sup>. 研究<sup>[16]</sup>表明, 腹腔镜IPAA术后IL-6、IL-1ra及CRP低于开腹组, 即接受腹腔镜手术的UC患者具有更低的应激反应. 而术后机体

## ■ 研发前沿

更多更新的微创外科技术, 如单孔腹腔镜手术、经自然腔道内镜手术以及机器人手术也在尝试应用于IPAA手术, 但是并非所有的外科医生均可开展该项手术且能够达到良好效果, 仍需要更多实践与普及工作.



## ■ 相关报道

贮袋炎是发生于IPAA术后的特异性肠道炎症性疾病,以腹痛、腹泻、便急、便血等为主要临床表现,尤其在UC患者术后十年其发病率可超过50%,与原发疾病存在诸多差异,发病机制尚未明确。

应激状态常受术中操作及参数的影响。虽然当前腹腔镜技术在减少IPAA手术时间上无明显优势,但是大多医疗中心可通过腹腔镜操作降低术中出血量并有效避免传统开腹手术中从剑突下延续至耻骨联合上方的长切口<sup>[15,16,21,22]</sup>,从而在一定程度上减轻术中操作对患者机体内环境的骚扰、减少术口相关并发症及术后镇痛药物的使用。因此,熟练掌握腹腔镜IPAA技术、通过对术中参数的控制可在一定程度上提高术后近期疗效。

**1.2 腹腔镜IPAA的远期疗效** 相比于在近期疗效方面的差异,关于腹腔镜IPAA术后远期疗效的各项研究成果显示出高度一致性。腹腔镜IPAA远期疗效的评价主要是针对患者贮袋功能和生活质量。贮袋炎是影响UC患者贮袋功能的重要因素,也是其最常见的远期并发症<sup>[23-27]</sup>,大约50%的患者术后发生贮袋炎<sup>[28,29]</sup>。当前研究<sup>[12,17,30,31]</sup>结果显示行腹腔镜手术与开腹手术的UC患者贮袋炎发病率无统计学差异,手术对于贮袋炎发病率的影响主要体现在贮袋的重建方式,其中S型贮袋会增加贮袋炎风险<sup>[32]</sup>。除贮袋炎外,贮袋容量过小、吻合口炎、吻合口狭窄、封套炎<sup>[33]</sup>、贮袋易激惹<sup>[34]</sup>等均可影响贮袋正常功能。目前对于患者术后生活质量的评定大多采用SF-36和GIQLI调查问卷<sup>[13,35,36]</sup>,也有通过SIBDQ问卷<sup>[37]</sup>或其他标准<sup>[38]</sup>对腹腔镜手术和开腹手术术后生活质量进行研究分析,结果均显示2组术后生活质量无显著差异。但是腹腔镜IPAA术后似乎可以获得更为满意的术后排便次数<sup>[12,30,31]</sup>,这可能与腹腔镜手术中神经损伤较少、对肠道刺激较小有关。

由于患者发病高峰年龄常处于青壮年时期,除上文提及的远期疗效,对患者生育功能和性功能的评定也尤为重要。传统开腹IPAA术后女性患者不孕症的发病率高,可达正常人群的3倍<sup>[39]</sup>,这可能与术后盆腔粘连导致的输卵管闭塞、肠道功能紊乱等有关,而IPAA对男性患者生育功能的影响主要体现在盆腔神经损伤导致的射精功能障碍。腹腔镜手术在提高女性患者术后12 mo自然受孕率和总体生育功能方面的优势相继得以证实<sup>[40,41]</sup>,并纳入指南。但是目前关于腹腔镜和开腹手术对患者性功能的影响仅有小范围的研究而无共识。Larson等<sup>[38]</sup>的调查显示腹腔镜组术后男性性功

能优于开腹组,而在女性患者中得出相反结论;Kjaer等<sup>[37]</sup>则认为无论男性还是女性患者,腹腔镜组和开腹组术后性功能没有统计学差异。无论如何,腹腔镜技术为降低UC患者IPAA术后不孕症和性功能障碍的发生率提供了曙光。

总之,多个医疗中心在分别比较2组手术方式近期和远期疗效时,研究结果所表现出的差异和统一,提示腹腔镜技术水平的成熟度主要影响患者围手术期应激状态和术后近期并发症发生率,而随着术后时间的延长,手术技术对贮袋状况的影响将趋于消退,但在生殖功能方面仍有明显优势。正是由于腹腔镜IPAA手术展露的优势,因此ECCO推荐在经验丰富的医疗中心开展UC的微创外科治疗。

## 2 腹腔镜IPAA的合理应用

**2.1 腹腔镜IPAA的病例选择** 严谨合理的病例选择是成功实施腹腔镜手术的先决条件,因此明确其适应证和禁忌证至关重要。多个医疗中心对此进行了积极的研究探索,并取得了较为满意的结果。尤其是关于腹腔镜IPAA手术在急性重度UC外科治疗中的研究结论,几乎推翻了早期人们对腹腔镜手术持有的否定观点。梅奥诊所<sup>[42]</sup>和克利夫兰诊所<sup>[43]</sup>相继对腹腔镜手术和开腹手术在急性重度UC患者外科治疗中的效果进行比较研究,在排除中毒性巨结肠和穿孔等情况后,均得出腹腔镜手术具有安全性和可行性的结论,且腹腔镜手术具有肠道功能恢复时间短、术后肠梗阻发病率低、住院时间短等优势。此后,亦有研究<sup>[31,44]</sup>结果对此进行佐证:与开腹手术相比,多项术中参数和术后并发症发生率没有显著差异,甚至某些并发症的发生率在腹腔镜组更低,患者术后生活质量良好。

美国结直肠外科医师学会和ECCO对IPAA用于UC治疗的适应证和禁忌证做出阐述,但是均未发布腹腔镜IPAA手术的规范化应用指南,这可能与缺乏关于腹腔镜IPAA的多中心大样本临床研究有关。但是ECCO对腹腔镜手术在UC外科治疗中的应用价值做出了肯定,并声明腹腔镜手术可以作为UC患者结肠切除急诊手术的一种术式选择。这似乎意味着,除中毒性巨结肠、穿孔等极为严峻的并发症外,腹腔镜手术几乎可以覆盖传统开腹IPAA手术的适用范围。目前关于腹腔镜IPAA

手术的研究已经取得了长足进展,但仍需要更多的临床研究和实践为UC、特别是急性重度UC患者微创外科治疗的规范化病例选择提供循证医学依据。

**2.2 腹腔镜IPAA分期术式选择** 与传统开腹IPAA手术相同,腹腔镜IPAA手术也有三种分期术式设计。尽管一期腹腔镜IPAA手术理论上无造瘘口相关并发症、总体住院时间最短,但是患者吻合口瘘的风险大,仅适用于经过高度选择的患者<sup>[44]</sup>。腹腔镜技术越来越多地应用于二期IPAA手术(IPAA+造口还纳)和三期IPAA手术(结肠次全切除术+IPAA+造口还纳)。数个医疗中心<sup>[44-46]</sup>对二期和三期腹腔镜IPAA手术后疗效进行研究,旨在为今后不同患者腹腔镜IPAA手术分期术式的选择提供参考依据。研究结果显示,二期和三期腹腔镜IPAA术后总体并发症发生率相同,但是三期术后造瘘口相关并发症较多,这可能与病例选择有关。他们认为,二期LAP-IPAA由于手术步骤少、术中麻醉药物使用少、术后总体住院时间短、恢复快、花费少等多项优势而更受部分外科医师青睐,但是二期腹腔镜IPAA手术仅用于择期、低危且近期无激素或者抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)使用的患者;而三期腹腔镜IPAA手术似乎更适用于部分急性结肠炎以及有吻合口瘘或者盆腔感染高危风险(长期激素或者抗TNF治疗,或者术前营养状态差)的患者。近期,在第3版UC诊断与治疗欧洲循证共识中明确指出,急性结肠炎、长期口服激素(泼尼松龙>20 mg/d,超过6 wk)以及应用抗TNF制剂患者行IPAA手术,分期术式是更为明智的决定,且在技术成熟的医疗中心推荐腹腔镜手术。腹腔镜IPAA分期术式设计的主要目的在于,通过合理的分期术式选择降低患者吻合口瘘和盆腔感染的风险,使患者获得满意的手术疗效并尽快恢复健康。

并不是所有的患者都能按计划完成腹腔镜手术,总有一部分患者需要中转开腹手术。就其本身来说,中转开腹并不是腹腔镜手术的并发症,但是中转开腹常与较高的术中失血量、并发症发生率、死亡率联系在一起。因此,术前合理的病例评估和手术方案制定对于降低开腹中转率、术中和术后并发症甚至死亡率至关重要。

### 3 UC微创外科治疗的多元化

**3.1 传统腹腔镜技术在UC中的应用** 传统腹腔镜IPAA手术方式包括:手助腹腔镜手术、腹腔镜辅助手术和完全腹腔镜手术。完全腹腔镜手术在IPAA中的应用并不多见,前两者是IPAA的主要手术方式,它们在中转开腹率、术中失血量、术后并发症、住院时间等方面没有统计学差异<sup>[47]</sup>。主要区别在于腹腔镜辅助手术切口更小,而手助腹腔镜手术时间更短,且在手助腹腔镜手术中术者能如开腹手术一般直接触摸腹腔脏器,以便于感受其张力并易于形成合适的对抗牵引<sup>[39]</sup>以及识别重要神经血管结构<sup>[48]</sup>。因此,手助腹腔镜IPAA手术更适用于腹腔镜经验不足的外科医生和解剖结构较复杂的患者,可能对于初步开展UC微创治疗的医学中心似乎更为合适。

**3.2 新型微创外科技术在UC领域的萌芽** 当腹腔镜技术日臻成熟,而传统腹腔镜手术已经无法满足医生及患者对降低手术侵袭性的要求时,单孔腹腔镜手术、经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)以及机器人手术<sup>[21]</sup>在IPAA中的应用开始萌芽。单孔腹腔镜手术联合NOTES,即单孔腹腔镜辅助经肛门全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, TaTME)是近年来实现IPAA手术由“微创”向“无创”方向发展的新的手术方式。该术式中,在预计造口部位(通常为右髂窝)置入GelPoint单孔腹腔镜设备并建立气腹(压力保持在12 mmHg),于左髂窝另做1个5 mm的切口(该切口以后用于放置腹腔引流)以便于形成操作三角。同时在肛门固定Lonestar拉钩然后置入GelPoint设备行TaTME。通过这种上下会师的方式完成直肠切除后,在造瘘口处取出标本并拖出回肠做贮袋,最后通过手吻或者器械吻合重建肠道连续性,并做预防性造口、放置腹腔引流<sup>[49]</sup>,也可经肛门取出标本而无需造口<sup>[50]</sup>。

通过单孔腹腔镜联合TaTME完成IPAA手术拥有传统腹腔镜手术的所有优点并解决了既往手术操作过程中由于低位直肠系膜周围间隙分离不佳而造成的标本切除质量差及相关副损伤等问题,但是需要进一步评估该术式的术后并发症和疗效,尤其是盆腔感染和肠道功能。另外,目前仍存在技术上的困难,如不易

#### ■ 创新盘点

本文结合最新欧洲克罗恩病和结肠炎组织关于UC外科治疗的指南,对UC外科微创治疗较传统开腹手术存在的优势及劣势、其病例和分期术式选择中合理应用及微创外科技术在IPAA中的研究进展进行阐述。

### 应用要点

微创外科技术已在国际上确立了毋庸置疑的主导地位,但由于UC患者自身疾病的特点和IPAA术式的复杂性,微创IPAA手术仍未达到标准化、规范化水平,其证据等级尚不充分,仍存在极大的发展空间。

形成操作三角、视野受限、操作者对于器官的感知觉下降等。由于IPAA手术范围广泛、需要处理的重要神经血管多、切除部位与周围重要组织器官毗邻关系复杂,因此在尝试单孔腹腔镜IPAA手术之前,要求术者手术技术娴熟、经验丰富,且有多功能、高质量、高清晰度的腹腔镜器械和切割缝合、腔内止血、吻合器械作保证。虽然单孔腹腔镜手术取代传统腹腔镜手术以完善IPAA尚需时日,但是其所倡导的无创观念是腹腔镜IPAA手术的发展方向。

## 4 结论

虽然目前腹腔镜技术在UC治疗中的可行性和安全性已成为共识,并取得了较为满意的近、远期疗效,更多更新的微创外科技术也在尝试应用于IPAA手术,但是并非所有的外科医生均可开展该项手术且能够达到良好效果。相较于其他结直肠手术,腹腔镜IPAA手术对于术者手术技术和围手术期管理的要求更为严格,目前仅在经验丰富的医学中心推荐实施。微创外科技术已确立在UC治疗中国际上毋庸置疑的主导地位并得到规范化应用,但在炎性肠病诊疗水平发展不均衡的我国,仍需要更多实践与普及工作。

## 5 参考文献

- 1 刘刚. 溃疡性结肠炎的规范化外科治疗. 临床荟萃 2016; 31: 843-846
- 2 Leijonmarck CE, Löfberg R, Ost A, Hellers G. Long-term results of ileorectal anastomosis in ulcerative colitis in Stockholm County. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 195-200 [PMID: 2311462 DOI: 10.1007/BF02134178]
- 3 Lepistö A, Järvinen HJ. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg* 2005; 94: 40-42 [PMID: 15865115 DOI: 10.1177/145749690509400110]
- 4 Sagar PM, Pemberton JH. Ileal-anal pouch function and dysfunction. *Dig Dis* 1997; 15: 172-188 [PMID: 9158926 DOI: 10.1159/000171597]
- 5 Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gece KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileal-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649-670 [PMID: 28158501 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008]
- 6 Kiran RP, El-Gazzaz G, Remzi FH, Church JM,

- Lavery IC, Hammel J, Fazio VW. Influence of age at ileoanal pouch creation on long-term changes in functional outcomes. *Colorectal Dis* 2011; 13: 184-190 [PMID: 19906054 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02127.x]
- 7 Peters WR. Laparoscopic total proctocolectomy with creation of ileostomy for ulcerative colitis: report of two cases. *J Laparoendosc Surg* 1992; 2: 175-178 [PMID: 1535812 DOI: 10.1089/lps.1992.2.175]
- 8 Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for ulcerative colitis - a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006; 8: 626-636 [PMID: 16970571 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.00971.x]
- 9 Tilney HS, Lovegrove RE, Heriot AG, Purkayastha S, Constantinides V, Nicholls RJ, Tekkis PP. Comparison of short-term outcomes of laparoscopic vs open approaches to ileal pouch surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 531-542 [PMID: 16900339 DOI: 10.1007/s00384-006-0177-7]
- 10 Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, Bemelman WA, Berdah SV, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD006267 [PMID: 19160273 DOI: 10.1002/14651858.CD006267.pub2]
- 11 Wu XJ, He XS, Zhou XY, Ke J, Lan P. The role of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 949-957 [PMID: 20162423 DOI: 10.1007/s00384-010-0898-5]
- 12 Singh P, Bhangu A, Nicholls RJ, Tekkis P. A systematic review and meta-analysis of laparoscopic vs open restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis* 2013; 15: e340-e351 [PMID: 23560590 DOI: 10.1111/codi.12231]
- 13 Maartense S, Dunker MS, Slors JF, Cuesta MA, Gouma DJ, van Deventer SJ, van Bodegraven AA, Bemelman WA. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Ann Surg* 2004; 240: 984-991; discussion 991-992 [PMID: 15570204]
- 14 Schiessling S, Leowardi C, Kienle P, Antolovic D, Knebel P, Bruckner T, Kadmon M, Seiler CM, Büchler MW, Diener MK, Ulrich A. Laparoscopic versus conventional ileoanal pouch procedure in patients undergoing elective restorative proctocolectomy (LapConPouch Trial)-a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 807-816 [PMID: 23686277 DOI: 10.1007/s00423-013-1088-z]
- 15 Shimada N, Ohge H, Yano R, Murao N, Shigemoto N, Uegami S, Watadani Y, Uemura K, Murakami Y, Sueda T. Hand-assisted laparoscopic restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 578-582 [PMID: 27648162 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i8.578]
- 16 Okita Y, Araki T, Hiro J, Ide S, Imaoka H, Kondo S, Kawamura M, Fujikawa H, Inoue M, Toiyama Y, Ohi M, Tanaka K, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Systemic Acute-phase Response in Laparoscopic and Open Ileal Pouch Anal Anastomosis in Patients With Ulcerative Colitis: A Case-matched Comparative Study. *Surg Laparosc*



- Endosc Percutan Tech* 2015; 25: 424-429 [PMID: 25730740 DOI: 10.1097/SLE.000000000000128]
- 17 Browne C, Shaikh F, Iqbal N, McGovern B, Rowe S, Neary P. Quality of life, continence and frequency of pouchitis following laparoscopic versus open colectomy and ileal pouch-anal anastomosis: an Irish perspective. *Ir J Med Sci* 2015; 184: 655-658 [PMID: 25422064 DOI: 10.1007/s11845-014-1233-x]
  - 18 Carter JJ, Whelan RL. The immunologic consequences of laparoscopy in oncology. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10: 655-677 [PMID: 11685934]
  - 19 Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc* 2004; 18: 1022-1028 [PMID: 15136930 DOI: 10.1007/s00464-003-9169-7]
  - 20 Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454 [PMID: 9971870 DOI: 10.1056/NEJM199902113400607]
  - 21 Mark-Christensen A, Pachler FR, Nørager CB, Jepsen P, Laurberg S, Tøttrup A. Short-term Outcome of Robot-assisted and Open IPAA: An Observational Single-center Study. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 201-207 [PMID: 26855394 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000540]
  - 22 Ozawa H, Nakamura T, Ikeda A, Naito M, Sato T, Onozato W, Ogura N, Watanabe M. Benefits of a straight laparoscopic restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis: a retrospective case-matched study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 118-121 [PMID: 22487623 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182447a88]
  - 23 Sandborn WJ. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: definition, pathogenesis, and treatment. *Gastroenterology* 1994; 107: 1856-1860 [PMID: 7958702 DOI: 10.1016/0016-5085(94)90832-X]
  - 24 Magro F, Lopes S, Rodrigues S, Azevedo I. How to manage pouchitis in ulcerative colitis? *Curr Drug Targets* 2011; 12: 1454-1461 [PMID: 21466487 DOI: 10.2174/138945011796818144]
  - 25 Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Delaney CP, Bennett AE, Achkar JP, Brzezinski A, Khandwala F, Liu W, Bambrick ML, Bast J, Lashner B. Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 93-101 [PMID: 15654787 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40778.x]
  - 26 Simchuk EJ, Thirlby RC. Risk factors and true incidence of pouchitis in patients after ileal pouch-anal anastomoses. *World J Surg* 2000; 24: 851-856 [PMID: 10833254 DOI: 10.1007/s002680010136]
  - 27 Penna C, Dozois R, Tremaine W, Sandborn W, LaRusso N, Schleck C, Ilstrup D. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234-239 [PMID: 8801203 DOI: 10.1136/gut.38.2.234]
  - 28 Karlbom U, Lindfors A, Pahlman L. Long-term functional outcome after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2012; 14: 977-984 [PMID: 22053822 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02873.x]
  - 29 Shen B, Lashner BA. Diagnosis and treatment of pouchitis. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2008; 4: 355-361 [PMID: 21904509]
  - 30 Berdah SV, Mardion RB, Grimaud JC, Barthet M, Orsoni P, Moutardier V, Brunet C. Mid-term functional outcome of laparoscopic restorative proctocolectomy: a prospective study of 40 consecutive cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19: 485-488 [PMID: 19489673 DOI: 10.1089/lap.2008.0390]
  - 31 Tajti J Jr, Simonka Z, Paszt A, Ábrahám S, Farkas K, Szepes Z, Molnár T, Nagy F, Lázár G. Role of laparoscopic surgery in the treatment of ulcerative colitis; short- and mid-term results. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 406-412 [PMID: 25615512 DOI: 10.3109/00365521.2014.985705]
  - 32 Lipman JM, Kiran RP, Shen B, Remzi F, Fazio VW. Perioperative factors during ileal pouch-anal anastomosis predict pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 311-317 [PMID: 21304302 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181fded4d]
  - 33 Shen B, Lashner BA, Bennett AE, Remzi FH, Brzezinski A, Achkar JP, Bast J, Bambrick ML, Fazio VW. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1527-1531 [PMID: 15307872 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30518.x]
  - 34 Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Brzezinski A, Soffer EE, Remzi FH, Bevins CL, Fazio VW. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 972-977 [PMID: 12003434 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05617.x]
  - 35 Dunker MS, Bemelman WA, Slors JF, van Duijvendijk P, Gouma DJ. Functional outcome, quality of life, body image, and cosmesis in patients after laparoscopic-assisted and conventional restorative proctocolectomy: a comparative study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1800-1807 [PMID: 11742165 DOI: 10.1007/BF02234458]
  - 36 Polle SW, van Berge Henegouwen MI, Slors JF, Cuesta MA, Gouma DJ, Bemelman WA. Total laparoscopic restorative proctocolectomy: are there advantages compared with the open and hand-assisted approaches? *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 541-548 [PMID: 18301949 DOI: 10.1007/s10350-007-9168-1]
  - 37 Kjaer MD, Laursen SB, Qvist N, Kjeldsen J, Poornoroozy PH. Sexual function and body image are similar after laparoscopy-assisted and open ileal pouch-anal anastomosis. *World J Surg* 2014; 38: 2460-2465 [PMID: 24711157 DOI: 10.1007/s00268-014-2557-4]
  - 38 Larson DW, Dozois EJ, Piotrowicz K, Cima RR, Wolff BG, Young-Fadok TM. Laparoscopic-assisted vs. open ileal pouch-anal anastomosis: functional outcome in a case-matched series. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1845-1850 [PMID: 16175324 DOI: 10.1007/s10350-005-0143-4]

## ■名词解释

全结肠直肠切除、回肠贮袋肛管吻合术在回肠末端做一贮袋用以代替切除的结肠功能,在彻底切除病变组织、重建肠道连续性、保留肛门自制功能方面具有明显优势,已成为UC的标准术式,此外也用于家族性腺瘤性息肉病、部分需要全结肠切除的其他疾病的治疗。

# ■ 同行评价

文章主要针对UC微创外科术后疗效和合理应用的研究进展作了综述, 有一定的临床意义。

- 39 Hata K, Kazama S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka J, Tanaka T, Nishikawa T, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Laparoscopic surgery for ulcerative colitis: a review of the literature. *Surg Today* 2015; 45: 933-938 [PMID: 25346254 DOI: 10.1007/s00595-014-1053-7]
- 40 Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendschneider AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012; 256: 1045-1048 [PMID: 22609840 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318250caa9]
- 41 Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013; 258: 275-282 [PMID: 23360923 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182813741]
- 42 Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, Pattana-Arun J, Pemberton JH, Cima RR. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 187-192 [PMID: 19279410 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819a5cc1]
- 43 Gu J, Stocchi L, Remzi FH, Kiran RP. Total abdominal colectomy for severe ulcerative colitis: does the laparoscopic approach really have benefit? *Surg Endosc* 2014; 28: 617-625 [PMID: 24196546 DOI: 10.1007/s00464-013-3218-7]
- 44 Mège D, Figueiredo MN, Manceau G, Maggiori L, Bouhnik Y, Panis Y. Three-stage Laparoscopic Ileal Pouch-anal Anastomosis Is the Best Approach for High-risk Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Analysis of 185 Consecutive Patients. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 898-904 [PMID: 26874347 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw040]
- 45 Hicks CW, Hodin RA, Bordeianou L. Possible overuse of 3-stage procedures for active ulcerative colitis. *JAMA Surg* 2013; 148: 658-664 [PMID: 23700124 DOI: 10.1001/2013.jamasurg.325]
- 46 Lefevre JH, Bretagnol F, Ouassini M, Taleb P, Alves A, Panis Y. Total laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis: prospective series of 82 patients. *Surg Endosc* 2009; 23: 166-173 [PMID: 18814000 DOI: 10.1007/s00464-008-0121-8]
- 47 Tsuruta M, Hasegawa H, Ishii Y, Endo T, Ochiai H, Hibi T, Kitagawa Y. Hand-assisted versus conventional laparoscopic restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 52-56 [PMID: 19238068 DOI: 10.1097/SLE.0b013e31818a93d6]
- 48 Nakajima K, Nezu R, Ito T, Nishida T. Hand-assisted laparoscopic restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: the optimization of instrumentation toward standardization. *Surg Today* 2010; 40: 840-844 [PMID: 20740347 DOI: 10.1007/s00595-009-4157-8]
- 49 Leo CA, Samaranayake S, Perry-Woodford ZL, Vitone L, Faiz O, Hodgkinson JD, Shaikh I, Warusavitarne J. Initial experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis by transanal total mesorectal rectal excision and single-incision abdominal laparoscopic surgery. *Colorectal Dis* 2016; 18: 1162-1166 [PMID: 27110866 DOI: 10.1111/codi.13359]
- 50 de Buck van Overstraeten A, Wolthuis AM, D'Hoore A. Transanal completion proctectomy after total colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: a modified single stapled technique. *Colorectal Dis* 2016; 18: O141-O144 [PMID: 26850365 DOI: 10.1111/codi.13292]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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

## 肠道菌群研究进展对相关疾病诊治的新认识

朱元民, 李琳

朱元民, 李琳, 北京大学航天中心医院消化内科 北京市 100049

朱元民, 副教授, 主任医师, 主要从事消化内科临床工作及结直肠癌早期发病机制的研究。

基金项目: 中国航天科工集团公司医疗卫生科研基金资助项目, No. 2016-LCYL-001.

作者贡献分布: 本文由朱元民与李琳完成。

通讯作者: 朱元民, 副教授, 主任医师, 100049, 北京市海淀区玉泉路15号, 北京大学航天中心医院消化内科。  
zhuyuanmin@asch.net.cn  
电话: 010-59975349

收稿日期: 2017-03-20  
修回日期: 2017-05-15  
接受日期: 2017-05-22  
在线出版日期: 2017-08-18

### New recognition of gut microbiota and related diseases

Yuan-Min Zhu, Lin Li

Yuan-Min Zhu, Lin Li, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Supported by: Medical and Health Research Program of China Aerospace Science and Industry Corporation, No. 2016-LCYL-001.

Correspondence to: Yuan-Min Zhu, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace Center Hospital, 15 Yuquan Road, Haidian District, Beijing 100049, China. zhuyuanmin@asch.net.cn

Received: 2017-03-20  
Revised: 2017-05-15  
Accepted: 2017-05-22  
Published online: 2017-08-18

### Abstract

The gut microbiota (GM), playing a critical role in many physiological processes, is regarded as an important “organ” in the human body. The dysbiosis of GM is related to metabolic syndrome, autoimmune disorders, and certain types of tumors. Infection with opportunistic pathogens will give rise to some severe illnesses. Currently, fecal microbiota transplantation, probiotic supplement and antibiotics are major therapeutic measures for intestinal flora disturbance. Clinical treatment of *Clostridium difficile* infection by fecal microbiota transplantation has shown satisfactory curative effects. As research continues, GM may become a new research direction for the prevention and control of multiple diseases in the future.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Gut health; Fecal microbiota transplantation; Probiotics

Zhu YM, Li L. New recognition of gut microbiota and related diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2095-2101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2095.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2095>

### 摘要

肠道菌群(gut microbiota, GM)承担人体诸多生理功能, 因而被视为人体“器官”, GM紊乱与代谢性疾病、免疫性疾病以及部分恶性肿瘤的发病密切相关, 机会致病菌的感染可以导致众多疾病的发生。针对

### 背景资料

人体与肠道细菌长期处于共生关系状态, 肠道菌群(gut microbiota, GM)一直是国内外研究的热点。对GM与疾病关系进行探索, 有助于更好地理解肠道微生态维持机体健康的重要意义, 同时为制定合理的治疗性干预措施提供参考。

### 同行评议者

郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院; 王秀伶, 教授, 河北农业大学生命科学院制药工程系; 王志荣, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院消化内科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院



#### ■ 研发前沿

GM发挥作用依赖于菌群的多样性、结构的稳定性及微生态的平衡性。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、补充益生菌等治疗方式可以改善菌群紊乱,但其作用机制、安全性及应用规范性亟待进一步研究。

GM紊乱,可采取粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、补充益生菌、抗生素等治疗途径。目前FMT在治疗难辨梭状芽孢杆菌感染等疾病中已取得了满意的疗效。随着肠道微生态研究深入,基于GM的药物开发和临床治疗有望成为疾病防控的新方向。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 肠道健康; 粪菌移植; 益生菌

**核心提要:** 肠道菌群在人体机能中承担着诸多功能,在一些代谢性、免疫性、肿瘤性疾病等疾病过程中起着重要作用,研究结果应用于相关疾病的预防、诊断、治疗等,并且前景光明。

朱元民, 李琳. 肠道菌群研究进展对相关疾病诊治的新认识. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2095-2101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2095.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2095>

## 0 引言

近年来随着肠道菌群(gut microbiota, GM)研究日益深入,肠道细菌对人体健康的重要性更加明确,肠道微生态改变与身体多系统疾病的发病关系也逐渐清晰。GM紊乱被认为是多种疾病的发病源头,通过粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、补充益生菌等方式改变GM结构,纠正菌群紊乱,在一些疾病治疗中已取得了令人信服的结果。GM的研究在医学上呈现出一个广阔的新领域,为一些疾病的防治展示了光明的前景。

## 1 GM是人的一个重要“器官”

人体肠道定植着数目庞大、结构复杂的菌群。肠道细菌有1000种以上,数量达到 $10^{14}$ 左右,是人体细胞总数的10倍,共包含100多万个基因,被称为“人体的第二基因组”<sup>[1]</sup>。GM主要包括拟杆菌门(*bacteroidetes*)和厚壁菌门(*Firmicutes*)两个优势菌门。在属水平上,拟杆菌(*bacteroid*)、柔嫩梭菌(*Clostridium* *tende*)、乳酸菌(*lactobacillus*)以及双歧杆菌(*bifidobacterium*)是四类与人体健康密切相关的优势菌。各类细菌在肠道内保持共生或拮抗关系,共同形成一个动态平衡的微生态系统,参与调控机体生理功能。GM的主要作用包括:(1)维持肠黏膜屏障;(2)参与免疫系统的建立

及免疫调节;(3)合成重要维生素;(4)通过竞争性摄取营养物质或分泌细菌素,阻止潜在致病菌在肠道定植;(5)利用低聚糖等未消化碳水化合物发酵产生短链脂肪酸,为肠黏膜细胞提供能量,并起到抗炎症、抗肿瘤等作用。新近研究<sup>[2]</sup>发现,GM通过其代谢产物调控机体免疫系统活性;也可以通过表观遗传方式影响宿主对疾病的易感性<sup>[3]</sup>。鉴于GM的诸多生理作用,它被视为具有重要功能的人体“器官”。GM功能状态的改变与感染性疾病、炎症性疾病、过敏性疾病、代谢性疾病、部分恶性肿瘤等的发生密切相关。

## 2 GM紊乱与疾病

Bischoff<sup>[4]</sup>于2014年提出了“肠道健康(gut health)”的概念:肠道健康的人没有胃肠症状主诉,没有发生肠道疾病的危险因素以及胃肠疾病的发生。肠道健康主要包括两个重要内容,即GM健康和肠黏膜屏障健康。GM在丰度、多样性、稳定性等方面发生改变,称为GM紊乱(microbial dysbiosis)<sup>[5]</sup>。目前有较多证据表明,多种肠内疾病(如炎症性肠病、结肠癌、伪膜性肠炎等),肠外疾病(如皮疹、哮喘、肥胖、糖尿病、自身免疫性疾病、乳腺癌、子宫内膜癌等)均与GM紊乱存在密切联系。现就GM在相关疾病发病与治疗方面的最新研究进展作一综述。

**2.1 免疫性疾病** 胎儿在母体内处于无菌状态,在分娩接触母体产道及外界环境的过程中,细菌快速在皮肤、口腔以及消化道定植,顺产和剖腹产儿童出生后肠道内优势菌群有明显差异<sup>[6]</sup>。婴幼儿时期的喂养方式、辅食添加、抗生素使用等因素对GM构成也有巨大影响,是GM作为“器官”形成的重要阶段,与机体的免疫功能建立、成熟有着密切的联系<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>发现,剖宫产配方奶喂养的儿童出现皮疹、哮喘、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等自身免疫性疾病的机会显著增加。早期使用抗生素可导致GM多样性减低,幼年时哮喘的发生明显升高<sup>[9]</sup>。此外,IBD发病机制目前推崇“卫生学说(hygiene hypothesis)”<sup>[10]</sup>,即幼年期饮食习惯,如富含动物脂肪、蛋白的西方化饮食,相对洁净的饮水,冰箱食物等因素可引起GM结构改变,影响免疫功能的成熟,这种不健全的免疫状态易

导致机体对食物抗原的反应过度, 从而在青少年时期易于罹患IBD. 最新研究<sup>[11]</sup>发现, 一种肠道细菌*Atopobium parvulum*在儿童克罗恩病患者体内富集, 并通过抑制线粒体功能影响病变严重程度, 提示调控GM或可成为IBD治疗的新靶点.

**2.2 代谢性疾病** 肥胖、糖尿病、高血压等代谢性疾病逐渐成为我国高发病, 也是动脉粥样硬化、脂肪肝以及部分恶性肿瘤的重要发病因素. GM在代谢综合征发病中起到关键作用. 将常规饲养小鼠的粪便移植给无菌小鼠, 2 wk后小鼠体内脂肪含量, 血糖、胰岛素水平均有显著的提高, 说明肠道细菌参与胰岛素抵抗的形成过程<sup>[12]</sup>, 该项研究掀起了GM与代谢综合征关系的研究热潮. 有学者发现肥胖人群与消瘦体型人群的GM结构不同, 把双胞胎中肥胖者的粪便移植到小鼠可导致小鼠体重显著增加, 而体重正常者粪便移植则不会引起小鼠体重改变<sup>[13]</sup>. 类似研究<sup>[14]</sup>也表明, 从肥胖患者粪便中分离出的阴沟肠杆菌B29株移植给无菌小鼠可引起小鼠体重、空腹血糖、胰岛素等指标显著增高, 提示肠道细菌或成为肥胖及相关代谢性疾病防治的新靶点. 除此之外, 拟杆菌门也被认为是一类与代谢性疾病高度相关的细菌<sup>[15]</sup>. 变形菌门被证实动脉粥样硬化斑块中有较高丰度, 并参与疾病发展<sup>[16]</sup>. 目前已有一些通过益生菌干预来抵抗肥胖及相关疾病的探索, 益生菌可以通过减少肠道细菌脂多糖, 降低脂肪储存等方式拮抗脂类代谢<sup>[17]</sup>.

**2.3 消化道肿瘤** 传统观点认为肿瘤发生是遗传因素和环境因素共同作用的结果. 有研究<sup>[18]</sup>显示, 1/3肿瘤的发生与微生物感染有关. Tjalsma<sup>[19]</sup>于2012年首次提出肠道细菌致癌的“driver-passenger”模型. 该模型认为, 特定肠道致病菌可以作为“driver”, 诱发肠上皮细胞DNA损伤, 启动细胞癌变. 随着测序和组学技术的进展, 大量研究<sup>[20,21]</sup>显示结肠癌患者GM结构相比健康人群发生特异性改变, 主要表现为细菌多样性减低以及特定致病菌定植增多. 目前已有部分机会致病菌与结直肠癌发生的相关性得到验证, 如肠毒素脆弱杆菌(*Enterotoxigenic bacteroides fragilis*)<sup>[22,23]</sup>、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)<sup>[24]</sup>、含*pks*基因的大肠杆菌(*pks+E. coli*)<sup>[25,26]</sup>等. 这些潜在促癌致病菌的共同特征是在肿瘤患者体内定植

增多, 并通过分泌细菌毒素、调控炎症与免疫反应、影响基因组稳定性等途径参与肿瘤发生. 宏基因组学研究<sup>[27]</sup>发现, 结肠癌患者肠道内富集大量消化链球菌, 该细菌通过提高细胞活性氧ROS水平以及增强胆固醇合成, 促进肿瘤细胞增殖. 由此推测, 针对致病菌的早期治疗性干预或能够通过改善肠道微生物组成来降低个体患癌风险.

值得注意的是, 肿瘤治疗过程也受到GM的调控和影响. 研究<sup>[28]</sup>发现“宿主-细菌-药物”之间存在相互作用关系. 一方面, 肠道细菌可以帮助活化药物成分, 增强抗肿瘤效果; 另一方面, 细菌影响细胞代谢, 使之易于发生药物诱导的凋亡和自噬. 此外, 药物作用也与GM调控自身免疫息息相关. Sivan等<sup>[29]</sup>利用黑色素瘤小鼠模型研究发现, 口服或移植双歧杆菌可以显著抑制肿瘤生长, 并协同增强PD-L1单抗的肿瘤杀伤作用. 其机制主要是双歧杆菌增强树突细胞功能, 促进CD8<sup>+</sup>T细胞在肿瘤区的迁移聚集, 从而加强抗肿瘤免疫应答的作用. 由此可知, GM的差异可以影响药物作用效果, 选择性调控肠道细菌, 对提高现有抗肿瘤疗法的治疗效果有潜在价值.

**2.4 中枢神经系统疾病** 人体大脑和胃肠道之间存在“脑-肠轴”进行双向关联, 近年研究发现GM可与“脑-肠轴”相互作用, 在神经内分泌、中枢情感、认知等方面发挥一定作用. 肠道细菌对中枢神经系统的影响起始于胎儿出生后GM定植阶段, 并可通过调控脑源性神经营养因子等分子促进大脑发育<sup>[30]</sup>. GM紊乱可以对中枢神经系统造成一定影响, 与焦虑症、抑郁症以及其他神经系统疾病的发生具有相关性<sup>[31]</sup>. 健康妇女服用经多种益生菌发酵的牛奶, 4 wk后接受头颅核磁共振检查, 中脑受任务相关的干扰信号较对照组显著减少<sup>[32]</sup>. 肠易激综合征患者与健康人相比, 存在GM紊乱的证据, 并常伴有焦虑状态. 将IBS患者的FMT到无菌小鼠体内, 小鼠除表现出胃肠道症状外, 焦虑样行为也显著增多<sup>[33]</sup>. 目前GM在神经精神疾病中的治疗价值愈加受到关注. 动物实验发现, 双歧杆菌可以通过提高大脑5-羟色胺和苯丁酸的浓度, 改善抑郁状态<sup>[34]</sup>. 一项随机对照研究<sup>[35]</sup>则显示, 补充乳酸杆菌和双歧杆菌可以改善慢性疲劳综合征患者的焦虑状态.

#### ■ 相关报道

Scott等的研究提示“宿主-细菌-药物”在疾病治疗中存在相互作用关系. 肠道细菌可以影响药物活性及机体对药物打击的敏感性, 起到增强或减弱疗效的作用.

## ■ 创新盘点

本文系统阐述了肠道细菌在多种疾病发生和治疗中的关键作用, 并分析了现有治疗方式的应用现状和前景。

## 3 针对GM紊乱的治疗

针对GM紊乱相关性疾病的治疗, 目前最具有循证医学证据的是通过FMT的方式治疗难辨梭状芽胞杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)。益生菌、益生元等微生物制剂的临床应用也在逐渐发展并规范, 其安全性和有效性均得到初步验证。

**3.1 FMT** FMT是将健康人新鲜粪便中的功能菌群移植到患者胃肠道内, 重建具有正常功能的GM, 以期治疗与菌群失调有关的疾病。目前美国食品药品监督管理局已把FMT归于药物类治疗, 这在极大程度上促进了该技术的推广。研究显示FMT一次治疗CDI的有效率可达85%-90%, 二次治疗有效率可达100%, 已于2013年被写入美国CDI治疗指南, 是目前难治性及复发性CDI的首选治疗方案。一项随机双盲研究<sup>[36]</sup>显示, 复发性CDI患者接受FMT治疗后总体缓解率可达87%, 且移植粪菌的新鲜程度有助于提高治疗效果。

FMT技术的另一重要临床实践是用于IBD治疗。IBD患者接受FMT的成功案例可以追溯到1989年<sup>[37]</sup>。Meta分析<sup>[38]</sup>显示, FMT治疗IBD的临床缓解率可达到45%, 其中克罗恩病患者的缓解率为60.5%, 明显优于溃疡性结肠炎患者(22%)。FMT的疗效存在个体差异, 或与IBD疾病本身发病机制的异质性有关, 目前该方法仅试验性用于药物治疗失败而只能手术的患者<sup>[39]</sup>。进一步精细和优化治疗方案能有助于提高疗效。近期有研究<sup>[40]</sup>发现, FMT联合果胶治疗IBD, 可以长期维持移植后菌群多样性。溃疡性结肠炎患者接受FMT前行抗生素预处理, 能有效改善疾病缓解率(54.0% vs 25.1%)<sup>[41]</sup>。

此外, FMT在酒精性肝病<sup>[42]</sup>、代谢性疾病<sup>[43]</sup>等的临床前研究中也表现出了潜在研究和应用价值。目前关于FMT治疗尚无严重副作用的报道, 仅观察到有短暂的腹部不适和鼓胀。但该治疗方式有传播传染性疾病如HIV、病毒性肝炎等的风险。临床实践中需要对粪便供体进行严格的筛选。事实上FMT更符合“器官移植”, 且没有排异反应, 操作相对简单, 适应证广泛, 适宜推广。但作为一种新型的治疗方式, 其伦理和规范问题值得进一步完善探讨<sup>[44]</sup>。

**3.2 益生菌** 益生菌(probiotics)是一类对人体的健康有益的活菌, 目前在临床中应用广泛,

在急性胃肠炎、预防及治疗抗生素相关性腹泻、湿疹、哮喘、糖尿病、高血压、高血脂、便秘、肝损伤、肠易激综合征等方面均有肯定价值的研究报告<sup>[45-47]</sup>。益生元是膳食补充剂, 可以被肠道内益生菌分解吸收, 具有调节肠道免疫、葡萄糖代谢的作用。菊粉是目前广泛认同的益生元。多中心随机对照研究<sup>[48]</sup>表明, 长期使用益生菌和益生元可以提高肠道产乳酸细菌水平, 减少结直肠癌的发生。Johnston等<sup>[49]</sup>的分析发现预防性使用鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)和布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)能减低儿童抗生素相关性腹泻的发生率。益生菌作为一种治疗方式的医学实践经历了传统益生菌到活体生物治疗药物开发的过程, 新型益生菌更关注于特定菌治疗某一疾病的靶向性<sup>[50]</sup>。肠道细菌 *Akkermansia muciniphila* 既往被证实可以通过抑制炎症反应降低肥胖相关并发症的发生<sup>[51]</sup>, 而最新研究<sup>[52]</sup>进一步发现, 从该菌外膜中分离出的Amuc\_1100蛋白, 同样具有改善胰岛素抵抗和血脂异常的作用, 由此可见对益生菌制剂的开发不仅局限于肠道细菌本身。

**3.3 抗生素** 使用抗生素根除幽门螺杆菌后, 痤疮、皮疹、血小板减少性紫癜等症状伴随好转, 既往认为这是根除幽门螺杆菌的直接作用, 但新近研究支持抗生素改变GM, 使免疫、感染等因素得到纠正, 从而帮助相关疾病好转。有研究<sup>[53]</sup>发现, 在使用益生菌前辅助给予抗生素, 可以有效提高生物体内乳酸杆菌的定植和活性, 但该方式有赖于精细的延迟给药方法, 虽暂缺乏推广应用条件但提供了新的治疗思路。抗生素治疗对于消除肠道致病菌而言是一种理想化治疗方式, 但同时也可能对正常菌群造成影响, 引起机体其他功能改变。此外, 即使短期使用抗生素, 也容易在细菌中产生耐药基因, 因此在没有取得充分依据之前, 并不提倡滥用抗生素治疗GM相关疾病。

## 4 结论

GM与疾病的研究虽然有长久的历史, 但近十余年呈井喷式的爆发, 随着GM元基因组的研究开展, GM对人体健康的作用, 与疾病发生发展的关系更加明晰, 为相关疾病的诊治, 尤其是自身免疫性疾病、代谢性疾病、部分恶性肿瘤的预防、诊治概念带来重大提升, 也无疑是人类的福音。但同时我们也应充分认识到所



面临的问题. 首先, GM的多样性决定了其功能机制的复杂性, 而环境、饮食习惯等因素也造成不同个体间GM的异质性, 这对GM的机制研究和治疗探索提出更高要求. 其次, 临床前研究多采用动物模型, 并不能完全反映人体肠道微生态情况, 如何保证临床实践的安全性和有效性也有待进一步验证. 随着今后对GM功能研究的不断深入, 将对探索相关疾病的发生、发展及治疗起到至关重要作用.

## 5 参考文献

- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-238 [PMID: 23435359 DOI: 10.1038/nrmicro2974]
- Levy M, Blacher E, Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr Opin Microbiol* 2017; 35: 8-15 [PMID: 27883933 DOI: 10.1016/j.mib.2016.10.003]
- Krautkramer KA, Kreznar JH, Romano KA, Vivas EI, Barrett-Wilt GA, Rabaglia ME, Keller MP, Attie AD, Rey FE, Denu JM. Diet-Microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues. *Mol Cell* 2016; 64: 982-992 [PMID: 27889451 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.025]
- Bischoff SC. 'Gut health': a new objective in medicine? *BMC Med* 2011; 9: 24 [PMID: 21401922 DOI: 10.1186/1741-7015-9-24]
- Yang Y, Jobin C. Microbial imbalance and intestinal pathologies: connections and contributions. *Dis Model Mech* 2014; 7: 1131-1142 [PMID: 25256712 DOI: 10.1242/dmm.016428]
- Kuang YS, Li SH, Guo Y, Lu JH, He JR, Luo BJ, Jiang FJ, Shen H, Papasian CJ, Pang H, Xia HM, Deng HW, Qiu X. Composition of gut microbiota in infants in China and global comparison. *Sci Rep* 2016; 6: 36666 [PMID: 27827448 DOI: 10.1038/srep36666]
- Nguyen QN, Himes JE, Martinez DR, Permar SR. The Impact of the Gut Microbiota on Humoral Immunity to Pathogens and Vaccination in Early Infancy. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005997 [PMID: 28006021 DOI: 10.1371/journal.ppat.1005997]
- van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, Reijmerink NE, Dompeling E, van den Brandt PA, Ferreira I, Mommers M, Thijs C. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 948-955.e1-e3 [PMID: 21872915 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.027]
- Carstens LE, Westerbeek EA, van Zwol A, van Elburg RM. Neonatal antibiotics in preterm infants and allergic disorders later in life. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 759-764 [PMID: 27434167 DOI: 10.1111/pai.12614]
- Gearry RB, Dodgshun AJ. The "hygiene hypothesis" in IBD. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 869; author reply 870 [PMID: 22561885 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.04.010]
- Mottawea W, Chiang CK, Mühlbauer M, Starr AE, Butcher J, Abujamel T, Deeke SA, Brandel A, Zhou H, Shokralla S, Hajibabaei M, Singleton R, Benchimol EI, Jobin C, Mack DR, Figeys D, Stintzi A. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun* 2016; 7: 13419 [PMID: 27876802 DOI: 10.1038/ncomms13419]
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214 [PMID: 24009397 DOI: 10.1126/science.1241214]
- Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J* 2013; 7: 880-884 [PMID: 23235292 DOI: 10.1038/ismej.2012.153]
- Johnson EL, Heaver SL, Walters WA, Ley RE. Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes. *J Mol Med (Berl)* 2017; 95: 1-8 [PMID: 27900395 DOI: 10.1007/s00109-016-1492-2]
- Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 79-87 [PMID: 27905479 DOI: 10.1038/nrcardio.2016.183]
- Dahiya DK, Renuka, Puniya M, Shandilya UK, Dhewa T, Kumar N, Kumar S, Puniya AK, Shukla P. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Front Microbiol* 2017; 8: 563 [PMID: 28421057 DOI: 10.3389/fmicb.2017.00563]
- de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70: 183-194 [PMID: 18805702 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.07.021]
- Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 575-582 [PMID: 22728587 DOI: 10.1038/nrmicro2819]
- Shen XJ, Rawls JF, Randall T, Burcal L, Mpande CN, Jenkins N, Jovov B, Abdo Z, Sandler RS, Keku TO. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes* 2010; 1: 138-147 [PMID: 20740058 DOI: 10.4161/gmic.1.3.12360]
- Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, Goedert JJ, Hayes RB, Yang L. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1907-1911 [PMID: 24316595 DOI: 10.1093/jnci/djt300]
- Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, Huso DL, Wu X, Murray-Stewart TR, Hacker-Prietz A, Rabizadeh S, Woster PM, Sears CL,

## 应用要点

不同个体间GM的组成存在差异, 如何实现个体化、规范化调节患者GM将是益生菌制剂和FMT技术应用的关键.

## ■名词解释

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康人新鲜粪便中的功能菌群, 通过灌肠、鼻饲、胃镜、结肠镜等方式移植到菌群失调的受菌者胃肠道内, 帮助其重建正常的GM, 以起到疾病治疗的目的。

- Casero RA Jr. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 15354-15359 [PMID: 21876161 DOI: 10.1073/pnas.1010203108]
- 23 Wu S, Morin PJ, Maouyo D, Sears CL. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation. *Gastroenterology* 2003; 124: 392-400 [PMID: 12557145 DOI: 10.1053/gast.2003.50047]
- 24 Yang Y, Weng W, Peng J, Hong L, Yang L, Toiyama Y, Gao R, Liu M, Yin M, Pan C, Li H, Guo B, Zhu Q, Wei Q, Moyer MP, Wang P, Cai S, Goel A, Qin H, Ma Y. *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- $\kappa$ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology* 2017; 152: 851-866.e24 [PMID: 27876571 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018]
- 25 Prorok-Hamon M, Friswell MK, Alswied A, Roberts CL, Song F, Flanagan PK, Knight P, Codling C, Marchesi JR, Winstanley C, Hall N, Rhodes JM, Campbell BJ. Colonic mucosa-associated diffusely adherent afaC+ *Escherichia coli* expressing lpfA and pks are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer. *Gut* 2014; 63: 761-770 [PMID: 23846483 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304739]
- 26 Cougnoux A, Dalmaso G, Martinez R, Buc E, Delmas J, Gibold L, Sauvanet P, Darcha C, Déchelotte P, Bonnet M, Pezet D, Wodrich H, Darfeuille-Michaud A, Bonnet R. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut* 2014; 63: 1932-1942 [PMID: 24658599 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305257]
- 27 Tsoi H, Chu ESH, Zhang X, Sheng J, Nakatsu G, Ng SC, Chan AWH, Chan FKL, Sung JY, Yu J. *Peptostreptococcus anaerobius* Induces Intracellular Cholesterol Biosynthesis in Colon Cells to Induce Proliferation and Causes Dysplasia in Mice. *Gastroenterology* 2017; 152: 1419-1433.e5 [PMID: 28126350 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.009]
- 28 Scott TA, Quintaneiro LM, Norvaisas P, Lui PP, Wilson MP, Leung KY, Herrera-Dominguez L, Sudiwala S, Pessia A, Clayton PT, Bryson K, Velagapudi V, Mills PB, Typas A, Greene NDE, Cabreiro F. Host-Microbe Co-metabolism Dictates Cancer Drug Efficacy in *C. elegans*. *Cell* 2017; 169: 442-456.e18 [PMID: 28431245 DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.040]
- 29 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]
- 30 Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 374-379 [PMID: 23400224 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.497]
- 31 Dinan TG, Cryan JF. Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis - mood, metabolism and behaviour. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 69-70 [PMID: 28053341 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.200]
- 32 Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Troten B, Naliboff B, Mayer EA. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144: 1394-1401, 1401.e1-1401.e4 [PMID: 23474283 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.043]
- 33 De Palma G, Lynch MD, Lu J, Dang VT, Deng Y, Jury J, Umeh G, Miranda PM, Pigrau Pastor M, Sidani S, Pinto-Sanchez MI, Philip V, McLean PG, Hagelsieb MG, Surette MG, Bergonzelli GE, Verdu EF, Britz-McKibbin P, Neufeld JD, Collins SM, Bercik P. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017; 9: 379 [PMID: 28251905 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6397]
- 34 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 164-174 [PMID: 18456279 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009]
- 35 Rao AV, Bsted AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009; 1: 6 [PMID: 19338686 DOI: 10.1186/1757-4749-1-6]
- 36 Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, Jun G, Hanis CL, Shah M, Hochman L, Ankoma-Sey V, DuPont AW, Wong MC, Alexander A, Ke S, DuPont HL. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection - fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 899-908 [PMID: 28220514 DOI: 10.1111/apt.13969]
- 37 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083]
- 38 Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581 [PMID: 25223604 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006]
- 39 Drew L. Microbiota: Reseeding the gut. *Nature* 2016; 540: S109-S112 [PMID: 28002392 DOI: 10.1038/540S109a]
- 40 Wei Y, Gong J, Zhu W, Tian H, Ding C, Gu L, Li N, Li J. Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora. *BMC Microbiol* 2016; 16: 255 [PMID: 27809778 DOI: 10.1186/s12866-016-0869-2]
- 41 Keshteli AH, Millan B, Madsen KL. Pretreatment with antibiotics may enhance the efficacy of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 565-566 [PMID: 28000680 DOI: 10.1038/mi.2016.123]
- 42 Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, Turpin W, Puchois V, Spatz M, Ciocan D, Rainteau D,

- Humbert L, Hugot C, Gaudin F, Noordine ML, Robert V, Berrebi D, Thomas M, Naveau S, Perlemuter G, Cassard AM. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 806-815 [PMID: 27890791 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.008]
- 43 Cammarota G, Pecere S, Ianaro G, Masucci L, Currò D. Principles of DNA-Based Gut Microbiota Assessment and Therapeutic Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Gastrointestinal Diseases. *Dig Dis* 2016; 34: 279-285 [PMID: 27027524 DOI: 10.1159/000443362]
- 44 Ma Y, Liu J, Rhodes C, Nie Y, Zhang F. Ethical Issues in Fecal Microbiota Transplantation in Practice. *Am J Bioeth* 2017; 17: 34-45 [PMID: 28430065 DOI: 10.1080/15265161.2017.1299240]
- 45 Yu T, Zheng YP, Tan JC, Xiong WJ, Wang Y, Lin L. Effects of Prebiotics and Synbiotics on Functional Constipation. *Am J Med Sci* 2017; 353: 282-292 [PMID: 28262216 DOI: 10.1016/j.amjms.2016.09.014]
- 46 Ewaschuk J, Endersby R, Thiel D, Diaz H, Backer J, Ma M, Churchill T, Madsen K. Probiotic bacteria prevent hepatic damage and maintain colonic barrier function in a mouse model of sepsis. *Hepatology* 2007; 46: 841-850 [PMID: 17659579 DOI: 10.1002/hep.21750]
- 47 Mai V, Colbert LH, Berrigan D, Perkins SN, Pfeiffer R, Lavigne JA, Lanza E, Haines DC, Schatzkin A, Hursting SD. Calorie restriction and diet composition modulate spontaneous intestinal tumorigenesis in Apc(Min) mice through different mechanisms. *Cancer Res* 2003; 63: 1752-1755 [PMID: 12702556]
- 48 Coleman OI, Nunes T. Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications. *Biores Open Access* 2016; 5: 279-288 [PMID: 27790385 DOI: 10.1089/biores.2016.0028]
- 49 Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Infants and Children. *JAMA* 2016; 316: 1484-1485 [PMID: 27727371 DOI: 10.1001/jama.2016.11838]
- 50 O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol* 2017; 2: 17057 [PMID: 28440276 DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.57]
- 51 Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, Matamoros S, Ramírez S, Delzenne NM, Gomis R, Claret M, Cani PD. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep* 2015; 5: 16643 [PMID: 26563823 DOI: 10.1038/srep16643]
- 52 Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chilloux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L, Myridakis A, Delzenne NM, Klievink J, Bhattacharjee A, van der Ark KC, Aalvink S, Martinez LO, Dumas ME, Maiter D, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, Belzer C, de Vos WM, Cani PD. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017; 23: 107-113 [PMID: 27892954 DOI: 10.1038/nm.4236]
- 53 Govender M, Choonara YE, van Vuuren S, Kumar P, du Toit LC, Erlwanger K, Pillay V. A Dual-Biotic System for the Concurrent Delivery of Antibiotics and Probiotics: In Vitro, Ex Vivo, In Vivo and In Silico Evaluation and Correlation. *Pharm Res* 2016; 33: 3057-3071 [PMID: 27599992 DOI: 10.1007/s11095-016-2030-1]

#### 同行评价

GM生理病理及治疗研究为当前研究热点,近年来进展迅速。该文提纲挈领综述GM近期研究进展,并阐述GM紊乱与部分疾病关系以及治疗进展并提出自己的观点,对该领域的基础与临床研究具有一定的指导作用。

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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



# Vav基因家族的分子调控机制及其与消化系恶性肿瘤的关系

李勇, 檀碧波

## 背景资料

胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌等消化系统恶性肿瘤均在发病率死亡率的前列。积极探讨消化系统恶性肿瘤的发病机制、确定与发病有关的分子有重要的意义。由于Vav基因家族成员参与多条信号通路, 具有较为广泛的调控功能。

李勇, 檀碧波, 河北医科大学第四医院外三科 河北省石家庄市 050011

李勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究。

基金项目: 河北省自然科学基金资助面上项目, No. H2016206173; 河北省科技支撑基金资助项目, No. 14277779D; 河北省卫生和计划生育委员会医学重点研究课题, Nos. 20150340, 20160176。

作者贡献分布: 李勇负责本文的设计、文献评价及主体论文撰写工作; 檀碧波负责本文的文献收集与英文摘要撰写、论文及图片编辑工作。

通讯作者: 李勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外三科。  
[liyong1958@hebm.edu.cn](mailto:liyong1958@hebm.edu.cn)  
电话: 0311-86095678

收稿日期: 2017-04-10  
修回日期: 2017-05-02  
接受日期: 2017-05-22  
在线出版日期: 2017-08-18

## Relationship between Vav family members and digestive system malignancies

Yong Li, Bi-Bo Tan

Yong Li, Bi-Bo Tan, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Supported by: Provincial Natural Science Foundation of Hebei Province, No. H2016206173; Science and Technology Project of Hebei Province, No. 14277779D; Medical Project of Health Department of Hebei Province, No. 20150340 and No. 20160176.

Correspondence to: Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, 12 Jiankang Road,

Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. [liyong1958@hebm.edu.cn](mailto:liyong1958@hebm.edu.cn)

Received: 2017-04-10  
Revised: 2017-05-02  
Accepted: 2017-05-22  
Published online: 2017-08-18

## Abstract

*Vav1*, *Vav2*, and *Vav3* genes are three members of the Vav family, which play important roles in physiological and pathological processes. In recent years, it has been reported that Vav family members are closely associated with malignant digestive system tumors. However, there are still some inconsistent results. Thus, it is valuable to investigate the molecular mechanisms of Vav family members in malignant digestive system tumors, which may be beneficial in understanding the pathogenesis of these malignancies and identifying new therapeutic targets. In this paper, we review the functions, regulatory mechanisms, and roles of Vav family members in digestive system malignancies, and discuss their potential application value.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Vav family; Malignant digestive system tumors; Molecular mechanisms; Application

Li Y, Tan BB. Relationship between Vav family members and digestive system malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2102-2108 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2102.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2102>

## 同行评议者

陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 崔彦, 主任医师, 解放军第306医院普通外科; 施宏, 主任医师, 福建省肿瘤医院内镜中心

## 摘要

*Vav*基因家族包括*Vav1*、*Vav2*、*Vav3*基因,在生理及病理过程中都发挥着重要的调控作用。近年来发现*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤有较为密切的关系,已取得了一些研究成果。但迄今为止有关*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤关系的研究还不全面,且有一些结果不一致。因此,总结*Vav*基因家族成员的调控机制并分析其在消化系统恶性肿瘤中发挥的作用有可能对阐明发病机制、提出新的治疗靶点有益。故本文对*Vav*基因家族的分子功能、调控机制及在消化系统恶性肿瘤中的作用进行了综述及总结,并对该基因家族的潜在价值进行了预测。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: *Vav*基因家族; 消化系统恶性肿瘤; 分子调控机制; 应用

**核心提要:** *Vav*基因家族的成员通过其广泛的基因调控功能参与了消化系统恶性肿瘤的生物学活动,与肿瘤进展相关,深入研究其作用机制可能对消化系统恶性肿瘤的综合诊治有益。

李勇, 檀碧波. *Vav*基因家族的分子调控机制及其与消化系统恶性肿瘤的关系. 世界华人消化杂志. 2017; 25(23): 2102-2108  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2102.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2102>

## 0 引言

消化系统恶性肿瘤在我国发病率、死亡率均居于恶性肿瘤前列。其中胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌均在发病率死亡率的前十位之内<sup>[1-3]</sup>。因此,积极探讨消化系统恶性肿瘤的发病机制、确定与发病有关的分子对于筛选肿瘤标志物、鉴定潜在的治疗靶标有重要的意义。这一领域是近年来研究的热点,已有多种基因、RNA、蛋白等分子被证实参与了消化系统恶性肿瘤的发生及进展<sup>[4-6]</sup>。*Vav*基因家族成员也被证实包括消化系统恶性肿瘤在内的多种疾病中发挥了重要作用<sup>[7-9]</sup>。由于*Vav*基因家族成员参与多条信号通路,具有较为广泛的调控功能,因而该基因家族在消化系统恶性肿瘤的作用已受到研究者的关注。但相关研究开展时间较短,且以基础研究为主,因而得到的结果较为分散,尚未形成完整的研究体系。本文对目前本领域所

取得的成果进行了总结综述,进而对*Vav*基因家族研究的前景及价值进行了预测。

## 1 *Vav*基因家族的分子结构及功能概述

*Vav*基因家族是受酪氨酸激酶调控的一组基因,其主要功能是作为鸟嘌呤核苷酸交换因子在细胞调控中发挥作用<sup>[10-12]</sup>。*Vav*基因家族包括3个成员,即*Vav1*、*Vav2*、*Vav3*基因<sup>[13-15]</sup>。其中*Vav1*基因位于人染色体19p13.3,全长84.7 kb,包括27个外显子,编码的蛋白包括790个氨基酸,能够调整细胞骨架,调控T、B淋巴细胞的功能<sup>[16,17]</sup>。*Vav2*基因位于人染色体9q34.2,全长230.5 kb,包括32个外显子,编码的蛋白由878个氨基酸构成,*Vav2*基因可在大多组织中检测到,发挥着多种转录功能<sup>[18,19]</sup>。*Vav3*基因位于人染色体1p13.3,全长393.8 kb,包括32个外显子,编码的蛋白由875个氨基酸组成,可与Rho蛋白家族的成员Rho A、Rac1结合而发挥作用<sup>[20,21]</sup>。*Vav*家族成员的基因定位及蛋白质结构域简图如图1。*Vav*家族的蛋白功能主要是与小G蛋白超家族的亚家族Rho家族的成员结合,可参与细胞的骨架构建及黏着斑复合体组装、促进细胞的伪足及皱褶的形成等作用,在细胞内信号转导过程中能发挥分子开关作用,调控信号转导通路的活性,从而发挥其作用<sup>[22]</sup>。*Vav*家族成员的主要调节功能如图2。

## 2 *Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系

**2.1 *Vav*基因家族成员与口腔癌的关系** 口腔为消化道的起始部分,该部位发生的恶性肿瘤多为鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)。有关*Vav*基因与口腔癌的研究较为少见。Trenkle等<sup>[23]</sup>研究发现*Vav3*的同源异构体(isoform)*Vav3.1*在OSCC组织中表达降低,作者认为*Vav3.1*能够通过直接或间接竞争性调节*Vav3*的表达而在OSCC的转移进展中发挥了作用。但有关*Vav*基因在口腔癌细胞中的调控机制目前还不明确,需要深入研究。

**2.2 *Vav*基因家族成员与食管癌的关系** 食管癌的发生率和死亡率均居于我国恶性肿瘤的前列<sup>[24,25]</sup>,探讨食管癌的发病机制有明显的临床意义,因此食管癌的相关基因研究为肿瘤研究的热点之一。但有关*Vav*基因家族与食管癌关系的报道罕见。张强<sup>[26]</sup>研究发现木犀草素作用于食管癌细胞株后可以诱导细胞周期停滞、促进凋亡,细胞的*Vav3*表达下降,提示*Vav3*可

## ■ 研究前沿

探讨*Vav*家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系对于阐明肿瘤发病机制、确定标志物及新的治疗靶基因有重要价值。

### ■ 相关报道

报道显示 *Vav* 基因家族成员在消化系统恶性肿瘤中发挥了重要作用。由于 *Vav* 基因家族成员参与多条信号通路, 具有较为广泛的调控功能, 因而该基因家族在消化系统恶性肿瘤的作用已受到研究者的关注并取得了许多研究成果。

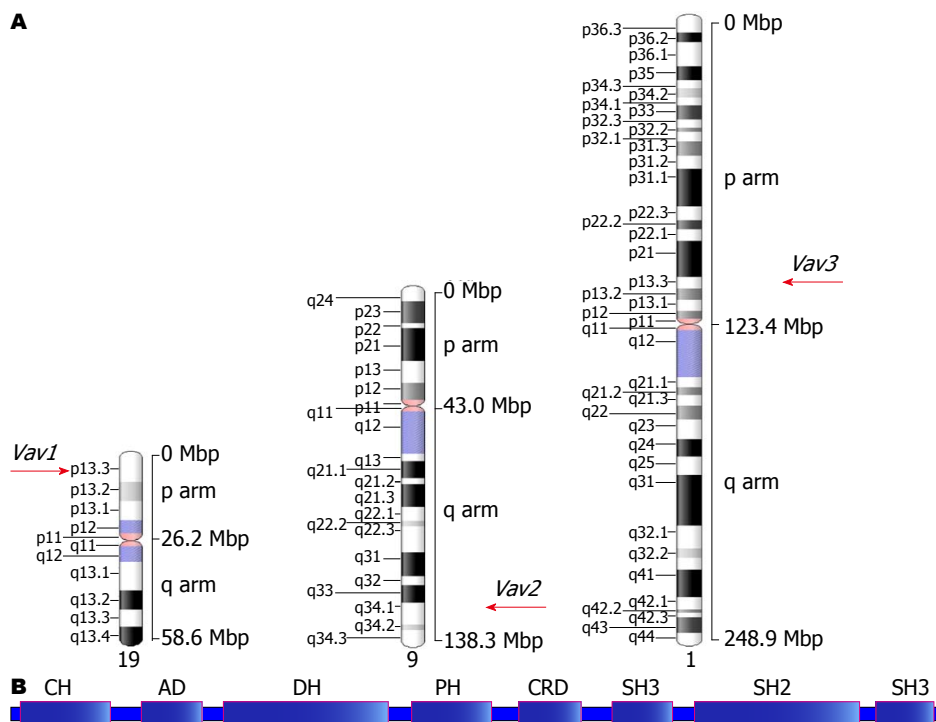


图1 *Vav*家族成员的基因定位及蛋白质结构域。A: *Vav*家族成员在染色体的基因定位; B: *Vav*蛋白的结构域简图。

能与食管癌细胞的增殖及凋亡有关。但迄今还没有关于食管癌中 *Vav* 基因家族作用的直接证据, 相关研究还有待深入。

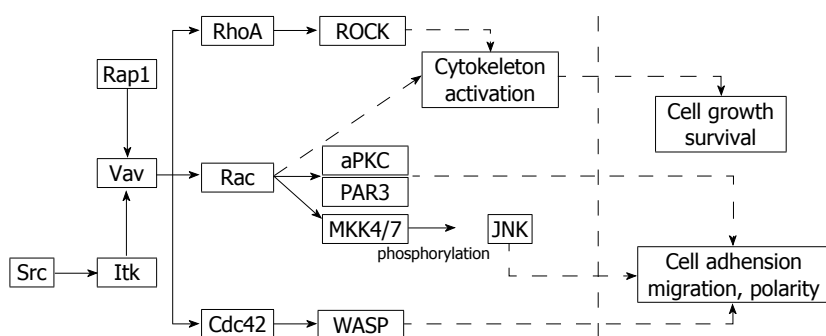
**2.3 *Vav* 基因家族成员与胃癌的关系** 迄今关于 *Vav* 基因家族中的 *Vav1*、*Vav3* 与胃癌的关系研究报道较多, 研究大多证实 *Vav* 基因在胃癌的发生、进展过程中都发挥了重要的作用, 可能作为胃癌标志物或治疗的靶点对胃癌的综合诊治作出贡献。

**2.3.1 *Vav1* 与胃癌的关系:** Shin等<sup>[27]</sup>研究发现合并活动性幽门螺杆菌胃癌患者的 *Vav1* 甲基化水平升高, 提示 *Vav1* 与胃癌发病有关。张明明等<sup>[28]</sup>研究发现 *Vav1* 在胃癌患者外周血中表达水平增高, 且证实 *Vav1* 基因E59K位点多态性与胃癌有关。这些研究提示 *Vav1* 基因可能是导致胃癌发病的重要因素, 且有可能作为新的胃癌分子标志物。本课题组研究<sup>[29]</sup>发现, *Vav1* 蛋白可能促进了胃癌的侵袭转移, 胃癌组织中 *Vav1* 蛋白高表达是患者预后差的标志, *Vav1* 蛋白参与胃癌侵袭转移可能是通过调控基质金属蛋白酶-基质金属蛋白酶抑制剂系统而实现的。赵志华等<sup>[30]</sup>的研究也得到了与我们相似的结果。这些研究都证实 *Vav1* 基因与胃癌有关, 但研究比较分散, 所得到的结论是否有临床应用价值还有待深入分析。

**2.3.2 *Vav3* 与胃癌的关系:** *Vav3* 基因与胃癌的关系在目前有较多研究报道。Li等<sup>[31]</sup>研究发现, 胃癌患者血清中 *Vav3* 的甲基化率为54.2%, 作者认为检测血清中的 *Vav3* 甲基化情况对诊断胃癌有帮助。Lin等<sup>[32]</sup>的队列研究证实, *Vav3* 蛋白在胃癌组织中表达增高, 是肿瘤侵袭转移及预后不良的标志; 研究还发现, 抑制胃癌细胞中的 *Vav3* 表达后细胞的增殖能力减弱, 说明 *Vav3* 是导致胃癌进展的重要因素。关于 *Vav3* 基因在胃癌细胞中的调控机制, 本课题组进行了比较深入的研究。本课题组研究<sup>[33]</sup>发现, 胃癌组织中 *Vav3* 的表达增高, 抑制胃癌细胞中的 *Vav3* 基因表达可以通过调控 *PCNA*、*cyclin E1*、*MMP*、*MMP-7*、*P21*、*P27*、*TIMP-1*、*TIMP-2* 等基因而使胃癌细胞的增殖和侵袭迁移能力减弱。本课题组还发现<sup>[34]</sup>, 抑制胃癌耐药细胞的 *Vav3* 表达可以逆转细胞对化疗药物的耐药性, 其机制与 *Vav3* 基因通过调控 *JNK* 信号通路影响 *MDR1/P-gp*、*GST-π*、*Bcl-2* 等耐药基因表达有关。这些结果提示 *Vav3* 的异常表达(甲基化、表达增加等)在胃癌进展中发挥了重要作用, 深入研究可能确定新的胃癌治疗靶基因。

**2.4 *Vav* 基因家族成员与结直肠癌的关系** 迄今关于 *Vav* 基因家族成员与结直肠癌的关系已有



图2 *Vav*家族成员的主要调控功能。

## ■ 创新盘点

本文根据各学者的研究结果初步总结了 *Vav* 基因家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系, 发现 *Vav* 家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要的作用。

一些报道, 大多认为 *Vav* 基因家族成员与结直肠癌有关, 但整体研究还不完整, 有待系统化及深入化。

**2.4.1 *Vav1* 与结直肠癌的关系:** 张明明等<sup>[35]</sup>应用免疫组织化学技术检测结直肠癌组织中的 *Vav1* 表达, 结果发现肿瘤组织中的 *Vav1* 蛋白存在高表达, 作者推断 *Vav1* 可能通过调控肿瘤细胞的增殖相关基因促进了肿瘤的进展。Huang 等<sup>[36]</sup>研究发现, *Vav1* 基因与结直肠癌的预后有关, 并可作为结直肠癌放疗预测的标志物。这些研究结果提示 *Vav1* 基因在结直肠癌中具有原癌基因的特征, 在促进结直肠癌的进展中可能发挥了作用。但 Zenker 等<sup>[37]</sup>的动物实验结果显示, *Vav1* 表达的缺失并不能阻断肿瘤的发生。因此, 有关 *Vav1* 与结直肠癌的具体关系还有待深入研究。

**2.4.2 *Vav2* 与结直肠癌的关系:** 目前还未见有关 *Vav2* 在结直肠癌组织中表达的相关报道。Doleman 等<sup>[38]</sup>进行的体外研究发现, 应用鱼油的重要成分二十碳五烯酸作用于结肠癌细胞株 HT-29 后细胞中的 *Vav2* 基因发生明显变化, 这为 *Vav2* 用于结直肠癌的治疗提供了一些线索。但目前研究过少, *Vav2* 与结直肠癌的具体关系还有待深入研究。

**2.4.3 *Vav3* 与结直肠癌的关系:** Uen 等<sup>[39]</sup>研究发现, *Vav3* 表达是结直肠癌预后的独立危险因素, 这一结论与 Vuong 等<sup>[40]</sup>的研究结果符合。这些都提示 *Vav3* 在结直肠癌的进展转移过程中发挥了重要作用, 深入研究 *Vav3* 的作用机制对深入阐明结直肠癌的发病机制有帮助。

**2.5 *Vav* 基因家族成员与肝癌的关系** 关于 *Vav* 基因与肝癌的关系迄今未见直接的研究结果。Wang 等<sup>[41]</sup>研究发现, miR-195 可以通过抑制肝癌细胞中的 *Vav2* 表达而抑制肝癌的血管生成及转移。这一结果间接证实 *Vav2* 有促进肝癌进

展的作用。但这种间接的、非系统研究的结果还不能证实 *Vav2* 与肝癌的关系, 具体情况还有待深入研究。Qi 等<sup>[42]</sup>应用蛋白质组学技术检测了三萜黄芩甲苷(triterpenoid astragaloside, IV)作用后肝癌细胞株 HepG2 蛋白质的变化, 结果发现 IV 可以抑制 HepG2 细胞的生长, 细胞中 *Vav3* 表达受到抑制, 提示 *Vav* 蛋白可能参与了肝癌细胞的生长。但这些研究尚待进一步深入, 以阐明 *Vav* 基因与肝癌的关系。

**2.6 *Vav* 基因家族成员与胰腺癌的关系** 关于 *Vav* 基因与胰腺癌关系的研究开展的时间较长, 取得的结果也较多, 对于 *Vav* 基因在胰腺癌中的价值已有了一定的研究基础。

**2.6.1 *Vav1* 与胰腺癌的关系:** Lazer 等<sup>[43]</sup>认为在胰腺癌等肿瘤的治疗中, *Vav1* 是有潜在治疗价值的靶基因。Fernandez-Zapico 等<sup>[44]</sup>在 2005 年的研究中就发现 *Vav1* 表达阳性的胰腺癌患者预后较差。作者进一步通过细胞实验及体内研究证实 *Vav1* 具有调控胰腺癌细胞增殖、凋亡的作用, 对 *Vav1* 与胰腺癌的关系进行了较为深入的阐述。Yeh 等<sup>[45]</sup>也认为 *Vav1* 可能为胰腺癌治疗的靶基因。Razidlo 等<sup>[46]</sup>的研究发现 *Vav1* 与胰腺癌对化疗药物的耐药有关, 硫唑嘌呤可以通过抑制 *Vav1* 表达而抑制 *Vav1* 阳性胰腺癌的肿瘤生长, 提示此类药物用于 *Vav1* 阳性胰腺癌的治疗可能取得更好的效果。这些研究都证实 *Vav1* 与胰腺癌关系密切, 将基础研究结果转化应用于胰腺癌临床治疗可能对改善胰腺癌综合诊治水平有益。

**2.6.2 *Vav2* 与胰腺癌的关系:** 关于 *Vav2* 与胰腺癌关系尚无直接关系的报道。有研究发现 *Vav2* 可以激活胰腺细胞中 Rac1 的表达<sup>[47]</sup>, 而 Rac1 则对胰腺癌的进展有促进作用<sup>[48]</sup>。综合上述研究结果, 可以推测 *Vav2* 在胰腺癌中可能发挥了作用, 但 *Vav2* 与胰腺癌的确切关系及分子机制还

## ■应用要点

从目前结果分析, *Vav*基因家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要作用, 深入研究并进行临床转化是具有重要价值的。

有待深入研究。

2.6.3 *Vav3*与胰腺癌的关系: 关于*Vav3*与胰腺癌关系报道较少。Tsuboi等<sup>[49]</sup>的报道显示*Vav3*能促进胰腺癌的侵袭, *Vav3*阳性表达是预后差的标志。Ouyang等<sup>[50]</sup>应用转录组测序技术确定胰腺癌相关基因, 发现*Vav3*与胰腺癌关系密切。有关*Vav3*与胰腺癌的研究目前较为零散, 因而还没有统一认识, 有待深入研究。

### 3 *Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤研究中存在的问题及展望

虽然*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤关系的研究已开展10余年且取得了可观的成果, 但本领域的研究仍然处于初始阶段。目前仍存在许多问题, 需要继续深入。主要的问题存在于下列方面: (1)*Vav*家族的成员由于具有较为广泛的调控作用, 且能够影响多条信号通路的状态, 因而该家族成员可从多个方面参与肿瘤的恶性生物学行为, 为消化系统恶性肿瘤的诊治提供了新的思路。但同时这种广泛的调控作用有可能导致比较明显的非特异性效应, 使基因的靶向性减弱, 从而影响其进一步应用; (2)有关*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤关系的研究较为分散, 尚未形成大规模的纵深研究。就研究领域而言, 基础研究较多而临床研究较少。在临床研究中, 单中心、小样本研究多, 多中心、大样本研究少见; (3)就基础研究的方法而言, 对*Vav*基因的干扰技术仍以RNA干扰为主, 而从DNA水平进行基因敲除的研究较少, 因而在*Vav*的分子功能研究方面尚有待进一步改进技术, 深入研究。但从目前结果分析, *Vav*基因家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要作用, 深入研究并进行临床转化是具有重要价值的。

### 4 结论

本文根据研究结果初步总结了*Vav*基因家族成员与消化系统恶性肿瘤的关系, 发现*Vav*家族成员在消化系统恶性肿瘤的发生、进展过程中发挥了重要的作用, 深入研究*Vav1-3*的功能具有潜在的临床价值, 逐渐将结果应用于临床可能对改善消化系统恶性肿瘤的诊治水平有益。将*Vav*基因家族成员的功能与临床相结合可能发现新的肿瘤标志物及治疗靶基因, 对提高肿瘤的综合诊治水平有益。

### 5 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Liang H, Fan JH, Qiao YL. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in China. *Cancer Biol Med* 2017; 14: 33-41 [PMID: 28443201 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0093]
- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zuo T, Xia C, Yang Z, He J. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 1-10 [PMID: 28373748 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.01]
- Bertotti A, Papp E, Jones S, Adleff V, Anagnostou V, Lupo B, Sausen M, Phallen J, Hruban CA, Tokheim C, Niknafs N, Nesselbush M, Lytle K, Sassi F, Cottino F, Migliardi G, Zanella ER, Ribero D, Russolillo N, Mellano A, Muratore A, Paraluppi G, Salizzoni M, Marsoni S, Kragh M, Lantto J, Cassingena A, Li QK, Karchin R, Scharpf R, Sartore-Bianchi A, Siena S, Diaz LA, Trusolino L, Velculescu VE. The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature* 2015; 526: 263-267 [PMID: 26416732 DOI: 10.1038/nature14969]
- Shen Q, Fan J, Yang XR, Tan Y, Zhao W, Xu Y, Wang N, Niu Y, Wu Z, Zhou J, Qiu SJ, Shi YH, Yu B, Tang N, Chu W, Wang M, Wu J, Zhang Z, Yang S, Gu J, Wang H, Qin W. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 817-826 [PMID: 22738799 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70233-4]
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
- Bustelo XR. Vav family exchange factors: an integrated regulatory and functional view. *Small GTPases* 2014; 5: 9 [PMID: 25483299 DOI: 10.4161/21541248.2014.973757]
- Jiang K, Lu Q, Li Q, Ji Y, Chen W, Xue X. Astragaloside IV inhibits breast cancer cell invasion by suppressing Vav3 mediated Rac1/MAPK signaling. *Int Immunopharmacol* 2017; 42: 195-202 [PMID: 27930970 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.10.001]
- Huang PH, Lu PJ, Ding LY, Chu PC, Hsu WY, Chen CS, Tsao CC, Chen BH, Lee CT, Shan YS, Chen CS. TGFβ promotes mesenchymal phenotype of pancreatic cancer cells, in part, through epigenetic activation of VAV1. *Oncogene* 2017; 36: 2202-2214 [PMID: 27893715 DOI: 10.1038/onc.2016.378]
- Roth S, Bergmann H, Jaeger M, Yeroslaviz A, Neumann K, Koenig PA, Prazeres da Costa C, Vanes L, Kumar V, Johnson M, Menacho-Márquez M, Habermann B, Tybulewicz VL, Netea M, Bustelo XR, Ruland J. Vav Proteins Are Key Regulators of Card9 Signaling for Innate Antifungal Immunity. *Cell Rep* 2016; 17: 2572-2583 [PMID: 27926862 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.11.018]

- 11 Luft V, Reinhard J, Shibuya M, Fischer KD, Faissner A. The guanine nucleotide exchange factor Vav3 regulates differentiation of progenitor cells in the developing mouse retina. *Cell Tissue Res* 2015; 359: 423-440 [PMID: 25501893 DOI: 10.1007/s00441-014-2050-2]
- 12 Sebban S, Farago M, Rabinovich S, Lazer G, Idelchuck Y, Ilan L, Pikarsky E, Katzav S. Vav1 promotes lung cancer growth by instigating tumor-microenvironment cross-talk via growth factor secretion. *Oncotarget* 2014; 5: 9214-9226 [PMID: 25313137 DOI: 10.18632/oncotarget.2400]
- 13 Chen CH, Piraner D, Gorenstein NM, Geahlen RL, Beth Post C. Differential recognition of syk-binding sites by each of the two phosphotyrosine-binding pockets of the Vav SH2 domain. *Biopolymers* 2013; 99: 897-907 [PMID: 23955592 DOI: 10.1002/bip.22371]
- 14 Wan YJ, Yang Y, Leng QL, Lan B, Jia HY, Liu YH, Zhang CZ, Cao Y. Vav1 increases Bcl-2 expression by selective activation of Rac2-Akt in leukemia T cells. *Cell Signal* 2014; 26: 2202-2209 [PMID: 24880064 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.05.015]
- 15 Nomura T, Yamasaki M, Hirai K, Inoue T, Sato R, Matsuura K, Moriyama M, Sato F, Mimata H. Targeting the Vav3 oncogene enhances docetaxel-induced apoptosis through the inhibition of androgen receptor phosphorylation in LNCaP prostate cancer cells under chronic hypoxia. *Mol Cancer* 2013; 12: 27 [PMID: 23566222 DOI: 10.1186/1476-4598-12-27]
- 16 Fry AL, Laboy JT, Huang H, Hart AC, Norman KR. A Conserved GEF for Rho-Family GTPases Acts in an EGF Signaling Pathway to Promote Sleep-like Quiescence in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 2016; 202: 1153-1166 [PMID: 26801183 DOI: 10.1534/genetics.115.183038]
- 17 Helou YA, Petrashen AP, Salomon AR. Vav1 Regulates T-Cell Activation through a Feedback Mechanism and Crosstalk between the T-Cell Receptor and CD28. *J Proteome Res* 2015; 14: 2963-2975 [PMID: 26043137 DOI: 10.1021/acs.jproteome.5b00340]
- 18 Cho CY, Lee KT, Chen WC, Wang CY, Chang YS, Huang HL, Hsu HP, Yen MC, Lai MZ, Lai MD. MST3 promotes proliferation and tumorigenicity through the VAV2/Rac1 signal axis in breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 14586-14604 [PMID: 26910843 DOI: 10.18632/oncotarget.7542]
- 19 Fabbiano S, Menacho-Márquez M, Sevilla MA, Albarrán-Juárez J, Zheng Y, Offermanns S, Montero MJ, Bustelo XR. Genetic dissection of the vav2-rac1 signaling axis in vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Biol* 2014; 34: 4404-4419 [PMID: 25288640 DOI: 10.1128/MCB.01066-14]
- 20 Hirai K, Nomura T, Yamasaki M, Inoue T, Narimatsu T, Chisato Nakada PD, Yoshiyuki Tsukamoto PD, Matsuura K, Sato F, Moriyama M, Mimata H. The Vav3 oncogene enhances the malignant potential of prostate cancer cells under chronic hypoxia. *Urol Oncol* 2014; 32: 101-109 [PMID: 23403204 DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.09.005]
- 21 Aguilar H, Urruticoechea A, Halonen P, Kiyotani K, Mushihirota T, Barril X, Serra-Musach J, Islam A, Caizzi L, Di Croce L, Nevedomskaya E, Zwart W, Bostner J, Karlsson E, Pérez Tenorio G, Fornander T, Sgroi DC, Garcia-Mata R, Jansen MP, García N, Bonifaci N, Climent F, Soler MT, Rodríguez-Vida A, Gil M, Brunet J, Martrat G, Gómez-Baldó L, Extremera AI, Figueras A, Balart J, Clarke R, Burnstein KL, Carlson KE, Katzenellenbogen JA, Vizoso M, Esteller M, Villanueva A, Rodríguez-Peña AB, Bustelo XR, Nakamura Y, Zembutsu H, Stål O, Beijersbergen RL, Pujana MA. VAV3 mediates resistance to breast cancer endocrine therapy. *Breast Cancer Res* 2014; 16: R53 [PMID: 24886537 DOI: 10.1186/bcr3664]
- 22 Barreira M, Fabbiano S, Couceiro JR, Torreira E, Martínez-Torrecuadrada JL, Montoya G, Llorca O, Bustelo XR. The C-terminal SH3 domain contributes to the intramolecular inhibition of Vav family proteins. *Sci Signal* 2014; 7: ra35 [PMID: 24736456 DOI: 10.1126/scisignal.2004993]
- 23 Trenkle T, Hakim SG, Jacobsen HC, Sieg P. Differential Gene Expression of the Proto-oncogene VAV3 and the Transcript Variant VAV3.1 in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 2015; 35: 2593-2600 [PMID: 25964534]
- 24 Bode AM, Dong Z, Wang H. Cancer prevention and control: alarming challenges in China. *Natl Sci Rev* 2016; 3: 117-127 [PMID: 27308066 DOI: 10.1093/nsr/nwv054]
- 25 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 赫捷. 2013年中国老年人群恶性肿瘤发病和死亡分析. *中华肿瘤杂志* 2017; 39: 60-66
- 26 张强. 黄酮和黄酮醇对两株人食管癌细胞的抑制作用. 哈尔滨: 东北农业大学, 2008
- 27 Shin CM, Kim N, Park JH, Kang GH, Kim JS, Jung HC, Song IS. Prediction of the risk for gastric cancer using candidate methylation markers in the non-neoplastic gastric mucosae. *J Pathol* 2012; 226: 654-665 [PMID: 22252584 DOI: 10.1002/path.2990]
- 28 张明明, 檀碧波, 贾晓梅, 赵培, 霍丽静. 结直肠癌组织Vav1蛋白表达与肿瘤转移关系研究. *中华肿瘤防治杂志* 2016; 23: 1361-1365, 1371
- 29 范立侨, 谭明, 李勇, 檀碧波, 王冬, 刘庆伟. 胃癌组织中Vav1蛋白表达与胃癌临床生物学行为及预后的关系. *东南大学学报(医学版)* 2017; 36: 4-8
- 30 赵志华, 陈可欣. Vav1在胃癌中的表达及其与预后的相关性. *天津医药* 2016; 44: 1120-1123
- 31 Li WH, Zhou ZJ, Huang TH, Guo K, Chen W, Wang Y, Zhang H, Song YC, Chang DM. Detection of OSR2, VAV3, and PPFIA3 Methylation in the Serum of Patients with Gastric Cancer. *Dis Markers* 2016; 2016: 5780538 [PMID: 27143812 DOI: 10.1155/2016/5780538]
- 32 Lin KY, Wang LH, Hseu YC, Fang CL, Yang HL, Kumar KJ, Tai C, Uen YH. Clinical significance of increased guanine nucleotide exchange factor Vav3 expression in human gastric cancer. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 750-759 [PMID: 22544459 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0598-T]
- 33 Tan B, Li Y, Zhao Q, Fan L, Wang D, Liu Y. Inhibition of gastric cancer cell growth and invasion through siRNA-mediated knockdown of guanine nucleotide exchange factor Vav3. *Tumour Biol* 2014; 35: 1481-1488 [PMID: 24072493 DOI: 10.1007/s13277-013-1204-2]
- 34 Tan B, Li Y, Zhao Q, Fan L, Liu Y, Wang D,

#### 同行评价

本文总结了*Vav*基因家族在消化系恶性肿瘤发生、发展过程中的作用, 对消化系恶性肿瘤诊断治疗具有一定参考价值。



- Zhao X. Inhibition of Vav3 could reverse the drug resistance of gastric cancer cells by downregulating JNK signaling pathway. *Cancer Gene Ther* 2014; 21: 526-531 [PMID: 25430880 DOI: 10.1038/cgt.2014.59]
- 35 张明明, 檀碧波, 卢亚敏, 隋爱霞, 高伟. 结直肠癌组织中Vav1、Rac1、CyclinD1、p21表达的意义. *肿瘤学杂志* 2016; 22: 708-712
- 36 Huang MY, Wang JY, Chang HJ, Kuo CW, Tok TS, Lin SR. CDC25A, VAV1, TP73, BRCA1 and ZAP70 gene overexpression correlates with radiation response in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2011; 25: 1297-1306 [PMID: 21344162 DOI: 10.3892/or.2011.1193]
- 37 Zenker S, Neurath MF, Atreya I. Targeted inhibition of Vav1 activity does not favour development of colitis-associated colon cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: E72-E73 [PMID: 23435399 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827eeabe]
- 38 Doleman JF, Eady JJ, Elliott RM, Foxall RJ, Seers J, Johnson IT, Lund EK. Identification of the Eph receptor pathway as a novel target for eicosapentaenoic acid (EPA) modification of gene expression in human colon adenocarcinoma cells (HT-29). *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 56 [PMID: 20624275 DOI: 10.1186/1743-7075-7-56]
- 39 Uen YH, Fang CL, Hseu YC, Shen PC, Yang HL, Wen KS, Hung ST, Wang LH, Lin KY. VAV3 oncogene expression in colorectal cancer: clinical aspects and functional characterization. *Sci Rep* 2015; 5: 9360 [PMID: 25791293 DOI: 10.1038/srep09360]
- 40 Vuong H, Cheng F, Lin CC, Zhao Z. Functional consequences of somatic mutations in cancer using protein pocket-based prioritization approach. *Genome Med* 2014; 6: 81 [PMID: 25360158 DOI: 10.1186/s13073-014-0081-7]
- 41 Wang R, Zhao N, Li S, Fang JH, Chen MX, Yang J, Jia WH, Yuan Y, Zhuang SM. MicroRNA-195 suppresses angiogenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of VEGF, VAV2, and CDC42. *Hepatology* 2013; 58: 642-653 [PMID: 23468064 DOI: 10.1002/hep.26373]
- 42 Qi H, Wei L, Han Y, Zhang Q, Lau AS, Rong J. Proteomic characterization of the cellular response to chemopreventive triterpenoid astragaloside IV in human hepatocellular carcinoma cell line HepG2. *Int J Oncol* 2010; 36: 725-735 [PMID: 20126993]
- 43 Lazer G, Katzav S. Guanine nucleotide exchange factors for RhoGTPases: good therapeutic targets for cancer therapy? *Cell Signal* 2011; 23: 969-979 [PMID: 21044680 DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.10.022]
- 44 Fernandez-Zapico ME, Gonzalez-Paz NC, Weiss E, Savoy DN, Molina JR, Fonseca R, Smyrk TC, Chari ST, Urrutia R, Billadeau DD. Ectopic expression of VAV1 reveals an unexpected role in pancreatic cancer tumorigenesis. *Cancer Cell* 2005; 7: 39-49 [PMID: 15652748 DOI: 10.1016/j.ccr.2004.11.024]
- 45 Yeh JJ, Der CJ. Targeting signal transduction in pancreatic cancer treatment. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 673-694 [PMID: 17465725 DOI: 10.1517/14728222.11.5.673]
- 46 Razidlo GL, Magnine C, Sletten AC, Hurley RM, Almada LL, Fernandez-Zapico ME, Ji B, McNiven MA. Targeting Pancreatic Cancer Metastasis by Inhibition of Vav1, a Driver of Tumor Cell Invasion. *Cancer Res* 2015; 75: 2907-2915 [PMID: 25977335 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3103]
- 47 Veluthakal R, Tunduguru R, Arora DK, Sidarala V, Syeda K, Vlaar CP, Thurmond DC, Kowluru A. VAV2, a guanine nucleotide exchange factor for Rac1, regulates glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2015; 58: 2573-2581 [PMID: 26224100 DOI: 10.1007/s00125-015-3707-4]
- 48 Yan Y, Ouellette MM. Rac1 GTPase in pancreatic cancer. *Aging (Albany NY)* 2015; 7: 609-610 [PMID: 26420819 DOI: 10.18632/aging.100804]
- 49 Tsuboi M, Taniuchi K, Furihata M, Naganuma S, Kimura M, Watanabe R, Shimizu T, Saito M, Dabanaka K, Hanazaki K, Saibara T. Vav3 is linked to poor prognosis of pancreatic cancers and promotes the motility and invasiveness of pancreatic cancer cells. *Pancreatol* 2016; 16: 905-916 [PMID: 27453460 DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.002]
- 50 Ouyang Y, Pan J, Tai Q, Ju J, Wang H. Transcriptomic changes associated with DKK4 overexpression in pancreatic cancer cells detected by RNA-Seq. *Tumour Biol* 2016; 37: 10827-10838 [PMID: 26880586 DOI: 10.1007/s13277-015-4379-x]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# 新疆维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎患者IL-23R基因多态性的初步研究

崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 谭庆华

崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 新疆医科大学第一附属医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

谭庆华, 四川大学华西医院消化科 四川省成都市 610041

崔旻, 住院医师, 主要从事炎症性肠病及重症急性胰腺炎方向的基础研究。

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目, No. 2014211C033.

作者贡献分布: 此课题由姚萍与谭庆华设计; 研究过程由崔旻、谭芳及王海昆操作完成; 数据分析由崔旻与谭芳完成; 本文写作由崔旻与姚萍完成。

通讯作者: 姚萍, 教授, 主任医师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路137号, 新疆医科大学第一附属医院消化科, pingyaozh@sina.com  
电话: 0991-4361523

收稿日期: 2017-06-10

修回日期: 2017-07-05

接受日期: 2017-07-11

在线出版日期: 2017-08-18

## Gene polymorphisms of interleukin-23 receptor in Uygur and Han Chinese patients with ulcerative colitis

Min Cui, Fang Tan, Hai-Kun Wang, Ping Yao, Qing-Hua Tan

Min Cui, Fang Tan, Hai-Kun Wang, Ping Yao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Qing-Hua Tan, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: the Xinjiang Uygur Autonomous Region Natural Science Foundation, No. 2014211C033.

Correspondence to: Ping Yao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. pingyaozh@sina.com

Received: 2017-06-10

Revised: 2017-07-05

Accepted: 2017-07-11

Published online: 2017-08-18

## Abstract AIM

To genotype nine single nucleotide polymorphism (SNP) loci of the *IL-23R* gene in Uygur and Han patients with ulcerative colitis (UC) to identify the loci associated with susceptibility to UC.

## METHODS

The SNaPshot SNPS genotyping technology was used to assay nine SNP loci of the *IL-23R* gene in 263 samples. The genotype frequency and allele frequency of the above loci were compared between Han UC patients and Uygur UC patients, between Uygur UC patients and normal controls, and between Han UC patients and normal controls to identify the loci associated with susceptibility to UC. The possible differences in the loci associated with susceptibility to UC between Uygur and Han populations were also explored.

## RESULTS

The genotypes of rs11805303 and rs17375018 loci differed significantly between the Uygur

## 背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性、非特异性的肠道炎症性疾病, 在我国的发病率逐年增高, 国内外大量研究认为 UC 的发病可能与遗传、免疫密切相关, 白介素23受体 (interleukin-23 receptor, IL-23R) 在 UC 的发生发展中有着重要作用, 其发病还有一定种族和地区差异。本研究选择维汉 UC 患者及对照组 IL-23R 基因中9个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点进行, 以探讨 IL-23R 与 UC 易感性的关系及其是否在遗传基因方面存在民族差异性。

## 同行评议者

迟雁, 博士, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 霍丽娟, 博士, 山西医科大学第一医院消化内科

## ■ 研究背景

个体基因多态性的主要形式是SNP, 是公认的“第三代DNA遗传标记”, 也是目前全世界基因研究领域的热点之一。国外多个研究小组通过基因扫描的方法分别对欧洲高加索人、英国、法国、德国和加拿大等地的UC患者进行研究, 发现IL-23R基因多态性与UC患者易感性显著相关。

UC group and the control group ( $P < 0.05$ ). The genotypes of rs1495965, rs11805303 and rs17375018 loci differed significantly between the Han UC group and the control group ( $P < 0.05$ ). The genotypes of the nine SNP loci showed no differences between the Uygur UC group and the Han UC group ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

The rs1495965, rs11805303 and rs17375018 loci of the IL-23R gene may be associated with susceptibility to UC. The nine SNPs studied show no difference between the Uygur UC group and the Han UC group.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ulcerative colitis; Single nucleotide polymorphism; Interleukin-23 receptor; Uygur and Han Chinese

Cui M, Tan F, Wang HK, Yao P, Tan QH. Gene polymorphisms of interleukin-23 receptor in Uygur and Han Chinese patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2109-2116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2109.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2109>

## 摘要

### 目的

初步探讨新疆维汉民族溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者及正常对照人群中白介素23受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)基因中9个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点的基因型, 以探究IL-23R基因的UC易感位点。

### 方法

采用SNaPshot SNP分型技术对263个样本进行9个SNP位点基因分型, 分析上述位点基因型, 对比维汉民族、维吾尔族UC组与对照组, 汉族UC组与对照组上述位点基因型频率、等位基因频率, 探索IL-23R基因的UC易感位点及其在维汉民族间有无差异。

### 结果

与维吾尔族对照组相比, 维吾尔族UC组在rs11805303、rs17375018基因型上差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与汉族对照组相比, 汉族UC组在rs1495965、rs11805303、rs17375018基因型上差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。维吾尔族UC组与汉族UC组在上

述9个SNP位点的基因型差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 结论

IL-23R基因的rs1495965、rs11805303、rs17375018可能是影响UC发病的易感位点, 但本研究涉及IL-23R基因9个SNP位点基因型在维汉民族间无明显差异, 考虑上述位点可能不是民族易感性位点。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 单链核苷酸多态性; 白介素23受体; 维汉民族

**核心提要:** 本研究初步探讨新疆维汉民族溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者及正常对照人群中白介素23受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)基因中9个单核苷酸多态性位点的基因型, 以探究IL-23R基因的UC易感位点及民族易感性位点。

崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 谭庆华. 新疆维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎患者IL-23R基因多态性的初步研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2109-2116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2109.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2109>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性、非特异性的肠道炎症性疾病, 在我国的发生率约为11.6/10万, 呈逐年增高趋势<sup>[1,2]</sup>。UC的病因和发病机制尚不十分清楚, 国内外大量研究<sup>[3,4]</sup>认为UC的发病可能与遗传、免疫、环境、肠道菌群、精神及心理等多种因素的相互作用有关, 部分家族聚集性和双生子的研究<sup>[5]</sup>表明, UC有很强的基因易感性。目前认为其是在一定的遗传背景下, 人体免疫系统对肠道微生物出现局部免疫高反应所致<sup>[6,7]</sup>, 特定的遗传变异是炎症性肠病发病的一个直接原因。其中白介素23受体(interleukin-23 receptor, IL-23R)在UC的发生发展中有着重要作用<sup>[8,9]</sup>。UC的发病存在一定的种族和地区差异, 这可能与患者居住的环境、卫生条件、生活水平、饮食习惯等相关。新疆是一个多民族聚集地, 由于独特的地理环境、气候、饮食结构等特点, 使许多疾病的发病情况和临床特点表现出独特



表 1 各基因位点引物序列

位点	上游引物	下游引物	PCR产物(bp)
rs1004819	TGCACTGACCTGCTTTATGC	TAAGCACCTCAAGGCCATA	207
rs10489629	TCGTGGACTTTAGATGCCATT	CCCAGTTTCCGCTTTTGTA	210
rs11805303	TCCCAGTCTCCAGTGTGTCTT	AAAAGGCAAGTGGATCGTTT	208
rs2201841	TCAAGAACTCTGCCACCTT	GATTTCAGCCCAGTGGTTGT	227
rs1495965	CCCATGGCTCTTCCAGTTA	GAAGTGGGCTAGCTTTGG	235
rs1343151	TTTTTCCCTCCTGTGATGGT	AGCAAATGATGGCAAGAAGG	242
rs17375018	CCTGAATCTCCCTTCACTG	GCCCAGCCCTCTTCTCTAAT	353
rs1884444	TGCTCTGTTTCCTTCCTTCC	CCATGACACCAGCTGAAGAGTA	256
rs10889677	CATGTTTTCATTTCCCTTGA	TCCACCTTCGGGACCTTAAT	219

之处, 据相关调查显示新疆汉族与维吾尔族UC的发病情况及临床特点不同, 但导致这种差异的原因目前尚不清楚<sup>[10]</sup>. 通过查阅大量文献, 本研究选择维汉UC患者及健康对照组IL-23R基因中9个与UC发病密切相关的SNP位点(rs1004819、rs1495965、rs1884444、rs2201841、rs10489629、rs10889677、rs1343151、rs11805303、rs17375018)<sup>[11-17]</sup>进行研究, 以探讨IL-23R与UC易感性的关系及其是否在遗传基因方面存在民族差异性.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究对象与分组: 收集2015-06/2016-10在新疆医科大学第一附属医院消化科住院的UC患者181例及正常对照组82例. UC的诊断采用2012年中华医学会消化病学分会炎症性肠病组《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》<sup>[18]</sup>, 所有UC患者均接受肠镜检查并随访半年以上, 其中维吾尔族UC组92例, 汉族UC组89例, 所有UC患者排除合并肝肾功能不全者、结缔组织疾病、自身免疫疾病、肠梗阻、肠结核、阿米巴肠病、急性肠道感染、肿瘤患者及溃疡性结肠炎合并艰难梭菌、巨细胞病毒感染等. 同时选取正常对照组82例, 其中维吾尔族对照组45例, 汉族对照组37例, 均为健康体检者, 完善肠镜检查未发现肠道病变, 除外合并心肝肾功能不全者、结缔组织疾病、自身免疫疾病、肿瘤病变等. 该研究经新疆医科大学第一附属医院伦理审批通过(伦理号: 20140818-03), 所有样本的获取均获得研究对象的知情同意. 研究所用新试剂与分析工具由新疆医科大学第一附属医院科研平台提供.

1.1.2 主要试剂: HotStar HiFidelity Polymerase Kit(Qiagen), DL2,000 DNA Marker(上海捷瑞), SNaPshot<sup>®</sup> MuLtiplex Kit(ABI), GeneScanTM-120 GeneScan(ABI), Hi-Di<sup>™</sup> Formamide(ABI), 外切酶 I (EXO- I)、Taq 酶、dNTP(Fermentas公司)等.

1.1.3 主要仪器: 漩涡混合器, 台式低速离心机, DK-8D型电热恒温水槽, Tanon-3500R凝胶成像仪, 紫外分析装置, 多用电泳仪电源, 立式压力蒸汽灭菌器, PCR仪, Thermal Cycler, 台式微量高速离心机, 3730xl genetic analyze, 离心机, 微量可调移液器, Nano-100核酸蛋白定量仪等.

### 1.2 方法

1.2.1 基因组DNA提取: 采集所有研究对象清晨空腹静脉血2 mL, 冻存于-80℃冰箱, 待所有样本收集后统一置于37℃恒温溶解用来提取DNA, 在进行提取前彻底混匀后备用, 提取血液基因组DNA, 核酸蛋白定量仪检测DNA浓度( $A_{260/280}$ 为1.6-1.9), 琼脂糖凝胶电泳检测DNA完整性.

1.2.2 多重PCR反应: 加入引物, 引物采用在线Primer3软件设计, 乌鲁木齐易欧生物医学科技有限公司设计提供(表1)、10\* buffer、ddH<sub>2</sub>O、DNTP进行Touch-down反应(反应条件: 前11个循环, 每循环温度减少0.5℃, 退火温度60℃, 延伸温度72℃; 后24个循环, 退火温度54℃, 延伸温度72℃), 后行PCR产物纯化(37℃ 15 min, 80℃ 15 min)后进行延伸反应.

1.2.3 SNaPshot多重单碱基延伸反应: 延伸引物(表2), 反应条件(退火温度52℃, 延伸温度60℃), 延伸产物纯化.

1.2.4 分析: 延伸产物上ABI3730XL测序仪, 收集的原始数据用GeneMapper4.1(Applied Biosys

## ■ 相关报道

沈方程等研究了中国UC发病易感性和IL-23R的rs1004819、rs1495965、rs1884444、rs2201841、rs6677188、rs7517847、rs7530511、rs10489629、rs10889677、rs11209026位点SNP间的关系, 发现IL-23R rs7530511位点突变是UC的保护性因素, rs6677188多态性与患者年龄和内镜下缓解与否有关. Duerr发现IL-23R的rs10889677、rs1004819、rs2201841、rs11805303、rs11209032位点与UC的易感性相关. Yu及陈正彦的研究考虑rs11805303与UC的易感性相关, Einarsdottir考虑rs1495965、rs17375018是UC的易感基因.

■ 创新盘点

该研究为新疆维吾尔自治区多民族UC患者、正常对照人群留取更加全面的基线资料, 包括相关基因多态性方面的研究、治疗提供更好的依据。

表 2 各位点延伸引物序列

位点	等位基因	延伸引物
rs1004819	[A/G]	CCTGCTTTATGCTGTGATTCTTACT
rs10489629	[C/T]	TTTTTTTTGTTTGATTATGATGTCAGCCA
rs11805303	[C/T]	TTTTTTTTTAATAAAAGGCAAGTGGATCGTTT
rs2201841	[A/G]	TTTTTTTTTTTTTTGCCTATGATTATGCTTTTTCTTGA
rs1495965	[C/T]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTAGGCTTTGGAAAATGTTCTCTTC
rs1343151	[A/G]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGACTTGAATGTTCTTGGCC
rs17375018	[A/G]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAATAAAATCCCATTAACTGGC
rs1884444	[G/T]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTGCTTCCAGACATGAATCA
rs10889677	[A/C]	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAATTTAGCCATTCTTCTGCCT

表 3 维吾尔族及汉族UC组及正常对照组一般资料比较 (mean ± SD)

	维吾尔族	汉族	$\chi^2$ 或 $t$ 值	$P$ 值
UC患者例数	92	89		
UC患者年龄(岁)	38.30 ± 11.46	37.53 ± 10.69	0.27	0.79
UC患者例数(女/男)	30/62	27/62	2.61	0.11
正常对照组例数	45	37		
正常对照组年龄(岁)	37.77 ± 10.70	37.53 ± 10.84	0.08	0.93
正常对照组例数(女/男)	18/27	17/20	0.29	0.59

UC: 溃疡性结肠炎。

tems Co., Ltd., United States)来分析。

**统计学处理** 所有组别进行Hardy-Weinberg遗传平衡检验确定样本群体的代表性。计数资料直接给出具体数值。基因频率采用直接计数法。两组基因频数及等位基因频数的比较采用卡方检验。统计均采用SPSS19.0进行分析, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 维吾尔族及汉族UC组及正常对照组一般资料比较** 可见各组性别构成及年龄方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 维吾尔族与汉族UC组及正常对照组性别构成及年龄方面资料数据平衡(表3)。

本研究探讨了263个样本的9个SNP位点基因型, 分别对比维吾尔族UC组与维吾尔族对照组、汉族UC组与汉族对照组、维吾尔族UC组与汉族UC组, Hardy-Weinberg平衡检验各组均达到遗传平衡群体( $P>0.05$ ), 每组样本均具有群体代表性。

**2.2 维吾尔族UC组和维吾尔族对照组在各个位点基因频数的比较** 在9个SNP位点中, 与维吾尔族对照组相比, 维吾尔族UC组在rs11805303、

rs17375018位点基因频数分布上差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中: 基因rs11805303位点上, 维吾尔族UC组基因型(TT 53.3% TC37% CC9.8%), 维吾尔族对照组(TT 33.3% TC42.2% CC24.4%), 等位基因C出现增多为保护因素。基因rs17375018位点上, 维吾尔族UC组基因型(GG 78.3% GA 21.7% AA 0.0%), 维吾尔族对照组(GG 55.6% GA 44.4% AA 0.0%), GA型的基因型出现增多为保护因素(表4)。

**2.3 汉族UC组和汉族对照组在各个位点基因频数的比较** 在9个SNP位点中, 与汉族对照组相比, 汉族UC组在rs1495965、rs11805303、rs17375018基因频数分布上差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中: 基因rs1495965位点上, 汉族UC组基因型(AA 16.9% AG 39.3% GG 43.8%), 汉族对照组(AA 27.0% AG 54.1% GG 18.9%), 等位基因A出现增多为保护因素。基因rs11805303位点上, 汉族UC组基因型(TT 53.9% TC 37.1% CC 9.0%), 汉族对照组(TT29.7% TC 43.2% CC 27.0%), 等位基因C出现增多为保护因素。基因rs17375018位点上, 汉族UC组基因型(GG 78.7% GA 21.3% AA 0.0%), 汉族对照组(GG 56.8% GA 43.2% AA 0.0%), GA型的基因型出

表 4 SNP位点基因型在维吾尔族UC组和维吾尔族对照组中的分布与对比 *n*(%)

SNP位点	等位基因 (1/2)	分组	基因型			$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	MAF	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR值
			1/1	1/2	2/2						
rs1004819	T/C	维吾尔族UC组	47(0.511)	34(0.370)	11(0.120)	0.026	0.270	0.304	1.070	0.301	0.756
		维吾尔族对照组	17(0.378)	23(0.511)	5(0.111)						
rs1495965	A/G	维吾尔族UC组	22(0.239)	39(0.424)	22(0.239)	0.014	0.508	0.451	0.581	0.446	0.822
		维吾尔族对照组	11(0.244)	23(0.511)	11(0.244)						
rs1884444	T/G	维吾尔族UC组	47(0.511)	36(0.391)	9(0.098)	0.000	0.985	0.293	0.006	0.937	1.022
		维吾尔族对照组	23(0.511)	18(0.400)	4(0.089)						
rs2201841	C/T	维吾尔族UC组	48(0.522)	38(0.413)	6(0.065)	0.020	0.373	0.272	1.534	0.215	1.408
		维吾尔族对照组	20(0.444)	19(0.422)	6(0.133)						
rs10489629	A/G	维吾尔族UC组	59(0.641)	27(0.293)	6(0.065)	0.000	0.975	0.212	0.038	0.846	1.062
		维吾尔族对照组	28(0.622)	14(0.311)	3(0.067)						
rs10889677	A/C	维吾尔族UC组	41(0.446)	38(0.413)	13(0.141)	0.000	0.990	0.348	0.003	0.956	0.985
		维吾尔族对照组	20(0.444)	19(0.422)	6(0.133)						
rs1343151	C/T	维吾尔族UC组	85(0.924)	7(0.076)	0(0.000)	0.476	0.490	0.038	0.493	0.483	0.575
		维吾尔族对照组	43(0.956)	2(0.044)	0(0.000)						
rs11805303	T/C	维吾尔族UC组	49(0.533)	34(0.370)	9(0.098)	0.072	0.027	0.283	8.063	0.005	0.471
		维吾尔族对照组	15(0.333)	19(0.422)	11(0.244)						
rs17375018	G/A	维吾尔族UC组	72(0.783)	20(0.217)	0(0.000)	7.536	0.006	0.109	6.248	0.012	0.427
		维吾尔族对照组	25(0.556)	20(0.444)	0(0.000)						

1: 代表常见等位基因; 2: 代表少见等位基因. MAF: 少见等位基因频率; UC: 溃疡性结肠炎.

表 5 SNP位点基因型在汉族UC组和汉族对照组中的分布与对比 *n*(%)

SNP位点	等位基因 (1/2)	分组	基因型			$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	MAF	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR值
			1/1	1/2	2/2						
rs1004819	T/C	汉族UC组	46(0.517)	32(0.360)	11(0.124)	0.036	0.169	0.303	0.555	0.456	0.804
		汉族对照组	14(0.378)	20(0.541)	3(0.081)						
rs1495965	A/G	汉族UC组	15(0.169)	35(0.393)	39(0.438)	0.071	0.029	0.365	6.614	0.010	0.489
		汉族对照组	10(0.270)	20(0.541)	7(0.189)						
rs1884444	T/G	汉族UC组	49(0.557)	31(0.352)	8(0.091)	0.002	0.896	0.267	0.239	0.625	0.861
		汉族对照组	19(0.514)	14(0.378)	4(0.108)						
rs2201841	C/T	汉族UC组	44(0.494)	36(0.404)	9(0.101)	0.009	0.652	0.303	0.096	0.757	0.910
		汉族对照组	18(0.486)	17(0.459)	2(0.054)						
rs10489629	A/G	汉族UC组	56(0.629)	27(0.303)	6(0.067)	0.001	0.964	0.219	0.034	0.853	1.063
		汉族对照组	23(0.622)	11(0.297)	3(0.081)						
rs10889677	A/C	汉族UC组	40(0.449)	37(0.416)	12(0.135)	0.002	0.890	0.343	0.017	0.895	1.039
		汉族对照组	17(0.459)	14(0.378)	6(0.162)						
rs1343151	C/T	汉族UC组	83(0.933)	6(0.067)	0(0.000)	0.592	0.442	0.034	0.568	0.451	1.638
		汉族对照组	33(0.892)	4(0.108)	0(0.000)						
rs11805303	T/C	汉族UC组	48(0.539)	33(0.371)	8(0.090)	0.095	0.009	0.275	10.431	0.001	0.401
		汉族对照组	11(0.297)	16(0.432)	10(0.270)						
rs17375018	G/A	汉族UC组	70(0.787)	19(0.213)	0(0.000)	6.245	0.012	0.107	5.238	0.022	0.433
		汉族对照组	21(0.568)	16(0.432)	0(0.000)						

1: 代表常见等位基因; 2: 代表少见等位基因. MAF: 少见等位基因频率; UC: 溃疡性结肠炎.

现增多为保护因素(表5). 因频数的比较 与汉族UC组相比, 维吾尔族UC组在上述9个SNP位点的基因频数分布上均差

■应用要点  
基因多态性研究对认识疾病易感基因、探明发病机制、评价疾病严重程度及预后、指导治疗有着重要意义, 后续可结合新疆地区不同民族UC患者基因多态性情况提供更好的治疗依据.



■名词解释

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP): 基因组DNA序列中由于单个核苷酸的突变而引起的多态性。一个SNP指在基因组某个位点上有一个核苷酸的变化, 源于单个碱基的转换或颠换。

表 6 SNP位点基因型在维吾尔族UC组和汉族UC组中的分布与对比 *n*(%)

SNP位点	等位基因 (1/2)	分组	基因型			$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
			1/1	1/2	2/2		
rs1004819	T/C	维吾尔族UC组	47(0.511)	34(0.370)	11(0.120)	0.000	0.989
		汉族UC组	46(0.517)	32(0.360)	11(0.124)		
rs1495965	G/A	维吾尔族UC组	31(0.337)	39(0.424)	22(0.239)	0.024	0.300
		汉族UC组	39(0.438)	35(0.393)	15(0.169)		
rs1884444	T/G	维吾尔族UC组	47(0.511)	36(0.391)	9(0.098)	0.004	0.825
		汉族UC组	49(0.557)	31(0.352)	8(0.091)		
rs2201841	C/T	维吾尔族UC组	48(0.522)	38(0.413)	6(0.065)	0.008	0.678
		汉族UC组	44(0.494)	36(0.404)	9(0.101)		
rs10489629	A/G	维吾尔族UC组	59(0.641)	27(0.293)	6(0.065)	0.000	0.986
		汉族UC组	56(0.629)	27(0.303)	6(0.067)		
rs10889677	A/C	维吾尔族UC组	41(0.446)	38(0.413)	13(0.141)	0.000	0.992
		汉族UC组	40(0.449)	37(0.416)	12(0.135)		
rs1343151	C/T	维吾尔族UC组	85(0.924)	7(0.076)	0(0.000)	0.051	0.821
		汉族UC组	83(0.933)	6(0.067)	0(0.000)		
rs11805303	T/C	维吾尔族UC组	49(0.533)	34(0.370)	9(0.098)	0.000	0.983
		汉族UC组	48(0.539)	33(0.371)	8(0.090)		
rs17375018	G/A	维吾尔族UC组	72(0.783)	20(0.217)	0(0.000)	0.004	0.949
		汉族UC组	70(0.787)	19(0.213)	0(0.000)		

1: 代表常见等位基因; 2: 代表少见等位基因. UC: 溃疡性结肠炎.

异无统计学意义( $P>0.05$ , 表6).

3 讨论

UC的病因目前尚不明确, 可能与环境、遗传、免疫、饮食等因素有关. 较多观点认为, UC是携带遗传易感基因的宿主在环境因素作用下, 自身免疫功能紊乱导致的一种非特异性炎症反应性疾病. 近年来中国UC的发病率呈逐年上升趋势<sup>[19]</sup>.

新疆具有特殊的地理位置和气候, 维吾尔族和汉族人群存在明显不同的生活方式和饮食习惯, 遗传背景存在显著差异, UC的临床特点亦存在差异, 有研究<sup>[10,20,21]</sup>表明: 维吾尔族UC检出率明显高于汉族, 且发病年龄小于汉族, 农村患者比例、伴有里急后重和明显消瘦比例以及抗中性粒细胞胞浆抗体阳性率均高于汉族, 而导致这种差异可能与遗传背景相关, 研究表明, 同卵双生人群中的UC患病一致率为5%-20%, 当一级亲属中有UC患者时, UC患病风险会明显上升, 故其易感基因位点成为UC研究的热点之一.

IL-23是目前针对自身免疫性疾病研究的细胞因子热点, 有研究发现IL-23及其受体在IBD患者炎症肠黏膜组织中表达升高, IL-23

可诱导IBD患者淋巴细胞分泌高水平的炎症介质, 考虑IL-23参与了肠黏膜炎症损伤<sup>[8,22]</sup>. IL-23功能的实现依赖于其受体IL23R, IL23R定位于染色体1p32.1-p31.2, 编码区 $2.9\times 10^3$ , 由11个外显子组成<sup>[23]</sup>. 他可以通过结合细胞膜表面IL-23R复合物, 刺激细胞内信号传导系统, 如JAK2、STAT3途径引起肠黏膜非特异性炎症反应, IL-23/IL-17轴在UC的发展中也起着重要作用<sup>[24-27]</sup>.

个体基因多态性的主要形式是SNP, 是公认的“第3代DNA遗传标记”, 也是目前全世界基因研究领域的热点之一. 国外多个研究小组通过基因扫描的方法分别对欧洲高加索人、英国、法国、德国和加拿大等地的UC患者进行研究, 发现IL-23R基因多态性与UC患者易感性显著相关. 沈方程等<sup>[11]</sup>研究了中国UC发病易感性和IL-23R的rs1004819、rs1495965、rs1884444、rs2201841、rs6677188、rs7517847、rs7530511、rs10489629、rs10889677、rs11209026位点SNP间的关系, 发现 IL-23R rs7530511位点突变是UC的保护性因素, rs6677188多态性与患者年龄和内镜下缓解与否有关. Duerr等<sup>[12]</sup>发现IL-23R的rs10889677、rs1004819、

rs2201841、rs11805303、rs11209032位点与UC的易感性相关。谢庆云等<sup>[28]</sup>发现: rs10889677与类风湿关节炎之间存在相关性, 从功能学上分析, rs10889677位于3'-UTR端, 可能会通过增加mRNA的稳定性使得IL-23R过度表达, 促进T细胞向Th17细胞亚群分化, 最终引起炎症细胞因子升高促发炎症反应。Safrany等<sup>[13]</sup>研究了UC患者IL-23R上的rs1884444、rs11805303、rs7517847、rs2201841、rs10889677和rs11209032位点基因突变情况, 发现rs1884444增加UC的风险。

新疆维吾尔自治区是一个多民族聚集的区域, 因前期研究已显示出维汉民族间UC患者临床表现的差异, 本研究通过查阅大量文献, 对两个民族的UC患者与正常人群做了IL-23R上的9个与UC发病可能相关的SNP位点进行研究。结果表明IL-23R基因的rs1495965、rs11805303、rs17375018位点可能是影响UC发病的易感位点, 其中rs11805303与溃疡性结肠炎的易感关系分析中, 与Yu等<sup>[14]</sup>及陈正彦等<sup>[15]</sup>的研究一致, 其影响基因功能的机制尚不清楚, 可能是由于碱基的改变影响该基因的转录或转录后mRNA的剪切, 甚至作为一个远程控制元件影响该基因的功能。rs1495965、rs17375018作为UC的易感基因, 与Einarsdottir等<sup>[16]</sup>的研究一致。但本研究涉及IL-23R基因9个SNP位点基因型在维汉民族间无明显差异, 考虑上述位点可能不是民族易感性位点。

基因多态性研究对认识疾病易感基因、探明发病机制、评价疾病严重程度及预后、指导治疗有着重要意义, 如Cravo等<sup>[17]</sup>的发现: IL23R的位点基因多态性与有肠外反应的UC患者及对5-ASA复合物和激素无反应的患者相关。

因本研究所选的样本数量仍较少, 为小样本的初步研究, 而新疆维吾尔自治区属于一个多民族聚集地区, 仍需后续大样本、多民族、多个位点的研究, 探索民族及疾病方面的易感基因位点, 为新疆维吾尔自治区多民族溃疡性结肠炎患者、正常对照人群留取更加全面的基线资料, 并为后续的治疗提供更好的依据。

#### 4 参考文献

1 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing

incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]

2 Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, Lewis JD. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1322-1328 [PMID: 22923336 DOI: 10.1007/s10620-012-2373-3]

3 Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Kearon C. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146: 835-848.e6 [PMID: 24462530 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.042]

4 Cammarota G, Ianaro G, Cianci R, Bibbò S, Gasbarrini A, Currò D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther* 2015; 149: 191-212 [PMID: 25561343 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.006]

5 Zheng CQ, Hu GZ, Zeng ZS, Lin LJ, Gu GG. Progress in searching for susceptibility gene for inflammatory bowel disease by positional cloning. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1646-1656 [PMID: 12918095 DOI: 10.3748/wjg.v9.i8.1646]

6 Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K, Kamata N, Sogawa M, Shiba M, Tanigawa T, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Hirota Y, Arakawa T. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 223-233 [PMID: 24011513 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.008]

7 Schreiber F, Arasteh JM, Lawley TD. Pathogen Resistance Mediated by IL-22 Signaling at the Epithelial-Microbiota Interface. *J Mol Biol* 2015; 427: 3676-3682 [PMID: 26497621 DOI: 10.1016/j.jmb.2015.10.013]

8 刘占举, 杨丽, 崔轶, 黄志刚, 黄培新, 郭传勇, 王兴鹏. 白细胞介素-23在炎症性肠病的表达升高并诱导促炎细胞因子分泌. *中华消化杂志* 2009; 27: 370-373

9 Stallhofer J, Friedrich M, Konrad-Zerna A, Wetzke M, Lohse P, Glas J, Tillack-Schreiber C, Schnitzler F, Beigel F, Brand S. Lipocalin-2 Is a Disease Activity Marker in Inflammatory Bowel Disease Regulated by IL-17A, IL-22, and TNF-α and Modulated by IL23R Genotype Status. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2327-2340 [PMID: 26263469 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000515]

10 卢加杰, 高峰, 米热阿依, 艾合买江, 李月嫻. 维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎临床特征分析. *中华实用诊断与治疗杂志* 2013; 27: 390-392

11 沈方程, 张红杰, 王亚民, 屠惠明, 杨晓钟, 邵雅宏, 施瑞华. 白细胞介素-23受体基因多态性与中国江苏地区汉族炎症性肠病的关系. *中华消化杂志* 2011; 31: 587-590

12 Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton

#### ■同行评价

本文有一定的临床创新性和临床意义, 但作为基因多态性的研究, 样本量偏小, 作为机制研究, 研究位点数偏少, 仍需后续大样本、多民族、多个位点的研究, 探索民族及疾病方面的易感基因位点。

- A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-1463 [PMID: 17068223 DOI: 10.1126/science.1135245]
- 13 Safrany E, Szabo M, Szell M, Kemeny L, Sumegi K, Melegh BI, Magyari L, Matyas P, Figler M, Weber A, Tulassay Z, Melegh B. Difference of interleukin-23 receptor gene haplotype variants in ulcerative colitis compared to Crohn's disease and psoriasis. *Inflamm Res* 2013; 62: 195-200 [PMID: 23093364 DOI: 10.1007/s00011-012-0566-z]
- 14 Yu P, Shen F, Zhang X, Cao R, Zhao X, Liu P, Tu H, Yang X, Shi R, Zhang H. Association of single nucleotide polymorphisms of IL23R and IL17 with ulcerative colitis risk in a Chinese Han population. *PLoS One* 2012; 7: e44380 [PMID: 22984500 DOI: 10.1371/journal.pone.0044380]
- 15 陈正彦, 智发朝, 智佳, 姚国鹏, 林勇, 关婧. 白细胞介素-23受体基因多态性与炎症性肠病关系的初步研究. *中华消化杂志* 2008; 28: 369-372
- 16 Einarsdottir E, Koskinen LL, Dukes E, Kainu K, Suomela S, Lappalainen M, Ziberna F, Korponay-Szabo IR, Kurppa K, Kaukinen K, Adány R, Pocsai Z, Széles G, Färkkilä M, Turunen U, Halme L, Paavola-Sakki P, Not T, Vatta S, Ventura A, Löfberg R, Torkvist L, Bresso F, Halfvarson J, Mäki M, Kontula K, Saarialho-Kere U, Kere J, D'Amato M, Saavalainen P. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet* 2009; 10: 8 [PMID: 19175939 DOI: 10.1186/1471-2350-10-8]
- 17 Cravo ML, Ferreira PA, Sousa P, Moura-Santos P, Velho S, Tavares L, de Deus JR, Ministro P, Peixe P, Correia LA, Velosa JF, Maio RF, Brito M. IL23R polymorphisms influence phenotype and response to therapy in patients with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 26-32 [PMID: 24168842 DOI: 10.1097/MEG.000000000000004]
- 18 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州). *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831
- 19 刘占举, 冯百岁. 我国炎症性肠病研究进展和挑战. *中华消化杂志* 2014; 34: 221-223
- 20 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]
- 21 卢加杰, 高峰, 刘兴, 黄晓玲, 李莉, 木尼拉•买买提. 998例维吾尔族及汉族溃疡性结肠炎的人口特征分析. *国际消化病杂志* 2014; 34: 341-343
- 22 程细祥, 万荣, 卢大儒, 沈洁, 苏婧玲. 白细胞介素23受体、白细胞介素17A在炎症性肠病患者中的表达及临床意义. *现代生物医学进展* 2011; 11: 4010-4013
- 23 Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, Pflanz S, Zhang R, Singh KP, Vega F, To W, Wagner J, O'Farrell AM, McClanahan T, Zurawski S, Hannum C, Gorman D, Rennick DM, Kastelein RA, de Waal Malefyt R, Moore KW. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol* 2002; 168: 5699-5708 [PMID: 12023369 DOI: 10.4049/jimmunol.168.11.5699]
- 24 Sarra M, Pallone F, Macdonald TT, Monteleone G. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1808-1813 [PMID: 20222127 DOI: 10.1002/ibd.21248]
- 25 McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006; 27: 17-23 [PMID: 16290228 DOI: 10.1016/j.it.2005.10.003]
- 26 Fransen K, van Sommeren S, Westra HJ, Veenstra M, Lamberts LE, Modderman R, Dijkstra G, Fu J, Wijmenga C, Franke L, Weersma RK, van Diemen CC. Correlation of genetic risk and messenger RNA expression in a Th17/IL23 pathway analysis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 777-782 [PMID: 24662057 DOI: 10.1097/MIB.000000000000013]
- 27 Abraham C, Cho JH. IL-23 and autoimmunity: new insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2009; 60: 97-110 [PMID: 18976050 DOI: 10.1146/annurev.med.60.051407.123757]
- 28 谢庆云, 魏萌, 符培亮, 孙久一, 钱齐荣. 白细胞介素23受体的基因多态性与类风湿关节炎的相关性. *临床荟萃* 2016; 31: 40-44

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉





# 血清钙离子对急性胰腺炎持续性器官功能衰竭的预测价值

王国胜, 余玲玲, 刘玲玲, 金明石

王国胜, 刘玲玲, 温州市龙湾区第一人民医院检验科 浙江省温州市 325024

余玲玲, 温州医科大学附属第二医院检验科 浙江省温州市 325027

金明石, 温州市龙湾区第一人民医院外科 浙江省温州市 325024

王国胜, 副主任技师, 主要从事检验诊断与研究.

**作者贡献分布:** 课题设计由余玲玲完成; 研究方案的设计与研究过程的实施以及论文的撰写由王国胜完成; 资料搜集整理由刘玲玲与金明石完成; 统计分析由王国胜、刘玲玲及金明石完成; 文章修改与审阅由余玲玲完成.

**通讯作者:** 余玲玲, 主任技师, 325027, 浙江省温州市鹿城区学院西路109号, 温州医科大学附属第二医院检验科.  
yulingling@wzhealth  
电话: 0577-88002865

收稿日期: 2017-06-29

修回日期: 2017-07-14

接受日期: 2017-07-17

在线出版日期: 2017-08-18

## Prognostic value of serum calcium in persistent organ failure associated with acute pancreatitis

Guo-Sheng Wang, Ling-Ling Yu, Ling-Ling Liu, Ming-Shi Jin

Guo-Sheng Wang, Ling-Ling Liu, Department of Clinical Laboratory, Wenzhou Longwan First People's Hospital, Wenzhou 325024, Zhejiang Province, China

Ling-Ling Yu, Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China

Ming-Shi Jin, Department of Surgery, Wenzhou Longwan

First People's Hospital, Wenzhou 325024, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Ling-Ling Yu, Chief Technician, Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, 109 Xueyuan West Road, Lucheng District, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China. yulingling@wzhealth

Received: 2017-06-29

Revised: 2017-07-14

Accepted: 2017-07-17

Published online: 2017-08-18

## Abstract

**AIM**  
To analyze the clinical significance of serum calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) in persistent organ failure (POF) associated with acute pancreatitis.

## METHODS

We conducted a retrospective study of 165 patients with acute pancreatitis admitted to Wenzhou Longwan First People's Hospital and the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University between January 2012 and December 2016. Within 72 h of the onset of symptoms, the clinical data and laboratory data were collected. The patients were divided into two groups: 127 cases without POF (NO-POF) and 38 cases with POF. Multivariate Logistic regression analysis was used to evaluate the predictive ability of serum calcium for POF, and the operating characteristic curve (ROC) analysis was performed to obtain the cut-off value of serum calcium.

## RESULTS

Serum level of  $\text{Ca}^{2+}$  was significantly lower in

## 背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情凶险, 进展快, 死亡率达20%-50%。目前研究发现 $\text{Ca}^{2+}$ 作为细胞内的重要信使, 对胰腺炎的发生及发展有重要的作用, 不仅参与胰腺腺泡细胞内重要信号的传递, 还参与腺泡细胞内蛋白酶的活化。因此本研究探讨住院患者血清 $\text{Ca}^{2+}$ 在急性胰腺炎持续性器官功能衰竭(persistent organ failure, POF)中的相关性及其预测价值。

## 同行评议者

吴建胜, 主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科

## ■ 研究前沿

目前国内外学者对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的始动因素进行了大量研究, 钙稳态失调、胰酶活化机制、胰腺泡细胞内信号传导紊乱成为研究的热点。

the POF group than in the NO-POF group. Multivariate Logistic regression analysis showed that serum calcium was an independent risk factor for POF (OR = 0.30, 95%CI: 0.12-0.76). ROC curve analysis showed an under curve area of 0.764 (95%CI: 0.27-0.58,  $P < 0.001$ ) for serum calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) to predict POF. With the optimal cut-off value of 1.84 mmol/L, serum calcium had a sensitivity of 75.4% and a specificity of 72.5% for predicting POF.

## CONCLUSION

Serum calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) was independently associated with acute pancreatitis-associated POF and can be used as a potential prognostic factor.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Serum calcium; Acute pancreatitis; Persistent organ failure

Wang GS, Yu LL, Liu LL, Jin MS. Prognostic value of serum calcium in persistent organ failure associated with acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2117-2122 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2117.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2117>

## 摘要

### 目的

探讨血清钙离子(serum calcium  $\text{Ca}^{2+}$ )在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)持续性器官功能衰竭(persistent organ failure, POF)中的临床意义。

### 方法

选取2012-01/2016-12温州市龙湾区第一人民医院及温州医科大学附属第二医院进行治疗的AP患者165例, 收集患者在症状发作72 h内的临床资料及实验室数据, 分为AP非持续性器官功能衰竭(non persistent organ failure, NO-POF)127例和POF 38例两组, 多因素Logistic回归分析用于评价血清 $\text{Ca}^{2+}$ 的预测能力, 采用工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析计算血清 $\text{Ca}^{2+}$ 的截断值。

### 结果

经急性胰腺炎NO-POF 127例和POF 38例临床资料及实验室数据比较, 血清 $\text{Ca}^{2+}$  POF组明显低于NO-POF组, 差异有统计学意义

( $P < 0.001$ ); 多因素Logistic回归分析, 血清 $\text{Ca}^{2+}$ 是急性胰腺炎POF的独立危险因素(OR = 0.30, 95%CI: 0.12-0.76); ROC分析结果显示: 血清 $\text{Ca}^{2+}$ 预测急性胰腺炎POF的曲线下面积为0.764(95%CI: 0.27-0.58,  $P < 0.001$ ), 其最佳预测截点1.84 mmol/L, 预测POF的敏感性为75.4%, 特异性为72.5%。

## 结论

入院患者血清 $\text{Ca}^{2+}$ 与急性胰腺炎POF独立相关, 可作为一个潜在的预后因素。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 血清钙离子; 急性胰腺炎; 持续性器官功能衰竭

**核心提要:** 血清钙离子是一种测量简便、便宜且应用广泛的生化指标, 对急性胰腺炎持续性器官功能衰竭早期预测具有较好的临床应用价值。对评估病情的严重程度有重要意义, 从而指导临床治疗策略。

王国胜, 余玲玲, 刘玲玲, 金明石. 血清钙离子对急性胰腺炎持续性器官功能衰竭的预测价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2117-2122 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2117.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2117>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症, 病程以局部及全身免疫反应为特点, 可导致全身炎症反应综合征器官衰竭(organ failure, OF)死亡<sup>[1,2]</sup>。AP患者大多数为轻症AP, 病情稳定, 呈一过性, 预后良好; 15%-30%发展为重症AP(severe acute pancreatitis, SAP), 病情凶险, 进展快, 死亡率达20%-50%<sup>[3]</sup>。根据2012修订的亚特兰大为AP分类以及中国胰腺炎诊治指南(2013上海)<sup>[4-6]</sup>, SAP已经被重新定义为AP持续性器官衰竭(持续48 h)。AP的发病机制是一个复杂的、多因素参与的病理及生理过程, 其发病机制至今尚未完全阐明<sup>[7]</sup>。目前研究<sup>[8]</sup>发现 $\text{Ca}^{2+}$ 作为细胞内的重要信使, 对胰腺炎的发生及发展有重要的作用, 不仅参与胰腺腺泡细胞内重要信号的传递, 还参与腺泡细胞内蛋白酶原的活化, 导致低钙血症更容易出现在SAP中。研究<sup>[9]</sup>表明, 细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 的增加主要

## ■ 相关报道

$\text{Ca}^{2+}$ 信号通路在生物机体的病理生理过程普遍存在, 在AP的发病机制研究中, 胆囊收缩素、非氧化酒精代谢物乙酯脂肪酶、胆盐均能诱导胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 的持续升高, 造成钙超载, 导致腺泡细胞受损, 同时诱导氧自由基的释放、激活Capase通路、活化核因子- $\kappa\text{B}$ , 产生促炎因子以及促进胰酶提前活化。

表 1 POF的类型及死亡情况  $n(\%)$

器官衰竭	POF( $n = 38$ )	死亡( $n = 13$ )
单个器官衰竭	22	5(22.7)
呼吸功能衰竭	20(90.9)	5(25.0)
肾功能衰竭	2(9.1)	0(0)
循环衰竭	0(0)	0(0)
多器官衰竭	16	8(50)
呼吸+肾功能衰竭	9(56.2)	3(33.3)
呼吸+循环衰竭	4(18.8)	2(50)
呼吸+肾+循环衰竭	3(25.0)	3(100)

POF: 持续性器官功能衰竭。

来自于内质网和酸性池, 内质网主要位于细胞基底部, 酸性池主要位于细胞顶部。危重患者, 为维持 $\text{Ca}^{2+}$ 的稳态, 通常导致循环 $\text{Ca}^{2+}$ 水平的降低。因此本研究探讨住院患者血清 $\text{Ca}^{2+}$ 在急性胰腺炎POF中的相关性及其预测价值, 为SAP的及时发现, 早期干预, 提供临床依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2012-01/2016-12于温州市龙湾区第一人民医院及温州医科大学附属第二医院进行治疗的AP患者165例。男/女比值为1.35(95/70), 中位年龄为48.5岁。38例患者进展为POF, 其中22例为单一器官衰竭(20例为呼吸功能衰竭、2例为肾功能衰竭), 16例为多器官衰竭(9例为呼吸+肾功能衰竭、4例为呼吸+循环衰竭、3例为呼吸+肾+循环衰竭), 13例急性胰腺炎POF(34.2%)患者住院期间死亡。NO-POF组未出现死亡病例, 如表1。所有实验性指标均为患者入院后第1天收集, 常规生化指标: 血常规、肝肾功能电解质、血清淀粉酶等检查结果于温州市龙湾区第一人民医院及温州医科大学附属第二医院检验科完成检测。患者的基本个人信息、电子病历信息、实验室数据、疾病严重程度由同一个医师进行统计。本研究遵循赫尔辛基宣言的原则, 医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 诊断与排除标准:** 诊断标准: 符合中国胰腺炎诊治指南(2013上海)<sup>[6]</sup>, 以下3项临床特征中至少出现2项: (1)AP特征性腹痛; (2)血清淀粉酶和/或脂肪酶升高 $\geq$ 正常上限值的3倍; (3)增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)腹部超声符合AP的影像学改变; 排除标准: (1)

腹痛发作入院 $\geq 72$  h; (2)年龄 $< 18$ 岁; (3)有复发胰腺炎或慢性胰腺炎病史; (4)慢性心肺或肾脏疾病史; (5)有创伤或妊娠诱发的胰腺炎。

**1.2.2 试验分组:** 纳入研究对象165例AP患者, 分为NO-POF与POF两组。根据修订后的2012亚特兰大分类确定疾病的严重程度<sup>[4,5]</sup>。OF诊断标准: (1)呼吸衰竭:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg; (2)肾功能衰竭: 血肌酐 $\geq 170$   $\mu\text{mol/L}$ ; (3)循环衰竭: 收缩压 $\leq 90$  mmHg, 且补液不能纠正。POF定义为OF持续时间 $> 48$  h。

**1.2.3 临床资料收集:** 详细收集患者的临床资料, 比较两组临床指标, 包括年龄、性别、饮酒、吸烟、病因、各项实验室检查、BISAP评分<sup>[10]</sup>、结局。多因素Logistic回归分析用于评价急性胰腺炎POF的危险因素, 采用工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析计算血清 $\text{Ca}^{2+}$ 的截断值。

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 计量资料用mean $\pm$ SD表示, 组间比较用 $t$ 检验; 非正态分布定量指标采用秩和检验, 定性指标采用 $\chi^2$ 检验; 采用多因素Logistic回归分析急性胰腺炎POF的危险因素, 并以ROC曲线来描述血清 $\text{Ca}^{2+}$ 对急性胰腺炎POF的预测价值。  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者NO-POF组及POF组比较** 比较两组临床指标, 白细胞、血糖、白蛋白、血尿素、血肌酐、血钙、BISAP评分、ICU $> 7$  d、死亡均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而年龄、性别、饮酒、吸烟、病因、红细胞压积、血小板、总胆红素, 谷草转氨酶均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表2)。

**2.2 多因素Logistic回归分析急性胰腺炎POF的危险因素** 对患者的临床指标: 白细胞、血糖、白蛋白、血尿素、血肌酐、血钙、BISAP评分、ICU $> 7$  d vs  $\leq 7$  d变量进行多因素Logistic回归分析, 结果显示: 白蛋白(OR = 0.84, 95%CI: 0.83-0.96,  $P < 0.01$ )血尿素(OR = 1.67, 95%CI: 1.16-2.46,  $P < 0.01$ )血钙(OR = 0.30, 95%CI: 0.12-0.76,  $P = 0.011$ )BISAP评分(OR = 1.80, 95%CI: 1.09-2.98,  $P = 0.022$ )ICU $> 7$  d vs  $\leq 7$  d(OR = 2.10, 95%CI: 1.38-3.22,  $P < 0.001$ )是急性胰腺炎POF的独立危险因素(表3)。

**2.3 血清 $\text{Ca}^{2+}$ 的ROC曲线分析** 采用ROC曲

### ■ 创新点

以往研究表明,  $\text{Ca}^{2+}$ 信号在AP发生发展中的重要作用, 但血清 $\text{Ca}^{2+}$ 与急性胰腺炎POF的相关性, 尚无报道。本研究结果表明: 低血清 $\text{Ca}^{2+}$ 血钙为急性胰腺炎POF的独立危险因素。



应用要点

入院患者血清Ca<sup>2+</sup>与急性胰腺炎POF独立相关, 可作为一个潜在的预后因素. 对急性胰腺炎进行早期预测, 早期干预, 早期强化治疗, 改善预后.

表 2 两组患者的临床指标比较 *n*(%)

临床指标	NO-POF( <i>n</i> = 127)	POF( <i>n</i> = 38)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	47.35 ± 14.63	50.16 ± 16.27	0.313
性别			0.964
男	73(57.2)	22(56.4)	
女	54(42.8)	16(43.6)	
饮酒			0.614
是	56(43.8)	15(39.2)	
否	71(56.2)	23(60.8)	
吸烟			0.156
是	60(47.7)	13(34.2)	
否	67(52.3)	25(65.8)	
病因			0.926
胆道疾病	82(64.5)	26(68.4)	
饮酒	28(22.1)	7(18.4)	
高脂血症	15(11.8)	4(10.6)	
特发性	2(1.6)	1(2.6)	
实验室检查			
白细胞(× 10 <sup>9</sup> /L)	13.26 ± 4.51	15.22 ± 5.28	0.025
红细胞压积(%)	41.25 ± 4.36	42.37 ± 5.12	0.184
血小板(× 10 <sup>9</sup> /L)	189.53 ± 78.62	179.34 ± 87.83	0.496
血糖(mmol/L)	8.18 ± 2.84	10.26 ± 5.43	0.002
总胆红素(μmol/L)	27.89 ± 23.42	35.21 ± 25.33	0.099
谷草转氨酶(U/L)	98.63 ± 96.17	105.78 ± 92.57	0.685
白蛋白(g/L)	37.25 ± 4.68	31.27 ± 6.75	<0.001
血尿素(mmol/L)	4.57 ± 2.41	9.87 ± 5.79	<0.001
血肌酐(μmol/L)	59.87 ± 22.56	138.92 ± 98.77	<0.001
血钙(mmol/L)	2.06 ± 0.69	1.61 ± 0.45	<0.001
BISAP评分(分)	1.65 ± 0.58	2.96 ± 1.17	<0.001
结局 <i>n</i> (%)			
ICU>7 d	46(36.2)	38(100)	<0.001
死亡	0(0)	13(34.2)	<0.001

POF: 持续性器官功能衰竭; NO-POF: 非持续性器官功能衰竭.

线分析结果显示, 血清Ca<sup>2+</sup>预测急性胰腺炎POF的曲线下面积为0.764(95%CI: 0.27-0.58, *P*<0.001), 预测POF的最佳截点1.84 mmol/L, 其敏感性为75.4%, 特异性为72.5%(图1).

3 讨论

SAP已经被重新定义为AP持续性器官衰竭(持续48 h)<sup>[4,5]</sup>, 是由多种致病因子导致胰酶异常激活和释放, 激活单核巨噬细胞和中性粒细胞, 激活细胞因子及炎症介质大量释放, 形成“瀑布样效应”过程, 引起全身炎症反应综合征, 导致器官衰竭<sup>[11]</sup>. 目前国内外学者对AP的始动因素进行了大量研究, 钙稳态失调、胰酶活化机制、胰腺泡细胞内信号传导紊乱成为研究

的热点<sup>[7,12]</sup>. Ca<sup>2+</sup>作为第二信使, 在胰腺泡细胞的生理及病理过程起重要作用, 在AP过程中, 产生大量促炎因子以及放大炎症反应, 导致病情进一步恶化<sup>[13]</sup>. 由此可见, 细胞因子及炎症介质在AP特别是SAP的发生及发展中, 发挥重要作用. 因此, 寻找监测炎症水平的生化指标, 对评估病情的严重程度有重要意义, 从而指导临床治疗策略. 本研究基于此目的, 探讨住院患者血清Ca<sup>2+</sup>在急性胰腺炎POF中的相关性及其预测价值.

急性胰腺炎POF, 造成患者死亡主要在住院2 wk内出现, 死亡率为20%-50%<sup>[3]</sup>, 本研究中患者死亡率为34.2%; 主要特点为病情凶险, 进展快. 早期评估AP患者发展为持续性器官功能

表 3 POF多因素Logistic回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald	P值	OR	95%CI
白细胞( $\times 10^9/L$ )	0.63	0.38	2.74	0.097	1.87	0.89–3.96
血糖(mmol/L)	0.20	0.16	1.50	0.219	1.22	0.89–1.68
白蛋白(g/L)	-0.19	0.07	7.11	0.008	0.84	0.83–0.96
血尿素(mol/L)	0.52	0.19	7.32	0.007	1.67	1.16–2.46
血肌酐(mol/L)	1.33	0.75	3.14	0.07	3.81	0.87–16.75
血钙(mmol/L)	-1.20	0.47	6.54	0.011	0.30	0.12–0.76
BISAP评分	0.59	0.26	5.25	0.022	1.80	1.09–2.98
ICU>7 d vs $\leq 7$ d	0.74	0.22	11.78	<0.001	2.10	1.38–3.22

POF: 持续性器官功能衰竭; ICU: 重症监护室。

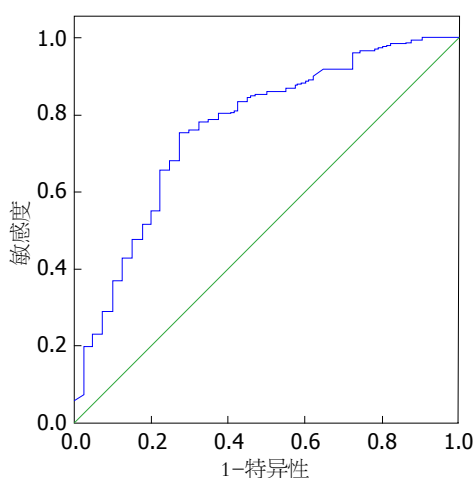


图 1 血清 $Ca^{2+}$ 评估患者急性胰腺炎POF的ROC曲线。POF: 持续性器官功能衰竭; ROC: 受试者工作特征曲线。

衰竭的能力是非常有意义的, 能给予临床早期治疗和干预。本研究中, 患者NO-POF组及POF组比较, 白细胞、血糖、白蛋白、血尿素、血肌酐、血钙、BISAP评分、ICU>7 d、死亡均有统计学意义( $P<0.05$ ), 结果证实, 入院时POF组血清 $Ca^{2+}$ 明显低于NO-POF组。进一步用多因素Logistic回归分析, 结果证实: 低血清 $Ca^{2+}$ 血钙(OR = 0.30, 95%CI: 0.12–0.76,  $P = 0.011$ )为急性胰腺炎POF的独立危险因素。白蛋白、血糖、血尿素、BISAP评分、ICU住院时间也是急性胰腺炎POF的独立危险因素, 这与相关研究结果一致<sup>[14–16]</sup>。结果表明, 血清 $Ca^{2+}$ 对急性胰腺炎POF有预测价值。 $Ca^{2+}$ 信号通路在生物机体的病理生理过程普遍存在, 在AP的发病机制研究中, 胆囊收缩素、非氧化酒精代谢物乙酯脂肪算、胆盐均能诱导胞内 $Ca^{2+}$ 的持续升高, 造成钙超载, 导致腺泡细胞受损, 同时诱导氧自由基的释放、激活Capase通路、活化核

#### ■名词解释

重症急性胰腺炎(SAP): 已经被重新定义为AP持续性器官衰竭(持续48 h), 是由多种致病因子导致胰酶异常激活和释放, 激活单核巨噬细胞和中性粒细胞, 激活细胞因子及炎症介质大量释放, 形成“瀑布样效应”过程, 引起全身炎症反应综合征及局部并发症, 导致器官衰竭。

因子- $\kappa B$ , 产生促炎因子以及促进胰酶提前活化<sup>[17,18]</sup>。然而通过阻断 $Ca^{2+}$ 通道降低钙超载, 从而减少腺泡细胞的凋亡, 在动物模式实验中, 阻断钙释放激活钙通道, 减少了胰腺炎进展的风险, 保护细胞器免受损害, 呈现良好的细胞器官保护作用<sup>[19,20]</sup>。以上研究表明:  $Ca^{2+}$ 信号在AP发生发展中的重要作用, 但血清 $Ca^{2+}$ 与急性胰腺炎POF的相关性, 尚无报道。本研究结果表明: 低血清 $Ca^{2+}$ 血钙为急性胰腺炎POF的独立危险因素, 同时ROC曲线分析, 预测POF的最佳截点1.84 mmol/L, 具有较好的敏感性及特异性。

总之, 血清 $Ca^{2+}$ 是一种测量简便、便宜且应用广泛的生化指标, 对急性胰腺炎POF早期预测具有较好的临床应用价值。但本研究也存在局限性, 样本量较少, 其结论尚需多中心大样本的研究来进一步验证。本研究初步探讨了血清 $Ca^{2+}$ 对胰腺癌预后的判断价值, 为下一步的研究提供了重要的依据。

#### 4 参考文献

- 1 Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 446–451 [PMID: 24646880 DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.158]
- 2 Gao E, Jiang Y, Li Z, Xue D, Zhang W. Association between high mobility group box-1 protein expression and cell death in acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2017; 15: 4021–4026 [PMID: 28440506 DOI: 10.3892/mm.2017.6496]
- 3 Bruennler T, Hamer OW, Lang S, Gruene S, Wrede CE, Zorger N, Herold T, Siebig S, Rockmann F, Salzberger B, Feuerbach S, Schoelmerich J, Langgartner J. Outcome in a large unselected series of patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 871–876 [PMID: 19621720]
- 4 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege

# 同行评价

本文构思完善, 统计方法无误, 文章条理较清楚, 具有一定的参考价值.

- SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 5 Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, Papachristou GI. Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1911-1917 [PMID: 24126632 DOI: 10.1038/ajg.2013.348]
- 6 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年上海). *中华消化杂志* 2013; 33: 217-222
- 7 陈靖华, 陈恩, 王晖. 急性胰腺炎发病机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2478-2483
- 8 Huang W, Cane MC, Mukherjee R, Szatmary P, Zhang X, Elliott V, Ouyang Y, Chvanov M, Latawiec D, Wen L, Booth DM, Haynes AC, Petersen OH, Tepikin AV, Criddle DN, Sutton R. Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> release. *Gut* 2017; 66: 301-313 [PMID: 26642860 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309363]
- 9 Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Predictive value of ionized calcium in critically ill patients: an analysis of a large clinical database MIMIC II. *PLoS One* 2014; 9: e95204 [PMID: 24736693 DOI: 10.1371/journal.pone.0095204]
- 10 李素清, 马小彬, 滑立伟, 庞凤兰, 张坤均. BISAP评分对急性胰腺炎严重程度预后评估的临床价值. *中国老年学* 2013; 33: 4873-4874
- 11 Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 155-159 [PMID: 28381378 DOI: 10.1016/S1499-3872(16)60163-7]
- 12 Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 2016; 59: 128-140 [PMID: 27007094 DOI: 10.1503/cjs.015015]
- 13 Criddle DN. Reactive oxygen species, Ca(2+) stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy? *Cell Calcium* 2016; 60: 180-189 [PMID: 27229361 DOI: 10.1016/j.ceca.2016.04.007]
- 14 Jin Z, Xu L, Wang X, Yang D. Risk Factors for Worsening of Acute Pancreatitis in Patients Admitted with Mild Acute Pancreatitis. *Med Sci Monit* 2017; 23: 1026-1032 [PMID: 28238002 DOI: 10.12659/MSM.900383]
- 15 Cui J, Xiong J, Zhang Y, Peng T, Huang M, Lin Y, Guo Y, Wu H, Wang C. Serum lactate dehydrogenase is predictive of persistent organ failure in acute pancreatitis. *J Crit Care* 2017; 41: 161-165 [PMID: 28554094 DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.05.001]
- 16 Wang Q, Wang G, Qiu Z, He X, Liu C. Elevated Serum Triglycerides in the Prognostic Assessment of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 586-593 [PMID: 28682990 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000846]
- 17 Gukovskaya AS, Gukovsky I. Which way to die: the regulation of acinar cell death in pancreatitis by mitochondria, calcium, and reactive oxygen species. *Gastroenterology* 2011; 140: 1876-1880 [PMID: 21524653 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.025]
- 18 Tripathi A, Chaube SK. High cytosolic free calcium level signals apoptosis through mitochondria-caspase mediated pathway in rat eggs cultured in vitro. *Apoptosis* 2012; 17: 439-448 [PMID: 22311472 DOI: 10.1007/s10495-012-0702-9]
- 19 Rahimian R, Zirak MR, Seyedabadi M, Keshavarz M, Rashidian A, Kazmi S, Jafarian AH, Karimi G, Mousavizadeh K. Protective effects of tropisetron on cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Biomed Pharmacother* 2017; 93: 589-595 [PMID: 28686973 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.067]
- 20 Gerasimenko JV, Gryshchenko O, Ferdek PE, Stapleton E, Hébert TO, Bychkova S, Peng S, Begg M, Gerasimenko OV, Petersen OH. Ca<sup>2+</sup> release-activated Ca<sup>2+</sup> channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 13186-13191 [PMID: 23878235 DOI: 10.1073/pnas.1300910110]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉





## 肝纤维化逆转机制的研究进展及治疗概况

吴兰婷, 刘文兰

吴兰婷, 首都医科大学基础医学院 北京市 100069

刘文兰, 首都医科大学中医药学院 北京市 100069

吴兰婷, 15级长学制临床(5+3)二班, 主要从事肝纤维化病理机制的学习与研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573879; 北京市自然科学基金资助项目, No. 81273668; 首都中医药研究专项重点课题基金资助项目, No. 15ZY03。

作者贡献分布: 本文综述由吴兰婷完成; 刘文兰审校。

通讯作者: 刘文兰, 副教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学中医药学院。  
wenlanliu1900@ccmu.edu.cn  
电话: 010-83911670

收稿日期: 2017-04-11

修回日期: 2017-05-20

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-08-18

### Reverse mechanism and therapeutic overview of liver fibrosis

Lan-Ting Wu, Wen-Lan Liu

Lan-Ting Wu, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wen-Lan Liu, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573879; Beijing National Natural Science Foundation, No. 81273668; Key Scientific Project of Capital Traditional Chinese Medicine Research, No. 15ZY03.

Correspondence to: Wen-Lan Liu, Associate Professor, School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, 10 Xitoutiao You'anmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. wenlanliu1900@ccmu.edu.cn

Received: 2017-04-11

Revised: 2017-05-20

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-08-18

### Abstract

Liver fibrosis is a repair response to chronic liver injury. It is common pathological changes resulting from chronic liver damage or exposure to fibrosis stimulators. Liver fibrosis has become a serious global health problem now. According to recent clinical studies, liver fibrosis or even cirrhosis caused by viral hepatitis in some patients can be reversed after successful treatment. Therefore, studying and understanding the mechanism of liver fibrosis reversal can help to discover new targets of treatment for liver fibrosis. This review discusses the mechanism to reverse liver fibrosis according to studies in recent years and gives an overview of its treatment.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Reverse; Hepatic stellate cells; Treatment

Wu LT, Liu WL. Reverse mechanism and therapeutic overview of liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2123-2132 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2123.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2123>

### 摘要

肝纤维化是肝脏对慢性损伤的一种修复反应, 多是持续性肝脏损伤或纤维化刺激因子刺激产生的共有病理改变, 是一项严重的全球性健康难题。近年来临床研究发现, 由病毒性肝炎造成肝纤维化或肝硬化的患者, 在

### 背景资料

肝纤维化是肝脏对慢性损伤的一种修复反应, 多是持续性肝脏损伤或纤维化刺激因子刺激产生的共有病理改变, 是一项严重的全球性健康难题。近年来临床研究发现, 由病毒性肝炎造成肝纤维化或肝硬化的患者, 在成功接受病毒性肝炎治疗后, 其肝纤维化甚至肝硬化发生了逆转现象。

### 同行评议者

张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院; 赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室

## ■ 研究前沿

肝纤维化以及肝硬化主要是慢性肝病造成的, 已经成为世界性的难题。目前临床对晚期肝硬化唯一有效的方法仍是肝移植。但是这种技术的应用受限, 况且肝纤维化初期临床表现不明显, 易被人们所忽视。因此肝纤维化有无逆转的可能性, 对于研究治疗方法是一个关键性的环节。

成功接受病毒性肝炎治疗后, 其肝纤维化甚至肝硬化发生了逆转现象。因此研究和了解肝纤维化逆转的机制有利于发现新的针对肝纤维化的治疗靶向。本文就近年来有关肝纤维化逆转机制的研究以及治疗概况作一综述, 以期为肝纤维化的研究提供帮助。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝纤维化; 逆转; 肝星状细胞; 治疗

**核心提要:** 研究和了解肝纤维化逆转的机制有利于发现新的针对肝纤维化的治疗靶向。本文就近年来有关肝纤维化逆转机制的研究以及治疗概况作一综述, 以期为肝纤维化的研究提供帮助。

吴兰婷, 刘文兰. 肝纤维化逆转机制的研究进展及治疗概况. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2123-2132 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2123.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2123>

## 0 引言

时至今日, 除了去除根本发病原因以及肝移植以外, 在临床上并无对于肝纤维化有效可行的疗法<sup>[1]</sup>。这让肝纤维化成为除癌症外急需临床医学研究的领域。

目前认为, 肝纤维化时肝组织中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的病理性改变是由于控制ECM形成及降解的稳态机制失调所致。任何原因使得ECM形成过多或降解减少均可导致ECM过度沉积。肝纤维化过程中肝细胞会发生持续、反复的坏死或炎症, 大量纤维增生同时伴有纤维降解的相对或绝对不足, 细胞外基质在肝内大量沉积并最终演变为肝硬化。而一旦发展为肝硬化, 患者则处于极高危的患肝细胞癌的风险中<sup>[2]</sup>。肝纤维化如果进展为肝硬化甚至肝细胞癌, 会出现一系列并发症如食管静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水、肝肾综合征等, 给患者带来巨大的痛苦甚至威胁其生命<sup>[3,4]</sup>。

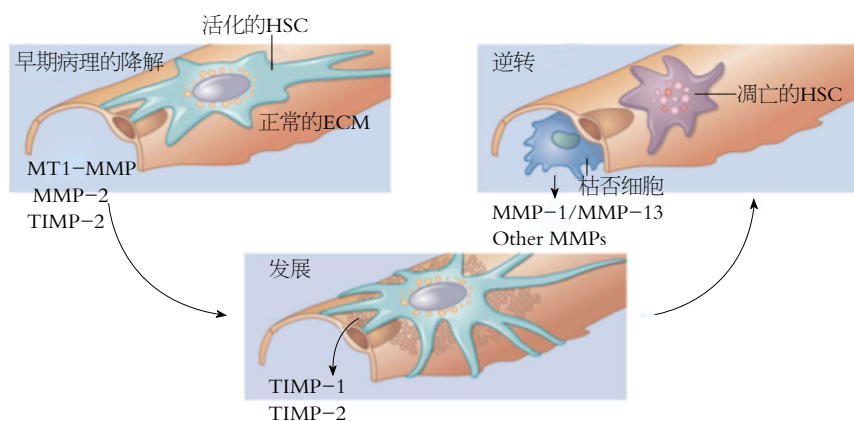
## 1 肝纤维化的可逆性

肝纤维化以及肝硬化主要是慢性肝病造成的, 已经成为世界性的难题。目前临床对晚期肝硬化唯一有效的方法仍是肝移植。但是, 即使在一些发达国家, 由于可利用的捐献器官少并且接受移植者的病情复杂化, 限制了这种技术的

应用。况且肝纤维化初期临床表现不明显, 易被人们所忽视。因此肝纤维化有无逆转的可能性, 对于研究其治疗方法是一个关键性的环节。

关于肝纤维化可逆的现象很早就已经被提出了。Popper和Udenfreind<sup>[5]</sup>在1970年发表的文章中提出此观点并强调了酶促过程对肝纤维化逆转的重要性。近年来, 学者也进行了大量实验及临床研究, 以探讨肝纤维化的可逆性。在一些动物模型上, 如CCl<sub>4</sub>(carbon tetrachloride)模型、大鼠胆管结扎梗阻性模型、血吸虫性模型、硫乙酰胺模型等证明了肝纤维化是可逆的<sup>[6-10]</sup>。对于临床患者, 也逐渐有一些证据证明人类的肝纤维化也是可逆的。例如血色病、Wilson病、原发性胆汁性肝硬化<sup>[11,12]</sup>等。其中一些现象被认为是肝纤维化逆转的决定性因素, 包括: 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的减少, 巨噬细胞分泌胶原酶的增加(在机体创伤修复过程中, 巨噬细胞能大量分泌多种生物活性物质以及酶类物质, 其中酶类物质主要包括胶原酶、弹性蛋白酶、纤溶酶原激活剂等, 直接引导着机体修复的整体进程), 以及组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, TIMP)含量的降低等<sup>[13]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是降解ECM的主要酶系, 而其组织抑制因子TIMP通过抑制MMP, 阻止ECM的降解, 从而形成或促进肝纤维化。活化的HSC由于缺乏致纤维化的细胞因子可能经历衰老和受体介导的细胞凋亡<sup>[14]</sup>。

那么肝硬化又是否可逆呢? 第1篇有关人类肝硬化逆转的文章“Regression of Human Cirrhosis: Morphologic Features and the Genesis of Incomplete Septal Cirrhosis”, 由Ian R. Wanless, Eisuke Nakashima以及Morris Sherman发表<sup>[15]</sup>。在他们的文章中, Wanless和他的同事描述了一个由乙型肝炎病毒诱发肝硬化的患者, 经拉米夫定治疗后肝硬化有明显逆转的现象。受此现象影响, 他们继续进行深入研究, 观察到该逆转过程的微观特点, 他们称之为“肝修复复合体”。并且基于研究得出了“小叶间隔和实质中大部分纤维化区域可以被逆转为正常形态”的结论<sup>[16]</sup>。而后, Xu等<sup>[17]</sup>研究发现慢性乙型肝炎患者经过长期的(实验为10年)拉米夫定治疗后, 19例患者中有4例肝纤维化/肝硬化得到了完全逆转, 9例患者肝纤维化/肝硬



### ■ 相关报道

Huang等的Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis一文提供了肝纤维化可以逆转的证据并整理了HSC对肝纤维化的调控机制。

图1 慢性肝病中早期病理的基质降解、纤维化发展、纤维化的逆转机制。肝星状细胞的活化是肝纤维化的重要环节。摘自文献[69]。HSC: 肝星状细胞; ECM: 细胞外基质; MMP: 基质金属蛋白酶。

化程度得到不同程度改善, 但是仍有6例患者的肝纤维化/肝硬化状况没有得到改善。由此证明慢性乙型肝炎患者经长期拉米夫定治疗可以改善病情恶化, 并有实现肝纤维化/肝硬化逆转的可能。Zimmermann和Tacke<sup>[18]</sup>提出: 近期临床研究中病毒性肝炎患者治疗成功的例子, 显示出肝纤维化甚至肝硬化均可能被逆转。

总的来说, 积累的资料证明, 肝纤维化是可以逆转的, 肝硬化的逆转也是可能的。但肝硬化的完全逆转例子较少, 且在研究样本中完全逆转的患者所占比例较低, 因此, 肝硬化的可逆性仍有待研究。可以预见, 这些能够逆转肝纤维化的方法将利于抗纤维化技术的发展, 使纤维化基质降解为正常组织<sup>[19]</sup>。

## 2 肝纤维化逆转的途径

关于肝纤维化逆转的途径, 2015年Zimmermann提出肝纤维化的逆转主要遵循四个机制, 包括: (1)终止肝脏所受到的慢性损伤; (2)抑制肝脏炎症反应; (3)减弱肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)活化作用; (4)降解基质。同年, Scott L. Friedman也发表文章, 认为逆转肝纤维化的主要靶向为: (1)控制发病原; (2)减轻肝脏损伤; (3)抑制MFB活化; (4)刺激基质降解; (5)促进细胞凋亡或促进活化的星状细胞逆转。下面就近年来研究的肝纤维化逆转途径进行归纳与总结。

2.1 控制发病原 正如酒精性肝纤维化应先戒酒, 慢性病毒性肝炎给予抗病毒治疗, 血吸虫性肝纤维化给予吡喹酮杀灭血吸虫, 以及用静脉切放血术治疗遗传性血色沉着症(静脉切放血术是治疗这类卟啉症的方法之一: 静脉切开放血以耗竭过多储存铁, 口服氯喹均能

改善皮损, 一些患者甚至长期消退)等等<sup>[20]</sup>。控制发病原, 减轻肝脏的炎症损伤, 是首先要做并且非常重要的事。因减轻炎症坏死, 就能减少转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )等细胞因子的释放, 进而减少刺激HSC活化的因素, 减少ECM的产生。在啮齿类动物肝纤维化模型的研究发现, 移除病原体、中断发病原刺激下的肝纤维化可以得到逆转。此结论已经在CCl<sub>4</sub><sup>[8-10]</sup>、酒精以及胆道结扎(bile duct ligation, BDL)<sup>[11,12]</sup>诱发肝纤维化的模型中得以证实<sup>[13]</sup>。

2.2 抑制HSC活化, 促进HSC表型逆转或凋亡 HSC是肝脏间质细胞之一, 位于窦周间隙, 正常情况下HSC呈静止状态, 在肝脏中的生理功能主要有参与维生素A的代谢, 储存脂肪的功能, HSC的胞浆中含有类视黄醇物质的脂滴, 是维生素A的主要储存处, HSC还有调节血管和肝窦血流的作用。在病理条件下如肝脏受到物理、化学及病毒感染生物因素的刺激时, HSC增殖并激活, 转变为MFB<sup>[21]</sup>, 表达 $\alpha$ -平滑肌动蛋白、合成ECM等。在CCl<sub>4</sub>和BDL诱发的大鼠肝纤维化模型中, HSC的减少可以显著地减弱肝纤维化以及肝脏损伤<sup>[22]</sup>。自然杀伤细胞(natural killer, NK)和NKT也涉及肝纤维化逆转的过程。被干扰素 $\alpha$ 激活后, NK与NKT迅速杀死HSC。此外, 近期研究<sup>[23,24]</sup>表明, 除了细胞衰老和凋亡, 活化的肝星状细胞也可以在肝纤维化逆转进程中恢复到静息表型。

减少活化的HSC数量是逆转肝纤维化的关键之一。3个减少活化HSC的途径是: (1)促进细胞凋亡<sup>[25]</sup>; (2)促进细胞衰老<sup>[21]</sup>; (3)逆转为静息表型<sup>[23]</sup>(图1)。促进活化HSC的凋亡从而



### 创新盘点

本文就近年来有关肝纤维化逆转机制的研究以及治疗概况作综述,总结了肝纤维化的多方面逆转机制,并以图文结合的形式阐释部分机制。

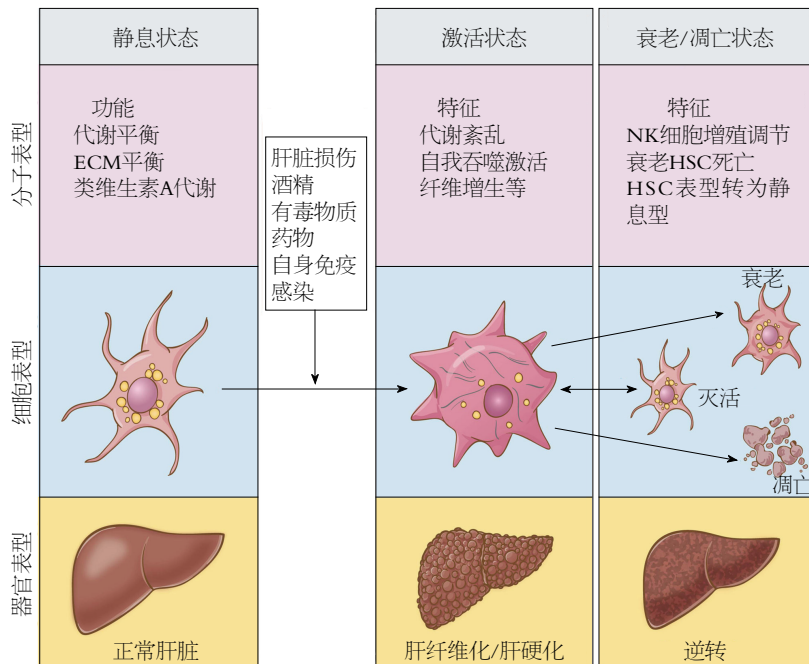


图2 HSC在正常肝脏和纤维化的肝脏中的功能、特点及表型. 摘自文献[3]. ECM: 细胞外基质.

逆转肝纤维化已经在啮齿动物实验模型(胆管结扎和CCl<sub>4</sub>模型)中被证明. 细胞衰老从遗传角度看是一个细胞超过其限定的增殖能力后的调控过程. 实验性肝纤维化模型中HSC经历衰老后积累, 衰老的HSC在体内仍可被NK细胞定向清除, 因此也对肝纤维化的逆转起作用. 关于啮齿类动物肝纤维化模型中将活化的HSC逆转为静息表型也有充足的证据<sup>[24]</sup>. 然而, 这些被恢复为静息表型的细胞保留了重新被肝纤维化刺激因素刺激的能力, 且刺激效果更加显著. 目前对于这三种在体内肝纤维化逆转的方法(衰老、凋亡、逆转为静息表型)并不清楚哪一种是对减少活化的HSC最重要的. 但是近年的实验证据表明, 将活化的HSC逆转为静息表型与细胞衰老和凋亡相比, 更占主导地位<sup>[3]</sup>(图2).

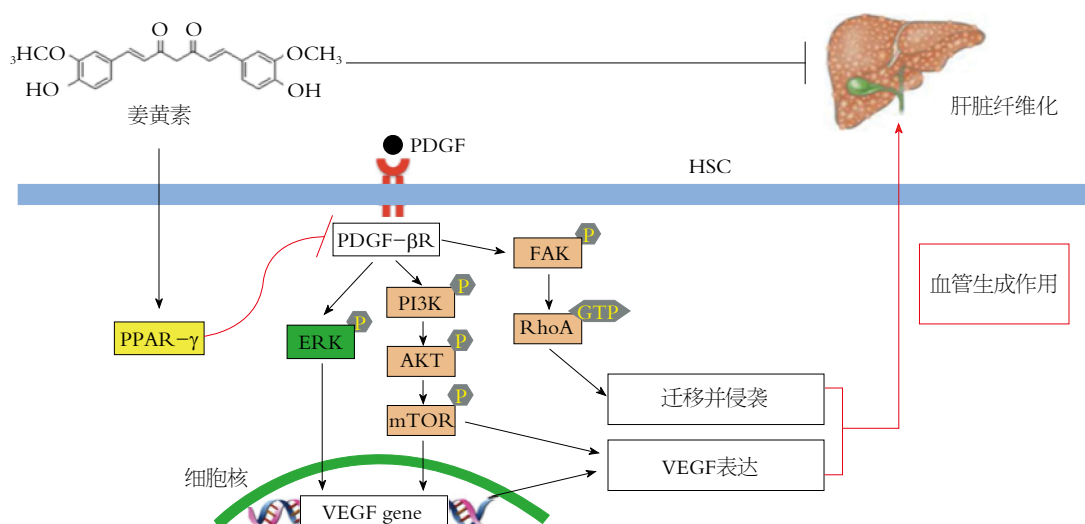
**2.3 TGF- $\beta$ /Smad信号通路** TGF- $\beta$ 可以增加ECM中胶原蛋白、纤黏连蛋白的含量和抑制ECM的降解, 对细胞的形态发生、增殖和分化过程起着重要作用, 有利于胚胎发育和细胞修复. TGF- $\beta$ 是肝纤维化发病机制中的关键调节物. TGF- $\beta$ 1可以促进HSC合成胶原、纤维连接蛋白及蛋白多糖等细胞外基质<sup>[26]</sup>. TGF- $\beta$ 1与其相应的受体结合后可发挥其生物学效应. 被活化的TGF- $\beta$ 1受体通过Smad(Smad是TGF- $\beta$ 超家族的特异性受体后信使分子, 介导TGF- $\beta$ 1信号从细胞膜传入细胞核的过程.)等蛋白分

子, 使该信号在胞内逐级传递直至转位细胞核内, 从而调控目的基因表达. TGF- $\beta$ /Smad信号通路在HSC的激活、降解以及ECM积累中起重要作用. 当肝脏受损时, 肝脏内大量TGF- $\beta$ 1与HSC表面的活性T $\beta$ R II (TGF- $\beta$ 受体II)结合, 并吸引T $\beta$ R I, 形成信号复合物. T $\beta$ R I与受体Smad结合, 使受体Smad MH2区的SSXS结构域被磷酸化活化, 因而受体Smad与T $\beta$ R I分离并进入HSC, T $\beta$ R I与通用型Smad结合, 并一起转移至细胞核内, 与DNA转录因子结合, 激活目的基因复制转录, 最终导致大量胶原产生, 引起肝纤维化<sup>[27]</sup>.

槲寄生生物碱可以通过抑制HSC活化、抑制TGF- $\beta$ 1/Smad 2和Smad 7信号通路, 来减少ECM积累. 揭示了槲寄生生物碱可以用于调控肝纤维化进程<sup>[28]</sup>.

Shi等<sup>[29]</sup>研究发现绿原酸也具有抑制HSC活化的能力, 同时可以抑制TGF- $\beta$ 1和血管内皮生长因子的产生, 但是具体作用机制有待进一步研究.

**2.3.1 脂多糖/TLR4信号通路:** Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)是参与非特异性免疫的一类重要蛋白质分子, 也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁. TLR是单个的跨膜非催化性蛋白质, 可以识别来源于微生物的具有保守结构的分子. 当微生物突破机体的物理屏障, 如皮肤、黏膜等时, TLR可以识别他们并激活



### 应用要点

结合不同肝纤维化逆转机制, 对于研究相关治疗靶点有参考价值。同时通过对相关机制的整理, 指出今后还需深入研究的方向。

图3 姜黄素通过PPAR- $\gamma$ 激活机制作用于HSC。摘自文献[36]。PDGF: 血小板源性生长因子; HSC: 肝星状细胞; PPAR- $\gamma$ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ ; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; PI3K: 磷脂酰肌醇-3激酶; VEGF: 血管内皮生长因子。

产生细胞免疫应答。目前, 在哺乳动物及人类中已经发现的人TLRs家族成员有11个。脂多糖/TLR4是TLR中最早被发现的1个, 其配体主要是脂多糖。在用CCl<sub>4</sub>建立肝纤维化模型的实验过程中发现, 肝组织损伤程度与TLR4呈正相关<sup>[30]</sup>。HSC受到自身表面的脂多糖/TLR4的调控。脂多糖能通过HSC表面的TLR4信号转导, 活化核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和c-Jun氨基端激酶, 促进炎症因子白介素-8(interleukin-8, IL-8)、单核细胞趋化蛋白1、细胞间黏附分子1和血管细胞黏附分子1的表达, 增强炎症反应, 最终促进肝的纤维化<sup>[31,32]</sup>。Qian等<sup>[33]</sup>提出有力证据, 表明槐果碱对肝纤维化的治疗效果是通过抑制HSC活化和增殖达成的。槐果碱对TLR4信号通路表现出很强的阻碍作用。

**2.3.2 FAK-ERK信号通路:** 有研究指出, 丹参的一个主要生物活性成分——单体IH764-3能够抑制HSC增殖并在体外实验中诱导活化的HSC凋亡。相关机制为抑制黏着斑激酶-细胞外信号调节激酶(focal adhesion kinase-extracellular signal-regulated kinase, FAK-ERK)信号传导通路<sup>[34]</sup>。FAK是整合素信号转导系统中的重要细胞因子。FAK发生磷酸化而活化, 激活下游的蛋白激酶, 其中, 蛋白激酶B被激活后通过调节其下游靶蛋白来调节细胞的黏附、迁移、增殖等活动。FAK的C端包含一个黏着斑定位序列, 其作用是促进FAK定位于黏着斑。黏着斑激酶相关非激酶(FAK-related non-kinase,

FRNK)是FAK单独表达C末端结构域产生的一个FAK相关非激酶蛋白, 虽然FRNK缺乏激酶区, 但可以作为FAK的一种内源性抑制因子, 通过与FAK竞争在黏着斑上的结合位点参与体内FAK功能的负向调节。在FAK活化后, 可通过丝裂原蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)途径引起级联反应, 该信号传导通路可参与细胞迁移、增殖等多种功能活动。随着FAK及其磷酸化水平的上调, ERK磷酸化水平增加, HSC胶原合成增加; FRNK过表达后, 随FAK表达下调, ERK磷酸化水平降低, HSC胶原合成受到抑制。这便是FAK-ERK信号传导通路参与FRNK使HSC胶原合成能力降低的机制。

**2.3.3 PPAR通道:** 过氧化物酶体增殖物激活受体PPAR是一种配体激活受体, 因由过氧化物酶体增殖物激活而得名, 包括PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\beta$ 、PPAR- $\gamma$  3种表型<sup>[35]</sup>。研究发现, PPAR- $\gamma$ 激动剂能抑制HSC的活化, 且活化的HSC中PPAR- $\gamma$ 的相关表达减少。由此可见, 通过上调PPAR- $\gamma$ 的表达可以抑制HSC增殖和凋亡, 从而逆转肝纤维化。

Zhang等<sup>[36]</sup>实验总结出, 姜黄素在肝纤维化进程中减弱血管生成可能通过PPAR- $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ )激活机制作用于HSC(图3)。

**2.3.4 血小板源性生长因子通道:** 血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是一种重要的促有丝分裂因子, 具有刺激特定

## ■名词解释

**细胞外基质 (ECM):** 是由细胞合成并分泌到胞外、分布在细胞表面或细胞之间的大分子, 主要是一些多糖和蛋白或蛋白聚糖。这些物质构成复杂的网架结构, 支持并连接组织结构、调节组织的发生和细胞的生理活动。目前认为, 肝纤维化时肝组织中ECM的病理性改变是由于控制ECM形成及降解的稳态机制失调所致。

**肝星状细胞 (HSC):** 肝星状细胞是ECM的主要来源, HSC激活并转化为肌成纤维细胞样细胞, 各种致纤维化因素均把HSC作为最终靶细胞。正常情况下肝星状细胞处于静止状态。当肝脏受到炎症或机械刺激等损伤时, 肝星状细胞被激活, 其表型由静止型转变为激活型。

细胞群分裂增殖的能力。在生理状态下, PDGF以 $\alpha$ 颗粒的形式储存于血小板中, 当血液凝固时由崩解的血小板释放出来并且被激活, 具有刺激特定细胞趋化与促进特定细胞生长的生物活性; 在肝受损时, PDGF被巨噬细胞、血小板、浸润的炎细胞、受损的内皮细胞及激活的HSC大量分泌, 并刺激间质HSC增殖, 转化为肌纤维样母细胞, 并促使HSC迁移, 聚集于炎症受损区。而肌纤维样母细胞合成大量ECM沉积于肝细胞间质, 促进肝纤维化发生。有多种信号分子是PDGF受体的底物。这些分子基本都含有一个SH-2的结构区域, 在其被活化后可启动多种信号传导通路, 主要有MAPK、Janus激酶/STAT、磷脂酰肌醇3-激酶等通路, 统称为PDGF通道。

PDGF包含PDGF-AA、BB、AB, 而PDGF-BB在HSC的增殖中演绎着重要角色。PDGF-BB是HSC的促细胞分裂剂, 可以促进肝纤维化。在肝纤维化的发生过程中, PDGF-BB可被多种细胞分泌<sup>[37]</sup>。Liu等<sup>[38]</sup>认为高剂量的大豆异黄酮(soy isoflavone, SI)可以显著地抑制经硫代乙酰胺诱导的大鼠肝纤维化。其原因是其阻止了HSC活化和增殖。在一个体外实验中, SI中的染料木黄酮成分, 被证实阻止了HSC的增殖和活化。一些研究者<sup>[39-41]</sup>用实验验证, SI可以降低HSC的增殖和活化。SI可以降低血小板源性生长因子PDGF-BB水平。

**2.3.5 骨髓间充质干细胞:** 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)有分泌多种生长因子和细胞因子的能力, 可以逆转肝纤维化并加强肝细胞功能。BM-MSCs显著减少HSC中 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白的产生以及降低活化HSC的生存能力, 诱导活化HSC的细胞凋亡<sup>[42]</sup>。

**2.3.6 Snail-1转录因子:** 近年来研究<sup>[43]</sup>发现, 在肝纤维化进程中Snail-1转录因子可以影响HSC活化。在脊椎动物体内Snail-1被ERK2、NF- $\kappa$ B和磷脂酰肌醇3-激酶等不同的信号通路激活<sup>[44-46]</sup>, 这些通路全部与HSC的活化有关。一些人也认为Snail-1的超表达与ECM的沉积相关联。

Gordillo-Bastidas等<sup>[47]</sup>研究得出, 咖啡因(cafeine, CFA)抑制转录因子Snail-1, 下调纤维发生的相关基因表达并且激活Nrf2诱导的抗氧化酶系统, 阻止炎症反应和肝纤维化。有流

行病学调查数据指出, CFA可以阻止慢性肝病的发展, 并且减轻病情的严重性<sup>[48,49]</sup>。体外实验显示出, 慢性肝脏损伤大鼠体内CFA治疗减弱了Snail-1的表达, 说明CFA有防止HSC活化与增殖的良好影响<sup>[50,51]</sup>。

**2.3.7 A2AR拮抗剂:** A2AR的活化可以促进HSC的活化。Raskovalova等<sup>[52]</sup>和Chiang等<sup>[53]</sup>实验验证在适量乙醇摄入和在体内暴露CCl<sub>4</sub>时, A2AR拮抗剂可以减弱HSC的活化。应用A2AR拮抗剂不仅在实验第2周的模型中阻止了纤维化进程, 也在第5周逆转了肝纤维化。

**2.3.8 LXRb:** 经CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化小鼠体内, TGF- $\beta$ 刺激HSC的实验发现, 肝脏X受体(liver X receptors, LXRs)在五加酸减轻肝纤维化中作为调节信号。Bai等<sup>[54]</sup>研究得出结论, 认为五加酸可以激活LXRa和LXR, 通过激活LXRb阻止活化HSC, 进而有逆转CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠肝纤维化的可能。

**2.4 抑制ECM生成和促进ECM降解** 正常情况下纤维生成同时伴以纤维降解。肝纤维化时MMP在早期生成总量虽也略增, 但不及纤维生成明显, 而后期MMP日趋减少以至降解活性不足, 此为肝纤维化形成的机制之一, 也可由此入手逆转肝纤维化。MMP是一类依赖Ca<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>的内源性蛋白酶, 肝内主要由HSC、Kuffer细胞合成, 中性pH条件下可降解多种ECM成分。参与ECM降解的主要是MMP-2。通过肝纤维化可逆性模型研究发现MMP-2基因表达升高了18倍, 当给予CCL<sub>4</sub> 4 wk后停药, 肝纤维化则自发退变, 逆转PCR测定发现MMP-2一直保持较高水平达(76%-88%)<sup>[55]</sup>。在肝纤维化逆转阶段MMP-2表达增加的意义在于其有助于降解组织中过剩的IV型胶原, 以促进肝脏正常结构的恢复<sup>[56]</sup>。

也可通过增加内源基质降解酶活性或者中和天然拮抗剂, 特别是TIMP的拮抗剂, 来逆转肝纤维化。目前已经有了将TIMP拮抗剂成功应用于动物模型的研究<sup>[57]</sup>, 但是对于人类的实验还没有进展。在很多动物模型试验中应用单克隆抗体胶原交联酶赖氨酰氧化酶2<sup>[58]</sup>。目前认为没有充分交联的胶原更有可能被内源胶原酶降解, 但还需要额外的研究。尽管如此, 很多学者正在进行临床尝试, 在肝和肺纤维化中测试这个方法<sup>[59]</sup>。

高迁移率族蛋白1(High mobility group



box-1 protein, HMGB1)可激活纤维蛋白酶, 还能诱导MMP-2、MMP-9的活化, 这样HMGB1就能直接地诱导细胞运动和间接地促进ECM降解, 从而有利于细胞迁移、细胞侵袭、肿瘤生长和转移。由于HMGB1与肿瘤的发生有如此密切的相关性, 使其成为具有希望的抗肿瘤治疗的靶向分子。

Chen等<sup>[60]</sup>在体外实验中发现了新的分子靶点。他们认为在通过晚期糖基化终末产物受体(receptor of advanced glycation end, RAGE)通路激活的纤维化发生过程中血清高迁移率族蛋白-1(Serum high mobility group box 1, HMGB-1)与TGF- $\beta$ 产物及胶原沉积有明确关联。被CCl<sub>4</sub>处理的SD大鼠第2周尾部静脉注射RAGEsiRNA, 第6周显示出血清中炎症细胞因子, NF- $\kappa$ B, III型前胶原以及肝纤维化水平的降低, 这表明HMGB-1/RAGE可能是逆转肝纤维化的一个新的研究靶点。

**2.5 新兴逆转途径** 近年来研究发现, 调节细胞因子微环境和改变炎症细胞组成是新兴的逆转肝纤维化途径。有趣的是, 代表性地被认为有促进肝纤维化和促进生成血管作用的血管内皮生长因子也可能是肝纤维化逆转所需要的条件<sup>[59]</sup>。这意味着在探索逆转途径的时候我们不能只一味地研究那些可以逆转肝纤维化的因素, 还应关注到其他所需要的重要因素。

半乳糖凝集素3蛋白是在炎症反应中显著增多的半乳凝素<sup>[61-63]</sup>, 近年在一些疾病模型中被认为与纤维化的发病机制有关。Traber等<sup>[64]</sup>研究证实, 在毒素诱导的大鼠肝纤维化模型中半乳凝素复合糖类药物可以促进肝纤维化的逆转, 并且与降低门静脉高压有联系。Cha等<sup>[65]</sup>认为, 支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAA)通过抑制TGF- $\beta$ 1, 下调对Smad-4、TIMP-1和Col1a2刺激的反应。此外, BCAA抑制肝细胞癌的血管再生及细胞增殖并加大肝脏癌细胞的凋亡。

### 3 肝纤维化治疗概况

目前临床对肝脏纤维化的治疗主要有以下几个方向: (1)保护肝细胞: 如熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱、前列腺素E等药物能在各种慢性肝病中保护肝细胞并且抑制其凋亡; (2)抑制或中和细胞因子活性: 如抑制PDGF和TGF- $\beta$ 等调控HSC活化从而抑制纤维化发生; (3)抑

制HSC活性或者促进HSC凋亡: 目前临床治疗常用干扰素阻止HSC的增殖和活化, 减少I、III型胶原成分mRNA的转录, 从而减少ECM的表达。索拉非尼是一种多效激酶抑制剂, 体外实验表明其可以抑制肝纤维化的大鼠和患者肝脏中的HSC活性, 促进其凋亡。沙格雷酯是5-TH2A和5-TH2B受体拮抗剂, 因其可以减轻肝硬化模型肝脏的炎症及降低HSC活性, 有可能被用于肝纤维化的治疗<sup>[66]</sup>; (4)直接抑制肝脏ECM的合成和分泌: 如秋水仙碱直接抑制肝细胞内微管形成、干扰胶原分泌、促进胶原降解, 从而抑制肝脏ECM的合成与分解; (5)改善肝脏微循环: Liu等<sup>[67]</sup>证实HGF具有促新生血管生成作用, 从而改善机体局部微循环, 促进肝功能恢复; (6)基因治疗: 有研究证实rIL-10基因在肝组织中高表达可能通过直接或间接抑制或下调肝组织内肿瘤坏死因子和COX-2的表达而抑制HSC的活化起到抗纤维化作用。Huang等<sup>[68]</sup>证实转染rIL-10可减轻大鼠肝纤维化; (7)中药治疗: 很多中药具有清除氧自由基及抗氧化促进肝细胞再生、增加肝血流量, 改善肝脏微循环、改善缺血缺氧的作用。主要是抑制HSC活化和抑制胶原纤维生成及降解现有胶原、阻断特定信号通路等途径发挥抗肝纤维化作用。

### 4 总结与展望

肝纤维化的形成机制非常复杂, 而HSC的活化与增殖作为肝纤维化的中心环节已得到公认。肝纤维化的可逆性为肝纤维化的治疗提供了很多潜在的方法。目前将HSC作为肝纤维化治疗的靶点已看到可观的前景。但绝大部分研究仍处于动物实验阶段, 并不能完全效仿人类肝病致病因素。在动物实验中有效的方案是否在人体具有同样的效果等问题还有待研究。且除HSC相关途径外其他的逆转途径也不容忽视, 需继续研究。肝纤维化的治疗虽已取得较大进展, 但由于作用靶位单一, 往往导致疗效并不理想。因此, 进一步完善肝纤维化的分子机制, 探索有效的抗肝纤维化方案仍然是研究的重点。

### 5 参考文献

- 1 Sun M, Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39 Suppl 1: S60-S63 [PMID: 26206574 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.06.015]
- 2 Friedman SL. Hepatic Fibrosis: Emerging

### 同行评价

作为综述文章整理了近年来有关肝纤维化逆转的机制和治疗概况。本文多处使用清晰的插图, 可以直观地解释肝纤维化的机制。

- Therapies. *Dig Dis* 2015; 33: 504-507 [PMID: 26159266 DOI: 10.1159/000374098]
- 3 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]
- 4 Ismail MH, Pinzani M. Reversal of liver fibrosis. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15: 72-79 [PMID: 19568569 DOI: 10.4103/1319-3767.45072]
- 5 Popper H, Uenfriend S. Hepatic fibrosis. Correlation of biochemical and morphologic investigations. *Am J Med* 1970; 49: 707-721 [PMID: 4924592 DOI: 10.1016/S0002-9343(70)80135-8]
- 6 Morcos SH, Khayyal MT, Mansour MM, Saleh S, Ishak EA, Girgis NI, Dunn MA. Reversal of hepatic fibrosis after praziquantel therapy of murine schistosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 314-321 [PMID: 3985273 DOI: 10.4269/ajtmh.1985.34.314]
- 7 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218 [PMID: 15690074 DOI: 10.1172/JCI24282]
- 8 Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, Hovell C, Arthur MJ. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 102: 538-549 [PMID: 9691091 DOI: 10.1172/JCI1018]
- 9 Issa R, Zhou X, Constandinou CM, Fallowfield J, Millward-Sadler H, Gaca MD, Sands E, Suliman I, Trim N, Knorr A, Arthur MJ, Benyon RC, Iredale JP. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology* 2004; 126: 1795-1808 [PMID: 15188175 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.009]
- 10 Issa R, Williams E, Trim N, Kendall T, Arthur MJ, Reichen J, Benyon RC, Iredale JP. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001; 48: 548-557 [PMID: 11247901 DOI: 10.1136/gut.48.4.548]
- 11 Kaplan MM, DeLellis RA, Wolfe HJ. Sustained biochemical and histologic remission of primary biliary cirrhosis in response to medical treatment. *Ann Intern Med* 1997; 126: 682-688 [PMID: 9139553 DOI: 10.7326/0003-4819-126-9-199705010-00002]
- 12 王宝恩. 肝纤维化及肝硬化的可逆性. *医学研究通讯* 2003; 32: 4-5
- 13 Liu X, Xu J, Brenner DA, Kisseleva T. Reversibility of Liver Fibrosis and Inactivation of Fibrogenic Myofibroblasts. *Curr Pathobiol Rep* 2013; 1: 209-214 [PMID: 24000319 DOI: 10.1007/s40139-013-0018-7]
- 14 Kisseleva T, Brenner DA. Hepatic stellate cells and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S84-S87 [PMID: 16958681 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04584.x]
- 15 Chejfec G. Controversies in pathology. Is cirrhosis of the liver a reversible disease? *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1585-1586; discussion 1592-1593 [PMID: 11079002 DOI: 10.1043/0003-9985(2000)124<1585:CIP>2.0.CO;2]
- 16 Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1599-1607 [PMID: 11079009 DOI: 10.1043/0003-9985(2000)124<1599:ROHC>2.0.CO;2]
- 17 Xu B, Lin L, Xu G, Zhuang Y, Guo Q, Liu Y, Wang H, Zhou X, Wu S, Bao S, Cai W, Xie Q. Long-term lamivudine treatment achieves regression of advanced liver fibrosis/cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 372-378 [PMID: 25167956 DOI: 10.1111/jgh.12718]
- 18 Zimmermann HW, Tacke F. In search of the magic bullet: can liver inflammation and fibrosis be reversed with medications? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 1139-1141 [PMID: 26138749 DOI: 10.1586/17474124.2015.1063417]
- 19 Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000; 46: 443-446 [PMID: 10716665 DOI: 10.1136/gut.46.4.443]
- 20 Duseja A. Reversibility of hepatic fibrosis and cirrhosis-another evidence. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 167-168 [PMID: 25755493 DOI: 10.1016/j.jceh.2013.05.007]
- 21 Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008; 134: 657-667 [PMID: 18724938 DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.049]
- 22 Puche JE, Lee YA, Jiao J, Aloman C, Fiel MI, Muñoz U, Kraus T, Lee T, Yee HF, Friedman SL. A novel murine model to deplete hepatic stellate cells uncovers their role in amplifying liver damage in mice. *Hepatology* 2013; 57: 339-350 [PMID: 22961591 DOI: 10.1002/hep.26053]
- 23 Kisseleva T, Cong M, Paik Y, Scholten D, Jiang C, Benner C, Iwaisako K, Moore-Morris T, Scott B, Tsukamoto H, Evans SM, Dillmann W, Glass CK, Brenner DA. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 9448-9453 [PMID: 22566629 DOI: 10.1073/pnas.1201840109]
- 24 Troeger JS, Mederacke I, Gwak GY, Dapito DH, Mu X, Hsu CC, Pradere JP, Friedman RA, Schwabe RF. Deactivation of hepatic stellate cells during liver fibrosis resolution in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 1073-1083.e22 [PMID: 22750464 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.036]
- 25 Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194 [PMID: 24566915 DOI: 10.1038/nri3623]
- 26 俞蕾敏, 吕宾. TGF-β<sub>3</sub>mad信号转导通路与肝纤维化的关系. *国际消化病杂志* 2008; 28: 397-400
- 27 Cao S, Yaqoob U, Das A, Shergill U, Jagavelu K, Huebert RC, Routray C, Abdelmoneim S, Vasdev M, Leof E, Charlton M, Watts RJ, Mukhopadhyay D, Shah VH. Neuropilin-1 promotes cirrhosis of the rodent and human liver by enhancing PDGF/TGF-beta signaling in hepatic stellate cells. *J Clin Invest* 2010; 120: 2379-2394 [PMID: 20577048 DOI: 10.1172/JCI41203]
- 28 Jiang Y, Wang C, Li YY, Wang XC, An JD, Wang YJ, Wang XJ. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF-β/Smad interference. *J Ethnopharmacol* 2014; 158 Pt A: 230-238 [PMID:

- 25456431 DOI: 10.1016/j.jep.2014.10.028]
- 29 Shi H, Dong L, Bai Y, Zhao J, Zhang Y, Zhang L. Chlorogenic acid against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 623: 119-124 [PMID: 19786014 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.09.026]
  - 30 朱晓静, 张峰, 孔德松. 脂多糖/Toll样受体4信号转导与肝纤维化的研究进展. *中国药理学与毒理学杂志* 2013; 27: 106-108
  - 31 Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003; 37: 1043-1055 [PMID: 12717385 DOI: 10.1053/jhep.2003.50182]
  - 32 Zhu Q, Zou L, Jagavelu K, Simonetto DA, Huebert RC, Jiang ZD, DuPont HL, Shah VH. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol* 2012; 56: 893-899 [PMID: 22173161 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.013]
  - 33 Qian H, Shi J, Fan TT, Lv J, Chen SW, Song CY, Zheng ZW, Xie WF, Chen YX. Sophocarpine attenuates liver fibrosis by inhibiting the TLR4 signaling pathway in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1822-1832 [PMID: 24587659 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1822]
  - 34 Liu L, Wei J, Huo X, Fang S, Yao D, Gao J, Jiang H, Zhang X. The *Salvia miltiorrhiza* monomer IH764-3 induces apoptosis of hepatic stellate cells in vivo in a bile duct ligation-induced model of liver fibrosis. *Mol Med Rep* 2012; 6: 1231-1238 [PMID: 22971838 DOI: 10.3892/mmr.2012.1076]
  - 35 鲍佳春, 袁凤来, 陆伟国. 肝星状细胞激活与增殖相关信号转导通路在肝纤维化中的作用及机制. *中国临床药理学与治疗学* 2009; 14: 455-459
  - 36 Zhang F, Zhang Z, Chen L, Kong D, Zhang X, Lu C, Lu Y, Zheng S. Curcumin attenuates angiogenesis in liver fibrosis and inhibits angiogenic properties of hepatic stellate cells. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 1392-1406 [PMID: 24779927 DOI: 10.1111/jcmm.12286]
  - 37 Li JF, Chen BC, Lai DD, Jia ZR, Andersson R, Zhang B, Yao JG, Yu Z. Soy isoflavone delays the progression of thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 341-349 [PMID: 20969492 DOI: 10.3109/00365521.2010.525662]
  - 38 Liu XJ, Yang L, Mao YQ, Wang Q, Huang MH, Wang YP, Wu HB. Effects of the tyrosine protein kinase inhibitor genistein on the proliferation, activation of cultured rat hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 739-745 [PMID: 12174389 DOI: 10.3748/wjg.v8.i4.739]
  - 39 Hoch RV, Soriano P. Roles of PDGF in animal development. *Development* 2003; 130: 4769-4784 [PMID: 12952899 DOI: 10.1242/dev.00721]
  - 40 Abdollahi A, Li M, Ping G, Plathow C, Domhan S, Kiessling F, Lee LB, McMahon G, Gröne HJ, Lipson KE, Huber PE. Inhibition of platelet-derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 2005; 201: 925-935 [PMID: 15781583 DOI: 10.1084/jem.20041393]
  - 41 Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999; 79: 1283-1316 [PMID: 10508235]
  - 42 Jang YO, Jun BG, Baik SK, Kim MY, Kwon SO. Inhibition of hepatic stellate cells by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in hepatic fibrosis. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 141-149 [PMID: 26157751 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.2.141]
  - 43 Scarpa M, Grillo AR, Brun P, Macchi V, Stefani A, Signori S, Buda A, Fabris P, Giordani MT, De Caro R, Palù G, Castagliuolo I, Martinez D. Snail1 transcription factor is a critical mediator of hepatic stellate cell activation following hepatic injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G316-G326 [PMID: 21088236 DOI: 10.1152/ajpgi.00141.2010]
  - 44 Bachelder RE, Yoon SO, Franci C, de Herreros AG, Mercurio AM. Glycogen synthase kinase-3 is an endogenous inhibitor of Snail transcription: implications for the epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol* 2005; 168: 29-33 [PMID: 15631989 DOI: 10.1083/jcb.200409067]
  - 45 Barberà MJ, Puig I, Domínguez D, Julien-Grille S, Guaita-Esteruelas S, Peiró S, Baulida J, Francí C, Dedhar S, Larue L, García de Herreros A. Regulation of Snail transcription during epithelial to mesenchymal transition of tumor cells. *Oncogene* 2004; 23: 7345-7354 [PMID: 15286702 DOI: 10.1038/sj.onc.1207990]
  - 46 Peinado H, Quintanilla M, Cano A. Transforming growth factor beta-1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines: mechanisms for epithelial mesenchymal transitions. *J Biol Chem* 2003; 278: 21113-21123 [PMID: 12665527 DOI: 10.1074/jbc.M211304200]
  - 47 Gordillo-Bastidas D, Ocegüera-Contreras E, Salazar-Montes A, González-Cuevas J, Hernández-Ortega LD, Armendáriz-Borunda J. Nrf2 and Snail-1 in the prevention of experimental liver fibrosis by caffeine. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9020-9033 [PMID: 24379627 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.9020]
  - 48 Muriel P, Arauz J. Coffee and liver diseases. *Fitoterapia* 2010; 81: 297-305 [PMID: 19825397 DOI: 10.1016/j.fitote.2009.10.003]
  - 49 Gressner OA. Less Smad2 is good for you! A scientific update on coffee's liver benefits. *Hepatology* 2009; 50: 970-978 [PMID: 19610047 DOI: 10.1002/hep.23097]
  - 50 Gressner OA, Lahme B, Rehbein K, Siluschek M, Weiskirchen R, Gressner AM. Pharmacological application of caffeine inhibits TGF-beta-stimulated connective tissue growth factor expression in hepatocytes via PPARgamma and SMAD2/3-dependent pathways. *J Hepatol* 2008; 49: 758-767 [PMID: 18486259 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.029]
  - 51 Uemura M, Swenson ES, Gaça MD, Giordano FJ, Reiss M, Wells RG. Smad2 and Smad3 play different roles in rat hepatic stellate cell function and alpha-smooth muscle actin organization. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 4214-4224 [PMID: 15987742 DOI: 10.1091/mbc.E05-02-0149]
  - 52 Raskovalova T, Huang X, Sitkovsky M, Zacharia LC, Jackson EK, Gorelik E. Gs protein-coupled adenosine receptor signaling and lytic function of activated NK cells. *J Immunol* 2005; 175: 4383-4391 [PMID: 16177079 DOI: 10.4049/jimmunol.175.7.4383]
  - 53 Chiang DJ, Roychowdhury S, Bush K, McMullen



- MR, Pisano S, Niese K, Olman MA, Pritchard MT, Nagy LE. Adenosine 2A receptor antagonist prevented and reversed liver fibrosis in a mouse model of ethanol-exacerbated liver fibrosis. *PLoS One* 2013; 8: e69114 [PMID: 23874883 DOI: 10.1371/journal.pone.0069114]
- 54 Bai T, Yao YL, Jin XJ, Lian LH, Li Q, Yang N, Jin Q, Wu YL, Nan JX. Acanthoic acid, a diterpene in *Acanthopanax koreanum*, ameliorates the development of liver fibrosis via LXR $\alpha$  signals. *Chem Biol Interact* 2014; 218: 63-70 [PMID: 24802811 DOI: 10.1016/j.cbi.2014.04.016]
- 55 Lee HS, Huang GT, Chen CH, Chiou LL, Lee CC, Yang PM, Chen DS, Sheu JC. Less reversal of liver fibrosis after prolonged carbon tetrachloride injection. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1312-1315 [PMID: 11677953]
- 56 童丽娟, 程飞. 基质金属蛋白酶-2与肝纤维化逆转关系探讨. 中外健康文摘 2012; 9: 94-95
- 57 Parsons CJ, Bradford BU, Pan CQ, Cheung E, Schauer M, Knorr A, Krebs B, Kraft S, Zahn S, Brocks B, Feirt N, Mei B, Cho MS, Ramamoorthi R, Roldan G, Ng P, Lum P, Hirth-Dietrich C, Tomkinson A, Brenner DA. Antifibrotic effects of a tissue inhibitor of metalloproteinase-1 antibody on established liver fibrosis in rats. *Hepatology* 2004; 40: 1106-1115 [PMID: 15389776 DOI: 10.1002/hep.20425]
- 58 Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, McCauley S, Rodriguez HM, Oyasu M, Mikels A, Vaysberg M, Ghermazien H, Wai C, Garcia CA, Velayo AC, Jorgensen B, Biermann D, Tsai D, Green J, Zaffryar-Eilol S, Holzer A, Ogg S, Thai D, Neufeld G, Van Vlasselaer P, Smith V. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nat Med* 2010; 16: 1009-1017 [PMID: 20818376 DOI: 10.1038/nm.2208]
- 59 Yang L, Kwon J, Popov Y, Gajdos GB, Ordog T, Brekken RA, Mukhopadhyay D, Schuppan D, Bi Y, Simonetto D, Shah VH. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 1339-1350.e1 [PMID: 24503129 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.061]
- 60 Chen RJ, Wu HH, Wang YJ. Strategies to prevent and reverse liver fibrosis in humans and laboratory animals. *Arch Toxicol* 2015; 89: 1727-1750 [PMID: 25963329 DOI: 10.1007/s00204-015-1525-6]
- 61 Iacobini C, Menini S, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Scipioni A, Salvi L, Cordone S, Delucchi F, Serino M, Federici M, Pricci F, Pugliese G. Galectin-3 ablation protects mice from diet-induced NASH: a major scavenging role for galectin-3 in liver. *J Hepatol* 2011; 54: 975-983 [PMID: 21145823 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.020]
- 62 Mackinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, Leffler H, Nilsson UJ, Delaine T, Simpson AJ, Forbes SJ, Hirani N, Gauldie J, Sethi T. Regulation of transforming growth factor- $\beta$ 1-driven lung fibrosis by galectin-3. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 537-546 [PMID: 22095546 DOI: 10.1164/rccm.201106-0965OC]
- 63 Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, Liu FT, Hughes J, Sethi T. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172: 288-298 [PMID: 18202187 DOI: 10.2353/ajpath.2008.070726]
- 64 Traber PG, Chou H, Zomer E, Hong F, Klyosov A, Fiel MI, Friedman SL. Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PLoS One* 2013; 8: e75361 [PMID: 24130706 DOI: 10.1371/journal.pone.0075361]
- 65 Cha JH, Bae SH, Kim HL, Park NR, Choi ES, Jung ES, Choi JY, Yoon SK. Branched-chain amino acids ameliorate fibrosis and suppress tumor growth in a rat model of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *PLoS One* 2013; 8: e77899 [PMID: 24223741 DOI: 10.1371/journal.pone.0077899]
- 66 Kim DC, Jun DW, Kwon YI, Lee KN, Lee HL, Lee OY, Yoon BC, Choi HS, Kim EK. 5-HT $_{2A}$  receptor antagonists inhibit hepatic stellate cell activation and facilitate apoptosis. *Liver Int* 2013; 33: 535-543 [PMID: 23362947 DOI: 10.1111/liv.12110]
- 67 Liu R, Wu S, Cao G, Wang W, Liu K, Wu S. Transfection of human hepatocyte growth factor gene inhibits advancing pulmonary arterial hypertension induced by shunt flow in a rabbit model. *Transplant Proc* 2013; 45: 705-712 [PMID: 23498810 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.158]
- 68 Huang YH, Chen YX, Zhang LJ, Chen ZX, Wang XZ. Hydrodynamics-based transfection of rat interleukin-10 gene attenuates porcine serum-induced liver fibrosis in rats by inhibiting the activation of hepatic stellate cells. *Int J Mol Med* 2014; 34: 677-686 [PMID: 24993843 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1831]
- 69 Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis -- fact or fantasy? *Hepatology* 2006; 43: S82-S88 [PMID: 16447275 DOI: 10.1002/hep.20974]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# 抗酒石酸酸性磷酸酶在恶性肿瘤中的研究进展

虞佳音, 汪静宇

虞佳音, 汪静宇, 嘉兴市第一医院病理科 浙江省嘉兴市 314000

虞佳音, 住院医师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的病理与基础研究.

基金项目: 嘉兴市科技基金资助项目, No. 2016AY23043; 嘉兴市第一医院“启明星”计划基金资助项目, No. 2017QMX001.

作者贡献分布: 本文综述和文献资料收集由虞佳音完成; 汪静宇审核.

通讯作者: 汪静宇, 助理研究员, 314000, 浙江省嘉兴市中环南路1882号, 嘉兴市第一医院病理科. 11018140@zju.edu.cn

收稿日期: 2017-05-25

修回日期: 2017-07-14

接受日期: 2017-07-17

在线出版日期: 2017-08-18

## Role of tartrate-resistant acid phosphatase in malignant tumors

Jia-Yin Yu, Jing-Yu Wang

Jia-Yin Yu, Jing-Yu Wang, Department of Pathology, the First Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Program of Jiaxing, No. 2016AY23043; Rising-Star Program of First Hospital of Jiaxing, No. 2017QM001.

Correspondence to: Jing-Yu Wang, Assistant Researcher, Department of Pathology, the First Hospital of Jiaxing, 1882 Zhonghuan South Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. 11018140@zju.edu.cn

Received: 2017-05-25

Revised: 2017-07-14

Accepted: 2017-07-17

Published online: 2017-08-18

## Abstract

The acid phosphatase 5, tartrate resistant or

tartrate-resistant acid phosphatase (ACP5/TRACP/TRAP) is a metalloproteinase of the acid phosphatase family, which is a good marker of bone resorption and osteoclast activity. It has recently been found that the expression of ACP5 in a variety of tumors is significantly higher than that in matched normal tissues. These suggest that ACP5 may play an important role in the occurrence and development of tumors.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: ACP5; Hepatic carcinoma; Gastric carcinoma; Gallbladder carcinoma; Breast cancer; Bone metastasis

Yu JY, Wang JY. Role of tartrate-resistant acid phosphatase in malignant tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2133-2138 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2133.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2133>

## 摘要

抗酒石酸酸性磷酸酶(type 5 acid phosphatase/tartrate-resistant acid phosphatase, ACP5/TRACP/TRAP)是酸性磷酸酶家族中的金属蛋白酶, 是骨吸收和破骨细胞活性的良好标志物. 近来发现ACP5在多种肿瘤中的表达比配对正常组织中的表达显著上调, 该现象提示, ACP5可能肿瘤的发生发展中起到一定的作用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 抗酒石酸酸性磷酸酶; 肝癌; 胃癌; 胆囊癌; 乳腺癌; 骨转移

## 背景资料

抗酒石酸酸性磷酸酶(type 5 acid phosphatase 5, ACP5)是酸性磷酸酶家族中的一种高度保守的金属蛋白酶, 是骨吸收和破骨细胞活性的良好标志物, 当恶性肿瘤发生骨转移和骨破坏时血清ACP5含量明显增高.

## 同行评议者

陈钟, 教授, 南通大学附属医院普外科, 南通大学肝胆外科研究所; 李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

## ■ 研发前沿

目前有很多学者对ACP5在恶性肿瘤中的指标进行了大量的研究, 证明ACP5在肿瘤的发生、发展及转移中都起着一定的作用。ACP已经作为一类诊断标志物和干预的工具已经广泛应用于临床, 这对ACP5在临床的应用奠定了基础。

**核心提要:** 抗酒石酸酸性磷酸酶(type 5 acid phosphatase 5, ACP5)是酸性磷酸酶家族中的一种金属蛋白酶, 而近年研究开始揭示ACP5在恶性肿瘤中的作用, 本文通过复习相关文献, 对ACP5近年来与相关恶性肿瘤病理特征及预后等方面的研究进展作一综述。

虞佳音, 汪静宇. 抗酒石酸酸性磷酸酶在恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2133-2138 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2133.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2133>

## 0 引言

抗酒石酸酸性磷酸酶(type 5 acid phosphatase 5, ACP5)是一种在自然界中广泛存在的酶, 存在于许多动物和植物中<sup>[1]</sup>。目前, ACP作为一类诊断标志物和干预的工具已经广泛应用于临床。ACP是一组在pH低于7的条件下发挥作用最好的同工酶<sup>[2]</sup>, ACP通常以不同的形式存在于人体大多数组织及体液中, 在细胞中ACP不仅定位于溶酶体, 同时也存在于细胞核、胞液、微粒体及高尔基体。根据对酒石酸盐抑制的反应, 将具有抗抑制效应的ACP同工酶分为两类, 即ACP1与ACP5。ACP1只存在于红细胞中, 因而将血浆或血清中的ACP5称为抗酒石酸酸性磷酸酶(ACP5/tartrate resistant/tartrate-resistant acid phosphatase, ACP5/TRACP/TRAP), ACP5是酸性磷酸酶家族中的金属蛋白酶, 主要位于破骨细胞及单核细胞, 是骨吸收和破骨细胞活性的良好标志物。ACP5根据来源不同, 将破骨细胞来源者称为5b, 非骨源性者为5a, 两者具有不同的功能<sup>[2]</sup>。近来发现ACP5在多种肿瘤的发生、发展及转移过程中起到一定的作用。

## 1 ACP5基因的特点

ACP5基因位于人类19号染色体(19p13.2-13.3)和小鼠9号染色体上<sup>[3]</sup>。蛋白质测序提示, ACP5 DNA在整个哺乳动物中是高度保守的, 同时ACP5基因已经在猪、大鼠、人和小鼠类中成功克隆并测序<sup>[3]</sup>。ACP5由8个外显子和7个内含子组成, mRNA 1640 bp, 编码信号肽的为281.343 CDS区(coding sequence): 281.1258, 编码成熟肽的为: 344.1255, 分子量大约37 kDa, 编码的蛋白质含325个氨基酸, 包括21个氨基酸的信号肽和304个氨基酸的成熟肽, 成熟肽能够分泌到血液中发挥重要作用。

## 2 ACP5的生理特性

ACP5的具体生理功能还不太清楚, 但目前认为其功能主要有骨桥蛋白/骨涎蛋白去磷酸化, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 铁转运以及作为一种细胞生长和分化的因子<sup>[4,5]</sup>。现已证实ACP5广泛表达在树突状细胞、激活的巨噬细胞和破骨细胞/巨噬细胞系, 在各种组织中以骨组织中ACP5表达最高<sup>[6,7]</sup>。在破骨细胞中, ACP5位于溶酶体, 高尔基体和囊泡的皱褶边界区域<sup>[8]</sup>。相关研究<sup>[9]</sup>显示, ACP5敲除的小鼠表现出轻度的骨硬化, 与破骨细胞活性降低有关, 并且, 随着年龄的增长, 这会导致骨皮质增厚和缩短, 股骨远端形成球状畸形, 并且骨髓随着软骨矿化的延迟而扩大。然而在ACP5过表达转基因小鼠则表现出轻度骨质疏松症, 这与成骨细胞活性和骨骼合成的增加有关<sup>[10-12]</sup>。

## 3 ACP5与肿瘤骨转移的关系

基于ACP5的特性, 以往ACP5研究多集中在骨质疏松<sup>[13-18]</sup>、关节炎<sup>[19,20]</sup>、结节病<sup>[21]</sup>、肾病<sup>[22-25]</sup>、免疫性疾病<sup>[26-28]</sup>、代谢性疾病<sup>[29,30]</sup>、甲状旁腺亢进<sup>[31]</sup>、骨肿瘤<sup>[32,33]</sup>和肿瘤骨转移等骨吸收性疾病。最近的相关研究<sup>[34,35]</sup>显示心血管病患者ACP5水平也显著升高。当恶性肿瘤发生骨转移和骨破坏时血清ACP5含量明显增高, 可作为恶性肿瘤预后不良及监测骨转移发生的血清学指标<sup>[36-39]</sup>。其主要原因可能是ACP5的活性增强会影响细胞间钙桥的连接, 促进肿瘤细胞解离, 扩散和浸润。

Chao等<sup>[40]</sup>、Voorzanger-Rousselot等<sup>[41]</sup>以及Korpela等<sup>[42]</sup>的研究均显示, 乳腺癌骨转移时, 血清ACP5含量显著升高, 提示ACP5能够很好地预测及监测乳腺癌骨转移的程度。同时对于那些已发生骨转移, 同时在进行抗肿瘤治疗的乳腺癌患者来说, 监测ACP5能够很好地显示药物抗肿瘤骨转移作用的效果, 并且能够预测乳腺癌骨转移患者的生存预后<sup>[43-46]</sup>。相关研究<sup>[17,38,47-51]</sup>显示, 在前列腺癌骨转移患者中, 血清ACP5浓度显著升高, 能很好地反应转移灶中破骨作用, 通过监测前列腺癌患者的血清ACP5的水平, 可以很好地反映肿瘤的生长状态, 同时对判断肿瘤的进展、预测前列腺癌骨转移的发生具有重要的临床意义。但是, 研究<sup>[48,49]</sup>也表明, 血清ACP5的水平并不能很好地预测前列腺癌骨转移患者的生存预后。相关研究<sup>[52,53]</sup>显

## ■ 相关报道

以往ACP5研究多集中在骨质疏松、关节炎、肾病、骨肿瘤和肿瘤骨转移等骨吸收性疾病, 而最近的研究表明许多恶性肿瘤组织ACP5呈现不同程度的高表达。



示, 在肺癌骨转移中, ACP5水平也明显增高。

#### 4 ACP5与恶性肿瘤的联系

ACP5对恶性肿瘤本身同样具有重要意义, 与他可以发生在不同系统, 不同器官的肿瘤中, 并且与肿瘤的发生发展有密切的联系, 而且这种联系有对肿瘤的转移、迁徙有很大的影响。新近研究发现, 一些未发生骨转移的上皮性恶性肿瘤血清ACP5含量也明显增加, 提示其肿瘤细胞自身能合成和分泌ACP5, 同时其表达水平与这些恶性肿瘤进展、侵袭转移能力及预后密切相关, 高水平表达的恶性肿瘤一般进展迅速, 侵袭能力强, 比较容易发生转移和复发, 且预后也较差。

**4.1 肝癌** Chan等<sup>[54]</sup>通过光谱核型分析显示在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中ACP5出现了频繁的下调。他们对10株肝癌细胞系进行FISH实验, 实验显示有6株细胞系的第19p染色体有结构的变异, 其中有4株易位到了其同源染色体上。通过荧光标记探针, 物理作图可以看到断裂点在19p13.12和19p12之间。同时, 他们检测了肝癌组织中ACP5的表达情况, 发现肝癌肿瘤组织中ACP5表达与正常肝脏组织相比降低18倍。同时, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)诱导的肝硬化引起的肝癌病例中, ACP5表现出相当高的表达抑制作用, 这表明ACP5在HBV诱导的肝癌发生发展中发挥更重要的作用。然而, Xia等<sup>[55]</sup>研究发现却得出了相反的结果。他们的研究发现, ACP5在肝癌组织中的表达比癌旁组织中的表达显著增高, 同时, ACP5过表达和微血管浸润, 肝癌分化以及TNM分期有关; 此外, ACP5阳性的HCC患者比阴性的患者预后要差。多因素生存分析揭示, ACP5是疾病复发和术后低的生存的一个独立的和显著的危险因素。Transwell小室实验以及常规的转移模型表明上调的ACP5能促进肝癌的侵袭和肺转移, 而将ACP5敲除后, 能够明显的减弱Foxm1促进侵袭和肺转移的作用。在肝癌中, ACP5的表达与FoxM1的表达呈正相关, 并且他们的共表达与HCC的预后较差有关。总之, ACP5在肝癌中的作用和机制仍不明确, 其表现到底是促癌作用还是抑癌作用, 或者说具有双刃剑作用, 这仍需要进一步研究探寻。

**4.2 胃癌** 相关研究<sup>[56-58]</sup>发现, 在诱发小鼠前胃癌和大鼠胃癌癌变过程中, ACP5活性从总体上呈增强趋势, 有远处转移的胃癌患者的预后很差。

Kawamura等<sup>[56]</sup>研究发现, ACP5在胃癌组织比正常癌旁黏膜组织表达明显增高。分析ACP5的表达与胃癌患者临床病理资料发现, ACP5与淋巴结转移, 腹膜播散以及TNM分期具有明显的相关性。同时, 多因素分析显示ACP5的表达是腹膜播散的独立危险因素。此外, ACP5高表达患者的生存时间更短。ACP5表达水平可能是胃癌腹膜转移和生存预后标志物。

**4.3 胆囊癌** 吕芳等<sup>[59]</sup>研究胆囊良恶性病变组织中ACP5表达水平发现, 胆囊腺癌ACP5表达阳性率明显高于癌旁组织、腺瘤性息肉和慢性胆囊炎胆囊上皮。同时, 在所有胆囊癌病例中, 中或低分化腺癌、肿瘤最大直径 $\geq 2$  cm、淋巴结转移阳性和侵犯周围组织患者的ACP5表达阳性率明显高于那些高分化、肿瘤最大直径 $< 2$  cm、无淋巴结转移和未侵犯周围组织的病例。上述结果提示部分胆囊腺癌细胞本身能够分泌ACP5, 其表达水平可能与胆囊腺癌发生发展、侵袭转移以及生存预后明显相关, 但是其确切作用机制有待更深入研究。

**4.4 乳腺癌** Honig等<sup>[60]</sup>发现乳腺癌组织中ACP5表达高于正常组织。而Adams等<sup>[61]</sup>研究也支持上述结果, 他们同时检测了不同乳腺癌细胞系中ACP5的表达情况, 也发现在多种乳腺癌细胞株中TRAP均有表达。Krumpel等<sup>[62]</sup>研究化学酶抑制剂CD13对ACP5抑制作用时发现, CD13能很好地抑制表达TRACP的乳腺癌细胞株MDA-MB-231的侵袭和迁移, 同时发现CD13是通过阻断TRACP5b来发挥抑制作用的。

**4.5 肺癌** Gao等<sup>[63]</sup>研究ACP5在肺腺癌中的表达情况发现, ACP5的高表达与淋巴结转移, TNM分期以及病理分化显著相关。从单变量生存分析及多变量Cox回归分析显示, ACP5表达的高表达是肺腺癌生存的独立预后因素。

**4.6 结肠癌** How等<sup>[64]</sup>研究发现, 即结直肠腺癌患者中, ACP5高表达的患者5年生存率增加约20%, 疾病特异性死亡风险降低47%以上。同时, 该研究还发现上述预后的改善与巨噬细胞表达ACP5相关, 并且意味着ACP5作为结肠癌中的潜在生物标志物。

**4.7 其他恶性肿瘤** 相关研究<sup>[53]</sup>显示, ACP5在黑色素瘤、卵巢癌中高表达, 并与其预后相关。

#### 5 展望

ACP5不仅是一种反应骨吸收的标志, 同时他的表达也影响着肿瘤的发生和发展。从目前

#### ■ 创新盘点

本文复习近年来相关文献, 从分子病理学、肿瘤学、肿瘤转移机制、治疗及预后等方面对ACP5的研究进展予以综述。

# 应用要点

目前ACP5的研究逐步涉及到肿瘤领域, 抗酒石酸酸性磷酸酶在肿瘤组织中的变化是否也出现在血清中, 为将来临床诊断及预后提供帮助。

的研究来看, 多种恶性肿瘤细胞自身能够表达ACP5(包括肝癌、胃癌、胆囊腺癌、结肠癌、乳腺癌等)。因此使得ACP5在肿瘤中有更独特的研究价值。根据ACP5在正常组织和肿瘤组织中的表达差异, 已经有学者开始研究针对ACP5的检测方法应用于肿瘤诊断。而联合其他检测指标, 则能增加肿瘤诊断的灵敏性和准确性。随着人们对ACP5的进一步认识, 针对ACP5的靶向治疗措施将也将得到进一步研究探索, 为肿瘤的诊治提供一个新的方向。

## 参考文献

- Bull H, Murray PG, Thomas D, Fraser AM, Nelson PN. Acid phosphatases. *Mol Pathol* 2002; 55: 65-72 [PMID: 11950951 DOI: 10.1136/mp.55.2.65]
- Janckila AJ, Nakasato YR, Neustadt DH, Yam LT. Disease-specific expression of tartrate-resistant acid phosphatase isoforms. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1916-1919 [PMID: 14584907 DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.10.1916]
- Cassady AI, King AG, Cross NC, Hume DA. Isolation and characterization of the genes encoding mouse and human type-5 acid phosphatase. *Gene* 1993; 130: 201-207 [PMID: 8359686 DOI: 10.1016/0378-1119(93)90420-8]
- Sheu TJ, Schwarz EM, Martinez DA, O'Keefe RJ, Rosier RN, Zuscik MJ, Puzas JE. A phage display technique identifies a novel regulator of cell differentiation. *J Biol Chem* 2003; 278: 438-443 [PMID: 12403789 DOI: 10.1074/jbc.M208292200]
- Lamp EC, Drexler HG. Biology of tartrate-resistant acid phosphatase. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 477-484 [PMID: 11342331 DOI: 10.3109/10428190009113378]
- Hayman AR. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and the osteoclast/immune cell dichotomy. *Autoimmunity* 2008; 41: 218-223 [PMID: 18365835 DOI: 10.1080/08916930701694667]
- Yaziji H, Janckila AJ, Lear SC, Martin AW, Yam LT. Immunohistochemical detection of tartrate-resistant acid phosphatase in non-hematopoietic human tissues. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 397-402 [PMID: 7572788 DOI: 10.1093/ajcp/104.4.397]
- Ljusberg J, Wang Y, Lång P, Norgård M, Dodds R, Hultenby K, Ek-Rylander B, Andersson G. Proteolytic excision of a repressive loop domain in tartrate-resistant acid phosphatase by cathepsin K in osteoclasts. *J Biol Chem* 2005; 280: 28370-28381 [PMID: 15929988 DOI: 10.1074/jbc.M502469200]
- Hayman AR, Jones SJ, Boyde A, Foster D, Colledge WH, Carlton MB, Evans MJ, Cox TM. Mice lacking tartrate-resistant acid phosphatase (Acp 5) have disrupted endochondral ossification and mild osteopetrosis. *Development* 1996; 122: 3151-3162 [PMID: 8898228]
- Angel NZ, Walsh N, Forwood MR, Ostrowski MC, Cassady AI, Hume DA. Transgenic mice overexpressing tartrate-resistant acid phosphatase exhibit an increased rate of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 103-110 [PMID: 10646119 DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.1.103]
- Halling Linder C, Ek-Rylander B, Krumpel M, Norgård M, Narisawa S, Millán JL, Andersson G, Magnusson P. Bone Alkaline Phosphatase and Tartrate-Resistant Acid Phosphatase: Potential Co-regulators of Bone Mineralization. *Calcif Tissue Int* 2017; 101: 92-101 [PMID: 28303318 DOI: 10.1007/s00223-017-0259-2]
- Naghsh N, Razavi SM, Minaiyan M, Shahaboei M, Birang R, Behfarnia P, Hajisadeghi S. Evaluation of the effects of two different bone resorption inhibitors on osteoclast numbers and activity: An animal study. *Dent Res J (Isfahan)* 2016; 13: 500-507 [PMID: 28182072 DOI: 10.4103/1735-3327.197034]
- Takada J, Ikeda S, Kusanagi T, Mizuno S, Wada H, Iba K, Yoshizaki T, Yamashita T. Comparison of the effects of eldcalcitol with either raloxifene or bisphosphonate on serum tartrate resistant acid phosphatase-5b, a bone resorption marker, in postmenopausal osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13: 25-28 [PMID: 27252739 DOI: 10.11138/ccmbm/2016.13.1.025]
- Cao Y, Liu X, Xu H. Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b, bone alkaline phosphatase and osteocalcin in osteoporotic fractures in Chinese patients. *Clin Lab* 2012; 58: 845-850 [PMID: 22997989]
- Brady JJ, Crowley RK, Murray BF, Kilbane MT, O'Keane M, McKenna MJ. Limited utility of tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b in assessing response to therapy in osteoporosis. *Ir J Med Sci* 2014; 183: 47-52 [PMID: 23737138 DOI: 10.1007/s11845-013-0970-6]
- Solberg LB, Brorson SH, Stordalen GA, Bækkevold ES, Andersson G, Reinholt FP. Increased tartrate-resistant Acid phosphatase expression in osteoblasts and osteocytes in experimental osteoporosis in rats. *Calcif Tissue Int* 2014; 94: 510-521 [PMID: 24395179 DOI: 10.1007/s00223-013-9834-3]
- 肖恩, 司良毅, 孟萍. 血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b测定在老年人中的临床应用. *重庆医学* 2008; 27: 159-160
- 王毅, 王学谦, 于顺禄, 郭若霖, 邢国胜, 盛莉. 去势大鼠骨质疏松模型药物干预后血清骨酸性磷酸酶5b等骨代谢指标观察. *中华风湿病学杂志* 2004; 8: 466-470
- Seol JW, Lee HB, Kim NS, Park SY. Tartrate-resistant acid phosphatase as a diagnostic factor for arthritis. *Int J Mol Med* 2009; 24: 57-62 [PMID: 19513535]
- Cheng T, Wang M, Chen Z, Eisenberg RA, Zhang Y, Zou Y, Deng Y, Wang M, Zhou L. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a potential biomarker for rheumatoid arthritis: a pilot study in Han Chinese. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 2894-2899 [PMID: 25131223]
- Wu YY, Janckila AJ, Slone SP, Perng WC, Chao TY. Tartrate-resistant acid phosphatase 5a in sarcoidosis: further evidence for a novel macrophage biomarker in chronic inflammation. *J Formos Med Assoc* 2014; 113: 364-370 [PMID: 24820632 DOI: 10.1016/j.jfma.2012.07.033]
- Yamada S, Inaba M, Kurajoh M, Shidara K, Imanishi Y, Ishimura E, Nishizawa Y. Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;

- 69: 189-196 [PMID: 18221403 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03187.x]
- 23 Zhang J, Zeng H, Fu S, Shi P, Wang M, Guo LI. Changes in the Dickkopf-1 and tartrate-resistant acid phosphatase 5b serum levels in preschool children with nephrotic syndrome. *Biomed Rep* 2016; 4: 605-608 [PMID: 27123255 DOI: 10.3892/br.2016.631]
- 24 Janckila AJ, Lederer ED, Price BA, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a as an inflammation marker in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2009; 71: 387-396 [PMID: 19356371 DOI: 10.5414/CNP71387]
- 25 Yamada S, Tsuruya K, Yoshida H, Taniguchi M, Haruyama N, Tanaka S, Eriguchi M, Nakano T, Kitazono T. The clinical utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in the assessment of bone resorption in patients on peritoneal dialysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 844-851 [PMID: 23078546 DOI: 10.5411/cen.12070]
- 26 Briggs TA, Rice GI, Adib N, Barette S, Baskar K, Baudouin V, Cebeci AN, Clapuyt P, Coman D, De Somer L, Finezliber Y, Frydman M, Guven A, Heritier S, Karall D, Kulkarni ML, Lebon P, Levitt D, Le Merrer M, Linglart A, Livingston JH, Navarro V, Okenfuss E, Puel A, Revencu N, Scholl-Bürgi S, Vivarelli M, Wouters C, Bader-Meunier B, Crow YJ. Spondyloenchondrodysplasia Due to Mutations in ACP5: A Comprehensive Survey. *J Clin Immunol* 2016; 36: 220-234 [PMID: 26951490 DOI: 10.1007/s10875-016-0252-y]
- 27 Wu ZQ, Zhang Y, Xie E, Song WJ, Yang RX, Yan CJ, Zhang BF, Xu HG. High Uric Acid (UA) Negatively Affects Serum Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b (TRACP 5b) Immunoassay. *PLoS One* 2016; 11: e0147554 [PMID: 26800211 DOI: 10.1371/journal.pone.0147554]
- 28 de Bruin C, Orbak Z, Andrew M, Hwa V, Dauber A. Severe Short Stature in Two Siblings as the Presenting Sign of ACP5 Deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 358-362 [PMID: 26789720 DOI: 10.1159/000443684]
- 29 Patlaka C, Mira Pascual L, Paulie S, Henriksson AF, Arner P, Lång P, Andersson G. The adipokine tartrate-resistant acid phosphatase 5a in serum correlates to adipose tissue expansion in obesity. *Biomarkers* 2017 Jun 8. [Epub ahead of print] [PMID: 28532220 DOI: 10.1080/1354750x.2017.1334155]
- 30 Huang YJ, Huang TW, Chao TY, Sun YS, Chen SJ, Chu DM, Chen WL, Wu LW. Elevated serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a levels in metabolic syndrome. *Oncotarget* 2017 May 13. [Epub ahead of print] [PMID: 28562362 DOI: 10.18632/oncotarget.17839]
- 31 Hung KC, Huang CY, Liu CC, Wu CJ, Chen SY, Chu P, Wu CC, Lo L, Diang LK, Lu KC. Serum bone resorption markers after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: correlation analyses for the cross-linked N-telopeptide of collagen I and tartrate-resistant acid phosphatase. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 503945 [PMID: 22919331 DOI: 10.1100/2012/503945]
- 32 Shinozaki T, Saito K, Kobayashi T, Yanagawa T, Takagishi K. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b is a Useful Serum Marker for Diagnosis and Recurrence Detection of Giant Cell Tumor of Bone. *Open Orthop J* 2012; 6: 392-399 [PMID: 22962569 DOI: 10.2174/1874325001206010392]
- 33 Watanabe N, Matsumoto S, Shimoji T, Ae K, Tanizawa T, Gokita T, Motoi N, Ueno T, Koizumi M. Early evaluation of the therapeutic effect of denosumab on tartrate-resistant acid phosphatase 5b expression in a giant cell tumor of bone: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7: 608 [PMID: 25193435 DOI: 10.1186/1756-0500-7-608]
- 34 Morisawa T, Nakagomi A, Kohashi K, Kusama Y, Shimizu W. Serum Tartrate-resistant Acid Phosphatase-5b Levels are Associated with the Severity and Extent of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2017 Apr 19. [Epub ahead of print] [PMID: 28428481 DOI: 10.5551/jat.39339]
- 35 Janckila AJ, Lin HF, Wu YY, Ku CH, Yang SP, Lin WS, Lee SH, Yam LT, Chao TY. Serum tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a (TRACP5a) as a potential risk marker in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 963-969 [PMID: 21300043 DOI: 10.1016/j.cca.2011.01.035]
- 36 Zenger S, He W, Ek-Rylander B, Vassiliou D, Wedin R, Bauer H, Andersson G. Differential expression of tartrate-resistant acid phosphatase isoforms 5a and 5b by tumor and stromal cells in human metastatic bone disease. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 65-73 [PMID: 20967488 DOI: 10.1007/s10585-010-9358-4]
- 37 Halleen JM, Alatalo SL, Janckila AJ, Woitge HW, Seibel MJ, Väänänen HK. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clin Chem* 2001; 47: 597-600 [PMID: 11238321]
- 38 Ozu C, Nakashima J, Horiguchi Y, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Prediction of bone metastases by combination of tartrate-resistant acid phosphatase, alkaline phosphatase and prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *Int J Urol* 2008; 15: 419-422 [PMID: 18452459 DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02029.x]
- 39 Koizumi M, Takahashi S, Ogata E. Comparison of serum bone resorption markers in the diagnosis of skeletal metastasis. *Anticancer Res* 2003; 23: 4095-4099 [PMID: 14666607]
- 40 Chao TY, Yu JC, Ku CH, Chen MM, Lee SH, Janckila AJ, Yam LT. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a useful serum marker for extensive bone metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 544-550 [PMID: 15701839]
- 41 Voorzanger-Rousselot N, Juillet F, Mareau E, Zimmermann J, Kalebic T, Garnero P. Association of 12 serum biochemical markers of angiogenesis, tumour invasion and bone turnover with bone metastases from breast cancer: a cross-sectional and longitudinal evaluation. *Br J Cancer* 2006; 95: 506-514 [PMID: 16880790 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603285]
- 42 Korpela J, Tiitinen SL, Hiekkanen H, Halleen JM, Selander KS, Väänänen HK, Suominen P, Helenius H, Salminen E. Serum TRACP 5b and ICTP as markers of bone metastases in breast cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 3127-3132 [PMID: 16886645]
- 43 Tsai SH, Chen CY, Ku CH, Janckila AJ, Yam LT, Yu JC, Chuang KW, Chao TY. The semiquantitative bone scintigraphy index correlates with serum tartrate-resistant acid

## ■名词解释

酸性磷酸酶 (ACP): 是一种在自然界中广泛存在的酶, 在人类中通常以不同的形式存在于大多数组织及体液中, 在细胞中ACP不仅定位于溶酶体, 同时也存在于细胞核、胞液、微粒体及高尔基体。



# 同行评价

本文选题新颖, 文章脉络清晰, 从分子病理学、肿瘤学、肿瘤转移机制、治疗及预后等方面对ACP5作了详细的综述, 对加深ACP5的认识有很大意义, 对临床有一定参考价值。

- phosphatase activity in breast cancer patients with bone metastasis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 917-926 [PMID: 17673059 DOI: 10.4065/82.8.917]
- 44 Chung YC, Ku CH, Chao TY, Yu JC, Chen MM, Lee SH. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity is a useful bone marker for monitoring bone metastases in breast cancer patients after treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 424-428 [PMID: 16537696 DOI: 10.1158/1055-9965.epi-04-0842]
- 45 Wu YY, Janckila AJ, Ku CH, Yu JC, Lee SH, Liu HY, Yam LT, Chao TY. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity as a prognostic marker of survival in breast cancer with bone metastasis. *BMC Cancer* 2010; 10: 158 [PMID: 20416078 DOI: 10.1186/1471-2407-10-158]
- 46 Chen YG, Janckila A, Chao TY, Yeh RH, Gao HW, Lee SH, Yu JC, Liao GS, Dai MS. Association of Tartrate-Resistant Acid Phosphatase-Expressed Macrophages and Metastatic Breast Cancer Progression. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e2165 [PMID: 26632898 DOI: 10.1097/md.0000000000002165]
- 47 Salminen E, Ala-Houhala M, Korpela J, Varpula M, Tiitinen SL, Halleen JM, Väänänen HK. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) as a marker of skeletal changes in prostate cancer. *Acta Oncol* 2005; 44: 742-747 [PMID: 16227166 DOI: 10.1080/02841860500327586]
- 48 Kamiya N, Suzuki H, Yano M, Endo T, Takano M, Komaru A, Kawamura K, Sekita N, Imamoto T, Ichikawa T. Implications of serum bone turnover markers in prostate cancer patients with bone metastasis. *Urology* 2010; 75: 1446-1451 [PMID: 20206975 DOI: 10.1016/j.urol.2009.11.049]
- 49 Jung K, Lein M, Stephan C, Von Hösslin K, Semjonow A, Sinha P, Loening SA, Schnorr D. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer* 2004; 111: 783-791 [PMID: 15252851 DOI: 10.1002/ijc.20314]
- 50 楼慧玲, 陈巧聪. 前列腺特异性抗原及骨标志物检测对前列腺癌骨转移患者诊断的意义. *中华老年医学杂志* 2012; 31: 421-424
- 51 王祥卫, 张志宏. TrACP在诊断和预测前列腺癌骨转移中的临床意义. *局解手术学杂志* 2015; 24: 510-512
- 52 Tang C, Liu Y, Qin H, Li X, Guo W, Li J, Wang W, Qu L, Hu H, Xu C, Zheng L, Huang Y, Liu B, Gao H, Halleen JM, Liu X. Clinical significance of serum BAP, TRACP 5b and ICTP as bone metabolic markers for bone metastasis screening in lung cancer patients. *Clin Chim Acta* 2013; 426: 102-107 [PMID: 24055775 DOI: 10.1016/j.cca.2013.09.011]
- 53 Yao NS, Wu YY, Janckila AJ, Ku CH, Hsieh AT, Ho CL, Lee SH, Chao TY. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b) activity as a biomarker for bone metastasis in non-small cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 181-185 [PMID: 20932965 DOI: 10.1016/j.cca.2010.09.038]
- 54 Chan KY, Wong N, Lai PB, Squire JA, Macgregor PF, Beheshti B, Albert M, To KF, Johnson PJ. Transcriptional profiling on chromosome 19p indicated frequent downregulation of ACP5 expression in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2005; 114: 902-908 [PMID: 15645427 DOI: 10.1002/ijc.20684]
- 55 Xia L, Huang W, Tian D, Chen Z, Zhang L, Li Y, Hu H, Liu J, Chen Z, Tang G, Dou J, Sha S, Xu B, Liu C, Ma J, Zhang S, Li M, Fan D, Nie Y, Wu K. ACP5, a direct transcriptional target of FoxM1, promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2014; 33: 1395-1406 [PMID: 23604121 DOI: 10.1038/onc.2013.90]
- 56 Kawamura M, Tanaka K, Toiyama Y, Okugawa Y, Okigami M, Yasuda H, Saigusa S, Ohi M, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Clinical significance of tartrate-resistant acid phosphatase type-5 expression in human gastric cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 3425-3429 [PMID: 24982350]
- 57 张红绪, 刘丹丹, 邢文会, 胡萍, 孔祥会, 李春梅, 冯强, 宋焱艳. HSP70与ACP在小鼠前胃癌及大鼠胃癌癌变过程中表达的比较研究. *河南师范大学学报(自然科学版)* 2006; 34: 134-138
- 58 王莉, 王磊, 金白洁, 白瑞樱. ALP与ACP在小鼠前胃癌和大鼠胃癌癌变过程中表达的比较研究. *健康必读(中旬刊)* 2013; 12: 3-4
- 59 吕芳, 杨竹林, 刘洁琼, 杨乐平, 苗雄鹰. 胆囊良恶性病变组织中PARP和TRAP表达及其临床病理意义. *胃肠病学和肝病学杂志* 2009; 18: 430-433
- 60 Honig A, Rieger L, Kapp M, Krockenberger M, Eck M, Dietl J, Kämmerer U. Increased tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) expression in malignant breast, ovarian and melanoma tissue: an investigational study. *BMC Cancer* 2006; 6: 199 [PMID: 16869970 DOI: 10.1186/1471-2407-6-199]
- 61 Adams LM, Warburton MJ, Hayman AR. Human breast cancer cell lines and tissues express tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). *Cell Biol Int* 2007; 31: 191-195 [PMID: 17088078 DOI: 10.1016/j.cellbi.2006.09.022]
- 62 Krumpel M, Reithmeier A, Senge T, Baeumler TA, Frank M, Nyholm PG, Ek-Rylander B, Andersson G. The small chemical enzyme inhibitor 5-phenylnicotinic acid/CD13 inhibits cell migration and invasion of tartrate-resistant acid phosphatase/ACP5-overexpressing MDA-MB-231 breast cancer cells. *Exp Cell Res* 2015; 339: 154-162 [PMID: 26428664 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.09.019]
- 63 Gao YL, Liu MR, Yang SX, Dong YJ, Tan XF. Prognostic significance of ACP5 expression in patients with lung adenocarcinoma. *Clin Respir J* 2017 Apr 11. [Epub ahead of print] [PMID: 28398694 DOI: 10.1111/crj.12637]
- 64 How J, Brown JR, Saylor S, Rimm DL. Macrophage expression of tartrate-resistant acid phosphatase as a prognostic indicator in colon cancer. *Histochem Cell Biol* 2014; 142: 195-204 [PMID: 24429833 DOI: 10.1007/s00418-014-1181-6]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



# 苦参碱联合胃复春片对慢性萎缩性胃炎癌前病变患者胃酸分泌功能的影响

徐海波, 陈巧恩, 陈成家

徐海波, 陈巧恩, 陈成家, 浙江省永康医院消化内科 浙江省永康市 321300

徐海波, 主治医师, 主要从事消化内科方向的研究.

