

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 10 月 8 日 第 26 卷 第 28 期 (Volume 26 Number 28)



28 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

- 1623 美司钠在食管内镜黏膜下剥离技术的应用进展

黄欢, 蔡晓敏, 程烨夏子, 蓝幼珍, 张杰希, 伍齐鸣, 陈素玉, 施宏

- 1628 胰腺术后出血的临床预防及处理策略

王刚, 李宗信

基础研究

- 1635 miR-144-3p靶向调控ABCG2信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 周东辉

- 1645 脂联素信号通路分子在非酒精性脂肪性肝病模型构建不同时期的表达变化

刘浩, 时昭红

文献综述

- 1651 调控胰腺癌侵袭和转移分子靶点研究新进展

李子一, 孙学英

临床实践

- 1660 经黏膜下隧道内镜切除手术治疗食管固有肌层肿物效果分析

张明月, 吴双, 郭秀颖, 徐红

- 1667 无创呼吸机在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并反流性食管炎患者中的临床应用

孙树申, 杜绍山, 李宝福, 向慧玲

病例报告

- 1672 Cronkhite-Canada综合征1例

姜娜, 于亚男, 丁雪丽, 田宇彬, 杨林, 荆雪, 江月萍

消 息

- 1634 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1644 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1659 《世界华人消化杂志》栏目设置
1676 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

张连阳, 教授, 主任医师, 博士生导师, 陆军军医大学第三附属医院(野战外科研究所)创伤专科医院院长. 我国知名创伤医学专家, 学术方向为严重创伤救治和灾难医学救援. 积极倡导集中收治模式的我国创伤中心建设, 牵头制订“腹部创伤腹腔镜诊疗规范专家共识”等指南4部. 获国家科技进步二等奖等高等级科技进步奖5项. 主编、主译《灾害医学》《多发伤救治学》《急诊外科学》等专著10部, 发表论文200篇, SCI收录30篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 28 Oct 8, 2018

EDITORIAL

- 1623 Application of MESNA in endoscopic submucosal dissection for esophageal diseases

Huang H, Cai XM, Cheng Ye-XZ, Lan YZ, Zhang JX, Wu QM, Chen SY, Shi H

- 1628 Clinical treatment strategy for post pancreatectomy hemorrhage

Wang G, Li ZB

BASIC RESEARCH

- 1635 Effect of targeted regulation of ABCG2 signaling pathway by miR-144-3p on invasion and migration of gastric cancer cells

Ly T, Yu XW, Hu J, Zhou DH

- 1645 Dynamic expression of adiponectin signaling pathway molecules in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease

Liu H, Shi ZH

REVIEW

- 1651 Molecular targets regulating invasion and metastasis of pancreatic cancer

Li ZY, Sun XY

CLINICAL PRACTICE

- 1660 Submucosal tunneling endoscopic resection for treatment of esophageal leiomyomas arising from the muscularis propria

Zhang MY, Wu S, Guo XY, Xu H

- 1667 Clinical application of non-invasive ventilator to patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome accompanied with reflux esophagitis

Sun SS, Du SS, Li BF, Xiang HL

CASE REPORT

- 1672 Cronkhite-Canada syndrome: A case report and review of the literature

Jiang N, Yu YN, Ding XL, Tian ZB, Yang L, Jing X, Jiang YP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 28 Oct 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Lian-Yang Zhang, Professor, Chief Physician, Trauma Hospital, the Third Affiliated Hospital of the Army Military Medical University, Chongqing 400042, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

美司钠在食管内镜黏膜下剥离技术的应用进展

黄欢, 蔡晓敏, 程烨夏子, 蓝幼珍, 张杰希, 伍齐鸣, 陈素玉, 施宏

黄欢, 蔡晓敏, 程烨夏子, 蓝幼珍, 张杰希, 伍齐鸣, 福建医科大学临床医学部 福建省福州市 351018

陈素玉, 施宏, 福建医科大学附属肿瘤医院内镜科 福建省福州市 350014

施宏, 主任医师, 主要从事食管内镜研究.

基金项目: 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目, No. 2017-ZQN-16.

作者贡献分布: 此课题由黄欢、蔡晓敏、程烨夏子、蓝幼珍、张杰希、伍齐鸣、陈素玉及施宏共同设计; 研究过程由黄欢、蔡晓敏、程烨夏子、蓝幼珍、张杰希、伍齐鸣、陈素玉及施宏操作完成; 本论文写作由黄欢、蔡晓敏、程烨夏子、蓝幼珍、张杰希、伍齐鸣、陈素玉及施宏共同完成.

通讯作者: 施宏, 主任医师, 350014, 福建省福州市福马路420号, 福建医科大学附属肿瘤医院内镜科. endshihong@hotmail.com
电话: 0591-83660063-8428

收稿日期: 2018-05-21

修回日期: 2018-07-11

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-10-08

Application of MESNA in endoscopic submucosal dissection for esophageal diseases

Huan Huang, Xiao-Min Cai, Ye-Xia-Zi Cheng, You-Zhen Lan, Jie-Xi Zhang, Qi-Ming Wu, Su-Yu Chen, Hong Shi

Huan Huang, Xiao-Min Cai, Ye-Xia-Zi Cheng, You-Zhen Lan, Jie-Xi Zhang, Qi-Ming Wu, Department of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Fuzhou 351018, Fujian Province, China

Su-Yu Chen, Hong Shi, Department of Gastrointestinal Endoscopy, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China

Supported by: Health and Family Planning Young and Middle-aged talent Cultivation Project of Fujian Province, No. 2017-ZQN-16.

Correspondence to: Hong Shi, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Endoscopy, Fujian Medical University Cancer Hospital, 420 Fuma Road, Fuzhou 350014, Fujian Province, China. endshihong@hotmail.com

Received: 2018-05-21

Revised: 2018-07-11

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-10-08

Abstract

With the development of digestive endoscopy, early esophageal carcinoma, esophageal leiomyoma, achalasia, and mediastinal lesions, which were previously treated by thoracoscopy or thoracotomy, may be treated by digestive endoscopy. Endoscopic submucosal dissection (ESD) can achieve *en bloc* resection of large gastrointestinal mucosal and submucosal lesions and has become the first-line treatment for early esophageal cancer and precancerous lesions without lymph node metastasis. Submucosal tunnel endoscopy has expanded endoscopic indications by establishing a submucosal tunnel, and it has been applied in esophageal lesions originating from the muscularis propria and even mediastinal tumors. An ideal submucosal fluid infusion may shorten dissection time during ESD or submucosal tunnel endoscopy. Selecting appropriate submucosal injection is one of the important factors for ESD success. Submucosal injections of sodium-2-mercaptoethanesulfonate can soften tissues and facilitate endoscopic submucosal dissection and is worthy of clinical promotion.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic submucosal dissection; Submucosal tunnel endoscopy; MESNA; Chemically assisted tissue dissection; Submucosal injection

Huang H, Cai XM, Cheng Ye-XZ, Lan YZ, Zhang JX, Wu QM, Chen SY, Shi H. Application of MESNA in endoscopic submucosal dissection for esophageal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1623-1627 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1623.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1623>

摘要

随着消化内镜技术的飞速发展, 食管早期癌及癌前病变、平滑肌瘤、贲门失弛缓症、甚至纵隔病变等既往需要开胸手术治疗的病变可以经内镜治疗达到根治。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)旨在整块切除消化道黏膜及黏膜下层病变, 现已成为无淋巴结转移的食管早期癌及癌前病变的首选治疗方法。而隧道内镜技术则通过建立黏膜下隧道, 更将消化内镜治疗范畴从黏膜、黏膜下层拓展到固有肌层乃至纵隔。无论ESD抑或隧道内镜, 黏膜下剥离不可或缺, 理想黏膜下注射液能够缩短黏膜下剥离时间, 提高剥离效率。黏液溶解剂硫酸化合物美司钠黏膜下注射用以快速溶解结缔组织中二硫键, 暴露血管, 以利内镜黏膜下剥离, 未来有望在内镜临床推广。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内镜黏膜下剥离术; 隧道内镜; 美司钠; 化学辅助组织分离; 黏膜下注射

核心提要: 无论内镜黏膜下剥离术抑或内镜黏膜下隧道解剖, 黏膜下剥离不可或缺, 理想黏膜下注射液能够缩短黏膜下剥离时间, 提高剥离效率。美司钠黏膜下注射用以溶解结缔组织中二硫键, 暴露血管, 以利内镜黏膜下剥离, 未来有望在内镜临床推广。

黄欢, 蔡晓敏, 程烨夏子, 蓝幼珍, 张杰希, 伍齐鸣, 陈素玉, 施宏. 美司钠在食管内镜黏膜下剥离技术的应用进展. *世界华人消化杂志* 2018; 26(28): 1623-1627 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1623.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1623>

0 引言

消化内镜技术的飞速发展, 使食管早期癌及癌前病变^[1]、平滑肌瘤、贲门失弛缓症、甚至纵隔病变等得以在内镜下获得根治, 从而避免开胸/胸腔镜手术。其中, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)^[2]因能整块切除(en bloc resection)消化道黏膜及黏膜下层病变, 现已为早期食管癌及癌前病变的一线治疗。而隧道内镜技术(submucosal tunnel endoscopy)^[3]通过建立黏膜下隧道, 更将消化内镜适应症从黏膜、黏膜下层拓展到固有肌层乃至纵隔。

无论ESD抑或隧道内镜技术, 黏膜下剥离步骤必不可少, 直接影响术时长短。理想黏膜下注射液能够缩短黏膜下剥离时间, 提高剥离效率。临床常用注射液包括生理盐水、高渗盐水、葡萄糖、甘油果糖、透明质酸、纤维蛋白原等各有优劣^[4,5]。而美司钠(sodium-2-mercaptoethanesulfonate, 2-巯基乙酸钠)^[6]破坏不同组织层间的二硫键以促进组织分离, 局部应用可以促进健康组织与病变组织之间粘连松解, 减轻钝性分离损伤, 在五官科、耳鼻喉科、整形外科、妇产科等手术已被证实安全有效^[7]。作为ESD/隧道内镜化学辅助组织分离剂, 美司钠黏膜下注射用以溶解结缔组织中二硫键, 暴露血管, 相关研究自2008年起陆续见诸报道。

1 ESD及隧道内镜概述

1.1 相关定义

1.1.1 食管黏膜病变: 早期食管癌(early esophageal cancer)是指病变局限于黏膜及黏膜下层, 不伴淋巴结转移。回顾性研究显示ESD治疗T1a/T1b早期食管鳞癌与食管切除手术在总生存、及复发转移并无差异^[8]。

1.1.2 食管固有肌层病变: 包括贲门失弛缓症, 采用经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)治疗^[9]。固有肌层来源肿瘤, 采用黏膜下隧道法内镜切除(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)治疗。纵隔病变包括肿大淋巴结、良性肿瘤等。

1.2 主要步骤 (1)ESD主要步骤包括标记、病变局部黏膜下注射、环形切开、黏膜下剥离、溃疡面处理、术后处理及随访等^[4]。由于胃肠道黏膜层生发于内胚层, 而固有肌层生发于中胚层, 两者之间以疏松结缔组织相连构成黏膜下层, 在病变区域黏膜下层注射液抬举病变, 黏膜层、黏膜下层和固有肌层分离, 使组织间的电阻增大, 高频电凝效果仅能作用于黏膜下层, 从而避免伤及肌层及以下的组织, 降低出血、穿孔风险。ESD技术难在黏膜下剥离, 即断开连接黏膜层与固有肌层的黏膜下层同时, 避免误伤血管与肌层。注入黏膜下药物如有化学剥离效果作用, 可望降低电刀通电频次, 加快剥离进程^[10]。(2)隧道内镜主要步骤: ①黏膜切开, 建立黏膜下隧道; ②治疗病变: 包括肌层切开、瘤体挖除、淋巴结活检等; ③封闭隧道。

1.3 几种黏膜下注射液的对比 黏膜下注射液可以抬举病变, 形成保护性水垫, 减少手术时的热损伤, 降低术中及术后出血、穿孔等并发症。理想的黏膜下注射液应当具备以下特点: (1)维持长时间的黏膜下隆起; (2)提供厚的黏膜下水垫; (3)避免损伤组织标本, 利于准确病理评估; (4)利于完整切除; (5)利于术后创面愈合; (6)安全无毒, 经济易得^[11]。研究者进行大量的实验以寻找合适的黏膜

下注射液, 目前在实验动物及人类中涉及到的黏膜下注射液有生理盐水^[12]、高渗盐水^[13]、透明质酸^[14](hyaluronic acid, HA)、甘油果糖^[15]、葡萄糖^[16]、羟丙基甲基纤维素^[17](hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)、纤维蛋白原^[18]、自体血^[19]、壳聚糖水凝胶^[20]、可降解共聚物热凝胶、海藻酸钠^[21]、羧甲基纤维素^[22]、美司钠^[23,24]等, 同时可以选择性的在上述注射液中加入肾上腺素减少出血、靛胭脂染色标记区分黏膜下层与固有肌层。基于现阶段的研究成果, 上述黏膜下注射液都具有各自的缺陷, 生理盐水维持时间较短, 高渗溶液(50%葡萄糖、高渗盐水、甘油果糖)存在破坏标本的可能, 透明质酸价格昂贵且可能诱导产生肿瘤生长因子, 纤维蛋白原的获取存在疾病传播风险, HPMC粘稠度较高容易阻塞一次性注射针, 自体血影响手术视野、容易自凝、不利于染色剂应用, 海藻酸钠原料稀有价格昂贵, 壳聚糖水凝胶使用前配置不易。大量的研究未能发现一种完全理想的黏膜下注射液, 提示术者需要根据患者病变具体情况如大小、位置、形态、浸润深度、全身情况等选择合适的黏膜下注射液。

2 美司钠应用进展

2.1 美司钠用法概述 美司钠(2-巯基乙磺酸钠)具有巯基(SH), 可与化疗药物环磷酰胺或异环磷酰胺的毒性产物丙烯酸相结合, 形成无毒产物, 临床最早作为一种细胞保护剂使用, 防止高剂量异环磷酰胺或环磷酰胺进行肿瘤化疗引起的出血性膀胱炎等泌尿系统上皮毒性^[25]。在动物实验中, 美司钠能减轻肝、肾、小肠的等器官缺血再灌注后的氧化应激损伤^[26]。并因其能破坏粘液多肽链的二硫键, 又以化痰药及粘液溶解药用于治疗慢性支气管炎、支气管扩张、慢性咽喉炎、慢性阻塞性肺炎等疾病^[27]。

外科/内镜手术中, 层次暴露、病变剥离至关重要。分离包括机械钝性分离与高频电刀锐性分离, 操作失误可能导致出血、穿孔等并发症。研究发现病灶粘连/纤维化区域富含二硫键, 如先用药破坏二硫键连接, 即可降低分离难度。基于上述原因, 人们积极寻找化学药物来辅助组织分离。Kalcioğlu和其团队发现美司钠作为一种安全有效的化学辅助组织分离剂, 在外科手术及内镜操作中展现出了优越性^[28]。

2.2 美司钠作为黏液溶解剂在各种外科手术中的应用 在应用于人体前, 大量动物实验证明了化学辅助组织分离剂美司钠的安全性。Vincenti等人^[29]证明美司钠对几内亚猪耳蜗神经无毒性, Denaro等人^[30]证明了在羊跟腱中美司钠具有分离纤维的作用, 无局部和系统毒性, Ajmal等人^[31]在兔的胸部植入物上证明了美司钠化学分

离纤维黏粘的作用, Sumiyama等^[32]在猪的食管ESD手术中证明了黏膜下注射美司钠较羟丙基甲基纤维素显著降低手术难度。现在, 美司钠作为术中化学辅助组织分离剂已经广泛应用于临床, 例如胆脂瘤术、中耳整复术、黏粘性中耳炎、鼻中隔偏曲等耳鼻喉科^[33]相关疾病治疗, 经腹子宫肌瘤切除术、子宫内膜异位囊肿摘除术^[34]等妇产科相关疾病治疗, 腰椎间盘突出核摘除术^[35]、脊柱修复术^[36]、颈椎减压术^[37]、Dupuytren's病^[38]等矫形外科相关疾病治疗。在这些手术中局部应用美司钠都能缩短手术时间、减少术中出血、降低手术难度、减少术后并发症, 并且局部应用美司钠对人体安全无毒。基于以上研究及临床应用, 在用于固有肌层更薄的食管早癌ESD治疗中美司钠^[10]有广阔前景。

2.3 美司钠在ESD、隧道内镜中的应用 2008年Sumiyama等^[32]首次报道美司钠黏膜下注射应用于猪胃ESD手术, 并把这种手术定义为化学辅助内镜下机械性黏膜剥离术(chemically assisted endoscopic mechanical submucosal dissection, CAEMSD)。以HPML黏膜下注射液作为对照, 美司钠在小于2 cm大小病灶的剥离中, 可以缩短手术时间, 并能做到不使用高频电刀。美司钠在后续的黏膜下剥离过程中, 通过降低组织抵抗以利于气囊进入黏膜下层完成剥离。研究者发现病灶完整切除率及病理评估中, 美司钠没有优越性, 但是术者主观评分系统显示美司钠显著降低气囊机械黏膜下剥离过程的手术难度。研究者发现由于当时气囊体积较小, 在大面积病灶的黏膜下剥离中需要反复操作才能达到完全剥离, 因此研究者推测在将来更大气囊的研发或者先进器械的发展, 在大病灶特别是黏膜下浸润黏粘较重的病灶, 手术中适用美司钠可以显著降低了病灶黏膜下剥离的难度、操作时间。2010年该团队首次将美司钠应用于临床, 成功开展20例美司钠辅助早期胃癌及腺瘤ESD手术^[10], 并将该术式定义为化学辅助内镜黏膜下剥离术(chemically assisted endoscopic submucosal dissection, CA-ESD)。具体步骤如下: (1)病灶标记; (2)透明质酸黏膜下注射, IT刀环周切开黏膜; (3)改100 mg/100 mL美司钠黏膜下注射, 即可内镜头端透明帽钻入黏膜下空间进行机械分离。该研究中美司钠用量在4-12 mL, 远低于肿瘤外科手术用量, 术中术后未见不良反应。术后观察创面愈合良好, 术后标本评估未受任何影响。2011年von Renteln等^[39]报告了美司钠在猪胃ESD的研究结果, 他们发现与生理盐水相比, 美司钠可以减少术中出血, 而在其他指标没有优越性。2014年Kazuki等^[10]报告了将美司钠用于人胃早癌ESD治疗, 研究者发现同生理盐水相比, 虽然两组间黏膜下剥离时间没有显著差异, 但是美司钠组黏膜下剥离时间较短(<30 min)的例数明显多于对照组, 并且

通过多因素分析发现美司钠可以通过降低黏膜下剥离操作难度而使得ESD更顺利进行. 2015年Kazuki团队报告了将美司钠用于食管早癌ESD治疗^[23]. 研究者对比普通ESD组与美司钠ESD组的电刀使用时间、整块切除率、完整切除率、穿孔、出血、创面愈合时间、黏膜下分离时间等指标, 发现应用美司钠可以显著减少传统ESD的黏膜下剥离时间、电刀切开的使用时间, 而在其他指标上, 传统ESD比起美司钠ESD无优越性. 研究者发现使用美司钠可以避免ESD过程中最危险的步骤电分离黏膜下层, 电分离是导致固有肌层穿孔的高位操作. 而食管的固有肌层比胃薄的多, 在食管ESD中避免使用电分离操作更具有意义. 研究者总结美司钠可以降低食管ESD难度, 减少并发症, 更利于普通内镜医师操作学习. 2015年Kazuki等^[40]也报告了将美司钠用于贲门失迟缓症经口内镜下肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)治疗的技术可行性. 研究者对猪进行了美司钠辅助POEM术(CA-POEM术), 在常规POEM和CA-POEM两组间对比手术成功率、术后并发症、操作时间等指标, 同时也比较了球囊钝性分离热刀分离两种分离技术的影响, 发现CA-POEM可以显著降低隧道成型时间以及手术难度, 而与普通POEM组相比, 成功率和并发症发生率无明显差异, 提示美司钠在POEM中存在应用前景.

3 问题与展望

食管管腔狭小; 固有肌层薄弱、术中剥离通电过多过久电流灼伤消化道肌层可致迟发性穿孔; 管壁易受心脏搏动、呼吸运动、气管脊柱血管压迫等影响导致走刀困难; 故食管ESD风险高于胃ESD. 同时食管近似直管状, 出刀方向平行于肌层, 尤其适合隧道内镜技术. 美司钠黏膜下注射用于困难食管ESD/隧道内镜手术, 如病变宽广、病变较长、黏膜下血管丰富、粘连严重病例, 可使内镜更易钻入黏膜下层, 从而加快操作进程, 降低出血穿孔风险.

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- 2 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见. *诊断学理论与实践* 2012
- 3 中华医学会消化内镜学分会, 中国医师协会内镜医师分会, 北京医学会消化内镜学分会等. 消化内镜隧道技术专家共识(2017,北京). *中华消化内镜杂志* 2018; 35: 1-14
- 4 Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016; 28: 3-15 [PMID: 26234303 DOI: 10.1111/den.12518]
- 5 周益峰, 顾伟刚, 陆磊, 张堤, 王俊翔, 刘文辉, 袁庆丰, 张筱凤,

许威. 消化道EMR/ESD术黏膜下注射材料的研究及应用进展. *中国处方药* 2017; 15: 16-18

- 6 Casale M, Di Martino A, Salvinelli F, Trombetta M, Denaro V. MESNA for chemically assisted tissue dissection. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 699-707 [PMID: 20433403 DOI: 10.1517/13543784.2010.485192]
- 7 Vincenti V, Magnan J, Saccardi MS, Zini C. Chemically assisted dissection by means of mesna in cholesteatoma surgery. *Otol Neurotol* 2014; 35: 1819-1824 [PMID: 25025536 DOI: 10.1097/MAO.0000000000000514]
- 8 Zhang Y, Ding H, Chen T, Zhang X, Chen WF, Li Q, Yao L, Korrapati P, Jin XJ, Zhang YX, Xu MD, Zhou PH. Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection vs Esophagectomy for T1 Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Real-world Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 [PMID: 29704682 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.038]
- 9 Yuan XL, Liu W, Ye LS, Yan P, Wang Y, Khan N, Hu B. Peroral endoscopic dual myotomy (dual POEM) for achalasia with severe esophageal dilatation. *Endoscopy* 2018; 50: E179-E180 [PMID: 29742777 DOI: 10.1055/a-0603-3099]
- 10 Sumiyama K, Toyozumi H, Ohya TR, Dobashi A, Hino S, Kobayashi M, Goda K, Imazu H, Kawakita Y, Kato T, Tajiri H. A double-blind, block-randomized, placebo-controlled trial to identify the chemical assistance effect of mesna submucosal injection for gastric endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 756-764 [PMID: 24238308 DOI: 10.1016/j.gie.2013.09.027]
- 11 Jarwani BS, Motiani PD, Sachdev S. Study of various clinical and laboratory parameters among 178 patients affected by hooch tragedy in Ahmedabad, Gujarat (India): A single center experience. *J Emerg Trauma Shock* 2013; 6: 73-77 [PMID: 23723613 DOI: 10.4103/0974-2700.110745]
- 12 Yandrapu H, Desai M, Siddique S, Vennalaganti P, Vennalaganti S, Parasa S, Rai T, Kanakadandi V, Bansal A, Titi M, Repici A, Bechtold ML, Sharma P, Choudhary A. Normal saline solution versus other viscous solutions for submucosal injection during endoscopic mucosal resection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 693-699 [PMID: 27940101 DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.003]
- 13 Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Matsuura T, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, Kobayashi K, Hashimoto T, Yamamichi N, Tateishi A, Shimizu Y, Oka M, Ichinose M, Omata M. Tissue damage of different submucosal injection solutions for EMR. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 933-942 [PMID: 16301040]
- 14 Hyun JJ, Chun HR, Chun HJ, Jeon YT, Baek CW, Yu SK, Kim YS, Lee HS, Um SH, Lee SW, Choi JH, Kim CD, Ryu HS, Hyun JH. Comparison of the characteristics of submucosal injection solutions used in endoscopic mucosal resection. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 488-492 [PMID: 16635919]
- 15 Uraoka T, Fujii T, Saito Y, Sumiyoshi T, Emura F, Bhandari P, Matsuda T, Fu KI, Saito D. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 736-740 [PMID: 15855984]
- 16 Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Zavos C, Pilpilidis I, Gelas G, Paikos D, Karakousis K. A comparative study of 50% dextrose and normal saline solution on their ability to create submucosal fluid cushions for endoscopic resection of sessile rectosigmoid polyps. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 692-698 [PMID: 18514651 DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.063]
- 17 Feitoza AB, Gostout CJ, Burgart LJ, Burkert A, Herman LJ, Rajan E. Hydroxypropyl methylcellulose: A better submucosal fluid cushion for endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 41-47 [PMID: 12518129]
- 18 Lee SH, Park JH, Park DH, Chung IK, Kim HS, Park SH,

- Kim SJ, Cho HD. Clinical efficacy of EMR with submucosal injection of a fibrinogen mixture: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 691-696 [PMID: 17055858]
- 19 Shastri YM, Kriener S, Caspary WF, Schneider A. Autologous blood as a submucosal fluid cushion for endoscopic mucosal therapies: results of an ex vivo study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1369-1375 [PMID: 17852858]
 - 20 Ishizuka T, Ishihara M, Aiko S, Nogami Y, Nakamura S, Kanatani Y, Kishimoto S, Hattori H, Horio T, Tanaka Y, Maehara T. Experimental evaluation of photocrosslinkable chitosan hydrogel as injection solution for endoscopic resection. *Endoscopy* 2009; 41: 25-28 [PMID: 19160155 DOI: 10.1055/s-0028-1103483]
 - 21 Kusano T, Etoh T, Akagi T, Ueda Y, Shiroshta H, Yasuda K, Satoh M, Inomata M, Shiraishi N, Kitano S. Evaluation of 0.6% sodium alginate as a submucosal injection material in endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2014; 26: 638-645 [PMID: 24655031 DOI: 10.1111/den.12268]
 - 22 Lenz L, Di Sena V, Nakao FS, Andrade GP, Rohr MR, Ferrari AP Jr. Comparative results of gastric submucosal injection with hydroxypropyl methylcellulose, carboxymethylcellulose and normal saline solution in a porcine model. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 184-187 [PMID: 20721465]
 - 23 Dobashi A, Goda K, Sumiyama K, Kobayashi M, Ohya TR, Kato M, Toyozumi H, Kato T, Matsushima M, Tajiri H. A feasibility study of chemically assisted endoscopic submucosal mechanical dissection using mesna for superficial esophageal squamous cell carcinomas. *Surg Endosc* 2015; 29: 3373-3381 [PMID: 25515984 DOI: 10.1007/s00464-014-4031-7]
 - 24 Sumiyama K, Tajiri H, Gostout CJ, Kawamura M, Imazu H, Ohya TR, Ikeda K, Goda K, Saito S, Kato T. Chemically assisted submucosal injection facilitates endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms. *Endoscopy* 2010; 42: 627-632 [PMID: 20552541 DOI: 10.1055/s-0029-1244223]
 - 25 Tacka KA, Dabrowiak JC, Goodisman J, Souid AK. Kinetic analysis of the reactions of 4-hydroperoxycyclophosphamide and acrolein with glutathione, mesna, and WR-1065. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 875-882 [PMID: 12124304]
 - 26 Ypsilantis P, Lambropoulou M, Tentis I, Kortsaris A, Papadopoulos N, Simopoulos C. Mesna protects intestinal mucosa from ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2006; 134: 278-284 [PMID: 16500680]
 - 27 Rogers DF. Mucoactive drugs for asthma and COPD: any place in therapy? *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 15-35 [PMID: 11772318]
 - 28 Kalcioğlu MT, Cicek MT, Bayindir T, Ozdamar OI. Effectiveness of MESNA on the success of cholesteatoma surgery. *Am J Otolaryngol* 2014; 35: 357-361 [PMID: 24491375 DOI: 10.1016/j.amjoto.2014.01.002]
 - 29 Vincenti V, Mondain M, Pasanisi E, Piazza F, Puel JL, Bacciu S, Quaranta N, Uziel A, Zini C. Cochlear effects of mesna application into the middle ear. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884: 425-432 [PMID: 10842611]
 - 30 Denaro V, Di Martino A, Longo UG, Costa V, Papalia R, Forriol F, Denaro L. Effectiveness of a mucolytic agent as a local adjuvant in revision lumbar spine surgery. *Eur Spine J* 2008; 17: 1752-1756 [PMID: 18839224 DOI: 10.1007/s00586-008-0802-y]
 - 31 Ajmal N, Riordan CL, Cardwell N, Nanney LB, Shack RB. The effectiveness of sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) in reducing capsular formation around implants in a rabbit model. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 1455-1461; discussion 1462-1463 [PMID: 14504532]
 - 32 Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Knipschild MA. Chemically assisted endoscopic mechanical submucosal dissection by using mesna. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 534-538 [PMID: 18294517 DOI: 10.1016/j.gie.2007.10.041]
 - 33 Schmiemann G, Kruschinski C. Complication rate of outpatient removal of ear wax: systematic review of the literature. *HNO* 2009; 57: 713-718 [PMID: 19557323 DOI: 10.1007/s00106-009-1898-z]
 - 34 Yeung PP Jr, Shwayder J, Pasic RP. Laparoscopic management of endometriosis: comprehensive review of best evidence. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 269-281 [PMID: 19423059 DOI: 10.1016/j.jmig.2009.02.007]
 - 35 Ozgen S, Naderi S, Ozek MM, Pamir MN. Findings and outcome of revision lumbar disc surgery. *J Spinal Disord* 1999; 12: 287-292 [PMID: 10451043]
 - 36 Liu S, Boutrand JP, Bittoun J, Tadie M. A collagen-based sealant to prevent in vivo reformation of epidural scar adhesions in an adult rat laminectomy model. *J Neurosurg* 2002; 97: 69-74 [PMID: 12120654]
 - 37 Botwin KP, Sharma K, Saliba R, Patel BC. Ultrasound-guided trigger point injections in the cervicthoracic musculature: a new and unreported technique. *Pain Physician* 2008; 11: 885-889 [PMID: 19057634]
 - 38 Cordova A, Tripoli M, Corradino B, Napoli P, Moschella F. Dupuytren's contracture: an update of biomolecular aspects and therapeutic perspectives. *J Hand Surg Br* 2005; 30: 557-562 [PMID: 16168532]
 - 39 von Renteln D, Dulai PS, Pohl H, Vassiliou MC, Rösch T, Rothstein RI. Endoscopic submucosal dissection with a flexible Maryland dissector: randomized comparison of mesna and saline solution for submucosal injection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 906-911 [PMID: 21802674 DOI: 10.1016/j.gie.2011.05.030]
 - 40 Kawahara Y, Sumiyama K, Tajiri H. Chemically assisted peroral endoscopic myotomy with submucosal mesna injection in a porcine model. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2015; 24: 334-339 [PMID: 25921483 DOI: 10.3109/13645706.2015.1040419]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



胰腺术后出血的临床预防及处理策略

王刚, 李宗倍

王刚, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150001

李宗倍, 北京市垂杨柳医院普外科 北京市 100022

王刚, 教授, 主要从事急性胰腺炎、慢性胰腺炎、胰腺肿瘤的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81770639; 哈尔滨医科大学于维汉院士杰出青年基金。

作者贡献分布: 李宗倍负责撰写文章初稿; 王刚负责文章校正修改。

通讯作者: 李宗倍, 主治医师, 100022, 北京市朝阳区垂杨柳南街2号, 北京市垂杨柳医院普外科. 413243881@qq.com

收稿日期: 2018-05-09

修回日期: 2018-07-05

接受日期: 2018-07-15

在线出版日期: 2018-10-08

Clinical treatment strategy for post pancreatectomy hemorrhage

Gang Wang, Zong-Bei Li

Gang Wang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zong-Bei Li, Department of General Surgery, Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81770639; Wei-Han Yu Scientific Foundation of Harbin Medical University.

Correspondence to: Zong-Bei Li, Attending Physician, Department of General Surgery, Beijing Chuiyangliu Hospital, 2 Chuanyangliu South Street, Chaoyang District, Beijing 100022, China. 413243881@qq.com

Received: 2018-05-09

Revised: 2018-07-05

Accepted: 2018-07-15

Published online: 2018-10-08

Abstract

Hemorrhage is the most serious complication after pancreatic surgery and is also the main cause of clinical death. With the progress of surgical methods and the rapid development of minimally invasive techniques, surgeons have more technical means to deal with postoperative hemorrhage. It is still inconsistent in terms of taking effective therapeutic measures according to different causes of bleeding. And this has long plagued every pancreatic surgeon. This article reviews the location, causes, preventive measures, and treatment of hemorrhage after pancreatectomy, in order to provide some guidance to clinicians.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Post pancreatectomy hemorrhage; Sentinel bleed; Surgical operation; Interventional operation

Wang G, Li ZB. Clinical treatment strategy for post pancreatectomy hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1628-1634
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1628.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1628>

摘要

出血是胰腺外科术后最严重的并发症,也是导致患者临床死亡的主要原因。随着手术方式的进步及微创技术的快速发展,外科医师有了更多的应对术后出血的处理手段,但如何针对不同出血原因、部位采取合理有效的治疗措施,长期以来困扰着每位胰腺外科医生。本文就胰腺切除术后出血部位、原因、预防措施及治疗方案做一综述,以期对临床具有一定指导意义。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺切除术后出血; 前哨出血; 外科手术; 介入手术

核心提要: 胰腺外科手术式复杂多样, 术后并发症较多, 胰腺术后出血作为最凶险的并发症之一, 一直以来为外科医生所关注的重点和热点, 随着外科技术的改进和器械设备的不断发展, 如何采取合理有效的处理措施直接影响患者的预后, 本文就不同术式术后出血的处理措施做一综述, 以期对临床有一定指导意义。

王刚, 李宗倍. 胰腺术后出血的临床预防及处理策略. 世界华人消化杂志 2018; 26(28): 1628–1634 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1628.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1628>

0 引言

随着外科技术的改进和器械设备的不断发展, 胰腺切除术后并发症的总体发生率明显下降, 然而术后出血依然是胰腺切除术后最严重的并发症之一. 胰腺切除术后出血原因多样, 出血患者的临床表现变化迅速, 若合并胰漏和(或)腹腔感染则使病情更为复杂, 病死率也大大提高, 如何根据不同出血原因采取合理有效的处理措施, 是每位胰腺外科医生所面临的巨大难题。

1 不同胰腺术式出血原因分析及预防措施

胰腺切除术后出血包括消化管内出血(腔内)和腹腔内出血(腔外), 临床表现为(1)术后腹腔引流管或胃管引流出血性液体; (2)呕血或黑便; (3)无明显原因的休克表现; (4)实验室检查血红蛋白水平进行性下降. 根据出血的严重程度分为轻度和重度出血. 同时, 将术后24 h作为早期和晚期出血的时间分界. 根据胰腺术后出血的时间及严重程度, 将其划分为A、B、C3级^[1].

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)是治疗慢性胰腺炎以及胰头及壶腹部肿瘤的标准术式, 随着医疗技术的不断进步, PD手术死亡率已经低于5%, 但因其术式的复杂性, 术后并发症的发生率仍高达30%以上, 尤其是术后出血, 处理棘手, 一旦处理不当, 死亡率较高^[2]. PD术后早期出血多与术中不确切的操作有关, 包括术区血管结扎不彻底导致的腔外出血, 胃肠、胰肠、胆肠等吻合口缝扎不彻底或闭合器闭合不良所致的腔内出血等. 常见出血部位主要为: 胃十二指肠动脉、肠系膜上动脉分支、肠系膜上静脉属支、肝总动脉分支、胰腺断端、胰肠吻合口、胆囊床, 及裸露的腹膜后区域等. 术中严密熟练的操作、精细的吻合、彻底有效的止血可有效预防术后早期出血的发生. 近年来随着外科手术器械的不断发展, 大大缩短了PD手术时间

和术后并发症的发生, Povoski^[3]在PD术中游离血管及胰腺钩突时应用一次性切割闭合器(Endo-GIA)减少了术中出血量、缩短了手术时间, 进而降低了术后出血的发生率及病死率. 刘兴贵等^[4]在PD术中横断胃及行胃空肠吻合时运用一次性直线型切割吻合器(PROXIMATE), 术后无吻合口出血、狭窄或吻合口漏等并发症的发生, 亦无围手术期死亡者. 此外, 彭淑牖发明的“彭氏刀”一多功能外科解剖器不仅操作便捷, 而且功能众多可同时进行钝切、吸引、电切、电凝及剥离等, 利于术中的精细解剖及对胰腺断面进行确切电凝止血, 可有效地减少胰腺断面后再出血的发生, 进而大大降低术后出血的发生率^[5,6], 目前已广泛应用于临床. 晚期出血多伴有胰漏, 且胰漏是PD术后最常见的并发症, 其所致的血管侵蚀性破裂是PD术后晚期出血的主要原因. 胰漏发生后一定要重视通畅引流的重要性, 及时调整引流管位置, 必要时可经超声或内镜引导下重新置管引流.

此外, 患者全身状态及原发疾病的特点也和PD术后出血的发生密切相关. Balachandran等^[7]通过对行PD术患者的临床资料进行对比分析得出结论, 术前高胆红素血症是PD术后出血的独立危险因素. Srivastava等^[8]的一项关于PD术前经胆道引流减黄患者的前瞻性研究亦表明术前高胆红素血症是发生术后出血的独立危险因素, 术前行减黄可有效降低术后出血的发生. 近些年还发现腹腔脏器动脉假性动脉瘤形成伴破裂是PD术后晚期出血的重要原因之一. 因术中行淋巴结清扫时会对动脉管壁造成不同程度的损伤, 使这些动脉管壁变得脆弱, 在胰漏、胆漏等的腐蚀下, 即形成假性动脉瘤, 此时若在外力作用下易使薄弱的管壁发生破裂而导致腹腔内大出血^[9], 往往来势汹涌, 一旦处理不当, 死亡率较高. Choi等^[10]报道了22例PD术后晚期出血患者, 其中9例因内脏动脉假性动脉瘤形成并破裂出血所致. Yoon等^[11]也报道了类似研究结论, 16例PD术后晚期出血患者中8例为主要动脉假性动脉瘤形成并破裂所致. 故术中行淋巴结清扫也是PD术后晚期出血的主要原因. 关于PD术前减黄与否的争论由来已久, 目前仍未达到共识. Sewnath等^[12]研究表明PD术前减黄并未减少术后出血的发生. 相反, 因术前减黄本身即是把双刃剑, 在减黄的同时也给患者带来一些严重影响预后的并发症如胆道损伤、胆漏、支架滑脱等. Hodul等^[13]研究亦表明PD术前减黄治疗与术后出血的发生率和死亡率无明显相关性.

胰腺颈部肿瘤手术方式多样, 主要包括肿瘤局部剝除术、胰腺中段切除术、保留十二指肠的胰头颈部切除术等, 应在保证手术彻底性及安全性的前提下, 尽可能选择保留胰腺功能的术式. 术后早期出血多与手术操作相关, 术野不确切的止血、缝扎不牢固, 胰腺断面

渗血等. 晚期出血亦与胰漏、腹腔感染等手术并发症有关. 胰腺中段切除术, 因存在两个胰腺断面, 胰漏的发生率高于PD, 研究表明, 术中对近端胰腺断面主胰管确切结扎后再以4-0 or 5-0 poly线行双重交锁缝扎, 远端胰腺断面则行胰肠Roux-en-Y吻合, 并常规留置胰管内支架管外引流, 可减少术后胰漏的发生^[14]. 另有文献^[15]报道于胰头残端留置经十二指肠入路的引流管也可降低术后胰漏的发生率.

胰体尾切除术(distal pancreatectomy, DP)是治疗胰腺体尾部肿瘤、囊肿及创伤的常规术式. DP术后早期出血原因常与手术操作有关. 术中不确切的血管结扎、不恰当的电凝或超声刀止血、痉挛血管术后再开放, 吻合器使用不当等是术后早期出血的主要原因. 术中对胃短血管的结扎要确切, 因其靠近脾门, 且深在、短而脆, 若结扎不彻底, 易造成术后早期出血.

晚期出血原因多与胰漏、腹腔感染等手术并发症相关. 因胰体尾特殊的解剖学位置, 其深面为脾动、静脉, 远端与脾门紧密相连, 胰腺与脾动、静脉之间存在较多交通血管, 故长期以来切除胰体尾病变时常同时切除脾脏以求稳妥. 然而, 自从脾切除术后凶险感染(overwhelming post splenectomy infection, OPSI)发现以来, 随着脾脏的外科基础与临床研究的不断深入, 脾脏的功能尤其是其抗感染与抗肿瘤功能已被证实. 目前, 保留脾脏的胰体尾切除术(spleen-preserving distal pancreatectomy, SPDP), 尤其是Kimura法即保留脾脏和脾脏血管的胰体尾切除术, 作为SPDP的首选方法越来越多的被外科医生所接受^[16-18]. 若胰腺残端处理不当, 一旦发生胰漏, 溢出的胰液会腐蚀裸露的重要血管如脾静脉、肠系膜上静脉等, 引发致命性腹腔大出血. 术中对于胰腺残端应确切止血, 务必明确主胰管位置并予以缝扎, 再将残留胰腺断面U字交锁缝合, 以减少胰漏的发生, 进而降低术后出血的风险. 术中应以网膜组织覆盖于术野骨骼化的脾静脉、肠系膜上静脉等重要血管表面, 于胰腺残端处常规留置腹腔引流管, 以便术后及时观察腹腔引流液颜色性状等及测定引流液淀粉酶含量, 一旦诊断胰漏立即给予持续负压冲洗. 此外, DP术前行十二指肠乳头肌切开并放置胰管支架可预防术后胰漏发生. Rieder等^[19]回顾性分析发现, 术前行乳头肌切开及胰管支架植入的患者术后均未发生胰漏, 而术前未行相应处理的胰漏发生率显著增高.

胰腺外伤在腹部外伤中发生率相对较低(1%-2%)^[20], 常伴多发伤和腹部多脏器损伤, 致使病情复杂, 诊断困难, 多经开腹术中探查证实; 同时因胰腺解剖位置深在, 周围毗邻较多重要脏器及血管, 处理困难, 术后并发症发生率高.

根据1990年美国创伤外科协会(American Associ-

ation for the Surgery of Trauma, AAST)的分级标准^[21,22], 共分为五级损伤即I级损伤为胰腺较小挫伤或浅表裂伤, II级为较大的损伤或较深的裂伤, I、II级均无主胰管损伤, III级为胰体尾部横断伤或裂伤伴主胰管损伤, IV级为胰头颈、钩突部横断伤或累及壶腹部的裂伤, V级为胰头毁损伤. 若胰腺为多发性损伤, 则应提高1个损伤级别. 手术方式主要取决于胰腺损伤的部位及程度, 其中主胰管损伤是胰腺外伤后出现并发症的主要原因, 亦是诊断和治疗的关键所在. 多数学者认为, 除了贯通伤或主胰管损伤、胰腺假性囊肿继发感染等需手术或引流外, 其他大多数情况可行保守对症治疗. 因胰腺损伤术前易漏诊、误诊, 多数未能早期发现而在胰腺损伤数天后出现并发症再次手术时发现, 此时, 因胰液漏出、胰酶激活致使周围脏器组织产生严重炎症反应, 此时腹腔粘连明显, 已无法准确辨认出血部位并采取有效处理措施, 只能于炎症明显处暂行引流治疗, 大大增加了术后出血的风险.

胰腺损伤术后早期应用生长抑素可减少胰液的分泌, 进而降低术后胰漏、出血等的发生. 此外, 充分引流至关重要, 是防治胰腺损伤术后并发症的关键措施之一. 有学者建议胰周的引流管虽无液体引出也至少应保留10 d以上, 若其内淀粉酶含量较高, 则拔管时间应更长.

早期准确诊断、合理选择手术方式, 防治胰漏等并发症的发生可降低胰腺损伤后出血等并发症的发生, 进而提高治愈率.

虽然大多数急性胰腺炎是自限性疾病, 但是, 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)因其起病急、进展快、并发症多, 病死率高等特点, 一直是危及患者生命的危重病症之一. 关于SAP的外科干预时机主要为出现以胰腺及胰周脂肪坏死、继发感染为主要临床表现时, 外科干预方式即引流和清创. SAP术后腔外出血主要为胰酶消化所致组织坏死及继发的腹腔感染侵蚀血管, 此时患者往往病情危重, 病死率较高, 且一旦有出血情况发生又易多次反复出血. 治疗原则应及时明确出血原因, 对于可疑的血管破裂出血时, 应在直视下寻找出血点并缝扎, 但SAP时局部炎性渗出及粘连较重、胰周血管丰富而解剖复杂, 尤其出血迅速、出血量大时不易找到明确的出血部位, 此时, 应果断行介入治疗. 对于胰床、腹膜后广泛的渗血, 如腹部切口敞开的, 可于直视下局部应用凝血酶等止血药及纱条填塞压迫, 效果确切; 若切口已愈合可经引流口填塞压迫止血, 往往效果确切^[23].

2 胰腺切除术后出血的治疗方案

胰腺切除术后出血治疗需积极补充血容量抗休克和处

理原发病, 两者需同时进行. 轻度早期出血可考虑保守治疗, 同时密切观察患者临床症状及生命体征变化, 血流动力学不稳定时应果断采取手术探查止血. 对于重度早期腔外出血, 建议采取手术等侵入性治疗. 腔内出血, 可根据技术条件选择行血管介入或内镜治疗, 必要时也应果断行手术探查. 晚期出血多表现为中重度出血, 首选血管介入检查治疗, 若有假性动脉瘤破裂, 活动性动脉出血等可立即栓塞治疗. 除外上述情况后可选择内镜检查等方法进一步明确出血部位和原因. 由腹腔内感染、吻合口漏腐蚀血管等造成的出血, 除要采取血管介入等手段, 还应积极处理胰漏或腹腔感染, 常需穿刺引流或手术探查.

2.1 一般治疗措施 对于术后出血患者应保持呼吸道通畅, 尽早建立并保证静脉输液通道通畅, 同时严密监测生命体征变化, 监测腹腔引流管、胃肠引流管引流液的量和性状, 动态监测血常规、血气结果, 当血流动力学不稳定时, 应转入重症监护病房(intensive care unit, ICU)进一步治疗, 每隔半到一小时复查血常规, 评估出血速度、出血量, 并根据上述观察指标指导补液、输血治疗. 特别强调的是应重视前哨出血, 即发生在晚期大出血前的仅有间断腹腔引流管或胃管的出血、黑粪或少量呕血、再次出血时间超过12 h及血红蛋白下降 $<15\text{ g/L}$. 尤其对于合并严重胰漏或腹腔感染的患者, 更要重视前哨出血的出现, 应积极采取针对性治疗, 保持通畅引流, 甚至行内镜或数字减影血管造影检查, 以排除内脏动脉假性动脉瘤可能^[24].

2.2 输血 输血为对症治疗, 其目的在于补充血容量, 维持血流动力学稳定, 改善组织及器官灌注. 一般抗休克治疗时可先予平衡盐溶液、葡萄糖盐水、胶体扩容治疗, 当急性大量出血致低血容量休克、或存在持续活动性出血, 估计失血量超过自身血容量的30%时, 可选择输注全血, 也可根据临床情况选择成分输血.

3 药物治疗

3.1 质子泵抑制剂 胰腺切除术创伤大, 术后可并发腹腔感染、胰漏等, 加之消化道重建术后胆汁、胰液反流, 致胃黏膜屏障损害, 特别是Child式重建消化道方式往往抗酸力较差的中段空肠与胃进行吻合, 易致空肠黏膜发生糜烂、溃疡而诱发出血, 此外, 晚期腔内出血也与应激性溃疡相关. 随着抑酸类药物尤其是质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPIs)在临床中的应用, 危重患者应激性溃疡出血发生率显著降低^[25]. PPIs作用于胃壁细胞分泌胃酸的关键酶 $\text{H}^{+}\text{-K}^{+}\text{-ATP}$ 酶从而抑制胃酸的分泌, 其抑酸效果显著且作用持久, 明显优于 H_2 受体拮抗剂类药物. 1997年, Khuroo等^[26]首次报道了PPIs在急

性消化道糜烂溃疡出血患者中的应用, 结果显示PPIs可明显改善再出血及二次手术的发生. Yung等^[27]通过随机对照双盲研究, 也得出相似结论PPIs可明显减少输血量及缩短住院时间.

3.2 止血药物 壶腹周围肿瘤因致胆总管不可逆梗阻、胆汁排出不畅, 可致患者长期处于高胆红素血症状态, 严重影响其凝血功能; 胰体尾部肿瘤一般很少出现梗阻性黄疸, 除外癌细胞转移至肝门部淋巴结压迫胆道. 对于术前存在凝血功能障碍或黄疸时间较长者, 可于术前静脉使用维生素K1、纤维蛋白原及其他止血药物等, 以期改善凝血状态, 减少术后早期断面渗血的发生. 值得强调的是再好的止血药物, 也离不开外科医生术中精细的操作, 术中应尽量减少对动脉管壁的损伤, 提高缝合技术, 才能最大程度地减少术后早期出血的发生.

4 胰漏的处理

“胰漏-感染-出血”为胰腺术后致死性三联征, 其中胰漏是导火线, 出血为结果, 胰漏与晚期出血密切相关^[28]. 早期发现胰漏及腹腔感染可显著降低术后晚期出血风险. 术中常规于胰腺断面留置腹腔引流管, 术后及时观察腹腔引流液颜色及性状, 同时抽检测定淀粉酶水平, 对术后胰漏准确地进行诊断及分级. 一旦确诊胰漏, 即予持续负压冲洗引流, 避免漏出胰液集聚于局部, 减少局部感染、腹腔脓肿和假性囊肿的发生. 此外, 需密切关注腹部体征变化, 对于引流液量少而腹部体征加重者, 应及时旋转引流管、调整引流管位置.

有研究表明, 在单纯结扎主胰管及单纯胰腺断端结扎术基础上加用纤维蛋白胶(生物胶)、网膜修补覆盖等方法对降低术后胰漏发生率起到一定作用, 其原因是同时封闭了胰腺二、三级分支胰管^[29,30].

晚期腔外出血多由于血管腐蚀, 主要与胰漏和胰空肠吻合口漏等并发症相关^[31-34]. 生长抑素是一种肽类激素, 可抑制胰腺的内外分泌功能、减少术后胰漏的发生, 也有抑制胃酸、胃蛋白酶分泌的作用, 从而间接减少术后出血的机率^[35]. Shan等^[36]通过随机对照实验表明生长抑素对术后出血的预防有一定的作用.

5 介入手术及内镜的应用

介入手术一般经股动脉穿刺置入鞘管, 插管至腹主动脉后依次超选进入腹腔干、肝动脉、脾动脉、肠系膜上动脉及各分支进行造影, 可观察有无造影剂外溢表现及假性动脉瘤形成. 因其具有高效、微创、可准确发现出血位置同时进行有效止血等优点, 已逐渐成为胰腺术后大出血的重要止血方法, 尤其对于不能耐受再次手术治疗的急性大出血患者. 介入止血方法主要包括栓塞及覆

膜支架置入。急诊应用内镜亦有助于早期查明出血原因, 估计再出血的发生, 并可以早期治疗。

5.1 血管内栓塞术 Mchida^[37]于1990年首次报道了对PD术后出血患者行血管栓塞(transcatheter arterial embolization, TAE)成功止血以来, 近年来TAE的止血效果逐渐被临床医生所肯定并越来越多的应用于PD术后止血的治疗中。具体操作为经血管造影确定出血动脉后, 应用导管介入技术将微型导管高选择性栓塞于出血血管的近段, 为防止血管侧枝及血液反流发生, 还需栓塞出血血管远段以达到止血目的, 栓塞后再行血管造影检查以确认是否充分闭塞。栓塞材料主要包括弹簧圈、小颗粒栓塞剂以及医用胶类等。Choi等^[10]和Yoon等^[11]均报道了对PD术后晚期出血患者应用TAE达到满意的止血效果。Ota等^[38]也报道了因假性动脉瘤破裂引起的PD术后出血患者经TAE成功止血, 从而避免了再次手术创伤。介入栓塞止血便于操作、对患者创伤应激小、利于术后恢复、住院时间短, 术后并发症发生率也较低, 目前已逐渐成为应对胰腺术后出血的重要手段之一^[39]。

5.2 覆膜支架置入术 胰腺术后腔内出血的原因之一为手术致门静脉狭窄, 继发门静脉高压, 为确保肝功能及预防静脉曲张破裂出血常行覆膜支架置入术。Sakai等^[1]报道了1例PD术后空肠静脉因门静脉高压所致曲张破裂出血的患者, 在原门静脉吻合口狭窄处行覆膜支架植入术, 术后患者恢复良好, 无再出血。Ota等^[40]也报道了类似病例, 同样经血管造影后提示为门静脉严重狭窄, 经覆膜支架植入术后恢复良好, 亦无再次便血发作。覆膜支架置入术, 适用于直径>6 mm的血管。其优点在于能够保留相应组织器官的正常血供, 缺点是不适用于迂曲走行的血管。对于PD术后肝外门脉高压引起的消化道出血患者, 与再次手术相比, 覆膜支架置入术有着便利和微创的优点^[41], 已逐渐被外科医生广泛接受。

5.3 内镜应用 胰腺术后晚期腔内出血与消化道重建术后消化液反流, 致胃黏膜屏障损害, 也和应激性溃疡密切相关。对于喷射状出血最为有效的止血方法为内镜下钛夹止血, 其次是氩等离子凝固术, 将探头对准出血灶或于其周边进行电凝止血; 亦可经内镜局部注射1:10000肾上腺素液或ZT胶进行止血。刘金钢等^[42]应用胆道镜、胃镜等内镜对PD术后吻合口出血患者进行止血治疗, 疗效满意, 均无并发症发生, 表明内镜是治疗胰腺术后腔内出血的有效、微创的方式。

6 外科手术

外科手术治疗适用于胰腺术后晚期出血, 血流动力学不稳定或经其他治疗失败的患者。手术的目的在于迅速确切止血, 并同时处理引起出血的腹腔其他并发症^[43-45]。

术中探查的关键在于快速找到出血点。腹腔出血点往往是大量凝血块聚集处或出血最多处, 充分清理后一般不难找到。有时患者血压很低, 进腹后出血已经停止, 需要充分输血输液, 提升血压后再观察创面或可疑出血点, 否则易于遗漏。单纯的出血点仅需缝扎即可, 若血管被腐蚀而高度水肿糜烂无法进行缝扎时, 可直接缝扎血管破口的远端和近端正常血管。

消化道出血部位多在肠道积血处上方, 如果输出襻积血明显应在输入襻、胃肠吻合口或胃腔寻找。输入襻或胃腔积血则在输入襻和胃腔附近寻找出血部位。可将胃腔打开, 清除血块清水冲洗干净后再观察出血是否来自输入襻或胃腔或胃肠吻合口。如果来自输入襻则重点检查胰肠吻合口, 打开胰肠吻合口前壁找到出血点, 予血管缝线缝扎止血, 再缝合吻合口。若术中难以找到出血部位, 可行术中胃镜检查, 逐一观察食道、胃腔、胰肠、胆肠以及输出襻肠管有无出血^[32,46,47]。

伴发胰漏、腹腔感染等并发症导致的术后出血患者再次手术时止血困难, 尤其对于较深部位的动脉出血、吻合口侧壁动脉出血及在腹腔炎症反应重时, 则更难以对出血部位进行确切止血。术式的选择应依据术中情况和患者全身状态综合评估, 常用的方法有胰管外引流, 桥接胰管内、外引流, 胰胃吻合, Roux-en-Y胰肠吻合(胆胰分流术)重建消化道及残胰切除。

7 多学科诊疗模式及转疗模式的建立

胰腺手术切除范围广、操作复杂, 术后出血常发病突然、病因复杂多样, 治疗措施亦涉及较多学科如消化内科、介入放射科, 重症医学科等, 若治疗不当严重威胁患者生命。专业的胰腺外科医生在查找病因、判断出血部位上经验更丰富, 应建立以专业的胰腺外科医生为主导的多学科诊疗模式, 发挥相关学科主观能动性, 制定最佳治疗方案, 为患者赢得宝贵的抢救时间。

胰腺术后出血无规律可循, 过早出院会增加出血患者的死亡风险, 但若强调安全性则必将延长此类患者的平均住院日, 不仅给患者及家属带来巨大的心理及经济负担, 同时也占用了大量医疗资源^[48,49]。建立胰腺术后患者恢复期的转疗模式即“专业胰腺中心→基层或社区医院→家庭治疗”迫在眉睫。随着物联网时代的快速发展, 通过微信等电子媒介设备, 绑定患者住院治疗信息, 可实时了解患者病情变化, 并可加强对出院患者的远程诊疗。

8 结论

胰腺术后出血病情凶险, 病死率高。治疗需要根据不同出血原因、部位, 结合术者自身经验及患者全身情况综

合评估, 选择恰当有效的治疗策略. 术前纠正、改善凝血功能, 术中确切的血管结扎、严密的止血、通畅有效的腹腔引流, 术后早期发现胰漏及腹腔感染等并发症并及时采取治疗措施, 可显著降低胰腺术后出血的风险.

9 参考文献

- Sakai M, Nakao A, Kaneko T, Takeda S, Inoue S, Yagi Y, Okochi O, Ota T, Ito S. Transhepatic portal venous angioplasty with stenting for bleeding jejunal varices. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 749-752 [PMID: 15966197]
- Tien YW, Lee PH, Yang CY, Ho MC, Chiu YF. Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 554-559 [PMID: 16183493 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.05.007]
- Povoski SP. Novel applications of Endo GIA linear staplers during pancreaticoduodenectomy and total pancreatectomy. *Am J Surg* 2001; 182: 77-80 [PMID: 11532422 DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00650-X]
- 刘兴贵, 孙诚谊, 胡韵. 一次性直线型切割吻合器在胰十二指肠切除术中的应用. 贵阳医学院学报 2004; 29: 461-462 [DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2004.05.035]
- 彭淑牖, 刘颖斌, 李海军. 外科器械应用新进展——胰十二指肠切除术后出血的防治及PMOD的应用. 中国现代手术学杂志 2004; 8: 262-264 [DOI: 10.16260/j.cnki.1009-2188.2004.05.002]
- 倪克梁, 彭淑牖, 崔健. 胰十二指肠切除术并发症的预防. 肝胆胰外科杂志 2002; 14: 239-240
- Balachandran P, Sikora SS, Raghavendra Rao RV, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Haemorrhagic complications of pancreaticoduodenectomy. *ANZ J Surg* 2004; 74: 945-950 [PMID: 15550080 DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.03212.x]
- Srivastava S, Sikora SS, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Outcome following pancreaticoduodenectomy in patients undergoing preoperative biliary drainage. *Dig Surg* 2001; 18: 381-387 [PMID: 11721113 DOI: 10.1159/000050178]
- Yoshida T, Ninomiya S, Matsumata T. Management of bleeding pseudoaneurysms after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 2003; 138: 458 [PMID: 12686535 DOI: 10.1001/archsurg.138.4.458-a]
- Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 186-191 [PMID: 15275871 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.005]
- Yoon YS, Kim SW, Her KH, Park YC, Ahn YJ, Jang JY, Park SJ, Suh KS, Han JK, Lee KU, Park YH. Management of postoperative hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2208-2212 [PMID: 14696500]
- Sewnath ME, Birjmohun RS, Rauws EA, Huibregtse K, Obertop H, Gouma DJ. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 726-734 [PMID: 11400966]
- Hodul P, Creech S, Pickleman J, Aranha GV. The effect of preoperative biliary stenting on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2003; 186: 420-425 [PMID: 14599600 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.07.005]
- 张和, 孙备, 白雪巍, 陈华, 李军, 谭宏涛, 姜洪池. 胰腺中段切除术29例临床分析. 中国普外基础与临床杂志 2013; 20: 1045-1048
- Oida T, Mimatsu K, Kawasaki A, Kanou H, Kuboi Y, Kida K, Amano S. Transduodenal pancreatic juice drainage for preventing pancreatic fistula formation after distal pancreatectomy. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 177-182 [PMID: 21510310]
- 李乐, 孙备, 姜洪池. 保留脾脏胰胰远端切除术专家共识. 中国实用外科杂志 2014; 34: 6-9
- Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. Spleen-preserving distal pancreatectomy with excision of splenic artery and vein: a cautionary note. *World J Surg* 2007; 31: 1530; author reply 1531 [PMID: 17487525 DOI: 10.1007/s00268-007-9055-x]
- Jain G, Chakravartty S, Patel AG. Spleen-preserving distal pancreatectomy with and without splenic vessel ligation: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 403-410 [PMID: 23458666 DOI: 10.1111/hpb.12003]
- Rieder B, Krampulz D, Adolf J, Pfeiffer A. Endoscopic pancreatic sphincterotomy and stenting for preoperative prophylaxis of pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 536-542 [PMID: 20598301 DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.011]
- 申宏, 王功锦, 亢朝胜, 王振波, 栗劲松, 蔡吉亮, 邓祖龙. 胰腺损伤的外科治疗体会. 肝胆胰外科杂志 2009; 17: 295-296
- Debi U, Kaur R, Prasad KK, Sinha SK, Sinha A, Singh K. Pancreatic trauma: a concise review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9003-9011 [PMID: 24379625 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.9003]
- Antonacci N, Di Saverio S, Ciaroni V, Biscardi A, Giugni A, Cancelleri F, Coniglio C, Cavallo P, Giorgini E, Baldoni F, Gordini G, Tugnoli G. Prognosis and treatment of pancreaticoduodenal traumatic injuries: which factors are predictors of outcome? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 195-201 [PMID: 20936305 DOI: 10.1007/s00534-010-0329-6]
- 冀亮, 孙备, 程春东, 白雪巍, 王刚, 孔瑞, 陈华, 姜洪池. 创伤递升式阶段治疗重症急性胰腺炎局部并发症的临床经验总结. 中华外科杂志 2016; 54: 839-843
- 姜脉涛, 宋增福, 姜洪池, 孙备, 白雪巍. 胰腺术后出血预防及诊治研究(附518例胰腺手术分析). 中国实用外科杂志 2015; 35: 316-321
- 董齐, 董明. 预防和治疗手术后应激性溃疡的现代策略. 中国实用外科杂志 2006; 26: 65-67
- Felder LR, Barkin JS. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 428-429 [PMID: 9609447 DOI: 10.1016/S0016-5107(98)90003-1]
- Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, Chan FK, Ng EK, You JH, Lee CW, Chan AC, Chung SC. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343: 310-316 [PMID: 10922420 DOI: 10.1056/NEJM200008033430501]
- Tsirlis T, Vasiliades G, Koliopanos A, Kopanakis N, Katseli A, Tsipras H, Margaris H. Pancreatic leak related hemorrhage following pancreaticoduodenectomy. A case series. *JOP* 2009; 10: 492-495
- Zografos GN, Kopanakis N, Vasiliades G, Perysinakis H, Vaidakis D, Avlonitis S, Margaris I, Tsipras I. Pancreatic fistula following distal pancreatectomy: How to prevent. *Hell J Surg* 2012; 84: 335-339 [DOI: 10.1007/s13126-012-0055-4]
- Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T. Surgical management for the prevention of pancreatic fistula following distal pancreatectomy. *J Hepato-Biliary-Pan* 2005; 12: 283-285 [DOI: 10.1007/s00534-005-0990-3]
- Wellner UF, Kulemann B, Lapshyn H, Hoepfner J, Sick O, Makowiec F, Bausch D, Hopt UT, Keck T. Postpancreatectomy hemorrhage--incidence, treatment, and risk factors in over 1,000 pancreatic resections. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 464-475 [PMID: 24448997 DOI: 10.1007/s11605-013-2437-5]
- Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, Kaifi J, Schurr PG, Bubenheim M, Nolte-Ernsting C, Adam G, Izbicki JR. Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg* 2007; 246: 269-280 [PMID: 17667506 DOI: 10.1097/01.sla.0000262953.77735.db]
- Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide

- compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1062-1071 [PMID: 9412308 DOI: 10.7326/0003-4819-127-12-199712150-00002]
- 34 Clarke DL, McKune A, Thomson SR. Octreotide lowers gastric mucosal blood flow in normal and portal hypertensive stomachs. *Surg Endosc* 2003; 17: 1570-1572 [PMID: 12874677 DOI: 10.1007/s00464-002-9274-z]
- 35 Poon RT, Lo SH, Fong D, Fan ST, Wong J. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2002; 183: 42-52 [PMID: 11869701 DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00829-7]
- 36 Shan YS, Sy ED, Lin PW. Role of somatostatin in the prevention of pancreatic stump-related morbidity following elective pancreaticoduodenectomy in high-risk patients and elimination of surgeon-related factors: prospective, randomized, controlled trial. *World J Surg* 2003; 27: 709-714 [PMID: 12732998 DOI: 10.1007/s00268-003-6693-5]
- 37 史佩东, 薛利军, 尹浩然. 胰腺损伤的诊断与手术治疗探讨(附34例报告). *肝胆胰外科杂志* 2008; 20: 397-399
- 38 Otah E, Cushin BJ, Rozenblit GN, Neff R, Otah KE, Cooperman AM. Visceral artery pseudoaneurysms following pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 2002; 137: 55-59 [PMID: 11772216 DOI: 10.1001/archsurg.137.1.55]
- 39 Khalsa BS, Imagawa DK, Chen JI, Dermirjian AN, Yim DB, Findeiss LK. Evolution in the Treatment of Delayed Postpancreatectomy Hemorrhage: Surgery to Interventional Radiology. *Pancreas* 2015; 44: 953-958 [PMID: 25906453 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000347]
- 40 Ota S, Suzuki S, Mitsuoka H, Unno N, Inagawa S, Takehara Y, Sakaguchi T, Konno H, Nakamura S. Effect of a portal venous stent for gastrointestinal hemorrhage from jejunal varices caused by portal hypertension after pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 88-92 [PMID: 15754107 DOI: 10.1007/s00534-004-0941-4]
- 41 Noshier JL, Chung J, Brevetti LS, Graham AM, Siegel RL. Visceral and renal artery aneurysms: a pictorial essay on endovascular therapy. *Radiographics* 2006; 26: 1687-1704; quiz 1687 [PMID: 17102044 DOI: 10.1148/rg.266055732]
- 42 刘金钢, 刘东峰, 余云. 胰十二指肠切除术后吻合口出血的内镜治疗. *中华消化内镜杂志* 2002; 19: 242-243
- 43 苗毅, 林士波, 高文涛. 胰十二指肠切除术后出血的治疗策略. *中华外科杂志* 2014; 52: 1668-1670
- 44 Darnis B, Lebeau R, Chopin-Laly X, Adham M. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): predictors and management from a prospective database. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 441-448 [PMID: 23435636 DOI: 10.1007/s00423-013-1047-8]
- 45 Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schäfer M. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1055-1062 [PMID: 21267670 DOI: 10.1007/s11605-011-1427-8]
- 46 Herzog T, Sülberg D, Belyaev O, Uhl W, Seemann M, Seelig MH. Treatment of acute delayed visceral hemorrhage after pancreatic surgery from hepatic arteries with covered stents. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 496-502 [DOI: 10.1007/s11605-010-1260-5]
- 47 Amini A, Christians KK, Evans DB. Postpancreatectomy Hemorrhage: Early and Late. *Gastrointest Sur* 2015; 271-280 [DOI: 10.1007/978-1-4939-2223-9_26]
- 48 孙备, 宋增福, 姜洪池. 快速康复在胰腺外科中应用的现状与争论. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 897-901
- 49 施晨晖, 许雪峰, 王单松, 靳大勇, 匡天涛, 楼文晖. 胰腺切除术后围手术期主要并发症卫生经济学分析. *中国实用外科杂志* 2012; 32: 573-575

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

miR-144-3p靶向调控ABCG2信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 周东辉

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 永康市第一人民医院监所门诊部 浙江省永康市 321300

周东辉, 浙江大学医学院附属第一医院肿瘤外科 浙江省杭州市 310003

吕弢, 主治医师, 主要从事消化内科基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81272680.

作者贡献分布: 吕弢负责数据整理、分析及作图; 研究所用器材从周东辉处提供; 文章实验实施有胡静实施; 审核有俞兴旺负责审核与验收; 文章成稿有吕弢与胡静共同完成写作和文献添加与查询等工作.

通讯作者: 吕弢, 主治医师, 321300, 浙江省永康市浙江省永康市金山西路599号, 永康市第一人民医院监所门诊部. wangbinly8@126.com
电话: 0579-87575678

收稿日期: 2018-08-01
修回日期: 2018-08-29
接受日期: 2018-09-06
在线出版日期: 2018-10-08

Effect of targeted regulation of ABCG2 signaling pathway by miR-144-3p on invasion and migration of gastric cancer cells

Tao Lv, Xing-Wang Yu, Jing Hu, Dong-Hui Zhou

Tao Lv, Xing-Wang Yu, Jing Hu, Outpatient Department, the First People's Hospital of Yongkang City, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China

Dong-Hui Zhou, Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272680.

Correspondence to: Lv Tao, Attending Physician, Outpatient Department, the First People's Hospital of Yongkang City, 599 Jinshan Road, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. wangbinly8@126.com

Received: 2018-08-01

Revised: 2018-08-29

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-10-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of targeted regulation of ATP-binding transporter G family member 2 (ABCG2) signaling pathway by miR-144-3p on the invasion and migration of gastric cancer (GC) cells HGC-27, and to explore the underlying mechanism.

METHODS

The expression of miR-144-3p and ABCG2 in human GC cell line HGC-27 and human gastric mucosal epithelial cell line GES-1 was detected by qRT-PCR. The target gene prediction software was used to predict whether miR-144-3p binds to ABCG2, and the binding site was used to detect whether miR-144-3p targets ABCG2 by dual luciferase reporter gene assay. The expression of miR-144-3p and ABCG2 was detected by qRT-PCR after transfection of miR-144-3p mimic or miR-144-3p inhibitor into GC cells. The expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in GC cells transfected with ABCG2 siRNA was detected by gelatin zymography assay. Transwell invasion and migration assays were employed to detect the effect of miR-144-3p mimic, miR-144-3p inhibitor, and ABCG2 siRNA on the invasion and migration of GC cells.

RESULTS

Compared with GES-1 cells, the expression of miR-144-3p in HGC-27 cells was significantly decreased and the expression of ABCG2 was significantly increased ($P < 0.05$). The target gene prediction software predicted the

binding site of miR-144-3p in the ABCG2 3'UTR, and the dual luciferase reporter gene experiment confirmed the targeted binding relationship of miR-144-3p and ABCG2. Compared with the control group, the expression of miR-144-3p was significantly increased, the expression of ABCG2 was significantly decreased, and the cell invasion and migration ability were significantly decreased in the miR-144-3p mimic transfected group ($P < 0.05$), while transfection with miR-144-3p inhibitor showed the opposite effect. Gelatin zymography assay showed that ABCG2 siRNA transfection significantly inhibited the activity of MMP-2 and MMP-9 proteins in GC cells and suppressed the invasion and migration of GC cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MiR-144-3p can inhibit the invasion and migration of GC cells possibly via mechanisms related to targeted regulation of the ABCG2-MMP-2/9 signaling pathway.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MiR-144-3p; ATP-binding transporter G family member 2; Gastric cancer cells; Matrix metalloproteinases; Invasion and migration

Lv T, Yu XW, Hu J, Zhou DH. Effect of targeted regulation of ABCG2 signaling pathway by miR-144-3p on invasion and migration of gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1635-1644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1635.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1635>

摘要

目的

研究miR-144-3p靶向调控ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding transporter G family member 2, ABCG2)对胃癌(gastric cancer, GC)HGC-27细胞侵袭和迁移能力的影响,并对其进行作用机制进行初步探讨。

方法

通过qRT-PCR检测人GCHGC-27细胞株和人胃黏膜上皮GES-1细胞株中miR-144-3p和ABCG2的表达情况;通过靶基因预测软件预测miR-144-3p和ABCG2靶向结合位点,通过双荧光素酶报告基因实验检测二者靶向结合关系;通过qRT-PCR检测miR-144-3p mimic或miR-144-3p inhibitor转染GC细胞后miR-144-3p及ABCG2的表达水平;通过明胶酶谱实验检测对转染ABCG2 siRNA的GC细胞中基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)活性的影响;通过Transwell侵袭和迁移实验检测转染miR-144-3p mimic、miR-144-3p inhibitor、ABCG2 siRNA对GC细胞侵袭和迁移能力的影响。

结果

与正常细胞组人胃黏膜上皮GES-1细胞株相比,GC细胞组人GCHGC-27细胞株中miR-144-3p的表达量明显降低,ABCG2的表达水平明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);靶基因预测miR-144-3p和ABCG2 3'UTR存在结合位点,双荧光素酶报告基因实验证实了miR-144-3p和ABCG2靶向结合关系;与对照组相比,转染miR-144-3p mimic组GC细胞中miR-144-3p的表达明显升高,ABCG2的表达明显降低,细胞侵袭和迁移能力显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),转染miR-144-3p inhibitor则表现出相反的作用;明胶酶谱实验检测结果表明ABCG2 siRNA转染可显著抑制GC细胞中MMP-2和MMP-9蛋白活性,抑制GC细胞侵袭和迁移能力,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

MiR-144-3p能够抑制GC细胞侵袭和迁移能力,其作用机制与靶向调控ABCG2-MMP-2/9信号通路有关。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-144-3p; ATP结合转运蛋白G家族成员2; 胃癌细胞; 基质金属蛋白酶; 侵袭和迁移

核心提要: 本实验首次证实了ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding transporter G family member 2, ABCG2)是miR-144-3p的靶基因,且发现miR-144-3p能够抑制人胃癌(gastric cancer, GC)HGC-27细胞侵袭和迁移能力,其作用机制与miR-144-3p通过靶向负调控ABCG2的表达,介导基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶9蛋白活性有关。本研究以期对GC临床治疗及预后提供新的作用靶点。

吕弢, 俞兴旺, 胡静, 周东辉. miR-144-3p靶向调控ABCG2信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(28): 1635-1644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1635.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1635>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化道恶性肿瘤之一,近年来其发病率虽有减缓但其死亡率却一直居高不下^[1]。目前临床上治疗GC的主要手段有外科手术,辅以放疗和化疗,对于早期GC这种综合治疗的方式能够达到较好的治疗效果,但对晚期GC的治疗效果不佳,且预后较差。癌转移是导致预后及疗效差的主要原因,目前对转移的分子机制的研究尚不十分明确^[2]。因此,深入探究癌转移的机制有利于为GC治疗和预后提供新的治疗靶点和治疗方向。miRNA是一类长度约为16-29 nt

的非编码RNA, 可参与机体包括增殖、分化、发育、凋亡及肿瘤的发生等多种生物学过程^[3,4]。目前研究认为, miRNA可与mRNA的3'UTR靶向结合, 通过抑制靶mRNA的翻译或降解靶mRNA, 实现对靶基因的调控作用^[5]。有研究显示, miR-144-3p可通过靶向抑制跨膜蛋白16A基因的表达, 实现抑制骨肉瘤143B细胞的增殖和侵袭^[6]。在胰腺癌组织及细胞中miR-144-3p呈低表达, 上调miR-144-3p的表达可显著抑制胰腺癌细胞侵袭和迁移的能力, 该过程与miR-144-3p靶向抑制E26转录因子-1(E26 transformation specific-1, ETS1)的表达密切相关^[7]。miR-144-3p作为肾细胞癌的抑癌基因, 通过靶向MAP3K8信号通路抑制其侵袭和转移^[8]。以上研究表明, miR-144-3p在肿瘤转移中发挥重要作用, 但miR-144-3p在GC转移过程中是否发挥同样的作用目前尚无相关报道。ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding cassette super family G member 2, ABCG2)属于ATP结合盒式转运蛋白超家族成员之一, 在食管癌、肠癌、GC等消化道系统肿瘤的预后相关^[9-11]。Wang等^[12]人研究显示胃泌素调节ABCG2通过激活NF- κ B信号通路促进胰腺癌细胞的迁移、侵袭。通过在线数据库预测miR-144-3p与ABCG2存在靶向结合位点, 因此本实验探讨miR-144-3p是否通过靶向ABCG2信号通路对GC细胞侵袭和迁移能力产生影响, 并对其作用的分子机制进行研究, 以期对GC临床治疗及预后提供一定的实验和理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 人GC细胞HGC-27、人胃黏膜上皮细胞GES-1购于中南大学湘雅医学院细胞生物研究所; RPMI-1640培养基、DMEM培养基购于美国Hyclone公司; 胰蛋白酶、胎牛血清购于杭州四季青生物材料有限公司; Lipofectamine 2000、Trizol试剂购于美国Invitrogen公司; 荧光定量试剂盒购于日本TaKaRa公司; miR-144-3p inhibitor、miR-144-3p mimic以及对照所用的无意义序列均购于广州锐博生物科技有限公司; SYBR Premix Ex Taq检测试剂盒购于大连宝生物工程有 限公司; 明胶酶谱检测试剂盒、双荧光素酶报告基因检测试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司; Transwell小室(孔径8.0 μ m, 直径6.5 mm)购于美国Corning公司; Matrigel胶购于美国Sigma公司; ABCG2 siRNA及siRNA control购于上海吉玛制药技术有限公司; 实验所用引物均有上海生工生物工程有限公司合成; 基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)/基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)抗体购于美国Novus Biologicals公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人GC细胞HGC-27接种于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基的培养瓶中, 人胃黏膜上皮细胞GES-1接种于含10%胎牛血清的DMEM培养基的培养瓶中, 分别置于37 $^{\circ}$ C含5%CO₂及100%湿度的细胞培养箱中培养, 依照各自细胞生长状态更换新鲜的培养基, 当细胞汇合度达80%时加入0.25%胰蛋白酶消化细胞进行传代。待细胞传至2-3代后可用于后续实验。

1.2.2 qRT-PCR法检测细胞中miR-144-3p和ABCG2的表达水平: 采用Trizol法提取细胞中总RNA, 经紫外分光光度计检测提取RNA的浓度和纯度, 选取A260/A280值为2.01的RNA采用逆转录试剂盒合成cDNA, 将逆转录产物cDNA稀释后调整浓度成50 ng/ μ L, 以 β -actin为内参进行荧光定量PCR检测, PCR反应条件为: 94 $^{\circ}$ C 2 min, 94 $^{\circ}$ C 20 s, 60 $^{\circ}$ C 35 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 40个循环, 最后72 $^{\circ}$ C 10 min。反应结束后进行熔解曲线分析, 分析有无非特异性扩增。以相对定量 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算细胞中miR-144-3p和ABCG2相对表达水平。每组设置3个复孔, 每组实验进行3次重复取均值。

1.2.3 双荧光素酶报告基因实验: 使用在线数据库TargetScan进行预测分析, 发现ABCG2 3'-UTR上存在miR-144-3p靶向结合位点, 提示ABCG2可能是miR-144-3p靶基因。将ABCG2 3'-UTR克隆并连接到报告基因载体上, 同时将3'-UTR结合位点进行突变的序列连接到报告基因载体上。将处于对数生长期的HGC-27细胞以 2×10^4 个/孔接种于24孔板中, 置于37 $^{\circ}$ C培养箱中培养, 转染前3 h更换为无血清培养基, 将预测靶基因ABCG2的3'-UTR报告基因质粒与miR-144-3p mimic共同转染HGC-27细胞, 记为3'-UTR-WT miR-144-3p组, 以共转染mimic control为对照, 记为3'-UTR-WT NC组, 将miR-144-3p与ABCG2的3'-UTR结合位点突变的报告基因质粒与miR-144-3p mimic共同转染HGC-27细胞, 记为3'-UTR-Wut miR-144-3p组, 以共转染mimic control为对照, 记为3'-UTR-Wut NC组。转染48 h后, 采用双荧光素酶报告基因检测试剂盒测定各组萤火虫荧光素酶荧光强度及海肾荧光素酶荧光强度, 以二者的比值表示荧光素酶相对活性。

1.2.4 细胞转染和分组: 将生长状态良好的GCHGC-27细胞以 2×10^5 /孔的浓度接种于6孔板中, 置于37 $^{\circ}$ C培养箱中培养24 h, 当细胞汇合度达50%-60%时进行转染, 转染操作步骤严格按照Lipofectamine 2000说明书进行, 置于37 $^{\circ}$ C含5%CO₂及100%湿度的培养箱中培养, 转染后6 h用新鲜的含血清的完全培养基更换不含血清的培养基, 置于37 $^{\circ}$ C培养箱中继续培养。本实验分组, 将转染miR-144-3p inhibitors的细胞记为抑制剂组, 将转染miR-

144-3p mimic的细胞记为模拟物组, 将转染无意义序列的细胞记为对照组, 将转染ABCG2 siRNA的细胞记为siRNA组。

1.2.5 Transwell实验检测细胞侵袭和迁移能力: 转染48 h后各组细胞以0.25%的胰蛋白酶进行消化, PBS洗涤后用无血清培养基重悬细胞, 制成单细胞悬液, 将细胞调整为 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 。用无血清培养基稀释Matrigel胶, 加入到Transwell小室的上室, 置于37 °C培养箱中静置1 h, 制备Matrigel基质胶涂层。将制备好的单细胞悬液以 $5 \times 10^3/\text{孔}$ 铺于Transwell上层腔室, 下层腔室加入含20%胎牛血清的培养基, 置于37 °C培养箱中孵育24 h, 取出Transwell小室, 用棉签将上室细胞及碎片拭去, 得到的细胞以0.1%结晶紫染色, 用PBS洗涤后, 在倒置显微镜下观察Transwell小室滤膜下层腔室附着的细胞, 计数穿过膜的细胞个数, 统计细胞相对侵袭能力。Transwell上室滤膜不经Matrigel基质胶涂覆检测各组细胞迁移能力, 其余步骤与Transwell侵袭实验相同。

1.2.6 明胶酶谱检测MMP-2、MMP-9活性: 使用明胶酶谱检测试剂盒检测细胞培养上清液中基质金属酶MMP-2、MMP-9活性。收集转染48 h后各组细胞培养液上清, 将上清液与十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)上样缓冲液混合, 以10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳-0.1%明胶进行电泳, 条件为电压70 V, 时间2 h, 之后以2.5%的Triton X进行洗胶以除去SDS, 每次1.5 h, 洗胶2次。随后将胶置于分析液中过夜孵育。结束后以考马斯亮蓝进行染色, 时间为2 h, 之后在脱色液中脱色, 时间为0.5 h。以0.7%的乙酸进行脱色, 置于蓝色背景下明胶酶活性呈现出光亮区域。

统计学处理 采用SPSS 21.0统计学软件对实验数据进行统计分析, 以单因素方差分析比较多组差异, 以SNK-*q*检验比较组间差异, 每组数据代表3个生物学重复, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 qRT-PCR检测人GCHGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p和ABCG2的表达 研究采用qRT-PCR技术分析了人GCHGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p和ABCG2的相对表达水平, 结果如图1所示, 正常细胞组和GC细胞组miR-144-3p的相对表达水平分别为 0.92 ± 0.08 、 0.48 ± 0.06 , ABCG2的相对表达水平 1.00 ± 0.06 、 2.85 ± 0.11 。GC细胞组miR-144-3p的相对表达水平显著降低, ABCG2的相对表达水平显著升高, 与正常细胞组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 miR-144-3p与ABCG2靶向结合关系 使用在线数据

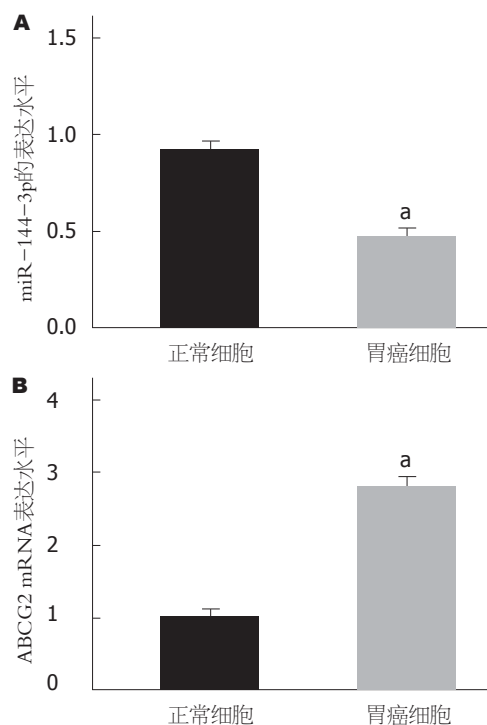


图1 qRT-PCR法检测胃癌HGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p和ABCG2的相对表达水平。A: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中miR-144-3p表达水平; B: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞和人胃黏膜上皮GES-1细胞中ABCG2 mRNA表达水平。* $P < 0.05$, 与正常细胞组相比。

库TargetScan进行预测分析, 得出ABCG2 3'UTR与miR-144-3p存在靶向结合位点, 如图2A所示。通过双荧光素酶报告基因实验验证了二者靶向结合的关系, 如图2B所示, 共转染48 h后, 检测到3'-UTR-WT miR-144-3p组细胞的荧光素酶相对活性显著降低, 与3'-UTR-WT NC组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 而3'-UTR-Wut miR-144-3p组细胞的荧光素酶相对活性变化较小。以上实验结果提示, miR-144-3p能够通过与ABCG2 3'UTR上的靶向结合位点相结合, ABCG2是miR-144-3p的一个直接靶基因。

2.3 miR-144-3p模拟物和抑制剂对ABCG2表达及基质金属蛋白酶MMP-2、MMP-9活性的影响 通过转染miR-144-3p模拟物和抑制剂上调或下调GC细胞中miR-144-3p的表达, 结果如图3A所示, 转染miR-144-3p模拟物后模拟物组细胞中miR-144-3p的表达量显著升高, 转染miR-144-3p抑制剂后抑制剂组细胞中miR-144-3p的表达量显著降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。提示转染模拟物和抑制剂可上调或下调miR-144-3p的表达。上调或下调miR-144-3p的表达后检测对细胞中ABCG2表达水平的影响, 结果如图3B和C所示, 模拟物组细胞中ABCG2 mRNA和蛋白表达均明显降低, 抑制剂组细胞中ABCG2 mRNA和蛋白表达均明显升高,

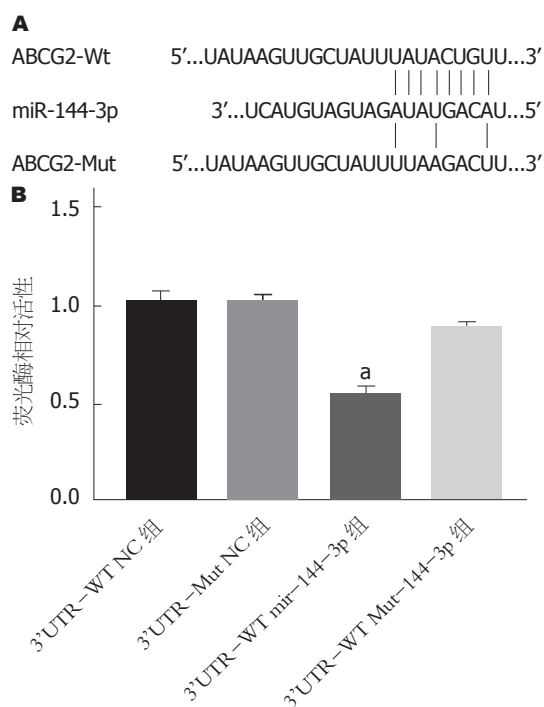
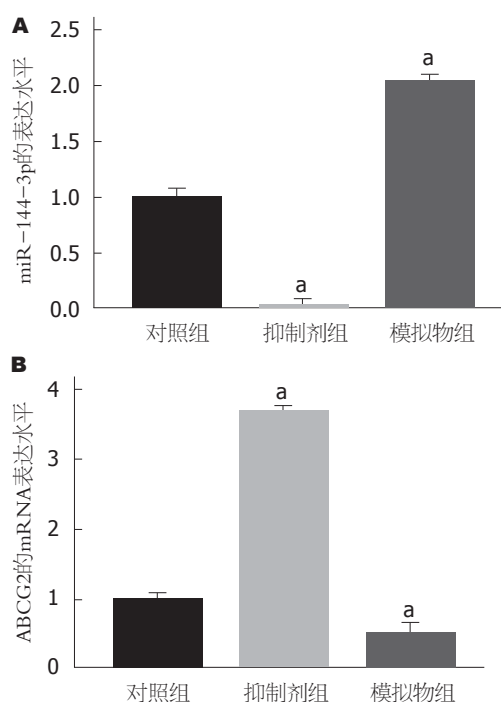


图2 生物信息学软件及双荧光素酶报告基因实验检测miR-144-3p与ABCG2的靶向关系。A: TargetScan软件预测miR-144-3p与ABCG2的靶向结合位点; B: 双荧光素酶报告基因实验检测miR-144-3p与ABCG2的靶向结合关系。^a $P<0.05$, 与3'UTR-WT NC组相比。



与对照组相比, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。miR-144-3p和ABCG2的表达水平呈负相关, 说明miR-144-3p能够负向调控ABCG2的表达。此外本实验通过明胶普实验检测了细胞中基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性,

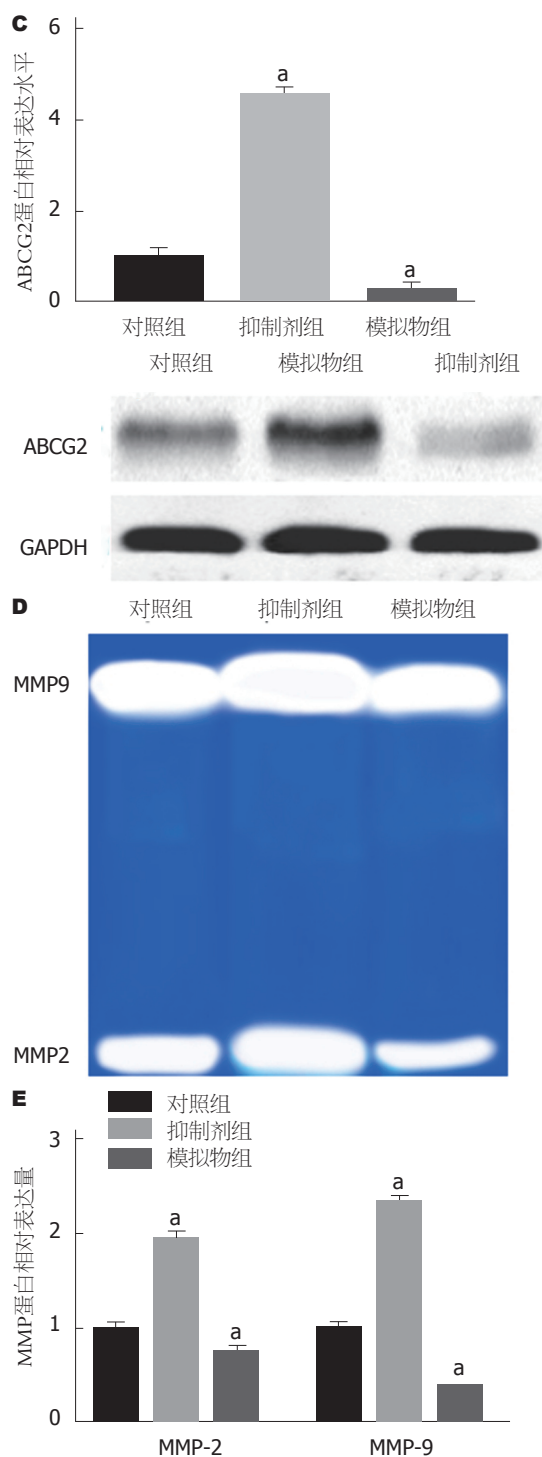


图3 miR144-3p模拟物和抑制剂对ABCG2表达水平的影响。A: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞中miR-144-3p表达水平; B: qRT-PCR检测胃癌HGC-27细胞中ABCG2 mRNA表达水平; C: Western blot检测胃癌HGC-27细胞中ABCG2蛋白表达水平; D: 明胶普实验检测MMP-2和MMP-9蛋白活性; E: 胃癌HGC-27细胞中MMP-2和MMP-9蛋白相对表达水平。^a $P<0.05$, 与对照组相比。

结果如图3D和E所示, 模拟物组细胞中MMP-2和MMP-9活性均明显降低, 抑制剂组细胞中MMP-2和MMP-9活性均明显升高, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。提示miR-144-3p能够负向调控ABCG2的表达,

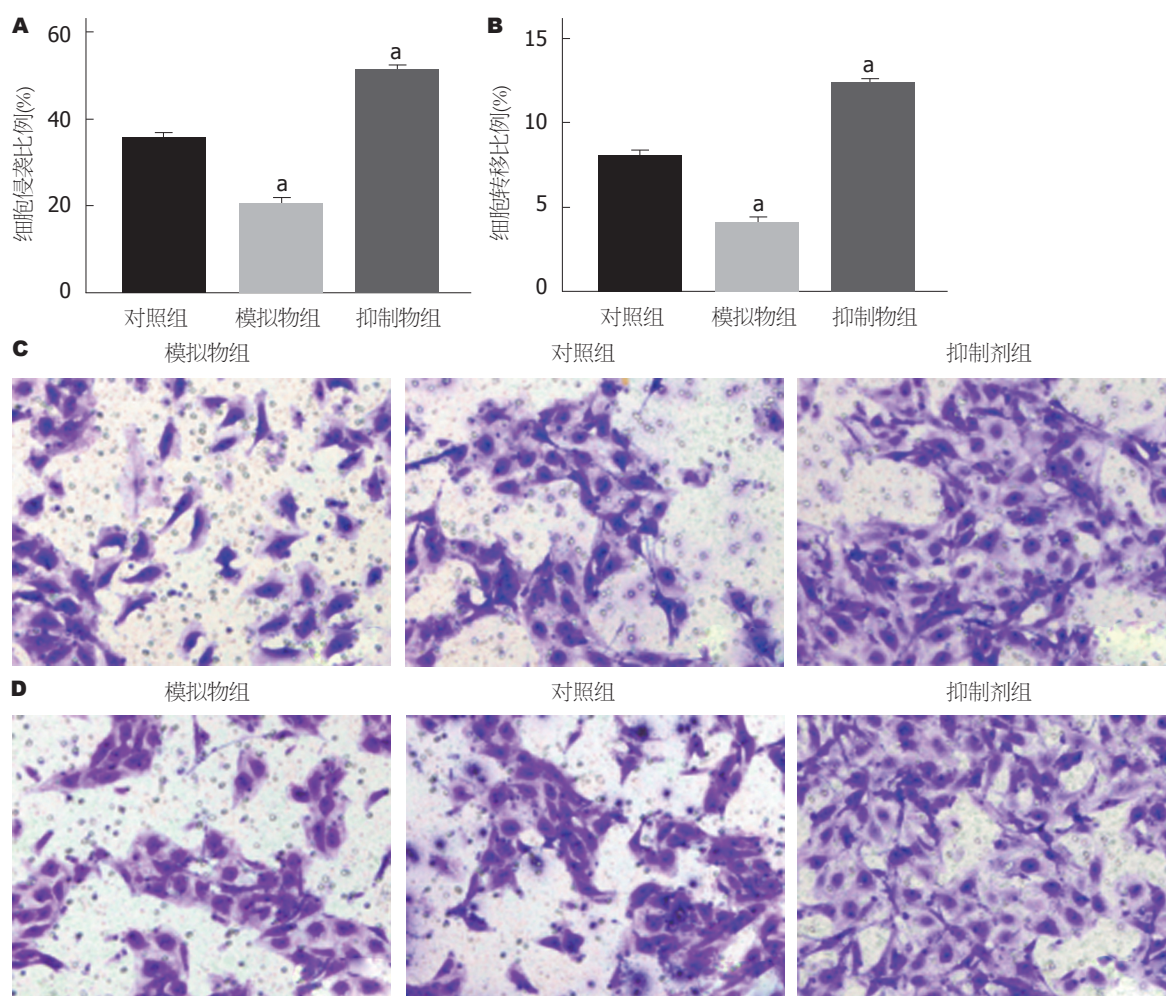


图 4 Transwell实验检测miR-144-3p模拟物和抑制剂对胃癌细胞侵袭和转移能力的影响. A: 细胞侵袭比例; B: 细胞转移比例; C: 镜下观察细胞侵袭; D: 镜下观察细胞转移. * $P < 0.05$, 与对照组相比.

且能够介导基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9的活性.

2.4 miR-144-3p模拟物和抑制剂对GC细胞侵袭和转移能力的影响 Transwell侵袭和迁移实验结果显示(图4), 对照组、模拟物组和抑制剂组侵袭细胞比例分别为 35.42 ± 2.28 、 20.45 ± 1.36 、 51.08 ± 2.31 , 迁移细胞比例分别为 7.98 ± 0.23 、 4.01 ± 0.29 、 12.35 ± 0.93 . 模拟物组细胞侵袭和迁移能力均降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 抑制剂组细胞侵袭和迁移能力均降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 说明miR-144-3p可调控人GC细胞侵袭和迁移能力, 且发挥重要的作用.

2.5 敲低ABCG2对基质金属蛋白酶MMP-2、MMP-9活性的影响 以上实验结果证明了ABCG2是miR144-3p靶基因, 为进一步探讨miR144-3p是否通过调控ABCG2调节基质金属蛋白酶的活性, 本实验通过转染ABCG2 siRNA敲低ABCG2的表达, 检测对MMP-2和MMP-9表达活性变化的影响. 明胶酶谱检测结果如图5所示, 敲低ABCG2表达的siRNA组细胞中基质金属蛋白酶MMP-2

和MMP-9活性显著降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 说明敲低ABCG2可抑制GC细胞中基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性.

2.6 敲低ABCG2对GC细胞侵袭和迁移能力的影响 敲低GC细胞中ABCG2的表达, 通过Transwell侵袭和迁移实验检测对细胞侵袭和迁移能力的影响, 结果如图6所示, 对照组和siRNA组侵袭细胞比例分别为 36.47 ± 1.21 、 12.82 ± 0.85 , 迁移细胞比例分别为 7.91 ± 0.40 、 2.73 ± 0.18 . siRNA组细胞侵袭和迁移能力均降低, 与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 说明敲低GC细胞中ABCG2的表达可抑制细胞侵袭和迁移能力.

3 讨论

GC是一种常见起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 在我国其发病率和病死率均高于全球平均水平, 严重的影响人类的健康和生命. GC的预后不良是导致GC死亡率较高的主要原因之一, 浸润和转移是导致GC预后不良的主要原因, GC发生转移是由GC细胞的侵袭和迁移引起

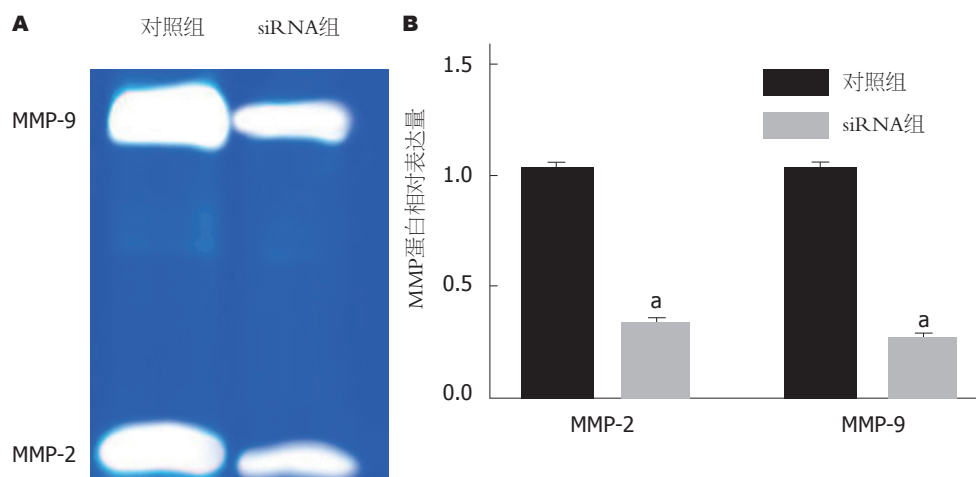


图 5 明胶谱检测ABCG2 siRNA对基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性的影响. A: 明胶谱检测胃癌HGC-27细胞中MMP-2和MMP-9活性; B: 细胞中MMP-2和MMP-9蛋白相对表达量比较. ^a $P < 0.05$, 与对照组相比.

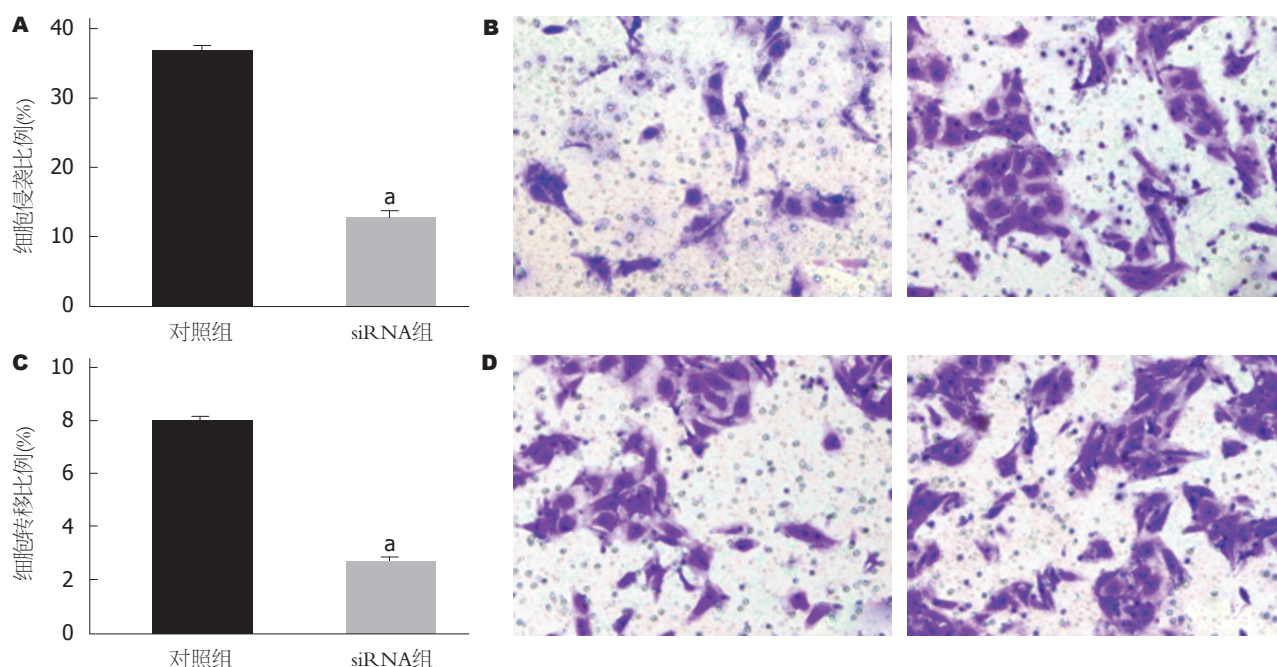


图 6 ABCG2 siRNA对细胞侵袭和转移的影响. A: 细胞侵袭比例; B: 镜下观察细胞侵袭; C: 细胞转移比例; D: 镜下观察细胞转移. ^a $P < 0.05$, 与对照组相比.

的^[13]. 因此研究GC细胞发生侵袭和转移的机制对GC的治疗和预后至关重要. miRNA在多种恶性肿瘤的发生和进展中发挥调控作用, 参与肿瘤增殖、凋亡、侵袭和转移等生物学行为. 目前研究证实了miRNA参与了GC的发病及进展, 不同发展阶段有不同种类的miRNA出现异常表达^[14,15]. Jianjun等^[16]研究显示miR-218参与GC临床分期、患者预后及淋巴结转移, 在体内和体外研究均显示miR-218通过靶向调控Robo1基因抑制GC细胞的侵袭和转移. miR101、miR-126、miR-29等多种miRNA参与GC细胞的侵袭和转移^[17-19]. 本实验结果显示, 与正常细胞相比, miR144-3p在GC细胞中呈低表达. 通过转

染上调miR144-3p表达, 经检测结果发现, 上调miR144-3p可抑制GC细胞的侵袭和迁移能力, 下调miR144-3p的表达可增强GC细胞侵袭和迁移能力. 以上结果说明miR144-3p与GC细胞侵袭和迁移密切相关, 可能参与GC转移和恶性进程.

ABCG2作为肿瘤标志物, 检测发现其在GC组织和细胞中高表达^[11], 与本实验中检测不同细胞株中ABCG2的表达水平, 显示GC细胞中ABCG2表达水平显著高于正常细胞的结果一致. 临床研究显示食管癌转移、病理分级及临床分期与ABCG2的表达量高低有一定的关联^[20]. 与正常大肠黏膜组织相比, 大肠癌组

组织中ABCG2阳性表达水平明显升高, 且肿瘤分化、淋巴结转移和患者无瘤生存时间与ABCG2的表达水平有关^[21]. 本实验中, 通过转染敲低ABCG2的表达后, GC细胞的侵袭和转移能力均下降, 与以上ABCG2参与肿瘤转移的研究相符. 通过预测发现ABCG2是miR144-3p的靶基因, 双荧光素酶报告基因实验证实了miR144-3p可与ABCG2 mRNA 3'UTR靶向结合. 在GC细胞中上调miR144-3p的表达可抑制ABCG2的表达, 下调miR144-3p的表达增加了ABCG2的表达. 说明miR144-3p通过靶向ABCG2在GC中发挥抑制细胞侵袭和迁移的作用. 基质金属蛋白酶能够促进肿瘤细胞侵袭和转移已被学术界广泛认同^[22], MMP-2和MMP-9是基质金属蛋白酶的两个主要成员, 参与GC细胞侵袭和转移已被多项研究证明^[23,24]. 最近研究提示miR15b能够靶向ABCG2-MMP-2/9通路调控胶质瘤干细胞侵袭和迁移^[25]. 本实验中, 敲低ABCG2的表达, 通过明胶酶谱实验检测对MMP-2和MMP-9蛋白活性的影响, 结果显示, MMP-2和MMP-9蛋白活性显著降低, 结合Transwell实验结果, 提示ABCG2-MMP-2/9通路影响细胞侵袭和迁移. 综合以上实验结果, 说明miR144-3p负调控ABCG2的表达影响GC细胞侵袭和迁移与MMP-2和MMP-9蛋白活性有关.

总之, miR144-3p在GC细胞中呈低表达, 影响GC细胞侵袭和迁移能力, 其作用机制是与靶向ABCG2-MMP-2/9信号通路有关. 为进一步研究miR144-3p和ABCG2-MMP-2/9信号通路在GC中的作用机制提供实验支持, 为GC的治疗和预后提供新的作用靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)的预后不良是导致GC死亡率较高的主要原因之一, 浸润和转移是导致GC预后不良的主要原因, GC细胞的侵袭和转移引起GC发生转移. 因此研究GC细胞发生侵袭和转移的机制对GC的治疗和预后至关重要. 目前研究证实了miRNA参与了GC的发病及进展, 不同发展阶段有不同种类的miRNA出现异常表达. miR144-3p参与多种肿瘤细胞的侵袭和迁移, 但在GC细胞中的作用机制的研究鲜有报道. 且ATP结合转运蛋白G家族成员2(ATP-binding cassette super family G member 2, ABCG2)作为肿瘤标志物在GC组织中异常表达, 可能与GC的发展有关. 前期通过生物信息学软件预测得出miR144-3p与ABCG2存在靶向结合位点. 因此本实验探讨miR144-3p是否通过靶向ABCG2影响GC细胞侵袭和迁移.

实验动机

本实验探讨miR144-3p是否通过靶向ABCG2影响GC细胞侵袭和迁移. 通过生物信息学软件预测miR144-3p和ABCG2靶向结合位点, 双荧光素酶报告基因实验验证miR144-3p和ABCG2靶向结合关系. 通过转染miR144-3p模拟物或抑制物探讨对ABCG2表达的影响, 验证miR144-3p能够靶向负调控ABCG2的表达. 通过明胶酶谱检测抑制ABCG2的表达对基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)活性的影响, 通过Transwell实验检测细胞侵袭和迁移能力, 证实miR144-3p通过靶向负调控ABCG2的表达, 介导MMP-2和MMP-9蛋白活性, 影响细胞侵袭和迁移能力.

实验目标

本实验主要目标是探讨miR144-3p是否通过靶向ABCG2影响GC细胞侵袭和迁移能力. 为进一步研究miR144-3p和ABCG2-MMP-2/9信号通路在GC中的作用机制提供实验支持, 为GC的治疗和预后提供新的作用靶点.

实验方法

本实验主要研究方法包括通过生物信息学软件预测miR144-3p和ABCG2靶向结合位点, 通过双荧光素酶报告基因实验验证miR144-3p和ABCG2靶向结合关系. 通过细胞转染法转染miR144-3p模拟物或抑制物, 过表达或敲低miR144-3p的表达. 明胶酶谱检测基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9活性, Transwell实验检测细胞侵袭和迁移能力.

实验结果

本实验结果显示, 与正常细胞相比, miR144-3p在GC细胞中呈低表达. 通过转染上调miR144-3p表达, 经检测结果发现, 上调miR144-3p可抑制GC细胞的侵袭和迁移能力, 下调miR144-3p的表达可增强GC细胞侵袭和迁移能力. 以上结果说明miR144-3p与GC细胞侵袭和迁移密切相关, 可能参与GC转移和恶性进程. 此外, 通过转染敲低ABCG2的表达后, GC细胞的侵袭和转移能力均下降. 通过预测发现ABCG2是miR144-3p的靶基因, 双荧光素酶报告基因实验证实了miR144-3p可与ABCG2 mRNA 3'UTR靶向结合. 在GC细胞中上调miR144-3p的表达可抑制ABCG2的表达, 下调miR144-3p的表达增加了ABCG2的表达. 说明miR144-3p通过靶向负调控ABCG2的表达在GC中发挥抑制细胞侵袭和迁移的作用. 敲

低ABCG2的表达, 通过明胶酶谱实验检测对MMP-2和MMP-9蛋白活性的影响, 结果显示, MMP-2和MMP-9蛋白活性显著降低, 结合Transwell实验结果, 提示ABCG2-MMP-2/9通路影响细胞侵袭和迁移. 综合以上实验结果, 说明miR144-3p负调控ABCG2的表达介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移. 为进一步研究miR144-3p靶向ABCG2-MMP-2/9信号通路在其他肿瘤细胞的作用提供实验依据.

实验结论

本实验发现miR144-3p能够通过负调控ABCG2的表达, 介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移. 说明miR144-3p负调控ABCG2的表达介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移. 为进一步研究miR144-3p靶向ABCG2-MMP-2/9信号通路在其他肿瘤细胞的作用提供实验依据. 为临床上治疗GC提供新的思路和新的分子作用靶点.

展望前景

本研究只单从人GCHGC-27细胞水平上探究了miR144-3p通过负调控ABCG2的表达介导MMP-2和MMP-9蛋白活性影响GC细胞侵袭和迁移, 但未在多种细胞株中验证. 后续研究将从多角度以及其他细胞株中进行验证, 为在临床上治疗GC提供一定的实验和理论依据. 通过靶向作用miR144-3p或ABCG2用于GC的治疗及预后仍需临床实验进行验证.

4 参考文献

- 1 Fu DG. Epigenetic alterations in gastric cancer (Review). *Mol Med Rep* 2015; 12: 3223-3230 [PMID: 25997695 DOI: 10.3892/mmr.2015.3816]
- 2 高晓翠, 张瑞芹. 非甾体类抗炎药对恶性肿瘤患者术后转移复发的影响. *实用药物与临床* 2016; 19: 520-523 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.05.015]
- 3 Ludwig N, Leidinger P, Becker K, Backes C, Fehlmann T, Pallasch C, Rheinheimer S, Meder B, Stähler C, Meese E, Keller A. Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: 3865-3877 [PMID: 26921406 DOI: 10.1093/nar/gkw116]
- 4 Rupaimoole R, Calin GA, Lopez-Berestein G, Sood AK. miRNA Deregulation in Cancer Cells and the Tumor Microenvironment. *Cancer Discov* 2016; 6: 235-246 [PMID: 26865249 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0893]
- 5 Li A, Zhang J, Zhou Z, Wang L, Sun X, Liu Y. Genome-scale identification of miRNA-mRNA and miRNA-lncRNA interactions in domestic animals. *Anim Genet* 2015; 46: 716-719 [PMID: 26360131 DOI: 10.1111/age.12329]
- 6 王涛, 田鹤, 穆长征. miR-144-3p靶向调控跨膜蛋白16A基因抑制骨肉瘤143B细胞的增殖和侵袭实验. *解放军医学院学报* 2017; 38: 467-470 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.05.022]
- 7 Zhang SY, Lu ZM, Lin YF, Chen LS, Luo XN, Song XH, Chen SH, Wu YL. miR-144-3p, a tumor suppressive microRNA targeting ETS-1 in laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 11637-11650 [PMID: 26826553 DOI: 10.18632/oncotarget.7025]
- 8 Liu F, Chen N, Xiao R, Wang W, Pan Z. miR-144-3p serves as a tumor suppressor for renal cell carcinoma and inhibits its invasion and metastasis by targeting MAP3K8. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 480: 87-93 [PMID: 27717821 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.004]
- 9 Liu L, Zuo LF, Guo JW. ABCG2 gene amplification and expression in esophageal cancer cells with acquired adriamycin resistance. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1299-1304 [PMID: 24535197 DOI: 10.3892/mmr.2014.1949]
- 10 Sui H, Zhou LH, Zhang YL, Huang JP, Liu X, Ji Q, Fu XL, Wen HT, Chen ZS, Deng WL, Zhu HR, Li Q. Evodiamine Suppresses ABCG2 Mediated Drug Resistance by Inhibiting p50/p65 NF- κ B Pathway in Colorectal Cancer. *J Cell Biochem* 2016; 117: 1471-1481 [PMID: 26590365 DOI: 10.1002/jcb.25451]
- 11 Wang J, Yunyun Z, Wang L, Chen X, Zhu Z. ABCG2 confers promotion in gastric cancer through modulating downstream CRKL in vitro combining with biostatistics mining. *Oncotarget* 2017; 8: 5256-5267 [PMID: 28029654 DOI: 10.18632/oncotarget.14128]
- 12 Hsu HH, Chen MC, Baskaran R, Lin YM, Day CH, Lin YJ, Tu CC, Vijaya Padma V, Kuo WW, Huang CY. Oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells is mediated via activation of ABCG2 to alleviate ER stress induced apoptosis. *J Cell Physiol* 2018; 233: 5458-5467 [PMID: 29247488 DOI: 10.1002/jcp.26406]
- 13 Zhang J, Yan Y, Yang Y, Wang L, Li M, Wang J, Liu X, Duan X, Wang J. High Infiltration of Tumor-Associated Macrophages Influences Poor Prognosis in Human Gastric Cancer Patients, Associates With the Phenomenon of EMT. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2636 [PMID: 26871785 DOI: 10.1097/MD.0000000000002636]
- 14 Kim CH, Kim HK, Rettig RL, Kim J, Lee ET, Aprelikova O, Choi IJ, Munroe DJ, Green JE. miRNA signature associated with outcome of gastric cancer patients following chemotherapy. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 79 [PMID: 22112324 DOI: 10.1186/1755-8794-4-79]
- 15 Hao NB, He YF, Li XQ, Wang K, Wang RL. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 81572-81582 [PMID: 29113415 DOI: 10.18632/oncotarget.19197]
- 16 Gu JJ, Gao GZ, Zhang SM. miR-218 inhibits the migration and invasion of glioma U87 cells through the Slit2-Robo1 pathway. *Oncol Lett* 2015; 9: 1561-1566 [PMID: 25789001 DOI: 10.3892/ol.2015.2904]
- 17 Chen DL, Ju HQ, Lu YX, Chen LZ, Zeng ZL, Zhang DS, Luo HY, Wang F, Qiu MZ, Wang DS, Xu DZ, Zhou ZW, Pelicano H, Huang P, Xie D, Wang FH, Li YH, Xu RH. Long non-coding RNA XIST regulates gastric cancer progression by acting as a molecular sponge of miR-101 to modulate EZH2 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 142 [PMID: 27620004 DOI: 10.1186/s13046-016-0420-1]
- 18 Chen H, Li L, Wang S, Lei Y, Ge Q, Lv N, Zhou X, Chen C. Reduced miR-126 expression facilitates angiogenesis of gastric cancer through its regulation on VEGF-A. *Oncotarget* 2014; 5: 11873-11885 [PMID: 25428912 DOI: 10.18632/oncotarget.2662]
- 19 Zhao X, Hou Y, Tuo Z, Wei F. Application values of miR-194 and miR-29 in the diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Exp Ther Med* 2018; 15: 4179-4184 [PMID: 29725366 DOI: 10.3892/etm.2018.5931]
- 20 Liu L, Zuo LF, Guo JW. Reversal of multidrug resistance by the anti-malaria drug artesunate in the esophageal cancer Eca109/ABCG2 cell line. *Oncol Lett* 2013; 6: 1475-1481 [PMID: 24179544 DOI: 10.3892/ol.2013.1545]
- 21 梁燕, 王新颖, 彭亮, 许岸高, 王伟飞, 苏宁, 陈楚弟, 姜泊. ABCG2在大肠癌中的表达及其对预后的影响. *现代消化及介*

- 入诊疗 2011; 16: 260-266 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2011.04.015]
- 22 Brown GT, Murray GI. Current mechanistic insights into the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *J Pathol* 2015; 237: 273-281 [PMID: 26174849 DOI: 10.1002/path.4586]
- 23 Lu S, Zhang Z, Chen M, Li C, Liu L, Li Y. Silibinin inhibits the migration and invasion of human gastric cancer SGC7901 cells by downregulating MMP-2 and MMP-9 expression via the p38MAPK signaling pathway. *Oncol Lett* 2017; 14: 7577-7582 [PMID: 29344204 DOI: 10.3892/ol.2017.7080]
- 24 Burlaka AP, Ganusevich II, Gafurov MR, Lukin SM, Sidorik EP. Stomach Cancer: Interconnection between the Redox State, Activity of MMP-2, MMP-9 and Stage of Tumor Growth. *Cancer Microenviron* 2016; 9: 27-32 [PMID: 26905073 DOI: 10.1007/s12307-016-0182-5]
- 25 刘义锋, 张保朝, 温昌明, 闻公灵, 周国平, 张敬伟, 贺海发, 汪宁, 李巍. miR-15b通过靶向ABCG2信号通路抑制胶质瘤干细胞迁移及侵袭. *中国组织工程研究* 2017; 21: 5305-5312 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.33.010]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

脂联素信号通路分子在非酒精性脂肪性肝病模型构建不同时期的表达变化

刘浩, 时昭红

刘浩, 时昭红, 武汉市第一医院消化内科 湖北省武汉市 430022

刘浩, 主治医师, 主要从事慢性肝病的防治研究.

基金项目: 武汉市卫生局临床医学科研资助项目, No. WX11C03.

作者贡献分布: 此课题由刘浩与时昭红设计; 研究过程由刘浩操作完成; 数据分析由刘浩与时昭红完成; 本论文写作由刘浩与时昭红完成.

通讯作者: 时昭红, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市中山大道215号, 武汉市第一医院消化内科. zhaohshi@126.com
电话: 027-85332319

收稿日期: 2018-08-04

修回日期: 2018-08-28

接受日期: 2018-09-07

在线出版日期: 2018-10-08

Dynamic expression of adiponectin signaling pathway molecules in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease

Hao Liu, Zhao-Hong Shi

Hao Liu, Zhao-Hong Shi, Department of Gastroenterology, Wuhan First Municipal Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Health Bureau of Wuhan City, No. WX11C03.

Correspondence to: Zhao-Hong Shi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuhan First Municipal Hospital, 215 Zhongshan Road, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhaohshi@126.com

Received: 2018-08-04

Revised: 2018-08-28

Accepted: 2018-09-07

Published online: 2018-10-08

Abstract

AIM

To detect the dynamic expression of adiponectin signaling pathway molecules in a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) model.

ling pathway molecules in a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) model.

METHODS

Twenty-four male SD rats were randomly divided into four groups: a normal group (N, $n = 6$) and three model groups (M4, M8, and M12, $n = 6$ each). The normal group was given an ordinary diet, and the NAFLD model groups were given a high-fat diet. At the end of the fourth week, rats in group M4 were sacrificed. M8 rats were killed at the end of the eighth week, and rats in groups N and M12 were sacrificed at the end of the twelfth weeks. Tissue samples were collected for histopathological examinations. Serum adiponectin was detected by ELISA. The expression of AdipoR2 mRNA and PPAR α mRNA was determined by RT-PCR. Protein expression of AdipoR2, PPAR α , and phosphorylated AMPK was examined by Western blot.

RESULTS

HE staining showed that liver cell swelling was obvious at the end of the twelfth weeks, with a large number of fat vacuoles in the cytoplasm and a small number of necrotic liver cells, which suggested that NAFLD was successfully induced. Compared with the normal group, serum adiponectin in the model group rats gradually decreased from week 4 to weeks 8 and 12. Compared with the normal group, the expression of AdipoR2 mRNA and PPAR α mRNA in the liver of the model group rats gradually decreased from week 4 to weeks 8 and 12. Compared with the normal group, the protein expression of adiponectin signaling pathway molecules in the liver of the model group rats gradually decreased from week 4 to weeks 8 and 12. There was a significant difference between each two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The protein expression of adiponectin signaling pathway

molecules decreases gradually in the formation process of NAFLD. The activity decrease of the adiponectin signaling pathway is possibly one of the mechanisms contributing to NAFLD.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Adiponectin; AdipoR2; PPAR α ; AMPK

Liu H, Shi ZH. Dynamic expression of adiponectin signaling pathway molecules in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1645-1650 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1645.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1645>

摘要

目的

研究肝脏脂联素信号通路分子在大鼠非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)形成过程不同时期的表达变化。

方法

SD雄性大鼠24只随机分为4组: 正常组N组(6只), 模型组M4组(6只), 模型组M8组(6只), 模型组M12组(6只)。正常组给予普通饲料喂养, NAFLD模型组给予高脂饲料喂养。分别于第4周末处死M4组大鼠, 第8周末处死M8组大鼠, 第12周末处死N组和M12组大鼠。采用HE染色法观察各组大鼠肝组织病理学改变; ELISA检测各组大鼠血清脂联素水平; RT-PCR法检测大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 的mRNA表达; Western blot蛋白印记法检测各组大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 及磷酸化AMPK蛋白表达。

结果

肝脏HE染色显示, 第12周末时模型组大鼠可见肝细胞肿胀明显, 细胞质内可见大量的脂肪空泡, 少量肝细胞发生坏死, 提示造模成功。ELISA法结果表明, 与正常组相比, 模型组大鼠第4周末、第8周末、第12周末血清脂联素水平逐渐降低, 每两组之间比较差异有显著性($P < 0.05$)。RT-PCR法结果表明, 与正常组相比, 模型组大鼠肝脏第4周末、第8周末、第12周末AdipoR2、PPAR α 的mRNA表达逐渐减弱, 每两组之间比较差异有显著性($P < 0.05$)。Western blot蛋白印记法结果显示, 与正常组相比, 模型组大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 及磷酸化AMPK蛋白表达在第4周末、第8周末、第12周末逐渐减弱, 每两组之间比较差异有显著性($P < 0.05$)。

结论

脂联素信号通路分子在NAFLD形成过程中表达逐渐

减弱。脂联素信号通路活性逐渐降低可能是NAFLD形成的机制之一。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 脂联素; 脂联素受体2; 过氧化物酶体增殖因子激活受体 α ; 腺苷酸活化蛋白激酶

核心提要: 脂联素信号通路在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)进展的不同时期如何发挥作用, 目前没有详细的论述。本文研究在构建NAFLD模型过程的不同时期(第4周末, 8周末, 12周末), 脂联素信号通路分子的动态表达变化, 探讨NAFLD的发病机制。

刘浩, 时昭红. 脂联素信号通路分子在非酒精性脂肪性肝病模型构建不同时期的表达变化. *世界华人消化杂志* 2018; 26(28): 1645-1650 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1645.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1645>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。我国NAFLD的发病率呈逐年上升趋势, 严重危害人民身体健康^[1]。脂联素(adiponectin)是一种具有多种生物学效应的细胞因子, 脂联素及其下游信号通路分子参与了多种疾病的脂质代谢^[2], 并参与了NAFLD的形成和发展^[3]。但是脂联素信号通路分子在NAFLD进展的不同时期如何发挥作用, 目前仍然没有详细的论述。本文通过实验大鼠构造NAFLD模型, 研究NAFLD形成过程的不同时期, 脂联素信号通路分子的表达变化, 探讨NAFLD的发病机制, 为NAFLD的防治提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级SD雄性大鼠24只体重180 g \pm 20 g, 购于湖北省实验动物研究中心。大鼠脂联素双抗夹心ELISA法试剂盒由深圳依诺生物科技有限公司提供。100 bp DNA Ladder购自华美生物工程公司, 所有引物均由上海生工生物制品公司合成。AdipoR2、PPAR α 抗体购自美国Santa Cruz公司, 磷酸化AMPK抗体购自美国Cell Signaling Technology公司。

1.2 方法 将24只SD雄性大鼠随机分为4组: 正常组N组(6只), 模型组M4组(6只), 模型组M8组(6只), 模型组M12组(6只), 组间暴露无差异。正常组给予普通饲料喂养, NAFLD模型组给予高脂饲料(普通饲料+2%胆固醇

+14%猪油)喂养造模。模型组分别于第4周末处死M4组大鼠,第8周末处死M8组大鼠,第12周末处死M12组大鼠。正常组于12周末全部处死N组大鼠。同时取各组大鼠的血清和肝脏相同部位的标本储存备用。

ELISA操作方法: 确定检测所需的已包被抗体的酶标板孔数目,并增加1孔作为TMB空白显色孔,总数=样品数+9。将浓度梯度标准品(从6000 pg/mL到0)各0.1 mL依次加入一排8孔中。将大鼠血清稀释10倍,依次每孔加入0.1 mL。然后依据说明书进行操作,显色后用酶标仪在450 nm测定OD值。将TMB空白显色孔作为对照。所有的样品和样品的吸光值减去零孔的吸光值后,在坐标纸上画出曲线,以吸光值作为纵坐标,以浓度作为横坐标。根据样品的吸光值在坐标上找出对应的浓度。乘以10倍后,为每个样品的实际值。

逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)操作方法: TRIzol试剂(美国GIBCO公司)一步反向引物法抽提细胞总RNA,紫外分光光度仪检测其浓度和纯度,1%琼脂糖变性电泳检验RNA完整性。取3 μ g RNA,用M-MLV逆转录酶(Promega公司)进行反转录,PCR扩增上述4种基因,同时扩增 β -actin作为内参照。取6-10 μ L扩增产物在1.5%琼脂糖凝胶电泳,放在紫外投射仪上进行观察和照相。

Western blot蛋白印记: 取少量肝脏组织样品,用机械匀浆器打碎,溶解在200 μ L RIPA裂解液中,12 000 rpm/min, 30 min,去掉上层乳白色油脂和管底沉淀,取上清液作为蛋白溶液样品。测算蛋白的浓度,放在-20 $^{\circ}$ C保存备用。配制好10%SDS-聚丙烯酰胺凝胶,在每孔加入80 μ g蛋白,进行电泳分离。以 β -actin蛋白作为内参照。把蛋白电转移到硝酸纤维素膜,放在脱脂奶粉中4 $^{\circ}$ C封闭摇动过夜。在室温下把膜放在一抗中孵育2 h, TBS洗涤,二抗室温2 h,加入1 μ L显色液, X线下底片曝光,然后显影和定影,用计算机的密度扫描对反应条带进行定量分析。

统计学处理 实验结果以mean \pm SD表示,各组计量资料分析应用完全随机设计的单因素方差分析,计数资料采用Ridit检验法。统计结果用SPSS13.0软件包处理。 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 组织形态学改变 肝脏HE染色显示,正常组大鼠肝组织肝索结构清晰,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,肝组织内无脂肪空泡,未见明显脂滴分布。模型组大鼠均出现不同程度的弥漫性肝细胞脂肪变性。第4周末时模型组大鼠肝组织可见散在肝细胞脂肪变性。第8周末时模型组大鼠可见肝细胞肿胀,肝组织可见散在片状肝细胞脂肪变性。第12周末时模型组大鼠可见肝细胞肿胀明显,呈圆形,细胞质内可见大量的脂肪空泡,

空泡之间界限模糊。少量肝细胞发生坏死。根据肝细胞脂肪变性程度,“-”为0分,“+”为1分,“++”为2分,“+++”为3分,计算出脂肪变性百分率(图1和表1)。

2.2 ELISA法检测血清脂联素值变化 与正常组相比,模型组血清脂联素值均示降低。且随着时间推移,第4周末、第8周末、第12周末模型组血清脂联素值呈逐渐减弱趋势,每两组之间比较差异有显著性($P<0.05$)(表2)。

2.3 RT-PCR法检测大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 的mRNA结果 与正常组相比,模型组大鼠AdipoR2、PPAR α 的mRNA表达减弱。随着造模时间的延长,模型组第4周末、第8周末、第12周末模型组AdipoR2、PPAR α 的mRNA表达呈逐渐减弱,每两组之间比较差异有显著性($P<0.05$)(图2和表2)。

2.4 Western blot蛋白印记法检测肝脏AdipoR2、PPAR α 和磷酸化AMPK蛋白表达结果 与正常组相比,模型组大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK蛋白表达减弱。随着造模时间的延长,模型组第4周末、第8周末、第12周末大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK蛋白表达逐渐减弱,每两组之间比较差异有显著性($P<0.05$)(图3和表3)。

3 讨论

NAFLD的病理特征是脂质在肝脏过量沉积,肝细胞存在大量脂肪变^[4]。NAFLD是临床上最常见的主要慢性肝脏疾病之一,疾病谱包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎和肝硬化,缺乏有效治疗药物^[5]。NAFLD的发病机制较为复杂,至今尚未完全明确,目前广为接受的是由Donati等^[6]和 Diehl^[7]提出的“二次打击”学说,其中,“初次打击”与肝脂质代谢紊乱及胰岛素抵抗密切相关,“二次打击”与肝脏炎症坏死及细胞因子、氧化应激以及脂质过氧化密切相关^[8,9]。本实验以脂肪乳灌胃建立的NAFLD模型,病理切片上提示肝脏脂质沉积增多,有不同程度的泡状脂肪变性,符合人类NAFLD的发病机制。

脂联素是一种具有多种生物学效应的细胞因子,由脂肪细胞分泌,并在脂肪组织中大量表达^[10]。脂联素通过与其受体结合,有调节脂质代谢、改善胰岛素抵抗、调节炎症反应、抗氧化应激、抗纤维化等一系列生物活性作用,具有降血糖、降血脂、抗炎等作用,参与肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化等多种疾病的病理生理过程,同时对预防或延缓NAFLD的发生、发展具有显著效果^[11]。大量研究表明,脂联素作为一种保护性细胞因子可以抑制肝脏脂肪合成,促进脂肪氧化分解,增强周围组织对胰岛素的敏感性,抑制炎症因子产生,对抗氧化应激和纤维化,阻止NAFLD的进展^[12,13]。

表 1 各组大鼠肝组织脂肪变性结果比较(*n* = 6)

分组	脂肪变性程度				脂肪变性百分率%
	-	+	++	+++	
正常组	6	0	0	0	0
模型组(M4)	0	5	1	0	38.8
模型组(M8)	0	2	4	0	55.5
模型组(M12)	0	0	1	5	94.4

表 2 各组大鼠血清脂联素及肝脏AdipoR2、PPAR α 的mRNA表达比较(*n* = 6)

分组	血清脂联素(μ g/ mL)	AdipoR2mRNA	PPAR α mRNA
正常组	38.56 \pm 2.93	1.75 \pm 0.65	1.15 \pm 0.45
模型组第4周末(M4)	33.24 \pm 3.21 ^{a,c}	1.40 \pm 0.70 ^{a,c}	0.74 \pm 0.36 ^{a,c}
模型组第8周末(M8)	28.52 \pm 2.77 ^a	0.98 \pm 0.56 ^a	0.48 \pm 0.35 ^a
模型组第12周末(M12)	22.91 \pm 2.62 ^{a,c}	0.61 \pm 0.43 ^{a,c}	0.29 \pm 0.28 ^{a,c}

^a*P* < 0.05, 与正常组比较; ^c*P* < 0.05, 与M8组比较.

表 3 各组大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK蛋白表达比较(*n* = 6)

分组	AdipoR2	PPAR α	磷酸化AMPK
正常组	3.77 \pm 0.93	1.85 \pm 0.45	1.26 \pm 0.41
模型组第4周末(M4)	3.11 \pm 0.61 ^{a,c}	1.43 \pm 0.40 ^{a,c}	0.90 \pm 0.33 ^{a,c}
模型组第8周末(M8)	1.95 \pm 0.47 ^a	1.12 \pm 0.38 ^a	0.68 \pm 0.28 ^a
模型组第12周末(M12)	0.66 \pm 0.22 ^{a,c}	0.58 \pm 0.23 ^{a,c}	0.47 \pm 0.26 ^{a,c}

^a*P* < 0.05, 与正常组比较; ^c*P* < 0.05, 与M8组比较.

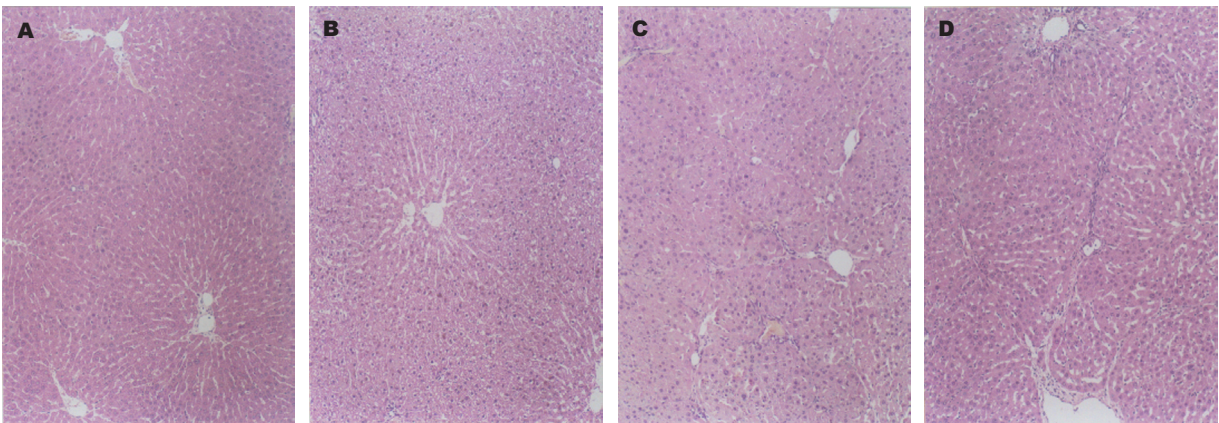


图 1 各组大鼠肝脏HE染色图(HE \times 100). A: 正常组; B: 模型组(M4组); C: 模型组(M8组); D: 模型组(M12组).

Komshilova等^[13]通过研究 NAFLD患者血清脂联素水平, 结果表明NAFLD患者血清脂联素水平明显降低, 且与患者NAFLD病情严重程度呈相关性. 本实验研究也表明, 随着实验性大鼠NAFLD的发生发展, 血清脂联素水平在第4周、第8周和第12周末逐渐降低. 因此, 血清

脂联素水平降低对NAFLD的预测和诊断均有一定的价值, 可作为NAFLD的一个判断 指标, 为NAFLD的无创性诊断提供一条新的思路和方法.

脂联素通过与细胞膜上的特异性受体结合发挥多种生理作用. 2003年, Kadowaki等^[14]应用分子克隆技术

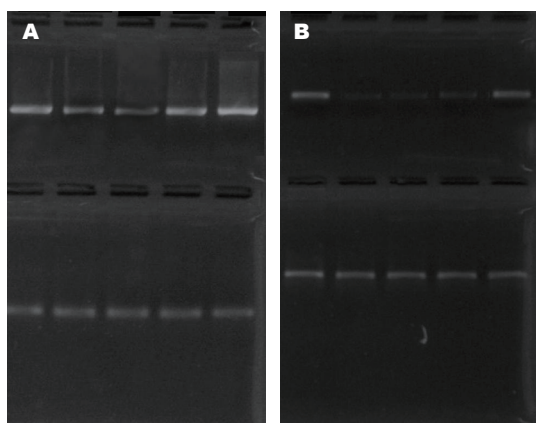


图 2 各组大鼠肝脏AdipoR2mRNA和PPAR α mRNA表达比较, 从右到左依次为正常组, 模型组(M4组), 模型组(M8组), 模型组(M12组)。A: AdipoR2mRNA表达比较; B: PPAR α mRNA表达比较。

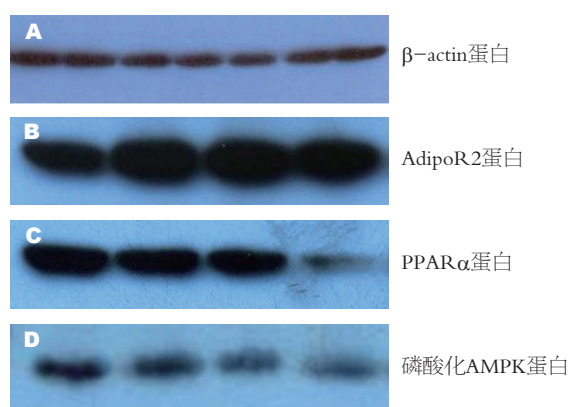


图 3 各组大鼠肝脏 β -actin、AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK蛋白表达比较, 从左到右依次为正常组, 模型组(M4组), 模型组(M8组), 模型组(M12组)。A: β -actin蛋白; B: AdipoR2蛋白; C: PPAR α 蛋白; D: 磷酸化AMPK蛋白。

确定脂联素受体存在两种异构体, 分别称为脂联素受体1(AdipoR1)和脂联素受体2(AdipoR2), AdipoR1在骨骼肌有丰富表达, 而AdipoR2主要在肝脏表达^[15]。目前一系列研究表明, 脂联素与肝细胞AdipoR2结合后, 主要通过激活过氧化物酶体增殖因子激活受体 α (PPAR α)途径^[12,16], 以及活化AMPK途径^[17,18], 引起下游一系列分子的变化, 实现肝细胞糖原异生减少和脂肪酸 β 氧化增加。PPAR α 是一类在肝脏大量表达的核转录因子, 通过由相应配体激活, 调节编码肝脏脂肪酸结合蛋白等基因的转录与活化, 从而抑制肝脏对脂肪酸的摄取和代谢, 减少肝脏脂肪沉积^[16]。PPAR α 的激活与脂联素刺激的脂肪酸氧化有关, 而与葡萄糖摄取无关^[19]。高胰岛素血症会使PPAR α 表达下调或活性受抑, 而引起一系列与脂质代谢有关的蛋白质和酶基因的转录水平降低, 进一步加重肝脏脂肪酸沉积, 再加之各种细胞因子

释放, 从而促进脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化的形成和发展^[20]。因此, 脂联素受体及其信号转导机制在脂联素调控NAFLD的发生过程中发挥关键的作用。但是这种调控机制在NAFLD形成和发展的不同时期, 是如何发挥作用的, 目前仍然没有详细的论述。

本研究采取体内实验的方法, 以高脂饲料喂养法建立NAFLD大鼠模型, 观察NAFLD形成过程中大鼠血清脂联素的动态变化, 以及脂联素信号通路分子AdipoR2、AMPK、PPAR α 在大鼠肝脏中不同时期的表达变化。结果表明, 随着NAFLD的发生发展, 血清脂联素水平在第4周、第8周和第12周末逐渐降低, 肝脏AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK表达在第4周、第8周和第12周末逐渐减弱, 提示了脂联素信号通路活性逐渐降低可能是NAFLD形成的机制之一。因此, 如能在NAFLD发生的中后期增强脂联素信号通路的活性, 则可能减轻NAFLD引起的肝细胞损伤。

文章亮点

实验背景

随着近年来饮食习惯和生活方式的改变, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率逐年增高, 目前已经成为我国临床上最常见的慢性肝病之一。因此NAFLD的防治逐渐成为医学工作者的研究热点。

实验动机

目前研究发现, 脂联素信号通路在NAFLD的形成过程中发挥着重要的作用。但是脂联素信号通路分子在NAFLD进展的不同时期如何发挥作用, 目前仍然没有详细的论述。

实验目标

通过大鼠构建NAFLD模型, 研究脂联素及其下游信号通路分子AdipoR2、PPAR α 和AMPK在NAFLD形成过程中第4周末、第8周末、第12周末的表达变化, 探讨NAFLD的发病机制, 为寻找新的NAFLD防治方法提供理论依据。

实验方法

通过ELISA法检测血清脂联素值变化, RT-PCR法检测大鼠肝脏AdipoR2、PPAR α 的mRNA结果, Western blot蛋白印记法检测肝脏AdipoR2、PPAR α 和磷酸化AMPK蛋白表达, 并对第4周末、第8周末、第12周末的实验数据进行比较, 研究脂联素信号通路分子在NAFLD形成过

程中的动态变化。

实验结果

随着动物模型大鼠NAFLD的发生发展, 血清脂联素水平在第4周、第8周和第12周末逐渐降低, 肝脏AdipoR2、PPAR α 、磷酸化AMPK表达在第4周、第8周和第12周末逐渐减弱。

实验结论

脂联素信号通路活性逐渐降低可能是NAFLD形成的机制之一。如能在NAFLD发生的中后期增强脂联素信号通路的活性, 则可能减轻NAFLD引起的肝细胞损伤, 对NAFLD起到预防作用。

展望前景

本课题可更加细致的研究脂联素信号通路分子在NAFLD进展过程中每周的表达变化, 这样得出的实验结果就更为详实可靠。同时可加入对肝细胞凋亡动态变化的研究, 探讨在NAFLD形成过程中脂联素信号通路及肝细胞凋亡的关系, 进一步探讨NAFLD可能的发生机制。

4 参考文献

- 1 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病学和肝病杂志 2010; 19: 483-487
- 2 Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28635626 DOI: 10.3390/ijms18061321]
- 3 Adolph TE, Grander C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28758929 DOI: 10.3390/ijms18081649]
- 4 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357 [PMID: 28714183 DOI: 10.1002/hep.29367]
- 5 Issa D, Patel V, Sanyal AJ. Future therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018; 38 Suppl 1: 56-63 [PMID: 29427492 DOI: 10.1111/liv.13676]
- 6 Donati G, Stagni B, Piscaglia F, Venturoli N, Morselli-Labate AM, Rasciti L, Bolondi L. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004; 53: 1020-1023 [PMID: 15194655]
- 7 Diehl AM. Fatty liver, hypertension, and the metabolic

- syndrome. *Gut* 2004; 53: 923-924 [PMID: 15194635]
- 8 Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Nexus of Metabolic and Hepatic Diseases. *Cell Metab* 2018; 27: 22-41 [PMID: 28867301 DOI: 10.1016/j.cmet.2017.08.002]
- 9 Del Campo JA, Gallego P, Grande L. Role of inflammatory response in liver diseases: Therapeutic strategies. *World J Hepatol* 2018; 10: 1-7 [PMID: 29399273 DOI: 10.4254/wjh.v10.i1.1]
- 10 Sharma AX, Holland WL. Adiponectin and its Hydrolase-Activated Receptors. *J Nat Sci* 2017; 3 [PMID: 28758149]
- 11 Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-1792 [PMID: 16823476 DOI: 10.1172/JCI29126]
- 12 Abenavoli L, Milic N, Di Renzo L, Preveden T, Medić-Stojanoska M, De Lorenzo A. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7006-7016 [PMID: 27610012 DOI: 10.3748/wjg.v22.i31.7006]
- 13 Komshilova KA, Troshina EA, Ershova EV, Mazurina NV, Platonova NM. Adiponectin and parameters of glucose and lipid metabolism at different clinical and morphological stages of non-alcoholic fatty liver disease in patients with abdominal obesity. *Ter Arkh* 2014; 86: 27-32 [PMID: 25509888]
- 14 Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439-451 [PMID: 15897298 DOI: 10.1210/er.2005-0005]
- 15 Alzahrani B, Iseli T, Ramezani-Moghadam M, Ho V, Wankell M, Sun EJ, Qiao L, George J, Hebbard LW. The role of AdipoR1 and AdipoR2 in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2018; 1864: 700-708 [PMID: 29237572 DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.12.012]
- 16 Doi T. A Novel Selective PPAR α Modulator. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 750-751 [PMID: 26250644 DOI: 10.5551/jat.ED020]
- 17 Kim SJ, Tang T, Abbott M, Viscarra JA, Wang Y, Sul HS. AMPK Phosphorylates Desnutrin/ATGL and Hormone-Sensitive Lipase To Regulate Lipolysis and Fatty Acid Oxidation within Adipose Tissue. *Mol Cell Biol* 2016; 36: 1961-1976 [PMID: 27185873 DOI: 10.1128/MCB.00244-16]
- 18 Liang Z, Li T, Jiang S, Xu J, Di W, Yang Z, Hu W, Yang Y. AMPK: a novel target for treating hepatic fibrosis. *Oncotarget* 2017; 8: 62780-62792 [PMID: 28977988 DOI: 10.18632/oncotarget.19376]
- 19 Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, Araki E, Yokote K, Suganami H, Fruchart JC, Kodama T; K-877-04 Study Group. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis* 2016; 249: 36-43 [PMID: 27062408 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.029]
- 20 Losacco MC, de Almeida CFT, Hijo AHT, Bargi-Souza P, Gama P, Nunes MT, Goulart-Silva F. High-fat diet affects gut nutrients transporters in hypo and hyperthyroid mice by PPAR- α independent mechanism. *Life Sci* 2018; 202: 35-43 [PMID: 29626530 DOI: 10.1016/j.lfs.2018.03.053]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



调控胰腺癌侵袭和转移分子靶点研究新进展

李子一, 孙学英

李子一, 孙学英, 哈尔滨医科大学第一附属医院普外科肝胆脾外科中心
黑龙江省哈尔滨市 150001

李子一, 在读博士, 主要从事胰腺癌分子靶向研究.

基金项目: 国家重点研发项目课题, No. 2017YFC1308602; 国家自然科学基金, No. 81472321.

作者贡献分布: 孙学英负责课题设计、论文定稿及联络; 李子一负责资料的查阅与论文撰写.

通讯作者: 孙学英, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市邮政街23号, 哈尔滨医科大学第一附属医院普外科肝胆脾外科中心. sunxueying@hrbmu.edu.cn

收稿日期: 2018-07-10

修回日期: 2018-08-01

接收日期: 2018-08-14

在线出版日期: 2018-10-08

Molecular targets regulating invasion and metastasis of pancreatic cancer

Zi-Yi Li, Xue-Ying Sun

Zi-Yi Li, Xue-Ying Sun, The Hepatosplenic Surgery Center, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Key Research and Development Program of China, No. 2017YFC1308602; National Natural Scientific Foundation of China, No. 81472321.

Correspondence to: Xue-Ying Sun, Professor, The Hepatosplenic Surgery Center, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. sunxueying@hrbmu.edu.cn

Received: 2018-07-10

Revised: 2018-08-01

Accepted: 2018-08-14

Published online: 2018-10-08

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most malignant tumors

of the digestive system. Invasion and metastasis are important biological characteristics of pancreatic cancer and contribute greatly to the poor prognosis of the patients. Many lines of evidence have recently revealed that many molecules, genes and proteins regulate the invasion and metastasis of pancreatic cancer cells. Therefore, exploration and a deep understanding of the molecular mechanism accounting for the invasion and metastasis of pancreatic cancer can help find novel pancreatic cancer biomarkers, improve early diagnosis, develop novel and effective treatment strategies, and predict the prognosis. This review summarizes the latest progress in the research of molecular targets for pancreatic cancer and the mechanisms by which they participate in the invasion and metastasis of this aggressive malignancy.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Invasion; Metastasis; Molecular targets; Regulatory mechanism.

Li ZY, Sun XY. Molecular targets regulating invasion and metastasis of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1651-1659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1651.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1651>

摘要

胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤之一。侵袭和转移是胰腺癌的重要生物学特性,也是导致胰腺癌预后不良的重要因素。近年来,大量研究证明多种分子、基因和蛋白参与调控胰腺癌细胞的侵袭和转移。因此,深入揭示和研究胰腺癌侵袭转移的分子机制,不仅有助于发现新的肿瘤标志物和胰腺癌早期诊断,还可以用来制定新的有效治疗策略以及判断预后。本文就影响胰腺癌侵袭和转移的分子靶点和机制的

最新进展作一综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; 侵袭; 转移; 分子靶点; 调控机制

核心提要: 胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤之一, 侵袭和转移是胰腺癌的重要生物学特性, 涉及因素众多. 大量实验研究使得影响胰腺癌侵袭和转移的相关基因、蛋白逐渐进入人们视野. 深入揭示和理解胰腺癌侵袭转移的分子机制, 不仅能发现新的肿瘤标志物, 帮助诊断早期胰腺癌, 还可以用来制定新的有效的治疗策略以及判断预后, 提高患者的生存率. 多靶点、个体化、综合治疗将是未来胰腺癌治疗的发展方向.

李子一, 孙学英. 调控胰腺癌侵袭和转移分子靶点研究新进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(28): 1651-1659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1651.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1651>

0 引言

胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤之一. 根据我国国家癌症中心发布的最新数据, 我国胰腺癌的发病率已达第10位, 死亡率升高到第6位; 在一些大城市中, 胰腺癌的发病率和死亡率甚至高达第7位和第5位^[1]. 据报道, 胰腺癌患者的平均生存期少于6 mo, 5年生存率小于5%^[2]. 侵袭和转移是恶性肿瘤的重要生物学特性, 也是导致胰腺癌患者预后不良的主要原因. 然而, 由于胰腺癌早期症状不明显, 且缺乏用于胰腺癌早期诊断的有效而特异的生物标志物, 大部分患者就诊时已出现局部侵袭甚至远处转移, 失去了最佳的治疗时机. 因此, 探究调控胰腺癌发生发展以及侵袭转移的分子靶点, 寻找有效的用于早期诊断及治疗的生物标志物是亟待解决的关键问题. 本文就调控胰腺癌侵袭和转移的分子靶点及其机制进行综述如下, 希望为胰腺癌的早期诊断以及分子治疗提供新的思路.

1 上皮-间充质转化

肿瘤转移和侵袭是一个由多阶段多层次组成的过程. 肿瘤细胞首先获得迁移能力并脱离原组织, 在远隔部位建立起新的肿瘤微环境^[3]. 上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)被认为是促进肿瘤转移的主要因素之一^[4]. EMT是肿瘤细胞的一种转录和表观遗传程序, 可以使上皮细胞获得间充质特性, 如细胞-细胞间的连接丢失、增加细胞的运动能力, 使其离开原发肿瘤并转移至远隔器官^[5]. 转化生长因子-β通

路、丝裂原活化蛋白激酶通路、Hedgehog通路等细胞内信号转导通路在EMT过程中发挥非常重要的作用, 调节EMT相关因子Snail、Twist、ZEB等的表达, 最终引起细胞的一系列形态和功能的变化^[6].

E-钙黏素可以调节肿瘤细胞的运动能力、侵袭能力以及肿瘤细胞的迁移能力^[7], 其表达下降被认为是胰腺癌发生EMT和转移的主要指标^[8]. 生理情况下, E-钙黏素与β-连接蛋白结合维持组织结构的稳定. E-钙黏素表达降低使细胞间的相互黏着力下降, 引起肿瘤细胞浸润性生长以及迁移^[9]. 许多细胞内信号转导通路和蛋白在E-钙黏素的亚细胞定位以及调控过程中发挥重要作用^[10,11]. 例如, EGFR可以增加EMT相关转录因子Snail、Twist和Slug的表达, 促进EMT的发生^[12]. Snail/HDAC1/HDAC2复合体可以抑制E-钙黏素的表达, 促进EMT, 增加胰腺癌细胞的侵袭能力和免疫抑制^[13]. Snail、Snail2(Slug), ZEB-1, ZEB-2以及Twist通过结合基因启动子, 抑制E-钙黏素的表达^[14]. Snail还可以提高胰腺癌细胞抗凋亡能力和对5-FU及吉西他滨的耐药性, 间接促进胰腺癌细胞的增殖及转移^[15]. 因此, 对EMT发生的分子机制的深入研究, 对于降低胰腺癌转移具有非常重要的应用前景.

2 基因组学

基因组变异是恶性肿瘤发生和发展的主要原因之一. 近些年来, 随着基因测序技术的发展和胰腺癌组织基因突变研究的深入, 越来越多的基因突变被证实与胰腺癌侵袭和转移密切相关.

Waddell等^[16]通过对100例胰腺癌组织样本的分析, 绘制出胰腺癌基因突变景观图, 发现胰腺癌组织主要突变基因有KARS、TP53、SMAD4、CDKN2A、ARID1A和ROBO2, 同时还发现2个新的候选驱动基因的突变(KDM6A和PREX2)^[16]. 阿特拉斯癌症基因组研究小组通过对150例胰腺癌样本外显子深度测序分析, 发现胰腺癌主要的驱动突变基因包括KRAS、TP53、CDKN2A、SMAD4、RNF43、ARID1A、TGFβR2、GNAS、RREB1和PBRM1^[17]. 然而, 尽管胰腺癌组织基因突变的研究进展迅速, 对于影响胰腺癌转移的遗传信息仍不十分明确.