**作者贡献分布:** 课题由徐海波设计; 临床资料由徐海波、陈巧恩及陈成家收集整理; 数据分析与论文写作由陈巧恩与陈成家完成; 文章修改与审阅由徐海波完成.

**通讯作者:** 徐海波, 主治医师, 321300, 浙江省永康市胜利街前花园2号, 浙江省永康医院消化内科.  
13575699570@163.com

收稿日期: 2017-04-28

修回日期: 2017-07-14

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-08-18

## Effect of matrine combined with Weifuchun tablets on gastric acid secretion in patients with chronic atrophic gastritis

Hai-Bo Xu, Qiao-En Chen, Cheng-Jia Chen

Hai-Bo Xu, Qiao-En Chen, Cheng-Jia Chen, Department of Gastroenterology, Yongkang Hospital of Zhejiang Province, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Hai-Bo Xu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Yongkang Hospital of Zhejiang Province, 2 Qianhuayuan, Shengli Street, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. 13575699570@163.com

Received: 2017-04-28

Revised: 2017-07-14

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-08-18

## Abstract

### AIM

To explore the influence of matrine combined with Weifuchun tablets on gastric acid secretion in patients with chronic atrophic gastritis (CAG).

### METHODS

One hundred and sixty patients with CAG were included and equally divided into either a control group or a study group. The control group was treated with Weifuchun alone, and the study group was treated with Weifuchun tablets combined with matrine. The gastric juice, pathological score, gastroscopic findings before and after treatment, and clinical efficacy between the two groups were compared.

### RESULTS

After treatment, pH value, free acid, bile acid, and pepsin were significantly improved in both groups ( $P < 0.05$ ), and the improvement was significantly better in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The atrophy, intestinal metaplasia, and dysplasia scores were significantly reduced in both groups ( $P < 0.05$ ), and these scores were significantly lower in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients with ulcer, congestion, edema, erosion, erosion, or bleeding as revealed by gastroscopy was significantly lower in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate was significantly higher in the study group than in the control group (93.8% vs 86.2%,  $P < 0.05$ ).

## 背景资料

目前认为从正常胃黏膜发展到胃癌的演变模式是慢性浅表性胃炎→CAG→肠上皮化生→异型增生→胃癌(肠型), 肠上皮化生和异型增生被视为癌前病变, 癌变的几率达到9%-10%. 积极逆转癌前病变已成为胃癌二级预防的一个关键环节.

## 同行评议者

葛来安, 主任医师, 江西中医药大学附属医院中西医结合消化内科

## ■ 研发前沿

中医学将本病归于“胃痛”、“胃痞”等范畴,慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)伴癌前病变的病因为病机复杂,但不外乎是饮食不规律、情志不遂,运化失司、脾胃虚弱,从而引起食欲减退、气机郁滞、湿浊内阻、热毒蕴结,长此以往,致血脉经络淤阻,最终引起肠上皮化生、异型增生形成。因此,在治疗上需顾及健脾、活血。

## CONCLUSION

Matrine combined with Weifuchun tablets can effectively reverse the precancerous lesions, improve curative effect, and restore gastric acid secretion in patients with CAG.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Matrine; Weifuchun tablets; Chronic atrophic gastritis; Precancerous lesion; Gastric acid secretion

Xu HB, Chen QE, Chen CJ. Effect of matrine combined with Weifuchun tablets on gastric acid secretion in patients with chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2139-2143 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2139.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2139>

## 摘要

### 目的

探讨苦参碱联合胃复春片对慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)癌前病变患者胃酸分泌功能的影响。

### 方法

入选浙江省永康医院消化内科160例CAG癌前病变患者,其中80例予胃复春片治疗为对照组,另80例予胃复春片联合苦参碱治疗为研究组。比较2组治疗前后的胃液检测、病理积分、胃镜检查等结果及临床综合疗效。

### 结果

治疗后,2组胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶值均明显改善( $P<0.05$ ),研究组pH值、游离酸、胃蛋白酶值改善优于对照组( $P<0.05$ );2组萎缩、肠上皮化生、异型增生积分均明显降低( $P<0.05$ ),研究组萎缩、肠上皮化生积分明显低于对照组( $P<0.05$ );研究组胃镜下能观察到的溃疡、充血水肿、糜烂、糜烂、出血斑的比例明显低于对照组( $P<0.05$ );研究组总有效率明显高于对照组(93.8% vs 86.2%,  $P<0.05$ )。

### 结论

苦参碱联合胃复春片治疗CAG癌前病变可有效逆转癌前病变,提高疗效,恢复胃酸分泌功能。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 苦参碱; 胃复春片; 慢性萎缩性胃炎; 癌

## 前病变; 胃酸分泌功能

**核心提要:** 积极逆转癌前病变已成为胃癌二级预防的一个关键环节。胃复春片是由红参、枳壳(炒)、香茶菜等组成的中成药,具有健脾益气、活血解毒的作用,苦参碱是由苦参的干燥根、果实等经乙醇提取而成,具有抗炎、抗病毒、增强机体免疫等作用,苦参碱联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变可有效逆转癌前病变,提高疗效,恢复胃酸分泌功能。

徐海波, 陈巧恩, 陈成家. 苦参碱联合胃复春片对慢性萎缩性胃炎癌前病变患者胃酸分泌功能的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2139-2143 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2139.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2139>

## 0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是消化内科的常见疾病,且与胃癌的关系十分密切,常伴胃黏膜肠上皮化生、异型增生。目前认为从正常胃黏膜发展到胃癌的演变模式是慢性浅表性胃炎→CAG→肠上皮化生→异型增生→胃癌(肠型)<sup>[1]</sup>,肠上皮化生和异型增生被视为癌前病变,癌变的几率达到9%-10%<sup>[2]</sup>。积极逆转癌前病变已成为胃癌二级预防的一个关键环节。胃复春片是由红参、枳壳(炒)、香茶菜等组成的中成药,具有健脾益气、活血解毒的作用,被广泛应用于慢性浅表性胃炎和癌前病变的治疗。苦参碱是由苦参的干燥根、果实等经乙醇提取而成,具有抗炎、抗病毒、增强机体免疫等作用,过去常用于治疗肝炎和肿瘤等疾病<sup>[3,4]</sup>,但有关治疗CAG癌前病变的研究很少。为此,本研究采用苦参碱联合胃复春片治疗2014-01/2017-01期间浙江省永康医院消化内科收治的80例CAG癌前病变患者,为临床治疗提供参考依据,报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2014-01/2017-01浙江省永康医院消化内科收治的160例CAG癌前病变患者,随机将其分为2组各80例,对照组男性48例,女性32例,年龄24-68岁,平均年龄47.35岁±6.16岁;研究组男性44例,女性36例,年龄22-67岁,平均年龄45.28岁±7.05岁。2组性别、年龄比较无明显差异( $P>0.05$ )。药物:胃复春片(杭州胡庆余堂药业有限公司,国药准字Z20040003);苦参

## ■ 相关报道

胃复春可促进病灶局部血液循环,促进淋巴细胞转化,增强细胞免疫能力,消除炎症,促进胃黏膜修复,促进癌细胞逆转;苦参碱可通过多途径抗肿瘤,如抑制肿瘤血管新生、抑制肿瘤细胞的增殖转移、抑制端粒酶的活性、提高宿主抗肿瘤免疫反应等。



表 1 2组治疗前后胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶比较 ( $n = 80$ , mean  $\pm$  SD)

分组	pH值		游离酸(mmol/L)		胆汁酸(mg/mL)		蛋白酶(U)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	3.29 $\pm$ 0.53	2.12 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	10.93 $\pm$ 1.28	22.84 $\pm$ 2.25 <sup>a</sup>	0.19 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>	76.89 $\pm$ 13.11	150.69 $\pm$ 54.16 <sup>a</sup>
对照组	3.36 $\pm$ 0.34	2.85 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>	9.96 $\pm$ 1.18	16.97 $\pm$ 2.31 <sup>a</sup>	0.18 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	77.86 $\pm$ 10.24	129.81 $\pm$ 60.33 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值	0.736	4.002	0.570	6.320	0.156	3.927	0.705	9.244
<i>P</i> 值	0.217	0.001	0.411	0.000	0.874	0.068	0.269	0.000

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 本组治疗前。

碱注射液(吉林敖东集团力源制药股份有限公司, 国药准字H20040832)。

## 1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合《中国慢性胃炎共识意见》<sup>[5]</sup>诊断标准; (2)经胃镜及病理检查明确伴胃黏膜萎缩、肠上皮化生或异型增生; (3)年龄在18-70岁; (4)签署知情同意书。排除标准: (1)合并胃及十二指肠溃疡、糜烂性胃炎及胃部肿瘤; (2)合并严重肝、肾、心、肺等疾病; (3)近期内使用过抑酸药或胃黏膜保护剂等; (4)过敏体质。

1.2.2 治疗: 对照组予胃复春片治疗, 4片/次, 3次/d, 疗程为24 wk。研究组在对照组的基础上静脉推注苦参碱注射液0.15 g, 1次/d, 疗程为24 wk。同时嘱患者用药期间忌烟、酒、油腻辛辣食物。

1.2.3 观察指标: 分别在治疗前后进行1次以下检查或评估: (1)胃液检测: 检测前患者空腹, 取右斜坐位, 吞入胃液采集器, 约15 min后取出, 胃液用4℃冰箱储存待检。检测胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶值<sup>[6]</sup>; (2)病理积分<sup>[7,8]</sup>: a胃黏膜萎缩: 无为0分; 胃固有腺体减少<1/3为1分; 减少1/3-2/3为2分; 减少>2/3为3分; b肠上皮化生: 无为0分; 肠上皮化生表面上皮/腺体占整个黏膜的比例<1/3为1分; 1/3-2/3为2分; >2/3为3分; c异型增生: 无为0分; 细胞异型性较轻为1分; 较明显为2分; 很明显为3分; (3)胃镜检查: 胃镜下观察溃疡、充血水肿、糜烂、出血斑等表现; (4)不良反应: 观察用药期间不良反应的发生情况, 治疗前后各作一次血、尿、粪常规及肝肾功能检查。

1.2.4 疗效标准: 胃脘胀痛、反酸烧心、呃气等临床症状及体征消失, 病理检查恢复正常, 胃镜下观察慢性炎症消失或明显改善为痊愈; 临床症状、体征及病理检查明显减轻, 胃镜下观

察慢性炎症有一定改善为有效; 临床症状、体征、病理检查、胃镜均基本无改善或加重为无效<sup>[9]</sup>。

**统计学处理** 使用统计学软件SPSS19.0对数据进行分析处理, 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 组间比较使用*t*检验, 计数资料以百分率*n*(%)表示, 组间比较使用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 治疗前后胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶值变化 治疗后2组胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶值均明显改善( $P < 0.05$ ), 研究组pH值、游离酸、胃蛋白酶值改善优于对照组( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义(表1)。

2.2 治疗前后病理积分变化 治疗后2组萎缩、肠上皮化生、异型增生积分均明显降低( $P < 0.05$ ), 研究组萎缩、肠上皮化生积分明显低于对照组( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义, 研究组异型增生积分与对照组无明显统计学差异( $P > 0.05$ , 表2)。

2.3 治疗后胃镜检查情况 治疗后研究组胃镜下能观察到的溃疡、充血水肿、糜烂、胆汁反流、出血斑分别为9、20、11、4、9例, 对照组分别24、22、27、19、21例, 比例明显低于对照组( $P < 0.05$ , 表3)。

2.4 2组综合疗效比较 研究组患者痊愈33例, 有效42例, 无效5例, 对照组痊愈14例, 有效55例, 无效11例, 总有效率明显高于对照组(93.8% vs 86.2%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表4)。2组均未见严重药物不良反应。

## 3 讨论

CAG指的是持续性的炎症反复损害胃黏膜上

### ■创新亮点

胃复春片是由红参、枳壳(炒)、香茶菜等组成的中成药, 具有健脾益气、活血解毒的作用, 被广泛应用于慢性浅表性胃炎和癌前病变的治疗。苦参碱是由苦参的干燥根、果实等经乙醇提取而成, 具有抗炎、抗病毒、增强机体免疫等作用, 过去常用于治疗肝炎和肿瘤等疾病, 但有关治疗CAG癌前病变的研究很少。

### ■应用要点

苦参碱联合胃复春片治疗CAG癌前病变可有效逆转癌前病变, 提高疗效, 恢复胃酸分泌功能, 具有临床应用价值。

■名词解释

慢性萎缩性胃炎(CAG): 指的是持续性的炎症反复损害胃黏膜上皮, 造成固有腺体萎缩、减少, 并失去正常结构与功能, 常伴纤维替代、肠腺化生和/或假幽门腺化生, 是慢性胃炎的一种类型。

表 2 2组治疗前后病理积分变化 (n = 80, mean ± SD)

分组	萎缩		肠上皮化生		异型增生	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	2.88 ± 0.34	0.91 ± 0.03 <sup>a</sup>	2.41 ± 0.47	0.80 ± 0.08 <sup>a</sup>	1.69 ± 0.11	0.69 ± 0.06 <sup>a</sup>
对照组	2.74 ± 0.37	1.81 ± 0.09 <sup>a</sup>	2.48 ± 0.39	1.64 ± 0.07 <sup>a</sup>	1.56 ± 0.24	0.99 ± 0.09 <sup>a</sup>
t值	0.969	4.184	0.769	4.233	0.785	0.377
P值	0.112	0.005	0.247	0.005	0.206	0.061

<sup>a</sup>P<0.05 vs 本组治疗前。

表 3 2组治疗后胃镜检查结果比较 (n = 80, n(%))

分组	溃疡	充血水肿	糜烂	胆汁反流	出血斑
研究组	9(11.4)	20(25.0)	11(13.8)	4(5.0)	9(11.4)
对照组	24(30.0)	22(27.5)	27(33.8)	19(23.8)	21(26.3)
χ <sup>2</sup> 值	8.314	0.932	7.954	7.684	7.556
P值	0.000	0.103	0.000	0.000	0.000

表 4 2组综合疗效比较 (n = 80, n(%))

分组	痊愈	有效	无效	总有效率
研究组	33(41.3)	42(52.5)	5(6.2)	75(93.8)
对照组	14(17.5)	55(68.8)	11(13.8)	69(86.2)
χ <sup>2</sup> 值				5.114
P值				0.001

皮, 造成固有腺体萎缩、减少, 并失去正常结构与功能, 常伴纤维替代、肠腺化生和/或假幽门腺化生, 是慢性胃炎的一种类型。中医学将本病归于“胃痞”、“胃痛”等范畴, CAG伴癌前病变的病因病机复杂, 但不外乎是饮食不规律、情志不遂, 运化失司、脾胃虚弱, 从而引起食欲减退、气机郁滞、湿浊内阻、热毒蕴结, 长此以往, 致血脉经络淤阻, 最终引起肠上皮化生、异型增生形成<sup>[10]</sup>。因此, 在治疗上需顾及健脾、活血。

红参健脾温中、补气养血, 香茶菜行气活血、消肿解毒, 佐以枳壳理气, 组成胃复春可扶正祛邪、健脾益气、活血解毒。现代研究<sup>[11]</sup>证明, 胃复春可促进病灶局部血液循环, 促进淋巴细胞转化, 增强细胞免疫能力, 消除炎症, 促进胃黏膜修复, 促进癌细胞逆转。苦参碱含苦参碱、氧化苦参碱等多种生物碱成分, 具有消炎、抗病毒、调节机体免疫等作用。研究<sup>[12,13]</sup>发现, 苦参碱可通过多途径抗肿瘤, 如抑制肿瘤血管新生、抑制肿瘤细胞的增殖转移、抑

制端粒酶的活性、提高宿主抗肿瘤免疫反应等。根据近年研究成果可知, 苦参碱对肺癌、肝癌、子宫内膜癌等均显示出了较好的抗肿瘤效果。研究<sup>[14,15]</sup>发现, 苦参碱可通过抑制Bcl-2、TGF-β、INF-γ等因子表达, 阻止胃黏膜炎性细胞浸润, 从而抑制CAG癌变。

本研究结果显示, 与对照组相比, 研究组萎缩、肠上皮化生积分更低(P<0.05), 胃镜检查病灶改善情况越好(P<0.05), 总有效率更高(P<0.05), 说明与胃复春片单药治疗CAG癌前病变, 联用苦参碱能进一步改善逆转癌前病变, 促进病灶好转, 提高疗效。苦参碱对控制CAG炎症和防止其向胃癌进展有较好的效果。

胃液中各种成分能够反映胃各种细胞功能活动, 胆汁酸可反映十二指肠液返流及胃黏膜的受损程度, 蛋白酶和游离酸可反映主细胞和壁细胞的功能。CAG患者胃液成分的变化主要是pH升高, 胆汁酸升高, 蛋白酶和游离酸下降。从胃镜像来看, CAG伴癌前病变患者胃腑中湿浊久蕴、化热成毒, 致胃络受损, 腐熟运

化功能下降, 气血生化不济, 胃黏膜失于濡养, 进而出现肠上皮化生、异型增生等病理改变。本研究中, 治疗后2组胃液pH值、游离酸、胆汁酸、胃蛋白酶值均明显改善( $P<0.05$ ), 研究组pH值、游离酸、胃蛋白酶值改善优于对照组( $P<0.05$ )。胃复春片可明显改胃黏膜循环、消炎、保护胃黏膜, 加用苦参碱后抗炎作用进一步加强, 逆转癌变病变, 促进胃黏膜修复, 从而恢复胃的分泌功能。

总之, 苦参碱联合胃复春片治疗CAG癌前病变可有效逆转癌前病变, 提高疗效, 恢复胃酸分泌功能, 值得临床推广。

#### 4 参考文献

- 1 郑保平. 慢性萎缩性胃炎及其癌前病变的病机和证治探讨. 江苏中医药 2010; 42: 8-9
- 2 王俊, 黄雅慧. 慢性萎缩性胃炎胃黏膜癌前病变病理变化与中医证型及TRPV1、TRPM8的相关性研究. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 2627-2630
- 3 白海燕, 刘启泉, 王维, 陈国会, 杜艳茹. 归连胃康方治疗慢性萎缩性胃炎伴癌前病变患者临床研究. 中成药 2012; 34: 991-994
- 4 巢建新, 黄宏琳. 归连胃康方治疗慢性萎缩性胃炎伴幽门螺杆菌感染患者117例临床研究. 中药药理与临床 2015; 31: 105-107
- 5 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 胃肠病学 2006; 11: 674-684
- 6 周继旺, 丁世玲, 张卫星. 叶酸片联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效观察. 新中医 2017; 49: 42-44
- 7 康耿华, 赵旭, 许君望. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变临床疗效观察. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 320-323
- 8 莫喜品, 韦春回, 陈国忠. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效的系统评价. 辽宁中医杂志 2013; 40: 840-846
- 9 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002
- 10 张于人, 朱金水. 复方苦参碱注射液治疗胃癌的研究进展. 中国肿瘤 2011; 20: 914-917
- 11 刘婷, 苏泽琦, 刘福生, 张寅, 贾梦迪, 龚雪妍, 潘静琳, 丁霞. 调气活血法治疗大鼠慢性萎缩性胃炎的疗效观察及其影响胃酸分泌的机制. 中华中医药杂志 2016; 31: 4176-4179
- 12 鲍娇琳, 陆金健, 陈修平, 王一涛. 苦参碱与氧化苦参碱抗肿瘤作用及其机制的研究进展. 中药新药与临床药理 2012; 23: 369-373
- 13 韩华, 曹芑恺, 殷鑫, 李正清, 匡海学. 氧化苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展. 现代中药研究与实践 2017; 31: 78-81
- 14 林海. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效观察. 药物流行病学杂志 2011; 20: 286-288
- 15 曹艳菊, 屈昌民, 吴继华, 梁淑文, 罗治文, 王晓英, 钟长青, 李连勇. 叶酸联合胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3261-3264

#### 同行评价

本文通过探讨苦参碱联合胃复春片对慢性萎缩性胃炎癌前病变患者胃酸分泌功能和治疗效果的影响, 为其临床治疗提供一定依据。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





# 泌尿系梗阻对行全胃切除术后胃癌患者的生存影响

姚吉, 占鹏程, 程伟

## 背景资料

胃癌在我国所有恶性肿瘤中发病率和死亡率都高居二、三位。胃癌术后5年生存率不足10%。继发于恶性肿瘤的泌尿系梗阻临床预后不佳, 出现泌尿系梗阻后3年生存率仅为0%。

姚吉, 占鹏程, 程伟, 杭州市萧山区第一人民医院泌尿科浙江省杭州市 311200

姚吉, 副主任医师, 主要从事泌尿系结石肿瘤微创治疗的研究。

作者贡献分布: 课题和文章事项均由姚吉、占鹏程及程伟共同完成。

通讯作者: 姚吉, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市萧山区市心南路199号, 杭州市萧山区第一人民医院泌尿科。  
xmhuang33@163.com

收稿日期: 2017-06-12

修回日期: 2017-07-13

接受日期: 2017-07-17

在线出版日期: 2017-08-18

## Effect of urinary obstruction on survival of patients with gastric cancer after total gastrectomy

Ji Yao, Peng-Cheng Zhan, Wei Cheng

Ji Yao, Peng-Cheng Zhan, Wei Cheng, Department of Urology, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou City, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ji Yao, Associate Chief Physician, Department of Urology, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou City, 199 Shixin South Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. xmhuang33@163.com

Received: 2017-06-12

Revised: 2017-07-13

Accepted: 2017-07-17

Published online: 2017-08-18

## Abstract

### AIM

To investigate the clinical prognosis of patients

with gastric cancer who develop urinary tract obstruction after total gastrectomy.

## METHODS

Patients with urinary tract obstruction secondary to gastrectomy after total gastrectomy plus Roux-en-Y anastomosis at our department between January 2005 and June 2015 were retrospectively reviewed. All the patients came to our hospital regularly for review. We recorded their gender and age, urinary tract obstruction, chemotherapy, histological type of gastric cancer, gastric cancer stage, metastasis, survival rate, urinary tract obstruction time, survival time, tumor-free survival time, and the remaining survival time.

## RESULTS

Twenty-eight patients with urinary tract obstruction secondary to total gastrectomy were included. In 12 cases, urinary tract obstruction was found for the first time with no evidence of tumor recurrence; their median time to development of urinary tract obstruction after gastrectomy was 18 mo (range, 6-48 mo), median tumor-free survival time was 6 mo (3-22 mo), and median remaining survival time was 8 mo (4-30 mo). In 16 cases, urinary tract obstruction was found for the first time with evidence of tumor recurrence; their median time to development of urinary tract obstruction after gastrectomy was 16 mo (3-42 mo) and median remaining survival time was 6 mo (3-24 mo). There was no significant difference in the median time to development of urinary tract obstruction after gastrectomy or the median remaining survival time ( $P > 0.05$ ). The median

## 同行评议者

刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外六科; 颜勇, 南方医科大学附属奉贤区中心医院普外科; 邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科

survival time of 28 patients with urinary tract obstruction after total gastrectomy was 30 mo (6-72 mo).

## CONCLUSION

The prognosis of patients with urinary tract obstruction after total gastrectomy is poor. In patients with urinary tract obstruction after total gastrectomy, tumor recurrence and metastasis should be considered.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Postoperative; Urinary tract obstruction; Total gastrectomy

Yao J, Zhan PC, Cheng W. Effect of urinary obstruction on survival of patients with gastric cancer after total gastrectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2144-2149 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2144.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2144>

## 摘要

### 目的

探究出现泌尿系梗阻的全胃切除术后胃癌患者的临床预后。

### 方法

回顾性分析2005-01/2015-06在杭州市萧山区第一人民医院诊断为胃癌并且接受全胃切除+Roux-en-Y吻合术术后出现泌尿系梗阻的患者, 所有患者术后均定期来杭州市萧山区第一人民医院复查。统计分析患者的性别、年龄、泌尿系梗阻情况、化疗情况、胃癌病理类型、术后胃癌病理分期、转移情况、生存率, 比较分析患者出现泌尿系梗阻时间、生存时间、无瘤生存时间、剩余生存时间。

### 结果

全胃切除术后泌尿系梗阻的胃癌患者28例。CT上首次发现泌尿系梗阻但无肿瘤复发证据的患者12例, 术后出现泌尿系梗阻的中位时间为18 mo(6-48 mo), 中位无瘤生存时间为6 mo(3-22 mo), 中位剩余生存时间为8 mo(4-30 mo)。CT上首次发现泌尿系梗阻时已伴随肿瘤复发征象的患者16例, 术后出现泌尿系梗阻的中位时间为16 mo(3-42 mo), 中位剩余生存时间为6 mo(3-24 mo)。比较两组患者术后出现泌尿系梗阻及剩余生存时间, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 结论

全胃切除+Roux-en-Y吻合术继发泌尿系梗阻的患者预后较差, 胃癌术后出现泌尿系梗阻的患者应考虑肿瘤复发转移。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 术后; 泌尿系梗阻; 全胃切除

**核心提要:** 探究泌尿系梗阻出现对胃癌术后患者的生存影响。泌尿系梗阻可能是胃癌术后早期复发的一种临床表现, 可提前对患者进行治疗, 从而改善患者的预后。

姚吉, 占鹏程, 程伟. 泌尿系梗阻对行全胃切除术后胃癌患者的生存影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2144-2149 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2144.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2144>

## 0 引言

20世纪70年代至90年代胃癌一直位居我国恶性肿瘤死因首位, 目前胃癌在我国所有恶性肿瘤中发病率和死亡率都高居二、三位<sup>[1-3]</sup>。因胃癌其极易出现转移, 所以术后预后欠佳。据国外报道, 胃癌术后5年生存率不足10%<sup>[4]</sup>。泌尿系梗阻多见于泌尿系结石、泌尿系感染、泌尿系肿瘤等, 也有文献<sup>[5]</sup>指出泌尿系梗阻会继发于一些恶性肿瘤。临床上多继发于盆腔恶性肿瘤, 亦可见于非盆腔恶性肿瘤, 如: 胃肠道癌症、肺癌和乳腺癌等<sup>[6,7]</sup>。继发于恶性肿瘤的泌尿系梗阻临床预后不佳<sup>[6,8]</sup>, 出现泌尿系梗阻后3年生存率仅为0%<sup>[6,7]</sup>。本文通过回顾性分析2005-01/2015-06在浙江省杭州市萧山区第一人民医院诊断为胃癌并且接受全胃切除+Roux-en-Y吻合术、术后出现泌尿系梗阻的患者28例, 收集分析入选患者的性别、年龄、泌尿系梗阻情况、化疗情况、胃癌病理类型、术后胃癌病理分期、转移情况、出现泌尿系梗阻时间、生存时间、无瘤生存时间、剩余生存时间、生存率, 探究泌尿系梗阻出现对胃癌术后患者的临床影响。

## 1 材料和方法

1.1 材料 2005-01/2015-06在浙江省杭州市萧山区第一人民医院诊断为胃癌并且接受全胃切

## ■ 研究前沿

胃癌术后出现泌尿系梗阻是否就可推断胃癌已经复发或转移。化疗是否可以提高胃癌术后泌尿系梗阻患者的生存率和生存时间。

## ■ 相关报道

Migita等的研究统计了恶性泌尿系梗阻的在胃癌患者中的发生率及在胃癌已发生腹膜转移的患者中的发生率。Migita的研究明确化疗能够显著延长患者的生存时间(11.2 mo : 3.1 mo,  $P=0.0002$ )。

■ 创新盘点

本研究中患者仅为胃癌继发泌尿系梗阻, 且行手术治疗时影像学及临床症状均未发现转移。

表 1 胃癌术后泌尿系梗阻患者情况 (n = 28)

观察指标	患者情况
年龄(岁)	48(22-60)
性别	
男	15
女	13
复发情况	
否	12
是	16
泌尿系梗阻部位	
双侧	16
单侧	12
泌尿系梗阻处理	
经皮肾穿刺造瘘术	5
双“J”管置入术	15
未处理	8
化疗情况	
未化疗	7
术后化疗	10
术前+术后化疗	11
术后病理类型	
低分化或者未分化腺癌	23
中分化腺癌	4
高分化腺癌	1
术后病理分期	
I 期	12
II 期	6
III 期	10
转移情况	
腹膜播散转移	17
腹膜转移伴肝转移	1
后腹膜淋巴结转移	6
腹壁转移	1
未见明显转移	3

除+Roux-en-Y吻合术术后出现泌尿系梗阻的患者共28例, 随访截止到2017-05-31, 中位随访时间42 mo(18-78 mo)。其中男性15例, 女性13例, 中位年龄为48岁(22-60岁), 如表1(本研究中患者仅为胃癌术后继发泌尿系梗阻, 且行手术治疗前影像学及临床症状均未提示转移的病例, 而其他研究中的患者多为已经明确出现远处转移, 甚至包括已经失去手术治疗机会的晚期患者。研究对象不同导致数据差异较大。本文为回顾性研究, 统计生存时间开始于术后第1天, 而其他文章的生存时间统计起点为胃癌继发泌尿系梗阻后, 生存时间定义存在差异。但亦不排除因病例数过少所致)。

1.2 方法

1.2.1 纳入和排除标准: 纳入标准: (1)手术时年龄在18-60岁; (2)术前血肌酐正常; (3)顺利完成全胃切除+Roux-en-Y吻合术, 术后无严重并发症; (4)随访过程中出现泌尿系梗阻: 不少于1次CT下可见输尿管最大直径>7 mm<sup>[9]</sup>。排除标准: (1)存在非胃癌原因所致泌尿系梗阻, 如泌尿系结石、泌尿系感染、泌尿系原发肿瘤; (2)有严重内科疾病, 影响生存时间的; (3)依从性较差或不接受长期随访的。

1.2.2 观察指标: 收集分析入选患者的性别、年龄、泌尿系梗阻情况、化疗情况、胃癌病理类型、术后胃癌病理分期(NCCN胃癌分期2015V1)、转移情况、出现泌尿系梗阻时间、生存时间、无瘤生存时间、剩余生存时间、生存率。

1.2.3 随访观察: 全部患者在术后1年内于第1、3、6、12月分别到门诊随访并复查全腹CT; 2-5年内每6-12 mo随访并复查全腹CT一次; 术后>5年者, 每12 mo随访并复查全腹CT一次。当发现泌尿系梗阻后, 随访时加测血肌酐。观察时间截止到2017-05-31。

**统计学处理** 应用SPSS20统计软件进行统计分析。非正态分布的计量资料, 采用M(P25, P75)表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U检验。检验标准 $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2005-01/2015-06在浙江省杭州市萧山区第一人民医院诊断为胃癌并且接受全胃切除+Roux-en-Y吻合术术后出现泌尿系梗阻的患者共28例。

2.1 泌尿系梗阻情况 16例患者CT首诊时为双侧泌尿系梗阻, 12例CT首诊时为单侧泌尿系梗阻, 4例发病后由单侧进展为双侧泌尿系梗阻。20例双侧泌尿系梗阻行对症治疗, 其中5例行经皮肾穿刺造瘘术, 15例予以双“J”管置入术治疗; 8例单侧泌尿系梗阻患者无明显泌尿系梗阻临床表现, 故未予处理。28例患者中, 16例患者在之后的随访中出现血肌酐异常, 如表1(本研究对象仅为胃癌术后出现泌尿系梗阻的患者, 胃癌后出现其他部位转移但未出现泌尿系梗阻的患者不在本文研究范围内)。



表 2 胃癌术后泌尿系梗阻患者生存分析 ( $n = 28$ )

生存分析	CT未复发	CT复发	P值
患者数目	12	16	
出现泌尿系梗阻时间	18 mo(6–48 mo)	16 mo(3–42 mo)	>0.05
无瘤生存时间	6 mo(3–22 mo)	–	
剩余生存时间	8 mo(4–30 mo)	6 mo(3–24 mo)	>0.05
结局			
死亡	8	15	
带瘤生存	1	1	
未见复发转移	3	0	

CT: 计算机断层扫描。

2.2 化疗情况 未接受化疗药物治疗的患者7例, 进行了术后化疗的患者10例, 进行了术前及术后化疗的患者11例(表1)。

2.3 病理情况 术后病理类型: 低分化或者未分化腺癌23例, 中分化腺癌4例, 高分化腺癌1例; 术后病理分期(参考NCCN胃癌分期2015V1): I 期12例, II 期6例, III期10例(表1)。

2.4 转移情况 CT上首次发现泌尿系梗阻但无肿瘤复发证据12例, 已伴随肿瘤复发征象16例。经临床随访后, 最终出现腹膜播散转移17例、腹膜转移伴肝转移1例、后腹膜淋巴结转移6例、腹壁转移1例, 未见明显转移3例(表1)。(本文中3例未见明显转移, 主要是依据影像学诊断。文中患者12例最初诊断泌尿系梗阻时都未出现影像学转移证据, 通过随访发现9例在随后的观察中出现转移证据)。

2.5 生存分析 CT上首次发现泌尿系梗阻但无肿瘤复发证据的患者12例, 术后出现泌尿系梗阻的中位时间为18 mo(6–48 mo)。9例患者在之后的随访中出现复发或转移证据, 其中8例在之后的随访中因胃癌相关疾病死亡, 1例带瘤生存, 3例随访期间尚未发现胃癌复发及转移表现, 中位无瘤生存时间为6 mo(3–22 mo), 中位剩余生存时间为8 mo(4–30 mo)。CT上首次发现泌尿系梗阻时已伴随肿瘤复发征象的患者16例, 术后出现泌尿系梗阻的中位时间为16 mo(3–42 mo); 目前15例患者在之后的随访中因胃癌相关疾病死亡, 1例仍然带瘤生存, 中位剩余生存时间为6 mo(3–24 mo)。比较两组患者术后出现泌尿系梗阻及剩余生存时间, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表2)。28例胃癌术后出现泌尿系梗阻患者的中位生存时间

30 mo(6–72 mo), 3、6 mo、1、5年生存率分别为100%、92.9%、75.4%、3.6%。

### 3 讨论

腹膜转移是胃癌患者病情进展或复发的最常见原因<sup>[10]</sup>, 他可以导致严重的并发症, 如消化道梗阻、腹水和输尿管梗阻。胃癌患者术后输尿管梗阻的临床报道较少, 所以其发生率目前仍不清楚。Migita等<sup>[11]</sup>的研究发现恶性泌尿系梗阻的在胃癌患者中的发生率为3.4%, 在胃癌已发生腹膜转移的患者中的发生率为21%。1997年, Liaw等<sup>[12]</sup>报道了17例胃癌术后出现泌尿系梗阻的患者, 其中12例为低分化或未分化腺癌, 所有患者均已出现了腹膜转移。近期, 宋斌<sup>[13]</sup>的一项研究报道了25例胃癌术后泌尿系梗阻的患者, 其中有23例出现胃癌复发转移, 最先出现腹膜转移14例, 最先出现后腹膜淋巴结转移5例, 从而提出泌尿系梗阻和胃癌转移(腹膜转移及后腹膜淋巴结转移)的相关性。可见胃癌术后腹膜转移及后腹膜淋巴结转移与泌尿系梗阻密切相关, 本研究中出现例数较多的亦为腹膜播散转移及后腹膜淋巴结转移。

恶性肿瘤来源不同导致其继发的泌尿系梗阻患者生存时间存在差异。与泌尿系及妇科恶性肿瘤继发的泌尿系梗阻生存时间相比, 胃癌继发的泌尿系梗阻的生存时间更短、生存率更低<sup>[8,14]</sup>。这可能是因为胃癌造成泌尿系梗阻的原因不同所致。胃癌多是通过腹膜播散、后腹膜淋巴结转移导致泌尿系梗阻, 而盆腔恶性肿瘤则是通过局部浸润和淋巴结转移造成。泌尿系梗阻亦可继发于后腹膜纤维化, 因输尿管在腹膜后, 硬化的后腹膜造成输尿管的蠕动

### 应用要点

胃癌患者术后输尿管梗阻的临床报道较少, 所以其发生率、生存率目前仍不清楚。泌尿系梗阻可能是胃癌术后早期复发的一种临床表现, 可提前对患者进行治疗, 从而改善患者的预后。

## ■名词解释

出现泌尿系梗阻时间: 全胃切除术后第1天到首次CT下可见输尿管最大直径>7 mm的时间;  
 剩余生存时间: CT首次发现泌尿系梗阻影像到患者死亡的时间;  
 无瘤发生生存时间: CT首次发现泌尿系梗阻影像到肿瘤复发或末次随访时间。

减少输尿管僵直, 所以即使未见明显输尿管占位, 也有可能出现泌尿系梗阻<sup>[15-17]</sup>。少数研究<sup>[18]</sup>指出对胃癌继发泌尿系梗阻的患者进行化疗可以提高其生存时间。有研究<sup>[11]</sup>显示泌尿系梗阻确诊后予以化疗的患者中位生存期比未接受化疗的患者长, 化疗能够显著延长患者的生存时间(11.2 mo : 3.1 mo,  $P = 0.0002$ )、改善患者生活质量。泌尿系梗阻可能是胃癌术后早期复发的一种临床表现, 可提前对患者进行治疗, 从而改善患者的预后<sup>[13]</sup>。

Donat等<sup>[6]</sup>报道了72例继发于恶性肿瘤的泌尿系梗阻患者, 其预后极差, 出现泌尿系梗阻后1、3年生存率分别为12.5%、0%。Migita等<sup>[11]</sup>统计发现胃癌术后出现泌尿系统梗阻后6 mo、1年生存率分别为48%、32%。继发于恶性肿瘤的泌尿系梗阻患者的中位生存时间为87 d到8.6 mo<sup>[8,14,19]</sup>。本研究生存率和中位生存时间均长于相关研究, 可能是由于研究对象和随访时间起点设置不同导致的。本研究中患者仅为胃癌术后继发泌尿系梗阻, 且行手术治疗前影像学及临床症状均未提示转移的病例, 而其他研究中的患者多为已经明确出现远处转移, 甚至包括已经失去手术治疗机会的晚期患者。研究对象不同导致数据差异较大。本文为回顾性研究, 统计生存时间开始于术后第1天, 而其他文章的生存时间统计起点为胃癌继发泌尿系梗阻后, 生存时间定义存在差异。但亦不排除因病例数过少所致。

## 4 参考文献

- 顾景范. 《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》解读. 营养学报 2016; 38: 525-529
- 赫捷, 陈万青. 2012中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2012
- 赵平, 孔灵芝. 中国肿瘤死亡报告--全国第三次死因回顾性抽样调查. 北京: 人民卫生出版社, 2010
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
- Otsuji E, Kobayashi S, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Is timing of death from tumor recurrence predictable after curative resection for gastric cancer? *World J Surg* 2001; 25: 1373-1376 [PMID: 11760736 DOI: 10.1007/s00268-001-0143-z]
- Donat SM, Russo P. Ureteral decompression in

- advanced nonurologic malignancies. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 393-399 [PMID: 8790853 DOI: 10.1007/BF02305670]
- Shekarriz B, Shekarriz H, Upadhyay J, Banerjee M, Becker H, Pontes JE, Wood DP Jr. Outcome of palliative urinary diversion in the treatment of advanced malignancies. *Cancer* 1999; 85: 998-1003 [PMID: 10091780 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990215)85:43.0.CO;2-F]
- Tanaka T, Yanase M, Takatsuka K. Clinical course in patients with percutaneous nephrostomy for hydronephrosis associated with advanced cancer. *Hinyokika Kyo* 2004; 50: 457-462 [PMID: 15334888 DOI: 10.1016/S0022-474X(02)00096-6]
- Zelenko N, Coll D, Rosenfeld AT, Smith RC. Normal ureter size on unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 1039-1041 [PMID: 15039184 DOI: 10.2214/ajr.182.4.1039]
- Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, De Stefani A; Italian Research Group for Gastric Cancer. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 1113-1119 [PMID: 12945079 DOI: 10.1002/bjs.4164Perioperative]
- Migita K, Watanabe A, Samma S, Ohyama T, Ishikawa H, Kagebayashi Y. Clinical outcome and management of ureteral obstruction secondary to gastric cancer. *World J Surg* 2011; 35: 1035-1041 [PMID: 21387134 DOI: 10.1007/s00268-011-1016-8]
- Liaw CC, Chuang CK, Chen JS, Chang HK. Gastric cancer with obstructive uropathy: clinical experience with 17 cases. *Changeng Yixue Zazhi* 1997; 20: 286-292 [PMID: 9509657]
- 宋斌. 胃癌术后泌尿系统梗阻患者的临床研究. 杭州: 浙江大学, 2016
- Jeong IG, Han KS, Joung JY, Seo HK, Chung J. The outcome with ureteric stents for managing non-urological malignant ureteric obstruction. *BJU Int* 2007; 100: 1288-1291 [PMID: 17850371 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07172.x]
- Vivas I, Nicolás AI, Velázquez P, Elduayen B, Fernández-Villa T, Martínez-Cuesta A. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol* 2000; 73: 214-222 [PMID: 10884739 DOI: 10.1259/bjr.73.866.10884739]
- Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 297-303 [PMID: 21454732 DOI: 10.4065/mcp.2010.0663]
- Li KP, Zhu J, Zhang JL, Huang F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF): clinical features of 61 cases and literature review. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 601-605 [PMID: 20957401 DOI: 10.1007/s10067-010-1580-6]
- Tamura S, Miki H, Nakata K, Takiuchi D, Okada K, Nakahira S, Okamura S, Sugimoto K, Tomita N, Takatsuka Y. Intraperitoneal administration of paclitaxel and oral S-1 for a patient with peritoneal dissemination and hydronephrosis due to advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 251-255 [PMID: 18095081 DOI: 10.1007/

s10120-007-0431-x]  
19 Wong LM, Cleeve LK, Milner AD, Pitman AG.  
Malignant ureteral obstruction: outcomes after

intervention. Have things changed? *J Urol* 2007;  
178: 178-183; discussion 183 [PMID: 17499300  
DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.026]

■同行评价  
本文立论新颖,  
论证充分, 分析  
合理, 有一定的  
价值.

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng  
Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



## 肝郁脾虚型肠易激综合征患者应用中医护理效果分析

朱英芳

### ■背景资料

腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种胃肠道功能紊乱疾病,由于诊断缺乏特异性,且病情容易反复发作,迁延不愈,从而严重影响患者生活质量。

朱英芳, 义乌市中心医院急诊科 浙江省义乌市 322000

朱英芳, 护师, 主要从事临床护理学研究。

作者贡献分布: 本文由朱英芳独立完成。

通讯作者: 朱英芳, 护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院急诊科. nana881980@126.com  
电话: 0579-85209699

收稿日期: 2017-06-06

修回日期: 2017-06-26

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-18

### Traditional Chinese medicine nursing intervention in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome: Influence on quality of life, psychological state, and clinical symptoms

Ying-Fang Zhu

Ying-Fang Zhu, Department of Emergency Medicine, Central Hospital of Yiwu, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ying-Fang Zhu, Nurse, Department of Emergency Medicine, Central Hospital of Yiwu, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. nana881980@126.com

Received: 2017-06-06

Revised: 2017-06-26

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-18

### Abstract

#### AIM

To evaluate the influence of traditional Chinese

medicine (TCM) nursing intervention on the quality of life, psychological state, and clinical symptoms in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS).

### METHODS

Seventy patients with diarrhea-type IBS were randomly divided into either a control group or an observation group ( $n = 35$  each). Both groups were given routine care, such as health education, psychological nursing, and diet nursing, and the observation group was additionally given TCM nursing intervention. After 2 wk, the quality of life, psychological state, and clinical symptoms were assessed and compared in the two groups.

### RESULTS

After nursing intervention, the scores of physiological function, psychological function, body pain, general health, vitality, social function, emotional function, and mental health were significantly improved in both groups ( $P < 0.05$ ), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Self-rating Anxiety Scale and Self-rating Depression Scale scores at 1 wk and 2 wk after nursing intervention were significantly lower than those before nursing in both groups ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The scores of abdominal pain, abdominal distension, defecate frequency, mucus, and stool character after nursing intervention were significantly lower than those before nursing in both groups ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ( $P < 0.01$ ).

### ■同行评议者

薛海燕, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院

## CONCLUSION

TCM nursing intervention can improve quality of life and clinical symptoms and reduce anxiety and depression in patients with diarrhea-type IBS.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatic stagnation and spleen deficiency type; Irritable bowel syndrome; Nursing intervention; Life quality; Anxiety; Depression; Clinical symptoms

Zhu YF. Traditional Chinese medicine nursing intervention in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome: Influence on quality of life, psychological state, and clinical symptoms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2150-2154 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2150.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2150>

## 摘要

### 目的

观察肝郁脾虚型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)应用中医护理效果分析。

### 方法

将90例肝郁脾虚型IBS患者随机分为对照组和观察组,各45例。对照组给予常规护理,如心理护理、生活护理、饮食护理、健康宣教、运动干预等。观察组在对照组基础上应用中医护理,均护理2 wk,观察生活质量评分、心理状态评分和临床症状变化情况。

### 结果

2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分组内比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且护理后观察组评分明显高于对照组( $P<0.05$ )。与护理前比较,2组护理1、2 wk时焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );且与对照组同期比较,观察组SAS和SDS评分降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2组护理后腹痛、腹胀、大便次数、黏液便、大便性状等积分均低于治疗前( $P<0.05$ );且护理后观察组症状积分明显低于对照组( $P<0.01$ )。

### 结论

肝郁脾虚型IBS患者应用中医护理后能明显

减轻患者焦虑、抑郁评分,提高患者生活质量和改善临床症状。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肝郁脾虚型; 肠易激综合征; 中医护理; 生活质量; 焦虑; 抑郁; 临床症状

**核心提要:** 本文通过中医护理干预对腹泻型肠易激综合征患者进行了干预,能明显提高生活质量,降低焦虑、抑郁心理状态和改善临床症状,有较好的实用性。

朱英芳. 肝郁脾虚型肠易激综合征患者应用中医护理效果分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2150-2154 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2150.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2150>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性胃肠道疾病,与胃肠道激素分泌失调、内脏高敏感性、菌群失调和精神心理因素等关系密切<sup>[1]</sup>。由于该病属于功能性疾病,尚无构成生命危险,除特有的临床表现外,多伴有不同程度的焦虑和抑郁,严重影响患者的生活质量。因此在药物对症治疗的同时施以合理的护理方法非常重要。以往对该病的护理方法报道较多,但是针对某一证型采用中医护理报道较少。因此我们对45例肝郁脾虚型IBS患者应用中医护理,疗效满意,现报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 一般资料:** 选取2015-02/2016-12在浙江省义乌市中心医院住院的肝郁脾虚型IBS患者90例,根据就诊顺序采用随机数字表随机分为对照组和观察组,各45例。对照组中男23例,女22例;年龄26-65岁,平均年龄45.2岁±12.8岁;病程0.5-4.8年,平均病程3.2年±1.3年。观察组中男25例,女20例;年龄24-68岁,平均年龄44.6岁±12.3岁;病程0.6-4.6年,平均病程3.1年±1.2年。2组患者性别、年龄、病程等经统计学分析,差异无显著性( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.1.2 诊断标准:** 西医诊断参照IBS罗马III标准<sup>[2]</sup>,腹痛或腹部不适反复发作,近3 mo内每月发作至少3次,发作时伴有以下2项或2项以上: (1)排

## ■ 研究前沿

通过中医护理干预可进一步提高生活质量,降低焦虑、抑郁心理状态和改善临床症状,对丰富IBS护理服务有重要作用。

## ■ 相关报道

一些研究者发现,护理干预能改善腹泻型IBS患者生活质量和临床症状,值得推广应用。

### ■ 创新亮点

通过对腹泻型IBS患者进行中医护理对丰富IBS护理内容具有重要作用, 临床效果较好, 值得推广应用。

便后症状改善; (2)伴有排便频率的改变; (3)伴有粪便性状(外观)改变。中医诊断参照中华中医药学会脾胃病分会肠易激综合征中医诊疗共识意见(2010年), 辨证为肝郁脾虚型, 症见肠鸣腹痛腹泻, 泻后舒畅, 反复发作, 多因恼怒、抑郁、情绪紧张发作, 胸脘痞闷, 急躁易怒, 暖气少食, 舌质淡, 苔薄白, 脉弦细。

1.1.3 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)24-68岁; (3)依从性良好者。排除标准: (1)不符合上述诊断标准者; (2)有严重心、肝、肾功能不全者; (3)有恶性肿瘤者; (4)孕妇或哺乳期妇女者; (5)有智力或精神障碍者; (6)不遵从本研究者。

### 1.2 方法

1.2.1 对照组: 遵照医嘱执行药物治疗, 同时给予常规护理, 如心理护理、生活护理、饮食护理、健康宣教、运动干预等。

1.2.2 观察组: 在对照组基础上应用中医护理。方法如下: (1)中医情志护理: 对于肝郁脾虚患者, 容易出现恼怒、紧张等情绪, 护士根据中医情志相胜理论, 如“喜胜忧”, 通过讲解开心的事情, 如幽默故事、网络开心段子等抑制患者焦虑抑郁心理, 减少负面情绪的刺激, 从而保持患者心情愉悦。“悲胜怒”是通过讲解能克制患者恼怒情绪的伤心往事来调畅肝气。10 min/次, 1次/d; (2)生活起居护理: 患者脾虚明显者, 大便多呈稀水样, 护士要注意室温的温度, 要求患者做好保暖措施, 防止寒冷湿邪侵犯脾脏, 加重脾虚, 导致腹泻严重。患者肝郁明显者, 护士多鼓励患者与病友交流, 或参加娱乐活动等以放松身心、舒肝解郁, 30 min/d; (3)中医饮食护理: 肝郁脾虚型患者多情志不舒, 不思饮食, 护士建议患者多食舒肝理气健脾食物, 如山楂片, 大枣, 荞麦、蘑菇、萝卜等; 对于饮食不节, 嗜食肥甘厚腻之物, 容易导致脾虚, 尽可能少吃, 饮食要以清淡、富营养、易消化、富含纤维素、低脂食物为宜, 忌食生、冷、辛、辣食物; (4)音乐护理: 五脏配五音, 五音可调和五脏。肝郁脾虚患者病变主要在肝和脾, 肝喜爽朗、豁达, 与五音中的商音相配, 所以选择曲目以《胡笳十八拍》为主, 曲调中还配以水的羽音, 可调和刚脏, 使之柔软顺畅, 聆听时间在19:00-23:00为宜。中医认为脾胃后天之本, 是身体重要能量的来源, 脾气需要温和, 所以选择曲调比较频促的徵音和

宫音, 如《十面埋伏》, 可温和调节脾胃功能, 一般在进餐或餐后欣赏效果较好。10-20 min/次, 2次/d, 早晚各1次。2组均护理2 wk。

1.3 观察指标 观察2组患者生活质量评分, 护理前、护理1、2 wk焦虑、抑郁评分和腹泻症状积分情况。

1.4 疗效标准 生活质量评分采用SF-36量表<sup>[3]</sup>, 共8个维度, 即生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力, 社会功能, 情感职能、精神健康。分数越高, 生活质量越好。护理人员制作好量表, 在护理前后对患者采取面对面形式对每一项条目询问打分, 详细记录, 最后计算每个维度的总和。

心理特征评分参照文献<sup>[4]</sup>, 采用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)和焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)。护理人员要求患者在平静状态下进行评分, 包括20个项目, 采用四级评分, 所得总分 $\times 1.25$ 为总分, 焦虑评分 $\geq 50$ 分为焦虑状态, 抑郁评分 $\geq 53$ 分为抑郁状态。临床症状评分采用等级计分法<sup>[5]</sup>, 分无、轻、中、重4级, 分别计0、1、2、3分。积分越高症状越重。

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件处理数据, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 2组护理前后数据为重复测量数据, 采用方差分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者生活质量评分 2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分组内比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且中医护理后观察组评分明显高于对照组( $P < 0.05$ , 表1, 表2)。

2.2 2组患者SDS与SAS变化比较 2组护理1、2 wk时, 与护理前比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且与对照组同期比较, 观察组明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表3)。

2.3 2组患者临床症状积分比较 2组护理后腹痛、腹胀、大便次数、黏液便、大便秘结等临床症状积分均低于治疗前( $P < 0.05$ ); 且护理后观察组明显低于对照组( $P < 0.01$ , 表4)。

## 3 讨论

IBS是临床常见的功能性胃肠道疾病之一, 发病以青壮年为主, 由于病情相对较轻, 很容易

### ■ 应用要点

通过中医护理干预, 对改善IBS患者临床疗效具有较好的应用价值。



表 1 2组患者生活质量评分比较 ( $n = 45$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组		生理功能	生理职能	躯体疼痛	总体健康
对照组	护理前	75.84 $\pm$ 12.36	45.59 $\pm$ 12.64	52.34 $\pm$ 11.63	51.91 $\pm$ 10.23
	护理后	83.55 $\pm$ 10.24 <sup>a</sup>	53.45 $\pm$ 10.35 <sup>a</sup>	65.21 $\pm$ 10.28 <sup>a</sup>	62.43 $\pm$ 11.28 <sup>a</sup>
观察组	护理前	74.48 $\pm$ 11.98	45.87 $\pm$ 12.22	51.92 $\pm$ 11.32	50.76 $\pm$ 9.88
	护理后	99.23 $\pm$ 9.86 <sup>ac</sup>	72.52 $\pm$ 10.23 <sup>ac</sup>	86.82 $\pm$ 9.87 <sup>ac</sup>	73.25 $\pm$ 9.86 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 护理前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组护理后.表 2 2组患者生活质量评分比较 ( $n = 45$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组		生命活力	社会功能	情感职能	精神健康
对照组	护理前	66.56 $\pm$ 10.23	65.34 $\pm$ 11.02	4.56 $\pm$ 2.63	68.45 $\pm$ 11.23
	护理后	77.34 $\pm$ 9.87 <sup>a</sup>	74.45 $\pm$ 10.62 <sup>a</sup>	15.65 $\pm$ 4.28 <sup>a</sup>	76.82 $\pm$ 10.28 <sup>a</sup>
观察组	护理前	65.78 $\pm$ 10.32	64.58 $\pm$ 11.24	4.74 $\pm$ 2.57	67.53 $\pm$ 11.88
	护理后	84.36 $\pm$ 9.54 <sup>ac</sup>	83.55 $\pm$ 9.26 <sup>ac</sup>	28.43 $\pm$ 5.61 <sup>ac</sup>	85.73 $\pm$ 9.78 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 护理前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组护理后.表 3 2组患者SDS、SAS评分变化比较 ( $n = 45$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	对照组			观察组		
	护理前	护理1 wk	护理2 wk	护理前	护理1 wk	护理2 wk
SDS	56.3 $\pm$ 7.8	47.2 $\pm$ 6.4 <sup>a</sup>	41.6 $\pm$ 6.3 <sup>a</sup>	52.6 $\pm$ 7.1	44.6 $\pm$ 6.7 <sup>ac</sup>	35.4 $\pm$ 6.5 <sup>ac</sup>
SAS	59.4 $\pm$ 7.6	53.5 $\pm$ 6.7 <sup>a</sup>	45.8 $\pm$ 6.2 <sup>a</sup>	55.8 $\pm$ 7.4	47.9 $\pm$ 6.3 <sup>ac</sup>	39.8 $\pm$ 6.5 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 护理前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组同期. SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表.表 4 2组患者临床症状积分比较 ( $n = 45$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组		腹痛	腹胀	大便次数	黏液便	大便性状
对照组	护理前	2.34 $\pm$ 0.82	1.18 $\pm$ 0.53	2.23 $\pm$ 0.64	1.68 $\pm$ 0.71	2.23 $\pm$ 0.79
	护理后	1.65 $\pm$ 0.74 <sup>a</sup>	0.84 $\pm$ 0.46 <sup>a</sup>	1.52 $\pm$ 0.53 <sup>a</sup>	1.23 $\pm$ 0.54 <sup>a</sup>	1.72 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup>
观察组	护理前	2.35 $\pm$ 0.83	1.20 $\pm$ 0.52	2.29 $\pm$ 0.66	1.75 $\pm$ 0.74	2.26 $\pm$ 0.74
	护理后	1.18 $\pm$ 0.65 <sup>ad</sup>	0.51 $\pm$ 0.33 <sup>ad</sup>	0.94 $\pm$ 0.45 <sup>ad</sup>	0.69 $\pm$ 0.47 <sup>ad</sup>	1.12 $\pm$ 0.54 <sup>ad</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 护理前; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 对照组护理后.

## ■名词解释

怒为肝至: 怒是人们的情绪激动时的一种情志变化. 肝为刚脏, 主疏泄, 其气主动主升, 体阴而用阳. 故肝的生理病理与怒有密切关系, 尤以病理为最, 所谓“忿怒伤肝”(《灵枢·百病始生》).

被患者忽视. 由于病情反复发作, 对患者的日常生活、工作和社交等方面有很大影响, 再加上不及时正确的治疗不仅消耗大量医疗资源, 而且也对社会带来一定的经济负担. 中医将IBS归属于“腹痛”、“腹泻”范畴, 发病原因多与外感邪气、饮食不节、情志失调等有关. 多种因素可以导致脾虚不能运化水谷, 体内形成水湿、痰凝、食积等, 阻碍中焦气血运行, 脾胃传导功能失常; 或因情志郁结, 肝失疏

泄, 横逆犯脾, 脾气不能升清降浊导致腹胀、腹泻等; 腑气通降不利, 气机阻滞, 不通则通, 则发生腹痛; 肠腑传导紊乱, 水谷不分则腹泻. 可见IBS发病与肝脾二脏关系密切. 因此, 在采取正确治疗的同时配以合理的护理对患者的生活质量具有重要作用. 目前, 临床上关于IBS的治疗和护理干预报道较多<sup>[6]</sup>, 但是通过中医分型护理干预报道较少. 随着中医护理理念的贯彻深入, 针对患者心理、情志护理、饮食等

# 同行评价

本文对中医护理干预的辅助作用进行了研究,属于经验型的总结,有一定的临床价值。

护理干预不再是成为干预IBS的重要手段<sup>[7-9]</sup>,正确的施护才能针对患者个体化的提高护理疗效,既可以降低患者的负面情绪,也可以改善患者的生活质量,减轻临床症状。

中医重视辨证论治,护理也是如此讲究辨证施护,能对某一证型的患者进行辨证护理,从而保证患者得到针对性强的个体化护理,以更好的调节患者生活方式和增强患者自我护理能力。IBS也是一种身心疾病,在受到精神心理因素刺激时容易诱发,加上自主神经和内分泌系统能双重调节消化道功能,这两个系统中枢与情感中枢的皮层下整合中心位于同一解剖部位<sup>[10-12]</sup>,因此IBS临床表现与肠道动力和精神心理因素有关。有研究<sup>[13-15]</sup>表明,心理社会因素在很大程度上影响IBS患者的生活质量,也可作用于疾病整个过程,影响IBS患者的临床症状。所以本研究通过对45例肝郁脾虚型IBS患者分别从中医情志护理、生活起居护理、中医饮食护理、音乐护理等进行护理,结果表明,观察组生活质量评分明显优于对照组( $P<0.05$ );且能明显降低患者SAS和SDS评分( $P<0.05$ )和改善患者的临床症状( $P<0.05$ )。可见辨证施护的重要性。

总之,中医护理能提高肝郁脾虚型IBS患者的生活质量,降低患者焦虑、抑郁的心理状态,改善临床症状,值得护理人员借鉴。

## 参考文献

- 1 Suares NC, Ford AC. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Discov Med* 2011; 11: 425-433 [PMID: 21616041]
- 2 Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6759-6773 [PMID: 24944467 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6759]
- 3 李红缨, 高丽, 李宁秀. IBS-QOL专用量表在肠易激综合征患者中的运用. *中国循证医学杂志* 2004; 4: 875-877
- 4 张明园, 主编. 精神科评定量表手册. 第2版. 长沙:

- 湖南科学技术出版社, 1998: 3542-3547
- 5 穆标, 刘之武, 姚宏昌. 马来酸曲美布汀片治疗肠易激综合征疗效的多中心临床观察. *中国全科医学* 2009; 12: 1215-1216
- 6 崔广梅, 何晓荣, 赵杨秋. 加强心理护理对腹泻型肠易激综合征患者临床疗效的影响. *中国临床护理* 2014; 6: 160-162
- 7 姜娟娟, 韩玉娟. 肠易激综合征患者的心理干预与护理. *医疗装备* 2016; 29: 199-200
- 8 周敏, 张铭光, 唐莉, 许婷. 个体化护理模式干预对肠易激综合征患者的焦虑抑郁和生活质量的影响. *国际精神病学杂志* 2015; 42: 88-90
- 9 孙海利. 中西医结合治疗联合专项护理干预腹泻型肠易激综合征临床观察. *新中医* 2016; 48: 205-207
- 10 Rodrigue C, Beauchesne MF, Savaria F, Forget A, Lemière C, Larivée P, Blais L; RESP Investigators. Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergics and  $\beta_2$ -agonists in an outpatient respiratory clinic. *Respir Med* 2016; 113: 65-73 [PMID: 26896922 DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.002]
- 11 Knowles SR, Austin DW, Sivanesan S, Tye-Din J, Leung C, Wilson J, Castle D, Kamm MA, Macrae F, Hebbard G. Relations between symptom severity, illness perceptions, visceral sensitivity, coping strategies and well-being in irritable bowel syndrome guided by the common sense model of illness. *Psychol Health Med* 2017; 22: 524-534 [PMID: 27045996 DOI: 10.1080/13548506.2016.1168932]
- 12 Rey de Castro NG, Miller V, Carruthers HR, Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome: a comparison of subtypes. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 279-285 [PMID: 25091059 DOI: 10.1111/jgh.12704]
- 13 Thakur ER, Quigley BM, El-Serag HB, Gudleski GD, Lackner JM. Medical comorbidity and distress in patients with irritable bowel syndrome: The moderating role of age. *J Psychosom Res* 2016; 88: 48-53 [PMID: 27521653 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.07.006]
- 14 Zhu L, Huang D, Shi L, Liang L, Xu T, Chang M, Chen W, Wu D, Zhang F, Fang X. Intestinal symptoms and psychological factors jointly affect quality of life of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 49 [PMID: 25925746 DOI: 10.1186/s12955-015-0243-3]
- 15 Michalsen VL, Vandvik PO, Farup PG. Predictors of health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. A cross-sectional study in Norway. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 113 [PMID: 26223784 DOI: 10.1186/s12955-015-0311-8]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# 阿司匹林治疗冠心病患者合并上消化道出血的影响因素

王又和

王又和, 汉川市人民医院心血管内科 湖北省汉川市 431600

王又和, 副主任医师, 主要从事高血压方向的研究.

作者贡献分布: 本文由王又和独立完成.

通讯作者: 王又和, 副主任医师, 431600, 湖北省汉川市人民大道特1号, 汉川市人民医院心血管内科. [guery11@163.com](mailto:guery11@163.com)

收稿日期: 2017-05-17

修回日期: 2017-06-29

接受日期: 2017-07-11

在线出版日期: 2017-08-18

## Factors associated with upper gastrointestinal bleeding in elderly coronary heart disease patients treated with aspirin

You-He Wang

You-He Wang, Department of Cardiology, People's Hospital of Hanchuan City, Hanchuan 431600, Hubei Province, China

Correspondence to: You-He Wang, Associate Chief Physician, Department of Cardiology, People's Hospital of Hanchuan City, 1 Renmin Avenue, Hanchuan 431600, Hubei Province, China. [guery11@163.com](mailto:guery11@163.com)

Received: 2017-05-17

Revised: 2017-06-29

Accepted: 2017-07-11

Published online: 2017-08-18

## Abstract

### AIM

To identify the factors associated with upper gastrointestinal bleeding in elderly coronary heart disease patients treated with aspirin.

## METHODS

A total of 214 elderly patients with coronary heart disease who were treated with aspirin from November 2015 to November 2016 at our hospital were retrospectively analyzed, including 51 patients with upper gastrointestinal bleeding. The possible associations of patient's age, gender, duration of medication, dosage, usage of gastric mucosa protective agents, and history of smoking with upper gastrointestinal bleeding were analyzed statistically.

## RESULTS

The incidence of upper gastrointestinal hemorrhage increased significantly with age ( $\chi^2 = 11.526$ ,  $P < 0.01$ ). The rate of upper gastrointestinal bleeding was significantly higher in patients who took aspirin for  $> 3$  mo ( $\chi^2 = 8.530$ ,  $P < 0.01$ ), and in patients who received high dose aspirin than in those who received low dose aspirin ( $\chi^2 = 5.127$ ,  $P < 0.01$ ). Upper gastrointestinal bleeding had no correlation with gender ( $P > 0.05$ ). In patients who took aspirin enteric-coated tablets, the incidence of upper gastrointestinal hemorrhage was significantly higher in patients with a history of gastrointestinal disease or smoking than in those without ( $P < 0.05$ ). The use of gastric mucosal protective agents can effectively reduce the rate of upper gastrointestinal bleeding ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Aspirin enteric-coated tablets combined with gastric mucosal protective agents can reduce the incidence of upper gastrointestinal bleeding in elderly patients with coronary heart disease.

## 背景资料

冠心病是影响老年人身体健康的主要因素, 阿司匹林肠溶片已成为治疗心脑血管的首选药物, 此药物主要作用为: 抑制血小板聚成, 防止血栓形成, 治疗和预防短暂脑缺血发作、脑血栓、冠心病、心肌梗塞、偏头疼、人工心脏瓣膜、动静脉漏和其他手术后的血栓形成, 血栓闭塞性脉管炎等。

## 同行评议者

王迎春, 主任医师, 大连大学附属中山医院消化内科



## ■ 研发前沿

阿司匹林肠溶片在临床中表现出一定的不良反应, 容易对冠心病患者造成上消化道出血的损伤, 但是对心脑血管疾病患者和相关因素的疾病关系报道较少。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Aspirin; Upper gastrointestinal bleeding; Coronary artery disease

Wang YH. Factors associated with upper gastrointestinal bleeding in elderly coronary heart disease patients treated with aspirin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2155-2160 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2155.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2155>

## 摘要

## 目的

研究老年冠心病患者合并上消化出血应用阿司匹林治疗的影响因素分析。

## 方法

选取2015-11/2016-11在湖北省汉川市人民医院采用阿司匹林口服治疗的老年冠心病患者纳入214例进行回顾性分析, 对发生上消化道出血51例患者的年龄、性别、服药时间、剂量、消化道病史、胃黏膜保护剂使用情况和吸烟史等进行分析。

## 结果

患者年龄随着时间逐渐增长, 上消化道出血发生率明显增高( $\chi^2 = 11.526, P < 0.01$ ); 服药时间低于3 mo的患者上消化道出血率显著低于服药超过3 mo的患者, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 8.530, P < 0.01$ ); 小剂量组患者上消化道出血率明显低于大剂量组, 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.127, P < 0.01$ ); 上消化道出血与患者年龄无相关性( $P > 0.05$ ), 老年冠心病患者有消化道病史或吸烟史的服用阿司匹林肠溶片容易造成上消化道出血( $P < 0.05$ ), 阿司匹林联合胃黏膜保护剂同时服用可有效降低上消化道出血发生率( $P < 0.05$ )。

## 结论

阿司匹林肠溶片联合胃黏膜保护剂, 可降低上消化道出血发生率。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 阿司匹林; 上消化道出血; 冠心病

**核心提要:** 老年冠心病患者长时间服用阿司匹林肠溶片引发的上消化道出血病例逐年增加, 本文给予患者阿司匹林肠溶片同时联合胃黏膜保护剂, 可降低上消化道出血发生率。

王义和. 阿司匹林治疗冠心病患者合并上消化道出血的影响因素. *世界华人消化杂志* 2017; 25(23): 2155-2160 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2155.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2155>

## 0 引言

阿司匹林对治疗心脑血管疾病具有良好的抗凝及抑制血小板聚集的作用, 还可降低脑卒中、心肌梗死、静脉血栓等心脑血管疾病的发生率。依据美国心脏病协会颁布的急性心肌梗死诊断治疗标准、不稳定性心绞痛诊断标准及经皮冠状动脉介入治疗诊断标准中均明确表示, 阿司匹林对此类疾病具有良好的治疗效果, 已被列为临床应用的常规药物<sup>[1,2]</sup>。近年来, 我国逐渐步入老龄化社会, 冠心病的发生率也随着年龄呈上升趋势增加, 服用阿司匹林肠溶片的老年患者也随之增多。临床<sup>[3,4]</sup>研究表明, 老年冠心病患者长时间服用阿司匹林肠溶片引发的上消化道出血病例逐年增加。本研究选取2015-11/2016-11经湖北省汉川市人民医院收治的214例老年冠心病患者服用阿司匹林肠溶片治疗的情况进行回顾性分析, 对老年冠心病患者因服用阿司匹林肠溶片导致上消化道出血的影响因素进行分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2015-11/2016-11汉川市人民医院心血管内科、消化科收治的214例老年冠心病患者, 给予口服阿司匹林肠溶片进行治疗, 纳入患者均符合冠心病诊断标准。应用胃镜对214例患者进行检查, 发生上消化道出血的患者51例, 设为研究组; 未发生上消化道出血患者163例, 设为对照组。其中研究组男性25例, 女性26例, 年龄51-85岁, 平均年龄65.4岁 $\pm$ 12.5岁。未同期给予胃黏膜保护剂的76例, 其中男性42例, 女性34例, 年龄60-78岁, 平均年龄62.5岁 $\pm$ 7.5岁, 口服阿司匹林肠溶片造成患者上消化道出血的时间为7-60 d, 平均时间15.4 d $\pm$ 8.2 d; 胃镜检查出上消化道出血的时间: 6-15 d, 平均时间7.3 d $\pm$ 3.2 d。本研究已通过汉川市人民医院伦理委员会批准, 家属与患者均已签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: 持续口服阿司匹林肠溶片超过7 d的患者; 确诊为冠心病的老年患者。排除标准: 患有肝肾疾病或长期口

表 1 发生上消化道出血与性别、吸烟史、消化道病史及胃黏膜保护剂之间的相关性  $n(\%)$ 

临床因素	<i>n</i>	上消化道出血	上消化道未出血	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
性别					
男	105	23(21.9)	82(78.1)	0.004	>0.05
女	109	28(25.68)	91(83.48)		
吸烟史					
是	72	27(37.5)	45(62.5)	18.630	<0.05
否	142	24(16.9)	118(83.1)		
消化道病史					
有	103	37(35.9)	66(64.1)	10.241	<0.05
无	111	14(12.6)	97(87.4)		
胃黏膜保护剂					
使用	62	11(17.7)	59(82.3)	4.764	<0.05
未使用	152	40(26.3)	114(73.7)		

## ■ 相关报道

王克志等研究发现阿司匹林在心脑血管疾病中具有良好的预防与治疗作用。李霞等研究发现,服用小剂量阿司匹林肠溶片可降低老年患者上消化道出血发生率。

服非甾体抗炎药的患者给予排除;急性胃黏膜病变或消化性溃疡引发的上消化道出血;冠心病患者年龄为50岁以下;患有血液病或存在出血症状者。导致上消化道出血的患者均在2 mo内服用过100-300 mg阿司匹林肠溶片,期间未给予抗血小板、抗凝及活血化瘀药物服用。

1.2.2 资料纳入:采用回顾性分析对电话和门诊随访记录、病例及临床资料进行研究,对性别、年龄、吸烟史、饮酒史及消化道病史引发上消化道出血的危险因素进行对比分析。上消化道出血标准:患者具有不同程度呕血、粪便呈深褐色或黑色;应用隐血试验显示为阳性;采用胃镜检查显示上消化道有溃疡、出血、水肿及糜烂。

**统计学处理** 应用SPSS14.0统计软件进行数据分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。对阿司匹林肠溶片引发的上消化道出血采用Logistic回归分析其影响因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同年龄段造成的上消化道出血情况 51-60岁患者发生上消化道出血14例,发生率为18.4%;61-70岁发生上消化道出血23例,发生率45.0%;70岁发生上消化道出血患者24例,发生率66.6%。患者随着年龄逐渐增长导致上消化道出血发生率明显升高,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 11.526, P<0.01$ )。

2.2 服药时间不同的患者上消化道出血情况 口服阿司匹林肠溶片3 mo内引发出血的患者为12例,发生率16.2%,服药超过3 mo发生出血患者39例,发生率43.8%。口服阿司匹林肠溶片3 mo

以内出血发生率显著低于服药超过3 mo的患者,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 19.107, P<0.01$ )。

2.3 口服剂量不同者上消化道出血的发生情况 口服阿司匹林肠溶片100 mg/d导致上消化道出血的患者15例,发生率18.0%,服用300 mg/d阿司匹林肠溶片造成上消化道出血的患者36例,发生率45.0%。服用100 mg/d者上消化道出血发生率显著低于口服300 mg/d,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.127, P<0.01$ )。

2.4 消化道病史、性别、吸烟史及胃黏膜保护剂与上消化道出血的相关性 发生上消化道出血的51例患者与163例未发生出血的患者对比发现,性别与发生出血无相关性( $P>0.05$ ),患有消化道病史或有吸烟史的患者口服阿司匹林肠溶片可增加上消化道出血的发生率( $P<0.05$ )。阿司匹林肠溶片联合胃黏膜保护剂同期服用可有效降低上消化道出血的发生率,上消化道出血发生率明显低于未服用胃黏膜保护剂的患者,差异显著( $P<0.05$ ,表1)。

2.5 Logistic回归分析上消化道出血的危险因素 将年龄、消化道病史、吸烟史、剂量、服药时间和胃黏膜保护剂设为自变量,上消化道出血设置为因变量采用多元素Logistic回归分析。数据显示,有吸烟史、消化道病史、高龄、服药剂量大、胃黏膜保护剂是上消化道出血的独立危险因素(表2)。

## 3 讨论

临床中阿司匹林属于非甾体抗炎药物,可抑制人体血小板聚集,对抗凝具有良好的作用,其作用机制为抑制环氧化酶从而起到抑制血栓

■ 创新盘点

本文探讨了以非甾体抗炎药物为代表的阿司匹林肠溶片对冠心病老年患者上消化道出血的影响。

表 2 应用Logistic回归分析上消化道出血的影响因素

变量	β	SE	OR	Wald $\chi^2$ 值	P值	95%CI
有消化道病史	0.96	0.36	8.13	10.12	<0.01	1.72–8.14
高龄	1.02	0.47	6.37	11.47	<0.01	2.41–22.64
大剂量	0.07	0.42	4.65	8.53	<0.01	1.97–27.13
有吸烟史	-1.14	0.39	6.47	5.38	<0.01	1.87–24.47
服药时间	1.01	0.47	3.78	8.31	<0.05	2.67–33.10
胃黏膜保护剂	1.20	0.38	3.42	4.76	<0.05	1.51–17.42

形成目的<sup>[5,6]</sup>。当环氧化酶活性遭到抑制时,胃黏膜中的内源性前列腺素合成逐渐降低,对胃黏膜屏障功能造成损伤,从而导致表面磷脂和黏膜细胞分泌蛋白受到影响<sup>[7-10]</sup>。阿司匹林抑制血栓素A2合成阻止血小板凝集,从而导致了出血率上升。阿司匹林与胃酸结合后会发生离子化作用,合成物具有脂溶性,进入到黏膜上皮细胞后,变化为离子形式,从而增加了黏膜上皮细胞的损伤,导致了上消化道出血的发生几率<sup>[11-15]</sup>。据报道<sup>[16-19]</sup>显示,阿司匹林改为肠溶剂后可有效降低约60%的胃肠道不良反应,但剂型的改变只是单纯降低了阿司匹林对胃黏膜的刺激,其药物经人体吸收后分布到胃肠道黏膜后仍然存在一定的不良反应,因此,长期服用阿司匹林肠溶片导致患者上消化道出血的危险因素属于客观存在的。随着年龄的增长,人体血管会逐渐发生硬化,血管弹性、代谢和排泄能力随之降低,长期服用阿司匹林的患者体内会存留一定的毒性,从而增加了上消化道出血发生率<sup>[20-22]</sup>。

试验结果显示,患者随着年龄的增长,上消化道出血率明显增高( $\chi^2 = 11.526, P < 0.01$ )。研究显示,服药超过3 mo以上的患者上消化道出血发生率显著高于服药低于3 mo的患者,证实长时间服药可增加上消化道出血的发生率。相关文献报道<sup>[23-26]</sup>显示,阿司匹林在人体药物存留逐渐增加会导致上消化道出血的风险上升,与本文研究结果一致。单因素分析显示,性别不是直接导致上消化道出血的主要因素,造成老年冠心病患者上消化道出血的原因很多,经多因素回归分析显示,存在消化道病史和吸烟史的患者口服阿司匹林肠溶片后引发上消化道出血的几率明显高于未有吸烟史和消化道疾病的患者( $P < 0.05$ ),服用阿司匹林肠溶片同期口服胃黏膜保护剂的患者上消化道出血几率明显低于未服用胃黏膜保护剂的患者,将

胃黏膜保护剂、消化道病史设为自变量采用Logistic回归分析显示,服药剂量大、时间长、大剂量、高龄、患有消化道病史。胃黏膜保护剂等属于上消化道出血的独立危险因素<sup>[27-30]</sup>。

总之,口服阿司匹林肠溶片是导致上消化道出血的主要影响因素为服药剂量大、时间长、大剂量、高龄、患有消化道病史及未联合服用胃黏膜保护剂,当患者存在上述因素时,在服用阿司匹林肠溶片时应密切关注上消化道出血的情况,及时给予胃黏膜保护剂,降低上消化道出血的发生率。

4 参考文献

- 1 Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engstrøm T, Grande P, Saunamäki K, Jørgensen E. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2101-2108 [PMID: 25457398 DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.037]
- 2 Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155-2166 [PMID: 25399658 DOI: 10.1056/NEJMoa1409312]
- 3 Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, Pow TK, Mauri L, Kereiakes DJ, Winters KJ, Christen T, Allocco DJ, Lee DP. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation* 2015; 131: 62-73 [PMID: 25400062 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013570]
- 4 温建军. 消化性溃疡合并上消化道出血影响因素研究. *吉林医学* 2012; 33: 7057-7058
- 5 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM, Harrington RA, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Hlatky MA, Kaul S, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Schofield RS, Rosenson RS, Stein JH, Weitz



- HH, Wesley DJ; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502-1517 [PMID: 19017521 DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.002]
- 6 Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ, Dangas GD, Lansky AJ, McLaurin B, Lincoff AM, Feit F, Moses JW, Fahy M, Manoukian SV, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Cox DA, Mehran R. Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical implications: analysis from the ACUTITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1293-1302 [PMID: 19778672 DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.019]
- 7 刘元山. 急性上消化道出血的病因及相关因素分析. *中国实用医刊* 2016; 43: 21-23
- 8 Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr, Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1873-1882 [PMID: 19332461 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541]
- 9 张艳, 陈慧, 孙红, 吴小盈. 肠溶阿司匹林在冠心病治疗中致上消化道出血的相关因素分析. *医学综述* 2010; 16: 1918-1920
- 10 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF; ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2533-2549 [PMID: 21131924 DOI: 10.1038/ajg.2010.445]
- 11 Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; European Society of Cardiology. [ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2012; 13: 171-228 [PMID: 22395108 DOI: 10.1714/1038.11322]
- 12 王克志. 阿司匹林在心脑血管疾病中的预防与治疗作用. *中国实用医药* 2013; 8: 1245-1247
- 13 Pol'ovyy VP, Sydorchuk RI, Heorhitsa VM, Nurdinov KhN. Endoscopic treatment of hemorrhages in patients with ulcerative lesions of the gut. *Klin Khir* 2013; (3): 17-18 [PMID: 23718026]
- 14 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012更新版). *中华内科杂志* 2013; 52: 264-270
- 15 Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE Jr, Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL, Williams DO. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205-2241 [PMID: 19942100 DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.015]
- 16 Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 337-345 [PMID: 20231564 DOI: 10.7326/0003-4819-152-6-20100316-0-00003]
- 17 李之明. 抗凝或抗血小板药物致消化系统损伤的相关因素分析. *医药前沿* 2015; 94: 59, 60
- 18 王优良. 消化性溃疡合并上消化道出血影响因素研究. *中国卫生产业* 2012; 9: 147
- 19 Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, Topol EJ, Manoukian SV. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1364-1369 [PMID: 17950791 DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.06.026]
- 20 刘艺. 老年人上消化道出血临床分析. *中国医药导报* 2012; 9: 74-75
- 21 田春阳. 消化性溃疡合并上消化道出血的影响因素探究. *中国社区医师* 2014; 30: 58-59
- 22 Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, Welsh RC, Kornder JM, Deyoung JP, Wong GC, Rose B, Grondin FR, Gallo R, Tan M, Casanova A, Eagle KA, Yan AT; Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE(2)) Investigators. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J* 2009; 158: 392-399 [PMID: 19699862 DOI: 10.1016/j.ahj.2009.06.010]
- 23 崔凝, 罗和生. 抗凝或抗血小板药物致消化系统损伤的相关因素分析. *中华医学杂志* 2014; 94: 1553-1558
- 24 刘芳, 徐玲素, 彭杰. 107例老年人上消化道出血临床特征分析. *重庆医科大学学报* 2005; 30: 919-921
- 25 Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference

## 名词解释

阿司匹林肠溶片: 白色肠溶包衣片, 现多用于预防血栓等疾病, 对血小板聚集起抑制作用。

#### ■同行评价

本文探讨服用阿司匹林合并上消化道出血的影响因素,具有一定的临床指导意义。

- 26 牛浩. 抗血小板聚集药物致上消化道出血的影响因素研究. 中国实用医药 2016; 11: 10-11
- 27 张蓉, 刘涛, 吴小磊. 冠心病患者应用小剂量阿司匹林致消化道出血的相关因素分析. 医学临床研究 2016; 33: 1998-2000
- 28 王振宇. 阿司匹林肠溶片治疗老年冠心病患者引起上消化道出血的影响因素分析. 临床药物治疗杂志 2014; 12: 27-30
- 29 吴云海, 张明香, 张丽瑶, 孙丽. 经急诊内镜止血的肝硬化合并上消化道出血患者预后相关因素分析. 全国中西医结合肝病学术会议, 2015
- 30 Donzé J, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Major bleeding risk in anticoagulated patients receiving concomitant antiplatelet therapy: a prospective study. *Thromb Res* 2013; 131: 502-507 [PMID: 23726965 DOI: 10.1016/j.thromres.2013.04.033]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词典》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。



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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ ( $A$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 45.6岁 $\pm 24$ 岁,  $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$ .  $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$ . BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$ , WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_r$ 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$ . 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 $\text{CO}_2$ 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5%  $\text{CO}_2$ , 50 mL/L  $\text{CO}_2$ ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g  $\pm$  420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg  $\pm$  0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm  $\pm$  0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48  $\rightarrow$  23.5  $\rightarrow$  24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq$  分母 $\leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China  
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加



方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasymp.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

陈泽雄 主任医师  
中山大学附属第一医院中西医结合临床

丁西平 主任医师  
安徽省立医院老年消化病

高薇 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第一医院

宫轲 教授  
首都医科大学附属北京世纪坛医院普外科

霍丽娟 教授  
山西医科大学第一医院消化内科

贾永森 副教授  
华北理工大学中医学院基础教学部

蒋晓东 教授  
第一人民医院肿瘤放疗科

靖大道 教授  
上海交通大学附属第一人民医院消化科

孔德润 教授  
安徽医科大学第一附属医院消化科

李苏宜 教授  
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科

李焱 副研究员  
中山大学肿瘤防治中心

林军 教授  
武汉大学中南医院消化内科

刘尚国 主任医师  
新乡医学院第一附属医院胸外二科

毛恩强 教授  
上海交通大学医学院附属瑞金医院临床实验室

门秀丽 教授  
河北联合大学病理生理学

孟繁杰 教授  
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

秦建民 主任医师  
上海中医药大学附属普陀医院普外科

邱江锋 主任医师  
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

任浩 副教授  
第二军医大学微生物学教研室

沈世强 教授  
武汉大学人民医院普外科

石毓君 副研究员  
四川大学华西医院再生医学研究中心

孙冬林 教授  
苏州大学第三附属医院

孙文兵 教授  
首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科

涂相林 主任医师  
南昌市第九医院

王庆华 副教授  
滨州医学院护理学人文教研室

王艳红 主治医师  
河北医科大学附属邢台人民医院内镜室

魏睦新 教授  
南京医科大学第一附属医院中西医结合研究所

吴巧凤 研究员  
成都中医药大学针灸推拿学院

吴文溪 教授  
南京医科大学第一附属医院普外

谢敏 主任医师  
南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科



## 志谢

谢仕斌 主任医师  
中山大学附属第三医院感染病科传染病学

谢义民 副主任医师  
重庆三峡中心医院儿外二科小儿胸外

徐阿曼 教授  
安徽医科大学第一附属医院胃肠外科

徐辉雄 教授  
同济大学附属第十人民医院超声科

许建新 副主任医师  
福建医科大学教学医院莆田市第一医院胸外科

许钟 副主任医师  
贵州省人民医院消化内科消化内科

严兴科 教授  
甘肃中医药大学针灸推拿学院

杨江华 主任医师  
安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

杨宗保 副教授  
厦门大学医学院中医系针灸推拿学

伊力亚尔·夏合丁 教授  
新疆医科大学第一附属医院胸外科

阴赅宏 研究员  
首都医科大学附属北京友谊医院内科

张明辉 教授  
河北省唐山市人民医院传染病

张明鑫 副教授  
第四军医大学唐都医院消化内科

张新晨 教授  
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科

赵春华 副主任医师  
宜昌市夷陵医院感染性疾病科

赵秀英 副教授  
清华大学北京清华长庚医院检验医学科

郑雪梅 副主任护师  
西安交通大学第一附属医院

周谊霞 教授  
贵州医科大学护理学

朱颖 副主任护师  
漆总医院护理

邹小明 教授  
哈医大附属第二医院胃肠普外科乳腺外科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 8 月 28 日 第 25 卷 第 24 期 (Volume 25 Number 24)



**24/2017**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

## 总顾问

陈可冀教授  
陈孝平教授  
纪小龙教授  
李兆申教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

## 主编

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

## 编委

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

## 陈源副教授

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

## 黄颖秋教授

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

## 罗素霞主任医师

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

## 王承党教授

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

张伟副主任医师	范应方主任医师	李宗芳教授	孙学英教授	许建新副主任医师
张炜副教授	范跃祖教授	梁道明副教授	孙勇副主任医师	许剑民教授
张小晋主任医师	方哲平主任医师	梁力建教授	孙勇伟主任医师	许庆文主任医师
张雅丽主任医师	房学东教授	梁廷波主任医师	孙昀副主任医师	薛东波教授
张艳丽副主任医师	傅红副教授	刘宝林教授	谭晓冬副教授	薛英威教授
张燕主任医师	傅廷亮教授	刘超教授	汤朝晖主任医师	闫峰副教授
张志宏副主任医师	傅小云副主任医师	刘飞德副主任医师	汤绍涛教授	杨柏霖副主任医师
郑家驹主任医师	傅晓辉副教授	刘刚主任医师	唐南洪教授	杨家和教授
郑培永研究员	高军副主任医师	刘宏斌主任医师	唐哲教授	杨晓军副主任医师
郑鹏远教授	高毅教授	刘宏鸣副教授	陶凯雄教授	姚英民教授
郑盛副教授	葛海燕教授	刘厚宝主任医师	田虎主任医师	殷佩浩副主任医师
郑素军教授	耿庆教授	刘江文主任医师	佟立权教授	殷正丰教授
邵敏副教授	耿智敏主任医师	刘金钢教授	万赤丹教授	于则利教授
钟碧慧教授	宫轲教授	刘金华副主任医师	汪波主任医师	俞富祥副教授
钟捷教授	龚建平主任医师	刘亮副主任医师	汪昱主任医师	禹正杨副教授
钟卫一副主任医师	顾国利副主任医师	刘权焰教授	王长森教授	喻春钊教授
钟英强教授	顾晋教授	刘三光副教授	王从俊副教授	元海成主治医师
周国雄主任医师	顾岩教授	刘尚国副教授	王道荣教授	袁周副主任医师
周力主任医师	管小青教授	刘逸副主任医师	王德盛教授	臧璐副主任医师
周新民教授	韩天权教授	刘作金教授	王凤山教授	翟博副主任医师
周莹群副主任医师	郝纯毅主任医师	卢实春教授	王刚副研究员	张安平副教授
朱强教授	何向辉主任医师	陆才德主任医师	王宏副主任医师	张丰深主任医师
朱小三主治医师	何裕隆教授	禄韶英副教授	王坚教授	张宏教授
朱元民主任医师	侯纯升主任医师	骆成玉教授	王健生副教授	张建文主任医师
左秀丽教授	胡安斌副教授	吕云福教授	王蒙副教授	张进祥主任医师
	黄成副主任医师	麻勇副主任医师	王巍主任医师	张俊副教授
消化外科学	黄耿文副主任医师	孟繁杰教授	王卫东主任医师	张力为教授
白日星主任医师	黄恺主任医师	孟庆成副教授	王小明教授	张连阳教授
白松主任医师	计勇教授	牟一平教授	王晓锋副主任医师	张鹏副研究员
白雪副主任医师	英卫东教授	倪俊副主任医师	王晓鹏副主任医师	张万广副教授
白雪巍副主任医师	贾云鹤教授	牛伟新教授	王雪峰主任医师	张西波副教授
白玉作教授	江艺主任医师	潘光栋主任医师	王毅军教授	张新晨教授
白月奎主任医师	姜波健教授	潘明新主任医师	王永兵教授	张振海副主任医师
卜献民教授	姜洪伟主任医师	彭利教授	王悦华副主任医师	赵宝生主任医师
蔡建春教授	蒋小华副教授	彭南海教授	王振军教授	赵礼金主任医师
蔡建辉教授	焦作义教授	彭松林副教授	王征副主任医师	赵青川教授
蔡金贞教授	金黑鹰教授	齐清会教授	王铮副研究员	郑建勇副教授
柴新群主任医师	金山主任医师	乔世峰主任医师	王志明教授	郑民华教授
陈炳官教授	靖昌庆主任医师	秦华东教授	王忠裕教授	支巧明主治医师
陈大伟主任医师	鞠少卿教授	秦建民主任医师	尉继伟教授	智绪亭教授
陈光教授	康春博主任医师	秦仁义教授	魏东主任医师	周进学副教授
陈海龙教授	孔静副教授	邱成志教授	魏益平副主任医师	周平红教授
陈积圣教授	兰平主任医师	邱江锋主任医师	邬林泉教授	周彤教授
陈进宏主任医师	李德宇主任医师	邱伟华主任医师	吴德全教授	周伟平教授
陈凇教授	李富宇教授	邱云峰主任医师	吴帆副主任医师	周翔宇副主任医师
陈龙奇主任医师	李革副教授	曲兴龙副主任医师	吴立胜副主任医师	周志祥教授
陈平教授	李海民教授	任宁主任医师	吴硕东主任医师	朱海宏副主任医师
陈汝福教授	李华副教授	阮翊主任医师	吴伟顶副主任医师	朱继业教授
陈思曾教授	李华山教授	尚东主任医师	吴文川副主任医师	朱建平主任医师
陈晓鹏教授	李江涛主任医师	邵万金主任医师	吴文溪教授	朱建伟教授
陈钟教授	李靖教授	申占龙副教授	吴晓峰副主任医师	朱世凯副教授
程树群副教授	李宁主任医师	沈世强教授	吴学东教授	朱小朝副主任医师
迟天毅副教授	李胜研究员	沈志勇主任医师	伍晓汀主任医师	朱正纲教授
仇毓东教授	李涛主任医师	施宝民教授	向国安主任医师	朱志军教授
褚海波主任医师	李文岗教授	施诚仁教授	向进见副主任医师	邹小明教授
崔清波副教授	李小荣教授	石毓君副研究员	肖江卫主任医师	
崔彦主任医师	李晓武教授	帅晓明副教授	肖卫东副教授	消化感染病学
崔云甫教授	李徐奇副教授	宋京海主任医师	谢斌辉主任医师	白浪副教授
戴朝六教授	李旭副教授	宋武教授	谢敏主任医师	陈国凤主任医师
戴冬秋教授	李训教授	宋新明教授	谢义民副主任医师	陈红松研究员
单云峰主任医师	李勇教授	宋振顺教授	谢于副主任医师	陈建杰教授
丁健华主任医师	李幼生教授	苏松副教授	徐阿曼教授	陈良主任医师
丁义涛教授	李玉民教授	孙诚谊教授	徐锋副教授	陈茂伟教授
丁永斌主任医师	李元新教授	孙光副主任医师	徐进副教授	程明亮教授
杜国盛主任医师	李云龙副教授	孙文兵教授	徐迅迪教授	程书权教授
杜顺达副教授	李哲夫主任医师	孙象军副主任医师	徐泱副主任医师	戴二黑教授
杜潇副教授	李正荣副教授	孙星副主任医师	许洪卫主任医师	丁惠国教授

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

消化中医药学  
陈涛教授  
杜群研究员  
郭潮潭教授  
黄培副主任医师  
贾永森副教授  
李军祥教授  
李康教授  
李卫强副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
刘成海教授  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉教授  
马赟副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞教授  
张永生副研究员  
周本杰主任药师  
祝晨薇教授  
消化肿瘤学  
曹巍教授  
曹秀峰教授  
曹志成院士  
常树建副主任医师  
陈锦飞主任医师  
陈绍勤副教授  
陈淑珍研究员  
陈思宇主任医师  
陈主初教授  
崔杰峰研究员  
代智副研究员  
戴益琛教授  
丁克峰教授  
董稚明教授  
范辉副教授  
冯继红副教授  
冯茂辉副教授  
符兆英教授  
傅剑华教授  
高林波副研究员  
关泉林教授  
何帮顺讲师  
侯风刚副教授  
胡冰教授  
胡兵副研究员

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

朱永良副研究员  
消化影像学  
白彬主任医师  
曾宪春主任医师  
陈天武教授  
管樑主任医师  
郭顺林教授  
郭万亮副教授  
胡红杰主任医师  
季倩副主任医师  
李德春教授  
李健丁教授  
龙学颖副主任医师  
吕维富教授  
马立恒副主任医师  
马苏美主任医师  
饶圣祥副主任医师  
任刚副主任医师  
任小军副主任医师  
沈君教授  
唐磊主任医师  
王劲主任医师  
王军主任医师  
王荣福教授  
王学梅教授  
王雅棣教授  
文碧秀教授  
吴晶涛主任医师  
肖恩华教授  
肖文波主任医师  
徐辉雄教授  
严惟力副教授  
杨微副教授  
消化内镜及介入治  
疗学  
陈凤媛副教授  
陈素钻主任医师  
陈小勇主任医师  
陈鑫副主任医师  
丁西平主任医师  
冯对平副主任医师  
高道键副教授  
高峰主任医师  
郭强主任医师  
孔德润教授  
李家平教授  
李鹏教授  
刘杰民副主任医师  
刘展主任医师  
茅爱武教授  
施宏主任医师  
孙冬林教授  
孙明军教授  
田锦林副主任医师  
万军教授  
王艳红主治医师  
王跃东主任医师  
吴杰主任医师  
吴灵飞教授  
余日胜教授  
张火俊副教授  
张立玮教授  
钟良教授  
诸葛宇征主任医师  
消化中西医结合学  
陈泽雄主任医师

邓晶晶副主任医师  
杜业勤主任医师  
高月求教授  
郭卉主任医师  
霍介格主任医师  
孔桂美讲师  
梅武轩教授  
南月敏主任医师  
唐文富教授  
王宪波教授  
王学美研究员  
魏睦新教授  
袁建业副研究员  
张春虎副教授  
赵岩教授  
消化基础研究  
蔡文品副主任技师  
陈杰副主任药师  
陈敬贤教授  
陈晓教授  
崔莲花教授  
崔梅花主任医师  
邓安梅教授  
邓庆副研究员  
邓益斌教授  
邸阜生主任医师  
董玉兰副教授  
段义农教授  
高国全教授  
高英堂研究员  
顾兵副研究员  
郭澄教授  
郭俊明教授  
郭长江研究员  
哈小琴主任医师  
黄辰教授  
黄河副教授  
黄坚副主任医师  
黄昆教授  
黄亮亮主任检验师  
黄文林教授  
姜宏教授  
蒋炜副教授  
雷招宝主任药师  
黎观红教授  
李东辉教授  
李刚教授  
李瀚旻教授  
李君文研究员  
李玲副教授  
李孟森教授  
李姝副主任医师  
李树德副教授  
李文贵副教授  
李夏青教授  
李欣副教授  
李欣教授  
李焱副研究员  
李增山副教授  
李铮教授  
林香春主任医师  
刘克辛教授  
刘起胜副教授  
刘树业主任技师  
刘松林教授  
刘旭东副主任医师  
刘长征副教授  
柳增善教授



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

胥萍主任技师  
秧茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赫宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

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

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

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

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

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



述评

2161 肝细胞癌合并门静脉癌栓的诊治进展

朱焕兵, 李江涛

2167 精准医疗时代重新审视胆管癌的诊治

孙艳, 迟宝荣

2174 重症急性胰腺炎肠内营养: 经胃? 经空肠?

孙昀

2181 关于质子泵抑制剂超说明书用药的思考

雷招宝

2187 结直肠癌分子异质性与免疫治疗

周彤, 李利发

基础研究

2200 基于RNA-Seq技术的先天性巨结肠转录组学

姜茜, 李颀, 张震, 肖萍, 王慧, 李龙

临床研究

2209 ACE基因多态性与维吾尔族异常黑胆质型高血压病的相关性

· · · · · ·

2214 个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复作用效果

徐赞, 高利云, 徐丹

## 研究快报

2220 下消化道出血常见病因的单中心报告

郭秀丽, 姚士伟, 崔培林, 徐有青

## 临床实践

2224 膳食干预对肥胖合并非酒精性脂肪性肝病儿童糖脂代谢的影响

盛俊霞, 章海华, 黄荣水

2230 基于子午流注理论观察中药润肠膏穴位贴敷改善慢性阻塞性肺疾病患者便秘的疗效评价

陈婧

2235 骨折后老年患者便秘应用综合护理干预的效果

杨建香

## 附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

## 志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委



## 消 息

- 2173 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2180 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2199 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2208 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2213 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2219 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2234 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 2240 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 周彤, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市顺庆区文化路63号, 川北医学院附属医院胃肠外科(二); 川北医学院肝胆胰肠研究所. 主要从事miRNA与结直肠肿瘤方面的研究. 四川省学术技术带头人后备人选, 中国医师协会大肠癌专委会外科分会委员, 中国医师协会肛肠专委会委员, 四川省预防医学会盆底疾病专委会副主任委员, 四川省外科专委会营养学组委员, 四川省中西医结合学会大肠肛门病专委会委员. 2013年被评为四川省卫生系统先进个人. 主持完成了四川省卫生厅、教育厅、南充市科技支撑计划项目等多项课题, 发表学术论文30余篇, 其中被SCI收录的论著14篇

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-08-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

### EDITORIAL

- 2161 Advances in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus

*Zhu HB, Li JT*

- 2167 Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma in era of precision medicine

*Sun Y, Chi BR*

- 2174 Enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: Nasogastric versus nasojejunal feeding?

*Sun Y*

- 2181 Off-label use of proton pump inhibitors

*Lei ZB*

- 2187 Molecular heterogeneity and immunotherapy of colorectal cancer

*Zhou T, Li LF*

### BASIC RESEARCH

- 2200 Screening of differentially expressed genes in Hirschsprung disease based on RNA-Seq technology

*Jiang Q, Li Q, Zhang Z, Xiao P, Wang H, Li L*

### CLINICAL RESEARCH

- 2209 Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension with abnormal savda in Uyghur people

*Xuehereti Yinayeti, Kasimujiang Aximujiang, Wu GX, Abulaiti Ahemaiti, Zhang JP, Zhong L, Kurexi Yunusi*

- 2214 Effect of individualized nutrition nursing program on postoperative recovery in rectal cancer patients undergoing anterior resection

*Xu Y, Gao LY, Xu D*

**RAPID COMMUNICATION**

- 2220 Single center analysis of clinical etiology of lower gastrointestinal bleeding

*Guo XL, Yao SW, Cui PL, Xu YQ*

**CLINICAL PRACTICE**

- 2224 Effect of dietary intervention on glycolipid metabolism in obese children with nonalcoholic fatty liver disease

*Sheng JX, Zhang HH, Huang RS*

- 2230 Curative effect of Ziwu Liuzhu theory-based acupoint application of Runchang Gao on constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

*Chen J*

- 2235 Clinical effects of comprehensive nursing intervention in elderly patients with constipation after fracture

*Yang JX*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 24 August 28, 2017

### APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tong Zhou, Professor, Chief physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, 63 Wenhua Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** August 28, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

## 肝细胞癌合并门静脉癌栓的诊治进展

朱焕兵, 李江涛

朱焕兵, 李江涛, 浙江大学医学院附属第二医院外科 浙江省杭州市 310009

李江涛, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝胆胰外科的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81570559.

作者贡献分布: 本文由朱焕兵与李江涛共同完成.

通讯作者: 李江涛, 主任医师, 博士生导师, 310009, 浙江省杭州市上城区解放路88号, 浙江大学医学院附属第二医院外科. [zjulijiangtao@163.com](mailto:zjulijiangtao@163.com)  
电话: 0571-89713727

收稿日期: 2017-04-14

修回日期: 2017-06-03

接受日期: 2017-06-19

在线出版日期: 2017-08-28

### Advances in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus

Huan-Bing Zhu, Jiang-Tao Li

Huan-Bing Zhu, Jiang-Tao Li, Department of Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81570559.

Correspondence to: Jiang-Tao Li, Chief Physician, Department of Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, 88 Jiefang Road, Shangcheng District, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China. [zjulijiangtao@163.com](mailto:zjulijiangtao@163.com)

Received: 2017-04-14

Revised: 2017-06-03

Accepted: 2017-06-19

Published online: 2017-08-28

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) complicated by portal vein tumor thrombus (PVTT) is associated with a poor prognosis and limited treatment options. Currently, there is no international guideline to standardize the management of PVTT. In this review, we aim to discuss the incidence, mechanism, diagnosis, classification, and treatment of HCC with PVTT.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Portal vein tumor thrombus; Classification

Zhu HB, Li JT. Advances in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2161-2166 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2161.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2161>

### 摘要

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)影响HCC患者的预后、HCC复发以及治疗方法的选择. 目前, 国际上还没有统一的指南来规范诊断和治疗. 本文就HCC合并PVTT的诊断和治疗进展进行述评.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 门静脉癌栓; 分型

### □背景资料

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)影响HCC患者的预后、HCC复发以及治疗方法的选择. 目前, 国际上对HCC合并门静脉的诊治标准仍未达成共识, 东西方国家诊治存在差异. 我国的HCC诊治规范中对HCC合并PVTT的治疗提出了可选用包括索拉非尼、手术、放疗及肝动脉化疗栓塞术等治疗方案.

### □同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院; 朱世凯, 副主任医师, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院器官移植中心

## ■ 研究前沿

HCC形成PVTT的机制目前仍不明确, 虽有研究发现癌栓形成过程中的某些信号分子表达水平的变化, 但尚不能作为癌栓标志物, 这方面需要更多的研究。

**核心提要:** 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)应当遵循多学科诊治模式, 制定规范化诊治策略。诊断明确, 确立分型后, 评估HCC的可切除性及肝功能储备。对于HCC可切除的I、II型PVTT应首选HCC切除及取栓术; III型PVTT可选择术前放疗, 手术治疗。对于HCC不可切除的I、II、III型PVTT首选放疗、介入治疗; IV型癌栓行放疗。

朱焕兵, 李江涛. 肝细胞癌合并门静脉癌栓的诊治进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2161-2166 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2161.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2161>

## 0 引言

肝细胞癌是世界第6大恶性肿瘤, 也是肿瘤引起死亡的第3位原因<sup>[1]</sup>。肝癌的特征是易于侵犯肝脏的血管系统, 包括大血管侵犯和微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)。大血管侵犯是指侵犯门静脉主干及其分支、肝静脉及上腔静脉, MVI主要指显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团<sup>[2]</sup>。肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)影响肝癌患者的预后、肝癌复发以及治疗方法的选择。

## 1 发病率和发病机制

HCC易于侵犯门静脉系统, 有10%-40%的患者在首次确诊肝癌时就合并PVTT<sup>[3]</sup>, 在肝切除的患者中有5.4%-26.0%发生PVTT<sup>[4,5]</sup>, 在非手术治疗的患者中有11.3%-38.0%发生PVTT<sup>[6,7]</sup>, 在尸体解剖时发生率为44.0%-62.2%<sup>[8]</sup>。门静脉系统的微血管癌栓发病率更高, 在2 cm以下的小肝癌中为20%, 2-5 cm的肝癌中为30%-60%, 在>5 cm的肝癌中可达到60%-90%<sup>[9]</sup>。肝癌预后不佳的一个重要原因就是形成PVTT, 一旦形成, 病情发展迅速, 引起门静脉高压、黄疸、腹水、肝内外转移。未经治疗的肝癌合并PVTT的中位生存期只有2.7 mo, 不合并PVTT的中位生存期可以达到24 mo<sup>[10]</sup>。

在临床上PVTT的形成与肿瘤大小、数目、肿瘤级别、肝功能储备以及甲胎蛋白水平密切相关。目前PVTT的具体形成机制仍不清楚, 由于大多数癌栓是发生在肿瘤原发灶周围, 传统观点认为肿瘤向外直接浸润扩展导致

肝动脉-门静脉瘘从而形成PVTT。但是也有少见的癌栓类型, 其远离肝癌原发病灶, 称作异位癌栓<sup>[11]</sup>。有研究<sup>[12]</sup>认为门静脉流速低、甚至逆流、黏度高、富含营养等因素与癌栓形成有关。通过对来源于肝癌合并PVTT患者的原代培养的细胞系的研究, 发现miRNA-135a高表达, 通过抑制miRNA-135a可降低PVTT的发生率, 进而研究出FOXO1-miR-135a-MTSS1通路在癌栓形成中的作用<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[14]</sup>指出, PVTT与肝炎病毒的状态、转化生长因子的活动、miRNA-34a、CCL22以及调节性T细胞这一通路有关。

## 2 诊断和临床分型

在肝癌诊断的基础上, 若存在以下PVTT的征象<sup>[15]</sup>, 即可诊断为肝癌合并PVTT: B超提示门静脉内充满或部分填充性低回声占位; CT增强时门静脉内可见条状低密度充盈缺损影, 部分患者可见动门静脉瘘的征象。磁共振成像示门静脉占位性病变T1加权呈腔内等或低信号, 质子像及T2加权呈条状高信号, 增强示充盈缺损。磁共振门静脉成像(magnetic resonance portal vein imaging, MRP)对门静脉主干及肝内各级分支显示清晰, 能够及早发现肝内小分支的微小栓子, 利用MRP检查对肝癌PVTT分型与其他影像学检查方法比较更加准确<sup>[16]</sup>。

PVTT的诊断需要与门静脉血栓进行鉴别。门静脉血栓多继发于严重肝硬化或近期有脾脏切除和门静脉断流手术史, 诊断性口服溶栓性药物可逐渐消退。PVTT多从肝内门静脉末梢向肝外蔓延, 而门静脉血栓多由肝外门静脉向肝内门静脉分支发展。若肝癌较大, 术后出现门静脉内占位, 首先考虑为PVTT。当肝内未见明显肿瘤病灶、甲胎蛋白升高不具诊断意义以及癌栓强化不明显时, 鉴别诊断极为困难, 超声内镜下细针穿刺活检可作为选择。

PVTT的病理分型按癌栓坏死的程度、肿瘤细胞的活跃程度及有无纤维肉芽组织和新生毛细血管形成分3型: 增殖型、坏死型和机化型。手术中, 以坏死为主的PVTT较易剥离, 而增生为主与中等分支以下的PVTT与血管壁黏连紧密, 较难剥离<sup>[17]</sup>。

PVTT发生的部位和范围影响预后, 目前国际上的关于肝癌的TNM分期、BCLC分期均没有对PVTT细化分型。目前较常用的分型包括我国学者提出的程氏分型和日本的VP分



型. 程氏分型<sup>[18]</sup>依据癌栓侵犯门静脉范围分为: I型, 癌栓侵犯肝叶或肝段的门静脉分支; II型, 癌 I 栓侵犯至门静脉左支或右支; III型, 癌栓侵犯至门静脉主干; IV型, 癌栓侵犯至肠系膜上静脉; 术后病理学诊断微血管癌栓为I<sub>0</sub>型. 日本VP分型<sup>[19]</sup>中VP<sub>0</sub>代表无PVTT, VP1为门静脉III级分支癌栓, VP2为门静脉II级分支癌栓, VP3为门静脉I级分支即门脉左右支癌栓, VP4为门静脉主干癌栓. 研究表明, 程氏分型能更科学地对我国的PVTT患者进行分型、制定治疗方案及判断预后.

### 3 治疗策略

目前, 国际上对肝癌合并门静脉的诊治标准仍未达成共识, 东西方国家诊治存在差异. 欧美肝癌指南以将肝癌合并PVTT归入进展期(BCLC C期), 推荐分子靶向药物索拉非尼作为唯一治疗方法. 亚太肝脏研究协会将手术列为部分合并PVTT的肝癌患者的潜在根治性治疗手段. 我国的肝癌诊治规范中对HCC合并PVTT的治疗提出了可选用包括索拉非尼、手术、放疗及肝动脉化疗栓塞术等治疗方案.

**3.1 手术治疗** 手术适应证为: 患者全身情况可以耐受手术, 肝功能Child-Pugh分级为A级, ICG15在正常范围, 肝脏病灶可以切除, 无不可切除的肝外转移病灶, 预留肝体积可以代偿肝功能.

肝癌合并PVTT的手术方式包括: 肝癌切除术、经肝断面门静脉断端取栓术、门静脉部分切除重建术及门静脉断端取栓并内膜剥脱术. 肝切除适用于肝癌和癌栓局限在可切除的肝范围内. 门静脉取栓术包括门静脉断端取栓和门静脉切开放取栓. 常用的是肝断面门静脉断端取栓术.

肿瘤切缘与术后生存相关, 研究<sup>[20]</sup>显示肿瘤切缘>1 mm组生存时间明显长于切缘<1 mm组. 研究指出整块(*en bloc*)切除组, 总体生存率与无病生存率均优于门静脉内膜剥脱(*peeling off*)组<sup>[21]</sup>. 对此, 香港大学的研究<sup>[22]</sup>认为, 肝切除、整块切除+门静脉重建及取栓术这3种手术方法在生存率、并发症发生率、癌栓复发率上没有显著差别. 对于肝癌合并PVTT的患者, 若癌栓位于所需切除的肝段, 应争取做到整块切除, 而当癌栓累及门静脉主干或对侧时, 不应过度追求整块切除, 对于门脉中残留的癌栓行取栓术是目前较好的处理方法. 肝癌

合并PVTT的预后与取栓时的处理方法有密切关系, 癌栓切取时应阻断门静脉入肝血流或对侧主干血流<sup>[23]</sup>, 可采用球囊导管封堵术. 常规术中B超及时检测以保证癌栓吸除干净, 也有报道<sup>[24]</sup>采用膀胱镜检查门静脉分支有无癌栓残留. 研究<sup>[25]</sup>发现3D成像引导下的解剖性肝切除可提高切除率, 降低后复发风险和肿瘤相关死亡风险. 对于肝癌合并门脉左支癌栓的手术治疗, 研究<sup>[26]</sup>认为行左半肝联合尾状叶切除可获得更好的手术效果. 对于某些病例, 腹腔镜下肝切除与取栓术不失为一种安全可行的方法, 但手术技术操作难度较大. 目前认为PVTT I、II型适于手术治疗并有较好疗效, III、IV型PVTT手术治疗与介入治疗, 疗效相当. 文献报道<sup>[27]</sup>肝癌合并PVTT的围术期死亡率为0%-7.3%, 其中I、II型低于3%, 5年总体生存率10%-59%, III、IV型为0%-26.4%.

肝癌合并PVTT术后的复发率高达59%, 降低复发率是提高手术疗效的关键. 对于肝癌病灶可以切除、PVTT III型的患者是否需要术前降期, 东方肝胆医院的一项前瞻性研究<sup>[28]</sup>发现, 术前三维适型化疗可以提高术后2年生存率及无病生存率. 术前放疗降期后再手术有利于控制原发灶及癌栓, 使对侧肝脏有时间代偿增生, 降低术后复发率, 部分病例甚至可以达到降期后根治性切除的目的. 术前肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)也可以提高PVTT术后的1、3、5年总体生存率, 但仅适用于I、II型癌栓<sup>[29]</sup>. 手术前TACE有可能增加手术风险而丧失手术机会. 术后预防复发的策略包括: 术后辅助性TACE、术后口服索拉非尼、术后服用抗病毒药物. 目前的多个回顾性研究<sup>[27]</sup>证实了这些辅助治疗在降低术后复发率, 提高生存率方面的价值.

**3.2 介入治疗** 包括肝动脉灌注化疗(transarterial infusion, TAI)或TACE. TAI是治疗不可切除肝癌合并PVTT的常用方法. 已有的研究<sup>[30,31]</sup>显示: TACE的疗效优于仅行TAI或内科治疗. 对于肝癌原发灶不能切除; I、II型PVTT; Child-Pugh分级A级、肝门部有门静脉侧支循环建立的患者可选择TACE, 或联合TAI. III、IV型PVTT慎用TACE. 一般认为: 门脉左或右干癌栓不伴动静脉瘘时, 可行超选择供血动脉内栓塞; 门脉二级分支癌栓可行常规栓塞; 门脉三级分支癌栓由于癌栓的“门脉自家栓塞”作用, TACE实际上起启动门脉联合栓塞作

**□ 相关报道**  
有研究指出HCC合并PVTT手术治疗时, 整块切除在生存率方面高于门静脉内膜剥脱术及取栓术, 但有研究发现他们没有差别. 另外, 在消融治疗、介入治疗、放化疗的联合治疗方面, 还需要更多的研究.

**创新盘点**  
本文结合了最新的循证医学研究对HCC合并PVTT诊治进展进行综述。

用, 不影响TACE的效果<sup>[32,33]</sup>。国内常用栓塞剂为碘油、明胶海绵或弹簧圈。国外文献<sup>[34]</sup>显示栓塞剂直径越小对癌栓治疗效果越好。载药微球有栓塞血管及药物缓释等作用, 其疗效和安全性有待更多的研究来证实。肝癌合并PVTT行TACE治疗, 文献报道<sup>[31]</sup>围术期死亡率<1.2%, TACE治疗PVTT的效果差异很大, 完全缓解率为0%, 部分缓解率19.5%-26.3%, 稳定率42.5%-62.7%。I、II型患者的平均生存时间10.2 mo, 而III、IV型患者的平均生存时间为5.2 mo。

### 3.3 放疗

**3.3.1 外放射治疗:** 放疗是局部控制肿瘤的主要方法之一, 随着放疗技术的发展, 特别是三维适形放疗(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)、调强放疗、立体定向放射治疗、质子重离子放疗等的应用, 用于治疗肝癌特别是合并PVTT的报道越来越多, 这些放疗技术可以对病灶达到35-60 Gy的有效照射剂量, 而对肝功能损伤较小。放射治疗适用于肝功能Child-Pugh分级A级或B级、PVTT的所有类型。3D-CRT或调强放疗95%计划靶区40-60 Gy, 每次2-3 Gy。体部立体定向放疗36-40 Gy, 每次5-6 Gy<sup>[31]</sup>。回顾性研究<sup>[35]</sup>发现, 放疗总剂量与预后呈正相关, 至于总剂量的分割无明确证据。目前的文献报道多是放疗与其他治疗的联合应用。3D-CRT联合TACE治疗疗效优于单独TACE或放疗, 并建议TACE和放疗的间隔时间不超过1 mo<sup>[36]</sup>, 先行放疗对肝功能的损伤小于先TACE<sup>[37]</sup>。但也有研究认为应先行化疗再行放疗, 通过碘油的沉积可以确定放疗靶区, 先行化疗缩小肿瘤体积, 靶区缩小可以减轻肝脏损伤。

**3.3.2 内放射治疗:** 将放射性物质经肝动脉注入或直接植入瘤体内, 不仅可以杀死肿瘤周边靠门静脉供血区残存的癌细胞。对瘤区门静脉分支癌栓也可直接杀伤, 同时内放射治疗起栓塞作用, 可阻断部分癌栓血供。目前国内外报道的内放射粒子包括碘-131、碘-125(<sup>125</sup>I)、钇-90(<sup>90</sup>Y)等。国内报道<sup>[38]</sup>应用腔内<sup>125</sup>I粒子条及支架置入联合TACE治疗III型PVTT患者, 结果显示疗效优于单独TACE组。国外研究<sup>[39]</sup><sup>90</sup>Y以玻璃微球为载体, 具有内放射和肝动脉栓塞双重功能, 对I、II、III型的PVTT患者均有效, 可以显著延长生存期。研究指出经肝动脉放射性栓塞可表现出与索拉非尼相似的疗效。选择

玻璃微球与树脂微球作为放射性粒子的载体, 对于疗效无明显差别。

**3.4 系统治疗** 全身化疗适用于合并肝外转移, 肝功能Child-Pugh A级或B级的肝癌合并PVTT患者。Qin等<sup>[39]</sup>的研究结果显示含奥沙利铂的folfox4化疗方案对晚期肝癌(含PVTT)可获得部分客观疗效。索拉非尼是BCLC指南中治疗PVTT的唯一方法, 目前唯一公认可延长晚期肝癌患者生存时间的分子靶向药物。索拉非尼常与TACE、手术等其他方法联用, 并取得了不错的疗效。荟萃分析<sup>[40]</sup>指出与单独TACE组相比, TACE联合索拉非尼组能够改善肝癌合并PVTT的总体生存率、肿瘤反应率、疾病控制率。一项西方国家进行的随机对照研究<sup>[41]</sup>, 射频消融联合索拉非尼组与单纯索拉非尼组相比, 能够提高3年生存率。

**3.5 门静脉支架置入术** 门静脉支架置入不能减轻肿瘤的负荷, 可增加门静脉进入肝脏的血流, 能改善门静脉高压引起的并发症, 可为其他治疗争取时间。Zhang等<sup>[42]</sup>的研究指出, 在接受了门静脉支架置入及TACE的PVTT患者中, 放疗组的支架通畅时间长于对照组, 且1年生存率亦明显高于对照组。表明支架置入后TACE、再放疗安全、有效地适用于肝癌合并PVTT患者。

**3.6 局部治疗** 局部治疗包括无水乙醇注射、射频消融、激光消融、高能聚焦超声等等局部消融方法。局部消融治疗可快速减少肿瘤负荷, 并实现门静脉血流再通, 但也有损伤门静脉壁及胆管等风险。陆振华等<sup>[43]</sup>报道108例PVTT患者经激光消融及其他综合治疗后的1、2及3年生存率分别达55.56%、33.58%和22.38%。

## 4 展望

PVTT是肝癌浸润转移的主要特征, 是影响整体疗效的瓶颈。目前东西方国家、不同的诊治中心对肝癌合并PVTT的认识和看法存在差异。对于肝癌合并PVTT尚缺乏科学、统一的分期标准, 各种治疗方法的疗效及安全性大多是来自回顾性的研究, 缺乏大样本多中心的随机对照研究结果。另外, 管理肝癌合并PVTT这一疾病, 应当强调多学科诊治模式, 制定科学合理的诊治策略, 使患者获益最大化。东方肝胆医院根据现有的循证医学的资料, 提出了肝癌合并PVTT的规范化诊治路径图, 这也写入了《肝细胞癌合并PVTT多学科诊治中国专家

共识(2016年版)》. 我国的肝癌合并PVTT病例多, 病情复杂, 现有的专家共识推荐意见询证级别较低, 应充分利用资源, 开展更多的RCT研究来寻求更有效的诊治策略.

## 5 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 中华医学会病理学会消化病学组, 中华医学会外科学分会肝脏外科学组, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 全国肝胆肿瘤及移植病理协作组. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015版). 临床与实验病理学杂志 2015; 31: 241-246
- Lau WY, Sangro B, Chen PJ, Cheng SQ, Chow P, Lee RC, Leung T, Han KH, Poon RT. Treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: the emerging role for radioembolization using yttrium-90. *Oncology* 2013; 84: 311-318 [PMID: 23615394 DOI: 10.1159/000348325]
- Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery* 2009; 145: 9-19 [PMID: 19081470 DOI: 10.1016/j.surg.2008.09.005]
- Ikai I, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, Takayasu K, Nakanuma Y, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, Kudo M. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007; 37: 676-691 [PMID: 17617112 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00119.x]
- Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, Spamer C, Blum U, Gerok W, Blum HE. Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection--a single-center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 1998; 79: 601-605 [PMID: 9842968 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19981218)79:6<601::AID-IJC8>3.0.CO;2-F]
- A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751-755 [PMID: 9731568 DOI: 10.1002/hep.510280322]
- Liver Cancer Study Group of Japan.. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211: 277-287 [PMID: 2155591]
- Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 181-200 [PMID: 15918147 DOI: 10.1055/s-2005-871198]
- Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P, Patt YZ. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 386-391 [PMID: 9708639 DOI: 10.1097/00000421-199808000-00014]
- Guo W, Xue J, Shi J, Li N, Shao Y, Yu X, Shen F, Wu M, Liu S, Cheng S. Proteomics analysis of distinct portal vein tumor thrombi in hepatocellular carcinoma patients. *J Proteome Res* 2010; 9: 4170-4175 [PMID: 20583822 DOI: 10.1021/pr100412w]
- 董磊, 刘兰芬, 李新民, 苗凤君. 肝癌门静脉癌栓形成原因的探讨. 中国超声医学杂志 1999; 15: 422-423
- Liu S, Guo W, Shi J, Li N, Yu X, Xue J, Fu X, Chu K, Lu C, Zhao J, Xie D, Wu M, Cheng S, Liu S. MicroRNA-135a contributes to the development of portal vein tumor thrombus by promoting metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 389-396 [PMID: 21888875 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.008]
- Sun JX, Shi J, Li N, Guo WX, Wu MC, Lau WY, Cheng SQ. Portal vein tumor thrombus is a bottleneck in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 452-458 [PMID: 28154776 DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0059]
- Catalano OA, Choy G, Zhu A, Hahn PF, Sahani DV. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2010; 254: 154-162 [PMID: 20032150 DOI: 10.1148/radiol.09090304]
- 胡建新, 刘秀颀, 李海月, 马艳萍, 董国华, 李德民. 磁共振门静脉成像对肝癌门静脉癌栓的诊断价值与临床应用. 河北医学 2015; 37: 393-394
- 胡建新, 刘秀颀, 李德民, 董国华, 李海月. 肝癌门静脉癌栓影像学分型与临床病理分型的对比研究. 河北医学 2015; 37: 88-89
- Shuqun C, Mengchao W, Han C, Feng S, Jiahe Y, Guanghui D, Wenming C, Peijun W, Yuxiang Z. Tumor thrombus types influence the prognosis of hepatocellular carcinoma with the tumor thrombi in the portal vein. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 499-502 [PMID: 17523307]
- . The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Liver Cancer Study Group of Japan. *Jpn J Surg* 1989; 19: 98-129 [PMID: 2659865 DOI: 10.1007/BF02471576]
- Kondo K, Chijiwa K, Kai M, Otani K, Nagaike K, Ohuchida J, Hiyoshi M, Nagano M. Surgical strategy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus based on prognostic factors. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1078-1083 [PMID: 19296182 DOI: 10.1007/s11605-009-0854-2]
- Zhang YF, Le Y, Wei W, Zou RH, Wang JH, OuYang HY, Xiao CZ, Zhong XP, Shi M, Guo RP. Optimal surgical strategy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a propensity score analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 38845-38856 [PMID: 27072577 DOI: 10.18632/oncotarget.8642]
- Chok KS, Cheung TT, Chan SC, Poon RT, Fan ST, Lo CM. Surgical outcomes in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis. *World J Surg* 2014; 38: 490-496 [PMID: 24132826 DOI: 10.1007/s00268-013-2290-4]
- 樊嘉, 吴志全, 周俭. 肝细胞癌伴门静脉癌栓不同治疗方法的比较. 中华肿瘤杂志 2000; 22: 247-249
- Li N, Wei XB, Cheng SQ. Application of

## 应用要点

本文对HCC合并PVTT进行诊断和分型, 对治疗策略的选择极其重要.



## □ 同行评价

本文总结了近几年HCC合并PVTT的治疗相关进展, 对该类疾病的诊治有一定指导价值。本文内容新颖, 文章语言简洁, 结构清晰。

- 25 Wei XB, Xu J, Li N, Yu Y, Shi J, Guo WX, Cheng HY, Wu MC, Lau WY, Cheng SQ. The role of three-dimensional imaging in optimizing diagnosis, classification and surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 287-295 [PMID: 27017169 DOI: 10.1016/j.hpb.2015.10.007]
- 26 Li H, Li B, Wei Y. Hepatocellular carcinoma patients with left portal vein tumor thrombus may benefit from left hemi-hepatectomy with caudate lobectomy. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1451-1455 [PMID: 23492014 DOI: 10.5754/hge13045]
- 27 程树群, 杨甲梅, 沈峰, 周伟平, 王义, 丛文铭, 程红岩, 孟岩, 刘允怡. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治 - 东方肝胆外科医院专家共识. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 582-590
- 28 Li N, Feng S, Xue J, Wei XB, Shi J, Guo WX, Lau WY, Wu MC, Cheng SQ, Meng Y. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 549-556 [PMID: 27317960 DOI: 10.1016/j.hpb.2016.04.003]
- 29 Zhang YF, Guo RP, Zou RH, Shen JX, Wei W, Li SH, OuYang HY, Zhu HB, Xu L, Lao XM, Shi M. Efficacy and safety of preoperative chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a prospective comparative study. *Eur Radiol* 2016; 26: 2078-2088 [PMID: 26396105 DOI: 10.1007/s00330-015-4021-8]
- 30 Chung GE, Lee JH, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology* 2011; 258: 627-634 [PMID: 21273524 DOI: 10.1148/radiol.10101058]
- 31 全国肝癌合并癌栓诊治研究协作组. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治 - 中国专家共识(2016年版). *中华消化外科杂志* 2016; 15: 411-416
- 32 卢伟, 李彦豪, 陈勇, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐. TACE对有门脉主干癌栓肝癌患者肝功能的影响及疗效分析. *临床放射学杂志* 2002; 21: 139-142
- 33 自爱国, 郑传胜. 肝癌门静脉癌栓的介入治疗. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 489-492
- 34 Chern MC, Chuang VP, Liang CT, Lin ZH, Kuo TM. Transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: safety, efficacy, and prognostic factors. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 32-40 [PMID: 24290099 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.10.013]
- 35 Xi M, Zhang L, Zhao L, Li QQ, Guo SP, Feng ZZ, Deng XW, Huang XY, Liu MZ. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis. *PLoS One* 2013; 8: e63864 [PMID: 23737955 DOI: 10.1371/journal.pone.0063864]
- 36 Li XL, Guo WX, Hong XD, Yang L, Wang K, Shi J, Li N, Wu MC, Cheng SQ. Efficacy of the treatment of transarterial chemoembolization combined with radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A propensity score analysis. *Hepatol Res* 2016; 46: 1088-1098 [PMID: 26783741 DOI: 10.1111/hepr.12657]
- 37 Kang J, Nie Q, DU R, Zhang L, Zhang J, Li Q, Li J, Qi W. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 43-50 [PMID: 24649306 DOI: 10.3892/mco.2013.196]
- 38 Yang M, Fang Z, Yan Z, Luo J, Liu L, Zhang W, Wu L, Ma J, Yang Q, Liu Q. Transarterial chemoembolisation (TACE) combined with endovascular implantation of an iodine-125 seed strand for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis versus TACE alone: a two-arm, randomised clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 211-219 [PMID: 24374800 DOI: 10.1007/s00432-013-1568-0]
- 39 Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, Yang TS, Bhudhisawasdi V, Kang WK, Zhou Y, Lee JH, Sun Y. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3501-3508 [PMID: 23980077 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.5643]
- 40 Zhang X, Wang K, Wang M, Yang G, Ye X, Wu M, Cheng S. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib versus TACE for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 29416-29427 [PMID: 28177886 DOI: 10.18632/oncotarget.15075]
- 41 Giorgio A, Merola MG, Montesarchio L, Merola F, Santoro B, Coppola C, Gatti P, Amendola F, Di Sarno A, Calvanese A, Matteucci P, Giorgio V. Sorafenib Combined with Radio-frequency Ablation Compared with Sorafenib Alone in Treatment of Hepatocellular Carcinoma Invading Portal Vein: A Western Randomized Controlled Trial. *Anticancer Res* 2016; 36: 6179-6183 [PMID: 27793949 DOI: 10.21873/anticancer.11211]
- 42 Zhang XB, Wang JH, Yan ZP, Qian S, Du SS, Zeng ZC. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: treatment with 3-dimensional conformal radiotherapy after portal vein stenting and transarterial chemoembolization. *Cancer* 2009; 115: 1245-1252 [PMID: 19156918 DOI: 10.1002/cncr.24139]
- 43 陆振华, 沈峰, 袁国新, 施乐华, 宗明, 杨家和, 郭佳, 吴孟超. 激光消融治疗肝癌门静脉癌栓93例报告. *中华肿瘤杂志* 2007; 29: 449-452

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



# 精准医疗时代重新审视胆管癌的诊治

孙 艳, 迟宝荣

孙艳, 吉林大学第二医院肿瘤血液内科 吉林省长春市 130041

迟宝荣, 吉林大学第一医院消化内科 吉林省长春市 130021

迟宝荣, 教授, 博士生导师, 主要从事肝胆疾病的研究.

基金项目: 吉林省国际科技合作基金资助项目, No. 20160414037GH.

作者贡献分布: 本文由孙艳撰写; 迟宝荣审校与修改.

通讯作者: 迟宝荣, 教授, 博士生导师, 130021, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学第一医院消化内科. [chibr@jlu.edu.cn](mailto:chibr@jlu.edu.cn) 电话: 0431-88782528

收稿日期: 2017-04-28  
修回日期: 2017-06-20  
接受日期: 2017-06-27  
在线出版日期: 2017-08-28

## Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma in era of precision medicine

Yan Sun, Bao-Rong Chi

Yan Sun, Department of Oncology and Hematology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China

Bao-Rong Chi, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Supported by: International Scientific and Technological Cooperation Projects of Jilin Province, No. 20160414037GH.

Correspondence to: Bao-Rong Chi, Professor, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Street, Changchun 130021, Jilin Province, China. [chibr@jlu.edu.cn](mailto:chibr@jlu.edu.cn)

Received: 2017-04-28  
Revised: 2017-06-20  
Accepted: 2017-06-27

Published online: 2017-08-28

## Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is a kind of relatively rare biliary system malignant tumor that has an extremely poor prognosis due to the lack of understanding of the molecular pathogenesis and the shortage of effective therapeutic methods. The adoption of precision medicine and cancer genomic profiling enhance our understanding of tumor molecular pathogenesis and can help identify potential therapeutic targets. Research has identified significant differences between intrahepatic and extrahepatic CCA, including epidemiology, etiology, molecular mechanisms, therapeutic methods and prognosis. The first important step towards personalized precise medicine strategy is classification of CCA and identification of the unique characteristics of each subtype. Hopefully, the acquisition and integration of omics information of CCA subtypes, and based on this, the development of effective targeted therapy will improve the prognosis and overall survival of patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Perihilar cholangiocarcinoma; Distal cholangiocarcinoma; Molecular aberrations; Precision medicine

Sun Y, Chi BR. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma in era of precision medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2167-2173 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2167.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2167>

## 背景资料

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一类相对不常见的胆管系统恶性肿瘤, 在近10年来肿瘤治疗取得进展的时代, CCA依然具有极其不良的预后, 总5年生存率<10%。近年来研究揭示肝内、外CCA无论流行病学、病因、分子发病机制、诊治方法和预后都存在较大差异。精准医疗计划的提出和大量分析癌症基因组数据, 有助于对肿瘤分子发病机制深入了解以及发现潜在治疗靶点。

## 同行评议者

王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科(普外二科); 赵礼金, 主任医师, 遵义医学院附属医院肝胆外科

## 研究前沿

“精准医疗计划”致力于治愈癌症和糖尿病等疾病, 肿瘤在分子遗传学上的异质性和对治疗反应的差异使其成为开展实施精准医疗的最佳领域。组学大数据时代和二代测序等生物技术的发展使获得与患者分子生物病理学、基因表达特征相匹配的个体化诊断和治疗成为可能。

## 摘要

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一类相对少见的胆系恶性肿瘤。目前极其不良的预后源于对其分子发病机制认识不足和有效治疗方法的匮乏。精准医疗计划的提出和大量分析癌症基因组数据, 有助于对肿瘤分子发病机制深入了解以及发现潜在治疗靶点。近年来研究证实肝内、外CCA无论流行病学、病因、分子发病机制、诊治方法和预后都存在较大差异, 将CCA按肝内CCA、肝门部CCA和远端CCA分类并深入研究各型生物学特性是迈向精准个体化医疗战略中重要的第一步。相信随着基础和临床研究的深入, CCA各型组学信息的获得、整合和以此为据实施的精准靶向治疗, 将改善患者预后, 提高总生存率。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝内胆管癌; 肝门部胆管癌; 远端胆管癌; 分子变异; 精准医疗

**核心提要:** 将胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)按肝内CCA、肝门部CCA和远端CCA分类并深入研究各型生物学特性是迈向精准个体化医疗战略中重要的第一步。随着基础和临床研究的深入, CCA各型组学信息的获得、整合和以此为据实施的精准靶向治疗, 将改善患者预后, 提高总生存率。

孙艳, 迟宝荣. 精准医疗时代重新审视胆管癌的诊治. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2167-2173 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2167.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2167>

## 0 引言

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一类相对不常见的胆管系统恶性肿瘤, 在近10年来肿瘤治疗取得进展的时代, CCA依然具有极其不良的预后, 总5年生存率<10%<sup>[1]</sup>。目前唯一可治愈的方法仍是手术切除, 但仅约1/3的患者初诊时是可切除病灶, 且切除后的复发率也很高<sup>[2]</sup>。至于局部晚期不可切除和复发、转移的患者更是缺乏能明显改善预后的有效措施<sup>[3]</sup>。诊疗手段的匮乏源于对该疾病认知的不足。精准医疗计划的提出和大量分析癌症基因组数据, 有助于对肿瘤分子发病机制深入了解以及发现潜

在治疗靶点<sup>[4,5]</sup>。精准医疗是与患者分子生物病理学特征相匹配的个体化诊断和治疗策略, 故在此新时代下重新审视CCA诊治中存在的问题、梳理该领域近期探索性基础和临床研究结果, 提出针对性合理化建议, 对提高CCA诊治、改善预后大有裨益。

## 1 加强CCA亚型分类

CCA是胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤的统称。根据解剖部位不同又分为来源于肝内胆管树的肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)和肝实质以外的肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, eCCA), 后者又以胆囊管与肝总管汇合点为界分为肝门部胆管癌(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA或Klatskin瘤)和远端胆管癌(distal cholangiocarcinoma, dCCA), dCCA不包括壶腹癌。3者发病构成比分别为iCCA 10%-20%、pCCA 50%及dCCA 30%-40%<sup>[6]</sup>。将CCA按上述亚型分类并深入研究各型生物学特性是迈向精准个体化医疗战略中重要的第一步<sup>[7]</sup>。究其原因如下: 既往CCA领域的研究, 如识别基因和表观遗传学变异、差异蛋白表达和组织、体液疾病生物标记等, 常将iCCA、pCCA和dCCA作为一组, 一些时候也包括胆囊癌或壶腹癌。但近年来大量的研究<sup>[8-10]</sup>逐渐揭示肝内、外CCA无论流行病学、病因、分子发病机制、诊治方法和预后都存在较大差异。

(1)流行病学研究<sup>[11,12]</sup>显示全球范围内iCCA和eCCA具有不同的发病趋势: iCCA发病率大幅增加, 但eCCA保持稳定, 甚至轻度下降; (2)CCA细胞起源不同: iCCA可能起源于肝细胞的转分化或肝祖细胞, 然而eCCA来源于胆管上皮或胆管附属腺体, 不同的细胞来源势必具有不同的生物学特性<sup>[13-15]</sup>; (3)基因组分析<sup>[16]</sup>揭示iCCA和eCCA具有不同的体细胞突变: 二代测序技术和组学大数据分析已明确揭示CCA各亚型基因组和转录组的差异。如近期一项最大的关于识别eCCA潜在药理靶标基因组突变分析的研究<sup>[17,18]</sup>, 包括*KRAS*、*ERBB2*、*PTEN*等基因, 引人注意的是未发现异柠檬酸脱氢酶1和2(isocitrate dehydrogenase 1/2, *IDH1/2*)基因突变或表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor 2, *FGFR2*)基因融合, 而这两个突变被认为是iCCA中重要



的潜在靶点. 基于上述, CCA是一类高度异质性的肿瘤, 对于疑似CCA的患者, 为探索其分子发病机制、生物标记和优化治疗等, 首先应明确区分iCCA、pCCA和dCCA亚型.

## 2 识别CCA各亚型分子变异

CCA目前尚无治愈性的药物治疗, 也无分子靶向治疗被批准用于治疗. 发展潜在治愈性疗效的药物治疗策略受限于CCA分子和基因的异质性. 新一代测序技术时代的到来让发现潜在的靶标和可操作的分子改变成为可能. CCA精准医疗有赖于加强对各亚型包括驱动突变在内的分子和基因变异的理解.

**2.1 iCCA中分子变异和靶向治疗** iCCA中值得关注的分子变异是*FGFR2*基因融合. 多项研究<sup>[19-22]</sup>显示约10%-14%的iCCA患者中存在几种不同的*FGFR2*基因融合, 如*FGFR2-BICC1*、*FGFR2-AHCYL1*、*FGFR2-TACC3*和*FGFR2-KIAA 1598*. Sia等<sup>[23]</sup>开展的一项107例iCCA患者*FGFR2*融合突变(*FGFR2-PPH1N1*、*FGFR2-BICC1*)分析显示, 高达45%(48/107)的个体有至少一种*FGFR2*基因融合. 有研究<sup>[20]</sup>表明携带*FGFR2*融合突变的iCCA具有特异的临床和病理特征, 存在*FGFR2*基因融合具有生存优势, 可能有预后意义. 但也有研究<sup>[22]</sup>显示在亚洲iCCA人群中*FGFR2*基因融合没有影响总生存、临床分期或肿瘤分化. 后续的临床前研究<sup>[24]</sup>显示在细胞和小鼠动物实验中选择性抑制*FGFR2*融合突变具有抗肿瘤疗效. 应用抑制剂针对上述突变实施精准医疗的临床试验结果也相当令人鼓舞. 一项II期临床试验<sup>[25]</sup>应用BGJ398(一种*FGFR*小分子激酶抑制剂)治疗具有*FGFR2*基因融合或其他*FGFR*基因改变的既往含铂方案化疗失败的晚期CCA患者, 中期结果获得了高达82%的疾病控制率. 目前还有多项应用各种选择性或非选择性小分子激酶抑制剂和单克隆抗体精准靶向*FGFR*基因变异的I期、II期临床试验正在进行中<sup>[26-28]</sup>, 预计陆续获得的结果将有助于提高CCA疗效.

*IDH1/2*基因突变是iCCA中另一相对频发的基因改变<sup>[29,30]</sup>, iCCA中占23%-28%, 而pCCA和dCCA仅占0%-7%<sup>[31,32]</sup>. 一项94例手术切除CCA患者组织病理分析显示*IDH*突变与组织低分化相关, 在此项研究<sup>[31]</sup>中, 相比无*IDH*突变的患者, 有突变者显示具有更好的手术切除后

1年生存率. 在一项326例iCCA患者的研究<sup>[33]</sup>中也观察到了*IDH*突变的良性预后意义, *IDH*突变与肿瘤切除后更长的总生存和复发时间相关. 然而, 随后的一些研究<sup>[30]</sup>提示*IDH1/2*基因突变的预后意义尚不清楚. 目前这些有关*IDH1/2*基因突变预后意义的研究结果似乎相互矛盾. 有研究者考虑到先前的研究是针对早期或可切除的病例, 而*IDH*抑制剂的靶向治疗主要用于不可切除的晚期iCCA. 因此进一步研究了104例不可切除或晚期iCCA患者*IDH*突变与预后的关系, 结果也未显示明显影响总生存<sup>[34]</sup>. 且不论*IDH1/2*基因突变是否具有预后意义, 其在几种恶性肿瘤中频发也让人推测针对此突变的抑制可能具有疗效. 目前在研的AG-221, 一种口服可利用选择性*IDH2*突变抑制剂, 已获得美国食品和药物管理局快速通道资格, 在多个I期、II期多中心临床实验中评估对具有*IDH2*突变包括iCCA在内的晚期实体瘤的疗效(NCT02273739).

**2.2 pCCA和dCCA中分子变异和靶向治疗** 相比iCCA, 有关pCCA和dCCA的研究较少. 目前多数CCA基因组分析的研究将pCCA和dCCA都归于肝外CCA组, 因此在这两种亚型识别的分子变异和潜在治疗靶点有大量重叠. 蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)是一个依赖cAMP的蛋白激酶, PRKACA和PRKACB是PKA催化亚基, 属丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员<sup>[35]</sup>. 近来有研究者在pCCA/dCCA中检测到PKA信号通路成员与线粒体ATP合成酶亚单位-*ATP1B*基因融合. 部分患者存在*ATP1B-PRKACA*、*ATP1B-PRKACB*基因融合, 这些融合显著刺激*PRKACA*和*PRKACB*基因的表达以及随之下游MAPK信号通路激活<sup>[35]</sup>. 异喹啉H89是一种小分子PKA抑制剂, 已观察到能显著抑制CCA细胞的增殖<sup>[36]</sup>. *ELF3*编码E26转化特异的转录因子, 在多个细胞过程中对调节几个基因具有重要的作用<sup>[37]</sup>. 通过与启动子区域的相互作用*ELF3*提高*TGFBR2*和*EGF1*转录激活, 后者是两个已知的抑癌基因<sup>[38]</sup>. 有研究<sup>[35]</sup>表明约9.5%的eCCA中发现*ELF3*基因突变. 功能性研究证实*ELF3*基因敲除可促进上皮细胞的运动和侵袭<sup>[39]</sup>.

**2.3 CCA各型共有的分子变异和靶向治疗** 尽管每个CCA亚型各有独特的基因变异, 但也有些相同的分子改变出现在所有亚型中<sup>[40-44]</sup>. 如

**相关报道** 肿瘤是精准医学致力的重要领域, 精准医学引领下的肺癌、胃癌、乳腺癌等肿瘤的治疗已有长足进展. 随着多种肿瘤精准医学基础和临床研究的深入, 将提高患者生存、改善预后.

### 创新盘点

精准医疗新时代下重新审视CCA诊治中存在的问题、梳理该领域近期探索性基础和临床研究结果, 提出针对性合理化建议, 对提高CCA诊治、改善预后大有裨益。

*K-ras*突变和PI3K-AKT-mTOR通路激活是多种肿瘤中最频发的改变, 在细胞癌变中具有重要的作用<sup>[45-47]</sup>。原癌基因*K-ras*激活突变也是CCA中一个最常出现的基因改变。*K-ras*突变率在pCCA/dCCA中约40%, iCCA中约9%-24%<sup>[29,30]</sup>。这些突变具有预后价值, 携带*K-ras*突变的患者显示更差的无疾病进展时间和总生存<sup>[29,48]</sup>, 且更容易出现临近器官的侵袭和R1切缘状态<sup>[30]</sup>。*K-ras*激活导致包括PI3K-AKT-mTOR和Raf/MEK/ERK在内的下游效应通路的上调。目前, 尚无直接有效的*K-ras*抑制剂, 因此针对该突变的治疗方法是抑制其下游通路。司美替尼(selumetinib), 一种选择性MEK1/2抑制剂, 在治疗晚期CCA的II期临床试验中已显示出疗效<sup>[28]</sup>。随后应用司美替尼联合吉西他滨和顺铂治疗晚期CCA的I期临床试验显示6.4 mon中位无疾病进展生存和可耐受的不良反应<sup>[49]</sup>。

### 3 问题及展望

CCA虽是少发的恶性肿瘤, 但早期诊断率低, 总体预后极差。患者总生存的提高有赖于加强对分子发病机制的认识和识别预测诊断、预后和治疗的生物标记。大量研究已证实iCCA和eCCA在病因、分子发病机制、诊治和预后等方面存在较大差异, 因此研究CCA分子发病机制、生物标记等首先应将患者按iCCA、pCCA和dCCA分型。纵观前期各亚型CCA的研究已获得了不少有用的数据。但目前对发病人数居多的pCCA和dCCA认识较少, 这是今后需加强的研究领域。再有, 发现肿瘤中驱动突变等基因异常并开展临床试验实施精准靶向治疗是提高患者生存的有效方法。各型CCA中进行的临床试验已有不少可喜的结果, 未来需注意的是, 目前已不适宜将所有CCA患者纳入一个临床试验中, 有效精细设计的临床试验应首先将CCA患者分层, 依据解剖部位亚型、驱动基因突变和疾病分期进行分层开展的临床试验是未来发展的方向<sup>[50]</sup>。

### 4 结论

“精准医疗计划”致力于治愈癌症和糖尿病等疾病, 肿瘤在分子遗传学上的异质性和对治疗反应的差异使其成为开展实施精准医疗的最佳领域。组学大数据时代和二代测序等生物技术的发展使获得与患者分子生物病理

学、基因表达特征相匹配的个体化诊断和治疗成为可能。相信随着基础和临床研究的深入, iCCA、pCCA和dCCA各型组学信息的获得、整合和以此为据实施的精准靶向治疗将改善CCA患者预后, 提高总生存率。

### 5 参考文献

- 1 Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009; 136: 1134-1144 [PMID: 19245868 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.038]
- 2 Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61: 1657-1669 [PMID: 22895392 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301748]
- 3 Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 13-21.e1; quiz e3-e4 [PMID: 22982100 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.09.009]
- 4 Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793-795 [PMID: 25635347 DOI: 10.1056/NEJMp1500523]
- 5 Reardon S. Precision-medicine plan raises hopes. *Nature* 2015; 517: 540 [PMID: 25631425 DOI: 10.1038/nature.2015.16774]
- 6 Tomaszewski JG, DeLaPena L, Gantz SB, Beranto DL, Woolery-Antill M, DiLorenzo K, Molenda J, Folts S. The immune system and cancer. *Cancer Nurs* 1995; 18: 313-328; quiz 329-330 [PMID: 7664259 DOI: 10.1093/annonc/mdw324]
- 7 Byrling J, Andersson B, Andersson R, Marko-Varga G. Cholangiocarcinoma--current classification and challenges towards personalised medicine. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 641-643 [PMID: 26806118 DOI: 10.3109/00365521.2015.1127409]
- 8 Rizvi S, Borad MJ, Patel T, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: molecular pathways and therapeutic opportunities. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 456-464 [PMID: 25369307 DOI: 10.1055/s-0034-1394144]
- 9 Cardinale V, Bragazzi MC, Carpio G, Torrice A, Fraveto A, Gentile R, Pasqualino V, Melandro F, Aliberti C, Bastianelli C, Brunelli R, Berloco PB, Gaudio E, Alvaro D. Cholangiocarcinoma: increasing burden of classifications. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2: 272-280 [PMID: 24570958 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2013.10.02]
- 10 Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215-1229 [PMID: 24140396 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.013]
- 11 Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 221-232 [PMID: 25966423 DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.003]
- 12 Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of

- cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125 [PMID: 15192785 DOI: 10.1055/s-2004-828889]
- 13 Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, Lind GE, Folseraas T, Forbes SJ, Fouassier L, Geier A, Calvisi DF, Mertens JC, Trauner M, Benedetti A, Maroni L, Vaquero J, Macias RI, Raggi C, Perugorria MJ, Gaudio E, Boberg KM, Marin JJ, Alvaro D. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 261-280 [PMID: 27095655 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.51]
  - 14 Sekiya S, Suzuki A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *J Clin Invest* 2012; 122: 3914-3918 [PMID: 23023701 DOI: 10.1172/JCI63065]
  - 15 Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenberghe W, Verslype C, Laleman W, Pirenne J, Aerts R, Yano H, Nevens F, Topal B, Roskams T. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* 2012; 55: 1876-1888 [PMID: 22271564 DOI: 10.1002/hep.25595]
  - 16 Putra J, de Abreu FB, Peterson JD, Pipas JM, Mody K, Amos CI, Tsongalis GJ, Suriawinata AA. Molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma using next generation sequencing. *Exp Mol Pathol* 2015; 99: 240-244 [PMID: 26189129 DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.07.005]
  - 17 Moeini A, Sia D, Bardeesy N, Mazzaferro V, Llovet JM. Molecular Pathogenesis and Targeted Therapies for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 291-300 [PMID: 26405193 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3296]
  - 18 Lee H, Wang K, Johnson A, Jones DM, Ali SM, Elvin JA, Yelensky R, Lipson D, Miller VA, Stephens PJ, Javle M, Ross JS. Comprehensive genomic profiling of extrahepatic cholangiocarcinoma reveals a long tail of therapeutic targets. *J Clin Pathol* 2016; 69: 403-408 [PMID: 26500333 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203394]
  - 19 Borad MJ, Champion MD, Egan JB, Liang WS, Fonseca R, Bryce AH, McCullough AE, Barrett MT, Hunt K, Patel MD, Young SW, Collins JM, Silva AC, Condjella RM, Block M, McWilliams RR, Lazaridis KN, Klee EW, Bible KC, Harris P, Oliver GR, Bhavsar JD, Nair AA, Middha S, Asmann Y, Kocher JP, Schahl K, Kipp BR, Barr Fritcher EG, Baker A, Aldrich J, Kurdoglu A, Izatt T, Christoforides A, Cherni I, Nasser S, Reiman R, Phillips L, McDonald J, Adkins J, Mastrian SD, Placek P, Watanabe AT, Lobello J, Han H, Von Hoff D, Craig DW, Stewart AK, Carpten JD. Integrated genomic characterization reveals novel, therapeutically relevant drug targets in FGFR and EGFR pathways in sporadic intrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004135 [PMID: 24550739 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004135]
  - 20 Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmataz G, Murphy SJ, McWilliams RR, Hart SN, Halling KC, Roberts LR, Gores GJ, Couch FJ, Zhang L, Borad MJ, Kipp BR. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45: 1630-1638 [PMID: 24837095 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.03.014]
  - 21 Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, Lee HJ, Sheehan CE, Otto GA, Palmer G, Yelensky R, Lipson D, Morosini D, Hawryluk M, Catenacci DV, Miller VA, Churi C, Ali S, Stephens PJ. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19: 235-242 [PMID: 24563076 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0352]
  - 22 Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shiota T, Hama N, Nakamura H, Ojima H, Furuta K, Shimada K, Okusaka T, Kosuge T, Shibata T. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2014; 59: 1427-1434 [PMID: 24122810 DOI: 10.1002/hep.26890]
  - 23 Sia D, Losic B, Moeini A, Cabellos L, Hao K, Revill K, Bonal D, Miltiadous O, Zhang Z, Hoshida Y, Cornella H, Castillo-Martin M, Pinyol R, Kasai Y, Roayaie S, Thung SN, Fuster J, Schwartz ME, Waxman S, Cordon-Cardo C, Schadt E, Mazzaferro V, Llovet JM. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PHILN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2015; 6: 6087 [PMID: 25608663 DOI: 10.1038/ncomms7087]
  - 24 Rizvi S, Yamada D, Hirsova P, Bronk SF, Werneburg NW, Krishnan A, Salim W, Zhang L, Trushina E, Truty MJ, Gores GJ. A Hippo and Fibroblast Growth Factor Receptor Autocrine Pathway in Cholangiocarcinoma. *J Biol Chem* 2016; 291: 8031-8047 [PMID: 26826125 DOI: 10.1074/jbc.M115.698472]
  - 25 Javle MM, Shroff RT, Zhu A, Sadeghi S, Choo S, Borad MJ, Lowery MA, El-Khoueiry A, Macarulla T, Philip PA, Oh DY, Cutsem EV, Yeh KH, Isaacs R, McGarry C, Sen S, Bekaii-Saab TS. A phase 2 study of BGJ398 in patients (pts) with advanced or metastatic FGFR altered cholangiocarcinoma (CCA) who failed or are intolerant to platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016; abstr 335
  - 26 Hall TG, Yu Y, Eathiraj S, Wang Y, Savage RE, Lapierre JM, Schwartz B, Abbadessa G. Preclinical Activity of ARQ 087, a Novel Inhibitor Targeting FGFR Dysregulation. *PLoS One* 2016; 11: e0162594 [PMID: 27627808 DOI: 10.1371/journal.pone.0162594]
  - 27 Tan L, Wang J, Tanizaki J, Huang Z, Aref AR, Rusan M, Zhu SJ, Zhang Y, Ercan D, Liao RG, Capelletti M, Zhou W, Hur W, Kim N, Sim T, Gaudet S, Barbie DA, Yeh JR, Yun CH, Hammerman PS, Mohammadi M, Jänne PA, Gray NS. Development of covalent inhibitors that can overcome resistance to first-generation FGFR kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E4869-E4877 [PMID: 25349422 DOI: 10.1073/pnas.1403438111]
  - 28 Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, Saji M, Goff L, Kauh JS, O'Neil BH, Balsom S, Balint C,

#### 应用要点

肝内CCA、肝门部CCA和远端CCA各型组学信息的获得、整合和以此为据实施的精准靶向性治疗将改善CCA患者预后, 提高总生存。



# ■名词解释

精准医疗: 与患者分子生物学特征相匹配的个体化诊断和治疗策略;

肝内胆管癌 (iCCA): 源于肝内胆管树的胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤;

肝门部胆管癌 (pCCA): 肝实质以外、胆囊管与肝总管汇合点以上的胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤;

远端胆管癌 (dCCA): 胆囊管与肝总管汇合点以下的胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤。

- Lierseemann R, Vasko VV, Bloomston M, Marsh W, Doyle LA, Ellison G, Grever M, Ringel MD, Villalona-Calero MA. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2357-2363 [PMID: 21519026 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9473]
- 29 Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, Zuo M, Zinner R, Hong D, Meric-Bernstam F, Janku F, Crane CH, Mishra L, Vauthey JN, Wolff RA, Mills G, Javle M. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014; 9: e115383 [PMID: 25536104 DOI: 10.1371/journal.pone.0115383]
- 30 Zhu AX, Borger DR, Kim Y, Cosgrove D, Ejaz A, Alexandrescu S, Groeschl RT, Deshpande V, Lindberg JM, Ferrone C, Sempoux C, Yau T, Poon R, Popescu I, Bauer TW, Gamblin TC, Gigot JF, Anders RA, Pawlik TM. Genomic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma: refining prognosis and identifying therapeutic targets. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3827-3834 [PMID: 24889489 DOI: 10.1245/s10434-014-3828-x]
- 31 Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, Barr Fritcher EG, Graham RP, Zhang L, Highsmith WE, Zhang J, Roberts LR, Gores GJ, Halling KC. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2012; 43: 1552-1558 [PMID: 22503487 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.12.007]
- 32 Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, Lopez HU, Fantin VR, Straley KS, Schenkein DP, Hezel AF, Ancukiewicz M, Liebman HM, Kwak EL, Clark JW, Ryan DP, Deshpande V, Dias-Santagata D, Ellisen LW, Zhu AX, Iafrate AJ. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *Oncologist* 2012; 17: 72-79 [PMID: 22180306 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0386]
- 33 Wang P, Dong Q, Zhang C, Kuan PF, Liu Y, Jeck WR, Andersen JB, Jiang W, Savich GL, Tan TX, Auman JT, Hoskins JM, Misher AD, Moser CD, Yourstone SM, Kim JW, Cibulskis K, Getz G, Hunt HV, Thorgeirsson SS, Roberts LR, Ye D, Guan KL, Xiong Y, Qin LX, Chiang DY. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene* 2013; 32: 3091-3100 [PMID: 22824796 DOI: 10.1038/onc.2012.315]
- 34 Goyal L, Govindan A, Sheth RA, Nardi V, Blaszkowsky LS, Faris JE, Clark JW, Ryan DP, Kwak EL, Allen JN, Murphy JE, Saha SK, Hong TS, Wo JY, Ferrone CR, Tanabe KK, Chong DQ, Deshpande V, Borger DR, Iafrate AJ, Bardeesy N, Zheng H, Zhu AX. Prognosis and Clinicopathologic Features of Patients With Advanced Stage Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant and IDH Wild-Type Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2015; 20: 1019-1027 [PMID: 26245674 DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0210]
- 35 Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M, Hama N, Hosoda F, Urushidate T, Ohashi S, Hiraoka N, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Kosuge T, Miyagawa S, Shibata T. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47: 1003-1010 [PMID: 26258846 DOI: 10.1038/ng.3375]
- 36 Loilome W, Juntana S, Namwat N, Bhudhisawasdi V, Puapairoj A, Sripa B, Miwa M, Saya H, Riggins GJ, Yongvanit P. PRKAR1A is overexpressed and represents a possible therapeutic target in human cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 2011; 129: 34-44 [PMID: 20824711 DOI: 10.1002/ijc.25646]
- 37 Oliver JR, Kushwah R, Hu J. Multiple roles of the epithelium-specific ETS transcription factor, ESE-1, in development and disease. *Lab Invest* 2012; 92: 320-330 [PMID: 22157719 DOI: 10.1038/labinvest.2011.186]
- 38 Gingras MC, Covington KR, Chang DK, Donehower LA, Gill AJ, Ittmann MM, Creighton CJ, Johns AL, Shinbrot E, Dewal N, Fisher WE; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Pilarsky C, Grützmann R, Overman MJ, Jamieson NB, Van Buren G 2nd, Drummond J, Walker K, Hampton OA, Xi L, Muzny DM, Doddapaneni H, Lee SL, Bellair M, Hu J, Han Y, Dinh HH, Dahdouli M, Samra JS, Bailey P, Waddell N, Pearson JV, Harliwong I, Wang H, Aust D, Oien KA, Hruban RH, Hodges SE, McElhany A, Saengboonmee C, Duthie FR, Grimmond SM, Biankin AV, Wheeler DA, Gibbs RA. Ampullary Cancers Harbor ELF3 Tumor Suppressor Gene Mutations and Exhibit Frequent WNT Dysregulation. *Cell Rep* 2016; 14: 907-919 [PMID: 26804919 DOI: 10.1016/j.celrep.2015.12.005]
- 39 Yachida S, Wood LD, Suzuki M, Takai E, Totoki Y, Kato M, Luchini C, Arai Y, Nakamura H, Hama N, Elzawahry A, Hosoda F, Shirota T, Morimoto N, Hori K, Funazaki J, Tanaka H, Morizane C, Okusaka T, Nara S, Shimada K, Hiraoka N, Taniguchi H, Higuchi R, Oshima M, Okano K, Hirono S, Mizuma M, Arihiro K, Yamamoto M, Unno M, Yamaue H, Weiss MJ, Wolfgang CL, Furukawa T, Nakagama H, Vogelstein B, Kiyono T, Hruban RH, Shibata T. Genomic Sequencing Identifies ELF3 as a Driver of Ampullary Carcinoma. *Cancer Cell* 2016; 29: 229-240 [PMID: 26806338 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.12.012]
- 40 Fabris L, Cadamuro M, Moserle L, Dziura J, Cong X, Sambado L, Nardo G, Sonzogni A, Colledan M, Furlanetto A, Bassi N, Massani M, Cillo U, Mescoli C, Indraccolo S, Rugge M, Okolicsanyi L, Strazzabosco M. Nuclear expression of S100A4 calcium-binding protein increases cholangiocarcinoma invasiveness and metastasization. *Hepatology* 2011;54: 890-899 [PMID: 21618579 DOI: 10.1002/hep.24466]
- 41 Cadamuro M, Spagnuolo G, Sambado L, Indraccolo S, Nardo G, Rosato A, Brivio S, Caslini C, Stecca T, Massani M, Bassi N, Novelli E, Spirli C, Fabris L, Strazzabosco M. Low-Dose Paclitaxel Reduces S100A4 Nuclear Import to Inhibit Invasion and Hematogenous Metastasis of Cholangiocarcinoma. *Cancer Res* 2016; 76: 4775-4784 [PMID: 27328733 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0188]
- 42 Fingas CD, Bronk SF, Werneburg NW, Mott JL, Guicciardi ME, Cazanave SC, Mertens JC, Sirica AE, Gores GJ. Myofibroblast-derived PDGF-

- BB promotes Hedgehog survival signaling in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology* 2011; 54: 2076-2088 [PMID: 22038837 DOI: 10.1002/hep.24588]
- 43 El Khatib M, Kalnytska A, Palagani V, Kossatz U, Manns MP, Malek NP, Wilkens L, Plentz RR. Inhibition of hedgehog signaling attenuates carcinogenesis in vitro and increases necrosis of cholangiocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 1035-1045 [PMID: 23172661 DOI: 10.1002/hep.26147]
- 44 Nomura R, Fujii H, Abe M, Sugo H, Ishizaki Y, Kawasaki S, Hino O. Mesothelin expression is a prognostic factor in cholangiocellular carcinoma. *Int Surg* 2013; 98: 164-169 [PMID: 23701154 DOI: 10.9738/INTSURG-D-13-00001.1]
- 45 Leelawat K, Narong S, Udomchaiprasertkul W, Leelawat S, Tungpradubkul S. Inhibition of PI3K increases oxaliplatin sensitivity in cholangiocarcinoma cells. *Cancer Cell Int* 2009; 9: 3 [PMID: 19128511 DOI: 10.1186/1475-2867-9-3]
- 46 Morton SD, Cadamuro M, Brivio S, Vismara M, Stecca T, Massani M, Bassi N, Furlanetto A, Joplin RE, Floreani A, Fabris L, Strazzabosco M. Leukemia inhibitory factor protects cholangiocarcinoma cells from drug-induced apoptosis via a PI3K/AKT-dependent Mcl-1 activation. *Oncotarget* 2015; 6: 26052-26064 [PMID: 26296968 DOI: 10.18632/oncotarget.4482]
- 47 Voss JS, Holtegaard LM, Kerr SE, Fritcher EG, Roberts LR, Gores GJ, Zhang J, Highsmith WE, Halling KC, Kipp BR. Molecular profiling of cholangiocarcinoma shows potential for targeted therapy treatment decisions. *Hum Pathol* 2013; 44: 1216-1222 [PMID: 23391413 DOI: 10.1016/j.humpath.2012.11.006]
- 48 Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, Avital I, Komuta M, Barbour A, Conner EA, Gillen MC, Roskams T, Roberts LR, Factor VM, Thorgerirsson SS. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology* 2012; 142: 1021-1031.e15 [PMID: 22178589 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.005]
- 49 Bridgewater J, Lopes A, Beare S, Duggan M, Lee D, Ricamara M, McEntee D, Sukumaran A, Wasan H, Valle JW. A phase 1b study of Selumetinib in combination with Cisplatin and Gemcitabine in advanced or metastatic biliary tract cancer: the ABC-04 study. *BMC Cancer* 2016; 16: 153 [PMID: 26912134 DOI: 10.1186/s12885-016-2174-8]
- 50 Rizvi S, Gores GJ. Emerging molecular therapeutic targets for cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2017 Apr 5. [Epub ahead of print] [PMID: 28389139 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.026]

**□ 同行评价**  
本文在精准医学的大背景下,对CCA的诊治进行了重新分类和梳理,为从整体上提高CCA的疗效和延长患者远期生存率带来了希望,具有重大的临床意义和时效性。

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 重症急性胰腺炎肠内营养: 经胃? 经空肠?

孙 昀

### □背景资料

近百年以来, 传统观念一直认为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者实施肠内营养(enteral nutrition, EN)必须经空肠营养管实施, 否则会刺激胰腺分泌, 激活胰酶进而加重对胰腺的损害。

孙昀, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科 安徽省合肥市 230601

孙昀, 副教授, 主任医师, 主要从事重症急性胰腺炎、多脏器功能不全等危重症的临床研究。

基金项目: 安徽省高校自然科学基金资助项目, No. KJ2017A183.

作者贡献分布: 本文由孙昀独立完成。

通讯作者: 孙昀, 副教授, 主任医师, 230601, 安徽省合肥市经开区芙蓉路678号, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科. [sunyun15@163.com](mailto:sunyun15@163.com)  
电话: 0551-63869653

收稿日期: 2017-04-22

修回日期: 2017-06-15

接受日期: 2017-06-19

在线出版日期: 2017-08-28

Published online: 2017-08-28

### Abstract

Current practice advocates the implementation of enteral nutrition at the early stage of severe acute pancreatitis (SAP). However, there is still controversy over the best way of enteral nutrition. The theory of "pancreatic enzyme activation leading to pancreatic digestion itself" has been considered the main mechanism of acute pancreatitis for a long time, but in recent years it faces a challenge. The results of a large number of clinical studies have demonstrated that there is no significant difference between nasogastric and nasojejunal feeding ways in implementing enteral nutrition in SAP patients. Both ways have their corresponding indications and contraindications, and sometimes even need to be used in combination. This article will discuss the evolution of the way of SAP nutritional support, the mechanism of SAP, the clinical comparison of different paths to implement enteral nutrition, the pros and cons of different paths of enteral nutrition, and other issues.

### Enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: Nasogastric versus nasojejunal feeding?

Yun Sun

Yun Sun, Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China

Supported by: Anhui Provincial Natural Science Foundation in Colleges and Universities, No. KJ2017A183.

Correspondence to: Yun Sun, Associate Professor, Chief Physician, Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 678 Furong Road, Economic and Technological Development District, Hefei 230601, Anhui Province, China. [sunyun15@163.com](mailto:sunyun15@163.com)

Received: 2017-04-22

Revised: 2017-06-15

Accepted: 2017-06-19

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Enteral nutrition; Nutritional paths; Stomach; Jejunum

Sun Y. Enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: Nasogastric versus nasojejunal feeding? *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2174-2180 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2174.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2174>

### □同行评议者

樊晓明, 教授, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科; 吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院



## 摘要

当前提倡重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期实施肠内营养(enteral nutrition, EN), 具体何种EN途径为最佳尚存争议。“胰酶激活导致胰腺自身消化”的学说长期被认为是急性胰腺炎发生的主要机制, 但近年来也受到新的挑战。大量临床研究结果显示, SAP患者实施经胃还是经空肠营养并无显著差别。无论是经胃还是经空肠营养都有其相应的适应证和禁忌证, 甚至于需要两者联合应用。本文将就SAP实施营养支持治疗方式的演变、SAP发生机制研究的进展、实施不同路径EN的临床比较及不同路径EN的利弊等问题加以阐述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 重症急性胰腺炎; 肠内营养; 营养途径; 胃; 空肠

**核心提要:** 在关于重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的发病机制研究中, 长期以来占据统治地位的“胰酶激活”为中心的学说日益受到挑战, 并没有充分的证据证明SAP必须经空肠营养。

孙昀. 重症急性胰腺炎肠内营养: 经胃? 经空肠? 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2174-2180 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2174.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2174>

## 0 引言

随着对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)临床及基础研究的不断深入, 2012年国际胰腺协会(International Association Of Pancreas, IAP)及美国胰腺协会(American Pancreatic Association, APA)合作制定了新的急性胰腺炎处理指南<sup>[1]</sup>。新指南建立在1992年的亚特兰大共识和2002年IAP指南的基础之上, 对AP的分类分级、诊断及治疗等做了规范。此后国内外多个AP治疗指南和共识也均是在此版本基础上修订<sup>[2]</sup>。在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的营养问题上, 当前更趋向于提倡早期肠内营养(enteral nutrition, EN)<sup>[3]</sup>, 但在具体营养途径的选择上却仍存争议。

## 1 SAP营养途径的演变

19世纪末, Chiari<sup>[4]</sup>最早提出了“胰酶激活导致

胰腺自身消化”的理论。自那时起, 以胰蛋白酶为中心的假说一直在胰腺炎的发生发展机制中占据主导地位。人们普遍认为经口/经胃的EN会刺激胰腺分泌并进而加重胰腺炎症。因此最初学者们提出了饥饿疗法, 以此期望能使胰腺得以休息。然而, 过低的能量摄入带来的营养不良及脏器功能损害等严重影响了SAP的预后<sup>[5]</sup>。肠外营养(parenteral nutrition, PN)被认为是一个既避免刺激胰腺又可满足机体营养需求的好途径。但后来随着对肠道黏膜屏障功能等认识的不断深入<sup>[6-8]</sup>, 从20世纪90年代起, EN开始被认为是更符合生理的营养途径选择<sup>[9-12]</sup>; 在EN时机上, 如今更是提出了“早期肠内营养”的概念<sup>[13-15]</sup>。而由于胰管开口于十二指肠降部乳头处, 临床普遍认为EN如果经过十二指肠, 将会进一步刺激胰酶分泌并诱导胆囊收缩素释放, 从而加重胰腺炎及其造成的组织损伤。而如果EN直接进入空肠则可以很好解决上述问题<sup>[16]</sup>。因此近20年来, SAP患者血流动力学平稳后, 通过经鼻放置空肠营养管或手术空肠造瘘行空肠营养, 似乎是SAP诸多治疗过程中一个较少争议的环节。

## 2 临床研究对“经空肠营养”的质疑

但在SAP的临床治疗实践中经常会遇到一些与上述理论相悖的问题。例如在SAP发病之初, 国内临床医生经常会经胃管予患者行中药“大黄”煎水后注入, 以促进胃肠蠕动、降低腹腔压力及减轻全身炎症反应<sup>[17,18]</sup>。但每日经胃管灌入大黄液总量少则几十毫升, 多则上百毫升, 似乎并未因此导致患者病情恶化。又譬如个别成功置入空肠营养管患者, 某个时间因剧烈咳嗽或呃逆、呕吐等致营养管部分脱出, 患者或家属擅自将营养管重新沿鼻孔送入后并未告知医生护士, 每日依旧给予EN, 直至某天复查CT或胸片才发现营养管在胃里, 而患者此前长时间的经胃营养也并无出现异常等等。还有一些SAP患者在经历了早期容量复苏及脏器功能支持治疗后, 因经济条件所限等原因放弃治疗回家或转往基层小医院治疗, 并未行空肠营养甚至直接经口进食也最终治愈。诸如此类的现象促使我们去反思并开展相关的临床研究, 以探究SAP经空肠营养的合理性与必要性。

Eckerwall等<sup>[19]</sup>将55例SAP患者随机分为

**研究前沿**  
最新的相关基础研究认为胰蛋白酶并非直接导致胰腺腺泡损伤, 这对“经胃营养会刺激胰腺分泌, 导致胰腺炎加重”的观点提出挑战。临床实践中也有经胃营养并不加重SAP病情的证据。今后需要更多的基础及符合循证医学要求的临床研究进一步阐明SAP是否必须经空肠营养。

### □ 相关报道

Talukdar等的研究证实激活的胰蛋白酶会使共定位细胞器脆弱易漏进而导致Cathepsin B能释放至细胞质中. 不同剂量的Cathepsin B会导致胰腺腺泡细胞凋亡或坏死. 这一研究与既往认为胰蛋白酶直接导致胰腺腺泡损伤的认知有着明显不同.

全胃PN(total parenteral nutrition, TPN)组和经胃管鼻饲的EN组, 对所有患者实施入院24 h后的早期营养. 通过10 d的观察比较, 2组患者的炎症指标、胃肠道症状等均无明显差异; 而TPN组高血糖发生率明显高于EN组; 尽管EN组早期肺不张等肺部并发症高于TPN组, 但这并不能用EN来解释. Eatock等<sup>[20]</sup>针对50例SAP患者随机进行经胃或经空肠营养, 对比了2组不同途径营养实施后APACHE II评分、C反应蛋白、可视化疼痛评分及应用镇痛药等情况, 均无统计学差异. 2014年*N Engl J Med*<sup>[21]</sup>发表了1篇针对并发症高风险的AP患者经空肠营养与按需经口进食的随机对照研究, 研究结果显示无论是继发感染发生率还是死亡率, 两组均无统计学差异. 69%经口按需喂养组患者能够耐受经口进食而不需要额外补充营养. 与此同时, 国内外学者也开展了一些相关的Meta分析研究. Chang等<sup>[22]</sup>研究结果表明, 经胃营养与经空肠营养相比, 在病死率、误吸发生率、疼痛加重及满足能量需求等方面均无差异. Lodewijkx等<sup>[23]</sup>也得出了类似结论. 不过这些临床研究也存在循证方法的缺陷, 例如样本量过少; 按照新的亚特兰大分类标准<sup>[21]</sup>, 纳入人群并非均为SAP患者等. 此外上述研究无法遵循双盲原则, 纳入病例跨度年限较大, 因而SAP诊断标准不统一等. 今后还需就此开展更多的符合循证医学要求的临床研究以期有更明确的结果.

### 3 针对AP发生的基础研究相关进展

与临床研究的不断深入相呼应, 从事基础研究的学者也就胰腺炎的发生开展了大量卓有成效的工作. 当前的研究热点及方向主要包括以下方面<sup>[24]</sup>. (1)胰腺腺泡内的相关环节: 如酶原激活、自噬现象、氧化应激和氧化还原反应、线粒体功能下降及内质网应激等<sup>[25,26]</sup>; (2)急性胰腺炎局部炎症反应: 核因子- $\kappa$ B通路激活<sup>[27,28]</sup>, 损伤相关分子模式及炎症小体等; (3)免疫细胞和炎症相关细胞因子的作用导致的系统性炎症反应<sup>[29,30]</sup>; (4)SAP中多器官功能障碍综合征: 微循环的改变, 凝血功能障碍, 菌群移位与继发感染等<sup>[15,31]</sup>.

前人的试验<sup>[32,33]</sup>表明溶酶体与酶原的结合共定位之后水解激活Cathepsin B, 激活状态的Cathepsin B水解胰蛋白酶原得到胰蛋白酶. 而

传统观点中认为激活状态的胰蛋白酶在胰腺腺泡细胞损伤中发挥关键的作用. 但Talukdar等<sup>[34]</sup>的最新实验研究证实激活的胰蛋白酶主要发挥使共定位细胞器脆弱易漏的作用, 因此Cathepsin B能释放至细胞质中. Cathepsin B则在AP中直接发挥诱导腺泡细胞死亡的作用. 低剂量的Cathepsin B诱导线粒体内Bid的激活和Cytochrome C的释放, 导致内源性通路介导的腺泡细胞凋亡. 大剂量Cathepsin B的释放主要诱导细胞发生坏死. 这一研究与既往认为胰蛋白酶直接导致胰腺腺泡损伤的认知有着明显不同.

不同喂养途径的食物刺激是否一定会导致胰腺外分泌增加, Kaushik等<sup>[35]</sup>针对健康志愿者的研究显示, 经静脉营养和远端空肠营养不增加胰腺分泌, 而经十二指肠喂养则导致胰腺分泌显著增加. 刺激反应与胆囊收缩素增加有关. 但针对AP的相关动物实验的研究结果却与之不同. Niederau等<sup>[36]</sup>通过对不同严重程度的胰腺炎小鼠模型的体内体外实验研究发现, 所有类型的胰腺炎小鼠在胰腺炎发生之初, 对喂食导致胆囊收缩素的刺激产生的外分泌功能都是下降的, 胰腺坏死最严重的时候甚至这种分泌功能消失.

由以上几方面的研究可见, SAP的发生发展是一个在特定因素诱导下发生的多种机制同时或先后起作用的复杂病理生理过程; 传统的“胰蛋白酶原激活”仅系AP发生过程中病理生理改变的一个环节, 且其导致胰腺腺泡细胞损伤的作用机制尚在深入研究之中. 虽然我们对这一过程尚缺乏全面、清晰、准确的了解, 基础研究的快速进展和临床研究之间存在脱节, 已有的基础研究成果也尚不能在临床实践中立即得以验证, 但至少我们认识到既往“食物经胃十二指肠摄入刺激胰腺分泌从而会导致SAP加重”这一观点并非是无懈可击的<sup>[37]</sup>. 也正因如此, 2016年美国危重病协会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)和肠外肠内营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)联合颁布的“危重患者营养支持治疗评估实施指南”中也指出SAP患者既可经胃也可经空肠营养<sup>[38]</sup>. 就现实情况而言, 与如何避免刺激胰腺分泌等问题相比, 当下讨论如何保存或维持消化道的功能更有意义.

#### 4 临床中不同途径实施肠内营养的利弊

若患者可以经口进食时, 少了胃管或空肠营养管的放置不仅仅增加了患者的舒适度<sup>[39,40]</sup>, 也减少了留置导管可能给患者带来的“吸入性肺炎”等并发症发生的可能。但如果SAP患者并发呼吸衰竭行气管插管等治疗将会限制患者的经口进食, 且经口进自备食物时患者摄入的热卡较难准确评估, 而部分患者往往不耐受经口进食成品的EN制剂。

经胃管给营养避免了经口进食的上述弊端, 且胃管较空肠营养管置入方便<sup>[41,42]</sup>。但临床中对SAP患者实施经胃管营养时, 部分患者会出现腹痛的再发作。有学者将其归因于经胃营养刺激胰腺分泌导致。一项多因素回归分析<sup>[43]</sup>结果显示, 患者在喂养之前的Balathazar's CT评分, 腹痛持续时间和血脂脂肪酶浓度是与腹痛再发相关的独立影响因素。任何治疗性的操作程序都没有明显改变疼痛发作的频率。进食后疼痛再发作可能与大量食物进入消化道导致的消化吸入不耐受有关。提示临床医生经胃管行鼻饲时应注意循序渐进、缓慢、匀速输入, 并动态观察患者的临床症状随时调整。还有学者<sup>[44]</sup>的Meta分析结果显示经胃管实施营养会增加肺部感染以及呼吸机相关性肺炎的发生率, 并不增加患者的病死率及住重症监护病房(intensive care unit, ICU)时间等。但也有一些研究<sup>[45,46]</sup>结果又显示出两者在肺部感染的发生率上并无区别。事实上导致危重患者发生吸入性肺炎的影响因素众多, 如各种原因导致的意识障碍, 咽反射功能受损, 肠梗阻等消化道疾病, 甚至一些药物如硝酸酯类、抗胆碱药等等<sup>[47]</sup>。放置鼻胃管和空肠营养管一样都会导致患者咽反射功能受损并进而增加吸入性肺炎的风险<sup>[48]</sup>, 但即使不放置鼻胃管或空肠营养管, 如不能避免其他风险因素, 患者发生肺炎的可能性同样很高。如能做好抬高床头、口腔清洁、避免胃潴留等, 经胃营养发生肺炎的风险则会相应降低。

另一个限制SAP患者经胃管实施营养的因素是延迟性胃排空(delayed gastric emptying, DGE)。DGE大多是功能性的, 当前较一致的观点认为由于AP的炎症应激反应导致迷走神经功能障碍是发生胃轻瘫的病因<sup>[49]</sup>, 并从而导致DGE。当然有一些DGE的发生是由于胃出口附近的压迫, 例如AP的局部并发症: 胰腺假性囊肿

或胰周包裹性坏死。个别情况下由于肠黏连或大块胃内容物导致的幽门梗阻也会导致DGE<sup>[50]</sup>。DGE并非是SAP患者经胃营养的绝对禁忌证。2016年SCCM和ASPEN联合颁布的指南<sup>[38]</sup>中也指出胃残留量(gastric residual volume, GRV)不作为ICU患者EN的常规检测项目。应当避免对于GRV<500 mL, 而没有其他不耐受的体征的患者停用EN; 我们需要做的是评估DGE患者实施EN时反流误吸的风险, 同时应该积极主动地采取减低反流误吸风险的措施。当然对于存在AP的局部并发症导致的胃出口附近压迫, 多数时候是需要外科途径实施引流解除压迫后方能实施经胃营养。在解除压迫之前推荐使用幽门后途径进行EN。

此外, 胆源性胰腺炎未去除病灶时, 经胃实施营养可能会导致胆囊、胆管收缩, 出现排石等堵塞胆总管下段进而诱发胰腺炎或胆管炎, 因此应慎行经胃营养。而当SAP患者后期并发与主胰管相通的假性囊肿时, 经胃营养有可能导致囊肿增大并出现相应的症状, 故也是经胃营养的相对禁忌证。

经空肠营养同样存在因降低了患者咽反射而发生误吸的风险, 此外空肠营养管相对较细, 易发生管道堵塞、移位, 且价格较高。虽然近年来床旁盲放空肠营养管成功率已显著提高, 但相对胃管而言仍较困难。

临床中SAP患者尚存在胃管和空肠营养管需同时放置的情况。如各种原因导致严重胃潴留, 无法实施经胃营养且每天伴随大量的胃和/或十二指肠液丢失。此时需经胃管行胃肠减压, 收集胃液与EN混合后自空肠营养管输入。等待胃排空功能恢复(必要时尚需外科或微创引流等手段解除压迫), 然后逐步过渡到经胃管或经口进食。

#### 5 结论

已有的基础研究结论和临床实践都告诉我们“SAP必须行空肠营养”缺乏足够的证据支持。对于轻型胰腺炎而言, 可以早期经口进食; 中重度及SAP患者不存在严重的胃潴留等禁忌证时也可尝试逐步进行经胃营养。今后需要开展更多的基础和临床研究来进一步明确。当下我们切不可因原地踏步的讨论“经胃和经空肠营养孰是孰非”而延误了SAP患者的营养支持治疗。

#### 创新盘点

本文通过对大量临床及基础研究的结果加以综述, 并结合作者的临床实践, 得出“SAP并非必须经空肠营养”的结论。同时对SAP经胃和经空肠营养两种途径各自的利弊加以详尽分析。



# 应用要点

本文对传统观念“SAP必须经空肠营养”提出质疑, 为临床对SAP患者尝试经口或经胃管实施EN提供理论参考。

## 参考文献

- 1 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-e15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]
- 2 Mallédant Y, Malbrain ML, Reuter DA. What's new in the management of severe acute pancreatitis? *Intensive Care Med* 2015; 41: 1957-1960 [PMID: 26077091 DOI: 10.1007/s00134-015-3903-1]
- 3 Li X, Ma F, Jia K. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours for acute pancreatitis: evidence based on 12 RCTs. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2327-2335 [PMID: 25399541 DOI: 10.12659/MSM.892770]
- 4 Chiari H. About the digestion of the human pancreas (in German). *ZeitschriftfuHeilkunde* 1896; 17: 69-96
- 5 Feller JH, Brown RA, Toussaint GP, Thompson AG. Changing methods in the treatment of severe pancreatitis. *Am J Surg* 1974; 127: 196-201 [PMID: 4204594 DOI: 10.1016/0002-9610(74)90157-3]
- 6 Xu CF, Huang XX, Shen YZ, Wang XP, Gong L, Wang YD. [The effects of enteral nutrition versus total parenteral nutrition on gut barrier function in severe acute pancreatitis]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2011; 50: 370-373 [PMID: 21624216 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.05.004]
- 7 Heneghan AF, Pierre JF, Tandee K, Shanmuganayagam D, Wang X, Reed JD, Steele JL, Kudsk KA. Parenteral nutrition decreases paneth cell function and intestinal bactericidal activity while increasing susceptibility to bacterial enteroinvasion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 817-824 [PMID: 23894173 DOI: 10.1177/0148607113497514]
- 8 McKenzie SJ, Premkumar R, Askelund KJ, Pendharkar SA, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. The effect of enteral nutrition on adipokines in patients with acute pancreatitis. *J Nutr Sci* 2015; 4: e33 [PMID: 26495124 DOI: 10.1017/jns.2015.20]
- 9 Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JL, Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-435 [PMID: 9577354 DOI: 10.1136/gut.42.3.431]
- 10 Cao Y, Xu Y, Lu T, Gao F, Mo Z. Meta-analysis of enteral nutrition versus total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Ann Nutr Metab* 2008; 53: 268-275 [PMID: 19136822 DOI: 10.1159/000189382]
- 11 Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, Zhu Y, Xia B. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012; 51: 523-530 [PMID: 22449657 DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6685]
- 12 Oláh A, Romics L Jr. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16123-16131 [PMID: 25473164 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16123]
- 13 Wereszczynska-Siemiakowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiakowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 640-646 [PMID: 23508012 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318271bb61]
- 14 Ralls MW, Demehri FR, Feng Y, Woods Ignatoski KM, Teitelbaum DH. Enteral nutrient deprivation in patients leads to a loss of intestinal epithelial barrier function. *Surgery* 2015; 157: 732-742 [PMID: 25704423 DOI: 10.1016/j.surg.2014.12.004]
- 15 Rinninella E, Annetta MG, Serricchio ML, Dal Lago AA, Miggiano GA, Mele MC. Nutritional support in acute pancreatitis: from physiopathology to practice. An evidence-based approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 421-432 [PMID: 28165542]
- 16 Petrov MS. Moving beyond the 'pancreatic rest' in severe and critical acute pancreatitis. *Crit Care* 2013; 17: 161 [PMID: 23837725 DOI: 10.1186/cc12770]
- 17 杨芳勇, 王丽娜, 岳小强, 杜奕奇. 中药大黄在急性胰腺炎治疗中的临床应用. *中华胰腺病杂志* 2015; 15: 212-214
- 18 苏赛赛, 鲍丽莎. 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 2720-2725
- 19 Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann Surg* 2006; 244: 959-965; discussion 965-967 [PMID: 17122621 DOI: 10.1097/01.sla.0000246866.01930.58]
- 20 Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-439 [PMID: 15667504 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x]
- 21 Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Bosscha K, Ahmed Ali U, Bouwense S, van Grevenstein WM, Heisterkamp J, Houdijk AP, Jansen JM, Karsten TM, Manusama ER, Nieuwenhuijs VB, Schaapherder AF, van der Schelling GP, Schwartz MP, Spanier BW, Tan A, Vecht J, Weusten BL, Witteman BJ, Akkermans LM, Bruno MJ, Dijkgraaf MG, van Ramshorst B, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1983-1993 [PMID: 25409371 DOI: 10.1056/NEJMoa1404393]
- 22 Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: R118 [PMID: 23786708 DOI: 10.1186/cc12790]
- 23 Lodewijkx PJ, Besselink MG, Witteman BJ, Schepers NJ, Gooszen HG, van Santvoort HC, Bakker OJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 571-580 [PMID: 26823272 DOI: 10.1586/17474124.2016.1141048]
- 24 Singh P, Garg PK. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding.

- Indian J Gastroenterol* 2016; 35: 153-166 [PMID: 27206712 DOI: 10.1007/s12664-016-0647-y]
- 25 Jialal I, Devaraj S, Kaur H, Adams-Huet B, Bremer AA. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E514-E517 [PMID: 23303213 DOI: 10.1210/jc.2012-3673]
  - 26 李钦芳, 湛先保. 急性胰腺炎与自噬及其关键分子 Beclins1 相关研究进展. *中华胰腺病杂志* 2016; 16: 139-141
  - 27 Sailai Y, Yu X, Baiheti P, Tang H, Li Y, Xu M. Influence of nuclear factor kappaB activation on inflammatory mediators of alveolar macrophages in rats with acute necrotizing pancreatitis. *J Invest Med* 2010; 58: 38-42 [PMID: 19730128 DOI: 10.2310/JIM.0b013e3181b91bd6]
  - 28 秦超, 关磊, 徐田磊, 陈莹, 程石. CYLD 在急性胰腺炎肺损伤中的表达及其与 NF- $\kappa$ B 通路关系的体外研究. *中国普通外科杂志* 2016; 25: 357-362
  - 29 Sit M, Aktas G, Yilmaz EE, Alcelik A, Terzi EH, Tosun M. Effects of the inflammatory response on serum omentin levels in early acute and chronic pancreatitis. *Clin Ter* 2014; 165: e148-e152 [PMID: 24770824]
  - 30 Su H, Yan X, Dong Z, Chen W, Lin ZT, Hu QG. Differential roles of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide and Escherichia coli lipopolysaccharide in maturation and antigen-presenting functions of dendritic cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2482-2492 [PMID: 26214786]
  - 31 Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 1972-1981 [PMID: 27959604 DOI: 10.1056/NEJM]
  - 32 Walev I, Bhakdi SC, Hofmann F, Djonder N, Valeva A, Aktories K, Bhakdi S. Delivery of proteins into living cells by reversible membrane permeabilization with streptolysin-O. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3185-3190 [PMID: 11248053 DOI: 10.1073/pnas.051429498]
  - 33 Damianovich M, Ziv I, Heyman SN, Rosen S, Shina A, Kidron D, Aloya T, Grimberg H, Levin G, Reshef A, Bentolila A, Cohen A, Shirvan A. ApoSense: a novel technology for functional molecular imaging of cell death in models of acute renal tubular necrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 281-291 [PMID: 16317537 DOI: 10.1007/s00259-005-1905-x]
  - 34 Talukdar R, Sareen A, Zhu H, Yuan Z, Dixit A, Cheema H, George J, Barlass U, Sah R, Garg SK, Banerjee S, Garg P, Dudeja V, Dawra R, Saluja AK. Release of Cathepsin B in Cytosol Causes Cell Death in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 151: 747-758.e5 [PMID: 27519471 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.042]
  - 35 Kaushik N, Pietraszewski M, Holst JJ, O'Keefe SJ. Enteral feeding without pancreatic stimulation. *Pancreas* 2005; 31: 353-359 [PMID: 16258370 DOI: 10.1097/01.mpa.0000183374.11919.e5]
  - 36 Niederau C, Niederau M, Lüthen R, Strohmeyer G, Ferrell LD, Grendell JH. Pancreatic exocrine secretion in acute experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1990; 99: 1120-1127 [PMID: 2394333 DOI: 10.1016/0016-5085(90)90633-C]
  - 37 O'Keefe SJ, Lee RB, Anderson FP, Gennings C, Abou-Assi S, Clore J, Heuman D, Chey W. Physiological effects of enteral and parenteral feeding on pancreaticobiliary secretion in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G27-G36 [PMID: 12488233 DOI: 10.1152/ajpgi.00155.2002]
  - 38 McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 159-211 [PMID: 26773077 DOI: 10.1177/0148607115621863]
  - 39 Chebli JM, Gaburri PD, Chebli LA. Oral refeeding in mild acute pancreatitis: an old challenge. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2011; 2: 100-102 [PMID: 22180843 DOI: 10.4291/wjgp.v2.i6.100]
  - 40 Pupelis G, Plaudis H, Zeiza K, Drozdova N, Mukans M, Boka V. Oral feeding in necrotizing pancreatitis. *Acta Chir Belg* 2014; 114: 34-39 [PMID: 24720136]
  - 41 Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP* 2008; 9: 440-448 [PMID: 18648135]
  - 42 Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, Joshi YK, Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41: 153-159 [PMID: 21775915 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318221c4a8]
  - 43 Lévy P, Heresbach D, Pariente EA, Boruchowicz A, Delcenserie R, Millat B, Moreau J, Le Bodic L, de Calan L, Barthet M, Sauvanet A, Bernades P. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. *Gut* 1997; 40: 262-266 [PMID: 9071942 DOI: 10.1136/gut.40.2.262]
  - 44 Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R, Lo BW, Sindi A, Altayyar S, Fox-Robichaud AE. Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2013; 17: R127 [PMID: 23820047 DOI: 10.1186/cc12806]
  - 45 Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care* 2003; 7: R46-R51 [PMID: 12793890 DOI: 10.1186/cc2190]
  - 46 Ho KM, Dobb GJ, Webb SA. A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32: 639-649 [PMID: 16570149 DOI: 10.1007/s00134-006-0128-3]
  - 47 Raghavendran K, Nemzek J, Napolitano LM, Knight PR. Aspiration-induced lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39: 818-826 [PMID: 21263315 DOI: 10.1097/CCM.0b013e31820a856b]

# ■名词解释

经空肠营养: 指通过经鼻/口腔或通过开腹手术/经皮空肠造瘘等途径将营养管放至屈氏韧带以远的空肠内, 并通过该营养管给予患者输注EN液的营养支持治疗方式。

#### □ 同行评价

本文就SAP实施营养支持治疗方式的演变、SAP发生机制研究的进展、实施不同路径EN的临床比较及不同路径EN的利弊等问题加以讨论。文献复习较全面和较新。值得临床医生对这个问题进一步深入研究。

- 48 Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. Nasogastric Nutrition versus Nasojejunal Nutrition in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 6430632 [PMID: 27340401 DOI: 10.1155/2016/6430632]
- 49 Azpiroz F, Feinle-Bisset C, Grundy D, Tack J. Gastric sensitivity and reflexes: basic mechanisms underlying clinical problems. *J Gastroenterol*

- 2014; 49: 206-218 [PMID: 24306100 DOI: 10.1007/s00535-013-0917-8]
- 50 Zhang Y, Zhang SY, Gao SL, Liang ZY, Yu WQ, Liang TB. Successful Resolution of Gastric Outlet Obstruction Caused by Pancreatic Pseudocyst or Walled-Off Necrosis After Acute Pancreatitis: The Role of Percutaneous Catheter Drainage. *Pancreas* 2015; 44: 1290-1295 [PMID: 26465954 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000429]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会,将主要报道消化护理学的基础研究,临床研究,临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章。

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会,由周谊霞副教授等77位专家组成,分布在24个省市。其中上海市11位,陕西省8位,山东省7位,黑龙江省7位,辽宁省6位,北京市5位,广东省5位,河北省3位,贵州省3位,湖北省2位,浙江省2位,四川省2位,福建省2位,江苏省2位,云南省2位,新疆维吾尔自治区2位,甘肃省1位,海南省1位,江西省1位,山西省1位,天津市1位,安徽省1位,河南省1位和吉林省1位。均来自高等院校和附属医院,其中主任护师16位,教授1位,副主任护师49位,副教授4位,主管护师7位。

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议,开放获取和在线出版的一份学术刊物。我们真心欢迎消化内科,消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》。请在线投稿,网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇。出版手稿937篇(42.7%),退稿1220篇(55.7%)。邀请476位编委参与同行评议。

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版。BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作,包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》。(郭鹏)



## 关于质子泵抑制剂超说明书用药的思考

雷招宝

雷招宝, 丰城市人民医院药剂科 江西省丰城市 331100

雷招宝, 主任药师, 主要从事药事管理、药品不良反应监测及临床合理用药工作。

作者贡献分布: 本文由雷招宝独立完成。

通讯作者: 雷招宝, 主任药师, 331100, 江西省丰城市紫云大道553号, 丰城市人民医院药剂科. leilei@gzzoc.com  
电话: 0795-6600073

收稿日期: 2017-04-24

修回日期: 2017-05-05

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-08-28

### Off-label use of proton pump inhibitors

Zhao-Bao Lei

Zhao-Bao Lei, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Zhao-Bao Lei, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, 553 Ziyun South Avenue, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China. leilei@gzzoc.com

Received: 2017-04-24

Revised: 2017-05-05

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-08-28

### Abstract

The off-label use of drugs is that indications, the crowd, route of administration, dosage, course of treatment, or the solvent are not within the range of the label. Proton pump inhibitors (PPIs) are a class of drugs that are most effective for treating acid related diseases and have been widely used worldwide. The

usage amount and retail sales of PPIs have been rapidly growing in China; however, they are often used for the prevention of stress ulcer and not used as therapeutic drugs. This suggests that PPIs abuse is very serious. Therefore, attention from the government, medical institutions, clinicians and pharmacists should be paid to the off-label use of PPIs.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitors; Off-label use; Prophylaxis medication

Lei ZB. Off-label use of proton pump inhibitors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2181-2186  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2181.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2181>

### 摘要

超说明书用药是指药品使用的人群与适应证、给药途径与剂量、疗程、联合用药与配伍溶媒等超出说明书规定的情况。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是治疗酸相关性疾病最有效的一类药物,已被世界各国广泛使用。国内PPI临床使用量和零售金额都迅猛增长,其中很大一部分是用于预防应激性溃疡,而非治疗酸相关性疾病,说明PPI的超说明书用药现象非常严重。因此,政府有关管理部门、医疗机构、临床医生和药师都应关注PPI的超说明书用药问题。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 质子泵抑制剂; 超说明书用药; 预防用药

### 背景资料

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是世界范围内使用最广的治疗酸相关性疾病的药物。有关PPI的不良反应国内外均有大量报道。目前, PPI在治疗中存在的问题并不是很突出,但在预防应激性溃疡等预防性用药中PPI超说明书用药的情况则极为严重。本文就PPI的超说明书用药的利弊进行了分析,并提出管理对策,为PPI的合理用药提供参考。

### 同行评议者

梁颖, 讲师, 蚌埠医学院药系; 刘克辛, 教授, 大连医科大学临床药理学教研室

### 研发前沿

PPI的超说明书用药在世界范围内普遍存在,但并未引起政府有关管理部门及医疗机构的重视。本文在研读国内外相关指南和文献的基础上,分析了PPI超说明书用药的有利与不利的方面,并提出相关的管理对策。

**核心提要:** 药品超说明书用药是一个世界范围内广泛存在的现象。国内质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)临床使用量和零售金额都呈迅猛增长的势头,其中很大一部分是预防用药,而非治疗酸相关性疾病,说明PPI不适当使用甚至滥用的问题极为严重。本文分析了PPI超说明书用药的利与弊,并对PPI的超说明书用药问题提出了系统的管理对策。

雷招宝. 关于质子泵抑制剂超说明书用药的思考. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2181-2186 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2181.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2181>

## 0 引言

据报道,国内质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)品种仅占消化系统药物的1.5%(6/395),但其销售金额则占到25.3%,可见PPI临床应用广泛。PPI无论是口服制剂还是注射剂的用药频度和销售金额均呈同步增长的趋势,但其中绝大部分是用于预防应激性溃疡和出血,而非治疗酸相关性疾病<sup>[1]</sup>,可见PPI的超说明书用药情况非常严重,应引起政府有关管理部门和临床医务人员的广泛关注。

## 1 超说明书用药的相关定义

超说明书用药是指药品使用的人群与适应证、给药途径与剂量、疗程、配伍溶媒等不在说明书规定的范围<sup>[2]</sup>。超说明书用药又有“药品未注册用法”、“药品说明书外用”<sup>[2,3]</sup>、“非适应证用药”<sup>[4,5]</sup>、“药品标示外使用”<sup>[6]</sup>等诸多提法,但目前的提法已趋于一致,即“超说明书用药”<sup>[2,7-10]</sup>。超说明书用药是一种未遵循药品使用说明书之规定将药品用于临床实践的医疗行为,其所包涵的内容应该是药品说明书未提及的人群(包括年龄与疾病状态等不同的人群)、适应证、给药剂型、给药途径与剂量、给药频率与疗程、使用的稀释溶媒及配伍禁忌、联合用药、使用注意事项等与说明书规定不符等诸多情况,即凡是与药品使用说明书规定不符的情况都属于“超说明书用药”。

## 2 超说明书用药的合理性与用药风险

超说明书用药的存在有其合理性的一面,但也同时存在一定的法律与医疗风险<sup>[4]</sup>。各国对待

超说明书用药的态度不尽相同,美国、德国、意大利、荷兰、新西兰和日本等国是允许合理的超说明书用药,尤其是美国食品药品监督管理局明确表示“不强迫医生必须完全遵守官方批准的药品说明书用法”,美国药典委员会顾问小组更是将“说明书之外的用法”列为“已接受的用法”<sup>[2]</sup>,而印度是禁止超说明书用药的,我国的《药品管理法》、《执业医师法》和《处方管理办法》原则上都是不支持超说明书用药的,并且《医院处方点评管理规范》(试行)<sup>[11]</sup>中对“用药不适宜处方”和“超常处方”的认定也基本上是不认可超说明书用药的。

虽然2013年的《赫尔辛基宣言》提到“医师在治疗患者时,如无已证实的有效方法或其他已知方法均无效时,当医师判断有挽救生命、恢复健康减轻痛苦的可能,在征得患者或监护人同意后,参考专家建议可采用未经证实的方法”<sup>[10]</sup>。但目前中国的医患关系极度紧张、医疗纠纷发生率之高、处理难度之大是有目共睹的客观现实。因此,面对国家法律法规的缺失,医师仅凭无法律约束力的《专家共识》<sup>[2,7-10]</sup>进行超说明书用药,无疑是要承担很大用药风险的。如果临床医生在无正当理由的情况下进行不合理的超说明书用药,那么此时发生法律和医患纠纷的风险无疑更大。更何况超说明书用药与药品不良事件(adverse drug events, ADEs)的发生有着明显的相关性<sup>[12]</sup>。

## 3 国内外PPI超说明书用药是普遍存在的现象

PPI主要用于活动性消化性溃疡[胃溃疡(gastric ulcer, GU)、十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)]、消化性溃疡出血、吻合口溃疡出血、胃食管反流病(反流性食管炎的治疗,已经治愈的食管炎患者预防复发的长期治疗,胃食管反流病的症状控制)、卓艾氏综合征(胃泌素瘤)、应激性溃疡(急性胃黏膜损伤)的治疗,预防重症疾病(如脑出血、严重创伤等)应激状态与胃手术后引起的上消化道出血、全身麻醉或大手术后以及衰弱、昏迷患者预防胃酸反流所致的吸入性肺炎,与适当的抗菌疗法联合用药根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)(治疗与*H. pylori*感染相关的DU,预防*H. pylori*相关的消化性溃疡复发),治疗非甾体抗炎药相关性GU<sup>[6]</sup>。治疗与预防这些病症PPI的

### 相关报道

有关PPI不良反应,尤其是长期使用所导致的安全性问题,国内外已有大量的临床报道,但有关PPI超说明书用药的报道并不多见,对PPI超说明书用药提出系统的管理对策的文章报道则更少。本文对PPI的超说明书用药的管理提出了比较系统的对策。

使用说明书都有明确的用法、用量与疗程等,超出规定的情况就属超说明书用药。PPI的超说明书用药情况在世界范围内普遍存在,且有不断增加的趋势,而且主要存在于预防性用药的不合理使用方面<sup>[1]</sup>,本文所指的主要是PPI无适应证用药以及预防性使用的不合理(不适当)。

PPI在治疗中的超说明书用药问题并不算很严重,主要的问题就是疗程过长,有的患者入院前就使用了PPI,有的则从入院用至出院<sup>[13-15]</sup>。PPI超说明书用药主要体现在预防性用药,其中无适应证用药的情况最为严重<sup>[1,6,16-30]</sup>,国内外的情况都是如此,无适应证用药的比例高达47%-84%<sup>[1,3,13,16,25,31,32]</sup>,其次是用药人群不适宜<sup>[3]</sup>、用药时机不适宜(有的术后用药比例高达98%)<sup>[1,16,31]</sup>、给药途径不适宜<sup>[3,13,31]</sup>、用药剂量过大<sup>[16,17,23,29,31]</sup>、长时间用药<sup>[13,16,23,25,29-32]</sup>、溶媒选择不适宜<sup>[1,23,33]</sup>以及配伍(联合)用药不适宜<sup>[1]</sup>等,并且这种超说明书用药的情况呈逐年增长的趋势<sup>[18,21,30]</sup>。

#### 4 PPI超说明书用药的利与弊

与其他药物一样,PPI的超说明书用药有利有弊。

**4.1 有利的方面** 在患者有使用PPI的指征,虽然不在药品说明书所列适应证范围,但有循证医学证据,又符合相关诊断与治疗规范<sup>[34]</sup>、临床应用指导原则<sup>[35]</sup>、专家共识或建议<sup>[36-38]</sup>的情况下,患者使用PPI治疗是可以从中获得益处的,这一点毋庸置疑,关键还是要遵照药品说明书推荐的剂量与疗程用药。

**4.2 不利的方面** 目前来看,PPI的无正当理由的超说明书用药似乎弊大于利,主要体现在以下几个方面。

**4.2.1 容易发生安全性及不良相互作用的问题:** 一般短期、低剂量(标准剂量及以下)使用PPI是安全的,但使用时间 $\geq 1$ 年会引起诸多的药物不良反应(adverse drug reactions, ADRs)和用药安全性问题<sup>[1,12,14,39]</sup>。如果联合用药时由于选用的PPI不适当,可能导致不良的药物相互作用问题,尤其是与氯吡格雷和阿司匹林等抗凝血药物合用时更容易出现此类不良的药物相互作用<sup>[40]</sup>。据报道<sup>[12]</sup>,超说明书用药ADEs的发生率(19.7/1000人·月)高于按说明书用药(12.5/1000人·月),而缺乏明确适应证超说明书用药则ADEs发生率高达21.7/1000人·月;使用 $\geq 8$ 种药物ADEs的发生率比使用1-2种药物高5倍多。

**4.2.2 延误患者的病情:** 众所周知,在没有明确临床诊断的情况下,贸然使用PPI(尤其是消化道恶性肿瘤患者)将延误患者的诊断与治疗,有时可能造成终生的遗憾。

**4.2.3 增加医疗费用支出:** 过度使用PPI是国内普遍存在的问题<sup>[14,16,26,30,32,41,42]</sup>,尤其是我们国家还不富裕,国家在卫生方面的投入严重不足,无适应证使用PPI造成的浪费十分惊人。由于PPI相对于H<sub>2</sub>受体阻滞剂价格较贵,因此有的国家不推荐PPI用于预防应激性溃疡,只有在H<sub>2</sub>受体阻滞剂预防失败或不耐受的情况下方可使用PPI<sup>[14]</sup>。

**4.2.4 医院与医生诚信缺失问题:** 有的医院为了增收,有的医生为获得一点蝇头小利(药品回扣)冒着自己诚信度被打折的风险,滥用药,开大处方,造成国家卫生资源的极大浪费,民众医疗支出的大幅度增加,同时增加引发医疗纠纷的潜在风险。同样,PPI不合理的超说明书用药无疑也将使医院和医生在人们心目中形象大打折扣。

**4.2.5 政府有关部门监管难的问题:** 我国的卫生与药品监督管理体制经过十几年来分分合合,合合分分,并没有形成真正意义上的监管合力,同时受监管人员专业的局限性,对医疗机构临床合理用药的管理(比如抗菌药物,超说明书用药等)常常出现监管缺位的现象。

**4.2.6 环境污染的问题:** 由于不适当的超说明书用药以及滥用药物,导致PPI用药量的畸形增加,引发病药企业产能过剩,环境污染在所难免,长此以往势必对人民群众的生存环境造成不良影响。

**4.2.7 衍生新的问题:** 尤其是在原本不需要PPI治疗或预防的患者中因长期使用PPI导致酸反跳现象的发生从而需要接受PPI间歇或长期治疗,或使仅有轻度反流症状的患者症状加重而需PPI长期治疗,这一点并没有引起临床医生的足够重视<sup>[39]</sup>。同时由于临床的不合理使用,将直接冲击到PPI的临床治疗地位<sup>[43]</sup>。

#### 5 规范PPI超说明书用药的几点建议

**5.1 政府有关部门加强PPI合理用药的监管** 政府卫生和药品监督管理部门应是管理的主体,必须有明确的态度,先制定PPI监管原则,然后制定规范性管理文件,规范医生的临床用药行为,降低患者用药风险应是政府责无旁贷的使

**创新盘点** 国内医药期刊有关PPI不合理使用的文献报道较多,但提出对PPI超说明书用药问题进行管理的文献较少。本文独特之处在于比较详细地分析了PPI超说明书用药的利与弊,提出PPI超说明书用药的管理对策,为政府管理部门出台相关的管理制度提供参考。



**应用要点**

本文重点在明确PPI长期临床应用所引起的安全性问题,以及预防性应用引起医药资源的浪费,增加患者的医药费用负担等。因此,政府有关部门应尽快制定PPI超说明书用药的管理制度,出台详细的PPI超说明书用药指南,以规范医生的医疗行为,切实减轻患者的经济负担,节约政府有限的卫生经费。

命。针对PPI静脉注射用药的使用率高以及预防用药中无适应证用药比率较高的问题<sup>[44]</sup>,国家卫生行政部门应重点加强PPI注射剂使用和预防用药的监管。要像抗菌药物临床合理应用监管那样,制定并发布技术规范(文件),中央与地方及医疗机构多管齐下,才可达到目的。从抗菌药物的监管成效来看,在中国只有政府部门的监管,行业协会与医疗机构参与,临床医生和药师的配合才是最有效的管理途径。

建议是否可参照类似管理抗菌药物的方法,将PPI进行分线管理、分级使用。奥美拉唑和泮托拉唑可设为一线PPI,所有执业医师都可以使用;雷贝拉唑可设定为二线PPI,中级职称及以上医师可以使用;埃索美拉唑、兰索拉唑(因为该药ADRs较多,尤其是严重的皮肤反应和显微镜结肠炎病例报告较多<sup>[39]</sup>)及新上市的PPI可设为三线PPI,仅高级职称医师可以使用。这一建议仅供参考。

**5.2 行业协会与学术团体应加紧制订PPI治疗指南或专家共识** PPI超说明书用药的指南和专家共识可为政府卫生与药品监督管理部门提供技术支撑,为其决策提供依据,也为制药企业修改药品说明书提供参考。虽然说“指南”或“专家共识”是重要的,但也不应是僵化的<sup>[45]</sup>,也有与时俱进和不断完善的必要。如现有的一些指南、专家共识(建议)及文献<sup>[1,6,16,35-38,43,46]</sup>对于预防应激性溃疡是术前1 wk用药还是术前1 d用药,给药途径、术后用药时间应多长以及使用注射剂溶媒与量的问题要么没有规定,要么描述不一致,使医生在使用这些指南或建议时无所适从。

另外,有关行业协会和学术团体应组织临床医学专家积极开展临床随机、双盲、对照研究,积累循证医学证据。同时组织专家学者及时收集国内外的相关循证医学证据,编写类似《超药品说明书用药参考》<sup>[47]</sup>的《PPI超说明书用药手册》,供临床医生合理用药参考。

**5.3 充分发挥医院管理者和医院专家管理团队的作用** 在目前尚无国家层面的PPI用药规范或标准的情况下,医院管理者可组织医务科、药剂科和临床医药专家共同制定PPI的使用标准和规范,供临床医生参考。政府层面的标准或规范无疑是最有力度的,但医院的行政管理制度和院级的技术规范也是有效的<sup>[46,48]</sup>,不容忽视。其次,还应充分发挥药物与治疗学委员会

及医院伦理委员会的管理作用,对于PPI的超说明书用药可履行医生申请、科主任签字后,提交至医院药物与治疗学委员会、医院医学伦理委员会讨论、批准、备案,同时患者签署知情同意书,以降低医疗风险,保证患者用药安全<sup>[7]</sup>。

此外,还应充分发挥临床药师的专业特长,鼓励其积极参与PPI超说明书用药工作,积极开展PPI临床用药监测、评价与超常预警工作,对PPI超说明书用药进行有效性、安全性评估,及时建议医生修正PPI不合理的用法。在医务科与药剂科的领导下,与临床专家一道探讨并加强处方PPI用药的专项点评。事实证明,这种工作模式也是行之有效的<sup>[49-52]</sup>。

**5.4 医保部门应加强PPI超说明书用药的报销审核** 由于国情的重大差异,与美国等西方国家有所不同,中国的医疗保险机构属于政府机构系列,并且门类较多(有公费医疗、职工医保、城镇医保、农村医保等等),药品报销的目录与报销比例很不一致,因此造成管理上的诸多不便。医保部门受人口基数及工作人员业务素养的限制,对药品超说明书用药的监管与审核自然存在不少的漏洞,PPI的超说明书用药也不例外。医保部门在超说明书用药方面应该是大有作为的。

**5.5 PPI生产厂家应及时更新PPI使用说明书** PPI生产企业应积极参与PPI超说明书用药工作,投入适当的科研经费赞助循证医学研究,并将研究成果在PPI使用说明书中及时予以反应,以保证患者安全有效用药。

## 6 结论

PPI超说明书用药是世界范围内普遍存在的问题。国内PPI临床使用量和零售金额均呈迅猛增长趋势,但其中很大一部分是用于预防应激性溃疡,而非治疗酸相关性疾病。目前最为紧迫的问题就是政府监管部门应尽快出台有关PPI超说明书用药的管理制度与用药指南,通过政府卫生、药品监管、医疗保险部门及医疗机构、临床医生和药师等多方配合,多管齐下,才能遏制PPI的滥用问题。

## 7 参考文献

- 尹刚, 张石革. 2010-2013年全国医院系统质子泵抑制剂应用趋势及相关问题分析. 中国医院用药评价与分析 2016; 16: 817-820

- 2 中国药理学治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组. 超说明书用药专家共识. 药物不良反应杂志 2015; 17: 101-103
- 3 张波, 赵彬, 张钰宣, 梅丹. 我院“药品说明书之外的用法”现状调查和探讨. 实用药物与临床 2014; 17: 661-665
- 4 赵常军, 贾东岗, 雷招宝. “超说明书用药”的现状、危害性及对策. 医学理论与实践 2012; 25: 984-986
- 5 罗晓珊, 雷招宝. 关于重视儿童的超说明书用药问题. 北方药学 2011; 8: 42-44
- 6 李慧博, 张弢, 丁士刚, 赵荣生. 质子泵抑制剂标示外使用的循证评价. 临床药物治疗学 2016; 14: 15-19
- 7 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识. 今日药学 2014; 24: 841-843
- 8 广东省药学会. 超药品说明书用药药物经济学评价专家共识. 今日药学 2016; 26: 681-683
- 9 中华医学会儿科学分会临床药理学组. 中国儿科超说明书用药专家共识. 中华儿科杂志 2016; 54: 101-103
- 10 单爱莲, 马序竹, 童荣生, 赵志刚, 于旭红, 林莉莉, 朱赛楠, 张弢, 王睿. 《抗菌药物超说明书用法专家共识》. 中国临床药理学杂志 2015; 31: 2489-2491
- 11 咎日增, 宋霄宏. 《处方管理办法(试行)》新规定与药品说明书之外用药的矛盾及对策. 中国药房 2006; 17: 1750-1751
- 12 Egual T, Buckridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 55-63 [PMID: 26523731 DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.6058]
- 13 孟旭鹏, 王巧红, 姚英. 我院住院患者质子泵抑制剂使用情况调查及不合理用药分析. 山西医药杂志 2016; 45: 30-32
- 14 Durand C, Willett KC, Desilets AR. Proton Pump Inhibitor use in Hospitalized Patients: Is Overutilization Becoming a Problem? *Clin Med Insights Gastroenterol* 2012; 5: 65-76 [PMID: 24833936 DOI: 10.4137/CGast.S9588]
- 15 Molloy D, Molloy A, O'Loughlin C, Falconer M, Hennessy M. Inappropriate use of proton pump inhibitors. *Ir J Med Sci* 2010; 179: 73-75 [PMID: 19763673 DOI: 10.1007/s11845-009-0426-1]
- 16 黄瑾, 秦苑苑, 俞林龙. 265例骨科手术患者使用质子泵抑制剂抽样分析. 中国医院药学杂志 2013; 33: 821-822
- 17 Schepisi R, Fusco S, Sganga F, Falcone B, Vetrano DL, Abbatecola A, Corica F, Maggio M, Ruggiero C, Fabbietti P, Corsonello A, Onder G, Lattanzio F. Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors in Elderly Patients Discharged from Acute Care Hospitals. *J Nutr Health Aging* 2016; 20: 665-670 [PMID: 27273358 DOI: 10.1007/s12603-015-0642-5]
- 18 Moriarty F, Bennett K, Cahir C, Fahey T. Characterizing Potentially Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Older People in Primary Care in Ireland from 1997 to 2012. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: e291-e296 [PMID: 27996115 DOI: 10.1111/jgs.14528]
- 19 Patterson Burdsall D, Flores HC, Krueger J, Garretson S, Gorbien MJ, Iacch A, Dobbs V, Homa T. Use of proton pump inhibitors with lack of diagnostic indications in 22 Midwestern US skilled nursing facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 429-432 [PMID: 23583000 DOI: 10.1016/j.jamda.2013.01.021]
- 20 Jones MG, Tsega S, Cho HJ. Inappropriate Prescription of Proton Pump Inhibitors in the Setting of Steroid Use: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 594-595 [PMID: 27065299 DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.0603]
- 21 Bergamo D, Pastorino A, Greppi F, Versino E, Bo M, D'Amelio P, Pezzilli MS, Furno E, Isaia G. Inappropriate Proton Pump Inhibitor Prescription in Elderly Adults: As Usual As Dangerous. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2198-2199 [PMID: 26480988 DOI: 10.1111/jgs.13691]
- 22 Craig DG, Thimappa R, Anand V, Sebastian S. Inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors in hospital practice--a prospective study of the extent of the problem and predictive factors. *QJM* 2010; 103: 327-335 [PMID: 20211846 DOI: 10.1093/qjmed/hcq019]
- 23 蔡鸿福, 张惠敏, 刘茂柏. 注射用质子泵抑制剂超说明书用药调查分析. 中国现代应用药学 2016; 33: 1209-1211
- 24 苏银法, 杜乐燕, 吴积升. 174张门诊处方超适应症使用质子泵抑制剂的合理性分析. 实用药物与临床 2014; 17: 335-338
- 25 Haroon M, Yasin F, Gardezi SK, Adeeb F, Walker F. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. *JRSM Short Rep* 2013; 4: 2042533313497183 [PMID: 24040498 DOI: 10.1177/2042533313497183]
- 26 Perwaiz MK, Posner G, Hammoudeh F, Schmidt F, Neupane N, Enriquez D, Gulati N. Inappropriate Use of Intravenous PPI for Stress Ulcer Prophylaxis in an Inner City Community Hospital. *J Clin Med Res* 2010; 2: 215-219 [PMID: 21629543 DOI: 10.4021/jocmr447w]
- 27 Reeve E, Andrews JM, Wiese MD, Hendrix I, Roberts MS, Shakib S. Feasibility of a patient-centered deprescribing process to reduce inappropriate use of proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 29-38 [PMID: 25385826 DOI: 10.1177/1060028014558290]
- 28 Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. The Inappropriate Prescription of Oral Proton Pump Inhibitors in the Hospital Setting: A Prospective Cross-Sectional Study. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2280-2286 [PMID: 25840918 DOI: 10.1007/s10620-015-3642-8]
- 29 Afif W, Alsulaiman R, Martel M, Barkun AN. Predictors of inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 609-615 [PMID: 17305762 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03226.x]
- 30 Biswas S, Sufian AA, Sarkar PK, Chowdhury MK, Chowdhury JA, Bala CS, Islam MR, Ahasan HN, Kashem M. Over prescription of Proton Pump Inhibitors on discharge of Medical Inpatients. *J Med* 2017; 18: 27-29
- 31 阮振寰, 张春玲, 蒋凯. 质子泵抑制剂预防骨科手术患者应激性溃疡用药调查. 药物流行病学杂志 2015; 24: 544-546, 550
- 32 游家飞, 丁雪兰. 209例手术患者围术期质子泵抑制剂应用分析. 中国医院用药评价与分析 2015; 15: 326-329
- 33 李俊明, 韦新杰, 覃禹, 刘代华, 梁健成, 黄义昆. 外科手术患者应用注射用泮托拉唑钠预防SU的合理

#### □名词解释

超说明书用药: 又称“药品说明书外用用法”、“药品未注册用法”, 是指药品使用的人群、适应症、剂量、给药途径、疗程或配伍的溶媒等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法. 超说明书用药是世界范围内普遍存在的用药现象, PPI的超说明书用药情况比较突出; 预防性用药: 是与治疗性用药相对应的用药模式, 通过这种用药模式可达到预防疾病的发生与复发. PPI预防性用药主要是在机体应激状态下预防应激性溃疡的发生, 以及原患疾病使用PPI治愈后预防性用药以防复发.

# □ 同行评价

本文详细地分析了PPI超说明书用药的利与弊,提出PPI超说明书用药的管理对策,为政府管理部门出台相关的管理制度提供参考,以规范医生的医疗行为,切实减轻患者的经济负担,节约政府有限的卫生经费。该文提出了医疗机构用药的一个常见、敏感的问题,围绕这个问题提出了解决方法和建议,选题有很好的应用意义。

- 性调查. 临床药物治疗杂志 2015; 13: 39-41
- 34 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范. 中华消化杂志 2016; 36: 508-513
- 35 袁洪. 湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则. 中南药学 2016; 14: 673-683
- 36 中华医学会老年医学分会. 老年人质子泵抑制剂合理应用专家共识. 中华老年医学杂志 2015; 34: 1045-1049
- 37 中华医学会外科学分会. 应激性黏膜病变预防与治疗 - 中国普通外科专家共识. 中国实用外科杂志 2015; 35: 728-730
- 38 柏愚, 李延青, 任旭, 李兆申. 应激性溃疡防治专家建议(2015版). 中华医学杂志 2015; 95: 1555-1557
- 39 雷招宝. 关注质子泵抑制剂的不良反应与合理用药. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3468-3475
- 40 Johnson DA, Chilton R, Liker HR. Proton-pump inhibitors in patients requiring antiplatelet therapy: new FDA labeling. *Postgrad Med* 2014; 126: 239-245 [PMID: 24918808 DOI: 10.3810/pgm.2014.05.2772]
- 41 Barletta JF, Sclar DA. Use of proton pump inhibitors for the provision of stress ulcer prophylaxis: clinical and economic consequences. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 5-13 [PMID: 24271943 DOI: 10.1007/s40273-013-0119-5]
- 42 Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, Mar N, Graham R. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. *Am J Med Sci* 2014; 347: 446-451 [PMID: 24270078 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31829f87d5]
- 43 杨静, 张小萍. 南京中医药大学附属医院手术科室预防性应用注射用质子泵抑制剂的合理性分析. 中国医院用药评价与分析 2015; 15: 1651-1653
- 44 李春彦, 张杰, 汪小惠, 罗懿妮. 3005例住院患者质子泵抑制剂应用调查与分析. 中国医院用药评价与分析 2017; 17: 406-409
- 45 Yadlapati R, Kahrilas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Med* 2017; 15: 1-4 [PMID: 28219434 DOI: 10.1186/s12916-017-0804-x]
- 46 雷海波, 郭小兰, 龙靓, 李伟, 贺湘萍, 刘湘. 质子泵抑制剂预防老年脑出血患者应激性溃疡管理与干预效果的回顾性研究. 中国新药与临床杂志 2016; 35: 669-673
- 47 张波, 郑志华, 李大魁. 超药品说明书用药参考. 第1版, 北京: 人民卫生出版社, 2013
- 48 柏蓉, 张晓兰, 鲍丽琴, 崔文娟, 沈倩, 王永庆. 制定注射用质子泵抑制剂药物利用评价标准评析预防应激性溃. 药学与临床研究 2016; 24: 472-474
- 49 晏乃芳. 临床药师干预质子泵抑制剂使用的效果分析. 首都食品与医药 2017; 24: 53-54
- 50 徐宁. 临床药师干预质子泵抑制剂在3种 类切口手术中的应用效果. 现代实用医学 2016; 28: 679-680
- 51 张振财, 郑超, 丁智红, 倪文琳. 围手术期质子泵抑制剂预防使用合理性分析. 中国药事 2017; 31: 205-209
- 52 Atkins R, Smith L. Impact of pharmacy intervention on the use of proton-pump inhibitors in the hospital setting. *Consult Pharm* 2013; 28: 786-792 [PMID: 24322962 DOI: 10.4140/tCP.n.2013.786]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉





## 结直肠癌分子异质性与免疫治疗

周彤, 李利发

周彤, 李利发, 川北医学院附属医院胃肠外科(二) 川北医学院肝胆胰肠研究所 四川省南充市 637000

周彤, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事miRNA与结直肠肿瘤方面的研究.

作者贡献分布: 论文的设计、写作、修正及审阅由周彤完成; 文献查阅与论文初稿由李利发完成.

基金项目: 四川省教育厅自然科学基金资助项目, No. 14ZA0184; 四川省医学会科研课题计划基金资助项目, No. S15024.

通讯作者: 周彤, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市顺庆区文化路63号, 川北医学院附属医院胃肠外科(二); 川北医学院肝胆胰肠研究所. zhouotong0088@163.com 电话: 0817-2262419

收稿日期: 2017-04-11

修回日期: 2017-05-14

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-08-28

### Molecular heterogeneity and immunotherapy of colorectal cancer

Tong Zhou, Li-Fa Li

Tong Zhou, Li-Fa Li, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Disease, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: Natural Science Fund of Education Department of Sichuan Province, No. 14ZA0184; Research Project of Sichuan Medical Association, No. S15024.

Correspondence to: Tong Zhou, Professor, Chief physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Disease, North Sichuan Medical College, 63 Wenhua Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. zhouotong0088@163.com

Received: 2017-04-11

Revised: 2017-05-14

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-08-28

### Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a common digestive tract malignancy. The complex genetic mechanisms involved in the process of CRC development leads to extensive molecular heterogeneity and various molecular subtypes. As a consequence, there are still about 40% of CRC patients who cannot get more significant survival benefits from comprehensive treatment consisting of surgery, chemotherapy and radiotherapy. Immunotherapy, as one of the emerging strategies of tumor therapy, has become a hot research topic in recent years. Some monoclonal antibodies have shown significant survival benefit in the treatment of CRC. Therefore, understanding molecular heterogeneity of CRC and its relationship with immunotherapy is expected to provide a more reliable treatment strategy which can improve the clinical prognosis of patients with CRC.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Heterogeneity; Immunotherapy; Monoclonal antibody

Zhou T, Li LF. Molecular heterogeneity and immunotherapy of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2187-2199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2187.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2187>

### 摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的

### 背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上常见的恶性肿瘤之一,其复杂多变的遗传分子学异质性导致了临床预后的显著差异;免疫治疗作为肿瘤治疗的新兴策略之一,已在CRC的治疗中展现出显著的生存效益,因而有望为改善CRC患者临床预后提供更加丰富可靠的治疗策略.

### 同行评议者

陈平, 教授, 江苏省苏北人民医院外科; 高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 孙学刚, 教授, 南方医科大学中医药学院

# 研究前沿

本文相关研究领域的热点主要包括微卫星不稳定机制(microsatellite instability, MSI)、CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)和染色体不稳定(chromosomal instability, CIN)等在CRC遗传分子异质性形成发展过程中的作用、机制及其意义;免疫治疗尤其是单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)的在不同分子亚型CRC患者中的应用进展;如何将免疫治疗与手术、化疗、放疗有机的相结合,从而为不同分子亚型CRC的治疗提供更加完善高效的治疗策略还亟待大家去解决。

消化系恶性肿瘤,其形成发展过程中复杂多变的遗传分子学机制导致了他分子亚型的广泛异质性,以至于目前仍然存在大约40%的CRC患者在以手术结合化疗、放疗的治疗策略中无法获得更加显著的生存效益。免疫治疗作为肿瘤治疗的新兴策略之一,已成为近年来的研究热点。并且部分单克隆抗体在CRC的治疗中已展现出显著的生存效益。因而深入研究CRC的分子异质性及其与免疫治疗的关系,有望为改善CRC患者临床预后提供更加可靠地治疗策略。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 异质性; 免疫治疗; 单克隆抗体

**核心提要:** 本文全面的阐述了结直肠癌(colorectal cancer, CRC)分子异型性的大体类型及其遗传分子学机制,同时概括了免疫治疗针对于肿瘤患者的具体方法以及单克隆抗体在CRC患者中的应用进展及其意义。

周彤, 李利发. 结直肠癌分子异质性与免疫治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2187-2199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2187.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2187>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最为常见的恶性肿瘤之一,据国际癌症研究中心相关报道显示,2012年全球新发CRC病例超过130万,并且因CRC死亡的病例也高达69万,此数据在各类恶性肿瘤中分别占第3位和第4位<sup>[1]</sup>。随着我国经济水平的快速发展,生活习惯的不断改变以及人口结构老龄化的逐渐加剧,其发病率和死亡率均呈现不断上升的趋势<sup>[2,3]</sup>。多年来,由于癌胚抗原、粪便隐血检测技术和结肠镜检查手段的不断发展,加之手术切除结合放疗、化疗的治疗策略的持续广泛实施,使得非转移性CRC患者的治疗结果获得了稳定的改善<sup>[4,5]</sup>。遗憾的是,仍有超过40%的CRC患者会发生肝、肺等远处转移,并最终导致其死亡<sup>[6]</sup>。

自2012年Gerlinger等<sup>[7]</sup>通过对4例肾癌患者的研究有力地证实了肿瘤异质性的存在以来,越来越多的研究者对其进行了不断深入的探索<sup>[8]</sup>。近年来研究者们发现,肿瘤异质性可能

促进肿瘤的进化和适应,并且阻碍依赖于单个肿瘤活检结果的个体化药物策略,从而成为影响肿瘤治疗的主要障碍<sup>[7,9]</sup>。显然,作为恶性肿瘤重要组成部分之一的CRC也是一种异质性疾病。Linnekamp等<sup>[10]</sup>认为,CRC不仅在临床表现和分子特性等方面具有一定的差异,关键在于他对治疗的反应也存在很大的不同。相似的,Suzuki等<sup>[8]</sup>研究也发现,不同的CRC患者显示出显著多变的瘤内异质性。这种肿瘤异质性的存在,不仅可能导致CRC患者的肿瘤进展和治疗抵抗,而且也可能引发无法预测的肿瘤转移和复发<sup>[11]</sup>。因此,深入分析CRC异质性,为改善治疗结果提供更加可靠地理论依据显得尤为重要。本文通过对相关领域的研究结果进行概述,从而简要的阐述CRC分子异质性的起源和类型以及其对治疗预后的影响。

## 1 肿瘤异质性的起源、发展与表现

早在19世纪, Virchow<sup>[12]</sup>就已经观察到肿瘤内癌细胞的多形性,而随后几十年关于肿瘤异质性的相关研究并无显著的进展。至20世纪50年代, Makino等<sup>[13]</sup>通过评估单细胞水平的细胞遗传学特征和致癌性发现自发性肿瘤中的功能和遗传异质性,从而开启了肿瘤异质性研究的新篇章。二十多年后,相关报道<sup>[14,15]</sup>进一步表明肿瘤内存在不同的癌细胞亚群,其在致癌性,耐药性和转移能力方面均有所不同。近年来,研究者们对肿瘤异质性分子水平及其相关治疗策略的探索也取得了巨大的进展,其中 *KRAS* 基因、*BRAF* 基因和微卫星不稳定机制(microsatellite instability, MSI)在肿瘤异质性形成过程中作用的发现,以及贝伐单抗和西妥昔单抗的问世,不仅使得人们对肿瘤异质性有了更进一步的认识,也为不同的肿瘤患者提供了更加丰富的免疫治疗策略<sup>[16-19]</sup>。

目前,对于肿瘤异质性的分类尚不统一。广义而言,肿瘤异质性主要分为瘤间异质性和瘤内异质性两种,而在Almendo等<sup>[20]</sup>的文献报道中又进一步将瘤内异质性分为了时间异质性、空间异质性、细胞异质性、基因异质性和功能异质性等。总之,肿瘤异质性的表现是复杂的多变的,在肿瘤形成和发展的整个过程中,几乎都可能产生不同形式的异质性。重要的是,应当如何牢牢的抓住异质性产生过程中分子机制的改变与不同功能之间的关系,从而

表 1 微卫星不稳定结直肠癌的分类比较

类别	Lynch综合征	Lynch样综合征	散发性MSI CRC	CMMRD
胚系突变	MMR基因的一个等位基因( <i>MSH2</i> 、 <i>MLH1</i> > <i>MSH6</i> 、 <i>PMS2</i> 、 <i>EPCAM</i> > <i>MSH3</i> ) <sup>[37-41]</sup>	没有报道	没有报道	MMR基因的两个等位基因( <i>PMS2</i> 、 <i>MSH6</i> > <i>MSH2</i> 、 <i>MLH1</i> 、 <i>EPCAM</i> )
体细胞突变	突变的MMR基因的第2 <sup>nd</sup> 等位基因	MMR基因的两个等位基因( <i>MLH1</i> 、 <i>PMS2</i> 、 <i>MSH2</i> 、 <i>MSH6</i> )	<i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	没有报道
表观遗传突变	<i>EPCAM</i> 3'末端的胚系缺失导致组织中体细胞特异性 <i>MSH2</i> 甲基化	没有报道	没有报道	没有报道
MMR表型	MMR缺陷(MSI)	MMR缺陷(MSI)	MMR缺陷(MSI)	MMR缺陷(MSI)
终身筛检	是	否	否	否

MSI CRC: 微卫星不稳定结直肠癌; CMMRD: 构成性错配修复缺乏综合征; MMR: 错配修复.

从分子学水平对不同肿瘤患者进行合理有效的靶向治疗.

2 CRC分子异质性的产生机制

随着国内外研究者对CRC分子异质性不断深入的探索并发现, 其复杂多变的分子异质性的产生是多种机制或基因突变相互交织的结果. 本文查阅近年来相关文献报道<sup>[21-28]</sup>, 将其归纳为如下几个方面: (1)MSI表型的产生; (2)CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)的出现; (3)染色体不稳定(chromosomal instability, CIN); (4)其他情况: 骨形态发生蛋白信号的异质性等.

2.1 MSI表型与CRC分子异质性 错配修复(mismatch repair, MMR)系统蛋白包含MLH1、MLH3、PMS1、PMS2、MSH2、MSH3、MSH6和Exo1, 他们形成异源二聚体能够修复DNA损伤, 其中与CRC最为相关的异源二聚体包括MLH1/PMS2和MSH2/MSH6<sup>[29]</sup>. 然而, 当MMR系统蛋白之一的功能缺乏或丧失导致其系统功能不足时, 引起微卫星错误的积累, 如插入或缺失, 进而导致遗传不稳定, 既MSI表型<sup>[30]</sup>.

20世纪90年代, Ionov等<sup>[31]</sup>就已发现, 大约15%的CRC显示出MMR途径的缺陷, 进而导致MSI. 随着研究者们对MSI相关机制不断深入的研究并发现, MSI的发生率在CRC的不同阶段也有所不同, 其中II-III期CRC患者MSI发生率为15%, 但又以II更为常见, 而IV期CRC的发生率仅为4%-5%<sup>[32-34]</sup>. 并且, 研究者根据MSI状态又将CRC分为3种不同的亚型, 既高表达MSI

CRC(MSI-High CRC, MSI-H CRC), 其微环境标记不稳定大于30%-40%; 低表达MSI CRC, 其微环境标记不稳定小于30%-40%, 以及没有表现出不稳定标记的微环境稳定(microsatellite stable, MSS)型CRC<sup>[35]</sup>. 近年来, Carethers等<sup>[36]</sup>和Chen等<sup>[29]</sup>根据胚系突变、体细胞突变以及MSI表型的差异又将MSI CRC进一步细分4大类型<sup>[37-41]</sup>(表1).

MSI-H CRC占全部CRC的15%左右, 其中主要包含上述四大类中的Lynch综合征和散发性MSI CRC<sup>[42]</sup>. Lynch综合征, 又称遗传性非息肉病性CRC, 主要由MMR系统中*MSH2*、*MLH1*、*MSH6*、*PMS2*和*EPCAM*基因的突变引起, 是最常见的遗传性CRC综合征, 约占全部CRC的3%-5%<sup>[43]</sup>. Stoffel等<sup>[44]</sup>研究表明, Lynch综合征受累者发展为CRC的几率较一般人群或息肉病者更高, 其终身风险可达50%-80%. 此外, 与散发肿瘤相比, Lynch综合征受累者在结肠癌中的发病年龄更低, 且在组织学上癌症通常呈黏液性, 分化不全, 有大量的肿瘤浸润淋巴细胞<sup>[45]</sup>. 显然, Lynch综合征受累者不是其癌症表现为MSI的唯一CRC患者. 目前, 散发性MSI CRC是CRC患者分群中数量最多的一类, 占全部CRC患者的12%左右<sup>[42]</sup>. 散发性MSI CRC患者具有DNA MMR基因*hMLH1*启动子区域的获得性体细胞超甲基化, 且*BRAF*<sup>V600E</sup>的致癌性突变是其另一个重要特征, 在超过40%-50%的散发性MSI CRC标本中被发现<sup>[46-50]</sup>. 国外相关研究<sup>[49,51]</sup>表明, MSI的程度是散发性CRC治疗和预后评估的重要生物学标志, 并已在临床治疗

■相关报道  
近年来, 国内外关于CRC分子异质性形成机制及其意义的研究广泛且深入, 涵盖了CRC分子异质性形成过程的一系列调控机制, 如MSI、CIMP及CIN等, 并且将免疫治疗特别是mAb的应用与不同分子亚型CRC相联系, 为CRC患者的个体化治疗提供了更加丰富的理论基础.



### 创新盘点

本文全面的阐述了CRC分子异质性的产生机制及其类型, 并将免疫治疗与之相结合, 不仅盘点了目前主要研究的免疫治疗方法, 而且分析总结了mAb在不同亚型CRC中的应用进展, 从而为临床实践提供有价值的参考。

过程中应用。此外, MSI-H CRC在组织学上更容易含有黏蛋白, 分化程度较差, 并具有“克隆氏样”亚上皮淋巴集结和上皮内淋巴细胞, 从而能够产生对此类患者有利的免疫应答反应<sup>[49]</sup>。然而, 目前研究者对于MSI状态在CRC患者化疗敏感性和预后等方面的看法并不一致<sup>[32,52,53]</sup>。总体而言, 通过Guastadisegni等<sup>[54]</sup>和Webber等<sup>[55]</sup>的Meta分析可以发现, MSS CRC患者较MSI CRC患者更能从以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)为基础的化疗方案中获益, 因而在接受5-FU化疗后具有更长的无病生存期和总体生存率。

**2.2 CIMP与CRC分子异质性** 大量研究<sup>[56,57]</sup>表明, 人类基因组呈现出高水平的DNA甲基化, 且这种甲基化状态对于维持机体正常功能起着关键的作用。然而, 除了大量的DNA甲基化基因序列外, 人类基因组中仍然存在较多的以无DNA甲基化或低DNA甲基化为特征的基因组区域, 即CpG岛群(CpGs islands, CGIs)<sup>[58,59]</sup>。研究<sup>[60]</sup>表明, CGIs中胞嘧啶核苷酸的异常甲基化能够引起肿瘤抑制功能的异常沉默, 从而促进癌症的形成。近年来, 随着对异常DNA甲基化致癌机制探索的不断深入, 发现以多个CGIs的广泛超甲基化为特征的CIMP存在于大约15%的CRC患者中, 并且其可能是CRC发生的主要机制之一<sup>[61-63]</sup>。

目前, 根据CIMP中甲基化标志基因(*CACNA1G*、*IGF2*、*NEUROG1*、*RUNX3*、*MLH1*等)的数量, 研究者们将CIMP进行了粗略的分类, 即CIMP+与CIMP-或CIMP-high(CIMP-H)、CIMP-low(CIMP-L)与CIMP-0等<sup>[64,65]</sup>。遗憾的是, 上述分类对于甲基化标志基因的数量并没有统一的规定, 可能少至2个或多达9个, 因而这必然为后续研究结果的综合性对比分析埋下不良的隐患<sup>[66-68]</sup>。

近年来, 研究者们对于CIMP CRC的临床病理特征的认识相对比较一致。与CIMP-L CRC、CIMP-0 CRC或CIMP- CRC相比, CIMP-H CRC或CIMP+ CRC的临床病理特征主要包括高龄、女性、肿瘤多位于近端结肠、低分化、黏液性、高水平MSI、*BRAF*<sup>V600E</sup>突变、野生型TP53、染色体稳定以及抑制的WNT/ $\beta$ -catenin信号通路等<sup>[69-72]</sup>。而CIMP-L CRC和CIMP-0 CRC分别以KRAS突变和TP53突变为特征<sup>[73-75]</sup>。然而, 目前对于CIMP CRC的

治疗反应和总体预后情况的相关研究结果却并不一致。多中心研究<sup>[69,75,76]</sup>发现, 人群中大约25%-60%的CIMP+ CRC患者表现出高水平的MSI, 这主要是由于MLH1 DNA MMR基因能够通过*MLH1*基启动子区域体细胞DNA甲基化而转录沉默。与之相对应, 几乎70%-80%的MSI CRC可以归因于CIMP和相关*MLH1*基因的甲基化<sup>[77]</sup>。除此以外, KRAS、*BRAF*等在CIMP CRC患者治疗反应和预后的差异中也扮演着重要的作用<sup>[78]</sup>。总之, 通过Juo等<sup>[79]</sup>的Meta分析发现, 与非CIMP CRC患者相比, CIMP CRC患者的无病生存期和总体生存率显著降低; 可喜的是, 在单纯手术治疗的基础上增加辅助化疗能够潜在的增加CIMP CRC患者的生存获益。随后, Zong等<sup>[80]</sup>和Jia等<sup>[81]</sup>分别纳入29篇和47篇相关研究文献再次进行Meta分析并表明, CIMP-H CRC或CIMP+ CRC患者较CIMP-L CRC、CIMP-0 CRC或CIMP- CRC患者具有更差的生存效益; 上述分析还提出, CIMP状态不统一的划分条件可能是各研究之间结果差异的原因之一。因而, 进一步深入研究CIMP CRC的相关机制, 并为CIMP状态分类提供更加确切可靠地理论依据, 这在CIMP CRC异质性以及相关治疗策略的研究中显得至关重要。

**2.3 CIN与CRC分子异质性** CIN是指从一代细胞到下一代细胞的传代过程中染色体数目或结构的一致性不能有效的维持, 其主要特点为染色体数量的广泛失衡(非整倍体)和杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)的增加<sup>[82,83]</sup>。多中心研究<sup>[83-85]</sup>发现, CIN不仅是大多数人类癌症的显著标志, 也是肿瘤非整倍体和异质性的主要原因, 在肿瘤适应宿主压力环境并逃避宿主免疫反应的过程中起到了关键的作用。此外, Grady等<sup>[86]</sup>报道还表明, CIN是结肠癌中观察到的最常见的基因组不稳定性类型, 发生在大约80%-85%的CRC中, 并且这些CRC的表型主要为非MSI或MSS。因此, CIN表型不仅在CRC发生机制的研究中具有重要意义, 而且对于CRC异质性及其个体化治疗策略的探索也显得至关重要。

在CRC中, CIN是导致*APC*、*TP53*和*Smad4*等抑癌基因野生型拷贝丢失的一个有效的机制<sup>[87]</sup>, 并且据Fearon等<sup>[88]</sup>的研究表明, 经典的CIN途径开始于*APC*基因的获得性突变, 随后出现致癌基因*KRAS*的突变激活以及抑

表 2 染色体不稳定结直肠癌表型的产生机制的简要总结

类别	机制	基因位点
非整倍体	有丝分裂检查点的异常表达	hRod、hZw10、hZw10、Ding、Bub R1、CENP - E、MAD1、CENP - A、CENP - H、AURK和Plk等
DNA损伤途径	碱基切除修复的异常	XRCC1和OGG1、MUTYH等
	双链断裂修复的异常	MRE11
	MMR的异常	-
	核苷酸切除修复的异常	-
LOH	基因位点的丢失	1p、1 q、4q、5 q、8 p、9 q、11 q、14 q、15 q、17 p、18 p和18 q等
突变类型	基因位点的突变	APC(5q21)、KRAS(12p12)、TP53(17q13)、PIK3CA(3q26)、TGF - $\beta$ (3p22)、D4S3013(4p15.2)和D4S405(4p14)等

LOH: 杂合性丢失; MMR: 错配修复。

癌基因 $TP53$ 的失活, 进而可能产生一种致癌性恶性循环。尽管如此, 目前仍存大约25%的CRC患者并不伴有 $APC$ 基因的突变或LOH, 进而推测在CIN CRC表型的形成过程中必定还存在某些其他的途径<sup>[89]</sup>。因此, 本文根据相关研究<sup>[89-94]</sup>对CIN CRC表型的产生途径进行简要的总结(表2)。然而, 在个体CIN CRC患者中上述机制并不一定孤立存在, 他们相互之间可能交织成网形成杂乱的调控系统, 并诱导复杂多变的CRC分子异质性的产生, 从而导致CRC患者对治疗反应以及预后结果的差异。多中心研究<sup>[95-97]</sup>表明, CIN能够促进癌细胞的浸润生长和淋巴组织转移, 增强以5-FU为基础的化疗耐药性, 最终导致CIN CRC患者不良的无病生存期和总体生存率。然而, 部分研究<sup>[98,99]</sup>却认为, CIN与CRC患者不良的临床预后没有显著的联系, 因而不能作用CRC患者的预后评估指标, 甚至在Risques等<sup>[100]</sup>的研究中还发现, CIN CRC患者较非CIN CRC患者具有更好的临床预后。上述差异产生的原因可能在于: (1)CIN表型形成机制的多样性和复杂性; (2)CIMP、MIS以及其他未知机制导致了诸多的CIN CRC分子亚型; (3)CIN检测手段以及截断值选取的不同等。但是总体而言, 支持CIN CRC具有更糟的无病生存期和总体生存率的研究报道还是明显较多, 并且通过Walther等<sup>[101]</sup>的Meta分析发现, CIN的确能够增强以5-FU为基础的化疗耐药性, 并导致CIN CRC患者糟糕临床预后。

### 3 免疫治疗与CRC分子异质性

#### 3.1 免疫治疗意义与类型 近年来, 基于免疫效

应物渗透到结肠肿瘤组织与改善其临床预后有着密切联系的事实表明, 免疫治疗或许能够替代或辅助手术结合化疗、放疗的治疗方案, 成为更加有效的CRC治疗策略<sup>[102]</sup>。早期研究<sup>[102-104]</sup>发现, CRC患者能够通过其体内FasL、转化生长因子- $\beta$ 的表达增多, 白介素-10的表达下降以及肽类运载分子突变, 诱导T淋巴细胞抗原决定簇的表达下调和T淋巴细胞的凋亡增加, 进而抑制免疫应答反应活性, 导致肿瘤细胞的免疫逃逸, 最终促进自身肿瘤的形成和发展。因而推测, CRC的本质可能就是一种免疫源性疾病, 并且其复杂多变的分子异质性在免疫抑制或免疫逃逸过程中起到了至关重要的作用。

免疫治疗是一种旨在引发免疫系统对肿瘤特异性抗原和肿瘤细胞攻击的积极的治疗方法。在2011年, 《自然》和《临床肿瘤学杂志》分别刊登题名为“Cancer immunotherapy comes of age”的评论文章, 预测免疫治疗的可能为抗肿瘤策略带来的巨大影响<sup>[105,106]</sup>。到2013年, 《科学》杂志里程碑式的将免疫治疗评选为年度科学突破之首和人类肿瘤治疗的新希望<sup>[107]</sup>, 因而开启了人类肿瘤治疗的崭新篇章。目前, 已有包括肿瘤疫苗、过继性免疫治疗和单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)在内的大量免疫治疗方法(表3)在CRC患者中探索和运用<sup>[107]</sup>, 本文主要对mAb在CRC患者的应用研究进行简要的概述, 旨在总结CRC分子异质性与免疫治疗的潜在联系。

3.2 mAb在不同分子亚型CRC中的应用 据Emmons等<sup>[108]</sup>的文献报道表明, 全世界首个鼠mAb莫罗单抗-CD3于1986年经美国食品和药

#### 应用要点

本文全面地阐述了CRC分子异质性大体类型及其相应的异常分子学机制, 揭示了CRC分子异质性CRC患者临床预后中的影响, 同时也阐述了免疫治疗的类型及其在CRC患者中应用的相关进展, 为将来免疫治疗在不同分子亚型CRC中运用提供了更有价值的依据。

■名词解释

肿瘤异质性: 指肿瘤在形成发展过程中, 经过数次分裂增殖, 子细胞表现出不同的分子生物学和基因类型, 从而使其在形态学表现、生长速度、侵袭能力、耐药性和预后等方面产生差异;  
微卫星(MS): 指含1-6个碱基的短DNA重复序列, 又称串联序列, 其在编码区和非编码区重复并散在的遍及整个基因组。

表 3 免疫治疗方法的简要对比

类别	治疗方式	作用机制	效应细胞或载体因子	特点
被动免疫	抗体导向细胞毒性杀伤因子	将具有细胞毒性作用的杀伤因子转运到肿瘤病灶杀伤肿瘤细胞.	帕尼单抗、贝伐单抗、 <sup>131</sup> I-阿霉素、氮甲喋呤、白喉毒素、蓖麻毒素等.	优点: 效应快; 缺点: 维持时间短, 且可能产生超敏反应.
	过继性细胞免疫治疗	回输在体外恢复的自身T细胞抗肿瘤活性, 在体内发挥抗肿瘤效应.	CTL细胞、NK细胞、巨噬细胞、和肿瘤浸润性淋巴细胞等.	
	细胞因子疗法	激活免疫系统杀伤肿瘤细胞, 抑制肿瘤细胞转移.	IL-2、IL-4、IL-12、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\alpha$ 以及GM-CSF等.	
主动免疫	基因疗法	输送的基因可编码直接针对特定致癌蛋白的抗体	细胞因子基因、抗肿瘤原基因、MHC基因等	
	非特异性主动免疫	非特异的增强机体免疫功能, 激活抗肿瘤免疫应答.	卡介苗、短小棒状杆菌苗、免疫因子等.	优点: 维持时间长, 甚至可终生保持;
	特异性主动免疫	具有抗原性的物质刺激机体抗肿瘤免疫机制	细胞、分子和病毒载体疫苗、mAb与多克隆抗体.	缺点: 潜伏期长

CIN CRC: 染色体不稳定结直肠癌; IL-2/-4/-12: 白介素-2/-4/-1; IFN- $\gamma$ - $\alpha$ : 干扰素- $\gamma$ - $\alpha$ ; GM-CSF: 粒细胞-巨噬细胞刺激因子; CTL细胞: 细胞毒性淋巴细胞; NK细胞: 自然杀伤细胞; mAb: 单克隆抗体.

表 4 经美国食品和药物管理局批准上市且适用于结直肠癌的单克隆抗体

mAb名称	作用靶点	作用机制	适应证	中国上市
西妥昔单抗(cetuximab)	EGFR	与EGFR结合抑制其信号转导通路	EGFR阳性转移性CRC(KRAS野生型)	已上市
贝伐单抗(bevacizumab)	VEGF-A	抑制VEGF与肿瘤血管内皮生长因子受体结合, 阻断肿瘤血管生长	转移性CRC(与细胞毒药物联合使用)	已上市
帕尼单抗(panitumumab)	EGFR	与西妥昔单抗相似, 但不诱导抗体依赖细胞介导的细胞毒	EGFR阳性转移性CRC	未上市
阿柏西普(afibercept)	VEGF-A、VEGF-B、PGF	减少新生血管的生成并降低血管通透性	与5-FU、亚叶酸、伊立替康联合用于的转移性CRC(奥沙利铂治疗后)	未上市
瑞戈非尼(regorafenib)	VEGFR2、TIE2	抑制肿瘤生成, 肿瘤血管发生和肿瘤微环境信号转导	转移性CRC	未上市
雷莫芦单抗(ramucirumab)	VEGFR2	阻断VEGFR2与其配体结合, 抑制血管内皮细胞的增殖	与5-FU、亚叶酸、伊立替康联合用于的转移性CRC	未上市

FDA: 美国食品和药物管理局; mAb: 单克隆抗体; EGFR: 表皮生长因子受体; VEGF-A/-B: 血管内皮生长因子-A/-B; PGF: 胎盘生长因子; VEGFR2: 血管内皮生长因子受体2; TIE2: 血管生成素受体2; 5-FU: 5-氟尿嘧啶.

物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准适用于器官移植后免疫抑制治疗. 随后30多年里, 研究者们对mAb进行了不断深入的探索. 近年来, 已有超过30个mAb经FAD批准通过后成功上市, 并且分别在白血病、淋巴瘤以及CRC等恶性肿瘤的治疗中取得了可靠地效益<sup>[109]</sup>. 此外, 据不完全统计还有超过350个mAb

处于不同阶段的临床试验中<sup>[109]</sup>. 截至2016年末, 经FDA批准上市且适用于CRC的mAb已有6种, 其中2种已进入中国市场<sup>[110,111]</sup>(表4). 然而, 遗憾的是仍然只确切的发现表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等为数不多的mAb作用靶点.



**3.2.1 EGFR与西妥昔单抗:** 研究表明, EGFR及其下游信号通路在CRC的发生发展中具有重要的作用<sup>[112]</sup>, 并且西妥昔单抗作为EGFR抑制性mAb, 其单独使用或联合化疗均能在EGFR阳性的转移性CRC患者中取得良好的治疗效益<sup>[113,114]</sup>. 进一步深入研究<sup>[115,116]</sup>却发现, 在转移性CRC抗EGFR治疗过程中, KRAS、NRAS、BRAF和PIK3CA等的突变以及KRAS、HER2和EMT的扩增等几种分子遗传学改变重新诱导了西妥昔单抗的抗癌耐药性. 并且Saltz等<sup>[117]</sup>的报道表明, 目前只有大约10%的CRC患者没有携带上述分子遗传学的改变, 并在西妥昔单抗联合化疗治疗后获得更好的药物的应答、更长的无病生成期以及更佳的生产质量. 因此, 进一步深入研究上述突变在西妥昔单抗耐药性机制中的作用, 对于不同分子亚型的转移性CRC的治疗显得尤为关键.

**3.2.2 VEGF与贝伐单抗:** VEGF家族主要包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E和胎盘生长因子, 他们不仅能够上调血管内皮VEGFR的表达水平使新生血管不断生成, 还能通过介导树突细胞导致免疫逃逸<sup>[118]</sup>. 贝伐单抗是与VEGF结合的重组人源化单克隆IgG1抗体, 由于它能够干扰VEGF与其受体VEGFR-1和VEGFR-2的相互作用, 从而阻断新生血管生成, 因此在CRC等恶性肿瘤的治疗中起到了有效的作用<sup>[119,120]</sup>. 多中心研究<sup>[121,122]</sup>表明, 在CRC患者的治疗中, 贝伐单抗联合化疗与单用化疗相比, 无论是一线治疗还是二线治疗均能显著增加治疗有效率, 延长患者生存期. 并且贝伐单抗产生耐药的机会较小, 因而若有病情持续进展可以较长时间使用. 此外, 国内近期的Meta分析也发现, 贝伐单抗联合化疗在转移性CRC的维持治疗中能够提高患者的无病生成期和总体生存率, 但遗憾的是, 在应用贝伐单抗的患者中高血压、出血、血栓以及胃肠道穿孔等并发症明显增加<sup>[111,123]</sup>, 因而对于受伤或手术后患者不推荐使用贝伐单抗<sup>[124]</sup>. 总体而言, 贝伐单抗在晚期CRC的免疫维持治疗中发挥着重要的意义和价值.

## 4 结论

免疫治疗作为CRC治疗的4架马车之一, 近年来取得了飞速的进步, 并且部分mAb在晚期

CRC的治疗中展现了可喜的生存效益. 然而, 目前仍然存在一些问题迫切的需要我们去探索解决: (1)能否针对每一种CRC分子异质性机制制定一些列单独的、稳定的筛查手段和评判标准; (2)如何将现有的CRC分子异质性机制进行系统的区别于整合, 从而制定一套合理可靠地异质性划分方案; (3)如何根据CRC分子亚型的差异制定出一套涉及免疫治疗的、全面的个体化治疗策略; 尽管还存在诸多问题未能解决, 但我们仍然坚信免疫治疗将为不同分子亚型的CRC患者带来更加光明的未来.

## □ 同行评价

本文综述了CRC的分子异质性和免疫治疗的相关性, 文献占有量大, 得出了一些见解, 有一定的意义和价值.

## 5 参考文献

- 1 李道娟, 李倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势. 肿瘤防治研究 2015; 42: 305-310
- 2 全国肿瘤防治研究办公室. 中国肿瘤死亡报告: 全国第三次死因回顾抽样调查. 北京: 人民卫生出版社, 2010
- 3 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. 中国肿瘤 2014; 23: 1-10
- 4 Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishihara S, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 207-239 [PMID: 25782566 DOI: 10.1007/s10147-015-0801-z]
- 5 Weinberg DS, Schoen RE. In the clinic. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2014; 160: [PMID: 24798544 DOI: 10.7326/0003-4819-160-9-201405060-01005]
- 6 Veen T, Søreide K. Can molecular biomarkers replace a clinical risk score for resectable colorectal liver metastasis? *World J Gastrointest Oncol* 2017; 9: 98-104 [PMID: 28344745 DOI: 10.4251/wjgo.v9.i3.98]
- 7 Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Math M, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, Martinez P, Matthews N, Stewart A, Tarpey P, Varela L, Phillimore B, Begum S, McDonald NQ, Butler A, Jones D, Raine K, Latimer C, Santos CR, Nohadani M, Eklund AC, Spencer-Dene B, Clark G, Pickering L, Stamp G, Gore M, Szallasi Z, Downward J, Futreal PA, Swanton C. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883-892 [PMID: 22397650 DOI: 10.1056/NEJMoa1113205]
- 8 Suzuki Y, Ng SB, Chua C, Leow WQ, Chng J, Liu SY, Ramnarayanan K, Gan A, Ho DL, Ten R, Su Y, Lezhava A, Lai JH, Koh D, Lim KH, Tan P, Rozen SG, Tan IB. Multiregion ultra-deep sequencing

- reveals early intermixing and variable levels of intratumoral heterogeneity in colorectal cancer. *Mol Oncol* 2017; 11: 124-139 [PMID: 28145097 DOI: 10.1002/1878-0261.12012]
- 9 Li H, Courtois ET, Sengupta D, Tan Y, Chen KH, Goh JLL, Kong SL, Chua C, Hon LK, Tan WS, Wong M, Choi PJ, Wee LJK, Hillmer AM, Tan IB, Robson P, Prabhakar S. Reference component analysis of single-cell transcriptomes elucidates cellular heterogeneity in human colorectal tumors. *Nat Genet* 2017; 49: 708-718 [PMID: 28319088 DOI: 10.1038/ng.3818]
  - 10 Linnekamp JF, Wang X, Medema JP, Vermeulen L. Colorectal cancer heterogeneity and targeted therapy: a case for molecular disease subtypes. *Cancer Res* 2015; 75: 245-249 [PMID: 25593032 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2240]
  - 11 El-Heliebi A, Kashofer K, Fuchs J, Jahn SW, Viertler C, Matak A, Sedlmayr P, Hoefler G. Visualization of tumor heterogeneity by in situ padlock probe technology in colorectal cancer. *Histochem Cell Biol* 2017; 148: 105-115 [PMID: 28321501 DOI: 10.1007/s00418-017-1557-5]
  - 12 Brown TM, Fee E. Rudolf Carl Virchow: medical scientist, social reformer, role model. *Am J Public Health* 2006; 96: 2104-2105 [PMID: 17077410 DOI: 10.2105/AJPH.2005.078436]
  - 13 Makino S. Further evidence favoring the concept of the stem cell in ascites tumors of rats. *Ann N Y Acad Sci* 1956; 63: 818-830 [PMID: 13314436 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1956.tb50894.x]
  - 14 Heppner GH, Miller BE. Tumor heterogeneity: biological implications and therapeutic consequences. *Cancer Metastasis Rev* 1983; 2: 5-23 [PMID: 6616442 DOI: 10.1007/BF00046903]
  - 15 Hart IR, Fidler IJ. The implications of tumor heterogeneity for studies on the biology of cancer metastasis. *Biochim Biophys Acta* 1981; 651: 37-50 [PMID: 7025905 DOI: 10.1016/0304-419X(81)90004-4]
  - 16 Jones HG, Jenkins G, Williams N, Griffiths P, Chambers P, Beynon J, Harris D. Genetic and Epigenetic Intra-tumour Heterogeneity in Colorectal Cancer. *World J Surg* 2017; 41: 1375-1383 [PMID: 28097409 DOI: 10.1007/s00268-016-3860-z]
  - 17 Choi EJ, Kim MS, Song SY, Yoo NJ, Lee SH. Intratumoral Heterogeneity of Frameshift Mutations in MECOM Gene is Frequent in Colorectal Cancers with High Microsatellite Instability. *Pathol Oncol Res* 2017; 23: 145-149 [PMID: 27620344 DOI: 10.1007/s12253-016-0112-3]
  - 18 Botrel TE, Clark LG, Paladini L, Clark OA. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2016; 16: 677 [PMID: 27558497 DOI: 10.1186/s12885-016-2734-y]
  - 19 Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, Thaler J, Bridgewater J, Petersen LN, Blons H, Collette L, Van Cutsem E, Rougier P, Salazar R, Bedenne L, Emile JF, Laurent-Puig P, Lepage C; PETACC-8 Study Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 862-873 [PMID: 24928083 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70227-X]
  - 20 Almendro V, Marusyk A, Polyak K. Cellular heterogeneity and molecular evolution in cancer. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 277-302 [PMID: 23092187 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163923]
  - 21 Choi MR, Gwak M, Yoo NJ, Lee SH. Regional Bias of Intratumoral Genetic Heterogeneity of Apoptosis-Related Genes BAX, APAF1, and FLASH in Colon Cancers with High Microsatellite Instability. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1674-1679 [PMID: 25599959 DOI: 10.1007/s10620-014-3499-2]
  - 22 Hughes LA, Simons CC, van den Brandt PA, Goldbohm RA, de Goeij AF, de Bruïne AP, van Engeland M, Weijenberg MP. Body size, physical activity and risk of colorectal cancer with or without the CpG island methylator phenotype (CIMP). *PLoS One* 2011; 6: e18571 [PMID: 21483668 DOI: 10.1371/journal.pone.0018571]
  - 23 Mamlouk S, Childs LH, Aust D, Heist D, Melching F, Oliveira C, Wolf T, Durek P, Schumacher D, Bläker H, von Winterfeld M, Gastl B, Möhr K, Menne A, Zeugner S, Redmer T, Lenze D, Tierling S, Möbs M, Weichert W, Folprecht G, Blanc E, Beule D, Schäfer R, Morkel M, Klauschen F, Leser U, Sers C. DNA copy number changes define spatial patterns of heterogeneity in colorectal cancer. *Nat Commun* 2017; 8: 14093 [PMID: 28120820 DOI: 10.1038/ncomms14093]
  - 24 Sugai T, Eizuka M, Takahashi Y, Fukagawa T, Habano W, Yamamoto E, Akasaka R, Otuska K, Matsumoto T, Suzuki H. Molecular subtypes of colorectal cancers determined by PCR-based analysis. *Cancer Sci* 2017; 108: 427-434 [PMID: 28083970 DOI: 10.1111/cas.13164]
  - 25 Løes IM, Immervoll H, Sorbye H, Angelsen JH, Horn A, Knappskog S, Lønning PE. Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases. *Int J Cancer* 2016; 139: 647-656 [PMID: 26991344 DOI: 10.1002/ijc.30089]
  - 26 Jeantet M, Tougeron D, Tachon G, Cortes U, Archambaut C, Fromont G, Karayan-Tapon L. High Intra- and Inter-Tumoral Heterogeneity of RAS Mutations in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17: E2015 [PMID: 27916952 DOI: 10.3390/ijms17122015]
  - 27 Lee AJ, Endesfelder D, Rowan AJ, Walther A, Birkbak NJ, Futreal PA, Downward J, Szallasi Z, Tomlinson IP, Howell M, Kschischo M, Swanton C. Chromosomal instability confers intrinsic multidrug resistance. *Cancer Res* 2011; 71: 1858-1870 [PMID: 21363922 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3604]
  - 28 Irshad S, Bansal M, Guarnieri P, Davis H, Al Haj Zen A, Baran B, Pinna CMA, Rahman H, Biswas S, Bardella C, Jeffery R, Wang LM, East JE, Tomlinson I, Lewis A, Leedham SJ. Bone morphogenetic protein and Notch signalling crosstalk in poor-prognosis, mesenchymal-subtype colorectal cancer. *J Pathol* 2017; 242: 178-192 [PMID: 28299802 DOI: 10.1002/path.4891]
  - 29 Chen W, Swanson BJ, Frankel WL. Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists. *Diagn Pathol* 2017; 12: 24

- [PMID: 28259170 DOI: 10.1186/s13000-017-0613-8]
- 30 Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 19-26 [PMID: 27838401 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005]
  - 31 Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993; 363: 558-561 [PMID: 8505985 DOI: 10.1038/363558a0]
  - 32 Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-257 [PMID: 12867608 DOI: 10.1056/NEJMoa022289]
  - 33 André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, Scriver A, Hickish T, Tabernero J, Van Laethem JL, Banzi M, Maartense E, Shmueli E, Carlsson GU, Scheithauer W, Papamichael D, Möehler M, Landolfi S, Demetter P, Colote S, Tournigand C, Louvet C, Duval A, Fléjou JF, de Gramont A. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4176-4187 [PMID: 26527776 DOI: 10.1200/JCO.2015.63.4238]
  - 34 Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, Antonini NF, Punt CJ, van Krieken JH. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 266-273 [PMID: 19165197 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604867]
  - 35 Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-5257 [PMID: 9823339]
  - 36 Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9253-9261 [PMID: 26309352 DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9253]
  - 37 Carethers JM, Koi M, Tseng-Rogenski SS. EMAS is a Form of Microsatellite Instability That is Initiated by Inflammation and Modulates Colorectal Cancer Progression. *Genes (Basel)* 2015; 6: 185-205 [PMID: 25836926 DOI: 10.3390/genes6020185]
  - 38 Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, Blanco A, Kuppermann M, Boland CR, Ford J, Elkin E, Phillips KA. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155: 69-79 [PMID: 21768580 DOI: 10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00002]
  - 39 Stoffel EM, Kastrinos F. Familial colorectal cancer, beyond Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1059-1068 [PMID: 23962553 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.015]
  - 40 Hunter JE, Zepp JM, Gilmore MJ, Davis JV, Esterberg EJ, Muessig KR, Peterson SK, Syngal S, Acheson LS, Wiesner GL, Reiss JA, Goddard KA. Universal tumor screening for Lynch syndrome: Assessment of the perspectives of patients with colorectal cancer regarding benefits and barriers. *Cancer* 2015; 121: 3281-3289 [PMID: 26036338 DOI: 10.1002/cncr.29470]
  - 41 Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009; 11: 42-65 [PMID: 19125127 DOI: 10.1097/GIM.0b013e31818fa2db]
  - 42 Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, Swensen J, Reddy S. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer* 2016; 15: 405-412 [PMID: 26875156 DOI: 10.1007/s10689-016-9884-6]
  - 43 Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-932 [PMID: 12621137 DOI: 10.1056/NEJMra012242]
  - 44 Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, Wang F, Bandipalliam P, Syngal S, Gruber SB. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137: 1621-1627 [PMID: 19622357 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.039]
  - 45 Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-2058 [PMID: 20420945 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.054]
  - 46 Kim SJ, Kim HR, Kim SH, Han JH, Cho YB, Yun SH, Lee WY, Kim HC. hMLH1 promoter methylation and BRAF mutations in high-frequency microsatellite instability colorectal cancers not fulfilling the revised Bethesda guidelines. *Ann Surg Treat Res* 2014; 87: 123-130 [PMID: 25247165 DOI: 10.4174/ast.2014.87.3.123]
  - 47 Nakagawa H, Nuovo GJ, Zervos EE, Martin EW Jr, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A. Age-related hypermethylation of the 5' region of MLH1 in normal colonic mucosa is associated with microsatellite-unstable colorectal cancer development. *Cancer Res* 2001; 61: 6991-6995 [PMID: 11585722]
  - 48 Sakimoto T, Chika N, Suzuki O, Ishibashi K, Tachikawa T, Akagi K, Eguchi H, Okazaki Y, Ishida H. Evaluation of BRAF V600E Mutations in High-Level Microsatellite Instability (MSI-H) Colon Cancer - Comparison Between Genetic Testing and Immunohistochemical Staining. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43: 1693-1695 [PMID: 28133101]
  - 49 Carethers JM, Jung BH. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2015; 149: 1177-1190.e3 [PMID: 26216840 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.047]
  - 50 Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, Kaplan R, Quirke P, Seymour MT, Richman SD, Meijer



- GA, Ylstra B, Heideman DA, de Haan AF, Punt CJ, Koopman M. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5322-5330 [PMID: 25139339 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0332]
- 51 Lee SY, Kim DW, Lee HS, Ihn MH, Oh HK, Min BS, Kim WR, Huh JW, Yun JA, Lee KY, Kim NK, Lee WY, Kim HC, Kang SB. Low-Level Microsatellite Instability as a Potential Prognostic Factor in Sporadic Colorectal Cancer. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e2260 [PMID: 26683947 DOI: 10.1097/MD.0000000000002260]
  - 52 Arnold CN, Goel A, Boland CR. Role of hMLH1 promoter hypermethylation in drug resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer cell lines. *Int J Cancer* 2003; 106: 66-73 [PMID: 12794758 DOI: 10.1002/ijc.11176]
  - 53 Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1261-1270 [PMID: 21383284 DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1366]
  - 54 Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2788-2798 [PMID: 20627535 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.009]
  - 55 Webber EM, Kauffman TL, O'Connor E, Goddard KA. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2015; 15: 156 [PMID: 25884995 DOI: 10.1186/s12885-015-1093-4]
  - 56 Feng S, Cokus SJ, Zhang X, Chen PY, Bostick M, Goll MG, Hetzel J, Jain J, Strauss SH, Halpern ME, Ukomadu C, Sadler KC, Pradhan S, Pellegrini M, Jacobsen SE. Conservation and divergence of methylation patterning in plants and animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8689-8694 [PMID: 20395551 DOI: 10.1073/pnas.1002720107]
  - 57 Zemach A, McDaniel IE, Silva P, Zilberman D. Genome-wide evolutionary analysis of eukaryotic DNA methylation. *Science* 2010; 328: 916-919 [PMID: 20395474 DOI: 10.1126/science.1186366]
  - 58 Zeng J, Nagrajan HK, Yi SV. Fundamental diversity of human CpG islands at multiple biological levels. *Epigenetics* 2014; 9: 483-491 [PMID: 24419148 DOI: 10.4161/epi.27654]
  - 59 Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 415-428 [PMID: 12042769 DOI: 10.1038/nrg816]
  - 60 Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003; 349: 2042-2054 [PMID: 14627790 DOI: 10.1056/NEJMra023075]
  - 61 Bae JM, Rhee YY, Kim KJ, Wen X, Song YS, Cho NY, Kim JH, Kang GH. Are clinicopathological features of colorectal cancers with methylation in half of CpG island methylator phenotype panel markers different from those of CpG island methylator phenotype-high colorectal cancers? *Hum Pathol* 2016; 47: 85-94 [PMID: 26520418 DOI: 10.1016/j.humpath.2015.09.008]
  - 62 Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2008; 10: 13-27 [PMID: 18165277 DOI: 10.2353/jmoldx.2008.070082]
  - 63 Levine AJ, Phipps AI, Baron JA, Buchanan DD, Ahnen DJ, Cohen SA, Lindor NM, Newcomb PA, Rosty C, Haile RW, Laird PW, Weisenberger DJ. Clinicopathologic Risk Factor Distributions for MLH1 Promoter Region Methylation in CIMP-Positive Tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 68-75 [PMID: 26512054 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0935]
  - 64 Cleven AH, Derks S, Draht MX, Smits KM, Melotte V, Van Neste L, Tournier B, Jooste V, Chapusot C, Weijenberg MP, Herman JG, de Bruïne AP, van Engeland M. CHFR promoter methylation indicates poor prognosis in stage II microsatellite stable colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3261-3271 [PMID: 24928946 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3734]
  - 65 Li X, Hu F, Wang Y, Yao X, Zhang Z, Wang F, Sun G, Cui BB, Dong X, Zhao Y. CpG island methylator phenotype and prognosis of colorectal cancer in Northeast China. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 236361 [PMID: 25243122 DOI: 10.1155/2014/236361]
  - 66 Ju HX, An B, Okamoto Y, Shinjo K, Kanemitsu Y, Komori K, Hirai T, Shimizu Y, Sano T, Sawaki A, Tajika M, Yamao K, Fujii M, Murakami H, Osada H, Ito H, Takeuchi I, Sekido Y, Kondo Y. Distinct profiles of epigenetic evolution between colorectal cancers with and without metastasis. *Am J Pathol* 2011; 178: 1835-1846 [PMID: 21406167 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.045]
  - 67 Kim JH, Rhee YY, Bae JM, Kwon HJ, Cho NY, Kim MJ, Kang GH. Subsets of microsatellite-unstable colorectal cancers exhibit discordance between the CpG island methylator phenotype and MLH1 methylation status. *Mod Pathol* 2013; 26: 1013-1022 [PMID: 23370766 DOI: 10.1038/modpathol.2012.241]
  - 68 Ogino S, Meyerhardt JA, Kawasaki T, Clark JW, Ryan DP, Kulke MH, Enzinger PC, Wolpin BM, Loda M, Fuchs CS. CpG island methylation, response to combination chemotherapy, and patient survival in advanced microsatellite stable colorectal carcinoma. *Virchows Arch* 2007; 450: 529-537 [PMID: 17372756 DOI: 10.1007/s00428-007-0398-3]
  - 69 Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006; 38: 787-793 [PMID: 16804544 DOI: 10.1038/ng1834]
  - 70 Goel A, Nagasaka T, Arnold CN, Inoue T, Hamilton C, Niedzwiecki D, Compton C, Mayer RJ, Goldberg R, Bertagnolli MM, Boland CR. The CpG island methylator phenotype and chromosomal instability are inversely correlated

- in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007; 132: 127-138 [PMID: 17087942 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.09.018]
- 71 Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113-130 [PMID: 17204026 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x]
  - 72 Kawasaki T, Noshio K, Ohnishi M, Suemoto Y, Kirkner GJ, Fuchs CS, Ogino S. IGF1R promoter methylation in colorectal cancer: relationship with microsatellite instability, CpG island methylator phenotype, and p53. *Neoplasia* 2007; 9: 1091-1098 [PMID: 18084616 DOI: 10.1593/neo.07760]
  - 73 Kim JH, Shin SH, Kwon HJ, Cho NY, Kang GH. Prognostic implications of CpG island hypermethylator phenotype in colorectal cancers. *Virchows Arch* 2009; 455: 485-494 [PMID: 19911194 DOI: 10.1007/s00428-009-0857-0]
  - 74 Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, Shen H, Byun HM, Van Den Berg D, Malik S, Pan F, Noshmeh H, van Dijk CM, Tollenaar RA, Laird PW. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer. *Genome Res* 2012; 22: 271-282 [PMID: 21659424 DOI: 10.1101/gr.117523.110]
  - 75 Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, Levin TR, Sweeney C, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2005; 129: 837-845 [PMID: 16143123 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.020]
  - 76 Barault L, Charon-Barra C, Jooste V, de la Vega MF, Martin L, Roignot P, Rat P, Bouvier AM, Laurent-Puig P, Faivre J, Chapusot C, Piard F. Hypermethylator phenotype in sporadic colon cancer: study on a population-based series of 582 cases. *Cancer Res* 2008; 68: 8541-8546 [PMID: 18922929 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1171]
  - 77 Herman JG, Umar A, Polyak K, Graff JR, Ahuja N, Issa JP, Markowitz S, Willson JK, Hamilton SR, Kinzler KW, Kane MF, Kolodner RD, Vogelstein B, Kunkel TA, Baylin SB. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6870-6875 [PMID: 9618505 DOI: 10.1073/pnas.95.12.6870]
  - 78 Lin L, Chen GY, Xu CW, Wang HY, Wu YF, Fang MY. Evaluation and identification of factors related to KRAS and BRAF gene mutations in colorectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: C191-C198 [PMID: 28230016 DOI: 10.4103/0973-1482.200601]
  - 79 Juo YY, Johnston FM, Zhang DY, Juo HH, Wang H, Pappou EP, Yu T, Easwaran H, Baylin S, van Engeland M, Ahuja N. Prognostic value of CpG island methylator phenotype among colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014; 25: 2314-2327 [PMID: 24718889 DOI: 10.1093/annonc/mdu149]
  - 80 Zong L, Abe M, Ji J, Zhu WG, Yu D. Tracking the Correlation Between CpG Island Methylator Phenotype and Other Molecular Features and Clinicopathological Features in Human Colorectal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e151 [PMID: 26963001 DOI: 10.1038/ctg.2016.14]
  - 81 Jia M, Gao X, Zhang Y, Hoffmeister M, Brenner H. Different definitions of CpG island methylator phenotype and outcomes of colorectal cancer: a systematic review. *Clin Epigenetics* 2016; 8: 25 [PMID: 26941852 DOI: 10.1186/s13148-016-0191-8]
  - 82 Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2059-2072 [PMID: 20420946 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.065]
  - 83 Potapova TA, Zhu J, Li R. Aneuploidy and chromosomal instability: a vicious cycle driving cellular evolution and cancer genome chaos. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32: 377-389 [PMID: 23709119 DOI: 10.1007/s10555-013-9436-6]
  - 84 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
  - 85 McGranahan N, Burrell RA, Endesfelder D, Novelli MR, Swanton C. Cancer chromosomal instability: therapeutic and diagnostic challenges. *EMBO Rep* 2012; 13: 528-538 [PMID: 22595889 DOI: 10.1038/embor.2012.61]
  - 86 Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1079-1099 [PMID: 18773902 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.076]
  - 87 Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460 [PMID: 20018966 DOI: 10.1056/NEJMra0804588]
  - 88 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767 [PMID: 2188735 DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-I]
  - 89 Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 120-135 [PMID: 27144067 DOI: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103]
  - 90 Wang Z, Cummins JM, Shen D, Cahill DP, Jallepalli PV, Wang TL, Parsons DW, Traverso G, Awad M, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Willson JK, Markowitz SD, Goldberg ML, Karess R, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE, Lengauer C. Three classes of genes mutated in colorectal cancers with chromosomal instability. *Cancer Res* 2004; 64: 2998-3001 [PMID: 15126332]
  - 91 Przybylowska K, Kabzinski J, Sygut A, Dziki L, Dziki A, Majsterek I. An association selected polymorphisms of XRCC1, OGG1 and MUTYH gene and the level of efficiency oxidative DNA damage repair with a risk of colorectal cancer. *Mutat Res* 2013; 745-746: 6-15 [PMID: 23618615 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2013.04.002]
  - 92 Ozaslan M, Aytekin T. Loss of heterozygosity in colorectal cancer. *African J Biotechnol* 2009; 825: 7308-7312
  - 93 Ryan SD, Britigan EM, Zasadil LM, Witte K, Audhya A, Roopra A, Weaver BA. Up-regulation of the mitotic checkpoint component Mad1 causes chromosomal instability and resistance to microtubule poisons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E2205-E2214 [PMID: 22778409 DOI: 10.1073/pnas.1201911109]
  - 94 DeRycke MS, Gunawardena SR, Middha S, Asmann YW, Schaid DJ, McDonnell SK, Riska SM, Eckloff BW, Cunningham JM, Fridley BL, Serie DJ, Bamlet WR, Cicek MS, Jenkins MA, Duggan DJ, Buchanan D, Clendenning M, Haile

- RW, Woods MO, Gallinger SN, Casey G, Potter JD, Newcomb PA, Le Marchand L, Lindor NM, Thibodeau SN, Goode EL. Identification of novel variants in colorectal cancer families by high-throughput exome sequencing. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1239-1251 [PMID: 23637064 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1226]
- 95 Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, Foster N, Sargent DJ, La Plant B, French AJ, Laurie JA, Goldberg RM, Thibodeau SN, Witzig TE. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 729-737 [PMID: 16952542 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.06.005]
- 96 Karelia NH, Patel DD, Desai NS, Mehta HV, Yadav PK, Patel SM, Kothari KC, Shah PM. Prognostic significance of DNA aneuploidy and p21 ras oncoprotein expression in colorectal cancer and their role in the determination of treatment modalities. *Int J Biol Markers* 2001; 16: 97-104 [PMID: 11471902]
- 97 Çobanoğlu Ü, Ciray H, Tekelioğlu Y, Özoran Y, Alhan E. The Significance of DNA Ploidy in the Malignant Potential of Colorectal Adenocarcinomas. *Turkish J Med Sci* 2009; 39: 209-213
- 98 Bendardaf R, Lamlum H, Ristamäki R, Algars A, Collan Y, Pyrhönen S. Response to chemotherapy (irinotecan plus 5-fluorouracil) in colorectal carcinoma can be predicted by tumour DNA content. *Oncology* 2004; 66: 46-52 [PMID: 15031598 DOI: 10.1159/000076334]
- 99 Zarbo RJ, Nakhleh RE, Brown RD, Kubus JJ, Ma CK, Mackowiak P. Prognostic significance of DNA ploidy and proliferation in 309 colorectal carcinomas as determined by two-color multiparametric DNA flow cytometry. *Cancer* 1997; 79: 2073-2086 [PMID: 9179053 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970601)79:11<2073::AID-CNCR4>3.0.CO;2-Q]
- 100 Risques RA, Moreno V, Marcuello E, Petriz J, Cancelas JA, Sancho FJ, Torregrosa A, Capella G, Peinado MA. Redefining the significance of aneuploidy in the prognostic assessment of colorectal cancer. *Lab Invest* 2001; 81: 307-315 [PMID: 11310824 DOI: 10.1038/labinvest.3780239]
- 101 Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 941-950 [PMID: 18364437 DOI: 10.1136/gut.2007.135004]
- 102 Merika E, Saif MW, Katz A, Syrigos K, Morse M. Review. Colon cancer vaccines: an update. *In Vivo* 2010; 24: 607-628 [PMID: 20952724]
- 103 Somasundaram R, Jacob L, Swoboda R, Caputo L, Song H, Basak S, Monos D, Peritt D, Marincola F, Cai D, Birebent B, Bloome E, Kim J, Berencsi K, Mastrangelo M, Herlyn D. Inhibition of cytolytic T lymphocyte proliferation by autologous CD4+/CD25+ regulatory T cells in a colorectal carcinoma patient is mediated by transforming growth factor-beta. *Cancer Res* 2002; 62: 5267-5272 [PMID: 12234995]
- 104 Todryk SM, Chong H, Vile RG, Pandha H, Lemoine NR. Can immunotherapy by gene transfer tip the balance against colorectal cancer? *Gut* 1998; 43: 445-449 [PMID: 9824562 DOI: 10.1136/gut.43.4.445]
- 105 Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480: 480-489 [PMID: 22193102 DOI: 10.1038/nature10673]
- 106 Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4828-4836 [PMID: 22042955 DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0899]
- 107 刘芳芳. 结直肠癌免疫治疗的研究及前景展望. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 4464-4472
- 108 Emmons C, Hunsicker LG. Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3): the first monoclonal antibody approved for therapeutic use. *Iowa Med* 1987; 77: 78-82 [PMID: 3557906]
- 109 Wang J, Iyer S, Fielder PJ, Davis JD, Deng R. Projecting human pharmacokinetics of monoclonal antibodies from nonclinical data: comparative evaluation of prediction approaches in early drug development. *Biopharm Drug Dispos* 2016; 37: 51-65 [PMID: 25869767 DOI: 10.1002/bdd.1952]
- 110 王政, 邹建军, 李哲, 沈素, 余俊先. 结直肠癌的靶向治疗药物研究进展. *中国药理学杂志* 2016; 51: 2077-2081
- 111 Françoso A, Simioni PU. Immunotherapy for the treatment of colorectal tumors: focus on approved and in-clinical-trial monoclonal antibodies. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 177-184 [PMID: 28138221 DOI: 10.2147/DDDT.S119036]
- 112 Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 177-184 [PMID: 19208461 DOI: 10.1016/j.cceb.2008.12.010]
- 113 Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2048 [PMID: 18003960 DOI: 10.1056/NEJMoa071834]
- 114 李娟, 张婷婷, 王以尚, 韩春, 白莉. 西妥昔单抗联合化疗-线治疗K-RAS野生型晚期结直肠癌疗效观察. *解放军医学院学报* 2015; 36: 590-594
- 115 Misale S, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Siena S, Bardelli A. Resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer: from heterogeneity to convergent evolution. *Cancer Discov* 2014; 4: 1269-1280 [PMID: 25293556 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0462]
- 116 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Tabernero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, Qvortrup C, Hansen TP, Van Cutsem E, Piessevaux H, Lambrechts D, Delorenzi M, Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 753-762 [PMID: 20619739 DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70153-2]



- 10.1016/S1470-2045(10)70130-3]
- 117 Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-1208 [PMID: 14993230 DOI: 10.1200/JCO.2004.10.182]
  - 118 余仔军, 侯和磊, 张晓春. 靶向VEGF/VEGFR通路治疗胃癌的研究进展. *临床肿瘤学杂志* 2016; 21: 564-568
  - 119 Krämer I, Lipp HP. Bevacizumab, a humanized anti-angiogenic monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 1-14 [PMID: 17286784 DOI: 10.1111/j.1365-2710.2007.00800.x]
  - 120 Farschtschi S, Kollmann P, Dalchow C, Stein A, Mautner VF. Reduced dosage of bevacizumab in treatment of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 3857-3860 [PMID: 25794543 DOI: 10.1007/s00405-015-3604-y]
  - 121 Kwon HC, Oh SY, Lee S, Kim SH, Kim HJ. Bevacizumab plus infusional 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan for advanced colorectal cancer that progressed after oxaliplatin and irinotecan chemotherapy: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6231-6235 [PMID: 18069765]
  - 122 Fortner BV, Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Houts AC. Symptom Burden for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with First-Line FOLFOX or FOLFIRI with and Without Bevacizumab in the Community Setting. *Support Cancer Ther* 2007; 4: 233-240 [PMID: 18632522 DOI: 10.3816/SCT.2007.n.020]
  - 123 马文华, 安永辉, 张勇乾, 郭英, 李娜. 贝伐单抗对转移性结直肠癌维持治疗的系统评价. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 340-350
  - 124 Ina K, Furuta R, Kataoka T, Sugiura S, Kayukawa S, Kanamori T, et al. Adverse Effects of Bevacizumab During Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *J Anal Oncol* 2015; 4: 24-29

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

## 基于RNA-Seq技术的先天性巨结肠转录组学

姜茜, 李颀, 张震, 肖萍, 王慧, 李龙

### 背景资料

先天性巨结肠(hirschsprung disease, HSCR)是由胚胎期肠神经嵴细胞迁移障碍导致的先天性消化道畸形, 病因复杂, 遗传因素占主导地位。全转录组测序技术近年来已被广泛应用于多种人类复杂疾病的研究, 无论对于生物标志物的寻找还是对于探索新的发病机制、制定个体化治疗方案都有重要意义。

姜茜, 王慧, 首都儿科研究所遗传研究室 北京市 100020

李颀, 张震, 李龙, 首都儿科研究所附属儿童医院普通外科 北京市 100020

肖萍, 首都儿科研究所附属儿童医院病理科 北京市 100020

姜茜, 副研究员, 主要从事肠神经系统发育与先天性巨结肠的分子遗传学发病机制方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81300266; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7142029; 北京市优秀人才培养资助项目, No. 2013D003034000007; 北京市科技新星资助项目, No. Z151100000315091。

作者贡献分布: 本课题由姜茜设计; 研究过程由姜茜、李颀、张震、肖萍及王慧完成; 论文撰写由姜茜与李龙完成。

通讯作者: 李龙, 教授, 主任医师, 100020, 北京市朝阳区雅宝路2号, 首都儿科研究所附属儿童医院普通外科。lilong23@126.com  
电话: 010-85695669

收稿日期: 2017-06-21

修回日期: 2017-07-21

接受日期: 2017-08-01

在线出版日期: 2017-08-28

### Screening of differentially expressed genes in Hirschsprung disease based on RNA-Seq technology

Qian Jiang, Qi Li, Zhen Zhang, Ping Xiao, Hui Wang, Long Li

Qian Jiang, Hui Wang, Department of Medical Genetics, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Qi Li, Zhen Zhang, Long Li, Department of General Surgery, the Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Ping Xiao, Department of Pathology, the Children's

Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81300266; Beijing Natural Science Foundation, No. 7142029; Beijing Excellent Scientist Fund, No. 2013D003034000007; Beijing Novo Program, No. Z151100000315091.

Correspondence to: Long Li, Professor, Chief Surgeon, Department of General Surgery, the Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, 2 Yabao Road, Chaoyang District, Beijing 100020, China. lilong23@126.com

Received: 2017-06-21

Revised: 2017-07-21

Accepted: 2017-08-01

Published online: 2017-08-28

### Abstract

#### AIM

To screen the differentially expressed genes (DEGs) in aganglionic and ganglionated colon tissues of hirschsprung disease (HSCR) patients.

#### METHODS

RNA was extracted from paired-colon samples (formalin-fixed, paraffin-embedded sections) of three HSCR patients (two affected by total colonic aganglionosis and one by long-segment HSCR) and purified. Ribosomal RNA was eliminated before generating the cDNA library. After RNA-sequencing, the gene ontology (GO) analysis was performed to uncover the biological functions of DEGs. The Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis was applied to find out the related

### 同行评议者

冯杰雄, 教授, 主任医师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院小儿外科; 施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

signal pathways.

## RESULTS

There were a total of 1382 significantly common DEGs in the three paired samples, including 899 consistently up-regulated DEGs and 483 consistently down-regulated DEGs. The 1382 DEGs were categorized into 383 functional categories by GO analysis. The KEGG pathway analysis suggested 25 significant signal pathways, including bile secretion, protein digestion and absorption, fat digestion and absorption, retinol metabolism, steroid hormone biosynthesis, and starch and sucrose metabolism.

## CONCLUSION

In the current study, the DEGs of aganglionic and ganglionated colon tissues were thoroughly analyzed for the first time, which will shed new light on the pathogenesis of HSCR.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hirschsprung disease; RNA sequencing; Differentially expressed genes; Formalin-fixed paraffin-embedded

Jiang Q, Li Q, Zhang Z, Xiao P, Wang H, Li L. Screening of differentially expressed genes in Hirschsprung disease based on RNA-Seq technology. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2200-2208 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2200.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2200>

## 摘要

### 目的

筛选先天性巨结肠(hirschsprung disease, HSCR)患者病变肠组织和正常肠组织的差异表达基因。

### 方法

选取2例全结肠型HSCR、1例长段型HSCR患者, 从福尔马林固定后石蜡包埋样本中提取RNA, 采用去除核糖体的方法构建cDNA文库后, 应用RNA-Seq全面分析3对肠组织样本的转录组, 筛选出病变组织和正常组织的差异表达基因。应用GO(gene ontology)方法分析差异表达基因的功能聚类, 应用KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes)信号通路富集性方法分析差异表达基因相关的信号通路。

### 结果

3对标本的总RNA提取质量合格, RNA-Seq

测序数据质量合格, 测序数据与人类基因组参考基因对比匹配率合格, 样品间基因表达相关性合格。3对病变组织和正常组织共有1382个差异表达基因, 包括899个表达一致上调的基因、483个表达一致下调的基因。1382个差异表达基因被分为383个功能聚类。KEGG分析表明这些差异表达基因参与胆汁分泌、蛋白质消化与吸收、脂肪消化与吸收、维生素A代谢、类固醇激素生物合成、淀粉和蔗糖代谢等信号通路。

## 结论

本研究首次利用RNA-Seq技术对先天性巨结肠病变组织和正常组织中的差异表达基因进行了全面分析, 可为推动疾病发病机制的研究提供新思路。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 先天性巨结肠; 全转录组测序; 差异表达基因; 福尔马林固定后石蜡包埋

核心提要: 基于全转录组测序技术, 作者通过对先天性巨结肠患者病变组织和正常组织中的差异表达基因进行全面分析, 初步发现了几个重要的转录因子家族成员可能参与疾病发生。

姜茜, 李颀, 张震, 肖萍, 王慧, 李龙. 基于RNA-Seq技术的先天性巨结肠转录组学. *世界华人消化杂志* 2017; 25(24): 2200-2208 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2200.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2200>

## 0 引言

先天性巨结肠(hirschsprung disease, HSCR)又称肠无神经节细胞症, 是由胚胎期肠神经嵴细胞迁移障碍导致的先天性消化道畸形<sup>[1-3]</sup>。活产儿发病率平均1/5000, 遗传因素占主导地位且发病机制复杂<sup>[4,5]</sup>。临床首诊患儿中相当一部分是月龄<3 mo的新生儿或小婴儿, 其临床表现多样、诊断难度大, 因腹膜炎、感染中毒性休克、巨结肠危象、严重出血、小肠结肠炎等各种情况死亡者多。虽然近年来随着外科治疗手段的不断改进使得本病死亡率有所降低, 但仍有很多患儿在治疗后出现诸如反复肠炎、粪污、持续性难治性便秘等一系列并发症, 造成进一步处理困难甚至造成患儿难以矫治的心理问题, 严重影响其生长发育和生活质量,

## 研究前沿

RNA-Seq技术为很多出生缺陷疾病的研究提供了强大的平台。本研究首次将该技术应用于先天性巨结肠, 将差异基因表达与生物信息学分析相结合, 有可能为新的致病基因的寻找提供新思路。



# □ 相关报道

瑞典研究人员发现肥胖女性(或孕早期体重指数超标)后代罹患先天性巨结肠的风险可显著增加。基于本文的研究结果,大家推测:无论是由于母体物质代谢紊乱还是个体基因突变等原因导致的胚胎发育早期能量代谢失常都有可能干扰肠神经系统的正常发育,并最终引起疾病发生。

给社会和家庭都带来了沉重的经济负担。我国平均每年新增患者3500例,随着“全面两孩”政策的正式实施和高龄产妇的逐年增加,这一患病人群仍会以较高的速度不断扩增,是名副其实的不能被忽视的罕见病。全转录组测序技术(RNA sequencing, RNA-Seq)是转录组测序的新一代技术,已成为多物种转录组研究中不可或缺的一个强大平台<sup>[6-9]</sup>。近年来, RNA-Seq技术已被广泛应用于多种人类复杂疾病、恶性肿瘤、出生缺陷等疾病的研究,无论对于生物标志物的寻找还是对于探寻新的发病机制、制定个体化治疗方案、精准修正干预措施都有重要意义<sup>[10-13]</sup>。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 3例HSCR患者病变段肠组织(免疫组化染色确定无神经节细胞)及正常段肠组织(免疫组化染色确定有神经节细胞)石蜡包埋样本为首都儿科研究所附属儿童医院普通外科及病理科手术切除后制作、保存。其中2例全结肠型HSCR患者(编号: H0116, 男性, 11 mo; 编号: H0127, 女性, 3 mo), 1例长段型HSCR患者(编号: H0129, 女性, 10 mo)。石蜡包埋组织切片总RNA提取试剂盒(货号: DP439, 天根生化科技北京有限公司, 中国); Ribo-zero™ rRNA Removal Kit (Epicentre, 麦迪逊, 威斯康星州, 美国); NEBNext® Ultra™ Directional RNA Library Prep Kit(NEB, 伊普斯威奇, 马萨诸塞州, 美国)。

### 1.2 方法

**1.2.1 高通量测序:** RNA测序由北京诺禾致源生物信息科技有限公司完成, 主要步骤包括: 3对肠组织样本各切取15片, 提取总RNA; 对样品进行质量检测后去除核糖体, 纯化、沉淀后进行文库构建。质检合格的cDNA文库进行HiSeq上机测序。

**1.2.2 生物信息学分析:** 由于福尔马林固定过程会对样品的DNA和RNA产生明显破坏作用, 故在正式筛选差异表达基因之前, 我们首先对测序原始数据进行了质量评估, 包括: 测序错误率分布检查(Phred分值20对应的碱基正确识别率为99%, Phred分值30对应的碱基正确识别率为99.9%)、GC含量分布检查、测序数据过滤(去掉带头的原始序列以及低质量的原始序列)。其中raw reads为原始数据中的reads数; clean reads为原始数据过滤后的reads数, 此

系列数据是后续生物信息学分析的基础; clean bases为原始数据过滤后的碱基数; 错误率是通过公式 $Q_{\text{phred}} = -10\log_{10}(e)$ 计算得到的; GC含量显示clean reads中G与C占4种碱基的百分比。然后我们应用STAR软件对RNA-Seq测序数据进行比对分析。Total reads为用于比对分析的clean reads数; total mapped reads为比对到基因组上的reads数; uniquely mapped reads为比对到基因组单一位置的reads数; multiple mapped reads为比对到基因组多个位置的reads数; total mapping rate为比对到基因组上的reads占总clean reads数的百分比; uniquely mapping rate为比对到基因组单一位置的reads数占总clean reads数的百分比; multiple mapping rate为比对到基因组多个位置的reads数占总clean reads数的百分比。正常情况下测序产生的序列能够定位到参考基因组的百分比应高于70%, 其中具有多个比对位置的序列占总体的百分比通常不超过10%。使用HTSeq软件进行基因水平的定量分析, 并采用FKPM(fragments per kilo bases per million reads, 来自某一基因每千碱基长度的测序片段数目, 是目前最常用的基因表达水平估算方法)估算样本中的基因表达量。计算组内及组间样本的相关性系数绘制成热图(Pearson相关系数图)以直观显示组间样本差异及组内样本重复情况。

**1.2.3 差异表达基因分析:** 分别对HSCR患者病变段肠组织及正常段肠组织的基因表达水平进行对比, 最终找到共同的差异表达基因。

**统计学处理** 利用edgeR软件进行基因表达差异的显著性分析, 将Padj(多重假设检验校正后的P值)<0.05、Foldchange(倍数改变)绝对值>2作为差异显著性标准。

## 2 结果

**2.1 FFPE样本RNA-Seq数据质量评估** 如表1所示, 所有样本的Q20在96.59%-97.31%之间, Q30在90.78%-93.14%之间(Q20、Q30分别显示Phred数值>20、30的碱基占总体碱基的百分比), GC含量分布的差异不大。

**2.2 生物信息学分析结果** 全部3对肠组织样本测序数据与人类基因组参考序列比对情况如表2。本研究所有样本的total mapping rate为73.86%-89.89%, multiple mapping rate为2.27%-5.43%。计算各样本所有基因或转录本

表 1 FFPE样本测序数据质量一览表

样品名称	Raw reads	Clean reads	Clean bases	错误率(%)	Q20(%)	Q30(%)	GC含量(%)
H0129_BB	30731849	26953378	8.09G	0.02	97.13	92.87	46.91
H0127_BB	29919105	27594122	8.28G	0.02	97.31	93.14	46.83
H0116_BB	38469223	31466683	9.44G	0.02	97.24	93.01	43.31
H0129_ZC	35545978	31402169	9.42G	0.02	96.98	92.50	46.71
H0127_ZC	37290696	32446763	9.73G	0.02	96.97	92.52	48.29
H0116_ZC	27778974	26742224	8.02G	0.02	96.59	90.78	46.40

BB: 病变肠组织样本; ZC: 正常肠组织样本.

创新亮点

本文基于RNA-Seq技术, 同时运用差异基因表达和多种生物信息学分析策略对先天性巨结肠进行研究, 通过功能聚类和信号通路富集等方法筛选可能的新的致病基因单元. 目前国内外尚未见与本文报道相似的研究路线及结果.

表 2 3对肠组织样本测序数据与人类基因组参考序列比对情况

样品名称	H0129_BB	H0127_BB	H0116_BB	H0129_ZC	H0127_ZC	H0116_ZC
Total reads	26953378	27594122	31466683	31402169	32446763	23766915
Total mapped reads	20869303	22462832	24245772	24920590	23963792	21364363
Uniquely mapped reads	20174846	21835711	23422760	24129028	23065295	20073384
Multiple mapped reads	694457	627121	823012	791562	898497	1290979
Total mapping rate	77.43%	81.40%	77.06%	79.36%	73.86%	89.89%
Uniquely mapping rate	74.85%	79.13%	74.44%	76.84%	71.09%	84.46%
Multiple mapping rate	2.58%	2.27%	2.62%	2.52%	2.77%	5.43%

BB: 病变肠组织样本; ZC: 正常肠组织样本.

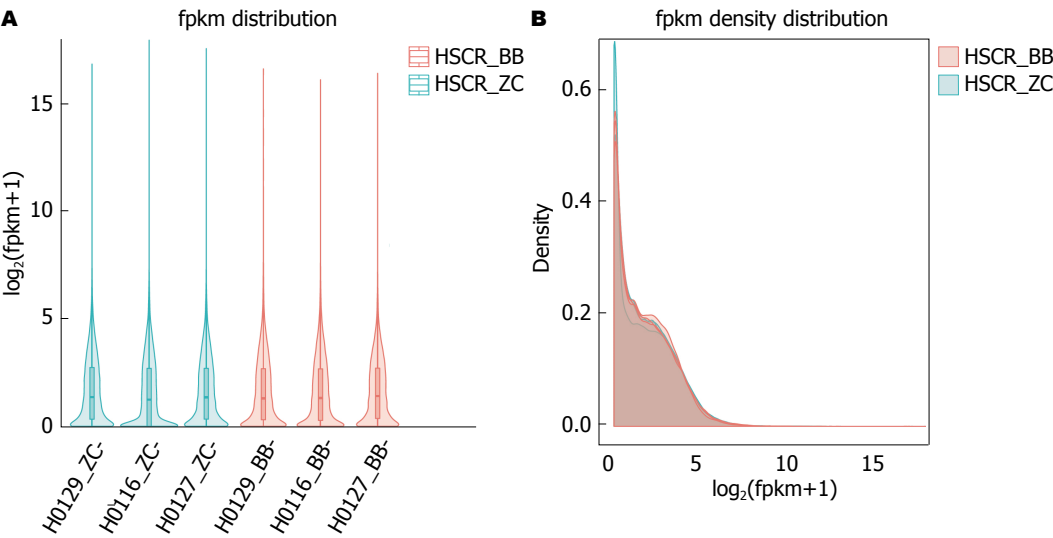


图 1 3对肠组织样本总体基因表达水平相当, 无明显差异. A: 3对样本所有基因的表达值(FPKM)分布图; B: 3对样本所有基因的表达值(FPKM)密度重叠图. HSCR\_BB: 病变肠组织样本, HSCR\_ZC: 正常肠组织样本.

的表达值(FPKM)后, 通过绘制分布图和密度重叠图来展示和比较不同样本间基因表达水平的分布情况. 如图1所示, 本研究所有样本的总体基因表达水平相当, 无明显差异.

**2.3 差异表达基因分析** 在3对先天性巨结肠患者肠组织中, 样品间基因表达相关系数均

$>0.8$ (图2A). 所有差异表达基因层次聚类热图分析表明3个病变段肠组织中基因表达变化模式类似, 3个正常段肠组织中基因表达变化模式类似(图2B). 火山图分析表明病变段肠组织与正常段肠组织间有统计学意义的差异表达基因的分布情况. 与相应的病变段肠组织相

## 应用要点

本文发现先天性巨结肠患者病变肠组织中的很多异常表达基因都属于转录因子家族成员, 如: 同源异型盒基因家族, 锌指超家族, helix-loop-helix家族以及细胞核激素受体家族等. 这些基因很可能参与了肠神经系统的正常发育调控及病理状态下症状的产生.

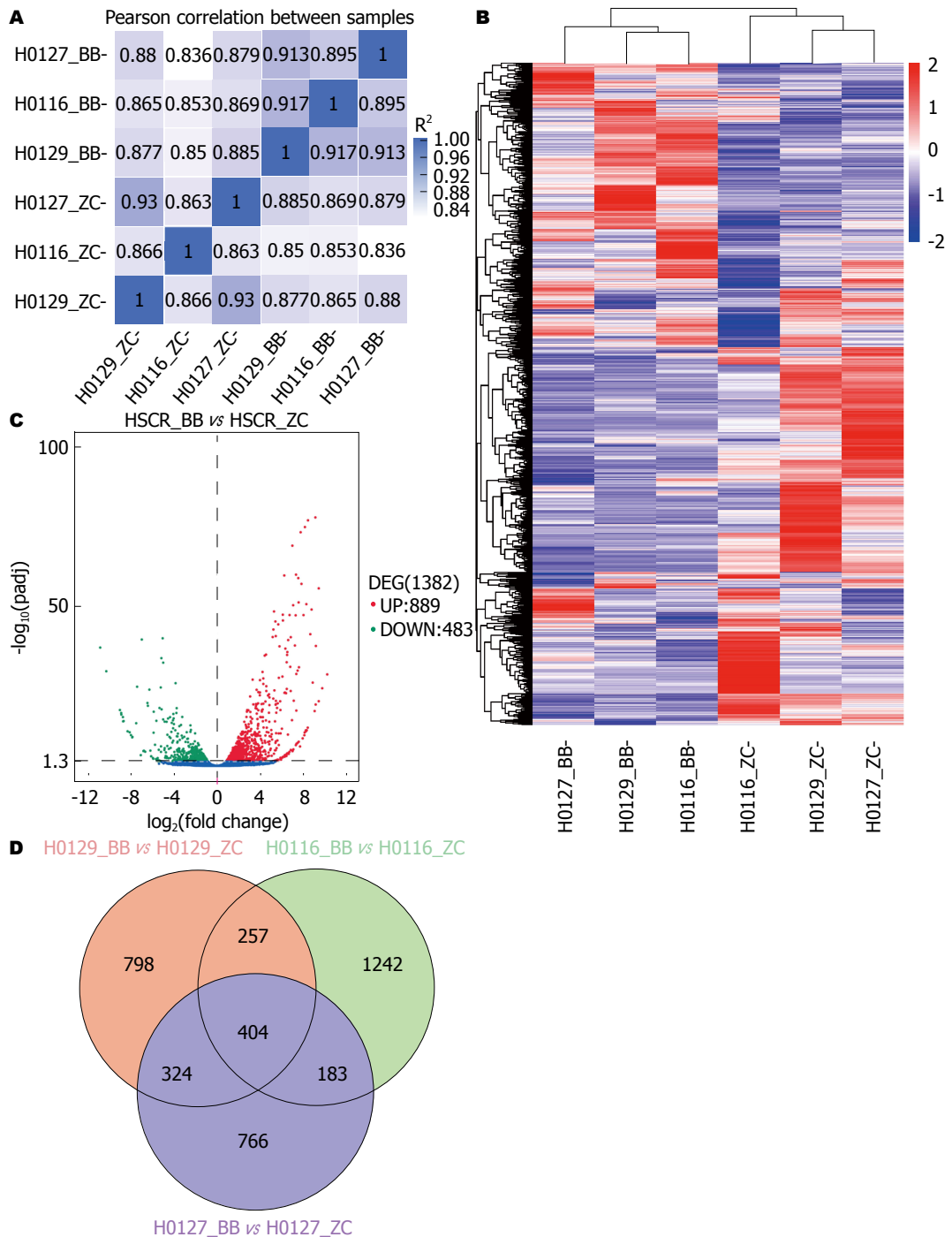


图 2 先天性巨结肠差异表达基因. A: 先天性巨结肠病变肠组织、正常段肠组织中表达的基因之间的相关性; B: 所有差异表达基因层次聚类热图. 横坐标为样本名称, 热图中红色表示高表达, 蓝色表示低表达. 以 $\log_{10}(\text{FPKM}+1)$ 值进行聚类, 颜色从红到蓝表示 $\log_{10}(\text{FPKM}+1)$ 从大到小; C: 差异表达基因火山图. 横坐标代表基因在不同样本中表达倍数变化, 纵坐标代表基因表达量变化差异的统计学显著性. 图中红色点表示有显著性差异表达的上调基因, 绿色点表示有显著性差异表达的下调基因; D: 差异基因韦恩图. 每个圆圈中的数字之和代表相互比较样品的差异基因总个数, 圆圈重叠的部分表示其共有的差异基因.

比, HSCR患者正常段肠组织的差异表达基因有1382个, 其中上调899个、下调483个(图2C). 从差异基因韦恩图中可以看出每对样本各自以及他们之间重叠的差异表达基因个数, 3例患者的肠组织中共检出404个共同差异表达基

因(图2D). 按照生物学功能对表达差异存在显著性的基因集进行分类注释后, 我们发现, 很多基因都属于转录因子家族成员, 如: 同源异型盒基因家族, 锌指超家族, helix-loop-helix家族以及细胞核激素受体家族等. 与正常段肠组



表 3 病变组与正常组差异表达基因显著性富集的通路

序号	通路ID	通路	P值	校正P值	基因数
1	hsa04976	Bile secretion	1.7E-09	2.8E-07	22
2	hsa04974	Protein digestion and absorption	3.0E-09	2.8E-07	23
3	hsa04975	Fat digestion and absorption	3.6E-08	2.2E-06	16
4	hsa00830	Retinol metabolism	2.1E-07	9.8E-06	17
5	hsa04977	Vitamin digestion and absorption	3.2E-07	1.2E-05	11
6	hsa01100	Metabolic pathways	4.1E-07	1.3E-05	121
7	hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	1.4E-06	3.7E-05	17
8	hsa00982	Drug metabolism - cytochrome P450	2.3E-06	5.3E-05	17
9	hsa00140	Steroid hormone biosynthesis	4.1E-06	8.6E-05	14
10	hsa00500	Starch and sucrose metabolism	1.0E-05	1.9E-04	13
11	hsa04973	Carbohydrate digestion and absorption	1.4E-05	2.4E-04	12
12	hsa00591	Linoleic acid metabolism	3.4E-05	5.4E-04	10
13	hsa03320	PPAR signaling pathway	9.6E-05	1.4E-03	15
14	hsa00330	Arginine and proline metabolism	1.1E-04	1.5E-03	13
15	hsa00590	Arachidonic acid metabolism	2.0E-04	2.5E-03	13
16	hsa04614	Renin - angiotensin system	6.6E-04	7.8E-03	6
17	hsa02010	ABC transporters	9.1E-04	1.0E-02	10
18	hsa00910	Nitrogen metabolism	9.9E-04	1.0E-02	7
19	hsa00100	Steroid biosynthesis	1.9E-03	1.8E-02	6
20	hsa00380	Tryptophan metabolism	2.5E-03	2.4E-02	9
21	hsa00051	Fructose and mannose metabolism	4.0E-03	3.6E-02	8
22	hsa00340	Histidine metabolism	4.3E-03	3.7E-02	7
23	hsa04964	Proximal tubule bicarbonate reclamation	5.4E-03	4.4E-02	6
24	hsa04020	Calcium signaling pathway	6.1E-03	4.8E-02	22
25	hsa00360	Phenylalanine metabolism	6.3E-03	4.8E-02	5

## ■名词解释

转录组测序的研究对象: 特定细胞或组织在某一功能状态下所能转录出来的所有RNA的总和, 主要包括: mRNA、small RNA和non-coding RNA等。转录组研究能够全面、快速地获得某一物种特定组织或器官在某一状态下的几乎所有转录本的序列信息, 已广泛应用于基础研究、临床诊断和药物研发等领域。

织相比, 患者病变段肠组织中表达量显著下降的基因主要包括: *SLC10A2*、*SLC5A12*、*DPEP1*、*APOA1*、*SLC6A19*、*SLC2A2*、*MEP1B*、*MS4A10*、*CYP3A4*及*CCL25*等(*P*值介于 $7.28E-83$ 和 $1.02E-59$ 之间), 最多的相差676倍, 最少的也相差74倍之多。GO分析表明1382个差异表达基因归属于383个功能聚类。KEGG分析表明这些差异表达基因主要富集到25个信号通路上(表3), 参与胆汁分泌、蛋白质消化与吸收、脂肪消化与吸收、维生素A代谢、类固醇激素生物合成、淀粉和蔗糖代谢等生物学过程。

## 3 讨论

HSCR是一种与遗传有关的多基因、多因素参与的复杂疾病, 可散发, 也可呈家族性遗传。目前已经鉴定的14个HSCR相关易感基因主要来自于肠神经系统(enteric nervous system, ENS)发育中起主要作用的2个信号通路(RET、

EDNRB), 以及可调控、影响这些基因表达的转录因子的编码基因和其他几个在神经系统发育中已明确具有重要作用的基因<sup>[14-17]</sup>。近年来通过连锁分析、全基因组关联分析、基因敲除以及动物模型研究发现并确定了这些基因携带的某些高外显率、罕见致病突变以及低外显率、常见单核苷酸多态性, 可以解释部分表型与基因型之间的关联。尽管如此, 在所有已知易感基因累积发现的突变仅能解释不足15%的患者的发病原因, 高度提示其他致病基因或危险因子的存在<sup>[18]</sup>。

HSCR属于典型的肠神经系统发育异常性疾病。ENS是外周神经系统的重要组成部分, 由数目众多的神经元、胶质细胞及纵横交织的神经纤维组成复杂的网络, 能够独立于脑自主调节肠道的分泌、运动、吸收、血运、免疫等功能。由于含有与中枢神经系统相似的细胞类型及神经递质, 表达的基因也大部分重合, 且发育关键期大多数神经生长因子的时空特

#### □ 同行评价

本文采用RNA-Seq技术对先天性巨结肠症差异表达基因进行筛选, 以初步定位出新的候选基因和相关分子信号通路, 对进一步研究有一定意义。

异性表达模式及其调控途径也极其相似, ENS又被形象地称为“第二个大脑”。组成ENS的神经细胞均来源于神经嵴细胞, 后者在胚胎期从神经轴的两个不同水平进入肠道[称为肠神经嵴细胞(enteric neural crest cell, ENCC)], 在肠间充质中迁移、增殖、定居和分化, 最终聚集成规律排列的神经节并发出突起相互联系, 形成两个重要的神经丛, 完成信号传递以及靶细胞的支配。这一发育过程具有严格的时间窗, 不仅取决于ENCC的内部特质, 也受到肠道微环境中多种外部信号分子的引导和影响, 缺一不可<sup>[19,20]</sup>。本研究通过对比3例HSCR患者病变段与正常段肠组织标本中的基因表达水平, 发现了多个转录因子家族编码基因可能参与疾病发生。其中, 同源异型盒基因(homeobox genes, *Hox* genes)编码一个高度保守的转录因子家族, 在决定胚胎期细胞的定向分化、增殖以及调控机体组织器官的发育过程中都发挥关键作用。人类含有39个*HOX*基因, 形成4个基因簇(*HOXA-HOXD*), 分布在4条染色体上<sup>[21-23]</sup>。我们在HSCR患者病变肠组织中发现的异常表达基因包括*HOXA11*、*HOXC8*、*HOXA13*、*HOXB6*、*HOXD9*、*HOXD10*、*HOXD11*、*HOXD13*、*HOXB13*、*HOXD12*、*HOXC5*、*HOXC6*等。锌指转录因子广泛参与调控胚胎发育和肿瘤发生过程。不同的家族成员已显示在许多信号的级联放大过程中起作用, 包括左右体轴识别、附肢形成、神经分化和细胞命运决定等<sup>[24-26]</sup>。此外, *helix-loop-helix*家族成员和细胞核激素受体家族也都在胚胎发育期具有重要的调控作用<sup>[27-29]</sup>。

全部1382个差异表达基因富集于383个功能聚类、25条信号通路, 主要参与胆汁分泌、蛋白质消化与吸收、脂肪消化与吸收、维生素A代谢、类固醇激素生物合成、淀粉和蔗糖代谢等生物学过程。蛋白质、碳水化合物、脂类是机体能量代谢的重要底物, 其稳态与平衡对于胚胎早期发育的正常进行至关重要。瑞典研究人员2016年进行的一项回顾性病例-对照研究结果显示, 肥胖女性(或至少孕期体质指数超标)后代罹患HSCR的风险可显著增加<sup>[30]</sup>。鉴于此, 我们推测, 无论是由于母体物质代谢紊乱还是个体基因突变等原因导致的胚胎发育早期能量代谢失常都有可能干扰ENS的正常发育, 并最终引起HSCR的发生。

总之, 本研究运用新的RNA-Seq技术对先天性巨结肠症差异表达基因进行了筛选, 初步定位出新的候选基因和相关分子信号通路。下一步我们将对这些候选基因进行表达验证及体内、外功能验证, 同时增加筛选标本量, 以期通过推动疾病关键基因的定位来揭示HSCR发生发展的新机制及精准防治手段。

#### 4 参考文献

- Schriemer D, Sribudiani Y, Ijpma A, Natarajan D, MacKenzie KC, Metzger M, Binder E, Burns AJ, Thapar N, Hofstra RM, Eggen BJ. Regulators of gene expression in Enteric Neural Crest Cells are putative Hirschsprung disease genes. *Dev Biol* 2016; 416: 255-265 [PMID: 27266404 DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.06.004]
- Moore SW. Advances in understanding functional variations in the Hirschsprung disease spectrum (variant Hirschsprung disease). *Pediatr Surg Int* 2017; 33: 285-298 [PMID: 27988850 DOI: 10.1007/s00383-016-4038-3]
- Bondurand N, Southard-Smith EM. Mouse models of Hirschsprung disease and other developmental disorders of the enteric nervous system: Old and new players. *Dev Biol* 2016; 417: 139-157 [PMID: 27370713 DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.06.042]
- Gui H, Tang WK, So MT, Proitsi P, Sham PC, Tam PK, Ngan ES, Cherny SS, Garcia-Barceló MM. RET and NRG1 interplay in Hirschsprung disease. *Hum Genet* 2013; 132: 591-600 [PMID: 23400839 DOI: 10.1007/s00439-013-1272-9]
- Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barceló M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, Pelet A, Arnold S, Miao X, Griseri P, Brooks AS, Antinolo G, de Pontual L, Clement-Ziza M, Munnich A, Kashuk C, West K, Wong KK, Lyonnet S, Chakravarti A, Tam PK, Ceccherini I, Hofstra RM, Fernandez R; Hirschsprung Disease Consortium. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 2008; 45: 1-14 [PMID: 17965226 DOI: 10.1136/jmg.2007.053959]
- Wu H, Wei L, Fan F, Ji S, Zhang S, Geng J, Hong L, Fan X, Chen Q, Tian J, Jiang M, Sun X, Jin C, Yin ZY, Liu Q, Zhang J, Qin F, Lin KH, Yu JS, Deng X, Wang HR, Zhao B, Johnson RL, Chen L, Zhou D. Integration of Hippo signalling and the unfolded protein response to restrain liver overgrowth and tumorigenesis. *Nat Commun* 2015; 6: 6239 [PMID: 25695629 DOI: 10.1038/ncomms7239]
- Duan Q, Xiao Y, Zhu L, Liu Z, Mao X, Zhou Z, Liao C, Cai J, Huang F, Liu Z, Zeng J, Xia K, Chang C, Qi J, Chen Z, Huang H, Yang T. BET bromodomain is a novel regulator of TAZ and its activity. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1859: 1527-1537 [PMID: 27717711 DOI: 10.1016/j.bbarm.2016.10.001]
- Wang H, Diao D, Shi Z, Zhu X, Gao Y, Gao S, Liu X, Wu Y, Rudolph KL, Liu G, Li T, Ju Z. SIRT6 Controls Hematopoietic Stem Cell Homeostasis through Epigenetic Regulation of Wnt Signaling. *Cell Stem Cell* 2016; 18: 495-507 [PMID: 27058938]

- DOI: 10.1016/j.stem.2016.03.005]
- 9 Li A, Liu D, Wu J, Zhao X, Hao M, Geng S, Yan J, Jiang X, Zhang L, Wu J, Yin L, Zhang R, Wu L, Zheng Y, Mao L. mRNA and Small RNA Transcriptomes Reveal Insights into Dynamic Homoeolog Regulation of Allopolyploid Heterosis in Nascent Hexaploid Wheat. *Plant Cell* 2014; 26: 1878-1900 [PMID: 24838975 DOI: 10.1105/tpc.114.124388]
  - 10 Bao ZS, Chen HM, Yang MY, Zhang CB, Yu K, Ye WL, Hu BQ, Yan W, Zhang W, Akers J, Ramakrishnan V, Li J, Carter B, Liu YW, Hu HM, Wang Z, Li MY, Yao K, Qiu XG, Kang CS, You YP, Fan XL, Song WS, Li RQ, Su XD, Chen CC, Jiang T. RNA-seq of 272 gliomas revealed a novel, recurrent PTPRZ1-MET fusion transcript in secondary glioblastomas. *Genome Res* 2014; 24: 1765-1773 [PMID: 25135958 DOI: 10.1101/gr.165126.113]
  - 11 Lai FP, Lau ST, Wong JK, Gui H, Wang RX, Zhou T, Lai WH, Tse HF, Tam PK, Garcia-Barcelo MM, Ngan ES. Correction of Hirschsprung-Associated Mutations in Human Induced Pluripotent Stem Cells Via Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9, Restores Neural Crest Cell Function. *Gastroenterology* 2017; 153: 139-153.e8 [PMID: 28342760 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.014]
  - 12 Zhao D, Mokhtari R, Pedrosa E, Birnbaum R, Zheng D, Lachman HM. Transcriptome analysis of microglia in a mouse model of Rett syndrome: differential expression of genes associated with microglia/macrophage activation and cellular stress. *Mol Autism* 2017; 8: 17 [PMID: 28367307 DOI: 10.1186/s13229-017-0134-z]
  - 13 Jensen VL, Carter S, Sanders AA, Li C, Kennedy J, Timbers TA, Cai J, Scheidel N, Kennedy BN, Morin RD, Leroux MR, Blacque OE. Whole-Organism Developmental Expression Profiling Identifies RAB-28 as a Novel Ciliary GTPase Associated with the BBSome and Intraflagellar Transport. *PLoS Genet* 2016; 12: e1006469 [PMID: 27930654 DOI: 10.1371/journal.pgen.1006469]
  - 14 Yang D, Yang J, Li S, Jiang M, Cao G, Yang L, Zhang X, Zhou Y, Li K, Tang ST. Effects of RET, NRG1 and NRG3 Polymorphisms in a Chinese Population with Hirschsprung Disease. *Sci Rep* 2017; 7: 43222 [PMID: 28256518 DOI: 10.1038/srep43222]
  - 15 Chatterjee S, Kapoor A, Akiyama JA, Auer DR, Lee D, Gabriel S, Berrios C, Pennacchio LA, Chakravarti A. Enhancer Variants Synergistically Drive Dysfunction of a Gene Regulatory Network In Hirschsprung Disease. *Cell* 2016; 167: 355-368.e10 [PMID: 27693352 DOI: 10.1016/j.cell.2016.09.005]
  - 16 Gui H, Schriemer D, Cheng WW, Chauhan RK, Antiñolo G, Berrios C, Bleda M, Brooks AS, Brouwer RW, Burns AJ, Cherny SS, Dopazo J, Eggen BJ, Griseri P, Jalloh B, Le TL, Lui VC, Luzón-Toro B, Matera I, Ngan ES, Pelet A, Ruiz-Ferrer M, Sham PC, Shepherd IT, So MT, Sribudiani Y, Tang CS, van den Hout MC, van der Linde HC, van Ham TJ, van IJcken WF, Verheij JB, Amiel J, Borrego S, Ceccherini I, Chakravarti A, Lyonnet S, Tam PK, Garcia-Barceló MM, Hofstra RM. Whole exome sequencing coupled with unbiased functional analysis reveals new Hirschsprung disease genes. *Genome Biol* 2017; 18: 48 [PMID: 28274275 DOI: 10.1186/s13059-017-1174-6]
  - 17 Jiang Q, Arnold S, Heanue T, Kilambi KP, Doan B, Kapoor A, Ling AY, Sosa MX, Guy M, Jiang Q, Burzynski G, West K, Bessling S, Griseri P, Amiel J, Fernandez RM, Verheij JB, Hofstra RM, Borrego S, Lyonnet S, Ceccherini I, Gray JJ, Pachnis V, McCallion AS, Chakravarti A. Functional loss of semaphorin 3C and/or semaphorin 3D and their epistatic interaction with ret are critical to Hirschsprung disease liability. *Am J Hum Genet* 2015; 96: 581-596 [PMID: 25839327 DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.02.014]
  - 18 Eichler EE, Flint J, Gibson G, Kong A, Leal SM, Moore JH, Nadeau JH. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 446-450 [PMID: 20479774 DOI: 10.1038/nrg2809]
  - 19 Sasselli V, Pachnis V, Burns AJ. The enteric nervous system. *Dev Biol* 2012; 366: 64-73 [PMID: 22290331 DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.01.012]
  - 20 Gershon MD, Tennyson VM. Microenvironmental factors in the normal and abnormal development of the enteric nervous system. *Prog Clin Biol Res* 1991; 373: 257-276 [PMID: 1664104]
  - 21 Garcia-Fernández J. The genesis and evolution of homeobox gene clusters. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 881-892 [PMID: 16341069 DOI: 10.1038/nrg1723]
  - 22 Bhatlekar S, Fields JZ, Boman BM. HOX genes and their role in the development of human cancers. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92: 811-823 [PMID: 24996520 DOI: 10.1007/s00109-014-1181-y]
  - 23 Novakovic B, Fournier T, Harris LK, James J, Roberts CT, Yong HEJ, Kalionis B, Evain-Brion D, Ebeling PR, Wallace EM, Saffery R, Murthi P. Increased methylation and decreased expression of homeobox genes TLX1, HOXA10 and DLX5 in human placenta are associated with trophoblast differentiation. *Sci Rep* 2017; 7: 4523 [PMID: 28674422 DOI: 10.1038/s41598-017-04776-5]
  - 24 Nieto MA. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 155-166 [PMID: 11994736 DOI: 10.1038/nrm757]
  - 25 Chong CE, Venugopal P, Stokes PH, Lee YK, Brautigan PJ, Yeung DTO, Babic M, Engler GA, Lane SW, Klingler-Hoffmann M, Matthews JM, D'Andrea RJ, Brown AL, Hahn CN, Scott HS. Differential effects on gene transcription and hematopoietic differentiation correlate with GATA2 mutant disease phenotypes. *Leukemia* 2017 Jun 23. [Epub ahead of print] [PMID: 28642594 DOI: 10.1038/leu.2017.196]
  - 26 Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol* 2017; 54: 81-86 [PMID: 28637621 DOI: 10.1053/j.seminhematol.2017.05.002]
  - 27 Kömüves LG, Hanley K, Jiang Y, Elias PM, Williams ML, Feingold KR. Ligands and activators of nuclear hormone receptors regulate epidermal differentiation during fetal rat skin development. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 429-433 [PMID: 9740236 DOI: 10.1046/j.1523-1747.1998.00296.x]
  - 28 Rossi M, Spichty M, Attorri L, Distante C, Nervi



- C, Salvati S, Vitelli L. Eicosapentaenoic acid modulates the synergistic action of CREB1 and ID/E2A family members in the rat pup brain and mouse embryonic stem cells. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1860: 870-884 [PMID: 28666847 DOI: 10.1016/j.bbagr.2017.06.002]
- 29 Zhang Q, Zagozewski J, Cheng S, Dixit R, Zhang S, de Melo J, Mu X, Klein WH, Brown NL, Wigle JT, Schuurmans C, Eisenstat DD. Regulation of Brn3b by DLX1 and DLX2 is required for retinal ganglion cell differentiation in the vertebrate retina. *Development* 2017; 144: 1698-1711 [PMID: 28356311 DOI: 10.1242/dev.142042]
- 30 Löf Granström A, Svenningsson A, Hagel E, Oddsberg J, Nordenskjöld A, Wester T. Maternal Risk Factors and Perinatal Characteristics for Hirschsprung Disease. *Pediatrics* 2016; 138: e20154608 [PMID: 27307146 DOI: 10.1542/peds.2015-4608]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

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

# ACE基因多态性与维吾尔族异常黑胆质型高血压病的相关性

新疆医科大学基础医学院  
生理学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

新疆医科大学基础医学院生物化学  
教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460751.

作者贡献分布:

通讯作者: 830011,  
区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学基础医学院生物化  
学与分子生物学教研室. kurax8824@sina.com

收稿日期: 2017-05-12  
修回日期: 2017-07-21  
接受日期: 2017-07-26  
在线出版日期: 2017-08-28

## Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension with abnormal savda in Uyghur people

Xuehereti Yinayeti, Kasimujiang Aximujiang, Gui-Xia Wu, Abulaiti Ahemaiti, Jing-Ping Zhang, Li Zhong, Kurexi Yunusi

Xuehereti Yinayeti, Gui-Xia Wu, Department of Physiology, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Kasimujiang Aximujiang, Abulaiti Ahemaiti, Jing-Ping Zhang, Li Zhong, Kurexi Yunusi, Department of Biochemistry, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460751.

Correspondence to: Kurexi Yunusi, Professor, Department of Biochemistry, Preclinical Medicine College, Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. kurax8824@sina.com

Received: 2017-05-12  
Revised: 2017-07-21  
Accepted: 2017-07-26  
Published online: 2017-08-28

## Abstract AIM

To investigate the association of the insertion/deletion (I/D) single nucleotide polymorphism of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene with hypertension with abnormal savda in Uyghur people.

## METHODS

One hundred and thirty-eight Uyghur people with hypertension were divided in two groups: those with abnormal savda and those with non-abnormal savda. The I/D single nucleotide polymorphism of the ACE gene was genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism.

## RESULTS

In the abnormal savda group, the frequencies of ID, II, and DD genotypes were 68.33%,

■背景资料  
异常黑胆质体液为黑胆质、胆液质、黏液质、血液质等体液“燃烧”的最终病理产物,经常导致高血压、肿瘤、哮喘和糖尿病等复杂性疾病,因此维医认为异常黑胆质体液可能为一种致病因素.血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)是肾素-血管紧张素-醛固酮系统中的1个关键酶,ACE的合成受控于ACE基因,并ACE基因为原发性高血压的易感基因之一.

■同行评议者  
张录顺,副教授,成都医学院病理学与病理生理学教研室

### 应用要点

本研究通过不同体液高血压患者ACE基因多态性的分析,探讨ACE基因多态性与异常黑胆质型高血压的相关性。

23.33%, and 8.34%, respectively, and 64.10%, 11.54%, and 24.36%, respectively, in the non-abnormal savda group. There were significant differences in the frequencies of ID, II, and DD genotypes between the two groups. The frequencies of allele I and allele D was 57.5% and 42.5%, respectively, in the abnormal savda group, and 43.6% and 56.4%, respectively, in the non-abnormal savda group. There were significant differences in the frequencies of the two alleles between the two groups.

### CONCLUSION

I/D ACE gene polymorphism is associated with hypertension with abnormal savda in Uyghur people.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: ACE; Gene polymorphism; Hypertension; Abnormal savda

Xuehereti Yinayeti, Kasimujiang Aximujiang, Wu GX, Abulaiti Ahemaiti, Zhang JP, Zhong L, Kurexi Yunusi. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension with abnormal savda in Uyghur people. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2209-2213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2209.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2209>

### 摘要

#### 目的

探讨维吾尔族血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因插入/缺失(insertion/deletion, I/D)多态性与异常黑胆质型高血压病的关系。

#### 方法

将维吾尔族不同异常体液人群138例分成异常黑胆质型高血压组和非异常黑胆质型高血压组,采用聚合酶链反应-限制性片断长度多态性技术进行I/D位点多态性检测。

#### 结果

异常黑胆质型高血压组和非异常黑胆质型高血压组基因型分布ID、II和DD分别为68.33%、23.33%、8.34%和64.10%、11.54%、24.36%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );异常黑胆质型高血压组等位基因I、D频率为57.5%、42.5%,而非异常黑胆质型高血压组为43.6%、56.4%,差异有统计学

意义( $P<0.05$ )。

### 结论

ACE基因ID、II基因型及I等位基因可能是维吾尔族异常黑胆质型高血压病发病的遗传危险因素之一。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 血管紧张素转化酶; 基因多态性; 高血压; 异常黑胆质型体液

**核心提要:** 维医体液论认为人体中的体液分为黑胆质、血液质、黏液质、胆液质4种体液组成。正常体液发生质或量的变化,就会产生相应的异常体液。其中异常黑胆质体液经常导致高血压等复杂性疾病。本研究通过分析不同体液高血压人群血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因型和基因频率的分布,了解ACE基因多态性和异常黑胆质型体液的关系。

多态性与维吾尔族异常黑胆质型高血压病的相关性。世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2209-2213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2209.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2209>

### 0 引言

体液论是维医认识人体正常生理功能和病理过程的主要理论依据。其认为人体中的体液分为黑胆质、血液质、黏液质、胆液质4种体液组成。如果正常体液发生质或量的变化,就会产生相应的异常体液。其中异常黑胆质体液为黑胆质、胆液质、黏液质、血液质等体液“燃烧”的最终病理产物,经常导致高血压、肿瘤、哮喘和糖尿病等复杂性疾病,因此维医认为异常黑胆质体液可能为一种致病因素<sup>[1-2]</sup>。血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)中的1个关键酶,ACE的合成受控于ACE基因,并ACE基因为原发性高血压(essential hypertension, EH)的易感基因之一<sup>[3-5]</sup>。其第16个内含子中存在一段287 bp的插入或缺失(insertion/deletion, I/D)多态性并ACE基因I/D基因多态性在原发性高



表 1 不同体液型高血压患者基因型和等位基因频率分布  $n(\%)$ 

分组	$n$	基因型			等位基因	
		ID	II	DD	I	D
异常黑胆质组	60	41(68.3)	14(23.3)	5(8.3)	69(57.5)	51(42.5)
非异常黑胆质组	78	50(64.1)	9(11.5)	19(24.4)	68(43.6)	88(56.4)
$\chi^2$ 值			7.931		5.250	
$P$ 值			0.019		0.022	

## □ 同行评价

本文基于维族传统医学理论,对疾病进行新的机制探索,具有一定的创新性,对完善维医疾病理论有一定的意义。

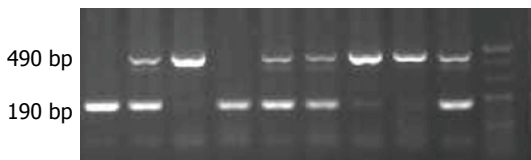


图 1 ACE I/D基因PCR扩增产物的鉴定。

血压中发挥着重要的作用<sup>[6,7]</sup>,并ACE基因多态性分布可能具有一定的种族差异性<sup>[8]</sup>。本研究通过不同体液型高血压患者ACE基因多态性的分析,探讨ACE基因多态性与异常黑胆质型高血压的相关性。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 从2010-02到现在新疆维吾尔自治区和田地区策勒县选择符合维吾尔医诊断标准的60例异常黑胆质型高血压患者和78例非异常黑胆质型高血压患者,年龄20-62岁,平均年龄49.7岁±13.2岁。

### 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: 异常体液的辨证分型由副主任医以上维医专家严格按照《维吾尔医诊断学》<sup>[9]</sup>进行,异常胆液质、异常黏液质、异常血液质等3种异常体液质型人群被纳入到非异常黑胆质型体液组中,而异常黑胆质和其他体液质混合而成的混合型体液质不在本次分析当中。排除标准: 血液系统、急性疾病、外伤患者、近期内接受药物治疗者、妊娠、哺乳期妇女、资料不全或诊断不明确等影响判断者。原发性高血压的诊断标准符合2005年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)修订成人高血压分类标准(WHO/ISH指南)排除继发性高血压。

**1.2.2 基因组DNA的提取:** 采集静脉血2-3 mL后加入2%EDTA溶液,4℃保存,用常规苯酚/氯仿法抽提全基因组DNA,最后加TE溶解DNA,-20℃下放置备用。

**1.2.3 引物设计与合成:** 上游引物: 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTT-3', 下游引物: 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGA T-3'(委托上海生工生物工程有限公司合成引物)。

**1.2.4 PCR体系及反应条件:** 采用25 μL反应体系,其包括: DNA模板1 μL(浓度为0.26 μg/μL)、上下引物各1 μL、无菌去离子双蒸水9.5 μL、Mix混合液12.5 μL; 反应条件: 94℃预变性4 min, 94℃变性30 s, 60℃退火30 s, 72℃延伸30 s, 共扩增30个循环; 72℃总延伸5 min。用含溴乙锭的2%琼脂糖凝胶电泳,100 V电压进胶3 min, 80 V电压电泳40 min并紫外灯下观察扩增结果。

**统计学处理** 采用SPSS17.0统计学软件进行统计,基因型和等位基因频率采用基因计数法计算,并以百分率来表示;研究对象与Hardy-Weinberg平衡的符合程度、单个基因型及组间等位基因频率比较采用四格表 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PCR扩增结果** ACE I/D基因PCR产物经2%琼脂糖电泳, II型出现490 bp片段, ID型出现490 bp和190 bp的片段, DD型则出现190 bp片段,结果如图1。

**2.2 基因型频率及等位基因频率** 本研究结果显示2组ACE基因型及等位基因频率都有差异,异常黑胆质型高血压组ID(68.3%)和II(23.3%)基因型高于非异常黑胆质组ID(64.1%)和II(11.5%)基因型,并组间有统计学意义( $P<0.05$ )。等位基因频率的统计结果显示,异常黑胆质型高血压组I等位基因频率高于非异常黑胆质组(57.5% vs 42.5%),差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表1)。

## 3 讨论

维吾尔医学作为中国传统医学在高血压等复杂性疾病的认识和治疗方面拥有独特的理论。作为维医理论核心的体液论是维医认识人体

正常生理功能和异常病理变化的主要理论依据。维吾尔医学体液论认为,异常黑胆质是导致高血压、糖尿病、肿瘤、哮喘等复杂性疾病的主要病因,异常黑胆质的增加是发生体液异常变化的主要特征,是疾病发生的原因之一<sup>[10-13]</sup>。现代医学认为,以上疾病均为多基因遗传倾向的疾病,因此以上疾病的发生发展与相应的易感基因有关<sup>[14]</sup>。

ACE作为在调节血压和泌尿过程中扮演重要角色的RAAS系统中的关键转换酶,使不具有活力的血管紧张素 I 转化为具有活力的效应肽血管紧张素 II<sup>[15]</sup>。目前多数研究<sup>[16-18]</sup>结果提示,ACE基因I/D多态性可能与高血压、冠心病、哮喘等疾病的发生相关。

目前研究发现的ACE基因多态性标记有数种,例如: T5941C、A240T、T93C、T1237C、I/D和4656(CT)2/3等,研究最多是I/D多态性<sup>[19]</sup>,关于ACE基因I/D多态性,被中外学者广泛论证与原发高血压有关<sup>[20-22]</sup>。其多态性包括II、DD、ID三种基因型<sup>[23]</sup>。而ACE基因多态性分布可能具有一定的种族差异性,不同地区不同种族中ACE基因第16内含子的I/D多态性可以直接影响血清ACE及血浆Ang II水平<sup>[24-26]</sup>。研究发现在我国西南四川地区人群中高血压发病与ACE基因I/D多态性有明显相关<sup>[22]</sup>,而上海地区男性高血压发病与ACE基因I/D多态性无明显的相关<sup>[27]</sup>。不同地区ACE基因I/D多态性与高血压的关联性表现出一定的差异。而我们认为这种差异也有可能在不同异常体液人群中体现。因此本研究对维吾尔族高血压患者进行体液分型并进行对不同组高血压患者全基因组DNA进行了多态性分析。

以往的研究主要针对ACE基因I/D多态性与原发性高血压的关系进行研究,在不同的国家、或者同一个国家的不同地区、或者同一个地区的不同民族或种族其研究结果均有差异。胡爱华等<sup>[28]</sup>结果显示,在我国,汉族高血压病的发病率与ACE基因I/D多态性相关联,DD基因型和D等位基因,可能是高血压发病的易患因素。国内外多数研究<sup>[29,30]</sup>认为ACE活性无论是在正常人群中还是在高血压患者中均存在DD>ID>II。而有些研究指出血压病患者与正常血压者ACE基因I/D多态性之间无关联。

总之,ACE基因ID、II基因型及I等位基因可能是维吾尔族异常黑胆质型高血压病发病

的遗传危险因素之一。但本研究存在一定不足,更好研究ACE基因I/D多态性在维吾尔族高血压易感性以及与异常体液的交互作用,尚需要开展更大样本量。

#### 4 参考文献

- 1 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医学气质体液论及其现代研究. 乌鲁木齐新疆科学技术出版社, 2003: 44-52
- 2 哈木拉提·吾甫尔, 阿衣努尔·买提斯迪克. 维吾尔异常体液病症及其用方规范. 新疆医科大学学报 2012; 35: 1018-1021
- 3 于彦彦, 董天藏, 隋小芳, 彭鹏, 杨军. ACE基因插入/缺失多态性与肾素-血管紧张素-醛固酮系统及相关心血管疾病的关系研究进展. 中华临床医师杂志 2015; 9: 1193-1197
- 4 赖艳嫻、郭宝云、邓聪、阿不都热西提、刘城、刘文忠、刘凯. 原发性高血压患者血管紧张素转化酶基因多态性与血清蛋白水平的关系. 中华生物医学工程杂志 2015; 21: 354-357
- 5 Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556 [PMID: 11239411 DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00241-0]
- 6 胡丙清, 陈森, 陈娜丽. 血管紧张素转换酶I/D基因多态性与老年非杓型高血压及左心室肥厚的相关性. 中国老年医学杂志 2016; 36: 4753-4755
- 7 Metayer C, Scélo G, Chokkalingam AP, Barcellos LF, Aldrich MC, Chang JS, Guha N, Urayama KY, Hansen HM, Block G, Kiley V, Wiencke JK, Wiemels JL, Buffler PA. Genetic variants in the folate pathway and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1243-1258 [PMID: 21748308 DOI: 10.1007/s10552-011-9795-7]
- 8 Duru K, Farrow S, Wang JM, Lockette W, Kurtz T. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in African-Americans with hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 759-762 [PMID: 7986468 DOI: 10.1093/ajh/7.8.759]
- 9 买买提依明·沙比尔. 维吾尔医诊断学. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1993: 135-148
- 10 吐尔洪·吾买尔. 维吾尔基础理论学. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2004: 125-185
- 11 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都热依木·玉素甫, 努尔买买提·艾买提. 维吾尔医异常黑胆质新论. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2009
- 12 库热西江·托乎提, 阿不都热依木·玉素甫, 哈木拉提·吾甫尔, 买买提沙力·曼苏尔阿吉. 维吾尔医正常体液与异常体液分型比较研究. 中国民族医药杂志 2004; 10: 3-4
- 13 阿不都热依木·玉素甫, 李林, 哈木拉提·吾甫尔, 吐尔逊·吾甫尔, 哈丽达·艾山, 巴克·玉素甫. 维吾尔异常体液分型及其与氧化-抗氧化系统关系的研究. 中国中医基础医学杂志 2004; 10: 61-62
- 14 哈木拉提·吾甫尔, 艾斯卡尔·依米提, 伊力哈木江·沙比, 吾布力·卡斯木, 肉鲜古丽·沙比热. 血管紧张素转移酶Ace基因多态性与维吾尔异常黑胆质的关系. 第四军医大学学报 2003; 24: 1022-1023
- 15 Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem* 1991; 266: 15377-15383 [PMID: 1651327]

- 16 Akman B, Tarhan C, Arat Z, Sezer S, Ozdemir FN. Renin-angiotensin system polymorphisms: a risk factor for progression to end-stage renal disease in vesicoureteral reflux patients. *Ren Fail* 2009; 31: 196-200 [PMID: 19288324 DOI: 10.1080/08860220802669826]
- 17 Abchee A, El-Sibai M, Youhanna S, Yeretzian JS, Estephan H, Makhoul NJ, Puzantian H, Sawaya J, Nasrallah A, Rebeiz AG, Zreik TG, Azar ST, Zalloua PA. The I allele of the angiotensin converting enzyme I/D polymorphism confers protection against coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010; 21: 151-156 [PMID: 20299978 DOI: 10.1097/MCA.0b013e328335a042]
- 18 吴娟, 刘特, 周丽婷, 孙迪, 徐缙, 李春艳, 王树越, 于雷. ACE基因单核苷酸多态性与冠心病易感性的关联性分析. *吉林大学学报(医学版)* 2015; 41: 825-829
- 19 Foy CA, Rice GI, Ossei-Gerning N, Mansfield MW, Grant PJ. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in patients characterised by coronary angiography. *Hum Genet* 1997; 100: 420-425 [PMID: 9272166 DOI: 10.1007/s004390050527]
- 20 张丽萍, 戴庆, 陈慧锦, 马瑞, 杨梅, 蒲红伟. 新疆维吾尔族原发性高血压与ACE基因I/D多态性的相关性研究. *新疆医科大学学报* 2012; 35: 1008-1012
- 21 李战战, 陈立章, 刘立亚, 薛静, 杨洋, 胡莹云. ACE基因缺失多态性与中国人妊娠高血压综合征发病易感性的Meta分析. *中南大学学报(医学版)* 2013; 36: 631-637
- 22 Zhou YF, Yan H, Hou XP, Miao JL, Zhang J, Yin QX, Li JJ, Zhang XY, Li YY, Luo HL. Association study of angiotensin converting enzyme gene polymorphism with elderly diabetic hypertension and lipids levels. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 187 [PMID: 24354906 DOI: 10.1186/1476-511X-12-187]
- 23 陈雯, 赵铁, 陈代娣, 刘奕莉, 熊蒙, 桂庆军. 中国南方汉族人群特发性扩张型心肌病与ACE基因多态性的关系. *山东医药* 2017; 57: 24-26
- 24 Mendez-Torres FR, Urena R, Thomas R. Retrograde ureteroscopic endopyelotomy. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 99-106 [PMID: 15040406 DOI: 10.1016/S0094-0143(03)00102-2]
- 25 Das S, Roy S, Sharma V, Kaul S, Jyothy A, Munshi A. Association of ACE gene I/D polymorphism and ACE levels with hemorrhagic stroke: comparison with ischemic stroke. *Neurol Sci* 2015; 36: 137-142 [PMID: 25015258 DOI: 10.1007/s10072-014-1880-8]
- 26 龚洪涛, 马先林, 杜凤和. 血管紧张素转换酶和醛固酮合成酶基因多态性与原发性高血压病的关系研究. *中国全科医学* 2011; 14: 2609-2611
- 27 He Q, Fan C, Yu M, Wallar G, Zhang ZF, Wang L, Zhang X, Hu R. Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population. *PLoS One* 2013; 8: e75870 [PMID: 24098401 DOI: 10.1371/journal.pone.0075870]
- 28 胡爱华, 周义郁, 刘怡雯, 周宪梁, 王文, 崔兆强, 刘力生. 中国汉族人血管紧张素转换酶基因I/D多态性与原发性高血压的关系. *高血压杂志* 1998; 6: 163-165
- 29 Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346 [PMID: 1976655 DOI: 10.1172/JCI114844]
- 30 Gharavi AG, Lipkowitz MS, Diamond JA, Jhang JS, Phillips RA. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1315-1319 [PMID: 8677872 DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00198-1]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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



# 个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复作用效果

徐 赟, 高利云, 徐 丹

## 背景资料

随着社会的不断发展, 人们的生活方式和饮食结构发生很大变化, 近些年来直肠癌的发病率也呈现出逐年增高的趋势。直肠癌患者当前主要的治疗手段是以手术为主, 而围手术期内的患者常伴有免疫能力降低与营养不良, 还易发生并发症, 对手术以后患者的恢复和生活产生了严重的影响。造成患者营养不良的因素有很多, 而最主要因素是疾病的本身。

徐赟, 杭州市萧山区第一人民医院健康中心 浙江省杭州市 311203

高利云, 杭州市萧山区第一人民医院肛肠科 浙江省杭州市 311203

徐丹, 杭州市萧山区第一人民医院重症监护室 浙江省杭州市 311203

徐赟, 主管护师, 主要从事医学护理方面的研究。

作者贡献分布: 本实验由徐赟设计; 徐赟、高利云及徐丹共同完成实验并总结; 高利云与徐丹完成数据处理; 文章由徐赟整理写作完成。

通讯作者: 徐赟, 主管护师, 311203, 浙江省杭州市萧山区城厢街道市心路199号, 杭州市萧山区第一人民医院健康中心。asscor@163.com  
电话: 0571-83807878

收稿日期: 2017-06-26

修回日期: 2017-07-18

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-08-28

of Xiaoshan District of Hangzhou, Hangzhou 311203, Zhejiang Province, China.

Correspondence to: Yun Xu, Nurse-in-Charge, Health Center, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou, 199 Shixin Road, Chengxiang Street, Xiaoshan District, Hangzhou 311203, Zhejiang Province, China. asscor@163.com

Received: 2017-06-26

Revised: 2017-07-18

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-08-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the effect of individualized nutrition nursing program on postoperative recovery in rectal cancer patients undergoing anterior resection.

### METHODS

A total of 140 patients with rectal cancer who underwent surgical treatment from January 2015 to January 2017 were randomly divided into either a study group (70 cases) to receive individualized nutrition nursing program or a control group (70 cases) to receive routine nursing program. Times to anal exhaust and defecation, length of stay, parenteral nutrition duration, times to removal of drainage tube and stitch removal were compared between the two groups. Defecation function, complications, and changes in nutrition status between before and after surgery were also recorded.

### RESULTS

Times to anal exhaust and defecation, length

## Effect of individualized nutrition nursing program on postoperative recovery in rectal cancer patients undergoing anterior resection

Yun Xu, Li-Yun Gao, Dan Xu

Yun Xu, Health Center, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou, Hangzhou 311203, Zhejiang Province, China

Li-Yun Gao, Department of Anorectal Medicine, the First People's Hospital of Xiaoshan District of Hangzhou, Hangzhou 311203, Zhejiang Province, China

Dan Xu, Intensive Care Unit, the First People's Hospital

## 同行评议者

高薇, 副主任护师, 哈尔滨医科大学附属第一医院护理; 郭巧珍, 主管护师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内镜中心; 滕莉, 副主任护师, 湖北省武汉市中心医院胃肠外科

of stay, and parenteral nutrition duration were significantly lower in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The number of patients with good defecation ability was significantly higher in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The number of patients with complications was significantly lower in the study group than in the control group (10 vs 30,  $P < 0.05$ ). Hemoglobin level, body weight, total protein level, and Body Mass Index on postoperative day 1 decreased significantly in both groups compared with the values before surgery ( $P < 0.05$ ); however, hemoglobin level, body weight, and total protein level on postoperative day 7 increased significantly in both groups compared with the values on postoperative day 1 ( $P < 0.05$ ), and the increase was more significant in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Individualized nutrition nursing can speed up the recovery of gastrointestinal function, reduce postoperative complications, and improve the nutritional status in rectal cancer patients undergoing anterior resection.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Individualized nutrition nursing; Rectal cancer; Postoperative recovery effect

Xu Y, Gao LY, Xu D. Effect of individualized nutrition nursing program on postoperative recovery in rectal cancer patients undergoing anterior resection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2214-2219 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2214.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2214>

## 摘要

### 目的

研究个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复作用效果。

### 方法

选取2015-01/2017-01在杭州市萧山区第一人民医院接受手术治疗直肠癌患者140例,依据随机数字表法将患者分成2组:试验组(70例)采用个体化的营养护理方案,对照组(70例)采用常规的护理方案;观察患者手术以后的恢复情况,包含排气时间、排便时间、住院时间、肠外的营养时间、引流管的拔出时间和拆线的时间等,患者手术以后

的排便功能、并发症情况,患者手术前后体内营养变化情况。

## 结果

手术后试验组患者在排气时间、排便时间、住院时间和肠外的营养时间方面均低于对照组,对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组患者排便能力优的人数多于对照组,差的人数少于对照组,2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组手术以后共有10例患者出现并发症,对照组有30例出现并发症,2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2组患者手术后第1天血红蛋白水平、体重、总蛋白水平和体质量指数较治疗前均明显下降,对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),2组患者手术后1 wk其血红蛋白水平、体重、总蛋白水平比手术后1 d有明显回升,且试验组患者恢复的更好,2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

个体化的营养护理能够加快患者胃肠道的能力恢复,手术后的并发症降低,使患者的营养状况更快地恢复,排便功能也更好,值得在临床推广使用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 个体化营养护理; 直肠癌; 术后恢复效果

**核心提要:** 通过研究个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复作用效果,发现个体化的营养护理能够加快患者胃肠道的能力恢复,降低手术后的并发症,使患者的营养状况恢复更快,排便功能也更好,值得在临床推广使用。

徐赟, 高利云, 徐丹. 个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复作用效果. *世界华人消化杂志* 2017; 25(24): 2214-2219 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2214.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2214>

## 0 引言

随着社会的不断发展,人们的生活方式和饮食结构发生很大变化,近些年来直肠癌的发病率也呈现出逐年增高的趋势。直肠癌患者当前主要治疗手段是以手术为主,而围手术期内患者常伴有免疫能力降低与营养不良,还易发生并发症,对手术以后患者的恢复和生活产生了严

## 研究前沿

围手术期内对患者的营养支持避免患者的饥饿,从而降低体内氮的平衡,保持患者认知、免疫和肌肉的功能,加快患者手术以后的恢复。

## 相关报道

一些调查显示,结直肠癌患者手术以后进行个体化的护理能够使其免疫能力得到改善,加快身体与肠道能力的恢复。

■创新亮点

以患者为主导是个体化护理工作的主要模式, 能够使每一个患者的独特性得到保障, 并针对不同患者的需求来进行护理, 可以加快患者病情的好转, 恢复期时间得到缩短, 整体的身体素质得到提升.

表 1 2组患者基本临床资料情况对比 (n = 70)

分组	平均年龄 (岁)	男/女	肿瘤的大小 (cm)	平均病程 (mo)	淋巴结的转移		恶性的程度		病理的分期	
					无	有	低分化	中、高分化	C	B
试验组	58.3 ± 10.4	37/33	3.85 ± 2.04	8.62 ± 4.06	30	40	35	35	38	32
对照组	59.2 ± 11.5	39/31	4.02 ± 1.85	8.91 ± 3.84	32	38	33	37	36	34
t/χ <sup>2</sup> 值	4.051	3.178	5.806	4.174	5.229		3.006		5.895	
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05		>0.05	

表 2 2组患者手术前营养情况对比 (n = 70)

分组	体质量(kg)	转铁蛋白(mg/dL)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	白蛋白(g/L)	前白蛋白(mg/L)
试验组	62.37 ± 7.15	281.04 ± 60.13	23.06 ± 2.19	40.09 ± 3.14	212.09 ± 19.83
对照组	64.92 ± 8.19	282.56 ± 61.64	23.50 ± 1.95	39.86 ± 2.84	216.40 ± 21.37
t值	4.106	5.997	4.028	3.115	5.788
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

BMI: 体质量指数.

重影响<sup>[1,2]</sup>. 造成患者营养不良的因素有很多, 而最主要因素是疾病本身. 患者自身由于疾病影响, 机体对蛋白质的需求和能量消耗变大, 摄入营养成分不够, 体内炎症反应致使代谢分解量上升, 围手术期内患者会表现出蛋白质-热能营养不良. 围手术期内对患者营养支持通过避免患者的饥饿来降低体内负氮平衡, 保持患者认知、免疫和肌肉功能, 加快患者术后的恢复<sup>[3]</sup>. 因此, 本文通过探讨个体化营养的护理方案对直肠癌的手术患者术后的康复情况, 为临床患者的治疗提供一些新的思路.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2017-01月在杭州市萧山区第一人民医院接受手术治疗直肠癌患者140例, 依据随机数字表法将s患者分成2组: 试验组(70例)采用个体化的营养护理方案, 对照组(70例)采用常规的护理方案, 本研究经医院伦理委员会批准, 2组患者基本临床资料、手术前营养状况对比差异无统计学意义(P>0.05, 表1, 2).

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)年龄为30-79岁, 且经过病理学的确诊是直肠癌患者; (2)准备进行直肠癌的前切除手术的患者; (3)知情并同意参与本研究的患者. 排除标准: (1)有精神障碍, 沟通起来比较困难; (2)患者手术前出现肠梗阻、水肿、恶液质核腹水等; (3)合

并严重的呼吸功能障碍、肝肾功能损害的患者; (4)不同意参与本研究的患者.

1.2.2 患者干预方案: 对照组: 进行围手术期内常规的营养干预<sup>[4]</sup>, 包含患者手术前进行高维生素、高热量和高蛋白的饮食; 手术以后经过静脉注入高营养, 排气恢复以后开始从口进食, 从流质的饮食逐渐到正常的饮食; 对患者进行健康教育的宣传工作, 内容为患者住院期间的饮食需要注意的事项, 对患者和家属进行口头的宣传. 试验组: 在常规护理基础上由临床医护人员进行个体化的护理<sup>[5]</sup>, 包含: (1)入院48 h内对患者进行营养评估, 包含饮食情况调查、血清学指标、人体测量指标和NRS-2002营养风险筛查; (2)手术前依据恶性肿瘤患者热量估算确定患者能量的供给水平, 即30-35 kcal/(kg·d), 经口摄入不足的患者给予短肽型的营养制剂(百普素)口服, 进行短肽型肠内营养剂口服指导和饮食建议; (3)对患者发放有关健康教育的资料, 包含短肽型的场内的口服营养的指南和饮食的指导等, 向患者讲解营养状况对疾病预后的重要性和围手术期饮食要点等相关知识; (4)依据ESPEN2009与ASPEN2009“指南”建议, 如果不能测定能量消耗, 术后给予患者105-126 kJ/(kg·d)热量能满足多数肿瘤患者的热量需要; 依据此公式计算术后患者所需的热量; (5)患者手术以后进行分阶段的饮食指导, 并向患者发放指导饮



表 3 手术以后2组患者的恢复时间情况对比 ( $n = 70$ )

分组	手术以后排气的 时间(d)	引流管的拔出时 间(d)	手术以后排便的 时间(d)	平均住院的时间 (d)	肠外的营养时间 (d)	拆线的时间 (d)
试验组	1.59 ± 0.58	2.01 ± 0.62	2.69 ± 0.97	8.19 ± 2.42	2.29 ± 1.58	8.92 ± 2.51
对照组	2.31 ± 0.68	2.10 ± 0.58	3.73 ± 1.50	11.17 ± 2.60	3.92 ± 1.71	9.10 ± 2.44
$t$ 值	3.905	4.174	5.793	3.180	4.073	5.277
$P$ 值	0.015	0.381	0.007	0.004	0.007	0.227

表 4 手术以后2组患者排便能力情况对比 ( $n = 70$ )

分组	优	良	一般	差
试验组	39	22	6	3
对照组	23	21	12	14
$\chi^2$ 值	4.904	5.176	3.007	4.825
$P$ 值	0.041	0.605	0.117	0.029

食的卡片; (6)详细记录患者每天的膳食与营养状况, 对其摄入能量进行计算, 依据记录的结果及时对患者饮食进行调节。

**1.2.3 患者观察指标及评价的准则:** (1)患者手术以后的恢复情况, 包含排气时间、排便时间、住院时间、肠外的营养时间、引流管的拔出时间和拆线的时间等; (2)患者手术以后的排便功能、并发症情况; 患者手术前后体内营养的变化情况; (3)患者排便能力的判别: 依据徐忠发对肛门能力的评判标准<sup>[6]</sup>: 差是 $\leq 4$ 分, 一般是5-6分, 良是7-8分, 优是9-10分。

**统计学处理** 使用SPSS19.0统计软件进行数据分析, 计量资料使用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 使用独立 $t$ 检验, 计数资料使用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 手术以后2组患者的恢复时间情况** 手术后试验组患者在排气时间、排便时间、住院时间和肠外的营养时间方面均低于对照组, 对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表3)。

**2.2 手术以后2组患者排便能力情况** 试验组患者排便能力优的人数多于对照组, 差的人数少于对照组, 2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表4)。

**2.3 手术以后2组患者并发症情况** 试验组手术以后共有10例患者出现并发症, 对照组有30例出现并发症, 2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表5)。

### 应用要点

在个体化的营养护理中, 每例患者营养的情况能够得到及时的反馈, 针对不同患者进行不同饮食调整, 其胃肠道的能力恢复的更快, 同时患者对营养的物质可以更好消化, 加速整体康复。

**2.4 患者手术前后营养情况** 2组患者手术后第1天血红蛋白水平、体质量、总蛋白水平和体质量指数较治疗前均明显下降, 对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 2组患者手术后1 wk其血红蛋白水平、体重、总蛋白水平比手术后1 d有明显回升, 且试验组患者恢复的更好, 2组对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表6)。

## 3 讨论

直肠癌为临床上较为常见的恶性肿瘤, 伴随着医疗水平的不断提高, 患者的治疗效果也不断得到提高。但其发病与死亡率仍然很高, 且发病人数逐年递增。所以为了进一步提升临床患者的治疗效果, 对围手术期内患者进行护理也是非常必须的<sup>[7-9]</sup>。在患者的护理工作内, 个体化的护理在很多领域内都受到了非常多关注, 虽然目前并没有确切概念, 但被认同是较为理想优质的护理<sup>[10]</sup>。

以患者为主导是个体化护理工作的主要模式, 能够使每一例患者的独特性得到保障, 并针对不同患者的需求来进行护理, 可以加快患者病情的好转, 恢复期时间得到缩短, 整体的身体素质得到提升<sup>[11,12]</sup>。本文研究显示, 个体化的护理组患者在排气时间、排便时间、住院时间和肠外的营养时间方面均优于常规的护理组患者, 这是由于在个体化的营养护理中, 每位患者营养的情况能够得到及时的反馈, 针对不同患者进行不同饮食调整, 其胃肠道的能力恢复的更快, 同时患者对营养的物质可以更好消化, 加速整体康复。一些调查显示, 结直肠癌患者手术以后进行个体化的护理能够使其免疫能力得到改善, 加快身体与肠道能力的恢复。本研究中, 试验组患者肠外的营养时间及并发症的发生率均比对照组低, 和上述研究的结果一致。在患者手术前后的营养方面, 手术以后第1天其各项指标比手术前均出现显著下降, 这是由于手术对患者来讲也是一个比较大

□ 同行评价  
个体化的营养护理能够加快患者胃肠道的能力恢复, 手术后的并发症降低, 使患者的营养状况更快地恢复, 排便功能也更好, 值得在临床推广使用。

表 5 手术以后2组患者并发症情况对比 (n = 70)

分组	肠梗阻	吻合口	尿路的感染	手术切口感染	肺部的感染	尿滞留	总人数
试验组	0	3	0	3	2	2	10
对照组	5	9	7	5	2	2	30
$\chi^2$ 值	4.105	5.990	3.174	5.792	4.166	5.803	5.661
P值	0.204	0.315	0.118	0.502	1.000	1.000	0.015

表 6 2组患者手术前后营养情况对比 (n = 70)

分组		血红蛋白水平(g/L)	体质量(kg)	总蛋白水平(g/L)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
试验组	手术前	135.27 ± 30.61	61.04 ± 7.85	58.70 ± 13.91	25.19 ± 4.29
	手术后第1天	99.95 ± 25.06 <sup>a</sup>	58.01 ± 7.92 <sup>a</sup>	51.31 ± 13.72 <sup>a</sup>	23.69 ± 4.30 <sup>a</sup>
	手术后1周	126.17 ± 24.79 <sup>cd</sup>	61.21 ± 8.05 <sup>cd</sup>	57.23 ± 12.74 <sup>cd</sup>	24.29 ± 4.21
对照组	手术前	134.94 ± 35.31	60.95 ± 8.04	59.10 ± 15.82	25.31 ± 4.90
	手术后第1天	102.51 ± 24.60 <sup>a</sup>	57.83 ± 7.82 <sup>a</sup>	50.04 ± 14.05 <sup>a</sup>	24.01 ± 4.47 <sup>a</sup>
	手术后1周	111.72 ± 26.28 <sup>c</sup>	58.94 ± 8.13 <sup>b</sup>	52.21 ± 13.17 <sup>c</sup>	24.50 ± 4.57

<sup>a</sup>P<0.05 vs 手术前; <sup>c</sup>P<0.05 vs 手术后第1天; <sup>d</sup>P<0.05 vs 对照组. BMI: 体质质量指数.

的创伤, 所以患者手术后其营养情况比手术前要降低很多<sup>[13-15]</sup>. 手术后1 wk 2组患者各项营养指标得到恢复, 其中试验组患者恢复效果更佳, 患者手术以后伴随着营养物质的补充, 手术的应激情况消除, 患者的营养情况随之得到恢复. 本文中患者的整个营养护理得到了营养师、临床医护人员的大力支持, 也进一步提示在当前的临床实践中, 医护人员要制定、执行个体化的营养护理方案, 需要多学科专业人员的合作, 构建营养的治疗小组. 营养护理工作要想真正取得成效, 必须加大全体人员参与的力度, 必须建立起患者、患者家属、医护人员和营养护卫为一体的营养指导网络, 提升患者膳食的依从性.

总之, 个体化的营养护理能够加快患者胃肠道的能力恢复, 手术后的并发症降低, 使患者的营养状况更快地恢复, 排便功能也更好, 值得在临床推广使用.

4 参考文献

1 曾艳, 吴晓玲. 围手术期实施个体化营养护理方案对直肠癌前切除患者术后恢复的效果观察. 当代护士 2016; 105: 73-75

2 颜叔敏. 个体化护理对直肠癌前切除术后并发吻合口瘘的效果. 中外医学研究 2017; 15: 72-73

3 van der Werf A, Blauwhoff-Buskermolen S, Langius JA, Berkhof J, Verheul HM, de van der Schueren MA. The effect of individualized nutritional counseling on muscle mass and

treatment outcome in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial protocol. BMC Cancer 2015; 15: 98 [PMID: 25884881 DOI: 10.1186/s12885-015-1092-5]

4 许微微. 老年直肠癌手术患者围术期营养状况调查及营养护理干预研究. 航空航天医学杂志 2016; 27: 664-665

5 闫平平, 路培霞, 席金川, 王飞飞. 个体化营养护理对胃癌患者术后恢复作用的影响. 心理医生 2015; 21: 172-177

6 徐忠法. 现代肛肠肿瘤外科学. 山东科学技术出版社, 1993

7 程丽华. 个体化护理对直肠癌前切除术后并发吻合口瘘的效果分析. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊 2015; 31: 230-231

8 雷娟, 金红梅, 刘娟, 黄永丽, 陆琳, 龙芳. 围术期营养支持护理对直肠癌根治术后患者机体功能恢复及情绪的改善. 结直肠肛门外科 2016; 7: 216-220

9 Bowles TL, Hu CY, You NY, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ. An individualized conditional survival calculator for patients with rectal cancer. Dis Colon Rectum 2013; 56: 551-559 [PMID: 23575393 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827bd287]

10 张克桂. 个体化护理对直肠癌前切除术后并发吻合口瘘的愈合效果. 国际护理学杂志 2015; 38: 736-737

11 Anderin K, Gustafsson UO, Thorell A, Nygren J. The effect of diverting stoma on postoperative morbidity after low anterior resection for rectal cancer in patients treated within an ERAS program. Eur J Surg Oncol 2015; 41: 724-730 [PMID: 25908011 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.234]

12 郑丹. 个体化健康教育改善直肠癌患者术后生存质量的效果分析. 医药 2017; 5: 128-128

13 Gagnon B, Murphy J, Eades M, Lemoignan J, Jelowicki M, Carney S, Amdouni S, Di Dio P, Chasen M, Macdonald N. A prospective evaluation of an interdisciplinary nutrition-

rehabilitation program for patients with advanced cancer. *Curr Oncol* 2013; 20: 310-318 [PMID: 24311946 DOI: 10.3747/co.20.1612]

14 廖萍, 张红菊, 冯毅, 唐运兰. 加速康复外科护理对

15

直肠癌患者术后康复与营养状况的影响. *中国肿瘤临床与康复* 2017; 6: 231-234

吉章英. 早期肠内营养与护理在腹腔镜直肠癌术后的应用. *医疗装备* 2015; 205: 172-173

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



## 下消化道出血常见病因的单中心报告

郭秀丽, 姚士伟, 崔培林, 徐有青

### 背景资料

下消化道出血是指发生于十二指肠空肠移行处屈氏韧带以下的消化道出血, 可发生于小肠、结肠、直肠及肛管等部位。主要的诊断手术主要有: 结肠镜检查、胶囊内镜检查、小肠镜检查、小肠造影、DSA、强化CT检查、术中肠镜及外科手术探查等。消化道疾病及全身性疾病均可引起下消化道出血。引起下消化道出血的疾病有很多, 常见的消化系统疾病有: 肠道肿瘤、肠道炎症性疾病、息肉、血管病变、肠道憩室、肠道溃疡等。

郭秀丽, 姚士伟, 崔培林, 徐有青, 首都医科大学附属北京天坛医院消化内科 北京市 100050

郭秀丽, 副主任医师, 主要从事消化内科常见疾病诊治的研究。

作者贡献分布: 此课题由徐有青与郭秀丽设计; 病例资料统计由姚士伟操作完成; 统计分析由崔培林完成; 论文写作由郭秀丽完成。

通讯作者: 徐有青, 主任医师, 100050, 北京市东城区天坛西里6号, 首都医科大学附属北京天坛医院消化内科。youqingxu@bjtjty.com.cn

收稿日期: 2017-05-03

修回日期: 2017-06-29

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-08-28

### Single center analysis of clinical etiology of lower gastrointestinal bleeding

Xiu-Li Guo, Shi-Wei Yao, Pei-Lin Cui, You-Qing Xu

Xiu-Li Guo, Shi-Wei Yao, Pei-Lin Cui, You-Qing Xu, Department of Gastroenterology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to: You-Qing Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, 6 Tiantan Xili, Dongcheng District, Beijing 100050, China. youqingxu@bjtjty.com.cn

Received: 2017-05-03

Revised: 2017-06-29

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-08-28

### Abstract

#### Aim

To investigate the common causes of lower gastrointestinal bleeding.

### METHODS

Four hundred and ten lower gastrointestinal bleeding patients were treated at Beijing Tiantan Hospital from September 2010 to September 2016, of whom 307 had the definite causes of bleeding identified by colonoscopy. The causes were analyzed statistically based on age group.

### RESULTS

There were 88 (28.7%) cases of colorectal cancer, 80 (26.1%) cases of colorectal polyps, 60 (19.5%) cases of ischemic colitis, 40 (13.0%) cases of ulcerative colitis, and 19 (6.0%) cases of chronic colitis. Among the 88 cases of colorectal cancer, 31 belonged to the young group and 57 belonged to the elderly group, and there was a significant difference between the two age groups. Among the 40 patients with ulcerative colitis, 28 belonged to the young group and 12 belonged to the elderly group.

### CONCLUSION

Colorectal cancer, colorectal polyps, ischemic colitis, and ulcerative colitis are the most common causes of lower gastrointestinal bleeding. The etiology is different according to different age groups.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lower gastrointestinal bleeding; Cause; Colorectal cancer; Ulcerative colitis

Guo XL, Yao SW, Cui PL, Xu YQ. Single center analysis of clinical etiology of lower gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2220-2223 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2220.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i24.2220>

### 同行评议者

范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 石定, 主任医师, 浙江省杭州市余杭区第一人民医院消化内科

## 摘要

## 目的

探讨下消化道出血的常见病因。

## 方法

收集北京天坛医院消化内科内镜中心2010-09/2016-09的410例下消化道出血患者, 其中307例患者通过结肠镜发现了出血的原因。用统计学方法进行分析不同年龄组的病因构成差异。

## 结果

下消化道出血的病因依次为大肠癌88例(28.7%), 大肠息肉80例(26.1%), 缺血性结肠炎60例(19.5%), 溃疡性结肠炎40例(13.0%)慢性大肠炎19例(6%)。88例大肠癌, 中青年组为31例(31/160), 老年组为57例(57/147), 差异有统计学差异( $P<0.05$ )。40例溃疡性结肠炎中, 中青年组为28例(28/160), 老年组为12例(12/147)。

## 结论

大肠癌、大肠息肉、缺血性结肠炎、溃疡性结肠炎是下消化道出血最常见的病因。年龄组不同, 病因构成重点不同。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 下消化道出血; 病因; 大肠癌; 溃疡性结肠炎

**核心提要:** 下消化道出血是消化内科常见病, 多发病, 其中15%出现威胁生命的大出血, 总体病死率约2%-4%, 了解下消化道出血的常见病因以及处理十分重要。本文就北京天坛医院单中心近6年的临床资料进行回顾性分析发现常见原因为肠癌、息肉、缺血性结肠炎、溃疡性结肠炎、急性肠道感染。老年组和中青年组之间有差别, 下消化道出血结肠镜检查时, 需提高警惕。

郭秀丽, 姚士伟, 崔培林, 徐有青. 下消化道出血常见病因的单中心报告. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2220-2223  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2220.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2220>

## 0 引言

下消化道出血是消化内科常见病, 多发病, 约21%胃肠道出血患者是下消化道来源的出血<sup>[1]</sup>。

据统计, 从30岁至90岁, 下消化道出血发生率可升高约200倍, 1%-2%需要急诊入院治疗, 其中15%出现威胁生命的大出血, 5%需要急诊手术, 总体病死率约2%-4%<sup>[2]</sup>。因此了解下消化道出血的常见病因以及处理, 十分重要。结肠镜检查有助于提高病变检出率, 当发现活动性出血病灶时还可以同时行内镜下止血治疗, 也为急诊外科手术提供了依据, 有助于降低病死率<sup>[3,4]</sup>。本文就北京天坛医院单中心近6年的临床资料进行回顾性分析, 研究下消化道出血的临床病因, 对之后的工作有一定的临床指导意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收录2010-09/2016-09医院收治的下消化道出血410例患者, 共有370例纳入研究。其中307例通过结肠镜发现出血原因, 男性167例, 女性140例, 其中中青年组(20-59岁)160例, 老年组(>60岁)147例。

## 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: 为暗红色血便、鲜血便或脓血便、黑便或大便潜血阳性; 全部病例接受结肠镜检查前均经胃镜检查排除上消化道病变所致出血接受结肠镜检查。排除标准: 那些因严重心肺疾患、昏迷等难以耐受或痴呆、精神障碍难以配合内镜检查的病例。

**1.2.2 检查:** 全部患者均采用Pentax电子结肠镜检查, 检查前口服复方聚乙二醇电解质139.12 g, 出现稀水样腹泻后, 经结肠镜检查。经结肠镜检查, 出血量大需行急诊肠镜检查或有不全肠梗阻保守治疗后的患者多次灌肠后行结肠镜检查。

**统计学处理** 采用SPSS19.0软件进行数据处理, 各组计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 结肠镜完成情况** 接受肠镜检查的下消化道出血的307例患者, 除30例患者因新生物阻塞肠道未能继续进镜外, 其余肠镜检查均到达回盲部。307例经结肠镜检查找到了出血的病因, 占89%。

**2.2 总体病因分析** 307例结肠镜患者的病因分析疾病种类包括结肠癌、息肉、缺血性结肠炎、溃疡性结肠炎、慢性结肠炎、急性肠道感染、肛周疾病、憩室、放射性肠炎、克隆

## □研究前沿

下消化道出血的病因复杂, 究其原因可能与下消化道出血由其结构冗长, 诊断和治疗也更为困难。关于下消化道出血的病因, 在国内外的报道均有一定差异。国内有报道认为最常见的下消化道出血的病因依次为结直肠癌、大肠息肉、结肠炎、肛周疾病、炎症性肠病。而国外相关报道认为, 最常见的病因依次为: 肠道憩室、缺血性肠病、肛周疾病。

## □相关报道

缺血性肠病, 多见于60-70岁的老年人, 缺血性肠病最常见的症状为腹痛, 其次为便血、大便习惯改变、肠梗阻等, 由于其缺乏典型的临床表现, 且早期及轻症患者症状不明显, 且与多种疾病鉴别困难, 故误诊率较高。

应用要点

本文分析近6年下消化道出血的情况,总结了不同年龄组常见病因的分布情况,希望能够指导临床。

表 1 下消化道出血前五位病因在中青年组和老年组的构成比资料

病因	n	中青年组	老年组	P值
大肠癌	88	31(31/160)	57(57/147)	<0.01
结肠息肉	80	30(30/160)	50(50/147)	<0.05
缺血性结肠炎	60	26(26/160)	34(34/147)	<0.05
溃疡性结肠炎	40	28(28/160)	12(12/147)	<0.01
慢性结肠炎	19	14(14/160)	15(15/147)	>0.05

恩病、血管畸形、肠结核。排在前5名的疾病为肠癌、息肉、缺血性结肠炎、溃疡性结肠炎、急性肠道感染。具体构成情况如下结肠癌: 88例, 乙状结肠癌48例, 横结肠癌23例, 升结肠癌12例, 直肠癌15例。结肠息肉80例, 多发息肉70例, 单发息肉10例, 其中管状腺瘤15例, 绒毛管状腺瘤10例, 绒毛腺瘤30例, 炎性息肉、增生性息肉25例, 缺血性结肠炎60例, 降结肠40例, 乙状结肠12例, 乙状结肠+降结肠8例。溃疡性结肠炎: 40例, 累及部位直肠15例, 左半结肠10例, 全结肠5例。慢性结肠炎19例, 累及部位乙状结肠8例, 回盲部6例, 降结肠5例。

2.3 不同年龄组与前5位病因构成关系 老年组下消化道出血的常见病因为: 大肠癌、结肠息肉、缺血性结肠炎。中青年组常见的病因为: 溃疡性结肠炎、结肠息肉、大肠癌。使用 $\chi^2$ 检验对于大肠癌在不同年龄组的构成情况进行比较, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ); 老年组明显高于中青年组。在溃疡性结肠炎方面, 中青年组的发生概率明显高于老年组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。缺血性结肠炎、结肠息肉, 在老年组大发生概率高于中青年组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表1)。

3 讨论

下消化道出血的定义及病因: 下消化道出血是指发生于十二指肠空肠移行处屈氏韧带以下的消化道出血, 可发生于小肠、结肠、直肠及肛管等部位。下消化道出血的病因复杂, 究其原因可能与下消化道出血由其结构冗长, 诊断和治疗也更为困难。主要的诊断手术主要有: 结肠镜检查、胶囊内镜检查、小肠镜检查、小肠造影、DSA、强化CT检查、术中肠镜及外科手术探查等。消化道疾病及全身性疾病均可引起下消化道出血。引起下消化道出血的疾病有很多, 常见的消化道疾病有: 肠道肿瘤、肠道炎症性疾病、息肉、血管病变、肠道憩

室、肠道溃疡等。但是随着新的内镜技术(胶囊内镜及小肠镜)的发展, 提出了新的分类方法: 上、中、下消化道出血, 将小肠出血从下消化道出血中独立, 称为中消化道出血。本文中下消化道出血是指按照新的分类方法上的下消化道出血, 不包括小肠出血。关于下消化道出血的病因, 在国内外的报道均有一定差异。国内有报道<sup>[5,6]</sup>认为最常见的下消化道出血的病因依次为结直肠癌、大肠息肉、结肠炎、肛周疾病、炎症性肠病。而国外相关报道<sup>[7-9]</sup>认为, 最常见的病因依次为: 肠道憩室、缺血性肠病、肛周疾病。这种差异可能与种族、饮食习惯、生活环境、生活方式等因素有关。在本文中常见的下消化道出血的病因为大肠癌, 占总下消化道出血的28%, 与国内大多数研究的结果一致。在年龄分布方面, 大肠癌仍以老年人多见, 差异有统计学意义。这就提示我们需对老年人的下消化道出血提高警惕, 行结肠镜检查时, 应该仔细、全面, 避免漏诊结肠癌, 提高结肠癌的诊断率<sup>[10-12]</sup>。

出血原因及机制分析: 近几年, 随着结肠镜的普查以及人们生活方式的改变, 结肠息肉的诊断率日益提高, 结直肠息肉是结直肠黏膜过度生长产生的新生物, 是消化系统的常见病之一。主要临床症状为: 腹痛、腹胀、便血、大便性状改变等, 最常见的发病部位为直肠、乙状结肠及横结肠, 根据病理可分为腺瘤样息肉(包括管状腺瘤、绒毛状腺瘤、混合状腺瘤)、炎性息肉、增生性息肉, 其中发病率最高的为腺瘤样息肉, 结肠腺瘤型息肉已被认为是结肠癌的重要病变。结肠腺瘤-结肠癌序贯学说已被广泛接受, 分子生物学研究也证明了这一点。文献报道腺瘤型息肉癌变率在3%-27%, 绒毛状腺瘤癌变率最高, 其次是管状绒毛状腺瘤, 及时切除结肠息肉对结肠癌的二级预防有重要意义, 因此在下消化道出血的患者中, 也应该提高息肉的诊断率, 为进一步降



低结肠癌的发生有一定的临床意义. 缺血性肠病是指小肠和/或结肠因为血供不足而导致的肠道损害, 主要是由于肠系膜上动脉狭窄、闭塞或肠系膜上静脉血栓形成所致, 多见于60-70岁的老年人, 常合并动脉粥样硬化相关性疾病, 可分为急性肠系膜缺血、慢性肠系膜缺血、缺血性结肠炎3种, 缺血性肠病最常见的症状为腹痛, 其次为便血、大便习惯改变、肠梗阻等, 由于其缺乏典型的临床表现, 且早期及轻症患者症状不明显, 且与多种疾病鉴别困难, 故误诊率较高<sup>[13,14]</sup>. 缺血性肠病病情发展迅速, 常迅速恶化, 如不及时诊治, 病死率极高, 故早期诊断尤为重要. 缺血性肠病的内镜下主要表现为肠道黏膜不同程度的充血、水肿、糜烂及溃疡、血管网模糊, 多沿结肠纵轴分布, 病变多呈节段性分布, 与正常黏膜分界常常较清. 本研究发现缺血性结肠炎是老年组下消化道出血的第3大病因, 分析原因可能与老年人基础疾病较多如高血压、动脉硬化、糖尿病等容易引起肠系膜动脉血流下降以及老年人中便秘、肠动力差的复合因素所致, 缺血性结肠炎的好发部位为左半结肠尤其是脾区附近, 这与结肠的供血解剖特点有关. 值得提出的是在中青年组中也有病例发生, 分析原因主要是全身血流动力学的改变以及肝硬化等原因有关, 可纠正因素明确, 治疗效果好. 溃疡性结肠炎是一类慢性非特异性肠道炎性疾病, 病因及发病机制尚未明确, 目前认为是环境、免疫、感染、遗传等多种因素相互作用的结果. 内镜下改变主要表现为: 黏膜粗糙, 弥漫性的充血和水肿, 血管纹理模糊甚至消失, 可附有脓性分泌物, 病变严重处可有弥漫性的糜烂和溃疡形成, 慢性病变可形成炎性假息肉, 结肠袋变钝甚至消失<sup>[15,16]</sup>. 本研究显示溃疡性结肠炎起中青年组消化道出血的最主要的病因, 明显高于老年组, 差异有统计学意义.

总之, 经过我们单中心的下消化道出血资料分析, 下消化道出血常见的病因为肠癌、息肉、缺血性结肠炎、溃疡性结肠炎、急性肠

道感染. 老年组和中青年组之间有差别. 在下消化道出血的结肠镜检查时, 需提高警惕.

#### 4 参考文献

- Jang BI. Lower gastrointestinal bleeding: is urgent colonoscopy necessary for all hematochezia? *Clin Endosc* 2013; 46: 476-479 [PMID: 24143306 DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.476]
- 钟芸诗, 姚礼庆. 结肠镜在急性下消化道出血诊断中的作用价值. *中国内镜杂志* 2001; 7: 34
- Niikura R, Nagata N, Shimbo T, Sakurai T, Aoki T, Moriyasu S, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Yamada A, Hirata Y, Koike K, Akiyama J, Uemura N. Adverse Events during Bowel Preparation and Colonoscopy in Patients with Acute Lower Gastrointestinal Bleeding Compared with Elective Non-Gastrointestinal Bleeding. *PLoS One* 2015;10: e0138000 [PMID: 26368562 DOI: 10.1371/journal.pone.0138000]
- Strate LL, Ghalnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 755 [PMID: 27151132 DOI: 10.1038/ajg.2016.155]
- Li G, Ren J, Wang G, Wu Q, Gu G, Ren H, Liu S, Hong Z, Li R, Li Y, Guo K, Wu X, Li J. Prevalence and risk factors of acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e804 [PMID: 25984665 DOI: 10.1097/MD.0000000000000804]
- 傅长来, 蒋丹斌, 张汉仁. 下消化道出血型309例病因分析. *疑难病杂志* 2003; 2: 228
- 于皆平. 大肠镜的临床应用进展. *中华消化内镜杂志* 1998; 15: 259
- 杨姝. 肠镜在老年性下消化道出血及肠癌中的临床诊断价值分析. *中外医疗* 2014; 23: 73-74
- Kim HH, Kim SE, Cho EJ. What can be the criteria of outpatientbased endoscopic resection for colon polyp? *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 493-498 [PMID: 25324921 DOI: 10.4253/wjge.v6.i10.493]
- 赵晓军, 李娜, 王海红, 李爱琴, 王昕, 谢惠, 余东亮, 盛剑秋. 急诊结肠镜在急性下消化道出血诊断及治疗中的应用价值. *胃肠病学和肝病学杂志* 2012; 21: 730-732
- 马娟, 邓卫平, 曾志刚, 刘婉薇, 王启仪, 沙卫红. 938例下消化道出血的临床病因分析. *中华急诊医学杂志* 2014; 23: 1358-1361
- 董仕伦, 吴红学. 下消化道出血的诊断及处理策略. *腹部外科* 2010; 23: 134-135
- 姚国鹏, 黄宏春. 结肠镜诊治下消化道出血723例临床分析. *中国实用医刊* 2013; 40: 58-59
- 李银玲, 王炳元. 下消化道出血的诊断. *中国临床医生杂志* 2016; 44: 6-9
- 刘运平, 党君英. 急诊结肠镜检查对急性下消化道出血诊治的价值. *河南外科学杂志* 2012; 18: 29-30
- 梁冬生, 苏敏, 周丹丹. 下消化道出血的病因分析. *临床合理用药杂志* 2014; 7: 122-123

#### □同行评价

本文对消化科医生处理不同年龄结肠出血及分析发病原因, 提供一定的参考价值.

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



# 膳食干预对肥胖合并非酒精性脂肪性肝病儿童糖脂代谢的影响

盛俊霞, 章海华, 黄荣水

## 背景资料

随着人们生活水平的提高、生活方式及膳食结构的改变, 肥胖及非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)在儿童中的发病率显著上升。有资料显示, 肥胖儿童已占儿童总数的10%, 并以8%的速度逐年上升。儿童的膳食行为及膳食模式被认为是儿童肥胖及相关脂肪肝的关键因素, 膳食干预对于改善儿童肥胖至关重要。

盛俊霞, 章海华, 黄荣水, 杭州市余杭区第二人民医院护理部 浙江省杭州市 311121

盛俊霞, 主管护士, 主要从事儿童多发病常见病的护理研究。

作者贡献分布: 本课题由盛俊霞与章海华共同设计; 标本收集与管理由盛俊霞与章海华共同完成; 数据管理及统计由黄荣水完成; 论文撰写由盛俊霞与黄荣水完成。

通讯作者: 盛俊霞, 主管护士, 311121, 浙江省杭州市余杭区余杭街道安乐路80号, 杭州市余杭区第二人民医院护理部。shengjunxia@yhdeyy.com

收稿日期: 2017-07-04

修回日期: 2017-07-17

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-08-28

## Effect of dietary intervention on glycolipid metabolism in obese children with nonalcoholic fatty liver disease

Jun-Xia Sheng, Hai-Hua Zhang, Rong-Shui Huang

Jun-Xia Sheng, Hai-Hua Zhang, Rong-Shui Huang, Department of Nursing, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun-Xia Sheng, Nurse-in-Charge, Department of Nursing, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, 80 Anle Road, Yuhang Street, Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. shengjunxia@yhdeyy.com

Received: 2017-07-04

Revised: 2017-07-17

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-08-28

## 同行评议者

严同, 主治医师, 成都市第三人民医院内分泌代谢病科

## Abstract

### AIM

To investigate the changes in glycolipid metabolism in obese children with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the effect of dietary intervention on glycolipid metabolism.

### METHODS

Ninety-seven obese children with NAFLD were included in an experimental group and 49 healthy children were selected as a control group. The levels of glucose metabolism indexes (fasting, 30-min, 1-h, and 2-h blood glucose and insulin), lipid metabolism indexes [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL-C), and high-density lipoprotein (HDL-C)], body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), and liver enzymes [alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST)] were compared between the two groups. Children in the experiment group were given dietary intervention for 6 mo. The changes in glucose metabolism indexes, lipid metabolism indexes, and BMI were compared before and after intervention.

### RESULTS

Eighty-five patients completed the study. The levels of TC, TG, LDL-C, serum insulin, and homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) at the four time points were significantly higher in the experiment group than in the control group ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ), while the level of serum HDL-C in the experiment group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After

intervention, the levels of TG, TC, LDL-C, serum insulin and HOMA-IR at three time points (30 min, 1 h, and 2 h), BMI, WHR, and liver enzymes (ALT and AST) decreased significantly ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), while the level of serum HDL-C increased significantly ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Obese children with NAFLD have obvious glycolipid metabolic disorders. Dietary intervention can improve glycolipid metabolism, BMI and liver enzymes in obese children with NAFLD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dietary intervention; Obese children; Nonalcoholic fatty liver disease; Lipid metabolism; Insulin resistance

Sheng JX, Zhang HH, Huang RS. Effect of dietary intervention on glycolipid metabolism in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2224-2229 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2224.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2224>

## 摘要

### 目的

观察肥胖合并非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)儿童糖脂代谢的变化及膳食干预对其的影响。

### 方法

选择2015-03/2016-12肥胖合并NAFLD儿童97例及健康体检儿童49例, 比较2组儿童糖代谢指标[空腹、餐后30 min、1、2 h血糖及胰岛素水平、胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)、脂代谢指标水平血清胆固醇(cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein, HDL-C)、体质量指标(body mass index, BMI)、腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)]。患儿组进行膳食干预6 mo, 比较干预前后患儿糖、脂代谢指标、体质量指标及肝酶指标(谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平的变化。

## 结果

最终有85例患儿完成了本研究。患儿组脂代谢指标(血清TC、TG、LDL-C水平)、各时间点胰岛素水平及HOMA-IR均明显高于健康对照组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 而血清HDL-C则明显低于健康对照组( $P < 0.05$ )。干预后, 患儿的餐后30 min、1、2 h胰岛素、HOMA-IR、血清TC、TG、LDL-C水平、体质量指标(BMI、WHR)及肝酶指标(ALT、AST水平)均较干预前明显下降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 而血清HDL-C水平则明显上升( $P < 0.05$ ), 干预后空腹胰岛素水平较干预前差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 结论

肥胖合并NAFLD患儿存在明显的糖脂代谢紊乱, 膳食干预对其体质量指数、糖脂代谢及肝酶指标均有一定的改善作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 膳食干预; 儿童肥胖; 非酒精性脂肪性肝病; 血脂; 胰岛素抵抗

核心提要: 肥胖及非酒精性脂肪性肝病是儿童代谢综合征的重要组成部分, 是严重威胁儿童身心健康的社会问题。本研究显示, 肥胖合并非酒精性脂肪性肝病患儿存在明显的糖脂代谢紊乱, 膳食干预对其体质量指数、糖脂代谢及肝酶指标均有一定的改善作用。

盛俊霞, 章海华, 黄荣水. 膳食干预对肥胖合并非酒精性脂肪性肝病儿童糖脂代谢的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(24): 2224-2229 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2224.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2224>

## 0 引言

近年来, 随着人们生活水平的提高、生活方式及膳食结构的改变, 肥胖及非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)在儿童中的发病率显著上升。有资料<sup>[1]</sup>显示, 肥胖儿童已占儿童总数的10%, 并以8%的速度逐年上升。NAFLD是儿童最主要的肝脏疾病, 肥胖和NAFLD作为代谢综合征的重要组份, 是向糖尿病、高血压、高脂血症等进展的重要危险因素。已有研究<sup>[2]</sup>发现, 肥胖合并NAFLD儿

## 研究前沿

国内膳食干预在肥胖症患儿中的应用有较多报道, 但其对肥胖合并脂肪肝患儿糖脂代谢的影响仍鲜有报道。

## 相关报道

国内外从不同角度包括儿童肥胖趋势、基因突变与膳食模式相关性、儿童肥胖食物成瘾理论、儿童期细胞增殖型肥胖等方面报道了膳食与儿童肥胖的关系, 对于膳食干预在肥胖儿童的应用提供了较强理论依据。



**创新点**

本研究采用患儿干预前后的自身对照, 着重观察干预前后患儿的糖脂代谢变化。结果显示, 肥胖合并NAFLD患儿存在明显的糖脂代谢紊乱, 膳食干预对其体重指数、糖脂代谢及肝酶指标均有一定的改善作用。

童存在明显的糖脂代谢紊乱, 是其发病的重要机制。目前, 膳食干预仍然是防治儿童肥胖及NAFLD的重要手段<sup>[3]</sup>, 但膳食干预对其糖脂代谢的影响国内外仍鲜有报道。本研究通过观察合理膳食干预对肥胖合并NAFLD儿童糖脂代谢的影响, 旨在为其提供理论和实验依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2015-03/2016-12杭州市余杭区第二人民医院儿科或内分泌科就诊的肥胖合并NAFLD儿童97例, 其中男52例, 女性45例, 年龄6-14岁, 平均年龄 $10.18 \pm 1.09$ 岁。终有85例患儿完成了本研究, 脱落12例(7例患儿干预过程中配合不佳退出研究, 5例患儿失访。12例患儿中, 男性7例, 女性5例)。试剂材料: 美国Amresco公司提供的(批号为YB-10069)空腹胰岛素试剂盒; 宁波亚太生物技术有限责任公司提供的空腹血糖试剂盒(批号为050301); 由山东博科生物产业有限公司提供生化试剂盒(产品批号A135464)。

### 1.2 方法

**1.2.1 入组标准:** (1)符合2012年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组制定的《中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议》关于中心性肥胖的诊断标准: 腰围身高比男童 $>0.48$ , 女童 $>0.46$ <sup>[4]</sup>; (2)同时符合中华医学会儿科学分会脂肪肝病酒精肝学组制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》中NAFLD的临床诊断标准<sup>[5]</sup>; (3)患儿家属签署知情同意书。排除标准: (1)合并有病毒性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝炎的患儿; (2)有精神疾病不能正常交流的患儿; (3)除外药物性肥胖患儿; (4)严重心、肝、肾疾病患儿。选择同期在杭州市余杭区第二人民医院就诊的49例健康患儿作为对照组, 均无中心性肥胖及NAFLD, 排除标准同患者组。其中男27例, 女22例, 平均年龄 $11.32 \pm 1.18$ 岁。经 $\chi^2$ 检验及 $t$ 检验, 2组受试者性别构成比及年龄均无显著性意义( $P>0.05$ )。本研究未常规设置NAFLD患儿的空白对照组进行对比, 主要考虑研究时间较长, 影响因素较多而不易控制, 故本研究采用患儿干预前后的自身对照, 着重观察干预前后患儿的糖脂代谢变化。

**1.2.2 干预:** 入组患者按照《中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议2012版》<sup>[4]</sup>中肥胖防

治原则, 以行为矫正及饮食调整为主要手段进行膳食干预, 干预时间为6 mo。对照组不采取任何干预措施, 仅入组时抽取静脉血用于相关指标测定。

(1)饮食调整: 通过家庭访谈的形式调查出患儿不健康的饮食结构及饮食方式, 针对性的解决问题改变饮食行为, 并根据《建议》<sup>[4]</sup>制定适合儿童生长发育的个体化食谱, 食谱的食物构成应多样化, 注意荤素及粗细搭配, 3餐主食以米饭、面食为主, 并保证鱼、肉、奶、豆类和蔬菜的均衡摄入。2餐之间应间隔4-5 h; 避免频繁多餐进食过量食物。鼓励家庭就餐, 尽量避免在学校食堂及家庭以外的餐馆进餐。控制全天总热量摄入, 按照全天总能量分配3餐的比例, 如早餐约占30%。午餐约占40%, 晚餐约占30%; 并保证蛋白质、维生素、矿物质的充足供应。推荐患儿选择的食物有: 鱼肉、蛋类、牛奶、蔬菜、牛肉、家禽类、豆制品、饮品如白开水、不加糖或少糖的果汁等。患儿应避免进食的食物: 膨化食品、油炸食物、烧烤、巧克力、方便面、肥肉、甜品、黄油、奶油、薯片、西式快餐、碳酸饮料等; (2)行为矫正: 主要以家长为主导, 引导患儿形成健康的饮食习惯, 培养健康的饮食行为。如鼓励患儿尝试进食各种各样的食物, 避免偏食挑食, 让患儿参与食材的选购、制作、烹饪及分配过程, 使患儿对各类食物产生感性认识, 并向患儿初步介绍食物及营养知识, 让患儿形成健康的饮食观念。同时家长以身作则, 用健康的饮食行为为患儿做表率。家长在整个干预过程中要对患儿的日常行为进行监督, 如每天看电视电脑的时间、每月在外就餐的次数、每周和饮料的次数等, 鼓励患儿多做有氧运动。

**1.2.3 观察指标及方法:** 所有入组对象于入组当日或次日清晨8-10点空腹抽取肘静脉血10 mL, 置于EP管室温下放置1 h后,  $4^{\circ}\text{C}$  5000 r/min离心8 min, 去上清液后取血清置 $-70^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存, 用于相关指标测定。(1)糖代谢指标测定: 空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)及餐后30 min、1、2 h胰岛素测定采用放射免疫法测定; 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及餐后30 min、1、2、3 h血糖采用葡萄糖氧化酶法测定; 胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)采用稳态模型评价法:  $(\text{FPG} \times \text{FBI})/22.5$ ; (2)脂代谢指标肝

表 1 2组儿童脂代谢指标的比较 (mean ± SD, mmol/L)

分组	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照组	49	4.16 ± 0.08	1.03 ± 0.09	1.77 ± 0.38	2.69 ± 1.07
患儿组	85	7.19 ± 0.24 <sup>b</sup>	2.92 ± 1.12 <sup>b</sup>	1.05 ± 0.18 <sup>a</sup>	4.78 ± 1.16 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组. TC: 血清胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

表 2 2组儿童不同时间胰岛素水平及HOMA-IR的比较 (mean ± SD, mIU/L)

分组	n	空腹	30 min	1 h	2 h	HOMA-IR
对照组	49	3.12 ± 0.37	5.11 ± 0.67	4.52 ± 0.60	3.78 ± 1.13	2.75 ± 0.49
患儿组	85	4.79 ± 1.02 <sup>a</sup>	5.99 ± 1.08 <sup>a</sup>	5.15 ± 0.20 <sup>a</sup>	4.69 ± 1.33 <sup>a</sup>	7.84 ± 1.15 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组. HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数.

表 3 患儿干预前后脂代谢指标的比较 (mean ± SD, mmol/L)

时间	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
干预前	97	7.19 ± 0.24	2.92 ± 1.12	1.05 ± 0.18	4.78 ± 1.16
干预后	85	5.33 ± 0.16 <sup>a</sup>	1.68 ± 0.94 <sup>a</sup>	1.71 ± 0.23 <sup>a</sup>	3.03 ± 1.45 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 干预前. TC: 血清胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇.

酶指标测定: 血清胆固醇(cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein, HDL-C)及谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平水平采用贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析系统进行检测; (3) 体质量指数(body mass index, BMI)及腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR): 由经过培训的护理测量受试者身高、体质量、腰围、臀围以减少试验误差. 腰围按照世界卫生组织推荐的肋骨下缘与髂嵴最高点连线中点作为测量点, 臀围以耻骨联合和背后臀大肌最凸处为测量点. 所有受试者均脱鞋、免冠、仅穿内衣, 取站立位在平静呼气状态下, 用软尺水平环绕测量部位, 松紧适度, 测量过程中嘱受试者避免吸气, 并保持软尺各部分处于水平位, 分别以kg、cm为单位记录, 数据精确到0.1 kg或0.1 cm( $BMI = \text{体质量} / \text{身高}^2$ ,  $WHR = \text{腰围} / \text{臀围}$ ).

**统计学处理** 采用SPSS13.0软件进行统计

学处理, 计量资料以mean ± SD表示, 数据行正态分布检验及方差齐性检验, 对服从正态分布的数据, 经方差齐性检验后采用 $t$ 检验, 对不服从正态分布的数据(FINS、HOMA)取对数值转为正态分布后采用方差分析,  $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 2组儿童糖脂代谢指标比较** 患儿组脂代谢指标(血清TC、TG、LDL-C水平)各时间点胰岛素水平及HOMA-IR均明显高于健康对照组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 而血清HDL-C则明显低于健康对照组( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义(表1, 2).

**2.2 干预前后患儿糖脂代谢指标变化情况** 经膳食干预后, 患儿的糖代谢指标(餐后30 min、1、2 h胰岛素、HOMA-IR)、脂代谢指标(血清TC、TG、LDL-C水平)、体质量指标(BMI、WHR)、肝酶指标(ALT、AST)均较干预前明显下降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 而血清HDL-C水平则明显上升( $P < 0.05$ ), 干预后空腹胰岛素水平较干预前差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表3-5).

### 应用要点

以家庭为整体、家长为引导的膳食干预模式是控制儿童肥胖、改善脂肪肝临床指标行之有效和切实可行的途径, 值得推广应用.

**■名词解释**  
代谢综合征(MS): 一组多种代谢异常集聚于同一机体的疾病, 其核心是胰岛素抵抗, 包括高三酰甘油血症、高密度脂蛋白血症、糖耐量异常、血压升高、脂肪肝和中心型肥胖。

表 4 患儿干预前后不同时间胰岛素水平及HOMA-IR的比较 (mean ± SD, mIU/L)					
分组	n	空腹	30 min	1 h	2 h
对照组	97	4.79 ± 1.02	5.99 ± 1.08	5.15 ± 0.20	3.78 ± 1.13
患儿组	85	4.08 ± 1.21	4.23 ± 1.35 <sup>a</sup>	5.15 ± 0.20 <sup>a</sup>	4.32 ± 0.55 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 干预前. HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数.

表 5 患儿干预前后体质量指标及HOMA-IR的比较						
分组	<i>n</i>	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	WHR	HOMA-IR	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照组	97	29.30 ± 1.79	0.94 ± 0.10	7.84 ± 1.15	62.15 ± 7.23	60.26 ± 8.10
患儿组	85	23.25 ± 2.03 <sup>b</sup>	0.66 ± 0.08 <sup>a</sup>	4.22 ± 1.73 <sup>b</sup>	37.41 ± 5.55 <sup>b</sup>	39.56 ± 4.31 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 干预前. BMI: 体质量指数; WHR: 腰臀比; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

3 讨论

肥胖及NAFLD是儿童代谢综合征的重要组成部分, 是诱导形成糖尿病、心脑血管疾病的重要危险因素, 是严重威胁儿童身心健康的社会问题. 积极防治肥胖及NAFLD具有重要的临床意义. 过多热量的摄入依然被认为是引起肥胖和NAFLD的主要膳食因素<sup>[6,7]</sup>, 高热量高脂膳食超过机体的需求时, 机体对脂肪的调节能力减退, 造成脂代谢异常引起肥胖, 过多的脂肪加重肝脏代谢负担, 在肝脏堆积而形成脂肪肝. 此外, 肥胖可加重胰岛负担, 使胰岛功能减退, 产生高胰岛素血症及胰岛素抵抗, 诱发糖尿病. 本研究中, 患者组儿童脂代谢指标(血清TC、TG、LDL-C水平)各时间点胰岛素水平及HOMA-IR均明显高于健康对照组, 而血清HDL-C则明显低于健康对照组, 提示肥胖合并NAFLD患儿存在明显的糖脂代谢紊乱, 这与国内外学者的研究<sup>[2,8]</sup>相一致.

儿童的膳食行为及膳食模式被认为是儿童肥胖及相关脂肪肝的关键因素, 但在成人肥胖中运用的较强烈的减肥方法并不适用于儿童, 而以行为矫正为基础的膳食干预依然被公认为有效手段. 目前, 国内膳食干预在肥胖症患儿中的应用有较多报道<sup>[1,3,9]</sup>, 但其对肥胖合并脂肪肝患儿糖脂代谢的影响仍鲜有报道. 本研究通过深入肥胖合并NAFLD患儿家庭, 分析其饮食方式和结构, 发现许多肥胖合并NAFLD患儿存在不良的饮食习惯, 如暴饮暴食、能量消耗较少的少动久坐、油脂及高

热量食物摄入过多而膳食纤维摄入较少等, 这是造成其肥胖及脂肪肝形成的重要因素<sup>[10]</sup>, 干预的目的是要患儿及家长意识到不良饮食习惯带来的危害, 逐渐摒弃发现的危险饮食行为, 并帮助其树立合适患儿的个体化健康饮食模式. 研究<sup>[11,12]</sup>发现, 家长是儿童饮食模式形成的关键, 其饮食习惯的形成与家长的营养知识、饮食态度和行为密切相关<sup>[13-15]</sup>. 家长的营养知识决定了家庭购买食物的种类和频率, 而家长错误的饮食习惯的观念是引发儿童肥胖的重要因素, 因此, 本研究干预过程中让患儿家长全程参与, 对患儿及家长进行宣教, 以家长为主导, 家长以身作则引导及监督患儿形成健康的饮食习惯, 培养健康的饮食行为. 此外, 本研究参照《中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议2012版》中推荐的饮食处方对肥胖合并NAFLD患儿进行膳食干预, 并通过减少静态活动时间, 如看电视、玩电子游戏等, 鼓励患儿多进行如跑步、跳绳等有氧运动等方式进行行为矫正. 结果发现, 干预后, 患儿的糖、脂代谢指标、体质量指标(BMI、WHR)及肝酶指标(ALT、AST)均较干预前明显下降( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), 而血清HDL-C水平则明显上升( $P<0.05$ ), 提示膳食干预对肥胖合并NAFLD儿童的体质量指数、糖脂代谢及脂肪肝临床指标均有一定的改善作用.

总之, 在家长的配合下对肥胖合并NAFLD患儿进行膳食干预可能是防治其肥胖及糖脂代谢异常、改善脂肪肝临床指标的有效途径.



本研究的不足之处在于, 限于研究的时间及经费, 未能在干预过程中对患儿进行年龄分层及不同性别的疗效对比, 且远期疗效尚不明确, 此外, 本研究未监测患儿干预前后的肝脏影像学或病理学情况(B超对儿童肝脏脂肪变性的阳性预测值仅为47%-62%, 不适用于儿童脂肪肝的诊断及分级<sup>[16]</sup>; 腹部CT的辐射问题不少家长顾虑; 肝脏穿刺活检的有创性等), 故仍需扩大样本量深入研究。

#### 4 参考文献

- 童方, 付童. 儿童肥胖与其膳食关系研究进展. 中国食物与营养 2013; 19: 82-84
- 于阿莉, 刘戈力, 杨菁岩, 郑荣秀, 鲍鹏丽, 高芳芳. 儿童肥胖非酒精性脂肪胰岛β细胞功能的研究. 天津医药 2012; 40: 1125-1127
- 张颖. 儿童肥胖型代谢综合征筛查和膳食纤维干预效果观察. 临床合理用药 2016; 9: 140-141
- 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中国儿童青少年代谢综合征定义和防治建议. 中华儿科杂志 2012; 50: 420-422
- 中华医学会肝病分会脂肪肝酒精肝学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病学和肝病杂志 2010; 18: 483-487
- 中国学生营养与健康促进会. 中国儿童少年营养与健康报告2011: 培养健康饮食行为, 促进儿童健康成长. 北京: 中国人口出版社, 2011: 5
- Anderson EL, Howe LD, Fraser A, Macdonald-Wallis C, Callaway MP, Sattar N, Day C, Tilling K, Lawlor DA. Childhood energy intake is associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Nutr* 2015; 145: 983-989 [PMID: 25788585 DOI: 10.3945/jn.114.208397]
- Salthouse TA. Effects of practice on a typing-like keying task. *Acta Psychol (Amst)* 1986; 62: 189-198 [PMID: 3766195 DOI: 10.1186/1476-511X-12-129]
- 张雯. 综合护理干预对社区学龄单纯性肥胖儿童减肥效果的影响. 护理研究 2011; 4: 1075-1076
- Zhang T, Cai L, Ma L, Jing J, Chen Y, Ma J. The prevalence of obesity and influence of early life and behavioral factors on obesity in Chinese children in Guangzhou. *BMC Public Health* 2016; 16: 954 [PMID: 27613102 DOI: 10.1186/s12889-016-3599-3]
- 赵国梁. 有氧运动和合理膳食干预对青少年肥胖型高血压患者的效果. 临床医药文献杂志 2016; 3: 3257-3258
- 刘西韶, 刘健宏, 陈侃, 李迎芳, 段铃. 肥胖儿童家长营养知识 - 态度 - 行为调查研究. 护理实践与研究 2011; 8: 3-5
- Morrison-Sandberg LF, Kubik MY, Johnson KE. Obesity prevention practices of elementary school nurses in Minnesota: findings from interviews with licensed school nurses. *J Sch Nurs* 2011; 27: 13-21 [PMID: 20966488 DOI: 10.1177/1059840510386380]
- Minossi V, Pellanda LC. The "Happy Heart" educational program for changes in health habits in children and their families: protocol for a randomized clinical trial. *BMC Pediatr* 2015; 15: 19 [PMID: 25885095 DOI: 10.1186/s12887-015-0336-5]
- Gubbels JS, Kremers SPJ, Stafleu A, Vries SID, Goldbohm RA, Dagnelie PC, de Vries NK, van Buuren S, Thijs C. Association between parenting practices and children's dietary intake, activity behavior and development of body mass index: the KOALA Birth Cohort Study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011; 8: 18 [PMID: 21401954 DOI: 10.1186/1479-5868-8-18]
- Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 765-773 [PMID: 24090729 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.050]

#### □ 同行评价

本研究膳食干预对肥胖合并NAFLD儿童的治疗作用, 具有一定的临床实用性。

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



# 基于子午流注理论观察中药润肠膏穴位贴敷改善慢性阻塞性肺疾病患者便秘的疗效评价

陈婧

## 背景资料

便秘是临床常见病之一, 主要以排便困难或次数减少为特征, 多与其他疾病同时出现, 多见于中老年患者。发病机制可能与粪便的硬化或胃肠蠕动功能减弱有关。

陈婧, 义乌市中医医院呼吸科 浙江省义乌市 322000

陈婧, 主管护师, 主要从事呼吸内科疾病的护理工作。

作者贡献分布: 本文由陈婧独立完成。

通讯作者: 陈婧, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市北苑街道雪峰西路266号, 义乌市中医医院呼吸科。  
[chenchen090610@163.com](mailto:chenchen090610@163.com)

收稿日期: 2017-07-03

修回日期: 2017-07-14

接受日期: 2017-07-17

在线出版日期: 2017-08-28

## Curative effect of Ziwu Liuzhu theory-based acupoint application of Runchang Gao on constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Jing Chen

Jing Chen, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Traditional Chinese Medicine Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jing Chen, Nurse-in-Charge, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Traditional Chinese Medicine Hospital, 266 Xuefeng West Road, Beiyuan Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. [chenchen090610@163.com](mailto:chenchen090610@163.com)

Received: 2017-07-03

Revised: 2017-07-14

Accepted: 2017-07-17

Published online: 2017-08-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the curative effect of Ziwu Liuzhu

theory-based acupoint application of Runchang Gao on constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

## METHODS

One hundred and four chronic obstructive pulmonary disease patients with constipation treated at our hospital from June 2015 to March 2017 were included and randomly divided into either a control group ( $n = 52$ ) or an observation group ( $n = 52$ ). Both groups were given oral Maren pills, and the observation group was additionally given Runchang Gao that was applied on the CV8 acupoint (once daily for 1 wk) based on the Ziwu Liuzhu theory. Clinical efficacy, symptoms, and adverse reactions were observed in the two groups.

## RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (92.30% vs 73.08%,  $P < 0.05$ ). The scores of constipation symptoms such as difficulty in defecation, defecation time, and defecation frequency were significantly reduced after treatment in both groups ( $P < 0.05$ ), and the reduction was more significant in the observation group than in the control group. After treatment, scores of respiratory symptoms such as cough, phlegm, wheezing, and rumbling were significantly improved in both groups ( $P < 0.05$ ), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group.

## CONCLUSION

Ziwu Liuzhu theory-based acupoint application

## 同行评议者

李康, 教授, 广东药学院药科学院药物分析教研室; 马赞, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学; 袁红霞, 研究员, 天津中医药大学;

of Runchang Gao can significantly improve constipation and respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients with constipation.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ziwu Liuzhu theory; Runchang Gao; Acupoint application; Chronic obstructive pulmonary disease; Constipation

Chen J. Curative effect of Ziwu Liuzhu theory-based acupoint application of Runchang Gao on constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(24): 2230-2234 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2230.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2230>

## 摘要

### 目的

基于子午流注理论观察中药润肠膏穴位贴敷对慢性阻塞性肺疾病患者便秘的疗效分析。

### 方法

选取2015-06/2017-03在义乌市中医医院呼吸科住院的104例慢性阻塞性肺疾病便秘患者作为研究对象,按照住院顺序编号,随机分为对照组和观察组,2组各52例。对照组给予口服麻仁丸,观察组在对照组基础上基于子午流注理论给予自制润肠膏敷贴于神阙穴,1次/d,连续治疗1 wk。观察患者临床疗效,临床症状变化和不良反应情况。

### 结果

治疗后观察组总有效率明显高于对照组(92.30% vs 73.08%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2组治疗后排便困难、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频度、腹胀等评分均较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组明显低于对照组。2组治疗后咳嗽、咯痰、喘息及啰音评分均较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组明显低于对照组。

### 结论

子午流注理论指导中药润肠膏穴位贴敷能改善慢性阻塞性肺疾病便秘患者的临床疗效和症状评分变化,值得临床推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 子午流注; 中药润肠膏; 穴位贴敷; 慢性阻塞性肺疾病; 便秘

**核心提要:** 本文通过子午流注理论指导中药润肠膏穴位贴敷能改善慢性阻塞性肺疾病便秘患者的临床疗效和症状评分变化,值得临床推广应用。

## 创新点

通过子午流注理论指导中药穴位贴敷,可丰富临床治疗便秘的治疗方法,有一定的使用价值。

陈婧. 基于子午流注理论观察中药润肠膏穴位贴敷改善慢性阻塞性肺疾病患者便秘的疗效评价. *世界华人消化杂志* 2017; 25(24): 2230-2234 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2230.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2230>

## 0 引言

便秘是临床常见病症之一,主要以排便困难或次数减少为特征,多与其他疾病同时出现,多见于中老年患者<sup>[1]</sup>。发病机制可能与粪便的硬化或胃肠蠕动功能减弱有关。临床治疗便秘的药物较多,主要是通过口服途径来调节肠道动力,促进排便。但是长期服药会对药物产生依赖性,减弱胃肠蠕动功能;另一方面对肝肾不良反应较大。子午流注是通过12个时辰反应人体12条经脉气血盛衰的一种学说,气血盈时而至为盛,过时而去为衰;同时通过经络气血的盛衰可反应相应脏腑的功能,能预测出某脏腑经络的气血在某个时辰的盛或衰<sup>[2]</sup>。而穴位贴敷疗法具有方便、简洁、无创等优点,其主要是通过中药的药理作用发挥疗效。因此我们根据子午流注理论采用自制润肠膏穴位贴敷对浙江省义乌市中医医院呼吸科52例慢性阻塞性肺疾病便秘患者进行治疗,疗效满意。现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2015-06/2017-03在浙江省义乌市中医医院呼吸科住院的104例慢性阻塞性肺疾病便秘患者作为研究对象,按照住院顺序编号,采用随机原则分为对照组和观察组,各52例。对照组男28例,女24例,年龄54-79岁,平均年龄63.9岁±10.2岁,病程0.5-9.0年,平均病程6.2年±3.6年;观察组男32例,女20例,年龄52-78岁,平均年龄64.7岁±10.5岁,病程0.6-10.0年,平均病程6.3年±3.5年。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 诊断标准:** 慢性阻塞性肺疾病诊断参考



应用要点

本文通过子午流注理论指导中药润肠膏穴位贴敷能改善慢性阻塞性肺疾病便秘患者的临床疗效和症状评分变化,值得临床推广应用。

表 1 2组患者临床疗效比较  $n(\%)$

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	16(30.77)	14(26.92)	8(15.38)	14(26.92)	38(73.08)
观察组	22(42.31)	16(30.77)	10(19.23)	4(7.69)	48(92.30) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组。

《内科学》<sup>[3]</sup>中标准;便秘诊断参照文献[4]中标准。症见排便次数减少、粪便量减少、粪便干结、排便费力等。

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)均符合上述诊断标准者; (2)患者或家属均得到同意者; (3)年龄52-78岁; (4)均经医院伦理委员会批准。排除标准: (1)其他系统疾病引起便秘者,如糖尿病、脑梗死等; (2)单纯性便秘者; (3)有严重心肝肾疾病及精神、智力障碍者; (4)对中药过敏者; (5)肠道疾病或服用药物引起便秘者; (6)中途退出、或同时参与其他方案者。

1.2.3 治疗: 对照组遵医嘱执行,口服麻仁丸,6 g/次,2次/d。同时要求患者多做有氧呼吸和运动,多饮水、多食含粗纤维丰富的食物如芹菜等和建立规律的排便习惯。观察组在对照组基础上给予自制中药润肠膏穴位贴敷,具体如下: (1)制备润肠膏: 大黄、芒硝、厚朴、当归、冰片、枳实、黄芪按照2:1:1:1:1:1:2比例研磨成粉末状后,混合均匀,用醋或生理盐水调成糊状,以不流动为宜,密封备用; (2)贴敷方法: 将中药均匀敷于大小约4 cm×4 cm的敷料上,制成厚约0.5 cm的润肠膏,然后用75%酒精清洁肚脐,将润肠膏贴于神阙穴,再用纱布覆盖膏贴,并用胶布十字形固定; (3)贴敷时间: 子午流注卯时(5:00-7:00),所以每天早晨在此时间段开始敷贴润肠膏,连续敷贴8 h,1次/d,7 d为1个疗程; (4)贴敷后皮肤护理: 敷贴期间观察局部皮肤变化情况,如过敏或破溃等。每日贴敷时间完毕后清洗敷贴部位,做好皮肤保护。

1.2.4 观察指标: 观察2组患者临床疗效,便秘症状变化。便秘症状积分参照文献[5],共分6项评估,各症状根据程度按照0-3分分为4个等级进行评分,得分越高症状越重,6项症状得分相加便为便秘症状总分。COPD症状包括咳嗽、咯痰、喘息和啰音评分<sup>[5]</sup>。

1.2.5 疗效标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[6]</sup>制定。治愈: 大便正常,与排便困难有关的自觉症状消失;显效: 便秘症状明显改

善,间隔时间及便质接近正常;或大便稍干而排便间隔时间在72 h内;有效: 排便间隔时间缩短1 d,或便质干结改善;无效: 便秘及其他症状无改善。

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析,计量资料以mean±SD表示,采用 $t$ 检验,符合正态分布且方差齐性的数据,采用AVONA进行比较。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后对照组总有效率为73.08%,观察组为92.30%,明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表1)。

2.2 2组患者临床症状评分比较 2组治疗后排便困难,粪便性状,排便时间,下坠、不尽、胀感,排便频度,腹胀等评分均较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组明显低于对照组(表2)。

2.3 2组患者COPD症状评分比较 2组治疗后咳嗽、咯痰、喘息及啰音评分均较治疗前降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组明显低于对照组(表3)。

3 讨论

中医学认为,慢性阻塞性肺疾病是一种慢性疾病,由于发病时间较长,容易伤肺,影响肺的宣发肃降功能,肺与大肠相表里,当肺部有病变时可通过经络表里关系影响到大肠,从而使大肠传道功能失常,不能正常排便。同样,当大肠有病变时也可影响肺脏功能,导致肺失肃降。同时由于该病程日久,容易耗伤机体气血津液,导致气血亏虚,无力推动肠道传道功能,或血虚肠道失润,粪便干结,难以排出,最终导致便秘的发生。

子午流注是古代的一种医学理论,通过将时辰、经络、脏腑有机结合起来预测脏腑的气血盛衰和功能变化。其中子和午分别代表昼夜时间,流注代表经络气血的运行和输

表 2 2组患者干预前后临床症状评分比较 ( $n = 52$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组		排便困难	粪便性状	排便时间	下坠、不尽、胀感	排便频度	腹胀
对照组	干预前	2.76 $\pm$ 0.65	2.64 $\pm$ 0.52	2.68 $\pm$ 0.54	1.98 $\pm$ 0.52	2.92 $\pm$ 0.54	2.69 $\pm$ 0.43
	干预后	2.02 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>	2.12 $\pm$ 0.49 <sup>a</sup>	1.98 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	1.22 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup>	2.16 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	1.93 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>
观察组	干预前	2.74 $\pm$ 0.73	2.68 $\pm$ 0.55	2.64 $\pm$ 0.53	1.94 $\pm$ 0.56	2.87 $\pm$ 0.59	2.64 $\pm$ 0.37
	干预后	1.34 $\pm$ 0.62 <sup>ac</sup>	1.38 $\pm$ 0.34 <sup>ac</sup>	1.14 $\pm$ 0.42 <sup>ac</sup>	0.79 $\pm$ 0.31 <sup>ac</sup>	1.16 $\pm$ 0.36 <sup>ac</sup>	1.23 $\pm$ 0.35 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 干预前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。表 3 2组患者干预前后临床症状评分比较 ( $n = 52$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组		咳嗽	咯痰	喘息	啰音
对照组	干预前	2.89 $\pm$ 0.57	2.77 $\pm$ 0.47	2.91 $\pm$ 0.63	1.86 $\pm$ 0.61
	干预后	2.14 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>	2.01 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>	2.05 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>	1.31 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>
观察组	干预前	2.97 $\pm$ 0.62	2.81 $\pm$ 0.45	2.99 $\pm$ 0.58	1.90 $\pm$ 0.58
	干预后	1.29 $\pm$ 0.51 <sup>ac</sup>	1.29 $\pm$ 0.36 <sup>ac</sup>	1.47 $\pm$ 0.47 <sup>ac</sup>	0.83 $\pm$ 0.35 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 干预前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

注, 经络气血的盛衰随着昼夜时间的变化而变化<sup>[7,8]</sup>。根据子午流注的理论, 人体气血在卯时(5:00-7:00)流注大肠经, 此时大肠经气血旺盛, 功能增强, 能有效促进食物的吸收和粪便的排泄。所以选取穴位贴敷是在早晨5:00-7:00时较好。神阙穴是先天真息的唯一潜藏部位, 可恢复先天真息能, 取神阙穴位贴敷可改善大肠经气血运行。自制润肠膏中大黄苦寒, 泻下攻积<sup>[9,10]</sup>; 芒硝甘寒, 软坚散结; 厚朴破气除痞; 当归甘辛温, 归肝脾经, 具有活血补血、润肠通便之效, 用于血虚、便秘等症; 枳实苦辛微寒, 归脾胃、大肠经, 能破气消积除痞, 用于腹痛便秘等症; 黄芩甘、微温, 归脾肺经, 具有益卫固表, 补气升阳之效, 用于气虚乏力, 血虚等症; 冰片辛苦、微寒, 归心、脾、肺经, 为引经药, 能促使中药渗透皮肤, 诸药共用能补气润肠通便。神阙穴位于肚脐正中, 是任脉穴, 与十二经脉相通, 能回阳救逆、益气固脱, 滋阴补肾, 通过穴位贴敷神阙穴能调节全身脏腑气血<sup>[11-13]</sup>。另外, 神阙位于中下焦之间, 和脾、胃、肾关系密切, 刺激神阙穴能增强十二经络气血旺盛之力, 使大肠传导功能旺盛, 促进排便。通过神阙穴位贴敷能使中药由表及里, 直接渗透于皮肤和促进药物有效吸收, 疗效好<sup>[14,15]</sup>。本研究在子午流注理论指导下, 采用穴位贴敷神阙穴治疗慢性阻塞性肺疾病便秘患者, 结果表明, 穴位贴敷神阙穴能有效改善便秘症状, 提高有效率。且排便困难, 粪便性状, 排便时

间, 下坠、不尽、胀感, 排便频度, 腹胀等评分均明显降低( $P < 0.05$ )。观察组咳嗽、咯痰、喘息及啰音评分均较对照组降低( $P < 0.05$ )。

总之, 子午流注理论指导中药润肠膏穴位贴敷能改善慢性阻塞性肺疾病便秘患者的临床疗效和症状评分变化, 且不良反应少, 值得临床推广应用。

#### 4 参考文献

- 1 张民, 王格, 张骅. 慢性阻塞性肺疾病与便秘. 中国老年学 2016; 36: 4130-4133
- 2 张树剑. 子午流注针法理论思想探析 - 兼论金元针灸理论之固化. 针刺研究 2015; 40: 161-163
- 3 陆再英, 钟南山, 谢毅. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 65-66
- 4 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
- 5 中华医学会外科学分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估. 中华胃肠外科志 2005; 8: 355-356
- 6 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 124
- 7 华诚峰, 潘佩婵, 刘晓文. 运用子午流注择时穴位贴敷法治疗气滞型功能性便秘的疗效观察. 中医临床研究 2016; 8: 64-65
- 8 李五妹, 叶万丽, 曹鲁梅. 子午流注开穴贴敷治疗胸腰椎骨折术后便秘的疗效及护理. 中西医结合护理杂志 2016; 2: 63
- 9 孙飞娜, 胡流芳, 徐燕, 张丽. 生大黄脐疗联合随身灸在急危重症患者便秘中的应用. 护理与康复 2016; 15: 461-462
- 10 潘晓. 大黄神阙穴贴敷防治阿片类药物引起的便秘的临床效果观察. 中国高等医学教育 2016; (11): 139-140

#### ■名词解释

子午流注: 古代的一种医学理论, 通过将时辰、经络、脏腑有机结合起来预测脏腑的气血盛衰和功能变化。

□ 同行评价  
本文研究思路清晰, 方法新颖, 结合中医子午流注理论, 中医特色较浓, 科学结论较明确。

- |    |  |    |   |
|----|--|----|---|
| 11 | 邹文爽, 安颂歌, 常盼盼, 刘铁军. 刘铁军从“肺与大肠相表里”论治便秘型肠易激综合征经验. 中国民间疗法 2016; 24: 18-19 | 14 | 王艳慧. 探析神阙穴穴位贴敷对老年脾肾阳虚型便秘的临床疗效. 内蒙古中医药 2017; 36: 97            |
| 12 | 曲雪琴. 脐穴贴敷治疗便秘的疗效观察及护理. 中国民间疗法 2016; 24: 30                             | 15 | 黄晓艳. 大萸芒硝神阙穴贴敷在神经科护理中防治便秘的疗效分析. 世界最新医学信息文摘(电子版) 2016; 16: 137 |
| 13 | 冯欢. 神阙穴贴敷治疗老年性便秘的临床疗效观察  |    |   |

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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



# 骨折后老年患者便秘应用综合护理干预的效果

杨建香

杨建香, 天津市第五中心医院 天津市 300450

杨建香, 护师, 主要从事骨科护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文由杨建香独立完成.

通讯作者: 杨建香, 护师, 300450, 天津市滨海新区塘沽街浙江路41号, 天津市第五中心医院. [llx19810302@163.com](mailto:llx19810302@163.com)  
电话: 022-25899867

收稿日期: 2017-06-15

修回日期: 2017-07-16

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-08-28

## Clinical effects of comprehensive nursing intervention in elderly patients with constipation after fracture

Jian-Xiang Yang

Jian-Xiang Yang, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Correspondence to: Jian-Xiang Yang, Nurse, Tianjin Fifth Central Hospital, 41 Zhejiang Road, Tanggu Street, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. [llx19810302@163.com](mailto:llx19810302@163.com)

Received: 2017-06-15

Revised: 2017-07-16

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-08-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the clinical effects of comprehensive nursing intervention in elderly patients with constipation after fracture.

## METHODS

Eighty-five patients with constipation after fracture who were treated at our hospital from July 2014 to October 2016 were included. The diagnosis of constipation was made based on the diagnostic criteria for constipation. These patients were randomly divided into either a control group ( $n = 42$ ) or a study group ( $n = 43$ ). The control group was given routine nursing intervention, and the study group was given comprehensive nursing intervention. The clinical effects and the rate of satisfaction to nursing were recorded in the two groups. The negative emotion and the quality of life were scored before and after nursing intervention, and compared statistically in the two groups.

## RESULTS

The total effective rate and the rate of satisfaction to nursing were significantly higher in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Before nursing intervention, the Self-rating Anxiety Scale (SAS) score and Self-rating Depression Scale (SDS) score showed no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). After nursing intervention, SAS and SDS scores significantly decreased in both groups ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more significant in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Before nursing intervention, the total and dimensional scores of the Generic Quality of Life Inventory-74 (GQOL-74) showed no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). After nursing intervention, GQOL-74 total and dimensional scores significantly decreased in both groups ( $P < 0.05$ ), and the decrease was

## 背景资料

骨折属于老年人常见骨科疾病, 由于老年患者身体机能不断退化, 同时自身合并基础性疾病较多, 抵抗力与免疫力较差, 患者长期卧床易发生便秘, 容易加重病情, 导致生活质量下降.

## 同行评议者

李雁飞, 江苏省人民医院老年消化2病区; 马燕兰, 主任护师, 解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部; 王少萍, 副教授, 主任护师, 海南省人民医院心血管内科;

#### 应用要点

本文采取综合护理干预相比常规护理模式处理,可以更好地改善骨折患者便秘症状,提高生活质量与护理满意率,缓解焦虑与抑郁等负面情绪,促进患者尽快康复。

more significant in the study group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

#### CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention can improve the symptoms of constipation, the quality of life, and satisfaction to nursing, and ease anxiety, depression, and other negative emotions in elderly patients with constipation after fracture.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fracture; Elderly; Constipation; Comprehensive nursing intervention; Quality of life

Yang JX. Clinical effects of comprehensive nursing intervention in elderly patients with constipation after fracture. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(24): 2235-2240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2235.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2235>

#### 摘要

##### 目的

探讨骨折后老年便秘患者采取综合护理干预的效果。

##### 方法

按照随机取样的方式选择天津市第五中心医院2014-07/2016-10收治的骨折后老年便秘患者85例作为研究对象,符合便秘诊断标准,患者知情同意,自愿参与,并签署知情同意书。按照随机数表法进行分组,其中对照组42例患者采取常规护理干预,研究组43例患者则接受综合护理干预。记录2组患者临床效果与护理满意率,测评2组患者护理前后负面情绪评分与生活质量评分,并实施统计学分析。

##### 结果

研究组患者临床总有效率显著高于对照组,护理满意率显著高于对照组,2组差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2组患者护理前测评焦虑自评量表评分与抑郁自评量表评分无任何差异( $P > 0.05$ ),护理结束后2组患者均有明显下降( $P < 0.05$ ),但研究组评分要显著低于对照组( $P < 0.05$ );2组患者护理前进行生活质量GQOL-74量表测评,各个维度与总分并无差异( $P > 0.05$ ),但护理结束后均有提高( $P < 0.05$ ),而研究组显著高于对照组( $P < 0.05$ )。

##### 结论

骨折后老年便秘患者实施综合护理干预可更

好地改善便秘症状、提高生活质量与护理满意率、缓解焦虑与抑郁等情绪,值得借鉴。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 骨折; 老年; 便秘; 综合护理干预; 生活质量

核心提要: 老年骨折患者长期卧床容易发生便秘,采取综合护理干预,可以更好地改善便秘症状,提高患者的生活质量,促进患者尽快康复。

杨建香. 骨折后老年患者便秘应用综合护理干预的效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(24): 2235-2240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i24/2235.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i24.2235>

#### 0 引言

骨折属于医院骨科常见疾病,多因外力撞击、跌倒或摔伤、高处坠落等所致,但老年患者可能因骨质疏松等情况稍有不慎便会诱发骨折疾病<sup>[1]</sup>。由于老年患者身体机能不断退化,同时自身合并基础性疾病较多,抵抗力与免疫力较差,发生骨折后保守治疗多,即使术后也需长时间卧床休息,而且早期功能锻炼时间要比青年患者可能要更长,不利于康复<sup>[2-4]</sup>。此外,在相关研究报告<sup>[5]</sup>中指出,老年骨折患者长期卧床容易发生便秘,加上自身疾病诱发负面情绪,容易加重病情,导致生活质量下降。基于此,针对骨折后老年便秘患者必须做好相关的护理干预,尽量缓解或消除便秘症状,改善负面情绪与生活质量,促进患者更快康复。为了分析老年骨折后便秘患者实施综合护理干预的效果,本文就收治的85例患者采取常规护理与综合护理干预实施了比较研究,报道如下。

#### 1 材料和方法

1.1 材料 按照随机取样的方式选择天津市第五中心医院2014-07/2016-10收治的自愿接受本研究的骨折后老年便秘患者85例作为研究对象,符合便秘诊断标准<sup>[6]</sup>,患者知情同意,自愿参与,并签署知情同意书。按照随机数表法进行分组,对照组42例,其中男性30例,女性12例;年龄60-85岁,平均年龄68.8岁 $\pm$ 3.2岁;骨折类型包括股骨21例、脊柱10例、骨盆8例、其他3例;术后卧床时间19.8 d $\pm$ 4.3 d、住院时间38.5 d $\pm$ 5.2 d。研究组43例,其中男性29例,女性

同行评价  
本文对老年骨折  
患者便秘的护理  
应用进行了分析,  
有一定的价值。

14例, 年龄60-87岁, 平均年龄 $68.7 \pm 3.8$ 岁; 骨折类型包括股骨22例、脊柱10例、骨盆7例、其他4例; 术后卧床时间 $19.4 \pm 4.5$  d、住院时间 $38.2 \pm 5.7$  d。在年龄、性别、骨折类型、术后卧床时间与住院时间上2组比较无任何差异( $P>0.05$ ), 可比。

## 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: (1)年龄 $\geq 60$ 岁; (2)骨折且满足手术指征, 实施手术治疗; (3)术后观察症状与体征符合便秘标准, 即排便比较困难, 且为干球状便或硬便, 排便不尽, 每周排便次数减少, 不超过3次(2-3 d一次排便为轻度便秘、3-5 d一次排便为中度便秘、5 d以上一次排便为重度便秘); (4)签署知情同意书, 且研究经我院医学伦理委员会批准通过。排除标准: (1)年龄不足60岁; (2)非手术治疗骨折患者; (3)不愿意配合研究; (4)合并严重心肝肾等病变; (5)精神异常或意识障碍不能独立完成调查。

**1.2.2 护理干预:** 对照组患者接受常规护理干预, 入院手术治疗后观察症状与体征符合便秘标注, 对患者进行常规的健康教育, 解释疾病知识, 并做好环境干预与饮食指导, 监护病情, 根据患者术后恢复情况指导他们完成相关的训练活动。研究组患者则加用综合护理干预处理, 2组患者护理干预活动均为期1 mo, 1 mo后评价2组护理干预效果, 其中研究组综合护理干预措施具体包括: (1)个体化健康教育: 将便秘知识及其危害性告知患者及其家属, 尤其是要告知他们便秘严重下会诱发肛裂或痔疮等, 从而提高他们的重视程度。对于有心脏疾病的患者, 用力排便会诱发心肌缺血, 轻者有心悸与气短, 重者则有猝死等, 为此需提高患者及其家属对便秘的重视, 更好地配合治疗与护理。告知患者要养成良好排便规律, 指导他们以深呼吸的方式提高腹压, 促进排便。此外, 一些患者可能长期服用泻药, 告知他们长期应用会减弱肠道蠕动功能, 甚至造成排便反射的消失, 为此要尽量减少泻药应用; (2)环境与心理干预: 老年患者对医院环境比较陌生, 骨折后自身活动不便, 常有焦虑、抑郁等负面情绪, 甚至有选择性抑制排便等, 诱发排便反射减弱或消失, 造成粪便长期滞留在肠腔内诱发便秘。因此, 护理人员主动与患者进行沟通交流, 及时了解他们的身心需求,

对于无法下床活动的患者, 耐心指导他们床上排便, 遮挡他们的隐私处, 尊重他们的自尊心。医护人员护理期间加强巡视, 随时掌握患者排便情况, 耐心聆听, 细心安抚, 确保和患者之间营造良好的沟通氛围。根据患者心理情绪状态针对性疏导, 及时缓解负面情绪, 提高战胜疾病的信心, 更好配合护理干预; (3)饮食与运动干预: 住院期间叮嘱患者多饮水, 每天入水量控制在2500 mL左右, 尤其是早晨, 指导他们空腹饮淡盐水或蜂蜜水300 mL左右, 以便维持肠腔内有充足水分, 通过软化粪便缓解便秘症状。重视患者的饮食指导, 指导他们要科学、均衡饮食, 多食用富含纤维素食物, 如芹菜、韭菜、粗粮、香蕉、苹果等, 多食用泛酸丰富的食物, 如醋米、苹果、柑橘等, 释放补充维生素B1类物质, 如豆类、麦麸、瘦肉等, 禁忌刺激、辛辣食物, 以及浓茶等。若患者有牙齿脱落等情况造成难以咀嚼正常食物, 则将食物制成糊状或者榨汁, 利于患者食用。适当的运动锻炼能提高患者的抵抗力与免疫力, 也可有效缓解患者的便秘症状。通过快步行走与慢跑, 促进肠管蠕动, 利于解除便秘; 通过深长腹式呼吸, 膈肌活动幅度比平时增加, 改善胃肠蠕动; 指导患者仰卧在床上, 屈曲双膝, 将双手搓热后, 左手平放于肚脐, 右手放在手背, 将脐作为中心后顺时针按揉, 2-3次/d, 每次持续时间5-10 min; (4)按摩干预: 护理人员及其家属要对患者经常实施腹部按摩, 协助患者取仰卧位, 将腹肌放松, 双手交叉平放于腹部, 从肚脐四周进行顺时针环形按摩<sup>[7]</sup>, 每天早晚餐后2 h或者排便前进行按摩干预, 每次持续时间10-20 min; (5)加强疼痛护理干预: 骨折术后常有疼痛症状, 采取静脉止痛与硬膜外止痛处理, 其中静脉止痛控制好滴注速度, 维持每分钟那个30滴。为了使得镇痛效果更平稳有效, 可采取镇痛泵处理, 促进输液速度平稳, 并根据患者病情适当调整滴速。

**1.2.3 观察指标:** 记录2组患者临床效果与护理满意率, 测评2组患者护理前后负面情绪评分与生活质量评分, 并实施统计学分析。

**1.2.4 评价标准:** (1)临床效果<sup>[8]</sup>: a基本治愈: 治疗后患者的便秘症状完全消失, 且可维持至少半个月; b显效: 治疗后患者的便秘症状显著改善, 且维持至少半个月; c有效: 治疗后患者的便秘症状有所改善, 排便时间有所缩短; d无



表 1 2组患者临床疗效比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	基本治愈	显效	有效	无效	总有效率
研究组	43	15(34.88)	18(41.86)	8(18.60)	2(4.65)	41(95.35)
对照组	42	5(11.90)	20(47.62)	9(21.43)	8(19.05)	34(80.95)
$\chi^2$ 值						8.7535
<i>P</i> 值						0.0327

表 2 2组患者护理前后焦虑与抑郁评分比较 (mean  $\pm$  SD, 分)

分组	<i>n</i>	焦虑评分		抑郁评分	
		护理前	护理后	护理前	护理后
研究组	43	60.94 $\pm$ 4.32	31.43 $\pm$ 2.18	61.33 $\pm$ 4.39	31.82 $\pm$ 2.11
对照组	42	60.78 $\pm$ 4.19	40.02 $\pm$ 3.85	61.28 $\pm$ 4.38	40.45 $\pm$ 3.39
<i>t</i> 值		0.1733	12.6957	0.0526	14.1264
<i>P</i> 值		0.8629	0.0000	0.9582	0.0000

表 3 2组患者对护理满意率比较 *n*(%)

分组	<i>n</i>	非常满意	基本满意	不满意	满意率
研究组	43	33(76.74)	8(18.60)	2(4.65)	41(95.35)
对照组	42	20(47.62)	15(35.71)	7(16.67)	35(83.33)
$\chi^2$ 值					8.0862
<i>P</i> 值					0.0175

效: 治疗后未能达到上述范围. 将基本治愈率+显效率+有效率之和计为总有效率; (2)护理满意率<sup>[9]</sup>: 护理结束后采取护理满意度问卷对患者进行现场问卷调查, 问卷总评分100分, 包括3个水平, 即非常满意、基本满意、不满意, 评分范围依次为 $\geq 90$ 分、70-89分、 $< 70$ 分, 以非常满意率与基本满意率之和计满意率; (3)负面情绪<sup>[10]</sup>: 负面情绪在本研究中主要为焦虑、抑郁, 分别采取焦虑自评量表与抑郁自评量表测评, 量表总评分均为100分, 临界水平为50分, 评分越高则表示患者的焦虑、抑郁越显著; (4)生活质量<sup>[11]</sup>: 采取生活质量量表GQOL-74测评, 该问卷包括心理功能、社会功能、躯体功能及物质生活4个维度, 每个维度总评分100分, 评分越高则生活质量越好, 最终总评分兑换为总分100分计.

**统计学处理** 利用SPSS19.0软件分析本研究数据, 其中计数资料以百分比%表示、 $\chi^2$ 检验, 以计量资料以mean  $\pm$  SD表示、*t*检验, *P* $< 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

**2.1 2组患者临床疗效对比** 研究组患者临床总有效率显著高于对照组(95.35% *vs* 80.95%), 2组差异有统计学意义(*P* $< 0.05$ , 表1).

**2.2 2组患者护理前后焦虑、抑郁评分对比** 2组患者护理前测评焦虑自评量表评分与抑郁自评量表评分无任何差异(*P* $> 0.05$ ), 护理结束后2组患者均有明显下降(*P* $< 0.05$ ), 但研究组焦虑评分、抑郁评分分别为31.43分 $\pm$ 2.18分、31.82分 $\pm$ 2.11分, 对照组分别为40.02分 $\pm$ 3.85分、40.45分 $\pm$ 3.39分, 研究组要显著低于对照组(*P* $< 0.05$ , 表2).

**2.3 2组患者对护理满意率对比** 研究组患者护理满意率为95.35%, 对照组则为83.33%, 研究组显著高于对照组, 2组差异有统计学意义(*P* $< 0.05$ , 表3).

**2.4 2组患者护理前后生活质量测评结果对比** 2组患者护理前进行生活质量GQOL-74量表测评, 各个维度与总分并无差异(*P* $> 0.05$ ), 但护理结束后均有提高(*P* $< 0.05$ ), 而研究组显著高于

表 4 2组患者护理前后生活质量测评结果比较 (mean  $\pm$  SD, 分)

护理时间		心理功能	社会功能	躯体功能	物质生活	总评分
护理前	研究组	67.09 $\pm$ 5.67	69.04 $\pm$ 6.65	72.12 $\pm$ 7.22	70.48 $\pm$ 6.85	69.88 $\pm$ 6.43
	对照组	67.28 $\pm$ 5.81	69.21 $\pm$ 6.72	72.41 $\pm$ 7.48	70.83 $\pm$ 6.74	70.01 $\pm$ 6.21
	<i>t</i> 值	0.1526	0.1172	0.1819	0.2374	0.0948
	<i>P</i> 值	0.8791	0.9070	0.8561	0.8129	0.9247
护理后	研究组	86.94 $\pm$ 7.32	89.95 $\pm$ 4.32	93.21 $\pm$ 2.98	91.38 $\pm$ 4.12	90.84 $\pm$ 4.73
	对照组	80.38 $\pm$ 6.59	82.37 $\pm$ 5.01	86.79 $\pm$ 3.65	87.84 $\pm$ 4.95	84.28 $\pm$ 4.34
	<i>t</i> 值	4.3389	7.4760	8.8924	3.5871	6.6581
	<i>P</i> 值	0.0000	0.0000	0.0000	0.0006	0.0000

对照组( $P<0.05$ , 表4)。

### 3 讨论

骨折属于老年人常见骨科疾病, 加上他们多合并其他基础疾病, 自身焦虑、抑郁明显, 容易加重病情<sup>[12-14]</sup>, 威胁生命安全, 影响生活质量。针对老年骨折患者, 若能尽早骨折复位, 对于改善生活质量有着积极的意义。但是, 大部分老年骨折患者卧床时间较长, 而卧床期间若护理措施不当, 容易诱发便秘等并发症<sup>[15,16]</sup>, 影响术后康复。综合护理干预是在常规护理基础上的进一步延伸与拓展, 重视各个环节中的干预, 尽量为患者营造良好的休养环境, 提高他们的配合度, 更好地改善疗效。

天津市第五中心医院将收治的85例老年骨折后便秘患者进行分组研究, 对照组患者接受常规护理干预, 研究组患者则加用综合护理干预, 利用统计学分析2组结果可以看出研究组患者总有效率显著高于对照组(95.35% vs 80.95%,  $P<0.05$ ), 研究组患者的护理满意率显著高于对照组(95.35% vs 83.33%,  $P<0.05$ ), 可以看出综合护理干预能更好地提高临床疗效与护理满意率。2组患者在护理前的负面情绪评分、生活质量评分并无差异( $P>0.05$ ), 但护理完成后测评显示研究组均明显优于对照组( $P<0.05$ ), 说明综合护理干预应用在老年骨折便秘患者中能更好地改善患者的负面情绪, 同时提高生活质量。本研究结果与同类研究相似, 胡汉姣将收治的120例老年股骨骨折患者作为对象分组研究, 常规护理组患者实施常规护理干预, 干预护理组患者实施综合护理干预, 结果显示干预护理组患者护理效果显效38例、有效20例、无效2例, 常规护理组则显效24例、有效22例、无效14例, 干预护理组总有效率显著

高于常规护理组(96.67% vs 76.67%,  $P<0.05$ )。老年骨折患者发生便秘的因素较多, 比如生理、环境、心理、生活方式及饮食等<sup>[18]</sup>, 为此制定综合性的护理干预策略, 准确评估患者的身心状况, 并对便秘风险进行预测, 针对性实施环境干预、心理疏导、饮食指导、健康教育、运动锻炼、按摩护理等, 努力为患者营造舒适与温馨的环境, 提高他们的认知程度, 更好地配合治疗与护理<sup>[19]</sup>, 同时缓解负面情绪, 提高他们战胜疾病的信心, 通过饮食与按摩提高抵抗力, 尽早下床活动训练, 避免长时间在床上躺卧, 从而有效的缓解便秘症状<sup>[20]</sup>, 改善生活质量。

总之, 骨折后老年患者多需要长期卧床休息, 容易诱发便秘等情况, 采取综合护理干预相比常规护理模式处理, 可以更好地改善便秘症状, 而且提高生活质量与护理满意率, 并更好地缓解焦虑与抑郁等负面情绪, 促进患者尽快康复, 值得借鉴。

### 4 参考文献

- 饶文芳. 前瞻性护理对骨科术后卧床患者便秘及生活质量的影响. 国际护理学杂志 2014; 17: 813-815
- 马铭爽, 孙娟. 系统护理对骨折卧床患者便秘的干预效果. 中国基层医药 2014; 21: 317-319
- 张洁宜, 翁琼英, 张晓英. 舒适型护理在骨折卧床患者便秘中的应用. 国际护理学杂志 2015; 11: 2075-2077
- 李妮妮. 品管圈预防骨科卧床患者100例便秘效果观察. 陕西医学杂志 2015; 15: 1271-1271
- 覃樱, 陈燕丽, 赵江, 郑琼. 中药穴位贴敷结合穴位注射预防骨折卧床患者便秘的效果观察. 广西医学 2014; 18: 112-113 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2014.01.40]
- 林兆雪, 夏茂盛, 叶茂. 系统护理对老年四肢多处骨折卧床患者便秘的干预效果. 海军医学杂志 2017; 38: 70-72, 95
- 韩华丽. 个性化护理对骨折卧床患者合并便秘的疗效观察. 中国伤残医学 2016; 24: 97-98
- 韦秀芹. 骨折患者便秘的预防性护理方法和护理效果. 海军医学杂志 2015; 36: 441-443
- 王文英. 系统护理对骨折卧床患者便秘的临床效果

- 观察. 中国社区医师 2016; 32: 166, 169
- 10 兰玲. 个性化护理对骨折卧床患者便秘的临床疗效观察. 中国伤残医学 2017; 25: 88-89
- 11 孙小丽, 邓筱娟. 老年骨折卧床患者便秘的原因调查及护理分析. 安徽卫生职业技术学院学报 2016; 15: 109-110
- 12 农加利. 中西医联合伍耳穴压豆护理骨科卧床患者便秘疗效. 安徽卫生职业技术学院学报 2016; 15: 103-104
- 13 金丽. 中医护理对预防骨折卧床患者便秘发生的疗效. 内蒙古中医药 2016; 35: 161-162
- 14 胡秀琴. 系统化综合护理预防胸腰椎骨折后腹胀、便秘的效果分析. 中国伤残医学 2013; 12: 327-328
- 15 甘惠, 唐景雯, 张燕, 李琼, 靳英辉. 骨折卧床患者便秘的中医护理研究现状. 天津护理 2015; 23: 551-552
- 16 肖立宁, 李桂香, 耿瑞慧, 孔祥毓, 高峻, 金震东, 李兆申. 慢性便秘临床特点及相关因素调查177例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 413-417
- 17 胡汉姣. 综合护理干预在老年股骨骨折患者中的应用效果. 当代护士(下旬刊) 2016; 16: 140-141
- 18 Kim HR, Lee MJ, Song JE, Han JH, Yoo TH, Kang SW, Choi KH, Han SH. Drainage failure because of spontaneous fracture of the peritoneal dialysis catheter. *Perit Dial Int* 2013; 33: 218-220 [PMID: 23478378 DOI: 10.3747/pdi.2012.00045]
- 19 Maher AB, Meehan AG, Hertz K, Hommel A, MacDonald V, O'Sullivan MP, Specht K, Taylor A. Acute nursing care of the older adult with fragility hip fracture: An international perspective (Part 2). *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing* 2013; 17: 4-18[DOI: 10.1016/j.ijotn.2012.09.002]
- 20 Caron N, Cauchard D. Correction chirurgicale d'une pseudarthrose d'une fracture de Tiliun chez un chaton. *Le Point Veterinaire* 2011; 42: 60-63

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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



## 1 投稿总则

**1.1 性质** 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创刊于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

**1.2 栏目** 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

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

**2.2 名词术语** 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

**2.3 外文字符** 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 $T_2$ ,  $V_{max}$ 不能写成 $V_{max}$ ,  $\mu$ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径),  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $V_d$ ,  $T_{1/2}$  CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

**2.4 计量单位** 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M_r$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$ , WBC数用 $1 \times 10^9/L$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_r$ 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

**2.6 数字用法** 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g  $\pm$  420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg  $\pm$  0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm  $\pm$  0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48  $\rightarrow$  23.5  $\rightarrow$  24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

**2.7 标点符号** 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

**3.6 同行评议者** 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

□ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com



《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

**作者** 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

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

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

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

**收稿及修回日期** 格式如: Received: Revised: 摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

**3.10 中文摘要** 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

**3.11 正文标题层次** 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

**0 引言** 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

**2 结果** 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

**3 讨论** 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

**志谢** 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

**4 参考文献** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

**5 网络版的发表前链接** 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

**6.1 修回稿信件** 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

**6.2 稿件修改** 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

**6.3 版权** 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017年国内国际会议预告

2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasymp.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>



陈鑫 副主任医师

天津医科大学总医院消化科

丁惠国 教授

首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

董卫国 教授

武汉大学人民医院消化内科

高道键 副教授

第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高薇 副主任护师

哈尔滨医科大学附属第一医院护理

宫轲 教授

首都医科大学附属北京世纪坛医院普外科

管樑 主任医师

上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭强 主任医师

云南省第一人民医院消化内科

姜春萌 教授

大连医科大学附属第二医院消化内科

靖大道 教授

上海交通大学附属第一人民医院消化科

李家平 教授

中山大学附属第一医院肿瘤介入科

李健丁 教授

山西医科大学第一医院放射科

李晓波 教授

上海交通大学药学院生药学

李焱 副研究员

中山大学肿瘤防治中心

梁国刚 教授

大连医科大学附属第一医院

林军 教授

武汉大学中南医院消化内科

刘成海 教授

上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所

鲁玉辉 教授

福建中医药大学中医学院

吕维富 教授

安徽省立医院影像科

门秀丽 教授

河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学

孟繁杰 教授

上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

钦丹萍 教授

浙江中医药大学附属第一医院消化内科

秦建民 主任医师

上海中医药大学附属普陀医院普外科

邱江锋 主任医师

上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

任浩 副教授

第二军医大学微生物学教研室

沈世强 教授

武汉大学人民医院普外科

沈卫东 副主任医师

东南大学医学院附属江阴医院消化内科

孙光 副主任医师

海南省海口市人民医院胃肠外科

孙学刚 教授

南方医科大学中医药学院

谭周进 教授

湖南中医药大学医学院

## 志谢

### 王坚 教授

上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

### 王庆华 副教授

滨州医学院护理学人文教研室

### 王学梅 教授

中国医科大学附属第一医院超声科超声医学

### 王艳红 主治医师

河北医科大学附属邢台人民医院内镜室消化内科

### 王长森 教授

大连医科大学附属第一医院普外科

### 魏睦新 教授

南京医科大学第一附属医院中西医结合研究所

### 肖恩华 教授

中南大学湘雅二医院放射教研室

### 谢仕斌 主任医师

中山大学附属第三医院感染病科传染病学

### 徐阿曼 教授

安徽医科大学第一附属医院胃肠外科

### 徐庆 教授

桂林医学院药理教研室药理

### 许钟 副主任医师

贵州省人民医院消化内科消化内科

### 严兴科 教授

甘肃省针灸推拿临床医学中心针灸推拿学

### 杨江华 副教授

安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

### 杨宗保 副教授

厦门大学医学院中医系针灸推拿学

### 曾宪春 主任医师

贵州省人民医院影像科影像医学与核医学

### 张明辉 教授

河北省唐山市人民医院传染病

### 张明鑫 副教授

第四军医大学唐都医院消化内科

### 张新晨 教授

哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

### 赵春华 副主任医师

湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科

### 赵秀英 副教授

清华大学北京清华长庚医院检验医学科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079





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

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2017 年 9 月 8 日 第 25 卷 第 25 期 (Volume 25 Number 25)



**25 / 2017**

ISSN 1009-3079



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

## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

### 总顾问

陈可冀教授  
陈孝平教授  
纪小龙教授  
李兆申教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

### 主编

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

### 编委

#### 消化内科学

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

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

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

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

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



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

#### 消化外科学

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

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

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

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

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

#### 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈良主任医师  
陈茂伟教授  
程明亮教授  
程书权教授  
戴二黑教授  
丁惠国教授



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

**消化中医药学**  
陈涛教授  
杜群研究员  
郭潮潭教授  
黄培副主任医师  
贾永森副教授  
李军祥教授  
李康教授  
李卫强副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
刘成海教授  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉教授  
马赟副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞教授  
张永生副研究员  
周本杰主任药师  
祝晨藺教授

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

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

朱永良副研究员

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

**消化内镜及介入治疗学**  
陈凤媛副教授  
陈素钻主任医师  
陈小勇主任医师  
陈鑫副主任医师  
丁西平主任医师  
冯对平副主任医师  
高道键副教授  
高峰主任医师  
郭强主任医师  
孔德润教授  
李家平教授  
李鹏教授  
刘杰民副主任医师  
刘展主任医师  
茅爱武教授  
施宏主任医师  
孙冬林教授  
孙明军教授  
田锦林副主任医师  
万军教授  
王艳红主治医师  
王跃东主任医师  
吴杰主任医师  
吴灵飞教授  
余日胜教授  
张火俊副教授  
张立玮教授  
钟良教授  
诸葛宇征主任医师

**消化中西医结合学**  
陈泽雄主任医师

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

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

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

胥萍主任技师  
袂茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赅宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

#### 消化病理学

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

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

#### 消化护理学

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

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

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



### 述评

- 2241 早期胃癌功能保留的胃外科手术进展与展望

蒋小华

- 2249 中医药防治原发性肝癌的困境与出路

余卓, 高月求

- 2254 早期肝纤维化MRI分子影像学研究进展

唐光燕, 陈天武

- 2261 长链非编码RNA在结直肠癌中的作用及临床价值

李佳茜, 孙青

- 2268 沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用

宋杨达, 宋银航, 钟英强

### 基础研究

- 2275 当归补血汤有效组分及其配伍对肝星状细胞TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路的调控作用

于春磊, 邹宇, 孙晓杰, 牛英才

### 文献综述

- 2281 中医药调控大肠癌免疫细胞和微环境研究进展

张曦, 沈克平, 胡兵

- 2289 低FODMAPs饮食改善肠易激综合征症状对中医药治疗的启示

徐心田, 陆为民



## 临床实践

2296 中西医结合护理干预对腰椎间盘突出症术后患者胃肠功能、心理情绪和疼痛的影响

傅淑君, 季向荣

2301 微信平台延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化出院患者的应用

杨群英, 楼莲青

2306 超声检测乙型肝炎肝硬化门脉高压症患者脾脏切除后门静脉和肝固有动脉血流动力学变化的意义

张含君

## 病例报告

2310 胃癌皮肤转移1例

彭为, 朱军民, 王亚运, 张勇, 王龙, 郑鹏飞, 陈刚, 程志斌

## 附 录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2017年国内国际会议预告

## 志 谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 2248 《世界华人消化杂志》正文要求  
2253 《世界华人消化杂志》栏目设置  
2260 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
2267 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
2280 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
2288 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
2300 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
2305 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肝病科. 主要从事中西医结合防治慢性肝病临床与免疫作用机制研究. 现任中国民族医药学会肝病分会常务副会长、中华中医药学会肝胆病分会副主任委员、中国医师学会中西医结合分会肝病专家委员会主任委员、上海市中医药学会肝病分会主任委员、上海市中西医结合学会肝胆病分会副主任委员. 为国务院特殊津贴专家、国家百千万人才、全国中医临床优秀人才、上海市领军人才及上海市优秀学科带头人. 作为第一负责人承担国家级科研课题11项, 省部级课题33项. 发表学术论文140篇, 其中SCI论文11篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-09-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 25 Number 25 September 8, 2017

### EDITORIAL

- 2241 Progress and prospects of function-preserving gastric surgeries for early gastric cancer

*Jiang XH*

- 2249 Traditional Chinese medicine in prevention and treatment of primary liver cancer: Research dilemmas and possible ways out

*Yu Z, Gao YQ*

- 2254 Advances in molecular magnetic resonance imaging of early-stage liver fibrosis

*Tang GY, Chen TW*

- 2261 Long non-coding RNAs in colorectal cancer: Role and clinical value

*Li JX, Sun Q*

- 2268 Thalidomide for treatment of inflammatory bowel disease: Clinical applications and mechanisms

*Song YD, Song YH, Zhong YQ*

### BASIC RESEARCH

- 2275 Ferulic acid is an active component of Danggui Buxue decoction to regulate TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway in hepatic stellate cells

*Yu CL, Zou Y, Sun XJ, Niu YC*

### REVIEW

- 2281 Chinese medicines can regulate immune cells and tumor microenvironment in colorectal carcinoma

*Zhang X, Shen KP, Hu B*



- 2289 Low-FODMAP diet improves symptoms of irritable bowel syndrome: Implications for treatment of IBS by traditional Chinese medicine

*Xu XT, Lu WM*

### **CLINICAL PRACTICE**

- 2296 Effect of traditional Chinese medicine-based nursing intervention on gastrointestinal function, psychological mood, and pain in patients after surgery for lumbar disc herniation

*Fu SJ, Ji XR*

- 2301 Clinical effects of WeChat platform-based continuity nursing in patients with hepatitis B cirrhosis

*Yang QY, Lou LQ*

- 2306 Ultrasonographic detection of hemodynamic changes in the portal vein and proper hepatic artery in patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis

*Zhang HJ*

### **CASE REPORT**

- 2310 Cutaneous metastasis of gastric cancer: A case report

*Peng W, Zhu JM, Wang YY, Zhang Y, Wang L, Zheng PF, Chen G, Cheng ZB*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 25 September 8, 2017

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yue-Qiu Gao, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** September 8, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

## 早期胃癌功能保留的胃外科手术进展与展望

蒋小华

蒋小华, 同济大学附属东方医院/上海市东方医院胃肠外科  
上海市 200123

蒋小华, 副教授, 主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的基础和临床研究.

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统学科带头人基金资助项目, No. PWRD2014-04; 上海市自然科学基金资助项目, No. 14ZR1433800.

作者贡献分布: 本文由蒋小华独立完成.

通讯作者: 蒋小华, 副教授, 主任医师, 200123, 上海市浦东新区云台路1800号, 同济大学附属东方医院/上海市东方医院胃肠外科. [jxh@medmail.com.cn](mailto:jxh@medmail.com.cn)  
电话: 021-38804518-22088

收稿日期: 2017-03-29

修回日期: 2017-04-18

接受日期: 2017-04-24

在线出版日期: 2017-09-08

### Progress and prospects of function-preserving gastric surgeries for early gastric cancer

Xiao-Hua Jiang

Xiao-Hua Jiang, Department of Gastrointestinal Surgery, Shanghai East Hospital, East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200123, China

Supported by: the Fund for Shanghai Pudong Health System Academic Leaders, No. PWRD2014-04; and Natural Science Foundation of Shanghai, No.14ZR1433800.

Correspondence to: Xiao-Hua Jiang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Shanghai East Hospital, East Hospital Affiliated to Tongji University, 1800 Yuntai Road, Pudong New District, Shanghai 200123, China. [jxh@medmail.com.cn](mailto:jxh@medmail.com.cn)

Received: 2017-03-29

Revised: 2017-04-18

Accepted: 2017-04-24

Published online: 2017-09-08

### Abstract

With the increasing understanding of early gastric cancer, besides the pursuit of radical tumor resection, more attention is focused on patients' quality of life after surgery. Thus, function-preserving gastrectomies emerge. Function-preserving gastrectomies should follow the following three basic principles: (1) retaining the volume of residual stomach as much as possible; (2) retaining the function of the cardia or pylorus; and (3) retaining the function of the vagus nerve. Function-preserving gastrectomies include pylorus-preserving gastrectomy, proximal gastrectomy combined with different reconstruction methods, near-total gastrectomy, segmental gastrectomy, and partial gastrectomy. The effectiveness of sentinel lymph node biopsy is still to be confirmed. Accurate preoperative diagnosis and localization are the precondition of function-preserving gastrectomy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early gastric cancer; Function-preserving gastrectomy; Minimally invasive surgery; Quality of life

Jiang XH. Progress and prospects of function-preserving gastric surgeries for early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2241-2248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2241>

### 摘要

随着人们对早期胃癌的认识的深入, 在追求肿瘤根治的同时, 越来越兼顾患者的术后生活质量, 功能保留的胃切除术应运而生. 其

### 背景资料

早期胃癌的治疗效果较好, 目前研究重点集中在如何减少创伤、提高患者的生活质量. 然而, 我国尚未重视早期胃癌的研究, 在很多医院仍采用根治性D2手术, 增加了患者的创伤, 影响了术后康复. 因此, 有必要加强早期胃癌的研究, 开展功能保留的胃外科手术.

### 同行评议者

关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科; 李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科; 吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院

# ■ 研发前沿

缩小的淋巴结清扫术(D1+手术)和功能保留的胃切除术是国际上早期胃癌治疗的方法及热点。

应遵循以下三个基本原则: (1)尽可能多地保留残胃的体积; (2)需保留贲门或幽门的功

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 早期胃癌; 功能保留胃切除术; 微创外科; 生活质量

**核心提要:** 早期胃癌远期治疗效果好, 可以开展功能保留的胃切除术, 包括幽门保留胃切除术、联合不同重建方式的近端胃切除术、近次全胃切除术、节段胃切除术及部分胃切除术, 精准的术前诊断及定位是开展功能保留胃切除术的前提。

蒋小华. 早期胃癌功能保留的胃外科手术进展与展望. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2241-2248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2241>

## 0 引言

根据中国最新癌症数据统计, 我国胃癌的发病率及死亡率均高居第2位, 仅次于肺癌<sup>[1]</sup>. 在日本及韩国, 早期胃癌已占据所有胃癌的70%以上<sup>[2]</sup>, 而我国早期胃癌所占的比例在10%以下, 在少数大的医学中心能达到20%<sup>[3]</sup>. 早期胃癌的治疗效果较好, 5年生存率在90%以上. 所以, 对于早期胃癌患者, 在根治肿瘤的同时, 如何减少创伤、提高患者的生活质量成为研究的重点. 在日本及韩国, 早期胃癌已不需做根治性D2手术, 而代之以D1+手术<sup>[4]</sup>; 而且, 功能保留的胃癌手术亦得到广泛的应用<sup>[5]</sup>. 然而, 我国尚未重视早期胃癌的研究, 在很多医院早期胃癌仍采用根治性D2手术, 增加了患者的创伤, 影响了术后康复. 随着我国医疗水平的进步和胃癌筛查的开展, 不久的将来早期胃癌的比例势必不断增加; 因此, 有必要加强早期胃癌的研究, 开展功能保留的胃外科手术。

功能保留的胃外科手术种类繁多, 但所有手术均遵循以下3个基本原则: (1)尽可能

多地保留残胃的体积; (2)需保留贲门或幽门的功

## 1 幽门保留胃切除术

Maki等<sup>[6]</sup>于1967年首先报道幽门保留胃切除术(pylorus-preserving gastrectomy, PPG)作为治疗胃溃疡的一种手术方式, 当时术式为切除1/2-2/3的胃, 保留至少1.5 cm的幽门, 以达到减少倾倒综合征、防止胆汁返流及增加胃的储存食物功能. 但是, 食物潴留成为PPG后常见的问题<sup>[7]</sup>. 进一步的研究<sup>[8]</sup>发现, 增加保留幽门的长度可减少食物潴留. 20世纪80年代开始, 日本外科医生将PPG应用于早期胃癌的治疗, 但在我国仅有少部分医生在做这个手术术式. PPG治疗早期胃癌的适应证为: (1)早期胃癌T1N0; (2)肿瘤位于胃中段, 最大直径<5 cm; (3)至少保留3 cm以上的幽门(图1)<sup>[9]</sup>. Jiang等<sup>[9]</sup>研究发现, 腹腔镜辅助的PPG(laparoscopic assisted pylorus preserved gastrectomy, LAPPG)可安全实施, 307例LAPPG患者术后Clavien-Dionio并发症分级IIIb以上的并发症仅有4例(1.3%). 近来更有全腹腔镜PPG的报道. Fujita等<sup>[10]</sup>的研究发现PPG能改善患者的术后生活质量, 与传统远端胃大部切除术相比, PPG可减少腹泻、减少倾倒综合征. 目前腹腔镜PPG治疗早期胃癌已成为日韩的常规手术, 手术中一般要求保留胃右动脉及幽门下动脉, 从而能保证幽门的血供, 肿瘤上切缘距肿瘤至少2 cm以上, 而近端残胃不能太小, 否则术后进食后饱胀感较明显<sup>[11]</sup>. 术中的迷走神经保护也是提高PPG术后生活质量的重要措施, 一般要求保留迷走神经肝支及幽



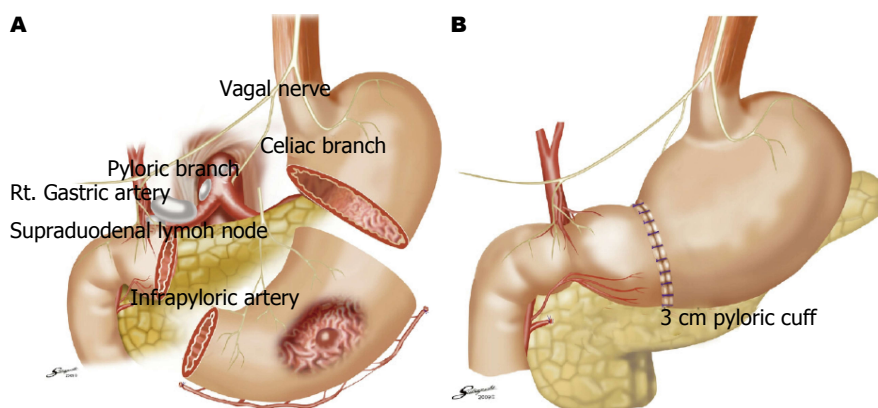


图1 幽门保留胃切除术。A: 病变切除及保留范围; B: 切除后示意图<sup>[21]</sup>。

#### ■ 相关报道

Jiang等发现幽门保留的胃切除术手术技术安全, 术后并发症少, 术后营养状况维持良好, 而3年生存率达99.3%。

迷走神经腹腔支可减少术后腹泻及倾倒综合征的发生<sup>[10]</sup>。

PPG保留了幽门功能, 从而减少了倾倒综合征及胆汁返流, 但残留幽门受到血供及神经支配的影响, 导致术后幽门的水肿及动力障碍, 导致术后迟发性胃潴留的发生, 这也是PPG术后最常见的并发症, Jiang等<sup>[9]</sup>报道PPG术后胃潴留的发生率在6.2%, 但多数通过保守治疗可缓解, 仅少数需要内镜扩张。Kiyokawa等<sup>[12]</sup>的研究发现保留幽门下静脉可减轻幽门水肿, 从而可减少胃潴留的发生风险。Tokunaga等<sup>[13]</sup>发现保留迷走神经腹腔支并不能减少胃潴留。Morita等<sup>[14]</sup>认为术后胃潴留与残存幽门的长度无关, Nunobe等<sup>[15]</sup>的研究认为保留迷走神经及幽门下血管可减少胃潴留的发生。因此, 目前认为, 为减少术后胃潴留, 最好能保留胃右静脉及幽门下静脉, 同时尽可能保留迷走神经。

对早期胃癌实施PPG, 由于需要保留幽门的血供, 导致胃右血管周围(第5组)的淋巴结无法清扫, 而幽门下血管周围(第6组)淋巴结的清扫也无法像D2清扫那样彻底, 这导致另外一个问题的产生: 对早期胃癌患者实施PPG安全吗? 因为, 通常认为对位于胃中部的胃癌, 第5组淋巴结和第6组淋巴结均在第1站淋巴结清扫的范围。Kodera等<sup>[16]</sup>的研究发现胃体肿瘤的第5、6组淋巴结转移与肿瘤侵犯深度明显相关, 而黏膜层及黏膜下层早期胃癌第5、6组淋巴结转移的风险极低。Kim等<sup>[17]</sup>对220例胃体部早癌的患者淋巴结转移分析发现, 第5组及第6组淋巴结转移风险均仅为0.45%。日本的癌研研究所的数据库中, 3646例早期胃体癌第5组淋巴结转移率仅为0.2%<sup>[18]</sup>。因此, 从淋巴结转移风险看, 只要术前诊断准确, 早期胃体癌是可以实施PPG

的。那么, PPG术后远期生存的数据到底如何呢? 文献报道, PPG术后5年生存率在93%-98%之间。Jiang等<sup>[19]</sup>研究发现腹腔镜PPG术后3年生存率为99.3%, 韩国的一组研究数据报道<sup>[20]</sup>比较了腹腔镜PPG与胃大部切除术, 发现PPG术后3年生存率为98.8%, 与胃大部切除术无差异。日本的Hiki等<sup>[21]</sup>及Tsujiura等<sup>[22]</sup>报道PPG术后5年生存率均为98%。这些数据均说明, PPG术后远期生存并不比传统胃大部切除术低。

## 2 近端胃切除术

在中国, 近端胃癌的发生率近年来有升高趋势<sup>[23]</sup>。近端胃切除术(proximal gastrectomy, PG)由于能保留了部分胃、保留了幽门功能, 有相对正常的消化道解剖, 所以术后部分胃的消化功能, 对早期胃癌来讲是属于功能保留的胃切除术, 其术后的消化功能及生活质量较全胃切除术要高, 术后体质量下降及贫血的发生程度均较全胃切除低<sup>[24]</sup>。但是, 由于PG切除了贲门, 导致术后食道返流症状, 文献<sup>[25]</sup>报道PG术后有60%-70%的患者存在返流性食管炎表现; 而PG术后的幽门痉挛亦会导致患者术后有饱胀感; 同时, PG术后食道胃吻合口狭窄的发生率也偏高。这些均严重影响了患者的术后生活质量。因此, 有学者认为PG患者术后的生活质量并不高于全胃切除术, 甚至低于全胃切除术, 而提出对近端胃癌患者即使是早期胃癌亦需做全胃切除术。An等<sup>[25]</sup>比较了PG与全胃切除术, 发现两者的手术安全性和根治度相似, 但PG有较高的吻合口狭窄及返流性食管炎的发生率, 而在术后营养状况方面并无优势。近年来, 随着人们对胃功能的进一步认识及手术技术的改进, 近端胃切除术后又出现了一些新的

# 创新盘点

本文系统阐述了功能保留的胃切除术包括幽门保留胃切除术、联合不同重建方式的近端胃切除术、近次全胃切除术、节段胃切除术及部分胃切除术以及前哨淋巴结活检技术。

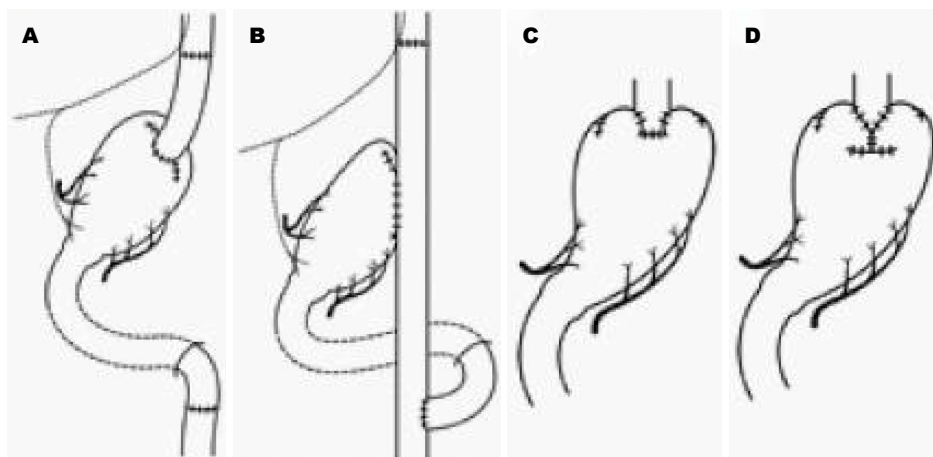


图2 近端胃切除术后消化道重建. A: PG加空肠间置; B: PG加双通道法; C: PG加胃底折叠; D: PG加双肌瓣成形术<sup>[5]</sup>. PG: 近端胃切除术.