原发肿瘤内存在特殊遗传异质性的癌细胞是导致肿瘤发生转移的重要因素. Yachida等^[18,19]通过对原发胰腺癌肿瘤和转移肿瘤比较分析, 发现超过90%的胰腺癌病例中, 驱动基因的突变在原发肿瘤组织和转移组织中保持一致, 表明这些基因突变在胰腺癌的早期发挥作用. 同样有研究表明, 在胰腺癌原发肿瘤和转移肿瘤之间具有较低的基因异质性^[20]. 因此, 可以推测出只有少

量基因的突变与胰腺癌的转移相关。

KARS、TP53、CDKN2A和SMAD4是胰腺癌最常见的突变基因^[21]。约94%的胰腺癌病人发生KRAS基因突变^[22]，导致癌细胞异常增殖、抗凋亡、耐药和促进转移^[23]。抑制KRAS基因的突变或异常构象RAS蛋白的表达可以抑制胰腺癌细胞增殖，甚至可以降低肿瘤的恶性程度^[24]。ADAM9和MMP7是miR-489的靶基因，在胰腺癌组织中高表达，可以促进细胞外基质重塑和细胞远处转移^[25]。KRAS还可以通过NF- κ B通路激活转录因子YY1，抑制miR-489的表达，增加ADAM9和MMP7的表达，从而促进胰腺癌细胞的远处转移^[25]。RKIP是一种抑癌基因，在胰腺癌组织中与KRAS的表达呈负相关，敲除KRAS基因可以通过调节MAPK-ERK通路，增加RKIP基因的表达，抑制胰腺癌细胞的转移和耐药^[26]。

作为一种抑癌基因，TP53基因突变有两种表现形式，一是TP53突变基因不表达，使野生型P53基因功能失活；二是P53突变基因过表达，获得致癌功能^[27]。在胰腺癌组织中，TP53突变过表达可以通过上调Cavin-1的表达，促进胰腺癌细胞的侵袭和转移^[27]。

SMAD4也称DPC4，其突变与胰腺癌细胞的远处转移相关^[21]。然而，有Meta分析结果提示，胰腺癌SMAD4基因的缺失与肿瘤的大小、分级以及淋巴结转移无明显相关，但与患者的预后密切相关^[28]。Whittle等^[29]研究发现，杂合突变体DPC4/SMAD4抑制KRAS^{G12D/+}细胞的转移能力，增加TP53R^{172H/+}胰腺癌细胞的增殖能力。DPC4杂合突变体还可降低RUNX3基因表达，抑制胰腺癌细胞的转移，但是却促进细胞增殖；相反，当DPC4为纯合子时，RUNX3基因表达增加，抑制癌细胞增殖，却促进癌细胞的转移^[29]。因此，RUNX3与DPC4两者可协作控制胰腺癌细胞的分裂和扩散间的平衡；RUNX3作为胰腺癌转移的开关，调控DPC4/SMAD4信号通路相关基因的表达，进而影响胰腺癌细胞增殖和转移。

另有研究发现，在胰腺癌细胞中，抑癌基因HIC1与STAT3结合，抑制其DNA结合能力，进而降低STAT3靶基因包括c-myc、VEGF、CyclinD1、MMP2和MMP9的表达，抑制胰腺癌细胞的侵袭和转移^[30]。TUFT1基因表达增加可以通过HIF1/Snail信号通路，调节EMT相关蛋白的表达，促进胰腺癌细胞EMT的发生，进而促进胰腺癌的远处转移^[31]。

近年来，随着基因测序技术的不断升级，更多的基因突变被证实与胰腺癌转移相关。Robinson等^[32]对500例发生胰腺癌转移的患者进行全外显子组和转录组序列分析，发现胰腺癌转移组织中主要基因发生突变，包括KRAS、TP53、CDKN2A、PTEN、PIK3CA、AR和RB1等。有研究发现CNTN5、DOCK2、MEP1A

和LMTK2基因的突变和重排仅在胰腺癌IV期病人的转移灶中出现^[19,33]，认为这些基因可能与胰腺癌的侵袭和转移相关。Zhou等^[34]通过外显子组序列分析证实KRASG12V和TP53Y163C在胰腺癌转移癌组织中存在高等位基因频率；说明KRAS和TP53基因突变是引起胰腺癌转移的主要原因之一。ADRB1、DCLK1、KCNH2、NOP14、SIGLEC1和ZC3H7A基因的异常表达与胰腺癌细胞的增殖和迁徙密切相关。Stratford等^[35]通过对无转移和伴有转移的胰腺原发肿瘤比较分析，发现FosB、KLF6、NFKBIZ、ATP4A、GSG1和SIGLEC11这6种基因与胰腺癌的转移相关。然而，目前尚缺乏直接证据证明这些基因的突变可直接促使胰腺癌细胞的转移，还需要进一步研究。

3 L1细胞黏附分子

L1细胞黏附分子(L1 cell adhesion molecule, L1CAM)是免疫球蛋白超家族的成员之一，最初被认为在神经系统的发育过程中起重要作用^[36]。近年来研究发现L1CAM的过度表达在肿瘤的发生和增殖过程中同样具有重要作用。L1CAM在胰腺癌细胞中高表达，并且通过激活STAT3/NF- κ B信号转导通路促进癌细胞的增殖和迁移^[37]。抑制L1CAM的表达通过p38/ERK1/2信号通路抑制胰腺癌细胞侵袭以及使细胞周期停滞^[38]。L1CAM同样在肿瘤的血管生成过程扮演重要角色，在胰腺癌患者的血管内皮细胞中L1CAM的表达明显增加，通过IL-6/JAK/STAT信号通路促进血管内皮细胞的增殖和迁移^[39]。

4 缺氧诱导因子

实体肿瘤组织内存在缺氧微环境，肿瘤细胞在适应低氧环境过程中激活一系列低氧相关的分子，其中最为重要的就是缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)^[40]。HIFs由对氧敏感的 α 亚基和稳定表达的 β 亚基组成；在低氧环境下，HIF- α 结构会变得稳定，向细胞核移动，并与HIF-1 β 结合成为具有转录因子作用的二聚体。HIF-1的过表达在胰腺癌的侵袭及转移过程中具有重要作用^[41]。HIF-3 α 的过表达通过激活HIF-3 α /RhoC-ROCK1信号通路，促进胰腺癌细胞的侵袭和转移^[42]。

HIF还可以促进胰腺癌细胞EMT的发生，如HIF-1 α -HDAC1复合体会结合miR-548an启动子上的缺氧反应原件，抑制miR-548an转录，从而上调其下游靶蛋白vimentin的表达，促进胰腺癌细胞的增殖和侵袭^[43]。HIF-2 α 调节Twist1与E-钙黏素启动子的结合，促进胰腺癌细胞的EMT^[44]，进而促进胰腺癌细胞的增殖和侵袭、增加肿瘤血管生成和有氧酵解^[45]。但是，有学者报道HIF-2 α

表 1 调控胰腺癌侵袭及转移的miRNAs

miRNA	靶基因	对胰腺癌侵袭以及转移的作用
miRNA-216b ^[47]	ROCK1	抑制
miRNA-652 ^[48]	ZEB1	抑制
miRNA-146a ^[49]	EGFR、MTA-2	抑制
miRNA-141 ^[51]	MAP4K4	抑制
miRNA-218 ^[74]	ROBO-1	抑制
miRNA-34b ^[75]	SMAD3	抑制
miRNA-29c ^[76]	MMP2	抑制
miR-124 ^[77]	Rac1	抑制
miR-148a ^[78]	DNMT1	抑制
miR-148b ^[79]	AMPK α 1	抑制
miR-548an ^[43]	vimentin	抑制
miR-615-5p ^[80]	AKT2	抑制
miR-323-3p ^[81]	SMAD2、SMAD3	抑制
miR-367 ^[82]	Smad7	促进
miRNA-31 ^[83]	ARID1A	促进
miR-10a ^[84]	HOXB1 and HOXB3	促进
miR-224、miR-486 ^[85]	CD40	促进
miR-27a ^[86]	Spry2	促进
miRNA-1178 ^[53]	Stub1	促进

表达增加对胰腺癌细胞的侵袭作用起到负向调节作用, HIF-2 α 高表达患者的生存期较HIF-1 α 高表达者明显延长; 从而认为HIF-1 α 和HIF-2 α 在胰腺癌中起相反的作用^[40]. 因此, HIFs在胰腺癌中的作用仍存有争议, 其具体机制需进一步研究.

5 MicroRNA

MicroRNA(miRNA)指约18-25个核苷酸序列的非编码微小RNA, 它们靶向结合mRNA的3'端非编码区, 沉默相应的mRNA和调控转录后基因表达^[46]. 细胞内miRNA的表达异常在胰腺癌的侵袭和转移过程中发挥重要作用(表1). 大量研究表明, 许多miRNA在胰腺癌的发生发展过程中扮演抑癌基因的角色. miRNA-216b是miRNA-216家族的一员, 位于染色体2p16.1. 胰腺癌细胞中miRNA-216b的表达明显减少, miRNA-216b模拟物下调其靶基因ROCK1的表达, 抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[47]. miRNA-652与ZEB1结合抑制胰腺癌肿瘤细胞EMT所需的酸性微环境, miRNA-652过表达下调ZEB1的表达, 抑制胰腺癌细胞的增殖和转移; 因此, 酸性环境/miR-655/ZEB1/EMT轴可能是胰腺肿瘤发生发展的新机制^[48]. 增加胰腺癌组织中miRNA-146a的表达, 可以抑制表皮生长因子受体、白介素受体联合激酶-1、NF- κ B的表达, 从而抑制胰腺癌细胞的侵袭^[49]. 抑制胰腺癌细胞中miRNA-99a的表达, 通过mTOR抑制E-钙黏素的表达, 进而促进胰腺癌细胞的增殖和转移^[50].

MiRNA-141可以抑制MAP4K4的表达, 在胰腺癌细胞中扮演抑癌基因的角色^[51]. 因此, 靶向上述miRNA可下调胰腺癌相关基因的表达, 进而抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移.

另外, 许多miRNA在胰腺癌细胞中表达增加, 具有促进胰腺癌细胞增殖和转移的作用. MiRNA-373在胰腺癌细胞中表现出原癌基因的活性, miRNA-373可抑制TP53INP1、LATS2和CD44的表达, 促进胰腺细胞的增殖和侵袭^[52]. 有学者报道, miRNA-1178在胰腺癌中的表达明显增加, 通过上调FAK/MMP-9信号通路抑制Stub1的表达, 促使胰腺癌细胞的侵袭^[53]. 由上述可知, miRNA在胰腺癌细胞中具有原癌基因和抑癌基因双重特性, 深入了解这些miRNA在胰腺癌细胞中的作用及分子机制, 有助于胰腺癌的早期诊断和治疗.

6 长链非编码RNA

长链非编码RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)是指RNA分子长度大于200个核苷酸的非编码RNA. LncRNA虽不编码蛋白质, 但在细胞生长、分化以及增殖等过程中扮演重要角色. 利用在疾病中具有高特异性表达的LncRNA可以对疾病进行分类并协助精确诊断^[54]. LncRNA在多种肿瘤组织中调节异常, 表现出高表达状态和组织特异性, 使得它们成为理想的诊断标志物和潜在的治疗靶点^[55]. 有大量研究表明, LncRNA在胰腺癌的侵袭和转移过程中具有重要调节作用^[56](表2).

表 2 调控胰腺癌侵袭及转移的LncRNAs

LncRNA	相关表达	分子机制	对胰腺癌侵袭和转移的作用
AFAP1-AS1 ^[87]	增加	调控细胞周期和EMT	促进
H19 ^[39]	增加	拮抗let-7、促进HMG2A调节的EMT	促进
HOTAIR ^[88]	增加	调控细胞周期	促进
HOTTIP ^[57]	增加	激活HOX基因、沉默抑癌基因的表达	促进
HULC ^[89]	增加	促进肿瘤血管侵袭	促进
MALAT1 ^[90,91]	增加	下调E-钙黏素, 上调N-钙黏素和纤连蛋白的表达, 促进EMT	促进
ANRIL ^[92]	增加	通过ATM-E2F1信号通路调节EMT	促进
CCAT1 ^[93]	增加	调控细胞周期, 增加cyclin D1的表达	促进
ROR ^[94]	增加	上调ZEB1的表达、促进EMT	促进
ZFP91-P ^[95]	增加	上调 β -连环蛋白表达, 促进EMT	促进
Linc00675 ^[96]	增加	调控细胞周期和EMT	促进
LncRNA-ATB ^[61]	降低		促进

EMT: 上皮-间质转化。

HOXA末端转录本反义RNA(HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)基因位于HOXA位点(染色体7p15.2), 通过募集组蛋白修饰酶来激活HOX基因, 沉默肿瘤抑制基因的表达^[57]。HOTTIP在胰腺导管腺癌中呈现高表达状态, 沉默HOTTIP可以抑制胰腺癌细胞的增殖和转移, 促进癌细胞的凋亡^[58]。有趣的是, 上调HOTTIP的表达还可增加胰腺癌细胞对化疗药物吉西他滨的敏感性^[57]。因此, HOTTIP在胰腺癌细胞中可能具有双向调节作用。被转换因子 β 激活的长链非编码RNA(LncRNA-ATB)基因位于人类染色体14:19, 858667-19941024区间, 具有2个长度超过80 kb的外显子, 在许多肿瘤中过度表达, 它竞争性结合miRNA, 促进EMT的发生, 促进肿瘤的发展和转移^[59]。一项Meta分析结果证明LncRNA-ATB的表达增加可作为评估预后的有效生物标志物^[60]。然而, 也有学者报道, LncRNA-ATB在胰腺癌组织低表达, 上调LncRNA-ATB可抑制胰腺癌细胞的侵袭和转移^[61]。由上述可知, LncRNA-ATB在胰腺癌和其他肿瘤细胞中可能发挥着不同的作用。

LncRNA还可作为竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)在胰腺癌的发生发展中发挥作用。ceRNA是一些lncRNA的特殊表现形式, 可以竞争性地结合相应的miRNA, 抑制miRNA的活性, 调控其下游靶向基因的表达, 从而调节细胞内一系列的病理生理变化^[62,63]。例如, Linc00511作为竞争性内源RNA, 竞争性结合hsa-miR-29b-3p, 从而上调VEGFA的表达^[64]。VEGF使磷酸化的Smad转移至细胞核内, 进而上调N-钙黏素、Snail1、Snail2和Vimentin等蛋白的表达, 下调E-钙黏素的表达, 促进胰腺癌细胞EMT的发生、增殖与侵袭^[64]。PVT1位于染色体8q24, 可竞争性结合miRNA-448,

调节其靶基因SERBP1的表达, 促进胰腺癌细胞的增殖和迁移^[65,66]。LncRNA-CRNDE通过与miRNA-384靶向结合, 促进miRNA-384靶基因IRS1的表达, 促进胰腺癌细胞的增殖和转移^[67]。

总之, LncRNA作为胰腺癌的潜在分子靶点以及新型生物标志物具有十分广阔的前景。然而, 目前存在的主要问题是其发挥作用的分子机制尚不十分明确, 而且LncRNA对于靶基因的调控受多种因素多分子的影响。

7 其他

Song等^[68]研究发现, 磷酸甘油酸脱氢(phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)在胰腺癌细胞中表达增加, 敲除PHGDH可抑制cyclin B1、cyclin D1、MMP-2和MMP-9的表达, 从而抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭以及转移; 因此, PHGDH被认为是促进胰腺癌转移的因素。此外, 高尔基蛋白73、神经轴突导向分子-5A、黏着斑激酶、微管不稳定蛋白1、黏蛋白1和苏氨酰tRNA合成酶等也可促进胰腺癌细胞的增殖、侵袭以及远处转移^[69-73]。

8 结论

胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤之一。侵袭和转移是胰腺癌的重要生物学特性, 涉及因素众多。大量的研究发现, 多种基因和蛋白调控胰腺癌侵袭和转移, 这一由多阶段多层次组成的过程。然而, 它们的作用机制尚不十分明确; 并且它们的表达和激活受到多种分子和通路的调节。深入揭示和理解胰腺癌侵袭转移的分子机制, 不仅有助于发现新的肿瘤标志物和胰腺癌的早期诊断, 也有助于用来制定新的有效治疗策略以及判断预

后, 提高患者的生存率. 因此, 多靶点、个体化、综合治疗将是未来胰腺癌治疗的发展方向.

9 参考文献

- Chen W, Zheng R, Zhang S, Zeng H, Zuo T, Xia C, Yang Z, He J. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 1-10 [PMID: 28373748 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.01]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- McAllister SS, Weinberg RA. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 717-727 [PMID: 25082194 DOI: 10.1038/ncb3015]
- Aiello NM, Brabletz T, Kang Y, Nieto MA, Weinberg RA, Stanger BZ. Upholding a role for EMT in pancreatic cancer metastasis. *Nature* 2017; 547: E7-E8 [PMID: 28682339 DOI: 10.1038/nature22963]
- Wang Q, Qu C, Xie F, Chen L, Liu L, Liang X, Wu X, Wang P, Meng Z. Curcumin suppresses epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of pancreatic cancer cells by inhibiting cancer-associated fibroblasts. *Am J Cancer Res* 2017; 7: 125-133 [PMID: 28123853]
- Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell* 2016; 166: 21-45 [PMID: 27368099 DOI: 10.1016/j.cell.2016.06.028]
- Wang L, Wu H, Wang L, Zhang H, Lu J, Liang Z, Liu T. Asporin promotes pancreatic cancer cell invasion and migration by regulating the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) through both autocrine and paracrine mechanisms. *Cancer Lett* 2017; 398: 24-36 [PMID: 28400334 DOI: 10.1016/j.canlet.2017.04.001]
- Gaiano N, Melisi D, Carbone C. EMT and Treatment Resistance in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2017; 9 [PMID: 28895920 DOI: 10.3390/cancers9090122]
- De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 97-110 [PMID: 23344542 DOI: 10.1038/nrc3447]
- Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 178-196 [PMID: 24556840 DOI: 10.1038/nrm3758]
- Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways. *Oncogene* 2005; 24: 7443-7454 [PMID: 16288291 DOI: 10.1038/sj.onc.1209091]
- Satoh K, Hamada S, Shimosegawa T. Involvement of epithelial to mesenchymal transition in the development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol* 2015; 50: 140-146 [PMID: 25216997 DOI: 10.1007/s00535-014-0997-0]
- Jiang JH, Liu C, Cheng H, Lu Y, Qin Y, Xu YF, Xu J, Long J, Liu L, Ni QX, Yu XJ. Epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer: Is it a clinically significant factor? *Biochim Biophys Acta* 2015; 1855: 43-49 [PMID: 25432020 DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.11.004]
- Beuran M, Negoii I, Paun S, Ion AD, Bleotu C, Negoii RI, Hostiuc S. The epithelial to mesenchymal transition in pancreatic cancer: A systematic review. *Pancreatol* 2015; 15: 217-225 [PMID: 25794655 DOI: 10.1016/j.pan.2015.02.011]
- Wang S, Huang S, Sun YL. Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer: A Review. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 2646148 [PMID: 29379795 DOI: 10.1155/2017/2646148]
- Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, Johns AL, Miller D, Nones K, Quek K, Quinn MC, Robertson AJ, Fadlullah MZ, Bruxner TJ, Christ AN, Harliwong I, Idrisoglu S, Manning S, Nourse C, Nourbakhsh E, Wani S, Wilson PJ, Markham E, Cloonan N, Anderson MJ, Fink JL, Holmes O, Kazakoff SH, Leonard C, Newell F, Poudel B, Song S, Taylor D, Waddell N, Wood S, Xu Q, Wu J, Pinese M, Cowley MJ, Lee HC, Jones MD, Nagrial AM, Humphris J, Chantrill LA, Chin V, Steinmann AM, Mawson A, Humphrey ES, Colvin EK, Chou A, Scarlett CJ, Pinho AV, Giry-Laterriere M, Rooman I, Samra JS, Kench JG, Pettitt JA, Merrett ND, Toon C, Epari K, Nguyen NQ, Barbour A, Zeps N, Jamieson NB, Graham JS, Niclou SP, Bjerkvig R, Grützmann R, Aust D, Hruban RH, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Wolfgang CL, Morgan RA, Lawlor RT, Corbo V, Bassi C, Falconi M, Zamboni G, Tortora G, Tempero MA; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Gill AJ, Eshleman JR, Pilarsky C, Scarpa A, Musgrove EA, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518: 495-501 [PMID: 25719666 DOI: 10.1038/nature14169]
- Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address: andrew_aguirre@dfci.harvard.edu; Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell* 2017; 32: 185-203.e13 [PMID: 28810144 DOI: 10.1016/j.ccell.2017.07.007]
- Yachida S, White CM, Naito Y, Zhong Y, Brosnan JA, Macgregor-Das AM, Morgan RA, Saunders T, Laheru DA, Herman JM, Hruban RH, Klein AP, Jones S, Velculescu V, Wolfgang CL, Iacobuzio-Donahue CA. Clinical significance of the genetic landscape of pancreatic cancer and implications for identification of potential long-term survivors. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6339-6347 [PMID: 22991414 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1215]
- Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, Kamiyama M, Hruban RH, Eshleman JR, Nowak MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1114-1117 [PMID: 20981102 DOI: 10.1038/nature09515]
- Makohon-Moore AP, Zhang M, Reiter JG, Bozic I, Allen B, Kundu D, Chatterjee K, Wong F, Jiao Y, Kohutek ZA, Hong J, Attiyeh M, Javier B, Wood LD, Hruban RH, Nowak MA, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA. Limited heterogeneity of known driver gene mutations among the metastases of individual patients with pancreatic cancer. *Nat Genet* 2017; 49: 358-366 [PMID: 28092682 DOI: 10.1038/ng.3764]
- Graham JS, Jamieson NB, Rulach R, Grimmond SM, Chang DK, Biankin AV. Pancreatic cancer genomics: where can the science take us? *Clin Genet* 2015; 88: 213-219 [PMID: 25388820 DOI: 10.1111/cge.12536]
- Hosoda W, Chianichiano P, Griffin JF, Pittman ME, Brosens LA, Noë M, Yu J, Shindo K, Suenaga M, Rezaee N, Yonescu R, Ning Y, Albores-Saavedra J, Yoshizawa N, Harada K, Yoshizawa A, Hanada K, Yonehara S, Shimizu M, Uehara T, Samra JS, Gill AJ, Wolfgang CL, Goggins MG, Hruban RH, Wood LD. Genetic analyses of isolated high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (HG-PanIN) reveal paucity of alterations in TP53 and SMAD4. *J Pathol* 2017; 242: 16-23 [PMID: 28188630 DOI: 10.1002/path.4884]
- Hata AN, Yeo A, Faber AC, Lifshits E, Chen Z, Cheng KA, Walton Z, Sarosiek KA, Letai A, Heist RS, Mino-Kenudson M, Wong KK, Engelman JA. Failure to induce apoptosis via BCL-2 family proteins underlies lack of efficacy of combined MEK and PI3K inhibitors for KRAS-mutant lung cancers. *Cancer Res* 2014; 74: 3146-3156 [PMID: 24675361 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3728]
- di Magliano MP, Logsdon CD. Roles for KRAS in pancreatic tumor development and progression. *Gastroenterology* 2013; 144: 1220-1229 [PMID: 23622131 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.071]
- Yuan P, He XH, Rong YF, Cao J, Li Y, Hu YP, Liu Y, Li D, Lou W, Liu MF. KRAS/NF- κ B/YY1/miR-489 Signaling Axis Controls Pancreatic Cancer Metastasis. *Cancer Res* 2017; 77: 100-111 [PMID: 27793842 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1898]
- Yang K, Li Y, Lian G, Lin H, Shang C, Zeng L, Chen S, Li J, Huang C, Huang K, Chen Y. KRAS promotes tumor metastasis and

- chemoresistance by repressing RKIP via the MAPK-ERK pathway in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2018; 142: 2323-2334 [PMID: 29315556 DOI: 10.1002/ijc.31248]
- 27 Xiang JF, Wang WQ, Liu L, Xu HX, Wu CT, Yang JX, Qi ZH, Wang YQ, Xu J, Liu C, Long J, Ni QX, Li M, Yu XJ. Mutant p53 determines pancreatic cancer poor prognosis to pancreatectomy through upregulation of cavin-1 in patients with preoperative serum CA19-9 $\geq 1,000$ U/mL. *Sci Rep* 2016; 6: 19222 [PMID: 26753987 DOI: 10.1038/srep19222]
 - 28 Wang JD, Jin K, Chen XY, Lv JQ, Ji KW. Clinicopathological significance of SMAD4 loss in pancreatic ductal adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 16704-16711 [PMID: 28053288 DOI: 10.18632/oncotarget.14335]
 - 29 Whittle MC, Izeradjene K, Rani PG, Feng L, Carlson MA, DelGiorno KE, Wood LD, Goggins M, Hruban RH, Chang AE, Calses P, Thorsen SM, Hingorani SR. RUNX3 Controls a Metastatic Switch in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cell* 2015; 161: 1345-1360 [PMID: 26004068 DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.048]
 - 30 Hu B, Zhang K, Li S, Li H, Yan Z, Huang L, Wu J, Han X, Jiang W, Mulatibieke T, Zheng L, Wan R, Wang X, Hu G. HIC1 attenuates invasion and metastasis by inhibiting the IL-6/STAT3 signalling pathway in human pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2016; 376: 387-398 [PMID: 27085461 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.013]
 - 31 Zhou B, Zhan H, Tin L, Liu S, Xu J, Dong Y, Li X, Wu L, Guo W. TUF1 regulates metastasis of pancreatic cancer through HIF1-Snail pathway induced epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Lett* 2016; 382: 11-20 [PMID: 27566398 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.08.017]
 - 32 Robinson DR, Wu YM, Lonigro RJ, Vats P, Cobain E, Everett J, Cao X, Rabban E, Kumar-Sinha C, Raymond V, Schuetz S, Alva A, Siddiqui J, Chugh R, Worden F, Zalupski MM, Innis J, Mody RJ, Tomlins SA, Lucas D, Baker LH, Ramnath N, Schott AF, Hayes DF, Vijai J, Offit K, Stoffel EM, Roberts JS, Smith DC, Kunju LP, Talpaz M, Cieřlik M, Chinnaiyan AM. Integrative clinical genomics of metastatic cancer. *Nature* 2017; 548: 297-303 [PMID: 28783718 DOI: 10.1038/nature23306]
 - 33 Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, Stephens PJ, Pleasance ED, Stebbings LA, Morsberger LA, Latimer C, McLaren S, Lin ML, McBride DJ, Varela I, Nik-Zainal SA, Leroy C, Jia M, Menzies A, Butler AP, Teague JW, Griffin CA, Burton J, Swerdlow H, Quail MA, Stratton MR, Iacobuzio-Donahue C, Futreal PA. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1109-1113 [PMID: 20981101 DOI: 10.1038/nature09460]
 - 34 Zhou B, Irwanto A, Guo YM, Bei JX, Wu Q, Chen G, Zhang TP, Lei JJ, Feng QS, Chen LZ, Liu J, Zhao YP. Exome sequencing and digital PCR analyses reveal novel mutated genes related to the metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther* 2012; 13: 871-879 [PMID: 22797009 DOI: 10.4161/cbt.20839]
 - 35 Stratford JK, Bentrem DJ, Anderson JM, Fan C, Volmar KA, Marron JS, Routh ED, Caskey LS, Samuel JC, Der CJ, Thorne LB, Calvo BF, Kim HJ, Talamonti MS, Iacobuzio-Donahue CA, Hollingsworth MA, Perou CM, Yeh JJ. A six-gene signature predicts survival of patients with localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS Med* 2010; 7: e1000307 [PMID: 20644708 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000307]
 - 36 Lund K, Dembinski JL, Solberg N, Urbanucci A, Mills IG, Krauss S. Slug-dependent upregulation of L1CAM is responsible for the increased invasion potential of pancreatic cancer cells following long-term 5-FU treatment. *PLoS One* 2015; 10: e0123684 [PMID: 25860483 DOI: 10.1371/journal.pone.0123684]
 - 37 Zuo C, Hong Y, Qiu X, Yang D, Liu N, Sheng X, Zhou K, Tang B, Xiong S, Ma M, Liu Z. Celecoxib suppresses proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells by down-regulating STAT3 / NF- κ B and L1CAM activities. *Pancreatol* 2018; 18: 328-333 [PMID: 29525378 DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.006]
 - 38 Ben Q, An W, Fei J, Xu M, Li G, Li Z, Yuan Y. Downregulation of L1CAM inhibits proliferation, invasion and arrests cell cycle progression in pancreatic cancer cell in vitro. *Exp Ther Med* 2014; 7: 785-790 [PMID: 24660028 DOI: 10.3892/etm.2014.1519]
 - 39 Magrini E, Villa A, Angiolini F, Doni A, Mazzarol G, Rudini N, Maddaluno L, Komuta M, Topal B, Prenen H, Schachner M, Confalonieri S, Dejana E, Bianchi F, Mazzone M, Cavallaro U. Endothelial deficiency of L1 reduces tumor angiogenesis and promotes vessel normalization. *J Clin Invest* 2014; 124: 4335-4350 [PMID: 25157817 DOI: 10.1172/JCI70683]
 - 40 Wang M, Chen MY, Guo XJ, Jiang JX. Expression and significance of HIF-1 α and HIF-2 α in pancreatic cancer. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2015; 35: 874-879 [PMID: 26670439 DOI: 10.1007/s11596-015-1521-3]
 - 41 Erickson LA, Highsmith WE Jr, Fei P, Zhang J. Targeting the hypoxia pathway to treat pancreatic cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2029-2031 [PMID: 25897209 DOI: 10.2147/DDDT.S80888]
 - 42 Zhou X, Guo X, Chen M, Xie C, Jiang J. HIF-3 α Promotes Metastatic Phenotypes in Pancreatic Cancer by Transcriptional Regulation of the RhoC-ROCK1 Signaling Pathway. *Mol Cancer Res* 2018; 16: 124-134 [PMID: 28928287 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0256]
 - 43 Zhu S, He C, Deng S, Li X, Cui S, Zeng Z, Liu M, Zhao S, Chen J, Jin Y, Chen H, Deng S, Liu Y, Wang C, Zhao G. MiR-548an, Transcriptionally Downregulated by HIF1 α /HDAC1, Suppresses Tumorigenesis of Pancreatic Cancer by Targeting Vimentin Expression. *Mol Cancer Ther* 2016; 15: 2209-2219 [PMID: 27353169 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0877]
 - 44 Yang J, Zhang X, Zhang Y, Zhu D, Zhang L, Li Y, Zhu Y, Li D, Zhou J. HIF-2 α promotes epithelial-mesenchymal transition through regulating Twist2 binding to the promoter of E-cadherin in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 26 [PMID: 26842802 DOI: 10.1186/s13046-016-0298-y]
 - 45 Zhang Q, Lou Y, Zhang J, Fu Q, Wei T, Sun X, Chen Q, Yang J, Bai X, Liang T. Hypoxia-inducible factor-2 α promotes tumor progression and has crosstalk with Wnt/ β -catenin signaling in pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2017; 16: 119 [PMID: 28705232 DOI: 10.1186/s12943-017-0689-5]
 - 46 Pan Y, Li C, Chen J, Zhang K, Chu X, Wang R, Chen L. The Emerging Roles of Long Noncoding RNA ROR (lincRNA-ROR) and its Possible Mechanisms in Human Cancers. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40: 219-229 [PMID: 27855392 DOI: 10.1159/000452539]
 - 47 Liu YA, Zhang Y, Zheng Z, Li K, Wu XH, Du QG, Ye X, Wang L, Zhu L. MicroRNA-216b reduces growth, migration and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma cells by directly targeting p-associated coiled-coil containing protein kinase 1. *Oncol Lett* 2018; 15: 6745-6751 [PMID: 29616134 DOI: 10.3892/ol.2018.8109]
 - 48 Deng S, Li X, Niu Y, Zhu S, Jin Y, Deng S, Chen J, Liu Y, He C, Yin T, Yang Z, Tao J, Xiong J, Wu H, Wang C, Zhao G. MiR-652 inhibits acidic microenvironment-induced epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells by targeting ZEB1. *Oncotarget* 2015; 6: 39661-39675 [PMID: 26498682 DOI: 10.18632/oncotarget.5350]
 - 49 Li Y, Vandenboom TG 2nd, Wang Z, Kong D, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. miR-146a suppresses invasion of pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2010; 70: 1486-1495 [PMID: 20124483 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2792]
 - 50 Li D, Li X, Cao W, Qi Y, Yang X. Antagonism of microRNA-99a promotes cell invasion and down-regulates E-cadherin expression in pancreatic cancer cells by regulating mammalian target of rapamycin. *Acta Histochem* 2014; 116:

- 723-729 [PMID: 24461517 DOI: 10.1016/j.acthis.2013.12.013]
- 51 Zhao G, Wang B, Liu Y, Zhang JG, Deng SC, Qin Q, Tian K, Li X, Zhu S, Niu Y, Gong Q, Wang CY. miRNA-141, downregulated in pancreatic cancer, inhibits cell proliferation and invasion by directly targeting MAP4K4. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 2569-2580 [PMID: 24013097 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0296]
- 52 Zhang Y, Yang J, Cui X, Chen Y, Zhu VF, Hagan JP, Wang H, Yu X, Hodges SE, Fang J, Chiao PJ, Logsdon CD, Fisher WE, Brunicardi FC, Chen C, Yao Q, Fernandez-Zapico ME, Li M. A novel epigenetic CREB-miR-373 axis mediates ZIP4-induced pancreatic cancer growth. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 1322-1334 [PMID: 23857777 DOI: 10.1002/emmm.201302507]
- 53 Cao Z, Zheng SL, Yang G, Feng MY, Zheng LF, Zhang TP, Zhao YP. Correlation between miR-1178 expression and clinicopathological significance in human pancreatic cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2017; 55: 468-473 [PMID: 28592083 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.06.014]
- 54 Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics* 2013; 193: 651-669 [PMID: 23463798 DOI: 10.1534/genetics.112.146704]
- 55 Chandra Gupta S, Nandan Tripathi Y. Potential of long non-coding RNAs in cancer patients: From biomarkers to therapeutic targets. *Int J Cancer* 2017; 140: 1955-1967 [PMID: 27925173 DOI: 10.1002/ijc.30546]
- 56 Huang X, Zhi X, Gao Y, Ta N, Jiang H, Zheng J. LncRNAs in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 57379-57390 [PMID: 27429196 DOI: 10.18632/oncotarget.10545]
- 57 Lian Y, Cai Z, Gong H, Xue S, Wu D, Wang K. HOTTIP: a critical oncogenic long non-coding RNA in human cancers. *Mol Biosyst* 2016; 12: 3247-3253 [PMID: 27546609 DOI: 10.1039/c6mb00475j]
- 58 Cheng Y, Jutooru I, Chadalapaka G, Corton JC, Safe S. The long non-coding RNA HOTTIP enhances pancreatic cancer cell proliferation, survival and migration. *Oncotarget* 2015; 6: 10840-10852 [PMID: 25912306 DOI: 10.18632/oncotarget.3450]
- 59 Xiao H, Zhang F, Zou Y, Li J, Liu Y, Huang W. The Function and Mechanism of Long Non-coding RNA-ATB in Cancers. *Front Physiol* 2018; 9: 321 [PMID: 29692736 DOI: 10.3389/fphys.2018.00321]
- 60 Fan YH, Ji CX, Xu B, Fan HY, Cheng ZJ, Zhu XG. Long noncoding RNA activated by TGF- β in human cancers: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2017; 468: 10-16 [PMID: 28163033 DOI: 10.1016/j.cca.2017.02.001]
- 61 Qu S, Yang X, Song W, Sun W, Li X, Wang J, Zhong Y, Shang R, Ruan B, Zhang Z, Zhang X, Li H. Downregulation of lncRNA-ATB correlates with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 3933-3938 [PMID: 26482611 DOI: 10.1007/s13277-015-4252-y]
- 62 Chiu HS, Martínez MR, Bansal M, Subramanian A, Golub TR, Yang X, Sumazin P, Califano A. High-throughput validation of ceRNA regulatory networks. *BMC Genomics* 2017; 18: 418 [PMID: 28558729 DOI: 10.1186/s12864-017-3790-7]
- 63 Gao S, Wang P, Hua Y, Xi H, Meng Z, Liu T, Chen Z, Liu L. ROR functions as a ceRNA to regulate Nanog expression by sponging miR-145 and predicts poor prognosis in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 1608-1618 [PMID: 26636540 DOI: 10.18632/oncotarget.6450]
- 64 Zhao X, Liu Y, Li Z, Zheng S, Wang Z, Li W, Bi Z, Li L, Jiang Y, Luo Y, Lin Q, Fu Z, Rufu C. Linc00511 acts as a competing endogenous RNA to regulate VEGFA expression through sponging hsa-miR-29b-3p in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 655-667 [PMID: 28984028 DOI: 10.1111/jcmm.13351]
- 65 Zhao L, Kong H, Sun H, Chen Z, Chen B, Zhou M. LncRNA-PVT1 promotes pancreatic cancer cells proliferation and migration through acting as a molecular sponge to regulate miR-448. *J Cell Physiol* 2018; 233: 4044-4055 [PMID: 28657147 DOI: 10.1002/jcp.26072]
- 66 Gonzalez-Moreno O, Lecanda J, Green JE, Segura V, Catena R, Serrano D, Calvo A. VEGF elicits epithelial-mesenchymal transition (EMT) in prostate intraepithelial neoplasia (PIN)-like cells via an autocrine loop. *Exp Cell Res* 2010; 316: 554-567 [PMID: 20006606 DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.11.020]
- 67 Wang G, Pan J, Zhang L, Wei Y, Wang C. Long non-coding RNA CRNDE sponges miR-384 to promote proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells through upregulating IRS1. *Cell Prolif* 2017; 50 [PMID: 28940804 DOI: 10.1111/cpr.12389]
- 68 Song Z, Feng C, Lu Y, Lin Y, Dong C. PHGDH is an independent prognosis marker and contributes cell proliferation, migration and invasion in human pancreatic cancer. *Gene* 2018; 642: 43-50 [PMID: 29128633 DOI: 10.1016/j.gene.2017.11.014]
- 69 Duan J, Li X, Huang S, Zeng Y, He Y, Liu H, Lin D, Lu D, Zheng M. GOLPH2, a gene downstream of ras signaling, promotes the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Med Rep* 2018; 17: 4187-4194 [PMID: 29344673 DOI: 10.3892/mmr.2018.8430]
- 70 Saxena S, Hayashi Y, Wu L, Awaji M, Atri P, Varney ML, Purohit A, Rachagani S, Batra SK, Singh RK. Pathological and functional significance of Semaphorin-5A in pancreatic cancer progression and metastasis. *Oncotarget* 2017; 9: 5931-5943 [PMID: 29464045 DOI: 10.18632/oncotarget.23644]
- 71 Kanteti R, Mirzapourzadeh T, Riehm JJ, Dhanasingh I, Mambetsariev B, Wang J, Kulkarni P, Kaushik G, Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Kindler HL, Nasser MW, Batra SK, Salgia R. Focal adhesion kinase a potential therapeutic target for pancreatic cancer and malignant pleural mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2018; 19: 316-327 [PMID: 29303405 DOI: 10.1080/15384047.2017.1416937]
- 72 Suzuki K, Watanabe A, Araki K, Yokobori T, Harimoto N, Gantumur D, Hagiwara K, Yamanaka T, Ishii N, Tsukagoshi M, Igarashi T, Kubo N, Gombodorj N, Nishiyama M, Hosouchi Y, Kuwano H, Shirabe K. High STIM1 Expression Is Associated with Tumor Differentiation and Metastasis in Clinical Patients with Pancreatic Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 939-944 [PMID: 29374725 DOI: 10.21873/anticancer.12307]
- 73 Jeong SJ, Kim JH, Lim BJ, Yoon I, Song JA, Moon HS, Kim D, Lee DK, Kim S. Inhibition of MUC1 biosynthesis via threonyl-tRNA synthetase suppresses pancreatic cancer cell migration. *Exp Mol Med* 2018; 50: e424 [PMID: 29328069 DOI: 10.1038/emmm.2017.231]
- 74 He H, Di Y, Liang M, Yang F, Yao L, Hao S, Li J, Jiang Y, Jin C, Fu D. The microRNA-218 and ROBO-1 signaling axis correlates with the lymphatic metastasis of pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 651-658 [PMID: 23733161 DOI: 10.3892/or.2013.2516]
- 75 Liu C, Cheng H, Shi S, Cui X, Yang J, Chen L, Cen P, Cai X, Lu Y, Wu C, Yao W, Qin Y, Liu L, Long J, Xu J, Li M, Yu X. MicroRNA-34b inhibits pancreatic cancer metastasis through repressing Smad3. *Curr Mol Med* 2013; 13: 467-478 [PMID: 23305226]
- 76 Zou Y, Li J, Chen Z, Li X, Zheng S, Yi D, Zhong A, Chen J. miR-29c suppresses pancreatic cancer liver metastasis in an orthotopic implantation model in nude mice and affects survival in pancreatic cancer patients. *Carcinogenesis* 2015; 36: 676-684 [PMID: 25863127 DOI: 10.1093/carcin/bgv027]
- 77 Wang P, Chen L, Zhang J, Chen H, Fan J, Wang K, Luo J, Chen Z, Meng Z, Liu L. Methylation-mediated silencing of the miR-124 genes facilitates pancreatic cancer progression and metastasis by targeting Rac1. *Oncogene* 2014; 33: 514-524

- [PMID: 23334332 DOI: 10.1038/onc.2012.598]
- 78 Zhan Q, Fang Y, Deng X, Chen H, Jin J, Lu X, Peng C, Li H, Shen B. The Interplay Between miR-148a and DNMT1 Might be Exploited for Pancreatic Cancer Therapy. *Cancer Invest* 2015; 33: 267-275 [PMID: 25950085 DOI: 10.3109/07357907.2015.1025794]
 - 79 Zhao G, Zhang JG, Liu Y, Qin Q, Wang B, Tian K, Liu L, Li X, Niu Y, Deng SC, Wang CY. miR-148b functions as a tumor suppressor in pancreatic cancer by targeting AMPK α 1. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 83-93 [PMID: 23171948 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0534-T]
 - 80 Sun Y, Zhang T, Wang C, Jin X, Jia C, Yu S, Chen J. MiRNA-615-5p functions as a tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma by targeting AKT2. *PLoS One* 2015; 10: e0119783 [PMID: 25856297 DOI: 10.1371/journal.pone.0119783]
 - 81 Wang C, Liu P, Wu H, Cui P, Li Y, Liu Y, Liu Z, Gou S. MicroRNA-323-3p inhibits cell invasion and metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma via direct suppression of SMAD2 and SMAD3. *Oncotarget* 2016; 7: 14912-14924 [PMID: 26908446 DOI: 10.18632/oncotarget.7482]
 - 82 Zhu Z, Xu Y, Zhao J, Liu Q, Feng W, Fan J, Wang P. miR-367 promotes epithelial-to-mesenchymal transition and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma cells by targeting the Smad7-TGF- β signalling pathway. *Br J Cancer* 2015; 112: 1367-1375 [PMID: 25867271 DOI: 10.1038/bjc.2015.102]
 - 83 Zhang L, Wang C, Yu S, Jia C, Yan J, Lu Z, Chen J. Loss of ARID1A Expression Correlates With Tumor Differentiation and Tumor Progression Stage in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2018; 17: 1533034618754475 [PMID: 29486633 DOI: 10.1177/1533034618754475]
 - 84 Weiss FU, Marques JJ, Woltering JM, Vlecken DH, Aghdassi A, Partecke LI, Heidecke CD, Lerch MM, Bagowski CP. Retinoic acid receptor antagonists inhibit miR-10a expression and block metastatic behavior of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137: 2136-2145.e1-7 [PMID: 19747919 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.065]
 - 85 Mees ST, Mardin WA, Sielker S, Willscher E, Senninger N, Schleicher C, Colombo-Benkman M, Haier J. Involvement of CD40 targeting miR-224 and miR-486 on the progression of pancreatic ductal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2339-2350 [PMID: 19475450 DOI: 10.1245/s10434-009-0531-4]
 - 86 Ma Y, Yu S, Zhao W, Lu Z, Chen J. miR-27a regulates the growth, colony formation and migration of pancreatic cancer cells by targeting Sprouty2. *Cancer Lett* 2010; 298: 150-158 [PMID: 20638779 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.06.012]
 - 87 Zhang F, Li J, Xiao H, Zou Y, Liu Y, Huang W. AFAP1-AS1: A novel oncogenic long non-coding RNA in human cancers. *Cell Prolif* 2018; 51 [PMID: 29057544 DOI: 10.1111/cpr.12397]
 - 88 Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, Kim S, Safe S. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1616-1625 [PMID: 22614017 DOI: 10.1038/onc.2012.193]
 - 89 Peng W, Gao W, Feng J. Long noncoding RNA HULC is a novel biomarker of poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 346 [PMID: 25412939 DOI: 10.1007/s12032-014-0346-4]
 - 90 Fan Y, Shen B, Tan M, Mu X, Qin Y, Zhang F, Liu Y. TGF- β -induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1531-1541 [PMID: 24449823 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1455]
 - 91 Zhou Y, Shan T, Ding W, Hua Z, Shen Y, Lu Z, Chen B, Dai T. Study on mechanism about long noncoding RNA MALAT1 affecting pancreatic cancer by regulating Hippo-YAP signaling. *J Cell Physiol* 2018; 233: 5805-5814 [PMID: 29215734 DOI: 10.1002/jcp.26357]
 - 92 Chen S, Zhang JQ, Chen JZ, Chen HX, Qiu FN, Yan ML, Chen YL, Peng CH, Tian YF, Wang YD. The over expression of long non-coding RNA ANRIL promotes epithelial-mesenchymal transition by activating the ATM-E2F1 signaling pathway in pancreatic cancer: An in vivo and in vitro study. *Int J Biol Macromol* 2017; 102: 718-728 [PMID: 28344092 DOI: 10.1016/j.jbiomac.2017.03.123]
 - 93 Yu Q, Zhou X, Xia Q, Shen J, Yan J, Zhu J, Li X, Shu M. Long non-coding RNA CCAT1 that can be activated by c-Myc promotes pancreatic cancer cell proliferation and migration. *Am J Transl Res* 2016; 8: 5444-5454 [PMID: 28078015]
 - 94 Zhan HX, Wang Y, Li C, Xu JW, Zhou B, Zhu JK, Han HF, Wang L, Wang YS, Hu SY. LincRNA-ROR promotes invasion, metastasis and tumor growth in pancreatic cancer through activating ZEB1 pathway. *Cancer Lett* 2016; 374: 261-271 [PMID: 26898939 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.02.018]
 - 95 Huang W, Li N, Hu J, Wang L. Inhibitory effect of RNA-mediated knockdown of zinc finger protein 91 pseudogene on pancreatic cancer cell growth and invasion. *Oncol Lett* 2016; 12: 1343-1348 [PMID: 27446435 DOI: 10.3892/ol.2016.4794]
 - 96 Li DD, Fu ZQ, Lin Q, Zhou Y, Zhou QB, Li ZH, Tan LP, Chen RE, Liu YM. Linc00675 is a novel marker of short survival and recurrence in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9348-9357 [PMID: 26309360 DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9348]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

经黏膜下隧道内镜切除手术治疗食管固有肌层肿物效果分析

张明月, 吴双, 郭秀颖, 徐红

张明月, 吴双, 徐红, 吉林大学第一医院消化内科 吉林省长春市 131000

郭秀颖, 长春市宽城区医院消化内科 吉林省长春市 131000

张明月, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病研究.

作者贡献分布: 此课题由张明月、吴双及徐红设计; 研究过程由张明月、郭秀颖及徐红操作完成; 数据分析由张明月、吴双、郭秀颖及徐红完成; 论文写作由张明月、吴双及徐红完成.

通讯作者: 徐红, 教授, 主任医师, 131000, 吉林省长春市朝阳区新民大街71号, 吉林大学第一医院消化内科. chxuhong@163.com
电话: 0431-88782821

收稿日期: 2018-07-16

修回日期: 2018-09-01

接受日期: 2018-09-07

在线出版日期: 2018-10-08

Submucosal tunneling endoscopic resection for treatment of esophageal leiomyomas arising from the muscularis propria

Ming-Yue Zhang, Shuang Wu, Xiu-Ying Guo, Hong Xu

Ming-Yue Zhang, Shuang Wu, Hong Xu, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 131000, Jilin Province, China

Xiu-Ying Guo, Department of Gastroenterology, the Hospital of Kuancheng District, Changchun 131000, Jilin Province, China

Correspondence to: Hong Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Street, Chaoyang District, Changchun 131000, Jilin Province, China. chxuhong@163.com

Received: 2018-07-16

Revised: 2018-09-01

Accepted: 2018-09-07

Published online: 2018-10-08

Abstract

AIM

To investigate the safety and indications of submucosal tunneling endoscopic resection (STER) by comparing the results of STER with other operations for the treatment of esophageal leiomyomas originating from the muscularis propria layer.

METHODS

We enrolled 121 patients with esophageal leiomyomas originating from the muscularis propria layer who underwent resection from November 1, 2011 to March 1, 2018 in this retrospective study. The clinical features and treatment results were collected and analyzed.

RESULTS

There was a significant difference between the thoracoscopic enucleation (TE) group and the endoscopic resection (ER) group in tumor location and size, operation time, *en bloc* resection rate, average hospital stay and cost ($P < 0.05$). There was also a significant difference in the *en bloc* resection rate, operative time, average hospital stay and cost between the STER group and the ER group ($P < 0.05$). Although tumor diameter of the STER group (2-40 mm; mean, 17.68 mm) was smaller than that of the TE group (5-80 mm; mean, 20.33 mm), the difference was not significant ($P = 0.229$). Tumor size, *en bloc* resection rate, average hospital stay and cost also differed significantly between the STER group and the endoscopic submucosal dissection (ESD) group ($P < 0.05$). The *en bloc* resection rate of the STER group was lower than those of other groups, but no tumor recurrence or metastasis was detected during the follow-up period (mean: 22.4 mo; range: 3-60 mo) in the three groups.

CONCLUSION

STER is safe and effective for the treatment of esophageal

leiomyomas originating from the muscularis propria layer. We recommend STER for the tumors smaller than 4 cm.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Leiomyomas; Muscularis propria; Submucosal tunneling endoscopic resection; Endoscopic submucosal dissection; Thoracoscopic enucleation

Zhang MY, Wu S, Guo XY, Xu H. Submucosal tunneling endoscopic resection for treatment of esophageal leiomyomas arising from the muscularis propria. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1660-1666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1660.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1660>

摘要

目的

通过对比经黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)与其他治疗方式在治疗食管固有肌层平滑肌瘤的结果差异, 探讨STER的安全性及适应症。

方法

回顾2012-11-01/2018-03-01期间, 因食管固有肌层平滑肌瘤行切除治疗的121名患者, 收集并分析其临床特点及治疗结果。

结果

胸腔镜切除(thoracoscopic enucleation, TE)组与内镜切除(endoscopic resection, ER)组在肿瘤的生长部位和大小、手术时间、整块切除率、患者平均住院日和平均住院费用方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$); STER组与TE组在整块切除率、手术时间、患者平均住院日和费用方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$), 尽管STER组肿瘤直径(2-40 mm, 平均17.68 mm)比TE组肿瘤直径(5-80 mm, 平均20.33 mm)小, 但差异并无统计学意义($P = 0.229$); 而STER组与内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)组的对比中发现, 两组在肿瘤直径、整块切除率和患者住院费用方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。尽管研究过程中我们发现STER组的整块切除率低于外科组和ESD组, 但平均随访22.4 mo(3-60 mo), 三个组均未见肿瘤复发及转移。

结论

STER是一种安全、有效的内镜下治疗手段, 对于 ≤ 4 cm的食管固有肌层平滑肌瘤, 我们推荐优先考虑STER切除。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管固有肌层平滑肌瘤; 经黏膜下隧道内镜切除术; 内镜黏膜下剥离术; 胸腔镜切除术

核心提要: 经黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)作为一种新兴内镜下治疗方法, 现已越来越多地应用于临床。本文通过将STER与胸腔镜切除和内镜黏膜下剥离术分别进行对比, 认为STER在肿瘤大小、手术时间、患者的住院时间和费用等方面具有一定优势, 可以作为 ≤ 4 cm食管固有肌层平滑肌瘤的优先治疗方法。

张明月, 吴双, 郭秀颖, 徐红. 经黏膜下隧道内镜切除术治疗食管固有肌层肿物效果分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(28): 1660-1666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1660.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1660>

0 引言

近年来, 随着内镜技术的提高和超声内镜的广泛应用, 越来越多的食管固有肌层肿瘤被发现^[1], 尽管大多数病变是良性的^[2], 但部分患者可出现进食哽噎感、腹胀、腹痛等不适, 且良性肿瘤也存在恶变可能^[3], 因此, 食管固有肌层肿瘤的治疗显得尤为重要。

以往外科手术切除是这类患者的主要治疗方式^[4-6], 尤其是以胸腔镜切除术为主的治疗方法。然而近些年来, 内镜技术被认为是一种微创和有效的治疗方式^[7], 如内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)等, 但以上术式在切除固有肌层来源的肿瘤时, 仍有一定的局限^[8,9]。随着内镜下隧道技术的发展, 出现了针对黏膜下肿瘤的新型技术, 即经黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER), 该技术于2011年由上海中山医院首次报道治疗起源于固有肌层的上消化道黏膜下肿物^[10], 现关于STER治疗手段的报道越来越普遍^[11-13], 但该技术的优点和适应症目前尚无统一论。因此, 本研究以食管固有肌层起源的平滑肌瘤为例, 回顾性分析STER与其他手术方法在治疗食管固有肌层肿物方面的差异, 从而进一步探讨该技术的临床价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-11-01/2018-03-01期间, 于吉林大学第一医院因食管固有肌层平滑肌瘤行切除治疗的患者, 对其进行回顾性分析。具体纳入标准如下: (1)患者年龄 ≥ 18 周岁; (2)存在上消化道不适症状; (3)术前超声内镜

表 1 内镜组与外科组的治疗结果对比

	内镜组	外科组	P值
年龄 (周岁)	50.95 ± 9.52	51.43 ± 9.62	0.785
性别 (男:女)	34:26	32:29	0.642
肿瘤直径 (mm)	11.07 ± 7.37	20.33 ± 12.46	<0.05
生长部位			<0.05
食管上1/3	5	1	
食管中1/3	38	13	
食管下1/3	17	47	
整块切除 n (%)	55 (91.7)	61 (100)	<0.05
并发症 n (%)	4 (6.7)	6 (9.8)	0.762
手术时间 (min)	67.00 ± 47.48	139.77 ± 67.05	<0.05
住院时间 (d)	9.65 ± 3.22	14.28 ± 5.87	<0.05
住院费用 (万元)	2.94 ± 0.69	5.86 ± 2.25	<0.05
总数	60	61	

肿瘤直径: 肿瘤横截面的长径.

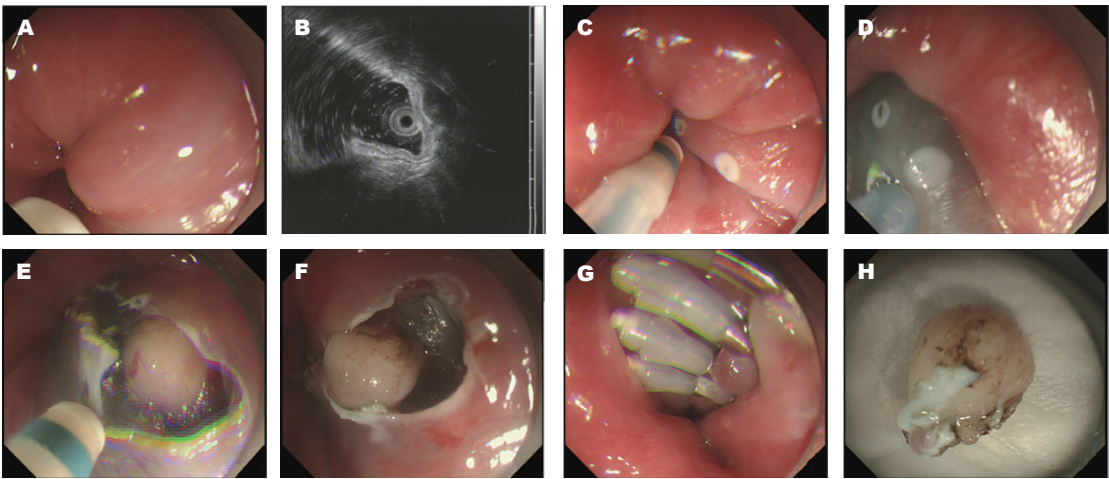


图 1 内镜黏膜下剥离术. A: 食管距门齿约40 cm处见黏膜隆起性病变; B: 超声微探头提示病变处为一固有肌层起源低回声肿物, 边界清楚; C: 于病变边缘0.5 cm处进行标记; D: 在病变标记点内外进行多点黏膜下注射; E: 切开黏膜层, 逐步剥离病变周围及其下方组织; F: 完整剥离切除肿瘤; G: 应用钛夹夹闭创面; H: 肿瘤大小约10 mm×12 mm, 全瘤送病理.

或胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)未见淋巴结转移; (4)患者行手术治疗前至少有1 wk的时间未服用阿司匹林、华法林或其他非甾体类抗炎药物及抗凝药物. 排除标准: (1)存在严重贫血、明显凝血功能障碍、恶性心律失常或脏器衰竭等手术禁忌症; (2)有麻醉药过敏史或不能耐受静脉麻醉的患者. 根据上述标准, 共121名患者纳入本研究, 其中胸腔镜切除(thoracoscopic enucleation, TE)组61人, 内镜切除(endoscopic resection, ER)组60人, 且ER组中有38人行ESD治疗, 22人行STER治疗. 所有患者均已签署知情同意书, 本研究已获得吉林大学第一医院伦理委员会批准.

1.2 方法 患者左侧卧位于检查床上, 全身麻醉, 低流量吸氧2-3 L/min, 清除口鼻分泌物, 保持呼吸道通畅. 麻醉

期间动态监测患者心率、血压及外周血氧饱和度. 内镜切除时, 以0.9% NaCl溶液稀释的肾上腺素(1:10000)+靛胭脂为注射液, 安装透明黏膜吸套于内镜头端后进镜, 找到肿瘤并正确定位. 应用电刀于病灶边缘0.5-1.0 cm处进行标记或病灶口侧约5 cm处建立黏膜下隧道, 随后逐步剥离切除肿瘤, 应用热活检钳或氩离子血浆凝固术(argon plasma coagulation, APC)对创面可见的小血管及出血点进行止血治疗, 应用金属夹或钛夹夹闭创面. 内镜下具体操作过程见图1和2. 外科手术时在麻药起效后行双腔气管插管, 单肺通气, 并留置导尿. 切除后行胃镜检查, 明确有无食管黏膜损伤等, 并于胸腔内留置闭式引流管一枚.

切除肿物后, 记录标本的大小和形状, 然后用10%的福

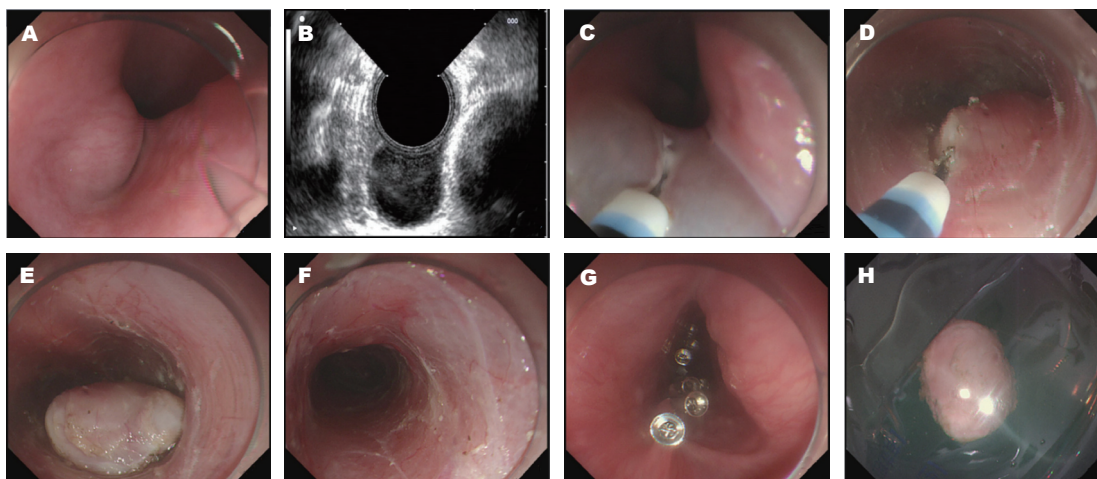


图2 经黏膜下隧道内镜切除术。A: 食管距门齿21 cm处见一半球形黏膜下隆起; B: 超声微探头示隆起处见一低回声肿物, 起源于固有肌层, 边界清楚; C: 于距病变约5 cm口侧行黏膜下注射, 纵行切开黏膜; D: 建立黏膜下隧道至肿物处; E: 于隧道内完整剥离切除肿物; F: 肿物切除后创面苍白无渗血; G: 予以金属夹夹闭黏膜切口; H: 肿瘤大小约12 mm×15 mm, 用福尔马林液固定, 全瘤送病理。

尔马林液固定并送病检以确定肿瘤性质。其中肿瘤以一块的形式切除且包膜完整者为整块切除。

所有患者于手术当日预防性应用抗生素1 d, 且所有ER组患者术后禁食水3 d, TE组患者禁食水至其肛门排气、行消化道造影明确无食管胸膜瘘等并发症, 期间予以质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)保护胃黏膜、静脉补充营养等治疗, 随后给予流质饮食, 逐步恢复为正常饮食。上述处理可视患者具体病情适当放宽治疗时间。另外外科患者术后第2天常规复查胸片明确有无气胸等并发症。

所有患者于术后第3、6、12月复查胃镜, 以后每年复查1次, 观察创面的愈合情况及有无肿瘤残留和复发。

统计学处理 采用SPSS20.0软件对数据进行处理, 计量资料数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料数据以率或者构成比表示。计量资料比较采用 t 检验或单因素方差分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 统计结果 共有121人纳入本研究, 其中TE组61人, ER组60人, 两组患者的基本情况见表1。两组患者的平均年龄分别为50.95岁(29-68岁)和51.43岁(25-72岁), 男女比例分别为34:26和32:29, 二者之间并无统计学差异。对比其他方面发现, ER组患者手术平均时间为67.00 min(24-226 min), 平均住院日为9.65 d(4-20 d), 平均住院费用为2.94万元(1.52-4.55万元), 而TE组的手术平均时间为139.77 min(28-390 min), 平均住院日为14.28 d(8-41 d), 平均住院费用为5.86万元(2.88-18.44万元), 其差异具有统计学意义。此外, 两组在肿瘤的生长部位和大小以及整块切除率方面的差异也具有统计学意义, 其中ER

组肿瘤生长部位分布在食管各个部位(上1/3有5人, 中1/3有38人, 下1/3有17人), 而TE组主要分布在食管的中、下段(上1/3有1人, 中1/3有13人, 下1/3有47人)。ER组肿瘤的平均直径为11.07 mm(2-40 mm), TE组为20.33 mm(5-80 mm), TE组切除的肿瘤相比ER组切除的更大一些, 尤其是当肿瘤直径超过40 mm时, 患者全部是行胸腔镜切除。另外, TE组的整块切除率达100%, 而ER组仅为91.3%。

单独对比STER组与TE组(表2), 我们发现STER组患者的平均年龄为48.82岁(29-63岁), 男女比例为15:7, 肿瘤的平均直径为17.68 mm(2-40 mm), 肿瘤生长在食管上1/3段、中1/3段和下1/3段的例数分别为1、7、14, 在这四方面两组的差异无统计学意义。但在整块切除率、手术时间、患者平均住院日和费用方面, 两组的差异具有统计学意义。其中STER组整块切除17例(77.3%), TE组整块切除61例(100%), TE组明显高于STER组。STER组平均手术时间为81.58 min(32-174 min), 患者平均住院日为9.11 d(4-19 d), 平均住院费用为2.58万元(1.52-3.62万元), 这三方面STER组均低于TE组。

另外, 我们还将内镜组中的STER组与ESD组进行了对比(表3), 发现两组在肿瘤直径、整块切除率和患者住院费用方面的差异具有统计学意义。

2.2 并发症情况 本研究中, ER组中有4人术后出现不适, 其中ESD组3人, 分别为胸腔积气1人, 感染2人, 行肺部CT检查提示均为双肺炎; STER组1人, 为术后出现感染症状, 复查胃镜提示黏膜切口旁见黏膜缺损, 考虑局部炎症刺激所致黏膜不愈合。因该患者未出现咳嗽、咳痰等其他症状, 因此考虑其发热等全身感染症状为术后切口局部感染引起。TE组术后有6人出现不适, 其中1人为呼吸困难, 复查胸片提示为液气胸; 5人为感染, 4人

表 2 黏膜下隧道内镜切除术组与外科组的治疗结果对比

	黏膜下隧道内镜切除术	外科组	P值
年龄 (周岁)	48.82 ± 10.16	51.43 ± 9.62	0.286
性别 (男:女)	15:7	32:29	0.202
肿瘤直径 (mm)	17.68 ± 6.85	20.33 ± 12.46	0.229
生长部位			0.427
食管上1/3	1	1	
食管中1/3	7	13	
食管下1/3	14	47	
整块切除 n (%)	17 (77.3)	61 (100)	< 0.05
并发症 n (%)	1 (4.5)	6 (9.8)	0.750
手术时间 (min)	81.58 ± 42.89	139.77 ± 67.05	< 0.05
住院时间 (d)	9.11 ± 2.97	14.28 ± 5.87	< 0.05
住院费用 (万元)	2.58 ± 0.51	5.86 ± 2.25	< 0.05
总数	22	61	

肿瘤直径: 肿瘤横截面的长径; STER: 黏膜下隧道内镜切除术.

表 3 内镜组不同内镜治疗方式的治疗结果对比

	ESD	STER	P值
年龄 (周岁)	52.18 ± 9.04	48.82 ± 10.16	0.189
性别 (男:女)	19:19	15:7	0.171
肿瘤直径 (mm)	7.64 ± 4.73	17.68 ± 6.85	< 0.05
生长部位			0.688
食管上1/3	4	1	
食管中1/3	10	7	
食管下1/3	24	14	
整块切除 n (%)	38 (100)	17 (77.3)	< 0.05
并发症 n (%)	3 (7.9)	1 (4.5)	1.000
手术时间 (min)	58.06 ± 48.58	81.58 ± 42.89	0.089
住院时间 (d)	10.59 ± 3.49	9.11 ± 2.97	0.085
住院费用 (万元)	3.38 ± 0.63	2.58 ± 0.51	< 0.05
总数	38	22	

肿瘤直径: 肿瘤横截面的长径; ESD: 内镜黏膜下剥离术; STER: 黏膜下隧道内镜切除术.

为术后当日或第二日出现发热、咳痰等症状, 肺CT提示均为肺部炎症, 1人为术后第三日出现发热等症状, 肺CT亦提示为肺部炎症. 所有患者经保守治疗均好转出院, 未有需要手术干预的患者. 三个表中并发症发生情况的差异均无统计学意义.

2.3 随访结果 121名患者平均随访22.4 mo(3-60 mo), 随访期间均未见肿瘤复发及转移.

3 讨论

随着内镜技术的发展, 由于其具有创伤小、费用低、手术及住院时间短等优点^[14,15], 越来越多的内镜治疗方式开始用于临床. STER作为一种新兴经自然腔道内镜手

术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)已成功应用于固有肌层起源的食管黏膜下肿物患者^[10], 且相比于其他内镜治疗方式, 该方法在保持胃肠道黏膜完整性方面具有显著优势, 从而避免或极大地减少了胸腔及腹腔感染的风险^[16,17].

通过本实验研究我们发现, 内镜治疗食管固有肌层平滑肌瘤较外科相比, 除了具有费用低、手术及住院时间短等优点外, 其在肿瘤生长部位方面的要求要低于外科(外科主要切除食管中、下1/3段肿瘤), 考虑这可能与食管上1/3段肿瘤病变位置较高, 无法获得满意的安全切缘^[18]等因素有关. 但在整块切除率方面, 外科切除要优于内镜切除, 考虑可能与内镜下操作空间狭小

以及受操作器械限制等原因有关. 同时本实验中STER组的整块切除率仅为77.3%, 低于既往文献中报道的84.6%-100%^[17,19,20], 因本研究为回顾性分析, 纳入样本量较少, 且未能对内镜手术医师进行选择, 实际施行内镜手术的操作医师既有对内镜手术完全掌握及精通者, 也有初学者, 因而考虑STER组整块切除率低的原因可能与样本量不足及操作医师对内镜手术的掌握程度参差不齐有关. 此外, 本研究中STER组切除肿瘤的最大直径为4 cm, 而既往有文献报道STER切除食管固有肌层平滑肌瘤的最大直径达6 cm^[14], 这可能与本实验研究纳入的样本量较少有关, 因此仍有待进行更多数据统计及相关研究来进一步证实STER可切除肿瘤的直径范围.

另外, 我们通过将STER与ESD对比发现, 该方法所切除的肿瘤平均直径(17.68 mm)比ESD组(7.64 mm)更大, 患者平均住院费用(2.58万元)比ESD组(3.38万元)少, 这不仅拓宽了内镜下治疗食管固有肌层肿物的范围, 同时也减少了患者的花销, 为患者带来了更多福利. 但STER组的整块切除率(77.3%)比ESD组(100%)低, 考虑这可能与STER切除的病变更大, 操作过程中不易将病变完整与周围组织分离, 因而分块切除几率更大有关.

通过本研究我们认为, STER是一种安全、有效的内镜下治疗手段, 尽管外科治疗在整块切除方面更具有优势, 但本实验在随访过程中未发现肿瘤复发及转移, 且相对外科和内镜下其他治疗方式而言, 该方法在肿瘤大小、手术时间、患者的住院时间和费用等方面具有自己独特的优势. 因而为使患者在耗时短、花销低的前提下得到有效治疗, 对于 ≤ 4 cm的食管固有肌层平滑肌瘤, 我们推荐优先考虑STER切除. 但我们同时需要内镜医师不断练习以更加熟练掌握该技术, 从而提高整块切除率, 降低术后并发症等.

文章亮点

实验背景

由于食管固有肌层肿瘤的发现率逐年增高, 加之其具有恶变可能, 以及部分患者可出现上消化道不适症状, 因此它的治疗也越来越多的受到人们的关注. 经黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)作为一种新兴技术, 现越来越多地用于固有肌层起源的上消化道黏膜下肿物, 但其优点及适应症尚无统一论, 为当下一研究热点.

实验动机

以起源于食管固有肌层的平滑肌瘤为例, 通过将STER治疗方式与其他治疗方式对比, 为临床工作者治疗食管固有肌层肿瘤最佳治疗方式的选择提供参考.

实验目标

本文目标为探讨STER治疗食管固有肌层肿瘤的优点及可能的适应症, 通过与其他治疗方式的对比, 我们发现STER具有多方面优点及一定的适应范围.

实验方法

本文回顾性分析了2012-11-01/2018-03-01期间, 于吉林大学第一医院因食管固有肌层平滑肌瘤行切除治疗的121名患者, 根据其治疗方式的不同分为胸腔镜切除(thoracoscopic enucleation, TE)组、内镜切除(endoscopic resection, ER)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)组和STER组, 采用 t 检验、方差分析、 χ^2 等多种统计学方法将不同组进行对比研究.

实验结果

本文实验目标基本达到, 在对121名患者治疗结果的分析中我们发现, TE组与ER组在肿瘤的生长部位和大小、手术时间、整块切除率、患者平均住院日和平均住院费用方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$); STER组与TE组在整块切除率、手术时间、患者平均住院日和费用方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$), STER组与ESD组在肿瘤直径、整块切除率和患者住院费用方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$). 尽管研究过程中我们发现STER组的整块切除率低于外科组和ESD组, 但平均随访22.4 mo(3-60 mo), 三个组均未见肿瘤复发及转移. 此外, 各组间并发症的差异并无统计学意义.

实验结论

STER治疗方式在肿瘤大小、手术时间、患者的住院时间和费用等方面具有一定优势, 可以作为 ≤ 4 cm食管固有肌层平滑肌瘤的优先治疗方法.

展望前景

本文对食管固有肌层肿瘤各种治疗方式的研究属于回顾性研究, 可能存在较大的偏倚, 此外, 由于样本量有限, 研究中STER作为优先选择的治疗方式, 其治疗肿瘤的最大直径仅为4 cm, 因此我们还需要更大的样本量来证实STER是否适用于更大(> 4 cm)食管固有肌层肿瘤的治疗. 未来, 我们需要更多的前瞻性临床数据来评估影响食管固有肌层肿瘤的发生发展、治疗以及预后等的因素, 为食管固有肌层肿瘤的治疗和预防提供更加有力的证据.

4 参考文献

- 1 Liu H, Wei LL, Zhang YZ, Sha QM, Huang Y, Qin CY, Xu HW. Submucosal tunnelling endoscopic resection (STER) for the treatment of a case of huge esophageal tumor arising in the muscularis propria: a case report and review of literature.

- Int J Clin Exp Med 2015; 8: 15846-15851 [PMID: 26629086]
- 2 Zhou DJ, Dai ZB, Wells MM, Yu DL, Zhang J, Zhang L. Submucosal tunneling and endoscopic resection of submucosal tumors at the esophagogastric junction. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 578-583 [PMID: 25593479 DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.578]
- 3 Xu MD, Yao LQ. Clinical value of tunnel endoscopy for the treatment of esophagogastric diseases. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2012; 15: 659-661 [PMID: 22851063]
- 4 Luh SP, Hou SM, Fang CC, Chen CY. Video-thoroscopic enucleation of esophageal leiomyoma. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 52 [PMID: 22420503 DOI: 10.1186/1477-7819-10-52]
- 5 Choi SH, Kim YT, Han KN, Ra YJ, Kang CH, Sung SW, Kim JH. Surgical management of the esophageal leiomyoma: lessons from a retrospective review. *Dis Esophagus* 2011; 24: 325-329 [PMID: 21143693 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01144.x]
- 6 Shin S, Choi YS, Shim YM, Kim HK, Kim K, Kim J. Enucleation of esophageal submucosal tumors: a single institution's experience. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 454-459 [PMID: 24360088 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013]
- 7 Lu J, Lu X, Jiao T, Zheng M. Endoscopic management of upper gastrointestinal submucosal tumors arising from muscularis propria. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 667-673 [PMID: 25093319 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000135]
- 8 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张铁群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 606-610 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.11.004]
- 9 Chan SM, Yeung B, Chiu PW. DDW 2016 review: Advances in therapeutic upper gastrointestinal endoscopy. *Dig Endosc* 2017; 29: 145-148 [PMID: 27868244 DOI: 10.1111/den.12767]
- 10 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]
- 11 Tan Y, Lv L, Duan T, Zhou J, Peng D, Tang Y, Liu D. Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and video-assisted thoracoscopic surgery for large esophageal leiomyoma originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2016; 30: 3121-3127 [PMID: 26487221 DOI: 10.1007/s00464-015-4567-1]
- 12 Chai N, Du C, Gao Y, Niu X, Zhai Y, Linghu E, Liu Y, Yang B, Lu Z, Li Z, Wang X, Tang P. Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and video-assisted thoracoscopic enucleation for esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer: a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2018; 32: 3364-3372 [PMID: 29340815 DOI: 10.1007/s00464-018-6057-8]
- 13 Du C, Chai N, Linghu E, Gao Y, Li Z, Li L, Zhai Y, Lu Z, Meng J, Tang P. Treatment of cardiac submucosal tumors originating from the muscularis propria layer: submucosal tunneling endoscopic resection versus endoscopic submucosal excavation. *Surg Endosc* 2018 [PMID: 29766300 DOI: 10.1007/s00464-018-6206-0]
- 14 Kumbhari V, Saxena P, Azola A, Messallam AA, El Zein MH, Khashab MA. Submucosal tunneling endoscopic resection of a giant esophageal leiomyoma. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 219-220 [PMID: 24916926 DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.010]
- 15 Meng FS, Zhang ZH, Hong YY, Li DJ, Lin JQ, Chen X, Ji F. Comparison of endoscopic submucosal dissection and surgery for the treatment of gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer: a single-center study (with video). *Surg Endosc* 2016; 30: 5099-5107 [PMID: 27005293 DOI: 10.1007/s00464-016-4860-7]
- 16 Chen T, Zhang C, Yao LQ, Zhou PH, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Li QL, Cai MY, Chu Y, Xu MD. Management of the complications of submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 2016; 48: 149-155 [PMID: 26517846 DOI: 10.1055/s-0034-1393244]
- 17 Chen T, Lin ZW, Zhang YQ, Chen WF, Zhong YS, Wang Q, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD. Submucosal Tunneling Endoscopic Resection vs Thoracoscopic Enucleation for Large Submucosal Tumors in the Esophagus and the Esophagogastric Junction. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 806-816 [PMID: 28923691 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.09.002]
- 18 杨煜, 张晓彬, 叶波, 孙益峰, 郭旭峰, 茅腾, 李志刚. 颈段食管癌的外科治疗效果分析. *中华胸部外科电子杂志* 2017; 4: 78-82 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2017.02.02]
- 19 Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou XB, He SQ, Chen JY, Jin X. Submucosal tunnelling endoscopic resection for the treatment of esophageal submucosal tumours originating from the muscularis propria layer: an analysis of 15 cases. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 119-123 [PMID: 22989470 DOI: 10.1016/j.dld.2012.08.010]
- 20 Chen T, Zhou PH, Chu Y, Zhang YQ, Chen WF, Ji Y, Yao LQ, Xu MD. Long-term Outcomes of Submucosal Tunneling Endoscopic Resection for Upper Gastrointestinal Submucosal Tumors. *Ann Surg* 2017; 265: 363-369 [PMID: 28059965 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001650]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



无创呼吸机在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并反流性食管炎患者中的临床应用

孙树申, 杜绍山, 李宝福, 向慧玲

孙树申, 杜绍山, 李宝福, 天津市津南区咸水沽医院内科 天津市 300350

向慧玲, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170

孙树申, 主治医师, 主要从事肝脏疾病、消化系统及消化内镜等方面的研究.

作者贡献分布: 孙树申与向慧玲对此文所作贡献均等; 此课题的设计由向慧玲、杜绍山及李宝福完成; 病例采集由孙树申完成; 数据分析及文章起草由孙树申与杜绍山完成; 文章修改与审阅由向慧玲、杜绍山及李宝福完成.

通讯作者: 向慧玲, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化内科. sss135124@126.com
电话: 022-84112310

收稿日期: 2018-08-14
修回日期: 2018-08-29
接受日期: 2018-09-07
在线出版日期: 2018-10-08

Clinical application of non-invasive ventilator to patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome accompanied with reflux esophagitis

Shu-Shen Sun, Shao-Shan Du, Bao-Fu Li, Hui-Ling Xiang

Shu-Shen Sun, Shao-Shan Du, Bao-Fu Li, Department of Internal Medicine, Xianshuigu Hospital, Tianjin 300350, China

Hui-Ling Xiang, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. sss135124@126.com

Received: 2018-08-14
Revised: 2018-08-29

Accepted: 2018-09-07
Published online: 2018-10-08

Abstract AIM

To evaluate the clinical effects of non-invasive ventilator in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) accompanied with reflux esophagitis (RE).

METHODS

According to polysomnography results, 100 patients with OSAHS were divided into three groups according to disease severity: mild group, moderate group, and severe group. Meanwhile, the patients underwent electronic gastroscopy and GERDQ assessment. Twenty three patients with OSAHS accompanied with RE were divided into an experimental group and a control group, who were given esomeprazole (40 mg/time per day) combined with non-invasive ventilator therapy and esomeprazole (40 mg/time per day) alone, respectively, for eight weeks. After that, they underwent gastroscopy and GERDQ assessment.

RESULTS

Among 100 patients with OSAHS, 48 were in the mild group, 33 in the moderate group, and 19 in the severe group. Their GERDQ scores were 8.26 ± 1.11 , 9.87 ± 1.79 , and 12.34 ± 2.02 , respectively, with a statistical difference ($P = 0.004$). The 23 patients with OSAHS accompanied with RE were divided into the experimental group, which included 12 patients, and the control group, which included 11 patients. The endoscopic effective rates for inflammation management were 86.53% and 53.09%, respectively, with a statistical difference ($P = 0.011$). The Δ GERDQ scores for the two groups also differed significantly (5.11 ± 1.54 vs 2.35 ± 0.72 , $P = 0.034$).

CONCLUSION

Patients with severe OSAHS suffer a higher incidence rate of RE than those with moderate or mild OSAHS. Treatment with non-invasive ventilator combined with proton pump inhibitor significantly outperforms proton pump inhibitor alone in terms of clinical effects in patients with OSAHS accompanied with RE.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Gastroesophageal reflux disease; Reflux esophagitis; Noninvasive ventilator

Sun SS, Du SS, Li BF, Xiang HL. Clinical application of non-invasive ventilator to patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome accompanied with reflux esophagitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1667-1671 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1667>

摘要

目的

探讨无创呼吸机在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)合并反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者中的临床应用效果。

方法

100例OSAHS患者根据多导睡眠呼吸监测结果分为轻度、中度、重度,同时进行电子胃镜检查及GERDQ量表评估,对其中23例OSAHS合并RE患者,分为实验组及对照组,分别给予埃索美拉唑(40 mg/次·d)联合无创呼吸机治疗及埃索美拉唑(40 mg/次·d)治疗8 wk,复查胃镜及GERDQ量表评估。

结果

100例OSAHS患者中,轻度OSAHS组48例,中度OSAHS组33例,重度OSAHS组19例,其GERDQ量表评分分别为 8.26 ± 1.11 、 9.87 ± 1.79 、 12.34 ± 2.02 ,具有统计学差异, $P=0.027$,RE的发病率分别为8.33%、21.21%、63.16%,具有统计学差异, $P=0.004$ 。23例OSAHS合并RE患者,实验组12例,对照组11例,其内镜下炎症有效率分别为86.53%、53.09%,两组之间差异具有统计学意义, $P=0.011$ 。其 Δ GERDQ量表评分分别为 5.11 ± 1.54 、 2.35 ± 0.72 ,两组之间差异具有统计学意义, $P=0.034$ 。

结论

重度OSAHS出现RE的发病率高于中度OSAHS及轻度OSAHS患者,无创呼吸机联合质子泵抑制剂治疗OSAHS合并RE患者的临床效果显著高于单纯应用

质子泵抑制剂。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 胃食管反流病; 反流性食管炎; 无创呼吸机

核心提要: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)及反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)均是临床常见疾病,本文研究发现,OSAHS严重程度与RE内镜下病变程度相关,对于OSAHS合并RE患者,无创呼吸机联合质子泵抑制剂较单纯应用质子泵抑制剂治疗有效,可在临床应用。

孙树申, 杜绍山, 李宝福, 向慧玲. 无创呼吸机在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并反流性食管炎患者中的临床应用. *世界华人消化杂志* 2018; 26(28): 1667-1671 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1667>

0 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种严重的睡眠呼吸紊乱性疾病,在临床上比较常见,以睡眠过程出现通气不足和呼吸暂停,伴或不伴打鼾为主要特征,主要病理表现为间歇性低氧血症和/或高碳酸血症及睡眠结构紊乱,引起多种器官或系统的损伤,继而出现多种并发症,如血压升高、心脑血管病、肺动脉高压及肺心病、胰岛素抵抗及2型糖尿病、胃食管反流性疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、性功能障碍、肾脏损伤、认知障碍等^[1-3]。GERD^[4]是指由于胃、十二指肠内容物反流入食管,继而出现反酸、胸痛、烧心、腹胀等症状或组织损害,部分病人会出现食管以外的表现,按电子胃镜检查结果,GERD可分为反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)及非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD),RE是指胃镜下可看到食管黏膜充血、水肿,有食管黏膜糜烂的表现;NERD是指胃镜下食管黏膜正常的GERD病患者。已有报道指出阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与GERD存在相关性^[5-7],由于阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者存在气道阻塞,胸腔负压及食管内负压会在其吸气时明显增加,继而导致胃内容物反流入食管损伤食管黏膜,另外,OSAHS患者夜间微觉醒状态和吞咽动作增多会导致食管上括约肌一过性松弛,也是导致反流的重要机制。OSAHS合并RE的发病率逐渐升高,已成为临床常见问题,目前尚无标准治疗方案,本文通过探讨观察无创呼吸机在OSAHS合并RE的患者中的治疗效果,以期为此类疾病

的临床诊治提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 将2017-12/2018-02在天津市津南区咸水沽医院内科住院或门诊就诊的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者100例作为研究对象, 均已行多导睡眠呼吸监测, 女性41例, 男性59例, 年龄28-63岁, 平均年龄42.4岁 \pm 7.6岁, 诊断标准符合《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)》^[1]。所有患者均已签署知情同意书。

1.2 方法 100例OSAHS患者根据多导睡眠呼吸监测结果分为轻度、中度、重度, 同时进行电子胃镜检查及GERDQ量表评估(表1)。根据电子胃镜结果分为RE及NERD, 对RE患者随机分为实验组及对照组, 在对所有患者进行健康教育的基础上(指导饮食/合理休息/戒烟戒酒等), 实验组给予埃索美拉唑肠溶片(40 mg/次·d)联合无创呼吸机治疗, 对照组给予埃索美拉唑肠溶片(40 mg/次·d), 两组患者治疗8 wk后再进行胃镜检查及GERDQ量表评估。

依据内镜下食管黏膜损伤的程度, 将RE分为A、B、C、D四级。A级食管炎是指食管黏膜的损伤局限于黏膜皱襞, 未融合; 且糜烂的长度 <5 mm, B级食管炎的糜烂长度 >5 mm; C级食管炎食管损伤有融合, 但不超过食管环周的75%; D级食管炎指食管环周的黏膜损伤^[8]。疗效判定: 治愈: 食管黏膜炎症消失; 好转: 食管黏膜炎症减轻 I 级以上; 无效: 治疗前后内镜下炎症表现无变化。有效率 = (痊愈+好转)/总例数。治疗前后GERDQ量表评分变化以 Δ GERDQ量表评分表示, Δ GERDQ量表评分 = 治疗前评分-治疗后评分。

实验仪器: 电子胃镜(Olympus电子胃镜CV-290), 多导睡眠监测系统(Philips Alice LE, 无创呼吸机(RESMED双水平无创呼吸机VPAP III ST-A)。

统计学处理 计量资料以mean \pm SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验, 应用SPSS17.1统计软件协助统计数据, 取 P 值 <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者GERDQ量表评分及RE发病率情况 100例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中, 轻度OSAHS组48例, 中度OSAHS组33例, 重度OSAHS组19例, 其GERDQ量表评分分别为 8.26 ± 1.11 、 9.87 ± 1.79 、 12.34 ± 2.02 , 三组相比具有统计学差异, P 值为0.27, RE的发病率分别为8.33%、21.21%、63.16%, 三组相比具有统计学差异, P 值为0.004(表2)。

2.2 两组阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并RE患者治疗后内镜下炎症表现及GERDQ量表评分变化情况 23例OSAHS合并RE患者, 实验组12例, 对照组11例, 其内镜下炎症有效率分别为86.53%、53.09%, 两组之间差异具有统计学意义, P 值为0.011。其 Δ GERDQ量表评分分别为 5.11 ± 1.54 、 2.35 ± 0.72 , 两组之间差异具有统计学意义, P 值为0.034(表3)。

3 讨论

近年来, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及GERD的发病率逐渐升高, 也越来越受到人们的重视, 两者之间的关联也一直为临床研究热点。国外有学者报导^[9] OSAHS患者在夜间睡眠时延长了食道的清除率, 导致了食管反流的发生; Ow等^[10]研究证实, OSAHS严重程度与胃食管反流内镜下病变程度有关, 且睡眠呼吸暂停发作频繁阶段与最长反流持续时间多有重叠, 主要因为OSAS患者睡眠时气道阻塞引起吸气时食管、胸腔负压上升, 导致胃内容物反流入食管, 造成食管黏膜损伤; 本文通过对100例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的研究发现, 随着阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的加重, 其RE的发病率也在升高, 即重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征出现RE的几率高于中度及轻度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者。

目前临床上针对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的治疗尚缺乏简单有效的治疗方法, 应用CPAP治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征仍是目前临床一线方案, 其疗效也得到了众多学者的肯定。周颖倩等^[11]认为OSAHS是由多种机制参与的疾病, 单一治疗方式疗效不佳, 应针对不同病因采取个体化治疗策略, 理论上可提高临床治疗效果。吕芳芳等^[12]研究证实OSAHS患者有明确的食管下括约肌和食管括约肌压力异常, 少数合并GERD, 酸性物质为食管反流的主要类型。目前临床对OSAHS合并GERD患者的治疗尚无统一治疗方案。Kuribayashi等^[13]指出OSAHS可导致夜间胃食管反流, 而持续正压通气可减少OSAHS患者夜间GERD事件。蔡联英等^[14]研究发现GERD与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关, 对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并GERD的患者, 经鼻持续气道正压通气联合抗反流药物治疗有效。郑诗光等^[15]通过对48例老年OSHAS合并GERD患者进行研究发现, 老年OSAHS合并GERD患者, 接受经鼻持续气道正压通气联合抗反流药物治疗较单独采用经鼻持续气道正压通气治疗或抗反流药物治疗疗效更好。RE为内镜下炎症表现阳性的GERD, 因其有发展为食管癌的可能而受到重视, OSAHS是否会增加RE发生癌病的几率目前无临床报道, 早期诊断以及早期治疗, 可以显著提高糜烂性食管炎患者的临床治愈率,

表 1 GERDQ 量表

	回忆过去(d)			
	0 d	1 d	2-3 d	4-7 d
胃灼痛	0	1	2	3
反酸	0	1	2	3
上腹疼痛	3	2	1	0
恶心	3	2	1	0
睡眠障碍	0	1	2	3
使用OTC药物	0	1	2	3

GERDQ量表是对被调查者过去1 wk内胃灼痛、反流、上腹部疼痛、恶心、睡眠障碍以及是否使用非处方药物以上6方面的发作频率进行评估, 发作频率0 d、1 d、2-3 d、4-7 d分别记为0分、1分、2分、3分. 总分为18分. 被测试者GERDQ积分为将上述发作频率积分相加总和. 8分为诊断临界值. OTC: 非处方药物.

表 2 不同阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者GERDQ量表评分及反流性食管炎发病率

	轻度OSAHS	中度OSAHS	重度OSAHS	P值
GERDR量表评分	8.26 ± 1.11	9.87 ± 1.79	12.34 ± 2.02	0.027
RE发病率(%)	8.33	21.21	63.16	0.004

OSAHS: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; RE: 反流性食管炎.

表 3 两种阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并反流性食管炎患者治疗后内镜下炎症有效率及GERDQ 量表评分

	实验组	对照组	P值
内镜下炎症有效率(%)	86.52	53.09	0.011
Δ GERDQ量表评分	5.11 ± 1.54	2.35 ± 0.72	0.034

Δ GERDQ量表评分 = 治疗前评分-治疗后评分.

有效降低其发生癌变的概率, 本文通过对23例OSAHS合并RE患者研究发现, 无创呼吸机联合质子泵抑制剂治疗OSAHS合并RE患者的临床效果显著高于单纯应用质子泵抑制剂, 两组的内镜下炎症有效率及Δ GERDQ量表评分差异具有统计学意义($P<0.05$). OSHAHS合并RE患者在应用无创呼吸机治疗时, 无创呼吸机会增加OSAHS患者的胸内压, 导致其食管内压升高, 另外, 无创呼吸机还可以减少OSAHS患者的夜间觉醒次数及食管下括约肌的松弛时间, 减少或阻止了胃内容物反流入食管, 继而改善了OSAHS合并RE患者的反流症状及食管黏膜病变程度, 但本文的样本量较少, 其机制还需要进一步研究, 仍需积累更多的临床资料来完善.

文章亮点

实验背景

目前已有研究证实, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征

(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)患者中胃食管反流病的发病率明显高于正常人群, 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)为内镜下表现阳性的胃食管反流病, 目前临床上尚无针对OSAHS合并RE的统一治疗方案, 本文通过探讨无创呼吸机在此类患者中的治疗效果, 以期临床治疗提供参考.

实验动机

对于OSAHS患者, 无创呼吸机仍是一线治疗方案, 针对RE的治疗, 质子泵抑制剂被推荐为常规治疗方案, 但疗效不一, 如何治疗OSAHS合并RE的患者, 无创呼吸机联合质子泵抑制是否对此类患者是否有较好疗效, 本文通过研究得到了证实.

实验目标

本文通过对23例OSAHS合并RE患者进行研究发现, 无创呼吸机联合质子泵抑制剂可改善患者的食管反流症

状,减轻其食管黏膜损伤,可在临床工作中尝试使用。

实验方法

本研究采用临床回顾性研究方法,按照疗效评定标准,对实验组机对照组结果进行统计,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验。应用SPSS17.1统计软件协助统计数据。

实验结果

本研究通过对100例OSAHS患者的研究发现,轻度OSAHS组患者的GERDQ量表评分及RE发病率分别为 8.26 ± 1.11 、8.33%,中度OSAHS组患者的GERDQ量表评分及RE发病率分别为 9.87 ± 1.79 、21.21%,重度OSAHS组患者的GERDQ量表评分及RE发病率分别为 12.34 ± 2.02 、63.16%,差异具有统计学意义。通过对23例OSAHS合并RE患者研究发现,无创呼吸机联合质子泵抑制剂组患者的内镜下炎症有效率及 Δ GERDQ量表评分均优于单纯应用质子泵抑制剂组,具有统计学差异。

实验结论

本文通过研究发现,随着OSAHS患者的病变程度越的加重,其出现食管反流症状或食管黏膜损伤的几率随之升高,在应用质子泵抑制剂治疗的基础上,联合无创呼吸机治疗,具有一定的临床疗效。

展望前景

本文证实了无创呼吸机在治疗OSAHS合并RE患者中临床效果,为此类患者的临床治疗提供参考,但本文样本量较小,且未对实验对象进行24食管PH测定,仍需大样本研究进一步证实。

4 参考文献

- 1 吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版). 中华全科医师杂志 2015; 1: 509-515 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2015.07.007]
- 2 阙海峰. 中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清不规则趋化因子fractalkine的变化及意义. 中华肺部疾病杂志

- (电子版) 2018; 1: 97-99 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2018.01.023]
- 3 刘洪琴, 蔡明军. 食管裂孔疝致阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征一例. 中华胃食管反流病电子杂志 2015; 2: 245-247 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2015.04.016]
- 4 许晓颖. 慢性阻塞性肺疾病与胃食管反流病之间关系的研究进展. 中华胃食管反流病电子杂志 2017; 4: 77-80 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2017.02.010]
- 5 凯赛尔·艾则孜, 艾克拜尔·艾力, 克力木·阿不都热依木. 胃食管反流病与肥胖症及其并发症的相关性研究进展. 中华胃食管反流病电子杂志 2016; 3: 187-189 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2016.04.013]
- 6 杜国栋, 马磊, 吕云辉, 黄李华, 樊重阳, 相艳, 雷强, 胡蓉. 中国人群中OSAHS与COPD相关性的Meta分析. 临床耳鼻喉头颈外科杂志 2016; 20: 1620-1625 [DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.20.010]
- 7 季锋, 汪忠镐, 韩新巍, 李治全, 王利, 岳永强, 彭德禄, 白林峰, 崔强. 胃底折叠术治疗胃食管反流病对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的影响. 中华普通外科杂志 2016; 31: 820-823 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.10.007]
- 8 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. 中华消化杂志 2014; 10: 649-661 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.10.001]
- 9 Suzuki M, Saigusa H, Kurogi R, Yamamoto T, Ishiguro T, Yohsizawa T, Kuyama Y, Furukawa T. Arousals in obstructive sleep apnea syndrome with laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux disease. *Sleep Med* 2010; 11: 356-360 [PMID: 20226734 DOI: 10.1016/j.sleep.2009.09.008]
- 10 Orr WC, Robert JJ, Houck JR, Giddens CL, Tawk MM. The effect of acid suppression on upper airway anatomy and obstruction in patients with sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 330-334 [PMID: 19968010]
- 11 周颖倩, 叶京英. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的发病机制及相应的个体化治疗策略. 中华耳鼻喉头颈外科杂志 2016; 51: 877-880 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.11.020]
- 12 吕芳芳, 贺永军, 庞艳玲, 卢利芬, 王兰兰, 马海英. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与胃食管反流病相关性研究. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 349-350 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.03.017]
- 13 Kuribayashi S, Kusano M, Kawamura O, Shimoyama Y, Maeda M, Hisada T, Ishizuka T, Dobashi K, Mori M. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 611-e172 [PMID: 20236246 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01485.x]
- 14 蔡联英, 张法灿, 刘建红. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与胃食管反流病关系的研究. 广西医学 2005; 27: 1710-1711
- 15 郑诗光, 郭永红, 谭攀, 龙利民. 联合治疗老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并胃食管反流病疗效观察. 实用老年医学 2013; 2: 111-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2013.02.007]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



Cronkhite-Canada综合征1例

姜娜, 于亚男, 丁雪丽, 田字彬, 杨林, 荆雪, 江月萍

姜娜, 于亚男, 丁雪丽, 田字彬, 杨林, 荆雪, 江月萍, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003

姜娜, 住院医师, 研究方向为消化系统肿瘤及营养方向.

作者贡献分布: 姜娜、于亚男及丁雪丽提供病例临床信息; 杨林、荆雪、江月萍及田字彬指导该病例诊断、治疗及鉴别诊断; 本文写作由姜娜、于亚男、丁雪丽及田字彬共同完成.

通讯作者: 田字彬, 主任医师, 266003, 山东省青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科. tianzbsun@163.com
电话: 0531-82911302

收稿日期: 2018-08-08

修回日期: 2018-09-10

接受日期: 2018-09-18

在线出版日期: 2018-10-08

Cronkhite-Canada syndrome: A case report and review of the literature

Na Jiang, Ya-Nan Yu, Xue-Li Ding, Zi-Bin Tian, Lin Yang, Xue Jing, Yue-Ping Jiang

Na Jiang, Ya-Nan Yu, Xue-Li Ding, Zi-Bin Tian, Lin Yang, Xue Jing, Yue-Ping Jiang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Zi-Bin Tian, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Shinan District, Qingdao 266003, Shandong Province, China. tianzbsun@163.com

Received: 2018-08-08

Revised: 2018-09-10

Accepted: 2018-09-18

Published online: 2018-10-08

Abstract

Cronkhite-Canada's syndrome (CCS) is a rare clinical entity of unknown etiology and has a poor prognosis. It is characterized by gastrointestinal polyposis with

ectodermal changes. Main clinical manifestations include diarrhea and diffuse gastrointestinal polyposis, accompanied by skin pigmentation, alopecia, and nail changes. Here we report a case of CCS and performed a literature review.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cronkhite-Canada syndrome; Gastrointestinal polyps; Ectodermal changes; Treatment

Jiang N, Yu YN, Ding XL, Tian ZB, Yang L, Jing X, Jiang YP. Cronkhite-Canada syndrome: A case report and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(28): 1672-1676
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1672.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i28.1672>

摘要

Cronkhite-Canada综合征(Cronkhite-Canada's syndrome, CCS)是临床罕见病, 病因及发病机制尚不明确, 该病以胃肠道多发息肉及外胚层两大症候群为主, 临床表现以腹泻为主, 全消化道多发息肉, 伴有皮肤色素沉着、毛发脱落、指(趾)甲萎缩脱落等. 预后较差, 本文报道1例CCS患者并对62篇国内文献进行回顾性分析.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Cronkhite-Canada综合征; 胃肠道息肉; 外胚层改变; 治疗

核心提要: Cronkhite-Canada综合征是临床上一种较罕见的疾病, 目前其病因、发病机制及治疗尚不明确. 本文就本单位接诊一位患者, 通过基础支持及对症治疗后, 临床症状完全好转的患者进行报道.

姜娜, 于亚男, 丁雪丽, 田宇彬, 杨林, 荆雪, 江月萍. Cronkhite-Canada综合征1例. 世界华人消化杂志 2018; 26(28): 1672-1676 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i28/1672.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i28.1672>

0 引言

Cronkhite-Canada综合征(Cronkhite-Canada's syndrome, CCS)又名息肉-色素沉着-脱发-爪甲营养不良综合征(polyposis-pigmentation-alopecia-onycholophia syndrome), 是临床罕见病. 目前该病的病因及发病机制尚不十分明确. 目前国内外已报道的病例数较少, 针对该病的治疗通常在营养支持治疗基础上必要时辅助激素治疗, 疗效尚不明确.

1 病例报告

患者, 男, 60岁, 因“纳差3 mo, 腹泻2 mo, 皮肤色素沉着1 mo”于2016-11-23收住我院. 患者3 mo前无明显诱因出现纳差, 味觉减退, 无其他不适. 2 mo前出现腹泻, 约10次/d, 为黄色稀水样便, 偶伴鲜血, 量少, 无脓液, 自行口服蒙脱石散, 未见明显好转. 1 mo前出现皮肤色素沉着, 以面部、双手及前臂为著, 仍伴纳差、腹泻, 伴消瘦, 体重下降10 kg. 结肠镜提示: 回肠末端及结肠多发散在黏膜隆起病变, 表面充血水肿. 病理: 黏膜慢性炎症活动, 局灶炎性肉芽组织形成, 部分腺体低级别上皮内瘤变. 诊断为: 回结肠炎(原因待查). 给予蒙脱石散、蜡芽芽胞杆菌、美沙拉嗪治疗, 腹泻无明显缓解, 后于我院行胃镜提示: 胃底、胃窦及胃体及十二指肠球部可见多发黏膜隆起, 表面充血, 部分伴有糜烂(图1A-C). 病理: 中度慢性浅表活动性炎, 部分腺体增生伴轻度不典型性, Hp(-), 刚果红染色(-)(图2A和B). 患者诊断不清, 为进一步诊治遂收入院. 既往冠状动脉粥样硬化性心脏病及阵发性心房纤颤病史10余年, 于3年前行冠状动脉搭桥术及二尖瓣瓣膜置换术. 查体: P55次/分, BP: 106/56 mmHg, BMI: 20.0, 神志清, 精神欠佳, 体型中等, 毛发分布正常, 面部、双手、前臂皮肤色素沉着, 双手指甲增厚, 部分区域脱落(图3C和D), 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音, 腹软, 无压痛, 肝脾未及, 双下肢无水肿. 实验室检查: 白细胞 $9.16 \times 10^9/L$ ($3.5 \times 10^9/L$ - $9.5 \times 10^9/L$), 血红蛋白153 g/L (130-175 g/L), 嗜酸性粒细胞计数 $1.22 \times 10^9/L$ ($0.02 \times 10^9/L$ - $0.52 \times 10^9/L$), C反应蛋白19.82 mg/L (0-5 mg/L), 白蛋白31.15 g/L (44-55 g/L), 尿素氮21.39 mmol/L (3.6-9.5 mmol/L), 肌酐172 $\mu\text{mol/L}$ (31-132 $\mu\text{mol/L}$), 尿酸750 $\mu\text{mol/L}$ (89.2-416 $\mu\text{mol/L}$), 血钙1.55 mol/L (2.11-2.52 mol/L), 血镁0.59 mol/L (0.75-1.02 mol/L), 血磷0.65 mol/L (0.85-1.51 mol/L), 尿蛋白、血凝、EB病

毒、巨细胞病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒、TORCH抗体八项、结核及免疫学指标未见明显异常. PET-CT检查: 胃壁、小肠及结直肠壁可见弥漫性增厚, 代谢增高(图4). 11-25复查结肠镜: 全肠道黏膜见弥漫性地平结节样及半球形结节样增生, 部分结节表面可见浅溃疡形成(图1D-F). 病理示: 慢性活动性炎伴糜烂, 黏膜下见嗜酸性粒细胞增多, 部分腺体呈腺瘤样增生, 见中性粒细胞浸润(图2C和D). 综合患者病史、症状、体征及辅助检查, 考虑患者诊断为: (1)CCS- (2)肾功能不全- (3)冠状动脉粥样硬化性心脏病, 冠状动脉搭桥术后, 心功能II级(NYHA分级)- (4)阵发性心房颤动, 二尖瓣瓣膜置换术后- (5)高尿酸血症- (6)电解质紊乱(低钙, 低镁, 低磷). 鉴别诊断: (1)家族性腺瘤病(familial adenomatous polyposis FAP): 二者都可见胃肠道广泛息肉样改变, 同时可伴有腹泻、便血等胃肠道症状. 但FAP多会有明确家族史, 胃肠道息肉多为增生性改变, 同时不会伴有色素沉着、指甲及毛发脱落等改变, 该患者不符合FAP. (2)Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome PJS): 二者都可出现皮肤色素沉着和胃肠道息肉表现, 但PJS作为一种遗传性疾病, 为常染色体显性遗传, 多伴有明确家族病史, 同时发病年龄通常较小, 多于出生后或幼儿期即发生, 胃肠道息肉样改变以小肠为主. 该患者为老年男性, 无家族史, 皮肤色素沉着位置及形态不同, 其诊断不符合PJS. 因患者入院后仍有频繁腹泻, 纳差, 白蛋白下降至21.77 g/L, 出现低蛋白血症, 分析原因为摄入不足及肠道丢失过多, 给予营养评估NRS2002评分为4分. 结合患者原发病, 治疗上积极给予肠外及肠内营养支持治疗, 输注白蛋白, 并给予修复肠黏膜、调节肠道菌群、碱化尿液等治疗, 因患者为老年男性, 合并多系统疾病, 暂未给予激素治疗. 患者经积极营养支持治疗后其纳差、腹泻逐渐改善, 皮肤色素沉着较前减轻, 复查血钙、血镁、血磷、肌酐、尿酸均恢复正常. 复评NRS 2002评分为3分. 出院后指导患者坚持肠内营养, 双歧杆菌三联活菌胶囊调节肠道菌群及对症支持治疗, 后指甲及皮肤色素沉着较前明显减轻, 腹泻缓解, 大便1-2次/d, 为成形软便, 无便血. 2018-06, 随访患者, 无腹泻, 皮肤色素沉着、指甲脱落完全缓解(图3A和B), NRS 2002评分为0分. 建议患者复查胃肠镜, 自觉症状完全缓解且合并多系统疾病, 反复房颤发作, 暂不同意复查.

2 讨论

CCS又称息肉-色素沉着-脱发-爪甲营养不良综合征, 是一种获得性的非遗传性的疾病, 1955年由美国两位医师Cronkhite和Canada^[1]首先对该病进行报道. 1966年Jarnum和Jensen将本病命名为Cronkhite-Canada

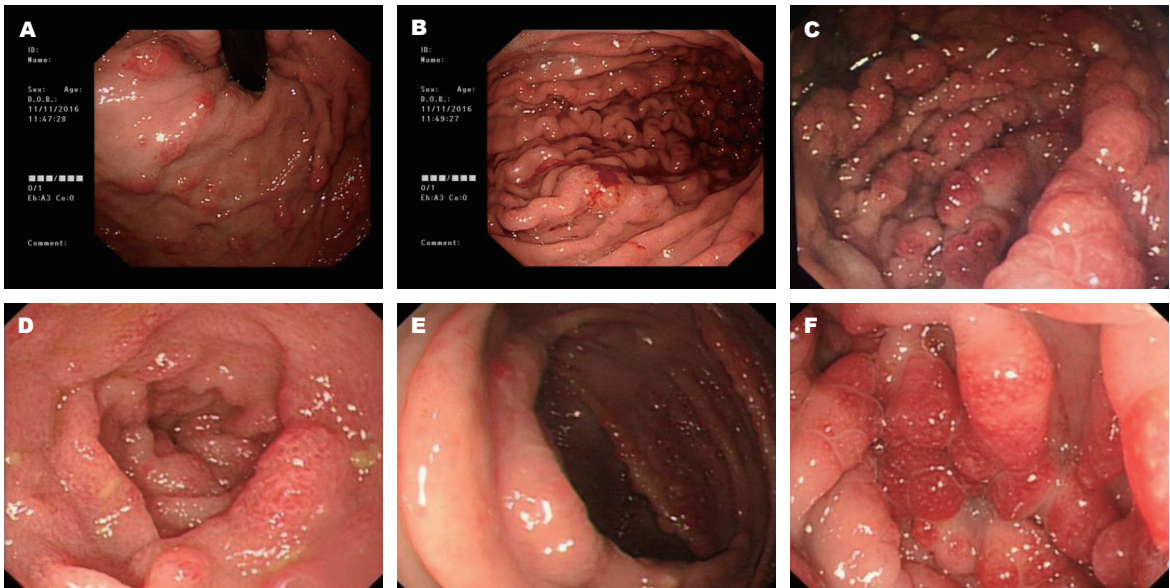


图 1 治疗前胃肠镜表现. A: 胃底多发结节样隆起; B: 胃体散在红色黏膜隆起, 局部黏膜出血; C: 胃体近景观察黏膜病变质; D: 回肠末端可见黏膜水肿, 局部溃疡形成; E: 回盲部可见多发散在结节样增生, 表面充血; F: 近景观察肠壁黏膜病变情况.

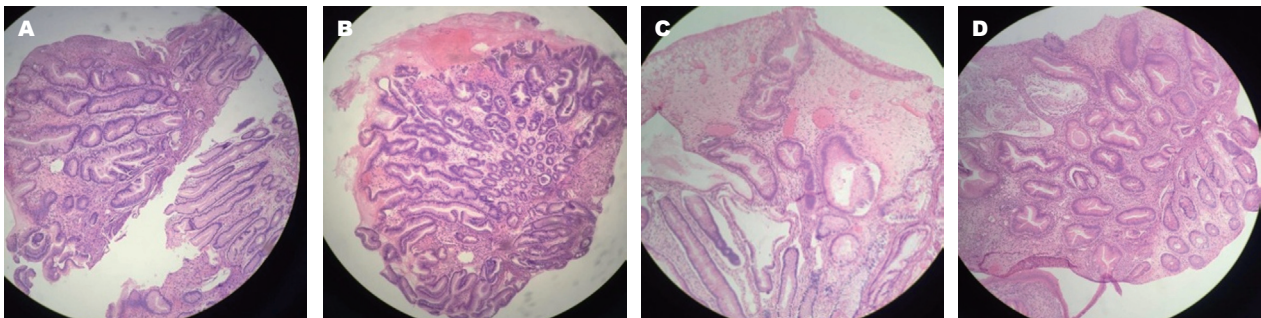


图 2 治疗前胃肠镜病理表现. A: 部分腺体较增生伴轻度不典型性(HE × 100); B: (HE × 40)黏膜呈中度慢性活动性炎, 可见大量炎性细胞浸润; C: 黏膜呈中度慢性活动性炎伴糜烂(HE × 200); D: 可见嗜酸性粒细胞及中性粒细胞浸润, 部分腺体呈腺瘤样增生伴轻度不典型增生(HE × 200).

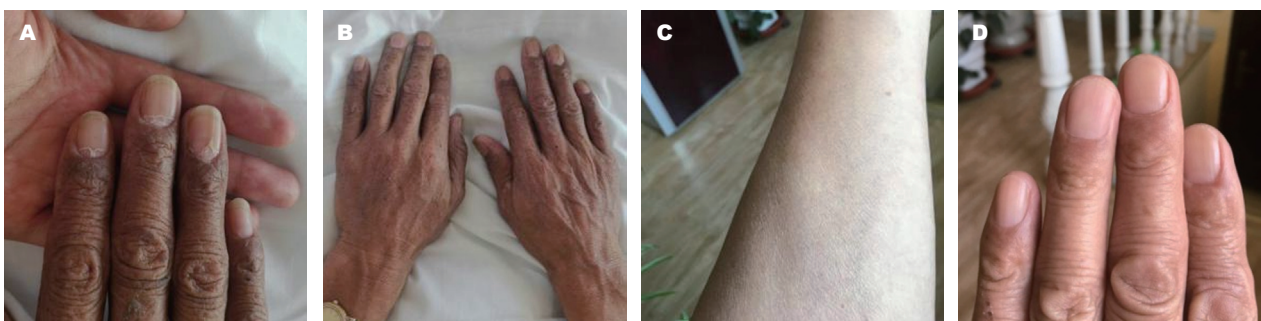


图 3 治疗前后皮肤及指甲表现. A: 指甲剥离脱落; B: 皮肤色素沉着; C: 皮肤色素沉着改善; D: 指甲恢复.

syndrome. 目前国内外共有近500例报道, 临床罕见, 故临床医生容易对其认识不足, 导致漏诊和误诊. 该病男性多于女性, 男女比例为3:2^[2], 国内62例CCS患者, 男女比例为2.5:1; 平均年龄为55.76岁±4.42岁. 病因尚不十分明确, 有研究表明可能与感染、砷中毒、生长因子缺乏及IgG4等免疫紊乱有关^[3,4].

临床表现以胃肠道多发息肉及外胚层三联征(皮肤色素沉着、毛发脱落、指(趾)甲萎缩脱落)为主^[5]. 胃肠道息肉分布可遍及整个消化道, 以胃、结肠最常见; 息肉呈弥漫分布, 多为无蒂或广基大小不等息肉, 常为数十或数以百计, 息肉黏膜充血水肿明显. 病理学上多表现为慢性炎性改变, 腺体减少, 间质明显水肿, 伴炎性

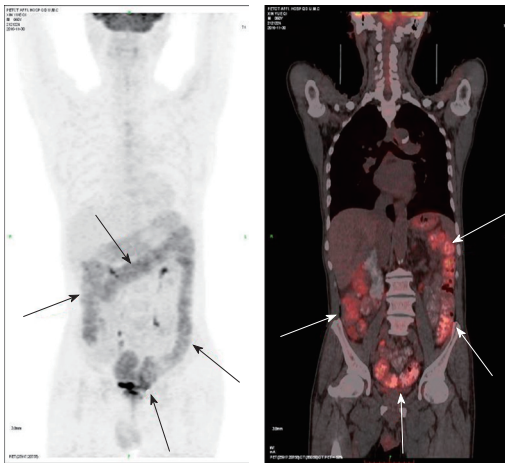


图 4 PET-CT表现. 由箭头指示可见胃壁及肠壁弥漫增厚, 代谢增强.

细胞浸润; 也可为炎性增生性、腺瘤性或幼年性息肉^[6]. 回顾资料发现57/62出现毛发脱落, 59/62出现指甲脱落, 54/62出现皮肤色素沉着. 62例患者, 均行胃肠镜及病理检查, 可见黏膜增粗、息肉样或腺瘤样改变, 其中3/62例患者内镜病理提示为恶性肿瘤, 余均为良性病变, 主要为炎性增生性息肉或腺瘤. 已有文献指出, 随着疾病进展CCS恶变发生率呈现逐渐升高趋势, 组织学研究发现, CCS息肉存在进一步发展为腺瘤及腺癌的趋势^[7], 因此定期随访胃肠镜, 及时监测仍十分必要^[2].

实验室检查可见低蛋白血症、电解质紊乱、低钙血症等. 回顾发现45/62例患者均有低蛋白血症, 其中30例(48.4%)伴有低钾血症、23例(37.1%)伴低钙血症, 多数给予对症营养支持治疗后可缓解, 这与CCS患者病变范围弥漫致吸收不良、纳差导致摄入减少及腹泻等引起丢失过多等有关, 当患者病情得到进一步控制, 多数可得以缓解^[8,9]. 通过回顾研究尚未发现CCS合并肾功能不全患者, 本例患者入院后肾功能异常, 完善检查未发现肾性及肾后性因素导致肾功能异常, 且给予营养支持、充分补液后, 肾功能恢复正常, 考虑患者肾功能不全为肾前性肾功能不全.

临床上CCS诊断依据主要有: (1)中老年人, 男性多见; (2)多无阳性家族史; (3)临床有纳差、腹痛、腹泻等症状; (4)有外胚层病变表现: 皮肤色素沉着、指(趾)甲萎缩、脱发等; (5)全胃肠道多发息肉; (6)病理示息肉有上皮细胞覆盖, 腺体增生呈囊性扩张, 细胞间质水肿并可见炎性细胞浸润^[5]. 本文中报道病例为老年男性, 无既往史及家族史, 临床表现为纳差、味觉减退、腹泻及消瘦, 同时伴有皮肤色素沉着及指(趾)甲脱落萎缩, 胃肠镜提示广泛多发息肉, 病理提示炎症浸润, 符合诊断标准, CCS诊断明确.

目前该病尚无明确治疗方法, 临床治疗主要分为保

守治疗及手术治疗, 保守治疗以营养支持治疗为主, 必要时可辅以小剂量糖皮质激素延缓病情进展^[10]. 外科手术治疗主要针对有严重胃肠道并发症的患者如梗阻、套叠等^[11]. 该患者给予肠外及肠内营养支持治疗等治疗后, 纳差、腹泻缓解, 皮肤色素沉着较前减轻. 回顾显示, 34/62例患者单纯营养支持治疗, 其中共19/34例患者进行随访, 好转15/19, 死亡4/19; 15/62例患者营养支持联合激素治疗, 其中11/15例患者进行随访, 好转9/11, 死亡2/11; 3/62例患者营养支持联合手术治疗, 其中2/3例患者进行随访, 均好转. 通过本例个案报道及回顾性研究可发现, 营养支持为CCS的首要治疗手段, 多数患者可通过营养支持治疗好转. 同时根据患者症状缓解程度, 必要时加用激素或手术治疗.

文章亮点

病例特点

以腹泻、纳差为首发表现, 同时伴有皮肤色素沉着及指甲脱落.

临床诊断

Cronkhite-Canada综合征又称息肉-色素沉着-脱发-爪甲营养不良综合征.

鉴别诊断

需与表现为胃肠道广泛息肉、指甲脱落萎缩、色素沉着等疾病鉴别.

实验室诊断

可有低蛋白血症、电解质紊乱等表现, 免疫学指标多无明显异常.

影像学诊断

胃肠镜及影像学检查可见全消化道多发结节样隆起.

病理学诊断

胃肠活检组织可见慢性炎症, 伴有或不伴有轻度不典型增生等.

治疗方法

多以营养支持治疗为基础, 辅以调节肠道微生态药物, 必要时可加用激素治疗.

相关报道

目前针对该病的报道, 多数为个案报道, 辅以文献回顾. 可通过大量文献阅读, 汇总该病病例, 获得病因、发病特征及治疗方面更多证据支持.

经验教训

本例病例诊断明确, 通过基础营养支持及对症支持治疗, 临床症状得到缓解. 但因患者基础疾病较多, 未能完成随访胃肠镜, 获得更进一步预后支持. 后续可根据患者情况进一步完善.

3 参考文献

- 1 Cronkhite LW Jr, Canada WJ. Generalized gastrointestinal polyposis; an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia. *N Engl J Med* 1955; 252: 1011-1015 [PMID: 14383952 DOI: 10.1056/NEJM195506162522401]
- 2 Yashiro M, Kobayashi H, Kubo N, Nishiguchi Y, Wakasa K, Hirakawa K. Cronkhite-Canada syndrome containing colon cancer and serrated adenoma lesions. *Digestion* 2004; 69: 57-62 [PMID: 14755154 DOI: 10.1159/000076560]
- 3 Takeuchi Y, Yoshikawa M, Tsukamoto N, Shiroy A, Hoshida Y, Enomoto Y, Kimura T, Yamamoto K, Shiiki H, Kikuchi E, Fukui H. Cronkhite-Canada syndrome with colon cancer, portal thrombosis, high titer of antinuclear antibodies, and membranous glomerulonephritis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 791-795 [PMID: 14505136 DOI: 10.1007/s00535-002-1148-6]
- 4 Riegert-Johnson DL, Osborn N, Smyrk T, Boardman LA. Cronkhite-Canada syndrome hamartomatous polyps are infiltrated with IgG4 plasma cells. *Digestion* 2007; 75: 96-97 [PMID: 17510553 DOI: 10.1159/000102963]
- 5 Naoshima-Ishibashi Y, Murofushi T. A case of Cronkhite-Canada syndrome with vestibular disturbances. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 558-559 [PMID: 15014948 DOI: 10.1007/s00405-004-0763-7]
- 6 Qiao M, Lei Z, Nai-Zhong H, Jian-Ming X. Cronkhite-Canada syndrome with hypothyroidism. *South Med J* 2005; 98: 575-576 [PMID: 15954520 DOI: 10.1097/01.SMJ.0000157528.71614.C4]
- 7 Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, Hibi T, Kaunitz JD, Miura S. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2016; 51: 327-336 [PMID: 26216651 DOI: 10.1007/s00535-015-1107-7]
- 8 花秀梅, 柏建安, 魏亚玲, 何娜, 汤琪云. 胃肠道息肉为特征 Cronkhite-Canada综合征临床分析. *中华消化内镜杂志* 2017; 34: 203-205 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.03.014]
- 9 高汉青, 韩静, 孙淑珍, 马怡晖. Cronkhite-Canada综合征1例临床病理分析. *胃肠病与肝病* 2018; 27: 452-454 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.04.023]
- 10 Nakayama M, Muta H, Somada S, Maeda T, Mutoh T, Shimizu K, Suehiro Y, Hisano T, Kurita R, Shiraishi T, Mori M, Yoshikawa Y, Tsunetomi N, Uchida A, Tani K. Cronkhite-Canada syndrome associated with schizophrenia. *Intern Med* 2007; 46: 175-180 [PMID: 17301512]
- 11 Hanzawa M, Yoshikawa N, Tezuka T, Konishi K, Kaneko K, Akita Y, Mitamura K, Tsunoda A, Takada M, Kusano M. Surgical treatment of Cronkhite-Canada syndrome associated with protein-losing enteropathy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 932-934 [PMID: 9678383]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



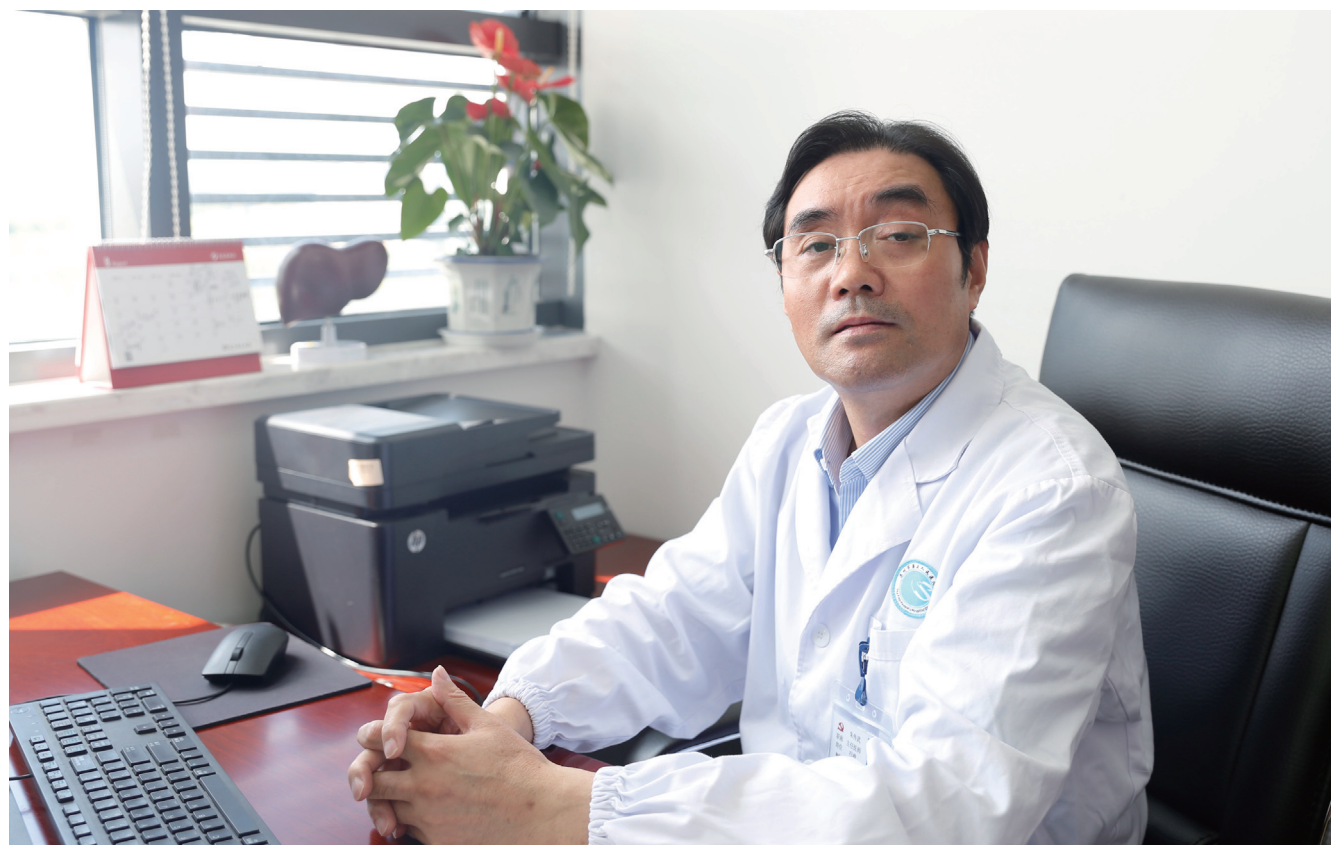
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 10 月 18 日 第 26 卷 第 29 期 (Volume 26 Number 29)



29/2018

ISSN 1009-3079



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



述评

- 1677 转移性肝癌个体化治疗方案的选择与临床意义

秦建民

基础研究

- 1688 利拉鲁肽联合维生素E改善抗非酒精性脂肪肝小鼠肝损伤和胰岛素抵抗的作用及机制研究

宣宁昕, 俞文芹

临床研究

- 1696 能谱CT碘定量参数判定肝细胞癌微血管侵犯的应用价值

陈杰, 梅桂丽, 黄浩

- 1701 综合护理策略对结直肠癌腹腔灌注化疗患者不良反应的影响

黑维琛, 姜翠杰, 马淑珍

文献综述

- 1707 肝内胆管癌的分子靶向治疗进展

奚松阳, 房栋, 霍介格

临床实践

- 1717 双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻的疗效及影响因素探讨

方红斌, 朱焰

- 1723 三种清肠方法在结肠镜检查中的效果分析

沈军权, 徐焕军

- 1729 针对性营养干预对行直肠癌根治手术患者排便功能及术后并发症的影响

孙秋月, 周建英, 杜丽云

消 息

- 1687 《世界华人消化杂志》栏目设置
1716 《世界华人消化杂志》正文要求
1722 书讯
1728 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1734 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

朱传武, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 苏州大学附属传染病医院感染科, 主要从事病毒性肝病的临床诊治和科研工作. 现任中国医师协会整合医学分会整合感染病防控与管理专业委员会常务委员, 中国脂肪性肝病治疗协作组委员, 江苏省中西医结合学会感染病专业委员会副主任委员、肝脏病学分会常务委员, 苏州市医学会、苏州市中西医结合学会肝病专业委员会主任委员. 主持各类科研基金资助课题20余项, 获得省、市级科技奖励10余项, 在国内外学术期刊发表论文90余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-10-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 29 Oct 18, 2018

EDITORIAL

- 1677 Selection and clinical significance of individualized treatment for metastatic liver cancer

Qin JM

BASIC RESEARCH

- 1688 Liraglutide combined with vitamin E alleviates liver injury and insulin resistance in mice with nonalcoholic fatty liver disease

Xuan NX, Yu WQ

CLINICAL RESEARCH

- 1696 Value of spectral CT quantitative iodine parameters in judging microvascular invasion of hepatocellular carcinoma

Chen J, Mei GL, Huang H

- 1701 Effect of comprehensive nursing strategy on adverse reactions in patients with colorectal cancer on peritoneal infusion chemotherapy

Hei WC, Jiang CJ, Ma SZ

REVIEW

- 1707 Progress in molecular targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma

Xi SY, Fang D, Huo JG

CLINICAL PRACTICE

- 1717 Therapeutic effect of live combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* tablets for children with diarrhea secondary to pneumonia: Influencing factors

Fang HB, Zhu Y

- 1723 Efficacy of three intestinal preparation methods for colonoscopy

Shen JQ, Xu HJ

- 1729 Effect of targeted nutrition intervention on defecation and postoperative complications in patients undergoing radical resection for rectal cancer

Sun QY, Zhou JY, Du LY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 29 Oct 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chuan-Wu Zhu, Chief Physician, Professor, Department of Infectious Diseases, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

转移性肝癌个体化治疗方案的选择与临床意义

秦建民

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

秦建民, 教授, 主任医师, 研究方向为肝癌复发、转移机制与纳米靶向药物治疗。

作者贡献分布: 本文由秦建民单独完成。

通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科. jianminqin@yahoo.com
电话: 021-81887682

收稿日期: 2018-06-08

修回日期: 2018-07-13

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-10-18

Selection and clinical significance of individualized treatment for metastatic liver cancer

Jian-Min Qin

Jian-Min Qin, Department of General Surgery, the Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

Correspondence to: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin@yahoo.com

Received: 2018-06-08

Revised: 2018-07-13

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-10-18

Abstract

The liver is one of the most common target organs for metastasis of malignant tumors, with a metastasis rate of 11.1%. Approximately 40% of patients with malignant tumors will develop liver metastasis. Metastatic liver cancer not only exhibits individualized difference in the origin of primary tumor, tumor gene,

and biological behavior, but also varies in the stage of progression, anatomic characteristics, organ function, and complications. In view of the different sources and pathways of metastatic tumors, the treatment of metastatic liver cancer involves two aspects: primary tumor and liver metastasis. How to choose surgery, local ablation, chemotherapy, molecular targeted drugs, endocrine therapy, biological and immune therapy, and radiotherapy as well as the treatment opportunity rationally is the key to the treatment of metastatic liver cancer. Advanced imaging techniques are used to determine the size, number, location, and blood supply of metastatic liver cancer, so as to provide an objective basis for making an accurate individualized treatment plan for metastatic liver cancer. At present, any single therapy for metastatic liver cancer has its own indications. If a metastatic liver tumor cannot be resected radically, the use of a single therapy is difficult to cure or control the progression of the tumor. In this case, it is necessary to combine two or more than two kinds of treatment methods to achieve the synergistic effect. According to the specific condition of patients with metastatic liver cancer, the individual characteristics of the patients should be analyzed by experienced clinicians to formulate an individualized treatment plan in accordance with the principles of evidence-based medicine, so as to make the patients benefit most from the plan, improve the quality of life, and prolong the survival time.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metastatic liver cancer; Individualized treatment; Clinical significance

Qin JM. Selection and clinical significance of individualized treatment for metastatic liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(29): 1677-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1677.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1677>

摘要

肝脏是恶性肿瘤转移最常见的靶器官之一, 转移率为11.1%; 恶性肿瘤患者40%出现肝转移. 转移性肝癌不仅在原发肿瘤来源、肿瘤基因和生物学行为等方面存在个体化差异, 而且在肿瘤进展阶段、解剖学特点、机体功能、并发症等方面亦存在差异. 针对转移肿瘤来源和途径不同, 转移性肝癌治疗涉及原发肿瘤和肝转移肿瘤两个方面, 如何合理选择手术、局部消融、化疗、分子靶向药物、内分泌、生物免疫、放射等治疗方法及治疗时机, 是转移性肝癌治疗的关键. 利用现代先进的影像学技术明确转移性肝癌肿瘤大小、数目、部位、血供等情况, 为精确制定转移性肝癌个体化治疗方案提供客观依据. 目前任何一种治疗转移性肝癌的方法均有其各自的适应证, 对于不能手术根治切除的转移性肝癌, 单一治疗方法难以达到治愈或控制肿瘤进展, 需要两种或两种以上治疗方法有机地联合, 达到协同增效的治疗效果. 依据患者的具体情况, 分析其个体特性, 结合临床医生的临床经验和最佳证据, 制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案, 才能使转移性肝癌患者最大程度获益, 改善患者生存质量, 延长生存期.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 转移性肝癌; 个体化治疗; 临床意义

核心提要: 转移性肝癌不仅在原发肿瘤来源、肿瘤基因和生物学行为等方面存在个体差异, 而且在肿瘤进展阶段、解剖学特点、机体功能、并发症等方面亦存在差异. 依据患者的具体情况, 分析其个体特性, 结合临床医生的临床经验和最佳证据, 制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案, 才能使转移性肝癌患者最大程度获益.

秦建民. 转移性肝癌个体化治疗方案的选择与临床意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1677-1687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1677.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i29.1677>

0 引言

肝脏是恶性肿瘤转移最常见的靶器官之一, 由于肝脏接受肝动脉和门静脉双重血供, 血流丰富, 而且门静脉引流多个脏器的血液回流, 导致胃肠肿瘤经门静脉转移入肝, 肺癌、乳腺癌等经肝动脉转移入肝, 胆囊癌经淋巴通路或直接侵犯转移入肝. 肝脏是仅次于淋巴结的恶性肿瘤最常见转移部位, 转移率为11.1%; 恶性肿瘤患者40%出现肝转移. 结直肠癌患者肝转移率高达60%-71%, 胃癌为5%-29%, 肺癌为43.5%, 结直肠癌是肝脏转移最常见的恶性肿瘤^[1,2]. 转移性肝癌不仅在原发肿瘤来源、

肿瘤基因和生物学行为等方面存在个体化差异, 而且在肿瘤进展阶段、解剖学特点、机体功能、并发症等方面亦存在差异, 这些差异导致转移性肝癌与原发性肝癌不同, 在肿瘤的治疗和患者预后方面存在极大差异. 因此, 针对转移肿瘤来源和途径不同, 转移性肝癌治疗涉及原发肿瘤和肝转移肿瘤两个方面, 如何选择手术、局部消融、化疗、分子靶向药物、内分泌、生物免疫、放射等治疗方法及治疗时机, 是转移性肝癌治疗的关键. 由于转移性肝癌具有自身的特殊性, 需要依据患者的具体情况入手, 分析其个体特性, 有针对性的“量身定制”, 结合医生的临床经验和最佳证据, 制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案, 建立个体化的综合治疗模式. 本文结合相关文献和作者临床实践, 对转移性肝癌个体化治疗方案的选择加以论述.

1 精准明确肝转移肿瘤数目、大小和分布是个体化治疗方法选择的前提

肝内转移肿瘤的早期发现和定性诊断是有效治疗的前提, 通过影像学(超声、螺旋CT和MRI等)检查大多数转移性肝癌通过典型的影像学表现能够确诊. 由于肝转移瘤主要以肝动脉供血为主, 门静脉血液供应主要局限于肿瘤的边缘或不参与供血, 但通过肝窦仍与肿瘤血管有血液交通. 50%以上直径达1.5 cm的肝脏转移瘤周边有明显的门静脉供血, 而直径在200 μm的转移灶, 它的主要血供来源于肝窦, 未见肝动脉的滋养血管^[3-5]. 血供特点和肿瘤生物学行为的差异导致肝脏转移瘤不同的影像学表现特征: 渐进性强化型、无明显强化型、快进快出型、边缘花环样强化型、混合型^[6]. 转移性肝癌的影像学多样性表现, 极易与肝囊肿、肝腺瘤、肝局灶结节性增生、炎性假瘤和肝血管瘤等肝脏良性疾病相混淆造成误诊. 王萍回顾性分析120例经病理检查确诊的转移性肝癌, 结果发现B超确诊率为86.7%, 漏诊率为13.3%, CT确诊率为90.0%, 漏诊率为10.0%^[7]. 超声造影对于转移性肝癌的检出敏感性为83%-95.4%, 较常规超声检出率(40%-76.9%)和准确性显著提高^[8]. 腹部增强MRI和增强CT检出肝转移肿瘤敏感性分别为81.1%和74.8%, 特异性分别为97.2%和95.6%, 增强MRI对于判断肝转移灶的敏感性明显优于增强CT, 尤其在检出<1 cm肝转移肿瘤增强MRI更具有优势^[9]. 普美显(Gd-EOB-DTPA, 钆塞酸二钠)是一种新型肝细胞特异性MRI对比剂, 转移性肝癌的肿瘤细胞因为不具备正常肝细胞的功能而不能摄取Gd-EOB-DTPA, 增强后肝细胞特异期无强化表现为低信号, 而正常肝组织强化较明显, 显著提高肝脏小病灶的显示, 尤其<1 cm转移瘤灶^[10]. 与增强CT相比, 普美显增强MRI对于转移性肝肿瘤病灶诊断敏感

性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断正确率分别为95%、95%、95%、100%、95%, 而增强CT分别为63.2%、63.2%、63.2%、36.8%、63.2%, 普美显增强MRI对于肝脏转移肿瘤的显现能力显著优于增强CT^[11]. PET-CT检测肝转移瘤阳性率高, 检出率为96.04%-97%, 尤其对检测肝内小病灶具有更高的敏感性, 可以准确发现肝转移灶大小、形态、数目, 明确病灶与周围组织关系, 判断病灶性质和肝段受累情况^[12,13]. Grassetto等^[14]利用PET-CT检查已诊断明确的孤立性肝转移瘤患者, 结果使28%患者改变了治疗方案. PET-MRI是PET与MRI两种技术实现同步数据采集并图像融合, 获得人体结构、功能和代谢等全方位的信息, 能够更加清楚地显示软组织病变情况, 具有高分辨率, 极大提高了分子影像图像的质量, 以及与组织分子结构、分子代谢和功能代谢相关的精细图像, 并减少辐射危害, 为临床疾病诊断提供了更加可靠和客观的信息. PET-MRI在肿瘤的鉴别诊断、分期、疗效评估和复发检测方面准确性极大提高, 同时由于融合图像能够确定病灶的精确位置及与周围组织的解剖关系, 在确定肿瘤放射治疗生物靶区和制定外科手术切除范围等方面有着明显的优势, Seemann等^[15]用¹⁸F-FP-Gluc-TOCA(¹⁸F-fluoropropionyl-Lys-Tyr-octreotate, 一种生长抑素受体配体显像剂)比较PET-CT和PET-MRI对胃肠道肿瘤患者转移病灶的诊断能力, 结果显示肝转移灶发现率分别50.9%和100%, 淋巴结转移灶发现率分别为100%和97.3%. Donati等^[16]分析比较PET-CT和PET-MRI肝转移肿瘤诊断能力, 诊断敏感性分别为76%、93%, 诊断准确性分别为85%、92%-96%. DSA检查技术是目前了解肝转移肿瘤血供情况的“金标准”, 能动态观察转移瘤血管显影的各个时相, 充分显示和反映病灶的血供, 确定其供血类型. 辛崇尚等^[17]采用血管造影技术发现转移性肝癌表现为乏血管型为53.2%、富血管型为24.5%、等血管型为22.3%, 乏血供是肝转移瘤血液供应的主要特征. Vlachos等^[18]研究发现DSA诊断转移性肝癌的敏感性为100%, 但特异性为33%. 因此超声造影、普美显增强MRI是目前能够精确转移性肝癌肿瘤大小、数目、部位首选的影像学检查, 尤其提高直径<1 cm肿瘤检出率. 对于两种以上检查结果有差异或不能确定病变性质者, 可以选择PET-CT/MRI或DSA检查, 只有确定转移性肝癌肿瘤大小、数目、部位、血供等情况, 才能为精确制定转移性肝癌个体化治疗方案提供客观依据.

2 各种治疗方法在转移性肝癌治疗中的作用

2.1 手术切除 恶性肿瘤肝转移手术切除是首选的治疗方法, 虽然手术切除率仅为30%-40%, 但根治性切除术

后5年中位生存率为38%-43.7%, 非根治性切除5年生存率小于10%^[19-22]. 目前转移性肝癌手术切除适应证^[23]: (1) 原发肿瘤灶能或已经切除; (2) 根据肝转移灶的大小、个数、位置和范围判断, 肝转移灶可完全切除(切缘阴性), 且余肝功能正常、余肝体积≥30%(达到50%较安全); (3) 全身状况允许, 心、肺、肾功能良好, 没有不可切除的肝外转移灶. 结直肠癌肝转移肝切除术后5年总生存率为58%, 胃肠道神经内分泌肿瘤肝转移肝切除术后5年生存率高达76%^[24]. 结直肠癌肝转移患者接受腹腔镜肝切除术后, 1年生存率与开腹肝切除术相当, 并有较好的3年生存率^[25]. 机器人肝切除术患者术后3年生存率与腹腔镜肝切除术相当, 但机械臂能够使术中操作更灵活, 视野更加开阔, 定位精准, 更适用于靠近大血管及肝后段的肿瘤切除^[26]. 随着腹腔镜器械的不断更新发展以及机器人肝切除技术的临床应用, 腹腔镜肝切除范围从局部切除、左肝外侧叶切除扩展到几乎任何肝段或半肝切除, 从小的单发病灶切除扩展到大病灶或多发病灶切除, 从初次转移肿瘤切除扩展到再发转移肿瘤切除, 中转开腹率为4.2%-12%, 术后1、3、5年总体存活率为97%、82%、64%^[27,28]. 对于超出手术切除适应证的转移性肝癌, 目前采用门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)的方法将肿瘤侧门静脉分支栓塞, 来促进残肝的增生, 然后再行肝肿瘤的根治性切除, 显著提高了肿瘤切除率和降低了术后“小肝综合征”的发生率^[29]. Giglio等^[30]研究发现术前PVE不增加转移性肝癌肝切除术后复发率, 不影响术后3年和5年生存率. 但PVE后再行肝切除术间隔时间太长(平均等待2-4 mo), 部分患者因肿瘤增大可能失去手术机会, 而且大部分PVE后肝脏增生程度有限(1 mo<40%), 难以满足再次手术. 因此, 德国Schlitt等^[31]首次应用联合肝脏离断和门静脉结扎分期肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, ALPPS)技术沿镰状韧带离断肝脏同时结扎门静脉右支治疗 I 期难以切除的肝门胆管癌患者, 结果发现8 d后增强CT扫描发现肝脏 II-III 肝段显著增生, 再次行扩大右半肝根治性手术切除肿瘤. ALPPS技术残余肝增生速度优于PVE, 1 wk左右剩余肝增生可达40%-160%, 肝肿瘤切除率达70%-100%, 而PVE后2-8 wk, 剩余肝增生为10%-46%, 肝肿瘤切除率为65%^[32,33]. Sandström等^[34]通过比较PVE后二期肝切除和ALPPS治疗转移性肝癌, 结果发现ALPPS技术肿瘤切除率为92%, 显著高于PVE后二期肝肿瘤切除57%, 且ALPPS未显著增加术后严重并发症、死亡率和阳性肝切缘. PVE和ALPPS技术的应用扩大了转移性肝癌根治性切除适应证, 显著提高了转移性肝癌肿瘤切除率和治疗效果, 但需要对患者肝脏肿瘤和全身心、

肺、肾和肝等脏器功能进行详细评估, 因为PVE有增加肿瘤生长(PVE后3 wk增长20.8%)和转移的风险, ALPPS具有高的并发症(59%-64%)和死亡率(12%-16%), 因此PVE和ALPPS技术应用必须结合本单位条件, 严格掌握适应证^[31,35]. 肝移植治疗转移性肝癌, 不受肝脏肿瘤大小、数目、部位和肝功能等因素制约, 能够完整切除肝脏转移肿瘤, 收到较好的治疗效果. Rosenau等^[36]报道了19例采用肝移植治疗神经内分泌肿瘤肝转移患者, 5、10年生存率分别是80%和50%, 生存率明显优于局部治疗. Moris等^[37]系统分析了肝移植治疗神经内分泌肿瘤肝转移, 发现肝移植术后1年、3年和5年生存率分别为89%、69%和63%, 肿瘤复发率为31.3%-56.8%, 影响预后因素为肝转移肿瘤占肝脏50%以上、Ki67和神经内分泌肿瘤部位. Dueland等^[38]依据血CEA、肿瘤大小、原发肿瘤术后肝转移时间和化疗期间疾病有无进展四个因素将结直肠癌肝转移患者分为高危组(血CEA>80 μg/L、最大肿瘤直径>5.5 cm、原发肿瘤术后肝转移时间<2年、化疗期间疾病进展)和低危组(0-3个危险因素), 结果发现低危组结直肠癌肝转移患者肝移植术后5年生存率为75%, 而高危组为0, 说明具有高危因素的转移性肝癌肝移植疗效差. 由于肝移植不同于肝切除术, 不仅不同来源的肝转移肿瘤肝移植治疗效果不同, 而且术后需要长期应用免疫抑制剂, 增加术后肿瘤复发风险, 因此, 无论肝切除或肝脏移植用于转移性肝癌治疗, 必须明确排除肝脏以外肿瘤存在或肝外病灶可根治性切除, 严格掌握适应证和治疗时机.

2.2 局部消融治疗 利用影像技术(B超、CT或MRI)引导下对肿瘤靶向定位, 局部采取物理或化学方法直接杀灭肿瘤组织, 主要包括经皮、腹腔镜或开腹途径利用射频或微波、冷冻、无水乙醇、高功率聚焦超声等方法消融肿瘤. 准确界定肿瘤的边界及范围是提高肝癌局部消融治疗疗效的先决条件, 术前超声定位与术后肿瘤残留率密切相关, 对于清晰定位肿瘤者, 术后残留率为6%, 而定位不清者残留率为20%^[39]. 近年来三维影像技术的快速发展, 为肝脏肿瘤局部消融精准治疗提供了良好的技术平台, 三维超声可以提供肝脏肿瘤的立体结构, 帮助判断肿瘤与周围组织的空间位置关系, 提供容积信息, 通过三维能量定量分析, 进行肿瘤内微血管的评估. 三维立体适形技术是在增强影像扫描的基础上, 利用数字重建方式将平面图像构成立体图像, 显示其位置与毗邻关系, 精确计算出肿瘤的体积, 并对不规则的瘤体及其周边的解剖结构进行立体的观察及定位, 很好地显示肝肿瘤的位置、形态及与周边正常肝组织的关系, 模拟测算射频消融进针的数目、线路、角度、深度等一系列信息, 使损毁区与癌灶的立体结构区相吻合, 力求

完全损毁肿瘤病灶, 最大限度地减少残留病灶^[40]. 虚拟导航结合了超声实时性与CT或MRI高分辨率的优点, 可以更好地显示肿瘤的边界及范围, 其引导下实施肝脏肿瘤精准消融, 能够显著提高肝脏肿瘤疗效, 降低肿瘤残留率. 目前用于肝脏肿瘤治疗的各种微创技术由于治疗途径和杀灭肿瘤作用机制存在差异, 对患者肝功能、肿瘤大小、血供、数目、分布、血管侵犯、与邻近脏器关系等情况要求不尽相同, 选择合适的微创治疗方法不仅是提高疗效, 延长复发肝癌患者生存期的关键, 而且是减少治疗引起相关并发症发生的重要一环. 笔者结合自己的临床实践, 总结转移性肝癌局部消融治疗的适应证^[41]: (1)肿瘤直径≤3 cm, 数目≤5个; (2)肿瘤能够切除, 但合并心、肝、肺、肾等重要脏器功能严重障碍, 不能耐受手术切除; (3)肿瘤能够切除, 但患者不愿再次手术; (4)肿瘤位置深, 临近大血管, 手术根治性切除困难或转化治疗失败. 但是对于肿瘤体>5 cm, 数目>5个, 肝功能Child-Pugh分级C级、顽固性腹水、出凝血机制严重障碍、恶液质、意识障碍, 机体存在严重感染, 合并肺、骨、脑等多处脏器转移而无法治疗的转移性肝癌患者不适合局部消融治疗. 转移性肝癌的肿瘤大小与局部消融效果密切相关, 肿瘤直径越大, 局部肿瘤进展的发生率越高, 肝内肿瘤<3 cm、3-5 cm、≥5 cm者射频消融后局部肿瘤进展发生率分别为4.0%、13.0%和30.4%; 肿瘤直径>3 cm, 早期复发率较高, 且与组织类型无关, 这可能与大肿瘤消融时需要多点布针, 在各个球形的损毁区间留下无法重叠的盲区, 致使肿瘤损毁不彻底, 无法达到整个肿瘤区域的完全凝固坏死^[42,43]. 刘宏云等^[44]采用CT引导下经皮无水酒精消融治疗直径<3 cm乏血性肝转移瘤, 肿瘤完全坏死率为88.2%, 肿瘤残留需要多次消融治疗. 对于邻近胃肠、膈肌、胆囊和肝表面的肝脏肿瘤由于缺乏安全性, 很可能导致肿瘤消融不彻底, 复发率高, 易出现并发症等, 根据肿瘤的大小、数目、位置及形态, 采用单针、双针或多针进行单点或多点消融, 消融区域完全覆盖并超出癌周范围至少0.5 cm, 对无明显包膜的肿瘤扩大消融范围达1 cm. 邻近胃肠、膈肌、胆囊和肝表面的肝脏肿瘤早期微波消融灭活率分别为90.3%、89.5%、91.7%和93.1%, 局部复发率分别为9.1%、9.9%、8.1%和7.0%, 各组间早期灭活率及局部复发率差异均无显著性, 1、2、3年患者生存率分别为81.9%、60.8%、50.6%^[45]. 纳米刀(nanoknife)是基于不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)的原理, 使穿刺到病灶的电极产生高压直流电脉冲, 在细胞膜打上纳米级的孔, 形成不可逆的孔隙, 通过改变细胞膜的通透性诱导细胞凋亡从而达到肿瘤细胞消融的目的, 由于血管和神经中含有

的结缔组织和弹性纤维,其细胞膜缺少产生不可逆电穿孔的磷脂双分子层,在保证消融效果的基础上最大限度地降低了对正常血管、神经等组织的损伤程度,不可逆电穿孔不会造成血管和神经的严重伤害,弥补了采用物理消融治疗特殊部位病变的不足,拓宽了肝肿瘤治疗的适应证^[46,47]。Cheung等^[48]使用纳米刀消融治疗肝癌,整体上肿瘤灶完全消融率为72%,而<3 cm的肿瘤灶完全消融率为93%。植入¹²⁵I放射性粒子能够持续不断地释放低能量的 γ 射线,直接作用于肿瘤细胞的DNA,使DNA单链或双链断裂,产生自由基直接导致肿瘤细胞死亡。局部放射粒子植入使肿瘤靶区局部放射剂量能够有效控制,减少肿瘤靶区外的放射损伤;最大程度地消灭肿瘤。对肝转移瘤总有效率为81.9%,1年肿瘤局部控制率为75%,疗效与肿瘤性质、粒子活度、数量、空间分布、处方剂量有关^[49,50]。影响局部消融治疗转移性肝癌疗效最大的问题是肿瘤残留,我们利用CEUS动脉期能够清晰显示多血供肿瘤病灶,门静脉期或延迟期能够清晰显示乏血供小转移灶肿瘤病灶特点,采用实时监控引导消融针能够精确进入病灶内,减少或避免反复穿刺病灶所致并发症,同时治疗后即刻进行超声造影来评估消融效果,准确性为95.2%,显著降低了微创治疗并发症,提高微创治疗杀灭肿瘤效果,而且利用CEUS可以精确地用于消融术后疗效评价和随访^[51]。因此,依据患者肿瘤大小、部位和数量,合理选择局部消融方法,制定个体化的治疗方案是提高局部消融的疗效及降低术后局部肿瘤残留和进展的关键,才能达到与手术等效的肿瘤学上完全根治,延长转移性肝癌患者生存期。

2.3 肝动脉栓塞化疗 直径>3 mm的转移性肝癌病灶血供主要来源于肝动脉,经肝动脉局部栓塞化疗时瘤体内的药物浓度是经门静脉给药的15倍,是全身化疗给药的400倍,化疗药物首次经过肝脏大部分会被吸收,但是肝动脉栓塞化疗受肿瘤分化程度、血液供给和碘化油局部滞留情况的影响^[52]。对于多、中等血供的肝转移瘤,在肝动脉灌注化疗的同时实施肿瘤滋养动脉栓塞,阻断肿瘤的血供,而对少血供肝转移瘤,则以肿瘤区域灌注化疗为主,可以采用肝动脉药盒导管系统连续灌注化疗提高疗效。依据原发病灶的细胞类型选择3-4种敏感的化疗药物,常用化疗药物有氟尿嘧啶类(5-FU, 氟尿苷或替加氟)、铂类(顺铂、卡铂或奥沙利铂)以及蒽环类(阿霉素或表阿霉素)、丝裂霉素、吉西他滨等。刘德华等^[53]经肝动脉灌注化疗治疗肝转移瘤,灌注化疗治疗的有效率比全身化疗高出2-3倍,肝动脉灌注化疗疗效明显优于全身化疗灌注化疗,1年生存率由44%提高到61%,2年生存率由10%提高到22%,肝动脉栓塞化疗有

效率为84.2%,显著优于肝动脉化疗灌注37.5%。陆若飞等^[54]研究发现经肝动脉栓塞化疗治疗胃癌肝转移,有效率和肿瘤控制率分别为76%和92%,1年、2年生存率分别为56%、16%,显著高于肝动脉灌注(有效率和肿瘤控制率分别为28%和68%,1年、2年生存率分别为40%、8%)。TACE治疗肝转移瘤的疗效受血供影响较大,肝转移瘤血供越丰富,携带化疗药物的碘化油沉积越多,阻断肿瘤血管越完全、时间越长,导致肿瘤缺氧、凋亡、坏死越多,疗效越好,生存率越高。淡绪国等^[55]研究显示肝转移瘤富血供者介入治疗有效率为83.3%,少血供者仅为50%。孟泽武等^[56]研究发现胰腺癌术后肝转移经肝动脉栓塞化疗1年、3年和5年生存率分别为33.3%、11.1%和0,显著优于全身化疗。肝动脉栓塞的碘油乳剂作为化疗药物载体能较长时间地滞留于转移瘤的瘤灶内,堵塞住肿瘤的血管,使肿瘤组织血供减少,阻断其营养,肿瘤缺血、缺氧发生坏死,同时能缓慢释放出所携带的化疗药物,延长其肿瘤内停留时间而发挥疗效,在肝动脉栓塞化疗治疗转移性肝癌中发挥重要作用。

2.4 化疗 转移性肝癌是由其它恶性肿瘤转移到肝脏形成的肿瘤,其性质不同于原发性肝癌,针对原发肿瘤的来源和生物学特性选择敏感的化疗药物进行转移性肝癌的治疗,治疗效果显著高于原发性肝癌。对结直肠癌仅伴肝转移患者给予联合使用卡培他滨、奥沙利铂和贝伐珠单抗新辅助化疗治疗的疗效明显,40%患者的肝转移灶转为了可手术切除^[57]。无法手术切除的结直肠癌肝转移患者,分别给予FOLFIRI方案(由伊立替康、氟尿嘧啶和亚叶酸钙组成)联合贝伐珠单抗治疗,结果显示FOLFOXIRI方案联合贝伐珠单抗治疗能更好地改善患者的预后^[58]。Ye等^[59]针对KRAS野生型结直肠癌伴肝转移瘤患者,分别给予改良的FOLFOX6方案(由奥沙利铂、氟尿嘧啶和亚叶酸钙组成)、FOLFIRI方案联合或不联合西妥昔单抗治疗,结果显示化疗联合西妥昔单抗治疗能提高患者肝转移灶的可切除率,提高患者术后生存率。李红梅等^[60]采用Xelox方案治疗胃癌肝转移,有效率为46.43%,1年、2年生存率分别为53.57%、28.57%。岳健等^[61]采用卡培他滨联合多西他赛治疗乳腺癌肝转移,客观有效率为54.1%,临床获益率为77.1%,术后1年、2年和3年生存率分别为70.6%、52.6%、33.8%,显著延长患者生存期。对不可切除或手术风险大的转移性肝癌,针对不同来源的肿瘤,采用不同的敏感化疗方案,不仅能够缩小病灶,提高II期手术切除率,而且提高患者无疾病生存率,延长生存期。

2.5 分子靶向药物治疗 通过特异性作用于肿瘤发生、发展过程中的某一个或某一些关键分子位点来杀伤或抑制肿瘤细胞,与传统化学疗法不同,分子靶向药物治

疗具有作用位点明确、不良反应小等特点. 在转移性肝癌的发生、发展过程中存在许多细胞信号转导通路的异常调节, 针对这些通路中的关键分子, 已研发了许多分子靶向药物用于转移性肝癌的治疗. 阿帕替尼是一种新型VEGFR-2抑制剂, 早期应用于胃肠晚期肿瘤二线及以上药物化疗失败患者, 近期阿帕替尼对转移性肝癌具有潜在较好的治疗效果, 阿帕替尼能够抑制肿瘤新生血管生成, 从而抑制肿瘤生长、转移, 在一定程度控制肿瘤的进程, 延长患者生存期^[62]. Ye等^[59]观察不可手术切除K-RAS野生型结直肠癌伴肝转移患者, 与单纯化疗相比, 化疗联合西妥昔单抗靶向药物治疗显著提高转移性肝癌的缓解率(57.1% vs 29.4%), 而且显著提高了肝转移肿瘤的R0切除率(25.7% vs 7.4%), 延长中位生存时间(30.9 mo vs 21.0 mo)和3年生生存率(41% vs 18%). Bang等^[63]采用卡培他滨、环磷酰胺、顺铂联合曲妥珠单抗治疗胃癌肝转移, 疗效优于单纯化疗, 客观反应率(ORR)分别是47.3%和34.5%, 中位总生存期分别为13.8 mo和11.1 mo. 张华锋等^[64]应用舒尼替尼治疗肾癌肝转移, 总有效率为60%, 中位总生存期为28.9 mo, 显示出靶向药物治疗肾癌肝转移的价值. 目前对于结直肠癌肝转移经化疗联合靶向药物治疗转化, 增加了II期肝肿瘤切除率, 延长了患者生存期; 而对于胃癌、肾癌、肺癌、乳腺癌等出现肝转移, 分子靶向药物联合化疗、栓塞化疗和/或局部消融治疗能够增强肿瘤ORR, 提高疗效, 不同程度地延长患者生存期.

2.6 放疗 体部立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)是一种外放疗技术, 对体部肿瘤进行精准定位的高剂量放疗治疗不同于传统常规放疗的低分割剂量(1.5-3.0 Gy)的多次分隔放疗, SBRT在保证治疗精度的前提下给予靶区较大的分割剂量(12-18 Gy)和较少分割次数的照射(1-6次). SBRT治疗能够很好地控制局部肿瘤且对周围正常组织的损伤小, 已用于转移性肝癌的治疗. SBRT用于转移性肝癌治疗适应证: (1)一般状况良好、ECOG评分0-1分, 肝功能良好; (2)血浆肝酶水平<3倍正常值, 凝血功能正常; Child-Pugh分级A或B; (3)肿瘤可控制且无肝外转移灶, 肝内转移灶≤5个, 直径<6 cm; (4)未受照射肝体积≥700 mL的患者^[65,66]. Yin等^[67]采用全肝低剂量超分割放射加局部加量治疗结直肠癌弥漫性肝转移患者, 全肝放疗总剂量为30.6 Gy, 局部加量分割方式1.5 Gy/次、2次/d, 中位生存期为19 mo, 1年、2年生存率分别为78.3%、14.3%, 明显地改善局部症状. Rusthoven等^[68]对肝转移灶最大直径<3 cm的患者, 采用SBRT治疗对恶性肿瘤患者肝转移灶的2年控制率达100%, 患者中位总生存期为20.5 mo. 目前临床实践已证明SBRT在肝转移癌治疗中的地位和

优势, 不仅要严格掌握适应证, 而且在计划和施行局部高剂量照射时, 要密切留意靶区邻近敏感器官的保护, 准确定位肿瘤及跟踪其运动, 从而最大限度保护周围正常组织, 减少正常组织不良反应, 更好提高转移性肝癌治疗疗效.

2.7 免疫治疗 恶性肿瘤通过影响抗原呈递过程、破坏控制T细胞抑制及激活的通路、募集免疫抑制类细胞, 及释放抑制免疫的活性因子等机制, 破坏免疫系统, 并将免疫调控转变成对肿瘤细胞有利的模式, 导致肿瘤的发生、发展^[69,70]. 肿瘤免疫治疗通过研发特异性抗体、多肽、蛋白质、小分子、细胞因子、溶瘤病毒, 以及双特异性分子和各种免疫细胞等形式, 纠正机体异常免疫功能, 提高机体免疫能力产生对肿瘤免疫应答效果, 具有特异性强、作用持久、副作用小等特点. 肿瘤疫苗Sipuleucel-T、CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4)抑制剂Ipilimumab、双特异性抗体药物Blinatumoma、PD-1(programmed cell death-1)抑制剂(Pembrolizumab、Nivolumab、Atezolizuma)、溶瘤病毒疗法T-ve等相继免疫治疗分别用于白血病、黑色素瘤、肺癌、前列腺癌等恶性肿瘤治疗, 收到了良好的治疗效果^[71-76]. 生理状况下, 正常组织细胞表面的PD-L1与淋巴细胞表面的PD-1结合, 抑制淋巴细胞功能, 诱导活化的淋巴细胞凋亡, 从而防止自身免疫损伤保护正常组织器官. 恶性肿瘤的微环境诱导浸润T细胞高表达PD-1分子, 肿瘤细胞高表达PD-1的配体PD-L1和PD-L2, 导致肿瘤微环境中PD-1通路持续激活, PD-L1与PD-1连接后, T细胞功能被抑制, 削弱或者阻断其向免疫系统发出攻击肿瘤信号的能力^[77,78]. PD-1作为一个免疫检查点, 通过抑制PD-1/PD-L1, 促进异常T淋巴细胞凋亡, 减少调节性T细胞凋亡, 从而增强免疫系统抗肿瘤效果^[79]. Tumei等^[80]用PD-1抑制剂pembrolizumab治疗黑色素瘤和非小细胞肺癌肝转移患者, 与未发生肝转移的患者相比, 肝转移与治疗低反应相关, 而且缩短无进展生存期(PFS), 侵袭性肿瘤边缘CD8⁺ T细胞减少与肝转移密切相关, 表明纠正机体免疫功能紊乱是转移性肝癌治疗与预防的关键措施之一. 近年来过继性T细胞免疫治疗通过对患者或供体T细胞体外改造, 再注入患者体内诱导细胞增殖, 靶向抗原特异性的肿瘤细胞, 改善其对肿瘤的免疫应答, 如嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)、嵌合抗原受体NK细胞(CAR-NK)对特定肿瘤细胞产生强大持久的杀伤力, 在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤、胰腺癌、胶质瘤等恶性肿瘤的治疗疗效显著^[81-83]. 瞿霏霏等^[84]采用树突状细胞疫苗联合射频消融治疗结直肠癌肝转移, 外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺百分比明显升高, 显著改善患者机体免疫功能, 治疗有效率为92.31%,

提高患者1、2年生存率(69.23%、38.46%)。Katz等^[85]采用肝动脉灌注anti-CEA CAR-T免疫治疗CEA阳性的肺癌或结直肠癌肝转移患者,显著降低外周血CEA水平(基线水平下降37%),肝转移肿瘤出现坏死或纤维化,与IL-2联合应用,显著增加患者外周血IFN- γ 水平,延长患者生存时间。虽然肿瘤免疫治疗在血液肿瘤方面取得了显著的疗效,但在实体肿瘤方面肿瘤靶抗原仅为肿瘤相关抗原(如CD19、CD20、CEA、HER2、GPC3等),不是肿瘤特异性抗原,缺乏肿瘤特异性靶点,而且特异分子和免疫细胞难以进入肿瘤组织以及肿瘤微环境等因素而影响治疗效果,导致出现细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征、脱靶效应等严重并发症,因此通过寻找特异肿瘤细胞靶点,改变肿瘤组织微环境,增加特异抗体分子和免疫细胞进入肿瘤组织,才能降低并发症,提高肿瘤免疫治疗疗效。

3 个体化联合治疗是转移性肝癌治疗的内在要求

转移性肝癌的病因、发病机制、肿瘤细胞的生物学行为、治疗和预后与原发性肝癌存在本质的差异,治疗方案的制定不仅依据肿瘤的大小、数目、部位、血供以及原发肿瘤的生物学特性,而且要考虑患者意愿、剩余肝脏体积、医疗技术和各种治疗方法的指征。因此在制定转移性肝癌治疗方案时必须掌握患者最新的循证医学证据,在循证医学原则指导下进行治疗,结合医疗单位医疗技术、社会经济状况和患者意愿,临床医师通过仔细观察分析不同个体的差异,结合本人的临床经验和最佳证据,为患者制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案。目前任何一种治疗转移性肝癌的方法均有其各自的适应证,对于不能手术根治切除的转移性肝癌,单一治疗方法难以达到治愈或控制肿瘤进展,需要两种或两种以上治疗方法有机地联合,达到协同增效的治疗效果。即使手术根治性切除的转移性肝癌患者,术后3年复发率高达67%,经过新辅助化疗治疗后再切除术后3年复发率为58%,而经过转化治疗后再切除术后3年复发率80%以上,因此术后仍需要化疗和/或分子靶向药物等综合治疗预防肿瘤再复发或转移^[86,87]。肝转移肿瘤通过门静脉供血仅占10%左右,单纯静脉化疗缓解率仅28.6%^[88]。TACE治疗转移性肝癌使肝脏局部的化疗药物浓度高于静脉化疗,注入肿瘤滋养动脉的栓塞剂不仅能栓塞肿瘤血管,而且缓慢释放化疗药物,提高局部治疗效果,减少化疗药物毒副作用,尤其适合于多血供的肝转移肿瘤,但单纯TACE不能完全阻断肿瘤的血供,仅使20%-30%肿瘤组织完全坏死,肿瘤组织局部的缺血、缺氧可刺激血管内皮生长因子的分泌增加,促进新生血管的形成,主要与门静脉参与肿瘤周边血管、肿

瘤内动静脉瘘/吻合支和肿瘤组织脱落阻塞肝血窦使门静脉血流反流营养肿瘤细胞有关降低栓塞化疗的效果,导致单纯TACE难以有效根治转移性肝癌的重要原因^[89-91]。单纯PMCT治疗肿瘤直径>2 cm,肿瘤数目超过3个,肿瘤位于大血管、邻近胃肝胆囊和膈顶的复发或转移性肝癌,易出现消融不完全致周边残留癌细胞再次复发^[92]。因此当肿瘤缩小到一定程度时,有必要联合消融技术、放疗、全身化疗、靶向药物等其他局部或全身治疗协同作用,以求达到肿瘤组织的完全灭活,延长生存时间。TACE治疗可使肿瘤部分坏死缩小后再行射频消融治疗,使得消融范围尽可能完全覆盖肿瘤组织,达到完全损毁肿瘤的目的,而且有利于对PRFA术前未能发现子灶和CT/MRI漏诊的病灶进行治疗,从而减少术后的复发和转移^[93]。郭晓光等^[94]用替吉奥联合TACE序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗胃癌术后转移性肝癌,肿瘤完全消融率为89.74%、肿瘤局部复发率11.54%,显著高于TACE单纯治疗(67.78%、24.44%)。李金鹏等^[95]应用格列卫联合TACE治疗胃肠间质瘤肝转移,结果发现TACE联合靶向药物格列卫治疗后,患者中位生存期2.10年,1、2、3年的生存率分别为84.2%、73.7%、47.4%,明显优于单纯TACE治疗患者,中位生存期1.72年,1、2、3年生存率分别为69.2%、53.8%和19.2%,显示出TACE联合靶向药物治疗的协同增效作用。张崇高等^[96]应用TACE联合微波消融(PMCT)治疗转移性肝癌,肿瘤完全坏死率为83.33%,1、3年生存率分别为88.89%、50%,显著优于手术切除(74.60%、44.90%)和单纯TACE(71.80%、20.40%)以及单纯局部消融(54%、14%)、静脉化疗(33.33%、0)。周春泽等^[97]选择性PVE联合TACE治疗转移性肝癌,利用TACE和PVE完全阻断肿瘤血供和杀灭微小癌栓的作用,能够有效的控制和缩小肝转移肿瘤,与单纯TACE相比,显著改善转移性肝癌患者累积生存率,不增加并发症,是治疗无法手术切除转移性肝癌安全有效的选择。TACE联合体部伽玛刀放疗转移性肝癌的疗效明显优于单纯TACE或单纯放疗,3年总生存率为86.7%,优于手术切除(50%),表明TACE联合体部伽玛刀放疗具有协同增效作用^[98]。由于目前单一治疗方法很难治愈转移性肝癌,依据肿瘤和患者具体情况选择化疗联合局部消融、放疗、分子靶向药物等治疗,是减少肿瘤残留和再复发,提高转移性肝癌治疗效果的关键。

4 结论

转移性肝癌的治疗主要包括手术切除、局部微创消融治疗、化疗、放疗、分子靶向药物、免疫等方法,如何合理选择这些治疗方法更好地用于转移性肝癌的治

疗, 必须遵循个体化的治疗原则, 联合肿瘤外科、肿瘤内科、影像诊断科、放射治疗科以及介入治疗科医师成立多学科综合治疗团队(multidisciplinary team, MDT), 使不同科室的医师在同一时间了解患者的全部资料, 在会诊和讨论中促进不同学科之间的交流, 通过MDT制定出合理的个体化综合治疗方案, 使患者最大程度获益, 改善患者生存质量, 延长生存期。近年来随着三维影像成像技术在肝胆外科领域的应用, 为转移性肝癌手术风险评估和肿瘤切除方案的制定, 提供了精准的客观证据, 而且各种先进的能量平台和介入技术的不断研发和应用, 拓宽了肝脏肿瘤手术切除的适应证, 提高了手术切除率, 降低术后并发症。目前各种微创消融技术在转移性肝癌治疗中以创伤小、疗效好的优势被广泛应用于转移性肝癌治疗, 占据重要的临床地位, 我们在临床治疗转移性肝癌时发现, 严格掌握各种治疗指征, 每一种治疗有效率可达到50%以上, 尤其肿瘤热消融治疗有效率达到80%以上, 3年生存期达到50%左右, 对于肿瘤直径5 cm以上, 单一微创治疗方法难以达到完全灭活时, 多种方法联合治疗是提降低肿瘤残留, 高肿瘤治疗效果的重要选择^[41]。分子靶向药物治疗开启了转移性肝癌的转化治疗, 通过精准有效的药物转化治疗, 提高了转移性肝癌Ⅱ期切除率和疗效, 但是肿瘤的异质性和患者个体差异, 严重影响靶向药物干预靶点精准度, 如血管内皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞、巨噬细胞或者其他靶细胞, 因此, 需要针对转移性肝癌发生、发展分子机制的深入研究, 明确关键的信号通路和分子靶点, 研发更多高效、特异的分子靶向药物, 造福于更多的转移性肝癌患者。

5 参考文献

- Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 931-939 [PMID: 18517275 DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[931:MPOCRF]2.0.CO;2]
- 申丽君, 章真. 放疗在结直肠癌肝转移治疗中的价值. *中国实用外科杂志* 2016; 36: 417-419
- Lin G, Hägerstrand I, Lunderquist A. Portal blood supply of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143: 53-55 [PMID: 6610332]
- Kuszyk BS, Bluemke DA, Urban BA, Choti MA, Hruban RH, Sitzmann JV, Fishman EK. Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 91-95 [PMID: 8571914 DOI: 10.2214/ajr.166.1.8571914]
- 李智岗, 黄景香, 李顺宗, 时高峰, 梁国庆, 王红光. 韩捧银, 王琦, 谷铁树. 肝转移瘤的血供. *北京大学学报: 医学版* 2008; 40: 146-150
- 徐凡, 郭媛, 吴梅, 吴红珍, 江新青, 孔庆聪. 320层螺旋CT动态增强扫描对影像学表现不典型转移性肝癌的诊断价值. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2015; 4: 35-38
- 王萍. B超在诊断转移性肝癌的临床价值. *中国医药指南杂志* 2011; 9: 60-61
- Della Vigna P, Cernigliaro F, Monfardini L, Gandini S, Bellomi M. Contrast-enhanced ultrasonography in the follow-up of patients with hepatic metastases from breast carcinoma. *Radiol Med* 2007; 112: 47-55 [PMID: 17310292]
- Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257: 674-684 [PMID: 20829538 DOI: 10.1148/radiol.10100729]
- Zech CJ, Grazioli L, Jonas E, Ekman M, Niebecker R, Gschwend S, Breuer J, Jönsson L, Kienbaum S. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur Radiol* 2009; 19 Suppl 3: S753-S763 [PMID: 19484243 DOI: 10.1007/s00330-009-1432-4]
- 丁莺, 曾蒙苏, 饶圣祥, 陈财志. 肝细胞特异性对比剂普美显对结直肠癌肝转移的显示能力研究. *影像诊断与介入放射学杂志* 2014; 23: 455-460
- D'souza MM, Sharma R, Mondal A, Jaimini A, Tripathi M, Saw SK, Singh D, Mishra A, Tripathi RP. Prospective evaluation of CECT and 18F-FDG-PET/CT in detection of hepatic metastases. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 117-125 [PMID: 19057427 DOI: 10.1097/MNM.0b013e32831ec57b]
- 王洋洋, 王振光, 李大成, 武凤玉, 刘思敏, 薛伟. 18F-FDG PET/CT诊断原发性肝癌和肝转移瘤的价值. *中国医学影像技术杂志* 2015; 31: 77-81
- Grassetto G, Fornasiero A, Bonciarelli G, Banti E, Rampin L, Marzola MC, Massaro A, Galeotti F, Del Favero G, Pasini F, Minicozzi AM, Al-Nahhas A, Cordinano C, Rubello D. Additional value of FDG-PET/CT in management of "solitary" liver metastases: preliminary results of a prospective multicenter study. *Mol Imaging Biol* 2010; 12: 139-144 [PMID: 19626378 DOI: 10.1007/s11307-009-0249-5]
- Seemann MD, Meisetschlaeger G, Gaa J, Rummeny EJ. Assessment of the extent of metastases of gastrointestinal carcinoid tumors using whole-body PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. *Eur J Med Res* 2006; 11: 58-65 [PMID: 16504962]
- Donati OF, Hany TF, Reiner CS, von Schulthess GK, Marincek B, Seifert B, Weishaupt D. Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *J Nucl Med* 2010; 51: 692-699 [PMID: 20395324 DOI: 10.2967/jnumed.109.068510]
- 辛崇尚, 相成, 潘兆随, 杨国才. 肝转移瘤血管造影影像分析及介入治疗. *泰山医学院学报* 2011; 32: 750-752
- Vlachos L, Trakadas S, Gouliamos A, Lazarou S, Mourikis D, Ioannou R, Kalovidouris A, Papavasiliou C. Comparative study between ultrasound, computed tomography, intra-arterial digital subtraction angiography, and magnetic resonance imaging in the differentiation of tumors of the liver. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 102-106 [PMID: 2180771]
- 王凤山, 刘永锋. 转移性肝癌的治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 116-119 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.02.001]
- Miyoshi N, Ohue M, Shingai T, Noura S, Sugimura K, Akita H, Gotoh K, Motoori M, Takahashi H, Kishi K, Okami J, Marubashi S, Fujiwara Y, Higashiyama M, Yano M. Clinicopathological characteristics and prognosis of stage IV colorectal cancer. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 1093-1098 [PMID: 26623057 DOI: 10.3892/mco.2015.598]
- Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review

- and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283-301 [PMID: 23152705 DOI: 10.2147/CLEP.S34285]
- 22 Treska V, Skalicky T, Liska V, V Ferda J. Repeated procedures for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1775-1778 [PMID: 18019716]
 - 23 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结直肠癌肝转移治疗专业委员会. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2016版). 中华消化外科杂志 2016; 15: 755-767
 - 24 Kassahun WT. Controversies in defining prognostic relevant selection criteria that determine long-term effectiveness of liver resection for noncolorectal nonneuroendocrine liver metastasis. *Int J Surg* 2015; 24: 85-90 [PMID: 26584959 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.11.002]
 - 25 Parks KR, Kuo YH, Davis JM, O' Brien B, Hagopian EJ. Laparoscopic versus open liver resection: a meta-analysis of long-term outcome. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 109-118 [PMID: 23672270 DOI: 10.1111/hpb.12117]
 - 26 Felli E, Santoro R, Colasanti M, Vennarecci G, Lepiane P, Ettorre GM. Robotic liver surgery: preliminary experience in a tertiary hepato-biliary unit. *Updates Surg* 2015; 67: 27-32 [PMID: 25750057 DOI: 10.1007/s13304-015-0285-4]
 - 27 Cai XJ, Yang J, Yu H, Liang X, Wang YF, Zhu ZY, Peng SY. Clinical study of laparoscopic versus open hepatectomy for malignant liver tumors. *Surg Endosc* 2008; 22: 2350-2356 [PMID: 18297354 DOI: 10.1007/s00464-008-9789-z]
 - 28 Castaing D, Vibert E, Ricca L, Azoulay D, Adam R, Gayet B. Oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases in two specialized centers. *Ann Surg* 2009; 250: 849-855 [PMID: 19801934 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bcaf63]
 - 29 Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-527 [PMID: 2333592]
 - 30 Giglio MC, Giakoustidis A, Draz A, Jawad ZAR, Pai M, Habib NA, Tait P, Frampton AE, Jiao LR. Oncological Outcomes of Major Liver Resection Following Portal Vein Embolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3709-3717 [PMID: 27272106 DOI: 10.1245/s10434-016-5264-6]
 - 31 Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralczyk A, Hörbelt R, Kroemer A, Loss M, Rümmele P, Scherer MN, Padberg W, Königsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255: 405-414 [PMID: 22330038 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5]
 - 32 Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 814-821 [PMID: 23188224 DOI: 10.1007/s11605-012-2092-2]
 - 33 Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, Soubrane O, Schnitzbauer AA, Raptis D, Tschuor C, Petrowsky H, De Santibanes E, Clavien PA; ALPPS Registry Group. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg* 2014; 260: 829-836; discussion 836-838 [PMID: 25379854 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000947]
 - 34 Sandström P, Rösok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Rizell M, Björnsson B. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* 2018; 267: 833-840 [PMID: 28902669 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002511]
 - 35 Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Ohta K, Yamaguchi T, Matsubara T, Takahashi T, Nakajima T, Muto T, Ikari T, Yanagisawa A, Kato Y. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001; 34: 267-272 [PMID: 11481611 DOI: 10.1053/jhep.2001.26513]
 - 36 Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HH, Nashan B, Lang H, Klempnauer J, Manns MP, Boeker KH. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2002; 73: 386-394 [PMID: 11884935]
 - 37 Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, Fung JJ, Pawlik TM. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery* 2017; 162: 525-536 [PMID: 28624178 DOI: 10.1016/j.surg.2017.05.006]
 - 38 Dueland S, Foss A, Solheim JM, Hagness M, Line PD. Survival following liver transplantation for liver-only colorectal metastases compared with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2018; 105: 736-742 [PMID: 29532908 DOI: 10.1002/bjs.10769]
 - 39 翟博, 陈夷, 刘晟, 李晓燕, 盛月红, 吴孟超. 原发性肝癌射频消融后肿瘤残留分析. 中华肝胆外科杂志 2009; 15: 254-261
 - 40 熊奎, 况建荣, 李超. 三维适形技术在射频消融治疗原发性肝癌中的应用. 肿瘤防治研究 2005; 32: 513-515
 - 41 秦建民, 顾新刚, 王之, 吴旻, 倪雷, 赵威, 盖吉钦, 陈腾. 原发性肝癌术后复发或转移性肝癌微创治疗的指征与临床处理. 肝胆外科杂志 2016; 24: 365-369
 - 42 韩浩, 陈敏华, 杨薇, 付颖, 严昆. 肝细胞癌射频消融后局部肿瘤进展多因素分析. 中华超声影像学杂志 2012; 21: 128-132
 - 43 Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RC, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014; 259: 1195-1200 [PMID: 24096760 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000234]
 - 44 刘宏云, 臧歆, 吴建华, 吴炳耀, 张龙新, 田世磊. CT导向下经皮无水酒精消融治疗乏血性肝转移瘤. 中华现代影像学杂志 2005; 2: 845-846
 - 45 王红治, 赵子渊, 罗敏, 萧翊. 超声引导经皮微波消融治疗肝癌的个体化方案及疗效. 现代肿瘤医学杂志 2012; 20: 23380-2340
 - 46 肖越勇, 张欣. 纳米刀消融技术在肝癌中的应用. 肝癌电子杂志 2015; 2: 23-24
 - 47 Lu DS, Kee ST, Lee EW. Irreversible electroporation: ready for prime time? *Tech Vasc Interv Radiol* 2013; 16: 277-286 [PMID: 24238383 DOI: 10.1053/j.tvir.2013.08.010]
 - 48 Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, Szkandera B, Kemp W, Thomson KR. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience and review of safety and outcomes. *Technol Cancer Res Treat* 2013; 12: 233-241 [PMID: 23369152 DOI: 10.7785/tcr.2012.500317]
 - 49 冉琳, 陈鹏, 彭勤中. 经皮超声引导下125I粒子植入治疗肝脏肿瘤. 中国超声医学杂志 2010; 26: 520-523
 - 50 Sharma DN, Thulkar S, Sharma S, Gandhi AK, Haresh KP, Gupta S, Rath GK, Julka PK. High-dose-rate interstitial brachytherapy for liver metastases: first study from India. *J Contemp Brachytherapy* 2013; 5: 70-75 [PMID: 23878550 DOI: 10.5114/jcb.2013.36175]

- 51 秦建民, 顾新刚, 张敏, 吴旻, 夏寅娟, 王康, 殷佩浩, 李琦, 陈腾. 肝脏实时超声造影在肝癌微波消融治疗中的应用. 肝胆胰外科杂志 2013; 25: 27-30
- 52 崔红凯, 李奋保, 张铭秋, 王红波, 张海涛, 秦海霞, 杨瑞民. CT引导下冷循环微波刀治疗转移性肝癌的疗效分析. 当代医学杂志 2010; 16: 545-547
- 53 刘德华, 华阳, 王少雷, 李森, 罗娅红. 肝动脉栓塞化疗与灌注化疗介入治疗结肠癌肝转移瘤的临床研究. 中国全科医学杂志 2006; 9: 211-212
- 54 陆若飞, 施海辉, 黄桃辉. 经肝动脉灌注化疗栓塞术与单纯肝动脉灌注术对胃癌肝转移瘤的疗效对比. 实用癌症杂志 2015; 3: 63-65
- 55 淡绪国, 孔玉莲, 王玉, 杨丽, 王让哉, 申明阳. 胃癌肝转移介入治疗效果分析. 中国社区医师杂志 2013; 15: 55
- 56 孟泽武, 陈燕凌, 朱金海, 韩圣华, 周良艺. 胰腺癌术后肝转移的治疗策略及预后分析. 中华胰腺病杂志 2015; 15: 34-38
- 57 Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, Mudan S, Brown G, Khan A, Wotherspoon A, Strimpakos AS, Thomas J, Compton S, Chua YJ, Chau I. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011; 22: 2042-2048 [PMID: 21285134 DOI: 10.1093/annonc/mdq714]
- 58 Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, Cortesi E, Tomasello G, Ronzoni M, Spadi R, Zaniboni A, Tonini G, Buonadonna A, Amoroso D, Chiara S, Carlomagno C, Boni C, Allegrini G, Boni L, Falcone A. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609-1618 [PMID: 25337750 DOI: 10.1056/NEJMoa1403108]
- 59 Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, Ye QH, Yu Y, Xu B, Qin XY, Xu J. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1931-1938 [PMID: 23569301 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.8308]
- 60 李红梅, 代晓强. XELOX方案化疗联合微波消融治疗胃癌术后肝转移疗效分析. 临床医学研究与实践杂志 2017; 1: 6-8
- 61 岳健, 马飞, 张灵小, 李俏, 樊英, 王佳玉, 李青, 张频, 徐兵河. 卡培他滨联合多西他赛或长春瑞滨治疗乳腺癌肝转移的临床观察及疗效分析. 中国肿瘤临床杂志 2013; 40: 1304-1308
- 62 伍松, 杨志明, 张君莉, 马明坤, 罗道蕴, 莫程陈. 超声引导PMCT联合阿帕替尼治疗转移性肝癌的临床评价. 西南国防医药杂志 2017; 27: 921-924
- 63 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 64 张华锋, 赵佳, 刘新颖. 转移性肾细胞癌靶向药物治疗长期疗效观察. 医学研究生报 2015; 28: 737-740
- 65 Lee MT, Kim JJ, Dinniwel R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, Cummings B, Ringash J, Tse RV, Knox JJ, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1585-1591 [PMID: 19255313 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0600]
- 66 Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 190-197 [PMID: 24982767 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.039]
- 67 Yin H, Lu K, Qiao WB, Zhang HY, Sun D, You QS. Whole-liver radiotherapy concurrent with chemotherapy as a palliative treatment for colorectal patients with massive and multiple liver metastases: a retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1597-1602 [PMID: 24641374]
- 68 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE, Scheffer TE. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1572-1578 [PMID: 19255321 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6329]
- 69 Antonia SJ, Larkin J, Ascierto PA. Immuno-oncology combinations: a review of clinical experience and future prospects. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6258-6268 [PMID: 25341541 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1457]
- 70 Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 8: viii6-viii9 [PMID: 22918931 DOI: 10.1093/annonc/mds256]
- 71 Cheever MA, Higano CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3520-3526 [PMID: 21471425 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3126]
- 72 Fellner C. Ipilimumab (yervoy) prolongs survival in advanced melanoma: serious side effects and a hefty price tag may limit its use. *P T* 2012; 37: 503-530 [PMID: 23066344]
- 73 Poole RM. Pembrolizumab: first global approval. *Drugs* 2014; 74: 1973-1981 [PMID: 25331768 DOI: 10.1007/s40265-014-0314-5]
- 74 Raedler LA. Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 Inhibitor Receives FDA Approval for Unresectable or Metastatic Melanoma. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 180-183 [PMID: 26629287]
- 75 Przepiorka D, Ko CW, Deisseroth A, Yancey CL, Candau-Chacon R, Chiu HJ, Gehrke BJ, Gomez-Broughton C, Kane RC, Kirshner S, Mehrotra N, Ricks TK, Schmiel D, Song P, Zhao P, Zhou Q, Farrell AT, Pazdur R. FDA Approval: Blnatumomab. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4035-4039 [PMID: 26374073 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0612]
- 76 Coffin R. Interview with Robert Coffin, inventor of T-VEC: the first oncolytic immunotherapy approved for the treatment of cancer. *Immunotherapy* 2016; 8: 103-106 [PMID: 26799112 DOI: 10.2217/imt.15.116]
- 77 Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-1433 [PMID: 24357284 DOI: 10.1126/science.342.6165.1432]
- 78 Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 227-242 [PMID: 23470321 DOI: 10.1038/nri3405]
- 79 Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010; 236: 219-242 [PMID: 20636820 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x]
- 80 Tumeh PC, Hellmann MD, Hamid O, Tsai KK, Loo KL, Gubens MA, Rosenblum M, Harview CL, Taube JM, Handley N, Khurana N, Nosrati A, Krummel MF, Tucker A, Sosa EV, Sanchez PJ, Banayan N, Osorio JC, Nguyen-Kim DL, Chang J, Shintaku IP, Boasberg PD, Taylor EJ, Munster PN, Algazi AP, Chmielowski B, Dummer R, Grogan TR, Elashoff D, Hwang J, Goldinger SM, Garon EB, Pierce RH, Daud A. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 417-424 [PMID: 28411193 DOI: 10.1158/2326-6066]
- 81 Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens RJ, Younes A. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 25-40 [PMID: 26525683 DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.187]

- 82 Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, Ostberg JR, Blanchard MS, Kilpatrick J, Simpson J, Kurien A, Priceman SJ, Wang X, Harshbarger TL, D'Apuzzo M, Ressler JA, Jensen MC, Barish ME, Chen M, Portnow J, Forman SJ, Badie B. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 2561-2569 [PMID: 28029927 DOI: 10.1056/NEJMoa1610497]
- 83 Beatty GL, Haas AR, Maus MV, Torigian DA, Soulen MC, Plesa G, Chew A, Zhao Y, Levine BL, Albelda SM, Kalos M, June CH. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 112-120 [PMID: 24579088 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0170]
- 84 瞿霏霏, 黄伟谦, 张闯, 贾绍昌, 张斌, 徐敏. 树突状细胞疫苗联合射频消融术治疗结直肠癌肝转移临床疗效. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2016; 23: 73-78
- 85 Katz SC, Burga RA, McCormack E, Wang LJ, Mooring W, Point GR, Khare PD, Thorn M, Ma Q, Stainken BF, Assanah EO, Davies R, Espat NJ, Junghans RP. Phase I Hepatic Immunotherapy for Metastases Study of Intra-Arterial Chimeric Antigen Receptor-Modified T-cell Therapy for CEA+ Liver Metastases. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3149-3159 [PMID: 25850950 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1421]
- 86 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208-1215 [PMID: 24120480 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9]
- 87 Lam VW, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1292-1301 [PMID: 21922338 DOI: 10.1245/s10434-011-2061-0]
- 88 何雪琦, 孙力军, 王军业. 动脉化疗栓塞术联合微波消融及静脉化疗治疗消化道肿瘤肝转移临床观察. *济宁医学院学报* 2014; 37: 413-415
- 89 Seki A, Hori S. Transcatheter arterial chemoembolization with docetaxel-loaded microspheres controls heavily pretreated unresectable liver metastases from colorectal cancer: a case study. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 613-616 [PMID: 21249412 DOI: 10.1007/s10147-010-0181-3]
- 90 Shirai Y, Wakai T, Ohtani T, Sakai Y, Tsukada K, Hatakeyama K. Colorectal carcinoma metastases to the liver. Does primary tumor location affect its lobar distribution? *Cancer* 1996; 77: 2213-2216 [PMID: 8635086 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77]
- 91 Liu H, Li D, Yang S, Wu Y, Luo J. Changes of blood supply from portal system after transcatheter arterial chemoembolization in huge hepatocellular carcinoma. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1998; 23: 295-298 [PMID: 10681764]
- 92 唐裕福, 张怡冰, 罗斌, 王学范, 林琳, 姜晓峰, 梁健. 肿瘤残余在肝癌微波消融治疗后出现的原因及防治. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1075-1080 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i10.1075]
- 93 Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation therapy with combined angiography and computed tomography assistance for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1342-1348 [PMID: 11283935]
- 94 郭晓光, 王虎明. 替吉奥联合TACE序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗转移性肝癌的临床研究. *中国临床研究杂志* 2015; 28: 559-562
- 95 李金鹏, 宋金龙. 甲磺酸伊马替尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗胃肠间质瘤肝转移的疗效观察. *疑难病杂志* 2012; 11: 430-432
- 96 张崇高, 王国林, 穆四清. 微波消融联合TACE治疗结肠癌肝转移. *中国介入影像与治疗学杂志* 2012; 9: 415-418
- 97 周春泽, 吕维富, 张行明, 肖景坤, 张正峰, 鲁东. 选择性门静脉栓塞术联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝转移癌的对照研究. *介入放射学杂志* 2012; 21: 384-390
- 98 冯宇清, 苏加利, 蔡薇薇, 朱道奇, 杨好. TACE联合体部伽玛刀放疗与手术治疗大肠癌肝转移的疗效比较. *医学临床研究杂志* 2017; 34: 166-168

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

利拉鲁肽联合维生素E改善抗非酒精性脂肪肝小鼠肝损伤和胰岛素抵抗的作用及机制研究

宣宁昕, 俞文芹

宣宁昕, 俞文芹, 浙江中医药大学附属第三医院西药药剂科 浙江省杭州市 310005

宣宁昕, 药师, 主要从事药学方面基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由宣宁昕与俞文芹设计; 研究过程由宣宁昕与俞文芹操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由宣宁昕提供; 数据分析由宣宁昕与俞文芹完成; 本论文写作由宣宁昕完成.

通讯作者: 宣宁昕, 药师, 310005, 浙江省杭州市莫干山路219号, 浙江中医药大学附属第三医院西药药剂科. 3154131811@qq.com
电话: 0571-88393564

收稿日期: 2018-08-27

修回日期: 2018-09-12

接受日期: 2018-09-18

在线出版日期: 2018-10-18

Liraglutide combined with vitamin E alleviates liver injury and insulin resistance in mice with nonalcoholic fatty liver disease

Ning-Xin Xuan, Wen-Qin Yu

Ning-Xin Xuan, Wen-Qin Yu, Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ning-Xin Xuan, Pharmacist, Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 219 Moganshan Road, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. 3154131811@qq.com

Received: 2018-08-27

Revised: 2018-09-12

Accepted: 2018-09-18

Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To investigate whether liraglutide combined with

vitamin E protects against liver injury and insulin resistance in mice with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and explore the underlying mechanisms.

METHODS

C57BL/6 mice were divided into a control group, an NAFLD model group, a liraglutide treated group, and a liraglutide combined with vitamin E treated group. Peripheral blood samples and liver tissues of mice in each group were collected for biochemical and pathological estimations, respectively. Western blot was applied to detect the phosphorylation level of IRS-1 in liver tissues of mice in each group.

RESULTS

Liraglutide attenuated high fat diet (HFD)-induced weight gain, obesity, hepatocellular ballooning, liver lipid accumulation, and collagen fibril deposition and reduced plasma free fatty acid (FFA), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glucose, and insulin levels and homeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR) value in mice with NAFLD. Western blot analysis showed that liraglutide increased the sensitivity to insulin by activating the IRS-1 signaling pathway in NAFLD mice. Further, vitamin E and liraglutide had a synergistic anti-NAFLD effect.

CONCLUSION

This study reveals that liraglutide combined with vitamin E is an attractive therapeutic strategy for the treatment of NAFLD.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liraglutide; Vitamin E; Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance

Xuan NX, Yu WQ. Liraglutide combined with vitamin E alleviates liver injury and insulin resistance in mice with nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(29): 1688-1695
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1688.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1688>

摘要

目的

探讨利拉鲁肽联合维生素E对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)小鼠肝损伤和胰岛素抵抗的改善作用和潜在的机制。

方法

C57BL/6小鼠分为对照组, NAFLD小鼠模型组, 利拉鲁肽治疗组、利拉鲁肽联合维生素E治疗组。收集各组小鼠血液和肝组织并进行生化和病理检测; 并应用Western blotting检测各组小鼠肝组织IRS-1磷酸化水平。

结果

利拉鲁肽抑制高脂饮食诱导的小鼠体重增加、肥胖、肝细胞肿胀、肝脂质蓄积和胶原纤维沉积、血浆游离脂肪酸、甘油三酯、胆固醇、血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、葡萄糖和胰岛素水平以及胰岛素抵抗稳态模型值。Western blotting结果表明, 利拉鲁肽通过激活IRS-1信号通路增加NAFLD小鼠对胰岛素的敏感性。此外, 维生素E与利拉鲁肽在抗NAFLD具有协同作用。

结论

本研究揭示利拉鲁肽联合维生素E是治疗NAFLD有吸引力的治疗策略。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 利拉鲁肽; 维生素E; 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗

核心提要: 利拉鲁肽联合维生素E在改善高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病小鼠肥胖参数、代谢参数、肝损伤和抑制高脂饮食诱导的肝胰岛素抵抗方面具有协同作用。

宣宁昕, 俞文芹. 利拉鲁肽联合维生素E改善抗非酒精性脂肪肝小鼠肝损伤和胰岛素抵抗的作用及机制研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(29): 1688-1695 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1688.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1688>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,

NAFLD)指排除饮酒、肝炎病毒等因素, 因代谢异常所致的以肝细胞脂肪变性和脂质蓄积为主要特征的慢性肝疾病。从全球范围看, NAFLD影响约30%成年人口^[1]; 其中, 在欧美等发达国家NAFLD的患病率约25%-30%^[2], 虽然我国NAFLD患病率相较西方发达国家低, 但由于近年来人们生活方式和饮食结构的改变, 造成NAFLD的患病率已至15%-20%^[3], 尤其以腹型肥胖为特征的人群NAFLD的患病率更是高达75%-100%^[4]; 并且, 目前NAFLD已呈现低龄化趋势^[5]; 因此, NAFLD已经成为一个世界性公共卫生问题。目前临床上尚无特效治疗NAFLD的药物, 报道称利拉鲁肽联合维生素E能用于NAFLD的治疗^[6], 而关于利拉鲁肽联合维生素E抗NAFLD机制尚未完全清楚, 因此本研究以利拉鲁肽联合维生素E治疗抗NAFLD小鼠, 以寻求其潜在的机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 40只6 wk龄SPF级C57BL/6小鼠, 饲养于模拟昼夜交替的22-25 °C环境中, 标准饮水、饮食。

1.1.2 实验试剂: 利拉鲁肽注射液(诺和力)购自丹麦诺和诺德公司; 维生素E购自浙江医药股份有限公司; 小鼠胰岛素ELISA试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司; 小鼠丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、游离脂肪酸、甘油、乳酸、血糖、总胆固醇和甘油三酯试剂盒均购自南京建成生物工程研究所有限公司; p-IRS-1(Tyr608)、p-IRS-1(Ser307)、IRS-1抗体购自美国Cell Signaling Technology公司; β -actin抗体购自江苏碧云天生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 NAFLD小鼠模型建立与分组: 40只C57BL/6小鼠, 随机分为对照组, 模型组, 利拉鲁肽治疗组、利拉鲁肽联合维生素E治疗组, 每组10只小鼠。对照组采用普通饲料喂养连续喂养12 wk; 模型组采用高脂饲料(60%普通饲料、35%猪油、5%胆固醇)连续喂养12 wk; 利拉鲁肽治疗组、利拉鲁肽联合维生素E治疗组采用高脂饲料连续喂养12, 但在第8周末利拉鲁肽治疗组每只分别灌胃250 mg/kg·d维生素E, 利拉鲁肽联合维生素E治疗组每只灌胃250 mg/kg·d维生素E和腹腔注射0.6 mg/kg·d利拉鲁肽。

1.2.2 体成分测定: 3%戊巴比妥钠(0.2 mL/100g)麻醉小鼠, 在麻醉状态下, 通过微电脑断层扫描(micro-CT, INVEON, Siemens, TN, 美国), 用自带软件计算对体成分和体重进行分析。

1.2.3 代谢测定: 单独安置小鼠于代谢笼24 h, 测量食物

和水的摄入量. 并测量呼吸交换率(RER), 用(VCO_2/VO_2)表示.

1.2.4 肝功能血液生化检测: 喂养结束后, 3%戊巴比妥钠(0.2 mL/100 g)麻醉小鼠, 收集小鼠下腔静脉血. 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、甘油(glycerol)、乳酸(lactate)空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(total triglycerides, TG)通过全自动生化分析仪测定; 空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)通过ELISA法测定, 并计算胰岛素抵抗指数(homeostasis assessment of insulin resistance, HOMA-IR) = $\text{FBG} \times \text{FINS} / 22.5$. 葡萄糖耐量试验(glucose tolerance test, GTT) 在喂养高脂饮食12 wk后禁食10 h后, 小鼠体内注射1.5 g葡萄糖/kg后测定; 胰岛素耐受测试(insulin tolerance test, ITT)在非禁食小鼠注射0.5 IU/kg胰岛素后测定.

1.2.5 肝组织TC、TG检测: 喂养结束后, 3%戊巴比妥钠(0.2 mL/100 g)麻醉小鼠, 分离肝组织. 称取100 mg肝组织, 置于1 mL无水乙醇的匀浆介质中, 制备成10%的肝组织匀浆. 4 °C条件下以12000×g/min离心10 min, 收集上清液. 上清液中TG和TC含量通过全自动生化分析仪测定.

1.2.6 组织切片制备: 取小鼠白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)、褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)和肝组织, 脱水, 10%的福尔马林固定, 包埋于新鲜的石蜡中.

1.2.7 油红O染色: 取5 μm厚度的小鼠肝组织切片, 经脱蜡水化后, 10%多聚甲醛固定30min, 双蒸水洗涤30 s, 0.05%Triton-100透膜10 min, 60%异丙醇浸泡30 s, 油红O染色30 min, 60%异丙醇漂洗1 min, 显微镜下拍照.

1.2.8 HE染色: 取5 μm厚度肝组织切片, 经脱蜡水化后, 苏木素染色液浸泡 5 min, 双蒸水洗涤1 min后, 1%盐酸酒精分化30 s, 1% $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 溶液返蓝1 s, 双蒸水洗涤1 min, 1%伊红染色液浸泡3 min, 酒精梯度脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 显微镜下观察并拍片.

1.2.9 Masson染色: 取5 μm厚度肝组织切片, 经脱蜡水化后, Weigert苏木精液染核5 min, Masson丽春红复染5 min, 2%冰醋酸浸洗5 s, 1%磷钼酸水溶液分化2 min, 苯胺蓝染色5 min, 0.2%冰醋酸浸洗10 s, 酒精梯度脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 显微镜下观察并拍片.

1.2.10 Western blot检测: 肝组织匀浆后, 4°C条件下加入裂解液裂解30 min并12000×g/min离心10 min萃取总蛋白质. 蛋白质经BCA蛋白定量后进行SDS-PAGE电泳, 蛋白电转至PVDF膜. PVDF膜加入5%脱脂牛奶室温放

置1 h, 加入相应的一抗, 4 °C孵育过夜, 随后室温加入对应二抗1 h, 化学发光法显色, 曝光于胶片上, 用Image J进行灰度分析.

统计学处理 实验结果录入SPSS 17.0统计软件处理, 实验结果采用mean±SD表示, 多组间数据的两两比较采用方差分析后post hoc Tukey's test检验, 以 $P < 0.05$ 认定为差异有显著性差异.

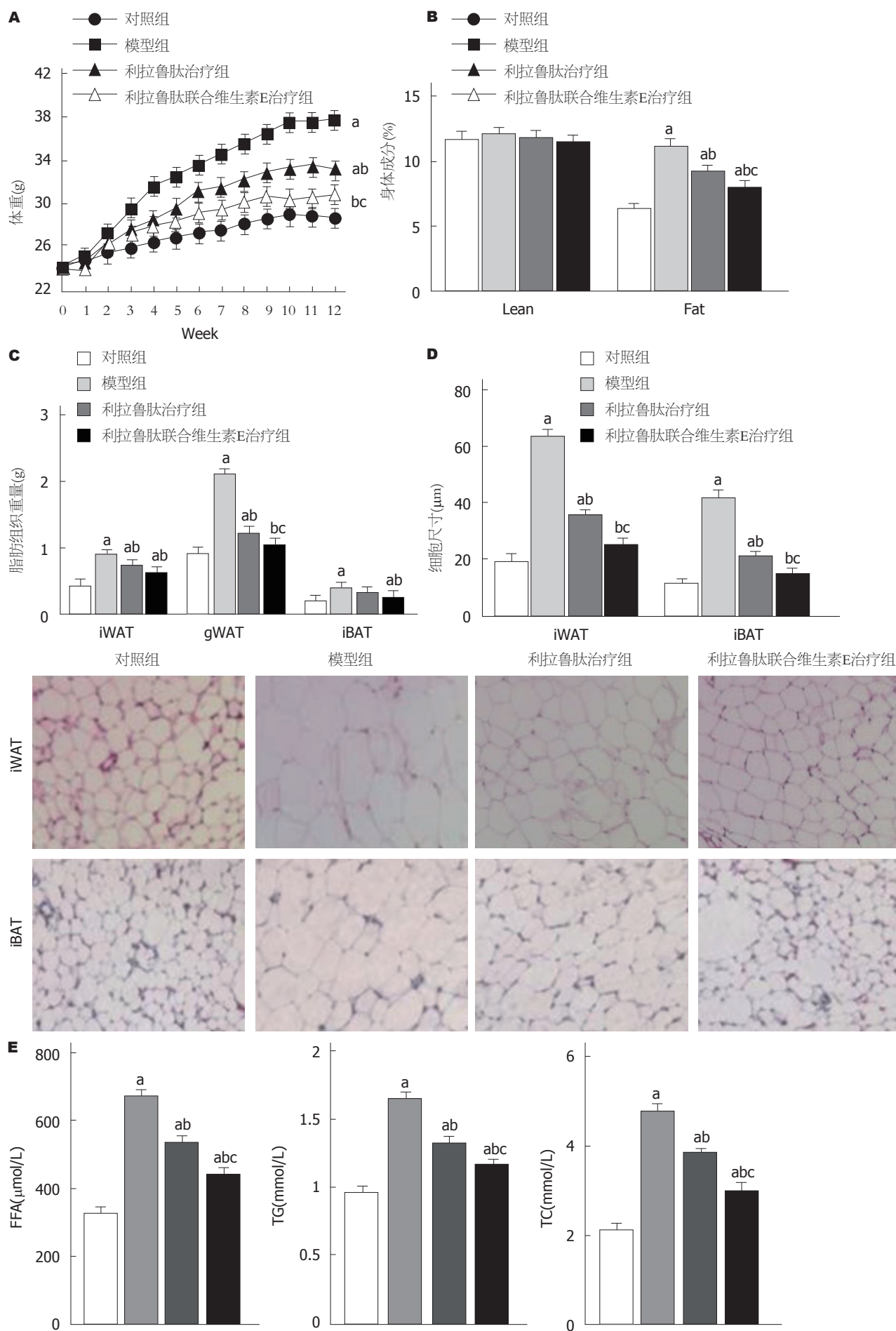
2 结果

2.1 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的小鼠肥胖参数变化的影响 利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E均能显著抑制NAFLD小鼠体重质量(图1A)和脂肪质量(均 $P < 0.05$)(图1B); 改善NAFLD小鼠脂肪组织形态和组织学形态(均 $P < 0.05$), 减少鼠蹊部和肩胛部的脂肪细胞直径(均 $P < 0.05$)(图1D); 抑制NAFLD小鼠血浆FFA、TG、TC、甘油和乳酸水平(均 $P < 0.05$)(图1E), 且维生素E与利拉鲁肽具有协同作用(均 $P < 0.05$). 此外, 利拉鲁肽联合维生素E能抑制鼠蹊部脂肪、性腺部脂肪和肩胛部脂肪质量(均 $P < 0.05$).

2.2 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的小鼠代谢参数变化的影响 对照组相比, 高脂饮食组小鼠食物摄入量的显著降低($P < 0.05$); 水摄入量无显著差异(均 $P > 0.05$); 与对照组相比, 模型组小鼠的RER显著降低($P < 0.05$), 与模型组相比, 利拉鲁肽组、利拉鲁肽联合维生素E组小鼠RER显著升高(均 $P < 0.05$)(图2).

2.3 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的小鼠的肝损伤的影响 与对照组相比, 模型组小鼠的肝细胞膨胀、炎性细胞浸润、肝细胞脂滴沉积和胶原纤维的沉积, 与模型组相比, 利拉鲁肽或者利拉鲁肽联合维生素E均能抑制这一现象(图3A). 与对照组相比, 模型组小鼠血浆ALT和AST水平、肝TC和TG水平、小鼠肝指数(肝脏重量与体重之比)均显著升高(均 $P < 0.05$), 与模型组相比, 利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E组以上指标均明显降低(均 $P < 0.05$)(图3B), 且维生素E与利拉鲁肽对高脂饮食诱导的小鼠的肝损伤起的保护作用具有协同作用($P < 0.05$)(图3).

2.4 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的肝胰岛素抵抗的影响 与对照组相比, 模型组小鼠空腹血糖、胰岛素和HOMA-IR值明显升高(均 $P < 0.05$); 与模型组相比, 利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E治疗后以上指标均明显降低(均 $P < 0.05$)(图4A). GTT和ITT结果暗示, 利拉鲁肽组或利拉鲁肽联合维生素E组小鼠能清除葡萄糖或者胰岛素造成的血浆葡萄糖后葡萄糖(图4B和C). 另外, 本实验发现维生素E与利拉鲁肽在改善血清清除和提高胰岛素敏感性方面具有协同作用.



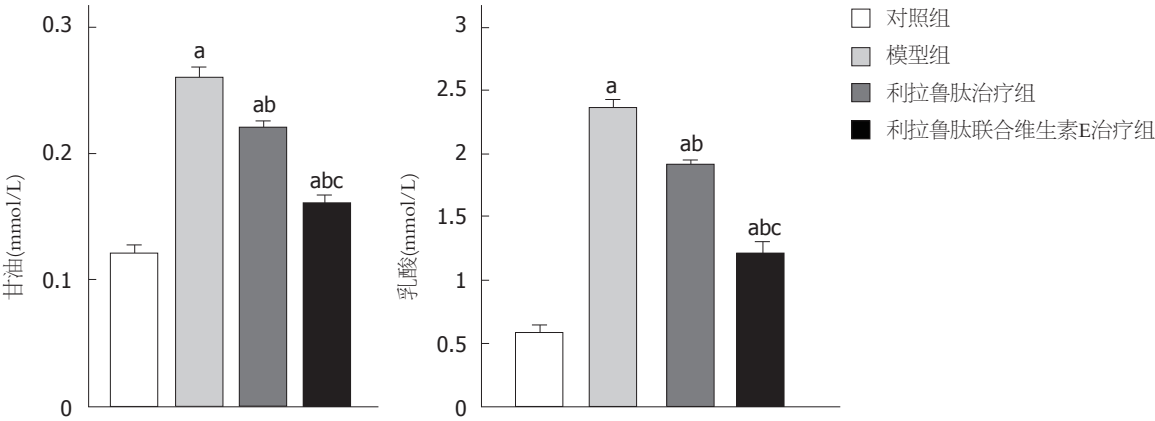


图 1 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的小鼠肥胖参数的影响. 各组小鼠分别喂养12 wk, A: 体重变化; B: 身体成分组成变化; C: 脂肪成分变化; D: 踝部白色脂肪和肩胛部褐色脂肪HE染色, 并计算脂肪细胞平均直径; E: 生化检测血清FFA、TG、TC、甘油和乳酸水平($n = 10$, ^a $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b $P < 0.05$, 与模型组比较; ^c $P < 0.05$, 与利拉鲁肽组比较). iWAT: 踝部白色脂肪; gWAT: 性腺部白色脂肪; iBAT: 肩胛部褐色脂肪; FFA: 游离脂肪酸; TC: 胆固醇; TG: 甘油三酯.

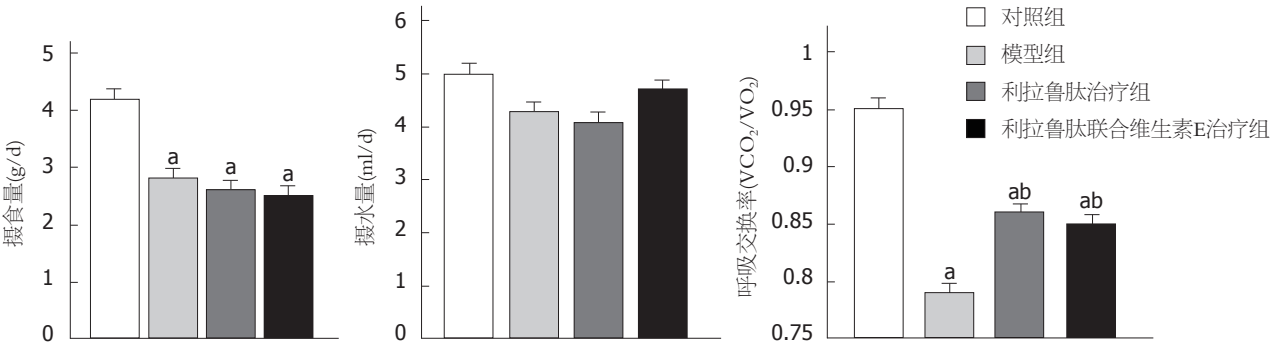
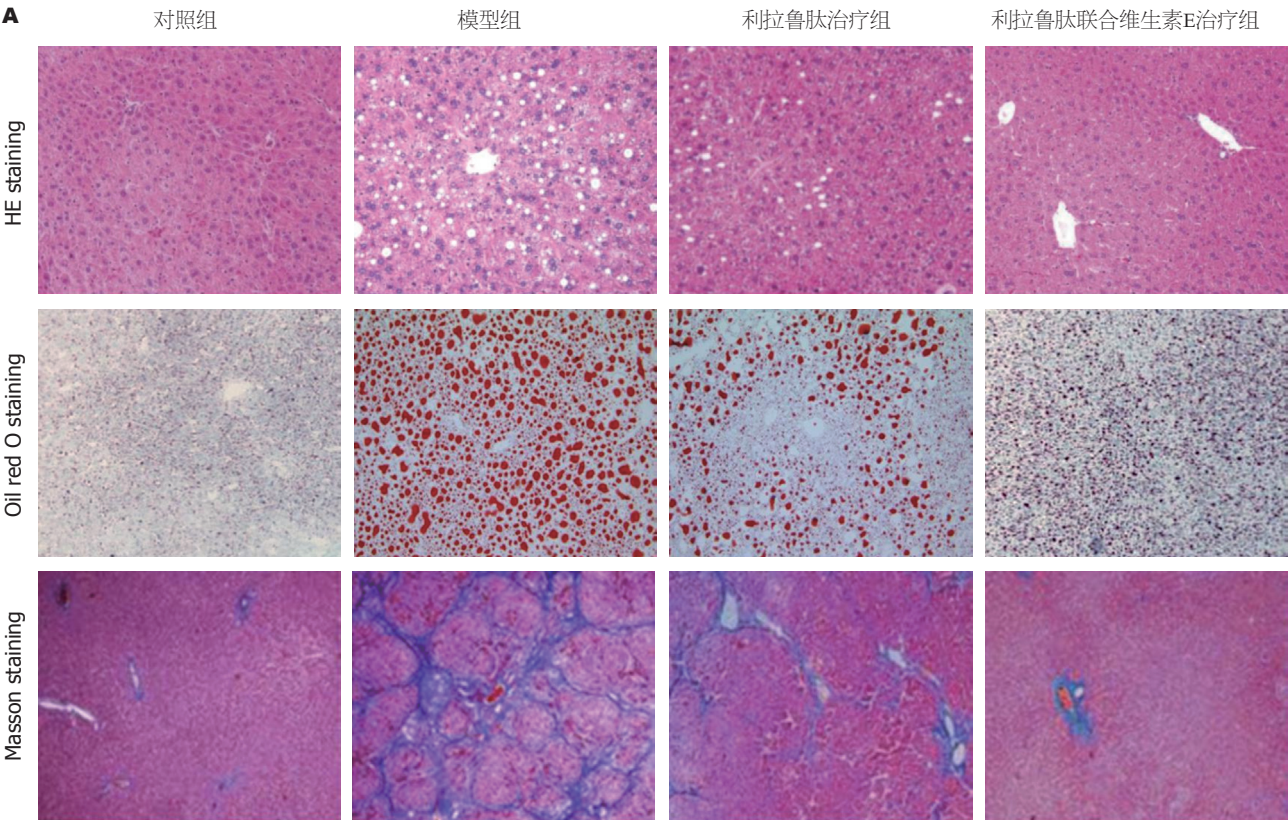


图 2 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的小鼠代谢参数(摄食量、摄水量、呼吸交换率)变化的影响. $n = 10$, ^a $P < 0.05$, 与对照组比较; ^b $P < 0.05$, 与模型组比较.



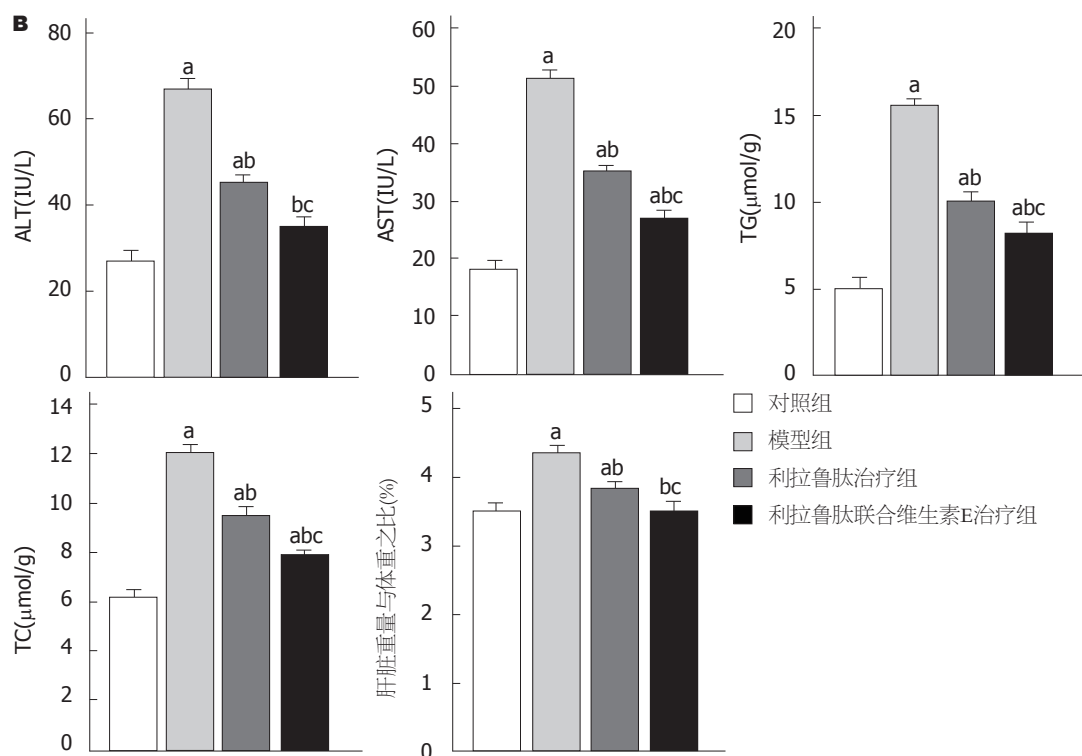


图 3 利拉鲁肽联合维生素E改善高脂饮食诱导的小鼠的肝损伤. A: 小鼠肝组织切片HE染色、油红O染色和Masson染色; B: 血清血清丙氨酸氨基转移酶、血清天门冬氨酸氨基转移酶、肝组织甘油三酯、肝组织甘油三酯和肝指数(肝脏重量与体重之比)检测($n = 5$, $^aP < 0.05$, 与对照组比较; $^bP < 0.05$, 与模型组比较; $^cP < 0.05$, 与利拉鲁肽组比较).

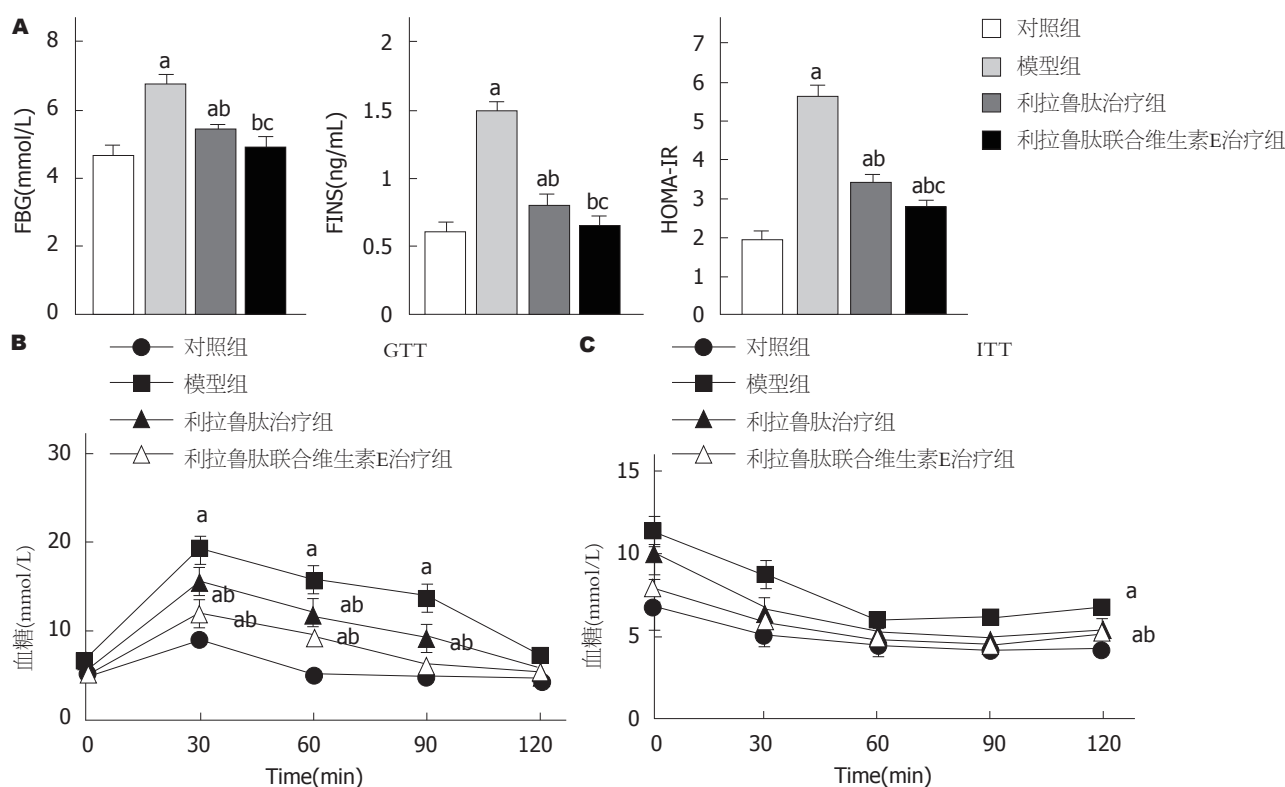


图 4 利拉鲁肽联合维生素E抑制高脂饮食诱导的胰岛素抵抗. A: 空腹血糖、胰岛素和稳态模型评估小鼠的IR值; B: 糖耐量试验; C: 胰岛素耐量试验($n = 5$, $^aP < 0.05$, 与对照组比较; $^bP < 0.05$, 与模型组比较; $^cP < 0.05$, 与利拉鲁肽组比较).

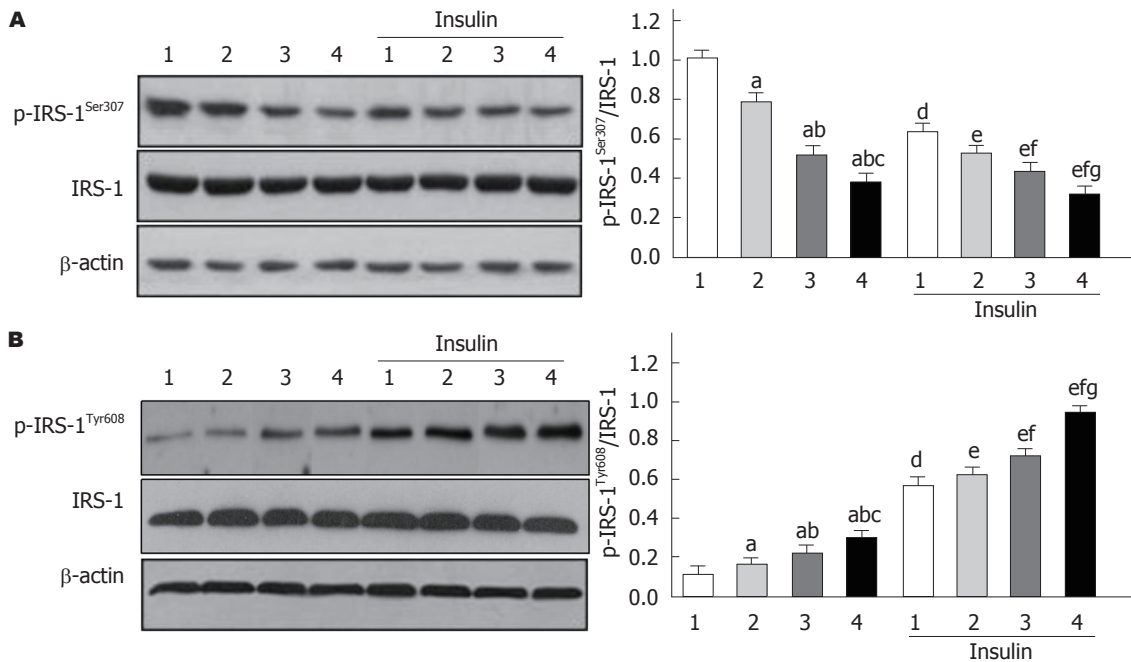


图 5 利拉鲁肽联合维生素E激活肝胰岛素信号通路. A: 在基础条件下, 对小鼠肝内注射胰岛素(1.0 U/kg 15 min)后的IRS-1(Ser307)表达; B: 在基础条件下, 对小鼠肝内注射胰岛素(1.0 U/kg 15 min)后的IRS-1(Tyr608)表达($n = 5$, $^aP < 0.05$, 与对照组比较; $^bP < 0.05$, 与模型组比较; $^cP < 0.05$, 与利拉鲁肽组比较; $^dP < 0.05$, 与对照组比较; $^eP < 0.05$, 与对照+胰岛素组比较; $^fP < 0.05$, 与模型+胰岛素组比较; $^gP < 0.05$, 与利拉鲁肽+胰岛素组比较)(1: 对照组; 2: 模型组; 3: 利拉鲁肽组; 4: 利拉鲁肽联合维生素E组).

2.5 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的肝胰岛素信号通路的影响 Western blotting显示(图5), 利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E治疗的高脂饮食小鼠激活了胰岛素信号, 表现为IRS-1(Tyr608)磷酸化激活($P < 0.05$)以及IRS-1(Ser307)磷酸化减少($P < 0.05$); 且, 腹腔注射胰岛素显著诱导胰岛素信号激活($P < 0.05$), 利拉鲁肽或者利拉鲁肽联合维生素E治疗后进一步增强($P < 0.05$). 另外, 维生素E与利拉鲁肽在胰岛素信号激活方面具有协同效应.

3 讨论

NAFLD主要由胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)诱发的以肝脏脂质蓄积为特征的肝细胞炎症和应激性肝损伤^[4,7], 且通常伴发腹型肥胖、高血脂等^[4,8]. 本研究发现, 利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E能抑制高脂饮食小鼠肥胖, 原因可能是利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E抑制高脂饮食诱导脂肪生成与加快脂肪燃烧相关.

目前较为成熟NAFLD的发病机制是“二次打击”学说. 第一次打击主要由胰岛素抵抗造成肝脂质沉积^[9], 第二次打击主要由氧化应激和脂质过氧化引起的肝细胞的脂质炎症反应、细胞损伤、坏死和纤维化^[10]. 众多文献表明^[11,12], TC与TG的异常升高有助于NAFLD的进展. 高脂饮食促进血液中游离FFA增多, 过量循环FFA使得TG、TC和脂肪酸合成增多^[13], 且FFA高水平可引起胰岛素抵抗, 使肝脏脂质代谢紊乱, 最终导致肝脂质沉

积^[14]. 另外, FFA水平过高, 会造成过量氧自由基(reactive oxygen species, ROS)生成, 随之引起的脂质过氧化反应和内质网应激反应, 造成肝脏损伤^[15]. 在本研究中, 模型组小鼠FFA、TG、TC、脂肪酸、血糖、胰岛素和HOMA-IR值升高, 而利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E能抑制以上指标. 利拉鲁肽为胰高血糖素样肽-1类似物, 可通过抑制TG、TC和氧化低密度脂蛋白的合成从而改善肝脏的脂质代谢^[16]. 而维生素E与利拉鲁肽之所以具有协同作用, 原因可能为维生素E作为抗氧化剂在联合抗NAFLD的过程中抑制ROS生成和减轻脂质过氧化反应和内质网应激反应, 缓解的脂质过氧化反应和内质网应激反应会减轻肝损伤促使功能恢复, 最终反馈调控肝细胞脂质代谢, 造成更低水平的FFA、TG、TC、脂肪酸、血糖、胰岛素和HOMA-IR值, 最终抑制NAFLD.

总之, 拉鲁肽联合维生素E在治疗NAFLD具有协同作用, 其机制可能与抑制脂质过氧化反应和内质网应激反应, 减轻肝损伤和抑制胰岛素抵抗相关.

文章亮点

实验背景

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一个世界性公共卫生问题, 严重威胁着人类生命健康. 近些年其发病率呈现逐年上升趋势, 且发病年龄也呈低龄化趋势.

实验动机

目前尚有治疗NAFLD的特效药物。目前, 临床上有使用利拉鲁肽联合维生素E治疗NAFLD。但关于利拉鲁肽联合维生素E治疗NAFLD的机制尚未清楚。

实验目标

研究利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的NAFLD小鼠的肥胖、肝损伤和胰岛素抵抗的治疗作用和分析其机制。

实验方法

采用高脂饮食建立NAFLD小鼠模型, 应用体成分测定、代谢测定、血液和肝组织生化和病理检测观察利拉鲁肽联合维生素E对NAFLD小鼠肥胖参数、代谢参数、肝损伤参数、肝胰岛素抵抗参数的改善作用以及应用Western blot检测肝组织胰岛素信号通路评估其相关机制。

实验结果

利拉鲁肽联合维生素E在改善高脂饮食诱导的小鼠肥胖参数、代谢参数、肝损伤和肝胰岛素抵抗方面具有协同作用。

实验结论

利拉鲁肽联合维生素E在改善NAFLD小鼠肝损伤和胰岛素抵抗具有协同作用, 本研究结果为利拉鲁肽联合维生素E用于治疗NAFLD提供实验依据。

展望前景

本研究发现拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的NAFLD小鼠减轻肝损伤和抑制胰岛素抵抗具有协同作用。未来将进一步研究拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的NAFLD小鼠肝脂代谢和内质网应激反应的影响, 为利拉鲁肽联合维生素E用于治疗NAFLD提供更多的实验依据。

4 参考文献

- 1 Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 627-636 [PMID: 23958599 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.149]
- 2 Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein CO, Brunt EM, Kleiner DE, McCullough AJ, Sanyal AJ, Diehl AM, Lavine JE, Chalasani N, Kowdley KV; NASH Clinical Research Network. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 913-924

- [PMID: 20648476 DOI: 10.1002/hep.23784]
- 3 Ofosu A, Ramai D, Reddy M. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 288-295 [PMID: 29720854 DOI: 10.20524/aog.2018.0240]
- 4 Kim JY, Cho J, Yang HR. Biochemical Predictors of Early Onset Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Young Children with Obesity. *J Korean Med Sci* 2018; 33: e122 [PMID: 29651819 DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e122]
- 5 Hartmann P, Schnabl B. Risk factors for progression of and treatment options for NAFLD in children. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2018; 11: 11-15 [PMID: 29629177 DOI: 10.1002/cld.685]
- 6 Banini BA, Sanyal AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Natural History, Diagnosis, and Current Treatment Options. *Clin Med Insights Ther* 2016; 8: 75-84 [PMID: 28670148]
- 7 Yan H, Gao YQ, Zhang Y, Wang H, Liu GS, Lei JY. Chlorogenic acid alleviates autophagy and insulin resistance by suppressing JNK pathway in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease. *J Biosci* 2018; 43: 287-294 [PMID: 29872017 DOI: 10.1007/s12038-018-9746-5]
- 8 Zhao ZY, Liu D, Cao WJ, Sun M, Song MS, Wang W, Wang YX. Association between IgG N-glycans and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Han Chinese. *Biomed Environ Sci* 2018; 31: 454-458 [PMID: 30025558 DOI: 10.3967/bes2018.059]
- 9 Guo CH, Chen WL, Liao CH, Huang K, Chen PY, Yang CP. Effects of Chinese Medicinal Formula BNG-1 on Phosphodiesterase 3B Expression, Hepatic Steatosis, and Insulin Resistance in High Fat Diet-induced NAFLD Mice. *Int J Med Sci* 2018; 15: 1194-1202 [PMID: 30123057 DOI: 10.7150/ijms.26941]
- 10 Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2016; 64: 955-965 [PMID: 26773297 DOI: 10.1002/hep.28456]
- 11 Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med* 2017; 23: 804-814 [PMID: 28697184 DOI: 10.1038/nm.4350]
- 12 Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodys K, Dolganiuc A, Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology* 2011; 54: 133-144 [PMID: 21488066 DOI: 10.1002/hep.24341]
- 13 Staehr P, Hother-Nielsen O, Landau BR, Chandramouli V, Holst JJ, Beck-Nielsen H. Effects of free fatty acids per se on glucose production, gluconeogenesis, and glycogenolysis. *Diabetes* 2003; 52: 260-267 [PMID: 12540595 DOI: 10.2337/diabetes.52.2.260]
- 14 Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148: 852-871 [PMID: 22385956 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.017]
- 15 Wu W, Hu X, Zhou X, Klenotic PA, Zhou Q, Lin Z. Myeloid deficiency of CCN3 exacerbates liver injury in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. *J Cell Commun Signal* 2018; 12: 389-399 [PMID: 29214510 DOI: 10.1007/s12079-017-0432-4]
- 16 Zhao XY, Zhang LL, Suolang QZ, Yang GY, Li L, Li SB, Chen WW. Liraglutide protects against nonalcoholic fatty liver disease in ApoE knockout mice with high-fat diet and silenced Acip30 by increasing AMPK. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2014; 22: 849-853 [PMID: 25531383 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.11.010]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



能谱CT碘定量参数判定肝细胞癌微血管侵犯的应用价值

陈杰, 梅桂丽, 黄浩

陈杰, 梅桂丽, 浙江萧山医院放射科 浙江省杭州市 311200

黄浩, 浙江省肿瘤医院放射科 浙江省杭州市 310015

陈杰, 技师, 主要从事医学影像学研究工作.

作者贡献分布: 课题由陈杰设计; 研究过程由陈杰、梅桂丽及黄浩共同完成; 试剂由陈杰与梅桂丽提供; 数据分析及论文写作由陈杰完成.

通讯作者: 陈杰, 技师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 浙江萧山医院放射科. redtree1312@163.com
电话: 0571-83865858

收稿日期: 2018-08-17

修回日期: 2018-09-10

接受日期: 2018-09-18

在线出版日期: 2018-10-18

Value of spectral CT quantitative iodine parameters in judging microvascular invasion of hepatocellular carcinoma

Jie Chen, Gui-Li Mei, Hao Huang

Jie Chen, Gui-Li Mei, Department of Radiology, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Hao Huang, Department of Radiology, Zhejiang Tumor Hospital, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jie Chen, Technician, Department of Radiology, Zhejiang Xiaoshan Hospital, 728 Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. redtree1312@163.com

Received: 2018-08-17

Revised: 2018-09-10

Accepted: 2018-09-18

Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To evaluate the value of spectral computed tomography

(CT) quantitative iodine parameters in judging microvascular invasion of hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS

Sixty patients with HCC confirmed by postoperative pathology at Zhejiang Xiaoshan Hospital were selected for this study. According to postoperative pathologic findings, they were divided into a microvascular invasion group (38 cases) and a non-microvascular invasion group (27 cases). All cases underwent upper abdominal contrast enhanced spectral CT scan before operation. The iodine-based images were obtained in the arterial phase and venous phase. The iodine content (IC) of tumors and the IC of the abdominal aorta in each phase were measured and recorded. The normalized iodine concentration ratios (NIC) in each phase were calculated. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic performance.

RESULTS

The IC and NIC of the microvascular invasion group in the arterial phase were significantly higher than those of the non-microvascular invasion group ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that diagnostic performance of NIC in the arterial phase was highest (AUC = 0.889, cut-off value = 0.2225, sensitivity = 83.80%, and specificity = 82.10%).

CONCLUSION

Spectral CT can quantitatively analyze the characteristics of quantitative iodine parameters of HCC, which reflect the state of microcirculation perfusion of HCC to a certain degree, thus providing a new imaging method for noninvasive preoperative evaluation of microvascular invasion of HCC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Computed tomography; Spectral computed tomography; Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion

Chen J, Mei GL, Huang H. Value of spectral CT quantitative iodine parameters in judging microvascular invasion of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(29): 1696-1700 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1696.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i29.1696>

摘要

目的

探讨能谱计算机体层成像(computed tomography, CT)碘定量参数判定肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)微血管侵犯的应用价值。

方法

选取浙江萧山医院收治并经术后病理证实的65例HCC患者进行研究, 根据术后病理结果分为: 微血管侵犯组(38例)和无微血管侵犯组(27例)。所有研究对象均于术前接受上腹部能谱CT增强扫描, 获得动脉期及静脉期碘基图, 测量并记录各期病灶碘浓度和腹主动脉碘浓度, 计算各期病灶标准化碘浓度, 并运用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析其诊断效能。

结果

微血管侵犯组病灶动脉期碘浓度、标准化碘浓度明显高于无微血管侵犯组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); ROC曲线显示, 以动脉期标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯的诊断效能最大, $AUC = 0.889$, 取临界值 $= 0.2225$, 灵敏度 $= 83.80\%$, 特异度 $= 82.10\%$ 。

结论

能谱CT可定量分析HCC碘定量参数特征, 从一定角度反映其微循环灌注情况, 可为术前无创评估HCC微血管侵犯提供一种全新的影像学方法。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 计算机体层成像; 能谱计算机体层成像; 肝细胞癌; 微血管侵犯

核心提要: 运用能谱计算机体层成像定量分析肝细胞癌碘定量参数特征, 以期术前无创性评估肝细胞癌微血管侵犯提供一种全新的影像学方法。

陈杰, 梅桂丽, 黄浩. 能谱CT碘定量参数判定肝细胞癌微血管侵犯的应用价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(29): 1696-1700 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1696.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i29.1696>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种较为常见的肝脏恶性肿瘤, 在我国具有较高发病率, 其死亡率仅次于肺癌^[1]。目前, 对于HCC临床上常采用根治性切除术进行治疗, 但其远期治疗效果并不理想, 易发生复发, 不利于预后, 而HCC微血管侵犯是影响患者预后的重要因素, 已成为评估患者预后的一项独立指标^[2]。因此, 术前准确评估HCC是否发生微血管侵犯对于指导治疗及评估预后有着重要临床意义。近年来, 能谱计算机体层成像(computed tomography, CT)作为一项全新的多参数功能成像技术, 能为肿瘤的临床综合诊断提供更丰富更全面的功能学信息^[3]。本研究旨在运用能谱CT定量分析HCC碘定量参数特征, 进而判定其微血管侵犯情况, 以期临床治疗及预后评估提供有价值的参考。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性收集2016-07/2018-06期间, 浙江萧山医院收治并经术后病理证实的65例HCC患者进行研究, 其中男46例, 女19例, 年龄28-71岁, 平均年龄 51.63 ± 9.07 岁。纳入标准: (1)均为单发病灶; (2)术前未曾接受过任何治疗; (3)能谱CT增强扫描后一周内进行手术治疗; (4)影像学检查未见明显静脉癌栓及转移现象; (5)术后病理标本未见肉眼血管内癌栓; (6)患者均知情同意, 并签署知情同意书。排除标准: (1)肝硬化或同时合并门静脉高压者; (2)图像不清晰者。

1.2 方法 使用GE Discovery 750 HD CT进行上腹部增强扫描检查。嘱患者禁食8 h, 并于检查前10 min口服1000 mL温开水。扫描参数设置: 扫描范围为膈顶-双肾下极, 扫描层厚为5 mm, 旋转速率为0.5 s/r, 管电流为600 mAs, 螺距为0.984, 重建层厚为0.625 mm。首先行上腹部CT平扫, 然后行增强扫描。使用高压注射器, 以4.0-5.0 mL/s速率, 经肘部静脉注射300 mg/mL碘佛醇(剂量1.0 mL/kg), 继而用40 mL盐水冲管。动脉期扫描设定为监测阈值达100 Hu时进行自动触发扫描, 静脉期扫描设定为动脉期扫描后30 s。

由两名高年资且经验丰富的放射科医师进行图像分析, 存在意见分歧时两医师共同商讨以达成一致结果(放射科医师被屏蔽手术和病理结果, 进行盲法研究)。启动ADW4.5工作站并导入原始数据进行分析评估, 获得动脉期和静脉期碘基图。选取感兴趣区应大于1/2病灶面积, 不同时相所选取感兴趣区位置、形状、大小应保持一致。分别测定并记录各期病灶碘浓度和腹主动脉碘浓度(与病灶处于同一层面, 置感兴趣区于腹主动脉断面, 至少覆盖80%的断面面积), 计算获得相应各期的标准化碘浓度(标准化碘浓度 = 病灶碘浓度/腹主动脉

表 1 一般资料比较

分组	病灶数目(个)	性别(男/女)	年龄(岁)	病灶最大径(cm)	腹水(例)
微血管侵犯组	38	26/12	51.11 ± 9.00	2.46 ± 0.89	6/32
无微血管侵犯组	27	20/7	52.37 ± 9.29	2.61 ± 0.98	3/24
χ^2 值或 t 值		0.244	-0.551	-0.633	0.290
P 值		0.621	0.583	0.529	0.590

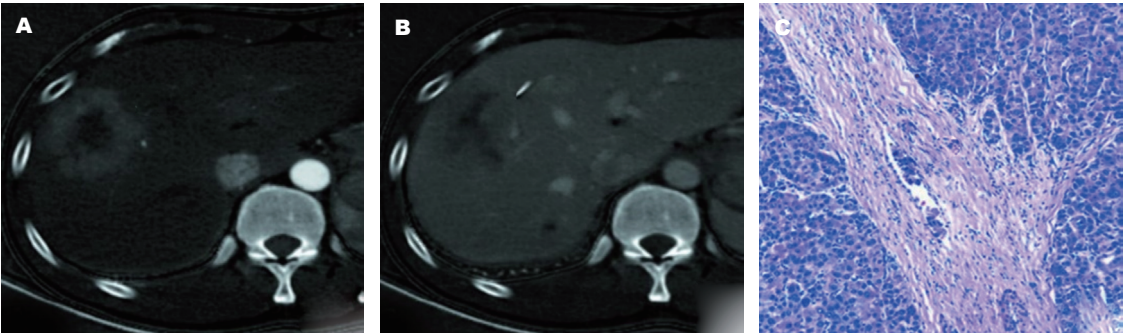


图 1 肝细胞癌能谱计算机断层成像及病理. A: 动脉期碘基图显示肝细胞癌病灶碘浓度较周围正常组织明显增加; B: 静脉期碘基图显示肝细胞癌病灶碘浓度减低; C: 术后病理标本HE染色($\times 200$)显示癌栓成团聚集于微小静脉内.

碘浓度). 数据均重复测量3次, 以平均值为最终取值.

微血管侵犯病理学标准: 术后病理标本采用HE染色法, 按照Hyung标准^[4]进行微血管侵犯判定. 阳性定义为: 以镜下肿瘤周围肝组织中微小静脉(包膜小静脉、门静脉分支以及中央静脉等)内可见成团癌栓, 平滑肌层或血管内皮层中可见癌细胞, 而肉眼未见肿瘤侵犯血管; 反之定义为阴性.

统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析. 计量资料以mean \pm SD表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料以(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验. 以术后病理结果作为金标准, 对差异显著的碘定量参数采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行诊断效能分析. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术后病理结果 术后病理结果显示65例患者均为HCC患者, 且均为单发病灶, 其中有微血管侵犯病灶共计38个, 无微血管侵犯病灶共计27个. 两组间性别、年龄、病灶最大径、腹水等一般资料比较, 差异均无明显统计学意义(均 $P > 0.05$). 见表1.

2.2 组间各时相碘定量参数比较 微血管侵犯组病灶动脉期碘浓度、标准化碘浓度明显高于无微血管侵犯组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 微血管侵犯组病灶静脉期碘浓度、标准化碘浓度与无微血管侵犯组比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$). 见图1和表2.

2.3 ROC曲线分析碘定量参数的诊断效能 ROC曲线显

示, 以动脉期碘浓度和标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯时, ROC曲线下面积(area under curve, AUC)均 > 0.5 , 其中以动脉期标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯时的AUC最大(AUC = 0.889), 其诊断效能较优, 取临界值 = 0.2225, 灵敏度 = 83.80%, 特异度 = 82.10%. 见图2和表3.

3 讨论

HCC微血管侵犯是导致其发生肝内转移、术后复发以及预后不良的重要危险因素之一^[5]. 早期准确判定其是否存在微血管侵犯, 并制定相应治疗方案, 及时给予干预, 对于提高临床疗效以及改善患者预后有着重要指导意义. 目前, 临床仍主要依赖于术后病理学检查进行HCC微血管侵犯评估. 由于病理学检查难以为HCC微血管侵犯提供术前无创性评估. 因此, 寻找一种能于术前准确预测HCC微血管侵犯的无创性方法有着重要意义. 近几年, 随着影像技术的不断发展, 能谱CT可根据不同物质所具有的吸收特性进行物质分离, 而借助其特有的物质分离技术, 能为肿瘤的综合诊断提供一种多参数的功能成像手段, 可为临床诊断提供多种定量参数信息, 从而进一步提高诊断准确性^[6]. 在能谱CT的物质分离中碘和水是主要基物质对, 而能谱CT对肿瘤组织中的碘浓度尤为敏感, 测量其碘浓度变化可间接反映其内部微循环灌注情况^[7]. 本研究结果中, 微血管侵犯组病灶动脉期碘浓度、标准化碘浓度明显高于无微血管侵犯组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而微血管侵犯组病灶静脉期碘浓度、标准化碘浓度与无微血管侵犯组比较,

表 2 碘定量参数比较

分组	动脉期碘浓度(mg/mL)	静脉期碘浓度(mg/mL)	动脉期标准化碘浓度	静脉期标准化碘浓度
微血管侵犯组	2.54 ± 0.73	1.80 ± 0.52	0.26 ± 0.066	0.51 ± 0.09
无微血管侵犯组	1.76 ± 0.49	1.69 ± 0.38	0.19 ± 0.04	0.48 ± 0.08
t值	4.818	0.934	5.414	1.280
P值	0.000	0.354	0.000	0.205

表 3 碘定量参数诊断效能

碘定量参数	AUC	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	95%CI
动脉期碘浓度(mg/mL)	0.863	2.2750	73.70	85.20	0.777-0.949
动脉期标准化碘浓度	0.889	0.2225	83.80	82.10	0.812-0.966

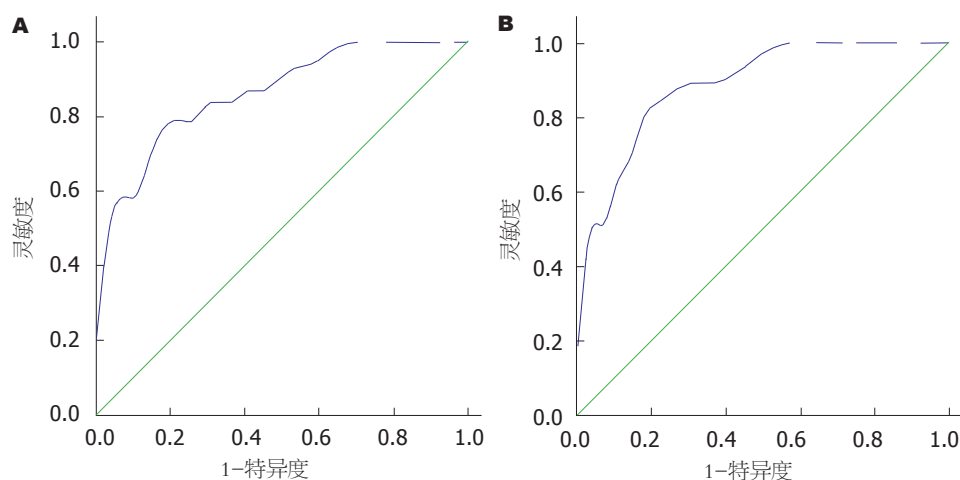


图 2 碘定量参数ROC曲线. A: 动脉期碘浓度的ROC曲线, AUC = 0.863; B: 标准化碘浓度的ROC曲线, AUC = 0.889.

差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 提示HCC微循环灌注与其微血管侵犯情况密切相关, 而运用能谱CT对HCC微血管侵犯进行评估具有可行性. 其中能谱CT的碘定量参数中动脉期碘浓度、标准化碘浓度有助于HCC微血管侵犯情况的术前无创性评估. HCC发生发展过程中, 其血供特点不断发生变化, 主要表现为门脉供血比例不断下降, 而动脉供血比例不断增加; 同时由于血管内皮生长因子异常表达, 大量幼稚非配对微血管异常增生, 致使病灶微血管密度明显增加; 微小血管内皮细胞异常增殖、内皮细胞结构不完整以及窦上皮毛细血管瘤化, 致使大量新生微小血管的通透性明显增加^[8]. 上述变化是HCC发生浸润转移的病理学基础. 微血管侵犯是HCC汲取营养物质的重要途径之一^[9], 是HCC进展恶化的生物学行为表现. 当HCC发生微血管侵犯时, 其微血管密度及微血管通透性将进一步增加, 导致增强后病灶碘浓度明显增加. 因此, 运用能谱CT定量分析HCC的碘浓度变化, 一方面反映了病灶微循环灌注情况; 另一方

面反映了病灶汲取营养物质情况^[10]. 另外, 由于单纯碘浓度可能会受到心脏循环个体差异、对比剂浓度以及剂量等因素影响, 故以腹主动脉碘浓度作为参照, 获得同一时相的标准化碘浓度, 以减少上述因素可能造成的干扰及误差, 以使研究结果更客观可靠^[11].

ROC曲线结果显示, 以动脉期碘浓度和标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯时, AUC均 >0.5 , 且动脉期标准化碘浓度的AUC(0.889) $>$ 动脉期碘浓度的AUC(0.863), 提示该两项能谱CT的碘定量参数在评估HCC微血管侵犯方面均具有良好的诊断效能, 而动脉期标准化碘浓度的诊断效能优于动脉期碘浓度. 动脉期标准化碘浓度取临界值 = 0.2225, 灵敏度 = 83.80%, 特异度 = 82.10%, 进一步提示以标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯具有较高的临床应用价值.

总之, 能谱CT可定量分析HCC碘定量参数特征, 能从一定角度反映其微循环灌注情况, 可为术前无创性评估HCC微血管侵犯提供一种全新有效的影像学方法, 具

有一定的临床应用价值.

文章亮点

实验背景

在我国肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种较为常见的恶性肿瘤, 目前临床主要依赖术后病理检查评估HCC微血管侵犯, 而本研究运用能谱计算机断层成像(computed tomography, CT)评估HCC微血管侵犯情况, 为临床术前早期诊治提供参考.

实验动机

本篇论文研究运用能谱CT定量分析HCC碘定量参数特征, 以期术前无创性评估HCC微血管侵犯提供影像学依据, 这有助于指导治疗及评估预后.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨能谱CT碘定量参数判定HCC微血管侵犯的应用价值. 研究发现; HCC发生微血管侵犯时动脉期碘浓度、标准化碘浓度明显增高. 这可为临床早期无创性评估HCC微血管侵犯提供参考依据.

实验方法

本篇论文为达到目标采用能谱CT. 该影像学技术能借助其特有的物质分离技术进行物质分离, 为肿瘤的综合诊断提供一种多参数的功能成像手段.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标. 研究结果显示, 微血管侵犯组病灶动脉期碘浓度、标准化碘浓度明显高于无微血管侵犯组($P < 0.05$). 以动脉期标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯的诊断效能最大, $AUC = 0.889$, 取临界值 = 0.2225, 灵敏度 = 83.80%, 特异度 = 82.10%. 该研究结果说明能谱CT有助于术前无创性评估HCC微血管侵犯情况.

实验结论

运用能谱CT碘定量参数有助于无创性评估HCC微血管侵犯状态. HCC微血管侵犯状态与能谱CT碘定量参数具有密切关系. HCC发生微血管侵犯时, 其动脉期碘浓

度、标准化碘浓度可增高. 动脉期标准化碘浓度具有较优的诊断效能. 能谱CT有助于术前无创性评估HCC微血管侵犯情况, 能反映其微循环灌注情况并为临床诊疗提供有价值的参考.

展望前景

对碘定量参数进行测定时应选取清晰图像进行, 以减少误差. 能谱CT其它定量参数评估HCC微血管侵犯的应用价值. 能谱CT结合其它影像学方法对HCC微血管侵犯进行综合评估.

4 参考文献

- 1 邱奕, 张欣悦, 李建雄. 肝细胞癌治疗现状及展望. 解放军医学院学报 2017; 38: 886-889 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.09.022]
- 2 唐涛, 廖锐, 李静, 杜成友. 肝细胞癌患者根治性切除术后预后因素分析. 中华外科杂志 2016; 54: 439-443 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.06.010]
- 3 Estrera AL. The artery of Adamkiewicz: More interesting than practical? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 129-130 [PMID: 26364061 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.028]
- 4 Hyung WJ, Lee JH, Choi SH, Min JS, Noh SH. Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 562-567 [PMID: 12095972 DOI: 10.1007/BF0257389]
- 5 曹国良, 蔡庆, 李幼安, 张起帆, 周杰. 肝细胞癌微血管侵犯的危险因素分析及预后. 中华消化外科杂志 2017; 16: 1048-1052 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.10.013]
- 6 Goodsitt MM, Shenoy A, Shen J, Howard D, Schipper MJ, Wilderman S, Christodoulou E, Chun SY, Dewaraja YK. Evaluation of dual energy quantitative CT for determining the spatial distributions of red marrow and bone for dosimetry in internal emitter radiation therapy. *Med Phys* 2014; 41: 051901 [PMID: 24784380 DOI: 10.1118/1.4870378]
- 7 贾永军, 贺太平. 宝石能谱CT临床应用及研究进展. 实用放射学杂志 2016; 32: 799-801 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.05.036]
- 8 Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257-260 [PMID: 14987573 DOI: 10.1016/S0168-8278(13)60643-1]
- 9 Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Hori M, Kakuma T, Torimura T, Sata M. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1002-1009 [PMID: 24254204 DOI: 10.1245/s10434-013-3376-9]
- 10 王宝玲, 周连新. 螺旋CT、能谱CT和MRI诊断原发性肝癌的临床价值比较. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 467-470 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.04.020]
- 11 方天琦, 陈奕宇, 宾果, 朱姝华, 陈汉威, 陈诗慧, 黄炳升. 能谱CT在肝癌中的研究进展. 国际医学放射学杂志 2017; 40: 165-169 [DOI: 10.19300/j.2017.24260]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



综合护理策略对结直肠癌腹腔灌注化疗患者不良反应的影响

黑维琛, 姜翠杰, 马淑珍

黑维琛, 姜翠杰, 马淑珍, 天津市人民医院肿瘤科 天津市 300121

黑维琛, 主管护师, 主要从事肿瘤临床护理研究.

作者贡献分布: 本课题由马淑珍与黑维琛设计; 研究过程由黑维琛与姜翠杰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由马淑珍提供; 数据分析由黑维琛与姜翠杰完成; 本论文写作由黑维琛完成.

通讯作者: 黑维琛, 主管护师, 300121, 天津市红桥区芥园道190号, 天津市人民医院肿瘤科. 2797238626@qq.com
电话: 022-87729595

收稿日期: 2018-08-11

修回日期: 2018-09-12

接受日期: 2018-09-18

在线出版日期: 2018-10-18

Effect of comprehensive nursing strategy on adverse reactions in patients with colorectal cancer on peritoneal infusion chemotherapy

Wei-Chen Hei, Cui-Jie Jiang, Shu-Zhen Ma

Wei-Chen Hei, Cui-Jie Jiang, Shu-Zhen Ma, Department of Oncology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Correspondence to: Wei-Chen Hei, Nurse-in-Charge, Department of Oncology, Tianjin People's Hospital, 190 Jieyuan Road, Hongqiao District, Tianjin 300121, China. 2797238626@qq.com

Received: 2018-08-11

Revised: 2018-09-12

Accepted: 2018-09-18

Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of clinical comprehensive nursing intervention on the quality of life and adverse reactions in patients with colorectal cancer (CRC) undergoing

intraperitoneal chemotherapy, in order to provide new ideas for the establishment of new clinical care models.

METHODS

One hundred and thirteen postoperative CRC patients with ascites were selected from January 2016 to January 2017 and randomly divided into either a control group (56 cases) or an experimental group (57 cases). Both groups were given routine nursing intervention measures, and the experimental group was additionally given comprehensive nursing intervention. Pain was assessed using the visual analog scale (VAS). Anxiety was evaluated using the anxiety self-rating scale before and after intervention, and the quality of life was assessed using the SF-36 scale. A questionnaire was administered to compare the satisfaction with nursing care in the two groups.

RESULTS

Before nursing intervention, there was no significant difference in the distribution of patient age, gender, educational level, or ascites between the two groups ($P > 0.05$). After the implementation of comprehensive nursing intervention, the anxiety scores were significantly lower in the experimental group than in the control group in different postoperative periods ($P < 0.05$), VAS pain score of patients in the experimental group was also significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$), and the scores of all dimensions of the SF-36 scale were significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). In terms of satisfaction with nursing care, the experimental group was significantly superior to the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention can reduce the occurrence of adverse reactions and improve the quality of life in patients undergoing intraperitoneal

chemotherapy for CRC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Intraperitoneal chemotherapy; Adverse reactions; Comprehensive nursing strategy; Quality of life

Hei WC, Jiang CJ, Ma SZ. Effect of comprehensive nursing strategy on adverse reactions in patients with colorectal cancer on peritoneal infusion chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(29): 1701-1706 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1701.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i29.1701>

摘要

目的

探讨临床综合护理策略干预对结直肠癌(colorectal cancer, CRC)术后行腹腔灌注化疗不良反应患者生活质量的影响,为临床新型护理模式的建立提供新思路。

方法

选取2016-01/2017-01就诊于天津市人民医院的113例CRC术后患者,充分考虑对照组和实验组间可比性,本研究除综合护理策略外,尽量保持所有患者临床治疗手段和肿瘤科常规护理基本一致,根据患者入院编号进行随机分组,将113例病例分成对照组(56例)和实验组(57例)。其中给予对照组肿瘤科常规护理干预措施,在肿瘤科常规护理基础上实验组给予综合护理策略干预,住院期间追踪观察并做好详细记录。采用视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)对患者疼痛情况进行评定;焦虑自评量表评估患者干预前后焦虑情况;生命质量量表SF-36用于评估两组患者实施干预前后生活质量的差异;给予护理满意度调查表,就两组患者对护理工作的满意程度进行评定比较。

结果

综合护理策略干预前,两组患者年龄,性别,文化程度和腹水性质组间分布无明显差别,差异均无统计学意义($P>0.05$);术后不同时间段两组焦虑评分比较,实验组均显著低于对照组($P<0.05$);实施综合护理策略干预后,与对照组相比,实验组患者VAS疼痛评分均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。SF-36评估表结果显示,相比于对照组,实验组实施综合护理策略干预后生命质量评分的各项指标分值评分均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),两组患者在护理满意度方面比较,实验组显著优于对照组($P<0.05$)。

结论

综合护理策略干预有助于控制CRC术后伴癌性腹水

行腹腔灌注化疗患者不良反应的发生,对于提升术后患者生活质量具有重要意义。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 腹腔灌注化疗; 不良反应; 综合护理策略; 生活质量

核心提要: 基于肿瘤科常规护理基础上实验组给予患者综合护理干预(如饮食干预等),充分保证患者依从性和实验可比性,追踪观察并做好详细记录。为结直肠癌术后伴腹水行腹腔灌注化疗不良反应患者探索新型护理模式提供新思路。

黑维琛, 姜翠杰, 马淑珍. 综合护理策略对结直肠癌腹腔灌注化疗患者不良反应的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(29): 1701-1706 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1701.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i29.1701>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见的恶性肿瘤之一,发病率居肿瘤顺位第三,也是全球癌症相关的第四大死亡原因,五年生存率不足40%^[1]。根据流行病学调查结果显示, CRC的发生存在明显的东西方地域差异^[2,3]。近年来,随着经济水平推动下膳食结构的变化,我国CRC发生率呈逐年递增^[4]。治疗手段首选手术治疗,化疗和放疗为辅。基于术后不良反应,越来越多的研究发现临床护理干预对于提高患者的生活质量具有重要作用^[5,6]。因此,给予CRC术后腹腔灌注化疗不良反应患者积极的临床药物辅助治疗同时,加强综合护理策略干预,有助于患者取得较好疗效,为临床新型护理模式建立,促进患者生命质量提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 取天津市人民医院2016-01/2017-01收治的113例CRC手术治疗的,根据《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》辅助化疗标准,本研究选择CRC术后癌性腹水患者作为研究对象纳入研究^[7]。纳入标准: 研究调查目的和意义通过宣讲方式告知患者,本院进行手术切除患者;明确知晓化疗副反应并自愿接受治疗者;均为术后合并癌性腹水者;自愿签署知情同意书者。排除标准: 合并重要脏器器质性病变者;化疗出现严重排斥现象者;1-4℃骨髓抑制者。按照患者入院时间依次编号,再根据随机数字表法将113例CRC手术治疗的,按是否给予综合护理策略随机分成对照组和实验组,两组病例数分别为对照组(56例)和实验组(57例),给予实验组综合护理策略干预外,其他临床治疗手段和肿瘤科

常规护理方案均与对照组保持一致, 保证组间具有可比性, 对研究对象总体具有代表性。

1.2 方法

1.2.1 对照组: 临床医护人员对于常规护理方式进行规范化培训, 给予常规护理, 给予基础支持护理、疼痛护理, 定期测量生命体征, 定期给药换药, 必要时给予生命体征监护, 化疗过程中须做好液体外渗护理。

1.2.2 实验组: 给予综合护理干预: (1)临床医护人员规范化培训: 临床医护人员对于常规护理方式与对照组进行相同规范化培训后, 成立综合护理干预小组, 所有护理人员均接受综合护理培训, 熟悉掌握心理、饮食、运动、并发症等各方面的护理及预见性护理方式^[8]。(2)心理干预策略: 挑选具有心理学知识储备的护理人员, 悉心观察患者心理、情绪波动状况, 及时与患者本人或家属进行沟通对话, 通过焦虑自评量表了解患者心理障碍来源, 通过讲解CRC腹腔灌注化疗的相关知识, 增进患者与医护人员互信, 将患者具体病情进行详细告知, 防止患者因未知及怀疑导致的恐惧心理。责任护士应多关心患者, 耐心解答, 告诉患者化疗药物的毒副作用及针对性处理措施, 提高患者的心理准备及接受能力, 使患者树立与疾病斗争的信心, 积极配合治疗。(3)饮食干预策略: CRC术后患者由专业营养师及临床医师根据患者个体状况结合《结直肠癌患者营养治疗指南》给予个体化膳食方案, 护理人员对饮食方案进行详细一对一解释并指导, 确保患者日常饮食中纤维素、蛋白质及微量营养元素的合理足量摄取。食欲减退者须联合患者家属, 通过语言鼓励、腹部顺时针按摩等方式促进患者进食。(4)运动干预策略: 护理人员应考虑患者实际情况, 根据患者身体状况制定个体化标准运动方案, 鼓励并陪伴患者室外散步、爬楼梯、太极等活动, 护理人员须根据患者耐受情况进行活动时间及强度的调整, 达到促进肠蠕动、预防肠粘连、下肢静脉血栓等不良并发症的目的。(5)胃肠道反应护理策略: 胃肠道反应是腹腔灌注化疗患者常见的不良反应之一, 护理人员应该在给予饮食指导基础上, 根据患者血常规生化检测结果, 严格遵医嘱给予静脉营养等对症支持治疗, 及时有效的补充患者电解质, 做好预见性口腔护理干预, 如漱口液含漱保持口腔清洁, 防止产生口腔黏膜溃疡。另外, 护理指导患者采用中药辅助防制胃肠道不良反应, 指导患者家属进行中药方剂的煎煮, 并督促患者温服, 保证药效。(6)腹痛护理策略: 腹痛是化疗常见副反应, 因化疗药物的刺激性较强导致, 同时还与灌注速度相关, 护理人员须密切观察患者腹腔灌注化疗过程中病情变化情况, 每小时监测生命体征, 充分根据疼痛量表评估患者耐受能力灵活调整灌注速度, 在上级医师指导下规范性开展^[9]。腹痛严重

者可给予局部热敷、腹部按摩等方式缓解疼痛。(7)骨髓抑制反应护理策略: 骨髓抑制是常见不良反应, 会影响患者机体免疫功能, 增加院内感染的风险。遵医嘱应用促进血细胞生成药物, 如粒细胞集落刺激因子等, 并观察疗效。必要时输入新鲜血、成分血, 如输入全血、白细胞、红细胞或血小板等; 白细胞特别是粒细胞下降时, 感染的概率将增加, 病室内严格限制访视人员及时间, 要采取保护性隔离措施, 避免交叉感染, 病人在层流病房或单间接受治疗; 减少探视, 尤其感冒者禁止探视。注意保持口腔、肛周及会阴部清洁, 预防感染。严密监测体温, 预防性给予抗生素, 必要时做血培养。血小板低时应注意预防出血, 协助其做好生活护理。嘱病人少运动、缓慢活动, 避免磕碰。密切观察出血症状, 包括消化道出血, 如病人主诉头痛、恶心, 出现意识模糊等症状应考虑颅内出血可能, 如有腹痛、黑便等应考虑消化道出血的危险, 及时汇报给医生并给予相应的处理。避免服用阿司匹林等含乙酰水杨酸类药物, 注意监测出血、凝血时间。如出血, 病人会自觉疲乏, 嘱其多休息, 避免增加腹压的动作, 注意通便和镇咳; 减少黏膜损伤的机会: 进软食, 禁止掏鼻挖耳等行为, 禁止刷牙, 用口腔护理代替。女性患者在月经期间应注意出血的量和持续时间。基于常规的病房紫外线灯进行消毒外, 实验组患者接触家属应该接受负责实验组护士的严格培训, 如: 护理人员讲解手卫生的意义; 正确示范手卫生操作方法; 讲解手卫生指征; 督查依从性; 床旁悬挂速干型手消毒剂, 避免交叉感染等。

1.2.3 评价指标: 采用视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)对患者疼痛情况进行评定。焦虑自评量表评估患者干预前后焦虑情况。CRC术后患者生命质量评估体系采用生命质量量表SF-36作为标准。给予护理满意度调查, 就两组患者对护理工作的满意程度进行评定比较。

统计学处理 全文均采用SPSS 22.0统计软件进行数据统计与分析。根据收集资料性质分类, 计量资料表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 两组间综合护理策略干预前后比较采用成组 t 检验, 采用 χ^2 检验进行率的比较, 判定 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象综合护理策略干预前基本资料比较 采用随机分组的方法将113例CRC手术治疗的患者, 根据给予综合护理策略干预与否分成对照组(56例)和实验组(57例)。根据入院登记表格, 结果显示, 两组患者实施综合护理策略干预前, 年龄, 性别和文化程度组间分布无明显差别, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 综合护理策略干预后患者焦虑情况比较 研究结果

表 1 两组患者干预前基本资料比较 n (%)

类别	对照组	实验组	χ^2 值	P 值
性别				
男	26 (46.43)	28 (49.12)	0.082	0.774
女	30 (53.57)	29 (50.88)		
年龄				
25-45	16 (28.57)	17 (29.82)	0.0722	0.965
46-65	22 (39.29)	23 (40.36)		
≥ 66	18 (32.14)	17 (29.82)		
文化程度				
小学	13 (23.21)	13 (22.81)	0.095	0.954
中学	15 (26.79)	14 (24.56)		
大学以上	28 (50.00)	30 (52.63)		
腹水性质				
漏出液	31 (55.36)	30 (52.63)	0.195	0.841
渗出液	25 (44.64)	27 (47.37)		

表 2 两组病人护理干预后焦虑自评量表评分(mean \pm SD)

分组	n	术后第1天	术后第5天	出院日
对照组	56	57.69 \pm 3.21	53.41 \pm 6.73	52.97 \pm 5.34
实验组	57	54.76 \pm 4.13	49.95 \pm 3.26	47.82 \pm 3.69
t 值		2.143	2.537	2.196
P 值		0.031	0.017	0.026

表 3 两组患者综合护理策略干预前后疼痛情况(mean \pm SD)

分组	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	6.29 \pm 1.51	5.13 \pm 1.08	2.063	0.036
实验组	6.35 \pm 1.44	3.27 \pm 0.69		
t 值	2.026	2.187		
P 值	0.472	0.024		

显示, 在给予CRC腹腔灌注患者采用心理干预策略后, 实验组患者焦虑自评量表评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 综合护理策略干预后患者疼痛情况比较 研究结果显示, 在给予CRC腹腔灌注患者综合护理策略干预后, 实验组患者VAS评分降低, 显著低于对照组($P<0.05$)(表3).

2.4 综合护理策略干预后生命质量评分比较 CRC腹腔灌注患者生命质量通过采用生命质量量表SF-36进行评估. 研究结果显示, 相比于对照组, 实验组实施综合护理策略干预后生命质量评分的各项指标分值评分均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表4).

2.5 两组患者对护理工作的满意度比较: 实验组患者护理满意度为56例(98.25%), 对照组为49例(87.5%), 组间

比较 $\chi^2 = 2.475$, $P<0.05$, 实验组满意度显著优于对照组(表5).

3 讨论

肿瘤是严重危害人类生命健康、制约社会经济快速发展的一类重大疾病, 其中, CRC是全球常见的恶性肿瘤之一, 发病率居肿瘤发病率的第三, 仅次于肺癌及乳腺癌, 也是全球癌症相关的第四大死亡原因, 给全人类经济和家庭带来沉重负担. 手术是目前CRC首要治疗手段, 但术后结合辅助化疗对于改善病人预后具有重要作用^[10,11]. 腹腔灌注化疗已被广泛运用于胃癌, 肝癌和腹膜癌等肿瘤的联合化疗方案中, 其在CRC病人治疗方案中的作用也日益凸显^[12,13]. 但是, 腹腔灌注化疗引起的不良反应仍然是肿瘤治疗领域的一大难题, 包括: 胃肠

表 4 两组患者综合护理策略干预后生活质量评分(mean ± SD)

分组	生命力	一般健康状况	肌体疼痛	躯体角色	躯体功能	情感角色	心理健康	社会功能
对照组	57.43 ± 1.45	29.43 ± 0.97	72.86 ± 1.86	50.35 ± 2.03	78.15 ± 1.95	47.62 ± 1.98	68.71 ± 2.42	78.28 ± 1.58
实验组	65.34 ± 0.77	39.12 ± 1.83	63.61 ± 1.46	55.49 ± 1.13	83.22 ± 1.47	57.78 ± 1.66	75.69 ± 2.02	84.16 ± 1.39
P值	0.034	0.048	0.035	0.028	0.036	0.042	0.048	0.038

表 5 两组患者护理满意度比较 n (%)

分组	满意	基本满意	不满意	总满意度
实验组($n = 57$)	44	12	1	56 (98.25)
对照组($n = 56$)	21	28	7	49 (87.5)
χ^2				2.475
P				< 0.05

道反应, 腹部疼痛, 骨髓抑制反应等. 这急需医生, 护士, 病人等共同控制化疗过程中患者不良反应的发生. 其中, 护理作为医疗环境中重要组成部分, 研究综合护理策略干预对CRC患者生活质量的影响具有重要的临床意义.

在当今生物-心理-社会新型医学模式背景下, 针对肿瘤患者的护理, 对护理人员提出更高的要求, 除肿瘤科常规护理外, 以心理护理、家庭及社会支持为主的综合护理策略干预显得尤其重要^[14]. 并在众多疾病研究中均发现综合护理策略干预有助于提升患者生活质量^[15,16]. 本研究与王佩^[17]研究相一致, 结果发现, 相比于对照组, 两组患者术后不同阶段的焦虑评分比较, 实验组患者均显著低于对照组($P < 0.05$); 护理干预前两组患者VAS评分比较无显著差异($P > 0.05$), 护理干预后两组患者VAS评分均显著降低($P < 0.05$), 实验组评分均显著低于对照组($P < 0.05$), 主要是因为护理人员通过心理疏导, 健康宣教等措施, 提高了患者对预后的认知, 缓解了负性心理. 本研究也发现, 实验组实施综合护理策略干预后生命质量评分的各项指标分值评分均显著高于对照组($P < 0.05$). 分析其原因可能包括如下: 综合护理策略干预不仅给予患者的心理情感上的支撑, 而且通过引导患者培养良好的饮食生活习惯, 增强了患者面对腹腔灌注化疗可能带来的不良反应的认识. 带领以患者为中心的抗击病魔, 促进疾病康复为目的的所有人员共同为患提供更优的医疗服务. 提高患者与医护人员的配合能力, 最终促进患者的生活质量得到显著提升. 两组患者在护理满意度方面比较, 实验组显著优于对照组($P < 0.05$). 综合护理策略干预有助于控制CRC术后伴恶性腹水行腹腔灌注化疗患者不良反应的发生, 对于提升术后患者生活质量具有重要意义.

目前, 我国护理人员众多, 专业背景参差不齐, 具备扎实专业基础并掌握一定心理学知识背景的综合性护士人才还供不应求. 因此, 针对肿瘤术后化疗所引起的不良反应, 医疗相关部门应该建立和完善相关管理机制的同时, 予优质的综合护理策略干预, 对于提升肿瘤治疗康复效果具有重要价值. 总之, 综合护理策略干预对于发展新型护理模式提供科学依据.

文章亮点

实验背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为全球常见的恶性肿瘤之一, 手术仍是目前首要治疗手段, 但是, 术后不良反应的出现依旧是临床亟待改善的问题, 由于肿瘤异质性及其个体差异性存在, 术后结合个体化辅助化疗对于改善病人预后具有重要作用.

实验动机

通过探究临床综合护理策略干预对CRC术后伴腹水行腹腔灌注化疗不良反应患者生活质量的影响, 为临床新型护理模式的建立和实行提供新的科学依据.

实验目标

采用临床综合护理策略干预(如心理, 运动和饮食干预等), 观察对比CRC术后伴腹水行腹腔灌注化疗不良反应患者生活质量的改善情况.

实验方法

选取本院2016-01/2017-01收治的113例CRC手术治疗的患, 根据CRC诊疗规范, 将患者随机分组, 计量资料表示为mean ± SD, 两组间综合护理策略干预前后比较采

用成组 t 检验, 采用 χ^2 检验进行率的比。

实验结果

综合护理策略干预后, 与对照组相比, 实验组患者视觉模拟评分法疼痛评分均显著低于对照组, 生命质量评分的各项指标分值评分均显著高于对照组, 护理满意度方面比较, 实验组显著优于对照组。

实验结论

胃肠道反应护理, 腹痛护理和骨髓抑制反应护理等综合护理策略干预有助于控制CRC术后伴癌性腹水行腹腔灌注化疗患者不良反应的发生。

展望前景

通过针对CRC患者术后化疗不良反应采用综合护理干预策略成功案例为基础, 为医疗相关部门今后建立和完善相关医疗管理机制的同时, 加强倡导医疗单位提供优质的综合护理干预, 为医疗单位发展新型护理模式提供理论支撑。

4 参考文献

- 1 杨艳, 付益民, 何春梅. 综合护理干预对进展期胃癌或结直肠癌腹腔化疗不良反应的影响. 中国药业 2017; 26: 73-75 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.05.015]
- 2 马海燕, 董春景, 耿小英, 马艳美. 结直肠癌患者围手术期饮食干预对术后康复的影响. 中华临床医师杂志(电子版) 2016; 11: 15-16
- 3 李展绒, 张永梅. 情志护理对结直肠癌手术患者围手术期应对方式及心境状态的影响. 河北医药 2016; 38: 1105-1107 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.07.050]

- 4 李静, 喻小青. 胃癌术后腹腔热灌注化疗病人的护理. 全科护理 2015; 13: 319-320 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2015.04.016]
- 5 陈琳, 王冠男. 针对性手术室护理在腹腔镜结直肠癌根治术中的应用效果观察. 中国医药指南 2016; 14: 226-227
- 6 吴雪莲, 邹湘才, 尹雪霞. 舒适护理在恒温腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌并恶性腹水患者中的应用. 护理实践与研究 2017; 14: 69-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2017.03.029]
- 7 隋慧艳. 舒适护理在腹腔镜结直肠癌根治术患者中的应用效果. 国际护理学杂志 2015; 34: 1039-1041 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2015.08.015]
- 8 石梅梅. 差异化阶段护理模式对结直肠癌手术患者的影响. 齐鲁护理杂志 2016; 22: 82-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2016.12.040]
- 9 章耀鸿, 陈冰, 蔡奕, 陈敬彬, 陈家栋, 刘万珍. 多西他赛与顺铂同步放化疗治疗中晚期食管癌及近期疗效比较. 中国药业 2015; 24: 103-104
- 10 曾小梅, 赵怡, 邓洪渠. 针对性护理干预在胃癌化疗患者中的应用效果及其对患者短期生活质量的影响评价. 实用临床医药杂志 2015; 19: 32-35 [DOI: 10.7619/jcmp.201504011]
- 11 熊莉, 赵兴泉. 急诊护理流程优化对急诊患者抢救效率的影响. 现代医药卫生 2016; 32: 3709-3711 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.23.054]
- 12 张子腾, 孟艳红, 孟纯阳, 马鸣, 胡荣杭. 高聚金葡素联合顺铂治疗肺癌所致胸腔积液45例. 中国药业 2015; 24: 69-70
- 13 郭宏. 优质护理在胃癌手术患者中的应用价值分析. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 301-302 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.03.048]
- 14 莫燕霞, 黄妙玲, 莫肖玲, 黎燕芬, 苏妙贞. 腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌患者围手术期的护理研究. 中国实用医药 2018; 13: 157-158 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.06.098]
- 15 崔霞. 多元化康复护理在结直肠癌手术患者围术期护理中对胰岛素抵抗的影响. 中国医药导报 2016; 13: 171-174
- 16 曾洋帆. 腹腔镜结直肠癌根治术手术室优质护理配合效果. 当代医学 2016; 22: 119-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.11.080]
- 17 王佩, 孔德擎, 任静. 综合护理干预对胃癌或结直肠癌腹腔化疗患者不良反应及满意度的影响. 实用医技杂志 2018; 25: 454-456 [DOI: 10.19522/j.cnki.1671-5098.2018.04.062]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



肝内胆管癌的分子靶向治疗进展

奚松阳, 房栋, 霍介格

奚松阳, 房栋, 镇江市中西医结合医院肿瘤内科 江苏省镇江市 212000

霍介格, 江苏省中西医结合医院肿瘤内科 江苏省南京市 210028

霍介格, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤相关疾病的研究.

基金项目: 江苏省中医药局科技项目, No. YB201843; 江苏大学医学临床科技项目, No. JLY20160103; 第二批江苏省中医药领军人才项目, No. SLJ0211.

作者贡献分布: 本文由奚松阳与房栋撰写; 霍介格审核与修改.

通讯作者: 霍介格, 教授, 主任医师, 210028, 江苏省南京市红山路十字街100号, 江苏省中西医结合医院肿瘤内科. hjg16688@163.com
电话: 025-85637121

收稿日期: 2018-07-30

修回日期: 2018-08-24

接受日期: 2018-09-06

在线出版日期: 2018-10-18

Progress in molecular targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma

Song-Yang Xi, Dong Fang, Jie-Ge Huo

Song-Yang Xi, Dong Fang, Department of Oncology, Zhenjiang Hospital of Chinese Traditional and Western Medicine, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China

Jie-Ge Huo, Department of Oncology, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, No. YB201843; Clinical Medical Science and Technology Development Fund of Jiangsu University, No. JLY20160103; the Leading Talent Project of Traditional Chinese Medicine in Jiangsu Province, No. SLJ0211.

Correspondence to: Jie-Ge Huo, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, 100 Shizi Street, Hongshan Road, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. hjg16688@163.com

Received: 2018-07-30

Revised: 2018-08-24

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-10-18

Abstract

Intrahepatic cholangiocarcinoma is an uncommon malignant tumor with a poor prognosis due to an incomplete understanding of its molecular pathogenesis and a lack of effective treatment. Precision medical planning and cancer genomics can help to understand the molecular pathogenesis of cancer and identify potential therapeutic targets. With the deepening of basic and clinical research, accurate targeted therapy will be able to improve the prognosis and overall survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Molecular targeted therapy; Molecular mechanism research; Clinical research; Precision medicine

Xi SY, Fang D, Huo JG. Progress in molecular targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(29): 1707-1716 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1707.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1707>

摘要

肝内胆管癌是一类相对少见的恶性肿瘤. 极其不良的预后源于对其分子发病机制认识不足和有效治疗方法的匮乏, 精准医疗计划的提出和癌症基因组学的研究, 有助于对肿瘤分子发病机制深入了解以及发现潜在治疗靶点. 随着基础和临床研究的深入, 精准靶向治疗将能够更好地改善患者预后, 提高总生存率.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝内胆管癌; 分子靶向治疗; 分子机制研究; 临床研究; 精准医学

核心提要: 肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)是一类相对少见的恶性肿瘤。由于对于其分子发病机制认识不足并且缺乏有效的治疗方法, 肝内iCCA的预后欠佳。但随着基础和临床研究的深入, 精准靶向治疗将能够更好地改善患者预后, 提高总生存率。

奚松阳, 房栋, 霍介格. 肝内胆管癌的分子靶向治疗进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1707-1716 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1707.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i29.1707>

0 引言

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一种具有不同胆管细胞分化特征的上皮细胞恶性肿瘤。CCA根据解剖位置可分为肝内CCA(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA), 肝门部CCA(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA)和远端CCA(distal cholangiocarcinoma, dCCA)。每种亚型都有独特的流行病学, 生物学, 预后和临床治疗策略。过去几十年来, 全球CCA尤其是iCCA的发病率有所增加^[1]。iCCA在东亚更为常见, 在中国每10万人中有10人发病。iCCA约占所有CCA的10%, 它来自肝实质内的周围胆管, 靠近次级胆管根部。组织学上, 大多数iCCA属于腺癌。目前研究发现临床上只有15%患者存在手术切除的可能性, 并且中位生存期往往小于3年^[2]。对于晚期或不可切除的患者, 局部和全身化疗是主要的治疗选择, 但是疗效欠佳。随着精准医疗计划的提出和大量癌症基因组学的研究, 对肿瘤分子发病机制的了解也不断深入, 发现了大量潜在治疗靶点, 目前国内外正在进行大量关于iCCA分子靶向治疗的临床试验, 这些研究也取得了较为可喜的成果。本文就iCCA的分子靶向治疗进展作一阐述, 为进一步深入研究提供参考。

1 肝内胆管细胞癌的分子机制研究进展

近年来, 随着二代测序等分子检测技术的日趋完善, 一些研究采用多组学方法对iCCA的基因谱及表达谱进行了分析, 如图1所示, 发现了大量相关的基因改变^[3]。

1.1 异柠檬酸脱氢酶基因突变 异柠檬酸脱氢酶(Isocitrate dehydrogenase, IDH)是参与细胞能量代谢的三羧酸循环中的限速酶, 催化异柠檬酸氧化脱羧转变为 α -酮戊二酸(α -Ketoglutarate, α -KG)。针对中国103例ICC患者的肿瘤和对照样本的测序结果显示IDH1/2蛋白的基

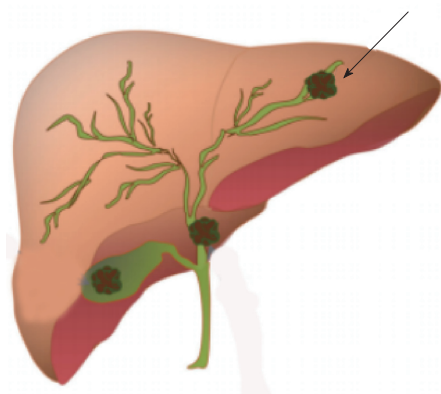
因热点突变率约占所有iCCA患者的10%-23%, 且相对肝外CCA具有高度特异性^[4-6]。目前研究发现IDH突变导致2-HG水平上调, 促使HIF1 α 活性增强, DNA及组蛋白处于高甲基化状态, 引起基因组高甲基化修饰的表观遗传改变和细胞的异常分化, 可能是导致iCCA发生发展的原因^[7,8]。

1.2 成纤维细胞生长因子受体通路 近年来, 越来越多的证据表明成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)是某些癌症的驱动基因, 并且以“细胞自治”的方式维持肿瘤细胞的恶性特征, 通过诱导促有丝分裂和生存信号、促进肿瘤细胞侵袭转移、促进上皮间质转化、促进血管生成及参与肿瘤复发耐药作用作为癌基因参与肿瘤发生发展进程的多重步骤, 但也有研究证实FGFR信号通路在某些肿瘤类型中具有抑制肿瘤的功能^[9,10]。Wu等^[11]人在2013年率先报道FGFR在iCCA中的表达, 并发现2例FGFR2-BICC1蛋白的异常表达。Nakamura等^[12]人对260个胆管癌(biliary tract cancers, BTCs)患者进行了全面的基因组分析, 发现40%的病例具有靶向基因的改变, 其中FGFR2在iCCA呈现高表达。

1.3 人类表皮生长因子受体 表皮生长因子受体广泛分布于哺乳动物上皮细胞、成纤维细胞、胶质细胞、角质细胞等细胞表面, 对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥重要的作用。其在肿瘤细胞中呈现过度表达或过度活化, 可促进肿瘤细胞不断增殖, 逃避细胞凋亡, 促使肿瘤的血管生成。表皮生长因子受体家族中与iCCA关系最为密切的是上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 其在iCCA患者中的大多呈现过表达, 但突变一般较为罕见^[13]。EGFR的活化可降低iCCA患者的总体生存, 并可提示其存在淋巴结转移的风险^[14]。

1.4 RAS/RAF/MEK/MAPK通路 和许多其他癌症一样, RAS/RAF/MEK/MAPK通路在CCA中常常表达异常^[15]。该通路可通过与细胞周期调节蛋白(如p53, p16 INK4A, p21 CDKN2A)相互作用调控细胞周期^[16], 干预BCL-2信号传导来逃避细胞凋亡。KRAS不仅在RAS-RAF-MEK-MAPK通路中起着重要作用, 还能影响PI3K/AKT通路, 因此具有特别重要的意义。KRAS基因在iCCA中的突变率为8.6%-24.2%^[3], 且其突变与神经浸润、分期晚、预后不良有关^[17]。BRAF是KRAS的下游靶点, 也易在iCCA中呈现突变^[3]。BRAF突变的频率显示出相当大的地理变异性, 在德国和希腊约有20%的胆管肿瘤患者携带这种突变^[18,19], 而在台湾仅有不到1%^[20], 甚至在智利为0%^[21]。

1.5 PI3K/AKT/mTOR通路 PI3K/AKT/mTOR通路几



FGFR1-3 fusions, mutations & amplifications (11%-45%)
 TP53 mutation (2.5%-44.4%)
 IDH1/2 mutation (4.9%-36%)
 ARID1A mutations (6.9%-36%)
 CDKN2A/B loss (5.6%-25.9%)
 KRAS mutation (8.6%-24.2%)
 MCL1 Amplifications (21%)
 SMAD4 mutation (3.9%-16.7%)
 MLL3 mutation (14.8%)
 BAP1 mutation (13.0%)
 PTEN mutation (0.6%-11%)
 ARAF mutation (11%)
 RNF43 mutation (9.3%)
 ROBO2 mutation (9.3%)
 GNAS mutation (9.3%)
 PIK3CA mutations (3%-9%)
 BRAF mutations (3%-7.1%)
 ERBB3 amplification (7%)
 MET amplification (2%-7%)
 NRAS mutation (1.5%-7%)
 CDK6 mutation (7%)
 ERBB3 mutation (7%)
 PEG3 mutation (5.6%)
 XIRP mutation (5.6%)
 RB1 mutation (5.0%)
 MET mutation (4.7%)
 BRCA1/2 mutation (4%)
 NF1 mutation (4%)
 TSC1 mutation (4%)
 RADIL mutation (3.7%)
 NDC80 mutation (3.7%)
 PCDHA13 mutation (3.7%)
 LAMA2 mutation (3.7%)
 EGFR mutation (1.5%-2%)
 CTNNB1 mutation (0.6%)

图1 肝内胆管癌的基因改变。

乎在一半的恶性肿瘤中表现出过度活性, 其中就包括iCCA^[14]。和RAS-RAF-MEK通路一样, 该通路受EGF、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和肝细胞生长因子及受体的影响。该通路可通过激活BCL-2并阻断caspase-9活性, 保护肿瘤细胞免于凋亡。该途径还能促进细胞周期的进展和血管生成^[22], 还有研究发现PI3K/AKT/mTOR通路参与调节基质金属蛋白酶的产生, 这在局部侵袭中起着重要作用^[14]。对101例iCCA的研究显示p-AKT1和p-mTOR的异常表达均与良性预后相关^[23]。

1.6 Wnt/ β -catenin通路 Wnt/ β -catenin通路参与了细胞侵袭和迁移的调控。在15% iCCA的患者中, β -catenin呈现细胞核高表达细胞膜低表达^[24]。Wnt通路激活与CCA异种移植肿瘤模型中的化疗耐药和转移扩散相关^[25], 并且Wnt通路抑制剂可逆转细胞系中的化疗耐药^[26]。在泰国血吸虫相关CCA的突变全基因组测序研究中发现Wnt通路中RNF43基因存在9.3%的突变^[27,28]。

1.7 HGF/c-MET通路 c-MET被认为是侵袭性生长的关键调节基因, HGF与其受体c-MET的相互作用激活其他通路的表达, 如MAPK, PI3K/AKT和STAT等^[29]。MET在iCCA中呈4-7%过表达^[3], 在一些研究中已经将MET的过度表达与EGFR家族成员的过表达联系在一起^[30], 并且发现HGF在iCCA迁移和侵袭中起着重要作用^[31]。

1.8 Hedgehog通路 研究发现在iCCA中存在Hedgehog通路相关基因的表达^[32], 并且发现通过抑制Hedgehog通路在小鼠CCA异体移植瘤中的表达可抑制上皮间质转化和减少肿瘤体积^[33], 表明这一通路可作为一个潜在的治疗新靶点。

1.9 炎症相关通路 炎症是iCCA发病机制中的关键因素之一。炎症细胞因子IL-6由肿瘤细胞以自分泌或旁分泌方式响应炎症刺激而分泌, 并可影响相关癌基因的表达^[13]。JAK/STAT信号的激活在iCCA占50%, 并可影响超过70%的iCCA炎症亚型^[34]。IL-6与gp130受体的结合可触发受体二聚化, 导致gp130相关的JAK激酶(JAK1, JAK2和TYK2)的激活和随后的STAT3激活, 从而影响肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)介导的细胞凋亡, 诱导细胞生长, 分化和增殖。此外, IL-6还可增加端粒酶活性, 促进肿瘤逃避衰老, 并参与相关生长因子受体(包括EGFR)的甲基化模式, 以及参与let-7家族miRNA的表达^[13]。

1.10 血管生成 VEGF作为一种强有力的血管生成刺激因子, 在肿瘤相关性新血管生成中具有重要作用, 它可促进血管内皮的产生, 并引导它们向发育中的血管迁移, 为肿瘤提供氧气和营养物质, 从而促进肿瘤生长和侵袭转移^[14]。研究发现VEGF在iCCA中呈现53%的过表达, 且其表达水平与预后不良相关^[13,14]。

2 肝内胆管细胞癌的靶向治疗研究进展

近年来, 随着对iCCA分子病理机制认识的深入, 肿瘤生物靶向治疗发展迅速, 临床应用潜力巨大。生物靶向治疗是针对iCCA的关键致癌靶点(抗原、受体或者基因片段), 在细胞分子水平上设计相应的治疗干预策略。药物通过体液循环到达瘤区, 特异性结合致癌位点, 诱导肿瘤细胞坏死、凋亡或被免疫细胞吞噬, 同时不会波及肿瘤周围的正常组织细胞。目前iCCA的分子靶向治疗

的临床研究的开展大部分包含在BTCs中, 较少进行单独的开展, 所以在部分靶向药物临床研究的介绍中以BTCs为整体进行展开(表1)。

2.1 IDH基因突变 在I期试验中, AG120(IDH1抑制剂, Agios)在具有IDH1突变的晚期实体瘤患者中表现出良好的耐受性(NCT02073994), 未呈现剂量限制性毒性。贫血是使用AG120最常见的3级不良事件(5%)。在20例晚期iCCA患者中, 1例(5%)获得部分缓解, 11例(55%)患者疾病稳定。在所有对AG120有反应的患者中观察到循环2-HG水平从99%降至73%, Ki67染色从96%降低至22%^[3]。其他IDH1和IDH2抑制剂最近已进入临床试验(NCT02273739, NCT02381886, NCT02481154), 并正在招募患有iCCA的患者。最近通过包括17种BTCs在内的一大组癌细胞系的高通量药物筛选的研究发现达沙替尼对于IDH突变的iCCA具有惊人疗效^[35]。此外, 达沙替尼对IDH突变异体种植瘤的治疗中表现出明显的细胞凋亡和肿瘤消退^[3]。达沙替尼在IDH突变型晚期iCCA患者中的试验正在进行中(NCT02428855)。

2.2 FGFR通路 最早报道在CCA中使用的FGFR抑制剂是BGJ-398(Infigratinib, Novartis), 其对FGFR2的半数最大抑制浓度(IC50)为1.4 mmol/L。有34名一线化疗后FGFR异常的晚期CCA患者接受了BGJ-398 II期临床试验, 其中包括FGFR2融合28例, FGFR2突变2例, FGFR2扩增3例或FGFR3扩增1例(NCT02150967)。研究发现治疗的中位时间为188天, 客观缓解率为22%(全部8例部分缓解的患者均有FGFR2融合)^[36]。与用酪氨酸激酶抑制剂治疗的其他致癌基因引发的肿瘤一样, 获得性耐药限制了一些患者的反应耐受性。Goyal等首次报道了3例接受BGJ398治疗的FGFR2融合阳性iCCA患者产生临床获得性FGFR抑制剂耐药^[37]。进一步研究发现FGFR2激酶结构域中的多克隆次级突变, 这其中就包括3例患者中都存在的FGFR2 V564F基因突变。

INCC54828(Incyte, NCT02924376)、BAY1163877(Bayer, NCT01976741)以及不可逆FGFR抑制剂TAS-120(Taiho, NCT02052778)等其他选择性FGFR抑制剂目前正处在包括iCCA在内的晚期实体瘤患者的早期阶段试验中^[3]。非选择性多TKIs也可针对FGFR靶点, 其中ponatinib和pazopanib已证明在对化疗产生耐药性的iCCA个别患者中表现出活性^[38]。第三种非选择性TKI ARQ-087(ARQULE, NCT0175920)目前正处在FGFR异常肿瘤包括FGFR2融合阳性的已治疗晚期iCCA患者的II期试验中, 其可抑制RET、PDGFR、KIT、Src和FGFR1-3(FGFR2的IC50为0.68 mmol/L)。第一阶段/第二阶段初步试验数据表明用ARQ-087治疗的12例FGFR2融合阳性晚期iCCA患者中有3例有部分反

应(疾病控制率为75%)^[39]。目前体外研究正在尝试研发可以克服耐药性的FGFR抑制剂为临床提供新的治疗策略。

2.3 人类表皮生长因子受体 目前几个化疗(化疗药物大部分为吉西他滨和奥沙利铂)联合靶向EGFR的单克隆抗体西妥昔单抗治疗BTCs的试验都处在II期临床中^[3]。在一项30例的小规模研究中发现有高肿瘤缓解率(63%)^[40]。虽然这个可喜的发现并未在随机II期BINGO研究中得到证实, 但其与其他西妥昔单抗联合化疗的II期临床研究结果一致^[41]。

在KRAS野生型晚期BTC患者接受帕尼单抗联合吉西他滨、卡培他滨和奥沙利铂(46例)^[42]、吉西他滨和奥沙利铂(31例)^[43]治疗的两项独立的II期临床试验中, 均达到74%的6 mo PFS和45%的有效率。但是在使用帕尼单抗联合吉西他滨和依立替康随机治疗BTC患者的II期研究发现OS无差异(31名患者中有7名患有KRAS突变)^[44]。目前帕尼单抗联合吉西他滨和奥沙利铂的最大随机II期研究(Vecti-BIL研究)显示85名随机患者的生存率无差异^[45]。

埃罗替尼在不同的研究中显示出不同的结果^[3]。在一项III期临床研究中133名患者被随机分配接受吉西他滨和奥沙利铂化疗联合或不联合厄洛替尼, 当所有BTC患者一起分析时, PFS或OS没有差异。然而, CCA患者似乎确实从化疗加用厄洛替尼后获益, 其中位PFS从3 mo上升至5.9 mo^[46]。目前正在进一步的临床试验(NCT00832637、NCT00987766)。拉帕替尼目前在两个独立的II期临床试验中疗效欠佳^[3]。曲妥珠单抗目前正在开展在胆囊癌中的II期临床试验(NCT00478140), 在iCCA中的临床相关研究尚未开展。阿法替尼已经在I期临床试验中显示了在一名CCA患者中具有活性^[47]。目前正在进行阿法替尼联合顺铂和吉西他滨治疗BTCs患者的I期研究(NCT01679405)。

2.4 RAS/RAF/MEK/MAPK通路 司美替尼是MEK抑制剂, 其在治疗转移性CCA的II期研究结果显示中位PFS为3.7 mo, 中位总生存期为9.8 mo^[48]。在随后的对晚期CCA的Ib期研究中, 司美替尼、吉西他滨和顺铂的联合治疗可使中位PFS达到6.4 mo^[49]。BRAF突变也可发生于CCA(主要在iCCA中), 在8例BRAF V600基因突变CCA中, 口服BRAF抑制剂维罗非尼治疗, 有1例患者取得了疗效^[50]。

2.5 PI3K/AKT/mTOR通路 MK-2206是AKT的抑制剂, 在8例至少接受过一次全身治疗的晚期BTCs患者的II期临床研究中取得的结果是令人失望, 中位数PFS为1.7 mo, 中位OS为3.5 mo^[51]。依维莫司一线II期研究显示27例患者中有14例在12 wk内实现肿瘤控制; 其

表 1 靶向药物临床研究

靶点	药物	临床研究号	临床研究
IDH基因	AG120	NCT02073994	I 期
	达沙替尼	NCT02428855	II 期
	BGJ-398	NCT02150967	II 期
	INCC54828	NCT02924376	II 期
FGFR	BAY1163877	NCT01976741	I 期
	TAS-120	NCT02052778	I 期
	ARQ-077	NCT01752920	II 期
	西妥昔单抗	NCT00552149	II 期
EGFR	帕尼单抗	NCT01308840	II 期
	厄洛替尼	NCT00832637	II 期
	拉帕替尼	NCT00987766	I 期
	阿法替尼	NCT00107536	II 期
RAS/RAF/MEK/MAPK通路	阿法替尼	NCT01679405	I 期
	司美替尼	NCT01242605	I 期
	司美替尼	NCT00553332	II 期
	司美替尼	NCT02151084	II 期
PI3K/AKT/mTOR通路	MK-2206	NCT01859182	II 期
	MK-2206	NCT01425879	II 期
	依维莫司	NCT00973713	II 期
	copanlisib	NCT02631590	II 期
Wnt / β -catenin通路	DKN-01	NCT02375880	I 期
c-MET、VEGFR2	卡博替尼	NCT01954745	II 期
HGF/c-MET通路	merestinib	NCT02711553	II 期
血管生成	贝伐单抗	NCT00361231	II 期
	贝伐单抗	NCT00142480	II 期
	西地尼布	NCT00356889	II 期
	西地尼布	NCT00939848	II 期
	索拉非尼	NCT00955721	II 期
	索拉非尼	NCT01093222	II 期
	厄洛替尼	NCT00661830	II 期
	厄洛替尼	NCT01093222	II 期
	舒尼替尼	NCT01082809	II 期
	凡德他尼	NCT00753675	II 期
	帕唑帕尼	NCT01855724	II 期
	瑞格菲尼	NCT02053376	II 期
ALK和ROS1	雷莫芦单抗	NCT02115542	II 期
	ceritinib	NCT02711553	II 期
	ceritinib	NCT02374489	II 期
	Entrectinib	NCT02568267	II 期
间皮素	Anetumab ravtansin	NCT03102320	I 期
CDK4/6	ribociclib	NCT03065062	I 期
PARP	palbociclib	NCT02022982	I 期
	niraparib	NCT03207347	II 期

中两个实现部分缓解. 中位PFS为6.0 mo、中位OS为9.5 mo^[3]. PI3K抑制剂copanlisib(BAY 80-6946)一线化疗联合吉西他滨和顺铂的 II 期临床试验正在进行中(NCT02631590).