消化道重建的方式,以图减轻术后的食管返流(图2),介绍如下.

**2.1 PG加空肠间置** 近端胃切除术后,食道不与残胃直接吻合,而是距离屈氏韧带下约20 cm处切取15 cm左右的空肠,保留其系膜和血供,分别与食道及残胃吻合,由于有了这一段间置的空肠,其术后食道返流的几率有所下降. Fan等<sup>[26]</sup>通过Meta分析发现,与全胃切除相比,空肠间置术后倾倒综合征发生率低,术后体质量下降少,而营养状况更好. Nozaki等<sup>[27]</sup>的研究也认为PG加空肠间置与全胃切除术相比,肿瘤根治度无差异,但术后贫血发生率更低.

**2.2 PG加双通道法** 双通道法与空肠间置法原理相似.在距屈氏韧带下20 cm处切断空肠后,带血管弓远端空肠上提,与食管端侧吻合,距食管空肠吻合口下方约15 cm处行空肠与残胃吻合,但在距胃空肠吻合口约20 cm处行输入袢空肠与远端空肠侧侧吻合. Jung等<sup>[28]</sup>认为PG加空肠间置后有助于VitB12的吸收,从而术后贫血的发生率会下降. Ahn等<sup>[29]</sup>发现,PG加双通道法术后食管返流的发生率为4.6%,较传统PG要低.

**2.3 PG加胃底折叠** 无论是空肠间置还是双通道法,其均存在吻合口较多的缺点,增加了术后吻合口并发症发生的风险,影响了其广泛应用.因此,又有研究在传统的近端胃切除的基础上,试图通过增加抗返流的手术来减少食道返流.参照抗食道返流的手术方法,PG加胃底折叠手术方法应运而生. Nakamura等<sup>[30]</sup>认为>180度的胃底折叠能更好地减轻食道返流. Sakuramoto等<sup>[31]</sup>也发现PG加Toupet胃底折叠

可减轻食道返流.

**2.4 PG加双肌瓣成形术** 近年来,日本学者又推出一种新的近端胃切除术后抗返流的方法——双肌瓣成形术.系利用胃底的浆肌层设计成肌瓣,覆盖于食道胃吻合口,形成双肌瓣,以减轻食道返流<sup>[32]</sup>. Muraoka等<sup>[33]</sup>发现该方法术后患者无一发生食道返流(0/24). Hayami等<sup>[34]</sup>研究发现,与全胃切除术相比,PG加双肌瓣成形术患者术后食道返流发生率低(2.3% vs 14.9%),术后营养状况更佳.

## 3 近次全胃切除术

对近端早期胃癌,一般手术方式为近端胃切除或全胃切除,两者均无法保留贲门功能.在某些近端胃癌患者,病灶离食道尚有一定的距离,所以在切除病变后,理论上仍能保留很少一部分胃.因此,早在1984年Takagi等<sup>[35]</sup>就提出近次全胃切除术这一术式. Jiang等<sup>[36]</sup>于2011年首次报道腹腔镜下的近次全胃切除术,并认为近次全胃切除术的指征如下: (1)早期胃癌T1N0; (2)肿瘤位于近端胃或累及近端胃; (3)肿瘤与胃食管结合部仍有一定的距离; (4)残留的胃残端离食管胃结合部有2-3 cm距离.近次全胃切除术的手术要点一是要求肿瘤定位准确,一般术前需内镜下钛夹定位肿瘤位置及阴性上切缘,术中最好结合内镜进一步精确定位;二是在消化道重建方法方面.由于残存胃过小,若行B-II式重建,胆汁返流很重,所以只能选择Roux-en-Y重建. Jiang等<sup>[36]</sup>借鉴食道空肠使用OrVil重建的方法,经口从胃大弯残端置入OrVil钉头,以25 mm圆形吻合器行胃空肠吻合,

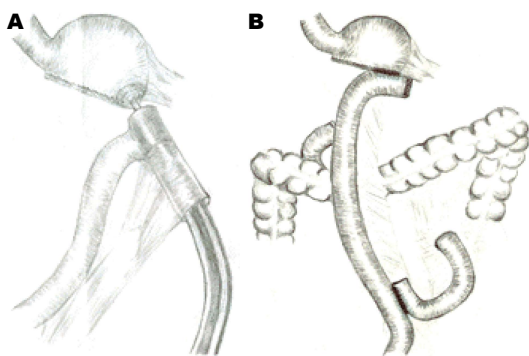


图3 近次全胃切除术后消化道重建方法。A: OrVil食管空肠吻合; B: Roux-en-Y重建后<sup>[36]</sup>。

并行Roux-en-Y空肠重建(图3); 手术后无吻合口瘘发生, 23例患者仅有1例发生轻度吻合口狭窄。Kim等<sup>[37]</sup>也报道了采用切割闭合器的方法完成超小胃空肠侧侧吻合, 手术后无吻合口瘘, 无阳性肿瘤切缘。为保证肿瘤的R0切除, 术中上切缘需距肿瘤2 cm以上, 且术中冰冻以保证阴性上切缘。而胃网膜左血管根部淋巴结亦需术中冰冻, 以明确淋巴结阴性。如上切缘或淋巴结阳性, 将做标准全胃切除加D2淋巴结清扫。Kosuga等<sup>[38]</sup>对近全胃切除术后患者的随访结果表明, 其远期体质量维持及营养指标均优于全胃切除患者。

#### 4 节段或部分胃切除术

对于一些淋巴结转移风险极低的早期胃癌, 节段甚至部分胃切除术就能达到根除病灶的目的, 这些病灶一般是内镜下切除的指征, 但是病变范围较大或位置较特殊如胃底近贲门部位时, 内镜切除难度较大, 可选择节段或部分胃切除术。Ishikawa等<sup>[39]</sup>研究发现, 与远端胃切除术比较, 节段胃切除术能减轻术后早期倾倒综合征及返流性胃炎, 而两者远期生存并无明显差异, Isozaki等<sup>[40]</sup>也发现节段胃切除术后患者的生活质量高于远端胃切除术。Nunobe等<sup>[41]</sup>采用腹腔镜联合内镜的方法切除了直径6 cm的胃黏膜内癌。由于节段或部分胃切除术均无法行根治性淋巴结清扫, 很多学者担心残留阴性淋巴结问题。Matsuda等<sup>[42]</sup>报道了节段胃切除联合淋巴结清扫技术, 认为能达到与传统淋巴结清扫同样的淋巴结个数。近年来, 节段或部分胃切除术联合前哨淋巴结活检技术亦逐步应用于临床<sup>[43-47]</sup>。但是, 由于胃淋巴管网过于复杂, 且胃癌有跳跃式淋巴结转移的现象, 故

前哨淋巴结活检技术的临床有效性尚待进一步证实<sup>[48-52]</sup>。

#### 5 结语

随着人们对早期胃癌的认识的深入, 在追求肿瘤根治的同时, 越来越兼顾患者的术后生活质量, 以腹腔镜为代表的微创手术下的功能保留的胃切除术, 包括幽门保留胃切除术、联合不同重建方式的近端胃切除术、近次全胃切除术、节段胃切除术及部分胃切除术, 而前哨淋巴结活检技术能进一步减少手术创伤, 但仍有待于进一步证实其有效性。我国的胃肠外科医生应对此有所了解并逐步尝试这些技术, 以使更多患者获益。但是, 所有功能保留的胃切除术都是建立在肿瘤的根治性切除基础上, 所以精准的术前诊断及定位是开展功能保留的胃切除术的前提。

#### 6 参考文献

- Chen W, Zheng R, Zuo T, Zeng H, Zhang S, He J. National cancer incidence and mortality in China, 2012. *Chin J Cancer Res* 2016; 28: 1-11 [PMID: 27041922 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.08]
- Kurokawa Y, Sasako M. The Asian Perspective on the Surgical and Adjuvant Management of Esophagogastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017; 26: 213-224 [PMID: 28279465 DOI: 10.1016/j.soc.2016.10.011]
- Shen L, Shan YS, Hu HM, Price TJ, Sirohi B, Yeh KH, Yang YH, Sano T, Yang HK, Zhang X, Park SR, Fujii M, Kang YK, Chen LT. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol* 2013; 14: e535-e547 [PMID: 24176572 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70436-4]
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver 4). *Gastric Cancer* 2017; 20: 1-19 [PMID: 27342689 DOI: 10.1007/s10120-016-0622-4]
- Nomura E, Okajima K. Function-preserving gastrectomy for gastric cancer in Japan. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5888-5895 [PMID: 27468183 DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.5888]
- Maki T, Shiratori T, Hatafuku T, Sugawara K. Pylorus-preserving gastrectomy as an improved operation for gastric ulcer. *Surgery* 1967; 61: 838-845 [PMID: 5338114]
- Goodale RL, Tsung MS, Prevost M, Edlich RF, Wangenstein OH. Pylorus preserving gastrectomy (Maki). Effects upon antral function, gastric emptying and ulcerogenesis in the dog. *Arch Surg* 1969; 99: 193-197 [PMID: 5794893 DOI: 10.1001/archsurg.1969.01340140065010]
- Oh SY, Lee HJ, Yang HK. Pylorus-Preserving Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 63-71 [PMID: 27433390 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.2.63]
- Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Fukunaga T,

#### 应用要点

应加强对早期胃癌手术的研究, 根据肿瘤部位、类型及大小选择合适的功能保留胃外科手术; 而精准的术前诊断及定位是开展功能保留的胃切除术的前提。



# 同行评价

本文综述了早期胃癌功能保留的胃外科手术的基本原则及技术要点, 文献量大, 有一定的可读性。

- 10 Kumagai K, Nohara K, Sano T, Yamaguchi T. Postoperative outcomes and complications after laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg* 2011; 253: 928-933 [PMID: 21358534 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182117b24]
- 11 Fujita J, Takahashi M, Urushihara T, Tanabe K, Kodera Y, Yumiba T, Matsumoto H, Takagane A, Kunisaki C, Nakada K. Assessment of postoperative quality of life following pylorus-preserving gastrectomy and Billroth-I distal gastrectomy in gastric cancer patients: results of the nationwide postgastrectomy syndrome assessment study. *Gastric Cancer* 2016; 19: 302-311 [PMID: 25637175 DOI: 10.1007/s10120-015-0460-9]
- 12 Hiki N, Shimoyama S, Yamaguchi H, Kubota K, Kaminishi M. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy with quality controlled lymph node dissection in gastric cancer operation. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 162-169 [PMID: 16864028 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.05.003]
- 13 Kiyokawa T, Hiki N, Nunobe S, Honda M, Ohashi M, Sano T. Preserving infrapyloric vein reduces postoperative gastric stasis after laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 49-56 [PMID: 27815708 DOI: 10.1007/s00423-016-1529-6]
- 14 Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T, Ohyama S, Nunobe S, Yamada K, Yamaguchi T. Is preservation of the celiac branch of the vagal nerve effective in preventing stasis following pylorus-preserving gastrectomy? *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1046-1050 [PMID: 21830440]
- 15 Morita S, Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Sano T, Katai H. Correlation between the length of the pyloric cuff and postoperative evaluation after pylorus-preserving gastrectomy. *Gastric Cancer* 2010; 13: 109-116 [PMID: 20602198 DOI: 10.1007/s10120-010-0549-0]
- 16 Nunobe S, Hiki N, Fukunaga T, Tokunaga M, Ohyama S, Seto Y, Yamaguchi T. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy: preservation of vagus nerve and infrapyloric blood flow induces less stasis. *World J Surg* 2007; 31: 2335-2340 [PMID: 17952497 DOI: 10.1007/s00268-007-9262-5]
- 17 Kodera Y, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T. Lymph node metastasis in cancer of the middle-third stomach: criteria for treatment with a pylorus-preserving gastrectomy. *Surg Today* 2001; 31: 196-203 [PMID: 11318120 DOI: 10.1007/s005950170168]
- 18 Kim BH, Hong SW, Kim JW, Choi SH, Yoon SO. Oncologic safety of pylorus-preserving gastrectomy in the aspect of micrometastasis in lymph nodes at stations 5 and 6. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 533-538 [PMID: 24008556 DOI: 10.1245/s10434-013-3252-7]
- 19 Hiki N, Nunobe S, Kubota T, Jiang X. Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2683-2692 [PMID: 23504120 DOI: 10.1245/s10434-013-2931-8]
- 20 Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Fukunaga T, Kumagai K, Nohara K, Katayama H, Ohyama S, Sano T, Yamaguchi T. Long-term outcome and survival with laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2011; 25: 1182-1186 [PMID: 20844895 DOI: 10.1007/s00464-010-1336-z]
- 21 Suh YS, Han DS, Kong SH, Kwon S, Shin CI, Kim WH, Kim HH, Lee HJ, Yang HK. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy is better than laparoscopy-assisted distal gastrectomy for middle-third early gastric cancer. *Ann Surg* 2014; 259: 485-493 [PMID: 23652333 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318294d142]
- 22 Hiki N, Sano T, Fukunaga T, Ohyama S, Tokunaga M, Yamaguchi T. Survival benefit of pylorus-preserving gastrectomy in early gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 297-301 [PMID: 19717032 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.05.027]
- 23 Tsujiura M, Hiki N, Ohashi M, Nunobe S, Kumagai K, Ida S, Hayami M, Sano T, Yamaguchi T. Excellent Long-Term Prognosis and Favorable Postoperative Nutritional Status After Laparoscopic Pylorus-Preserving Gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2233-2240 [PMID: 28280944 DOI: 10.1245/s10434-017-5828-0]
- 24 Shi J, Sun Q, Xu BY, Yu HP, Zhang YF, Zou XP, Huang L, Gold JS, Mashimo H, Yu CG, Huang Q. Changing trends in the proportions of small ( $\leq 2$  cm) proximal and non-proximal gastric carcinomas treated at a high-volume tertiary medical center in China. *J Dig Dis* 2014; 15: 359-366 [PMID: 24720626 DOI: 10.1111/1751-2980.12151]
- 25 Ichikawa D, Komatsu S, Kubota T, Okamoto K, Shiozaki A, Fujiwara H, Otsuji E. Long-term outcomes of patients who underwent limited proximal gastrectomy. *Gastric Cancer* 2014; 17: 141-145 [PMID: 23558459 DOI: 10.1007/s10120-013-0257-7]
- 26 An JY, Youn HG, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. The difficult choice between total and proximal gastrectomy in proximal early gastric cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 587-591 [PMID: 18519129 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.09.040]
- 27 Fan KX, Xu ZF, Wang MR, Li DT, Yang XS, Guo J. Outcomes for jejunal interposition reconstruction compared with Roux-en-Y anastomosis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3093-3099 [PMID: 25780310 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3093]
- 28 Nozaki I, Hato S, Kobatake T, Ohta K, Kubo Y, Kurita A. Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer compared with total gastrectomy. *World J Surg* 2013; 37: 558-564 [PMID: 23254949 DOI: 10.1007/s00268-012-1894-4]
- 29 Jung DH, Lee Y, Kim DW, Park YS, Ahn SH, Park DJ, Kim HH. Laparoscopic proximal gastrectomy with double tract reconstruction is superior to laparoscopic total gastrectomy for proximal early gastric cancer. *Surg Endosc* 2017 Mar 24. [Epub ahead of print] [PMID: 28342130 DOI: 10.1007/s00464-017-5429-9]
- 30 Ahn SH, Jung DH, Son SY, Lee CM, Park DJ, Kim HH. Laparoscopic double-tract proximal gastrectomy for proximal early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 562-570 [PMID: 24052482 DOI: 10.1007/s10120-013-0303-5]
- 31 Nakamura M, Nakamori M, Ojima T, Katsuda M, Iida T, Hayata K, Matsumura S, Kato T, Kitadani



- J, Iwahashi M, Yamaue H. Reconstruction after proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach: an analysis of our 13-year experience. *Surgery* 2014; 156: 57-63 [PMID: 24799083 DOI: 10.1016/j.surg.2014.02.015]
- 31 Sakuramoto S, Yamashita K, Kikuchi S, Futawatari N, Katada N, Moriya H, Hirai K, Watanabe M. Clinical experience of laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with Toupet-like partial fundoplication in early gastric cancer for preventing reflux esophagitis. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 344-351 [PMID: 19717038 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.04.011]
- 32 Mine S, Nunobe S, Watanabe M. A Novel Technique of Anti-reflux Esophagogastrostomy Following Left Thoracoabdominal Esophagectomy for Carcinoma of the Esophagogastric Junction. *World J Surg* 2015; 39: 2359-2361 [PMID: 25902729 DOI: 10.1007/s00268-015-3079-4]
- 33 Muraoka A, Kobayashi M, Kokudo Y. Laparoscopy-Assisted Proximal Gastrectomy with the Hinged Double Flap Method. *World J Surg* 2016; 40: 2419-2424 [PMID: 27094564 DOI: 10.1007/s00268-016-3510-5]
- 34 Hayami M, Hiki N, Nunobe S, Mine S, Ohashi M, Kumagai K, Ida S, Watanabe M, Sano T, Yamaguchi T. Clinical Outcomes and Evaluation of Laparoscopic Proximal Gastrectomy with Double-Flap Technique for Early Gastric Cancer in the Upper Third of the Stomach. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1635-1642 [PMID: 28130623 DOI: 10.1245/s10434-017-5782-x]
- 35 Takagi H, Morimoto T. Near-total gastrectomy. *J Surg Oncol* 1984; 26: 14-16 [PMID: 6374296 DOI: 10.1002/jso.2930260105]
- 36 Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Nohara K, Kumagai K, Sano T, Yamaguchi T. Laparoscopy-assisted subtotal gastrectomy with very small remnant stomach: a novel surgical procedure for selected early gastric cancer in the upper stomach. *Gastric Cancer* 2011; 14: 194-199 [PMID: 21347820 DOI: 10.1007/s10120-011-0023-7]
- 37 Kim HS, Kim BS, Lee IS, Lee S, Yook JH, Kim BS. Intracorporeal laparoscopic Roux-en-Y gastrojejunostomy after 95% gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach: a report on 21 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 250-257 [PMID: 23379919 DOI: 10.1089/lap.2012.0371]
- 38 Kosuga T, Hiki N, Nunobe S, Noma H, Honda M, Tanimura S, Sano T, Yamaguchi T. Feasibility and nutritional impact of laparoscopy-assisted subtotal gastrectomy for early gastric cancer in the upper stomach. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2028-2035 [PMID: 24558062 DOI: 10.1245/s10434-014-3520-1]
- 39 Ishikawa K, Arita T, Ninomiya S, Bandoh T, Shiraishi N, Kitano S. Outcome of segmental gastrectomy versus distal gastrectomy for early gastric cancer. *World J Surg* 2007; 31: 2204-2207 [PMID: 17721722 DOI: 10.1007/s00268-007-9192-2]
- 40 Isozaki H, Matsumoto S, Murakami S, Takama T, Shio T, Ishihara K, Sakai K, Takeda M, Nakada K, Fujiwara T. Diminished Gastric Resection Preserves Better Quality of Life in Patients with Early Gastric Cancer. *Acta Med Okayama* 2016; 70: 119-130 [PMID: 27094837]
- 41 Nunobe S, Hiki N, Gotoda T, Murao T, Haruma K, Matsumoto H, Hirai T, Tanimura S, Sano T, Yamaguchi T. Successful application of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) for a lateral-spreading mucosal gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15: 338-342 [PMID: 22350555 DOI: 10.1007/s10120-012-0146-5]
- 42 Matsuda T, Kaneda K, Takamatsu M, Aishin K, Awazu M, Okamoto A, Kawaguchi K. Segmental gastrectomy with radical lymph node dissection for early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5247-5251 [PMID: 21049559 DOI: 10.3748/wjg.v16.i41.5247]
- 43 Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, Natsugoe S, Terashima M, Murakami N, Fujimura T, Tsujimoto H, Hayashi H, Yoshimizu N, Takagane A, Mohri Y, Nabeshima K, Uenosono Y, Kinami S, Sakamoto J, Morita S, Aikou T, Miwa K, Kitajima M. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3704-3710 [PMID: 24019550 DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3789]
- 44 Takahashi N, Nimura H, Fujita T, Mitsumori N, Shiraishi N, Kitano S, Satodate H, Yanaga K. Laparoscopic sentinel node navigation surgery for early gastric cancer: a prospective multicenter trial. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 27-32 [PMID: 27999935 DOI: 10.1007/s00423-016-1540-y]
- 45 Lee CM, Park S, Park SH, Jung SW, Choe JW, Sul JY, Jang YJ, Mok YJ, Kim JH. Sentinel Node Mapping Using a Fluorescent Dye and Visible Light During Laparoscopic Gastrectomy for Early Gastric Cancer: Result of a Prospective Study From a Single Institute. *Ann Surg* 2017; 265: 766-773 [PMID: 27058946 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001739]
- 46 Takahashi N, Nimura H, Fujita T, Yamashita S, Mitsumori N, Yanaga K. Quantitative assessment of visual estimation of the infrared indocyanine green imaging of lymph nodes retrieved at sentinel node navigation surgery for gastric cancer. *BMC Surg* 2016; 16: 35 [PMID: 27245664 DOI: 10.1186/s12893-016-0152-3]
- 47 Fujimura T, Fushida S, Tsukada T, Kinoshita J, Oyama K, Miyashita T, Takamura H, Kinami S, Ohta T. A new stage of sentinel node navigation surgery in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 210-217 [PMID: 25433568 DOI: 10.1007/s10120-014-0446-z]
- 48 Tani T, Sonoda H, Tani M. Sentinel lymph node navigation surgery for gastric cancer: Does it really benefit the patient? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2894-2899 [PMID: 26973385 DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2894]
- 49 Ohdaira H, Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. Validity of modified gastrectomy combined with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 117-122 [PMID: 17577622 DOI: 10.1007/s10120-007-0419-6]
- 50 Saikawa Y, Otani Y, Kitagawa Y, Yoshida M, Wada N, Kubota T, Kumai K, Sugino Y, Mukai M, Kameyama K, Kubo A, Kitajima M. Interim results of sentinel node biopsy during laparoscopic gastrectomy: possible role in

- function-preserving surgery for early cancer. *World J Surg* 2006; 30: 1962-1968 [PMID: 17043938 DOI: 10.1007/s00268-006-0142-1]
- 51 Ryu KW, Eom BW, Nam BH, Lee JH, Kook MC, Choi IJ, Kim YW. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. *J Surg Oncol* 2011; 104: 578-584 [PMID: 21695700 DOI: 10.1002/jso.21995]
- 52 Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, Fukunaga T, Yamada K, Sano T, Yamaguchi T. Investigation of the lymphatic stream of the stomach in gastric cancer with solitary lymph node metastasis. *World J Surg* 2009; 33: 1235-1239 [PMID: 19288280 DOI: 10.1007/s00268-009-9985-6]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

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

## 中医药防治原发性肝癌的困境与出路

余卓, 高月求

余卓, 高月求, 上海中医药大学附属曙光医院肝病科 上海市 201203

高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中西医结合防治慢性肝病研究。

**基金项目:** 上海市科委科技支撑基金资助项目, No. 16401970600; 上海市中医药事业发展三年行动计划基金资助项目, Nos. ZY3-LCPT-1-1001, CY3-CCCX-3-2006; 上海市教委晨光计划基金资助项目, No. 15CG48; 上海市青年科技启明星计划基金资助项目, No. 17QA1403900; 国家自然科学基金青年资助项目, No. 81403272。

**作者贡献分布:** 本述评由余卓完成撰写; 高月求设计与审校。

**通讯作者:** 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肝病科, gaoyueqiu@hotmail.com  
电话: 021-20256490

收稿日期: 2017-05-15

修回日期: 2017-05-31

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-08

### Traditional Chinese medicine in prevention and treatment of primary liver cancer: Research dilemmas and possible ways out

Zhuo Yu, Yue-Qiu Gao

Zhuo Yu, Yue-Qiu Gao, Department of Hepatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Supported by:** Shanghai Science and Technology Committee Technology Support Program, No. 16401970600; Three-Year Plan of Action for the Development of Traditional Chinese Medicine in Shanghai, No. ZY3-LCPT-1-1001 and No. CY3-CCCX-3-2006; Chengguang Program Supported by Shanghai Education Development Foundation and Shanghai Municipal

Education Commission, No. 15CG48; Shanghai Rising-Star Program, No. 17QA1403900; and National Natural Science Foundation of China, No. 81403272.

**Correspondence to:** Yue-Qiu Gao, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. gaoyueqiu@hotmail.com

Received: 2017-05-15

Revised: 2017-05-31

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-08

### Abstract

Primary liver cancer is one of the most common malignant tumors worldwide. The two leading types of treatment based on Western medicine are local and systemic therapies, which still cannot meet the needs of good effect. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in the prevention and treatment of primary liver cancer and has achieved good clinical efficacy, but the scientific research is still far from satisfaction. This article will discuss the problems faced by TCM in the prevention and treatment of primary liver cancer and the possible solutions, with regard to the role of TCM in different stages of liver cancer, the preventive and therapeutic mechanisms of TCM, and the dosage form and administration route, with an aim to improve TCM research and therapy in primary liver cancer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Liver cancer; Traditional Chinese medicine; Prevention; Treatment

### 背景资料

中医药在我国原发性肝癌的防治中发挥着不可替代的作用,可延长患者的生存期、提高患者生存质量,但在临床治疗中存在一些问题。为进一步提高中医药的疗效,迫切需要了解中医药防治原发性肝癌的困难以及解决的方案。

### 同行评议者

郭卉, 主任医师, 硕士生导师, 天津中医药大学第一附属医院肝胆科; 胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科; 鲁玉辉, 福建中医药大学中医学院

## ■ 研发前沿

中医药防治原发性肝癌存在许多问题,如治疗原发性肝癌的作用机制不明、中医药的给药方式致患者依从性差,如何解决这些问题成为中医药防治原发性肝癌的瓶颈,有待于进一步探索其解决方案。

Yu Z, Gao YQ. Traditional Chinese medicine in prevention and treatment of primary liver cancer: Research dilemmas and possible ways out. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2249-2253 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2249.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2249>

## 摘要

原发性肝癌是世界上最常见恶性肿瘤之一,西医学目前以局部治疗和全身治疗为主,但疗效仍存在局限性。中医药在临床防治原发性肝癌方面具有独特优势,但在科学研究方面仍有诸多不足。本文从中医药在防治原发性肝癌不同阶段中的作用、防治原发性肝癌的作用机制、中药剂型和给药途径等3个方面阐述了中医药在原发性肝癌防治研究中存在的问题和解决方案,以期对原发性肝癌的科学研究及临床疗效改善提供一定参考。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 中医药; 预防; 治疗

**核心提要:** 根据原发性肝癌不同阶段特点采取不同的中医药治则、研究中医药防治原发性肝癌的作用机制和中医药剂型及给药途径的改革等3个方面阐述中医药防治原发性肝癌的困境和出路。

余卓, 高月求. 中医药防治原发性肝癌的困境与出路. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2249-2253 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2249.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2249>

## 0 引言

原发性肝癌是我国癌症死亡的第三大原因,其5年生存率不超过50%,目前西医治疗方法以局部治疗和全身治疗为主<sup>[1]</sup>。由于肝癌起病隐匿,症状、体征出现较晚,就诊时往往已属中晚期,错失局部治疗机会。全身治疗主要包括放疗、化疗及靶向治疗,但肝癌对放化疗不敏感,靶向药物价格昂贵,且治疗后期会产生耐药性,仅能延长患者数月存活期<sup>[2]</sup>。中医学自《黄帝内经》就有关于包括肝癌的各种肿瘤认识,至宋代《卫济宝书》首先出现“癌”字,宋代《圣济总录》将积聚、癥瘕统称为“瘤”,形成了以扶正祛邪为主线的治法。大量的临床实践表明,中医药治疗肝癌可取得延

长生存期、提高生存质量等较好疗效<sup>[3-5]</sup>。但中医药在参与肝癌防治研究过程中还有许多问题值得引起重视。

## 1 明确中医药在肝癌防治不同阶段中的作用

目前中医药防治肝癌,虽然强调基于中医基础理论,辨证施治,但没有明确可行的诊疗规范。随着现代医学的发展,中医不能无视西医疗疗肝癌的理念及有效方法,仍故步自封,沉浸在自己所谓的“辨证不辨病”中。西医学根据巴塞罗那临床肝癌(Basel Clinic Liver Cancer, BCLC)标准不同分期,治疗原则、方法和目的是不同的。实际上在肝癌防治的不同阶段中医药能发挥的作用也是不一样的,这方面具体规范化十分必要。比如在BCLC 0期(极早期)时,肝癌治疗首选手术切除,在BCLC A期(早期)时,肝移植或消融术为首选<sup>[6]</sup>,手术和消融均属于根治疗法。在此两期,中医药可以起辅助作用,在术后促进患者康复以及防止肝癌复发转移是主要目的,治疗以“扶正为主,祛邪为辅”为原则。扶正可辨证运用滋阴补肾、养血柔肝、健脾益气等治法,祛邪以清热解毒为用。在BCLC B期(中期)时,西医治疗以经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)为主,有门脉侵犯的C期(晚期)则推荐目前唯一靶向药索拉非尼,此两期的治疗为姑息疗法<sup>[6]</sup>。中医药在此阶段,应以控制肿瘤进展为目的。治疗以“驱邪为重,扶正为辅”为原则。祛邪以软坚散结、解毒通络为主,扶正以健脾和胃、扶助胃气为要。在BCLC D期(终末期),此时西医治疗原则为对症治疗,并无具体针对肿瘤的治疗措施<sup>[6]</sup>。而中医药对此期的治疗价值尤为凸显。被划分为终末期的患者其实可分成两大类:一类为肝内病灶较小或相对局限,且无远处转移,但因为肝功能较差,Child-Pugh分级为C级,因其他慢性疾病或年迈体弱等因素,体力状况(performance status, PS)评分>2分,对此类患者,中医药治疗目的为改善肝脏功能及全身情况,重新分期后争取有效的局部治疗以更好控制肿瘤进展。治疗还是以“扶正为主,祛邪为辅”;另一类患者肝内病灶体积巨大或者多发,有其他器官转移等情况,加之肝功能及PS差,已属不治阶段,对此类患者,治疗目标是减轻或缓解病痛,维持患者的生命。多数患者已难以耐受口服中药

## ■ 创新盘点

本文从3个方面阐述了中医药防治原发性肝癌的困境和出路,可以更深入的了解中医药因人因时制宜的特点、进一步探索中医药防治原发性肝癌的作用机制及方法、通过纳米技术等先进工艺进一步改进中医药的剂型和途径以提高中医药的疗效并减少不良反应。



汤剂, 可适当试用外治法以减轻患者痛苦, 如针灸、中药穴位敷贴等方法。

## 2 加强中医药防治肝癌的作用机制研究

临床上, 我们确实发现中医药能够提高肝癌综合治疗的效果<sup>[7-16]</sup>, 比如, 有些中药有抗肿瘤作用, 有些中药能在不同程度上减轻化疗药物的不良反应, 有些则能提高和调整机体免疫机能。中医药的具体作用机制尚不明晰, 在哪些环节有效, 为什么有效, 有效的作用成分是什么, 有效的作用剂量是多少? 这些问题并不能阐释清楚, 这严重阻碍了国际同行对中医药的认识、理解和接受。因此, 这种局面亟需中医学界探索抗肝癌中医药的具体作用靶点及机制, 以期广泛运用和发展。结合现代研究方法, 我们可以从以下几个方面入手开展中医药研究。第一, 从肝癌的经典信号通路入手, 借助药物筛选平台, 针对通路中的重要靶点分子, 可以筛选出一系列对某条信号通路有作用的中药, 再围绕这些中药开展进一步抗肿瘤机制及功能研究; 第二, 针对某些临床上发现的有较好抗肿瘤疗效的药物, 可首先在一系列肝肿瘤细胞系中证实功能, 分别提取蛋白或RNA做分子高通量筛选, 比如蛋白质谱检测或信号通路芯片, 来发现差异分子靶点, 再作具体信号通路分析。在此基础上, 还可以具体分析药物中有作用的单体, 深入探究抗肿瘤机制; 第三, 肿瘤免疫目前越来越受到重视<sup>[17,18]</sup>, 中医药对改善机体内环境, 尤其重塑肿瘤相关的微环境有着一定优势。研究中药干预肿瘤免疫微环境, 从整体多维的角度观察分析肿瘤微环境与中医药调控免疫的关系具有重要的临床意义。研究可以从中药对肿瘤微环境中炎性信号通路的干预, 调节改善M1/M2表型巨噬细胞、Fas/FasL、细胞毒性T淋巴细胞/调节性T细胞、树突状细胞/DCreg等双向免疫功能细胞的作用入手<sup>[13,19-22]</sup>。

## 3 促进中药剂型及给药途径改革

目前, 有关中药治疗肝癌有效的报道多数仍停留在方药的水平上, 随着时代发展及生活节奏的改变, 传统汤剂有使用不便的缺点, 且给临床疗效的重复验证也带来了不确定性。虽然目前有一些抗肿瘤中成药的静脉制剂, 但还存在疗效有限, 易致敏等临床问题。因此, 为促进中医药在肝癌防治研究中的作用及地位得到进一步提高, 应将药物靶向新技术应用于中药的

研究和开发。肝癌因其特有的生物学特性, 对局部治疗(如射频、微波、TACE等)效果优于全身治疗(化疗、放疗等)<sup>[6]</sup>, 因此通过提高药物在瘤体局部浓度, 延长其作用时间, 减少不良反应, 有效杀灭肿瘤细胞的靶向治疗, 已成为目前肝癌治疗的重要研究方向<sup>[23-25]</sup>。在明确中药药效物质的基础上, 通过对中药进行修饰, 如制成不同粒径大小的微粒, 表面连接配体或受体等, 使其具有主动或被动靶向肝癌病灶作用, 可以解决抗癌中药难以在肝癌组织中达到有效浓度的难题<sup>[26-29]</sup>。以纳米微粒或微球作为中药载体, 可以达到药物缓释目的<sup>[30]</sup>; 还可以将中药进一步加工制成针剂、片剂、贴剂等, 使中药以微粒的形式进入体内, 提高体内抗癌药物血药浓度, 从而提高中药抗肝癌效果; 且靶向制剂能在肝肿瘤组织周围很快达到所需药物浓度, 从而降低药物剂量, 减少不良反应, 提高生物利用度<sup>[29]</sup>。因此中药靶向治疗是肝癌治疗值得研究的方向之一。

## 4 结论

中医药在预防肝癌发生、减少复发、减轻痛苦、提高生存质量、延长生存期等方面有着独特的作用, 但尚缺乏完善的诊治体系及研究方法, 许多潜在的优势未能发挥, 且不能得到国际认可及推广。我们需要走中西医结合道路, 抓住肝癌现代研究的前沿, 紧密结合中医基本理论, 大胆摸索, 反复实践, 使中医药防治肝癌的潜在优势得到充分发挥, 从而对人类防治肝癌整体水平的提高起到积极的推动作用。

## 5 参考文献

- 1 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]
- 2 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
- 3 Chen LY, Zhai XF, Chen Z, Zhu JF, Qian PA, Zhao HT, Ling CQ. Jie-du granule preparation for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study of 177 patients. *Oncotarget* 2017; 8: 30471-30476 [PMID: 27791987 DOI: 10.18632/oncotarget.12887]
- 4 Yu Y, Lang Q, Chen Z, Li B, Yu C, Zhu D,

## 应用要点

本文旨在通过总结中医药防治原发性肝癌所存在的问题, 探讨其解决方案。

## ■ 名词解释

纳米中药: 指运用纳米技术, 将中药的有效成分或部位负载到用高分子材料制造的直径<100 nm 的纳米微球上或微囊内, 有效控制药物以最适合的速度和给药量在特定部位释放。

- 5 Zhai XF, Chen Z, Li B, Shen F, Fan J, Zhou WP, Yang YK, Xu J, Qin X, Li LQ, Ling CQ. Traditional herbal medicine in preventing recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *J Integr Med* 2013; 11: 90-100 [PMID: 23506690 DOI: 10.3736/jintegrmed2013021]
- 6 Benson AB, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, Covey A, Curley SA, D'Angelica ML, Davila R, Ensminger WD, Gibbs JF, Laheru D, Malafa MP, Marrero J, Meranze SG, Mulvihill SJ, Park JO, Posey JA, Sachdev J, Salem R, Sigurdson ER, Sofocleous C, Vauthey JN, Venook AP, Goff LW, Yen Y, Zhu AX. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 350-391 [PMID: 19406039 DOI: 10.6004/jnccn.2009.0027]
- 7 Li JN, Yu Y, Zhang YF, Li ZM, Cai GZ, Gong JY. Synergy of Raddeanin A and cisplatin induced therapeutic effect enhancement in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 485: 335-341 [PMID: 28219642 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.079]
- 8 Liu Z, Liao L, Cao Z, Chen X, Du J. Synergistic effect of APRIL knockdown and Jiedu Xiaozheng Yin, a Chinese medicinal recipe, on the inhibition of hepatocellular carcinoma cell proliferation. *Oncol Rep* 2017; 37: 754-760 [PMID: 28035399 DOI: 10.3892/or.2016.5339]
- 9 Zhang S, Tang D, Zang W, Yin G, Dai J, Sun YU, Yang Z, Hoffman RM, Guo X. Synergistic Inhibitory Effect of Traditional Chinese Medicine Astragaloside IV and Curcumin on Tumor Growth and Angiogenesis in an Orthotopic Nude-Mouse Model of Human Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res* 2017; 37: 465-473 [PMID: 28179291 DOI: 10.21873/anticancer.11338]
- 10 Zhong C, Li HD, Liu DY, Xu FB, Wu J, Lin XM, Guo RP. Clinical study of hepatectomy combined with Jianpi Huayu Therapy for hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 5951-5957 [PMID: 25081728 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.14.5951]
- 11 Bu Y, Jia QA, Ren ZG, Xue TC, Zhang QB, Zhang KZ, Zhang QB, You Y, Tian H, Qin LX, Tang ZY. The herbal compound Songyou Yin (SYY) inhibits hepatocellular carcinoma growth and improves survival in models of chronic fibrosis via paracrine inhibition of activated hepatic stellate cells. *Oncotarget* 2015; 6: 40068-40080 [PMID: 26517671 DOI: 10.18632/oncotarget.5313]
- 12 Ma X, Li RS, Wang J, Huang YQ, Li PY, Wang J, Su HB, Wang RL, Zhang YM, Liu HH, Zhang CE, Ma ZJ, Wang JB, Zhao YL, Xiao XH. The Therapeutic Efficacy and Safety of Compound Kushen Injection Combined with Transarterial Chemoembolization in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Update Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2016; 7: 70 [PMID: 27065861 DOI: 10.3389/fphar.2016.00070]
- 13 Tan HY, Wang N, Tsao SW, Che CM, Yuen MF, Feng Y. IRE1α inhibition by natural compound genipin on tumour associated macrophages reduces growth of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 43792-43804 [PMID: 27270308 DOI: 10.18632/oncotarget.9696]
- 14 Tan HY, Wang N, Man K, Tsao SW, Che CM, Feng Y. Autophagy-induced RelB/p52 activation mediates tumour-associated macrophage repolarisation and suppression of hepatocellular carcinoma by natural compound baicalin. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1942 [PMID: 26492375 DOI: 10.1038/cddis.2015.271]
- 15 Boye A, Wu C, Jiang Y, Wang J, Wu J, Yang X, Yang Y. Compound Astragalus and Salvia miltiorrhiza extracts modulate MAPK-regulated TGF-β/Smad signaling in hepatocellular carcinoma by multi-target mechanism. *J Ethnopharmacol* 2015; 169: 219-228 [PMID: 25934513 DOI: 10.1016/j.jep.2015.04.013]
- 16 Dai M, Yang YW, Guo WH, Wang FL, Xiao GM, Li YM, Yang HZ. Addition and Subtraction Theory of TCM Using Xiao-Chaihu-Decoction and Naturopathy in Predicting Survival Outcomes of Primary Liver Cancer Patients: A Prospective Cohort Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 4723530 [PMID: 27843477 DOI: 10.1155/2016/4723530]
- 17 Harding JJ, El Dika I, Abou-Alfa GK. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: Primed to make a difference? *Cancer* 2016; 122: 367-377 [PMID: 26540029 DOI: 10.1002/cncr.29769]
- 18 Sachdeva M, Chawla YK, Arora SK. Immunology of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7: 2080-2090 [PMID: 26301050 DOI: 10.4254/wjh.v7.i17.2080]
- 19 Li J, Sun GZ, Lin HS, Pei YX, Qi X, An C, Yu J, Hua BJ. The herb medicine formula "Yang Wei Kang Liu" improves the survival of late stage gastric cancer patients and induces the apoptosis of human gastric cancer cell line through Fas/Fas ligand and Bax/Bcl-2 pathways. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 1196-1206 [PMID: 18602065 DOI: 10.1016/j.intimp.2008.04.007]
- 20 Villa-Morales M, Fernández-Piqueras J. Targeting the Fas/FasL signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 85-101 [PMID: 22239437 DOI: 10.1517/14728222.2011.628937]
- 21 Lou L, Ye W, Chen Y, Wu S, Jin L, He J, Tao X, Zhu J, Chen X, Deng A, Wang J. Ardisinilioside inhibits survival, invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells. *Phytomedicine* 2012; 19: 603-608 [PMID: 22349030 DOI: 10.1016/j.phymed.2012.01.003]
- 22 Fu ZG, Wang L, Cui HY, Peng JL, Wang SJ, Geng JJ, Liu JD, Feng F, Song F, Li L, Zhu P, Jiang JL, Chen ZN. A novel small-molecule compound targeting CD147 inhibits the motility and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget* 2016; 7: 9429-9447 [PMID: 26882566 DOI: 10.18632/oncotarget.6990]

- 23 Hu Y, Wang S, Wu X, Zhang J, Chen R, Chen M, Wang Y. Chinese herbal medicine-derived compounds for cancer therapy: a focus on hepatocellular carcinoma. *J Ethnopharmacol* 2013; 149: 601-612 [PMID: 23916858 DOI: 10.1016/j.jep.2013.07.030]
- 24 Cheng L, Wang Y, Huang L. Exosomes from M1-Polarized Macrophages Potentiate the Cancer Vaccine by Creating a Pro-inflammatory Microenvironment in the Lymph Node. *Mol Ther* 2017; 25: 1665-1675 [PMID: 28284981 DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.02.007]
- 25 Goodwin TJ, Huang L. Investigation of phosphorylated adjuvants co-encapsulated with a model cancer peptide antigen for the treatment of colorectal cancer and liver metastasis. *Vaccine* 2017; 35: 2550-2557 [PMID: 28385609 DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.067]
- 26 Feng N, Wu P, Li Q, Mei Y, Shi S, Yu J, Xu J, Liu Y, Wang Y. Oridonin-loaded poly(epsilon-caprolactone)-poly(ethylene oxide)-poly(epsilon-caprolactone) copolymer nanoparticles: preparation, characterization, and antitumor activity on mice with transplanted hepatoma. *J Drug Target* 2008; 16: 479-485 [PMID: 18604660 DOI: 10.1080/10611860802200938]
- 27 Benhabbour SR, Luft JC, Kim D, Jain A, Wadhwa S, Parrott MC, Liu R, DeSimone JM, Mumper RJ. In vitro and in vivo assessment of targeting lipid-based nanoparticles to the epidermal growth factor-receptor (EGFR) using a novel Heptameric ZEGFR domain. *J Control Release* 2012; 158: 63-71 [PMID: 22037106 DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.013]
- 28 Wang Y, Wang Y, Xiang J, Yao K. Target-specific cellular uptake of taxol-loaded heparin-PEG-folate nanoparticles. *Biomacromolecules* 2010; 11: 3531-3538 [PMID: 21086982 DOI: 10.1021/bm101013s]
- 29 Hu K, Miao L, Goodwin TJ, Li J, Liu Q, Huang L. Quercetin Remodels the Tumor Microenvironment To Improve the Permeation, Retention, and Antitumor Effects of Nanoparticles. *ACS Nano* 2017; 11: 4916-4925 [PMID: 28414916 DOI: 10.1021/acsnano.7b01522]
- 30 Shi K, Zhao Y, Miao L, Satterlee A, Haynes M, Luo C, Musetti S, Huang L. Dual Functional LipoMET Mediates Envelope-type Nanoparticles to Combinational Oncogene Silencing and Tumor Growth Inhibition. *Mol Ther* 2017; 25: 1567-1579 [PMID: 28274796 DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.02.008]

#### 同行评价

本文结合中医药防治原发性肝癌的临床研究实践, 阐述了中医药在防治原发性肝癌过程中的一些问题, 提出了一些解决方法, 值得临床进一步研究证实。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 早期肝纤维化MRI分子影像学研究进展

唐光燕, 陈天武

### 背景资料

目前尚无有效诊断早期肝纤维化的无创技术。磁共振(magnetic resonance, MR)分子成像已成为评估特异性细胞或亚细胞凋亡的一种新技术, 正在成为生物医学的核心综合研发新技术之一。目前常规核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术仅仅用于评估晚期肝纤维化, 在诊断早期肝纤维化方面效能较差, 分子影像学逐渐用于评估早期肝纤维化, 他是以体内特定分子作为成像对比度的医学影像技术, 能在真实、完整的人或动物体内, 直接显示细胞或分子水平的生理和病理过程。

唐光燕, 陈天武, 川北医学院附属医院放射科 四川省南充市 637000

陈天武, 教授, 硕士生导师, 主要从事腹部CT/MRI的研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81050033.

作者贡献分布: 本文由唐光燕撰写; 陈天武修改完成。

通讯作者: 陈天武, 教授, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市顺庆区文化路63号, 川北医学院附属医院放射科。  
chentw@aliyun.com

收稿日期: 2017-05-09

修回日期: 2017-05-30

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-08

### Advances in molecular magnetic resonance imaging of early-stage liver fibrosis

Guang-Yan Tang, Tian-Wu Chen

Guang-Yan Tang, Tian-Wu Chen, Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81050033.

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

Received: 2017-05-09

Revised: 2017-05-30

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-08

### Abstract

Early diagnosis of liver fibrosis plays a significant

role in treatment decision making and prognosis improvement. Liver biopsy is still the current gold standard to diagnose and stage liver fibrosis, but this procedure has several limitations such as sampling variability and invasiveness. Therefore, there is a pressing need to develop more accurate and noninvasive diagnostic methods. At present, there is no noninvasive technique to diagnose and stage early liver fibrosis accurately. The rapid development of magnetic resonance imaging (MRI) technology suggests good application prospects of this imaging tool in assessing the severity of liver fibrosis and clarifying its pathogenesis. Molecular MRI characterized by target-specific imaging can help detect and stage early liver fibrosis. In this paper, we provide a brief review of new advances in molecular MRI for the diagnosis and staging of early liver fibrosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Diagnosis; Staging; Magnetic resonance imaging; Molecular imaging

Tang GY, Chen TW. Advances in molecular magnetic resonance imaging of early-stage liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2254-2260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2254.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2254>

### 摘要

肝纤维化早期诊断, 对其治疗及改善预后具有重要意义。目前肝纤维化诊断和分期的“金标准”仍是肝穿刺活检, 但因其具有取样误差大、有创等局限性, 学术界致力于寻

### 同行评议者

吕维富, 教授, 主任医师, 安徽省立医院影像科; 阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科



找更准确的无创性诊断方法。目前, 还没有一种无创技术能够完全做到对肝纤维化进行早期诊断及准确分期。随着磁共振成像技术的迅速发展, 其在肝纤维化严重程度及其发病机制探索等方面展现出良好的应用前景。磁共振分子影像学进行肝纤维化靶向显像, 可有助于早期检测肝纤维化, 并进行肝纤维化分期。本文主要对肝纤维化早期诊断及分期的分子影像学研究进展作简要综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝纤维化; 诊断; 分期; 磁共振成像; 分子影像学

**核心提要:** 分子影像学是运用影像学手段显示组织水平、细胞和亚细胞水平的特定分子, 反映活体状态下分子水平变化, 从影像学方面对其生物学行为进行定性和定量研究的学科。他是以体内特定分子作为成像靶点, 在体内通过图像直接显示细胞或分子水平的生理和病理过程。

唐光燕, 陈天武. 早期肝纤维化MRI分子影像学研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2254-2260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2254.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2254>

## 0 引言

肝纤维化是各种病因导致的肝脏慢性损伤, 主要指肝细胞发生坏死和炎症刺激时, 肝内以胶原纤维为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)弥漫增生、沉积, 并逐渐向肝硬化发展的病理过程, 也是肝细胞受损后自我修复的代偿反应。肝纤维化可导致肝内外循环障碍, 影响肝细胞与血液之间的物质交换, 加重肝细胞损害, 形成恶性循环。随着对ECM研究进展, 目前已明确肝纤维化是肝内纤维生成和降解失衡的复杂动态过程, 肝纤维化的特征在于胶原纤维形成的胶原和基质糖缀合物(如纤连蛋白)组成的ECM的量增加; ECM中胶原蛋白的过量沉积导致肝功能障碍, 门静脉高压和肝细胞癌<sup>[1-3]</sup>。近年来, 同型纤连蛋白被确定为肝纤维化的可行生物标志物<sup>[4]</sup>。肝纤维化分期, 目前国际上最常采用METAVIR<sup>[5,6]</sup>分级法, S0期为无纤维化; S1期为汇管区及其周围纤维化和局限窦周纤维化; S2期为纤维间隔形成, 但小叶结构大部仍保留; S3期为大量纤维间隔, 分隔并

破坏肝小叶, 未达肝硬化; S4期为肝硬化。

目前肝纤维化检测的“金标准”仍是肝穿刺活检, 由于其有创性和相对高的成本, 以及取样中的变异性及与手术相关的出血感染风险等并发症, 肝穿刺活检不能被大部分肝纤维化患者接受, 不利于长期随访。而常规的成像技术, 例如超声(ultrasound, US)、计算机断层摄影(computer tomography, CT)、正发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET)或单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT), 是诊断和分期肝纤维化的常规方法, 这些技术主要检测纤维化肝脏的形态改变, 而形态改变通常在肝纤维化晚期才能检测到, 不利于肝纤维化的早期诊断及治疗。

与US、CT、PET或SPECT相比, 磁共振(magnetic resonance, MR)分子成像具有以下几个优点: 提供空间高分辨率图像, 同时可提取解剖、生理和功能信息, 更重要的是避免电离辐射<sup>[7]</sup>。肝纤维化的MR分子成像是基于对比剂的研发, 作为可激活的MR成像探针, 通过探测器来检测局部环境或“感知”特异性分子探针的MR信号变化<sup>[8]</sup>。对比剂通常是分子靶和对比生成金属组成的可特异性靶向结合ECM的纳米颗粒探针, 因此, ECM组件是MR分子成像对肝纤维化诊断和分期的重要细胞和分子靶标。现在常用的对比剂有细胞外对比剂及网状内皮系统特异性对比剂。细胞外对比剂, 以钆元素为基础, 如钆酸喷葡胺(Gado-linium Dtpa, Gd-DTPA)可以导致T1加权成像(T1 weighted imaging, T1WI)中T1缩短和信号增强, 基于Gd元素的对比剂主要聚集在细胞外间隙内, 因此可以很好的增强T1WI信号<sup>[9]</sup>。网状内皮系统特异性对比剂是以超顺磁性氧化铁微粒为代表的靶向对比剂。

## 1 EP-3533 I 型胶原靶向探针

EP-3533是一种特异性 I 型胶原靶向钆基(Gd<sup>3+</sup>)的探针, 是靶向显示心肌纤维化<sup>[10,11]</sup>、肺纤维化<sup>[12]</sup>和肝纤维化<sup>[13,14]</sup>的MR特异性对比剂。由十六氨基酸, 通过二硫键结合到环肽十氨酸两侧的氨基酸上组成<sup>[15]</sup>, 该肽含有3个伯胺(N末端和两个赖氨酸链), 并且通过硫醚键连接钆酸根和葡胺<sup>[10]</sup>。

与正常肝脏相比, 纤维化肝脏中 I 型胶原蛋白含量明显增加(从36%到53%), 并且与纤维

## ■ 研究前沿

早期肝纤维化中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)或肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的某些成分的变化, 可作为诊断肝纤维化特定的生物标志物, 相应靶向性分子探针的研制及其实实验研究, 特别是临床前期研究是该领域亟待研究的问题。

### ■ 创新盘点

对于肝纤维化的MR分子成像, 已经研发出可以特异性靶向早期纤维化肝脏中ECM或HSC的某些成分分子探针。随着分子成像探针的研究进展, 使用ECM或HSC特异性探针的MR成像可能成为评估肝纤维化的精准新技术。

化严重程度及增加的总胶原量成正相关<sup>[13,16,17]</sup>, 这就奠定了EP-3533定量检测肝纤维化的分子基础。因此, I型胶原可以作为核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)分子成像靶标, 用于肝纤维化诊断和分期。Farrar等<sup>[18]</sup>使用EP-3533, 通过MRI分子成像检测CCl<sub>4</sub>诱导小鼠肝纤维化模型中的早期肝纤维化, 研究发现在肝纤维化进展中EP-3533对I型胶原水平的变化敏感, 肉眼对比度—噪声比和肝羟脯氨酸水平之间存在高度正线性相关性, 并且胶原增强MRI可以在实验动物中对肝纤维化进行准确定位及分期。Fuchs等<sup>[14]</sup>用EP-3533对胆管结扎(bile duct ligation, BDL)诱导肝纤维化进行靶向显像研究, 发现EP-3533诱导的纵向弛豫率的变化对疾病进展期间的纤维化变化敏感, 能有效区分早期、中期和晚期纤维化, 并证明了其检测肝纤维化异质能力。该项研究<sup>[18]</sup>表明, EP-3533在BDL模型中能有效区分早期、晚期纤维化, 并且和CCl<sub>4</sub>模型中观察到的效果相当。与CCl<sub>4</sub>模型相比, BDL模型中EP-3533区分早期肝纤维化有效率较低。这些差异可归因于以下几个因素: 首先, 相对于BDL模型的肝纤维化, EP-3533可能对由CCl<sub>4</sub>诱导的肝实质细胞增生更敏感; 第二, 在实验分析中, 用于比较的CPA评分更能准确地评估实质纤维化而不是胆管纤维化。然而, 由于EP-3533的低纵向松弛性, 使其在检测稀疏表达的靶(早期损伤的肝)方面受到潜在限制。由于EP-3533快速排泄并表现出最小的非特异性结合的特性, 推测其具备检测人类肝纤维并进行分期的潜在效用<sup>[14]</sup>。

## 2 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽探针靶向整合素

在肝纤维化进展中, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)受炎症刺激转变为成胶原细胞, 并分泌大量胶原, 促进疾病发展。纤维化肝脏中表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的主要细胞类型是激活的肝星状细胞(activated hepatic stellate cells, aHSCs), 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 反过来促进HSCs增殖和存活; 相反, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的表达水平在HSC、肝细胞和其他非实质细胞中较低<sup>[19-23]</sup>。研究<sup>[20,24-27]</sup>发现, 在BDL、硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)或CCl<sub>4</sub>模型肝纤维化中, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在aHSCs上表达明显增加, 并与肝纤维化的严重程度呈高

度正相关性。如果能标记显示aHSCs, 不仅能对早期肝纤维化进行诊断和分期, 而且使特异性细胞干预治疗成为可能。因此, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 可作为MR分子成像的新靶点, 通过检测aHSCs的量来进行肝纤维化诊断和分期。

以整合素 $\alpha_v\beta_3$ 为靶点, 也是近年来的肝纤维化MR分子成像的研究热点。Wang等<sup>[28]</sup>利用精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartate acid, RDG)与HSCs上IV型胶原受体的亲合性, 以及其与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 能特异性结合的效应, 在RGD靶向性基础上偶联超小超顺磁性氧化铁颗粒(ultrasmall superparamagnetic ironoxide, USPIO), 形成靶向分子探针RGD-USPIO作为MR T2对比剂, 结果显示对比剂被纤维化肝脏的aHSCs吞噬而显影, 与正常组或单纯USPIO组相比, 表现为T2WI上信号明显降低。通过测量T2值的改变, 能定量评估肝纤维化。Zhang等<sup>[24]</sup>在研究中利用了环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸五肽(cyclic arginine-glycine-aspartic acid pentapeptide, cRGDyK)增强分子探针亲和力, 并具有常规线性肽30倍甚至更高的稳定性, 新合成的靶向分子探针cRGDyK-USPIO, 可以区分不同阶段肝纤维化, 表明其有望非侵袭性地监测肝纤维化的进展和肝纤维化治疗的反应。Li等<sup>[29]</sup>用cRGDyK标记合成靶向树状大分子纳米探针(称为Den-RGD), 合成HSC特异性MR示踪剂, 纳米探针标记的cRGDyK亲和力增加, 加速其被aHSCs摄取, 大部分静脉注射的Den-RGD沉积在纤维化区域, 并且其沉积量与肝纤维化的严重程度成正比, 采用MRI方法量化TAA模型中肝Den-RGD沉积来区分肝纤维化程度。

虽然基于氧化铁的T2靶向成像灵敏度高, 但是有两个主要缺点: 负对比效应和磁化率造成的假象<sup>[30,31]</sup>。而基于顺磁材料的T1成像发挥了视觉信号增强, 并具有优越的空间分辨率。T1-T2双模态MR成像可以结合每种模态的优势, 从而提供更准确的信息<sup>[32,33]</sup>。预计未来将进行aHSC靶向的T1-T2双模态MR靶向成像研究。同时, USPIO也可以被正常和受损肝脏中的库普弗细胞吸收, 这点可能限制其未来的临床应用<sup>[34]</sup>。树枝状大分子作为新的药物载体, 本身具有球状结构, 但分子量没有改变, 优化循环寿命和表面明确的反应基团颗粒等优点<sup>[35]</sup>。不同的靶向成像分子缀合在其表面上, 使其具有

良好的靶向效应和可高灵敏度成像. 与目前用于临床的非侵入性诊断肝纤维化的方法相比, 实验使用的MR成像模式可直接成像整个纤维化肝脏组织的变化, 甚至将肝纤维化的发展过程中HSC的活性可视化<sup>[29]</sup>.

### 3 环状十肽纤维蛋白-纤连蛋白复合物靶向探针

肝纤维化MR分子成像研究的难点在于, 一方面难以寻找特定的生物标志物, 另一方面难以合成相应的智能分子探针. 急性和慢性实验性肝损伤中, 纤维蛋白在肝脏中不断累积, 纤连蛋白是肝脏ECM中存在的一种结构糖蛋白. 由于纤维蛋白-纤维蛋白原和纤连蛋白之间的交联, 纤维蛋白-纤连蛋白复合物存在于纤维化肝脏中<sup>[36]</sup>, 因此, 他们可以作为对比增强MRI的特异性分子靶标. 纤维蛋白-纤连蛋白复合物存在于一些肿瘤细胞外基质中, 环状十肽纤维蛋白-纤连蛋白复合物靶向探针最早用于肿瘤靶向现象研究. 研究<sup>[37-39]</sup>发现, 环状十肽(cyclic decade, CLT)中CLT1和CLT2可以特异性结合不同肿瘤ECM中纤维蛋白-纤连蛋白复合物, 但是与正常组织几乎不结合. 不难推测, 可将CLT1肽作为纤维蛋白-纤连蛋白复合物的靶向探针来检测肝纤维化.

通过将钆酸(Gd-DOTA)和肽偶联在第2代(G2)和第3代(G3)纳米球(具有立方硅倍半氧烷核心的赖氨酸树枝状聚合物)的表面上来合成CLT1肽靶向纳米球对比剂<sup>[37,40,41]</sup>. 已有学者合成出基于CLT1的能特异性结合纤维蛋白-纤连蛋白复合物的靶向MR分子探针<sup>[42]</sup>. CLT1靶向纳米球对比剂(Gd-P)用于MRI分子动态检测实验小鼠纤维化, 与对照组纳米球形对比剂(Gd-CP)和非靶向纳米球形对比剂(Gd-C)相比, 在使用相对低剂量Gd-P时, 在正常和纤维化肝脏之间观察到不同程度的增强效果, 表明Gd-P结合纤维化肝脏中纤维蛋白-纤连蛋白复合物, 通过分子MRI检测纤维化肝脏中纤连蛋白的累积, 证实其诊断早期肝纤维化的可行性<sup>[34,43]</sup>.

### 4 ESMA靶向弹性蛋白探针

ECM蛋白(例如胶原和弹性蛋白)的沉积是肝纤维化的标志之一. 弹性蛋白是HSC分泌的一类非胶原蛋白, 是ECM和弹性纤维的基本组成成分, 与毛丝蛋白一起, 在组织中提供弹性和弹性回弹力, 并且与肝脏纤维化不同阶段紧

密相关. 弹性蛋白是Gd-DTPA螯合物, 与D-氨基酸、D-苯丙氨酸连接形成中度特异性低分子量MR对比剂. 研究<sup>[36]</sup>表明, 弹性蛋白的积累反映了晚期肝纤维化的独特特征. 基于弹性蛋白的分子MRI, 如基于胶原的分子MRI有望非侵入性监测肝纤维化期间ECM重塑过程中胶原蛋白与弹性蛋白比率的变化, 表明基于弹性蛋白的分子MRI可以作为一种非侵入性方法监测纤维化肝脏中ECM重塑的潜力<sup>[44,45]</sup>. 结合Polasek等<sup>[13]</sup>对特异性MR胶原对比剂报道的结果, 推断弹性蛋白可以作为分子MRI监测肝纤维化的新靶标. Ehling等<sup>[42]</sup>在肝纤维化小鼠静脉内注射特异性含钆弹性蛋白(ESMA)对比剂, 评估其监测纤维化肝脏ECM重塑的可行性, 实验结果显示: 健康小鼠在ESMA给药时未显示出局灶性对比增强, 纤维化肝脏的大中型血管中却观察到明显的信号对比增强. 不同MR分子探针的选择或组合使用可用于在纤维化过程中翻译ECM蛋白的差异调节, 回归到临床的新非侵入性成像技术.

### 5 去唾液酸糖蛋白受体纳米粒

去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR), 也被称为肝细胞半乳糖/N-乙酰基葡萄糖胺受体, 或者Ashwell-Morell受体, 是肝细胞特有的一种高效内吞受体, 能特异性地识别循环中含半乳糖残基或N-乙酰半乳糖胺残基的糖蛋白<sup>[46]</sup>. 在肝损伤、肝炎、肝硬化及肝细胞癌等肝脏疾病中, ASGPR表达数量和功能会伴随着肝功能下降而减少<sup>[47,48]</sup>. 由于ASGPR在肝细胞具有高度特异性表达的特点, 国内外学者将ASGPR作为肝靶向治疗的理想靶标, 近年来ASGPR介导药物和基因的肝靶向传递及肝脏成像等方面的研究已取得显著进展. 通过肝脏ASGPR成像可反映肝脏ASGPR的相对浓度及分布情况, 有利于肝脏疾病的诊断及肝脏功能的评估.

### 6 结论

MR分子影像学的发展可弥补常规MRI技术的缺陷, 细胞特异性对比剂或其他靶向性对比剂的研发及应用, 对更加准确、更加客观地评价肝纤维化严重程度, 检测疾病进展, 具有重要意义. 肝纤维化MR分子成像研究展现出良好应用前景, 有望做到非侵入性对肝纤维化早期诊断、早期干预及并对肝纤维化的治疗反应

### 应用要点

肝纤维化的MR分子影像学研究目前尚处于探索阶段, 特异性MRI分子探针的研制, 对实验性纤维化肝脏中肝星状细胞的靶向性分子显像取得了较好的效果, 预示着这些探针可望能对临床肝纤维化的早期无创诊断具有潜在的价值.



# 同行评价

本文主要对肝纤维化早期诊断及分期的分子影像学研究进展进行述评, 内容新颖, 分析讨论层次清楚, 逻辑性强, 对于提高肝纤维化早期水平具有一定的意义。

和随时间的演变进行动态观察, 但目前研究尚处于探索阶段, 且仅限于动物实验阶段, 还未用于临床试验。

肝纤维化是发生在慢性肝损伤反应的常见过程, 通过肝纤维化的MR分子成像研究, 已经研发出可以特异性靶向早期纤维化肝脏中ECM或HSC的某些成分的MR分子探针。随着分子探针的研发, 使用ECM和HSC特异性探针的MR成像可能成为评估早期肝纤维化更有价值的技术。虽然肝纤维化的分子MRI仍处于研究阶段, 目标特异性MR分子探针的开发为肝纤维化的有效早期诊治开辟了新的途径。

## 参考文献

- Mallat A, Lotersztajn S. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 5. Novel insights into liver fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 305: C789-C799 [PMID: 23903700 DOI: 10.1152/ajpcell.00230]
- Novo E, Cannito S, Paternostro C, Bocca C, Miglietta A, Parola M. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. *Arch Biochem Biophys* 2014; 548: 20-37 [PMID: 24631571 DOI: 10.1016/j.jabb.2014.02.015]
- Ramachandran P, Iredale JP. Liver fibrosis: a bidirectional model of fibrogenesis and resolution. *QJM* 2012; 105: 813-817 [PMID: 22647759 DOI: 10.1093/qjmed/hcs069]
- Hackl NJ, Bersch C, Feick P, Antoni C, Franke A, Singer MV, Nakchbandi IA. Circulating fibronectin isoforms predict the degree of fibrosis in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 349-356 [PMID: 20017652 DOI: 10.3109/00365520903490606]
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-293 [PMID: 8690394 DOI: 10.1002/hep.510240201]
- Xu M, Lu L. Serological markers of and a diagnostic profile model for liver fibrosis. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2014; 22: 647-649 [PMID: 25647842]
- Weissleder R. Molecular imaging: exploring the next frontier. *Radiology* 1999; 212: 609-614 [PMID: 10478223 DOI: 10.1148/radiology.212.3.r99se18609]
- Kircher MF, Willmann JK. Molecular body imaging: MR imaging, CT, and US. part I. principles. *Radiology* 2012; 263: 633-643 [PMID: 22623690 DOI: 10.1148/radiol.12102394]
- Balci NC, Semelka RC. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiol Clin North Am* 2005; 43: 887-898, viii [PMID: 16098345 DOI: 10.1016/j.rcl.2005.05.004]
- Helm PA, Caravan P, French BA, Jacques V, Shen L, Xu Y, Beyers RJ, Roy RJ, Kramer CM, Epstein FH. Postinfarction myocardial scarring in mice: molecular MR imaging with use of a collagen-targeting contrast agent. *Radiology* 2008; 247: 788-796 [PMID: 18403626 DOI: 10.1148/radiol.2473070975]
- Phinikaridou A, Andia ME, Shah AM, Botnar RM. Advances in molecular imaging of atherosclerosis and myocardial infarction: shedding new light on in vivo cardiovascular biology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H1397-H1410 [PMID: 23064836 DOI: 10.1152/ajpheart.005832012]
- Caravan P, Yang Y, Zachariah R, Schmitt A, Mino-Kenudson M, Chen HH, Sosnovik DE, Dai G, Fuchs BC, Lanuti M. Molecular magnetic resonance imaging of pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49: 1120-1126 [PMID: 23927643 DOI: 10.1165/rcmb.20130039OC]
- Polasek M, Fuchs BC, Uppal R, Schühle DT, Alford JK, Loving GS, Yamada S, Wei L, Lauwers GY, Guimaraes AR, Tanabe KK, Caravan P. Molecular MR imaging of liver fibrosis: a feasibility study using rat and mouse models. *J Hepatol* 2012; 57: 549-555 [PMID: 22634342 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.035]
- Fuchs BC, Wang H, Yang Y, Wei L, Polasek M, Schühle DT, Lauwers GY, Parkar A, Sinskey AJ, Tanabe KK, Caravan P. Molecular MRI of collagen to diagnose and stage liver fibrosis. *J Hepatol* 2013; 59: 992-998 [PMID: 23838178 DOI: 10.1016/j.jhep.201306026]
- Caravan P, Das B, Dumas S, Epstein FH, Helm PA, Jacques V, Koerner S, Kolodziej A, Shen L, Sun WC, Zhang Z. Collagen-targeted MRI contrast agent for molecular imaging of fibrosis. *Angew Chem Int Ed Engl* 2007; 46: 8171-8173 [PMID: 17893943 DOI: 10.1002/anie.2007.00.700]
- Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99 [PMID: 16563223 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2006.tb00292.x]
- Zhou B, Li D, Qian J, Li Z, Pang P, Shan H. MR tracking of SPIO-labeled mesenchymal stem cells in rats with liver fibrosis could not monitor the cells accurately. *Contrast Media Mol Imaging* 2015; 10: 473-480 [PMID: 26153152 DOI: 10.1002/cmmi.1650]
- Farrar CT, DePeralta DK, Day H, Rietz TA, Wei L, Lauwers GY, Keil B, Subramaniam A, Sinskey AJ, Tanabe KK, Fuchs BC, Caravan P. 3D molecular MR imaging of liver fibrosis and response to rapamycin therapy in a bile duct ligation rat model. *J Hepatol* 2015; 63: 689-696 [PMID: 26022693 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.029]
- Schon HT, Bartneck M, Borkham-Kamphorst E, Nattermann J, Lammers T, Tacke F, Weiskirchen R. Pharmacological Intervention in Hepatic Stellate Cell Activation and Hepatic Fibrosis. *Front Pharmacol* 2016; 7: 33 [PMID: 26941644 DOI: 10.3389/fphar.2016.00033]
- Li F, Song Z, Li Q, Wu J, Wang J, Xie C, Tu C, Wang J, Huang X, Lu W. Molecular imaging of hepatic stellate cell activity by visualization of hepatic integrin  $\alpha\beta3$  expression with SPECT in rat. *Hepatology* 2011; 54: 1020-1030 [PMID: 21618580 DOI: 10.1002/jhep.24467]
- Beer AJ, Schwaiger M. Imaging of integrin  $\alpha\beta3$  expression. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27: 631-644 [PMID: 18523730 DOI: 10.1007/



- s10555-008-9158-3]
- 22 Zhou X, Murphy FR, Gehdu N, Zhang J, Iredale JP, Benyon RC. Engagement of alphavbeta3 integrin regulates proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 23996-24006 [PMID: 15044441 DOI: 10.1074/jbc.M311668200]
  - 23 Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123: 1887-1901 [PMID: 23635787 DOI: 10.1172/JCI66028]
  - 24 Zhang C, Liu H, Cui Y, Li X, Zhang Z, Zhang Y, Wang D. Molecular magnetic resonance imaging of activated hepatic stellate cells with ultrasmall superparamagnetic iron oxide targeting integrin  $\alpha v \beta 3$  for staging liver fibrosis in rat model. *Int J Nanomedicine* 2016; 11: 1097-1108 [PMID: 27051285 DOI: 10.2147/IJN.S101366]
  - 25 Henderson NC, Arnold TD, Katamura Y, Giacomini MM, Rodriguez JD, McCarty JH, Pellicoro A, Raschperger E, Betsholtz C, Ruminski PG, Griggs DW, Prinsen MJ, Maher JJ, Iredale JP, Lacy-Hulbert A, Adams RH, Sheppard D. Targeting of  $\alpha v$  integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs. *Nat Med* 2013; 19: 1617-1624 [PMID: 24216753 DOI: 10.1038/nm.3282]
  - 26 Patsenker E, Popov Y, Stickel F, Schneider V, Ledermann M, Sägeser H, Niedobitek G, Goodman SL, Schuppan D. Pharmacological inhibition of integrin alphavbeta3 aggravates experimental liver fibrosis and suppresses hepatic angiogenesis. *Hepatology* 2009; 50: 1501-1511 [PMID: 19725105 DOI: 10.1002/hep.23144]
  - 27 Huang XW, Wang JY, Li F, Song ZJ, Xie C, Lu WY. Biochemical characterization of the binding of cyclic RGDyK to hepatic stellate cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 136-143 [PMID: 20303335 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.03.015]
  - 28 Wang QB, Han Y, Jiang TT, Chai WM, Chen KM, Liu BY, Wang LF, Zhang C, Wang DB. MR Imaging of activated hepatic stellate cells in liver injured by CCl<sub>4</sub> of rats with integrin-targeted ultrasmall superparamagnetic iron oxide. *Eur Radiol* 2011; 21: 1016-1025 [PMID: 20972894 DOI: 10.1007/s00330-010-1988-z]
  - 29 Li F, Yan H, Wang J, Li C, Wu J, Wu S, Rao S, Gao X, Jin Q. Non-invasively differentiating extent of liver fibrosis by visualizing hepatic integrin  $\alpha v \beta 3$  expression with an MRI modality in mice. *Biomaterials* 2016; 102: 162-174 [PMID: 27341269 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.026]
  - 30 Na HB, Song IC, Hyeon T. Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents. *Adv Mater* 2009; 21: 2133-2148 [DOI: 10.1002/adma.200802366]
  - 31 Vithanarachchi SM, Allen MJ. Strategies for Target-Specific Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *Curr Mol Imaging* 2012; 1: 12-25 [PMID: 23316452 DOI: 10.2174/2211555211201010012]
  - 32 Zhou Z, Huang D, Bao J, Chen Q, Liu G, Chen Z, Chen X, Gao J. A synergistically enhanced T(1)-T(2) dual-modal contrast agent. *Adv Mater* 2012; 24: 6223-6228 [PMID: 22972529 DOI: 10.1002/adma.2012.03.169]
  - 33 Liang M, Zheng X, Tu L, Ma Z, Wang Z, Yan D, Shen Z. The liver-targeting study of the N-galactosylated chitosan in vivo and in vitro. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2014; 42: 423-428 [PMID: 24066968 DOI: 10.3109/21691401.2013.841173]
  - 34 Chow AM, Tan M, Gao DS, Fan SJ, Cheung JS, Man K, Lu ZR, Wu EX. Molecular MRI of liver fibrosis by a peptide-targeted contrast agent in an experimental mouse model. *Invest Radiol* 2013; 48: 46-54 [PMID: 23192162 DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182749c0b]
  - 35 Barrett T, Ravizzini G, Choyke PL, Kobayashi H. Dendrimers in medical nanotechnology. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2009; 28: 12-22 [PMID: 19150767 DOI: 10.1109/MEMB.2008.93.1012]
  - 36 Neubauer K, Knittel T, Armbrust T, Ramadori G. Accumulation and cellular localization of fibrinogen/fibrin during short-term and long-term rat liver injury. *Gastroenterology* 1995; 108: 1124-1135 [PMID: 7698580 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90211-2]
  - 37 Pilch J, Brown DM, Komatsu M, Järvinen TA, Yang M, Peters D, Hoffman RM, Ruoslahti E. Peptides selected for binding to clotted plasma accumulate in tumor stroma and wounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2800-2804 [PMID: 16476999 DOI: 10.1073/pnas.0511219103]
  - 38 Halin C, Rondini S, Nilsson F, Berndt A, Kosmehl H, Zardi L, Neri D. Enhancement of the antitumor activity of interleukin-12 by targeted delivery to neovasculature. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 264-269 [PMID: 11875427 DOI: 10.1038/nbt0302-264]
  - 39 Neri D, Carnemolla B, Nissim A, Leprini A, Querzè G, Balza E, Pini A, Tarli L, Halin C, Neri P, Zardi L, Winter G. Targeting by affinity-matured recombinant antibody fragments of an angiogenesis associated fibronectin isoform. *Nat Biotechnol* 1997; 15: 1271-1275 [PMID: 9359110 DOI: 10.1038/nbt1197-1271]
  - 40 Tan M, Wu X, Jeong EK, Chen Q, Lu ZR. Peptide-targeted Nanoglobular Gd-DOTA monoamide conjugates for magnetic resonance cancer molecular imaging. *Biomacromolecules* 2010; 11: 754-761 [PMID: 20131758 DOI: 10.1021/bm901352v]
  - 41 Makowski MR, Wiethoff AJ, Blume U, Cuello F, Warley A, Jansen CH, Nagel E, Razavi R, Onthank DC, Cesati RR, Marber MS, Schaeffter T, Smith A, Robinson SP, Botnar RM. Assessment of atherosclerotic plaque burden with an elastin-specific magnetic resonance contrast agent. *Nat Med* 2011; 17: 383-388 [PMID: 21336283 DOI: 10.1038/nm.2310]
  - 42 Ehling J, Bartneck M, Fecht V, Butzbach B, Cesati R, Botnar R, Lammers T, Tacke F. Elastin-based molecular MRI of liver fibrosis. *Hepatology* 2013; 58: 1517-1518 [PMID: 23424008 DOI: 10.1002/hep.26326]
  - 43 Kim SJ, Ise H, Kim E, Goto M, Akaike T, Chung BH. Imaging and therapy of liver fibrosis using bioreducible polyethylenimine/siRNA complexes conjugated with N-acetylglucosamine as a targeting moiety. *Biomaterials* 2013; 34: 6504-6514 [PMID: 23726228 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.05.013]
  - 44 Pellicoro A, Aucott RL, Ramachandran P, Robson AJ, Fallowfield JA, Snowdon VK, Hartland SN,

- Vernon M, Duffield JS, Benyon RC, Forbes SJ, Iredale JP. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis. *Hepatology* 2012; 55: 1965-1975 [PMID: 22223197 DOI: 10.1002/hep.25567]
- 45 von Bary C, Makowski M, Preissel A, Keithahn A, Warley A, Spuentrup E, Buecker A, Lazewatsky J, Cesati R, Onthank D, Schickl N, Schachoff S, Hausleiter J, Schömig A, Schwaiger M, Robinson S, Botnar R. MRI of coronary wall remodeling in a swine model of coronary injury using an elastin-binding contrast agent. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 147-155 [PMID: 21378029 DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.895607]
- 46 Gilbert Ashwell: sweet on science. *Nat Med* 2008; 14: 608 [PMID: 18535573 DOI: 10.1038/nm0608-608]
- 47 Casey CA, McVicker BL, Donohue TM, McFarland MA, Wiegert RL, Nanji AA. Liver asialoglycoprotein receptor levels correlate with severity of alcoholic liver damage in rats. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 96: 76-80 [PMID: 12949020 DOI: 10.1152/japplphysio.1003752003]
- 48 Li XF, Taki J, Kinuya S, Higuchi T, Konishi S, Hwang EH, Shuke N, Nakajima K, Tonami N. Asialoglycoprotein receptor concentration in tumor-bearing livers and its fate early after their sectorial resection. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 489-493 [PMID: 14575385 DOI: 10.1007/BF03006440]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会,将主要报道消化护理学的基础研究,临床研究,临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章。

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会,由周谊霞副教授等77位专家组成,分布在24个省市。其中上海市11位,陕西省8位,山东省7位,黑龙江省7位,辽宁省6位,北京市5位,广东省5位,河北省3位,贵州省3位,湖北省2位,浙江省2位,四川省2位,福建省2位,江苏省2位,云南省2位,新疆维吾尔自治区2位,甘肃省1位,海南省1位,江西省1位,山西省1位,天津市1位,安徽省1位,河南省1位和吉林省1位。均来自高等院校和附属医院,其中主任护师16位,教授1位,副主任护师49位,副教授4位,主管护师7位。

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议,开放获取和在线出版的一份学术刊物。我们真心欢迎消化内科,消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》。请在线投稿,网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇。出版手稿937篇(42.7%),退稿1220篇(55.7%)。邀请476位编委参与同行评议。

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版。BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作,包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(World Journal of Gastroenterology, WJG)》。(郭鹏)

## 长链非编码RNA在结直肠癌中的作用及临床价值

李佳茜, 孙青

李佳茜, 孙青, 潍坊医学院临床医学院病理与病理生理学系  
山东省潍坊市 261000

孙青, 山东省千佛山医院病理科 山东省济南市 250014

孙青, 教授, 主任医师, 主要从事结直肠癌转移的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81272420.

作者贡献分布: 本文由李佳茜初步完成; 孙青审校.

通讯作者: 孙青, 教授, 主任医师, 250014, 山东省济南市历下区经十路16766号, 山东省千佛山医院病理科.  
[sunqing@sdhospital.com](mailto:sunqing@sdhospital.com)  
电话: 0531-89268155

收稿日期: 2017-03-22

修回日期: 2017-05-24

接受日期: 2017-06-02

在线出版日期: 2017-09-08

### Long non-coding RNAs in colorectal cancer: Role and clinical value

Jia-Xi Li, Qing Sun

Jia-Xi Li, Qing Sun, Department of Pathology and Pathophysiology, Clinical Medicine College of Weifang Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China

Qing Sun, Department of Pathology, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Ji'nan 250014, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272420.

Correspondence to: Qing Sun, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, 16766 Jingshi Road, Lixia District, Ji'nan 250014, Shandong Province, China. [sunqing@sdhospital.com](mailto:sunqing@sdhospital.com)

Received: 2017-03-22

Revised: 2017-05-24

Accepted: 2017-06-02

Published online: 2017-09-08

### Abstract

Colorectal cancer is one of the common malignant tumors of the digestive tract. The occurrence and development of colorectal cancer are a complicated multi-factorial and multi-step process. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of non-protein coding transcripts with a length longer than 200 nucleotides. LncRNAs have been demonstrated to be involved in the development of multiple diseases by acting as bait, signal, scaffold, or leader molecules to regulate the expression of multiple genes at the transcriptional or epigenetic levels. LncRNAs are also of great clinical value in colorectal cancer, and can be used for the diagnosis, prevention, treatment, and prognosis evaluation of colorectal cancer. In this paper, we review the progress in research of lncRNAs in colorectal cancer and discuss their current and potential applications in this malignancy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNAs; Colorectal cancer; Transcription

Li JX, Sun Q. Long non-coding RNAs in colorectal cancer: Role and clinical value. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2261-2267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2261.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2261>

### 背景资料

随着分子生物学技术的发展, 结直肠癌相关长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)相继被发现, 均不同程度地影响肿瘤的发生发展、转移侵袭及预后. 他们很可能成为结直肠癌新型的诊断和预后标志物.

### 同行评议者

陈绍勤, 副教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区; 马大烈, 教授, 主任医师, 长海医院病理科; 赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

# ■ 研究前沿

各种LncRNA在结直肠癌发生发展中是否有协同作用, 怎样将LncRNA应用于临床是该领域亟待研究的问题。

## 摘要

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发生和发展是一个涉及多因素、多步骤的复杂过程。长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一类长度大于200个核苷酸, 缺乏开放阅读框, 无蛋白质编码功能的RNA。通过诱饵分子、信号分子、支架分子、引导分子等4种形式在转录、转录后和表观遗传学多个水平调控基因的表达, 参与了多种疾病的发生发展。同时, LncRNA在结直肠癌的临床应用中也有重大价值, 参与结直肠癌的诊断、预防、治疗与预后。本文就近年来人们对于LncRNA与结直肠癌关系的研究进展作一综述, 并探讨通过LncRNA治疗结直肠癌的现状和前景。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长链非编码RNA; 结直肠癌; 转录

**核心提要:** 本文综述了已经过实验研究证实的与结直肠癌有关的重要长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA), 介绍了多种LncRNA在结直肠癌的发生发展、转移侵袭、早期诊断、预后评价、放化疗疗效等方面的重要作用。

李佳茜, 孙青. 长链非编码RNA在结直肠癌中的作用及临床价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2261-2267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2261.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2261>

## 0 引言

近年来, 随着人们生活方式的改变, 生活水平的提高, 以及中国老龄化社会的到来, 中国结直肠癌发病率和死亡率呈逐年上升趋势。2012年结直肠癌全球新发病例约为136.06万, 居恶性肿瘤第3位; 死亡病例约为69.39万, 居恶性肿瘤第4位<sup>[1]</sup>。因此寻找早期有效诊断和治疗结直肠癌的标志物迫在眉睫。随着对长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)研究的不断深入, LncRNA的生物学功能, 在肿瘤细胞生物学行为中的作用, 以及在肿瘤诊断和治疗的潜在价值也逐渐引起人们的注意, 希望通过LncRNA的研究找到针对结直肠癌诊断和治疗的新思路。

## 1 LncRNA的概述

1.1 概念与认识 目前公认, LncRNA是指长度

大于200个核苷酸, 广泛存在于细胞核和细胞质内, 不能编码蛋白质但具有基因表达调节功能的一类RNA<sup>[2]</sup>, 在人类基因组中占至少90%的转录序列。根据LncRNA与蛋白质编码基因的位置关系, 可分为正义、反义、双向、基因内、基因间5种类型<sup>[3]</sup>。而根据其分子机制, 又可以分为信号分子、诱饵分子、引导分子和支架分子<sup>[4]</sup>。LncRNA具有数量多、类型多和作用模式多等特点, 他们的表达具有时空特异性和组织特异性<sup>[5]</sup>, 广泛参与机体众多生理、病理过程。

1.2 功能与作用机制 LncRNA在转录调控、转录后调控及表观遗传学调控层面发挥着重要的作用。他们的生物学功能包括: 染色体修饰、X染色体沉默、DNA甲基化、干扰核内运输、转录激活或沉默等<sup>[4-6]</sup>。主要作用方式为: (1)通过与mRNA形成互补链干扰mRNA的剪切<sup>[7]</sup>; (2)直接与蛋白质结合调节其活性或改变其细胞质定位<sup>[8]</sup>; (3)通过抑制RNA聚合酶影响下游基因表达<sup>[9]</sup>; (4)通过介导染色质重构及组蛋白修饰影响下游基因表达<sup>[9]</sup>; (5)作为竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)参与调控基因表达<sup>[10]</sup>; (6)通过在蛋白编码基因上游启动子区发生转录干扰下游基因的表达<sup>[11]</sup>。总之, LncRNA可以通过复杂的机制来调节基因、甚至整条染色体的表达, 越来越多的研究表明LncRNA的异常表达在致癌和抑癌中具有举足轻重的作用。

## 2 LncRNA在结直肠癌中异常表达和作用

研究发现, 一些LncRNA通过上调或下调的异常表达来影响细胞周期、抑制细胞凋亡、促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移, 从而影响了肿瘤的进程。

### 2.1 结直肠癌患者表达上调的LncRNA

2.1.1 母源性印记基因19转录因子: 母源性印记基因19转录因子(imprinted maternally expressed transcript, *H19*)基因位于人类染色体11P15.5, 长度约为2300 nt, 主要分布于细胞质内, 是一个高度保守的具有印记特征的基因, 通过反式调节印记基因网络调节细胞生长, 其高表达已被证实有促癌作用<sup>[12]</sup>。Han等<sup>[13]</sup>研究发现, *H19*可以通过结合eIF4A3-一个通过mRNA前剪接装载到mRNA上的核心外显子连接组分, 来加速细胞周期进程, 从而促进结直肠癌细胞的增殖。



2.1.2 结直肠癌差异表达基因-h: 结直肠癌差异表达基因-h(colorectal neoplasia differentially expressed-h, *CRNDE-h*)定位于人类染色体16q12.2, 长度为1059 nt<sup>[14]</sup>。2011年, Graham等<sup>[15]</sup>研究发现CRNDE-h在结直肠癌肿瘤组织中表达上调。Ellis等<sup>[16]</sup>进一步研究证实, *CRNDE*是PI3K/Akt/mTOR和Raf/MAPK通路的下游目的基因, 其包含一段高度保守的转录序列-gVC-In4, 并通过胰岛素/胰岛素样生长因子发生作用, 从而使得CRNDE在结直肠癌中高表达。IRX5 mRNA是由CRNDE邻近的蛋白质编码基因IRX5编码的, 已被证实可以通过调节细胞凋亡来促进肿瘤的发生、发展。Liu等<sup>[14]</sup>通过斯皮尔曼相关分析142例结直肠癌组织中LncRNA CRNDE-h和IRX5 mRNA的表达水平, 证实CRNDE-h的表达与IRX5 mRNA的表达呈显著正相关, 从而在结直肠癌中起到致癌基因的作用。但是, Liu等<sup>[14]</sup>并没有清楚地证明CRNDE-h在肿瘤发生中的分子功能, 仍需进一步探索研究。

2.1.3 胃腺癌预测长链非编码RNA: 胃腺癌预测长链非编码RNA(gastric adenocarcinoma predictive long intergenic noncoding RNA, GAPLINC)是一条长度为924 bp的长链非编码RNA。Yang等<sup>[17]</sup>通过原位杂交分析已证实, 高表达的GAPLINC可以增大结直肠癌患者肿瘤体积, 提高T、N分期, 提高死亡率, 减少结直肠癌患者生存时间; 同时, 通过体内及体外实验表明, GAPLINC低表达可以抑制结直肠肿瘤细胞增殖和侵袭。进一步研究发现, GAPLINC通过结合PSF蛋白和NONO蛋白来提高SNAI2的表达, 从而可以促进结直肠肿瘤细胞的侵袭。CD44是一种在多种生物学过程中发挥重要作用的细胞表面跨膜糖蛋白<sup>[18]</sup>, 同时也是多种实体肿瘤的干细胞标志物, 可以促进肿瘤的发生和进展<sup>[19]</sup>。Wu等<sup>[20]</sup>研究发现, GAPLINC可以通过竞争miR211-3p来上调CD44的表达, 进而促进结直肠肿瘤细胞的增殖。

## 2.2 结直肠癌患者表达下调的LncRNA

2.2.1 母系印记表达基因3: 母系印记表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)定位于染色体14q32, 长度约为1700 bp。MEG3在许多正常细胞中表达, 尤其在脑和脑垂体呈高表达, 但在许多原发性肿瘤中表达下调乃至缺失<sup>[21,22]</sup>。朱栋良等<sup>[23]</sup>研究发现, 结直肠癌细胞中MEG3的表达明显降低, 在结直肠癌中过

表达MEG3可以抑制细胞的侵袭、迁移能力, 同时发现表达MEG3可以显著抑制MMP-2及MMP-9的表达, 而上调TIMP-2的表达, 从而为MEG3调控结直肠细胞的侵袭迁移提供了可能的理论依据。Sheng等<sup>[24]</sup>发现, MEG3可作为转录协同活化因子激活p53的表达, 同时, 还可以与MDM2或p53形成复合物, 阻断p53的降解, 从而产生抑癌效应。Yin等<sup>[25]</sup>通过对62例结直肠肿瘤组织及相应癌旁组织的研究发现, 结直肠癌患者组织中MEG3表达下降, 并且与组织学分级、肿瘤浸润深度、TNM分期有明显联系。进一步体内及体外实验显示, MEG3表达量升高可以有效地抑制结直肠肿瘤细胞增殖。这为结直肠癌的治疗提供了一个新的分子靶点。

2.2.2 生长阻滞特异性转录子5: 生长阻滞特异性转录子5(growth arrest-specific transcript 5, *GAS5*)定位于人类染色体1q25.1, 全长630 nt<sup>[26]</sup>。近年来研究表明, GAS5在多种肿瘤组织中呈低表达, 表现为抑癌基因的作用。GAS5可以与DNA糖皮质激素受体元件竞争结合糖皮质激素受体的DNA结合域, 从而发挥诱饵分子的作用。2014年, Yin等<sup>[27]</sup>以66例结直肠癌患者肿瘤组织和相邻正常组织作为标本进行研究, 首先通过qRT-PCR发现GAS5在癌组织中表达量明显低于癌旁正常组织, 并且当肿瘤组织体积越大、组织学分级越低、TNM分期越高时, GAS5表达水平越低。进一步的体内及体外实验中, 对结直肠癌细胞过表达GAS5后, 其生长均受到抑制。上述实验表明, GAS5表达下调在结直肠癌发生、发展中起着重要作用。

2.2.3 ncRuPAR: ncRuPAR是新检测出的一条LncRNA。研究<sup>[28]</sup>发现, 高表达的蛋白酶活化受体-1(protease-activated receptor-1, PAR-1)可以促进肿瘤生长、侵袭和转移。在高侵袭性乳腺癌<sup>[29]</sup>、结肠癌<sup>[30]</sup>和晚期前列腺癌<sup>[31]</sup>中已检测出了PAR-1的过度表达。Liu等<sup>[32]</sup>已证实ncRuPAR的潜在机制可以抑制PAR-1的表达从而抑制胃癌的进展。Yan等<sup>[33]</sup>用qRT-PCR检测了105例结直肠癌患者肿瘤组织及其相邻正常组织中ncRuPAR和PAR-1的表达量, 发现肿瘤组织中ncRuPAR表达量较相邻正常组织明显下降, 但是PAR-1的表达量较正常组织明显升高。这提示ncRuPAR可能通过下调PAR-1的表达来抑制结直肠癌进程, 但仍需进一步实验证明。

随着近年来对LncRNA研究的深入, 越来越

## ■创新盘点

本文系统介绍了多种LncRNA在结直肠癌的发生发展、转移侵袭、早期诊断、预后评价、放化疗疗效等方面的重要作用。

### 应用要点

本文提到的多种LncRNA可以作为结直肠癌的早期诊断指标以及预后指标, 以相关LncRNA为药物靶点的新药研发可能给结直肠癌患者的治疗带来新希望。

越多在结直肠癌中异常表达的LncRNA被发现: 高表达的MALAT1可以通过促进结直肠癌细胞增殖、侵袭和转移, 抑制肿瘤细胞凋亡来发挥促癌作用<sup>[34]</sup>; PVT1的上调能够促进结直肠癌细胞的增殖能力<sup>[35]</sup>; Zhou等<sup>[36]</sup>研究发现, GHET1在结直肠癌患者组织中高表达, 并可以通过促进上皮细胞间质转化来促进结直肠癌细胞增殖和转移; CCTA2能够提高肿瘤细胞染色体不稳定性, 其表达升高可以促进结直肠癌肿瘤细胞的增殖和转移<sup>[37]</sup>; 同源基因的转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是一个具有反式调控作用的LncRNA, 其上调可以通过PRC2复合物的募集从而进行染色质修饰并沉默多个靶基因的表达, 激活癌细胞侵袭和转移, 促进结直肠癌的发生、发展<sup>[38]</sup>; ANRIL已被证实在结直肠癌中表达量升高, 可以通过p15/p16-pRb通路正调节结直肠癌细胞增殖<sup>[39]</sup>, ANRIL上调与TNM分期、Duke分期及淋巴转移相关; Guo等<sup>[40]</sup>研究发现, BANC1在结直肠癌中高表达, 与淋巴结转移和肿瘤分期有关, 可以通过MEK/细胞外信号调节激酶依赖性机制引起上皮细胞间质转化, 从而诱导增强细胞凋亡; TUG1在结直肠癌中呈高表达状态, 通过激活上皮间质转化相关基因的表达促进结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[41]</sup>。

## 3 LncRNA在结直肠癌中的临床价值

**3.1 LncRNA与结直肠癌的诊断** 近年来研究表明, LncRNA在肿瘤组织中的异常表达, 大大提高了LncRNA作为肿瘤标志物在临床诊断中的可能性。Nissan等<sup>[42]</sup>发现, 结直肠癌患者组织中结肠癌相关转录因子1(colon cancer associated transcript 1, CCAT1)的表达量比正常肠黏膜组织平均高235倍; 同时, CCAT1在早期肿瘤组织及晚期肿瘤组织中均呈高表达状态, 并且在40%的结直肠癌患者外周血中表达上调。提示CCAT1的异常表达与结直肠癌显著相关, 并且贯穿结直肠癌发生、发展的整个过程, 包括: 腺瘤性息肉、结直肠癌、结直肠癌淋巴转移及肝转移。显然, CCAT1在结直肠癌的诊断中具有潜在优势。

此外, 还有多种LncRNA也具有诊断价值。Yan等<sup>[33]</sup>通过分析105例结直肠癌患者肿瘤组织及其相邻正常组织中ncRuPAR表达量的ROC曲线发现, 组织中的ncRuPAR的表达量可以区分结直肠癌患者与健康者, 其灵敏

度为97.14%, 特异度为65.87%, 预测结直肠癌的精确度为82.86%。Graham等<sup>[15]</sup>发现, 血浆中CRNDE-h表达量区分结直肠癌患者和健康者的灵敏度为87%, 特异度为93%。结直肠癌患者肿瘤组织中HOTAIR表达灵敏度为76%, 特异度为92.5%<sup>[43]</sup>。

**3.2 LncRNA与结直肠癌的预防与治疗** 放疗、化疗是临床治疗结直肠癌的重要手段之一, 因此, 许多研究人员对于LncRNA与结直肠癌患者放化疗的关系也进行了深入研究。Yang等<sup>[44]</sup>等研究发现, 下调HOTAIR不但可以抑制肿瘤增殖和侵袭, 还能够提高结直肠癌放疗敏感性。Wang等<sup>[45]</sup>发现, LncRNA-P21在结直肠癌组织及细胞系中表达下降, 并且可以通过抑制wnt/ $\beta$ -catenin信号通路来促进细胞凋亡, 从而提高结直肠癌对放疗的敏感性。Ma等<sup>[46]</sup>研究发现, 结直肠癌患者中, CCAL表达量低者比CCAL表达量高者对辅助化疗更为敏感。众所周知, 肿瘤化疗失败的主要原因是肿瘤细胞耐药性的产生, 近期有研究<sup>[47,48]</sup>发现, LncRNA AK126698和UCA1都可以通过wnt通路来调控不同癌细胞的顺铂耐药性。GAS5上调已被证实可以增强细胞对化疗药物的敏感性<sup>[27]</sup>。这些研究都为结直肠癌的放疗和化疗提供了潜在的靶点。

**3.3 LncRNA与结直肠癌的预后** 随着研究的深入, 研究人员发现多种LncRNA的异常表达与结直肠癌患者临床预后有着密切关系。一些LncRNA可以作为结直肠癌患者总生存率的独立预后指标, 如H19<sup>[13]</sup>、CRNDE-h<sup>[14]</sup>、MEG3<sup>[25]</sup>、PCAT-1<sup>[49]</sup>。众所周知, 转移是影响结直肠癌患者预后的一个重要因素, 许多LncRNA表达水平已被证实与结直肠癌的转移有关, 如ncRuPAR<sup>[33]</sup>、91H<sup>[50]</sup>、PCAT-1<sup>[49]</sup>、HOTAIR<sup>[38]</sup>、MALAT1<sup>[34]</sup>。Wu等<sup>[38]</sup>研究发现, HOTAIR在结直肠癌组织中的上调能显著提高结直肠癌细胞的侵袭能力, 并且与结直肠癌侵犯深度、淋巴结转移及远处转移呈正相关, 使患者复发率增加, 所以HOTAIR可以评定结直肠癌恶性程度和预后复发。Yang等<sup>[34]</sup>研究发现, MALAT1的高表达可以促进结直肠癌细胞的增殖和转移, 患者总生存率显著缩短, 与不良预后密切相关。

## 4 总结与展望

近年来, 随着结直肠癌发病率的日益升高以及对于LncRNA研究的日渐深入, LncRNA与结

直肠癌的关系越来越引起研究人员的注意。越来越多在结直肠癌中异常表达的LncRNA被人们发现,但其作用机制还不清楚,在临床应用也存在许多问题。比如:(1)研究主要集中在结直肠癌肿瘤组织中LncRNA的表达水平,对于外周血、尿液以及唾液中的LncRNA的研究少见;(2)对于LncRNA的研究绝大多数是在动物水平、组织水平以及细胞水平上的研究,缺乏大规模、大样品的循证医学数据支持。不久的将来,研究人员将会针对这些问题进行研究,而LncRNA将会为结直肠癌的诊断、预防、治疗以及预后开辟一条新的途径。

## 5 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Chen LL, Carmichael GG. Long noncoding RNAs in mammalian cells: what, where, and why? *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2010; 1: 2-21 [PMID: 21956903 DOI: 10.1002/wrna.5]
- 3 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629-641 [PMID: 19239885 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006]
- 4 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43: 904-914 [PMID: 21925379 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018]
- 5 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 155-159 [PMID: 19188922 DOI: 10.1038/nrg2521]
- 6 Li CH, Chen Y. Targeting long non-coding RNAs in cancers: progress and prospects. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 1895-1910 [PMID: 23748105 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.05.030]
- 7 Beltran M, Puig I, Peña C, García JM, Alvarez AB, Peña R, Bonilla F, de Herreros AG. A natural antisense transcript regulates Zeb2/Sip1 gene expression during Snail1-induced epithelial-mesenchymal transition. *Genes Dev* 2008; 22: 756-769 [PMID: 18347095 DOI: 10.1101/gad.455708]
- 8 Feng J, Bi C, Clark BS, Mady R, Shah P, Kohtz JD. The Evt-2 noncoding RNA is transcribed from the Dlx-5/6 ultraconserved region and functions as a Dlx-2 transcriptional coactivator. *Genes Dev* 2006; 20: 1470-1484 [PMID: 16705037 DOI: 10.1101/gad.1416106]
- 9 Zhao J, Sun BK, Erwin JA, Song JJ, Lee JT. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome. *Science* 2008; 322: 750-756 [PMID: 18974356 DOI: 10.1126/science.1163045]
- 10 Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature* 2014; 505: 344-352 [PMID: 24429633 DOI: 10.1038/nature12986]
- 11 Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev* 2009; 23: 1494-1504 [PMID: 19571179 DOI: 10.1101/gad.1800909]
- 12 Tsang WP, Ng EK, Jin H, Yu J, Sung JJ, Kwok TT. Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 350-358 [PMID: 19926638 DOI: 10.1093/carcin/bgp181]
- 13 Han D, Gao X, Wang M, Qiao Y, Xu Y, Yang J, Dong N, He J, Sun Q, Lv G, Xu C, Tao J, Ma N. Long noncoding RNA H19 indicates a poor prognosis of colorectal cancer and promotes tumor growth by recruiting and binding to eIF4A3. *Oncotarget* 2016; 7: 22159-22173 [PMID: 26989025 DOI: 10.18632/oncotarget.8063]
- 14 Liu T, Zhang X, Yang YM, Du LT, Wang CX. Increased expression of the long noncoding RNA CRNDE-h indicates a poor prognosis in colorectal cancer, and is positively correlated with IRIX5 mRNA expression. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 1437-1448 [PMID: 27042112 DOI: 10.2147/OTT.S98268]
- 15 Graham LD, Pedersen SK, Brown GS, Ho T, Kassir Z, Moynihan AT, Vizgoft EK, Dunne R, Pimlott L, Young GP, Lapointe LC, Molloy PL. Colorectal Neoplasia Differentially Expressed (CRNDE), a Novel Gene with Elevated Expression in Colorectal Adenomas and Adenocarcinomas. *Genes Cancer* 2011; 2: 829-840 [PMID: 22393467 DOI: 10.1177/1947601911431081]
- 16 Ellis BC, Graham LD, Molloy PL. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843: 372-386 [PMID: 24184209 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.10.016]
- 17 Yang P, Chen T, Xu Z, Zhu H, Wang J, He Z. Long noncoding RNA GAPLINC promotes invasion in colorectal cancer by targeting SNAI2 through binding with PSF and NONO. *Oncotarget* 2016; 7: 42183-42194 [PMID: 27259250 DOI: 10.18632/oncotarget.9741]
- 18 Mattheolabakis G, Milane L, Singh A, Amiji MM. Hyaluronic acid targeting of CD44 for cancer therapy: from receptor biology to nanomedicine. *J Drug Target* 2015; 23: 605-618 [PMID: 26453158 DOI: 10.3109/1061186X.2015.1052072]
- 19 Wu Y, Li Z, Zhang C, Yu K, Teng Z, Zheng G, Wang S, Liu Y, Cui L, Yu X. CD44 family proteins in gastric cancer: a meta-analysis and narrative review. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3595-3606 [PMID: 26064255]
- 20 Wu X, He X, Li S, Xu X, Chen X, Zhu H. Long Non-Coding RNA uc002kmd.1 Regulates CD44-Dependent Cell Growth by Competing for miR-211-3p in Colorectal Cancer. *PLoS One* 2016; 11: e0151287 [PMID: 26974151 DOI: 10.1371/journal.pone.0151287]
- 21 He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
- 22 Lu KH, Li W, Liu XH, Sun M, Zhang ML, Wu WQ, Xie WP, Hou YY. Long non-coding RNA

## 同行评价

本文较为系统地综述了几种与结直肠癌相关的LncRNA, 撰写比较规范。



- MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression. *BMC Cancer* 2013; 13: 461 [PMID: 24098911 DOI: 10.1186/1471-2407-13-461]
- 23 朱栋良, 尹小平, 王芳元. 长链非编码RNA母系表达基因3对结直肠癌细胞侵袭和迁移能力的影响. *中国病理生理杂志* 2015; 31: 296-300
- 24 Sheng X, Li J, Yang L, Chen Z, Zhao Q, Tan L, Zhou Y, Li J. Promoter hypermethylation influences the suppressive role of maternally expressed 3, a long non-coding RNA, in the development of epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 277-285 [PMID: 24859196 DOI: 10.3892/or.2014.3208]
- 25 Yin DD, Liu ZJ, Zhang E, Kong R, Zhang ZH, Guo RH. Decreased expression of long noncoding RNA MEG3 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 4851-4859 [PMID: 25636452 DOI: 10.1007/s13277-015-3139-2]
- 26 Isin M, Ozgur E, Cetin G, Erten N, Aktan M, Gezer U, Dalay N. Investigation of circulating lncRNAs in B-cell neoplasms. *Clin Chim Acta* 2014; 431: 255-259 [PMID: 24583225 DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.010]
- 27 Yin D, He X, Zhang E, Kong R, De W, Zhang Z. Long noncoding RNA GAS5 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 253 [PMID: 25326054 DOI: 10.1007/s12032-014-0253-8]
- 28 Dorsam RT, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 79-94 [PMID: 17251915 DOI: 10.1038/nrc2069]
- 29 Even-Ram S, Uziel B, Cohen P, Grisaru-Granovsky S, Maoz M, Ginzburg Y, Reich R, Vlodavsky I, Bar-Shavit R. Thrombin receptor overexpression in malignant and physiological invasion processes. *Nat Med* 1998; 4: 909-914 [PMID: 9701242 DOI: 10.1038/nm0898-909]
- 30 Darmoul D, Gratio V, Devaud H, Lehy T, Laburthe M. Aberrant expression and activation of the thrombin receptor protease-activated receptor-1 induces cell proliferation and motility in human colon cancer cells. *Am J Pathol* 2003; 162: 1503-1513 [PMID: 12707033 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64283-6]
- 31 Daaka Y. G proteins in cancer: the prostate cancer paradigm. *Sci STKE* 2004; 2004: re2 [PMID: 14734786 DOI: 10.1126/stke.2162004re2]
- 32 Liu L, Yan B, Yang Z, Zhang X, Gu Q, Yue X. ncRuPAR inhibits gastric cancer progression by down-regulating protease-activated receptor-1. *Tumour Biol* 2014; 35: 7821-7829 [PMID: 24817013 DOI: 10.1007/s13277-014-2042-6]
- 33 Yan B, Gu W, Yang Z, Gu Z, Yue X, Gu Q, Liu L. Downregulation of a long noncoding RNA-ncRuPAR contributes to tumor inhibition in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 11329-11335 [PMID: 25119598 DOI: 10.1007/s13277-014-2465-0]
- 34 Yang MH, Hu ZY, Xu C, Xie LY, Wang XY, Chen SY, Li ZG. MALAT1 promotes colorectal cancer cell proliferation/migration/invasion via PRKA kinase anchor protein 9. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 166-174 [PMID: 25446987 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.11.013]
- 35 Takahashi Y, Sawada G, Kurashige J, Uchi R, Matsumura T, Ueo H, Takano Y, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, Mimori K. Amplification of PVT-1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers. *Br J Cancer* 2014; 110: 164-171 [PMID: 24196785 DOI: 10.1038/bjc.2013.698]
- 36 Zhou J, Li X, Wu M, Lin C, Guo Y, Tian B. Knockdown of Long Noncoding RNA GHET1 Inhibits Cell Proliferation and Invasion of Colorectal Cancer. *Oncol Res* 2016; 23: 303-309 [PMID: 27931286 DOI: 10.3727/096504016X14567549091305]
- 37 Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, Nicoloso M, Shimizu M, Redis RS, Nishida N, Gafà R, Song J, Guo Z, Ivan C, Barbarotto E, De Vries I, Zhang X, Ferracin M, Churchman M, van Galen JF, Beverloo BH, Shariati M, Haderk F, Estecio MR, Garcia-Manero G, Patijn GA, Gotley DC, Bhardwaj V, Shureiqi I, Sen N, Multani AS, Welsh J, Yamamoto K, Taniguchi I, Song MA, Gallinger S, Casey G, Thibodeau SN, Le Marchand L, Tiirikainen M, Mani SA, Zhang W, Davuluri RV, Mimori K, Mori M, Sieuwerts AM, Martens JW, Tomlinson I, Negrini M, Berindan-Neagoe I, Foekens JA, Hamilton SR, Lanza G, Kopetz S, Fodde R, Calin GA. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. *Genome Res* 2013; 23: 1446-1461 [PMID: 23796952 DOI: 10.1101/gr.152942.112]
- 38 Wu ZH, Wang XL, Tang HM, Jiang T, Chen J, Lu S, Qiu GQ, Peng ZH, Yan DW. Long non-coding RNA HOTAIR is a powerful predictor of metastasis and poor prognosis and is associated with epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 395-402 [PMID: 24840737 DOI: 10.3892/or.2014.3186]
- 39 Naemura M, Tsunoda T, Inoue Y, Okamoto H, Shirasawa S, Kotake Y. ANRIL regulates the proliferation of human colorectal cancer cells in both two- and three-dimensional culture. *Mol Cell Biochem* 2016; 412: 141-146 [PMID: 26708220 DOI: 10.1007/s11010-015-2618-5]
- 40 Guo Q, Zhao Y, Chen J, Hu J, Wang S, Zhang D, Sun Y. BRAF-activated long non-coding RNA contributes to colorectal cancer migration by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Lett* 2014; 8: 869-875 [PMID: 25013510 DOI: 10.3892/ol.2014.2154]
- 41 Wang L, Zhao Z, Feng W, Ye Z, Dai W, Zhang C, Peng J, Wu K. Long non-coding RNA TUG1 promotes colorectal cancer metastasis via EMT pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 51713-51719 [PMID: 27421138 DOI: 10.18632/oncotarget.10563]
- 42 Nissan A, Stojadinovic A, Mitrani-Rosenbaum S, Halle D, Grinbaum R, Roistacher M, Bochem A, Dayanc BE, Ritter G, Gomceli I, Bostanci EB, Akoglu M, Chen YT, Old LJ, Gure AO. Colon cancer associated transcript-1: a novel RNA expressed in malignant and pre-malignant human tissues. *Int J Cancer* 2012; 130: 1598-1606 [PMID: 21547902 DOI: 10.1002/ijc.26170]
- 43 Svoboda M, Slysokova J, Schneiderova M, Makovicky P, Bielick L, Levy M, Lipska L,



- Hemmelova B, Kala Z, Protivankova M, Vycital O, Liska V, Schwarzova L, Vodickova L, Vodicka P. HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1510-1515 [PMID: 24583926 DOI: 10.1093/carcin/bgu055]
- 44 Yang XD, Xu HT, Xu XH, Ru G, Liu W, Zhu JJ, Wu YY, Zhao K, Wu Y, Xing CG, Zhang SY, Cao JP, Li M. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR inhibits proliferation and invasiveness and improves radiosensitivity in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2016; 35: 479-487 [PMID: 26549670 DOI: 10.3892/or.2015.4397]
- 45 Wang G, Li Z, Zhao Q, Zhu Y, Zhao C, Li X, Ma Z, Li X, Zhang Y. LincRNA-p21 enhances the sensitivity of radiotherapy for human colorectal cancer by targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Oncol Rep* 2014; 31: 1839-1845 [PMID: 24573322 DOI: 10.3892/or.2014.3047]
- 46 Ma Y, Yang Y, Wang F, Moyer MP, Wei Q, Zhang P, Yang Z, Liu W, Zhang H, Chen N, Wang H, Wang H, Qin H. Long non-coding RNA CCAL regulates colorectal cancer progression by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway via suppression of activator protein 2 $\alpha$ . *Gut* 2016; 65: 1494-1504 [PMID: 25994219 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308392]
- 47 Yang Y, Li H, Hou S, Hu B, Liu J, Wang J. The noncoding RNA expression profile and the effect of lncRNA AK126698 on cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer cell. *PLoS One* 2013; 8: e65309 [PMID: 23741487 DOI: 10.1371/journal.pone.0065309]
- 48 Fan Y, Shen B, Tan M, Mu X, Qin Y, Zhang F, Liu Y. Long non-coding RNA UCA1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling. *FEBS J* 2014; 281: 1750-1758 [PMID: 24495014 DOI: 10.1111/febs.12737]
- 49 Ge X, Chen Y, Liao X, Liu D, Li F, Ruan H, Jia W. Overexpression of long noncoding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 588 [PMID: 23640607 DOI: 10.1007/s12032-013-0588-6]
- 50 Deng Q, He B, Gao T, Pan Y, Sun H, Xu Y, Li R, Ying H, Wang F, Liu X, Chen J, Wang S. Up-regulation of 91H promotes tumor metastasis and predicts poor prognosis for patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e103022 [PMID: 25058480 DOI: 10.1371/journal.pone.0103022]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## •消息•

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

## 沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用

宋杨达, 宋钦航, 钟英强

### 背景资料

沙利度胺, 作为一种古老的药物, 随着对其机制的深入研究, 发现其对多种免疫性疾病包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)也具有良好效果。相比于昂贵的生物制剂, 廉价而又方便的沙利度胺似乎是一个很好的替代品, 因而其不断地吸引着消化科医师探索沙利度胺治疗IBD的效果和机制。

宋杨达, 宋钦航, 钟英强, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科 广东省广州市 510120

钟英强, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事炎症性肠病的研究。

基金项目: 广东省自然科学基金, No. 2014A030313020.

作者贡献分布: 本文综述由宋杨达完成; 宋钦航收集资料; 钟英强负责审核。

通讯作者: 钟英强, 教授, 主任医师, 博士生导师, 510120, 广东省广州市沿江西路107号, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科. zhongyingqiang@126.com

收稿日期: 2017-05-01

修回日期: 2017-05-31

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-08

### Thalidomide for treatment of inflammatory bowel disease: Clinical applications and mechanisms

Yang-Da Song, Yi-Hang Song, Ying-Qiang Zhong

Yang-Da Song, Yi-Hang Song, Ying-Qiang Zhong, Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2014A030313020.

Correspondence to: Ying-Qiang Zhong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, 107 Yanjiang West Road, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China. zhongyingqiang@126.com

Received: 2017-05-01

Revised: 2017-05-31

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-08

### 同行评议者

贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科

### Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic inflammatory gastrointestinal diseases with unknown etiology. So far, its main therapies are still limited in several conventional drugs. Thalidomide is an old drug and was once withdrawn from the market for its teratogenicity. But years later, the discovery of its immunomodulatory and anti-angiogenic effects has prompted renewed interest in this drug. As it is easier to administer and cheaper than biologics, thalidomide seems to be a new therapeutic option for several chronic inflammatory diseases including IBD. The most important side effects of thalidomide are teratogenicity and peripheral neuropathy. This review will discuss the mechanisms, efficacy, and safety of thalidomide in the treatment of IBD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Thalidomide; Inflammatory bowel disease; Medication

Song YD, Song YH, Zhong YQ. Thalidomide for treatment of inflammatory bowel disease: Clinical applications and mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2268-2274 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2268.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2268>

### 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因未明的慢性肠道炎症疾病, 目前其治疗仍然以几类传统药物为主。沙利度胺是一种古老的药物, 并且曾经由于其致

畸性而被召回并退出市场。但是几年后, 随着沙利度胺被发现具有免疫调节和抗血管生成的作用, 人们开始对这种药物重新有了兴趣。与生物制剂相比, 沙利度胺给药方便且价格实惠, 使得他似乎可以成为多种慢性炎症性疾病包括IBD的治疗新方法。沙利度胺最重要的不良反应为其致畸性和外周性神经炎。本文就沙利度胺治疗IBD的机制、效果和安全性作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 沙利度胺; 炎症性肠病; 药物治疗

**核心提要:** 随着研究的深入, 人们发现沙利度胺具有免疫调节和抗血管生成的作用, 同时对多种免疫性疾病包括炎症性肠病也具有良好的效果。但同时关于沙利度胺用药的安全性也是一个目前可能制约其大规模应用和临床医师应该重点关注的问题。

宋杨达, 宋钦航, 钟英强. 沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2268-2274  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2268.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2268>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因未完全清楚的肠道慢性非特异炎症性疾病, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和中间型炎症性肠病<sup>[1]</sup>。治疗IBD的传统药物包括氨基水杨酸类制剂、糖皮质激素和免疫抑制剂, 然而仍有部分患者无法达到肠道黏膜愈合。进入新世纪以来, 以英夫利昔单抗(infliximab)为代表的生物制剂给IBD患者带来了新的福音, 然而与此同时, 生物制剂昂贵的价格及其应用的禁忌证也使其应用受到了一定的限制。

沙利度胺(thalidomide), 商品名为“反应停”, 化学名称为 $\alpha$ -酞胺哌啶酮( $\alpha$ -N-phthalimidoglutaramide), 是一种谷氨酸的衍生物, 其作为一种外消旋体, 由R(+)和S(-)对映体等比例混合而成, 其中S(-)异构体决定其抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的作用<sup>[2]</sup>, 而R(+)则与其镇静催眠作用有关<sup>[3]</sup>。沙利度胺最初于20世纪50年代被合成用于治

疗失眠和妊娠反应, 但不久之后由于许多孕妇在妊娠早期服用该药后出现胎儿发生海豹肢或无肢畸形, 而在1961年退出市场。然而几年之后, 以色列皮肤病专家Sheskin<sup>[4]</sup>偶然间发现沙利度胺对于麻风结节性红斑有良好疗效, 于是人们开始探索沙利度胺对于其他免疫性疾病的效果及机制。1979年, Waters等<sup>[5]</sup>首次报道用沙利度胺治疗1例激素治疗无效的成人UC患者。相比于昂贵的生物制剂, 廉价而又方便的沙利度胺似乎是一个很好的替代品, 因而其不断地吸引着消化医师探索沙利度胺治疗IBD的效果和机制。本文现就沙利度胺治疗IBD的机制与临床应用作一综述。

## 1 沙利度胺治疗IBD的机制

IBD是一种在遗传易感的背景下, 在环境因素的作用下引起的肠道黏膜、小血管以及神经丛的免疫炎症, 沙利度胺治疗IBD的可能机制主要是通过以下几个方面。

**1.1 免疫调节** 一方面, 沙利度胺可以抑制干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和白介素12(interleukin 12, IL-12)的产生<sup>[6-8]</sup>, 从而抑制T细胞向辅助T细胞(T helper cells 1, Th1)分化, 但不引起T淋巴细胞的凋亡, 而CD被认为是一类Th1细胞相关的疾病<sup>[9-11]</sup>。另一方面, 沙利度胺也可诱导加强IL-4的合成, 而诱导T细胞向Th2细胞分化<sup>[6,12]</sup>, 而UC认为是Th2异常增殖为主, 因此, 理论上来说, 沙利度胺治疗CD较UC效果好, 但事实上, 在临床上, 对两者的治疗效果均较佳, 这说明沙利度胺更重要的通过调节Th1/Th2的平衡作用而发挥治疗IBD的作用。与糖皮质激素无选择性地抑制多种细胞因子的表达不同, 沙利度胺可选择性地抑制TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-12的mRNA表达<sup>[13]</sup>, 因而对机体的整体免疫系统的影响相对较小。

**1.2 抗炎作用** 沙利度胺除了可直接抑制TNF- $\alpha$ 的合成外<sup>[14,15]</sup>, 还可促进TNF- $\alpha$  mRNA的降解<sup>[16]</sup>。另一方面, 沙利度胺也可在TNF- $\alpha$ /核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路的下游, 通过抑制I- $\kappa$ B激酶(I- $\kappa$ B kinase)的活性, 从而阻止NF- $\kappa$ B的激活, 限制炎症的过度反应<sup>[17]</sup>, 因而沙利度胺具有抗炎作用。

**1.3 抗血管生成** 沙利度胺可通过减少血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子的合成, 来发

## ■ 研究前沿

目前关于沙利度胺治疗IBD的临床研究数据多来自非严格控制的病例报道或者是回顾性研究, 而来自可信度高的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究则相对较少, 而且还是主要在儿科IBD的领域。因此, 仍需要更多的高质量RCT研究以证实沙利度胺对于IBD的疗效与不良反应。



# ■ 相关报道

1965年, 以色列皮肤科专家Sheskin偶然间发现沙利度胺对于麻风结节性红斑有良好疗效, 于是人们开始重新审视沙利度胺这一引起“反应停事件”风波的药物, 探索沙利度胺对于其他免疫性疾病的效果和机制, 以及其用药的安全性。

发挥抗血管生成的作用<sup>[18]</sup>。多项研究<sup>[19-21]</sup>已证实VEGF的过度表达是IBD发病过程中慢性炎症化的重要机制。VEGF可以促进血管生成, 增加血管的通透性, 易化炎症细胞的迁移浸润, 并与CD的肠道出血相关<sup>[22-24]</sup>。在体外实验中发现, 沙利度胺可以抑制VEGF的产生, 使人类肠道微血管内皮细胞(human intestinal microvascular endothelial cells, HIMEC)增殖和成血管作用受阻<sup>[25]</sup>。而HIMEC是IBD中与炎症浸润和血管生成相关的一类细胞。因此认为沙利度胺可以通过抗血管生成作用而用于治疗IBD。

1.4 抗黏附分子 沙利度胺可下调细胞黏附分子的水平, 降低白细胞表面整合素亚基的合成, 从而抑制白细胞的移行和黏附, 减轻炎症反应<sup>[26]</sup>。Lienenlücke等<sup>[27]</sup>在动物实验中发现, 沙利度胺可抑制血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达, 一种白细胞移行和黏附的关键分子, 从而减轻炎症反应。目前已有针对黏附分子的单抗, 如Natalizumab用于治疗IBD, 并取得不错的效果<sup>[28]</sup>。因此推测沙利度胺同样可以通过此机制而应用于IBD的治疗。

1.5 维持肠道屏障 研究<sup>[29,30]</sup>提示TNF和IFN- $\gamma$ 均可导致细胞紧密连接的破坏和肠道上皮细胞的凋亡, 这些都与IBD相关的肠道屏障功能受损有关。而沙利度胺则可通过抑制TNF和IFN- $\gamma$ , 来保护肠道屏障的完整, 促进IBD患者肠黏膜屏障的重建。

## 2 沙利度胺治疗IBD的临床应用

据欧洲克罗恩病和结肠炎组织2014年发布的儿童CD治疗指南中提出, 沙利度胺可用于抗TNF- $\alpha$ 制剂无效或不耐受CD患者的替代治疗<sup>[31]</sup>。关于沙利度胺治疗IBD的作用效果, 纵观到目前为止的多个临床试验总结如下。

2.1 沙利度胺诱导IBD缓解作用 1999年, Ehrenpreis等<sup>[32]</sup>在一项前瞻性试验纳入22例中重度激素依赖的CD患者, 其中13例伴瘘管形成, 以沙利度胺200-300 mg/d治疗, 至第4周, 临床应答和缓解率分别为55%(12/22)和27%(6/22); 至第12周, 临床应答和缓解率则分别为64%(14/22)和41%(9/22), 同时瘘管愈合率达38%(5/13)。

同年, 另一项前瞻性试验<sup>[33]</sup>发现低剂量的

沙利度胺(50-100 mg/d)对于激素依赖的成人CD也有着良好的效果, 在第12周, 有70%(7/10)患者临床应答(CD活动指数CDAI下降 $\geq 100$ 分), 且所有激素依赖的患者最后激素的用量均可逐渐减少, 其中有4例最终可停激素<sup>[34]</sup>。

2002年, Bariol等<sup>[34]</sup>在一项前瞻性试验纳入10例成人IBD患者, 其中6例CD, 4例UC, 以沙利度胺100-400 mg/d治疗, 至第12周, CD和UC临床应答率分别为83%(5/6)和50%(2/4)。

2006年, Lazzerini等<sup>[35]</sup>在一项沙利度胺治疗儿童和青少年难治性IBD的临床试验中, 纳入28例中重度难治性IBD患者, 其中19个CD, 9个UC病例。在第12周, 沙利度胺治疗组总缓解率可达75%(21/28), 其中沙利度胺似乎对CD更有效(CD组缓解率为89%, UC组为44%)。80%(16/20)的激素依赖患者可停用激素。

2013年Lazzerini等<sup>[36]</sup>首次进行了沙利度胺治疗儿童难治性CD的多中心、双盲、随机、安慰剂对照的临床研究, 共纳入56例儿童CD患者, 随机分为沙利度胺组[1.5-2.5 mg/(kg·d)]和安慰剂组。在第8周的缓解率比较: 沙利度胺组为46.4%(13/28), 而安慰剂组仅为11.5%(3/26),  $P = 0.01$ 。接着该研究对安慰剂组中未达到缓解的CD患者再给予沙利度胺治疗, 结果在后续的8 wk, 有52.4%(11/21)的患者达到临床缓解。

2016年, Liew等<sup>[37]</sup>进行了多中心的回顾性观察研究, 纳入了77例成人CD患者, 研究了沙利度胺对于难治性CD的诱导缓解效果。结果显示, 在第3、6、9和12个月, 服用沙利度胺的患者临床缓解率分别可达: 33%、47%、51%和54%。

上述几个研究均提示沙利度胺对于IBD有着平均超过50%的诱导缓解率, 并且对于激素依赖的IBD同样有作用, 可以有效地减少激素的用量。

在中山大学孙逸仙纪念医院消化内科应用小剂量[1.5 mg/(kg·d)]沙利度胺与美沙拉嗪(1.5-2.0 g/d)或硫唑嘌呤[2 mg/(kg·d)]组合治疗反复发作或持续性的IBD 300多例, 3 mo后均取得黏膜愈合的效果, 患者接受性良好。

2.2 沙利度胺维持IBD缓解作用 2002年, Sabate等<sup>[38]</sup>进行了一项纳入15例CD患者的研究, 肯定了沙利度胺对于英夫利昔单抗诱导缓解的难治性CD的维持效果, 在末次英夫利昔单抗注射治疗后, 沙利度胺50-100 mg/d维持治疗的



CD缓解率在第3、6和12个月分别为: 92%、83%和83%。且其中7例伴瘘管的CD患者也得到了瘘管和内镜下黏膜的愈合。

2013年Lazzerini等<sup>[36]</sup>进行的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究同样对沙利度胺长期维持CD临床缓解的效果进行了研究, 结果发现沙利度胺组的维持临床缓解时间平均为181.1 wk, 明显高于安慰剂组的6.3 wk,  $P < 0.001$ , 肯定了沙利度胺对于儿童CD诱导缓解和维持的功效。

2015年, Lazzerini等<sup>[39]</sup>在一项随机、双盲、安慰剂对照试验中, 纳入26例难治性UC儿童患者, 研究了沙利度胺对于难治性UC的诱导和维持效果。结果显示, 在第8周, 临床缓解率比较: 沙利度胺组为83.3%(10/12), 而安慰剂组为18.8%(2/11), RR值为4.5,  $P = 0.005$ 。其中安慰剂无效者, 再额外进行8 wk的沙利度胺治疗, 结果有72.7%(8/11)患者达到临床缓解。在维持缓解方面, 沙利度胺与安慰剂组的持续无复发状态时间分别为135 wk和8 wk,  $P < 0.0001$ 。

以上研究肯定了沙利度胺对于IBD的长期维持缓解作用, 可以有效地防止症状的复发, 同时促进患者肠道黏膜的愈合。

在中山大学孙逸仙纪念医院应用沙利度胺组合方案取得黏膜愈合后仍按原方案维持治疗, 均可取得长期(2-5年)的缓解, 且剂量可根据肠镜下黏膜长期愈合的情况下, 仍可减量维持。

**2.3 沙利度胺治疗CD型肛瘘或瘘管作用** 2007年, Plamondon等<sup>[40]</sup>在一项研究中证实了沙利度胺对传统治疗无效且伴活动性瘘管CD患者的效果, 在第12个月, 有60%(9/15)的患者达到临床应答(即瘘管范围缩小 $>50\%$ ), 有26.7%(4/15)的患者瘘管完全闭合, 达到临床缓解。

另一方面, 伴随迁延不愈的瘘管或肛瘘的难治性CD常常需要用到以抗TNF- $\alpha$ 为代表的生物制剂治疗, 但是仍有部分患者对生物制剂继发失效或不耐受, 因此有人试用沙利度胺治疗生物制剂治疗失败后的CD患者。

早在1999年, Ehrenpreis等<sup>[32]</sup>在一项沙利度胺治疗CD瘘管患者的前瞻性试验中便意外发现, 经英夫利昔单抗治疗失败的患者在沙利度胺治疗后可达临床应答, 同时瘘管也得到愈合。

2012年, Felipez等<sup>[41]</sup>研究了沙利度胺

对于抗TNF- $\alpha$ 生物制剂治疗失败的CD的效果, 该研究纳入12例经英夫利昔和阿达木单抗(adalimumab)治疗失败后的儿童CD患者, 结果发现使用沙利度胺后, 临床缓解率达83.3%(10/12), 71.4%(5/7)的患者瘘管得到完全闭合。其他实验室指标如ESR、CRP、白蛋白和血小板等也有显著改善。

2014年, Scribano等<sup>[42]</sup>以50-140 mg/d的沙利度胺治疗2例生物制剂治疗无效, 且伴瘘管的CD患者, 2例CD患者均在沙利度胺治疗后, 达到瘘管的闭合和内镜下黏膜愈合。且2例患者自开始沙利度胺治疗以来, 已维持无复发分别达4年和7年。

综上, 沙利度胺对CD型肛瘘或瘘管有良好的效果, 且可作为生物制剂治疗失败后的挽救治疗。

在中山大学孙逸仙纪念医院消化内科应用沙利度胺[1.5 mg/(kg·d)]与硫唑嘌呤[2 mg/(kg·d)]和甲硝唑(0.2 g, tid)组合治疗CD型肛瘘7例, 2-3 mo后均取得瘘管闭合的效果。

### 3 沙利度胺治疗IBD应注意事项

沙利度胺最严重的不良反应为致畸性, 所以妊娠者应禁止使用, 这种致畸性与药物剂量无关, 那怕就服用1粒也会引起, 因此用药前应常规做妊娠实验, 阴性者才可使用, 在用药期间应严格避孕, 需要进行夫妻双方的教育, 包括有生殖要求的男性患者。用药后需要生育者需要停药半年至1年后才安全。

其次为周围神经炎, 同时也是患者停药的最常见原因, 其发生具体机制尚未明确, 有观点提出可能与微血管损伤, 缺血缺氧导致的神经纤维细胞的损伤有关<sup>[43]</sup>, 发生率在各个研究中差异较大(从10%到66%不等)<sup>[44,45]</sup>, 总体平均发生率约为20%, 主要表现为对称性的感觉运动异常如手足麻木、刺痛、肌无力、如踩棉花样感觉等。神经传导检查表现为多神经的轴突缺失, 肌电图提示为周围神经源性损害。关于沙利度胺的使用剂量和周围神经炎发生的关系尚未有明确的定论, 不过多个研究均提示沙利度胺相关的周围神经炎一般只出现在用药疗程较长, 累计剂量较高(常 $>30$  g)的情况下<sup>[46-48]</sup>, 当然这也可能与个人对药物的易感性差异有关<sup>[37]</sup>。沙利度胺相关的周围神经炎大多在减量或停药后可恢复正常, 不过也有报道<sup>[44]</sup>

### ■创新盘点

本文就沙利度胺在IBD中的应用作一综述, 简要地总结了沙利度胺治疗IBD的可能机制、治疗效果以及讨论了其药物的不良反应和安全性。同时还讨论了沙利度胺相对其他IBD的治疗药物的优劣势, 以供临床医师充分考虑选择。

**■应用要点**

与生物制剂相比, 沙利度胺可直接口服和价格低廉, 且对于诱导和维持IBD的缓解具有一定的效果, 这是其应用的优势。尽管沙利度胺也有多种的不良反应, 但综合考虑其发生率、严重度和临床疗效来看: 大约90%以上的患者可以在耐受的情况下安全用药达12 wk, 而在达到临床缓解后, 即可减量至最低维持剂量, 从而最大程度地降低其不良反应的发生。

称有些患者停药后神经炎损伤仍在进展。

中山大学孙逸仙纪念医院应用沙利度胺组合方案治疗1例经历了3次肠道手术切除后伴腹壁、膀胱痿的CD患者8 mo(剂量为50 mg/d), 发生双下肢周围神经炎, 停药并给予甲钴胺片治疗3 wk后可完全恢复。另有10多例IBD患者发生轻微的非持续性手麻或脚麻者, 经密切观察1-2 mo, 无明显加重者, 可辅助甲钴胺片治疗1-2 mo, 不需要停药或适当减量。

其他常见的不良反应为嗜睡, 发生率比较高, 平均约32%, 采取晚上服药可一定程度减少嗜睡感。多与使用大剂量有关[如3 mg/(kg·d)], 一般使用小剂量[1.0-1.5 mg/(kg·d)], 较少发生, 即使有也可耐受。

其他不良反应还包括: 便秘、皮疹、乏力、头痛、月经量减少, 但闭经罕见, 中性粒细胞减少症和深静脉血栓等, 发生率从0.5%到12.0%不等<sup>[49]</sup>, 但在中山大学孙逸仙纪念医院应用沙利度胺组合方案治疗的300多例IBD中, 没发现有中性粒细胞减少症和深静脉血栓发生。因此, 应用小剂量沙利度胺治疗IBD是相对安全的, 且患者的耐受性良好。

鉴于沙利度胺可引起的多种不良反应, 临床医师在用药前, 应当认真告知患者服用该药可能出现的不良反应风险, 尤其是周围神经炎, 医师应嘱患者定期复诊并询问有无麻木、刺痛、无力感等神经炎的先兆症状, 必要时应行肌电图等电生理检查。另外, 在用药期间, 应该避免妊娠, 以免出现胎儿畸形。

总体而言, 与其他免疫抑制剂相比, 虽然沙利度胺的不良反应发生率较高, 但大多为轻度, 且多数经减量或停药后可逆转, 因此沙利度胺的应用只要在密切的监测下还是比较安全的。

#### 4 结论

沙利度胺作为一种曾经风靡一时的药物, 如今又有了新的应用可能。与生物制剂相比, 可直接口服和价格低廉, 这是其应用的优势。尽管沙利度胺也有多种的不良反应, 但综合考虑其发生率、严重度和临床疗效来看: 早期的(用药12 wk以前)严重不良反应发生率约6.7%, 晚期的(用药12 wk以后)严重不良反应发生率约21.6%<sup>[50]</sup>。而沙利度胺起效时间一般在4-12 wk, 这意味着大约90%以上的患者可以在耐受的

情况下安全用药达12 wk, 而在达到临床缓解后, 即可减量至最低维持剂量, 从而减少药物累积剂量相关的不良反应(如周围神经炎)的发生。

然而, 目前关于沙利度胺治疗IBD的临床研究数据多来自非严格控制的病例报道或者是回顾性研究, 而来自可信度高的RCT研究则相对较少, 而且还是主要在儿科IBD的领域。因此, 目前认为沙利度胺只推荐作为二线治疗药物。仍需要更多的RCT研究以证实沙利度胺对于IBD的疗效与不良反应。

#### 5 参考文献

- 1 钟英强, 黄光荣, 陈其奎, 朱兆华. 肠道溃疡性疾. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 197-204
- 2 Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. *Exp Eye Res* 1997; 64: 971-978 [PMID: 9301478 DOI: 10.1006/exer.1997.0292]
- 3 Höglund P, Eriksson T, Björkman S. A double-blind study of the sedative effects of the thalidomide enantiomers in humans. *J Pharmacokinet Biopharm* 1998; 26: 363-383 [PMID: 10214558 DOI: 10.1023/A:1021008016719]
- 4 Sheskin J. Thalidomide In The Treatment Of Leprea Reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 303-306 [PMID: 14296027 DOI: 10.1002/cpt.196563303]
- 5 Waters MF, Laing AB, Ambikapathy A, Lennard-Jones JE. Treatment of ulcerative colitis with thalidomide. *Br Med J* 1979; 1: 792 [PMID: 435799 DOI: 10.1136/bmj.1.6166.792]
- 6 McHugh SM, Rifkin IR, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ, Lockwood CM, Ewan PW. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 160-167 [PMID: 7851006 DOI: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb05527.x]
- 7 Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, Ma X, Wahl L, Flockhart DA, Trinchieri G, Karp CL. Inhibition of IL-12 production by thalidomide. *J Immunol* 1997; 159: 5157-5161 [PMID: 9366446]
- 8 Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 196-200 [PMID: 11788559 DOI: 10.1136/gut.50.2.196]
- 9 Plevy SE, Landers CJ, Prehn J, Carramanzana NM, Deem RL, Shealy D, Targan SR. A role for TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol* 1997; 159: 6276-6282 [PMID: 9550432]
- 10 Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, Sampognaro S, Beccchio A, Giannarini L, Maggi E, Pupilli C, Tonelli F, Romagnani S. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J*

- Pathol* 1997; 150: 823-832 [PMID: 9060820]
- 11 Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173 [PMID: 2523712 DOI: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001045]
  - 12 Laffitte E, Revuz J. Thalidomide: an old drug with new clinical applications. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 47-56 [PMID: 14680461 DOI: 10.1517/14740338.3.1.47]
  - 13 Rowland TL, McHugh SM, Deighton J, Dearman RJ, Ewan PW, Kimber I. Differential regulation by thalidomide and dexamethasone of cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology* 1998; 40: 11-20 [PMID: 9776474 DOI: 10.1016/S0162-3109(98)00010-1]
  - 14 Tavares JL, Wangoo A, Dilworth P, Marshall B, Kotecha S, Shaw RJ. Thalidomide reduces tumour necrosis factor- $\alpha$  production by human alveolar macrophages. *Respir Med* 1997; 91: 31-39 [PMID: 9068814 DOI: 10.1016/S0954-6111(97)90134-7]
  - 15 Peterson PK, Hu S, Sheng WS, Kravitz FH, Molitor TW, Chatterjee D, Chao CC. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$  production by lipopolysaccharide- and lipoarabinomannan-stimulated human microglial cells. *J Infect Dis* 1995; 172: 1137-1140 [PMID: 7561198 DOI: 10.1093/infdis/172.4.1137]
  - 16 Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor  $\alpha$  by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177: 1675-1680 [PMID: 8496685 DOI: 10.1084/jem.177.6.1675]
  - 17 Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP, Baldwin AS. Inhibition of NF- $\kappa$ B activity by thalidomide through suppression of IkappaB kinase activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 22382-22387 [PMID: 11297551 DOI: 10.1074/jbc.M100938200]
  - 18 D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-4085 [PMID: 7513432 DOI: 10.1073/pnas.91.9.4082]
  - 19 Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1: 27-31 [PMID: 7584949 DOI: 10.1038/nm0195-27]
  - 20 Koutroubakis IE, Tsiolakidou G, Karmiris K, Kouroumalis EA. Role of angiogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 515-523 [PMID: 16775497 DOI: 10.1097/00054725-200606000-00012]
  - 21 Junquera F, Saperas E, de Torres I, Vidal MT, Malagelada JR. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1070-1076 [PMID: 10201485 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01017.x]
  - 22 Griga T, May B, Pfisterer O, Müller KM, Brasch F. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 116-123 [PMID: 11941933]
  - 23 Griga T, Tromm A, Spranger J, May B. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 504-508 [PMID: 9648990 DOI: 10.1080/00365529850172070]
  - 24 Bousvaros A, Leichtner A, Zurakowski D, Kwon J, Law T, Keough K, Fishman S. Elevated serum vascular endothelial growth factor in children and young adults with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 424-430 [PMID: 10063933 DOI: 10.1023/A:1026635308127]
  - 25 Rafiee P, Stein DJ, Nelson VM, Otterson MF, Shaker R, Binion DG. Thalidomide inhibits inflammatory and angiogenic activation of human intestinal microvascular endothelial cells (HIMEC). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G167-G176 [PMID: 19926820 DOI: 10.1152/ajpgi.00385.2009]
  - 26 Ginsburg PM, Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Thalidomide treatment for refractory Crohn's disease: a review of the history, pharmacological mechanisms and clinical literature. *Ann Med* 2001; 33: 516-525 [PMID: 11730158 DOI: 10.3109/07853890108995961]
  - 27 Lienenlücke B, Stojanovic T, Fiebig T, Fayyazi A, Germann T, Hecker M. Thalidomide impairment of trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in the rat - role of endothelial cell-leukocyte interaction. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1414-1423 [PMID: 11498529 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704193]
  - 28 Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659, quiz 660 [PMID: 21407183 DOI: 10.1038/ajg.2011.73]
  - 29 Su L, Nalle SC, Shen L, Turner ES, Singh G, Breskin LA, Khramtsova EA, Khramtsova G, Tsai PY, Fu YX, Abraham C, Turner JR. TNFR2 activates MLCK-dependent tight junction dysregulation to cause apoptosis-mediated barrier loss and experimental colitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 407-415 [PMID: 23619146 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.011]
  - 30 Nava P, Koch S, Laukoetter MG, Lee WY, Kolegraff K, Capaldo CT, Beeman N, Addis C, Gerner-Smidt K, Neumaier I, Skerra A, Li L, Parkos CA, Nusrat A. Interferon- $\gamma$  regulates intestinal epithelial homeostasis through converging beta-catenin signaling pathways. *Immunity* 2010; 32: 392-402 [PMID: 20303298 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.001]
  - 31 Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheeën P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179-1207 [PMID: 24909831 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005]
  - 32 Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label

## ■名词解释

沙利度胺相关性周围神经炎：一种由沙利度胺所致的严重不良反应，同时也是患者不耐受或停药的最常见原因，总体平均发生率约为20%，主要表现为对称性的感觉运动异常如手足麻木、刺痛、肌无力、如踩棉花样感觉等。神经传导检查表现为多神经的轴突缺失，肌电图提示为周围神经源性损害。



# 同行评价

本文综述了沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用, 总体来看, 本文立意新颖, 语言通畅, 逻辑性强, 引用外文文献全面, 对临床有较好的指导意义和实用价值。

- 33 trial. *Gastroenterology* 1999; 117: 1271-1277 [PMID: 10579967 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70276-3]
- 34 Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT, Hassard PV, Papadakis KA, Yang H, Zeldis JB, Targan SR. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 1278-1287 [PMID: 10579968 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70277-5]
- 35 Bariol C, Meagher AP, Vickers CR, Byrnes DJ, Edwards PD, Hing M, Wettstein AR, Field A. Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 135-139 [PMID: 11966942 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02564.x]
- 36 Lazzerini M, Martellosi S, Marchetti F, Scabar A, Bradaschia F, Ronfani L, Ventura A. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 419-427 [PMID: 17269997 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03211.x]
- 37 Lazzerini M, Martellosi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, Paparazzo R, Montico M, Ventura A. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2164-2173 [PMID: 24281461 DOI: 10.1001/jama.2013.280777]
- 38 Liew WK, Pacak CA, Visyak N, Darras BT, Bousvaros A, Kang PB. Longitudinal Patterns of Thalidomide Neuropathy in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2016; 178: 227-232 [PMID: 27567409 DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.07.040]
- 39 Sabate JM, Villarejo J, Lemann M, Bonnet J, Allez M, Modigliani R. An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1117-1124 [PMID: 12030953 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01273.x]
- 40 Lazzerini M, Martellosi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, Paparazzo R, Montico M, Ventura A. Effect of Thalidomide on Clinical Remission in Children and Adolescents with Ulcerative Colitis Refractory to Other Immunosuppressives: Pilot Randomized Clinical Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1739-1749 [PMID: 26185909 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000437]
- 41 Plamondon S, Ng SC, Kamm MA. Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 557-567 [PMID: 17305756 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03239.x]
- 42 Felipez LM, Gokhale R, Tierney MP, Kirschner BS. Thalidomide use and outcomes in pediatric patients with Crohn disease refractory to infliximab and adalimumab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 28-33 [PMID: 21681114 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318228349e]
- 43 Scribano ML, Cantoro L, Marrollo M, Cosentino R, Kohn A. Mucosal healing with thalidomide in refractory Crohn's disease patients intolerant of anti-TNF- $\alpha$  drugs: report of 3 cases and literature review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 530-533 [PMID: 24667589 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000122]
- 44 Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, Wojciechowicz J, Hus M. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 2015; 33: 113-119 [PMID: 25399783 DOI: 10.1002/hon.2149]
- 45 Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 969-979 [PMID: 8959957 DOI: 10.1016/S0190-9622(96)90122-X]
- 46 Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1872-1875 [PMID: 12499476]
- 47 Fleming FJ, Vytopil M, Chaitow J, Jones HR, Darras BT, Ryan MM. Thalidomide neuropathy in childhood. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 172-176 [PMID: 15694139 DOI: 10.1016/j.nmd.2004.10.005]
- 48 Cavaletti G, Beronio A, Reni L, Ghiglione E, Schenone A, Briani C, Zara G, Cocito D, Isoardo G, Ciaramitaro P, Plasmati R, Pastorelli F, Frigo M, Piatti M, Carpo M. Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study. *Neurology* 2004; 62: 2291-2293 [PMID: 15210898 DOI: 10.1212/WNL.62.12.2291]
- 49 Fullerton PM, O'Sullivan DJ. Thalidomide neuropathy: a clinical electrophysiological, and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968; 31: 543-551 [PMID: 4303800 DOI: 10.1136/jnnp.31.6.543]
- 50 Yang C, Singh P, Singh H, Le ML, El-Matary W. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1079-1093 [PMID: 25858208 DOI: 10.1111/apt.13181]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





# 当归补血汤有效组分及其配伍对肝星状细胞TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路的调控作用

于春磊, 邹宇, 孙晓杰, 牛英才

于春磊, 邹宇, 孙晓杰, 牛英才, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所 黑龙江省齐齐哈尔市 161006

于春磊, 研究实习生, 主要从事中药药理的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81473407.

作者贡献分布: 此课题由牛英才设计; 研究过程由于春磊、邹宇及孙晓杰操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由牛英才提供; 数据分析由牛英才完成; 本论文写作由牛英才与于春磊完成.

通讯作者: 牛英才, 研究员, 161006, 黑龙江省齐齐哈尔市建华区卜奎北大街333号, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所.

nyc@qmu.edu.cn

电话: 0452-2663373

收稿日期: 2017-07-14

修回日期: 2017-08-05

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-08

## Ferulic acid is an active component of Danggui Buxue decoction to regulate TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway in hepatic stellate cells

Chun-Lei Yu, Yu Zou, Xiao-Jie Sun, Ying-Cai Niu

Chun-Lei Yu, Yu Zou, Xiao-Jie Sun, Ying-Cai Niu, Institute of Medicine, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473407.

Correspondence to: Ying-Cai Niu, Researcher, Institute of Medicine, Qiqihar Medical University, 333 Bukui North Avenue, Jianhua District, Qiqihar 161006, Heilongjiang Province, China. nyc@qmu.edu.cn

Received: 2017-07-14

Revised: 2017-08-05

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-08

## Abstract

### AIM

To investigate if the compatibility of active components of Danggui Buxue decoction can regulate the transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)/Smad signaling pathway in hepatic stellate cell (HSC)-T6 cells.

## METHODS

HSC-T6 cells were treated with astragaloside IV and/or ferulic acid for 24 h. Protein expression of type III collagen, Smad4, and Smad7 was analyzed by Western blot. Messenger RNA expression of *Smad3* and TGF- $\beta$ 1 type II receptor was analyzed by real-time polymerase chain reaction.

## RESULTS

Ferulic acid, but not astragaloside IV, inhibited the protein expression of type III collagen and Smad4 ( $P < 0.05$ ), down-regulated the mRNA expression of *Smad3* and TGF- $\beta$ 1 type II receptor ( $P < 0.05$ ), but did not significantly modify Smad7 protein expression in HSC-T6 cells ( $P > 0.05$ ). The combination treatment of ferulic acid and astragaloside IV failed to cause a greater inhibitory effect than ferulic acid alone ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

Ferulic acid, an active component of Danggui Buxue decoction, inhibits type III collagen expression through inhibition of the TGF- $\beta$ 1/Smad pathway in HSC-T6 cells.

## 背景资料

中药复方在长期的发展中形成了自己特有的组方理论和方法, 从现代医药学角度如何理解中药复方配伍规律是一个令人困扰的问题, 开展当归补血汤组分配伍抗肝纤维化的机制研究, 对中药配伍规律研究具有示范意义.

## 同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科; 鲁玉辉, 教授, 福建中医药大学中医学院; 秦臻, 副教授, 贵州医科大学

## ■ 研发前沿

转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smad信号通路在肝纤维化的发生发展有着重要的作用, 调控TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路是防治肝纤维化研究的热点, 虽然当归补血汤治疗肝纤维化具有良好的临床基础, 但TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路在当归补血汤组分配伍抑制肝纤维化中的作用尚不清楚。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Component compatibility; Hepatic stellate cells; Danggui Buxue decoction; Smad; TGF- $\beta$ 1 type II receptor

Yu CL, Zou Y, Sun XJ, Niu YC. Ferulic acid is an active component of Danggui Buxue decoction to regulate TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway in hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2275-2280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2275.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2275>

## 摘要

### 目的

观察当归补血汤有效组分及其配伍对大鼠肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)-T6转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smad信号通路的调控作用。

### 方法

当归的有效成分阿魏酸、黄芪的有效成分黄芪甲苷单独应用及联合处理HSC-T6细胞24 h, 收集细胞, Western blot检测HSC-T6细胞III型胶原蛋白、Smad4和Smad7蛋白表达, 实时定量PCR检测HSC-T6细胞Smad3和II型TGF- $\beta$ 1受体mRNA表达。

### 结果

阿魏酸显著抑制HSC-T6细胞中III型胶原蛋白和Smad4蛋白表达(均 $P<0.05$ ), 抑制Smad3和II型TGF- $\beta$ 1受体mRNA表达(均 $P<0.05$ ), 对Smad7蛋白表达无显著性影响( $P>0.05$ ), 黄芪甲苷对这些指标均无显著性影响(均 $P>0.05$ )。与阿魏酸单独处理组比较, 联合处理的作用效果无显著性提高(均 $P>0.05$ )。

### 结论

当归补血汤的有效组分阿魏酸通过TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路抑制了肝星状细胞III型胶原蛋白表达。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 组分配伍; 肝星状细胞; 当归补血汤; Smad; TGF- $\beta$ 1受体

**核心提要:** 临床研究发现当归补血汤在改善机体纤维化方面疗效显著, 我们研究发现当归补血汤有效组分配伍具有抑制肝星状细胞转化生长因子 $\beta$ 1/Smad信号通路的作用, 阿魏酸是调控

该通路的主要有效组分, 这些发现对当归补血汤的二次开发具有重大意义。

于春磊, 邹宇, 孙晓杰, 牛英才. 当归补血汤有效组分及其配伍对肝星状细胞TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路的调控作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2275-2280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2275.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2275>

## 0 引言

当归补血汤为金代医家李东垣所创之经典方剂, 由健脾益气的黄芪和养血活血的当归组成, 广泛用于肝纤维化等多种疾病的治疗<sup>[1,2]</sup>。黄芪与当归配伍的“黄芪当归合剂”有良好抗肾纤维化作用<sup>[3]</sup>。我们前期研究发现, 黄芪甲苷和阿魏酸可能是当归补血汤中抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化的有效组分<sup>[4,5]</sup>, 其配伍使用具有协同作用<sup>[6]</sup>。肝纤维化是大多慢性肝脏疾病的共同病理过程, HSC激活是肝纤维化的中心环节<sup>[7]</sup>, 转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)可激活HSC和促进细胞外基质过度沉积, 被认为是肝纤维化中最关键的因素<sup>[8]</sup>。而作为TGF- $\beta$ 1唯一的受体后蛋白, Smad在肝纤维化过程中发挥着重要作用<sup>[9]</sup>, Smad3活化TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路<sup>[10]</sup>, Smad4主要同Smad3结合, 是TGF- $\beta$ 1信号传导必需的中转分子<sup>[11]</sup>, 而Smad7对TGF- $\beta$ 1信号传递起负性调控作用<sup>[12]</sup>。本研究以黄芪甲苷和阿魏酸配伍组成精简组分方剂, 观察其单独应用及配伍对TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路的调控作用, 从而为当归补血汤的二次开发和临床应用提供科学依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 (1)细胞株: HSC-T6由中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所提供; (2)药物: 阿魏酸(批号: JZ131210A)和黄芪甲苷(批号: JZ140508)购自南京景竹生物科技有限公司; (3)试剂: 胎牛血清(批号: NYE0873)和DMEM培养液(批号: NAD1364)购自Thermo公司; 细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒(产品编号: P0028)购自碧云天公司; Smad4抗体(批号: 0004)购自Cell signaling公司; COL3A1抗体(批号: H1715)购自Santa Cruz公司; Smad7抗体(批号: F1016)购自Santa Cruz公司; 二抗(批号: 00051405)和GAPDH抗体(批号: 00111407)购自康为世纪公

## ■ 相关报道

当归补血汤广泛用于肝纤维化等多种疾病的治疗。孟立强等研究发现, 黄芪与当归配伍的“黄芪当归合剂”有良好抗肾纤维化作用, Dong等研究发现黄芪甲苷和阿魏酸可能是当归补血汤中抑制肝星状细胞活化的有效组分。

司; ECL超敏发光检测试剂盒(批号: 20140303)购自Solarbi公司; TRIzol Reagent(批号: 47323)购自Ambion公司; SYBR premix Ex Taq™ kit(批号: AK2603)和primeScript™ RT reagent kit(批号: BK4001)购自TakaRa宝生物工程大连有限公司. 引物由上海生工生物公司合成, 引物TGF- $\beta$ 1 II型受体: 上游引物: 5'-CTACAAGGCCAAGCTGAAGC-3', 下游引物: 5'-AGCCA TGGAGTAGACATCCG-3'; 引物Smad3: 上游引物: 5'-CTGGCTACCTGAGTGAAGATG-3', 下游引物: 5'-TGTGAAGCGTGAATGTCTC-3'; 引物GAPDH: 上游引物: 5'-GACAACTTTGGCATCGTGGA-3', 下游引物: 5'-ATGCAGGGATGATGTTCTGG-3'. (4)仪器: Forma 88000超低温冰箱(美国Thermo Scientific公司); CKX41型倒置显微镜(OLYMPUS公司); BSC-1300IIA2型生物安全柜(苏州安泰空气技术有限公司); 5417R型离心机(eppendorf公司); 3111型二氧化碳培养箱(Thermo Scientific公司); XPE504分析天平(Mettler Toledo公司); Smart Chemi™ Image Analysis System(北京赛智创业科技有限公司); JY-ZY5电泳槽和JY200C电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司); HL-2000分子杂交箱(美国UVP公司); S1000™ Thermal Cycler(BIO-RAD公司); Stratagene Mx3005P Real-time PCR仪(Agilent公司); ELX800全自动酶标仪(BioTek公司).

## 1.2 方法

1.2.1 细胞培养及药物处理: 在37℃、50 mL/L CO<sub>2</sub>饱和湿度条件下, 大鼠HSC-T6细胞置于含10%小牛血清和青链霉素混合液的DMEM培养液培养, 待细胞长至70%-80%密度时进行传代. 实验共分为4组: 空白对照组、黄芪甲苷单独处理组、阿魏酸单独处理组、阿魏酸和黄芪甲苷联合处理组, 药物处理24 h后收集细胞进行相关指标的检测. 所有实验均采用对数生长长期的细胞. 黄芪甲苷(终浓度为2  $\mu$ mol/L)和阿魏酸(终浓度为4  $\mu$ mol/L)均溶于二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO).

1.2.2 Western blot检测: 采用细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒提取HSC-T6细胞蛋白质, 蛋白质热变性后经SDS-PAGE分离并转印到硝酸纤维素膜上, 5%脱脂牛奶和TBST混合液室温封闭硝酸纤维素膜2 h, TBST洗膜. 加入COL3A1、Smad4和Smad7抗体杂交液4℃孵

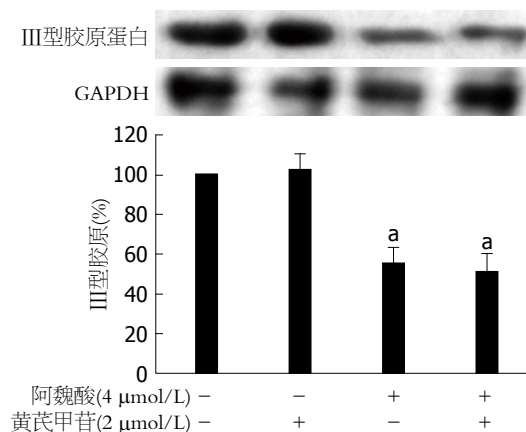


图1 阿魏酸联合黄芪甲苷对HSC-T6细胞中III型胶原蛋白表达的影响. <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 空白对照组.

## ■ 创新点

本研究第一次发现当归补血汤有效组分配伍具有抑制HSC细胞TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路的作用, 阿魏酸是调控该通路的主要有效组分.

育过夜. TBST洗膜, 加入HRP偶联二抗37℃孵育1.5 h, TBST洗涤后置于发光液中在暗室压片曝光, 显影, 定影. 图像分析软件分析印迹条带的积分光密度.

1.2.3 实时定量PCR检测: 经典TRIzol-氯仿法抽提HSC-T6细胞总RNA. 以提取的总RNA为模板, 按primeScript™ RT reagent kit说明书进行逆转录反应, 合成cDNA第一链. 采用SYBR Green法在Mx3005P实时定量PCR系统上进行PCR反应. 以GAPDH作为内参基因, Smad3和II型TGF- $\beta$ 1受体的mRNA表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行相对定量分析.

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计分析, 所有数据以mean  $\pm$  SD形式表示, 组间比较采用单因素方差分析和SNK- $q$ 检验.  $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义.

## 2 结果

2.1 阿魏酸单独或与黄芪甲苷联合应用抑制HSC-T6细胞III型胶原蛋白表达 Western blot检测结果显示: 与空白对照组比较, 4  $\mu$ mol/L阿魏酸显著减少HSC-T6细胞中III型胶原蛋白表达( $P < 0.05$ ), 2  $\mu$ mol/L黄芪甲苷对HSC-T6细胞中III型胶原蛋白表达无显著性影响( $P > 0.05$ ). 黄芪甲苷和阿魏酸联合应用下调HSC-T6细胞III型胶原蛋白表达的效应与阿魏酸单独应用相当( $P > 0.05$ , 图1).

2.2 阿魏酸单独或与黄芪甲苷联合应用抑制HSC-T6细胞Smad4蛋白和Smad3 mRNA表达 Western blot和PCR结果显示: 与空白对照组比较, 4  $\mu$ mol/L阿魏酸显著减少HSC-T6细胞



### 应用要点

在当归补血口服液等制剂已广泛应用于临床, 而对当归补血汤的有效成分和配伍机制进行深入研究, 不仅用现代药理学语言解释当归和黄芪的中医药配伍理论, 而且对当归补血汤的二次开发以提高其有效性及安全性具有重要意义。

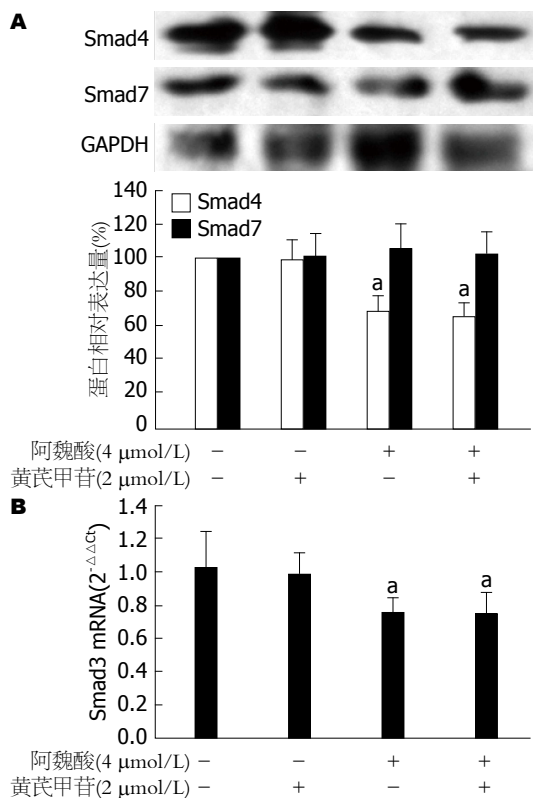


图2 阿魏酸联合黄芪甲苷对HSC-T6细胞中Smads的影响。A: Smad4和Smad7蛋白表达图; B: Smad3 mRNA表达图。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 空白对照组。

Smad4蛋白和Smad3 mRNA表达(均 $P < 0.05$ ), 2  $\mu$ mol/L黄芪甲苷对HSC-T6细胞Smad4蛋白和Smad3 mRNA表达无显著性影响(均 $P > 0.05$ )。黄芪甲苷和阿魏酸联合应用抑制HSC-T6细胞Smad4蛋白和Smad3 mRNA表达的效应与阿魏酸单独应用相当(均 $P > 0.05$ )。而黄芪甲苷单独处理、阿魏酸单独处理或黄芪甲苷和阿魏酸联合处理对Smad7蛋白表达均无显著性差异(均 $P > 0.05$ , 图2)。

**2.3 阿魏酸单独或与黄芪甲苷联合应用抑制HSC-T6细胞II型TGF- $\beta$ 1受体mRNA表达** PCR结果显示: 与空白对照组比较, 4  $\mu$ mol/L阿魏酸显著减少HSC-T6细胞II型TGF- $\beta$ 1受体的mRNA表达( $P < 0.05$ ), 2  $\mu$ mol/L黄芪甲苷对HSC-T6细胞II型TGF- $\beta$ 1受体的mRNA表达无显著性影响( $P > 0.05$ )。黄芪甲苷和阿魏酸联合应用抑制HSC-T6细胞II型TGF- $\beta$ 1受体mRNA表达的效应与阿魏酸单独应用相当( $P > 0.05$ , 图3)。

### 3 讨论

肝纤维化是肝脏对多种慢性损伤的病理修复

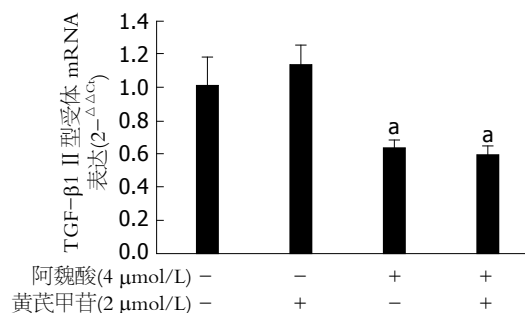


图3 阿魏酸联合黄芪甲苷对HSC-T6细胞中II型TGF- $\beta$ 受体mRNA表达的影响。<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 空白对照组。

反应, 是多数慢性肝病的共同病理特征, 以肝脏细胞外基质过度沉积为特征<sup>[7,13]</sup>。临床和实验研究<sup>[3,14]</sup>发现当归补血汤在改善机体纤维化方面疗效显著。目前国内对当归补血汤复方作用机制研究较为深入<sup>[15]</sup>, 相继研制成功了当归补血口服液等新制剂, 取得了较好的经济效益和社会效益, 而对当归补血汤的有效成分和配伍机制研究仍然薄弱<sup>[16]</sup>。本研究显示当归补血组中药中阿魏酸组分显著抑制了HSC-T6细胞中III型胶原、Smad4、Smad3和II型TGF- $\beta$ 1受体表达。而另一组分黄芪甲苷对这些指标无显著性影响, 黄芪甲苷对阿魏酸的这些抑制作用也无显著性提高效应。

肝纤维化是一个复杂的过程, TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路在其发生发展有着重要的作用<sup>[8,17]</sup>。TGF- $\beta$ 超家族是一类具有旁分泌和自分泌作用的细胞因子<sup>[18]</sup>, TGF- $\beta$ 1的生理和病理效应由靶细胞膜特异性受体TGF- $\beta$ 1 I型受体和TGF- $\beta$ 1 II型受体介导<sup>[19]</sup>。TGF- $\beta$ 1 I型受体须在TGF- $\beta$ 1 II型受体存在条件下才能与TGF- $\beta$ 1结合<sup>[20]</sup>, 而TGF- $\beta$ 1 II型受体依赖TGF- $\beta$ 1 I型受体传递信号<sup>[21]</sup>。Smad蛋白是TGF- $\beta$ 1受体胞内底物, 介导TGF- $\beta$ 1的胞内信号转导<sup>[22]</sup>, 是TGF- $\beta$ 1信号从受体到核的细胞内转导分子<sup>[11]</sup>。Smad蛋白可分为3类: Smad1、2、3、5和8为膜受体激活的Smad<sup>[23]</sup>, 其中Smad2和3参与TGF- $\beta$ 1信号通路的激活<sup>[24]</sup>。Smad4为通用Smad, Smad6和7为抑制性Smad, 是TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路的抑制分子<sup>[25]</sup>。本研究结果显示, 当归补血汤有效组分调节了II型TGF- $\beta$ 1受体、Smad4和Smad3等分子, 本研究结果与我们以前的研究结果在基因的转录和翻译水平显示<sup>[6]</sup>, TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路介导当归补血汤抑制HSC胶原产生。

中药复方在长期的发展中形成了自己特有的组方理论和方法, 从现代医药学角度如何理解中药复方配伍规律及如何科学评价中药复方的多靶点作用是一个令人困扰的问题<sup>[26]</sup>. 中药复方不仅可以用中医药理论阐述清楚, 也能用现代药理学的语言解释明白. 目前, “组分中药”尚存在诸多学术争议, 如从中药材提取出来的有效组分是否能代表原来的中药材<sup>[27]</sup>. 但是, 由于组分中药的化学物质基本清楚、质量可控, 药理和毒理明确<sup>[28]</sup>, 复方组分中药较传统复方距离中医药现代化和国际化的目标更接近<sup>[27]</sup>. 我们在前期研究中, 取黄芪的活性成分黄芪甲苷和当归的有效成分阿魏酸, 通过利用中效原理(Chou-Talalay联合指数法)优选了黄芪甲苷和阿魏酸配伍剂量, 组成当归补血汤有效组分方剂<sup>[6]</sup>. 本研究发现, 当归补血汤有效组分中, 阿魏酸是抑制HSC细胞TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路的组分, 黄芪甲苷的作用靶点有待将来进一步研究.

“药有个性之特长, 方有合群之妙用”, 组分中药与其他类型药物相比, 最突出的特点是配伍, 也是“组分中药”研究的核心内容<sup>[29]</sup>. 我们选择药少力专、具有良好临床基础的当归补血为研究对象, 开展组分配伍机制研究, 这对当归补血汤的二次开发以提高其有效性及安全性具有重大意义. TGF- $\beta$ 1/Smad在人体内具有多种生物学效应, 药物在抑制TGF- $\beta$ 1/Smad信号传导通路防治肝纤维化的同时, 可能会引发人体其他不良反应<sup>[30]</sup>. 因此, 当归补血组分中药的不良反应也需要进一步研究.

总之, 当归补血汤有效组分配伍具有抑制HSC细胞TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路的作用, 阿魏酸是调控该通路的主要有效组分. 我们前期研究发现阿魏酸和黄芪甲苷具有协同抑制HSC活化的作用, 黄芪甲苷调控的信号通路还需要进一步研究. 本研究为阿魏酸和黄芪甲苷配伍治疗肝纤维化提供实验依据.

#### 4 参考文献

- 魏明刚, 何伟明, 刘蔚, 顾冬梅, 李凤玲, 陆迅, 张新苹, 杨彦裕, 孙伟. 加味当归补血汤抗肾脏纤维化的实验研究. *中国中医基础医学杂志* 2014; 20: 904-908
- Zhao MM, Zhang Y, Li LS, Yu ZK, Li B. Efficacy and safety of Danggui Buxue Decoction in combination with western medicine treatment of anemia for renal anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2017; 5: 136 [PMID: 28462216 DOI: 10.21037/atm.2017.01.17]

- 孟立强, 廖爱能, 屈磊, 唐嘉薇, 李晓玫. 黄芪当归合剂对间质纤维化肾脏中细胞外基质降解系统的调控作用. *中国中药杂志* 2012; 37: 79-84
- Li X, Wang X, Han C, Wang X, Xing G, Zhou L, Li G, Niu Y. Astragaloside IV suppresses collagen production of activated hepatic stellate cells via oxidative stress-mediated p38 MAPK pathway. *Free Radic Biol Med* 2013; 60: 168-176 [PMID: 23459070 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.027]
- Xu T, Pan Z, Dong M, Yu C, Niu Y. Ferulic acid suppresses activation of hepatic stellate cells through ERK1/2 and Smad signaling pathways in vitro. *Biochem Pharmacol* 2015; 93: 49-58 [PMID: 25449600 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.10.016]
- Dong H, Guo H, Liang Y, Wang X, Niu Y. Astragaloside IV synergizes with ferulic acid to suppress hepatic stellate cells activation in vitro. *Free Radic Res* 2017; 51: 167-178 [PMID: 28147890 DOI: 10.1080/10715762.2017.1290233]
- Huang Y, Deng X, Liang J. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis. *Exp Cell Res* 2017; 352: 420-426 [PMID: 28238836 DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.02.038]
- Wang P, Deng L, Zhuang C, Cheng C, Xu K. p-CREB-1 promotes hepatic fibrosis through the transactivation of transforming growth factor- $\beta$ 1 expression in rats. *Int J Mol Med* 2016; 38: 521-528 [PMID: 27279449 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2630]
- Tang LY, Heller M, Meng Z, Yu LR, Tang Y, Zhou M, Zhang YE. Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) Directly Activates the JAK1-STAT3 Axis to Induce Hepatic Fibrosis in Coordination with the SMAD Pathway. *J Biol Chem* 2017; 292: 4302-4312 [PMID: 28154170 DOI: 10.1074/jbc.M116.773085]
- Murata M, Yoshida K, Yamaguchi T, Matsuzaki K. Linker phosphorylation of Smad3 promotes fibro-carcinogenesis in chronic viral hepatitis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15018-15027 [PMID: 25386050 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15018]
- Khanizadeh S, Ravanshad M, Hosseini S, Davoodian P, Nejati Zadeh A, Sarvari J. Blocking of SMAD4 expression by shRNA effectively inhibits fibrogenesis of human hepatic stellate cells. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 262-269 [PMID: 26468346]
- Lei XF, Fu W, Kim-Kaneyama JR, Omoto T, Miyazaki T, Li B, Miyazaki A. Hic-5 deficiency attenuates the activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis through upregulation of Smad7 in mice. *J Hepatol* 2016; 64: 110-117 [PMID: 26334580 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.026]
- Sitanggang EJ, Antarianto RD, Jusman SWA, Pawitan JA, Jusuf AA. Bone Marrow Stem Cells Anti-liver Fibrosis Potency: Inhibition of Hepatic Stellate Cells Activity and Extracellular Matrix Deposition. *Int J Stem Cells* 2017; 10: 69-75 [PMID: 28531915 DOI: 10.15283/ijsc16048]
- 陈园, 陶艳艳, 刘成海. 当归补血汤及其单味药抗肝纤维化研究进展. *上海中医药杂志* 2008; 42: 92-94
- Lin HQ, Gong AG, Wang HY, Duan R, Dong TT, Zhao KJ, Tsim KW. Danggui Buxue Tang (Astragali Radix and Angelicae Sinensis Radix) for menopausal symptoms: A review.

#### ■名词解释

组分配伍: 在中药药效组分理论指导下, 在传统经方、验方基础上对中药有效成分配伍而成的中药新药.

# ■ 同行评价

本文实验设计严谨, 研究方法合理, 语言逻辑性较好, 在中医药干预肝纤维化机制研究方面具有较好的创新性。

- 16 宗红心, 李竞, 赵钰, 丁志轩. 当归补血口服液临床疗效观察. *中成药* 1999; 21: 132-133
- 17 Zhang X, Zhang J, Jia L, Xiao S. Dicliptera Chinensis polysaccharides target TGF-β/Smad pathway and inhibit stellate cells activation in rats with dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2016; 62: 99-103 [PMID: 26828995]
- 18 Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF-β: the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 325-338 [PMID: 27108839 DOI: 10.1038/nrneph.2016.48]
- 19 Kamato D, Burch ML, Piva TJ, Rezaei HB, Rostam MA, Xu S, Zheng W, Little PJ, Osman N. Transforming growth factor-β signalling: role and consequences of Smad linker region phosphorylation. *Cell Signal* 2013; 25: 2017-2024 [PMID: 23770288 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.06.001]
- 20 Yuan W, Liu W, Cai H, Sun X, Yang D, Xu F, Jin C. SB-431542, a specific inhibitor of the TGF-β type I receptor inhibits hypoxia-induced proliferation of pulmonary artery adventitial fibroblasts. *Pharmazie* 2016; 71: 94-100 [PMID: 27004374]
- 21 Sousa Vde O, Almeida JC, Eller CM, Gomes FC. Characterization of TGF-beta1 type II receptor expression in cultured cortical astrocytes. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2006; 42: 171-175 [PMID: 16948497 DOI: 10.1290/0602013.1]
- 22 Park SJ, Choi YS, Lee S, Lee YJ, Hong S, Han S, Kim BC. BIX02189 inhibits TGF-β1-induced lung cancer cell metastasis by directly targeting TGF-β type I receptor. *Cancer Lett* 2016; 381: 314-322 [PMID: 27543359 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.08.010]
- 23 Ko JW, Shin NR, Park SH, Kim JS, Cho YK, Kim JC, Shin IS, Shin DH. Pine bark extract (Pycnogenol®) suppresses cigarette smoke-induced fibrotic response via transforming growth factor-β1/Smad family member 2/3 signaling. *Lab Anim Res* 2017; 33: 76-83 [PMID: 28747971 DOI: 10.5625/lar.2017.33.2.76]
- 24 Lakshmi SP, Reddy AT, Reddy RC. Transforming growth factor β suppresses peroxisome proliferator-activated receptor γ expression via both SMAD binding and novel TGF-β inhibitory elements. *Biochem J* 2017; 474: 1531-1546 [PMID: 28100650 DOI: 10.1042/BCJ20160943]
- 25 Xu F, Liu C, Zhou D, Zhang L. TGF-β/SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *J Histochem Cytochem* 2016; 64: 157-167 [PMID: 26747705 DOI: 10.1369/0022155415627681]
- 26 蒋成婷, 周德生, 陈大舜, 胡华, 陈瑶, 张秋雁. 复方配伍与药物精简应用. *中医杂志* 2017; 58: 796-799
- 27 刘丽梅, 张俊华, 岳广欣, 柏冬, 刘振丽, 王淳, 王瑞海, 宋志前. 组分中药产生背景回顾及未来展望. *中国中医药信息杂志* 2016; 23: 1-5
- 28 Jin Y, Qu C, Tang Y, Pang H, Liu L, Zhu Z, Shang E, Huang S, Sun D, Duan JA. Herb pairs containing Angelicae Sinensis Radix (Danggui): A review of bio-active constituents and compatibility effects. *J Ethnopharmacol* 2016; 181: 158-171 [PMID: 26807913 DOI: 10.1016/j.jep.2016.01.033]
- 29 秦雪梅, 李爱平, 刘月涛, 张王宁, 杜冠华. 多效中药定向药效成分研究策略. *中草药* 2017; 48: 847-852
- 30 Macias MJ, Martin-Malpartida P, Massagué J. Structural determinants of Smad function in TGF-β signaling. *Trends Biochem Sci* 2015; 40: 296-308 [PMID: 25935112 DOI: 10.1016/j.tibs.2015.03.012]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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



## 中医药调控大肠癌免疫细胞和微环境研究进展

张曦, 沈克平, 胡兵

张曦, 沈克平, 胡兵, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科 上海市 200032

张曦, 中国石油大学胜利学院护理学院 山东省东营市 257000

胡兵, 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所 上海市 200032

张曦, 硕士, 主要从事中医药治疗消化系统肿瘤方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81473625; 上海市中医药事业发展三年行动计划基金资助项目, No. ZY3-CCCX-3-3025; 上海市科技支撑基金资助项目, No. 16401902500.

作者贡献分布: 本文由胡兵设计; 张曦、胡兵及沈克平共同撰写。

通讯作者: 胡兵, 教授, 硕士生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科; 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所. [beearhu@hotmail.com](mailto:beearhu@hotmail.com)

收稿日期: 2017-07-12

修回日期: 2017-08-02

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-08

### Chinese medicines can regulate immune cells and tumor microenvironment in colorectal carcinoma

Xi Zhang, Ke-Ping Shen, Bing Hu

Xi Zhang, Ke-Ping Shen, Bing Hu, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Xi Zhang, College of Nursing, Shengli College, China University of Petroleum, Dongying 257000, Shandong Province, China

Bing Hu, Institute of Traditional Chinese Medicine in Oncology, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473625; Three-year Action Program of Shanghai Municipality for Traditional Chinese Medicine, No. ZY3-CCCX-3-3025; Science-technology Support Project of Shanghai Municipality, No. 16401902500.

Correspondence to: Bing Hu, Professor, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Institute of Traditional Chinese Medicine in Oncology, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. [beearhu@hotmail.com](mailto:beearhu@hotmail.com)

Received: 2017-07-12

Revised: 2017-08-02

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-08

### Abstract

Tumor microenvironment plays an important role in the pathogenesis, progression, and metastasis of colorectal carcinoma (CRC). Chinese medicines have demonstrated multiple effects against immune cells and tumor microenvironment in CRC. Teng-Long-Bu-Zhong-Tang (TLBZT), Huang-Qi injection, and Kang-Ai injection can up-regulate CD4<sup>+</sup> and or CD8<sup>+</sup> T cells. TLBZT, Wei-Chang-An, and Ai-Di injection can inhibit regulatory T cells. TLBZT, Chang-An-Tai capsules, and Shen-Qi-Fu-Zheng injection can increase the number of natural killer cells. TLBZT and berberine can inhibit CRC growth or metastasis by inhibiting tumor-associated macrophages. Jie-Du-San-Gen decoction can inhibit CRC metastasis by inhibiting cancer-associated fibroblasts. Bufalin, *Hedyotis diffusa* Willd, and TLBZT can inhibit angiogenesis in CRC through different mechanisms. *Rhizoma Chuanxiong*, Jian-Pi-Jie-Du formula, and

### 背景资料

肿瘤微环境与大肠癌发生发展关系密切, 可以影响抗肿瘤免疫、血管生成和大肠癌转移, 并与大肠癌的预后密切相关; 已成为大肠癌治疗的靶标。研究可以调控大肠癌微环境的药物, 包括中医药, 将有可能进一步提高大肠癌的临床疗效。

### 同行评议者

安振涛, 主治医师, 南京中医药大学; 戴二黑, 教授, 主任医师, 石家庄市第五医院; 容景瑜, 住院医师, 广州中医药大学附属顺德中医院肿瘤中心; 文彬, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所

## ■ 研究前沿

中医药是治疗大肠癌的重要手段, 包括复方、单药和单体, 可以直接作用于大肠癌细胞, 也可以影响大肠癌微环境。本文重点介绍了中医药对大肠癌微环境的调控作用及机制; 但中药对大肠癌微环境的配伍作用亟待进一步的研究。

Chang-Fu formula can ameliorate hypoxia microenvironment in CRC. Ginsenoside Rg3, baicalin, and Chang-Yi-Jian can affect extracellular matrix remodeling and inhibit CRC metastasis by regulating the expression of matrix metalloproteinases and/or tissue inhibitors of metalloproteinases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Colorectal carcinoma; Tumor micro-environment; Immune cells; Chinese medicine; Chinese herb; Extracellular matrix; Stroma cells

Zhang X, Shen KP, Hu B. Chinese medicines can regulate immune cells and tumor microenvironment in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2281-2288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2281.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2281>

## 摘要

肿瘤微环境在大肠癌发生、发展和转移中起重要作用。中医药对大肠癌微环境具有多重作用。藤龙补中汤、黄芪注射液和康艾注射液等中药可提高大肠癌CD4<sup>+</sup>和/或CD8<sup>+</sup>T细胞数量。藤龙补中汤、胃肠安和艾迪注射液等中药可抑制大肠癌调节性T细胞。藤龙补中汤、肠安泰胶囊和参芪扶正注射液等中药可提高大肠癌自然杀伤细胞数量。藤龙补中汤和小檗碱可通过抑制肿瘤相关巨噬细胞抑制大肠癌生长或转移。解毒三根汤可通过干预肿瘤相关成纤维细胞抑制结肠癌转移。蟾毒灵、白花蛇舌草和藤龙补中汤等中药可通过不同机制抑制大肠癌血管生成。川芎、健脾解毒方和肠复方等中药可通过不同机制改善大肠癌乏氧微环境。人参皂苷Rg3、黄芩苷和肠益煎方可通过调节基质金属蛋白酶和/或组织金属蛋白酶抑制因子表达, 影响胞外基质重构, 抑制大肠癌转移。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 大肠癌; 肿瘤微环境; 免疫细胞; 中医; 中药; 胞外基质; 基质细胞

**核心提要:** 中医药可以从不同角度调控大肠癌微环境或免疫细胞, 对大肠癌免疫细胞(CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞、调节性T细胞、自然杀伤细胞和肿瘤相关巨噬细胞)、肿瘤相关成纤维细胞、血管生成、乏氧微环境、胞外基质等微环境成分均有调控作用。

张曦, 沈克平, 胡兵. 中医药调控大肠癌免疫细胞和微环境研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2281-2288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2281.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2281>

## 0 引言

肿瘤微环境是肿瘤所处的局部细胞环境, 由基质细胞、胞外基质、血管、淋巴管、细胞/趋化因子等组成, 其中基质细胞包括免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞等。肿瘤微环境在肿瘤的发生、发展及转移等过程中起重要作用, 可以影响抗肿瘤免疫、血管生成和肿瘤转移; 已成为肿瘤治疗研究的靶标, 其中抗血管生成制剂已成功用于大肠癌的临床治疗<sup>[1-3]</sup>。中医药是我国重要的生物医药资源, 在大肠癌的防治中发挥了积极的作用; 中医药具有多成分的特性, 可以直接作用于大肠癌细胞, 也可以作用于大肠癌微环境; 调控微环境是中医药治疗大肠癌的重要作用机制<sup>[4]</sup>。本文系统总结了中医药对大肠癌微环境的干预作用, 为中医药对大肠癌的治疗和研究提供进一步的基础和线索。

## 1 中医药对大肠癌免疫细胞的调控作用

1.1 中医药对大肠癌CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞作用  
大肠癌微环境T淋巴细胞包括CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞等细胞群体。CD4<sup>+</sup>T细胞是细胞免疫反应中的辅助细胞, 主要有Th1(T helper 1 lymphocytes)和Th2(T helper 2 lymphocytes)两个细胞群体, Th1细胞活化后分泌白介素(interleukin, IL)-2、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)等细胞因子, Th2细胞活化后分泌IL-4、IL-6等细胞因子, 分别参与细胞免疫和体液免疫反应调控。CD8<sup>+</sup>T细胞是细胞免疫主要执行细胞, CD28是共刺激分子B7的受体, 细胞毒T细胞呈现为CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>表型。CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞数量与大肠癌患者远期存活率正相关; 激活CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞是大肠癌免疫治疗重要的策略。

本课题组研究发现, 藤龙补中汤(藤梨根、龙葵、白术、薏苡仁、半枝莲等, 专利号: ZL200910197565.2)可以改善晚期大肠癌患者免疫功能, 升高CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T细胞亚群数量, 上调IL-12促使Th1细胞分化, 分泌Th1型细胞因子促CD8<sup>+</sup>T细胞执行细胞免疫功能, 从而激发Th1型免疫反应<sup>[5]</sup>。沈克平等<sup>[6]</sup>

研究显示黄芪注射液可以缓解大肠癌术后化疗后患者的症状,改善生存质量,增加受到抑制的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>等免疫细胞的数量;与IL-2联用可以达到协同的作用。

樊慧婷等<sup>[7]</sup>研究证实康艾注射液可抑制CT-26结肠癌细胞增殖,但对裸鼠移植瘤的作用弱于同等条件正常免疫小鼠移植瘤的作用,提示免疫反应参与康艾注射液的作用;进一步研究显示康艾注射液可增加荷瘤小鼠脾脏CD4<sup>+</sup> T细胞和CD8<sup>+</sup> T细胞的比例,降低相关细胞因子IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-10的含量,提高IL-12、IFN- $\gamma$ 的表达。贾燕丽等<sup>[8]</sup>研究显示,芪螭口服结肠靶向片中有效组分(ECOQCOT)可增强5-氟尿嘧啶对CT-26结肠癌的治疗作用,并可升高CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T细胞比例及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值。以上研究提示中药可提高CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup> T数量,但遗憾的是,对CD8<sup>+</sup> T的直接杀伤作用研究较少。

**1.2 中医药对大肠癌调节性T细胞的作用** 调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是免疫负调控细胞,在免疫耐受过程中发挥重要作用,Tregs可以通过转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )信号通路抑制细胞毒T细胞执行免疫功能,通过胞间接触抑制T细胞的活化与增殖;Tregs还可通过分泌免疫抑制细胞因子IL-10及TGF- $\beta$ 参与免疫抑制。在大肠癌进展过程中,Tregs细胞上升;清除Tregs细胞可以增强大肠癌免疫治疗疗效;降低Tregs细胞浸润可抑制大肠癌转移<sup>[9-12]</sup>。

本课题组研究发现藤龙补中汤可以降低晚期大肠癌患者Tregs细胞数量,以及Tregs细胞相关细胞因子IL-10、TGF- $\beta$ 的水平<sup>[13]</sup>。顾贤等<sup>[14]</sup>研究发现,胃肠安方(太子参、炒白术、茯苓、姜半夏、青皮、陈皮、牡蛎、夏枯草、红藤、野葡萄藤、藤梨根、菝葜等)可以改善大肠癌患者的脾虚症状,提高其生存质量,下调Tregs细胞水平;胃肠安与胸腺肽 $\alpha$ 1联合具有协同增效作用。农巧红<sup>[15]</sup>发现艾迪注射液联合FOLFIRI方案治疗晚期大肠癌,可以降低CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞,增加IL-2、IL-17、INF- $\gamma$ 含量,降低Tregs相关细胞因子TGF- $\beta$ 、IL-10和IL-6含量。

刘声等<sup>[16]</sup>采用扶正防癌方(党参、黄芪、枸杞、何首乌、拳参、藤梨根等)联合FOLFOX4方案化疗治疗晚期结肠癌,结果显

示,扶正防癌方可增强化疗对肿瘤的作用,提高患者生活质量,并可降低Tregs细胞数量以及IL-17和IL-23等细胞因子。高成生等<sup>[17]</sup>采用扶正益气汤(天门冬、黄芪、土茯苓、马鞭草、炮山甲等)联合FOLFOX方案化疗治疗术后化疗后大肠癌,结果证实扶正益气汤可降低化疗不良反应,提高患者生活质量,还可降低Tregs细胞数量。马明等<sup>[18]</sup>研究显示,结肠癌患者外周血Tregs水平明显增高,并与结肠癌分化程度及分期有关;化疗同时联合应用艾迪注射液可降低外周血Tregs水平。以上研究显示抑制Tregs功能,降低相关细胞因子水平参与中药治疗大肠癌的作用。

**1.3 中医药对大肠癌NK细胞的作用** 自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)是一类固有免疫细胞,是机体抗病毒、防御感染、抗肿瘤的第一道防线。NK细胞可通过细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞,还可通过释放细胞/趋化因子调节免疫反应。大肠癌患者NK细胞受体成员2D(natural killer group 2, member D, NKG2D)、NKp30(activating natural killer receptor p30)、NKp46(natural killer cell p46-related protein)及穿孔素阳性NK细胞显著降低,并与疾病进展相关;转移性大肠癌患者外周血NK细胞的活性显著降低;活化NK细胞是大肠癌重要的免疫治疗方式<sup>[19-21]</sup>。

本课题组研究表明,藤龙补中汤加减可以改善大肠癌术后化疗后患者临床证候,提高大肠癌术后化疗后患者生活质量,提高CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> CD28<sup>+</sup> T细胞和NK细胞的数量,并可提升IL-2及IL-4水平<sup>[22]</sup>。王文萍等<sup>[23]</sup>研究发现,中药复方肠安泰胶囊(藤梨根、薏苡仁、黄芪等)能预防大肠癌肺转移,其机制可能与上调肠道黏膜免疫系统T细胞及NK细胞相关。

王辉等<sup>[24]</sup>研究显示,参芪扶正注射液联合化疗治疗腹腔镜结肠癌根治术后患者,可以改善化疗引起的骨髓抑制及肠道反应,并可提高CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞及相关细胞因子IL-12、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平。祝利民等<sup>[25]</sup>研究显示,华蟾素注射液和艾迪注射液治疗脾气虚型晚期大肠癌可以改善患者临床证候,降低肿瘤标志物CEA和CA199,提高NK细胞百分比。刘宗瑜等<sup>[26]</sup>研究表明,养正消积胶囊能有效地配合化疗治疗大肠癌,改善患者临床证候和生

## ■ 相关报道

肿瘤微环境靶向大肠癌治疗是目前的研究热点,针对大肠癌微环境中免疫细胞、血管生成、肿瘤相关成纤维细胞、胞外基质等微环境的治疗研究正在进行中,其中靶向血管生成的贝伐单抗已成功用于大肠癌的临床治疗。



### 应用要点

本文系统总结了中医药对大肠癌微环境的调控作用, 将有助于推进本领域的研究, 为中医药治疗大肠癌提供新的基础, 从而提高大肠癌的临床疗效。

活质量, 并可升高NK细胞。这些研究表明提高NK细胞数量是中药治疗大肠癌的重要作用机制, 但中药是否影响NK细胞对大肠癌细胞杀伤活性需进一步研究。

1.4 中医药对大肠癌肿瘤相关巨噬细胞的作用 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)或M2型巨噬细胞是介导肿瘤炎症的重要细胞群体, TAM可以在巨噬细胞集落刺激因子、IL-4、IL-13、IL-10等细胞因子作用下活化, 低表达IL-12、IL-23, 高表达IL-10和精氨酸酶-1(arginase I, Arg-1), 抗原呈递能力低, 可以抑制抗肿瘤免疫, 促进肿瘤血管生成和组织重构, 促进肿瘤转移。此外, 肿瘤的乏氧环境也参与TAM活化, 在肿瘤乏氧环境下缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )信号通路激活, 上调CXCL8(C-X-C motif chemokine ligand 8)、CXCR4(C-X-C motif chemokine receptor 4)等靶基因活化TAM<sup>[27]</sup>。TAM与大肠癌转移密切相关, 与患者的生存期呈负相关<sup>[28]</sup>。本课题组研究证实, 藤龙补中汤可以抑制大肠癌肺转移, 降低肺转移灶TAM分布, 同时抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达及血管生成<sup>[29]</sup>。张玉丽等<sup>[30]</sup>研究显示, 黄连组小檗碱可抑制大肠癌微环境中CD206<sup>+</sup>及CD68<sup>+</sup>肿瘤相关巨噬细胞, 从而发挥抗肿瘤的作用。以上研究显示TAM与大肠癌进展密切相关, 中药可通过抑制TAM抑制大肠癌转移或生长。

## 2 中医药对大肠癌肿瘤相关成纤维细胞的作用

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是一种活化的成纤维细胞, 是肿瘤微环境中重要的基质细胞。肿瘤组织可分泌TGF- $\beta$ 等细胞因子促使成纤维细胞活化为CAFs; CAFs可分泌细胞因子, 如碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板衍生生长因子、粒细胞集落刺激因子、TGF- $\beta$ 、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等, 促使基质重构和血管生成, 参与免疫抑制, 或与肿瘤细胞相互作用, 促进肿瘤的发生、发展和转移, 并与肿瘤耐药相关; 抑制CAFs可以抑制大肠癌进展<sup>[31-34]</sup>。

阮善明等<sup>[35-37]</sup>研究发现, 解毒三根汤(藤梨

根、水杨梅根、虎杖根)含药血清能抑制结肠癌细胞迁移, 降低CAFs细胞TGF- $\beta$ 1、MMP-9分泌和 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白表达; 进一步研究发现, 解毒三根汤可升高CAFs中Sirt1(Sirtuin 1)的表达, 上调I $\kappa$ B $\alpha$ 和I $\kappa$ K $\alpha$ / $\beta$ (I $\kappa$ B kinase  $\alpha$ / $\beta$ )磷酸化, 抑制P65磷酸化; CAFs能促结肠癌肝脏转移, 解毒三根汤可通过调控CAFs抑制结肠癌肝转移; 提示解毒三根汤可通过干预CAFs抑制结肠癌转移。

## 3 中医药对大肠癌血管生成的作用

血管生成是肿瘤生长的基础, 抑制血管生成已成为肿瘤常规治疗, 中医药在抑制肿瘤血管生成方面具有明显的作用。姚子涵等<sup>[38]</sup>研究显示, 蟾毒灵在体外可以抑制人脐静脉内皮细胞增殖, 在体内可以抑制结肠癌肿瘤生长, 并可抑制VEGF表达。杨雪峰等<sup>[39]</sup>研究显示, 龙葵碱、VEGF抗体及两者联合时均能抑制人结肠癌HT-29细胞诱导的血管生成。袁昌劲等<sup>[40]</sup>研究发现, 去甲斑蝥素能抑制人结肠癌生长和微血管生成, 其机制可能与下调VEGF、VE-Cad(vascular endothelial cadherin)、MMP-2等基因表达相关。

Lin等<sup>[41]</sup>研究发现, 白花蛇舌草提取物可抑制结肠癌血管生成, 其机制可能与下调SHH(sonic hedgehog)信号转导及其靶基因VEGF表达相关。Wei等<sup>[42]</sup>研究显示, 半枝莲可以抑制结肠癌生长和血管生成, 其机制与抑制Hedgehog信号转导及其靶基因VEGF表达相关。Qian等<sup>[43]</sup>研究表明, 重楼可以抑制血管生成和结肠癌肿瘤生长, 其机制与促血管内皮细胞凋亡和细胞周期阻滞相关。胡静等<sup>[44]</sup>研究发现, 白头翁醇提取物在体外可抑制结肠癌细胞增殖和血管生成, 其机制可能与抑制血管内皮细胞增殖、迁移和小管形成, 诱导细胞凋亡, 抑制有丝分裂相关。

本课题组证实藤龙补中汤可以促结肠癌细胞凋亡和细胞衰老, 下调VEGF表达, 抑制结肠癌血管生成, 从而抑制结肠癌肿瘤生长<sup>[45]</sup>。片仔癀可以抑制乏氧诱导的血管生成, 其机制与抑制HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A信号转导相关<sup>[46]</sup>。健脾解毒方(生黄芪、白术、薏苡仁、石见穿、野葡萄藤、八月札等)可以通过环氧化酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)-Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路下调血管生成相关基因VEGF、促血管

生成素-2和bFGF表达, 抑制结肠癌生长和血管新生<sup>[47]</sup>。抑癌方(莪术、马齿苋、木馒头、藤梨根、冬瓜子等)对小鼠肠癌移植瘤有一定抑制作用, 其机制可能与降低VEGF和HIF-1 $\alpha$ 表达抑制血管生成相关<sup>[48]</sup>。这些研究提示中药可以抑制大肠癌血管生成, 下调VEGF表达是中药的重要作用机制。

#### 4 中医药对大肠癌乏氧微环境的作用

肿瘤细胞呈现无限增殖, 对氧和葡萄糖的消耗高于正常组织; 随着肿瘤的生长及体积增大, 肿瘤组织血流灌注不足, 出现肿瘤组织缺氧。HIF是介导细胞低氧反应的关键转录因子, 由 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基组成。HIF-1 $\alpha$ 在大肠癌中高表达, 与血管生成、肿瘤侵袭、治疗反应乃至预后直接相关; 下调HIF-1 $\alpha$ 可以抑制大肠癌细胞增殖和血管生成<sup>[49,50]</sup>。

李雷宇等<sup>[51]</sup>研究显示, 川芎嗪能抑制大肠癌sw620裸鼠移植瘤生长, 其机制可能与下调HIF-1 $\alpha$ 与VEGF表达和血管生成相关。王耀焄等<sup>[52]</sup>研究表明低剂量川芎对肿瘤干细胞具有杀伤作用, 其机制可能与抑制HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达, 改善肿瘤乏氧微环境相关。毛丹等<sup>[53]</sup>研究显示, 健脾解毒方(黄芪、白术、西洋参等)可以抑制大肠癌细胞增殖, 下调HIF-1 $\alpha$ 和VEGF等蛋白表达。梁慧等<sup>[54]</sup>研究表明, 肠复方(黄芪、党参、白术、薏苡仁、山药、陈皮、壁虎、地鳖虫、白花蛇舌草、半边莲、菟丝子、女贞子、苏木、莪术)可以抑制大肠癌HIF-1 $\alpha$ 、MMP-2表达。马宇霆等<sup>[55]</sup>研究显示, 健脾化痰方(白术、地锦草、丹参、蚤休、莪术、半枝莲、茵陈)可以抑制缺氧微环境下SW480结肠细胞增殖、黏附及侵袭能力, 并具有一定的浓度依赖性。这些研究显示, 中药可以抑制乏氧调控基因HIF-1 $\alpha$ 等表达, 从而改善大肠癌乏氧状态, 抑制肿瘤生长或血管生成。

#### 5 中医药对大肠癌胞外基质的作用

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由细胞分泌到胞外的大分子物质形成的动态网状结构, 由胶原、蛋白聚糖及糖蛋白等组成, 可分为基底膜和间隙结缔组织; 是肿瘤微环境的重要组成部分, 对肿瘤的发生、发展及转移均有重要作用<sup>[56]</sup>。细胞外MMPs能够降解细胞外基质, 促使肿瘤转移; 组织金属蛋白酶抑

制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)是MMPs的抑制剂; MMPs和TIMPs与大肠癌预后直接相关<sup>[57,58]</sup>。

人参皂苷Rg3能抑制人结肠癌HT-29细胞生长和迁移, 其机制可能与下调MMP-1表达、上调TIMP-1表达相关<sup>[59]</sup>。人参皂苷Rh2可抑制结肠癌LoVo细胞迁移和转移, 并可下调CD44、MMP-2蛋白表达, 上调TIMP-2、E-Cadherin和 $\beta$ -catenin蛋白表达<sup>[60]</sup>。黄芩苷可能通过下调MMP-9和COX-2蛋白的表达, 从而抑制SW480细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[61]</sup>。青蒿琥酯可抑制Lovo细胞增殖和侵袭, 同时伴随高迁移率蛋白1和MMP-2蛋白表达降低<sup>[62]</sup>。

肠益煎方(太子参、白术、茯苓、木香、枳实、半枝莲、白花蛇舌草、蜀羊泉、甘草等)能降低大肠癌化疗患者血清MMP-2和MMP-9<sup>[63]</sup>。健脾补肾方(黄芪、白术、熟地黄、补骨脂、蛇六谷、神曲、甘草等)具有抑制小鼠肠癌原位移植瘤模型肺转移的作用, 可能与下调MMP-2蛋白表达有关<sup>[64]</sup>。健脾解毒汤(黄芪、山药、生薏苡仁、炒薏苡仁、红藤、蛇舌草、炒白术、败酱草等)及其加减方对大肠癌细胞的增殖、侵袭及转移具有抑制作用, 其机制可能与下调肿瘤细胞MMP-9相关<sup>[65]</sup>。这些研究表明, 中药可以调控肿瘤基质重构蛋白MMPs和TIMPs等蛋白表达, 从而抑制大肠癌转移。

总之, 中医药, 包括中药复方、单药和单体, 可以从不同角度调控大肠癌微环境, 对CD4<sup>+</sup> T和CD8<sup>+</sup> T细胞、调节性T细胞、NK细胞、肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关成纤维细胞、血管生成、乏氧微环境、胞外基质等均有调控作用; 这些研究从肿瘤微环境的角度明确了相关中药的作用机制, 为进一步应用中药治疗大肠癌提供了基础; 并为研究其他中药对大肠癌微环境的作用提供了重要的参考。值得注意的是, 其中相当部分研究为中药单药或单体, 在常规辨证论治基础上合理配伍这些中药/单体是否会提高疗效值得进一步研究。此外, 这些中药联合化疗或靶向治疗, 是否可提高大肠癌治疗疗效也值得研究。

#### 6 参考文献

- Gkretsi V, Stylianou A, Papageorgis P, Polydorou C, Stylianopoulos T. Remodeling Components of the Tumor Microenvironment to Enhance Cancer Therapy. *Front Oncol* 2015; 5: 214 [PMID: 26528429]

#### ■名词解释

肿瘤微环境: 肿瘤所处的局部细胞环境, 由基质细胞、胞外基质、血管、淋巴管、细胞/趋化因子等组成, 其中基质细胞包括免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞等。

# 同行评价

本文选题较为新颖, 结合所在课题组的研究成果进行阐述, 能较好地反映近年来中医药研究肿瘤微环境的水平, 内容全面、丰富, 可读性高; 为中医药治疗大肠癌提供了新的基础, 并为大肠癌治疗研究提供了新的线索。

- DOI: 10.3389/fonc.2015.00214]
- 2 Martin M, Wei H, Lu T. Targeting microenvironment in cancer therapeutics. *Oncotarget* 2016; 7: 52575-52583 [PMID: 27270649 DOI: 10.18632/oncotarget.9824]
- 3 Bahrami A, Khazaei M, Hassanian SM, ShahidSales S, Joudi-Mashhad M, Maftouh M, Jazayeri MH, Parizade MR, Ferns GA, Avan A. Targeting the tumor microenvironment as a potential therapeutic approach in colorectal cancer: Rational and progress. *J Cell Physiol* 2017 Jun 2. [Epub ahead of print] [PMID: 28574572 DOI: 10.1002/jcp.26041]
- 4 Deng S, Hu B, An HM. Traditional Chinese medicinal syndromes and treatment in colorectal cancer. *J Cancer Ther* 2012; 3: 888-897 [DOI: 10.4236/jct.2012.326114]
- 5 胡兵, 李刚, 安红梅, 杜琴, 沈克平, 许玲, 魏蒙蒙, 王双双. 藤龙补中汤对晚期大肠癌患者Th1型免疫反应作用. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 434-436, 439
- 6 沈克平, 胡兵, 张晖, 周浩, 顾贤, 潘传芳, 祝利民, 阮广欣. 黄芪注射液联合IL-2改善大肠癌患者免疫功能研究. *中药药理与临床* 2008; 24: 99-101
- 7 樊慧婷, 丁世兰, 裴迎霞, 关念波, 祁鑫, 李杰, 林洪生. 康艾注射液调节荷瘤机体免疫功能的研究. *中国新药杂志* 2016; 25: 2154-2160
- 8 贾燕丽, 唐晓霞, 宋霄宏. 芪蟾口服结肠靶向片中有效组分联合5-FU对结肠癌移植瘤小鼠的干预治疗. *中国实验方剂学杂志* 2016; 22: 132-136
- 9 Girardin A, McCall J, Black MA, Edwards F, Phillips V, Taylor ES, Reeve AE, Kemp RA. Inflammatory and regulatory T cells contribute to a unique immune microenvironment in tumor tissue of colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2013; 132: 1842-1850 [PMID: 23002055 DOI: 10.1002/ijc.27855]
- 10 Jang TJ. Progressive Increase of Regulatory T Cells and Decrease of CD8+ T Cells and CD8+ T Cells/Regulatory T Cells Ratio during Colorectal Cancer Development. *Korean J Pathol* 2013; 47: 443-451 [PMID: 24255632 DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.5.443]
- 11 Pastille E, Bardini K, Fleissner D, Adamczyk A, Frede A, Wadwa M, von Smolinski D, Kasper S, Sparwasser T, Gruber AD, Schuler M, Sakaguchi S, Roers A, Müller W, Hansen W, Buer J, Westendorf AM. Transient ablation of regulatory T cells improves antitumor immunity in colitis-associated colon cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 4258-4269 [PMID: 24906621 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3065]
- 12 Wang L, Hu X, Xu Y, Liu Z. Arsenic trioxide inhibits lung metastasis of mouse colon cancer via reducing the infiltration of regulatory T cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 15165-15173 [PMID: 27677289 DOI: 10.1007/s13277-016-5377-3]
- 13 胡兵, 安红梅, 李刚, 杜琴, 沈克平, 许玲, 魏蒙蒙, 王双双. 藤龙补中汤对晚期大肠癌患者调节性T细胞作用临床研究. *世界中西医结合杂志* 2014; 9: 294-296
- 14 顾贤, 何宝仪, 沈克平, 朱凌宇. 胃肠安对大肠癌术后化疗后患者调节性T细胞及生存质量的影响. *上海中医药杂志* 2011; 45: 54-56
- 15 农巧红. 艾迪注射液联合FOLFIRI方案改善晚期大肠癌免疫功能研究. *吉林医学* 2015; 36: 2045-2047
- 16 刘声, 王笑民, 杨国旺, 王皓. 扶正防癌方联合化疗对晚期结肠癌患者生活质量及免疫功能的影响. *世界中医药* 2015; 10: 209-211
- 17 高成生, 孙树领, 彭元美, 李海玲. 扶正益气汤辅助化疗对大肠癌术后患者的影响. *辽宁中医杂志* 2013; 40: 2536-2538
- 18 马明, 孔棣, 陈晓东, 柴有龙. 益气扶正类中药辅助化疗对结肠癌术后CD4+ CD25+ Treg的影响. *陕西中医* 2010; 31: 3-5
- 19 Peng YP, Zhu Y, Zhang JJ, Xu ZK, Qian ZY, Dai CC, Jiang KR, Wu JL, Gao WT, Li Q, Du Q, Miao Y. Comprehensive analysis of the percentage of surface receptors and cytotoxic granules positive natural killer cells in patients with pancreatic cancer, gastric cancer, and colorectal cancer. *J Transl Med* 2013; 11: 262 [PMID: 24138752 DOI: 10.1186/1479-5876-11-262]
- 20 Radice E, Miranda V, Bellone G. Low-doses of sequential-kinetic-activated interferon- $\gamma$  enhance the ex vivo cytotoxicity of peripheral blood natural killer cells from patients with early-stage colorectal cancer. A preliminary study. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 66-73 [PMID: 24369312 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.12.011]
- 21 Subramani B, Pullai CR, Krishnan K, Sugadan SD, Deng X, Hiroshi T, Ratnavelu K. Efficacy of ex vivo activated and expanded natural killer cells and T lymphocytes for colorectal cancer patients. *Biomed Rep* 2014; 2: 505-508 [PMID: 24944796 DOI: 10.3892/br.2014.264]
- 22 胡兵, 安红梅, 李刚, 沈克平, 杜琴, 魏蒙蒙. 藤龙补中汤加减对大肠癌患者免疫功能影响的临床研究. *世界中西医结合杂志* 2013; 8: 178-180
- 23 王文萍, 姜良铎, 王垂杰, 饭乡正明. 中药复方肠安胶囊对大肠癌肺转移模型小鼠肠粘膜T细胞及NK细胞的诱导. *北京中医药大学学报* 2001; 24: 34-36
- 24 王辉, 徐斌. 参芪扶正注射液在结肠癌患者术后化疗中的应用效果分析. *中药材* 2016; 39: 1896-1898
- 25 祝利民, 沈克平, 周浩, 潘传芳, 卢艳琳. 华蟾素注射液和艾迪注射液治疗脾气虚型晚期大肠癌的对照研究. *上海交通大学学报(医学版)* 2013; 33: 1625
- 26 刘宗瑜, 李伟冬, 周荣耀. 养正消积胶囊联合化疗治疗大肠癌. *结直肠肛门外科* 2016; 22: 111-113
- 27 Deng S, Hu B, Shen KP, Xu L. Inflammation, macrophage in cancer progression and chinese herbal treatment. *J Basic Clin Pharm* 2012; 3: 269-272 [PMID: 24826036 DOI: 10.4103/0976-0105.103820]
- 28 田同德, 杨峰, 唐静雯, 蒋立峰, 高启龙. 肿瘤相关巨噬细胞在晚期结肠癌组织中的计数与肿瘤转移及患者生存时间相关性研究. *中医学报* 2012; 27: 933-935
- 29 邓珊, 安红梅, 胡兵. 藤龙补中汤对大肠癌肺转移及肿瘤相关巨噬细胞作用. *中国中西医结合消化杂志* 2016; 24: 515-519
- 30 张玉丽, 谢伟, 李军, 谢伟, 李军, 薛晓鸥. 小檗碱CT26对皮下移植瘤组织中肿瘤相关巨噬细胞的影响. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2011; 20: 203-206
- 31 Huang L, Xu AM, Liu S, Liu W, Li TJ. Cancer-associated fibroblasts in digestive tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17804-17818 [PMID: 25548479 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17804]
- 32 Erdogan B, Webb DJ. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis. *Biochem Soc Trans* 2017; 45: 229-236



- [PMID: 28202677 DOI: 10.1042/BST20160387]
- 33 Li XY, Hu SQ, Xiao L. The cancer-associated fibroblasts and drug resistance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2112-2119 [PMID: 26125276]
  - 34 Cheng M, Ho S, Yoo JH, Tran DH, Bakirtzi K, Su B, Tran DH, Kubota Y, Ichikawa R, Koon HW. Cathelicidin suppresses colon cancer development by inhibition of cancer associated fibroblasts. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 8: 13-29 [PMID: 25565877 DOI: 10.2147/CEG.S70906]
  - 35 阮善明, 沈敏鹤, 林红, 郑丽萍, 王益, 李梦婷. 解毒三根汤干预肿瘤相关成纤维细胞及抑制结肠癌侵袭转移的实验研究. *中国中西医结合杂志* 2013; 33: 1242-1246
  - 36 阮善明, 廖昊均, 严卿莹, 沈敏鹤, 孙钰, 吴辰. 解毒三根汤调节肿瘤相关成纤维细胞Sirt1-NF- $\kappa$ B途径抗结肠癌侵袭转移. *中华中医药杂志* 2015; 30: 3082-3086
  - 37 阮善明, 孙钰, 张恺, 孙磊涛, 沈敏鹤. 解毒三根汤调节肿瘤相关成纤维细胞抗结肠癌侵袭转移及其对 $\alpha$ -SMA、Sirt1、Ki67的影响. *浙江中医药大学学报* 2016; 40: 184-189
  - 38 姚子涵, 邱艳艳, 贺雪, 袁玉霞, 唐雪瑶, 张祎稀, 殷佩浩. 蟾毒灵对裸鼠人结肠癌血管新生相关VEGFA蛋白表达的影响. *上海中医药大学学报* 2017; 31: 54-56
  - 39 杨雪峰, 邓冬雪, 张桃, 宁伟伟, 郑兴斌, 谢铭. 龙葵碱联合VEGF抗体对人结肠癌鸡胚移植模型血管生成的影响. *重庆医学* 2016; 45: 342-344
  - 40 袁昌劲, 余涛, 侯风刚, 李丹, 刘礼, 吕秀玮, 任丽. 去甲斑蝥素对裸鼠结肠癌移植瘤血管生成的影响及其机制. *华中科技大学学报(医学版)* 2013; 42: 278-281
  - 41 Lin J, Wei L, Shen A, Cai Q, Xu W, Li H, Zhan Y, Hong Z, Peng J. Hedyotis diffusa Willd extract suppresses Sonic hedgehog signaling leading to the inhibition of colorectal cancer angiogenesis. *Int J Oncol* 2013; 42: 651-656 [PMID: 23291612 DOI: 10.3892/ijo.2012.1753]
  - 42 Wei L, Lin J, Xu W, Cai Q, Shen A, Hong Z, Peng J. Scutellaria barbata D. Don inhibits tumor angiogenesis via suppression of Hedgehog pathway in a mouse model of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 9419-9430 [PMID: 22949805 DOI: 10.3390/ijms13089419]
  - 43 Qian X, Zhu L, Hu J, Li M, Xie L, Wang L, Yu L, Liu B. Rhizoma Paradis ethanol extract selectively inhibits the proliferation of HUVECs comparing to Lovo cells and shows anti-angiogenesis effects in a mouse model. *J Ethnopharmacol* 2012; 143: 256-261 [PMID: 22750432 DOI: 10.1016/j.jep.2012.06.032]
  - 44 胡静, 钱晓萍, 刘宝瑞, 胡文静, 孙婧, 禹立霞. 白头翁醇提物抑制血管生成的体外实验研究. *临床肿瘤学杂志* 2012; 17: 494-497
  - 45 Deng S, Hu B, An HM, Du Q, Xu L, Shen KP, Shi XF, Wei MM, Wu Y. Teng-Long-Bu-Zhong-Tang, a Chinese herbal formula, enhances anticancer effects of 5-Fluorouracil in CT26 colon carcinoma. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 128 [PMID: 23758730 DOI: 10.1186/1472-6882-13-128]
  - 46 Chen H, Feng J, Zhang Y, Shen A, Chen Y, Lin J, Lin W, Sferri TJ, Peng J. Pien Tze Huang Inhibits Hypoxia-Induced Angiogenesis via HIF-1  $\alpha$ /VEGF-A Pathway in Colorectal Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 454279 [PMID: 25649293 DOI: 10.1155/2015/454279]
  - 47 刘宣, 王炎, 隋华, 殷佩浩, 王一斐, 范忠泽, 李琦. 健脾解毒方通过COX-2-Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制裸鼠人结肠癌血管新生. *中华中医药杂志(原中国医药学报)* 2013; 28: 1276-1280
  - 48 刘曼曼, 余涛, 陈旻, 侯风刚, 余清清, 方媛. 抑癌方对小鼠肠癌移植瘤微血管生成及VEGF、HIF-1 $\alpha$ 表达的影响. *辽宁中医药大学学报* 2011; 13: 73-76
  - 49 Ioannou M, Paraskeva E, Baxevanidou K, Simos G, Papamichali R, Papacharalambous C, Samara M, Koukoulis G. HIF-1 $\alpha$  in colorectal carcinoma: review of the literature. *J BUON* 2015; 20: 680-689 [PMID: 26214618]
  - 50 Qiu YY, Hu SJ, Bao YJ, Liang B, Yan CN, Shi XJ, Yu H, Zou Y, Tang LR, Tang QF, Feng W, Yin PH. Anti-angiogenic and anti-proliferative effects of inhibition of HIF-1 $\alpha$  by p-HIF-1 $\alpha$  RNAi in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 7913-7920 [PMID: 26339356]
  - 51 李雷宇, 张俊华, 张银旭, 李伟. 川芎嗪抗大肠癌sw620裸鼠移植瘤血管生成及抑瘤机制的实验研究. *东南大学学报(医学版)* 2010; 29: 519-523
  - 52 王耀烜, 张培彤, 杨栋, 韩海英, 郭秀伟, 祁鑫, 张芸. 不同剂量川芎对PG干细胞样细胞低氧微环境改善的研究. *中国肿瘤* 2016; 25: 547-552
  - 53 毛丹, 雷三林, 马进安, 施利, 张绍钊, 黄建华, 刘新义, 丁登峰, 张英进, 冯磊, 张四方. 健脾解毒方对大肠癌肿瘤血管形成相关基因表达的影响. *中南大学学报(医学版)* 2016; 41: 1297-1304
  - 54 梁慧, 李伟, 曾伟, 尚姣, 谢胜军, 李晓萍. “肠复方”对裸鼠肠癌原位移植瘤缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 及基质金属蛋白酶-2的影响. *江苏中医药* 2016; 48: 75-77
  - 55 马宇霆, 王丹, 王瑞平, 邹玺. 健脾化痰方对缺氧微环境下结肠癌SW480细胞生物学行为的影响. *成都医学院学报* 2015; 10: 265-268
  - 56 Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep* 2014; 15: 1243-1253 [PMID: 25381661 DOI: 10.15252/embr.201439246]
  - 57 Herszényi L, Hritz I, Lakatos G, Varga MZ, Tulassay Z. The behavior of matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 13240-13263 [PMID: 23202950 DOI: 10.3390/ijms131013240]
  - 58 Yang B, Tang F, Zhang B, Zhao Y, Feng J, Rao Z. Matrix metalloproteinase-9 overexpression is closely related to poor prognosis in patients with colon cancer. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 24 [PMID: 24476461 DOI: 10.1186/1477-7819-12-24]
  - 59 杜卫东, 屠巍巍, 孙传. 人参皂苷Rg3对HT-29细胞株MMP-9和TIMP-1表达的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2012; 18: 154-157
  - 60 张晓圆, 李荣江, 孙继贤, 孙砚辉, 张苗苗, 伍志学, 张韧, 邝枣园. 人参皂苷Rh2对LoVo细胞迁移和转移能力的影响及机制. *广州中医药大学学报* 2016; 33: 545-551
  - 61 吴汪洋, 王卉, 卢忠心. 黄芩苷对结肠癌细胞迁移与侵袭能力的抑制作用及其机制研究. *现代预防医学* 2016; 43: 708-710
  - 62 郭颖, 郭建华, 符航, 田芝瑜, 罗强, 刘芳, 张林西. 青蒿琥酯对人大肠癌Lovo细胞侵袭影响的初步研究. *中国药理学通报* 2016; 32: 60-63
  - 63 李佳, 王文海, 曾宝珠. 肠益煎对大肠癌化疗患者血清基质金属蛋白酶2、基质金属蛋白酶9及血管内皮生长因子的影响. *中医杂志* 2016; 57: 316-318
  - 64 石晓静, 包益洁, 胡送娇, 梁波, 于卉, 郭晓玲, 邱艳

艳, 殷佩浩, 张雪梅. 健脾补肾方对小鼠肠癌原位移植瘤肺转移及MMP-2蛋白表达的影响. 上海中医药大学学报 2015; 29: 49-52

65 徐磊, 杨静, 吕茜, 韩东. 健脾解毒汤对人大肠癌细胞HT-29基质裂解蛋白-9基因表达及蛋白分泌影响的实验研究. 中国肿瘤外科杂志 2014; 6: 170-173

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

# 低FODMAPs饮食改善肠易激综合征症状对中医药治疗的启示

徐心田, 陆为民

徐心田, 陆为民, 南京中医药大学附属医院 江苏省南京市 210029

徐心田, 在读硕士, 主要从事中医脾胃病方向的研究.

基金项目: 国家中医药管理局“国医大师徐景藩学术经验传承研究室”建设基金资助项目, No. 国中医药人教发[2010]59号; 江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. WS2010-009.

作者贡献分布: 本文由徐心田完成; 陆为民审校.

通讯作者: 陆为民, 主任中医师, 博士生导师, 210029, 江苏省南京市秦淮区汉中路155号, 南京中医药大学附属医院.  
wmlu@163.com  
电话: 025-86618941  
传真: 025-86618941

收稿日期: 2017-06-23  
修回日期: 2017-07-18  
接受日期: 2017-08-01  
在线出版日期: 2017-09-08

## Low-FODMAP diet improves symptoms of irritable bowel syndrome: Implications for treatment of IBS by traditional Chinese medicine

Xin-Tian Xu, Wei-Min Lu

Xin-Tian Xu, Wei-Min Lu, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: Construction Project of “Research Institute of Academic Experience of Chinese Medicine Master Xu Jingfan” of State Administration of Traditional Chinese Medicine, No. [2010]59; “Six Talents Summit” Project of Jiangsu Province, No. WS2010-009.

Correspondence to: Wei-Min Lu, Chief Physician of TCM, Affiliated Hospital of Nanjing University of

Traditional Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Qinhua District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. wmlu@163.com

Received: 2017-06-23

Revised: 2017-07-18

Accepted: 2017-08-01

Published online: 2017-09-08

## Abstract

Food can affect multiple physiologic factors relevant to the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS), including motility, visceral sensation, brain-gut interactions, microbiome, permeability, immune activation, and neuro-endocrine function, thus playing an important role in the pathogenesis and treatment of IBS. In recent years, diet therapy has gained increasing attention. Studies have demonstrated improved efficacy in IBS treatment with dietary restriction of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs). Since traditional Chinese medicine (TCM) has a theory of drug and food homology, the research on low-FODMAP diet in IBS suggests that TCM-based diet therapy might have certain advantages in improving the symptoms of IBS. “Drug-food integration” can improve and adjust the constitutions of patients with IBS to a great extent, providing preconditions for the recovery of the physiological state in these patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Low-

## 背景资料

临床主诉中肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的引发或症状加重多与进食相关, 本文以低可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食为切入点, 试图阐明其影响IBS症状的可能机制, 并根据祖国医学“药食同源”理论, 通过中医辨证施食弥补现代医学饮食干预IBS的不足, 从而为该疾病的防治提供新思路、新途径.

## 同行评议者

李勇, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属市中医院消化科; 罗和生, 教授, 武汉大学人民医院消化内科; 张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院



## ■ 研发前沿

本文以可能改善临床IBS症状的饮食疗法——低FODMAPs饮食为探讨热点, 全面系统阐释低FODMAPs饮食对IBS影响的作用机制尚未建立, 而低FODMAPs饮食及其他相关饮食疗法的临床有效性尚缺乏充足证据和统一意见, 有待进一步研究挖掘。

## FODMAP diet; Traditional Chinese medicine

Xu XT, Lu WM. Low-FODMAP diet improves symptoms of irritable bowel syndrome: Implications for treatment of IBS by traditional Chinese medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2289-2295 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2289>

## 摘要

食物在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者发病和治疗中发挥重要作用。食物可以影响IBS发病机制相关的多种生理因素, 包括胃动力、内脏感觉、脑-肠相互作用、微生物、渗透性、免疫活性以及神经-内分泌功能等。近年来, IBS的饮食疗法广受关注, 有研究表明低可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食可有效改善IBS症状。中医有药食同源之理论, 低FODMAPs饮食的研究为我们提供了新思路, 提示中医食疗对改善IBS症状有一定优势, “药食一体化”可在很大程度上改善和调节患者体质, 从而为恢复IBS患病个体的生理状态提供条件。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 低FODMAPs; 中医药治疗

**核心提要:** 近年来, 改善肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)症状的饮食疗法广受关注, 低可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇饮食即其中之一。中医有药食同源之理论, 两者互参互用, 为食疗干预IBS提供一些新思路。

徐心田, 陆为民. 低FODMAPs饮食改善肠易激综合征症状对中医药治疗的启示. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2289-2295 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2289>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是消化系统最常见的疾病之一。IBS的诊断以症状为基础, 主要表现为腹痛、腹泻、排便习惯的改变。虽然临床表现相似, 但IBS发病机制各不相同, 胃动力、内脏感觉、脑-肠相互作用、微生物、黏膜免疫功能、胆汁酸代谢以

及渗透性均参与其中<sup>[1]</sup>。传统一线治疗主要针对患者主诉, 包括非处方类药(如纤维素类、轻泻剂、止泻剂、益生菌和薄荷油)及处方药(如抗抑郁药、解痉药、促分泌药、抗生素类和5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂), 前者疗效并不显著<sup>[2]</sup>, 后者存在不同不良反应。随着发病率的增高, 患者亟需整体性的对策, 近年来, 生活方式和饮食干预的研究逐渐深入。

## 1 食物与胃肠道症状

根据成分, 医学界通常将食物分为五类, 包括糖类、蛋白质、脂类、维生素和矿物质。美国农业部的分类方式为-水果、蔬菜、谷物、蛋白质食物和奶制品(<http://fnswb01.edc.usda.gov/food-groups/>)。在这些分类中, 一种食物成分和另一种食物成分可能在胃肠道发生相互作用而产生不同结果。众多因素均能影响进食感受, 除食物成分之外, 还有进食量、食物的硬度、进食时间以及宿主微生物菌群和情绪。越来越多的证据<sup>[3-5]</sup>表明, 所有胃肠症状发病机制中互有牵涉的因素对胃动力、内脏感觉、脑-肠相互作用、微生物、渗透性、免疫活性以及神经-内分泌功能均产生影响。

## 2 食物与IBS

IBS患者临床主诉中进食引发或加重症状(如腹痛、腹胀、胃肠胀气以及餐后腹泻)者不在少数。瑞典研究者<sup>[6]</sup>发现, 超过80%的IBS患者症状发作与食物相关。2010年亚洲IBS共识意见<sup>[7]</sup>亦强调饮食与IBS症状之间的关系密切, 在亚洲IBS人群中, 患者的症状发作和恶化常在进食后迅速发生, 有28%的IBS患者于15 min内发作, 且其中93%的患者持续时间长达3 h。IBS与进食关系之密切, 严重影响患者生活质量, 62%的患者希望能够了解哪些食物属“忌口”范围<sup>[8]</sup>。

食物过敏及食物不耐受是饮食与IBS关系中的两种特殊情况。真正食物过敏引起IBS的情况很少, 而食物不耐受在IBS患者中更常见。西方人群中, 加重IBS症状的两大类食物是乳制品和谷类, 而亚洲人群中乳糖不耐受现象更为常见, 且相较于西方人群, 亚洲人群进食红辣椒和咖喱更可能引发IBS患者消化不良样上腹痛<sup>[7]</sup>。尽管小麦的成分尚未知, 但这类谷物是与诱发IBS关系最密切的食物之一<sup>[9]</sup>。另一种小麦蛋白——麸质, 如淀粉酶胰蛋白酶

抑制剂和果聚糖, 亦可能引起症状发作或加重, 其中后者属于低可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)<sup>[10]</sup>. FODMAPs是难以吸收的短链糖类, 而短链糖类在许多食物成分中都存在, 包括蔬菜和水果, 因此近年来对FODMAPs的研究越来越多, 这有助于我们控制食物引起的IBS发作或加重. 换言之, 我们可以通过剔除食物中的某些成分, 从而采取饮食疗法以达到减轻或控制IBS症状的目的.

### 3 FODMAPs饮食与IBS

3.1 FODMAPs饮食引起IBS症状的可能机制 FODMAPs是糖类的变异链, 在人体小肠内不能被充分消化, 而在结肠内经微生物发酵产生短链脂肪酸和一些气体, 包括氢气和甲烷<sup>[11]</sup>. 一项来自北卡大学的研究<sup>[12]</sup>使用无线自动pH胶囊测得, IBS患者小肠的pH值与健康志愿者的数值相近, 但结肠pH值较健康人低, 提示患者和健康人之间结肠的发酵作用不同. 这些观察都和FODMAPs相关, 因为FODMAPs是种难以被消化或吸收且直接发挥渗透作用的糖类, 并在结肠内发酵, 产生短链脂肪酸和气体.

事实上, FODMAPs是一类多样的、能在胃肠道不同部位发挥不同作用的糖类物质. 一项在健康志愿者中的功能磁共振成像研究<sup>[13]</sup>发现, 果糖能引起小肠分泌和扩张, 而菊粉则导致气体产生和主要在结肠部的肠腔扩张. 更多较新的研究证实健康志愿者则无类似症状出现. 此外, FODMAPs诱导的肠腔微环境的改变能够影响消化道菌群<sup>[14-16]</sup>, 也可能影响胆汁酸代谢, 这些都与IBS患者症状的发展相互牵连<sup>[17]</sup>. 许多IBS患者存在运动性、运输性和内脏感觉异常及肠腔pH、排泄物含水量改变, 肠腔扩张更可能引发典型症状, 如腹胀、绞痛、胃肠胀气和排便习惯改变等<sup>[18]</sup>.

3.2 低FODMAPs饮食对IBS的影响 越来越多随机对照试验认为, 低FODMAPs饮食能使1/2到2/3 IBS患者的症状得到改善<sup>[18-20]</sup>. 多项研究<sup>[14,18,21-23]</sup>一致表明低FODMAPs饮食能使70%排便习惯改变型IBS患者获得疗效. 其中一项观察性研究<sup>[23]</sup>表示疗效持续时间平均超过12 mo.

多数IBS患者在开始低FODMAPs饮食后

1-2 wk内显示疗效<sup>[24]</sup>. 部分在开始低FODMAPs饮食后数天症状开始改善. 症状改善是生理效果还是安慰剂作用尚不明确. 几周以上的疗程症状改善更加明显. 许多患者开始低FODMAPs饮食后不久就出现反应, 但也有些患者要3-4 wk后才起效. 这对理解低FODMAPs饮食是一把“钝器”尤为重要, 他较适用于对FODMAPs敏感的患者.

此外, 美国最新一项随机对照研究<sup>[25]</sup>比较了腹泻型IBS(irritable bowel syndrome-diarrhea, IBS-D)成人患者分别采取低FODMAP饮食与以改良后的国家健康临床优化研究院指南(modified National Institute for Health and Care Excellence guidelines, mNICE)为基础的饮食后的疗效. 在这项试验中, 40%-50%患者表示, 不论采取低FODMAP饮食, 还是以改良后的NICE指南为基础的饮食, IBS-D症状均得以明显缓解. 与mNICE饮食相比, 低FODMAP饮食可显著改善个体的IBS症状, 尤其是疼痛和腹胀. 另一项研究<sup>[26]</sup>则评估了IBS患者的生存质量, 这项前瞻性的单中心、单盲试验将92例IBS-D成年患者(其中65例女性; 中年; 42.6岁)随机采取为期4 wk的低FODMAP饮食或改良后的NICE饮食指南(mNICE). 结果显示, 相比传统饮食推荐, 低FODMAP饮食可显著改善IBS-D患者健康相关性生存质量, 包括焦虑及活动障碍.

3.3 IBS患者低FODMAPs饮食策略的安全性 一般来说, IBS患者低FODMAPs饮食在诱导期限限制所有类别FODMAPs, 如有效则4-6 wk后减少限制, 但这样的设计方案还需得到更多研究证实<sup>[27-29]</sup>. 广泛性饮食限制或有以下几种风险: (1)低FODMAPs饮食营养充分性较差, 一些患者因饮食中限制乳糖而致钙摄入缺乏. 低FODMAPs饮食减少纤维摄入的前提是在营养师的指导下找到不含小麦源的纤维物质. 对于自我指导改变饮食结构的患者来说, 低FODMAPs饮食的营养充分性尤其需要在大样本中进行评估; (2)饮食改变或有社会心理学风险. 包括对社交人士和外卖一族造成困扰, 以及产生健康食品强迫症<sup>[30]</sup>; (3)除去症状改善, 减少FODMAPs摄入产生的生理效应或有其他临床意义. 主要影响是肠道菌群改变, 如总细菌丰富度改变和双歧杆菌丰富度相对改变<sup>[14]</sup>. 不同FODMAPs成分的饮

■相关报道  
the Monash University Low FODMAP Diet App可供自我指导改变饮食结构的IBS患者参考, 但需知其中关于FODMAPs的成分说明并不全面, 也不完全适用于亚洲人体质, 仍需以临床医生意见为主.

# ■创新盘点

本文将国外有关FODMAPs最新研究进展与祖国医学“药食同源”理论相联系, 两者互参互用, 从而为食疗干预IBS提供一些新思路。

食也会改变强产丁酸型梭状杆菌或黏液相关型细菌Akkermansia muciniphila的相对丰富度, 两者皆对健康有益<sup>[15]</sup>。对于长期严格限制FODMAPs的IBS患者来说, 这些改变需要引起重视。

3.4 IBS患者低FODMAPs饮食方案的建议及其展望 FODMAPs天然存在于一些食物中, 包括牛奶(乳糖)、芒果和蜂蜜(果糖过量的葡萄糖)、洋葱、大蒜、小麦和黑麦(主要包含果聚糖的低聚糖)、豆类[半乳糖-低聚糖(galactooligosaccharides, GOS)], 以及核果和一些人工甜味剂(多元醇)。肠内配方也常添加FODMAPs形成胰岛素和低聚果糖, 两者的果聚糖和GOS链长不同<sup>[31]</sup>。

减少FODMAPs摄入的饮食方案是找到每组食物群中的低FODMAPs部分。同时建议IBS患者采用其他减少FODMAPs摄入的辅助方法, 如在食物中使用乳糖分解酵素或减少口服含乳糖成分的食物, 以及同时摄取葡萄糖和含过量游离果糖的食物<sup>[32]</sup>。目前对食物中FODMAPs成分的了解尚不完整且有限, 还需规划详细的食品分析以纠正当前错误的假设并填补许多空白领域<sup>[33-35]</sup>。相关内容已经能在某些应用程序获取更新的信息, 如the Monash University Low FODMAP Diet App。同时, 还需从以下几方面完善IBS的饮食疗法:

首先, 鉴于IBS患者低FODMAPs饮食策略的局限性, 临床医生应该指导对低FODMAPs饮食治疗有反应的IBS患者循序渐进引入含FODMAPs食物, 一方面便于分辨何种FODMAPs累积导致症状产生, 抑或由某种特定FODMAPs导致症状出现; 另一方面允许患者放宽食物控制可提高依从性<sup>[36]</sup>。

其次, 强调将胃肠营养师并入IBS患者卫生保健团队的重要性, 以确保患者使用的饮食方案在可靠的医学指导下进行。有研究<sup>[20]</sup>表明, 对于任何饮食干预, 与专业胃肠营养师合作, 即使是群体培训也能获得较大成效。网络引入和基于app的教学工具提供了多种途径, 可能成为管理IBS患者低FODMAPs饮食新模式;

再者, 生物标志物或用以完善IBS患者的饮食疗法。例如, 通过测量短链脂肪酸或挥发性气体获取改变结果, 从而明确不同饮食干预对IBS患者症状改善程度。近期研究<sup>[16]</sup>表明IBS儿童对低FODMAPs饮食产生反应支持了这一可

能性。尽管大多现有研究停留在低FODMAPs后对菌群和发酵作用的影响, 但也有可能这些临床效果和排除蛋白质有关而不是FODMAPs本身(譬如谷物和牛奶的混合食品)<sup>[37]</sup>。

## 4 低FODMAPs饮食改善IBS症状对中医药治疗的启示

4.1 基于“药食同源”理论中医药改善IBS症状 尽管低FODMAPs饮食改善IBS症状的有效性还有待深入探讨, 但其研究暗示了临床治疗IBS正趋向寻求更多自然的、整体的解决方法。在这场转向整体论的巨变中, 医学界自然而然地看向了对治疗IBS、尤其是IBS-D, 具有一定优势的中医药。

《黄帝内经》云: “饮食自倍, 肠胃乃伤”, 若素体虚弱, 劳倦内伤或长期饮食不节, 脾胃受戕, 脾胃虚弱, 运化失司, 则小肠无以分清泌浊, 大肠无以传导变化, 水反为湿, 谷反为滞, 合污而下, 则发生泄泻, 如《素问·脏气法时论》曰: “脾病者……虚则腹满肠鸣, 飧泄食不化。”《景岳全书·泄泻》所说: “泄泻之本, 无不由于脾胃。”<sup>[38]</sup>可见脾虚是IBS-D发病之本。

中国历代医家均重视饮食调护。《神农本草经》记载有部分关于治疗泄泻的食物, 山药被列为“补虚、除寒、长肌肉、久食耳目聪明”之上品。李时珍认为“枣为脾之果, 脾病宜食之”, 可见脾虚泄泻可食大枣以治之。《本草纲目》中记载的常用药粥有62方, 其中用于治疗泄泻的有“薏苡仁粥, 除湿热, 利肠胃”; “莲子粉粥, 健脾胃, 止泄痢”。明代《士材三书》中载有莲肉糕, 用莲子肉、茯苓、糯米制成, 主治脾胃虚弱、饮食不化、大便稀溏等<sup>[39]</sup>。

故根据“药食同源”理论, IBS-D的具体干预措施集中在以脾虚理论为基础, 选用健脾化湿止泻如山药、薏苡仁、大枣等“药食同源”之品, 以粥为载体长期服用为多。罗荣华等<sup>[40]</sup>帮助患者制定可以改善体质和病情的食物, 探讨中医调养和自我管理在改善IBS患者病情的意义, 认为饮食调理一方面可以减少胃肠道对脑部神经的负性反馈, 另一方面可以加强对脏腑的调理, 从而达到更好改善病情的目的。

此外, IBS常可因饮食不节、情志不畅、劳倦过度、感受外寒而诱发或加重, 因此还需



要在生活上谨慎调摄, 防治并举. 尤其应注意饮食有节, 苔腻者不可服用滋腻之品, 阴虚者少食辛辣之物, 脾肾阳虚者不要贪凉饮冷, 大便稀薄者少食粗纤维蔬菜, 平时注意劳逸结合, 保持心情舒畅, 防止外感<sup>[41]</sup>.