2.6 Wnt/ β -catenin通路 尽管目前正在开发多种Wnt通路抑制剂, 但是只有少数应用到BTCs中. Eads和他的同事们在BTCs治疗的 I 期临床试验中探讨了经典Wnt/ β -catenin通路抑制剂DKN-01联合吉西他滨和顺铂的疗

法是安全的, 并且可能延长了疾病的稳定时间^[52]。

2.7 HGF/c-MET通路 在晚期CCA患者的II期试验中发现卡博替尼对c-MET(IC₅₀ = 1.3 mmol/L)和VEGFR2(IC₅₀ = 0.035 mmol/L)均有较强的活性^[53]。目前正在进行merestinib联合顺铂/吉西他滨一线药物的随机II期研究(NCT02711553)。

2.8 血管生成 在贝伐单抗联合吉西他滨和奥沙利铂的晚期BTCs II期临床试验中发现在两个治疗周期后FDG-PET扫描的标准化摄取值显著降低, 特别是在部分缓解或稳定患者中^[54]。然而, 其6 mo PFS为63%是低于70%的目标率的。贝伐单抗联合厄洛替尼在12%的患者中获得部分疗效, 51%的患者病情稳定, 中位OS为9.9 mo, 值得注意的是这个方案并没有同步化疗^[55]。

在随机II期安慰剂对照ABC-03研究中, 我们观察到接受顺铂/吉西他滨联合西地尼布组与安慰剂组相比有效率从19%提升到44%, 并且6 mo PFS从61.3%上升至70.5%。但是该研究并未改善中位PFS, 其原因可能与西地尼布耐受性相对较差相关^[56]。

其他TKIs抑制VEGF效果不佳。在索拉非尼单药治疗^[57,58]或联合厄洛替尼^[59]或顺铂/吉西他滨^[60]的II临床研究中均未能发现其在BTCs中表现出足够的活性。最近, 在随机的II期安慰剂对照临床研究中索拉非尼联合西地尼布后并未能改善PFS^[61]。包括56例BTCs患者在内的舒尼替尼II期临床试验报告指出中位疾病进展时间仅为1.7 mo, 客观缓解率为8.9%, 疾病控制率为50%^[62]。在173例患者中探索凡德他尼的作用的VanGogh研究中未能显示PFS的改善^[63]。帕唑帕尼(NCT01855724), 瑞格菲尼(NCT02053376, NCT02115542)和雷莫芦单抗(NCT02711553)的临床研究尚在进行中。

2.9 其他靶点分子靶向药物 研究发现在iCCA患者中检测到涉及ROS1相关激酶ALK(EML4-ALK)的基因融合^[64]。ALK和ROS1抑制剂ceritinib目前正在接受应用于ROS1阳性或ALK阳性晚期pCCA或iCCA(NCT02374489)II期临床试验评估。Entrectinib是一种选择性酪氨酸激酶抑制剂, 具有抗ROS1和ALK(以及TRKA, TRKB和TRKC)的活性, 目前正处在涉及晚期ROS1或ALK融合的实体肿瘤患者的II期临床研究中(NCT02568267), 其中也包括CCA在内。

间皮素是一种在非恶性间皮细胞中表达的细胞表面蛋白, 常在CCA中异常表达, 并与晚期和转移性疾病、不良的总生存期有关^[65]。因此, 这种蛋白质是治疗的潜在靶点。Anetumab ravtansine是一种抗间皮素抗体-药物结合物, 正处在招募患有异常间皮素表达的晚期CCA患者的I期临床试验中进行试验中(NCT03102320)。

CDKN2A是编码细胞周期进展的必要负调节p16INK4A和p14ARF蛋白的基因, 它在CCA中往往呈现丢失状态^[12,66,67]。这些研究显示CDK4/6抑制剂, 如ribociclib和palbociclib在治疗CCA的潜力。这些药物目前已批准用于治疗乳腺癌, 并且正在进行一系列其他包括CCA在内的实体器官恶性肿瘤的临床试验(NCT03065062, NCT02022982)。

目前研究发现肿瘤抑制基因BRCA1和BRCA2在CCA中存在突变^[12,68]。BRCA突变的肿瘤通常对聚ADP核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制敏感。在18例BRCA突变CCA患者的回顾性临床分析中发现接受PARP抑制剂治疗的四名患者中有一名患者保持持续的治疗反应, PFS持续时间为42.6 mo^[69]。PARP抑制剂niraparib的包括CCA在内的晚期恶性肿瘤患者II期试验正在进行中(NCT03207347)。

3 结论

iCCA虽是少发的恶性肿瘤, 但早期诊断率低, 恶性程度高, 病程进展快、手术切除率低及复发率高, 预后不佳。目前的外科治疗主要关注在根治性切除。由于iCCA复发率高, 为取得较好的治疗效果, 外科医生不得不再扩大手术切除范围, 而切除范围的扩大虽延长了患者的生存时间, 但也由于削减肝功能储备的原因带来了更高的手术后并发症及手术死亡率。目前全身性的治疗中, 可选择的方案有限, 疗效也欠佳, 且多数患者因处于晚期而无法进行化疗。分子靶向治疗给我们带来了新的思路, 由于iCCA的形成、生长、侵袭和转移等过程由多种分子和信号转导通路参与和调控, 因而针对iCCA的靶向治疗有多种可选择的靶点, 而目前有大量相关基础研究和临床试验正在进行中, 其中部分研究已显示了较好的苗头。

尽管目前在iCCA分子机制方面的研究取得了相当大的进展, 但仍有大量的工作需要进一步完善。对于正常胆管上皮细胞向侵袭性恶性肿瘤的分子改变和转化的因果关系目前尚未研究透彻。对于产生癌细胞表型的各种信号传导途径和组分之间的相互作用我们仍不完全了解。这些复杂的相互作用可能是加深我们对癌症异质性基础的理解和预测个体肿瘤对特定治疗的易感性的关键。目前靶向治疗iCCA临床研究的数据和结论多来自于单臂的II期临床试验, III期临床研究尚无成熟的确定性结果, 仍有待于多中心、大样本、随机对照试验进一步证实靶向治疗药物的有效性与安全性。

随着大数据时代和二代测序等生物技术的发展, 与患者分子生物病理学、基因表达特征相匹配的个体化诊断和治疗将成为可能, 精准靶向治疗将大大改善

iCCA患者预后, 提高总生存率。

4 参考文献

- Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB* (Oxford) 2015; 17: 669-680 [PMID: 26172134 DOI: 10.1111/hpb.12441]
- Buettner S, van Vugt JL, IJzermans JN, Groot Koerkamp B. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 1131-1142 [PMID: 28260927 DOI: 10.2147/OTT.S93629]
- Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov* 2017; 7: 943-962 [PMID: 28818953 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0245]
- Zou S, Li J, Zhou H, Frech C, Jiang X, Chu JS, Zhao X, Li Y, Li Q, Wang H, Hu J, Kong G, Wu M, Ding C, Chen N, Hu H. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2014; 5: 5696 [PMID: 25526346 DOI: 10.1038/ncomms6696]
- Clark O, Yen K, Mellinghoff IK. Molecular Pathways: Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1837-1842 [PMID: 26819452 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1333]
- Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014; 383: 2168-2179 [PMID: 24581682 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61903-0]
- 魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟. 代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2929-2937 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i33.2929]
- Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, Fitamant J, Ross KN, Najem MS, Gurumurthy S, Akbay EA, Sia D, Cornella H, Miltiadous O, Walesky C, Deshpande V, Zhu AX, Hezel AF, Yen KE, Straley KS, Travins J, Popovici-Muller J, Gliser C, Ferrone CR, Apte U, Llovet JM, Wong KK, Ramaswamy S, Bardeesy N. Mutant IDH inhibits HNF-4 α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. *Nature* 2014; 513: 110-114 [PMID: 25043045 DOI: 10.1038/nature13441]
- Taylor JG 6th, Cheuk AT, Tsang PS, Chung JY, Song YK, Desai K, Yu Y, Chen QR, Shah K, Youngblood V, Fang J, Kim SY, Yeung C, Helman LJ, Mendoza A, Ngo V, Staudt LM, Wei JS, Khanna C, Catchpoole D, Qualman SJ, Hewitt SM, Merlino G, Chanock SJ, Khan J. Identification of FGFR4-activating mutations in human rhabdomyosarcomas that promote metastasis in xenotransplanted models. *J Clin Invest* 2009; 119: 3395-3407 [PMID: 19809159 DOI: 10.1172/JCI39703]
- Repana D, Ross P. Targeting FGF19/FGFR4 Pathway: A Novel Therapeutic Strategy for Hepatocellular Carcinoma. *Diseases* 2015; 3: 294-305 [PMID: 28943626 DOI: 10.3390/diseases3040294]
- Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, Khazanov N, Ateeq B, Cao X, Lonigro RJ, Vats P, Wang R, Lin SF, Cheng AJ, Kunju LP, Siddiqui J, Tomlins SA, Wyngaard P, Sadis S, Roychowdhury S, Hussain MH, Feng FY, Zalupski MM, Talpaz M, Pienta KJ, Rhodes DR, Robinson DR, Chinnaiyan AM. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov* 2013; 3: 636-647 [PMID: 23558953 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0050]
- Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M, Hama N, Hosoda F, Urushidate T, Ohashi S, Hiraoka N, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Kosuge T, Miyagawa S, Shibata T. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47: 1003-1010 [PMID: 26258846 DOI: 10.1038/ng.3375]
- Sia D, Tovar V, Moeini A, Llovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013; 32: 4861-4870 [PMID: 23318457 DOI: 10.1038/ncr.2012.617]
- Marks EI, Yee NS. Molecular genetics and targeted therapeutics in biliary tract carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1335-1347 [PMID: 26819503 DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1335]
- O'Neill E, Kolch W. Conferring specificity on the ubiquitous Raf/MEK signalling pathway. *Br J Cancer* 2004; 90: 283-288 [PMID: 14735164 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601488]
- McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, Lehmann B, Terrian DM, Milella M, Tafuri A, Stivala F, Libra M, Basecke J, Evangelisti C, Martelli AM, Franklin RA. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1263-1284 [PMID: 17126425 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.10.001]
- Chen TC, Jan YY, Yeh TS. K-ras mutation is strongly associated with perineural invasion and represents an independent prognostic factor of intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: S675-S681 [PMID: 22290568 DOI: 10.1245/s10434-012-2224-7]
- Tannapfel A, Sommerer F, Benicke M, Katalinic A, Uhlmann D, Witzigmann H, Hauss J, Wittekind C. Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2003; 52: 706-712 [PMID: 12692057]
- Saetta AA, Papanastasiou P, Michalopoulos NV, Gigelou F, Korkolopoulou P, Bei T, Patsouris E. Mutational analysis of BRAF in gallbladder carcinomas in association with K-ras and p53 mutations and microsatellite instability. *Virchows Arch* 2004; 445: 179-182 [PMID: 15221372 DOI: 10.1007/s00428-004-1046-9]
- Chang YT, Chang MC, Huang KW, Tung CC, Hsu C, Wong JM. Clinicopathological and prognostic significances of EGFR, KRAS and BRAF mutations in biliary tract carcinomas in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1119-1125 [PMID: 24372748 DOI: 10.1111/jgh.12505]
- Goldenberg D, Rosenbaum E, Argani P, Wistuba IL, Sidransky D, Thuluvath PJ, Hidalgo M, Califano J, Maitra A. The V599E BRAF mutation is uncommon in biliary tract cancers. *Mod Pathol* 2004; 17: 1386-1391 [PMID: 15181454 DOI: 10.1038/modpathol.3800204]
- Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 21-35 [PMID: 21157483 DOI: 10.1038/nrm3025]
- Lee D, Do IG, Choi K, Sung CO, Jang KT, Choi D, Heo JS, Choi SH, Kim J, Park JY, Cha HJ, Joh JW, Choi KY, Kim DS. The expression of phospho-AKT1 and phospho-MTOR is associated with a favorable prognosis independent of PTEN expression in intrahepatic cholangiocarcinomas. *Mod Pathol* 2012; 25: 131-139 [PMID: 21874010 DOI: 10.1038/modpathol.2011.133]
- Settakorn J, Kaewpila N, Burns GF, Leong AS. FAT, E-cadherin, beta catenin, HER 2/neu, Ki67 immun-expression, and histological grade in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1249-1254 [PMID: 16311342 DOI: 10.1136/jcp.2005.026575]
- Wang W, Zhong W, Yuan J, Yan C, Hu S, Tong Y, Mao Y, Hu T, Zhang B, Song G. Involvement of Wnt/ β -catenin signaling in the mesenchymal stem cells promote metastatic growth and chemoresistance of cholangiocarcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 42276-42289 [PMID: 26474277 DOI: 10.18632/oncotarget.5514]
- Shen DY, Zhang W, Zeng X, Liu CQ. Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling downregulates P-glycoprotein and reverses multi-drug resistance of cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2013; 104: 1303-1308 [PMID: 23822562 DOI: 10.1111/cas.12223]

- 27 Ong CK, Subimerb C, Pairojkul C, Wongkham S, Cutcutache I, Yu W, McPherson JR, Allen GE, Ng CC, Wong BH, Myint SS, Rajasegaran V, Heng HL, Gan A, Zang ZJ, Wu Y, Wu J, Lee MH, Huang D, Ong P, Chan-on W, Cao Y, Qian CN, Lim KH, Ooi A, Dykema K, Furge K, Kukongviriyapan V, Sripa B, Wongkham C, Yongvanit P, Futreal PA, Bhudhisawasdi V, Rozen S, Tan P, Teh BT. Exome sequencing of liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Nat Genet* 2012; 44: 690-693 [PMID: 22561520 DOI: 10.1038/ng.2273]
- 28 Jusakul A, Kongpetch S, Teh BT. Genetics of Opisthorchis viverrini-related cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 258-263 [PMID: 25693006 DOI: 10.1097/MOG.000000000000162]
- 29 Comoglio PM, Giordano S, Trusolino L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 504-516 [PMID: 18511928 DOI: 10.1038/nrd2530]
- 30 Miyamoto M, Ojima H, Iwasaki M, Shimizu H, Kokubu A, Hiraoka N, Kosuge T, Yoshikawa D, Kono T, Furukawa H, Shibata T. Prognostic significance of overexpression of c-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2011; 105: 131-138 [PMID: 21673683 DOI: 10.1038/bjc.2011.199]
- 31 Leelawat K, Leelawat S, Tepaksorn P, Rattanasinganchan P, Leungchaweng A, Tohtong R, Sobhon P. Involvement of c-Met/hepatocyte growth factor pathway in cholangiocarcinoma cell invasion and its therapeutic inhibition with small interfering RNA specific for c-Met. *J Surg Res* 2006; 136: 78-84 [PMID: 16950403 DOI: 10.1016/j.jss.2006.05.031]
- 32 Tang L, Tan YX, Jiang BG, Pan YF, Li SX, Yang GZ, Wang M, Wang Q, Zhang J, Zhou WP, Dong LW, Wang HY. The prognostic significance and therapeutic potential of hedgehog signaling in intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2014-2024 [PMID: 23493353 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0349]
- 33 Riedlinger D, Bahra M, Boas-Knoop S, Lippert S, Bradtmöller M, Guse K, Seehofer D, Bova R, Sauer IM, Neuhaus P, Koch A, Kamphues C. Hedgehog pathway as a potential treatment target in human cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 607-615 [PMID: 24733827 DOI: 10.1002/jhbp.107]
- 34 Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, Roayaie S, Ferrer J, Tabak B, Peix J, Sole M, Tovar V, Alsinet C, Cornella H, Klotzle B, Fan JB, Cotsoglou C, Thung SN, Fuster J, Waxman S, Garcia-Valdecasas JC, Bruix J, Schwartz ME, Beroukhi R, Mazzaferro V, Llovet JM. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology* 2013; 144: 829-840 [PMID: 23295441 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.001]
- 35 Saha SK, Gordan JD, Kleinstiver BP, Vu P, Najem MS, Yeo JC, Shi L, Kato Y, Levin RS, Webber JT, Damon LJ, Egan RK, Greninger P, McDermott U, Garnett MJ, Jenkins RL, Rieger-Christ KM, Sullivan TB, Hezel AF, Liss AS, Mizukami Y, Goyal L, Ferrone CR, Zhu AX, Joung JK, Shokat KM, Benes CH, Bardeesy N. Isocitrate Dehydrogenase Mutations Confer Dasatinib Hypersensitivity and SRC Dependence in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2016; 6: 727-739 [PMID: 27231123 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1442]
- 36 Javle MM, Shroff RT, Zhu A, Sadeghi S, Choo SP, Borad MJ, Lowery MA, El-Khoueiry A, Macarulla T, Philip PA. A phase 2 study of BGJ398 in patients (pts) with advanced or metastatic FGFR-altered cholangiocarcinoma (CCA) who failed or are intolerant to platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016; 34: 33 [DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.335]
- 37 Goyal L, Saha SK, Liu LY, Siravegna G, Leshchiner I, Ahronian LG, Lennerz JK, Vu P, Deshpande V, Kambadakone A, Mussolin B, Reyes S, Henderson L, Sun JE, Van Seventer EE, Gurski JM Jr, Baltschukat S, Schacher-Engstler B, Barys L, Stamm C, Furet P, Ryan DP, Stone JR, Iafrate AJ, Getz G, Porta DG, Tiedt R, Bardelli A, Juric D, Corcoran RB, Bardeesy N, Zhu AX. Polyclonal Secondary FGFR2 Mutations Drive Acquired Resistance to FGFR Inhibition in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2017; 7: 252-263 [PMID: 28034880 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1000]
- 38 Borad MJ, Champion MD, Egan JB, Liang WS, Fonseca R, Bryce AH, McCullough AE, Barrett MT, Hunt K, Patel MD, Young SW, Collins JM, Silva AC, Condjella RM, Block M, McWilliams RR, Lazaridis KN, Klee EW, Bible KC, Harris P, Oliver GR, Bhavsar JD, Nair AA, Middha S, Asmann Y, Kocher JP, Schahl K, Kipp BR, Barr Fritcher EG, Baker A, Aldrich J, Kurdoglu A, Izatt T, Christoforides A, Cherni I, Nasser S, Reiman R, Phillips L, McDonald J, Adkins J, Mastrian SD, Placek P, Watanabe AT, Lobello J, Han H, Von Hoff D, Craig DW, Stewart AK, Carpten JD. Integrated genomic characterization reveals novel, therapeutically relevant drug targets in FGFR and EGFR pathways in sporadic intrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004135 [PMID: 24550739 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004135]
- 39 Mazzaferro V, Shaib W, Rimassa L, Harris W, Personeni N, El-Rayes B, Tolcher A, Hall T, Wang Y, Schwartz B, Kazakin J, Droz Dit Busset M, Cotsoglou C, Papadopoulos K. ARQ 087, an oral pan- fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients (pts) with advanced and/or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA). *Ann oncol* 2016; 27: ii109.1-ii109 [DOI: 10.1093/annonc/mdw200.19]
- 40 Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, Wrba F, Tamandl D, Kaczirek K, Roka R, Freimann-Pircher S, Gruenberger T. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1142-1148 [PMID: 21071270 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70247-3]
- 41 Malka D, Cervera P, Foulon S, Trarbach T, de la Fouchardière C, Boucher E, Fartoux L, Faivre S, Blanc JF, Viret F, Assenat E, Seufferlein T, Herrmann T, Grenier J, Hammel P, Dollinger M, André T, Hahn P, Heinemann V, Rousseau V, Ducreux M, Pignon JP, Wendum D, Rosmorduc O, Greten TF; BINGO investigators. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 819-828 [PMID: 24852116 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70212-8]
- 42 Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J, Hansen TF, Jakobsen A. Phase II marker-driven trial of panitumumab and chemotherapy in KRAS wild-type biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 2341-2346 [PMID: 22367707 DOI: 10.1093/annonc/mds008]
- 43 Hezel AF, Noel MS, Allen JN, Abrams TA, Yurgelun M, Faris JE, Goyal L, Clark JW, Blaszczewsky LS, Murphy JE, Zheng H, Khorana AA, Connolly GC, Hyrien O, Baran A, Herr M, Ng K, Sheehan S, Harris DJ, Regan E, Borger DR, Iafrate AJ, Fuchs C, Ryan DP, Zhu AX. Phase II study of gemcitabine, oxaliplatin in combination with panitumumab in KRAS wild-type unresectable or metastatic biliary tract and gallbladder cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 430-436 [PMID: 24960403 DOI: 10.1038/bjc.2014.343]
- 44 Sohal DP, Mykulowycz K, Uehara T, Teitelbaum UR, Damjanov N, Giantonio BJ, Carberry M, Wissel P, Jacobs-Small M, O'Dwyer PJ, Sepulveda A, Sun W. A phase II trial of gemcitabine, irinotecan and panitumumab in advanced cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24: 3061-3065 [PMID: 23611111 DOI: 10.1093/annonc/mdt088]

- 24146220 DOI: 10.1093/annonc/mdt416]
- 45 Leone F, Marino D, Cereda S, Filippi R, Belli C, Spadi R, Nasti G, Montano M, Amatu A, Aprile G, Cagnazzo C, Fasola G, Siena S, Ciuffreda L, Reni M, Aglietta M. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). *Cancer* 2016; 122: 574-581 [PMID: 26540314 DOI: 10.1002/cncr.29778]
 - 46 Lee J, Park SH, Chang HM, Kim JS, Choi HJ, Lee MA, Jang JS, Jeung HC, Kang JH, Lee HW, Shin DB, Kang HJ, Sun JM, Park JO, Park YS, Kang WK, Lim HY. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 181-188 [PMID: 22192731 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70301-1]
 - 47 Suder A, Ang JE, Kyle F, Harris D, Rudman S, Kristeleit R, Solca F, Uttenreuther-Fischer M, Pemberton K, Pelling K, Schnell D, de Bono J, Spicer J. A phase I study of daily afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in combination with weekly paclitaxel in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2275-2284 [PMID: 26296295 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.041]
 - 48 Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, Saji M, Goff L, Kauh JS, O'Neil BH, Balsom S, Balint C, Lierseemann R, Vasko VV, Bloomston M, Marsh W, Doyle LA, Ellison G, Grever M, Ringel MD, Villalona-Calero MA. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2357-2363 [PMID: 21519026 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9473]
 - 49 Bridgewater J, Lopes A, Beare S, Duggan M, Lee D, Ricamara M, McEntee D, Sukumaran A, Wasan H, Valle JW. A phase 1b study of Selumetinib in combination with Cisplatin and Gemcitabine in advanced or metastatic biliary tract cancer: the ABC-04 study. *BMC Cancer* 2016; 16: 153 [PMID: 26912134 DOI: 10.1186/s12885-016-2174-8]
 - 50 Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 95-111 [PMID: 28994423 DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157]
 - 51 Ahn DH, Li J, Wei L, Doyle A, Marshall JL, Schaaf LJ, Phelps MA, Villalona-Calero MA, Bekaii-Saab T. Results of an abbreviated phase-II study with the Akt Inhibitor MK-2206 in Patients with Advanced Biliary Cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 12122 [PMID: 26161813 DOI: 10.1038/srep12122]
 - 52 Eads J, Stein S, El-Khoueiry A, Manji G, Abrams T, Khorana AA, Miksad R, Mahalingam D, Sirard C, Zhu AX, Goyal L. Phase I study of DKN-01, an anti-DKK1 antibody, in combination with gemcitabine (G) and cisplatin (C) in patients (pts) with advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 [DOI: 10.1093/annonc/mdw371.90]
 - 53 Goyal L, Yurgelun MB, Abrams TA, Kwak EL, Cleary JM, Knowles M, Regan E, Gisoni A, Sheehan S, Zheng H, Zhu AX. A Phase II trial of Cabozantinib (XL-184) in Patients with Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 800 [DOI: 10.1200/jco.2015.33.3_suppl.800]
 - 54 Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, Kambadakone AR, Muzikansky A, Zheng H, Clark JW, Abrams TA, Chan JA, Enzinger PC, Bhargava P, Kwak EL, Allen JN, Jain SR, Stuart K, Horgan K, Sheehan S, Fuchs CS, Ryan DP, Sahani DV. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 48-54 [PMID: 19932054 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70333-X]
 - 55 Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, Loconte NK, Kim GP, Pitot HC, Philip PA, Picus J, Yong WP, Horvath L, Van Hazel G, Erlichman CE, Holen KD. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3491-3497 [PMID: 20530271 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.4075]
 - 56 Valle JW, Wasan H, Lopes A, Backen AC, Palmer DH, Morris K, Duggan M, Cunningham D, Anthoney DA, Corrie P, Madhusudan S, Maraveyas A, Ross PJ, Waters JS, Steward WP, Rees C, Beare S, Dive C, Bridgewater JA. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 967-978 [PMID: 26179201 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00139-4]
 - 57 Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, Boni C, Aitini E, Dealis C, Zironi S, Depenni R, Fontana A, Del Giovane C, Luppi G, Conte P. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 2010; 102: 68-72 [PMID: 19935794 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605458]
 - 58 El-Khoueiry A. A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas. *J Clin Oncol* 2007; 25
 - 59 El-Khoueiry AB, Rankin C, Siegel AB, Iqbal S, Gong IY, Micetich KC, Kayaleh OR, Lenz HJ, Blanke CD. S0941: a phase 2 SWOG study of sorafenib and erlotinib in patients with advanced gallbladder carcinoma or cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2014; 110: 882-887 [PMID: 24423918 DOI: 10.1038/bjc.2013.801]
 - 60 Lee JK, Capanu M, O'Reilly EM, Ma J, Chou JF, Shia J, Katz SS, Gansukh B, Reidy-Lagunes D, Segal NH, Yu KH, Chung KY, Saltz LB, Abou-Alfa GK. A phase II study of gemcitabine and cisplatin plus sorafenib in patients with advanced biliary adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2013; 109: 915-919 [PMID: 23900219 DOI: 10.1038/bjc.2013.432]
 - 61 Moehler M, Maderer A, Schimanski C, Kanzler S, Denzer U, Kolligs FT, Ebert MP, Distelrath A, Geissler M, Trojan J, Schütz M, Berie L, Sauvigny C, Lammert F, Lohse A, Dollinger MM, Lindig U, Duerr EM, Lubomierski N, Zimmermann S, Wachtlin D, Kaiser AK, Schadmand-Fischer S, Galle PR, Woerns M; Working Group of Internal Oncology. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3125-3135 [PMID: 25446376 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.09.013]
 - 62 Yi JH, Thongprasert S, Lee J, Doval DC, Park SH, Park JO, Park YS, Kang WK, Lim HY. A phase II study of sunitinib as a second-line treatment in advanced biliary tract carcinoma: a multicentre, multinational study. *Eur J Cancer* 2012; 48: 196-201 [PMID: 22176869 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.017]
 - 63 Santoro A, Gebbia V, Pressiani T, Testa A, Personeni N, Arrivas Bajardi E, Foa P, Buonadonna A, Bencardino K, Barone C, Ferrari D, Zaniboni A, Tronconi MC, Carteni G, Milella M, Comandone A, Ferrari S, Rimassa L. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study. *Ann Oncol* 2015; 26: 542-547 [PMID: 25538178 DOI: 10.1093/annonc/mdu576]
 - 64 Kawamata F, Kamachi H, Einama T, Homma S, Tahara M, Miyazaki M, Tanaka S, Kamiyama T, Nishihara H, Taketomi A, Todo S. Intracellular localization of mesothelin predicts patient prognosis of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Oncol* 2012; 41: 2109-2118 [PMID: 23064529 DOI: 10.3892/

- ijo.2012.1662]
- 65 Nomura R, Fujii H, Abe M, Sugo H, Ishizaki Y, Kawasaki S, Hino O. Mesothelin expression is a prognostic factor in cholangiocellular carcinoma. *Int Surg* 2013; 98: 164-169 [PMID: 23701154 DOI: 10.9738/INTSURG-D-13-00001.1]
 - 66 Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, Lee HJ, Sheehan CE, Otto GA, Palmer G, Yelensky R, Lipson D, Morosini D, Hawryluk M, Catenacci DV, Miller VA, Churi C, Ali S, Stephens PJ. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19: 235-242 [PMID: 24563076 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0352]
 - 67 Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, Newton Y, Shih J, Robertson AG, Hinoue T, Hoadley KA, Gibb EA, Roszik J, Covington KR, Wu CC, Shinbrot E, Stransky N, Hegde A, Yang JD, Reznik E, Sadeghi S, Pedamallu CS, Ojesina AI, Hess JM, Auman JT, Rhie SK, Bowlby R, Borad MJ; Cancer Genome Atlas Network, Zhu AX, Stuart JM, Sander C, Akbani R, Cherniack AD, Deshpande V, Mounajjed T, Foo WC, Torbenson MS, Kleiner DE, Laird PW, Wheeler DA, McRee AJ, Bathe OF, Andersen JB, Bardeesy N, Roberts LR, Kwong LN. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcinoma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles. *Cell Rep* 2017; 18: 2780-2794 [PMID: 28297679 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.033]
 - 68 Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, Zuo M, Zinner R, Hong D, Meric-Bernstam F, Janku F, Crane CH, Mishra L, Vauthey JN, Wolff RA, Mills G, Javle M. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014; 9: e115383 [PMID: 25536104 DOI: 10.1371/journal.pone.0115383]
 - 69 Golan T, Raites-Gurevich M, Kelley RK, Bocobo AG, Borgida A, Shroff RT, Holter S, Gallinger S, Ahn DH, Aderka D, Apurva J, Bekaii-Saab T, Friedman E, Javle M. Overall Survival and Clinical Characteristics of BRCA-Associated Cholangiocarcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Oncologist* 2017; 22: 804-810 [PMID: 28487467 DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0415]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻的疗效及影响因素探讨

方红斌, 朱 焰

方红斌, 朱焰, 湖州市吴兴区埭溪镇中心卫生院儿科 浙江省湖州市 313023

方红斌, 副主任医师, 研究方向为小儿呼吸系统、消化系统疾病与小儿营养性疾病治疗.

作者贡献分布: 方红斌负责课题设计、主导研究全过程及文章撰写; 朱焰负责课题资料搜集与实验材料提供.

通讯作者: 方红斌, 副主任医师, 313023, 浙江省湖州市吴兴区埭溪镇上强路100号, 湖州市吴兴区埭溪镇中心卫生院儿科. lidai395817@163.com

收稿日期: 2018-07-22

修回日期: 2018-09-12

接受日期: 2018-09-18

在线出版日期: 2018-10-18

Therapeutic effect of live combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* tablets for children with diarrhea secondary to pneumonia: Influencing factors

Hong-Bin Fang, Yan Zhu

Hong-Bin Fang, Yan Zhu, Department of Pediatrics, Fuxi Town Health Service Center of Wuxing District, Huzhou 313023, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Bin Fang, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Fuxi Town Health Service Center of Wuxing District, 100 Shangqiang Road, Tunxi Town, Wuxing District, Huzhou 313023, Zhejiang Province, China. lidai395817@163.com

Received: 2018-07-22

Revised: 2018-09-12

Accepted: 2018-09-18

Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* tablets in the treatment of children with diarrhea secondary to pneumonia, and to analyze the related influencing factors.

METHODS

Two hundred and thirty children with secondary diarrhea were selected from 722 children with pneumonia admitted to our hospital between June 2016 and June 2017 and randomly divided into a study group and a control group ($n = 115$, each). In the control group, only antibiotics were given, and the study group was treated with antibiotics and combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* tablets. The efficacy of the two groups was observed and compared, and the related influencing factors were analyzed.

RESULTS

The total effective rate in the study group was 94.78%, which was significantly higher than that in the control group (71.30%; $P < 0.05$). The number of bowel movements in the study group was significantly less than that of the control group, and the time to disappearance of diarrhea symptoms was significantly shorter than that of the control group ($P < 0.05$). Logistics multivariate analysis showed that age, length of hospital stay, use of hormones, use of probiotics, and severity of illness were independent risk factors for secondary diarrhea in children with pneumonia ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Live combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*

tablets are effective in the treatment of children with diarrhea secondary to pneumonia and can promote the disappearance of diarrhea symptoms and reduce the number of stools. There are many clinical factors that can affect the development of secondary diarrhea, and early intervention should be targeted at such risk factors to reduce the risk of secondary diarrhea in children with pneumonia.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Combined Bifidobacterium and Lactobacillus tablets; Children; Pneumonia; Diarrhea

Fang HB, Zhu Y. Therapeutic effect of live combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* tablets for children with diarrhea secondary to pneumonia: Influencing factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(29): 1717-1722 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1717.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1717>

摘要

目的

观察双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻的临床效果, 并分析疾病相关影响因素。

方法

选取湖州市吴兴区埭溪镇中心卫生院2016-06/2017-06收治的722例肺炎患儿中230例继发腹泻的患儿作为观察对象, 按照随机数字表法分为研究组与对照组, 各115例。对照组仅给予抗生素治疗, 研究组给予抗生素+双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗, 观察并比较两组疗效, 分析小儿肺炎继发腹泻相关影响因素。

结果

研究组总有效率为94.78%, 显著高于对照组的71.30% ($P<0.05$)。研究组大便次数明显少于对照组, 腹泻症状消失时间明显短于对照组 ($P<0.05$)。经logistics多因素分析显示, 年龄、住院时间、使用激素、使用微生态制剂、病情严重程度是小儿肺炎继发腹泻的独立危险因素 ($P<0.05$)。

结论

应用双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻疗效确切, 可促进患儿腹泻症状消失, 减少大便次数, 具有较高应用价值。临床上影响小儿肺炎继发腹泻的因素较多, 应针对危险因素早期干预, 降低发生风险。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 双歧杆菌乳杆菌三联活菌; 小儿; 肺炎; 腹泻

核心提要: 年龄、住院时间、使用激素、使用微生态制剂、病情严重程度是小儿肺炎继发腹泻的独立危险因素。应用益生菌可重新恢复肠道菌群生态平衡, 使腹泻获得治愈, 值得临床推荐使用。

方红斌, 朱焰. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻的疗效及影响因素探讨. *世界华人消化杂志* 2018; 26(29): 1717-1722 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1717.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1717>

0 引言

肺炎在儿科中十分常见, 属于传染性疾病, 约25%-53%的患儿会继发腹泻。一旦出现腹泻, 患儿可伴发发热、呕吐、腹痛等临床症状, 更甚者可出现不同程度的水、电解质、酸碱平衡紊乱, 加重患儿病情, 导致医院内获得性感染的风险大大增加, 增加住院时间, 为患儿的家庭造成了一定的经济负担^[1]。相关研究^[2]显示, 肺炎继发腹泻的影响因素较多, 其中主要原因为患儿肠道微生物失调。当前临床上治疗肺炎主要应用抗生素, 而抗生素的使用常常会造成其活性药物残留在胃肠道中, 继而引起肠道微生物改变, 原有平衡被打破, 加上药物刺激胃肠道, 从而引起非特异性腹泻的发生^[3,4]。双歧杆菌乳杆菌三联活菌具有调节肠道菌群的作用, 对腹泻具有良效。本研究将双歧杆菌乳杆菌三联活菌应用到肺炎继发腹泻患儿的辅助治疗中, 并对肺炎继发腹泻影响因素进行了重点分析, 旨在为该病的防治提供依据, 现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 从722例肺炎患儿中选取230例继发腹泻的患儿开展研究, 时间起止范围为2016-06/2017-06。本研究已获得医学伦理委员会同意, 入选患儿均经家属同意。纳入标准: (1)符合《儿科学》^[5]中有关小儿肺炎继发腹泻的诊断标准; (2)入院前未服用止泻药物; (3)无肠道畸形; (4)无药物过敏史。排除标准: (1)入院时及入院72 h内发生腹泻; (2)合并严重心肝肾疾病者; (3)合并其他易引起腹泻疾病者, 如甲亢、糖尿病; (4)合并重症肺炎者; (5)合并严重免疫缺陷病者。将纳入的观察者按照随机数字表法分为研究组与对照组, 各115例。研究组年龄1 mo-12岁, 大便次数4-7次。对照组年龄1 mo-13岁, 大便次数4-8次。检验两组大便次数差异无统计学意义 ($P>0.05$), 有可比性(表1)。

1.2 方法 两组患儿均进行常规吸氧、抗生素治疗肺炎

表 1 两组大便情况比较($n=115$, mean \pm SD)

分组	大便次数(次)
研究组	5.92 \pm 1.62
对照组	5.98 \pm 1.74
t 值	0.271 ¹
P 值	0.787

¹ t 值, 其余为 χ^2 值。

以及对症支持治疗。与此同时, 对照组患儿出现腹泻症状时, 给予常规止泻药物治疗。研究组则在对照组的基础上加用双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(内蒙古双奇药业股份有限公司, 国药准字S19980004)治疗, 按照年龄给药, 年龄 <1 岁1片/次, 2次/d; 1-5岁给予1片/次, 3次/d, >5 岁给予2片/次, 3次/d, 给药方式为口服。两组患儿均持续治疗7d。治疗期间, 观察并记录患儿大便次数、性状的变化, 并评价临床疗效。

观察指标: (1)疗效评价: 治疗后72 h内患儿大便次数、形状均恢复正常, 且发热、面色苍白、烦躁、精神不振、腹痛等全身症状消失视为痊愈; 治疗后72 h内大便变稠, 次数减少, 全身症状明显好转视为有效; 治疗后大便形状及次数无改善, 甚至加重视为无效。总有效率为痊愈率与有效率之和。(2)记录治疗前后大便次数、腹泻症状消失时间。(3)依据文献资料报道及临床资料对年龄、住院时间、侵入性操作及微生态制剂的应用等可能引发肺炎继发腹泻的因素进行分析。

统计学处理 使用SPSS19.0统计学软件对数据进行分析, 计量资料行 t 检验, 计数资料行 χ^2 检验, 使用单因素分析、Logistics分析相关因素, 检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 如表2所示, 研究组总有效率为94.78%, 显著高于对照组的71.30%, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 大便次数及腹泻症状消失时间比较 如表3所示, 研究组大便次数明显少于对照组, 腹泻症状消失时间明显短于对照组, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 小儿肺炎继发腹泻发生的单因素分析 如表4所示, 单因素分析显示年龄、住院时间、侵入性操作、使用激素、使用微生物制剂、病情严重程度是小儿肺炎继发腹泻的影响因素($P<0.05$)。

2.4 小儿肺炎继发腹泻发生的多因素分析 如表5所示, 年龄、住院时间、使用激素、使用微生态制剂、病情严重程度是小儿肺炎继发腹泻发生的独立危险因素

($P<0.05$)。

3 讨论

小儿肺炎是儿科常见病的感染性疾病, 临床上主要应用抗生素予以治疗。部分患儿在治疗时或治疗后, 可出现腹泻现象^[6]。临床抗生素的不合理应用导致小儿肺炎继发腹泻的发病率不断上升, 对该病的防治越来越受到重视。当前对于小儿肺炎继发腹泻的影响因素的研究较多, 包括病情严重程度、住院时间等, 均认为使用抗生素是引起小儿肺炎继发腹泻的主要原因^[7-10]。为了进一步明确小儿继发腹泻的影响因素, 本研究在既往研究基础上, 扩大因素变量, 进一步分析小儿肺炎继发腹泻的危险因素, 并探讨双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗该病的临床价值。人体肠道菌群有多种细胞系构成, 被认为是人体的一个细菌器官。肠道菌群在人出生时就形成, 并逐渐完善, 形成稳定的菌群。肠道菌群对宿主生理、病理密切相关。研究发现肠道菌群有促进机体免疫、屏障保护功能、代谢功能等多种重要生理功能, 因此, 肠道菌群变化可导致宿主生理功能的改变。小儿肺炎患儿在应用抗生素治疗的同时, 可导致肠道菌群被抗生素杀灭, 使肠道菌群失衡, 肠道功能改变, 从而引起腹泻。

双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊属于微生态制剂, 由多种益生菌组成, 通过口服可胃肠道提供多种有益菌, 并能够促进多种消化酶的分泌, 进而促进不溶性蛋白质、脂肪以及糖类的消化及吸收。现代药理表明^[11], 双歧杆菌三联活菌可提高肠道益生菌的数目, 使紊乱的肠道微生态平衡得到恢复, 有利于肠黏膜相关的免疫功能提高, 减少腹泻的发生。本研究显示, 研究组总有效率显著高于对照组($P<0.05$), 腹泻症状消失时间明显短于对照组($P<0.05$), 治疗后大便次数改善, 且明显少于对照组, 提示双歧杆菌乳杆菌三联活菌对小儿肺炎继发腹泻疗效确切, 与以往研究结果一致。

既往研究显示年龄、侵入性操作、激素使用等与肺炎继发腹泻发生^[12,13]有关, 而本研究显示侵入性操作与肺炎继发腹泻发生无关, 与之研究结论不符, 分析原因可能是本研究入选患儿治疗中侵入性操作较少或与样本量小造成, 还需进一步验证。经多因素分析显示, 年龄、使用激素、使用微生态制剂、病情严重程度是小儿肺炎继发腹泻发生的独立危险因素, 分析原因可能是年龄小的肺炎患儿由于机体免疫功能尚未发育完善, 且消化系统功能尚未发育成熟, 抵御致病菌能力差, 容易腹泻。相关研究表明使用激素会影响肺炎患儿的免疫水平, 增加腹泻发生风险, 临床上应严格控制激素的应用, 本研究结论与之一致^[14]。糖皮质激素是治疗小儿肺炎常

表 2 临床疗效比较 [n = 115, n (%)]

分组	痊愈	有效	无效	总有效率
研究组	89 (77.39)	20 (17.39)	6 (5.22)	109 (94.78)
对照组	60 (52.17)	22 (19.13)	33 (28.70)	82 (71.30)
χ^2 值	—	—	—	22.509
P值	—	—	—	0.000

表 3 大便次数及腹泻症状消失时间比较 [n = 115, n (%)]

分组	大便次数(次)	腹泻症状消失时间(d)
研究组	1.02 ± 0.37	3.16 ± 1.55
对照组	1.93 ± 0.82	3.94 ± 1.78
t值	10.848	3.544
P值	0.000	0.001

表 4 小儿肺炎继发腹泻发生的单因素分析 n (%)

相关因素	肺炎患儿(n = 722)	继发腹泻(n = 230)	χ^2 /UC值	P值
年龄				
<1岁	203 (26.73)	56 (24.35)	11.796	0.000
1-3岁	193 (28.11)	96 (41.74)		
>3岁	326 (45.15)	78 (33.91)		
住院时间				
≤7 d	250 (34.63)	56 (24.35)	8.449	0.004
>8 d	472 (65.37)	174 (75.65)		
白细胞计数 (万)				
≤2	485 (67.17)	158 (68.70)	0.184	0.668
>2	237 (32.83)	72 (31.30)		
侵入性操作				
有	168 (23.27)	70 (30.43)	4.777	0.029
无	554 (76.73)	160 (69.57)		
使用激素				
有	157 (21.75)	74 (32.17)	10.323	0.001
无	565 (78.25)	156 (67.83)		
使用微生态制剂				
有	173 (23.96)	32 (13.91)	17.635	0.000
无	549 (76.04)	198 (86.09)		
病情严重程度				
轻度	208 (28.81)	42 (18.26)	10.022	0.002
中/重度	514 (71.19)	188 (81.74)		

用药物, 其具有免疫抑制、抗炎等作用, 可减少T、B淋巴细胞的活性, 降低巨噬细胞、单核细胞, 增加中性粒细胞等, 免疫功能的改变可影响到肠道菌群的微生态平衡, 从而引起腹泻, 因而临床上治疗小儿肺炎时应严格控制激素的应用. 微生态制剂具有促进肠道微生态平衡恢复的作用, 有助于提升免疫水平, 促进营养吸收, 改善消化道内环境, 因而可降低腹泻发生风险. 病情严重的

患儿住院时间相对较长, 增加了腹泻的发生风险, 以往文献报道^[15,16]住院时间是肺炎继发抗菌药物相关性腹泻的危险因素, 应用抗菌药物时间长的小儿肺炎患儿腹泻发生率较高, 本研究结论与之一致. 小儿肺炎在治疗期间, 由于小儿治疗依从性、治疗手段等差异, 影响治疗效果, 进而影响小儿住院时间, 随着住院时间延长, 小儿应用抗生素时间延长, 增加侵入性操作可能性, 从而

表 5 小儿肺炎继发腹泻发生的多因素分析

因素	偏回归系数	Wald值	95%CI	P值
年龄	0.55	6.38	1.28-2.96	0.001
住院时间	0.58	4.76	0.95-2.32	0.005
侵入性操作	0.23	1.98	1.07-1.28	0.087
使用激素	0.62	6.65	2.38-3.86	0.000
使用微生态制剂	0.70	7.36	2.57-4.03	0.000
病情严重程度	0.77	7.49	2.52-4.35	0.000

增加腹泻发生几率. 因而应尽量缩短肺炎患儿的住院时间, 降低腹泻风险. 由于本研究样本量较少, 同时评估的危险因素可能不够全面, 还需更大样本量及扩大因素评估, 为小儿肺炎继发腹泻发生因素提供更科学的依据.

总之, 小儿肺炎继发腹泻应用双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗疗效确切, 具有较高应用价值. 临床上影响小儿肺炎继发腹泻的因素有年龄、住院时间、使用激素、使用微生态制剂、病情严重程度等, 因此应在患儿入院时对相关影响因素进行评估其年龄情况, 减少激素使用, 缩短患儿住院时间, 使用微生态制剂降低腹泻风险, 加强对病情严重患儿的防治, 减少小儿肺炎继发腹泻的发生.

文章亮点

实验背景

当前临床上对小儿肺炎继发性腹泻的研究较多, 关于小儿肺炎继发性腹泻的危险因素研究并未形成统一的认识, 在治疗小儿肺炎继发性腹泻方面也未有统一的方法, 还需进一步对小儿肺炎继发性腹泻的治疗及危险因素方面进行研究.

实验动机

本研究旨在为小儿肺炎继发性腹泻的治疗寻找可行途径, 并找出诱发小儿肺炎继发性腹泻的因素, 为临床规避危险因素提供指导.

实验目标

明确双歧杆菌乳杆菌三联活菌对小儿肺炎继发性腹泻的疗效, 了解诱发小儿肺炎继发性腹泻的危险因素.

实验方法

首先, 设计本研究实验; 其次筛选符合标准的试验病例230例, 由家属签署同意书, 采用随机数表法分组, 两组均给予常规治疗, 在此基础上控制单一变量, 给予研究组采用双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗, 确保试验的科学性. 最后, 对筛选的230例小儿肺炎继发性腹泻患儿多

个不同变量进行分析, 包括年龄、住院时间、侵入性操作、使用激素、使用微生物制剂、病情严重程度.

实验结果

研究结果表明常规治疗联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发性腹泻的效果优于单用常规治疗, 多因素分析显示年龄、住院时间、侵入性操作、使用激素、使用微生物制剂、病情严重程度是诱发小儿肺炎继发性腹泻的危险因素.

实验结论

双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿继发性肺炎效果确切, 肺炎患儿住院期间应尽量减少侵入性操作、使用激素, 对病情重、年龄小、住院时间长的患儿, 应尽量避免小儿继发性腹泻的危险因素, 减少腹泻发生. 抗生素依然是治疗小儿肺炎的重要手段, 本研究主要探讨治疗小儿肺炎继发性腹泻的方法, 并分析危险因素, 旨在指导临床规避危险因素, 减少小儿肺炎继发性腹泻的发生.

展望前景

疾病重在预防, 对于双歧杆菌乳杆菌三联活菌是否能够预防小儿肺炎继发性腹泻及其他预防措施等并未研究, 同时在应用双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗前后患儿肠道菌群结构变化并未进行观察, 这些方面有待进一步深入研究.

4 参考文献

- 1 胡三红, 胡海燕, 刘飞, 殷琰, 程升保. 布拉氏酵母菌治疗小儿支气管肺炎继发腹泻患儿的临床研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4061-4063
- 2 Bawankule R, Singh A, Kumar K, Shetye S. Does Measles Vaccination Reduce the Risk of Acute Respiratory Infection (ARI) and Diarrhea in Children: A Multi-Country Study? *PLoS One* 2017; 12: e0169713 [PMID: 28076428 DOI: 10.1371/journal.pone.0169713]
- 3 陈其芬, 张亦维. 布拉氏酵母菌散剂联合阿奇霉素序贯治疗肺炎支原体肺炎继发腹泻患儿的临床研究. 中国当代儿科杂志 2018; 20: 116-120
- 4 刘惠瑾, 黄春霞, 牛艳慧. 中西药结合治疗婴幼儿支气管肺炎抗生素相关性腹泻的临床疗效观察. 中成药 2017; 39: 1103-1105
- 5 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出

- 版社 2002: 746
- 6 Kobayashi M, Mwandama D, Nsona H, Namuyinga RJ, Shah MP, Bauleni A, Vanden Eng J, Rowe AK, Mathanga DP, Steinhardt LC. Quality of Case Management for Pneumonia and Diarrhea Among Children Seen at Health Facilities in Southern Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 96: 1107-1116 [PMID: 28500813 DOI: 10.4269/ajtmh.16-0945]
- 7 向赞, 汪在华, 蔡萍, 张振. 根据 β -内酰胺酶选择抗生素对降低细菌性重症肺炎患儿抗生素相关性腹泻发生率的作用. *中国当代儿科杂志* 2016; 18: 1001-1004
- 8 魏樊. 小儿肺炎继发性腹泻相关因素及微生态制剂的预防作用分析. *中国医药导刊* 2016; 18: 824-825
- 9 刘艳, 徐晓群. 微生态制剂对婴幼儿支气管肺炎继发腹泻的防治作用. *江苏医药* 2016; 42: 330-331
- 10 尹鸿燕, 郭爱平. 双歧杆菌三联活菌散联合醒脾养儿颗粒治疗婴幼儿肺炎继发性腹泻的疗效观察. *现代药物与临床* 2017; 32: 1921-1924
- 11 曹萍, 于成功. 双歧杆菌三联活菌散对感染性腹泻患者肠道菌群和炎症因子的影响. *中国生化药物杂志* 2015; 35: 62-64
- 12 贾延贞. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗小儿腹泻的疗效观察. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 94-96
- 13 Chisti MJ, Duke T, Salam MA, Shahunja KM, Shahid AS, Bardhan PK, Faruque AS, Ahmed T. Impact of Diarrhea on the Clinical Presentation and Outcome of Severe Pneumonia in Bangladeshi Children. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1161-1162 [PMID: 27314825 DOI: 10.1097/INF.0000000000001265]
- 14 刘杰. 双歧三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻的疗效及影响因素分析. *现代诊断与治疗* 2017; 28: 251-252
- 15 李金林. 重症细菌性肺炎患儿抗生素相关性腹泻的相关因素及用药分析. *儿科学杂志* 2017; 3: 45-47
- 16 李洁. 小儿细菌性重症肺炎并发抗生素相关性腹泻患儿的影响因素. *中国民康医学* 2017; 29: 35-37

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 书讯 •

池肇春教授主编的《非酒精性脂肪性肝病》已由人民卫生出版社出版. 近年来非酒精性脂肪性肝病在流行病学、发病机制、诊治等方面都有很大进展与提高. 由池肇春主编邀请并组织全国从事有关非酒精性脂肪性肝病的各个领域的知名专家教授, 根据自己的专长共同执笔完成的《非酒精性脂肪性肝病》, 有较高权威性和国内一流学术质量, 本书内容新颖, 是目前国内有关非酒精性脂肪性肝病较全面和系统的一部专著, 有较高的实用价值, 可为消化科、肝病科、代谢病科和全科医师等在工作和学习中提供参考. 全书82万多字, 每册定价139元, 可在全国各地新华书店购买, 也可在出版社直接邮购. 购书热线: 010-59787592; 010-59787584; 010-65264830

三种清肠方法在结肠镜检查中的效果分析

沈军权, 徐焕军

沈军权, 徐焕军, 余姚市人民医院肛肠外科 浙江省余姚市 315400

沈军权, 主治医师, 主要从事结直肠息肉、肿瘤等相关疾病研究.

基金项目: 余姚市人民医院重大项目, No. 2017ZA01.

作者贡献分布: 此课题由沈军权设计完成; 研究过程由沈军权与徐焕军操作完成; 数据分析由沈军权与徐焕军完成; 本论文写作由沈军权完成.

通讯作者: 沈军权, 主治医师, 315400, 浙江省余姚市城东路800号, 余姚市人民医院肛肠外科. shenjunquan@163.com
电话: 0574-62619420

收稿日期: 2018-08-08

修回日期: 2018-08-28

接受日期: 2018-09-18

在线出版日期: 2018-10-18

Efficacy of three intestinal preparation methods for colonoscopy

Jun-Quan Shen, Huan-Jun Xu

Jun-Quan Shen, Huan-Jun Xu, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Supported by: Yuyao People's Hospital Major Project, No. 2017ZA01.

Correspondence to: Jun-Quan Shen, Attending Physician, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, 800 Chengdong Road, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. shenjunquan@163.com

Received: 2018-08-08

Revised: 2018-08-28

Accepted: 2018-09-18

Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To compare the advantages and disadvantages of three intestinal preparation methods for colonoscopy

to identify the safest, simplest and fastest intestinal preparation method.

METHODS

A total of 105 patients undergoing colonoscopy at Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital between August 2017 and January 2018 were randomly divided into groups A, B and C, which were orally administered with sodium phosphate, compound polyethylene glycol electrolytes powder, and compound polyethylene glycol electrolytes powder + magnesium sulphate, respectively. Adverse reactions of the three intestinal cleansers were evaluated using questionnaires. Intestinal cleansing effect and intestinal bubble volume were evaluated by endoscopic surgeons.

RESULTS

Intestinal cleansing effect in groups A and C was superior to that of group B ($P < 0.05$). Adverse reactions in the group A were obviously less than those in group C ($P < 0.05$), although there was no statistically significant difference between group A and group B or between group B and group C ($P > 0.05$). Intestinal bubble volume presented no statistically significant difference among groups A, B and C ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Intestinal cleansing effect of sodium phosphate and compound polyethylene glycol electrolytes powder + magnesium sulphate is superior to compound polyethylene glycol electrolytes powder. Moreover, sodium phosphate is characterized by low dose and mild intestinal adverse reactions; therefore, it should be the first choice in clinical practice.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sodium phosphate; Compound polyethylene glycol; Magnesium sulphate; Intestinal cleansing effect

Shen JQ, Xu HJ. Efficacy of three intestinal preparation methods for colonoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(29): 1723-1728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1723.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1723>

摘要

目的

比较三种肠道准备方法的优劣, 进而为患者选择安全、有效、快捷的肠道准备方法。

方法

随机将2017-08/2018-01在浙江省余姚市人民医院肛肠外科接受结肠镜检查105例患者分为A、B、C三组, 分别服用磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散、复方聚乙二醇电解质散+硫酸镁。通过对患者采取调查问卷的方式, 评价三种清肠剂的不良反应; 由内镜操作医师评价肠道清洁效果及肠道气泡量。

结果

A组、C组在肠道清洁方面明显优于B组($P<0.05$); A组的不良反应方面明显小于C组($P<0.05$), A组与B组、B组与C组差异无统计学意义($P>0.05$); 在肠道气泡方面A、B、C三组差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论

磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散+硫酸镁的清肠效果优于复方聚乙二醇电解质散, 且磷酸钠盐服用液体量少, 肠道不良反应轻, 应作为临床首选。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 磷酸钠盐; 复方聚乙二醇; 硫酸镁; 肠道清洁效果

核心提要: 目前临床上已有多种肠道准备方法, 但何种最为快捷、安全、有效, 国内外专家尚未形成统一共识。本课题通过比较我院目前常用的三种肠道准备方法的优劣, 进而为患者选择一种安全、有效、快捷的肠道准备方法, 具有一定的临床指导意义。

沈军权, 徐焕军. 三种清肠方法在结肠镜检查中的效果分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1723-1728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1723.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1723>

0 引言

随着我们生活水平的提高、内镜技术的不断发展, 结肠镜检查变得更加普及、简便、安全、有效, 已经成为当前早期发现息肉、肿瘤等结直肠疾病的一个最好的检测项目。特别是近年来结肠镜内镜黏膜下剥离术技术的

逐渐普及, 一些进展期息肉、早癌在内镜下微创治疗^[1,2]成为可能。然而结肠镜检查及治疗的成败在于良好的肠道准备。有研究报道^[3,4]在肠道准备不佳的情况下, 扁平腺瘤遗漏的发生率高达27%, 而且甚至可因视野不清、肠腔走向不明导致出血、肠穿孔等严重的并发症。综上所述, 获得高质量的肠道准备效果对于结肠镜诊疗有着不可替代的价值。目前临床上已有多种肠道准备方法, 但何种最为快捷、安全、有效, 国内外专家尚未形成统一共识。本科收集了2017-80/2018-01在我科接受结肠镜检查105例患者的临床资料, 比较临床上常用的三种肠道准备方法的清肠效果、不良反应及肠道内气泡产生情况, 进而为不同人群选择个体化的肠道准备方法提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准和排除标准^[5]: 入选标准: 男女不限, 年龄18-75岁, 需要进行结肠镜诊疗的患者; 排除标准: 有严重的心、肝、肺、肾等重大疾病, 不能耐受肠道准备或肠梗阻、幽门梗阻及其他不宜行全肠道灌洗之肠道准备者。剔除标准: 依从性差者或违背试验方案的。

将2017-08/2018-01在浙江省余姚市人民医院肛肠外科接受结肠镜检查的住院病人105例, 随机分为A、B、C三组, 各35例, 分别服用磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散以及硫酸镁+复方聚乙二醇, 三组病人基本情况见表1。3组患者均在下午由经验丰富的2名内镜医师, 在不知晓分组情况进行结肠镜操作, 并根据波士顿肠道准备评价量表对结果进行评估。

1.2 方法 A组: 术前晚将45 mL磷酸钠溶液加温开水至750 mL口服, 当天早上再次将45 mL磷酸钠盐溶液加温开水至750 mL口服, 检查前1 h服用西甲硅油15 mL(磷酸钠盐, 成都迪康药业有限公司, 国药准字H20103036); B组: 检查当天上午06:00, 服用复方聚乙二醇电解质散, 每盒配1000 mL水, 以每隔15 min 250 mL的速度口服, 直至排出水样清便, 一般用量约2000-3000 mL。检查前1 h服用西甲硅油15 mL(复方聚乙二醇电解质散, 江西恒康药业有限公司, 国药准字20020031); C组: 检查当天上午06:00, 50%硫酸镁80 mL+温开水80 mL顿服后服用, 再服用温开水800 mL, 排便2次后; 服法与B组相同(硫酸镁溶液, 宁波市第一医院, 浙药制字H20100288)。

不良反应的评价^[6]依据患者服药期间出现恶心、呕吐、腹胀等不良反应的程度, 将其分为4级。无明显不适: I级; 出现轻微腹胀或恶心、呕吐, 但排气、排便后好转: II级; 症状明显, 尚能耐受, 排气、排便后好转: III级; 症状明显, 无法耐受, 肠道准备中断: IV级。

肠道准备评价: 波士顿肠道准备评价量表^[7]是目

表 1 三组患者的基本情况

分组	男/女	年龄(岁)
A组	21/14	48.49 ± 13.47
B组	24/11	49.66 ± 9.93
C组	22/13	51.06 ± 12.98

A组为磷酸钠盐口服液, B组为复方聚乙二醇电解质散, C组为硫酸镁联合复方聚乙二醇电解质散。三组间在年龄间比较行ANOVA分析, $F = 0.639$, $P = 0.530$, 差异无统计学意义; 三组间在性别方面进行Pearson卡方分析, $\chi^2 = 1.96$, $P = 0.375$, 差异无统计学意义。

前最有效的肠道准备评价工具^[8], 其将结肠分为左半结肠、横结肠(包括肝曲和脾曲)、右半结肠, 并对每段结肠的清洁效果进行评分: 0分, 肠道内残留大量固体粪渣, 无法观察, 需要重新进行肠道准备; 1分, 部分肠道有不透明液体残留, 致使部分黏膜显示不清; 2分, 有少量不透明液体及小块粪渣残留, 黏膜显示清楚; 3分, 结肠内无不透明液体或粪渣残留, 黏膜显示清楚。最后将3段结肠分值之和分为4个等级。优: 总分为8-9分; 良: 7分; 不佳: ≤ 6 分^[9,10]。

肠道气泡量的评价^[11]根据视野清晰度分为4个等级, I级: 视野清晰, 肠道无明显气泡; II级: 气泡占据视野 $< 1/3$, 但对黏膜观察无影响; III级: 气泡占据视野 $1/3-2/3$ 视野, 影响对肠道黏膜的观察; IV级: 肠道内有大量气泡, 大于 $2/3$ 视野, 影响观察。I级、II级为图像清晰, III级、IV级为不清晰。

统计学处理 所得数据用统计软件SPSS 20.0进行处理, 计量资料mean±SD表示, 多组比较采用ANOVA分析; 等级资料采用秩和检验, 多组间用Kruskal Wallis检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 三组间两两比较行Mann-Whitney检验, 并行Bonferroni校正, $P < 0.0167$ 差异有统计学意义。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 三组不同药物的清肠效果比较 A、B、C三组间差异有统计学意义($P < 0.05$), A与B比较, B与C比较, $P < 0.0167$, 差异有统计学意义; A有效率为82.9%, C组有效率80.0%, 明显优于B组62.9%。A与C组 $P > 0.0167$, 差异无统计学意义(表2)。

2.2 三组不同药物的不良反应比较 A、B、C三组间差异有统计学意义($P < 0.05$), A与B比较, $P < 0.0167$, 差异有统计学意义; A组不良反应率11.4%, B组不良反应率40%, 明显低于B组; A与C、B与C比较, $P > 0.0167$, 差异无统计学意义(表3)。

2.3 三组不同药物的肠道气泡评价程度 A、B、C三组

间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4)。

3 讨论

在我们日常工作中, 进行内镜下诊断与治疗, 需要清洁有效的肠道准备。只有肠道各段清洁, 解剖结构清楚, 才有利于观察各段肠道有无病变, 尤其对于微小病变的发现; 如果肠腔中存在大量泡沫或者粪便, 可影响内镜下的观察效果, 产生各种假象, 从而导致我们的漏诊、误诊^[12]。

目前临床中已有的肠道准备方法多样, 从传统的泻药到高渗盐类缓泻剂, 再到专业的全肠道清洁用药, 清肠剂也不断在变革。目前有番泻叶、甘露醇、硫酸镁、聚乙二醇电解质散、磷酸钠盐等被广泛运用于临床, 但常常难以达到理想的清洁效果, 且目前的肠道准备方法尚无统一标准。

本研究基于以上现实, 结合国内外肠道准备最新进展, 应用磷酸钠盐、复方电解质散、复方电解质散与硫酸镁的联合用药, 从清肠效果、不良反应发生情况及肠道内气泡产生情况进行分析研究, 发现三种清肠方法在肠道气泡产生方面, 并无显著性差异。清肠效果方面磷酸钠盐、硫酸镁联合复方电解质明显优于单纯服用复方电解质散。不良反应反面, 磷酸钠盐反应最小。

磷酸钠盐口服溶液是一种高渗复方制剂, 它通过渗透作用将肠道组织中的水分吸收到肠道, 形成对整个肠道的机械刺激, 促进肠道蠕动, 并在短时间内提供大量的磷和钠离子。磷酸钠还能刺激肠黏膜层的局部神经反射, 加速肠壁蠕动, 加速排便, 产生渗透性腹泻, 达到清理肠道的目的。因为他们的液体总摄入量低, 对胃肠道的不良反应较少, 因此患者的依从性较好, 这与本课题研究结果一致, 可作为临床首选。但是, 磷酸钠盐是一种高渗溶液, 在肠道准备过程中可能导致水电解质紊乱, 如高磷血症, 因此对于老年人、慢性肾病、肝硬化、心力衰竭、电解质紊乱者, 应给予特殊的注意。

硫酸镁是较早应用于肠道准备的导泻药物, 其价格低廉、口服用量较小、导泻速度快, 但口味较差、对肠道的刺激较大, 患者依从性差, 且容易导致水电解质失衡^[13]。聚乙二醇电解质散清洁肠道迅速, 不破坏肠道正常菌群, 不损伤肠道黏膜, 亦不会引起水电解质紊乱^[14]。1980年, Davis等^[15]人首先提出利用聚乙二醇电解质液代替灌肠法清洁肠道。2006年, 美国胃肠内镜学会、美国结直肠外科医师协会和美国胃肠内镜外科医师学会一致推荐复方聚乙二醇电解质散剂作为最佳的肠道清洁剂^[16]。是目前临床上易被人们接受、采用最多的肠道清洁剂之一, 该泻药适用于电解质紊乱、晚期肝病、充血性心力衰竭和肾衰竭患者^[17]。但是服用聚乙二醇电

表 2 三组不同药物的清肠效果比较[n = 35, n (%)]

分组	优	良	不佳	有效率(%)
A组	13 (37.1)	16 (45.7)	6 (17.1)	82.9
B组	5 (14.3)	17 (48.6)	13 (37.1)	62.9
C组	20 (57.1)	8 (22.9)	7 (20.0)	80.0

A组为磷酸钠盐口服液, B组为复方聚乙二醇电解质散, C组为硫酸镁联合复方聚乙二醇电解质散. 三组比较 Kruskal Wallis 检验, $P = 0.003$; A与B, $Z = -2.447$ $P = 0.014$; A与C, $Z = -1.154$ $P = 0.249$; B与C, $Z = -2.447$ $P = 0.014$; 有效率 = (优+良)/总数 $\times 100\%$.

表 3 三组不同药物的不良反应比较[n = 35, n (%)]

分组	I 级	II 级	III级	IV级	不良反应率(%)
A组	31 (88.6)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	11.4
B组	21 (60.0)	14 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	40.0
C组	26 (74.3)	7 (20.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	25.7

A组为磷酸钠盐口服液, B组为复方聚乙二醇电解质散, C组为硫酸镁联合复方聚乙二醇电解质散. 三组比较 Kruskal Wallis 检验, $P = 0.029$; A与B, $Z = -2.715$ $P = 0.007$; B与C, $Z = -1.054$, $P = 0.292$; A与C, $Z = -1.591$, $P = 0.112$; 不良反应率 = (II + III+IV)/总数 $\times 100\%$.

表 4 三组不同药物的肠道气泡评价程度[n = 35, n (%)]

分组	清晰		不清晰	
	I 级	II 级	III级	IV级
A组	12 (34.3)	17 (48.6)	6 (17.1)	0 (0.0)
B组	9 (25.7)	13 (37.1)	13 (37.1)	0 (0.0)
C组	11 (31.4)	13 (37.1)	8 (22.9)	3 (8.6)

A组为磷酸钠盐口服液, B组为复方聚乙二醇电解质散, C组为硫酸镁联合复方聚乙二醇电解质散. 三组比较 Kruskal Wallis 检验, $P = 0.165$.

质散导泻需要口服大量液体, 对于有心脑血管疾病尤其是有隐性心脑血管疾病患者有一定风险, 加之聚乙二醇口感较差, 导致部分患者无法耐受. 基于硫酸镁和聚乙二醇的优缺点, 我科将硫酸镁联合复方聚乙二醇, 这样既减少了硫酸镁的服用剂量, 又能减少复方电解质散的液体摄入量, 提高了患者的依从性, 降低了并发症的风险, 而且通过本课题研究发现其肠道的清肠效果跟磷酸钠盐类似($P>0.05$), 可以作为磷酸钠盐禁忌患者的首选.

在临床研究中, 我们还发现同样的清肠药物及方法, 门诊患者的清肠效果要好于住院患者, 这是否与病人的服药期间活动量及精神因素有关; 住院患者统一的肠道准备方法, 在下午不同时间段行肠镜检查, 肠道清洁效果也不一样, 是否每个病人需根据肠镜检查的顺序, 调整不同的时间段服用清肠药物? 因此进行个体化的肠道准备, 是将来的发展方向及趋势, 也是我们下一

步的研究方向.

文章亮点

实验背景

随着我们生活水平的提高、内镜技术的不断发展, 结肠镜检查变得更加普及、简便、安全、有效, 已经成为当前早期发现息肉、肿瘤等结直肠疾病的一个最好的检测项目. 然而结肠镜检查及治疗的成败在于良好的肠道准备. 目前临床上已有多种肠道准备方法, 但何种最为快捷、安全、有效, 国内外专家尚未形成统一共识.

实验动机

通过对我院目前磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散、硫酸镁+复方聚乙二醇这三种肠道准备方法在清肠效果、不良反应及肠道气泡量方面的全面比较, 进而为患

者选择一种安全、有效、快捷的肠道准备方法。

实验目标

通过对我院目前这三种肠道准备方法在清肠效果、不良反应及肠道气泡量方面的全面比较, 进而为患者选择一种安全、有效、快捷的肠道准备方法提供一定的临床实验数据。

实验方法

随机将2017-08/2018-01在余姚市人民医院肛肠外科接受结肠镜检查105例患者分为A、B、C三组, 分别服用磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散、复方聚乙二醇电解质散+硫酸镁。通过对患者采取调查问卷的方式, 评价三种清肠剂的不良反应; 由内镜操作医师评价肠道清洁效果及肠道气泡量。所得数据用统计软件SPSS20.0进行处理, 计量资料 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 多组比较采用ANOVA分析; 等级资料采用秩和检验, 多组间用Kruskal Wallis检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 三组间两两比较行Mann-Whitney检验, 并行Bonferroni校正, $P < 0.0167$ 差异有统计学意义。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。

实验结果

通过本研究发现磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散+硫酸镁这两组药物的清肠效果优于单纯服用复方聚乙二醇, 且磷酸钠盐的不良反应最轻, 达到了本实验的目标, 为临床的应用提供了一定的实验依据。

实验结论

本课题研究显示磷酸钠盐因为液体总摄入量低, 对胃肠道的不良反应较少, 因此患者的依从性较好, 这与本课题研究结果一致, 可作为临床首选。但同时磷酸钠盐口服溶液是一种高渗复方制剂, 在肠道准备过程中可能导致水电解质紊乱, 如高磷血症, 因此对于老年人、慢性肾病、肝硬化、心力衰竭、电解质紊乱者, 可以考虑服用复方聚乙二醇电解质散+硫酸镁, 亦可取的较好的清肠效果。在临床上值得推广。

展望前景

在本课题的研究过程中, 我们发现以下几个问题需要进一步的探索与研究(1)同样的清肠药物及方法, 门诊患者的清肠效果要好于住院患者, 这是否与病人的服药期间活动量及精神因素有关; (2)住院患者统一的肠道准备方法, 在不同时间段行肠镜检查, 肠道清洁效果也不一样, 是否每个病人需根据肠镜检查的顺序, 调整不同的时间段服用清肠药物? 因此进行个体化的肠道准备, 是将来的发展方向及趋势, 也是我们下一步的研究方向。

参考文献

- Paik JH, Jung EJ, Ryu CG, Hwang DY. Detection of Polyps After Resection of Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol* 2015; 31: 182-186 [PMID: 26576396 DOI: 10.3393/ac.2015.31.5.182]
- Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Barone M, Muscatiello N. Non-polypoid colorectal neoplasms: Classification, therapy and follow-up. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5149-5157 [PMID: 25954088 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5149]
- Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 378-384 [PMID: 15758907]
- Clark LE, Dipalma JA. Safety issues regarding colonic cleansing for diagnostic and surgical procedures. *Drug Safe* 2004; 27: 1235-1242 [PMID: 15588118]
- 杨关根, 吴小昌, 廖秀军, 刘智勇, 沈忠, 金永军. 磷酸钠盐和聚乙二醇电解质口服溶液用于肠道准备的研究. *中华胃肠外科杂志* 2009; 12: 178-181 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2009.02.028]
- 于兰, 崔立红, 付山峰, 闫志辉, 罗哲, 浦江. 结肠镜检查前不同肠道准备方法的临床效果评价. *解放军医药杂志* 2016; 28: 40-43 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140x.2016.05.010]
- Kluge MA, Williams JL, Wu CK, Jacobson BC, Schroy PC 3rd, Lieberman DA, Calderwood AH. Inadequate Boston Bowel Preparation Scale scores predict the risk of missed neoplasia on the next colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 744-751 [PMID: 28648575 DOI: 10.1016/j.gie.2017.06.012]
- 高燕, 张厚德, 林木贤, 程春生, 吴盛州, 朱岁松. Boston肠道准备量表应用的信度评估. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 78-80 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2012.02.006]
- Pullens HJ, Siersema PD. Quality indicators for colonoscopy: Current insights and caveats. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 571-583 [PMID: 225512766 DOI: 10.4253/wjge.v6.i12.571]
- Enestvedt BK, Fennerty MB, Eisen GM. Randomised clinical trial: MiraLAX vs. Golytely - a controlled study of efficacy and patient tolerability in bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 33-40 [PMID: 21083586 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04493.x]
- 易默, 周健, 李颖, 史丽萍, 党珊. 低剂量聚乙二醇联合硫酸镁在老年患者肠准备中的应用价值. *临床医学研究与实践* 2017; 2: 73-74 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201706037]
- 陈佩松, 马镇坚, 张洪实, 王小忠. 老年患者结肠镜检查肠道准备不良的影响因素分析. *现代消化及介入诊疗* 2017; 2: 358-360 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.03.021]
- 孟小芬, 张迪, 杨屹, 李华, 田亚亚, 施程英, 屈平敏. 复方聚乙二醇电解质散联合硫酸镁给药方法对便秘患者肠道准备的研究. *中国内镜杂志* 2018; 24: 38-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.04.008]
- 陈洁, 李兆申, 姚银珍, 吴仁培. 改良的复方聚乙二醇电解质散进行肠道准备的效果观察. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 315-316 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.06.016]
- Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980; 78: 991-995 [PMID: 7380204]
- American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS); American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE); Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from

the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc* 2006; 20: 1147-1160 [PMID:

16763922 DOI: 10.1007/s00464-006-0152-y]
17 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备
共识意见. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 541-549 [DOI: 10.3760/
cma.j.issn.1007-5232.2013.10.001]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

针对性营养干预对行直肠癌根治手术患者排便功能及术后并发症的影响

孙秋月, 周建英, 杜丽云

孙秋月, 德清县人民医院普外科 浙江省湖州市 313200

周建英, 杜丽云, 浙江医院消化科 浙江省杭州市 310000

孙秋月, 主管护师, 研究方向为直肠癌患者术后护理.

作者贡献分布: 孙秋月负责论文的设计与撰写; 周建英负责病例的收集与随访; 杜丽云负责资料的分析.

通讯作者: 孙秋月, 主管护师, 313200, 浙江省湖州市德清县人民医院, 德清县人民医院普外科. c8935119oule@163.com

收稿日期: 2018-07-21

修回日期: 2018-09-06

接受日期: 2018-09-07

在线出版日期: 2018-10-18

Effect of targeted nutrition intervention on defecation and postoperative complications in patients undergoing radical resection for rectal cancer

Qiu-Yue Sun, Jian-Ying Zhou, Li-Yun Du

Qiu-Yue Sun, Department of General Surgery, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Jian-Ying Zhou, Li-Yun Du, Department of Gastroenterology, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qiu-Yue Sun, Nurse-in-Charge, Department of General Surgery, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. c8935119oule@163.com

Received: 2018-07-21

Revised: 2018-09-06

Accepted: 2018-09-07

Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of targeted nutrition intervention on defecation, nutritional indicators and postoperative complications in patients undergoing radical resection for rectal cancer.

METHODS

One hundred and thirty patients who underwent radical resection for rectal cancer at Zhejiang Hospital were selected from January 2015 to December 2016. They were randomly divided into a control group and an observation group, with 65 cases in each group. The control group underwent routine nutritional intervention, and the observation group was given targeted nutritional intervention. Defecation function, nutritional indexes, postoperative recovery and postoperative complications were compared between the two groups.

RESULTS

Excellent recovery of defecation function was achieved in 23 (35.38%) patients and good recovery of defecation function was achieved in 27 (41.54%) patients in the observation group. The rate of excellent and good recovery of defecation function was significantly higher in the observation group than in the control group (76.92% vs 60%, $P < 0.05$). Time to postoperative exhaust (1.83 d \pm 0.68 d vs 2.75 d \pm 0.84 d), time to postoperative defecation (2.81 d \pm 1.06 d vs 3.95 d \pm 1.38 d), time to intake of semiliquid diet (9.84 d \pm 1.26 d vs 11.72 d \pm 1.58 d), and postoperative hospitalization time (16.27 d \pm 1.53 d vs 18.49 d \pm 2.14 d) were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum total protein, albumin, prealbumin,

hemoglobin and transferrin levels at 1 week after surgery were $68.35 \text{ g/L} \pm 13.63 \text{ g/L}$, $36.17 \text{ g/L} \pm 5.62 \text{ g/L}$, $0.29 \text{ g/L} \pm 0.08 \text{ g/L}$, $124.75 \text{ g/L} \pm 28.14 \text{ g/L}$ and $1.97 \text{ g/L} \pm 0.51 \text{ g/L}$, respectively, in the observation group, which were significantly higher than those of the control group ($56.32 \text{ g/L} \pm 10.66 \text{ g/L}$, $26.12 \text{ g/L} \pm 4.25 \text{ g/L}$, $0.18 \text{ g/L} \pm 0.04 \text{ g/L}$, $100.26 \text{ g/L} \pm 23.86 \text{ g/L}$ and $1.56 \text{ g/L} \pm 0.35 \text{ g/L}$, respectively; $P < 0.05$). The incidence of pulmonary infection, urinary tract infection, wound healing, and anastomotic leakage was similar between the two groups ($P > 0.05$). The total complication rate in the observation group was 7.69%, which was lower than that of the control group (20%; $P < 0.05$).

CONCLUSION

Targeted nutrition intervention can significantly improve the defecation function and nutritional indicators in patients with rectal cancer undergoing radical surgery, promote postoperative rehabilitation and reduce the incidence of complications.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Targeted nutrition intervention; Rectal cancer; Defecation function; Nutritional indicators

Sun QY, Zhou JY, Du LY. Effect of targeted nutrition intervention on defecation and postoperative complications in patients undergoing radical resection for rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(29): 1729-1734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1729.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i29.1729>

摘要

目的

研究针对性营养干预对行直肠癌根治手术患者排便功能、营养指标及术后并发症的影响。

方法

选择2015-01/2016-12在浙江医院接受直肠癌根治术的患者130例。用随机数表法分为对照组和观察组, 每组各65例, 对照组行常规营养干预, 观察组给予针对性营养干预。比较两组患者的排便功能、营养指标、术后恢复情况和术后并发症。

结果

观察组患者优23例(35.38%), 良27例(41.54%), 优良率为76.92%, 高于对照组60.00%的优良率($P < 0.05$)。观察组患者的术后排气时间为 $1.83 \text{ d} \pm 0.68 \text{ d}$, 术后排便时间为 $2.81 \text{ d} \pm 1.06 \text{ d}$, 半流质饮食恢复时间为 $9.84 \text{ d} \pm 1.26 \text{ d}$, 术后住院时间为 $16.27 \text{ d} \pm 1.53 \text{ d}$, 均小于对照组($P < 0.05$)。观察组患者术后1 wk的总蛋白、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白和转铁蛋白水平分别为

$68.35 \text{ g/L} \pm 13.63 \text{ g/L}$ 、 $36.17 \text{ g/L} \pm 5.62 \text{ g/L}$ 、 $0.29 \text{ g/L} \pm 0.08 \text{ g/L}$ 、 $124.75 \text{ g/L} \pm 28.14 \text{ g/L}$ 和 $1.97 \text{ g/L} \pm 0.51 \text{ g/L}$, 明显高于对照组($P < 0.05$)。两组患者肺部感染、尿路感染、切口愈合不良和吻合口瘘的发生率相近($P > 0.05$)。观察组患者总并发症的发生率为7.69%, 低于对照组20.00%的总并发症发生率($P < 0.05$)。

结论

针对性营养干预可以明显改善行根治性手术直肠癌患者的排便功能和营养指标, 促进患者术后康复, 降低并发症的发生率, 值得在临床推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 针对性营养干预; 直肠癌; 排便功能; 营养指标

核心提要: 直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 直肠癌患者的术后护理对患者的恢复至关重要。由于原发肿瘤消耗、手术创伤、术后禁食等原因, 直肠癌患者围手术期多伴有营养不良, 造成免疫功能下降或引发并发症, 影响患者的预后。直肠癌患者营养风险的发生率较高, 本文主要研究在围手术期营养干预护理对存在营养风险的直肠癌患者术后排便功能、营养指标及并发症的影响。

孙秋月, 周建英, 杜丽云. 针对性营养干预对行直肠癌根治手术患者排便功能及术后并发症的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(29): 1729-1734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1729.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i29.1729>

0 引言

近年来结直肠癌的发病率逐年上升, 占肿瘤发病率的第3位, 死亡率的第5位, 严重影响患者的生命健康和生活质量^[1]。直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 指从齿状线至直肠乙状结肠交界处之间的癌^[2]。由于原发肿瘤消耗、手术创伤、术后禁食等原因, 直肠癌患者围手术期多伴有营养不良, 造成免疫功能下降或引发并发症, 影响患者的预后^[3]。营养风险指患者预后受营养因素造成的负面影响, 包括营养不足或因手术、感染等造成的营养问题^[4-7]。恶性肿瘤患者营养风险的发生率较高, 围手术期营养干预可以有效改善存在营养风险的胃肠道恶性肿瘤患者的预后^[8,9]。本文研究针对性营养干预对行直肠癌根治手术患者排便功能、营养指标及术后并发症的影响, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2016-12在浙江医院接受直肠癌根治术的患者130例。纳入标准: (1)患者均经病理学诊

表 1 两组患者的排便功能比较($n = 65, n (\%)$)

分组	优	良	中	差	优良率
对照组	14 (21.54)	25 (38.46)	20 (30.77)	6 (9.23)	39 (60.00)
观察组	23 (35.38)	27 (41.54)	6 (9.23)	3 (4.62)	50 (76.92)
χ^2 值					4.311
P 值					0.038

表 2 两组患者的术后恢复情况比较($n = 65, \text{mean} \pm \text{SD}$)

分组	术后排气时间	术后排便时间	半流质饮食恢复时间	术后住院时间
对照组	2.75 \pm 0.84	3.95 \pm 1.38	11.72 \pm 1.58	18.49 \pm 2.14
观察组	1.83 \pm 0.68	2.81 \pm 1.06	9.84 \pm 1.26	16.27 \pm 1.53
t 值	6.863	5.282	7.500	6.804
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

断为直肠癌且接受根治手术治疗; (2)患者年龄 >18 岁; (3)患者KPS评分 >60 分; (4)患者术前未接受放化疗; (5)患者术前及术中未发现远处转移; (6)患者家属知情同意。排除标准: (1)胃部患有严重疾病的患者; (2)合并严重心、肾、肝等疾病的患者; (3)合并精神疾病, 具有沟通障碍的患者; (4)无法行根治手术的患者。经医院伦理委员会批准, 共纳入符合标准的患者130例, 用随机数表法分为两组, 对照组65例和观察组65例。对照组男性患者34例, 女性患者31例, 平均年龄 55.92 ± 6.14 岁, 平均肿瘤大小 $4.61 \text{ cm} \pm 0.83 \text{ cm}$, TNM分期 I 期6例, II 期43例, III期16例; 观察组男性患者35例, 女性患者30例, 平均年龄 56.03 ± 6.17 岁, 平均肿瘤大小 $4.57 \text{ cm} \pm 0.86 \text{ cm}$, TNM分期 I 期7例, II 期44例, III期14例两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 营养干预: 对照组行常规营养干预, 观察组给予针对性营养干预: (1)患者入院后采用NSR2002筛查量表进行营养风险筛查, 结合患者所需热量、基础疾病及饮食习惯制定合理的食谱; (2)由专人记录患者的进食情况, 分析其营养状态, 定期对患者各项营养指标进行复查, 改进膳食方案, 提高患者的营养吸收; (3)肠外营养期间密切观察患者的状态, 根据患者实际情况, 调整输注速度; (4)术后对患者进行分阶段的饮食指导, 发放饮食指导卡片, 讲解术后饮食要点; (5)对患者及其家属进行营养知识宣教, 强调营养干预在患者围手术期的重要性, 提高患者及其家属的重视度。

1.2.2 观察指标: (1)排便功能采用徐氏肛门直肠功能评价量表^[6], 为排便时间、排便次数、排便感觉、便意和肛门控制能力五项十分制标准, ≤ 4 分为差, 5-6分为

中, 7-8分为良, 9-10分为优, 优良率 = (优+良)/总例数 $\times 100\%$; (2)统计两组患者的术后恢复情况, 包括术后排气时间、术后排便时间、半流质饮食恢复时间和术后住院时间; (3)检测两组患者的总蛋白、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白和转铁蛋白水平; (4)统计两组患者的并发症情况, 包括肺部感染、尿路感染、切口愈合不良和吻合口瘘。

统计学处理 采用SPSS 21.0进行统计学分析, 计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 用 t 检验, 计数资料用率表示, 用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的排便功能比较 观察组患者优23例(35.38%), 良27例(41.54%), 优良率为76.92%, 高于对照组60.00%的优良率($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者的术后恢复情况比较 观察组患者的术后排气时间为 $1.83 \text{ d} \pm 0.68 \text{ d}$, 术后排便时间为 $2.81 \text{ d} \pm 1.06 \text{ d}$, 半流质饮食恢复时间为 $9.84 \text{ d} \pm 1.26 \text{ d}$, 术后住院时间为 $16.27 \text{ d} \pm 1.53 \text{ d}$, 均小于对照组($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者的营养学指标比较 在治疗前, 两组患者的营养学指标无明显差异($P > 0.05$)(表3); 观察组患者术后1 wk的总蛋白、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白和转铁蛋白水平分别为 $68.35 \text{ g/L} \pm 13.63 \text{ g/L}$ 、 $36.17 \text{ g/L} \pm 5.62 \text{ g/L}$ 、 $0.29 \text{ g/L} \pm 0.08 \text{ g/L}$ 、 $124.75 \text{ g/L} \pm 28.14 \text{ g/L}$ 和 $1.97 \text{ g/L} \pm 0.51 \text{ g/L}$, 明显高于对照组($P < 0.05$)(表4)。

2.4 两组患者的并发症情况比较 两组患者肺部感染、尿路感染、切口愈合不良和吻合口瘘的发生率相近($P > 0.05$), 观察组患者总并发症的发生率为7.69%, 低于对照组20.00%的总并发症发生率($P < 0.05$)(表5)。

表 3 两组患者护理干预前的营养学指标比较($n = 65$, mean \pm SD, g/L)

分组	总蛋白	白蛋白	前白蛋白	血红蛋白	转铁蛋白
对照组	56.32 \pm 10.66	26.12 \pm 4.25	0.18 \pm 0.04	100.26 \pm 23.86	1.56 \pm 0.35
观察组	56.23 \pm 10.61	26.98 \pm 4.33	0.18 \pm 0.06	101.56 \pm 22.96	1.58 \pm 0.32
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 4 两组患者护理干预后的营养学指标比较($n = 65$, mean \pm SD, g/L)

分组	总蛋白	白蛋白	前白蛋白	血红蛋白	转铁蛋白
对照组	59.14 \pm 11.72	29.49 \pm 4.31	0.22 \pm 0.05	112.43 \pm 25.96	1.79 \pm 0.43
观察组	68.35 \pm 13.63	36.17 \pm 5.62	0.29 \pm 0.08	124.75 \pm 28.14	1.97 \pm 0.51
t 值	4.131	7.604	5.982	2.594	2.176
P 值	0.000	0.000	0.000	0.010	0.039

表 5 两组患者的并发症情况比较($n = 65$, n (%))

分组	肺部感染	尿路感染	切口愈合不良	吻合口瘘	总并发症
对照组	2 (3.08)	4 (6.15)	4 (6.15)	3 (4.62)	13 (20.00)
观察组	1 (1.54)	1 (1.54)	2 (3.08)	1 (1.54)	5 (7.69)
χ^2 值	0.341	1.872	0.699	1.032	4.127
P 值	0.559	0.171	0.403	0.310	0.042

3 讨论

近年来结直肠癌的发病率逐渐上升,根治性手术是其主要治疗手段,但是术后感染一直是困扰临床的主要并发症^[10-12]。黄彪等^[13]研究结果显示,结直肠癌患者的营养不良率为4.2%,营养风险的发生率为20.4%。直肠癌患者的营养状态直接影响患者的预后,营养干预可以维持细胞、器官与组织的正常生理功能,加速组织修复,促进患者康复。

本文研究结果显示,观察组患者的优良率为76.92%,高于对照组60.00%的优良率($P < 0.05$)。直肠癌前切除术虽然可以使患者免去造瘘的痛苦,但是患者术后仍会存在一定的肛门排便功能障碍。低位直肠癌前切除术会造成肛门括约肌功能损伤、排便感觉缺失等排便功能障碍。患者术后会出现排便次数增加、排便/气辨别障碍、肛门失禁、排便不尽等症状。本文采用徐忠法式五项十分制评价患者的排便功能,观察组患者的优良率更高,表明针对性营养干预可以促进患者术后排便功能恢复。观察组患者的术后排气时间、术后排便时间、半流质饮食恢复时间和术后住院时间均小于对照组($P < 0.05$)。针对性护理是在疾病整体转归规律的基础上,针对个体差异采取的护理措施,满足其疾病转归过程的个体化需求。营养干预是护理的重要组成,针对性营养干预是以患者为中心的护理干预模式,常规护理仅

为患者提供饮食种类,列举可选择的食物,而针对性护理干预在保证营养的基础上考虑到患者的饮食习惯和所需热量。针对性营养干预可以在第一时间了解患者的营养状态,为患者提供针对性的饮食方案,可以促进患者胃肠功能的恢复,从而缩短患者的术后排气、排便时间和半流质饮食恢复时间,缩短住院时间。

观察组患者术后1 wk的总蛋白、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白和转铁蛋白水平明显高于对照组($P < 0.05$)。血红蛋白和白蛋白水平是临床判断患者大致营养状况的营养指标^[14]。白蛋白的半衰期约15 d左右,主要受合成速度、分解代谢速率、大量丢失等因素影响。直肠癌患者的白蛋白合成速率较低,分解代谢增加,因此其水平较低。白蛋白水平和外科手术患者的预后密切相关,影响患者的术后并发症和死亡率,持续的低蛋白血症是判定营养不良的可靠指标^[15,16]。前白蛋白和转铁蛋白是一组半衰期较短的血浆蛋白,是反映营养状况更敏感、更有效的指标^[17]。两组患者肺部感染、尿路感染、切口愈合不良和吻合口瘘的发生率相近($P > 0.05$)。观察组患者总并发症的发生率为7.69%,低于对照组20.00%的总并发症发生率($P < 0.05$)。郎华凤等^[18]研究结果显示,存在营养风险的结直肠癌患者术后总感染率和切口感染率明显增高,BMI、红细胞、前白蛋白、白蛋白和血红蛋白水平较低,单因素和多因素Logistic

回归分析显示术前营养风险是结直肠癌患者术后感染的危险因素。肖永彪等^[19]研究结果显示, 术前营养不良的结直肠癌患者在根治术后并发症的发病率更高, 接受营养支持可以改善患者预后, 减小术后并发症的发生。直肠癌患者的体质较差, 且直肠肛管的解剖复杂, 因此部分患者术后会合并并发症, 影响预后。营养状况良好的患者对手术创伤可耐受, 而营养不良的患者则免疫功能低下, 机体自然防护屏障减弱, 容易出现感染等并发症。针对性营养干预根据患者所需热量和饮食习惯制定食谱, 保障了患者能量和蛋白质的摄入, 从而保证患者正常的代谢, 减少并发症的发生。

总之, 针对性营养干预可以明显改善行根治性手术直肠癌患者的排便功能和营养指标, 促进患者术后康复, 降低并发症的发生率, 值得在临床推广应用。

文章亮点

实验背景

直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 直肠癌患者的术后护理对患者的恢复至关重要。由于原发肿瘤消耗、手术创伤、术后禁食等原因, 直肠癌患者围手术期多伴有营养不良, 造成免疫功能下降或引发并发症, 影响患者的预后。寻找改善直肠癌患者营养状态的有效护理方案对促进其恢复, 改善预后至关重要。

实验动机

本文研究主要探究针对性营养干预的护理方案能否改善直肠癌根治手术患者排便功能、营养指标及对术后并发症的影响。

实验目标

针对性营养干预的护理方案能改善直肠癌根治手术患者排便功能、营养指标, 减少患者术后并发症的发生。

实验方法

选择2015-01/2016-12在浙江医院接受直肠癌根治术的患者130例。对照组行常规营养干预, 观察组给予针对性营养干预, 比较两组患者的排便功能、术后恢复情况和两组患者的并发症情况。

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 针对性营养护理干预方案能够减少促进患者术后排便功能的恢复, 减少患者术后总并发症的发生。可以为直肠癌术后营养护理提供参考。

实验结论

本研究发现在直肠癌术后患者中进行针对性的营养护理干预方案能够促进其排便功能的恢复, 促进患者的更快康复, 减少术后总并发症的发生。对有营养风险的直肠癌术后患者, 推荐应用针对性的营养干预护理方案。

展望前景

本研究例数较少, 为单中心样本, 说服力不够高。未来研究方向是研究护理干预方案对直肠癌患者术后营养状态影响的具体机制。通过前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究更具有说服力。

4 参考文献

- 李艳, 刘元元, 冯莉霞. NRS 2002在结直肠癌患者化疗期间营养风险筛查中的应用效果观察. 护士进修杂志 2016; 31: 1488-1490 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2016.16.018]
- 曾青山, 刘佳, 林江虹, 王润妹, 江丽仙. 早期肠内营养对直肠癌患者术后康复的影响. 中华生物医学工程杂志 2016; 22: 72-75 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2016.01.015]
- 董学凡. 术前营养风险筛查对结直肠癌患者治疗效果、免疫功能及营养指标的影响. 中国基层医药 2017; 24: 508-513 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2017.04.008]
- 费伯健, 潘菊萍, 吴浩荣, 高其中, 韩伟峰, 杜军, 金留根. 术前营养风险筛查对结直肠癌患者围手术期营养支持治疗的临床意义. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 582-585 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.06.015]
- 卜延志. 经腹膜外造口对低位直肠癌患者术后旁疝及排便功能的研究. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版) 2018; 12: 183-186 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2017.08.026]
- 余启松, 黄合超, 丁峰, 石占强. 腹腔镜结直肠癌根治术对结直肠癌患者胃肠功能和生存质量的影响. 中国临床医生杂志 2017; 45: 76-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2017.07.014]
- 张传海, 栾宁. 腹腔镜结直肠癌根治术对高龄患者胃肠功能的影响. 中国现代普通外科进展 2017; 20: 552-554 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-392X.2018.03.006]
- 吴莉, 姜芸. 肠内营养支持治疗在结直肠癌根治术后的应用价值. 中华消化外科杂志 2015; 14: 852-857 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.10.015]
- 徐忠法, 左文述, 刘奇. 现代肛肠肿瘤外科学. 济南: 山东科技出版社, 1993: 259
- 李欣欣, 宋新明, 陈志辉, 许开武, 任晖, 陈冬连, 何裕隆, 詹文华. 永久性腹壁造口对中下段直肠癌根治术后患者生存质量的影响. 消化肿瘤杂志(电子版) 2017; 9: 43-50 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.12.027]
- Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. Clin Colorectal Cancer 2016; 15: 195-203 [PMID: 26964802 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.02.008]
- Alonso S, Pascual M, Salvans S, Mayol X, Mojal S, Gil MJ, Grande L, Pera M. Postoperative intra-abdominal infection and colorectal cancer recurrence: a prospective matched cohort study of inflammatory and angiogenic responses as mechanisms involved in this association. Eur J Surg Oncol 2015; 41: 208-214 [PMID: 25468742 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.052]
- 黄彪, 王琦三. 结直肠癌患者营养风险筛查和营养支持状况研究. 中国全科医学 2014; 17: 656-658 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.06.014]

- 14 Kwag SJ, Kim JG, Kang WK, Lee JK, Oh ST. The nutritional risk is a independent factor for postoperative morbidity in surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 206-211 [PMID: 24783180 DOI: 10.4174/astr.2014.86.4.206]
- 15 何干, 杨强, 白鍊, 李中福, 简斌, 谢建, 吴帅, 李启刚, 王子卫. 有营养风险的老年结直肠癌患者术前肠内营养的临床研究. *重庆医学* 2017; 46: 1336-1338; 1342 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.10.012]
- 16 Motiram Kakalij R, Tejaswini G, Patil MA, Dinesh Kumar B, Diwan PV. Vanillic Acid Ameliorates Cationic Bovine Serum Albumin Induced Immune Complex Glomerulonephritis in BALB/c Mice. *Drug Dev Res* 2016; 77: 171-179 [PMID: 27130149 DOI: 10.1002/ddr.21304]
- 17 郭添羽, 黄昌浩, 袁伟杰. 术前营养风险筛查对胃癌和结肠癌患者围手术期营养支持的临床意义. *中国现代医学杂志* 2016; 26: 119-123 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.05.026]
- 18 郎华凤, 赵芳, 胡金灵, 张彬, 陈培. 结直肠癌患者营养风险筛查及对术后感染风险的影响. *中华医院感染学杂志* 2017; 27: 839-841; 845 [DOI: 10.11816/cn.mi.2016-162902]
- 19 肖永彪, 贺宇琴. 结直肠癌各分期的营养风险评分和相应营养支持与术后并发症的关系分析. *医学临床研究* 2016; 33: 1236-1238 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2016.06.067]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^{\circ}\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 10 月 28 日 第 26 卷 第 30 期 (Volume 26 Number 30)



30 / 2018

ISSN 1009-3079



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



述评

- 1735 Oddi括约肌功能障碍诊断治疗的现状与困惑

杨迎, 王凯, 王长森

基础研究

- 1742 胃腺癌中SIX1和CD147的表达及意义

邱雷, 胡奕, 邓中民

- 1748 miR-128-3p靶向Lin28B增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性

夏如冰, 王红英, 戴丹, 董陶明, 汪和平, 邹思璐, 张健

临床研究

- 1758 胃癌术前化疗疗效预测因素的初步分析

陈春燕, 吴丹, 郭庆渠, 王浩

- 1765 慢性乙型肝炎患者丙氨酸氨基转移酶正常值上限下调必要性初步探讨

涂文辉, 朱伟君, 钱峰, 张继明, 朱传武

文献综述

- 1772 病因相关肠易激综合征动物模型研究进展

张方, 翁志军, 吴璐一, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利

临床实践

- 1778 乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者的疗效及对临床症状、血清学指标和安全性的影响

杨金芬, 陈盛, 夏武政

- 1784 两种联合麻醉方案对行胃肠镜检查老年患者生命体征、苏醒时间及不良反应的影响

王春玉, 龙方

消 息

- 1747 《世界华人消化杂志》正文要求
1757 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1764 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1771 《世界华人消化杂志》栏目设置
1788 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

席惠君, 海军军医大学第一附属医院, 副主任护师, 硕士研究生导师, 主攻护理教育和内镜的感染控制方向, 近5年来, 以第一作者或通讯作者共发表学术论文19篇, 其中中文核心期刊13篇, SCI收录6篇, 累计IF = 18.745, 单篇最高IF = 4.16. 主编副主编著作9部, 获批专利10项, 并获得军队医疗成果三等奖及学校教学成果二等奖. 2016年获评上海市“左英”护理奖, 并当选“左英”联合会副主任委员.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

EDITORIAL

- 1735 Current situation and problems in diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction

Yang Y, Wang K, Wang CM

BASIC RESEARCH

- 1742 Significance of expression of SIX1 and CD147 in gastric adenocarcinoma

Qiu L, Hu Y, Deng ZM

- 1748 MiR-128-3p increases sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin by targeting Lin28B

Xia RB, Wang HY, Dai D, Dong TM, Wang HP, Zou SL, Zhang J

CLINICAL RESEARCH

- 1758 Predictive factors for curative effect of preoperative chemotherapy in gastric cancer

Chen CY, Wu D, Guo QQ, Wang H

- 1765 Necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B

Tu WH, Zhu WJ, Qian F, Zhang JM, Zhu CW

REVIEW

- 1772 Etiology related irritable bowel syndrome animal models

Zhang F, Weng ZJ, Wu LY, Bao CH, Yang L, Zhao M, Wu HZ, Liu HR, Zhou CL

CLINICAL PRACTICE

- 1778 Efficacy of ulinastatin combined with octreotide for patients with severe pancreatitis: Effect on clinical symptoms, serological markers and safety

Yang JF, Chen S, Xia HW

- 1784 Effect of anesthesia with etomidate plus remifentanyl on life signs, time to wake-up and adverse reactions in elderly patients undergoing gastrointestinal endoscopy.

Wang CY, Long F

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 30 Oct 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hui-Jun Xi, Deputy Chief Nurse, The First Affiliated Hospital, Naval Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

Oddi括约肌功能障碍诊断治疗的现状与困惑

杨迎, 王凯, 王长淼

杨迎, 王凯, 王长淼, 大连医科大学附属第一医院普外科 辽宁省大连市 116011

杨迎, 研究生, 主要从事胆道动力的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81774082。

作者贡献分布: 杨迎对此文贡献较大; 本评述是由王长淼教授选题; 杨迎承担了文献的查找及文章的写作过程; 王凯对文章后期的修改提出了意见。

通讯作者: 王长淼, 教授, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院普外科。wangchangmiaodl@sohu.com

收稿日期: 2018-05-22

修回日期: 2018-07-17

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-10-28

Current situation and problems in diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction

Ying Yang, Kai Wang, Chang-Miao Wang

Ying Yang, Kai Wang, Chang-Miao Wang, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81774082.

Correspondence to: Chang-Miao Wang, Professor, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. wangchangmiao@sohu.com

Received: 2018-05-22

Revised: 2018-07-17

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-10-28

Abstract

Sphincter of Oddi dysfunction (SOD) is a clinical

syndrome referring to the loss of normal physiological function of the sphincter of Oddi with upper abdominal pain from the gallbladder and pancreas, postprandial abdominal bloating, elevation of liver or pancreatic enzymes, common bile duct dilation, pancreatitis and so on. SOD is more common in patients after cholecystectomy. Although the established criteria for diagnosing and treating SOD have been applied in clinical practice, its diagnosis and treatment have long been a controversial topic since the best diagnostic and treatment methods are still unconfirmed, partly because of its natural course, disease treatment process, and long-term follow-up outcomes that have not been determined in large controlled studies. This article briefly reviews the latest research of SOD and comprehensively analyzes the current status and existing problems in the diagnosis and treatment of SOD, with an aim to provide appropriate advice for clinicians to diagnose and treat this disease.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sphincter of Oddi; Sphincter of Oddi dysfunction; Cholecystectomy; Liver enzymes; Pancreatic enzymes; Pancreatitis

Yang Y, Wang K, Wang CM. Current situation and problems in diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1735-1741 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1735>

摘要

Oddi括约肌功能障碍(sphincter of oddi dysfunction, SOD)是指Oddi括约肌失去正常生理功能, 出现上腹部胆胰源性疼痛、餐后腹胀、肝或胰酶升高、胆总管扩张或胰腺炎发作等的临床综合征, 多见于胆囊切除术后患者。尽管诊断和治疗该疾病的既定标准

已应用于临床, 但SOD作为一个疾病过程本身, 其诊断方法和治疗手段一直都存在争议, 部分原因是它的自然病程, 疾病治疗过程及治疗结果在长期随访的大型对照研究中尚未明确证实, 存在很多困惑. 本文就近年来相关领域所取得的最新研究进展进行简要综述, 旨在全面分析目前胆囊切除术后SOD的诊断治疗现状与存在的问题, 并为医生诊断和治疗该疾病提供适当的建议.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Oddi括约肌; Oddi括约肌功能障碍; 胆囊切除术; 肝酶; 胰酶; 胰腺炎

核心提要: Oddi括约肌功能障碍是胆囊切除术后患者常见的临床症状, 随着胆囊切除术的普及, 该疾病的发病率也呈增长趋势, 所以寻找一种确切的诊断治疗方法具有重要的临床意义.

杨迎, 王凯, 王长森. Oddi括约肌功能障碍诊断治疗的现状与困惑. 世界华人消化杂志 2018; 26(30): 1735-1741 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1735>

0 引言

Oddi括约肌(sphincter of oddi, SO)是一组围绕胆胰管末端, 起源于前肠腹侧基底部的肌群, 在十二指肠出现后5 wk左右形成. 虽然早在1600年, 法国解剖学家Francisci Glisso-ni就曾推测胆总管末端括约肌的存在, 然而直到1887年, 意大利解剖学家Ruggero Oddi才正式确定了这组肌群的存在. SO是位于胆管、胰管和十二指肠结合部位的神经肌肉复合体, 覆盖并控制胰胆管终端部分^[1]. 在十二指肠内部分围绕总胆管(common bile duct, CBD)和胰管(pancreatic duct, PD)的平滑肌结构分别称为胆总管括约肌(较长部分)和胰管括约肌(较短部分), 这两种括约肌以八种方式相互连接, 两者结合的一小段共同通道称为壶腹括约肌(sphincter ampullae)^[2]. 各部位括约肌的协调运动能够调节胆汁和胰液流量并维持一定的胆道和胰管压力, 同时防止十二指肠液的反流以及保持整个胆道、胰管的清洁和相对无菌状态. SO在进食食物时括约肌松弛降低对抗胆汁和胰液流动的阻力, 使更多的胆汁、胰液流入十二指肠帮助食物的消化, 在没有食物消化时限制其流动^[3,4], 这种正常的生理功能遭到破坏而引起的功能障碍称为Oddi括约肌功能障碍(sphincter of oddi dysfunction, SOD). 根据SO解剖位置的差异, SOD在临床上胆型SOD和胰型SOD, 包括SO运动功能紊乱和狭窄两种病理类型, 其结果均可导致流经括

约肌的胆汁或胰液排出受阻^[5], 胆管、胰管内压力增高, 表现为胆源性或胰源性疼痛、肝酶和(或)胰酶升高、胆总管扩张以及反复发作的胰腺炎等一系列临床综合征^[6]. 目前SOD的病因及确切的发病机制尚未完全阐明, 临床表现繁多, 故多年来其诊断和治疗存在许多困惑, 始终为学术界争论的焦点. 本文就近年来相关领域所取得的最新研究进展进行简要综述, 旨在全面分析目前胆囊切除术后SOD的诊断治疗现状与存在的问题, 并为医生诊断和治疗这种疾病提供适当的建议.

1 SO的结构和功能

SO是围绕CBD和PD并汇合到Vater壶腹部的肌肉结构^[7,8]. 该结构伸入十二指肠并覆盖粘膜的部分称为Vater乳头. 目前认为, Oddi括约肌由胆道括约肌、胰管括约肌和十二指肠括约肌3组不同的肌群组成, 通过动态和节律的周期性运动, 实现包括调节胆汁和胰液排入十二指肠, 促使胆汁进入胆囊储存, 以及防止十二指肠液反流进入胆胰管的三大功能. 胆道测压和肌电检测研究表明, Oddi括约肌的运动主要包括两大类型: 紧张性收缩和时相性收缩. 紧张性收缩使Oddi括约肌维持一种平均约4-30 mmHg的基础压力, 比胆总管高5-15 mmHg, 比十二指肠压力高15-30 mmHg, 其主要作用是促使胆汁流入胆囊, 同时阻止肠液向胆道和胰管的反流. Oddi括约肌的时相性收缩是一种自发的节律性收缩与舒张, 约3-10次/min. 时相性收缩对保持Oddi括约肌基础压力起辅助作用, 但其主要功能可能是及时排出Oddi括约肌部位的细菌和组织碎片, 保持胆胰管末端的通畅^[9]. 这些途径中任何功能的紊乱都可能导致间歇性腹痛, 肝酶或胰酶短暂升高或胰腺炎的发作^[10], 通过SO测压可以了解SOD时胆、胰管内压、SO基础压、SO基础收缩幅度、收缩频率与收缩时限及其时相性收缩传导方式. (1)SO狭窄: 多继发于结石、炎症及手术损伤, 表现为SO基础压明显升高>40 mmHg; (2)SO运动功能紊乱: 表现为SO阵发性自发收缩频率加快>7次/min, 伴SO间歇性基础压升高, 同时逆行性收缩增多>50%. 此外, SOD患者由于抑制性神经纤维的损伤或缺失, 致胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)直接作用于SO平滑肌纤维引起强烈的兴奋作用, 基础压升高, 收缩频率加快, 出现“CCK矛盾反应”. 维持正常胆道动力是以SO功能为主的整体胆道的综合作用, 其影响因素主要是作用于消化道的激素, 通过“神经-内分泌-免疫调节网络”(neuroendocrine-immuno-modulation, NIM)实现正常胆道生理功能. 与此相关的重要激素有: (1)CCK: CCK是参与SO功能调节的最重要激素, 在胃肠道食物的刺激下, 肠内分泌细胞分泌并释放CCK, CCK通过与神经通路相

互作用产生直接或间接的激素作用, 导致胆囊收缩和胰酶分泌。此外, CCK还能降低SO基础压力并抑制阶段性收缩, 从而促进胆汁从胆管流入十二指肠^[11,12], 餐后生理剂量CCK通过ENS胆碱能传出纤维间接作用于胆囊壁使胆囊收缩, 并通过非肾上腺素能-非胆碱能抑制性神经元介导抑制SO的周期性收缩和降低SO基础压, 促使胆囊排空。另外, CCK也直接作用于胆囊壁及SO平滑肌纤维引起收缩, 而后者却因为抑制性作用占优势被掩盖; (2)胃动素(Motilin): 产生于十二指肠内分泌细胞, 能刺激胆囊收缩及胆汁分泌, 并通过ENS的阿片肽、5-HT及胆碱能神经元途径调节SO的周期性活动, 诱发SO及十二指肠在消化间期移行性复合运动(migrating motor complex, MMC)III相时的活动提前, 增大收缩波振幅, 延长收缩时程, 双向作用于胆道系统^[13]; (3)血管活性肽(vasoactive peptide, VIP)和一氧化氮(nitric oxide, NO): 存在于SO内在神经元内的VIP和NO同样也参与了SO对CCK的松弛反应, 在进食阶段这两种物质对SO发挥了相同的作用^[14]。其他激素和神经递质对SO功能的影响目前还不是很清楚。

2 SOD的诊断

一直以来, Oddi括约肌测压术(sphincter of Oddi manometry, SOM)被认为是诊断SOD的金标准, SOM通常是在内镜下通过逆行胆胰管造影术完成, 先将灌注导管推进十二指肠并将十二指肠压力设定为零, 再将灌注导管插进胆管或胰管, 并缓慢抽出导管直至识别到高压区, 然后测量基础压力30 s, 括约肌压力大于40 mmHg被认为是SOD。虽然SOM一直被认为是诊断SOD的金标准, 但这种方法也存在一定的局限性: (1)它需要熟练的内镜医师进行操作, 并且大多数医疗机构不具备测压所需的特殊设备; (2)它与高达30%的医源性胰腺炎有关^[15]; (3)在SO测量中获得的孤立时间点的压力测量值可能并不能准确反映SO的动态变化, 并且操作过程中患者腹压增高, 也可导致胆管、胰管压力升高的假象, 导致测量结果的不准确性; (4)镇静剂的使用也影响压力的测定, 不能准确反映压力与疼痛间的相关性。此外, 孤立的基础压力测量值并不能准确区分是SO痉挛还是狭窄。值得注意的是, 13%-40%患者最终诊断为I型SOD, SO测压值并不是确证^[16-19]。此外, 查阅最新文献表明^[20], 现已不再认为SOM是诊断SOD的金标准。

鉴于SOD主要见于胆囊切除术后患者, 在此重点讨论胆囊切除术后SOD的相关诊断。胆囊切除术后患者出现腹上区疼痛, 首先要排除是否由器质性疾病引起。通过详细询问病史和体格检查, 然后进行常规的肝脏、胆道及胰腺相关血清学检查和腹部影像学检查, 必

要时行胃镜及放射性核素肝胆闪烁照相。腹部影像学检查首选超声和CT检查, 而磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)和超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查则可提供更全面的信息, 准确评估胆管直径同时排除胆管损伤、硬化性胆管炎等其他疾病。内镜下逆行胰胆管造影术检查仅适用于需要行SOM或内镜下治疗的患者。2014年发表的SOD评价预测因素和干预研究结果显示: 对于无客观证据的患者, SOM结果与其临床特征无相关性, 此类患者的主观表现并不能可靠预测其SOM结果, 且括约肌切开术并不比安慰治疗有益, 因此, 对此类胆源性疼痛患者不推荐行内镜下逆行胰胆管造影术检查及治疗^[21]。列举几项主要的检查方式: (1)肝胆闪烁扫描(hepato-biliary scintigraphy, HBS): 是用静脉注射放射性核苷酸来获得整个肝胆系统排泄的时间-活性曲线。该技术是用来评估胆汁流入十二指肠的速度并检测是否存在阻塞, 主要用于胆管SOD患者。一项对胆囊切除术后无症状患者的研究显示出明显的假阳性结果^[22]。当测压用作参考标准时, HBS结果的特异性至少为90%, 但敏感性不稳定^[23]。所以尽管HBS显示肝十二指肠运输时间并能预测I型和II型Oddi括约肌切开术的治疗效果^[24], 但目前尚未广泛应用, 有待进一步的研究。(2)内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP): 可提供精确的胆管和胰管影像, 排除Oddi括约肌是否结构异常以及炎症等病理改变, 还可测量胆胰管内径, 区分SOD类型。主要用于需要括约肌测压或内镜治疗的患者, 如严重的胆道阻塞的患者。但是ERCP操作复杂, 对操作者的技术水平有较高的要求, 并且容易诱发胰腺炎, 所以在没有证据表明有胆道梗阻的情况下, 不建议行ERCP^[25]。(3)Oddi括约肌测压(SOM), 3项随机试验显示胆道测压可以预测胆道括约肌切开术的疗效, 所以对可疑的胆管II型SOD患者推荐行括约肌测压^[26]。然而, 在临床实践中, 胆管括约肌切开术常常是经验性的, 并不需要应用SOM预测术后疗效。此外, EPISOD试验结果提示, SOM不再被推荐用于没有客观发现的患者(如III型SOD)^[27];(4)非压力性内镜逆行胰胆管造影诊断方法, 通过胰管和胆管放置支架来预测括约肌切开术的效果。这种方法也被认为是诊断SOD的替代方法, 但这种方法容易诱发胰腺炎, 所以临床上同样不建议应用。

1988年首次建立了SOD在结构异常上的分类, 即Hogan-Geenan SOD分类系统, 之后被修改为Milwaukee分类系统并被广泛应用于临床诊断(表1), 该分型有助于预测SO的病理改变和治疗后症状缓解的程度。I型认为是由慢性炎症和纤维化引起器质性的狭窄, 治疗有效率最高。II型及III型为SO运动功能障碍, 通常对治疗

表 1 SOD的Milwaukee分类

胆管型SOD	胰管型SOD
I 型: 胆源性腹痛; AST、ALT或AKP升高2倍以上; 胆总管扩张≥12 mm; 胆管排空时间延长>45 min.	I 型: 胰源性腹痛; 淀粉酶和(或)脂肪酶升高2倍以上; 胰管扩张(胰头部>6 mm, 胰尾部> 5 mm); 胰管排空时间延长>9 min.
II 型: 胆源性腹痛; 上述1项或2项检查结果阳性.	II 型: 胰源性腹痛; 上述1项或2项检查结果阳性.
III型: 仅有胆源性腹痛.	III型: 仅有胰源性腹痛.

SOD: Oddi括约肌功能障碍; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; AKP: 碱性磷酸酶.

表 2 罗马IV共识胆源性疼痛的诊断标准

必须包括局限于上腹和(或)右上腹的疼痛发作及以下所有条件:
(1)发作持续30 min或更长;
(2)间隔不同时间(不是每天)症状复发;
(3)疼痛足以影响患者的日常活动或者需要到急诊科就诊;
(4)排便后疼痛无明显缓解(<20%);
(5)改变体位或使用抗酸药疼痛无明显缓解(<20%);
支持诊断的标准
疼痛可以伴有以下1条或多条:
(1)恶心和呕吐;
(2)疼痛放射至背部和(或)右侧肩甲下区;
(3)夜间被痛醒.

有效率不高^[28,29]. 2016年提出了最新的罗马IV共识^[30], 该共识在未来几年为胃肠功能紊乱性疾病在临床和科研上提供了一个诊断标准, 与罗马III标准相比, 罗马IV标准强调排便、改变体位或抑酸剂有可能缓解腹痛, 但效果不明显. 其中关于胆囊和括约肌功能障碍的诊断标准见下表(表2-4).

3 与SOD有关的危险因素

有研究表明^[31,32], 胆囊切除术后的患者更易患SOD, 说明胆囊功能缺失可能在SOD的发病中起关键作用. 此外, 在胆囊完好的人体中, CCK能降低SO基础压力并抑制阶段性收缩, 从而促进胆汁从胆管流入十二指肠, 但在胆囊切除术后6 mo的患者中, CCK不能抑制这种收缩活动^[33]. SOD还可能与其他动力障碍性疾病相关, 如胆囊动力障碍、胃轻瘫、小肠或结肠动力障碍等^[34]. 此外, 女性Oddi括约肌运动障碍的发生频率高于男性^[8].

4 SOD的治疗

4.1 药物治疗 治疗SOD的临床常用药物包括钙通道拮

抗剂、胃肠动力调节药物、硝酸酯类药物、抗抑郁药及中药等. 匹维溴铵是作用于消化道局部的高选择性钙通道拮抗剂, 研究显示其能有效抑制Oddi括约肌痉挛, 作用强度呈剂量依赖性, 且可降低胆囊切除术后患者的胆总管压力. 匹维溴铵无抗胆碱能活性, 无心血管系统不良反应, 安全性与安慰剂相似. 三环类抗抑郁药可有效缓解患者的腹痛症状^[21]. 有研究表明硝苯地平, 单硝酸异山梨酯, 硝酸甘油, 5-磷酸二酯酶抑制剂, 曲美布汀, 东莨菪碱, 奥曲肽、丁基溴可降低括约肌基础压力^[35,36]; H2拮抗剂, 甲磺酸加贝酯, 乌司他丁和胃动力药对括约肌的运动具有抑制作用; 部分抗抑郁药如阿米替林对SOD有一定的疗效, 但需要滴定^[37]; 有研究表明^[38]: 曲美布汀和硝酸盐治疗能使77%可疑SOD患者避免行EST. 进一步的长期随访研究^[39]发现, 曲美布汀的疗效与EST无明显差异. 随着研究的深入, 通过调节胃肠道神经激素途径的新型靶向药物有望用于SOD的治疗^[40].

4.2 内镜疗法

4.2.1 EST: (1)EST对胆管SOD的疗效因分型而异, 与外

表 3 罗马Ⅳ共识胆管SOD诊断标准

必须包括以下三条:
(1)符合胆道疼痛的诊断标准;
(2)肝酶升高或胆管扩张, 但二者不并存;
(3)无胆管结石或其他结构性病变;
支持诊断的标准:
(1)正常的淀粉酶或脂肪酶;
(2)Oddi括约肌压力异常;
(3)肝胆闪烁扫描;

SOD: Oddi括约肌功能障碍.

表 4 罗马Ⅳ共识胰管SOD诊断标准

必须包括以下4条:
(1)复发性胰腺炎(腹痛伴随淀粉酶或脂肪酶高出正常3倍以上, 或影像学检查有急性胰腺炎);
(2)排除其他原因引起的胰腺炎;
(3)内镜超声阴性
(4)Oddi括约肌测压异常

SOD: Oddi括约肌功能障碍.

科手术相比, 具有安全、经济、创伤小等优点. 有调查发现: 90% I型和70% II型SOD患者经EST治疗后, 疼痛可得到缓解, 但对III型患者无效甚至可能有害^[41]. I型SOD患者若为器质性狭窄并存在明显梗阻时, 建议直接行EST而无需测压^[20]. 对II型SOD患者是否行EST治疗目前尚存在争议, 对括约肌基础压力高的II型患者行EST治疗能取得较为满意的疗效^[19]. 对于胆管扩张伴疼痛和肝功能异常的患者采用EST治疗, 其疗效尚不确定, 并且可能诱发胰腺炎^[37]. EPISOD试验显示, 对III型SOD患者行Oddi括约肌切开术的治疗意义不大^[42]; (2)EST治疗胰管SOD患者的有效率为50%-80%^[43]. 有研究表明^[44], 胰管和胆管括约肌同时切开能有效减缓胰管SOD患者急性胰腺炎的发病进程. 在多数情况下^[45], 胆管括约肌切开可降低胰管括约肌压力, 但是胰管和胆管括约肌同时切开其疗效并不优于仅切开胆管括约肌. 虽然随着外科显微技术的发展, EST在临床的应用也越来越广泛, 但也存在一定的并发症, 如出血、穿孔、狭窄、胰腺炎等; 出血合并穿孔的概率约为1%, 晚期出现狭窄的风险较高^[20].

4.2.2 内镜下局部注射内毒素: 局部注射BTX能阻断神经肌肉接头乙酰胆碱的释放, 松弛平滑肌, 因此能够降低SO压力. Wehrmann等^[46]做过两项非对照试验, 主要是针对胆型和胰型SOD患者局部注射BTX后的疗效分析. 在第1项研究中, 对15例胰管SOD患者局部注射BTX

3 mo, 80%(12/15)未复发胰腺炎, 且未见不良反应, 术后随访4-8 mo, 有11例患者复发胰腺炎, 给予EST治疗后, 症状缓解. 第2项研究中^[47], 有22例III型胆管SOD患者, 给予BTX治疗后, 有12例症状得到了缓解, 但其中11例复发腹痛症状, 行EST后症状缓解, 其余10例疼痛未缓解, 行EST后仅2例症状缓解. 综上, 局部注射BTX治疗SOD的疗效上不确切, 但是可用来筛选对EST治疗可能有效的SOD患者.

4.2.3 内镜下支架引流: 胆管支架引流短期内症状可得到改善并能够预测EST的治疗效果, 弊端是可能诱发胰腺炎. 胰管支架引流主要用于ERCP术后胰腺炎的发生^[48]. 但有研究发现^[42], 在可疑SOD患者胰管内置放支架引流, ERCP术后胰腺炎的发病率仍然很高. 综上, 内镜下支架引流的疗效还有待评估.

4.3 手术治疗 ERCP治疗失败的情况下可行括约肌成形术, 大多数患者预后良好, 但外科手术有创伤大、恢复慢且费用较高的缺点, 目前应首选内镜介入治疗. 值得注意的是, 接受过胃肠手术的患者行外科手术效果更好, 而对年轻或者患有慢性胰腺炎的患者疗效不佳^[49-52].

5 结论

Oddi括约肌功能障碍是指SO狭窄或者无序的肌肉控制(括约肌痉挛)导致通过SO的流体流动减弱. 胆囊功能可能在SO运动机制中起着关键作用. 没有胆囊的患者更

易患SOD. 其他潜在的影响因素包括性别、胆囊动力障碍、胃轻瘫、小肠或结肠动力障碍以及既往胰腺炎等. 在胆囊切除术后的患者中, 临床症状可表现为突然但可逆的肝酶升高或急性胰腺炎引起的腹痛. 对于SOD的诊断, 既往病史、体格检查、相关实验室和影像学检查至关重要. 虽然药物可以改善SO功能并减轻SOD症状, 但这些药物的疗效仍没有在足够大的随机对照试验中得到证实. 目前内镜下括约肌切开术仍然是 I 型和 II 型胆管型SOD以及胰管型SOD患者的最佳治疗方案.

6 参考文献

- 1 Repin MV, Mikryukov VY, Pleshkova NM. Diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction in patients with postcholecystectomy syndrome from hepatobiliary scintigraphic findings. *Vestn Rentgenol Radiol* 2015; 5:11 [PMID: 26999929]
- 2 Rehman A, Affronti J, Rao S. Sphincter of Oddi dysfunction: an evidence-based review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 713-722 [PMID: 24161134 DOI: 10.1586/17474124.2013.849197]
- 3 Maksimov VA, Buntin ES, Buntina BG, Mysenkova EE, Samartsev KN, Vostokov GV, Burdenko NN. The influence of placental drug laennec on motor function of the biliary tract in patients with fatty degeneration of liver. *Eksp Klin Gastroenterol* 2016; 100-103 [PMID: 29889453]
- 4 Stephens MC, Boardman LA, Lazaridis KN. Individualized Medicine in Gastroenterology and Hepatology. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 810-825 [PMID: 28473040 DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.03.002]
- 5 Navaneethan U, Parsi MA, Gutierrez NG, Bhatt A, Venkatesh PG, Lourdasamy D, Grove D, Hammel JP, Jang S, Sanaka MR, Stevens T, Vargo JJ, Dweik RA. Volatile organic compounds in bile can diagnose malignant biliary strictures in the setting of pancreatic cancer: a preliminary observation. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 1038-1045 [PMID: 24929484 DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.016]
- 6 Leung WD, Sherman S. Endoscopic approach to the patient with motility disorders of the bile duct and sphincter of Oddi. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 405-434 [PMID: 23540967 DOI: 10.1016/j.giec.2012.12.00]
- 7 Eichhorn EP Jr, Boyden EA. The choledochoduodenal junction in the dog: a restudy of Oddi's sphincter. *Am J Anat* 1955; 97: 431-459 [PMID: 13292374 DOI: 10.1002/aja.1000970305]
- 8 Behar J, Corazziari E, Guelrud M, Hogan W, Sherman S, Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1498-1509 [PMID: 16678563 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.063]
- 9 曾建平, 董家鸿. Oddi括约肌:从切开到修复. *临床肝胆病杂志* 2017; 3302: 209-212
- 10 Szepes A, Dubravcsik Z, Madácsy L. The effect of endoscopic sphincterotomy on the motility of the gallbladder and of the sphincter of Oddi in patients with acalculous biliary pain syndrome. *Orv Hetil* 2013; 154: 306-313 [PMID: 23419531 DOI: 10.1556/oh.2013.29555]
- 11 Behar J, Biancani P. Effect of cholecystokinin and the octapeptide of cholecystokinin on the feline sphincter of Oddi and gallbladder. Mechanisms of action. *J Clin Invest* 1980; 66: 1231-1239 [PMID: 7440712 DOI: 10.1172/jci109974]
- 12 Toouli J, Hogan WJ, Geenen JE, Dodds WJ, Arndorfer RC. Action of cholecystokinin-octapeptide on sphincter of Oddi basal pressure and phasic wave activity in humans. *Surgery* 1982; 92: 497-503 [PMID: 6287657]
- 13 张少辉, 吴伟, 王尧华. Oddi括约肌生理与病理生理的动力学研究状况. *中国中西医结合外科杂志* 2004; 5: 60-62
- 14 Pálvölgyi A, Sári R, Németh J, Szabolcs A, Nagy I, Hegyi P, Lonovics J, Szilvássy Z. Interplay between nitric oxide and VIP in CCK-8-induced phasic contractile activity in the rabbit sphincter of Oddi. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3264-3266 [PMID: 15929179]
- 15 Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434 [PMID: 11577302]
- 16 Meshkinpour H, Mollot M. Sphincter of Oddi dysfunction and unexplained abdominal pain: clinical and manometric study. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 257-261 [PMID: 1735344]
- 17 Rolny P, Geenen JE, Hogan WJ. Post-cholecystectomy patients with "objective signs" of partial bile outflow obstruction: clinical characteristics, sphincter of Oddi manometry findings, and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 778-781 [PMID: 8293900]
- 18 Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, O'Connor KW, Lehman GA. Frequency of abnormal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 586-590 [PMID: 2028949]
- 19 Toouli J, Roberts-Thomson IC, Kellow J, Dowsett J, Saccone GT, Evans P, Jeans P, Cox M, Anderson P, Worthley C, Chan Y, Shanks N, Craig A. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction. *Gut* 2000; 46: 98-102 [PMID: 10601063]
- 20 Cotton PB, Elta GH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016; 06: 1420-1429.e2 [PMID: 27144629 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033]
- 21 汤朝晖, 耿智敏, 锁涛, 田孝东, 何宇. 胆囊切除术后常见并发症的诊断与治疗专家共识(2018版). *全科医学临床与教育* 2018; 16: 244-246
- 22 Pineau BC, Knapple WL, Spicer KM, Gordon L, Wallace M, Hennessy WS, Hawes RH, Cotton PB. Cholecystokinin-Stimulated mebrofenin (99mTc-Choletec) hepatobiliary scintigraphy in asymptomatic postcholecystectomy individuals: assessment of specificity, interobserver reliability, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3106-3109 [PMID: 11721756 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05266.x]
- 23 Corazziari E, Cicala M, Scopinaro F, Schillaci O, Habib IF, Pallotta N. Scintigraphic assessment of SO dysfunction. *Gut* 2003; 52: 1655-1656 [PMID: 14570739]
- 24 Cicala M, Habib FI, Vavassori P, Pallotta N, Schillaci O, Costamagna G, Guarino MP, Scopinaro F, Fiocca F, Torsoli A, Corazziari E. Outcome of endoscopic sphincterotomy in post cholecystectomy patients with sphincter of Oddi dysfunction as predicted by manometry and quantitative choledochoscintigraphy. *Gut* 2002; 50: 665-668 [PMID: 11950813]
- 25 Lim CH, Jahansouz C, Freeman ML, Leslie DB, Ikramuddin S, Amateau SK. Outcomes of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) and Sphincterotomy for Suspected Sphincter of Oddi Dysfunction (SOD) Post Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 2017; 27: 2656-2662 [PMID: 28488091 DOI: 10.1007/s11695-017-2696-4]
- 26 Kawamoto M, Geenen J, Omari T, Schlothe AC, Saccone GT, Toouli J. Sleeve sphincter of Oddi (SO) manometry: a new method for characterizing the motility of the sphincter of Oddi. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 391-396 [PMID: 18670840 DOI: 10.1007/s00534-007-1262-1]

- 27 Omuta S, Maetani I, Saito M, Shigoka H, Gon K, Tokuhisa J, Naruki M. Is endoscopic papillary large balloon dilatation without endoscopic sphincterotomy effective? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7289-7296 [PMID: 26109817 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7289]
- 28 Allescher HD. Sphincter of Oddi dyskinesia. *Internist (Berl)* 2015; 56: 638; 640-644; 646-647 [PMID: 25995163 DOI: 10.1007/s00108-014-3605-8]
- 29 Silverman WB, Slivka A, Rabinovitz M, Wilson J. Hybrid classification of sphincter of Oddi dysfunction based on simplified Milwaukee criteria: effect of marginal serum liver and pancreas test elevations. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 278-281 [PMID: 11281175]
- 30 Tack J, Drossman DA. What's new in Rome IV? *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: [PMID: 28303651 DOI: 10.1111/nmo.13053]
- 31 Hogan WJ. Diagnosis and treatment of sphincter of oddi dysfunction. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2007; 3: 31-35 [PMID: 21960774]
- 32 Tarnasky PR. Post-cholecystectomy syndrome and sphincter of Oddi dysfunction: past, present and future. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 1359-1372 [PMID: 27762149 DOI: 10.1080/17474124.2016.1251308]
- 33 Devereaux BM, Sherman S, Lehman GA. Sphincter of Oddi (pancreatic) hypertension and recurrent pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 153-159 [PMID: 11900681]
- 34 Nakeeb A. Sphincter of Oddi dysfunction: how is it diagnosed? How is it classified? How do we treat it medically, endoscopically, and surgically? *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1557-1558 [PMID: 23860677 DOI: 10.1007/s11605-013-2280-8]
- 35 Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross over trial. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 477-485 [PMID: 1524959]
- 36 Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Im HH, Jung Y, Lee JS, Lee MS, Shim CS. Effects of vardenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor, on sphincter of Oddi motility in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1111-1116 [PMID: 19243765 DOI: 10.1016/j.gie.2008.07.014]
- 37 Wilcox CM. Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5755-5761 [PMID: 26019439 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5755]
- 38 Vitton V, Delpy R, Gasmi M, Lesavre N, Abou-Berdugo E, Desjeux A, Grimaud JC, Barthet M. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 15-21 [PMID: 18090984 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282eeb4a1]
- 39 Vitton V, Ezzedine S, Gonzalez JM, Gasmi M, Grimaud JC, Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1610-1615 [PMID: 22529689 DOI: 10.3748/wjg.v18.i14.1610]
- 40 Kyanam Kabir Baig KR, Wilcox CM. Translational and clinical perspectives on sphincter of Oddi dysfunction. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; 9: 191-195 [PMID: 27555792 DOI: 10.2147/ceg.s84018]
- 41 Yang J, Jin H, Gu W, Zhang X, Zhang X. Determinants of long-term complications of endoscopic sphincterotomy are infections and high risk factors of bile duct and not sphincter of Oddi dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 412-418 [PMID: 25874514 DOI: 10.1097/meg.0000000000000295]
- 42 Yaghoobi M, Pauls Q, Durkalski V, Romagnuolo J, Fogel EL, Tarnasky PR, Aliperti G, Freeman ML, Kozarek RA, Jamidar PA, Wilcox CM, Elta GH, Hawes RH, Wood-Williams A, Cotton PB. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: results from the EPISOD prospective multicenter randomized sham-controlled study. *Endoscopy* 2015; 47: 884-890 [PMID: 26165739 DOI: 10.1055/s-0034-1392418]
- 43 金正, 卢伟, 吴嘉钊. Oddi括约肌功能障碍的治疗进展. *国际消化病杂志* 2015; 35: 283-285; 292
- 44 Wehrmann T. Long-term results (≥ 10 years) of endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in patients with acute recurrent pancreatitis. *Endoscopy* 2011; 43: 202-207 [PMID: 21108172 DOI: 10.1055/s-0030-1255922]
- 45 Coté GA, Imperiale TF, Schmidt SE, Fogel E, Lehman G, McHenry L, Watkins J, Sherman S. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1502-1509.e1 [PMID: 22982183 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.006]
- 46 Wehrmann T, Schmitt TH, Arndt A, Lembcke B, Caspary WF, Seifert H. Endoscopic injection of botulinum toxin in patients with recurrent acute pancreatitis due to pancreatic sphincter of Oddi dysfunction. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1469-1477 [PMID: 11069318]
- 47 Murray WR. Botulinum toxin-induced relaxation of the sphincter of Oddi may select patients with acalculous biliary pain who will benefit from cholecystectomy. *Surg Endosc* 2011; 25: 813-816 [PMID: 20665051 DOI: 10.1007/s00464-010-1260-2]
- 48 Yaghoobi M, Romagnuolo J. Sphincter of Oddi Dysfunction: Updates from the Recent Literature. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 31 [PMID: 26143628 DOI: 10.1007/s11894-015-0455-z]
- 49 Kelly SB, Rowlands BJ. Transduodenal sphincteroplasty and transampullary septectomy for papillary stenosis. *HPB Surg* 1996; 9: 199-207 [PMID: 8809579]
- 50 Nardi GL, Michelassi F, Zannini P. Transduodenal sphincteroplasty. 5-25 year follow-up of 89 patients. *Ann Surg* 1983; 198: 453-461 [PMID: 6625716]
- 51 Roberts KJ, Ismail A, Coldham C, Buckels J, Bramhall S. Long-term symptomatic relief following surgical sphincteroplasty for sphincter of Oddi dysfunction. *Dig Surg* 2011; 28: 304-308 [PMID: 21921631 DOI: 10.1159/000330785]
- 52 Morgan KA, Romagnuolo J, Adams DB. Transduodenal sphincteroplasty in the management of sphincter of Oddi dysfunction and pancreas divisum in the modern era. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 908-914; discussion 914-917 [PMID: 18471721 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.032]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



胃腺癌中SIX1和CD147的表达及意义

邱雷, 胡奕, 邓中民

邱雷, 胡奕, 邓中民, 湖州市第一人民医院消化科 浙江省湖州市 313000

邱雷, 住院医师, 研究或发展方向为消化内科肝胆胰方向。

作者贡献分布: 此课题由邱雷与胡奕设计; 研究过程由邱雷、胡奕及邓中民操作完成; 研究所用实验试剂的检测及分析由邱雷与胡奕完成; 数据分析由邓中民完成; 本论文写作由邱雷完成。

通讯作者: 邱雷, 住院医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州市第一人民医院消化科. qiuleikaoyan@163.com

收稿日期: 2018-08-16

修回日期: 2018-09-08

接受日期: 2018-09-18

在线出版日期: 2018-10-28

Significance of expression of SIX1 and CD147 in gastric adenocarcinoma

Lei Qiu, Yi Hu, Zhong-Min Deng

Lei Qiu, Yi Hu, Zhong-Min Deng, Department of Digestive Medicine, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Lei Qiu, Resident Doctor, Department of Digestive Medicine, Huzhou First People's Hospital, 158 Guangchang Hou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. qiuleikaoyan@163.com

Received: 2018-08-16

Revised: 2018-09-08

Accepted: 2018-09-18

Published online: 2018-10-28

Abstract

AIM

To detect the expression of SIX1 and CD147 and analyze their clinical significance in gastric adenocarcinoma.

METHODS

Seventy-nine cases of gastric adenocarcinoma were

collected as an observation group, and 45 normal gastric mucosal samples were collected as a control group. Expression of SIX1 and CD147 in these samples was detected by immunohistochemistry.

RESULTS

Expression of SIX1 and CD147 differed significantly between the two groups. Expression of SIX1 and CD147 was correlated with maximum tumor diameter and tumor infiltration. Expression of SIX1 was correlated with lymph node metastasis, and expression of CD147 was correlated with differentiation. There was a positive correlation between SIX1 and CD147 expression in the observation group. The expression of SIX1 and CD147 was correlated with survival time.

CONCLUSION

Higher expression of SIX1 and CD147 can promote tumor formation and progression in gastric adenocarcinoma. SIX1 and CD147 may have synergistic effects, and they correlate with prognosis in gastric adenocarcinoma.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric adenocarcinoma; SIX1; CD147; Prognosis

Qiu L, Hu Y, Deng ZM. Significance of expression of SIX1 and CD147 in gastric adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1742-1747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1742.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1742>

摘要

目的

检测胃腺癌中SIX1和CD147两个因子的表达, 关注二者的相关性及其临床意义。

方法

本实验选择79例胃腺癌作为观察组, 留取临床资料及术后留取的石蜡标本, 选择45例正常胃黏膜的石蜡标本作为对照组, 应用免疫组化二步法检测二组中SIX1和CD147的表达。

结果

二组中SIX1和CD147的表达差别有统计学意义, 观察组中SIX1和CD147的表达与肿瘤的最大径和浸润深度密切相关, SIX1的表达与淋巴结转移密切相关, CD147的表达与分化程度密切相关, 线性相关分析显示观察组中SIX1和CD147的表达具有正相关性, 观察组中SIX1和CD147的表达与生存时间相关。

结论

SIX1和CD147在胃腺癌组织中表达明显升高, 对肿瘤的形成和发展有一定的调节作用。SIX1和CD147可能具有正向协同作用, SIX1和CD147的表达与预后相关。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃腺癌; 同源异型蛋白SIX1; 白细胞分化抗原147; 预后

核心提要: SIX1和CD147在胃腺癌中高表达, 在细胞水平主要表达于细胞浆中, 其高表达在胃腺癌病变成过程中具有促进作用, 在肿瘤进展中的作用更明显, 二者具有协同正向作用, 认为二种蛋白异常表达具有重要意义, 且SIX1和CD147的表达与预后相关。

邱雷, 胡奕, 邓中民. 胃腺癌中SIX1和CD147的表达及意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(30): 1742-1747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1742.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1742>

0 引言

胃腺癌临床上多见, 好发人群为中老年人, 分化常较差, 病变进展常较快。腺癌细胞具有高增殖性, 但是病变进展中其影响因素较多, 其中不同基因和蛋白异常表达失调是重要的促进因素。SIX1是一种转录调节蛋白, 可以调控下游多种基因的表达, 尤其是增殖相关基因^[1]。CD147是超免疫家族成员, 其存在于机体各系统中, 参与不同的生理过程, 如炎症过程、损伤修复过程等^[2]。近年研究认为CD147与肿瘤的增殖和转移相关^[3]。本文关注胃腺癌组织中SIX1和CD147的表达, 分析其相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2017-01/2017-12在湖州市第一人民医院

确诊为胃腺癌, 并行根治手术的患者作为观察组。纳入标准: (1)临床及随访资料完整; (2)符合WHO中的诊断标准。排除标准: (1)伴有其它器官恶性肿瘤; (2)伴有其它组织学分化的肿瘤; (3)术前有放、化疗史。本组共观察79例, 年龄43-88岁, 平均年龄58.6岁。其中男42例, 女37例。选择上述病例中的45例(距肿瘤边缘>5 cm)正常胃黏膜的石蜡标本作为对照组, 年龄44-85岁, 平均年龄58.9岁。其中男23例, 女22例。二组在常规因素的比较中无明显差别, 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 SIX1和CD147表达的检测: 二组均常规取材后, 均应用中性缓冲福尔马林固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 切片后置于胶片上。SIX1和CD147均为浓缩液(购自武汉博士德生物技术公司), 先行预实验, 选择最佳显色的浓度用于正式实验(SIX1为1:300, CD147为1:150)。正式实验均应用免疫组化二步法, DAB显色, 做好质控工作, 减少人为误差。

1.2.2 SIX1和CD147的结果判定: SIX1和CD147的阳性部位是细胞质, 着色强度: 无着色为0分; 弱为1分, 中为2分, 强为3分。阳性判定: 上皮细胞集中分布区($\times 400$)计数, 共5个视野, 取平均值, 以 $\leq 5\%$ 为0分, $5\%-10\%$ (不包括 10%)为1分, $10\%-30\%$ (不包括 30%)为2分, $20\%-50\%$ (不包括 50%)为3分, $> 50\%$ 为4分。二者相加为最终评分, 均以 ≤ 3 分为阴性, > 3 分为阳性。分别计算肿瘤组织中蛋白表达的阳性率。

统计学处理 采用SAS 6.12进行分析, 行 χ^2 检验、生存分析和线性相关性分析, 均以 $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。

2 结果

2.1 二组中SIX1和CD147阳性率的比较 观察组中SIX1和CD147的阳性率均明显高于对照组(表1和图1)。

2.2 观察组不同特征分组中SIX1和CD147阳性率比较 观察组中SIX1和CD147的表达与肿瘤的最大径和浸润深度密切相关, SIX1的表达与淋巴结转移密切相关, CD147的表达与分化程度密切相关(表2)。

2.3 观察组中SIX1和CD147相关性 观察组中SIX1和CD147($r = 0.45, P = 0.0365$)的表达具有正相关性(图2)。

2.4 观察组SIX1和CD147表达的生存分析 本组随访时间6-60 mo, 平均25.3 mo, 中位生存时间29 mo。应用生存分析结果显示观察组中SIX1和CD147表达的阳性率与生存时间密切相关($P < 0.05$), 即SIX1和CD147高表达患者的生存时间短, 二者低表达患者的生存时间长(图3)。

3 讨论

胃上皮性肿瘤认为来源于胃黏膜上皮, 其发生与上皮

表 1 二组中SIX1和CD147阳性率的比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	SIX1		χ^2	<i>P</i>	CD147		χ^2	<i>P</i>
		+	-			+	-		
观察组	79	32 (40.5)	47 (59.5)	13.910	0.000	40 (50.6)	39 (49.4)	24.465	0.000
对照组	45	4 (8.9)	41 (91.1)			3 (6.7)	42 (93.3)		

表 2 观察组不同特征分组中SIX1和CD147阳性率比较 *n* (%)

临床特征	<i>n</i>	SIX1		χ^2	<i>P</i>	CD147		χ^2	<i>P</i>
		+	-			+	-		
肿瘤最大径				7.063	0.008			6.691	0.010
<5 cm	39	10 (25.6)	29 (74.4)			14 (35.9)	25 (64.1)		
≥5 cm	40	22 (55.0)	18 (45.0)			26 (65.0)	14 (35.0)		
浸润深度				13.458	0.000			15.515	0.000
未及浆膜	37	7 (18.9)	30 (81.1)			10 (27.0)	27 (73.0)		
浆膜及以上	42	25 (59.5)	17 (40.5)			30 (71.4)	12 (28.6)		
淋巴结转移				26.244	0.000			0.141	0.707
无	49	9 (18.4)	40 (81.6)			24 (49.0)	25 (51.0)		
有	30	23 (76.7)	7 (23.3)			16 (53.3)	14 (46.7)		
分化程度				3.174	0.075			9.736	0.002
高-中	29	8 (27.6)	21 (72.4)			8 (27.6)	21 (72.4)		
低	50	24 (48.0)	26 (52.0)			32 (64.0)	18 (36.0)		

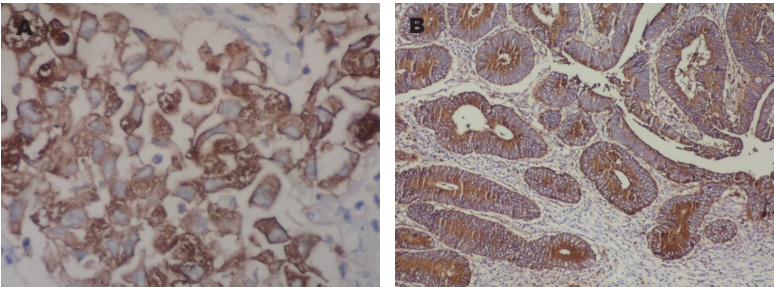


图 1 胃腺癌中阳性表达(HE × 200). A: SIX1; B: CD147.

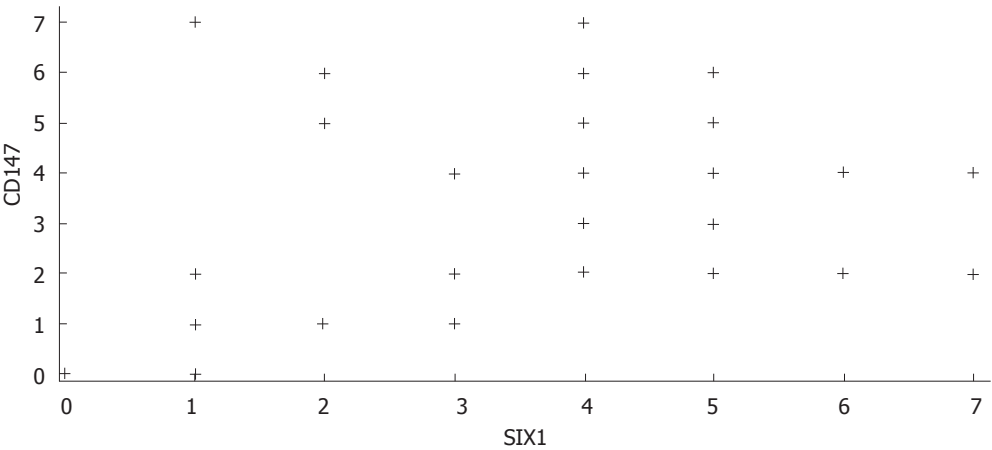


图 2 胃腺癌中SIX1和CD147表达的相关性.

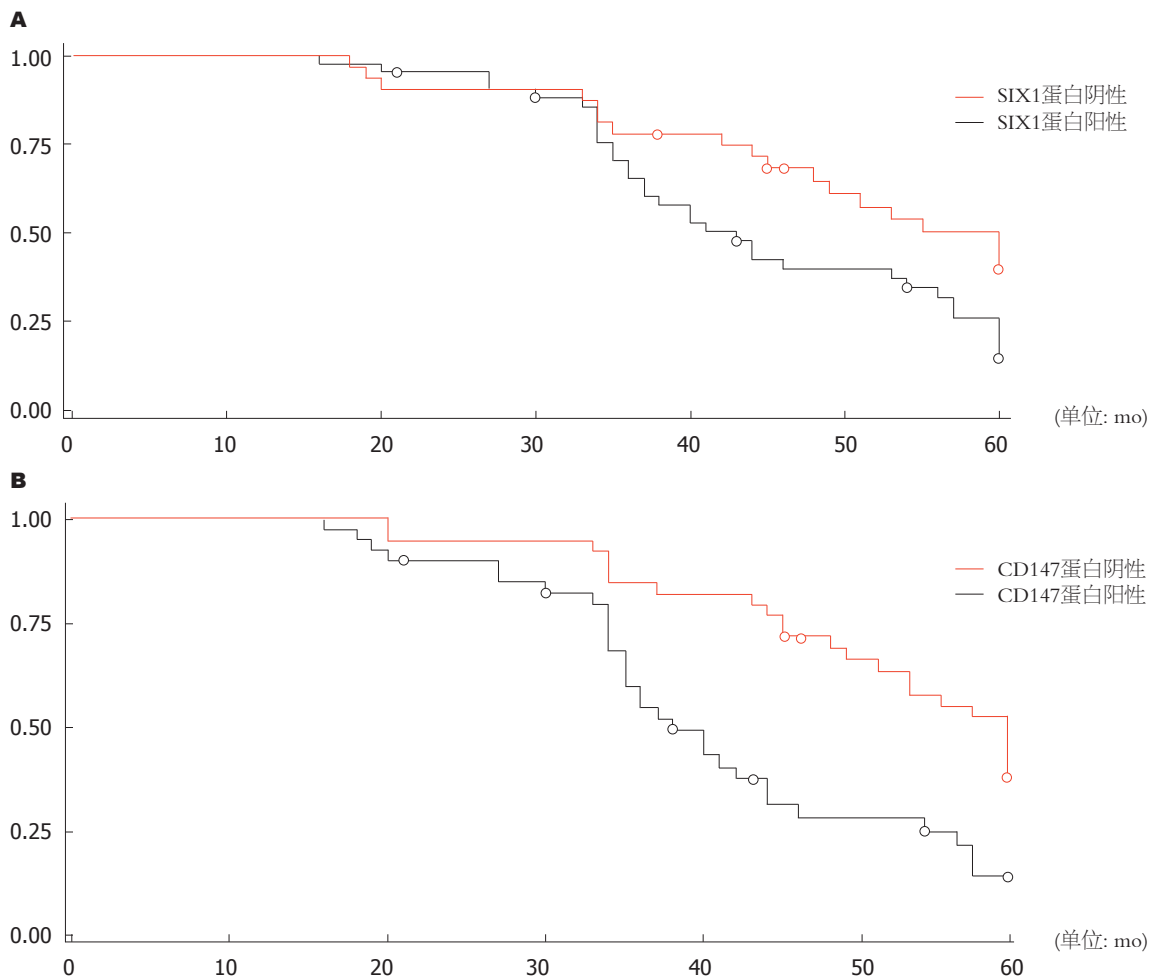


图 3 胃腺癌中蛋白表达与预后的关系. A: SIX1; B: CD147.

的异型增生有关, 病变进一步发展为癌, 肿瘤的恶性程度高, 尤其是低分化的肿瘤^[4], 肿瘤伴有高增殖状态是重要的特征^[5,6]. SIX1作为一种转录因子, 与多种组织器官的发育有关^[7,8]. SIX1在正常的成熟组织中表达较少, 而在细胞恶变后表达明显升高, SIX1转录时可以调控多种促癌基因的表达, 如对cyclinA1、cyclinD1和Mum-1进行上调, 进而促进肿瘤细胞的增殖和生长加速^[9,10]. 近年也有研究认为SIX1对提高TGF信号通路的活化和转录有明显作用, 能有效激活血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 调控肿瘤间质的脉管生成, 为肿瘤的生长提供必要营养. 还有研究认为SIX1可以对肿瘤的迁移进行有效调控^[11], 主要表现为对基质的降解和对迁移的活化作用. CD147蛋白编码269个氨基酸残基, 其N端有高度的糖基化特征, 由于糖基化的程度有组织的特异性, 不同的糖基化方式可以引起不同蛋白发挥不同的功能^[12]. 糖基化方式与激活MMPs的能力有关^[13,14]. 由于肿瘤细胞在浸润和迁移时需跨越基底膜, 并从原发部位脱离, 并向周围邻近组织直接蔓延, 并伴发远处播散, 在此过程中CD147的高表达可以诱导

MMPs活性增加, 对有效降解基底膜的IV型胶原, 促进肿瘤细胞的转移有重要意义. 多种因子可以激活CD147的表达, 如EGFR等, 引起细胞的异型增殖程度增加, 肿瘤细胞的恶性程度增加^[15]. 鉴于SIX1和CD147均具有促进肿瘤生长的侵袭的作用, 同时二者均可以促进VEGF的表达, 因此二者可能具有共同的表达特征.

本研究结果显示观察组中SIX1和CD147的表达明显高于对照组, 即二者高表达可以促进肿瘤的形成, 其具有类似癌基因的作用. 结果显示观察组中SIX1和CD147的表达与肿瘤的最大径和浸润深度密切相关, 提示二种蛋白与肿瘤的病变进程有关, 即形成浸润性肿瘤后呈树枝状向周围组织生长, 对局部组织和周围邻近器官形成明显的破坏作用, 也可以对胃组织周围组织侵犯起一定的促进作用. 结果显示SIX1的表达与淋巴结转移密切相关, 提示SIX1的高表达预示着肿瘤具有较强的转移特征. SIX1对肿瘤的迁移的作用可能与其对黏附素的调节有关, 如降低E-cadherin的表达, 使肿瘤细胞的同质性黏附作用下降, 细胞易于离开原发灶, 提高N-cadherin的表达, 使肿瘤的异质性黏附作用升高, 肿瘤细胞易

于在异质性的介质中定植, 形成转移瘤^[15,16]。结果显示CD147的表达与分化程度密切相关, 提示CD147表达于细胞幼稚--成熟的分化过程, 而CD147更高表达在处于幼稚的阶段的肿瘤细胞, 此种肿瘤细胞的异型性明显, 细胞的增殖旺盛, 细胞生长活跃, 恶性程度高, 肿瘤患者的预后差。线性相关分析显示观察组中SIX1和CD147具有正相关性, 提示其具有正向协同作用。SIX1和CD147在一定程度上可以促进肿瘤细胞的增殖, 这也可能是SIX1和CD147的作用机制之一。SIX1的作用可能具有多向性, 其主要作为上游基因, 调控细胞分化、增殖和迁移, 促进肿瘤细胞的进展。虽然CD147与转移的作用在既往研究中有报告, 但是本研究未发现CD147与淋巴结转移的作用, 也可能CD147的表达特征有组织特异性, 但是其具体机制尚需要更多实验证实。同时应用其它实验手段检测CD147的表达也是验证其与转移关系的重要手段, 后续研究中可以关注此项实验。本研究发现观察组中SIX1和CD147的表达与生存时间相关, 提示联合检测SIX1和CD147的表达可能对判断预后有一定价值。

总之, SIX1和CD147在胃腺癌组织中表达明显升高, 对肿瘤的形成和发展有一定的调节作用。SIX1和CD147可能具有正向协同作用。联合检测SIX1和CD147的表达可能对判断预后有一定价值。

文章亮点

实验背景

胃腺癌中蛋白表达是临床研究的热点, 目前关于SIX1和CD147在胃腺癌中的研究较少, SIX1和CD147表达的关系尚未见报道。

实验动机

针对SIX1和CD147在肿瘤中表达的差别, 本实验探讨二者与胃腺癌的关系。

实验目标

胃腺癌中SIX1和CD147的表达特征、不同临床病理特征中的关系、相关性及其判断预后的意义。

实验方法

前瞻性研究和对照研究。主要实验方法为免疫组化检测方法。

实验结果

研究达到预期目标, 主要发现了胃腺癌中SIX1和CD147高表达, 胃腺癌中SIX1和CD147的表达与肿瘤的最大径和浸润深度密切相关, SIX1的表达与淋巴结转移密切相

关, CD147的表达与分化程度密切相关, SIX1和CD147的表达具有正相关性, SIX1和CD147的表达与生存时间相关。

实验结论

SIX1和CD147对肿瘤的形成和发展有一定的调节作用。SIX1和CD147可能具有正向协同作用, SIX1和CD147可能是独立的胃腺癌预后指标, 对临床有重要意义。

前景展望

未来可以应用PCR方法检测胃腺癌中SIX1和CD147mRNA的表达, 在更深层次探讨二者的关系及临床意义。

4 参考文献

- 1 He Z, Li G, Tang L, Li Y. SIX1 overexpression predicts poor prognosis and induces radioresistance through AKT signaling in esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 1071-1079 [PMID: 28260921 DOI: 10.2147/OTT.S125330]
- 2 Caudron A, Battistella M, Feugeas JP, Pages C, Basset-Seguin N, Mazouz Dorval S, Funck Brentano E, Sadoux A, Podgorniak MP, Menashi S, Janin A, Lebbé C, Mourah S. EMMPRIN/CD147 is an independent prognostic biomarker in cutaneous melanoma. *Exp Dermatol* 2016; 25: 618-622 [PMID: 27060463 DOI: 10.1111/exd.13022]
- 3 Zhou Y, Wu B, Li JH, Nan G, Jiang JL, Chen ZN. Rab22a enhances CD147 recycling and is required for lung cancer cell migration and invasion. *Exp Cell Res* 2017; 357: 9-16 [PMID: 28433697 DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.04.020]
- 4 Cao L, Chen C, Zhu H, Gu X, Deng D, Tian X, Liu J, Xiao Q. MMP16 is a marker of poor prognosis in gastric cancer promoting proliferation and invasion. *Oncotarget* 2016; 7: 51865-51874 [PMID: 27340864 DOI: 10.18632/oncotarget.10177]
- 5 Chen SW, Zhang Q, Xu ZF, Wang HP, Shi Y, Xu F, Zhang WJ, Wang P, Li Y. HOXC6 promotes gastric cancer cell invasion by upregulating the expression of MMP9. *Mol Med Rep* 2016; 14: 3261-3268 [PMID: 27573865 DOI: 10.3892/mmr.2016.5640]
- 6 Giagini C, Giagini A, Tsourouflis G, Gatzidou E, Agapitos E, Kouraklis G, Theocharis S. MCM-2 and MCM-5 expression in gastric adenocarcinoma: clinical significance and comparison with Ki-67 proliferative marker. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 777-785 [PMID: 20694513 DOI: 10.1007/s10620-010-1348-5]
- 7 Xin X, Li Y, Yang X. SIX1 is overexpressed in endometrial carcinoma and promotes the malignant behavior of cancer cells through ERK and AKT signaling. *Oncol Lett* 2016; 12: 3435-3440 [PMID: 27900017 DOI: 10.3892/ol.2016.5098]
- 8 Lerbs T, Bisht S, Schölch S, Pecqueux M, Kristiansen G, Schneider M, Hofmann BT, Welsch T, Reissfelder C, Rahbari NN, Fritzmann J, Brossart P, Weitz J, Feldmann G, Kahlert C. Inhibition of Six1 affects tumour invasion and the expression of cancer stem cell markers in pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 249 [PMID: 28388884 DOI: 10.1186/s12885-017-3225-5]
- 9 Chu Y, Jiang M, Du F, Chen D, Ye T, Xu B, Li X, Wang W, Qiu Z, Liu H, Nie Y, Liang J, Fan D. miR-204-5p suppresses hepatocellular cancer proliferation by regulating homeoprotein SIX1 expression. *FEBS Open Bio* 2018; 8: 189-200

- [PMID: 29435409 DOI: 10.1002/2211-5463.12363]
- 10 Li Z, Tian T, Lv F, Chang Y, Wang X, Zhang L, Li X, Li L, Ma W, Wu J, Zhang M. Six1 promotes proliferation of pancreatic cancer cells via upregulation of cyclin D1 expression. *PLoS One* 2013; 8: e59203 [PMID: 23527134 DOI: 10.1371/journal.pone.0059203]
 - 11 Behbakht K, Qamar L, Aldridge CS, Coletta RD, Davidson SA, Thorburn A, Ford HL. Six1 overexpression in ovarian carcinoma causes resistance to TRAIL-mediated apoptosis and is associated with poor survival. *Cancer Res* 2007; 67: 3036-3042 [PMID: 17409410 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3755]
 - 12 Nasry WHS, Wang H, Jones K, Dirksen WP, Rosol TJ, Rodriguez-Lecompte JC, Martin CK. CD147 and Cyclooxygenase Expression in Feline Oral Squamous Cell Carcinoma. *Vet Sci* 2018; 5 [PMID: 30104530 DOI: 10.3390/vetsci5030072]
 - 13 Gou X, Tang X, Kong DK, He X, Gao X, Guo N, Hu Z, Zhao Z, Chen Y. CD147 is increased in HCC cells under starvation and reduces cell death through upregulating p-mTOR in vitro. *Apoptosis* 2016; 21: 110-119 [PMID: 26496775 DOI: 10.1007/s10495-015-1189-y]
 - 14 徐小艳, 徐宏伟, 王慧, 杨金花. 肺腺癌中CD147、MMP-9和VEGF的表达及临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2017; 4: 384-387 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2017.04.007]
 - 15 Mori A, Watanabe M, Sadahira T, Kobayashi Y, Ariyoshi Y, Ueki H, Wada K, Ochiai K, Li SA, Nasu Y. The Downregulation of the Expression of CD147 by Tumor Suppressor REIC/Dkk-3, and Its Implication in Human Prostate Cancer Cell Growth Inhibition. *Acta Med Okayama* 2017; 71: 135-142 [PMID: 28420895 DOI: 10.18926/AMO/54982]
 - 16 Zhang T, Xu J, Maire P, Xu PX. Six1 is essential for differentiation and patterning of the mammalian auditory sensory epithelium. *PLoS Genet* 2017; 13: e1006967 [PMID: 28892484 DOI: 10.1371/journal.pgen.1006967]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

miR-128-3p靶向Lin28B增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性

夏如冰, 王红英, 戴丹, 董陶明, 汪和平, 邹思璐, 张健

夏如冰, 王红英, 戴丹, 邹思璐, 张健, 江西省景德镇市第二人民医院药剂科 江西省景德镇市 333000

董陶明, 江西省景德镇市第二人民医院肿瘤科 江西省景德镇市 333000

汪和平, 江西省景德镇市第二人民医院放疗中心 江西省景德镇市 333000

夏如冰, 副主任药师, 研究方向为医院药学.

作者贡献分布: 由夏如冰、王红英、戴丹及董陶明设计; 研究过程由戴丹、董陶明、汪和平、邹思璐及张健操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由汪和平提供; 数据分析由汪和平、邹思璐及张健完成; 本论文写作由夏如冰、董陶明、汪和平及邹思璐完成.

通讯作者: 夏如冰, 副主任药师, 333000, 江西省景德镇市珠山区广场北路35号, 江西省景德镇市第二人民医院药剂科. dc112018@163.com
电话: 0798-8203074

收稿日期: 2018-08-21

修回日期: 2018-09-12

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-10-28

MiR-128-3p increases sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin by targeting Lin28B

Ru-Bing Xia, Hong-Ying Wang, Dan Dai, Tao-Ming Dong, He-Ping Wang, Si-Lu Zou, Jian Zhang

Ru-Bing Xia, Hong-Ying Wang, Dan Dai, Si-Lu Zou, Jian Zhang, Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Tao-Ming Dong, Department of Oncology, the Second People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

He-Ping Wang, Radiation Therapy Center, the Second People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Ru-Bing Xia, Associate Chief Pharmacist,

Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Jingdezhen, 35 North Guangchang Road, Zhushan District, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. dc112018@163.com

Received: 2018-08-21

Revised: 2018-09-12

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-10-28

Abstract

AIM

To investigate the effect of miR-128-3p on the sensitivity of hepatocellular carcinoma (HCC) cells to oxaliplatin, and explore the underlying mechanism.

METHODS

qRT-PCR was used to detect the expression of miR-128-3p and Lin28B in human liver cells (HL-7702) and human HCC cells (BEL-7402 and Hep-3B). BEL-7402 and Hep-3B cells as well as oxaliplatin resistant BEL-7402 and Hep-3B cells in logarithmic growth phase were randomly divided into a miR-128-3p mimic group (transfected with miR-128-3p mimics), a miR-NC group (untransfected cells), a Lin28B-3' UTR WT group (psiCHECK2-Lin28B-3' UTR WT and miR-128-3p co-transfection), a Lin28B-3' -UTR MUT (psiCHECK2-Lin28B-3' UTR MUT and miR-NC co-transfection), a miR-128-3p + Lin28B group (miR-128-3p and Lin28B co-transfection), a si-Lin28B group (transfected with si-Lin28B) and a si-NC (transfected with silencing control). All cells were transfected via liposomes. The survival rate and viability of each group were detected by MTT assay, and the protein expression was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with human hepatocytes, the expression of miR-128-3p in HCC cells (BEL-7402 and Hep-3B) was

significantly decreased, and the expression of Lin28B was significantly increased. Overexpression of miR-128-3p or silencing Lin28B increased the sensitivity of HCC cells to oxaliplatin. Lin28B is a target of miR-128-3p, and overexpression of Lin28B could reverse the effect of miR-128-3p in increasing the sensitivity of HCC cells to oxaliplatin.

CONCLUSION

MiR-128-3p can increase the sensitivity of HCC cells to oxaliplatin possibly via a mechanism related to targeting Lin28B, suggesting that miR-128-3p could be used as a potential target for treatment of oxaliplatin resistance.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-128-3p; Lin28B; Oxaliplatin; Hepatocellular carcinoma

Xia RB, Wang HY, Dai D, Dong TM, Wang HP, Zou SL, Zhang J. MiR-128-3p increases sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin by targeting Lin28B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1748-1757 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1748>

摘要

目的

研究miR-128-3p与肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞对奥沙利铂敏感性的影响,并探讨其作用机制。

方法

采用qRT-PCR法检测人正常肝细胞HL-7702、HCC细胞BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p、Lin28B的表达;将对数生长期的HCC细胞BEL-7402、Hep-3B随机分成miR-128-3p mimics组(转染miR-128-3p mimics)、miR-NC组(未转染细胞)、Lin28B-3'UTR WT组(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR WT和miR-128-3p共转染)、Lin28B-3'UTR MUT组(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR MUT和miR-NC共转染)和miR-128-3p+Lin28B组(miR-128-3p和Lin28B共转染)、si-Lin28B组(转染si-Lin28B)和si-NC组(转染沉默对照),均以脂质体转染。采用MTT法检测各组细胞的存活率和活力;Western Blot检测各组细胞的蛋白表达。

结果

与人正常肝细胞相比, HCC细胞BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达较显著降低($P<0.01$), Lin28B的表达较显著升高($P<0.01$), 且过表达miR-128-3p、沉默Lin28B均可抑制HCC细胞增殖, 促进凋亡, 增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性。Lin28B为miR-128-3p

的靶标, 且回补Lin28B可逆转miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂敏感性的作用。

结论

miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 其作用机制可能与靶向Lin28B有关, 提示miR-128-3p可作为抗奥沙利铂耐药性的潜在靶点。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-128-3p; Lin28B; 奥沙利铂; 肝癌细胞

核心提要: miR-128-3p联合奥沙利铂可抑制肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞的增殖, 促进凋亡, 增加对奥沙利铂的敏感性, 其机制可能是通过靶向作用于Lin28B. miR-128-3p有望成为治疗耐药HCC细胞的新靶点。

夏如冰, 王红英, 戴丹, 董陶明, 汪和平, 邹思璐, 张健. miR-128-3p靶向Lin28B增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性. *世界华人消化杂志* 2018; 26(30): 1748-1757 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1748>

0 引言

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在恶性肿瘤中位居第五, 致死率位居第三, 且其复发率极高^[1]. 目前临床上常用手术、化疗、放疗的方式治疗患者, 虽在一定程度上延长HCC患者的生存期, 但也存在缺乏特效药和耐药的问题。

奥沙利铂是治疗原发性HCC的一种化学治疗药物, 在术后辅助化疗的预后得到临床医生的普遍认可, 但其耐药性仍是影响化疗的主要因素^[2]. 有报道称可通过miRNAs调节抑癌基因/促癌基因的表达增加HCC细胞对药物的敏感性^[3,4]. miRNA是一种小的非编码RNA, 长度约为20-25个核苷酸, 近年来发现其在表观调控领域具有重大作用. miRNAs可结合到靶基因的3'非编码区域, 以完全互补或不完全互补的方式降解靶基因或抑制靶基因翻译, 以至靶基因沉默^[5]. miR-128-3p对HCC细胞的功能也已有报道, 其在HCC组织中低表达, 调节PIK3R1表达, 诱导G1期细胞阻滞和迁移, 从而抑制HCC细胞增殖^[6,7], 也可通过靶向CYP2C9 mRNA抑制肿瘤发生^[8]. 但miR-128-3p对耐奥沙利铂的HCC细胞的作用及机制仍不甚清楚。

Lin28B在原发性人类肿瘤及肿瘤细胞中均高表达, 促进肿瘤的自我更新和增殖, 以利于肿瘤的形成、生长^[9]. 据相关报道, 66%的肿瘤中存在较高水平的Lin28B, 如其在膀胱癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、肺

癌和HCC中均高表达^[10-16]. Lin28B可作为miR-125b的靶基因调控HCC细胞的增殖和侵袭^[10]. 但miR-128-3p和Lin28B在HCC细胞中的关系仍尚未阐明.

本研究将通过检测miR-128-3p和Lin28B在HCC细胞中的表达, 观察过表达miR-128-3p和沉默LIN28B对耐奥沙利铂的HCC细胞的存活率、活力和凋亡率的影响, 阐明miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂耐药性的机制, 为临床的靶向治疗提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人正常肝细胞株HL-7702、HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B均购于中国科学院细胞库; si-Lin28B、miR-128-3p、miR-NC和si-NC均购于广州锐博生物公司; BCA蛋白定量试剂盒、脂质体LipofectamineTM2000、逆转录试剂盒购于大连Takara公司; PVDF膜购于德国罗氏诊断有限公司; SDS-PAGE试剂盒、ECL发光液和RIPA蛋白裂解液均购于碧云天生物技术公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购于美国Promega公司; Transwell小室购于美国Coming公司; 凝胶成像分析仪购于柯达公司; 半干转膜仪购于美国BIO-RAD公司; 流式细胞仪购于美国FACS CALIBAR BD公司; ABI 7500型实时荧光定量PCR系统购于美国ABI公司; 紫外分光光度计购于美国Thermo公司; 细胞培养箱购于美国Forma Scientific公司; PCR仪购于美国BIO-RAD公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人正常肝细胞株HL-7702、HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B均用含10%胎牛血清的RPMI1640培养基培养, 将细胞置于37℃, 5%CO₂培养箱中培养. 细胞融合度达到80%时, 用胰蛋白酶消化, 适当比例进行传代. 将对数生长期的HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B分别0.5 μg/mL、1.0 μg/mL、1.5 μg/mL和2.0 μg/mL的奥沙利铂连续给药培养, 培养条件与未给药培养条件一样.

1.2.2 细胞转染: 将对数生长期的BEL-7402和Hep-3B细胞及2.0 μg/mL的奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞, 分别随机分成miR-128-3p组(转染miR-128-3p mimics)、miR-NC组(未转染细胞)、Lin28B-3'UTR WT(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR WT和miR-128-3p共转染)、Lin28B-3'UTR MUT(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR MUT和miR-NC共转染)和miR-128-3p+Lin28B组(miR-128-3p和Lin28B共转染), si-Lin28B组(转染si-Lin28B)和si-NC组(转染沉默对照)均按照LipofectamineTM2000试剂说明书进行脂质体转染, 用

qRT-PCR检测转染效果. 转染成功后, 用MTT法检测各组细胞的生存率和活力, Western blot检测各组细胞的蛋白表达, 流式细胞术检测各组细胞的凋亡率, 双荧光素酶报告基因检测实验检测各组细胞的活性.

1.2.3 Quantitative Real-time RT-PCR: 取适量对数生长期1.2.2各组细胞, 用Trizol液裂解细胞后, 按照RNA抽提试剂盒技术手册操作提取RNA, 定量后, 立即用逆转录试剂盒按照说明书操作合成cDNA. 按照qRT-PCR试剂盒说明书操作进行miR-128-3p和Lin28B的检测. 用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算miR-128-3p和Lin28B的相对表达水平, 每个样品重复检测3次.

1.2.4 MTT实验: 取适量对数生长期1.0 μg/mL的奥沙利铂处理的各组细胞, 培养至第24 h、48 h和72 h时各加入20 μL 5 g/L的MTT溶液, 继续培养4 h, 取出后吸去上清, 每孔加入150 μL DMSO, 在酶标仪上震荡, 使结晶充分溶解, 在490 nm波长下检测细胞吸光度(A); 另将细胞用0.5 μg/mL、1.0 μg/mL、1.5 μg/mL和2.0 μg/mL的奥沙利铂处理后用同样的方法测定490 nm波长下检测细胞吸光度(A). 每组设5个重复孔, 实验重复3次.

1.2.5 Western blot实验: 取适量1.0 μg/mL的奥沙利铂处理的各组细胞, RIPA裂解后, 提取总蛋白, BCA法蛋白定量后变性, 然后进行SDS蛋白电泳, 之后进行PVDF转膜, 脱脂奶粉封闭2 h, 然后用I抗, 4℃孵育过夜. 第二天, 洗膜后用辣根过氧化物酶标记的II抗37℃孵育2 h. 结束后加入显影混合液, 显影曝光. 以GADPH为内参, 以目的条带灰度值与GADPH灰度值的比值表示目的蛋白的表达情况.

1.2.6 双荧光素酶报告基因检测实验: 取适量对数生长期的1.2.2各组细胞, Trizol细胞裂解液裂解, 取5 μL细胞裂解液与萤火虫荧光素酶缓冲液和5 μL底物, 混匀测荧光强度. 然后加入海肾荧光素酶缓冲液和5 μL腔肠素底物, 混匀, 再次测得海肾荧光素酶活性. psiCHECK2载体以萤火虫荧光素酶活性为内参, psiCHECK2-Lin28B-3'UTR WT和psiCHECK2-Lin28B-3'UTR MUT的表达为对照, 观察miR-128-3p对LIN28B表达的影响.

1.2.7 Annexin V-FITC/PI双染色法检测细胞凋亡: 取适量1.0 μg/mL的奥沙利铂处理的各组细胞, 用预冷的PBS洗涤2次. 用结合缓冲液500 μL悬浮细胞, 分别加入5 μL Annexin V-FITC和5 μL 20 mg/mL的PI, 混匀, 室温避光静置15 min. 每个样品重复3次. 细胞凋亡率采用流式细胞仪分析测定. 细胞的总凋亡率(%)为早期凋亡率(Annexin V⁺/PI⁻)与晚期凋亡率(Annexin V⁺/PI⁺)的和.

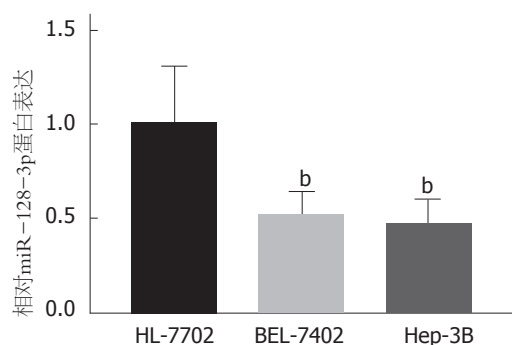


图1 miR-128-3p在肝癌细胞系中低表达。^b $P < 0.01$, 与对照组相比。

统计学处理 实验数据采用SPSS 13.0软件进行分析。计量资料用mean±SD表示, 多组间数据比较采用单因素方差分析, 两组间数据比较采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-128-3p在HCC细胞中低表达 运用qRT-PCR检测正常肝细胞株HL-7702、HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达, 结果如图1所示, HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达较于正常肝细胞株HL-7702显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 过表达miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性 如图2A所示, HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达, 与miR-NC组相比, miR-128-3p mimics组miR-128-3p的表达均显著升高。MTT法检测不同浓度奥沙利铂处理下HCC细胞的存活率, 结果如图2B所示, miR-128-3p mimics组细胞存活率于miR-NC组均降低, 且最佳浓度为1.0 $\mu\text{g/mL}$ 。检测1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞活力, 结果如图2C所示, miR-128-3p mimics组细胞活力于miR-NC组均显著降低; 流式细胞术检测1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞凋亡率, 结果如图2D所示, miR-128-3p mimics组细胞凋亡率于miR-NC组均显著升高, 差异均具有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。可见, 过表达miR-128-3p抑制奥沙利铂处理的HCC细胞增殖并促进其凋亡, 以增加其对奥沙利铂的敏感性。

2.3 miR-128-3p的靶基因为高表达因子Lin28B 如图3A所示, 与正常肝细胞株HL-7702相比, HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中Lin28B的表达较显著升高。通过TargetScan预测miR-128-3p与Lin28B的结合位点, 结果如图3B所示, miR-128-3p与Lin28B 3'UTR存在结合位点。双荧光素酶活性检测实验, 结果如图3C、D所示, 与NC组相比, miR-128-3p组均较显著抑制Lin28B-3'UTR

WT的荧光素酶活性, 均不影响Lin28B-3'UTR MUT的荧光素酶活性。qRT-PCR检测BEL-7402和Hep-3B细胞中Lin28B的表达, 结果如图3E所示, miR-128-3p组Lin28B的表达较显著低于miR-NC组, 提示miR-128-3p抑制Lin28B的表达。用western blot检测蛋白表达, 结果如图3F所示, miR-128-3p组Lin28B的蛋白表达低于miR-NC组, 差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。可见, 高表达因子Lin28B为miR-128-3p的靶基因。

2.4 沉默LIN28B增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性 运用Western Blot检测HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中Lin28B的蛋白表达, 结果如图4A所示, si-Lin28B组细胞Lin28B蛋白表达于si-NC组显著低。如图4B所示, 检测不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞存活率, si-Lin28B组细胞存活率于si-NC组降低, 且最佳浓度为1.0 $\mu\text{g/mL}$; 如图4C所示, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞OD值于si-NC组均显著降低。流式细胞术检测1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞的凋亡率, 结果如图4D所示, si-Lin28B组细胞的凋亡率于si-NC组均显著升高, 差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。可见, 沉默LIN28B可抑制奥沙利铂处理的HCC细胞增殖并促进凋亡, 即可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性。

2.5 Lin28B逆转了miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂敏感性的作用 如图5A所示, 不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B的活力, miR-128-3p+Lin28B组细胞生存率均明显高于miR-128-3p+NC组, 且最佳浓度为1.0 $\mu\text{g/mL}$ 。如图5B所示, 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B的OD值, 在第24小时、48小时、72小时, miR-128-3p+Lin28B组细胞OD值显著高于miR-128-3p+NC组。流式细胞术检测1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞凋亡率, 结果如图5C所示, miR-128-3p+Lin28B组细胞凋亡率均较显著低于miR-128-3p+NC组, 差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。可见, Lin28B逆转了miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂敏感性的作用。

3 讨论

奥沙利铂为第三代铂类化合物, 化学名为左旋反式二氨基环己烷草酸铂, 分子式为 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$, 其药理学特性与其它铂类相似均为以DNA为靶点, 铂原子与DNA链形成交联, 以阻断其复制和转录^[17]。奥沙利铂治疗多种消化道肿瘤的预后已得到证实^[18]。陈超庭等^[19]对奥沙利铂在HCC中的预后也给予肯定。但奥沙利铂与其他化疗药物一样, 也会产生耐药性。郑美玲等^[20]报道, 尽管奥沙利铂可显著的延长HCC晚期患者的生存期, 但其临床疗效十分有限, 治疗失败与HCC患者产生

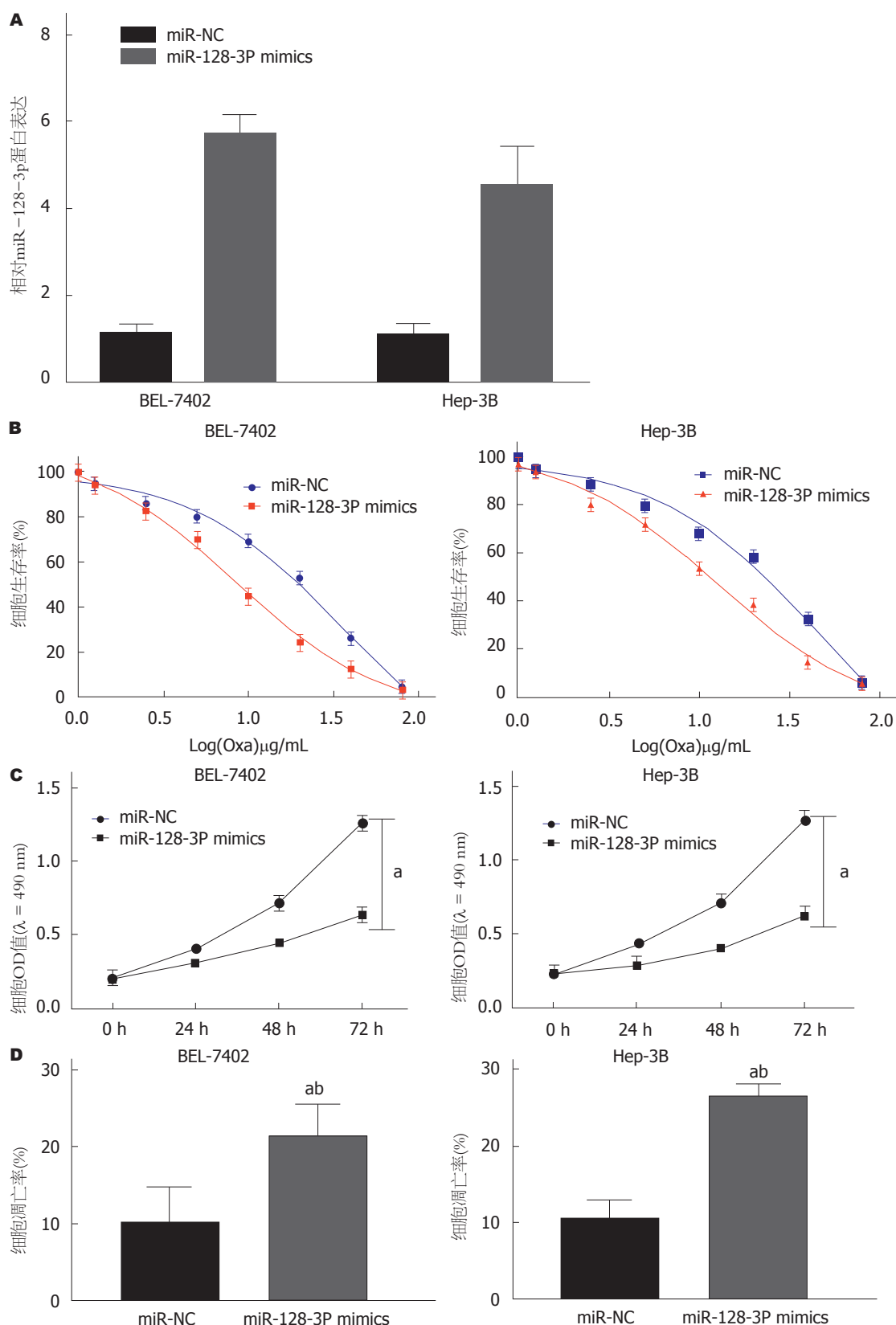


图 2 过表达miR-128-3p抑制肝癌细胞增殖和凋亡增加细胞对奥沙利铂的敏感性. A: 过表达miR-128-3p对肝癌细胞中miR-128-3p蛋白表达的影响; B: 过表达miR-128-3p对不同浓度奥沙利铂处理的肝癌细胞生存率的影响; C: 过表达miR-128-3p对1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的肝癌细胞OD值的影响; D: 过表达miR-128-3p对1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的肝癌细胞凋亡率的影响. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与对照组相比.

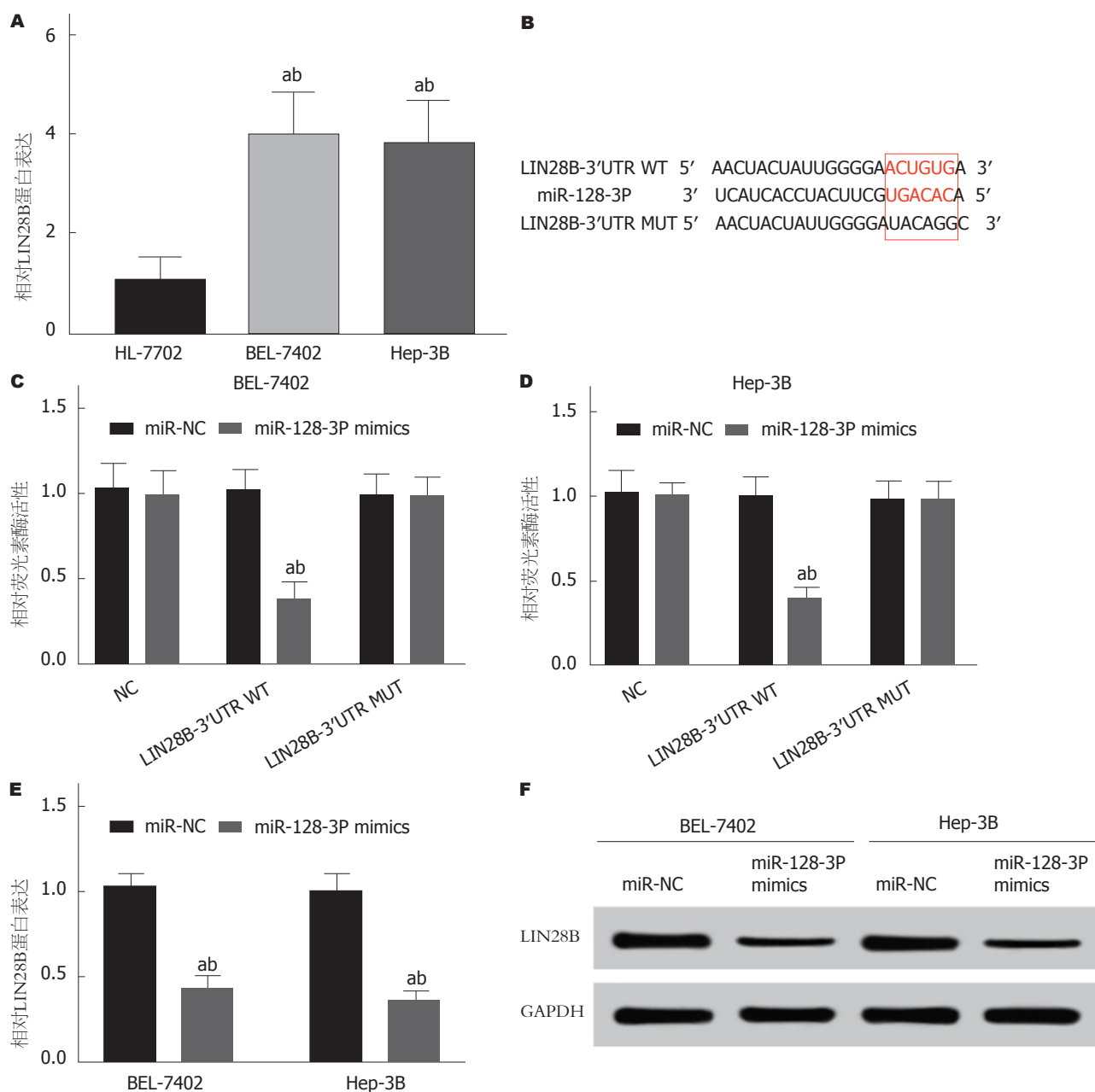


图3 miR-128-3p靶向LIN28B 3'UTR区域. A: Lin28B在肝癌细胞中地表达; B: 为互补序列; C和D: miR-128-3p对Lin28B 3'UTR WT组和Lin28B 3'UTR MUT组肝癌细胞的荧光素酶活性的影响; E: 过表达miR-128-3p对Lin28B表达的影响; F: 过表达miR-128-3p对Lin28B蛋白表达的影响. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与对照组相比.

耐药性密切相关.

有研究通过比较不同肿瘤耐药细胞株与其相应敏感细胞株中miRNA分子的表达, 证实miRNA的表达确实存在显著的差异^[21]. Kovalchuk等^[22]2008年已证实miR-451通过靶向多药耐药相关基因mdr1参与乳腺癌细胞对阿奇霉素的耐药. 最近杨涛等^[23]通过建立耐奥沙利铂的HCC细胞系BEL-7402和Hep-3B, 利用miRNA芯片和qRT-PCR筛选出miR-93, 进一步运用MTT实验、双荧光素酶报告基因载体实验和Western Blot实验, 验证miR-93通过靶向抑癌基因PTEN增加HCC细胞对奥沙利

铂的耐药性. 本研究通过MTT法检测miR-128-3p对不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞生存率和流式细胞术检测HCC细胞的凋亡率, 分析得到miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性.

Lin28B是哺乳动物Lin28的同源基因, 其通过结合let-7家族的前体RNA的终末环, 抑制let-7的成熟, 而发生调控肿瘤细胞的作用^[24]. 李建华等^[18]通过检测HCC组织和癌旁正常组织中miR-125b和Lin28B的表达, 运用双荧光素酶实验分析293U细胞中miR-125b和Lin28B之间的靶向关系, 又用MTT法和Transwell法验证miR-

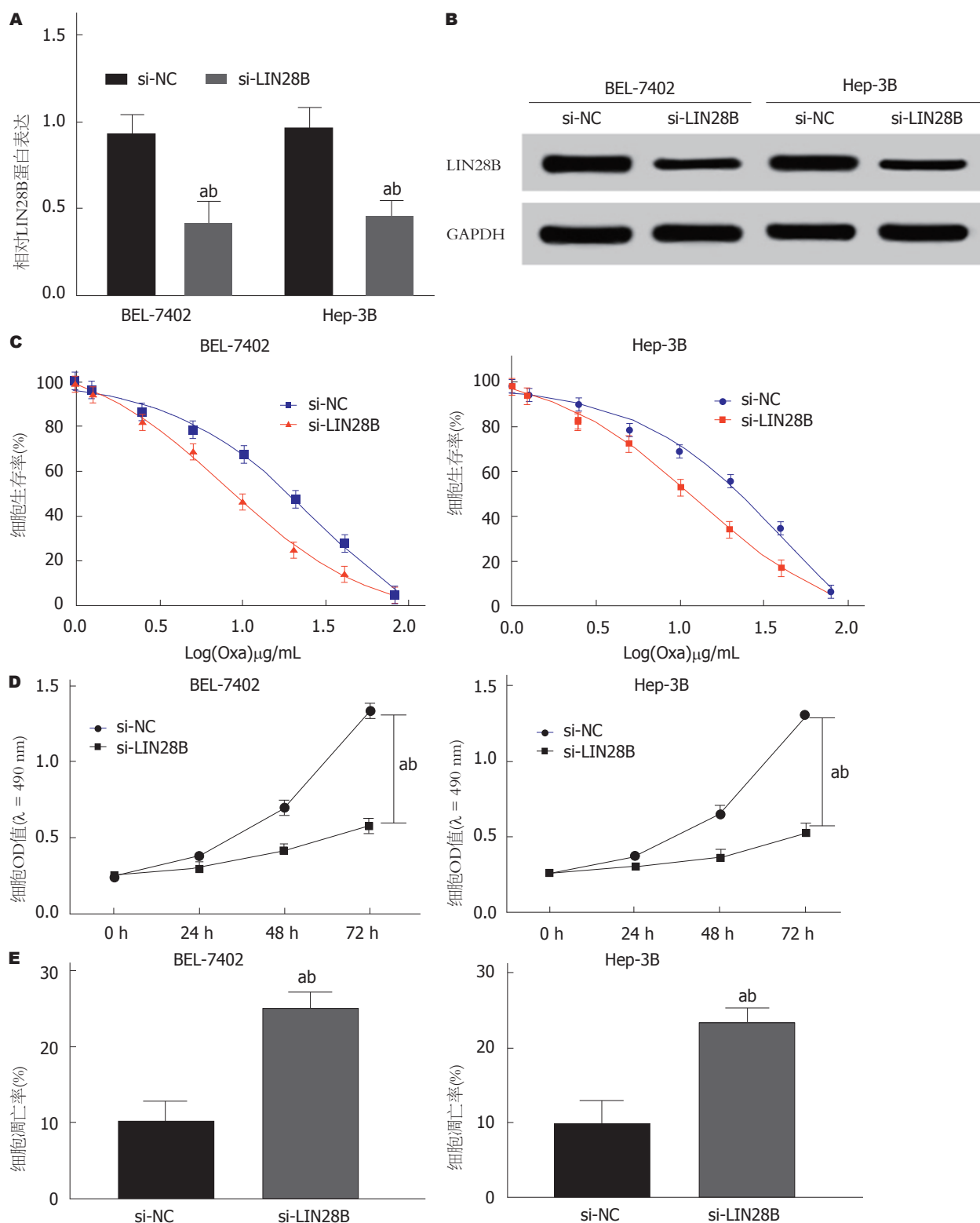


图 4 沉默Lin28B加强肝癌细胞耐奥沙利铂的敏感性. A: 沉默Lin28B的肝癌细胞; B和C: 沉默Lin28B对不同浓度奥沙利铂处理的肝癌细胞存活率和活力的影响; D: 沉默Lin28B对肝癌细胞凋亡率的影响. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与对照组相比.

125b靶向Lin28B对HCC细胞HepG2增殖和侵袭的抑制作用, 得出miR-125b在HCC发生和发展过程中的抑制作用可能与靶向Lin28B有关. 本研究通过TargetScan预测miR-128-3p和Lin28B之间存在结合位点, 运用双荧

光素酶基因报告实验验证这一预测. 又对Lin28B进行沉默和过表达, 分别用MTT法和流式细胞术检测其对不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞的活力和凋亡发现, miR-128-3p可靶向Lin28B增加奥沙利铂对HCC细胞的

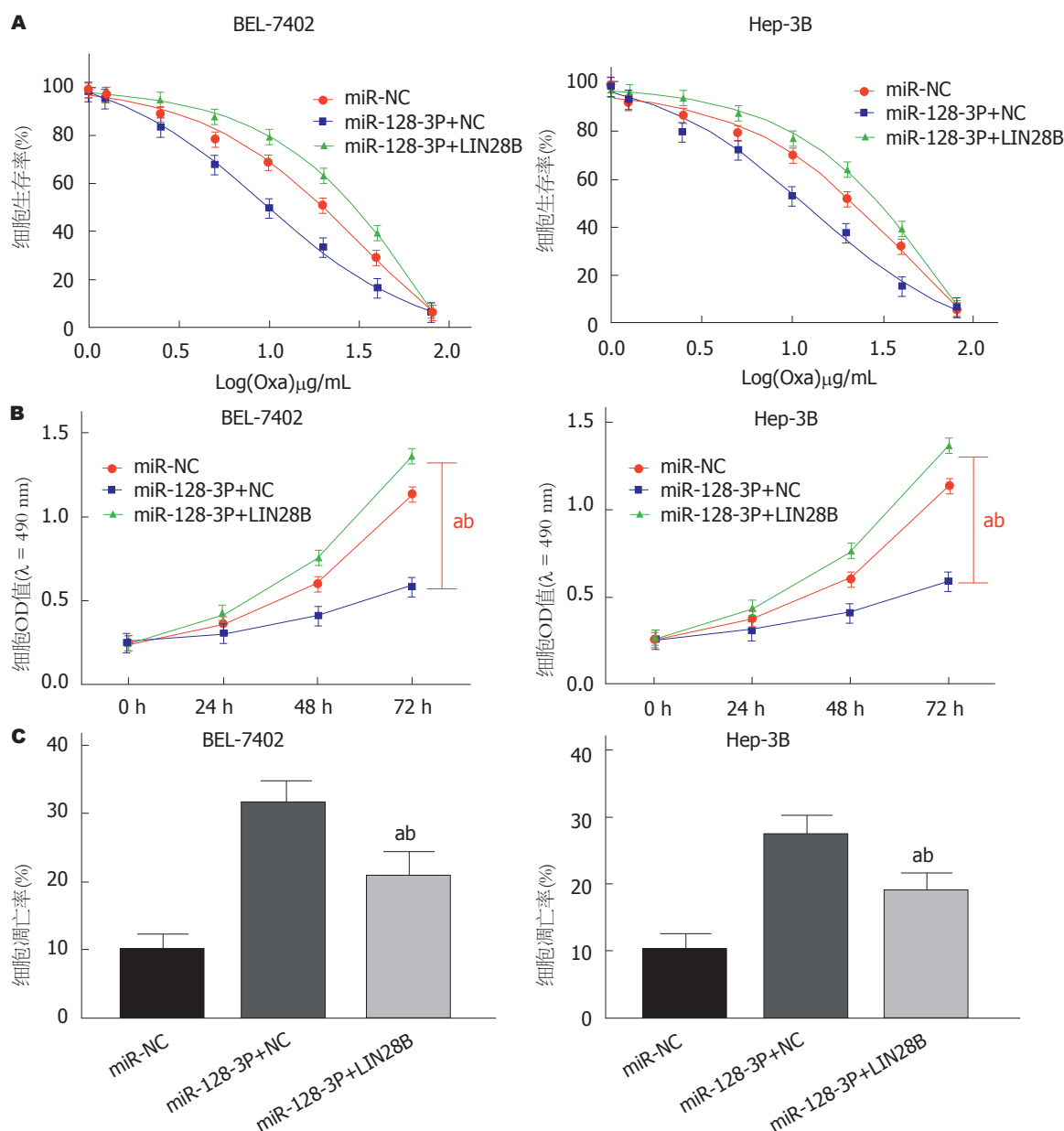


图 5 回补Lin28B逆转了miR-128-3p增加肝癌细胞对奥沙利铂敏感性的作用。A: miR-128-3p+LIN28B组和miR-128-3p+NC组不同浓度奥沙利铂处理的肝癌细胞活力的变化; B: miR-128-3p+LIN28B组和miR-128-3p+NC组1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的肝癌细胞活力的变化; C: miR-128-3p+LIN28B组和miR-128-3p+NC组1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的肝癌细胞凋亡率的变化。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与对照组相比。

敏感性。

总之, miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 可能与其靶向Lin28B有关, 这些发现将为临床靶向治疗HCC提供新的研究方向。

文章亮点

实验背景

近期miRNA通过靶向下游因子, 增强奥沙利铂对肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 细胞的耐药性, 增强对多药耐的乳腺癌的药物耐药性。但miR-128-3p增加HCC细

胞耐药性的作用机制国内外尚未有人研究。

实验动机

本研究旨在研究miR-128-3p联合奥沙利铂对HCC细胞增殖、凋亡的影响, 并探讨其分子作用机制, 以期为解决HCC治疗过程中的耐药问题提供线索。

实验目标

探讨miR-128-3p联合奥沙利铂抑制HCC细胞增殖, 促进凋亡的作用, 及其机制, 以期HCC的治疗提供新方向。

实验方法

将用2.0 μg/mL的奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞, 分别随机分成miR-128-3p组、Lin28B-3'UTR WT、Lin28B-3'UTR MUT、miR-128-3p+Lin28B组、si-Lin28B组, 用MTT法、流式细胞术分析HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, Western blot检测HCC细胞中Lin28B蛋白表达, 双荧光素酶报告基因检测实验验证miR-128-3p与Lin28B的靶向关系。

实验结果

本研究成功构建过表达miR-128-3p和沉默Lin28B的奥沙利铂处理HCC细胞发现, HCC细胞增殖能力减弱, 凋亡能力增强, 同时, miR-128-3p靶向调控Lin28B, 且回复Lin28B又能反向调控miR-128-3p。

实验结论

miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 其可能与靶向Lin28B有关, 提示miR-128-3p可作为HCC细胞增加奥沙利铂敏感性的潜在靶点。

展望前景

本研究仅在体外研究miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 后期还需增加miR-128-3p与奥沙利铂对HCC细胞的增殖、凋亡的对比实验, 以更清晰的展示miR-128-3p对HCC细胞的治疗价值, 也为miR-128-3p的靶向治疗提供更充分的理论依据。

4 参考文献

- 1 王丹, 张涛. miRNA在肝癌中的价值. 西南军医 2017; 19: 158-160 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-7193.2017.02.021]
- 2 Jiang J, Zheng X, Xu X, Zhou Q, Yan H, Zhang X, Lu B, Wu C, Ju J. Prognostic significance of miR-181b and miR-21 in gastric cancer patients treated with S-1/Oxaliplatin or Doxifluridine/Oxaliplatin. *PLoS One* 2011; 6: e23271 [PMID: 21876743 DOI: 10.1371/journal.pone.0023271]
- 3 Kurokawa K, Tanahashi T, Iima T, Yamamoto Y, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Murakami Y, Fukushima M, Rokutan K. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells. *J Gastroenterol* 2012; 47: 883-895 [PMID: 22382630 DOI: 10.1007/s00535-012-0547-6]
- 4 崔秀英, 郭云杰, 姚和瑞. 耐药乳腺癌细胞株MCF-7/ADR中microRNA的分析. 南方医科大学学报 2008; 28: 1813-1815 [DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2008.10.014]
- 5 吕丽霞, 薛静. miRNA作为肿瘤治疗靶点的研究进展. 山东医药 2014; 54: 105-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.40.046]
- 6 Huang CY, Huang XP, Zhu JY, Chen ZG, Li XJ, Zhang XH, Huang S, He JB, Lian F, Zhao YN, Wu GB. miR-128-3p suppresses hepatocellular carcinoma proliferation by regulating PIK3R1 and is correlated with the prognosis of HCC patients. *Oncol Rep* 2015; 33: 2889-2898 [PMID: 25962360 DOI: 10.3892/or.2015.3936]
- 7 Liang L, Wong CM, Ying Q, Fan DN, Huang S, Ding J, Yao J, Yan M, Li J, Yao M, Ng IO, He X. MicroRNA-

- 125b suppressed human liver cancer cell proliferation and metastasis by directly targeting oncogene LIN28B2. *Hepatology* 2010; 52: 1731-1740 [PMID: 20827722 DOI: 10.1002/hep.23904]
- 8 Yu D, Green B, Marrone A, Guo Y, Kadlubar S, Lin D, Fuscoe J, Pogribny I, Ning B. Suppression of CYP2C9 by microRNA hsa-miR-128-3p in human liver cells and association with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 8534 [PMID: 25704921 DOI: 10.1038/srep08534]
- 9 韩子午, 周明杰, 范春雷, 田男. Lin28与肝癌细胞紫杉醇耐药关系的研究. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 885-888 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2014.07.030]
- 10 Panella M, Mosca N, Di Palo A, Potenza N, Russo A. Mutual suppression of miR-125a and Lin28b in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 500: 824-827 [PMID: 29689270 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.167]
- 11 Viswanathan SR, Powers JT, Einhorn W, Hoshida Y, Ng TL, Toffanin S, O'Sullivan M, Lu J, Phillips LA, Lockhart VL, Shah SP, Tanwar PS, Mermel CH, Beroukhi R, Azam M, Teixeira J, Meyerson M, Hughes TP, Llovet JM, Radich J, Mullighan CG, Golub TR, Sorensen PH, Daley GQ. Lin28 promotes transformation and is associated with advanced human malignancies. *Nat Genet* 2009; 41: 843-848 [PMID: 19483683 DOI: 10.1038/ng.392]
- 12 Ma L, Zhao Q, Chen W, Zhang Y. Oncogene Lin28B increases chemosensitivity of colon cancer cells in a let-7-independent manner. *Oncol Lett* 2018; 15: 6975-6981 [PMID: 29725425 DOI: 10.3892/ol.2018.8250]
- 13 冯宇鹏, 朱俊峰, 黄薇, 沈艳, 叶向东, 杨毅. Lin28B的高表达与膀胱癌的恶性程度及预后相关. 河南外科学杂志 2016; 22: 23-25 [DOI: 10.16193/j.cnki.hnwk.2016.03.012]
- 14 Wang X, Hu H, Liu H. RNA binding protein Lin28B confers gastric cancer cells stemness via directly binding to NRP-1. *Biomed Pharmacother* 2018; 104: 383-389 [PMID: 29787985 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.064]
- 15 Ren J, Fu J, Ma T, Yan B, Gao R, An Z, Wang D. LncRNA H19-elevated LIN28B promotes lung cancer progression through sequestering miR-196b. *Cell Cycle* 2018; 17: 1372-1380 [PMID: 29950144 DOI: 10.1080/15384101.2018.1482137]
- 16 Zhang X, Liang W, Liu J, Zang X, Gu J, Pan L, Shi H, Fu M, Huang Z, Zhang Y, Qian H, Jiang P, Xu W. Long non-coding RNA UFC1 promotes gastric cancer progression by regulating miR-498/Lin28b. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 134 [PMID: 29970131 DOI: 10.1186/s13046-018-0803-6]
- 17 林万隆, 陈强. 奥沙利铂的药理作用及临床应用. 中国肿瘤临床 2000; 27: 872-874 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2000.11.034]
- 18 李建华, 韩玲, 杨志良. miR-125b通过靶向致癌基因LIN28B调控肝细胞癌细胞的增殖和侵袭行为. 实用肿瘤杂志 2018; 33: 128-132 [DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.02.007]
- 19 陈超庭, 沈永奇, 黄汉生, 斯韬, 王志祥, 谢华东, 孔祥应, 林海永. 奥沙利铂单药治疗Child-Pugh B级中晚期肝癌的临床研究. 中国热带医学 2018; 18: 489-492; 499 [DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2018.05.19]
- 20 郑美玲, 华海清. 奥沙利铂治疗肝细胞癌耐药的相关机制研究进展. 临床肿瘤学杂志 2018; 22: 369-374 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2017.04.016]
- 21 王作鹏, 李凯. miRNA与肿瘤耐药性及逆转耐药策略. 中华小儿外科杂志 2013; 34: 140-142 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.02.016]
- 22 Kovalchuk O, Filkowski J, Meservy J, Ilnytsky Y, Tryndyak VP, Chekhun VF, Pogribny IP. Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 2152-2159 [PMID: 18645025 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0021]
- 23 杨涛, 郑志敏, 张献波, 李振符, 张国栓. miR-93通过靶定

PTEN基因增加肝癌细胞对奥沙利铂的耐药性. 中国生物化学与分子生物学报 2012; 28: 926-934 [DOI: 10.13865/j.cnki.cjbm.2012.10.007]

24 伍刚. Lin28B介导肝癌细胞中HBx相关Let-7沉默. 现代肿瘤医学 2017; 25: 2211-2215 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.14.006]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

胃癌术前化疗疗效预测因素的初步分析

陈春燕, 吴丹, 郭庆渠, 王浩

陈春燕, 吴丹, 郭庆渠, 浙江大学医学院附属第二医院胃肠外科 浙江省杭州市 310009

王浩, 衢州市中医院外科 浙江省衢州市 324002

陈春燕, 主治医师, 主要从事胃肠外科及普外科临床工作.

作者贡献分布: 论文撰写由陈春燕完成; 临床操作、资料收集及数据分析由郭庆渠与陈春燕完成; 论文校对与审阅由吴丹与王浩完成.

通讯作者: 吴丹, 主任医师, 310009, 浙江省杭州市解放路88号, 浙江大学医学院附属第二医院胃肠外科. wudan_wcwk@163.com
电话: 0571-56978034

收稿日期: 2018-08-13

修回日期: 2018-09-21

接受日期: 2018-10-08

在线出版日期: 2018-10-28

Predictive factors for curative effect of preoperative chemotherapy in gastric cancer

Chun-Yan Chen, Dan Wu, Qing-Qu Guo, Hao Wang

Chun-Yan Chen, Dan Wu, Qing-Qu Guo, Department of Gastrointestinal Surgery, Second Affiliated Hospital of Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China

Hao Wang, Department of General Surgery, Quzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Quzhou 324002, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Dan Wu, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Second Affiliated Hospital of Medical College of Zhejiang University, 88 Jiefang Road, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China. wudan_wcwk@163.com

Received: 2018-08-13

Revised: 2018-09-21

Accepted: 2018-10-08

Published online: 2018-10-28

Abstract

AIM

To identify the predictive factors for the curative effect of preoperative chemotherapy in gastric cancer (GC).

METHODS

A retrospective analysis was performed of 50 cases of locally advanced GC. Routine blood parameters, blood lipid, D-dimer, tumor markers, and other hematological indexes before chemotherapy as well as the change of body weight between three cycles of chemotherapy were measured and compared between cases with and without histopathological response after chemotherapy.

RESULTS

Histopathological response was significantly different ($P < 0.05$) between patients with weight gain $> 3\%$ and those with weight gain (including decrease) less than 3% , but was not significantly associated with other hematological indexes before chemotherapy ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Weight gain ($> 3\%$) during chemotherapy is an independent predictor of chemotherapy efficacy in patients with locally advanced GC undergoing preoperative chemotherapy.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Locally advanced gastric cancer; Preoperative chemotherapy; Weight gain

Chen CY, Wu D, Guo QQ, Wang H. Predictive factors for curative effect of preoperative chemotherapy in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1758-1764 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1758.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1758>

摘要

目的

初步寻找预测胃癌(gastric cancer, GC)术前化疗疗效的指标。

方法

回顾性分析50例局部进展期GC患者, 通过检测化疗前血常规、血脂、D-二聚体、肿瘤标志物等血液学指标, 化疗3周期之间的体重变化, 分别在化疗后病理组织学反应上, 进行对照分析。

结果

在病理组织学反应上, 体重增加 $>3\%$ 与体重增加(包括减少) $\leq 3\%$ 的患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 而化疗前各血液学指标差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论

在接受术前化疗的局部进展期GC患者中, 化疗期间体重增加($>3\%$)是预测化疗疗效的独立指标。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 进展期胃癌; 术前化疗; 体重增加

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)的诊治发展日新月异, 秉着精准医疗的理念, 回顾性分析局部进展期GC患者化疗前血液学指标、化疗期间体重与术后组织病理学反应之间的关系, 发现化疗期间体重增加($>3\%$)是预测术前化疗疗效的独立指标。

陈春燕, 吴丹, 郭庆渠, 王浩. 胃癌术前化疗疗效预测因素的初步分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(30): 1758-1764 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1758.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1758>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是全球常见的癌症, 也是我国癌症发生率和死亡率的第二大原因^[1]. 我国GC的早期诊断率低, 大多数患者就诊时疾病已处于进展期; 尽管改进手术和辅助治疗方法, GC患者总的5年生存率仅约30%^[2]. 近几年, 术前化疗包括新辅助化疗(neo adjuvant chemotherapy, NAC)和转化治疗(conversion therapy)这种新型治疗方法为改善GC患者预后带来了希望。

但是, 不同类型GC的患者对术前化疗的临床客观反应率不同, 且有些病人很可能因选择新辅助化疗或转化治疗而延误最佳手术时机. 潜在的原因可能包括: 化疗引起的毒性, 肿瘤细胞对化疗耐药导致更多的侵袭性肿瘤细胞^[3,4], 对化疗敏感性的差异等。

因此, GC术前化疗需要准确、无创地评价短期疗效, 避免无效治疗带来的病情延误, 这将有利于充分利用术前化疗的优势, 改善GC患者的预后. 本研究通过回顾性分析, 初步寻找预测化疗疗效的相关因素。

1 材料和方法

1.1 材料 浙江大学附属第二医院胃肠外科自2013-05/2016-05间连续诊治的经病理证实、本院MDT讨论需要术前化疗的GC患者68例, 符合入组标准的50例. 男:女 = 3.17:1, 年龄33-75岁, 中位年龄55岁, 平均年龄59.9岁; 其中 >60 岁占52.0%. 远端胃为GC好发部位, 占74.0%. 入组病人的临床病理特征详见表1。

纳入标准: (1)经胃镜活检, 病理学证实为胃腺癌; (2)均签署化疗知情同意书; (3)TNM分期为II期以上的患者(依据2010年AJCC TNM分期标准; 分期主要依据全腹部CT+腹主动脉成像, 并结合胃镜, 肝脏MRI增强等, 必要时超声内镜, 上消化道造影等); (4)Kamofsky评分 >70 分; (5)年龄 ≤ 75 岁; (6)预计生存时间 ≥ 3 mo; (7)既往无根治或姑息手术、放化疗病史等的初治患者; (8)主要重大器官功能正常, 无化疗禁忌证, 包括: 白细胞计数 $>4 \times 10^9/L$; 中性粒细胞绝对数 $>1.8 \times 10^9/L$; 血小板计 $>80 \times 10^9/L$; 谷丙转氨酶 $<68 U/L$, 谷草转氨酶 $<68 U/L$ 等。

排除标准: (1)对化疗药物过敏者; (2)存在任何严重全身性疾病(如心脑血管、肾功能疾病等); (3)存在其他部位恶性肿瘤者; (4)有远处转移者; (5)妊娠期或哺乳期患者; (6)合并幽门梗阻、上消化道大出血、消化道穿孔、梗阻性黄疸、严重感染等严重并发症者; (7)既往有根治或姑息手术、放、化疗或生物治疗史者。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案: 50例患者均接受SOX方案(D_1 奥沙利铂针 130 mg/m^2 , D_{1-14} 替吉奥胶囊 $40-60 \text{ mg bid}$)术前化疗, 21 d为一个化疗周期. 化疗过程常规统一使用同一类辅助护胃、止吐以及升白细胞药物。

1.2.2 观察指标: 化疗开始前检测患者血常规、血脂、血浆D-二聚体、肿瘤标志物等血液学指标. 化疗开始前与3个化疗周期结束后(术前)分别记录体重; 化疗3个疗程后均进行手术, 其中R0切除48例, R1切除2例; 手术后常规病理检查. 血清学指标如血常规、血脂、血浆D-二聚体、肿瘤标志物均为常规检验. 所有参数的临界值详见表2。

1.2.3 疗效评价标准: 根据患者术后的常规病理诊断, 两名有经验的病理科医师进行判别, 以Becker评分^[5]为临床GC化疗后组织病理学反应的评价标准, 该标准通过计算治疗后残留肿瘤组织占原发瘤床的百分比, 分为3

表 1 入组患者的临床病理特征

临床病理特征	n
年龄	
≤60	24
>60	26
性别	
男	38
女	12
肿瘤位置	
胃上1/3	13
胃中、下1/3	37
肿瘤大小	
≤4 cm	33
>4 cm	17
手术方式	
全胃	27
远端	23
根治情况	
R0	48
R1	2

SOX方案(D1奥沙利铂针130 mg/m², D₁₋₁₄替吉奥胶囊40–60 mg bid); Folfox方案(奥沙利铂针130 mg/m² iv gtt D₁, 亚叶酸钙针400 mg/m² iv gtt D₁, 氟尿嘧啶针400 mg/m² iv D₁, 氟尿嘧啶针2000 mg/m² iv 持续50 h); XELOX方案(D₁奥沙利铂针130 mg/m², D₁₋₁₄希罗达1.5 bid). R0切除: 胃切缘显微镜下未见癌细胞; R1切除: 胃切缘显微镜下见癌细胞.

个等级: 1级, 完全或大部分消退(每瘤床<10%的肿瘤残留; 1A级是完全消退, 1B级是大部消退); 2级, 部分消退(每瘤床10%–50%的肿瘤残留); 3级, 很少或没有消退(每瘤床>50%的肿瘤残留). 将1级包括(1A、1B)归为有病理反应, 2和3级归为无病理反应. 50例患者中, 有病理反应者18例, 占36.0%; 无病理反应者32例, 占64.0%.

关于体重变化的衡量标准: 化疗开始之前医生询问患者患病以来的体重变化, 以后每次化疗前由护士统一询问并记录患者的体重, 所有患者每次称重均在同一弹簧秤称重(去鞋、每次穿病号服). 体重变化程度根据化疗前体重(W1)和3个化疗周期结束(术前)体重(W2)决定, 计算体重的相对变化(百分比)按一下公式: (W2–W1)/W1×100%. 根据既往研究者常用的标准, 体重相对变化以3%为临界值.

统计学处理 采用SPSS 13.0软件进行统计分析. 体重变化, 血常规、血脂、血浆D-二聚体、肿瘤标志物等血液学指标采用 χ^2 检验; 病理反应与患者临床病理资料的关系采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法; 对影响患者病理反应的因素进行多因素回归分析; 连续变量的统计应用t检验和方差分析. 检验水准为 $P<0.05$.

2 结果

2.1 组织病理学反应和患者临床病理特征的关系 患者临床病理特征包括年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤大小, 在组织病理学反应方面, 差别无统计学意义(表2).

2.2 组织病理学反应和患者血液指标的关系 化疗前的血液学指标包括中性粒细胞淋巴比、血小板淋巴细胞比、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总胆固醇、D二聚体、血清CEA、CA19-9、CA125, 在组织病理学反应方面, 差别无统计学意义(表2).

2.3 体重变化与组织病理学反应的关系 体重增加>3%的26例, 其中有病理反应14例, 无病理反应12例; 体重增加(包括减少)≤3%的24例, 其中有病理反应4例, 无病理反应20例. 两者之间统计学上有差异($P=0.035$)(表2).

2.4 多因素回顾分析预测患者病理反应的相关因素 为了了解哪些因素能够预测或者反应化疗病理反应, 我们将所有可能因素进行多因素回归分析, 结果提示只有体重变化是一个独立预测化疗病理反应的因素, 而血清学指标、临床病理特征并不能预测患者化疗病理反应(表3).

3 讨论

在癌症患者当中, 体重减轻是个很常见的现象, 原因可能是由于饮食摄入的减少以及肿瘤代谢改变所导致的能量消耗增加^[6]. 近80%的上消化道癌症患者都存在实质性的体重减轻^[7]. 但是, 化疗期间体重变化的机制不同于化疗前, 因为化疗后的化疗相关毒性反应会影响体重. 由于化疗相关的因素是暂时的, 化疗期间发生体重变化是否是一个短暂的现象, 是否有任何临床意义. 化疗期间体重的变化, 是否会影响进展期GC患者的生存率?目前来讲答案并不是很明确. 同时, 解决癌症患者的体重减轻的干预措施, 如抗炎治疗^[8-10], 营养支持^[11-15]和运动训练^[16,17], 仍然缺乏足够的证据基础来治疗^[18].

早期的研究报道, 在恶性肿瘤, 特别是GC中, 化疗前体重减轻与较差的生存率存在相关性^[19-22]. 在胃肠道肿瘤和肺癌患者当中, 化疗期间体重稳定者较体重持续下降者有较好PFS和OS^[19,22]. 近几年, 较多学者研究化疗期间体重变化对进展期GC生存期的预测. Lu等^[23]人的研究认为化疗期间3%体重减轻是进展期GCOS不良的独立预后指标. 韩国学者研究认为姑息性化疗前一个月体重减轻3%可以预测进展期GC的不良生存结果^[24].

在参照既往研究的基础上, 本研究通过单因素和多变量回归分析, 以Becker评分作为化疗后组织病理学反应的标准, 发现接受术前化疗的50例局部进展期GC患者中, 在化疗期间体重增加>3%的患者其术后病理反

表 2 单因素分析病理反应和患者临床病理特征以及血清学指标的关系

临床病理特征	n = 50	有病理反应grade1	无病理反应grade2+3	P
		18	32	
年龄	50			0.12
≤60	24	6	18	
> 60	26	12	14	
性别				0.67
男	38	11	27	
女	12	7	5	
肿瘤位置				0.83
胃上1/3	13	5	8	
胃中、下1/3	37	13	24	
肿瘤大小				0.20
≤4 cm	33	14	19	
> 4 cm	17	4	13	
中性粒细胞淋巴比				0.37
≤2.5	32	13	19	
> 2.5	18	5	13	
血小板淋巴细胞比				0.37
≤160	32	13	19	
> 160	18	5	13	
D二聚体				0.25
≤330 μg/L	23	10	13	
> 330 μg/L	27		8	
低密度脂蛋白				0.44
≤3.1 mmol/L	41	14	27	
> 3.1 mmol/L	9	4	5	
总胆固醇				0.36
≤6.0 mmol/L	49	17	32	
> 6.0 mmol/L	1	1	0	
高密度脂蛋白				0.70
≤2.0 mmol/L	8	2	6	
> 2.0 mmol/L	42	16	26	
血清CEA				0.87
≤5 ng/mL	27	10	17	
> 5 ng/mL	23	8	15	
血清CA19-9				0.74
≤37 μg/mL	29	11	18	
> 37 μg/mL	21	7	14	
血清CA125				0.28
≤35 μg/mL	46	18	28	
> 35 μg/mL	4	0	4	
体重变化				0.04
> 3%	26	14	12	
≤3%	24	4	20	

应Becker1的反应例数多。而目前,真正能够评价化疗疗效的只有术后的组织病理学反应,Becker评分作为病理学反应的评价标准已经被广泛采用。且资料显示,GC新辅助化疗的病理学反应程度与根治性手术切除后患者的生存时间呈正相关,被认为是反应化疗效果的最佳指

标^[25],故本研究认为化疗期间体重增加>3%是预测GC术前化疗疗效的独立影响因素。并且,在临床工作中发现,化疗期间体重增加的患者,不仅在病理组织学反应方面存在优势,在化疗的耐受性、化疗的持续性以及最终的生存期方面,都有较满意的结局。但由于随访资料

表 3 预测化疗反应的多变量回归分析

因素	OR	95%CI		P
		低	高	
肿瘤位置	0.35	0.06	2.13	0.25
肿瘤大小	2.89	0.42	19.98	0.28
中性粒细胞淋巴比	2.30	0.43	12.24	0.33
D-二聚体	5.30	0.80	35.31	0.09
低密度脂蛋白	0.88	0.10	7.76	0.91
高密度脂蛋白;	0.09	0.01	1.80	0.11
血清CEA	2.43	0.30	20.04	0.41
血清CA19-9	0.18	0.02	1.59	0.12
血清CA125	0.25	0.02	4.65	1.00
体重增加	18.68	1.55	25.44	0.02

的缺失, 本研究没有全部追踪患者的最后的生存期。

同时, 本研究中将可能影响化疗疗效的指标进行多变量回归分析, 发现肿瘤的位置、大小等; 化疗前血清学标记物, 包括中性粒细胞淋巴比、血小板淋巴细胞比、血脂、D二聚体、肿瘤标志物等, 似乎与预测化疗疗效无相关性。但国内外学者针对相关的研究有不少令人鼓舞的发现。另外, 本研究试图通过对化疗前后血清学指标的数据进行对比分析, 找出与血清学标记物有关的预测化疗疗效的敏感指标, 发现化疗前后肿瘤标志物的变化, 可能具有一定的相关性。但是由于条件限制, 没有具体分析与阐述, 这方面将是日后研究的方向。

由于GC术前化疗的优势如增加R0切除率、缩小病灶并尽早清除隐匿性转移性病灶、提高OS等^[26], 给GC的个体化治疗带来极大的信心。而对于局部进展期GC患者, 使用预测化疗疗效的标记物, 有望避免不必要的和有害的术前化疗, 得到精准的个体化治疗。化疗期间体重增加>3%是预测GC术前化疗疗效的独立影响因素, 临床可以通过化疗期间干预措施增加体重, 从而提高患者总体治疗效果和总的生存质量。化疗期间体重增加对预测GC术前化疗疗效具有重要意义, 值得临床深入研究与推广。

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是我国常见的癌症, 目前针对GC的治疗层出不穷, 近几年, 术前化疗(包括新辅助化疗和转化治疗)的实施, 给GC患者带来了明显的获益。但并不是所有患者都能获益于术前化疗, 有些患者反而因为化疗而错过最佳的手术时机。本研究通过初步分析、寻找预测术前化疗疗效的指标, 试图为GC规范化治疗提供临床意义。

实验动机

通过研究局部进展期GC患者化疗前血液学指标以及化疗期间体重变化与术后病理组织学反应的相关性, 寻找预测GC术前化疗疗效的指标。

实验目标

通过初步分析血液学指标和化疗期间体重变化与术后病理组织学反应之间的关系, 发现化疗期间体重增加对预测化疗疗效有一定的意义。可以为术前化疗的患者选择化疗周期、预测化疗效果及生存期提供一定的帮助。

实验方法

本实验采用回顾性分析临床资料; 采用SPSS 13.0软件进行统计分析, 体重变化, 血常规、血脂、血浆D-二聚体、肿瘤标志物等血液学指标采用 χ^2 检验; 病理反应与患者临床病理资料的关系采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法; 对影响患者病理反应的因素进行多因素回归分析; 连续变量的统计应用t检验和方差分析。

实验结果

通过回顾性分析临床病理特征、血液学指标、体重变化与组织病理学反应的关系, 本研究结果得出: 患者临床病理特征包括年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤大小, 在组织病理学反应方面, 差别无统计学意义。化疗前的血液学指标包括中性粒细胞淋巴比、血小板淋巴细胞比、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总胆固醇、D二聚体、血清CEA、CA19-9、CA125, 在组织病理学反应方面, 差别无意义; 体重增加>3%的26例, 其中有病理反应14例, 无病理反应12例; 体重增加(包括减少) \leq 3%的24例, 其中有病理反应4例, 无病理反应20例。两者之间统计学上有差异($P = 0.035$)。其中化疗期间体重增加>3%, 为预测化疗疗效的独立指标。初步找到预测GC

术前化疗疗效的指标。

实验结论

临床工作中, 作者主观发现, 化疗过程中体重增加的患者, 其对化疗的依从性、化疗的效果以及术后的生存时间都有明显的优势。所以回顾性分析了本医疗组的数据, 实验结果也鼓舞人心地发现: 在接受术前化疗的局部进展期GC患者中, 化疗期间体重增加(>3%)是预测化疗疗效的独立指标。体重变化这个指标无创、经济、方便, 为临床医生预测化疗疗效提供帮助。

展望前景

因为原始资料的缺失以及随访的不到位, 只能获得术后病理学反应的结果。日后研究将前瞻性分析, 增加样本量, 随访生存时间, 进一步研究化疗期间的体重变化与生存预后的关系。同时大样本分析肿瘤分化程度、化疗方案、化疗前血液学指标与化疗疗效的关系, 化疗前后肿瘤标志物的变化与生存率的关系, 为GC的规范化治疗提供帮助。

4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.201338]
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979-1984 [PMID: 9869669 DOI: 10.1056/NEJM199812313392704]
- Nooter K, Kok T, Bosman FT, van Wingerden KE, Stoter G. Expression of the multidrug resistance protein (MRP) in squamous cell carcinoma of the oesophagus and response to pre-operative chemotherapy. *Eur J Cancer* 1998; 34: 81-86 [PMID: 9624242]
- Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; 98: 1521-1530 [PMID: 14508841 DOI: 10.1102/cncr.11660]
- Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. *J Nutr* 2002; 132: 3465S-3466S [PMID: 12421871 DOI: 10.1093/jn/132.11.3465S]
- Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. *BMJ* 1997; 315: 1219-1222 [PMID: 9393230]
- Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res* 2008; 47: 147-155 [PMID: 18198131 DOI: 10.1016/j.plipres.2007.12.004]
- van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, Spreeuwenberg MD, von Blomberg BM, Heijboer AC, Paul MA, van Leeuwen PA. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr* 2010; 140: 1774-1780 [PMID: 20739445 DOI: 10.3945/jn.110.121202]
- Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggins PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005; 54: 540-545 [PMID: 15753541 DOI: 10.1136/gut.2004.047563]
- Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S, Wanikiat P, Archararit N, Santanirand P. Pilot Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *J Int Med Res* 2008; 36: 1383-1391 [PMID: 19094450 DOI: 10.1177/147323000803600628]
- Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 371-385 [PMID: 22345712 DOI: 10.1093/jnci/djr556]
- de Luis DA, Izaola O, Aller R, Cuellar L, Terroba MC. A randomized clinical trial with oral Immunonutrition (omega3-enhanced formula vs. arginine-enhanced formula) in ambulatory head and neck cancer patients. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 95-99 [PMID: 15802904 DOI: 10.1159/000084742]
- Miyata H, Yano M, Yasuda T, Hamano R, Yamasaki M, Hou E, Motoori M, Shiraishi O, Tanaka K, Mori M, Doki Y. Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Clin Nutr* 2012; 31: 330-336 [PMID: 22169459 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.11.002]
- Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 1763-1770 [PMID: 12055582]
- Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Asp MB, Nygaard UV, Oredalen E, Frantzen TL, Lesteberg I, Amundsen L, Hjermstad MJ, Haugen DF, Paulsen Ø, Kaasa S. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist* 2011; 16: 1649-1657 [PMID: 21948693 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0133]
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Costelli P, Penna F. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3: 73-76 [PMID: 22565649 DOI: 10.1007/s13539-012-0067-5]
- Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 90-99 [PMID: 23207794 DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.209]
- Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34: 503-509 [PMID: 9713300]
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO Jr, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491-497 [PMID: 7424938]
- Fox KM, Brooks JM, Gandra SR, Markus R, Chiou CF. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *J Oncol* 2009; 2009: 693458 [PMID: 19587829 DOI: 10.1155/2009/693458]
- Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, Smith IE, O'Brien ME. Do patients with weight loss have a

- worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004; 90: 1905-1911 [PMID: 15138470 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601781]
- 23 Lu Z, Yang L, Yu J, Lu M, Zhang X, Li J, Zhou J, Wang X, Gong J, Gao J, Li J, Li Y, Shen L. Change of body weight and macrophage inhibitory cytokine-1 during chemotherapy in advanced gastric cancer: what is their clinical significance? *PLoS One* 2014; 9: e88553 [PMID: 24586342 DOI: 10.1371/journal.pone.0088553]
- 24 Ock CY, Oh DY, Lee J, Kim TY, Lee KH, Han SW, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Weight loss at the first month of palliative chemotherapy predicts survival outcomes in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19: 597-606 [PMID: 25749718 DOI: 10.1007/s10120-015-0481-4]
- 25 Ott K, Sendler A, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Busch R, Kollmannsberger C, Siewert JR, Fink U. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer: a prospective phase II study. *Gastric Cancer* 2003; 6: 159-167 [PMID: 14520529 DOI: 10.1007/s10120-003-0245-4]
- 26 Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, Ajani JA, Kocha W, Minsky BD, Roth JA, Willett CG; Radiation Therapy Oncology Group; USA Intergroup. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3719-3725 [PMID: 17704421 DOI: 10.1200/JCO.2006.10.47]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

慢性乙型肝炎患者丙氨酸氨基转移酶正常值上限下调必要性初步探讨

涂文辉, 朱伟君, 钱峰, 张继明, 朱传武

涂文辉, 台州市立医院感染科 浙江省台州市 318000

朱伟君, 台州市立医院病理科 浙江省台州市 318000

钱峰, 朱传武, 苏州市第五人民医院肝病科 江苏省苏州市 215100

张继明, 复旦大学附属华山医院感染科 上海市 200040

涂文辉, 副主任医师, 从事病毒分子生物学及肝炎免疫方向的研究。

基金项目: 浙江省台州市科技计划项目, No. 1402ky19; 中国肝炎防治基金会-天晴肝病研究基金资助课题, No. TQGB20150031。

作者贡献分布: 此课题由涂文辉、张继明及朱传武设计; 临床资料收集由涂文辉完成; 肝穿病理阅片由朱伟君总负责; 数据分析及论文撰写由涂文辉与钱峰完成; 张继明与朱传武负责对课题指导及审阅。

通讯作者: 朱传武, 教授, 主任医师, 215100, 江苏省苏州市相城区广前路10号, 苏州市第五人民医院肝病科. zhuchw@126.com
电话: 0512-87806050

收稿日期: 2018-09-03

修回日期: 2018-09-17

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-10-28

Necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B

Wen-Hui Tu, Wei-Jun Zhu, Feng Qian, Ji-Ming Zhang, Chuan-Wu Zhu

Wen-Hui Tu, Department of Infectious Diseases, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Wei-Jun Zhu, Department of Pathology, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Feng Qian, Chuan-Wu Zhu, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215100, Jiangsu Province, China

Ji-Ming Zhang, Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Supported by: the Science and Technology Plan Project of Taizhou in Zhejiang Province, No. 1402ky19; Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control-Tianqing Liver Disease Research Fund, No. TQGB20150031.

Correspondence to: Chuan-Wu Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215100, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2018-09-03

Revised: 2018-09-17

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-10-28

Abstract

AIM

To explore the necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase (ALT) in patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS

A total of 715 CHB patients with undetectable HBV DNA were studied. Of them, 57 were inactive HBsAg carriers (carrier group), 455 were those who previously met antiviral criterion and achieved viral and biochemical response (hepatitis group), and 203 underwent liver biopsy due to their baseline ALT less than 2 times the upper limit of normal (ULN) and accepted antiviral treatment (including 133 cases with ALT < 1 × ULN and 70 cases with ALT 1-2 × ULN) (biopsy group). Clinical data including age, gender, weight, liver function, blood glucose, blood lipids, routine blood parameters, HBV markers, HBV DNA, alpha fetoprotein, and ultrasound findings were collected. Inflammation grade, fibrosis stage and liver function data were also collected for

patients in the biopsy group after one year of antiviral therapy.

RESULTS

ALT median value was 19 IU/L and the 95% percentile was 31.2 IU/L (95%CI: 30-34 IU/L) in all patients ($n = 715$). The 95% percentile was 34 IU/L in males (95%CI: 31-35 IU/L), and 26.2 IU/L in females (95%CI: 25-30 IU/L). ALT value decreased significantly in the biopsy group after antiviral treatment, and median ALT decreased from 37 IU/L to 23 IU/L, which showed a significant difference ($F = 111.497$, $P = 0.000$). Based on four different ALT ULN, the detection rates of significant inflammation ($\geq G2$) were 0, 38.78%, 63.27% and 84.69%, respectively, in the biopsy group. When ROC was used to analyze ALT and significant histological inflammation, the AUC value was 0.751. Logistic regression analysis showed that ALT was not associated with significant histological inflammation ($P = 0.331$).

CONCLUSION

The current ALT ULN is relatively high for assessment of liver inflammation in patients with CHB, and there may be a necessity to lower the threshold.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Chronic; Histology; Inflammation; Alanine aminotransferase; Upper limit of normal; Lowering

Tu WH, Zhu WJ, Qian F, Zhang JM, Zhu CW. Necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1765-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1765.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1765>

摘要

目的

初步探讨慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)患者目前采用的丙氨酸氨基转移酶正常值上限(upper limit of normal, ULN)下调的必要性。

方法

收集非活动性乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带者及接受抗病毒治疗慢性HBV患者715例, 病毒DNA均低于检测值下限, 其中非活动性HBsAg携带者组57例(携带组), 慢性HBV抗病毒治疗组455例(肝炎组), ALT低于2 ULN经肝穿活检后抗病毒治疗组203例(其中ALT<1 ULN 133例, ALT 1-2 ULN 70例)(肝穿组)。收集患者年龄、性别、体重、肝功能、血糖、血脂、血常规、乙肝病毒感染血清学标志物、乙肝病毒DNA定量、甲胎蛋白、肝脾B超等相关数据。肝穿组收集肝组织炎症分级、

纤维化分期及抗病毒治疗1年后肝功能数据。

结果

全部患者($n = 715$)ALT水平中位数为19 IU/L, 95%百分位数为31.2 IU/L(95%CI: 30-34 IU/L), 95%百分位数男性为34 IU/L(95%CI: 31-35 IU/L), 女性为26.2 IU/L(95%CI: 25-30 IU/L)。肝穿组患者抗病毒治疗后ALT值下降显著, 中位数由37 IU/L降至23 IU/L, 具显著统计学差异($F = 111.497$, $P = 0.000$)。根据4种不同ALT正常值上限, 肝脏显著炎症($\geq G2$)的检出率分别为0, 38.78%, 63.27%和84.69%。以ROC分析ALT对肝组织学显著炎症的评估价值, AUC值(Az)为0.751, 对ALT与肝组织学炎症程度作Logistic回归分析, P 值为0.331。

结论

目前应用的ALT正常值上限对评估慢性HBV是偏高的, 似乎存在下调的必要性。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎; 慢性; 组织学; 炎症; 丙氨酸氨基转移酶; 正常值上限; 下调

核心提要: 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase, ALT)是评价和随访肝病及肝细胞损伤的一个有效的实验室指标, 如果ALT正常值范围偏高, 肝病相关死亡风险则增加。国际上多项研究表明, 目前ALT正常值上限设定过高, 应予以下调。本项目针对慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)这一特殊患者群体进行研究, 结果表明应用目前的ALT正常值上限对评估慢性HBV是偏高的, 似乎存在下调的必要性。

涂文辉, 朱伟君, 钱峰, 张继明, 朱传武. 慢性乙型肝炎患者丙氨酸氨基转移酶正常值上限下调必要性初步探讨. *世界华人消化杂志* 2018; 26(30): 1765-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1765.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1765>

0 引言

自从2002年意大利学者Prati等^[1]报道丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)正常值上限值(upper limit of normal, ULN)设定偏高以来, 国外关于ALT正常值上限下调的相关研究逐步增多。在对健康体检人员、献血者、青少年、肝组织学正常人群的研究中, 排除ALT相关影响因素后, 通过计算95%百分位数, 均认为ALT正常值上限应下调^[2-5]。来自美国、澳大利亚关于儿童、青少年非酒精性脂肪肝、丙型肝炎的研究也认为, 使用下调后的ALT正常值上限, 肝病检出率明显增高^[4,6]。

2006年《美国慢性乙型肝炎病毒感染处理流程》

明确提出, 将ALT正常值上限设为男性30 IU/L, 女性19 IU/L^[7]。《2016年美国胃肠病学学会临床指南: 异常肝生化指标的评估》建议真正健康人群ALT正常值上限范围: 男性为29-33 IU/L, 女性为19-25 IU/L, 超出范围者应进一步检查评估^[8]。《2018AASLD指南: 慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗(更新版)》建议健康成人的ALT正常值上限: 男性为29-33 IU/L, 女性为19-25 IU/L, 进行治疗决策时, 将正常值上限设定为男性35 IU/L, 女性25 IU/L^[9]。美国肝病学界在过去十余年间一直在进行ALT正常值上限的调整中, 可见ALT正常值上限的设定仍存在争议。

考虑到社会、经济及心理等多方面因素, 国内关于ALT正常值上限调整持谨慎态度, 主要是考虑到整体人群。本研究从慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)这一特殊群体出发, 排除影响ALT水平的相关因素, 进一步排除病毒DNA因素, 来探讨在这一特殊人群中ALT正常值真实水平。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究共纳入非活动性乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带者及接受抗病毒治疗慢性HBV患者715例, 均来自于2013-02/2017-02在台州市立医院就诊或住院患者。入选标准: (1)患者HBsAg阳性病史均超过6 mo, 诊断符合我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010年和2015年版)》中慢性HBV诊断标准; (2)血清HBsAg阳性, HBeAg阴性, HBV DNA低于检测下限, 1年内连续随访3次以上, 每次至少间隔3 mo, ALT均在正常值范围内(本院ULN值, 男 ≤ 60 IU/L, 女 ≤ 45 IU/L), 为非活动性HBsAg携带者, 该组患者定义为携带组; (3)慢性HBV患者病情发作后(治疗前HBeAg阳性患者, HBV DNA $\geq 1 \times 10^3$ 拷贝/mL, HBeAg阴性患者, HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$ 拷贝/mL, 发病时ALT > 2 ULN)给予核苷(酸)类似物抗病毒治疗1年以上, HBsAg阳性, HBV DNA均低于检测值下限, ALT均在正常值范围内, 1年内至少随访2次, 该组患者定义为肝炎组; (4)慢性HBV患者ALT < 2 ULN, 行肝穿刺活检术, 肝组织炎症 $\geq G2$ 者给予核苷(酸)类似物抗病毒治疗1年以上, HBsAg阳性, HBV DNA均低于检测值下限, ALT均在正常值范围内, 1年内至少随访2次, 该组患者定义为肝穿组。排除标准: 合并其他病毒性肝炎(甲、丙、丁、戊型), 人类免疫缺陷病毒感染, 酒精性肝病、自身免疫性肝病、胆汁淤积性肝病、遗传代谢性肝病、肝硬化和肝脏肿瘤, 以及空腹血糖、血总胆固醇、血甘油三酯、血常规明显异常者。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测: 血常规采用深圳迈瑞6800全自动血常规分析仪进行检测。肝功能采用日本日立7600型

全自动生化分析仪检测(试剂盒购自上海和光纯耀化学有限公司)。HBV血清标志物检测采用ELISA法(试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司)。HBV DNA采用实时荧光定量PCR检测法(美国ABI7300plus荧光定量PCR仪, 上海科华HBV DNA定量分析试剂盒)测定, 其检测下限为 5×10^2 拷贝/mL。

1.2.2 肝脏病理检查: 患者均签署知情同意书, 在超声引导下行肝穿刺活检术。采用16G活检针(BARD公司)经皮肝穿获取肝组织, 立即用10%福尔马林液固定, 石蜡包埋切片, 以苏木素-伊红染色后镜下阅片。肝组织长度 ≥ 1.5 cm, 汇管区数量 ≥ 6 个。肝组织炎症程度G0-G4分级按照《病毒性肝炎防治方案》^[10]进行。由两位病理医师双盲阅片, 意见不一致时, 由第三位高年资病理医师审核、讨论确定诊断。

统计学处理 全部数据均以统计软件SPSS 18.0分析完成。计量资料采用中位数及95%百分位数表示, 部分95%百分位数标注95%可信区间, 部分计量资料做正态性检验。抗病毒治疗前后ALT水平比较采用单因素方差分析。计数资料分析采用Pearson χ^2 检验。血生化指标与肝组织学显著炎症相关性采用Logistic回归分析, 血生化指标评估肝组织学显著炎症采用ROC分析, $P < 0.05$ 为差异具统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征 共入组慢性HBV感染者715例, 男性478例, 女性237例, 其中携带组57例, 肝炎组455例, 肝穿组203例。在肝穿组中, 68例ALT < 0.5 ULN, 0.5 ULN \leq ALT ≤ 1 ULN者65例, 1 ULN $<$ ALT < 2 ULN者70例; 肝组织炎症程度 $< G2$ 者42例, $\geq G2$ 者161例; 98例ALT < 1 ULN者肝组织炎症程度 $\geq G2$ 。年龄、ALT、AST、总胆红素、白蛋白、球蛋白、 γ -GT、ALP、血糖、血脂水平等基线资料见表1。

2.2 总体患者ALT水平 在全部715例研究对象中, 总体ALT中位数、最小值、最大值、95%百分位数、95%可信区间, 以及按性别分类的分析结果见表2。

2.3 肝穿组患者抗病毒治疗前后ALT水平变化 在ALT < 1 ULN患者中, 共有98例患者肝活检提示肝脏具有显著炎症($\geq G2$)。治疗前ALT中位数为37 IU/L, 95%百分位数为59.1 IU/L, 治疗后中位数为23 IU/L, 95%百分位数为35.0 IU/L。单因素方差分析显示, 治疗前后ALT水平具有显著性统计学差异($F = 111.497, P = 0.000$)。

2.4 不同ALT正常值上限对肝脏显著炎症($\geq G2$)的检出率 采用四种不同的ALT正常值上限, 即目前常用的正常值上限(男 ≤ 60 IU/L, 女 ≤ 45 IU/L)、操作手册的正常值上限(ALT ≤ 40 IU/L)、本研究的正常值上限(男 \leq

表 1 慢性乙型肝炎患者的基线特征

参数	携带组(<i>n</i> = 57)	肝炎组(<i>n</i> = 455)	肝穿组(<i>n</i> = 203)	合计(<i>n</i> = 715)
性别(例, 男/女)	20/37	310/145	148/55	478/237
年龄(岁)	35/54	44/66	41/60	43/64
总胆红素(μ mol/L)	15.1/25.5	16.0/29.7	14.7/26.4	15.4/28.1
白蛋白(g/L)	47.2/50.2	46.8/51.5	43.6/49.7	46.2/51.1
球蛋白(g/L)	29.3/36.2	29.5/36.3	28.0/37.2	29.0/36.6
ALT(IU/L)	17.0/29.1	19.0/29.0	22.0/39.6	19.0/31.2
AST(IU/L)	20.0/31.1	20.0/29.0	23.0/32.0	21.0/30.0
γ -GT(U/L)	13.0/27.0	17.0/43.2	29.0/82.0	19.0/59.0
ALP(U/L)	70.0/191.8	81.0/128.0	70.0/119.8	77.0/124.2
血糖(mmol/L)	4.6/5.7	5.0/6.2	4.8/6.0	4.9/6.1
总胆固醇(mmol/L)	3.9/5.1	4.3/5.5	4.2/5.8	4.2/5.5
甘油三酯(mmol/L)	1.0/1.3	1.0/1.8	1.0/2.2	1.0/1.9

考虑到资料非正态分布, 以上数据均以中位数/95%百分位数表示。

表 2 总体患者及按性别分类的正常ALT水平(IU/L)

分类	中位数	最小值	最大值	95%百分位数	95%CI	
					下限	上限
ALT(总)	19	5	52	31.2	30	34
ALT(男)	20	6	52	34	31	35
ALT(女)	15	5	40	26.2	25	30

ALT: 谷丙转氨酶。

35 IU/L, 女 \leq 27 IU/L)和Prati研究的正常值上限(男 \leq 30 IU/L, 女 \leq 19 IU/L), 对本研究中ALT $<$ 1 ULN、肝活检具有显著炎症(\geq G2)的98例患者进行分析, 肝脏显著炎症检出率的比较见表3。

2.5 肝功能指标与肝脏显著炎症(\geq G2)的回归分析及ROC分析 将ALT、AST、 γ -GT与肝脏显著炎症(\geq G2)作Logistic回归分析, *P*值分别为0.331, 0.177和0.049; 用ROC分析ALT、AST、 γ -GT评估肝脏显著炎症(\geq G2)的价值, AUC值(Az)分别为0.751, 0.749和0.709(图1)。

3 讨论

血清ALT是评价和随访肝病及肝细胞损伤的一个有效的实验室指标, 其适用性超过肝穿刺活检及目前在研的Micro-RNA、GP73等指标。因不同实验室采用的商业试剂盒及参考人群不同, ALT正常值上限差异较大。目前临床常用的ALT参考值范围是根据美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)方法, 基于100-200个小样本调查表制定的。该方法没有排除非酒精性肝病及其他肝病, 没有排除其他影响ALT及其调节因素, 并且因样本量小, 无法代表总的健康人群, 所以ALT正常值上限常常被质疑^[3]。目前国内ALT检

测多按说明书标准操作, 应用加入磷酸吡哆醛的方法以提高酶的活性, 说明书推荐的ALT参考值为40 IU/L。但各级临床检验中心推荐的参考值为男性60 IU/L, 女性45 IU/L, 这一标准考虑了研究群体的95%百分位数, 但对于慢性HBV患者特殊群体, 这一标准是偏高的, 容易造成患者的漏诊。

既往大多数观点认为, ALT水平“正常者”肝穿活检时炎症较轻, 预后良好。但很多研究表明, 在ALT正常的慢性HBV患者中, 肝脏活体组织检查发现, 约28%-37%的患者伴有不同程度的炎性坏死或肝纤维化改变, 其中61.8%的HBeAg阴性感染者有显著的肝脏损伤^[11-13]。这对目前ALT正常值上限反映肝损伤的准确性提出了挑战。Kim等^[2]报道, ALT水平和肝病相关死亡率呈正相关, ALT正常值范围偏高者, 肝病相关死亡风险是增加的。相较于ALT $<$ 20 IU/L组, 20-29 IU/L及30-39 IU/L组, 调整后的肝病死亡相对风险系数(adjusted relative risks, ARR)男性分别是2.9和9.5, 女性分别是3.8和6.6。可见, ALT正常值上限设定过高, 将造成患者肝病死亡风险的增高。

2006年以色列Kariv等^[3]研究表明, 在普通健康人群中, ALT正常值上限应为37.5 IU/L。该研究样本取自以

表 3 不同ALT正常值上限对肝脏显著炎症($\geq G2$)检出率的比较

ALT正常值上限	显著炎症($\geq G2$)检出率	Pearson χ^2	P值
男 ≤ 60 IU/L, 女 ≤ 45 IU/L	0	155.982	0.000
按操作手册ALT ≤ 40 IU/L	38.78%		
本研究男 ≤ 35 IU/L, 女 ≤ 27 IU/L	63.27%		
Prati研究男 ≤ 30 IU/L, 女 ≤ 19 IU/L	84.69%		

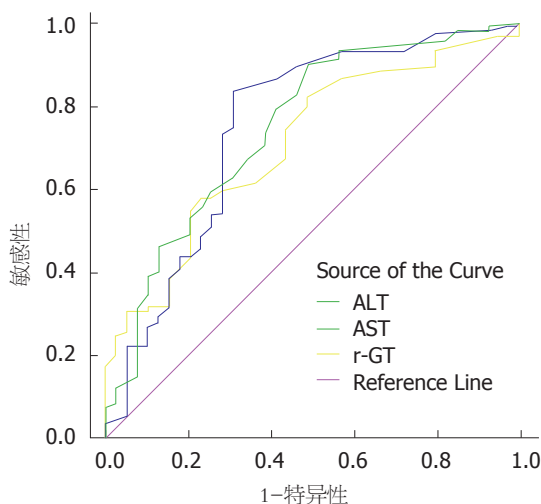


图 1 血生化参数评估肝脏显著炎症的ROC分析.

色列马卡比医疗保健服务中心(Maccabi Health Care Services), 该研究排除了影响ALT的相关调节因素, 如: 血糖、血胆固醇、甘油三酯、体重指数、谷草转氨酶、r-谷氨酰转肽酶、血红蛋白、用药史及基础肝病等, 筛选出17496例真正意义的“健康人群”进行分析. 研究表明ALT正常值上限应从52 IU/L调整为37.5 IU/L. Prati等^[14]报道慢性丙型肝炎病毒学持续应答者, ALT正常值上限男、女均为30 IU/L, 显著低于治疗前所采用的ALT正常值上限.

本研究关注慢性HBV患者这一特殊群体, 排除了血糖、血脂、脂肪肝及其他肝病等对ALT的影响, 并进一步排除HBV DNA对检测结果的影响, 对715例患者的数据分析显示, ALT正常值95%百分位数为31.2 IU/L(95%CI: 30-34 IU/L), 男性为34 IU/L(95%CI: 31-35 IU/L), 女性为26.2 IU/L(95%CI: 25-30 IU/L), 因此建议将慢性HBV患者ALT正常值上限调整为男性35 IU/L, 女性27 IU/L, 这与以色列、韩国、美国等国的研究结果是一致的^[3,5,15].

对ALT小于正常值上限, 即男性 < 60 IU/L, 女性 < 45 IU/L, 经肝穿活检证实炎症活动度大于G2($n = 98$)的患者进行抗病毒治疗, 治疗前ALT中位数为37 IU/L, 95%百分位数为59.1 IU/L, 治疗后中位数为23 IU/L, 95%百分位数为35 IU/L, 治疗前后具有显著统计学差异($F = 111.497$,

$P = 0.000$). 表明该部分患者按原正常值范围, 易造成肝炎患者的漏诊, 延误治疗时机. 抗病毒药物本身对ALT无任何影响, 抗病毒治疗后ALT明显下降, 分析其原因, 应归为病毒得以控制后肝内炎症获得缓解的缘故.

国外报道对于ALT在正常范围内的献血者, 应用不同ALT正常值上限定义, 异常ALT从4%增加到18%, 存在14%的变化范围; 对于ALT正常范围内的慢性丙肝患者, 应用不同ALT正常值上限定义, 异常ALT从16%增加到27%, 存在11%的变化范围; 干扰素治疗慢性丙肝患者, 应用不同ALT正常值上限定义, 应答率从25%上升至42%, 存在17%的变化范围^[16]. 本研究对98例ALT正常者结合肝穿刺活检结果, 采用不同ALT正常值上限标准, 分析ALT超出正常值上限时, 肝脏显著炎症($\geq G2$)的检出率分别为0%, 38.78%, 63.27%和84.69%, 随着ALT正常值上限的降低, 肝脏显著炎症的检出率逐步上升. 这从侧面反映了降低ALT正常值上限可以提高目标治疗患者的筛查率. 当然, 本组患者肝穿刺活检指征把握严格, 考虑了患者的年龄、HBeAg抗原状态及滴度、肝纤维化指标、肝脏超声(含肝脏硬度值测定)、乙肝家族史及相应肝病体征等, 综合分析后再建议行肝穿活检术, 故肝脏显著炎症的阳性率较高.

多个样本比较的秩和检验分析显示, 肝穿活检后予以抗病毒治疗患者ALT水平显著下降, 但仍高于携带组及肝炎组, 差异均具统计学意义($P = 0.000$). 表明这部分患者经抗病毒治疗后, 获得免疫控制的水平可能低于携带组及肝炎组, 肝内可能仍存在轻微炎症.

我们进一步研究了低水平ALT与肝组织显著炎症($\geq G2$)之间的关系, 通过Logistic回归分析及ROC分析表明, 低水平ALT对于肝内炎症的预测价值不大($P = 0.331$, $Az = 0.751$). 国内研究表明, 在乙肝病毒自然史中, 随着ALT水平的增加, 肝内炎症活动度呈逐步上升趋势^[17]. 但在本研究中, 对ALT在正常范围内或轻度增高患者, ALT水平和肝穿炎症分级无明显对应关系, 难以用ALT直接判断肝组织学炎症. 但比较而言, γ -GT对于肝脏显著炎症具有一定的预测价值($P = 0.049$, $Az = 0.709$), 这与既往的报道一致^[18]. 当然, ALT正常值上限下调, 势必造成肝功能异常患者数量增加. 对于这部分患者, 可以

密切随访, 也可以考虑行肝穿刺活检术. 肝脏炎症显著者给予抗病毒治疗, 炎症程度轻者仍可随访观察. 本研究也存在一定的不足, 主要为入组患者数量仍然偏少, 样本量不够大. 也缺少体重指数(body mass index, BMI)数据, 尚不能完全排除肥胖、轻度脂肪肝等因素的干扰. 另外, 每家医院使用试剂的ALT标准值不一样, 试剂的同质化也是目前需要解决的问题.

总之, 本研究可以得出以下结论: (1)针对乙肝表面抗原阳性人群, ALT正常值上限似乎存在下调的必要性, 旨在发现更多需要治疗的患者; (2)应用目前ALT正常值上限, 易造成部分慢性HBV患者的漏诊, 建议将ALT正常值上限设为男性35 IU/L, 女性27 IU/L; (3)ALT在正常值范围内或轻度升高的情况下, ALT与肝组织炎症无显著相关性, 不能用于预测肝组织炎症程度, 也不能用于指导抗病毒治疗时机选择.

文章亮点

实验背景

自从2002年意大利学者Prati等报道丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)正常值上限值(upper limit of normal, ULN)设定偏高以来, 国际上在对健康体检人员、献血者、青少年、肝组织学正常人群的研究中, 排除ALT相关影响因素后, 通过计算95%百分位数, 均认为ALT正常值上限应下调. 《2018AASLD指南: 慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)的预防、诊断和治疗(更新版)》建议健康成人ALT正常值上限: 男性为29-33 IU/L, 女性为19-25 IU/L, 进行治疗决策时, 将正常值上限设定为男性35 IU/L, 女性25 IU/L.

实验动机

考虑到社会、经济及心理多方面因素, 国内关于ALT正常值上限调整持谨慎态度, 主要是考虑到整体人群. 本研究从慢性HBV这一特殊群体出发, 排除影响ALT水平的相关因素, 以探讨这一特殊人群中ALT正常值的真实水平.

实验目标

确定在慢性HBV患者群体中, ALT正常值上限的真实水平.

实验方法

收集非活动性乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带者及接受抗病毒治疗慢性HBV患者715例, 病毒DNA均低于检测下限, 其中非活动性HBsAg携带者组57例(携带组), 慢性HBV抗病毒治疗组455例(肝炎

组), ALT低于2 ULN经肝穿活检后抗病毒治疗组203例(肝穿组). 分析715例患者ALT水平, 通过计算95%百分位数确定ALT正常值上限. 肝穿组ALT<1 ULN患者, 比较抗病毒治疗前后ALT水平变化情况. 通过使用不同ULN标准, 比较肝脏显著炎症的检出率. 应用回归分析及ROC分析, 评估ALT与肝脏显著炎症的相关性.

实验结果

应用目前ALT正常值上限评估慢性HBV, 易造成部分患者的漏诊, 建议ALT正常值上限设定为男性35 IU/L, 女性27 IU/L. 肝穿组患者抗病毒治疗后ALT值下降显著, 中位数由37 IU/L降至23 IU/L. 根据4种不同ALT正常值上限, 肝脏显著炎症($\geq G2$)的检出率分别为0, 38.78%, 63.27%和84.69%. ALT在正常值范围内或轻度升高的情况下, ALT与肝组织学炎症无显著相关性, 不能用于预测肝组织炎症程度, 也不能用于指导抗病毒治疗时机选择.

实验结论

本研究发现在慢性HBV患者群体中, 目前使用的ALT正常值上限设定过高, 易造成肝炎患者的漏诊, 似乎存在下调的必要性.

展望前景

研究表明, ALT正常值上限在慢性HBV患者中似乎存在下调的必要性. 但本研究也存在一定的不足之处, 主要为样本量不够大. 另外缺乏BMI数据, 难以完全排除肥胖、轻度脂肪肝等因素的干扰, 后期仍需要完整数据的大样本研究来确定慢性HBV患者中ALT正常值上限的真实水平.

4 参考文献

- 1 Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sircchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10 [PMID: 12093239 DOI: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006]
- 2 Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 983 [PMID: 15028636 DOI: 10.1136/bmj.38050.593634.63]
- 3 Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, Noff D, Zelber-Sagie S, Sheinberg B, Oren R, Halpern Z. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006; 26: 445-450 [PMID: 16629648 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01197.x]
- 4 Van der Poorten D, Kenny DT, Butler T, George J. Liver disease in adolescents: A cohort study of high-risk individuals. *Hepatology* 2007; 46: 1750-1758 [PMID: 18023024 DOI: 10.1002/hep.21918]
- 5 Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS, Chung

- YH, Lee YS, Suh DJ. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 2010; 51: 1577-1583 [PMID: 20162730 DOI: 10.1002/hep.23505]
- 6 Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, Sirlin CB. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 1357-1364; 1364.e1-1364.e2 [PMID: 20064512 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.052]
- 7 Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-962 [PMID: 16844425 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.016]
- 8 Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 18-35 [PMID: 27995906 DOI: 10.1038/ajg.2016.517]
- 9 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]
- 10 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- 11 Hu KQ, Schiff ER, Kowdley KV, Min AD, Shiffman ML, Lee WM, Goodman ZD, Dau LO, Peschell KJ, Fagan EA, Flaherty JF. Histologic evidence of active liver injury in chronic hepatitis B patients with normal range or minimally elevated alanine aminotransferase levels. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 510-516 [PMID: 20179614 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181d34c65]
- 12 Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, Chauhan R, Bose S. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 1376-1384 [PMID: 18471514 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.075]
- 13 Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology* 2007; 45: 1193-1198 [PMID: 17464993 DOI: 10.1002/hep.21585]
- 14 Prati D, Shiffman ML, Diago M, Gane E, Rajender Reddy K, Pockros P, Farci P, O'Brien CB, Lardelli P, Blotner S, Zeuzem S. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 679-685 [PMID: 16487620 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.01.004]
- 15 Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012; 55: 447-454 [PMID: 21987480 DOI: 10.1002/hep.24725]
- 16 Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, Sansonetti N, Opolon P. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998; 27: 1213-1219 [PMID: 9581673 DOI: 10.1002/hep.510270505]
- 17 邵建平, 李迪华, 汪闰月. 慢性乙型肝炎病毒感染肝脏病理变化及丙氨酸氨基转移酶与病毒学关系研究. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 4979-4981
- 18 咸建春, 徐洪涛, 何义林, 沈美龙, 陈亚宝, 张立新, 肖丽, 李阳, 韩立彬, 李浩, 陆伦根. 丙氨酸氨基转移酶升高小于2倍正常值上限的慢性乙型肝炎患者肝组织学变化的预测指标. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 431-435

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

病因相关肠易激综合征动物模型研究进展

张方, 翁志军, 吴璐一, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利

张方, 翁志军, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利, 上海市
针灸经络研究所针灸免疫室 上海市 200030

吴璐一, 上海市气功研究所 上海市 200030

张方, 研究实习生, 研究方向为针灸治疗肠腑疾病的基础与临床研究.

基金项目: 国家973计划项目课题, No. 2015CB554501; 上海市青年科技
英才扬帆计划项目, No. 18YF1421600; 上海市卫生和计划生育委员会科研课
题, No. 20174Y0015; 上海市自然科学基金项目, No. 16ZR1433500; 上
海市卫生和计划生育委员会科研课题, No. 201540167.

作者贡献分布: 本文综述由张方完成; 翁志军与吴璐一参与修改; 资料搜
集由包春辉与杨玲完成; 资料筛选由张方与赵敏完成; 刘慧荣、吴焕淦
及周次利负责审核.

通讯作者: 周次利, 副研究员, 200030, 上海市宛平南路650号, 上海市针
灸经络研究所针灸免疫室. zhoucili2010@126.com
电话: 021-64690267

收稿日期: 2018-08-10

修回日期: 2018-09-15

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-10-28

Etiology related irritable bowel syndrome animal models

Fang Zhang, Zhi-Jun Weng, Lu-Yi Wu, Chun-Hui Bao, Ling Yang, Min Zhao, Huan-Zhen Wu, Hui-Rong Liu, Ci-Li Zhou

Fang Zhang, Zhi-Jun Weng, Chun-Hui Bao, Ling Yang, Min Zhao, Huan-Zhen Wu, Hui-Rong Liu, Ci-Li Zhou, Department of Acupuncture and Immunity, Shanghai Institute of Acupuncture and Moxibustion, Shanghai 200030, China

Lu-Yi Wu, Shanghai Qigong Research Institute, Shanghai 200030, China

Supported by: National 973 Program, No. 2015CB554501; Shanghai Youth Science and Technology Talents Sailing Project, No. 18YF1421600; Shanghai Health Planning Commission Research Project, No. 20174Y0015; Shanghai Natural Science Foundation Project, No. 16ZR1433500; Shanghai Health and Shanghai Health and Planning Committee Project, No. 201540167.

Correspondence to: Ci-Li Zhou, Associate Researcher, Department of Acupuncture and Immunity, Shanghai Institute of Acupuncture and Moxibustion, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. zhoucili2010@126.com

Received: 2018-08-10

Revised: 2018-09-15

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-10-28

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common chronic functional disease of the gastrointestinal tract. Its incidence is increasing worldwide. However, its etiology and pathogenesis are not clear yet, although some factors, such as visceral hypersensitivity, intestinal infection, mental state, gastrointestinal hormones, intestinal flora, and genetic factors, are widely accepted. Great progress has been made in the study of animal models related to the etiology and pathogenesis of IBS. This article summarizes the domestic and international etiology related animal models of IBS, in order to provide reference for choosing appropriate animal models in the basic research of IBS.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Visceral hypersensitivity; Pathogenesis; Animal model

Zhang F, Weng ZJ, Wu LY, Bao CH, Yang L, Zhao M, Wu HZ, Liu HR, Zhou CL. Etiology related irritable bowel syndrome animal models. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1772-1777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1772>

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)属于慢性

功能性肠道疾病, 其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势。目前病因和发病机制尚不完全明确, 较为公认的病因包括内脏高敏感、肠道感染、精神心理、胃肠激素、肠道菌群紊乱、基因遗传等因素。因此, 研究者研发了多种与IBS病因相关的动物模型, 取得了重大研究进展并普遍应用于基础实验研究。本文概括总结了目前与IBS病因相关的国内外通用的动物模型的制作方法, 以期为IBS基础研究的动物模型选择提供参考。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 内脏高敏感; 病因; 动物模型

核心提要: 临床观察及流行病学调查证实肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病有逐渐上升趋势。本文综述了与病因相关的IBS动物模型, 如内脏高敏感相关的IBS动物模型、肠道感染相关的IBS动物模型、精神心理因素相关的IBS动物模型和胃肠激素改变相关的IBS动物模型等, 以期为IBS的基础研究提供依据。

张方, 翁志军, 吴璐一, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利. 病因相关肠易激综合征动物模型研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(30): 1772-1777 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1772>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床消化内科常见疾病, 以腹痛腹泻、腹部不适, 并伴排便习惯、大便性状改变, 排便后症状改善, 持续存在或间歇发作为主要临床表现, 但又缺乏形态学及生物化学指标异常改变的一组临床综合征^[1,2]。该疾病与其他功能性肠道疾病有症状重叠的特点, 诊断时多依靠症状、体征以及排除诊断, 需要排除溃疡性结肠炎、Crohn病、胃肠道肿瘤等其他能引起上述症状的疾病^[3,4]。IBS在世界范围内患病率都比较高, 流行病学资料显示: IBS在全球范围内的患病率为1.1%-29.2%, 西方国家的患病率为6.0%-29.2%, 东方国家为1.1%-19.9%^[5], 中国为0.82%-11.5%^[6]。IBS作为一种常见的消化系统疾病, 其腹痛、排便习惯改变等临床特点给人们的日常生活和工作带来了极大不便, 不仅降低了人们的生活质量, 而且浪费了巨大的人力、物力和财力。然而迄今为止, 尚未对其病因和发病机制进行系统阐述, 但与多种因素高度相关, 包括内脏高敏感、情绪心理、胃肠激素、肠道菌群、感染、基因遗传等因素。自20世纪以来, 大量学者对IBS的病因、发病机制和动物模型进行了大量的基础

研究, 已取得了重大进展, 在机制研究中研发出多种动物模型, 然而并未形成公认的可以同时再现多种病因的动物模型。本文概括总结了近年来IBS的病因及相关动物模型的研究进展, 综述如下。

1 IBS相关病因

内脏高敏感是指引起内脏疼痛或不适的刺激阈值明显降低, 肠道对各种机械、化学等伤害性刺激反应增强, 包括内脏痛觉过敏、痛觉异常, 对扩张刺激的敏感性增强、反应性增加的现象^[7], 是目前公认的IBS病因和发病机制之一, 临床^[8]和动物^[9]实验都证实了内脏高敏感在胃肠道内脏痛中扮演重要角色; 肠道感染也被认为是诱发IBS的独立危险因素, 在IBS的发病中也发挥重要作用^[10], 有3.7%-36%的急性细菌性胃肠炎患者最终发展为IBS^[11]; 精神心理因素是IBS发生的另一个重要因素, 有研究表明30%-50%的IBS患者存在不同程度的心理障碍或精神异常的表现^[12], 包括个性改变、焦虑、抑郁、瘾病、精神症状躯体化等, 但也包括因情绪过度紧张或应激后形成本病; 胃肠激素作为一类胃肠功能调节肽, 能够通过内分泌、旁分泌、腔分泌这三种方式作用于靶细胞, 对胃肠道的诸多生理功能起着调控作用^[13], 研究发现某些胃肠激素的分泌异常会对胃肠动力、内脏敏感性及胃肠道免疫反应有一定影响, 在IBS的病理生理过程中起重要作用^[14]; 肠道菌群是微生物栖息在肠道的复杂生态系统的总称^[15], 随着细菌核糖体方面16sRNA检测技术的发展, 已发现IBS患者肠道菌群结构与健康人群存在着较大差异, 也有研究发现, IBS患者大肠杆菌的含量明显增加, 铜绿假单胞菌数量较健康人显著升高, 肠道益生菌如双歧杆菌和乳酸菌较健康人减少等等^[16,17]; 基因遗传因素在IBS发病中同样发挥了重要作用, 部分IBS患者在一定程度上存在家族聚集性^[18], IBS的患病风险在一级亲属以及二级、三级亲属间有增加趋势, 说明IBS有家族聚集类的基因组成部分^[19]; 其他如性别、食物药物因素也与IBS的发生发展也密切相关: 最新文献报道表明我国IBS发病率有升高趋势, 其中女性构成比占61.2%, 男性构成比占38.8%, 男女比例约1:1.6^[20]; IBS的发生可能与患者对某种或多种食物不耐受或过敏有关, 如乳糖、酒、牛奶及其他生冷、辛辣、油腻的食物^[21], 而抑酸药物、抗生素、 β 受体阻滞剂、非甾体类消炎药、硝酸甘油类药物等可诱发IBS, 但药物与IBS的关系是互为因果关系, 还是混杂有其他因素的影响, 尚不能定论^[22]。

2 IBS病因相关动物模型

2.1 直结肠球囊扩张诱发IBS动物模型 现代研究表明,

内脏高敏感可作为IBS的特征性指标^[23], 因此研究出与之相应的动物模型就显得尤为重要. 2000年, AL-chaer等^[24]人研发出一种慢性内脏高敏感大鼠模型, 至今还在国际范围内广泛使用. 本疾病模型采用机械性刺激因素造成了成年鼠时期持续存在的内脏高敏感性. 具体方法为: 对出生第8天的雄性乳鼠, 采用球囊内注水的方法给予直结肠球囊扩张刺激, 通过血压计检测等同于60 mmHg的压力刺激, 每天2次, 每次持续1 min, 2次之间间隔30 min, 共刺激2 wk, 第26天母乳鼠分笼饲养, 刺激结束后的2 wk内不进行任何刺激, 第6周采用腹部撤回反射(abdominal withdrawal reflex, AWR)评分来鉴定模型. 这个模型严格依赖于对结肠的操作, 然而, 成年动物结肠黏膜没有观察到组织病理学变化. 但是新生结肠过敏(neonatal colonic irritation, nCI)能导致成年动物的神经兴奋性和通透性改变, 以及内脏过敏^[25]. 此造模方法的优点是可引起大鼠内脏敏感性显著增高, 结论可靠, 模型稳定性强^[26]; 缺点是实验动物周龄小, 操作不当易导致动物死亡, 且模型制备时间长, 造模的球囊还没有形成一个统一标准.

2.2 病原体感染后形成IBS动物模型 病原体感染后形成的IBS模型: 该模型主要采用寄生虫感染法制作IBS动物模型^[27]. 常用啮齿类柠檬酸杆菌、空肠弯曲杆菌、旋毛虫感染法, 其中旋毛虫感染法最为常见. 取已感染旋毛虫大鼠的肌肉剪碎后, 用2.5%胃蛋白酶+0.5%盐酸混合液消化, 置于37 °C消化12-20 h, 然后经筛过滤, 滤液用生理盐水反复沉淀洗涤3-5次, 收集旋毛虫幼虫胞囊悬于生理盐水中, 造模时每只小鼠给予0.1 mL含350-400个幼虫的生理盐水混悬液灌胃, 感染后第8周用腹部撤回反射及结肠传输功能试验鉴定模型^[28]. 旋毛虫感染也被用于在大鼠和小鼠中产生长期结肠过敏. 在感染后8 wk, 大鼠的腹直肌放电反应明显增强, 谷氨酸受体表达增加^[29], 小鼠的AWR评分升高^[30], 可通过多种益生菌菌株抑制^[31]. 病原体感染后动物模型与人体感染后IBS的病理表现较相似, 较好地模仿了感染后持续神经肌肉功能紊乱、内脏敏感性增高, 但病原体炎症在动物选择上有种属特异性, 重复性差. 此外, 在使用感染后模型应采取额外的预防措施以保护实验者免受病原体侵害. 在每一种刺激引起的炎症中, 结肠炎症恢复后并不一定表现出对球囊扩张过敏, 因此, 需要在恢复期监测初始炎症损伤的急性效应(如大便/腹泻、体重减轻、隐性或显性出血), 以帮助预测哪些动物可能出现炎症后结肠过敏. 最理想的情况是, 在测试治疗干预前应该评估结肠扩张的敏感性, 只有那些经证实的结肠过敏的动物才会被用于后续的测试.

2.3 炎性刺激物致炎后形成IBS动物模型 炎症后IBS模

型(也简称PI-IBS): 该模型主要通过化学物质刺激动物肠道来模拟IBS炎症这一病因, 常用的化学物质包括三硝基苯磺酸(TNBS)、乙酸^[32]、酵母聚糖等, 通过灌肠或灌胃方式给药, 其中以TNBS动物模型应用最广泛^[33]. 由于实验动物品系不同, TNBS的灌肠剂量也不相同, 如6周龄的Wistar和SD大鼠的给药剂量是30 mg/0.25 mL每只, 4 wk龄的C57小鼠的给药剂量是13 μg/0.1 mL每只, 给药一次, 于造模28 d后鉴定模型^[27,33-34]. 炎症后IBS模型可模拟PI-IBS的内脏高敏感、肠道动力紊乱、免疫异常等特点, 但不能确定炎症消退后感觉异常状态的持续时间, 且对同一品种动物也没有形成统一的TNBS剂量和模型评估时间点^[33-35]. 在急性结肠炎恢复后, 根据对大体形态、组织学和/或组织免疫激活标记物(细胞因子)的观察, 发现实验动物可能对结肠扩张产生超敏反应. TNBS灌肠后导致的结肠超敏与谷氨酸受体表达改变有关^[36], 在大鼠中, TNBS诱导的结肠炎诱发的内脏高敏感可持续存在14-112 d; 在小鼠中, TNBS诱导的结肠炎诱发的内脏高敏感可以持续存在14-28 d.

2.4 早期生活应激诱发IBS动物模型 早期生活应激(early Life stress, ELS)包括童年时的忽视、身体虐待和性虐待等, 越来越多临床研究证据表明, ELS病史是成人诸多疾病发展的一个危险因素^[37,38], 包括但不限于胃肠道疾病如IBS, 受影响的患者在童年时期的不良经历可能是正常人的2-4倍^[39]. 这些结果表明儿童期虐待史与大脑和肠道之间的异常双向沟通有关, 为ELS和成人胃肠道疾病症状之间的联系提供了可能的解释. 尽管ELS与胃肠道相关的异常并导致成人的生活质量下降有很强的相关性, 但是ELS是如何导致这些变化的机制仍不清楚. 虽然在动物模型中不能完全模拟人的ELS经历的复杂性质, 但ELS的动物模型是我们理解新生儿不良经历如何改变脑肠交互的重要工具, 这种交流可能导致内脏感知异常的发展.

与ELS相关的一个典型IBS动物模型是母婴分离: 实验动物为出生第2-14天的幼鼠, 每天母子分离180 min(幼鼠从母鼠笼中取出, 放入5 cm×15 cm盒中, 环境温度为32.0 °C±0.5 °C, 与母鼠分离结束后返回母鼠笼中), 从第15天开始不进行任何操作, 幼鼠在出生第22天后断奶, 并分笼饲养, 于第8周或体重达到250 g左右时进行模型鉴定^[40]. 母婴分离诱导的IBS模型较好地模拟了早期精神心理因素对于IBS的影响, 模型制作方法简单、容易成功^[41], 且更为符合Rome III标准提出的生物-社会-心理医学模式, 但大鼠并未出现肠道动力改变, 也没有排便习惯改变及大便性状异常, 仍具有一定的局限性^[42]. 但实验研究中多数对成年大鼠进行应激造模. 应激诱导的IBS动物模型种类较多, 包括束缚应激、拥挤

表 1 病因相关肠易激综合征动物模型制作存在的优缺点

病因相关IBS动物模型	模型优点	模型不足
结肠球囊扩张诱发IBS动物模型	结论可靠, 模型稳定性强	实验动物周龄小, 操作难度较大
病原体感染后形成IBS动物模型	行为学表现明显	操作不当易致实验人员感染
炎性刺激物致炎后形成IBS动物模型	模型制作方法简便、可重复	不能确定炎症消退后内脏高敏感状态的持续时间, 且对同一品种动物也没有形成统一的TNBS剂量和模型评估时间点
ELS刺激诱发IBS动物模型	模型制作方法简单、容易成功, 且更为符合Rome III标准提出的生物-社会-心理医学模式	动物模型中不能完全模拟人的ELS经历的复杂性质
胃肠激素改变诱发IBS动物模型	操作比较简单, 药物剂量能够统一, 是一个有前景的动物模型	模型的稳定性及可重复性需进一步验证

IBS: 肠易激综合征; ELS: 早期生活应激。

应激、避水应激、冷应激、热应激、游泳致疲劳、慢性激怒、电刺激、禁食禁水、夹尾致痛、高速震荡等。其中比较常用的是束缚应激: 实验动物为出生第8天的大鼠, 30%水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉后, 采用纸带对前肩、前上肢及胸部进行束缚, 只限制对搔抓头面部, 不控制其活动。自大鼠清醒后开始计时, 束缚时间为2 h, 1次/d, 共14 d。造模结束后2 wk内不进行任何操作, 2 wk后再开始鉴定模型^[43,44]。应激导致的IBS动物模型能较好的模拟人类IBS症状, 如模型大鼠出现胃肠运动亢进、内脏敏感性增高、神经精神活动失调的病理表现^[26], 但造模方法中应激刺激强度不统一, 由于应激的强度不同也有可能产生应激性溃疡, 不利于研究。

2.5 胃肠激素改变诱发IBS动物模型 胃肠激素直接诱导的动物模型, 主要包括脑室/鞘内微注射动物模型和腹腔注射动物模型, 目前应用比较成熟的是促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)诱导的IBS动物模型。Taché等^[45]对清醒状态下的大鼠、狗脑室微注射CRF后, 观察发现胃排空减弱, 胃、十二指肠移动性运动复合波减弱, 小肠推进功能降低, 结肠蠕动增强。国内有研究报道, 给大鼠下丘脑室旁核内微注射CRF复制模型, 发现可促进结肠运动, 可以促使实验动物胃肠道发生类似应激状态下的反应^[46]。还有给予清醒状态下SD大鼠和C57B1小鼠腹腔注射CRF1激动剂Cortagine(10 μg/kg)模拟腹泻型IBS动物模型^[47]。此造模方法相对比较简单, 药物剂量能够统一, 能更好的研究IBS的发病机制, 只是目前还没有明确该模型的稳定性及可重复性, 模型制作相对不成熟, 但仍是一个有前景的动物模型。

以上针对几种单因素诱导IBS模型制作进行介绍, 各种动物模型制作中存在的优缺点进行简要对比如表1。

3 其他

IBS的动物模型种类较多, 结肠球囊扩张、病原体感染、炎性刺激物致炎、ELS刺激、胃肠激素改变等诱发的模型是国内外常用的动物模型。此外还有一些与病因相关的动物模型, 如肠道菌群失调动物模型: 给大鼠腹腔注射头孢呋辛钠10 mg/mL, 1 mL/d, 连续3 d, 停药7 d后, 再用川椒浸液灌胃刺激, 2次/d, 连续3 d, 川椒浸液3 d的总量(mL):大鼠体重(g) = 1:8^[48], 能成功建立IBS动物模型, 该方法诱导的IBS动物模型能较好的模拟肠道动力的改变、大便性状及次数的改变, 在研究肠道菌群在IBS发病机制中的作用有重要意义; 基因敲除动物模型: 该模型选择的实验动物比较单一, 是与研究因素相关的基因敲除的动物, 造模方法多为化学药物刺激, 如乙酸、酵母多糖^[49]等, 该动物模型对证实基因遗传因素在IBS的发生发展中发挥作用起决定性作用。

IBS动物模型除了单一因素动物模型, 常用的还有复合因素动物模型。例如心理刺激+药物导泻(束缚/电刺激/母婴分离+大黄/番泻叶)、心理刺激+肠道感染(束缚/夹尾/母婴分离+乙酸)、结肠球囊扩张+肠道感染(醋酸/芥子油/蓖麻油/旋毛线虫感染)、心理刺激+肠道感染+药物导泻(束缚/夹尾/母婴分离+醋酸+大黄/番泻叶)等。有学者认为复合因素复制的IBS模型大鼠在精神状况、体重、排便情况、直肠敏感性、肠推进运动等方面均符合IBS的诊断标准, 且更加贴近IBS临床上多病因、发病机制复杂的情况, 因此优于单因素动物模型^[40]。

4 结论

IBS的发生发展可能是多种因素共同作用的结果, 内脏高敏感、胃肠道感染、精神心理、胃肠激素、肠道菌

群、基因遗传等因素在IBS中的作用已得到证实, 相关的动物模型制作也逐渐成熟, 发病机制及相关治疗等研究已有长足的进展, 但仍有较多的问题需进一步研究解决。虽然目前IBS病因和发病机制的研究热点和重点是内脏高敏感和脑-肠轴异常, 但是基因遗传因素在IBS发病发展中的作用越来越受到重视, 其相关研究在探讨IBS易感性及对难治病例的基因型分析、临床新药筛选、个体化治疗等方面有重要意义, 与脑-肠轴有关的分子基因多态性在IBS的重要作用将是未来学者研究的重点和难点。另一方面, 由于IBS的诊断是以症状学为基础, 缺乏特异的生物学标志, 且其病因及发病机制尚未完全清楚, 临床表现也不尽相同, 因此确定一个公认的IBS动物模型比较困难, 且对动物模型的评判标准比较难以统一。单因素动物模型和复合因素动物模型比较, 前者不容易完整复制患者的病因、病机及临床症状, 但仅从IBS病理生理机制中的某一方面着手进行基础研究, 单因素动物模型不仅具有理论基础, 而且更合理; 复合因素复制的动物模型虽然比较接近临床患者的表现, 但在病因和发病机制的复杂化、多样化和个体化方面也存在一定的局限性。尽管如此, 深入对IBS病因、发病机制和动物模型的研究是非常重要的, 随着科学技术的不断进步, 有理由相信, 在不远的将来IBS动物模型制作会不断趋于完善, 能够比较全面的复制IBS患者的各种临床表现及发病机制, 对进一步开发针对发病环节的治疗方法和药物, 以及对IBS的诊断、个体化治疗、改善患者的生活质量及愈后等方面均有积极意义。

5 参考文献

- 1 Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, Fusco G, Guarnotta V, Tomasello G, Cappello F, Rossi F, Amvrosiadis G, Raimondo D. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6593-6627 [PMID: 29085207 DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6593]
- 2 Sinagra E, Romano C, Cottone M. Psychopharmacological treatment and psychological interventions in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 486067 [PMID: 22956940 DOI: 10.1155/2012/486067]
- 3 吴淑娟, 潘建春. 肠易激综合征发病机制研究进展. 温州医科大学学报 2015; 45: 287-390 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2015.05.017]
- 4 邵亮, 吴华清. 肠易激综合征的治疗进展. 中国医药指南 2016; 14: 31-32 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2016.01.023]
- 5 Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 320-329 [PMID: 26095436 DOI: 10.5056/jnm14165]
- 6 Li DY, Dai YK, Zhang YZ, Huang MX, Li RL, Jia OY, Chen WJ, Hu L. Systematic review and meta-analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2017; 12: e0189491 [PMID: 29253850 DOI: 10.1371/journal.pone.0189491]
- 7 Grundy D. What activates visceral afferents? *Gut* 2004; 53 Suppl 2: ii5-ii8 [PMID: 14960550 DOI: 10.1136/gut.2003.033415]
- 8 Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganie`re M, Verrier P, Poitras P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002; 122: 1771-1777 [PMID: 12055583]
- 9 Bercik P, Wang L, Verdú EF, Mao YK, Blennerhassett P, Khan WI, Kean I, Tougas G, Collins SM. Visceral hyperalgesia and intestinal dysmotility in a mouse model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004; 127: 179-187 [PMID: 15236184]
- 10 刘亮, 姚树坤. 肠易激综合征的可能相关致病因素和机制. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1055-1058 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.10.033]
- 11 Yang B, Zhou X, Lan C. Changes of cytokine levels in a mouse model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 43 [PMID: 25886744 DOI: 10.1186/s12876-015-0272-8]
- 12 Popa SL, Dumitrascu DL. Anxiety and IBS revisited: ten years later. *Clujul Med* 2015; 88: 253-257 [PMID: 26609253 DOI: 10.15386/cjmed-495]
- 13 Wouters MM, Boeckxstaens GE. Neuroimmune mechanisms in functional bowel disorders. *Neth J Med* 2011; 69: 55-61 [PMID: 21411840]
- 14 余超, 顾勤. 肠易激综合征与胃肠激素相关性中西医结合研究进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 240-242 [DOI: 10.13194/j.jlunivtcm.2013.04.242.yuch.086]
- 15 Young VB, Schmidt TM. Overview of the gastrointestinal microbiota. *Adv Exp Med Biol* 2008; 635: 29-40 [DOI: 10.1007/978-0-387-09550-9_3]
- 16 吴高珏, 林琳. FODMAP饮食与肠道菌群失调在肠易激综合征中的作用研究进展. 中国临床研究 2016; 29: 123-125 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.01.039]
- 17 王影, 李贞贞, 李先峰, 唐立. 肠道菌群与肠易激综合征的研究进展. 中国微生态学杂志 2016; 28: 117-120 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201601030]
- 18 Kalantar JS, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Beighley CM, Talley NJ. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut* 2003; 52: 1703-1707 [PMID: 14633946]
- 19 Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut* 2015; 64: 215-221 [PMID: 24694578 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305705]
- 20 闫志辉, 崔立红, 王晓辉, 李超, 贺星, 弓三东. 肠易激综合征患者一般流行病学特征分析. 解放军医药杂志 2014; 26: 3-6 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2014.02.002]
- 21 李勤, 丰芬, 李源, 李青, 吴节. 肠易激综合征的流行病学研究近况. 湖南中医杂志 2014; 30: 143-145 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2014.03.079]
- 22 何宛蓉, 张法灿, 梁列新. 肠易激综合征流行病学研究现状与进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2012; 21: 83-88
- 23 van Diest SA, Stanisor OI, de Jonge WJ, Boeckxstaens GE, van den Wijngaard RM. Visceral hypersensitivity in IBS: from bench to bedside. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 Suppl 2: S34-S35 [PMID: 22235465]
- 24 Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology* 2000; 119: 1276-1285 [PMID: 11054385 DOI: 10.1053/gast.2000.19576]
- 25 Chaloner A, Rao A, Al-Chaer ED, Greenwood-Van Meerveld B. Importance of neural mechanisms in colonic mucosal and

- muscular dysfunction in adult rats following neonatal colonic irritation. *Int J Dev Neurosci* 2010; 28: 99-103 [DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2009.09.001]
- 26 余萍, 张成, 陈敏, 黄德铃. 肠易激综合征的动物模型选择分析及展望. *现代中西医结合杂志* 2016; 25: 112-114 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.01.042]
 - 27 Qin HY, Wu JC, Tong XD, Sung JJ, Xu HX, Bian ZX. Systematic review of animal models of post-infectious/post-inflammatory irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2011; 46: 164-174 [PMID: 20848144 DOI: 10.1007/s00535-010-0321-6]
 - 28 蔺蓉, 丁震, 马欢, 钱伟, 侯晓华. 旋毛虫感染后肠易激综合征大鼠内脏敏感性及CD4+/CD25+T细胞的变化特征. *中国中西医结合消化杂志* 2011; 19: 381-384
 - 29 Yang X, Sheng L, Guan Y, Qian W, Hou X. Synaptic plasticity: the new explanation of visceral hypersensitivity in rats with *Trichinella spiralis* infection? *Dig Dis Sci* 2009; 54: 937-946 [PMID: 19058006 DOI: 10.1007/s10620-008-0444-2]
 - 30 Long Y, Wang W, Wang H, Hao L, Qian W, Hou X. Characteristics of intestinal lamina propria dendritic cells in a mouse model of postinfectious irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 935-944 [PMID: 22141367 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07046.x]
 - 31 Wang H, Gong J, Wang W, Long Y, Fu X, Fu Y, Qian W, Hou X. Are there any different effects of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Streptococcus* on intestinal sensation, barrier function and intestinal immunity in PI-IBS mouse model? *PLoS One* 2014; 9: e90153 [PMID: 24595218 DOI: 10.1371/journal.pone.0090153]
 - 32 Dolatabadi F, Abdolghaffari AH, Farzaei MH, Baeeri M, Ziarani FS, Eslami M, Abdollahi M, Rahimi R. The Protective Effect of *Melissa officinalis* L. in Visceral Hypersensitivity in Rat Using 2 Models of Acid-induced Colitis and Stress-induced Irritable Bowel Syndrome: A Possible Role of Nitric Oxide Pathway. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 490-501 [PMID: 29879761 DOI: 10.5056/jnm17035]
 - 33 苏敏. 肠安II号方对三硝基苯磺酸(TNBS)诱导炎症后肠易激综合征(PI-IBS)大鼠肠黏膜免疫屏障的作用机制研究. 北京市: 中国中医科学院, 2014
 - 34 Castro J, Harrington AM, Garcia-Caraballo S, Maddern J, Grundy L, Zhang JM, Page G, Miller PE, Craik DJ, Adams DJ, Brierley SM. α -Conotoxin Vc1.1 inhibits human dorsal root ganglion neuroexcitability and mouse colonic nociception via GABAB receptors. *Gut* 2016; 1-12 [DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310971]
 - 35 严博, 邓莉, 陈建明. 肠易激综合征相关动物模型研究进展. *药学与临床研究* 2013; 21: 557-562 [DOI: 10.13664/j.cnki.pcr.2013.05.008]
 - 36 Suckow SK, Caudle RM. NMDA receptor subunit expression and PAR2 receptor activation in colospinal afferent neurons (CANs) during inflammation induced visceral hypersensitivity. *Mol Pain* 2009; 5: 54 [PMID: 19772634 DOI: 10.1186/1744-8069-5-54]
 - 37 Ng QX, Soh AYS, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Yeo WS. Systematic review with meta-analysis: The association between post-traumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 [PMID: 30144372 DOI: 10.1111/jgh.14446]
 - 38 Mohsenabadi H, Zanjani Z, Shabani MJ, Arj A. A randomized clinical trial of the Unified Protocol for Transdiagnostic treatment of emotional and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: evaluating efficacy and mechanism of change. *J Psychosom Res* 2018; 113: 8-15 [PMID: 30190053 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2018.07.003]
 - 39 Bradford K, Shih W, Videlock EJ, Presson AP, Naliboff BD, Mayer EA, Chang L. Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 385-90.e1-3 [PMID: 22178460 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.12.018]
 - 40 Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M, Miller JC, Zhou H, Bayati AI, McRoberts JA, Mayer EA. Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive stimuli in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G307-G316 [PMID: 11804852 DOI: 10.1152/ajpgi.00240.2001]
 - 41 唐影. 两种慢性内脏高敏感大鼠模型的比较以及应激对内脏高敏感的影响. 福建医科大学, 2008
 - 42 林滨榕, 吴斌, 卓玲, 陈竞芳, 张睿. 幼鼠慢性内脏高敏感模型的建立及评价. *福建医科大学学报* 2010; 44: 116-119
 - 43 闫雪, 唐洪梅, 张庆业, 李得堂, 何嘉仑, 廖小红. 综合因素对肠易激综合征动物模型造模的影响. *现代医院(专业技术篇)* 2015; 15: 17-19 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2015.04.006]
 - 44 Williams CL, Villar RG, Peterson JM, Burks TF. Stress-induced changes in intestinal transit in the rat: a model for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988; 94: 611-621 [PMID: 2828144]
 - 45 Taché Y, Garrick T, Raybould H. Central nervous system action of peptides to influence gastrointestinal motor function. *Gastroenterology* 1990; 98: 517-528 [PMID: 2104814]
 - 46 刘清华. 肠易激综合征动物模型复制思路和方法. *国外医学(消化系疾病分册)* 2002; 22: 154-156
 - 47 Larauche MH, Yuan PQ, Gourcerol G, Wang LX, Pambukchian K, Brunnhuber S, Adelson DW, Million M, Rivier JE, Tache Y. S1824 Selective Peripheral Activation of Corticotropin-Releasing Factor (CRF) Receptor Type 1 (CRF 1) By Cortagine: A New Model of IBS-D-Like Symptoms in Rodents. *Gastroenterology* 2008; 134: A-277 [DOI: 10.1016/S0016-5085(08)61291-3]
 - 48 刘俊康, 陈杰, 吴小兰, 徐启旺. 细菌潜生体相关的IBS动物模型建立实验研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2007; 16: 243-246
 - 49 Liu SB, Zhang MM, Cheng LF, Shi J, Lu JS, Zhuo M. Long-term upregulation of cortical glutamatergic AMPA receptors in a mouse model of chronic visceral pain. *Mol Brain* 2015; 8: 76 [PMID: 26585043 DOI: 10.1186/s13041-015-0169-z]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者的疗效及对临床症状、血清学指标和安全性的影响

杨金芬, 陈盛, 夏武政

杨金芬, 浙江省荣军医院药剂科 浙江省嘉兴市 324000

陈盛, 夏武政, 广东省人民医院普外科三区 广东省广州市 510000

杨金芬, 主管药师, 研究方向为临床药物研究.

作者贡献分布: 本课题由夏武政与杨金芬共同设计; 研究过程由夏武政与陈盛操作完成; 临床病例的管理及数据收集由杨金芬完成; 数据分析与论文撰写由杨金芬完成.

通讯作者: 夏武政, 主治医师, 510000, 广东省广州市越秀区中山二路106主体楼八楼, 广东省人民医院普外科三区. chuk2184@163.com

收稿日期: 2018-08-02

修回日期: 2018-09-17

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-10-28

Efficacy of ulinastatin combined with octreotide for patients with severe pancreatitis: Effect on clinical symptoms, serological markers and safety

Jin-Fen Yang, Sheng Chen, Heng-Wu Xia

Jin-Fen Yang, Department of Pharmacy, Zhejiang Rongjun Hospital, Jiaxing 324000, Zhejiang Province, China

Sheng Chen, Heng-Wu Xia, Department of General Surgery (Division III), Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Zheng-Wu Xia, Attending Physician, Department of General Surgery (Division III), Guangdong Provincial People's Hospital, 106 Zhongshan Road, Yuexiu District, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China. chuk2184@163.com

Received: 2018-08-02

Revised: 2018-09-17

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-10-28

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of ulinastatin combined with octreotide in the treatment of severe pancreatitis and the effect on clinical symptoms, serological indicators and safety.

METHODS

Ninety-four patients with severe pancreatitis who were treated at Guangdong Provincial People's Hospital from February 2016 to January 2018 were randomly divided into an experimental group (46 cases) and a reference group (48 cases). The reference group was treated with octreotide alone, and the experimental group was treated with octreotide combined with ulinastatin. The treatment lasted 2 wk in both groups. Clinical curative effect, serological parameters, amylase, intestinal mucosal function index and complications were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate in the experimental group was 95.65%, which was significantly higher than that of the reference group (83.33%; $P < 0.05$). Time to disappearance of abdominal pain, nausea, vomiting and peritoneal irritation, time to first defecation, time to bowel sound recovery and hospital stay in the experimental group were significantly shorter than those of the reference group ($P < 0.05$), and the mortality rate was significantly lower than that of the reference group ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-18, interleukin-6, blood amylase, urine amylase, occludin, diamine oxidase or endotoxin levels between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment intervention, the above-mentioned indicators improved significantly in

both groups, and the experimental group improved significantly better than those of the reference group ($P < 0.05$). The incidence of acute respiratory distress syndrome, acute renal failure and shock in the experimental group was significantly lower than that of the reference group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of pancreatic encephalopathy syndrome or metabolic dysfunction between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Ulinastatin combined with octreotide has good clinical effects in severe pancreatitis patients and can improve treatment efficiency, clinical symptoms and serological indicators, protect the intestinal mucosal function, and reduce the incidence of complications.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe pancreatitis; Ulinastatin; Octreotide; Efficacy; Inflammatory factors

Yang JF, Chen S, Xia HW. Efficacy of ulinastatin combined with octreotide for patients with severe pancreatitis: Effect on clinical symptoms, serological markers and safety. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1778-1783 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1778.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1778>

摘要

目的

探讨乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者的疗效及对临床症状、血清学指标和安全性的影响。

方法

将2016-02/2018-01于广东省人民医院治疗的94例重症胰腺炎患者作为研究对象, 随机分为实验组(46例)与参照组(48例)。参照组患者给予奥曲肽治疗, 实验组患者在此基础上给予乌司他丁联合治疗。持续治疗2 wk, 比较两组患者临床疗效、治疗前后血清学指标、淀粉酶指标、肠黏膜功能指标水平以及并发症发生情况。

结果

实验组治疗总有效率为95.65%, 明显高于参照组的83.33%($P < 0.05$)。实验组患者腹部胀痛、恶心呕吐及腹膜刺激征消失时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间和住院时间均比参照组短, 且死亡率低于参照组(均 $P < 0.05$)。两组患者治疗前C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-18、白细胞介素-6、血淀粉酶、尿淀粉酶、细胞紧密连接蛋白、二胺氧化酶和内毒素水平比较无明显差异($P > 0.05$); 经治疗干预后, 两组患者上述指标水平均有所改善, 且实验组患者

改善程度明显优于参照组(均 $P < 0.05$)。实验组患者急性呼吸窘迫综合征、急性肾衰竭和休克的发生率均明显低于参照组(均 $P < 0.05$); 两组患者的胰性脑病综合征和代谢功能失调发生率相比均无明显差异(均 $P > 0.05$)。

结论

乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者具有较好的临床效果, 可以提高治疗有效率、改善患者临床症状和血清学指标、积极保护患者肠黏膜功能, 且并发症发生率较低, 安全性良好。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 重症胰腺炎; 乌司他丁; 奥曲肽; 疗效; 炎症因子

核心提要: 奥曲肽是治疗胰腺炎患者常用药物, 但单独使用的临床疗效不佳; 为提高治疗效果, 本研究采用随机对照试验方法将乌司他丁联合奥曲肽治疗重症胰腺炎患者, 从临床症状、血清学指标等角度探讨其临床效果。

杨金芬, 陈盛, 夏武政. 乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者的疗效及对临床症状、血清学指标和安全性的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(30): 1778-1783 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1778.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1778>

0 引言

胰腺炎主要是由于胰腺内的胰液被激活对自身组织进行消化所致, 其中重症胰腺炎为急性胰腺炎发展的严重阶段, 具有较高的死亡率, 患者会出现胰腺组织水肿、坏死等临床症状, 严重情况下可导致多种器官功能性障碍或全身炎症^[1,2]。奥曲肽为临床上用于治疗胰腺炎的常用药物, 可以降低患者胰管内压并抑制胰液分泌, 但单一使用临床效果不佳, 部分患者的炎症情况得不到有效控制^[3,4]。乌司他丁为一种酸性糖蛋白, 有研究发现其具有一定的抑制炎症因子释放的作用, 在胰腺炎患者的治疗过程中具有一定的临床价值^[5]。因此, 本研究将乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者, 以探讨其疗效、安全性及对血清学指标水平的影响, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将2016-02/2018-01于广东省人民医院治疗的94例重症胰腺炎患者为研究对象, 随机分为实验组(46例)与参照组(48例), 我院伦理委员会已许可本研究。纳入标准: (1)临床上确诊为重症胰腺炎患者; (2)急性生理和慢性健康状况 II (APACHE II)评分不超过16分者; (3)年龄介于18岁-66岁的患者; (4)研究前无重症胰腺炎治

表 1 两组一般资料比较(mean ± SD)

分组	性别(n)		平均年龄(岁)	平均病程(h)	体重指数(kg/m ²)	心率(beat/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
	男	女						
实验组(n = 46)	27	19	46.23 ± 10.65	11.12 ± 2.96	23.15 ± 2.84	77.73 ± 7.34	115.86 ± 12.15	75.19 ± 8.51
参照组(n = 48)	32	16	47.69 ± 11.81	10.98 ± 3.02	22.69 ± 2.81	78.01 ± 7.43	116.60 ± 12.24	75.61 ± 8.80
t/χ ²	0.639		0.629	0.227	0.789	0.184	0.294	0.235
P	0.424		0.265	0.821	0.432	0.427	0.385	0.407

表 2 两组患者临床疗效比较 n (%)

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效
实验组(n = 46)	23 (50.00)	16 (34.78)	5 (10.87)	2 (4.35)	44 (95.65)
参照组(n = 48)	16 (33.33)	14 (29.17)	10 (20.83)	8 (16.67)	40 (83.33)

疗史者; (5)对本研究知情同意并已签署知情同意书者。排除标准: (1)对本研究所使用药物过敏或不能耐受者; (2)有胆道感染等明确外科手术指征者; (3)有使用生长抑制素或胰酶抑制剂史者; (4)合并有心、肾、脾等器官相关疾病或恶性肿瘤者; (5)患有神经系统相关疾病者。两组对象的一般资料比较均无明显差异(均 $P>0.05$), 有可比性, 见表1。

1.2 方法 参照组患者给予奥曲肽(上海上药第一生化药物有限责任公司, 批号: 20091208, 规格: 每支100 μg)治疗, 进行静脉推注初始剂量为100 μg, 接着以每小时25 μg的速度静脉微量持续泵入。实验组患者在参照组治疗的基础上, 将20万U乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司, 批号: 20100406, 规格: 10万U)与占比含量为5%的葡萄糖注射液500 mL充分融合后进行静脉滴注治疗, 一天一次。两组患者均持续治疗2 wk, 待患者病情稳定后方可停止用药。

所有患者于治疗前后空腹状态下抽取五毫升静脉血, 以每分钟3000转的速度离心10 min后取上清液放在零下80 °C环境下备用。采用酶联免疫吸附法检测血清中的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和细胞紧密连接蛋白(Occludin)水平, 试剂盒来自上海优宁维生物科技股份有限公司; 利用酶比色法检测血、尿淀粉酶, 试剂盒来自宁波美康生物科技股份有限公司; 通过Getestin1100荧光免疫定量分析仪(南京基蛋生物科技股份有限公司)检测二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)和内毒素(endotoxin, ET)水平。

对两组患者临床疗效进行评定: 治愈-各项检查结果显示正常, 且一周内各种临床症状已消失; 显效-各项检查结果显示基本恢复正常, 一周内各种临床症状显著

改善; 有效-血淀粉酶有所下降, 一周内各种临床症状有所好转; 无效-临床症状和各项指标水平均无改善。总有效率为治愈率、显效率与有效率三者之和。

统计学处理 选择SPSS 22.0软件统计分析本研究数据, 炎性因子水平等计量资料使用mean±SD表示, 应用t检验进行两组间比较; 治疗有效率等计数资料采用率(%)表示, 应用χ²检验进行两组间比较, 等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 实验组患者临床疗效明显优于参照组, 其中实验组治疗总有效率为95.65%, 明显高于参照组的83.33%($Z=2.197, P<0.05$)(表2)。

2.2 两组患者治疗后各项临床指标比较 实验组患者腹部胀痛、恶心呕吐及腹膜刺激征消失时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间和住院时间均比参照组短, 且死亡率低于参照组(均 $P<0.05$)(表3)。

2.3 两组患者治疗前后炎性因子水平比较 两组患者治疗前CRP、TNF-α、IL-18和IL-6水平比较无明显差异($P>0.05$); 经治疗干预后, 两组患者CRP、TNF-α、IL-18和IL-6水平均有所降低, 且实验组患者降低程度明显高于参照组(均 $P<0.05$)(表4)。

2.4 两组患者治疗前后淀粉酶水平比较 两组患者治疗前血淀粉酶和尿淀粉酶水平比较无明显差异($P>0.05$); 治疗后两组患者血淀粉酶和尿淀粉酶水平均有所下降, 且实验组患者下降程度明显大于参照组(均 $P<0.05$)(表5)。

2.5 两组患者治疗前后肠黏膜功能指标水平比较 两组患者治疗前Occludin、DAO和ET水平比较无明显差异($P>0.05$); 经治疗干预后, 两组患者Occludin、DAO和ET水平均有所改善, 且实验组患者改善程度明显优于参照

表 3 两组患者治疗后各项临床指标比较(mean ± SD)

分组	腹部胀痛消失时间(d)	恶性呕吐消失时间(d)	腹膜刺激征消失时间(d)	首次排便时间(h)	肠鸣音恢复时间(d)	住院时间(d)	死亡率(%)
实验组(n=46)	2.35 ± 0.56	2.14 ± 0.28	1.75 ± 0.25	17.85 ± 2.47	14.40 ± 2.05	11.75 ± 1.12	1 (2.13)
参照组(n=48)	3.94 ± 0.54	3.55 ± 0.96	4.31 ± 0.84	32.62 ± 4.29	29.53 ± 4.08	23.57 ± 2.15	6 (12.77)
t/χ^2	14.012	9.666	20.025	20.455	22.717	33.427	3.859
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较(mean ± SD)

分组	CRP(mg/L)		TNF-α(pg/L)		IL-18(ng/L)		IL-6(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组(n=46)	85.46 ± 10.29	19.67 ± 2.79 ^a	41.78 ± 4.08	22.57 ± 4.03 ^a	49.82 ± 10.65	35.97 ± 10.23 ^a	75.48 ± 6.98	28.29 ± 4.31 ^a
参照组(n=48)	84.29 ± 10.61	36.81 ± 5.19 ^a	41.75 ± 4.12	33.14 ± 6.62 ^a	49.76 ± 10.81	42.84 ± 9.97 ^a	74.75 ± 6.25	45.34 ± 6.17 ^a
<i>t</i>	0.543	19.942	0.035	9.350	0.027	3.297	0.534	15.531
<i>P</i>	0.589	<0.05	0.972	<0.05	0.978	<0.05	0.595	<0.05

^a*P*<0.05, 各组与治疗前比较. CRP: C反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子; IL-18、IL-6: 白细胞介素.

表 5 两组患者治疗前后淀粉酶水平比较(mean ± SD)

分组	血淀粉酶(U/L)		尿淀粉酶(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组(n=46)	951.13 ± 297.93	147.75 ± 39.59 ^a	3861.15 ± 1015.76	1217.85 ± 429.36 ^a
参照组(n=48)	935.58 ± 321.75	251.12 ± 87.73 ^a	3789.83 ± 1076.24	469.21 ± 174.38 ^a
<i>t</i>	0.243	7.383	0.330	11.075
<i>P</i>	0.808	<0.05	0.742	<0.05

^a*P*<0.05, 各组与治疗前比较.

表 6 两组患者治疗前后肠黏膜功能指标水平比较(mean ± SD)

分组	Occludin(ng/L)		DAO(U/L)		ET(EU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组(n=46)	109.81 ± 11.97	130.28 ± 18.19 ^a	7.46 ± 0.87	4.17 ± 0.48 ^a	0.45 ± 0.06	0.16 ± 0.04 ^a
参照组(n=48)	110.20 ± 12.36	117.35 ± 11.57 ^a	7.48 ± 0.89	5.83 ± 0.65 ^a	0.44 ± 0.05	0.32 ± 0.05 ^a
<i>t</i>	0.155	4.112	0.110	14.084	0.878	17.131
<i>P</i>	0.91	<0.05	0.456	<0.05	0.382	<0.05

^a*P*<0.05, 各组与治疗前比较. Occludin: 细胞紧密连接蛋白; DAO: 二胺氧化酶; ET: 内毒素.

组(均*P*<0.05)(表6).

2.6 两组患者并发症发生情况比较 实验组患者急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性肾衰竭和休克的发生率均明显低于参照组(均*P*<0.05); 两组患者的胰性脑病综合征和代谢功能失调发生率相比均无明显差异(均*P*>0.05)(表7).

3 讨论

胰腺炎主要是胰酶被激活发生自我消化的一种炎症, 临床可表现为恶性呕吐和血淀粉酶升高, 其中重症患者具有较高的病死率, 可继发感染或腹膜炎等并发症, 严重危害患者的身心健康^[6,7]. 因此, 临床上治疗重症胰腺炎患者的关键是抑制相关酶的活性及缓解炎症反应. 奥

表 7 两组患者并发症发生情况比较 *n* (%)

分组	ARDS	胰性脑病综合征	急性肾衰竭	代谢功能失调	休克
实验组(<i>n</i> = 46)	4 (8.70)	0 (0.00)	1 (2.17)	1 (2.17)	5 (10.87)
参照组(<i>n</i> = 48)	16 (33.33)	1 (2.08)	9 (18.75)	3 (6.25)	13 (27.08)
χ^2	9.146	1.011	7.162	1.044	4.398
<i>P</i>	0.003	0.315	0.007	0.307	0.036

ARDS: 急性呼吸窘迫综合征.

曲肽为一种人工合成的生长抑制素类似物, 可以通过抑制胰酶的合成及分泌和降低胃肠负担来对胰腺炎患者进行治疗, 但对患者异常的炎症反应无法有效控制^[8,9]. 乌司他丁属于一种蛋白酶抑制剂, 可以对胰蛋白酶和溶酶体酶等的释放进行抑制作用, 可避免患者出现炎症级联反应^[10,11].

本研究结果显示, 实验组治疗总有效率为95.65%, 明显高于参照组的83.33%($P<0.05$); 实验组患者腹部胀痛、恶心呕吐及腹膜刺激征消失时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间和住院时间均比参照组短, 且死亡率低于参照组(均 $P<0.05$). 与邓超等^[12]的研究结果类似, 表明乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者具有较好的临床效果, 可以明显改善患者临床症状. 奥曲肽可以抑制胰酶的合成及分泌, 稳定溶酶体膜并控制内毒素血症, 还具有防止各种并发症发生的功效, 进行全面促进胰腺的康复^[13,14]. 乌司他丁在奥曲肽的治疗基础上, 可进一步对患者体内多种蛋白酶和心肌因子进行抑制作用, 还可以促进机体微循环, 两者相辅巩固抑酶抗炎作用, 从而有效阻止重症胰腺炎患者胰腺的自身消化作用, 改善其各种临床症状, 增强患者的治疗效果^[15,16]. 此外, 本研究结果中实验组患者ARDS、急性肾衰竭和休克的发生率均明显低于参照组(均 $P<0.05$), 可见乌司他丁联合治疗方案还能有效降低患者并发症的发生. 对重症胰腺炎患者采取两种药物联合治疗, 可以明显抑制机体炎症介质的异常释放作用, 降低其对其他脏器的损伤, 从而减少相应并发症发生的风险^[17].

重症胰腺炎患者由于自身消化作用导致分泌大量促炎因子, 且患者后期可发生肠源性感染导致肠黏膜功能发生改变, 故患者的血清炎症因子、淀粉酶和肠黏膜功能指标水平可以在一定程度上反映患者疾病的严重程度^[18]. 本研究结果显示, 经治疗干预后, 两组患者CRP、TNF- α 、IL-18、IL-6、血淀粉酶、尿淀粉酶、Occludin、DAO和ET水平均有所改善, 且实验组患者改善程度明显优于参照组(均 $P<0.05$). 表明联合用药方案可以有效缓解患者的炎症反应并积极保其肠黏膜功能, 与李革红通过研究乌司他丁联合奥曲肽治疗对重症胰腺炎患者全身炎症反应、肠黏膜功能的影响的结果一

致^[19]. CRP、TNF- α 、IL-18和IL-6均为反映机体炎症反应程度常用的一类细胞炎症因子, 浓度过高时可导致免疫受损, 其中CRP和IL-6均参与了重症胰腺炎的发生、发展整个过程, 其水平情况可以预测疾病转归和患者预后情况^[20]; Occludin、DAO和ET与机体肠黏膜通透性密切相关, 可作为判断肠黏膜功能情况, 其中Occludin水平较低可以反映肠黏膜组织屏障及紧密连接功能较低. 本研究中实验组患者上述指标均得到显著改善, 可见乌司他丁可以有效改善血清学指标、修复患者肠屏障损伤. 这与乌司他丁联合奥曲肽治疗不仅可以通过抑制胰酶和溶酶体酶等的合成及分泌来加强抑制炎症反应、减少组织损伤, 还能促进胰腺微循环、改善体内环境有关.

总之, 乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者具有较好的临床效果, 可以改善患者临床症状和血清学指标、有效缓解炎症反应并积极保护患者肠黏膜功能, 且并发症发生率较低, 安全性良好.

文章亮点

实验背景

奥曲肽是临床上治疗胰腺炎患者的常用药物之一, 但单一使用临床效果不佳, 部分患者的炎症情况得不到有效控制, 临床上仍缺乏理想的治疗手段. 为提高重症胰腺炎患者的治疗效果临床上往往考虑联合用药, 乌司他丁联合奥曲肽使用成为当前研究热点, 学者多从近期疗效展开研究, 对于治疗前后患者的炎症因子水平、淀粉酶水平及肠黏膜功能指标水平变化情况的研究较少.

实验动机

本研究采用随机对照试验研究方式探讨乌司他丁联合奥曲肽治疗重症胰腺炎患者的疗效, 及其对临床症状、炎症因子水平、淀粉酶水平、肠黏膜功能指标水平的影响和并发症发生情况, 旨在为临床治疗提供客观参考.

实验目标

本研究通过随机对照试验研究方式, 观察比较单独使用

奥曲肽治疗及联合乌司他丁治疗对患者临床疗效、临床症状、炎症因子水平、淀粉酶水平、肠黏膜功能指标水平的影响, 分析并发症发生情况, 旨在选取一种对重症胰腺炎患者更加有效且安全的治疗方式。

实验方法

将94例重症胰腺炎患者为研究对象, 随机分为实验组(46例)与参照组(48例)。参照组患者给予奥曲肽治疗, 实验组患者给予乌司他丁联合奥曲肽治疗, 两组均持续治疗2 wk, 比较两组患者临床疗效、治疗前后炎症因子水平、淀粉酶指标、肠黏膜功能指标水平以及并发症发生情况。本研究的独特之处在于从观察具体的炎症因子水平、淀粉酶指标及肠黏膜功能指标方面分析两种治疗方案之间的差异。

实验结果

本研究的目的是已经达到: 经治疗后, 实验组治疗总有效率明显高于参照组($P<0.05$); 实验组患者腹部胀痛、恶心呕吐及腹膜刺激征消失时间、首次排便时间、肠鸣音恢复时间和住院时间均比参照组短, 且死亡率低于参照组(均 $P<0.05$); 两组患者的炎症因子水平、淀粉酶指标、肠黏膜功能指标水平较治疗前均有所改善, 且实验组的改善程度明显优于参照组(均 $P<0.05$); 实验组患者急性呼吸窘迫综合征、急性肾衰竭和休克的发生率均明显低于参照组(均 $P<0.05$)。

实验结论

本研究通过观察具体的炎症因子水平、淀粉酶指标及肠黏膜功能指标方面分析两种治疗方案之间的差异, 发现乌司他丁联合奥曲肽治疗重症胰腺炎患者可以更加有效缓解患者炎症反应、改善淀粉酶指标, 还能积极保护患者的肠黏膜功能。

展望前景

本研究得出了乌司他丁联合奥曲肽治疗重症胰腺炎患者可以明显改善患者的临床症状、炎症反应、淀粉酶指标及肠黏膜功能的结果, 但研究的病例数相对有限且观察时间较短, 两种治疗方案对大多数重症胰腺炎患者的远期疗效如何尚无研究; 后期仍需延长研究时间进一步观察两种方式对重症胰腺炎患者的复发和并发症发生情况是否有一定影响。

4 参考文献

1 谭玉军. 乌司他丁联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的临床疗效.