**4.2 “药食同源”之品改善IBS症状的相关药理学依据** 朱自平等<sup>[42]</sup>研究发现薏苡仁75%醇提物可抑制番泻叶性小鼠腹泻, 不抑制蓖麻油性小鼠腹泻和胃肠推进运动, 缓慢促进大鼠胆汁分泌, 为薏苡仁的健脾、益肠胃的中医功效提供了实验依据. 另一项研究<sup>[43]</sup>表明, 给大鼠喂饲含5%、20%和40%薏苡仁饲料30 d, 电镜检查显示薏苡仁不损伤肠壁, 也不影响大鼠体质量增加或盲肠pH值, 动物无腹泻和其他异常症状, 却显著提高大鼠盲肠和粪便中短链脂肪酸含量及粪便中乳酸菌数量, 显著减少机会性致病菌数量. 表明薏苡仁有增加肠道有益菌数量和清除有害菌的肠道清理作用. 山药调节胃肠功能的作用亦有其药理学依据. 怀山药水煎剂19.5、39.0 g/kg灌胃给药, 增加利血平致脾虚模型小鼠脑去甲肾上腺素、5-羟色胺<sup>[44]</sup>. 山药醇提物5、10 g/kg灌胃给药, 抑制大黄致脾虚模型小鼠胃排空及肠管推进运动; 体外抑制氯化乙酰胆碱及氯化钡引起的离体回肠强直性收缩<sup>[45]</sup>. 山药粥(含山药4 g/kg)灌胃给药, 增加食醋致脾虚模型大鼠体质量、摄食量、活动次数、尿D-木糖, 升高体温、改善便糖<sup>[46]</sup>. 山药生、制品粗多糖10 g/kg灌胃给药, 抑制大黄致脾虚模型小鼠胃排空及小肠推进<sup>[47]</sup>.

尽管薏苡仁、山药等“药食同源”之品调节胃肠功能已有一定的药理学依据支撑, 但相关食品的成分及其影响胃肠道生理状态的作用机制尚待进一步明确, 食品安全问题也尚待落实, 譬如山药、薏苡仁的多糖成分是否归为FODMAPs; 薏苡仁油含80%以上不饱和脂肪酸, 其活性的损失和氧化又该如何避免<sup>[48]</sup>等.

**4.3 药食并举, 提高疗效** 陈彤君等<sup>[49]</sup>随机设中医调肝理脾通腑法结合饮食治疗组(50例)和聚乙二醇4000对照组(50例)治疗便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-constipation, IBD-C), 对治疗前后的结肠症状问卷表积分疗效评定进行比较, 结果发现治疗组在症状疗效方面有好的作用, 显著优于西药对照组( $P<0.01$ ). 其中药食同源之品如陈皮理气除满, 半夏曲健脾和胃、消食调中, 槟榔破气消积,

起到通腑作用, 干姜温中为佐药, 以防苦寒伤胃, 诸药合用, 共奏调肝理脾通腑之效. 同时使用燕麦甘缓和, 润肠通便, 而不致滋腻碍胃, 其中所富含的 $\beta$ -葡聚糖还具有益生元作用, 是治疗便秘型IBS的首选. 枳实消痞丸结合食疗治疗IBD-C临床亦可取得佳效<sup>[50]</sup>. 膳食纤维可改善大便干结症状, 纤维素包括可溶性纤维素与不可溶性纤维素两种, 可溶性纤维素制剂如燕麦片、车前草等, 其主要作用是保持粪便中的水分而使大便处于松软状态; 不可溶性纤维素制剂有植物纤维素、木质素等, 其主要作用可增加粪便的量. 药食并举, 常常能提高患者依从性, 更易于达到预期的疗效.

总之, 在整体观念、“药食同源”理论指导下, 中医为IBS提供个体化治疗具有潜在优势. 低FODMAPs饮食作为诸多饮食疗法中的一种, 以及祖国医学中“药食同源”之品的临床有效性及其对胃动力、内脏感觉、脑-肠相互作用、微生物、黏膜免疫功能、胆汁酸代谢以及渗透性等的作用机制尚待深入研究.

## 5 结论

近年来, 饮食和营养在肠胃病学中的重要性日益得到重视, 已经逐渐成为一门医学专业. 这一趋势的推动者不仅有内科医生和知识分子, 更有普通大众, 为此寻求更多自然的、整体的解决方法应对业已发生的健康问题. 中医药治疗IBS的原则与现代医学从整体论出发关于饮食和行为干预的探讨相契合, 通过饮食干预配合药物及其他疗法, 从很大程度上改善和调节患者体质, 为恢复患病个体的生理状态提供条件, 也为疾病的防治提供一条新途径. 未来有望通过中医辨证施食弥补现代医学饮食干预IBS的不足.

## 6 参考文献

- 1 Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958 [PMID: 25734736 DOI: 10.1001/jama.2015.0954]
- 2 Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Quigley EM; Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 Suppl 1: S2-S26; quiz S27 [PMID: 25091148 DOI: 10.1038/ajg.2014.187]

## 应用要点

本文根据现有的FODMAPs相关研究结果, 选择性剔除部分确切引发或加重IBS症状的食物, 同时结合中医食疗进行日常调摄, 整体改善IBS患者胃肠道功能状态. 未来随着临床大样本验证和进一步深入研究, 有望探讨中医辨证施食与现代食疗相结合防治IBS的途径.

## ■ 名词解释

可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(FODMAPs): 天然存在于一些食物中, 包括牛奶(乳糖)、芒果和蜂蜜(果糖过量的葡萄糖)、洋葱、大蒜、小麦和黑麦(主要包含果聚糖的低聚糖)、豆类(半乳糖-低聚糖), 以及核果和一些人工甜味剂(多元醇)。

- 3 Farré R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 698-706 [PMID: 23458851 DOI: 10.1038/ajg.2013.24]
- 4 Corley DA, Schuppan D. Food, the immune system, and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2015; 148: 1083-1086 [PMID: 25835098 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.043]
- 5 Spencer M, Chey WD, Eswaran S. Dietary Renaissance in IBS: Has Food Replaced Medications as a Primary Treatment Strategy? *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12: 424-440 [PMID: 25219357 DOI: 10.1007/s11938-014-0031-x]
- 6 Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simré M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 634-641 [PMID: 23644955 DOI: 10.1038/ajg.2013.105]
- 7 Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Lee OY, Fock KM, Chua AS, Lu CL, Goh KL, Kositchaiwat C, Makharia G, Park HJ, Chang FY, Fukudo S, Choi MG, Bhatia S, Ke M, Hou X, Hongo M; Asian Neurogastroenterology and Motility Association. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1189-1205 [PMID: 20594245 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06353.x]
- 8 王维达, 方秀才, 柯美云. 饮食在肠易激综合征症状发作和治疗中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1531-1536
- 9 Golley S, Corsini N, Topping D, Morell M, Mohr P. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public Health Nutr* 2015; 18: 490-499 [PMID: 24739252 DOI: 10.1017/S1368980014000652]
- 10 De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut* 2016; 65: 169-178 [PMID: 26078292 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309757]
- 11 Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 707-717 [PMID: 23588241 DOI: 10.1038/ajg.2013.96]
- 12 Ringel-Kulka T, Choi CH, Temas D, Kim A, Maier DM, Scott K, Galanko JA, Ringel Y. Altered Colonic Bacterial Fermentation as a Potential Pathophysiological Factor in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1339-1346 [PMID: 26303129 DOI: 10.1038/ajg.2015.220]
- 13 Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, Marciani L, Gowland P, Spiller RC. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 110-119 [PMID: 24247211 DOI: 10.1038/ajg.2013.386]
- 14 Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, Whelan K. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142: 1510-1518 [PMID: 22739368 DOI: 10.3945/jn.112.159285]
- 15 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64: 93-100 [PMID: 25016597 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307264]
- 16 Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA, Versalovic J, Shulman RJ. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 418-427 [PMID: 26104013 DOI: 10.1111/apt.13286]
- 17 Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148: 1158-1174.e4 [PMID: 25680668 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.005]
- 18 Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 67-75.e5 [PMID: 24076059 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.046]
- 19 Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, Simré M. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 1399-1407.e2 [PMID: 26255043 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.054]
- 20 Whigham L, Joyce T, Harper G, Irving PM, Staudacher HM, Whelan K, Lomer MC. Clinical effectiveness and economic costs of group versus one-to-one education for short-chain fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP diet) in the management of irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2015; 28: 687-696 [PMID: 25871564 DOI: 10.1111/jhn.12318]
- 21 Pedersen N, Vegh Z, Burisch J, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, Andersen NN, Munkholm P. Ehealth monitoring in irritable bowel syndrome patients treated with low fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols diet. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6680-6684 [PMID: 24914395 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6680]
- 22 Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, Simonsen MH, Burisch J, Munkholm P. Ehealth: low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16215-16226 [PMID: 25473176 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16215]
- 23 de Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, Batman B, O'Brien LA, Leeper JA, Hebblethwaite CR, Gearry RB. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 895-903 [PMID: 23701141 DOI: 10.1111/ijcp.12128]
- 24 Azpiroz F, Hernandez C, Guyonnet D, Accarino A, Santos J, Malagelada JR, Guarner F. Effect of a low-flatulogenic diet in patients with flatulence and functional digestive symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 779-785 [PMID: 24739368 DOI: 10.3945/jn.112.159285]

- 24548289 DOI: 10.1111/nmo.12324]
- 25 Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1824-1832 [PMID: 27725652 DOI: 10.1038/ajg.2016.434]
  - 26 Eswaran S, Chey WD, Jackson K, Pillai S, Chey SW, Han-Markey T. A Diet Low in Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides and Polyols Improves Quality of Life and Reduces Activity Impairment in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 Jun 28. [Epub ahead of print] [PMID: 28668539 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.044]
  - 27 Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, Forné M, Espinós JC, Maria Viver J. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr* 2006; 25: 824-831 [PMID: 16410032 DOI: 10.1016/j.clnu.2005.11.010]
  - 28 Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1048-1052 [PMID: 11099057 DOI: 10.1080/003655200451162]
  - 29 Goldstein R, Braverman D, Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 583-587 [PMID: 10979349]
  - 30 Koven NS, Abry AW. The clinical basis of orthorexia nervosa: emerging perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 385-394 [PMID: 25733839 DOI: 10.2147/NDT.S61665]
  - 31 Halmos EP. Role of FODMAP content in enteral nutrition-associated diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 4: 25-28 [PMID: 24251699 DOI: 10.1111/jgh.12272]
  - 32 Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 819-834 [PMID: 24830318 DOI: 10.1586/17474124.2014.917956]
  - 33 Muir JG, Shepherd SJ, Rosella O, Rose R, Barrett JS, Gibson PR. Fructan and free fructose content of common Australian vegetables and fruit. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 6619-6627 [PMID: 17625872 DOI: 10.1021/jf070623x]
  - 34 Muir JG, Rose R, Rosella O, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR. Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC). *J Agric Food Chem* 2009; 57: 554-565 [PMID: 19123815 DOI: 10.1021/jf802700e]
  - 35 Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24: 154-176 [PMID: 21332832 DOI: 10.1111/j.1365-277X.2010.01139.x]
  - 36 Chey WD. Food: The Main Course to Wellness and Illness in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 366-371 [PMID: 26856749 DOI: 10.1038/ajg.2016.12]
  - 37 Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Röcken C, Brasch J, Bethge J, Böttner M, Klose J, Milla PJ. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1012-1020.e4 [PMID: 25083606 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.046]
  - 38 陆为民, 徐丹华, 周晓波, 沈洪, 叶柏, 戴路明, 宁丽琴, 曹晶, 陈敏. 徐景藩教授论治腹泻型肠易激综合征的经验. *江苏中医药* 2012; 44: 1-3
  - 39 臧婷婷, 田耀洲. 腹泻型肠易激综合征的饮食干预中西医研究近况. *中国医学创新* 2015; 12: 143-145
  - 40 罗荣华, 蔡玉明, 曾铁辉. 中医调养和自我管理在改善肠易激综合征病情的意义探讨. *当代医学* 2013; 19: 149-151
  - 41 叶柏, 陈静. 国医大师徐景藩教授治疗肠易激综合征临床经验. *中华中医药杂志* 2013; 28: 1746-1748
  - 42 朱自平, 王红武, 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁的消化系统药理研究. *基层中药杂志* 1998; 12: 36-38
  - 43 Chiang W, Cheng Cy, Chiang Mt, Chung KT. Effects of dehulled adlay on the culture count of some microbiota and their metabolism in the gastrointestinal tract of rats. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 829-832 [PMID: 10725158 DOI: 10.1021/jf990473t]
  - 44 陈金秀, 高松颖, 马培志. 怀庆山药对小鼠脑内单胺递质水平的影响. *中国中药杂志* 1998; 23: 53-54
  - 45 李树英, 陈家畅, 苗利军, 梁拥军, 王学超. 山药健脾胃作用的研究. *中药药理与临床* 1994; (1): 19-21
  - 46 彭成, 欧芳春, 罗光宇, 张朝明. 大鼠脾虚造模及山药粥对其影响的实验研究. *成都中医学院学报* 1990; 13: 38-42
  - 47 傅紫琴, 蔡宝昌, 卞长霞, 王明艳. 山药及其麸炒品的多糖成分对脾虚小鼠胃肠功能的影响. *药学与临床研究* 2008; 16: 181-183
  - 48 胡少华, 肖小年, 易醒, 张建平. 薏苡仁的研究新进展. *时珍国医国药* 2009; 20: 1059-1060
  - 49 陈彤君, 朱叶珊, 褚志敏, 蔡春江, 石志敏, 赵红伟. 调肝理脾通腑法配合饮食疗法治疗便秘型肠易激综合征50例. *陕西中医* 2010; 31: 1148-1149
  - 50 苏月嫻. 枳实消痞丸配合饮食治疗便秘型肠易激综合征(脾虚气滞证)的临床观察. 成都: 成都中医药大学, 2014

#### 同行评价

本文由FODMAPs饮食与IBS相关性研究联想到中医“药食同源”理论, 阐发食疗可能在治疗IBS中发挥重要作用, 从而为食疗干预IBS提供了一些新思路, 具有较好的科学意义。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





# 中西医结合护理干预对腰椎间盘突出症术后患者胃肠功能、心理情绪和疼痛的影响

傅淑君, 季向荣

## 背景资料

腰椎间盘突出症是临床常见病, 病情严重者需要采取手术治疗。但是手术后会出现不同程度的胃肠功能障碍, 如食欲减退、腹胀、便秘等, 不利于患者恢复。因此, 实施合理的护理干预非常有必要。

傅淑君, 季向荣, 义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

傅淑君, 主管护师, 主要从事临床骨科护理工作。

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项基金, No. 320-2745-16-173.

作者贡献分布: 本文写作、数据统计、实施过程主要由傅淑君完成; 季向荣参与课题指导。

通讯作者: 傅淑君, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院. [zyjwzwtw@163.com](mailto:zyjwzwtw@163.com)

收稿日期: 2017-07-03

修回日期: 2017-07-28

接受日期: 2017-08-14

在线出版日期: 2017-09-08

## Effect of traditional Chinese medicine-based nursing intervention on gastrointestinal function, psychological mood, and pain in patients after surgery for lumbar disc herniation

Shu-Jun Fu, Xiang-Rong Ji

Shu-Jun Fu, Xiang-Rong Ji, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Supported by: Wu Ben-Ping Medical Foundation Clinical Research Special Fund Funding Project, No. 320-2745-16-173.

Correspondence to: Shu-Jun Fu, Nurse-in-Charge, Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. [zyjwzwtw@163.com](mailto:zyjwzwtw@163.com)

Received: 2017-07-03

Revised: 2017-07-28

Accepted: 2017-08-14

Published online: 2017-09-08

## Abstract

### AIM

To observe the effect of traditional Chinese medicine (TCM)-based nursing intervention on gastrointestinal function, psychological mood, and pain in patients after surgery for lumbar disc herniation.

### METHODS

Eighty patients who underwent surgery for lumbar disc prolapse from February 2015 to April 2017 at the Central Hospital of Yiwu City were selected and randomly divided into a control group and an observation group, with 40 cases in each group. Both groups were given routine nursing, and the observation group was additionally given TCM-based nursing intervention.

### RESULTS

Times to disappearance of abdominal distention, anal exhaust, and defecation were significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the scores before intervention, the Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS) scores were significantly lower after intervention in both groups ( $P < 0.05$ ). After intervention, SAS and SDS scores were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the scores before intervention, Visual Analogue Scale (VAS) scores at 1 and 2 wk after intervention were significantly lower in both groups ( $P < 0.05$ ), and the decrease was significantly better in the observation group than in the

## 同行评议者

吉建华, 副主任护师, 昆明医科大学第一附属医院; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

TCM-based nursing intervention can improve gastrointestinal function, and reduce anxiety, depression, and postoperative pain in patients after surgery for lumbar disc herniation.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: TCM-based nursing intervention; Lumbar disc herniation; Gastrointestinal function; Psychological score; Pain score

Fu SJ, Ji XR. Effect of traditional Chinese medicine-based nursing intervention on gastrointestinal function, psychological mood, and pain in patients after surgery for lumbar disc herniation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2296-2300 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2296.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2296>

## 摘要

### 目的

观察中医护理干预对腰椎间盘突出症术后患者胃肠功能、心理情绪和疼痛的影响分析。

### 方法

选取2015-02/2017-04在义乌市中心医院住院的腰椎间盘突出症术后患者80例, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各40例, 对照组进行常规护理, 观察组在对照组基础上进行中医护理干预。

### 结果

干预后观察组腹胀时间、排气时间和排便时间均短于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与干预前比较, 2组焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分均明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且观察组干预后SAS、SDS评分明显低于对照组( $P < 0.05$ )。干预1、2 wk视觉模拟评分均较干预前明显下降( $P < 0.05$ ); 观察组干预1、2 wk后明显优于对照组( $P < 0.05$ )。

### 结论

中医护理干预能改善腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后患者的腹胀、排气、排便情况, 降低患者焦虑、抑郁心理变化和术后疼痛评分。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中医护理干预; 腰椎间盘突出症; 胃肠功能; 心理评分; 疼痛评分

**核心提要:** 本文通过中西医结合护理干预来改善腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后患者的腹胀、排气、排便情况, 降低患者焦虑、抑郁心理变化和术后疼痛评分, 值得临床护理借鉴。

傅淑君, 季向荣. 中西医结合护理干预对腰椎间盘突出症术后患者胃肠功能、心理情绪和疼痛的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2296-2300 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2296.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2296>

## 0 引言

腰椎间盘突出症是临床常见病, 多见于中老年人, 主要由椎间盘变性, 纤维环破裂, 髓核突出刺激或压迫神经根、马尾神经的一种综合征<sup>[1]</sup>。腰突严重者, 需要采取手术治疗。但是手术后会出现不同程度的胃肠功能障碍, 不利于患者恢复。有研究<sup>[2]</sup>表明, 腰突术后胃肠功能障碍最常表现的症状是食欲减退、腹胀、便秘等。因此如何预防腰突术后患者胃肠道功能障碍是骨科医护人员关注的重要问题。本研究采用中医护理干预对腰椎间盘突出症术后患者胃肠功能进行干预, 旨在提高护理疗效, 降低术后患者负面情绪和减少疼痛程度。现总结如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2015-02/2017-04在义乌市中心医院住院的腰椎间盘突出症术后患者80例, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各40例, 对照组男25例, 女15例; 年龄43-77岁, 平均年龄59.6岁 $\pm$ 12.4岁; 病程2-8年, 平均病程5.4年 $\pm$ 2.7年; 病变部位L<sub>4-5</sub>突出22例, L<sub>5</sub>/S<sub>1</sub>突出18例; 左侧突出16例, 右侧突出18例, 中央型突出6例。观察组中男26例, 女14例; 年龄44-78岁, 平均年龄58.4岁 $\pm$ 12.3岁; 病程3-9年, 平均病程5.5年 $\pm$ 2.8年; 病变部位L<sub>4-5</sub>突出24例, L<sub>5</sub>/S<sub>1</sub>突出16例; 左侧突出14例, 右侧突出18例, 中央型突出8例。2组患者性别、年龄、病程、病变部位及椎间盘突出类型等一般资料经统计学分析, 差异无显著性( $P > 0.05$ ), 具有可比性。诊断均符合《脊柱外科学(第2版)》<sup>[3]</sup>中的标准, 且均行手术治疗。

## ■ 研究前沿

目前关于腰突术后的护理干预报道较多, 但是通过中西医结合护理干预较少, 本研究通过中西医结合对腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后患者的胃肠功能、心理情绪和术后疼痛进行护理干预, 疗效明显。

## ■ 相关报道

黄芳等研究报道, 通过中医护理干预后能改善腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后患者的护理效果, 促进患者恢复。

■ 创新盘点

通过中医护理来丰富腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗后患者的护理内容, 提高护理效果, 对临床护理深入研究有一定的使用价值。

表 1 2组患者胃肠功能情况比较 (n = 40, mean ± SD, h)

分组	腹胀时间	排气时间	排便时间
对照组	36.8 ± 6.5	43.8 ± 7.2	39.1 ± 4.3
观察组	22.3 ± 5.1 <sup>a</sup>	24.3 ± 6.3 <sup>a</sup>	20.6 ± 3.9 <sup>a</sup>
t值	2.465	3.891	3.679
P值	<0.05	<0.05	<0.05

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)年龄43-78岁者; (3)均签署知情同意书者; (4)对本研究依从性好. 排除标准: (1)不适宜行手术者; (2)严重心肝肾功能不全及恶性肿瘤疾病者; (3)有手术禁忌病症者; (4)中途退出、转院治疗者或参加其他研究者; (5)服用胃肠动力药物或其他促排便者; (6)有精神或神经系统疾病者.

1.2.2 分组与护理: (1)对照组给予椎间孔镜下手术治疗和常规护理. 手术治疗按照手术方案进行操作, 如常规麻醉、穿刺、椎间盘摘除、缝合伤口等. 常规护理给予生命体征护理, 术后局部护理, 如碘伏擦洗、换药等, 心理护理, 如有耐心开导安抚患者, 积极配合治疗会尽早康复, 饮食护理要求忌辛辣刺激食物, 以清淡为主, 用药护理要求患者正确口服止痛药、出院指导等护理; (2)观察组在对照组基础上行中医护理干预. 方法如下: (1)情志护理. 护理人员通过讲笑话、做可爱表情、姿势等方式取悦患者, 以减轻患者的疼痛, 改善害怕和焦虑、抑郁等心理变化. 因此, 进行情志护理尤为必要, 如思可用怒情绪进行治疗, 恐可用思情绪改善等, 从而调节患者心理情绪; (2)饮食干预. 对于寒湿症者以热性饮食水果为主, 如羊肉、樱桃、干姜、桔子等; 对于气滞血瘀者, 多食山楂、桃仁、醋等; 对于肝肾亏虚者, 多食羊肉、动物内脏、骨头汤、桂圆、枸杞等; (3)生活起居. 护士要求患者在日常生活中要注意随季节变化采取保暖措施, 避免阴冷潮湿的生活和工作环境. 鼓励患者多晒太阳, “阳气者, 精则养神, 柔则养筋”, 通过吸收自然界阳气辅助机体阳气, 祛除体内寒湿之邪. 除此, 护士还要多叮嘱患者采取正确的坐卧位, 避免姿势不良; (4)熏蒸护理. 结合腰突患者发病因素, 护士可以给予热性和活血化瘀中药熏蒸疗法, 如秦

芎、丹参、红花等. 将中药煎煮后盛入保温桶中, 待温度适宜后将肢体置于桶上熏蒸, 可改善肢体血液循环, 通络止痛. 术后第2天开始熏蒸, 1次/d, 30 min/次; (5)中医康复运动干预. 术后要求患者平卧2-3 h即可下床轻微活动, 最好佩戴硬性腰围保护1-2 wk. 术后早期指导患者进行腰、腿部肌肉锻炼, 改善血液循环, 增强骶棘肌韧带的力量, 如采取腰背肌功能训练、太极拳训练、慢走、骑车、游泳等适量运动. 2次/d, 30 min/次; (6)穴位按压. 按压穴位可以改善经络气血的运行和减缓疼痛. 护士可以对患者进行穴位柔和按压, 如肾俞、腰俞、委中、阿是穴等, 每穴按压2-3 min, 1次/d.

1.2.3 观察指标与评定标准: 观察2组患者胃肠功能情况、心理情绪评分和疼痛评分情况. 心理评分采用Zung焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)<sup>[4]</sup>评分. SAS和SDS均由20个评分项目组成, 评分越高, 表明焦虑、抑郁状态越严重; 疼痛评分采用视觉模拟法(visual analogue score, VAS)<sup>[5]</sup>, 无痛: 0分; 轻度痛: 1-3分; 中度痛: 4-7分; 剧痛: 8-10分.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean ± SD表示, 采用t检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者胃肠功能情况比较 干预后观察组腹胀时间、排气时间和排便时间均短于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者焦虑、抑郁量表评分比较 与干预前比较, 2组SAS、SDS评分均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组干预后SAS、SDS评分明显低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者术后VAS评分比较 干预1、2 wk后



表 2 2组患者焦虑、抑郁量表评分比较 ( $n = 40$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	61.23 $\pm$ 7.49	46.58 $\pm$ 6.68 <sup>a</sup>	57.46 $\pm$ 7.24	47.56 $\pm$ 6.48 <sup>a</sup>
观察组	62.41 $\pm$ 7.73	35.92 $\pm$ 5.92 <sup>bc</sup>	58.31 $\pm$ 7.18	36.74 $\pm$ 6.03 <sup>bc</sup>
$t$ 值	0.681	6.544	0.357	4.396
$P$ 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 干预前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 3 2组患者干预前后VAS评分比较 ( $n = 40$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	干预前	干预1 wk	干预2 wk
对照组	7.85 $\pm$ 2.65	5.49 $\pm$ 2.27 <sup>a</sup>	3.84 $\pm$ 1.22 <sup>a</sup>
观察组	7.94 $\pm$ 2.72	4.13 $\pm$ 2.11 <sup>bc</sup>	2.06 $\pm$ 1.13 <sup>bc</sup>
$t$ 值	1.288	2.249	2.021
$P$ 值	<0.05	<0.05	<0.05

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 干预前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组干预1、2 wk后. VAS: 视觉模拟法.

2组VAS评分均较干预前明显下降( $P < 0.05$ ); 且观察组干预1、2 wk后明显优于对照组( $P < 0.05$ , 表3).

### 3 讨论

胃肠道功能障碍是腰突术后患者最常见的并发症之一. 由于手术时麻醉药物的使用, 对胃肠道蠕动功能有抑制作用, 从而出现腹胀、腹痛等症状. 另外, 由于手术的应激作用, 会导致胃肠道缺血缺氧也会引起胃肠道功能紊乱<sup>[6]</sup>. 有文献报道, 腰椎术后腹胀发生率为44%-88%<sup>[7]</sup>, 主要是由手术创伤、麻醉、术后卧床及精神因素等多种原因造成肠内源性运动活性的神经性抑制和肠道有效推进性蠕动消失, 导致肠蠕动减慢, 出现胃肠道功能障碍症状<sup>[8]</sup>. 长时间的胃肠道功能受到抑制, 容易发生胃肠黏膜屏障受损, 进一步加重胃肠道功能障碍<sup>[9]</sup>. 再加上腰椎术后患者长时间卧床, 胃肠蠕动功能减弱, 提肛肌和肛门括约肌松弛无力, 使粪便滞留于肠腔内, 大量有毒物质刺激肠黏膜, 黏膜功能减弱. 长期的胃肠道功能障碍将会引起患者多种并发症的出现, 如焦虑、抑郁等. 因此采取合理的护理干预非常重要.

本研究通过中医情志护理、饮食护理、生活起居、中药熏蒸护理、中医康复运动干预及穴位按压等对腰椎间盘突出症术后患者

胃肠道功能障碍, 心理情绪和疼痛进行了护理干预. 结果表明, 干预后观察组腹胀时间、排气时间和排便时间均短于对照组( $P < 0.05$ ). 同时通过情志护理能降低患者内心焦虑、抑郁等负面心理情绪评分, 明显低于对照组( $P < 0.05$ ); 对患者术后VAS评分也明显下降( $P < 0.05$ ). 情志因素对疾病的恢复和预后具有重要影响, 郁结的情志容易损伤脏腑导致气机阻滞, 内耗气血, 致使濡养筋骨作用减弱, 故通过调节情志因素改善患者焦虑、抑郁等负面心理来提高腰突疗效, 减轻腰腿疼痛的症状<sup>[9]</sup>. 术后患者的饮食安排和生活起居对患者恢复非常重要, 合理的饮食安排和生活起居能促进疾病早日康复, 尤其通过结合辨证施护进行饮食护理能促进术后伤口的恢复, 如寒湿明显者, 可多进食羊肉等热性之品. 辨证和施护是相互联系不可分割的, 是中医护理的精华, 同时通过辨证采用中药进行熏蒸护理, 能明显改善患者疗效和减少疾病负面情况的发生<sup>[10,11]</sup>. 在日常生活中, 尽可能避免与疾病诱因相关的环境因素. 当然术后疾病的康复功能训练也非常重要, 通过功能训练可以舒筋活络, 促进血液的流通, 减体内气机的郁结和疼痛的发生<sup>[12,13]</sup>. 因此与常规护理相比, 中医护理有着独特优势, 能体现针对性的辨证施护干预<sup>[14,15]</sup>.

总之, 中医护理干预能提高腰椎间盘突出

### 应用要点

中医护理干预能改善腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗后患者的腹胀、排气、排便情况, 降低患者焦虑、抑郁心理变化和术后疼痛评分.

## ■同行评价

本文把中医护理引入到该类患者的护理中, 有一定的创新性。

症椎间孔镜治疗术后患者的临床疗效, 降低患者焦虑、抑郁心理变化和术后疼痛评分。

## 4 参考文献

- 1 Zhang Y, Tang S, Chen G, Liu Y. Chinese massage combined with core stability exercises for nonspecific low back pain: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2015; 23: 1-6 [PMID: 25637146 DOI: 10.1016/j.ctim.2014.12.005]
- 2 赵冬梅, 阮海军. 三维正脊复位治疗腰椎间盘突出症的预见性护理. *中医正骨* 2014; 26: 72-73
- 3 胡有谷, 党耕町, 唐天驯. 脊柱外科学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1453
- 4 方积乾. 生存质量测定方法及应用. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 28-30
- 5 洪瑞乔, 王逸茹, 林赛娥, 李德瑞. 数字疼痛分级法在癌症疼痛治疗中的应用. *实用护理杂志* 2003; 7: 221-223
- 6 阿布力米提·居马, 吐尔逊江·买提努尔, 艾力江·吾斯满, 阿布拉江·艾木都拉. 腹部手术后胃肠功

- 7 能紊乱的研究现状. *中国医药* 2016; 11: 618-621
- 8 张玉梅, 陆海华, 梅芳瑞. 胸腰椎术后胃肠功能紊乱的研究进展. *中国矫形外科杂志* 2007; 15: 1230-232
- 9 张平平, 谈瑜, 刘吾婷. 早期护理干预对全麻腰椎术后患者腹胀的影响. *安徽医学* 2014; 35: 844-845
- 10 戈阳华. 腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后的中医护理. *中国中医药现代远程教育* 2014; 12: 106-107
- 11 陈广秀, 郑雪芳, 张红. 多层次护理需求的手术全期护理在腰椎间盘突出症经皮椎间孔镜治疗病人中的应用. *全科护理* 2016; 14: 130-132
- 12 黄芳, 鲍朝辉. 中医综合护理在经皮椎间孔镜术后护理中的临床观察. *中国医药指南* 2016; 14: 248-248
- 13 杨爱玲, 周云仙, 庞清江, 范丽霞, 单亚唯, 刘江涛. 椎间孔镜治疗老年患者腰椎间盘突出症的早期康复护理效果. *现代实用医学* 2016; 28: 262-263
- 14 闫晓, 张慧琴, 常雪均. 经皮椎间孔镜治疗腰椎间盘突出症的护理经验. *中西医结合护理杂志* 2016; 2: 126
- 15 陈昊. 腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后的中医护理干预. *吉林医学* 2011; 32: 7176-7177
- 16 黄芳. 椎间孔镜靶向技术治疗腰椎间盘突出症术后的中医综合护理. *中医临床研究* 2014; 6: 90

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

# 微信平台延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化出院患者的应用

杨群英, 楼莲青

杨群英, 楼莲青, 义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

杨群英, 副主任护师, 主要从事临床疾病的护理.

作者贡献分布: 本文写作、数据统计、实施过程主要由杨群英完成; 楼莲青参与课题指导.

通讯作者: 杨群英, 副主任护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院. [yangqunyingyiwu@126.com](mailto:yangqunyingyiwu@126.com)  
电话: 0579-85209619

收稿日期: 2017-07-04

修回日期: 2017-07-28

接受日期: 2017-08-01

在线出版日期: 2017-09-08

## Clinical effects of WeChat platform-based continuity nursing in patients with hepatitis B cirrhosis

Qun-Ying Yang, Lian-Qing Lou

Qun-Ying Yang, Lian-Qing Lou, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qun-Ying Yang, Associate Chief Nurse, Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. [yangqunyingyiwu@126.com](mailto:yangqunyingyiwu@126.com)

Received: 2017-07-04

Revised: 2017-07-28

Accepted: 2017-08-01

Published online: 2017-09-08

## Abstract

### AIM

To observe the clinical effects of WeChat platform-based continuity nursing in patients

with hepatitis B cirrhosis.

### METHODS

One hundred and twenty patients with hepatitis B cirrhosis hospitalized from October 2014 to February 2017 at our hospital were randomly divided into either a control group ( $n = 60$ ) or an observation group ( $n = 60$ ). Both groups were given traditional healthy education, and the observation group was additionally given platform-based continuity nursing. The quality of life, self-care ability and psychological mood changes were assessed and compared between the two groups.

### RESULTS

After nursing intervention, abdominal symptoms, fatigue, systemic symptoms, activity ability, and emotional score of the observation group were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). Self-concept, self-responsibility, self-care skills, health knowledge level, and total score were significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The scores of SAS and SDS in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

WeChat platform-based continuity nursing can improve the quality of life and self-care ability and reduce anxiety and depression scores in patients with hepatitis B cirrhosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

### 背景资料

乙型肝炎病毒感染机体后可损伤肝细胞, 分泌炎症因子, 进而激活肝星状细胞, 导致大量细胞外基质过度沉积形成肝纤维化, 或肝硬化的发生, 严重者将影响患者的生活质量和心理情绪.

### 同行评议者

江萍, 主任护师, 上海市浦东新区人民医院; 肖爽, 讲师, 重庆医科大学附属第一医院



## ■ 相关报道

据世界卫生组织报道, 全球乙型肝炎病毒的慢性感染者约2.4亿例, 每年约有65万人死于乙型肝炎相关的并发症。

**Key Words:** WeChat platform; Continuing nursing; Health education; Hepatitis B cirrhosis; Quality of life

Yang QY, Lou LQ. Clinical effects of WeChat platform-based continuity nursing in patients with hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2301-2305 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2301.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2301>

## 摘要

### 目的

观察微信平台延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化出院患者应用分析。

### 方法

选取2014-10/2017-02在义乌市中心医院感染科住院的120例乙型肝炎肝硬化患者作为研究对象, 按照出院时间顺序, 随机分为对照组和观察组各60例。对照组给予传统的健康教育, 观察组在对照组基础上通过微信平台实施延续性护理管理。观察2组患者出院3 mo的生活质量、自我护理能力和心理情绪变化。

### 结果

通过微信平台实施延续性护理管理干预后, 观察组腹部症状、乏力、系统症状、活动能力、情感评分均高于对照组( $P<0.05$ ); 且观察组自我概念、自我责任感、自我护理技能、健康知识水平及总分均高于对照组( $P<0.05$ ); 观察组焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分均低于对照组( $P<0.05$ )。

### 结论

基于微信平台采用延续性护理管理能提高乙型肝炎肝硬化患者的生活质量和自我护理能力, 同时降低患者SAS、SDS评分, 对乙型肝炎肝硬化患者的身体康复有积极作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 微信平台; 延续性护理管理; 健康教育; 乙型肝炎肝硬化; 生活质量

**核心提要:** 本文通过微信平台采用延续性护理管理能提高乙型肝炎肝硬化患者的生活质量和自我护理能力, 同时降低患者焦虑、抑郁评分, 对乙型肝炎肝硬化患者的身体康复有积极作用。

杨群英, 楼莲青. 微信平台延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化出院患者的应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2301-2305 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2301.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2301>

## 0 引言

乙型肝炎病毒是引起肝硬化的主要原因之一。乙型肝炎病毒感染机体后可损伤肝细胞, 分泌炎症因子, 进而激活肝星状细胞, 导致大量细胞外基质过度沉积形成肝纤维化, 或肝硬化的发生。据世界卫生组织报道<sup>[1]</sup>, 全球乙型肝炎病毒的慢性感染者约2.4亿例, 每年约有65万人死于乙型肝炎相关的并发症。我们从事感染科肝病护理工作, 发现很多患者对疾病相关知识的不了解对疾病的恢复是一个不利因素。患者对健康知识的缺乏不仅是导致疾病传播的重要原因, 也是造成肝硬化患者病情进展、迁延、加重, 生活质量下降的重要因素<sup>[2]</sup>。近年来, 随着通信技术的快速发展, 人与人之间的交流方式也发生了很多变化, 而微信平台对交流作出的贡献已经得到人们的认可和普及<sup>[3]</sup>。因此, 我们通过微信平台采用延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化患者进行干预, 疗效满意。现报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2014-10/2017-02在义乌市中心医院感染科住院的120例乙型肝炎肝硬化出院患者作为研究对象, 按照出院时间顺序, 随机分为对照组和观察组各60例。对照组男36例, 女24例, 年龄38-62岁, 平均年龄为53.8岁±9.4岁; 病程3-8年, 平均病程5.3年±2.6年; 文化程度: 小学14例, 初中18例, 高中及以上28例。观察组男35例, 女25例, 年龄40-64岁, 平均年龄为54.6岁±9.1岁; 病程3-9年, 平均病程为5.5年±2.7年; 文化程度: 小学13例, 初中17例, 高中及以上30例。2组年龄、性别、文化程度、病程等资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 诊断、纳入与排除标准:** 诊断标准: 均符合2015年《慢性乙型肝炎防治指南》中“乙型肝炎肝硬化”诊断标准<sup>[4]</sup>。纳入标准: (1)符合上述诊断标准; (2)年龄38-64岁; (3)自理能力Basether指数90分以上; (4)熟练使用手机微信

表 1 2组患者出院3 mo生活治疗比较 ( $n = 60$ , mean  $\pm$  SD, 分)

分组	腹部症状	乏力	系统症状	活动能力	情感
对照组	13.98 $\pm$ 2.14	22.48 $\pm$ 2.83	21.31 $\pm$ 2.46	13.92 $\pm$ 1.87	34.98 $\pm$ 3.82
观察组	19.13 $\pm$ 2.03 <sup>a</sup>	29.56 $\pm$ 2.71 <sup>a</sup>	28.54 $\pm$ 2.29 <sup>a</sup>	19.02 $\pm$ 2.03 <sup>a</sup>	42.56 $\pm$ 4.12 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值	8.356	7.854	5.032	6.984	9.945
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 对照组。**应用要点**

通过微信平台采用延续性护理管理能提高乙型肝炎肝硬化患者的生活质量和自我护理能力, 同时降低患者焦虑、抑郁评分, 对乙型肝炎肝硬化患者的身体康复有积极作用。

或微信网页版者; (5)均知情同意, 且愿意参与填写调查问卷者; (6)通过医院伦理委员会同意者。排除标准: (1)非乙型肝炎肝硬化者; (2)严重心肾疾病者及恶性肿瘤疾病者; (3)文盲者, 或不会使用微信者; (4)中途退出、或接受其他试验研究者。

**1.2.2 分组与护理:** 对照组: 出院时责任护士对患者分发健康知识宣教卡片, 同时要求患者能多通过网络或电视等途径获取疾病相关知识。叮嘱患者按时服药, 保证充足休息和合理饮食, 必要时定期复查肝功能指标。忌过度劳累。出院后责任护士电话随访一次, 以详细询问病情和用药、饮食等情况, 温馨的呵护和耐心的开导也是必不可少的。观察组: 在对照组基础上通过建立微信平台采取延续性护理管理。具体如下: (1)微信主要具有群体推送、自动回复、一对一交流、群发助手4个方面的功能。以其方便、灵活、简单、快捷等特点, 入院时由擅于编辑微信或使用微信网页版的责任护士建立微信群, 邀请乙型肝炎肝硬化患者和课题人员加群。课题护士可以制定群公告, 禁止任何人在群内做广告或拉动力人员帮助投票等活动; (2)责任护士记录自己管理的患者用药情况、疾病情况、心理情绪及各种检查情况, 以备在微信群内针对性的回答患者; (3)出院后课题护士可以通过微信群定期强化乙型肝炎肝硬化疾病的健康知识宣传教育, 介绍乙型肝炎的传播途径与防护、肝硬化饮食指导等基本知识。有条件或能力者可从网上搜集相关简短动画视频在微信群定期播放, 以增加患者吸引力和关注度; (4)熟悉使用电脑的责任护士可以通过微信电脑版编辑乙型肝炎肝硬化用药注意事项、定期复查肝功能和肝病常用辅助检查, 对检查的结果帮助解答。责任护士可以将常见的问题整理编辑好定期发送; (5)责任护士可以通过微信群鼓励患者之间相关沟通交流和开导, 患者

之间也可以相互探讨疾病方面的知识, 把疗效好的方法相互传递, 大家共同战胜疾病。责任护士每天早晨定期发送问候语或问候图片, 时刻让患者意识到医护人员的关心; 定期发送心理健康、情绪调节等方面的知识, 开导患者, 使患者心情愉悦。患者之间也可以分享开心的事情。

**1.2.3 观察指标与评价方法:** 观察2组患者出院3 mo的生活质量、自我护理能力和心理情绪情况。2组患者均同意在出院3 mo返院复查时接受问卷调查。(1)生活质量评价采用中文版慢性肝病问卷评定<sup>[5]</sup>, 包括腹部症状、乏力、系统症状、活动能力、情感共5个维度24个问题, 每个问题采用Likert 7级计分法, 得分越高说明生活质量越高; (2)自我护理能力评价采用自我护理能力测定量表进行评定<sup>[5]</sup>, 包括自我概念、自我责护感、自我护理技能、健康知识水平共有43个条目, 每个项目采用Likert 5级进行计分, 其中有11个反向项目, 需进行分数换算, 得分越高说明自护能力越强; (3)心理情绪采用Zung焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评定焦虑、抑郁状态<sup>[6]</sup>。评分越高焦虑、抑郁程度越重。

**统计学处理** 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean  $\pm$  SD表示, 采用*t*检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较。*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组患者出院3 mo后生活质量比较** 通过微信平台干预后, 观察组腹部症状、乏力、系统症状、活动能力、情感评分均高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05, 表1)。

**2.2 2组患者出院3 mo自我护理能力** 通过微信平台干预后, 观察组自我概念、自我责护感、自我护理技能、健康知识水平及总分均高于

■ 同行评价

本文研究的内容是切合目前互联网+医疗及延续护理的热门主题, 有一定临床借鉴意义. 该文章在研究思路逻辑清楚, 研究步骤可行, 符合伦理要求.

表 2 2组患者出院3 mo自我护理能力比较 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组	自我概念	自我责护感	自我护理技能	健康知识水平	总分
对照组	15.78 ± 3.25	11.86 ± 2.96	24.37 ± 3.84	47.19 ± 4.32	94.32 ± 6.43
观察组	26.32 ± 3.12 <sup>a</sup>	17.82 ± 2.73 <sup>a</sup>	38.12 ± 3.79 <sup>a</sup>	63.27 ± 4.51 <sup>a</sup>	142.56 ± 7.08 <sup>a</sup>
t值	12.934	8.354	13.877	18.683	26.385
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组.

表 3 2组患者焦虑、抑郁评分比较 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组	SAS	SDS
对照组	48.63 ± 6.72	49.83 ± 5.64
观察组	36.79 ± 5.91 <sup>a</sup>	40.81 ± 4.76 <sup>a</sup>
t值	11.763	12.023
P值	<0.05	<0.05

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者出院3 mo SAS、SDS评分比较 通过微信平台干预后, 观察组SAS、SDS评分均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是乙型肝炎最常见的并发症之一, 早期抗病毒治疗能有效干预肝硬化的发生发展. 但是由于乙型肝炎我国发病率较高, 每年有100余万的新发乙型肝炎患者, 由于治疗不当或延误治疗, 最终导致肝脏弥漫性病变, 肝星状细胞活化, 假小叶形成, 发展为肝硬化. 研究表明, 乙型肝炎肝硬化病程迁延难愈, 容易复发, 积极合理的健康宣教可有效减缓肝硬化疾病的进程, 提高患者生活质量, 降低再入院率. 如何有效保证健康宣教的实施, 是护理人员所关注的重要问题. 随着大数据时代和信息社会的到来, 微信已经成为人们交流的重要通信工具, 微信可以视频聊天, 可以播放视频、音乐、图片等内容. 因此将微信平台应用于乙型肝炎肝硬化的护理管理方式对改善患者的生活质量和护理能力具有重要意义.

本研究通过微信平台采用延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化患者进行干预<sup>[7,8]</sup>, 结果表明, 观察组腹部症状、乏力、系统症状、活动能力、情感评分均高于对照组(P<0.05); 且观察组自我概念、自我责护感、自我护理

技能、健康知识水平及总分均高于对照组(P<0.05); 观察组SAS、SDS评分均低于对照组(P<0.05). 可见微信平台管理的重要性. 如今随着经济条件的提高, 手机已经人人具备, 手机微信能方便患者之间的交流和沟通, 并随时、随地动态观察微信平台的信息, 寓学于乐, 方便患者全面了解各种信息<sup>[9]</sup>. 通过微信, 使患者直接方便沟通交流, 患者之间的关系也亲密无间, 相互鼓励, 共同战胜疾病<sup>[10]</sup>. 同时, 也容易拉近护患关系, 方便患者随时在微信群向患者提问, 减少去医院的次数, 方便患者在家就医, 减少诸多矛盾<sup>[11,12]</sup>, 提高患者生活质量. 对护理工作也给予高度的认可和评价, 使护士获得了更高的职业认同感和价值感<sup>[13,14]</sup>, 在一定程度上也促进了护士直接的交流沟通学习, 不仅提高自身专科护理知识水平, 也提高了护士的职业素养和道德水准<sup>[15]</sup>.

总之, 基于微信平台采用延续性护理管理能提高乙型肝炎肝硬化患者的生活质量和自我护理能力, 同时降低患者焦虑、抑郁评分, 对乙型肝炎肝硬化患者的身体康复有积极作用.

4 参考文献

- 1 张国民, 孙校金, 王富珍, 郑徽, 龚晓红, 缪宁, 贾元熙. 中国18~59岁人群乙型病毒性肝炎流行病学特征分析及乙型肝炎疫苗免疫策略探讨. 中国疫苗和免疫 2013; 19: 266-270
- 2 Chan KS, Li HC, Chan SW, Lopez V. Herth hope index: psychometric testing of the Chinese version. J Adv Nurs 2012; 68: 2079-2085 [PMID: 22111952 DOI: 10.1111/j.1365-2648.2011.05887.x]
- 3 胡竹芳, 万承贤, 徐璐, 黄英. 运用微信对强直性脊柱炎出院患者行延续护理的效果. 中华护理杂志 2015; 50: 175-178
- 4 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李杰. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染杂志(电子版) 2015; 9: 570-589
- 5 王莹莹. 微信健康教育方式在慢性肝病护理中的运用研究. 中国卫生标准管理 2017; 8: 140-143
- 6 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 北京: 中国心理卫生出版社, 1999: 235-237
- 7 毕春晖, 刘素莲, 谭霞, 马兆玲. 延续护理对经皮冠



- 状动脉支架植入术后患者自我护理能力和健康行为的影响. 中华护理杂志 2013; 48: 503-506
- 8 崔丽艳, 丁淑贞. 出院患者延续护理的研究现状及进展. 护理实践与研究 2016; 13: 31-33
- 9 Seki E, Brenner DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 512-518 [PMID: 25869468 DOI: 10.1002/jhbp.245]
- 10 黄邵薇. 基于微信平台的延续性护理干预对肝癌病人自我护理能力和睡眠的影响. 全科护理 2016; 14: 2067-2069
- 11 吕云霞, 陈琪尔, 谭坚铃. 门诊乙型病毒性肝炎肝硬化患者自我护理能力及影响因素研究. 护理学报 2013; 20: 21-23
- 12 禹艳群, 刘怡素, 杨义江. 延伸护理对乙型肝炎肝硬化患者心理状态的影响. 海南医学 2015; 12: 1867-1868
- 13 郭文娟. 微信在乙型肝炎肝硬化患者延伸护理中的应用效果. 中医临床研究 2016; 8: 78-81
- 14 杨建梅, 黄冬梅. 延伸护理对乙型肝炎肝硬化患者遵医依从性及生活质量的影响与意义. 临床医药文献杂志(电子版) 2016; 3: 7423-7424
- 15 李俊秋, 贾永芬. 探讨延伸护理对乙型肝炎肝硬化患者遵医行为及病情的影响. 中国继续医学教育 2016; 8: 212-214

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

# 超声检测乙型肝炎肝硬化门脉高压症患者脾脏切除后门静脉和肝固有动脉血流动力学变化的意义

张含君

## 背景资料

乙型肝炎肝硬化是常见的慢性肝脏疾病之一,随着病情的加重,引起门静脉高压症,进而出现食管静脉曲张破裂,导致上消化道出血。脾切除后能明显缓解门脉高压症情况,通过超声检测门静脉和肝固有动脉血流参数变化对评估临床疗效有重要意义。

张含君, 义乌市中心医院超声科 浙江省义乌市 322000

张含君, 主管技师, 主要从事临床超声工作。

作者贡献分布: 本文由张含君独立完成。

通讯作者: 张含君, 主管技师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院超声科。14333771@qq.com

收稿日期: 2017-07-01

修回日期: 2017-07-14

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-09-08

## Ultrasonographic detection of hemodynamic changes in the portal vein and proper hepatic artery in patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis

Han-Jun Zhang

Han-Jun Zhang, Department of Ultrasonography, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Han-Jun Zhang, Technician-in-Charge, Department of Ultrasonography, Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 14333771@qq.com

Received: 2017-07-01

Revised: 2017-07-14

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-09-08

## Abstract

AIM

To detect the hemodynamic changes in the

portal vein and proper hepatic artery in patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis by color Doppler ultrasound.

## METHODS

Seventy patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis who underwent splenectomy from June 2015 to April 2017 at the Central Hospital of Yiwu City were included. All patients underwent color Doppler ultrasound examinations before and 1 and 4 wk after surgery to observe the changes in the inner diameter, peak systolic velocity, end-diastolic velocity, and resistance index of the portal vein and proper hepatic artery.

## RESULTS

Postoperatively, the inner diameter, peak systolic velocity, end-diastolic velocity, and resistance index of the portal vein significantly decreased compared with preoperative values ( $P < 0.05$  for all), and the changes were more significant at postoperative 4 wk than at postoperative 1 wk ( $P < 0.05$  for all). The postoperative inner diameter, peak systolic velocity, and end-diastolic velocity of the proper hepatic artery significantly increased ( $P < 0.05$  for all), but resistance index significantly decreased ( $P < 0.05$ ) compared with preoperative values, and the changes were more significant at postoperative 4 wk than at postoperative 1 wk ( $P < 0.05$  for all).

## CONCLUSION

Color Doppler ultrasound allows for real-time, dynamic detection of hemodynamic changes in the portal vein and proper hepatic artery

## 同行评议者

李健丁, 教授, 山西医科大学第一医院放射科CT室;  
王学梅, 教授, 中国医科大学附属第一医院超声科

in patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatitis B cirrhosis; Portal hypertension; Splenectomy; Portal vein; Proper hepatic artery; Hemodynamics

Zhang HJ. Ultrasonographic detection of hemodynamic changes in the portal vein and proper hepatic artery in patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2306-2309 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2306.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2306>

## 摘要

### 目的

通过彩色超声检测乙型肝炎肝硬化门脉高压症患者脾脏切除后门静脉和肝固有动脉血流动力学变化情况。

### 方法

选择2015-06/2017-04在浙江省义乌市中心医院住院的70例乙型肝炎肝硬化患者作为研究对象, 均需行脾脏切除术, 分别在术前、术后1、4 wk采用彩色多普勒超声观察肝脏门静脉和固有动脉的内径变化、收缩期峰值流速、舒张末期流速、阻力指数等变化情况。

### 结果

术后患者门静脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速和阻力指数均较术前下降(均 $P<0.05$ ), 且术后4 wk下降程度明显于术后1 wk(均 $P<0.05$ )。术后患者肝固有动脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速均较术前增加(均 $P<0.05$ ), 而阻力指数较术前下降(均 $P<0.05$ ), 且术后4 wk变化明显于术后1 wk(均 $P<0.05$ )。

### 结论

彩色多普勒超声能实时、动态观察乙型肝炎肝硬化脾脏切除患者门静脉和肝固有动脉的内径变化和血流动力学变化, 对评估临床疗效具有重要价值。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 乙型肝炎肝硬化; 门脉高压症; 脾脏切除; 门静脉; 肝固有动脉; 血流动力学

**核心提要:** 本研究通过彩色多普勒超声能实时、动态观察乙型肝炎肝硬化脾脏切除患者门静脉和肝固有动脉的内径变化和血流动力学变化, 对评估临床疗效具有重要价值。

张含君. 超声检测乙型肝炎肝硬化门脉高压症患者脾脏切除后门静脉和肝固有动脉血流动力学变化的意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2306-2309 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2306.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2306>

## 0 引言

乙型肝炎肝硬化是常见的慢性肝脏疾病之一, 随着病情的加重, 引起门静脉高压症, 进而食管静脉曲张破裂, 导致上消化道出血。而上消化道出血是最常见的死亡原因之一<sup>[1,2]</sup>。药物治疗和内镜下套扎是治疗门静脉高压导致上消化道出血的一线方案, 适用于病情较轻者。而对于一线治疗无效者, 常需要手术治疗。脾切除术后对于肝血流动力学变化的影响是临床医生判断疗效的重要指标之一<sup>[3]</sup>。因此, 我们在工作期间采用彩色多普勒超声实时、动态监测乙型肝炎肝硬化门静脉高压症患者脾脏切除术后肝脏门静脉和固有动脉血流动力学参数的变化, 旨在为临床判断疗效提供客观依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2015-06/2017-04在浙江省义乌市中心医院住院的70例乙型肝炎肝硬化患者作为研究对象, 且均需行脾脏切除术。其中男36例, 女34例, 年龄42-64岁, 平均年龄52.4岁 $\pm$ 9.6岁; 病程4-9年, 平均病程6.5年 $\pm$ 3.4年; 肝功能Child-Pugh分级: A级38例, B级22例。使用PHILIPS IU22超声诊断仪, 探头频率3-5 MHz, 增益和深度可随患者胖瘦情况进行自由调节, 以使图像质量达到最佳。

### 1.2 方法

**1.2.1 纳入及排除标准:** 纳入标准: (1)均符合乙型肝炎肝硬化诊断标准, 且均需行脾脏切除术者; (2)肝功能Child-Pugh分级A-B级; (3)均配合本研究进行超声检查者。排除标准: (1)非乙型肝炎后肝硬化者; (2)有肝脏肿瘤疾病者; (3)门静脉有血栓形成者; (4)不配合进行超声检查者; (5)中途退出者。

**1.2.2 检查:** 分别在术前、术后1、4 wk对所有患者行彩色多普勒超声检查。检查前要求患者

## ■ 研究前沿

对于一线治疗无效的乙型肝炎肝硬化患者, 常需要手术治疗。脾切除术后对于肝血流动力学变化的影响是临床医生判断疗效的重要指标之一。

## ■ 相关报道

研究表明, 肝硬化后会引发肝脏血流动力学的变化, 血流动力学变化对于评估临床疗效判定有重要意义。脾切除术是有效治疗门静脉高压症患者上消化道出血及脾功能亢进的主要方法。



■ 创新盘点

彩色多普勒超声能实时、动态观察乙型肝炎肝硬化脾脏切除患者门静脉和肝固有动脉的内径变化和血流动力学变化, 对评估临床疗效具有重要价值。

表 1 不同时期门静脉宽度及血流参数变化比较 (n = 70, mean ± SD)

时间	内径(mm)	收缩期峰值流速(cm/s)	舒张末期流速(cm/s)	阻力指数(RI)
术前	18.45 ± 2.13	28.32 ± 4.22	22.35 ± 3.94	0.88 ± 0.16
术后1 wk	14.94 ± 1.85 <sup>a</sup>	21.39 ± 3.54 <sup>a</sup>	16.48 ± 3.25 <sup>a</sup>	0.75 ± 0.12 <sup>a</sup>
术后4 wk	11.23 ± 1.05 <sup>ac</sup>	14.52 ± 3.12 <sup>ac</sup>	9.85 ± 2.86 <sup>ac</sup>	0.64 ± 0.08 <sup>ac</sup>
F值	2.744	13.167	8.232	1.146
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

<sup>a</sup>P<0.05 vs 术前; <sup>c</sup>P<0.05 vs 术后1 wk.

表 2 不同时期肝固有动脉宽度及血流参数变化比较 (n = 70, mean ± SD)

时间	内径(mm)	收缩期峰值流速(cm/s)	舒张末期流速(cm/s)	阻力指数(RI)
术前	3.67 ± 0.56	48.93 ± 10.27	15.29 ± 4.12	0.78 ± 0.19
术后1 wk	4.12 ± 0.63 <sup>a</sup>	61.27 ± 9.48 <sup>a</sup>	20.28 ± 5.24 <sup>a</sup>	0.69 ± 0.11 <sup>a</sup>
术后4 wk	4.49 ± 0.48 <sup>ac</sup>	77.53 ± 11.82 <sup>ac</sup>	28.36 ± 6.19 <sup>ac</sup>	0.64 ± 0.04 <sup>ac</sup>
F值	2.325	9.768	13.435	2.354
P值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

<sup>a</sup>P<0.05 vs 术前; <sup>c</sup>P<0.05 vs 术后1 wk.

禁食12 h以上, 检查时患者取仰卧位或左侧卧位, 平静呼吸, 涂抹耦合剂, 将探头在检查部位做扇形扫查, 以最佳断面获取门静脉和肝固有动脉图像, 然后进行内径测量和血流动力学检测, 测量时患者须屏气以减少呼吸时肝脏的上下移动导致血管的移位。门静脉取样容积置于门静脉主干距离门静脉左右分支1-2 cm处, 肝固有动脉取样置于靠近门静脉, 取样容积置于血管腔中央, 超声波束和血管长轴的夹角<60度, 所有检查均由同一名高年资超声医师规范操作, 均测量3次求平均值。分别测量门静脉和肝固有动脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速和阻力指数。

**统计学处理** 应用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean±SD表示, 符合正态分布且方差齐的数据采用配对t检验; 其中两两比较采用q检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时期门静脉宽度及血流参数变化比较 术后患者门静脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速和阻力指数均较术前下降(均P<0.05), 且术后4 wk下降程度明显于术后1 wk(均P<0.05, 表1)。

2.2 不同时期肝固有动脉宽度及血流参数变化比较 术后患者肝固有动脉内径、收缩期峰值

流速、舒张末期流速均较术前增加(均P<0.05), 而阻力指数较术前下降(均P<0.05), 且术后4 wk变化明显于术后1 wk(均P<0.05, 表2)。

3 讨论

肝硬化是常见的慢性肝脏疾病之一, 由于我国是乙型肝炎高发国家, 乙型肝炎不正确的治疗能加速肝硬化病情, 导致多种并发症的出现, 尤其是上消化道出血。研究表明, 肝硬化后会引起肝脏血流动力学的变化, 血流动力学变化对于评估临床疗效判定有重要意义。脾切除术是有效治疗门静脉高压症患者上消化道出血及脾功能亢进的主要方法<sup>[4]</sup>, 但对于脾切除术后患者门静脉和肝固有动脉血流参数的变化尚存在争议<sup>[5,6]</sup>。而监测患者肝脏血流参数的变化的主要手段是彩色多普勒超声检查, 能方便、实时、动态检测, 通过超声能多断面了解血管的走行、血流速度和方向等, 同时可检测是否有门静脉血栓。

为了进一步能为临床评估手术疗效提供重要依据, 我们对70例乙型肝炎肝硬化门脉高压症脾切除术后患者门静脉和肝固有动脉血流参数的变化进行了动态检测。门静脉血流是向肝血流, 主要接受脾静脉、肠系膜上静脉、肠系膜下静脉的血液, 当脾脏切除后, 回流血液减少, 可有效降低门静脉压力。还有研究<sup>[7]</sup>表

■ 应用要点

本研究通过彩色多普勒超声能实时、动态观察乙型肝炎肝硬化脾脏切除患者门静脉和肝固有动脉的内径变化和血流动力学变化, 对评估临床疗效具有重要价值。

明, 脾切除和周围血管离断术后, 部分侧支循环血流被阻断, 引起机体释放一些血管活性物, 导致血管舒张, 从而门静脉压力下降. 本次研究结果表明, 术后患者门静脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速和阻力指数均较术前下降(均 $P<0.05$ ), 且术后4 wk下降程度明显于术后1 wk(均 $P<0.05$ ). 与报道<sup>[8,9]</sup>一致. 通过彩色多普勒超声监测门静脉高压症患者门静脉血流参数, 可以预估患者门静脉高压的程度.

除此, 门静脉和肝动脉对肝脏的供血比例各占50%<sup>[10-12]</sup>. 脾切除后, 门静脉压力下降, 肝窦压力随之降低, 对肝动脉的压力也降低, 肝动脉流速均增加; 同时脾动脉的结扎, 也增加了肝动脉的血流量, 流速也相应增快. 术后患者肝固有动脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速均较术前增加(均 $P<0.05$ ), 而阻力指数较术前下降(均 $P<0.05$ ), 且术后4 wk变化明显于术后1wk(均 $P<0.05$ ). 与文献报道<sup>[13-15]</sup>一致.

总之, 彩色多普勒超声能实时、动态观察乙型肝炎肝硬化脾脏切除患者门静脉和肝固有动脉的内径变化和血流动力学变化, 对评估临床疗效具有重要价值.

#### 4 参考文献

- Zheng X, Liu Q, Yao Y. Laparoscopic splenectomy and esophagogastric devascularization is a safe, effective, minimally invasive alternative for the treatment of portal hypertension with refractory variceal bleeding. *Surg Innov* 2013; 20: 32-39 [PMID: 22461108 DOI: 10.1177/1553350612441863]
- Miñano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 681-695 [PMID: 20951924 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.015]
- de Franchis R, Dell'Era A. Invasive and noninvasive methods to diagnose portal hypertension and esophageal varices. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 293-302 [PMID: 24679495 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.015]
- 张鹰, 李志伟, 赵新, 肖朝辉, 刘虎, 余灵祥. 脾切除贲门周围血管离断术对患者肝功能及肝脏血流动力学的影响. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 170-172
- 骆旭航, 曾辉. 脾切除加贲门周围血管离断术对肝脏血流动力学及肝脏功能的影响. *中国现代医生* 2014; 52: 9-12
- Zong GQ, Fei Y, Chen J, Liu RM, Xu YF. Effects of selective double portazygous disconnection and devascularization on hemodynamics of the portal venous system. *Med Ultrason* 2014; 16: 291-297 [PMID: 25463880]
- Zeng DB, Dai CZ, Lu SC, He N, Wang W, Li HJ. Abnormal splenic artery diameter/hepatic artery diameter ratio in cirrhosis-induced portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1292-1298 [PMID: 23483462 DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1292]
- de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
- Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abrales JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, Pinzani M, Bosch J. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 102-111.e1 [PMID: 23058320 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.001]
- 薛帅, 张强, 刘嘉, 王培松, 陈光. 断流术后门静脉血栓的诊疗现状. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 4063-4069
- 吕少诚, 顾万清. 肝硬化患者脾切除术后门静脉血栓的防治研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 59-62
- 杨正茂, 张岭漪. 肝硬化患者脾切除术后门静脉血栓形成的危险因素. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1173-1175
- Zuiki T, Hosoya Y, Sakuma Y, Hyodo M, Lefor AT, Sata N, Nagamine N, Isoda N, Sugano K, Yasuda Y. Laparoscopic gastric devascularization without splenectomy is effective for the treatment of gastric varices. *Int J Surg Case Rep* 2016; 19: 119-123 [PMID: 26745317 DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.12.036]
- Akahoshi T, Uehara H, Tomikawa M, Kawanaka H, Hashizume M, Maehara Y. Comparison of open, laparoscopic, and hand-assisted laparoscopic devascularization of the upper stomach and splenectomy for treatment of esophageal and gastric varices: a single-center experience. *Asian J Endosc Surg* 2014; 7: 138-144 [PMID: 24571442 DOI: 10.1111/ases.12096]
- Hong D, Cheng J, Wang Z, Shen G, Xie Z, Wu W, Zhang Y, Zhang Y, Liu X. Comparison of two laparoscopic splenectomy plus pericardial devascularization techniques for management of portal hypertension and hypersplenism. *Surg Endosc* 2015; 29: 3819-3826 [PMID: 25783835 DOI: 10.1007/s00464-015-4147-4]

#### ■名词解释

肝硬化: 目前认为是由慢性乙型、丙型、丁型病毒性肝炎发展而成. 病理组织学上有广泛的肝细胞坏死、残存肝细胞结节性再生、结缔组织增生与纤维隔形成, 导致肝小叶结构破坏和假小叶形成, 肝脏逐渐变形、变硬而发展为肝硬化.

#### ■同行评价

本文通过对乙型肝炎肝硬化门脉高压患者脾切除前后的门脉、肝动脉血流动力学变化进行测量, 并采用适当的统计学方法对术前、术后所得到的测量数据进行分析对比, 从而得到判断疗效的重要依据, 方便、经济、安全, 具有较好的临床实用性.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



## 胃癌皮肤转移1例

彭 为, 朱军民, 王亚运, 张 勇, 王 龙, 郑鹏飞, 陈 刚, 程志斌

### ■背景资料

胃癌皮肤转移在临床上较少见, 确诊依赖于病理检查和免疫组织化学染色检查, 并结合患者既往病史, 如果既往有胃癌病史, 应考虑皮肤转移。该病的治疗方法有局部肿物切除、放疗、化疗, 但至今尚无更好的治疗方案。发生皮肤转移是肿瘤发展至晚期的征象, 生存期平均为11.4 wk。通过对本病例的报道, 有助于大家进一步认识该病, 减少误诊和漏诊。

彭为, 朱军民, 王亚运, 张勇, 王龙, 郑鹏飞, 陈刚, 程志斌, 兰州大学第二医院普外一科 甘肃省兰州市 730030

彭为, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤方向的研究。

作者贡献分布: 程志斌负责课题设计; 朱军民负责本病的诊断与治疗; 彭为负责临床资料收集与撰写论文; 王亚运、张勇及王龙负责查阅相关文献; 陈刚与郑鹏飞负责论文修改。

通讯作者: 程志斌, 教授, 主任医师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院普外一科。  
zhbin\_cheng@hotmail.com

收稿日期: 2017-07-10  
修回日期: 2017-08-05  
接受日期: 2017-08-16  
在线出版日期: 2017-09-08

### Cutaneous metastasis of gastric cancer: A case report

Wei Peng, Jun-Min Zhu, Ya-Yun Wang, Yong Zhang, Long Wang, Peng-Fei Zheng, Gang Chen, Zhi-Bin Cheng

Wei Peng, Jun-Min Zhu, Ya-Yun Wang, Yong Zhang, Long Wang, Peng-Fei Zheng, Gang Chen, Zhi-Bin Cheng, the First Department of General Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Zhi-Bin Cheng, Professor, Chief Physician, the First Department of General Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, 82 Cuiying Door, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. zhbin\_cheng@hotmail.com

Received: 2017-07-10  
Revised: 2017-08-05  
Accepted: 2017-08-16  
Published online: 2017-09-08

### Abstract

Gastric cancer is the most common malignant tumor of the digestive tract, and radical

surgery is one of the important treatment methods for this malignancy. Because the early diagnosis rate is relatively low, 40%-90% of the patients who have undergone radical surgery will suffer from regional lymphatic metastasis or distant metastasis frequently in the peritoneum, liver and ovary. However, there are fewer clinical cases of cutaneous metastasis, which accounts for only 2.7%-5.3% of the total clinical metastatic cases. Some patients seek medical treatment with cutaneous tumors as the initial symptoms. Consequently, it is likely to cause misdiagnosis or missed diagnosis and delay the optimum time for treatment. The present paper reports a case of cutaneous metastasis of gastric cancer treated at the Second Hospital of Lanzhou University.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Cutaneous metastasis; Diagnosis

Peng W, Zhu JM, Wang YY, Zhang Y, Wang L, Zheng PF, Chen G, Cheng ZB. Cutaneous metastasis of gastric cancer: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2310-2314 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2310.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2310>

### 摘要

胃癌是消化道常见的恶性肿瘤, 行根治性手术是其重要的治疗手段之一。由于早期诊断率低, 行根治性手术后仍有40%-90%患者发生局部或区域性淋巴转移, 发生转移常见有腹膜、肝脏、卵巢等部位, 发生皮肤转移的临床病例较少, 仅占2.7%-5.3%。有部分患者

### ■同行评议者

李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科; 牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科; 宋武, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院胃肠外科



是以皮肤肿物为首发症状就诊, 容易造成误诊和漏诊, 延误治疗时机. 本文报道兰州大学第二医院收治的1例胃癌术后皮肤转移病例.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌术后; 皮肤转移; 诊断

**核心提要:** 胃癌皮肤转移通常发生在胃癌术后或确诊胃癌数月或数年内, 是肿瘤发展至晚期的征象, 预后不良. 本病例是行胃癌根治术后10 mo发现全身皮肤多发肿物, 伴有破溃、坏死, 质硬, 活动度差, 并有压痛. 取肿物活组织检查并行免疫组织化学染色, 结合患者既往胃癌病史, 最后诊断为胃癌皮肤转移.

彭为, 朱军民, 王亚运, 张勇, 王龙, 郑鹏飞, 陈刚, 程志斌. 胃癌皮肤转移1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2310-2314 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2310.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2310>

## 0 引言

胃癌皮肤转移病例在临床中较少见, 有部分患者是以皮肤肿物为首发症状而就诊, 首诊医师一定要仔细询问病史, 有胃癌病史时应考虑有无皮肤转移的可能. 胃癌皮肤转移需与神经内分泌肿瘤作鉴别诊断, 其诊断依赖病理检查和免疫组织化学染色. 本文通过对1例胃癌皮肤转移病例的报道, 进一步提高对该病的认识和诊断.

## 1 临床资料

患者, 男性, 57岁, 于2016-05因“行远端胃癌根治术后10 mo, 发现全身皮肤多发肿物1 mo”入院. 患者此次入院前10 mo于兰州大学第二医院明确诊断为胃癌并行远端胃癌根治术, 术前胃镜检查提示胃窦近小弯侧可见一巨大溃疡浸润性病变, 活检报告为中分化腺癌, 免疫组织化学染色: C-erbB-2(0)(图1A); 行胸部、腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查未发现远处转移病灶(图2A); 肿瘤标志物提示: 糖类抗原199(CA199)>1000 U/mL, 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA): 379.9 ng/mL, 甲胎蛋白( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)及糖类抗原125(carbohydrate antigen, CA125)结果正常. 术前分期为T3N0M0, II A期. 明确无

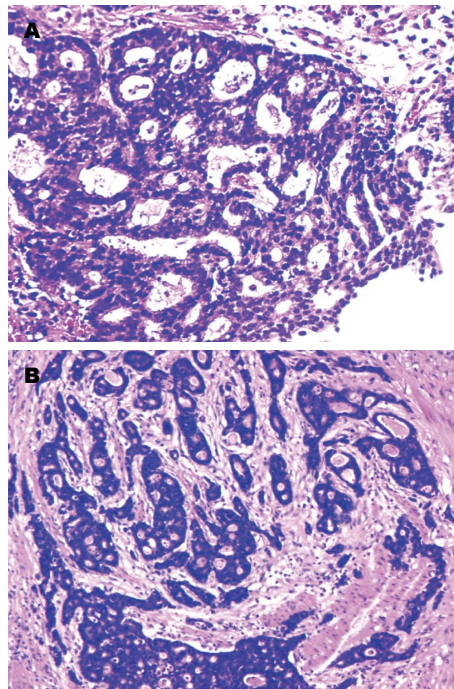


图1 病理组织学检查(HE,  $\times 100$ ). A: 胃镜活组织; B: 手术标本.

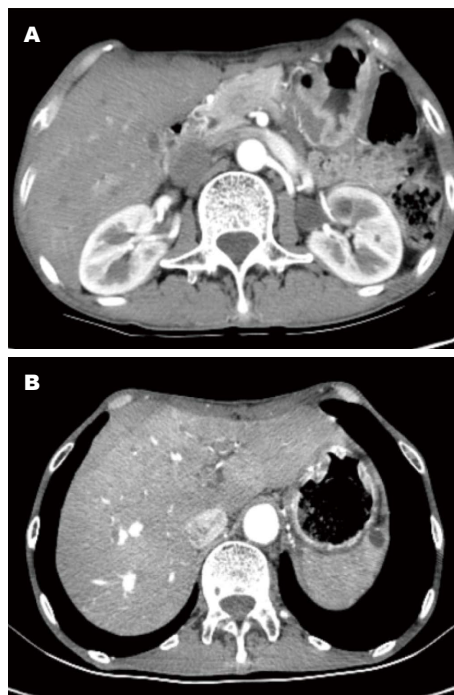


图2 患者术前、术后影像资料. A: 术前CT; B: 术后CT. CT: 计算机断层扫描.

手术禁忌后在2015-06-08在全麻下行远端胃癌根治术, 清扫淋巴结范围包括NO.1、NO.3、NO.4sb、NO.4d、NO.5、NO.6、NO.7、NO.8a、NO.9、NO.11p、NO.12a、NO.13.

术中见肿瘤约6 cm $\times$ 5 cm大小, 溃疡型, 质

## ■ 研究前沿

胃癌发生皮肤转移目前其发病机制尚不清楚. 治疗方法有局部肿物切除、放疗、化疗, 但无明确的治疗方案, 如: (1)至今尚无规范、统一的化疗方案; (2)患者先进行放疗后再手术切除转移病灶还是先手术切除转移病灶后再进行放疗, 没有一个定论, 且治疗效果不清楚. 需要深入的研究其发病机制, 寻找更为有效的治疗方法.

## ■ 相关报道

Krathen等和Hashiro对皮肤转移癌病例进行汇总、分析, 得出胃癌皮肤转移发生率约为2.7%-5.3%, 其生存期平均为11.4 wk. Qiao等、Endo等、Kawai等和Chu等报道了胃癌皮肤转移治疗方法是化疗联合放疗后再行局部肿物的切除. van Vliet等和国内学者报道了对于合并其他脏器转移通常选择全身化疗, 联合化疗方案较单药化疗更有效, 且不良反应小.

# ■创新盘点

本文通过患者既往胃癌病史, 结合转移灶病理检查和免疫组织化学染色结果[CD56(-), syn(-)], 与神经内分泌肿瘤作出鉴别, 最终诊断胃癌皮肤转移。通过对本病例的报告, 系统的学习了该疾病的流行病学特点、临床表现、诊断依据和治疗方案及预后, 有助于提高对该病的认识和诊断。

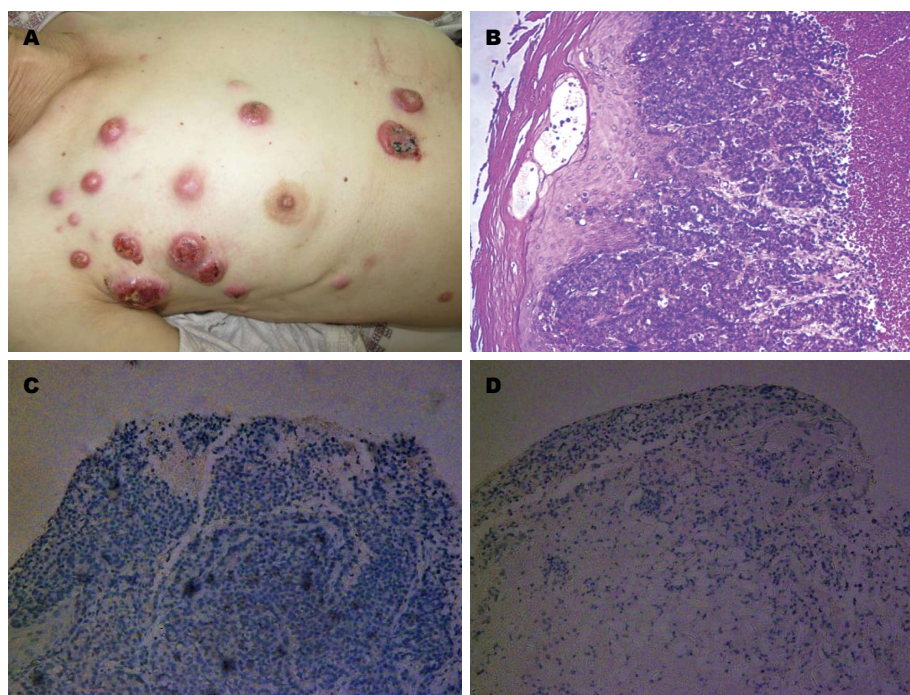


图3 转移病灶及病理组织学检查。A: 转移病灶; B: 转移病灶病理组织学检查(HE, ×100); C: 免疫组织化学染色 syn(-)(×20); D: 免疫组织化学染色CD56(-)(×20)。

硬; 侵及胃壁全层, 向后突破浆膜层侵及胰腺钩突部; 胃周多个淋巴结肿大, 并融合; 网膜未见异常。手术过程: 在横结肠上缘离断胃结肠韧带, 向上游离胰腺被摸直至胰腺上缘。游离胃网膜右动脉, 在胰十二指肠动脉根部将其离断并双重结扎, 清扫周围淋巴结。将肿瘤与从胰腺钩突部剝除, 使用PROLENE缝线修补胰腺组织, 在术中观察无胰漏及出血。在肝缘下切开小网膜, 解剖并离断胃右动脉, 断端双重结扎, 清扫周围淋巴结。在幽门环下2 cm处离断十二指肠, 断端间断缝闭, 残端包埋, 浆肌层加固, 网膜覆盖, 胃近端残口缝扎闭合。沿胃大弯向上游离胃近端, 在距癌灶边缘5 cm切除远端胃。以100 mm闭合器闭合近端胃断端, 以31 mm管状吻合器行胃后壁与屈氏韧带下15 cm空肠侧侧逆蠕动吻合, 浆肌层加固, 吻合口约3 cm。将胃管放置至空肠输入袢10 cm处以胃肠减压。术中清扫淋巴结33枚。术后病检结果: (1)肿瘤约8 cm×6 cm×1.5 cm, 溃疡型中分化腺癌, 部分为黏液腺癌(Lauren分型: 肠型为主)(图1B), 侵及胃壁全层并于网膜中形成瘤结节, 侵犯胰腺组织, 侵犯脉管、神经。共16枚淋巴结转移: 小弯网膜淋巴结(7/10)、大弯网膜淋巴结(6/18)、第6组淋巴结(3/3)见癌转移; (2)免疫组织化学染色: CK8/18(+++), Syn(-), GST-π(++), P-gp(-),

TOPO II α(-), TS(-), Tubulinβ-3(+), P53>70%+, Ki67>80%+, C-erbB-2(0)。术后病理分期为T4bN3bM0, IIIC期。

术后1-5 mo行规范DCF方案(多西他赛+奥沙利铂+替加氟+亚叶酸钙)化疗6次, 21 d为1个化疗周期, 化疗期间无严重药物不良反应。术后3 mo复查胸、腹部增强CT未见远处转移(图2B), 复查胃镜未见肿瘤复发。肿瘤标志物: CA199>1000 U/mL, CEA: 625.6 ng/mL, CA125及AFP结果正常。术后8 mo时复查胸、腹部增强CT未见远处转移, 肿瘤标志物: CA199>1000 U/mL, CEA: 172.2 ng/mL, CA125及AFP结果正常, 给予规范DCF方案化疗1次。术后10 mo时因发现皮肤肿物1 mo就诊于普外一科。入院查体: 双侧腋窝可扪及2-3枚花生豆大小淋巴结, 质硬, 活动度可, 无压痛。全身皮肤多发肿物, 主要集中在右前胸壁、右侧腋下、右上腹部, 最大者位于右侧腋窝下, 约3.2 cm×2.4 cm, 伴有破溃、坏死, 无渗液, 质硬, 活动度差, 并有压痛(图3A)。其他系统检查无异常。实验室及辅助检查: 血、尿、大便秘常规及肝、肾功能正常, CA199>1000 U/mL, CA125 39.31 U/mL, CEA 133.5 ng/mL, AFP结果正常。胸、腹部CT检查结果: (1)吻合口未见明显异常; 双侧腋窝及纵膈多发淋巴结肿大,

# ■应用要点

本文可给临床医师对胃癌皮肤转移患者的诊治提供一定的参考, 对于以皮肤肿物为首发症状就诊的患者, 需结合其既往病史, 完善胃镜、胸腹部增强计算机断层扫描, 同时需借助于病理检查和免疫组织化学染色, 以免在临床中造成漏诊和误诊。



胸骨下段及前胸壁多发软组织结节; (2)双肺未见明显异常。取右上腹皮肤肿物活检, 病理学检查结果: 表皮下见大量异性上皮组织浸润性生长, 细胞排列呈条索状、实团状结构, 胞核增大、深染, 核异型性明显, 符合胃低分化腺癌转移(图3B), 免疫组织化学染色: CD56(-), syn(-)(图3C, D)。诊断: 胃癌皮肤转移。

## 2 讨论

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 在全球为第四大高发恶性肿瘤, 在我国为第二大高发恶性肿瘤。由于未普及胃镜检查及早期缺乏特异性症状, 多数患者就诊时已发生局部或远处转移。胃癌发生转移的方式主要有直接蔓延浸润转移、淋巴转移、腹膜种植转移和血行转移, 发生皮肤转移较为少见, 有文献报道<sup>[1]</sup>发生率约为2.7%-5.3%。通常发生在胃癌术后或确诊胃癌数月或数年内, 是肿瘤发展至晚期的征象, 提示预后不良, 生存期平均为11.4 wk<sup>[2]</sup>, 但也有研究<sup>[3,4]</sup>表明, 恶性肿瘤发生皮肤转移的预后很大程度上基于原发肿瘤的部位。

胃癌皮肤转移最常见的转移部位为腹壁, 表现为脐周坚实的斑块或小结节, 称为Sister Mary Joseph结节, 又称脐周皮肤转移性结节<sup>[5]</sup>, 也可转移至背部、颈部、腋窝、胸壁、头面部、腹股沟区等部位, 可为单发或多发, 呈无痛性结节样改变<sup>[6]</sup>。本例报告患者肿瘤转移发生在前胸壁、腋下及上腹部, 多集中在前胸壁, 患者自述疼痛明显。胃癌发生皮肤转移的机制尚不清楚。Paget<sup>[7]</sup>最先提出了“土壤和种子”假说: 肿瘤细胞(种子)最先转移至适合肿瘤细胞生长环境(土壤)的部位, 可能的机制是肿瘤细胞和上皮细胞分泌的某种趋化因子和受体在肿瘤的转移中起重要作用, 还与机体免疫力低下或者肿瘤细胞表面的MHC I 类分子表达降低有关。后来Abate等<sup>[8]</sup>又提出癌细胞进入血液循环是转移的前提条件, 但进入循环系统中大部分肿瘤细胞被机体的免疫细胞攻击或被血流的冲击力破坏, 仅有0.05%的孤立肿瘤细胞能存活下来, 这些癌细胞在短时间内集中才有可能形成微小转移灶。一般微小转移灶多在肝脏、肺等血流较丰富的器官形成, 但部分患者可无重要器官转移, 直接在皮肤形成转移病灶。

胃癌皮肤转移的诊断主要依赖于转移灶病理学组织检查和免疫组织化学结果。可根

据结果来判断肿瘤的来源, 如CK7阳性可判断其来源于腺上皮, CK20阳性多见于胃癌等肿瘤<sup>[9]</sup>。肿瘤标志物对其诊断也有一定作用, 如CA72-4、CEA等增高可能提示消化系肿瘤, 但由于肿瘤标志物的影响因素较多, 可进一步通过胃、肠镜, CT检查明确诊断。胃癌皮肤转移早期诊断相对比较困难, 部分患者是以皮肤肿物为首发症状而就诊, 容易造成误诊或漏诊, 因此临床医生一定要详细询问病史, 当就诊患者有胃癌病史伴皮肤肿物时, 应考虑皮肤转移的可能。

胃癌皮肤转移的治疗方法有局部肿物切除、放疗、化疗, 其方法的选择取决于患者的一般状况、原发肿瘤的大小、是否伴有其他脏器的转移、皮肤转移病灶的大小等因素。有文献报道<sup>[10-13]</sup>治疗方法主要是化疗联合放疗后再行局部肿物的切除。对于合并其他脏器转移通常选择全身化疗, 联合化疗方案(依托泊甙+阿霉素+顺铂, 依托泊甙+丝裂霉素C+优福定+顺铂)较单药化疗更有效, 且不良反应小<sup>[14,15]</sup>。我们普外一科收治的本例患者接受了2 mo的联合化疗(依托泊甙+阿霉素+顺铂)和格拉诺赛特联合治疗后, 复查CA199: 623 U/mL, CA125: 21.2 U/mL, CEA: 58.6 ng/mL, 病灶较前变小。但由于患者个人经济原因, 未进行后续治疗, 现在普外一科门诊随诊中。

## 3 参考文献

- 1 Krathen RA, Orenco IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J* 2003; 96: 164-167 [PMID: 12630642 DOI: 10.1097/01.SMJ.0000053676.73249.E5]
- 2 Park MK, Son IP, Park KY, Seo SJ. Metastatic gastric adenocarcinoma presenting as a solitary plaque on the palm. *Ann Dermatol* 2011; 23: S205-S207 [PMID: 22148051 DOI: 10.5021/ad.2011.23.S2.S205]
- 3 Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 228-236 [PMID: 8335743 DOI: 10.1016/0190-9622(93)70173-Q]
- 4 Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, Heid E, Cribier B. Survival after cutaneous metastasis: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venerol* 2001; 128: 1310-1315 [PMID: 11908133]
- 5 Tso S, Brockley J, Recica H, Ilchyshyn A. Sister Mary Joseph's nodule: an unusual but important physical finding characteristic of widespread internal malignancy. *Br J Gen Pract* 2013; 63: 551-552 [PMID: 24152477 DOI: 10.3399/bjgp13X673900]
- 6 Sim JH, Kim JE, Lee SH, Cho MK, Lee JS, Lee

## ■名词解释

Sister Mary Joseph结节: 又称脐周皮肤转移性结节, 是腹、盆腔内恶性肿瘤的脐部转移性结节, 表现为脐周坚实的斑块或小结节。在脐转移癌中75%为腺癌, 大多数可明确原发肿瘤, 其中胃癌占20%-30%, 卵巢癌占10%-12%, 结肠癌占10%-14%, 胰腺癌占7%-11%, 其他比较少见的有乳腺癌、宫颈癌、子宫内腺癌和前列腺癌。



# ■ 同行评价

本文报道了胃癌皮肤转移1例, 临床中较少见, 对于临床医师对该病的认识和诊断有一定的参考价值。

- 7 SY. Vulvar skin metastasis of lung squamous cell carcinoma. *Ann Dermatol* 2011; 23: S179-S181 [PMID: 22148044 DOI: 10.5021/ad.2011.23.S2.S179]
- 8 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]
- 9 Abati A, Liotta LA. Looking forward in diagnostic pathology: the molecular superhighway. *Cancer* 1996; 78: 1-3 [PMID: 8646703 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960701)78:1<1::AID-CNCR1>3.0.CO;2-S]
- 10 Misago N, Satoh T, Narisawa Y. Basal cell carcinoma with tricholemmal (at the lower portion) differentiation within seborrheic keratosis. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 196-201 [PMID: 12641780 DOI: 10.1034/j.1600-0560.2003.00020.x]
- 11 Qiao J, Fang H. Cutaneous nodule in a young man. *JAMA* 2012; 308: 812-813 [PMID: 22910759 DOI: 10.1001/jama.2012.9637]
- 12 Endo Y, Matsumoto R, Taki R, Toda K. Cutaneous metastasis of gastric adenocarcinoma presenting as carcinoma "en cuirasse". *Eur J Dermatol* 2013; 23: 287-288 [PMID: 23557647 DOI: 10.1684/ejd.2013.1950]
- 13 Kawai S, Nishida T, Hayashi Y, Ezaki H, Yamada T, Shinzaki S, Miyazaki M, Nakai K, Yakushijin T, Watabe K, Iijima H, Tsujii M, Nishida K, Takehara T. Choroidal and cutaneous metastasis from gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1485-1488 [PMID: 23538460 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1485]
- 14 Chu LY, Hsia TC, Hsieh TC, Yen KY, Kao CH. Rare cutaneous metastases from gastric cancer. *Am J Med Sci* 2012; 344: 406 [PMID: 23095442 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31824b]
- 15 陶瑞雨, 余稳稳, 李正凯, 张轶, 李三党, 于建平, 许威, 韩晓鹏, 李洪涛, 刘宏斌. 胃癌皮肤转移2例. *中国现代普通外科进展* 2016; 4: 334-336
- 16 van Vliet EP, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Kuipers EJ, Siersema PD. Detection of distant metastases in patients with oesophageal or gastric cardia cancer: a diagnostic decision analysis. *Br J Cancer* 2007; 97: 868-876 [PMID: 17848957 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603960]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 书 讯 •

**本刊讯** 池肇春等主编的《幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊治》一书已由人民卫生出版社出版发行。本书由全国10余个医疗单位和医学院校从事幽门螺杆菌感染的专家集体撰写, 介绍当前幽门螺杆菌感染的诊治、预防现状和进展。全书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍幽门螺杆菌病因学、诊治和预防, 包括最新进展与现状; 下篇介绍了以幽门螺杆菌与慢性胃炎为重点, 同时也介绍幽门螺杆菌与内外科疾病、皮肤疾病、口腔疾病及肿瘤等多系统疾病的相关性及其诊治。全书634千字, 每册定价78元。内容新颖实用, 可供幽门螺杆菌研究工作者、消化内科及相关的临床医师学习和参考。购书热线: 010-59787592, 010-059787584。也可直接从全国各地新华书店选购。

## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创刊于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词典》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ ( $A$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 45.6岁 $\pm 24$ 岁,  $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$ .  $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$ . BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$ , WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_r$ 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$ . 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 $\text{CO}_2$ 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5%  $\text{CO}_2$ , 50 mL/L  $\text{CO}_2$ ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.



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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g  $\pm$  420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg  $\pm$  0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm  $\pm$  0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48  $\rightarrow$  23.5  $\rightarrow$  24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China  
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。



2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasymp.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

曾宪春 主任医师  
贵州省人民医院影像科影像医学与核医学

陈鑫 副主任医师  
天津医科大学总医院消化科

陈钟 教授  
南通大学附属医院普外科

董卫国 教授  
武汉大学人民医院消化内科

高道健 副教授  
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高薇 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第一医院

管樑 主任医师  
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭强 主任医师  
云南省第一人民医院消化内科

胡兵 教授  
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤研究所

贾永森 副教授  
华北理工大学中医学院基础教学部

姜春萌 教授  
大连医科大学附属第二医院消化内科

蒋波涛 副主任医师  
广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

靖大道 教授  
上海交通大学附属第一人民医院消化科

李家平 教授  
中山大学附属第一医院肿瘤介入科

李健丁 教授  
山西医科大学第一医院放射科

李晓波 教授  
上海交通大学药学院生药学

刘成海 教授  
上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所

鲁玉辉 教授  
福建中医药大学中医学院

陆才德 主任医师  
宁波市医疗中心李惠利医院普外科/肝胆胰外科

吕维富 教授  
安徽省立医院影像科

门秀丽 教授  
河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学

孟繁杰 教授  
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

孟庆成 副教授  
航天中心医院普通外科

钦丹萍 教授  
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

秦冬梅 副教授  
石河子大学药学院

秦建民 主任医师  
上海中医药大学附属普陀医院普外科

任浩 副教授  
第二军医大学微生物学教研室

沈世强 教授  
武汉大学人民医院普外科

孙光 副主任医师  
海南省海口市人民医院胃肠外科

孙学刚 教授  
南方医科大学中医药学院

## 志谢

谭周进 教授  
湖南中医药大学医学院

王坚 教授  
上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

王庆华 副教授  
滨州医学院护理学人文教研室

王学梅 教授  
中国医科大学附属第一医院超声科超声医学

王艳红 主治医师  
河北医科大学附属邢台人民医院内镜室消化内科

魏睦新 教授  
南京医科大学第一附属医院中西医结合研究所

肖恩华 教授  
中南大学湘雅二医院放射教研室

谢仕斌 主任医师  
中山大学附属第三医院感染病科传染病学

徐庆 教授  
桂林医学院药理教研室药理

严兴科 教授  
甘肃中医药大学针灸推拿学院

杨江华 副教授  
安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

杨宗保 副教授  
厦门大学医学院中医系针灸推拿学

袁红霞 教授  
天津中医药大学消化

翟博 副主任医师  
哈尔滨医科大学附属第四医院普通外科

张新晨 教授  
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

张艳丽 副主任医师  
中日友好医院消化内科

张志宏 副主任医师  
成都市人民医院消化内科

赵秀英 副教授  
清华大学北京清华长庚医院检验医学科

郑雪梅 副主任护师  
西安交通大学第一附属医院

朱颖 副主任护师  
开滦总医院





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



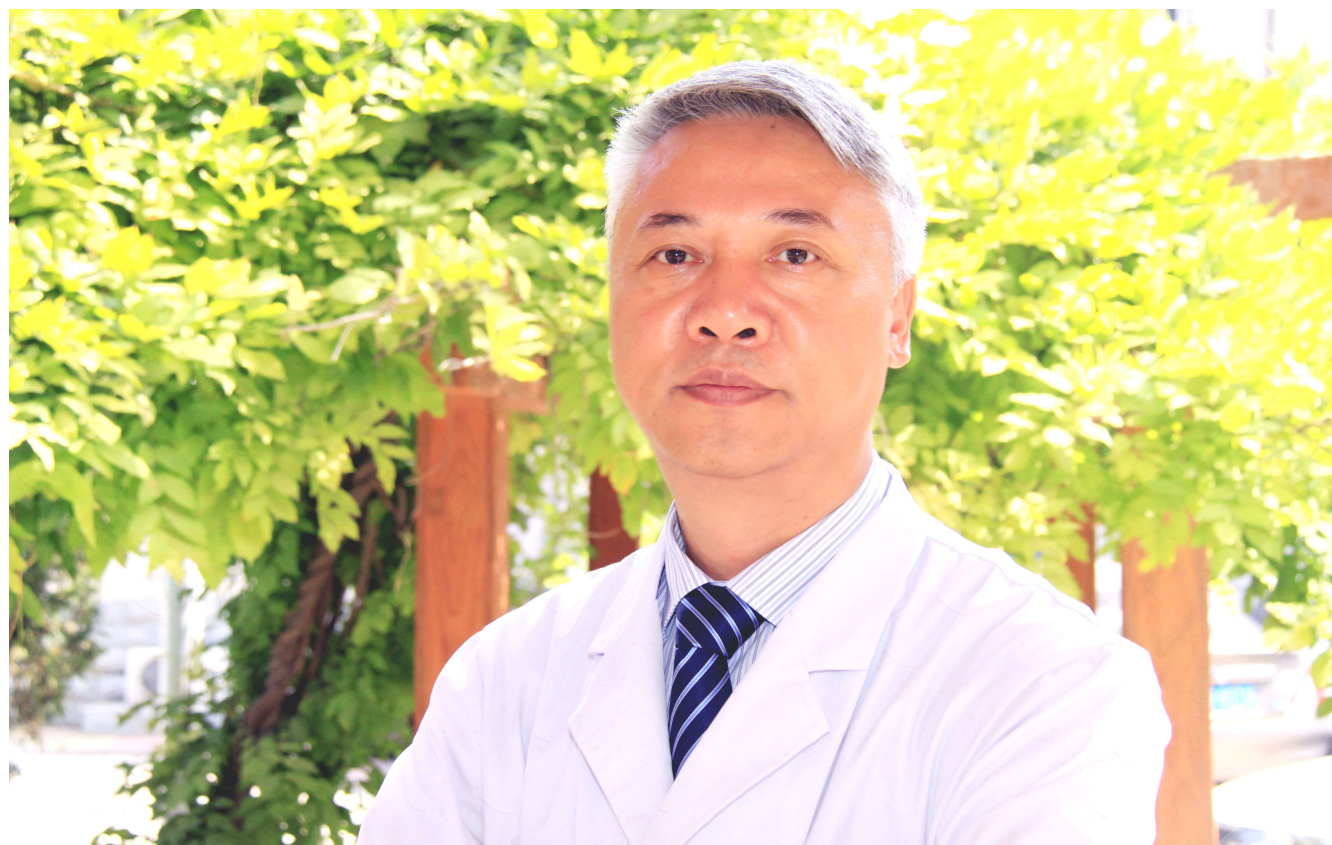
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 9 月 18 日 第 25 卷 第 26 期 (Volume 25 Number 26)**



**26 / 2017**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

## 总顾问

陈可冀教授  
陈孝平教授  
纪小龙教授  
李兆申教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

## 主编

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

## 编委

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

## 陈源副教授

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

## 黄颖秋教授

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

## 罗素霞主任医师

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

## 王承党教授

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



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

#### 消化外科学

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

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

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

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

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

#### 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈良主任医师  
陈茂伟教授  
程明亮教授  
程书权教授  
戴二黑教授  
丁惠国教授

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

消化中医药学  
陈涛教授  
杜群研究员  
郭潮潭教授  
黄培副主任医师  
贾永森副教授  
李军祥教授  
李康教授  
李卫强副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
刘成海教授  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉教授  
马赞副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞教授  
张永生副研究员  
周本杰主任药师  
祝晨薇教授  
消化肿瘤学  
曹巍教授  
曹秀峰教授  
曹志成院士  
常树建副主任医师  
陈锦飞主任医师  
陈绍勤副教授  
陈淑珍研究员  
陈思宇主任医师  
陈主初教授  
崔杰峰研究员  
代智副研究员  
戴益琛教授  
丁克峰教授  
董稚明教授  
范辉副教授  
冯继红副教授  
冯茂辉副教授  
符兆英教授  
傅剑华教授  
高林波副研究员  
关泉林教授  
何帮顺讲师  
侯凤刚副教授  
胡冰教授  
胡兵副研究员

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

朱永良副研究员  
消化影像学  
白彬主任医师  
曾宪春主任医师  
陈天武教授  
管樑主任医师  
郭顺林教授  
郭万亮副教授  
胡红杰主任医师  
季倩副主任医师  
李德春教授  
李健丁教授  
龙学颖副主任医师  
吕维富教授  
马立恒副主任医师  
马苏美主任医师  
饶圣祥副主任医师  
任刚副主任医师  
任小军副主任医师  
沈君教授  
唐磊主任医师  
王劲主任医师  
王军主任医师  
王荣福教授  
王学梅教授  
王雅棣教授  
文碧秀教授  
吴晶涛主任医师  
肖恩华教授  
肖文波主任医师  
徐辉雄教授  
严惟力副教授  
杨微副教授  
消化内镜及介入治  
疗学  
陈凤媛副教授  
陈素钻主任医师  
陈小勇主任医师  
陈鑫副主任医师  
丁西平主任医师  
冯对平副主任医师  
高道键副教授  
高峰主任医师  
郭强主任医师  
孔德润教授  
李家平教授  
李鹏教授  
刘杰民副主任医师  
刘展主任医师  
茅爱武教授  
施宏主任医师  
孙冬林教授  
孙明军教授  
田锦林副主任医师  
万军教授  
王艳红主治医师  
王跃东主任医师  
吴杰主任医师  
吴灵飞教授  
余日胜教授  
张火俊副教授  
张立玮教授  
钟良教授  
诸葛宇征主任医师  
消化中西医结合学  
陈泽雄主任医师

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

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

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

胥萍主任技师  
秧茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赅宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员  
  
消化病理学  
陈云昭副教授  
樊祥山主任医师  
耿明主任医师  
郭炜教授  
韩安家教授  
何清主任医师  
季菊玲副教授  
李慧副教授  
李忠武副教授  
林洁副教授  
刘芳芳副教授  
刘丽江教授

陆建波主任医师  
门秀丽教授  
莫发荣副教授  
潘兴华主任医师  
齐晓薇副主任医师  
秦阳华主治医师  
石雪迎主任医师  
孙青主任医师  
王宝根副主任医师  
王金胜教授  
王莉主任医师  
王娅兰教授  
颜宏利教授  
杨勤教授  
余宏宇教授  
张锦生教授  
赵春玲副教授  
郑建明教授  
朱亮教授  
  
消化护理学  
安力彬教授  
成杰副主任护师  
崔岩副主任护师  
单信芝副主任护师  
丁焕娟副主任护师  
方英副主任护师  
房辉副教授  
高薇副主任护师  
葛淑芝副主任护师  
谷敏副主任护师  
郭会敏主管护师  
郭巧珍主管护师  
赫玲玲主任护师  
黄砚萍副主任护师  
惠娜主管护师  
吉建华副主任护师  
江丽萍副主任护师  
江萍主任护师

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

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





述评

2315 核素示踪技术在胃肠功能评价的临床应用及研究进展

王荣福, 陈雪祺

2322 HBsAg定量检测技术进展及其临床意义

戴二黑, 李敏然

2329 恶性腹膜间皮瘤的诊断和治疗现状

黄颖秋

2341 内镜在消化系统疾病治疗中的作用及新进展

张震, 牛伟新

2353 EUS引导下介入治疗现状

王金林, 陈倩, 王云, 侯伟, 郭巧珍, 程斌

临床研究

2360 核苷(酸)类似物对慢性乙肝病毒感染孕妇焦虑和抑郁状态的影响

尹迎辉, 王玫

文献综述

2366 肿瘤来源的外泌体在胃癌中的研究进展

顾俊菁, 胡林, 李红浪

2372 局部进展期胰腺癌的放化疗进展

王盼盼, 曹妮达, 郑坚

2380 小肠细菌过生长与糖尿病相关性的研究进展

闫丽辉, 穆标

## 研究快报

2387 静脉曲张程度、Child评分预测食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的临床价值

王明友

## 临床实践

2394 鼻胆管负压引流在急性梗阻性胆管炎ERCP术后的疗效评价

金雷, 戴萌, 顿珊珊, 吴娟, 李蜀豫

2401 全切缘显示ESD标本病理检查方法的优点及推广

崔艳梅, 刘伟, 吴在增, 刘建强, 郑智勇

## 附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

## 志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 2340 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
2352 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
2359 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
2365 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
2379 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
2393 《世界华人消化杂志》正文要求  
2400 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
2406 《世界华人消化杂志》栏目设置

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委,戴二黑,教授,医学博士,博士生导师,050021,河北省石家庄市裕华区塔南路42号,石家庄市第五医院.主要从事肝炎病毒的分子生物学检测、慢性乙型肝炎自然史与母婴阻断、肝纤维化发病机制的研究.石家庄市第五医院副院长,美国哈佛大学访问学者.兼任中华医学会检验医学分会委员、河北省医学会检验分会候任主任委员等职务,现任《世界华人消化杂志》常务副主编.在慢性乙型肝炎自然史及母婴阻断、手足口病发病机制等方面成果丰硕.荣获河北省优秀科技工作者等荣誉称号.主研课题20余项,获得省部级科技进步奖4项.出版学术著作12部,发表学术论文180余篇,其中SCI收录30余篇,单篇SCI影响因子达59.6.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-09-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.





**EDITORIAL**

- 2315 Clinical application of radionuclide tracing techniques in evaluation of gastrointestinal function

*Wang RF, Chen XQ*

- 2322 HBsAg quantification tests: Progress and clinical significance

*Dai EH, Li MR*

- 2329 Recent advances in diagnosis and treatment of malignant peritoneal mesothelioma

*Huang YQ*

- 2341 Role of endoscopy in treatment of digestive system diseases

*Zhang Z, Niu WX*

- 2353 Progress in research of endoscopic ultrasound-guided interventional therapy

*Wang JL, Chen Q, Wang Y, Hou W, Guo QZ, Cheng B*

**CLINICAL RESEARCH**

- 2360 Impact of nucleos(t)ide analogue antiviral therapy on anxiety and depression in pregnant women with chronic hepatitis B

*Yin YH, Wang M*

**REVIEW**

- 2366 Tumor-derived exosomes in gastric cancer

*Gu JJ, Hu L, Li HL*

- 2372 Advances in chemotherapy and/or radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer

*Wang PP, Cao ND, Zheng J*

2380 Small intestinal bacterial overgrowth and diabetes mellitus

*Yan LH, Mu B*

### **RAPID COMMUNICATION**

2387 Clinical value of degree of varices and Child-Pugh score in predicting rebleeding in patients with gastroesophageal variceal bleeding

*Wang MY*

### **CLINICAL PRACTICE**

2394 Efficacy of negative pressure nasobiliary drainage in acute obstructive cholangitis after endoscopic retrograde cholangiography

*Jin L, Dai M, Dun SS, Wu J, Li SY*

2401 Full incisal margin pathological examination for endoscopic submucosal dissection specimens

*Cui YM, Liu W, Wu ZZ, Liu JQ, Zheng ZY*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 26 September 18, 2017

### APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Er-Hei Dai, Professor, the Fifth Hospital of Shijiazhuang, 42 Tanan Road, Yuhua District, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** September 18, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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



## 核素示踪技术在胃肠功能评价的临床应用及研究进展

王荣福, 陈雪祺

王荣福, 陈雪祺, 北京大学第一医院核医学科 北京市 100034

王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事临床核医学与分子核医学的应用与研究.

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项基金资助项目, No. 2011YQ03011409; 十二五国家支撑计划基金资助项目, No. 2014BAA03B03.

作者贡献分布: 本文由王荣福与陈雪祺共同撰稿; 王荣福负责审阅; 陈雪祺负责文献汇总.

通讯作者: 王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院核医学科. [rongfu\\_wang@bjmu.edu.cn](mailto:rongfu_wang@bjmu.edu.cn)  
电话: 010-83572594

收稿日期: 2017-03-28

修回日期: 2017-06-04

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-18

### Clinical application of radionuclide tracing techniques in evaluation of gastrointestinal function

Rong-Fu Wang, Xue-Qi Chen

Rong-Fu Wang, Xue-Qi Chen, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Supported by: National Special Fund for the Development of Major Research Equipment and Instruments, No. 2011YQ03011409; Twelfth "Five-Year" Plan for Science & Technology Support, No. 2014BAA03B03.

Correspondence to: Rong-Fu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. [rongfu\\_wang@bjmu.edu.cn](mailto:rongfu_wang@bjmu.edu.cn)

Received: 2017-03-28

Revised: 2017-06-04

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-18

### Abstract

Radionuclide tracing techniques have been applied for gastrointestinal motility assessment for decades and these techniques are characterized by safe, noninvasive, reproducible, and physiologic evaluations. Radionuclide gastric emptying study has been the gold standard for evaluating gastric motility, playing an important role in clinical practice. Here, we review the clinical application of radionuclide tracing techniques in gastric emptying study, small intestinal transit time measurement and colonic transit time measurement in patients with gastrointestinal dysfunction.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Radionuclide tracing techniques; Gastric emptying study; Small intestinal transit time measurement; Colonic transit time measurement; Gastrointestinal dysfunction

Wang RF, Chen XQ. Clinical application of radionuclide tracing techniques in evaluation of gastrointestinal function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2315-2321 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2315.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2315>

### 摘要

在胃肠功能障碍患者的影像学评估手段中, 利用核素示踪技术所进行的胃肠动力评估具

### 背景资料

胃肠道症状如腹痛腹胀、恶心呕吐、消化不良、腹泻、便秘等在日常生活中十分普遍且常见, 但引起这些症状的原因可能也是多方面的, 常用的诊断性影像学方法多种多样, 也各具优缺点. 其中, 核素示踪技术是真正在生理状态下、非侵入性地评估胃肠功能的方法, 就有其不可替代性.

### 同行评议者

管樑, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科; 任刚, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科

#### □ 研发前沿

胃排空功能测定作为评估胃动力的“金标准”, 其试餐标准、图像采集时间及分析手段仍在不断地研究及改进中, 相应指南规范的确立对于指导临床工作的开展十分必要, 但由于各地区、机构的实际情况不同, 就要求在各个临床机构在实际应用中, 能在大规范下适度调整, 建立自己的正常参考值及范围。

有安全性、非侵入性、可重复性、符合生理状况等特点, 因此具有特定的临床意义和价值。尤其是胃排空功能测定, 作为评价胃动力的“金标准”, 具有重要的诊断价值和临床应用价值。本文将重点对胃排空功能测定、小肠通过功能测定、结肠通过功能测定在临床胃肠功能评价的应用及进展进行述评。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 核素示踪技术; 胃排空功能测定; 小肠通过功能测定; 结肠通过功能测定; 胃肠功能障碍

**核心提要:** 胃排空功能测定, 近几十年来始终作为评价胃动力的“金标准”, 具有重要的诊断价值和临床应用价值。同样利用放射性核素标记开展的小肠通过功能测定及结肠通过功能测定应用虽不如胃排空功能测定广泛, 但在临床中也具有不可替代的价值。近年来, 在原有胃肠功能评价的基础上, 国内外学者及临床专家就核素示踪技术检查开展的方法、图像判读及临床应用进行了更为细致和标准的研究。

王荣福, 陈雪祺. 核素示踪技术在胃肠功能评价的临床应用及研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2315-2321  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2315.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2315>

## 0 引言

患者常见的胃肠道症状包括吞咽困难、腹痛腹胀、恶心呕吐、消化不良、腹泻、便秘等症状, 由于这些症状相当常见且非特异性, 引起这些症状的原因可能也是多方面的, 并且许多发病机制又互相关联, 因此, 如何准确对这些患者进行评估常常充满了挑战。这些患者在临床中常归为胃肠道功能障碍, 常用的诊断性影像学方法包括内窥镜检查、胃肠道压力测定、胃肠道造影、胃电图及利用核素示踪技术的核医学评估手段等, 这些方法各自具有优缺点<sup>[1]</sup>。以无线胶囊内镜<sup>[2,3]</sup>为例, 检查方法本身具有安全、有效及诊断率高等优点, 但存在胶囊滞留或误吞进入气管等风险, 此外, 吞入胶囊内镜的检查并不能完全代表生理状态下的胃肠功能情况, 且一般检查周期较长, 不便于实时观察, 并且相对昂贵, 因此限制了其广泛应用。而从原理上来说, 核医学评价手段

与其他方法最明显的不同就在于他是真正在生理状态下、非侵入性地评估胃肠功能的方法, 可以呈现出放射性核素标记食物在胃肠道内的完整过程并进行直接观察及量化分析。核素示踪技术在胃肠功能评价领域的应用多种多样, 本文将对近年来胃排空功能测定、小肠通过功能测定(small intestinal transit time study, SITT)及结肠通过功能测定(colonic transit study, CTS)等方向的临床应用研究及进展作一综述。

## 1 胃排空功能测定

目前临床上检测胃排空的方法包括非放射性的胃电图、十二指肠测压、胶囊内镜<sup>[4]</sup>、磁共振成像<sup>[5]</sup>和超声检查及放射性核素标记的胃排空功能测定等<sup>[6]</sup>, 其中放射性核素标记的胃排空显像近几十年来一直作为评估胃排空功能的金标准被临床广泛认可和采纳<sup>[7,8]</sup>。临床操作时, 可采用不被胃黏膜吸收的放射性核素标记固体食物、液体食物或固体-液体混合食物等不同的试餐进行检测, 不同成分的食物其排空时间也存在较大差异。在Stevens等<sup>[9]</sup>对食物排空方式的研究中, 固体食物最初常存在20-40 min的延迟期, 而液体食物没有显著的滞后期; 低营养成分的液体食物常以单指数形式排空; 然而, 高营养成分的液体食物排出是以线性的形式。固体排空的排空速度受共同摄入的液体成分的体积及营养成分的影响, 在摄入混合的固体和液体试验餐后, 约80%的液体成分排空优先于固体成分排空。

胃排空功能测定的一个主要临床应用为胃轻瘫患者的诊断及评估, 诊断时可能需要内镜检查等帮助排除可能导致类似上消化道症状的阻塞性疾病和其他障碍。胃排空功能测定除了可确定摄入的固体或液体食物的胃内分布及排出外, 还可提供胃底和胃窦功能的相关信息<sup>[10]</sup>。胃轻瘫在1型糖尿病及2型糖尿病中均可发生, 其流行病学发病率约在30%-50%, 是糖尿病患者的常见慢性并发症之一<sup>[11,12]</sup>。糖尿病胃轻瘫主要与糖尿病胃肠植物神经病变有关, 早期可表现为胃肠运动减慢、胃排空时间延长等, 后期可表现出胃轻瘫、肠道功能严重低下等。虽然胃肠运动功能障碍并不能直接威胁糖尿病患者的生命, 但这些胃肠功能障碍会引起患者餐后血糖波动, 严重时会影响患

者的生活质量<sup>[13,14]</sup>, 这一点也被DiBaise等<sup>[15]</sup>的研究所证实. 在糖尿病胃轻瘫患者中, 不同的试餐食物对患者症状也会产生影响. 与低脂食物相比, 高脂食物会明显加重胃轻瘫患者的症状, 容易使患者因出现恶心而不能承受检查, 在这些患者中, 对液体食物的耐受性也好于固体食物<sup>[16]</sup>. 因此通过不同试餐食物的胃排空功能测定, 可提示临床对于胃轻瘫患者的饮食建议宜以低脂及液体成分较多的食物为主. 此外, 胃排空功能测定也已应用于指导改善胃轻瘫症状的相关药物研究中<sup>[17]</sup>.

近几年的胃排空功能测定研究中, 国内学者对其在糖尿病胃轻瘫中的应用进行了系列研究. 梁申菊等<sup>[18]</sup>研究发现, 糖尿病组患者的胃排空时间及小肠通过时间均较对照组明显延长, 且通过多元逐步回归法分析得出, 口服葡萄糖耐量试验2 h血糖、总胆固醇及三酰甘油等血脂指标均为胃排空及小肠通过时间延迟的独立危险因素. 曹艺明<sup>[19]</sup>还借助胃排空功能测定进行了相关糖尿病胃轻瘫发病机理的研究, 研究发现高血糖素样肽-1可降低血糖水平, 可能延缓糖尿病胃轻瘫的疾病进展. 刘俊峰等<sup>[20]</sup>研究者对食管癌术后患者进行了胃电图和核素胃排空功能测定, 他们在比较中发现, 胃排空的恢复迟于胃电活动的恢复, 代表胃排空功能的受限可能与术后胃壁缺血、水肿等诸多因素有关, 可提供思路以指导临床对术后胃排空功能障碍患者进行干预的时机. 李晓雯等<sup>[21]</sup>通过对100例2型糖尿病患者进行的半流质食物胃排空功能测定, 发现测定结果异常的概率也明显增加, 因此及时给予糖尿病患者胃排空功能测定, 对于防治胃肠植物神经病变也具有相当重要的临床意义.

胃排空功能测定在临床应用时的一个较大的不足之处为缺乏均一的标准化, 即采用不同的试餐食物、图像采集及分析方法时都会产生不同的结果, 因此难以直接比较不同临床机构间的检查数据. 在采集时间的规定中, 我国倾向于从进食后开始计时, 连续观察2 h, 当2 h的放射性计数未下降50%时, 可继续延长观察时间<sup>[22]</sup>. 美国神经胃肠疾病与动力学协会及核医学协会共同发布的共识性推荐<sup>[23,24]</sup>中, 建议固体食物胃排空功能测定的评估进行4 h以上以更好地诊断胃轻瘫, 但美国的临床实践中

有时仅采集进食放射性核素标记食物2 h, 甚至进食后1 h的图像来进行相关诊断, 因此多篇最新研究也对胃排空功能测定的显像时间进行了相关验证. Bonta等<sup>[25]</sup>回顾性地分析了摄入标准膳食后接受胃排空功能测定的174名患者, 结果证实2 h胃滞留值超过65%及<45%可分别作为胃排空延迟及正常的标准, 这些患者与4 h检测的金标准结果相比总体准确率可达96.6%, 否则应进行标准4 h检测. 在此基础上, Pelletier-Galarneau等<sup>[26]</sup>进一步进行了多中心、超过300例患者中的验证工作, 并确认了Bonta标准诊断的灵敏度, 特异性和准确率分别为92.4%、96.9%和95.8%, 将平均测定时间由3.1 h缩短至2.5 h, 总机器使用率减少了15.7%, 从而能减少过度的资源使用, 提高患者的接受度. Pathikonda等<sup>[27]</sup>对超过1000例患者的胃排空功能测定及统计中发现, 进食后4 h的胃滞留与3 h时的结果明显相关, 与进食后2 h的相关性也较好, 但与进食后1 h的结果并不明显相关( $R = 0.510$ ), 因此认为进食后较短时间即进行胃排空功能测定将会漏诊相当数量的胃排空延迟患者, 进食后1 h的漏诊率为36%, 2 h时检测则为25.6%. 基于此结果, 研究者仍推荐用于胃轻瘫患者的评估时, 胃排空功能测定显像至4 h. Ardila-Hani等<sup>[28]</sup>进行的前瞻性研究结果也显示, 具有胃排空延迟相关症状的患者最好进行进食后2 h及4 h显像, 而30 min和1 h时显像则可用于胃排空率加快的患者评估中. 以上的研究初步表明延长胃排空功能测定至4 h可在一定程度上增加诊断胃排空延迟的效能, 但对于儿童患者而言, 进行进食后4 h的显像评估具有一定难度. 但Chogle等<sup>[29]</sup>的研究中分析了71例平均年龄10.8岁的男性儿童患者的胃排空功能测定结果, 他们认为将评估时间延长至4 h显著增加了胃轻瘫的诊断, 并且从卫生经济学的角度看也并未显著增加成本, 没有明显限制预约患者的数量等.

除了显像时间之外, 采集图像后的计算方法也会对胃排空功能测定的结果产生影响. 张悦等<sup>[30]</sup>对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的患者及正常对照者进行了放射性核素锝(<sup>99m</sup>Tc)标记的二乙基三胺五乙酸(<sup>99m</sup>Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid, <sup>99m</sup>Tc-DTPA)鸡蛋固体试餐检查, 并采取了不同计算半排时间的方法, 其中当采取试餐前、后位放射性的

**□ 同行评价**  
胃排空功能测定作为评价胃动力的“金标准”, 具有重要的诊断价值和临床应用价值. 本文选题精当, 思路清晰, 行文流畅, 代表了目前国内外主流观点, 有一定的临床参考价值和学术价值.



几何平均数为纵坐标、时间为横坐标时得到的胃排空曲线, 及所计算的半排时间及胃排空率诊断效能最高, 可达90.5%。但对于FD患者来说, 简单的测量排空时间常常不足以提供足够确定病因的依据, 包括胃底、胃窦功能的不同作用及其与近段小肠及中枢神经系统的复杂相互作用等, 常需要其他胃动力学方法的补充<sup>[31]</sup>。对于FD患者, 除了胃排空功能障碍外, 近端胃适应性舒张也与症状关系密切, Tomita等<sup>[32]</sup>通过研究证实胃排空功能检测也可以用于FD患者的胃适应性舒张评估, 结果可靠且重复性好。另外, FD患者一般并不具有器质疾病方面的改变, 因此也常受患者的心理健康状态、生活质量、情绪障碍等因素影响<sup>[33]</sup>, 但胃排空功能检测往往无法提供更多鉴别信息<sup>[34]</sup>。

除了胃轻瘫、FD中的临床应用外, 胃排空功能测定也可应用于其他涉及胃肠功能障碍的疾病中。Kalkan等<sup>[35]</sup>分析了165例诊断为自身免疫性胃炎(autoimmune gastritis, AIG)患者及作为对照的65例FD患者的胃排空测定结果。结果显示, AIG患者的中位半排时间为127.43 min, 而FD患者仅为81 min( $P < 0.001$ )。且血清胃泌素水平、慢性炎症及胃黏膜萎缩程度是直接影响胃排空测定中半排时间的参数。在囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)、胰腺功能不全的儿童患者中, 胃肠道紊乱是常见的症状。前期的研究中曾使用过呼吸实验、胶囊内镜及核磁显像等方法评估成人CF患者的胃肠动力情况, 但结果存在一定争议。费城儿童医院的研究者首次将胃排空功能测定及SITT用于儿童CF患者中, 结果发现CF和胰腺功能不全的儿童患者-进食试餐前服用胰酶胃排空的改变与对照组相比并无显著差异, 但却表现出明显的小肠通过时间延长, 进食后6 h时 $37.2\% \pm 25.4\%$ 的示踪剂到达CF患者的末端回肠及结肠, 但在对照组中这一数值为 $68.6\% \pm 13.1\%$ ( $P < 0.002$ )<sup>[36]</sup>。Yu等<sup>[37]</sup>评估了偏头痛患者的胃排空情况及其与FD患者的对比, 结果发现FD患者中胃滞留的比例较高( $P = 0.035$ ), 但与正常对照组相比, 偏头痛患者仍表现出模型的胃排空延迟或滞留增加, 但相关的胃排空参数并未发现与不同病因之间的明显相关性。研究<sup>[38]</sup>发现, 在胃食管反流的患儿中, 胃半排时间也明显延长, 核素显像显示出较好的重复性和准确率。

上文中我们谈到, 用于胃排空功能测定的

试餐食物不同时, 胃排空的数值标准即会发生改变, 这要求各个临床机构在实际应用中, 最好能在大规范下适度调整, 建立自己的正常参考值及范围<sup>[39]</sup>。临床应用也需考虑到不同地区、不同人群的饮食习惯, 设计有地区化特色的试餐标准。Somasundaram等<sup>[40]</sup>评估<sup>99m</sup>Tc-硫胶体标记的蛋糕-含黑扁豆及米饭可作为蛋白三明治的替代固体试餐用于鸡蛋或乳糖等过敏的患者, 并建立了健康志愿者和糖尿病胃轻瘫患者中的参考值。我国台湾的研究者<sup>[41]</sup>建立了基于速溶燕麦的胃排空功能测定正常参考值, 且验证了中国人人群中胃排空相关参数与糖尿病患者的呕吐( $R = 0.621$ )及恶心( $R = 0.566$ )相关性较高。泰国的研究者<sup>[42]</sup>选择了符合亚洲饮食习惯的蒸米饭作为固体试餐, 进行了189名志愿者中的胃排空功能测定。这些健康志愿者中, 女性的半排时间明显长于男性(74 min vs 63 min)、处于月经周期黄体期的女性志愿者胃排空减慢[85 min vs 63 min(卵泡期或围绝经期)], 这些差异均具有统计学意义。此外, 男性志愿者中, 吸烟者较非吸烟者而言, 其胃排空明显加快(半排时间: 56 min vs 67 min), 但是年龄、饮酒及体重指数等指标并不能明显改变胃排空的动力学结果。

## 2 SITT及CTS

SITT及CTS是用于了解小肠及结肠运动功能的方法<sup>[43]</sup>, 临床中的应用虽不如胃排空功能测定广泛, 但目前在美国及欧洲核医学与分子影像学会共同认可采用的规范指南<sup>[44,45]</sup>中, 小肠及CTS的相关方法也有了不断的更新和进步。临床常用的诊断手段包括乳果糖呼吸试验、胶囊内镜及钡餐造影等, 应用这些方法也需要考虑辐射剂量及使用成本等方面的因素, 但最重要的一个局限点仍在于这些方法均没有评估生理状态下的肠道运动情况, 而这是核素示踪方法显像鉴定的突出优点, 呈现的是符合肠道生理状况下处理食物的动力情况。

SITT最常见的临床适应证为肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)。有学者同时在研究中同时应用了乳果糖氢呼吸试验和加入<sup>99m</sup>Tc-DTPA的试餐SITT, 证实了2种方法测量的IBS患者口-盲通过时间具有较好的相关性<sup>[46]</sup>。CTS常用于慢性便秘患者的功能评估中。Carmo等<sup>[47]</sup>使用含<sup>99m</sup>Tc-植酸盐的液体试餐于

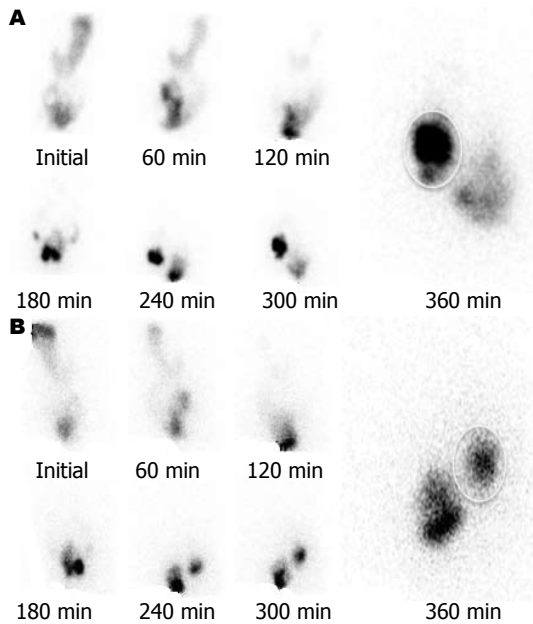


图1 正常的小肠通过图像. A: 前位; B: 后位. 圈中于回盲部及盲肠位置勾画出感兴趣区并以此计算小肠通过指数<sup>[50]</sup>.

进食后2、6、24、30及48 h分别进行腹部图像采集, 结果可区分出巴西儿童和青少年慢性便秘患者中2种不同的结肠动力障碍模式, 模式一为缓慢结肠通过模式, 即在48 h显像时, 大部分示踪剂停留在近端结肠和横结肠中; 另一种模式为远端结肠潴留型, 即在进食后30 h时, 放射性示踪剂已通过横结肠, 至48 h成像时仍停留在直肠、乙状结肠。

虽然临床应用不如胃排空功能测定那样使用广泛, 也有学者持续致力于研究并改进小肠及CTS的方案, 美国的梅奥诊所和天普大学在此方面具有较多研究, 且着力于进行“全消化道通过功能”评估。梅奥诊所使用了一种对值敏感的甲基丙烯酸酯胶囊, 当胶囊到达远端回肠pH为7.2的环境时, 胶囊会释放出<sup>111</sup>In活性炭颗粒<sup>[48]</sup>; 天普大学使用双核素双相-固体试餐及液体试餐同时摄入胃排空研究, 即同时进食<sup>111</sup>In-DTPA液体试餐及<sup>99m</sup>Tc-硫胶体结合的固体试餐, 进食后1 h时即进行液体成分的定量分析, 固体成分则根据标准化的固体食物胃排空方案进行定量分析(进食后即刻、1、2及4 h)。继续将显像延长至6 h时可评估小肠通过功能, 延长至24、48及72 h可评估大肠通过功能<sup>[49]</sup>。约翰·霍普金斯的研究者也采用了类似的方案, 但进一步简化了大肠通过功能测定的定量方法(图1)。与计算放射性的几何平均数的方法不同, 他们计算各个时间点的结肠排空百分比进行

量化评估。目前的分析中已初步确立了各项指标的正常参考值, 并通过这一分析改变了62%第一批患者中的临床决策<sup>[50]</sup>。天普大学的另一项研究<sup>[51]</sup>则回顾性地分析了30例全肠道通过功能测定的数据, 确定了进食后6 h内平均全腹放射性计数的变异系数为3.3%(1.1%-6.3%), 从而认为显像初期6 h内各个时间点-从进食后即刻至6 h共7个时间点全腹计数的几何均数并无显著差异性, 因此仅一个时间点的全腹计数就可以进行更简化但同样可靠的分析, 相当于对目前指南中推荐的检测6 h内全腹计数的方法进行了进一步简化。

### 3 结论

核素示踪技术在胃肠功能评价的临床应用已有四五十年历史, 限制其广泛应用的一个主要因素仍是由于试验方案、图像采集方法、处理技术的不同导致的标准化不一, 不利于不同机构间的综合比较。但由于核素示踪技术具有的非侵入性、简便、安全、符合生理状况等特点, 在临床应用中仍具有一定的需求。胃肠道的常见症状与表现缺乏特异性, 常常发生重叠, 因此包括食管通过功能、胃排空、肠道通过功能等的全胃肠道综合分析更具有全局性的意义, 可以向临床提供更多的信息以辅助临床决策的制定。

放射性核素标记的胃排空功能测定作为评价胃动力的“金标准”, 始终被临床广泛认可及采纳, 基于我们上述的引用及述评, 胃排空功能测定的实施方法、分析手段及临床应用范围仍在不断更新和完善, 相信会继续在临床诊治中发挥重要的价值。

### 4 参考文献

- 1 Parkman HP. Scintigraphy for evaluation of patients for GI motility disorders--the referring physician's perspective. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 76-78 [PMID: 22293162 DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.10.006]
- 2 Rao SS, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, Scott MS, Simren M, Soffer E, Szarka L. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 8-23 [PMID: 21138500 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01612.x]
- 3 李磊, 沈燕如, 周云. 胶囊内镜研究进展. *中华实用诊断与治疗杂志* 2016; 30: 108-110
- 4 Stein E, Berger Z, Hutfless S, Shah L, Wilson LM, Haberl EB, Bass EB, Clarke JO. Wireless Motility

- Capsule Versus Other Diagnostic Technologies for Evaluating Gastroparesis and Constipation: A Comparative Effectiveness Review. *AHRQ* 2013 [PMID: 23785726]
- 5 邱维吉, 李士通, 白刚, 罗禹, 孔宁, 花天放. 健康志愿者液体胃排空时间: 核磁共振法确定. *中华麻醉学杂志* 2015; 35: 16-18
- 6 林敏, 郁立菲, 徐克群, 薛乐宁. 胃排空检测方法的研究进展. *国际消化病杂志* 2011; 31: 13-15
- 7 朱玫, 王荣福. 放射性核素胃排空显像. *国外医学-放射医学核医学分册* 2000; 24: 152-154
- 8 Vaillant P. Phonation and removable complete dentures. *Chir Dent Fr* 1986; 56: 51-55 [PMID: 3465511 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01972.x]
- 9 Stevens JE, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1171-1186 [PMID: 23663133 DOI: 10.1517/14656566.2013.795948]
- 10 Shin AS, Camilleri M. Diagnostic assessment of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2013; 62: 2667-2673 [PMID: 23881199 DOI: 10.2337/db12-1706]
- 11 Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Relationships between gastric emptying, postprandial glycemia, and incretin hormones. *Diabetes Care* 2013; 36: 1396-1405 [PMID: 23613599 DOI: 10.2337/dc12-1609]
- 12 Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis and its impact on glycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 745-762 [PMID: 21095542 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.08.007]
- 13 Phillips LK, Deane AM, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 112-128 [PMID: 25421372 DOI: 10.1038/nrendo.2014.202]
- 14 Phillips LK, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Measurement of gastric emptying in diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 894-903 [PMID: 25047170 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.06.005]
- 15 DiBaise JK, Patel N, Noelting J, Dueck AC, Roarke M, Crowell MD. The relationship among gastroparetic symptoms, quality of life, and gastric emptying in patients referred for gastric emptying testing. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 234-242 [PMID: 26547484 DOI: 10.1111/nmo.12718]
- 16 Homko CJ, Duffy F, Friedenbergh FK, Boden G, Parkman HP. Effect of dietary fat and food consistency on gastroparesis symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 501-508 [PMID: 25600163 DOI: 10.1111/nmo.12519]
- 17 Janssen P, Harris MS, Jones M, Masaoka T, Farré R, Törnblom H, Van Oudenhove L, Simré M, Tack J. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1382-1391 [PMID: 24005344 DOI: 10.1038/ajg.2013.118]
- 18 梁申菊, 梁霞, 周文, 钟健, 孙倩倩, 赵志钢, 陈静, 倪银星, 祝之明. 核素显像评价2型糖尿病胃肠运动障碍研究. *中国实用内科杂志* 2015; 35: 440-442
- 19 曹艺明. 糖尿病胃轻瘫患者胰高血糖素样肽-1水平及胰岛功能的相关性研究. 河北: 河北医科大学, 2012
- 20 刘俊峰, 刘成军, 石志华, 刘新波, 姜涛, 王福顺, 曹富民, 李保庆. 红霉素对食管癌术后胃电活动与排空功能的影响. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 878-880
- 21 李晓雯, 廖勇敢, 陈思思, 马娟. 糖尿病胃肠植物神经病变与胃动力学的相关性研究. *湖南师范大学学报(医学版)* 2016; 13: 61-63
- 22 王荣福, 李少林. 核医学-临床和教学参考书. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 383-393
- 23 Tougas G, Chen Y, Coates G, Paterson W, Dallaire C, Paré P, Boivin M, Watier A, Daniels S, Diamant N. Standardization of a simplified scintigraphic methodology for the assessment of gastric emptying in a multicenter setting. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 78-86 [PMID: 10638563 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01703.x]
- 24 Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, McCallum RW, Nowak T, Nusynowitz ML, Parkman HP, Shreve P, Szarka LA, Snape WJ Jr, Ziessman HA; American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 753-763 [PMID: 18028513 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01636.x]
- 25 Bonta DV, Lee HY, Ziessman HA. Shortening the 4-hour gastric-emptying protocol. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 283-285 [PMID: 21368601 DOI: 10.1097/RLU.0b013e31820aa091]
- 26 Pelletier-Galarneau M, Sogbein OO, Pham X, Hao J, Le J, Strober MD, Middleton ML, Kikut J, Freeman LM, Zuckier LS. Multicenter validation of a shortened gastric-emptying protocol. *J Nucl Med* 2015; 56: 873-876 [PMID: 25883124 DOI: 10.2967/jnumed.115.155366]
- 27 Pathikonda M, Sachdeva P, Malhotra N, Fisher RS, Maurer AH, Parkman HP. Gastric emptying scintigraphy: is four hours necessary? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 209-215 [PMID: 21959322 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31822f3ad2]
- 28 Ardila-Hani A, Arabyan M, Waxman A, Ih G, Berel D, Pimentel M, Conklin J, Soffer EE. Severity of dyspeptic symptoms correlates with delayed and early variables of gastric emptying. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 478-487 [PMID: 22918685 DOI: 10.1007/s10620-012-2355-5]
- 29 Chogle A, Saps M. Gastroparesis in children: the benefit of conducting 4-hour scintigraphic gastric-emptying studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 439-442 [PMID: 23111764 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31827a789c]
- 30 张悦, 张遵城, 董萍, 董华, 肖连东, 王国强. 核素胃排空检查在功能性消化不良患者中的临床应用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 674-678
- 31 Maurer AH. Advancing gastric emptying studies: standardization and new parameters to assess gastric motility and function. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 101-112 [PMID: 22293165 DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.10.001]
- 32 Tomita T, Okugawa T, Yamasaki T, Kondo T, Toyoshima F, Sakurai J, Oshima T, Fukui H, Daimon T, Watari J, Kashiwagi T, Matsumoto T, Miwa H. Use of scintigraphy to evaluate gastric accommodation and emptying: comparison with barostat. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;



- 28: 106-111 [PMID: 22989081 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07261.x]
- 33 Van Oudenhove L, Aziz Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 158-167 [PMID: 23358396 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.10]
  - 34 Dibaise JK, Islam RS, Dueck AC, Roarke MC, Crowell MD. Psychological distress in Rome III functional dyspepsia patients presenting for testing of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 196-205 [PMID: 26511077 DOI: 10.1111/nmo.12709]
  - 35 Kalkan Ç, Soykan I, Soydal Ç, Özkan E, Kalkan E. Assessment of Gastric Emptying in Patients with Autoimmune Gastritis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1597-1602 [PMID: 26725066 DOI: 10.1007/s10620-015-4021-1]
  - 36 Rovner AJ, Schall JI, Mondick JT, Zhuang H, Mascarenhas MR. Delayed small bowel transit in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 81-84 [PMID: 23492735 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318290d112]
  - 37 Yu YH, Jo Y, Jung JY, Kim BK, Seok JW. Gastric emptying in migraine: a comparison with functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 412-418 [PMID: 23106002 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.4.412]
  - 38 杨晓诚, 王荣福. 胃食道反流的程度与胃排空率之间的关系研究. *国外医学(放射医学核医学分册)* 2000; 24: 270
  - 39 Knight LC. Update on gastrointestinal radiopharmaceuticals and dosimetry estimates. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 138-144 [PMID: 22293168 DOI: 10.1053/j.semnucmed.2011.11.001]
  - 40 Somasundaram VH, Subramanyam P, Palaniswamy SS. A gluten-free vegan meal for gastric emptying scintigraphy: establishment of reference values and its utilization in the evaluation of diabetic gastroparesis. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 960-965 [PMID: 25140554 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000549]
  - 41 Tseng PH, Wu YW, Lee YC, Cheng MF, Tzen KY, Wang HP, Lin JT, Hsieh ST, Yang WS, Wu MS. Normal values and symptom correlation of a simplified oatmeal-based gastric emptying study in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1873-1882 [PMID: 24909819 DOI: 10.1111/jgh.12640]
  - 42 Vasavid P, Chaiwatanarat T, Pusuwan P, Sritara C, Roysri K, Namwongprom S, Kuanrakcharoen P, Premprabha T, Chunlertrith K, Thongsawat S, Sirinthornpunya S, Ovartharnporn B, Kachintorn U, Leelakusolvong S, Kositchaiwat C, Chakkaphak S, Gonlachanvit S. Normal Solid Gastric Emptying Values Measured by Scintigraphy Using Asian-style Meal: A Multicenter Study in Healthy Volunteers. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 371-378 [PMID: 24948129 DOI: 10.5056/jnm13114]
  - 43 Szarka LA, Camilleri M. Methods for the assessment of small-bowel and colonic transit. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 113-123 [PMID: 22293166 DOI: 10.1053/j.semnucmed.2011.10.004]
  - 44 Mariani G, Paglianiti I. Joint SNMMI and EANM guideline for small-bowel and colon transit: an important step towards long-awaited standardization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 405-407 [PMID: 24435771 DOI: 10.1007/s00259-013-2650-1]
  - 45 Maurer AH, Camilleri M, Donohoe K, Knight LC, Madsen JL, Mariani G, Parkman HP, Van Dolsen J. The SNMMI and EANM practice guideline for small-bowel and colon transit 1.0. *J Nucl Med* 2013; 54: 2004-2013 [PMID: 24092937 DOI: 10.2967/jnumed.113.129973]
  - 46 Ning Y, Lou C, Huang Z, Chen D, Huang H, Chen L, Zhang B, Dai N, Zhao J, Zhen X. Clinical value of radionuclide small intestine transit time measurement combined with lactulose hydrogen breath test for the diagnosis of bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome. *Hell J Nucl Med* 2016; 19: 124-129 [PMID: 27331205 DOI: 10.1967/s002449910365]
  - 47 Carmo RL, Oliveira RP, Ribeiro AE, Lima MC, Amorim BJ, Ribeiro AF, Ramos CD, Bustorff-Silva JM, Lomazi EA. Colonic transit in children and adolescents with chronic constipation. *J Pediatr (Rio J)* 2015; 91: 386-391 [PMID: 25986613 DOI: 10.1016/j.jped.2014.10.007]
  - 48 Charles F, Camilleri M, Phillips SF, Thomforde GM, Forstrom LA. Scintigraphy of the whole gut: clinical evaluation of transit disorders. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 113-118 [PMID: 7845035 DOI: 10.1016/S0025-6196(11)64277-8]
  - 49 Bonapace ES, Maurer AH, Davidoff S, Krevsky B, Fisher RS, Parkman HP. Whole gut transit scintigraphy in the clinical evaluation of patients with upper and lower gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2838-2847 [PMID: 11051357 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03195.x]
  - 50 Antoniou AJ, Raja S, El-Khouli R, Mena E, Lodge MA, Wahl RL, Clarke JO, Pasricha P, Ziessman HA. Comprehensive radionuclide esophagogastrointestinal transit study: methodology, reference values, and initial clinical experience. *J Nucl Med* 2015; 56: 721-727 [PMID: 25766893 DOI: 10.2967/jnumed.114.152074]
  - 51 Maurer AH, Parupalli R, Orthey P, Parkman HP. Validation of a Single-Time-Point Measurement of Total Abdominal Counts to Simplify Small Bowel and Colon Transit Analyses. *J Nucl Med Technol* 2016; 44: 239-242 [PMID: 27834724 DOI: 10.2967/jnmt.116.183368]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



## HBsAg定量检测技术进展及其临床意义

戴二黑, 李敏然

### 背景资料

随着检测技术不断创新发展, 化学发光免疫分析技术的建立对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)血清学标志物的检测产生了革命性的变化, 实现了从定性到定量的转变。随着乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量检测在临床的广泛应用, 学者们开始探索HBsAg在慢性HBV感染中的应用意义, 有鉴于此, 对于HBsAg定量检测技术及临床应用价值的最近进展作一总结, 以更好利用HBsAg定量来对慢性HBV感染者的病情与治疗作出合理判断及制定。

### 同行评议者

沈美龙, 主任医师, 江苏省泰州市人民医院肝病科

戴二黑, 李敏然, 石家庄市第五医院 河北省石家庄市 050021

戴二黑, 教授, 主任医师, 主要从事肝炎病毒的分子生物学检测、慢性乙型肝炎自然史与母婴阻断、肝纤维化发病机制的研究。

基金项目: 河北省重点研发计划资助项目, No. 17277758D.

作者贡献分布: 本文由戴二黑与李敏然共同完成。

通讯作者: 戴二黑, 教授, 主任医师, 050021, 河北省石家庄市裕华区塔南路42号, 石家庄市第五医院. daieh2008@126.com  
电话: 0311-85925690

收稿日期: 2017-06-07  
修回日期: 2017-07-11  
接受日期: 2017-07-17  
在线出版日期: 2017-09-18

### HBsAg quantification tests: Progress and clinical significance

Er-Hei Dai, Min-Ran Li

Er-Hei Dai, Min-Ran Li, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China

Supported by: Hebei Research and Development Program, No.17277758D.

Correspondence to: Er-Hei Dai, Professor, the Fifth Hospital of Shijiazhuang, 42 Tanan Road, Yuhua District, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China. daieh2008@126.com

Received: 2017-06-07  
Revised: 2017-07-11  
Accepted: 2017-07-17  
Published online: 2017-09-18

### Abstract

In recent years, the technique of serum hepatitis

B surface antigen (HBsAg) quantification has developed rapidly, and serum HBsAg levels have been tested extensively in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Serum HBsAg quantification can reflect the level of HBV replication, identify different phases of natural history of chronic HBV infection, and predict the progression of disease. Serum HBsAg quantification at baseline and its dynamic changes can help to predict the therapeutic effects of antiviral therapy and guide treatment withdrawal, thus improving the therapeutic strategy for patients with chronic hepatitis B in clinical practice. In this review, we summarize the most recent data regarding the technique and clinical utility of HBsAg quantification.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B surface antigen; Technique; Therapy

Dai EH, Li MR. HBsAg quantification tests: Progress and clinical significance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(26): 2322-2328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2322.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2322>

### 摘要

近年来, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量检测技术不断创新发展, 目前在慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者中得到了广泛应用。血清HBsAg定量水平与HBV复制相关, 有助于鉴别慢性HBV感染自然史及预测疾病进展。实时监测HBsAg定量水平动态变化有

助于预测慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒治疗的疗效与指导停药, 提高临床CHB患者优化治疗策略。现就目前HBsAg定量检测技术及其在临床应用方面的最新进展做一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; HBsAg; 技术; 治疗

**核心提要:** 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量检测在临床中应用日益广泛。血清HBsAg定量水平有助于全面了解慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染自然史与疾病进展规律, 亦可预测慢性乙型肝炎患者抗病毒疗效及指导疗程, 在慢性HBV感染者诊治中有重要的临床应用价值。

戴二黑, 李敏然. HBsAg定量检测技术进展及其临床意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2322-2328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2322.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2322>

## 0 引言

近年来, 慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染预防、诊断与治疗方面不断取得进展和突破, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性母亲所生新生儿接种乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白, 可将母婴传播率从90%降低至10%<sup>[1]</sup>。高病毒载量(HBV DNA>10<sup>6</sup> 拷贝/mL)母亲的新生儿更易发生母婴传播, 最新研究<sup>[2]</sup>结果证实孕中晚期服用替诺福韦等抗病毒药物, 可以进一步提高高病毒载量孕妇母婴阻断成功率。抗病毒药物包括干扰素类和核苷(酸)类似物可有效抑制病毒复制, 促进血清乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)转阴, 甚至血清HBsAg清除, 减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化。HBV感染的实验室检测方法也不断涌现和更新, HBV血清标志物与HBV DNA定量检测、基因型、基因突变位点检测方法相继出现并在临床迅速推广应用, 在HBV感染的诊断、疗效监测与预测、疾病进展判断等方面发挥着举足轻重的作用, 本文主要针对近年来HBsAg血清标志物定量检测技术所取得的进展及其临床意义进行简要综述。

## 1 HBsAg定量检测技术的进展

自从1965年美国巴鲁克·布伦博格博士(Baruch Blumberg)发现澳大利亚抗原即HBsAg以来, 至今已有近50年的历史。随着科学技术的不断进步, HBV血清学标志物的检测技术不断创新, 从最初的免疫扩散技术相继建立了对流免疫电泳技术、红细胞凝集试验、放射免疫分析试验、酶联免疫吸附试验等, 近年来又发明了时间分辨荧光免疫分析技术和化学发光免疫分析技术。特别是化学发光免疫分析技术的建立, 对HBV血清学标志物的检测产生了革命性的变化, 不但灵敏度与特异性得到大幅度提高, 而且实现了全自动化, 出报告时间大幅度降低, 最快可达到20 min。最重要的是实现了从定性到定量的转变。然而, 由于进口仪器、试剂价格昂贵, 在临床的应用仅局限于一些标本量较多的三级大型医院。近年来, 国产化学发光试剂的研制成功和上市不但降低了成本, 同时为定量检测HBV血清学标志物项目在国内临床的广泛应用提供了可能。目前, 国外进口化学发光免疫分析系统仅能对HBsAg和抗-HBs进行定量检测, 而以郑州安图生物工程有限公司为代表的国产系统实现了对乙肝五项即HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc的全定量检测。

国内外研究均证实雅培公司的Architect检测系统和罗氏公司的Elecsys检测系统在HBsAg定量检测方面有着极高的相关性和高度的符合率<sup>[3-6]</sup>。蒋玲丽等比较了4种国产HBsAg定量检测试剂与ARCHITECT i2000免疫检测系统对弱阳性样本检测结果的一致性, 结果显示国产检测系统的分析灵敏度略低于i2000检测系统, 对于i2000测定值低于0.80 IU/mL的样本, 4个国产检测系统均检测不出, 这与周诚等报道的国产试剂只能检测到0.70 IU/mL以上的样本的数据较为接近<sup>[7]</sup>。i2000测定值介于0.8-7.93 IU/mL之间的样本, 1个或2-3个国产系统会出现不一致的结果, 因此对于这一区间的样本, 国产检测系统应采取相应的复检措施。对于i2000测定值≥7.93 IU/mL的样本, 国产试剂均可给出与i2000一致的结果。国产试剂检测结果之间的相关性分析结果显示, 其相关系数为0.8629-0.9265。由于在常规的临床实验室, 弱阳性样本出现的概率是0.089%, 所以对弱阳性样

## □ 研发前沿

目前血清HBsAg定量检测在慢性HBV感染者临床诊治中已逐渐普遍开展, 其定量水平在自然史不同阶段处于变化之中, 结合HBV DNA等指标可以判断病情转归, 亦可预测抗病毒疗效及停药时机, 但在不同乙型肝炎e抗原状态及基因型患者群体中存在差异, 需进一步研究。



### □ 相关报道

既往在慢性HBV感染诊疗中医生常综合生化学、病毒学指标对患者的病情及治疗方案进行判断、制定, 随着HBV血清标志物定量技术发展, 研究发现HBsAg定量也具有重要的临床应用价值. 2015年国内HBV防治指南更新版中关于疾病进展及疗效预测均涉及HBsAg定量.

本10%左右的漏检, 实际漏检率应不足万分之一, 因此, 不应该影响对国产试剂使用的信心<sup>[8]</sup>. 既往国产化学发光免疫分析系统采用微孔板包被技术, 致使灵敏度受到一定影响, 目前通过采用磁微粒包被技术, 灵敏度、反应速度、自动化程度等有了大幅度提高, 已经逐渐接近国际水平.

除了技术方面的因素外, 很多其他因素也影响HBsAg定量检测结果, 例如HBsAg逃逸性突变株占优势的慢性HBV感染<sup>[9]</sup>、HBsAg/抗-HBs免疫复合物中的HBsAg常常部分被遮蔽<sup>[10]</sup>. Verheyen等将HBV D基因型的野生型和35种HBsAg突变子采用表达载体在HuH7细胞系中表达, 同时采用Architect系统和Elecsys系统定量检测培养上清液中HBsAg含量, 所有突变子均可被两种检测系统检出. 尽管两个系统检测HBsAg突变株的符合率较高, 但是Architect系统检测HBsAg T123A突变株的值偏低, 而Elecsys系统检测HBsAg P142L、P142S和G145K突变株的值偏低. 提示应用2个不同定量检测系统检测同1个患者标本时应慎重考虑. 尽管已有定性检测preS1、preS2和S蛋白的ELISA或Western blot方法, 但目前市场上的HBsAg定量检测试剂盒尚不能区分主蛋白、中蛋白和大蛋白<sup>[11]</sup>.

## 2 血清HBsAg定量测定的临床意义

### 2.1 血清HBsAg定量水平与HBV复制的关系

HBV S基因编码HBsAg, S基因分为前S1、前S2和S区, 其中S基因编码的多肽称为主蛋白, 前S2基因和S基因连续编码的多肽称为中蛋白, 前S1、前S2基因和S基因连续编码的多肽称为大蛋白. HBV感染者血清中存在三种不同形态的病毒颗粒, 即大球形颗粒、小球形颗粒和管形颗粒. Dane颗粒是有感染性的完整的HBV颗粒, 主要含有主蛋白, 约占2/3左右, 另外1/3由等量的中蛋白和大蛋白构成. 小球形颗粒主要由主蛋白和中蛋白组成, 而管形颗粒主要含有主蛋白并含有等量的中蛋白和大蛋白, 两者是中空颗粒, 因此又统称为亚病毒颗粒(sub-viral particles, SVPs). SVPs在慢乙肝发病中的作用仍然不是十分清楚, 可能通过阻断中和表面抗体方式发挥机体免疫系统的诱饵作用, 从而促进病毒在机体内播散和持续存在<sup>[12]</sup>.

每个HBV只需要约100个HBsAg分子作为

它的外膜蛋白, HBV产生的HBsAg较病毒所需要的约多10万倍. 因此, 即使在病毒复制活跃的患者, 血清中Dane颗粒也较中空颗粒少很多. 肝组织HBV共价闭环环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)是各种长度不同mRNA的模板, 因此, cccDNA是病毒复制最直接、最可靠的指标. 血清HBsAg既可由具有转录活性的cccDNA转录成mRNA翻译产生, 也来源于整合入宿主基因组的HBV DNA序列转录翻译而来. 大量研究<sup>[13-16]</sup>证实HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者血清HBsAg水平与肝内cccDNA和HBV DNA呈正相关, 而HBeAg阴性CHB患者血清HBsAg水平与肝内cccDNA不相关. 动物试验<sup>[17]</sup>证实HBeAg阳性黑猩猩肝组织中病毒mRNA主要来源于cccDNA, 而HBeAg阴性黑猩猩肝内90%以上病毒mRNA来自整合的HBV DNA, 仅10%来自HBV cccDNA. 这可能是HBeAg阴性CHB患者血清HBsAg水平与肝组织内cccDNA缺乏相关性的主要原因之一.

### 2.2 血清HBsAg定量水平在慢性HBV感染自然史中的变化

婴幼儿期HBV感染的自然史一般可人为划分为4个期, 即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期. HBsAg水平在慢性HBV自然史中不同时期存在明显差异. 分别来自亚洲(B、C基因型)和欧洲(A、D基因型)的前瞻性研究报道了慢性HBV感染自然史的不同阶段血清HBsAg水平及其与病毒学和临床转归的关系. 结果均显示免疫耐受期和免疫清除期HBsAg水平显著高于非活动或低(非)复制期和再活动期, 而且再活动期显著高于非活动或低(非)复制期. 亚洲结果以上4期HBsAg水平分别为4.53、4.03、2.86、3.35 log<sub>10</sub>IU/mL,  $P = 0.001$ <sup>[18]</sup>, 欧洲的结果分别为4.96、4.37、3.09、3.87 log<sub>10</sub>IU/mL,  $P < 0.001$ <sup>[19]</sup>. Chan等研究结果也之基本一致, 且发现免疫耐受期和免疫清除期HBsAg水平基本保持稳定状态, 而非活动或低(非)复制期和再活动期HBsAg水平有缓慢降低趋势, 每年分别平均降低0.043 log IU/mL和0.041 log IU/mL. 此外, 最后一次随访时有22例(17%)患者HBsAg水平降低超过1 log IU/mL, 其中很多患者HBV DNA水平明显降低, 8例患者HBsAg清除, 提示患者免疫控制得到改善<sup>[20]</sup>.

### 2.3 血清HBsAg定量水平在判断慢性HBV感

染者病情进展中的意义 很多研究<sup>[21]</sup>都证明血清HBsAg水平可准确诊断和预测低病毒血症慢性HBV感染者的病情状况. 在B和C基因型的HBeAg阴性患者中, HBsAg<1000 IU/mL且HBV DNA<2000 IU/mL提示非活动携带状态. 在D基因型的HBeAg阴性患者中, HBsAg<1000 IU/mL且HBV DNA≤2000 IU/mL诊断非活动携带状态的准确率、敏感度、特异度、阳性预测值(positive predictive value, PPV)和阴性预测值(negative predictive value, NPV)分别为94.3%、91.1%、95.4%、87.9%和96.7%<sup>[22]</sup>. 在C基因型HBeAg阴性患者中, 年龄大于40岁的患者如HBsAg<50 IU/mL或患者年龄小于40岁而HBsAg<400 IU/mL者, 其非活动性携带者的预测特异度均为100%. HBsAg<350 IU/mL结合HBV DNA<125 IU/mL, 预测处于非活动性携带者状态的特异度及PPV均为100%, 且上述患者在1年的随访过程中都没有出现病毒再活动<sup>[23]</sup>. 在一项针对1068例HBeAg阴性且基线HBV DNA<2000 IU/mL患者的研究<sup>[21]</sup>中, HBeAg阴性CHB的年发病率为2%, 而HBsAg<1000 IU/mL且丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)正常者的发病率降低至1.1%. 这些患者肝硬化和HCC发病率均显著低于HBsAg≥1000 IU/mL患者<sup>[24]</sup>.

HBsAg水平可预测HBeAg阳性初治CHB患者肝纤维化程度. 法国学者的研究<sup>[25]</sup>结果显示在B和C基因型的HBeAg阳性患者中, 血清HBsAg水平与肝纤维化严重程度呈显著负相关关系( $r = 0.43, P < 0.0001$ ), 以血清HBsAg水平 $3.85 \log_{10}$  IU/mL为界限值可区分轻度肝纤维化(≤F1)与中度以上肝纤维化(≥F2), 敏感性、特异性和NPV分别达到100%、86%和100%. 国内学者也得出了相近研究结果, 与轻微肝纤维化(S0-1)的HBeAg阳性患者相比较, 中、重度肝纤维化(S2-4)的HBeAg阳性患者HBsAg水平显著降低( $P < 0.01$ ). 受试者工作特征曲线分析数据显示: HBsAg>4.46  $\log_{10}$  IU/mL的截断值(28800 IU/mL), 用于预测肝纤维化S0-1期的敏感度为76.3%, 特异度为70.5%<sup>[26]</sup>. Xun等<sup>[27]</sup>研究者也得到了与之相似的结果, 但是A、D基因型患者的界限值更高一些<sup>[28]</sup>. 虽然大多数研究结果显示HBeAg阳性患者血清HBsAg定量水平与肝纤维化程度呈负相关关系, 但Hong等<sup>[29]</sup>的研究结果证实氨基比林呼吸试验校正的血清HBsAg水平, 因不受残存肝细胞数量的影响,

而与肝纤维化严重程度呈正相关关系. 尽管在HBeAg阴性患者中血清HBsAg水平与肝纤维化程度之间缺乏相关性, 但是, 很多研究<sup>[22,30,31]</sup>结果显示肝硬化患者一般有血清HBsAg水平低的趋势, 可能是长期持续的免疫清除期导致前S/S突变株占优势有关. 因此, 在低水平复制的慢性HBV感染者, HBsAg水平越低病情越轻, 而在长期持续的高复制患者, HBsAg水平越低病情越差.

以往研究证实HBV DNA>2000 IU/mL、HBeAg持续阳性、C基因型等是肝硬化、肝癌发生的危险因素. 较低的HBsAg水平常反映宿主对HBV复制和感染具有较好的免疫控制. 最近研究表明, HBV DNA<2000 IU/mL的HBeAg阴性的患者中, HBsAg水平与原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生率明显相关, HBsAg>1000 IU/mL发生HCC概率(8%)明显高于HBsAg<1000 IU/mL(2%). 因此, HBsAg高水平但HBV DNA低水平的HBeAg阴性CHB患者发展为HCC的危险性高.

血清HBsAg水平也可作为预测慢性重型乙型肝炎预后的重要因子. Lai等<sup>[32]</sup>发现慢加急性肝衰竭患者中HBsAg水平低的患者较HBsAg高的患者病死率高, 并提出HBsAg水平可能间接反映了肝细胞存活数目, HBsAg低的患者可能基础肝细胞数量较少. 国内学者的研究<sup>[33]</sup>结果与之相近, HBsAg<1.63  $\log_{10}$  IU/mL组的90天生存率显著低于2.61-3.62  $\log_{10}$  IU/mL组( $\chi^2 = 10.283, P = 0.001$ )和HBsAg>3.62  $\log_{10}$  IU/mL组( $\chi^2 = 17.236, P < 0.001$ ).

**2.4 HBsAg自发清除与基线血清HBsAg定量水平密切相关** 低水平的HBsAg可作为自发性血清学转换的预测因子, 但是不同研究之间界限值相差很大. 台湾的一项长达11.6年对B和C基因型HBeAg阴性且HBV DNA小于2000 IU/mL患者的随访研究<sup>[34]</sup>结果显示, HBsAg小于10 IU/mL是预测其自发清除的最佳界限值. 香港学者<sup>[35]</sup>对HBeAg阴性患者的研究结果显示不但基线HBsAg水平而且其动力学变化也对其清除有预测作用, 基线血清HBsAg<200 IU/mL和每年下降0.5  $\log_{10}$  IU/mL是3年内HBsAg自发清除的界限值.

**2.5 血清HBsAg定量水平在CHB患者抗病毒治疗中的评估作用** 抗病毒是CHB患者治疗的关键, 有效的抗病毒治疗不仅可以抑制

#### 创新盘点

目前关于血清HBsAg定量水平在慢性HBV感染者诊治中的研究报告较多, 但对于病情判断及疗效预测价值还没有达成共识, 详细了解血清HBsAg定量检测技术及在不同特征患者群体中的特点, 有利于优化治疗.

### 应用要点

本文对HBsAg定量检测技术与其在临床中的应用价值进行了简要叙述及总结, 同时为HBV研究者提供最新的血清HBsAg定量水平研究进展。

HBV的复制, 还可延缓病情进展, 减少肝炎肝硬化、HCC的发生几率。聚乙二醇化干扰素(polyethylene glycol interferon, PEG-IFN)具有直接抗病毒和免疫调节双重作用, 但其持续病毒学应答率低, 因此预测疗效非常有意义。1项欧洲研究表明, HBeAg阳性CHB患者应用PEG-IFN治疗12 wk时如HBsAg水平较基线无下降, 仅少于5%会出现病毒学应答, 且无1例患者实现HBsAg阴转。近期Meta分析<sup>[36]</sup>显示A或D基因型HBeAg阳性CHB患者应用PEG-IFN治疗12 wk时, 如HBsAg水平无下降可以考虑停止治疗, 而C或B基因型HBeAg阳性CHB患者治疗12 wk时, 如HBsAg水平>20000 IU/mL极少出现病毒学应答。对于所有基因型HBeAg阳性CHB患者, 在PEG-IFN抗病毒治疗12或24 wk时, 如HBsAg水平≤1500 IU/mL则多数会出现病毒学应答。与HBeAg阳性患者一样, HBeAg阴性CHB患者治疗期间HBsAg水平持续下降更易实现持续病毒学应答。但HBeAg阴性CHB患者停用PEG-IFN后易复发。HBsAg定量是HBeAg阴性CHB患者实现病毒学应答后唯一可定量监测的指标。Rijckborst等研究者进行了一项随机研究, 该研究纳入了107例应用PEG-IFN抗病毒48 wk的HBeAg阴性CHB患者, 结果显示治疗12 wk时, HBsAg定量水平未下降且HBV DNA下降<2 log<sub>10</sub> IU/mL的患者均未实现持续病毒学应答, 阴性预测值达到100%。根据上述联合预测指标, 建议20%患者可在治疗12 wk时停止治疗<sup>[37]</sup>。但是上述研究中多数(85%)患者为基因D型, 因此有待于在其他基因型中进一步验证。

与PEG-IFN相比, 核苷类似物(nucleoside analogues, NAs)虽可更有效抑制病毒复制, 但HBsAg滴度下降缓慢且不显著。研究表明应用NAs抗病毒治疗需长达30年的时间才能实现HBsAg清除, 因此利用HBsAg水平预测停药时机非常有意义。Wurstthorn等<sup>[38]</sup>报道应用替比夫定抗病毒1年后HBsAg下降超过1 log可用于预测HBsAg阴转。应用替诺福韦、恩替卡韦也曾有类似的报道。Hadziyannis等<sup>[39]</sup>研究表明HBeAg阴性CHB患者应用阿德福韦酯抗病毒治疗4-5年后, 如ALT持续正常及HBV DNA低于检测值下限, 55%患者会在停药后实现持续病毒学应答及39%患者会出现HBsAg阴转。停药前HBsAg水平越低则HBsAg阴转可能性越

大。NAs停药后机体反应比预期复杂, 多数患者在停药后会出现短暂HBV DNA升高, 诱发免疫应答导致ALT出现波动, 随后可能会出现免疫控制及HBsAg阴转。由于肝硬化患者的储备功能不足, 终止治疗后可能发展为肝衰竭, 故不建议停用NAs。

HBsAg定量同样对于应用PEG-IFN联合NAs治疗也存在预测价值。PEG-IFN联合替诺福韦治疗12 wk时HBsAg水平下降超过1 log或<100 IU/mL, 分别有对应43%及50%患者在72 wk时出现HBsAg阴转, 其对应的NPV分别为97%与95%, 因此该研究<sup>[40]</sup>建议未达到上述预测指标的患者可以停用PEG-IFN, 单用替诺福韦治疗。同样, HBsAg水平也可帮助应用NAs抗病毒治疗患者换用PEG-IFN序贯治疗。HBeAg阳性CHB患者应用恩替卡韦治疗时如HBsAg<1500 IU/mL, 20%会在序贯PEG-IFN治疗48 wk出现HBsAg转换, 相反则有仅2%患者出现HBsAg转换。因此应用NAs期间如果HBsAg高水平表达, 不建议换用PEG-IFN。

### 3 结论

随着检测技术的不断进步, HBsAg定量检测已被广泛应用于临床中。研究显示HBsAg定量与HBV复制相关, 可以反映肝细胞内cccDNA水平, 尤其是HBeAg阳性CHB患者。HBsAg定量水平在慢性HBV感染自然史中不同阶段存在差异, 一定程度上反映了疾病的自然进程, 与疾病的进展有较高的关联性。HBsAg定量水平的监测有助于对CHB患者个体化抗病毒治疗进行指导。在PEG-IFN与NAs治疗中, 可以预测应答率及停药复发, 但各种界定值可能因HBV基因型而异, 仍需大量的临床试验进行验证。综上所述, HBsAg定量检测在CHB患者临床实际管理中的价值都得到了体现, 将来与转氨酶、HBV DNA等指标更好结合, 有助于提高医生对CHB患者的管理效果。

### 4 参考文献

- 1 Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 3: S25-S29 [PMID: 19465706 DOI: 10.3949/ccjm.76.s3.06]
- 2 Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, Zhang H, Zou H, Zhu B, Zhao W, Jiang H; China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High



- Viral Load. *N Engl J Med* 2016; 374: 2324-2334 [PMID: 27305192 DOI: 10.1056/NEJMoa1508660]
- 3 Liu WW, Wang AZ, Xie FY, Hu TT, Zhong Q, Huang S. Comparison between Elecsys HBsAg II and Architect assays for quantification of serum hepatitis B surface antigen in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Clin Lab* 2015; 61: 141-147 [PMID: 25807647 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2014.140722]
- 4 Liao CC, Hsu CW, Gu PW, Yeh CT, Lin SM, Chiu CT. Comparison of the elecsys HBsAg II assay and the architect assay for quantification of hepatitis B surface antigen in chronic hepatitis B patients. *Biomed J* 2015; 38: 250-256 [PMID: 25355387 DOI: 10.4103/2319-4170.143485]
- 5 Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Zwang L, Beersma MF, Hansen BE, Janssen HL. A comparison of two assays for quantification of Hepatitis B surface Antigen in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2011; 51: 175-178 [PMID: 21592855 DOI: 10.1016/j.jcv.2011.04.005]
- 6 王洁, 汪茂荣. 两种免疫分析系统对乙型肝炎表面抗原定量测定的比较. *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 192-195
- 7 周诚, 吴星, 黄维金, 蓝海云, 辜文洁, 祁自柏, 李河民. 应用IU标准对HBsAg检测试剂的分析. *中国生物制品学杂志* 2008; 21: 615-617
- 8 蒋玲丽, 陈慧英, 肖艳, 陆银华, 邵维杰, 简敏华, 徐翀, 张健. 四种国产乙型肝炎表面抗原定量检测试剂对弱阳性样本检测结果的一致性比较. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 98-101
- 9 Verheyen J, Neumann-Fraune M, Berg T, Kaiser R, Obermeier M. The detection of HBsAg mutants expressed in vitro using two different quantitative HBsAg assays. *J Clin Virol* 2012; 54: 279-281 [PMID: 22595307 DOI: 10.1016/j.jcv.2012.04.010]
- 10 Madalinski K, Burczynska B, Heermann KH, Uy A, Gerlich WH. Analysis of viral proteins in circulating immune complexes from chronic carriers of hepatitis B virus. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 493-500 [PMID: 2044231]
- 11 Rinker F, Bremer C, Bremer B, Manns MP, Wedemeyer H, Yang L, Pavlovic V, Wat C, Kraft A.R, Glebe D, Cornberg M. Evaluation of large, middle and small hepatitis B surface (HBS) proteins in HBeAg positive patients. *J Hepatol* 2015; 62: S524-S525 [DOI: 10.1016/S0168-8278(15)30766-2]
- 12 Bruss V. Hepatitis B virus morphogenesis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 65-73 [PMID: 17206755 DOI: 10.3748/wjg.v13.i1.65]
- 13 Lin LY, Wong VW, Zhou HJ, Chan HY, Gui HL, Guo SM, Wang H, Huang L, Bao SS, Xie Q, Chan HL. Relationship between serum hepatitis B virus DNA and surface antigen with covalently closed circular DNA in HBeAg-negative patients. *J Med Virol* 2010; 82: 1494-1500 [PMID: 20648602 DOI: 10.1002/jmv.21863]
- 14 Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, Slavin J, Bowden S, Gane EJ, Abbott W, Lau GK, Lewin SR, Visvanathan K, Desmond PV, Locarnini SA. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010; 51: 1933-1944 [PMID: 20512987 DOI: 10.1002/hep.23571]
- 15 Manesis EK, Papatheodoridis GV, Tiniakos DG, Hadziyannis ES, Agelopoulos OP, Syminelaki T, Papaioannou C, Nastos T, Karayiannis P. Hepatitis B surface antigen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 55: 61-68 [PMID: 21145875 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.027]
- 16 Larsson SB, Eilard A, Malmström S, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, Lindh M. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int* 2014; 34: e238-e245 [PMID: 24118747 DOI: 10.1111/liv.12345]
- 17 Woodell C, Chavez D, Goetzmann JE, Guerra B, Peterson RM, Lee H, Hegge J, Gish R, Locarnini S, Anzalone C, Lanford R, Lewis D. Reductions in cccDNA under NUC and ARC-520 therapy in chimpanzees with chronic hepatitis B virus infection implicate integrated DNA in maintaining circulating HBsAg. *Hepatology* 2015; 62: 222A-223A
- 18 Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, Levy M, Locarnini SA. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010; 52: 508-513 [PMID: 20206400 DOI: 10.1016/j.jhep.2010]
- 19 Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, Flisiak R, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010; 52: 514-522 [PMID: 20207438 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.014]
- 20 Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 1232-1241 [PMID: 20648555 DOI: 10.1002/hep.23803]
- 21 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Hsu CA, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology* 2013; 57: 441-450 [PMID: 22941922 DOI: 10.1002/hep.26041]
- 22 Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, Romagnoli V, Cherubini B, Moscato G, Maina AM, Cavallone D, Bonino F. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139: 483-490 [PMID: 20451520 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.052]
- 23 Yim SY, Um SH, Jung JY, Seo YS, Yim HJ, Ryu HS, Chun HJ, Jeon YT, Kim CD, Keum B, Lee HS. Role of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in identifying true inactive HBsAg carriers infected with genotype C hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 166-171 [PMID: 24045280 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a4711d]
- 24 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS,

#### □ 同行评价

血清HBsAg定量水平与HBV复制相关, 有助于鉴别慢性HBV感染自然史及预测疾病进展. 实时监测HBsAg定量水平动态变化有助于预测慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒治疗的疗效与指导停药, 提高临床CHB患者优化治疗策略. 作者从HBsAg定量检测技术的进展, 血清HBsAg定量测定的临床意义多个角度综述HBsAg定量检查的意义.

- Kao JH. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012; 142: 1140-1149.e3; quiz e13-e14 [PMID: 22333950 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.007]
- 25 Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, Netto-Cardoso AC, Lada O, Batrla R, Krause F, Asselah T, Marcellin P. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients. *J Hepatol* 2013; 58: 1089-1095 [PMID: 23369792 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.028]
- 26 邵玉峰, 邹桂舟, 叶琨, 潘高峰, 饶建国, 李芳, 魏艳艳, 李旭. HBsAg和HBV DNA定量水平与肝纤维化程度的关系. *中华肝病杂志* 2015; 23: 254-257
- 27 Xun YH, Zang GQ, Guo JC, Yu XL, Liu H, Xiang J, Liu J, Shi JP. Serum hepatitis B surface antigen quantification as a useful assessment for significant fibrosis in hepatitis B e antigen-positive hepatitis B virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1746-1755 [PMID: 23800140 DOI: 10.1111/jgh.12304]
- 28 Goyal SK, Jain AK, Dixit VK, Shukla SK, Kumar M, Ghosh J, Ranjan A, Gupta N, Tripathi M. HBsAg Level as Predictor of Liver Fibrosis in HBeAg Positive Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 213-220 [PMID: 26628839 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.04.008]
- 29 Hong MZ, Huang WQ, Min F, Xu JC, Lin Z, Fang KN, Pan JS. Enhanced HBsAg synthesis correlates with increased severity of fibrosis in chronic hepatitis B patients. *PLoS One* 2014; 9: e87344 [PMID: 24498079 DOI: 10.1371/journal.pone.0087344]
- 30 Pollicino T, Amaddeo G, Restuccia A, Raffa G, Alibrandi A, Cutroneo G, Favaloro A, Maimone S, Squadrito G, Raimondo G. Impact of hepatitis B virus (HBV) preS/S genomic variability on HBV surface antigen and HBV DNA serum levels. *Hepatology* 2012; 56: 434-443 [PMID: 22271491 DOI: 10.1002/hep.25592]
- 31 Zeng LY, Lian JS, Chen JY, Jia HY, Zhang YM, Xiang DR, Yu L, Hu JH, Lu YF, Zheng L, Li LJ, Yang YD. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: a Chinese perspective study. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9178-9184 [PMID: 25083092 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9178]
- 32 Lai J, Sun HX, Jie YS, Zhang K, Ke WM. Serum HBsAg level and its clinical significance in lamivudine treatment for patients with HBeAg-negative acute-on-chronic liver failure. *Int J Infect Dis* 2014; 22: 78-82 [PMID: 24518440 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.12.018]
- 33 高娜, 吴瑞红, 王晓美, 牛俊奇. HBsAg定量检测对慢性重型乙型肝炎患者预后的预测价值. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 695-699
- 34 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012; 55: 68-76 [PMID: 21858846 DOI: 10.1002/hep.24615]
- 35 Seto WK, Wong DK, Fung J, Hung IF, Fong DY, Yuen JC, Tong T, Lai CL, Yuen MF. A large case-control study on the predictability of hepatitis B surface antigen levels three years before hepatitis B surface antigen seroclearance. *Hepatology* 2012; 56: 812-819 [PMID: 22422518 DOI: 10.1002/hep.25718]
- 36 Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Xie Q, Heathcote EJ, Chan HL, Janssen HL. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013; 58: 872-880 [PMID: 23553752 DOI: 10.1002/hep.26436]
- 37 Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, Simon K, Akarca US, Flisiak R, Verhey E, Van Vuuren AJ, Boucher CA, ter Borg MJ, Janssen HL. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454-461 [PMID: 20683945 DOI: 10.1002/hep.23722]
- 38 Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, Manns MP, Wedemeyer H, Naoumov NV. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010; 52: 1611-1620 [PMID: 20931556 DOI: 10.1002/hep.23905]
- 39 Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012; 143: 629-636.e1 [PMID: 22659218 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.039]
- 40 Chan HL, Ahn SH, Chuang WL, Hui AJ, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Lee CM, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkhatab M, Lin L, Dinh P, Martins EB, Charumorn P. Predictors of clinical response: Results from a large, randomized controlled study with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) plus peginterferon alfa-2A (PEG) combination for chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2015; 62: S251-252

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



## 恶性腹膜间皮瘤的诊断和治疗现状

黄颖秋

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

黄颖秋, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胃肠道动力疾病、消化系统肿瘤及肝硬化的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本述评由黄颖秋独立完成.

通讯作者: 黄颖秋, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科. [huangyingqiu\\_bx@126.com](mailto:huangyingqiu_bx@126.com)  
电话: 024-42215137

收稿日期: 2017-04-19

修回日期: 2017-05-22

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-18

### Recent advances in diagnosis and treatment of malignant peritoneal mesothelioma

Ying-Qiu Huang

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

Correspondence to: Ying-Qiu Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel and Iron (Group), the Fifth Clinical College of China Medical University, 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. [huangyingqiu\\_bx@126.com](mailto:huangyingqiu_bx@126.com)

Received: 2017-04-19

Revised: 2017-05-22

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-18

### Abstract

Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) is a rare malignant neoplasm that arises from

mesothelial cells that line the peritoneal cavity. It is typically associated with exposure to asbestos and has a poor prognosis (average survival time of 6 to 12 mo), presenting huge difficulties in early diagnosis and effective treatment. MPM represents approximately 10% to 15% of all malignant mesothelioma diagnoses. The most common symptoms in MPM patients include abdominal pain, abdominal distension, abdominal mass, ascites, weight loss, fever, and vomiting. Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging, positron emission tomography/CT, serum tumor markers, molecular biomarkers, laparoscopic biopsy, histopathology, cytology, immunohistochemistry, and electron microscopy are often used in diagnosis and follow-up. The therapies for MPM include cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), chemotherapy, radiotherapy, targeted molecular therapy, paclitaxel-loaded pH-responsive expansile nanoparticle targeted therapy, and immunotherapy. Currently, CRS/HIPEC remains the only optimal choice with acknowledged treatment efficiency for advanced MPM patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Malignant peritoneal mesothelioma; Pathogenesis; Diagnosis; Therapy; Cytoreductive surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Huang YQ. Recent advances in diagnosis and treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2329-2340 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2329>

### 背景资料

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是发生于腹膜间皮细胞和间皮下层组织的罕见肿瘤,分为弥漫型和局限型,以前者为主.组织学上又将MPM分为上皮样型、肉瘤样型和混合型,以上皮样型最为多见.流行病学研究显示,接触石棉是MPM的主要致病因素.MPM主要表现为腹痛、腹胀、腹水、腹部包块及肠梗阻等,早期诊断十分困难,预后较差,中位生存期大多不超过1年.随着新的治疗手段的联合应用,生存期有所延长.

### 同行评议者

董卫国, 教授, 武汉大学人民医院消化内科



## 研发前沿

纳米粒子是一种新的药物传输和控释载体, 纳米粒子药物载体与恶性肿瘤靶向在化疗方面的应用, 能够有效提高药物利用率和抗肿瘤活性, 降低不良反应, 进而提高肿瘤化疗效果. 采用紫杉醇膨胀性纳米粒子对MPM动物模型的治疗已取得初步成果, 有望在不久的将来应用于MPM患者的治疗.

## 摘要

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是原发于腹膜间皮细胞的一种罕见恶性肿瘤, 通常与接触石棉有关, 预后不良, 平均生存期6-12 mo, 早期诊断和有效治疗十分困难. MPM大约占全部恶性间皮瘤的10%-15%. 其主要症状为腹痛、腹胀、腹部包块、腹水、体质量减轻、发热和呕吐等. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像、正电子发射计算机断层扫描/CT、血清肿瘤标志物、分子生物标志物、腹腔镜活检、组织病理学、细胞学、免疫组织化学以及电子显微镜技术已被用于MPM的诊断和随访. 此外, 本文还重点阐述了MPM的治疗进展, 包括细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗、pH敏感的紫杉醇膨胀性纳米粒子靶向治疗、免疫治疗等. 目前, CRS/HIPEC仍是治疗晚期MPM患者的唯一有效方法.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 恶性腹膜间皮瘤; 发病机制; 诊断; 治疗; 细胞减灭术; 腹腔热灌注化疗

**核心提要:** 恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是原发于腹膜间皮细胞的罕见恶性肿瘤, 本文结合大量国外文献重点阐述了MPM的发病机制、诊断、细胞减灭术/腹腔热灌注联合治疗、化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗、纳米粒子靶向治疗、免疫治疗以及预后等最新进展.

黄颖秋. 恶性腹膜间皮瘤的诊断和治疗现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2329-2340 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2329>

## 0 引言

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)又称原发性腹膜间皮瘤, 是起源于腹膜上皮和间皮组织的一种罕见的进展性恶性肿瘤, 分为弥漫型和局限型2种类型, 以前者较为多见<sup>[1]</sup>. MPM约占所有间皮瘤的10%-15%, 年发病率约为1-2/100万, 常侵及

腹部器官, 晚期症状包括腹胀、恶心、呕吐、肠梗阻等<sup>[2]</sup>, 预后不良, 多数患者在诊断后1年内死亡, 潜伏期可长达20-40年<sup>[3,4]</sup>, 最长可达71年<sup>[4]</sup>. MPM与职业或环境中吸入石棉纤维和其他细长矿物颗粒(elongate mineral particles, EMPs)密切相关<sup>[4,5]</sup>, 平均发病年龄78岁, 中位生存期8 mo(1-69 mo)<sup>[5]</sup>. 接触石棉已成为MPM的主要致病因素. 有研究<sup>[6]</sup>显示, 作为人均石棉消耗率最高的国家之一, 最近27年间, 澳大利亚已诊断MPM 640例. 近年来MPM的发病率及死亡率呈明显增加趋势<sup>[4-6]</sup>. 本文就MPM的诊断和治疗现状概述如下.

## 1 病因和发病机制

多项流行病学研究<sup>[4-10]</sup>显示, 接触石棉是导致MPM的主要致病因素, 大约60%的MPM病例被认为可能与职业环境中接触石棉有关, 而大约84%的MPM病例被认为可能与非职业性接触石棉有关<sup>[7]</sup>, 前者主要发生于男性<sup>[8]</sup>, 后者则主要发生于女性<sup>[8,9]</sup>. 此外, 与石棉相似的其他EMPs纤维也可能是MPM的诱发因素<sup>[5]</sup>. MPM的发病机制目前仍不十分清楚<sup>[11-13]</sup>. 某些抑癌基因的突变以及经典信号通路的激活在MPM的发病机制中可能发挥重要作用<sup>[11-16]</sup>. 分子遗传学分析显示, 细胞周期素依赖性激酶抑制基因(cyclin dependent kinase inhibitor 2A, *CDKN2A*)/可变速框基因(alternative reading frame, *ARF*)、神经纤维瘤病2型基因(neurofibromatosis type 2, *NF2*)以及BRCA1相关蛋白1基因(BRCA1-associated protein-1, *BAP1*)的突变是MPM细胞中被检测到的最常见的肿瘤抑制基因突变, 这几个关键基因的变异与MPM的发生、发展密切相关<sup>[11]</sup>. 此外, *SETD2*基因和*DDX3X*基因突变也被证实与MPM发病密切相关<sup>[12]</sup>. 某些抑癌基因的变异以及细胞信号通路的激活还可能影响MPM的预后<sup>[13]</sup>. Singhi等<sup>[13]</sup>研究发现, *CDKN2A*基因纯合子缺失或*NF2*基因半合子丢失与MPM无进展生存期及总生存期缩短密切相关. *NF2*基因编码的Merlin蛋白通过调节包括Hippo和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径的多种细胞信号级联, 以调节细胞增殖和生长<sup>[11]</sup>. *BAP1*基因编码的泛素分解酶通过调节细胞周期、细胞分化、转录以及DNA损伤反应等关键细胞通路<sup>[14]</sup>, 参

与组蛋白修饰和基因表达调控<sup>[11]</sup>. Hama等<sup>[15]</sup>研究发现, *KAZALDI*基因的DNA高度甲基化在肉瘤型MPM的发病中可能发挥重要作用. 磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)参与细胞生长、增殖、迁移、存活和血管生成等多种细胞功能的调控, PI3K/mTOR信号通路激活不仅与肿瘤的发生发展密切相关, 而且可能影响其预后<sup>[16]</sup>. Varghese等<sup>[16]</sup>研究显示, PI3K/mTOR信号通路激活与MPM的生存期缩短密切相关. 另外, 雌性激素也可能与MPM的预后有关<sup>[17]</sup>. Huang等<sup>[17]</sup>研究发现, 女性MPM患者的生存期显著高于男性, 而绝经后女性MPM患者的生存期却与男性相似, 提示较好的生存期可能与女性体内较高水平的雌二醇和孕酮有关. 进一步研究<sup>[18]</sup>发现, 雌二醇受体 $\beta$ (oestrogen receptor- $\beta$ , ER- $\beta$ )表达于细胞核者预后较好, 而表达于细胞质者预后较差, 这可能与ER- $\beta$ 触发细胞内肿瘤发生的分子机制有关. 此外, 免疫系统通过氧化剂和细胞因子产物的失衡、间皮细胞DNA的损伤、肿瘤血管形成的促进以及免疫抑制等相关机制, 参与MPM的发生、发展和转移<sup>[19]</sup>.

## 2 临床特征

MPM起病隐匿, 临床表现多种多样, 无特异性, 早期诊断十分困难, 预后极差<sup>[20-22]</sup>. 腹痛、腹水、腹部肿块、无力、体质减轻、厌食、发热、腹泻、呕吐、不完全性肠梗阻是MPM最常见的临床表现<sup>[20,21]</sup>. Eltabbakh等<sup>[22]</sup>对15例MPM回顾性研究显示, 腹痛约占40%、腹水占60%, 腹部或盆腔肿块占93%, 腹胀约占73%, 血小板增多占27%, 静脉血栓栓塞症占20%. MPM常伴有血小板增多, 有时还伴发其他肿瘤, 使诊断面临困难<sup>[20]</sup>. Manzini等<sup>[20]</sup>对81例MPM观察发现, 59例伴有血小板增多, 2例伴有结肠直肠癌, 其他则分别伴有颊癌、甲状腺癌、舌癌、膀胱癌、睾丸精原细胞瘤等. 一些散在的病例报告也证实, MPM偶尔伴有其他肿瘤或疾病, 这会使临床表现更为复杂, 无疑增加了诊断难度. Vanni等<sup>[23]</sup>通过全外显子组测序发现1例MPM、肺腺癌、肺鳞状细胞癌的3重癌病例. Candura等<sup>[24]</sup>报道1例MPM伴发肾细胞癌的病例. Chao等<sup>[25]</sup>发现1例MPM合并子宫内膜癌病例. Uemoto等<sup>[26]</sup>报告1例MPM合并肝细胞癌病例. 此外, MPM还可合并包裹性腹

膜硬化症<sup>[27]</sup>、子宫颈涂片砂粒体型钙化<sup>[28]</sup>、肺结核<sup>[29]</sup>等疾病而表现出相应的临床症状. MPM大多为弥漫型病例, 侵及全部或部分腹膜, 具有沿腹膜浆膜层和间皮下组织扩散的特性, 很少直接侵及脏器, 少数MPM病例可经血液或淋巴途径转移至远隔器官、组织或淋巴结而以相应的首发症状为临床表现入院<sup>[20-22]</sup>, 如转移至舌<sup>[30]</sup>、胸<sup>[31]</sup>、胃<sup>[32]</sup>、肝<sup>[33]</sup>、脐<sup>[34]</sup>、皮下组织<sup>[35]</sup>、锁骨上淋巴结<sup>[36]</sup>、胸骨旁淋巴结<sup>[37]</sup>等. 此外, 根据其临床表现, MPM通常被分为3种类型: 经典型(腹痛、腹胀、腹水、腹部肿块); 外科型(绞窄疝、肠梗阻); 内科型(腹痛、腹泻、体质减轻、发热)<sup>[21]</sup>. De Pangher Manzini等<sup>[21]</sup>对15例MPM研究发现, 经典型约占40%(6/15), 外科型约占33%(5/15), 内科型约占27%(4/15).

## 3 血清肿瘤标志物

尽管目前MPM尚无敏感和特异的血清肿瘤标志物, 但多数MPM患者被证实其血清糖类抗原CA-125显著升高<sup>[22,38]</sup>. CA-125通常被作为卵巢癌的首选肿瘤标志物, 但也见于非妇科肿瘤和少数良性疾病患者<sup>[38]</sup>. Eltabbakh等<sup>[22]</sup>对15例MPM患者观察发现, 血清CA-125升高者达100%. Kebapci等<sup>[38]</sup>对11例MPM回顾性研究也显示, 血清CA-125的均值高达230 U/mL, 显著高于正常值的1.2-32 U/mL, 故血清CA-125可作为MPM的一种潜在肿瘤标志物. Hotta等<sup>[39]</sup>研究证实, 血清透明质酸水平升高与MPM的瘤体大小密切相关, 并可作为MPM的随访标志物. Tabata等<sup>[40,41]</sup>研究发现, 硫氧还蛋白-1(Thioredoxin-1, TRX1)<sup>[40]</sup>、高迁移率族蛋白B1(high-mobility group box 1, HMGB1)<sup>[41]</sup>在MPM患者的血清中均显著升高, 因此TRX1和HMGB1可作为MPM的诊断标志物. 此外, 血管生成素-1<sup>[42]</sup>、II型肺泡细胞表面抗原(krebs von den lungen-6, KL-6)<sup>[43]</sup>在MPM患者的血清中均显著升高, 因此2者可作为其潜在的肿瘤标志物.

## 4 影像学特征

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography)/CT等影像学特征有助于MPM的诊断和鉴别诊断<sup>[44-50]</sup>. Haliloglu

**□ 相关报道**  
2012年, 国际间皮瘤学会发表了“恶性间皮瘤病理诊断指南-2012年国际间皮瘤学会共同声明更新”一文, 对于规范MPM的病理诊断具有重要指导意义.

### 创新盘点

本文结合大量最新国外文献, 全面系统地阐述了MPM的发病机制、血清学标记物、细胞分子标记物、临床特征、影像学特征、组织学特征、细胞学特征、电子显微镜特征、诊断、治疗以及预后的最新研究进展, 提供了大量有价值的信息.

等<sup>[44]</sup>观察发现, 脂肪饱和T2加权MRI有助于确定MPM患者的腹膜肿瘤浸润. 1例以腹部巨大肿块为临床表现的MPM患者的MRI显示, 腹前壁内巨大软组织肿块, 网膜受累, T1加权像肿块呈中等信号密度, 而T2加权像则呈低信号<sup>[45]</sup>. MPM的典型CT特征为腹膜不规则增厚、大网膜呈饼状受累、肠系膜密度增高、腹部脏器浸润、心膈膜区淋巴结肿大、肠壁黏连固定<sup>[46,47]</sup>、腹膜多结节样病变、肠系膜增厚<sup>[48]</sup>. 此外, 45%的MPM患者CT扫描可见胸膜斑<sup>[48]</sup>. 依据CT的扫描特点, MPM不仅应与结核性腹膜炎和腹膜转移癌鉴别<sup>[46,47]</sup>, 而且对于侵及肝脏的MPM还应与原发性肝脏间皮瘤鉴别<sup>[49]</sup>. CT扫描显示光滑的腹膜增厚、胸腔积液、腹膜外结核者则倾向于结核性腹膜炎诊断<sup>[46]</sup>, 而CT扫描显示腹膜及大网膜结节状改变、明显强化、腹膜后淋巴结肿大融合以及远隔淋巴结转移者则更倾向于腹膜转移癌诊断<sup>[47]</sup>. MPM侵及肝脏的CT表现为肿块沿包膜在肝内生长或突破肝包膜向外浸润, 而原发性肝脏间皮瘤的CT表现则为肝脏的不均质实性团块<sup>[49]</sup>. 根据CT扫描的影像学特征, MPM通常被分为3种类型<sup>[48]</sup>: (1)湿型, 主要表现为腹膜弥漫性小结节, 腹水, 肠梗阻; (2)干型, 主要表现为腹腔内单发或多发的较大肿块, 无腹水; (3)混合型, 同时兼有上述2种CT的影像学特征. PET/CT在MPM的诊断和鉴别诊断中可能有一定价值<sup>[50]</sup>. Claimon等<sup>[50]</sup>发现, 18F-FDG正电子发射计算机断层扫描有助于确诊酷似腹膜转移癌的MPM. 此外, 超声内镜引导下的细针穿刺活检(endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration, EUS-FNA)也有助于MPM的诊断<sup>[51]</sup>.

## 5 组织学特征

2012年, 国际间皮瘤小组(International Mesothelioma Interest Group, IMIG)对2009年版“恶性间皮瘤病理诊断指南”进行了补充和完善, 新的共识意见<sup>[52]</sup>如下: MPM在组织学上分为上皮样型、肉瘤样型和混合型(双相型)3种亚型. 上皮样型约占94%(46/49)<sup>[53]</sup>, 肉瘤样型约占4%(2/49)<sup>[53]</sup>或6%(15/248)<sup>[54]</sup>. 上皮样型的组织学结构包括管状乳头状、微乳头状、梁柱状、腺泡状、腺瘤样、实体状、透明细胞样、蜕膜样、腺囊性、印戒细胞型、小细胞

型、横纹肌样型、多形性<sup>[52]</sup>, 肉瘤样型的组织学结构包括普通型、梭形细胞、促结缔组织增生性、异源性分化(骨肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤等)、淋巴组织细胞样型<sup>[52]</sup>; 混合型的组织学结构同时兼具上皮样型和肉瘤样型两种成分, 有双相分化特征, 并有2种成分过渡<sup>[52]</sup>. 此外, MPM应与反应性间皮增生(reactive mesothelial hyperplasia, RMH)鉴别, 2者的组织学鉴别要点如下<sup>[52]</sup>: MPM间质浸润明显, 间质中可见高度密集的细胞分布, 复杂的乳头状结构, 被覆细胞管状排列, 周围多被间质包绕, 常见坏死组织, 无明显炎症反应, 可见膨胀性的瘤结节, 细胞排列紊乱, 免疫组织化学标记的上皮细胞膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)(+)<sup>[52]</sup>、p53蛋白(+)<sup>[52]</sup>、葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporters-1, GLUT-1)(+)<sup>[52]</sup>、胰岛素样生长因子II mRNA结合蛋白3(insulin like growth factor-II mRNA binding protein3, IMP3)(+)<sup>[52]</sup>、KL-6(+)<sup>[43]</sup>、结蛋白(Desmin)(-)<sup>[52]</sup>, RMH无间质浸润, 密集排列的细胞位于间皮或腹膜腔表面, 而非间质中, 简单的乳头状结构, 被覆单层细胞, 呈松散的小片状排列, 周围无间质包绕, 常伴有炎症反应, 免疫组织化学标记的EMA(-)<sup>[52]</sup>、p53(-)<sup>[52]</sup>、GLUT-1(-)<sup>[52]</sup>、IMP3(-)<sup>[52]</sup>、Desmin(+)<sup>[52]</sup>. MPM最常见的基因改变是9p21位点的纯合性缺失, 细胞学检测p16FISH的敏感性为56%-79%, 阳性预测值100%, 比免疫组化GLUT-1标记的敏感性和特异性更高<sup>[52]</sup>. MPM应与原发性腹膜浆液性癌(primary peritoneal serous carcinoma, PPSC)鉴别<sup>[55]</sup>. 2者的组织学鉴别要点如下: 100%的PPSC患者其免疫组织化学标记的BerEP4(+), Claudin-4(+), PAX8(+), 其特异性分别为100%、95%和95%, 而MPM则均显示(-)<sup>[55]</sup>; 91%的MPM患者其免疫组织化学标记的钙网膜蛋白(Calretinin)(+), 而PPSC则为(-), 特异性为100%<sup>[55]</sup>. Nakamura等<sup>[56]</sup>研究发现, PAX8(-)可能是区别MPM与PPSC或卵巢癌(ovarian carcinoma, OC)的一个有用的诊断标志物. 此外, 免疫组织化学标记的EMA、IMP3、GLUT-1在MPM患者的敏感性分别为68%、64%和50%, 特异性均较高, 荧光原位杂交分析显示, 大约85%(11/13)的MPM患者9p21位点的纯合性缺失, 而RMH则皆为阴性, 以此MPM可与RMH鉴别<sup>[55]</sup>. 基于其敏感性和特异



性, Calretinin、细胞角蛋白、Wilms肿瘤基因-1、D2-40被视为MPM的较好阳性标志物, 而MOC-31、BerEP4、CEA、BG8、p63则被视为鳞状细胞癌的较好阳性标志物, 这些有助于2者的鉴别<sup>[52]</sup>.

## 6 细胞学特征

上皮样型MPM常伴有大量的腹腔积液, 这有利于开展腹水中的细胞学检测, 细胞学诊断的灵敏性大约为32%-76%, 肉瘤样型MPM一般无腹腔积液, 其细胞学检测则往往依赖于EUS-FNA<sup>[52]</sup>. 上皮样型MPM的细胞学特征为外形呈浆果样的较大细胞团或成簇状的细胞团, 可见多核细胞及核异型性, 多数MPM细胞直径不仅大于一般的间皮细胞, 而且其胞质、核及核仁也明显增大<sup>[52]</sup>. 透明细胞上皮样型MPM罕见, 其特征为大量富含透明细胞质的非典型细胞<sup>[57]</sup>. 蜕膜样上皮样型MPM也非常罕见, 其细胞学特征为多角形细胞呈小梁状排列和含有小囊腔的巢状结构, 偶有槽形核和小核仁<sup>[58]</sup>. 此外, 细胞核分级和有丝分裂水平可能与上皮样型MPM的预后密切相关<sup>[59]</sup>. Valente等<sup>[59]</sup>证实, 低级别MPM与高级别MPM的总体生存期和5年生存率均有显著差异( $P = 0.002$ ).

## 7 细胞分子标记物

9p21位点纯合子缺失是MPM最常见的基因突变. 涉及*CDKN2A(p16INK4a)*、*CDKN2A(p14ARF)*、*CDKN2B(p15INK4b)*、甲硫腺苷磷酸化酶等基因<sup>[52]</sup>. Kawai等<sup>[55]</sup>研究显示, 大约85%(11/13)的MPM患者9p21位点纯合子缺失, 而11例RMH患者则皆为阴性, 提示9p21位点纯合子缺失可能有助于MPM与RMH鉴别. 大约25%的MPM患者存在*p16/CDKN2A*基因缺失<sup>[52]</sup>. Ito等<sup>[60]</sup>发现, 约47.4%(9/19)的MPM患者*p16/CDKN2A*纯合子缺失, 敏感性为32%, 特异性100%, 而全部RMH和上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)病例则均无*p16/CDKN2A*纯合子缺失, 以此可与RMH及EOC鉴别. *p16/CDKN2A*基因纯合子缺失不仅用于MPM诊断, 而且还可用于评估MPM的预后<sup>[52]</sup>. 目前认为, *p16*基因纯合子缺失对MPM的特异性为100%<sup>[60,61]</sup>. Dominiak等<sup>[58]</sup>采用分析细胞遗传学研究显示, 蜕膜样上皮样型MPM患者的12p、1q、16p染色体平衡易位. Teixeira

等<sup>[62]</sup>发现, MPM存在t(3;3)(p14;q29)染色体平衡易位. 这2项分子细胞遗传学研究<sup>[58,62]</sup>表明, 不同MPM组织学亚型之间并无密切的相关性, 提示MPM存在染色体异常的复杂性和异质性, 这可能是导致多个抑癌基因失活的主要原因.

## 8 电子显微镜特征

2012年版IMIG的诊断共识意见强调了电子显微镜对MPM诊断的重要性, 目前MPM尚无单一的超微结构特征, 而是几个超微结构特征的组合用于MPM的诊断<sup>[52]</sup>. 电子显微镜的超微结构特征有助于上皮样型MPM与腺癌鉴别<sup>[52]</sup>. 上皮样型MPM的主要特征包括瘤细胞表面不含多糖-蛋白质复合物的细长刷状微绒毛、细胞核周围的成束张力微丝、细胞外基板的存在、细长的细胞桥粒<sup>[52,57,58]</sup>, 腺癌的主要特征为细胞表面含有多糖-蛋白质复合物的短棒状微绒毛<sup>[52]</sup>, 而肉瘤样型MPM在很大程度上并无特异性的超微结构特征, 因此电子显微镜对其诊断价值不大<sup>[52]</sup>. 当免疫组织化学结果模棱两可时, 电子显微镜对进一步确定上皮样型MPM抑或是腺癌的诊断是十分必要的<sup>[52]</sup>.

## 9 诊断

对于出现腹胀、腹痛、腹部肿块、腹水及体质量减轻等症状和体征, CT或MRI显示为弥漫性网膜肿块、肠系膜结节或结节样包块、腹膜弥漫性或局限性增厚的患者, 应高度怀疑有MPM的可能<sup>[63]</sup>. MPM的确定诊断有赖于CT引导下的腹膜活检、腹腔镜或手术探查活检、组织形态学检查以及恰当的免疫组织化学染色, 其中后者对MPM的诊断尤为重要<sup>[63]</sup>. 2012年, IMIG建议, MPM的病理学诊断不仅应基于确切的组织形态学特征, 也应基于恰当的免疫组织化学染色<sup>[52]</sup>. 建议使用2个或2个以上的间皮瘤免疫组织化学标记来建立MPM诊断<sup>[52,63]</sup>. MPM细胞分子生物学技术的广泛应用有助于特殊MPM病例的诊断<sup>[52,55,58,60,61]</sup>. 电子显微镜的应用对于特殊的MPM病例也有重要的诊断价值<sup>[52,57,58]</sup>. 总之, 对于少数疑难MPM病例, 应综合考虑临床、影像、细胞分子标记、病理形态学以及免疫组织化学特征进行诊断<sup>[52]</sup>. 通常只有很少的MPM患者是通过腹水中查到恶性间皮瘤细胞而得以诊断<sup>[63]</sup>. CT扫描不仅能评估疾病程度和协助治疗计划, 而且也有助于

### 应用要点

本文结合大量最新国外文献, 重点阐述了MPM的诊断、肿瘤细胞减灭术/腹腔热灌注化疗联合治疗、化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗、纳米粒子靶向治疗、生物免疫治疗等最新研究进展, 对于临床工作具有重要指导意义.

# ■名词解释

腹膜间皮瘤(PM): 是原发于腹膜上皮和间皮组织的罕见肿瘤, 组织病理学将其分为腹膜腺瘤样间皮瘤、腹膜囊性间皮瘤和恶性腹膜间皮瘤, 前2者属于良性肿瘤, 后者属于恶性肿瘤。

MPM与结核性腹膜炎以及胃癌、胰腺癌、结肠癌和卵巢癌等其他恶性肿瘤导致的腹膜转移进行鉴别<sup>[46,47,63]</sup>。此外, CT还有助于侵及肝脏的MPM与原发性肝脏恶性间皮瘤的鉴别<sup>[49,64]</sup>。目前, PET/CT在MPM早期诊断或分期中的价值尚不十分确切<sup>[63]</sup>。

## 10 治疗

姑息减瘤手术、腹腔内化疗、全身化疗等较早应用的治疗方案使MPM的中位生存期仅大约升至1年<sup>[65]</sup>。而肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)这一全新的治疗方案则使MPM的中位生存期显著升至2.5-9.0年<sup>[65]</sup>。此外, Yan等<sup>[66]</sup>以腹膜癌扩散指数(peritoneal cancer index, PCI)为基础, 前瞻性收集了294例MPM的完整数据, 首次创建了与MPM相关的TNM分期系统, 并详细制定了MPM的I、II、III期临床分期, 对于规范和指导MPM的治疗以及预后评估均有十分重要的价值。目前, CRS/HIPEC联合治疗仍为MPM的首选治疗方案。

**10.1 CRS/HIPEC联合治疗** CRS/HIPEC作为治疗MPM的有效措施已引起了广泛关注<sup>[67-71]</sup>。由于MPM的腹膜局限性和低转移率, CRS/HIPEC作为局部根治性手术已使MPM的5年总体生存率达到29%-63%<sup>[67]</sup>。这种局部治疗可最大限度地分离黏连脏器和切除肿块, 并使残余的微小瘤体更容易被局部化疗药物杀灭<sup>[67]</sup>。业已证实, CRS/HIPEC(使用顺铂和阿霉素)治疗MPM有显著的生存优势<sup>[67]</sup>。Sugarbaker等<sup>[68]</sup>发现, CRS/HIPEC联合治疗不仅可以使MPM的中位生存期达到3-5年, 甚至可以长期无进展生存并缓解症状。Aydin等<sup>[69]</sup>对CRS/HIPEC治疗的23例MPM单变量分析显示, 细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CC)不仅是唯一重要的预后因素, 而且也是长期生存的最重要预后因素。Helm等<sup>[70]</sup>对CRS/HIPEC治疗的1047例MPM患者进行Meta分析发现, PCI中位评分为19(16-23), CC 0-1分的MPM患者为67%(46%-93%), 1、3和5年生存率分别为84%、59%和42%。Alexander等<sup>[71]</sup>对CRS/HIPEC治疗的211例MPM研究发现, 与生存期相关的因素包括年龄、肿块完整切除或接近完整切除、肿瘤组织学分级以及HIPEC(采

用顺铂)。与丝裂霉素C比较, 顺铂不仅与改善MPM的生存期独立相关, 而且更加安全有效。Li等<sup>[72]</sup>对CRS/HIPEC治疗的100例MPM多变量分析发现, 次优切除术(CCR>1)、高肿瘤负荷(PCI>20)、术前血小板数增多( $>367000/\text{mm}^3$ )与总体生存期(overall survival, OS)缩短独立相关( $P<0.05$ )。血小板增多者的平均OS较血小板正常者明显缩短( $P<0.001$ ), 前者的术后病灶残留也显著大于后者( $P=0.008$ ), 提示术前血小板增多与预后不良有关, 对于MPM患者选择CRS/HIPEC治疗时应给予考虑<sup>[72]</sup>。尽管该治疗为MPM的首选方案, 但CRS/HIPEC的并发症发生率约为30%-46%<sup>[65]</sup>。

**10.2 化学治疗** 对于不能根治性手术的MPM患者应采取姑息性的单独化疗<sup>[67]</sup>。目前MPM最有前途的非手术方法是抗叶酸制剂(培美曲塞、雷替曲塞)与铂类制剂(顺铂)的联合化疗, 可使中位生存期达12-14 mo<sup>[67]</sup>。过去20年间, 针对CRS术后的辅助化疗方案有3种<sup>[73]</sup>:(1)CRS围手术期阿霉素+顺铂HIPEC治疗;(2)CRS术后第5天, 紫杉醇术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC);(3)首先进行HIPEC, 然后进行EPIC, 之后长期进行腹腔内注射(intraperitoneal, IP)紫杉醇或IP培美曲塞+静脉注射顺铂作为一种辅助性常温下腹腔化疗(normothermic intraperitoneal chemotherapy, NIPEC)<sup>[73]</sup>。Sugarbaker等<sup>[73]</sup>采用上述3种治疗方案对MPM研究发现, 42例接受CRS/HIPEC治疗的5年生存率为44%, 58例接受EPIC/HIPEC治疗的5年生存率为52%, 29例接受HIPEC/EPIC/NIPEC治疗的5年生存率为75%( $P=0.0374$ )。此研究表明, 长期局部化疗可明显改善MPM患者的生存期。Kepenekian等<sup>[74]</sup>对126例接受CRS/HIPEC治疗的MPM患者, 根据围手术期的治疗情况依次将其分为新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NA)组、辅助化疗(adjuvant chemotherapy, ADJ)组、围手术期化疗(perioperative chemotherapy, PO)组、无化疗(no chemotherapy, NoC)组。MPM的5年OS分别为NA组40%、ADJ组67%、PO组62%、NoC组56%( $P=0.049$ )<sup>[74]</sup>。其主要并发症发生率分别为NA组41%、ADJ组45%、PO组35%、NoC组41%( $P=0.299$ )<sup>[74]</sup>。此研究表明, 辅助化疗对接受CRS/HIPEC治疗的MPM患者可能会延迟复发并提高其生存率, 而新辅助化疗则可能对

其生存率产生负面影响. Demiroglu-Zergeroglu等<sup>[75]</sup>研究显示, 槲皮素或槲皮素+顺铂能调节细胞周期蛋白基因、细胞周期蛋白依赖性激酶以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的表达. 除参与氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路的这些基因外, p38和MAPK/ERK信号通路也被上调<sup>[75]</sup>. 此外, 槲皮素+顺铂能增加p38和JNK磷酸化水平, 而降低ERK磷酸化水平<sup>[75]</sup>. 此研究<sup>[75]</sup>揭示了槲皮素单独或联合顺铂对MPM细胞的潜在抗癌机制.

**10.3 放射治疗** 放射治疗对MPM患者的疗效尚不明确, 仅被用作其他多种治疗方法的辅助手段, 以达到对MPM患者病情更为积极有效的控制, 主要用于CRS残留病灶或无法手术患者的全腹或局部照射<sup>[76]</sup>. Hesdorffer等<sup>[77]</sup>对27例减瘤术后的MPM患者首先采取各自4个疗程的顺铂和阿霉素腹腔内交替注射, 然后采取4个剂量的 $\gamma$ 干扰素腹腔内注射, 之后2次切除腹腔残留包块联合腹腔内热灌注丝裂霉素和顺铂治疗, 最后采取全腹放射治疗的序贯疗法. 其3年生存率为67%<sup>[77]</sup>.

**10.4 分子靶向治疗** 近年来, 随着人们对分子靶点认识的不断加强, 对MPM患者开展分子靶向治疗的兴趣日益浓厚<sup>[65,78]</sup>. Merlin蛋白是NF2基因产物, 在调控细胞运动、增殖中起重要作用, 他的缺失可诱发多种恶性肿瘤的发生<sup>[78]</sup>. 黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一类胞质非受体蛋白酪氨酸激酶, 在细胞信号转导中十分重要<sup>[78]</sup>. 目前证据<sup>[78]</sup>显示, 抑制Merlin蛋白缺失以及抑制Pi3K/mTOR、FAK等信号通路可能是最有前途的靶向治疗. 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, SIP)作为细胞膜鞘磷脂的代谢产物之一, 在包括MPM在内的多种恶性肿瘤的形成、转化和进展中可能起重要作用, 而鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1, SphK1)就是调节SIP生成的新靶点<sup>[65]</sup>. 特异性SphK抑制剂对MPM的作用效果仍有待于进一步研究<sup>[65]</sup>. 核输出蛋白1(exportin1, XPO1)/CRM1是最重要的出核转运蛋白, 负责多种蛋白和RNAs的出核转运. 选择性核输出抑制剂(selective inhibitor of nuclear export, SINE)介导的XPO1/CRM1抑制剂能通过抑制肿瘤细胞核中的蛋白质, 激活肿瘤抑制因子杀死肿瘤细胞<sup>[79]</sup>. De Cesare等<sup>[79]</sup>研究发现, SINE1介导的XPO1/CRM1抑制剂通过干扰生存素在细胞内

的分布和功能对弥漫性MPM的临床前模型有显著功效. 提示, SINE1介导的XPO1/CRM1抑制剂可作为MPM一种新的治疗选择.

**10.5 纳米粒子靶向治疗** 纳米粒子作为一种新的药物传输和控释载体, 是一种微观的胶质体系, 将化疗药物连结在纳米粒子上可以使其在肿瘤组织中的分布得到有效控制, 从而增加药物的抗肿瘤功效, 减小不良反应, 促进治疗成功<sup>[80]</sup>. Liu等<sup>[80]</sup>采用pH敏感的紫杉醇膨胀性纳米粒子(paclitaxel-loaded pH-responsive expansile nanoparticle, PTX-eNP)对MPM动物治疗发现, 腹腔注射后, PTX-eNP迅速并特异性的定位于肿瘤部位, 肿瘤细胞PTX-eNP摄取率的数量级显著快于非肿瘤细胞, 随后在自噬体积累并中断自噬体运输, 从而延长PTX-eNP在细胞内的存留. 这些联合作用的净效应表现为PTX-eNP注射4 h内即迅速定位于腹膜肿瘤并在瘤体持续存留长达14 d以上<sup>[80]</sup>. 此外, 肿瘤高特异性PTX-eNPs注射导致的肿瘤内传输药物浓度较单独注射PTX高出100倍以上, 且至少维持7 d<sup>[80]</sup>. 采用PTX-eNPs治疗的MPM动物总体生存期较等剂量PTX治疗或对PTX-eNPs治疗无反应的MPM动物高出2倍<sup>[80]</sup>.

**10.6 生物免疫治疗** 细胞免疫在机体对恶性间皮瘤的免疫应答中可能发挥重要作用. 细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)通过抑制T细胞激活, 参与免疫反应的负调节<sup>[81]</sup>. 因此通过单克隆抗体阻断CTLA-4可刺激免疫细胞大量增殖, 从而加强对恶性间皮瘤的免疫应答<sup>[81]</sup>. Calabrò等<sup>[82]</sup>对29例化疗耐药的恶性间皮瘤患者采用加强剂量的CTLA-4抑制剂(tremelimumab)单臂、开放标签的II期临床研究发现, tremelimumab对进展期恶性间皮瘤患者安全有效. 但Guazzelli等<sup>[81]</sup>认为, tremelimumab在对571例恶性间皮瘤患者参与的随机、双盲、安慰剂对照的2b临床试验中并未显示出生物学和临床活性. 因此, 对于MPM的免疫治疗在很大程度上仍存在问题 and 缺乏证据支持, 相关的研究仍有待于进一步加强.

## 11 预后

MPM总体预后不良, 大多数患者在诊断后1年内死亡<sup>[3,4]</sup>. MPM与胃肠道和盆腔脏器黏连导致肠梗阻以及并发大量腹水是其死亡原因<sup>[2-4]</sup>.

**□ 同行评价**  
本文在大量相关文献的基础之上, 综述了恶性腹膜间皮瘤的发病机制、诊断、治疗及预后等, 内容丰富充实, 具有重要临床指导意义.



CRS/HIPEC联合治疗使MPM的中位生存期显著升高, 预后明显改善<sup>[65,67-71]</sup>. 女性MPM患者的预后普遍好于男性, 提示雌激素受体可能与MPM预后有关<sup>[18]</sup>. 影响MPM的预后因素较多. Kaya等<sup>[83]</sup>对35例MPM患者的回顾性研究发现, 年龄>60岁、暴露于石棉>20年、美国东部肿瘤协作组体能状况评分为3分的MPM患者预后很差. Krasinskas等<sup>[84]</sup>对84例上皮样MPM患者的细胞形态学生长模式和有丝分离指数研究发现, 实体状MPM患者的OS较管状乳头状及微乳头状MPM的OS明显缩短(分别为29、51、53 mo,  $P=0.053$ ), 有丝分裂指数升高(>5/50高倍视野)与OS减少显著相关( $P<0.03$ ). Ki67是一种参与细胞增殖调控的核蛋白, 其功能与有丝分裂密切相关. Pillai等<sup>[85]</sup>研究显示, Ki67的高度表达与MPM患者的OS缩短显著相关( $P=0.001$ ). 提示, Ki67的高度表达影响MPM患者的预后, 有助于预测各种临床病理类型的生存期.

## 12 结论

MPM是发生于腹膜间皮细胞的恶性肿瘤, 临床极为罕见, 近年来发病率有所增加, 因其临床表现多种多样, 早期诊断十分困难, 治疗效果欠佳, 预后较差. 随着分子生物学、细胞生物学、组织病理学技术的进步, 以及各种新的治疗手段的联合应用, MPM的早期诊断和治疗已取得一些进步. 目前, 分子靶向治疗、生物免疫治疗是研究热点, 多个临床前试验和I期临床试验已经取得令人鼓舞的效果, 有望取得进一步突破, 前景值得期待.

## 13 参考文献

- 1 Magge D, Zenati MS, Austin F, Mavanur A, Sathiah M, Ramalingam L, Jones H, Zureikat AH, Holtzman M, Ahrendt S, Pingpank J, Zeh HJ, Bartlett DL, Choudry HA. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1159-1165 [PMID: 24322529 DOI: 10.1245/s10434-013-3358-y]
- 2 Shavelle R, Vavra-Musser K, Lee J, Brooks J. Life Expectancy in Pleural and Peritoneal Mesothelioma. *Lung Cancer Int* 2017; 2017: 2782590 [PMID: 28239496 DOI: 10.1155/2017/2782590]
- 3 Berry G, Reid A, Aboagye-Sarfo P, de Klerk NH, Olsen NJ, Merler E, Franklin P, Musk AW. Malignant mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom (Western Australia) after more than 50 years follow-up. *Br J Cancer* 2012; 106: 1016-1020 [PMID: 22315054 DOI: 10.1038/bjc.2012.23]
- 4 Mazurek JM, Syamlal G, Wood JM, Hendricks SA, Weston A. Malignant Mesothelioma Mortality - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 214-218 [PMID: 28253224 DOI: 10.15585/mmwr.mm6608a3]
- 5 Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, Dalvi TB, Garabrant DH, Schwartz AG, Gadgeel S. Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol* 2016; 8: 743-750 [PMID: 27822122 DOI: 10.2147/CLEP.S105396]
- 6 Soeberg MJ, Leigh J, Driscoll T, Armstrong B, Young JM, van Zandwijk N. Incidence and survival trends for malignant pleural and peritoneal mesothelioma, Australia, 1982-2009. *Occup Environ Med* 2016; 73: 187-194 [PMID: 26800709 DOI: 10.1136/oemed-2015-103309]
- 7 Soeberg MJ, Leigh J, van Zandwijk N. Malignant mesothelioma in Australia 2015: Current incidence and asbestos exposure trends. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2016;19: 173-189 [PMID: 27705544 DOI: 10.1080/10937404.2016.1194254]
- 8 Mensi C, De Matteis S, Dallari B, Riboldi L, Bertazzi PA, Consonni D. Incidence of mesothelioma in Lombardy, Italy: exposure to asbestos, time patterns and future projections. *Occup Environ Med* 2016; 73: 607-613 [PMID: 27312399 DOI: 10.1136/oemed-2016-103652]
- 9 Gao Z, Hiroshima K, Wu X, Zhang J, Shao D, Shao H, Yang H, Yusa T, Kiyokawa T, Kobayashi M, Shinohara Y, Røe OD, Zhang X, Morinaga K. Asbestos textile production linked to malignant peritoneal and pleural mesothelioma in women: Analysis of 28 cases in Southeast China. *Am J Ind Med* 2015; 58: 1040-1049 [PMID: 26147229 DOI: 10.1002/ajim.22494]
- 10 Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 2012;103: 483-490 [PMID: 22126592 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02165.x]
- 11 Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1413-1419 [PMID: 23677068 DOI: 10.1093/carcin/bgt166]
- 12 Joseph NM, Chen YY, Nasr A, Yeh I, Talevich E, Onodera C, Bastian BC, Rabban JT, Garg K, Zaloudek C, Solomon DA. Genomic profiling of malignant peritoneal mesothelioma reveals recurrent alterations in epigenetic regulatory genes BAP1, SETD2, and DDX3X. *Mod Pathol* 2017; 30: 246-254 [PMID: 27813512 DOI: 10.1038/modpathol.2016.188]
- 13 Singhi AD, Krasinskas AM, Choudry HA, Bartlett DL, Pingpank JF, Zeh HJ, Luvison A, Fuhrer K, Bahary N, Seethala RR, Dacic S. The prognostic significance of BAP1, NF2, and CDKN2A in malignant peritoneal mesothelioma. *Mod Pathol* 2016; 29: 14-24 [PMID: 26493618 DOI: 10.1038/modpathol.2015.121]
- 14 Wang A, Papneja A, Hyrcza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Gene of the month: BAP1. *J Clin Pathol* 2016; 69: 750-753 [PMID: 27235536 DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203866]
- 15 Hama R, Watanabe Y, Shinada K, Yamada Y,

- Ogata Y, Yoshida Y, Tamura T, Hiraishi T, Oikawa R, Sakurai J, Maehata T, Koizumi H, Itoh F. Characterization of DNA hypermethylation in two cases of peritoneal mesothelioma. *Tumour Biol* 2012; 33: 2031-2040 [PMID: 22836805 DOI: 10.1007/s13277-012-0462-8]
- 16 Varghese S, Chen Z, Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Steinberg SM, Wunderlich J, Alexander HR Jr. Activation of the phosphoinositide-3-kinase and mammalian target of rapamycin signaling pathways are associated with shortened survival in patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer* 2011; 117: 361-371 [PMID: 20839315 DOI: 10.1002/cncr.25555]
- 17 Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Morris DL. Effects of sex hormones on survival of peritoneal mesothelioma. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 210 [PMID: 26111523 DOI: 10.1186/s12957-015-0624-4]
- 18 Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Oestrogen receptors are prognostic factors in malignant peritoneal mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 987-994 [PMID: 23463097 DOI: 10.1007/s00432-013-1408-2]
- 19 Izzi V, Masuelli L, Tresoldi I, Foti C, Modesti A, Bei R. Immunity and malignant mesothelioma: from mesothelial cell damage to tumor development and immune response-based therapies. *Cancer Lett* 2012; 322: 18-34 [PMID: 22394996 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.034]
- 20 Manzini Vde P, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, Morelli F, Oniga F, Bearz A, Torri V, Cinquini M. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol* 2010; 21: 348-353 [PMID: 19635740 DOI: 10.1093/annonc/mdp307]
- 21 De Pangher Manzini V. Malignant peritoneal mesothelioma. *Tumori* 2005; 91: 1-5 [PMID: 15849996]
- 22 Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO, Intengen ME. Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol* 1999; 70: 6-12 [PMID: 9989414 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9098(199901)70:1<6::AID-JSO2>3.0.CO;2-X]
- 23 Vanni I, Coco S, Bonfiglio S, Cittaro D, Genova C, Biello F, Mora M, Rossella V, Dal Bello MG, Truini A, Banelli B, Lazarevic D, Alama A, Rijavec E, Barletta G, Grossi F. Whole exome sequencing of independent lung adenocarcinoma, lung squamous cell carcinoma, and malignant peritoneal mesothelioma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5447 [PMID: 27902597 DOI: 10.1097/MD.00000000000005447]
- 24 Candura SM, Boeri R, Teragni C, Chen Y, Scafa F. Renal cell carcinoma and malignant peritoneal mesothelioma after occupational asbestos exposure: case report. *Med Lav* 2016; 107: 172-177 [PMID: 27240221]
- 25 Chao A, Lai CH, Lee YS, Ueng SH, Lin CY, Wang TH. Molecular characteristics of endometrial cancer coexisting with peritoneal malignant mesothelioma in Li-Fraumeni-like syndrome. *BMC Cancer* 2015; 15: 8 [PMID: 25588929 DOI: 10.1186/s12885-015-1010-x]
- 26 Uemoto J, Hoshi N, Hirabayashi K, Hoshi S, Onodera K, Nishi T, Tomikawa M, Igarashi S. Collision tumors of hepatocellular carcinoma and malignant peritoneal mesothelioma. *Med Mol Morphol* 2013; 46: 177-183 [PMID: 23571781 DOI: 10.1007/s00795-013-0041-0]
- 27 Kanai G, Kakuta T, Hirukawa T, Okamatsu C, Fukagawa M. A Case of Encapsulating Peritoneal Sclerosis Complicated by Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Tokai J Exp Clin Med* 2016; 41: 135-138 [PMID: 27628605]
- 28 Tan A, Cohen P, Raoofi M, Tan J, Mesbah Ardakani N, Sterrett G. Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma Presenting with Psammomatous Calcification on a Cervical Smear. *Acta Cytol* 2015; 59: 498-504 [PMID: 26845517 DOI: 10.1159/000443389]
- 29 Kumar P, Chawla K, Khosla P, Jain S. Co-existing tuberculosis and malignant mesothelioma with multiple sites venous thrombosis: a case report. *BMC Res Notes* 2016; 9: 409 [PMID: 27543099 DOI: 10.1186/s13104-016-2215-z]
- 30 Vazquez MV, Selvendran S, Cheluvappa R, McKay MJ. Peritoneal mesothelioma metastasis to the tongue - Comparison with 8 pleural mesothelioma reports with tongue metastases. *Ann Med Surg (Lond)* 2015; 5: 101-105 [PMID: 26900461 DOI: 10.1016/j.amsu.2015.12.059]
- 31 Saraya T, Yokoyama T, Ishii H, Tanaka Y, Tsujimoto N, Ogawa Y, Soharu E, Nakajima A, Inui T, Sayuki H, Fujiwara M, Oka T, Kawachi R, Goya T, Takizawa H, Goto H. A case of malignant peritoneal mesothelioma revealed with limitation of PET-CT in the diagnosis of thoracic metastasis. *J Thorac Dis* 2013; 5: E11-E16 [PMID: 23372960 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.08.19]
- 32 Daniele L, Righi A, Ferraris A, Macri L, Asioli S. Metastasis of malignant peritoneal epithelioid mesothelioma in endoscopic gastric biopsy: a diagnostic pitfall. *Int J Surg Pathol* 2011; 19: 217-219 [PMID: 18794170 DOI: 10.1177/1066896908324257]
- 33 Etoh T, Baba H, Adachi E, Kohnoe S, Seo Y, Saito T, Tomoda H, Fukuda T, Tsukamoto N. A case of liver metastasis of malignant peritoneal mesothelioma successfully treated by surgery. *Oncol Rep* 1997; 4: 803-805 [PMID: 21590144 DOI: 10.3892/or.4.4.803]
- 34 Tsuruya K, Matsushima M, Nakajima T, Fujisawa M, Shirakura K, Igarashi M, Koike J, Suzuki T, Mine T. Malignant peritoneal mesothelioma presenting umbilical hernia and Sister Mary Joseph's nodule. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 407-411 [PMID: 23951397 DOI: 10.4253/wjge.v5.i8.407]
- 35 Pappa L, Machera M, Tsanou E, Damala C, Peschos D, Bafa M, Malamou-Mitsi V. Subcutaneous metastasis of peritoneal mesothelioma diagnosed by fine-needle aspiration. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 247-250 [PMID: 17189990]
- 36 Zannella S, Testi MA, Cattoretti G, Pelosi G, Zucchini N. Peritoneal malignant mesothelioma metastatic to supraclavicular lymph nodes. *Int J Surg Pathol* 2014; 22: 552-554 [PMID: 24474244 DOI: 10.1177/1066896913520037]
- 37 Ito S, Isowa N, Li M, Hasegawa S, Wada H. Parasternal lymph node metastasis of malignant peritoneal mesothelioma: report of a case. *Surg*

- Today 2005; 35: 782-784 [PMID: 16133676 DOI: 10.1007/s00595-005-2991-x]
- 38 Kebapci M, Vardareli E, Adapinar B, Acikalin M. CT findings and serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol* 2003; 13: 2620-2626 [PMID: 14634783 DOI: 10.1007/s00330-003-1851-6]
- 39 Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, Johata K, Sahara M, Naka T, Tanimura H, Tsubota YT. Chemotherapy and serum hyaluronic acid levels in malignant peritoneal mesothelioma. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1073-1083 [PMID: 15239250]
- 40 Tabata C, Terada T, Tabata R, Yamada S, Eguchi R, Fujimori Y, Nakano T. Serum thioredoxin-1 as a diagnostic marker for malignant peritoneal mesothelioma. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: e7-11 [PMID: 22460164 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31824e901b]
- 41 Tabata C, Kanemura S, Tabata R, Masachika E, Shibata E, Otsuki T, Nishizaki T, Nakano T. Serum HMGB1 as a diagnostic marker for malignant peritoneal mesothelioma. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 684-688 [PMID: 23685846 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318297fa65]
- 42 Mikami K, Tabata C, Tabata R, Nogi Y, Terada T, Honda M, Kamiya H, Nishizaki T, Nakano T. Clinical significance of serum angiopoietin-1 in malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer Invest* 2013; 31: 511-515 [PMID: 24010773 DOI: 10.3109/07357907.2013.830734]
- 43 Nahar S, Nakamoto M, Hokama A, Kobashigawa C, Kaida M, Kinjo T, Hirata T, Kinjo N, Saio M, Yoshimi N, Ohtsuki Y, Fujita J. Peritoneal Malignant Mesothelioma with Epithelioid Type, Demonstrating High Serum and Ascitic KL-6 Levels: Immunohistochemical Analyses. *Rare Tumors* 2015; 7: 5947 [PMID: 26500734 DOI: 10.4081/rt.2015.5947]
- 44 Haliloglu M, Hoffer FA, Fletcher BD. Malignant peritoneal mesothelioma in two pediatric patients: MR imaging findings. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 251-255 [PMID: 10789904 DOI: 10.1007/s002470050732]
- 45 Hashim S, Abdullah BJ, Jayaram G. MRI appearances of peritoneal mesothelioma--a case report. *Med J Malaysia* 1999; 54: 358-360 [PMID: 11045063]
- 46 Yin WJ, Zheng GQ, Chen YF, Chen DQ, Sun NN, Yang YX, Sun XY, Kang LQ. CT differentiation of malignant peritoneal mesothelioma and tuberculous peritonitis. *Radiol Med* 2016; 121: 253-260 [PMID: 26661955 DOI: 10.1007/s11547-015-0609-y]
- 47 Liang YF, Zheng GQ, Chen YF, Song H, Yin WJ, Zhang L. CT differentiation of diffuse malignant peritoneal mesothelioma and peritoneal carcinomatosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 709-715 [PMID: 26645426 DOI: 10.1111/jgh.13260]
- 48 Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Anticancer Res* 2016; 36: 1067-1072 [PMID: 26976999]
- 49 Su SS, Zheng GQ, Liu YG, Chen YF, Song ZW, Yu SJ, Sun NN, Yang YX. Malignant Peritoneum Mesothelioma with Hepatic Involvement: A Single Institution Experience in 5 Patients and Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 6242149 [PMID: 27069474 DOI: 10.1155/2016/6242149]
- 50 Claimon A, Bang JI, Cheon GJ, Kim EE, Lee DS. Malignant Peritoneal Mesothelioma Masquerades as Peritoneal Metastasis on (18)F-FDG PET/CT Scans; a Rare Diagnosis that Should Not Be Missed. *Nucl Med Mol Imaging* 2015; 49: 325-328 [PMID: 26550054 DOI: 10.1007/s13139-015-0360-2]
- 51 Mohri D, Nakai Y, Isayama H, Koike K. Malignant peritoneal mesothelioma diagnosed by EUS-guided tissue acquisition. *Endosc Ultrasound* 2015; 4: 353-354 [PMID: 26643708 DOI: 10.4103/2303-9027.170453]
- 52 Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, Borczuk AC, Butnor K, Cagle PT, Chirieac LR, Churg A, Dacic S, Fraire A, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown A, Hammar S, Litzky L, Marchevsky AM, Nicholson AG, Roggli V, Travis WD, Wick M; International Mesothelioma Interest Group. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 647-667 [PMID: 22929121 DOI: 10.5858/arpa.2012-0214-OA]
- 53 Patel NP, Taylor CA, Levine EA, Trupiano JK, Geisinger KR. Cytomorphologic features of primary peritoneal mesothelioma in effusion, washing, and fine-needle aspiration biopsy specimens: examination of 49 cases at one institution, including post-intraperitoneal hyperthermic chemotherapy findings. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 414-422 [PMID: 17709315 DOI: 10.1309/DV1JYBL8LLYYT4J5]
- 54 Pavlisko EN, Roggli VL. Sarcomatoid Peritoneal Mesothelioma: Clinicopathologic Correlation of 13 Cases. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1568-1575 [PMID: 26371785 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000495]
- 55 Kawai T, Tominaga S, Hiroi S, Ogata S, Nakanishi K, Kawahara K, Sonobe H, Hiroshima K. Peritoneal malignant mesothelioma (PMM), and primary peritoneal serous carcinoma (PPSC) and reactive mesothelial hyperplasia (RMH) of the peritoneum. Immunohistochemical and fluorescence in situ hybridisation (FISH) analyses. *J Clin Pathol* 2016; 69: 706-712 [PMID: 26729015 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203211]
- 56 Nakamura K, Nakayama K, Nagaoka R, Nishisako K, Ishikawa M, Katagiri H, Ishibashi T, Sato E, Amano C, Kyo S. The diagnostic utility of PAX8 immunostaining of malignant peritoneal mesothelioma presenting as serous ovarian carcinoma: A single-center report of two cases. *Oncol Lett* 2017; 13: 263-266 [PMID: 28123552 DOI: 10.3892/ol.2016.5444]
- 57 Hayashi H, Kawata T, Shimokawa I. Malignant peritoneal mesothelioma, clear cell variant, in a female and its differentiation from clear cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 580-584 [PMID: 28215643 DOI: 10.1016/j.prp.2016.12.025]
- 58 Dominiak N, Graybill W, Gunning W 3rd, Richardson MS, Spruill LS. Peritoneal Deciduioid Mesothelioma: An Unusual Presentation Complicating an Already Challenging Diagnosis. *Int J Surg Pathol* 2017; 25: 352-356 [PMID: 28112042 DOI: 10.1177/1066896916688084]
- 59 Valente K, Blackham AU, Levine E, Russell G,



- Votanopoulos KI, Stewart JH, Shen P, Geisinger KR, Sirintrapun SJ. A Histomorphologic Grading System That Predicts Overall Survival in Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma With Epithelioid Subtype. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1243-1248 [PMID: 27438989 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000696]
- 60 Ito T, Hamasaki M, Matsumoto S, Hiroshima K, Tsujimura T, Kawai T, Shimao Y, Marutsuka K, Moriguchi S, Maruyama R, Miyamoto S, Nabeshima K. p16/CDKN2A FISH in Differentiation of Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma From Mesothelial Hyperplasia and Epithelial Ovarian Cancer. *Am J Clin Pathol* 2015; 143: 830-838 [PMID: 25972325 DOI: 10.1309/AJCPOATJ9L4GCGDA]
- 61 Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations: Are We There Yet? *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 318-321 [PMID: 26288396 DOI: 10.5858/arpa.2015-0240-SA]
- 62 Teixeira MR, Giercksky KE, Ikonomou IM, Heim S. Translocation (3;3)(p14;q29) as the primary chromosome abnormality in a peritoneal mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 103: 73-75 [PMID: 9595051 DOI: 10.1016/S0165-4608(97)00368-3]
- 63 Alexander HR Jr, Burke AP. Diagnosis and management of patients with malignant peritoneal mesothelioma. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7: 79-86 [PMID: 26941986 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.134]
- 64 Haji Ali R, Khalife M, El Nounou G, Zuhri Yafi R, Nassar H, Aidibe Z, Raad R, Abou Eid R, Faraj W. Giant primary malignant mesothelioma of the liver: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2017; 30: 58-61 [PMID: 27907819 DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.11.001]
- 65 Raza A, Huang WC, Takabe K. Advances in the management of peritoneal mesothelioma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11700-11712 [PMID: 25206274 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11700]
- 66 Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH; Peritoneal Surface Oncology Group. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database\*. *Cancer* 2011; 117: 1855-1863 [PMID: 21509762 DOI: 10.1002/cncr.25640]
- 67 Mirarabshahi P, Pillai K, Chua TC, Pourgholami MH, Morris DL. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma--an update on treatment. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 605-612 [PMID: 22104079 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.10.006]
- 68 Sugarbaker PH, Turaga KK, Alexander HR Jr, Deraco M, Hesdorffer M. Management of Malignant Peritoneal Mesothelioma Using Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy. *J Oncol Pract* 2016; 12: 928-935 [PMID: 27858561 DOI: 10.1200/JOP.2016.011908]
- 69 Aydin N, Sardi A, Milovanov V, Nieroda C, Sittig M, Nunez MF, Jimenez W, Gushchin V. Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Mesothelioma: Experience of a Peritoneal Surface Malignancy Center. *Am Surg* 2015; 81: 1253-1259 [PMID: 26736164]
- 70 Helm JH, Miura JT, Glenn JA, Marcus RK, Larrieux G, Jayakrishnan TT, Donahue AE, Gamblin TC, Turaga KK, Johnston FM. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1686-1693 [PMID: 25124472 DOI: 10.1245/s10434-014-3978-x]
- 71 Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Royal R, Hughes MS, Holtzman M, Hanna N, Turner K, Beresneva T, Zhu Y. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery* 2013; 153: 779-786 [PMID: 23489943 DOI: 10.1016/j.surg.2013.01.001]
- 72 Li YC, Khashab T, Terhune J, Eckert RL, Hanna N, Burke A, Richard Alexander H. Preoperative Thrombocytosis Predicts Shortened Survival in Patients with Malignant Peritoneal Mesothelioma Undergoing Operative Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2259-2265 [PMID: 28324285 DOI: 10.1245/s10434-017-5834-2]
- 73 Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1228-1235 [PMID: 28189456 DOI: 10.1016/j.ejso.2017.01.009]
- 74 Kepenekian V, Elias D, Passot G, Mery E, Goere D, Delroeux D, Quenet F, Ferron G, Pezet D, Guilloit JM, Meeus P, Pocard M, Bereder JM, Abboud K, Arvieux C, Brigand C, Marchal F, Classe JM, Lorimier G, De Chaisemartin C, Guyon F, Mariani P, Ortega-Deballon P, Isaac S, Maurice C, Gilly FN, Glehen O; French Network for Rare Peritoneal Malignancies (RENAPE). Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. *Eur J Cancer* 2016; 65: 69-79 [PMID: 27472649 DOI: 10.1016/j.ejca.2016.06.002]
- 75 Demiroglu-Zergeroglu A, Ergene E, Ayvali N, Kuete V, Sivas H. Quercetin and Cisplatin combined treatment altered cell cycle and mitogen activated protein kinase expressions in malignant mesothelioma cells. *BMC Complement Altern Med* 2016; 16: 281 [PMID: 27514524 DOI: 10.1186/s12906-016-1267-x]
- 76 Cao S, Jin S, Cao J, Shen J, Hu J, Che D, Pan B, Zhang J, He X, Ding D, Gu F, Yu Y. Advances in malignant peritoneal mesothelioma. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1-10 [PMID: 25331029 DOI: 10.1007/s00384-014-2029-1]
- 77 Hesdorffer ME, Chabot JA, Keohan ML, Fountain K, Talbot S, Gabay M, Valentin C, Lee SM, Taub RN. Combined resection, intraperitoneal chemotherapy, and whole abdominal radiation for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 49-54 [PMID: 18376228 DOI: 10.1097/COC.0b013e3180684181]
- 78 Stahel RA, Weder W, Felley-Bosco E, Petrausch U, Curioni-Fontecedro A, Schmitt-Opitz I, Peters S. Searching for targets for the systemic therapy

- of mesothelioma. *Ann Oncol* 2015; 26: 1649-1660 [PMID: 25722383 DOI: 10.1093/annonc/mdv101]
- 79 De Cesare M, Cominetti D, Doldi V, Lopercolo A, Deraco M, Gandellini P, Friedlander S, Landesman Y, Kauffman MG, Shacham S, Pennati M, Zaffaroni N. Anti-tumor activity of selective inhibitors of XPO1/CRM1-mediated nuclear export in diffuse malignant peritoneal mesothelioma: the role of survivin. *Oncotarget* 2015; 6: 13119-13132 [PMID: 25948791 DOI: 10.18632/oncotarget.3761]
- 80 Liu R, Colby AH, Gilmore D, Schulz M, Zeng J, Padera RF, Shiriha O, Grinstaff MW, Colson YL. Nanoparticle tumor localization, disruption of autophagosomal trafficking, and prolonged drug delivery improve survival in peritoneal mesothelioma. *Biomaterials* 2016; 102: 175-186 [PMID: 27343465 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.031]
- 81 Guazzelli A, Bakker E, Krstic-Demonacos M, Lisanti MP, Sotgia F, Mutti L. Anti-CTLA-4 therapy for malignant mesothelioma. *Immunotherapy* 2017; 9: 273-280 [PMID: 28231719 DOI: 10.2217/imt-2016-0123]
- 82 Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Fazio C, Annesi D, Lenoci M, Amato G, Danielli R, Altomonte M, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Maio M. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 301-309 [PMID: 25819643 DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00092-2]
- 83 Kaya H, Sezgi C, Tanrikulu AC, Taylan M, Abakay O, Sen HS, Abakay A, Kucukoner M, Kapan M. Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Neoplasia* 2014; 61: 433-438 [PMID: 24645844 DOI: 10.4149/neo\_2014\_053]
- 84 Krasinskas AM, Borczuk AC, Hartman DJ, Chabot JA, Taub RN, Mogal A, Pingpank J, Bartlett D, Dacic S. Prognostic significance of morphological growth patterns and mitotic index of epithelioid malignant peritoneal mesothelioma. *Histopathology* 2016; 68: 729-737 [PMID: 26272336 DOI: 10.1111/his.12807]
- 85 Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Prognostic significance of Ki67 expression in malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 388-394 [PMID: 26214083 DOI: 10.1097/COC.0b013e3182a0e867]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

## 内镜在消化系统疾病治疗中的作用及新进展

张震, 牛伟新

张震, 复旦大学附属中山医院内镜中心 上海市 200032

牛伟新, 复旦大学附属中山医院普外科 上海市 200032

牛伟新, 教授, 主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的外科临床工作的研究。

作者贡献分布: 本文由张震撰写; 牛伟新审核完成。

通讯作者: 牛伟新, 教授, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院普外科。  
niu.weixin@zs-hospital.sh.cn  
电话: 021-64041990

收稿日期: 2017-04-16

修回日期: 2017-05-15

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-18

### Role of endoscopy in treatment of digestive system diseases

Zhen Zhang, Wei-Xin Niu

Zhen Zhang, Endoscopy Center, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China

Wei-Xin Niu, Department of General Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Wei-Xin Niu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. niu.weixin@zs-hospital.sh.cn

Received: 2017-04-16

Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-18

### Abstract

Since the emergence of digestive endoscopy,

the development of diagnostic and therapeutic equipment has changed greatly. Gastrointestinal endoscopists nearly all over the world can use the most basic endoscopic techniques including endoscopic submucosal dissection, endoscopic ultrasound, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. At present, endoscopic surgery is the most representative minimally invasive surgery, leading to the branching of "mucosal surgery" and "serosal surgery". In addition, endoscopic surgery has also changed the pattern of treatment in some gastrointestinal diseases. For all digestive system diseases, endoscopic treatment follows the principles of being minimally invasive, safer, easy to operate, and effective, to ensure that patients could benefit more physically, psychologically, and economically. This article summarizes the role of endoscopy in the treatment of digestive system diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic treatment; Digestive system diseases; Neoplastic disease; Non-neoplastic disease

Zhang Z, Niu WX. Role of endoscopy in treatment of digestive system diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2341-2352 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2341.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2341>

### 摘要

自从消化内镜诞生以来, 诊断设备以及治疗设备和器械的发展日新月异, 全世界的消化内镜医生运用最基本的三E技术(黏膜下剥离术、内镜下超声及内镜下逆行胰胆管造

### 背景资料

虽然消化内镜的发展日益蓬勃, 但仍有大量的基层医疗工作者甚至大医院的相关科室临床医生对内镜的诊疗范围以及相关的适应证不甚了解。近十年来大量的临床研究和创新不断涌现, 使内镜成为消化疾病诊疗领域不可忽视的生力军, 而内镜治疗可能在将来取代大多数消化外科的工作成为主流的治疗手段。

### 同行评议者

崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院; 刘文天, 教授, 天津医科大学总医院消化科



# □ 研发前沿

消化系早癌的诊断、消化系相关疾病内镜下治疗的有效性和安全性优势以及部分疾病治疗的适应证以及新技术和器械的发展是该领域亟待解决的问题。

影)不断的开拓内镜下治疗的疆土。目前, 内镜技术是微创外科领域内最具有代表性的技术, 直接导致了“黏膜外科”和“浆膜外科”分庭抗礼的局面。此外, 在一些传统的消化内科疾病的治疗方面也改变了治疗方式的格局。无论在消化外科还是在消化内科疾病方面的治疗, 内镜治疗的发展都遵循着小创伤、更安全、易操作、重疗效的要求, 目的是使得患者在躯体、心理以及经济上得到最大的获益。本文就当前内镜在消化系统疾病治疗中的作用作一概述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内镜; 消化系统疾病; 肿瘤性疾病; 非肿瘤性疾病

**核心提要:** 内镜在消化系统疾病的诊疗中发挥的作用日益重要, 随着内镜新技术的出现和新器械的发展, 三E技术(黏膜下剥离术、内镜下超声及内镜下逆行胰胆管造影)取得了巨大的进步。因此, 消化内科医生和外科医生需要了解和掌握消化内镜的基本知识和技能, 才能在今后的诊疗工作中为患者提供更好的诊疗措施, 提升患者的诊疗质量及满意度。

张震, 牛伟新. 内镜在消化系统疾病治疗中的作用及新进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2341-2352 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2341.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2341>

## 0 引言

随着内镜的发展, 消化内镜医师不再满足于单纯的内镜下观察及诊断, 逐步开展了从活检到治疗的一系列努力, 并在内镜治疗设备和器械的蓬勃发展下, 出现了以黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 内镜下超声(endoscopic ultrasound, EUS)及内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)为基础的大量消化疾病治疗创新技术的涌现。目前, 内镜治疗逐渐得到消化外科及内科医生的认可。在外科领域出现了将内镜下手术称为“黏膜外科”, 将传统的外科手术和腔镜手术称为“浆膜外科”, 这种纷争的局面不仅仅代表了手术入路的不同, 更是体现了2种手术方法的理念上的差异<sup>[1]</sup>。目前越来越多的消化外科医生转而投身内镜下治疗, 内镜技术的发展给消化系

统疾病治疗带来的广阔前景可见一斑。本文就将当前内镜诊疗技术在消化系统疾病治疗中的作用作一概述。

## 1 消化系肿瘤的内镜下治疗

肿瘤的来源主要包括上皮组织来源, 间叶组织来源, 淋巴造血组织来源, 神经组织来源及其他来源的肿瘤。目前除了淋巴造血组织来源及其他来源(包括黑色素瘤, 畸胎瘤, 葡萄胎等), 消化系统其余不同来源的肿瘤均有在内镜下治疗的适应证, 特别是上皮来源的肿瘤的内镜下切除在欧美日本以及我国均开展了大量的研究并制定了相关的指南及专家共识<sup>[2-7]</sup>。消化道间叶来源及神经来源的肿瘤的内镜下治疗目前尚无非常完整的指南规范, 目前在国内已经广为开展并有大量的研究<sup>[8-10]</sup>证明其安全性及有效性, 但仍需多中心的研究及Meta分析来证明。欧美及日本虽有开展, 但因技术限制、对于新技术准入的过于严格以及样本量较少, 目前尚无整体的共识及指南的推荐。

**1.1 上皮来源肿瘤** 上皮组织覆盖于整个消化系统管腔的内表面, 形成肿瘤的主要为被覆上皮及腺上皮。目前, 内镜下切除对于上皮来源肿瘤的治疗主要适应证为早癌, 此概念包括了低/高级别上皮内瘤变, 而内镜下治疗的早癌概念与传统意义上的早癌又有所区别, 主要为T1期且无淋巴结转移的病灶。此外, 对于胆管和胰腺的上皮肿瘤则主要采取冷冻, 电灼等非切除手段, 且大多应用于晚期恶性肿瘤的姑息性治疗。随着高分辨电子内镜以及内镜电子染色技术(包括窄带成像技术、智能光学染色技术及智能分光比色技术等)的逐渐成熟, 食管、胃及结直肠前病变以及早癌的发现率明显升高, 为内镜下治疗提供了有利的时机。

**1.1.1 食管:** 食管癌是一种治疗手段丰富但预后较差的恶性肿瘤, 其5年生存率<20%<sup>[11,12]</sup>。我国食管癌发生率占全球50%以上, 而手术切除率仅20%, 因此食管癌的早诊早治是目前我国较为艰巨的一项临床任务。根据目前常用的内镜下分型包括白光下的巴黎分型<sup>[13]</sup>和NBI结合放大内镜的IPCL分型<sup>[14]</sup>并结合EUS和计算机断层扫描等检查手段, 我们可以筛选出适合的患者进行内镜下治疗。如果没有相关的高级内镜设备, 那食管碘染色结合病理活检测是相对可靠的方法。

目前较为公认的早期食管癌内镜下切除

的适应证由日本在2012年颁布的指南<sup>[4]</sup>中提出, 但淋巴结转移情况目前没有非常良好的手段进行确认, 因此诊断性的病灶切除为判断淋巴结转移的概率提供了依据. 食管癌淋巴结转移的风险主要包括低分化、微血管及淋巴管的浸润以及病灶>2 cm<sup>[15]</sup>. T1a期的肿瘤淋巴结转移概率为0%-2%(腺癌)及7.7%(鳞癌)<sup>[16,17]</sup>, 而黏膜下层侵犯的肿瘤淋巴结转移概率直线上升. 因此, 由于内镜下病灶切除获得的标本可以作为判断淋巴结转移概率的依据, 使得这种手段成为是否需要进一步治疗的诊断方法, 达到了集诊断和治疗于一身的价值<sup>[18]</sup>.