临床合理用药 2018; 11: 71-72 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.03.036]

- 2 Dai G, Xu Q, Luo R, Gao J, Chen H, Deng Y, Li Y, Wang Y, Yuan W, Wu X. Atorvastatin treatment improves effects of implanted mesenchymal stem cells: meta-analysis of animal models with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 170 [PMID: 26667804 DOI: 10.1186/s12872-015-0162-6]
- 3 Popa CC. Prognostic biological factors in severe acute pancreatitis. *J Med Life* 2014; 7: 525-528 [PMID: 25713614]
- 4 沈超, 陶丽丽. 乌司他丁联合奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的疗效观察. *中国实用医药* 2018; 13: 3-6 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.03.002]
- 5 郭永峰. 奥曲肽与乌司他丁联用对重症急性胰腺炎患者的临床疗效评价. *抗感染药学* 2017; 4: 881-882 [DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2017.04-064]
- 6 常江, 王颖, 王法. 乌司他丁对重症急性胰腺炎并发急性肾损伤的临床干预观察. *中国中西医结合肾病杂志* 2016; 17: 425-426
- 7 Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regnér S. Predictive Capacity of Biomarkers for Severe Acute Pancreatitis. *Eur Surg Res* 2016; 56: 154-163 [PMID: 26934575 DOI: 10.1159/000444141]
- 8 张浩军. 乌司他丁与奥曲肽联用对急性胰腺炎患者体征恢复及其对血液流变学的影响. *抗感染药学* 2017; 14: 631-633 [DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2017.03-060]
- 9 郭华, 陈灵, 索冬卫. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎临床疗效及安全性分析. *中华医学杂志* 2015; 95: 1471-1474 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.19.008]
- 10 吴平, 谭小燕, 许超贵. 乌司他丁对急性胰腺炎患者肝损伤的保护作用研究. *中国中西医结合消化杂志* 2016; 24: 634-636
- 11 王俊, 金钧, 黄坚, 李东蓉, 郝艳, 孔金丹, 储珍玉, 付建红, 黄芳. 早期使用乌司他丁对中重症/重症急性胰腺炎患者疗效的影响. *中华医学杂志* 2017; 97: 1252-1255 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.16.015]
- 12 邓超, 李景辉, 吴平安. 奥曲肽联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎的临床研究. *中国临床药理学杂志* 2016; 32: 1653-1656 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.18.005]
- 13 龙涛, 王啸, 白蓉蓉. 乌司他丁联合生长抑素治疗老年急性重症胰腺炎的疗效及对患者血清TNF- α 、IL-6、IL-8影响的研究. *中国现代医学杂志* 2015; 25: 96-99 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2015.21.022]
- 14 邓伟婧, 白云飞, 李虹义, 刘丽阳, 张忠涛. 乌司他丁联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的临床疗效. *中国临床研究* 2017; 30: 1043-1046 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.08.009]
- 15 徐小彭, 李敏雄, 黄永鹏, 夏惠仪, 刘意琼. 乌司他丁治疗老年急性重症胰腺炎的临床研究. *中国临床药理学杂志* 2017; 33: 2110-2113 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.21.006]
- 16 吴银亚, 向正国, 张卫平. 联用乌司他丁与奥曲肽治疗重症急性胰腺炎的临床效果. *中国急救医学* 2016; 36: 183-184 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.z1.143]
- 17 张捷先. 血必净联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效及对血清炎症因子的影响. *中国临床新医学* 2018; 11: 599-602 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2018.06.23]
- 18 钟文雁. ZO-1、Occludin、IL-18在急性重症胰腺炎肠黏膜中的表达. *齐鲁护理杂志* 2015; 21: 123-124 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2015.13.063]
- 19 李革红. 乌司他丁联合奥曲肽治疗对重症胰腺炎患者全身炎症反应、肠黏膜功能的影响. *海南医学院学报* 2017; 23: 3373-3376 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20171211.007]
- 20 刘士平. 乌司他丁与生长抑素对急性重症胰腺炎老年患者的临床疗效及其对血清IL-6、IL-8和TNF- α 水平的影响. *抗感染药学* 2016; 13: 1266-1269 [DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2016.06-019]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



两种联合麻醉方案对行胃肠镜检查老年患者生命体征、苏醒时间及不良反应的影响

王春玉, 龙方

王春玉, 龙方, 浙江省桐乡市第二人民医院麻醉科 浙江省桐乡市 314511

王春玉, 主治医师, 主要研究临床麻醉。

作者贡献分布: 王春玉负责课题的设计、数据分析及论文的撰写; 龙方负责数据的收集与研究对象的随访。

通讯作者: 王春玉, 主治医师, 314511, 浙江省嘉兴市桐乡市崇福镇青阳东路18号, 浙江省桐乡市第二人民医院麻醉科。
u91202421jusimi@163.com
电话: 0573-88433456

收稿日期: 2018-08-02
修回日期: 2018-09-16
接受日期: 2018-09-26
在线出版日期: 2018-10-28

Effect of anesthesia with etomidate plus remifentanyl on life signs, time to wake-up and adverse reactions in elderly patients undergoing gastrointestinal endoscopy

Chun-Yu Wang, Fang Long

Chun-Yu Wang, Fang Long, Department of Anesthesiology, Second People's Hospital of Tongxiang in Zhejiang Province, Tongxiang 314511, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chun-Yu Wang, Chief Physician, Department of Anesthesiology, Second People's Hospital of Tongxiang in Zhejiang Province, 18 Qingyang East Road, Chongfu Town, Tongxiang 314511, Zhejiang Province, China. u91202421jusimi@163.com

Received: 2018-08-02
Revised: 2018-09-16
Accepted: 2018-09-26
Published online: 2018-10-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of anesthesia with etomidate combined with remifentanyl on the recovery time, vital signs and adverse reactions in elderly patients undergoing gastrointestinal endoscopy.

METHODS

From July 2016 to July 2017, 260 elderly patients who underwent gastrointestinal endoscopy at Second People's Hospital of Tongxiang in Zhejiang Province were randomly divided into an observation group and a control group, with 130 cases in each group. The observation group was anesthetized with remifentanyl combined with etomidate, and the control group was given fentanyl and propofol. Adverse reactions, vital signs, time to wake-up, and operative time were compared between the two groups.

RESULTS

In the observation group, diastolic blood pressure (DBP), systolic blood pressure (SBP), heart rate (HR), and pulse oximetry (SpO₂) levels at 10 min after the start of gastrointestinal endoscopy showed no significant difference compared with those before gastrointestinal endoscopy ($P > 0.05$). DBP, SBP, HR and SpO₂ levels at 10 min after the start of gastrointestinal endoscopy in the control group were higher than those of the observation group, but significantly lower than those before examination ($P < 0.01$), suggesting that vital signs in patients of the control group fluctuated more than those of the observation group. The adverse reaction rate (38.46%) in the control group was significantly higher than that of the observation group (11.53%; $P < 0.001$). Time to wake-up and operative time in the observation group (3.3 min \pm 1.6 min and 9.8 min \pm 2.7

min, respectively) were significantly shorter than those in the control group ($7.4 \text{ min} \pm 2.1 \text{ min}$ and $17.5 \text{ min} \pm 4 \text{ min}$, respectively; $P < 0.001$).

CONCLUSION

Anesthesia with remifentanyl plus etomidate can ensure stable clinical signs, shorten operative time and recovery time, and improve the safety of gastrointestinal examination in elderly patients.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal endoscopy; Elderly; Etomidate; Remifentanyl

Wang CY, Long F. Effect of anesthesia with etomidate plus remifentanyl on life signs, time to wake-up and adverse reactions in elderly patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1784-1788 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1784.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1784>

摘要

目的

研究依托咪酯联合瑞芬太尼对行胃肠镜检查老年患者的苏醒时间、生命体征及不良反应的影响。

方法

选取2016-07/2017-07在浙江省桐乡市第二人民医院行胃肠镜检查的老年患者纳入260例,根据数字表法分为观察组130例行瑞芬太尼联合依托咪酯,对照组130例行芬太尼联合丙泊酚,比较两组患者在不同时间段的不良反应、生命体征、苏醒时间及离室时间等。

结果

观察组130例胃肠镜检查10 min后的舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、心率(heart rate, HR)及脉搏氧饱和度(pulse oximetry, SpO₂)的水平较检查前无显著性差异($P > 0.05$);对照组130例行胃肠镜检查10 min后的DBP、SBP、HR及SpO₂的水平较观察组增高,与检查前比较有明显降低($P < 0.01$);提示对照组患者较检查前后的各项生命体征波动幅度较观察组大;对照组不良反应发生率(38.46%)显著高于观察组(11.53%)差异具有统计学意义($P < 0.001$)。观察组苏醒时间 $3.3 \text{ min} \pm 1.6 \text{ min}$ 、手术时间 $9.8 \text{ min} \pm 2.7 \text{ min}$ 均明显短于对照组 $7.4 \text{ min} \pm 2.1 \text{ min}$ 、 $17.5 \text{ min} \pm 4.0 \text{ min}$,两组差异具有统计学意义($P < 0.001$)。

结论

瑞芬太尼+依托咪酯麻醉应用在老年胃肠镜检查中可保证患者临床各项体征的平稳,缩短离室时间和

苏醒时间,提高安全性,此联合麻醉应用方法值得临床推广使用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠镜; 老年; 依托咪酯; 瑞芬太尼

核心提要: 胃镜检查是消化科常用的诊疗工具,可以为消化科疾病患者的诊断和治疗提供重要的参考,作为一项侵入性检查手段,会给患者生理及心理上带来不适,近年来无痛胃镜在临床应用较多,常用的麻醉药物包括丙泊酚、瑞芬太尼、依托咪酯等,但关于这些麻醉药物的效果及不良反应报道较少,本次研究将对其进行观察、分析。

王春玉, 龙方. 两种联合麻醉方案对行胃肠镜检查老年患者生命体征、苏醒时间及不良反应的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(30): 1784-1788 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1784.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i30.1784>

0 引言

近年来随着人们的生活水平不断提高,导致胃肠道疾病的发生率呈显著性升高,且大部分患者为老年人。临床诊断胃肠道疾病多采用胃肠镜检查,可直接观察到胃肠道病变情况,提高了临床准确率^[1,2]。胃肠镜检查属于入侵性检查,容易给患者造成一定的心理和生理上的影响,如插管时会刺激患者咽喉部引起痉挛、恶心、紧张等症状,严重者会直接影响操作,尤其对老年患者行胃肠镜,若患者处于清醒状态下行内镜检查可引起心脑血管及呼吸抑制等并发症^[3]。目前,临床中老年患者检查胃肠道均应用无痛方法,应用较多的麻醉药物有丙泊酚、依托咪酯、瑞芬太尼等药物,但不同的麻醉药物在临床中的应用效果有所不同。本研究选取2016-07/2017-07在我院行胃肠镜检查的老年患者纳入260例,依据数字表法分为观察组和对照组每组各130例,观察两组不同麻醉方式对患者的苏醒时间、生命体征及不良反应的影响,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-07/2017-07浙江省桐乡市第二人民医院收治行胃肠镜检查的老年患者纳入260例,根据数字表法分为观察组130例(瑞芬太尼+依托咪酯)和对照组130例(芬太尼+丙泊酚)。其中观察组男72,女58,年龄61-79岁,平均年龄 $71.6 \text{ 岁} \pm 4.1 \text{ 岁}$;体重42-77 kg,平均体重 $63.6 \text{ kg} \pm 3.7 \text{ kg}$,其中38例患者并发心血管疾病。对照组男76例,女54例,年龄63-89岁,平均年龄 $72.2 \text{ 岁} \pm 4.0 \text{ 岁}$;体重43-76 kg,平均体重 $64.3 \text{ kg} \pm 3.2 \text{ kg}$,其中33例患

者并发心血管疾病. 两组患者性别、年龄及体重等基本资料差异无统计学意义($P>0.05$)但具可比性. 本研究患者或家属均已签署知情同意书.

1.2 方法 260例患者治疗前均禁食、禁水8 h, 并同时行心电图检查. 患者进入手术室后取其左侧卧位, 连接心电监护仪, 检测患者的心率(heart rate, HR)、脉搏氧饱和度(pulse oximetry, SpO₂)、心电图、脉搏、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)及收缩压(systolic blood pressure, SBP), 开放静脉通路, 并采用常规鼻导管持续给氧(3 L/min), 然后进行麻醉. 观察组130例采用依托咪酯+瑞芬太尼麻醉, 先静脉注射瑞芬太尼(0.5 μg/kg)后再次注入依托咪酯(0.1-0.3 mg/kg), 直到患者各项生命体征平稳, 且对各种刺激均无反应后行内镜检查. 术中根据患者自身情况可适量增加依托咪酯5-10 mg. 对照组130例采用芬太尼+丙泊酚, 依次缓慢静脉注射芬太尼(1.0 μg/kg)和丙泊酚(1-2 mg/kg), 操作方法与观察组相同. 术中患者HR<50次/min可给予阿托品0.5 mg, SpO₂<90%时则增加氧辅助呼吸.

详细记录两组患者麻醉后及离室时间; 不良反应发生情况: 静脉注射麻醉后患者出现头晕、恶心呕吐、呼吸困难及呛咳等为不良反应发生; 记录两组患者不同时间段生命体征的变化及DBP、SBP、HR、SpO₂的水平.

统计学处理 应用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析, 计量资料采用mean±SD表示, 计数资料采用%或 t 表示, 应用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 比较观察组与对照组不同时间段的生命体征变化 观察组130例患者检查后10 min内的DBP、SBP、HR、SpO₂的水平与检查前比较无明显差异($P>0.05$). 对照组130例患者检查后10 min内的DBP、SBP、HR、SpO₂的水平较检查前显著降低, 但高于观察组数据($P<0.05$). 详见表1.

2.2 比较两组患者不良反应发生率 观察组不良反应发生率为11.53, 对照组为38.46, 差异具有统计学意义($P<0.001$). 详见表2.

2.3 比较两组患者麻醉后的离室和苏醒时间 观察组麻醉后离室和苏醒时间分别为9.8 min±2.7 min、3.3 min±1.6 min显著优于对照组17.5 min±4.0 min、7.4 min±2.1 min, 差异具有统计学意义($t=19.032$, $P=0.000$ / $t=18.546$, $P=0.000$).

3 讨论

目前临床检查胃肠道疾病多采用胃肠镜方法进行检查诊断, 但在检查过程中容易给患者咽喉部造成放射性痉

挛, 引起恶心呕吐及心血管不良等事件, 严重影响了临床预后, 增加了后期治疗难度^[4,5]. 因此, 应用胃肠镜无痛、安全的情况进行检查诊疗胃肠疾病极为关键重要. 近年来临床应用胃肠镜检查中的麻醉药物逐渐增多, 包括丙泊酚、芬太尼、依托咪酯及瑞芬太尼等, 上述4中麻醉药物在临床胃肠道检查中均可起到较好的麻醉效果, 可有效降低患者的痛苦, 改善了临床预后. 但部分麻醉药物单独使用因剂量大而存在较为明显的副作用, 因此未在临床中广泛推广^[6,7].

瑞芬太尼属于超短效阿片类药物, 化学名为4-甲氧羰基, 密度为1.171 g/cm³, 沸点为487.8 °C, 主要应用与临床全麻和全诱导性镇痛. 瑞芬太尼代谢途径是通过人体血液与组织中的非特异性酯酶快速溶解, 不会对肝肾功能产生依赖, 也不会因患者性别、年龄及体重而影响清除率^[8-10]. 此药物见效快、时间短, 应用在手术中镇痛效果明显, 手术结束后消退速度快, 且在体内药物残留低, 降低了呼吸道梗阻的发生率. 依托咪酯属于非巴比妥类静脉麻醉药物, 主要应在临床全身麻醉诱导, 此药物具有起效快、持续时间短及降低呼吸循环抑制等特点, 但依托咪酯麻醉药除了强镇静效果好外, 镇痛效果较瑞芬太尼差^[11-14]. 瑞芬太尼联合依托咪酯应用可弥补此药物的缺点, 应用在胃肠镜检查中可提高麻醉深度和镇痛效果, 还可保证患者的血流动力学稳定^[15-18]. 另外, 两者联合还可降低药物在体内的残留, 加快了患者身体指标的恢复, 有效改善了患者在临床中的预后^[19,20].

本研究显示, 观察组患者检查后的10 min内SBP、DBP、HR及SpO₂水平较检查前无显著性差异($P>0.05$), 提示观察组患者在检查前所有生命体征较为稳定. 对照组患者检查后的10 min内SBP、DBP、HR及SpO₂水平较检查前有明显降低, 但较观察组高($P<0.05$), 提示对照组患者检查前后身体生命各项体征波动较为明显. 研究显示, 瑞芬太尼+依托咪酯麻醉应用在老年胃肠镜检查中可有效稳定患者各项生命体征, 显著优于丙泊酚+芬太尼. 观察组130例不良反应发生率为11.53%显著优于对照组38.46%, 差异具有统计学意义($P<0.001$). 瑞芬太尼+依托咪酯麻醉可降低患者不良反应率的发生, 主要原因与两药联合后可降低药物在体内的残留浓度有关. 观察组患者在麻醉后苏醒和离室时间上显著优于对照组差异具有统计学意义($P<0.001$).

总之, 老年患者应用胃肠镜检查中采用瑞芬太尼+依托咪酯麻醉, 可有效改善患者机体的应激反应, 保证了患者各项生命体征的稳定, 缩短了离室和苏醒的时间, 降低了不良反应的发生, 且两种药物联合有效提高了镇痛效果, 增加手术的安全性, 此麻醉方法值得临床推广使用.

表 1 两组患者不同时间段各项生命体征的变化 ($n = 130$, mean \pm SD)

分组	检查前	检查(10 min)	<i>t</i>	<i>P</i>
HR (min)				
观察组	73.4 \pm 11.8	73.8 \pm 4.4	0.354	0.727
对照组	73.5 \pm 10.4	71.0 \pm 5.6	2.280	0.026
<i>t</i>	0.073	4.325	—	—
<i>P</i>	0.946	0.000	—	—
SpO ₂ (%)				
观察组	97.7 \pm 3.1	97.1 \pm 2.6	1.748	0.084
对照组	97.8 \pm 3.3	94.3 \pm 2.5	9.929	0.000
<i>t</i>	0.260	9.229	—	—
<i>P</i>	0.799	0.000	—	—
DBP (mmHg)				
观察组	56.9 \pm 14.2	56.9 \pm 5.6	0.000	1.000
对照组	56.7 \pm 14.0	53.0 \pm 9.4	2.446	0.157
<i>t</i>	0.113	4.006	—	—
<i>P</i>	0.913	0.000	—	—
SBP (mmHg)				
观察组	128.3 \pm 19.0	129.3 \pm 14.7	0.463	0.652
对照组	128.2 \pm 19.6	121.5 \pm 20.9	2.589	0.103
<i>t</i>	0.043	3.383	—	—
<i>P</i>	0.970	0.001	—	—

HR: 心率; SpO₂: 脉搏氧饱和度; DBP: 动脉舒张压; SBP: 动脉收缩压。

表 2 两组患者麻醉后不良反应发生率的比较 ($n = 130$, n [%])

分组	躁动	呼吸困难	呛咳	恶心呕吐	头晕	不良反应发生
观察组	3 (2.30)	5 (3.84)	2 (1.53)	3 (2.30)	6 (4.61)	15 (11.53) ¹
对照组	12 (9.23)	10 (7.69)	8 (6.15)	11 (8.46)	13 (10.0)	50 (38.46)

¹与对照组对比, $\chi^2 = 23.367$, $P = 0.000$ 。

文章亮点

实验背景

胃肠道疾病为临床常见疾病, 胃镜为胃肠道疾病诊疗的重要工具, 作为一种侵入性诊疗工具, 会引起患者生理性及心理性的不适, 因此许多患者愿意进行无痛胃镜进行诊疗, 本研究将对临床中常用的麻醉药物在无痛胃镜中的疗效及不良反应进行观察、比较。

实验动机

观察不同麻醉方案对胃镜患者疗效及不良反应的影响, 从而寻找最佳的麻醉方案, 为临床提供更好的方案。

实验目标

在行胃镜的患者中, 比较瑞芬太尼联合依托咪酯与芬太尼联合丙泊酚两种麻醉方案的不良反应、生命体征、

苏醒时间及离室的时间等指标, 从而比较两种方案的优势与不足。

实验方法

对我院行胃肠镜检查的260例老年患者根据数字表法分为行瑞芬太尼联合依托咪酯的观察组, 和行芬太尼联合丙泊酚对照组, 比较两组患者在不同时间段的不良反应、生命体征、苏醒及离室的时间等。

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 观察组患者在行胃镜检查前各项生命体征较对照组更为稳定; 观察组130例不良反应发生率为11.53%显著优于对照组38.46%, 差异具有统计学意义($P < 0.001$)。瑞芬太尼+依托咪酯麻醉可降低患者不良反应率的发生, 主要原因与两药联合后可降低药物在体内的残留浓度有关。观察组患者在麻醉后苏

醒及离室的时间上显著优于对照组差异具有统计学意义($P<0.001$).

实验结论

本研究发现与芬太尼联合丙泊酚方案相比较, 瑞芬太尼联合依托咪酯的麻醉方案能够使胃镜检查患者各项生命体征更加稳定, 且能够降低患者的不良反应, 在检查后可以更快苏醒, 建议在临床推广应用.

展望前景

本研究的经验教训为: 样本量较少, 且为单中心数据, 说服力不够. 最佳的研究方法是前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究.

4 参考文献

- 1 颜景佳, 赵桀, 王金珠, 王雅端. 靶控输注依托咪酯用于老年患者全麻诱导. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 128-130 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2014.30.033]
- 2 高特生, 张树保, 王寿根, 朱波. 瑞芬太尼复合依托咪酯在老年患者肩关节脱位手法复位中的应用. 临床麻醉学杂志 2015; 31: 83-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2015.31.017]
- 3 吕红艳, 王竹梅. 舒芬太尼和瑞芬太尼靶控输注用于老年患者肠道肿瘤根治术的效果比较. 中国社区医师 2015; 31: 44-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2015.26.27]
- 4 Warner KJ, Cuschieri J, Jurkovich GJ, Bulger EM. Single-dose etomidate for rapid sequence intubation may impact outcome after severe injury. *J Trauma* 2009; 67: 45-50 [PMID: 19590307 DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a92a70]
- 5 刘永强, 阮定红, 谢静, 杨卿强, 于文春. 瑞芬太尼联合依托咪酯在200例老年患者胃肠镜麻醉中的临床效果. 重庆医学 2014; 23: 3000-3001; 3004 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.23.009]
- 6 张月梅, 郝永平. 依托咪酯与丙泊酚全凭静脉麻醉在老年患者腹腔镜胆囊切除术中的麻醉效果观察. 中国实用医药 2014; 36: 132-133 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2014.36.093]

- 7 温丽娟. 瑞芬太尼联合依托咪酯在老年患者无痛胃肠镜检查中的应用观察. 江西医药 2016; 51: 828-829 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2016.08.042]
- 8 楼小军. 瑞芬太尼联合依托咪酯在老年患者胃肠镜麻醉中的临床效果. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊 2016; 16: 62 [DOI: 10.3378/j.issn.1016-2118.2016.16.042]
- 9 江婷婷, 马兴华, 贾洪峰, 周涛. 瑞芬太尼、依托咪酯联合应用在老年患者胃肠镜麻醉中的效果观察. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 380-382 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.03.030]
- 10 何元伍, 高娴. 瑞芬太尼联合依托咪酯在老年患者胃肠镜麻醉的效果观察. 中国保健营养 2016; 26 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9308.2016.26.166]
- 11 高广民. 瑞芬太尼联合依托咪酯对老年患者胃肠镜麻醉的效果分析. 中国实用医药 2016; 11: 285-286 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.18.194]
- 12 陈斌, 张涛. 依托咪酯与丙泊酚联合瑞芬太尼在老年患者全身麻醉下行腹腔镜胆囊切除术的应用观察. 中国基层医药 2014; 21: 274-275 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2014.02.053]
- 13 肖红霞, 张强, 周萍, 蒿岁雪. 瑞芬太尼联合依托咪酯应用于老年患者肩关节脱位手法复位中的效果分析. 齐齐哈尔医学院学报 2017; 38: 285-286 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2017.03.015]
- 14 陆其明, 阮水良, 方芬, 王波, 杨志宏, 季霞, 吴君, 丁春晓. 一次麻醉胃肠镜联合检查在老年患者中的临床应用. 浙江医学 2013; 22: 1998-2000 [DOI: 10.3776/j.issn.1325-0811.2013.22.032]
- 15 刘兴建, 任和. 依托咪酯联合丙泊酚用于老年患者无痛胃肠镜检查的麻醉效果及对患者认知功能的影响. 中国药房 2017; 28: 2028-2032 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.15.04]
- 16 孙泽兵. 用瑞芬太尼联合依托咪酯对行胃肠镜检查的老年患者实施麻醉的效果研究. 当代医药论丛 2016; 14: 3-5 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.14.040]
- 17 王立维, 高树强, 李平, 路艳. 七氟烷联合丙泊酚对老年直肠癌患者腹腔镜术后苏醒期躁动及认知功能的影响. 山东医药 2017; 57: 95-97 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.30.031]
- 18 袁晓光. 舒芬太尼对比芬太尼对肺心病病人无痛胃肠镜自主神经功能的影响. 内蒙古大学 2016
- 19 夏丰娜, 杜伟, 杜平均, 王红, 张笑然, 王月兰, 薛娟. 丙泊酚和依托咪酯分别复合地佐辛用于老年人无痛胃肠镜检查的比较. 河北医学 2017; 23: 303-306 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.02.040]
- 20 方廷华. 无痛胃肠镜300例麻醉应用效果评价. 中国现代药物应用 2012; 6: 46-47 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2012.13.038]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数K; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



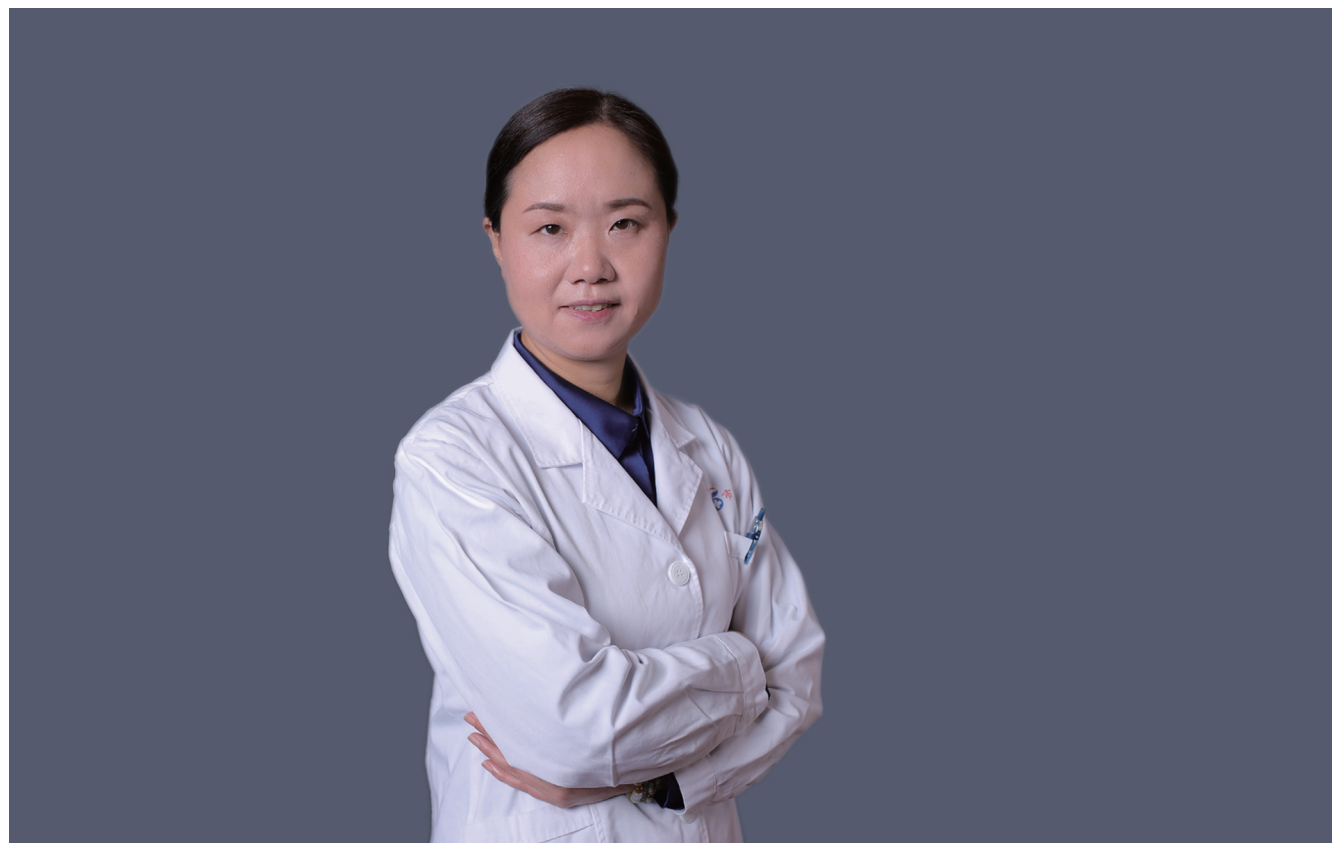
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 11 月 8 日 第 26 卷 第 31 期 (Volume 26 Number 31)



31 / 2018

ISSN 1009-3079



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



述评

- 1789 驱动蛋白家族在消化道肿瘤中的研究进展

董晓骅, 杨晓军

基础研究

- 1795 miR-708-5p靶向GAGE12I抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

李晶晶, 强锋, 邓中民

- 1805 非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病大鼠模型的建立

柯淑红, 郑承红, 彭聪, 周扬, 马威

临床研究

- 1812 慢性萎缩性胃炎发生胃癌的危险因素: 一项长期随访研究

张华颖, 黄鑫宇, 薛会光, 杨爱华, 孙学国, 刘希双

- 1818 *SERPINE1*基因在胃癌中的表达及临床意义

沈苗, 钟兴伟

- 1825 西藏各地市健康人群*H. pylori*菌感染状况分析

陈荣, 刘超, 李晓萍, 宦徽, 胡仁伟, 吴浩, 邓凯

文献综述

- 1832 幽门螺杆菌感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制研究进展

张鑫, 刘纯杰

临床实践

- 1843 血清同型半胱氨酸水平、幽门螺杆菌感染在重症阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中的作用

赵云青

消 息

- 1804 《世界华人消化杂志》正文要求
1817 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1824 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1831 《世界华人消化杂志》栏目设置
1848 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

陈凤媛, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 200240, 上海市闵行区鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科. 擅长肠道炎症性疾病诊治、消化内镜技术、循证医学在消化病诊断与治疗中的应用. 上海市闵行区领军人才. 上海市医学会消化系专科分会第九届委员会青年委员, 中华医学会内科学分会临床循证医学组委员, 中华医学会消化病学分会临床流行病学协作组委员, 上海市浦东新区科学技术专家库评审专家. 曾在美国Georgia State University和Emory University做访问学者. 《世界华人消化杂志》编委. 主持和参与课题14项, 在国内外期刊发表论文30余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 31 Nov 8, 2018

EDITORIAL

- 1789 Role of kinesin superfamily in gastrointestinal cancer

Dong XH, Yang XJ

BASIC RESEARCH

- 1795
- MiR-708-5p*
- inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by targeting
- GAGE12I*

Li JJ, Qiang F, Deng ZM

- 1805 Establishment of a rat model of non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes

Ke SH, Zheng CH, Peng C, Zhou Y, Ma W

CLINICAL RESEARCH

- 1812 Risk factors for development of gastric cancer in chronic atrophic gastritis: A long-term follow-up study

Zhang HY, Huang XY, Xue HG, Yang AH, Sun XG, Liu XS

- 1818 Clinical significance of expression of
- SERPINE1*
- gene in gastric cancer

Shen M, Zhong XW

- 1825 Prevalence of
- H. pylori*
- infection in healthy population in Tibet

Chen M, Liu C, Li XP, Huan H, Hu RW, Wu H, Deng K

REVIEW

- 1832 Immune response and immune escape mechanism in
- Helicobacter pylori*
- infection

Zhang X, Liu CJ

CLINICAL PRACTICE

- 1843 Significance of serum homocysteine levels and
- Helicobacter pylori*
- infection in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome

Zhao YQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 31 Nov 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Fudan University, 801 Heqing Road, Minhang District, Shanghai 200240, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

驱动蛋白家族在消化道肿瘤中的研究进展

董晓骅, 杨晓军

董晓骅, 宁夏医科大学 宁夏回族自治区银川市 750000

杨晓军, 甘肃省人民医院普外科 甘肃省兰州市 730000

杨晓军, 副主任医师, 主要从事肝胆胰肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260326.

作者贡献分布: 本文由董晓骅综述; 杨晓军审校.

通讯作者: 杨晓军, 副主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院普外科. yangxjmd@aliyun.com
电话: 0931-8281011

收稿日期: 2018-05-25

修回日期: 2018-07-16

接受日期: 2018-07-22

在线出版日期: 2018-11-08

Role of kinesin superfamily in gastrointestinal cancer

Xiao-Hua Dong, Xiao-Jun Yang

Xiao-Hua Dong, Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Xiao-Jun Yang, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Fund from China, No. 81260326.

Corresponding to: Xiao-Jun Yang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yangxjmd@aliyun.com

Received: 2018-05-25

Revised: 2018-07-16

Accepted: 2018-07-22

Published online: 2018-11-08

Abstract

Kinesins constitute a protein superfamily that belongs

to motor proteins. Kinesins move along microtubules to exert their functions. They play a crucial role in intracellular transportation, mitosis, cell formation, and cell function. Kinesins are not only responsible for the transport of various membrane organelles, protein complexes, mRNA and so on to ensure the basic activity of cells, but also can regulate intracellular molecular signal pathways. Numerous studies have shown that kinesins are closely associated with the development of a variety of human diseases, especially the formation and development of gastrointestinal tumors. This article reviews the role of kinesins in gastrointestinal cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Kinesin; Molecular motor; Gastrointestinal cancer

Dong XH, Yang XJ. Role of kinesin superfamily in gastrointestinal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(31): 1789-1794 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1789.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1789>

摘要

驱动蛋白是一类蛋白超家族, 属于分子马达的一种, 它沿着微管行动以行驶其功能. 它在胞内运输、有丝分裂、细胞形成、细胞功能等方面起着至关重要的作用. 驱动蛋白不仅负责运输各种膜细胞器、蛋白复合体、mRNA等以保证细胞的基本活性, 同时其自身也可对部分细胞内分子信号通路起调节作用. 大量研究表明, 驱动蛋白广泛地参与了机体多种疾病的发生发展过程, 尤其是消化道肿瘤的形成与发展, 本文将对近年来诸多关于驱动蛋白与消化道肿瘤疾病的研究进行综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 驱动蛋白; 分子马达; 消化道肿瘤

核心提要: 大量研究证实驱动蛋白调控失衡与消化道肿瘤的发生和转移有关. 进一步深入研究消化道肿瘤细胞中各种驱动蛋白的具体作用机制, 可以为消化道肿瘤的靶向治疗提供理论支持, 从而为肿瘤的基因治疗提供一种新的选择, 改善肿瘤患者预后.

董晓骅, 杨晓军. 驱动蛋白家族在消化道肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1789-1794 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1789.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1789>

0 引言

驱动蛋白家族(kinesin superfamily, KIFs)是一类分子马达, 在细胞内负责沿着微管, 向其正极运送不同的分子货物, 是细胞内小泡、细胞器、蛋白复合物和RNA等货物转运的重要分子之一^[1,2]. 1985年, Hirokawa等^[3]首次通过高精度显微技术(快速冷冻深度蚀刻)观察到在微管和细胞器之间有一些链接结构. 这些链接结构后来被证实可能是负责细胞内运输的分子马达蛋白, 包括驱动蛋白(kinesin)、动力蛋白(dynein)、肌球蛋白(myosin)等. 驱动蛋白与其他的分子马达一起, 在细胞水平发挥运输工具的作用, 以微管等细胞骨架为依托, 将不同的分子货物运送到指定的细胞内位置, 从而发挥其生物学作用^[4].

驱动蛋白有3个结构域: 马达区、FHA结构域和PH结构域, 马达区在KIFs中高度保守^[1], 可与ATP和微管结合水解提供能量, 缺失该结构域的驱动蛋白对货物的运输能力显著下降; FHA结构域的功能未知; PH结构域参与货物的运输, 且决定结合货物的特异性. KIFs及其参与的细胞内物质运输对维持细胞的基本功能起到极其重要的作用.

自1985年首次发现以来, KIFs已发现了14个亚家族的45个成员^[1]分别为kinesin1到kinesin14B(表1)^[5]. 驱动蛋白广泛地分布于各种组织细胞, 对于维持细胞的正常形态和功能发挥重要作用. 目前对驱动蛋白的功能已经有了很多认识, 证实KIFs与神经退行性变、糖尿病、肾病等的发生密切相关^[6-8]. 此外, 大量研究表明, 驱动蛋白广泛地参与了多种肿瘤的发生发展, 其表达水平的变化和很多肿瘤的发生发展有直接关联^[9-11]. 所有类型的肿瘤都有一个基本特征就是过度的细胞增殖, 后者源于细胞周期失控^[9]. 异常的驱动蛋白表达可以通过染色体过度凝集、纺锤体形成异常、细胞分裂缺陷、形成后期桥或非整倍体及有丝分裂阻滞改变细胞内遗传物质的

分布. 遗传物质的增加或减少都会引起子代细胞的众多功能异常, 最终可能渐进性地导致肿瘤发生.

消化道肿瘤是人类常见的恶性肿瘤, 共同点是起病隐匿, 病情发展迅速, 易转移, 恶性程度通常较高, 诊断时大多已处于进展期或晚期, 丧失了治疗的最佳时机. 目前临床上主要诊断方法是消化道内镜与影像学检查, 而对于CA19-9、CEA、AFP等肿瘤相关抗原, 由于其敏感性与特异性有限, 临床上只作为辅助诊断或筛查指标. 因此, 如若有一种同时具有高敏感性与高特异性的指标, 对于消化道肿瘤的诊断及预后有着重要的意义.

1 驱动蛋白家族与肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第五大常见癌症, 也是导致癌症相关死亡的第二大常见病因^[12]. KIFs的过度表达常常与HCC进展和预后显著相关, 表明KIF可能是HCC的预后和治疗性生物标志物. 很多驱动蛋白的过表达与细胞侵袭和迁移的生物标志物呈正相关如: KIF3B、KIF18A、KIF14、KIF4A、KIF20A、KIF23等^[13-17]. 有研究证实与邻近的非肿瘤组织相比, HCC组织中KIF3B蛋白水平增加, 且KIF3B过表达与生存率差有关; 此外, 抑制KIF3B不仅减少癌细胞生长, 而且诱导细胞凋亡; KIF3B过表达涉及肝细胞癌的发生机制, 可能作为人类HCC的潜在治疗靶点^[15]. Huang等^[17]通过敲除KIF4A相关基因发现在细胞中通过消耗KIF4A可诱导G2/M期阻滞并抑制有丝分裂进程; 此外, 研究显示在细胞中消耗KIF4A可抑制HCC细胞中的Akt激酶活性来诱导细胞凋亡; 因此我们认为KIF4A过表达可能导致肝细胞失控的细胞周期进程和分裂, 这可能导致HCC的发生和发展. Lu等^[18]的研究显示生存率和无复发生存率的Kaplan-Meier曲线表明高KIF20A表达与较差的存活结果相关, 原发性HCC组织的KIF20A表达显著高于正常肝组织. Liao等^[19]研究表明癌组织中KIF18A蛋白水平高于癌旁组织; 在SMMC-7721和HepG2细胞中沉默KIF18A后, 细胞生长受到明显抑制并且迁移和侵袭能力显著降低, KIF18A可通过促进细胞周期信号通路以及Akt和MMP-7/MMP-9相关信号通路促进HCC细胞的增殖, 侵袭和转移, 并可作为HCC诊断和治疗的新靶点.

尽管多数KIF家族成员在HCC组织中呈高表达, 且与肿瘤细胞的增殖于侵袭呈显著相关, 但Zhang等^[20]的研究显示KIF1B蛋白表达与静脉侵袭和肿瘤复发状态有关, 且KIF1B表达下调的患者复发风险显著增加, 提示我们KIF1B是肝癌抑制基因, KIF1B mRNA水平可能是预后生物标志物. 但仍需进一步大规模的临床验证.

表 1 驱动蛋白超家族的分类

Kinesin	KIF家族
Kinesin1	KIF5A KIF5B KIF5C
Kinesin2	KIF3A KIF3B KIF3C KIF17
Kinesin3	KIF1A KIF1B KIF1C KIF13A KIF13B KIF14 KIF16A KIF16B
Kinesin4	KIF4A KIF4B KIF7 KIF21A KIF21B KIF27
Kinesin5	KIF11
Kinesin6	KIF20A KIF20B KIF23
Kinesin7	KIF10
Kinesin8	KIF18A KIF18B KIF19A KIF19B
Kinesin9	KIF6 KIF9
Kinesin10	KIF22
Kinesin11	KIF26A KIF26B
Kinesin12	KIF12 KIF15
Kinesin13	KIF2A KIF2B KIF2C KIF24
Kinesin14A	KIFC1
Kinesin14B	KIF25 KIFC2 KIFC3

2 驱动蛋白家族与胃癌

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上癌症相关死亡的第二大原因^[21]。GC的高侵袭性和快速转移导致其高死亡率^[22]。胃癌的转移是早期影响患者生存率及生存率的重要因素。KIF14和KIF18A、有丝分裂着丝粒相关驱动蛋白(mitotic centromere associated protein, MCAK)、KIF2A在胃癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织^[23-26]。KIF14 mRNA高表达者较低表达者恶性度更高, 发生复发转移的风险是低表达者的6.9倍。然而, 驱动蛋白在肿瘤组织的抑制中同样也发挥着重要作用, 有研究检查了KIF4在胃癌样本中的表达谱, 并且产生了稳定表达GFP-KIF4融合蛋白(称为BGC-GFP-KIF4细胞, KIF4低表达与肿瘤分化差有显著相关性, KIF4在BGC细胞中的过表达抑制了体外细胞增殖, 以及它们在体内形成肿瘤的能力。人类chromosinesin KIF4作为胃癌细胞增殖的抑制剂, 可能作为治疗人类胃癌的新型生物靶点^[27]。以上说明驱动蛋白可用作胃癌诊断可靠的非创伤性指标及新的治疗作用靶点。

3 驱动蛋白家族与食管癌

食管癌是全球第八大常见癌症, 在死亡率方面排名第六^[28]。这种癌症最常发生在非西方世界, 伊朗北部和中国北部的死亡率为1000/100-180万^[29]。尽管在手术和辅助放疗方面取得了突破, 但患有ESCC的患者预后不佳。因此, 早期诊断对其预后很重要。驱动蛋白家族成员2C(KIF-2C)也称为MCAK, 定位于整个细胞周期的细胞质中, 尤其在中心体, 着丝粒以及有丝分裂期间的纺锤体中^[30-32]。KIF-2C有助于正确形成纺锤体^[33-36]。微管对

染色体的附着和染色体分离^[31,32,37,38]。KIF-2C异常表达与异常有丝分裂, 染色体畸变和恶性转化有关^[36,38,39]。因此, KIF-2C表达的失调可能在癌症发展和进展中起作用。Duan等^[40]对415个手术切除的原发性肿瘤组织和40个邻近的非癌组织进行了免疫组织化学分析, 研究发现较高的KIF-2C表达与较高的病理性肿瘤状态和较差的肿瘤分化显著增加的风险相关。基于这些发现, KIF-2C在食管肿瘤组织中的表达有望作为男性患者的独立预后标志物。对于KIF-2C高表达的男性患者, 与具有相同病理性肿瘤-淋巴结转移的患者相比, 预后更差。Imai等^[41]对105例食管鳞癌(oesophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者的病理组织进行免疫组化分析, 结果显示105例ESCC病例中有61例(58)为KIF11阳性; 研究结果表明KIF11在ESCC和CRC的发病机制中起重要作用, 抑制KIF11可能对抗治疗抵抗性ESCC具有积极作用。目前关于食管癌中驱动蛋白的研究相对较少, 有待进一步研究。

4 驱动蛋白家族与结直肠癌

结直肠癌是一种常见的消化道癌症, 是肿瘤死亡的第三大原因^[42-45]。每年有超过一百万的新病人被诊断出来, 这种疾病在全球范围内是一个严重的经济和人口问题^[46-48]。

有研究发现KIF4A在CRC患者的肿瘤组织中表达上调, 并且KIF4A的下调在CRC细胞中可减少肿瘤细胞增殖, 说明KIF4A可能有促进肿瘤细胞增殖的功能^[49]。Fan等^[50]研究发现KIF2A mRNA和蛋白质产物均表现出CRC组织优先表达, 且高KIF2A表达与TNM分期和肿

瘤状态成显著正相关, 提示KIF2A可作为结直肠癌预后评估的重要指标。Wang等^[51]研究表明KIF26B表达在原发性CRC组织中上调。在免疫组织化学分析中, 直肠癌组织中高表达的KIF26B与其他恶性肿瘤特征如肿瘤大小, AJCC分期, 肿瘤深度, 分化组织学和淋巴结转移显著相关, 暗示KIF26B是恶性肿瘤的生物标志物。在研究中, 还发现高KIF26B表达与Ki67表达正相关, Ki67是评估肿瘤细胞增殖的最常用标志物之一, 对某些类型的癌症具有预后价值^[52-55], 表明KIF26B参与肿瘤细胞增殖。另外利用PCR技术测定KIF26B和增殖相关基因(Ki67; cyclinD1)的表达显示在KIF26B敲低细胞中显著下调, 提示KIF26B作为CRC的潜在治疗靶标。

驱动蛋白家族在结直肠癌的侵袭转移中发挥重要作用。研究发现KIF20B在CRC细胞中过表达并促进了由胶质瘤相关致癌基因1(Gli1)介导的上皮-间充质转变(EMT)过程以及CRC细胞迁移和侵袭^[56]。MCAK是KIF-13家族的最佳特征成员, 并在有丝分裂期间的微管动力学中起重要作用, Ritter等^[57]研究MCAK对于肿瘤细胞的迁移和侵袭非常重要, 其可能参与调节细胞骨架中的MT动力学。干扰S19 zxx2磷酸化可阻碍肿瘤细胞的迁移和侵袭, 表明这种残基在细胞运动中起作用, 这种功能可能受Rac1-Aurora A-MCAK信号通路的调控。结肠癌HCT116细胞通过敲低内源性MCAK显示出显著降低的侵袭能力, 表明MCAK的过度表达与结肠直肠癌患者中的淋巴侵袭和淋巴结转移相关。因此结直肠癌组织中异常表达的驱动蛋白, 不仅可以作为诊断标志物, 还可以成为结直肠癌治疗新的治疗靶点。

5 结论

驱动蛋白与肿瘤之间的关系近些年来一直是研究的热点, 它在癌组织和正常组织中呈差异性表达, 可以作为多种肿瘤的诊断标志物。目前可以肯定的是驱动蛋白的异常表达参与了肿瘤细胞的增殖、去分化、侵袭转移和抗凋亡等过程但具体分子机制的研究仍不十分明了, 如果能够明确驱动蛋白在肿瘤发生发展以及侵袭转移中所起的作用, 那么对于肿瘤的早期诊断治疗将十分有帮助。目前关于驱动蛋白与肿瘤关系的报道, 也有不一致之处, 考虑可能与取材、实验方法以及肿瘤类型等多种因素有关。因此, 驱动蛋白应用于消化系统肿瘤的诊断及靶向治疗还有很长一段路要走。

6 参考文献

- 1 Miki H, Setou M, Kaneshiro K, Hirokawa N. All kinesin superfamily protein, KIF, genes in mouse and human. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7004-7011 [PMID: 11416179 DOI: 10.1073/pnas.111145398]
- 2 Yu Y, Feng YM. The role of kinesin family proteins in

- tumorigenesis and progression: potential biomarkers and molecular targets for cancer therapy. *Cancer* 2010; 116: 5150-5160 [PMID: 20661912 DOI: 10.1002/cncr.25461]
- 3 Hirokawa N, Bloom GS, Vallee RB. Cytoskeletal architecture and immunocytochemical localization of microtubule-associated proteins in regions of axons associated with rapid axonal transport: the beta, beta'-iminodipropionitrile-intoxicated axon as a model system. *J Cell Biol* 1985; 101: 227-239 [PMID: 2409096]
- 4 Hirokawa N, Niwa S, Tanaka Y. Molecular motors in neurons: transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. *Neuron* 2010; 68: 610-638 [PMID: 21092854 DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.039]
- 5 Hirokawa N, Noda Y, Tanaka Y, Niwa S. Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 682-696 [PMID: 19773780 DOI: 10.1038/nrm2774]
- 6 Ari C, Borysov SI, Wu J, Padmanabhan J, Potter H. Alzheimer amyloid beta inhibition of Eg5/kinesin 5 reduces neurotrophin and/or transmitter receptor function. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 1839-1849 [PMID: 24636920 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.006]
- 7 Lockerbie RO, Eddé B, Prochiantz A. Cyclic AMP-dependent protein phosphorylation in isolated neuronal growth cones from developing rat forebrain. *J Neurochem* 1989; 52: 786-796 [PMID: 2537377 DOI: 10.1016/j.devcel.2014.08.028]
- 8 Duangtum N, Junking M, Sawasdee N, Cheunsuchon B, Limjindaporn T, Yenchitsomanus PT. Human kidney anion exchanger 1 interacts with kinesin family member 3B (KIF3B). *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 413: 69-74 [PMID: 21871436 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.08.050]
- 9 Chandrasekaran G, Tátrai P, Gergely F. Hitting the brakes: targeting microtubule motors in cancer. *Br J Cancer* 2015; 113: 693-698 [PMID: 26180922 DOI: 10.1038/bjc.2015.264]
- 10 Chen S, Stout JR, Dharmiaiah S, Yde S, Calvi BR, Walczak CE. Transient endoreplication down-regulates the kinesin-14 HSET and contributes to genomic instability. *Mol Biol Cell* 2016; 27: 2911-2923 [PMID: 27489338 DOI: 10.1091/mbc.E16-03-0159]
- 11 Kato T, Lee D, Wu L, Patel P, Young AJ, Wada H, Hu HP, Ujiie H, Kaji M, Kano S, Matsuge S, Domen H, Kaga K, Matsui Y, Kanno H, Hatanaka Y, Hatanaka KC, Matsuno Y, de Perrot M, Yasufuku K. Kinesin family members KIF11 and KIF23 as potential therapeutic targets in malignant pleural mesothelioma. *Int J Oncol* 2016; 49: 448-456 [PMID: 27279560 DOI: 10.3892/ijo.2016.3566]
- 12 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 13 Chen J, Li S, Zhou S, Cao S, Lou Y, Shen H, Yin J, Li G. Kinesin superfamily protein expression and its association with progression and prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2017; 13: 651-659 [PMID: 28901309 DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_491_17]
- 14 Huang X, Liu F, Zhu C, Cai J, Wang H, Wang X, He S, Liu C, Yao L, Ding Z, Zhang Y, Zhang T. Suppression of KIF3B expression inhibits human hepatocellular carcinoma proliferation. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 795-806 [PMID: 24368420 DOI: 10.1007/s10620-013-2969-2]
- 15 Sun X, Jin Z, Song X, Wang J, Li Y, Qian X, Zhang Y, Yin Y. Evaluation of KIF23 variant 1 expression and relevance as a novel prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2015; 15: 961 [PMID: 26674738 DOI: 10.1186/s12885-015-1987-1]
- 16 Huang Y, Wang H, Lian Y, Wu X, Zhou L, Wang J, Deng M, Huang Y. Upregulation of kinesin family member 4A

- enhanced cell proliferation via activation of Akt signaling and predicted a poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis* 2018; 9: 141 [PMID: 29396392 DOI: 10.1038/s41419-017-0114-4]
- 17 Xu H, Choe C, Shin SH, Park SW, Kim HS, Jung SH, Yim SH, Kim TM, Chung YJ. Silencing of KIF14 interferes with cell cycle progression and cytokinesis by blocking the p27(Kip1) ubiquitination pathway in hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med* 2014; 46: e97 [PMID: 24854087 DOI: 10.1038/emmm.2014.23]
 - 18 Lu M, Huang X, Chen Y, Fu Y, Xu C, Xiang W, Li C, Zhang S, Yu C. Aberrant KIF20A expression might independently predict poor overall survival and recurrence-free survival of hepatocellular carcinoma. *IUBMB Life* 2018; 70: 328-335 [PMID: 29500859 DOI: 10.1002/iub.1726]
 - 19 Liao W, Huang G, Liao Y, Yang J, Chen Q, Xiao S, Jin J, He S, Wang C. High KIF18A expression correlates with unfavorable prognosis in primary hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5: 10271-10279 [PMID: 25431949 DOI: 10.18632/oncotarget.2082]
 - 20 Yang SZ, Wang JT, Yu WW, Liu Q, Wu YF, Chen SG. Downregulation of KIF1B mRNA in hepatocellular carcinoma tissues correlates with poor prognosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8418-8424 [PMID: 26217094 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8418]
 - 21 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078]
 - 22 Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 19 [PMID: 21385469 DOI: 10.1186/1471-230X-11-19]
 - 23 Tong H, Wang J, Chen H, Wang Z, Fan H, Ni Z. Transcriptomic analysis of gene expression profiles of stomach carcinoma reveal abnormal expression of mitotic components. *Life Sci* 2017; 170: 41-49 [PMID: 27923621 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.12.001]
 - 24 Wang L, Yang S, Sun R, Lu M, Wu Y, Li Y. Expression of KIF18A in gastric cancer and its association with prognosis. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2016; 19: 585-589 [PMID: 27215532]
 - 25 Gao J, Sai N, Wang C, Sheng X, Shao Q, Zhou C, Shi Y, Sun S, Qu X, Zhu C. Overexpression of chromokinesin KIF4 inhibits proliferation of human gastric carcinoma cells both in vitro and in vivo. *Tumour Biol* 2011; 32: 53-61 [PMID: 20711700 DOI: 10.1007/s13277-010-0090-0]
 - 26 Nakamura Y, Tanaka F, Haraguchi N, Mimori K, Matsumoto T, Inoue H, Yanaga K, Mori M. Clinicopathological and biological significance of mitotic centromere-associated kinesin overexpression in human gastric cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 543-549 [PMID: 17653072 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603905]
 - 27 Zhang S, Huang F, Wang Y, Song Q, Yang X, Wu H. KIF2A Overexpression and Its Association with Clinicopathologic Characteristics and Poor Prognoses in Patients with Gastric Cancer. *Dis Markers* 2016; 2016: 7484516 [PMID: 27773961 DOI: 10.1155/2016/7484516]
 - 28 Dawsey SP, Tonui S, Parker RK, Fitzwater JW, Dawsey SM, White RE, Abnet CC. Esophageal cancer in young people: a case series of 109 cases and review of the literature. *PLoS One* 2010; 5: e14080 [PMID: 21124934 DOI: 10.1371/journal.pone.0014080]
 - 29 Rafiemanesh H, Maleki F, Mohammadian-Hafshejani A, Salemi M, Salehiniya H. The Trend in Histological Changes and the Incidence of Esophagus Cancer in Iran (2003-2008). *Int J Prev Med* 2016; 7: 31 [PMID: 26955461 DOI: 10.4103/2008-7802.175990]
 - 30 Wordeman L, Mitchison TJ. Identification and partial characterization of mitotic centromere-associated kinesin, a kinesin-related protein that associates with centromeres during mitosis. *J Cell Biol* 1995; 128: 95-104 [PMID: 7822426]
 - 31 Walczak CE, Mitchison TJ, Desai A. XKCM1: a Xenopus kinesin-related protein that regulates microtubule dynamics during mitotic spindle assembly. *Cell* 1996; 84: 37-47 [PMID: 8548824]
 - 32 Maney T, Hunter AW, Wagenbach M, Wordeman L. Mitotic centromere-associated kinesin is important for anaphase chromosome segregation. *J Cell Biol* 1998; 142: 787-801 [PMID: 9700166]
 - 33 Stout JR, Rizk RS, Kline SL, Walczak CE. Deciphering protein function during mitosis in PtK cells using RNAi. *BMC Cell Biol* 2006; 7: 26 [PMID: 16796742 DOI: 10.1186/1471-2121-7-26]
 - 34 Holmfeldt P, Stenmark S, Gullberg M. Differential functional interplay of TOGp/XMAP215 and the KinI kinesin MCAK during interphase and mitosis. *EMBO J* 2004; 23: 627-637 [PMID: 14749730 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600076]
 - 35 Ganem NJ, Compton DA. The KinI kinesin Kif2a is required for bipolar spindle assembly through a functional relationship with MCAK. *J Cell Biol* 2004; 166: 473-478 [PMID: 15302853 DOI: 10.1083/jcb.200404012]
 - 36 Cassimeris L, Morabito J. TOGp, the human homolog of XMAP215/Dis1, is required for centrosome integrity, spindle pole organization, and bipolar spindle assembly. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 1580-1590 [PMID: 14718566 DOI: 10.1091/mbc.e03-07-0544]
 - 37 Andrews PD, Ovechkina Y, Morrice N, Wagenbach M, Duncan K, Wordeman L, Swedlow JR. Aurora B regulates MCAK at the mitotic centromere. *Dev Cell* 2004; 6: 253-268 [PMID: 14960279]
 - 38 Kline-Smith SL, Khodjakov A, Hergert P, Walczak CE. Depletion of centromeric MCAK leads to chromosome congression and segregation defects due to improper kinetochore attachments. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 1146-1159 [PMID: 14699064 DOI: 10.1091/mbc.e03-08-0581]
 - 39 Gnjjatic S, Cao Y, Reichelt U, Yekebas EF, Nölker C, Marx AH, Erbersdobler A, Nishikawa H, Hildebrandt Y, Bartels K, Horn C, Stahl T, Gout I, Filonenko V, Ling KL, Cerundolo V, Luetkens T, Ritter G, Friedrichs K, Leuwer R, Hegewisch-Becker S, Izibicki JR, Bokemeyer C, Old LJ, Atanackovic D. NY-CO-58/KIF2C is overexpressed in a variety of solid tumors and induces frequent T cell responses in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 381-393 [PMID: 19937794 DOI: 10.1002/ijc.25058]
 - 40 Duan H, Zhang X, Wang FX, Cai MY, Ma GW, Yang H, Fu JH, Tan ZH, Fu XY, Ma QL, Wang XY, Lin P. KIF-2C expression is correlated with poor prognosis of operable esophageal squamous cell carcinoma male patients. *Oncotarget* 2016; 7: 80493-80507 [PMID: 27563815 DOI: 10.18632/oncotarget.11492]
 - 41 Imai T, Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, Egi H, Hinoi T, Ohdan H, Yoshida K, Yasui W. KIF11 Is Required for Spheroid Formation by Oesophageal and Colorectal Cancer Cells. *Anticancer Res* 2017; 37: 47-55 [PMID: 28011472 DOI: 10.21873/anticancer.11287]
 - 42 Li P, Xue WJ, Feng Y, Mao QS. MicroRNA-205 functions as a tumor suppressor in colorectal cancer by targeting cAMP responsive element binding protein 1 (CREB1). *Am J Transl Res* 2015; 7: 2053-2059 [PMID: 26692949]
 - 43 Yu X, Li Z, Yu J, Chan MT, Wu WK. MicroRNAs predict and modulate responses to chemotherapy in colorectal cancer. *Cell Prolif* 2015; 48: 503-510 [PMID: 26202377 DOI: 10.1111/cpr.12202]
 - 44 Zhang Y, Zheng L, Huang J, Gao F, Lin X, He L, Li D, Li Z, Ding Y, Chen L. MiR-124 Radiosensitizes human colorectal

- cancer cells by targeting PRRX1. *PLoS One* 2014; 9: e93917 [PMID: 24705396 DOI: 10.1371/journal.pone.0093917]
- 45 Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, Sukhbaatar N, Aust S, Bachleitner-Hofmann T, Mesteri I, Grunt TW, Zeillinger R, Pils D. Correlation of circular RNA abundance with proliferation—exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues. *Sci Rep* 2015; 5: 8057 [PMID: 25624062 DOI: 10.1038/srep08057]
- 46 Perilli L, Vicentini C, Agostini M, Pizzini S, Pizzi M, D'Angelo E, Bortoluzzi S, Mandruzzato S, Mammano E, Rugge M, Nitti D, Scarpa A, Fassan M, Zanolello P. Circulating miR-182 is a biomarker of colorectal adenocarcinoma progression. *Oncotarget* 2014; 5: 6611-6619 [PMID: 25115394 DOI: 10.18632/oncotarget.2245]
- 47 Zhang C, Liu J, Wang X, Wu R, Lin M, Laddha SV, Yang Q, Chan CS, Feng Z. MicroRNA-339-5p inhibits colorectal tumorigenesis through regulation of the MDM2/p53 signaling. *Oncotarget* 2014; 5: 9106-9117 [PMID: 25193859 DOI: 10.18632/oncotarget.2379]
- 48 Svoboda M, Slyska J, Schneiderova M, Makovicky P, Bielik L, Levy M, Lipska L, Hemmelova B, Kala Z, Protivankova M, Vycital O, Liska V, Schwarzova L, Vodickova L, Vodicka P. HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1510-1515 [PMID: 24583926 DOI: 10.1093/carcin/bgu055]
- 49 Matsumoto Y, Saito M, Saito K, Kanke Y, Watanabe Y, Onozawa H, Hayase S, Sakamoto W, Ishigame T, Momma T, Kumamoto K, Ohki S, Takenoshita S. Enhanced expression of KIF4A in colorectal cancer is associated with lymph node metastasis. *Oncol Lett* 2018; 15: 2188-2194 [PMID: 29434924 DOI: 10.3892/ol.2017.7555]
- 50 Fan X, Wang X, Zhu H, Wang W, Zhang S, Wang Z. KIF2A overexpression and its association with clinicopathologic characteristics and unfavorable prognosis in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 8895-8902 [PMID: 26070867 DOI: 10.1007/s13277-015-3603-z]
- 51 Wang J, Cui F, Wang X, Xue Y, Chen J, Yu Y, Lu H, Zhang M, Tang H, Peng Z. Elevated kinesin family member 26B is a prognostic biomarker and a potential therapeutic target for colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 13 [PMID: 25652119 DOI: 10.1186/s13046-015-0129-6]
- 52 Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11: 174-183 [PMID: 20152769 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70262-1]
- 53 Allegra CJ, Paik S, Colangelo LH, Parr AL, Kirsch I, Kim G, Klein P, Johnston PG, Wolmark N, Wieand HS. Prognostic value of thymidylate synthase, Ki-67, and p53 in patients with Dukes' B and C colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 241-250 [PMID: 12525515 DOI: 10.1200/JCO.2003.05.044]
- 54 Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40: 2-11 [PMID: 11903593 DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01343.x]
- 55 Amini A, Masoumi-Moghaddam S, Ehteda A, Morris DL. Bromelain and N-acetylcysteine inhibit proliferation and survival of gastrointestinal cancer cells in vitro: significance of combination therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 92 [PMID: 25425315 DOI: 10.1186/s13046-014-0092-7]
- 56 Lin WF, Lin XL, Fu SW, Yang L, Tang CT, Gao YJ, Chen HY, Ge ZZ. Pseudopod-associated protein KIF20B promotes Gli1-induced epithelial-mesenchymal transition modulated by pseudopodial actin dynamic in human colorectal cancer. *Mol Carcinog* 2018; 57: 911-925 [PMID: 29573464 DOI: 10.1002/mc.22812]
- 57 Ritter A, Sanhaji M, Friemel A, Roth S, Rolle U, Louwen F, Yuan J. Functional analysis of phosphorylation of the mitotic centromere-associated kinesin by Aurora B kinase in human tumor cells. *Cell Cycle* 2015; 14: 3755-3767 [PMID: 26148251 DOI: 10.1080/15384101.2015.1068481]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



miR-708-5p靶向GAGE12I抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

李晶晶, 强 锋, 邓中民

李晶晶, 强锋, 邓中民, 湖州市第一人民医院消化内科 浙江省湖州市 313000

李晶晶, 主治医师, 研究方向为消化道肿瘤.

作者贡献分布: 本文由李晶晶与强锋共同设计; 数据分析由邓中民与李晶晶共同完成; 写作由李晶晶、邓中民及强锋协作完成.

通讯作者: 强锋, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州市第一人民医院消化内科. 20886959@qq.com
电话: 05722039427

收稿日期: 2018-09-07

修回日期: 2018-10-10

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-08

MiR-708-5p inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by targeting GAGE12I

Jing-Jing Li, Feng Qiang, Zhong-Min Deng

Jing-Jing Li, Feng Qiang, Zhong-Min Deng, Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Feng Qiang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, 158 Gonghou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. 20886959@qq.com

Received: 2018-09-07

Revised: 2018-10-10

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To explore the effect of *miR-708-5p* on the proliferation, migration and invasion of gastric cancer (GC) cells and

the possible mechanism involved.

METHODS

qRT-PCR was used to detect the expression of *miR-708-5p* in GC cell lines AGS and BGC-823. MTT, colony formation and Transwell chamber assays were performed to detect the effect of overexpression of *miR-708-5p* and silencing of *GAGE12I* on the proliferation, migration and invasion of AGS and BGC-823 cells. The double luciferase reporter gene experiment was performed to confirm the relationship between *miR-708-5p* and *GAGE12I*. Western blot analysis was used to detect the effect of *miR-708-5p* on the expression of *GAGE12I*. Target response assay was used to confirm the effect of *GAGE12I* on the inhibition of proliferation, migration and invasion of AGS and BGC-823 cells by *miR-708-5p*.

RESULTS

MiR-708-5p was downregulated in GC tissues and GC cell lines AGS and BGC-823. Upregulation of *miR-708-5p* and silencing of *GAGE12I* inhibited the proliferation, migration and invasion of AGS cells. *GAGE12I* was a target gene of *miR-708-5p*, and *miR-708-5p* negatively regulated *GAGE12I* expression. Overexpression of *GAGE12I* partly reversed the inhibitory effect of *miR-708-5p* on proliferation, migration and invasion of AGS and BGC-823 cells.

CONCLUSION

MiR-708-5p inhibits the proliferation, migration and invasion of GC cells by targeting *GAGE12I*.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *miR-708-5p*; *GAGE12I*; Gastric cancer; Proliferation

Li JJ, Qiang F, Deng ZM. MiR-708-5p inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by targeting GAGE12I. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1795-1804 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1795.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1795>

摘要

目的

探讨miR-708-5p靶向GAGE12I对胃癌(gastric cancer, GC)细胞增殖、迁移和侵袭的影响。

方法

qRT-PCR检测miR-708-5p在GC组织和GC细胞AGS和BGC-823中的表达; MTT法、克隆形成实验和Transwell小室法检测miR-708-5p和GAGE12I对GC细胞AGS和BGC-823增殖、迁移和侵袭的影响; 双荧光素酶报告基因实验验证miR-708-5p与GAGE12I之间的靶向关系; Western blot检测miR-708-5p对GAGE12I表达的影响; 靶标回复实验验证GAGE12I对miR-708-5p抑制GC细胞AGS和BGC-823增殖、迁移和侵袭作用的影响。

结果

miR-708-5p在GC组织和GC细胞AGS和BGC-823中低表达; 上调miR-708-5p和沉默GAGE12I抑制GC细胞AGS增殖、迁移和侵袭; GAGE12I是miR-708-5p的靶基因, 且miR-708-5p负性调节GAGE12I表达, 过表达GAGE12I可部分逆转miR-708-5p对GC细胞AGS和BGC-823增殖、迁移和侵袭的抑制作用。

结论

miR-708-5p可靶向GAGE12I抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-708-5p; GAGE12I; 胃癌; 增殖

核心提要: miR-708-5p可靶向GAGE12I抑制胃癌(gastric cancer, GC)细胞增殖、迁移和侵袭, GAGE12I是miR-708-5p的靶基因且miR-708-5p负性调节GAGE12I表达, 过表达GAGE12I可部分逆转miR-708-5p对GC细胞AGS和BGC-823增殖、迁移和侵袭的抑制作用。

李晶晶, 强锋, 邓中民. miR-708-5p靶向GAGE12I抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1795-1804 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1795.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1795>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种发病率和致死率极高的

恶性肿瘤^[1,2], 研究GC发生发展的分子机制具有重要意义. miRNA, 可通过调控其靶基因, 在GC细胞发生发展中发挥作用^[3]. 研究发现, GAGE12I在GC组织中表达上调^[4]. 本研究, 发现miR-708-5p可靶向GAGE12I影响GC细胞增殖、迁移侵袭, 为明确GC发生发展机制提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 人GC细胞AGS和BGC-823及人正常胃黏膜细胞GES-1购自美国ScienCell研究实验室; F12K培养基、RPMI-1640培养基、DMEM培养基、胎牛血清、青链霉素(双抗)、胰蛋白酶购于哈灵生物; miR-708-5p mimic(miR-708-5p)和miR-NC, miR-708-5p inhibitor(anti-miR-708-5p)和negative control inhibitor(anti-miR-NC)、pcDNA3.0vector和pcDNA GAGE12I购于广州瑞博生物科技有限公司, GAGE12I基因特异性慢病毒包装载体shGAGE12I及对照载体购于上海吉玛生物公司; 细胞裂解和蛋白抽提试剂盒、BCA蛋白定量试剂盒、ECL化学发光检测试剂和抗小鼠IgG-HRP辣根过氧化物酶标记的羊抗小鼠IgG购于碧云天生物科技公司; miRNeasy EFPE试剂盒购于BioTeke公司、Trizol试剂为广州豪凯生物公司产品; 反转录试剂盒和实时定量提取试剂盒购于TAKARA公司; 细胞培养板和羊Transwell小室分别购于Nest公司和Corning公司; Matrigel胶为BD公司产品; Lipofectamine2000转染试剂为赛默飞公司产品. GAPDH一抗、GAGE12I抗体为Epitomics公司产品; CCK8试剂为上海晶抗生物公司产品; 双荧光素酶报告基因质粒为吉满生物科技公司合成构建; 所有的引物合成为金唯智公司合成。

采用2017/2018年浙江省湖州市第一人民医院经病理专家证实为GC的石蜡包埋标本30例. 所有患者术前均未接受过放化疗. 收集患者肿瘤组织前获得患者知情并签署知情同意书. 本研究经浙江省湖州市第一人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人GC细胞AGS和BGC-823分别培养于含有10%胎牛血清的F12K培养基和RPMI-1640培养基中; 人正常胃黏膜细胞GES-1培养于10%胎牛血清的DMEM培养基中, 培养基中双抗浓度为1%, 培养于95% CO₂ 37 °C温箱中。

1.2.2 qRT-PCR检测miR-708-5p和GAGE12I表达: 按照实验要求, 取对数生长的细胞, 利用miRNeasy EFPE试剂盒和Trizol法提取GC组织或细胞miRNA和总RNA, 并参照对应的反转录试剂盒及引物进行操作将RNA反转成cDNA, 进行实时荧光定量PCR检测, 以U6和GAPDH作为内参, 各基因引物如下: U6

引物: U6-F: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', U6-R: 5'-AACGCTTCACGA-ATTTGCGT-3', GAPDH引物: GAPDH-F: 5'-CCACTCCT CCACCTTTGAC-3', GDF11-R: 5'-CCCAGTTAGGGGTTTC-AGTC GGT-3', miR-708-5p引物: miR-708-5p-F: 5'-GGCGC GCAAGCAGCTTACAATC-3', miR-708-5p-R: 5'-CTGCA GGGTCCCAGGTAT-3'. 根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析目的基因的相对表达水平。

1.2.3 细胞转染: 将对数生长期的AGS和BGC-823细胞进行转染实验, 按照实验目的将AGS细胞按如下转染分组分为8组, miR-NC组(转染miR-NC组)、miR-708-5p组(转染miR-708-5p mimic组)、anti-miR-708-5p组(转染miR-708-5p inhibitor组)、anti-miR-NC组(转染inhibitor-NC组)、shGAGE12I组(转染慢病毒质粒shGAGE12I组)、Scrambled组(对照质粒组)、vector+miR-708-5p组(共转染pcDNA和miR-708-5p mimic)和GAGE12I+miR-708-5p组(共转染pcDNAGAGE12I和miR-708-5p mimic), 按照lipo2000转染试剂说明书进行转染, 根据实验目的进行MTT和克隆形成实验检测、Transwell小室法检测、qRT-PCR检测和Western blot检测。

1.2.4 CCK-8法检测细胞增殖: 取上述转染24 h后的细胞, 将其制备呈 1×10^4 个/mL的单细胞悬液后, 每孔100 μ L接种至96孔板中, 每组设置6个复孔, 观察细胞1-3 d细胞增殖特征。将96孔板置于37 $^{\circ}$ C恒温培养箱内继续培养, 待细胞贴壁24 h、后加入CCK-8试剂, 2 h后用酶标仪检测450 nm波长检测吸光度值, 之后48 h、72 h按照同样操作进行检测。

1.2.5 克隆形成实验: 取转染后的AGS和BGC-823细胞, 胰蛋白酶消化处理, 用含有10%胎牛血清的完全培养基终止消化制备细胞悬液, 以适当的细胞密度接种于含有10 mL 37 $^{\circ}$ C预温好的培养皿中, 轻轻转动, 使细胞分布均匀, 置于上述培养环境下继续培养10-14 d, 每隔3 d更换一次新鲜培养液, 直至生成肉眼可见的细胞克隆为止; 弃去培养基, PBS清洗3次, 2 mL甲醇室温固定10 min, 弃去甲醇, 等量吉姆萨染色液染色30 min, 计算克隆形成数。

1.2.6 Transwell小室法检测细胞迁移侵袭: 迁移实验: 取上述转染后48 h后细胞, 将细胞制备成密度为 1×10^5 个/mL的悬液, 将200 μ L细胞悬液接种至Transwell小室上室中, 下室中加入600 μ L含有15%血清的DMEM培养液, 37 $^{\circ}$ C恒温培养箱内培养48 h, 每组设置3个复孔, 弃去培养液, PBS洗涤, 4%的多聚甲醛固定细胞, PBS洗涤去除固定液, 结晶紫染色后PBS洗涤, 使用棉签擦去膜上层细胞, 显微镜下观察, 随机选取5个视野进行细胞技术并做相应分析。侵袭实验: 在小室底部用Matrigel胶

处理, 其它步骤同迁移实验。

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验验证miR-708-5p与GAGE12I之间的靶向关系: 通过Targetscan在线分析网站预测到miR-708-5p与GAGE12I的3'UTR存在结合位点, 构建野生型GAGE12I的3'UTR的全长质粒, 分别与miR-NC、miR-708-5p mimic、negative control inhibitor、miR-708-5p inhibitor进行共转染, 按照双荧光素酶报告基因试剂盒操作步骤进行检测。

1.2.8 Western blot检测GAGE12I表达: 收集细胞, 用RIPA蛋白裂解液提取蛋白, BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度, 100 $^{\circ}$ C变性10 min, 采用SDS-PAGE电泳进行蛋白, 湿转法转膜, 5%脱脂奶粉4 $^{\circ}$ C封闭过夜, GAGE12I和GAPDH的一抗4 $^{\circ}$ C孵育过夜, 37 $^{\circ}$ C相应羊抗鼠二抗孵育1 h, 使用ECL发光液进行显影、曝光。

统计学处理 实验结果用mean \pm SD表示, 应用SPSS 19.0软件对实验中所获得原始数据进行统计学分析, 使用统计软件GraphPad Prism 6.0进行分析。两组之间的均数比较采用配对t检验; 均数之间两两比较采用LSD-t检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-708-5p在GC组织和细胞中低表达 qRT-PCR检测miR-708-5p在人GC组织及其癌旁组织, 人GC细胞AGS和BGC-823及人正常胃黏膜细胞GES-1中的表达, 结果显示, 与癌旁组织和人正常胃黏膜细胞GES-1相比, miR-708-5pGC组织和GC细胞AGS和BGC-823中低表达, 差异显著($P < 0.05$), 见图1。

2.2 上调miR-708-5p抑制GC细胞增殖 将miR-708-5p mimics转染至AGS和BGC-823细胞, qRT-PCR结果发现, 与miR-NC组相比, miR-708-5p在AGS细胞中表达上调($P < 0.05$)(图2A和B); CCK检测结果显示, miR-708-5p能够显著抑制细胞的生长活力($P < 0.05$)(图2C和D); 克隆形成实验结果显示, miR-708-5p可显著减少AGS和BGC-823细胞的克隆形成数。

2.3 上调miR-708-5p抑制GC细胞迁移和侵袭 将miR-708-5p mimics转染至AGS和BGC-823细胞, Transwell法检测细胞迁移和侵袭能力。结果显示, 与miR-NC组相比, 转染了miR-708-5p mimic的AGS和BGC-823细胞的迁移和侵袭能力显著降低。见图3。

2.4 GAGE12I是miR-708-5p的靶基因 通过Targetscan在线预测分析网站预测miR-708-5p与GAGE12I的3'UTR存在结合位点(图4A), 双荧光素酶报告基因实验验证二者之间的靶向关系, 结果显示: 与miR-NC组相比, miR-708-5p mimic可显著抑制野生型MRTFA-WT的荧光素酶活性显著($P < 0.05$), 与anti-miR-NC组相比, miR-20a-

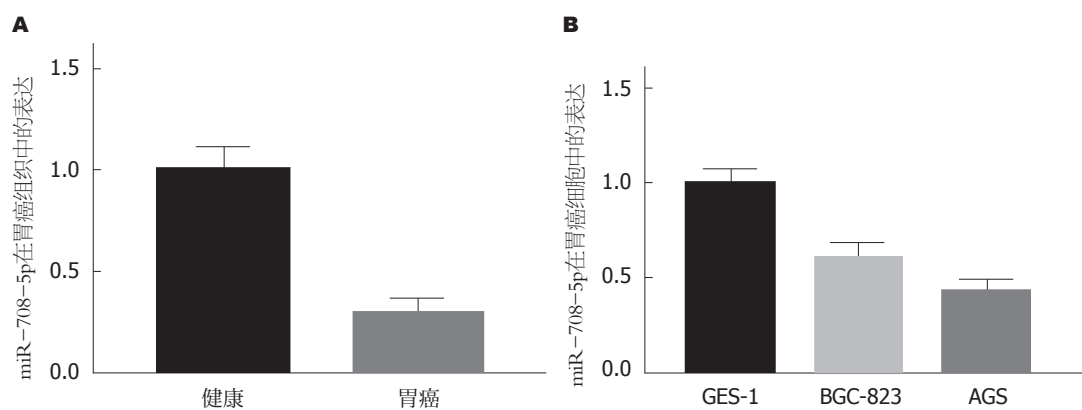
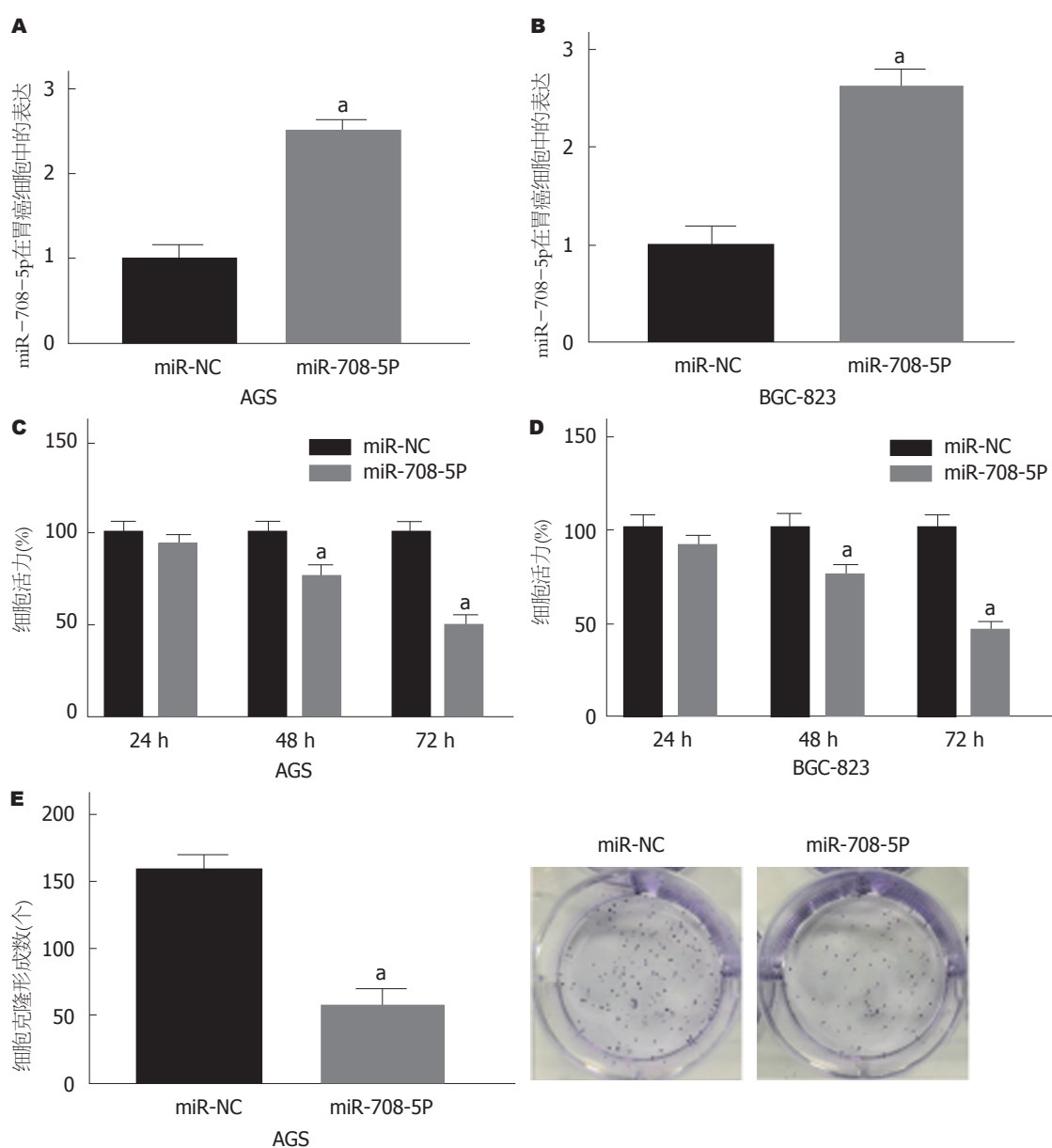


图1 miR-708-5p在胃癌组织和细胞中的表达。A: miR-708-5p在胃癌组织中的表达, 与对照组相比, $P < 0.05$; B: miR-708-5p在胃癌细胞中的表达, 与癌旁组织、GES-1细胞相比, $P < 0.05$ 。



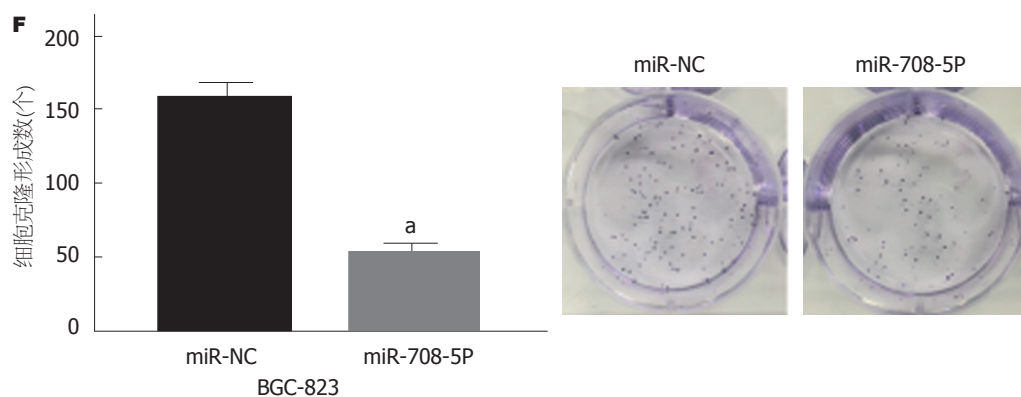


图 2 上调miR-708-5p对胃癌细胞AGS和BGC-823增殖的影响. A和B: qRT-PCR检测miR-708-5p在AGS, BGC-823细胞中的表达; C和D: CCK法检测不同时间点下的细胞活力; E和F: 克隆形成实验. ^a $P<0.05$, 与miR-NC组相比.

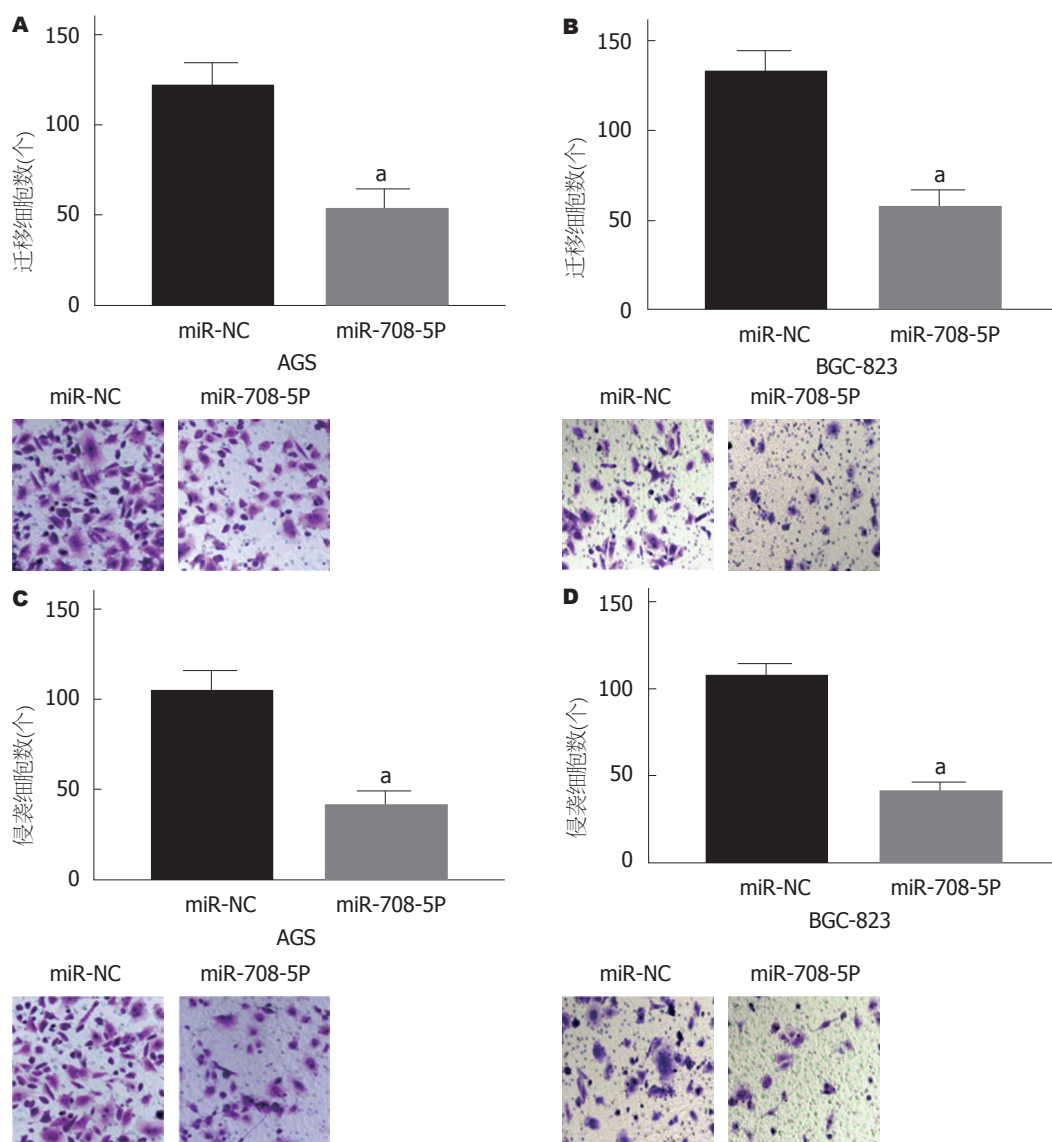


图 3 上调miR-708-5p对胃癌细胞AGS和BGC-823迁移侵袭的影响. A和B: Transwell法检测上调miR-708-5p对AGS, BGC-823细胞迁移的影响; C和D: Transwell法检测上调miR-708-5p对AGS, BGC-823细胞侵袭的影响. ^a $P<0.05$, 与miR-NC组相比.

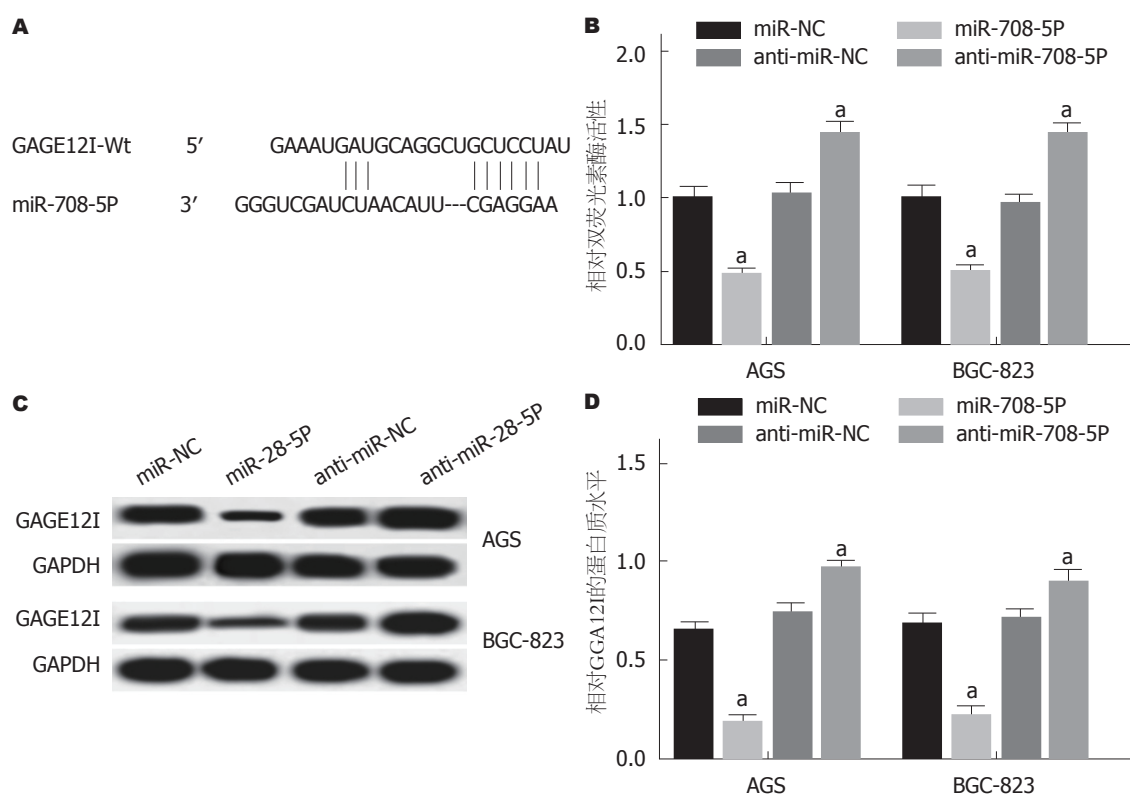


图4 GAGE12I与miR-708-5p之间的靶向关系。A: miR-708-5p与GAGE12I的3'UTR结合位点; B: 双荧光素酶报告基因验证GAGE12I与miR-708-5p之间的靶向作用关系。* $P < 0.05$, 与miR-NC组相比; C和D: Western blot检测miR-708-5p对GAGE12I表达的影响。* $P < 0.05$, 与anti-miR-NC组相比。

5p inhibitor可显著增强野生型MRTFA-WT的荧光素酶活性($P < 0.05$)(图4B); Western blot检测miR-708-5p对GAGE12I表达的影响, 检测结果显示, 与miR-NC组相比, GAGE12I在miR-708-5p组细胞中表达显著下降($P < 0.05$), 与anti-miR-NC组相比, GAGE12I在miR-708-5p组细胞中表达显著升高, $P < 0.05$)(图4C和D)。

2.5 沉默GAGE12I抑制GC细胞的增殖、迁移和侵袭 将shGAGE12I转染至AGS和BGC-823细胞中, 与Scrambled组相比, shGAGE12I组细胞中GAGE12I mRNA和蛋白水平显著下调($P < 0.05$)(图5A、B和C); CCK法和克隆形成实验结果显示, 与Scrambled组相比, 在转染后48 h, shGAGE12I组细胞的增殖能力降低, 克隆形成数降低($P < 0.05$)(图5D和E), 迁移和侵袭能力显著降低($P < 0.05$)(图5F和G)。

2.6 GAGE12I逆转miR-708-5对GC细胞的增殖、迁移和侵袭的抑制作用 将miR-708-5p mimic和pcDNA GAGE12I共转染至AGS和BGC-823细胞。Western blot检测结果发现, 与pcDNAVector+miR-708-5p mimic转染组相比, miR-708-5p mimic和pcDNA GAGE12I共转染组细胞中GAGE12I表达显著上调($P < 0.05$)(图6A和B); CCK和克隆形成实验结果显示, 与pcDNAVector+miR-708-5p mimic转染组相比, miR-708-5p mimic和pcDNA

GAGE12I共转染组细胞生长活力升高, 细胞克隆形成数增加($P < 0.05$)(图6C和D); Transwell法检测细胞迁移和侵袭能力, 结果显示, 与pcDNAVector+miR-708-5p mimic转染组相比, miR-708-5p mimic和pcDNA GAGE12I共转染组细胞的迁移和侵袭能力显著增加($P < 0.05$)(图6E和F)。

3 讨论

近些年来, 不断有研究表明miRNA与GC的发生发展密切相关^[5], 如miR-1294在GC中表达下调, 可作为GC预后不良的分子标记^[6], miRNA与其靶基因的相互作用可参与调控GC细胞的增殖、迁移侵袭和凋亡等生物学过程^[7-12]。如有研究发现miR520d-3p通过EphA2抑制GC细胞增殖, 迁移和侵袭^[10], miR-6852可通过BOXJ1抑制细胞增殖和侵袭^[11], miR-543可通过SPOP促进细胞迁移和侵袭^[12]。miR-708-5p是近些年新发现的miRNA, 有研究表明miR-708-5p在多种癌症中差异表达^[13], 在肺癌、人胶质瘤和乳癌中作为促肿瘤生长和疾病进展的癌基因^[14-16], 但是关于miR-708-5p在GC细胞中的表达水平、生物学作用和机制尚不明确。GAGE是新近发现的与肿瘤密切相关的基因家族, 因其表达的特异性和引发免疫系统应答的特性而被认为是人体肿瘤免疫治疗的潜在

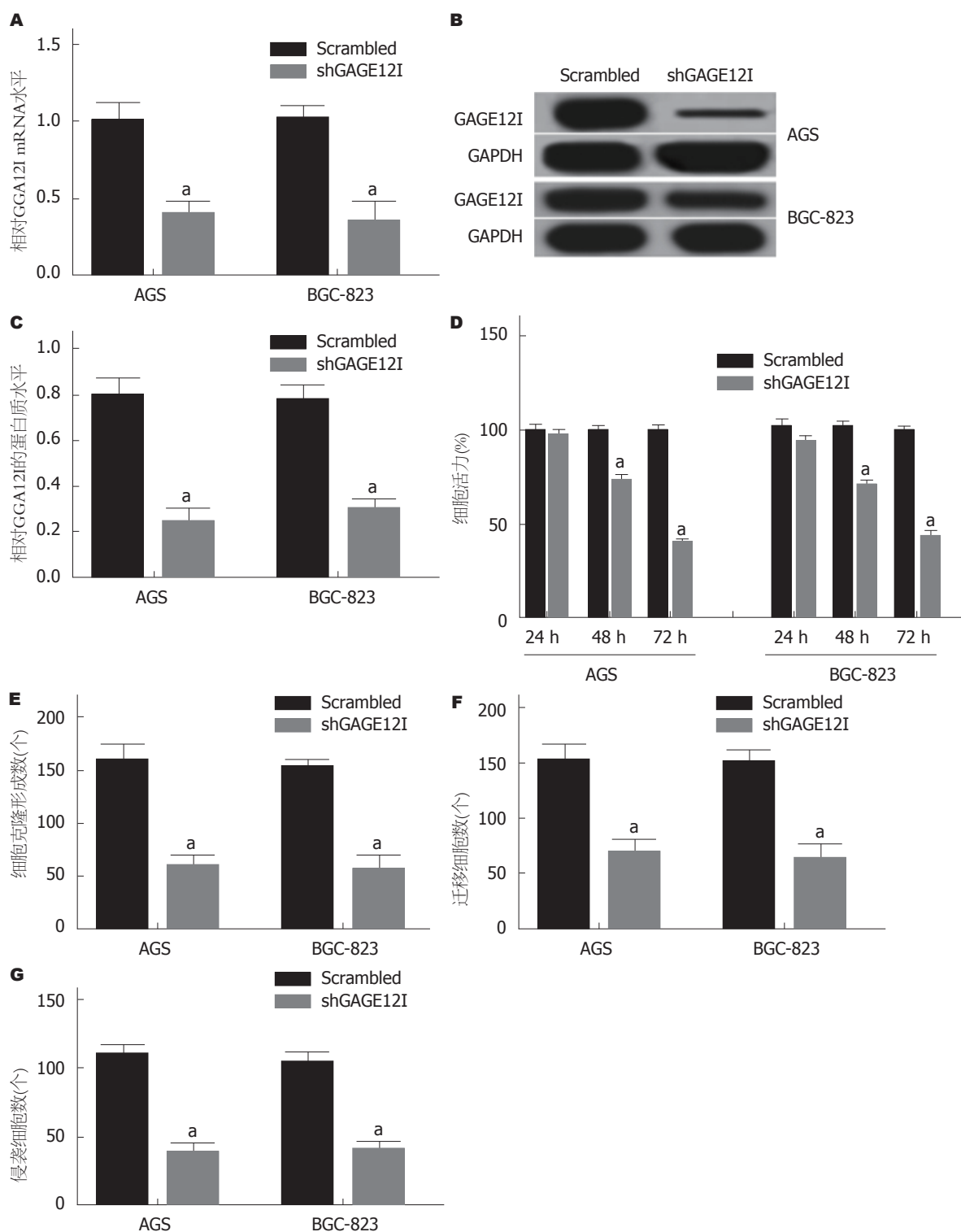


图 5 沉默GAGE12I对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响。A-C: qRT-PCR和Western blot检测AGS和BGC-823细胞的转染效果; D: CCK法检测AGS和BGC-823细胞增殖能力; E: AGS, BGC-823细胞克隆形成实验; F和G: Transwell法检测AGS和BGC-823细胞迁移侵袭能力。* $P < 0.05$, 与Scrambled组相比。

靶点^[17,18], 但关于GAGE的肿瘤生物学功能研究十分少。GAGE12I是GAGE基因家族中新近发现的一个具有促癌作用的基因, 有研究表明GAGE12I在非转移性和转移性GC组织中表达上调^[4,19], 但关于GAGE12I在GC细胞的增殖、迁移侵袭过程中的作用仍报道较少。

本研究进一步揭示miR-708-5p参与调控GC增殖、迁移侵袭的分子机制, 为GC的靶向治疗提供实验数据, 为GC的治疗和预后提供科学依据。

本研究通过qRT-PCR、CCK法和迁移侵袭等实验验证了miR-708-5pGC细胞的增殖、迁移和侵袭的抑制

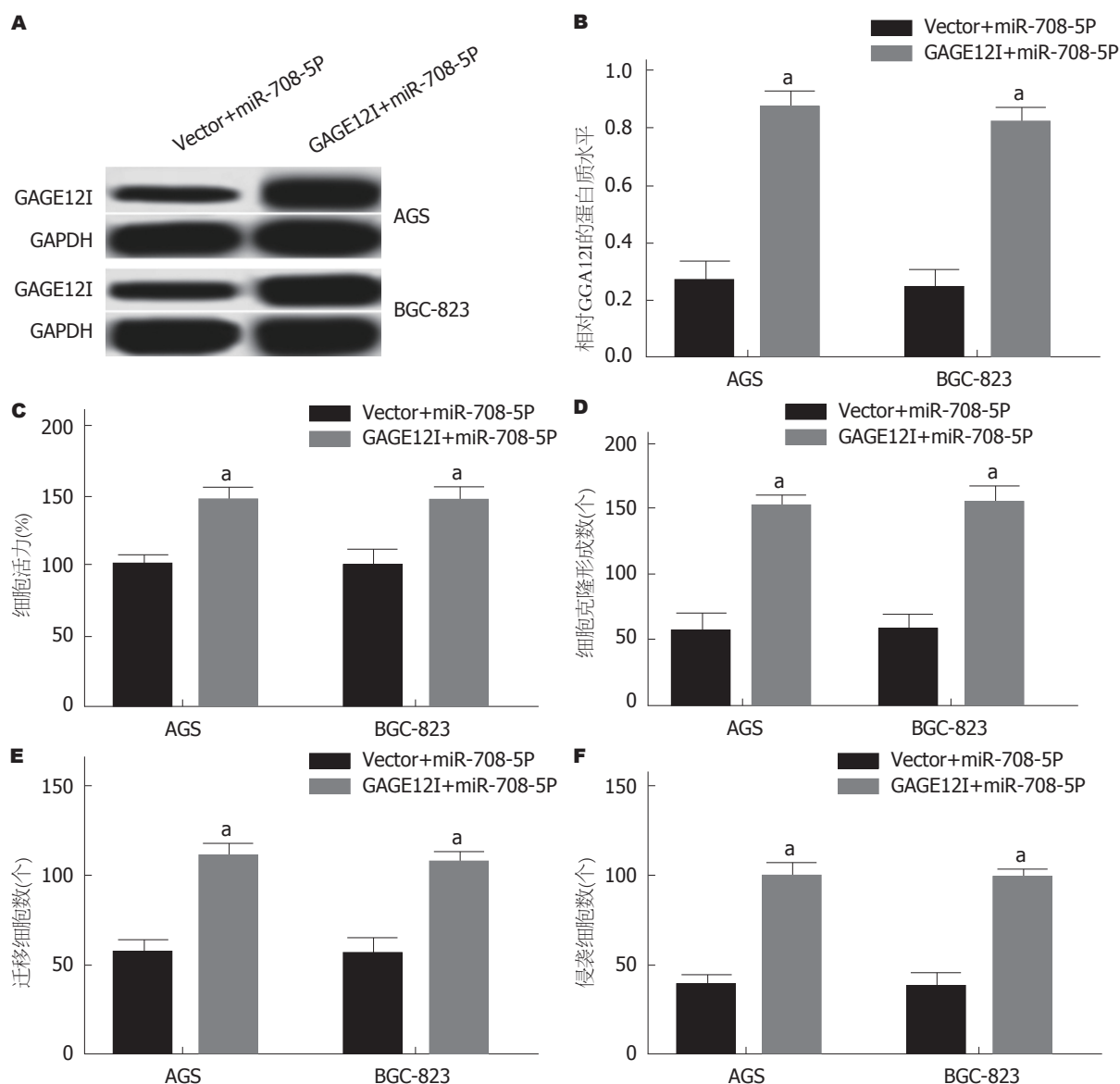


图 6 过表达GAGE12I逆转了miR-708-5p对胃癌细胞增殖迁移侵袭的影响. A和B: Western blot检测GAGE12I在AGS和BGC-823细胞中的表达; C: CCK法检测AGS和BGC-823细胞增殖能力; D: AGS, BGC-823细胞克隆形成实验; E和F: Transwell法检测AGS和BGC-823细胞迁移侵袭能力. 与Vector+miR-708-5p转染组相比, ^a $P < 0.05$.

效应. 同时发现miR-708-5p可通过GAGE12I参与调控GC细胞的增殖、迁移和侵袭过程, 进一步揭示了miR-708-5p参与调控GC发生发展的分子机制.

首先, 我们收集临床上30例GC组织及其癌旁组织, qRT-PCR分析miR-708-5p在GC组织中的表达情况, 结果显示miR-708-5p在GC组织中低表达, 后续研究中继续检测GC细胞中miR-708-5p的表达, 发现miR-708-5p在GC细胞AGS和BGC-823中表达同样显著下调, 提示我们miR-708-5p可能在GC的发生发展中发挥重要作用. 为了进一步揭示miR-708-5p对GC细胞的影响, 通过CCK法、克隆形成实验和Transwell小室法检测miR-708-5p对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 将miR-708-5p mimic转染至AGS和BGC-823细胞, 上调miR-708-5p

表达, CCK法检测细胞增殖情况, 结果显示, 在48 h后miR-708-5p组细胞增殖活力降低; 克隆形成实验结果显示, miR-708-5p组细胞形成数显著降低; Transwell小室法检测迁移侵袭能力, 结果显示, miR-708-5p组细胞的迁移侵袭能力显著降低, 上述结果表明, miR-708-5p在GC发生发展中发挥抑癌作用. 本研究通过生物信息学在线分析软件预测到miR-708-5p与GAGE12I可能存在结合位点, 后续实验中双荧光素酶报告基因实验证实二者之间的靶向关系, Western blot检测结果显示, 在AGS细胞中, miR-708-5p mimic转染组细胞GAGE12I表达下降, 而miR-708-5p inhibitor转染组细胞中GAGE12I表达上调, 上述结果表明miR-708-5p可靶向并负性调节GAGE12I表达. CCK法、克隆形成实验和Transwell

法检测沉默GAGE12I对AGS细胞增殖和迁移侵袭的影响, shGAGE12I转染组细胞的增殖、迁移和侵袭显著降低, 与上调miR-708-5p对GC细胞的影响一致. 为了进一步验证miR-708-5p是否可通过GAGE12I参与GC细胞增殖、迁移和侵袭的调控, 我们将miR-708-5p mimic和pcDNA GAGE12I共转染至AGS和BGC-823细胞; CCK法、克隆形成实验和Transwell法结果证实将pcDNA GAGE12I转染至GC细胞AGS和BGC-823, 可显著逆转miR-708-5p mimic转染组细胞增殖, 迁移和侵袭的抑制作用. 上述结果表明miR-708-5p可靶向GAGE12I抑制GC细胞AGS和BGC-823的增殖, 迁移和侵袭.

本研究发现miR-708-5p在GC组织和GC细胞AGS和BGC-823中miR-708-5p表达下调, 且上调miR-708-5p和沉默GAGE12I可抑制GC细胞AGS和BGC-823的增殖, 迁移和侵袭. miR-708-5p可靶向调控GAGE12I表达, 进而参与GC细胞增殖、迁移侵袭, 为GC的发生发展机制和靶向治疗提供依据.

总之, 本研究首次发现miR-708-5p在GC组织和细胞中低表达, 并首次在GC细胞中验证miR-708-5p与GAGE12I之间的靶向关系, 以此为基础进一步阐明了miR-708-5p靶向调控GAGE12I对GC细胞增殖、迁移侵袭的影响机制, 为miRNA参与调控GC细胞生物学功能的分子机制提供了新的实验依据.

本研究只探讨了miR-708-5p在GC细胞增殖, 迁移和侵袭的影响, 其对GC细胞凋亡及其它细胞生物学过程仍有待后续进一步研究.

文章亮点

实验背景

近些年来, 不断有研究表明miRNA与胃癌(gastric cancer, GC)的发生发展密切相关, 如miR-1294在GC中表达下调, 可作为GC预后不良的分子标记, miRNA与其靶基因的相互作用可参与调控GC细胞的增殖、迁移侵袭和凋亡等生物学过程.

实验动机

为GC的发生发展机制和靶向治疗提供依据, 为miRNA参与调控GC细胞生物学功能的分子机制提供了新的实验依据.

实验目标

miR-708-5p可靶向调控GAGE12I表达, 进而参与GC细胞增殖、迁移侵袭, 为GC的发生发展机制和靶向治疗提供依据.

实验方法

qRT-PCR检测miR-708-5p和GAGE12I表达, CCK-8法检测细胞增殖, Transwell小室法检测细胞迁移侵袭, Western blot 检测GAGE12I表达.

实验结果

miR-708-5p在GC组织和GC细胞AGS和BGC-823中miR-708-5p表达下调, 且上调miR-708-5p和沉默GAGE12I可抑制GC细胞AGS和BGC-823的增殖, 迁移和侵袭. miR-708-5p可靶向调控GAGE12I表达, 进而参与GC细胞增殖、迁移侵袭.

实验结论

miR-708-5p可靶向调控GAGE12I表达, 进而参与GC细胞增殖、迁移侵袭.

展望前景

miR-708-5p可靶向调控GAGE12I表达, 进而参与GC细胞增殖、迁移侵袭, 为GC的发生发展机制和靶向治疗提供依据, 为miRNA参与调控GC细胞生物学功能的分子机制提供了新的实验依据, 其对GC细胞凋亡及其它细胞生物学过程仍有待后续进一步研究.

4 参考文献

- 1 吕伟, 陈凛. 胃癌分子靶向治疗的现状与进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2672-2678 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.25.003]
- 2 Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-713 [PMID: 24618998 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057]
- 3 Shin VY, Chu KM. MiRNA as potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10432-10439 [PMID: 25132759 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10432]
- 4 Lee EK, Song KA, Chae JH, Kim KM, Kim SH, Kang MS. GAGE12 mediates human gastric carcinoma growth and metastasis. *Int J Cancer* 2015; 136: 2284-2292 [PMID: 25346337 DOI: 10.1002/ijc.29286]
- 5 杜亚琼, 姜波健, 俞继卫. miRNA在胃癌发生发展中的作用. 中国普外基础与临床杂志 2016; 23: 499-502 [DOI: 10.7507/1007-9424.20160132]
- 6 Shi YX, Ye BL, Hu BR, Ruan XJ. Expression of miR-1294 is downregulated and predicts a poor prognosis in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 5525-5530 [PMID: 30229824 DOI: 10.26355/eurrev_201809_15813]
- 7 蒯君, 秦咏梅, 郭晓鹤. miRNA-24通过靶向CARMA3基因调控胃癌AGS细胞的增殖和凋亡. 中国肿瘤生物治疗杂志 2017; 24: 1093-1100 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.10.009]
- 8 王栓虎, 骆杰, 刘牧林. MiRNA-509-5p靶向MDM2抑制胃癌细胞的侵袭和迁移. 中国组织化学与细胞化学杂志 2016; 25: 1-7 [DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2016.01.001]
- 9 Han C, Zhou Y, An Q, Li F, Li D, Zhang X, Yu Z, Zheng L,

- Duan Z, Kan Q. MicroRNA-1 (miR-1) inhibits gastric cancer cell proliferation and migration by targeting MET. *Tumour Biol* 2015; 36: 6715-6723 [PMID: 25874496 DOI: 10.1007/s13277-015-3358-6]
- 10 Li R, Yuan W, Mei W, Yang K, Chen Z. MicroRNA 520d-3p inhibits gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion by downregulating EphA2 expression. *Mol Cell Biochem* 2014; 396: 295-305 [PMID: 25063221 DOI: 10.1007/s11010-014-2164-6]
- 11 Yu H, Zhang J, Wen Q, Dai Y, Zhang W, Li F, Li J. MicroRNA-6852 suppresses cell proliferation and invasion via targeting forkhead box J1 in gastric cancer. *Exp Ther Med* 2018; 16: 3249-3255 [PMID: 30214548 DOI: 10.3892/etm.2018.6569]
- 12 Xu J, Wang F, Wang X, He Z, Zhu X. miRNA-543 promotes cell migration and invasion by targeting SPOP in gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 5075-5082 [PMID: 30174445 DOI: 10.2147/OTT.S161316]
- 13 Monteleone NJ, Lutz CS. miR-708-5p: a microRNA with emerging roles in cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 71292-71316 [PMID: 29050362 DOI: 10.18632/oncotarget.19772]
- 14 Wu X, Liu T, Fang O, Dong W, Zhang F, Leach L, Hu X, Luo Z. MicroRNA-708-5p acts as a therapeutic agent against metastatic lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 2417-2432 [PMID: 26678031 DOI: 10.18632/oncotarget.6594]
- 15 Guo P, Lan J, Ge J, Nie Q, Mao Q, Qiu Y. miR-708 acts as a tumor suppressor in human glioblastoma cells. *Oncol Rep* 2013; 30: 870-876 [PMID: 23754151 DOI: 10.3892/or.2013.2526.]
- 16 Ma L, Ma S, Zhao G, Yang L, Zhang P, Yi Q, Cheng S. miR-708/LSD1 axis regulates the proliferation and invasion of breast cancer cells. *Cancer Med* 2016; 5: 684-692 [PMID: 26833707 DOI: 10.1002/cam4.623]
- 17 诸奇赞, 刘洋, 朱乃硕. GAGE基因家族的分子进化特征的研究. *遗传* 2007; 29: 559-564 [DOI: 10.1360/yc-007-0559]
- 18 赵飞兰, 蓝玲, 罗国容. 肝癌细胞株中肿瘤特异性抗原GAGE基因mRNA的表达. *华夏医学* 2006; 19: 392-393
- 19 Gjerstorff MF, Besir H, Larsen MR, Ditzel HJ. Expression, purification and characterization of the cancer-germline antigen GAGE12I: a candidate for cancer immunotherapy. *Protein Expr Purif* 2010; 73: 217-222 [PMID: 20546897 DOI: 10.1016/j.pep.2010.05.010]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病大鼠模型的建立

柯淑红, 郑承红, 彭聪, 周扬, 马威

柯淑红, 彭聪, 周扬, 武汉市第一医院内分泌科 湖北省武汉市 430022

郑承红, 武汉市中医院内分泌科 湖北省武汉市 430000

马威, 武汉市第一医院中心实验室 湖北省武汉市 430022

柯淑红, 主治医师, 主要从事糖尿病及代谢综合征的病理研究.

基金项目: 武汉市卫生科研基金, No. 武卫[2010]42号.

作者贡献分布: 此课题由郑承红与柯淑红设计; 研究过程由郑承红指导; 柯淑红、彭聪、周扬及马威操作完成; 研究所用试剂及分析工具由马威提供; 数据分析由柯淑红与彭聪完成; 本论文写作由柯淑红完成; 郑承红修改指导.

通讯作者: 郑承红, 主任医师, 430000, 湖北省武汉市江岸区黎黄陂路49号, 武汉市中医院内分泌科. keshu1980@aliyun.com
电话: 0278-5332130

收稿日期: 2018-08-22

修回日期: 2018-09-29

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-08

Establishment of a rat model of non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes

Shu-Hong Ke, Cheng-Hong Zheng, Cong Peng, Yang Zhou, Wei Ma

Shu-Hong Ke, Cong Peng, Yang Zhou, Department of Endocrinology, the first hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Cheng-Hong Zheng, Department of Endocrinology, Wuhan Chinese Medicine Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Wei Ma, Central Laboratory, the First hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Wuhan City Health Research Fund, No. [2010]42.

Correspondence to: Cheng-Hong Zheng, Chief Physician, Department of Endocrinology, Wuhan Chinese Medicine Hospital, 49 Lihuangu Road, Jiang'an District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. keshu1980@aliyun.com

Received: 2018-08-22

Revised: 2018-09-29

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To develop a rat model of non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes (T2DM).

METHODS

T2DM combined with nonalcoholic fatty liver disease was induced in rats by feeding a high-glucose and high-fat diet and injection of low dose streptozotocin. Seventy specific pathogen free female Wistar rats (200-220 g) were randomly divided into two groups: a model group (injection with 30 mg/kg streptozotocin after feeding a high-glucose and high-fat diet, $n = 55$) and a normal control group ($n = 15$). At 4 wk and 7 wk, the level of blood glucose was evaluated by the oral glucose tolerance test (OGTT), and body weight (BW), food intake, and water intake were measured. At 7 wk, fasting serum insulin (FINs), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), alanine aminotransferase (ALT), glutamic-oxalacetic transaminase (AST), procollagen III amino-terminal peptide (PIIINP), and hyaluronic acid (HA) were tested, and insulin resistance index (HOMA-IR) and the area under the curve (AUC) were calculated. At 2 wk, 4 wk, and 7 wk, pathological changes of liver tissues were detected by Masson staining and HE staining.

RESULTS

At 7 wk, the levels of OGTT, AUC, BW, food intake, and water intake were significantly higher in the model group compared with the normal control group ($P < 0.01$). The levels of serum TG, TC, FINs, HOMA-IR, ALT, AST, PIIINP, and HA were also significantly higher ($P < 0.01$) in the model group than in the normal control group ($P < 0.01$).

With the prolongation of model making time, simple fatty degeneration of hepatocytes observed under a light microscope was aggravated as large vacuole type or large vacuole predominant mixed type fatty degeneration, with obviously increased collagen deposition, which were consistent with typical pathological changes of non-alcoholic fatty liver disease. These findings indicated that a rat model of nonalcoholic fatty liver disease combined with T2DM was successfully developed.

CONCLUSION

Low dose STZ injection plus a high-glucose and high-fat diet can induce nonalcoholic fatty liver disease combined with T2DM in rats.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Streptozotocin; High-glucose and high-fat diet; Type 2 diabetes

Ke SH, Zheng CH, Peng C, Zhou Y, Ma W. Establishment of a rat model of non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(31): 1805-1811 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1805.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1805>

摘要

目的

诱导非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)合并2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)大鼠模型。

方法

高脂高糖饮食结合小剂量链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)腹腔注射建立非酒精性脂肪肝T2DM-大鼠模型。70只无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级200-220 g雌性Wistar大鼠随机分为2组: 正常对照组(普通饮食喂养, $n = 15$)及模型组(高糖高脂喂养后腹腔注射30 mg/kg STZ, $n = 55$)。比较喂养4 wk、7 wk时, 各组大鼠饮食量、饮水量、体重、葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)及其曲线下面积(area under the curve, AUC)变化, 比较喂养7 wk时各组大鼠血清甘油三酯(triglyceride, TG)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、谷丙转氨酶(alanine amino transferase, ALT)、谷草转氨酶(glutamic-oxalacetic transaminase, AST)、III型前胶原原氨酸(proc collagen III amino-terminal peptide, PIIINP)及透明质酸(hyal-uronic acid, HA)、胰岛素(fasting serum insulin, FINs)、胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR)水平变化, 并于喂养2 wk、4 wk和7 wk时观察各组大鼠肝脏病理结构的改变。

结果

喂养7 wk时, 与正常对照组相比, 模型组大鼠OGTT及其AUC、体重、饮食量、饮水量、TG、TC、FINs、HOMA-IR、ALT、AST、PIIINP、HA明显升高有显著统计学差异($P < 0.01$), 随着造模时间的延长, 光镜下肝细胞由单纯脂肪变性加重, 最终出现大泡型或以大泡为主的混合性肝细胞脂肪变, 胶原蛋白明显增多, 为典型NAFLD病理改变。

结论

小剂量腹腔注射STZ并高糖高脂饲料喂养可诱导稳定的NAFLD T2DM大鼠模型。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 链脲佐菌素; 高糖高脂饮食; 2型糖尿病

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)并非单一的肝脏疾病, 是胰岛素抵抗及2型糖尿病等代谢综合征相关组分在肝脏集中表现, 目前营养和药物复合诱导的NAFLD动物模型, 因能涵盖NAFLD疾病特征, 广泛应用于基础研究, 但仍普遍存在造模方法及判定模型成功标准不统一的问题, 以葡萄糖耐量试验及时间-血糖曲线下面积作为判定模型成功标准之一, 能模拟NAFLD代谢紊乱背景并尽可能减少诱导药物的不良影响。

柯淑红, 郑承红, 彭聪, 周扬, 马威. 非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病大鼠模型的建立. *世界华人消化杂志* 2018; 26(31): 1805-1811 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1805.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1805>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是种以肝细胞脂质过多为特征的连续性疾病, 包括非酒精性单纯性脂肪肝变、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steato hepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤^[1], 目前已成为我国第一大慢性肝病和健康查体肝酶异常的首要原因^[2,3], 而2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是引起NAFLD主要病因之一, 两种疾病经常相伴出现, 根据NAFLD的临床特点及其复杂的发病机制, 本文以高脂高糖饮食结合小剂量链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)注射方法, 模拟与临床人类T2DM并发NAFLD病变相似的动物模型。

1 材料和方法

1.1 材料 ♀ Wistar大鼠70只, SPF级, 体重200-220 g, 购于湖

北省实验动物研究中心, 合格证号SCXK(鄂)2003-0005, 饲养于SPF动物房, 自由摄食, 12 h光照周期。链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(Sigma, 39H1482); 高糖高脂饲料: 按如下配方(基础饲料: 蔗糖: 猪油: 胆固醇: 胆酸盐: 奶粉: 鸡蛋 = 66.5:20:10:2.5:1.4:1.5, 于湖北省疾病预防控制中心订购、加工); FINS试剂盒(北京北方生物技术有限公司提供); 甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLO)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(glutamic-oxalacetic transaminase, AST)(本院岛津CL-7200全自动生化分析仪检测); 血糖(美国强生稳步倍加型血糖仪和配套试纸, CODE 008); PIIINP及HA试剂盒(上海太阳生物技术有限公司)。岛津CL-7200全自动生化分析仪检测血液生化指标; DFM-96型多管放射免疫计数器(安徽众成机电技术公司); 日立H-600型透射电镜; LKB-V型超薄切片机(瑞典); 华中科技大学同济医学院千屏影像工程公司HPIAS-1000高清晰度彩色病理图文分析系统; 美国Thermo公司Multiskan MK3型酶标仪; 美国Thermo公司Wellwash4 MK2型洗板机。

1.2 方法

1.2.1 造模方法: 将实验动物先适应性喂养1 wk, 随机选择15只作为正常对照组, 喂以普通饲料(动湖北省疾病预防控制中心物房提供); 其余55只用于制备模型, 喂以高糖高脂饲料(湖北省疾病预防控制中心订购), 饲养4 wk时, 所有大鼠行第一次糖耐量检测后, 模型组按30 mg/kg的剂量, 腹腔注射1% STZ(0.1 mol/L柠檬酸缓冲液配制, pH为4.5)^[4], 正常对照组仅注射等体积柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液, 继续喂养3 wk后, 所有大鼠行第二次糖耐量检测, 按2 g/kg葡萄糖的剂量灌胃, 测0 h、0.5 h、1 h、2 h血糖值, 将三个点血糖值高于正常大鼠相应点均数2个标准差以上者认为是糖尿病大鼠^[5], 分别于实验第2、4、7周, 随机抽取造模组大鼠1只, 禁食8 h以上, 按40 mg/kg腹腔注射2%戊巴比妥钠, 麻醉满意后, 分离肝脏, 取0.5 cm固定于4%多聚甲醛, 经石蜡包埋后切片备用, 行HE及Masson染色, 观察光镜下肝脏病理结构的改变。将出现大泡性或以大泡为主的混合性肝细胞脂肪变, 伴或不伴有肝细胞气球样变、小叶内混合性炎症细胞浸润以及窦周纤维化者认为是NAFLD T2DM大鼠模型(参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》2010年修订版)^[6]。共有50只成模(3只大鼠分别于第2、4、7周被处死行肝脏病理检查, 2只大鼠死亡, 活检均未见明显异常, 考虑STZ毒性或血糖过高导致死亡)。

1.2.2 标本的收集: 分别于实验第4周、7周分别称体重、记录饮水量及饮食量, 行糖耐量试验并计算OGTT

时间-血糖曲线的AUC值, 大鼠禁食10 h后, 按2 g/kg剂量, 用50%葡萄糖溶液灌胃, 于0 h、0.5 h、1 h、2 h取尾静脉血测血糖; 于实验第7周空腹尾静脉采血, 分离血清, 测血清FINs并计算HOMA-IR、TG、TC、TP、ALB、GLO、ALT、AST、PIIINP、HA; 分别于第2、4、7周随机抽取造模组大鼠1只, 禁食8 h以上, 按40 mg/kg腹腔注射2%戊巴比妥钠, 麻醉满意后, 分离肝脏, 用冷等渗盐水洗净, 滤纸吸干。取0.5 cm固定于4%多聚甲醛, 经石蜡包埋后切片备用, 行HE及Masson染色。

1.2.3 生化指标的测定: (1)OGTT: 葡萄糖氧化酶法检测; (2)TG、TC和TP、ALB、GLO、ALT、AST: 自动生化分析仪检测; (3)FINs用放免法检测; (4)HOMA-IR = $\text{FBG} \times \text{FINS} / 22.5$; $\text{AUC}(\text{mmol/L} \cdot \text{h}) = 0.5 \text{ h} \times (0 \text{ hBG} + 0.5 \text{ hBG}) / 2 + 0.5 \text{ h} \times (0.5 \text{ hBG} + 1 \text{ hBG}) / 2 + 1 \text{ h} \times (1 \text{ hBG} + 2 \text{ hBG}) / 2$; (5)PIIINP、HA: 均采用ELISA法检测。

1.2.4 肝组织HE染色石蜡包埋切片: 厚度约1 μm , 常规HE染色, 先用低倍镜观察肝脏的大体情况, 再调至高倍镜下观察。

1.2.5 肝脏Masson染色: 石蜡包埋切片, 厚度约1 μm , 常规Masson染色, 先用低倍镜观察肝脏的大体情况, 再调至高倍镜下观察。

统计学处理 采用SPSS 17.00统计软件, 计量数据以mean \pm SD表示, 组间对比采用样本 t 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠体重、饮水量、饮食量、OGTT及其AUC、TG、TC、FINs、HOMA-IR的变化 喂养4 wk后, 与正常对照组相比, 模型组大鼠0 h及2 h血糖无明显差异, 0.5 h及1 h血糖增高($P < 0.01$), AUC值增高, 体重、饮水量、饮食量增加($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 喂养7 wk后, 与正常对照组相比, 模型组大鼠0 h、0.5 h、1 h、2 h血糖明显升高有显著性差异($P < 0.01$), 且体重、饮水量、饮食量明显增加有显著性差异($P < 0.01$), TG、TC、FINs、HOMA-IR、AUC值明显升高有显著性差异($P < 0.01$)(表1-3)。

2.2 各组大鼠TP、ALB、GLO、ALT、AST、PIIINP、HA水平的变化 与正常组比较, 模型组大鼠血浆AST、ALT、PIIINP、HA、TP、GLO水平明显升高有显著性差异($P < 0.01$), 但ALB变化不大($P > 0.05$)(表4和5)。

2.3 肝脏病理改变 于实验第2、4、7周末, 肝脏HE染色, 观察光镜下肝脏病理结构的改变: 正常对照组: 肝脏光滑, 色泽无显著变化。镜下见肝细胞呈多角形, 细胞核呈椭圆形, 位于中央大小均一, 胞浆染色均匀。小叶结构和汇管区未见异常。2 wk末模型组肝肝细胞变大, 胞质内

表 1 4 wk、7 wk末各组动物体重、饮食量、饮水量比较(mean ± SD)

分组	n	0 wk	4 wk			7 wk		
		体重(g)	体重(g)	饮食量(g)	饮水量(mL)	体重(g)	饮食量(g)	饮水量(mL)
模型组	50	203.24 ± 6.78	268.3 ± 15.35 ^b	16.35 ± 2.89 ^b	24.41 ± 7.13 ^a	279.2 ± 22.42 ^b	23.41 ± 3.12 ^b	87.31 ± 10.62 ^b
正常对照组	15	204.91 ± 6.92	247.06 ± 3.46	13.12 ± 1.03	20.23 ± 3.15	259.9 ± 8.46	14.21 ± 2.03	22.02 ± 4.51

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01, 与正常对照组相比.

表 2 4 wk、7 wk末各组动物OGTT及其AUC值比较(mean ± SD)

分组	n	4 wk(mmol/L)				AUC	7 wk(mmol/L)				AUC
		0 h	0.5 h	1 h	2 h		0 h	0.5 h	1 h	2 h	
模型组	50	3.95 ± 0.42	10.49 ± 2.17 ^b	6.12 ± 0.78 ^b	4.9 ± 0.46	13.31 ± 1.42 ^b	6.11 ± 2.11 ^b	19.03 ± 5.94 ^b	18.7 ± 6.75 ^b	10.88 ± 6.21 ^b	30.54 ± 10.26 ^b
正常对照组	15	4.05 ± 0.24	6.14 ± 0.63	5.5 ± 0.32	4.35 ± 0.21	10.42 ± 0.56	3.63 ± 0.42	6.97 ± 0.84	7.02 ± 0.66	4.91 ± 0.47	12.13 ± 1.01

^b*P*<0.01, 与正常对照组相比. OGTT: 葡萄糖耐量试验; AUC: 曲线下面积.

表 3 7 wk末各组动物TG、TC、FINs、HOMA-IR比较(mean ± SD)

分组	n	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	FINs (uIU/mL)	HOMA-IR
模型组	50	1.92 ± 0.37 ^b	9.79 ± 1.35 ^b	55.11 ± 14.37 ^b	7.39 ± 3.12 ^b
正常对照组	15	0.59 ± 0.12	1.35 ± 0.13	13.99 ± 4.11	2.90 ± 0.51

^b*P*<0.01, 与正常对照组相比. TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; FINs: 胰岛素; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数.

表 4 7 wk末各组动物TP、ALB、GLO、ALT、AST比较(mean ± SD)

分组	n	TP(g/L)	ALB(g/L)	GLO(g/L)	AST(U)	ALT(U)
模型组	50	69.92 ± 6.17 ^b	34.22 ± 1.84	33.25 ± 6.76 ^b	306.91 ± 46.09 ^b	58.00 ± 18.38 ^b
正常对照组	15	57.89 ± 4.48	32.66 ± 2.07	24.03 ± 3.59	194.50 ± 33.69	21.60 ± 3.31

^b*P*<0.01, 与正常对照组相比. TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; GLO: 球蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

表 5 7 wk末各组动物PIIINP、HA水平比较(mean ± SD)

分组	n	HA(ng/mL)	PIIINP(μg/mL)
模型组	50	467.568 ± 49.102 ^b	93.352 ± 21.874 ^b
正常对照组	15	261.837 ± 74.167	59.676 ± 10.831

^b*P*<0.01, 与正常对照组相比. PIIINP: III型前胶原氨基端肽; HA: 透明质酸.

充满大量大小不等的圆形脂滴, 4 wk末模型组肝肝细胞逐渐出现小泡型脂肪变, 7 wk末模型组肝肝细胞最终出现大泡型或以大泡为主的混合性肝细胞脂肪变, 伴有肝细胞气球样变, 小叶内混合性炎症细胞浸润, 窦周纤维化(图1); 肝脏Masson染色, 观察光镜下肝脏病理结构的改变: 正常对照组: 未见胶原纤维, 2 wk、4 wk及7 wk末

模型组: 肝脏内胶原组织逐渐增多, 围绕肝细胞的胶原纤维排列紊乱, 染色呈亮绿色(图2).

3 讨论

根据流行病学调查显示中国NAFLD患病率变化与肥胖症、T2DM和代谢综合征(MetS)流行趋势相平行^[7,8], 而

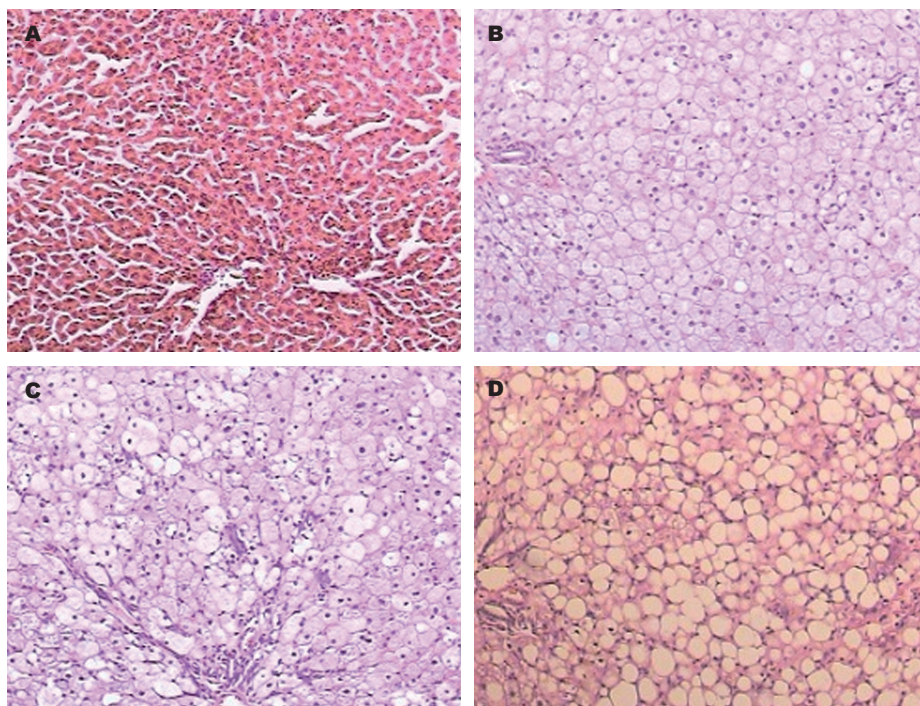


图 1 各组大鼠肝脏病理变化(H&E × 200). A: 正常对照组; B: 2 wk模型组; C: 4 wk模型组; D: 7 wk模型组.

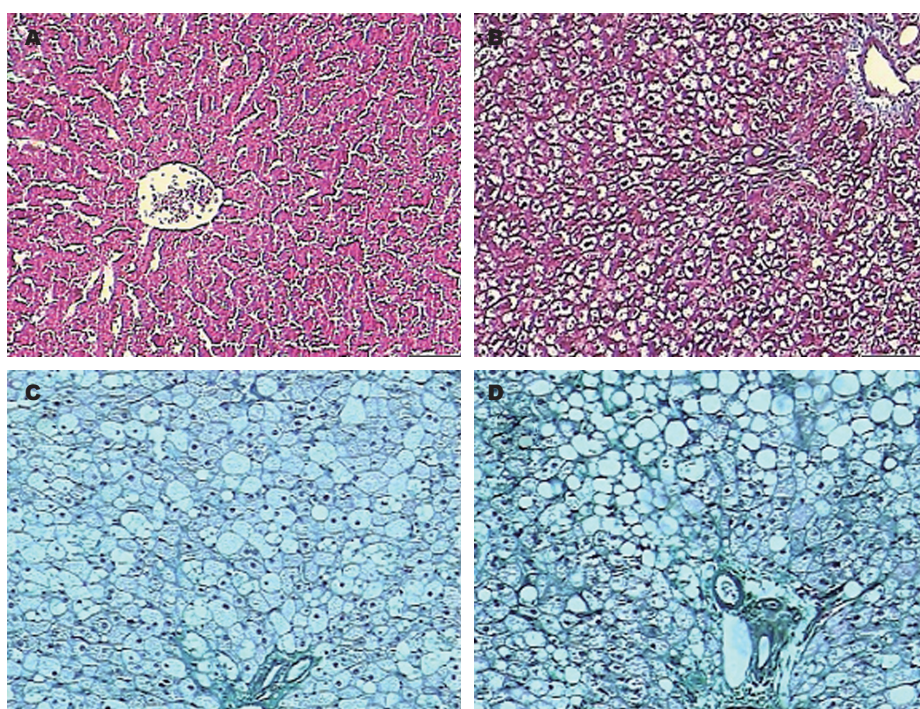


图 2 各组大鼠肝脏病理变化(Masson × 200). A: 正常对照组; B: 2 wk模型组; C: 4 wk模型组; D: 7 wk模型组.

“胰岛素抵抗”是上述疾病发病机制的“共同土壤”，为进一步研究NAFLD疾病的发病机制，建立一个接近于临床的NAFLD合并T2DM动物模型极为重要。目前NAFLD合并T2DM动物模型造模方法很多，然而大部分模型只是部分模拟了人类NAFLD合并T2DM的发病特征，药物中毒性脂肪肝模型与人类脂肪肝的发病机

制和病理生理学改变有着本质的区别，营养失调性脂肪肝模型，病变过程与人类脂肪肝形成过程类似，但是造模时间长，实验动物易产生厌食、腹泻等不良反应^[9-11]，所以，在实际研究中需要联合应用营养及药物诱发模型，最大程度地模拟人类NAFLD的复杂性，高糖高脂饮食结合剂量STZ注射是目前NAFLD基础研究中应用最

广泛的动物模型, 但具体操作方法及判定模型成功标准仍不统一, 导致动物模型最终临床表现仍与人类NAFLD临床表现差异较大, 本实验在经典造模方法上进行了操作方法及模型判定标准的改进, 先以更符合东方人饮食习惯的高糖高脂饮食(蔗糖含量66.5%, 胆固醇含量10%)喂养Wistar大鼠4 wk, 成功诱导肥胖、胰岛素抵抗及脂肪肝, 再以小剂量STZ(30 mg/kg)破坏胰岛B细胞, 造成大鼠胰岛素代偿性分泌障碍, 引发高血糖, 从而加速非酒精性脂肪肝病模型形成, STZ注射3 wk后, 摒弃以往以随机血糖或空腹血糖作为血糖水平判定标准的做法, 以阳性率更高的OGTT以及时间-血糖曲线的AUC作为新的血糖水平判定标准, 并在造模第2周、4周和7周末, 联合HE染色及Masson染色动态观察大鼠肝脏病理改变过程。

本实验的结果显示: 喂养4 wk时, 0 h及2 h血糖变化不明显($P>0.05$), 体重及饮水量增加($P<0.01$), 饮水量轻度增加($P<0.05$), AUC、0.5 h及1 h血糖升高($P<0.01$), 4 wk时模型组大鼠已有肥胖, 但血糖变化不明显, OGTT中仅0.5 h及1 h血糖升高, 但AUC已有明显升高, AUC作为OGTT中4点血糖的几何平均值, 更能体现血糖水平的变化趋势及时间的累积效应, 相较空腹血糖或随机血糖具有更高敏感性, 既往空腹血糖或随机血糖10-16.7 mmol/L常作为血糖判定标准, 此标准下造模成功的糖尿病大鼠, 通常胰岛B细胞损伤过重, 胰岛素抵抗不明显; 而在喂养7 wk(STZ注射3 wk后)时体重增加更明显、饮水量及饮水量明显增加、OGTT任一点血糖明显增高(均 $P<0.01$), 肥胖T2DM大鼠模型造模成功, 加用STZ注射后, 血糖明显增高, 进一步缩短造模时间并保证了动物模型稳定性, 在实际造模过程中, 常因胰岛B细胞存在自身修复可能, 导致STZ注射后3 wk内血糖可能会逐渐恢复接近正常, 既往选择在STZ注射后48 h、72 h或1 wk后等血糖监测方式均可能导致动物模型不稳定; 同时血清TG、TC、FINS水平及HOMA-IR明显增高($P<0.01$), 大鼠出现高脂血症并伴有明显胰岛素抵抗, 而且, 喂养7 wk时模型组大鼠血浆AST、ALT、PIIINP及HA水平明显升高有显著性差异($P<0.01$), 说明脂质流向肝脏, 脂质在肝脏沉积, 导致肝细胞机构及功能损伤, 使肝细胞内AST及ALT释放入血, 同时肝纤维化指标PIIINP及HA也明显增高, 上述血清生化指标变化均表明了T2DM大鼠存在肝损伤。

血清生化指标只能反应肝脏存在损伤, 但不一定是NAFLD所致, 不能反应具体病因, 也不能确定NAFLD的疾病病程及严重程度, 病理改变才是诊断NAFLD的金标准^[12,13], 本实验在模型组大鼠喂养2 wk、4 wk和7 wk时分别通过HE染色观察肝细胞脂肪变性, 肝脏

炎症反应、肝纤维化等病理改变, 并通过Masson染色进一步观察肝纤维病理改变, 病理改变显示, 模型组大鼠呈现出从“单纯性脂肪肝→脂肪性肝炎→肝纤维化”典型病理改变过程, 同时Masson染色在造模4 wk时就可看到肝组织纤维化改变, 较HE染色敏感性更高。

本模型是根据流行病学调查及临床研究确定胰岛素抵抗是NAFLD重要发病机制之一, 而T2DM是常见的发病原因, 通过高脂高糖饮食结合小剂量STZ注射方法建立的T2DM并发NAFLD动物模型, 基于本模型的发病原因、病理改变、肝功能及肝纤维化指标、糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗与临床NAFLD合并T2DM表现一致, 因此可以作为NAFLD发病机制及药物研发的良好动物模型。然而, 遗传易感密切是NAFLD发病机制中不可忽视的原因之一, 下一步研究, 如果能在遗传因素模型基础上联合应用营养及药物建立三因素复合模型, 将能最大限度模拟人类NAFLD发病机制的复杂性, 将具有更广阔的应用前景。

文章亮点

实验背景

高脂高糖饮食结合小剂量链脲佐菌素注射诱导非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)合并2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)动物模型是目前常用的造模方法, 该方法因普遍存在具体实验操作及判定模型成功标准不统一, 导致成模后动物临床表现差异较大, 不利于NAFLD的标准化研究。

实验动机

目前大部分血糖判定标准过高, 导致成模后动物的临床表现接近1型糖尿病, 并缺乏NAFLD典型的病理改变进程, 本实验在常用造模方法基础上对血糖判定标准进行改进。

实验目标

诱导出更接近人类临床表现的NAFLD合并T2DM动物模型。

实验方法

本实验目标是诱导具备胰岛素抵抗、肥胖、高血糖、高脂血症等代谢紊乱特征及NAFLD典型的病理改变进程的NAFLD合并T2DM动物模型, 以便更好的研究和治疗NAFLD。本实验采用葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)及其时间-血糖其曲线下面积(area under the curve, AUC)作为血糖判定标准, 以肝功能、血脂、肝纤维化、空腹胰岛素等血清学指标反映代谢紊

乱, 以动态HE染色及Masson染色反应肝脏病理改变.

实验结果

本实验结果显示: 单纯高糖高脂饮食4 wk, 可以成功诱导胰岛素抵抗, 虽然此时0 h及2 h血糖无明显变化, 但OGTT时间-血糖曲线的AUC已有明显变化, AUC比点血糖更敏感; 研究还发现HE染色对早期轻度肝纤维化反应不敏感, 但Masson染色示造模第4 wk时就可见肝组织纤维化, 因此, Masson染色方法可以更早观察到纤维化.

实验结论

(1)联合营养及药物因素制备的NAFLD合并T2DM动物模型, 稳定好, 而且可呈现出典型的NAFLD病理发展过程, 具备多种代谢综合征的相关组分, 充分模拟了人类代谢紊乱背景, 成模率高, 死亡率低, 操作简单, 造模时间相对较短, 价格低廉, 可以广泛应用于NAFLD的基础研究; (2)以OGTT及其AUC作为模型成功血糖判定标准, 可以避免胰岛B细胞损伤过重, 胰岛素抵抗不明显; (3)动态HE染色及Masson染色观察病理改变, 可以更早发现关键的肝纤维病理改变, 判断疾病的预后.

展望前景

本实验不足之处是诱导的动物模型未能涵盖遗传因素, 因此, 有必要在遗传因素基础上联合应用营养、药物又发模型建立三因素复合模型, 最大程度模拟人类NAFLD发病机制的复杂性及典型发病进程, 更好的用于NAFLD的基础研究.

4 参考文献

- Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2063-2072 [PMID: 29166236 DOI: 10.1056/NEJMra1503519]
- Guo Y, Wang H, Tian Y, Wang Y, Lip GYH. Time Trends of Aspirin and Warfarin Use on Stroke and Bleeding Events in Chinese Patients With New-Onset Atrial Fibrillation. *Chest* 2015; 148: 62-72 [PMID: 25501045 DOI: 10.1002/hep.27406]
- Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017; 67: 862-873 [PMID: 28642059 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.003]
- Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. Rat Models of Diet-Induced Obesity and High Fat/Low Dose Streptozotocin Type 2 Diabetes: Effect of Reversal of High Fat Diet Compared to Treatment with Enalapril or Menhaden Oil on Glucose Utilization and Neuropathic Endpoints. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 307285 [PMID: 26229968 DOI: 10.1155/2015/307285]
- 廖二元, 超楚生主编. 内分泌学. 第一版, 北京: 人民卫生出版社 2001; 1413-1414
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病学和肝病杂志 2010; 19: 483-487 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.06.001]
- Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, Shu SS, Chan AW, Yeung MW, Chan JC, Kong AP, Wong VW. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016; 65: 1359-1368 [PMID: 25873639 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309265]
- Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol* 2017; 9: 715-732 [PMID: 28652891 DOI: 10.4254/wjh.v9.i16.715]
- Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8364-8376 [PMID: 25024595 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8364]
- Santhekadur PK, Kumar DP, Sanyal AJ. Preclinical models of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 68: 230-237 [PMID: 29128391 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.10.031]
- Hodges FR. Barodontalgia at 12,000 feet. *J Am Dent Assoc* 1978; 97: 66-68 [PMID: 277579 DOI: 10.1002/path.4829]
- Dumitrascu DL, Neuman MG. Non-alcoholic fatty liver disease: an update on diagnosis. *Clujul Med* 2018; 91: 147-150 [PMID: 29785151 DOI: 10.15386/cjmed-993]
- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年最新版). 临床肝胆病杂志 2018; 34: 947-957 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



慢性萎缩性胃炎发生胃癌的危险因素: 一项长期随访研究

张华颖, 黄鑫宇, 薛会光, 杨爱华, 孙学国, 刘希双

张华颖, 黄鑫宇, 青岛大学在读硕士 山东省青岛市 266071

薛会光, 孙学国, 刘希双, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266100

杨爱华, 青岛大学附属医院检验科 山东省青岛市 266100

张华颖, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文撰写、文献检索及收集资料由张华颖完成; 此课题由张华颖与薛会光共同设计; 统计分析由黄鑫宇与杨爱华完成; 内镜操作由孙学国与刘希双完成; 审校由薛会光完成.

通讯作者: 薛会光, 副教授, 266100, 山东省青岛市海尔路59号, 青岛大学附属医院消化内科. xuehgqd@163.com
电话: 0532-82913151

收稿日期: 2018-08-22

修回日期: 2018-09-27

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-08

Risk factors for development of gastric cancer in chronic atrophic gastritis: A long-term follow-up study

Hua-Ying Zhang, Xin-Yu Huang, Hui-Guang Xue, Ai-Hua Yang, Xue-Guo Sun, Xi-Shuang Liu

Hua-Ying Zhang, Xin-Yu Huang, Qingdao university, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Hui-Guang Xue, Xue-Guo Sun, Xi-Shuang Liu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, Shandong Province, China

Ai-Hua Yang, Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, Shandong Province, China

Correspondence to: Hui-Guang Xue, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road, Qingdao 266100, Shandong Province, China. xuehgqd@163.com

Received: 2018-08-22

Revised: 2018-09-27

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To identify the risk factors for the development of gastric cancer (GC) in atrophic gastritis patients during a long-term follow-up.

METHODS

This study enrolled 522 chronic atrophic gastritis patients who underwent gastroscopy and pathological diagnosis and completed endoscopic follow-up for more than 5 years in the Affiliated Hospital of Qingdao University from 2003 to 2007. The following parameters were collected: age, gender, degree of gastric mucosal lesions, survival time, and survival status. Baseline clinical and histological features are analyzed as potential risk factors for the development of GC by Cox regression analysis.

RESULTS

After an average follow-up period of 7.57 years \pm 1.74 years, 23 of 522 patients with chronic atrophic gastritis were diagnosed with GC, with an incidence of 4.41% (23/522), of whom 11 had poorly differentiated adenocarcinomas, 7 had moderately differentiated adenocarcinomas, 2 had well differentiated adenocarcinomas, 2 had neuroendocrine carcinoma, and 1 had malignant lymphoma. Male gender ($P = 0.030$, HR = 2.464), age > 55 years ($P = 0.021$, HR = 2.584), CAG with intestinal metaplasia ($P = 0.014$, HR = 6.261), CAG with mild to moderate atypical hyperplasia ($P = 0.020$, HR = 6.504), and CAG with severe atypical hyperplasia ($P = 0.015$, HR = 22.314) were identified to be risk factors for the development of GC in patients with chronic atrophic gastritis.

CONCLUSION

Male gender, age > 55 years, and the degree of gastric mucosal lesions are risk factors for GC in underlying mucosal atrophy. Patients with chronic atrophic gastritis with severe dysplasia are at the highest risk, and early endoscopic treatment is recommended after diagnosis.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Gastric cancer; Risk factor; Follow-up

Zhang HY, Huang XY, Xue HG, Yang AH, Sun XG, Liu XS. Risk factors for development of gastric cancer in chronic atrophic gastritis: A long-term follow-up study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(31): 1812-1817 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1812.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1812>

摘要

目的

回顾性调查了慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者在长期随访期间胃癌(gastric cancer, GC)的发生情况, 并评估CAG发生GC的危险因素。

方法

本研究纳入了青岛大学附属医院2003年-2007年期间经胃镜及病理诊断为CAG并完成5年以上内镜随访的患者522例, 记录患者的年龄、性别、胃黏膜病变程度、生存时间及生存状态, 运用COX回归分析影响CAG发生GC的危险因素。

结果

在平均随访7.57年±1.74年后, 522例CAG患者中23例患者诊断为胃恶性肿瘤, 发病率为4.41%(23/522), 其中低分化腺癌11例, 中分化腺癌7例, 高分化腺癌2例, 神经内分泌癌2例, 恶性淋巴瘤1例。男性($P = 0.030$, $HR = 2.464$), 年龄大于55岁($P = 0.021$, $HR = 2.584$), CAG伴肠上皮化生($P = 0.014$, $HR = 6.261$), CAG伴轻至中度不典型增生($P = 0.020$, $HR = 6.504$), CAG伴重度不典型增生($P = 0.015$, $HR = 22.314$)为CAG发生GC的危险因素。

结论

男性、年龄大于55岁、胃黏膜病变程度为CAG发生GC的危险因素。伴有重度不典型增生的CAG为最重要的危险因素, 确诊后建议早期内镜下治疗。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 胃癌; 危险因素; 随访研究

核心提要: 慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是胃癌的癌前疾病, 对于男性、年龄>55岁、伴有肠上皮化生或轻-中度不典型增生的CAG患者, 应加强内镜和病理组织学检查随访, 而对于伴有重度不典型增生患者, 癌变率较高, 建议早期内镜下治疗。

张华颖, 黄鑫宇, 薛会光, 杨爱华, 孙学国, 刘希双. 慢性萎缩性胃炎发生胃癌的危险因素: 一项长期随访研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(31): 1812-1817 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1812.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1812>

0 引言

近年来, 胃癌(gastric cancer, GC)的发病率有所降低, 但其仍居恶性肿瘤发病率的第四位及恶性肿瘤死亡率的第二位^[1], 临床研究显示早期GC的5年生存率可达90%以上, 而进展期GC5年生存率不足20%^[2]. GC具有高度侵袭性, 通常伴有淋巴结和远处器官转移, 大多数晚期GC的患者, 预后很差^[3], 据CONCORD-2(一项癌症生存期的全球监测)报道中国GC患者的5年相对生存率为27.4%, 较韩国、日本等国家仍然较低^[4]. 因此, 防治GC的关键应是降低发生率和提高早期诊断率, 对已经确诊的慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者进行长期追踪观察, 可以提高早期GC的诊断率。

韩国的最近一项研究表明^[5], CAG年筛查组早期GC的诊断率高于两年筛查组(98.6% vs 80.7%, $P < 0.01$); 2012年的一项日本病例对照研究表明, 3年内镜筛查组与未筛查组相比, GC的死亡率降低30%^[6]. 上述研究表明强化胃镜筛查与监测, 可在一定程度上提高早期GC的诊断率, 降低死亡率, 但目前在中国, 多数萎缩性胃炎患者依从性较差, 不能完成定期随访. 因此, 为了既减少GC的发生, 又方便患者且符合医药经济学要求, 早期识别CAG的高风险患者, 并有效的控制其危险因素是减少胃肿瘤发生率最有效的方法. 然而, 目前国内很少有研究调查CAG发生GC的危险因素. 在本研究中, 我们对经内镜及病理确诊为CAG患者进行5年以上的长期的胃镜检查及追踪分析, 调查了CAG患者中GC的发生情况, 以评估CAG发生GC的危险因素。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究纳入了青岛大学附属医院2003年至2007年间经胃镜检查及病理诊断为CAG 522例患者. 纳入标准: CAG伴或不伴肠上皮化生及不典型增生的患者, 并且随访时间至少为5年. 排除标准: 患者已确诊GC, GC术后; 出血性疾病、存在严重的心肺等系统疾病不能耐受胃镜检查者; 存在精神疾病不能合作者. 本研究

通过青岛大学附属医院伦理委员会审批, 入选患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 随访情况: 随访时间至少为5年, 次数为1-2年/次或消化道症状明显时随诊, 随访终点指标为经胃镜及病理检查确诊为胃恶性肿瘤。随诊过程中给予相似的间歇、综合对症治疗。每次胃镜检查及病理检查均由我院高年资内镜医师和病理医师完成。

1.2.2 胃镜及病理学诊断标准: 所有病例均经胃镜及黏膜活组织检查证实有CAG存在, 胃镜检查及病理学诊断符合中华医学会消化病学分会2012年“中国慢性胃炎共识意见”中胃镜及病理学诊断标准。

统计学处理 应用SPSS23.0软件进行统计分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 分类值表示为计数和比例, 运用Cox比例风险回归模型分析CAG患者进展至GC的危险因素, 当单因素分析有统计学意义($P < 0.05$)时纳入多因素分析。对于所有分析, $P < 0.05$ (双侧)被认为有统计学差异。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况 522例患者纳入该研究中, 男性279例, 女性243例, 平均年龄 50.3 ± 4.27 岁。首次胃镜及病理诊断为CAG患者150例(28.7%), CAG伴肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)患者293例(56.1%), CAG伴ATP(轻-中度)患者65例(12.5%), CAG伴中度不典型增生(atypical hyperplasia, ATP)(重度)患者14例(2.7%), 见表1。

2.2 23例患者癌变情况 平均随访 7.57 ± 1.74 年后, 23例患者(13例男性, 10例女性, 平均年龄 54.96 ± 4.50 岁)经胃镜及病理诊断为胃恶性肿瘤, 发病率为4.41%(23/522), 其中低分化腺癌11例, 中分化腺癌7例, 胃高分化腺癌2例, 神经内分泌癌2例, 恶性淋巴瘤1例, 其癌变时间距开始随访时间5-11年不等。在随访期间, CAG伴ATP(重)患者GC的发生率为35.71%(5/14), CAG伴ATP(轻-中)患者GC的发生率为10.77%(7/65), CAG伴IM的发生率为3.41%(10/293), 而CAG患者GC的发生率仅为0.67%(1/150), 见表2。

2.3 慢性萎缩性胃炎发生胃癌的单因素和多因素COX回归分析 将单因素分析中, 具有统计学差异的变量纳入COX回归模型进行多因素回归分析, 结果显示男性($P = 0.030$, $\text{HR} = 2.464$), 年龄大于55岁($P = 0.021$, $\text{HR} = 2.584$), CAG伴IM($P = 0.014$, $\text{HR} = 6.261$), CAG伴ATP(轻-中)($P = 0.020$, $\text{HR} = 6.504$), CAG伴ATP(重)($P = 0.015$, $\text{HR} = 22.314$)为CAG发生GC的危险因素, 见表3。

3 讨论

本研究结果显示, 在多变量Cox回归分析中, 男性、年

龄 >55 岁为CAG发生GC的危险因素。与女性相比, 男性患者发生GC的风险明显高于女性, 相对危险度为女性的2.46倍。有研究表明^[7], 男性GC的年发生率比女性高两倍, 其他前瞻性研究也发现男性和老年人发生GC的风险较高^[8,9]。国内的研究发现^[10,11], 男性GC的发病率高于女性, 可能与男性暴露的危险因素有关, 如吸烟、饮酒、不良饮食习惯以及工作生活压力相对较大等。GC发生率男女性别差异的存在提示了在CAG患者随访过程中, 应重点加强对男性高危人群的内镜筛查与监测。此外, 我们研究发现年龄大于55岁的CAG患者发生GC的风险较高, 这说明老年人群仍然是GC的高发群体。有研究报道^[12], 年龄 >45 岁的患者发生GC的风险明显高于年轻患者, 另一项大型队列研究表明^[13], 年龄的增长和GC的发生有关, 并且随着年龄增长, GC发病率和死亡率亦随之增加。因此我们建议年龄大于55岁的CAG患者, 无论有无反酸、恶心、呕吐、上腹部不适等消化道症状, 均需定期复查胃镜和胃黏膜活检。

另外, COX模型多因素分析表明, 胃黏膜病变程度是影响GC发生的重要危险因素, CAG伴IM、CAG伴ATP(轻-中)、CAG伴ATP(重)发生GC的风险分别为CAG患者的6.261倍、6.504倍、22.314倍。我们的研究表明随着胃黏膜病变严重程度的增加, GC的发生风险不断增加, 其中CAG伴ATP(重)的患者发生GC的风险最高, 为最重要的危险因素。据报道^[14], 在CAG患者中每年GC的发生率在0%-2%, 然而, 对于存在肠上皮化生和不典型增生者, 每年GC的发生率为0%-10%、0%-73%; 另一项全国性队列研究报告显示CAG、IM、轻度至中度不典型增生及严重不典型增生患者的5年胃恶性肿瘤的年发病率分别为0.1%、0.25%、0.6%和6%^[15]。Correa模式显示GC的发生发展经历多个步骤, 从慢性非萎缩性胃炎 \rightarrow CAG \rightarrow 肠上皮化生 \rightarrow 不典型增生 \rightarrow 黏膜内癌 \rightarrow 浸润性癌^[15]。我们的研究结果与先前的研究结果相似, 并且与Correa等人提出的GC发生模式一致^[16,17]。因此, 对于CAG伴IM、CAG伴ATP(轻-中)的患者应加强内镜和病理组织学检查随访。本研究数据显示, 对于CAG伴ATP(重)患者, 发生GC的风险性最高, 修订后的胃肠道上皮性肿瘤的维也纳分类也表明, 目前严重不典型增生患者在随访2年内发生GC的风险很高^[18,19]。因此, 我们建议一旦胃镜及病理确诊为伴有重度不典型增生的患者, 证实后依据指征及时行内镜下黏膜切除术并需短期内进行内镜和组织学的重新评估。新的内镜技术(如窄带成像和放大内镜), 可以更清晰的显示黏膜表面的细微结构, 识别早期病变, 实现有针对性的活检^[20,21]。

总之, 男性、年龄大于55岁、胃黏膜病变程度为CAG发生GC的危险因素。我们建议对于男性、年龄 >55 岁、伴有肠上皮化生或/和轻-中度不典型增生的

表 1 研究对象的一般情况 *n* (%)

	总数	CAG	CAG伴IM	CAG伴ATP(轻-中)	CAG伴ATP(重)
人数	522	150 (28.7)	293 (56.1)	65 (12.45)	14 (2.68)
男/女	279/243	66/84	157/136	36/29	8/6
平均年龄	50.3 ± 4.27	49.7 ± 3.86	50.5 ± 4.19	51.9 ± 3.89	53.1 ± 5.24

CAG: 慢性萎缩性胃炎; IM: 肠上皮化生; ATP: 不典型增生.