食管早癌的内镜治疗的方法主要包括ESD、内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、氩离子束凝固术(argon plasma coagulation, APC)、光动力疗法、射频消融等<sup>[19]</sup>. 由于可以获得组织标本, 因此ESD和EMR是目前较为主流的治疗手段并且其整块切除(en-bloc resection)率高, 特别适用于病灶>2 cm的食管早癌. EMR操作相对简单, 但可能导致切缘阳性影响实际情况的判断, 主要适用于病灶较小的情况. 对于食管早癌术后病理判断不符合治愈性切除标准的, 可根据具体情况追加补救性放疗或转外科行手术治疗.

虽然食管ESD术能够安全有效地治疗食管早癌, 但超过半圈的黏膜下剥离可使得术后食管狭窄发生率明显提高<sup>[20]</sup>. 因此, 如何预防ESD术后的食管狭窄是当前亟待解决的问题.

**1.1.2 胃:** 根据世界卫生组织统计显示, 胃癌位居我国恶性肿瘤发病的第2位, 病死率则排在第3位, 这跟我国胃早癌的诊断率低下有很大的关系. 但是随着观念的改变以及先进内镜设备的引入, 目前我国胃早癌的诊断率也在逐步提高. 除了使用先进的胃镜设备进行诊断以外, 单纯使用内镜下喷洒染色技术, 也可以发现胃早癌并确定大多数病灶癌变的范围<sup>[21]</sup>.

日本消化内镜协会和日本胃癌协会在2015年发布了早期胃癌内镜黏膜下剥离术及内镜黏膜切除术的指南<sup>[2]</sup>, 明确了胃早癌内镜下治疗的适应证及扩大适应证范围, 并确定了根病理结果分析术后治愈性切除的标准.

ESD及EMR同样是进行内镜下胃早癌切除的主要方法, 但由于胃黏膜层较厚活动度相对较差, 因此EMR的整块切除率明显低于ESD<sup>[22]</sup>, 特别是在肿瘤直径>1 cm的情况下, 这

种情况非常明显<sup>[23-25]</sup>, 因此在胃早癌的治疗手段的选择上更偏向于应用ESD. 此外, 胃内的良性息肉(包括炎症性或增生性)可以根据具体情况选择EMR、直接圈套电切以及APC等方法进行治疗. 对于早癌术后病理学评估为到达治愈性切除标准的, 根据具体情况决定进行补救性ESD切除或转外科行手术治疗.

**1.1.3 十二指肠:** 十二指肠肿瘤性息肉在胃肠道中是比较少见的, 往往是在进行上消化道内镜检查时偶然发现的<sup>[26]</sup>. 十二指肠息肉表现出多样的病理学类型, 其中最常见是十二指肠腺瘤<sup>[27]</sup>. 由于手术切除创伤较大(特别是乳头附近的肿瘤需行胰十二指肠切除术), 而内镜下切除的器械和技术手段逐渐提高, 目前对于十二指肠良性息肉的治疗方法由原来的外科手术逐渐向内镜下切除转变<sup>[28]</sup>. 但乳头附近的肿瘤的内镜下切除由于缺少大样本的研究以及并发症较为复杂, 因此还处于研究探索阶段.

内镜下切除十二指肠息肉目前主要是应用EMR的方法进行, 但完整切除率较低且复发率相对较高, 往往需要采取分片切除(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)的方式完成病灶切除. 由于十二指肠管腔较为狭窄, 肠壁较薄, 后壁固定使得ESD在十二指肠中的应用受到了一定的限制<sup>[29,30]</sup>. 但ESD在>1 cm的十二指肠腺瘤性息肉中的完整切除率明显高于EMR, 且在多数研究中未见明显复发表现, 因此ESD将逐渐替代EPMR作为降低复发率的治疗手段<sup>[31,32]</sup>.

**1.1.4 结直肠:** 我国结直肠癌的发病率随着人民生活水平的提高以及饮食结构向高脂饮食的转变逐年提高. 由于结直肠肿瘤基本遵循腺瘤到腺癌这样一个发展规律, 因此结直肠息肉的切除降低了腺瘤向腺癌转变这样一个过程<sup>[33]</sup>. 结肠镜检查时对发现的病灶采用放大结合NBI的方法观察腺管开口的pit pattern分型或黏膜毛细血管的Sano分型, 可有效判断病灶是否癌变及垂直侵犯的程度<sup>[34,35]</sup>, 指导进一步的治疗.

EMR因其穿孔并发症发生率较低而作为治疗>1 cm的结直肠息肉的常规手段得以普及<sup>[36,37]</sup>. 然而对于>2 cm的息肉特别是侧向发育型肿瘤, EMR往往难以完成整块切除使, 因此常需采取EPMR的方法切除残余病灶. 随着ESD的出现及发展, 目前在东亚地区基本采用ESD的方法来切除这类较大的结直肠上皮来

#### 相关报道

目前, 每年有大量的针对消化内镜领域方面的临床文献得以发表. 其中, 日本消化内镜协会和日本胃癌协会在食管早癌及胃早癌内镜下切除的指南提供了非常详细的内镜下治疗适应证以及后续处理措施, 而美国消化内镜协会在胆总管结石的处理、胃底食管静脉曲张的处理、结直肠癌的筛查以及胃食管反流病等疾病方面的指南则非常全面的描述了疾病现状、目前诊疗的金标准以及最新出现的治疗方法等, 都是非常值得关注的内容.

# 创新盘点

本文较为概括地评述了目前内镜在消化系统疾病诊疗方面的作用及新进展。相较于其他的文章或报道, 覆盖面更广, 可使得读者选择性自己领域方面的内容进行阅读并了解相关的内容, 为进一步深入学习和研究提供打下基础。

源肿瘤<sup>[38-41]</sup>。对于病灶较小的息肉, 可以采用冷圈套切除的方法进行治疗, 这种方法可以缩短手术时间并减少迟发性出血的发生<sup>[42,43]</sup>, APC则可以用来治疗那些明确良性病变的小息肉。结直肠壁相对菲薄, 术毕若能采用金属夹或其他器械关闭创面, 可有效减少迟发性出血及穿孔的发生。此外, 部分患者术后可出现发热, 局限性腹痛以及影像学发现为少量游离气体, 需考虑电凝综合征, 是由于电凝造成的肠壁全层灼伤引起的肠壁坏死, 在密切观察患者体征的情况下, 可行保守治疗。

对于内镜下切除的适应证以及切除后的病灶是否为治愈性切除, 目前没有国际统一的标准。我国于2015年发表了《中国在早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识》, 推荐结直肠腺瘤和黏膜内癌为内镜下治疗的绝对适应证, 向黏膜下层轻微浸润的SM1癌为相对适应证<sup>[44]</sup>。日本结直肠癌协会于2014年发表了相关指南意见<sup>[45]</sup>, 将符合以下标准的定义为治愈性切除: (I)整块R0切除; (II)黏膜下浸润 $<1000\ \mu\text{m}$ ; (III)脉管无侵犯; (IV)分化型腺癌; (V)侵犯最深处出芽为1。对于接受内镜下切除治疗的患者, 应对其切除标本进行严格的病理评估, 最终决定下一步的诊疗方案。

**1.2 非上皮来源肿瘤** 消化道的非上皮来源肿瘤主要包括间叶来源、淋巴造血来源、神经组织来源及其他来源的肿瘤。其中其他来源的肿瘤包括黑色素瘤及畸胎瘤等主要以外科手术治疗为主, 而淋巴造血来源的肿瘤则以化疗为主要治疗手段。只有部分间叶来源及神经组织来源的肿瘤适合进行内镜下切除治疗, 此类肿瘤主要以间质瘤、平滑肌瘤、神经鞘瘤等, 此外异位胰腺以及神经内分泌肿瘤也可通过类似的方法进行治疗。

随着内镜技术发展, 在ESD的基础上衍生出了内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR), 内镜下肿瘤挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE), 经隧道内镜下切除术(submucosal tunnel endoscopic resection, STER)以及双镜联合等新技术来治疗消化道黏膜下及固有肌层来源的非上皮来源肿瘤<sup>[8,9,46-48]</sup>, 而其中EFTR、ESE、STER等技术则涵盖在广义的经自然腔道内镜外科(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)的范围内<sup>[49]</sup>。人体的第1例NOTES手术是经胃

的阑尾切除术<sup>[50]</sup>, 之后这项技术逐渐开展到了经消化道纵隔肿瘤切除、胆囊切除等方面。

非上皮来源肿瘤的内镜下切除因其穿孔率发生高, 因此在处理穿孔的技术及设备上的革新日新月异。单纯金属夹夹闭, 金属夹结合尼龙绳封闭等技术以及OTSC, 内镜下缝合装置(Plicator and GERDIX)等新设备的出现, 使得内镜医生逐渐放开了手脚, 能做到“不怕穿”和“穿不怕”。技术创新上目前最使医生及患者受益的莫过于经隧道内镜下切除术的出现<sup>[9]</sup>, 这一技术由经口内镜下肌切开(peroral endoscopic myotomy, POEM)这一治疗贲门失迟缓症的手术衍生而来, 通过黏膜层开口内镜钻入黏膜下层并逐步分离肿块周围组织完全切除肿瘤, 解决了因肿块尺寸大导致穿孔创面无法闭合的困难。此外, 由于黏膜层的张力较小, 隧道口封闭后因消化道蠕动导致的创面撕裂也鲜有发生。这一技术缩短了医生的手术操作时间, 降低患者因穿孔较大导致的支架置入或住院时间延长等经济方面的损失。

虽然在黏膜下非上皮来源肿瘤的切除正在如火如荼地展开, 但目前尚无统一的指南来规范这一技术在肿瘤大小、性质以及部位等方面的适应证。希望在不久的将来, 经过多中心随机对照研究的不断开展, 能在这一治疗领域能出现合适的指南和规范。

## 2 消化系非肿瘤疾病的内镜下治疗

除了胃底食管静脉曲张的治疗, 内镜在消化系非肿瘤疾病领域大多都在解决“通道”问题, 例如Zenker憩室、贲门失迟缓症、胃食管反流病、胃轻瘫、胆总管结石等治疗。这些疾病主要分为解剖异常和功能异常2类, 下面主要就内镜在治疗这2类消化系疾病进行介绍。

**2.1 Zenker憩室** Zenker憩室是下咽部黏膜通过Killian三角外翻形成解剖改变的一种少见疾病, 目前认为可能是由于环咽肌功能障碍引起的后遗症<sup>[51,52]</sup>。他主要发生在老年人群中, 发病率估计在每年2/100000人<sup>[53]</sup>。如果因反流误吸导致呼吸系统的风险, 即使患者年龄较大或者有其他合并症, 也需要考虑进行憩室治疗<sup>[54,55]</sup>。

目前Zenker憩室主要有3种治疗方法: (1)经颈开放手术行肌切开; (2)经口硬式憩室镜行切割吻合或激光电切; (3)应用各种切开器械经软式内镜行隔膜切开。经软式内镜由于操作视



野清晰, 并发症少适用于有外科手术禁忌证或者驼背等无法进行硬式内镜操作的患者<sup>[56-58]</sup>。

**2.2 贲门失弛缓症** 贲门失弛缓症是一种与食管神经肌肉相关的动力障碍性疾病, 主要以食管下端括约肌张力升高伴松弛不全, 食管蠕动缺乏蠕动导致食物无法顺利通过贲门为主要特征, 但明确诊断前需排除食管肿瘤及纤维化等引起的食管狭窄<sup>[59-61]</sup>。该病是一种少见病(每万人中约1人患病), 其临床表现主要包括吞咽困难、食物反流以及胸骨后疼痛等, 严重可导致营养不良、吸入性肺炎甚至食管癌的发生。传统治疗方法有内科保守治疗(钙通道阻滞剂、硝酸酯类及抗胆碱能药物)食管探条扩张及手术治疗(Hellar肌切开术)等<sup>[62]</sup>。

POEM自从2010年首次运用于临床治疗贲门失弛缓症以来, 在全世界范围内得到了广泛的应用及发展, 其全称是经口内镜下肌切开术, 操作方式主要是通过贲门近端8-13 cm的食管黏膜内镜开窗建立黏膜下隧道后逐步分离黏膜下层至胃底过食管下端括约肌2-3 cm处, 然后进行食管贲门的括约肌切开, 最后关闭开窗处黏膜, 也可称之为“腔内Hellar术”<sup>[63]</sup>。POEM术对于贲门失弛缓症具有良好的疗效以及较低的手术并发症(包括出血、皮下气肿、气胸、气腹及纵膈气肿等)<sup>[64-66]</sup>, 与Hellar手术相比其有创伤小, 恢复快等优势, 且在临床疗效及安全性上与Hellar术基本一致<sup>[67]</sup>。除了微创的优势, 对于Hellar术或POEM术后复发的患者均可采用POEM术进行再次治疗, 且从目前的效果来看效果是令人满意的, 而无论是外科手术还是内镜手术后的患者再次行外科手术的可能性则微乎其微<sup>[68,69]</sup>。鉴于外科行食管肌切开可以治疗食管痉挛性疾病, 因此POEM的临床适应证逐步扩展到了少见的食管痉挛性功能障碍疾病, 包括弥漫性食管痉挛, 高收缩食管以及高压性食管<sup>[70,71]</sup>。

此外, 内镜下可以进行食管的球囊扩张, 金属支架置入以及肉毒素的注射等治疗缓解症状, 但因效果不佳且造成的局部炎症黏连可增加手术难度, 一般不作为一线治疗方法。

**2.3 胃底食管静脉曲张** 胃底食管静脉曲张是由不同原因导致的门静脉高压引起侧枝开放而形成的一种疾病, 是造成非溃疡性上消化道出血的主要原因。在我国, 门静脉高压的主要病因是乙肝肝硬化, 其出血后的死亡率高达50%, 而

再发出血事件导致的死亡达到了30%<sup>[72]</sup>。传统的治疗方法包括内科保守治疗、介入栓塞、外科断流或分流手术和肝移植等。随着血管活性药物、内镜和预防性抗生素的应用, 静脉曲张引起的死亡率有所下降, 但首次治疗6 wk后的食管静脉曲张出血导致的死亡率仍达到20%<sup>[73-76]</sup>。因此, 胃底食管静脉曲张仍是当前比较棘手的肝硬化并发症之一。

内镜是目前诊断和监测胃底食管静脉曲张进展的主要手段, 此外内镜下套扎(endoscopic variceal ligation, EVL)以及内镜下硬化(endoscopic variceal sclerosis, EVS)和组织胶的注射也是预防和治疗胃底食管静脉曲张的可选方法。内镜下套扎虽然作为二线预防以及治疗出血的手段, 但适用于那些有无法耐受β受体阻滞剂或由使用禁忌证, 且存在巨大静脉曲张红色征或Child分级为B或C级的患者进行一级预防<sup>[77,78]</sup>。与内镜下硬化治疗相比, EVL消除静脉曲张更快, 再发出血概率更低并发症更少<sup>[79,80]</sup>。EVS控制食管静脉曲张活动性出血的有效率可达90%并且在降低复发性出血的频率和严重程度方面有一定的作用<sup>[81,82]</sup>, 可以在EVL操作困难情况下进行EVS治疗<sup>[78]</sup>, 特别是胃底静脉曲张的患者。

胃底食管静脉曲张预防和治疗的观念在不断更新, 消化科、放射介入科及外科医生共同决策后的个性化治疗对患者而言是极有必要的。

**2.4 胃食管反流病** 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是由胃食管连接处功能受损而胃内容物反流至食管导致的一系列症状(最常见的是反流与烧心)以及不良事件(例如腐蚀性食管炎)的一种疾病<sup>[83]</sup>。同时他也是导致患者寻求胃镜检查的最常见的一种疾病<sup>[84]</sup>。GERD最常见的症状是反流以及烧心, 他们对患者的生活质量会造成严重的影响, 同时他会导致一系列的并发症比如食管狭窄、Barrett食管以及食管癌, 这迫使医生需要对这一疾病进行准确的诊断以及及时的治疗<sup>[85]</sup>。GERD最主要的治疗方式是在改善生活方式(减轻体重、抬高床头、戒烟)的基础上首选质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗。对于PPI治疗失败的患者, 腹腔镜下胃底折叠术是一种可以考虑的抗反流手术。但是这一手术后并发症的发生率较高, 并且相当一部分的患者在几年后需要重新接受抗反流治疗。由于胃底折

**应用要点**  
本文通过全面了解内镜目前在消化疾病领域方面的作用, 更好地为患者提供合适的诊疗手段, 提高患者诊疗质量和满意程度。此外, 结合内镜目前的技术手段和进展, 开拓广大医生的思路, 进而开发出更有效、更安全及更微创的治疗手段。

# ■名词解释

内镜黏膜下剥离术(ESD): 通过消化系黏膜下注射各种液体介质(生理盐水、甘油果糖及透明质酸钠等)抬举病灶, 沿病灶周围正常组织环状切开黏膜后, 逐步分离黏膜下层并完整切除病灶的一种手术方法;  
内镜下超声(EUS): 运用超声内镜观察消化系病灶或者消化系周围脏器病变情况的一种诊断方法, 通过EUS也可以进行各种细针穿刺活检, 注射药物, 留置支架等诊疗措施;  
内镜下逆行胰胆管造影(ERCP): 是在内镜下经十二指肠乳头插管注入造影剂, 从而逆行显示胰胆管的造影技术, 是目前公认的诊断胰胆管疾病的金标准。此外, 通过逆行插管可以进行支架置入、球囊扩张、取石及消融等治疗。

叠术并不能减少GERD某些并发症的发生, 因此只有不足5%的慢性GERD患者最终选择了这一手术治疗<sup>[86,87]</sup>。

内镜下治疗GERD的主要手段是用过缝合术、射频治疗以及注射或者植入技术完成的。目前通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)许可运用最广泛的是射频治疗以及经口不切开胃底折叠术。射频治疗是通过射频消融使得食管下括约肌处的组织发生肿胀和僵硬, 从而减少组织的顺应性以及减少一过性的食管下括约肌松弛, 有效缓解GERD所导致的反流、烧心等症状但是其并不能使得食管免于胃酸的侵蚀, 同时也不能增加食管下括约肌的压力<sup>[88-90]</sup>。经口不切开胃底折叠术是通过EsophyX™装置释放一种聚丙烯固件来完成一个全层的胃底折叠术, 1项平均随访时间为8.3 mo的研究患者术后GERD相关生活质量评分有所好转并且一半以上的患者不用接受进一步的PPI治疗, 目前该已进行了多次更新, 需要进一步研究来证明其有效性和安全性<sup>[91]</sup>。2014年, Medigus公司的MUSE™内镜下胃底折叠术手术系统通过了美国FDA许可, 他的主要原理是在胃底选择2个以上的位置将胃底钉钉至食管下端进行一个局部的胃底折叠术, 通过将胃底部分包绕在食管下端增加胃食管连接处的压力, 恢复His角, 最终恢复有效的胃食管抗反流屏障, 其长期的有效性和安全性还有待进一步观察<sup>[92]</sup>。

**2.5 胃轻瘫** 胃轻瘫被定义为有胃排空延迟证据并且具有早饱、餐后上腹饱胀、恶心、呕吐<sup>[93]</sup>。他的常见病因有糖尿病、甲状腺功能障碍、神经系统疾病、胃部手术以及一些自身免疫性疾病, 对于疑有胃轻瘫的患者, 需要对这些病因进行筛查。胃轻瘫的主要诊断方法为闪烁照相、无线动力胶囊内镜和呼气试验。这些检查需要在停用影响胃排空的药物后48-72 h进行<sup>[94,95]</sup>。对于胃轻瘫的治疗, 需要以营养支持、控制血糖以及维持水、电解质平衡为主的支持治疗, 辅以促进胃动力药如甲氧氯普胺等。住院患者也可考虑静脉给予红霉素治疗。

对于难治性的胃轻瘫患者, 可以行空肠造口术及胃造口术来维持患者的营养状况并保持小肠功能<sup>[96]</sup>。也可以考虑使用胃部电刺激疗法进行治疗, 但他仅能改善糖尿病性胃轻瘫患者的症状, 对术后胃轻瘫及自发性胃轻瘫无效<sup>[97]</sup>。

幽门成形术及部分胃切除术对胃轻瘫而言是一种较为激进的治疗方式, 应当慎重选择合适的患者。当POEM手术运用于贲门失弛缓越发成熟后, 内镜医生可以运用类似的技术进行内镜下幽门成形术又称经口幽门环及切开术, 同样是在黏膜切开后分离黏膜下层建立隧道, 从而切开幽门环, 他可以取得和幽门成形术相近的效果但是创伤更小<sup>[98]</sup>。

**2.6 胆胰管梗阻/狭窄和胆总管结石** 胆总管的梗阻和狭窄主要有胆总管结石引起, 其他病因包括胆管恶性肿瘤、先天性胆管异常、原发性硬化性胆管炎、术后胆总管狭窄以及Oddis括约肌功能异常等。胰管狭窄主要病因则是慢性胰腺炎。在经ERCP治疗手段出现之前手术或经皮肝穿刺胆道引流是主要的治疗方法, 但两者的创伤都相对较大。

ERCP作为胆胰疾病诊断手段的出现可以追溯到1968年<sup>[99]</sup>, 而随着1974年十二指肠乳头括约肌切开术的出现, ERCP迅速成为了治疗部分胆胰的主要手段<sup>[100,101]</sup>。直至今日, ERCP从单一的诊断方法以及发展成几乎只用来进行治疗的一种内镜操作技术。不同原因引起的胆总管狭窄均可导致急性胆管炎的发生, 通过ERCP放置塑料内引流支架或鼻胆管支架可以解除胆管炎的病因并为进一步的诊治提供了机会。部分胆源性胰腺炎的患者接受ERCP及支架的置入可以显著减少局部并发症并降低死亡率<sup>[102]</sup>。医源性胆总管瘘的患者接受ERCP支架置入是一种十分有效且受到普遍接受的治疗方法<sup>[103-105]</sup>, 但胆总管瘘愈合后因局部的缺血性损伤及纤维化可导致胆总管狭窄<sup>[106]</sup>, 目前较为可行治疗方法就是反复的更换内引流支架, 而这一过程可能会长达一年<sup>[107,108]</sup>。全覆膜金属支架的出现除了可以更好的封堵瘘口促进早期愈合, 也可避免了塑料支架的定期更换。胆管恶性肿瘤及胰腺恶性肿瘤引起的胆总管梗阻的治疗一般视情况而定。有手术机会的患者一般采用塑料支架引流来解除黄疸改善肝功能, 为限期手术创造有利的内环境。失去手术机会的患者则采用金属支架置入进行姑息性治疗。

ERCP目前最为广泛的应用集中在胆总管结石取石术。内镜下乳头括约肌切开、乳头球囊扩张、巨大结石碎石术(机械、电脉冲及激光)等均是迎合不同尺寸和性质的结石达到

安全有效的取石而诞生的内镜技术<sup>[109-113]</sup>, 伴随着胆道子镜系统的出现, 使得直视下处理胆道结石成为可能, 也使得胆总管病变的活检更为精确。

此外, 随着内镜超声技术的发展以及治疗配件的升级, ERCP结合EUS解决各种疑难的胆道梗阻问题也已经成为了可能。

**2.7 其他** 内镜下治疗消化系统疾病的方法及创新蓬勃发展。内镜经胃穿刺行胰腺假性囊肿/胆囊的内引流, 内镜逆行性阑尾炎治疗, 超声内镜引导下胃空肠吻合术解决恶性肿瘤导致的胃十二指肠梗阻, 内镜下肠梗阻导管置入术/小肠营养管置入术, 内镜下球囊扩张/金属支架置入术解决消化道梗阻等技术不但开拓了消化疾病的治疗疆土, 也不断地为患者解除疾患的痛苦。

当然, 除了内镜本身的治疗作用, 作为传统的诊断工具, 内镜在胃十二指肠溃疡、炎症性肠病等消化系统疾病在内科治疗过程中的检测评估也起到了指导维持或是变更治疗方案的重要作用。

### 3 结论

内镜在消化系统疾病的诊疗中已经成为了一个无法替代的角色, 无论是消化内科还是外科医生都渴望摘取这颗微创治疗的明珠, 但唯有扎实临床知识基础并磨练内镜基本技术才能在内镜治疗发展和创新的道路上披荆斩棘勇往直前。

### 4 参考文献

- 1 苗毅, 高文涛, 肖斌. 当浆膜外科遇见黏膜外科: 消化外科的机遇与挑战. *中华消化外科杂志* 2016; 15: 18-21
- 2 Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016; 28: 3-15 [PMID: 26234303 DOI: 10.1111/den.12518]
- 3 ASGE Standards of Practice Committee., Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Fisher DA, Foley K, Hwang JH, Jue TL, Lightdale JR, Pasha SF, Sharaf R, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 1-8 [PMID: 25935705 DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1967]
- 4 Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, Kato H, Kitagawa Y, Kusano M, Shimada H, Takiuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan

- Esophageal Society. *Esophagus* 2015; 12: 1-30 [PMID: 25620903 DOI: 10.1007/s10388-014-0465-1]
- 5 Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v50-v57 [PMID: 27664261 DOI: 10.1093/annonc/mdw329]
- 6 柏愚, 杨帆, 马丹, 邹文斌. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014年, 北京). *胃肠病学* 2015; 6: 007
- 7 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆, 执笔. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见. *诊断学理论与实践* 2012; 11: 531-535
- 8 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]
- 9 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]
- 10 Ye LP, Yu Z, Mao XL, Zhu LH, Zhou XB. Endoscopic full-thickness resection with defect closure using clips and an endoloop for gastric subepithelial tumors arising from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2014; 28: 1978-1983 [PMID: 24619327 DOI: 10.1007/s00464-014-3421-1]
- 11 Wani S, Drahos J, Cook MB, Rastogi A, Bansal A, Yen R, Sharma P, Das A. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 224-232.e1 [PMID: 24060519 DOI: 10.1016/j.gie.2013.08.002]
- 12 Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 157: 808-816 [PMID: 23208168 DOI: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00008]
- 13 Endoscopic Classification Review Group.. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37: 570-578 [PMID: 15933932 DOI: 10.1055/s-2005-861352]
- 14 Inoue H, Kaga M, Ikeda H, Sato C, Sato H, Minami H, Santi EG, Hayee B, Eleftheriadis N. Magnification endoscopy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of the intrapapillary capillary loop classification. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 41-48 [PMID: 25608626]
- 15 Leers JM, DeMeester SR, Oezcelik A, Klipfel N, Ayazi S, Abate E, Zehetner J, Lipham JC, Chan L, Hagen JA, DeMeester TR. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma a retrospective

### □ 同行评价

本文对应用消化内镜开展消化系统疾病的微创治疗进行了系统的回顾和总结, 尤其介绍了近年开展的一些新技术及临床研究进展, 对于全面系统了解消化内镜的临床应用有较好的价值。



- review of esophagectomy specimens. *Ann Surg* 2011; 253: 271-278 [PMID: 21119508 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fbad42]
- 16 Dunbar KB, Spechler SJ. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 850-862; quiz 863 [PMID: 22488081 DOI: 10.1038/ajg.2012.78]
- 17 Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg* 2005; 242: 566-573; discussion 573-575 [PMID: 16192817 DOI: 10.1097/01.sla.0000184211.75970.85]
- 18 Pech O, Manner H, Ell C. Endoscopic resection. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21: 81-94 [PMID: 21112499 DOI: 10.1016/j.giec.2010.10.001]
- 19 Rizvi QU, Balachandran A, Koay D, Sharma P, Singh R. Endoscopic Management of Early Esophagogastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017; 26: 179-191 [PMID: 28279463 DOI: 10.1016/j.soc.2016.10.007]
- 20 Jain D, Singhal S. Esophageal stricture prevention after endoscopic submucosal dissection. *Clin Endosc* 2016; 49: 241-256 [DOI: 10.5946/ce.2015.099]
- 21 Nagahama T, Yao K, Maki S, Yasaka M, Takaki Y, Matsui T, Tanabe H, Iwashita A, Ota A. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1259-1267 [PMID: 22136775 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.005]
- 22 Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2011; 25: 2666-2677 [PMID: 21424201 DOI: 10.1007/s00464-011-1627-z]
- 23 Nakamoto S, Sakai Y, Kasanuki J, Kondo F, Ooka Y, Kato K, Arai M, Suzuki T, Matsumura T, Bekku D, Ito K, Tanaka T, Yokosuka O. Indications for the use of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer in Japan: a comparative study with endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2009; 41: 746-750 [PMID: 19681023 DOI: 10.1055/s-0029-1215010]
- 24 Shimura T, Sasaki M, Kataoka H, Tanida S, Oshima T, Ogasawara N, Wada T, Kubota E, Yamada T, Mori Y, Fujita F, Nakao H, Ohara H, Inukai M, Kasugai K, Joh T. Advantages of endoscopic submucosal dissection over conventional endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 821-826 [PMID: 17565635 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04505.x]
- 25 Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S, Watanabe K, Koyama T, Kajiwara T, Shimoda Y, Takase Y, Irie K, Mizuguchi M, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Clinical outcomes of EMR for gastric tumors: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 776-782 [PMID: 16650537 DOI: 10.1016/j.gie.2005.08.049]
- 26 Culver EL, McIntyre AS. Sporadic duodenal polyps: classification, investigation, and management. *Endoscopy* 2011; 43: 144-155 [PMID: 21271466 DOI: 10.1055/s-0030-1255925]
- 27 Basford PJ, Bhandari P. Endoscopic management of nonampullary duodenal polyps. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 127-138 [PMID: 22423261 DOI: 10.1177/1756283x11429590]
- 28 van Heumen BW, Mul K, Nagtegaal ID, van Kouwen MC, Nagengast FM. Management of sporadic duodenal adenomas and the association with colorectal neoplasms: a retrospective cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 390-396 [PMID: 22178960 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318238e72d]
- 29 Honda T, Yamamoto H, Osawa H, Yoshizawa M, Nakano H, Sunada K, Hanatsuka K, Sugano K. Endoscopic submucosal dissection for superficial duodenal neoplasms. *Dig Endosc* 2009; 21: 270-274 [PMID: 19961529 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00908.x]
- 30 Shinoda M, Makino A, Wada M, Kabeshima Y, Takahashi T, Kawakubo H, Shito M, Sugiura H, Omori T. Successful endoscopic submucosal dissection for mucosal cancer of the duodenum. *Dig Endosc* 2010; 22: 49-52 [PMID: 20078665 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00917.x]
- 31 Kim HK, Chung WC, Lee BI, Cho YS. Efficacy and long-term outcome of endoscopic treatment of sporadic nonampullary duodenal adenoma. *Gut Liver* 2010; 4: 373-377 [PMID: 20981216 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.3.373]
- 32 Endo M, Abiko Y, Oana S, Kudara N, Chiba T, Suzuki K, Koizuka H, Uesugi N, Sugai T. Usefulness of endoscopic treatment for duodenal adenoma. *Dig Endosc* 2010; 22: 360-365 [PMID: 21175499 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01014.x]
- 33 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Wayne JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]
- 34 Tanaka S, Hayashi N, Oka S, Chayama K. Endoscopic assessment of colorectal cancer with superficial or deep submucosal invasion using magnifying colonoscopy. *Clin Endosc* 2013; 46: 138-146 [PMID: 23614123 DOI: 10.5946/ce.2013.46.2.138]
- 35 Oba S, Tanaka S, Sano Y, Oka S, Chayama K. Current status of narrow-band imaging magnifying colonoscopy for colorectal neoplasia in Japan. *Digestion* 2011; 83: 167-172 [PMID: 21266811 DOI: 10.1159/000321807]
- 36 Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, Ikehara H, Gotoda T, Saito D, Fujii T. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* 2006; 55: 1592-1597 [PMID: 16682427 DOI: 10.1136/gut.2005.087452]
- 37 Park JJ, Cheon JH, Kwon JE, Shin JK, Jeon SM, Bok HJ, Lee JH, Moon CM, Hong SP, Kim TI, Kim H, Kim WH. Clinical outcomes and factors related to resectability and curability of EMR for early colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1337-1346 [PMID: 22136778 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.069]

- 38 Yamamoto H, Sunada K, Miyata T, Sekine Y, Kita H, Iwamoto M, Yano T, Onishi N, Kuno A, Ido K. Endoscopic submucosal dissection using sodium hyaluronate for large superficial tumors in the colon. *Digestive Endoscopy* 2004; 16: 178-181 [DOI: 10.1111/j.1443-1661.2003.00337.x]
- 39 Tanaka S, Oka S, Chayama K. Colorectal endoscopic submucosal dissection: present status and future perspective, including its differentiation from endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol* 2008; 43: 641-651 [PMID: 18807125 DOI: 10.1007/s00535-008-2223-4]
- 40 Tanaka S, Tamegai Y, Tsuda S, Saito Y, Yahagi N, Yamano HO. Multicenter questionnaire survey on the current situation of colorectal endoscopic submucosal dissection in Japan. *Dig Endosc* 2010; 22 Suppl 1: S2-S8 [PMID: 20590765 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.00952.x]
- 41 Sakamoto T, Takamaru H, Mori G, Yamada M, Kinjo Y, So E, Abe S, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Saito Y. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. *Ann Transl Med* 2014; 2: 26 [PMID: 25333002 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.03.02]
- 42 Uraoka T, Rambaran H, Matsuda T, Fujii T, Yahagi N. Cold polypectomy techniques for diminutive polyps in the colorectum. *Dig Endosc* 2014; 26 Suppl 2: 98-103 [PMID: 24750157 DOI: 10.1111/den.12252]
- 43 Ichise Y, Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps. *Digestion* 2011; 84: 78-81 [PMID: 21494037 DOI: 10.1159/000323959]
- 44 李鹏, 王拥军, 陈光勇, 许昌芹. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识. *中国实用内科杂志* 2015; 35: 211-227
- 45 Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishihara S, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 207-239 [PMID: 25782566 DOI: 10.1007/s10147-015-0801-z]
- 46 Suzuki H, Ikeda K. Endoscopic mucosal resection and full thickness resection with complete defect closure for early gastrointestinal malignancies. *Endoscopy* 2001; 33: 437-439 [PMID: 11396763 DOI: 10.1055/s-2001-14269]
- 47 Abe N, Takeuchi H, Ooki A, Nagao G, Masaki T, Mori T, Sugiyama M. Recent developments in gastric endoscopic submucosal dissection: towards the era of endoscopic resection of layers deeper than the submucosa. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 1: 64-70 [PMID: 23368096 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01387.x]
- 48 Zhou PH, Shi Q, Zhong YS, Yao LQ. New progress in endoscopic treatment of esophageal diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6962-6968 [PMID: 24222940 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.6962]
- 49 Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, Magee CA, Kantsevov SV. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 114-117 [PMID: 15229442 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)01309-4]
- 50 Rao GV, Reddy DN, Banerjee R. NOTES: human experience. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 361-370; x [PMID: 18381176 DOI: 10.1016/j.giec.2008.01.007]
- 51 Ferreira LE, Simmons DT, Baron TH. Zenker's diverticula: pathophysiology, clinical presentation, and flexible endoscopic management. *Dis Esophagus* 2008; 21: 1-8 [PMID: 18197932 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00795.x]
- 52 Zaninotto G, Costantini M, Boccù C, Anselmino M, Parenti A, Guidolin D, Ancona E. Functional and morphological study of the cricopharyngeal muscle in patients with Zenker's diverticulum. *Br J Surg* 1996; 83: 1263-1267 [PMID: 8983625 DOI: 10.1002/bjs.1800830928]
- 53 Herbella FA, Patti MG. Modern pathophysiology and treatment of esophageal diverticula. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 29-35 [PMID: 21887578 DOI: 10.1007/s00423-011-0843-2]
- 54 Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Kato N, Kamijima T, Ichise Y, Tanaka N. Video capsule retention in a Zenker diverticulum. *Case Rep Gastroenterol* 2011; 5: 361-365 [PMID: 21769288 DOI: 10.1159/000329882]
- 55 Kapila A, Kalra A, Chhabra L, Murthy R. The man who got wedded to his Zenker's diverticulum. *Dis Esophagus* 2016; 29: 699 [PMID: 24602030 DOI: 10.1111/dote.12205]
- 56 Huberty V, El Bacha S, Blero D, Le Moine O, Hassid S, Devière J. Endoscopic treatment for Zenker's diverticulum: long-term results (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 701-707 [PMID: 23394840 DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.008]
- 57 Costamagna G, Iacopini F, Tringali A, Marchese M, Spada C, Familiari P, Mutignani M, Bella A. Flexible endoscopic Zenker's diverticulotomy: cap-assisted technique vs. diverticuloscope-assisted technique. *Endoscopy* 2007; 39: 146-152 [PMID: 17327973 DOI: 10.1055/s-2007-966140]
- 58 Mulder CJ, den Hartog G, Robijn RJ, Thies JE. Flexible endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: a new approach. *Endoscopy* 1995; 27: 438-442 [PMID: 8549441 DOI: 10.1055/s-2007-1005737]
- 59 Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1404-1414 [PMID: 15929777 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41775.x]
- 60 Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001; 49: 145-151 [PMID: 11413123 DOI: 10.1136/gut.49.1.145]
- 61 Pandolfino JE, Kahrilas PJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005; 128: 209-224 [PMID: 15633138 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.008]
- 62 Pandolfino JE, Gawron AJ. Achalasia: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 1841-1852 [PMID: 25965233 DOI: 10.1001/jama.2015.2996]

- 63 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]
- 64 Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, Bauerfeind P, Vassiliou MC, Werner YB, Fried G, Breithaupt W, Heinrich H, Bredenoord AJ, Kersten JF, Verlaan T, Trevisonno M, Rösch T. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2013; 145: 309-311.e1-e3 [PMID: 23665071 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.057]
- 65 Werner YB, Costamagna G, Swanström LL, von Renteln D, Familiari P, Sharata AM, Noder T, Schachschal G, Kersten JF, Rösch T. Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years. *Gut* 2016; 65: 899-906 [PMID: 25934759 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308649]
- 66 Inoue H, Sato H, Ikeda H, Onimaru M, Sato C, Minami H, Yokomichi H, Kobayashi Y, Grimes KL, Kudo SE. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 256-264 [PMID: 26206634 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.057]
- 67 Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, Sharata AM, Rieder E, Swanstrom LL. A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg* 2014; 259: 1098-1103 [PMID: 24169175 DOI: 10.1097/sla.0000000000000268]
- 68 Zhou PH, Li QL, Yao LQ, Xu MD, Chen WF, Cai MY, Hu JW, Li L, Zhang YQ, Zhong YS, Ma LL, Qin WZ, Cui Z. Peroral endoscopic remyotomy for failed Heller myotomy: a prospective single-center study. *Endoscopy* 2013; 45: 161-166 [PMID: 23389963 DOI: 10.1055/s-0032-1326203]
- 69 Li QL, Yao LQ, Xu XY, Zhu JY, Xu MD, Zhang YQ, Chen WF, Zhou PH. Repeat peroral endoscopic myotomy: a salvage option for persistent/recurrent symptoms. *Endoscopy* 2016; 48: 134-140 [PMID: 26349067 DOI: 10.1055/s-0034-1393095]
- 70 Shiwaku H, Inoue H, Beppu R, Nakashima R, Minami H, Shiroshta T, Yamauchi Y, Hoshino S, Yamashita Y. Successful treatment of diffuse esophageal spasm by peroral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 149-150 [PMID: 22482919 DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.008]
- 71 Khashab MA, Messallam AA, Onimaru M, Teitelbaum EN, Ujiki MB, Gitelis ME, Modayil RJ, Hungness ES, Stavropoulos SN, El Zein MH, Shiwaku H, Kunda R, Repici A, Minami H, Chiu PW, Ponsky J, Kumbhari V, Saxena P, Mayo AP, Inoue H. International multicenter experience with peroral endoscopic myotomy for the treatment of spastic esophageal disorders refractory to medical therapy (with video). *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1170-1177 [PMID: 25634487 DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.011]
- 72 North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices.. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-989 [PMID: 3262200 DOI: 10.1056/nejm198810133191505]
- 73 Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-659 [PMID: 15349904 DOI: 10.1002/hep.20339]
- 74 Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology* 1981; 81: 944-952 [PMID: 7026343]
- 75 D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612 [PMID: 12939586 DOI: 10.1053/jhep.2003.50385]
- 76 El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3566-3573 [PMID: 11151893 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03376.x]
- 77 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-938 [PMID: 17879356 DOI: 10.1002/hep.21907]
- 78 de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768 [PMID: 20638742 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004]
- 79 Laine L, el-Newihi HM, Migikovsky B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1-7 [PMID: 8498757 DOI: 10.7326/0003-4819-119-1-199307010-00001]
- 80 Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Hwu JH, Chang CF, Chen SM, Chiang HT. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995; 22: 466-471 [PMID: 7635414 DOI: 10.1002/hep.1840220215]
- 81 Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttrop MJ, Edelstein MA, Gralnek IM. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 399-406 [PMID: 15745108 DOI: 10.1007/s10620-005-1618-9]
- 82 Paquet KJ, Feussner H. Endoscopic sclerosis and esophageal balloon tamponade in acute hemorrhage from esophagogastric varices: a prospective controlled randomized trial. *Hepatology* 1985; 5: 580-583 [PMID: 3894199 DOI: 10.1002/hep.1840050409]
- 83 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1200; quiz 1943 [PMID: 16894762 DOI: 10.1111/j.1365-2035.2006.02769.x]



- 16928254 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x]
- 84 Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, Dibonaventura MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179-1187.e1-e3 [PMID: 22885331 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002]
  - 85 Becher A, El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 618-627 [PMID: 21770991 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04774.x]
  - 86 Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-2338 [PMID: 11343480 DOI: 10.1001/jama.285.18.2331]
  - 87 Oelschlager BK, Quiroga E, Parra JD, Cahill M, Polissar N, Pellegrini CA. Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 280-287; quiz 288 [PMID: 17970835 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01606.x]
  - 88 Auyang ED, Carter P, Rauth T, Fanelli RD; SAGES Guidelines Committee. SAGES clinical spotlight review: endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc* 2013; 27: 2658-2672 [PMID: 23801538 DOI: 10.1007/s00464-013-3010-8]
  - 89 Perry KA, Banerjee A, Melvin WS. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter reduces esophageal acid exposure and improves GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 283-288 [PMID: 22874675 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182582e92]
  - 90 Noar M, Squires P, Noar E, Lee M. Long-term maintenance effect of radiofrequency energy delivery for refractory GERD: a decade later. *Surg Endosc* 2014; 28: 2323-2333 [PMID: 24562599 DOI: 10.1007/s00464-014-3461-6]
  - 91 Wendling MR, Melvin WS, Perry KA. Impact of transoral incisionless fundoplication (TIF) on subjective and objective GERD indices: a systematic review of the published literature. *Surg Endosc* 2013; 27: 3754-3761 [PMID: 23644835 DOI: 10.1007/s00464-013-2961-0]
  - 92 Zacherl J, Roy-Shapira A, Bonavina L, Bapaye A, Kiesslich R, Schoppmann SF, Kessler WR, Selzer DJ, Broderick RC, Lehman GA, Horgan S. Endoscopic anterior fundoplication with the Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE™) for gastroesophageal reflux disease: 6-month results from a multi-center prospective trial. *Surg Endosc* 2015; 29: 220-229 [PMID: 25135443 DOI: 10.1007/s00464-014-3731-3]
  - 93 Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 5-12; quiz e7 [PMID: 20951838 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.022]
  - 94 Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med* 2007; 356: 820-829 [PMID: 17314341 DOI: 10.1056/NEJMcp062614]
  - 95 Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, McCallum RW, Nowak T, Nusynowitz ML, Parkman HP, Shreve P, Szarka LA, Snape WJ Jr, Ziessman HA; American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol* 2008; 36: 44-54 [PMID: 18287197 DOI: 10.2967/jnmt.107.048116]
  - 96 Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1589-1591 [PMID: 15521025 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.054]
  - 97 Gonzalez HC, Velanovich V. Enterra Therapy: gastric neurostimulator for gastroparesis. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7: 319-332 [PMID: 20420555 DOI: 10.1586/erd.10.4]
  - 98 Soares RV, Swanstrom LL. Endoscopic approaches to gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 368-373 [PMID: 26131923 DOI: 10.1097/mog.0000000000000207]
  - 99 McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968; 167: 752-756 [PMID: 5646296 DOI: 10.1097/00000658-196805000-00013]
  - 100 Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974; 20: 148-151 [PMID: 4825160 DOI: 10.1016/S0016-5107(74)73914-1]
  - 101 Demling L, Koch H, Classen M, Belohlavek D, Schaffner O, Schwamberger K, Stolte M. Endoscopic papillotomy and removal of gallstones: animal experiments and first clinical results (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 2255-2257 [PMID: 4448131 DOI: 10.1055/s-0028-1108120]
  - 102 Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (5): CD009779 [PMID: 22592743 DOI: 10.1002/14651858.CD009779.pub2]
  - 103 Sugiyama M, Mori T, Atomi Y. Endoscopic nasobiliary drainage for treating bile leak after laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 762-765 [PMID: 10370607]
  - 104 Costamagna G, Shah SK, Tringali A. Current management of postoperative complications and benign biliary strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003; 13: 635-648, ix [PMID: 14986791 DOI: 10.1016/S1052-5157(03)00103-X]
  - 105 De Palma GD, Galloro G, Iuliano G, Puzziello A, Persico F, Masone S, Persico G. Leaks from laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 924-925 [PMID: 12143242]
  - 106 Zepeda-Gómez S, Baron TH. Benign biliary strictures: current endoscopic management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 573-581 [PMID: 20951838 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.022]

- 21894200 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.154]
- 107 Kassab C, Prat F, Liguory C, Meduri B, Ducot B, Fritsch J, Choury AD, Pelletier G. Endoscopic management of post-laparoscopic cholecystectomy biliary strictures. Long-term outcome in a multicenter study. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 124-129 [PMID: 16514393 DOI: 10.1016/S0399-8320(06)73127-X]
- 108 Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 162-168 [PMID: 11474384 DOI: 10.1067/mge.2001.116876]
- 109 Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909-918 [PMID: 8782497 DOI: 10.1056/NEJM199609263351301]
- 110 Meine GC, Baron TH. Endoscopic papillary large-balloon dilation combined with endoscopic biliary sphincterotomy for the removal of bile duct stones (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1119-1126; quiz 1115.e1-5 [PMID: 21944309 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.042]
- 111 Leung JW, Tu R. Mechanical lithotripsy for large bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 688-690 [PMID: 15114312 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)00174-9]
- 112 Attila T, May GR, Kortan P. Nonsurgical management of an impacted mechanical lithotripter with fractured traction wires: endoscopic intracorporeal electrohydraulic shock wave lithotripsy followed by extra-endoscopic mechanical lithotripsy. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 699-702 [PMID: 18701948 DOI: 10.1155/2008/798527]
- 113 Neuhaus H, Hoffmann W, Classen M. Endoscopic laser lithotripsy with an automatic stone recognition system for basket impaction in the common bile duct. *Endoscopy* 1992; 24: 596-599 [PMID: 1356755 DOI: 10.1055/s-2007-1010554]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

## EUS引导下介入治疗现状

王金林, 陈倩, 王云, 侯伟, 郭巧珍, 程斌

王金林, 陈倩, 王云, 侯伟, 郭巧珍, 程斌, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

程斌, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事超声内镜与肝病的研究。

作者贡献分布: 文章设计由王金林与程斌完成; 文献查阅由王金林、王云、侯伟及郭巧珍完成; 文章修改由陈倩与王金林完成。

通讯作者: 程斌, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. b.cheng@tjh.tjmu.edu.cn  
电话: 027-83663334

收稿日期: 2017-05-20

修回日期: 2017-06-20

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-09-18

### Progress in research of endoscopic ultrasound-guided interventional therapy

Jin-Lin Wang, Qian Chen, Yun Wang, Wei Hou, Qiao-Zhen Guo, Bin Cheng

Jin-Lin Wang, Qian Chen, Yun Wang, Wei Hou, Qiao-Zhen Guo, Bin Cheng, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Bin Cheng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. b.cheng@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2017-05-20

Revised: 2017-06-20

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-09-18

### Abstract

Endoscopic ultrasound (EUS)-guided

interventional therapy is an important research direction of EUS, and it mainly includes EUS-guided celiac plexus neurolysis (EUS-CPN), EUS-guided pseudocyst drainage, EUS-guided biliary drainage (EUS-BD), and EUS-guided fine needle injection (EUS-FNI). The therapeutic effect of EUS-CPN was superior to that of traditional analgesic therapy. No matter whether the first CPN therapy is effective, the effect of a second CPN is limited. Choosing unilateral or bilateral injection is related to operators' habits and proficiency, and there is no obvious difference in therapeutic effect. EUS-guided pseudocyst drainage is the best choice for patients who have the indications for drainage. The efficacy and safety of EUS-BD have been confirmed. EUS-guided ethanol injection is currently the best therapeutic method for patients with pancreatic neuroendocrine tumors who are not suitable for or unwilling to undergo surgery. The therapeutic value of EUS-RFA and EUS-FNI for pancreatic cancer remains to be further confirmed.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: EUS-guided interventional therapy; EUS-guided celiac plexus neurolysis; EUS-guided pseudocyst drainage; EUS-guided biliary drainage; EUS-guided fine needle injection

Wang JL, Chen Q, Wang Y, Hou W, Guo QZ, Cheng B. Progress in research of endoscopic ultrasound-guided interventional therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2353-2359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2353.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2353>

### 背景资料

近几年, 超声内镜的应用范围逐渐扩展至介入治疗领域, 主要包括EUS引导下腹腔神经丛阻滞术(EUS-guided celiac plexus neurolysis, EUS-CPN)、超声内镜引导下胰腺假性囊肿引流、EUS引导下胆管引流(EUS guided biliary drainage, EUS-BD)、胰腺肿瘤超声内镜引导下肿瘤注射治疗(EUS guided fine needle injection, EUS-FNI)等, 各种治疗方法效果及实用价值存在争议。

### 同行评议者

姜海行, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 广西医科大学第一附属医院消化内科; 卢光荣, 温州医科大学附属第二医院消化内科



#### ■ 研究前沿

EUS引导下介入治疗是EUS领域热门方向, 各种新的治疗方式不断出现, 其治疗方式的选择以及疗效存在诸多争议, 本文将系统地阐述EUS引导下介入治疗的现状, 探讨相关热点问题。

#### 摘要

内镜超声检查术(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下介入治疗是目前EUS发展的重要方向, 主要包括EUS引导下腹腔神经丛阻滞术(EUS-guided celiac plexus neurolysis, EUS-CPN)、EUS引导下胰腺假性囊肿引流、EUS引导下胆管引流(EUS guided biliary drainage, EUS-BD)、超声内镜引导下肿瘤注射治疗等。EUS-CPN效果优于传统镇痛治疗; 无论是首次CPN治疗是否有效, 再次进行CPN治疗价值有限; 选择单侧注射还是双侧注射与操作者习惯及熟练程度有关, 在治疗效果上目前没有明显差异。EUS引导下假性囊肿引流为符合引流条件的患者首选方法。EUS-BD的有效性和安全性基本已经得到了认可。EUS引导下酒精注射治疗目前是不适合手术或不愿意接受手术的胰腺神经内分泌肿瘤患者最佳的选择; 内镜超声引导下射频消融与EUS引导下胰腺癌注射治疗价值有待进一步证实。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声内镜引导下介入治疗; EUS引导下腹腔神经丛阻滞术; EUS引导下胰腺假性囊肿引流; EUS引导下胆管引流; EUS引导下肿瘤注射治疗

**核心提要:** 内镜超声检查术(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下腹腔神经丛阻滞术、EUS引导下胰腺假性囊肿引流、EUS引导下胆管引流的治疗有效性和安全性基本已经得到了认可, 值得临床推广。超声内镜引导下肿瘤注射治疗(EUS guided fine needle injection, EUS-FNI)是值得进一步研究的方向, 目前EUS引导下酒精注射治疗是不适合手术或不愿意接受手术的胰腺神经内分泌肿瘤患者最佳的选择; 胰腺癌内镜超声引导下射频消融与EUS-FNI治疗价值有待进一步证实。

王金林, 陈倩, 王云, 侯伟, 郭巧珍, 程斌. EUS引导下介入治疗现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2353-2359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2353.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2353>

#### 0 引言

随着超声内镜引导下细针穿刺活检[内镜超声检查术(endoscopic ultrasonography, EUS) guided fine needle aspiration, EUS-FNA]技术的发展与

广泛普及, 超声内镜的诊断价值已经得到临床医生的广泛认可, 近几年, 超声内镜的应用范围逐渐扩展至介入治疗领域, 主要包括腹腔神经丛阻滞术(celiac plexus neurolysis, CPN)、假性囊肿、胆管引流(biliary drainage, BD)、肿瘤注射治疗等<sup>[1,2]</sup>, 下文我们将进一步探讨超声内镜引导下介入治疗的应用现状。

#### 1 EUS引导下腹腔神经丛阻滞术

CPN是指将无水乙醇或者苯酚注射到神经丛或神经节里面或者周边, 从而永久性破坏神经丛或神经节。CPN治疗一般用来缓解疼痛及减少麻醉类药品的使用剂量。CPN操作可经皮穿刺注射、术中注射以及EUS引导下注射, EUS引导下腹腔神经丛阻滞术(EUS-guided celiac plexus neurolysis, EUS-CPN)的优势在于穿刺距离短, 通过多普勒显像可精确的避开血管。Wiersema等<sup>[3]</sup>在1996年首次报道了EUS-CPN, 研究中纳入30例腹膜后恶性疾病导致腹痛的患者, 结果显示EUS-CPN治疗后患者疼痛评分显著降低。此后, 多个随机对照研究<sup>[4-6]</sup>及荟萃分析结果证明, 与传统镇痛治疗相比, EUS-CPN效果更好。

一般EUS-CPN缓解疼痛有效期限一般为12 wk<sup>[7]</sup>, 当疼痛再次加剧, 部分患者会选择再行CPN治疗。1项纳入96例患者的随机对照研究<sup>[8]</sup>结果显示, 实验组接受EUS-CPN的患者在3 mo后吗啡平均使用剂量低于未接受EUS-CPN对照组患者, 但实验组有15%的患者吗啡使用剂量没有减少, 这部分患者再次进行EUS-CPN治疗后吗啡剂量依旧没有减少。1项纳入24例患者的临床研究<sup>[7]</sup>结果显示, 首次行CPN治疗疼痛缓解率为69%, 再次行CPN治疗疼痛缓解率仅为24%。无论是首次CPN治疗是否有效, 再次进行CPN治疗价值有限。

在进行EUS-CPN治疗时, 我们一般选择腹腔干与腹主动脉夹角处进针注射, 目前有单侧注射和双侧注射两种方法。1项随机对照研究<sup>[9]</sup>结果显示, 2种方法在疼痛缓解持续时间、完全缓解患者比例及麻醉药物使用剂量减低这几个疗效评估指标的差异均没有统计学意义。选择单侧注射还是双侧注射与操作者习惯及熟练程度有关, 在治疗效果上目前并没有发现明显差异。

传统EUS-CPN是进行腹腔神经丛注射, 有

学者<sup>[10]</sup>认为, 直接进行腹腔神经节注射效果会更好. 80%的患者腹腔神经节可通过超声显像, 表现为位于腹主动脉与左侧肾上腺之间腹腔干左肾动脉水平, 椭圆形低回声结节状结构. 最近一项随机对照研究<sup>[11]</sup>结果显示, 腹腔神经节注射效果优于腹腔神经丛注射. 目前关于腹腔神经丛注射与腹腔神经节注射效果的优劣比较研究较少, 需要更大规模的临床研究验证以上结论.

## 2 EUS引导下胰腺假性囊肿引流

对于假性囊肿, 如果直径>6 cm, 持续6 wk以上并且出现症状, 囊壁与消化道管壁距离<1 cm, 可以进行EUS引导下引流. 对于符合条件的假性囊肿引流, EUS引导下引流成功率超过90%<sup>[12,13]</sup>. 与手术引流、经皮穿刺引流相比, EUS引导下引流具有显著优势. 一篇综述<sup>[14]</sup>数据显示, 手术引流并发症发生率28%-34%、死亡率1.0%-8.5%, 经皮穿刺引流并发症发生率18%、死亡率2%, EUS引导下穿刺引流并发症发生率1.5%、死亡率0%. EUS引导下胰腺假性囊肿引流传统一般使用双猪尾塑料支架, 近年来出现了全覆膜金属支架, 对于两种支架的选择, 存在诸多争议. 一项回顾性研究<sup>[15]</sup>结果显示, 塑料支架和金属支架在技术成功率、引流成功率、并发症发生率方面均无显著差异, 但是金属支架操作时间更短. 虽然金属支架更易于操作, 直径更粗, 引流更充分, 但是其价格昂贵并且容易移位. 最新出现的蘑菇头全覆膜金属支架, 两端有凸缘用于固定, 形似哑铃. 已有多个研究<sup>[16-18]</sup>结果显示, 这种新式的金属支架对于胰腺假性囊肿的引流安全并且有效. 最近的一项回顾性临床研究<sup>[19]</sup>结果显示, 蘑菇头全覆膜金属支架技术成功率及引流成功率均高于传统金属支架. 目前EUS引导下假性囊肿引流已经成为符合条件的患者首选方法<sup>[20]</sup>.

## 3 EUS引导下胆管引流

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)为胆管梗阻引流的首选方法<sup>[21]</sup>, 对于插管困难、ERCP操作失败的患者, 可以进行乳头切开、经皮穿刺引流(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)及手术引流, 近期出现了一种新的可选择方案-EUS引导下胆管引流(EUS

guided biliary drainage, EUS-BD). 在2001年, Giovannini等<sup>[22]</sup>首次提出EUS-BD的概念, EUS-BD可以让患者免于经皮穿刺引流的不便, 并且可以在ERCP失败后立刻进行操作, 减少了患者获得有效治疗的等待时间. EUS-BD主要包括2种路径, 即肝外胆管引流和肝内胆管引流. 肝外胆管引流时, 一般直接经消化道官腔穿刺胆总管后放置支架实现胆管引流, 或者穿刺胆总管后将导丝经乳头引出实现对接, 这样可以避免经胃肠壁放置支架. 经消化道穿刺肝外胆管引流时, 可以经胃穿刺, 也可经十二指肠穿刺, 对于穿刺路径的选择, 一项荟萃分析<sup>[23]</sup>结果显示, 两种穿刺方法其有效性、成功率及并发症发生率都没有显著差异. 因此, 穿刺路径的选择, 主要还是依赖于操作医生个人经验. 肝内胆管引流一般是经胃穿刺肝左叶, 偶尔也会经食管或空肠穿刺. 目前的临床研究<sup>[24-27]</sup>结果显示, EUS-BD的成功率波动在93%-100%, 术后并发症发生率波动在9%-19%. 最近的一项荟萃分析<sup>[28]</sup>结果显示, EUS-BD成功率为90%, 并发症发生率为17%. EUS-BD的有效性和安全性基本已经得到了广大临床医师的认可. 但是, 需要注意的是, EUS-BD的高成功率主要是针对胆总管远端梗阻, 即肝外胆管引流, 肝内胆管穿刺引流并发症非常高且成功率很低<sup>[29]</sup>.

根据目前的研究结果显示, EUS-BD并发症发生率高于ERCP, 因此, ERCP依旧为胆管梗阻引流首选方法, 只有在ERCP失败时, 才考虑选择EUS-BD. 对于ERCP失败后是选择PTBD还是EUS-BD, 目前没有统一意见. Khashab等<sup>[30]</sup>研究结果显示接受了PTBD治疗的患者约45.1%的患者需再次进行介入治疗, 高于EUS-BD(15.3%). Bapaye等<sup>[31]</sup>的研究结果显示EUS-BD(92%)引流成功率高于PTBD(46%). 一项随机对照研究结果显示, 并发症发生率PTBD高于EUS-BD(25% vs 15.3%). 目前, 大部分研究认为, EUS-BD并发症发生率低于PTBD, 其有效性及操作成功率相当, 需要大规模多中心前瞻性研究明确2种方法的优劣.

## 4 EUS引导下肿瘤治疗

随着超声内镜引导下细针穿刺技术的广泛普及, 以穿刺技术为基础的肿瘤介入治疗迅速发

**创新盘点**  
本文阐述了EUS引导下主要的介入治疗方法现状, 并针对各种治疗手段存在争议的问题进行了较为系统地探讨.

### 应用要点

EUS-CPN效果优于传统镇痛治疗, 无论首次CPN治疗是否有效, 再次进行CPN治疗价值有限, 选择单侧注射还是双侧注射与操作者习惯及熟练程度有关, 在治疗效果上没有明显差异. EUS引导下假性囊肿引流为符合引流条件的患者首选方法. EUS-BD的有效性和安全性基本已经得到了认可. EUS引导下酒精注射治疗目前是不适合手术或不愿意接受手术的胰腺神经内分泌肿瘤患者最佳的选择, 胰腺癌内镜超声引导下射频消融与EUS-FNI治疗价值有待进一步证实.

展, 目前主要包括射频消融、酒精注射、肿瘤注射治疗技术.

**4.1 EUS引导下射频消融** 最近的一项荟萃分析结果显示, 内镜超声引导下射频消融(EUS radio frequency ablation, EUS-RFA)治疗晚期胰腺癌技术成功率100%<sup>[32]</sup>, 这种方法可操作性强并且安全性良好<sup>[33,34]</sup>, 但目前没有疗效相关研究. 有专家<sup>[33]</sup>认为, 胰腺癌射频消融治疗除直接杀伤肿瘤细胞外, 还可激发机体免疫系统增强抗肿瘤反应, 同时增强肿瘤血供. Pai等<sup>[35]</sup>尝试将EUS-RFA应用于胰腺囊性肿瘤及胰腺神经内分泌肿瘤, 结果显示其安全性良好, 并且治疗效果良好, 治疗后病灶完全消失或直径减少一半以上. Lakhtakia等<sup>[36]</sup>利用EUS-RFA技术治疗胰岛素瘤, 接受治疗的3例患者在3 mo后症状完全消失. 虽然EUS-RFA治疗相关研究较少, 但根据已有的研究结果, 这是一种值得期待的治疗手段.

**4.2 EUS引导下酒精注射** EUS引导下酒精注射治疗胰腺神经内分泌肿瘤是一种新的微创治疗手段, Jürgensen等<sup>[37]</sup>最先对EUS引导下酒精注射治疗胰岛素瘤进行了报道, 随后Levy等<sup>[38]</sup>也进行了相关研究, 结果显示治疗后患者低血糖症状迅速改善. 我国教授Qin等<sup>[39]</sup>也发表了EUS引导下究竟注射治疗胰岛素瘤的病例报道, 进一步验证了这种治疗方法的安全性以及有效性. 最近的一篇综述<sup>[40]</sup>结果显示, 其技术成功率达100%, 对于有症状的胰岛素瘤, 临床症状缓解率达100%, 对于无症状的患者, 肿瘤完全消除率达70%. 术后并发症主要为轻度胰腺炎, 发生率大约16.5%<sup>[41]</sup>, 严重并发症主要包括出血和十二指肠溃疡及胰管溃疡, 发生率约4.6%<sup>[42,43]</sup>. EUS引导下胰腺神经内分泌肿瘤治疗是一种稳定安全有效的微创治疗方法, 虽然其长期治疗效果有待观察, 但是目前这是不适合手术或不愿意接受手术的胰腺神经内分泌肿瘤患者最佳的选择.

**4.3 EUS引导下肿瘤注射** 胰腺癌富含结缔组织, 形成化疗抵抗的细胞屏障, 这可能是导致其传统化疗效果不佳的原因之一. 近几十年来, 临床医生尝试各种治疗方法, 但是胰腺癌的生存率依旧没有明显改善. 因此, 有专家提出, 在超声内镜引导下肿瘤注射治疗(EUS guided fine needle injection, EUS-FNI), 即在超声内镜引导下穿刺, 直接将抗肿瘤药物注入瘤体内

部, 希望能改善晚期胰腺癌治疗效果. 2000年, Chang等<sup>[44]</sup>将T淋巴细胞在EUS引导下注入8例晚期胰腺癌患者瘤体, 结果显示2例部分应答, 1例轻微应答, 平均生存期13.2 mo, 后来一些小规模报道了较为严重的并发症, 且其治疗效果不确切, 抗肿瘤细胞注射治疗相关研究基本停止. 2003年, Hecht等<sup>[45]</sup>尝试注射腺病毒ONYX-015, 研究纳入21例无法手术的胰腺癌患者, 同时接受系统性化疗, 治疗持续8 wk, 1次/wk, 2例患者病灶缩小, 2例无明显变化, 11例肿瘤进展, 其他患者因治疗过程中出现毒性反应中止治疗. 2007年, Irisawa等<sup>[46]</sup>在EUS引导下将树突状细胞注入7例吉西他滨化疗失败的晚期胰腺癌患者瘤体内, 治疗过程中无明显不良反应, 但是其平均生存期仅9.9 mo. 2012年, Hecht等<sup>[47]</sup>将包含人类肿瘤坏死因子基因的腺病毒注入胰腺癌患者瘤体内, 治疗持续5 wk, 同时进行系统性化疗, 毒性反应与注射剂量相关, 4例患者出现轻微不良反应, 包括2例胰腺炎, 1例低血压, 1例黄疸. 5例患者接受了最大剂量注射, 最终4例接受了手术治疗并且手术切缘阴性, 3例生存期超过24 mo. 其后, Levy等<sup>[48]</sup>研究吉西他滨瘤内注射治疗的效果, 结果显示瘤内注射吉西他滨安全性良好, 但疗效有待进一步证实. 胰腺癌EUS-FNI作为一种姑息性辅助治疗方法, 相关研究还处于起步阶段, 存在很多问题和困难, 要想让更多患者从中受益, 任重而道远.

EUS引导下穿刺不仅可以向肿瘤内部注射药物, 还可以置入放射性粒子, 进行短距离放疗, 应用最为广泛的粒子包括碘125、钋103、铈192. Sun等<sup>[49]</sup>将碘125粒子在超声引导下置入15例晚期胰腺癌患者瘤体内, 结果显示患者中位生存期为10.6 mo, 27%的患者对放疗部分反应. 另一项纳入22例晚期胰腺癌患者的研究<sup>[50]</sup>, 结合全身化疗, 结果显示患者生存期无明显改善. 这种治疗方式最大的问题是放射线泄露, 但是这些放射线在人体组织中穿透性差, 辐射范围很小, 放射性泄漏风险较小.

## 5 结论

EUS最初作为一种无创的影像学检查方法用于消化道疾病的辅助诊断, 随后出现EUS-FNA, 其发展成为消化道及其邻近器官疾病的定性诊断方法, 经过数年的探索与经验积累,



EUS-FNA的诊断水平趋于稳定, 为临床医生广泛接受。其后, 在EUS-FNA的基础上, 出现了EUS引导下的各种治疗手段, 目前EUS引导下的各种引流技术已经广泛开展。EUS引导下肿瘤治疗是EUS引导下介入治疗继续发展的重要方向, 目前, 需要更多的研究明确其疗效及应用指征。

## 6 参考文献

- 1 ASGE Training Committee., DiMaio CJ, Mishra G, McHenry L, Adler DG, Coyle WJ, Dua K, DeGregorio B, Enestvedt BK, Lee LS, Mullady DK, Pais SA, Rajan E, Sedlack RE, Tierney WM, Faulx AL. EUS core curriculum. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 476-481 [PMID: 22898403 DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.437]
- 2 Oh SY, Irani S, Kozarek RA. What are the current and potential future roles for endoscopic ultrasound in the treatment of pancreatic cancer? *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 319-329 [PMID: 27076870 DOI: 10.4253/wjge.v8.i7.319]
- 3 Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 656-662 [PMID: 8979053 DOI: 10.1016/S0016-5107(96)70047-0]
- 4 Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2330-2337 [PMID: 19137428 DOI: 10.1007/s10620-008-0651-x]
- 5 Kaufman M, Singh G, Das S, Concha-Parra R, Erber J, Micames C, Gress F. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 127-134 [PMID: 19826273 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181bb854d]
- 6 Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai AV. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3541-3546 [PMID: 21844506 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2750]
- 7 McGreevy K, Hurley RW, Erdek MA, Auer MM, Li S, Cohen SP. The effectiveness of repeat celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: a pilot study. *Pain Pract* 2013; 13: 89-95 [PMID: 22568823 DOI: 10.1111/j.1533-2500.2012.00557.x]
- 8 Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD007519 [PMID: 21412903 DOI: 10.1002/14651858.CD007519.pub2]
- 9 LeBlanc JK, Al-Haddad M, McHenry L, Sherman S, Juan M, McGreevy K, Johnson C, Howard TJ, Lillemoe KD, DeWitt J. A prospective, randomized study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: one injection or two? *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1300-1307 [PMID: 22000795 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.073]
- 10 Levy M, Rajan E, Keeney G, Fletcher JG, Topazian M. Neural ganglia visualized by endoscopic ultrasound. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1787-1791 [PMID: 16780554 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00685.x]
- 11 Doi S, Yasuda I, Kawakami H, Hayashi T, Hisai H, Irisawa A, Mukai T, Katanuma A, Kubota K, Ohnishi T, Ryozaawa S, Hara K, Itoi T, Hanada K, Yamao K. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2013; 45: 362-369 [PMID: 23616126 DOI: 10.1055/s-0032-1326225]
- 12 Hookey LC, Debroux S, Delhaye M, Arvanitakis M, Le Moine O, Devière J. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 635-643 [PMID: 16564865 DOI: 10.1016/j.gie.2005.06.028]
- 13 Lopes CV, Pesenti C, Bories E, Caillol F, Giovannini M. Endoscopic ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Arg Gastroenterol* 2008;45: 17-21 [PMID: 18425223 DOI: 10.1590/S0004-28032008000100004]
- 14 Vosoghi M, Sial S, Garrett B, Feng J, Lee T, Stabile BE, Eysselein VE. EUS-guided pancreatic pseudocyst drainage: review and experience at Harbor-UCLA Medical Center. *MedGenMed* 2002; 4: 2 [PMID: 12466745]
- 15 Mukai S, Itoi T, Baron TH, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Tanaka R, Umeda J, Tonoza R, Honjo M, Gotoda T, Moriyasu F, Yasuda I. Endoscopic ultrasound-guided placement of plastic vs. biflanged metal stents for therapy of walled-off necrosis: a retrospective single-center series. *Endoscopy* 2015; 47: 47-55 [PMID: 25264765 DOI: 10.1055/s-0034-1377966]
- 16 Binmoeller KF, Shah J. A novel lumen-apposing stent for transluminal drainage of nonadherent extraintestinal fluid collections. *Endoscopy* 2011; 43: 337-342 [PMID: 21264800 DOI: 10.1055/s-0030-1256127]
- 17 Itoi T, Binmoeller KF, Shah J, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Moriyasu F. Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 870-876 [PMID: 22301347 DOI: 10.1016/j.gie.2011.10.020]
- 18 Shah RJ, Shah JN, Waxman I, Kowalski TE, Sanchez-Yague A, Nieto J, Brauer BC, Gaidhane M, Kahaleh M. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen-apposing covered self-expanding metal stents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 747-752 [PMID: 25290534 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.09.047]
- 19 Siddiqui AA, Adler DG, Nieto J, Shah JN, Binmoeller KF, Kane S, Yan L, Laique SN, Kowalski T, Loren DE, Taylor LJ, Munigala S, Bhat YM. EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections and necrosis by using a novel

□ 同行评价  
本文选题围绕超声内镜介入治疗最新研究进展, 选题紧跟临床前沿, 适合大部分消化科及介入科医师阅读, 有一定的发表价值。

- lumen-apposing stent: a large retrospective, multicenter U.S. experience (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 699-707 [PMID: 26515956 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.020]
- 20 Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1102-1111 [PMID: 18640677 DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.028]
- 21 Kedia P, Gaidhane M, Kahaleh M. Endoscopic guided biliary drainage: how can we achieve efficient biliary drainage? *Clin Endosc* 2013; 46: 543-551 [PMID: 24143319 DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.543]
- 22 Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delperio JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001; 33: 898-900 [PMID: 11571690 DOI: 10.1055/s-2001-17324]
- 23 Wang K, Zhu J, Xing L, Wang Y, Jin Z, Li Z. Assessment of efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1218-1227 [PMID: 26542374 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.033]
- 24 Weilert F. Prospective evaluation of simplified algorithm for EUS-guided intra-hepatic biliary access and antegrade interventions for failed ERCP. *Surg Endosc* 2014; 28: 3193-3199 [PMID: 24879144 DOI: 10.1007/s00464-014-3588-5]
- 25 Artifon EL, Marson FP, Gaidhane M, Kahaleh M, Otoch JP. Hepaticogastrostomy or choledochoduodenostomy for distal malignant biliary obstruction after failed ERCP: is there any difference? *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 950-959 [PMID: 25500330 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.047]
- 26 Dhir V, Itoi T, Khashab MA, Park DH, Yuen Bun Teoh A, Attam R, Messallam A, Varadarajulu S, Maydeo A. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 913-923 [PMID: 25484326 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.054]
- 27 Kawakubo K, Isayama H, Kato H, Itoi T, Kawakami H, Hanada K, Ishiwatari H, Yasuda I, Kawamoto H, Itokawa F, Kuwatani M, Iiboshi T, Hayashi T, Doi S, Nakai Y. Multicenter retrospective study of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 328-334 [PMID: 24026963 DOI: 10.1002/jhbp.27]
- 28 Khan MA, Akbar A, Baron TH, Khan S, Kocak M, Alastal Y, Hammad T, Lee WM, Sofi A, Artifon EL, Nawras A, Ismail MK. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 684-703 [PMID: 26518417 DOI: 10.1007/s10620-015-3933-0]
- 29 Dhir V, Artifon EL, Gupta K, Vila JJ, Maselli R, Frazao M, Maydeo A. Multicenter study on endoscopic ultrasound-guided expandable biliary metal stent placement: choice of access route, direction of stent insertion, and drainage route. *Dig Endosc* 2014; 26: 430-435 [PMID: 23941261 DOI: 10.1111/den.12153]
- 30 Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E, Singh VK, Kumbhari V, Messallam A, Saxena P, El Zein M, Lennon AM, Canto MI, Kalloo AN. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 557-565 [PMID: 25081224 DOI: 10.1007/s10620-014-3300-6]
- 31 Bapaye A, Dubale N, Aher A. Comparison of endosonography-guided vs. percutaneous biliary stenting when papilla is inaccessible for ERCP. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 285-293 [PMID: 24917973 DOI: 10.1177/2050640613490928]
- 32 Changela K, Patil R, Duddempudi S, Gaduputi V. Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation of the Pancreatic Tumors: A Promising Tool in Management of Pancreatic Tumors. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 4189358 [PMID: 27478820 DOI: 10.1155/2016/4189358]
- 33 Song TJ, Seo DW, Lakhtakia S, Reddy N, Oh DW, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim MH. Initial experience of EUS-guided radiofrequency ablation of unresectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 440-443 [PMID: 26344883 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.048]
- 34 Kim HJ, Seo DW, Hassanuddin A, Kim SH, Chae HJ, Jang JW, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim MH. EUS-guided radiofrequency ablation of the porcine pancreas. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1039-1043 [PMID: 23078928 DOI: 10.1016/j.gie.2012.07.015]
- 35 Pai M, Habib N, Senturk H, Lakhtakia S, Reddy N, Cicinnati VR, Kaba I, Beckebaum S, Drymoussis P, Kahaleh M, Brugge W. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 52-59 [PMID: 25914783 DOI: 10.4240/wjgs.v7.i4.52]
- 36 Lakhtakia S, Ramchandani M, Galasso D, Gupta R, Venugopal S, Kalpala R, Reddy DN. EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 234-239 [PMID: 26394384 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.085]
- 37 Jürgensen C, Schuppan D, Nesser F, Ernstberger J, Junghans U, Stölzel U. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 1059-1062 [PMID: 16733126 DOI: 10.1016/j.gie.2005.10.034]
- 38 Levy MJ, Thompson GB, Topazian MD, Callstrom MR, Grant CS, Vella A. US-guided ethanol ablation of insulinomas: a new treatment option. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 200-206 [PMID: 22078104 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.019]
- 39 Qin SY, Lu XP, Jiang HX. EUS-guided ethanol ablation of insulinomas: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e85 [PMID: 25255024 DOI: 10.1097/MD.0000000000000085]
- 40 Armellini E, Crinò SF, Ballarè M, Pallio S, Occhipinti P. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of pancreatic neuroendocrine tumours: A case study and literature review.

- World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 192-197 [PMID: 26862370 DOI: 10.4253/wjge.v8.i3.192]
- 41 Muscatiello N, Salcuni A, Macarini L, Cignarelli M, Prencipe S, di Maso M, Castriota M, D'Agnessa V, Ierardi E. Treatment of a pancreatic endocrine tumor by ethanol injection guided by endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2008; 40 Suppl 2: E258-E259 [PMID: 19090457 DOI: 10.1055/s-2007-966962]
  - 42 Park DH, Choi JH, Oh D, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol ablation for small pancreatic neuroendocrine tumors: results of a pilot study. *Clin Endosc* 2015; 48: 158-164 [PMID: 25844345 DOI: 10.5946/ce.2015.48.2.158]
  - 43 Deprez PH, Claessens A, Borbath I, Gigot JF, Maiter D. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a sporadic insulinoma. *Acta Gastroenterol Belg* 2008;71: 333-337 [PMID: 19198582]
  - 44 Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA, Kurosaki TT, Casey LR, Leung EC, Granger GA. Phase I clinical trial of allogeneic mixed lymphocyte culture (cytoimplant) delivered by endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1325-1335 [PMID: 10717613 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(20000315)88:6<1325::AID-CNCR8>3.0.CO;2-T]
  - 45 Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, Lahoti S, Reid TR, Soetikno RM, Kirn DH, Freeman SM. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 555-561 [PMID: 12576418]
  - 46 Irisawa A, Takagi T, Kanazawa M, Ogata T, Sato Y, Takenoshita S, Ohto H, Ohira H. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection of immature dendritic cells into advanced pancreatic cancer refractory to gemcitabine: a pilot study. *Pancreas* 2007; 35: 189-190 [PMID: 17632329 DOI: 10.1097/01.mpa.0000250141.25639.e9]
  - 47 Hecht JR, Farrell JJ, Senzer N, Nemunaitis J, Rosemurgy A, Chung T, Hanna N, Chang KJ, Javle M, Posner M, Waxman I, Reid A, Erickson R, Canto M, Chak A, Blatner G, Kovacevic M, Thornton M. EUS or percutaneously guided intratumoral TNFerade biologic with 5-fluorouracil and radiotherapy for first-line treatment of locally advanced pancreatic cancer: a phase I/II study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 332-338 [PMID: 22248601 DOI: 10.1016/j.gie.2011.10.007]
  - 48 Levy MJ, Alberts SR, Bamlet WR, Burch PA, Farnell MB, Gleeson FC, Haddock MG, Kendrick ML, Oberg AL, Petersen GM, Takahashi N, Chari ST. EUS-guided fine-needle injection of gemcitabine for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 161-169 [PMID: 27889543 DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.014]
  - 49 Sun S, Qingjie L, Qiyong G, Mengchun W, Bo Q, Hong X. EUS-guided interstitial brachytherapy of the pancreas: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 775-779 [PMID: 16246695 DOI: 10.1016/j.gie.2005.06.050]
  - 50 Jin Z, Du Y, Li Z, Jiang Y, Chen J, Liu Y. Endoscopic ultrasonography-guided interstitial implantation of iodine 125-seeds combined with chemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2008; 40: 314-320 [PMID: 18283622 DOI: 10.1055/s-2007-995476]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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



# 核苷(酸)类似物对慢性乙肝病毒感染孕妇焦虑和抑郁状态的影响

尹迎辉, 王 玫

## 背景资料

由于大量证据表明孕中晚期应用核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogue, NA]能够增加乙肝母婴阻断效果,故该类药已经广泛应用于临床,但国内外尚未检索到关于NA对于慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带孕妇焦虑和抑郁状态影响的相关报道,故本研究旨在探讨NA抗病毒治疗对慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态的影响及其影响因素。

尹迎辉, 王玫, 解放军302医院妇产中心 北京市 100039

尹迎辉, 副主任医师, 主要从事乙肝母婴阻断、妇科微创方向的研究。

作者贡献分布: 此课题由尹迎辉与王玫设计; 研究过程、数据分析及论文写作由尹迎辉完成。

通讯作者: 王玫, 主任医师, 100039, 北京市丰台区西四环中路100号, 解放军302医院妇产中心. wangmei1965@126.com 电话: 010-66933129

收稿日期: 2017-06-08  
修回日期: 2017-07-24  
接受日期: 2017-08-16  
在线出版日期: 2017-09-18

## Impact of nucleos(t)ide analogue antiviral therapy on anxiety and depression in pregnant women with chronic hepatitis B

Ying-Hui Yin, Mei Wang

Ying-Hui Yin, Mei Wang, Center of Maternal and Child Health, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China

Correspondence to: Mei Wang, Chief Physician, Center of Maternal and Child Health, 302 Military Hospital of China, 100 Xisihuan, Fengtai District, Beijing 100039, China. wangmei1965@126.com

Received: 2017-06-08  
Revised: 2017-07-24  
Accepted: 2017-08-16  
Published online: 2017-09-18

## Abstract

### AIM

To explore the impact of nucleos(t)ide analogue

antiviral therapy on anxiety and depression in pregnant women with chronic hepatitis B (CHB), and identify the related factors.

## METHODS

One hundred pregnant women with CHB treated at the 302 Hospital of PLA between June 1, 2016 and July 31, 2017 were included. Anxiety and depression were assessed with the self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS), respectively, before nucleos(t)ide analogue antiviral therapy and at 12 wk after antiviral therapy.

## RESULTS

Before and after antiviral therapy, the SAS scores were  $(42.23 \pm 4.61)$  vs  $(35.14 \pm 5.60)$  ( $t = 18.228$ ,  $P < 0.01$ ), and the SDS scores were  $(44.81 \pm 4.67)$  vs  $(38.02 \pm 5.26)$  ( $t = 20.896$ ,  $P < 0.01$ ). After antiviral therapy, in patients of the two groups with hepatitis B virus (HBV) DNA  $< 10^4$  IU/mL and  $\geq 10^4$  IU/mL, the mean decline of SAS and SDS scores was  $(4.65 \pm 2.22)$  vs  $(8.93 \pm 3.55)$  ( $F = 13.439$ ,  $P < 0.01$ ) and  $(4.94 \pm 2.20)$  vs  $(8.18 \pm 3.23)$  ( $F = 6.196$ ,  $P < 0.05$ ), respectively. Multivariate Logistic regression analysis indicated that odds ratios of improvement of anxiety and depression in patients with a significant decline of HBV DNA were 6.078 ( $P < 0.01$ ) and 3.314 ( $P < 0.05$ ), respectively.

## CONCLUSION

Nucleos(t)ide analogue antiviral therapy can improve anxiety and depression in pregnant women with CHB. The significant decline of HBV DNA is an independent factor of

## 同行评议者

林潮双, 博士, 主任医师, 中山大学附属第三医院

improvement of anxiety and depression in pregnant women with CHB.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Nucleotides; Anxiety; Depression; Pregnancy; Mother-to-child vertical transmission

Yin YH, Wang M. Impact of nucleos(t)ide analogue antiviral therapy on anxiety and depression in pregnant women with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(26): 2360-2365 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2360>

## 摘要

### 目的

探讨核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogue, NA]抗病毒治疗对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)感染孕妇的焦虑和抑郁状态的影响, 并分析其影响因素。

### 方法

2016-06/2017-03解放军302医院妇产科门诊产检的用NA抗病毒治疗的CHB感染孕妇共100例。通过问卷调查了解应用NA抗病毒治疗前后的CHB感染孕妇的精神状况。

### 结果

(1)CHB感染孕妇抗病毒治疗前后焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)得分为( $42.23 \pm 4.61$ ) *vs* ( $35.14 \pm 5.60$ )( $t = 19.126$ ,  $P < 0.01$ ), 治疗前后抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)得分为( $44.81 \pm 4.67$ ) *vs* ( $38.02 \pm 5.26$ )( $t = 20.896$ ,  $P < 0.01$ ); (2)抗病毒治疗后乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA $<10^4$  IU/mL和 $\geq 10^4$  IU/mL的SAS得分下降( $4.65 \pm 2.22$ ) *vs* ( $8.93 \pm 3.55$ ), 差异有统计学意义( $F = 13.439$ ,  $P < 0.01$ ); SDS得分下降( $4.94 \pm 2.20$ ) *vs* ( $8.18 \pm 3.23$ ), 差异有统计学意义( $F = 6.196$ ,  $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示, HBV DNA显著下降是焦虑和抑郁改善的影响因素, OR值分别为6.078( $P < 0.01$ )和3.314( $P < 0.05$ )。

### 结论

NA治疗能改善慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态, HBV DNA显著降低是患者焦虑和抑郁状态改善的独立影响因素。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒; 核苷酸类; 焦虑; 抑郁; 妊娠; 母婴垂直传播

核心提要: 核苷(酸)类似物抗病毒治疗能改善慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染孕妇的焦虑和抑郁状态, HBV DNA显著降低是患者焦虑和抑郁状态改善的独立影响因素。

尹迎辉, 王玫. 核苷(酸)类似物对慢性乙肝病毒感染孕妇焦虑和抑郁状态的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2360-2365 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2360>

## 0 引言

我国是乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染高发国家, 2006年我国流行病学调查显示我国HBV感染率为7.18%, 其中女性感染者约占41.6%-47.6%, 妊娠女性中5%为慢性HBV感染者。诸多研究<sup>[1-3]</sup>表明HBV感染影响患者的心理健康, 加之妊娠期女性体内激素水平的变化, 以及对于母婴传播的担心, 使得慢性HBV感染孕妇更容易产生焦虑、抑郁等不良情绪<sup>[4]</sup>, 而这些负面情绪对于妊娠结局和新生儿的生理及心理健康均可造成不良影响<sup>[5,6]</sup>。目前, 大量证据表明孕期应用核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogue, NA]能够增加母婴阻断效果且已经广泛应用于临床。既往已有研究<sup>[7]</sup>证实核苷(酸)类抗病毒药对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者生活质量的改善, 但迄今为止, 国内外尚未检索到关于NA对于慢性HBV携带孕妇焦虑和抑郁状态影响的相关报道。本研究通过问卷调查了解应用NA抗病毒治疗的慢性HBV感染孕妇的精神状况, 探讨NA抗病毒治疗对慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态的影响, 并分析其影响因素。

## 1 材料和方法

1.1 材料: 2016-06/2017-03解放军302医院妇产科门诊产检的用NA抗病毒治疗的慢性HBV感染孕妇共100例。年龄21-41岁, 平均年龄 $30.7 \pm 4.9$ 岁。初婚72例, 再婚28例。教育程度初中及以下18例, 高中及中专21例, 本科及以上61例。意外妊娠10例, 计划妊娠90例。初产73例, 经产23例。不良孕产史10例。替比夫定65例, 替诺福韦35例。治疗前(孕24 wk)HBV DNA  $1.03 \times 10^8$  IU/mL  $\pm 1.81 \times 10^8$  IU/mL, 治疗后(孕37 wk)  $3.30 \times 10^4$  IU/mL  $\pm$

### 研究背景

目前核苷类抗病毒药, 包括拉米夫定、替比夫定以及替诺福韦被广泛应用于孕期抗病毒治疗。既往研究证实NA能改善慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的焦虑和抑郁状态, 而尚无相关研究证实NA亦能改善慢性HBV感染孕妇的焦虑抑郁状态。

### 相关报道

解双双报道NA抗病毒药能改善CHB患者的焦虑和抑郁状态, HBV DNA阴转是焦虑和抑郁状态的独立影响因素。既往研究表明焦虑和抑郁状态的改善对于慢性HBV感染孕妇生活质量、妊娠结局以及新生儿的生长、行为、智力以及情绪等有深远的意义。

创新点

既往研究焦点主要针对CHB对孕妇焦虑或抑郁状态的影响或NA对CHB焦虑或抑郁状态的影响, 而本研究则聚焦于NA对慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态的影响及其影响因素。

应用要点

基于本文观点, NA能改善CHB患者的焦虑和抑郁状态主要基于HBV DNA的下降, 故在临床中应注重通过孕妇学校或门诊面对面沟通过程中, 向患者强调应用NA后HBV DNA的显著下降以及母婴阻断效果的显著提高, 从而提高患者生活质量, 使母婴获益。

表 1 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇核苷(酸)类抗病毒治疗前后焦虑和抑郁状态评分 (mean ± SD)

	SAS	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	SDS	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗前	42.23 ± 4.61			44.81 ± 4.67		
国内常模	33.82 ± 5.97	18.228	0.004	41.88 ± 8.97	6.273	0.019
治疗后	35.14 ± 5.60	19.126	0.002	38.02 ± 5.26	20.896	0.000

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

6.09 × 10<sup>4</sup> IU/mL。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 慢性HBV感染孕妇; 乙型肝炎表面抗原阳性; 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) ≤ 40 U/L; HBV DNA ≥ 10<sup>6</sup> IU/mL; 小学以上文化程度, 能进行语言及书面沟通并知情同意。排除标准: 肝硬化或肝癌; 合并人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、梅毒、TORCH、甲型肝炎、戊型肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝炎等其他肝炎病毒感染; 精神或心理方面的疾病; 合并严重器质性疾病等。

1.2.2 问卷调查: 采用Zung编制的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及自编的基本情况调查表进行焦虑和抑郁情绪的评定。所有患者均于孕24 wk和孕37 wk由经过培训的心理调查员进行问卷调查, 现场独立填写问卷, 当场收回。研究组患者自孕24-28 wk始应用NA抗病毒治疗。观察指标: 收集患者的年龄、婚姻状况、教育程度、意外妊娠、产次、不良孕产史、HBV DNA等内容。采取自评方式, SAS和SDS分别包括20个项目, 每个项目均按4级评分, 由被试者自评, 将20个项目的总分乘以1.25得到标准分, SAS和SDS的标准分大于50分为有焦虑或抑郁。焦虑和抑郁改善的标准为: 抗病毒治疗12 wk时SAS、SDS得分较入组时低。常模的定义: 指一定群体在测验所测特性上的普遍水平, 是一种供比较的标准量数, 由标准化样本测试结果而来, 即某一标准化样本的均数和标准差。

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行统计分析。单因素分析: 计量资料用(mean ± SD)表示, 采用单样本*t*检验、配对*t*检验、重复测量数据的方差分析。计数资料采用χ<sup>2</sup>检验。多因素分析: 采用Logistic回归分析。P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性HBV感染孕妇抗病毒治疗前SAS、SDS得分与国内常模的比较 慢性HBV感染孕妇治疗前(孕24 wk)SAS得分为42.23分 ± 4.61分, 高于国内常模33.82分 ± 5.97分, 差异有统计学意义(*t* = 18.228, *P* < 0.01)。SDS得分为44.81分 ± 4.67分, 高于国内常模41.88分 ± 8.97分, 差异有统计学意义(*t* = 6.273, *P* < 0.01, 表1)。

2.2 应用NA抗病毒治疗前、后SAS、SDS得分情况的比较 慢性HBV感染孕妇抗病毒治疗前后焦虑的SAS得分分别为42.23 ± 4.61、35.14 ± 5.60, 差异有统计学意义(*t* = 19.126, *P* < 0.01)。慢性HBV感染孕妇抗病毒治疗前后抑郁的SDS得分分别为44.81 ± 4.67、38.02 ± 5.26, 差异有统计学意义(*t* = 20.896, *P* < 0.01, 表1)。

2.3 慢性HBV感染孕妇NA抗病毒治疗后焦虑和抑郁改善的影响因素

2.3.1 单因素分析: 抗病毒治疗后HBV DNA < 10<sup>4</sup> IU/mL和 ≥ 10<sup>4</sup> IU/mL组孕妇的SAS分别降低8.93 ± 3.55、4.65 ± 2.22, 差异有统计学意义(*F* = 13.439, *P* < 0.01)。SDS分别降低8.18 ± 3.23、4.94 ± 2.20, 差异有统计学意义(*F* = 6.196, *P* < 0.05, 表2)。

2.3.2 多因素分析: 慢性HBV感染孕妇NA抗病毒治疗后SAS、SDS评分显著下降, 焦虑抑郁状态改善, 对其进行多因素Logistic回归分析显示, HBV DNA显著下降对于焦虑和抑郁改善的OR值分别为6.078(*P* < 0.01)和3.314(*P* < 0.05), 而年龄、婚姻状况、教育程度、意外妊娠、产次、不良孕产史及抗病毒药均非抗病毒治疗后焦虑和抑郁改善的影响因素(*P* > 0.05, 表3)。

3 讨论

3.1 慢性HBV感染孕妇的焦虑、抑郁状态 HBV感染是个复杂的过程, 研究表明<sup>[3,8]</sup>CHB患者存在不同程度的焦虑和抑郁情绪, 而处于



表 2 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇抗病毒治疗后焦虑和抑郁状态改善的影响因素

影响因素	<i>n</i>	治疗前后SAS差值	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前后SDS差值	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)							
<35	75	6.70 ± 3.53	1.966	0.164	6.98 ± 3.14	1.420	0.236
35	25	8.25 ± 4.03			6.20 ± 3.56		
婚姻状况							
初婚	72	767 ± 368	0.756	0.387	7.08 ± 3.22	3.287	0.073
再婚	28	558 ± 339			6.03 ± 3.26		
教育程度							
初中以下	18	5.30 ± 1.37	0.717	0.491	5.44 ± 1.73	0.761	0.470
高中	21	5.88 ± 2.13			6.06 ± 3.12		
本科以上	61	6.67 ± 3.75			6.07 ± 2.99		
意外妊娠							
是	10	5.62 ± 2.90	2.803	0.097	5.13 ± 0.92	5.174	0.075
否	90	7.25 ± 3.76			6.97 ± 3.36		
产次							
初产	73	6.87 ± 3.58	1.063	0.305	7.05 ± 3.18	0.016	0.899
多产	27	7.68 ± 4.04			6.06 ± 3.35		
不良孕产史							
有	10	6.99 ± 3.67	0.430	0.514	6.69 ± 3.11	0.134	0.715
无	90	8.00 ± 4.22			7.62 ± 4.38		
抗病毒药							
替比夫定	65	8.82 ± 4.34	2.144	0.146	7.75 ± 4.04	0.055	0.815
替诺福韦	35	6.15 ± 2.95			6.27 ± 2.62		
HBV DNA(IU/mL)							
<10 <sup>4</sup>	57	4.65 ± 2.22	13.439	0.000	4.94 ± 2.20	6.196	0.014
10 <sup>4</sup>	43	8.93 ± 3.55			8.18 ± 3.23		

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; HBV: 乙型肝炎病毒。

表 3 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇抗病毒治疗后焦虑和抑郁状态改善的logistic回归分析

影响因素	焦虑改善( <i>n</i> = 77(77%))				抑郁改善( <i>n</i> = 81(81%))			
	<i>b</i>	Wald	<i>P</i> 值	OR(95%CI)	<i>b</i>	Wald	<i>P</i> 值	OR(95%CI)
年龄	-0.472	0.573	0.449	0.624(0.184 - 2.115)	-0.754	1.563	0.211	0.471(0.144 - 1.534)
婚姻状况	-0.317	0.306	0.580	0.729(0.237 - 2.237)	-0.426	0.543	0.461	0.653(0.210 - 2.030)
教育程度	-0.066	0.027	0.869	0.936(0.428 - 2.049)	-0.211	0.245	0.621	0.809(0.350 - 1.870)
意外妊娠	-0.688	0.597	0.440	0.502(0.088 - 2.880)	0.003	0.000	0.998	1.003(0.179 - 5.642)
产次	-0.404	0.479	0.489	0.668(0.213 - 2.095)	-0.431	0.540	0.463	0.650(0.206 - 2.052)
不良孕产史	0.038	0.002	0.967	1.039(0.172 - 6.292)	0.700	0.390	0.532	2.013(0.224 - 18.009)
药物	0.561	0.807	0.369	1.752(0.515 - 5.956)	0.382	0.389	0.533	1.465(0.441 - 4.871)
HBV DNA	-1.805	7.288	0.007	6.078(1.640 - 22.534)	-1.198	3.058	0.046	3.314(1.265 - 12.691)

HBV: 乙型肝炎病毒。

特殊生理时期的孕妇则更易出现心理问题并对母儿的身心健康造成影响。怀孕对于多数孕妇来说本身就是一个持续而强烈的应激事件, 妊娠期间机体内环境整体变化, 包括血容量增加, 心率加快, 雌孕激素等分泌增加等, 全身各个系统功能均处于调试状态。中国2017年的1

项6个省4210名孕妇入组的横断面研究<sup>[4]</sup>表明, 孕妇焦虑发生率8.5%, 抑郁发生率12.5%。而慢性HBV感染患者妊娠期间, 除了怀孕和疾病本身造成的心理负担, 还有对孩子健康、家庭稳固、社会支持等诸多方面的忧虑和担心, 这些必然在某种程度上增加了焦虑和抑郁情绪的

## ■名词解释

常模的定义: 指一定群体在测验所测特性上的普遍水平, 是一种供比较的标准量数, 由标准化样本测试结果而来, 即某一标准化样本的均数和标准差。

### 同行评价

本文探讨NA抗病毒治疗对慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态的影响及其影响因素。研究内容具有临床实际意义和指导价值, 文字简明、精炼、重点突出。

发生。而张培等<sup>[9]</sup>报道慢性HBV感染孕妇焦虑和抑郁发生率更显著高于普通孕妇。本研究结论与之相符。

**3.2 孕期应用NA对慢性HBV感染孕妇焦虑和抑郁的影响** 研究<sup>[10,11]</sup>表明, 联合免疫方案HBV母婴阻断成功率可达85%-95%, 对于HBV DNA高病毒载量孕妇于孕晚期联合应用NA抗病毒可使母婴阻断成功率接近100%。所以, 目前NA抗病毒药, 包括拉米夫定、替比夫定以及替诺福韦被广泛应用于孕期抗病毒治疗。既往有研究<sup>[7]</sup>证实NA能改善CHB患者的焦虑和抑郁状态, 而本研究证实NA亦能显著改善慢性HBV感染孕妇的焦虑抑郁状态。这对于改善慢性HBV感染孕妇生活质量、妊娠结局以及新生儿近期乃至远期的生长、行为、智力以及情绪等有深远的意义<sup>[5,6,12-15]</sup>。

**3.3 改善慢性HBV感染孕妇焦虑抑郁状态的影响因素** 本研究显示, NA抗病毒治疗能显著改善慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态, 治疗12 wk时, 经单因素分析, 患者焦虑和抑郁状态的改善与HBV DNA下降关系密切。经多因素Logistic回归分析显示, HBV DNA下降是慢性HBV感染患者焦虑、抑郁改善的影响因素, HBV DNA $<10^4$  IU/mL孕妇焦虑、抑郁改善的可能性是HBV DNA $\geq 10^4$  IU/mL患者的6.078、3.314倍。本研究还显示, HBV DNA降低患者的SAS、SDS得分总体上较治疗前降低。本研究未发现其他因素影响慢性HBV感染患者焦虑和抑郁状态的改善。

本研究的对象是处于免疫耐受期的HBV DNA $\geq 10^6$  IU/mL的孕妇, 所以未将ALT水平对焦虑、抑郁状态的影响纳入研究范围, 而解双双<sup>[7]</sup>报道ALT复常患者抑郁改善的可能性是未复常患者的4.103倍, 但其对CHB孕妇的焦虑和抑郁的改善尚有待进一步研究。

总之, NA抗病毒治疗能改善慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态, HBV DNA显著降低是患者焦虑和抑郁状态改善的独立影响因素。

## 4 参考文献

- 1 周丽, 孙健. 慢性传染性肝病患者的抑郁心理研究进展. 山西医药杂志 2016; 45: 2019-2021
- 2 凌宾芳, 吴尧, 卜美玲, 何俊会, 郭晓东. 慢性乙肝患者的心理健康情况调查分析. 现代生物医学进展 2014; 7: 1354-1356
- 3 Yilmaz A, Ucmak F, Dönmezdi S, Kaya MC, Tekin R, Günes M, Arslan N, Bulut M. Somatosensory

- Amplification, Anxiety, and Depression in Patients With Hepatitis B: Impact on Functionality. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3779 [PMID: 27227947 DOI: 10.1097/MD.0000000000003779]
- 4 Hu HQ, Zhang J, Zhao W, Tian T, Huang AQ, Wang LL. [The occurrence and determinants of anxiety and depression symptoms in women of six counties/ districts in China during pregnancy]. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2017; 51: 47-52 [PMID: 28056270 DOI: 10.1186/s12888-015-0452-7]
- 5 Pinto TM, Caldas F, Nogueira-Silva C, Figueiredo B. Maternal depression and anxiety and fetal-neonatal growth. *J Pediatr* (Rio J) 2017 Feb 20. [Epub ahead of print] [PMID: 28219626 DOI: 10.1016/j.jped.2016.11.005]
- 6 Yang S, Yang R, Liang S, Wang J, Weaver NL, Hu K, Hu R, Trevathan E, Huang Z, Zhang Y, Yin T, Chang JJ, Zhao J, Shen L, Dong G, Zheng T, Xu S, Qian Z, Zhang B. Symptoms of anxiety and depression during pregnancy and their association with low birth weight in Chinese women: a nested case control study. *Arch Womens Ment Health* 2017; 20: 283-290 [PMID: 28013409 DOI: 10.1007/s00737-016-0697-2]
- 7 解双双. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗对慢性乙型肝炎患者焦虑和抑郁状态的影响. 中华传染病杂志 2011; 39: 34-37
- 8 Zhao X, Zhao L, Lai Y, Jiang S, Shen X, Liu S. Physiological and subjective responses after psychosocial stress in Chinese hepatitis B patients. *Stress Health* 2015; 31: 44-51 [PMID: 24027046 DOI: 10.1002/smi.2525]
- 9 张培, 王立峰, 陈素霞, 杜义敏, 张刚, 程月红. 乙肝病毒感染孕妇不同孕期情绪状况分析. 河北医药 2015; 37: 715-716
- 10 Han GR, Jiang HX, Wang CM, Ding Y, Wang GJ, Yue X, Zhou L, Zhao W. Long-term safety and efficacy of telbivudine in infants born to mothers treated during the second or third trimesters of pregnancy. *J Viral Hepat* 2017; 24: 514-521 [PMID: 28039902 DOI: 10.1111/jvh.12670]
- 11 Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Mohammed K. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 319-333 [PMID: 26565396 DOI: 10.1002/hep.28302]
- 12 Sharifi F, Nouraei S, Shahverdi E. The Relation of Pre and Postnatal Depression and Anxiety with Exclusive Breastfeeding. *Electron Physician* 2016; 8: 3234-3239 [PMID: 28070257 DOI: 10.19082/3234]
- 13 Vander Waerden J, Bernard JY, De Agostini M, Saurel-Cubizolles MJ, Peyre H, Heude B, Melchior M; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Persistent maternal depressive symptoms trajectories influence children's IQ: The EDEN mother-child cohort. *Depress Anxiety* 2017; 34: 105-117 [PMID: 27603172 DOI: 10.1002/da.22552]
- 14 Congdon JL, Adler NE, Epel ES, Laraia BA, Bush NR. A Prospective Investigation of Prenatal Mood and Childbirth Perceptions in an Ethnically Diverse, Low-Income Sample. *Birth* 2016; 43: 159-166 [PMID: 26948850 DOI: 10.1111/

birt.12221]  
15 Lilliecreutz C, Larén J, Sydsjö G, Josefsson A.  
Effect of maternal stress during pregnancy on the

risk for preterm birth. *BMC Pregnancy Childbirth*  
2016; 16: 5 [PMID: 26772181 DOI: 10.1186/s12884-  
015-0775-x]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng  
Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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



## 肿瘤来源的外泌体在胃癌中的研究进展

顾俊菁, 胡林, 李红浪

### 背景资料

外泌体是由细胞膜内吞作用形成的晚期核内体摄入了细胞质内的核酸、蛋白质等物质后演变成的多泡体释放到细胞外形成的。最初被人们认为是细胞排出废物的方式,但是近几年的研究结果显示外泌体内含有多种核酸和蛋白质,可以与多种细胞膜表面的受体结合并进入到这些细胞质内,并影响胞内信号转导,从而参与肿瘤与多种细胞间的信号和物质传递。

顾俊菁, 胡林, 李红浪, 南昌大学第二附属医院胃肠外科江西省南昌市 330006

顾俊菁, 在读硕士, 主要从事胃癌的标准化治疗和靶向治疗方向的研究。

作者贡献分布: 本文由顾俊菁与胡林共同完成; 李红浪审校。

通讯作者: 李红浪, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市东湖区民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科。lihonglang6802@163.com

收稿日期: 2017-05-25

修回日期: 2017-08-08

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-18

### Tumor-derived exosomes in gastric cancer

Jun-Jing Gu, Lin Hu, Hong-Lang Li

Jun-Jing Gu, Lin Hu, Hong-Lang Li, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Hong-Lang Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lihonglang6802@163.com

Received: 2017-05-25

Revised: 2017-08-08

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-18

### Abstract

Exosomes are extracellular vesicles with a diameter of 30-100 nm secreted by various cells, which can exert diverse effects by transferring their contents to the recipient cells. Gastric cancer is one of the common malignant

tumors of the digestive system, with high morbidity and mortality. There is growing evidence that exosomes play a key role in the biological behavior of gastric cancer. This review describes the role of tumor-derived exosomes in the tumorigenesis, proliferation, recurrence, metastasis, immune escape, drug resistance, early diagnosis, and biotherapy in gastric cancer, and discusses their potential use in marker detection and treatment in this malignancy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Exosomes; Gastric cancer; Early diagnosis; Biological therapy

Gu JJ, Hu L, Li HL. Tumor-derived exosomes in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2366-2371 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2366.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2366>

### 摘要

外泌体是一种由各种细胞分泌的直径在30-100 nm的胞外囊泡,这些囊泡能通过传递其内容物给受体细胞,从而产生相应的作用。胃癌是消化系常见恶性肿瘤之一,发病率和死亡率都很高。越来越多的证据表明外泌体在胃癌的生物学行为中起着关键作用,该综述就胃癌领域肿瘤发生、增殖、复发、转移、免疫逃避、耐药、早期诊断、生物治疗等方面进行了系统性的回顾,探讨了其用于胃癌治疗、标志物检测等方面的潜能。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

### 同行评议者

丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科; 郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院; 李玉民, 主任医师, 兰州医学院第一附属医院

关键词: 外泌体; 胃癌; 早期诊断; 生物治疗

**核心提要:** 肿瘤的免疫逃逸还可能通过削弱抗原呈递或分泌免疫抑制因子等方式. 肿瘤内的不同细胞可以使用不同的免疫逃逸方式, 在单个肿瘤细胞中也可能发生多种机制.

顾俊菁, 胡林, 李红浪. 肿瘤来源的外泌体在胃癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2366-2371 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2366.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2366>

## 0 引言

胃癌是消化系常见恶性肿瘤, 其发病率和病死率均排在世界癌症中的前列, 严重威胁着人类的健康. 新近流行病学研究<sup>[1]</sup>结果显示, 尽管胃癌5年生存率有所提高, 但仍不足30%, 尤其是对于晚期胃癌患者, 手术切除病灶已不再适用, 化疗是其主要的治疗手段, 但由于其不良反应大和肿瘤细胞耐药等因素, 所取得的临床疗效仍然有限, 其原因可能是缺乏对肿瘤与多种细胞间的信号和物质传递过程的了解. 近几年来, 一类被学者称为外泌体的胞外囊泡<sup>[2]</sup>逐渐进入人们的视野, 他是由细胞膜内吞作用形成的晚期核内体摄入了细胞质内的核酸、蛋白质等物质后演变成的多泡体释放到细胞外形成的. 最初被人们认为是细胞排出废物的方式<sup>[3]</sup>, 但是近几年的研究结果显示外泌体内含有多种核酸和蛋白质, 可以与多种细胞膜表面的受体结合并进入到这些细胞质内, 并影响胞内信号传导, 从而参与肿瘤与多种细胞间的信号和物质传递. 该综述就胃癌领域肿瘤发生、增殖、复发、转移、免疫逃避、耐药、早期诊断、生物治疗等方面进行了系统性的回顾, 探讨了其用于胃癌治疗、标志物检测等方面的潜能.

## 1 外泌体的生物学特性

生物学上, 把所有由细胞内分泌到细胞外的异质性的囊泡统称为胞外囊泡. 根据大小, 又可以分为外泌体、微粒及凋亡小体, 而其中外泌体是一种直径为30-100 nm的膜性小泡, 由浆膜向外出芽生殖形成, 并广泛分布于唾液、血浆和乳汁等体液中<sup>[4]</sup>. 外泌体内容物种类繁多, 已经确定有4563种蛋白质、194种脂质、1639种mRNA和764种微小RNA(microRNA, miRNA)<sup>[5-8]</sup>. 外泌体发挥作用的一个至关重要

的途径, 就是把其内容物由供体转运并释放到靶细胞或组织中, 从而因内容物的不同而产生相应的作用<sup>[9]</sup>.

## 2 外泌体在胃癌生物学行为中的影响

**2.1 外泌体在胃癌发生、发展、转移过程中的作用** 外泌体首次是在网织红细胞中被发现的, 当时只是简单地被认为是细胞碎片<sup>[10]</sup>. 随着研究不断的深入, 人们逐步认识到外泌体在不同生理活动中具有重要作用, 在疾病诊断、药物释放等方面具有潜在的重大价值. 与正常组织比较, 肿瘤组织中外泌体分泌的量至少高出正常组织10倍<sup>[11]</sup>, 其通过转运一些生长因子、趋化因子、miRNA及其他分子的方式实现细胞间的信息交流; 另外, 外泌体还可通过促进转移性囊结构的形成, 进一步促进肿瘤的定居<sup>[12]</sup>. 正因为外泌体的上述特点, 使其引起了肿瘤医师的格外注意, 并进行了一系列深入的研究, 继而发现外泌体在肿瘤的发生、发展、转移及免疫逃逸等过程中产生影响.

肿瘤微环境的形成是肿瘤发生过程中的重要条件, 有研究<sup>[13-15]</sup>表明, 胃癌细胞来源的外泌体与肿瘤微环境的生成有关. Gu等<sup>[16]</sup>研究发现, 胃癌细胞来源的外泌体具有诱导分化的能力, 他能够通过转运转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), 之后与间充质干细胞表面的受体相互作用, 进一步激活TGF- $\beta$ /Smad蛋白通路, 使脐带来源的间质干细胞向肿瘤细胞相关成纤维细胞分化, 参与了肿瘤微环境的形成, 从而有利于肿瘤的发生、生长、浸润与转移.

肿瘤的发展依赖于肿瘤细胞的不断增殖, 这正是肿瘤的主要特征之一, 而外泌体可能参与了这一过程. Qu等<sup>[17]</sup>研究表明胃癌细胞的外泌体可以通过自分泌机制负性调控小B淋巴细胞淋巴瘤, 减少了磷酸酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3'kinase, PI3K)的泛素化<sup>[18]</sup>和丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化<sup>[19]</sup>, 从而持续激活PI3K/蛋白激酶B(又称Akt)和丝裂素活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖. 另一方面, 在曲晶磊等<sup>[20]</sup>的研究中显示: 肿瘤来源的外泌体在体外促进肿瘤细胞增殖过程中, 以时间和剂量依赖性持续激活了Src蛋白激酶, 而Src激酶可能在胃癌细胞的恶性增殖和转移过程中起到促进作用<sup>[21]</sup>.

**■研究前沿** 此领域研究热点是外泌体作为各种炎症性疾病、恶性肿瘤细胞间通讯的重要介质, 参与原核生物和高等真核细胞之间的生物信号传递, 以调节不同范围的生物过程, 重点是外泌体与肿瘤的关系; 亟需研究的问题是: (1)将外泌体与其他类型的细胞外囊泡分开难题; (2)缺乏干扰外泌体内容物包装或囊泡释放的具体方法, 从而妨碍了对其体内生理相关性的探索; (3)通过对肿瘤来源外泌体的鉴定来确定对肿瘤来源、肿瘤类型确定诊断.

**■相关报道** 目前大部分关于外泌体的文章包括本文都是集中在理解外泌体生物学和在疾病中的作用方面的进展, 讨论新出现的治疗靶点, 而有些研究直接集中在外泌体的应用上, 如干细胞治疗载体、生物标志物等.

### 创新盘点

本文的创新之处在于能总结肿瘤来源的外泌体在胃癌各个生物学行为中的角色及其作用, 从而利用这些作为治疗胃癌的切入点, 即转化为肿瘤免疫疫苗的发现。

在胃癌的转移过程中, 除了通过激活Src蛋白激酶可能对肿瘤转移起到促进作用以外, 外泌体还存在其他途径对这一过程产生作用。周燕虹等<sup>[22]</sup>的研究表明: 相对于正常人血清中的外泌体, 胃癌腹水中的外泌体能显著抑制外周血来源的巨噬细胞活性, 由于巨噬细胞的非特异性免疫和提呈作用被抑制, 导致胃癌患者腹腔免疫力下降, 从而促进了胃癌腹腔种植转移的发展。另一方面, Arita等<sup>[23]</sup>的研究则显示: 肿瘤来源的外泌体在胃癌腹腔种植中的作用, 可能部分是通过诱导增加间皮细胞黏附分子的表达, 更有利于肿瘤细胞的吸附定植有关。更有研究<sup>[24]</sup>证实, 胃癌细胞能将Let-7装载到外泌体中, 并选择性地释放进入细胞外环境中, 导致细胞内抗肿瘤的效应下降, 从而维持了肿瘤的发生和侵袭力, 促进了胃癌的恶性进展。

**2.2 肿瘤来源的外泌体在胃癌免疫逃逸过程中的影响** 除了上述的外泌体能显著抑制外周血来源的巨噬细胞活性以外, 肿瘤来源的外泌体还通过其他的方式在肿瘤的免疫逃逸中起重要作用, 其主要是通过外泌体与免疫细胞之间存在相互作用来实现<sup>[25-27]</sup>, 这也揭示了肿瘤抑制免疫功能的潜在机制。首先, 肿瘤来源的外泌体可能对天然免疫细胞的免疫活性具有抑制作用; Valenti等<sup>[28]</sup>发现肿瘤来源的外泌体能够减少单核细胞向树突状细胞分化及促进向骨髓来源的抑制性免疫细胞群分化, Liu等<sup>[29]</sup>研究也发现肿瘤来源外泌体能够通过抑制Jak3-依赖的信号通路以减少穿孔素的表达, 而细胞因子激活自然杀伤细胞杀伤肿瘤恰恰是以一种穿孔素依赖的方式进行的; 其次, 外泌体还能诱导T细胞的凋亡; Qu等<sup>[30]</sup>研究发现胃癌细胞释放的外泌体不需要直接的细胞-细胞接触, 可直接向抗肿瘤的T细胞传递凋亡信号, 同时激活可能在调节外泌体诱导T细胞凋亡机制中起重要作用的caspase-3、-8和-9。

事实上, 除上述机制外, 肿瘤的免疫逃逸还可能通过削弱抗原呈递或分泌免疫抑制因子等方式<sup>[31,32]</sup>。肿瘤内的不同细胞可以使用不同的免疫逃逸方式<sup>[33]</sup>, 在单个肿瘤细胞中也可能发生多种机制。尽管外泌体在体内从分泌位点扩散多远以及亲代细胞分泌的量和被靶细胞摄取的量尚不清楚。但是可以确定的是, 肿瘤来源的外泌体能够诱导免疫细胞功能的改变, 并且更深入了解通过外泌体的肿瘤免疫逃

逸所暗含的细胞和分子机制最终将引导出一种对癌症患者有益的新的治疗方法。

**2.3 外泌体作为中介在肿瘤耐药性中的作用** 耐药性的产生是当前恶性肿瘤治疗过程中的主要障碍之一, 研究耐药性产生的相关机制将有助于我们去逆转耐药的发生。随着对外泌体研究的不断深入, 发现外泌体在肿瘤耐药性的形成中有重要作用<sup>[34]</sup>。一些研究已经进一步表明外泌体内的miRs和蛋白质与耐药性有很大的关联。在针对乳腺癌治疗的相关研究<sup>[35]</sup>中显示: 乳腺癌来源的外泌体能高效地传递miR222给受体细胞, 然后把耐药性延伸给他们, 他们也指出这个过程或许就是耐药性延伸的机制。另外Lv等<sup>[36]</sup>研究也表明了以外泌体为中介的耐药性的传递是由于传递了P-糖蛋白给受体, 这些也相应地在胶质瘤母细胞癌、卵巢癌、肺癌中被证实了<sup>[37-40]</sup>。另外, 目前已知慢性炎症在诱导化疗耐药过程中同样发挥关键作用, 其中一部分原因来自于骨髓衍生的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC), Deng等<sup>[41]</sup>通过多柔比星处理后的4T1乳腺肿瘤荷瘤小鼠的实验, 揭示出MDSC外泌体介导的正反馈的化疗耐药机制, 进一步证实了外泌体在肿瘤耐药性的形成中的作用。尽管这些研究的对象并非胃癌来源的外泌体, 但这已给了我们启示: 胃癌会不会也是通过外泌体传递编码耐药性的分子或者基因来实现的呢? 这有待我们进一步朝着这些方向不断探索和验证。

### 3 肿瘤来源的外泌体在胃癌早期诊断中的价值

大多数类型的肿瘤(包括胃癌、结直肠癌、乳腺癌、肺癌和前列腺癌等)都可以分泌外泌体<sup>[42]</sup>。与正常细胞比较, 癌细胞分泌的外泌体量更大<sup>[16,43]</sup>, 因此这可以作为有效的诊断标志物。Loei等<sup>[44]</sup>通过定量比较AGS和MKN7分泌组学, 进一步采用Sandwich ELISA和免疫组织化学方法确认了血清GRN在胃癌组织中频繁高表达, 而在正常组织中不表达, 最后通过受试者工作特征曲线分析证实了GRN作为胃癌诊断辨别的标志物的合理性。更有学者<sup>[45]</sup>针对外泌体中携带的核酸成分-LncRNA作为早期胃癌诊断标志物的可行性进行了探索, 结果表明具有相比传统的癌胚抗原和CA-199有更高的灵敏度。这预示着在胃癌早期筛查和诊断中, 外泌体及其所含的内容物具有良好的挖掘前景, 但



目前为止, 在早期诊断方面, 还存在诸多的难题, 例如: 具体哪一类肿瘤细胞具有哪些独特的外泌体生物学特性, 尚在于研究当中。

#### 4 外泌体在胃癌生物免疫治疗中的应用价值

外泌体对肿瘤的发生、发展及转移的过程产生了影响, 反之, 外泌体也可作为对肿瘤的发生、发展及转移过程进行干预的途径, 成为肿瘤治疗的手段。

改变细胞的新陈代谢是肿瘤的一个标志, 许多不同种类型的肿瘤依赖线粒体代谢, 通过触发适应机制, 来改变微环境中肿瘤细胞和基质细胞的代谢方式, 使其向着有利于肿瘤细胞的方向发展; 而外泌体可以通过其内容物 miRNAs 干预肿瘤细胞这一代谢过程的调节。Tomasetti 等<sup>[46]</sup>的研究发现, 外源性的外泌体可以通过诱导代谢的重编程恢复肿瘤细胞的呼吸作用, 进而抑制肿瘤的增长; Wang 等<sup>[47]</sup>也在研究中发现: 通过巨噬细胞来源的外泌体转染了 miR-21 抑制剂进入 BGC-823 后明显抑制了胃癌细胞迁移能力和增加了细胞凋亡, 同时最小化了抑制剂的细胞毒性。这就说明了外泌体不仅可以作为药物治疗载体, 还具有其独特的优势之处, 我们可以利用这一点更好地为肿瘤治疗服务。

另一方面, 也有些学者已经进行了胃癌来源的外泌体作为一种新型肿瘤疫苗可行性相关方面的研究<sup>[26,48-50]</sup>。Zhong 等<sup>[51]</sup>研究发现胃癌恶性腹水热处理后来源的外泌体相比未经过热处理来源的外泌体中含有更高浓度的热休克蛋白 Hsp70 和 Hsp60, 另外他们的研究也表示来源于热处理后的外泌体能够促进树突状细胞成熟, 进一步诱导肿瘤相关的细胞毒性 T 淋巴细胞反应。

#### 5 结论

从上面我们已经看到外泌体以他们独特的方式活跃在组织中, 通过一系列的机制调节着靶细胞的活动。在胃癌的发生、生长及转移过程中起到了重要作用, 并参与了胃癌药物治疗过程中耐药性的产生过程。另一方面, 已有众多研究表明, 外泌体在胃癌的早期诊断、作为药物靶向治疗载体等方面均有很好的挖掘前景。目前, 关于外泌体的研究主要集中在在外泌体抗癌药物(疏水性、抗药性等)的组装、定向释

放、靶向给药的方式; 通过外泌体作用于免疫细胞的免疫治疗; 通过基因改造外泌体作用于肿瘤细胞, 从而促进肿瘤的化疗敏感性来杀灭肿瘤细胞方面展开。此外, 除了研究较多的外泌体对受体细胞起作用以外, 针对外泌体对其分泌的来源细胞的影响同样具有重要价值<sup>[52]</sup>。总之, 明确外泌体在肿瘤活动中产生的作用及机制, 能为胃癌的早期诊断及精准有效的治疗提供一个新思路, 也必将胃癌治疗推向一个新的高度。

#### 6 参考文献

- 1 Venerito M, Link A, Rokkas T, Malfetheriner P. Gastric cancer - clinical and epidemiological aspects. *Helicobacter* 2016; 21 Suppl 1: 39-44 [PMID: 27531538 DOI: 10.1111/hel.12339]
- 2 Tkach M, Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell* 2016; 164: 1226-1232 [PMID: 26967288 DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.043]
- 3 Harding CV, Heuser JE, Stahl PD. Exosomes: looking back three decades and into the future. *J Cell Biol* 2013; 200: 367-371 [PMID: 23420870 DOI: 10.1083/jcb.201212113]
- 4 Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, Zhou H, Star RA, Illei GG, Alevizos I. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis* 2010; 16: 34-38 [PMID: 19627513 DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01604.x]
- 5 Chevillet JR, Kang Q, Ruf IK, Briggs HA, Vojtech LN, Hughes SM, Cheng HH, Arroyo JD, Meredith EK, Gallichotte EN, Pogossova-Agadjanyan EL, Morrissey C, Stirewalt DL, Hladik F, Yu EY, Higano CS, Tewari M. Quantitative and stoichiometric analysis of the microRNA content of exosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 14888-14893 [PMID: 25267620 DOI: 10.1073/pnas.1408301111]
- 6 Mathivanan S, Fahner CJ, Reid GE, Simpson RJ. ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: D1241-D1244 [PMID: 21989406 DOI: 10.1093/nar/gkr828]
- 7 Zhao L, Liu W, Xiao J, Cao B. The role of exosomes and "exosomal shuttle microRNA" in tumorigenesis and drug resistance. *Cancer Lett* 2015; 356: 339-346 [PMID: 25449429 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.027]
- 8 Lässer C, Eldh M, Lötvall J. Isolation and characterization of RNA-containing exosomes. *J Vis Exp* 2012; (59): e3037 [PMID: 22257828 DOI: 10.3791/3037]
- 9 Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2014; 30: 255-289 [PMID: 25288114 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326]
- 10 Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte

#### 应用要点

本文总结了肿瘤来源的外泌体在胃癌各个生物学行为中的角色及其作用, 从而利用这些作为治疗胃癌的切入点, 即转化为肿瘤免疫疫苗的发现, 也暗示了此领域将来的应用前景广阔。

# ■名词解释

促转移“龛”结构: 原发肿瘤可以促进新位置的肿瘤微环境的形成, 而由基质细胞组成的特定结构即为促转移“龛”结构。

- maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417]
- 11 Hannafon BN, Ding WQ. Intercellular communication by exosome-derived microRNAs in cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 14240-14269 [PMID: 23839094 DOI: 10.3390/ijms140714240]
- 12 Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
- 13 Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, Kato N, Villanueva A, Vidal A, Qiu L, Vitkin E, Perelman LT, Melo CA, Lucci A, Ivan C, Calin GA, Kalluri R. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell* 2014; 26: 707-721 [PMID: 25446899 DOI: 10.1016/j.ccell.2014.09.005]
- 14 Ridder K, Sevkoe A, Heide J, Dams M, Rupp AK, Macas J, Starmann J, Tjwa M, Plate KH, Sultmann H, Altevogt P, Umansky V, Momma S. Extracellular vesicle-mediated transfer of functional RNA in the tumor microenvironment. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1008371 [PMID: 26155418 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1008371]
- 15 Clayton A. Cancer cells use exosomes as tools to manipulate immunity and the microenvironment. *Oncoimmunology* 2012; 1: 78-80 [PMID: 22720217 DOI: 10.4161/onci.1.1.17826]
- 16 Gu J, Qian H, Shen L, Zhang X, Zhu W, Huang L, Yan Y, Mao F, Zhao C, Shi Y, Xu W. Gastric cancer exosomes trigger differentiation of umbilical cord derived mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts through TGF- $\beta$ /Smad pathway. *PLoS One* 2012; 7: e52465 [PMID: 23285052 DOI: 10.1371/journal.pone.0052465]
- 17 Qu JL, Qu XJ, Zhao MF, Teng YE, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH, Yang XH, Liu YP. Gastric cancer exosomes promote tumour cell proliferation through PI3K/Akt and MAPK/ERK activation. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 875-880 [PMID: 19473897 DOI: 10.1016/j.dld.2009.04.006]
- 18 Rangachari M, Penninger JM. Negative regulation of T cell receptor signals. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 415-422 [PMID: 15251138 DOI: 10.1016/j.coph.2004.03.007]
- 19 Qu X, Sada K, Kyo S, Maeno K, Miah SM, Yamamura H. Negative regulation of FcepsilonRI-mediated mast cell activation by a ubiquitin-protein ligase Cbl-b. *Blood* 2004; 103: 1779-1786 [PMID: 14604964 DOI: 10.1182/blood-2003-07-2260]
- 20 曲磊磊, 曲秀娟, 刘云鹏, 赵明芳, 侯科佐, 姜又红, 杨向红. Src激酶在胃癌细胞来源的exosome促进肿瘤细胞增殖中的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 557-561
- 21 于虹, 怀娜, 马秀梅. Src激酶抑制剂PP2对人胃癌细胞生物学行为的影响. *肿瘤* 2010; 30: 822-826
- 22 周燕虹, 陈军, 蔡志民, 王自强. 胃癌腹水中的外泌体对外周血来源巨噬细胞功能的影响. *华西医学* 2008; 23: 1367-1368
- 23 Arita T, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Ogino S, Fujita Y, Hiramoto H, Hamada J, Shoda K, Kosuga T, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Tumor exosome-mediated promotion of adhesion to mesothelial cells in gastric cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 56855-56863 [PMID: 27487135 DOI: 10.18632/oncotarget.10869]
- 24 Ohshima K, Inoue K, Fujiwara A, Hatakeyama K, Kanto K, Watanabe Y, Muramatsu K, Fukuda Y, Ogura S, Yamaguchi K, Mochizuki T. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line. *PLoS One* 2010; 5: e13247 [PMID: 20949044 DOI: 10.1371/journal.pone.0013247]
- 25 Bobrie A, Théry C. Exosomes and communication between tumours and the immune system: are all exosomes equal? *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 263-267 [PMID: 23356294 DOI: 10.1042/BST20120245]
- 26 Bobrie A, Colombo M, Raposo G, Théry C. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic* 2011; 12: 1659-1668 [PMID: 21645191 DOI: 10.1111/j.1600-0854.2011.01225.x]
- 27 Zhang HG, Grizzle WE. Exosomes and cancer: a newly described pathway of immune suppression. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 959-964 [PMID: 21224375 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1489]
- 28 Valenti R, Huber V, Filipazzi P, Pilla L, Sovena G, Villa A, Corbelli A, Fais S, Parmiani G, Rivoltini L. Human tumor-released microvesicles promote the differentiation of myeloid cells with transforming growth factor-beta-mediated suppressive activity on T lymphocytes. *Cancer Res* 2006; 66: 9290-9298 [PMID: 16982774 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1819]
- 29 Liu C, Yu S, Zinn K, Wang J, Zhang L, Jia Y, Kappes JC, Barnes S, Kimberly RP, Grizzle WE, Zhang HG. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function. *J Immunol* 2006; 176: 1375-1385 [PMID: 16424164 DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1375]
- 30 Qu JL, Qu XJ, Qu JL, Qu XJ, Zhao MF, Teng YE, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH, Yang XH, Liu YP. The role of cbl family of ubiquitin ligases in gastric cancer exosome-induced apoptosis of Jurkat T cells. *Acta Oncol* 2009; 48: 1173-1180 [PMID: 19863226 DOI: 10.3109/02841860903032817]
- 31 Clayton A, Mitchell JP, Court J, Mason MD, Tabi Z. Human tumor-derived exosomes selectively impair lymphocyte responses to interleukin-2. *Cancer Res* 2007; 67: 7458-7466 [PMID: 17671216 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3456]
- 32 Clayton A, Al-Taei S, Webber J, Mason MD, Tabi Z. Cancer exosomes express CD39 and CD73, which suppress T cells through adenosine production. *J Immunol* 2011; 187: 676-683 [PMID: 21677139 DOI: 10.4049/jimmunol.1003884]

- 33 Czernek L, D  chler M. Functions of Cancer-Derived Extracellular Vesicles in Immunosuppression. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2017; 65: 311-323 [PMID: 28101591 DOI: 10.1007/s00005-016-0453-3]
- 34 Boelens MC, Wu TJ, Nabet BY, Xu B, Qiu Y, Yoon T, Azzam DJ, Twyman-Saint Victor C, Wiemann BZ, Ishwaran H, Ter Brugge PJ, Jonkers J, Slingerland J, Minn AJ. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways. *Cell* 2014; 159: 499-513 [PMID: 25417103 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.051]
- 35 Yu DD, Wu Y, Zhang XH, Lv MM, Chen WX, Chen X, Yang SJ, Shen H, Zhong SL, Tang JH, Zhao JH. Exosomes from adriamycin-resistant breast cancer cells transmit drug resistance partly by delivering miR-222. *Tumour Biol* 2016; 37: 3227-3235 [PMID: 26432333 DOI: 10.1007/s13277-015-4161-0]
- 36 Lv MM, Zhu XY, Chen WX, Zhong SL, Hu Q, Ma TF, Zhang J, Chen L, Tang JH, Zhao JH. Exosomes mediate drug resistance transfer in MCF-7 breast cancer cells and a probable mechanism is delivery of P-glycoprotein. *Tumour Biol* 2014; 35: 10773-10779 [PMID: 25077924 DOI: 10.1007/s13277-014-2377-z]
- 37 Li X, Wang X. The emerging roles and therapeutic potential of exosomes in epithelial ovarian cancer. *Mol Cancer* 2017; 16: 92 [PMID: 28506269 DOI: 10.1186/s12943-017-0659-y]
- 38 Zeng AL, Yan W, Liu YW, Wang Z, Hu Q, Nie E, Zhou X, Li R, Wang XF, Jiang T, You YP. Tumour exosomes from cells harbouring PTPRZ1-MET fusion contribute to a malignant phenotype and temozolomide chemoresistance in glioblastoma. *Oncogene* 2017 May 15. [Epub ahead of print] [PMID: 28504721 DOI: 10.1038/onc.2017.134]
- 39 Qin X, Yu S, Zhou L, Shi M, Hu Y, Xu X, Shen B, Liu S, Yan D, Feng J. Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100-5p-dependent manner. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 3721-3733 [PMID: 28553110 DOI: 10.2147/IJN.S131516]
- 40 Qin X, Yu S, Xu X, Shen B, Feng J. Comparative analysis of microRNA expression profiles between A549, A549/DDP and their respective exosomes. *Oncotarget* 2017; 8: 42125-42135 [PMID: 28178672 DOI: 10.18632/oncotarget.15009]
- 41 Deng Z, Rong Y, Teng Y, Zhuang X, Samykutty A, Mu J, Zhang L, Cao P, Yan J, Miller D, Zhang HG. Exosomes miR-126a released from MDSC induced by DOX treatment promotes lung metastasis. *Oncogene* 2017; 36: 639-651 [PMID: 27345402 DOI: 10.1038/onc.2016.229]
- 42 Frydrychowicz M, Kolecka-Bednarczyk A, Madejczyk M, Yasar S, Dworacki G. Exosomes - structure, biogenesis and biological role in non-small-cell lung cancer. *Scand J Immunol* 2015; 81: 2-10 [PMID: 25359529 DOI: 10.1111/sji.12247]
- 43 Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 13-21 [PMID: 18589210 DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033]
- 44 Loei H, Tan HT, Lim TK, Lim KH, So JB, Yeoh KG, Chung MC. Mining the gastric cancer secretome: identification of GRN as a potential diagnostic marker for early gastric cancer. *J Proteome Res* 2012; 11: 1759-1772 [PMID: 22204653 DOI: 10.1021/pr201014h]
- 45 李琪儿. 长链非编码RNA作为胃癌早期诊断标志物的可行性研究. 宁波市: 宁波大学, 2015
- 46 Tomasetti M, Lee W, Santarelli L, Neuzil J. Exosome-derived microRNAs in cancer metabolism: possible implications in cancer diagnostics and therapy. *Exp Mol Med* 2017; 49: e285 [PMID: 28104913 DOI: 10.1038/emmm.2016.153]
- 47 Wang JJ, Wang ZY, Chen R, Xiong J, Yao YL, Wu JH, Li GX. Macrophage-secreted Exosomes Delivering miRNA-21 Inhibitor can Regulate BGC-823 Cell Proliferation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4203-4209 [PMID: 26028073 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.10.4203]
- 48 Chaput N, Th  ry C. Exosomes: immune properties and potential clinical implementations. *Semin Immunopathol* 2011; 33: 419-440 [PMID: 21174094 DOI: 10.1007/s00281-010-0233-9]
- 49 Hartman ZC, Wei J, Glass OK, Guo H, Lei G, Yang XY, Osada T, Hobeika A, Delcayre A, Le Pecq JB, Morse MA, Clay TM, Lysterly HK. Increasing vaccine potency through exosome antigen targeting. *Vaccine* 2011; 29: 9361-9367 [PMID: 22001882 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.09.133]
- 50 Rountree RB, Mandl SJ, Nachtwey JM, Dalpozzo K, Do L, Lombardo JR, Schoonmaker PL, Brinkmann K, Dirmeier U, Laus R, Delcayre A. Exosome targeting of tumor antigens expressed by cancer vaccines can improve antigen immunogenicity and therapeutic efficacy. *Cancer Res* 2011; 71: 5235-5244 [PMID: 21670078 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4076]
- 51 Zhong H, Yang Y, Ma S, Xiu F, Cai Z, Zhao H, Du L. Induction of a tumour-specific CTL response by exosomes isolated from heat-treated malignant ascites of gastric cancer patients. *Int J Hyperthermia* 2011; 27: 604-611 [PMID: 21846196 DOI: 10.3109/02656736.2011.564598]
- 52 Teng Y, Ren Y, Hu X, Mu J, Samykutty A, Zhuang X, Deng Z, Kumar A, Zhang L, Merchant ML, Yan J, Miller DM, Zhang HG. MVP-mediated exosomal sorting of miR-193a promotes colon cancer progression. *Nat Commun* 2017; 8: 14448 [PMID: 28211508 DOI: 10.1038/ncomms14448]

□ 同行评价  
本文就外泌体在胃癌领域肿瘤发生、增殖、复发、转移、免疫逃避、耐药、早期诊断、生物治疗等方面进行了系统性的回顾,探讨了其用于胃癌预后预测、治疗、标志物检测等方面的潜能。

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉





## 局部进展期胰腺癌的放化疗进展

王盼盼, 曹妮达, 郑坚

### 背景资料

胰腺癌是一种高致命性疾病, 其症状隐匿, 在确诊时已发生转移, 已无手术指征, 局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC)无远处转移的中位生存期为6-10 mo, 已远处转移中位生存期为3-6 mo. 对于LAPC治疗以放疗和化疗为主, 从而提高生存期.

王盼盼, 曹妮达, 郑坚, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032

王盼盼, 在读硕士, 主要从事中西医结合消化系统肿瘤的研究.

作者贡献分布: 本文综述由王盼盼完成; 曹妮达与郑坚审校.

通讯作者: 郑坚, 教授, 主任医师, 研究生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科. [zzf725@sina.com](mailto:zzf725@sina.com)

收稿日期: 2017-07-12

修回日期: 2017-08-04

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-18

### Advances in chemotherapy and/or radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer

Pan-Pan Wang, Ni-Da Cao, Jian Zheng

Pan-Pan Wang, Ni-Da Cao, Jian Zheng, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Jian Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. [zzf725@sina.com](mailto:zzf725@sina.com)

Received: 2017-07-12

Revised: 2017-08-04

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-18

### Abstract

Pancreatic cancer is a common malignant tumor of the digestive system with very poor prognosis and high mortality, and its incidence

shows a rising trend. According to the 2012 Globocan estimates, there were ~337900 newly diagnosed pancreatic cancer cases in China each year, accounting for 19.45% of all new case in the world, and ~330400 people died of this malignancy. Due to the absence of specific symptoms and signs in the early stage, the early diagnosis is difficult. At present, the treatment of pancreatic cancer remains a major challenge in the medical community. Surgery, chemotherapy, and radiotherapy are the treatment options for pancreatic cancer. This article focuses on the progress in the chemotherapy and/or radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Locally advanced pancreatic cancer; Radiotherapy; Chemotherapy

Wang PP, Cao ND, Zheng J. Advances in chemotherapy and/or radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2372-2379 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2372.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2372>

### 摘要

胰腺癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 随着社会的发展及生活的改善, 其发病率亦上升, 2012年Globocan估计胰腺癌患者在中国占有所有诊断的19.45%, 其中每年约新增337900人罹患胰腺癌, 并约有330400人死于胰腺癌. 由于临床上在早期无特异性症状和体征, 确诊时已转移, 致其预后很差及死亡率较高.

### 同行评议者

江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰脾外科; 刘奇才, 福建医科大学附属第一医院; 周文策, 教授, 主任医师, 兰州大学第一医院普外科

目前胰腺癌的治疗仍是医学界的一大挑战, 手术、化疗及放疗是治疗胰腺癌的方法. 本文主要讲述放疗及化疗在局部进展期胰腺癌治疗的进展.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 局部进展期胰腺癌; 放疗; 化疗

**核心提要:** 胰腺癌早期无特异性症状和体征, 确诊时已转移, 致其预后很差及死亡率较高. 手术、化疗及放疗是治疗胰腺癌的方法. 本文主要讲述放疗及化疗在局部进展期胰腺癌治疗进展.

王盼盼, 曹妮达, 郑坚. 局部进展期胰腺癌的放化疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2372-2379 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2372.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2372>

## 0 引言

胰腺癌是一种高致命性疾病, 胰腺癌以上腹部不适及隐痛为常见首发症状, 是多种因素反复作用的结果, 其中研究<sup>[1]</sup>表明: 吸烟、饮酒、肥胖等自身健康行为, 以及糖尿病、慢性胰腺炎等因素均可增加胰腺癌的发病风险. 而其发病率随着年龄增加而增加, 有报道<sup>[2]</sup>指出上海市区人群的胰腺癌发病率居世界中等水平, 而老年人群的胰腺癌发病率已达世界发达国家水平. Luo等<sup>[3]</sup>研究2004-2009年上海市胰腺癌患者的总5年生存率为4.1%, 中位生存期为3.9 mo. 其中对于可手术切除的胰腺体尾癌早期(病理为导管腺癌)的实际1、3年生存率分别为61%、16%, 中位生存期为18 mo<sup>[4]</sup>. 而其症状隐匿, 在确诊时已发生转移, 已无手术指征, 2010年美国癌症联合会指出: 局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC)无远处转移的中位生存期为6-10 mo, 已远处转移中位生存期为3-6 mo. Vernerey等<sup>[5]</sup>招募442例LAPC患者, 经运用预后评分系统分析得出年龄、疼痛、白蛋白、肿瘤大小是影响预后的4个独立因素, 确定低风险组(中位生存期为18.8 mo)、中风险组(中位生存期为13.4 mo)、较高风险组(中位生存期为11.8 mo)3个风险分层. 通过风险分层可以帮助指导LAPC患者的临床治疗和设计未来的临床试验. 其中美国肿

瘤学会临床实践指南<sup>[6]</sup>指明: 对于LAPC治疗以放疗和化疗为主, 从而提高生存期. 本文将对LAPC的放疗和化疗作一总结.

## 1 单纯放疗

胰腺癌对放射线的敏感度为低中度, 需要较大剂量才达到抑制或杀死肿瘤细胞, 其疗效与放疗剂量的多少有密切的关系. 治疗LAPC的放疗种类主要包括立体定向三维适形放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)、常规体外分割放疗、组织间和放射性粒子置入组织间放疗、螺旋断层放射治疗、质子重离子等, Combs<sup>[7]</sup>说明个体化的放射治疗对LAPC来说是决定预后的因素之一. 有报道<sup>[8]</sup>称: 放疗能够缓解疼痛症状, 以上腹部和背部疼痛为主, 达到改善患者生活质量. Sajjad等<sup>[9]</sup>统计2004-2012年共4460例LAPC患者, 分析结果显示放射治疗生存期更长, 放射治疗改善生存.

**1.1 SBRT** SBRT是治疗局部进展(不可切除)胰腺癌的新兴选择, 其治疗效果显著从而提高生命质量. 其优点是用三维空间照射, 肿瘤靶区得到高剂量照射的同时能减少正常组织受照量, 并在放疗全程保证治疗的高精确度. Petrelli等<sup>[10]</sup>分析使用SBRT治疗的1009例胰腺癌患者, 共19个研究, 得出中位生存期为5.7-47.0 mo(平均17 mo), 取得治疗时间方面的优势, 获得令人满意的治疗. Comito等<sup>[11]</sup>通过研究接受SBRT治疗的45例患者, 平均随访13.5 mo, 中位无进展生存和总生存期是8 mo和13 mo, 表明可能是一种有前途的治疗选择. De Bari等<sup>[12]</sup>分析一项临床III期研究, 得出SBRT似乎是一个治疗胰腺癌很有前途的技术治疗, 在某些特殊和选定的临床情况可能视为标准治疗方法. Wild等<sup>[13]</sup>将SBRT与常规放疗相对比, 得出SBRT对淋巴细胞杀伤力相对较小. 总体来说立体定向放射治疗缓解症状, 其局部控制率较传统放疗有优势, 不良反应相对较小, 但其成本较贵, 要求技术复杂, 操作难度大.

**1.2 常规体外分割放疗** 常规分割放射治疗是总剂量50-54 GY(5次/wk, 1.8-2.0 Gy/次)的分割剂量的治疗方法. Krishnan等<sup>[14]</sup>研究在2006-2014年中200例先辅助化疗后放疗的局部晚期胰腺癌患者, 给予不同放射剂量, 平均剂量在50.4 Gy, 得出放疗剂量>70 Gy的患者

**■ 研发前沿** LAPC的放化疗法有一定治疗效果, 而生存期延长并不明显, 毒性也增加, 如何延长LAPC患者生存期, 提高疗效的同时降低毒性迫在眉睫, 以后多学科综合治疗是提高5年生存率的关键.

### □ 相关报道

尽管不同的化疗方案和放射疗法已经在临床得到应用, 但胰腺癌的5年生存率还是目前生存率最低的肿瘤, 但如何正确选择化疗方案, 放疗何时运用, NCCN指南, ASCO会议等以及各大临床研究每年都会有更新。

总生存期较长(17.8 mo vs 15.0 mo), 得出高放疗剂量没有较多的不良反应, 说明放射剂量的分割治疗对于LAPC患者来说可以提高总生存期和无复发生存期。李艳丽等<sup>[15]</sup>同样表明常规放疗改善患者疼痛症状。其对设备、技术要求低, 操作相对简单, 可用于LAPC手术前后放疗, 因其从身体外部放射有一定局限性, 虽然有足量放射, 仍部分肿瘤局部复发。

**1.3 放射性粒子植入组织间放疗** 放射性粒子植入治疗技术是将放射源植入肿瘤内部, 以摧毁肿瘤的治疗方法, 现在临床所运用以碘125粒子, 可最大限度降低对正常组织损伤。Han等<sup>[16]</sup>分析接受碘125粒子放疗的824例LAPC患者, 表明大部分的病人碘125粒子短程疗法减轻了痛苦。Jin等<sup>[17]</sup>通过超声内镜引导下将碘-125粒子植入每个病人的腹腔神经丛, 观察疼痛缓解情况, 得出此放射治疗在治疗晚期胰腺癌疼痛是相对安全的方法, 可以作为缓解疼痛的替代疗法。Li等<sup>[18]</sup>同样得出碘125粒子植入近距离放射疗法, 延长了生存期, 缓解疼痛和提高生活质量。曾相关报道<sup>[19]</sup>证明组织间放疗对胰腺腺癌患者来说, 胃肠道毒性的与十二指肠剂量存在密切关系, 其治疗改善他们的生活质量。腹腔镜下粒子置入更大程度避免盲目性操作, 减少患者痛苦, 但由于多次穿刺植入会存在医源性胰腺炎、种植转移、腹腔感染等并发症。

**1.4 螺旋断层放射治疗** 螺旋断层放射治疗系统(tomotherapy system, TOMO)是集调强适形放疗、影像引导调强适形放疗、剂量引导调强适形放疗于一体, 对恶性肿瘤患者进行高效、精确的治疗。Chang等<sup>[20]</sup>研究2006-2009年间39例接受TOMO的局部晚期胰腺癌患者, 而调强适形放疗期间3-4级嗜中性白血球减少症为26%, 中位总生存期、无病生存期分别为21.2 mo和14.0 mo, 表明TOMO对局部晚期胰腺癌患者耐受是良好的。Milandri等<sup>[21]</sup>同样研究表明TOMO对局部晚期胰腺癌患者来说是可行的治疗方案。有报道<sup>[22]</sup>说调强适形放疗在治疗局部晚期胰腺癌的同时可以减少胃肠道不良反应。其适形性更好, 使正常组织受量降至更低, 但对放疗的准确性及重复性要求更高, 在临床应用受到很大限制。

**1.5 质子重离子** 质子, 就是氢原子去掉所带电子后, 剩余的带正电荷的离子( $H^+$ ), 以极高的速

度进入人体, 产生Bragg峰(布拉格峰), 将癌细胞杀死。Terashima等<sup>[23]</sup>研究2009-02/2010-08间50例接受质子重离子治疗的LAPC患者, 其中1年生存率、无进展率和总生存率为81.7%、64.3%和76.8%, 表明质子重离子治疗对LAPC患者是可行和可耐受的。质子治疗具有穿透性能强、剂量分布好、局部剂量高、旁散射少、半影小等特征, 可将正常组织的伤害降到最低, 减少腹膜后复发的概率, 但治疗费用高, 设备要求较高。

## 2 单纯化疗

美国食品和药物管理局批准吉西他滨用于胰腺癌一线化疗, 目前随着S-1、卡培他滨、厄罗替尼在临床上应用, 吉西他滨与其他化疗药物联用, 以期增加疗效。曾有报道<sup>[24]</sup>对比放疗及化疗治疗结果后, 得出化疗对于可切除的局部晚期胰腺癌效果提高。Kondo等<sup>[25]</sup>的研究表明: 对于LAPC治疗推荐剂量为2 wk 1次的新辅助化疗包括白蛋白结合型紫杉醇、吉西他滨及S-1。

**2.1 以吉西他滨为基础的单药或联合化疗方案** 对于局部晚期胰腺癌, 化疗仍是标准治疗, 其中Mukherjee等<sup>[26]</sup>通过研究多中心、随机第II阶段114例中接受吉西他滨为基础治疗(38例)或接受卡培他滨为基础治疗(36例)的LAPC患者, 1年总体生存率分别为79.2%和64.2%, 无进展生存期分别为12.0 mo和10.4 mo, 生活质量评分两者没有显著差异, 而急性3-4级血液不良反应分别为18%和0, 明确非血液不良反应为26%和12%, 但就不良反应来说, 对于LAPC患者治疗方面, 接受卡培他滨为基础治疗较接受吉西他滨为基础治疗有优势, 但需要更多数据验证。Annels等<sup>[27]</sup>研究得出: 吉西他滨和卡培他滨控制胰腺癌的癌症相关炎症程度是不一致的。Reni等<sup>[28]</sup>观察随机II期临床阶段, 从2005-07/2008-09共105例局部晚期患者, 其中53例接受PDXG方案(顺铂+多西紫杉醇+卡培他滨+吉西他滨)化疗, 52例接受PEFG方案(顺铂+盐酸表柔比星+5-FU+吉西他滨)化疗, 通过对比安全性和毒性, 2组中位总生存期分别为10.7 mo和11 mo, 平均无病生存期为7.4 mo和7.6 mo; 1年总生存率分别为43%和46%, 前者较后者在血液不良反应上发生率低, 表明与吉西他滨治疗方面对比, PEF方案延长无病进



展期和总生存期. 但上述2方案在延长无病进展期和总生存期上无明显差异. 总体来说, 以吉西他滨为基础的联合化疗是目前治疗胰腺癌最有效的方法, 但与哪种药物联合, 目前尚无统一的标准.

**2.2 吉西他滨以外的化疗方案** 对于吉西他滨治疗失败的患者, 合理选用其他二线方案可能也会受益. 二线方案FOLFIRINOX(5-FU、亚叶酸钙、伊立替康、奥沙利铂)等在临床上得到越来越多的关注和运用, 不过只有一般状况良好的患者才能接受FOLFIRINOX治疗, 故需要更多随机对照研究评估疗效. 其中Bai等<sup>[29]</sup>观察2014-04/2015-10接受mFOLFIRINOX方案化疗的35例晚期胰腺癌患者资料, 其中LAPC 18例, 转移性胰腺癌17例, 其6 mo和12 mo生存率为92.6%和57.9%, 无病进展期为7 mo, 说明mFOLFIRINOX方案治疗进展期胰腺癌效果较好, 患者耐受性可. Rombouts等<sup>[30]</sup>研究14个数据涉及365例接受FOLFIRINOX治疗的LAPC患者, 结论为以FOLFIRINOX为基础化疗治疗LAPC是有前途的, 不过需要进一步前瞻性研究. Yang等<sup>[31]</sup>分析23个数据共843例患者, 包括497例患者接受吉西他滨和346例患者接受口服卡培他滨, 结果在总生存时间、无进展生存时间、ORR上卡培他滨较吉西他滨治疗功效显著, 且在3-4级急性毒性, 口服卡培他滨组显著降低, 表明在治疗LAPC方面: 口服卡培他滨可能是一个安全的和可行的方案, 且具有相似功效和较低的毒性. Sai等<sup>[32]</sup>也证明卡培他滨维持疗法在LAPC同步放化疗后提供一个有效的、可作为研究替代品. 对于一线治疗失败的晚期胰腺癌患者, 大部分二线治疗方案在生存期优势方面尚不明显, 仍有很多问题需要解决.

### 3 靶向治疗

Ottaiano等<sup>[33]</sup>进行一项III期临床研究随机试验, 运用Meta分析研究4562例LAPC患者, 比较单纯吉西他滨化疗与吉西他滨+靶向药物(包括西妥昔单抗、厄洛替尼、贝伐单抗、rigosertib、afibercept、axitinib、masitinib等), 没有得出显著的统计学意义( $P = 0.77$ ), 结论为Meta分析显示靶向药物没有显著改善晚期胰腺癌的生存期. Hurwitz等<sup>[34]</sup>通过随机、双盲II期临床研究得出鲁索利替尼可提高转移性胰腺癌患者的生存期, Fuchs等<sup>[35]</sup>通过随机III期临床研究说明与吉西他滨相比, Ganitumab对

转移性胰腺癌来说并未明显提高生存期, 但目前尚无专门对局部晚期胰腺癌的疗效报道. 总之就目前临床治疗情况来看, 靶向药物在局部进展胰腺癌的疗效需要进一步临床观察. 在深入研究胰腺癌病因学和发展分子生物学技术的同时, 将会有更多新的靶向治疗方法, 也将提高其治疗效果.

### 4 放化疗联合进展

有研究<sup>[36-38]</sup>表明放疗联合化疗可以延长LAPC患者生存期, 同样有研究<sup>[39-41]</sup>发现更长时间的诱导化疗随后放化疗有利于LAPC患者得到更长的生存期. SBRT结合化疗对不可切除的胰腺癌治疗更方便、可行和一般耐受性良好. SBRT结合化疗的治疗结果较传统化疗和放疗治疗更有效<sup>[42]</sup>. Kang等<sup>[43]</sup>分析109例LAPC患者[包括89例吉西他滨+放疗(radiation therapy, RT)治疗组及20例5-FU+RT对照组], 结果吉西他滨+RT治疗组在客观缓解率、疾病控制速率较5-FU+RT对照组有优势, 说明与对照组比较, 吉西他滨+RT治疗组(特别是足量吉西他滨)效果更好, 也相对安全. Herman等<sup>[44]</sup>研究也表明吉西他滨和SBRT可致急性和慢性胃肠道毒性很小, 但未来的研究应该将SBRT结合更先进的化疗方案. Nanda等<sup>[45]</sup>分析接受FOLFIRINOX放化疗的29例LAPC患者, 中位生存期为15.2 mo, 经新辅助治疗后, 41.3%的患者能够接受切除, 其中约83%实现了R0切除, 从而说明新辅助治疗和FOLFIRINOX放化疗为LAPC患者提供良好且有前途的治疗方法. 同样有研究<sup>[46,47]</sup>发现化疗联合调强放射治疗对于LAPC患者可以实现高的R0切除. Huang等<sup>[48]</sup>通过对比发现吉西他滨联合放疗较5-FU联合放疗对LAPC患者效果更好. Goji等<sup>[49]</sup>同样说明吉西他滨、S-1及定向放疗是可行的方案, 显示了良好的抗肿瘤活性, 对局部晚期胰腺癌是安全的. 对于身体状况良好的患者可采用同步放化疗或者诱导化疗有效后放疗, 放化疗在改善生存上优于支持治疗、单纯放疗, 但其毒性更强, 但有报道<sup>[14]</sup>表明提高放射剂量并没有增加毒性; 放化疗改善生存并不优于化疗, 而且不良反应增强, 诱导化疗后的放疗是否能改善生存存在争议.

### 5 结论

LAPC在医学上仍是棘手的难题, 由于体外

#### 创新盘点

本文详细介绍不同放射疗法及不同化疗方案, 指出各自的优缺点, 强调与单纯放疗、化疗相比, 放化疗结合在LAPC方面有独特的优势, 可以延长患者的生存期.

## 应用要点

本文对于研究LAPC的放化疗法有详尽以及最新的总结, 对以后的研究有一定意义, 且临床上来说能正确选择合适的放化疗有一定的参考。

放射治疗的放射量及适形程度通常较SBRT低, 体外放射治疗多出现恶心、厌食等反应, SBRT对晚期胰腺癌有一定的优势, 而放射治疗比较外科有更多的未确定的预后因素, 当今治疗前影像学 and 生化检查仍不能替代术后病理学分期诊断, 放疗在治疗胰腺癌面临较外科更多的挑战。化疗是临床上最主要的治疗方式之一, 其中以吉西他滨为基础的化疗, 仍是胰腺癌化疗方案的金标准; 放化疗联合治疗在LAPC方面有独特的优势, 可以延长患者的生存期, 通过治疗可以实现R0切除。但Ambe等<sup>[50]</sup>指出化疗结合放疗对局部晚期胰腺癌患者的生存在临床上并没有多大意义。这需要更多临床观察发现更多有效的方法。近年来, 在胰腺癌分子发生机制的深入研究的同时, 更多治疗方法如化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗在临床上受到越来越多的关注和运用。

## 6 参考文献

- 马少军, 屈振亮, 孔棣, 曹洪波. 胰腺癌流行病学及诊断研究进展. 中国中西医结合外科杂志 2015; 21: 87-92
- 顾凯, 吴春晓, 鲍萍萍, 王春芳, 彭鹏, 龚杨明, 向泳梅, 黄哲宙, 金凡, 郑莹, 卢伟. 上海市胰腺癌流行现状、回顾与比较分析. 外科理论与实践 2009; 14: 510-515
- Luo J, Xiao L, Wu C, Zheng Y, Zhao N. The incidence and survival rate of population-based pancreatic cancer patients: Shanghai Cancer Registry 2004-2009. *PLoS One* 2013; 8: e76052 [PMID: 24130758 DOI: 10.1371/journal.pone.0076052]
- Patyutko YI, Kudashkin NE, Kotel'nikov AG, Chistyakova OV. Total pancreatectomy for pancreatic cancer. *Khirurgiia (Mosk)* 2016; (9): 13-20 [PMID: 27723690 DOI: 10.17116/hirurgia2016913-20]
- Vernerey D, Hammel P, Paget-Bailly S, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, Moore M, André T, Mineur L, Chibaudel B, Louvet C, Bonnetain F. O-0002.prognosis model for overall survival in locally advanced pancreatic cancer (lapc): an ancillary study of the lap 07 trial. *Annals of Oncology* 2014; 25: ii105-ii105[DOI: 10.1093/annonc/mdu193.2]
- Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, Javle MM, Eads JR, Allen P, Ko AH, Engebretson A, Herman JM, Strickler JH, Benson AB 3rd, Urba S, Yee NS. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2654-2668 [PMID: 27247216 DOI: 10.1007/s00423-015-1309-8]
- Combs SE. Individualized radiotherapy (iRT) concepts for locally advanced pancreatic cancer (LAPC): indications and prognostic factors. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 749-756 [PMID: 26139242 DOI: 10.1007/JCO.2016.67.5561]
- Wang Z, Ren ZG, Ma NY, Zhao JD, Zhang Z, Ma XJ, Long J, Xu J, Jiang GL. Intensity modulated radiotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a mono-institutional retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2015; 10: 14 [PMID: 25575617 DOI: 10.1186/s13014-014-0312-5]
- Sajjad M, Batra S, Hoffe S, Kim R, Springett G, Mahipal A. Use of Radiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer Improves Survival: A SEER Database Analysis. *Am J Clin Oncol* 2016 Jan 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26796313 DOI: 10.1097/COC.0000000000000261]
- Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barni S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 313-322 [PMID: 28068239 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.030]
- Comito T, Cozzi L, Zerbi A, Franzese C, Clerici E, Tozzi A, Iftode C, Navarra P, D'Agostino G, Fogliata A, Mancosu P, Tomatis S, Carnaghi C, Personeni N, Santoro A, Scorsetti M. Clinical results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after R0 surgery: A retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 735-742 [PMID: 28131670 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.12.012]
- De Bari B, Porta L, Mazzola R, Alongi F, Wagner AD, Schäfer M, Bourhis J, Ozsahin M. Hypofractionated radiotherapy in pancreatic cancer: Lessons from the past in the era of stereotactic body radiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 103: 49-61 [PMID: 27233119 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.003]
- Wild AT, Herman JM, Dholakia AS, Moningi S, Lu Y, Rosati LM, Hacker-Prietz A, Assadi RK, Saeed AM, Pawlik TM, Jaffee EM, Laheru DA, Tran PT, Weiss MJ, Wolfgang CL, Ford E, Grossman SA, Ye X, Ellsworth SG. Lymphocyte-Sparing Effect of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 571-579 [PMID: 26867885 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.026]
- Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen HC, Rao A, Das P, Minsky BD, Mahmood U, Delclos ME, Sawakuchi GO, Beddar S, Katz MH, Fleming JB, Javle MM, Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 755-765 [PMID: 26972648 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.003]
- 李艳丽, 姜建宾, 王希爱, 王帆, 王鹤皋. 常规分割精确放疗治疗晚期胰腺癌临床观察. 中国药物与临床 2010; 10: 957-958
- Han Q, Deng M, Lv Y, Dai G. Survival of patients with advanced pancreatic cancer after iodine125 seeds implantation brachytherapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;

- 96: e5719 [PMID: 28151849 DOI: 10.1097/MD.0000000000005719]
- 17 Jin Z. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus radiation (CPR) with iodine125 seeds in the control of pain in advanced pancreatic carcinoma: a preliminary observation. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 69: S231-S231 [DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.083]
  - 18 Li YF, Liu ZQ, Zhang YS, Dong LM, Wang CY, Gou SM, Wu HS. Implantation of radioactive (125)I seeds improves the prognosis of locally advanced pancreatic cancer patients: A retrospective study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; 36: 205-210 [PMID: 27072963 DOI: 10.1007/s11596-016-1567-x]
  - 19 Liu X, Ren G, Li L, Xia T. Predictive dosimetric parameters for gastrointestinal toxicity with hypofractionated radiotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 2489-2494 [PMID: 27217772 DOI: 10.2147/OTT.S102035]
  - 20 Chang JS, Wang ML, Koom WS, Yoon HI, Chung Y, Song SY, Seong J. High-dose helical tomotherapy with concurrent full-dose chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1448-1454 [PMID: 22285669 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.050]
  - 21 Milandri C, Polico R, Garcea D, Passardi A, Gardini A, Romeo A, Scarpi E, Rosetti P, Ridolfi L, La Barba G, Ricci M, Amadori D. GEMOX plus tomotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 599-603 [PMID: 21661438]
  - 22 Prasad S, Cambridge L, Huguet F, Chou JF, Zhang Z, Wu AJ, O'Reilly EM, Allen PJ, Goodman KA. Intensity modulated radiation therapy reduces gastrointestinal toxicity in locally advanced pancreas cancer. *Pract Radiat Oncol* 2016; 6: 78-85 [PMID: 26577010 DOI: 10.1016/j.prro.2015.09.006]
  - 23 Terashima K, Demizu Y, Hashimoto N, Jin D, Mima M, Fujii O, Niwa Y, Takatori K, Kitajima N, Sirakawa S, Yonson K, Hishikawa Y, Abe M, Sasaki R, Sugimura K, Murakami M. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother Oncol* 2012; 103: 25-31 [PMID: 22300608 DOI: 10.1016/j.radonc.2011.12.029]
  - 24 Gillmore R, Laurence V, Paisey S, Bridgewater J. The role of chemoradiotherapy in sub-optimally resectable locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *J Neurosci* 2008; 25: 1718-1729 [DOI: 10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.15589]
  - 25 Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakagawa N, Takahashi S, Ohge H, Sueda T. A phase I study of gemcitabine/nab-paclitaxel/S-1 (GAS) combination neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79: 775-781 [PMID: 28293715 DOI: 10.1007/s00280-017-3274-0]
  - 26 Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, Crosby T, Jephcott C, Roy R, Radhakrishna G, McDonald A, Ray R, Joseph G, Staffurth J, Abrams RA, Griffiths G, Maughan T. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 317-326 [PMID: 23474363 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70021-4]
  - 27 Annels NE, Shaw VE, Gabitass RF, Billingham L, Corrie P, Eatock M, Valle J, Smith D, Wadsley J, Cunningham D, Pandha H, Neoptolemos JP, Middleton G. The effects of gemcitabine and capecitabine combination chemotherapy and of low-dose adjuvant GM-CSF on the levels of myeloid-derived suppressor cells in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 175-183 [PMID: 24292263 DOI: 10.1007/s00262-013-1502-y]
  - 28 Reni M, Cereda S, Rognone A, Belli C, Ghidini M, Longoni S, Fugazza C, Rezzonico S, Passoni P, Slim N, Balzano G, Nicoletti R, Cappio S, Doglioni C, Villa E. A randomized phase II trial of two different 4-drug combinations in advanced pancreatic adenocarcinoma: cisplatin, capecitabine, gemcitabine plus either epirubicin or docetaxel (PEXG or PDXG regimen). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 115-123 [PMID: 21626049 DOI: 10.1007/s00280-011-1680-2]
  - 29 Bai X, Su R, Ma T, Shen S, Li G, Lou J, Gao S, Que R, Yuan Y, Yu R, Wei Q, Liang T. [Modified FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer: a tertiary center experience from China]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2016; 54: 270-275 [PMID: 27029201 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815]
  - 30 Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, van Rijssen LB, Wilmink JW, Mohammad NH, van Santvoort HC, Molenaar IQ, Besselink MG. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 4352-4360 [PMID: 27370653 DOI: 10.1245/s10434-016-5373-2]
  - 31 Yang YF, Cao XH, Bao CE, Wan X. Concurrent radiotherapy with oral fluoropyrimidine versus gemcitabine in locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 3315-3322 [PMID: 26635481 DOI: 10.2147/OTT.S91292]
  - 32 Saif MW, Ledbetter L, Kaley K, Garcon MC, Rodriguez T, Syrigos KN. Maintenance therapy with capecitabine in patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2014; 8: 1302-1306 [PMID: 25120712 DOI: 10.3892/ol.2014.2238]
  - 33 Ottaiano A, Capozzi M, De Divitiis C, De Stefano A, Botti G, Avallone A, Tafuto S. Gemcitabine mono-therapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized phase III trials. *Acta Oncol* 2017; 56: 377-383 [PMID: 28256961 DOI: 10.1080/0284186X.2017.1288922]
  - 34 Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, Bendell JC, Beck JT, Wade SM 3rd, Nemunaitis JJ, Stella PJ, Pipas JM, Wainberg ZA, Manges R, Garrett WM, Hunter DS, Clark J, Leopold L, Sandor V, Levy RS. Randomized, Double-Blind, Phase II

#### □ 同行评价

本文主要阐述局部进展期胰腺癌的放化疗进展, 对目前胰腺癌常见的放化疗技术做了详细的论述, 包括各种技术的优缺点及对患者治疗的优劣势。选题及内容贴近临床, 对指导胰腺癌的治疗有重要意义。文章结论部分对胰腺癌的放化疗对患者生存期的影响提出不同的学科意见, 对后续的研究有重要的学术参考价值。



- Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer for Whom Therapy With Gemcitabine Has Failed. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4039-4047 [PMID: 26351344 DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4578]
- 35 Fuchs CS, Azevedo S, Okusaka T, Van Laethem JL, Lipton LR, Riess H, Szczylik C, Moore MJ, Peeters M, Bodoky G, Ikeda M, Melichar B, Nemecek R, Ohkawa S, Świeboda-Sadlej A, Tjulandin SA, Van Cutsem E, Loberg R, Haddad V, Gansert JL, Bach BA, Carrato A. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 921-927 [PMID: 25609246 DOI: 10.1093/annonc/mdv027]
- 36 Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7461-7471 [PMID: 24259979 DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00172-8]
- 37 Mayahara H, Ito Y, Morizane C, Ueno H, Okusaka T, Kondo S, Murakami N, Morota M, Sumi M, Itami J. Salvage chemoradiotherapy after primary chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a single-institution retrospective analysis. *BMC Cancer* 2012; 12: 609 [PMID: 23256481 DOI: 10.1186/1471-2407-12-609]
- 38 Rutter CE, Park HS, Corso CD, Lester-Coll NH, Mancini BR, Yeboa DN, Johung KL. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2015; 121: 4141-4149 [PMID: 26280559 DOI: 10.1002/cncr.29652]
- 39 Torgeson A, Lloyd S, Boothe D, Tao R, Whisenant J, Garrido-Laguna I, Cannon GM. Multiagent induction chemotherapy followed by chemoradiation is associated with improved survival in locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2017 Jun 16. [Epub ahead of print] [PMID: 28621885 DOI: 10.1002/cncr.30780]
- 40 Faisal F, Tsai HL, Blackford A, Olino K, Xia C, De Jesus-Acosta A, Le DT, Cosgrove D, Azad N, Rasheed Z, Diaz LA Jr, Donehower R, Laheru D, Hruban RH, Fishman EK, Edil BH, Schulick R, Wolfgang C, Herman J, Zheng L. Longer Course of Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation Favors Better Survival Outcomes for Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 18-26 [PMID: 24351782 DOI: 10.1097/COC.000000000000022]
- 41 Huang WK, Kuo YC, Tsang NM, Hsu HC, Shen WC, Chou WC, Yang TS, Chen JS. Concurrent chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 6755-6761 [PMID: 25368287]
- 42 Gurka MK, Kim C, He AR, Charabaty A, Haddad N, Turocy J, Johnson L, Jackson P, Weiner LM, Marshall JL, Collins SP, Pishvaian MJ, Unger K. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Chemotherapy for Unresected Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2017; 40: 152-157 [PMID: 25171298 DOI: 10.1097/COC.0000000000000118]
- 43 Kang H, Chang JS, Oh TG, Chung MJ, Park JY, Park SW, Seong J, Song SY, Chung JB, Bang S. Full-dose gemcitabine is a more effective chemotherapeutic agent than 5-fluorouracil for concurrent chemoradiotherapy as first-line treatment in locally advanced pancreatic cancer. *Chemotherapy* 2014; 60: 191-199 [PMID: 25824121 DOI: 10.1159/000375402]
- 44 Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, Iacobuzio-Donahue CA, Griffith ME, Pawlik TM, Pai JS, O'Reilly E, Fisher GA, Wild AT, Rosati LM, Zheng L, Wolfgang CL, Laheru DA, Columbo LA, Sugar EA, Koong AC. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015; 121: 1128-1137 [PMID: 25538019 DOI: 10.1002/cncr.29161]
- 45 Nanda RH, El-Rayes B, Maithel SK, Landry J. Neoadjuvant modified FOLFIRINOX and chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic cancer improves resectability. *J Surg Oncol* 2015; 111: 1028-1034 [PMID: 26073887 DOI: 10.1002/jso.2392]
- 46 Huguet F, Hajj C, Winston CB, Shi W, Zhang Z, Wu AJ, O'Reilly EM, Reidy DL, Allen P, Goodman KA. Chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer achieves a high rate of R0 resection. *Acta Oncol* 2017; 56: 384-390 [PMID: 27796165 DOI: 10.1080/0284186X.2016.1245862]
- 47 Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, Malafa MP, Chuong MD, Shridhar R. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2015; 54: 979-985 [PMID: 25734581 DOI: 10.3109/0284186X.2015.1004367]
- 48 Huang J, Robertson JM, Margolis J, Balaraman S, Gustafson G, Khilani P, Nadeau L, Jury R, McIntosh B. Long-term results of full-dose gemcitabine with radiation therapy compared to 5-fluorouracil with radiation therapy for locally advanced pancreas cancer. *Radiother Oncol* 2011; 99: 114-119 [PMID: 21621866 DOI: 10.1016/j.radonc.2011.05.038]
- 49 Goji T, Kimura T, Miyamoto H, Takehara M, Kagemoto K, Okada Y, Okazaki J, Takaoka Y, Miyamoto Y, Mitsui Y, Matsumoto S, Sueuchi T, Tanaka K, Fujino Y, Takaoka T, Kitamura S, Okamoto K, Kimura M, Sogabe M, Muguruma N, Okahisa T, Sato Y, Sagawa T, Fujikawa K, Sato Y, Ikushima H, Takayama T. A phase I/II study of fixed-dose-rate gemcitabine and S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 615-620 [PMID: 26220846 DOI: 10.1007/s00280-015-2835-3]

50 Ambe C, Fulp W, Springett G, Hoffs S, Mahipal A. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced

Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46: 284-290 [PMID: 26018826 DOI: 10.1007/s12029-015-9734-z]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

## 小肠细菌过生长与糖尿病相关性的研究进展

闫丽辉, 穆标

### 背景资料

糖尿病患者中存在胃肠道症状的比例较高, 深入研究糖尿病的发生机制、寻找更为有效的治疗手段是目前糖尿病研究的重点。小肠细菌过生长与糖尿病密切相关。因此, 研究小肠细菌过生长与糖尿病的相关性具有重要的意义。

闫丽辉, 穆标, 天津医科大学代谢病医院糖尿病消化科, 天津医科大学代谢病医院内分泌研究所, 卫生部激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室 天津市 300070

闫丽辉, 主治医师, 主要从事糖尿病与肠道菌群, 糖尿病与非酒精性脂肪性肝病的相关研究。

基金项目: 天津市高等学校基本科研业务费资助项目, No. 2016YD12; 天津医科大学科学基金资助项目, No. 2015KYZQ07。

作者贡献分布: 本综述选题、资料查阅及撰写由闫丽辉完成; 穆标负责综述指导与审校。

通讯作者: 穆标, 主任医师, 300070, 天津市和平区同安道66号, 天津医科大学代谢病医院糖尿病消化科, 天津医科大学代谢病医院内分泌研究所, 卫生部激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室. [lyan@tmu.edu.cn](mailto:lyan@tmu.edu.cn)  
电话: 022-23333207

收稿日期: 2017-07-05

修回日期: 2017-08-04

接受日期: 2017-08-14

在线出版日期: 2017-09-18

Health), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, 66 Tongan Avenue, Heping District, Tianjin 300070, China. [lyan@tmu.edu.cn](mailto:lyan@tmu.edu.cn)

Received: 2017-07-05

Revised: 2017-08-04

Accepted: 2017-08-14

Published online: 2017-09-18

### Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia. As a multifactorial disease, diabetes mellitus is typically linked to energy metabolism. However, the mechanism of diabetes mellitus has not yet been fully elucidated. Recently, many studies focused on the new mechanism of diabetes mellitus in order to develop more effective therapies. Previous studies have shown that gut flora is involved in the development of diabetes mellitus. Gut flora is the largest micro-ecosystem in the human body and is closely related to energy metabolism. Small intestinal bacterial overgrowth is usually defined as an overgrowth of bacterial flora inhabiting the small intestine. Many studies demonstrated that small intestinal bacterial overgrowth is closely related to the development of diabetes mellitus. In this paper, we discuss the relationship between small intestinal bacterial overgrowth and diabetes mellitus.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Small intestinal bacterial overgrowth; Diabetes mellitus; Therapy

### Small intestinal bacterial overgrowth and diabetes mellitus

Li-Hui Yan, Biao Mu

Li-Hui Yan, Biao Mu, Department of Diabetic Gastroenterology, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Supported by: Fundamental Research Funds for Tianjin Universities, No. 2016YD12; Tianjin Medical University Fund, No. 2015KYZQ07.

Correspondence to: Biao Mu, Chief Physician, Department of Diabetic Gastroenterology, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of

### 同行评议者

高凌, 博士, 副教授, 主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科; 李玲, 博士, 副教授, 主任医师, 东南大学附属中大医院内分泌; 刘长征, 博士, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所; 于珮, 博士, 主任医师, 内分泌与代谢病, 天津医科大学代谢病医院



Yan LH, Mu B. Small intestinal bacterial overgrowth and diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(26): 2380-2386 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2380.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2380>

## 摘要

糖尿病是以空腹和餐后血糖升高为主要表现的代谢性疾病, 是一种多因素的疾病, 与能量代谢密切相关。然而其发病机制目前仍未完全阐明。寻找糖尿病发生的新的机制、寻找更为有效的治疗手段是近年来糖尿病研究的重点。既往研究表明肠道菌群参与了糖尿病的发生发展。肠道菌群是人体内最庞大的生态体系, 其与机体能量代谢息息相关。小肠细菌过度生长是指定植于小肠内细菌总量增加, 近年来研究表明小肠细菌过生长与糖尿病的发生发展密切相关; 本文就小肠细菌过生长与糖尿病的相关研究作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 小肠细菌过生长; 糖尿病; 治疗

**核心提要:** 小肠细菌过生长与糖尿病自主神经病变发生有关, 也是糖尿病患者出现胃肠道症状的主要原因之一; 小肠细菌过生长治疗后糖尿病患者胃肠症状可改善且有利于血糖控制。

闫丽辉, 穆标. 小肠细菌过生长与糖尿病相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2380-2386 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2380.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2380>

## 0 引言

小肠细菌过生长(Small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是指小肠内细菌总量增加、菌群发生改变、优势菌转化并引起消化吸收障碍等病理生理异常的综合征, 主要表现为腹胀、腹痛、腹泻等。小肠细菌过生长可影响消化酶水解食物和分解胆汁酸从而造成消化不良, 产生大量有害代谢物质引起急、慢性毒性反应。小肠细菌过生长还可导致上皮功能发生变化进而导致肠道内的变化。这些菌群的变化可能导致小肠吸收面积或者功能的下降从而导致腹胀、腹痛、腹泻等症状的出现。近年来研究表明SIBO与多种疾病密切相关, 包括克隆恩病<sup>[1]</sup>、肠易激综合征<sup>[2]</sup>、功能性消化

不良<sup>[3]</sup>、深静脉血栓形成<sup>[4]</sup>、酒精性肝病<sup>[5]</sup>、非酒精性脂肪性肝病<sup>[6-8]</sup>、糖尿病<sup>[9,10]</sup>。SIBO的影响因素较多, 肠道菌群与宿主之间平衡的破坏可能导致SIBO的发生。研究<sup>[11]</sup>表明SIBO与高龄、2型糖尿病、高血压、代谢综合征以及较高的内脏脂肪/皮下脂肪比值均有关。糖尿病严重威胁人类的健康, 糖尿病是以胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足为病理生理基础的内分泌代谢性疾病。深入研究2型糖尿病的发生机制、寻找更为有效的治疗手段是目前糖尿病研究的重点。糖尿病患者中大约50%-70%患者合并胃肠道症状<sup>[12,13]</sup>。其中一个可能的原因是小肠细菌过生长。小肠细菌过生长经过治疗后糖尿病患者的胃肠道症状和血糖可能都得到改善。因此, 研究小肠细菌过生长与糖尿病的相关性具有极其重要的意义。本文就SIBO的诊断标准、相关的疾病及影响因素、与糖尿病的相关性以及治疗进展进行了系统地阐述。

## 1 SIBO的诊断方法和诊断标准

SIBO是对小肠中的细菌进行定量评估。一定数量的共生菌是有益的, 然而菌群位置的异常以及数量的异常都会导致各种临床症状出现。肠道中的细菌数量是逐渐增加的, 通常在十二指肠和空肠的菌落数为 $10^{0-4}$  CFU/mL, 近端回肠为 $10^{0-5}$  CFU/mL, 回肠末端为 $10^{5-8}$  CFU/mL, 盲肠为 $10^{10-12}$  CFU/mL<sup>[1]</sup>。目前关于SIBO的诊断方法主要有2种。小肠液细菌培养检测为SIBO诊断的金标准, 小肠细菌过生长是指小肠内细菌数量的增多和/或细菌类型的改变, 通常认为近端小肠菌落数 $\geq 10^5$  CFU/mL(正常值为 $\leq 10^4$  CFU/mL)或寄居在大肠的细菌出现在小肠中菌落数 $\geq 10^3$  CFU/mL为SIBO<sup>[14]</sup>。然而, 因为其有创性操作, 临床上难以推广使用。近年来广泛应用的氢呼气试验作为一种诊断SIBO的方法, 具有简便、无创、无放射性、患者易于接受的优点, 为小肠细菌过生长的研究提供了新的方法。其机制主要是口服糖类物质在进入结肠之前被过度生长的细菌发酵产生氢气, 然后被肠黏膜吸收, 此时测定呼气中氢气的水平可反应小肠内菌群的生长情况。然而, 其结果也受到了一些因素的影响, 肠道排空过快可能会降低氢呼气试验的敏感性。此外, 进展期的肺部疾病如肿瘤、炎症因为肺部存在大量的细菌菌落可能产生假阳性结

## ■ 研究前沿

氢呼气试验作为一种诊断小肠细菌过生长的方法, 简便、无创、无放射性、患者易于接受。目前对于小肠细菌过生长尚无统一的诊断标准, 需进一步大规模临床研究进一步确定其诊断标准, 可为研究其与疾病的关系奠定基础。

#### □ 相关报道

Rana等详细阐述了2型糖尿病患者小肠细菌多生长的发生率, 并进一步阐述了其与糖尿病并发症的相关性。Faria等详细阐述了1型糖尿病与小肠细菌过生长和口盲时间延迟的相关性。

果<sup>[12]</sup>。龋齿也可能会影响到氢呼气的结果。尽管如此, Mendoza等<sup>[15]</sup>研究证实了氢呼气试验的敏感性为85.7%, 特异性为90.9%, 阳性预测值为80.0%, 提示氢呼气试验是较为可靠的诊断SIBO的方法。因此氢呼气试验是目前临床用于研究小肠细菌过生长使用的主要方法。

目前关于氢呼气试验诊断SIBO尚无统一标准<sup>[2,16-18]</sup>。有研究<sup>[19]</sup>提出, 氢呼气试验在2 h内, 其产生的氢气值比基线值增加 $\geq 12$  ppm提示SIBO阳性。2017年发布的北美氢呼气专家共识<sup>[16]</sup>建议氢气值在90 min的数值较基线值增加 $\geq 20$  ppm考虑为SIBO阳性。还有的研究<sup>[17,18]</sup>提出SIBO的诊断标准为符合以下3者之一为阳性: (1)空腹基础氢气值 $\geq 20$  ppm; (2)双峰图形(小肠峰和结肠峰), 且第1峰起始点在90 min之前出现, 氢气上升至少12 ppm; (3)服用乳果糖后90 min增值大于20 ppm。总之, 目前对于SIBO尚无统一的诊断标准, 需进一步大规模临床研究进一步确定SIBO的诊断标准。

## 2 肠道菌群和糖尿病的相关性

肠道菌群是寄居在肠道中多种微生物的总称。人类肠道中微生物数目大约为 $10^{14}$  CFU/mL, 影响物质转化、能量代谢等多种机体功能。肠道菌群共包含了200多种菌种, 以厌氧菌占多数<sup>[20]</sup>。肠道微生物编码的基因组是人类基因组的100多倍<sup>[21]</sup>。出生时, 婴儿的肠道是无菌状态, 很快就会被细菌定植。其定植的细菌种类与分娩的方式(阴道分娩或者剖宫产)、喂养的类型(母乳喂养或人工喂养)以及辅食的添加均有关<sup>[22]</sup>。人类胃肠道主要有3种优势菌群: 革兰氏阳性菌(硬壁菌门和放线菌)以及革兰氏阴性菌(拟杆菌门)。最大的细菌菌门是包含200个菌属的硬壁菌门, 如乳酸菌、芽孢杆菌和梭菌属<sup>[23,24]</sup>。在成人中, 大约包含60%-80%的硬壁菌门, 20%-40%的拟杆菌门。肠道微生态在宿主代谢过程中发挥了重要的作用。与多糖的消化吸收、维生素的合成和脂肪的贮存均有关<sup>[22]</sup>。影响肠道菌群的最重要的因素是饮食<sup>[25]</sup>。其他因素还包括年龄、性别、基因和环境因素<sup>[26]</sup>。居住在不同地区的人群其肠道菌群分布也不同。

近年来, 我们对于胃肠道功能的认识在逐渐提高, 尤其对于胃肠道微生态(胃肠道共生菌)的作用认识更加深刻。越来越多的证据表

明肠道菌群与人体功能和疾病密切相关。胃肠道的共生菌对于营养物质的消化和吸收具有重要作用, 并且能够通过对于致病菌群产生抵抗以及影响宿主的免疫系统从而避免机体发病。目前关于肠道菌群导致肥胖和2型糖尿病发生的研究较多。通过无菌小鼠与正常小鼠以及粪便移植小鼠肠道菌群的比较发现, 肠道菌群的改变与代谢性疾病有关, 包括肥胖、2型糖尿病和血脂异常<sup>[27]</sup>。Grams等<sup>[28]</sup>研究表明减肥手术对于糖尿病的改善的机制可能是通过改变胃肠激素、胆汁酸或者肠道菌群发挥作用的。肠道微生态改变增加血浆脂多糖水平, 降低短链脂肪酸从而通过不同的分子通路损伤胰岛素信号通路导致糖尿病; 壳聚糖通过改变肠道优势菌群, 减少内毒素和微生物介导的炎症从而延缓糖尿病进展<sup>[29]</sup>。肠道细菌能将食物中不能分解的碳水化合物转化为代谢的终末产物短链脂肪酸。短链脂肪酸可以提供能量以及细菌生长和繁殖所需营养物质, 还可以提高结肠内酸性环境抑制有害菌生长, 维持水电解质平衡, 抑制促炎因子的生成。研究<sup>[30]</sup>表明在高脂饮食中适当补充短链脂肪酸可以改善胰岛素抵抗状态。以上研究均表明肠道菌群与糖尿病的发生发展密切相关。

肠道菌群和SIBO的发生也是密切相关的。肠道菌群与宿主之间平衡的破坏可能导致SIBO的发生, 肠道通透性的增加、细菌移位, 从而导致疾病的发生。胃肠道的微生态受宿主、环境因素与细菌相互作用等多种因素的影响。多种因素会影响到这种平衡, 比如解剖结构的异常、肠道运动异常(如硬皮病、消化道的结缔组织病、糖尿病自主神经病变、放射性肠炎、假性肠梗阻)以及促进小肠细菌过生长的因素, 包括胃酸缺乏症, 长期使用质子泵抑制剂或者 $H_2$ 受体阻滞剂<sup>[31]</sup>、先天性或者获得性免疫缺陷。肠道菌群可能是通过影响小肠细菌的含量从而影响糖尿病的发生发展的。

## 3 SIBO在糖尿病患者中的流行情况

小肠细菌过生长与糖尿病的相关研究较多, 然而其发生率的结果并不一致。Rana等<sup>[10]</sup>在印度进行的1项研究中纳入了175例糖尿病患者和175例健康对照组, 结果表明糖尿病患者小肠细菌发生率较高, 达14.9%, 而对照组为2.9%。Rana等<sup>[32]</sup>的研究除外了存在糖尿病自主神经

病变的患者, 共纳入了84例糖尿病患者和45例对照组, 其结果表明2型糖尿病患者中15.5%的SIBO阳性, 而对照组SIBO阳性率为1.1%. Fialho等<sup>[8]</sup>回顾性分析了克利夫兰诊所中372例患者, 观察SIBO与非酒精性脂肪性肝病的关系, 其中包含了65例糖尿病患者, 与SIBO阴性相比, SIBO阳性的患者中2型糖尿病比例较高(23.4% vs 13.9%). 我国的研究数据也表明, 糖尿病患者SIBO发生率较高. 郁立菲等<sup>[31]</sup>研究入选了80例的糖尿病患者和30例的健康对照组, 其结果表明糖尿病患者SIBO发生率为80.0%, 显著高于对照组3.3%. 另外一项研究<sup>[34]</sup>也证实糖尿病患者中大约34%存在SIBO, 高于正常人群, 该项研究未区分1型和2型糖尿病患者. 尽管这些研究中糖尿病患者中SIBO的发生率不尽相同, 然而研究结果均证实了与健康对照组相比, 糖尿病患者中SIBO的发生率均明显升高. 提示SIBO与糖尿病密切相关, 然而其因果关系仍需进一步研究证实.

由于研究采用的方法、诊断标准以及出现的糖尿病并发症不同, SIBO在1型糖尿病患者中的发生率也不尽相同. Faria等<sup>[9]</sup>研究入选了28例1型糖尿病患者, 检测SIBO发生率, 结果表明3例患者(11.5%)发生了SIBO. Ojetti等<sup>[35]</sup>研究观察了25例心脏自主神经功能正常的患者和25例心脏自主神经病变的患者, 检测其SIBO的发生率, 结果显示1型糖尿病合并有心脏自主神经病变的患者SIBO的发生率为44%, 显著高于糖尿病合并心脏自主神经功能正常的患者(8%). 上述研究均证实1型糖尿病患者SIBO的发生率高于健康对照组. 也有研究表明, 1型糖尿病患者中SIBO的发生率低于健康对照组. Sarno等<sup>[36]</sup>报告1型糖尿病患者中口盲时间延迟然而其SIBO的发生率较低. Adamska等<sup>[37]</sup>研究结果表明, SIBO在1型糖尿病中的发生率为37.8%, 显著低于健康人群. 该项研究不论1型糖尿病组还是健康对照组中SIBO的发生率均较高, 考虑可能与氢呼气试验的诊断标准较为宽松有关.

目前关于糖尿病患者中SIBO发生率的研究多为小规模研究, 且结果不一致. 与目前的诊断标准不一致以及入选人群不同有关. 建立统一的诊断标准是进行更深一步研究的基础.

## 4 SIBO与对糖尿病的影响

### 4.1 SIBO影响糖尿病可能的机制 糖尿病合并

部分严重的SIBO的患者可出现营养不良和脂肪吸收不良<sup>[38]</sup>. 其发生的机制可能是高血糖降低了十二指肠和空肠的运动幅度<sup>[39]</sup>, 并且这种作用是可逆的<sup>[40]</sup>. 此外, 肠道结构的变化或者肠道运动能力的下降可能导致小肠细菌过生长的发生. 小肠细菌过生长进一步导致维生素缺乏、脂肪吸收不良和营养不良. 糖尿病患者合并小肠细菌过生长尿液中D-木糖醇水平较低、乳糖不耐受发生率较高, 表明小肠细菌过生长增加了吸收不良的发生率, 进而导致糖尿病患者多种症状的发生.

**4.2 SIBO与糖尿病并发症的相关性** 糖尿病合并自主神经病变的患者通常肠道准备情况较差<sup>[41]</sup>, 并且其腹部不适症状与普通人群相比明显增多, 例如腹胀、恶心、呕吐、便秘和腹泻<sup>[42]</sup>, 其具体机制尚不明确; 通常认为糖尿病的自主神经病变与这些症状相关. 此外, 研究<sup>[43]</sup>表明这些肠道运动的异常和症状的发生通常发生在SIBO之后. SIBO可能与胆汁酸的降解、腹泻、脂肪泻、维生素和其他营养物质吸收障碍、体质量减轻、黏膜损伤、细菌移位、小肠运动减慢均有关; 然而, 也有部分合并SIBO的患者为无症状的<sup>[10]</sup>. Zietz等<sup>[34]</sup>研究表明大约1/3的糖尿病患者发现SIBO, SIBO阳性和阴性患者的年龄、性别、糖尿病病程、体质量指数、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)和血压没有明显差异的; SIBO阳性的患者心脏的自主神经病变发生率显著高于SIBO阴性患者(41.2% vs 9.1%). 而糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、糖尿病周围血管病变均没有显著差异. 多数研究认为糖尿病患者合并周围神经病变的患者SIBO发生率较高, 糖尿病的微血管病变可能是细菌过生长的易患因素<sup>[43]</sup>; 与自主神经病变使肠蠕动减慢, 食物通过小肠时间延长, 肠腔内细菌过度生长有关. 然而, 也有研究<sup>[37]</sup>结果表明, SIBO与糖尿病自主神经病变无关. 尚需进一步的大规模研究证实SIBO与自主神经病变的相关性. 总之, SIBO可能与糖尿病患者的胃肠道症状出现有关, 其机制可能与糖尿病神经病变的发生率增多有关; 对SIBO的进一步治疗可能会改善糖尿病患者的胃肠道症状, 为糖尿病胃轻瘫患者的治疗提供了新的思路.

**4.3 糖尿病口盲时间延迟与SIBO的相关性** 口盲时间是指食物通过肠道到达盲肠的时间. 研究<sup>[10]</sup>表明, 糖尿病患者的口盲时间较对照组显

**创新点**  
临床研究显示糖尿病患者中小肠细菌多生长发生率较高, 且与糖尿病并发症发生密切相关, 治疗小肠细菌过生长有利于改善糖尿病患者胃肠道症状和血糖控制.



#### 应用要点

小肠细菌过生长与糖尿病密切相关。相关研究结果提示小肠细菌过生长与糖尿病的并发症发生以及血糖控制均有关。随着研究的深入, 希望能够建立小肠细菌过生长的诊断标准, 以及在糖尿病患者中的治疗规范。

著延长。Rana等<sup>[32]</sup>研究纳入了84例2型糖尿病患者, 结果表明糖尿病患者中所有SIBO阳性的患者较SIBO阴性的患者口盲时间均显著延长, 考虑糖尿病患者SIBO的发生可能是由于口盲时间延迟引起的。另外一项在1型糖尿病患者中进行的的结果与之相反。该研究纳入了28例1型糖尿病患者, 结果提示糖尿病患者的口盲时间较对照组显著延长, 30.8%的1型糖尿病患者存在口盲时间延迟, 与胃肠道症状、周围神经病变、糖尿病视网膜病变、胃排空时间、心理因素、HbA1c水平或者SIBO均无相关性。相反口盲时间延迟与体重指数、体脂含量、臂围、臂肌面积等营养参数下降有关<sup>[9]</sup>。因此, SIBO与口盲时间延迟是否存在相关性仍需进一步的研究证实。

### 5 SIBO的治疗相关进展

**5.1 SIBO治疗与胃肠道症状改善** SIBO适当的治疗可以改善患者的胃肠道症状。然而目前关于SIBO的治疗尚无定论。Shah等<sup>[44]</sup>对SIBO治疗使用Meta分析比较了抗生素治疗的效果。使用最多的抗生素是利福昔明(8至10项研究)。Lauritano等<sup>[45]</sup>研究结果表明1 mo后重新评估氢呼气结果, 利福昔明较甲硝唑相比, SIBO清除率更高。此外, 利福昔明治疗的患者不良事件的发生率显著低于甲硝唑。Furnari等<sup>[46]</sup>报告87%的使用抗生素的患者治疗后氢呼气试验结果为正常。Khalighi等<sup>[47]</sup>比较了抗生素和益生菌对于治疗SIBO的效果, 其结果表明, 抗生素治疗SIBO转为正常的为93.3%, 而益生菌治疗转为正常的为66.7%。接受抗生素治疗的患者, 腹痛完全缓解。对SIBO阳性的肠易激综合征的腹泻患者给予替硝唑或司帕沙星治疗1 wk后, 多数患者症状有不同程度的改善<sup>[48]</sup>。Frissora等<sup>[49]</sup>回顾性分析了SIBO阳性的IBS患者使用抗生素治疗的情况, 结果发现短期的抗生素治疗可以使27%-70%的IBS患者的SIBO转阴、并获得症状缓解。目前的研究结果支持抗菌素治疗SIBO较益生菌效果更佳, 然而其证据级别均较低, 缺乏大规模的前瞻性研究进一步证实该项结论。

**5.2 SIBO治疗与血糖控制相关性** 郁立菲等<sup>[33]</sup>对存在SIBO的糖尿病患者随机给予益生菌治疗1 wk, 治愈率为87.5%。Sajjad等<sup>[50]</sup>研究结果表明非酒精性脂肪性肝病中SIBO阳性患者中

糖耐量异常高于SIBO阴性患者; 并且结果提示环丙沙星治疗后空腹胰岛素的水平较治疗前升高, 且胰岛素抵抗指数较前升高。然而, 另外一项meta分析<sup>[15]</sup>的结果提示补充微生态制剂可降低2型糖尿病患者的HbA1c水平并改善胰岛素抵抗。这些研究结果均证实SIBO治疗后有益于糖尿病患者的血糖控制, 可能是糖尿病治疗的新靶点。

### 6 结语

糖尿病患者小肠细菌发生率较高, 其与糖尿病患者的胃肠道症状与自主神经病变的发生密切相关。抗生素和益生菌治疗有望使小肠细菌过生长得到改善。小肠细菌过生长改善后可显著改善糖尿病患者的胃肠道症状, 有利于血糖控制并且可改善胰岛素抵抗。为糖尿病患者的治疗带来了新的希望。然而其诊断标准不一, 且多数研究观察时间较短, 因此其远期疗效及安全性尚待更多的循证证据进一步证实。

### 7 参考文献

- 1 Sánchez-Montes C, Ortiz V, Bastida G, Rodríguez E, Yago M, Beltrán B, Aguas M, Iborra M, Garrigues V, Ponce J, Nos P. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: influence of thiopurine and biological treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13999-14003 [PMID: 25320539 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13999]
- 2 Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 802-808 [PMID: 17148502 DOI: 10.1136/gut.2006.108712]
- 3 Choi CH, Chang SK. Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 3-5 [PMID: 26717927 DOI: 10.5056/jnm15196]
- 4 Fialho A, Fialho A, Schenone A, Thota P, McCullough A, Shen B. Association between small intestinal bacterial overgrowth and deep vein thrombosis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016; 4: 299-303 [PMID: 27044499 DOI: 10.1093/gastro/gow004]
- 5 王为, 周国华, 冷明芳, 冯海魄, 周红宇, 陈叶青. 酒精性肝病患者小肠细菌过度生长情况研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2009; 3: 1914-1917
- 6 Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6: 5583-5599 [PMID: 25479248 DOI: 10.3390/nu6125583]
- 7 张爱青, 杨雪敏, 李韦, 吕宗舜. NAFLD 患者小肠细菌过度生长情况及双歧三联活菌胶囊的疗效. *山东医药* 2014; 54: 69-71
- 8 Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough AJ,

- Shen B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 159-165 [PMID: 27308646 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252.iwg]
- 9 Faria M, Pavin EJ, Parisi MC, Lorena SL, Brunetto SQ, Ramos CD, Pavan CR, Mesquita MA. Delayed small intestinal transit in patients with long-standing type 1 diabetes mellitus: investigation of the relationships with clinical features, gastric emptying, psychological distress, and nutritional parameters. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 32-38 [PMID: 23126582 DOI: 10.1089/dia.2012.0158]
- 10 Rana SV, Malik A, Bhadada SK, Sachdeva N, Morya RK, Sharma G. Malabsorption, Orocecal Transit Time and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Type 2 Diabetic Patients: A Connection. *Indian J Clin Biochem* 2017; 32: 84-89 [PMID: 28149017 DOI: 10.1007/s12291-016-0569-6]
- 11 Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough A, Shen B. Higher visceral to subcutaneous fat ratio is associated with small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 773-777 [PMID: 27282099 DOI: 10.1016/j.numecd.2016.04.007]
- 12 Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990 [PMID: 20572300 DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978]
- 13 Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013; 4: 51-63 [PMID: 23772273 DOI: 10.4239/wjd.v4.i3.51]
- 14 Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, Avanzini P, Chezzi C, Gasbarrini G. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990; 98: 302-309 [PMID: 2295385 DOI: 10.1016/0016-5085(90)90818-L]
- 15 Mendoza E, Crismatt C, Matos R, Sabagh O, Campo M, Cepeda J, Villanueva D. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in children: the use of lactulose in the breath hydrogen test as a screening test. *Biomedica* 2007; 27: 325-332 [PMID: 18320098 DOI: 10.7705/biomedica.v27i3.195]
- 16 Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 775-784 [PMID: 28323273 DOI: 10.1038/ajg.2017.46]
- 17 Rana SV, Sinha SK, Sharma S, Kaur H, Bhasin DK, Singh K. Effect of predominant methanogenic flora on outcome of lactose hydrogen breath test in controls and irritable bowel syndrome patients of north India. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1550-1554 [PMID: 19003533 DOI: 10.1007/s10620-008-0532-3]
- 18 郑家驹. 呼气氢试验临床应用与研究新进展. *中华消化杂志* 1999; 19: 51-52
- 19 Rana SV, Sinha SK, Sikander A, Bhasin DK, Singh K. Study of small intestinal bacterial overgrowth in North Indian patients with irritable bowel syndrome: a case control study. *Trop Gastroenterol* 2008; 29: 23-25 [PMID: 18564663]
- 20 Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 65-80 [PMID: 19026645 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.080]
- 21 Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- 22 Duseja A, Chawla YK. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 59-71 [PMID: 24274865 DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.002]
- 23 Zoetendal EG, Vaughan EE, de Vos WM. A microbial world within us. *Mol Microbiol* 2006; 59: 1639-1650 [PMID: 16553872 DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05056.x]
- 24 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- 25 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023 [PMID: 17183309 DOI: 10.1038/4441022a]
- 26 Erwin G, Zoetendal I, Antoon D L, Akkermans, Wilma M. Akkermans-van Vliet1, J. Arjan G. M. de Visser1 and Willem M. de Vos. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis* 2001; 13: 129-134 [DOI: 10.1080/089106001750462669]
- 27 Woting A, Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients* 2016; 8: 202 [PMID: 27058556 DOI: 10.3390/nu8040202]
- 28 Grams J, Garvey WT. Weight Loss and the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Using Lifestyle Therapy, Pharmacotherapy, and Bariatric Surgery: Mechanisms of Action. *Curr Obes Rep* 2015; 4: 287-302 [PMID: 26627223 DOI: 10.1007/s13679-015-0155-x]
- 29 Prajapati B, Rajput P, Jena PK, Seshadri S. Investigation of Chitosan for Prevention of Diabetic Progression Through Gut Microbiota Alteration in Sugar Rich Diet Induced Diabetic Rats. *Curr Pharm Biotechnol* 2015; 17: 173-184 [PMID: 26511978 DOI: 10.2174/1389201017666151029110505]
- 30 Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 1073-1078 [PMID: 17189447 DOI: 10.1128/AEM.02340-06]
- 31 Książczyńska D, Szeląg A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125: 289-298 [PMID: 25790817 DOI: 10.20452/pamw.2790]
- 32 Rana S, Bhansali A, Bhadada S, Sharma S, Kaur J, Singh K. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 1115-1120 [PMID: 21770765 DOI: 10.1089/

# ■名词解释

小肠细菌过生长: 是指小肠内细菌总量增加、菌群发生改变、优势菌转化并引起消化吸收障碍等病理生理异常的综合征, 主要表现为腹胀、腹痛、腹泻等。

□ 同行评价

本文选题新颖, 符合目前研究热点。全文逻辑清晰, 具有较好的可读性和科学性。文献检索全面, 论述清楚, 层次合理, 尤其是近几年的新内容较为完善。并结合临床需要, 具有一定的理论与实践意义。

- 33 dia.2011.0078]
- 33 郁立菲, 徐克群, 薛乐宁. 小肠细菌过度生长与糖尿病的关系. 实用临床医药杂志 2014; 18: 172-173
- 34 Zietz B, Lock G, Straub RH, Braun B, Schölmerich J, Palitzsch KD. Small-bowel bacterial overgrowth in diabetic subjects is associated with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 1200-1201 [PMID: 10937525 DOI: 10.2337/diacare.23.8.1200]
- 35 Ojetti V, Pitocco D, Scarpellini E, Zaccardi F, Scaldaferrì F, Gigante G, Gasbarrini G, Ghirlanda G, Gasbarrini A. Small bowel bacterial overgrowth and type 1 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 419-423 [PMID: 20085122]
- 36 Sarno S, Erasmus LP, Haslbeck M, Hözl R. Orocaecal transit, bacterial overgrowth and hydrogen production in diabetes mellitus. *Ital J Gastroenterol* 1993; 25: 490-496 [PMID: 8123897]
- 37 Adamska A, Nowak M, Piłaciński S, Araszkiewicz A, Litwinowicz M, Tomaszewska M, Wierusz-Wysocka B, Grzymisławski M, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Small intestinal bacterial overgrowth in adult patients with type 1 diabetes: its prevalence and relationship with metabolic control and the presence of chronic complications of the disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126: 628-634 [PMID: 27535109 DOI: 10.20452/pamw.3501]
- 38 Saltzman JR, Russell RM. Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth. *Compr Ther* 1994; 20: 523-530 [PMID: 7805370]
- 39 Björnsson ES, Urbanavicius V, Eliasson B, Attvall S, Smith U, Abrahamsson H. Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1096-1104 [PMID: 7886397 DOI: 10.3109/00365529409094894]
- 40 Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 371-381 [PMID: 11213895 DOI: 10.2337/diacare.24.2.371]
- 41 Ozturk NA, Gokturk HS, Demir M, Erdogan D, Unler GK, Gur G, Yilmaz U. The effect of autonomous neuropathy on bowel preparation in type 2 diabetes mellitus. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 1407-1412 [PMID: 19582466 DOI: 10.1007/s00384-009-0757-4]
- 42 Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-1996 [PMID: 11525701 DOI: 10.1001/archinte.161.16.1989]
- 43 Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, Bouhnik Y, Flourie B, Porokhov B, Ajzenberg C, Warnet A, Guillausseau PJ. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab* 1998; 24: 530-536 [PMID: 9932220]
- 44 Shah SC, Day LW, Somsouk M, Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 925-934 [PMID: 24004101 DOI: 10.1111/apt.12479]
- 45 Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Ojetti V, Roccarina D, Villita A, Fiore E, Flore R, Santoliquido A, Tondi P, Gasbarrini G, Ghirlanda G, Gasbarrini A. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 111-116 [PMID: 19499846]
- 46 Furnari M, Parodi A, Gemignani L, Giannini EG, Marengo S, Savarino E, Assandri L, Fazio V, Bonfanti D, Inferrera S, Savarino V. Clinical trial: the combination of rifaximin with partially hydrolysed guar gum is more effective than rifaximin alone in eradicating small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1000-1006 [PMID: 20937045 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04436.x]
- 47 Khalighi AR, Khalighi MR, Behdani R, Jamali J, Khosravi A, Kouhestani Sh, Radmanesh H, Esmaealzadeh S, Khalighi N. Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)--a pilot study. *Indian J Med Res* 2014; 140: 604-608 [PMID: 25579140]
- 48 Siniewicz-Luzeńczyk K, Bik-Gawin A, Zeman K, Bąk-Romaniszyn L. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 28-32 [PMID: 25960812 DOI: 10.5114/pg.2014.47494]
- 49 Frissora CL, Cash BD. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1271-1281 [PMID: 17509095 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03313.x]
- 50 Sajjad A, Mottershead M, Syn WK, Jones R, Smith S, Nwokolo CU. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 291-299 [PMID: 16097995 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02562.x]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉





# 静脉曲张程度、Child评分预测食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的临床价值

王明友

王明友, 平湖市第一人民医院消化科 浙江省平湖市 314200

王明友, 副主任医师, 主要从事消化科疾病方向的研究.

作者贡献分布: 本文由王明友独立完成.

通讯作者: 王明友, 副主任医师, 314200, 浙江省平湖市三港路500号, 平湖市第一人民医院消化科. 3520743198@qq.com

收稿日期: 2017-07-04

修回日期: 2017-07-29

接受日期: 2017-08-14

在线出版日期: 2017-09-18

## Clinical value of degree of varices and Child-Pugh score in predicting rebleeding in patients with gastroesophageal variceal bleeding

Ming-You Wang

Ming-You Wang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Pinghu, Pinghu 314200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ming-You Wang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Pinghu, 500 Sangang Road, Pinghu 314200, Zhejiang Province, China. 3520743198@qq.com

Received: 2017-07-04

Revised: 2017-07-29

Accepted: 2017-08-14

Published online: 2017-09-18

## Abstract

### AIM

To evaluate the clinical value of degree of

varices and Child-Pugh score in predicting rebleeding in patients with gastroesophageal variceal bleeding.

### METHODS

The clinical data of 100 patients with cirrhosis complicated with gastroesophageal variceal rebleeding treated at the First People's Hospital of Pinghu were analyzed retrospectively. Among these patients, 56 had gastroesophageal variceal rebleeding (rebleeding group) and 44 did not have (non-rebleeding group). Univariate and multivariate analyses were performed on age, sex, course of disease, white blood cell (WBC) count, platelet (PLT) count, hemoglobin, alanine transaminase, aspartate transaminase, serum albumin (ALB), serum total bilirubin, serum creatinine, prothrombin time (PT), prothrombin activity (PTA), activated partial thromboplastin time, serum Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> concentrations, degree of varices, and Child-Pugh score in the two groups. The degree of varices and Child-Pugh score were used to predict rebleeding of gastroesophageal varices by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The survival rate of patients with rebleeding was analyzed by Kaplan-Meier analysis.

### RESULTS

Univariate analysis showed that there were significant differences in Child-Pugh score, WBC, PLT, ALB, PTA, PT, portal vein diameter and esophageal varices between the two groups ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that Child-Pugh score and degree of esophageal varices were

### 背景资料

肝硬化是内科常见疾病, 我国50%的肝硬化患者会发生食管胃静脉曲张, 而其中并发大出血的患者会约占1/3, 6 mo内再出血发生率可达60%左右, 再出血病死率可达30%-70%。因此准确预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血对降低出血风险、预防出血及改善预后具有重要意义。

### 同行评议者

方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科; 郝英霞, 主任医师, 保定市第一中心医院消化科; 祁兴顺, 主治医师, 沈阳军区总医院消化内科; 王魁, 副教授, 副主任医师, 扬州大学临床医学院, 苏北人民医院消化内科; 阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

#### 研究背景

目前临床多采用Child评分、食管静脉曲张程度单独预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血, 对其联合预测的研究较少。

independent risk factors for rebleeding in patients with cirrhosis complicated with gastroesophageal varices ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve of varices combined with Child-Pugh score in predicting cirrhosis was 0.784 ( $P = 0.000$ , 95% CI: 0.688-0.881). With a cut-off value of 20.05, the sensitivity was 0.839, and specificity was 0.750. Event-free survival rate was significantly lower in patients with a value  $> 20.05$  than in those with a value  $\leq 20.05$  ( $P < 0.05$ ).

#### CONCLUSION

The degree of varices and Child-Pugh score are independent risk factors for rebleeding in patients with esophageal and gastric variceal bleeding. The combination of the degree of varices and Child-Pugh score is of certain practical value in predicting rebleeding and survival.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Degree of varices; Child-Pugh score; Prediction; Gastroesophageal variceal bleeding; Rebleeding

Wang MY. Clinical value of degree of varices and Child-Pugh score in predicting rebleeding in patients with gastroesophageal variceal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(26): 2387-2393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2387.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2387>

#### 摘要

##### 目的

探讨静脉曲张程度、Child评分预测食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的临床价值。

##### 方法

回顾性分析平湖市第一人民医院100例肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血患者的临床资料, 其中56例肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血(再出血组), 44例未并发食管胃静脉曲张破裂再出血(未出血组)。对2组患者年龄、性别、病程、白细胞(white blood cell, WBC)计数、血小板(platelet, PLT)计数、血红蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、血清总胆红素、血肌酐、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、活化部分凝血活酶时间、血清 $\text{Na}^+$ 浓度、 $\text{K}^+$ 浓度、

静脉曲张程度、Child评分等基线资料进行单因素及多因素分析, 并绘制静脉曲张程度联合Child评分预测食管胃静脉曲张破裂再出血的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 采用Kaplan-Meier分析探讨食管胃静脉曲张破裂再出血无事件生存率。

#### 结果

单因素分析结果显示, 2组Child评分、WBC、PLT、ALB、PTA、PT、门静脉内径、食管静脉曲张程度比较有显著差异( $P < 0.05$ )。Logistic多因素回归分析结果显示, Child评分、食管静脉曲张程度是肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素( $P < 0.05$ )。静脉曲张程度联合Child评分预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的ROC曲线下面积为0.784, 标准误为0.049,  $P = 0.000$ , 95%CI: 0.688-0.881, 当最佳截断值为20.05时, 敏感度为0.839, 特异度为0.750。最佳截断值 $> 20.05$ 组的无事件生存率明显低于最佳截断值 $\leq 20.05$ 组( $P < 0.05$ )。

#### 结论

静脉曲张程度、Child评分是肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的独立危险因素, 2者联合预测再出血一定应用价值。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 静脉曲张程度; Child评分; 预测; 食管胃静脉曲张破裂出血; 再出血

核心提要: 本文通过分析肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂出血患者的临床资料, 得出静脉曲张程度、Child评分是肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的独立危险因素, 对预测再出血及评估死亡风险有一定应用价值。

王明友. 静脉曲张程度、Child评分预测食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的临床价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2387-2393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2387.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2387>

#### 0 引言

肝硬化是内科常见疾病, 我国50%的肝硬化患者会发生食管胃静脉曲张, 而其中并发大出

血的患者会约占1/3, 6 mo内再出血发生率达到60%左右, 再出血病死率可达30%-70%<sup>[1-3]</sup>. 因此准确预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血对降低出血风险、预防出血及改善预后具有重要意义. 有大量研究<sup>[4-7]</sup>显示, 静脉曲张程度、Child评分与食管胃静脉曲张破裂再出血有关. 但临床对食管胃静脉曲张破裂再出血的预测价值方面的研究尚不完全, 故本次研究回顾性分析平湖市第一人民医院100例肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂出血患者的临床资料, 探讨静脉曲张程度、Child评分预测食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的临床价值, 为临床工作提供一定依据. 现将结果报道如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 回顾性分析2013-01/2015-01平湖市第一人民医院112例肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血患者的临床资料, 其中7例临床资料不完整故予以排除, 5例中途退出研究. 对余下100例临床资料完整的患者进行分析, 6 mo内56例肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血(再出血组), 44例未并发食管胃静脉曲张破裂再出血(未出血组). 本研究经医院伦理委员会审查通过, 伦理委员会批号: 20121106. 本研究中男68例, 女32例; 年龄35-66岁, 平均年龄54.72岁±6.13岁; 病程1-9年, 平均病程4.49年±0.89年; Child评分5-13分, 平均评分8.65分±4.31分; 食管胃静脉曲张程度: 轻度42例, 中度36例, 重度22例.

## 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: (1)符合肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血诊断标准<sup>[8]</sup>; (2)年龄18-70岁; (3)临床资料完整. 排除标准: (1)严重脏器功能障碍; (2)合并恶性肿瘤; (3)合并HIV及其他病毒或细菌感染; (4)精神功能障碍; (5)中途因其他原因退出者.

**1.2.2 食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血标准<sup>[8]</sup>:** 患者均经内镜治疗出血停止(硬化剂注射治愈22例, 套扎术治愈58例, 胃组织黏合剂注射治愈20例), 6 mo后, 有再发出血或黑便, 并且HB下降>20 g/L, 或者伴有低血容量性休克需输血者.

**1.2.3 静脉曲张程度、Child评分标准:** 肝功能Child评分标准<sup>[9]</sup>依据有无肝性脑病及其严重程度、凝血酶原时间(prothrombin time,

PT)、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、血清总胆红素(total bilirubin, TBil)、腹水5个指标进行评分, 分值范围5-15分. 内镜下所见食管静脉曲张的分级标准<sup>[10]</sup>. 轻度: 食管静脉曲张呈直线形或略有迂曲, 无红色征; 中度: 食管静脉曲张呈直线形、略有迂曲, 有红色征, 或者食管静脉曲张呈蛇形迂曲隆起, 无红色征; 重度: 食管静脉曲张呈蛇形迂曲隆起, 且有红色征, 或者食管静脉曲张呈串珠状、结节状或瘤状. 其中轻度对应1分, 中度对应2分, 重度对应3分.

**1.2.4 检测:** 入院即刻采集3 mL静脉血, 温浴0.5 h, 3000 r/min低速离心5 min, 转移上清液至EP管中, 放置于-80 °C冰箱备用; 采用美国杜邦Dimension AR生化分析仪检测白细胞(white blood cell, WBC)计数、血小板(platelet, PLT)计数、血红蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、ALB、TBil、血肌酐、凝血酶原时间PT、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT). 采用美国ACL-TOP型全自动血液凝固分析仪检测PT、PTA、APTT; 奥迪康AC9800全自动国产电解质分析仪检测Na<sup>+</sup>与K<sup>+</sup>浓度. 采用恩普彩超EMP-3000型超声诊断仪检测门静脉内径、脾静脉内径. 随访1年, 每周进行1次电话随访, 每个月进行1次门诊复查.

**统计学处理** 选用统计学软件SPSS19.0对研究数据进行分析 and 处理, 计数资料采取百分率(%)表示, 组间对比进行 $\chi^2$ 检验; 计量资料行mean±SD表示, 组间对比进行t值检验; 计量资料均采用Kolmogorov-Smirnov检验评价正态性,  $P>0.05$ 提示数据呈正态分布; 单因素分析筛选出与肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血的有关因素, 然后将 $P<0.05$ 的变量纳入Logistic多因素回归分析; 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价食管胃静脉曲张破裂出血的预测价值, 确定最佳截断值; 采用Kaplan-Meier分析最佳截断值分界对肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血无事件生存率的影响,  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 2组基线比较** 2组Child评分、WBC、

**□相关报道**  
大量研究显示, 静脉曲张程度、Child评分与食管胃静脉曲张破裂再出血有关. 但临床对食管胃静脉曲张破裂再出血的预测价值方面的研究尚不完全.



应用要点

静脉曲张程度、Child评分联合预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血有一定应用价值,当高于最佳截断值20.05时,患者生存率逐渐降低,需引起临床重视。

表 1 2组基线资料比较

基线资料	再出血组( <i>n</i> = 56)	未出血组( <i>n</i> = 44)	<i>P</i> 值
年龄	54.13 ± 7.26	54.69 ± 6.97	0.698
性别(男/女)	44/12	34/10	0.876
病程(年)	4.53 ± 0.97	4.47 ± 0.86	0.748
Child评分	9.54 ± 2.26	6.86 ± 1.76	0.007
WBC( $\times 10^9$ /L)	7.32 ± 1.86	6.10 ± 1.52	0.001
HB(g/L)	85.32 ± 23.16	90.13 ± 25.87	0.330
PLT( $\times 10^9$ /L)	72.62 ± 36.25	97.51 ± 37.29	0.001
ALT(U/L)	34.12 ± 16.53	32.27 ± 15.16	0.566
AST(U/L)	70.52 ± 13.28	68.19 ± 12.54	0.374
ALB(g/L)	26.34 ± 1.95	30.25 ± 1.83	0.000
TBil( $\mu$ mol/L)	67.10 ± 21.57	60.35 ± 20.42	0.115
BUN(mmol/L)	7.16 ± 1.52	7.43 ± 1.39	0.362
Cr( $\mu$ mol/L)	80.12 ± 17.34	75.63 ± 16.35	0.191
APTT(S)	56.29 ± 9.53	54.12 ± 8.37	0.236
PT(S)	18.62 ± 4.26	15.10 ± 3.46	0.000
PTA(%)	47.26 ± 8.76	59.13 ± 8.87	0.000
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	132.69 ± 63.57	134.30 ± 60.82	0.898
K <sup>+</sup> (mmol/L)	4.20 ± 0.86	4.11 ± 0.72	0.579
门静脉内径(mm)	13.97 ± 1.56	11.52 ± 1.72	0.000
脾静脉内径(mm)	10.05 ± 0.76	9.87 ± 0.82	0.259
食管胃静脉曲张程度 <i>n</i> (%)			0.011
轻度	23(54.76)	19(45.24)	
中度	15(41.67)	21(58.33)	
重度	18(81.82)	4(18.18)	

WBC: 白细胞; PLT: 血小板; HB: 血红蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALB: 血清白蛋白; TBil: 血清总胆红素; BUN: 血尿互氮; Cr: 血肌酐; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; APTT: 活化部分凝血活酶时间。

PLT、ALB、PTA、PT、门静脉内径、食管静脉曲张程度比较有显著差异( $P < 0.05$ ); 2组其他基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表1)。

2.2 多因素分析 Logistic多因素回归分析结果显示, Child评分、食管静脉曲张程度是肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素( $P < 0.05$ , 表2)。

2.3 使用Logistic回归模型拟合Child评分、食管静脉曲张程度的联合预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的分析 建立Logistic回归模型: 以6 mo内是否并发食管胃静脉曲张破裂再出血分为2分类结局变量, Child评分、食管静脉曲张程度为类连续型协变量, 建立Logistic回归模型。Logistic方程各协变量 $\beta$ 值见表2, 回归模型表达式为:  $\text{pre} = -4.685 + 1.876 \times \text{Child评分} + 1.952 \times \text{食管静脉曲张程度}$ 。将各观察对象Child评分、食管静脉曲

张程度代入方程得到每个观察对象的pre值, 再以pre值为观察指标建立ROC曲线。如图1, Child评分联合食管静脉曲张程度预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的ROC曲线下面积为0.784, 标准误为0.049,  $P = 0.000$ , 95%CI: 0.688-0.881, 当最佳截断值为20.05时, 敏感度为0.839, 特异度为0.750。

2.4 不同pre值无事件生存率的差异分析 按上述最佳截断值分组, Child评分联合食管静脉曲张程度pre值 $> 20.05$ 组无事件生存率明显低于pre值 $\leq 20.05$ 组(Log Rank  $\chi^2 = 15.350$ ,  $P = 0.000$ , 图2)。

3 讨论

Child评分是临床上用于评估肝功能的常用方法, 其评分指标由有无肝性脑病及其严重程度、PT、ALB、TBil、腹水5个指标组成<sup>[11,12]</sup>,

表 2 多因素分析

变量		S.E	Wald	P值	OR	95%CI
Child评分	1.876	0.657	8.153	0.000	6.527	1.467-19.652
WBC	0.835	0.746	0.514	0.326	2.305	0.435-10.574
PLT	0.798	0.801	0.993	0.256	2.221	0.516-7.349
ALB	0.913	0.725	1.586	0.141	2.492	0.629-5.342
PT	0.876	0.691	1.607	0.137	2.654	0.767-3.698
PTA	0.957	0.765	1.565	0.145	2.604	0.610-2.976
门静脉内径	1.056	0.905	1.362	0.168	2.875	0.705-3.124
食管静脉曲张程度	1.952	0.763	6.545	0.000	7.043	1.359-16.579

WBC: 白细胞; PLT: 血小板; ALB: 血清白蛋白; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度。

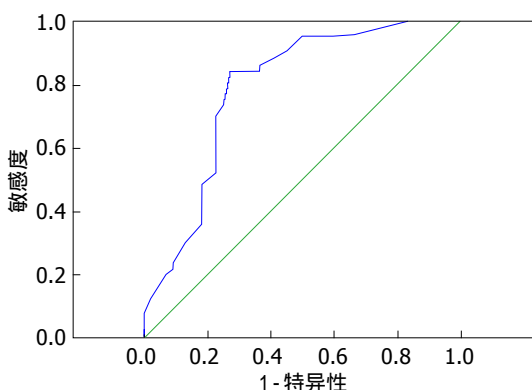


图 1 Child评分联合食管静脉曲张程度预测肝硬化食管静脉曲张破裂再出血的ROC曲线。

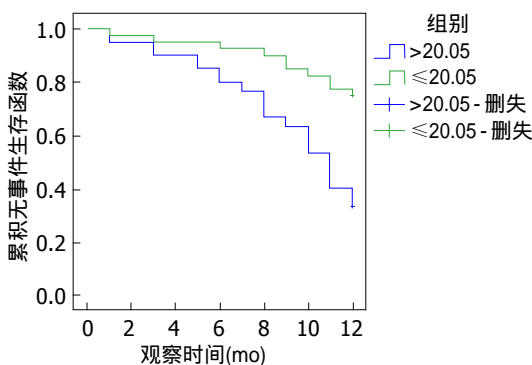


图 2 Child评分联合食管静脉曲张程度pre值对无事件生存率的影响。

其中单因素分析显示肝性脑病、TBil、腹水3个指标对比差异无显著性, PT、ALB对比差异有显著性, 经非条件Logistic多因素回归分析显示, PT、ALB并非肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素, 但5个指标综合在一起的Child评分是食管胃静脉曲张破裂出血的独立危险因素。肝脏具有合成凝血因子及灭活、去除凝血因子的作用, 当发生肝硬化

时, 肝实质细胞受到严重损害, 可降低肝脏合成及储备能力, 减少合成凝血因子, 还易引起外源性凝血功能障碍, 延长PT, 导致出血的发生<sup>[13,14]</sup>。多数肝功能评分在7分以上的患者合并有腹水, 需反复输注ALB, 易影响血清ALB浓度, 且其半衰期约为19 d, 测定结果常存在一定波动<sup>[15,16]</sup>, 故不能真实反映肝脏合成功能。但Child评分包含5项指标, 可较为全面的评价肝功能状态, 对预测食管胃静脉曲张破裂出血有一定应用价值<sup>[17]</sup>。梁文燕等<sup>[18]</sup>研究也显示, Child评分是肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的独立危险因素, 本次研究结果与之一致。

内窥镜检查是临床诊断食管胃静脉曲张破裂出血的金标准, 其可清晰地显示食管胃静脉曲张程度、黏膜色泽及范围<sup>[19]</sup>。内镜下曲张静脉黏膜可表现为蚯蚓状, 主要呈红色, 观察到的红色征是曲张静脉血管壁脆弱部分, 由于长期受到高压影响, 患者静脉及食管壁均受到一定破坏<sup>[20,21]</sup>。随着静脉曲张程度加重, 易增加食管内曲张静脉的表面积, 进而加重红色征程度, 造成食管狭窄, 加之食物摩擦及刺激可导致出血<sup>[22-24]</sup>。本次研究显示, 食管胃静脉曲张程度是肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素, 与叶莹等<sup>[25]</sup>研究结果相符。

屠军等<sup>[26]</sup>研究也发现, Child评分是肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素, 且随着其评分增高, 肝硬化食管胃静脉曲张患者生存率逐渐降低。Li等<sup>[27]</sup>研究发现, 食管静脉曲张程度是肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素, 可预测出血风险。目前临床多采用Child评分、食管静

#### 名词解释

Child评分: 临床上用于评估肝功能的常用方法, 其评分指标由有无肝性脑病及其严重程度、血小板、血清白蛋白、血清总胆红素、腹水5个指标组成。

# 同行评价

本文有一定的创新性, 实验对照设计合理, 统计学处理方法使用恰当, 结论可靠。

静脉曲张程度单独预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血<sup>[28,29]</sup>, 对其联合预测的研究较少。本次研究通过Logistic回归模型拟合Child评分、食管静脉曲张程度的联合预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的结果显示, Child评分联合食管静脉曲张程度预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的ROC曲线下面积为0.784, 当最佳截断值为20.05时, 敏感度为0.839, 特异度为0.750, 对食管胃静脉曲张破裂再出血有一定预测价值。本次研究还显示, Child评分联合食管静脉曲张程度中高于最佳截断值的患者无事件生存率降低, 提示Child评分高、食管静脉曲张程度严重的患者死亡风险较高, 应引起临床重视。

总之, 静脉曲张程度、Child评分是肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的独立危险因素, 对预测再出血及评估死亡风险有一定应用价值, 值得在临床推广使用。

## 参考文献

- 施海燕, 许敏, 邓浩辉, 陈锦, 高洪波, 张舒眉, 廖宝林. 脾脏硬度与接受抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化患者食管胃底静脉曲张的关系. 实用医学杂志 2015; 31: 1057-1060
- 王万鹏, 冯静, 许蕾, 高海英, 贾德兴. 肝炎肝硬化患者并发食管胃底静脉曲张破裂出血的预测指标研究. 中国全科医学 2015; 18: 2676-2679
- 李福, 张敏, 刘南, 李亚男, 许帅. 经胃镜注射硬化剂联合组织黏合剂治疗肝硬化胃底静脉曲张患者的临床研究. 国际消化病杂志 2015; 35: 150-152
- Abdel-Aal AK, Dawoud N, Moustafa AS, Hamed MF, Saddekni S. Percutaneous Transhepatic Embolization of Bleeding Rectal Varices Using A New Embolic And Sclerotic Mixture Augmented By Amplatzer Vascular Plug 2. J Radiol Case Rep 2016; 10: 44-51 [PMID: 27761198 DOI: 10.3941/jrcr.v10i9.2580]
- 欧锦溪, 朱志华, 郑华银. 内镜套扎术在治疗食管静脉曲张破裂出血中的临床应用价值. 中国临床新医学 2013; 6: 798-801
- Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Ferko MR, Dovhan' IuP, Tolopko Sla. New possibilities of Doppler flowmetric ultrasound diagnosis of portal hypertension complicated with varicose veins of the esophagus and bleeding prediction. Lik Sprava 2013; (8): 74-79 [PMID: 25726680]
- 孙树申, 向慧玲, 刘芳, 杜绍山. 瞬时弹性成像技术对慢性肝病患者肝硬化程度及食管胃底静脉曲张破裂出血的预测研究. 中国全科医学 2015; 18: 4147-4152
- 彭颖, 祁兴顺, 郭晓钟. 2015年Baveno 共识: 门静脉高压的风险分层及个体化管理. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1202-1207
- 施伦波. 肝硬化患者肝功能Child-Pugh分级与血小板参数及凝血指标变化的临床相关性探究. 中华全科医学 2015; 13: 941-943
- 程留芳, 令狐恩强, 王志强. 食管静脉曲张硬化与结扎硬化治疗食管静脉曲张的对照研究. 中华消化内镜杂志 2001; 18: 213-215
- 曲凯, 刘昌. 脾切除联合冠腔分流术治疗门静脉高压症的临床疗效. 中华消化外科杂志 2016; 15: 668-673
- 韩秀国, 马宽生, 夏锋. 肝硬化肝癌和无肝硬化肝癌患者围术期肝衰竭和死亡的相关因素分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 605-614
- 王志刚, 李玲. 凝血和血脂检测在肝硬化中的临床意义. 标记免疫分析与临床 2014; 21: 214-215
- 张海平, 林军. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血的危险因素. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4991-4995
- 张小军, 郭艳, 朱祈锋. 食管胃底静脉曲张破裂出血在肝硬化患者中的相关因素分析. 山西医药杂志 2016; 45: 1865-1867
- 鲍淑银, 汤鸿雁. 肝硬化患者血清AST/ALT及ALB/ChE比值与肝功能关系. 现代仪器与医疗 2016; 22: 100-102
- Oh SH, Kim SJ, Rhee KW, Kim KM. Endoscopic cyanoacrylate injection for the treatment of gastric varices in children. World J Gastroenterol 2015; 21: 2719-2724 [PMID: 25759541 DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2719]
- 梁文燕, 李鹏, 冀明, 张澍田. 食管胃底静脉曲张内镜下套扎及组织胶注射术后早期再出血的危险因素分析. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 541-544
- 姜诚, 袁强, 张金卷, 舒桂明, 卢诚军, 孙伟, 王毅军, 杜智. 食管胃底静脉曲张破裂出血内镜治疗后再手术74例的临床分析. 腹部外科 2016; 29: 183-186
- 周年兰, 张明娟, 王强, 龙爱华, 向晓星. 内镜下套扎、硬化剂及组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的近期疗效观察. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 628-630
- 蔡金伟, 周应生, Cai JW, Zhou YS. 组织胶内镜注射联合套扎法治疗重度食管胃底静脉曲张. 中国组织工程研究 2015; 19: 1894-1898
- 刘博, 刘迎娣, 孙国辉, 江华, 王娟. 肝癌合并食管胃静脉曲张破裂出血的内镜治疗. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 49-51
- Mostafa EF, Mohammad AN. Incidence and predictors of rebleeding after band ligation of oesophageal varices. Arab J Gastroenterol 2014; 15: 135-141 [PMID: 25499212 DOI: 10.1016/j.ajg.2014.10.002.]
- 姚飞, 万荣, 李凯. 三腔二囊管辅助急诊内镜下治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的临床研究. 中国内镜杂志 2016; 22: 57-60
- 叶营, 孙相钊, 蔡春调, 张俐, 莫如聪. 内镜联合药物诊治肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效及再出血危险因素研究. 海南医学 2017; 28: 374-378
- 屠军, 陈金联, 朱金水. Child-Pugh评分对肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者预后风险因素的临床评估. 临床消化病杂志 2016; 28: 39-42
- Li Z, Zhao Q. The influence of the typing of portal vein tumor thrombosis on the esophageal-gastro variceal degree and rupturing hemorrhage. Hepatogastroenterology 2012; 59: 2587-2591 [PMID: 22709876 DOI: 10.5754/hge12264]
- 戴晏平, 高青. 规范化内镜治疗肝硬化食管静脉曲张出血的预后分析. 中华肝脏病杂志 2017; 25: 195-199
- Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich



A, Rössle M, Panther E, Wiest R, Caca K, Hoffmeister A, Lutz H, Schoo R, Lorenzen H, Trebicka J, Appenrodt B, Schepke M, Fimmers R; German Study Group for Prophylaxis of Variceal Rebleeding. Prevention of Rebleeding From

Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology* 2015; 149: 660-668.e1 [PMID: 25989386 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.011]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

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

# 鼻胆管负压引流在急性梗阻性胆管炎ERCP术后的疗效评价

金雷, 戴萌, 顿珊珊, 吴娟, 李蜀豫

## 背景资料

急性结石梗阻性胆管炎多由胆总管结石梗阻致胆汁排泄受阻、淤积、继发胆道细菌感染引起。常规鼻胆管引流术(Endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)是内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)取石术后常用的胆管置管引流减压技术。但常出现鼻胆管阻塞影响引流及治疗效果。术后如何保证充分、有效地胆道减压, 减少术后相关并发症的发生、减少结石残留与复发等问题已成为当今临床研究热点。

## 同行评议者

冯志杰, 博士, 教授, 河北医科大学第二医院内科学(消化); 韩双印, 博士, 郑州大学人民医院消化内科; 王劲, 博士, 主任医师, 中山大学附属第三医院放射科; 朱明莉, 山东威海市文登中心医院消化科

金雷, 顿珊珊, 吴娟, 李蜀豫, 湖北省第三人民医院消化内科 湖北省武汉市 430000

戴萌, 中国人民解放军武汉总医院消化内科 湖北省武汉市 430000

金雷, 主治医师, 主要从事胆胰疾病内镜治疗与临床的研究。

作者贡献分布: 金雷与戴萌对此文所作贡献均等; 课题设计、数据分析及论文写作由金雷与戴萌完成; 病例选择、临床资料整理由金雷、戴萌、顿珊珊、吴娟及李蜀豫完成。

通讯作者: 戴萌, 主治医师, 430000, 湖北省武汉市武珞路627号, 中国人民解放军武汉总医院消化内科。  
85997828@qq.com  
电话: 027-50772037

收稿日期: 2017-07-03  
修回日期: 2017-08-02  
接受日期: 2017-08-14  
在线出版日期: 2017-09-18

## Efficacy of negative pressure nasobiliary drainage in acute obstructive cholangitis after endoscopic retrograde cholangiography

Lei Jin, Meng Dai, Shan-Shan Dun, Juan Wu, Shu-Yu Li

Lei Jin, Shan-Shan Dun, Juan Wu, Shu-Yu Li, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Meng Dai, Department of Gastroenterology, Wuhan General Hospital of Chinese PLA, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Meng Dai, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuhan General Hospital of Chinese PLA, 627 Wuluo Road, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 85997828@qq.com

Received: 2017-07-03

Revised: 2017-08-02

Accepted: 2017-08-14

Published online: 2017-09-18

## Abstract

### AIM

To evaluate the efficacy of negative pressure nasobiliary drainage in the management of acute obstructive cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

### METHODS

One hundred and eighty patients with acute obstructive cholangitis treated by ERCP were randomly divided into a control group and an experimental group. The control group was treated by conventional endoscopic nasobiliary drainage (ENBD), while the experimental group was treated by ENBD with continuous negative pressure. The efficacy and safety were then compared between the two groups.