表 2 23例患者癌变情况

类型	性别	年龄	癌变距开始随访时间(年)	病理结果
CAG	女	48	11	胃窦低分化腺癌
	女	57	7	胃角中分化腺癌
	男	52	11	胃窦中分化腺癌
	女	53	10	胃贲门高分化癌
	男	60	8	胃窦低分化腺癌
CAG 伴IM	男	54	10	胃角中分化腺癌
	女	52	9	胃窦低分化腺癌
	男	54	10	胃角低分化腺癌
	男	62	9	胃窦低分化腺癌
	女	53	11	胃神经内分泌癌
	女	54	9	胃窦低分化腺癌
	男	61	8	胃窦低分化腺癌
CAG伴ATP (轻-中)	男	51	9	胃角低分化腺癌
	男	58	7	胃窦中分化腺癌
	男	59	8	胃角中分化腺癌
	男	61	7	胃窦低分化腺癌
	女	51	12	胃贲门中分化癌
	女	58	8	胃恶性淋巴瘤
	男	60	5	胃窦高分化腺癌
CAG伴ATP (重)	男	48	6	胃窦中分化腺癌
	女	47	5	胃窦低分化腺癌
	女	58	5	胃窦低分化腺癌
	男	53	6	神经内分泌癌

CAG: 慢性萎缩性胃炎; IM: 肠上皮化生; ATP: 不典型增生.

CAG患者, 应加强内镜和病理组织学检查随访. 而对于伴有重度不典型增生患者, 癌变率较高, 需严格监测并重复多次胃黏膜活检, 证实后建议早期内镜下治疗.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)的发病率较高, 且具有高度侵袭性, 晚期GC患者, 预后不佳. 早期识别慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的高风险患者, 并有效的控制其危险因素可在一定程度上降低GC的发生率(对于减少胃恶性肿瘤发生具有一定的临床意义).

实验动机

本研究通过回顾性分析CAG患者进行长期的追踪随访, 探讨CAG发生GC的危险因素, 对于早期识别CAG高风险患者具有一定的临床意义.

实验目标

本研究通过回顾性分析CAG患者的临床资料, 确定了CAG发生GC的危险因素, 为临床内镜随访提供参考.

实验方法

回顾性分析522例CAG患者的年龄、性别、胃黏膜病变程度、生存时间及生存状态, 运用COX风险比例模

表 3 慢性萎缩性胃炎发生胃癌的单因素和多因素COX回归分析

	HR(单因素)	95%CI	HR(多因素)	95%CI
性别				
女	12.525	11.789–13.261	1.0	
男	12.543	11.545–13.540	2.464	1.091–5.565
年龄				
≤55	12.428	11.821–13.035	1.0	
> 55	12.162	9.892–13.509	2.584	1.152–5.798
胃黏膜病变程度				
CAG	11.816	11.560–12.073	1.0	
CAG伴IM	11.876	10.875–12.876	6.261	1.453–26.986
CAG伴ATP (轻-中)	12.347	11.817–12.877	6.504	1.338–31.602
CAG伴ATP (重)	8.692	8.113–9.272	22.314	1.813–274.571

CAG: 慢性萎缩性胃炎; IM: 肠上皮化生; ATP: 不典型增生.

型分析影响CAG发生GC的危险因素.

实验结果

随访过程中, 522例CAG患者中23例患者诊断为胃恶性肿瘤, 发病率为4.41%(23/522), 多变量Cox回归分析显示, 男性、年龄>55岁、胃黏膜病变程度为CAG发生GC的危险因素.

实验结论

男性、年龄>55岁、伴有肠上皮化生或/和轻-中度不典型增生的CAG患者, 应加强内镜和病理组织学检查随访, 而对于伴有重度不典型增生患者, 发生GC的风险性最高, 建议早期内镜下治疗.

展望前景

本研究缺乏大样本数据和统计, 随访年限相对较短, 后续研究中需扩大病例数, 增加随访年限, 减少误差, 提高准确性.

4 参考文献

1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

2 Borie F, Rigau V, Fingerhut A, Millat B; French Association for Surgical Research. Prognostic factors for early gastric cancer in France: Cox regression analysis of 332 cases. *World J Surg* 2004; 28: 686-691 [PMID: 15383869 DOI: 10.1007/s00268-004-7127-8]

3 Jin X, Zhu Z, Shi Y. Metastasis mechanism and gene/protein expression in gastric cancer with distant organs metastasis. *Bull Cancer* 2014; 101: E1-12 [PMID: 24649494]

4 Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogundiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda

T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977-1010 [PMID: 25467588 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9]

5 Chung SJ, Park MJ, Kang SJ, Kang HY, Chung GE, Kim SG, Jung HC. Effect of annual endoscopic screening on clinicopathologic characteristics and treatment modality of gastric cancer in a high-incidence region of Korea. *Int J Cancer* 2012; 131: 2376-2384 [PMID: 22362223 DOI: 10.1002/ijc.27501]

6 Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One* 2013; 8: e79088 [PMID: 24236091 DOI: 10.1371/journal.pone.0079088]

7 Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 253-256 [PMID: 18452640 DOI: 10.1017/S002966510800712X]

8 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

9 Chen J, Gong TT, Wu QJ. Parity and gastric cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* 2016; 6: 18766 [PMID: 26727146 DOI: 10.1038/srep18766]

10 韩雪, 赵佳, 黄晨曦, 谢梦, 丁一波, 马立业, 张宏伟, 曹广文. 2002~2012年上海市杨浦区原发性胃癌发病及生存情况分析. *中华临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 8169-8175 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.18.019]

11 王晓辉, 张小栋, 李辉玲, 刘玉琴. 2005-2007年兰州市恶性肿瘤发病状况分析. *中华疾病控制杂志* 2012; 16: 113-116

12 Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-1249 [PMID: 15306578 DOI: 10.1136/gut.2003.034629]

13 De Vries AC, Van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, De Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: A nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952 [PMID: 18395075 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071]

- 14 de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: 1-15 [PMID: 17241295 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00475.x]
- 15 Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560 [PMID: 3288329]
- 16 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740 [PMID: 1458460]
- 17 Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 60-69 [DOI: 10.1172/JCI30111]
- 18 Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 2003; 442: 99-106 [PMID: 12596058 DOI: 10.1007/s00428-002-0680-3]
- 19 Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131 [PMID: 12077106]
- 20 Steele SR, Johnson EK, Champagne B, Davis B, Lee S, Rivadeneira D, Ross H, Hayden DA, Maykel JA. Endoscopy and polyps--diagnostic and therapeutic advances in management. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4277-4288 [PMID: 23885138 DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4277]
- 21 Kikuchi D, Iizuka T, Hoteya S, Yamada A, Furuhashi T, Yamashita S, Domon K, Nakamura M, Matsui A, Mitani T, Ogawa O, Watanabe S, Kaise M. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining tumor invasion depth in early gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 217695 [PMID: 23401676 DOI: 10.1155/2013/217695]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

SERPINE1基因在胃癌中的表达及临床意义

沈苗, 钟兴伟

沈苗, 浙江德清县人民医院病理科 浙江省湖州市 313200

钟兴伟, 浙江德清县人民医院消化内科 浙江省湖州市 313200

沈苗, 主治医师, 研究方向为临床病例。

作者贡献分布: 此课题数据的分析与实验部分由沈苗完成; 数据校对、课题设计及审校由钟兴伟完成。

通讯作者: 钟兴伟, 主治医师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 浙江德清县人民医院消化内科. bai59525@163.com

收稿日期: 2018-09-03

修回日期: 2018-10-08

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-08

Clinical significance of expression of SERPINE1 gene in gastric cancer

Miao Shen, Xing-Wei Zhong

Miao Shen, Department of Pathology, Deqing County People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Xing-Wei Zhong, Department of Gastroenterology, Deqing County People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xing-Wei Zhong, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Deqing County People's Hospital, 120 Yingxi South Road, Wukang Town of Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. bai59525@163.com

Received: 2018-09-03

Revised: 2018-10-08

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To detect the expression of the SERPINE1 gene and

analyze its clinical significance in gastric cancer (GC).

METHODS

The patients with GC were selected from the TCGA database. K-M survival curve, COX proportional hazards model, χ^2 test and logistic regression were used to analyze the patients' data.

RESULTS

COX proportional risk model analysis showed that SERPINE1 expression, age, T stage, N stage, M stage, and TNM stage were prognostic factors for overall survival. Among them, SERPINE1 expression, age and M stage were independent risk factors affecting tumor prognosis. Chi-square test and logistic regression were used to analyze the risk factors affecting the expression of the SERPINE1 gene. The results showed that the age, sex, tumor differentiation and tumor stage in GC patients did not affect the expression of the SERPINE1 gene, while the expression in the gastric antrum was lower than that in other sites. SERPINE1 expression was significantly higher in GC tissues than in adjacent normal tissues.

CONCLUSION

The expression of the SERPINE1 gene in GC increases, which is associated with a poor prognosis of GC. SERPINE1 may become a target for GC screening and treatment.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Prognosis; SERPINE1

Shen M, Zhong XW. Clinical significance of expression of SERPINE1 gene in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1818-1824 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1818.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1818>

摘要

目的

分析 *SERPINE1* 基因在胃癌中的表达及临床意义。

方法

选取TCGA数据库中胃癌数据集, 采用K-M生存曲线、COX比例风险模型、 χ^2 检验(单因素分析)、Logistic回归对患者资料进行分析。

结果

COX风险比例模型对影响胃癌患者预后的因素进行了分析。结果显示 *SERPINE1* 表达情况、年龄、T分期、N分期、M分期、TNM分期均能影响胃癌患者的预后。而其中 *SERPINE1* 表达情况、年龄和M分期是影响肿瘤预后的独立危险因素。 χ^2 检验及Logistic回归对影响 *SERPINE1* 基因表达的危险因素进行了分析。结果显示, 胃癌患者的基本年龄、性别、肿瘤分化程度及肿瘤分期均不会影响 *SERPINE1* 基因的表达, 而位于胃窦处胃癌的表达量较其它部位低。我们分析了 *SERPINE1* 在胃癌组织中表达显著高于癌旁正常组织。

结论

本研究分析发现, *SERPINE1* 基因在胃癌中表达增高, 与胃癌的不良预后相关。 *SERPINE1* 可能成为胃癌筛查及治疗靶点。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 预后; *SERPINE1*

核心提要: 癌症的精准治疗成为现今热议的话题。我们分析发现 *SERPINE1* 在胃癌中高表达, 与胃癌的不良预后显著相关。并且 *SERPINE1* 在胃癌组织中表达显著高于癌旁正常组织。这提示 *SERPINE1* 可能成为预测胃癌预后及胃癌筛查指标。

沈苗, 钟兴伟. *SERPINE1* 基因在胃癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1818-1824 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1818.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1818>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 同时也是致死率最高的肿瘤之一^[1]。在中国, 尽管多年来发病率有所下降, 但GC在所有肿瘤中发病率和死亡率均排在第三位^[2], 对公共健康构成严重威胁。GC可能由多种因素引起, 如饮食习惯, 激素营养水平和其他引起慢性胃炎的因素^[3,4]。到目前为止, 目前的GC治疗

技术已有明显改善, 但晚期患者 GC剩下的五年存活率仅为20%^[5]。因此, 鉴定新的治疗靶点和更好地理解GC发展的分子机制将对疾病的诊断和治疗有很大帮助。

SERPINE1, 也称为纤溶酶原激活物抑制剂1型(plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1), 作为组织纤溶酶原激活物(tPA)和尿激酶(uPA)的抑制剂起作用, 因此是纤维蛋白溶解抑制剂。许多研究已经发现其在癌症中的异常表达。例如, *SERPINE1* 被发现在结直肠癌中高表达并且与肿瘤侵袭性和侵袭性有关^[6]。在许多其他癌症中也发现了 *SERPINE1* 的过度表达, 包括结直肠癌^[7], 食道癌^[8], 膀胱癌^[9], 胶质瘤^[10]和肺癌^[11]。它可被视为预后不良的生物标志物。同时, 我们进行的GC生物信息学分析也发现, *SERPINE1* 高表达, 与患者的预后相关。

1 材料和方法

1.1 材料 我们利用TCGA数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)下载GC数据集的临床信息和基因表达信息。临床信息包括: 性别、年龄、肿瘤位置、分化程度、T分期、N分期、M分期、TNM分期、总生存期、生存状态、无病生存期。总生存期(overall survival, OS)定义为从手术到死亡或最后失访日期为止。无病生存期(disease-free survival, DFS)的定义是指从随机化开始至疾病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间。基因表达量根据中位数分为低表达组和高表达组。

1.2 方法 对下载的TCGA数据集进行筛选, 保留包含患者临床信息及生存信息的资料, 并将临床资料与患者基因资料整合, 删除仅有临床资料或基因资料的患者数据。根据表达谱数据, 将 *SERPINE1* 表达从低到高排序, 取中位数作为节点, 将患者分为低表达组和高表达组。实验中所用的GC标本来自于浙江省湖州市德清县人民医院, 并经过患者及家属知情同意。所有标本在采集后与液氮中进行保存。组织RNA的提取采用Qiagen RNeasy mini kit试剂盒。

统计学处理 应用SPSS 21.0对数据进行分析。使用 χ^2 检验(单因素分析)或logistic回归模型(多变量分析)分析影响GC患者 *SERPINE1* 表达的危险因素。生存分析采用Kaplan-Meier法(Log-rank检验)和COX比例风险模型, 分析影响肺癌患者生存的危险因素。*P*值小于0.05被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征 表1总结了TCGA数据库中患者基本信息。在本项研究中基因和临床信息相匹配的患者一共有375例。男性241(64.3%), 女性134(35.7%); >60岁患者250(66.7%), ≤60患者为121(32.3%)。发病部位主要为胃

表 1 胃癌患者基本临床信息

变量	n (%)
SLC52A3	
低表达	187 (49.90)
高表达	188 (50.10)
性别	
男性	241 (64.30)
女性	134 (35.70)
年龄	
≤60岁	121 (32.30)
>60岁	250 (66.70)
缺失	4 (1.10)
位置	
胃食管连接处	41 (10.90)
贲门	48 (12.80)
胃底/胃体	130 (34.70)
胃窦	138 (36.80)
缺失	18 (4.80)
分化程度	
G1+G2	147 (39.20)
G3+G4	219 (58.40)
缺失	9 (2.40)
T分期	
T1+T2	99 (26.40)
T3+T4	268 (71.50)
缺失	8 (2.10)
N分期	
N0	111 (29.60)
N1+N2+N3	246 (65.60)
缺失	18 (4.80)
M分期	
M0	330 (88.00)
M1	25 (6.70)
缺失	20 (5.30)
TNM分期	
I + II	164 (43.70)
III+IV	188 (50.10)
缺失	23 (6.10)

体(34.7%)和胃窦(36.8)部; 有39.2%患者分化程度较低; T3及T4期患者占71.4%; 伴有淋巴结转移患者占65.5%; 6.7%患者伴有远处转移; 晚期患者占50.1%.

2.2 影响GC患者预后因素分析 我们COX风险比例模型对影响GC患者预后的因素进行了分析. 结果显示*SERPINE1*表达情况、年龄、T分期、N分期、M分期、TNM分期均能影响GC患者的预后. 而其中*SERPINE1*表达情况、年龄和M分期是影响肿瘤预后的独立危险因素(表2). 我们应用K-M曲线对不同*SERPINE1*表达患者进行了生存分析, 可以看出高表达*SERPINE1*患者预示一个不良预后(图1A), 而且高表达

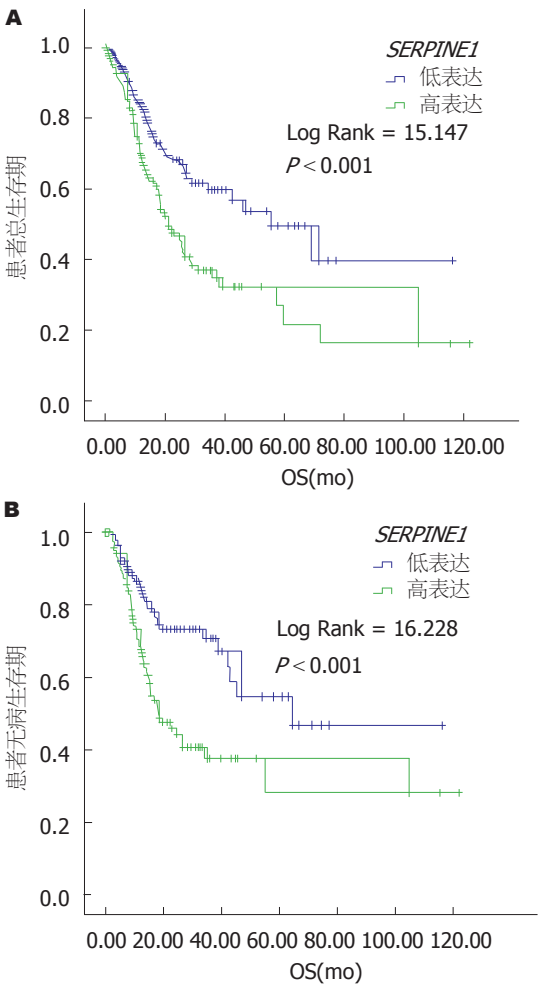


图 1 *SERPINE1*高表达及低表达患者总生存期(A)及无病生存期(B)分析.

*SERPINE1*患者更容易发生肿瘤复发(图1B).

2.3 影响*SERPINE1*基因表达的危险因素分析 我们应用 χ^2 检验及Logistic回归对影响*SERPINE1*基因表达的危险因素进行了分析. 结果显示(表3), GC患者的基本年龄、性别、肿瘤分化程度及肿瘤分期均不会影响*SERPINE1*基因的表达, 而位于胃窦处GC的表达量较其它部位低. 这些结果提示*SERPINE*的表达量不因肿瘤的分期及年龄、性别的不同而有所差异, 这提示*SERPINE1*基因可以独立的预测GC患者的预后.

2.4 *SERPINE1*基因在正常胃组织及GC组织中表达对比 我们在TCGA数据库中筛选出了32例GC旁组织*SERPINE1*表达情况, 与375例GC组织*SERPINE1*表达情况进行了对比, 发现GC组织中*SERPINE1*表达显著增高(图2). 接着我们对本院10例GC及癌旁组织进行了RNA提取, 应用qRT-PCR对样本*SERPINE1*表达情况进行了检测分析, 结果显示其中有9例患者的GC组织中的*SERPINE1*表达显著增高, 1例有所降低(采用*SERPINE1*相对表达量计算, 癌旁组织表达为1, 癌组织表达为4.9 ± 2.8)(图3). 这提示*SERPINE1*基因表达情况可能作为

表 2 胃癌患者单因素及多因素COX比例风险模型分析

变量	单因素COX			多因素COX		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
<i>SERPINE1</i>			< 0.001			0.008
低表达	1			1		
高表达	1.928	1.377–2.699		1.66	1.139–2.418	
性别			0.168			0.187
男性	1			1		
女性	0.781	0.549–1.11		0.762	0.509–1.141	
年龄			0.018			0.002
≤60岁	1			1		
> 60岁	1.566	1.08–2.271		1.935	1.271–2.946	
位置						
胃食管连接处	1		0.572	1		0.617
贲门	1.592	0.795–3.188	0.19	1.651	0.739–3.69	0.222
胃底/胃体	1.216	0.647–2.286	0.543	1.261	0.593–2.682	0.547
胃窦	1.251	0.666–2.347	0.486	1.298	0.606–2.777	0.502
分化程度			0.079			0.076
G1+G2	1			1		
G3+G4	1.364	0.965–1.928		1.437	0.963–2.144	
T分期			0.011			0.333
T1+T2	1			1		
T3+T4	1.726	1.136–2.622		1.322	0.751–2.33	
N分期			0.003			0.244
N0	1			1		
N1+N2+N3	1.862	1.231–2.818		1.438	0.78–2.652	
M分期			0.004			0.04
M0	1			1		
M1	2.237	1.286–3.894		2.07	1.034–4.144	
TNM分期			< 0.001			0.638
I + II	1			1		
III+IV	1.902	1.33–2.722		1.153	0.637–2.089	

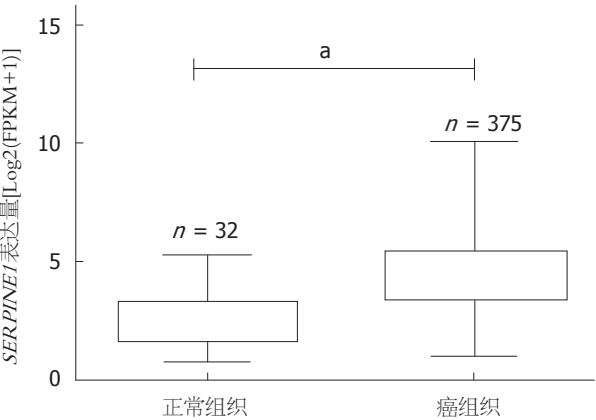


图 2 TCGA胃癌数据集中癌旁正常组织(32例)及胃癌组织(375例)*SERPINE1*表达量对比。^a*P*<0.05, 与正常组织相比。

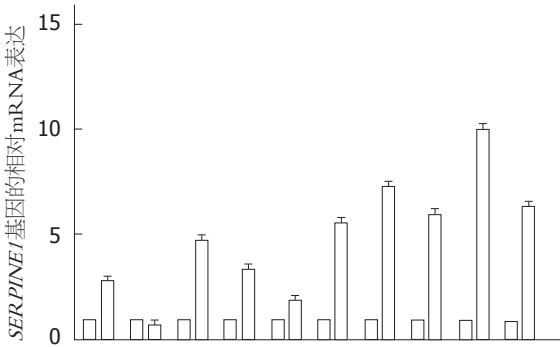


图 3 10例胃癌患者癌旁正常胃组织及相匹配胃癌组织*SERPINE1*表达量比较。

表 3 胃癌 χ^2 检验(单因素)及Logistic回归模型分析影响*SERPINE1*表达因素

变量	单因素		多因素		
	<i>n</i>	<i>P</i>	HR	95%CI	<i>P</i>
性别		0.799			0.465
男性	241		1		
女性	134		0.836	0.518–1.351	
年龄		0.941			0.765
≤60岁	121		1		
>60岁	250		1.078	0.657–1.769	
位置		0.061			
胃食管连接处	41		1		0.015
贲门	48		0.789	0.309–2.016	0.62
胃底/胃体	130		0.862	0.377–1.971	0.724
胃窦	138		0.397	0.174–0.904	0.028
分化程度		0.359			0.254
G1+G2	147		1		
G3+G4	219		1.334	0.813–2.188	
T分期		0.231			0.765
T1+T2	99		1		
T3+T4	268		1.1	0.588–2.059	
N分期		0.758			0.851
N0	111		1		
N1+N2+N3	246		0.937	0.474–1.852	
M分期		0.505			0.364
M0	330		1		
M1	25		1.574	0.591–4.194	
TNM分期		0.450			0.768
I + II	164		1		
III+IV	188		1.113	0.547–2.265	

一个GC筛查的指标.

3 讨论

GC是当今世界上发病率和死亡率最高的肿瘤之一. 在中国, GC每年新发病例约为410000人, 每年死亡病例约为294000人^[12]. GC的发病机制目前仍不明确, 可能与遗传背景及环境因素相关. 虽然近年来GC诊疗疗效已经有了很大进展, 但在中国GC的5年生存率仅为35.9%, 远低于日本的60.3%和韩国的68.9%^[13]. 早期GC患者进行根治性切除术后的5年生存率可达90%^[14], GC患者预后不佳, 一方面是由于早期阶段的GC患者通常没有症状, 许多患者在去医院寻求胃病帮助时被诊断为晚期GC^[15]; 另一方面可能是因为GC的治疗效果不佳. 目前GC的治疗仍以手术加放化疗为主, 并且中晚期GC化疗仍是主要治疗手段, 但是晚期GC化疗反应率仍处于较低水平^[16-18]. 近年来, 随着基因组学及生物信息学技术的发展, 肿瘤的精准治疗成为目前研究的热点. GC的发病机制、驱动基因、生物标志物及靶向治疗成为目前

GC相关研究的方向. 因此, 探索与GC预后的分子标志物, 以改善GC患者的预后非常重要.

SERPINE1, 也称为PAI-1, 作为组织纤溶酶原激活剂的诱饵, 用于调节纤维蛋白溶解. 许多研究表明, PAI-1可作为促肿瘤发生因子的影响因素, 有证据证明PAI-1的产生受促肿瘤因子如转化生长因子b, 白细胞介素-6和肿瘤坏死因子a^[19]目前在结直肠癌^[7], 食道癌^[8], 膀胱癌^[9], 胶质瘤^[10]和肺癌^[11]均发现了*SERPINE1*基因的表达增高, 是影响这些肿瘤预后的不良因素. 在结直肠癌中, *SERPINE1*表达水平与淋巴结受累, 血管侵犯和微卫星不稳定性相关, *SERPINE1*可能是通过抑制蛋白水解活性的促血管生成作用及通过纤溶酶原系统的蛋白水解作用和被蛋白水解机制调节基质重塑的功能促进肿瘤的转移^[7,20]. 在胶质瘤中, *SERPINE1*高表达能够促进肿瘤的迁移、侵袭及增殖, 而高表达miR-1275能够得到相反的结果. 进一步研究发现, miR-1275能够靶向作用于*SERPINE1*基因, 进而激活p53信号通路, 从而抑制胶质瘤细胞的迁移、侵袭及增殖, 促进细胞凋亡^[10]. 在

非小细胞肺癌(NSCLC)中, *SERPINE1*在NSCLC复发转移患者中升高, 与NSCLC预后呈负相关. miR-34a在NSCLC转移患者中下降, 与NSCLC预后呈正相关. 此外, PAI-1证实为miR-34a的靶基因并激活Stat3信号传导途径以促进NSCLC细胞中的上皮-间质转化. PAI-1与PIAS3相互作用以调节Stat3依赖性基因表达, 并且Stat3转录抑制miR-34a通过Stat3信号传导形成正调节环^[11].

本研究分析发现, *SERPINE1*基因在GC中表达增高, 与GC的不良预后相关. 在对*SERPINE1*基因表达影响因素分析中发现, *SERPINE1*基因表达除可能与肿瘤位置相关外, 与其他临床因素并不相关, 这提示*SERPINE1*表达情况可以独立的预测GC的预后. 另外, 研究发现GC组织中*SERPINE1*基因表达显著高于癌旁组织, 这提示*SERPINE1*可能成为GC筛查的指标. 总之, *SERPINE1*可能成为GC筛查及治疗靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上发病率及死亡率最高的肿瘤之一. 因此GC的诊断和治疗成为热点及难点. 近年来癌症的精准治疗成为了研究热点, 寻找GC筛查及治疗的基因靶点成为亟待解决的问题.

实验动机

本研究拟通过目前TCGA数据分析寻找GC早期筛查及治疗的基因靶点.

实验目标

通过TCGAGC相关数据集的分析, 寻找影响GC预后的基因靶点.

实验方法

通过对TCGAGC数据集临床资料及相对应的基因资料的分析, 获得GC预后独立危险因素. 探讨不同临床特征对于基因表达的影响. 分析GC组织基因表达与癌旁正常组织基因表达的差异.

实验结果

*SERPINE1*表达情况、年龄、T分期、N分期、M分期、TNM分期均能影响GC患者的预后. 而其中*SERPINE1*表达情况、年龄和M分期是影响肿瘤预后的独立危险因素. GC患者的基本年龄、性别、肿瘤分化程度及肿瘤分期均不会影响*SERPINE1*在GC组织中表达显著高于癌旁正常组织.

实验结论

我们的研究结果提示, *SERPINE1*是影响GC患者预后的独立因素. GC组织中*SERPINE1*基因表达显著高于癌旁组织.

展望前景

*SERPINE1*的高表达与GC的不良预后相关. *SERPINE1*可能成为GC筛查及治疗靶点.

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Yasui W, Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Motoshita J. Transcriptome dissection of gastric cancer: identification of novel diagnostic and therapeutic targets from pathology specimens. *Pathol Int* 2009; 59: 121-136 [PMID: 19261089 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2009.02329.x]
- 4 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-2150 [PMID: 16682732]
- 5 Zamboni CF, Basso D, Navaglia F, Falda A, Belluco C, Fogar P, Greco E, Gallo N, Farinati F, Cardin R, Rugge M, Di Mario F, Plebani M. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2004; 126: 382-384 [PMID: 14753224]
- 6 Zhou Q, Wang X, Yu Z, Wu X, Chen X, Li J, Zhu Z, Liu B, Su L. Transducin (β)-like 1 X-linked receptor 1 promotes gastric cancer progression via the ERK1/2 pathway. *Oncogene* 2017; 36: 1873-1886
- 7 Mazzocchi G, Paziienza V, Panza A, Valvano MR, Benegiamo G, Vinciguerra M, Andriulli A, Piepoli A. ARNTL2 and SERPINE1: potential biomarkers for tumor aggressiveness in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 501-511 [PMID: 22198637 DOI: 10.1007/s00432-011-1126-6]
- 8 Klimczak-Bitner AA, Kordek R, Bitner J, Musiał J, Szemraj J. Expression of MMP9, SERPINE1 and miR-134 as prognostic factors in esophageal cancer. *Oncol Lett* 2016; 12: 4133-4138 [PMID: 27895782 DOI: 10.3892/ol.2016.5211]
- 9 Zhang G, Gomes-Giacoa E, Dai Y, Lawton A, Miyake M, Furuya H, Goodison S, Rosser CJ. Validation and clinicopathologic associations of a urine-based bladder cancer biomarker signature. *Diagn Pathol* 2014; 9: 200 [PMID: 25387487 DOI: 10.1186/s13000-014-0200-1]
- 10 Wu DM, Wang S, Wen X, Han XR, Wang YJ, Fan SH, Zhang ZF, Shan Q, Lu J, Zheng YL. MicroRNA-1275 promotes proliferation, invasion and migration of glioma cells via SERPINE1. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 4963-4974 [PMID: 30024092 DOI: 10.1111/jcmm.13760]
- 11 Lin X, Lin BW, Chen XL, Zhang BL, Xiao XJ, Shi JS, Lin JD, Chen X. PAI-1/PIAS3/Stat3/miR-34a forms a positive feedback loop to promote EMT-mediated metastasis through Stat3 signaling in Non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 493: 1464-1470 [PMID: 28988111 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.07.038]

- 10.1016/j.bbrc.2017.10.014]
- 12 Yang L, Zheng R, Wang N, Yuan Y, Liu S, Li H, Zhang S, Zeng H, Chen W. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014. *Chin J Cancer Res* 2018; 30: 291-298 [PMID: 30046223 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.03.01]
- 13 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075 [PMID: 29395269 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3]
- 14 Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 211-217 [PMID: 23639637 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.002]
- 15 季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾. *中国肿瘤临床* 2013; 1345-1351 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20131950]
- 16 Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 1-9 [PMID: 25625004 DOI: 10.4240/wjgs.v7.i1.1]
- 17 Wong R, Cunningham D. Optimising treatment regimens for the management of advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 605-608 [PMID: 19321659 DOI: 10.1093/annonc/mdp203]
- 18 Zheng L, Tan W, Zhang J, Yuan D, Yang J, Liu H. Combining trastuzumab and cetuximab combats trastuzumab-resistant gastric cancer by effective inhibition of EGFR/ErbB2 heterodimerization and signaling. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 581-586 [PMID: 24668364 DOI: 10.1007/s00262-014-1541-z]
- 19 Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res* 2015; 75: 2969-2974 [PMID: 26180080 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0876]
- 20 Vial D, McKeown-Longo PJ. PAI1 stimulates assembly of the fibronectin matrix in osteosarcoma cells through crosstalk between the alphavbeta5 and alpha5beta1 integrins. *J Cell Sci* 2008; 121: 1661-1670 [PMID: 18445685 DOI: 10.1242/jcs.020149]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

西藏各地市健康人群 *H. pylori* 菌感染状况分析

陈 莱, 刘 超, 李晓萍, 宦 徽, 胡仁伟, 吴 浩, 邓 凯

陈莱, 刘超, 李晓萍, 宦徽, 四川大学华西医院西藏成办分院消化内科
四川省成都市 610041

胡仁伟, 吴浩, 邓凯, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市
610041

陈莱, 主治医师, 主要从事幽门螺杆菌及消化系统常见疾病诊疗方面的
研究.

作者贡献分布: 此课题由陈莱与邓凯设计; 研究过程数据收集由陈莱、
刘超、李晓萍及宦徽完成; 数据分析由陈莱、胡仁伟、吴浩及邓凯完
成; 本论文写作由陈莱与刘超完成; 胡仁伟、吴浩及邓凯指导审核.

基金项目: 国家自然科学基金青年项目, No. 81600511; 四川大学青年
启动基金, No. 2017SCU11073.

通讯作者: 邓凯, 副教授, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川
大学华西医院消化内科. dengkai11111@qq.com
电话: 028-85423387

收稿日期: 2018-09-10
修回日期: 2018-10-08
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-08

Prevalence of *H. pylori* infection in healthy population in Tibet

Mo Chen, Chao Liu, Xiao-Ping Li, Hui Huan, Ren-Wei Hu, Hao Wu, Kai Deng

Mo Chen, Chao Liu, Xiao-Ping Li, Hui Huan, Department of Gastroenterology, Tibetan Chengdu Branch of West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Ren-Wei Hu, Hao Wu, Kai Deng, Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81600511; Sichuan University Youth Startup Fund, No. 2017SCU11073.

Correspondence to: Kai Deng, Associate Professor, Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University, 37

Guoxue Lane, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. dengkai11111@qq.com

Received: 2018-09-10
Revised: 2018-10-08
Accepted: 2018-10-19
Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To investigate the prevalence rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in Tibet, so as to provide an epidemiological basis for the management of *H. pylori* infection.

METHODS

A retrospective study was performed for investigating *H. pylori* infection among the healthy population who underwent ¹³C-urea breath test at the Hospital of Tibetan Chengdu Branch of West China Hospital during 2017. The data of clinical characteristics, residential address and *H. pylori* infection status were collected and recorded.

RESULTS

A total of 931 subjects were enrolled in this retrospective study, of which 480 (51.6%, 95%CI: 48.3%-54.8%) were *H. pylori* positive, including 331 in the Tibetan ethnic group (331/586, 56.5%, 95%CI: 52.5%-60.5%) and 149 in the Han ethnic group (149/345, 43.2%, 95%CI: 37.9%-48.4%). The prevalence rate of *H. pylori* infection in the Tibetan ethnic group was significantly higher than that of the Han ethnic group ($P < 0.001$). The prevalence rate of *H. pylori* infection in different regions of Tibet were as follows: Lhasa 99/219 (45.2%, 95%CI: 38.6%-51.8%), Qamdo 213/372 (57.3%, 95%CI: 52.2%-62.3%), Linzhi 56/110 (50.9%, 95%CI: 41.4%-60.4%), Shannan 25/63 (39.7%, 95%CI: 27.3%-52.1%), Shigatse 21/51 (41.2%,

95%CI: 27.2%-55.2%), Nagqu Prefecture 17/40 (42.5%, 95%CI: 26.5%-58.5%), Ngari Prefecture 49/76 (64.5%, 95%CI 53.5%-75.5%). The prevalence rates of *H. pylori* infection were significantly different among the above regions ($P = 0.002$).

CONCLUSION

Nowadays, the prevalence rate of *H. pylori* infection in Tibet has nearly declined to the national level. The prevalence rates of *H. pylori* infection are different between Tibetan and Han ethnic groups and among different regions in Tibet.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Prevalence rate; ^{13}C -urea breath test; Tibet; Retrospective study

Chen M, Liu C, Li XP, Huan H, Hu RW, Wu H, Deng K. Prevalence of *H. pylori* infection in healthy population in Tibet. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(31): 1825-1831 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1825.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1825>

摘要

目的

了解目前西藏地区人群幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染状况, 为西藏地区幽门螺杆菌感染的防治提供临床数据。

方法

回顾2017年于西藏自治区人民政府驻成都办事处医院就诊且同时完成 ^{13}C -尿素呼气试验的西藏地区体检者, 收集临床资料、常居留地及*H. pylori*检测结果等。

结果

共纳入931例病例, *H. pylori*总体阳性率为480/931 (51.6%, 95%CI: 48.3%-54.8%), 其中藏族586例, *H. pylori*阳性率为331/586(56.5%, 95%CI: 52.5%-60.5%); 汉族345例, *H. pylori*阳性率为149/345(43.2%, 95%CI: 37.9%-48.4%)。藏汉族之间*H. pylori*阳性率存在显著差异($P < 0.001$)。西藏地区各地市的*H. pylori*阳性率分别为: 拉萨市99/219(45.2%, 95%CI: 38.6%-51.8%), 昌都市213/372(57.3%, 95%CI: 52.2%-62.3%), 林芝市56/110(50.9%, 95%CI: 41.4%-60.4%), 山南市25/63(39.7%, 95%CI: 27.3%-52.1%), 日喀则市21/51(41.2%, 95%CI: 27.2%-55.2%), 那曲地区17/40(42.5%, 95%CI: 26.5%-58.5%), 阿里地区49/76(64.5%, 95%CI:

53.5%-75.5%), 各地市之间的*H. pylori*阳性率存在差异($P = 0.002$)。

结论

西藏地区*H. pylori*现患率已下降趋于全国水平, 藏汉族之间现患率存在差异, 各地市*H. pylori*现患率亦存在差异。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺旋杆菌感染; 现患率; ^{13}C -尿素呼气试验; 西藏; 回顾性研究

核心提要: 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在西藏地区感染率尤其高, 然而西藏地广人稀, 居住分散且流动性大, 大范围流行病学调查较困难。本研究通过健康体检人群*H. pylori*感染的情况间接反映各地区藏汉族间*H. pylori*现患率的状况, 从而为有效地制定差异化的*H. pylori*防治策略提供依据, 推进西藏各地区民众健康水平改善。

陈荣, 刘超, 李晓萍, 宦徽, 胡仁伟, 吴浩, 邓凯. 西藏各地市健康人群 *H. pylori* 菌感染状况分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(31): 1825-1831 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1825.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1825>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染不仅是慢性胃炎^[1-3]、消化性溃疡^[1-3]、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤^[4-6]等消化道疾病的主要致病因子, 而且还与血液病、心血管疾病、自身免疫性疾病及皮肤病等胃肠外相关性疾病^[4]密切相关, 是严重危害我国人民健康的公共卫生问题。西藏自治区地处青藏高原, 位于我国西南部, 以藏族为主, 因特殊的地理环境、生活方式以及饮食习惯与内地存在着一定的差异, 从而使得幽门螺杆菌感染的流行病学特点也存在一定差异。十余年前全国流行调查显示西藏地区*H. pylori*感染率高达84.62%±8.70%, 居全国首位^[7]。随着西藏各地区经济、卫生健康意识近年持续地提升, *H. pylori*感染的分布也将会发生改变, 因此探明西藏各地区目前*H. pylori*感染情况和分布特征将有助于西藏各地区制定针对性的*H. pylori*防治策略。然而西藏地域辽阔, 约占国土面积的1/8, 全区人口三百余万, 居住分散且流动性大, 各地市人口仅数万至数十万之间, 使得针对西藏地区*H. pylori*流行病学调查工作

的开展较为困难. 我院为西藏自治区直属定点医院, 主要为西藏地区民众提供内地就医及医疗保健服务, 所服务的对象覆盖全区各地市. 因此基于上述人群所得数据对于反映西藏地区*H. pylori*流行状况将具有一定的代表性. 我们回顾性分析西藏自治区人民政府驻成都办事处医院2017年西藏地区健康体检者*H. pylori*感染的情况, 旨在为西藏各地区制定差异化的*H. pylori*防控策略提供数据支持.

1 材料和方法

1.1 材料 2017-01/2017-12于西藏自治区人民政府驻成都办事处医院就诊的来自于西藏各地的健康体检者. 排除标准: (1)年龄<16岁; (2)既往或现症消化性溃疡和胃癌者; (3)有严重的其他系统慢性疾病或肿瘤者; (4)近4 wk内使用抗生素、质子泵抑制剂、 H_2 受体拮抗剂及铋剂等药物者. 共筛选出931例患者, 年龄51.1岁 \pm 12.2岁, 其中男性520例, 女性411例, 藏族586例, 汉族345例.

1.2 方法 体检者在进行 ^{13}C -尿素呼气试验前4 wk内均未服用抗生素、质子泵抑制剂、 H_2 受体拮抗剂及铋剂等药物. 检查前禁食6 h以上, 先采集基线呼气样本, 然后口服 ^{13}C -尿素呼气试验胶囊1粒(不能咬破胶囊), 静坐30 min后进行呼气试验, 采用碳13呼气试验测试仪(海得威HCBT-01型)测定口服 ^{13}C 尿素前后气体标本. 当DOB值<4.0可判断体检者*H. pylori*为阴性; DOB \geq 4.0可判断体检者*H. pylori*为阳性.

收集并记录 ^{13}C 尿素呼气实验结果以及患者的相关信息(年龄、性别、民族、长期居住地等). 本研究已获得四川大学华西医院成都分院伦理委员会批准, 临床资料的收集均征得所纳入体检者的同意.

统计学处理 运用SPSS 13.0软件进行统计学分析, 计数资料以 $n(\%)$ 及95%CI表示, 使用 χ^2 检验进行比较; 计量资料以mean \pm SD表示, 若正态分布且方差齐, 使用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行比较; 若方差不齐则采用Welch与Brown-Forsythe检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入对象的一般情况 本研究共纳入931例来自西藏地区的健康体检者, 藏、汉族年龄分别为49.7岁 \pm 12.6岁和53.4岁 \pm 11.1岁, 其中藏族组略年轻(Welch与Brown-Forsythe检验, $P < 0.001$). 本研究共纳入女性411例与男性520例, 其中女性组*H. pylori*阳性率略高于男性组(228/411 vs 252/520, $\chi^2 = 4.520$, $P = 0.033$), 而依据

藏族(156/258 vs 175/328, $\chi^2 = 2.971$, $P = 0.085$)与汉族(72/153 vs 77/192, $\chi^2 = 1.678$, $P = 0.195$)亚组分析仅发现稍升高的趋势, 但均未达统计学差异.

2.2 西藏地区藏汉族间*H. pylori*阳性率 本研究共纳入931例体检者, 西藏地区目前的*H. pylori*总体阳性率为480/931(51.6%, 95%CI: 48.3%-54.8%), 其中藏族586例, *H. pylori*阳性率为331/586(56.5%, 95%CI: 52.5%-60.5%); 汉族345例, *H. pylori*阳性率为149/345(43.2%, 95%CI: 37.9%-48.4%). 藏汉族之间*H. pylori*阳性率存在显著差异($P < 0.001$, 表1).

2.3 不同地区*H. pylori*阳性率 本研究纳入了来自西藏各地市的体检者931例, 包括: 拉萨市219例, 昌都市372例, 林芝市110例, 山南市63例, 日喀则市51例, 那曲地区40例, 阿里地区76例. *H. pylori*阳性率分别为: 拉萨市99/219(45.2%, 95%CI: 38.6%-51.8%), 昌都市213/372(57.3%, 95%CI: 52.2%-62.3%), 林芝市56/110(50.9%, 95%CI: 41.4%-60.4%), 山南市25/63(39.7%, 95%CI: 27.3%-52.1%), 日喀则市21/51(41.2%, 95%CI: 27.2%-55.2%), 那曲地区17/40(42.5%, 95%CI: 26.5%-58.5%), 阿里地区49/76(64.5%, 95%CI: 53.5%-75.5%), 各地市之间的*H. pylori*阳性率存在明显差异($\chi^2 = 20.525$, $P = 0.002$, 表1), 其中阿里地区及昌都市*H. pylori*阳性率相对高于西藏其他地区(图1).

3 讨论

*H. pylori*是一种螺旋形、微需氧的革兰阴性杆菌, 主要定植于胃黏膜引起*H. pylori*的感染, 可引起胃癌等胃十二指肠疾病及胃肠外疾病, 在1994年世界卫生组织国际癌症研究机构将幽门螺杆菌定义为I类致癌原, 且将根除*H. pylori*作为预防胃癌的一级预防策略. 胃癌作为我国发病率最高的恶性肿瘤之一, 如果从病因学角度对其进行预防干预, 那么检测和治疗*H. pylori*感染对胃癌的预防显得尤为重要. 同时, 对*H. pylori*的积极预防, 也可减轻或避免*H. pylori*相关疾病的发生.

总体而言, 发展中国家的*H. pylori*感染率高于发达国家, 不同地理区域的*H. pylori*感染率存在差异, 个人卫生习惯、公共卫生条件、人口密集程度、水源供应、社会经济状况、个体教育程度、婚姻状况等均与*H. pylori*感染密切相关. *H. pylori*感染在我国人群中普遍存在, 平均感染为54.8%, 西藏地区感染率尤为高. 2002-2004年中国幽门螺杆菌科研协作组曾对全国19各省、市、区26341人的*H. pylori*感染情况进行了调查, 显示自然人群*H. pylori*感染率为56.2%, 其中广东地区最低42.0% \pm 4.1%, 西藏地区高达84.6% \pm 8.7%^[7]. 近年

表 1 西藏各地区*H. pylori*感染状况

分组	<i>H. pylori</i> 阴性	<i>H. pylori</i> 阳性	<i>H. pylori</i> 阳性率(95%CI)	χ^2	<i>P</i> 值
藏族	255	331	56.5% (52.5%–60.5%)	15.371	< 0.001
汉族	196	149	43.2% (37.9%–48.4%)		
合计	451	480	51.6% (48.3%–54.8%)		
西藏各地市之间 <i>H. pylori</i> 阳性率比较				20.525	0.002
拉萨	120	99	45.2% (38.6%–51.8%)	3.922	0.048
藏族	40	46	53.5% (42.7%–64.2%)		
汉族	80	53	39.8% (31.4%–48.3%)		
昌都	159	213	57.3% (52.2%–62.3%)	1.188	0.276
藏族	109	157	59.0% (53.1%–65.0%)		
汉族	50	56	52.8% (43.2%–62.5%)		
日喀则	30	21	41.2% (27.2%–55.2%)	0.264	0.607
藏族	22	14	38.9% (22.2%–55.6%)		
汉族	8	7	46.7% (18.1%–75.3%)		
山南	38	25	39.7% (27.3%–52.1%)	2.363	0.124
藏族	20	18	47.4% (30.7%–64.0%)		
汉族	18	7	28.0% (9.1%–46.9%)		
那曲地区	23	17	42.5% (26.5%–58.5%)	0.921	0.337
藏族	10	10	50.0% (26.0%–74.0%)		
汉族	13	7	35.0% (12.1%–57.9%)		
林芝	54	56	50.9% (41.4%–60.4%)	1.865	0.172
藏族	34	42	55.3% (43.8%–66.7%)		
汉族	20	14	41.2% (23.7%–58.6%)		
阿里地区	27	49	64.5% (53.5%–75.5%)	3.236	0.101
藏族	20	44	68.8% (57.1%–80.4%)		
汉族	7	5	41.7% (8.9%–74.7%)		

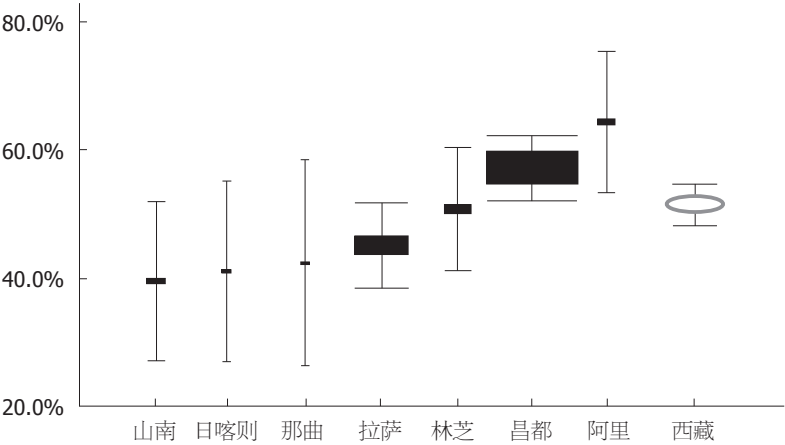


图 1 西藏各地区*H. pylori*现患率的情况. 中间黑色方框大小与样本量正相关, 上下横杠代表95%CI, 最右侧为西藏地区*H. pylori*总体现患率. *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌.

来随着西藏地区人民生活水平的持续改善, 卫生健康意识的逐步提升, 以及*H. pylori*检测技术在藏区的普及, 使得我们对于西藏地区*H. pylori*感染的现状逐步有新认识. 宗晔、郭春亮以及彭华等报道拉萨市*H. pylori*总体感染率52.2%-70.3%^[8-10], 暴金伦等^[11]报道山南地

区*H. pylori*总体感染率为63.4%, 杨大平等^[12]报道日喀则*H. pylori*总体感染率66.0%.

*H. pylori*检测方法多种多样, 临床常用检查方法主要分为侵入性与非侵入性两大类, 非侵入性检查方法包括尿素呼气试验、血清学抗体、粪便抗原等. ¹³C-尿

素呼气试验作为一种非侵入性的检查方法, 因准确性高、易于操作、无创无痛苦, 能够反映*H. pylori*感染状况, 且具有很高的可信度, 故常用于检测*H. pylori*。

本研究回顾性分析了931例西藏地区体检者的¹³C-尿素呼气试验报告, 结果显示总体*H. pylori*现患率(51.6%, 95%CI: 48.3%-54.8%)并没有高达84.6%±8.7%^[7], 有接近全国平均感染率的趋势, 但仍高于周边的四川省(39.3%)^[13]。该回顾性研究所纳入人群几乎涵盖整个西藏地区, 对于反映西藏地区*H. pylori*感染情况具有一定的代表性, 与其他同类报道的*H. pylori*感染率相似^[13]。本研究结果显示近年来西藏地区*H. pylori*感染率有明显降低趋势, 其原因可能与以下因素有关: (1) 随着我国改革开放以来, 国家经济水平整体提高, 西藏地区人民生活水平显著提高; (2) 西藏地区的公共卫生条件得到明显改善, 民众的卫生健康意识也得到提升。随着*H. pylori*相关知识的逐渐普及, 民众开始更多地关注食品卫生的健康, 从而降低了*H. pylori*的暴露风险; (3) *H. pylori*根除治疗的实施以及抗生素的广泛应用。上述因素综合作用使得西藏地区*H. pylori*现患率有降低趋势。此外本研究显示西藏地区藏汉族之间*H. pylori*现患率存在明显差异(藏56.5%/汉43.2%, $P < 0.001$), 该现象与以往报道相似^[13], 该差异可能与藏汉族之间生活方式及饮食习惯的差异有关。

*H. pylori*主要以粪-口和口-口的方式传播^[8,9], 多项研究显示母亲或祖母感染*H. pylori*是儿童感染*H. pylori*的重要来源^[14-16]。本研究结果显示西藏地区女性*H. pylori*现患率高于男性(55.5% vs 48.5%, $\chi^2 = 4.520$, $P = 0.033$), 然而依据藏汉族亚组进一步分析, 仅显示稍升高趋势, 但无统计学差异。可能由于亚组分析时各组样本例数减少, 使得统计学效价被降低, 导致统计学差异不明显。该差异的发现可能为西藏地区制定差异化的*H. pylori*相关防控策略提供有价值的线索。若西藏地区开展*H. pylori*相关卫生健康知识宣讲工作, 那么对于女性人群需要投入更多的关注及精力, 将有助于降低儿童的*H. pylori*感染。

本研究所纳入人群来源于西藏各地市, 所得结果具有一定的代表性, 结果显示各地市之间的*H. pylori*现患率存在明显差异($P = 0.002$), 其中山南市相对低些(39.7%, 95%CI: 27.3%-52.1%), 而阿里地区(64.5%, 95%CI: 53.5%-75.5%)及昌都市(57.3%, 95%CI: 52.2%-62.3%)相对高些(图1)。由于部分地市(山南市、日喀则、那曲地区)所纳入样本例数偏少, 引起*H. pylori*现患率估计值的

偏差过大, 尚未发现统计学差异。针对纳入样本例数较多的地市进行比较分析, 结果显示拉萨市*H. pylori*现患率低于阿里地区($P = 0.005$)及昌都地区($P = 0.005$)(图1), 目前尚不清楚引起该差异的原因。现有研究显示幽门螺杆菌的高感染率与农村^[17]、家庭状况及健康意识^[18-22]、饮食卫生习惯^[23]、童年时代的生活环境^[24]等等因素有关。总体而言拉萨市的经济及公共卫生条件优于其他地区, *H. pylori*现患率的降低可能源于民众经济状况及健康意识的改善。据此推测西藏各地市*H. pylori*现患率的差异与各地市卫生条件、民众卫生习惯及健康意识等因素有关。

本研究纳入人群所涉及地域广阔, 部分地区纳入病例较少, 可能引起所估计*H. pylori*现患率不精准, 希望以后的研究纳入多中心的数据, 将更真实准确地反映西藏地区*H. pylori*感染的情况, 有助于推进西藏各地市*H. pylori*的监控, 将利于制定有针对性的卫生防治策略, 降低胃癌的发生, 从而进一步改善藏区民众的健康, 促进民族共同繁荣。

文章亮点

实验背景

我国为幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)高感染地区, 感染人数近半, 各地区间存在差异, 其中西藏地区感染尤为严重, 西藏地区地广人稀, 且居住分散, 关于西藏各地市*H. pylori*感染的状况数据仍较少, 有待更多的研究数据报告来完善。

实验动机

西藏为我国*H. pylori*高感染地区之一, 人群居住分散, 不利于通过流行调查的方式明确各地市*H. pylori*的感染现状。本研究通过对健康体检人群数据进行回顾分析, 获得*H. pylori*感染的状况数据, 旨在初步估计西藏各地市*H. pylori*的流行状况。

实验目标

本研究通过回顾性分析西藏各地市健康体检者*H. pylori*感染的情况, 从而发现西藏各地市间、藏汉民族间*H. pylori*流行的特点, 有利于制定针对性的防控措施, 促进西藏各地市的*H. pylori*防控工作。

实验方法

本研究收集来自西藏地区健康体检者的¹³C呼气试验检查结果及临床资料, 通过计算来自各地市健康体检

人群的*H. pylori*感染率, 并运用卡方检验等统计学方法进行比较分析, 发现西藏各地市、藏汉族组间*H. pylori*感染的特点。

实验结果

本研究结果显示西藏地区藏族人群*H. pylori*感染率明显高于汉族人群, 各地市间*H. pylori*感染率也存在明显差异, 其中昌都、阿里地区*H. pylori*感染率稍高于其他地区。

实验结论

西藏地区人群*H. pylori*感染率已下降趋近全国平均水平, 藏族人群*H. pylori*感染率明显高于汉族人群, 各地市间*H. pylori*感染情况亦存在差异。

展望前景

本研究虽针对西藏各地市健康人群*H. pylori*感染率进行了回顾性分析, 但因为西藏地广人稀, 居住分散, 使得部分地区所纳入样本例数过少, 导致感染率的估计值不准, 置信区间范围过宽。期待今后更多中心的共同参与, 纳入更多的样本例数, 从而更准确地获得西藏各地市*H. pylori*流行状况, 有利于为西藏各地市民众制定针对性的防治策略, 提升西藏各地市民众的健康水平, 促进各民族地区共同繁荣。

4 参考文献

- Sipponen P. Natural history of gastritis and its relationship to peptic ulcer disease. *Digestion* 1992; 51 Suppl 1: 70-75 [PMID: 1397747 DOI: 10.1159/000200919]
- Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449-1461 [PMID: 19683340 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60938-60937]
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22 [PMID: 11809181 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2]
- Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, Figueiredo C. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018; 67: 226-236 [PMID: 29102920 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314205]
- Choi JM, Kim SG, Choi J, Park JY, Oh S, Yang HJ, Lim JH, Im JP, Kim JS, Jung HC. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 475-485.e2 [PMID: 29800546 DOI: 10.1016/j.gie.2018.05.009]
- Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150: 64-78 [PMID: 26385073 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004]
- 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *现代消化及介入诊疗* 2010; 5: 265-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2010.05.001]
- 宗晔, 巴桑卓玛, 伊比然恨, 张澍田. 拉萨市某医院5年就诊

- 患者幽门螺杆菌检测结果分析. *中华全科医师杂志* 2015; 14: 675-677 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2015.09.005]
- 郭春亮, 李素芝, 孙红武, 廖亚玲, 任莉, 陈友伟, 卢永周, 邹全明, 郭刚. 西藏拉萨市1351例患者幽门螺杆菌感染情况分析. *中华流行病学杂志* 2010; 31: 1327-1328 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.11.034]
- 彭华, 李素芝, 陈友伟, 德庆央宗. 拉萨地区幽门螺杆菌感染情况调查. *中华消化杂志* 2007; 11: 788 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2007.11.029]
- 暴金伦. 西藏山南地区1078例藏、汉族幽门螺杆菌感染率及其相关性研究. *西藏科技* 2012; 7: 58 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3403.2012.07.026]
- 杨大平, 何国贵, 牟文龙, 孙兰英. 西藏高原日喀则市自然人群幽门螺杆菌感染流行病学调查. *中华流行病学杂志* 1997; 18: 125
- 陈荣, 宦徽, 吴浩. 西藏、四川藏汉族健康人群*Helicobacter pylori*感染情况比较. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1402-1407 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i23.1402]
- Konno M, Fujii N, Yokota S, Sato K, Takahashi M, Sato K, Mino E, Sugiyama T. Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2246-2250 [PMID: 15872250 DOI: 10.1128/JCM.43.5.2246-2250.2005]
- Weyermann M, Adler G, Brenner H, Rothenbacher D. The mother as source of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology* 2006; 17: 332-334 [PMID: 16452833 DOI: 10.1097/01.ede.0000201257.31155.a0]
- Urita Y, Watanabe T, Kawagoe N, Takemoto I, Tanaka H, Kijima S, Kido H, Maeda T, Sugawara Y, Miyazaki T, Honda Y, Nakanishi K, Shimada N, Nakajima H, Sugimoto M, Urita C. Role of infected grandmothers in transmission of *Helicobacter pylori* to children in a Japanese rural town. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 394-398 [PMID: 23560808 DOI: 10.1111/jpc.12191]
- Souto FJ, Fontes CJ, Rocha GA, de Oliveira AM, Mendes EN, Queiroz DM. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93: 171-174 [PMID: 9698887 DOI: 10.1590/S0074-02761998000200006]
- Macenlle García R, Gayoso Diz P, Sueiro Benavides RA, Fernández Seara J. Risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection. A population-based study conducted in the province of Ourense. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 330-340 [PMID: 16944993 DOI: 10.4321/S1130-01082006000500003]
- Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994; 35: 742-745 [PMID: 8020796 DOI: 10.1136/gut.35.6.742]
- Dominici P, Bellentani S, Di Biase AR, Saccoccio G, Le Rose A, Masutti F, Viola L, Balli F, Tiribelli C, Grilli R, Fusillo M, Grossi E. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ* 1999; 319: 537-540 [PMID: 10463891 DOI: 10.1136/bmj.319.7209.537]
- Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 645-652 [PMID: 16050509 DOI: 10.1112/S0024609301008384]
- Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355: 358-362 [PMID: 10665555 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05273-3]
- Begue RE, Gonzales JL, Correa-Gracian H, Tang SC. Dietary risk factors associated with the transmission of *Helicobacter pylori* in Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 637-640

[PMID: 9790444]
24 Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Northfield TC. Childhood living conditions

and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896-897 [PMID: 1348299 DOI: 10.1016/0140-6736 (92)90931-R]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

幽门螺杆菌感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制研究进展

张鑫, 刘纯杰

张鑫, 解放军总医院第四医学中心药剂药理科 北京市 100048

张鑫, 刘纯杰, 军事医学研究院生物工程研究所 北京市 100071

张鑫, 在读博士, 主要从事幽门螺杆菌疫苗免疫保护机制的研究.

基金项目: “艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治” 科技重大专项课题; No. 2018ZX10101003-005-005.

作者贡献分布: 本文综述由张鑫完成; 刘纯杰审校.

通讯作者: 刘纯杰, 研究员, 100071, 北京市丰台区东大街20号, 军事医学研究院生物工程研究所. liucj317@163.com
电话: 010-66948834

收稿日期: 2018-09-07

修回日期: 2018-10-03

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-08

Immune response and immune escape mechanism in *Helicobacter pylori* infection

Xin Zhang, Chun-Jie Liu

Xin Zhang, Department of Pharmacy and Pharmacology, the Fourth Medical Center of the PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Xin Zhang, Chun-Jie Liu, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Supported by: Major Science and Technology Projects-Prevention and Treatment of Major Infectious Diseases such as AIDS and Viral Hepatitis; No. 2018ZX10101003-005-005.

Correspondence to: Chun-Jie Liu, Researcher, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, 20 Dongda Street, Fengtai District, Beijing 100071, China. liucj317@163.com

Received: 2018-09-07

Revised: 2018-10-03

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-08

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a Gram-negative bacterium which is parasitic on the surface of the gastric mucosa, and it is a causative agent in the development of chronic gastritis, gastric and duodenal peptic ulcer, gastric adenocarcinoma, and lymphoid tissue lymphoma associated with the gastric mucosa. After *H. pylori* infection, the bacterium is first recognized by the pattern recognition receptors of immune cells, which in turn causes the innate immune and adaptive immune responses, but these responses are usually insufficient to eliminate bacterial infections. *H. pylori* can evade the identification and clearance by the immune system by modifying and attenuating the immunogenicity of its pathogen-associated molecular patterns, regulating the immune responses of innate immune cells and T cells, and leading to persistent infection. A thorough understanding of the immune response and immune escape mechanism in *H. pylori* infection is of great significance for eliminating *H. pylori* infection and controlling the occurrence of *H. pylori* infection-related diseases.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Immune response; Immune escape

Zhang X, Liu CJ. Immune response and immune escape mechanism in *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1832-1842 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1832.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1832>

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种专性寄生于胃黏膜表面的革兰氏阴性菌, 与慢性胃炎、

胃和十二指肠消化性溃疡、胃腺癌, 以及胃黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤的发生密切相关。*H. pylori*感染机体后, 首先被体内免疫细胞的模式识别受体家族识别, 进而引起机体的固有免疫和适应性免疫应答, 但这些应答通常不足以清除细菌感染, *H. pylori*可以通过改装并减弱其病原体广泛共存的相关分子模式的免疫原性, 调控固有免疫细胞和T细胞的免疫应答来逃避免疫系统的识别和清除, 导致持续感染。深入了解*H. pylori*感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制, 对于消除*H. pylori*感染, 控制*H. pylori*感染相关性疾病的发生具有极其重要的意义。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 免疫应答; 免疫逃逸

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在全世界范围内特别是发展中国家感染率高, 危害严重, 被WHO列为第一类致癌因子。深入了解其感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制, 为打破*H. pylori*在体内长期定植现状, 根除其感染, 减少感染相关的慢性胃炎、消化性溃疡, 以及胃腺癌等疾病发生具有重要意义。

张鑫, 刘纯杰. 幽门螺杆菌感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1832-1842 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1832.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1832>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种专性寄生于胃黏膜表面的革兰氏阴性菌, 其感染与慢性胃炎、胃和十二指肠消化性溃疡、胃腺癌, 以及胃黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤的发生密切相关^[1]。在全世界范围内有50%以上的人口感染*H. pylori*, 但通常80%以上的感染者无自觉症状, 仅15%-20%的感染者发展为消化性溃疡, 约1%的感染者发展为胃腺癌^[2]。*H. pylori*感染的不同结局可能取决于多种因素, 如细菌毒力因子及其亚型、患者的遗传易感性、受体基因多态性、特定的细胞因子反应和环境因素影响等^[3]。*H. pylori*感染通常是在儿童时期获得的, 如果不加以根除治疗, 宿主可以终生感染该菌^[4]。

*H. pylori*感染可以激发机体产生固有免疫和适应性免疫应答。进化上保守的固有免疫系统能够为机体提供第一道防线, 抵抗微生物的入侵; 而适应性免疫系统在感染的后期阶段出现, 是高度特异和持久的, 包括细胞免疫和体液免疫。与此同时, *H. pylori*可以通过多种途径逃避宿主的免疫应答, 使得机体产生的针对*H. pylori*的

固有免疫和适应性免疫不足以清除本菌感染。本文就*H. pylori*自然感染时引起的免疫应答和免疫逃逸机制进行了综述。

1 *H. pylori*感染引起的免疫应答

人胃黏膜活检标本检测显示, 持续感染*H. pylori*的人与未感染者相比会发生不同类型的白细胞浸润^[5], 其中包括淋巴细胞(T和B细胞)、单核细胞、肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和树突状细胞(dendritic cells, DCs)等^[6,7]。CD4⁺T细胞、B细胞和DCs通常在淋巴滤泡中, 参与免疫应答和抗原呈递。在*H. pylori*感染者的外周血和胃黏膜中可以检测到*H. pylori*特异性CD4⁺T细胞, 而在未感染的个体中则检测不到。与未感染者相比, 在感染*H. pylori*的受试者胃中, 细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon, IFN- γ)、白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-17和IL-23、IL-18等的表达水平高; 在*H. pylori*感染的患者胃黏膜中通常检测不到IL-4^[3]。*H. pylori*自然感染时, 机体的免疫应答由多种细胞和细胞因子参与, 以下从免疫识别、固有免疫应答和适应性免疫应答三个方面分析其可能的免疫应答机制。

1.1 免疫识别 固有免疫识别微生物是由细胞表面的病原体模式识别受体家族(pattern recognition receptors, PRRs)分子介导的, 可识别病原体广泛共存的相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。*H. pylori*的PAMPs包括肽聚糖(peptidoglycan, PG), 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 鞭毛蛋白和非甲基化CpG DNA等。分布于宿主胃上皮细胞(gastric epithelial cells, GECs)、抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs)和中性粒细胞上的PRRs识别*H. pylori*的PAMPs, 启动机体对*H. pylori*的免疫应答^[8](表1)。可以识别*H. pylori* PAMPs的PRRs有四大类: 细胞膜和内膜(endosome membrane)上的Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和C型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLRs), 细胞质内的NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)和RIG样受体(RIG-like receptors, RLRs)。一般来说, TLRs, CLRs或RLRs的识别可激活核内炎性转录因子, 而大多数NLRs参与组成多蛋白复合物——“炎性小体”, 促进IL-1 β 和IL-18由前体成为成熟的具有生物活性的细胞因子^[9]。

H. pylori IV型分泌系统(type-IV secretion system, T4SS)是突出于细菌表面的针状结构, 它可以刺入宿主细胞, 将细胞毒性相关基因A蛋白(cytotoxin-associated gene A product, CagA)、PG代谢产物和DNA等递送到宿主细胞内, 启动对*H. pylori*的免疫应答。*H. pylori*感染

表 1 宿主模式识别受体家族与相应识别的*H. pylori*广泛共存的相关分子模式及其产生的免疫应答反应

宿主PRRs	<i>H. pylori</i> PAMPs	免疫应答反应
TLRs	LPS, HSP60, NAP, DNA, RNA, 鞭毛 ¹	激活NF-κB、AP-1和IRFs, 诱导炎症细胞因子(IL-8、IL-6、IL-1β、TNF-γ)、抗菌肽和 I 型IFN等产生
CLRs	LPS的Lewis抗原	抑制Th1, 促进炎症细胞因子IL-10的分泌, 抑制宿主免疫应答清除 <i>H. pylori</i> , 有利于 <i>H. pylori</i> 慢性长期定植
NLRs	PG代谢产物, CagA, VacA	激活NF-κB、AP-1和CASP1, 释放IL-8, IL-1β和IL-18
RLRs	RNA	诱导 I 型IFN

¹TLR识别鞭毛活性低, 与*H. pylori*免疫逃逸相关.

后, 首先通过T4SS递送LPS的生物前体1, 7-二磷酸-庚糖(heptose-1, 7-bisphosphate, HBP)进入宿主细胞质中, 激活肿瘤坏死因子相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF)和叉头相关结构域相互作用蛋白(interacting protein with forkhead-associated domain, TIFA)依赖性细胞监视通路, 随后陆续启动PG-NOD1和CagA相关的应答^[10]. T4SS依赖的HBP-TIFA通路是诱导人上皮细胞分泌促炎症因子IL-8的关键^[11], 巨噬细胞可以不依赖TLR信号通路识别cagPAI⁺ *H. pylori*的T4SS, 进而启动固有免疫应答^[12].

1.1.1 TLRs和免疫识别: TLR家族的成员都是 I 型跨膜蛋白, 含有富含亮氨酸重复序列的胞外结构域参与PAMP识别, 一个跨膜区, 胞内部分含有一个Toll-IL-1受体(TIR)结构域参与激活下游的信号传导通路. 人类有10个TLR基因^[13], TLRs表达在细胞表面或细胞内的囊泡膜上. TLR1、TLR2、TLR4、TLR5和TLR6在细胞表面结合各自的配体识别微生物膜成分如脂质、脂蛋白和蛋白质, TLR3、TLR7、TLR8、TLR9在细胞内的囊泡如内涵体、溶酶体或内质网膜上, 主要涉及微生物核酸的识别^[14]. 髓样细胞分化蛋白88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)是一个关键的TLR适配体蛋白, 负责发送信号诱导炎症细胞因子.

胃上皮细胞、单核/巨噬细胞、DCs、中性粒细胞和B细胞的TLR2可以识别*H. pylori*的LPS、热休克蛋白60(heat shock proteins 60, HSP60)和中性粒细胞激活蛋白(neutrophil-activating protein, NAP), 激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)产生细胞因子, 例如IL-8、IL-6、IL-1β和TNF-γ等^[15,16]; TLR2参与的免疫应答可能与*H. pylori*感染的结局相关^[17]. TLR4可能的配体为*H. pylori*的LPS和HP015, TLR9识别*H. pylori*的DNA^[14,18]. *H. pylori*的鞭毛可激活TLR5, 但活性较低, 原因是*H. pylori*鞭毛的D0区能够逃避TLR5的识别^[19], 这被认为是*H. pylori*能够逃避宿主的免疫应答而长期定植的机制之一.

TLRs识别PAMP触发细胞信号转导通路, 导致: (1) 激活转录因子NF-κB、活化蛋白-1(activating protein-1, AP-1)和干扰素调节因子(interferon regulatory factors, IRFs); (2) 表达炎症细胞因子、抗菌肽、I 型IFN; (3) 后续招募中性粒细胞, 激活巨噬细胞和树突状细胞, 诱导IFN刺激基因表达^[14].

1.1.2 其他PRRs和免疫识别: NLRs主要分为两类: NOD1和NOD2识别肽聚糖代谢产物, 激活转录因子NF-κB诱导固有免疫和适应性免疫应答, 而其他大多数NLRs促进多蛋白复合物(炎症小体)形成, 激活半胱氨酸蛋白酶caspase-1(CASP1)^[20]. *H. pylori*的PG、CagA可以通过T4SS或细菌分泌外膜囊泡递送入上皮细胞内, 被细胞内NOD1识别, 导致MAPK(mitogen-activated protein kinase)磷酸化, 激活NF-κB和AP-1, 释放IL-8^[15]. NLRC3, NLRP12和NLRX1通过调节激活NF-κB和MAVS(mitochondrial antiviral signalling adaptor)信号通路减轻炎症反应^[21,22]. 此外, 在*H. pylori*感染者的DC中, TLR2和NOD2可协同调节IL-1β^[23].

*H. pylori*的RNA除了可以被TLR8识别外, 还可以被RIG-I识别, 诱导MyD88非依赖的 I 型干扰素^[24].

CLRs包括DC-SIGN(DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin)和Mincle(Macrophage inducible C-type lectin, 巨噬细胞诱导的C型凝集素), DC-SIGN与其配体(*H. pylori* LPS的Lewis抗原)结合, 抑制原始T细胞分化为T辅助细胞1(T helper 1, Th1)细胞, 调控细胞因子表达, 从而抑制宿主免疫应答清除*H. pylori*^[25]. Mincle同样与LPS的Lewis抗原相互作用, 促进炎症细胞因子IL-10的分泌, 为*H. pylori*的慢性长期定植提供了帮助^[26].

1.2 固有免疫应答 胃上皮细胞识别*H. pylori*抗原后分泌趋化因子, 例如IL-8、CXC趋化因子配体(CXC chemokine ligand 1, CXCL1)、CXCL2, CXCL3和CC趋化因子配体20(CC chemokine ligand 20, CCL20), 随后招募中性粒细胞、嗜酸性粒细胞, 单核细胞, DCs和巨噬细胞到感染部位^[27,28].

巨噬细胞位于固有层内中性粒细胞浸润的部位, 中性粒细胞浸润的胃上皮细胞以及中性粒细胞本身表达高水平的中性粒细胞的趋化因子Gro- α (growth-related oncogene- α)和IL-8^[8]. *H. pylori*启动的中性粒细胞相关固有免疫应答是由TLRs介导的, 可以观察到早期IL-8, IL-1 β 和TNF- α 快速上调, 随后IL-10产物增加^[29]. *H. pylori*的NapA在胃黏膜上通过TLR2诱导中性粒细胞和单核细胞分泌IL-12和IL-23, 进而引起抗原特异性Th1应答^[30]. *H. pylori*细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)包含的CagA和空泡毒素A(vacuolating toxin A, VacA), 可诱导巨噬细胞产生TNF- α 、IL-6和IL-1 β , 诱导胃上皮细胞产生IL-8. 此外, EVs可诱导小鼠体内IFN- γ 、IL-17和EV特异性免疫球蛋白Gs(immunoglobulin Gs, IgGs)的表达^[31].

DCs细胞的主要功能是获取、加工、提呈抗原, 激活适应性免疫应答^[32], 人DCs和*H. pylori*共培养可释放细胞因子IL-6、IL-10和IL-12p70, 将*H. pylori*激发过的DCs与CD4⁺T细胞共培养产生细胞因子IFN- γ 、IL-17A并表达Foxp3, 验证了Th1、Th17和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)在体外的混合应答反应^[33]. *H. pylori*的 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltranspeptidase, GGT)诱导DC分泌促炎性细胞因子IL-6, 但这一细胞因子的表达水平较其他细菌(如大肠杆菌)低, 也较其他的细胞因子如IL-10低, 导致T细胞免疫应答Th17/Treg比例降低, 有利于*H. pylori*长期定植. IL-6可诱导Th17分化, 抑制Treg分化^[34]. *H. pylori*感染诱导DCs分泌抗炎因子IL-10, 激活信号转导和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), 调节DCs成熟, 降低IL-1 β 分泌; 而IL-1 β 可增强效应性T细胞, 包括Th17、Th1和Th2的增殖和分化, 诱导DCs分泌细胞因子如IL-12, 通过阻止Foxp3⁺Treg的抑制功能从而打破外周耐受性^[35].

固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)是新发现的淋巴细胞亚群, 其中ILC2是重要的固有免疫组成部分, *H. pylori*感染时ILC2增加, 产生IL-4进而促进Th2型适应性免疫反应^[36].

炎性小体在*H. pylori*固有免疫应答中也起着重要作用, NLRs家族中的NLRP1(NLR pyrin domain containing 1)、NLRP3、NLRC4和ASC(apoptosis-associated speck-like protein containing a Caspase recruitment and activation domain)配适器是其组成部分. 炎性小体是一个多蛋白复合物, 介导CASP1(caspase-1)激活, 促进细胞因子IL-1 β 和IL-18的分泌^[37]. *H. pylori*的VacA和CagPAI等能够诱导NLRP3炎性小体产生IL-1 β ^[38,39].

1.3 适应性免疫应答

1.3.1 T细胞介导的免疫应答: *H. pylori*感染后, 位于派伊尔集合淋巴结(Peyer's patches, PPs)中的DC识别抗原, 进而激活PPs中的原始T细胞^[40]. 被激活的T细胞通过归巢受体, 例如 α 4 β 7整合素, 迁移到胃部的感染位置, 发挥保护胃黏膜的作用^[41](表2).

原始的CD4⁺辅助T细胞(T helper cells, Th)可以根据局部细胞因子环境诱导分化为Th1, Th2, Th17和Treg. Th1和Th2是较早发现的Th细胞亚群, 其特征是分泌不同的细胞因子: Th1产生IL-2和IFN- γ , 促进细胞介导的免疫反应; Th2分泌IL-4, IL-5, IL-6和IL-10, 诱导B细胞的活化和分化. 一般情况下, 大多数细胞内的细菌诱导产生Th1的应答, 而细胞外病原体刺激Th2型应答. IL-17诱导的Th17为新发现的Th亚群, 这些细胞的特征是产生IL-17A、IL-17F、IL-21和IL-22, 并参与宿主针对各种感染的防御机制, 尤其是胞外细菌感染, 而且与自身免疫性疾病的发病机制有关. Treg能够抑制效应T细胞增殖及相关细胞因子的产生, 因此他们在维持外周免疫耐受中发挥重要作用, 通过调节免疫与炎症之间的平衡以缓和对抗病原体的免疫反应, 避免严重的多器官的自身免疫性疾病. *H. pylori*感染后引起的慢性胃炎, 以细胞炎症浸润为特征, 表现为固有和适应性免疫应答. 固有免疫应答主要引起急性炎症, 适应性免疫应答中, CD4⁺T细胞是建立慢性炎症的主要因素^[3,42].

Th1参与*H. pylori*的免疫保护, 且与胃部炎症相关. Th1通过分泌IFN- γ 参与对多种病原菌的免疫应答, IFN- γ 与胃部炎症有密切关系, 因为中和IFN- γ 可显著减少胃部炎症^[43]. 早期的研究认为, Th1和Th2共同参与*H. pylori*的获得性免疫, 但Th1应答更具优势. 原始T细胞分化为Th1细胞时产生IFN- γ , IFN- γ 的增加为Th1优势应答提供微环境, 同时抑制Th2应答^[44]. 随着对*H. pylori*相关T细胞免疫应答研究的深入, 目前认为Th1和Th17共同参与*H. pylori*感染的免疫保护, 降低细菌定植密度, 促进炎症反应. 当IL-17或IL-23缺失导致Th17免疫应答缺失后, Th1或IL-12可以对*H. pylori*感染起免疫保护补偿作用, 导致胃炎炎症增加、细菌定植减少^[45]. *H. pylori*抗原, 例如LPS通过APC和细胞因子诱导Th1在胃黏膜增殖, 导致IFN- γ 、IL-12和IL-18的分泌^[46]. DCs属于APC的一种, 它被*H. pylori*激活后通过释放IL-12, 激活/起始Th1应答, 但这种应答比其他阴性菌(例如不动杆菌)弱, 这是由于宿主和*H. pylori*通过多种细胞因子抑制DC分泌IL-12, 从而抑制强烈的Th1应答^[15]. *H. pylori*-NAP可促进DCs成熟, 进而诱导Th1极化和迁移, Th1免疫应答特点是高IL-12, 低IL-10^[47]. 另有研究表明, IFN- γ 是导致胃炎的主要原因, 而Th1不是, 因此

表 2 *H. pylori*感染诱导T细胞免疫反应类型及其可能的作用

T细胞亚群	细胞因子	可能的作用
Th1	IFN- γ , IL-2和IL-12	促进胃炎, 免疫保护
Th2	IL-4, IL-5, IL-10	细菌负荷减少
Th17	IL-17, IL-21, IL-22	促进胃炎, 免疫保护
Treg	IL-10, TGF- β	限制炎症反应, 免疫耐受, 促进 <i>H. pylori</i> 持续感染
Th22	IL-22	抑制Th1细胞
CD8 ⁺ T细胞	IFN- γ	促进胃炎

引起胃炎的IFN- γ 也可能是由其他免疫细胞分泌产生, 自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和CD8⁺T细胞可能是产生IFN- γ 的补充来源. 另外, IL-17, TNF- α 也与胃炎发生有关^[48].

Th2, 早期的研究认为, Th2在*H. pylori*感染中起保护作用. Mohammadi等^[49]研究发现, 将*H. pylori*感染小鼠的Th2转移到未感染小鼠中, 然后用*H. pylori*感染小鼠, 可以使*H. pylori*负荷急剧减少, 而IL-4缺乏的小鼠细菌数量增加. 随后的研究用重组*H. pylori* UreB亚单位对小鼠进行黏膜免疫试验, 来诱导Th2免疫应答消除病原体感染. 然而, 小鼠出现了严重的胃炎, 与Th1介导的炎症反应一致, 这一结果弱化了Th2在预防*H. pylori*相关疾病中的作用^[50]. 疫苗诱导IL-4缺乏小鼠的免疫保护提示, 尽管Th2可以在清除细菌感染机制中发挥一定作用, 但对免疫的保护并不是必须的^[51].

Th17, 近年来, 很多研究支持Th17在人*H. pylori*感染中的作用, Th17应答的抑制可能与*H. pylori*的持续定植相关. IL-17是Th17细胞产生的专属细胞因子, 是宿主防御细菌和真菌病原体的炎症介质, 特别是在黏膜表面^[52]. 在IFN- γ 或T-bet(T-box expressed in T cells)缺乏小鼠中可以观察到胃炎的产生, 虽然比C57BL/6小鼠弱, 但Th1的缺失验证了IL-17在促炎症作用中的作用^[48]. *H. pylori*感染后巨噬细胞释放的细胞因子B细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF), 可以通过直接或间接的方式诱导Th17应答^[53]. *H. pylori*感染小鼠的胃组织中IL-17和IFN- γ 显著增加, 提示*H. pylori*诱导Th17/Th1混合应答, 且Th17应答先于Th1应答, 并对Th1应答有调控作用^[54]. IL-23属于IL12家族, 可以促进Th17增殖, *H. pylori*感染后GECs和DCs均可以检测到IL-23的增加^[55]. IL-23不仅促进IL-17分泌, 同时也促进IFN- γ 分泌^[56]. 另外, IL-21也可以促进Th17/Th1应答, IL-21缺乏可引起*H. pylori*负荷增加, 炎症减少, 细胞浸润和细胞因子TNF- α , IL-1b, IL-17A和IFN- γ 减少^[57]. 尽管在慢性胃炎中可以观察到IL-17, 但其水平并不足以清除感染, 可能与*H. pylori*能够对宿主的免疫应答产生调控有关. 有研究表明, *H. pylori*的CagA可下调GECs上的B7-H2配

体, 进而抑制Th17的应答, 增强*H. pylori*在小鼠胃中的定植^[58]. 人胃活检标本显示, *H. pylori*感染的胃黏膜高表达吲哚胺2,3-双氧化酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)可下调IL-17^[59]. Kao等^[60]研究认为, *H. pylori*改变DC极化导致Th17/Treg应答平衡向Treg倾斜, Th17应答减弱导致宿主无法清除*H. pylori*; 当Treg耗尽时, Th17应答增强, *H. pylori*浓度降低, 从而验证了Th17在细菌*H. pylori*清除中的作用. *H. pylori*还可以通过诱导DC产生IL-18, 导致T细胞分化倾向于Treg而不是Th17^[61].

Treg, 尽管*H. pylori*感染能够引起多种促炎症T细胞应答, 但仍然无法彻底清除细菌, 导致*H. pylori*终生定植. 目前的研究认为, Treg是导致*H. pylori*定植的主要原因之一. Treg可限制效应T细胞的增殖和功能, 在*H. pylori*感染患者的胃黏膜和体循环中, 均能检测到Treg水平升高^[62]. 这表明*H. pylori*定植导致Treg增殖并招募到感染部位限制炎症反应, 成为细菌持续感染的一种可能的机制. Treg缺乏或耗竭, 小鼠感染*H. pylori*后发生的胃炎比正常小鼠严重, *H. pylori*定植减少^[8]. Treg细胞是免疫系统中维持免疫耐受的重要调控细胞, 通过抑制*H. pylori*诱导的Th1和Th17介导的免疫应答, 减轻感染引起的免疫病理损伤, 同时有助于细菌在胃黏膜中的持续定植, 从而可能在慢性胃炎中起主要作用^[63]. Treg表达FoxP3转录因子, 通过产生IL-10和转化生长因子(transforming growth factor β , TGF- β)抑制其他T细胞应答. Treg的诱导伴随着TGF- β 的存在和APCs表达PDL-1, GECs可以表达MHC-II(class II major histocompatibility complex)使其具有APCs的功能, GECs在*H. pylori*刺激下产生TGF- β , 进而抑制CD4⁺T细胞增殖, 促进Treg分化^[64].

Th22是另一个新发现的T细胞亚群, 也与*H. pylori*引起的胃炎相关. 研究表明, Th22细胞富集在*H. pylori*感染患者和小鼠的胃黏膜. DC遇到CagA⁺*H. pylori*后分泌IL-23, 诱导CD4⁺T细胞分泌IL-22, 这导致CXCR2C髓源性单核细胞通过IL-22R1信号通路和后续胃上皮细胞分泌CXCL2招募抑制性细胞(Myeloid-derived suppressor cell, MDSC)到胃黏膜, MDSC在IL-22刺激下可以分泌两种促炎蛋白S100A8和S100A9, 并抑制Th1细胞^[65].

CD8⁺T细胞, 目前大部分研究认为, 针对*H. pylori*的T细胞免疫主要由CD4⁺T细胞(Th和Treg)介导, 关于CD8⁺T细胞在*H. pylori*感染中作用的相关研究报道较少。Barbara等^[66]报道的猪感染*H. pylori*模型证实, 虽然传统上认为*H. pylori*属于细胞外感染细菌, 但在上皮细胞和免疫细胞中也发现了*H. pylori*的存在, 而CD8⁺T细胞参与部分存在于黏膜固有层和上皮细胞中*H. pylori*的免疫应答, 诱导IFN- γ 产生, 促进胃部炎症。另有研究表明, *H. pylori*抗原激发的B细胞能够通过MHC-I引发CD8⁺T细胞应答^[67]。

儿童和成人感染*H. pylori*时T细胞免疫应答的差异(表3), 研究儿童和成人感染*H. pylori*时细菌毒力因子、细胞因子和免疫应答的差异显示: 儿童感染的*H. pylori*相关毒力因子(CagA/VacA)与成人类似, 细胞因子TGF- α 1、IL-10较成人升高, 与成人相比T细胞相关免疫应答表现为高Treg和Th2应答与低Th1和Th17应答, 这些结果导致最终的感染结局为儿童感染者发生胃炎、中性粒细胞浸润和消化道溃疡均较成人轻^[3,42,68], 这或许提示Th1和Th17主要介导炎症反应, 而Treg和Th2主要介导免疫耐受或保护。

1.3.2 体液免疫应答: 几乎所有的*H. pylori*感染者都会产生体液免疫应答^[69], 在*H. pylori*感染者的血清和胃液中可以检测到针对不同的*H. pylori*抗原的IgG和sIgA抗体, 例如*H. pylori*的膜蛋白、鞭毛、Ure、LPS和幽门螺杆菌黏附素A(adhesin A of *H. pylori*, HpaA)等的抗体。在*H. pylori*慢性感染者也可以检测到针对*H. pylori*抗原的局部黏膜免疫反应的抗体, 与未感染者相比, *H. pylori*感染者的总IgA和IgM抗体分泌细胞高40-50倍, 而IgG分泌细胞相同^[70,71]。虽然大多数或几乎所有的*H. pylori*感染者都会产生抗体反应, 但发展为胃癌的患者与发生胃炎或十二指肠溃疡的患者相比, 它们的抗体反应是有所不同的。通过检查患者血清抗体水平发现, 胃炎或十二指肠溃疡的患者比发展为胃癌的患者有更强烈的IgG反应, 而胃癌患者的IgA反应比胃炎和十二指肠溃疡患者更为强烈^[72]。在日本的一项研究表明, 对*H. pylori*的弱抗体反应与受感染者患胃癌的高风险有关^[73]。

*H. pylori*感染的患者血清抗体滴度升高, 可用于诊断感染^[74]。*H. pylori*是一种通过黏膜感染的病原体, 最初认为*H. pylori*感染可以触发潜在的保护性黏膜IgA反应。然而, 早期通过B细胞或IgA抗体缺乏小鼠研究证明, 疫苗诱导B细胞或抗体缺陷小鼠的保护性免疫与野生型相同^[75]。部分研究者认为, 在*H. pylori*相关的适应性免疫应答中, CD4⁺T细胞, 尤其是Th1, Th17及其细胞因子对控制*H. pylori*感染比B细胞和抗体更为重要。

2 *H. pylori*感染的免疫逃逸机制

尽管*H. pylori*自然感染后能够启动机体产生多种免疫应答, 但通常情况下, 这些免疫反应不足以从体内彻底清除细菌。*H. pylori*可以通过多种途径, 逃避免疫系统对它的识别和清除, 导致其在体内能够长期定植并引起慢性炎症。

2.1 *H. pylori*改装并减弱其PAMPs的免疫原性 *H. pylori*通过改装其表面分子LPS和鞭毛的结构, 并减弱其PAMPs的免疫原性, 来逃避PRRs的识别。LPS是革兰氏阴性菌外膜上的糖脂类物质, 包括脂质A和O-抗原。*H. pylori*表达多种O-抗原, 包括Lewis抗原, 它与人类的血型抗原类似, 利用这种形式的分子模拟, 逃避TLRs的识别^[76]。脂质A位于LPS的内部核心区域, 称为内毒素, 是TLR4-MD2免疫复合物的配体。幽门螺杆菌LPS内毒素活性较其他细菌, 如大肠杆菌弱1000倍, 这一免疫逃逸机制主要是由*H. pylori* LPS的低酰基化和低磷酸化引起的^[77]。

*H. pylori*具有5-6根鞭毛, 由鞭毛蛋白组成, 使*H. pylori*能够穿过胃黏膜表面的黏液层在胃黏膜上皮细胞表面定植。TLR5与*H. pylori*的鞭毛亲和力低, 使其识别*H. pylori*鞭毛, 进而导致激活NF- κ B及其下游的信号通路作用弱, 这被认为是*H. pylori*逃避宿主识别的方式之一^[19]。

2.2 *H. pylori*调控固有免疫细胞的功能 *H. pylori*感染可招募巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞到感染部位, 但*H. pylori*可以有效地逃避这些吞噬细胞摄取。*H. pylori*通过多种途径诱导巨噬细胞凋亡, 例如通过ERK(extracellular regulated protein kinases)路径^[78]、Fas路径^[79]或ERK MAPK(mitogen-activated protein kinases)依赖路径^[80]诱导巨噬细胞凋亡。此外, *H. pylori*还可诱导巨噬细胞表达精氨酸酶II(Arginase-II, Arg2), 限制M1巨噬细胞活化, 加强巨噬细胞凋亡, 抑制Th1和Th17免疫应答^[81]。

*H. pylori*可以下调中性粒细胞表达趋化因子受体CXCR1和CXCR2, 影响中性粒细胞迁移^[82]。*H. pylori* VacA蛋白也会引起单核细胞凋亡, 这一过程的可能机制涉及VacA氨基末端的476个残基的片段(P52), 这一片段可激活NF- κ B通路, 诱导促炎性细胞因子的产生, 例如TNF- α 、IL-1 β , 同时诱导NO(nitric oxide)、ROS(reactive oxygen species), 随后引起单核细胞凋亡^[83]。另外, *H. pylori*还能通过hsa-miR-223-3p和IL-10抑制NLRP3的表达、炎性小体的激活和成熟IL-1 β 的分泌, 这也是*H. pylori*逃避免疫应答的一种方式^[84]。

2.3 *H. pylori*通过毒力因子调控T细胞免疫应答 DCs是

表 3 儿童和成人感染*H. pylori*免疫应答的差异

	儿童	成人
Th1	↑	↑↑
Th17	↑	↑↑
Treg	↑↑	↑
Th2	↑↑	↑
胃炎	↑	↑↑
中性粒细胞浸润	↑	↑↑
消化道溃疡	↑	↑↑
细菌毒力因子(CagA/VacA)	-	-

启动T细胞免疫应答的重要APCs, *H. pylori*的毒性因子CagA、VacA和外膜炎蛋白(outer inflammatory protein A, Oip)可抑制DCs的成熟和功能, 进而调控T细胞免疫应答。VacA可引起DCs的表面共刺激分子表达减少, 如CD40、CD80、CD86、MHC-II, 使DCs分泌IL-1 β 、IL-12p70、TNF- α 减少^[85]。CagA也可调节DCs, 抑制CD4⁺T细胞分化为Th1型细胞; CagA蛋白进入细胞后被磷酸化导致SHP-2激活, 进而抑制TBK-1酶(TANK-binding kinase 1)的活化, IRF-3(Interferon regulatory Factor 3)的磷酸化及核转位, 使DCs产生干扰素减少^[86]。*H. pylori* Oip通过抑制DCs成熟, 减少IL-10分泌, 进而影响T细胞免疫应答^[87]。

IL-2是促进淋巴细胞活化和增殖的细胞因子, VacA可通过干扰IL-2信号通路, 进而抑制T细胞增殖和活化^[88]。此外, VacA还可能通过减少CD4⁺T细胞的线粒体膜电势, 抑制CD4⁺T细胞增殖^[89]。GGT是*H. pylori*的分泌蛋白, 可通过破坏Ras信号通路诱导G1期细胞周期阻滞, 抑制T细胞增殖^[90]。*H. pylori*精氨酸酶可水解L-精氨酸为尿素和鸟氨酸, L-精氨酸是T细胞活化和功能所必须的, 精氨酸酶引起的L-精氨酸的消耗可导致T细胞的增殖减少^[91]。*H. pylori*可通过T4SS、CagA、PG以及p38 MAPK信号通路, 使GEC表达B7-H1上调, 导致胃黏膜细菌定植量增加, 诱导胃内Treg产生, 抑制Th1/Th17免疫应答, 同时血清IL-10水平上升; 而B7-H1^{-/-}小鼠感染*H. pylori*后, Treg表达水平和*H. pylori*定植量均有所降低, 这一研究结果提示Treg在*H. pylori*免疫逃逸和持续感染中起重要作用^[92]。最新的研究表明, *H. pylori*可以通过产生超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD), 抑制NF- κ B依赖途径促炎症因子的产生, 例如MIP-2(macrophage inflammatory protein 2), TNF- α , IL-6和IL-13等, 避免胃部产生过度炎症反应, 以利于其长期定植^[93]。也有研究表明, *H. pylori*还可以通过其产生的外膜囊泡(Outer membrane vesicle, OMV)诱导单核细胞表达COX-2(cyclo-oxygenase-2), 抑制人T细胞应答^[94]。

3 结论

*H. pylori*感染是导致人类发生慢性胃炎、消化性溃疡、胃腺癌和胃黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤的重要原因。人一旦感染*H. pylori*, 如不进行有效的根除治疗, 将会终身携带该菌。*H. pylori*感染后, 机体能够启动固有免疫应答和适应性免疫应答, 固有免疫细胞、T细胞和抗体等都参与了机体对感染微生物的免疫反应, 但是这些免疫反应虽然具有一定的保护作用, 仍不足以实现机体对感染细菌的完全清除。*H. pylori*通过改装并减弱其PAMPs的免疫原性, 调控固有免疫细胞和T细胞的免疫应答, 来逃避免疫系统的识别和清除, 导致持续感染。今后, 进一步深入了解与阐明在*H. pylori*感染过程中, 哪些免疫应答因素对清除细菌更为有利、以及如何增强机体产生的这类免疫保护反应、如何避免或减弱*H. pylori*引起的免疫逃避反应等将会为打破*H. pylori*在体内长期定植的现状, 最终有效根除*H. pylori*的感染, 减少*H. pylori*感染相关性疾病的发生, 尤其是胃腺癌的发生提供极大的帮助; 并为研发治疗或预防*H. pylori*感染的疫苗提供理论依据。

4 参考文献

- 1 Chong J, Marshall BJ, Barkin JS, McCallum RW, Reiner DK, Hoffman SR, O'Phelan C. Occupational exposure to *Helicobacter pylori* for the endoscopy professional: a sera epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1987-1992 [PMID: 7942723]
- 2 Owyang SY, Luther J, Kao JY. *Helicobacter pylori*: beneficial for most? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 649-651 [PMID: 22017690 DOI: 10.1586/egh.11.69]
- 3 Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Comparative Immune Response in Children and Adults with *H. pylori* Infection. *J Immunol Res* 2015; 2015: 315957 [PMID: 26495322 DOI: 10.1155/2015/315957]
- 4 Cellini L. *Helicobacter pylori*: a chameleon-like approach to life. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5575-5582 [PMID: 24914317 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5575]
- 5 Rahimian G, Sanei MH, Shirzad H, Azadegan-Dehkordi F, Taghikhani A, Salimzadeh L, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Rafieian-Kopaei M, Bagheri N. Virulence factors of

- Helicobacter pylori vacA increase markedly gastric mucosal TGF- β 1 mRNA expression in gastritis patients. *Microb Pathog* 2014; 67-68: 1-7 [PMID: 24462401 DOI: 10.1016/j.micpath.2013.12.006]
- 6 Bagheri N, Taghikhani A, Rahimian G, Salimzadeh L, Azadegan Dehkordi F, Zandi F, Chaleshtori MH, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Association between virulence factors of helicobacter pylori and gastric mucosal interleukin-18 mRNA expression in dyspeptic patients. *Microb Pathog* 2013; 65: 7-13 [PMID: 24036181 DOI: 10.1016/j.micpath.2013.08.005]
- 7 Suzuki T, Kato K, Ohara S, Noguchi K, Sekine H, Nagura H, Shimosegawa T. Localization of antigen-presenting cells in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Pathol Int* 2002; 52: 265-271 [PMID: 12031081]
- 8 Kronsteiner B, Bassaganya-Riera J, Philipson C, Viladomiu M, Carbo A, Abedi V, Hontecillas R. Systems-wide analyses of mucosal immune responses to Helicobacter pylori at the interface between pathogenicity and symbiosis. *Gut Microbes* 2016; 7: 3-21 [PMID: 26939848 DOI: 10.1080/19490976.2015.1116673]
- 9 Müller A, Oertli M, Arnold IC. H. pylori exploits and manipulates innate and adaptive immune cell signaling pathways to establish persistent infection. *Cell Commun Signal* 2011; 9: 25 [PMID: 22044597 DOI: 10.1186/1478-811X-9-25]
- 10 Gall A, Gaudet RG, Gray-Owen SD, Salama NR. TIFA Signaling in Gastric Epithelial Cells Initiates the cag Type 4 Secretion System-Dependent Innate Immune Response to Helicobacter pylori Infection. *MBio* 2017; 8: [PMID: 28811347 DOI: 10.1128/mBio.01168-17]
- 11 Stein SC, Faber E, Bats SH, Murillo T, Speidel Y, Coombs N, Josenhans C. Helicobacter pylori modulates host cell responses by CagT4SS-dependent translocation of an intermediate metabolite of LPS inner core heptose biosynthesis. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006514 [PMID: 28715499 DOI: 10.1371/journal.ppat.1006514]
- 12 Koch M, Mollenkopf HJ, Meyer TF. Macrophages recognize the Helicobacter pylori type IV secretion system in the absence of toll-like receptor signalling. *Cell Microbiol* 2016; 18: 137-147 [PMID: 26243717 DOI: 10.1111/cmi.12492]
- 13 O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors - redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 453-460 [PMID: 23681101 DOI: 10.1038/nri3446]
- 14 Smith SM. Role of Toll-like receptors in Helicobacter pylori infection and immunity. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 133-146 [PMID: 25133016 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.133]
- 15 Obonyo M, Sabet M, Cole SP, Ebmeyer J, Uematsu S, Akira S, Guiney DG. Deficiencies of myeloid differentiation factor 88, Toll-like receptor 2 (TLR2), or TLR4 produce specific defects in macrophage cytokine secretion induced by Helicobacter pylori. *Infect Immun* 2007; 75: 2408-2414 [PMID: 17353291 DOI: 10.1128/IAI.01794-06]
- 16 Kumar Pachathundikandi S, Brandt S, Madassery J, Backert S. Induction of TLR-2 and TLR-5 expression by Helicobacter pylori switches cagPAI-dependent signalling leading to the secretion of IL-8 and TNF- α . *PLoS One* 2011; 6: e19614 [PMID: 21573018 DOI: 10.1371/journal.pone.0019614]
- 17 Nemati M, Larussa T, Khorramdelazad H, Mahmoodi M, Jafarzadeh A. Toll-like receptor 2: An important immunomodulatory molecule during Helicobacter pylori infection. *Life Sci* 2017; 178: 17-29 [PMID: 28427896 DOI: 10.1016/j.lfs.2017.04.006]
- 18 Pachathundikandi SK, Lind J, Tegtmeyer N, El-Omar EM, Backert S. Interplay of the Gastric Pathogen Helicobacter pylori with Toll-Like Receptors. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 192420 [PMID: 25945326 DOI: 10.1155/2015/192420]
- 19 Forstnerič V, Ivičak-Kocjan K, Plaper T, Jerala R, Benčina M. The role of the C-terminal D0 domain of flagellin in activation of Toll like receptor 5. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006574 [PMID: 28827825 DOI: 10.1371/journal.ppat.1006574]
- 20 Salama NR, Hartung ML, Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen Helicobacter pylori. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 385-399 [PMID: 23652324 DOI: 10.1038/nrmicro3016]
- 21 Davis BK, Philipson C, Hontecillas R, Eden K, Bassaganya-Riera J, Allen IC. Emerging significance of NLRs in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2412-2432 [PMID: 25153506 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000151]
- 22 Philipson CW, Bassaganya-Riera J, Viladomiu M, Kronsteiner B, Abedi V, Hoops S, Michalak P, Kang L, Girardin SE, Hontecillas R. Modeling the Regulatory Mechanisms by Which NLRX1 Modulates Innate Immune Responses to Helicobacter pylori Infection. *PLoS One* 2015; 10: e0137839 [PMID: 26367386 DOI: 10.1371/journal.pone.0137839]
- 23 Kim DJ, Park JH, Franchi L, Backert S, Núñez G. The Cag pathogenicity island and interaction between TLR2/NOD2 and NLRP3 regulate IL-1 β production in Helicobacter pylori infected dendritic cells. *Eur J Immunol* 2013; 43: 2650-2658 [PMID: 23818043 DOI: 10.1002/eji.201243281]
- 24 Rad R, Ballhorn W, Volland P, Eisenächer K, Mages J, Rad L, Ferstl R, Lang R, Wagner H, Schmid RM, Bauer S, Prinz C, Kirschning CJ, Krug A. Extracellular and intracellular pattern recognition receptors cooperate in the recognition of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2009; 136: 2247-2257 [PMID: 19272387 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.066]
- 25 Gringhuis SI, den Dunnen J, Litjens M, van der Vlist M, Geijtenbeek TB. Carbohydrate-specific signaling through the DC-SIGN signalosome tailors immunity to Mycobacterium tuberculosis, HIV-1 and Helicobacter pylori. *Nat Immunol* 2009; 10: 1081-1088 [PMID: 19718030 DOI: 10.1038/ni.1778]
- 26 Devi S, Rajakumara E, Ahmed N. Induction of Mincle by Helicobacter pylori and consequent anti-inflammatory signaling denote a bacterial survival strategy. *Sci Rep* 2015; 5: 15049 [PMID: 26456705 DOI: 10.1038/srep15049]
- 27 Nagy TA, Allen SS, Wroblewski LE, Flaherty DK, Slaughter JC, Perez-Perez G, Israel DA, Peek RM Jr. Helicobacter pylori induction of eosinophil migration is mediated by the cag pathogenicity island via microbial-epithelial interactions. *Am J Pathol* 2011; 178: 1448-1452 [PMID: 21406172 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.018]
- 28 Yan M, Wang H, Sun J, Liao W, Li P, Zhu Y, Xu C, Joo J, Sun Y, Abbasi S, Kovalchuk A, Lv N, Leonard WJ, Morse HC 3rd. Cutting Edge: Expression of IRF8 in Gastric Epithelial Cells Confers Protective Innate Immunity against Helicobacter pylori Infection. *J Immunol* 2016; 196: 1999-2003 [PMID: 26843324 DOI: 10.4049/jimmunol.1500766]
- 29 Alvarez-Arellano L, Camorlinga-Ponce M, Maldonado-Bernal C, Torres J. Activation of human neutrophils with Helicobacter pylori and the role of Toll-like receptors 2 and 4 in the response. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51: 473-479 [PMID: 17892476 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2007.00327.x]
- 30 Amedei A, Cappon A, Codolo G, Cabrelle A, Polenghi A, Benaglio M, Tasca E, Azzurri A, D'Elia MM, Del Prete G, de Bernard M. The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori promotes Th1 immune responses. *J Clin Invest* 2006; 116: 1092-1101 [PMID: 16543949 DOI: 10.1172/JCI27177]
- 31 Choi HI, Choi JP, Seo J, Kim BJ, Rho M, Han JK, Kim JG. Helicobacter pylori-derived extracellular vesicles increased in the gastric juices of gastric adenocarcinoma patients and induced inflammation mainly via specific targeting of gastric epithelial cells. *Exp Mol Med* 2017; 49: e330 [PMID: 28496197 DOI: 10.1038/emmm.2017.47]

- 32 Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 1-22 [PMID: 22136168 DOI: 10.1146/annurev-immunol-100311-102839]
- 33 Kabisch R, Mejías-Luque R, Gerhard M, Prinz C. Involvement of Toll-like receptors on Helicobacter pylori-induced immunity. *PLoS One* 2014; 9: e104804 [PMID: 25153703 DOI: 10.1371/journal.pone.0104804]
- 34 Kabisch R, Semper RP, Wüstner S, Gerhard M, Mejías-Luque R. Helicobacter pylori γ -Glutamyltranspeptidase Induces Tolerogenic Human Dendritic Cells by Activation of Glutamate Receptors. *J Immunol* 2016; 196: 4246-4252 [PMID: 27183641 DOI: 10.4049/jimmunol.1501062]
- 35 Rizzuti D, Ang M, Sokollik C, Wu T, Abdullah M, Greenfield L, Fattouh R, Reardon C, Tang M, Diao J, Schindler C, Cattral M, Jones NL. Helicobacter pylori inhibits dendritic cell maturation via interleukin-10-mediated activation of the signal transducer and activator of transcription 3 pathway. *J Innate Immun* 2015; 7: 199-211 [PMID: 25412627 DOI: 10.1159/000368232]
- 36 Li R, Jiang XX, Zhang LF, Liu XM, Hu TZ, Xia XJ, Li M, Xu CX. Group 2 Innate Lymphoid Cells Are Involved in Skewed Type 2 Immunity of Gastric Diseases Induced by Helicobacter pylori Infection. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 4927964 [PMID: 29138530 DOI: 10.1155/2017/4927964]
- 37 Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol* 2009; 10: 241-247 [PMID: 19221555 DOI: 10.1038/ni.1703]
- 38 Kameoka S, Kameyama T, Hayashi T, Sato S, Ohnishi N, Hayashi T, Murata-Kamiya N, Higashi H, Hatakeyama M, Takaoka A. Helicobacter pylori induces IL-1 β protein through the inflammasome activation in differentiated macrophagic cells. *Biomed Res* 2016; 37: 21-27 [PMID: 26912137 DOI: 10.2220/biomedres.37.21]
- 39 Tran LS, Chonwerawong M, Ferrero RL. Regulation and functions of inflammasome-mediated cytokines in Helicobacter pylori infection. *Microbes Infect* 2017; 19: 449-458 [PMID: 28690082 DOI: 10.1016/j.micinf.2017.06.005]
- 40 Nagai S, Mimuro H, Yamada T, Baba Y, Moro K, Nochi T, Kiyono H, Suzuki T, Sasakawa C, Koyasu S. Role of Peyer's patches in the induction of Helicobacter pylori-induced gastritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 8971-8976 [PMID: 17502608 DOI: 10.1073/pnas.0609014104]
- 41 Michetti M, Kelly CP, Kraehenbuhl JP, Bouzourene H, Michetti P. Gastric mucosal $\alpha(4)\beta(7)$ -integrin-positive CD4 T lymphocytes and immune protection against helicobacter infection in mice. *Gastroenterology* 2000; 119: 109-118 [PMID: 10889160]
- 42 Larussa T, Leone I, Suraci E, Imeneo M, Luzzi F. Helicobacter pylori and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J Immunol Res* 2015; 2015: 981328 [PMID: 26525279 DOI: 10.1155/2015/981328]
- 43 Mohammadi M, Czinn S, Redline R, Nedrud J. Helicobacter-specific cell-mediated immune responses display a predominant Th1 phenotype and promote a delayed-type hypersensitivity response in the stomachs of mice. *J Immunol* 1996; 156: 4729-4738 [PMID: 8648119]
- 44 Meyer F, Wilson KT, James SP. Modulation of innate cytokine responses by products of Helicobacter pylori. *Infect Immun* 2000; 68: 6265-6272 [PMID: 11035734]
- 45 Ding H, Nedrud JG, Blanchard TG, Zagorski BM, Li G, Shiu J, Xu J, Czinn SJ. Th1-mediated immunity against Helicobacter pylori can compensate for lack of Th17 cells and can protect mice in the absence of immunization. *PLoS One* 2013; 8: e69384 [PMID: 23874957 DOI: 10.1371/journal.pone.0069384]
- 46 Berenson LS, Ota N, Murphy KM. Issues in T-helper 1 development--resolved and unresolved. *Immunol Rev* 2004; 202: 157-174 [PMID: 15546392 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00208.x]
- 47 Ramachandran M, Jin C, Yu D, Eriksson F, Essand M. Vector-encoded Helicobacter pylori neutrophil-activating protein promotes maturation of dendritic cells with Th1 polarization and improved migration. *J Immunol* 2014; 193: 2287-2296 [PMID: 25049358 DOI: 10.4049/jimmunol.1400339]
- 48 Gray BM, Fontaine CA, Poe SA, Eaton KA. Complex T cell interactions contribute to Helicobacter pylori gastritis in mice. *Infect Immun* 2013; 81: 740-752 [PMID: 23264048 DOI: 10.1128/IAI.01269-12]
- 49 Mohammadi M, Nedrud J, Redline R, Lycke N, Czinn SJ. Murine CD4 T-cell response to Helicobacter infection: TH1 cells enhance gastritis and TH2 cells reduce bacterial load. *Gastroenterology* 1997; 113: 1848-1857 [PMID: 9394724]
- 50 Saldinger PF, Porta N, Launois P, Louis JA, Waanders GA, Bouzourene H, Michetti P, Blum AL, Corthésy-Theulaz IE. Immunization of BALB/c mice with Helicobacter urease B induces a T helper 2 response absent in Helicobacter infection. *Gastroenterology* 1998; 115: 891-897 [PMID: 9753492]
- 51 Garhart CA, Nedrud JG, Heinzel FP, Sigmund NE, Czinn SJ. Vaccine-induced protection against Helicobacter pylori in mice lacking both antibodies and interleukin-4. *Infect Immun* 2003; 71: 3628-3633 [PMID: 12761151]
- 52 Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28: 454-467 [PMID: 18400188 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.004]
- 53 Munari F, Fassan M, Capitani N, Codolo G, Vila-Caballer M, Pizzi M, Rugge M, Della Bella C, Troilo A, D'Elios S, Baldari CT, D'Elios MM, de Bernard M. Cytokine BAFF released by Helicobacter pylori-infected macrophages triggers the Th17 response in human chronic gastritis. *J Immunol* 2014; 193: 5584-5594 [PMID: 25339679 DOI: 10.4049/jimmunol.1302865]
- 54 Shi Y, Liu XF, Zhuang Y, Zhang JY, Liu T, Yin Z, Wu C, Mao XH, Jia KR, Wang FJ, Guo H, Flavell RA, Zhao Z, Liu KY, Xiao B, Guo Y, Zhang WJ, Zhou WY, Guo G, Zou QM. Helicobacter pylori-induced Th17 responses modulate Th1 cell responses, benefit bacterial growth, and contribute to pathology in mice. *J Immunol* 2010; 184: 5121-5129 [PMID: 20351183 DOI: 10.4049/jimmunol.0901115]
- 55 Khamri W, Walker MM, Clark P, Atherton JC, Thursz MR, Bamford KB, Lechler RI, Lombardi G. Helicobacter pylori stimulates dendritic cells to induce interleukin-17 expression from CD4⁺ T lymphocytes. *Infect Immun* 2010; 78: 845-853 [PMID: 19917709 DOI: 10.1128/IAI.00524-09]
- 56 Caruso R, Fina D, Paoluzi OA, Del Vecchio Blanco G, Stolfi C, Rizzo A, Caprioli F, Sarra M, Andrei F, Fantini MC, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G. IL-23-mediated regulation of IL-17 production in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Eur J Immunol* 2008; 38: 470-478 [PMID: 18200634 DOI: 10.1002/eji.200737635]
- 57 Carbo A, Olivares-Villagómez D, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J, Chaturvedi R, Piazuelo MB, Delgado A, Washington MK, Wilson KT, Algood HM. Systems modeling of the role of interleukin-21 in the maintenance of effector CD4⁺ T cell responses during chronic Helicobacter pylori infection. *MBio* 2014; 5: e01243-e01214 [PMID: 25053783 DOI: 10.1128/mBio.01243-14]
- 58 Lina TT, Pinchuk IV, House J, Yamaoka Y, Graham DY, Beswick EJ, Reyes VE. CagA-dependent downregulation of B7-H2 expression on gastric mucosa and inhibition of Th17 responses during Helicobacter pylori infection. *J Immunol* 2013; 191: 3838-3846 [PMID: 23997227 DOI: 10.4049/jimmunol.1300524]

- 59 Larussa T, Leone I, Suraci E, Nazionale I, Procopio T, Conforti F, Abenavoli L, Hribal ML, Imeneo M, Luzzza F. Enhanced expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa modulates Th1/Th2 pathway and interleukin 17 production. *Helicobacter* 2015; 20: 41-48 [PMID: 25308308 DOI: 10.1111/hel.12174]
- 60 Kao JY, Zhang M, Miller MJ, Mills JC, Wang B, Liu M, Eaton KA, Zou W, Berndt BE, Cole TS, Takeuchi T, Owyang SY, Luther J. *Helicobacter pylori* immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice. *Gastroenterology* 2010; 138: 1046-1054 [PMID: 19931266 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.043]
- 61 Oertli M, Sundquist M, Hitzler I, Engler DB, Arnold IC, Reuter S, Maxeiner J, Hansson M, Taube C, Quiding-Järbrink M, Müller A. DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine *Helicobacter pylori*-specific immune tolerance, and asthma protection. *J Clin Invest* 2012; 122: 1082-1096 [PMID: 22307326 DOI: 10.1172/JCI61029]
- 62 Lundgren A, Strömberg E, Sjöling A, Lindholm C, Enarsson K, Edebo A, Johnsson E, Suri-Payer E, Larsson P, Rudin A, Svennerholm AM, Lundin BS. Mucosal FOXP3-expressing CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Infect Immun* 2005; 73: 523-531 [PMID: 15618192 DOI: 10.1128/IAI.73.1.523-531.2005]
- 63 Lina TT, Alzahrani S, Gonzalez J, Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Immune evasion strategies used by *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12753-12766 [PMID: 25278676 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12753]
- 64 Beswick EJ, Pinchuk IV, Earley RB, Schmitt DA, Reyes VE. Role of gastric epithelial cell-derived transforming growth factor beta in reduced CD4⁺ T cell proliferation and development of regulatory T cells during *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun* 2011; 79: 2737-2745 [PMID: 21482686 DOI: 10.1128/IAI.01146-10]
- 65 Zhuang Y, Cheng P, Liu XF, Peng LS, Li BS, Wang TT, Chen N, Li WH, Shi Y, Chen W, Pang KC, Zeng M, Mao XH, Yang SM, Guo H, Guo G, Liu T, Zuo QF, Yang HJ, Yang LY, Mao FY, Lv YP, Zou QM. A pro-inflammatory role for Th22 cells in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Gut* 2015; 64: 1368-1378 [PMID: 25134787 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307020]
- 66 Kronsteiner B, Bassaganya-Riera J, Philipson N, Hontecillas R. Novel insights on the role of CD8⁺ T cells and cytotoxic responses during *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes* 2014; 5: 357-362 [PMID: 24755940 DOI: 10.4161/gmic.28899]
- 67 Azem J, Svennerholm AM, Lundin BS. B cells pulsed with *Helicobacter pylori* antigen efficiently activate memory CD8⁺ T cells from H. pylori-infected individuals. *Clin Immunol* 2006; 118: 284-291 [PMID: 16324887 DOI: 10.1016/j.clim.2005.09.011]
- 68 Freire de Melo F, Rocha GA, Rocha AM, Teixeira KN, Pedrosa SH, Pereira Junior JB, Fonseca de Castro LP, Cabral MM, Carvalho SD, Bittencourt PF, de Oliveira CA, Queiroz DM. Th1 immune response to H. pylori infection varies according to the age of the patients and influences the gastric inflammatory patterns. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 300-306 [PMID: 24373859 DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.11.001]
- 69 Perez-Perez GL, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Intern Med* 1988; 109: 11-17 [PMID: 3288028 DOI: 10.7326/0003-4819-109-1-11]
- 70 Mattsson A, Quiding-Järbrink M, Lönroth H, Hamlet A, Ahlstedt I, Svennerholm A. Antibody-secreting cells in the stomachs of symptomatic and asymptomatic *Helicobacter pylori*-infected subjects. *Infect Immun* 1998; 66: 2705-2712 [PMID: 9596737]
- 71 Mattsson A, Tinnert A, Hamlet A, Lönroth H, Bölin I, Svennerholm AM. Specific antibodies in sera and gastric aspirates of symptomatic and asymptomatic *Helicobacter pylori*-infected subjects. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 288-293 [PMID: 9605978]
- 72 Manojlovic N, Nikolic L, Pilcevic D, Josifovski J, Babic D. Systemic humoral anti-*Helicobacter pylori* immune response in patients with gastric malignancies and benign gastroduodenal disease. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 282-284 [PMID: 15011886]
- 73 Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Shiratori Y, Saito K, Yokouchi K, Omata M. Weak response of *Helicobacter pylori* antibody is high risk for gastric cancer: a cross-sectional study of 10,234 endoscoped Japanese. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 148-153 [PMID: 11843049]
- 74 Formichella L, Romberg L, Bolz C, Vieth M, Geppert M, Göttner G, Nölting C, Walter D, Schepp W, Schneider A, Ulm K, Wolf P, Busch DH, Soutschek E, Gerhard M. A novel line immunoassay based on recombinant virulence factors enables highly specific and sensitive serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20: 1703-1710 [PMID: 24006137 DOI: 10.1128/CVI.00433-13]
- 75 Ermak TH, Giannasca PJ, Nichols R, Myers GA, Nedrud J, Weltzin R, Lee CK, Kleantous H, Monath TP. Immunization of mice with urease vaccine affords protection against *Helicobacter pylori* infection in the absence of antibodies and is mediated by MHC class II-restricted responses. *J Exp Med* 1998; 188: 2277-2288 [PMID: 9858514]
- 76 Li H, Yang T, Liao T, Debowski AW, Nilsson HO, Haslam SM, Dell A, Stubbs KA, Marshall BJ, Benghezal M. Insights from the redefinition of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide O-antigen and core-oligosaccharide domains. *Microb Cell* 2017; 4: 175-178 [PMID: 28685143 DOI: 10.15698/mic2017.05.574]
- 77 Varga MG, Peek RM. DNA Transfer and Toll-like Receptor Modulation by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 400: 169-193 [PMID: 28124154 DOI: 10.1007/978-3-319-50520-6_8]
- 78 Asim M, Chaturvedi R, Hoge S, Lewis ND, Singh K, Barry DP, Algood HS, de Sablet T, Gobert AP, Wilson KT. *Helicobacter pylori* induces ERK-dependent formation of a phospho-c-Fos c-Jun activator protein-1 complex that causes apoptosis in macrophages. *J Biol Chem* 2010; 285: 20343-20357 [PMID: 20410304 DOI: 10.1074/jbc.M110.116988]
- 79 Alvi A, Ansari SA, Ehtesham NZ, Rizwan M, Devi S, Sechi LA, Qureshi IA, Hasnain SE, Ahmed N. Concurrent proinflammatory and apoptotic activity of a *Helicobacter pylori* protein (HP986) points to its role in chronic persistence. *PLoS One* 2011; 6: e22530 [PMID: 21789261 DOI: 10.1371/journal.pone.0022530]
- 80 Tavares R, Pathak SK. *Helicobacter pylori* Secreted Protein HP1286 Triggers Apoptosis in Macrophages via TNF-Independent and ERK MAPK-Dependent Pathways. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 58 [PMID: 28293545 DOI: 10.3389/fcimb.2017.00058]
- 81 Hardbower DM, Asim M, Murray-Stewart T, Casero RA Jr, Verriere T, Lewis ND, Chaturvedi R, Piazzuelo MB, Wilson KT. Arginase 2 deletion leads to enhanced M1 macrophage activation and upregulated polyamine metabolism in response to *Helicobacter pylori* infection. *Amino Acids* 2016; 48: 2375-2388 [PMID: 27074721 DOI: 10.1007/s00726-016-2231-2]
- 82 Schmausser B, Josenhans C, Endrich S, Suerbaum S, Sitaru C, Andrusis M, Brändlein S, Rieckmann P, Müller-Hermelink HK, Eck M. Downregulation of CXCR1 and CXCR2 expression on human neutrophils by *Helicobacter pylori*: a new pathomechanism in H. pylori infection? *Infect Immun* 2004; 72: 6773-6779 [PMID: 15557597 DOI: 10.1128/IAI.72.12.6773-6779.2004]
- 83 Luo JJ, Li CY, Liu S, Yu W, Tang SY, Cai HL, Zhang Y.

- Overexpression of *Helicobacter pylori* VacA N-terminal fragment induces proinflammatory cytokine expression and apoptosis in human monocytic cell line through activation of NF- κ B. *Can J Microbiol* 2013; 59: 523-533 [PMID: 23898995 DOI: 10.1139/cjm-2013-0021]
- 84 Pachathundikandi SK, Backert S. *Helicobacter pylori* controls NLRP3 expression by regulating hsa-miR-223-3p and IL-10 in cultured and primary human immune cells. *Innate Immun* 2018; 24: 11-23 [PMID: 29145789 DOI: 10.1177/1753425917738043]
- 85 Kim JM, Kim JS, Yoo DY, Ko SH, Kim N, Kim H, Kim YJ. Stimulation of dendritic cells with *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin negatively regulates their maturation via the restoration of E2F1. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 34-45 [PMID: 21910723 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04447.x]
- 86 Tanaka H, Yoshida M, Nishiumi S, Ohnishi N, Kobayashi K, Yamamoto K, Fujita T, Hatakeyama M, Azuma T. The CagA protein of *Helicobacter pylori* suppresses the functions of dendritic cell in mice. *Arch Biochem Biophys* 2010; 498: 35-42 [PMID: 20363211 DOI: 10.1016/j.abb.2010.03.021]
- 87 Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Moazzeni SM, Ahmadabad HN. In vitro suppression of dendritic cells by *Helicobacter pylori* OipA. *Helicobacter* 2014; 19: 136-143 [PMID: 24495278 DOI: 10.1111/hel.12107]
- 88 Gebert B, Fischer W, Weiss E, Hoffmann R, Haas R. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science* 2003; 301: 1099-1102 [PMID: 12934009 DOI: 10.1126/science.1086871]
- 89 Torres VJ, VanCompernelle SE, Sundrud MS, Unutmaz D, Cover TL. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits activation-induced proliferation of human T and B lymphocyte subsets. *J Immunol* 2007; 179: 5433-5440 [PMID: 17911630]
- 90 Ricci V, Giannouli M, Romano M, Zarrilli R. *Helicobacter pylori* gamma-glutamyl transpeptidase and its pathogenic role. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 630-638 [PMID: 24574736 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.630]
- 91 Zabaleta J, McGee DJ, Zea AH, Hernández CP, Rodríguez PC, Sierra RA, Correa P, Ochoa AC. *Helicobacter pylori* arginase inhibits T cell proliferation and reduces the expression of the TCR zeta-chain (CD3zeta). *J Immunol* 2004; 173: 586-593 [PMID: 15210820]
- 92 Lina TT, Alzahrani S, House J, Yamaoka Y, Sharpe AH, Rumpy BA, Pinchuk IV, Reyes VE. *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island's role in B7-H1 induction and immune evasion. *PLoS One* 2015; 10: e0121841 [PMID: 25807464 DOI: 10.1371/journal.pone.0121841]
- 93 Stent A, Every AL, Chionh YT, Ng GZ, Sutton P. Superoxide dismutase from *Helicobacter pylori* suppresses the production of pro-inflammatory cytokines during in vivo infection. *Helicobacter* 2018; 23 [PMID: 29235197 DOI: 10.1111/hel.12459]
- 94 Hock BD, McKenzie JL, Keenan JI. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles inhibit human T cell responses via induction of monocyte COX-2 expression. *Pathog Dis* 2017; 75: [PMID: 28430970 DOI: 10.1093/femspd/ftx034]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



血清同型半胱氨酸水平、幽门螺杆菌感染在重症阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中的作用

赵云青

赵云青, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院呼吸治疗科 浙江省杭州市 310000

赵云青, 初级技师, 研究方向为呼吸系统疾病、呼吸机使用、肺功能及肺康复。

作者贡献分布: 赵云青负责课题研究整体事项及论文写作。

通讯作者: 赵云青, 初级技师, 310000, 浙江省杭州市江干区下沙路368号, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院呼吸科。
o0627905queyongp@163.com
电话: 0571-8609007

收稿日期: 2018-08-25

修回日期: 2018-09-25

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-08

Significance of serum homocysteine levels and *Helicobacter pylori* infection in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome

Yun-Qing Zhao

Yun-Qing Zhao, Department of Respiratory Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yun-Qing Zhao, Junior Technician, Department of Respiratory Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 368 Xiasha Road, Jiangnan District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. o0627905queyongp@163.com

Received: 2018-08-25

Revised: 2018-09-25

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To analyze the significance of serum homocysteine (Hcy) levels and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and assess the value of *H. pylori* eradication in these patients.

METHODS

A total of 90 patients who were diagnosed with OSAS using an SOMNO screen PSG and underwent treatment at our hospital from February 2016 to February 2018 were selected according to oxygen saturation (SaO₂). Based on the apnea hypopnea index (AHI), the patients were divided into three groups: mild (30 cases), moderate (34 cases), and severe (26 cases). Eighty-eight healthy subjects were selected as a control group. PSG monitoring and measurement of serum biochemical indicators were performed in both groups, *H. pylori* infection was detected in OSAS patients, and anti-infective treatment was performed in *H. pylori*-positive patients.

RESULTS

Serum Hcy, D-dimer content, AHI, and oxygen desaturation index (ODI) were significantly higher, and C-reactive protein content, L-SaO₂, and M-SaO₂ were significantly lower in the OSAS group than in the control group ($P < 0.05$); these indicators also showed a significant difference among the mild, moderate, and severe groups ($P < 0.05$). In patients with decreased serum Hcy, M-SaO₂ and L-SaO₂ significantly increased, and AHI and ODI ratio significantly decreased compared with those with increased serum Hcy ($P < 0.05$). Hcy content, ODI, and AHI were significantly lower, and M-SaO₂ and L-SaO₂

were significantly higher in *H. pylori*-negative patients than in *H. pylori*-positive patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION

H. pylori infection status and serum Hcy level in patients with OSAS can reflect the development of patients' condition to some extent. Timely eradication of *H. pylori* in OSAS patients can alleviate the disease.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Obstructive sleep apnea syndrome; *Helicobacter pylori* infection; Serum homocysteine

Zhao YQ. Significance of serum homocysteine levels and *Helicobacter pylori* infection in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(31): 1843-1848 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1843.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1843>

摘要

目的

分析血清同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)水平、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)中的作用及*H. pylori*根除对OSAS患者的价值。

方法

选取2016-02/2018-02间在本院接受治疗并经多导睡眠监测仪(SOMNO screen PSG)确诊为OSAS患者90例,依据患者夜间血氧饱和度(oxygen saturation, SaO₂)及睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)将其分成轻度(30例)、中度(34例)和重度(26例),选取同期在本院体检健康者80例作为对照组,对两组对象行PSG监测、检测血清生化指标,对OSAS患者行*H. pylori*感染检测,对*H. pylori*感染阳性者行抗感染治疗。

结果

OSAS组轻度、中度及重度患者血清Hcy、D-二聚体含量、AHI及氧饱和度指数(oxygen desaturation index, ODI)对比对照组上升,CRP含量、L-SaO₂、M-SaO₂比对照组下降,且轻度、中度及重度呈现为逐渐上升或者下降趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$);血清Hcy下降组患者M-SaO₂、L-SaO₂比上升组升高,AHI、ODI比上升组降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);*H. pylori*感染阴性者Hcy含量、ODI及AHI比阳性者下降,M-SaO₂、L-SaO₂比阳性者升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

临床检测OSAS患者*H. pylori*感染状况及血清Hcy水平可在一定程度上反映患者病情发展情况,对*H. pylori*感染阳性者及时行*H. pylori*根除治疗可缓解其病情发展。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 幽门螺杆菌感染; 血清同型半胱氨酸

核心提要: 监测阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)患者血清同型半胱氨酸含量及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染状况可在一定程度反映患者病情发展状况,对*H. pylori*感染的OSAS患者行*H. pylori*根除可能对延缓患者病情发展有一定作用。

赵云青. 血清同型半胱氨酸水平、幽门螺杆菌感染在重症阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中的作用. *世界华人消化杂志* 2018; 26(31): 1843-1848 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1843.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1843>

0 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)为临床多见畸形呼吸疾病,其主要临床特征是患者睡眠过程内反复出现部分或者全部上呼吸道阻塞,导致机体发生间断性高碳酸血症或者低氧血症,对患者生活质量及睡眠质量产生了严重影响,同时OSAS也是多器官功能损坏、多种心脑血管疾病及血压异常高危因素之一^[1,2]。近些年来,伴随人们对OSAS不断深入探究,相关研究显示幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染和血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)有一定联系^[3,4],因此,本文研究经过分析血清Hcy水平、*H. pylori*感染在OSAS中的作用及*H. pylori*根除对OSAS患者的价值,为临床患者诊疗提供一些借鉴。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-02/2018-02间在本院接受治疗并经多导睡眠监测仪(SOMNO screen PSG)确诊为OSAS患者90例,患者年龄在20-60岁,平均年龄43.07岁±5.04岁,男性68例,女性22例;依据患者夜间血氧饱和度(oxygen saturation, SaO₂)及睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)将其分成轻度(30例)、中度(34例)和重度(26例),其中轻度SaO₂在85%-89%、AHI 5-15次/h,

中度 SaO_2 在80%-84%、AHI 16-30次/h, 重度 SaO_2 在低于80%、AHI高于30次/h. 选取同期在本院体检健康者80例为对照组, 年龄在18-58岁, 平均年龄 41.83 ± 5.16 岁, 男性54例, 女性26例, 两组对象临床资料差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 本研究经医院伦理委员会批准, 患者或家属知情并签署同意书.

纳入标准: 符合中华医学会呼吸病学会所编写《OSAS诊治指南》^[5]内相关诊断准则, 且Epworth嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)高于9分; 排除标准: 甲状腺、感染性疾病及妊娠女性, 合并恶性肿瘤、糖尿病, 合并造血系统、心脑血管、肾及肝等原发性疾病者.

1.2 方法

1.2.1 监测PSG: 两组对象均行PSG监测, 患者禁服镇静剂、安眠剂, 禁饮咖啡、酒, 不睡午觉, 避免对监测结果和夜间睡眠造成影响. 患者均自然入睡, 睡眠时间高于7 h, 使用德国SOMNOcheck2睡眠监测系统, 对患者氧饱和度指数(oxygen desaturation index, ODI)、口鼻气流、AHI、胸腹呼吸运动、平均 SaO_2 (M- SaO_2)、脉搏、夜间最低 SaO_2 (L- SaO_2)及体位进行详细记录.

1.2.2 检测患者*H. pylori*感染及生化指标: 采集两组对象早晨空腹静脉血6 mL, 离心机离心后收集其上清液, 血清Hcy含量采用化学发光法检测(美国雅培公司AxSYM分析仪及配套试剂盒). 血清D-二聚体、空腹血糖、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及总胆固醇(total cholesterol, TC)使用全自动生化分析仪检测(日本Olympus公司AU5400分析仪及配套试剂盒).

尿毒 ^{13}C 呼气试验检测患者*H. pylori*感染状况, 患者口服12 mL鲜牛奶, 采集呼出气体当做标本1, 而后口服75 mL ^{13}C 尿素, 30 min采集呼出气体当做标本2, 使用北京华亘安邦科技公司生产的 ^{13}C 红外光谱仪检测标本, *H. pylori*阳性为标本28数值($^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 比值)-标本18数值 >4 .

1.2.3 评定准则: 低通气为睡眠中呼吸气流强度比基础数值下降50%以上, 同时伴随觉醒或者 SaO_2 下降3%及以上. 呼吸暂停为睡眠时口鼻气流暂停10 s及以上. 呼吸暂停一般为阻塞性, 即在呼吸暂停时口鼻内没有通过气流, 但存在胸腹呼吸运动. AHI为睡眠时平均每小时低通气与呼吸暂停次数. 血清Hcy含量分界点为15 mmol/L, 低于此数值是下降, 高于或等于此数值为上升.

1.2.4 *H. pylori*治疗: 对*H. pylori*感染为阳性者行*H. pylori*

相关治疗, 口服胶体果胶铋(规格: 50 mg \times 24 s, 由山西安特生物制药公司生产), 250 mg/次, 2次/d; 口服奥美拉唑(规格: 20 mg \times 7片, 由阿斯利康制药公司生产), 20 mg/次, 2次/d; 口服克拉霉素(250 mg \times 8 s, 由上海雅培制药公司生产), 500 mg/次, 2次/d; 口服阿莫西林(规格: 0.25 g \times 24 s, 由广州白云山制药公司生产), 1 g/次, 2次/d, 连续服用14 d. 治疗结束1月后复查*H. pylori*感染状况, 若*H. pylori*仍为阳性者则口服胶体果胶铋, 250 mg/次, 2次/d, 口服雷贝拉唑(10 mg \times 14 s, 由成都迪康药业公司生产), 10 mg/次, 2次/d, 口服左氧氟沙星(规格: 0.5 g \times 4 s, 由北京第一三共制药公司生产), 0.5 g/次, 1次/d, 口服甲硝唑(规格: 0.2 g \times 100 s, 由华中药业公司生产), 0.6 g/次, 2次/d, 连续服用14 d. 治疗结束1 d后复查*H. pylori*感染情况, 若仍为阳性者则视为治疗失败. 检测成功治疗者治疗前后血清白细胞介素-6(IL-6)含量、体质指数(body mass index, BMI)、ESS评分及AHI改变状况.

统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析, 计量资料 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, *t*检验, 计数资料 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组患者血清生化指标及PSG监测状况 OSAS组轻度、中度及重度患者血清Hcy、D-二聚体含量、AHI及ODI比对照组上升, CRP含量、L- SaO_2 、M- SaO_2 比对照组下降, 且轻度、中度及重度呈现为逐渐上升或者下降趋势, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 详见表1.

2.2 不同Hcy含量间OSAS患者PSG监测指标状况 血清Hcy含量分界点为15 mmol/L, 其中含量下降者有34例, 含量上升者有56例. 下降组患者M- SaO_2 、L- SaO_2 比上升组升高, AHI、ODI比上升组降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 详见表2.

2.3 非*H. pylori*感染及*H. pylori*感染患者血清Hcy与PSG监测指标状况 *H. pylori*感染检测结果显示, 阳性者为64例, 阴性者为26例. *H. pylori*感染阴性者Hcy含量、ODI及AHI比阳性者下降, M- SaO_2 、L- SaO_2 比阳性者升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 详见表3.

2.4 抗*H. pylori*成功治疗者相关指标改变状况 *H. pylori*阳性者64例经过抗*H. pylori*治疗后, 成功治疗者53例, 治疗后患者AHI、ESS评分及血清IL-6比治疗前下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 详见表4.

3 讨论

相关流行病学研究显示, 当前我国中老年群里OSAS发病率在20.4%左右, 并且表现出逐步升高趋势^[6]. 患者

表 1 各组患者血清生化指标及PSG监测状况对比

检测项目	对照组(<i>n</i> = 80)	OSAS组(<i>n</i> = 90)		
		轻度(<i>n</i> = 30)	中度(<i>n</i> = 34)	重度(<i>n</i> = 26)
Hcy(mg/L)	0.70 ± 0.25	0.93 ± 0.24 ^a	1.23 ± 0.28 ^{ac}	1.52 ± 0.30 ^{ace}
血糖(mmol/L)	5.19 ± 0.48	5.14 ± 0.50	5.10 ± 0.51	5.28 ± 0.53
D-二聚体(mg/L)	0.37 ± 0.22	0.74 ± 0.31 ^a	0.71 ± 0.30 ^a	0.70 ± 0.33 ^a
TG(mmol/L)	1.43 ± 0.44	1.50 ± 0.48	2.11 ± 0.46	1.82 ± 0.50
CRP	14.30 ± 2.97	12.50 ± 2.85 ^a	13.53 ± 2.90 ^a	12.16 ± 2.92 ^a
TC(mmol/L)	4.27 ± 0.78	4.44 ± 0.81	4.50 ± 0.83	4.36 ± 0.79
LDL-C(mmol/L)	2.69 ± 0.66	2.77 ± 0.70	2.71 ± 0.75	2.64 ± 0.68
HDL-C(mmol/L)	1.34 ± 0.48	1.31 ± 0.45	1.47 ± 0.42	1.38 ± 0.47
ODI(次/h)	1.59 ± 0.78	9.77 ± 0.81 ^a	21.36 ± 0.85 ^{ac}	62.45 ± 0.82 ^{ace}
L-SaO ₂ (%)	90.09 ± 3.82	79.70 ± 3.51 ^a	74.59 ± 3.76 ^{ac}	53.78 ± 3.24 ^{ace}
AHI(次/h)	2.30 ± 0.65	9.84 ± 0.72 ^a	21.26 ± 0.75 ^{ac}	51.01 ± 0.73 ^{ace}
M-SaO ₂ (%)	96.08 ± 4.60	93.30 ± 4.31 ^a	91.16 ± 4.47 ^{ac}	88.89 ± 4.15 ^{ace}

^a*P* < 0.05, 与对照组对比; ^a*P* < 0.05, 与轻度组对比; ^a*P* < 0.05, 与中度组对比。Hcy: 同型半胱氨酸; TG: 甘油三酯; CRP: C反应蛋白; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ODI: 减饱和度指数; L-SaO₂: 夜间最低SaO₂; AHI: 低通气指数; M-SaO₂: 平均SaO₂。

表 2 不同Hcy含量间OSAS患者PSG监测指标状况对比

Hcy含量	ODI(次/h)	L-SaO ₂ (%)	AHI(次/h)	M-SaO ₂ (%)
下降组(<i>n</i> = 34)	13.21 ± 3.67 ^a	81.50 ± 4.67 ^a	20.75 ± 3.91 ^a	92.89 ± 5.37 ^a
上升组(<i>n</i> = 56)	65.38 ± 3.91	65.51 ± 4.83	54.82 ± 3.77	89.80 ± 5.58

^a*P* < 0.05, 与Hcy含量上升组对比。Hcy: 同型半胱氨酸; ODI: 减饱和度指数; L-SaO₂: 夜间最低SaO₂; AHI: 低通气指数; M-SaO₂: 平均SaO₂。

表 3 非*H. pylori*感染及*H. pylori*感染患者血清Hcy与PSG监测指标状况对比

<i>H. pylori</i> 感染状况	Hcy(mg/L)	ODI(次/h)	L-SaO ₂ (%)	AHI(次/h)	M-SaO ₂ (%)
阴性组(<i>n</i> = 26)	0.97 ± 0.10 ^a	16.54 ± 2.86 ^a	80.03 ± 5.17 ^a	22.90 ± 3.52 ^a	92.80 ± 5.14 ^a
阳性组(<i>n</i> = 64)	1.23 ± 0.12	40.80 ± 2.91	68.80 ± 5.33	50.19 ± 3.81	89.65 ± 5.20

^a*P* < 0.05, 与*H. pylori*阳性组对比。Hcy: 同型半胱氨酸; ODI: 减饱和度指数; L-SaO₂: 夜间最低SaO₂; AHI: 低通气指数; M-SaO₂: 平均SaO₂。

表 4 抗*H. pylori*成功治疗者相关指标改变状况对比

时间	BMI(kg/m ²)	AHI(次/h)	ESS评分(分)	IL-6(pg/mL)
治疗前	26.85 ± 2.07	30.47 ± 2.18	12.10 ± 0.67	2.75 ± 0.20
治疗后	26.71 ± 2.10	8.19 ± 2.04 ^a	1.78 ± 0.61 ^a	1.96 ± 0.18 ^a

^a*P* < 0.05, 与治疗前对比。BMI: 体质指数; AHI: 睡眠呼吸暂停低通气指数; ESS: Epworth嗜睡量表; IL-6: 血清白细胞介素-6。

临床表征是昼夜颠倒、睡眠结构功能出现紊乱,这也是造成中老年人生存率及生活质量降低的主要因素。同时,伴随患者病情进展,易引发内分泌代谢异常、高血压、自理下降和冠心病等疾病^[7,8]。相关研究显示,高血压的出现与OSAS联系紧密,半数以上的OSAS患者合并

有高血压,而高血压患者中有近30%合并有OSAS,此病已是诱发高血压的主要因素之一^[9]。

目前关于OSAS发病机制尚不完全明确,多数学者认为可能是机体内神经调节功能与上下气道间压力失衡,诱因是氧化应激反应、炎症介质损坏与肥胖。有研

究显示, OSAS患者血清血脂含量比健康人要高, 其中血脂含量高者其血管易受到损坏, 体内所产生的氧化应激产物、炎性介质及形成动脉粥样硬化等都会使血管受损程度加重^[10,11]. 本文研究显示, OSAS患者和对照组其血脂含量差异无统计学意义, 说明OSAS的诱因因素比较多, 单一肥胖不一定会造成OSAS. Hcy为蛋氨酸-半胱氨酸代谢中形成的蛋白质, 经过转移硫基旁路能够转变为半胱氨酸, 为导致心血管疾病的主要危险因素^[12]. Hcy可间接或者直接造成血管内皮细胞损伤, 加速血管平滑肌细胞的增殖, 对低密度脂蛋白氧化产生影响, 使血小板功能变强并加速形成血栓. 本文研究显示, OSAS组轻度、中度及重度患者血清Hcy均比对照组上升, 且轻度、中度及重度呈现为逐渐上升趋势, 同时血清Hcy下降组患者M-SaO₂、L-SaO₂比上升组升高, AHI、ODI比上升组降低, 差异均有统计学意义, 说明伴随患者病情发展, 血清内Hcy含量表现出升高趋势, 但Hcy并不是OSAS的特异性指标, 若患者确诊为OSAS并排除其他相关疾病, 检测血清Hcy可作为判定患者病情的一项参考指标. *H. pylori*为高致病性病菌, 其产物与自身都会致病, 比如细胞毒素、尿素酶、细胞因子、鞭毛、活性氧、黏附素等, 可经过粪便、亲密接触等进行传播, 和发生心脑血管疾病、消化系统疾病及缺铁性贫血等联系紧密. 目前关于OSAS和*H. pylori*感染间联系机制尚不完全明了, 可能包含以下几种因素: (1)*H. pylori*定植和黏附、细胞凋亡、形成尿素酶、诱使一氧化氮合成酶等影响可诱导机体全身或者局部出现炎症反应和免疫反应, 造成咽部感觉减退、反射异常及上气道狭窄等, 进而促进发生OSAS; (2)*H. pylori*或者外毒素吸入或者溢出至呼吸道内; (3)*H. pylori*可经过加速形成动脉粥样硬化、干扰脂蛋白与脂类代谢、将慢性低度凝血级联反应激活等导致脑部发病, 使机体内通气不稳定; (4)*H. pylori*所引发炎症反应可能为造成机体上气道软组织受损因素之一, 但也无法完全排除OSAS患者其上气道结构变化更易造成*H. pylori*定植感染^[13,14]. 本文研究显示, *H. pylori*感染阴性者Hcy含量、ODI及AHI比阳性者下降, M-SaO₂、L-SaO₂比阳性者升高, 差异均有统计学意义, 说明*H. pylori*感染可能不是导致OSAS发生的独立危险因素, 但可加速患者病情发展, 两者形成恶性循环.

本文研究显示, *H. pylori*阳性者64例经过抗*H. pylori*治疗后, 成功治疗者53例, 治疗后患者AHI、ESS评分及血清IL-6比治疗前下降, 差异均有统计学意义. 血清IL-6和OSAS间可能有互相影响作用, 首先, OSAS患者反复血氧饱和度和夜间低氧恢复, 出现近似缺血再灌注的受损反应, 可导致机体TNF- α 、IL-6等炎症介质与应激反应物质增大, 同时OSAS者其交感神经活性变大, 可加强

分泌瘦素、IL-6等炎症介质^[15]. 另外, TNF- α 和IL-6等可经过刺激炎性细胞分泌瘦素、形成胰岛素抵抗、刺激脂肪细胞分泌瘦素、形成瘦素抵抗及与瘦素竞争STAT结合位点等路径增大血清内瘦素含量, 而高瘦素血症则会引发全身系统性炎症反应与起到炎症反应.

总之, 临床检测OSAS患者*H. pylori*感染状况及血清Hcy水平可在一定程度上反映患者病情发展情况, 对*H. pylori*感染阳性者及时行*H. pylori*根除治疗对缓解其病情发展可能有一定帮助. 由于时间与人力等条件限制, 本研究中相关数据难免出现纰漏, 在今后还需进一步学习相关理论知识和临床实践, 进行多中心、更大样本量研究.

文章亮点

实验背景

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)为一种病因不明的睡眠呼吸疾病, 可造成患者出现脑血管疾病、高血压、糖尿病和冠心病等, 为一种潜在致死性的睡眠呼吸疾病.

实验动机

有研究显示OSAS患者病情和体内血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染有联系.

实验目标

本研究经过分析OSAS患者中*H. pylori*感染及Hcy含量影响及*H. pylori*根除对其病情发展作用, 为临床患者治疗提供更多思路.

实验方法

选取轻度、中度及重度OSAS患者和健康者, 对比临床生化指标与PSG监测指标状况, 分析血清Hcy含量不同的OSAS患者在PSG监测指标上的差异, 及*H. pylori*根除对OSAS患者病情影响.

实验结果

轻度、中度及重度OSAS患者和健康者、血清不同Hcy含量的OSAS患者间及*H. pylori*感染与非*H. pylori*感染的OSAS患者在临床生化指标与PSG监测指标均有差异.

实验结论

监测OSAS患者血清Hcy含量及*H. pylori*感染状况可在一定程度反映患者病情发展状况, 对*H. pylori*感染的OSAS患者行*H. pylori*根除可能对延缓患者病情发展有一定作用.

展望前景

由于本研究为单中心、小样本量研究, 结论难免存在偏颇, 在今后还需进一步深入学习, 进行多中心、大样本量研究来验证。

4 参考文献

- 1 李洁. 血清同型半胱氨酸与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者氧化应激的关系. 中华医学杂志 2014; 2510-2513 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.32.007]
- 2 魏文志, 刘艳如, 温晓华. 健康体检人群幽门螺杆菌感染与高同型半胱氨酸血症的关系. 中华保健医学杂志 2018; 3: 91-95
- 3 Kountouras C, Polyzos SA, Stergiopoulos C, Katsinelos P, Tzivras D, Zavos C, Vardaka E, Gavalas E, Daskalopoulou Vlachogianni E, Tzivras I, Vlachaki E, Deretzi G, Giartza-Taxidou E, Kountouras J. A potential impact of Helicobacter pylori infection on both obstructive sleep apnea and atrial fibrillation-related stroke. *Sleep Med* 2017; 34: 256 [PMID: 28434882 DOI: 10.1016/j.sleep.2017.03.010]
- 4 韩玉萍. 无创正压通气治疗OSAHS的疗效及其对患者血清hs-CRP、HCY及NO水平的影响. 海南医学 2017; 28: 3456-3459 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.21.006]
- 5 何权瀛, 陈宝元. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)解读. 中华结核和呼吸杂志 2012; 35: 7-8
- 6 曾文双, 邓远飞, 乔珊. CPAP治疗对脑梗死恢复期合并OSAHS患者血浆同型半胱氨酸水平的影响. 卒中与神经疾病 2016; 23: 126-128
- 7 Castellani C, Francia G, Dalle Carbonare L, Ferrari M, Viva E, Cerini R, Zaccarella A, Trevisiol L, Davi MV. Morphological study of upper airways and long-term follow-up of obstructive sleep apnea syndrome in acromegalic patients.