### RESULTS

There was no significant difference in gender, age, or underlying disease between the two groups ( $P > 0.05$ ). All cases were operated successfully. The total amounts of biliary drainage at 24 h, 48 h, and 72 h after ERCP were significantly higher in the experimental group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum total bilirubin and direct bilirubin at 24 h and 72 h after ERCP were significantly lower in the experimental group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of C-reactive protein, procalcitonin, TNF- $\alpha$ , and

IL-10 at 24 h and 72 h after ERCP in patients without post-ERCP pancreatitis (PEP) and hyperamylasemia were significantly lower in the experimental group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum amylase at 2 h and 24 h after ERCP were significantly lower in the experimental group than in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence rates of PEP and hyperamylasemia in the experimental group (6.67%, 6/90; 10%, 9/90) were significantly lower than those in the control group (11.1%, 10/90; 17.18%, 16/90) ( $P < 0.05$ ). Severe PEP did not occur in either group.

## CONCLUSION

ENBD with negative pressure suction in patients with acute obstructive cholangitis after ERCP can effectively alleviate cholangitis and reduce the incidence of PEP and hyperamylasemia.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute obstructive cholangitis; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Endoscopic nasobiliary drainage; Negative pressure; Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis

Jin L, Dai M, Dun SS, Wu J, Li SY. Efficacy of negative pressure nasobiliary drainage in acute obstructive cholangitis after endoscopic retrograde cholangiography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2394-2400 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2394.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2394>

## 摘要

### 目的

评价急性梗阻性胆管炎经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后鼻胆管负压引流疗效及意义。

### 方法

选取180例急性结石性胆管炎患者行ERCP治疗, 术后随机分为对照组及试验组; 对照组行常规鼻胆管引流术(Endoscopic nasobiliary drainage, ENBD), 试验组行ENBD负压引流, 观察比较2组患者术后不同时刻各项监测指标的差异。

### 结果

2组患者的性别、年龄、基础疾病等差

异无统计学意义( $P > 0.05$ )。 (1)术后24、48、72 h试验组胆汁总引流量均显著高于对照组( $P < 0.05$ ); (2)术后24、72 h试验组血清总胆红素、直接胆红素显著低于对照组( $P < 0.05$ )。未出现术后胰腺炎(Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)及高淀粉酶血症患者中, 试验组C反应蛋白、降钙素原、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-10水平显著低于对照组( $P < 0.05$ ); (3)术后2、24 h试验组血清淀粉酶水平显著低于对照组( $P < 0.05$ ); 试验组术后胰腺炎PEP及高淀粉酶血症发生率(6.67%, 6/90; 10%, 9/90)显著低于对照组(11.1%, 10/90; 17.18%, 16/90)( $P < 0.05$ )。2组患者术后均出现未出现重症胰腺炎。

## 结论

急性梗阻性胆管炎ERCP术后负压ENBD引流疗效确切, 能更有效减轻胆管炎症, 降低PEP及高淀粉酶血症的发生率, 值得临床推广。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性梗阻性胆管炎; 内镜逆行胰胆管造影术; 鼻胆管引流; 负压; 术后胰腺炎

核心提要: 内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)联合内镜下十二指肠乳头括约肌切开术、常规鼻胆管引流术已成为临床治疗急性结石梗阻性胆管炎的主要手段之一, 但术后常因多种原因导致阻塞鼻胆管, 导致引流不畅, 影响疾病转归。本研究通过ERCP术后鼻胆管持续负压引流更有效引流胆汁, 减轻胆道炎症, 促进术后胆红素下降, 降低术后胰腺炎及高淀粉酶血症发生率, 且操作简便, 疗效更优。

金雷, 戴萌, 顿珊珊, 吴娟, 李蜀豫. 鼻胆管负压引流在急性梗阻性胆管炎ERCP术后的疗效评价. *世界华人消化杂志* 2017; 25(26): 2394-2400 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2394.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2394>

## 0 引言

随着生活习惯及饮食结构的改变, 胆总管结石所致急性梗阻性胆管炎已成为临床常见胆道疾病, 其发病率呈逐年增高趋势<sup>[1]</sup>。胆总管结石造成胆道梗阻、胆汁淤积、细菌逆行感染, 可进展为急性化脓性胆管炎、感染性

## 研究前沿

如何有效降低ERCP术后并发症[如术后胰腺炎(Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)、胆管炎、结石复发等]、提高疾病治愈率一直是国内外临床研究关注的热点。目前预防并发症发生, 常采用ENBD、ERBD、预防性置入胰管支架、非甾体抗炎药使用等多种措施。因此, 对于治疗性ERCP的患者中寻找一种高效、经济、安全的措施即能提高治疗效果, 又可减少并发症的发生已成为研究的焦点, 且国内各个医疗中心对ERCP术后是否给予鼻胆管持续负压引流尚未达成共识。



# □ 相关报道

ERCP联合内镜下十二指肠乳头括约肌切开术可在取石基础上发挥一定胆道减压、胆汁引流作用,减轻患者黄疸症状,但引流方式的不同对减黄效果的影响较大。目前,临床研究已证实ENBD是ERCP术后一种安全有效的方法。已有部分临床研究发现ENBD负压引流,能充分引流胆汁,降低胆道压力,减轻胆道炎症,减轻ERCP术后腹痛,缩短住院时间。但此技术能否降低PEP发生率,研究甚少,鲜有文献报道。

休克甚至多脏器功能障碍,危及生命<sup>[2]</sup>。内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)自1968年问世以来,随着内镜操作技术的发展及治疗附件的完善,现已成为治疗胆胰疾病的重要手段之一<sup>[3]</sup>。但作为高风险、侵入性医疗操作,ERCP可致较严重的并发症<sup>[4,5]</sup>,如术后胰腺炎(Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)、胆管炎等。术后如何保证充分、有效地胆道减压、减少相关并发症的发生、减少结石残留与复发等问题已成为当今临床研究热点。已有研究<sup>[6-8]</sup>显示,ERCP术后常规鼻胆管引流术(Endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)效果良好,尤其对于合并胆管炎、胆道高压者,能迅速有效解除胆道梗阻、减轻胆管内炎症、降低血清胆红素水平,降低PEP的发生率。但此类研究中鼻胆管多为常规引流方式,极易出现鼻胆管易阻塞,而反复经鼻胆管冲洗胆道存在加重胆道感染的风险。ERCP术后ENBD负压引流临床疗效如何有待进一步评估。

本研究旨在评价ERCP术后鼻胆管持续低负压引流对急性梗阻性胆管炎的血清胆红素、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-10(IL-10)水平以及PEP、高淀粉酶血症发生率的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选择2013-10/2015-10入住湖北省第三人民医院消化科、中国人民解放军武汉总医院消化科拟行ERCP治疗的胆总管结石并急性梗阻性胆管炎患者。入选标准: 年龄18-75岁; ERCP术前完善磁共振胰胆管成像明确胆总管结石(结石直径 $<1.5$  cm)诊断; 术前白细胞计数、中性粒细胞计数及其比例升高, CRP、PCT升高, 血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)及直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)水平均明显升高, 血清淀粉酶正常。排除标准: (1)存在ERCP治疗禁忌证; (2)合并恶性胆道梗阻者; (3)术前合并血清淀粉酶异常或合并急性慢性胰腺炎、胰腺肿瘤等者; (4)妊娠及哺乳期患者; (5)术后出现严重出血及穿孔者; (6)术中插

管导丝进入胰管超过5次以上者、术中放置胰管塑料支架者; (7)肝硬化合并食管胃底静脉曲张者。本研究已经上述2家医院伦理委员会审批通过, 所有入选患者术前均签署知情同意书。

1.1.2 设备及附件: 内窥镜主机系统(Olympus CV-260)、十二指肠镜(Olympus JF-260V)、高频电发生器(ERBE VIO200s)。附件: 三腔括约肌切开刀(COOK TRI-25M)、斑马导丝(COOK METII-35-480)、球囊扩张导管(COOK QBD-6\*3)、7Fr鼻胆引流管(COOK ENBD-7-NAG-C直头/ENBD-7-LIGUORY-C弯头)、一次性使用硅胶引流球(中国江扬200 mL)。检测仪器: 全自动电化学发光分析仪(罗氏E170), 免疫定量分析仪(基蛋生物FIA8600), 酶标仪(BioTek ELx-800)。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 术前禁食水8 h。如无禁忌证, 术前肌肉注射盐酸哌替啶注射液100 mg、地西洋注射液10 mg、注射用山莨菪碱10 mg。所有入组患者按ERCP标准操作规程完成, 术式为“ERCP+内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)/EPBD+取石+ENBD”。全部ERCP由2位经验丰富内镜医师操作完成, 其中乳头插管不超过15 min, 导丝进入胰管次数不超过5次。插管成功以后, 先回抽患者的胆汁2-3 mL, 之后注入造影剂胆道显影; 后续行EST或EPBD, 取石结束后按试验设计, 鼻胆管分别接一次性引流袋行常规引流或接一次性负压引流球行负压引流。所有患者术前术后均未给予呋喃唑酮或双氯芬酸钠栓剂纳肛, 术后常规禁食24 h, 术后24 h内均给予抗感染、补液治疗。

1.2.2 观察指标: 记录2组患者以下指标: (1)术后24、48、72 h鼻胆管胆汁总引流量; (2)术后24、72 h的TBIL、DBIL、CRP、PCT、TNF- $\alpha$ 、IL-10水平; (3)术后2、24 h血清淀粉酶水平及PEP、高淀粉酶血症例数及发生率。参照国际公认的Cotton标准<sup>[9]</sup>PEP定义为ERCP术后出现胰腺炎相关的持续性痛并持续至少24 h以上, 且血清淀粉酶超过正常上限的3倍。ERCP术后高淀粉酶血症定义为: ERCP术后24 h血清淀粉酶超过正常范围上限时, 并无其他PEP的症状(腹痛等)。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件处理

表 1 2组患者临床资料基线比较 (mean ± SD,  $n = 90$ )

分组	性别 (男/女)	年龄 (岁)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	血清胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )		血清淀粉酶(U/L)
								TBIL	DBIL	
对照组	39/51	57.3 ± 16.9	12.45 ± 6.37	75.87 ± 19.74	4.18 ± 3.74	87.36 ± 9.46	74.83 ± 8.24	191.49 ± 80.54	132.14 ± 36.41	69.4 ± 30.2
试验组	41/49	58.6 ± 14.5	13.18 ± 5.53	67.36 ± 26.28	5.54 ± 4.46	91.24 ± 7.23	78.05 ± 6.73	188.17 ± 81.44	131.05 ± 38.76	65.4 ± 31.5
$P$ 值	0.732	0.648	0.473	0.273	0.314	0.497	0.324	0.832	0.637	0.332

表 2 术后2组患者不同时间鼻胆管胆汁引流量比较 (mean ± SD,  $n = 90$ )

分组	术后24 h总引流量	术后48 h总引流量	术后72 h总引流量
对照组	187.84 ± 64.22	531.84 ± 61.38	887.32 ± 65.21
试验组	296.74 ± 62.67 <sup>a</sup>	764.38 ± 64.21 <sup>a</sup>	1166.17 ± 61.77 <sup>a</sup>
$P$ 值	0.027	0.018	0.013

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs 对照组。表 3 术后2组患者不同时间血清胆红素变化比较 (mean ± SD,  $n = 90$ )

分组	术后24 h血清胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )		术后72 h血清胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )	
	TBIL	DBIL	TBIL	DBIL
对照组	132.47 ± 60.32	95.34 ± 46.81	76.47 ± 18.54	41.17 ± 12.38
试验组	114.53 ± 71.44 <sup>a</sup>	83.29 ± 47.65 <sup>a</sup>	48.67 ± 13.53 <sup>a</sup>	27.73 ± 11.26 <sup>a</sup>
$P$ 值	0.034	0.029	0.017	0.023

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs 对照组。

数据, 计量资料以均数±标准差表示, 计量资料组间比较采用 $t$ 检验; 计数资料以百分率(%)表示, 计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 基本资料** 2所医院共纳入患者180例; 其中男性80例, 女性100例。按随机数表法分组, 分为对照组(常规ENBD)及试验组(负压ENBD), 每组90例。其中对照组男性39例, 女性51例, 平均年龄57.3 ± 16.9岁; 试验组男性41例, 女性49例, 平均年龄58.6 ± 14.5岁。2组患者年龄、性别、基础疾病、插管次数、EST、EPBD等因素比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 可排除这些因素对本试验的影响, 具有可比性(表1)。

**2.2 术后胆汁引流量** 比较2组患者ERCP术后24、48、72 h胆汁总引流量, 结果显示试验组术后各时间点胆汁总引流量均高于对照组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2)。

**2.3 术后TBIL、DBIL、CRP、PCT、TNF- $\alpha$ 、IL-10变化** 比较2组患者术后24、72 h TBIL、DBIL及未出现PEP及高淀粉酶血症患者的CRP、PCT结果显示, 试验组2个时间点胆红素水平TBIL、DBI以及炎症反应指标CRP、PCT及TNF- $\alpha$ 、IL-10等指标水平, 均低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表3, 4)。

**2.4 术后血清淀粉酶水平及PEP、高淀粉酶血症发生率** 比较2组患者术后2、24 h血清淀粉酶水平、PEP及高淀粉酶血症发生率显示, 试验组2个时间点血清淀粉酶水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。试验组PEP、高淀粉酶血症发生率分别为6.67%(6/90)、10%(9/90)显著低于对照组的PEP、高淀粉酶血症发生率11.11%(10/90)、17.18%(16/90)( $P < 0.05$ , 表5)。

## 3 讨论

当前, ERCP已经成为治疗胆总管结石不可或缺的手段之一<sup>[10]</sup>。虽然随着ERCP技术的成熟,

### 创新点

本研究通过将鼻胆管持续低负压引流, 并在ERCP术后设置不同时间点观测试验组胆汁总引流量、血清总胆红素、直接胆红素水平下降程度、炎症指标C反应蛋白、降钙素原及炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-10水平以及血清淀粉酶水平、术后高淀粉酶血症及PEP发生率均明显优于对照组, 达到了减轻胆道炎症, 促进术后胆红素下降, 降低术后胰腺炎及高淀粉酶血症发生率的预期目标。

应用要点

一次性负压吸引装置是临床常用材料,鼻胆管持续低负压引流的治疗方法操作简单易行、安全性高,本文研究结果表明,此方法有利于减轻胆道炎症,促进术后胆红素下降,降低术后胰腺炎及高淀粉酶血症发生率疗效明确,有较高的临床指导意义。

表 4 术后未出现PEP及高淀粉酶血症患者不同时间CRP、PCT、TNF-α、IL-10的比较 (mean ± SD)

分组	n	术后24 h				术后72 h			
		CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
对照组	64	59.38 ± 22.76	3.35 ± 2.34	69.54 ± 4.22	62.83 ± 8.24	29.61 ± 17.64	1.06 ± 0.82	45.86 ± 6.94	49.29 ± 7.31
试验组	75	41.38 ± 16.32 <sup>a</sup>	2.57 ± 1.41 <sup>a</sup>	57.71 ± 6.73 <sup>a</sup>	55.47 ± 7.23 <sup>a</sup>	18.59 ± 12.38 <sup>a</sup>	0.87 ± 0.69 <sup>a</sup>	33.54 ± 8.73 <sup>a</sup>	38.75 ± 8.49 <sup>a</sup>
P值		0.029	0.038	0.032	0.043	0.025	0.041	0.031	0.029

<sup>a</sup>P<0.05, vs 对照组.

表 5 术后患者血清淀粉酶水平及高淀粉酶血症、PEP发生率比较 (mean ± SD, n = 90)

分组	血清淀粉酶(U/L)		高淀粉酶血症	PEP
	术后2 h	术后24 h		
对照组	271.8 ± 113.7	345.5 ± 102.2	16(17.78%)	10(11.11%)
试验组	177.6 ± 75.3 <sup>a</sup>	227.3 ± 93.2 <sup>a</sup>	9(10%) <sup>a</sup>	6(6.67%) <sup>a</sup>
P值	0.019	0.013	0.027	0.032

<sup>a</sup>P<0.05, vs 对照组.

其术后并发症的发生率明显降低。但ERCP治疗面临的问题是即能及时有效解除胆道梗阻。减轻胆道炎症,又避免ERCP严重并发症<sup>[11-13]</sup>,如PEP、急性胆管炎的发生。ENBD现已成为ERCP术后常规胆管引流减压技术<sup>[14]</sup>。然而,胆道残留微结石、胆泥以及脓性胆汁却极易导致鼻胆管阻塞影响引流效果。若为保持鼻胆管引流通畅,临床上常行鼻胆管正压冲洗,但冲洗的速度及压力及不易控制。胆汁正常分泌状态下,肝内胆管的压力是12-15 cmH<sub>2</sub>O,肝外胆管内压力为10-15 cmH<sub>2</sub>O。目前国内外研究<sup>[15-17]</sup>发现是当胆道内压力超过20-30 cmH<sub>2</sub>O即可破坏胆血屏障,肝脏的防御机制将受限,胆汁分泌将受到抑制,极易发生或加重胆道炎症反应。因此,如何保持鼻胆管持续通畅、有效引流是胆道减压、控制胆道感染、预防PEP发生的关键。持续负压引流则是临床上保持引流通畅一种常用治疗手段。

本研究通过连接负压引流装置实现鼻胆管持续低负压引流,术后设置多个时间点观察发现试验组胆汁总引流量均明显高于对照组,TBIL、DBIL水平下降程度优于对照组,炎症指标CRP、PCT、TNF-α、IL-10明显低于对照组,提示鼻胆管持续低负压引流能够更加高

效的引流胆汁,减轻胆道炎症,促进黄疸的消退,效果更佳。急性结石梗阻性胆管炎患者,胆汁淤积常伴有大量胆泥并混有较多黏稠脓性分泌物,若采用常规ENBD引流通过虹吸的原理引流脓性胆汁,尤其是在术后72 h内发生极易因胆道内细碎的胆泥和絮状的高黏性脓性分泌物阻塞鼻胆管,影响转归。鼻胆管持续低负压引流可能机制:在胆道与体外形成压力梯度,使胆道内压力高于体外,及时、高效地引流胆汁,促进胆汁分泌并增加流速,避免鼻胆管内壁上发生沉积或淤积,保持引流通畅,胆汁引流量更大,避免的脓性胆汁的聚集,有效减轻了胆道炎症的程度,促进胆红素TBIL、DBIL水平下降。

CRP、PCT为常用细菌感染急性期反应蛋白,TNF-α是在机体极其重要的促炎因子,IL-10是维持炎症因子平衡的重要的负调节机理的抗炎因子之一,可有效反映即急性胆管炎的胆道炎症反应程度,并能够快速、动态地反映感染严重程度及抗感染效价。采用持续负压引流后,在短时间内大量引流胆汁,抑制肠内细菌繁殖与内毒素的产生,避免梗阻性黄疸患者的细菌移位,促进紊乱的炎症细胞因子水平下降,即术后炎症指标CRP、PCT、IL-10、



TNF- $\alpha$ 明显降低, 有利于机体免疫力的增强。此外, 还可减少鼻胆管正压冲洗所致的胆道逆行感染的风险。钱国英等<sup>[18]</sup>研究发现ERCP术后ENBD最佳引流负压为-1(-5)kPa, 在此低负压范围内能提高患者鼻胆管引流舒适度, 每日胆汁引流量更高, 引流管阻塞率更低, 明显提高鼻胆管引流通畅度。

另一方面, 术后试验组2个时间点血清淀粉酶水平、高淀粉酶血症及PEP发生率均明显低于对照组。PEP的发生多与ERCP引起的乳头水肿或Oddis括约肌痉挛所致的胰管引流障碍相关<sup>[12]</sup>。ERCP术后鼻胆管持续低负压可减轻Oddis括约肌水肿或痉挛对胆汁引流的影响, 有利于胰液、胆汁的排泄, 减轻ERCP术后胆管、胰管内的压力, 从而减少造影剂、胆汁反流入胰管, 减少胰胆管括约肌损伤和痉挛等诱发PEP的不利因素, 从而减少PEP、高淀粉酶血症的发生。

总之, 在急性结石梗阻性胆管炎患者ERCP术后行鼻胆管持续低负压引流能更有效引流胆汁, 减轻胆道炎症, 促进术后胆红素下降, 降低PEP及高淀粉酶血症发生率, 且操作简便, 疗效更优, 值得临床推广。

#### 4 参考文献

- Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Büchler MW, Windsor JA, Mayumi T, Yoshida M, Miura F, Higuchi R, Gabata T, Hata J, Gomi H, Dervenis C, Lau WY, Belli G, Kim MH, Hilvano SC, Yamashita Y. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 8-23 [PMID: 23307004 DOI: 10.1007/s00534-012-0564-0]
- Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Büchler MW, Yokoe M, Kimura Y, Tsuyuguchi T, Itoi T, Yoshida M, Miura F, Yamashita Y, Okamoto K, Gabata T, Hata J, Higuchi R, Windsor JA, Bornman PC, Fan ST, Singh H, de Santibanes E, Gomi H, Kusachi S, Murata A, Chen XP, Jagannath P, Lee S, Padbury R, Chen MF, Dervenis C, Chan AC, Supe AN, Liao KH, Kim MH, Kim SW; Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 24-34 [PMID: 23307001 DOI: 10.1007/s00534-012-0561-3]
- Ramchandani M, Pal P, Reddy DN. Endoscopic management of acute cholangitis as a result of common bile duct stones. *Dig Endosc* 2017; 29 Suppl 2: 78-87 [PMID: 28425658 DOI: 10.1111/den.12848]
- 中国医学会儿科分会ERCP学组, 胡冰, 麻树人等. 内镜下逆行胆胰管造影术(ERCP)诊治指南(2010版). *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 113-118
- ASGE Standards of Practice Committee., Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Gurudu SR, Kothari S, Lightdale JR, Qumseya BJ, Shaikat A, Wang A, Wani SB, Yang J, DeWitt JM. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 32-47 [PMID: 27546389 DOI: 10.1016/j.gie.2005.04.015]
- Isayama H, Yasuda I, Tan D. Current strategies for endoscopic management of acute cholangitis. *Dig Endosc* 2017; 29 Suppl 2: 70-77 [PMID: 28425650 DOI: 10.1111/den.12805]
- Zhang RL, Cheng L, Cai XB, Zhao H, Zhu F, Wan XJ. Comparison of the safety and effectiveness of endoscopic biliary decompression by nasobiliary catheter and plastic stent placement in acute obstructive cholangitis. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13823 [PMID: 23832310 DOI: 10.4414/smw.2013.13823.]
- Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, Testoni PA; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503-515 [PMID: 20506068 DOI: 10.1055/s-0029-1244208]
- Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393 [PMID: 2070995 DOI: 10.1016/S0016-5107(91)70740-2]
- European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016; 65: 146-181 [PMID: 27085810 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.]
- Thaker AM, Mosko JD, Berzin TM. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3: 32-40 [PMID: 25406464 DOI: 10.1093/gastro/gou083]
- Sahakian AB, Buxbaum JL, Van Dam J. Prevention and management of post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2014; 15: 544-551 [PMID: 25435569 DOI: 10.6092/1590-8577/2853]
- Bai Y, Gao F, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2009; 38: 126-130 [PMID: 19238021 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318189f6d]
- Yang J, Peng JY, Pang EJ, Chen W. Efficacy of endoscopic nasobiliary drainage for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and cholangitis after repeated clearance of common bile duct stones: experience from a Chinese center. *Dig Endosc* 2013; 25: 453-458 [PMID: 23363031 DOI: 10.1111/den.12013]
- Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J*

#### □ 同行评价

本文通过对比ERCP术后, 鼻胆管常规引流及负压引流的效果的不同得出负压引流能有效减轻胆道炎症程度, 促进血清胆红素水平下降, 降低术后胰腺炎及高淀粉酶血症发生率, 疗效更佳的结论, 有一定的临床意义。

- Surg* 2017; 87: 554-559 [PMID: 28337833 DOI: 10.1111/ans.13981]
- 16 郭智慧, 周丹, 彭阳, 李静, 邢同印. 鼻胆管引流不畅的原因分析. *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 290-291
- 17 张诚, 杨玉龙, 林美举, 史力军, 张洪威. ENBD术后鼻胆管冲洗的临床价值. *肝胆胰外科杂志* 2013; 25: 323-325
- 18 钱国英, 周明娟, 蒋婉英, 杜晓燕, 王芳, 边菊文, 赵颖, 陈炯君, 徐锦霞. ERCP术后ENBD负压引流最佳压力值的研究. *中国现代护理杂志* 2016; 22: 226-229

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <https://www.baishideng.com>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》. (郭鹏)

# 全切缘显示ESD标本病理检查方法的优点及推广

崔艳梅, 刘伟, 吴在增, 刘建强, 郑智勇

崔艳梅, 刘伟, 吴在增, 郑智勇, 解放军福州总医院病理科 福建省福州市 350025

崔艳梅, 福建中医药大学附属人民医院病理科 福建省福州市 350025

刘建强, 解放军福州总医院消化内科 福建省福州市 350025

崔艳梅, 住院医师, 主要从事消化系统肿瘤病理的研究.

作者贡献分布: 课题设计与论文写作由崔艳梅与郑智勇完成; 技术操作由崔艳梅、刘伟、吴在增及刘建强完成; 数据分析由崔艳梅完成.

通讯作者: 郑智勇, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 350025, 福建省福州市西二环北路156号, 解放军福州总医院病理科. 768203566@qq.com  
电话: 0591-83717703

收稿日期: 2017-06-05

修回日期: 2017-07-18

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-09-18

## Full incisal margin pathological examination for endoscopic submucosal dissection specimens

Yan-Mei Cui, Wei Liu, Zai-Zeng Wu, Jian-Qiang Liu, Zhi-Yong Zheng

Yan-Mei Cui, Wei Liu, Zai-Zeng Wu, Zhi-Yong Zheng, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Yan-Mei Cui, Department of Pathology, the People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Jian-Qiang Liu, Department of Gastroenterology, Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Correspondence to: Zhi-Yong Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital, 156 Xihuan North Road, Fuzhou 350025, Fujian

Province, China. 768203566@qq.com

Received: 2017-06-05

Revised: 2017-07-18

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-09-18

## Abstract

### AIM

To improve the technique of pathological sampling of digestive tract specimens during endoscopic submucosal dissection (ESD), and establish a way of precisely displaying high level intraepithelial neoplasia (HGEIN) with early infiltration.

### METHODS

A full incisal margin dissection method was established and then applied to 120 digestive tract ESD specimens. Immunohistochemical staining for type IV collagen was performed to observe whether the basement-membrane in HGEIN was complete and whether there was early infiltration or not. Data including gender, age, anatomic site, macroscopic classification, histology, and incisal margin infringement were analyzed.

### RESULTS

The study group consisted of 70 males and 50 females with ages ranging from 23 to 81 years (mean, 58 years). There were 30 esophageal cases, 64 stomach cases, and 26 colon cases of ESD specimens. With regard to macroscopic classification, there were 42 type I cases, 43 type II A, 29 type II B, and 6 type II C. Pathological examinations revealed 39 cases of HGEIN and 17 cases of cancer (including 3 M1 cases, 5 M2 cases, 6 M3 cases, and 3 SM2 cases).

### 背景资料

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)作为治疗消化道早癌的有效手段,在国内已得到快速的发展.而关于怎样准确评估ESD疗效就显得至关重要,而目前国内相关文献偏少,对切缘的全面完整判断有偏差,对早癌和高级别上皮内病变的鉴别观点不明确.

### 同行评议者

管桦, 硕士, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科



#### ■ 研发前沿

目前对于消化道早癌的治疗, ESD越来越受到青睐, 如何更精确的评估术后ESD标本, 以反馈给临床, 成为目前研究的热点。

There were two HGEIN cases that were incisal margin positive. For 8 suspected cancer cases in the HGEIN group, immunohistochemical staining for type IV collagen revealed that 6 cases were HGEIN, and the other two cases were cancer.

#### CONCLUSION

The full incisal margin dissection method for ESD specimens allows to display the full incisal margins, without increasing workload or requiring large embedding box and horizontal pushing type sliding slicer. For HGEIN cases suspected of being cancer, immunohistochemical staining for type IV collagen could reveal early infiltration well.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic submucosal dissection; Pathology dissection; Pathological section; Pathologic diagnosis

Cui YM, Liu W, Wu ZZ, Liu JQ, Zheng ZY. Full incisal margin pathological examination for endoscopic submucosal dissection specimens. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2401-2406 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2401.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2401>

#### 摘要

##### 目的

对“消化道内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)标本取材规范”进行改进, 并提出精确显示高级别上皮内瘤变(high grade intraepithelial neoplasia, HGEIN)早期浸润的方法。

##### 方法

建立一种“全切缘显示”的ESD标本取材法, 应用于120例消化道ESD标本。用0.05% 24型蛋白酶消化40 min修复的IV型胶原免疫组化染色, 观察HGEIN基底膜是否完整, 判断有无早期浸润。对患者性别、年龄、病变的部位、肉眼分型、组织学类型、切缘侵犯情况等进行分析, 以判断该取材法的临床实用性。

##### 结果

食管30例、胃64例、肠26例; 男性70例, 女性50例, 年龄23-81岁, 平均58岁。肉眼分型: Ⅱ型42例, A型43例, B型29例, C型6例。组织学类型: HGEIN39例; 癌变17例, 其中3例为M1, 5例为M2, 6例为M3, 3例

为SM2。HGEIN有2例口端切缘侵犯。8例疑癌变标本, 通过 Ⅱ型胶原标记后6例证实为HGEIN, 2例为癌变。

#### 结论

“全切缘显示”ESD标本病理检查方法, 不仅上下切缘及两侧切缘都可以完整显示, 且不增加工作量, 无需大包埋盒和平推式滑动切片机等专用设备。对于HGEIN疑癌病例用 Ⅱ型胶原免疫组化染色显示早期癌浸润效果佳。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内镜黏膜下剥离术; 取材; 制片; 病理诊断

核心提要: 本文增加了口端、肛端两切缘从左至右间隔3 mm垂直切开, 可以更全面的显示四周切缘。而24型蛋白酶消化40 min作为 Ⅱ型胶原修复方法的使用, 可以显示基底膜阳性着色效果理想, 进而避免假浸润病例的报告。

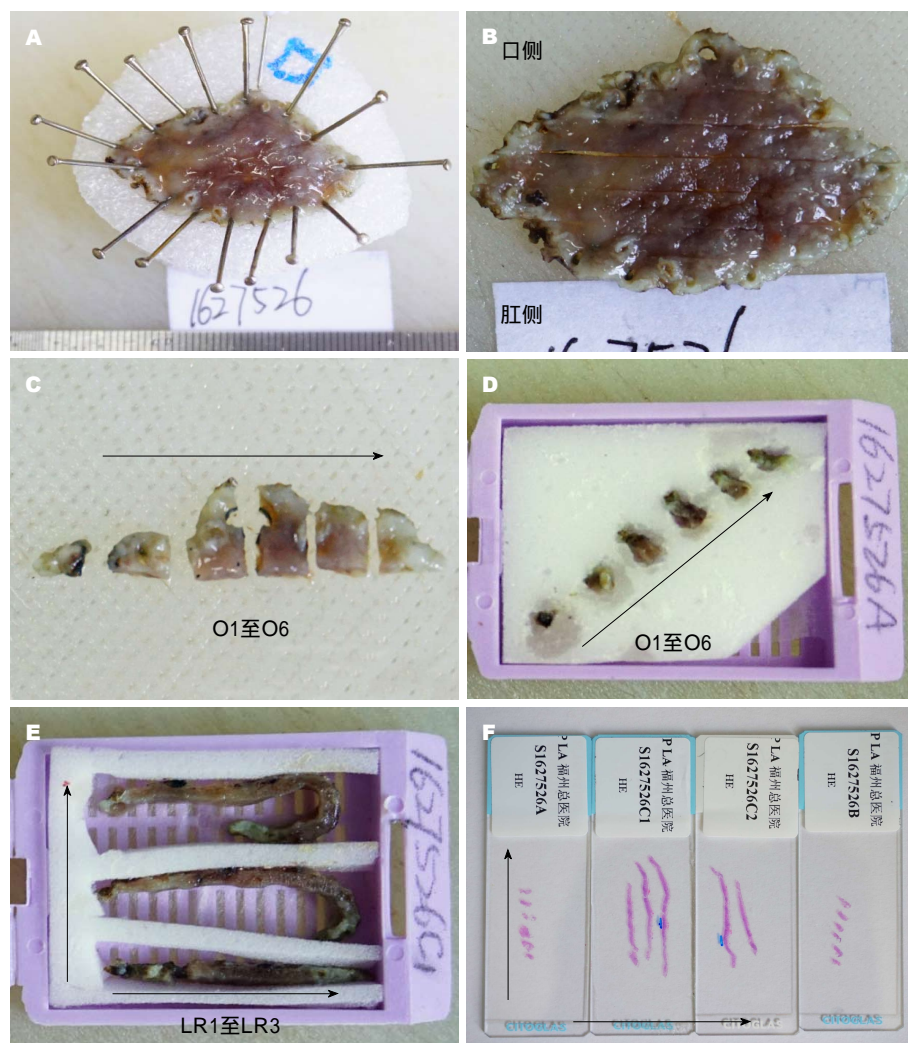
崔艳梅, 刘伟, 吴在增, 刘建强, 郑智勇. 全切缘显示ESD标本病理检查方法的优点及推广. *世界华人消化杂志* 2017; 25(26): 2401-2406 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2401.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2401>

#### 0 引言

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)作为治疗消化道早癌的有效手段, 在国内已得到快速的发展。ESD疗效的准确评估取决于对ESD标本全面精确的病理学检查, 为此2014年国内权威机构颁布了ESD标本病理学检查规范(草案)<sup>[1]</sup>。福州总医院病理科在实际工作中对“规范”进行了部分改进, 设计了一种既不增加工作量又可达到“全切缘显示”的ESD标本取材方法; 并采用IV型胶原免疫组化染色和PAMS-Masson染色观察基底膜有无消散, 对高级别上皮内瘤变(high grade intraepithelial neoplasia, HGEIN)的内翻性生长或累腺与早期癌浸润进行鉴别。

#### 1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01-01/2016-06-30, 福州总医院消化科内镜室送检的消化道ESD标本共120例。ESD标本均匀适度伸展开、黏膜面朝上、用大头针沿四周钉在泡沫板, 并标注“口



**创新点**  
本文在目前有关ESD病理检查方法基础上, 对如何更全面显示切缘及对早癌及高级别上皮内瘤变的鉴别提出新的染色方法, 2者结合可以更精确的评估ESD的疗效。

图1 胃窦内镜黏膜下层剥离术。A: 标本均匀适度伸展开、黏膜面朝上、用大头针沿四周钉在泡沫板, 并标注“口端”, 切缘无墨汁染色, 中性福尔马林溶液固定后送检; B: 去掉标本上大头针, 将标本从口侧到肛侧间隔3 mm沿平行线切开黏膜但不切断组织后照相; C: 口端组织从左至右间隔3 mm垂直切开; D: 口端组织块从左至右排序, 黏膜面朝左, 上切缘朝上, 置入包埋盒内塑料泡沫板挖好的洞中; E: 横切组织条LR-1-LR-3从下向上排序, 左切缘朝左, 黏膜面朝下, 置入包埋盒内塑料泡沫板剪好的框中; F: 胃窦ESD标本完整制片。最左侧玻片为口侧组织块, 左端在下, 上切端朝外; 中间2张玻片为LR-1-LR-5横切组织条从左至右排序, 左端在下, 黏膜面朝左; 最右侧玻片为肛侧组织块, 左端在下, 下切端朝内; LR-3和LR-4横切组织块旁用记号笔标注高级别上皮内瘤变区域。

端”, 切缘无需墨汁染色, 中性福尔马林溶液固定后送检(图1A)。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本取材:** (1)去掉标本上大头针, 描述并测量标本及病灶肉眼分型, 记录病灶与最近切缘的距离及部位。(2)将标本从口端至肛端间隔3 mm沿平行线切开黏膜但不切断组织后照相(图1B), 再将组织完全切断, 并将口端和肛端的两条组织从左至右间隔3 mm垂直切开(图1C)。

**1.2.2 组织块编号:** (1)口侧组织块从左至右依次编号为O-1-O-X, 肛侧为A-1-A-X; (2)横切组织条从口侧至肛侧依次编号为LR-1-LR-X, 并将每一条组织平均分成左、中、右(A、B、

C)3段; (3)用编号显示HGEIN或癌变的区域, 如: 癌变位于LR-8A, 指横切组织条第8条左段有癌变病灶; (4)包埋盒内组织排序: a: 所有组织块均顺一个方向翻转90°, 使一侧切面向下(竖埋)。b: 口侧及肛侧的组织块从左向右依次排列, 切缘向上, 黏膜面朝左(图1D); c: 中间组织条LR-1-LR-X从下至上依次排列, 左切缘朝左, 黏膜面朝下(图1E); d: 包埋盒内用预先裁剪好的塑料泡沫板固定组织, 也可以用多层拭镜纸盖压等其他方法来防止组织错位; e: 口侧及肛侧的组织块各放一个包埋盒; 中间组织条2-3条放1个包埋盒, 如果组织条较长, 可将右端弯曲折叠; (5)包埋切片: 组织块位置按包埋



#### 应用要点

本文提供的取材法可更精确的评估切缘情况, 并且可以更好的鉴别早癌及高级别上皮内瘤变, 为临床可以提供更准确的病理报告, 为临床后期的治疗提供更准确的指导。

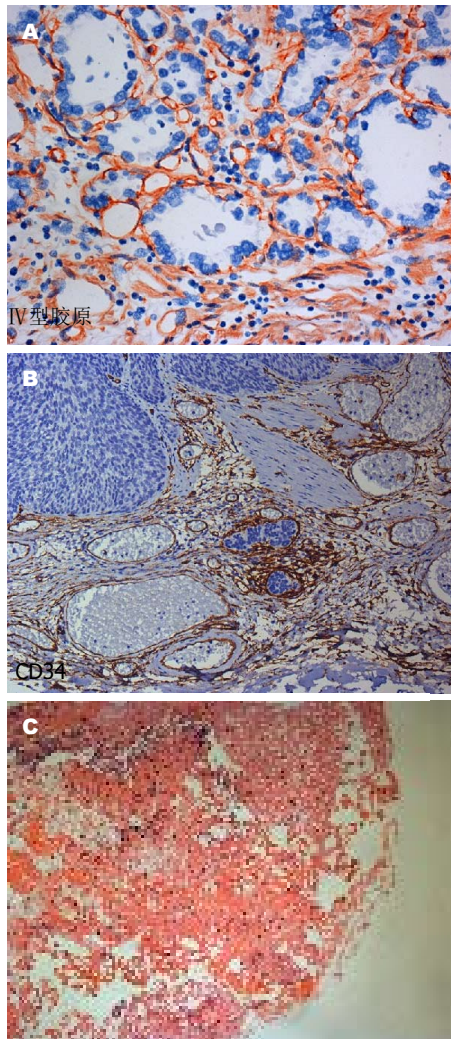


图 2 免疫组化及特殊染色图。A: 胃窦内镜黏膜下层剥离术; 标本腺体高级别上皮内瘤变, 部分腺体 胶原有消融现象, 且腺体外周缘微凸状, 腺体间小灶异性上皮巢无胶原围绕, 诊断为局部点状癌变, 黏膜内浸润, EliVision法; B: 食管内镜黏膜下层剥离术标本低分化鳞癌小静脉血管内侵犯, EliVision法; C: 高频电刀切割形成的食管内镜黏膜下层剥离术; 标本切缘呈多泡状结构, 镜下易于识别, 因此无需再用墨汁标志切端(HE × 200)。

盒中的摆放位置包埋组织; 切片后裱片时组织块相对位置呈“镜像倒影”, 看片时要注意将组织块位置反过来看(图1F)。

**1.2.3 染色:** (1)常规HE染色1张, 胃黏膜标本要做一张HP染色; (2)癌变浸润最深的切片要加染PAMS-Masson染色<sup>[2]</sup>和EliVision法免疫组化IV型胶原、CD34、D2-40及CgA染色。EliVision™试剂盒购自福州迈新公司。抗原修复: IV型胶原用0.05% 24型蛋白酶消化40 min修复, 其余抗体用高温高压修复。染色步骤按试剂盒说明书操作。

**1.2.4 病理诊断:** (1)主要病变: 上皮内瘤变分

级、部位; 癌变部位、组织学类型、浸润深度及分期、有无血管淋巴管侵犯等; (2)切缘侵犯: HGEIN或癌侵犯的周切缘和底切缘的准确部位, 如果病灶距切端在1个高倍视野内, 则诊断为紧邻切端; (3)背景病变: 炎症的类型程度, 肠化程度, HP有无阳性; 病因分型包括幽门螺杆菌相关胃炎、自身免疫性胃炎及化学性(酒精、胆汁反流或药物等)胃炎等; (4)免疫组化及特殊染色: IV型胶原染色和PAMS-Masson染色用于观察HGEIN基底膜是否完整, 如果局部基底膜消散, 且HGEIN超出正常腺体范围, 则诊断为腺癌早期浸润(图2A); D2-40用于观察淋巴管内有无癌栓; CD34用于观察血管内有无癌栓(图2B); CgA用于观察肿瘤细胞有无神经内分泌分化。2名病理医师阅片并诊断, 上皮内瘤变及癌变分型、分期遵有关文献<sup>[3]</sup>。

## 2 结果

120例消化道ESD标本中, 食管30例、胃64例、肠26例(其中十二指肠1例, 其余为结肠); 男性70例, 女性50例, 男女比为1.4:1; 年龄23-81岁, 平均58岁。标本肉眼分型<sup>[4]</sup>: I型42例, II A型43例, II B型29例, II C型6例。组织学类型: HGEIN 39例; 癌变17例, 其中3例为M1, 5例M2, 6例M3, 3例SM2。HGEIN有2例切缘侵犯, 均在口端。8例疑癌变标本, 通过PAMS-Masson染色和IV型胶原染色后, 证实6例为HGEIN, 2例为癌变(表1)。随访3 mo-1年半, 2例ESD标本诊断为癌变(SM2)的患者再次行胃癌根治手术, 其余病人通过定期胃镜检查及活检病理均未发现复发。

## 3 讨论

ESD标本的病理学检查要求不同于黏膜活检及常规手术根治标本<sup>[5,6]</sup>, 不仅需确定病变的组织学类型, 还要提供HGEIN和癌变的范围及浸润深度, 切缘有无侵犯, 血管、淋巴管有无癌栓等信息<sup>[1]</sup>, 这些信息对后续治疗至关重要。切缘侵犯的标本要求再次扩大切缘切除, 黏膜下深层癌、有脉管内侵犯的癌要求追加根治手术治疗。因此ESD标本要按顺序全部取材及包埋、制片。

国内ESD标本取材方案主要是学习国外方案。目前国内“规范”要求: “ESD标本取材时选择距病灶最近的切缘, 以此处切缘的切



表 1 120例消化道ESD标本病理诊断结果

部位	n	肉眼分型				HGEIN	癌变				切缘侵犯
		I	II A	II B	II C		M1	M2	M3	SM2	
食管	30	3	9	18	0	17	1	2	4	0	1
胃	64	24	23	11	6	16	1	2	2	2	1
肠	26	15	11	0	0	6	1	1	0	1	0
合计	120	42	43	29	6	39	3	5	6	3	2

ESD: 内镜黏膜下层剥离术; HGEIN: 高级别上皮内瘤变。

#### 名词解释

内镜下黏膜剥离术(ESD): 是近年出现的一项新的治疗手段, 指在微创技术下, 通过标记、黏膜下注射、边缘切开、剥离病灶和创面处理等步骤可完整大块的切除病灶。

线为基准, 垂直于切线方向进行切割”<sup>[1,7,8]</sup>, 意在重点观察病灶最近切缘有无肿瘤侵犯。但ESD标本中病灶呈多灶性、地图状分布时, 则不易于采用上述方法取材。由于每例标本的改刀模式都不同, 就造成临床医生阅读病理报告时对病灶分布不能与大体标本对接, 需要病理医生完整拼接切片, 恢复原标本的大体形态, 同时还要用颜色标注病灶的范围, 以便临床医生判断侵犯切端的部位<sup>[7]</sup>。这种取材方法要求比较精细, 标本组织块要求平行直放不能弯曲, 如果遇到比较大的标本, 要有大包埋盒、大包埋槽和切大组织块的平推切片机等专用设备, 因此在国内不易广泛推广。

我们的ESD标本取材方法是, 所有标本都采用从上至下、从左至右的同样改刀模式。该法不需要将组织条拉直, 不需要精密拼出原形图, 而是将改刀后所有组织区域都编号, 出现HGEIN和癌的区域都记录在报告中。医生看到报告时, 可根据改刀后标本照片找到病灶相应位置, 便于临床医生理解病理报告所指出的病变部位, 以便决定是否采取下一步措施。

关于切割后ESD标本组织条的包埋方法, 目前一般采用最外侧的两条组织分别向外翻转90°, 使切面向下; 中间的组织条顺一个方向翻转90°, 使一侧切面向下, 以达到显示周切缘的目的<sup>[7]</sup>。但ESD标本口端、肛端切缘都不平整, 修片时为了显示完整组织面, 会修掉部分上、下切缘, 这样就会丢失部分切缘的信息。我们的“全切缘显示”方案优点在于, 上下切缘及两侧切缘都可以完整显示, 尤其是上、下切缘因增加了从左至右间隔3 mm垂直切开, 不会修掉两端的切缘, 可以更全面地显示, 切缘结果更准确, 取材时只要注意方向, 可以几条组织放在一个包埋盒, 组织可以弯曲, 所以每例标本的组织蜡块数不多, 故不增加取

材医生及技术员的工作量。本文总结的病例中有两例切缘阳性, 且都是在口端, 可见手术时口侧处理有一定难度; 所以口端、肛端切缘状态的判断甚为重要。ESD标本手术过程是内镜下高频电刀切割, 切缘在显微镜下显示独特的烧灼现象而易于识别(图2C), 再加上固定的方向, 因此不需要切缘涂抹墨汁标记, 避免高昂的墨汁费用, 也解决了普通墨汁染色不理想的问题; 但要注意组织包埋时要平整, 如果切缘上翘也会造成切片中切缘缺损。

ESD标本HE染色片镜下诊断有2个难点: 一是HGEIN癌变早期浸润, 二是单个或极少癌细胞侵犯毛细血管或淋巴管; 由于病变细微易被忽略。上皮组织和HGEIN都有完整基底膜, 癌变早期浸润发生时首先出现基底膜消融, 进而异型细胞超出腺体范围向间质内浸润。采用免疫组化IV型胶原染色, 可清晰显示HGEIN癌变早期浸润微灶(图2A), 避免将HGEIN累腺或内翻性生长误判为浸润生长。有时炎症、水肿也会造成基底膜溶解假象, 加染PAM-Masson染色显示腺体基底膜, 可以避免这种假象造成的误判。采用常规热修复免疫组化IV型胶原染色, 基底膜显示不清晰。有报道<sup>[9]</sup>采用EDTA修复加上胃酶消化后再行染色效果较好, 但该法缺点是双重修复易导致间质成分部分剥脱。我们采用24型蛋白酶消化40 min作为IV型胶原修复方法, 不会造成组织脱落, 免疫组化IV型胶原染色显示基底膜阳性着色效果稳定且理想。采用CD34和D2-40显示毛细血管或淋巴管内癌栓是目前通用的做法, 但对单个或极少癌细胞侵犯毛细血管或淋巴管的病灶仍需仔细观察才能发现。

总之, “全切缘显示”的ESD标本取材方法不仅可以更全面的显示四周切缘, 尤其是上、下切缘, 还可以减少工作量, 避免更多设备开支; 24型蛋白酶消化40 min作为IV型胶原

□ 同行评价  
本文作者描述了全切缘显示ESD标本病理检查方法的优点及推广, 有一定的借鉴意义。

修复方法, 不会造成组织脱落, 且显示基底膜阳性着色效果理想。2者结合, 可以避免一些切缘假阳性及假浸润病例的报告, 进而避免一些病人不必要的大手术, 并且大大提高了早癌的诊断率, 有利于ESD这项治疗手段的进一步的发展, 所以该项改进值得推广。

#### 4 参考文献

- 1 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组. 中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案). 中华消化内镜杂志 2014; 31: 481-485
- 2 郑伟, 胡志坚, 张春梁, 林建忠, 林少敏. 基底膜染色方法比较及在胃黏膜异型增生胃腺癌中的应用. 中国组织化学与细胞化学杂志 2016; 25: 169-173
- 3 Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract:

- advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 2003; 442: 99-106 [PMID: 12596058]
- 4 The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-43 [PMID: 14652541 DOI: 10.1016/S0016-5107(03)02159-X]
- 5 陈晓宇. 胃肠道活检和手术标本的病理检查要点. 胃肠病学 2012; 17: 641-645
- 6 陈晓宇, 施尧. 胃镜活检检查和内镜下黏膜切除标本的病理检查规范. 内科理论与实践 2010; 5: 252-255
- 7 杨京彦, 管冰心, 王海涛, 王晓映, 滕国鑫, 季昌华, 于洁, 张廷国, 周成军. 胃ESD标本的病理取材及切片制作方法. 临床与实验病理学杂志 2015; 31: 939-941
- 8 陈光勇, 张澍田. 制作规范化内镜下黏膜剥离术标本病理切片要点. 内科急危重症杂志 2016; 22: 5-8.9
- 9 陈余朋, 张声, 王行富, 李国平, 王鹏程, 王密. 不同的抗原修复方法在 型胶原免疫组化染色中的应用. 临床与实验病理学杂志 2014; 30: 98-100

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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

## 1 投稿总则

**1.1 性质** 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创刊于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

**1.2 栏目** 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

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

**2.2 名词术语** 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。



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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

**2.3 外文字符** 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 $T_2$ ,  $V_{max}$ 不能写成 $V_{max}$ ,  $\mu$ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径),  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $V_d$ ,  $T_{1/2}$  CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

**2.4 计量单位** 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M$ 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$ , WBC数用 $1 \times 10^9/L$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_r$ 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

**2.6 数字用法** 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g  $\pm$  420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg  $\pm$  0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm  $\pm$  0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48  $\rightarrow$  23.5  $\rightarrow$  24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

**2.7 标点符号** 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

**3.6 同行评议者** 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

□ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

**作者** 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

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

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

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

**收稿及修回日期** 格式如: Received: Revised: 摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

**3.10 中文摘要** 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

**3.11 正文标题层次** 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

**0 引言** 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

**2 结果** 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

**3 讨论** 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

**志谢** 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

**4 参考文献** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加



方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

**5 网络版的发表前链接** 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

**6.1 修回稿信件** 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

**6.2 稿件修改** 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

**6.3 版权** 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

## 2017年国内国际会议预告

2017-01-19/21  
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://gicasym.org/>

2017-01-27/30  
2017年欧洲癌症大会(ECCO)  
会议地点: 荷兰  
联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19  
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)  
会议地点: 中国  
联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06  
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)  
会议地点: 加拿大  
联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25  
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05  
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23  
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)  
会议地点: 西班牙  
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09  
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)  
会议地点: 奥地利  
联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09  
2017年美国消化疾病周(DDW)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13  
第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)  
会议地点: 捷克  
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21  
2017年第10届世界癌症大会(WCC)  
会议地点: 西班牙  
联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06  
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)  
会议地点: 美国  
联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10  
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)  
会议地点: 日本  
联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14  
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)  
会议地点: 美国  
联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17  
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)  
会议地点: 法国  
联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01  
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)  
会议地点: 西班牙  
联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05  
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)  
会议地点: 瑞士  
联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12  
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)  
会议地点: 荷兰  
联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26  
2017年亚太消化病周(APDW)  
会议地点: 香港  
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18  
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24  
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01  
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)  
会议地点: 西班牙  
联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

**蔡建春 教授**

厦门大学附属中山医院胃肠外科

**陈光 教授**

吉林大学第一医院外科学

**陈天武 教授**

川北医学院附属医院放射科CT与MRI室

**陈鑫 副主任医师**

天津医科大学总医院消化科

**褚海波 主任医师**

解放军第89医院普外中心

**崔立红 教授**

海军总医院消化内科

**邓安梅 教授**

长海医院临床检验诊断学

**范辉 副教授**

江苏省南通市第二人民医院消化科

**范一宏 教授**

浙江省中医院消化科

**高道键 副教授**

第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

**高薇 副主任护师**

哈尔滨医科大学附属第一医院护理

**郭强 主任医师**

云南省第一人民医院消化内科

**郭顺林 教授**

兰州大学第一医院放射科

**姜春萌 教授**

大连医科大学附属第二医院消化内科

**黎观红 教授**

江西农业大学动物科技学院

**李家平 教授**

中山大学附属第一医院肿瘤介入科

**李健丁 主任医师**

山西医科大学第一医院放射科

**李俊玲 主任护师**

郑州大学第二附属医院护理部

**梁国刚 教授**

大连医科大学附属第一医院

**刘成海 教授**

上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所

**刘厚宝 主任医师**

复旦大学附属中山医院普外科

**卢宁 主任医师**

新疆军区总医院肿瘤科

**鲁玉辉 教授**

福建中医药大学中医学院

**吕维富 教授**

安徽省立医院影像科

**孟庆成 副教授**

航天中心医院普通外科

**孙光 副主任医师**

海南省海口市人民医院胃肠外科

**孙文兵 教授**

首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科(肝胆)

**谭周进 教授**

湖南中医药大学医学院

**王刚 教授**

哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

**王坚 教授**

上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科



## 志谢

王劲 主任医师  
中山大学附属第三医院放射科

王庆华 副教授  
滨州医学院护理学人文教研室

王学梅 教授  
中国医科大学附属第一医院超声科超声医学

王艳红 主治医师  
河北医科大学附属邢台人民医院内镜室消化内科

肖恩华 教授  
中南大学湘雅二医院放射教研室

徐庆 教授  
桂林医学院药理教研室药理

许翠萍 主任医师  
山西医科大学第一医院消化内科

许钟 副主任医师  
贵州省人民医院消化内科消化内科

颜兵 主治医师  
解放军总医院海南分院中西医结合临床

袁红霞 教授  
天津中医药大学消化科

曾宪春 主任医师  
贵州省人民医院影像科影像医学与核医学

翟博 副主任医师  
哈尔滨医科大学附属第四医院普通外科

张海蓉 教授  
昆明医科大学第一附属医院消化内科

赵春华 副主任医师  
湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科

赵秀英 副教授  
清华大学北京清华长庚医院检验医学科

郑雪梅 副主任护师  
西安交通大学第一附属医院护理

周谊霞 教授  
贵州医科大学护理学

朱海宏 副主任医师  
青海省人民医院普外科普外科

朱颖 副主任护师  
开滦总医院护理

朱永良 副研究员  
浙江大学医学院附属第二医院消化病学



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 9 月 28 日 第 25 卷 第 27 期 (Volume 25 Number 27)**



**27 / 2017**

ISSN 1009-3079



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



## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

### 总顾问

陈可冀教授  
陈孝平教授  
纪小龙教授  
李兆申教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

### 主编

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

### 编委

#### 消化内科学

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

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

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

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

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

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

## 消化外科学

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

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

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

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

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

## 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈良主任医师  
陈茂伟教授  
程明亮教授  
程书权教授  
戴二黑教授  
丁惠国教授

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

**消化中医药学**  
陈涛教授  
杜群研究员  
郭潮潭教授  
黄培副主任医师  
贾永森副教授  
李军祥教授  
李康教授  
李卫强副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
刘成海教授  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉教授  
马赟副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞教授  
张永生副研究员  
周本杰主任药师  
祝晨藺教授

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

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

朱永良副研究员

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

**消化内镜及介入治疗学**  
陈凤媛副教授  
陈素钻主任医师  
陈小勇主任医师  
陈鑫副主任医师  
丁西平主任医师  
冯对平副主任医师  
高道键副教授  
高峰主任医师  
郭强主任医师  
孔德润教授  
李家平教授  
李鹏教授  
刘杰民副主任医师  
刘展主任医师  
茅爱武教授  
施宏主任医师  
孙冬林教授  
孙明军教授  
田锦林副主任医师  
万军教授  
王艳红主治医师  
王跃东主任医师  
吴杰主任医师  
吴灵飞教授  
余日胜教授  
张火俊副教授  
张立玮教授  
钟良教授  
诸葛宇征主任医师

**消化中西医结合学**  
陈泽雄主任医师

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

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



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

胥萍主任技师  
袂茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赧宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

#### 消化病理学

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

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

#### 消化护理学

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

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

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

## 述评

2407 中西医结合防治代谢综合征, 预防缺血性脑血管病

肖铁刚, 王兵

2416 幽门螺杆菌根除治疗: 观念更新与争论焦点

楚艳, 陈凤媛

2427 肝癌消融治疗的进展

李凤鸣, 陈福真, 李文岗

2433 中药莪术几种活性成分对肝脏疾病防治作用的机制

赵铁建, 傅品悦, 刘露露, 郑洋, 彭岳

2441 开腹肝脏术后疼痛的影响因素及合理化管理

陈美婷, 金保, 杜顺达

## 基础研究

2449 异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型候选基因表达的影响

娜孜拉木·玉苏甫江, 王延蛟, 祖力皮喀尔·阿卜杜热合曼, 古丽尼格尔·雪合拉提, 斯坎德尔·白克力

## 临床研究

2459  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸治疗非酒精性脂肪性肝病的Meta分析

何继东, 朱毓江, 刘莉

2469 妊娠期肝内胆汁淤积症患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响

俞忠娜, 边佳

2475 血清CA199对继发性急性胆管炎的早期预判价值

居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌

## 文献综述

2480 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病

何剑, 阳学风

## 临床实践

2486 免疫球蛋白辅助益生菌对轮状病毒肠炎婴幼儿病程、细菌感染率及SIgA水平的影响

刘冬, 王金珠

2491 马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗便秘型肠易激综合征的临床效果

俞文芹, 宣宁昕

## 附录

I – V 《世界华人消化杂志》投稿须知  
I 2017年国内国际会议预告

## 志谢

I – II 志谢《世界华人消化杂志》编委



## 消 息

- 2415 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2440 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2458 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2468 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 2474 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2494 《世界华人消化杂志》栏目设置

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王兵, 主任医师, 硕士生导师, 200233, 上海市徐汇区宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院中医科. 主要从事中西医结合临床、科研及教学工作. 现任上海中医药大学兼职教授、中国中西医结合学会虚证与老年病专业委员会委员、上海中西医结合学会肝病专业委员会委员. 为美国纽约州立大学布法罗分校高级访问学者、“杏林新星人才培养计划”指导老师. 主持及合作研究国家自然科学基金、上海市科委及卫计委课题多项. 发表国家科技统计源期刊、核心期刊及SCI收录论文20余篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-09-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王峻平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 25 Number 27 September 28, 2017

## EDITORIAL

- 2407 Prevention and cure of metabolic syndrome by integrated traditional Chinese and Western medicine to prevent ischemic cerebrovascular diseases

*Xiao TG, Wang B*

- 2416 *Helicobacter pylori* eradication: Updated views and major controversies

*Chu Y, Chen FY*

- 2427 Progress in ablation therapy of liver cancer

*Li FM, Chen FZ, Li WG*

- 2433 Effects of several active ingredients of *Rhizoma curcumae* on liver diseases

*Zhao TJ, Fu PY, Liu LL, Zheng Y, Peng Y*

- 2441 Pain after open hepatectomy: Risk factors and proper management

*Chen MT, Jin B, Du SD*

## BASIC RESEARCH

- 2449 Identification of differentially expressed genes in an abnormal savda rat model of hepatocarcinoma treated with abnormal Savda munziq

*Nazilamu-Yusufjiang, Wang YJ, Zulipikaer-Abudurehman, Gulinigeer-Xuehelati, Sikandeer-Baikeli*

## CLINICAL RESEARCH

- 2459  $\omega$ -3 Polyunsaturated fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials

*He JD, Zhu YJ, Liu L*

- 2469 Imbalance of inflammatory cytokine levels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation with liver dysfunction and impact on pregnancy outcome

*Yu ZN, Bian J*

- 2475 Value of serum CA19-9 levels in diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice

*Ju XD, Li PF, Zhang PB*

## **REVIEW**

- 2480 Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease

*He J, Yang XF*

## **CLINICAL PRACTICE**

- 2486 Effect of immunoglobulin assisted probiotics on course of disease, bacterial infection rate, and secretory IgA levels in infants with rotavirus enteritis

*Liu D, Wang JZ*

- 2491 Clinical effects of trimebutine maleate dispersible tablets combined with polyethylene glycol 4000 powder in treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome

*Yu WQ, Xuan NX*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 27 September 28, 2017

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2017

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bing Wang, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, 600 Yishan Road, Xuhui District, Shanghai 200233, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** September 28, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

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

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

## 中西医结合防治代谢综合征, 预防缺血性脑血管病

肖铁刚, 王兵

肖铁刚, 王兵, 上海交通大学附属第六人民医院中医科  
上海市 200233

肖铁刚, 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院  
上海市 200082

王兵, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事中西医结合防治代谢综合征和慢性肝病的基础和临床研究。

基金项目: 上海市科学技术委员会中医药引导基金资助项目, Nos. 16401934200, 15401933500; 上海市卫生和计划生育委员会中医药科研基金资助项目, No. 2016LP023; 上海交通大学医学院健康管理研究基金资助项目, No. LY201507。

作者贡献分布: 本文的构思与审核由王兵完成; 文章的撰写由肖铁刚完成; 相关文献的查询由王兵与肖铁刚共同完成。

通讯作者: 王兵, 主任医师, 硕士生导师, 200233, 上海市徐汇区宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院中医科。  
bingliver@163.com  
电话: 021-24056120

收稿日期: 2017-06-29  
修回日期: 2017-07-27  
接受日期: 2017-08-01  
在线出版日期: 2017-09-28

### Prevention and cure of metabolic syndrome by integrated traditional Chinese and Western medicine to prevent ischemic cerebrovascular diseases

Tie-Gang Xiao, Bing Wang

Tie-Gang Xiao, Bing Wang, Department of Traditional Chinese Medicine, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Tie-Gang Xiao, Shanghai Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China

Supported by: the Vectoring Project for Traditional Chinese Medicine of Shanghai Science and Technology Committee, No. 16401934200 and No. 15401933500; Traditional Chinese Medicine Research Fund of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission, No. 2016LP023; Medical Health Management Research Fund of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, No. LY201507.

Correspondence to: Bing Wang, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, 600 Yishan Road, Xuhui District, Shanghai 200233, China. bingliver@163.com

Received: 2017-06-29

Revised: 2017-07-27

Accepted: 2017-08-01

Published online: 2017-09-28

### Abstract

Metabolic syndrome (MS) is closely related to the occurrence, progression, prevention, and control of ischemic cerebrovascular disease (ICVD). More and more studies have found that multiple components of MS are risk factors for ICVD; MS is upstream of ICVD; and cerebral vascular disease is a downstream event of atherosclerosis (AS). Traditional Chinese medicine research shows that phlegm and blood stasis are the common pathogenesis of MS and AS. Therefore, intervention to prevent and treat MS can reduce the risk of ICVD. This is in line with the national principle on stroke that emphasis should be put on the prevention. This also reflects the traditional Chinese medicine theories "preventive treatment of disease" and "disease prevention". This article will summarize the diagnosis and treatment of MS and ICVD in recent years.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

### 背景资料

对于代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 的研究已近30余年, 但有效的MS的治愈方法仍处在探索阶段。MS是导致缺血性脑血管病 (ischemic cerebrovascular disease, ICVD) 的重要危险因素。近年来的研究表明, 中西医结合防治MS有着不可替代的作用, 可能成为防治MS及ICVD的重要途径。

### 同行评议者

徐庆, 教授, 桂林医学院药理教研室; 杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院中医系; 袁建业, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

## ■ 研发前沿

MS的发病机制、MS各组分疾病与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、ICVD之间的关系研究, 以及中西医结合防治MS, 预防ICVD的大样本临床研究是该领域亟待研究的问题。

**Key Words:** Metabolic syndrome; Ischemic cerebrovascular disease; Integrated traditional Chinese and Western medicine; Prevention and treatment

Xiao TG, Wang B. Prevention and cure of metabolic syndrome by integrated traditional Chinese and Western medicine to prevent ischemic cerebrovascular diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2407-2415 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2407.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2407>

## 摘要

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)与缺血性脑血管病(ischemic cerebrovascular disease, ICVD)的发生、疾病进展及预防控制关系密切。越来越多的研究发现, MS的多个组分均是ICVD发病的危险因素; MS是ICVD的上游疾病, ICVD等脑血管疾病是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的下游事件; 中医对于二者(MS、AS)病因病机的研究发现: 两者都有共同的病机-痰浊、瘀血; 所以防治MS就是对ICVD危险的干预, 符合国家提出的: 脑卒中筛查与防治要“关口前移, 重心下沉”的指导方针; 从中医角度则更好的体现了中医“治未病”、“既病防变”的思想。本文就近年来关于MS、ICVD的中西医诊断、治疗进行简要综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 代谢综合征; 缺血性脑血管病; 中西医结合; 防治

**核心提要:** 代谢综合征(metabolic syndrome, MS)能够导致动脉粥样硬化, 促进缺血性脑血管病(ischemic cerebrovascular disease, ICVD)的发生、发展。采用中西医结合模式对MS、ICVD发病机制、防治措施进行探讨, 能够丰富二者诊疗策略, 从而获得更大的临床疗效。

肖铁刚, 王兵. 中西医结合防治代谢综合征, 预防缺血性脑血管病. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2407-2415 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2407.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2407>

## 0 引言

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是多种代谢危险因素在个体内的集结状态<sup>[1]</sup>, 从发现该病至今, 随着经济发展和生活方式的改变,

MS的患病率逐渐增高: 世界1/4人口患有MS, 且有不断年轻化的趋势<sup>[2]</sup>; 虽然对于MS的研究已近30余年, 但到目前为止, 仍未找到有效的治愈方法。采用中西医结合防治措施, 对于阻断MS自然病程的进展有着十分关键的作用。缺血性脑血管病(ischemic cerebrovascular disease, ICVD)是指局部脑组织由于血液供应缺乏而发生的坏死, 其发病类型主要包括动脉硬化性脑梗死和脑栓塞, 其发病率占脑血管病的80%<sup>[3,4]</sup>。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是ICVD病因及发病机制中最不容忽视的, 此病理状态的形成影响着动脉血管的生理病理变化, 促进或诱导血流动力学和/或血液流变学发生病理变化。其中颈动脉作为脑供血的主要通路, 其粥样硬化或斑块的形成与脑血管病变的发生密切相关<sup>[5]</sup>。MS是ICVD的上游疾病, ICVD等脑血管疾病是AS的下游事件; 中医对于MS、AS病因病机的研究发现: 两者都有共同的病机-痰浊、瘀血。近年来, 对MS、ICVD从中西医角度出发进行研究的越来越多。本文就MS、ICVD的中西医发病机制、防治策略进行简要综述, 旨在引起读者对相关领域的研究兴趣。

## 1 MS现状

**1.1 MS定义及流行病学** MS是多种代谢危险因素在个体内的集结状态<sup>[1]</sup>, 是以中心性肥胖、糖尿病或糖调节受损、高血压、血脂异常为主要内涵, 以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为共同病理生理基础, 以多种代谢性疾病合并出现为临床特点的一组严重影响人类健康的临床症候群<sup>[6,7]</sup>。1988年Reaven教授<sup>[8]</sup>发现多种疾病状态(高血糖、高血压、高血脂等)常常同时汇集于同一患者之身, 于是提出了“X-综合征”的概念。随着对本病研究的深入, 鉴于其与全身代谢的密切联系, 1999年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)首次对其进行工作定义—将其正式命名为“代谢综合征”<sup>[9]</sup>。2005年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)首次颁布MS全球统一定义及诊断标准<sup>[10]</sup>。从发现该病至今, 虽仅有30年时间, 但随着经济发展和生活方式的改变, MS的患病率逐渐增高: 世界1/4人口患有MS, 美国1/3成人患有MS<sup>[2,11,12]</sup>, 我国35岁以上成年人群MS患病率为9.0%-18.7%<sup>[13,14]</sup>, 50岁以



上人群的发病率随年龄增加而上升<sup>[15]</sup>, 我国老年MS患病率占老年人群的1/4, 并且地区差异显著<sup>[16]</sup>。

**1.2 MS诊断标准** WHO在MS的定义中首次提出量化标准: (1)必备条件: 空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)、糖耐量减低或糖尿病(diabetes mellitus, DM)和/或IR; (2)兼证: 肥胖、高血压、高甘油三酯(triglyceride, TG)和低高密度脂蛋白胆固醇、微量白蛋白尿, 具有4项中的2项以上<sup>[9]</sup>。该标准中因为需要采用高胰岛素正葡萄糖钳夹试验诊断IR, 故在临床推广应用时受到局限。为在临床中更好的普查、筛选病例, 更好地预防心脑血管疾病, 2001年美国《国家胆固醇教育计划成人治疗指南III(NCEP ATP III)》<sup>[17]</sup>提出了较为简单的诊断标准, 即: 中心性肥胖、高TG、低高密度脂蛋白胆固醇、高血压和高血糖(IFG或DM), 5项中至少达到3项即可诊断。2005年IDF提出的诊断标准: 中心性肥胖作为诊断的必要条件, 同时存在2项以上“NCEP ATP III”列出的危险因素; 此标准的创新点: 首次纳入腰围(waist circumference, WC)(因其测量简单, 更易于临床操作)这一指标诊断中心性肥胖, 并根据国家、地区、种族、民族的不同提出相应的参考值<sup>[10]</sup>。2007年我国血脂防治指南联合委员会制定了《中国血脂防治指南》, 提出了适合中国人群的MS诊断标准<sup>[18]</sup>: (1)腹部肥胖: 男性WC>90 cm, 女性WC>85 cm; (2)TG≥1.7 mmol/L; (3)高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-c)<1.04 mmol/L; (4)血压≥130/85 mmHg; (5)空腹血糖≥6.1 mmol/L或糖负荷后2 h血糖≥7.8 mmol/L或有糖尿病史。具备以上3项或3项以上者可诊断为MS。此诊断是在2004年中华医学会糖尿病分会(Chinese Diabetes Society, CDS)提出的诊断标准的基础上做出的修订。2013年《中国2型糖尿病防治指南》修订的MS诊断标准(CDS): (1)中心性肥胖(中国人): 男性WC≥90 cm, 女性WC≥85 cm; (2)高血糖: 空腹血糖≥6.1 mmol/L或糖负荷后2 h血糖≥7.8 mmol/L和/或已确诊为糖尿病并治疗者; (3)高血压: 血压≥130/85 mmHg和/或已确认为高血压并治疗者; (4)空腹TG≥1.70 mmol/L; (5)空腹HDL-c<1.04 mmol/L。以上具备3项或更多项即可诊断<sup>[19]</sup>。

目前, 医学界对于MS的诊断尚无统一标

准, 但随着对MS临床研究的不断深入; 通过对MS不同诊断标准的比较, 对MS的认识越来越明确、具体, 比如: (1)将肥胖作为IR的外在标识、突出了中心性肥胖(WC)在识别MS中的作用; (2)由强调糖代谢异常为必备条件, 转为逐步突出脂质代谢异常在MS发生中的地位(比如: 将高TG血症和低HDL-c血症由一项指标拆分为两项指标); (3)调低了血压、血糖和脂质异常的切点, 使高危人群能更早地获得警示和干预<sup>[20]</sup>。

## 2 MS发病机制

**2.1 MS西医病因及发病机制** 目前对于MS的确切病因及发病机制尚未完全阐明, 通过对国内外相关研究的总结, (1)病因包括: a肥胖: 是MS的一个重要特征, 是MS发病的始动因子<sup>[21]</sup>, 尤其是中心性(腹型)肥胖。随肥胖发生发展的是脂质在肝脏、肌肉等身体各脏腑组织的逐步沉积; 而脂肪组织作为身体的一种内分泌器官, 伴随其逐步增多, 一些活性信号分子(前炎性分子)如瘦素、抵抗素、游离脂肪酸以及脂肪组织的活性巨噬细胞等大量分泌; 这些信号分子的改变引起机体出现IR、高血压等病理变化<sup>[22]</sup>; 相关研究<sup>[23]</sup>显示: IR的出现影响肝内脂肪酸代谢, 进而造成机体脂质代谢障碍, 加重或肥胖发生; 从而出现恶性循环: 肥胖-脂肪沉积-前炎性分子增多-IR-肥胖; b遗传(基因多态性): 随着MS研究的深入, 国内外许多专家发现: 相关基因及其基因的多态性与MS的发病有关。脂肪酸结合蛋白2(fatty acid binding protein 2, FABP-2)基因位点的多态性影响着体内游离脂肪酸的代谢<sup>[24,25]</sup>。视黄醇结合蛋白4作为一种新发现的脂肪因子, 其基因表达的激活不仅参与IR的发生, 影响血糖、血脂代谢, 血压调控<sup>[26]</sup>; 而且近来研究<sup>[27]</sup>显示其可能是一种用来判断MS严重程度的生物指标。激素敏感脂肪酶<sup>[28-30]</sup>、血管生成素样蛋白<sup>[31,32]</sup>、固醇调节元件结合蛋白<sup>[33]</sup>等基因的多态性影响或导致脂质、胆固醇代谢障碍; 胰岛素受体底物-1基因的激活<sup>[34,35]</sup>、叉头框C2基因的抑制<sup>[36]</sup>阻碍胰岛素信号转导, 诱发或加重IR; c精神因素: 诸多研究<sup>[37-39]</sup>提示工作压力过大, 长期精神紧张均可导致或促发MS; (2)发病机制: a IR: 自Stern<sup>[40]</sup>提出“共同土壤学说”至今, 已得到大多数学者的认可, 传统上认为环境与遗传因素

## ■ 相关报道

万钢等研究发现AS是大多数MS患者早期脑血管病的基本病变特征, 且在粥样硬化出现前颈动脉已发生血管重构及生物力学的改变。

### ■ 创新盘点

本文阐述了MS、ICVD的中西医发病机制、中西医结合防治, 以及MS与ICVD间的关系。

所致的IR是MS的中心环节, 而与之密切相关的氧化应激和炎症状态是多种代谢异常的共同病理生理基础<sup>[41,42]</sup>; b同时MS的发病机制离不开交感神经过度兴奋、促凝血状态、慢性炎症反应的交互作用<sup>[43,44]</sup>; c其他因素: 如随年龄增大胰岛素敏感性降低、糖耐量受损、体脂增加、体力活动减少, 女性雌激素缺乏(绝经期)及雄激素增多、糖皮质激素增多均可导致脂肪的异常分布, 引起MS<sup>[45]</sup>。

**2.2 MS中医病因病机** 中医学无“代谢综合征”一词, 且对其尚无全面、系统的认识, 根据其临床表现特点可将其归于“消渴”、“臌痞”、“胸痹”、“眩晕”、“头痛”、“湿阻”、“肥满”等病证范畴。其患者应与《灵枢·卫气失常》篇中所指的“膏人”、“肥满”相对应, 具有“多气而皮纵缓, 纵腹垂腴”等特点, 即形体丰腴, 肚腹硕大, 腹部皮肤松弛下垂等<sup>[46]</sup>, 与现代所说的腹型肥胖相吻合<sup>[47]</sup>, 而MS其他组分异常的临床表现与《医学正传》中的“津液稠黏, 血为之浊”的观点相类似。近10年的临床流行病学调查与研究显示: MS的中医学病因可概括为过食肥甘, 情志失调, 生活过逸, 年老体衰, 先天禀赋不足<sup>[48]</sup>; 中医病机为脾虚失运, 痰湿内蕴; 气机不畅, 瘀血内停; 脏腑失调, 郁积化热<sup>[48-50]</sup>。MS是全身性、多系统的疾病, 涉及脏腑、气血、津液、阴阳, 产生热、湿、痰、瘀等多种病理产物<sup>[51-53]</sup>, 病位主要在脾、肝、肾三脏<sup>[52-55]</sup>。脾主运化, 肝主疏泄, 肾主水、藏先天之精, 在人体物质代谢过程中起着极其重要的作用。饮食不节、久卧少动、忧思劳倦等与禀赋体质因素共同作用, 可导致脾、肝、肾三脏功能失常。脾失健运、肝失疏泄、肾精不足失于蒸化, 可引起机体气血津液输布、运化失常, 以致气滞、痰阻、血瘀而发为本病。痰湿及瘀血既是病理产物, 又能成为致病因素, 进一步影响气血津液的正常运行, 痰湿瘀血阻于脏腑经络, 脏腑气血阴阳虚损, 终致虚实夹杂的MS。MS的病机中以痰浊阻遏、痰瘀互结、阴虚热盛和气阴两虚最为多见, 其中痰浊和瘀血可能通过影响血清脂肪因子的分泌和代谢促进MS发生、发展。痰浊可能是MS发生、发展的关键病理环节, 其引起的高瘦素血症使“脂肪—胰岛内分泌轴”紊乱和胰岛素抵抗在MS糖脂代谢紊乱

中可能发挥着重要作用<sup>[56]</sup>。

### 3 MS中西医结合防治

目前对于MS的防治中医始终根据“整体思想”, 在“辨证论治”理论的指导下, 针对MS所出现的不同证型, 或祛湿化痰, 或祛痰活血, 或滋阴清热, 或益气养阴等; 当MS无症状时采用体质辨证, 当症状出现则辨体-辨证-辨病相结合, 因人施方、对症用药以“治未病”或“既病防变”<sup>[57,58]</sup>, 另根据MS病因病机提出“同病类证”和“同病类治”理论, 以“益气散聚”为基本治法, 或清热、或祛湿、或活血<sup>[59]</sup>。

西医对于MS的干预早已不是单一对症的药物治疗模式, 研究显示单纯性药物治疗不仅各MS指标达标率低于生活方式干预+药物治疗, 且体质量、WC较治疗前增加<sup>[60]</sup>; 目前都提倡饮食、运动、药物等综合治疗, 随访和健康宣教(从生活方式到心理教育, 从个人到社区)为一体, 有效抑制IR, 从而达到减轻体质量、降低体质量指数、腰臀比, 调节血脂, 降低血压和血糖, 最终达到减轻动脉AS, 预防ICVD发生的目的<sup>[61-63]</sup>。

### 4 ICVD现状

在我国, 脑血管病属于慢性非传染性疾病范畴, 截止2012年我国确诊的慢性病患者有2.6亿, 慢性病导致的死亡占总死亡人数的85%<sup>[64]</sup>, 来自我国第3次死因抽样调查报告的数据显示, 脑血管疾病以22.45%的死亡率位列第1位, 我国每年近300万人死于脑血管病, 比欧美国家高出4-5倍, 在亚洲, 已远远高于印度、泰国, 是日本的3.5倍<sup>[65]</sup>; 发病人数每年以较高速率增加, 复发率居高不下, 故其呈现出“五高”特点: 发病率高、致残率高、复发率高、死亡率高、医疗费用高<sup>[66]</sup>。脑血管病包括无症状型、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、脑卒中、血管性痴呆和高血压脑病, 其中发病率最高的一大类-ICVD-神经科的常见病<sup>[3]</sup>。ICVD是指局部脑组织由于血液供应缺乏而发生的坏死。其发病率约占整个脑血管病的80%, 到2012年我国的发病总人数已达800-1000万, 并呈现出年轻化趋势<sup>[67]</sup>; ICVD是引起老年人群痴呆的第二大原因, 也是老年癫痫和卒中后抑郁最常见的原因。其发病类型主

要包括动脉硬化性脑梗死和脑栓塞<sup>[4]</sup>。

## 5 ICVD发病机制

5.1 ICVD西医病因及发病机制 目前ICVD的病因包括: 血管硬化(如动脉硬化等)、动脉栓塞、血管炎症(如动脉炎)、心脏病(如心脏瓣膜病、房颤、心肌梗塞)、血液病和血液流变学异常(如血液凝固状态改变、血黏度异常等)、代谢病(如糖尿病、高脂血症等)等。其发病机制包括(1)血管因素如动脉闭塞使血管狭窄、闭塞导致血流中断, 使神经元的代谢需求与局部血循环所能提供的氧及其他营养物质(主要是葡萄糖)之间骤然供不应求。动脉闭塞的病理基础可能是较大动脉的粥样硬化和血栓形成, 来自心脏或大血管栓子的栓塞; 或是小动脉(直径为2-100  $\mu\text{m}$ )的退行变性(如由高血压、糖尿病、脉管炎等引起); (2)血流动力学(高血压或低血压)和血液流变学(如血细胞比容异常、血黏度异常或凝血功能异常等)常成为ICVD发病的激发机制<sup>[68]</sup>。在ICVD的诸多病因中, 最不容忽视的就是AS, 此病理状态的形成影响着动脉血管的生理病理变化, 促进或诱导血流动力学和/或血液流变学发生病理变化。其中颈动脉作为脑供血的主要通路, 其粥样硬化或斑块的形成与脑血管病变的发生密切相关<sup>[5]</sup>。

国内外研究显示, ICVD的危险因素众多, 为了便于临床筛查及操作方便, 我国脑卒中筛查与防治工程委员会归纳、总结了以下8项危险因素<sup>[69]</sup>: (1)高血压病史( $\geq 140/90$  mmHg)或正在服用降压药; (2)房颤和/或心脏瓣膜病等心脏病; (3)吸烟; (4)血脂异常; (5)糖尿病; (6)很少进行体育活动; (7)明显超重或肥胖(体质量指数 $\geq 26$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ); (8)有脑卒中家族史。

5.2 ICVD中医病因病机 中医学无“缺血性脑血管病”、“缺血性脑卒中”等病名, 根据患者症状、体征, 将其归属于“中风”、“偏枯”等范畴。中医很早就对中风有了较为系统的认识, 中医认为其病因病机是: 在内伤积损的基础上, 复因劳逸失度、情志不遂、饮酒饱食或外邪侵袭等触发, 从而引起脏腑阴阳失调, 血随气逆, 肝阳暴亢, 内风旋动, 夹痰夹火, 横窜经脉, 蒙蔽神窍, 出现猝然昏仆、半身不遂、言语不利等症状<sup>[70]</sup>。现代研究<sup>[71]</sup>认为, “外风致中学说”是中风病因病机的重要内容, 临床中采用祛风通络法作为中风的基本治

法之一; “痰瘀互阻学说”认为痰瘀互阻或痰瘀痹阻乃中风起病及恢复期的主要病机, 痰瘀互生, 相互胶结, 阻气遏血, 故出现中风之临床表现<sup>[72]</sup>; “毒损脑络”学说认为由于毒邪损伤脑络, 络脉拘挛瘀闭, 气血渗灌失常, 致脑神失养, 神机失守, 形成神昏闭厥、半身不遂等病理状态<sup>[73]</sup>; 结合《内经》相关理论, 创立“邪气恶血住留”学说, 认为这是中风病痉挛性瘫痪的关键病因病机<sup>[74]</sup>。关于中风病因病机理论的认识经历了漫长的阶段, 在传统理论的指导下, 新的理论观点不断提出, 使其病因病机不断得到完善。

## 6 ICVD中西医结合防治

从古至今, 中医治疗中风已有数千年临床经验, 疗效确切。但是中医治疗缺血性中风的临床辨证分型目前尚无统一、规范的证型体系; 2008年发布的《中医内科常见病诊疗指南》中与ICVD有关的包括中风病、TIA、脑梗死。对于中风病的治疗, 指南指出要分期辨证论治: (1)中风病急性期以风、火、痰、瘀为主, 恢复期及后遗症期以气虚、阴虚或兼有痰、瘀。故中经络时或息风化痰、活血通络, 或平肝息风、清热泻火, 或化痰通腑、中脏腑痰则清热化痰、醒神开窍, 或温阳化痰、醒神开窍, 或扶助正气, 回阳固脱; 中风病证候演化迅速, 需注意其证候动态时空性的特征, 根据病情进展的不同时间、证候要素及其组合特征, 辨证施方用药; (2)恢复或后遗症期则根据辨证论治施以不同治法, 并应配合针灸治疗, 注重康复训练; 同时指南强调对中风病要做到“未病先防”和“既病防变”<sup>[75,76]</sup>。

根据各国防治ICVD的经验, 针对ICVD的危险因素, 采取有效的一、二、三级预防措施, 可以避免大多数ICVD的发生, 控制已患病者的病情, 降低其发病率、致残率和死亡率。ICVD发生前通过对高危人群的健康宣教、生活方式干预, 使其早期改善不健康生活方式, 及早控制危险因素, 使其发病率降低(即一级预防); ICVD发生时, 采用特异性治疗: 即使用溶栓、抗血小板、抗凝、降纤、扩容及神经保护等多种药物或血管内支架以使脑部血管尽可能再通, 同时不能忽视对血压、血糖及血脂的控制, 使其复发率降低(即二级预防); ICVD发生后, 应注重对病患的康复护理, 使其

### 应用要点

本文采用中西医结合模式, 即: 饮食+运动+药物+健康宣教, 辨体-辨证-辨病相结合, 防治MS各组分疾病, 降低或消除ICVD的危险因素具有潜在的应用前景。



**■名词解释**

代谢综合征(MS): 以中心性肥胖、糖尿病或糖调节受损、高血压、血脂异常为主要内涵, 以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为共同病理生理基础, 以多种代谢性疾病合并出现为临床特点的一组严重影响人类健康的临床症候群; 胰岛素抵抗(IR): 指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症, 以维持血糖的稳定。胰岛素抵抗易导致MS和2型糖尿病; 缺血性脑血管病(ICVD): 指局部脑组织由于血液供应缺乏而发生的坏死。其发病类型主要包括动脉硬化性脑梗死和脑栓塞。

致残率、致死率降低, 改善患者生活质量(即三级预防)<sup>[69,76]</sup>。

**7 MS与ICVD**

MS所致的ICVD等脑血管疾病大多数归结于动脉硬化或粥样斑块形成<sup>[77-79]</sup>。AS是脑血管疾病的发病基础<sup>[80,81]</sup>。MS是ICVD的上游疾病, ICVD等脑血管疾病是AS的下游事件<sup>[82]</sup>。研究<sup>[83]</sup>显示AS是大多数MS患者早期脑血管病的基本病变特征, 且在粥样硬化出现前颈动脉已发生血管重构及生物力学的改变<sup>[82]</sup>。国内外研究<sup>[63,84,85]</sup>表明MS的多种代谢危险因素通过慢性炎症、氧化应激、血液流变学改变或血管内生物力学改变等不同的作用机制导致血管内皮损伤、管腔狭窄、血流减少、血液高凝状态, 促使血栓形成, 发生心脑血管事件。以往的研究中都强调MS某一组分对血管病变的影响, 而实际血管病变的发生是多种危险因素综合作用的结果, 独立的危险因素间具有危险叠加效应和协同作用, 随着危险因素的增加血管病变逐渐加重和发展<sup>[86]</sup>。从ICVD8项危险因素中我们可以发现, 有4项危险因素属于MS的组分疾病, 所以防治MS就是对ICVD危险的干预, 符合国家提出的: 脑卒中筛查与防治要“关口前移, 重心下沉”的指导方针; 从中医角度则更好的体现了中医“治未病”、“既病防变”的思想。

**8 结论**

MS是以IR为主要发病机制而导致的各种机体功能障碍; 其本质乃剩余能量贮留引起的内脏脂肪过度蓄积<sup>[87]</sup>。随着对MS研究的不断深入, 越来越多的组分疾病被纳入这一综合征, 虽然MS各组分及其内在的作用机制不同, 但当他们共同处于代谢异常的病理变化中时, 相互之间在导致AS方面又起协同作用, 最终造成血管内皮损伤、管腔狭窄、血流减少、血液高凝状态, 促使血栓形成<sup>[88]</sup>, 发生ICVD。所以重视MS, 减轻血管硬化程度, 减少血管内斑块形成, 才能够有效预防ICVD的发生。

对于MS进行饮食+运动+药物+健康宣教于一体的综合干预, 及中医辨体-辨证-辨病相结合, 共同作用, 使MS各组分相关指标均降至正常范围, 使其血脂、血糖、血压达标, 降低或消除ICVD的危险因素。但一些针对于MS

各组分疾病的药物的不良反应是不容忽视的: 如他汀类降脂药的肝毒性限制了其长期应用; 胰岛素增敏剂被推荐用于伴有IR的MS治疗, 但不能有效降低体质量的劣势, 以及近来被报道的膀胱病变将大大限制其在MS治疗中的应用。中医药治疗MS已被越来越多的患者所接受, 成为MS治疗的重要选择<sup>[63]</sup>。从MS及ICVD中医病因病机中可发现二者有相互重叠的内容-痰浊、瘀血, 根据“异病同治”的理论, 可用相同治法进行干预。基于MS与ICVD的关系, 采用中西医结合模式, 运用中医“整体观念”“治未病”的思想, 可能是防治MS, 有效预防或治疗ICVD的未来研究方向。

**9 参考文献**

- 1 陆再英, 钟南山, 谢毅, 胡品津. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 811-813
- 2 Rodriguez-Colon SM, Mo J, Duan Y, Liu J, Caulfield JE, Jin X, Liao D. Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke* 2009; 40: 200-205 [PMID: 18927451 DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.523035]
- 3 吕传真, 周良辅. 实用神经病学. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 797-798
- 4 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 2721-2722
- 5 黎红华, 周佩, 杨梅, 杨柳. 代谢综合征对脑梗死患者颈动脉粥样硬化的影响. *临床神经病学杂志* 2012; 25: 378-380
- 6 Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 560-577 [PMID: 19841245 DOI: 10.1177/0884533609342436]
- 7 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版). *中国糖尿病杂志* 2012; 20: S1-S37
- 8 Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* 1997; 13: 65, discussion 64, 66 [PMID: 9058458]
- 9 WHO Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a World Health Organisation Collaborations. *Diabet Med* 1999; 15: 539-553
- 10 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062 [PMID: 16182882 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8]
- 11 Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351-375 [PMID: 15158523 DOI: 10.1016/j.ecl.2004.03.005]
- 12 Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 333-350 [PMID: 15158522 DOI: 10.1016/j.ecl.2004.03.004]
- 13 李岩, 赵冬, 王薇, 王文化, 孙佳艺, 秦兰萍, 贾妍娜, 吴兆苏. 中国11省市35-64岁人群应用不同代谢筛

- 合征诊断标准的比较. 中华流行病学杂志 2007; 28: 83-87
- 14 王增武, 王馨, 李贤, 陈祚, 赵连成, 李莹, 武阳丰. 中国35-59岁人群代谢综合征患病率及其变化. 中华流行病学杂志 2009; 30: 596-600
- 15 Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends* 2010; 4: 204-212 [PMID: 21068471]
- 16 李瑞莉, 吕敏, 肖峰, 王利红, 崔明明, 政晓果, 杨慧敏, 陈博文. 中国5城市社区老年人代谢综合征患病率调查. 现代预防医学 2013; 40: 460-462, 469
- 17 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421 [PMID: 12485966]
- 18 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志 2007; 35: 390-419
- 19 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2013年版). 中国糖尿病杂志 2014; 22: 2-42
- 20 汪天湛, 傅晓东. 代谢综合征的中西医结合诊治策略. 上海医药 2011; 32: 374-378
- 21 姚春莉, 刘媛. 代谢综合征病因及发病机制研究进展. 实用医学杂志 2008; 24: 3453-3454
- 22 Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Review series Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-1801 [PMID:16823477 DOI: 10.1172/JCI29069]
- 23 Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 2005; 45: 828-833 [PMID: 15824195 DOI: 10.1161/01.HYP.0000163475.04421.e4]
- 24 Bu L, Salto LM, De Leon KJ, De Leon M. Polymorphisms in fatty acid binding protein 5 show association with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92: 82-91 [PMID: 21288588 DOI: 10.1016/j.diabres.2011.01.005]
- 25 Mansego ML, Martínez F, Martínez-Larrad MT, Zabena C, Rojo G, Morcillo S, Soriguer F, Martín-Escudero JC, Serrano-Ríos M, Redon J, Chaves FJ. Common variants of the liver fatty acid binding protein gene influence the risk of type 2 diabetes and insulin resistance in Spanish population. *PLoS One* 2012; 7: e31853 [PMID: 22396741 DOI: 10.1371/journal.pone.0031853]
- 26 Rhie YJ, Choi BM, Eun SH, Son CS, Park SH, Lee KH. Association of serum retinol binding protein 4 with adiposity and pubertal development in Korean children and adolescents. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 797-802 [PMID: 21655067 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.6.797]
- 27 Yang Q, Eskurza I, Kiernan UA, Phillips DA, Blüher M, Graham TE, Kahn BB. Quantitative measurement of full-length and C-terminal proteolyzed RBP4 in serum of normal and insulin-resistant humans using a novel mass spectrometry immunoassay. *Endocrinology* 2012; 153: 1519-1527 [PMID: 22253430 DOI: 10.1210/en.2011-1750]
- 28 Sekiya M, Osuga J, Yahagi N, Okazaki H, Tamura Y, Igarashi M, Takase S, Harada K, Okazaki S, Iizuka Y, Ohashi K, Yagyu H, Okazaki M, Gotoda T, Nagai R, Kadowaki T, Shimano H, Yamada N, Ishibashi S. Hormone-sensitive lipase is involved in hepatic cholesteryl ester hydrolysis. *J Lipid Res* 2008; 49: 1829-1838 [PMID: 18480494 DOI: 10.1194/jlr.M800198-JLR200]
- 29 刘环宇, 刘博洋, 宁乐平. HSL基因启动子-60C>G多态性与2型糖尿病高脂血症相关性研究. 国际检验医学杂志 2011; 32: 1558-1560
- 30 路健, 葛斌, 李学英, 高琳, 张海榆. 遵义地区汉族人群hs1外显子4单链构象多态性与2型糖尿病的相关性. 中国糖尿病杂志 2010; 50: 665-667
- 31 Pisciotto L, Favari E, Magnolo L, Simonelli S, Adorni MP, Sallo R, Fancello T, Zavaroni I, Ardigo D, Bernini F, Calabresi L, Franceschini G, Tarugi P, Calandra S, Bertolini S. Characterization of three kindreds with familial combined hypolipidemia caused by loss-of-function mutations of ANGPTL3. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 42-50 [PMID: 22062970 DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960674]
- 32 Kadomatsu T, Tabata M, Oike Y. Angiopietin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases. *FEBS J* 2011; 278: 559-564 [PMID: 21182596 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07979.x]
- 33 Ponugoti B, Kim DH, Xiao Z, Smith Z, Miao J, Zang M, Wu SY, Chiang CM, Veenstra TD, Kemper JK. SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *J Biol Chem* 2010; 285: 33959-33970 [PMID: 20817729 DOI: 10.1074/jbc.M110.122978]
- 34 牛燕媚, 刘彦辉, 李慧阁, 苏照鹏, 傅力. 胰岛素受体底物蛋白1及其丝氨酸磷酸化活性在胰岛素抵抗发生中的作用. 中国糖尿病杂志 2012; 20: 136-141
- 35 Gerrits AJ, Gitz E, Koekman CA, Visseren FL, van Haeften TW, Akkerman JW. Induction of insulin resistance by the adipokines resistin, leptin, plasminogen activator inhibitor-1 and retinol binding protein 4 in human megakaryocytes. *Haematologica* 2012; 97: 1149-1157 [PMID: 22491740 DOI: 10.3324/haematol.2011.054916]
- 36 Lidell ME, Seifert EL, Westergren R, Heglind M, Gowing A, Sukonina V, Arani Z, Ikonen P, Wallin S, Westberg F, Fernandez-Rodriguez J, Laakso M, Nilsson T, Peng XR, Harper ME, Enerbäck S. The adipocyte-expressed forkhead transcription factor Foxc2 regulates metabolism through altered mitochondrial function. *Diabetes* 2011; 60: 427-435 [PMID: 21270254 DOI: 10.2337/db10-0409]
- 37 Garcez A, Weiderpass E, Canuto R, Lecke SB, Spritzer PM, Pattussi MP, Olinto MTA. Salivary Cortisol, Perceived Stress, and Metabolic Syndrome: A Matched Case-Control Study in Female Shift Workers. *Horm Metab Res* 2017; 49: 510-519 [PMID: 28561183 DOI: 10.1055/s-0043-101822]
- 38 Cho KI, Kim BH, Je HG, Jang JS, Park YH. Gender-Specific Associations between Socioeconomic Status and Psychological Factors and Metabolic Syndrome in the Korean Population: Findings from the 2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 3973197 [PMID: 28050556 DOI: 10.1155/2016/3973197]

# 同行评价

本文从中西医结合防治MS, 进而预防ICVD的角度对目前相关研究进行了述评, 对相关疾病的基础研究和临床防治具有一定的指导意义, 因此具有很好的科学价值。

- 39 Sohl SJ, Wallston KA, Watkins K, Birdee GS. Yoga for Risk Reduction of Metabolic Syndrome: Patient-Reported Outcomes from a Randomized Controlled Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 3094589 [PMID: 27847524 DOI: 10.1155/2016/3094589]
- 40 Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369-374 [PMID: 7698502 DOI: 10.2337/diab.44.4.369]
- 41 Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-1454 [PMID: 15781756 DOI: 10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D]
- 42 Staels B. PPAR agonists and the metabolic syndrome. *Therapie* 2007; 62: 319-326 [PMID: 17983557 DOI: 10.2515/therapie.2007051]
- 43 Rask-Madsen C, Domínguez H, Ihlemann N, Hermann T, Køber L, Torp-Pedersen C. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 2003; 108: 1815-1821 [PMID: 14530204 DOI: 10.1161/01.CIR.0000091406.72832.11]
- 44 吴铁良. 代谢综合征诊治进展. 现代预防医学 2011; 37: 3200-3201
- 45 陈妍妍, 范冠杰. 代谢综合征研究评述. 中医学报 2011; 26: 566-569
- 46 刘喜明. 中医研究代谢综合征存在的几个关键科学问题与阐释. 世界中西医结合杂志 2010; 5: 369-371
- 47 金磊, 刘喜明. 代谢综合征中医证候研究思路与方法. 陕西中医 2013; 34: 575-576
- 48 冀天威, 石岩. 近十年中医药诊治代谢综合征研究概况. 辽宁中医药大学学报 2011; 13: 46-49
- 49 彭锦. 代谢综合征中医病因病机探析. 第二届国际中医心病学术研讨会论文集, 2005: 257-260
- 50 刘志龙, 李锡杰. 浅谈代谢综合征的辨证论治. 新中医 2007; 39: 88-89
- 51 黄耀先. 从痰湿瘀论治代谢综合征40例. 新中医 2007; 39: 68
- 52 王宝, 李怡, 李晔. 代谢综合征中医证候研究阐微. 中华中医药杂志 2013; 28: 832-834
- 53 林士毅, 李赛美, 方剑锋. 代谢综合征病因病机探讨. 新中医 2010; 42: 1-3
- 54 张晓燕, 宋鲁成. 试论肝脾与代谢综合征的关系. 山东中医药大学学报 2005; 29: 20
- 55 李锡杰, 刘志龙. 从脾论治代谢综合征. 中医药导报 2006; 12: 9-10
- 56 肖铁刚, 何道同, 邢练军, 陈珺明, 季光, 王兵. 代谢综合征中医证候糖脂代谢及瘦素表达规律研究. 中华中医药学刊 2015; 33: 202-205
- 57 虞晓含, 朱燕波, 王琦, 史会梅, 张笑梅, 姜博. 代谢综合征与中医体质类型及相关危险因素关系的Logistic回归分析. 中华中医药杂志 2015; 30: 3536-3539
- 58 罗辉, 王琦. 中医体质类型与代谢综合征相关性研究的系统评价和Meta分析. 北京中医药大学学报 2016; 39: 325-334
- 59 何燕铭, 徐艳秋, 王文健. 王文健教授“同病类证”理论及其在代谢综合征中西医结合治疗中的应用. 新中医 2013; 45: 185-187
- 60 钟勇, 史兆荣, 游云鹏, 王颖, 许卫君, 嵇君君. 部队在职干部代谢综合征药物治疗后生活方式干预的疗效观察. 医学研究生学报 2010; 23: 625-627
- 61 杨祺. 代谢综合征的健康干预模式浅析. 社区卫生保健 2011; 10: 405-407
- 62 费大东, 郝清顺, 杨传梅, 周晶. “生命网模式”干预代谢综合征患者心血管风险的研究. 中国社区医师•医学专业 2012; 29: 149-150
- 63 肖铁刚, 何道同, 陈珺明, 黄侃, 李娜, 陈放, 王兵. 重视代谢综合征有效预防脑卒中. 中西医结合心脑血管病杂志 2014; 12: 1007-1009
- 64 中华人民共和国国务院办公厅. 《中国的医疗卫生事业》白皮书, 2012: 14-15
- 65 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 12-14
- 66 Wang Y, Zhao X, Liu L, Soo YO, Pu Y, Pan Y, Wang Y, Zou X, Leung TW, Cai Y, Bai Q, Wu Y, Wang C, Pan X, Luo B, Wong KS; CICAS Study Group. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke* 2014; 45: 663-669 [PMID: 24481975 DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003508]
- 67 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国缺血性脑卒中血管内治疗指导规范, 2015: 3-4
- 68 吕传真, 周良辅. 实用神经病学. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 794-797
- 69 国家卫生计生委脑卒中筛查与防治工程委员会. 脑卒中筛查与防治技术规范. 中国医学前沿杂志(电子版) 2013; 5: 44-50
- 70 周仲瑛. 中医内科学. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 304-305
- 71 王康锋, 张洪斌. 中风病外风说探讨. 山东中医药大学学报 2005; 29: 102-104
- 72 郝学敏. 健脾化痰活血祛瘀法治疗痰瘀互阻型缺血性中风60例的临床观察. 井冈山学院学报 2005; 26: 118
- 73 李澎涛, 王永炎, 黄启福. “毒损脑络”病机假说的形成及其理论与实践意义. 北京中医药大学学报 2001; 24: 1
- 74 奚马利, 杨路, 詹珠莲, 胡晓英, 许秀洪, 周国平. “邪气恶血住留”是中风病痉挛性瘫痪关键病因病机的探讨. 中国中医急症 2016; 25: 80-83
- 75 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南•中医病证部分. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 56-62
- 76 陈怀珍. 《急性缺血性脑血管病中西医结合诊疗指南》解读. 中医药临床杂志 2013; 25: 949-954
- 77 王东生, 袁肇凯, 陈方平. 动脉粥样硬化“痰瘀”病理的理论探讨. 湖南中医学院学报 2004; 24: 27-29
- 78 曾垂义, 朱明军, 王振涛. 动脉粥样硬化病因病机浅议. 辽宁中医药大学学报 2006; 8: 24-25
- 79 丁元庆, 屈静, 杨军. 从火热论颈动脉粥样硬化的病机与治疗. 山东中医杂志 2007; 26: 147-149
- 80 黄侃, 霍清萍, 王宇新, 彭文波, 梁芳. 稳消方对颈动脉粥样硬化斑块及血脂的干预研究. 中国中医急症 2015; 24: 598-601
- 81 黄侃, 霍清萍, 王宇新, 彭文波, 梁芳. 稳消方干预颈动脉粥样硬化斑块临床研究. 中国中医药信息杂志 2013; 20: 15-18
- 82 Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-1132 [PMID: 20863953 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.034]
- 83 万钢, 黄慧, 吕泽平, 胡才友, 刘红, 邓宏明, 李必迅, 王滨有, 唐雷, 孙亮, 史晓红, 杨泽. 代谢综合征影响心脑血管疾病风险的随访研究—社区人群心脑血管事件前瞻性研究系列之七. 中国老年保健医学杂志 2009; 7: 29-32



- 84 Jander S, Sitzer M, Wendt A, Schroeter M, Buchkremer M, Siebler M, Müller W, Sandmann W, Stoll G. Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis: association with plaque destabilization. *Stroke* 2001; 32: 850-854 [PMID: 11283381 DOI: 10.1161/01.STR.32.4.850]
- 85 Charo IF, Taub R. Anti-inflammatory therapeutics for the treatment of atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 365-376 [PMID: 21532566 DOI: 10.1038/nrd3444]
- 86 解园星, 王洪云, 王志蕴, 申洪明, 刘莹, 席振创. MTT评价代谢综合征患者颈动脉粥样斑块生物力学特性的研究. *中国动脉硬化杂志* 2013; 21: 320-324
- 87 黎佳思, 丁素菊. 代谢综合征是脑卒中的危险因素. *神经疾病与精神卫生* 2007; 7: 11-12
- 88 赵建国, 张向宇, 牛博真, 童伯瑛, 董晓燕, 王珊珊. 500例脑卒中患者代谢综合征各组分的分布调查研究. *中国综合临床* 2011; 27: 32-34

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

## 幽门螺杆菌根除治疗: 观念更新与争论焦点

楚艳, 陈凤媛

### ■背景资料

对幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 的研究已进行了20多年, 相关指南/共识也不断出台, 但*H. pylori*感染率仍较高, 且耐药率逐年上升, 医学界在根除*H. pylori*方面也产生了许多争论。本文将围绕*H. pylori*根除治疗观念的更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

楚艳, 陈凤媛, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科 上海市 200240

陈凤媛, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

基金项目: 上海市闵行区自然科学基金资助项目, No. 2014MHZ020.

作者贡献分布: 本课题由陈凤媛设计; 由楚艳收集与分析资料; 楚艳完成论文写作; 陈凤媛负责审校。

通讯作者: 陈凤媛, 主任医师, 200240, 上海市闵行区鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科。  
cfy429@163.com  
电话: 021-24289561

收稿日期: 2017-06-29  
修回日期: 2017-07-16  
接受日期: 2017-07-26  
在线出版日期: 2017-09-28

### *Helicobacter pylori* eradication: Updated views and major controversies

Yan Chu, Feng-Yuan Chen

Yan Chu, Feng-Yuan Chen, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shanghai Minhang District, No. 2014MHZ020.

Correspondence to: Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, 801 Heqing Road, Minxing District, Shanghai 200240, China. cfy429@163.com

Received: 2017-06-29  
Revised: 2017-07-16  
Accepted: 2017-07-26  
Published online: 2017-09-28

### Abstract

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the most common chronic infection in the world and *H. pylori* is a class I carcinogen of gastric cancer. *H. pylori* infection can contribute to the development of gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, and other diseases; however, obesity, gastroesophageal reflux disease and allergic diseases in children can benefit from *H. pylori* infection. During the process of *H. pylori* eradication treatment, antibiotic resistance and intestinal flora disturbance may occur. *H. pylori* eradication treatment has become a hot topic again in recent years. This article focuses on the updated views and major controversies about eradication of *H. pylori*, with an aim to help clinicians make rational decisions in *H. pylori* eradication.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Updated view; Controversy; Rational decision-making

Chu Y, Chen FY. *Helicobacter pylori* eradication: Updated views and major controversies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2416-2426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2416.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2416>

### 摘要

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是全球最常见的慢性感染, 是胃癌的 I 类致癌因子, 与胃炎、消化性溃疡和胃黏膜相关淋巴瘤等疾病发生有关, 同时也

### ■同行评议者

徐萍, 教授, 主任医师, 上海市松江区中心医院消化内科

可使肥胖、胃食管反流病及儿童过敏性疾病患者获益, 根除治疗过程中有可能引发抗生素耐药增加和肠道菌群紊乱。近期关于*H. pylori*根除治疗再次引发热议, 本文将围绕*H. pylori*根除治疗观念的更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 观念更新; 争论焦点; 合理治疗

**核心提要:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌的 I 类生物学致癌因素, 有学者提出“筛查和治疗策略”预防胃癌。也有学者提出“我们是否需要用洪荒之力根除*H. pylori*”。同时根除*H. pylori*也存在不少负面影响。本文围绕*H. pylori*根除治疗观念更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

楚艳, 陈凤媛. 幽门螺杆菌根除治疗: 观念更新与争论焦点. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2416–2426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2416.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2416>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染遍及全世界近半数人口<sup>[1]</sup>, 一些发展中国家高达80%-90%, 我国*H. pylori*的总感染率为56.22%, 西藏地区感染率则达84.62%<sup>[2]</sup>。1982年Robin Warren和Barry Marshall成功从人体胃黏膜培养出*H. pylori*, 并发现与急性胃炎相关, 从而引起医学界的广泛关注, 此后对*H. pylori*及其相关性性疾病的研究不断深入。目前已明确*H. pylori*感染与胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病的发生有关, 并被确定为胃癌的 I 类生物学致癌因素<sup>[3-6]</sup>, 国内外已出台多部关于*H. pylori*感染诊治的指南/共识并多次更新, 为临床工作提供了很好的依据。

近年有报道显示, *H. pylori*感染可使肥胖、胃食管反流病及儿童过敏性疾病患者获益, 根除治疗过程中有可能引发抗生素耐药增加和肠道菌群紊乱。2015-07《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识报告》<sup>[7]</sup>(以下简称京都共

识)首次提出“*H. pylori*胃炎属于传染性疾病, 应该给予根除治疗, 除非有抗衡因素”的观点, 再次引起全球对*H. pylori*根除治疗问题的关注。随后又有多个国家和组织出台和更新*H. pylori*感染处理的相关指南/共识, 并引发多种争议。本文将围绕*H. pylori*根除治疗观念的更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

## 1 *H. pylori*感染处理指南/共识的出现及更新

1994年美国国立研究院首次发布了*H. pylori*感染处理共识以后<sup>[8]</sup>, 欧洲、中国、日本等不同国家或地区也出台了关于*H. pylori*感染处理的相关指南/共识意见(表1)<sup>[7-23]</sup>, 围绕*H. pylori*感染的检测、诊断及治疗等方面展开并不断更新, 不同指南/共识意见的侧重点不尽相同(表2)。

**1.1 根除*H. pylori*指征** 1994年美国国立研究院<sup>[8]</sup>共识起到了先导地位, 提出了根除*H. pylori*的第1个适应证: *H. pylori*阳性的胃溃疡。1997年欧洲Maastricht共识会议初步列出了根除*H. pylori*的适应证, 并提出根除*H. pylori*的经典三联疗法<sup>[11]</sup>, 成为全球抗*H. pylori*的指引者。Maastricht II 共识<sup>[12]</sup>论述了*H. pylori*与反流性食管炎的关系, 并将其列为根除*H. pylori*的适应证。Maastricht III 共识<sup>[13]</sup>及Maastricht IV 共识<sup>[14]</sup>均强调根除*H. pylori*是预防胃癌的重要措施。“京都共识”<sup>[7]</sup>提出*H. pylori*感染与慢性胃炎、功能性消化不良的关系引起关注。2016年Maastricht V 共识<sup>[15]</sup>采纳*H. pylori*消化不良的概念, 同意将其定义为一种器质性消化不良, 以区别于功能性消化不良, 强调了*H. pylori*与胃炎、功能性消化不良及胃癌的重要关系。就国内共识而言, 是紧跟着国际共识制定的, 但仍有自己的观点及根据国情的修改。最新出台的我国第五次幽门螺杆菌感染处理共识报告(以下简称“第五次共识”)中的根除适应证包括消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌家族史、早期胃肿瘤已行内镜下切除或胃次全切除、计划长期使用非甾体抗炎药物、长期服用质子泵抑制剂、慢性胃炎伴胃黏膜萎缩糜烂及消化不良症状者、不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、其他*H. pylori*相关性疾病及证实有*H. pylori*感染者<sup>[23]</sup>。

**1.2 *H. pylori*感染检测方法** 最初Warren通过组

## ■ 研发前沿

合理选择*H. pylori*根除适应证、降低耐药率、提高患者依从性、医务工作者更好地实施指南/共识是该领域亟待研究的问题。



■ 创新盘点

本文系统阐述了H. pylori相关指南/共识的更新要点, 并具体讨论了国内外学者关于H. pylori感染诊断与治疗的争论焦点.

表 1 H. pylori感染处理相关指南/共识

发布机构	时间	指南/共识名称	参考文献
美国			
美国胃肠病学院	1994年	<i>Helicobacter pylori</i> in Peptic Ulcer Disease	[8]
美国胃肠病学院	2007年	American College of Gastroenterology Guideline on the Management of <i>Helicobacter pylori</i> Infection	[9]
美国胃肠病学院	2017年	ACG Clinical Guideline: Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> Infection	[10]
欧洲			
欧洲幽门螺杆菌研究组	1997年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht Consensus Report (Maastricht I)	[11]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2000年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht 2–2000 Consensus Report (Maastricht II)	[12]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2007年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht III Consensus Report (Maastricht III)	[13]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2012年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report (Maastricht IV)	[14]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2016年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report (Maastricht V)	[15]
中国			
中华医学会消化病学分会	2000年	幽门螺杆菌若干问题的国内共识(第一次共识)	[16]
中华医学会消化病学分会	2004年	幽门螺杆菌共识意见(第二次共识)	[17]
中华医学会消化病学分会	2008年	第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(第三次共识)	[18]
幽门螺杆菌学组			
中华医学会消化病学分会	2012年	第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(第四次共识)	[19]
幽门螺杆菌学组			
中华医学会消化病学分会	2017年	第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(第五次共识)	[23]
门螺杆菌和消化性溃疡学组			
世界胃肠病学组织	2011年	World Gastroenterology Organisation Global Guideline <i>Helicobacter pylori</i> in Developing Countries	[20]
日本胃肠病学学会	2015年	Kyoto global consensus report on <i>Helicobacter pylori</i> gastritis	[7]
加拿大胃肠病学协会	2016年	The Toronto Consensus for the Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Adults	[21]
台湾胃肠病学协会	2017年	Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of <i>Helicobacter pylori</i> infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale	[22]

织学观察的方法发现H. pylori, 最早的欧洲共识就将H. pylori的检测方法分为侵入性和非侵入性. 近年来因H. pylori耐药率的升高, 抗生素的选择成为难题, 采用细菌培养或分子生物学方法进行药敏实验得到关注. 但因细菌培养诊断H. pylori有一定的技术要求, 且敏感性低(特异性高), 不推荐单纯用于H. pylori感染的诊断<sup>[24,25]</sup>. 分子生物学方法可对耐药基因及毒力基因进行检测, 但因其技术要求及费用较高, 目前主要用于研究, 临床上仅对反复治疗失败的耐药患者推荐使用. “京都共识”和Maastricht V共识提出血清胃蛋白酶原检测, 相关研究<sup>[26]</sup>显示其是评定胃黏膜状态(萎缩或非萎缩)最有效非侵入性实验, 但该检测方法在我国是否实用值得关注. 实际应用时需要关

注哪些检验方法的结果提示现症感染, 治疗后复查选用哪些方法以及复查的时间等问题.

1.3 H. pylori感染的根除治疗策略 根除治疗的方案也随着相关共识的不断更新而更新. Maastricht I-IV共识和我国第一、二、三次共识均将质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)三联方案作为首选, 疗程推荐为7-10 d. 从Maastricht III共识和我国“第三次共识”开始重视甲硝唑及克林霉素耐药性问题, 但推荐方案上建议根据当地抗生素耐药情况尽量避免选用耐药率高的抗生素, 并推荐四联疗法是补救治疗、再治疗或二线治疗的首选. 相关研究发现三联或四联疗法中左氧氟沙星可替代克拉霉素<sup>[27-30]</sup>, 其根除率可达72%-96%<sup>[31]</sup>, 故Maastricht III共识及Maastricht IV共识均推荐

表 2 *H. pylori*感染处理相关指南/共识主要内容及更新要点

时间	具体内容	指南/共识
1994年	1. 强烈推荐胃溃疡患者行 <i>H. pylori</i> 根除治疗 2. 根除 <i>H. pylori</i> 对消化不良患者的价值尚不明确 3. <i>H. pylori</i> 与胃癌的关系需进一步研究	<i>Helicobacter pylori</i> in Peptic Ulcer Disease <sup>[8]</sup>
1997年	1. <i>H. pylori</i> 感染是重要的健康危害因素 2. <i>H. pylori</i> 根除治疗 3. 推荐PPI三联疗法	Maastricht I <sup>[11]</sup> , 第一次共识 <sup>[16]</sup>
2000年	1. 对功能性消化不良患者推荐 <i>H. pylori</i> 根除治疗 2. 根除 <i>H. pylori</i> 不会引起或加重已经存在的胃食管反流 3. <i>H. pylori</i> 感染及NSAIDs药物胃溃疡的独立危险因素 4. 推荐PPI为一线治疗方案	Maastricht II <sup>[12]</sup> , 第二次共识 <sup>[17]</sup>
2007年	1. 根除 <i>H. pylori</i> 的适应证及禁忌证 2. <i>H. pylori</i> 感染的“诊断和治疗”策略 3. 根除 <i>H. pylori</i> 对胃癌有潜在的预防作用	Maastricht III <sup>[13]</sup> , 第三次共识 <sup>[18]</sup>
2012年	1. 检测和治疗的适应证及禁忌证 2. <i>H. pylori</i> 感染的“诊断和治疗”策略 3. 胃癌及并发症的预防	Maastricht IV <sup>[14]</sup> , 第四次共识 <sup>[19]</sup>
2015年	1. 胃炎及ICD-11中分类应作调整 2. <i>H. pylori</i> 相关性消化不良 3. 胃炎的诊断 4. 胃炎的管理	京都共识 <sup>[7]</sup>
2016年	1. <i>H. pylori</i> 的诊断和治疗 2. <i>H. pylori</i> 与胃肠微生物	Maastricht V <sup>[15]</sup>

**应用要点**  
正确认识 *H. pylori* 与人类健康的关系, 推广和应用 *H. pylori* 感染处理相关指南/共识, 有助于 *H. pylori* 感染的合理治疗。

*H. pylori*: 幽门螺杆菌。

以左氧氟沙星为基础的三联疗法为二线治疗。随着*H. pylori*耐药率的上升, 标准三联疗法的根除率已低于80%, 即使延长疗程至14 d, 其根除率仅能提高约5%。在这样的背景下, 铋剂四联方案受到重视, Maastricht IV提出对于克拉霉素耐药率>15%-20%的地区, 首选铋剂四联方案; 在克拉霉素低耐药区, 标准三联及铋剂四联疗法均可作为一线方案。一些研究已将铋剂四联方案由1个逐渐拓展为7个<sup>[32-35]</sup>, 2012年我国的“第四次共识”结合我国*H. pylori*高感染率、高耐药率、铋剂可获得性的国情并权衡成本-效益比后推荐铋剂四联疗法是根除*H. pylori*的主要方案<sup>[36]</sup>, 并放弃7 d方案, 推荐疗程为10 d或14 d。相应方案得到了后续发表的Maastricht V共识<sup>[15]</sup>及加拿大多伦多成人*H. pylori*治疗共识(简称“多伦多共识”)的认可和推荐<sup>[21]</sup>。新出台的我国“第五次共识”依然推荐铋剂四联14 d的方案, 并将抗生素的组合方案增加为7个<sup>[23]</sup>。

2 争论焦点

“京都会议”是全球首个关于胃炎的共识,

为国际(疾病)分类系统和进一步的研究提供了基础, 围绕*H. pylori*胃炎提出诊治建议。将*H. pylori*胃炎定义为一种感染性疾病<sup>[7]</sup>, 将*H. pylori*感染后的消化不良归为一种独特疾病实体, 以区别于功能性消化不良, 并推荐根除*H. pylori*是治疗此类消化不良的一线策略。这些观点亦得到Maastricht V共识<sup>[15]</sup>和功能性胃肠病(罗马IV)的赞同<sup>[37]</sup>。由此也引起医学界的沸腾和广泛争议, 主要争论焦点表现在以下几个方面。

2.1 *H. pylori*是组成胃肠道微生态稳态的一部分吗? 2016年1篇关于人类迁移的文章中提到<sup>[38]</sup>, 在约5300年前的铜器时代的木乃伊的胃内发现*H. pylori*基因, 这提示*H. pylori*与人类至少共存了5300年, 有人提出*H. pylori*会不会是维持人类胃肠微生态稳态的重要组成部分? 根除*H. pylori*治疗是否会出现胃肠道菌群失调的表现? 目前绝大多数研究结果提示*H. pylori*感染是慢性胃炎、消化道溃疡、胃癌的重要原因, *H. pylori*是胃肠道致病菌的一部分, 并非构成微生态稳态的一部分。

2.2 我们需要顾及根除*H. pylori*的负面影响吗?

同行评价

目前我国 *H. pylori* 根除治疗存在很多争议, 本文非常全面地讨论了国内外共识/指南和争论焦点, 对于临床工作者有很好的借鉴及指导作用, 文章具有一定的科学性、时效性。

表 3 “上海会议”与“京都共识”观点的比较<sup>[48]</sup>

陈述	上海会议(%)	京都共识(%)
不论症状和并发症, <i>H. pylori</i> 胃炎是否是一种感染性疾病?	79.0	100.0
<i>H. pylori</i> 胃炎会引起消化不良吗?	85.0	100.0
我们是否应将 <i>H. pylori</i> 相关消化不良作为一种特殊(疾病)实体?	94.5	97.4
<i>H. pylori</i> 感染消化不良患者如果成功根除治疗后有显著的症状缓解, 其症状可归因于 <i>H. pylori</i> 胃炎。	70.5	92.1
根除 <i>H. pylori</i> 感染是改善消化不良症状的一线治疗吗?	65.0	94.7
根除 <i>H. pylori</i> 对消化不良症状的(短期和长期)疗效如何? 如何与其他治疗(如 PPI)对比?	74.4	97.4
成功根除 <i>H. pylori</i> 后仍有消化不良的患者是否应被认为有功能性消化不良?	50.0	97.4
搜寻和筛查 <i>H. pylori</i> 胃炎何时合适?	65.1	97.3
<i>H. pylori</i> 阳性者都应该接受根除治疗吗?	35.7	100.0
什么是无症状者 <i>H. pylori</i> 根除的最佳时机?	69.7	100.0
根除 <i>H. pylori</i> 可预防胃癌吗?	65.1	100.0

%. 赞同率. *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

尽管 *H. pylori* 是胃肠道致病菌的一部分, 是不是完全将 *H. pylori* 根除就好呢? 需要明确的是, *H. pylori* 感染后不会立即对人体产生致死性危害和严重后果, 所导致的慢性胃炎、消化道溃疡和胃癌等疾病是长期存在并慢性与其他因素共同作用的结果。京都共识中提出 *H. pylori* 根除存在“抗衡因素”<sup>[7]</sup>, 有研究<sup>[39]</sup>发现, 在发达国家 *H. pylori* 感染与肥胖、儿童过敏性疾病(包括哮喘、过敏性鼻炎、过敏性皮疹)、湿疹、尘螨感染等具有负相关性。而有研究<sup>[40,41]</sup>则显示在马来西亚半岛东北部 *H. pylori* 感染率和儿童哮喘发生率均较低。除了我们熟知的与 *H. pylori* 感染明确相关的消化道疾病及缺铁性贫血、TIP、继发性维生素B12吸收不良等胃肠外疾病外, 目前一些的研究<sup>[42-44]</sup>提示 *H. pylori* 感染还与冠心病、中风、老年痴呆症、帕金森病、糖尿病及结直肠癌相关。另外, 在根除 *H. pylori* 治疗过程中, 抗生素的应用可能出现过敏反应、肝肾损伤等药物不良反应, 有研究<sup>[15,45-47]</sup>发现对于老年、儿童及免疫功能受损者产生肠道菌群紊乱及耐药菌的增加, 这些负面影响也正在受到关注。

2.3 我国根除 *H. pylori* 的“抗衡因素”是什么? 2015-10 中华医学会消化病学分会 *H. pylori* 学组于上海召开京都共识研讨会(简称上海会议)<sup>[48]</sup>, 对京都共识中重点的10个陈述内容进行了书面表决, 我国学者与京都共识的某些观点存在不同(表3)。此外, 京都共识所提到的“抗衡因素”在此次会议上也引起了我国学者的关注, 我国根除 *H. pylori* 的“抗衡因素”

有哪些特点呢?

2.3.1 高龄问题: 我国 *H. pylori* 总感染率 56.22%, 其中成人平均感染率 59%<sup>[2]</sup>, 有人认为随着人类老龄化的发展, 高龄 *H. pylori* 阳性患者也将成为重要的 *H. pylori* 传染源, 出于对易感人群的保护, 应该行 *H. pylori* 根除。我国第五次共识<sup>[23]</sup>对特殊人群(老人) *H. pylori* 感染的处理意见认为, 老年人根除 *H. pylori* 治疗药物不良反应风险高, 因此对老年人根除 *H. pylori* 治疗应首先进行获益-风险综合评估, 然后进行个体化治疗。其推荐强度为强, 共识水平为 100%。一方面, 出于对胃癌一级预防的目的, 这类人群的获益相对较少, 没有必要预防。另一方面, 即使出现消化不良症状, 对症处理后多数可缓解, 未必需要根除治疗。而且根除治疗带来的药物不良反应、长期肠道菌群紊乱等治疗风险增加。2016 年对东亚老年人作的一项问卷调查显示日本、中国和韩国的老年(>70 岁) *H. pylori* 感染者根除意愿有不同下降<sup>[49]</sup>。故认为高龄感染人群不需治疗。既然无需治疗, 那么就不要进行检测, 以免引起医源性应激、经济负担等。由于目前对高龄的定义尚未达成共识, 世界卫生组织将高龄定义为 >65 岁, 但将根除 *H. pylori* 的高龄是定义为 65、70 还是 80 岁合适还需进一步的研究。

2.3.2 根除后的再感染率高: 研究数据显示国外 *H. pylori* 阳性者根除治疗后再感染率只有 0.5%-4.0%<sup>[50]</sup>, 我国年再感染率约为 1.5%-4.0%<sup>[51]</sup>, 与国外相当。理论上 *H. pylori* 感染率高的地区, 其再感染率也会较高, 我国 *H. pylori* 再感染率可能



与我国 *H. pylori* 感染率分布不均有关. 降低再感染率的关键在于提高首次根除率、保护易感人群和避免再次接触.

2.3.3 伴随疾病: 若患者伴随危及生命的、需立即或限期处理的疾病或与根除 *H. pylori* 治疗相冲突的疾病, 治疗时需从疾病的轻重缓急的角度出发<sup>[21]</sup>. Maastricht V 共识提出根除 *H. pylori* 可能会损害正常的胃肠微生物群, 导致短期临床后果, 为避免长期临床后果, 胃肠微生态不成熟(婴幼儿)或不稳定(老年人、免疫缺陷患者等)者需谨慎<sup>[15]</sup>.

2.3.4 卫生资源优先分配问题: *H. pylori* 感染是胃炎、消化道溃疡、胃黏膜相关性淋巴瘤和胃癌等的重要原因, 世界卫生组织将 *H. pylori* 列为胃癌的 I 类致癌因子, 日本和韩国学者提出了全民“筛查和治疗”*H. pylori* 预防胃癌的策略<sup>[40,52]</sup>. 且我国铋剂四联 10 d 或 14 d 方案抗 *H. pylori* 治疗仅需 500 元左右, 与抗乙型肝炎病毒的昂贵费用及 5-10 年甚至终身的疗程相比, 抗 *H. pylori* 不仅简单易行, 而且具有较高的成本-获益比. 有人说胃癌的发生是 *H. pylori*、环境及宿主等多因素作用的结果, *H. pylori* 只是其中一个因素, 但是, 若可以花费大量的卫生资源宣传控烟以预防肺癌、抗乙型肝炎病毒预防肝癌、抗人乳头状瘤病毒预防宫颈癌, 为何不可以花费 500 元预防胃癌? 如何合理分配卫生资源是值得关注的问题.

2.4 “检测和治疗”策略还是“筛查和治疗”策略? 这两种策略的侧重点不同, “检测和治疗策略”是针对消化不良患者而言的, “筛查和治疗策略”是针对根除 *H. pylori* 预防胃癌而言的. 而且, 我国对这两种策略的使用情况与其他国家尚不完全一致.

早在 1997 年 Maastricht I<sup>[11]</sup> 共识就提出对 <45 岁且无报警症状的消化不良患者, 应进行 *H. pylori* 的检测, 阳性患者应予根除治疗. Maastricht II<sup>[12]</sup> 将其表述为“检测和治疗方案”. Maastricht III<sup>[13]</sup> 正式将其表述为“检测和治疗策略”. 随后 Maastricht IV 共识<sup>[14]</sup>、京都共识<sup>[7]</sup>、第二次亚太地区 *H. pylori* 感染共识<sup>[53]</sup> 均推荐新发或未调查的消化不良患者实施“检测和治疗”策略, 并强调其在上消化道肿瘤低发、内镜检查费用高的地区有较高的成本-效益比, 但结合我国上消化道肿瘤高发、内镜费用低的国情, 我国第一次至第四次 *H. pylori* 感

染共识尚未推荐该策略. 且相关研究<sup>[15]</sup> 显示在 *H. pylori* 感染率 <20% 的地区, “检测和治疗”策略可能会失去上述优势, Maastricht V 共识亦削弱了对该策略的强调程度, 提出该策略对于有报警症状及高龄患者不适用, 对于消化不良患者, 内镜应被考虑, 尤其在 *H. pylori* 感染率较低人群.

*H. pylori* 感染是胃癌主要病因的观点已被接受<sup>[15]</sup>. 随着人民生活水平的提高和健康意识的增强, 许多单位的健康体检中都包括 *H. pylori* 检测, 也有些无症状者会到医院主动要求检测 *H. pylori*. 此外, 对于与 *H. pylori* 感染患者密切接触的无症状者, 不少医务人员会推荐 *H. pylori* 检测. 《发展中国家 *H. pylori* 感染临床指南》提出“治疗所有 *H. pylori* 阳性者, 但如无意治疗, 就不要进行检测”<sup>[20]</sup>. 我国“第四次共识”也推荐这一原则, 强调应该根据根除适应证进行 *H. pylori* 检测, 不应任意地扩大检测对象. “京都共识”出台后, 我国学者对“第四次共识”中的适应证进行了修订, 增加“证实有 *H. pylori* 感染”作为适应证<sup>[23]</sup>. 日本和韩国采取全民“筛查和治疗”*H. pylori* 预防胃癌的策略<sup>[40,52]</sup>. 美国学者认为, 美国的 *H. pylori* 感染率低, 采取全民“筛查和治疗”*H. pylori* 预防胃癌的策略在美国不符合成本-效益原则. “Maastricht V 共识”鼓励让公众知晓预防胃癌的活动, 同时也指出在胃癌高风险社区推荐 *H. pylori* “筛查和治疗策略”<sup>[15]</sup>. 我国山东临朐纳入近 20 万人的筛查和干预研究<sup>[54]</sup> 表明实施大规模 *H. pylori* “筛查和治疗策略”预防胃癌是可行的. 尽管我国的 *H. pylori* 感染率和胃癌发病率均较高, 目前尚未采取全民“筛查和治疗”*H. pylori* 预防胃癌的策略. *H. pylori* 检测人群的确定既与胃癌预防和 *H. pylori* 相关疾病的治疗有关, 也与我国医疗资源的合理使用有关, 是我国医务人员和医疗政策制定者需要进一步关注的问题. 现在我国权威观点是: (1) 胃癌高发区: 主动筛查; (2) 其他地区: “被动治疗”; (3) 到医院就诊的患者应该重视检测: 伺机筛查; (4) 规范化治疗.

2.5 筛查和根除 *H. pylori* 的合适时机何时? 目前相关共识意见均认为出于预防胃癌的目的, 筛查和根除 *H. pylori* 的最佳时机为胃黏膜发生萎缩及肠化生之前<sup>[7,15]</sup>. 但实际应用于临床, 具体到个人, 到底应该何时筛查和根除 *H. pylori* 为

宜成为临床医生的疑问. 流行病学调查显示*H. pylori*感染主要通过家庭内传播, 大多发生在12岁之前, 且*H. pylori*感染人群20岁以后就有发生萎缩或肠化生的可能<sup>[55]</sup>, 日本<sup>[7]</sup>提出将搜寻*H. pylori*胃炎的年龄定位12-20岁, 我国尚缺乏相关研究数据.

胃癌的发生还与环境、宿主等因素相关, 比如饮食习惯的不同, 导致胃肠微生态有所不同, 那么不同种族、国家的*H. pylori*感染者向胃癌发展的过程也不尽相同. 不同国家或地区需进行大规模调查、随访以了解当地*H. pylori*感染至胃癌的发展过程, 从而制定出有效可行的防止措施. 综合考虑, 儿童行根除*H. pylori*的依从性差、对药物的不良反应耐受性低<sup>[56,57]</sup>、再感染率比成人高<sup>[58]</sup>、发生严重疾病几率低且有一定“自发清除”率(10%)等不利因素<sup>[48,59]</sup>, 我国“第五次共识”<sup>[23]</sup>对特殊人群(儿童)*H. pylori*感染的处理意见是, 不推荐对14岁以下儿童常规行*H. pylori*检测; 推荐对消化性溃疡儿童行*H. pylori*检测和治疗; 因消化不良行内镜检查儿童建议行*H. pylori*检测与治疗.

**2.6 *H. pylori*的耐药率为何不断上升? 根除*H. pylori*的治疗方案不断更新, 其重点主要为抗生素的选择及疗程问题, 在抗生素的选择上主要考虑当地*H. pylori*的耐药率问题, 标准三联疗法根除率已低于甚至远低于80%, 最新国内外相关共识意见均推荐铋剂四联疗法以避免耐药率高的抗生素重复或重叠使用, 从而提高*H. pylori*根除率, 控制*H. pylori*耐药率. 我国*H. pylori*的耐药率问题也不容乐观. 国内一项对常用抗生素耐药性的连续10年研究<sup>[60]</sup>显示, 克拉霉素、甲硝唑、喹诺酮类耐药率均呈逐渐上升的趋势(分别从14.8%至65.4%, 38.9%至78.8%, 和27.1%至63.5%). 最新的一篇国内Meta分析显示在中国*H. pylori*对甲硝唑平均耐药率为88.3%, 对克拉霉素平均耐药率为22.6%, 对左氧氟沙星平均耐药率为19.3%<sup>[61]</sup>. 对常用抗生素的两重和三重耐药分别达到了25.5%和7.5%<sup>[62]</sup>.**

不规范*H. pylori*根除治疗也是其耐药率高的原因之一. 尽管国内外已出台多部关于*H. pylori*感染诊治的指南与共识, 但这些指南/共识的实际应用情况尚不清楚. 我们团队2015年对部分上海市医务人员执行“第四次共识”的情况进行了问卷调查, 结果显示消化

科医生、全科医生和消化科护士对“第四次共识”知晓率分别为82.2%、57.6%和26.9%, 尚有医生推荐使用头孢类抗生素、红霉素、交沙霉素和螺旋霉素等“第四次共识”不推荐的抗生素(研究结果已经撰写成论著, 已被《中华全科医师杂志》接受, 稿件排版中, 即将发表). 就实际工作而言, 指南或共识的内容再好, 不能被很好地应用, 也起不到指导临床工作的作用. 指南的应用性被指南研究与评价工具II<sup>[63]</sup>列入影响指南质量的重要因素之一, 这不仅是指南和共识应用者需要关注的问题, 也是指南和共识的制定者需要关注的问题<sup>[63]</sup>. 因此, 有必要重视指南和共识在我国医务工作者中的推广应用, 提高*H. pylori*感染根除率.

**2.7 益生菌在根除*H. pylori*治疗中的作用有多大? 关于根除*H. pylori*过程中益生菌的辅助作用仍存在争议, 多项Meta分析<sup>[64,65]</sup>结果显示益生菌可降低抗*H. pylori*的总体不良反应(包括呕吐、抗生素相关性腹泻、便秘、上腹痛、纳差、腹胀), 尤其是乳酸杆菌、鲍式酵母菌及劳式芽孢杆菌. 目前有两项Meta分析<sup>[65,66]</sup>提示, 根治过程中加用益生菌可提高标准治疗的根除率. 而近期一项Meta分析<sup>[67]</sup>则否定了上述观点. 不同共识报告也有不同意见, 多伦多共识不推荐在抗*H. pylori*过程中出于减少不良事件及提高根除率的目的而常规加用益生菌. Maastricht V 共识则认为抗*H. pylori*过程中益生菌可减少不良反应的发生, 从而提高患者的依从性及耐受性以提高根除率, 但这是间接途径, 益生菌是否可直接提高*H. pylori*根除率以及具体机制尚需进一步的研究.**

**2.8 新药研发在根除*H. pylori*治疗中的作用如何? 由日本研发的新一类钾离子竞争性酸阻滞剂沃诺拉赞(Vonoprazan TAK-438)已在本国开展了数个III期临床试验, 证实了沃诺拉赞三联(沃诺拉赞+甲硝唑+克拉霉素/阿莫西林)在消化道酸相关性疾病及*H. pylori*根除方面的疗效及良好的耐受性及安全性<sup>[68-70]</sup>. 近期多项研究<sup>[71-76]</sup>将TAK-438应用于*H. pylori*的一线及二线根除方案中, 显示其疗效优于PPI, 根除率均>80%, 甚至达95%以上, 不良事件的发生与PPI无显著统计学差异. 相比传统的PPI相比, TAK-438在应用首日就可完全发挥作用, TAK-438可能允许更短疗程. 这给临床上*H. pylori*的根除带来希望, 但距离实际应用于临**

床还需大量研究工作。

除此之外, 一些老药的新用也是值得关注的, 有研究<sup>[77]</sup>显示在抗生素剂量不变的情况下, 在一定范围内增加PPI剂量可提高*H. pylori*的根除率。2017年多伦多共识<sup>[21]</sup>提出甲硝唑一线治疗失败后可优化(增量至1.6 g/d)作为三线方案, 并推荐含利福布丁的方案作为四线疗法。甲硝唑优化疗法在我国第五次共识<sup>[23]</sup>中亦被推荐, 但利福布丁方案在其他共识中均未推荐, 尚需进一步研究证据支持。

2.9 *H. pylori*疫苗是否可行? 毋庸置疑, 有效的预防总是优于早期发现, 我国一项关于*H. pylori*疫苗的随机双盲、安慰剂对照的III期试验显示<sup>[78]</sup>: 在随访的3年中, 口服重组*H. pylori*疫苗组的*H. pylori*感染率均较安慰剂组低, 且安全性较好。在Maastricht V共识<sup>[15]</sup>和“第五次共识”中均推荐*H. pylori*疫苗是预防感染的最佳措施。但若像乙型肝炎疫苗、卡介苗一样普及, 还需大量的研究证实其有效性、安全性及成本-获益比等。

### 3 结论

*H. pylori*感染率虽呈下降趋势, 但目前全球仍有近半数人群感染<sup>[79]</sup>。*H. pylori*感染是一种传染性疾病, 合理看待*H. pylori*感染后果至关重要, 对自然人群中*H. pylori*感染是否需要干预, 需要综合权衡利弊。对于有根除治疗指征的患者, 需要给予规范治疗, 提高首次根除率, 减少耐药性发生。在医务工作者中推广和应用*H. pylori*感染处理相关指南/共识, 有助于*H. pylori*感染的合理治疗。

### 4 参考文献

- 1 牛占岳, 宋志强, 周丽雅. 中国大陆地区成人幽门螺杆菌耐药情况及变迁. 中华内科杂志 2016; 55: 734-736
- 2 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270
- 3 McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1597-1604 [PMID: 20427808 DOI: 10.1056/NEJMcp1001110]
- 4 Dorer MS, Talarico S, Salama NR. Helicobacter pylori's unconventional role in health and disease. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000544 [PMID: 19855816 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000544]
- 5 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗现状与展望. 胃肠病学与肝病杂志 2012; 21: 691-694
- 6 Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 250-260 [PMID: 24912650 DOI: 10.1111/apt.12814]
- 7 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 8 Yamada T, Ahnen D, Alpers DH, Greenberg HB, Gray L, Joscelyn KB, Kauffman G, Podolsky DK, Ray WA, Schaberg D, Silverstein FE, Sivak MV, Williams A, Yolken R. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69 [PMID: 8007082 DOI: 10.1001/jama.1994.03520010077036]
- 9 Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825 [PMID: 17608775 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x]
- 10 Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-239 [PMID: 28071659 DOI: 10.1038/ajg.2016.563]
- 11 Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, Forman D, Gasbarrini G, Jaup B, Misiewicz JJ, Pajares J, Quina M, Rauws E. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1-2 [PMID: 9031888 DOI: 10.1097/00042737-199701000-00002]
- 12 Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European Helicobacter Pylori Study Group (EHPG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180 [PMID: 11860399 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01169.x]
- 13 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018 DOI: 10.1136/gut.2006.101634]
- 14 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 15 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter



- pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [PMID: 27707777 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
- 16 张万岱, 萧树东, 胡伏莲, 胡品津, 徐智民. 幽门螺杆菌若干问题的国内共识. *医学新知杂志* 2000; 10: 169-170, 174
- 17 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌共识意见 (2003 安徽桐城). *中华消化杂志* 2004; 24: 126-127
- 18 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. *胃肠病学* 2008; 13: 42-46
- 19 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
- 20 Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A; World Gastroenterology Organization. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 299-304 [PMID: 21961099]
- 21 Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.e14 [PMID: 27102658 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006]
- 22 Sheu BS, Wu MS, Chiu CT, Lo JC, Wu DC, Liou JM, Wu CY, Cheng HC, Lee YC, Hsu PI, Chang CC, Chang WL, Lin JT. Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of Helicobacter pylori infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter* 2017 Jan 8. [Epub ahead of print] [PMID: 28066960 DOI: 10.1111/hel.12368]
- 23 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华消化杂志* 2017; 37: 364-378
- 24 Atkinson NS, Braden B. Helicobacter Pylori Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 19-24 [PMID: 26391269 DOI: 10.1007/s10620-015-3877-4]
- 25 Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 6-10 [PMID: 25167939 DOI: 10.1111/hel.12161]
- 26 Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 492-501 [PMID: 23876852 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.07.004]
- 27 Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, Hernandez-Alonso M, Vinagre G, Dueñas C, Mateos-Rodriguez JM, Gonzalez-Garcia G, Abadia EG, Gisbert JP. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1077-1084 [PMID: 20180787 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04274.x]
- 28 Wu DC, Hsu PI, Tseng HH, Tsay FW, Lai KH, Kuo CH, Wang SW, Chen A. Helicobacter pylori infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies. *Medicine* (Baltimore) 2011; 90: 180-185 [PMID: 21512411 DOI: 10.1097/MD.0b013e31821c9d1c]
- 29 Chen LW, Chien RN, Chang JJ, Fang KM, Chang LC. Comparison of the once-daily levofloxacin-containing triple therapy with the twice-daily standard triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a prospective randomised study. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1530-1534 [PMID: 20846200 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02482.x]
- 30 Cheng H, Hu FL, Zhang GX, Shi RH, Du YQ, Li ZS, Han W, Li YQ, Wu QD, Qian KD. Levofloxacin-based triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication treatment: a multi-central, randomized, controlled clinical study. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2010; 90: 79-82 [PMID: 20356486]
- 31 Berning M, Krasz S, Miehke S. Should quinolones come first in Helicobacter pylori therapy? *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 103-114 [PMID: 21694812 DOI: 10.1177/1756283X10384171]
- 32 Kwon YH, Kim N, Lee JY, Choi YJ, Yoon K, Hwang JJ, Lee HJ, Lee A, Jeong YS, Oh S, Yoon H, Shin CM, Park YS, Lee DH. The Diagnostic Validity of Citric Acid-Free, High Dose (13)C-Urea Breath Test After Helicobacter pylori Eradication in Korea. *Helicobacter* 2015; 20: 159-168 [PMID: 25640474 DOI: 10.1111/hel.12189]
- 33 Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18: 373-377 [PMID: 23581720 DOI: 10.1111/hel.12052]
- 34 Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line Helicobacter pylori therapy. *Gut* 2015; 64: 1715-1720 [PMID: 26338726 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309900]
- 35 Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Lu H. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 802-807.e1 [PMID: 23376004 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.008]
- 36 Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on Helicobacter pylori, Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, Zhou LY, Chen Y, Zeng ZR, Wang CW, Xiao SD, Pan GZ, Hu PJ. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection. *J Dig Dis* 2013; 14: 211-221 [PMID: 23302262 DOI: 10.1111/1751-2980.12034]
- 37 Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380-1392 [PMID: 27147122 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011]
- 38 Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, Herbig A, Hoopmann MR, Hallows JL, Kusebauch U, Vigl EE, Malfertheiner P, Megraud F, O'Sullivan N, Cipollini G, Coia V, Samadelli M, Engstrand L, Linz B, Moritz RL, Grimm R, Krause J, Nebel A, Moodley Y, Rattei T, Zink A. The 5300-year-old Helicobacter pylori genome of the Iceman. *Science* 2016; 351: 162-165 [PMID: 26744403 DOI: 10.1126/

- science.aad2545]
- 39 Daugule I, Zavoronkova J, Santare D. Helicobacter pylori and allergy: Update of research. *World J Methodol* 2015; 5: 203-211 [PMID: 26713280 DOI: 10.5662/wjm.v5.i4.203]
- 40 Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-731.e3 [PMID: 25655557 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040]
- 41 Raj SM, Choo KE, Noorizan AM, Lee YY, Graham DY. Evidence against Helicobacter pylori Being Related to Childhood Asthma. *J Infect Dis* 2009; 199: 914-915 [PMID: 19239342 DOI: 10.1086/597066]
- 42 Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of Helicobacter pylori outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 234-242 [PMID: 24345888 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.243]
- 43 Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12781-12808 [PMID: 25278678 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781]
- 44 Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 40-46 [PMID: 26372824 DOI: 10.1111/hel.12256]
- 45 Pea F. Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 24: 18-22 [PMID: 26141569 DOI: 10.1016/j.coph.2015.06.006]
- 46 Yap TW, Gan HM, Lee YP, Leow AH, Azmi AN, Francois F, Perez-Perez GI, Loke MF, Goh KL, Vadivelu J. Helicobacter pylori Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PLoS One* 2016; 11: e0151893 [PMID: 26991500 DOI: 10.1371/journal.pone.0151893]
- 47 Ladirat SE, Schols HA, Nauta A, Schoterman MH, Keijser BJ, Montijn RC, Gruppen H, Schuren F H. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition. *J Microbiol Methods* 2013; 92: 387-397 [PMID: 23266580 DOI: 10.1016/j.mimet.2012.12.011]
- 48 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要. *中华消化杂志* 2016; 36: 53-57
- 49 Matsuzaki J, Hayashi R, Arakawa T, Ueno F, Kinoshita Y, Joh T, Takahashi S, Naito Y, Fukudo S, Chan FK, Hahm KB, Kachintorn U, Fock KM, Syam AF, Rani AA, Sollano JD, Zhu Q, Fujiwara Y, Kubota E, Kataoka H, Tokunaga K, Uchiyama K, Suzuki H; IGICS (The International Gastroenterology Consensus Symposium) Study Group. Questionnaire-Based Survey on Diagnostic and Therapeutic Endoscopies and H. pylori Eradication for Elderly Patients in East Asian Countries. *Digestion* 2016; 93: 93-102 [PMID: 26796535 DOI: 10.1159/000440741]
- 50 Silva FM, Navarro-Rodriguez T, Barbuti RC, Mattar R, Hashimoto CL, Eisig JN. Helicobacter pylori reinfection in Brazilian patients with peptic ulcer disease: a 5-year follow-up. *Helicobacter* 2010; 15: 46-52 [PMID: 20302589 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00734.x]
- 51 严天连, 虞朝晖, 厉有名. 幽门螺杆菌复发率与国家人类发展指数呈显著负相关. 第六届浙江省消化病学术大会论文汇编 2013: 20-24
- 52 Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1-8 [PMID: 24162382 DOI: 10.1007/s00535-013-0897-8]
- 53 Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lam SK, Xiao SD, Tan HJ, Wu CY, Jung HC, Hoang BH, Kachintorn U, Goh KL, Chiba T, Rani AA; Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1587-1600 [PMID: 19788600 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x]
- 54 Pan KF, Zhang L, Gerhard M, Ma JL, Liu WD, Ulm K, Wang JX, Zhang L, Zhang Y, Bajbouj M, Zhang LF, Li M, Vieth M, Liu RY, Quante M, Wang LH, Suchanek S, Zhou T, Guan WX, Schmid R, Classen M, You WC. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016; 65: 9-18 [PMID: 25986943 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309197]
- 55 Kamada T, Haruma K, Ito M, Inoue K, Manabe N, Matsumoto H, Kusunoki H, Hata J, Yoshihara M, Sumii K, Akiyama T, Tanaka S, Shiotani A, Graham DY. Time Trends in Helicobacter pylori Infection and Atrophic Gastritis Over 40 Years in Japan. *Helicobacter* 2015; 20: 192-198 [PMID: 25581708 DOI: 10.1111/hel.12193]
- 56 Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Comparative Immune Response in Children and Adults with H. pylori Infection. *J Immunol Res* 2015; 2015: 315957 [PMID: 26495322 DOI: 10.1155/2015/315957]
- 57 Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, Srinivasan SR, Osato M, Berenson GS. Natural history of Helicobacter pylori infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 279-282 [PMID: 10064244 DOI: 10.1086/515105]
- 58 Sivapalasingam S, Rajasingham A, Macy JT, Friedman CR, Hoekstra RM, Ayers T, Gold B, Quick RE. Recurrence of Helicobacter pylori infection in Bolivian children and adults after a population-based "screen and treat" strategy. *Helicobacter* 2014; 19: 343-348 [PMID: 24830916 DOI: 10.1111/hel.12137]
- 59 Vanderpas J, Bontems P, Miendje Deyi VY, Cadranel S. Follow-up of Helicobacter pylori infection in children over two decades (1988-2007): persistence, relapse and acquisition rates. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 767-775 [PMID: 23809783 DOI: 10.1017/S0950268813001428]
- 60 Aftab H, Ristad H, Søvik TT, Bernklev T, Hewitt S, Kristinsson JA, Mala T. Five-year outcome after gastric bypass for morbid obesity in a Norwegian cohort. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 71-78 [PMID: 24182445 DOI: 10.1016/j.soard.2013.05.003]
- 61 Aftab H, Miftahussurur M, Subsomwong P, Ahmed F, Khan AK, Yamaoka Y. Helicobacter pylori antibiotic susceptibility patterns in Bangladesh: Emerging levofloxacin resistance. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10: 245-253 [PMID: 27031456]

- DOI: 10.3855/jdc.7713]
- 62 Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]
  - 63 Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. Available from: URL: <http://www.agreertrust.org>
  - 64 Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, Zhou X. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11: e0163743 [PMID: 27723762 DOI: 10.1371/journal.pone.0163743]
  - 65 McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 546-561 [PMID: 27536365 DOI: 10.1177/2050640615617358]
  - 66 Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4345-4357 [PMID: 25892886 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345]
  - 67 Lu C, Sang J, He H, Wan X, Lin Y, Li L, Li Y, Yu C. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 23522 [PMID: 26997149 DOI: 10.1038/srep23522]
  - 68 Sakurai K, Suda H, Ido Y, Takeichi T, Okuda A, Hasuda K, Hattori M. Comparative study: Vonoprazan and proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 668-675 [PMID: 28216974 DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.668]
  - 69 Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65: 1439-1446 [PMID: 26935876 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311304]
  - 70 Garnock-Jones KP. Vonoprazan: first global approval. *Drugs* 2015; 75: 439-443 [PMID: 25744862 DOI: 10.1007/s40265-015-0368-z]
  - 71 Shinozaki S, Nomoto H, Kondo Y, Sakamoto H, Hayashi Y, Yamamoto H, Lefor AK, Osawa H. Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. *Kaohsiung J Med Sci* 2016; 32: 255-260 [PMID: 27316584 DOI: 10.1016/j.kjms.2016.04.009]
  - 72 Katayama Y, Toyoda K, Kusano Y, Suda T, Adachi S, Terauchi I, Oka S, Takahashi M, Tamano M. Efficacy of vonoprazan-based second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients for whom vonoprazan-based first-line treatment failed. *Gut* 2017; 66: 752-753 [PMID: 27196582 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312028]
  - 73 Kawashima K, Ishihara S, Kinoshita Y. Successful eradication of *Helicobacter pylori* infection with vonoprazan-based triple therapy after failure of PPI-based triple therapy. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 688-689 [PMID: 27012448 DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.021]
  - 74 Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 106-114 [PMID: 28497487 DOI: 10.1111/apt.14130]
  - 75 Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Mochizuki S, Matsuo K, Isomura Y, Seto M, Suzuki N, Suzuki H, Yamamoto S, Sugimoto T, Omae T, Okamoto M, Watabe H, Togo G, Takano N, Fukui K, Ito Y, Koike K. Vonoprazan versus conventional proton pump inhibitor-based triple therapy as first-line treatment against *Helicobacter pylori*: A multicenter retrospective study in clinical practice. *J Dig Dis* 2016; 17: 670-675 [PMID: 27534444 DOI: 10.1111/1751-2980.12398]
  - 76 Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, Miyajima M, Kimura T, Tokutake K, Imai R, Fujisawa T, Mori H, Matsuda Y, Wada S, Horiuchi A, Kiyosawa K. Vonoprazan-Based Regimen Is More Useful than PPI-Based One as a First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Controlled Trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017; 2017: 4385161 [PMID: 28349044 DOI: 10.1155/2017/4385161]
  - 77 Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 413-431 [PMID: 11403536 DOI: 10.1053/bega.2001.0188]
  - 78 Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC, Zou QM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464 [PMID: 26142048 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)]
  - 79 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





## 肝癌消融治疗的进展

李凤鸣, 陈福真, 李文岗

李凤鸣, 李文岗, 厦门大学附属成功医院肝胆胰血管外科  
福建省厦门市 361000

陈福真, 复旦大学附属中山医院血管外科 上海市 200000

李文岗, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆胰血管疾病及腹膜后  
肿瘤的治疗与研究。

作者贡献分布: 本文综述由李凤鸣完成; 李文岗与陈福真审校。

通讯作者: 李文岗, 教授, 主任医师, 361000, 福建省厦门市  
思明区文园路94号, 厦门大学附属成功医院肝胆胰血管外科。  
lwgl11861@xmu.edu.cn

收稿日期: 2017-06-27

修回日期: 2017-07-18

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-09-28

### Progress in ablation therapy of liver cancer

Feng-Ming Li, Fu-Zhen Chen, Wen-Gang Li

Feng-Ming Li, Wen-Gang Li, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Chenggong Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Fu-Zhen Chen, Department of Vascular Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200000, China

Correspondence to: Wen-Gang Li, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Chenggong Hospital Affiliated to Xiamen University, 94 Wenyuan Road, Siming District, Xiamen 361000, Fujian Province, China. lwgl11861@xmu.edu.cn

Received: 2017-06-27

Revised: 2017-07-18

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-09-28

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the world's fifth

most common cancer and the third most common cause of cancer-related death. Hepatectomy and liver transplantation are considered the preferred treatments for HCC. In recent years, with the continuous development of minimally invasive interventional technology, ablation therapy has been shown to be a safe and effective local treatment for liver cancer and has played an increasingly important role in liver cancer treatment. Thanks to a large number of technical improvements that have greatly improved the clinical efficacy and safety, ablation therapy has been more and more widely used for the treatment of primary liver cancer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Ablation; Radiofrequency ablation; Microwave ablation; Cryoablation; Laser ablation; High-energy focused ultrasound; Irreversible electroporation; Chemical ablation; Image guidance

Li FM, Chen FZ, Li WG. Progress in ablation therapy of liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2427-2432 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2427.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2427>

### 摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全世界第五大最常见的癌症和癌症相关死亡的第三大常见原因。肝切除术和肝移植被认为是HCC的优选治疗。近年来,随着微创介入技术的不断发展,消融治疗在肝癌治疗中发挥着越来越重要的作用。其已经被证明是一个安全有效的肝癌局部治疗手段。大量

### 背景资料

虽然对肝癌局部消融治疗的研究已进行了很多年,但对于治疗方法的改进以及提高治疗的效果、改善预后仍然处在探索阶段。通过对相关消融方法的讨论学习以及目前相关研究的最新进展学习,可以为肝癌的联合治疗、综合治疗提供更多的治疗思路。对改善肝癌预后、疗效研究提供更多循证依据。

### 同行评议者

顾生旺, 主任医师, 解放军第八二医院感染内科; 卢宁, 主任医师, 新疆军区总医院肿瘤科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 郑州大学第二附属医院消化内科

## ■ 研发前沿

目前的肝癌消融治疗应用越来越广泛, 对肝癌的综合治疗以及个体化治疗研究是目前关注的一个热点。对终末期肝癌(手术不可切除)患者的消融治疗对提高远期生存率有无意义也是一个亟待研究的问题。

的技术改进提高了临床疗效和安全性, 因此消融技术在原发性肝癌的治疗中得到越来越广泛的应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肝细胞癌; 消融治疗; 射频消融; 微波消融; 冷冻消融; 激光消融; 高能聚焦超声; 不可逆电穿孔; 化学消融; 图像引导

**核心提要:** 本文旨在讨论目前肝癌各种消融治疗方法的原理及优缺点, 对治疗应用的指导意义, 以及图像引导技术的发展对消融治疗的深入应用提供肯定的支持, 提高了临床疗效和安全性, 使得消融技术在肝癌的治疗中得到更广泛的应用。

李凤鸣, 陈福真, 李文岗. 肝癌消融治疗的进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2427-2432 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2427.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2427>

## 0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床最常见的恶性肿瘤之一, 发病率居全球第5位<sup>[1]</sup>。在我国, 肝癌在男性和女性中的发病率分别居所有恶性肿瘤的第3位和第5位, 死亡率分别居第2位和第3位<sup>[2]</sup>, 而且未来会呈现上升趋势<sup>[3]</sup>。由于多数患者初诊时已处于中晚期, 手术切除率仅占20%-30%, 因此, 肿瘤局部消融治疗近年来在肝癌治疗中的地位越来越重要<sup>[4]</sup>。目前, 国内外常见的消融手段包括射频消融, 微波消融, 冷冻消融, 激光消融, 高能聚焦超声, 不可逆电穿孔, 化学消融。局部消融的实施方式主要有3种, 即图像[彩超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振、三维成像和数字减影血管造影等]引导、腔镜引导、开放术中实施。图像引导技术的进展, 新的治疗方法改善了患者的选择并实现了循证治疗方法<sup>[5]</sup>。本文就临床上应用的主要消融方法的技术原理以及其在治疗肝癌中的应用和进展作一综述。

## 1 射频消融

射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是全世界最常见的热消融模式并且目前被认为是用于早期HCC患者除手术外的最佳治疗方式<sup>[6,7]</sup>。

RFA依赖高频电流通过嵌入在肿瘤中的电极使电极周围有电流作用的组织离子相互摩擦产生热量, 导致组织凝固性坏死。电极周围的离子在交替电流的激发下产生高频振荡, 相互摩擦、碰撞, 温度可保持在60 °C-100 °C<sup>[8]</sup>, 从而达到杀死肿瘤细胞的目的。

RFA消融范围主要取决于局部消融产生的热量传导与循环血液及细胞外液间的热对流<sup>[9]</sup>。早期RFA技术在我国主要用于临床中小肝癌消融治疗, BCLC把消融治疗列为直径≤2 cm早期肝癌的首选治疗方法, 其疗效可媲美手术治疗。Zhou等<sup>[10]</sup>对1411例肝癌患者进行了对照实验研究, 表明对于直径≤3 cm的肝癌, RFA与手术切除临床疗效无统计学差异; 但>3 cm的病灶外科手术疗效要优于RFA。目前国际上已将RFA作为早期肝癌的治愈性治疗方法写入肝癌治疗指南, 但是该国际指南并不适合我国的作为乙型肝炎和肝癌大国的国情, 于是我国于2011年提出并制订了肝癌RFA治疗的专家共识<sup>[11]</sup>, 其适应证有: (1)单发肿瘤, 最大直径≤5 cm, 或者肿瘤数目≤3个, 最大直径≤3 cm; (2)无脉管癌栓、邻近器官侵犯; (3)肝功能分级Child A或B级, 或经内科治疗后达到该标准; (4)能手术切除的直径>5 cm的单发肿瘤或最大直径>3 cm的多发肿瘤, RFA可作为姑息性治疗或联合治疗的一部分。

关于RFA与手术切除疗效的争论由来已久, 特别是在小肝癌的治疗中。回顾性总结近年来文献, 国内外学者针对此进行了大量的临床研究, 但是结论仍不统一<sup>[12,13]</sup>。在遵循2011年肝癌RFA专家共识治疗的基础上, 对于中央型直径<3 cm的单结节HCC可首选RFA治疗。

而近年来在我国随着射频消融技术的深入应用及图像引导技术(超声造影、三维超声、虚拟导航、CT及三维可视化重建技术等)的不断发展, RFA也可作为优先考虑的肿瘤的姑息性治疗及局部治疗的方法。对于手术不可切除的肿瘤(>5 cm巨大多发肿瘤或广泛肝内转移的多发肿瘤)及特殊部位的肿瘤(邻近重要器官与管道、肝包膜下、同一肝段的多发肿瘤), 例如直径<3 cm的尾状叶HCC, 由于肿瘤的特殊位置和复杂的血供方式, 手术切除出血多, 时间长, 术后并发症也明显多于其他肝段的切除, 完整切除的风险性较大。而以往RFA大多是以二维影像为基础进行引导, 凭术

**创新盘点**  
本文在充分讨论各种消融治疗的原理和优缺点基础上, 通过与图像引导技术的充分结合, 对复杂肝癌及特殊部位肝癌治疗的安全性和广泛性进行深入讨论, 对消融治疗的安全广泛应用提供良好的支持。

者经验布针定位, 特殊部位肿瘤行RFA很容易损伤邻近重要脏器血管或者使RFA的电极布针难以有效实施, 在治疗上会形成三维空间的漏空, 造成病灶消融不彻底, 局部复发, 无法取得预期的疗效<sup>[14]</sup>。随着超声技术的发展, 超声造影、三维超声及虚拟导航等被广泛应用于肝癌的诊断及治疗, 成为灰阶超声及彩色多普勒血流显像的进一步补充, 更有助于病灶的准确显示。而在增强影像扫描的基础上形成的三维立体适形技术, 利用数字重建方式将平面图像构建立体图像, 显示其位置与毗邻关系, 可以用于肝癌的定位, 很好地显示肝肿瘤的位置、形态及与周边正常肝组织的关系。图像技术的发展拓宽了临床适应证, 为RFA微创介入技术的深入应用提供了安全有效的支持, 为肝癌治疗的安全便捷带来了突破性的进展。

## 2 微波消融

微波消融(microwave ablation, MWA)原理<sup>[15]</sup>是组织中的水分子、蛋白质分子等极性分子在微波电场作用下激烈振动, 微波电极中的快速方向电流变化导致周围的水偶极振荡, 导致发热导致细胞凝固坏死<sup>[16]</sup>。与RFA不同, MWA不受组织的导电性质的限制, 因此, 理论上MWA可以更容易地实现高的组织温度<sup>[17]</sup>, 与RFA相比增加了对肿瘤的消融功效。此外, MWA不受RFA的散热效应的影响的限制<sup>[18]</sup>, 并且能够产生更大的消融区<sup>[19]</sup>。最近在微波技术发展已经产生了高功率水冷系统<sup>[20]</sup>, 允许更小涂抹器和更高的功率, 提高了对特殊部位肿瘤定位及消融功效。另MWA同样适用于直径 $\leq 5$  cm的单发肿瘤或最大直径 $\leq 3$  cm、数量 $\leq 3$ 个的中小肿瘤治疗; 对于直径 $> 7$  cm的大肝癌应用单针多点或多针组合叠加技术也可使得肿瘤完全消融。鉴于其在消融中的功效增加和更短时间实现消融, MWA已越来越多地用于治疗HCC<sup>[21-25]</sup>。但是由于其治疗温度较高, 对于特殊部位的病灶, 仍需谨慎对待。

Liang等<sup>[26]</sup>报道了一项多中心研究结果, 对1007例原发性肝癌患者行MWA, 1、3、5年生存率分别可达91.2%、72.5%、59.8%; 其中术后5年生存率与手术切除及肝移植相比治疗效果相似, 并优于RFA。尽管MWA完全消融率可达90%以上, 但肿瘤复发率较高的问题还有待进一步研究解决。目前众多研究比较MWA与

RFA治疗HCC疗效, 发现患者累积生存率和并发症发生率无明显的统计学差异<sup>[27-31]</sup>。

Lahat等<sup>[32]</sup>对文献的系统综述, 评估消融技术的安全性。在16项研究的统计中, MWA和RFA的主要并发症发生率为4.6%、4.1%。死亡率分别为0.23%、0.15%。最常见的主要并发症是出血。其他并发症包括门静脉血栓形成, 胆汁渗漏, 肝脓肿, 胸腔积液和肿瘤播散等。

## 3 冷冻消融

冷冻消融(cryoablation)其依赖于冻结温度来诱导肿瘤细胞死亡, 是最早的局部烧蚀技术用于良性或恶性肿瘤<sup>[33]</sup>。冷冻消融治疗的机制分为冷冻破坏, 升温破坏, 微血管破坏和免疫调节机制<sup>[34,35]</sup>。与其他消融技术相比, 冷冻消融的优点有: (1)通过超声、CT、磁共振成像等<sup>[36,37]</sup>影像学手段可进行精确监测, 应用不同类型的冷冻探针可导致不同体积和形态的冰球, 多点布针, 从而达到适形消融的目的; (2)他引起较少的疼痛, 并且可以在中度镇静下进行, 是麻醉耐受较差患者可行的治疗选择<sup>[38]</sup>; (3)能维持肿瘤临近器官周围血管壁或邻近内脏中的结缔组织的细胞完整性, 如胆囊、肠和肾, 较其他消融技术的安全性更高。尽管有技术优势, 冷冻消融也存在潜在的危及生命的并发症, 如引起血小板减少的冷冻综合征, 多器官功能衰竭和弥漫性血管内凝血病等。

## 4 激光消融

激光消融(laser ablation, LA), 其通过光纤适用器以激光作为能量源, 将光能转化为热能, 诱导肿瘤组织蛋白变性, 引起肿瘤坏死, 是作为早期非手术小HCC患者的局部消融治疗手段之一<sup>[39]</sup>。虽然, 通过应用冷却系统及多光纤技术, 使得组织中的能量储备增加, 消融区域增大。但LA的组织凝固范围仍较小, 治疗肿瘤时需多针适形布针, 与其他热消融术相比未有明显的优势。目前已经不作为肝癌主要的消融治疗手段。

## 5 高能聚焦超声

高能聚焦超声(high-energy focused ultrasound, HIFU): 其利用超声具有波方向性、组织穿透性和可聚焦性的特性, 将超声波聚焦于作用靶区, 形成一高能聚焦密度区, 诱导肿瘤组织发



### 同行评价

目前国内外相关中心的研究多为消融与肝动脉栓塞化疗联合治疗的评估或单一消融治疗方法间疗效的对比研究, 未发现多种消融方法联合治疗的研究评价。

生不可逆性凝固性坏死。作用机制主要包括热效应、空化效应及破坏肿瘤营养血管等<sup>[40]</sup>。Ng等<sup>[41]</sup>报道应用HIFU治疗原发性肝癌患者49例, 术后1、3年的生存率分别为87.7%和62.4%, 作者认为肿瘤直径>3 cm是影响完全消融的主要因素, Child-Pugh肝功能分级是影响总体生存率的显著预后因素。Chan等<sup>[42]</sup>对HIFU与RFA治疗原发性肝癌进行了对照研究, 两组1、2、3年总生存率分别为96.3%、81.5%、69.8%和92.1%、76.1%、64.2%, 没有明显统计学差异。

## 6 不可逆电穿孔

不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)是目前最新兴的经皮消融技术, 其使用高频电流脉冲造成细胞膜完整性不可逆破坏, 诱导细胞凋亡从而导致肿瘤死亡, 并非其他热消融方法引起蛋白质变性坏死<sup>[43]</sup>。IRE的两个主要潜在优势: (1)他对肿瘤组织的消融以独立于热消融的方式进行, 因此不受温度沉积效应影响, 消融彻底、消融边界清晰; (2)能够保留消融区重要组织结构完整性, 最大程度保护相邻血管和胆管的正常功能, 使其对特殊、危险部位的肿瘤局部消融治疗成为可能。

动物实验研究<sup>[44]</sup>显示, 消融区肝脏细胞完全死亡(消融区大小约33.5 mm), 消融与非消融区之间血管与胆管结构功能正常。Cannon等<sup>[45]</sup>报道对44例邻近有重要结构的<3 cm的小肝癌实施IRE治疗, 术后随访观察3、6、12 mo肿瘤局部无复发率分别为100%、100%、98%, 未发生治疗相关死亡事件及胆道狭窄和门脉血栓等并发症。因此, 目前IRE越来越受到重视, 其基础研究与临床应用正在日益发展。几个小样本研究已经评估了IRE对肝癌治疗的安全性和有效性。然而, 进一步确定IRE治疗HCC的最佳有效性仍需要大量的前瞻性临床试验。

## 7 化学消融

化学消融术(chemical ablation)是在影像技术引导监控下经皮穿刺肿瘤, 直接将化学消融剂注入肿瘤内, 造成蛋白质变性, 导致肿瘤组织坏死; 也可使肿瘤组织中的血管内皮细胞变性、坏死, 导致肿瘤缺血坏死。化学消融主要适用于直径≤5 cm的肝癌, 目前常用的方法主要有经皮无水乙醇消融(percutaneous ethanol injection, PEI)、冰醋酸消融(percutaneous acetic acid injection, PAI)、稀盐酸消融(percutaneous

hydrochloric acid injection, PHAI)。

PEI是最常见的化学消融方法。PEI主要适用于单发直径<3 cm的原发性肝癌; 对于不适合手术切除的较大肝癌, 与肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合应用已被证明可与取得良好临床效果。由于易于使用和成本效益低, 在世界许多地方PEI仍然是一个可行的选择。PAI: 醋酸具有和乙醇相似作用, 但比无水乙醇具有更强的杀伤癌细胞的能力。与PEI一样, PAI对于较大肿瘤治疗后的复发问题也有待解决。PHAI: 盐酸是理想的消融治疗仿生药物, 与无水乙醇及醋酸相比, 盐酸的消融凝固作用更强, 且消融区与周围组织边界清晰, 消融效果明显优于无水乙醇和冰醋酸<sup>[46]</sup>。

## 8 结论

在我国, 近年来随着各种消融技术的不断发展成熟, 局部消融治疗在原发性肝癌的治疗中应用愈加广泛。然而, 如何有效地保证肿瘤的消融范围, 对于制定个体化的治疗方案及优化治疗的策略, 值得进一步深入研究。目前多种消融方法均可结合TACE治疗, 以控制肿瘤血供, 缩减肿瘤体积, 提高消融疗效。总体来看, 联合治疗是肝癌消融治疗的趋势, 尤其是对于肿瘤>3 cm或者多个肿瘤的患者。

总之, 尽管肝癌消融治疗还存在着一些问题, 诸如控制复发率及并发症等, 但随着理论及技术的进一步研究发展, 其在肝癌的治疗中所起到的作用将愈加重要。

## 9 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 张思维, 赫捷. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2015; 24: 1-10
- 3 陈建国. 中国肝癌发病趋势和一级预防. *临床肝胆病杂志* 2012; 28: 256-260
- 4 European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]
- 5 Villanueva A, Hernandez-Gea V, Llovet JM. Medical therapies for hepatocellular carcinoma: a

- critical view of the evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 34-42 [PMID: 23147664 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.199]
- 6 Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236 [PMID: 16250051 DOI: 10.1002/hep.20933]
  - 7 Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903-912 [PMID: 21107100 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181efc656]
  - 8 McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, Gu WZ, Schneider P, Browning PD. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol* 1992; 3: 291-297 [PMID: 1627876 DOI: 10.1016/S1051-0443(92)72028-4]
  - 9 叶欣, 范卫君. [专家共识]热消融治疗原发性和转移性肿瘤的专家共识(2014年版). *中国肺癌杂志* 2014; 17: 294-301, 1009-3419
  - 10 Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 78 [PMID: 20618937 DOI: 10.1186/1471-230X-10-78]
  - 11 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 肝癌射频消融治疗规范的专家共识. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 236-244
  - 12 Liu Z, Zhou Y, Zhang P, Qin H. Meta-analysis of the therapeutic effect of hepatectomy versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: 130-140 [PMID: 20551807 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181d823df]
  - 13 Yang W, Yan K, Goldberg SN, Ahmed M, Lee JC, Wu W, Zhang ZY, Wang S, Chen MH. Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2993-3005 [PMID: 26973395 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1]
  - 14 Jia KD, Yang JY, Lai QT. The short-term effect of RF treatin primary hepatic carcinoma. *J Clin Hepatol* 2007; 10: 413-416
  - 15 Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005; 25 Suppl 1: S69-S83 [PMID: 16227498 DOI: 10.1148/rg.25si055501]
  - 16 Andreano A, Huang Y, Meloni MF, Lee FT Jr, Brace C. Microwaves create larger ablations than radiofrequency when controlled for power in ex vivo tissue. *Med Phys* 2010; 37: 2967-2973 [PMID: 20632609 DOI: 10.1118/1.3432569]
  - 17 Ahmed M, Brace CL, Lee FT Jr, Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology* 2011; 258: 351-369 [PMID: 21273519 DOI: 10.1148/radiol.10081634]
  - 18 Yu NC, Raman SS, Kim YJ, Lassman C, Chang X, Lu DS. Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 1087-1092 [PMID: 18589324 DOI: 10.1016/j.jvir.2008.03.023]
  - 19 Schramm W, Yang D, Haemmerich D. Contribution of direct heating, thermal conduction and perfusion during radiofrequency and microwave ablation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1: 5013-5016 [PMID: 17946669 DOI: 10.1109/IEMBS.2006.259288]
  - 20 Yu H, Burke CT. Comparison of percutaneous ablation technologies in the treatment of malignant liver tumors. *Semin Intervent Radiol* 2014; 31: 129-137 [PMID: 25071303 DOI: 10.1055/s-0034-1373788]
  - 21 Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RC, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014; 259: 1195-1200 [PMID: 24096760 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000234]
  - 22 Huang S, Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, Li Q. Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a long-term follow-up. *Eur J Radiol* 2014; 83: 552-558 [PMID: 24418287 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.12.015]
  - 23 Sun AX, Cheng ZL, Wu PP, Sheng YH, Qu XJ, Lu W, Zhao CG, Qian GJ. Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2997-3004 [PMID: 25780298 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.2997]
  - 24 Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg* 2015; 102: 85-91 [PMID: 25296639 DOI: 10.1002/bjs.9649]
  - 25 Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lubner MG, Brace CL, Alexander ML, Agarwal P, Lee FT Jr. Percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma with a gas-cooled system: initial clinical results with 107 tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 62-68 [PMID: 25446425 DOI: 10.1016/j.jvir.2014.09.01]
  - 26 Liang P, Yu J, Yu XL, Wang XH, Wei Q, Yu SY, Li HX, Sun HT, Zhang ZX, Liu HC, Cheng ZG, Han ZY. Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicentre analysis of 1363 treatment-naive lesions in 1007 patients in China. *Gut* 2012; 61: 1100-1101 [PMID: 21997552 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300975]
  - 27 Simo KA, Sereika SE, Newton KN, Gerber DA. Laparoscopic-assisted microwave ablation for hepatocellular carcinoma: safety and efficacy in comparison with radiofrequency ablation. *J Surg Oncol* 2011; 104: 822-829 [PMID: 21520094 DOI: 10.1002/jso.21933]
  - 28 Qian GJ, Wang N, Shen Q, Sheng YH, Zhao JQ, Kuang M, Liu GJ, Wu MC. Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: experimental and clinical studies. *Eur Radiol* 2012; 22: 1983-1990 [PMID: 22544225 DOI: 10.1007/s00330-012-2442-1]
  - 29 Ding J, Jing X, Liu J, Wang Y, Wang F, Wang Y, Du Z. Comparison of two different thermal techniques for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1379-1384 [PMID: 23147664 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.199]

- 23726122 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.04.025]
- 30 Abdelaziz A, Elbaz T, Shousha HI, Mahmoud S, Ibrahim M, Abdelmaksoud A, Nabeel M. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience. *Surg Endosc* 2014; 28: 3429-3434 [PMID: 24935203 DOI: 10.1007/s00464-014-3617-4]
  - 31 Zhang XG, Zhang ZL, Hu SY, Wang YL. Ultrasound-guided ablative therapy for hepatic malignancies : a comparison of the therapeutic effects of microwave and radiofrequency ablation. *Acta Chir Belg* 2014; 114: 40-45 [PMID: 24720137]
  - 32 Lahat E, Eshkenazy R, Zendel A, Zakai BB, Maor M, Dreznik Y, Ariche A. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: a systematic review. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 317-323 [PMID: 25392844 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.07]
  - 33 Copper IS. Cryogenic surgery: a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. *N Engl J Med* 1963; 268: 743-749 [PMID: 14022909 DOI: 10.1056/NEJM196304042681401]
  - 34 Maccini M, Sehr D, Pompeo A, Chicoli FA, Molina WR, Kim FJ. Biophysiologic considerations in cryoablation: a practical mechanistic molecular review. *Int Braz J Urol* 2011; 37: 693-696 [PMID: 22233999 DOI: 10.1590/S1677-55382011000600002]
  - 35 Orlacchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, Bolacchi F, Angelico M, Almerighi C, Masala S, Simonetti G. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 587-594 [PMID: 18236104 DOI: 10.1007/s00270-008-9293-9]
  - 36 Rong G, Bai W, Dong Z, Wang C, Lu Y, Zeng Z, Qu J, Lou M, Wang H, Gao X, Chang X, An L, Li H, Chen Y, Hu KQ, Yang Y. Long-term outcomes of percutaneous cryoablation for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria. *PLoS One* 2015; 10: e0123065 [PMID: 25849963 DOI: 10.1371/journal.pone.0123065]
  - 37 Shimizu T, Sakuhara Y, Abo D, Hasegawa Y, Kodama Y, Endo H, Shirato H, Miyasaka K. Outcome of MR-guided percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 816-823 [PMID: 19466377 DOI: 10.1007/s00534-009-0124-4]
  - 38 Allaf ME, Varkarakis IM, Bhayani SB, Inagaki T, Kavoussi LR, Solomon SB. Pain control requirements for percutaneous ablation of renal tumors: cryoablation versus radiofrequency ablation--initial observations. *Radiology* 2005; 237: 366-370 [PMID: 16126920 DOI: 10.1148/radiol.2371040829]
  - 39 Francica G, Petrolati A, Di Stasio E, Pacella S, Stasi R, Pacella CM. Effectiveness, safety, and local progression after percutaneous laser ablation for hepatocellular carcinoma nodules up to 4 cm are not affected by tumor location. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 1393-1401 [PMID: 23169736 DOI: 10.2214/AJR.11.7850]
  - 40 刘春梅, 李发琪, 王智彪. 高强度聚焦超声空化效应的研究进展. *临床超声医学杂志* 2007; 9: 233-235
  - 41 Ng KK, Poon RT, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Tung H, Chu F, Tso WK, Yu WC, Lo CM, Fan ST. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Ann Surg* 2011; 253: 981-987 [PMID: 21394012 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182128a8b]
  - 42 Chan AC, Cheung TT, Fan ST, Chok KS, Chan SC, Poon RT, Lo CM. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2013; 257: 686-692 [PMID: 23426335 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182822c02]
  - 43 Narayanan G. Irreversible electroporation for treatment of liver cancer. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011; 7: 313-316 [PMID: 21857833]
  - 44 梁冰, 牛立志, 曾健滢, 周亮, 周序琰, 方刚, 姚飞, 邓春娟, 汪媛, 张波, 李书英, 邓春梅, 杨惠霏, 李家亮, 刘建国, 徐克成. 不可逆电穿孔消融兔胆囊侧肝脏病理学观察. *介入放射学杂志* 2014; 23: 320-324
  - 45 Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RC. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol* 2013; 107: 544-549 [PMID: 23090720 DOI: 10.1002/jso.23280]
  - 46 Weijian F, Zan L, Suhong H, Hongmei Z, Lei Z, Yanjie Z, Yi C, Ni J. Destructive effect of percutaneous hydrochloric acid injection therapy for liver cancer--a preliminary experimental and clinical study. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 1852-1856 [PMID: 17212126]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





## 中药莪术几种活性成分对肝脏疾病防治作用的机制

赵铁建, 傅品悦, 刘露露, 郑洋, 彭岳

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

傅品悦, 刘露露, 郑洋, 广西中医药大学研究生院 广西壮族自治区南宁市 530200

彭岳, 副教授, 主要从事中医药和民族药的基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81460628, 81660705, 81403189.

作者贡献分布: 赵铁建负责思路设计与修订; 傅品悦负责撰写与阅读分析; 刘露露负责文献检索与撰写; 郑洋负责整理、阅读和分析; 彭岳负责组稿与审核.

通讯作者: 彭岳, 副教授, 530200, 广西壮族自治区南宁市五合大道13号, 广西中医药大学基础医学院.  
000583@gxcmu.edu.cn  
电话: 0771-4733794

收稿日期: 2017-06-09

修回日期: 2017-07-12

接受日期: 2017-07-17

在线出版日期: 2017-09-28

### Effects of several active ingredients of *Rhizoma curcumae* on liver diseases

Tie-Jian Zhao, Pin-Yue Fu, Lu-Lu Liu, Yang Zheng, Yue Peng

Tie-Jian Zhao, Yue Peng, School of Basic Medical Sciences, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Pin-Yue Fu, Lu-Lu Liu, Yang Zheng, Postgraduate Department, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460628, No. 81660705 and No. 81403189.

Correspondence to: Yue Peng, Associate Professor, School of Basic Medical Sciences, Guangxi University of

Traditional Chinese Medicine, 13 Wuhe Avenue, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 000583@gxcmu.edu.cn

Received: 2017-06-09

Revised: 2017-07-12

Accepted: 2017-07-17

Published online: 2017-09-28

### Abstract

The main active ingredients of *Rhizoma curcumae*, such as curcumin, elemene, curcumenol, and germacrone, have certain curative effect on liver diseases. Studies have found that curcumin has anti-tumor, anti-inflammatory, anti-fibrosis, and other properties and can be used for treatment of chronic liver disease, tumors and other diseases. Elemene can induce tumor apoptosis, inhibit the growth of tumor cells, improve the immune response, and reduce the toxic and side effects of chemotherapy. Zedoary alcohol can exert anti-fibrosis effects by inhibiting the expression of cytokines, and exert anti-tumor effects by inhibiting the apoptosis of tumor cells. Germacrone can intervene hepatocellular cancer cell proliferation, cell cycle, apoptosis, and other aspects, showing anti-hepatocarcinoma effects.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Rhizoma curcumae*; Active ingredient; Liver diseases

Zhao TJ, Fu PY, Liu LL, Zheng Y, Peng Y. Effects of several active ingredients of *Rhizoma curcumae* on liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2433-2440 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2433.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2433>

### 背景资料

中药莪术的活性成分复杂, 近年来研究发现其活性成分具有多种药理作用, 但具体作用机制的探究仍不够系统、深入, 仍需进一步研究与完善.

### 同行评议者

李勇, 教授, 上海中医药大学附属市中医院消化内科; 张永生, 副研究员, 浙江中医药大学; 祝晨露, 教授, 广州中医药大学中药学

## ■ 研究前沿

中药莪术几种主要活性成分如姜黄素、榄香烯、莪术醇、吉马酮具有多种药理作用, 特别是防治慢性肝病、抗肿瘤、抗氧化等方面。本文述评的几种莪术活性成分是研究最为热点的主要结构, 对中药莪术的进一步开发利用具有深远的影响。

## 摘要

中药莪术几种主要活性成分如姜黄素、榄香烯、莪术醇、吉马酮对治疗肝脏疾病具有确定的疗效。研究发现姜黄素有抗肿瘤、抗炎、抗纤维化等作用, 临床用于治疗慢性肝病、肿瘤等疾病; 榄香烯能诱发肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的生长, 提高机体免疫反应, 降低放化疗不良反应; 莪术醇可以通过抑制细胞因子表达发挥抗肝纤维化作用, 并可以通过抑制基因表达诱导瘤细胞的凋亡, 发挥抗肿瘤作用; 吉马酮则在肝癌细胞的增殖、细胞周期及细胞凋亡等方面均有干预影响, 从而呈现抗肝癌作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 莪术; 活性成分; 肝脏疾病

**核心提要:** 中药莪术的活性成分复杂, 近年研究发现其活性成分具有多种药理学作用, 特别是防治慢性肝病、抗肿瘤、抗氧化等方面的作用机制引起研究界的重视。本文述评了几种莪术研究的最热点的活性成分, 针对他们的研究将对莪术防治临床肝脏疾病的深入开发应用有显著的推动作用。

赵铁建, 傅品悦, 刘露露, 郑洋, 彭岳. 中药莪术几种活性成分对肝脏疾病防治作用的机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2433-2440 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2433.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2433>

## 0 引言

莪术为姜科植物的干燥根茎, 首载于《药性论》, 在我国主要产于广西、四川、浙江等地。莪术别称较多, 包括绿姜、山姜黄、羌七、蓬术、文术等; 据2015版《中国药典》中记载分为温郁金(*Curcuma wenyujin* Y.H.Chen et C.Ling)、广西莪术(*Curcuma kwangsiensis* S.G.Lee et C.F.Liang)、蓬莪术(*Curcumaphaeocaulis* Val)三种。中医认为莪术性辛、苦、温, 具有行气破血, 消积止痛的功效, 用于血气心痛, 饮食积滞, 脘腹胀痛, 血滞经闭, 痛经, 瘕痞块, 跌打损伤等症的治疗<sup>[1]</sup>。近代研究<sup>[2]</sup>表明, 挥发油是莪术的主要活性成分, 具有抗癌、抗凝血、抗氧化和保肝等多种药理作用。已从温郁金、广西莪术和蓬莪术中分离得到十几种有效化合物<sup>[3]</sup>; 经研究证实, 中药莪术的几种主要活性成分如

姜黄素、榄香烯、莪术醇等对治疗肝脏疾病具有确定的疗效<sup>[4,5]</sup>, 针对这些成分的药理学研究, 对中药莪术的深入开发应用具有显著的推动作用。本文就近10年文献报道中有关莪术几种主要活性成分对肝脏疾病的作用及机制进行述评。

## 1 姜黄素在肝脏疾病中的应用

姜黄素(Curcumin)是姜黄属植物莪术、姜黄、郁金等根茎中提取的多酚类天然物质。具有抗肿瘤、抗氧化应激、抗炎、抗纤维化、清除自由基等药理作用, 可用于糖尿病并发症、慢性肝病、肿瘤、自身免疫性疾病等的治疗。随着研究的深入, 发现姜黄素在干预肝脏疾病方面有较显著的药理学作用。

1.1 姜黄素对急性肝损伤的作用 姜黄素抗肝损伤作用, 其机制主要体现在清除肝脏自由基、抑制肝脏炎症反应、抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化等方面。其中, 基于姜黄素对自由基引起的氧化损伤及核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)等诱导的炎症反应的干预研究相对较为广泛和深入。

1.1.1 抑制自由基的氧化损伤: 雷公藤甲素致肝损伤机制与脂质过氧化、大量氧自由基产生有关。张伟霞等<sup>[6]</sup>用雷公藤甲素制备小鼠慢性肝损伤模型, 用姜黄素干预发现其对动物模型的肝损伤有保护作用, 其机制与姜黄素能显著降低模型小鼠肝组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量, 提升抗氧化酶活性, 增强模型小鼠体内抗氧化能力, 降低活性氧对肝细胞膜脂质和蛋白质损伤, 减少脂质过氧化物的产生有关。还有研究<sup>[7]</sup>指出姜黄素的脂质体和纳米颗粒, 具有良好的抗氧化能力, 能清除细胞内活性氧和维持细胞的抗氧化酶水平, 防止线粒体损伤和内源性凋亡途径。

1.1.2 抑制肝脏炎症反应: 韩冰<sup>[8]</sup>研究发现姜黄素能够通过增加调节性细胞因子白介素-10(interleukin-10, IL-10)的分泌以及降低肝脏组织内炎症介质的分泌来抑制肝脏炎症反应, 从而减轻诱导小鼠免疫性肝损伤, 发挥保护肝损伤的药理作用。

核因子相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf-2)是一种与氧化应激反应密切相关的细胞因子。李晶菁等<sup>[9]</sup>用盲肠结扎穿孔法制备脓毒症急性肝损伤大鼠模型, 诱导

Nrf-2表达, 并采用姜黄素进行干预, 测定血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及肝组织Nrf2的表达, 并用HE染色观察肝组织病理变化; 结果表明姜黄素干预的肝组织Nrf2表达增加, 肝组织内的抗氧化能力增强, 减少或抑制肝内氧化应激反应, 达到抗脓毒症急性肝损伤的作用。综上可知, 姜黄素可通过调节多种纤维化相关细胞因子的途径抑制肝炎症反应的进程, 进而干预纤维化进程。

**1.2 姜黄素对NAFLD的防治作用** 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种无过量饮酒史, 由各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积, 以肝细胞脂肪变性和脂质蓄积为主要特征的临床病理综合征。其发病机制与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)导致的肝内脂质沉积, 及脂质沉积引起的脂质过氧化或肝内氧化应激有关, 而导致线粒体功能障碍、炎症介质产生及HSC的激活等, 姜黄素可通过以下机制呈现作用<sup>[10]</sup>。

**1.2.1 改善胰岛素抵抗:** IR和炎症反应是NAFLD发生和发展的关键因素。IR能使肝内脂质过量沉积, 胰岛素信号通路受到干扰; 靶细胞对胰岛素敏感性下降, 同时肝脏对胰岛素摄取及葡萄糖利用度下降, 引起肝细胞脂肪变性导致脂肪肝<sup>[11]</sup>。周玲玲等<sup>[12]</sup>发现, 姜黄素能有效改善IR, 调节肝内脂肪代谢, 逆转NAFLD家兔模型的肝内脂肪变性, 对肝功能异常也有改善; 同时姜黄素还能促进氧化物酶体增殖剂激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )表达, 催化脂肪酸发生氧化反应, 减少游离脂肪酸含量, 减少活性氧和超氧阴离子生成, 改善机体内氧化和抗氧化的失衡状态, 改善线粒体功能障碍, 促进腺苷三磷酸合成, 减轻肝脂肪变性及肝损伤程度。研究<sup>[13]</sup>还表明, 激活PPAR- $\gamma$ 是姜黄素减少HSC激活的一个先决条件。最新研究<sup>[14]</sup>表明, 激活的PPAR- $\gamma$ 打断了FAK/RhoA ERK mTOR信号传导通路和抑制HSC-based, 抑制血管化的PDGF- $\beta$ 受体表达。

**1.2.2 调节脂质代谢:** 狄建彬等<sup>[15]</sup>运用姜黄素对高脂性脂肪肝大鼠模型进行干预, 发现姜黄素能减轻脂肪肝病变, 其机制是调节脂质代谢、降低血脂及脂肪的肝内沉积, 清除肝内氧自由基, 抑制脂质过氧化, 同时还有保肝、护肝作用。滕耀红等<sup>[16]</sup>采用油酸诱导法建立NAFLD

细胞模型并给予姜黄素干预, 结果发现姜黄素能有效减少肝内甘油三酯而抑制脂肪肝形成, 并通过抑制内源性胆固醇合成, 促进外源性胆固醇的肝内代谢。说明姜黄素可通过调节脂质的代谢发挥治疗NAFLD作用。

**1.2.3 抗氧化作用:** 麦静怡等<sup>[17]</sup>研究发现姜黄素能显著降低ALT、谷草转氨酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶等纤维化血清学指标, 减少肝内脂肪沉积, 并提高肝内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平, 证实姜黄素具有减轻氧自由基对细胞的损伤、提高机体清除自由基的能力, 能够有效减少NAFLD对肝脏造成二次损伤。该研究表明姜黄素具有良好抗氧化作用, 并通过抗氧化呈现保肝作用。

**1.2.4 抗炎作用:** 诸葛丽等<sup>[18]</sup>研究发现姜黄素对蛋氨酸-胆碱缺乏制备非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型呈现显著的抗炎作用, 其机制是通过抑制NF- $\kappa$ B促炎信号通路的表达, 抑制炎症因子生成, 从而调控炎症信号传导通路, 实现对肝组织的保护作用。唐丹等<sup>[19]</sup>发现姜黄素能促进PPAR- $\alpha$  mRNA表达, 降低PPAR- $\alpha$ 启动子甲基化, 改善脂肪变细胞的炎症, 减少肝内脂质沉积, 防止脂肪变性达到保肝护肝作用。以上说明姜黄素对NAFLD的防治机制与抑制炎症介质的产生有关。

**1.3 姜黄素对酒精性肝炎防治机制** 酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, ALD)是大量饮酒引起的肝脏损害性疾病, 诱发肝细胞坏死, 严重者可致肝衰竭。曾瑜等<sup>[20]</sup>研究表明, 姜黄素能通过降低肝内MDA含量, 升高SOD和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性, 降低活性氧对肝细胞膜的脂质及蛋白质的损伤, 维持细胞膜结构、功能的完整性, 减少脂质过氧化物的产生, 而减少酒精对肝组织损伤, 从而达到治疗ALD的作用。胡静等<sup>[21]</sup>通过建立体外乙醇诱导氧化损伤细胞模型, 造模成功后予以不同浓度的姜黄素进行干预, 检测肝内SOD、GSH-Px活性以及MDA水平; 结果发现姜黄素可以有效减轻肝内脂质过氧化程度, 提高SOD与GSH-Px活性、降低MDA含量, 以此为机制提高肝细胞的抗氧化能力, 减轻酒精引起的ALD。有发现姜黄素有通过血红素加氧酶(heme oxygenase-1, HO-1)的诱导作用<sup>[22]</sup>, 对酒精诱导的肝氧化损伤形成潜在的保护作用;

#### ■ 创新盘点

本文系统阐述中药莪术几种主要活性成分如姜黄素、榄香烯、莪术醇、吉马酮对治疗肝脏疾病之间的相互关系, 以及姜黄素、榄香烯、莪术醇、吉马酮治疗肝病最新进展, 提示中药莪术的活性成分对肝脏疾病有防治作用且有确定疗效。



**应用要点**

姜黄素具有抗肿瘤、抗炎、抗纤维化等作用, 可用于治疗慢性肝病、肿瘤等疾病; 榄香烯能诱发肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的生长, 促进机体免疫反应, 降低放化疗不良反应; 莪术醇可以抑制转化生长因子- $\beta$ 1等表达从而发挥抗肝纤维化作用, 莪术醇还可以通过抑制基因表达, 来诱导瘤细胞的凋亡, 发挥其抗肿瘤的作用; 吉马酮在肝癌细胞的增殖、周期以及凋亡基因都可以发挥作用, 从而呈现抗肝癌作用。

此保护性作用涉及诱导HO-1表达, 此为防治ALD提供了药理学研究新靶点。

**1.4 姜黄素对肝纤维化的防治作用** 目前国内外大量研究证实姜黄素具有较显著的抗肝纤维化作用, 其机制则较为复杂。吴雄健等<sup>[23]</sup>运用CCl<sub>4</sub>诱导大鼠肝纤维化模型探究姜黄素抗肝纤维化作用和机制, 发现姜黄素能抑制血清活性氧和内毒素的水平, 抑制了肝组织中多种细胞因子的表达; 该结果为姜黄素干预肝纤维化的作用机制提供了佐证。钟越等<sup>[24]</sup>运用CCl<sub>4</sub>诱导大鼠肝纤维化模型, 证实姜黄素对肝纤维化模型具有干预作用, 其机制与抗氧化能力增强、抑制脂质过氧化反应有关。任新风<sup>[25]</sup>观察姜黄素纳米粒对二甲亚硝胺大鼠肝纤维化模型影响, 结果证实此纳米粒能逆转大鼠肝纤维化, 显著改善肝功能, 显著减轻过氧化损伤, 保护肝细胞, 减少胶原生成, 阻断和逆转肝纤维化。有研究<sup>[26]</sup>表明双去甲氧基姜黄素(bisdemethoxycurcumin, BDMC-a)对基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)的表达, BDMC-a能显著降低胶原和TIMPs水平和正向调节MMPs的表达。通过建立CCl<sub>4</sub>大鼠肝纤维化模型, 研究姜黄素对HSC的表达、细胞运动及相关血管形成机制的影响, 发现姜黄素能改善肝纤维化大鼠肝窦毛细血管瘤化<sup>[27]</sup>; 该研究结果还说明了不同剂型的姜黄素对不同的肝纤维化模型均有阻断和逆转肝纤维化作用, 成为一种有效的抗纤维化制剂。

**1.5 姜黄素对肝癌的防治作用** 肝癌是发生于肝脏的恶性肿瘤, 恶性程度高, 危害大, 且缺乏有效防治措施, 因此针对肝癌的临床防治及其机制的研究意义重大。近年来有不少关于姜黄素抗肝肿瘤的研究, 证实其作用机制可能以下几方面。

**1.5.1 抗氧化及自由基:** 赵岩等<sup>[28]</sup>对二乙基亚硝胺、CCl<sub>4</sub>、乙醇制备大鼠肝癌初期模型进行姜黄素干预研究, 结果表明姜黄素能显著提高肝脏及肝线粒体的活性, 同时降低模型大鼠的肝脏相关血清学和酶学的影响, 说明姜黄素能通过减轻肝细胞的损伤, 减少肝细胞内的氧化应激作用强度, 从而抑制肝癌的发生及其病程的进展。

**1.5.2 抑制肝癌细胞侵袭转移:** 江敏华等<sup>[29]</sup>

用不同浓度姜黄素在体外对人肝癌细胞株SMMC7721干预48 h, 观察该成分对SMMC7721细胞株黏附力、运动力和侵袭力的影响, 证实姜黄素能明显抑制SMMC7721细胞株对Matrigel胶的黏附作用, 并随着给药浓度增加其黏附抑制率也逐步升高, 呈现剂量依赖性, 证明了姜黄素能够明显抑制肝肿瘤细胞与转移灶细胞外基质的黏附能力, 进而降低了肝癌细胞的侵袭转移能力。李帅帅等<sup>[30]</sup>以不同浓度姜黄素和25  $\mu$ mol/L LY294002(LY294002为抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡的选择性抗癌药)处理人肝癌细胞株BEL-7402细胞, 经过结果分析证实姜黄素可能通过PI3K/AKT/mTOR信号传导通路抑制BEL-7402细胞中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达, 从而抑制肿瘤血管的生成。研究<sup>[31]</sup>表明, 姜黄素对多种肝细胞癌模型表现出抗癌特性: 姜黄素对RasH小鼠有明显抑制肝腺瘤的形成和增长, 此类小鼠对二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)致癌易感性高。姜黄素对DEN诱发小鼠肝癌模型能减少肿瘤多发性 and 发病率<sup>[32]</sup>。四氢姜黄素对人肝肿瘤HepG2细胞株显示有抗血管生成的作用<sup>[33]</sup>。在DEN诱发和苯巴比妥引起的肝癌大鼠模型, 姜黄素明显减轻氧化应激诱导肝癌发生期间的组织损伤<sup>[34]</sup>。以上研究结果说明姜黄素具有抑制肝癌细胞体内侵袭、转移能力和抑制肿瘤血管生成的作用, 可能是一个潜在的肝癌治疗药物。

**1.5.3 通过抗炎呈现抗肝肿瘤:** 张会存等<sup>[35]</sup>培养HepG2株, 用姜黄素干预24 h后发现, 不同剂量的姜黄素均能抑制NF- $\kappa$ B的表达, 表明姜黄素通过NF- $\kappa$ B抑制肿瘤相关蛋白的表达, 同时抑制肝细胞NF- $\kappa$ B信号转导通路的激活, 表现出减轻肝脏炎症病变程度, 进而发挥抗肝肿瘤作用。

**1.5.4 其他:** 焦艺博等<sup>[36]</sup>用DEN诱导肝癌癌前病变小鼠模型, 同时予姜黄素灌胃, 发现不同剂量姜黄素均能上调肝癌细胞信号分子低氧诱导因子-1的表达, 阻碍细胞周期的调控信号及传导信号, 使细胞周期蛋白D的表达下降, 使肝癌细胞停滞于G<sub>1</sub>/S周期; 并诱导肝癌细胞凋亡, 抑制肝癌细胞增殖活性, 阻断诱导性肝癌前病变。李勇等<sup>[37]</sup>也通过不同浓度姜黄素干预HepG2株的增殖、分化, 发现姜黄素显著抑制HepG2增殖活力。运用细胞黏附重组基底膜

实验检测不同浓度姜黄素对HepG2黏附能力的影响, 用Transwell侵袭实验检测姜黄素对HepG2趋化运动能力的影响, 其结果发现姜黄素能通过显著抑制HepG2侵袭转移能力, 呈现抗肿瘤药理作用。

## 2 榄香烯在肝脏疾病中的作用

榄香烯(elemene)是从姜科植物温郁金中提取的抗癌和抗纤维化的有效成分, 具有辛辣的茴香气味。

**2.1 榄香烯的基础研究** 榄香烯能抗纤维化, 能诱发肿瘤细胞凋亡, 能抑制肿瘤细胞的生长; 可用于癌性腹水、胸腔积液、脑性水肿等临床治疗; 具有改变和增强免疫原, 促进机体免疫反应; 对实体瘤的西医治疗可增强疗效, 降低放化疗不良反应等作用。

**2.1.1 榄香烯的抗肝纤维化作用:** 胡胜军等<sup>[38]</sup>通过实验证实 $\beta$ -榄香烯可抑制肝纤维化组织中HSC活化标记活化因子的表达, 表明 $\beta$ -榄香烯可通过抑制HSC的活化增殖、诱导凋亡, 抑制活化因子的分泌合成, 从而减少细胞外基质的来源, 使肝脏中的沉积降低, 发挥抗肝纤维化的作用。

**2.1.2 榄香烯的抗肿瘤作用:** 朱锐等<sup>[39]</sup>用榄香烯对HSC作用后,  $\beta$ -榄香烯对HSC增殖的抑制作用存在剂量依赖性, 半数抑制浓度为27.37 mg/L。方卓等<sup>[40]</sup>用榄香烯对PLAD801株实验表明: 不同浓度榄香烯对PLA801细胞各周期均有抑制作用。龚敏等<sup>[41]</sup>对榄香烯干预48 h后的HepG2株检测结果表明, 能降低DNA拓扑异构酶 I 和 II mRNA表达, 并呈现剂量依赖性。总之, 榄香烯能够通过抑制细胞增殖、下调DNA拓扑异构酶表达, 从而抑制癌株细胞的增殖并诱导其发生凋亡。榄香烯对HepG2株的抑制作用随用药浓度和时间呈梯度的增加。

**2.1.3 榄香烯抑制肿瘤血管生成:** 榄香烯对鸡胚的绒毛膜囊的研究中发现<sup>[42]</sup>, 低剂量的榄香烯能显著抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 从而抑制微血管的形成; 榄香烯能抑制肿瘤的转移, 皮下种植黑色素瘤细胞的裸鼠后腹腔注射榄香烯1 wk, 发现黑色素瘤的肿瘤的大小以及肺转移率均小于对照组, 榄香烯治疗的裸鼠黑色素瘤的大小以及肺转移率均低于对照组, 研究机制可能是榄香烯明显抑制CD34的表达;

榄香烯能够降低荷瘤小鼠血清中层黏连蛋白(laminin, LN)含量, 抑制肿瘤细胞对纤维结合蛋白和LN黏附, 减弱肿瘤细胞的运动能力<sup>[43]</sup>。

**2.1.4 榄香烯改变和增强免疫原, 促进免疫反应作用:** 金梅等<sup>[44]</sup>研究表明榄香烯的作用有: (1)对肝癌和L615白血病模型及复合瘤株具有明显主动免疫保护效应; (2)能明显提高受体外细胞毒攻击的小鼠免疫脾细胞的体内免疫强度; (3)能增加H22肝癌和L615白血病两种模型的主动免疫保护效应。林琳等<sup>[45]</sup>研究发现, 黄芪甲苷与榄香烯合用可增强抗原提呈细胞——树突状细胞(dendritic cells, DC)表面免疫相关的多种刺激因子表达, 有助于DC传递外源性抗原和激活T细胞, 使机体进一步达到免疫监视和应答作用; 同时榄香烯还可通过促进DC分泌IL-12、IL-6等细胞因子而增强细胞免疫功能。这些都是榄香烯发挥抗肿瘤免疫的机制, 通过多种途径改善和提高机体免疫功能, 对免疫系统具有保护和促进作用。这可能使榄香烯成为一种新型的抗肿瘤药物。

**2.1.5 榄香烯抑制细胞周期呈现抑制增殖和促进凋亡:** 榄香烯可通过抑制细胞周期蛋白磷酸化达到调控G<sub>1</sub>/S关卡效果, 进而抑制细胞的增殖过程, 并诱导细胞发生凋亡; 在细胞方面榄香烯能抑制肝癌细胞的增殖、诱导细胞凋亡并且能使细胞停滞于G<sub>2</sub>/M期, 也可使细胞迁移、侵袭能力降低<sup>[46]</sup>。动物实验方面, 郭霞等<sup>[47]</sup>研究表明, 榄香烯可降低肝癌荷瘤小鼠的瘤质量, 也显著地上调了c-Met磷酸化表达水平。

**2.2 榄香烯的临床研究** 榄香烯治疗原发性肝癌: 彭齐荣等<sup>[48]</sup>观察了59例原发性肝癌III期患者, 经肝动脉缓慢注射榄香烯600-1000 mg, 并加常规超乳化碘油10-40 mL混悬液进行栓塞, 介入术后继续静脉滴注榄香烯注射液, 600-800 mg/d, 2 wk为1个疗程, 同时给予护肝、对症和支持治疗。结果显示治疗后患者甲胎蛋白明显下降, 病情的恶化率低至22.03%同时显著改善其生活质量; 同时对其外周血白细胞、红细胞、血小板、肝肾功能无明显影响。赵成等<sup>[49]</sup>采用随机对照研究方法观察了榄香烯注射液联合肝癌介入化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗原发性肝癌的临床疗效, 41例患者采用TACE治疗, 治疗组在此基础上加用榄香烯注射液40 mL(200 mg)灌注, 结果治疗有效率为71.43%, 对照组为45.00%, 2

### 同行评价

本文对中药莪术中的几种成分的活性进行文献综述, 为莪术的深入研究提供理论基础, 有一定的意义。

组疗效比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 而在生活质量和不良反应方面, 加用榄香烯并未使患者治疗的负荷增加. 以上研究结果证实了榄香烯干预肝癌的疗效, 并进行了一定的干预机制探究.

### 3 莪术醇抗肝脏疾病的药理学作用

莪术醇(Curcumol), 又名姜黄环奥醇、姜黄醇, 是20世纪60年代从蓬莪术的挥发油中分离出的倍半萜类化合物. 该成分经研究具有较为确切的保肝护肝, 抗肝纤维化药理学作用.

3.1 莪术醇对肝脏作用的药理学研究 莪术醇对肝癌细胞周期有影响以及能抑制肿瘤细胞的侵袭和转移. 莪术醇还可以通过抑制HepG2细胞株COX-2和VEGF的表达, 来诱导瘤细胞的凋亡, 发挥其抗肿瘤的作用.

3.1.1 莪术醇抑制肝癌细胞血管生成作用: 唐渊等<sup>[50]</sup>利用机械分散和超声乳化法, 成功制成莪术醇脂质体, 其研究结果显示莪术醇能显著抑制体外培养的HepG2增殖及诱导其凋亡; 而使用反转录多聚酶链反应法检测到HepG2株的COX-2 mRNA和VEGF mRNA表达水平出现下降; 提示莪术醇可能是通过抑制HepG2株的COX-2和VEGF基因表达, 诱导瘤细胞凋亡, 减少肿瘤血管形成等机制而发挥其抗肿瘤药理学作用.

3.1.2 莪术醇对细胞周期与侵袭、转移作用的影响: 黄岚珍等<sup>[51]</sup>研究发现, 莪术醇对于人肝癌HepG2株的细胞增殖具有明显抑制作用, 并具有明显的时间和剂量的依赖性. 实验发现莪术醇能够显著抑制细胞周期蛋白A1的表达, 这可能成为其诱导细胞发生G<sub>1</sub>期阻滞的重要原因. 徐立春等<sup>[52]</sup>通过研究发现莪术醇能抑制人胃腺癌细胞(SGC-7901)细胞的增殖, 明显促进肿瘤的细胞凋亡, 显著抑制MMP2的表达, 降低细胞培养液上清中的一氧化氮含量, 从而发挥上述的抗肿瘤作用.

3.1.3 莪术醇对肝癌细胞生长的抑制作用及凋亡蛋白的作用: 龚玲等<sup>[53]</sup>采用不同浓度莪术醇 $\beta$ -环糊精包合物处理肝癌Bel-7404细胞后, 证实了莪术醇能够抑制肝癌细胞Bel-7404增殖和促进凋亡, 并通过上调p21WAF1及p27KIP1基因表达而诱导细胞出现G<sub>1</sub>期阻滞现象; 进而报道莪术醇包合物能够抑制肝癌细胞Bel-7404的增殖, 其机制可能是通过诱导细胞发生凋亡.

### 4 吉马酮的基础研究

吉马酮(Germacrone)也是莪术中分离得出的倍半萜类物质. 吉马酮在肝癌细胞的增殖活性、凋亡基因调控方面有显著的药理学作用, 从而呈现抗肝癌作用.

4.1 吉马酮抑制肝癌细胞的增殖 Sadia Roshan等<sup>[54]</sup>通过病理学研究方法比较了吉马酮对Bel7402和L02细胞株的增殖、细胞凋亡和活性氧含量及蛋白合成的影响. 结果在实验浓度范围内, 吉马酮出现可选择性的、浓度依赖性的抑制Bel7402细胞增殖作用; 而吉马酮可以剂量依赖性地促进肝癌Bel7402细胞凋亡及上调活性氧的含量; 并显著促进抑癌蛋白的表达和抑制抗凋亡蛋白表达. 以上结果说明了吉马酮显著的抑制体外肝癌Bel7402细胞增殖的作用.

4.2 吉马酮对肝癌细胞凋亡基因的影响 Liu等<sup>[55]</sup>研究了基于JAK2/STAT3信号通路的吉马酮诱导HepG2细胞凋亡的药理学作用. 将HepG2细胞与吉马酮进行24 h孵育后, 测定p-STAT3、STAT3蛋白的表达水平, 结果表明吉马酮可显著抑制P-STAT3和P-JAK2信号通路的活化, 同时调节p53和Bcl-2家族成员的表达水平. 此外发现细胞因子IL-6通过提高JAK2/STAT3信号通路的表达水平, 可以抑制吉马酮诱导的HepG2细胞的凋亡过程; 而吉马酮通过对JAK2/STAT3信号通路中JAK2抑制剂AG490的抑制作用, 可以进一步使HepG2细胞发生凋亡并使响应吉马酮暴露活性氧的含量增加.

### 5 结论

中药是一个巨大的宝库, 在肝脏疾病高发, 西药干预效果不显著, 防治手段有限的背景下, 中药单体的研究为该疾病的治疗开辟了新思路、新途径. 近年来莪术等中药的有效提取成分已经广泛应用于肝脏疾病的基础及临床研究, 并取得了较为充分的研究效果, 为中药的有效成分防治肝病提供了大量的理论及实验依据. 其中, 中药莪术的有效成分干预肝脏疾病的研究也得到了广泛关注, 并且已经充分开展并呈现猛增趋势, 也取得了一些可喜的研究结果. 研究发现莪术中相当丰富的各单体成分对肝脏疾病都有作用, 然而在作用机制上, 当前所完成实验均未能深入、系统的对该药的抗肝脏疾病机制进行研究, 部分实验在证实了



该活性成分具有抗肝脏疾病作用的同时, 并没有探究可能存在联系的其他相关作用机制。少数实验虽然对作用机制进行了研究, 但也只是停留在对部分已知的经典信号通路及基因表达调控的层面上, 未能在新的细胞通路上取得突破。有的研究则作用效应均缺乏具体的量效评价。综上, 前研究者的成果仍然比较杂、散, 尚缺乏系统性研究, 这些问题使得莪术的逆转肝脏疾病临床药物的开发工作理论意义有限。所以莪术的单体成分在干预肝脏疾病特异性作用靶点的研究、信号通路及基因调控的明确机制等仍需完善后续研究。而在未来的研究中, 一旦在以上几方面取得突破, 莪术单体在抗肝脏疾病的临床防治工作上必将发挥不可估量的作用。

## 6 参考文献

- 1 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 274-275
- 2 陈旭, 曾建红. 广西莪术挥发油化学成分的研究. 药物生物技术 2008; 15: 324
- 3 张红玉, 张丽莎, 张杰, 张永勇, 潘家荣. 温郁金化学成分的研究. 中药 2016; 38: 1534-1537
- 4 李金慈, 陆兔林, 毛春芹, 李德, 李林, 肖永庆. 莪术醋制前后抗复合因素致大鼠肝纤维化作用的比较研究. 中草药 2013; 44: 2710-2716
- 5 邵敬伟, 董海燕, 王涛, 郭养浩. 中药莪术激活PXR及对大鼠肝细胞色素P4503A的影响. 中国药理学通报 2008; 24: 504-509
- 6 张伟霞, 李娟, 陈禾凤, 陈冰. 姜黄素对雷公藤甲素肝损伤的保护作用. 药学与临床研究 2016; 24: 357-360
- 7 Manibusan MK, Odin M, Eastmond DA. Postulated carbon tetrachloride mode of action: a review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2007; 25: 185-209 [PMID: 17763046 DOI: 10.1080/10590500701569398]
- 8 韩冰. 姜黄素保护ConA诱导小鼠免疫性肝炎的作用机制. 上海: 复旦大学, 2010: 1-69
- 9 李晶菁, 张霞, 陈瑜, 蔡丹磊, 黄中伟. Nrf2在脓毒症大鼠肝组织中的表达及姜黄素的干预作用. 重庆医学 2013; 42: 2873-2876
- 10 Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, Chim AM, Yu J, Sung JJ, Chan HL. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010; 59: 969-974 [PMID: 20581244 DOI: 10.1136/gut.2009.205088]
- 11 王子超, 赵丽娟, 黄婷婷, 朱明飞. 姜黄素对大鼠非酒精性脂肪性肝病的治疗作用及其对肝脏瘦素表达的影响. 解放军医学杂志 2016; 41: 909-914
- 12 周玲玲, 林琼琼, 周伶俐, 祁旦已, 赵志光. 姜黄素对非酒精性脂肪肝病兔血脂及肝组织PPAR- $\gamma$ 水平的影响. 浙江中西医结合杂志 2012; 22: 7-10
- 13 Lin J, Chen A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  by curcumin blocks the signaling pathways for PDGF and EGF in hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2008; 88: 529-540 [PMID: 18332871 DOI: 10.1038/labinvest.2008.20]
- 14 Zhang F, Kong D, Chen L, Zhang X, Lian N, Zhu X, Lu Y, Zheng S. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  interrupts angiogenic signal transduction by transrepression of platelet-derived growth factor- $\beta$  receptor in hepatic stellate cells. *J Cell Sci* 2014; 127: 305-314 [PMID: 24259663 DOI: 10.1242/jcs.128306]
- 15 狄建彬, 顾振纶, 赵笑东, 钱培刚, 蒋小岗, 郭次仪. 姜黄素防治大鼠高脂性脂肪肝的研究. 中草药 2010; 41: 1322-1326
- 16 滕耀红, 祝骥, 庞珍珍, 王萍儿, 卢德赵. 姜黄素对非酒精性脂肪肝细胞胆固醇代谢的影响. 中医药大学学报 2014; 38: 115-120
- 17 麦静情, 刘玉莉, 成扬, 陈高峰, 平键, 汪美凤. 姜黄素对大鼠非酒精性脂肪肝的干预作用. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 239-242
- 18 诸葛丽, 苏冬梅, 李健, 杨美娟, 刘云霞, 李军祥. 姜黄素对小鼠非酒精性脂肪性肝炎炎症信号传导通路的调控作用. 中西医结合肝病杂志 2011; 21: 352-355
- 19 唐丹, 周永健, 李瑜元, 杜艳蕾, 聂玉强. 姜黄素对脂肪变性肝细胞过氧化物酶体增殖物活化受体- $\alpha$ 的去甲基化作用. 广东医学 2014; 35: 175-179
- 20 曾瑜, 刘婧, 黄真真, 潘兴昌, 张立实. 姜黄素对急性酒精性肝损伤小鼠抗氧化功能的影响. 卫生研究 2014; 43: 282-285
- 21 胡静, 陈新祥, 胡剑峰, 王洪武. 姜黄素对乙醇诱导的人L-02肝细胞氧化损伤的保护作用研究. 医学理论与实践 2013; 26: 3-4
- 22 Bao W, Li K, Rong S, Yao P, Hao L, Ying C, Zhang X, Nussler A, Liu L. Curcumin alleviates ethanol-induced hepatocytes oxidative damage involving heme oxygenase-1 induction. *J Ethnopharmacol* 2010; 128: 549-553 [PMID: 20080166 DOI: 10.1016/j.jep.2010.01.029]
- 23 吴雄健, 朱海燕. 姜黄素对大鼠肝纤维化防治作用. 上海医药 2015; 36: 72-75
- 24 钟越, 钟秀宏, 孙艳美, 杨淑燕. 姜黄素拮抗四氯化碳致肝纤维化作用. 中国公共卫生 2015; 31: 447-449
- 25 任新风. 姜黄素mPEG-PLGA纳米粒逆转二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化作用研究. 中华中医药学刊 2011; 29: 2567-2569
- 26 Rajagopalan R, Sridharana S, Menon VP. Hepatoprotective role of bis-demethoxy curcumin analog on the expression of matrix metalloproteinase induced by alcohol and polyunsaturated fatty acid in rats. *Toxicol Mech Methods* 2010; 20: 252-259 [PMID: 20465419 DOI: 10.3109/15376516.2010.482961]
- 27 Yao Q, Lin Y, Li X, Shen X, Wang J, Tu C. Curcumin ameliorates intrahepatic angiogenesis and capillarization of the sinusoids in carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis. *Toxicol Lett* 2013; 222: 72-82 [PMID: 23845850 DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.06.240]
- 28 赵岩, 周毕军. 姜黄素对大鼠肝癌诱发初期肝脏氧化应激的影响. 中药药理与临床 2014; 30: 43-45
- 29 江敏华, 谢莹, 胡凤霞, 甘建和. 姜黄素对人肝癌细胞SMMC7721侵袭转移的影响. 江苏医药 2010; 36: 2780-2782
- 30 李帅帅, 孙军. PI3K/AKT/mTOR信号传导通路在姜黄素抑制人肝癌细胞Cox-2表达中的作用. 解放军医学杂志 2014; 39: 30-33
- 31 Huang AC, Lin SY, Su CC, Lin SS, Ho CC, Hsia TC, Chiu TH, Yu CS, Ip SW, Lin TP, Chung JG. Effects of curcumin on N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN)-induced lung and liver

- tumorigenesis in BALB/c mice in vivo. *In Vivo* 2008; 22: 781-785 [PMID: 19181006]
- 32 Chuang SE, Kuo ML, Hsu CH, Chen CR, Lin JK, Lai GM, Hsieh CY, Cheng AL. Curcumin-containing diet inhibits diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 331-335 [PMID: 10657978 DOI: 10.1093/carcin/21.2.331]
- 33 Yoysungnoen P, Wirachwong P, Changtam C, Suksamrarn A, Patumraj S. Anti-cancer and anti-angiogenic effects of curcumin and tetrahydrocurcumin on implanted hepatocellular carcinoma in nude mice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2003-2009 [PMID: 18395899 DOI: 10.3748/wjg.14.2003]
- 34 Sreepriya M, Bali G. Effects of administration of Embelin and Curcumin on lipid peroxidation, hepatic glutathione antioxidant defense and hematopoietic system during N-nitroso-diethylamine/Phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats. *Mol Cell Biochem* 2006; 284: 49-55 [PMID: 16477385 DOI: 10.1007/s11010-005-9012-7]
- 35 张会存, 塔娜, 杨美娟. 姜黄素对肿瘤坏死因子- $\alpha$ 诱导后肝癌细胞核转录因子表达的影响. *中国中医药信息杂志* 2013; 20: 25-27
- 36 焦艺博, 刘晓婷, 毛文超, 张健, 冯丽莉, 田民强, 张东星, 王玥琦. 姜黄素对二乙胺基亚硝胺诱发小鼠肝癌前病变的预防作用. *中国药师* 2012; 15: 1218-1222
- 37 李勇, 肖雅玲, 陈朝晖, 黎明, 李青玲, 邹欣, 周海燕. 姜黄素对人肝母细胞瘤细胞株HepG2增殖和转移的影响. *中国普通外科杂志* 2014; 23: 117-120
- 38 胡盛军, 杨玲, 朱清静, 彭汉光.  $\beta$ -榄香烯对实验性肝纤维化大鼠TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA、Col-1表达的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1324-1330
- 39 朱锐, 沈霖, 杨玲, 但丹, 杨建国.  $\beta$ -榄香烯对肝星状细胞分泌ANG及表达AT1RmRNA的影响. *山东医药* 2008; 44: 18-21
- 40 方卓, 陈洪胜, 陈宏勃, 刘跃明. 榄香烯对PLA801D细胞株诱导分化研究. *中国老年学杂志* 2008; 28: 768-769
- 41 龚敏, 梁鑫淼, 崔晓楠. 榄香烯对人肝癌HepG-2细胞增殖及拓扑异构酶I的影响. *中国癌症杂志* 2011; 21: 321-325
- 42 Chen W, Lu Y, Wu J, Gao M, Wang A, Xu B. Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 799-808 [PMID: 20563582 DOI: 10.1007/s00280-010-1378-x]
- 43 胡军, 金伟, 杨佩满.  $\beta$ -榄香烯逆转人乳腺癌MCF-7/ADM细胞对阿霉素耐药性的研究. *中华肿瘤杂志* 2004; 26: 268-270
- 44 金梅, 白雪, 胡景慧. 榄香烯复合抗肿瘤疫苗免疫的效应机制. *中国农业科学* 2010; 37: 1379-1384
- 45 林琳, 沈洪, 王立新, 周晓波, 吴静. 黄芩甲苷、 $\beta$ -榄香烯对小鼠树突状细胞免疫功能的体外实验研究. *临床检验杂志* 2011; 29: 129-131
- 46 郑瑾, 刘强, 任凯夕, 史恒军, 丁井永.  $\beta$ -榄香烯对肝癌细胞SK-hep-1的迁移和侵袭力的影响. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 2054-2058
- 47 郭霞, 秦岩, 谭婧, 张红. 榄香烯对肝癌H22细胞荷瘤小鼠的抑瘤作用及其可能机制. *中国临床药理学杂志* 2013; 22: 155-159
- 48 彭齐荣, 肖必, 马琰, 程涛, 谭永才. 榄香烯治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效观察. *中西医结合肝病杂志* 2010; 20: 274-276
- 49 赵成, 张蕴超, 孙一予, 贾英杰. 榄香烯注射液联合介入化疗治疗原发性肝癌的临床研究. *疑难病杂志* 2012; 11: 882-883
- 50 唐渊, 李晓辉. 莪术提取物对肝癌细胞系HepG2的抗癌作用及机制研究. *中国药理学通报* 2007; 23: 790-794
- 51 黄岚珍, 王娟, 卢非婷, 杨飞城, 陈旭. 莪术醇抑制人肝癌细胞HepG2增殖的机制. *中国中药杂志* 2013; 38: 1812-1815
- 52 徐立春, 陈海燕, 文洁, 陶亚玲. 莪术醇对人胃癌细胞凋亡、MMP2、NO影响的初步探讨. *中国医药导报* 2012; 9: 18-21
- 53 龚玲, 夏小芳, 叶晓平, 吴建, 景钊. 莪术醇 $\beta$ -环糊精包合物对Bel-7404肝癌细胞体外抑瘤作用和细胞周期影响的研究. *中国现代医生* 2015; 53: 11-13
- 54 Sadia Roshan, 柳昀熠, 郑倩. 吉马酮抑制肝癌BEL7402细胞增殖机制初步研究. *时珍国医国药* 2014; 25: 2875-2877
- 55 Liu YY, Zheng Q, Fang B, Wang W, Ma FY, Roshan S, Banafa A, Chen MJ, Chang JL, Deng XM, Li KX, Yang GX, He GY. Germacrone induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells through inhibition of the JAK2/STAT3 signalling pathway. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33: 339-345 [PMID: 23771657 DOI: 10.1007/s11596-013-1121-z]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

## 开腹肝脏术后疼痛的影响因素及合理化管理

陈美婷, 金保, 杜顺达

陈美婷, 金保, 杜顺达, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院肝脏外科 北京市 100730

杜顺达, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝脏术后疼痛管理及快速康复的研究。

作者贡献分布: 本文综述由陈美婷完成; 杜顺达与金保修改; 杜顺达审校。

通讯作者: 杜顺达, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 100730, 北京市东城区帅府园1号, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院肝脏外科. [dushd@pumch.cn](mailto:dushd@pumch.cn)  
电话: 010-69152800

收稿日期: 2017-06-12

修回日期: 2017-07-12

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-09-28

### Pain after open hepatectomy: Risk factors and proper management

Mei-Ting Chen, Bao Jin, Shun-Da Du

Mei-Ting Chen, Bao Jin, Shun-Da Du, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, China Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

Correspondence to: Shun-Da Du, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, China Academy of Medical Science, 1 Shuaifuyuan, Dongcheng District, Beijing 100730, China. [dushd@pumch.cn](mailto:dushd@pumch.cn)

Received: 2017-06-12

Revised: 2017-07-12

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-09-28

### Abstract

Pain has great impact on life quality and

survival for human being. Nowadays, researchers pay more attention to therapy associated pain, especially postoperative pain. Plenty of factors may influence pain after open abdominal surgery, including age, gender, preoperative pain scale, mental status, type of surgery, and gene polymorphism. Several signal transduction pathways are involved in the development of postoperative pain, such as AMPK, p-p38-MAPK and TLR-4 pathways, which activate large amounts of inflammatory cytokines and stimulate nerve terminals. Combination of opioid and non-steroid anti-inflammatory drugs remarkably reduces postoperative pain as well as drug-related adverse effects, which has become a hot area for enhanced recovery after open hepatectomy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatectomy; Pain; Risk factors; Signal transduction pathway; Enhanced recovery after surgery

Chen MT, Jin B, Du SD. Pain after open hepatectomy: Risk factors and proper management. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2441-2448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2441.htm>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2441>

### 摘要

疼痛影响着人类的生活质量甚至生存。有关治疗引起的疼痛,尤其是术后疼痛备受关注。影响开腹手术术后疼痛的因素众多,包括:年龄、性别、术前疼痛评分、术前心理状态等基线因素,以及手术方式及类型等,基因多态性也参与其中。包括腺苷单磷酸活化

### 背景资料

多模式镇痛在多种手术中疗效显著,但开腹肝脏手术后疼痛明显,疼痛的认识和管理更加重要。近年的研究表明,疼痛的影响因素众多,机制研究也日新月异,随着加速康复外科的发展,开腹肝切除术后疼痛管理有望成为肝脏手术快速康复的新手段。

### 同行评议者

李文岗,教授,厦门大学医学院;汤绍涛,教授,博士生导师,华中科技大学同济医学院附属协和医院



## ■ 研究前沿

疼痛的基因多态性、机制的研究及镇痛药物的选择及新型药物靶点, 肝脏加速康复的措施, 都是该领域亟待研究的问题。

激酶、p-p38-丝氨酸活化蛋白激酶及Toll样受体-4等信号传导通路可能参与其中, 激活了大量炎症因子、刺激神经末梢, 从而产生了疼痛。阿片类、非甾体类抗炎药等的联合应用, 可显著降低术后疼痛, 并降低相关药物的不良反应, 是开腹肝脏术后快速康复的研究热点之一。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝脏手术; 疼痛; 危险因素; 信号传导通路; 快速康复

**核心提要:** 开腹肝脏手术后疼痛的高危因素包括年轻女性、开腹手术等, 术后多种信号传导通路促进炎症因子产生导致疼痛。阿片类及非甾体抗炎药联合应用可降低开腹肝脏术后疼痛并促进快速康复。

陈美婷, 金保, 杜顺达. 开腹肝脏术后疼痛的影响因素及合理化管理. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2441-2448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2441.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2441>

## 0 引言

自人类诞生以来, 各种疼痛就一直影响着人类的生活质量、甚至生存。随着对疼痛的认识, 1995年美国疼痛协会<sup>[1]</sup>定义疼痛为第五生命体征。有关治疗引起的疼痛, 尤其是术后疼痛被关注最多, 因为这是诊治过程中对患者产生的额外伤害, 并且对患者近期及远期生活质量有着重要的影响。狭义的术后疼痛, 是指手术后即刻发生的急性疼痛, 持续时间一般<7 d<sup>[2]</sup>。如果处理不当, 部分患者会发生慢性术后疼痛(chronic postsurgical pain, CPSP), 又称为持续性术后疼痛, 是指术后8 wk以上仍存在手术相关性疼痛且除外其他病因所致的疼痛<sup>[3]</sup>, 其发生率约10%-50%。轻度至中度的术后疼痛一般无明显活动障碍, 给予处理相对少, CPSP的发生率高, 约35%-45%, 重度术后疼痛指出现明显的活动障碍, 在积极处理后, CPSP发生率为5%-10%<sup>[3,4]</sup>。而开腹手术, 尤其是上腹部手术, 术后往往会出现持续数日以上的重度疼痛<sup>[2-5]</sup>, 且发生CPSP的比率约5%-50%<sup>[6]</sup>。术后快速康复是指通过一系列围手术期优化处理措施降低术后应激、合理管理疼痛、早期恢复饮食和活动, 减少术后并发症、降低术后住院日和

住院费用<sup>[7]</sup>。所以, 开腹手术的术后疼痛管理对患者的生活质量、术后快速康复至关重要。在开腹手术中, 肝脏手术术后疼痛剧烈、应激反应多、术后恢复时间较长, 故疼痛的管理尤为重要, 本文以开腹肝脏术后疼痛管理为主题, 阐述临床上对术后疼痛认识 and 治疗的进展。

## 1 疼痛评估方法

成人疼痛最常用的疼痛评估方法是视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)。VAS是用一条长100 mm的标尺, 一端是无痛, 一端是最剧烈的难以忍受疼痛, 让患者将根据疼痛强度标记在标尺上, 测量0到标记点的距离, 为疼痛评分。VAS的出现, 极大满足了临床的需求, 其接受度及有效性都非常高。但临床中逐渐发现, 对于老年人和认知功能障碍的患者, 该评估方法应用困难且效果差。Peters和Hawker等学者的两项研究均发现, VAS对疼痛再测量的可靠程度与患者受教育程度相关, 受教育程度低, VAS的可信度下降。为了降低疼痛评分的难度, 有学者提出了数字评分法(numerical rating score, NRS): 疼痛程度用0到10之间的整数来表示, 0为无痛, 10为难以忍受的剧烈疼痛。NRS出现, 使得对于不同受教育程度的患者进行疼痛再测量的可靠性提高, 并且其有效性与VAS相近<sup>[8]</sup>。但因为用抽象的数字表示, 使得NRS对疼痛的变化反映不够敏感。实际上, 临床上部分对于疼痛处理要求不是特别高的项目, VAS、NRS显得过于繁琐。为了进一步简化疼痛评估, 出现了语言评分法(verbal rating score, VRS): 把疼痛分为无痛、轻度疼痛、中度疼痛、重度疼痛、极重度疼痛5个等级。一项评估491名健康受试者行常规内镜检查时疼痛程度的临床试验表明, 老年患者更倾向于用VRS来评估疼痛程度<sup>[9,10]</sup>。Peters等<sup>[10]</sup>发现>75岁以上患者, 有42.9%倾向于VRS, 只有28.5%的患者倾向于VAS。在临床实践中出现的各种评估方法, 使得可以针对不同的人群, 作出不同的选择, 从而优化疼痛评估的敏感性和可靠性。

## 2 肝脏术后疼痛影响因素

术后疼痛影响因素较多, 包括基线因素、手术相关因素及基因多态性等。在基线因素方面, 目前研究相对较为明确: 年轻患者(<64岁)、女性、术前VAS评分高及术前焦虑或恐惧的患者<sup>[4,6,11]</sup>术后疼痛慢性化风险更高。

手术相关因素中, 手术部位和类型会对术后疼痛产生不同影响. Kalkman等<sup>[12]</sup>发现手术类型是术后疼痛发生的独立预测因素. 其中, 开腹手术术后严重疼痛(VAS>8分)的发生率高达68.1%. Holtzman等<sup>[7]</sup>观察了65名肝供体的成人, 发现在肝切除术后第1天活动时中重度疼痛(VAS≥4分)发生率高达72%. 国内学者<sup>[13]</sup>分析了555例行开腹肝切除患者的术后疼痛情况, 发现中重度疼痛发生率为45.95%.

创伤持续的时间对术后疼痛的影响并不明确. Peters等<sup>[10]</sup>在前瞻性队列研究中发现, 手术时间超过3 h的术后急性疼痛发生率显著升高. 但国内学者发现, 开腹肝切除术后疼痛和非疼痛的2组患者, 其手术时间并无显著差异<sup>[13]</sup>, 这可能与肝脏手术总体持续时间过长、创伤过大有关.

切口大小、麻醉方式也会影响术后疼痛. Kalkman等<sup>[12]</sup>在1416例手术患者中发现, 大切口(切口长度≥10 cm)手术后发生严重术后疼痛(术后1 h内VAS≥8分)的比例为58.3%, 小切口则仅为23.5%; 多因素分析提示切口大小是发生术后疼痛的独立预测因素. 吴先平等<sup>[14]</sup>对2859例行整形手术及腹部手术的患者, 根据手术切口大小、麻醉方式、手术时间等建立了术后疼痛的多元回归预测模型. 结果提示, 手术切口大小、麻醉方式等是术后疼痛的高危因素: 切口越小, 术后VAS评分越低; 而全身麻醉的术后疼痛发生率更高. 骆鹏飞等<sup>[13]</sup>在开腹肝切除患者术后疼痛的影响因素中也发现, 切口越长、切除剑突均为术后疼痛发生的独立相关因素.

肝癌引起的疼痛部分属于癌性疼痛, 癌性疼痛是手术相关疼痛的特殊类型. van den Beuken-van Everdingen等<sup>[15]</sup>回顾了近40年来52项研究发现, 针对恶性肿瘤患者, 癌性疼痛的发生率高于50%; 而在癌性疼痛的患者中, 64%为进展期肿瘤或转移癌患者. 和非肿瘤患者相比, 肿瘤患者在开腹手术后疼痛发生比例几乎要高出一倍<sup>[11]</sup>. 癌性疼痛发生可能和肿瘤生长直接侵袭神经纤维及诱导感觉神经和交感神经过度兴奋相关. 近年研究提示脊髓胶质细胞的活化在痛觉过敏的发生中有关键的作用; Song等<sup>[16]</sup>通过腹腔种植骨癌的动物试验发现可以通过激活脊髓胶质细胞疼痛相关的腺苷单磷酸活化激酶(adenosine monophosphate-

activated kinase, AMPK)信号转导通路而发挥镇痛作用. 然而临床上对于癌性疼痛的管理存在缺失. Deandrea等<sup>[17]</sup>总结了43项研究并统计癌症患者的疼痛管理指数, 发现超过一半的患者疼痛未获合理处理; 美国国家肿瘤数据库126988例肝细胞肝癌患者中, 仅32.6%的患者接受过疼痛治疗<sup>[18]</sup>, 肿瘤晚期疼痛管理不足可能与舒缓医疗发展不足有关, 目前癌性疼痛的管理还待进一步加强, 以提高肿瘤患者的生活质量.

近年来, 学者们逐渐认识到基因多态性参与了术后疼痛. Dimova等<sup>[19]</sup>分析了99例漏斗胸整形手术术后患者的16个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP), 发现IL1A rs1800587及COMT rs4646312可预测术后疼痛程度, 并和术后疼痛慢性化相关. Montes等<sup>[11]</sup>对1011例分别行胸、腹部手术的患者进行基因型分析发现DRD2基因SNP(rs12364283及rs4648317)与CPSP的发生相关, DRD2表达增加可能促进了镇痛药物的成瘾. Dimova等<sup>[20]</sup>分发现LAMB3 rs2076222的C等位基因与腹腔镜结肠切除术后患者阿片类药物低敏感性、疼痛高敏感性密切相关, C/C基因型患者术后麻醉药物用量显著低于A/A基因型<sup>[21]</sup>. 而Duan等<sup>[22]</sup>分析1025例妇产科腹腔镜手术患者的钠通道IV型-α亚型(sodium-channel type IV-α subunit, SCN9A)基因, 发现SNP rs4286289、rs6746030均与术后疼痛严重程度显著相关, 而rs4286289可以预测严重术后疼痛的发生, 可能与SCN9A基因的转录蛋白Nav1.7是人体疼痛信号转导通路上的重要的离子通道相关. 基因多态性揭示了术后疼痛的个体差异, 亦提示术后疼痛的发生与细胞因子、疼痛传导通路密切相关, 有望根据患者的基因来预测术后疼痛及镇痛药敏感性, 实现个性化的术后疼痛治疗.

## 应用要点

多角度分析疼痛的危险因素, 加强疼痛管理, 可促进开腹肝脏术后快速康复.

## 3 疼痛机制和信号传导通路

3.1 疼痛机制 接受伤害性刺激的一级感觉神经元的神经末梢也称伤害感受器. 组织损伤转变为感觉神经末梢的电活动, 传递至脊髓背根的感觉神经元(dorsal root ganglion, DRG); 与此同时, 巨噬细胞和单核细胞趋化到局部组织中, 释放大量炎症因子, 激活伤害感受器, 引起疼痛. 2014年DeVon等总结了10项近年的研

### 同行评价

本文系统阐述了开腹肝脏手术的危险因素、术后疼痛的机制研究进展、疼痛的管理与快速康复的关系, 有一定的参考价值。

究发现, 无论急性或慢性疼痛, 患者血清或组织液的促炎细胞因子均著升高<sup>[4]</sup>, 包括白介素(interleukin, IL)-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白等, 而血清抗炎细胞因子降低, 包括IL-4和IL-10等; 在镇痛药物治疗后均可观察到促炎细胞因子的下降。更深入的研究<sup>[23]</sup>提示, 这些疼痛相关的细胞因子的释放, 是通过激活胞浆内一系列的上游信号传导通路实现的。

**3.2 疼痛的信号传导通路** 目前研究较为明确的疼痛相关的信号传导通路包括AMPK通路、磷酸化的p38(phosphorylated form p38, p-p38)-丝氨酸活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路及Toll样受体-4(Toll like receptor 4, TLR-4)通路。

AMPK在肝脏、骨骼肌、大脑等多种组织中表达, 其激活后, 可降低小胶质细胞内促炎细胞因子的表达, 包括TNF、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8等, 也可以降低*c-fos*、*cox-2*等基因的表达, 从而发挥抗炎及镇痛的作用<sup>[24,25]</sup>。敲除AMPK- $\alpha 2$ 基因的小鼠对疼痛反应敏感性显著提高<sup>[24]</sup>。Song等<sup>[16]</sup>在大鼠疼痛模型中发现, 白藜芦醇可以激活AMPK而抑制小胶质细胞及星形细胞的活化, 并减少脊髓中MAPK的磷酸化, 从而降低下游促炎细胞因子的表达, 减轻大鼠的触摸痛。这进一步验证了AMPK通路在术后疼痛的重要作用。

MAPK家族在炎症反应和手术损伤诱导的神经源性疼痛的传导通路中至关重要。MAPK家族包括3种主要蛋白, 即胞外信号调节激酶、p38、c-Jun氨基末端激酶。而p-p38是连接转录因子活化和促炎介质合成与释放的桥梁。在大鼠足爪切口疼痛模型中, p38抑制剂可以抑制小胶质细胞的激活, 降低切口疼痛及CPSP风险<sup>[26]</sup>。大鼠皮肤肌肉切除分离术后脊髓同侧的DRG中p-p38、IL-1 $\beta$ 等大量表达, 参与诱导术后的机械触痛<sup>[27]</sup>。在大鼠剪切痛模型中发现在高阈值脊髓神经元中MAPK-p38的激活可上调谷氨酸转运体, 降低术后的非诱发性疼痛, 但对机械痛和温觉过敏无显著影响<sup>[28]</sup>。

神经损伤激活胶质细胞后合成并释放一系列炎症因子, 包括TLR-4、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 。TLR-4与各种促炎介质的互相作用广泛, 并参与调控小胶质细胞, 与神经损伤后疼痛的发生密切相关。TLR-4的激活可以启动若干重要

的信号转导通路, 包括MAPK, 增加炎症介质的表达。Jin等<sup>[29]</sup>用转染了破坏性TLR4基因突变的小鼠建立神经炎症模型, 发现TLR4表达缺陷小鼠的大脑中, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10和IL-17表达降低, 小胶质细胞的活化也受抑制。另外, TLR信号通路和补体在炎症反应过程中也有密切的互相作用, Zou等<sup>[30]</sup>在动物败血症的实验中发现TLR2、TLR3、TLR4的激活可促进巨噬细胞中补体因子B的释放, 增加补体C3的沉积, 促进神经源性疼痛。

TLR-4、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和MAPK及AMPK通路密切关联, 参与到神经炎症反应及神经源性的疼痛信号传导中, 简化后如图1所示。

开腹肝脏手术切口较大, 手术时间持续较长, 创伤刺激重, 各种信号通路开放, 诱发炎症因子的释放; 同时由于切口多位于肋下, 加上为暴露而牵拉肋弓, 容易导致肋间神经离断, 或损伤肋间神经; 另外, 手术对肝组织的损伤, 术后残余肝脏组织会迅速增生, 这也影响了炎症因子的灭活<sup>[31]</sup>。综合上述因素, 肝脏术后疼痛较其他开腹手术后疼痛严重。

## 4 术后疼痛管理

对于开腹肝脏手术来说, 术后多模式镇痛可以促进患者快速康复。多模式镇痛方案包括静脉内患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)、硬膜外阻滞等, 应用的药物有阿片类、非阿片类及辅助用药。辅助用药是为减少主要镇痛药物的不良反应或加强镇痛作用的药物, 包括抗抑郁药、肌肉松弛药、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂等。

阿片类药物是术后多模式镇痛的重要组成部分, 主要用于急性及中重度的术后疼痛, 包括芬太尼、舒芬太尼、叔丁啡、吗啡等, 目前以舒芬太尼在PCA中最为常用。Arshad等<sup>[32]</sup>比较了60例行大型腹部手术的患者术后使用经皮芬太尼和叔丁啡的镇痛药效, 发现使用芬太尼的患者术后第3天平均VAS评分为1.43分, 显著低于叔丁啡组(VAS 1.87分), 可见经皮芬太尼的镇痛效果优于叔丁啡。尽管阿片类镇痛效果较好, 但是恶心呕吐、瘙痒、尿潴留、便秘、呼吸抑制等不良反应常有发生, 恶心呕吐发生率更是高达25%-36%<sup>[32]</sup>。

相比阿片类药物, 曲马多、布比卡因、罗哌卡因等不良反应则相对较少, 一般与其他药



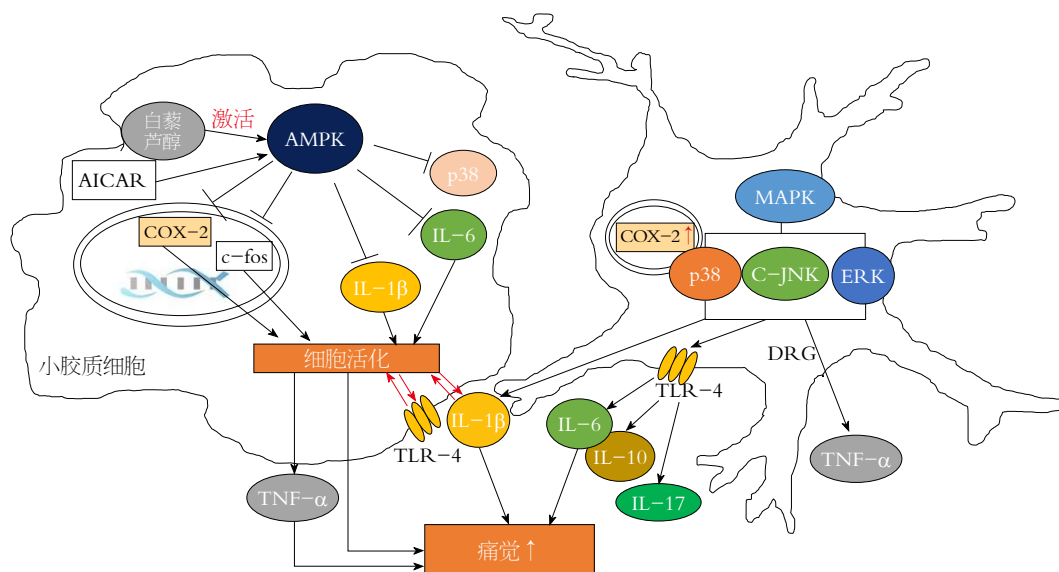


图1 AMPK、MAPK及TLR-4信号转导通路<sup>[16,23-25,29]</sup>. AMPK: 腺苷单磷酸活化激酶; MAPK: 丝氨酸活化蛋白激酶; TLR-4: Toll样受体-4; AICAR: 5-氨基-4-甲酰胺咪唑核苷酸; COX-2: 环氧合酶2; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素; ERK: 胞外信号调节激酶; DRG: 背根的感觉神经元.

物联合使用来增加效果, 常用于关节置换术、关节镜手术、开腹手术等. Singh等<sup>[33]</sup>比较了90例上腹部手术患者的术后镇痛, 发现2 mg/kg曲马多联合0.2%罗哌卡因硬膜下给药的镇痛效果和持续时间优于1 mg/kg曲马多或单独使用0.2%罗哌卡因, 恶心呕吐等不良反应的发生率仅10%-16%. 而Mistry等<sup>[34]</sup>发现罗哌卡因椎旁阻滞有效减少供体肝移植术后患者阿片类药物的用量, 罗哌卡因组较对照组减少了20.98 mg吗啡药量.

非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)可分为非选择性的COX抑制剂和选择性环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)抑制剂, 单独应用时多用于轻中度的疼痛. 非选择性的COX抑制剂, 不良反应包括抑制血小板、胃肠道损害、肾损害和心血管事件; 而选择性COX-2抑制剂可以减少血小板抑制和胃肠道反应的发生. 一项观察120例肝癌患者行肝动脉化疗栓塞术后疼痛情况的随机对照试验发现, 与安慰剂相比, 术后使用帕瑞昔布镇痛的患者术后24 h的疼痛评分(VAS 2.4分)相比安慰剂组(VAS 4.8分)显著降低, 而不良反应无明显升高<sup>[35]</sup>. Lin等<sup>[36]</sup>将180例行腹腔镜胆囊切除术的患者随机分成3组, 分别使用帕瑞昔布、布比卡因及安慰剂辅助术后镇痛, 评估术后1-24 h的VAS评分, 发现局部使用布比卡因及静脉使用帕瑞昔布可显著降低术后

疼痛.

NSAID与阿片类药物联合用药, 能减少阿片类药物的用量及不良反应, 可用于术后轻、中、重度疼痛的镇痛, 或作为多模式镇痛的一部分在术前、术后立即使用. SarriDou等<sup>[37]</sup>将90例局麻下膝关节成形术的患者随机分成2组, 发现帕瑞昔布组相比安慰剂组的静息VAS评分更低, 并能减少PCA进行疼痛补救的次数, 减少吗啡用. 但Najib等分析了320例行胸膜粘连松解术并放置胸腔引流管的患者术后疼痛情况, 发现NSAID组与阿片组在术后VAS评分和引流管并发症方面均无显著差别<sup>[38]</sup>. 近期研究<sup>[39]</sup>对比了健康的肝移植供体及肝硬化患者在肝脏大部切除术后使用PCA+帕瑞昔布联合镇痛的疗效, 发现联合镇痛均可降低这两类患者的术后急性疼痛. 与酮洛酸相比, 帕瑞昔布联合PCA可有效缓解活体肝移植患者术后疼痛, 并减少阿片类药物用量<sup>[40]</sup>. 北京协和医院肝外科的研究<sup>[41]</sup>提示, 帕瑞昔布联合阿片类使用可有效改善开腹肝脏手术后疼痛, 降低阿片类药物用量, 并且不增加住院费用. 选择性COX-2抑制剂合并阿片类药物在肝脏术后疼痛管理发挥重要作用, 而疼痛改善程度的效果、不良反应的发生尚待进一步研究, 有望成为术后快速康复的重要措施.

除了上述的传统镇痛项目外, 近年来, 不少研究探究超声引导下多点肋缘下腹横肌平

面阻滞对肝脏术中及术后的镇痛效果<sup>[42,43]</sup>, 但开腹肝脏手术切口与阻滞进针位点相近, 容易出现肝脏损伤, 尤其对于肝脏肿大的患者. 为了改进麻醉阻滞方案, 有研究提出椎旁导管注射局麻药物、椎旁神经阻滞及腹横肌平面导管置入可有效缓解肝切除术后疼痛, 并减少阿片类药物用量, 已有部分临床研究证实其安全性<sup>[34,44,45]</sup>, 但尚未广泛使用.

## 5 肝脏术后快速康复

术后快速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS)最早在结直肠手术中提出, 随后在各种手术中也广泛应用. 目前肝脏手术后ERAS缺少指南, 仍然沿用结直肠ERAS的指南<sup>[46]</sup>. ERAS的主要临床目标为缩短住院时间、减少术后并发症和死亡率. van Dam等<sup>[47]</sup>提出, 对肝切除术而言, 功能恢复是ERAS的另一项重要临床目标, 即血清胆红素水平下降或恢复正常、疼痛控制良好、固体食物可耐受、无需静脉输液及下地活动. 术后镇痛是促进ERAS较为重要的一个方面, 周红等<sup>[48]</sup>收集了90例行肝部分切除的肝癌患者, 发现使用麻醉诱导前帕瑞昔布静注、关腹前罗哌卡因腹横肌平面阻滞的多模式预防性镇痛不仅可以减轻术后疼痛, 还可以显著缩短肛门排气、排便时间, 增加下床时间. 因此多模式镇痛, 包括上述镇痛药物及镇痛模式, 能缩小住院时间<sup>[49-51]</sup>, 促进快速康复, 这也是目前研究的热点之一.

## 6 结论

影响术后疼痛的因素众多, 包括: 年龄、性别、术前疼痛评分、术前心理状态、手术方式及类型等, 基因多态性也参与其中. 在机制上, 术后疼痛与神经刺激、炎症因子的大量激活相关, AMPK、p-p38-MAPK及TLR-4通路可能作为其中的信号传导通路. 新型的选择性COX-2抑制剂可减少传统NSAID药物的不良反应, 和其他用药联合应用, 可显著降低术后疼痛, 有望成为多模式镇痛的有力补充. 不同的镇痛模式是开腹手术术后管理的重要组成部分, 可促进快速康复, 但有待更大规模的临床研究进一步证实.

## 7 参考文献

- Morone NE, Weiner DK. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education.

- Clin Ther* 2013; 35: 1728-1732 [PMID: 24145043 DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.10.001]
- 中华医学会麻醉学分会. 成人术后疼痛处理专家共识. *临床麻醉学杂志* 2010; 26: 190-196
- Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* 2013; 154: 95-102 [PMID: 23273105 DOI: 10.1016/j.pain.2012.09.010]
- Richebé P, Julien M, Brulotte V. Potential strategies for preventing chronic postoperative pain: a practical approach: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth* 2015; 62: 1329-1341 [PMID: 26481936 DOI: 10.1007/s12630-015-0499-4]
- Sansone P, Pace MC, Passavanti MB, Pota V, Colella U, Aurilio C. Epidemiology and incidence of acute and chronic Post-Surgical pain. *Ann Ital Chir* 2015; 86: 285-292 [PMID: 26343897]
- Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J* 2014; 90: 222-227; quiz 226 [PMID: 24572639 DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-132215]
- Holtzman S, Clarke HA, McCluskey SA, Turcotte K, Grant D, Katz J. Acute and chronic postsurgical pain after living liver donation: Incidence and predictors. *Liver Transpl* 2014; 20: 1336-1346 [PMID: 25045167 DOI: 10.1002/lt.23949]
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11: S240-S252 [PMID: 22588748 DOI: 10.1002/acr.20543]
- Gagliese L, Katz J. Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients. *Pain* 2003; 103: 11-20 [PMID: 12749954 DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00327-5]
- Peters ML, Patijn J, Lamé I. Pain assessment in younger and older pain patients: psychometric properties and patient preference of five commonly used measures of pain intensity. *Pain Med* 2007; 8: 601-610 [PMID: 17883744 DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00311.x]
- Montes A, Roca G, Sabate S, Lao JL, Navarro A, Cantillo J, Canet J; GENDOLCAT Study Group. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology* 2015; 122: 1123-1141 [PMID: 25985024 DOI: 10.1097/ALN.0000000000000611]
- Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 2003; 105: 415-423 [PMID: 14527702 DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00252-5]
- 骆鹏飞, 姜卫东, 许戈良, 马金良, 葛勇胜, 余继海, 乔晓斐. 肝切除术后疼痛分析. *中华普通外科杂志* 2015; 30: 194-197

- 14 吴先平, 韦志军, 江映. 术后疼痛高危因素的分析. *临床麻醉学杂志* 2011; 27: 353-355
- 15 van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449 [PMID: 17355955 DOI: 10.1093/annonc/mdm056]
- 16 Song H, Han Y, Pan C, Deng X, Dai W, Hu L, Jiang C, Yang Y, Cheng Z, Li F, Zhang G, Wu X, Liu W. Activation of Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase Suppresses Neuroinflammation and Ameliorates Bone Cancer Pain: Involvement of Inhibition on Mitogen-activated Protein Kinase. *Anesthesiology* 2015; 123: 1170-1185 [PMID: 26378398 DOI: 10.1097/ALN.0000000000000856]
- 17 Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19: 1985-1991 [PMID: 18632721 DOI: 10.1093/annonc/mdn419]
- 18 Hammad AY, Robbins JR, Turaga KK, Christians KK, Gamblin TC, Johnston FM. Palliative interventions for hepatocellular carcinoma patients: analysis of the National Cancer Database. *Ann Palliat Med* 2017; 6: 26-35 [PMID: 28061532 DOI: 10.21037/apm.2016.11.02]
- 19 Dimova V, Lotsch J, Huhne K, Winterpacht A, Heesen M, Parthum A, Weber P G, Carbon R, Griessinger N, Sittl R, Lautenbacher S. Association of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery. *J Pain Res* 2015; 8: 829-844 [PMID: 4669922 DOI: 10.2147/JPR.S90434]
- 20 Dimova V, Lötsch J, Hühne K, Winterpacht A, Heesen M, Parthum A, Weber PG, Carbon R, Griessinger N, Sittl R, Lautenbacher S. Association of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery. *J Pain Res* 2015; 8: 829-844 [PMID: 26664154 DOI: 10.2147/JPR.S90434]
- 21 Mieda T, Nishizawa D, Nakagawa H, Tsujita M, Imanishi H, Terao K, Yoshikawa H, Itoh K, Amano K, Tashiro J, Ishii T, Ariyama J, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Ikeda K, Kitamura A, Hayashida M. Genome-wide association study identifies candidate loci associated with postoperative fentanyl requirements after laparoscopic-assisted colectomy. *Pharmacogenomics* 2016; 17: 133-145 [PMID: 26566055 DOI: 10.2217/pgs.15.151]
- 22 Duan G, Xiang G, Guo S, Zhang Y, Ying Y, Huang P, Zheng H, Zhang M, Li N, Zhang X. Genotypic Analysis of SCN9A for Prediction of Postoperative Pain in Female Patients Undergoing Gynecological Laparoscopic Surgery. *Pain Physician* 2016; 19: E151-E162 [PMID: 26752484]
- 23 Kaminska B, Mota M, Pizzi M. Signal transduction and epigenetic mechanisms in the control of microglia activation during neuroinflammation. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 339-351 [PMID: 26524636 DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.10.026]
- 24 Russe OQ, Möser CV, Kynast KL, King TS, Stephan H, Geisslinger G, Niederberger E. Activation of the AMP-activated protein kinase reduces inflammatory nociception. *J Pain* 2013; 14: 1330-1340 [PMID: 23916727 DOI: 10.1016/j.jpain.2013.05.012]
- 25 Chen CC, Lin JT, Cheng YF, Kuo CY, Huang CF, Kao SH, Liang YJ, Cheng CY, Chen HM. Amelioration of LPS-induced inflammation response in microglia by AMPK activation. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 692061 [PMID: 25025067 DOI: 10.1155/2014/692061]
- 26 Brea D, Blanco M, Ramos-Cabrer P, Moldes O, Arias S, Pérez-Mato M, Leira R, Sobrino T, Castillo J. Toll-like receptors 2 and 4 in ischemic stroke: outcome and therapeutic values. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1424-1431 [PMID: 21206505 DOI: 10.1038/jcbfm.2010.231]
- 27 Chen H, Jiang YS, Sun Y, Xiong YC. p38 and interleukin-1 beta pathway via toll-like receptor 4 contributed to the skin and muscle incision and retraction-induced allodynia. *J Surg Res* 2015; 197: 339-347 [PMID: 25979559 DOI: 10.1016/j.jss.2015.04.061]
- 28 Reichl S, Segelcke D, Keller V, Jonas R, Boecker A, Wenk M, Evers D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Activation of glial glutamate transporter via MAPK p38 prevents enhanced and long-lasting non-evoked resting pain after surgical incision in rats. *Neuropharmacology* 2016; 105: 607-617 [PMID: 26920805 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.02.024]
- 29 Jin JJ, Kim HD, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 23 [PMID: 18510752 DOI: 10.1186/1742-2094-5-23]
- 30 Zou L, Feng Y, Li Y, Zhang M, Chen C, Cai J, Gong Y, Wang L, Thurman JM, Wu X, Atkinson JP, Chao W. Complement factor B is the downstream effector of TLRs and plays an important role in a mouse model of severe sepsis. *J Immunol* 2013; 191: 5625-5635 [PMID: 24154627 DOI: 10.4049/jimmunol.1301903]
- 31 王改平, 李晓芳, 陈莎莎, 靳伟, 徐存拴. 肝脏炎症反应与肝再生关系的研究进展. *中国免疫学杂志* 2015; 31: 1115-1119
- 32 Arshad Z, Prakash R, Gautam S, Kumar S. Comparison between Transdermal Buprenorphine and Transdermal Fentanyl for Postoperative Pain Relief after Major Abdominal Surgeries. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: UC01-UC04 [PMID: 26816973 DOI: 10.7860/JCDR/2015/16327.6917]
- 33 Singh AP, Singh D, Singh Y, Jain G. Postoperative analgesic efficacy of epidural tramadol as adjunct to ropivacaine in adult upper abdominal surgeries. *Anesth Essays Res* 2015; 9: 369-373 [PMID: 26712976 DOI: 10.4103/0259-1162.161805]
- 34 Mistry K, Hutchins J, Leiting J, Mangalick K, Pruett T, Chinnakotla S. Continuous Paravertebral Infusions as an Effective Adjunct for Postoperative Pain Management in Living Liver Donors: A Retrospective Observational Study. *Transplant Proc* 2017; 49: 309-315 [PMID: 28219590 DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.11.045]
- 35 Lv N, Kong Y, Mu L, Pan T, Xie Q, Zhao M. Effect of perioperative parecoxib sodium on postoperative pain control for transcatheter arterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Eur Radiol* 2016; 26: 3492-3499 [PMID: 26801163 DOI: 10.1007/s00330-016-4207-8]



- 36 Lin S, Hua J, Xu B, Yang T, He Z, Xu C, Meng H, Zhou B, Song Z. Comparison of bupivacaine and parecoxib for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 13824-13829 [PMID: 26550332]
- 37 Sarriou DG, Chalmouki G, Braoudaki M, Koutsoupaki A, Mela A, Vadalouka A. Intravenous parecoxib and continuous femoral block for postoperative analgesia after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind, prospective trial. *Pain Physician* 2015; 18: 267-276 [PMID: 26000670]
- 38 Stoot JH, van Dam RM, Busch OR, van Hillegersberg R, De Boer M, Olde Damink SW, Bemelmans MH, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. The effect of a multimodal fast-track programme on outcomes in laparoscopic liver surgery: a multicentre pilot study. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 140-144 [PMID: 19590638 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00025.x]
- 39 Lim KI, Chiu YC, Chen CL, Wang CH, Huang CJ, Cheng KW, Wu SC, Shih TH, Yang SC, Juang SE, Huang CE, Jawan B, Lee YE. Effects of Pre-Existing Liver Disease on Acute Pain Management Using Patient-Controlled Analgesia Fentanyl With Parecoxib After Major Liver Resection: A Retrospective, Pragmatic Study. *Transplant Proc* 2016; 48: 1080-1082 [PMID: 27320562 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.11.023]
- 40 Lim KI, Liu CK, Chen CL, Wang CH, Huang CJ, Cheng KW, Wu SC, Shih TH, Yang SC, Lee YE, Jawan B, Juang SE. Transitional Study of Patient-Controlled Analgesia Morphine With Ketorolac to Patient-Controlled Analgesia Morphine With Parecoxib Among Donors in Adult Living Donor Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc* 2016; 48: 1074-1076 [PMID: 27320560 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.11.021]
- 41 Chen MT, Jin B, Du SD, Pei LJ, Zhu B, Yan L, Chi TY, Xu HF, Zheng YC, Xu YY, Zhao HT, Lu X, Sang XT, Mao YL, Huang YG. Role of a selective cloxygenase-2 inhibitor on pain and enhanced recovery after open hepatectomy: a randomized controlled trial. *Transl Cancer Res* 2017; 6: 806-814 [DOI: 10.21037/tcr.2017.08.17]
- 42 李莞盈, 丁文刚, 李文志. 腹横肌平面阻滞应用于腹部器官移植手术后镇痛的发展. *中国疼痛医学杂志* 2015; 21: 697-700, 703
- 43 孙乾伟, 刘功俭. 多肋缘下腹横肌平面阻滞对肝脏手术患者镇痛效果的影响. *医学信息* 2016; 29: 120-121
- 44 Karanicolas P, Cleary S, McHardy P, McCluskey S, Sawyer J, Ladak S, Law C, Wei A, Coburn N, Ko R, Katz J, Kiss A, Khan J, Coimbatore S, Lam-McCulloch J, Clarke H. Medial open transversus abdominis plane (MOTAP) catheters for analgesia following open liver resection: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 241 [PMID: 24950773 DOI: 10.1186/1745-6215-15-241]
- 45 Behman R, McHardy P, Sawyer J, Lam-McCulloch J, Karanicolas PJ. Medial open transversus abdominal plane catheter analgesia: a simple, safe, effective technique after open liver resection. *J Am Coll Surg* 2014; 218: e91-e94 [PMID: 24745582 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.054]
- 46 Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, von Meyenfeldt MF, Fearon KC, Revhaug A, Norderval S, Ljungqvist O, Lobo DN, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009; 144: 961-969 [PMID: 19841366 DOI: 10.1001/archsurg.2009.170]
- 47 van Dam RM, Hendry PO, Coolen MM, Bemelmans MH, Lassen K, Revhaug A, Fearon KC, Garden OJ, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection. *Br J Surg* 2008; 95: 969-975 [PMID: 18618897 DOI: 10.1002/bjs.6227]
- 48 周红, 英卫东, 乔晓斐, 刘凤平, 陈璐, 胡传来. 多模式预防性镇痛在肝癌肝部分切除患者围手术期的应用. *中华外科杂志* 2017; 55: 141-145
- 49 Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, Welsh FK, Wells JK, John TG, Cresswell AB, Dejong CH, Rees M. Postoperative pain control using continuous i.m. bupivacaine infusion plus patient-controlled analgesia compared with epidural analgesia after major hepatectomy. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 601-609 [PMID: 24151899 DOI: 10.1111/hpb.12183]
- 50 de'Angelis N, Menahem B, Compagnon P, Merle JC, Brunetti F, Luciani A, Cherqui D, Laurent A. Minor laparoscopic liver resection: toward 1-day surgery? *Surg Endosc* 2017 Apr 4. [Epub ahead of print] [PMID: 28378083 DOI: 10.1007/s00464-017-5498-9]
- 51 Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van Breukelen GJ, Tanis PJ, Ratti F, van Hillegersberg R, Slooter GD, de Wilt JH, Liem MS, de Boer MT, Klaase JM, Neumann UP, Aldrighetti LA, Dejong CH; ORANGE II Collaborative Group. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic left lateral hepatic sectionectomy within an enhanced recovery after surgery programme (ORANGE II study). *Br J Surg* 2017; 104: 525-535 [PMID: 28138958 DOI: 10.1002/bjs.10438]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



# 异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型候选基因表达的影响

娜孜拉木·玉苏甫江, 王延蛟, 祖力皮喀尔·阿卜杜热合曼, 古丽尼格尔·雪合拉提, 斯坎德尔·白克力

娜孜拉木·玉苏甫江, 王延蛟, 祖力皮喀尔·阿卜杜热合曼, 古丽尼格尔·雪合拉提, 斯坎德尔·白克力, 新疆医科大学基础医学院生物化学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

娜孜拉木·玉苏甫江, 在读硕士, 主要从事维医异常黑胆质型肝癌发病的分子机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81560805, 81160545.

**作者贡献分布:** 此课题由斯坎德尔·白克力与王延蛟设计; 研究所用新试剂与分析工具由斯坎德尔·白克力提供; 主要实验与数据分析由娜孜拉木·玉苏甫江完成; 动物模型的建立由娜孜拉木·玉苏甫江、祖力皮喀尔·阿卜杜热合曼及古丽尼格尔·雪合拉提共同完成; 本论文写作由娜孜拉木·玉苏甫江完成; 审阅由斯坎德尔·白克力与王延蛟完成。

**通讯作者:** 斯坎德尔·白克力, 教授, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学基础医学院生物化学教研室. ikdbakri@163.com  
电话: 0991-4362334

收稿日期: 2017-07-10  
修回日期: 2017-08-03  
接受日期: 2017-08-23  
在线出版日期: 2017-09-28

## Identification of differentially expressed genes in an abnormal savda rat model of hepatocarcinoma treated with abnormal Savda munziq

Nazilamu·Yusufujiang, Yan-Jiao Wang, Zulipikaer·Abudurehman, Guliniqeer·Xuehelati, Sikandeer·Baikeli

Nazilamu·Yusufujiang, Yan-Jiao Wang, Zulipikaer·Abudurehman, Guliniqeer·Xuehelati, Sikandeer·Baikeli, Department of Biochemistry, Basic Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560805 and No. 81160545.

Correspondence to: Sikandeer·Baikeli, Professor, Department of Biochemistry, Basic Medical College, Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ikdbakri@163.com

Received: 2017-07-10  
Revised: 2017-08-03  
Accepted: 2017-08-23  
Published online: 2017-09-28

## Abstract

To identify the differentially expressed genes in an abnormal savda rat model of hepatocarcinoma treated with abnormal savda munziq (ASM).

## METHODS

Male Wistar rats were randomly divided into six groups. An abnormal savda rat model of hepatocarcinoma was established with diethylnitrosamine (DEN) according to Uyghur medicine theory. Different doses of ASM (6.0, 3.0, and 1.5 g/kg) were used to intervene the model rats for 20 wk. The histological changes in hepatocarcinoma tissue were observed. The genes with differential expression were screened, several of which were investigated by RT-qPCR.

## RESULTS

The histology of liver tissue showed that the cancerogenic rate was significantly higher in rats with abnormal savda than in those without. Cancerogenic rates in the ASM

## 背景资料

通过表达谱芯片技术筛选出的差异表达候选基因主要是抑癌基因、细胞周期蛋白类、细胞信号及凋亡相关, 这些基因表达水平的研究在肝癌的发生和发展当中具有重要意义。

## 同行评议者

陈钟, 教授, 南通大学附属医院普外科, 南通大学肝胆外科研究所; 冯众一, 主任医师, 大连市友谊医院肝胆外科; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科; 李铮, 教授, 西北大学; 祁兴顺, 主治医师, 沈阳军区总医院消化内科; 潘光栋, 主任医师, 柳州市人民医院肝胆外科; 朱继业, 教授, 主任医师, 博士生导师, 北京大学人民医院肝胆外科

## ■ 研究前沿

肝癌是在我国发病率排列第4位的恶性肿瘤, 寻找其发生发展及治疗的靶点是热点、重点, 异常黑胆质成熟剂(abnormal savda munziq, ASM)可以防止肝癌的发生发展, 但其作用机制尚不清楚。

intervention groups were significantly lower than those in rats with abnormal savda. Compared with the control group, 438 genes were up-regulated and 451 down-regulated in abnormal savda rats with hepatocarcinoma. Among these differentially expressed genes, 11 showed converse expression patterns between the hepatocarcinoma group and ASM intervention groups. RT-qPCR verified that *STAT3*, *CyclinD1*, *EGLN3*, *EMPI*, *NEFL*, and *IGFALS* were differentially expressed in different groups ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

*STAT3*, *CyclinD1*, *EGLN3*, *EMPI*, *NEFL*, and *IGFALS* may be involved in the anti-cancer effects of ASM.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Abnormal savda munziq; Hepatocarcinoma; Differentially expressed genes; Gene expression

Nazilamu Yusufujiang, Wang YJ, Zulipikaer Abudurehman, Gulnigeer Xuehelati, Sikandeer Baikeli. Identification of differentially expressed genes in an abnormal savda rat model of hepatocarcinoma treated with abnormal Savda munziq. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2449-2458 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2449.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2449>

## 摘要

## 目的

探讨异常黑胆质成熟剂(abnormal savda munziq, ASM)对异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型候选基因表达水平的影响。

## 方法

选取♂清洁Wistar大鼠随机分为6个组。联合维吾尔医学理论及二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱导建立异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型, 并用ASM高(6.0 g/kg), 中(3.0 g/kg), 低(1.5 g/kg)不同剂量对模型组全程干预20 wk, 观察肝脏组织形态学变化, 并通过RT-qPCR验证表达谱芯片筛选出的部分差异表达候选基因。

## 结果

观察肝脏组织形态学变化发现, 异常黑胆质型肝癌病证模型组成癌率明显高于对照肝癌组, ASM干预组成癌率明显低于异常黑胆质型肝癌病证模型组; 芯片结果显示, 与对

照肝癌组比较, 异常黑胆质型肝癌病证模型组上调表达基因438种、表达下调基因451种, 对从异常黑胆质型肝癌病证模型组与ASM干预组表达变化相反的11种基因中选出6种进行RT-qPCR验证, 结果发现, 在大部分组间mRNA表达水平有差异并具有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。

## 结论

*STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*、*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*基因可能是ASM抗癌的作用靶点。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 异常黑胆质成熟剂; 肝癌; 候选基因; 基因表达

**核心提要:** 维药异常黑胆质成熟剂(abnormal savda munziq, ASM)其药物成分复杂, 在各种难治性肿瘤的预防和治疗中有良好的作用。本研究结果提示, 黑胆质成熟剂可能通过阻遏*STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*等基因的表达, 而诱导*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*等基因的表达而起抗癌作用。

娜孜拉木·玉苏甫江, 王延蛟, 祖力皮喀尔·阿卜杜热合曼, 古丽尼格·雪合拉提, 斯坎德尔·白克力. 异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型候选基因表达的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2449-2458 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2449.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2449>

## 0 引言

肝癌是在我国发病率排列第4位的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。异常黑胆质成熟剂是以维吾尔医学理论的指导下由多种草药组成的复方制剂, 一直被用于复杂性疾病治疗, 而且在基础研究上治疗效果已经被证实。前期研究<sup>[2-4]</sup>发现异常黑胆质成熟剂可以防止大鼠肝癌的发生发展, 但其作用机制尚不清楚。本研究以建立的异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型各组肝脏组织为研究对象, 通过表达谱芯片技术筛选出异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型差异表达的候选基因, 选中其中信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, *STAT3*)、细胞周期蛋白(*CyclinD1*)、*EGLN3*、上皮膜蛋白1(epithelial membrane protein 1, *EMPI*)、神



经丝轻链(neurofilament light chain, *NEFL*)、胰岛素样生长因子酸不稳定亚基(insulin-like growth factor acid volatile subunits, *IGFALS*)等6种候选基因, 应用RT-qPCR方法对mRNA表达水平进行检测, 探讨异常黑胆质成熟剂(abnormal savda munziq, ASM)对上述候选基因表达水平的影响, 并寻找其抗肝癌可能的作用靶点。

## 1 材料和方法

1.1 材料 实验动物由新疆医科大学实验动物中心提供。许可证号: SCXK(新)20032001。氯仿、异丙醇、无水乙醇是由天津永晟精细化工有限公司提供; TRIzol购自中山金桥; 荧光定量SYBR Premix Ex Taq™ II TaKaRa公司产品; cDNA试剂盒Thermo公司产品; 二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)购自Sigma公司。仪器: 电泳仪(DYY-6D型)北京市六一仪器厂; DYZ-Z 26型电泳槽(北京); Veriti9902PCR仪(德国)。

### 1.2 方法

1.2.1 动物分组及喂养: 选取体质量为130-160 g ♂ 健康的清洁Wistar大鼠75只、室温(25 °C ± 3 °C)稳定饲养3 d后, 分为2组: 实验组和对照组。实验组(53只): 参考文献[5]为基础, 按每公斤加入基础饲料, 大麦和芫荽子以7.0 : 1.5 : 1.5的比例混合制作干寒属性饲料, 动物置于干寒气候环境(每天放入7 °C气候箱6 h), 实验过程中进行间断足底电刺激(第1周: 1次/d, 30 min/次, 电压18 V; 第2周: 1次/d, 35 min/次, 电压20 V; 第3周: 1次/d, 45 min/次, 电压35 V)、制动(第1周: 1次/d, 50 min/次; 第2周: 1次/d, 60 min/次; 第3周: 1次/d, 90 min/次)、强迫游泳(5 min/次, 水温20 °C ± 5 °C, 1次/d), 夹尾巴等实验步骤连合作用21 d, 建立维吾尔医学异常黑胆质证载体大鼠模型。在此基础上将实验组分为2组: (1)异常黑胆质型肝癌病证模型组(异黑肝癌组); 使用灭菌食用水配制浓度为0.1 mg/mL的DEN溶液以诱发肝癌, 自由饮用, 每天更换一次, 20 wk停药; (2)ASM干预组: 包括高剂量给药组(6.0 g/kg)、中剂量给药组(3.0 g/kg)、低剂量给药组(1.5 g/kg)。ASM干预组给予DEN诱导的同时每天分别灌胃相当于临床应用的等效剂量, 即分别灌胃6.0、3.0和1.5 g/kg的ASM。实验组持续进行异常黑胆质证造模复合因素,

直至实验结束。对照组(22只)分为: 正常对照组和对照肝癌组。(1)正常对照组: 用普通饲料饲养, 自由饮水, 等剂量生理盐水灌胃作为安慰剂(2 mL/只); (2)对照肝癌组: 在正常对照组的条件基础上21 d正常饲养后, 饮用水改为灭菌水配制的0.1 mg/mL的DEN溶液, 自由饮用且每天更换1次, 连续20 wk停药, 未收到其他刺激。

1.2.2 样品制备: 20 wk时对6组动物进行处理, 部分肝脏组织用10%甲醛固定, 进行石蜡包埋, 切片, 苏木精-伊红染色后进行病理组织学检查, 并在光学显微镜下观察, 其余部分-80 °C保存备用。

1.2.3 mRNA表达谱芯片: 本研究以正常对照组、对照肝癌组, 异常黑胆质型肝癌病证模型组及ASM干预组其中包括(高剂量给药组、中剂量给药组、低剂量给药组)大鼠为研究对象, 每组选取3只大鼠质检合格的肝脏组织RNA, 通过由北京博奥生物有限公司提供的大鼠全基因组表达谱芯片杂交、LuxScan10KA双通道激光扫描仪扫描、图像数据由美国昂飞公司生产的AGCC(Affymetrix, GeneChip, Command Console, software)专业软件进行处理, 获得了肝癌特异表达基因群。

1.2.4 RT-qPCR法: 提取肝脏组织总RNA, 反转录合成cDNA。从GenBank检索*STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*、*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*等基因的mRNA序列, 根据该序列采用Primer Premier 5.0软件分别设计特异性的引物并进行PCR, 内参对照选用大鼠*GAPDH*(表1)。以cDNA为模板, PCR反应体系如表2。在PCR反应管中充分混匀以上反应体系, 1000 r/min离心15 s, 置入BIO-RAD荧光定量PCR仪中进行RT-qPCR反应。PCR反应条件为: 95 °C 30 s预变性, 95 °C 5 s变性, 60 °C 30 s退火, 72 °C 30 s延伸, 共40个循环, 再加55 °C-95 °C 10 s溶解曲线分析, 共81个循环, 评价扩增效率。

统计学处理 采用SPSS17.0数据分析软件, 服从正态分布, 由于本实验6个不同组计量资料故应用单因素方差分析各项数据采用mean ± SD表示, 检验水准 $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 实验动物肝脏大体观察的变化 正常对照

### ■ 相关报道

国内外已证实 *STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*、*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*基因表达能诱导肿瘤凋亡, 与肿瘤的发生、发展、治疗等都有紧密的联系, 并有可能成为癌症早期筛查或判断预后的标志物。

■ 创新盘点

本文以维吾尔医学体液论为基础及二乙基亚硝胺诱导建立异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型, 并用ASM高、中、低不同剂量对模型组全程干预20 wk并通过RT-qPCR验证表达谱芯片筛选出的部分差异表达候选基因, 探讨ASM抗癌作用。

表 1 7种基因引物序列

引物名称	引物序列	扩增片段(bp)
GAPDH	上游引物: 5'-GTGCTGAGTATGTCGTGGAGT-3'	290
	下游引物: 5'-TGCTCTCTGAGTGGCAGTGAT-3'	
STAT3	上游引物: 5'-GCTTCTCGTTCTGGGTCTG-3'	223
	下游引物: 5'-GTCTTGCCACTGATGTCCTT-3'	
CyclinD1	上游引物: 5'-TGACTGCCGAGAAGTTGTGC-3'	247
	下游引物: 5'-GAGGGTGGGTTGGAAATGAA-3'	
EGLN3	上游引物: 5'-TGCCTCGTGTTCGCACTTTA-3'	218
	下游引物: 5'-CGCTATGACAGCAGCCCTTT-3'	
NEFL	上游引物: 5'-AAGAAGGTGGTGAGGGTGA-3'	176
	下游引物: 5'-AACTGGTTGGTTTGGTGATG-3'	
EMP1	上游引物: 5'-GGTGAGATGAATAAAGTCTGGTG-3'	212
	下游引物: 5'-GGGTGGTCTTCTAAGGGCAATA-3'	
IGFALS	上游引物: 5'-TTTCAATGTGGCGGTTATG-3'	194
	下游引物: 5'-CGATGCTGGAGATGCTGT-3'	

表 2 荧光定量PCR反应体系

体系成份	体积(μL)
SYBR Premix Ex Taq™ II	12.5
PCR Forward Primer(10 umol/L)	1.0
PCR Revers Primer(10 umol/L)	1.0
ddH <sub>2</sub> O (RNase/DNaseFreeWater)	8.5
Template cDNA	2.0
Final Volume	25.0

组: 肝脏呈正常外观, 表面光滑、色泽红润、无增生结节或肝癌发生. 对照肝癌组: 肝脏表面比较粗糙, 表面有颗粒感. 异常黑胆质性肝癌组: 肝脏质地较硬, 表面粗糙, 色暗淡, 多个大小不一的灰白色结节, 成瘤数可见比对照肝癌组多, 可见出血和坏死. ASM给药组尤其是高剂量组有明显的好转(图1).

2.2 光学显微镜观察肝脏组织形态学的变化

正常对照组: 肝脏组织肝小叶结构正常、肝窦扩张呈条索状排列、未见纤维间隔、未见细胞水肿、未见坏死肝细胞. 对照肝癌组: 假小叶形成, 细胞水肿, 肝细胞排列紊乱, 部分肝细胞呈不典型增生, 中央静脉缺如, 小叶周围纤维结缔组织增生. 异黑肝癌组: 肝癌组织呈巢状结构, 肿瘤细胞异型性明显, 大小不一, 核浆比例增大, 核仁清楚, 部分细胞水肿呈气球样变, 胆管增生, 扩张. ASM干预组: 有不同程度的好转(图2). 最终确定各组成癌率: 异常黑胆质型肝癌病证模型组为100%(13/13), 对照肝癌组为42.9%(6/14)、高剂量ASM干

预组为14.3%(3/14)、中剂量ASM干预组为27.8%(5/18)、低剂量ASM干预组为25%(2/8).

2.3 mRNA表达谱芯片结果

2.3.1 肝癌特异性上调, 下调表达候选基因的转录组学筛查研究: 利用SAM软件分析2倍以上表达差异的基因, 并使用Cluster软件进行分层聚类分析, 然后用TreeView软件可以制作聚类分析图. 经过在线数据库、查基因功能以及表达调控网络或途径分析, 上述差异表达候选基因主要是原癌基因、抑癌基因、细胞周期蛋白类、细胞信号、免疫相关蛋白及凋亡相关基因.

2.3.2 聚类分析图: 如图3, 横列, 不同肝组织标本; 纵排, 差异表达基因; 红色为表达上调基因; 绿色为表达下调. 其中红色、绿色和叠加色表示差异表达情况.

2.4 实时荧光定量PCR扩增曲线及溶解曲线 结果指出, 扩增曲线(图4A, C, E, G, I, K, M)图中可见所有样品均已进入平台期, 说明反应条件设定准确. 从溶解曲线图中可以看出(图4B, D, F, H, J, L, N)都是单峰, 未见杂峰, 扩增产物是单一的. 说明这6种基因所选的荧光定量PCR引物具有特异性(表3).

3 讨论

维吾尔医学具有悠久的历史 and 较完整的理论体系以及丰富的实践经验和独特的理论内涵. 体液论作为维吾尔医辩证理论的精华, 体液在机体内连续地生成, 又一直被利用, 是人类各

表 3 6种基因mRNA表达 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的统计 (mean  $\pm$  SD)

分组	n	STAT3	Cyclin D1	EGLN3	EMPI	NEFL	IGFALS
正常对照组	8	1.23 $\pm$ 0.12	1.44 $\pm$ 0.10	0.87 $\pm$ 0.10	1.25 $\pm$ 0.25	1.01 $\pm$ 0.13	0.91 $\pm$ 0.19
对照肝癌组	14	1.78 $\pm$ 0.26	2.32 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>	3.17 $\pm$ 0.48 <sup>b</sup>	0.50 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.54 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.19 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>
异黑肝癌组	13	3.09 $\pm$ 0.24 <sup>bc</sup>	4.42 $\pm$ 0.56 <sup>bc</sup>	4.11 $\pm$ 0.55 <sup>b</sup>	0.30 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	0.17 $\pm$ 0.12 <sup>bc</sup>	0.16 $\pm$ 0.05 <sup>b</sup>
高剂量给药组	14	1.34 $\pm$ 0.25 <sup>f</sup>	2.04 $\pm$ 0.67 <sup>e</sup>	1.11 $\pm$ 0.54 <sup>cf</sup>	0.81 $\pm$ 0.10 <sup>f</sup>	0.73 $\pm$ 0.19 <sup>e</sup>	0.38 $\pm$ 0.08 <sup>ae</sup>
中剂量给药组	18	2.12 $\pm$ 0.46	1.16 $\pm$ 0.19 <sup>cf</sup>	1.05 $\pm$ 0.30 <sup>df</sup>	0.37 $\pm$ 0.04 <sup>ag</sup>	0.50 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.24 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>
低剂量给药组	8	2.05 $\pm$ 0.50 <sup>be</sup>	1.56 $\pm$ 0.24 <sup>f</sup>	1.72 $\pm$ 0.25 <sup>acf</sup>	0.46 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	0.35 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>	0.18 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 正常对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 对照肝癌组; <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs 异黑肝癌组; <sup>g</sup> $P < 0.05$  vs 高剂量给药组.

## 应用要点

本研究结果提示, ASM可能通过调控STAT3、Cyclin D1、EGLN3、EMPI、NEFL、IGFALS基因的表达而起抗癌作用, 因此为ASM今后的研究提供实验依据.

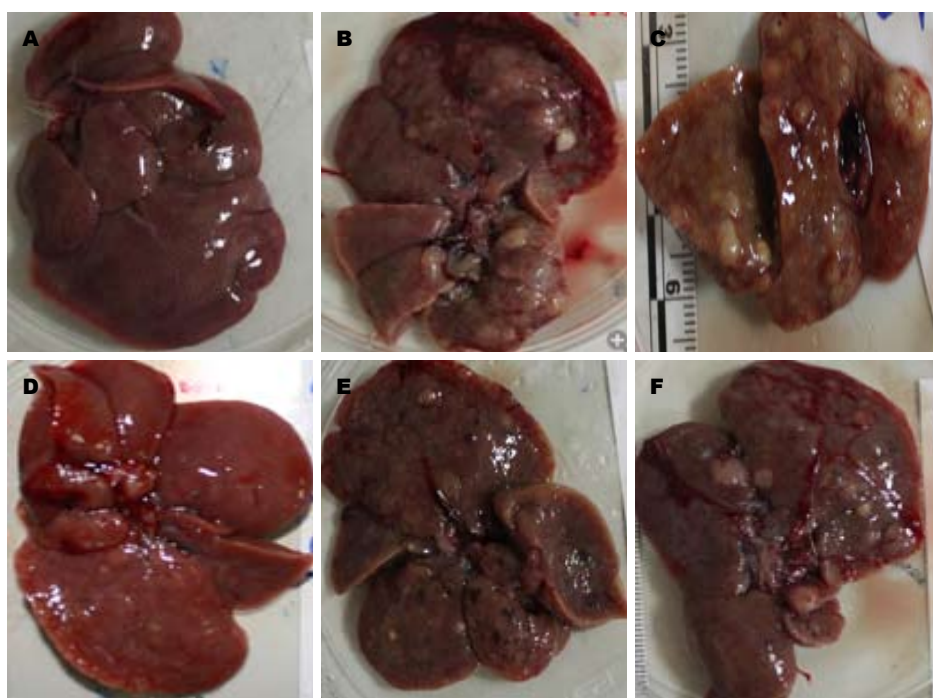


图 1 各组肝脏组织大体变化. A: 正常对照组; B: 对照肝癌组; C: 异黑肝癌组; D: 高剂量给药组; E: 中剂量给药组; F: 低剂量给药组.

种生命活动提供能量的物质基础<sup>[6]</sup>. 人体是否健康, 与体液的平衡及正常密切相关. 临床研究<sup>[7]</sup>中发现, 恶性肿瘤中可以发现异常黑胆质型相比非异常黑胆质型更为普遍. ASM是维医临床上治疗异常黑胆质型肿瘤等疑难复杂性疾病常用的有效方剂, 具有抗肿瘤作用、抗血小板聚集、控制血流变性、抗凋亡以及凝血等各种药理作用<sup>[8]</sup>, 其治疗效果明显, 但其作用机制未知.

动物模型20 wk时异常黑胆质型肝癌病证模型组和对照肝癌组肝脏均发生癌变, 并且前者成癌率明显高于后者, 而ASM干预组成癌率明显低于异常黑胆质型肝癌病证模型组与前期研究结果<sup>[9]</sup>一致. 根据表达谱芯片结

果确定候选基因, 并对STAT3、CyclinD1、EGLN3、EMPI、NEFL、IGFALS基因表达变化进行验证.

STAT3是JAK-STAT信号转导途径的重要环节<sup>[10]</sup>, 在多种肝癌细胞系和肝癌组织中均高表达<sup>[11,12]</sup>. STAT3可以在许多环节参与肿瘤的免疫逃逸及调整, 将会是肿瘤免疫治疗及其新型抗肿瘤药物设计的一个有效的潜在靶标<sup>[13]</sup>. CyclinD1作为STAT3作用的一个下游基因, 参与细胞周期的调控与肿瘤的发生密切相关<sup>[14,15]</sup>. 在不同难治性肿瘤中发现CyclinD1基因的过表达<sup>[16,17]</sup>. 本研究结果显示, 上述两个基因在异常黑胆质型肝癌病证模型组中的表达水平最高, 与文献报道一致, 而不同剂量ASM组中不同程



■名词解释

维吾尔医学体液论: 体液论是在四大物质和气质论的基础上产生的, 是维医的重要学说之一。胆液质、血液质、黏液质、黑胆质等四种不同体液的知是体液论的根本基础。各体液之间呈现着相互制约相互补充的关系, 保持着相对平衡的状态;  
异常黑胆质成熟剂(ASM): 由芹菜根、香青兰子、菊苣根、骆驼蓬子、茵芋果、罗勒子、黑种草子、蜀葵子、茴香根皮、菊苣子、香茅、甘草和洋甘菊等维药调制而成的复方制剂。

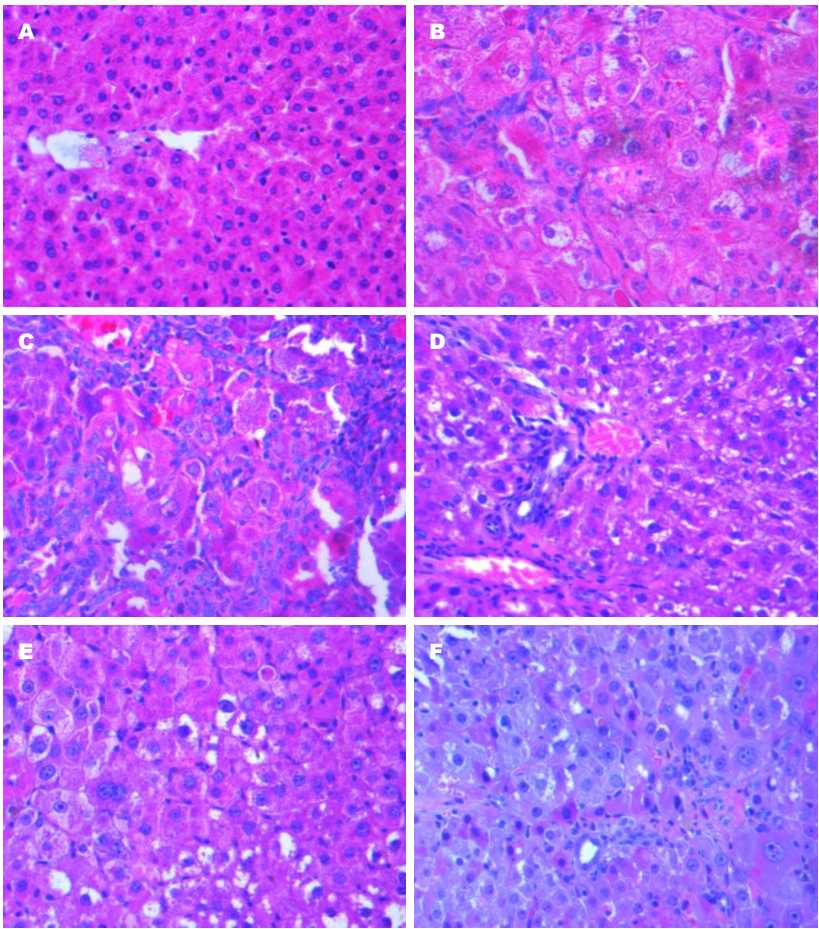


图 2 肝脏病理学改变(400×)。A: 正常对照组; B: 对照肝癌组; C: 异常黑胆质性肝癌组; D: 高剂量ASM组; E: 中剂量ASM组; F: 低剂量ASM组。

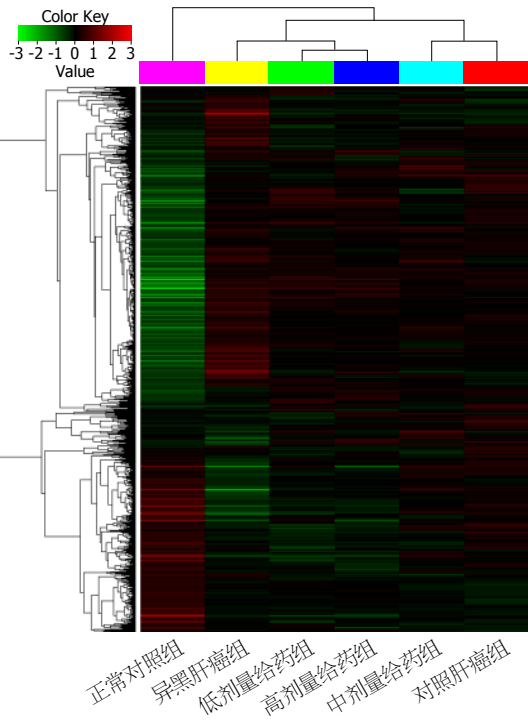
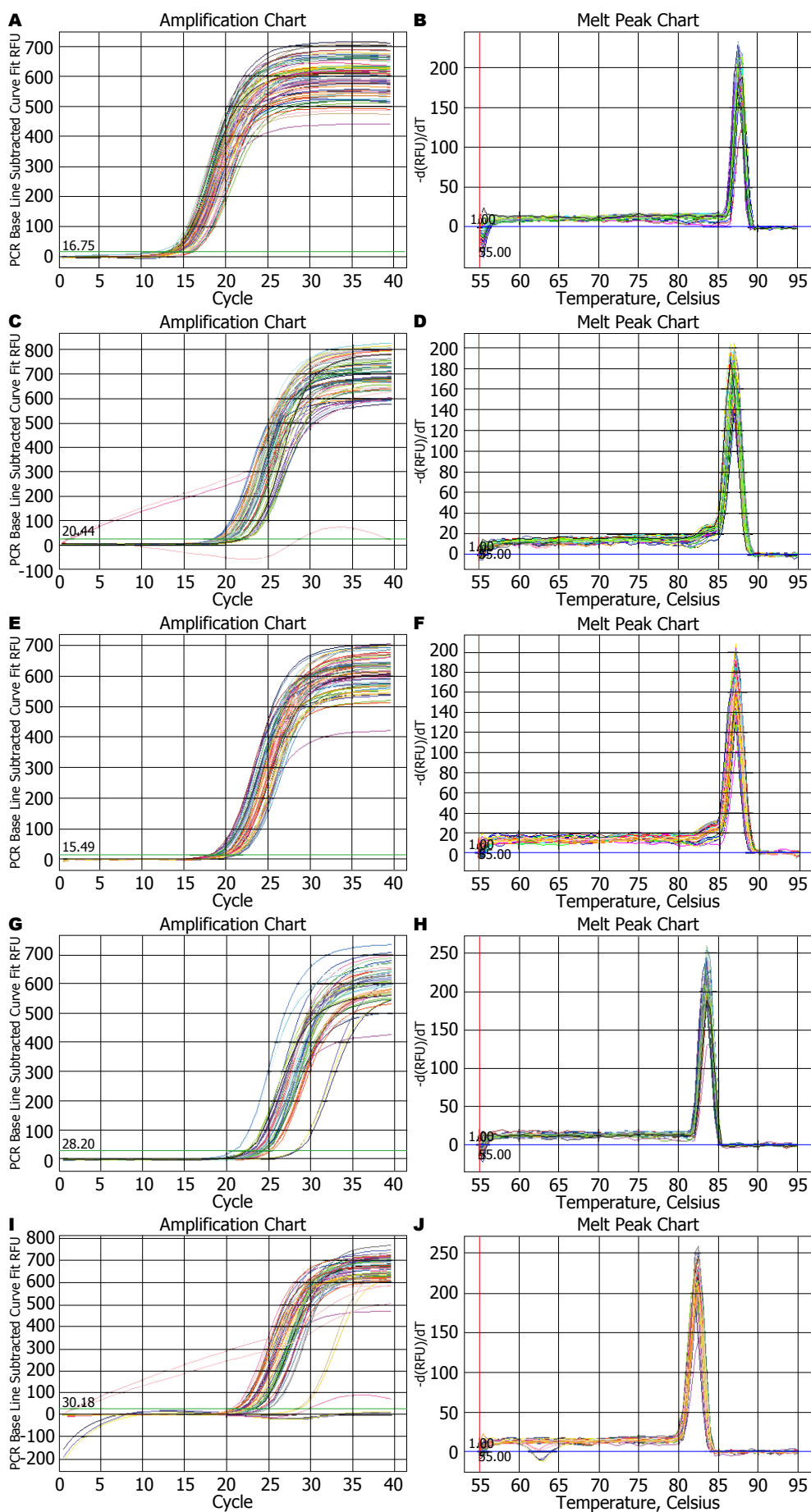


图 3 大鼠肝组织标本差异表达基因的聚类分析结果。

度降低, 并具有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ).

脯氨酸羟化酶(EGLN3)属于亚铁离子和2-酮戊二酸依赖羟化酶家族, 是一个潜在的肿瘤抑制因子<sup>[18]</sup>. 尽管EGLs被认为是抑癌因子, 但在不同类型和分化程度不同的肿瘤中表达有差别, 其家族每个成员的作用也有差异, 具体机制也不十分明确. EGLN3在非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、头颈部鳞癌等许多肿瘤细胞和组织中, 有着不同程度的表达<sup>[19-21]</sup>. 本研究中EGLN3在异黑肝癌组中上调表达, 与文献报道结果一致, 而ASM干预组中明显降低. EGLN3虽然作为抑癌基因, 但在肿瘤组织中随着肿瘤的增长可能他的表达也随着上升. 为异常黑胆质成熟剂在临床应用提供用药理论指导和科学依据.

EMP1可编码一种含4段跨膜区域的糖蛋白, 参与涉及细胞周期调控、肿瘤形成、肿瘤细胞增殖及分化等多方面的细胞信号传导通路与肿瘤的发生发展关系密切<sup>[22]</sup>. 在胃癌、结



#### 同行评价

本文研究了维医中的ASM药物对不同肝癌模型中基因表达水平的影响,为这种药物的临床治疗寻找科学解释,全文思路清晰,内容具有一定的创新性,对于拓展该药物的应用有指导意义。

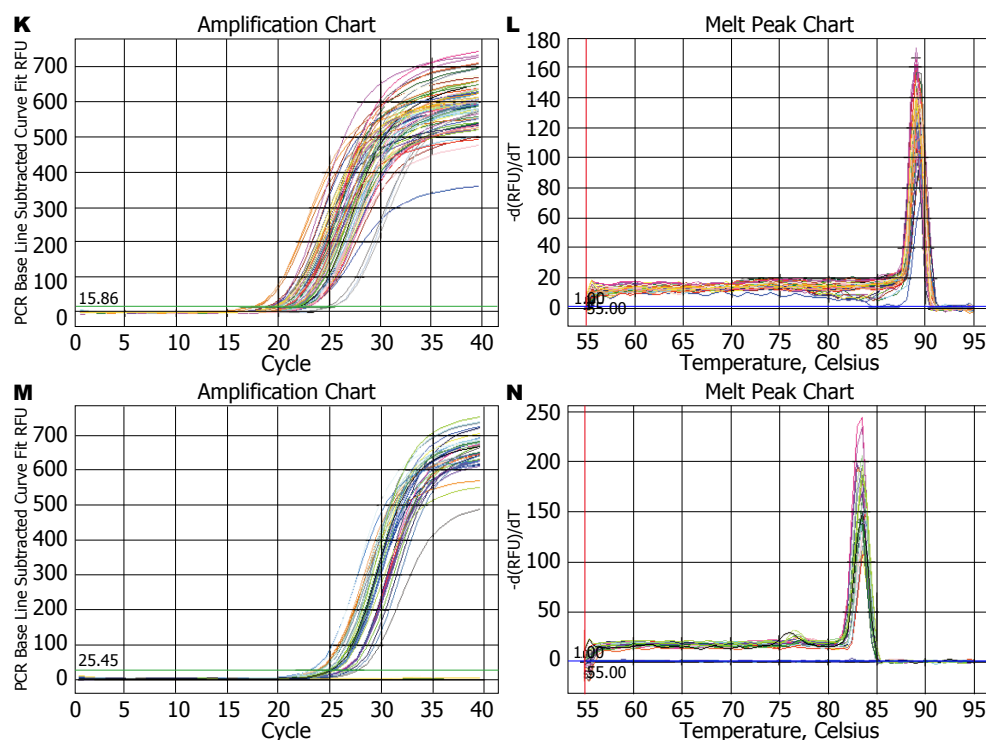


图 4 实时荧光定量PCR扩增曲线及溶解曲线. A: GAPDH扩增曲线; B: GAPDH溶解曲线; C: STAT3扩增曲线; D: STAT3溶解曲线; E: CyclinD1扩增曲线; F: CyclinD1溶解曲线; G: EGLN3扩增曲线; H: EGLN3溶解曲线; I: EMP1扩增曲线; J: EMP1溶解曲线; K: NEFL扩增曲线; L: NEFL溶解曲线; M: IGFALS扩增曲线; N: IGFALS溶解曲线.

肠癌, 乳腺癌, 前列腺癌等肿瘤组织中*EMP1*基因表达量明显低于正常组织<sup>[23-25]</sup>. 但对其在发病机制中的作用以及相关信号转导通路方面的研究比较少, 而且*EMP1*绝大多数文献中提示其可能是一种抑癌基因. 在本研究中发现*EMP1*基因mRNA表达量在异黑肝癌组中明显降低, 与文献报道一致, 而在不同剂量ASM干预组中有不同程度的升高. 该基因对异常黑胆质型肝癌的发生有何影响有待进一步研究, 也有可能异常黑胆质成熟剂治疗肝癌的作用点.

根据神经丝蛋白(neurofilaments, NFs)相对分子质量的不同, 分为NEFL、中链和重链3种多肽. NEFL可自我组装并且能调节其他神经丝蛋白的表达, 故其被认为是最重要的NFs. 位于染色体8p21<sup>[26]</sup>, 与各器官的癌症有关. 被视为一个潜在的肿瘤抑制基因. 对NEFL蛋白的作用研究已主要限于神经系统疾病. 也有文献报道, NEFL在正常乳腺癌组织中不表达或极少表达<sup>[27,28]</sup>, 在人脑星型胶质母细胞瘤中也是下调表达<sup>[29]</sup>. 在我们的研究中NEFL在异黑肝癌中表达降低, 与文献报道一致, 而在不同剂量ASM干预组中有不同程度的升高. NEFL的表达能诱导肿瘤凋亡, 与肿瘤的发生、发展、治疗等都有紧密的联系, 并有可能成为癌症早

期筛查或判断预后的标志物, 这也可能为ASM作用提供靶点.

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)系统主要由IGFs、IGF结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins, IGFbps)以及IGFALS组成. IGFs系统对发育、生长和生殖都起着重要的调控作用. IGFALS是IGFs系统中的重要一员. 可以与IGFs、IGFBP3/5形成三聚体, 延长IGFs半衰期, 从而参与对IGFs的调控. IGFs在受体、结合蛋白和酸不稳定亚基的调节下, 通过自分泌、旁分泌和内分泌的方式作用于靶器官, 影响细胞的生长和分化, 并抑制细胞凋亡. 所以IGFALS在调节IGFs的生物功能方面具有重要作用<sup>[30,31]</sup>. 我们的研究中发现*IGFALS*基因在异黑肝癌组中下调表达而在ASM给药组中上调, 目前*IGFALS*基因在肿瘤组织中表达水平有关的报道尚未发现, Grandone等<sup>[32]</sup>发现IGFALS的杂合突变导致患者血清中GF1、IGFBP3和IGFALS水平降低. *IGFALS*基因与肝癌的发生发展具体有什么样的作用及影响在后续实验中更进一步的研究.

总之, 在异常黑胆质型肝癌病证模型组中肝癌发生率最高, *STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*



等基因的表达水平上调, 而*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*等基因的表达水平下调。在异常黑胆质成熟剂干预组中肝癌发生率明显降低, 上述基因的表达水平也有不同程度的恢复, 尤其是异黑肝癌高剂量ASM组。因此, 本研究结果提示, ASM可能通过阻遏*STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*等基因的表达, 而诱导*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*等基因的表达而起抗癌作用。ASM调控上述基因的作用机制在后续工作中需要深入研究。

#### 4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 胡汉华, 盛磊, 哈木拉提·吾甫尔, 刘翠, 熊文娟, 吴彩云, 姑丽尼格乐·库来西. 维药异常黑胆质成熟剂的抗肿瘤作用及其对细胞迁移的影响. *科技导报* 2011; 29: 62-65
- 阻力皮卡尔·阿卜杜热合曼, 哈木拉提·吾甫尔, 斯坎德尔·白克力, 那孜拉木·玉苏甫江, 古丽尼格乐·雪合拉提, 王延蛟. 异常黑胆质成熟剂对多因素诱发肝癌大鼠模型中P53和P21基因表达的影响. *新疆医科大学学报* 2017; 4: 540-544
- 王延蛟, 热沙来提·阿不都瓦衣特, 哈木拉提·吾甫尔, 热斯拉特·艾力木, 阿尤甫江·阿布都热依木, 斯坎德尔·白克力. 异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型肝脏形态学的影响. *科技导报* 2015; 33: 84-89
- 哈木拉提·吾甫尔, 阿依努尔·买买提斯迪克, 努尔买买提·艾买提, 阿迪力·阿不力米提. 异常黑胆质证载体动物模型的建立及其自然恢复反证. *新疆医科大学学报* 2006; 29: 910-914
- 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医气质, 体液论及其现代研究. 乌鲁木齐: 新疆科学技术出版社, 2003: 34-37, 131-133
- 张莉, 哈木拉提·吾甫尔, 玛依努尔·艾力, 阿依努尔·买买提斯迪克, 张建清. 恶性肿瘤的维医分型及其神经内分泌免疫网络紊乱研究. *中国中医基础医学杂志* 2008; 14: 119-121
- 阿依努尔·热合曼, 艾尼瓦尔·托合提, 伊利亚尔·木太里甫. 维吾尔药异常黑胆质成熟剂和清除剂研究进展. *科技视野* 2014; 32: 30-32
- 王延蛟, 哈木拉提·吾甫尔, 依马木·买买提依明, 热斯拉特·艾力木, 阿尤甫江·阿布都热依木, 斯坎德尔·白克力. 异常黑胆质型肝癌病证模型肝脏形态学研究. *科技导报* 2014; 32: 74-78
- Niu G, Bowman T, Huang M, Shivers S, Reintgen D, Daud A, Chang A, Kraker A, Jove R, Yu H. Roles of activated Src and Stat3 signaling in melanoma tumor cell growth. *Oncogene* 2002; 21: 7001-7010 [PMID: 12370822 DOI: 10.1038/sj.onc.1205859]
- 苟泽鹏, 王德盛, 周亮, 张勇, 祝普利, 卢鹏, 孙伟. STAT3蛋白在肝癌组织中的表达及临床意义. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 520-524
- Lirdprapamongkol K, Sakurai H, Abdelhamed S, Yokoyama S, Athikomkulchai S, Viriyaroj A, Awale S, Ruchirawat S, Svasti J, Saiki I. Chrysin overcomes TRAIL resistance of cancer cells through Mcl-1 downregulation by inhibiting STAT3 phosphorylation. *Int J Oncol* 2013; 43: 329-337 [PMID: 23636231 DOI: 10.3892/ijo.2013.1926]
- Lee H, Pal SK, Reckamp K, Figlin RA, Yu H. STAT3: a target to enhance antitumor immune response. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011; 344: 41-59 [PMID: 20517723 DOI: 10.1007/82\_2010\_51]
- 张砚, 陈卫刚, 郑勇. CyclinD1及相关基因在食管癌中的研究进展. *中华全科医学* 2011; 9: 443-444
- Luo KJ, Hu Y, Wen J, Fu JH. CyclinD1, p53, E-cadherin, and VEGF discordant expression in paired regional metastatic lymph nodes of esophageal squamous cell carcinoma: a tissue array analysis. *J Surg Oncol* 2011; 104: 236-243 [PMID: 21480261 DOI: 10.1002/jso.21921]
- 刘馨莲, 李淑蓉, 孙静, 殷舞. 细胞周期蛋白在食管癌中的表达及意义. *中国实验诊断学* 2012; 16: 1249-1252
- 谷化平, 黄勇, 尚培中. 细胞周期素D1和P16蛋白表达与胆管癌转移和预后的关系. *肝胆胰外科杂志* 2013; 25: 219-231
- Su C, Huang K, Sun L, Yang D, Zheng H, Gao C, Tong J, Zhang Q. Overexpression of the HIF hydroxylase PHD3 is a favorable prognosticator for gastric cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 2710-2715 [PMID: 22290580 DOI: 10.1007/s12032-012-0171-6]
- Andersen S, Donnem T, Stenvold H, Al-Saad S, Al-Shibli K, Busund LT, Bremnes RM. Overexpression of the HIF hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and FIH are individually and collectively unfavorable prognosticators for NSCLC survival. *PLoS One* 2011; 6: e23847 [PMID: 21887331 DOI: 10.1371/journal.pone.0023847]
- Chen S, Zhang J, Li X, Luo X, Fang J, Chen H. The expression of prolyl hydroxylase domain enzymes are up-regulated and negatively correlated with Bcl-2 in non-small cell lung cancer. *Mol Cell Biochem* 2011; 358: 257-263 [PMID: 21748337 DOI: 10.1007/s11010-011-0976-1]
- Peurala E, Koivunen P, Bloigu R, Haapasaari KM, Jukkola-Vuorinen A. Expressions of individual PHDs associate with good prognostic factors and increased proliferation in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 179-188 [PMID: 21877141 DOI: 10.1007/s10549-011-1750-5]
- Sun GG, Wang YD, Cui DW, Cheng YJ, Hu WN. Epithelial membrane protein 1 negatively regulates cell growth and metastasis in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4001-4010 [PMID: 24744589 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.4001]
- Sun G, Zhao G, Lu Y, Wang Y, Yang C. Association of EMP1 with gastric carcinoma invasion, survival and prognosis. *Int J Oncol* 2014; 45: 1091-1098 [PMID: 24920167 DOI: 10.3892/ijo.2014.2488]
- Sun GG, Wang YD, Lu YF, Hu WN. EMP1, a member of a new family of antiproliferative genes in breast carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 3347-3354 [PMID: 24402572 DOI: 10.1007/s13277-013-1441-4]
- Sun GG, Wang YD, Cui DW, Cheng YJ, Hu WN. EMP1 regulates caspase-9 and VEGFC expression and suppresses prostate cancer cell proliferation and invasion. *Tumour Biol* 2014; 35: 3455-3462 [PMID: 24338711 DOI: 10.1007/s13277-013-1456-x]

- 26 Imbert A, Chaffanet M, Essioux L, Noguchi T, Adélaïde J, Kerangueven F, Le Paslier D, Bonaïti-Pellié C, Sobol H, Birnbaum D, Pébusque MJ. Integrated map of the chromosome 8p12-p21 region, a region involved in human cancers and Werner syndrome. *Genomics* 1996; 32: 29-38 [PMID: 8786118 DOI: 10.1006/geno.1996.0073]
- 27 Li XQ, Li L, Xiao CH, Feng YM. NEFL mRNA expression level is a prognostic factor for early-stage breast cancer patients. *PLoS One* 2012; 7: e31146 [PMID: 22319610 DOI: 10.1371/journal.pone.0031146]
- 28 Kang S, Kim B, Park SB, Jeong G, Kang HS, Liu R, Kim SJ. Stage-specific methylome screen identifies that NEFL is downregulated by promoter hypermethylation in breast cancer. *Int J Oncol* 2013; 43: 1659-1665 [PMID: 24026393 DOI: 10.3892/ijo.2013.2094]
- 29 Peng G, Yuan X, Yuan J, Liu Q, Dai M, Shen C, Ma J, Liao Y, Jiang W. miR-25 promotes glioblastoma cell proliferation and invasion by directly targeting NEFL. *Mol Cell Biochem* 2015; 409: 103-111 [PMID: 26209061 DOI: 10.1007/s11010-015-2516-x]
- 30 鲍丽颖, 黄耕培. GH-IGF-I轴与骨发育的研究进展. *天津体育学院学报* 2002; 17: 60-62
- 31 郑凯迪. 斑马鱼Igfals的表达、转录调控及功能研究. 重庆: 西南大学, 2010: 12-14
- 32 Grandone A, Miraglia del Giudice E, Cirillo G, Abbondanza C, Cioffi M, Romano T, Micillo F, Marzuillo P, Perrone L. Clinical features of a new acid-labile subunit (IGFALS) heterozygous mutation: anthropometric and biochemical characterization and response to growth hormone administration. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 67-72 [PMID: 24356109 DOI: 10.1159/000355017]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

# ω-3多不饱和脂肪酸治疗非酒精性脂肪性肝病的Meta分析

何继东, 朱毓江, 刘莉

何继东, 朱毓江, 刘莉, 雅安市第二人民医院内分泌科  
四川省雅安市 625000

何继东, 副主任医师, 主要从事内分泌代谢性疾病循证治疗的研究。

作者贡献分布: 何继东、朱毓江及刘莉共同负责课题的设计和  
实施、论文撰写及论文审阅与修改; 朱毓江与刘莉负责文  
献检索、文献质量评价及提取资料。

通讯作者: 何继东, 副主任医师, 四川省雅安市雨城区南三路  
48号, 雅安市第二人民医院内分泌科。hjdshare@sina.com

收稿日期: 2017-07-24

修回日期: 2017-08-20

接受日期: 2017-08-30

在线出版日期: 2017-09-28

## ω-3 Polyunsaturated fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials

Ji-Dong He, Yu-Jiang Zhu, Li Liu

Ji-Dong He, Yu-Jiang Zhu, Li Liu, Department of  
Endocrinology, the Second People's Hospital of Ya'an  
City, Ya'an 625000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ji-Dong He, Associate Chief  
Physician, Department of Endocrinology, the Second  
People's Hospital of Ya'an City, 48 Nansan Road,  
Yucheng District, Ya'an 625000, Sichuan Province,  
China. hjdshare@sina.com

Received: 2017-07-24

Revised: 2017-08-20

Accepted: 2017-08-30

Published online: 2017-09-28

## Abstract

### AIM

To assess the efficacy and safety of ω-3

polyunsaturated fatty acids (ω-3 PUFAs) for the  
treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

## METHODS

We searched Cochrane Central Register of  
Controlled Trials (CENTRAL), PubMed,  
EMBASE, CNKI, VIP, Wanfang database before  
January 2017, and the relevant conference  
proceedings to retrieve randomized controlled  
trials that assessed the efficacy and safety of  
ω-3 PUFAs for the treatment of non-alcoholic  
fatty liver disease. The systematic review was  
conducted using the method recommended by  
the Cochrane Collaboration.

## RESULTS

Eleven trials with a total of 743 patients were  
included in the systematic review. The meta-  
analysis showed that ω-3 PUFAs were superior  
to placebo/blank control in the improvement  
of fatty liver (OR = 2.64, 95%CI: 1.36-5.14;  $P$   
= 0.004), plasma biochemical markers of liver  
function [ALT: 95%CI: -15.77-(-2.91),  $P$  = 0.004;  
AST: 95%CI: -14.79-(-1.94),  $P$  = 0.01; GGT:  
95%CI: -21.33-(-6.92),  $P$  = 0.0001], and plasma  
biochemical markers of lipid metabolism [TG:  
95%CI: -2.38-(-0.21),  $P$  = 0.02; TC: 95%CI:  
-1.71-(-0.06),  $P$  = 0.04; LDL: 95%CI: -0.53-(-0.23);  
 $P$  < 0.00001].

## CONCLUSION

The current evidence shows that supplemen-  
tation with ω-3 PUFAs is a practical and  
effective treatment for NAFLD with regard to  
improvement of fatty liver, plasma biochemical  
markers of liver function and lipid metabolism.  
However, more high-quality, large randomized  
controlled trials are needed to validate our  
findings.

## 背景资料

随着肥胖和代  
谢综合征发病  
率的增高, 非酒  
精性脂肪性肝  
病(non-alcoholic  
fatty liver disease,  
NAFLD)已经成  
为我国最常见的  
慢性肝病之一,  
严重危害公众健  
康。目前尚缺乏  
治疗NAFLD的  
特效药物。作者  
关注NAFLD治  
疗的临床循证医  
学证据, 采用国  
际Cochrane协作  
网推荐的方法  
对ω-3多不饱和  
脂肪酸(omega-3  
polyunsaturated  
fatty acids,  
ω-3PUFA)治疗  
NAFLD进行系统  
评价, 以期临床  
实践提供循证  
医学的参考。

## 同行评议者

池肇春, 教授, 青  
岛市市立医院消  
化内科; 丁浩, 博  
士, 南昌大学第二  
附属医院; 刘平,  
教授, 上海中医大  
学



## ■ 研究前沿

研究显示 $\omega$ -3PUFA功能包括: 免疫作用、抗血小板聚集、抗动脉硬化、防止心血管事件、降压、抗炎、调节脂肪代谢、抗肿瘤、防治糖尿病。但对NAFLD治疗的研究仍缺乏循证医学证据。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:**  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids; Non-alcoholic fatty liver disease; Fatty liver; Systematic review

He JD, Zhu YJ, Liu L.  $\omega$ -3 Polyunsaturated fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2459-2468 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2459.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2459>

## 摘要

### 目的

系统评价 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -3PUFA)治疗非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的疗效和安全性。

### 方法

电子检索Cochrane图书馆临床对照试验、PubMed、EMBASE、CNKI、VIP、万方期刊论文数据库等,检索时限为建库至2017-01。并手检相关会议论文集及查阅参考文献,全面收集国内外关于 $\omega$ -3PUFA治疗NAFLD的随机对照试验研究资料进行系统评价。

### 结果

共纳入11个试验(743例)患者。Meta分析结果: (1)肝脏组织学改善有效率:  $\omega$ -3PUFA组优于安慰剂或空白对照组( $OR = 2.64$ ,  $95\%CI: 1.36-5.14$ ;  $P = 0.004$ ); (2)肝脏生化指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶):  $\omega$ -3PUFA组优于安慰剂或空白对照 [ $95\%CI: -15.77-(-2.91)$ ;  $P = 0.004$ ]、 [ $95\%CI: -14.79-(-1.94)$ ;  $P = 0.01$ ]、 [ $95\%CI: -21.33-(-6.92)$ ;  $P = 0.0001$ ]; (3)血脂指标(甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白):  $\omega$ -3PUFA组优于安慰剂或空白对照组 [ $95\%CI: -2.38-(-0.21)$ ;  $P = 0.02$ ]、 [ $95\%CI: -1.71-(-0.06)$ ;  $P = 0.04$ ]、 [ $95\%CI: -0.53-(-0.23)$ ;  $P < 0.00001$ ]。

### 结论

$\omega$ -3PUFA治疗非酒精性脂肪性肝病可改善肝脏组织学和肝脏酶谱,同时改善血脂,是一种安全有效的辅助治疗方案。但仍需高质量循证医学证据指导临床。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:**  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸; 非酒精性脂肪性肝病; 脂肪肝; 系统评价

**核心提要:** 研究显示 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -3PUFA)可通过降低肝脂质蓄积、胰岛素抵抗、血清炎症标志物、氧化应激和凋亡标志物,改善非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者的生化、血流动力学和超声特征。近年来, $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD为临床应用提供了新思路。国内外临床研究亦显示, $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可能获益。本研究关注 $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD,对世界范围内收集到的11个已完成的随机对照试验进行了系统评价,结果显示, $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD能改善肝脏组织学和肝脏酶谱,同时改善血脂,是一种有效和安全的辅助治疗方案,但尚需严格设计多中心、大样本临床随机对照试验的证据。

何继东, 朱毓江, 刘莉.  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸治疗非酒精性脂肪性肝病的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2459-2468 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2459.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2459>

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。包括单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)以及由其演变的脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和NASH相关性肝硬化(脂肪性肝硬化)<sup>[1,2]</sup>。随着肥胖和代谢综合征发病率的增高,NAFLD已经成为我国最常见的慢性肝病之一,严重危害公众健康<sup>[3]</sup>。但NAFLD治疗尚缺乏特效药物,以个体化治疗为原则。近年来报道 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -3PUFA)治疗非酒精性脂肪性NAFLD肝病取得较好疗效,且安全性好。我们关注NAFLD治疗的临床循证医学证据,采用国际Cochrane协作网推荐的方法对 $\omega$ -3PUFA治疗NAFLD进行系统评价,以期临床提供循证医学的参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 纳入研究: 纳入 $\omega$ -3PUFA治疗NAFLD

的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中英文文献, 全文及摘要均予纳入。

1.1.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)年龄(18岁以上), 性别不限; (2)诊断标准参照NAFLD诊疗指南(2010年修订版); (3)包含 $\omega$ -3PUFA治疗的随机对照试验。排除标准: 有以下情况之一的患者: (1)酒精性脂肪性肝病、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等特定性肝病; (2)胃肠外营养、甲状腺功能减退症、炎症肠病、库欣综合征等可导致脂肪肝的情况; (3)正在或近期内服用药物可导致肝功能损害的患者; (4)药物导致脂肪肝; (5)治疗药物过敏者。

1.1.3 干预措施: 试验组为 $\omega$ -3PUFA治疗方案。对照组为安慰剂或空白对照。治疗的剂量、疗程、给药途径不限, 可同时接受相同剂量、疗程其他治疗。

1.1.4 疗效指标: 肝脏组织学改善有效率、不良反应发生率; 肝脏生化学指标[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)、血脂指标[甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)]。

1.2 方法 计算机检索Cochrane图书馆临床对照试验、PubMed、EMBASE、CNKI、VIP、万方期刊论文数据库, 检索时限均为建库至2017-01。英文检索词包括: fish oil、 $\omega$ -3 Polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ -3PUFA)、eicosapentaenoic acid (EPA)、docosahexaenoic acid (DHA)、fatty liver、NAFLD、NASH、hepatic steatosis、steatohepatitis; 中文检索词包括: 鱼油、 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪肝变性、脂肪性肝炎。手工检索世界胃肠病学会会议美国消化疾病周会议论文; 查阅参考文献索引, 手检相关文献。以PubMed为例, 检索策略如框1

框1 PubMed: 检索策略

#1 fish oil OR  $\omega$ -3PUFA OR EPA OR DHA

#2 fatty liver OR NAFLD OR NASH OR hepatic steatosis OR steatohepatitis

#3 clinical trial

#4#1 AND #2 AND #3

1.3 文献质量评价和资料提取 由评价员(刘莉和朱毓江)独立进行方法学质量评价, 按设计表格提取资料并进行交叉核对, 采用偏倚风险评估工具评价偏倚风险<sup>[4]</sup>。产生分歧通过讨论或根据(何继东)的意见处理。

**统计学处理** 采用Revman5.2软件。各试验异质性检验采用 $\chi^2$ 检验, 若无异质性( $P>0.10$ ), Meta分析选择固定效应模型, 否则在解释异质性原因后选择随机效应模型。若有足够试验可除外质量低的研究进行敏感性分析。计数资料计算OR值及其95%CI。计量资料计算加权均数差值及其95%CI, 各个疗效判定指标的分析均采用ITT分析。当有足够研究时, 漏斗图分析是否存在发表偏倚。若提供的数据不能进行Meta分析, 则只对其进行描述性分析。如存在明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等进行处理。

## 2 结果

2.1 检索流程及结果 初检相关文献493篇, 通过逐一筛选, 最终纳入11个RCT<sup>[5-15]</sup>, (743例)患者, 如图1。

2.2 纳入文献基本特征及质量评价 纳入的11篇试验, 6篇为国外研究。样本量最大的RCT<sup>[7]</sup>包括134例患者, 样本量最小的RCT<sup>[8]</sup>仅包括11例患者。所有试验均有明确的纳入及排除标准。纳入的11篇试验均表明为随机分组, 其中3篇试验采用了随机数字表法, 1篇试验采用了计算机随机法。其余未具体描述随机分组的方法。5篇试验对随机分配方案进行了充分的隐藏。有3篇试验采用了双盲; 1篇试验采用单盲(表1, 2)。

2.3 Meta分析结果 肝脏组织学改善有效率: 8篇试验<sup>[5-8,10,11,13,15]</sup>(包括508例患者)提供了肝脏组织学改善有效率的数据。Meta分析结果显示: 各试验间有异质性( $P=0.09$ ,  $I^2=43\%$ ), 采用随机效应模型。试验组肝脏组织学改善有效率为67.04%, 对照组为49.79%, 两组间差异有统计学意义( $OR=2.64$ , 95%CI: 1.36-5.14;  $P=0.004$ )。漏斗图分析提示不存在发表偏倚(图2)。

2.4 肝脏生化指标

2.4.1 ALT: 有9篇试验<sup>[6-14]</sup>(包括565例患者)提供了ALT的数据。Meta分析结果显示: 各试验间有异质性( $P=0.0001$ ,  $I^2=68\%$ ), 采用随机效应模型。两组间差异有统计学意义[95%CI:

## ■ 相关报道

国内外临床研究亦显示, $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可能获益, 2012年Parker等纳入9个随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究包括355例患者的Meta分析结果提示: $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可降低AST, 有利于肝脂肪变性改善。

创新亮点

采用循证医学的方法学, 全面收集世界范围内 $\omega$ -3 PUFA治疗NAFLD的RCT, 由2位研究者独立进行文献筛选及质量评价, 对纳入研究进行Meta分析, 提供循证医学证据。

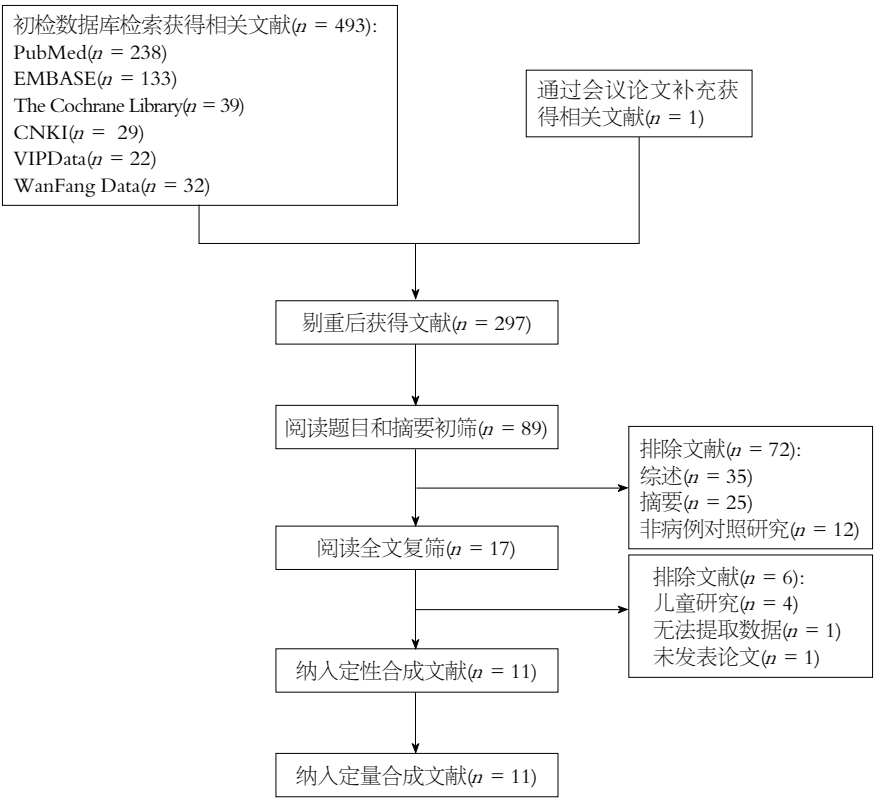


图 1 文献筛选结果.

表 1 纳入试验的基本特征

纳入研究	例数(T/C)	地区	年龄(T/C)	试验组	对照组	结局指标	随访/治疗时间
陈榕等 <sup>[6]</sup> 2008	30/16	中国	46.5/46	$\omega$ -3PUFA胶丸 4 g/d或5 g/d	安慰剂	①③④	24 wk
Spadaro等 <sup>[6]</sup> 2008	20/20	意大利	50.16 ± 12.9/ 51.3 ± 9.8	$\omega$ -3PUFA 2 g/d	空白对照	②③④	6 mo
Zhu等 <sup>[7]</sup> 2008	66/68	中国	45.00 ± 10.91/ 44.03 ± 11.30	$\omega$ -3PUFA 2 g/d	安慰剂	①②③④	24 wk
Sofi等 <sup>[8]</sup> 2010	6/5	意大利	55/54	橄榄油6.5 mL(包含 $\omega$ -3PUFA 0.83 g/d)	安慰剂	①②③④	12 mo
Scorletti等 <sup>[9]</sup> 2014	51/52	英国	48.6 ± 11.1/ 54.0 ± 9.6	$\omega$ -3PUFA 4 g/d	安慰剂	①②③④	15–18 mo
李士坤 <sup>[10]</sup> 2015	36/36	中国	33.4 ± 2.7	$\omega$ -3PUFA 2.5 g/d	空白对照	①②③④	20 wk
Dasarathy等 <sup>[11]</sup> 2015	18/19	美国	51.5 ± 6.9/ 49.8 ± 12.1	$\omega$ -3PUFA 3.6 g/d	空白对照	①②③④	48 wk
Li等 <sup>[12]</sup> 2015	39/39	中国	52.6 ± 6.6/ 50.4 ± 7.2	$\omega$ -3PUFA 50 mL/d	安慰剂	①②③④	6 mo
Argo等 <sup>[13]</sup> 2015	17/17	美国	46.4 ± 12.1/ 47.2 ± 12	$\omega$ -3PUFA 3 g/d	安慰剂	①②③④	12 mo
Nogueira等 <sup>[14]</sup> 2016	32/28	巴西	52.5 ± 7.2/ 53.9 ± 6.8	$\omega$ -3PUFA 0.945 g/d	安慰剂	①②③④	6 mo
田真真 <sup>[15]</sup> 2016	64/64	中国	56.12 ± 9.76	$\omega$ -3PUFA 5 g/d	空白对照	①②③④	3 mo

T/C: 试验组/对照组. ①肝脏组织学改善比较: 组织学主要根据NAS积分和Brunt评分来评价治疗非酒精性脂肪性肝病肝脏脂肪变性, 坏死性炎症和纤维化有效率; ②肝脏生化指标改善: ALT、AST、GGT; ③血脂改善: TC、TG、LDL、HDL; ④不良反应发生率.  $\omega$ -3PUFA:  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL: 低密度脂蛋白; HDL: 高密度脂蛋白.



表 2 纳入试验的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚
陈榕等 <sup>[5]</sup> 2008	不清楚	不清楚	双盲	是	是	不清楚
Spadaro等 <sup>[6]</sup> 2008	随机数字表	是	否	是	是	不清楚
Zhu等 <sup>[7]</sup> 2008	不清楚	否	否	是	是	不清楚
Sofi等 <sup>[8]</sup> 2010	不清楚	是	否	是	是	不清楚
Scorletti等 <sup>[9]</sup> 2014	不清楚	否	单盲	是	是	不清楚
李士坤 <sup>[10]</sup> 2015	不清楚	否	否	是	是	不清楚
Dasarathy等 <sup>[11]</sup> 2015	随机数字表	是	双盲	是	是	不清楚
Li等 <sup>[12]</sup> 2015	不清楚	否	否	是	是	不清楚
Argo等 <sup>[13]</sup> 2015	随机处理列表	是	是	是	是	不清楚
Nogueira等 <sup>[14]</sup> 2016	计算机随机	是	双盲	是	是	不清楚
田真真 <sup>[15]</sup> 2016	不清楚	否	否	是	是	不清楚

## 应用要点

目前证据显示,  $\omega$ -3 PUFA 治疗 NAFLD 可改善肝脏组织学和肝脏酶谱, 同时改善血脂, 是一种有效和安全的辅助治疗方案, 但仍需大量循证医学证据的进一步积累, 从而指导临床实践。

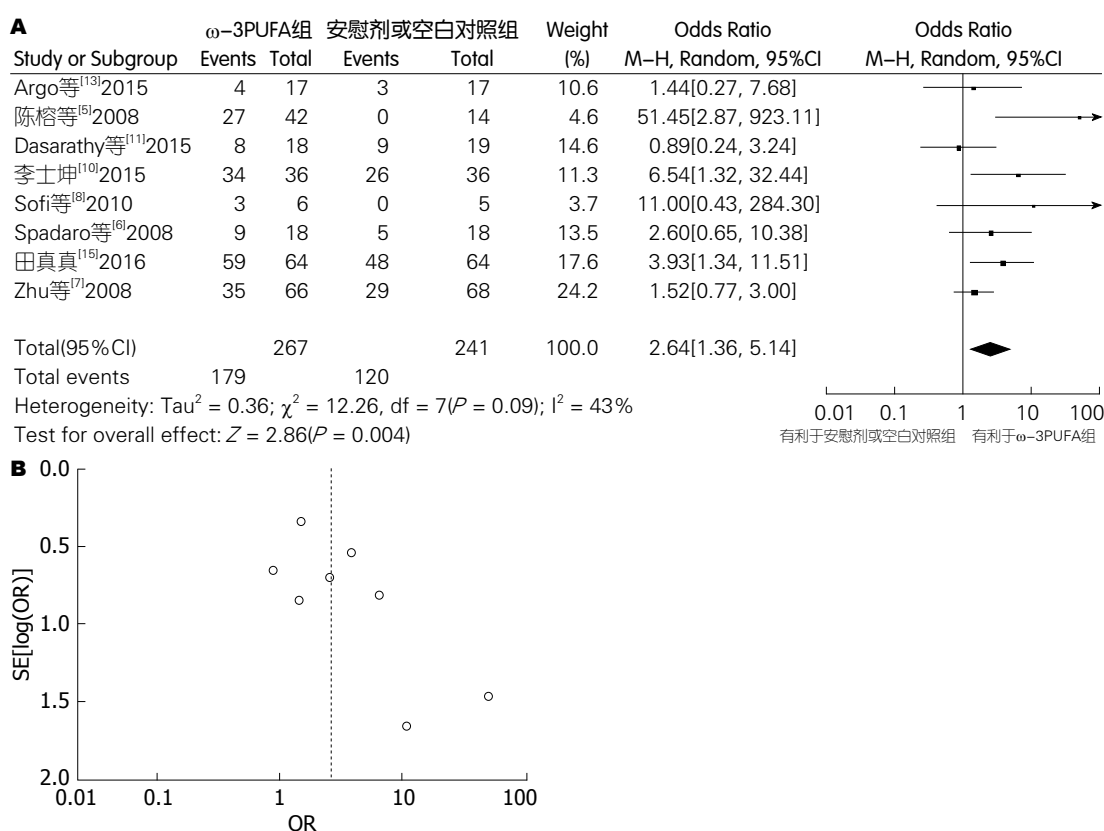


图 2 肝脏组织学改善有效率影响的分析. A: Meta分析图; B: 漏斗图分析.

-15.77(-2.91);  $P = 0.004$ ]. 漏斗图分析提示不存在发表偏倚(图3).

**2.4.2 AST:** 有8篇试验<sup>[6-12,14]</sup> (包括531例患者) 提供了AST的数据. Meta分析结果显示: 各试验间有异质性( $P = 0.0004$ ,  $I^2 = 74\%$ ), 采用随机效应模型. 两组间差异有统计学意义[95%CI: -14.79(-1.94);  $P = 0.01$ ]. 漏斗图分析提示不存在发表偏倚(图4).

**2.4.3 GGT:** 有6篇试验<sup>[6-8,10,11,14]</sup> (包括350例患

者)提供了GGT的数据. Meta分析结果显示: 各试验间无异质性( $P = 0.28$ ,  $I^2 = 22\%$ ), 采用固定效应模型. 两组间差异有统计学意义[95%CI: -21.33(-6.92);  $P = 0.0001$ ]. 漏斗图分析提示可能存在发表偏倚(图5).

## 2.5 血脂指标

**2.5.1 TG:** 有10篇试验<sup>[5-14]</sup> (包括596例患者) 提供了TG的数据. Meta分析结果显示: 各试验间有异质性( $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 79\%$ ), 采用随机

■名词解释

RCT的偏倚风险评估工具: Cochrane偏倚风险评估工具主要从选择(包括随机序列产生和分配隐藏)、实施(包括对研究者和受试者施盲)、测量(研究结局盲法评价)、随访(结局数据的完整性)、报告(选择性报告研究结果)及其他(其他偏倚来源)这6个方面总计7个条目对偏倚风险进行评价。

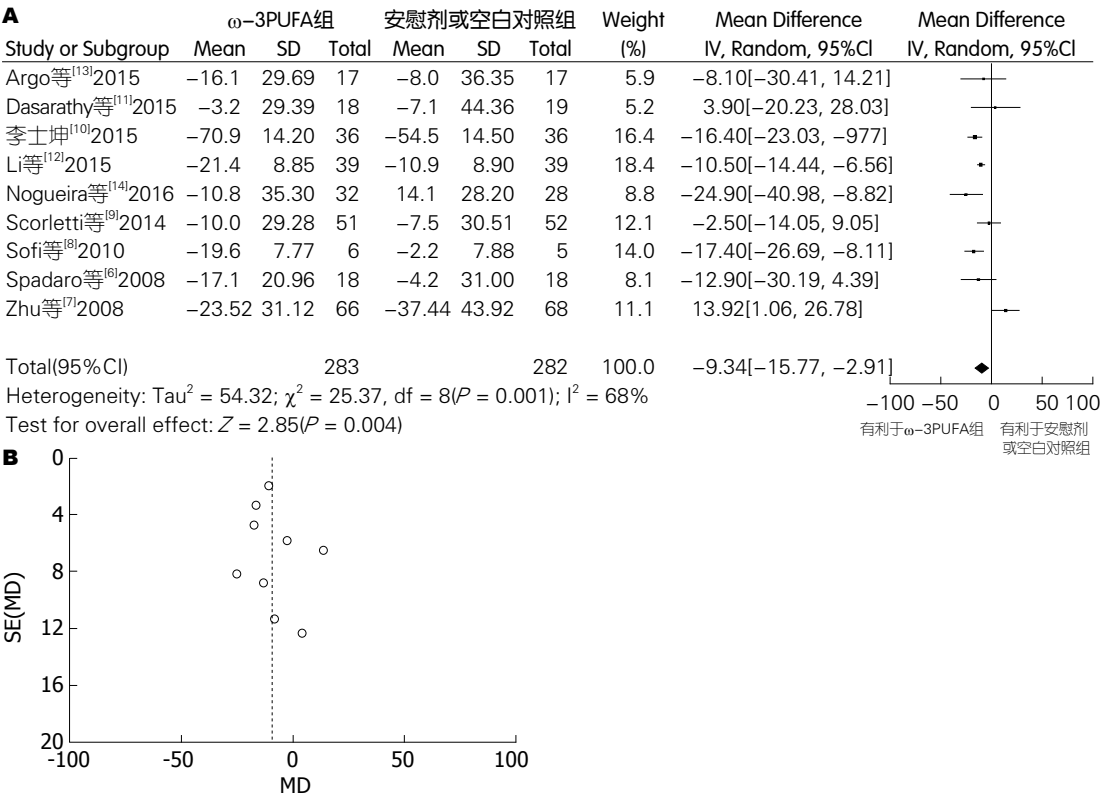


图 3 对ALT影响的分析. A: Meta分析图; B: 漏斗图分析. ALT: 谷丙转氨酶.

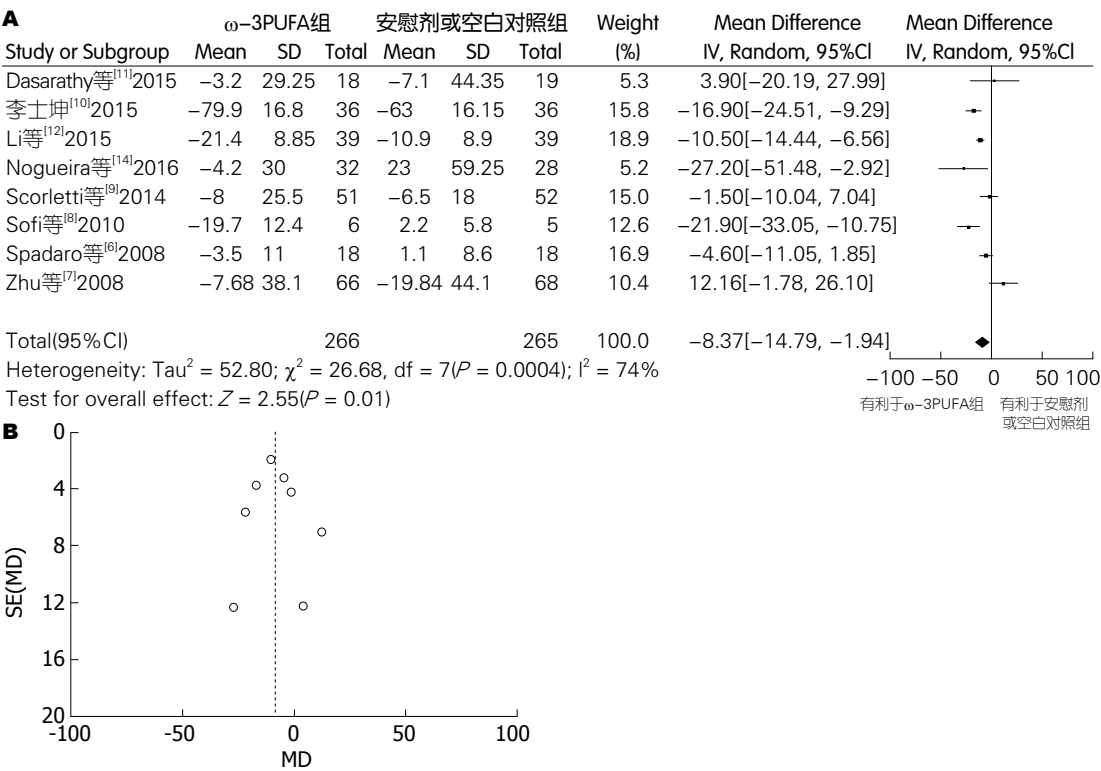
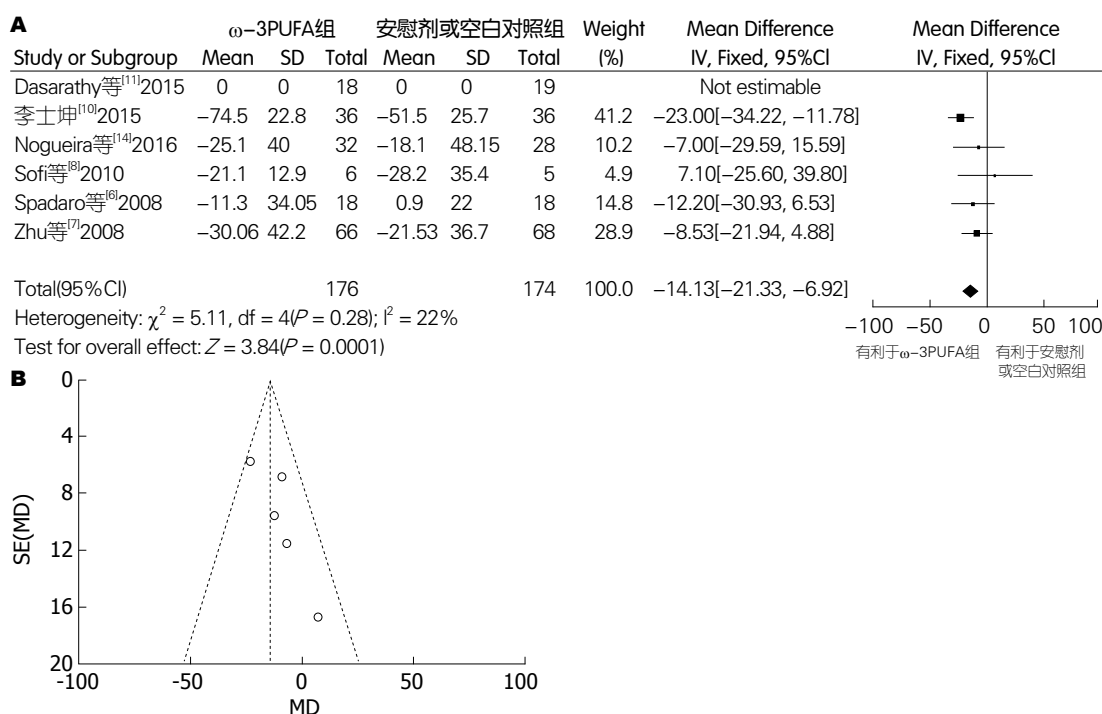


图 4 对AST影响的分析. A: Meta分析图; B: 漏斗图分析. AST: 谷草转氨酶.

效应模型. 两组间差异有统计学意义[95%CI: -2.38-(-0.21);  $P = 0.02$ ]. 漏斗图分析提示可能存在发表偏倚(图6).  
2.5.2 TC: 有9篇试验<sup>[6-14]</sup>(包括565例患者)提



## 同行评价

本文对国内外关于 $\omega$ -3PUFA治疗NAFLD的RCT研究资料(肝脏组织学、肝脏生化学指标及血脂指标)进行系统评价。结果显示 $\omega$ -3PUFA治疗NAFLD可改善肝脏组织学和肝脏酶谱,同时改善血脂,是一种安全有效的辅助治疗方案。研究对 $\omega$ -3PUFA的临床应用有一定的指导意义。

图5 对GGT影响的分析。A: Meta分析图; B: 漏斗图分析。GGT: 谷氨酰转肽酶。

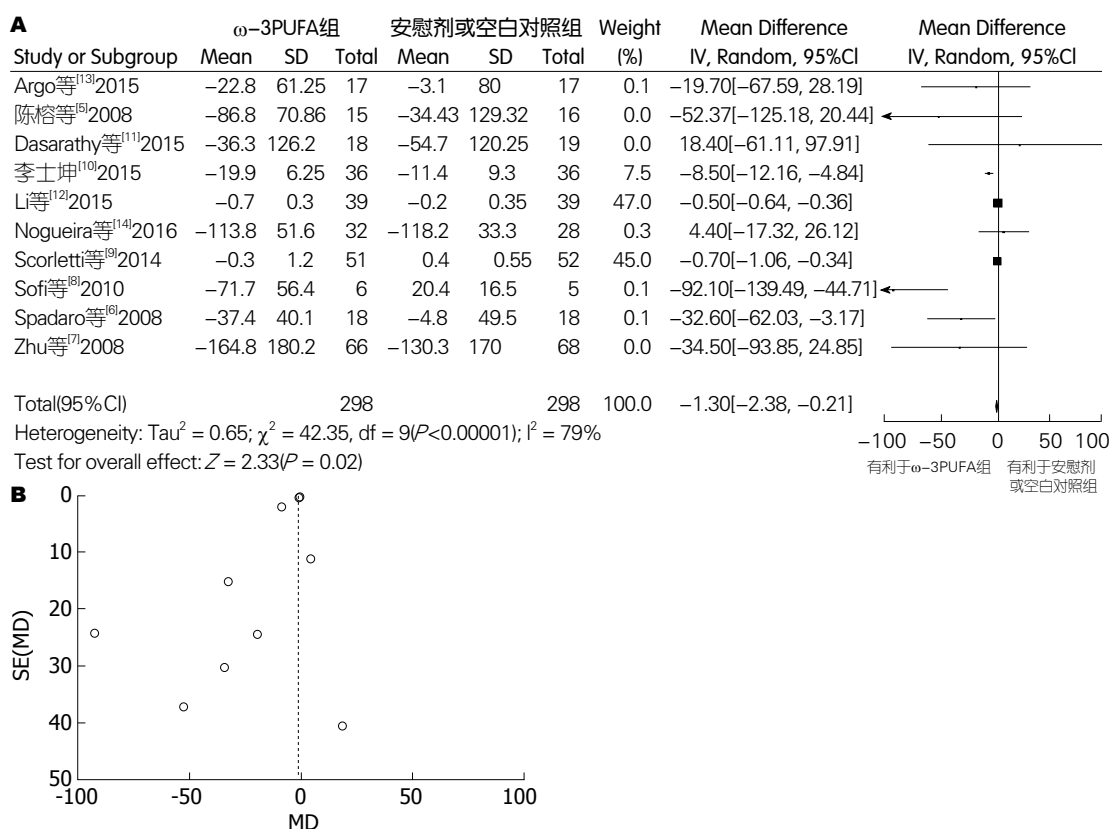


图6 对TG影响的分析。A: Meta分析图; B: 漏斗图分析。TG: 甘油三酯。

供了TC的数据。Meta分析结果显示: 各试验间有异质性( $P = 0.002$ ,  $I^2 = 67\%$ ), 采用随机效应模型。两组间差异有统计学意义[95%CI:

-1.71-(-0.06);  $P = 0.04$ ]。漏斗图分析提示可能存在发表偏倚(图7)。

2.5.3 LDL: 有6篇试验<sup>[7-9,12-14]</sup>(包括420例患者)



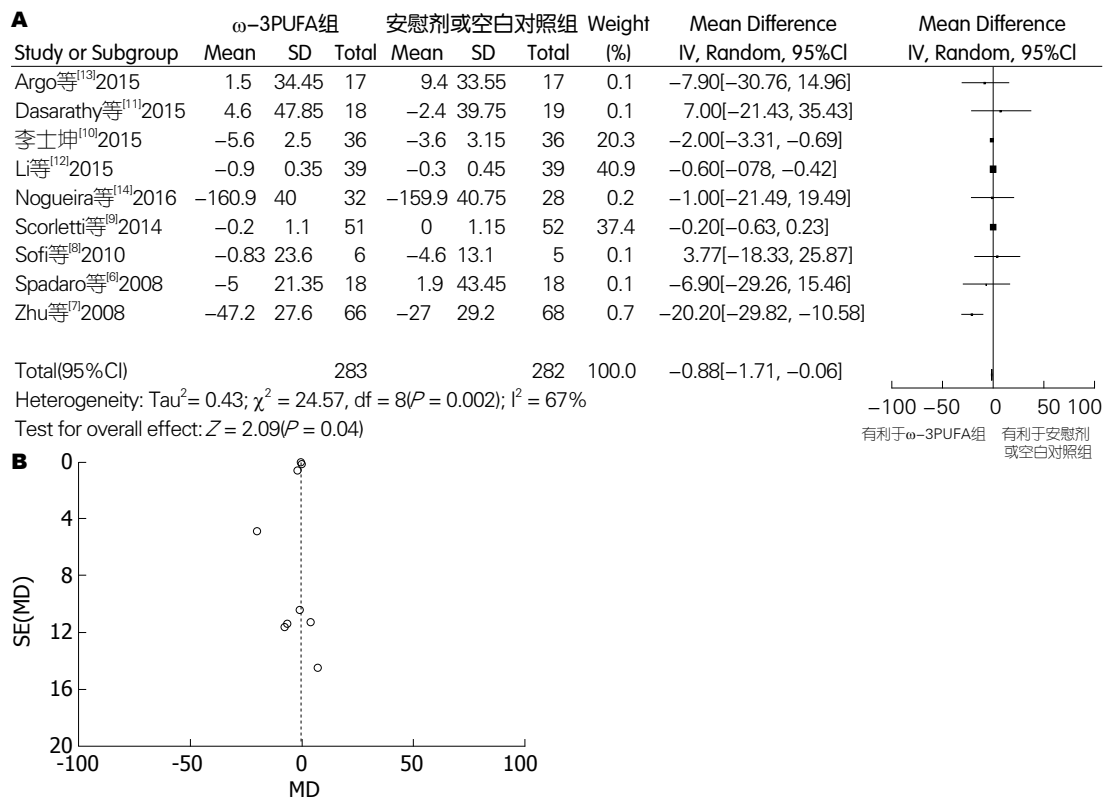


图 7 对TC影响的分析. A: Meta分析图; B: 漏斗图分析. TC: 总胆固醇.

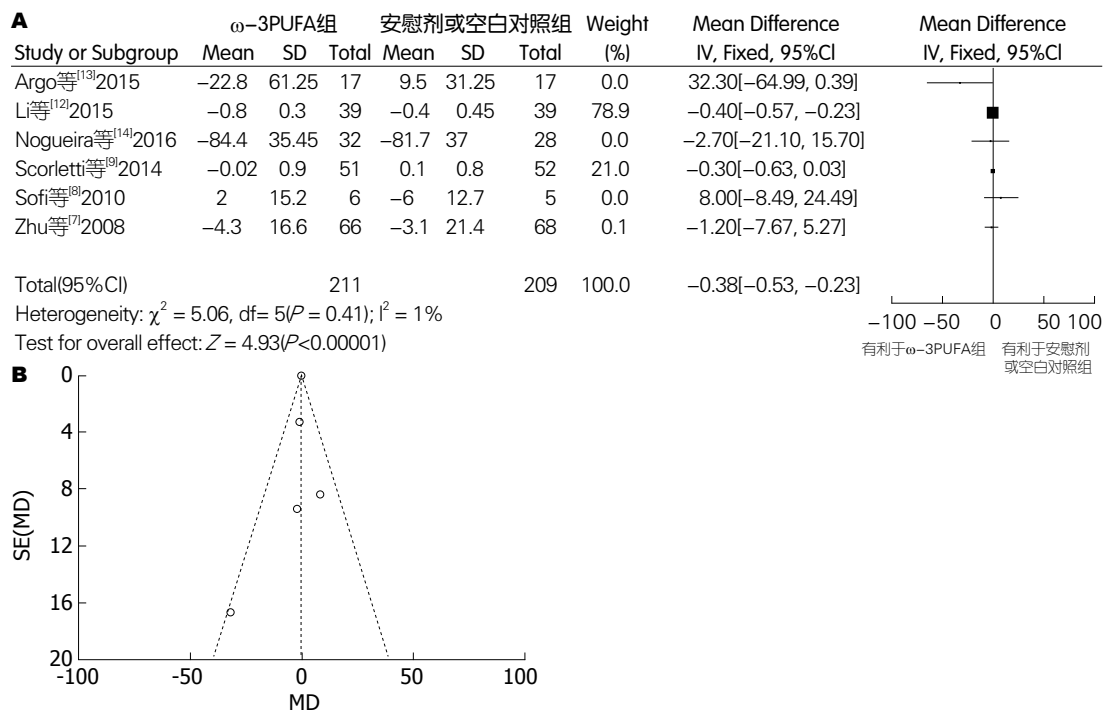


图 8 对LDL影响的分析. A: Meta分析图; B: 漏斗图分析. LDL: 低密度脂蛋白.

提供了TC的数据. Meta分析结果显示: 各试验间无异质性( $P = 0.41$ ,  $I^2 = 1\%$ ), 采用固定效应模型. 两组间差异有统计学意义[95%CI: -0.53-(-0.23);  $P < 0.00001$ ]. 漏斗图分析提示可

能存在发表偏倚(图8).

### 3 讨论

$\omega$ -3PUFA主要包括 $\alpha$ -亚麻酸、二十碳五烯酸

和二十二碳六烯酸、二十二碳五烯酸. 研究显示其功能包括: 免疫作用、抗血小板聚集、抗动脉硬化、防止心血管事件、降压、抗炎、调节脂肪代谢、抗肿瘤、防治糖尿病<sup>[16-19]</sup>. 也有研究显示 $\omega$ -3PUFA可以通过下调固醇调节元件结合蛋白-1c, 上调过氧化物酶体增殖物激活受体, 通过降低肝脂质蓄积、胰岛素抵抗、血清炎症标志物、氧化应激和凋亡标志物, 改善NAFLD患者的生化、血流动力学和超声特征<sup>[20]</sup>. 因此,  $\omega$ -3PUFA已经广泛应用于临床. 近年来,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD为临床应用提供了新思路. 国内外临床研究亦显示,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可能获益, 2012年Parker等<sup>[21]</sup>纳入9个RCT研究包括355例患者的Meta分析结果提示:  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可降低AST, 有利于肝脂肪变性改善.

本研究关注 $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD, 对世界范围内收集到的11个已完成的RCT进行了系统评价, 以期为临床应用提供最新的证据. 本系统评价中, 纳入8篇RCT的Meta分析结果显示,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可提高肝脏组织学改善, 尽管纳入研究仅5篇RCT为高质量研究, 但漏斗图分析提示无发表偏倚, 在排除低质量RCT研究后的Meta分析结果一致, 说明上述研究结果具有一定的稳定性和可靠性. 在肝脏生化指标改善上, Meta分析结果显示,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可降低ALT、AST、GGT, 但GGT漏斗图提示可能存在发表偏倚, 在排除低质量RCT研究后的Meta分析结果显示仅降低ALT, 说明结果存在一定局限性, 解释应慎重. 在血脂改善上, Meta分析结果显示,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可降低TG、TC、LDL, 漏斗图提示不存在发表偏倚, 在排除低质量RCT研究后的Meta分析结果显示仅降低TC、LDL, 说明结果存在一定局限性, 解释应慎重. 在不良反应发生率上, 纳入研究显示副作用较少, 较安全. 仅1篇文献报道不良反应为胃肠道反应, 表现为腹泻、大便频率增加等, 为轻度不良事件, 有研究显示大剂量 $\omega$ -3PUFA有抗凝作用, 会致部分患者出现鼻衄, 对大剂量长期使用的安全性有待进一步研究. 同时, 本系统评价纳入试验还存在方法学缺陷可能影响Meta分析结果: (1)由于部分研究未采用盲法和对分配方案进行隐藏, 存在实施偏倚和测量偏倚的高度可能性, 也存在选择性偏倚

的高度可能性, 个别研究样本含量小(仅11例), 使产生偏倚和误差的机会增加; (2)纳入研究在 $\omega$ -3PUFA使用剂量和疗程上有差别, 且未能评估组分存在不同, 使用疗程存在不同. 今后的研究开展应注意选择 $\omega$ -3PUFA组分, 剂量、使用时机、疗程及与何种治疗方案联合, 进一步的安全性评估等.

总之, 目前证据显示,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD能改善肝脏组织学和肝脏酶谱, 同时改善血脂, 是一种有效和安全的辅助治疗方案, 但尚需严格设计多中心、大样本临床随机对照试验的证据.

#### 4 参考文献

- 1 Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 339-350 [PMID: 18956290 DOI: 10.1055/s-0028-1091978]
- 2 Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219 [PMID: 12717402 DOI: 10.1053/jhep.2003.50193]
- 3 Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev* 2016; 17: 510-519 [PMID: 27020692 DOI: 10.1111/obr.12407]
- 4 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. Available from: URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
- 5 陈榕, 郭清, 朱文静, 谢青, 王晖, 蔡伟.  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸胶丸对非酒精性脂肪肝患者的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2002-2006
- 6 Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C, Papa G, Rabuazzo AM, Purrello F. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 194-199 [PMID: 18054848 DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.003]
- 7 Zhu FS, Liu S, Chen XM, Huang ZG, Zhang DW. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6395-6400 [PMID: 19009658 DOI: 10.3748/wjg.14.6395]
- 8 Sofi F, Giangrandi I, Cesari F, Corsani I, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Effects of a 1-year dietary intervention with n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched olive oil on non-alcoholic fatty liver disease patients: a preliminary study. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61: 792-802 [PMID: 20465434 DOI: 10.3109/09637486.2010.487480]
- 9 Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, Moyses HE, Calder PC, Byrne CD; WELCOME Study. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome\* study. *Hepatology* 2014; 60: 1211-1221

- [PMID: 25043514 DOI: 10.1002/hep.27289]
- 10 李士坤. 硫普罗宁联合 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸治疗非酒精性脂肪肝的疗效评价. 临床医学工程 2015; 5: 565-566, 569
- 11 Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Yerien L, Hawkins C, Sargent R, McCullough AJ. Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 137-144 [PMID: 24583757 DOI: 10.1097/MCG.000000000000099]
- 12 Li YH, Yang LH, Sha KH, Liu TG, Zhang LG, Liu XX. Efficacy of poly-unsaturated fatty acid therapy on patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7008-7013 [PMID: 26078579 DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.7008]
- 13 Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, Shah NL, Al-Osaimi AM, Pramoonjago P, Jayakumar S, Binder LP, Simmons-Egolf WD, Burks SG, Bao Y, Taylor AG, Rodriguez J, Caldwell SH. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015; 62: 190-197 [PMID: 25195547 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.036]
- 14 Nogueira MA, Oliveira CP, Ferreira Alves VA, Stefano JT, Rodrigues LS, Torrinhas RS, Cogliati B, Barbeiro H, Carrilho FJ, Waitzberg DL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in treating non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2016; 35: 578-586 [PMID: 26047766 DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.001]
- 15 田真真.  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸胶丸治疗非酒精性脂肪肝128例分析. 心理医生 2016; 22: 91-92
- 16 Simopoulos AP. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet* 2011; 102: 10-21 [PMID: 21865815 DOI: 10.1159/000327785]
- 17 Kazemian P, Kazemi-Bajestani SM, Alherbish A, Steed J, Oudit GY. The use of  $\omega$ -3 poly-unsaturated fatty acids in heart failure: a preferential role in patients with diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26: 311-320 [PMID: 22644698 DOI: 10.1007/s10557-012-6397-x]
- 18 Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1724-1745 [PMID: 24587651 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1724]
- 19 Manickam P, Sudhakar R. Dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1435 [PMID: 23508978 DOI: 10.1007/s10620-013-2577-1]
- 20 Pettinelli P, Del Pozo T, Araya J, Rodrigo R, Araya AV, Smok G, Csendes A, Gutierrez L, Rojas J, Korn O, Maluenda F, Diaz JC, Rencoret G, Braghetto I, Castillo J, Poniachik J, Videla LA. Enhancement in liver SREBP-1c/PPAR-alpha ratio and steatosis in obese patients: correlations with insulin resistance and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid depletion. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 1080-1086 [PMID: 19733654 DOI: 10.1016/j.bbdis.2009.08.015]
- 21 Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 56: 944-951 [PMID: 22023985 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.018]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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



# 妊娠期肝内胆汁淤积症患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响

俞忠娜, 边佳

俞忠娜, 边佳, 宁波市鄞州人民医院(宁波大学医学院附属鄞州医院)妇产科 浙江省宁波市 315040

俞忠娜, 主治医师, 主要从事妇产科常见病诊断与治疗的研究.

作者贡献分布: 课题设计、文章修改及审阅由俞忠娜完成; 临床资料收集整理、数据分析与论文写作由俞忠娜与边佳完成.

通讯作者: 俞忠娜, 主治医师, 315040, 浙江省宁波市鄞州区百丈东路251号, 宁波市鄞州人民医院妇产科. yuzhongna1704@gmail.com

收稿日期: 2017-06-30

修回日期: 2017-08-15

接受日期: 2017-08-23

在线出版日期: 2017-09-28

## Imbalance of inflammatory cytokine levels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation with liver dysfunction and impact on pregnancy outcome

Zhong-Na Yu, Jia Bian

Zhong-Na Yu, Jia Bian, Department of Obstetrics and Gynecology, Yinzhou People's Hospital of Ningbo (Yinzhou Hospital Affiliated to Ningbo University School of Medicine), Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhong-Na Yu, Attending Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Yinzhou People's Hospital of Ningbo (Yinzhou Hospital Affiliated to Ningbo University School of Medicine), 251 Baizhang East Road, Yinzhou District, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China. yuzhongna1704@gmail.com

Received: 2017-06-30

Revised: 2017-08-15

Accepted: 2017-08-23

Published online: 2017-09-28

## Abstract

### AIM

To investigate whether patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) develop the imbalance of inflammatory cytokines levels, and analyze its relationship with liver dysfunction and pregnancy outcome.

### METHODS

Seventy-two ICP patients treated between January 2014 and October 2016 were selected, including 40 cases of mild ICP and 32 cases of moderate to severe ICP. Ninety healthy pregnant women without complications in third trimester were included as controls. ELISA was used to detect the levels of serum interleukin (IL)-6, IL-10, IL-12, and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). An automatic biochemical analyzer was used to detect liver function indexes.

### RESULTS

The levels of serum IL-6, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , total bile acids (TBA), alanine transaminase (ALT), and aspartate transaminase (AST) in the ICP group were statistically significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). In the ICP group, the levels of serum IL-6, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , TBA, ALT, and AST in moderate to severe cases were statistically significantly higher than those in mild cases ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum IL-6, IL-10, IL-12, and TNF- $\alpha$  levels were positively correlated with TBA, ALT and AST levels ( $P < 0.05$ ).

### 背景资料

白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、IL-12和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )属于多功能免疫调节因子, 在很多疾病的发病机制中起重要作用, 在妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)中也有少量报道, 免疫功能失衡可能会破坏孕妇免疫微环境, 导致孕妇出现各种病理性妊娠反应.

### 同行评议者

蒋小华, 副教授, 副主任医师, 同济大学附属东方医院胃肠外科; 梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

## ■ 研究前沿

IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$ 水平与ICP的严重程度具有显著相关性, 但ICP患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对不良妊娠结局的预测价值尚不清楚。

## CONCLUSION

The imbalance of inflammatory cytokines levels closely correlates with liver dysfunction and adverse pregnancy outcome in ICP patients. Detecting liver function and inflammatory cytokines may predict adverse pregnancy outcome in ICP patients.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Liver function; Cytokine; Perinatal outcome

Yu ZN, Bian J. Imbalance of inflammatory cytokine levels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation with liver dysfunction and impact on pregnancy outcome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2469-2474 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2469.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2469>

## 摘要

### 目的

探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)患者细胞炎症相关因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响

### 方法

采用回顾性临床研究, 选取2014-01/2016-10确诊为孕晚期ICP患者72例为研究对象, 其中, 符合轻度ICP者40例(轻度组), 符合重度ICP者32例(重度组), 另选取同期90例正常妊娠无并发症孕晚期孕妇为对照组, 留取禁食后血清总胆汁酸(total bile acids, TBA)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、IL-12和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )标本后送检。采用ELISA法测定两组血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平, 应用全自动生化分析仪测定肝功能指标。

### 结果

ICP组患者血清IL-6、IL-10、IL-12、TNF- $\alpha$ 、TBA、ALT、AST水平显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); ICP重度组患者血清IL-6、IL-10、IL-12、TNF- $\alpha$ 、TBA、ALT、AST水平高于轻度组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 经Pearson相关因素分析显示, IL-6、IL-10、IL-12、TNF- $\alpha$ 与TBA、ALT、AST水平均呈正相关( $P<0.05$ )。

## 结论

妊娠期肝内胆汁淤积症患者炎症细胞因子水平影响患者的肝功能, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积症; 肝功能; 细胞因子; 妊娠结局

**核心提要:** 血清白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、IL-12和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )可能参与妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)的病理生理过程, 并扮演重要的角色, 外周血IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平, 对ICP患者病情诊断和围产结局评估有一定的应用价值, 所以我们认为炎症细胞因子水平可能影响ICP患者的肝功能, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用。

俞忠娜, 边佳. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2469-2474 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2469.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2469>

## 0 引言

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP), 是一种孕妇中较为常见的肝脏疾病, 发生于孕中晚期, 主要表现为血清总胆汁酸升高, 伴发皮肤瘙痒和肝脏转氨酶水平增高, 发病率约0.2%-2.0%<sup>[1,2]</sup>. Ovadia等<sup>[3]</sup>研究显示ICP会增加死胎、死产、早产、胎儿宫内窘迫等胎儿不良妊娠结局的发生, 降低孕妇的生活质量. 目前, ICP发病机制尚不明确, 普遍认为是免疫遗传变异、内分泌、免疫功能失常、营养、多胎妊娠及环境因素等多因素共同作用的结果<sup>[4]</sup>. Fernández-Martínez等<sup>[5]</sup>证实肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、白介素-10(interleukin-10, IL-10)等细胞因子参与了ICP模型大鼠的病情进展, 金萍等<sup>[6]</sup>临床中也发现IL-18、IL-12和TNF- $\alpha$ 可能参与了ICP肝损伤的过程. 本研究通过测定血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水

## ■ 相关报道

Fernández-Martínez等证实TNF- $\alpha$ 、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、IL-10等细胞因子参与了ICP模型大鼠的病情进展, 金萍等临床中也发现IL-18、IL-12和TNF- $\alpha$ 可能参与了ICP肝损伤的过程。

表 1 轻度ICP组、重度ICP组与健康对照组一般资料比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(μmol/L)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-12(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
对照组	90	31.2 ± 10.1	29.0 ± 10.2	13.9 ± 5.6	23.9 ± 13.4	19.2 ± 6.3	23.1 ± 3.9	21.5 ± 13.1
轻度组	40	65.2 ± 42.7 <sup>a</sup>	50.1 ± 12.4 <sup>a</sup>	30.0 ± 4.8 <sup>a</sup>	83.4 ± 3.9 <sup>a</sup>	77.6 ± 13.2 <sup>a</sup>	58.2 ± 3.5 <sup>a</sup>	63.4 ± 21.9 <sup>a</sup>
重度组	32	350.4 ± 217.8 <sup>bc</sup>	202.1 ± 82.9 <sup>bc</sup>	85.9 ± 11.2 <sup>bc</sup>	156.4 ± 13.9 <sup>bc</sup>	128.9 ± 26.7 <sup>bc</sup>	87.2 ± 7.1 <sup>bc</sup>	99.9 ± 30.7 <sup>bc</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 对照组; <sup>b</sup>*P*<0.05 vs 轻度组. ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积症; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBA: 血清总胆汁酸; IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

平, 探讨ICP患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对不良妊娠结局的预测价值, 为临床治疗提供参考依据, 现报道如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2014-01/2016-10鄞州人民医院收治的72例ICP患者为研究对象, 另选取90例正常妊娠妇女为对照组. 收集患者数据, 包括人口特征[母亲年龄、孕周、体质量指数(body mass index, BMI)、住院时间]、实验室指标和妊娠结局. ICP患者年龄20-45岁, 平均年龄32.3岁±4.5岁, 孕周为34-42 wk, 平均孕周35.9 wk±3.8 wk, BMI为36.0-37.3 kg/m<sup>2</sup>, 平均BMI为36.3 kg/m<sup>2</sup>±0.5 kg/m<sup>2</sup>; 90例正常孕妇年龄20-45岁, 平均年龄32.1岁±3.5岁, 孕周34-41 wk, 平均孕周36.5 wk±3.6 wk, BMI为36.3-37.5 kg/m<sup>2</sup>, 平均BMI为36.6 kg/m<sup>2</sup>±0.4 kg/m<sup>2</sup>, 两组孕妇年龄、孕周、BMI比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 具有可比性. 对照组孕妇住院天数为3-7 d, 平均住院天数4.3 d±1.2 d, 而轻度ICP组住院天数为3-8 d, 平均住院天数5.0 d±1.1 d, 重度ICP组住院天数为7-10 d, 平均住院天数8.4 d±1.2 d, 重度ICP组与对照组相比, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 轻度ICP组和重度ICP组相比差异具有统计学意义(*P*<0.05), 而轻度ICP组与对照组之间差异无统计学意义(*P*>0.05).

## 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: (1)均符合2011年中华医学会妇产科学分会产科学组提出的妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版)<sup>[7]</sup>; (2)无免疫系统疾病、肝胆疾病、糖尿病等妊娠合并症; (3)均签署知情同意书. 排除标准: (1)多胎妊娠; (2)头盆不对称、胎位异常; (3)妊娠高血压综合征(包括妊娠合并脂肪肝、hepple综合征等)及糖尿病、肾病、贫血等合并症; (4)急性感染患者; (5)慢性炎症疾病如溃疡性结肠炎、克罗恩病、风湿关节炎、血管

炎、家族性地中海热及有系统性风湿结缔组织性疾病病史的患者除外; (6)各种肝炎、肝硬化及肝脏良恶性肿瘤.

**1.2.2 治疗:** 患者均给予保肝、利胆、降酶及营养对症支持治疗. 根据2011年中华医学会妇产科学分会产科学组的《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》的ICP临床分度标准<sup>[8]</sup>, 主要根据血清总胆汁酸(total bile acids, TBA)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平, 将ICP分为轻度组、重度组, 轻度40例, TBA<40 μmol/L, AST、ALT<200 U/L; 重度组32例, TBA≥40 μmol/L, AST、ALT≥200 U/L, 采用ELISA法测定两组血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平, 应用全自动生化分析仪测定3组肝功能指标, 统计比较患者的实验室指标的差异.

**统计学处理** 两组结果采用SPSS19.0数据包进行分析, 实验结果采用mean±SD表示, 组间计量资料采用*t*检验, 进一步两两分析采用LSD-*t*法; 组间计数资料采用χ<sup>2</sup>检验, 细胞因子与肝功能指标的关系采用Pearson相关分析, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 3组孕妇的各实验室指标间的比较** ICP组血清TBA、AST、ALT、IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义(均*P* = 0.000). ICP组中重度组血清TBA、AST、ALT、IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平高于轻度组, 差异有统计学意义(均*P* = 0.000, 表1).

**2.2 3组孕妇妊娠结局比较** ICP组胎儿窘迫、胎儿宫内窒息、羊水污染、早产儿、死胎、产后出血发生率分别为28.75%、11.88%、9.38%、14.38%、6.25%、8.75%, 高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05, 表2).

**2.3 不良妊娠结局对实验室指标的影响** 不

## ■ 创新点

ICP患者细胞炎症因子水平可能影响患者的肝功能, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用.



应用要点

血清 IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF-α 可能参与 ICP 的病理生理过程, 并扮演重要的角色, 与 ICP 患者的围产结局有一定的相关性。

表 2 轻度ICP组、重度ICP组与健康对照组妊娠结局 n(%)

分组	n	胎儿窘迫	胎儿宫内窒息	羊水污染	早产儿	死胎	产后出血
对照组	90	2(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.11)	0(0.00)	0(0.00)
轻度组	40	4(10.00)	1(2.50)	0(0.00)	2(5.00)	0(0.00)	1(2.50)
重度组	32	6(18.75)	3(9.38)	3(9.38)	3(9.38)	2(6.25)	2(6.25)

ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积症。

表 3 妊娠结局与实验室指标 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(μmol/L)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-12(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
正常妊娠结局	45	76.2 ± 16.2	61.2 ± 10.3	32.9 ± 5.6	87.4 ± 19.6	83.2 ± 27.9	65.6 ± 13.8	56.9 ± 26.7
不良妊娠结局	27	384.9 ± 40.3 <sup>a</sup>	211.4 ± 29.2 <sup>a</sup>	91.4 ± 24.8 <sup>a</sup>	169.3 ± 28.4 <sup>a</sup>	129.1 ± 34.5 <sup>a</sup>	80.2 ± 24.5 <sup>a</sup>	117.3 ± 24.3 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P* < 0.05 vs 正常妊娠结局。ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBA: 血清总胆汁酸; IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α。

表 4 血清炎症因子与肝功能指标

相关指标	IL-6	IL-10	IL-12	TNF-α
TBA	0.332	0.346	0.362	0.362
ALT	0.325	0.362	0.386	0.322
AST	0.316	0.334	0.348	0.346

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBA: 血清总胆汁酸; IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α。

良妊娠结局组的 ALT、AST、TBA、IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF-α 水平显著高于正常妊娠结局组, 差异有统计学意义(均 *P* = 0.000, 表 3)。

2.4 血清炎症因子与肝功能指标的关系 经 Pearson 相关因素分析显示, IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF-α 与 TBA、AST、ALT 水平均呈正相关(*P* < 0.05, 表 4)。

3 讨论

研究指出 ICP 的发生与免疫功能改变有密切的关系, IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF-α 属于多功能免疫调节因子, 在很多疾病的发病机制中起重要作用, 在 ICP 中也有少量报道, 免疫功能失衡可能会破坏孕妇免疫微环境, 导致孕妇出现各种病理性妊娠反应<sup>[9]</sup>。故本研究以 TBA 和肝功能水平为标准, 将 ICP 分为轻度和重度两个组, 并与健康孕产妇做对比, 分析 IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF-α 水平的差异性及与肝功能指标间的关系, 以及对不良妊娠结局的预测价值。

本研究发现轻度 ICP 的 IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF-α 水平高于对照组, 重度 ICP 的

IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF-α 水平高于轻度 ICP 组, 差异具有统计学意义, 这一结果与金萍等<sup>[6]</sup>报道相一致, 说明 IL-6、IL-12、TNF-α 水平与 ICP 的严重程度具有显著相关性。研究<sup>[10]</sup>指出, 正常妊娠孕妇胎盘组织中均可检测到 Th1 型细胞因子 TNF-α 表达, 随着妊娠期结束, TNF-α 表达水平逐渐下降并恢复至正常水平。Zhang 等<sup>[11]</sup>报道, TNF-α 介导的 ICP 机制可概括为以下几个方面: (1) 诱导线粒体和中性粒细胞产生氧自由基, 形成脂质过氧化损伤; (2) 促进免疫细胞因子分泌, 并协同产生炎症反应, 损伤肝脏细胞; (3) 促进胎盘组织产生和分泌雌激素, 导致雌激素-孕激素分泌失衡, 加重 ICP; (4) 通过对核转录因子-κB 的调控触发信号传导级联反应, 诱导胎盘绒毛滋养细胞和肝细胞凋亡。IL-6 主要由巨噬细胞、B 细胞、中性粒细胞、角质细胞及树突状细胞产生的细胞因子, 可参与机体特异性及非特异性细胞免疫, 是一种前炎症性细胞因子。IL-6 可刺激机体产生 IL-8、TNF-α 等细胞因子, 上调 NK 细胞毒性作用, 引起肝微循环障碍, 导致肝脏局部缺血, 引起肝

脏细胞缺氧性坏死,并最终引起肝细胞损害<sup>[12]</sup>. IL-10是母胎中常见的Th2细胞因子,可促进Th2细胞分化增殖,并抑制Th1增殖分化<sup>[13]</sup>.曹丽琼等<sup>[14]</sup>发现在胎盘中IL-10具有抑制细菌脂多糖分泌过多引起的TNF- $\alpha$ 分泌过多的情况. IL-12又称细胞毒性淋巴细胞成熟因子或自然杀伤细胞刺激因子,从功能上属于炎症性细胞因子,可独立作用于细胞毒性T淋巴细胞和自然杀伤细胞,介导细胞不良反应;也能促进干扰素 $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 等其他细胞因子的分泌,协同发挥免疫炎症作用. 本研究结果显示,ICP组孕妇血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平显著高于对照组,且重度组患者血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 高于轻度组,从而提示血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 可能参与ICP的病理生理过程,并扮演重要的角色.

另外,本研究发现IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平与ICP患者的围产结局有一定的相关性,既往研究<sup>[15]</sup>表明,ICP患者的围产结局与病情严重程度密切相关,本研究中ICP组孕妇胎儿窘迫、胎儿宫内窒息、羊水污染、早产儿、死胎、产后出血发生率显著高于对照组,而重度组又显著高于轻度组,Bull等<sup>[10]</sup>研究也指出,孕妇肝功能损害越严重,围生儿预后不良发生率越高.Sharma等<sup>[16]</sup>研究也显示血清转氨酶升高与围产期母婴预后不良与有密切关系. 本研究中,不良妊娠结局患者IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平高于正常妊娠孕妇,说明IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平与不良妊娠结局有一定相关性. 因此,通过检测患者外周血IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平,对ICP患者病情诊断和围产结局评估有一定的应用价值. 经Pearson相关性分析,IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 与TBA、ALT、AST水平均呈正相关,这与梁辉标等<sup>[17]</sup>报道结果部分相符,提示ICP患者肝功能损伤可能与血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 等细胞因子相互协同相互影响共同参与ICP肝损伤过程.

总之,ICP患者细胞炎症因子水平影响患者的肝功能,肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用.

#### 4 参考文献

- 1 Pařízek A, Hill M, Dušková M, Víttek L, Velíková M, Kancheva R, Šimják P, Koucký M, Kokrdová Z, Adamcová K, Černý A, Hájek Z, Stárka L. A

- Comprehensive Evaluation of Steroid Metabolism in Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *PLoS One* 2016; 11: e0159203 [PMID: 27494119 DOI: 10.1371/journal.pone.0159203]
- 2 Mella MT, Kohari K, Jones R, Peña J, Ferrara L, Stone J, Lambertini L. Mitochondrial gene expression profiles are associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2016; 45: 16-23 [PMID: 27577705 DOI: 10.1016/j.placenta.2016.07.002]
- 3 Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol* 2016; 34: 327-334 [PMID: 27265070 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.004]
- 4 Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte A, Oudijk MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 100.e1-100.e7 [PMID: 25046809 DOI: 10.1016/j.ajog.2014.07.026]
- 5 Fernández-Martínez E, Pérez-Soto E, González-Hernández C, Ortiz MI, Pérez-Álvarez V, Muriel P, Shibayama M. Immunomodulatory effects by oral contraceptives in normal and cholestatic female rats: role of cytokines. *Int Immunopharmacol* 2014; 21: 10-19 [PMID: 24746750 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.03.022]
- 6 金萍, 邵勇. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清中白细胞介素18、12及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的水平变化及其临床意义. *中华妇产科杂志* 2011; 46: 329-332
- 7 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版). *中华妇产科杂志* 2011; 46: 391-395
- 8 Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-474 [PMID: 15368452 DOI: 10.1002/hep.20336]
- 9 Ataalla WM, Ziada DH, Gaber R, Ossman A, Bayomy S, Elemery BR. The impact of total bile acid levels on fetal cardiac function in intrahepatic cholestasis of pregnancy using fetal echocardiography: a tissue Doppler imaging study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 1445-1450 [PMID: 26067266 DOI: 10.3109/14767058.2015.1051020]
- 10 Bull LN, Hu D, Shah S, Temple L, Silva K, Huntsman S, Melgar J, Geiser MT, Sanford U, Ortiz JA, Lee RH, Kusanovic JP, Ziv E, Vargas JE. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) in U.S. Latinas and Chileans: Clinical features, Ancestry Analysis, and Admixture Mapping. *PLoS One* 2015; 10: e0131211 [PMID: 26126184 DOI: 10.1371/journal.pone.0131211]
- 11 Zhang Y, Hu L, Cui Y, Qi Z, Huang X, Cai L, Zhang T, Yin Y, Lu Z, Xiang J. Roles of PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *PLoS One* 2014; 9: e87343 [PMID: 24489901 DOI: 10.1371/journal.pone.0087343]
- 12 Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 456-461 [PMID: 25772037 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.010]

#### ■名词解释

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP): 是一种孕妇中较为常见的肝脏疾病,发生于孕中晚期,主要表现为血清总胆汁酸升高,伴发皮肤瘙痒和肝脏转氨酶水平增高。

#### ■同行评价

本文探讨ICP患者细胞炎症相关因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响, 结果认为ICP患者炎症细胞因子水平与肝功能呈正相关, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用。

- 13 English N, Rao J. Acute fatty liver of pregnancy with hypoglycaemia, diabetes insipidus and pancreatitis, preceded by intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: pii bcr2015209649 [PMID: 25878236 DOI: 10.1136/bcr-2015-209649]
- 14 曹丽琼, 曲广第, 王冬梅. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘组织白细胞介素10和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及细胞因子信号传导负调控因子3的表达. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 935-938
- 15 Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7134-7141 [PMID: 26109799 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7134]
- 16 Sharma N, Panda S, Singh AS. Obstetric Outcome During an Era of Active Management for Obstetrics Cholestasis. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66: 38-41 [PMID: 27651575 DOI: 10.1007/s13224-015-0768-8]
- 17 梁辉标, 吕杰强. 妊娠期肝内胆汁淤积症肝功能、炎症细胞因子变化临床分析. *中国妇幼保健* 2016; 31: 55-57

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

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



# 血清CA199对继发性急性胆管炎的早期预判价值

居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌

居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌, 宁波市北仑区人民医院肝胆甲乳外科 浙江省宁波市 315800

居晓丹, 副主任医师, 主要从事胆道感染方面研究.

作者贡献分布: 此课题由居晓丹设计; 研究过程、数据分析及撰写由居晓丹、李鹏飞及张鹏斌完成.

通讯作者: 居晓丹, 副主任医师, 315800, 浙江省宁波市北仑区庐山东路1288号, 宁波市北仑区人民医院肝胆甲乳外科. [juxiaodandan163@163.com](mailto:juxiaodandan163@163.com)  
电话: 0574-86776580

收稿日期: 2017-07-10

修回日期: 2017-08-15

接受日期: 2017-08-27

在线出版日期: 2017-09-28

## Value of serum CA19-9 levels in diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice

Xiao-Dan Ju, Peng-Fei Li, Peng-Bin Zhang

Xiao-Dan Ju, Peng-Fei Li, Peng-Bin Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Beilun District People's Hospital of Ningbo, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Dan Ju, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Beilun District People's Hospital of Ningbo, 1288 Lushan East Road, Beilun District, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China. [juxiaodandan163@163.com](mailto:juxiaodandan163@163.com)

Received: 2017-07-10

Revised: 2017-08-15

Accepted: 2017-08-27

Published online: 2017-09-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the value of serum liver function

parameters and tumor markers in the diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice.

## METHODS

The clinical data of 423 choledocholithiasis patients with obstructive jaundice treated at our hospital were analyzed retrospectively. According to the presence of secondary acute cholangitis or not, the patients were divided into two groups: acute cholangitis group and non-acute cholangitis group. The levels of serum liver function parameters and tumor markers in the two groups were compared. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed to assess their diagnostic value.

## RESULTS

There was no statistical difference in serum levels of ALT, AST, GGT, ALP, TBIL or DBIL between the acute cholangitis group and non-acute cholangitis group ( $P > 0.05$ ). Serum levels of CA199 and CA125 in the acute cholangitis group were significantly higher than those in the non-acute cholangitis group ( $P < 0.05$ ), although no statistical difference was observed in serum levels of CA153, CEA or AFP ( $P > 0.05$ ). ROC analysis showed that the areas under the curve of serum CA199 and CA125 for diagnosis of acute cholangitis were 0.845 and 0.628, respectively. With cut-off values of 50.61 KU/L and 24.08 KU/L, the sensitivities were 78.2% and 57.3%, and the specificities were 80.6% and 68.4%, respectively.

## CONCLUSION

Abnormally elevated serum CA199 has major diagnostic value for secondary acute

## 背景资料

急性胆管炎的根本特征是胆道梗阻继发的胆汁感染, 造成胆道梗阻最常见的原因是胆总管结石病. 近年我国胆总管结石发生率逐渐上升, 严重威胁着人类健康.

## 同行评议者

崔梅花, 博士, 主任医师, 航天中心医院消化科; 高道键, 博士, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科; 范一宏, 硕士, 教授, 主任医师, 浙江省中医院消化科

## ■ 研发前沿

急性胆管炎是一种潜在危及生命的全身性疾病, 其死亡率居高不下的原因是不能早期预测, 及时治疗。

cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Choledocholithiasis; Obstructive jaundice; Acute cholangitis; Tumor markers; CA199; Diagnosis

Ju XD, Li PF, Zhang PB. Value of serum CA19-9 levels in diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2475-2479 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2475.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2475>

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆总管结石病; 梗阻性黄疸; 急性胆管炎; 肿瘤标记物; CA199; 诊断

**核心提要:** 血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发急性胆管炎有较大的预测性诊断价值, 且操作方便、快速, 值得应用及推广。

居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌. 血清CA199对继发性急性胆管炎的早期预判价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2475-2479 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2475.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2475>

## 摘要

### 目的

探讨异常血清肿瘤标记物对胆总管结石梗阻性黄疸继发急性胆管炎的诊断价值。

### 方法

回顾性分析宁波市北仑区人民医院收治的423例患者临床资料。根据是否继发急性胆管炎, 设为胆管炎组和黄疸组, 比较两组患者血清肝功能及肿瘤标记物水平, 选取有统计学意义指标进一步行受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析。

### 结果

肝功能指标比较: 胆管炎组与黄疸组患者血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素及直接胆红素比较无统计学差异( $P>0.05$ )。血清肿瘤标记物比较: 胆管炎组患者血清糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)及CA125水平明显高于黄疸组( $P<0.05$ )。胆管炎组与黄疸组患者血清CA153、癌胚抗原及甲胎蛋白比较无统计学差异( $P>0.05$ )。ROC曲线分析: 血清CA199和CA125对应曲线下面积分别为0.845、0.628, 诊断准确度最高的临界值分别为50.61、24.08 KU/L, 灵敏度分别为78.2%、57.3%, 特异度为80.6%、68.4%。

### 结论

血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发急性胆管炎有较大的预测性诊断价值, 且操作方便、快速, 值得应用及推广。

## 0 引言

急性胆管炎是一种潜在危及生命的全身性疾病, 由Charcot<sup>[1]</sup>教授于1877年首次提出, 其典型表现为右上腹疼痛、发热及黄疸三联征。急性胆管炎的诊断要依靠临床表现、检验及影像学检查结果相结合。由于该病发病急、进展迅速, 临床上很快会出现全身炎症反应综合征、脓毒血症, 甚至患者死亡, 其死亡率仍然高达11%-27%<sup>[2]</sup>。导致患者死亡率居高不下最主要的问题在于不能早期预测, 及时治疗<sup>[3]</sup>。我们通过长期对急性胆管炎患者临床观察, 发现大多数患者出现血清学肿瘤标记物异常。现通过回顾性分析宁波市北仑区人民医院近年收治的急性胆管炎患者临床资料, 报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 采用回顾性队列研究方法。收集宁波市北仑区人民医院2011-01/2017-01收治的423例胆总管结石梗阻性黄疸患者的临床资料。其中165例患者出现继发性急性胆管炎, 设为急性胆管炎组(简称胆管炎组); 258例单纯胆总管结石梗阻性黄疸患者, 设为梗阻性黄疸组(简称黄疸组)。所有患者均于入院后完善腹部B超、CT和/或磁共振(MRI+MRCP)检查, 诊断其黄疸原因为胆总管结石梗阻, 最终经手术证实存在胆总管结石。两组患者的性别、年龄、合并高血压病、合并糖尿病、合并高脂血症、胆总管直径的比较, 差异均无统计学意义, 资料具有可比性( $P>0.05$ , 表1)。

## ■ 相关报道

近年来研究发现, 血清学糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)等肿瘤标记物异常升高不仅仅限于恶性肿瘤, 在胆道、肺部及肾脏等部分脏器的良性病变中亦可出现不同程度的升高。

表 1 2组患者一般临床资料比较

分组	n	性别		年龄(mean ± SD, 岁)	合并高血压病	合并糖尿病	合并高脂血症	胆总管直径 (mean ± SD)
		男	女					
胆管炎组	165	79	86	51.48 ± 12.05	35	21	12	1.21 ± 0.29
黄疸组	258	120	138	49.61 ± 13.54	41	37	13	1.07 ± 0.24
$\chi^2/t$ 值		0.076		0.327	1.933	0.222	0.903	0.328
P值		0.783		0.681	0.164	0.638	0.342	0.705

表 2 2组患者血清肝功能指标及血肌酐比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	DBIL( $\mu$ mol/L)	血肌酐( $\mu$ mol/L)
胆管炎组	165	263.26 ± 61.09	287.11 ± 71.07	687.88 ± 167.23	599.23 ± 127.45	129.34 ± 35.51	50.59 ± 13.37	65.12 ± 16.41
		246.17 ± 52.41	269.67 ± 73.42	651.27 ± 148.25	565.71 ± 133.06	112.07 ± 30.05	46.68 ± 11.20	63.59 ± 116.87
t值		0.769	0.728	0.709	0.608	0.784	0.472	0.212
P值		0.437	0.439	0.462	0.524	0.395	0.619	0.885

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素。

## 1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 梗阻性黄疸: 总胆红素 >34.2  $\mu$ mol/L, 以直接胆红素为主; 影像学检查提示胆总管扩张, 或明确梗阻原因及位置。继发性急性胆管炎: 明确患者因胆总管结石梗阻性黄疸入院, 入院24 h后出现腹痛及高热(体温>39 °C, 且除外其他原因导致的发热), 血常规检查提示白细胞及中性粒细胞比率升高。

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)明确诊断为胆总管结石梗阻性黄疸患者; (2)入院24 h后发作的急性胆管炎; (3)患者入院24 h以内采血完善肝功能及肿瘤标记物检查。排除标准: (1)合并肝内胆管结石; (2)黄疸原因为恶性梗阻性黄疸(包括胆管癌、胆囊癌、胰头癌、壶腹周围癌等); (3)合并各种急慢性肝炎、肝硬化、硬化性胆管炎等; (4)合并肝癌、肝脓肿及囊肿合并感染等; (5)合并急慢性胰腺炎。

1.2.3 检测指标: 检测两组患者血清肝功能指标: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL); 肾功能: 血肌酐; 肿瘤标记物: 糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA125、CA153、癌胚抗原

(carcino-embryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)。选取有统计学意义指标构建受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)。根据ROC曲线计算各指标的临界值、灵敏度和特异度。

1.2.4 观察指标: (1)2组患者血清肝功能指标(ALT、AST、GGT、ALP、TBIL、DBIL)比较; (2)2组患者血清肿瘤标记物(CA199、CA125、CA153、CEA、AFP)比较; (3)ROC曲线分析结果。

**统计学处理** 应用SPSS22.0统计软件包进行数据分析。正态分布的计量资料用mean ± SD表示, 组间两两比较采用独立样本t检验。计数资料组间两两比较采用 $\chi^2$ 检验。有统计学意义的指标进一步行ROC曲线分析。P<0.05表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清肾功能结果比较 胆管炎组与黄疸组患者血清ALT、AST、GGT、ALP、TBIL、DBIL及血肌酐的比较, 差异均无统计学意义(P>0.05, 表2)。

2.2 血清肿瘤标记物比较 胆管炎组患者血清CA199及CA125水平明显高于黄疸组, 差异均有统计学意义(P<0.05)。胆管炎组与黄疸组患者血清CA153、CEA、AFP的比较, 差异均无统计学意义(P>0.05, 表3)。

### 创新盘点

目前尚无统一认可的早期预测胆总管结石梗阻伴发急性胆管炎的炎症因子。

### 应用要点

患者入院后检测血清CA199水平超过50.61 KU/L时, 需高度重视该患者极可能继发急性胆管炎, 应早期预防性引流手术, 避免急性胆管炎发生。



■名词解释

CA199: 一种黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物, 属于非特异性肿瘤标志物, 在多数腹腔恶性肿瘤患者血清中均可能不同程度的升高。

表 3 2组患者血清肿瘤标志物比较 (mean ± SD)

分组	n	CA199(U/mL)	CA125(U/mL)	CA153(U/mL)	CEA(ng/mL)	AFP(ng/mL)
胆管炎组	165	82.33 ± 23.01	31.08 ± 6.72	8.14 ± 2.03	2.16 ± 0.59	3.08 ± 0.65
黄疸组	258	36.75 ± 12.58	19.25 ± 4.03	7.68 ± 2.16	1.91 ± 0.54	3.23 ± 0.71
t值		16.295	-4.471	0.352	0.407	0.237
P值		0.000	0.000	0.783	0.683	0.869

CA199: 糖链抗原199; CEA: 癌胚抗原; AFP: 甲胎蛋白。

表 4 ROC曲线分析

指标	面积	SE	sig	95%CI	临界值(KU/L)	灵敏度	特异度
CA199	0.845	0.033	0.000	0.779, 0.910	50.61	0.782	0.806
CA125	0.628	0.056	0.011	0.519, 0.738	24.08	0.573	0.684

ROC: 受试者工作特征曲线; CA199: 糖链抗原199; CA125: 糖链抗原125。

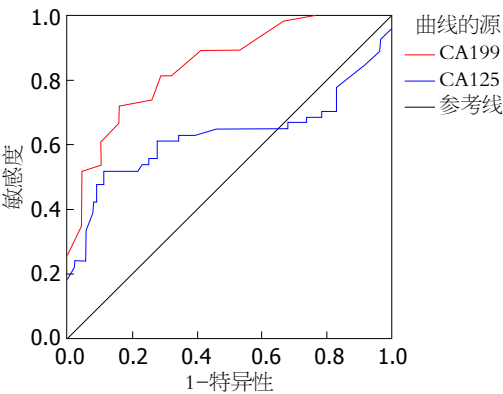


图 1 ROC曲线分析图。

2.3 ROC曲线分析结果 ROC曲线分析结果显示: 血清CA199和CA125对应曲线下面积分别为0.845(95%CI: 0.779-0.910)和0.628(95%CI: 0.519-0.738), 诊断准确度最高的临界值分别为50.61、24.08 KU/L, 灵敏度分别为78.2%、57.3%, 特异度为80.6%、68.4%(表4, 图1)。

3 讨论

急性胆管炎的根本特征是胆道梗阻继发的胆汁感染, 造成胆道梗阻最常见的原因是胆总管结石病<sup>[4]</sup>。随着我国经济水平提高和人民生活水平改善, 胆石症发病率逐年升高, 胆总管结石的发生率也呈上升趋势。作为急性胆管炎的最常见病因, 胆总管结石的存在严重威胁着人类健康。针对胆总管结石的择期手术治疗, 目前主要包括: (1)一步法——腹腔镜胆道探查取石+胆囊切除术; (2)两步法——

经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、内镜乳头括约肌切开取石术+腹腔镜胆囊切除术<sup>[5]</sup>。即使在胆总管结石继发急性胆管炎的早期, 若能及时诊断、及时处理, 同样可以选择上述两种微创治疗方法, 具体优选哪一种? 目前国内外均无统一标准<sup>[6]</sup>。应视患者具体情况、医院综合实力及手术医生自身技术优势综合评估后个体化选择。但是, 临床工作中仍然有不少患者在择期手术术前准备过程中即出现急性胆管炎发作, 甚至进展为重症急性胆管炎, 需紧急行ERCP下鼻胆管引流术、经皮经肝胆管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)或急诊手术, 增加手术风险、术后并发症, 甚至危及患者生命。尽管目前对胆道结石的检查方法不断改进, 检查准确度不断提高, 但是临床上胆总管结石梗阻性黄疸患者继发急性胆管炎, 甚至重症急性胆管炎的发病率和病死率却没有明显下降<sup>[7]</sup>。其关键是目前尚无统一认可的早期预测胆总管结石梗阻伴发急性胆管炎的炎症因子。

本研究结果显示, 两组患者血清肝功能指标ALT、AST、GGT、ALP、TBIL、DBIL及肿瘤标志物中CA153、CEA、AFP的比较均无统计学差异( $P>0.05$ ), 说明胆总管结石梗阻性黄疸患者继发急性胆管炎后上述指标可能并不会发生特异性改变。胆管炎组患者血清CA125水平明显高于黄疸组( $P<0.05$ ), 但鉴于其总体均数数值尚属于正常检验参考值范

围之内, 且进一步行ROC曲线分析发现, 血清CA125对应曲线下面积较小, 诊断准确度最高的临界值所对应特异度及灵敏度均较低. 说明血清CA125水平在胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎时可能会发生一定程度变化, 但对急性胆管炎的发作并不具备有效的预测价值.

CA199是一种黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物, 属于非特异性肿瘤标志物, 在多数腹腔恶性肿瘤患者血清中均可能不同程度的升高, 但其诊断价值较为普遍认可的是作为胰腺癌的早期诊断及预后作用评估<sup>[8,9]</sup>. 近年来研究发现, 血清学CA199等肿瘤标志物异常升高不仅仅限于恶性肿瘤, 在胆道、肺部及肾脏等部分脏器的良性病变中亦可出现不同程度的升高<sup>[10-12]</sup>. 本研究结果显示, 胆管炎组患者血清CA199水平明显高于黄疸组( $P<0.05$ ), 说明血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎具有重要警示作用. 进一步行ROC曲线分析发现, 血清CA199对应曲线下面积均较大, 诊断准确度最高的临界值所对应特异度及灵敏度均较高. 说明血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎有较大的预测性诊断价值. 我们认为血清CA199异常升高的原因可能是结石梗阻造成胆管内胆汁压力升高, 导致胆管内皮细胞分泌的CA199逆流入血. 因此, 上述结果提示患者入院后检测血清CA199水平超过上述临界值(50.61 KU/L)时, 患者胆管内胆汁压力可能已明显升高, 需高度重视该患者极可能继发性胆管炎, 应早期手术去除结石或行ERCP、PTCD等预防性引流手术, 避免急性胆管炎、甚至重症急性胆管炎的发生, 降低严重并发症的发生率及患者死亡率.

总之, 血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎有较大的预测性诊断价值, 且操作方便、快速, 值得应用及推广. 当然, 本研究也具有一定局限性, 如研究方法为回顾性研究、样本量相对有限等. 在后续研究中将会继续设计前瞻性随机对照试验及大宗病例研究, 进一步证实上述研究结果.

#### 4 参考文献

- Charcot M. De la fièvre hépatique symptomatique-Comparaison avec la fièvre uroseptique. Leçons sur les maladies du foie des voies biliaires et des reins. Paris: Bourneville et Sevestre, 1877: 176-185
- Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg* 2017; 87: 554-559 [PMID: 28337833 DOI: 10.1111/ans.13981]
- Murayama KM. Acute Cholangitis Management: Prevention of Organ Failure and Death. *JAMA Surg* 2016; 151: 1045 [PMID: 27556590 DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2351]
- Buyukasik K, Toros AB, Bektas H, Ari A, Deniz MM. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. *ISRN Gastroenterol* 2013; 2013: 191729 [PMID: 23997958 DOI: 10.1155/2013/191729]
- 梅永, 彭慈军, 朱洪江, 舒德军, 李雄雄, 李伟男. 腹腔镜再次与首次胆道手术治疗肝外胆管结石的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3320-3324
- March B, Burnett D, Gani J. Single-stage laparoscopic cholecystectomy and intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography: is this strategy feasible in Australia? *ANZ J Surg* 2016; 86: 874-877 [PMID: 27445110 DOI: 10.1111/ans.13676]
- 梅永, 彭慈军, 陈丽, 李伟男, 李雄雄, 朱洪江, 舒德军, 谢万桃. 血清CA19-9早期预判梗阻性黄疸发生急性胆管炎临床价值研究. *中国实用外科杂志* 2015; 35: 445-447
- Zhang Y, Jiang L, Song L. Meta-analysis of diagnostic value of serum Carbohydrate antigen 199 in pancreatic cancer. *Minerva Med* 2016; 107: 62-69 [PMID: 26824636]
- Chen Y, Gao SG, Chen JM, Wang GP, Wang ZF, Zhou B, Jin CH, Yang YT, Feng XS. Serum CA242, CA199, CA125, CEA, and TSF are Biomarkers for the Efficacy and Prognosis of Cryoablation in Pancreatic Cancer Patients. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 1287-1291 [PMID: 25486903 DOI: 10.1007/s12013-014-0345-2]
- Filipovic B, Milinić N, Gacic J, Markovic O, Djokovic A, Filipovic B. Benign Hydronephrosis and Elevated of Serum Levels of Carbohydrate Antigen CA 19-9: A Case Report. *Am J Case Rep* 2016; 17: 395-397 [PMID: 27287959 DOI: 10.12659/AJCR.897900]
- Sparić R, Kadija S, Buzadić S, Likić I. Giant asymptomatic borderline ovarian tumor in a patient suffering from choledocholithiasis and cholangitis. *Acta Chir Jugosl* 2012; 59: 111-114 [PMID: 22924315 DOI: 10.2298/ACH201111S]
- Ma J, Xia D, Hu J, Fu R, Xu L, Zhang Y, Zhang M, Li B, Yang J, Wen Y. Predictive Role of Serum Tumor Markers in Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *Iran J Public Health* 2016; 45: 435-440 [PMID: 27252912]

#### 同符评价

本研究探讨了异常血清肿瘤标志物对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎的预测性诊断价值. 结果提示血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎有较大的预测性诊断价值. 本文立题有一定的创新性, 设计合理, 数据分析全面, 结论可靠, 书写较为规范.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病

何剑, 阳学风

### 背景资料

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)目前已经成为危害人类健康的第一大慢性肝病, 但疗效显著的临床治疗手段依旧缺乏。益生菌作为人体肠道正常菌群重要组成部分, 对维持肠道菌群平衡起重要作用。近年来的研究发现, NAFLD以及多种代谢性疾病与肠道菌群失调相关, 调节肠道菌群平衡对许多疾病的治疗有重要意义。

何剑, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

何剑, 在读硕士, 主要从事慢性肝病, 肝纤维化基础与临床方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81373465。

作者贡献分布: 文献查阅与论文书写由何剑完成; 阳学风对主要内容进行修改与审校。

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科。  
yxf9988@126.com  
电话: 0734-8358010

收稿日期: 2017-07-24  
修回日期: 2017-08-11  
接受日期: 2017-08-27  
在线出版日期: 2017-09-28

### Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease

Jian He, Xue-Feng Yang

Jian He, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465.

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2017-07-24  
Revised: 2017-08-11  
Accepted: 2017-08-27  
Published online: 2017-09-28

### Abstract

With the increase in the morbidity of non-

alcoholic fatty liver disease (NAFLD), it has become a global public health problem. More and more studies have found that gut microbiota is closely related with NAFLD. This paper summarizes the relationship between gut microbiota and the pathogenesis of NAFLD, with an aim to propose some new ideas for the prevention and treatment of NAFLD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Non-alcoholic fatty liver disease; Pathogenesis

He J, Yang XF. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2480-2485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2480.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2480>

### 摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率上升, 已经成为困扰全球的公共卫生问题。越来越多的研究发现, 肠道菌群和NAFLD关系密切。本文综述了肠道菌群与NAFLD发病机制的关系, 并为NAFLD的防治提供了新思路。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 非酒精性脂肪性肝病; 发病机制

核心提要: 目前认为非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与肠道菌群密切相关。肠道菌群失调通过干扰能量代谢、破坏肠道屏障、增加肠源性毒性物质吸收、激活免疫炎症等方式参与NAFLD发生发展。

### 同行评议者

范建高, 主任医师, 上海交通大学新华医院消化内科; 吴晓玲, 博士, 副主任医师, 成都军区总医院消化内科; 俞静娴, 本科, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院护理学



何剑, 阳学风. 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2480–2485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2480.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2480>

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指以肝细胞脂肪变性为特征的疾病, 包括单纯性脂肪肝(steatosis, 又称NAFL)、脂肪性肝炎(nonalcoholic fatty steatohepatitis, NASH)、肝硬化以及最终的肝细胞癌. 范建高等在中国上海做了基于社区的流行病学调查, 研究发现20.82%的成年人患有脂肪肝, 对年龄和性别进行了调整后, 发病率为17.29%. NAFLD在中国将超过病毒性肝炎, 成为第一大常见的肝病<sup>[1]</sup>. 目前肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高脂血症被认为是NAFLD发生发展的危险因素, 但确切机制尚不清楚<sup>[2]</sup>. 随着研究的积累, 肠道菌群在脂肪肝的发生发展中的作用逐渐明确<sup>[3]</sup>, 本综述对肠道菌群与NAFLD发生发展的关系进行总结, 以探索新的治疗靶点.

## 1 肠道菌群结构与功能

人体肠道里面存在大量微生物, 种类包括细菌、古菌、真菌、病毒等, 其中细菌占据绝对多数, 占肠道微生物总量的90%, 约为1500种, 其数量比人自身细胞多10倍以上. 其编码基因的总量是人类自身基因编码数目的150倍<sup>[4]</sup>. 以前认为肠道菌群的功能仅仅与营养消化有关. 随着研究的深入, 不断的发现其与免疫、代谢性疾病等关系密切. 肠道菌群的生物学功能目前被广泛认为有3个方面: (1)维持肠道的正常结构和生理功能; (2)拮抗病原微生物的定植、感染功能; (3)刺激, 调控人体的免疫功能<sup>[5]</sup>.

## 2 肠-肝轴

肠道与肝脏, 共同起源于胚胎前肠, 在解剖关系上看, 肠道与肝脏通过门静脉系统相互联系, 消化道的代谢产物和肠道微生物产物经吸收后, 经肠系膜上静脉及肠系膜下静脉流入门静脉. 而肝脏的血液供应70%来自门静脉<sup>[6]</sup>. 其相互作用被称为“肠-肝轴”, 也称肠肝循环. 肠道屏障功能和肝脏解毒作用对于机体的内环境稳定至关重要. 肠道菌群作为肠-肝轴重要组成部分, 其在NAFLD的发生发展中扮演

着重要的角色.

## 3 肠道菌群影响NAFLD机制

3.1 肥胖 肥胖是因为过多的能量转化脂肪所致, 与环境、生活方式、饮食、遗传等因素密不可分. Liu等<sup>[7]</sup>研究认为, 肥胖(尤其腹型肥胖)是NAFLD最重要的危险因素. 顾伟根等<sup>[8]</sup>按照随机分层整群抽样方法对2300例成年人进行调查. 发现肥胖人群NAFLD的患病率为68.1%, 明显高于超重人群(27.6%)和正常体质量人群(6.1%). 而肠道菌群与肥胖密切相关, Bäckhed等<sup>[9]</sup>发现, 常规饲养的青年小鼠比肠道无菌小鼠消耗较少的食物, 但常规饲养的正常小鼠比肠道无菌小鼠高出40%的身体脂肪含量. 然而将正常小鼠的菌群移植到肠道无菌小鼠体内, 在2 wk内没有增加任何食物消耗和明显能量消耗差异的同时, 肠道无菌小鼠增加了60%的身体脂肪. 首次表明肥胖可能与肠道菌群有关. 在近年来开展的粪菌移植研究<sup>[10]</sup>中显示, 肥胖患者接受来自瘦人的肠道粪菌移植6 wk后, 其胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)得到了显著改善. 进一步证明了肠道菌群与肥胖之间具有直接因果关系. 2013年*Nature*杂志发表的研究<sup>[11]</sup>显示, 肥胖人群与非肥胖人群肠道菌群组成存在差异, 这种差异不仅仅体现在细菌种类的多少, 也包括数量的多少. 从某种层面上来说, 如何改变肠道菌群组成模式, 对于肥胖控制以及NAFLD的防治具有重要意义.

3.2 IR IR是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降. 近年来的研究揭示IR是肥胖有害健康的一个关键的始发因素, 也是代谢综合征的重要环节. IR导致肝脏脂肪积累及启动肝细胞的炎症反应. 是NAFLD的病理生理学基础之一<sup>[12]</sup>. 近年来, 不断有研究发现NAFLD与小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)存在一定关联. SIBO导致肠道菌群发生改变, 并且可以改变肠道黏膜通透性, 导致细菌和代谢产物异位<sup>[13]</sup>. 导致血中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平升高, 促进炎症细胞因子的产生, 进而引发慢性低度炎症, 进一步引起IR<sup>[14]</sup>. 这说明, SIBO可以影响脂肪储存、能量代谢和促进胰岛素抵抗, 从而参与NASH的发病过程.

3.3 LPS和Toll样受体信号通路 LPS, 也称内毒素, 是革兰氏阴性菌细胞壁的组成成分之一. 而肠源性LPS可引起体内免疫系统的激活和炎

## ■ 研究前沿

NAFLD的治疗困难与其复杂发病机制未明确相关, 菌群失调是近年热门课题. 益生菌制剂早已经应用于临床, 但是毕竟还处于“辅助治疗”地位. 并且肠道菌群种类较多, 再者不同患者病情不同, 如何针对性地对不同的患者实现个性化给药方案还需要继续进行研究, 包括应用单一菌株还是多种菌株联合, 应用活菌还是死菌等问题. 这些问题需要更多的研究提供依据.

## ■ 相关报道

随着国际“联合人类微生物组计划”、欧洲“肠道微生物组计划”和美国“人类微生物组计划”的相继实施, 肠道菌群与疾病的关系开始被广泛探索, 肠道菌群与代谢性疾病、包括NAFLD的关系得到了最为广泛和深入的探索. 研究的深入、技术和方法的更新必将为阐明肠道菌群与NAFLD进展的关系提供莫大的帮助, 进而为NAFLD的诊断与治疗提供新的思路 and 靶点.

### ■ 创新盘点

本文综述了肠道菌群失调诱发NAFLD作用机制除了导致能量代谢失衡之外, 更重要的是通过氧化应激、内毒素释放、胆汁分泌减少、调控免疫、炎症因子激活等多重因素的共同作用下导致炎症反应。调节肠道菌群的平衡是防治的新方法。

症因子的释放, 这将导致肝脏氧化应激反应, 并造成肝细胞坏死与凋亡<sup>[15]</sup>。有研究<sup>[16]</sup>发现饱和脂肪可以通过改变肠道菌群, 增加LPS的产生, 从而促进NASH的发生。同时饱和脂肪可引起慢性炎症, 导致细胞外基质沉积, 从而导致肝纤维化的发生和进展。

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)家族在肠道菌群失调引起的炎症反应中有着重要作用。LPS进入机体后首先结合血浆中的LPS结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP), 再结合于细胞表面的CD14分子, 以LPS-LBP-CD14复合物的形式, 与单核巨噬细胞膜上的TLR-4结合, 从而导致TLR-4的聚合而活化, 导致炎症细胞因子的大量表达<sup>[17]</sup>。而被LPS激活的TLRs信号通路, 进一步激活肝细胞和Kupffer细胞, 使肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎因子生成, TNF- $\alpha$ 是由活化的单核巨噬细胞产生、在炎症过程中出现最早最重要的炎症因子, 启动炎症反应并促使其他细胞因子[如白介素(interleukin, IL)-6、IL-8等]的合成和释放, 参与NASH演变, 加重胰岛素抵抗<sup>[18]</sup>。Liu等<sup>[19]</sup>通过建立TLR-4敲除小鼠模型, 并对TLR-4野生型和突变性小鼠给予高脂高糖饮食, 发现突变型小鼠肝脏脂肪变、纤维化与野生型相比减轻。LPS受体CD14基因敲除小鼠, 分别饲喂高脂膳食和注射LPS, 都没有出现上述两种条件引发的代谢紊乱以及肥胖。表明TLR4信号在NAFLD大鼠模型中高表达, 说明其参与了NAFLD和NASH进程。

**3.4 胆碱代谢** 胆碱是动物蛋白富含的一种必需营养素, 也是甲基的主要供体之一。胆碱缺乏饮食会导致肝脏脂肪变性, 这是因为胆碱可以阻止脂肪在肝脏里面的积聚。而肠道细菌的代谢产物可以将饮食中胆碱向毒性代谢产物二甲胺和三甲胺转变。而肝脏对甲胺类物质的吸收, 可以导致肝脏的炎症和脂肪变<sup>[20]</sup>。Corbin等<sup>[21]</sup>认为肠道菌群的失调可能通过减少胆碱含量和增加有毒的胺类促进NASH的发展。同时胆碱也是细胞膜的重要成分, 与脂代谢密切相关<sup>[22]</sup>。有研究<sup>[23]</sup>认为, 通过改变肠道菌群组成影响细菌对胆碱的代谢能力, 可能对防治NAFLD产生重要作用。

**3.5 胆汁酸代谢** 胆汁酸是胆汁的主要成分, 其主要作用是促进食物中脂肪的代谢, 胆固醇和脂溶性维生素的吸收。胆汁酸在肠道和肝脏之

间形成肝肠循环。胆汁酸在维持机体脂代谢和糖代谢平衡起着至关重要的作用。可以认为, 胆汁酸代谢异常有促进NAFLD的发生<sup>[24]</sup>。胆汁酸也是一种信号分子, 通过结合细胞受体如法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联受体5(G-protein coupled receptor 5, TGR5)参与调节脂类物质代谢、维持机体内环境的稳态。

肠道菌群通过胆汁酸受体FXR、TGR5等调节胆汁酸代谢, 并且参与有关胆汁酸合成、代谢和重吸收的基因表达<sup>[25]</sup>。回肠FXR受体激活后能促进成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)19和小鼠同源FGF15的基因转录水平表达量上升, 进而抑制胆汁酸的合成<sup>[26]</sup>。胆汁酸与TGR5受体的激活后, 能够诱导肠道内细胞分泌胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1), 从而改善肝脏功能、葡萄糖耐受性<sup>[27]</sup>。而近期的一项研究<sup>[28]</sup>显示, 肠道菌群可能通过激活肠道FXR信号和阻断肝FXR-SHP通路引发的胆汁酸早期解离, 从而加速脂肪合成, 诱发NAFLD。

因此, 可以推断肠道菌群通过调节胆汁酸代谢对FXR和TGR5受体信号进行调控, 进而调控机体能量代谢。

**3.6 肠道通透性改变** 肠道菌群在维持肠道屏障的完整性中发挥作用。紧密连接(又称闭锁小带)通常位于两相邻细胞间, 此处的细胞质膜几乎融合在一起, 因此可以防御肠道微生物及其代谢产物进入门静脉系统。高脂饮食可能通过破坏肠道菌群的平衡, 通过下调肠道细胞与细胞之间紧密连接作用相关的蛋白如紧密连接蛋白ZO-1和闭合蛋白occludin的基因表达, 而增加肠道通透性, 促进LPS的产生<sup>[29]</sup>。LPS通过受损的肠道进入血液, 进而引起炎症水平的提高, 抗炎因子水平下降, 破坏组织和器官的胰岛素信号转导通路, 引起胰岛素抵抗。并且肝脏接触更多有害物质, 增加肝脏炎症和纤维化。同样, 有研究<sup>[30]</sup>显示肠上皮通透性受损的小鼠予高脂肪、高果糖饮食8 wk, 比对照组小鼠形成更严重的脂肪性肝炎。张媛媛等<sup>[31]</sup>发现, 在NAFLD的小鼠模型中NASH阶段小肠黏膜机械屏障结构和功能发生变化, 上皮细胞间隙变宽, 同时小肠上皮细胞中肌球蛋白轻链激酶的表达和活性增加, 给予肌球蛋白轻链激酶抑制剂后改善小肠黏膜屏障功能, 并改善肝脏炎

症状态. 这表明小肠黏膜机械屏障对NAFLD的发病相关.

**3.7 短链脂肪酸** 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)主要由乙酸、丙酸、丁酸组成(约占SCFAs总量的90%-95%). 大部分通过特定结肠厌氧菌对食物中膳食纤维或复合碳水化合物的降解发酵产生. SCFAs在肠内、外的作用包括: 提供机体能量和营养物质; 改变细菌趋药性及吞噬作用; 诱导细胞活性氧; 改变细胞增殖和功能; 抑制炎症反应等. 在NAFLD的发病中表现出有益的作用.

目前研究<sup>[32]</sup>认为SCFAs主要通过以下两条信号通路起作用: 一方面SCFAs可直接影响组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylases, HDACs)抑制途径, 另一方面是SCFAs可能通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)激活途径对HDACs抑制途径产生间接影响. 目前发现的SCFAs受体主要包括有GPR41、GPR43以及GPR109A. SCFAs受体可感知肠道短链脂肪酸, 参与吸收调控, 并且可调节机体的能量平衡状态<sup>[33,34]</sup>. 有研究<sup>[35]</sup>认为, 丙酸对胰岛素释放和维持 $\beta$ 细胞数量有一定作用. 有报道丁酸钠在NASH模型动物, 丁酸钠可以纠正高脂饮食引起的菌群失调, 大幅提升乳酸杆菌等有益细菌的数量, 同时刺激肠道GLP-1分泌, 降低了血清和肝脏内毒素水平, 降低体质量, 并减轻肝内炎症和脂质沉积<sup>[36]</sup>.

调控SCFAs受体的表达或许可以成为未来治疗NAFLD的重要靶点.

**3.8 血管生成素样蛋白4** 血管生成素样蛋白4(angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)又称禁食诱导脂肪因子. 是一个与血管生成素结构类似的蛋白质家族. ANGPTL4作为家族中的一员, 参与了糖代谢、脂代谢过程<sup>[37]</sup>. ANGPTL4高表达于肝脏、脂肪组织、肠道等组织. 在禁食、组织细胞缺氧时表达增加. 研究<sup>[38,39]</sup>发现ANGPTL4通过抑制脂蛋白脂肪酶, 参与抑制甘油三酯(triglyceride, TG)的脂蛋白清除过程, ANGPTL4过度表达导致高血TG血症, 肠道菌群可以选择性的抑制肠上皮细胞内ANGPTL4的表达而影响脂代谢. 目前认为肠道菌群失调通过抑制ANGPTL4的产生从而促进NAFLD的发生.

**3.9 免疫调控** 肠道是人体最大的免疫器官, 越来越多的研究表明, 肠道免疫系统在NAFLD

发生中有着重要作用. 而肠道菌群通过参与免疫系统发育、固有免疫、适应性免疫及免疫调节等过程维持内环境的稳态<sup>[40]</sup>. 肠道菌群与机体代谢相互作用产生大量的代谢产物, 如SCFAs、小肽、多胺以及胆酸盐、甲基供体等. 而这些物质与肠道免疫系统相互作用, 对肠道乃至整个机体的物质代谢和免疫稳定产生影响<sup>[16,18,20]</sup>. NAFLD发病机制与炎症反应密切相关<sup>[41]</sup>. SCFAs及其受体在炎症反应的发生中起着重要的调节作用, 其机制可能是SCFAs/GPR43信号帮助改善肠道通透性, 抑制肠道炎症反应, 肠道代谢产物对肝脏的损伤, 从而改善NAFLD的病理进展. 还有研究<sup>[32]</sup>发现GPR41, GPR109A, 在代谢、炎症和疾病调控中同样起重要作用. 肠道菌群与肠道上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)分泌黏附素及抗微生物多肽(anti-microbial peptides, AMPs)调控上皮与相互作用. 在病理情况下, MAMPs刺激IECs、巨噬细胞及树突状细胞产生炎症因子, 包括IL-1、IL-6、IL-12、IL-18和IL-23<sup>[42]</sup>. 而这些炎症变化改变肠道通透性.

## 4 结论

肠道菌群与NAFLD之间存在复杂而密切的关系. 许多研究也让我们深刻认识到了肠道菌群失调对NAFLD发生发展的重要作用. 同时, 这些研究也给我们带来一些思考: (1)大部分研究限于动物模型, 而动物和人体的肠道菌群组成毕竟存在着一定的差异, 在动物实验中发现的规律是否能直接类推到人体还值得思考和进一步研究; (2)肠道菌群种群以及数量庞大, 且功能复杂. 并且宿主的个体遗传背景、基因易感性对肠道菌群的影响及在NAFLD起病及进展中的作用, 也需进一步探索; (3)大部分研究只是分析了粪便中的菌群, 因此还需将研究对象关注于与NAFLD发生的关系也更密切的小肠的细菌, 毕竟后者与粪便中的菌群差异很大; (4)肠道微生态除了细菌外, 还有病毒、古生菌等其他微生物, 他们是否与NAFLD相关也值得进一步探索. 很多研究已经为益生菌, 益生元(如双歧杆菌、丙酸杆菌和乳酸菌)应用于治疗NAFLD提供依据. 但是治疗的具体规范还没有定论. 因此还需要大量的前瞻性随机对照临床试验来证明. 不管怎么样, 随着研究的深入、技术和方法的更新必将对阐明肠道菌群

## 应用要点

肠道菌群在NAFLD的致病和发展中起着重要作用. 本文综述了肠道菌群失调对NAFLD发生发展作用机制. 微生物生态制剂、抗生素及粪菌移植等方法虽然已经开展, 但是还需要更多大样本的研究为临床的规范应用提供更可靠的依据.



## ■名词解释

肠道菌群: 人体肠道的正常微生物, 如双歧杆菌、乳酸杆菌等, 能合成多种人体生长发育必须的维生素, 并参与糖类和蛋白质的代谢, 同时还能促进铁、镁、锌等矿物元素的吸收。人体肠道内寄生着10万亿个细菌, 他们能影响体质量和消化能力、抵御感染和自体免疫疾病的患病风险, 肠道菌群失调还能诱发NAFLD和多种代谢性疾病。

与NAFLD进展的关系提供莫大的帮助, 相信必将给NAFLD的防治带来新的希望。

## 5 参考文献

- Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64 [PMID: 25920090 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012]
- Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut Microbiota: Association with NAFLD and Metabolic Disturbances. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 979515 [PMID: 26090468 DOI: 10.1155/2015/979515]
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 张和平. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. *微生物学通报* 2015; 42: 400-410
- Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 30-36 [PMID: 25447847 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.042]
- Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V; Million Women Study Collaborators. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ* 2010; 340: c912 [PMID: 20223875 DOI: 10.1136/bmj.c912]
- 顾伟根, 冯静亚. 超重和肥胖人群非酒精性脂肪肝的流行现状及相关危险因素分析. *甘肃医药* 2015; 34: 109-112
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JL. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99-103 [PMID: 23719380 DOI: 10.1038/nature12198]
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T; MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-546 [PMID: 23985870 DOI: 10.1038/nature12506]
- Tilg H, Moschen AR. Evolving therapies for non-alcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Drug Discov* 2014; 9: 687-696 [PMID: 24766298 DOI: 10.1517/17460441.2014.911283]
- Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6: 5583-5599 [PMID: 25479248 DOI: 10.3390/nu6125583]
- Luck H, Tsai S, Chung J, Clemente-Casares X, Ghazarian M, Revelo XS, Lei H, Luk CT, Shi SY, Surendra A, Copeland JK, Ahn J, Prescott D, Rasmussen BA, Chng MH, Engleman EG, Girardin SE, Lam TK, Croitoru K, Dunn S, Philpott DJ, Guttman DS, Woo M, Winer S, Winer DA. Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell Metab* 2015; 21: 527-542 [PMID: 25863246 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.03.001]
- 王蜀强, 林健梅, 黄仁刚, 杨兴祥, 江南. 慢性乙型重型肝病患者肠道菌群、血浆内毒素动态变化及相关性研究. *四川医学* 2014; 35: 285-287
- Li DY, Yang M, Edwards S, Ye SQ. Nonalcoholic fatty liver disease: for better or worse, blame the gut microbiota? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 787-793 [PMID: 23538296 DOI: 10.1177/0148607113481623]
- Paoletta G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15518-15531 [PMID: 25400436 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518]
- Sharifnia T, Antoun J, Verriere TG, Suarez G, Wattacheril J, Wilson KT, Peek RM Jr, Abumrad NN, Flynn CR. Hepatic TLR4 signaling in obese NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G270-G278 [PMID: 26113297 DOI: 10.1152/ajpgi.00304.2014]
- Liu J, Zhuang ZJ, Bian DX, Ma XJ, Xun YH, Yang WJ, Luo Y, Liu YL, Jia L, Wang Y, Zhu ML, Ye DW, Zhou G, Lou GQ, Shi JP. Toll-like receptor-4 signalling in the progression of non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat and high-fructose diet in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41: 482-488 [PMID: 24739055 DOI: 10.1111/1440-1681.12241]
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63 [PMID: 21475195 DOI: 10.1038/nature09922]
- Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 159-165 [PMID: 22134222 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834e7b4b]
- Aw W, Fukuda S. Toward the comprehensive understanding of the gut ecosystem via metabolomics-based integrated omics approach.

- Semin Immunopathol* 2015; 37: 5-16 [PMID: 25338280 DOI: 10.1007/s00281-014-0456-2]
- 23 He X, Ji G, Jia W, Li H. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanism and Application of Metabolomics. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 300 [PMID: 26999104 DOI: 10.3390/ijms17030300]
  - 24 Fuchs C, Claudel T, Trauner M. Bile acid-mediated control of liver triglycerides. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 330-342 [PMID: 24222091 DOI: 10.1055/s-0033-1358520]
  - 25 Yokota A, Fukiya S, Islam KB, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T, Hagio M, Ishizuka S. Is bile acid a determinant of the gut microbiota on a high-fat diet? *Gut Microbes* 2012; 3: 455-459 [PMID: 22825495 DOI: 10.4161/gmic.21216]
  - 26 Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev* 2012; 26: 312-324 [PMID: 22302876 DOI: 10.1101/gad.184788.111]
  - 27 Potthoff MJ, Potts A, He T, Duarte JA, Taussig R, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Burgess SC. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G371-G380 [PMID: 23257920 DOI: 10.1152/ajpgi.00400.2012]
  - 28 Park MY, Kim SJ, Ko EK, Ahn SH, Seo H, Sung MK. Gut microbiota-associated bile acid deconjugation accelerates hepatic steatosis in ob/ob mice. *J Appl Microbiol* 2016; 121: 800-810 [PMID: 27111464 DOI: 10.1111/jam.13158]
  - 29 Lam YY, Ha CW, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J, Cook DI, Hunt NH, Caterson ID, Holmes AJ, Storlien LH. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2012; 7: e34233 [PMID: 22457829 DOI: 10.1371/journal.pone.0034233]
  - 30 Rahman K, Desai C, Iyer SS, Thorn NE, Kumar P, Liu Y, Smith T, Neish AS, Li H, Tan S, Wu P, Liu X, Yu Y, Farris AB, Nusrat A, Parkos CA, Anania FA. Loss of Junctional Adhesion Molecule A Promotes Severe Steatohepatitis in Mice on a Diet High in Saturated Fat, Fructose, and Cholesterol. *Gastroenterology* 2016; 151: 733-746.e12 [PMID: 27342212 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.022]
  - 31 张媛媛, 李晶, 迟毓婧, 李玫, 潘秀英, 张旗, 何湘君, 刘玉兰. 肌球蛋白轻链激酶MLCK在非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型肠粘膜屏障变化中的作用研究. *中华内科杂志* 2015; 54: 434-438
  - 32 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
  - 33 Ulven T. Short-chain free fatty acid receptors FFA2/GPR43 and FFA3/GPR41 as new potential therapeutic targets. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 111 [PMID: 23060857 DOI: 10.3389/fendo.2012.00111]
  - 34 Bjursell M, Admyre T, Göransson M, Marley AE, Smith DM, Oscarsson J, Bohlöly-Y M. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300: E211-E220 [PMID: 20959533 DOI: 10.1152/ajpendo.00229.2010]
  - 35 Pingitore A, Chambers ES, Hill T, Maldonado IR, Liu B, Bewick G, Morrison DJ, Preston T, Wallis GA, Tedford C, Castañera González R, Huang GC, Choudhary P, Frost G, Persaud SJ. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 257-265 [PMID: 27761989 DOI: 10.1111/dom.12811]
  - 36 Zhou D, Pan Q, Xin FZ, Zhang RN, He CX, Chen GY, Liu C, Chen YW, Fan JG. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 60-75 [PMID: 28104981 DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.60]
  - 37 Santulli G. Angiopoietin-like proteins: a comprehensive look. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 4 [PMID: 24478758 DOI: 10.3389/fendo.2014.00004]
  - 38 Camp JG, Jazwa AL, Trent CM, Rawls JF. Intronic cis-regulatory modules mediate tissue-specific and microbial control of angptl4/fiaf transcription. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002585 [PMID: 22479192 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002585]
  - 39 Mehta N, Qamar A, Qu L, Qasim AN, Mehta NN, Reilly MP, Rader DJ. Differential association of plasma angiopoietin-like proteins 3 and 4 with lipid and metabolic traits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 1057-1063 [PMID: 24626437 DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302802]
  - 40 黄文雅, 陆付耳, 董慧. 肠道菌群失调与生物钟紊乱的相关性. *中国病理生理杂志* 2015; 32: 950-955
  - 41 Ratzliff V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol* 2015; 62: S65-S75 [PMID: 25920092 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.041]
  - 42 Winer DA, Luck H, Tsai S, Winer S. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metab* 2016; 23: 413-426 [PMID: 26853748 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.01.003]

#### 同行评价

全文结构符合要求, 逻辑严谨, 思路清晰, 能够为NAFLD的防治提供一些新的思路, 值得广大临床医师及基础研究者阅读。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# 免疫球蛋白辅助益生菌对轮状病毒肠炎婴幼儿病程、细菌感染率及SIgA水平的影响

刘冬, 王金珠

## 背景资料

轮状病毒肠炎在婴幼儿群体中的发病率较高, 如果不及治疗, 会诱发重度脱水、休克、肺炎等疾病, 严重影响患儿的健康, 临床常采用支持性治疗措施和抗病毒法进行治疗, 但是疗效尚不理想。

刘冬, 王金珠, 天津市宁河区医院儿科 天津市 301500

刘冬, 主治医师, 主要从事儿科消化系统的研究。

作者贡献分布: 此课题的设计、研究过程及论文的撰写均由刘冬与王金珠共同完成。

通讯作者: 刘冬, 主治医师, 301500, 天津市宁河区芦台镇沿河路23号, 天津市宁河区医院儿科. 1433988775@qq.com

收稿日期: 2017-08-03

修回日期: 2017-08-16

接受日期: 2017-08-23

在线出版日期: 2017-09-28

## Effect of immunoglobulin assisted probiotics on course of disease, bacterial infection rate, and secretory IgA levels in infants with rotavirus enteritis

Dong Liu, Jin-Zu Wang

Dong Liu, Jin-Zu Wang, Department of Pediatrics, Tianjin Ninghe District Hospital, Tianjin 301500, China

Correspondence to: Dong Liu, Attending Physician, Department of Pediatrics, Tianjin Ninghe District Hospital, 23 Yanhe Road, Lutai Town, Ninghe District, Tianjin 301500, China. 1433988775@qq.com

Received: 2017-08-03

Revised: 2017-08-16

Accepted: 2017-08-23

Published online: 2017-09-28

## Abstract

### AIM

To investigate the effect of immunoglobulin assisted probiotics on the course of disease,

bacterial infection rate, and secretory IgA (SIgA) level in infants with rotavirus enteritis.

## METHODS

One hundred and twenty children with rotavirus enteritis who were treated at our hospital from January 2015 to December 2016 were selected and randomly divided into either a control group or an observation group, with 60 cases in each group. Both groups were given routine treatment combined with *Clostridium butyricum* powder, and the observation group was additionally given immunoglobulins. The course of disease, the frequency of diarrhea, the rate of bacterial infection, and the levels of SIgA were compared between the two groups.

## RESULTS

The frequency of diarrhea at 3, 5, 7, and 9 d was  $5.62 \pm 1.38$ ,  $3.49 \pm 0.87$ ,  $2.25 \pm 0.74$ , and  $1.27 \pm 0.51$ , respectively, in the observation group, and the average duration of disease was  $4.15 \pm 0.93$  d, all of which were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, the levels of SIgA, rotavirus contents, and inflammatory factor levels were similar between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the level of SIgA ( $4.25 \pm 0.39$  vs  $2.84 \pm 0.35$ ) was significantly higher, and the content of rotavirus ( $0.13 \pm 0.03$  vs  $0.52 \pm 0.09$ ) and the levels of interleukin-6 ( $15.02 \pm 3.62$  vs  $19.47 \pm 4.02$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  ( $2.47 \pm 0.62$  vs  $3.26 \pm 0.71$ ) were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, cellular immunity levels in the two groups were

## 同行评议者

顾岩, 教授, 主任医师, 上海第九人民医院普外科



similar ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of  $CD3^+$  ( $67.51 \pm 12.95$  vs  $59.15 \pm 10.83$ ) and  $CD4^+$  cells ( $36.95 \pm 6.51$  vs  $32.71 \pm 5.29$ ) and  $CD4^+/CD8^+$  ratio ( $1.47 \pm 0.38$  vs  $1.21 \pm 0.27$ ) were significantly higher, and the level of  $CD8^+$  cells ( $23.16 \pm 3.01$  vs  $28.03 \pm 3.64$ ) was significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). There were four cases of bacterial infection in the observation group, and the incidence rate was 6.67%. There were 12 cases of bacterial infection in the control group, and the incidence rate was 20%. The incidence rate of bacterial infection was significantly higher in the control group than in the observation group ( $\chi^2 = 4.615$ ,  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Immunoglobulin assisted probiotics can significantly shorten the course of disease, improve the level of SIgA, alleviate the clinical symptoms, and reduce the incidence of bacterial infection in infants with rotavirus enteritis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Immunoglobulin; *Clostridium butyricum* powder; Rotavirus enteritis; Secretory IgA

Liu D, Wang JZ. Effect of immunoglobulin assisted probiotics on course of disease, bacterial infection rate, and secretory IgA levels in infants with rotavirus enteritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2486-2490 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2486.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2486>

## 摘要

### 目的

研究免疫球蛋白辅助益生菌对轮状病毒肠炎婴幼儿病程、细菌感染率及分泌性IgA(secretory IgA, SIgA)水平的影响。

### 方法

选择2015-01/2016-12在天津市宁河区医院治疗的轮状病毒肠炎患儿120例。用随机数表法分为对照组和观察组, 每组各60例, 对照组患儿给予常规治疗联合酪酸梭菌活菌散治疗, 观察组患儿在对照组的基础上加用免疫球蛋白治疗。比较2组患儿的病程、腹泻次数、细菌感染率及SIgA水平等。

### 结果

观察组患儿治疗3、5、7和9 d的腹泻次数

分别为5.62次 $\pm$ 1.38次、3.49次 $\pm$ 0.87次、2.25次 $\pm$ 0.74次和1.27次 $\pm$ 0.51次, 平均病程为4.15 d $\pm$ 0.93 d, 均低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前2组患儿的SIgA水平、轮状病毒含量及炎症因子水平相近( $P > 0.05$ ), 治疗后观察组患儿的SIgA水平高于对照组( $4.25 \pm 0.39$  vs  $2.84 \pm 0.35$ ), 轮状病毒含量( $0.13 \pm 0.03$  vs  $0.52 \pm 0.09$ )、白介素-6( $15.02 \pm 3.62$  vs  $19.47 \pm 4.02$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ ( $2.47 \pm 0.62$  vs  $3.26 \pm 0.71$ )水平低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前2组患儿的细胞免疫指标水平相近( $P > 0.05$ ), 治疗后观察组患儿的 $CD3^+$ ( $67.51 \pm 12.95$  vs  $59.15 \pm 10.83$ )、 $CD4^+$ ( $36.95 \pm 6.51$  vs  $32.71 \pm 5.29$ )和 $CD4^+/CD8^+$ ( $1.47 \pm 0.38$  vs  $1.21 \pm 0.27$ )水平高于对照组,  $CD8^+$ ( $23.16 \pm 3.01$  vs  $28.03 \pm 3.64$ )水平低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患儿有4例发生细菌感染, 发生率为6.67%, 对照组患儿有12例发生细菌感染, 发生率为20.00%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.615$ ,  $P < 0.05$ )。

## 结论

免疫球蛋白辅助益生菌可以明显改善轮状病毒肠炎婴幼儿的免疫功能, 提高SIgA水平, 明显缓解临床症状, 有益于肠道内轮状病毒的清除, 缩短病程, 值得在临床推广。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 免疫球蛋白; 酪酸梭菌活菌散; 轮状病毒肠炎; 分泌性IgA

**核心提要:** 免疫球蛋白辅助益生菌可以明显改善轮状病毒肠炎婴幼儿的免疫功能, 提高分泌性IgA水平, 明显缓解临床症状, 有益于肠道内轮状病毒的清除, 缩短病程, 值得在临床推广。

刘冬, 王金珠. 免疫球蛋白辅助益生菌对轮状病毒肠炎婴幼儿病程、细菌感染率及SIgA水平的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2486-2490 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2486.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2486>

## 0 引言

轮状病毒感染是造成婴幼儿腹泻的重要原因, 接种轮状病毒疫苗可以降低轮状病毒肠炎的发生率, 但是由于接种人群、健康状况等因素, 疫苗的接种率较低, 难以完全预防<sup>[1]</sup>。轮状病毒

## ■ 研究前沿

轮状病毒肠炎多发于婴幼儿, 目前该领域的研究热点多集中在治疗感染轮状病毒肠炎的婴幼儿以及对病患的护理, 有西医的方法, 也有中西医结合的方法, 但是, 能够再最短时间内将轮状病毒清除, 避免并发症仍是本领域需要解决的问题。

## ■ 相关报道

一些研究者认为主动筛选、严格落实隔离、消毒措施能有效预防与控制轮状病毒肠炎在新生儿室的传播, 降低医院感染发生率。谢咏梅等发现口服免疫球蛋白有益于肠道内轮状病毒的清除, 从而快速缓解轮状病毒肠炎临床症状。

■ 创新亮点

用免疫球蛋白辅助益生菌联合治疗小儿轮状病毒肠炎报道较少, 且对婴幼儿病程、细菌感染率及分泌性IgA水平进行同时研究, 更有时效性和对比说服力。治疗结果也有不错的发现。

表 1 2组患儿的腹泻次数及病程比较 (mean ± SD)

分组	腹泻次数(次)					病程(d)
	1 d	3 d	5 d	7 d	9 d	
对照组	7.91 ± 2.18	6.83 ± 1.74	5.37 ± 1.26	3.62 ± 0.91	2.14 ± 0.73	5.87 ± 1.74
观察组	7.95 ± 2.16	5.62 ± 1.38	3.49 ± 0.87	2.25 ± 0.74	1.27 ± 0.51	4.15 ± 0.93
t值	0.101	4.220	9.511	9.048	6.698	6.753
P值	0.920	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

肠炎又称秋季腹泻, 在婴幼儿群体中的发病率较高, 具有明显的季节性发病倾向<sup>[2]</sup>。轮状病毒肠炎患儿主要表现为高烧、腹泻等, 发病早期需给予及时治疗, 否则会诱发其他疾病, 如重度脱水、休克、肺炎等, 严重影响患儿的身体健康<sup>[3]</sup>。临床常采用支持性治疗措施和抗病毒疗法进行治疗, 但是疗效尚不理想, 随着研究的深入, 发现该病与肠道菌群紊乱有关, 因此建议加用微生态制剂。抗轮状病毒鸡卵黄免疫球蛋白在多种特异性抗轮状病毒免疫球蛋白中疗效较好, 其IgY成分不被消化酶消化, 可以清除肠道内病毒。本文研究免疫球蛋白辅助益生菌对轮状病毒肠炎婴幼儿病程、细菌感染率及SIgA水平的影响, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2016-12在天津市宁河区医院治疗的轮状病毒肠炎患儿120例。用随机数表法分为2组, 对照组60例和观察组60例。对照组男性患儿32例, 女性患儿28例, 年龄6-36 mo, 平均年龄15.27 mo ± 4.15 mo, 病程0.5-3.0 d, 平均病程1.84 d ± 0.31 d; 观察组男性患儿33例, 女性患儿27例, 年龄7-34 mo, 平均年龄15.21 mo ± 4.18 mo, 病程0.5-3.0 d, 平均病程1.79 d ± 0.34 d。2组患儿的一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。药物: 酪酸梭菌活菌散(规格: 500 mg; 批准文号: 国药准字S20040088; 生产企业: 青岛东海药业有限公司); 百贝宁(抗轮状病毒鸡卵黄免疫球蛋白, 规格: 1 g, 生产企业: 雅臣·爱克生物工程有限公司)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)患儿临床症状均符合《儿科学》<sup>[4]</sup>中的诊断标准; (2)轮状病毒抗原阳性; (3)患儿就诊前未接受其他治疗; (4)患儿家属知情同意。排除标准: (1)细菌感染性腹泻的患儿; (2)出现严重并发症的患

儿; (3)母乳喂养的患儿; (4)合并严重心、肾、肝等疾病或原发性免疫缺陷的患儿。

1.2.2 治疗: 对照组患儿在常规治疗的基础上加用酪酸梭菌活菌散治疗, 酪酸梭菌活菌散口服, 500 mg/次, 1岁以下患儿2次/d, 1岁及以上患儿3次/d。观察组患儿在对照组的基础上加用免疫球蛋白治疗, 百贝宁口服, 1 g/次, 3次/d, 服用3 d。治疗过程采用双盲法进行。

1.2.3 观察指标: (1)统计2组患儿的腹泻次数及病程; 病程的计算方法为: 从患病第1次腹泻至病毒被清除, 腹泻停止, 各项指标恢复正常的时间; (2)采用放射免疫法测定SIgA含量, 采用酶联免疫吸附法测定轮状病毒含量、血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素-6(interleukin 6, IL-6)含量; (3)清晨空腹抽取静脉血5 mL, 离心后用流式细胞仪检测患儿的T淋巴细胞亚群, 包括CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平; (4)收集患儿的新鲜大便标本, 查看是否为继发肠道细菌感染。

统计学处理 采用SPSS21.0进行统计学分析, 计量资料用mean ± SD表示, 用t检验, 计数资料用率表示, 用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿的腹泻次数及病程比较 观察组患儿治疗3、5、7和9 d的腹泻次数分别为5.62次 ± 1.38次、3.49次 ± 0.87次、2.25次 ± 0.74次和1.27次 ± 0.51次, 平均病程为4.15 d ± 0.93 d, 均低于对照组( $P<0.05$ , 表1)。

2.2 2组患儿的SIgA水平、轮状病毒含量及炎性因子水平比较 治疗前2组患儿的SIgA水平、轮状病毒含量及炎性因子水平相近( $P>0.05$ ), 治疗后观察组患儿的SIgA水平高于对照组, 轮状病毒含量、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平低于对照组( $P<0.05$ , 表2)。

■ 应用要点

益生菌可以加速修复受损的肠黏膜, 抑制患儿肠道中有害细菌的增殖, 适当补充免疫球蛋白可提高肠道黏膜的免疫功能, 因此建议在每天补充益生菌的基础上及早地服用免疫球蛋白, 可以快速清除肠道中的轮状病毒。

表 2 2组患儿的SIgA水平、轮状病毒含量及炎症因子水平比较 (mean ± SD)

分组	时间	SIgA(mg/g)	轮状病毒含量( $\times 10^2$ mg/mL)	IL-6(ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
对照组	治疗前	0.47 ± 0.12	1.47 ± 0.31	24.62 ± 5.17	4.51 ± 0.84
	治疗后	2.84 ± 0.35 <sup>c</sup>	0.52 ± 0.09 <sup>c</sup>	19.47 ± 4.02 <sup>c</sup>	3.26 ± 0.71 <sup>c</sup>
观察组	治疗前	0.49 ± 0.11	1.43 ± 0.34	24.56 ± 5.21	4.48 ± 0.85
	治疗后	4.25 ± 0.39 <sup>ac</sup>	0.13 ± 0.03 <sup>ac</sup>	15.02 ± 3.62 <sup>ac</sup>	2.47 ± 0.62 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组治疗后; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前. IL-6: 白介素-6; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ .

表 3 2组患儿的细胞免疫指标比较 (mean ± SD)

分组	时间	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	治疗前	54.27 ± 7.24	27.37 ± 3.16	32.16 ± 4.29	0.89 ± 0.18
	治疗后	59.15 ± 10.83 <sup>c</sup>	32.71 ± 5.29 <sup>c</sup>	28.03 ± 3.64 <sup>c</sup>	1.21 ± 0.27 <sup>c</sup>
观察组	治疗前	54.23 ± 7.26	27.31 ± 3.18	32.14 ± 4.32	0.91 ± 0.17
	治疗后	67.51 ± 12.95 <sup>ac</sup>	36.95 ± 6.51 <sup>ac</sup>	23.16 ± 3.01 <sup>ac</sup>	1.47 ± 0.38 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组治疗后; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前.

2.3 2组患儿的细胞免疫指标比较 治疗前2组患儿的细胞免疫指标水平相近( $P > 0.05$ ), 治疗后观察组患儿的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平高于对照组, CD8<sup>+</sup>水平低于对照组( $P < 0.05$ , 表3).

2.4 2组患儿的细菌感染率比较 观察组患儿有4例发生细菌感染, 发生率为6.67%, 对照组患儿有12例发生细菌感染, 发生率为20.00%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.615$ ,  $P < 0.05$ ).

### 3 讨论

轮状病毒肠炎发病较急, 患儿临床主要表现为呕吐、腹泻、发烧, 粪便呈水样、蛋花样, 腹泻严重的患儿可引发脱水、电解质紊乱等, 需及时给予补液纠正<sup>[5]</sup>. 轮状病毒是双链RNA病毒, 主要侵犯肠绒毛上皮细胞, 诱发细胞变性坏死, 造成绒毛脱落, 引起水及电解质的吸收障碍<sup>[6]</sup>. 糖类被肠道内的细菌分解为有机酸, 小肠绒毛上皮细胞受损会影响双糖酶的活性, 增加肠液渗透压, 造成水电解质丧失<sup>[7]</sup>.

本文研究结果显示, 治疗前2组患儿的SIgA水平、轮状病毒含量及炎症因子水平相近( $P > 0.05$ ), 治疗后观察组患儿的SIgA水平高于对照组, 轮状病毒含量、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平低于对照组( $P < 0.05$ ). 婴幼儿感染轮状病毒后会激活炎症反应, 血清中炎症因子TNF- $\alpha$ 和IL-6含量上升, 其含量与患儿的病情呈正相关<sup>[8]</sup>. 正常含量的TNF- $\alpha$ 是机体进行免疫应答、抗感染的

正常因素, 但含量过高可造成机体自身免疫紊乱, 急性期轮状病毒性肠炎患儿的TNF- $\alpha$ <sup>[9]</sup>. 机体抵御轮状病毒感染的主要机制是肠道黏膜免疫, SIgA由肠相关淋巴组织分泌, 在肠道局部免疫中具有重要的作用<sup>[10]</sup>. 肠道在正常情况下会分泌一定水平的SIgA, 维护消化道免受病原侵袭, 是肠道非特异性免疫的重要环节. 肠相关淋巴组织在轮状病毒感染的状况下会产生并分泌特异性的抗轮状病毒SIgA, 其生成时间及生成量直接影响患儿的病情及病程. 治疗后观察组患儿的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平高于对照组, CD8<sup>+</sup>水平低于对照组( $P < 0.05$ ). 轮状病毒主要侵犯肠绒毛上皮细胞, 淋巴结中大多为T淋巴细胞, 在细胞免疫中既是免疫调节细胞, 又是效应细胞, T淋巴细胞亚群通过相互的协调作用调节免疫功能<sup>[11]</sup>. 婴幼儿感染轮状病毒后, 体内单核巨噬细胞系统激活, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平下降, CD8<sup>+</sup>水平升高, 细胞免疫功能受到抑制.

观察组患儿治疗3、5、7和9 d的腹泻次数分别为5.62次 $\pm$ 1.38次、3.49次 $\pm$ 0.87次、2.25次 $\pm$ 0.74次和1.27次 $\pm$ 0.51次, 平均病程为4.15 d $\pm$ 0.93 d, 均低于对照组( $P < 0.05$ ). 观察组患儿有4例发生细菌感染, 发生率为6.67%, 对照组患儿有12例发生细菌感染, 发生率为20.00%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.615$ ,  $P < 0.05$ ). 酪酸梭菌活菌散是微生态活菌制品的一种, 有效成分

### ■名词解释

免疫球蛋白: 指具有与抗体分子相似的活性或化学结构的球蛋白. 能激活补体; 结合细胞表面的Fc受体从而表现出不同的生物学作用;  
轮状病毒肠炎: 是由轮状病毒所致的急性消化道传染病. 病原体主要通过消化道传播, 主要发生在婴幼儿, 发病高峰在秋季.



# 同行评价

本文重点比较抗轮状病毒免疫球蛋白的应用是否有助于婴幼儿轮状病毒肠炎的康复, 有一定的临床指导价值。

为酪酸梭菌, 为革兰阳性厌氧内生梭状芽孢杆菌, 能更好地耐受温度和胃酸。酪酸梭菌在肠道内可分泌大量的酪酸, 酪酸是肠黏膜生长所需的主要能量来源, 可以加速修复受损的肠黏膜<sup>[12]</sup>。酪酸梭菌素可以抑制患儿肠道中有害细菌的增殖, 利于有益细菌的生长, 调节肠道菌群平衡。酪酸梭菌可以提高巨噬细胞的吞噬功能, 抑制炎症因子的过度表达, 提高机体细胞免疫和体液免疫, 促进SIgA的分泌, 提高肠道免疫力和机体抵御病毒的能力<sup>[13]</sup>。患儿长时间腹泻容易造成营养不良, 酪酸梭菌还可在肠道内代谢产生多种维生素, 增加机体对微量元素及维生素的吸收。百贝宁是母鸡经轮状病毒感染产生免疫应答后, 在鸡卵黄中提取的抗轮状病毒免疫球蛋白IgY, 可以增加血清中的免疫球蛋白含量, 增强体液免疫功能; 还能激活巨噬细胞、T细胞等, 增强细胞免疫功能<sup>[14]</sup>。百贝宁可以中和轮状病毒受体, 阻止轮状病毒吸附于肠道黏膜上皮细胞, 还能和轮状病毒相结合, 形成免疫复合物, 最终被巨噬细胞吞噬<sup>[15]</sup>。谢咏梅等<sup>[1]</sup>研究结果显示, 轮状病毒肠炎患儿在口服蒙脱石散和补液等基础治疗的基础上加用免疫球蛋白可以明显促进机体SIgA的生成, 病程早期少量非特异性的SIgA参与抵御病毒, 免疫作用相对有限, 患儿临床症状较重, 病程后期特异性免疫激活, 大量特异性抗轮状病毒SIgA参与抵御病毒, 决定患儿的病情及病程。SIgA在轮状病毒肠炎的病程早期水平较低, 适当补充免疫球蛋白可提高肠道黏膜的免疫功能, 病程5 d后机体自身生成的SIgA已足以抵御轮状病毒感染, 因此建议在发病前3 d服用免疫球蛋白。

总之, 免疫球蛋白辅助益生菌可以明显改善轮状病毒肠炎婴幼儿的免疫功能, 提高SIgA水平, 明显缓解临床症状, 有益于肠道内轮状病毒的清除, 缩短病程, 值得在临床推广。

# 参考文献

- 1 谢咏梅, 王丽媛, 高珊, 汪志凌. 口服免疫球蛋白对轮状病毒肠炎患儿肠道SIgA分泌的影响. 四川大学学报(医学版) 2015; 46: 71-74
- 2 陈晓霞. 益生菌和免疫球蛋白治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效对比. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 736-739
- 3 王红连. 利水健脾解毒汤灌肠联合酪酸梭菌活菌散治疗婴幼儿轮状病毒肠炎疗效观察. 中国微生态学杂志 2015; 27: 577-580
- 4 沈晓明, 王卫平. 儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 25
- 5 张飞. 酪酸梭菌活菌散治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效观察. 山西医药杂志 2015; 44: 2437-2439
- 6 张梅. 葛根黄芩黄连汤对轮状病毒肠炎患儿临床症状及免疫功能的影响. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 3617-3619
- 7 Kumar De U, Mukherjee R, Nandi S, Patel BH, Dimri U, Ravishankar C, Verma AK. Alterations in oxidant/antioxidant balance, high-mobility group box 1 protein and acute phase response in cross-bred suckling piglets suffering from rotaviral enteritis. *Trop Anim Health Prod* 2014; 46: 1127-1133 [PMID: 24848720 DOI: 10.1007/s11250-014-0616-3]
- 8 Louge Uriarte EL, Badaracco A, Matthijnsens J, Zeller M, Heylen E, Manazza J, Miño S, Van Ranst M, Odeón A, Parreño V. The first caprine rotavirus detected in Argentina displays genomic features resembling virus strains infecting members of the Bovidae and Camelidae. *Vet Microbiol* 2014; 171: 189-197 [PMID: 24742949 DOI: 10.1016/j.vetmic.2014.03.013]
- 9 冯伊利, 金蓓娇, 李成军. 免疫球蛋白对小儿轮状病毒性肠炎的疗效研究. 中国妇幼健康研究 2016; 27: 1373-1375
- 10 贺时飞, 张颖, 贺建军. 抗轮状病毒鸡卵黄免疫球蛋白治疗小儿轮状病毒肠炎临床观察. 儿科药科学杂志 2016; 22: 26-29
- 11 宋代平, 余莉. 口服酪酸梭菌活菌片联合小儿速泻停颗粒治疗轮状病毒肠炎疗效观察. 海南医学 2016; 27: 4042-4044
- 12 蒋圣灿, 孙颖, 汪丹红, 陈玲玲, 王灵华, 管敏昌, 吴新. 口服酪酸梭菌活菌片联合小儿速泻停颗粒治疗轮状病毒肠炎的效果观察. 中国医药 2016; 11: 90-93
- 13 李素义. 蒙脱石散联合酪酸梭菌活菌散治疗病毒性肠炎疗效观察. 山西医药杂志 2016; 45: 1216-1217
- 14 任晓侠, 杨洪彬, 方莹. 小儿轮状病毒肠炎100例不同药物治疗效果对比. 陕西医学杂志 2014; 43: 1130-1133
- 15 周玲, 潘家华. 百倍宁治疗婴幼儿轮状病毒感染腹泻疗效观察. 安徽医药 2011; 15: 91-92

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# 马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗便秘型肠易激综合征的临床效果

俞文芹, 宣宁昕

俞文芹, 宣宁昕, 浙江中医药大学附属第三医院药剂科  
浙江省杭州市 310005

俞文芹, 药师, 主要从事药理学方向的研究.

作者贡献分布: 课题的设计与研究过程由俞文芹负责; 试剂的提供、数据分析及论文写作由宣宁昕完成.

通讯作者: 俞文芹, 药师, 310005, 浙江省杭州市莫干山路219号, 浙江中医药大学附属第三医院药剂科.

drhujing@163.com

电话: 0571-88393542

收稿日期: 2017-07-20

修回日期: 2017-08-26

接受日期: 2017-09-04

在线出版日期: 2017-09-28

## Clinical effects of trimebutine maleate dispersible tablets combined with polyethylene glycol 4000 powder in treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome

Wen-Qin Yu, Ning-Xin Xuan

Wen-Qin Yu, Ning-Xin Xuan, Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wen-Qin Yu, Pharmacist, Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 219 Moganshan Road, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. drhujing@163.com

Received: 2017-07-20

Revised: 2017-08-26

Accepted: 2017-09-04

Published online: 2017-09-28

## Abstract

### AIM

To assess the clinical effects of trimebutine maleate dispersible tablets combined with polyethylene glycol 4000 powder in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome.

### METHODS

Ninety-six patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome treated from September 2015 to September 2016 at our hospital were randomly divided into a control group and an experimental group. The control group was treated with trimebutine maleate dispersible tablets alone, and the experimental group was treated with trimebutine maleate dispersible tablets combined with polyethylene glycol 4000. The treatment lasted 4 wk. The effective rate, symptom scores (abdominal pain, insomnia, etc.), adverse reactions, and recurrence rate were compared between the two groups.

### RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the experimental group than in the control group (93.75% vs 79.17%,  $P < 0.05$ ). The rate of adverse reactions was significantly lower in the experimental group than in the control group (8.33% vs 10.42%,  $P > 0.05$ ). The recurrence rate was also significantly lower in the experimental group than in the control group (4.17% vs 16.7%,  $P = 0.032$ ,  $\chi^2 = 5.457$ ).

### CONCLUSION

Trimebutine maleate dispersible tablets

## 背景资料

便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C)是一种肠道功能紊乱性疾病。由于患者发病的病因多样,且临床表现以腹痛、腹胀、大便秘结改变等为主,因此严重影响患者的预后。

## 同行评议者

任路, 教授, 辽宁中医药大学学科发展规划处; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学; 徐庆, 教授, 桂林医学院药理教研室

## ■ 研发前沿

目前对于IBS-C尚未有确切的治疗方式, 因此早日寻找到及时有效的治疗方式对于IBS-C患者的意义重大。

combined with polyethylene glycol 4000 powder in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome can significantly improve patients' clinical symptoms and clinical curative effect and is associated with lower rates of adverse reactions and recurrence.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Polyethylene glycol 4000 powder; Trimebutine maleate dispersible tablets; Constipation-predominant irritable bowel syndrome; Clinical curative effect

Yu WQ, Xuan NX. Clinical effects of trimebutine maleate dispersible tablets combined with polyethylene glycol 4000 powder in treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2491-2494 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2491.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2491>

## 摘要

### 目的

探究马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C)临床疗效。

### 方法

选取2015-09/2016-09浙江中医药大学附属第三医院收治的96例IBS-C患者, 采取随机数表法将患者分成对照组和实验组; 对照组患者采用马来酸曲美布汀分散片进行治疗, 实验组患者采用马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散进行治疗; 治疗4 wk后, 比较两组患者的疗效、不良反应以及复发率。

### 结果

实验组患者的总有效率高于对照组(93.75% vs 79.17%,  $P < 0.05$ ); 实验组和对照组不良反应的总发生率比较, 差异不具有统计学意义(8.33% vs 10.42%,  $P > 0.05$ ); 实验组复发2例, 对照组复发8例, 实验组复发率低于对照组(4.17% vs 16.7%,  $P = 0.032$ ,  $\chi^2 = 5.457$ )。

### 结论

马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗IBS-C能够显著改善患者单项临床症状, 临床疗效显著, 安全性较高, 复发率较低, 值得临床推广。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 聚乙二醇4000散; 马来酸曲美布汀分散片; 便秘型肠易激综合征; 临床疗效

**核心提要:** 马来酸曲美布汀分散片是一种胃肠道动力调节剂, 其能够调节胃肠运动节律, 对肠道运动显示亢进或抑制的双重调节作用; 聚乙二醇4000散为高分子线性长链聚合物, 其具有渗透作用, 能够提高粪便质量, 进而可诱发肌源性的蠕动。本文探究两药(马来酸曲美布汀分散片、聚乙二醇4000散)联合治疗便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C)临床疗效, 旨在为临床治疗IBS-C患者提供相应的经验和建议。

俞文芹, 宣宁昕. 马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗便秘型肠易激综合征的临床效果. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2491-2494 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2491.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2491>

## 0 引言

便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C)是一种肠道功能紊乱性疾病。由于患者发病的病因多样, 且临床表现以腹痛、腹胀、大便秘结改变等为主, 因此严重影响患者的预后<sup>[1,2]</sup>。目前对于IBS-C尚未有确切的治疗方式, 因此早日寻找到及时有效的治疗方式对于IBS-C患者的意义重大。马来酸曲美布汀分散片能够调节胃运动, 且能够直接作用消化道平滑肌<sup>[3]</sup>; 聚乙二醇4000散为高分子线性长链聚合物, 其能够将水分保留在结肠腔内, 使粪便软化<sup>[4,5]</sup>。本文探究马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗IBS-C的疗效, 旨在为该病患者提供帮助, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2015-09/2016-09浙江中医药大学附属第三医院收治的96例IBS-C患者, 其中男51例, 女45例, 年龄23-75岁, 平均年龄56.65岁±5.64岁; 采取随机数表法将患者分成对照组和实验组。对照组: 共48例, 其中男25例, 女23例, 年龄23-75岁, 平均年龄56.45岁±5.62岁; 实验组: 共48例, 其中男26例, 女22例, 年龄24-75岁, 平均年龄56.95岁±5.43岁。药物: 马

## ■ 相关报道

张强等学者曾报道肠安泻愈汤联合马来酸曲美布汀胶囊治疗腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)的临床疗效, 得出肠安泻愈汤联合马来酸曲美布汀胶囊治疗IBS-D患者可明显改善临床症状, 提高临床疗效的结论。



表 1 2组患者在治疗4 wk后的临床疗效比较 ( $n = 48$ )

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 $n(\%)$
实验组	11	24	10	3	45(93.75) <sup>a</sup>
对照组	7	15	16	10	38(79.17)

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.表 2 2组患者在治疗过程的不良反应数据比较 ( $n = 48$ )

分组	口干舌燥	皮疹	总发生率(%)
实验组	2	2	8.33
对照组	3	2	10.42
$\chi^2$ 值	—	—	1.027
$P$ 值	—	—	0.184

来酸曲美布汀分散片(浙江昂利康制药股份有限公司, 批号: 7T1C11, 规格: 0.1 g\*10片\*2板/盒); 聚乙二醇4000散(博福-益普生工业公司, 批号: L14907, 规格: 10 g\*10袋/盒).

## 1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)被浙江中医药大学附属第三医院按照IBS罗马III诊断标准确诊为IBS-C患者; (2)参照胃肠疾病中医症状评分表, 依据患者中医症状被我院确诊为中、重度胃肠疾病; (3)患者自愿参加本次调查研究, 并签署同意书. 排除标准: (1)患者在交流、沟通方面有明显的障碍; (2)肾功能不健全或具有肝脏疾病的患者; (3)患者存在严重脑科类疾.

1.2.2 分组与治疗: 对照组患者给予马来酸曲美布汀分散片进行治疗, 服用方式: 口服; 服用时间: 3次/d, 0.2 g/次, 餐前服用, 持续4 wk. 实验组患者采用马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散进行治疗, 聚乙二醇4000散服用方式: 口服; 服用时间: 3次/d, 10 g/次, 餐中服用, 持续4 wk.

1.2.3 观察指标: 疗效标准<sup>[6]</sup>: (1)痊愈: 无腹胀、腹痛等症状, 大便形状正常且便次恢复正常; (2)显效: 临床症状明显缓解, 便次、便结症状明显好转; (3)有效: 上述临床症状有所好转, 便次、便结症状有所好转; (4)无效: 症状无任何改善病情甚至加重. 总有效率 = (痊愈+显效+有效)  $\times$  100%.

**统计学处理** 本次研究数据均采用统计学软件SPSS20.0进行处理. 两组患者单项症状积

分数据采用 $t$ 检验; 两组患者总有效率、不良反应数据、复发率采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 治疗4 wk后2组患者临床疗效比较 治疗4 wk后, 对照组的总有效率低于实验组, 差异具有统计学意义(79.17% vs 93.75%,  $P < 0.05$ , 表1).

2.2 2组患者在治疗过程的不良反应数据比较 数据显示, 实验组和对照组患者在治疗过程的不良反应率比较, 差异无统计学意义(8.33% vs 10.42%,  $P > 0.05$ , 表2).

2.3 2组复发率比较 实验组复发2例, 对照组复发8例, 实验组复发率低于对照组, 两组比较数据差异有统计学意义(4.17% vs 16.7%,  $P = 0.032$ ,  $\chi^2 = 5.457$ ).

## 3 讨论

IBS-C是多种因素综合作用导致的复杂疾病, 其病情隐匿, 病程较长, 目前尚未有最优的方式进行治疗, 因此早日寻找到及时有效的治疗方式对于IBS-C患者的意义重大<sup>[7-9]</sup>. 本文探究两药(马来酸曲美布汀分散片、聚乙二醇4000散)联合治疗IBS-C临床疗效, 旨在为临床治疗IBS-C患者提供相应的经验和建议.

便秘主要是由胃肠道动力不足, 肠道内容物被过分吸收水分而产生的, 因此治疗IBS-C应先从治疗患者的便秘入手. 实验组的总有效率高于对照组(93.75% vs 79.17%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 实验结果表明, 两者联

## ■创新亮点

本文探究马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗IBS-C临床效果, 此前尚未有相关学者进行报道, 临床治疗方式新颖, 治疗效果显著, 值得临床推广.

## ■名词解释

肠易激综合征 (IBS): 是一组持续或间歇发作, 以腹痛、腹胀、排便习惯和/或大便性状改变为临床表现, 但是缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病. 典型症状是与排便异常相关的腹痛、腹胀, 根据主要症状分为: 腹泻主导型、便秘主导、腹泻便秘交替型. 精神、饮食、寒冷等因素可诱使症状复发或加重.

# 同行评价

本文采用两种西药联合治疗IBS-C, 取得了一定的临床效果, 有一定的临床指导意义.

合治疗IBS-C临床疗效较为显著. 实验结果与相关学者研究相似<sup>[10]</sup>. 马来酸曲美布汀分散片是一种胃肠动力调节剂, 其能够调节胃肠运动节律, 对肠道运动显示亢进或抑制的双重调节作用<sup>[11,12]</sup>; 聚乙二醇4000散为高分子线性长链聚合物, 其具有渗透作用, 能够提高粪便质量, 进而可诱发肌源性的蠕动<sup>[13]</sup>, 因此两者结合使用能够润肠通便, 减少IBS-C疾病的发生, 临床疗效显著.

在本次实验中, 实验组患者在治疗过程的不良反应与对照组患者比较差异无统计学意义, 实验结果表明两者联合治疗IBS-C的安全性较高. 实验组复发2例, 对照组复发8例, 实验组的复发率低于对照组(4.17% vs 16.7%), 实验结果表明, 马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散联合使用能够减少患者的复发率. 原因可能是两药联合使用能够改善胆碱能神经的抑制状态, 加快胃肠运动, 促进乙酰胆碱的释放<sup>[14]</sup>, 此外两者联合使用能够加速粪便在左半结肠和直肠的转运速度<sup>[15]</sup>, 因此显著改善实验组患者的临床症状, 减少不良反应的产生, 降低复发率, 值得临床推广.

总之, 马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散能够显著改善IBS-C患者单项临床症状, 临床疗效显著, 安全性较高, 复发率较低, 值得临床推广.

## 参考文献

- 1 杨旭, 王元钊, 叶妮, 王轶, 赵璟, 张苏闽, 方健, 周惠芬. 个体化饮食健康管理对便秘型肠易激综合征患者的临床疗效研究. 中华临床医师杂志(电子版)

- 2013; 7: 8233-8236
- 2 刘淑艳, 刘勇, 姚景艳, 孟宪红, 米丽娜, 郭晓霞. 运动训练在便秘型肠易激综合征患者中的应用. 中华现代护理杂志 2013; 19: 907-909
- 3 姜岩. 自拟运肠通腑煎剂联合马来酸曲美布汀治疗便秘型肠易激综合征患者46例. 环球中医药 2016; 9: 1127-1129
- 4 张军鹏, 郭静贤, 侯大乔. 马来酸曲美布汀胶囊联合聚乙二醇4000散治疗便秘型肠易激综合征的疗效观察. 山西医药杂志 2016; 45: 2229-2231
- 5 熊莉娜, 涂艳. 氟哌噻吨美利曲辛联合聚乙二醇4000散治疗年龄大于65岁便秘型肠易激综合征临床观察. 中国医师进修杂志 2016; 39: 802-805
- 6 Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, Mayer E. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 547-552 [PMID: 9218081 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00168.x]
- 7 陈丽萍, 刘小苹, 罗世秋, 王良瑜, 曹俊, 王红艳, 张先庚. 穴位按摩结合循证护理对IBS-C患者临床效果的研究. 国际护理学杂志 2016; 35: 341-344
- 8 赵立波, 王迎寒, 刘玉玲, 张晓峰, 董岫岩, 郭洪杰. 肠易激综合征发病机制研究进展. 河北医学 2014; 20: 1052-1054
- 9 张旭, 汤海涛. 肠易激综合征的药物治疗. 临床消化病杂志 2015; 27: 52-56
- 10 张强, 周超, 喻斌. 肠安泻愈汤联合马来酸曲美布汀胶囊治疗腹泻型肠易激综合征54例临床观察. 中医杂志 2014; 55: 225-227
- 11 陈叶青, 周国华, 周红宇, 王为, 刘树旗, 王丽姣. 文拉法辛联合马来酸曲美布汀及双歧三联活菌治疗难治性肠易激综合征的疗效观察. 中国全科医学 2011; 14: 547-549
- 12 于惠玲, 鲁素彩, 孟杰, 王阳阳, 常颖, 门路, 高蕊, 丁静. 马来酸曲美布汀联合舒肝颗粒治疗功能性消化不良的临床疗效及安全性评价. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 499-501
- 13 郑庆春, 傅海珍. 奥替溴铵联合聚乙二醇4000散剂治疗便秘型肠易激综合征效果观察. 临床消化病杂志 2016; 28: 183-184
- 14 陈伦虎, 赵华, 罗寿军. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征的疗效观察. 西部医学 2011; 23: 2164-2165
- 15 徐斌, 陈丙学, 刘洁. 聚乙二醇4000散治疗慢性传输型便秘的临床疗效观察. 甘肃科技 2011; 27: 177-181

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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

## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

## 2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。



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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为*M<sub>r</sub>* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A<sub>r</sub>*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M<sub>r</sub>*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10<sup>-3</sup> g与5 × 10<sup>-7</sup> g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10<sup>-6</sup>; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g  $\pm$  420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg  $\pm$  0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm  $\pm$  0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48  $\rightarrow$  23.5  $\rightarrow$  24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China  
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加



方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasymp.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

蔡建春 教授  
厦门大学附属中山医院胃肠外科

李家平 教授  
中山大学附属第一医院肿瘤介入科

陈天武 教授  
川北医学院附属医院放射科CT与MRI室

李俊玲 主任护师  
郑州大学第二附属医院护理部

陈鑫 副主任医师  
天津医科大学总医院消化科

李玲 主任医师  
东南大学附属中大医院内分泌

褚海波 主任医师  
解放军第89医院普外中心

梁国刚 教授  
大连医科大学附属第一医院

崔立红 教授  
海军总医院消化内科

刘成海 教授  
上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所

邓安梅 教授  
长海医院临床检验诊断学

刘厚宝 主任医师  
复旦大学附属中山医院普外科

范辉 主任医师  
江苏省南通市第二人民医院消化科

刘杰民 副主任医师  
贵州省人民医院消化内科

范一宏 教授  
浙江省中医院消化科

卢宁 主任医师  
新疆军区总医院肿瘤科

高道健 副教授  
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

鲁玉辉 教授  
福建中医药大学中医学院

高峰 主任医师  
新疆维吾尔自治区人民医院

陆才德 主任医师  
宁波市医疗中心李惠利医院普外科/肝胆胰外科

高薇 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第一医院

孙光 副主任医师  
海南省海口市人民医院胃肠外科

郭顺林 教授  
兰州大学第一医院放射科

孙文兵 教授  
首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科

姜春萌 教授  
大连医科大学附属第二医院消化内科

谭周进 教授  
湖南中医药大学医学院

蒋波涛 副主任医师  
广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

王刚 教授  
哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科

黎观红 教授  
江西农业大学动物科技学院

王坚 教授  
上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科



## 志谢

王劲 主任医师  
中山大学附属第三医院放射科

王庆华 副教授  
滨州医学院护理学人文教研室

王蓉 主任医师  
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

王艳红 主治医师  
河北医科大学附属邢台人民医院内镜室消化内科

王友亮 副研究员  
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

徐庆 教授  
桂林医学院药理教研室

许翠萍 主任医师  
山西医科大学第一医院消化内科

许钟 副主任医师  
贵州省人民医院消化内科

颜兵 主治医师  
解放军总医院海南分院中西医结合临床

杨柏霖 教授  
南京中医药大学附属医院肛肠科

袁红霞 教授  
天津中医药大学

翟博 副主任医师  
哈尔滨医科大学附属第四医院普通外科

张海蓉 教授  
昆明医科大学第一附属医院消化内科

张艳丽 副主任医师  
中日友好医院消化内科

张志宏 副主任医师  
成都市人民医院消化内科

赵春华 副主任医师  
湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科

郑雪梅 副主任护师  
西安交通大学第一附属医院护理

周谊霞 教授  
贵州医科大学护理学

朱海宏 副主任医师  
青海省人民医院普外科

朱永良 副研究员  
浙江大学医学院附属第二医院消化病学



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