- Endocrine* 2016; 51: 308-316 [PMID: 26093846 DOI: 10.1007/s12020-015-0659-x]
- 8 杨秋红. 血清同型半胱氨酸、高敏C反应蛋白的水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性分析. 临床和实验医学杂志 2013; 12: 1547-1549 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2013.19.011]
- 9 Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31: 1079-1085 [PMID: 18714779]
- 10 Schaefer C, Kunz D, Bes F. Melatonin Effects in REM Sleep Behavior Disorder Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Case Series. *Curr Alzheimer Res* 2017; 14: 1084-1089 [PMID: 28545360 DOI: 10.2174/1567205014666170523094938]
- 11 董彬. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压性脑出血患者血浆内皮素1和同型半胱氨酸水平及其对认知功能的影响研究. 中国全科医学 2017; 20: 2578-2582 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.21.y06]
- 12 Lombardi C, Tobaldini E, Montano N, Losurdo A, Parati G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med Lav* 2017; 108: 276-282 [PMID: 28853425 DOI: 10.23749/mdl.v108i4.6427]
- 13 陈绍森. nCPAP治疗对重度OSAHS患者血液流变及同型半胱氨酸水平的影响. 广东医学 2017; 38: 46-48 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.z2.018]
- 14 李慧. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并发脑梗死患者相关性指标的临床研究. 现代检验医学杂志 2016; 31: 50-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.013]
- 15 黄超, 李立群, 王立民. 银杏叶提取物对重度OSAHS患者外周血清同型半胱氨酸和血脂浓度的影响. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志 2016; 17: 1732-1734

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *Tmax*, *Cmax*, *Vd*, *T1/2 CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^{\circ}\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 11 月 18 日 第 26 卷 第 32 期 (Volume 26 Number 32)



32 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

1849 直肠癌术后吻合口瘘的防治进展

魏东

基础研究

1857 hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响分析

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函

临床研究

1864 “含黄连素四联方案”治疗幽门螺杆菌感染及其相关消化性溃疡的Meta分析

司小北, 张旭敏, 蓝宇

1874 加速康复外科理念对胰腺癌胰十二指肠切除术患者临床预后的影响分析

侯计平, 赵娜, 陈杰, 韩恩崑, 杜庆云

1879 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子和T淋巴细胞水平的影响

孙译维, 张良

文献综述

1886 胆汁反流性胃炎病因病机及诊治进展

赵亚男, 许翠萍

临床实践

1893 腹腔热灌注化疗对胃癌腹膜转移患者的临床疗效及免疫功能和预后的影响

张永奎, 马望, 吴志宏

1901 马来酸曲美布汀联合文拉法辛治疗功能性消化不良的疗效观察及对胃容受性和胃肠激素水平的影响

孙寿广, 江冬莲

消 息

- 1856 《世界华人消化杂志》正文要求
1873 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1878 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1885 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1892 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

郭强, 二级教授, 博士生导师, 国务院特殊津贴专家, 卫生部有突出贡献优秀中青年专家, 云南省有突出贡献优秀专业人才, 首批云岭名医, 云南省消化内科研究所所长, 云南省消化病学省创新团队带头人, 云南省胃肠病学医学领军者。擅长消化内镜诊治技术, 主要从事消化道早癌的内镜筛查、诊疗和应用基础研究。中国医师学会内镜医师分会副会长, 第二、三、四届云南省消化内镜学会主任委员, 第四、五、六、七届中华消化内镜学会全国委员, 第六、七届中华消化内镜学会大肠镜学组副组长。担任《中华消化内镜杂志》、《中华胰腺病学杂志》等核心期刊编委。先后主持2项国家自然科学基金和8项省部级等十余项科研项目。以第一完成人获云南省科技进步奖一等奖2项, 二等奖1项, 三等奖5项。发表国内外核心期刊学术论文150余篇, 主编专著6部。

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2018-11-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 1849 Progress in prevention and treatment of anastomotic leakage after surgery for rectal cancer

Wei D

BASIC RESEARCH

- 1857 Effect of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β 1, and Ki-67 expression on prognosis of colorectal cancer

Ni HL, Han YJ, Jin XH

CLINICAL RESEARCH

- 1864 Berberine-based quadruple therapy for patients with *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer: A meta-analysis

Si XB, Zhang XM, Lan Y

- 1874 Effect of accelerated rehabilitation program on prognosis of pancreatic cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy

Hou JP, Zhao N, Chen J, Han EK, Du QY

- 1879 Effect of liquorice decoction combined with mesalazine on serum inflammatory factors and T lymphocyte levels in patients with ulcerative colitis

Sun YW, Zhang L

REVIEW

- 1886 Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of bile reflux gastritis

Zhao YN, Xu CP

CLINICAL PRACTICE

- 1893 Clinical efficacy of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with gastric cancer peritoneal metastasis: Impact on immune function and prognosis

Zhang YX, Ma W, Wu ZH

- 1901 Efficacy of trimebutine maleate combined with venlafaxine in treatment of functional dyspepsia: Impact on gastric tolerance and gastrointestinal hormone levels

Sun SG, Jiang DL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 32 Nov 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qiang Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Affiliated Hospital of Kunming Technology and Science University, 157 Jinbi Street, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

直肠癌术后吻合口瘘的防治进展

魏东

魏东, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所 河南省
洛阳市 471031

魏东, 教授, 主任医师, 主要从事胃肠肿瘤、结直肠肿瘤、便秘外科治疗
方面的研究。

基金项目: 中华国际医学交流基金会, No. CIMF-F-H001-301.

作者贡献分布: 本文由魏东独立完成。

通讯作者: 魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 471031, 河南省洛阳市高
新区华夏路2号, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所。
wd150yyw5k@yeah.net
电话: 0379-64169319

收稿日期: 2018-05-24

修回日期: 2018-07-11

接受日期: 2018-08-01

在线出版日期: 2018-11-18

Progress in prevention and treatment of anastomotic leakage after surgery for rectal cancer

Dong Wei

Dong Wei, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central
Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, He'nan Province, China

Supported by: China International Medical Exchange Foundation,
No. CIMF-F-H001-301.

Corresponding author to: Dong Wei, Professor, Chief Physician,
Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of
Chinese PLA, 2 Huaxia Road, High-tech Zone, Luoyang 471031,
He'nan Province, China. wd150yyw5k@yeah.net

Received: 2018-05-24

Revised: 2018-07-11

Accepted: 2018-08-01

Published online: 2018-11-18

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common

malignant tumors in the world, and its morbidity and mortality both rank third among all malignant tumors in China. Rectal cancer accounts for 60%-70% of cases of CRC. With the in-depth study of the pathogenesis of CRC and the mechanism of tumor metastasis, and the improvement of surgical techniques and methods, anal sphincter surgery for middle and low rectal cancer is increasing gradually. Although the quality of life of the patients improves significantly after anal sphincter preservation for rectal cancer, anastomotic leakage is still one of the most common and serious complications. Studies show that the incidence of anastomotic leakage after surgery for low rectal cancer is 3%-21%, and the death rate is up to 3%. Therefore, a comprehensive assessment of patients and analysis of risk factors before operation is of great significant for reducing the potential risk of anastomotic leakage and choosing surgical approach and appropriate preventive measures to prevent and reduce the occurrence of anastomotic leakage. In this paper, we summarize the recent research on anastomotic leakage after rectal cancer surgery in order to help other clinicians reduce the incidence of anastomotic leakage in clinical practice.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Low rectal cancer; Surgical operation; Anastomotic leakage; Preventive ileostomy

Wei D. Progress in prevention and treatment of anastomotic leakage after surgery for rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(32): 1849-1856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1849.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1849>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见的恶性肿瘤之一, 在我国其发病率和死亡率均居所有恶性

肿瘤的第三位。其中直肠癌占有所有CRC总发病率的60%-70%。随着对直肠癌发病机制和肿瘤转移机制的深入研究,以及手术技术方法的不断改进,中低位直肠癌保肛手术逐渐增多,患者生活质量虽然得到明显改善,但吻合口瘘仍是直肠癌保肛手术后最常见和最严重的并发症之一。研究显示直肠癌术后吻合口瘘的发生率为3%-21%,死亡率高达3%。因此,术前对患者进行全面检查,对危险因素进行综合分析,对于减少潜在吻合口瘘的风险,选择合适的手术方式和预防措施,从而有效的预防和减少吻合口瘘的发生有重要意义。本文对直肠癌术后吻合口瘘的危险因素和防治进展进行综述,以期能降低吻合口瘘的发生率。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 低位直肠癌; 外科手术; 吻合口瘘; 预防性造口

核心提要: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见恶性肿瘤,而直肠癌占有所有CRC总发病率的60%-70%。吻合口瘘是直肠癌保肛手术后常见的最严重并发症之一,若得不到及时处理,死亡率高达3%。因此分析吻合口瘘的病因,了解引发吻合口瘘的危险因素,对临床可能发生的吻合口瘘进行有效的预防,减少吻合口瘘的发生,提高手术安全性和患者的生活质量。

魏东. 直肠癌术后吻合口瘘的防治进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(32): 1849-1856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1849.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1849>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见的恶性肿瘤之一,在我国发病率和死亡率目前均居恶性肿瘤的第三位^[1],其中直肠癌占有所有CRC总发病率的60%-70%。随着直肠癌的发病和转移机制的深入研究,以及新的技术和新的手术方法的发展,同时患者强烈的保肛愿望,使低位和超低位直肠癌保肛手术的患者也逐渐增多;但术后吻合口瘘依然是直肠癌患者最常见最严重的并发症之一,其发生率仍可达3%-21%^[2-6],其中吻合口瘘的90 d死亡率高达3%^[7,8]。本文就直肠癌吻合口瘘的危险因素和防治进展进行综述。

1 吻合口瘘的分类和分级

直肠吻合口瘘的分类方法较多,有根据吻合口瘘发生的部位分类,也有根据瘘的症状轻重分类,亦有根据位置高低分类^[9];临床上常将吻合口瘘发生的时间早晚分为早期瘘和晚期瘘^[10],但是国内外仍没有一个统一的分类标准,有学者研究发现不同的判断标准多达29个^[11]。

2010年国际直肠癌研究小组提出了其分级系统的具体指南^[12],该指南根据临床症状的轻重和是否需要手术将瘘分为A、B、C三个等级,这些分类方法在指导临床诊治起到了非常重要的作用,但是仍不是吻合口瘘的准确判断方法,这也是导致各家报道吻合口瘘的发生率有较大的差异。制定一个统一的,临床易于掌握判断和分类标准,对于吻合口瘘的诊断和治疗有重要意义。

2 影响吻合口瘘形成的危险性因素

2.1 病人因素

2.1.1 性别和年龄: 多数研究表明男性患者吻合口瘘的发生率要高于女性患者^[13,14],这可能是由于骨盆解剖差异造成,女性的骨盆空间较男性宽大,有更多的操作空间,对手术视野显露充分,可以在直视下吻合操作,避免了盲目的吻合。Lipska等^[15]在541例直肠切除术后患者的研究中发现男性是发生的高危因素;李思源等^[14]在一组390例患者研究中,男性吻合口瘘的发生率12.4%(25/210),女性5.3%(10/189);年龄因素对吻合口瘘的影响学术界有不同的看法^[15-17],有研究表明年龄并不增加直肠术后吻合口瘘的风险,多数研究认为≥60岁是吻合口瘘的危险因素^[13,14],更多的研究证实年龄因素对吻合口瘘有影响,但不是独立的危险因素。尽管如此,对于年龄大于70岁的患者,预防术后并发症的发生仍是值得外科医生高度重视的因素。

2.1.2 营养和慢性疾病: 患者围手术期的营养状态对直肠癌术后吻合口愈合影响较大,如果术前患者有营养不良、重度贫血和低蛋白血症等因素均可增加术后吻合口瘘的发生率^[5]。严重的营养不良是造成吻合口愈合不良的危险因素之一,多项研究发现术前血浆清蛋白低于3.5 mg/dL是影响吻合口愈合的重要风险^[18-21];Golub^[22]术前血浆清蛋白低于3 mg/dL吻合口瘘的发生率为6.9%,而高于3.0 mg/dL吻合口瘘的发生率仅为2.8%;中重度贫血患者易发生吻合口瘘,Zaharie等^[21]研究提出血红蛋白<9.9 mg/dL是发生吻合口瘘的主要风险;贫血患者常常合并低蛋白血症,红细胞携氧不足造成组织缺氧,吻合口愈合障碍,切口感染。糖尿病患者发生吻合口瘘的几率明显大于非糖尿病患者^[22,23],糖尿病患者的糖和蛋白代谢紊乱、小动脉血管硬化、末梢循环供血不足是造成吻合口愈合不良的重要危险因素之一^[24],Eriksen等^[25]研究结果证实了应用糖皮质激素的患者吻合口瘘的发生率明显高于未应用糖皮质激素组。因此,术前积极的纠正营养不良和贫血,调整和治疗慢性疾病,能减少和预防吻合口瘘的发生。

2.2 肿瘤相关因素

2.2.1 肿瘤的位置: 直肠肿瘤距肛缘的距离是吻合口瘘的一个重要的影响因素。一项结直肠肿瘤前瞻性多中心

大样本的研究显示^[26]: 术后结肠癌吻合口瘘的发生率为2.9%, 直肠癌吻合口瘘的发生率为12.7%。肿瘤距肛门越近发生吻合口瘘的风险越高, 成正相关^[18,27]。当肿瘤距肛缘<6 cm时, 其距肛缘越近, 发生风险越高。Vignali等^[28]在对1014例直肠癌保肛手术患者的研究中将吻合口距肛缘距离分为≤7 cm组和>7 cm组进行对比, 吻合口瘘的发生率分别为5.9%和0.9%; Zhou等^[29]对738例直肠癌保肛手术的研究也得出相同的结果; 与手法吻合相比, 肠腔吻合器械吻合是否可降低吻合口瘘的风险是有争议的^[30,31], 2002年Lustosa等^[32]的一项1233例随机研究中也证明两者之间吻合口瘘的发生率没有关系。直肠肿瘤距肛门的距离越近, 吻合口瘘发生率越高已被外科医生接受, 尽管吻合器的广泛应用推广, 也未能降低吻合口瘘的发生率, 因此对距肛缘小于5 cm的肿瘤患者, 尤其是男性患者, 应采取必要的措施(如预防性造口)预防吻合口瘘的发生。

2.2.2 肿瘤的病理分期: 何思源等^[14]对390例直肠癌研究发现, Dukes分期A和B期吻合口瘘的发生率为5.2%, 而C和D期吻合口瘘的发生率高达11.4%。何庆飞等^[33]的研究显示III期CRC患者吻合口瘘的发生率是I、II期的3倍, 提示肿瘤越大, 分期越晚吻合口发生率越高, 这可能与盆腔的空间有限有关; 肿瘤越大, 空间越小, 手术的难度就越大; 加之肿瘤越大, 清扫的范围也就增大, 创伤也越大, 手术时间也会延长, 出血也就越多, 丢失蛋白也越多, 这些都是造成吻合口瘘增多的因素^[34]。因此, 对于III期肿瘤应积极进行新辅助放化疗, 使肿瘤缩小、降期, 降低手术操作难度, 提高保肛率, 减少吻合口瘘的发生。

2.2.3 术前新辅助放化疗: 目前新辅助治疗在临床中的应用也逐渐增多, 通过全身的化疗和局部放疗可以使直肠肿瘤缩小、降期, 显著增加了手术的切除率, 提高了保肛率, 降低了局部复发率^[35]。但是新辅助治疗也不可避免的会对吻合口血运造成影响, 引发慢性炎症反应, 从而发生吻合口瘘; 而全身化疗的细胞毒作用, 也对吻合口的愈合造成影响^[36]。Kobayashi等^[37]发现术前放疗可增加吻合口瘘的风险。Eriksen等^[38]和Pettersson等^[39]的研究也证实了这一观点。这可能是因为长期放化疗造成肿瘤周围正常组织小血管闭锁, 周围组织损伤、水肿, 放疗后组织修复能力减弱, 影响吻合口愈合。亦有研究认为术前放化疗不增加吻合口瘘的发生率^[40,41], 但是, 顾晋等^[42]认为, 造成这种现象的原因是吻合口瘘常在术后3 mo以后发生, 病人多已出院而造成的漏诊所致。Taflampas等^[43]的研究也得出了类似的结果。术前新辅助放化疗对吻合口的愈合有影响, 能增加吻合口瘘的发生率, 因此对此类病人应行预防性造口, 减少吻合口瘘的发生。

2.3 手术相关因素

2.3.1 微创技术: 腹腔镜手术与开腹手术低位直肠癌前切除术吻合口发生率方面, 各种研究结果不尽相同。与开腹手术相比, 腹腔镜手术操作更精确, 对周围组织血管神经等损伤更小, 术后恢复较快^[44]。但微创手术后的吻合口瘘更易受操作困难相关因素的影响^[45], 而且腹腔镜低位直肠癌根治术是精确、高难度的手术, 需要较长的学习曲线, 因此对于存在吻合口瘘高危因素的患者, 手术治疗时应予密切注意。张冬辉^[46]等的研究中, 处于腹腔镜学习组吻合口瘘发生率明显高于开放组手术和腹腔镜成熟组, Bennis等^[47]指出腹腔镜虽然具有创伤小等优点, 但瘘的风险较高, 可能由于术者对手术器械的熟练度及手术视野的不适应引起的。而对于熟练掌握腹腔镜直肠癌根治术的团队来说, 吻合口瘘的发生率明显降低, Kang等^[48]针对结直肠吻合口瘘的一项临床研究结果认为, 腔镜的应用可以减少吻合口瘘的发生。

腹腔镜手术是否降低吻合口瘘的发生率仍有争议, 但腹腔镜手术与开腹手术相比至少不增加吻合口瘘的发生率已得到了众多研究的证实和外科医师的认可。

2.3.2 术者因素: 有研究显示, 吻合口瘘的发生率与外科医生的手术经验、年资的高低和是否受过专科培训有关^[49,50], 专科医生和高年资医生吻合口瘘的发生率低^[51]。研究还显示每年手术量大于40例的医生优于小于40例的医生, 高年资医生低于低年资医生。亦有研究显示受过系统专科培训的结直肠外科医师吻合口瘘的发生率低^[52], 这也间接说明了专科医生培训的重要性。

2.3.3 吻合口的张力和吻合口血运: 吻合口张力过大是直接造成吻合口瘘的危险因素之一。随着切除位置的降低吻合口的张力逐渐增大, 尤其是肥胖、生理性乙状结肠较短的患者, 直肠切除术后吻合口瘘的发生率明显增高^[53]; 在手术分离吻合的过程中凡是造成血管损伤和影响血供的各种因素, 如系膜畸形或变异、血管位置结扎不当、高龄老人血管硬化、TME手术系膜游离过多等因素都可造成吻合口张力过大和吻合口血运不足^[54,55]。因此术中充分游离, 保证吻合口无张力和良好的血运是预防吻合口瘘的关键。

2.3.4 术前肠道准备和吻合口周围感染: 有研究表明^[56]术前行肠道准备和未行肠道准备吻合口瘘的发生率分别为6.3%和16.7%; 因急诊而未行机械性肠道准备其术后吻合口瘘的概率是术前机械性肠道准备的择期手术的2.58倍^[57]; 但是亦有多项RCT研究及Meta分析结果显示, 术前进行机械性肠道准备可能会引起患者呕吐、紧张、水电解质紊乱和肠道水肿等, 不能降低吻合口瘘的风险^[58]。未行机械性肠道准备与行机械性肠道准备吻合口瘘的发生率没有差异。吻合口周围感染亦是引起吻合

口瘘的因素之一, 多种原因可以造成和增加吻合口周围感染的机会, 如肠道准备不佳、术中污染、术后引流管位置放置不当造成吻合口周围积液积血均易造成吻合口周围感染, 从而增加吻合口瘘的风险^[59]。尽管是否行术前常规肠道准备没有统一的意见, 但是对术前有机械性肠梗阻或者术中发现肠道内有大量粪便的患者应积极行预防性造口, 防止吻合口瘘的发生。

2.3.5 麻醉和手术因素: 美国麻醉医师协会(ASA)分级, 分级 \geq III与吻合口瘘的风险增加密切相关^[60,61]。ASA分级越高, 吻合口瘘的发生率越高, ASA分级与直肠癌吻合口瘘成正比。有研究表明大量输血会影响吻合口的愈合, Tadros等^[62]发现输血增加吻合口感染和吻合口愈合不良的风险, 术中大量输血也提示术中出血、手术困难、术中出现意外, 都是影响吻合口愈合不良的因素。输血造成吻合口愈合不良的具体机制尚不清楚, 可能与输血造成免疫系统抑制, 术后易造成吻合口周围感染影响了吻合口愈合有关。

3 吻合口瘘的预防

3.1 NRS2002营养风险评估 NRS2002是欧洲肠内肠外营养学会推荐的评分标准, 是欧洲住院患者评估营养风险的首选工具。其评分标准是: (1)营养状况受损评分(0-3分); (2)疾病严重程度评分(0-3分); (3)年龄评分; 在以上评分基础上年龄 \geq 70岁者加1分; 总分为0-7分, 在评分 \geq 3分者为有营养风险。就外科手术而言, 营养风险强调的是与营养因素有关术后并发症的风险, 而不仅限于出现营养不良的风险^[63]。2016年申连东等^[64]研究表明NRS2002评分有助于预测术后吻合口瘘发生的风险, Yang等^[65]对753例直肠癌手术患者术前应用NRS2002进行营养评估证实是可行的, 我国学者的研究也证实了NRS2002的可行性^[65-69]。术前正确的评估患者的营养状态, 并积极纠正营养不良, 能有效的预测和预防吻合口瘘的发生。

3.2 结直肠癌的预测 研究表明术前或术中评价结直肠癌切除术后吻合口瘘的发生风险, 是决定是否进行保护性造口的关键问题。仅凭临床经验来判断是不够的, 需要一个客观准确的评分系统作为临床决定的参考^[70]。Dekker等^[71]制订的结直肠癌的预测(colon leakage score, CLS)系统, 总结了近20年内64篇关于左半结直肠癌切除术后吻合口瘘的研究报道, 通过Logistic回归模型得出了11项临床因素作用的评价指标, 到目前为止, CLS评分系统是唯一用于预测吻合口瘘, 指导术中决定的评分系统; 它以11作为判断标准, 分值越大危险性越大。2015年喻学桥等^[72]、2016年李良等^[73]和2017年胡海等^[74]均认为CLS评分系统对预测结直肠癌切除术后吻合口瘘有

临床价值, 可作为预测结直肠癌切除术后吻合口瘘的风险因素。但是CLS评分系统仍有一定的局限性, 这是因为CLS评分系统选择的评价指标均不是结直肠癌吻合口瘘的独立风险因素, 虽然CLS评分系统的评价指标兼顾了术前、术中临床因素, 但缺少关于术前营养状况和基础疾病的评估; 同样评分系统也没有, 包括吻合口血运、吻合口张力以及吻合技术等, 这些引起吻合口瘘的关键因素, 需进一步完善, 同时该评分系统尚缺乏大样本、多中心前瞻性随机对照研究来证实CLS系统的临床价值。

3.3 预防性造口的合理选择 吻合口瘘是结直肠癌手术后的严重并发症, 是导致患者术后死亡的主要原因之一。虽然吻合技术和吻合器械不断发展和提高, 吻合口瘘的发生仍然难以避免, 尤其是中低位直肠癌保肛手术发生率更高^[75]。对于高风险患者, 临床上常通过保护性造口术预防吻合口瘘的发生; 已有的随机临床研究和荟萃分析结果显示, 保护性造口能够降低结直肠癌吻合口瘘发生后感染的危害程度, 降低急诊二次手术率和死亡率^[76]。保护性造口同时也会使生活质量下降, 需要二期手术, 并发症和医疗费增加等问题^[77]。是否为了10%左右可能出现的并发症而使90%的患者降低生活质量呢? 因此, 中低位直肠癌手术常规行预防性造口备受争议。

支持者认为对中低位直肠癌手术吻合时应常规行预防性造口, Eriksen等^[40]对权威54家医院1958例患者进行了多中心前瞻性队列研究, 认为对距肛门 <6 cm的手术可降低60%吻合口瘘风险; Pecters等^[78]对924例回顾性研究也证实预防性造口能降低吻合口瘘和再手术率; 而反对者指出了不同的看法, 瑞典Marthiesen^[79]进行了一项大宗随机选择回顾性研究显示, 6833例直肠癌前切除患者抽取432例纳入研究, 造口组瘘发生率15%, 未造口组瘘的发生率为12%, 没有明显差异; Enrer等^[80]对681例低位直肠癌的回顾性研究也得出同样的结果, 不建议行预防性造口。仔细分析这些争议主要有两个方面的原因, 首先大部分研究是为非随机研究, 或者仅是随机抽样研究, 而非真正的随机对照研究, 造成比例选择的偏移, 预防性造口选择往往是以医生的个人主观判断为主; 另一方面, 中低位直肠癌吻合口瘘的发生与多种因素有关, 凡是导致发生率升高的因素发生变化, 吻合口瘘的发生率也会有变化, 如性别、年龄等^[81]。而预防性造口的多中心研究结果都倾向于支持采用预防性造口。Parrastie等^[82]的RCT研究, 造口组的吻合口发生率为16%, 未造口组瘘的发生率为32%, 造口组明显低于未造口组; Matthiessen等^[83]对234例低位直肠癌的RCT研究, 造口组和未造口组吻合口瘘的发生率为10.3%和28%, 造口组明显低于未造口组; Chude等^[84]的研究, 256例 $<$

5 cm直肠癌,造口组和未造口组发生吻合口瘘的比例为2.2%和10%,考虑到保护性造口需Ⅱ期手术,并发症和医疗费用增加等因素,因此是否行保护性造口应取决于对吻合口瘘发生风险的临床判断^[85,86]。越来越多的临床研究显示,吻合口瘘的发生与患者的性别、年龄、营养状态、ASA评分、吻合口位置、吸烟、饮酒等多因素存在相关性,但不是吻合口瘘的独立风险因素,很难拿出一个确切的指标来指导预防性造口的选择。因此,对吻合口瘘的高危人群进行界定,并对高危人群进行预防性造口,不但可减少吻合口瘘的发生率,还能避免不必要的造口手术,提高患者的生活质量。笔者结合众多研究的结果认为以下人群可作为预防性造口的高危人群:(1)NRS2002评分 ≥ 3 分;(2)CLS评分 ≥ 11 分;(3)麻醉ASA分级Ⅲ以上;(4)术前新辅助化疗的患者;(5)肿瘤位置 ≤ 5 cm;(6)TNM分期Ⅲ、Ⅳ期患者;(7)术前肠梗阻和肠道大出血患者。对这些高危人群可考虑行预防性造口。

然而对行预防性造口患者,选择造口的部位也有争议,有学者认为^[87]回肠末端造瘘操作简单,口径小,脱垂率低,容易还纳,吻合成功率高。而横结肠双腔造瘘术后切口容易发生感染,造瘘口脱垂率高^[88],推荐行回肠末端双腔造口。而另一些学者认为^[89,90]小肠造口易造成脱水、水电解质紊乱,且造瘘口周围皮肤溃疡、感染的发生率高,因此建议行横结肠造口。但是多数学者均认为预防性造口是临时性的,一般均在6 wk后还纳,回肠造口还有利于早期进食水,临床上大多数医生选择采用回肠造口。

4 吻合口瘘的治疗

首先是通过检查明确是否有吻合口瘘,以及瘘的大小、部位与周围器官的关系。常用的判断吻合口瘘的临床诊断要点如下:(1)不明原因的体温突然升高;(2)白细胞和降钙素原增高^[91];(3)出现腹膜刺激征;(4)引流管引出气体和粪样内容物,且引流量增加;(5)CT或MRI检查吻合口不连续,周围炎性渗出液增多,有积气;(6)碘油造影可见造影剂流出到肠腔外;(7)直肠指诊可明确吻合口是否完整;(8)剖腹探查见吻合口瘘^[92],吻合口瘘一旦确诊,均需立即引起重视,马上处理,常用的处理方法有非手术治疗和手术治疗两种。

4.1 非手术治疗:多数患者经保守治疗均可治愈,特别是Rahbari分级A和B级的患者,首先应采取保守治疗^[93]。具体措施包括:(1)立即给予禁食水和胃肠减压,减少胃肠道负荷;(2)给予肠外营养,纠正营养不良;(3)合理的选择抗生素,加强抗炎治疗;(4)充分有效的冲洗引流,改善吻合口周围环境,促进创面愈合。可根据情况选择彩超引导下穿刺引流,大多数吻合口瘘患者经上述处

理2-3 wk后可自行愈合。

4.2 手术治疗:对于Rahbari分级C级,吻合口瘘较大,引流量较多,伴有弥漫性腹膜炎,保守治疗难以有效控制病情,并呈加重趋势的患者应果断采取手术治疗,彻底清除坏死组织及清理腹腔浓液,大量生理盐水清洗腹腔,吻合口周围放置引流管或双套管。同时根据病人的实际情况选择视病情采取近端肠管转流术或Hartmann手术。

总之,直肠癌吻合口瘘是直肠癌术后最严重的并发症之一,不仅发生率和死亡率高,而且还增加住院时间和费用,降低患者的生活质量,是结直肠癌外科的难点问题之一,值得外科医生高度重视。术前对患者进行全面的检查,对危险因素进行综合分析,客观准确的评估可能发生的危险因素,对于减少潜在吻合口瘘的风险,选择合适的手术方式和预防措施,有效预防或减少吻合口瘘的发生有重要意义。

5 参考文献

- 1 王宁,孙婷婷,郑荣寿. 中国2009年结直肠癌发病和死亡资料分析. 中国肿瘤 2013; 7: 515-520 [DOI: 10.11735/j.issn1004-0242.2013.07.A001]
- 2 Sciuto A, Merola G, De Palma GD, Sodo M, Pirozzi F, Bracale UM, Bracale U. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2247-2260 [PMID: 29881234 DOI: 10.3748/wjg.v24.i21.2247]
- 3 Fujita F, Torashima Y, Kuroki T. Risk factors and predictive factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: reappraisal of the literature. *Surg Today* 2014; 44: 1595-1602 [PMID: 24006125 DOI: 10.1007/s00595-013-0685-3]
- 4 李栋梁,王明,朱俊. 直肠癌前切除术吻合口瘘相关因素分析. 中华胃肠外科杂志 2016; 4: 418-421 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.04.015]
- 5 Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, Tschmelitsch J. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 592-598 [PMID: 18571620 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.10.023]
- 6 徐道,赵晓牧,孙武青. 直肠癌低位前切除术后吻合口瘘发生相关因素分析. 首都医科大学学报 2017; 5: 727-732 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2017.05.018]
- 7 Alberts JC, Parvaiz A, Moran BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Colorectal Dis* 2003; 5: 478-482 [PMID: 12925084]
- 8 Blumetti J, Chaudhry V, Cintron JR, Park JJ, Marecik S, Harrison JL, Prasad LM, Abcarian H. Management of anastomotic leak: lessons learned from a large colon and rectal surgery training program. *World J Surg* 2014; 38: 985-991 [PMID: 24305917 DOI: 10.1007/s00268-013-2340-y]
- 9 屠金金,程勇. 直肠癌术后吻合口瘘原因分析及防治现状. 中国普通外科杂志 2010; 4: 422-425
- 10 傅传刚,郝立强. 低位直肠癌保肛术后吻合口漏与狭窄原因及治疗. 中国实用外科杂志 2014; 34: 851-854 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2014.09.17]
- 11 Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 1157-1168 [PMID: 11531861]

- 12 Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; 147: 339-351 [PMID: 20004450 DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.012]
- 13 沈荐, 李敏哲, 杜燕夫. 腹腔镜直肠癌低位前切除术后吻合口漏的危险因素分析. *中国微创外科杂志* 2017; 10: 873-876 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2017.10.003]
- 14 李思源, 赵鹏, 李洪波. 结直肠癌术后吻合口瘘的危险因素分析. *中国现代普通外科进展* 2015; 2: 163-164 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2015.02.026]
- 15 Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006; 76: 579-585 [PMID: 16813622 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2006.03780.x]
- 16 李明, 寇卫军, 寇明文. 低位直肠癌前切除术后吻合口漏的相关危险因素分析. *重庆医学* 2017; 36: 5123-5125 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.028]
- 17 Zhao WT, Hu FL, Li YY, Li HJ, Luo WM, Sun F. Use of a transanal drainage tube for prevention of anastomotic leakage and bleeding after anterior resection for rectal cancer. *World J Surg* 2013; 37: 227-232 [PMID: 23052807 DOI: 10.1007/s00268-012-1812-9]
- 18 Luna P, Redriguez SE, Gutierrezdel B. Multivariate abalysis of risk factors associated with dehiscence of colorectal anastomosis after anterior or lower anterior resection for sigmoid or rectal cancer. *Row Invest Clin* 2002; 54: 501-508
- 19 Ionescu D, Tibrea C, Puia C. Pre-operative hypoalbuminemia in colorectal cancer patients undergoing elective surgery - a major risk factor for postoperative outcome. *Chirurgia (Bucur)* 2013; 108: 822-828 [PMID: 24331321]
- 20 Zaharie F, Mocan L, Tomuş C, Mocan T, Zaharie R, Bartoş D, Bartoş A, Vlad L, Iancu C. Risk factors for anastomotic leakage following colorectal resection for cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2012; 107: 27-32 [PMID: 22480112]
- 21 Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 364-372 [PMID: 9100681]
- 22 Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000; 179: 92-96 [PMID: 10773140]
- 23 Qu H, Liu Y. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2015; 29: 3608-3617 [PMID: 25743996 DOI: 10.1007/s00464-015-4117-x]
- 24 邹科见, 周卫平, 李仁峰. 腹腔镜直肠癌前切除术后吻合口漏危险因素Meta分析. *中华消化外科杂志* 2014; 7: 539-544 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.07.010]
- 25 Eriksen TF, Lassen CB, Gögenur I. Treatment with corticosteroids and the risk of anastomotic leakage following lower gastrointestinal surgery: a literature survey. *Colorectal Dis* 2014; 16: O154-O160 [PMID: 24215329 DOI: 10.1111/codi.12490]
- 26 Köckerling F, Rose J, Schneider C, Scheidbach H, Scheuerlein H, Reymond MA, Reck T, Konradt J, Bruch HP, Zornig C, Bärleher E, Kuthe A, Szinicz G, Richter HA, Hohenberger W. Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage. Results of a multicenter study. Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (LCSSG). *Surg Endosc* 1999; 13: 639-644 [PMID: 10384066]
- 27 Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998; 124: 612-617; discussion 617-618 [PMID: 9780979]
- 28 Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 105-113 [PMID: 9249076]
- 29 Zhou JL, Shen B. Endoscopic needle knife therapy for anastomotic leakage following anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2012; 14: e365-e366 [PMID: 22568649 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.02879.x]
- 30 Gergely M. Stapling instruments for intestinal anastomosis in colorectal surgery. *Br J Surg* 1996; 83: 1796-1797 [PMID: 9038579]
- 31 MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 180-189 [PMID: 9556242]
- 32 Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Sao Paulo Med J* 2002; 120: 132-136 [PMID: 12436148]
- 33 何庆飞, 靳亚勋. 结直肠癌术后吻合口瘘的临床分析. *中国医药指南* 2014; 20: 38-39
- 34 Parthasarathy M, Greensmith M, Bowers D. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17 518 patients. *Colorectal Dis* 2017; 19: 288-298 [PMID: 27474844 DOI: 10.1111/codi.13476]
- 35 谢正勇, 卿三华. 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势. *世界华人消化杂志* 2003; 7: 1050-1053 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2003.07.046]
- 36 Grzebieńiak Z, Szynglarewicz B. Anastomotic leakage following anterior resection for rectal carcinoma. *Przegl Lek* 2006; 63: 543-546 [PMID: 17203805]
- 37 Kobayashi M, Mohri Y, Ohi M, Inoue Y, Araki T, Okita Y, Kusunoki M. Risk factors for anastomotic leakage and favorable antimicrobial treatment as empirical therapy for intra-abdominal infection in patients undergoing colorectal surgery. *Surg Today* 2014; 44: 487-493 [PMID: 23563737 DOI: 10.1007/s00595-013-0575-8]
- 38 Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN; Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005; 7: 51-57 [PMID: 15606585 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00700.x]
- 39 Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pålman L, Glimelius B, Martling A. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 580-587 [PMID: 20155787 DOI: 10.1002/bjs.6914]
- 40 Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000; 356: 93-96 [PMID: 10963244]
- 41 Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Oya M, Konishi T, Fukuda M, Fujimoto Y, Ueno M, Yamaguchi T, Muto T. Safety of laparoscopic total mesorectal excision for low rectal cancer with preoperative chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 521-525 [PMID: 19011946 DOI: 10.1007/s11605-008-0744-z]
- 42 顾晋, 杜长征. 直肠癌全系膜切除术后吻合口瘘的防治. *中华胃肠外科杂志* 2007; 5: 496-499 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2007.05.032]
- 43 Taflampas P, Christodoulakis M, Tsiftsis DD. Anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: facts,

- obscurity, and fiction. *Surg Today* 2009; 39: 183-188 [PMID: 19280275 DOI: 10.1007/s00595-008-3835-2]
- 44 Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Laparoscopic colorectal surgery confers lower mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis of 66,483 patients. *Surg Endosc* 2015; 29: 322-333 [PMID: 24986017 DOI: 10.1007/s00464-014-3672-x]
 - 45 赵日升, 汪挺. 微创与开放低位直肠癌前切除术吻合口瘘的危险因素比较. *中华胃肠外科杂志* 2015; 8: 796-796 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.08.025]
 - 46 张冬辉, 何葵, 庄哲宏. 腹腔镜直肠癌前切除术学习曲线中并发症发生的原因. *中南大学学报(医学版)* 2017; 7: 814-819 [DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.07.012]
 - 47 Bennis M, Parc Y, Lefevre JH, Chafai N, Attal E, Tiret E. Morbidity risk factors after low anterior resection with total mesorectal excision and coloanal anastomosis: a retrospective series of 483 patients. *Ann Surg* 2012; 255: 504-510 [PMID: 22281734 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824485c4]
 - 48 Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Ketana N, Carmichael JC, Pigazzi A, Stamos MJ, Mills S. A nationwide analysis of laparoscopy in high-risk colorectal surgery patients. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 382-391 [PMID: 23212528 DOI: 10.1007/s11605-012-2096-y]
 - 49 Biondo S, Kreisler E, Millan M, Fracalvieri D, Golda T, Frago R, Miguel B. Impact of surgical specialization on emergency colorectal surgery outcomes. *Arch Surg* 2010; 145: 79-86 [PMID: 20083758 DOI: 10.1001/archsurg.2009.208]
 - 50 Borowski DW, Bradburn DM, Mills SJ, Bharathan B, Wilson RG, Ratcliffe AA, Kelly SB; Northern Region Colorectal Cancer Audit Group (NORCCAG). Volume-outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes. *Br J Surg* 2010; 97: 1416-1430 [PMID: 20632311 DOI: 10.1002/bjs.7111]
 - 51 傅传刚, 郝立强. 低位直肠癌保肛术后吻合口漏与狭窄原因及治疗. *中国实用外科杂志* 2014; 9: 851-854
 - 52 Singh KK, Aitken RJ. Outcome in patients with colorectal cancer managed by surgical trainees. *Br J Surg* 1999; 86: 1332-1336 [PMID: 10540144 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.01234.x]
 - 53 郑鹏, 许剑民. 结直肠吻合术后吻合口瘘的防治. *中华胃肠外科杂志* 2016; 4: 379-382 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.04.005]
 - 54 Kim CH, Joo JK, Kim HR, Kim YJ. The incidence and risk of early postoperative small bowel obstruction after laparoscopic resection for colorectal cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 543-549 [PMID: 25062339 DOI: 10.1089/lap.2014.0039]
 - 55 Yang L, Huang XE, Zhou JN. Risk assessment on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: an analysis of 753 patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 4447-4453 [PMID: 23992018]
 - 56 Jech B, Felberbauer FX, Herbst F. Complications of elective surgery for rectal cancer. *Eur Surg* 2007; 39: 8-14
 - 57 Yeh CY, Changchien CR, Wang JY, Chen JS, Chen HH, Chiang JM, Tang R. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. *Ann Surg* 2005; 241: 9-13 [PMID: 15621985]
 - 58 Ren L, Zhu D, Wei Y, Pan X, Liang L, Xu J, Zhong Y, Xue Z, Jin L, Zhan S, Niu W, Qin X, Wu Z, Wu Z. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program attenuates stress and accelerates recovery in patients after radical resection for colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 2012; 36: 407-414 [PMID: 22102090 DOI: 10.1007/s00268-011-1348-4]
 - 59 王锡山. 直肠癌保肛系列问题探讨. *实用肿瘤学杂志* 2006; 6: 480-483 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3070.2006.06.006]
 - 60 Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1719-1725 [PMID: 17051321 DOI: 10.1007/s10350-006-0703-2]
 - 61 Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 265-270 [PMID: 18034250 DOI: 10.1007/s00384-007-0399-3]
 - 62 Tadros T, Wobbes T, Hendriks T. Blood transfusion impairs the healing of experimental intestinal anastomoses. *Ann Surg* 1992; 215: 276-281 [PMID: 1543401]
 - 63 傅平, 周凯, 徐连强. 营养风险筛查在胃肠肿瘤患者围手术期中的应用. *广东医学* 2014; 23: 3681-3683
 - 64 申连东, 齐文海. 术前营养风险与直肠癌前切除术吻合口漏的相关性分析. *中国普外基础与临床杂志* 2016; 23: 454-457
 - 65 Yang L, Huang XE, Xu L, Zhou X, Zhou JN, Yu DS, Li DZ, Guan X. Acidic pelvic drainage as a predictive factor for anastomotic leakage after surgery for patients with rectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5441-5447 [PMID: 24175840]
 - 66 Ellebæk M, Qvist N. Early detection and the prevention of serious complications of anastomotic leakage in rectal cancer surgery. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 1-2 [PMID: 23633242 DOI: 10.1007/s10151-013-1025-8]
 - 67 高俊, 邱秀娟, 王琦三. 营养风险筛查对胃癌手术并发症发生率的预测价值. *中国肿瘤临床* 2015; 5: 271-276 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20142011]
 - 68 韩东, 贺军, 黄秋林. 三种术前营养评价方法对消化道恶性肿瘤患者术后并发症预测价值比较. *中华胃肠外科杂志* 2013; 11: 1067-1072 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.11.012]
 - 69 梁珣, 徐桂华. 营养风险筛查2002和患者总体主观评分法在食管癌术前患者中的应用. *中国实用护理杂志* 2013; 22: 27-29 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2013.22.013]
 - 70 MacDermid E, Young CJ, Young J, Solomon M. Decision-making in rectal surgery. *Colorectal Dis* 2014; 16: 203-208 [PMID: 24521275 DOI: 10.1111/codi.12487]
 - 71 Dekker JW, Liefers GJ, de Mol van Otterloo JC, Putter H, Tollenaar RA. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Res* 2011; 166: e27-e34 [PMID: 21195424 DOI: 10.1016/j.jss.2010.11.004]
 - 72 喻学桥, 周卫平, 蔡国豪. 结直肠漏评分系统预测左侧结直肠切除术后吻合口漏的分析. *中华普通外科杂志* 2015; 6: 447-450 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2015.06.007]
 - 73 李良, 杨任保, 江鸣. 结直肠漏评分系统在左半结肠直肠癌切除术后吻合口漏预测中的应用价值. *中国普外基础与临床杂志* 2016; 23: 1370
 - 74 胡海, 燕锦, 刘超. 左半结肠术后吻合口漏预测评分系统在腹腔镜直肠癌手术中的应用价值. *浙江医学* 2017; 17: 1413-1416; 1420 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.17.2017-1704]
 - 75 李世邦, 刘牧林, 孔令尚. 我国直肠癌前切除术后发生吻合口瘘危险因素的Meta分析. *中华普通外科学文献(电子版)* 2013; 3: 222-230 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1647-0793.2013.03.015]
 - 76 Wu SW, Ma CC, Yang Y. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18031-18037 [PMID: 25548503 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18031]
 - 77 Son DN, Choi DJ, Woo SU, Kim J, Keom BR, Kim CH, Baek SJ, Kim SH. Relationship between diversion colitis and quality of life in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 542-549 [PMID: 23382634 DOI: 10.3748/wjg.v19.i4.542]
 - 78 Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 211-216 [PMID: 15584062 DOI: 10.1002/bjs.4806]

- 79 Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjö Dahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6: 462-469 [PMID: 15521937 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00657.x]
- 80 Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, Paty P, Minsky B, Weyrauch K, Quan SH. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230: 544-552; discussion 552-554 [PMID: 10522724]
- 81 吴文铭, 肖毅, 邱辉忠. 中低位直肠癌手术后吻合口瘘与预防性造口. *中华胃肠外科杂志* 2010; 6: 474-476 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.06.030]
- 82 Pakkaste TE, Ovaska JT, Pekkala ES, Luukkonen PE, Järvinen HJ. A randomised study of colostomies in low colorectal anastomoses. *Eur J Surg* 1997; 163: 929-933 [PMID: 9449446]
- 83 Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjö Dahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246: 207-214 [PMID: 17667498 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180603024]
- 84 Chude GG, Rayate NV, Patris V, Koshariya M, Jagad R, Kawamoto J, Lygidakis NJ. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1562-1567 [PMID: 19102343]
- 85 Hanna MH, Vinci A, Pigazzi A. Diverting ileostomy in colorectal surgery: when is it necessary? *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 145-152 [PMID: 25633276 DOI: 10.1007/s00423-015-1275-1]
- 86 Tsunoda A, Tsunoda Y, Narita K, Watanabe M, Nakao K, Kusano M. Quality of life after low anterior resection and temporary loop ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 218-222 [PMID: 18172730 DOI: 10.1007/s10350-007-9101-7]
- 87 李薇, 于威, 刘铜军. 临时回肠造口在预防低位直肠癌术后吻合口瘘中的应用价值. *中华普通外科杂志* 2016; 1: 64-65 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.01.020]
- 88 Klink CD, Lioupis K, Binnebösel M, Kaemmer D, Kozubek I, Grommes J, Neumann UP, Jansen M, Willis S. Diversion stoma after colorectal surgery: loop colostomy or ileostomy? *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 431-436 [PMID: 21221605 DOI: 10.1007/s00384-010-1123-2]
- 89 王新, 周建平, 张丹华. 直肠癌术后发生吻合口瘘危险因素分析(附506例报告). *中国实用外科杂志* 2014; 9: 876-879
- 90 曹海生, 任元满, 彭文岗. 预防性横结肠造瘘对直肠低位前切除术吻合口瘘的影响. *中国普通外科杂志* 2010; 4: 343-345
- 91 Daams F, Luyer M, Lange JF. Colorectal anastomotic leakage: aspects of prevention, detection and treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2293-2297 [PMID: 23613621 DOI: 10.3748/wjg.v19.i15.2293]
- 92 吴红杰, 邹小明. 结直肠癌术后吻合口瘘的诊治及预防. *中华结直肠疾病电子杂志* 2016; 2: 171-174 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2016.02.12]
- 93 徐园, 邵钦树, 陶厚权. 直肠癌前切除术术后吻合口瘘24例临床分析. *肿瘤学杂志* 2014; 1: 55-58 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.01.B012]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响分析

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函, 浙江大学金华医院(金华市中心医院)肛肠外科 浙江省金华市 321000

倪浩亮, 主治医师, 主要从事肛肠外科研究.

作者贡献分布: 本课题由倪浩亮、韩越俊及金晰函共同设计, 贡献均等; 临床病例的管理与数据收集由韩越俊与金晰函共同完成; 数据分析与论文撰写由倪浩亮完成.

通讯作者: 倪浩亮, 主治医师, 321000, 浙江省金华市婺城区明月街351号, 浙江大学金华医院(金华市中心医院)肛肠外科. wuzo2295@163.com
电话: 0579-82558857

收稿日期: 2018-08-27

修回日期: 2018-09-21

接受日期: 2018-10-08

在线出版日期: 2018-11-18

Effect of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β 1, and Ki-67 expression on prognosis of colorectal cancer

Hao-Liang Ni, Yue-Jun Han, Xi-Han Jin

Hao-Liang Ni, Yue-Jun Han, Xi-Han Jin, Department of Anorectal Surgery, Jinhua Hospital of Jinhua University, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Hao-Liang Ni, Attending Physician, Department of Anorectal Surgery, Jinhua Hospital of Jinhua University, 351 Mingyue Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. wuzo2295@163.com

Received: 2018-08-27

Revised: 2018-09-21

Accepted: 2018-10-08

Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To investigate the expression of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β 1, and Ki-67 in colorectal cancer and to

analyze their effect on the prognosis of this malignancy.

METHODS

One hundred and sixty-two tumor specimens of colorectal cancer patients treated in Jinhua Hospital of Jinhua University were collected, and immunohistochemical staining was used to determine the expression of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β 1, and Ki-67 in the specimens. The results were analyzed statistically.

RESULTS

Among 162 specimens, 36 were found to have missing expression of hMLH1, hMSH2, and hMSH6, with a deletion rate of 22.22%. The expression of MMR protein was significantly associated with tumor diameter ($P = 0.0005$), Dukes stage ($P = 0.0248$), family history of tumor ($P = 0.0042$), and lymph node metastasis ($P = 0.0014$). The positive expression of integrin β 1 was significantly associated with Dukes stage ($P = 0.0002$), and the positive expression of Ki-67 was significantly associated with Dukes stage ($P = 0.0002$) and lymph node metastasis ($P = 0.0111$). Loss of MMR protein expression and positive expression of integrin β 1 and Ki-67 were significantly associated with Dukes stage ($P = 0.006$) and lymph node metastasis ($P = 0.023$). The 5-year survival rate was 88.89% in the deficient mismatch repair group and 59.52% in the proficient mismatch repair group, and the difference was statistically significant ($P = 0.0010$). The 5-year survival rate was significantly lower in the integrin β 1 positive group than in the integrin β 1 negative group (59.69% vs 90.91%, $P = 0.0007$). The 5-year survival rate was also significantly lower in the Ki-67 positive group than in the Ki-67 negative group (63.27% vs 93.33%, $P = 0.0192$).

CONCLUSION

The expression of MMR protein, integrin β 1, and Ki-67 is

statistically correlated with Dukes stage and lymph node metastasis in colorectal cancer, and all the three factors are related to the prognosis of patients: loss of MMR protein expression and negative expression of integrin β 1 and Ki-67 are associated with better prognosis and higher 5-year survival rate.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mismatch repair protein expression; Integrin β 1; Ki-67; Dukes staging; Lymph node metastasis

Ni HL, Han YJ, Jin XH. Effect of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β 1, and Ki-67 expression on prognosis of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(32): 1857-1863 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1857.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1857>

摘要

目的

探究分析错配修复基因(mismatch repair gene, MMR)蛋白中的hMLH1、hMSH2、hMSH6以及整合素 β 1(Integrin β 1)和Ki-67在结直肠癌组织表达水平以及对预后的影响。

方法

收集来我院治疗的结直肠癌患者的肿瘤标本162例, 采用免疫组织化学染色法测定标本中hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67的表达水平, 分析其影响因素, 进行统计学分析比较。

结果

(1)162例标本中有36例标本存在hMLH1、hMSH2、hMSH6的表达缺失, 缺失率为22.22%; (2)MMR蛋白表达缺失在肿瘤直径($P = 0.0005$)、Dukes分期($P = 0.0248$)、肿瘤家族史($P = 0.0042$)和淋巴结转移($P = 0.0014$)等方面差异具有统计学意义($P < 0.05$); (3)Integrin β 1阳性表达水平在Dukes分期($P = 0.0002$)方面差异存在统计学意义($P < 0.05$), Ki-67的阳性表达水平在Dukes分期($P = 0.0002$)、淋巴结转移($P = 0.0111$)等方面差异具有统计学意义($P < 0.05$); (4)MMR蛋白表达缺失、Integrin β 1阳性表达和Ki-67的阳性表达与Dukes分期($P = 0.006$)、淋巴结转移($P = 0.023$)有关, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); (5)dMMR组患者5年的生存率为88.89%, pMMR组患者5年的生存率为59.52%, 差异具有统计学意义($P = 0.0010$); Integrin β 1阳性表达组患者5年生存率为59.69%, 阴性表达组患者5年生存率为90.91%, 差异具有统计学意义($P = 0.0007$); Ki-67的阳性表达组患者5年生存率为63.27%, 阴性表达组患者5年生存率为93.33%, 差异具有统计学意义($P = 0.0192$)。

结论

患者的MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67的表达水平与患者肿瘤的Dukes分期及淋巴结是否转移具有统计学意义上的相关性, 且这三种因素均与患者的预后有关。其中, MMR蛋白表达缺失, Integrin β 1和Ki-67的阴性表达的患者预后情况较好, 患者的5年生存率较高。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 错配修复基因蛋白表达; Integrin β 1; Ki-67; Dukes分期; 淋巴结转移

核心提要: 结直肠癌的发生与错配修复基因蛋白中的hMLH1、hMSH2、hMSH6有密切关系, Integrin β 1与肿瘤的转移有相关联系, Ki-67可反映肿瘤细胞的分化程度及转移状态。本研究综合探讨以上因素的表达对结直肠癌患者对预后的影响。

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函. hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(32): 1857-1863 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1857.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1857>

0 引言

结直肠癌是临床上常见的一种发病率和死亡率都非常高的疾病^[1,2], 对于该病的研究一直是研究人员关注的热点。研究表明, 错配修复基因(mismatch repair protein, MMR)蛋白与结直肠癌的发生有密切关系^[3], 其中, hMLH1、hMSH2、hMSH6起到主要作用^[4]。整合素(Integrins)是一种细胞黏附分子, 它能够影响细胞的迁移, 与肿瘤的转移具有相关联系^[5,6], Ki-67是一种核蛋白质, 与细胞增殖有密切关系, 因此可以用来反映肿瘤细胞的分化程度及转移状态^[7]。临床上对于以上因素均有所研究, 但是并未将其进行综合考量, 本研究综合探究hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响, 以期对临床研究有所参考。现将报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取我院近年来收治的结直肠癌患者肿瘤标本共计162例, 其中男性85例, 女性77例, 年龄40-68岁, 平均年龄54.1岁 \pm 5.3岁。患者纳入标准: (1)患者经临床确诊为结直肠癌, 且患者病历资料完整; (2)患者入院前均未进行治疗; (3)患者均采用相同的治疗方式; (4)化疗方案均应用FOLFOX; (5)患者及其家属均知情并同意,

且签订知情书. 排除标准: (1)患者病历资料不完整者; (2)患者入院前进行过治疗; (3)患者患有其他疾病, 对本研究有影响者; (4)未签署知情书者. 两组患者在性别、年龄等方面差异无统计学意义($P>0.05$).

1.2 方法 采用免疫组织化学法测定上述基因蛋白的表达情况, 具体如下: (1)标本采用10%甲醛固定, 常规脱水及石蜡包埋, 以5 μ m厚度连续切片; (2)常规HE染色, 用PV-9000二步法进行免疫组织化学法染色; (3)对于MMR蛋白, 一抗为hMLH1、hMSH2、hMSH6鼠抗人单克隆抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司), 用正常的结直肠黏膜上皮作阳性对照, 以磷酸盐缓冲液替代一抗作阴性对照; (4)对于Integrin β 1, 一抗为鼠抗人Integrin β 1单克隆抗体(Santa Cruz 公司), 磷酸盐缓冲液PBS替代一抗作为阴性对照; (5)对于Ki-67, 鼠抗人Ki-67单克隆抗体(德泰生物科技有限公司), 以磷酸盐缓冲液替代一抗作阴性对照; (6)采用苏木素进行染色, 脱水后用透明树胶封片.

1.3 结果评定标准

1.3.1 MMR蛋白评定标准: 判断标准参考《免疫组织化学反应结果的判断标准》^[8]中, 以细胞核出现黄褐色或棕黄色颗粒为hMLH1、hMSH2、hMSH6阳性细胞. (1)按染色程度进行评分: 无色为0分, 黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. (2)按阳性细胞所占的比例进行评分: 阴性为0分, 阳性细胞 $\leq 10\%$ 为1分, 11%-50%为2分, 51%-75%为3分, $> 75\%$ 为4分. 其蛋白两项评分的乘积 > 3 分判定为该蛋白表达正常, 否则判定为表达缺失. 将hMLH1、hMSH2、hMSH6中至少一项蛋白表达缺失判定为MMR蛋白表达缺失(deficient mismatch repair, dMMR), 全部蛋白表达正常定为MMR蛋白表达正常(proficient mismatch repair, pMMR).

1.3.2 Integrin β 1评定标准: Integrin β 1以细胞膜或胞质着棕黄色颗粒为阳性. 采用半定量方法评定染色结果^[9], 根据阳性细胞的数量和染色强度进行计分: (1)染色强度的记分标准, 不着色记0分、轻度着色(略强于阴性对照, 表现为淡黄色颗粒)记1分、中度着色记2分、重度着色记3分; (2)阳性细胞数量的记分标准, $< 10\%$ 的细胞着色记1分、10%-50%的细胞着色记2分、 $> 50\%$ 的细胞着色记3分.

1.3.3 Ki-67评定标准: 染色阳性细胞的细胞核呈棕黄色至深棕色. 统计1000个肿瘤细胞, 计算阳性细胞所占百分比(即阳性表达率), 若阳性表达率低于10%, 则呈现无明显阳性反应; 若阳性表达率大于或等于10%, 则为阳性反应.

1.3.4 术后随访: 对患者治疗后进行为期5年的随访, 出院后每3 mo随访一次, 两年后每6 mo随访一次. 随访方

式以电话随访为主, 辅以门诊随访. 患者的总生存期以出院当天开始, 直至随访结束或者患者去世.

统计学处理 采用SPSS 20软件进行统计学处理, 肿瘤部位、肿瘤直径等临床病理特征资料采用 χ^2 检验, 多因素分析采用Logistic回归分析. 当 $P<0.05$ 时, 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 MMR蛋白的表达情况以及其与患者临床病理特征关系 在162例标本中, 有36例MMR蛋白表达缺失(dMMR组), 缺失率为22.22%. 分析dMMR组和pMMR组与患者临床病理特征之间的关系: 两组患者在肿瘤直径($P = 0.0005$)、Dukes分期($P = 0.0248$)、肿瘤家族史($P = 0.0042$)和淋巴结转移($P = 0.0014$)等方面差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1和图1).

2.2 Integrin β 1和Ki-67表达与患者临床病理特征关系 Integrin β 1阳性表达水平在Dukes分期($P = 0.0002$)方面差异存在统计学意义($P<0.05$), Ki-67的阳性表达水平在Dukes分期($P = 0.0002$)、淋巴结转移($P = 0.0111$)等方面差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2和图2).

2.3 MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达与患者临床病理特征多因素分析 通过Logistic回归分析, MMR蛋白表达缺失、Integrin β 1阳性表达和Ki-67的阳性表达与Dukes分期($P = 0.006$)、淋巴结转移($P = 0.023$)有关, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 详见表3.

2.4 MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达与术后5年患者生存率分析 对患者进行术后随访, dMMR组患者5年的生存率为88.89%, pMMR组患者5年的生存率为59.52%, 差异具有统计学意义($P = 0.0010$); Integrin β 1阳性表达组患者5年生存率为59.69%, 阴性表达组患者5年生存率为90.91%, 差异具有统计学意义($P = 0.0007$); Ki-67的阳性表达组患者5年生存率为63.27%, 阴性表达组患者5年生存率为93.33%, 差异具有统计学意义($P = 0.0192$). 详见表4.

3 讨论

结直肠癌的发病率和病死率正在呈现逐年上升的趋势^[10], 对结直肠癌进行研究十分必要. 很多研究表明, MMR蛋白在结直肠癌患者中具有重要的作用^[11-13]. MMR基因的功能在于校正基因复制时出错的碱基, 从而保持基因复制的准确性, 避免基因发生突变; 当细胞发生变异时, 又可以介导其凋亡, 避免肿瘤的发生^[14]. 在本研究中, dMMR组和pMMR组在肿瘤直径、Dukes分期、肿瘤家族史和淋巴结转移等方面存在差异, 同时, dMMR组的生存率要高于pMMR组. 分析其原因:

表 1 dMMR组和pMMR组患者临床病理特征比较表

	<i>n</i>	dMMR组	pMMR组	χ^2	<i>P</i> 值
年龄					
≥60岁	87	22	65	1.0215	0.3122
<60岁	75	14	61		
肿瘤位置					
右半结肠	97	21	76	0.0459	0.8304
直肠+左半结肠	65	15	50		
肿瘤直径					
≥5 cm	67	24	43	12.2241	0.0005
<5 cm	95	12	83		
肿瘤类型					
腺癌	118	27	91	0.1092	0.7410
其他	44	9	35		
Dukes分期					
A	16	8	8	9.3643	0.0248
B	68	16	52		
C	43	7	36		
D	35	5	30		
肿瘤家族史					
直结肠癌肿瘤史	14	7	7	10.9586	0.0042
其他肿瘤史	26	9	17		
无	122	20	102		
淋巴结转移					
有	83	10	73	10.1932	0.0014
无	79	26	53		

dMMR: MMR蛋白表达缺失; pMMR: MMR蛋白表达正常.

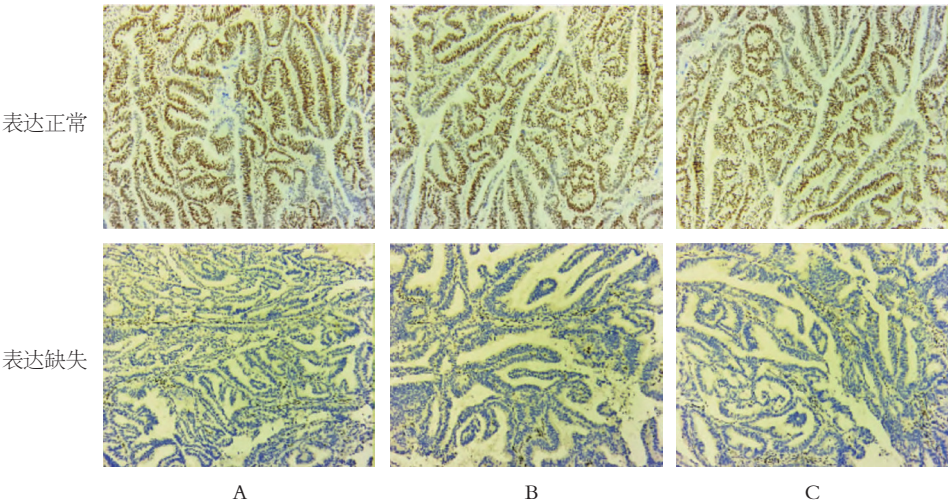


图 1 MMR蛋白免疫组织化学图. A: hMLH1蛋白; B: hMLH2蛋白; C: hMLH6蛋白.

(1)dMMR组患者的肿瘤直径要大于pMMR组, 这样其肿瘤便于切除, 且不易转移(dMMR组患者淋巴转移率低于pMMR组也证实此点); (2)dMMR组患者基本上在Dukes分期的B阶段, 属于中前期肿瘤, 便于治疗. 因此

预后较好.

细胞的黏附反应是肿瘤淋巴转移的关键环节, 而淋巴转移是术后复发及影响患者生存的一个重要因素^[15]. Integrin β 1是整合素中最大亚群, 整合素是重要

表 2 Integrin β 1和Ki-67表达与患者临床病理特征比较表

	<i>n</i>	Integrin β 1阳性表达	χ^2	<i>P</i> 值	Ki-67阳性表达	χ^2	<i>P</i> 值
年龄							
≥ 60 岁	87	69	0.0118	0.9135	79	0.0009	0.9759
< 60 岁	75	60			68		
肿瘤位置							
右半结肠	97	77	0.0092	0.9237	87	0.3172	0.5733
直肠+左半结肠	65	52			60		
肿瘤直径							
≥ 5 cm	67	54	0.0088	0.9251	61	0.0126	0.9107
< 5 cm	95	75			86		
肿瘤类型							
腺癌	118	94	0.0003	0.9870	107	0.0020	0.9640
其他	44	35			40		
Dukes分期							
A	16	9	19.4143	0.0002	8	19.4662	0.0002
B	68	47			63		
C	43	40			42		
D	35	33			34		
肿瘤家族史							
直肠癌肿瘤史	14	11	0.0316	0.9843	13	0.1989	0.9053

dMMR: MMR蛋白表达缺失; pMMR: MMR蛋白表达正常.

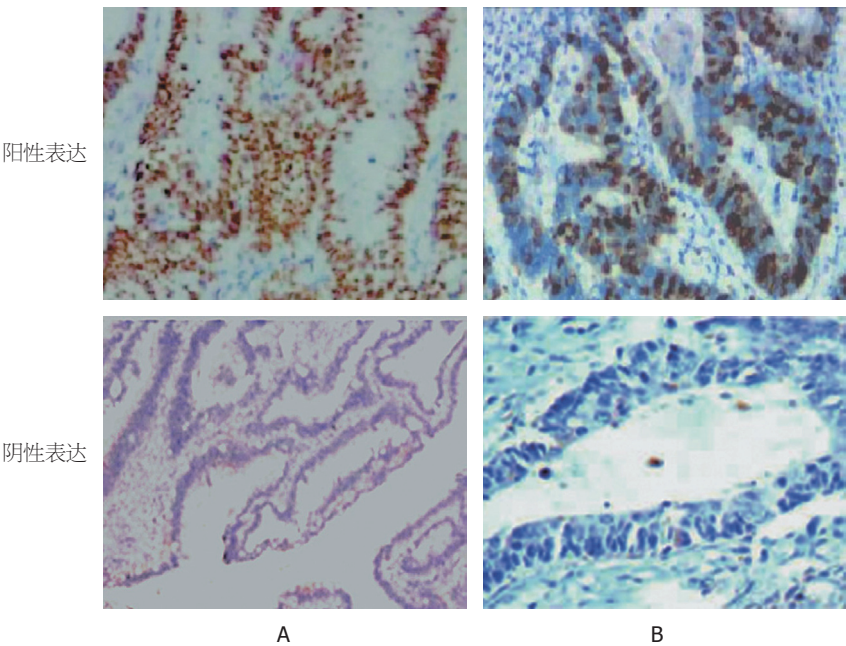


图 2 Integrin β 1和Ki-67蛋白表达情况图. A: Integrin β 1蛋白表达情况; B: Ki-67表达情况.

的细胞黏附分子, 它对于肿瘤转移具有重大意义. 在本研究中, Integrin β 1表达水平在Dukes分期具有差异, 这与罗冲等^[16]人研究一致. 分析其原因, Dukes分期的重要标志就是肿瘤的发展程度, 因此Integrin β 1表达水平在Dukes分期具有差异. Ki-67是一种能提示细胞增殖

活跃程度的核蛋白质, 可作为细胞增殖的标记物^[17]. 在本研究中, Ki-67表达水平在Dukes分期、淋巴结转移方面具有差异, 这与钟华等^[18]人研究一致. 通过Logistic回归分析, MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达与Dukes分期、淋巴结转移有关系. 究其原因, Dukes分期和淋巴结

表 3 MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达与患者临床病理特征多因素分析表

特征变量	b值	SE	Wald χ^2 值	OR(95%CI)	P值
肿瘤直径	0.265	0.249	1.217	1.297(0.821–2.158)	0.294
肿瘤家族史	1.562	0.326	6.427	0.612(0.651–0.742)	0.086
Dukes分期	1.523	0.517	7.261	0.327(0.094–0.658)	0.006
淋巴结转移	0.852	0.394	5.237	2.326(1.212–4.685)	0.023

表 4 MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达与术后5年患者生存率比较表

	MMR		Integrin β 1		Ki-67	
	dMMR组	pMMR组	阳性表达	阴性表达	阳性表达	阴性表达
生存率	88.89%(32/36)	59.52%(75/126)	59.69%(77/129)	90.91%(30/33)	63.27%(93/147)	93.33%(14/15)
χ^2	10.7672		11.4213		5.4877	
P值	0.0010		0.0007		0.0192	

dMMR: MMR蛋白表达缺失; pMMR: MMR蛋白表达正常.

转移, 肿瘤细胞处于一个活跃状态, 细胞的分化、增殖与以上因素的表达有紧密联系.

在本研究中, dMMR组、Integrin β 1和Ki-67阴性表达的患者5年生存率比较高, 患者的预后较好. 分析原因: (1)dMMR组患者大部分处于Dukes分期B期、高分化、肿瘤直径>5 cm的患者, 更难发生淋巴结转移; (2)Integrin β 1阴性表达, 表明细胞黏附分子水平处于正常水准, 肿瘤细胞不具有强大侵袭迁移能力; (3)Ki-67阴性表达, 表明细胞活动水平低, 进而肿瘤细胞的分裂分化活跃程度低. 肿瘤的产生是一个复杂的过程, 与很多因素有关, 由于肿瘤发展的复杂性, 可能有一些因素本研究中未能考虑到. 在本研究中, dMMR组、Integrin β 1和Ki-67的表达与结直肠癌患者的临床病理特征以及预后都具有相关性.

总之, 结直肠癌患者的MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67的表达水平与患者肿瘤的Dukes分期及淋巴结是否转移具有统计学意义上的相关性, 此外, MMR蛋白表达缺失, Integrin β 1和Ki-67的阴性表达的患者预后情况较好, 患者的5年生存率较高.

文章亮点

实验背景

结直肠癌是临床上常见的一种发病率和死亡率都非常高的疾病, 研究表明, 错配修复基因蛋白(mismatch repair protein, MMR), 特别是其中的hMLH1、hMSH2、hMSH6分子, 与结直肠癌的发生有密切关系. 整合素(Integrins)是一种细胞黏附分子, 它能够影响细胞的迁移, 与肿瘤的转移具有相关联系, Ki-67是一种核蛋白质,

与细胞增殖有密切关系, 因此可以用来反映肿瘤细胞的分化程度及转移状态. 临床上对于以上因素均有所研究, 但是并未将其进行综合考量, 因此综合探究上述因素的表达对患者预后的影响具有重要的临床价值.

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式, 来对比癌症组织与正常组织之间的hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67的表达水平, 旨在为临床治疗提供客观参考和治疗依据.

实验目标

本研究采用前瞻性对照研究方式, 探讨癌症组织与正常组织之间的hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67的表达水平的高低, 观察两种组织之间水平变化趋势并分析其原因, 旨在综合探究相关因素的表达变化在癌症组织中的影响, 并分析其与患者预后关系.

实验方法

收集患者癌症组织标本, 采用免疫组织化学法测定hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67的表达情况, 参考《免疫组织化学反应结果的判断标准》对测定结果进行判断, 并将其与正常组织标本进行对比验证. 此外, 对癌症标本提供患者进行术后随访, 以判断患者预后情况.

实验结果

本研究的实验目标基本达到, MMR蛋白的表达缺失与患者的肿瘤直径、Dukes分期、肿瘤家族史和淋巴

结转移等指标具有相关性, 统计结果具有统计学意义($P<0.05$). Integrin β 1和Ki-67表达与患者的Dukes分期、淋巴结转移具有相关性, 统计结果具有统计学意义($P<0.05$). 多因素分析表明, Dukes分期、淋巴结转移与患者相关因素表达具有相关性意义, 统计结果具有统计学意义($P<0.05$). 术后随访结果表明, 患者生存率与MRR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达水平有关.

实验结论

本研究分析对比了不同组织中, MRR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达水平与患者相关病理特征之间的关系, 并通过对患者术后随访调查, 证实了这几种因素与患者预后情况具有很大关系. 降低pMRR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达水平, 能够提高患者预后, 这给临床上的研究提供参考.

展望前景

本研究探究了MRR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达水平与结直肠癌患者预后之间的关系, 得出了MMR蛋白表达缺失, Integrin β 1和Ki-67的阴性表达对患者预后有利的结论. 但是, 本研究也存在不足之处, 例如对于这几种因素之间的相关关系未做进一步研究, 研究方案还需进一步完善.

4 参考文献

- 1 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Farchoukh L, Kuan SF, Dudley B, Brand R, Nikiforova M, Pai RK. MLH1-deficient Colorectal Carcinoma With Wild-type BRAF and MLH1 Promoter Hypermethylation Harbor KRAS Mutations and Arise From Conventional Adenomas. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1390-1399 [PMID: 27438990 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000695]
- 4 Suzuki S, Iwaizumi M, Yamada H, Sugiyama T, Hamaya Y, Furuta T, Kanaoka S, Sugimura H, Miyajima H, Osawa S, Carethers JM, Sugimoto K. MBD4 frameshift mutation caused by DNA mismatch repair deficiency enhances cytotoxicity by trifluridine, an active antitumor agent of TAS-102, in colorectal cancer cells. *Oncotarget* 2017; 9: 11477-11488 [PMID: 29545913 DOI: 10.18632/oncotarget.22484]
- 5 Tharmalingam S, Hampson DR. The Calcium-Sensing Receptor and Integrins in Cellular Differentiation and Migration. *Front Physiol* 2016; 7: 190 [PMID: 27303307 DOI: 10.3389/fphys.2016.00190]
- 6 Haase G, Gavert N, Brabletz T, Ben-Ze'ev A. The Wnt Target Gene L1 in Colon Cancer Invasion and Metastasis. *Cancers (Basel)* 2016; 8 [PMID: 27187476 DOI: 10.3390/cancers8050048]
- 7 薛军, 武雪亮, 贾光辉, 屈明, 王立坤, 史永兴, 赵秀芳. 联合检测大肠癌中RUNX3和Ki-67表达的临床意义. *实用医学杂志* 2014; 30: 422-424 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.03.026]
- 8 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准. *中国癌症杂志* 1996; 4: 229-231 [DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.1996.04.001]
- 9 Xu Y, Zhang H, Nguyen VT, Angelopoulos N, Nunes J, Reid A, Buluwela L, Magnani L, Stebbing J, Giamas G. LMTK3 Represses Tumor Suppressor-like Genes through Chromatin Remodeling in Breast Cancer. *Cell Rep* 2015; 12: 837-849 [PMID: 26212333 DOI: 10.1016/j.celrep.2015.06.073]
- 10 徐治中, 竺平, 周寄文, 杨柏霖. 黄芩苷促使细胞G2/M阻滞抑制错配修复基因缺失的结直肠癌裸鼠原位移植瘤生长. *中药药理与临床* 2017; 33: 24-28 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyy.2017.02.007]
- 11 张良良, 宋蓓, 石红建, 任景丽, 卞晓星. 老年散发性结直肠癌中hMLH1、hMSH2、hMSH6的表达及与预后的相关性[J/OL]. *安徽医科大学学报* 2018; 9: 1426-1431 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.09.022]
- 12 郑紫恒, 周英发, 任景丽, 贾萌萌, 黄丽娜, 刘淑红, 农文志. hMLH1、hMSH2、hMSH6在中青年散发性结直肠癌中的表达及对预后的影响. *郑州大学学报(医学版)* 2018; 53: 165-170 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2017.07.50]
- 13 于显博, 王海江, 孙振强, 许睿玮, 赵泽亮, 张烁. 散发性结直肠癌患者错配修复蛋白表达水平及其临床意义. *中国全科医学* 2014; 17: 883-887 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.08.009]
- 14 Seifert M, Reichrath J. The role of the human DNA mismatch repair gene hMSH2 in DNA repair, cell cycle control and apoptosis: implications for pathogenesis, progression and therapy of cancer. *J Mol Histol* 2006; 37: 301-307 [PMID: 17080293 DOI: 10.1007/s10735-006-9062-5]
- 15 Moriarty A, O'Sullivan J, Kennedy J, Mehigan B, McCormick P. Current targeted therapies in the treatment of advanced colorectal cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8: 276-293 [PMID: 27482287 DOI: 10.1177/1758834016646734]
- 16 苑海刚, 曹文萍, 赵金鹏, 栗明, 常亚娟. Integrin β 1在结肠癌及其淋巴转移灶中的表达及临床意义. *现代生物医学进展* 2015; 15: 4757-4760 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.24.042]
- 17 王晓元, 赵铁峰, 杨永江, 武雪亮, 李坤, 李曙光. SLC12A5和Ki-67在结直肠癌中的表达及临床意义. *安徽医科大学学报* 2018; 53: 420-424 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.03.019]
- 18 钟华, 刘迪群. 结直肠癌组织中Ki-67和COX-2的表达及其临床意义. *吉林大学学报(医学版)* 2016; 42: 1168-1172; 1214 [DOI: 10.13481/j.1671-587x.20160623]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



“含黄连素四联方案”治疗幽门螺杆菌感染及其相关消化性溃疡的Meta分析

司小北, 张旭敏, 蓝宇

司小北, 张旭敏, 蓝宇, 北京积水潭医院消化内科 北京市 100035

司小北, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究.

基金项目: 北京中医药科技发展资金项目, No. JJ2018-08.

作者贡献分布: 本文课题设计由司小北完成; 数据采集与分析由司小北、张旭敏及蓝宇共同完成; 论文写作由司小北完成.

通讯作者: 蓝宇, 教授, 主任医师, 100035, 北京市西城区新街口东街31号, 北京积水潭医院消化内科. lanyu-mail@sohu.com
电话: 010-58398289

收稿日期: 2018-09-06

修回日期: 2018-09-26

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-18

Berberine-based quadruple therapy for patients with *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer: A meta-analysis

Xiao-Bei Si, Xu-Min Zhang, Yu Lan

Xiao-Bei Si, Xu-Min Zhang, Yu Lan, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Supported by: Beijing Chinese Medicine Science and Technology Fund, No. JJ2018-08.

Corresponding author to: Yu Lan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, 31 Xijiekou East Street, Xicheng District, Beijing 100035, China. lanyu-mail@sohu.com

Received: 2018-09-06

Revised: 2018-09-26

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To compare the efficacy and safety of berberine-based quadruple therapy and classical triple therapy (a proton pump inhibitor with two antibiotics) in patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) associated peptic ulcer.

METHODS

Electronic databases including Medline, EMBASE, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trial, Wanfang Database, and VIP Database were searched with the search terms of “berberine AND *H. pylori* AND eradication”. A funnel plot was adopted to evaluate publication bias. The meta-analysis was performed using a fixed effects model in case of low heterogeneity and a randomized effects model in case of high heterogeneity.

RESULTS

A total of seven randomized controlled trials (RCTs) with 948 subjects were included. The eradication rate (86.78% vs 70.04%), healing rate of ulcer (50.73% vs 40.30%), and total effective rate (94.57% vs 81.66%) in the berberine group were significantly higher than those in the control group. In addition, the total incidence of side effects in the berberine group was significantly lower than that of the control group (26.54% vs 40.44%).

CONCLUSION

Compared with proton pump inhibitor-based triple therapy, berberine-based quadruple therapy might improve eradication rate and promote the healing of gastric ulcer in patients with *H. pylori* associated peptic ulcer. In addition, berberine-based quadruple therapy might reduce the side effects throughout the therapy.

More RCTs with high quality are expected to confirm our finding.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Berberine; Peptic ulcer; Meta-analysis

Si XB, Zhang XM, Lan Y. Berberine-based quadruple therapy for patients with *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(32): 1864-1873 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1864.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1864>

摘要

目的

比较“含黄连素四联方案”与“传统三联方案”(2种抗生素+质子泵抑制剂)治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)相关性消化性溃疡的效度和安全性。

方法

分别在Medline(1988-05/2018-05)、EMBASE(1988-05/2018-05)、Web of Science(1988-05/2018-05)、中国生物医学文献数据(1988-05/2018-05)、中国知网(1988-05/2018-05)、万方网络数据检索文献(1988-05/2018-05)等数据库检索文献。同时通过参考文献查找相关文献补充检索。通过绘制漏斗图评估有无发表偏倚,依据同质性检验评估纳入文献同质性情况,若异质性较低($P>0.1$ 且 $I^2<50\%$)采用固定效应模型分析,反之则采用随机效应模型进行合并分析。

结果

本研究共纳入7项随机对照试验,包含患者948例。合并分析显示,试验组根除成功率(86.78% vs 70.04%)、溃疡愈合率(50.73% vs 40.30%)和溃疡治疗总有效率(94.57% vs 81.66%)均显著优于对照组,差异有统计学意义。试验组不良反应发生率显著低于对照组(26.54% vs 40.44%)。

结论

相较于“传统三联方案”,“含黄连素四联方案”根除*H. pylori*治疗可能获得更优的根除率,可能更加促进消化道溃疡的愈合,并可能降低药物不良反应发生率,但上述结果还有待更大样本、更加严格的随机对照试验进一步验证。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 黄连素; 消化性溃疡; meta分析

核心提要: 基础研究显示黄连素可能具有抑制幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)作用。近五年来多项随机对照研究将黄连素和“质子泵抑制剂三联方案”联用组成“含黄连素方案”治疗*H. pylori*及其相关性溃疡,并观察其治疗效度及安全性。本研究对此进行了meta分析。

司小北, 张旭敏, 蓝宇. “含黄连素四联方案”治疗幽门螺杆菌感染及其相关消化性溃疡的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(32): 1864-1873 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1864.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1864>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一类广泛定植于胃黏膜的微需氧革兰阴性杆菌^[1]。其中,消化性溃疡是*H. pylori*最常见的并发症之一。*H. pylori*感染发生以后,黏附侵袭、炎症因子激活等多种因素可导致消化性溃疡的发生^[1]。*H. pylori*的根除治疗有赖于以抗生素和质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)组成的联合方案。然而,随着抗生素耐药率的增加,原有包含两种抗生素、一种PPI的“传统三联方案”根除成功率逐渐下降,已有多项研究证实,近年来“传统三联方案”根除成功率仅为70%左右^[2]。

近年来,先后有人提出将中医药应用于*H. pylori*治疗^[3]。其中,黄连素是中药“黄连”、“黄柏”的主要有效成分。以往多项研究证实,黄连素具有抑菌、抗炎等作用^[4]。由此,目前已有多篇黄连素与*H. pylori*治疗的研究报道发表^[3,5-13]。一方面,基础研究证实,黄连素在体内、体外均具有抑制*H. pylori*的作用^[5]。另一方面,黄连素同样可能具有促进消化性溃疡愈合的作用^[6]。近5年来,多项随机对照研究^[7-13]在传统“三联方案”的基础上将黄连素应用于*H. pylori*相关性消化性溃疡人群的*H. pylori*根除治疗,结果提示较原有“含PPI三联方案”可能促进溃疡愈合、增加根除率,并可能具有更高的安全性,但结果缺乏一致性。本研究拟在以往研究基础上通过Meta分析的方式进一步探讨“含黄连素四联方案”对*H. pylori*相关性消化性溃疡患者治疗效度及安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 分别在Medline(1988-05/2018-05)、EMBASE(1988-05/2018-05)、Web of Science(1988-05/2018-05)、中国生物医学文献数据(1988-05/2018-05)、中国知网(1988-05/2018-05)、万方网络数据检索文献(1988-05/2018-05)等数据库检索文献。外文数据库检索词包括berberine、*Helicobacter pylori*、*H. pylori*、

表 1 检索策略

外文数据库检索策略	中文数据库检索策略
#1 berberine	#1 黄连 or 黄柏 or 黄连素 or 小檗碱
#2 <i>Helicobacter pylori</i> or <i>H. pylori</i>	#2 幽门螺杆菌
#3 ulcer	#3 溃疡
#4 randomized controlled trial	#4 随机对照试验 or 随机
#5 #1 and #2 and #3 and #4	#5 #1 and #2 and #3 and #4

ulcer、randomized controlled trial, 中文数据库检索词包括 *H. pylori*、黄连素、小檗碱、黄柏、溃疡、随机对照试验、随机, 检索策略见表1. 同时通过查阅参考文献手工补充检索, 并在必要时联系作者联系获取全文.

纳入标准: (1)入组文献的研究方法为临床随机对照试验研究; (2)所有患者均应明确诊断 *H. pylori* 感染合并胃溃疡和/或十二指肠溃疡, 且 *H. pylori* 感染的诊断应符合《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》标准, 即满足¹³C尿素呼气试验阳性、快速尿素酶试验阳性、胃黏膜活检HE染色诊断 *H. pylori* 其中之一者^[1]; (3)消化性溃疡的诊断须以胃镜探查结果为依据.

1.2 方法

1.2.1 干预措施: 入组文献中试验组须为由“传统三联方案”(包含1种PPI、2种抗生素)联合黄连素组成的“含黄连素四联方案”, 纳入本研究后编入“试验组”; 对照组单纯使用“传统三联方案”, 所用方案应与同一研究中“传统三联方案”相同, 纳入本研究后编入“对照组”. 其中, 所选抗生素及用药方法应符合《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》中推荐的 *H. pylori* 根除四联方案中抗菌药物组合、剂量和用法^[1].

1.2.2 结局指标: (1)主要结局指标: *H. pylori* 根除率、消化性溃疡的愈合情况. ① *H. pylori* 根除率: 根除治疗结束后择期复查¹³C尿素呼气试验, 结果阴性者判定为根除成功, 根除率(%) = 根除成功例数/总例数 × 100%. ②消化性溃疡的愈合情况: 根除治疗前后分别行胃镜检查并观察、描述消化性溃疡病灶情况. 溃疡治疗评估标准如下^[13]: (1)治愈: 内镜下观察见溃疡及周围炎症反应消失, 分期为S2期; (2)显效: 内镜下观察见溃疡消失, 但周围存在轻度炎症反应, 分期为S1期; (3)有效: 内镜下可见溃疡病灶仍存在, 但溃疡面积较治疗前缩小 ≥ 50%, 分期为H期; (4)无效: 内镜下可见溃疡病灶仍存在, 但溃疡面积较治疗前缩小 < 50%, 分期为H或A期. 其中, 溃疡治愈率 = 治愈例数/总例数 × 100%, 溃疡治疗总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数)/总例数 × 100%. (2)次要结局指标: 不良反应发生率. 分别记录治疗期间发生的药物不良反应情况, 不良反应发生率 = 出现至少一种

不良反应的例数/总例数 × 100%.

1.2.3 数据提取与质量评价: 本研究由两位研究者独立阅读所收集文献题目和摘要, 交叉核对纳入试验结果. 如对文献意见不一, 通过讨论或请教相关专家共同决定. 提取资料包括研究基本信息(第一作者、发表时间、样本量)、治疗方案(药物名称、剂量、疗程)、结局指标(根除率、溃疡愈合率、不良反应发生率)及偏倚风险评估要素等.

质量评价根据Cochrane Handbook 5.1.0推荐的“偏倚风险评估”工具进行^[14]. 评估要素包括随机分配方法、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告、其他偏倚. 每项要素分别采用“低风险”、“高风险”、“不清楚”进行评价.

统计学处理 采用Comprehensive Meta-analysis 2.0软件, 通过Begg's法进行发表偏倚检验. Kendall's相关系数越接近1, 存在发表偏倚的可能性越大. 如纳入研究满足一定数量(≥10项), 可同时采用漏斗图法进行发表偏倚分析. 采用RevMan 5.3进行合并分析, 二分类变量指标采用相对危险度(RR), 连续变量计量采用均数差(MD), 分别计算95%CI, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. 依据同质性检验评估纳入文献同质性情况, 若异质性较低($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$)采用固定效应模型分析, 否则($P < 0.1$ 和/或 $I^2 > 50\%$)采用随机效应模型进行合并分析.

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 依据上述检索策略初步检索获得文献126篇, 初步阅读文献题目、摘要后剔除不相关文献、非临床试验文献及重复文献, 共获得黄连素治疗 *H. pylori* 相关文献共21篇. 进一步阅读全文, 依据入选标准再次排除不符合纳入标准的文献, 最终纳入7项随机对照研究^[7-13], 见图1.

2.2 纳入研究的基本特征 本研究共入组7项随机对照研究^[7-13], 入组文献均来自中国, 涵盖5个省份(自治区), 共包含患者948例, 其中试验组479例, 对照组469例. 纳入研究中, 所选“传统三联方案”均为“阿莫西林-克拉霉素-PPI”方案. 入组研究患者一般情况、用药方案等见表2.

表 2 入组研究患者一般情况

入组研究	n		性别(男/女)	年龄(岁)	治疗措施		疗程(d)	结局指标
	试验组	对照组			试验组	对照组		
唐大会 ^[7]	43	43	61/25	36.3 ± 3.4	阿莫西林500 mg/tid. 克拉霉素250 mg/bid. 雷贝拉唑20 mg/qd. 黄连素100–300 mg/tid.	阿莫西林500 mg/tid. 克拉霉素250 mg/bid. 雷贝拉唑20 mg/qd.	28	①②③④
张国峰 ^[8]	50	50	51/49	43.5 ± 3.7	阿莫西林1000 mg/bid. 克拉霉素400 mg/bid. 奥美拉唑15 mg/bid. 黄连素500 mg/tid.	阿莫西林1000 mg/bid. 克拉霉素400 mg/bid. 奥美拉唑15 mg/bid.	10	①②③④
黄常勇 ^[9]	135	135	152/118	46.2 ± 10.4	阿莫西林1000 mg/bid. 克拉霉素500 mg/bid. 奥美拉唑20 mg/bid. 黄连素300 mg/tid.	阿莫西林1000 mg/bid. 克拉霉素500 mg/bid. 奥美拉唑20 mg/bid.	14	①②③
罗琴 ^[10]	81	81	44/37	42.32 ± 4.34	阿莫西林500 mg/bid. 克拉霉素500 mg/bid. 雷贝拉唑20 mg/bid. 黄连素30 mg/tid.	阿莫西林500 mg/bid. 克拉霉素500 mg/bid. 雷贝拉唑20 mg/bid.	14	①②③④
黄雷 ^[11]	100	100	200	46.2 ± 11.0	阿莫西林1000 mg/bid. 克拉霉素500 mg/bid. 雷贝拉唑20 mg/bid. 黄连素300 mg/tid.	阿莫西林1000 mg/bid. 克拉霉素500 mg/bid. 雷贝拉唑20 mg/bid.	14	①②③④
司君圣 ^[12]	45	45	52/38	43.5 ± 3.7	阿莫西林1000 mg/bid. 克拉霉素500 mg/bid. 奥美拉唑20 mg/bid. 黄连素400 mg/tid.	阿莫西林1000 mg/bid. 克拉霉素500 mg/bid. 奥美拉唑20 mg/bid.	14	①②③④
马天恒 ^[13]	54	42	60/36	40.94 ± 15.64	阿莫西林1000 mg/bid. 克拉霉素500 mg/bid. 雷贝拉唑10 mg/bid. 黄连素120 mg/tid.	阿莫西林1000 mg/bid. 克拉霉素500 mg/bid. 雷贝拉唑10 mg/bid.	7	②③④

①: *H. pylori*根除率; ②: 消化性溃疡愈合率; ③: 消化性溃疡总有效率; ④: 不良反应发生率; tid.: 每日3次; bid.: 每日2次。

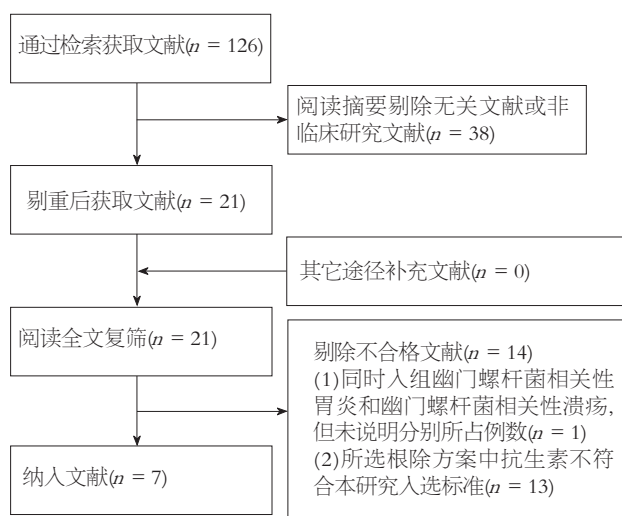


图 1 文献筛选流程图。

2.3 纳入评价的研究质量 纳入文献中, 1项^[10]研究采用了“随机数表法”进行随机分组, 1项^[9]研究随机方法有误(按照就诊先后顺序), 其余文献只提及随机但未描述随机分组方法及随机化隐藏方法。所有文献研究数据完整, 无病例退出、失访, 且均未提及是否实施盲法, 见表3。采用Begg’s法检验有无发表偏倚, 结果显示, Kendall’s相关系数为0.42857, 可能存在发表偏倚。此外, 本研究入组文献较少, 不宜采用漏斗图法评估发表偏倚。

2.4 *H. pylori*根除率比较 入组文献异质性检验结果显示 $I^2 = 17\% < 50\%$, $P = 0.31 > 0.1$, 提示入组研究异质性较小。采用固定效应模型进行合并分析, 结果显示试验组根除成功率86.78%(394/454), 对照组根除成功率70.04%(318/454), 差异具有统计学意义[OR = 1.24,

表 3 纳入文献质量评价

入组研究	随机分配方法	盲法	结果数据的完整性	分配隐藏	选择性报告结果	其它偏倚来源
唐大会 ^[7]	随机方法有误(按就诊先后顺序)	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
张国峰 ^[8]	随机数表法	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
黄常勇 ^[9]	不清楚	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
罗琴 ^[10]	不清楚	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
黄雷 ^[11]	不清楚	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
司君圣 ^[12]	不清楚	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚
马天恒 ^[13]	不清楚	不清楚	无退出与脱落, 无ITT分析	不清楚	无	不清楚

ITT: 意向性分析.

表 4 “含黄连素四联方案” 根除*H. pylori*治疗

纳入研究	试验组		对照组		权重(%)	95%CI
	根除例数	总例数	根除例数	总例数		
唐大会 ^[7]	36	43	21	43	6.6	1.71 [1.23, 2.39]
张国峰 ^[8]	47	50	39	50	12.3	1.21 [1.02, 1.42]
黄常勇 ^[9]	119	135	104	135	32.7	1.14 [1.02, 1.28]
罗琴 ^[10]	75	81	62	81	19.5	1.21 [1.06, 1.39]
黄雷 ^[11]	76	100	60	100	18.9	1.27 [1.04, 1.54]
司君圣 ^[12]	41	45	32	45	10.1	1.28 [1.04, 1.58]
总计	394	454	318	454	100	1.24 [1.16, 1.33]

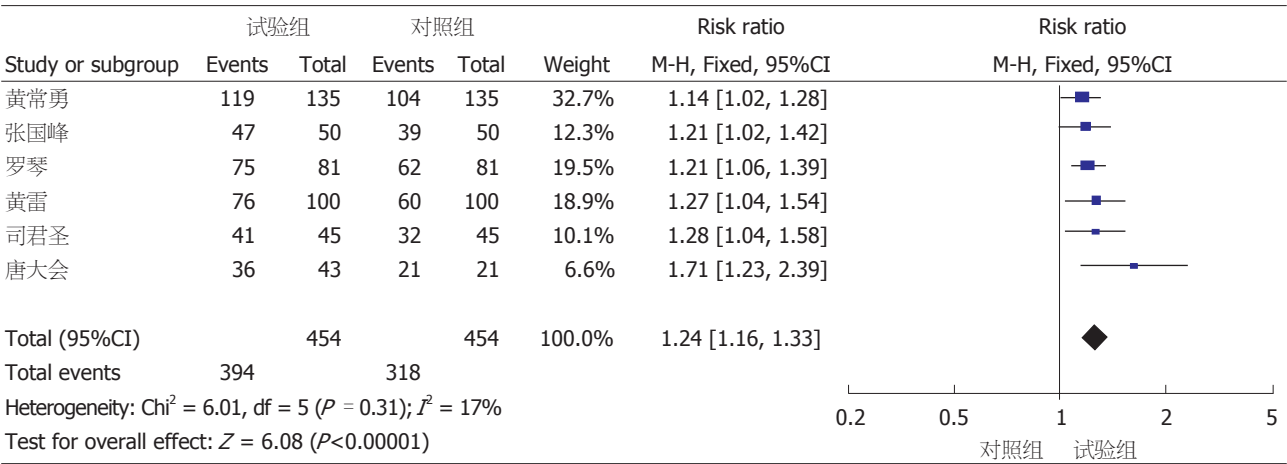


图 2 “含黄连素四联方案” 根除*H. pylori*治疗的森林图.

95%CI: (1.16, 1.33), $P < 0.00001$, 见表4, 森林图见图2].

2.5 消化性溃疡疗效评价

2.5.1 消化性溃疡愈合率比较: 进一步对经“含黄连素四联方案”根除治疗后溃疡愈合情况进行合并分析. 入组文献异质性检验结果显示 $I^2 = 0\% < 50\%$, $P = 0.93 > 0.1$, 提示入组研究同质性较好. 采用固定效应模型进行合并分析, 结果显示, 入组患者中经治疗消化性溃疡达到“愈合”标准者占50.73%(243/479), 显著高于对照组水

平(40.30%, 189/469), 差异具有统计学意义($RR = 1.24$, 95%CI: 1.08, 1.43, $P = 0.002$, 见表5, 森林图见图3).

2.5.2 消化性溃疡治疗总有效率比较: 进一步比较组间经“含黄连素四联方案”根除治疗后溃疡总有效率. 入组文献异质性检验结果显示 $I^2 = 52\% > 50\%$, $P = 0.05 < 0.1$, 提示入组研究存在异质性, 采用随机效应模型进行合并分析. 经治疗, 试验组、对照组患者消化性溃疡总有效率分别为94.57%(453/479)和81.66%(383/469), 差异具有

表 5 经“含黄连素四联方案”治疗后消化道溃疡愈合情况比较

纳入研究	试验组		对照组		权重(%)	95%CI
	愈合例数	总例数	愈合例数	总例数		
唐大会 ^[7]	15	43	11	43	5.7	1.36 [0.71, 2.62]
张国峰 ^[8]	27	50	20	50	10.4	1.35 [0.88, 2.07]
黄常勇 ^[9]	71	135	63	135	32.9	1.13 [0.89, 1.43]
罗琴 ^[10]	33	81	27	81	14.1	1.22 [0.82, 1.83]
黄雷 ^[11]	52	100	37	100	19.3	1.41 [1.02, 1.93]
司君圣 ^[12]	25	45	20	45	10.4	1.25 [0.82, 1.90]
马天恒 ^[13]	20	25	11	15	7.2	1.09 [0.76, 1.57]
总计	243	479	189	469	100	1.24 [1.08, 1.43]

表 6 经“含黄连素四联方案”治疗后消化道溃疡总有效率比较

纳入研究	试验组		对照组		权重(%)	95%CI
	有效例数	总例数	有效例数	总例数		
唐大会 ^[7]	41	43	29	43	7.5	1.41 [1.14, 1.76]
张国峰 ^[8]	47	50	39	50	11.3	1.21 [1.02, 1.42]
黄常勇 ^[9]	127	135	117	135	30.3	1.09 [1.00, 1.17]
罗琴 ^[10]	80	81	74	81	22.9	1.08 [1.01, 1.16]
黄雷 ^[11]	93	100	76	100	15.5	1.22 [1.08, 1.38]
司君圣 ^[12]	41	45	34	45	9.2	1.21 [1.00, 1.46]
马天恒 ^[13]	24	25	14	15	11.8	1.03 [0.88, 1.20]
总计	453	479	383	469	100	1.14 [1.07, 1.23]

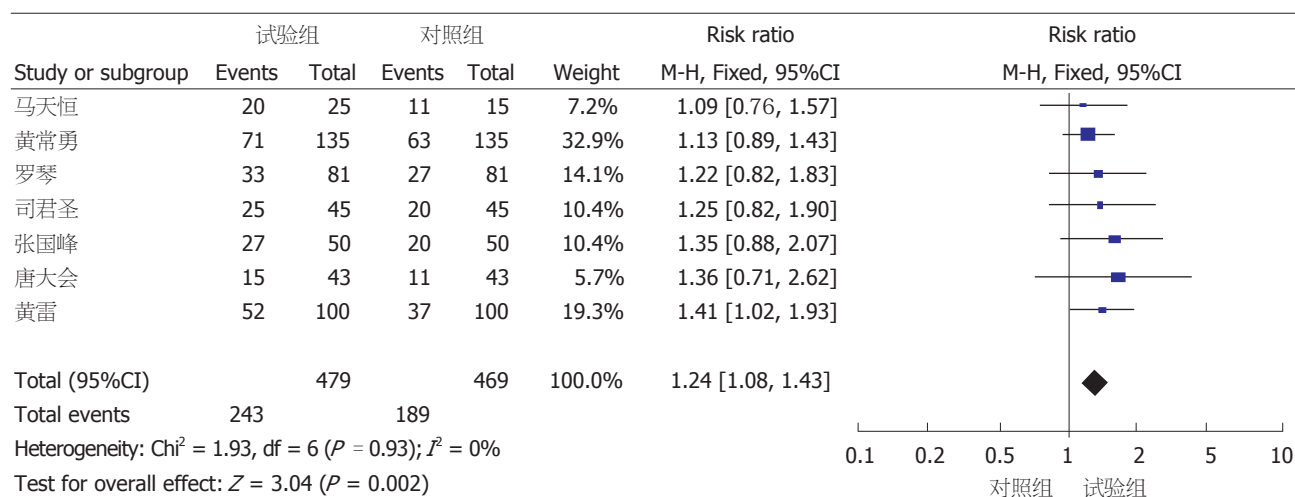


图 3 经“含黄连素四联方案”治疗后消化道溃疡愈合情况比较的森林图。

统计学意义($RR = 1.14$, 95%CI: 1.07, 1.23, $P < 0.0001$, 见表6, 森林图见图4)。

2.6 药物不良反应发生率比较: 共有6篇纳入文献均报道了各组药物不良反应的发生率。各研究中, 入组患者不良反应以“恶心”、“呕吐”、“腹胀”和“腹泻”为主。入组文献异质性检验结果显示 $I^2 = 0\% < 50\%$, $P = 0.42 > 0.1$, 提示入组研究同质性较好, 采用固定效应

模型进行合并分析。合并分析结果显示, 试验组不良反应发生率为26.54%(99/373), 显著低于对照组(40.44%, 146/361), 该差异具有统计学意义[$RR = 0.64$, 95%CI: (0.53, 0.77), $P < 0.00001$, 见表7, 森林图见图5]。

3 讨论

*H. pylori*感染已被认为是当代全球其常见感染之一。

表 7 试验组和对照组患者药物不良反应的发生情况

纳入研究	试验组		对照组		权重(%)	95%CI
	不良反应例数	总例数	不良反应例数	总例数		
唐大会 ^[7]	3	43	11	43	7.3	0.27 [0.08, 0.91]
张国峰 ^[8]	21	50	33	50	22	0.64 [0.43, 0.93]
罗琴 ^[10]	5	81	13	81	8.7	0.38 [0.14, 1.03]
黄雷 ^[11]	18	100	28	100	18.7	0.64 [0.38, 1.08]
司君圣 ^[12]	24	45	30	45	20	0.80 [0.57, 1.13]
马天恒 ^[13]	28	54	31	42	23.3	0.70 [0.51, 0.96]
总计	99	373	146	361	100	0.64 [0.53, 0.77]

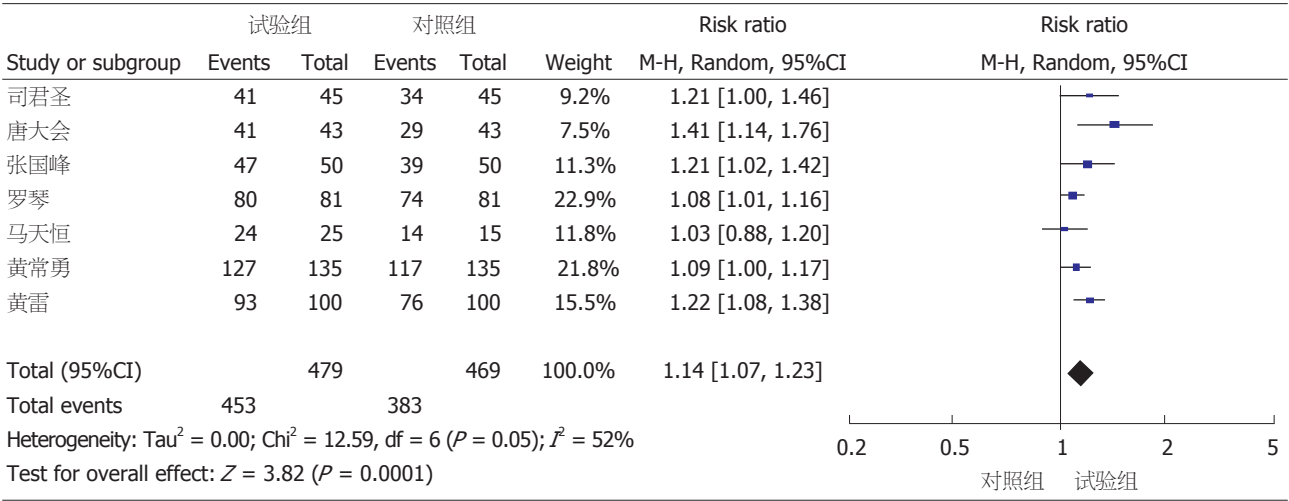


图 4 经“含黄连素四联方案”治疗后消化道溃疡总有效率比较的森林图。

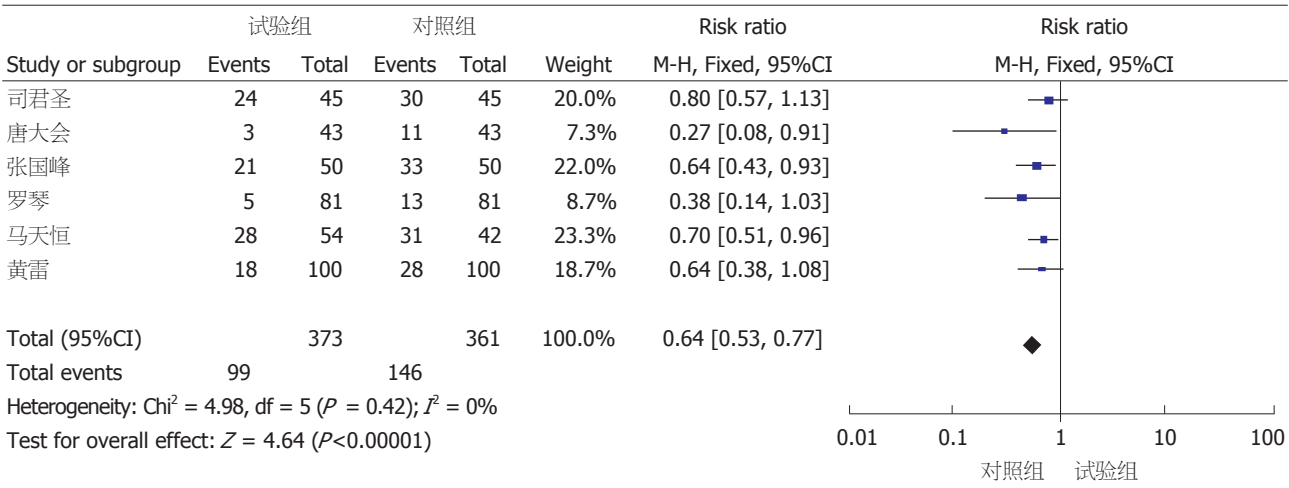


图 5 试验组和对照组患者药物不良反应的发生情况的森林图。

据流行病学报道, 目前全球范围内 *H. pylori* 感染率超过 50%^[1]. *H. pylori* 感染已被公认是慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等消化系统疾病的致病因素^[1]. 由此, *H. pylori* 根除治疗成为了 *H. pylori* 相关疾病防治中尤为重要的一环.

然而, 抗生素耐药已成为了阻碍 *H. pylori* 根除的重要因素^[3]. 以往文献显示, 近年来, *H. pylori* 抗生素耐药呈逐年上升之势. 以往广泛使用的“PPI 三联方案” (包含两种抗生素及 1 种 PPI 类药物) 治疗效果亦随之下降^[2]. 文献报道显示, 近几年来该方案在总体人群的总根除率已

下降至70%-85%之间^[16]. 铋剂可改善抗生素敏感性, 增加*H. pylori*的根除率, 因而被推荐作为克拉霉素高耐药地区的一线根除治疗方案^[1]. 然而, 不容否认的是, 应用铋剂可能导致多种不良反应, 涉及消化、神经、肾脏等多个系统, 部分国家和地区已禁止将铋剂应用于临床^[17,18]. 因此, 目前单纯应用西药治疗*H. pylori*感染尚缺乏效果良好、安全性高并获一致性认可的方案.

随着中医药在现代医学中的研究不断深入, 中药同样可能发挥根除*H. pylori*的作用^[3]. 黄连素是从中药黄连、黄柏中提取的一种天然的异喹啉类生物碱, 可能同时具有抑菌、抗炎、促进黏膜修复等多种药理作用, 相比于西药中抗生素类、胃黏膜保护剂类等单一功能药物具有独特的优势^[4-6]. 自2000年以来, 先后有多项研究将黄连素应用于消化性溃疡合并*H. pylori*感染患者的治疗. 本研究结果显示, 试验组根除成功率达86.78%, 不仅显著优于对照组, 还与以往“含铋剂四联方案”根除率大致持平^[1]. 与此同时, 经治疗患者溃疡愈合率(50.73%)和溃疡治疗总有效率(94.57%)均显著优于对照组, 差异有统计学意义. 不仅如此, 试验组不良反应发生率显著低于对照组(26.54% vs 40.44%), 具有较好的安全性. 这一结果低于以往报道“含铋四联方案”的不良反应发生率^[19]. 与本研究“含黄连素四联方案”相似的是, 胡伏莲等^[20]以中药花胃康胶丸(主要成分为土荆芥和水团花)组成四联方案(花胃康胶丸-兰索拉唑-阿莫西林-克拉霉素)治疗*H. pylori*相关性十二指肠溃疡或胃炎, 结果显示*H. pylori*根除成功率80.2%, 该结果同样与本研究“含黄连素四联方案”根除率相仿, 再次证实由一种中医药制剂、一种PPI、两种抗生素组成的四联方案根除*H. pylori*治疗可能具有良好的效果.

尽管已有体外试验直接证实了黄连素具有抑制*H. pylori*、增加抗生素敏感性的作用^[21], 但其中抑菌作用机制仍不清楚. 可能的机制在于, 黄连素可能具有抑制*H. pylori*尿素酶的作用. 尿素酶能够帮助*H. pylori*提供碱性生存环境. 黄连素可通过抑制尿素酶最终起到破坏*H. pylori*生存环境的作用^[22].

黄连素的抗炎作用可能是其促进黏膜愈合的主要机制. Cheng等^[23]研究发现, 黄连素抑制大鼠胃泌素分泌, 同时导致肠黏膜杯状细胞减少, 这一机制可能是黄连素发挥保护胃黏膜、促进溃疡愈合. 同时, 黄连素还可能具有抑制IL-1、IL-2、IL-8、TNF- α 以及INF- γ 等炎症因子的作用^[24], 这一抗炎过程可能同样是其发挥保护胃黏膜作用的机制之一.

本研究共纳入7项随机对照研究, 但其中未见随机、隐藏方法科学明确, 盲法设计严密得当的高循证医学级别文献. 部分文献^[7,9]与其它文献用药方法存在差

异, 可能导致偏倚的发生. 加之可能存在发表偏倚, 上述因素均可能对Meta分析结果造成影响, 结果信度受限. 此外, 由于纳入文献中涉及的不良反应种类较多, 未能进行更加细化的亚组合并分析. 因此, 期待着方法学水平更高、纳入病例更多、讨论更全面的临床随机双盲对照试验出现, 以进一步完善这一领域的研究.

总之, 在“含PPI三联方案”基础上加入黄连素构成“含黄连素四联方案”适用于*H. pylori*相关性消化性溃疡的治疗, 可能具有更高的根除率并更加促进消化性溃疡的愈合, 同时可能减少不良反应发生率.

文章亮点

实验背景

黄连素是中药“黄连”、“黄柏”的提取物, 以往研究证实黄连素具有抑菌、抗炎的作用. 近几年来, 有基础研究显示, 黄连素可能具有抑制幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的作用.

实验动机

近年来, 多项随机对照研究将黄连素与“质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)三联方案”(包含两种抗生素及一种质子泵抑制剂)联用组成“含黄连素四联方案”用于治疗*H. pylori*感染及其消化性溃疡, 但结果缺乏一致性. 应用“含黄连素四联方案”能否获得*H. pylori*根除率及更佳的安全性? 在“PPI三联方案”基础上加用黄连素能否促进*H. pylori*相关性溃疡的愈合? 上述疑问的答案有助于对“含黄连素四联方案”的临床效度及安全性进行系统、科学的评价.

实验目标

本研究首次以Meta分析的方式, 通过总结、分析以往文献, 进一步探讨“含黄连素四联方案”治疗*H. pylori*感染及其消化性溃疡的疗效及安全性.

实验方法

在国内外常用数据库中检索文献, 依据拟定文献纳入标准进行文献筛选, 最终对纳入文献进行异质性检验并最终进行合并分析.

实验结果

本研究对以往文献进行了Meta分析. 结果显示, 试验组(采用“含黄连素四联方案”) *H. pylori*根除率为86.78%, 优于对照组(采用“PPI三联方案”), 差异具有统计学意义. 治疗组中溃疡愈合率(50.73%)、总有效率(94.57%)均高于对照组(愈合率40.30%, 总有效率81.66%), 差

异具有统计学意义. 此外, 治疗组不良反应发生率(26.54%)亦低于对照组(40.44%), 差异具有统计学意义. 上述结果相比以往单一研究所获结果, 具有更高的循证医学价值.

实验结论

本研究对以往黄连素抑制*H. pylori*作用的研究进行了检索、归纳和总结, 其中既包含该作用的机制研究, 也包含近年来应用黄连素组成*H. pylori*根除治疗新方案的临床随机对照研究. 结果显示, 联用“PPI三联方案”和黄连素组成“含黄连素四联方案”相比“PPI三联方案”治疗*H. pylori*感染具有更高的根除率和安全性, 并可促进*H. pylori*相关性消化性溃疡的愈合. 该结果从侧面证实了“黄连素可能具有抑制*H. pylori*作用”的推断, 并且提示将黄连素应用于*H. pylori*感染的治疗可能是改善根除率、治疗黏膜病变的新方向.

展望前景

经过系统检索, 未见具有较高质量且符合入组标准的随机对照研究. 纳入文献质量不佳在客观上限制了本研究结果作为循证医学证据的质量. 同时, 现有临床研究大多以“PPI三联方案”作为对照, 而我国已被划入高克拉霉素耐药地区, “含铋剂四联方案”被推荐作为根除治疗的首选方案, 因此上述结果具有一定的局限性. 因此, 该领域的未来方向应以“含铋四联方案”或其它国内外一线治疗方案为基础, 设计实施方法学水平更高、样本量更大的随机对照研究, 以获得更进一步研究成果.

4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 刘文忠, 谢勇, 陆红, 成虹, 曾志荣, 周丽雅, 陈焱, 王江滨, 杜奕奇, 吕农华. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2017; 56: 532-545 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.06.006]
- Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F; Pylora Study Group. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]
- 吴汉周, 雷力民, 黄适, 赖远全. 三联疗法联合中药辨证治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1963-1967 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i12.1963]
- Zou K, Li Z, Zhang Y, Zhang HY, Li B, Zhu WL, Shi JY, Jia Q, Li YM. Advances in the study of berberine and its derivatives: a focus on anti-inflammatory and anti-tumor effects in the digestive system. *Acta Pharmacol Sin* 2017; 38: 157-167 [PMID: 27917872 DOI: 10.1038/aps.2016.125]
- Ma F, Chen Y, Li J, Qing HP, Wang JD, Zhang YL, Long BG, Bai Y. Screening test for anti-Helicobacter pylori activity of

- traditional Chinese herbal medicines. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5629-5634 [PMID: 21105198 DOI: 10.3748/wjg.v16.i44.5629]
- Pan LR, Tang Q, Fu Q, Hu BR, Xiang JZ, Qian JQ. Roles of nitric oxide in protective effect of berberine in ethanol-induced gastric ulcer mice. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 1334-1338 [PMID: 16225755 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2005.00186.x]
- 唐大会. 黄连素联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的临床疗效观察. 医药前沿 2018; 8: 342-345 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2018.04.317]
- 黄常勇, 李曙晖. 黄连素联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的临床疗效. 中国临床实用医学 2016; 7: 61-63 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-8799.2016.03.022]
- 马天恒, 吴尚农, 高成城, 谢睿. 黄连素联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染54例. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 190-191 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2011.03.018]
- 罗琴, 毛琦, 红煦, 赵庆晖. 黄连素配合抗菌三联疗法治疗2型糖尿病合并幽门螺旋杆菌感染消化性溃疡疗效分析. 内科 2017; 12: 384-385 [DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2017.03.29]
- 黄雷, 陈宁, 余祝. 黄连素联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性的消化性溃疡的临床疗效观察. 现代实用医学 2017; 29: 591-592 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2017.05.016]
- 司君圣, 胡延丽. 黄连素结合三联疗法根除幽门螺杆菌感染的临床效果观察. 中国现代药物应用 2013; 7: 10-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2013.15.005]
- 张国峰. 黄连素结合三联疗法根除幽门螺杆菌感染的疗效观察. 中国伤残医学 2014; 22: 171-172
- De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A, Worldwilde H. *pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 409-414 [PMID: 21188333]
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, [2012-03-30] Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>
- World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Helicobacter pylori in developing countries. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 383-388 [PMID: 21415768 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6]
- 凌赵起. 含铋剂四联疗法根除老年人幽门螺杆菌感染疗效观察. 福建医药杂志 2012; 34: 106-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2600.2012.01.049]
- 刘芳勋, 张晶, 张华. 铋剂在幽门螺杆菌根除中的不良反应及预防. 2014; 12: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2014.05.013]
- 司小北, 蓝宇, 乔蕾. 含铋剂四联方案联合微生态制剂根除幽门螺杆菌疗效的Meta分析. 中华内科杂志 2017; 56: 752-759 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.009]
- 胡伏莲, 成虹, 张学智, 安贺娟, 盛剑秋, 吕农华, 谢勇, 陈治水, 许建明, 胡乃中, 郑鹏远, 张沂, 张玲霞, 张声生, 陶琳, 张振玉, 崔梅花, 杨桂彬, 王邦茂, 姜葵, 杨强, 郭恒骏. 多中心临床观察荆花胃康联合三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡和胃炎疗效及耐药分析. 中华医学杂志 2012; 29: 679-684 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.10.012]
- Sahibzada MUK, Sadiq A, Faidah HS, Khurram M, Amin MU, Haseeb A, Kakar M. Berberine nanoparticles with enhanced in vitro bioavailability: characterization and antimicrobial activity. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 303-312 [PMID: 29491706 DOI: 10.2147/DDDT.S156123]
- Tan L, Li C, Chen H, Mo Z, Zhou J, Liu Y, Ma Z, Xu Y, Yang X, Xie J, Su Z. Epiberberine, a natural protoberberine alkaloid, inhibits urease of Helicobacter pylori and jack bean: Susceptibility and mechanism. *Eur J Pharm Sci* 2017; 110: 77-86 [PMID: 28167234 DOI: 10.1016/j.ejps.2017.02.004]
- Cheng ZF, Zhang YQ, Liu FC. Berberine against gastrointestinal peptides elevation and mucous secretion in hyperthyroid diarrheic rats. *Regul Pept* 2009; 155: 145-149

[PMID: 19323986 DOI: 10.1016/j.regpep.2008.12.008]
24 Li F, Wang HD, Lu DX, Wang YP, Qi RB, Fu YM, Li CJ.
Neutral sulfate berberine modulates cytokine secretion and

increases survival in endotoxemic mice. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 1199-1205 [PMID: 16923341 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00368.x]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

加速康复外科理念对胰腺癌胰十二指肠切除术患者临床预后的影响分析

侯计平, 赵娜, 陈杰, 韩恩崑, 杜庆云

侯计平, 韩恩崑, 杜庆云, 天津市宝坻区人民医院普通外科 天津市 301800

赵娜, 陈杰, 天津市宝坻区人民医院消化内科 天津市 301800

侯计平, 主治医师, 研究方向为肝胆外科.

作者贡献分布: 研究过程由侯计平、赵娜、陈杰、韩恩崑及杜庆云操作完成; 研究用新试剂及分析工具由赵娜与陈杰提供; 数据分析由韩恩崑与杜庆云完成; 本论文写作由侯计平完成.

通讯作者: 韩恩崑, 主任医师, 301800, 天津市宝坻区广川路8号, 天津市宝坻区人民医院普通外科. hanenkun@163.com
电话: 022-29262102

收稿日期: 2018-07-26

修回日期: 2018-09-08

接受日期: 2018-09-18

在线出版日期: 2018-11-18

Effect of accelerated rehabilitation program on prognosis of pancreatic cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy

Ji-Ping Hou, Na Zhao, Jie Chen, En-Kun Han, Qing-Yun Du

Ji-Ping Hou, En-Kun Han, Qing-Yun Du, Department of General Surgery, Tianjin Baodi People's Hospital, Tianjin 301800, China

Na Zhao, Jie Chen, Department of Gastroenterology, Tianjin Baodi People's Hospital, Tianjin 301800, China

Corresponding author to: En-Kun Han, Chief Physician, Department of General Surgery, Tianjin Baodi People's Hospital, No. 8, Guangchuan Road, Baodi District, Tianjin 301800, China. hanenkun@163.com

Received: 2018-07-26

Revised: 2018-09-08

Accepted: 2018-09-18

Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To explore the effect of accelerated rehabilitation program on the prognosis of pancreatic cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy (PD).

METHODS

A total of 52 patients with pancreatic cancer who underwent PD from January 2015 to August 2017 at Tianjin Baodi People's Hospital were selected and randomly divided into two groups to receive either enhanced recovery after surgery (ERAS; $n = 24$) or traditional surgery ($n = 28$). Patients in the ERAS group were given nursing care according to the concept of accelerated rehabilitation surgery, while patients in the traditional surgery group were given traditional routine care. Hospitalization time, time to postoperative recovery of gastrointestinal function, hospitalization cost, and complications including delayed pancreatic fistula, delayed gastric emptying, abdominal hemorrhage or gastrointestinal bleeding, death, and re-hospitalization were compared between the two groups.

RESULTS

Postoperative hospital stay and time to postoperative recovery of gastrointestinal function were significantly shorter in the ERAS group than in the traditional surgery group. The cost of hospitalization was significantly lower in the ERAS group than in the traditional surgery group ($P < 0.05$). The incidence of complications in the ERAS group was 45.83%, which was significantly lower than that of the traditional group (75.00%; $P < 0.05$).

CONCLUSION

Accelerated rehabilitation program is more effective than conventional strategy in pancreatic cancer patients

undergoing PD, with high safety and feasibility.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enhanced recovery after surgery; Pancreatic cancer; Pancreatoduodenectomy

Hou JP, Zhao N, Chen J, Han EK, Du QY. Effect of accelerated rehabilitation program on prognosis of pancreatic cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(32): 1874-1878 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1874.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1874>

摘要

目的

探讨加速康复外科理念(enhanced recovery after surgery, ERAS)对胰腺癌胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)患者临床预后的影响。

方法

选取天津市宝坻区人民医院自2015-01/2017-08收治的拟行PD的胰腺癌患者共计52例, 采取随机数表发随机将患者分为两组, 取得患者知情同意, 分为ERAS组24例, 传统策略组28例, 所有患者诊断明确, PD, ERAS组患者按照ERAS治疗护理患者, 传统组患者按照传统常规治疗护理, 比较分析两组患者住院时间、术后消化道功能恢复时间、住院费用、胰痿、胃排空延迟、腹腔出血或消化道出血、病死、再入院等各种并发症发生情况。

结果

ERAS组患者术后住院时间、术后消化道功能恢复时间较传统组短, 住院费用较传统组低, 两组差异有统计学意义($P<0.05$), ERAS组患者并发症发生率为45.83%, 低于传统组75.00%, 两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

ERAS在胰腺癌PD患者的治疗中较传统方法治疗更为有效, 安全性高, 具有较高的可行性。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 加速康复外科理念; 胰腺癌; 胰十二指肠切除术

核心提要: 加速康复外科理念以标准化的流程贯穿患者整个治疗过程, 在这一理念指导下, 患者行胰腺癌胰十二指肠切除术后住院时间、术后消化道功能恢复时间较传统普通策略患者明显缩短, 住院费用也明显降低。

侯计平, 赵娜, 陈杰, 韩恩崑, 杜庆云. 加速康复外科理念对胰腺癌胰十二指肠切除术患者临床预后的影响分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(32): 1874-1878 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1874.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1874>

0 引言

胰腺癌胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)是胰腺癌的经典术式^[1], 随着医疗技术的不断进步, 十二指肠切除后重建技术的更新和手术入路的变更, PD术后死亡率已明显下降^[2], 但由于胰腺癌复杂的病理特点以及胰腺及周围器官解剖结构的复杂性, PD术后患者恢复情况较差, 术后并发症较多, 这就要求较高水平的护理质量^[3]. 近年来, 加速康复外科理念(enhanced recovery after surgery, ERAS)在临床工作中越来越受到重视^[4], ERAS是一种多模式、多学科综合干预的治疗理念^[5], 本研究通过对比胰腺癌患者在ERAS下治疗和传统一般方法治疗下PD的疗效, 探讨ERAS对胰腺癌PD患者临床预后的影响, 现将本研究报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取天津市宝坻区人民医院自2015-01/2017-08收治的拟行PD的胰腺癌患者共计52例, 其中男性27例, 女性25例, 年龄41-68岁, 平均年龄58.1岁±9.3岁. 所有患者明确诊断后, 采取随机数表法随机将患者分为两组, 与患者及家属充分沟通不同治疗方法后, 按照患者意愿进行治疗策略调整, 最终将患者分为ERAS组24例, 传统策略组28例, 整个研究取得患者的知情同意, 并经过我院的伦理委员会批准. 两组患者在性别、年龄、手术方式、体重指数、ASA分级、血清生化指标等方面差异无统计学意义($P>0.05$).

1.2 方法

1.2.1 手术方法: 所有患者诊断明确, 行PD, 手术由同一团队实施, 采用经典whipple手术, 切除后按child方式重建消化道, 术后于胰肠吻合口周围和胆肠吻合口放置引流管。

1.2.2 围手术期治疗策略: ERAS组患者术前教育积极详细, 充分与患者沟通, 特别是ERAS与常规理念之间的不同, 充分缓解患者的焦虑和压力, 术前营养支持纠正患者严重贫血或低蛋白血症, 胃肠道准备采用术前晚18点口服乳果糖+20点禁食+凌晨4点口服500 mL 5%葡萄糖的方式, 术前晚给予地西泮镇静, 术前不常规备皮, 术前常规预防性使用抗生素, 术中留置引流管, 术后当日常规镇痛, 第2日以后止痛泵按需镇痛, 术后给予常规划吐及应用胃肠道动力药, 制定完善的营养支持及

表 1 两组患者临床疗效及并发症情况比较

指标	ERAS组	传统组	<i>t</i> 值/ χ^2 值	<i>P</i> 值
术后住院时间(d)	14.56 ± 6.83	19.78 ± 7.48	2.6105	0.0119
术后消化道功能恢复时间(d)	2.63 ± 1.02	3.93 ± 1.14	4.3015	0.0001
住院费用(万元)	5.21 ± 2.19	6.63 ± 2.59	2.1144	0.0395
总并发症率 <i>n</i> (%)	11 (45.83)	21 (75.00)	4.6448	0.0311

ERAS: 加速康复外科理念.

饮食恢复计划、活动计划、血糖控制计划、引流管放置拔出计划.

传统组患者常规术前谈话, 术前无营养支持, 胃肠道准备采用术前一晚18点口服复方聚乙二醇电解质+禁食水的方法, 术前一晚无镇静, 术前备皮, 术前常规预防性使用抗生素, 术中留置引流管, 术后当日常规镇痛, 第2日后不予常规镇痛, 术后无止吐及应用胃肠道动力药, 常规饮食计划, 按患者意愿活动, 按常规拔出引流管.

1.2.3 观察指标: 分别记录两组患者一般情况资料, 包括性别、年龄、手术方式、体重指数、ASA分级、血清生化指标等, 术中记录患者术中出血量、手术时间, 术后记录术后住院时间、术后消化道功能恢复时间、住院费用, 术后随访统计各种并发症发生情况, 并发症发生判断标准: 胰瘘: 术后1 d或3 d后引流液淀粉酶升高3倍(国际胰瘘研究组织定义), 胃排空延迟: 术后7 d仍有呕吐或需胃肠减压, 腹腔出血或消化道出血, 病死: 术后1 mo发生死亡, 再入院: 术后1 mo再次入院.

统计学处理 采用SPSS 18.0 Windows软件进行统计学处理, 并发症发生率等计数资料采用 χ^2 检验, 住院时间、术后消化道功能恢复时间、住院费用等计量资料采用mean±SD表示, 采用*t*检验, 当*P*<0.05时, 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 两组患者在性别、年龄、手术方式、体重指数、ASA分级、血清生化指标等方面差异无统计学意义(*P*>0.05); 在ERAS组患者中, 20例患者(83.33%)按照策略正常使用抗生素, 4例患者因免疫力低下延长了抗生素使用时间; 22例患者(91.67%)按照策略要求术后1 d拔除胃管, 2例患者长期留置胃管; 21例患者(87.50%)能按照计划下床活动术后随访结果显示, ERAS组患者术后住院时间为14.56 d±6.83 d, 明显较传统策略组短, 两组差异有统计学意义(*P*<0.05), ERAS组患者术后消化道功能恢复时间为2.63 d±1.02 d, 较传统组短, 两组差异有统计学意义(*P*<0.05), ERAS组患者住院费用较传统组低, 两组差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 两组患者并发症情况比较 术后随访结果显示, ERAS组患者无病死及再入院, 传统组各有1例; 腹腔并发症方面, ERAS组患者出现1例腹腔出血, 1例腹腔积液, 2例胆胰引流口瘘, 2例其他腹腔并发症, 传统组患者4例腹腔出血, 4例腹腔积液, 2例胆胰引流口瘘, 3例其他腹腔并发症; ERAS组患者出现3例胰瘘, 传统组患者11例, ERAS组胃排空延迟2例, 传统组12例; ERAS组患者并发症发生率为45.83%, 低于传统组75.00%, 两组差异有统计学意义(*P*<0.05), 术中出血量及手术时间相比差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

3 讨论

加速康复外科是一种综合管理治疗策略, 在患者围手术期进行多学科综合干预, 通过控制患者病理生理学进展, 缓解患者过重的不当应激反应, 降低患者术后并发症发生率, 促进患者术后机能恢复, 改善患者预后, 增加手术治疗疗效^[6-8]. 这种治疗策略理念贯穿患者整个治疗过程, 并以标准化的流程指导治疗和恢复^[9]. ERAS首次应用于直肠外科手术中^[10], 研究证明该理念的应用可降低直肠手术术后并发症发生率^[11]. 胰腺癌PD是一种较为复杂的手术方式, 对患者的损伤较重, 导致术后并发症较多较重^[12], 为解决这些问题, 要求医疗工作者采取更高质量的护理方法^[13], 因此加速康复外科在PD的得到了应用, 相较于传统一般护理, ERAS贯穿整个治疗过程, 在术前、术中及术后的各个时间段都进行全面的综合护理^[14-16], 在患者术前准备、术中监护及术后康复中有着一系列措施方法, 可有效预防与治疗并发症^[17]. 本研究中, 采用ERAS策略治疗的患者在术后住院时间、术后消化道功能恢复时间等方面均较传统治疗策略患者短, 住院费用较传统治疗策略患者低, 说明ERAS治疗策略具有更好的疗效, 加速康复外科改良、优化围手术期的一些常规措施, 消除患者心理及生理上的应激反应, 术后随访发现, 采用ERAS策略治疗的患者并发症发生率为45.83%, 明显低于传统策略治疗患者的75.00%, 证明了采用ERAS策略治疗在具有更好的疗效和更优的安全性.

ERAS理念在PD患者中的应用目前仍处于基础阶段, 围手术期治疗理念的发展促使着不断的研究更新, 术前禁食、大量补液及长时间使用抗生素等都已是被淘汰的治疗策略^[18,19], ERAS理念作为一种多模式、多学科的治疗理念, 具有一定的先进性^[20], 本研究证实ERAS理念在PD患者的应用安全有效, 具有较高的可行性。但是同时我们应当认识到, 加速康复外科是通过综合各种措施整合资源最终使患者获益, 并非简单地改进守护, 所以在实际应用时, 应根据患者的不同情况制订个体化的治疗措施。

文章亮点

实验背景

加速康复外科是一门新兴学科, 由丹麦学者Wilmore和Kehlet在2001年首次提出, 采取多学科综合治疗, 在结直肠外科、骨科、肝胆外科领域可缩短住院时间、降低术后并发症率、减少住院费用等已经得到证实, 但其应用在胰十二指肠切除术中的研究仍较少。

实验动机

加速康复外科理念(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念在胰腺癌胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)患者中的应用目前仍处于基础阶段, 围手术期治疗理念的发展促使着不断的研究更新, ERAS理念作为一种具有一定的先进性的多模式、多学科的治疗理念, 研究证实ERAS理念在PD患者的应用安全有效性不仅可以使得患者获利较大, 亦可促进对ERAS的应用研究和对PD术的改进。

实验目标

本研究比较分析了ERAS和传统策略两组患者住院时间、术后消化道功能恢复时间、住院费用、胰瘘、胃排空延迟、腹腔出血或消化道出血、病死、再入院等各种并发症发生情况, 证实ERAS理念在PD患者的应用安全有效, 具有较高的可行性。

实验方法

本研究选取了拟行胰十二指肠切除术的胰腺癌患者共计52例, 采取随机数表发随机将患者分为ERAS组和传统策略组, 详细记录了患者整个治疗过程中的并发症、治疗费用等情况, 采用统计分析的方法, 对两组患者术后情况进行对比分析。

实验结果

ERAS组患者术后住院时间、术后消化道功能恢复时间

及住院费用低于较传统组($P<0.05$), ERAS组患者并发症发生率低于传统组75.00%($P<0.05$)。

实验结论

用ERAS策略治疗的患者在术后有更好的疗效, 术后随访发现, 采用ERAS策略治疗的患者具有更好的疗效和更优的安全性。本研究证明了加速康复外科在胰十二指肠切除术中应用的安全性, 为加速康复外科在胰十二指肠切除术中的应用提供了医学指导。

展望前景

尽管通过本研究我们可以看到加速康复外科在胰十二指肠切除术中的应用是更有效而且安全的, 但在胰十二指肠切除术中仍未广泛的应用加速康复外科理念。本研究也存在病例数较少、手术技术差异和术后管理差异等不足之处, 未来的研究应当扩大样本量, 增加加速康复外科在胰十二指肠切除术中的应用。

4 参考文献

- Laitinen I, Sand J, Peromaa P, Nordback I, Laukkanen J. Quality of life in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing pancreaticoduodenectomy. *Pancreatol* 2017; 17: 445-450 [PMID: 28274687 DOI: 10.1016/j.pan.2017.02.013]
- Ejaz A, He J. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: perspective from the United States. *Chin Clin Oncol* 2017; 6: 1 [PMID: 28249540 DOI: 10.21037/cco.2017.02.01]
- 陈光裕, 周小月, 郭建平. 术后加速康复理念在肝胆胰外科手术中的应用效果观察. *中国地方病防治杂志* 2017; 32: 1229-1230
- Joliat GR, Labgaa I, Petermann D, Hübner M, Griesser AC, Demartines N, Schäfer M. Cost-benefit analysis of an enhanced recovery protocol for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2015; 102: 1676-1683 [PMID: 26492489 DOI: 10.1002/bjs.9957]
- Barton JG. Enhanced Recovery Pathways in Pancreatic Surgery. *Surg Clin North Am* 2016; 96: 1301-1312 [PMID: 27865279 DOI: 10.1016/j.suc.2016.07.003]
- 卢昕, 金浩生, 侯宝华, 简志祥. 胰十二指肠切除术围术期规范化开展加速康复外科的几点争议. *中国普通外科杂志* 2017; 2: 1207-1211
- 黄永侨, 华福洲, 郭林泉, 魏根, 徐国海, 胡衍辉. 加速康复外科理念下不同镇痛方式对肝切除术后早期康复的影响. *临床麻醉学杂志* 2017; 33: 140-143
- 朱斌, 黄建宏. 加速康复外科在我国发展现状、挑战与对策. *中国实用外科杂志* 2017; 37: 26-29 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.01.08]
- 蒋奎荣, 陆子鹏, 苗毅. 胰十二指肠切除术围术期实施加速康复共识与争议. *中国实用外科杂志* 2016; 36: 825-829
- Zouros E, Liakakos T, Machairas A, Patapis P, Agalianos C, Derveniz C. Improvement of gastric emptying by enhanced recovery after pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 198-208 [PMID: 27020637]
- 白雪莉, 李国刚, 梁廷波. 术后加速康复理念在肝胆胰外科手术应用现状及策略. *中国实用外科杂志* 2015; 35: 360-363
- 林天生, 陈博滔, 孙维佳. 快速康复外科在胰十二指肠切除术围术期的应用. *中国普通外科杂志* 2015; 24: 418-425
- 冯梦宇, 张太平, 赵玉沛. 加速康复外科在胰腺外科中的应用.

- 浙江大学学报(医学版) 2017; 46: 666-674
- 14 李民, 王新波, 王思珍, 申荣喜, 朱道俊, 李宁, 黎介寿. 加速康复外科理念用于胰十二指肠切除术临床研究. 中国实用外科杂志 2015; 35: 863-866
- 15 舒科平. 加速康复外科理念在肝胆结石手术治疗的临床应用. 中国普通外科杂志 2017; 26: 811-814
- 16 Aviles C, Hockenberry M, Vrochides D, Iannitti D, Cochran A, Tezber K, Eller M, Desamero J. Perioperative Care Implementation: Evidence-Based Practice for Patients With Pancreaticoduodenectomy Using the Enhanced Recovery After Surgery Guidelines. *Clin J Oncol Nurs* 2017; 21: 466-472 [PMID: 28738031 DOI: 10.1188/17.CJON.466-472]
- 17 王俊江, 罗志坚, 冯兴宇. 加速康复外科理念在胃癌根治术中应用安全性及可行性分析. 中国实用外科杂志 2017; 37: 271-275
- [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.03.15]
- 18 Barreto SG, Singh A, Perwaiz A, Singh T, Singh MK, Chaudhary A. Maximum surgical blood order schedule for pancreaticoduodenectomy: a long way from uniform applicability! *Future Oncol* 2017; 13: 799-807 [PMID: 28266246 DOI: 10.2217/fon-2016-0536]
- 19 虞文魁, 李宁. 加速康复外科理念指导下的围手术期液体治疗. 中国实用外科杂志 2017; 37: 342-344 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.04.04]
- 20 Kusunoki E, Hidenori K, Kusano M, Teranishi R, Shibuya H, Okada T. Continuous Interstitial Subcutaneous Fluid Glucose (ISFG) Measurement during Pre- and Intraoperative Periods for Highly Invasive Surgery. *Masui* 2016; 65: 281-287 [PMID: 27097509]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子和T淋巴细胞水平的影响

孙译维, 张良

孙译维, 上海市第七人民医院全科医学科 上海市 200137

张良, 上海市第一人民医院消化内科 上海市 200137

孙译维, 主治医师, 研究方向为中医全科医学.

作者贡献分布: 此课题由孙译维设计; 研究过程、使用试剂及仪器、数据分析由孙译维及张良完成; 论文写作均由孙译维独立完成.

通讯作者: 孙译维, 主治医师, 200137, 上海市浦东新区大同路358号, 上海市第七人民医院全科医学科. jimb9292@163.com

收稿日期: 2018-09-10

修回日期: 2018-10-18

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-11-18

Effect of liquorice decoction combined with mesalazine on serum inflammatory factors and T lymphocyte levels in patients with ulcerative colitis

Yi-Wei Sun, Liang Zhang

Yi-Wei Sun, Department of General Medicine, Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai 200137, China

Liang Zhang, Department of Gastroenterology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200137, China

Corresponding author to: Yi-Wei Sun, Attending Physician, Department of General Medicine, Shanghai Seventh People's Hospital, No. 358, Datong Road, Pudong New District, Shanghai 200137, China. jimb9292@163.com

Received: 2018-09-10

Revised: 2018-10-18

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of liquorice decoction combined with mesalazine in the treatment of ulcerative colitis (UC) patients and the effect on serum inflammatory factors and T lymphocyte levels.

METHODS

From March 2015 to March 2017, 94 active UC patients treated at Shanghai Seventh People's Hospital were randomly divided into an observation group and a control group according to the admission order, with 47 cases in each group. The control group was treated with mesalazine enteric-coated tablets alone, and the observation group was treated with decoction combined with mesalazine. Both groups of patients were treated for 6 wk. The clinical therapeutic effects of the two groups of patients were assessed, the levels of serum IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α , and T lymphocytes before and after treatment as well as the patient's quality of life of the two groups were compared.

RESULTS

Six weeks after treatment, the clinical total effective rate and the Mayo score in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), the levels of serum IL-6, IL-17, and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group, and IL-10 level was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Although the levels of peripheral blood CD4⁺ T cells in the two groups after treatment did not differ significantly ($P > 0.05$), the level of peripheral blood CD8⁺ T cells in the observation group was higher significantly than that in the control group, and CD4⁺/CD8⁺ rate was

significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The total score and all dimension scores of IBDQ in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Liquorice decoction combined with mesalazine has good efficacy in UC patients and can effectively reduce the inflammatory response, modulate the immune function, improve the clinical symptoms, reduce disease activity, and improve the quality of life.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Liquorice soup; Mesalazine; Inflammatory factors; T lymphocyte

Sun YW, Zhang L. Effect of liquorice decoction combined with mesalazine on serum inflammatory factors and T lymphocyte levels in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(32): 1879-1885 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1879.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1879>

摘要

目的

探讨甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 患者的临床效果观察及对血清炎症因子和T淋巴细胞水平的影响。

方法

选取2015-03/2017-03在上海市第七人民医院治疗的94例活动期UC患者, 依据住院顺序随机分为观察组和对照组, 每组47例, 对照组仅予以美沙拉嗪肠溶片口服治疗, 观察组在对照组的基础上联合甘草泻心汤治疗, 两组患者疗程均为6 wk, 评估两组患者的临床治疗效果, 观察比较治疗前后血清IL-6、IL-10、IL-17及TNF- α 和外周血T淋巴细胞亚群CD⁴⁺、CD⁸⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺等水平的变化, 并比较两组患者的生活质量情况。

结果

治疗6 wk后, 观察组患者的临床总有效率及Mayo评分均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 观察组患者的血清中IL-6、IL-17和TNF- α 的水平较对照组均明显降低, IL-10水平较对照组明显升高 ($P < 0.05$), 治疗后两组患者的外周血CD⁴⁺水平比较无明显差异 ($P > 0.05$), 但观察组患者外周血CD⁸⁺的水平较对照显著升高, CD⁴⁺/CD⁸⁺较对照组显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后观察组IBDQ各项评分与总评分显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

结论

甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗UC患者的临床效果较

好, 能够有效减轻机体炎症反应, 并合理调节机体免疫功能, 进而明显改善UC患者的临床症状, 控制疾病活动, 提高患者生活质量。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 甘草泻心汤; 美沙拉嗪; 炎症因子; T淋巴细胞

核心提要: 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种炎症性疾病, 目前美沙拉嗪是治疗UC的常用药物, 随着中医的发展, 从中医角度治疗UC获得了一定疗效, 但目前关于中西医结合治疗方面的报道较少, 且缺乏治疗机理方面的研究, 本研究通过分析甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗UC的疗效, 旨在进一步研究中医治疗机理。

孙译维, 张良. 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子和T淋巴细胞水平的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(32): 1879-1885 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1879.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1879>

0 引言

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是发生于肠道的一种慢性非特异性的炎症性疾病, 随着社会的快速发展、生活方式及饮食结构的改变, 其发病率逐年上升^[1,2]。该患者病史较长, 病情阴晴不定, 反复发作, 癌变可能性较大, 严重影响患者的生活质量^[3]。对于UC的治疗, 西医认为, 美沙拉嗪是目前临床普遍认可且被广泛应用的UC的有效治疗药物, 疗效较好, 但其停药后容易复发。中医考虑UC属于“便血”“痢疾”等范畴^[4], 治疗上主张活血化瘀、补脾益气以及抑制炎症反应, 甘草泻心汤来源于《伤寒论》, 其于半夏泻心汤原方的基础上重用甘草四两为君, 收益胃补中缓急之效^[5,6]。相关研究报道, 甘草泻心汤治疗UC获得了较好的临床效果^[7]。然而迄今为止临床上尚无治疗UC的特效治疗方法和药物。近些年许多研究着重于探讨中西药结合治疗UC的疗效, 因UC的病因及发病机制较复杂, 中西药结合治疗UC的具体疗效及作用机制尚存在争议, 相关研究报道, 机体免疫功能失调及促炎与抗炎因子失衡可能是UC主要的发病机制^[8-10]。本研究将观察甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗UC患者的临床效果及对其血清炎症因子和T淋巴细胞水平的影响, 旨在为UC的临床治疗提供指导意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-03/2017-03在上海市第七人民医院治疗的94例活动期UC患者, 依据住院顺序随机分为观察组和对照组, 每组47例, 两组患者的性别、年龄、体

表 1 两组患者的一般资料比较($n = 47$, mean \pm SD)

分组	性别(n)		年龄(岁)	BMI 指数(kg/m^2)	病程时长(年)	病情程度(n)		
	男	女				轻度	中度	重度
观察组	21	26	46.41 \pm 5.63	23.37 \pm 2.64	2.65 \pm 0.87	15	24	8
对照组	22	25	47.32 \pm 5.46	23.29 \pm 2.28	2.73 \pm 0.92	17	23	7
χ^2/t	0.043		0.795	0.157	0.433	0.213		
P	0.836		0.214	0.438	0.333	0.899		

重指数、病程和病情程度等情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性(表1)。

1.1.1 纳入标准: (1)均符合《全国炎症性肠病诊疗规范共识意见》中的诊断标准^[11], 同时行肠镜检查进行病理确诊; (2)所有患者疾病均处于活动期; (3)年龄25-65岁; (4)所有患者病程均达3 mo及以上; (5)治疗前2 mo内曾行水杨酸制剂、糖皮质激素等相关的系统化治疗者; (6)所有患者及家属均知情, 自愿配合治疗, 并签字。

1.1.2 排除标准: (1)UC怀疑有恶变者; (2)伴有肠肿瘤、肠结核、细菌性痢疾、克罗恩病等其他肠道疾病者; (3)伴有严重心脑血管及内分泌系统等疾病者; (4)妊娠与哺乳期妇女; (5)无神经及精神方面的疾病者。

1.2 方法 两组患者均给予严格控制辛辣刺激食物、戒烟戒酒、适当活动、对症及营养支持治疗等常规治疗, 对照组患者在常规治疗基础上予以美沙拉嗪肠溶片治疗, 实验组患者在对照组的基础上予以甘草泻心汤治疗, 两组患者的治疗疗程均为6 wk。具体方法: 美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司, 国药准字H19980148, 规格: 0.25 g \times 24片)1.0 g/次, 4次/d, 口服; 甘草泻心汤: 炙甘草12 g, 炒党参和大枣各30 g, 炒黄芩和制半夏各9 g, 干姜6 g, 炒黄连3 g, 1剂/d, 煎煮法取汁200 mL, 分早晚二次口服。

观察指标: (1)血清促炎/抗炎症因子及T细胞水平检测: 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(试剂盒购于深圳晶美生物工程公司)测定血清IL-6、IL-10、IL-17和TNF- α 水平; 采用流式细胞仪检测(购于Backman Coulter公司)患者外周血T淋巴细胞亚群CD⁴⁺、CD⁸⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺的水平。(2)疗效评估标准: 完全缓解: 治疗后临床症状完全消失, 肠镜检查示肠黏膜基本正常; 有效: 治疗后临床症状基本消失, 肠镜检查示肠黏膜轻度炎症及假息肉形成; 无效: 治疗后临床症状及肠镜检查无明显改善或反而较前加重。总有效包括完全缓解加有效。(3)疾病活动度评估: 采用改良的Mayo评分系统^[12,13], 见表2, 各分项评分之和为Mayo评分, Mayo评分愈高, UC疾病活动度愈高。(4)生活质量评定: 采用Guyatt等^[14]编制的炎症性肠病评价量表(IBDQ)进行生活质量评定, 分值愈高, 生存质量愈好。

统计学处理 所有数据采用SPSS 19.0软件进行统计分析, 计量资料采用 t 检验, 用mean \pm SD表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 以百分比(%)表示, 等级资料采用秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后疗效比较 治疗6 wk后, 观察组患者的临床总有效率明显高于对照组具有统计差异($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者治疗前后Mayo评分比较 治疗前两组患者Mayo评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6 wk后两组患者Mayo评分均显著低于治疗前($P < 0.05$), 且观察组患者的Mayo评分显著低于对照组, 具有统计差异($P < 0.05$)(表3)。

2.3 两组患者治疗前后血清IL-6、IL-10、IL-17及TNF- α 水平比较 两组患者治疗前血清IL-6、IL-10、IL-17及TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6 wk后, 两组患者血清IL-6、IL-17和TNF- α 水平较前明显下降, IL-10水平较前明显上升($P < 0.05$), 且治疗后, 观察组患者的血清中IL-6、IL-17和TNF- α 的水平较对照组均明显降低, IL-10水平较对照组明显升高($P < 0.05$)(表4)。

2.4 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群水平的比较 治疗前, 两组患者的外周血CD⁴⁺、CD⁸⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺的水平均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6 wk后, 两组患者的外周血CD⁴⁺水平比较无明显差异($P > 0.05$), 观察组患者外周血CD⁸⁺的水平较对照显著升高, CD⁴⁺/CD⁸⁺较对照组显著降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表5)。

2.5 两组患者治疗前后IBDQ评分比较 治疗前两组患者IBDQ各项评分与总评分均无明显统计差异($P > 0.05$)。治疗6 wk后两组患者IBDQ各项评分与总评分均显著高于治疗前($P < 0.05$), 且观察组IBDQ各项评分与总评分显著高于对照组($P < 0.05$)(表6)。

3 讨论

UC是发生于直结肠的常见的慢性非特异性的炎症性疾病, 其复发率高、病程长、难以治愈, 严重影响患者生

表 2 两组患者治疗后疗效比较($n = 47, n (\%)$)

分组	完全缓解	显效	有效	无效	总有效率
观察组	11 (23.40)	19 (40.42)	14 (29.79)	3 (6.38)	44 (93.62)
对照组	4 (8.51)	14 (29.79)	18 (38.30)	11 (23.40)	36 (76.60)
χ^2					9.096
P					0.028

表 3 两组患者治疗前后Mayo评分比较($n = 47, \text{mean} \pm \text{SD}$)

分组	治疗前	治疗后	t	P
观察组	8.83 \pm 2.27	2.64 \pm 1.53	15.502	<0.05
对照组	8.57 \pm 2.31	3.54 \pm 1.66	12.123	<0.05
t	0.550	2.733		
P	0.292	0.004		

活质量与身心健康^[15,16]。对于UC的治疗,目前临床上尚缺乏特效的治疗药物,截止现在,西医上使用较广泛的是美沙拉嗪肠溶剂,因其能够较好的控制UC疾病的活动,但停药后患者易复发。相关研究报道,中药甘草泻心汤治疗UC获得了一定是临床效果^[6],且近些年相关研究报道甘草泻心汤联合美沙拉嗪肠溶剂治疗UC取得了较好的临床效果^[7,17],这与本研究结果一致,本研究结果显示甘草泻心汤联合美沙拉嗪能够明显改善UC患者的临床症状,控制疾病活动,能够明显提高患者生活质量;但该联合治疗UC的相关作用机制尚存在争议。

美沙拉嗪作为5-氨基水杨酸制剂,其能够抑制白三烯、前列腺素E2等致炎物质的合成与释放,从而减轻机体炎症反应,还可消除过氧化物与其氧自由基对肠黏膜的损害,从而对肠黏膜产生直接的保护作用^[18]。甘草泻心汤出自《伤寒论》,具有平调寒热、补胃消痞散结之功能,其能够增强机体抗缺氧能力,可以调节胃黏膜分泌,可有效抑制溃疡的形成,相关研究报道其还能调节机体免疫功能等^[19,20],而甘草泻心汤与美沙拉嗪肠溶剂联合治疗UC的具体作用机理如何,不同学者意见不同。

目前关于UC的发病机制尚不明确且相对较复杂,大多数研究考虑同自身免疫能力及炎症状态有关,机体抗炎/促炎症状态的失衡及自身免疫功能的失调,加上一些如感染等诱导因素等,这些综合因素相互作用相互影响最终诱发UC的发生^[21,22]。IL-6作为促炎性细胞因子之一,其具有广泛的生物活性,在机体炎症反应、免疫功能及肿瘤发生发展等过程中的作用至关重要^[23,24]。相反的,IL-10作为一种抗炎性细胞因子,能够抑制机体内中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞的产生,还能抑制机体促炎性细胞因子的聚集从而减小机体炎症反应的级

联放大效应^[25]。而IL-17及TNF- α 均属促炎性细胞因子,它们可激活机体内中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞等释放促炎性细胞因子,最终引起黏膜组织的炎症损伤^[26,27]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清IL-6、IL-17、及TNF- α 与对照组相比均显著降低,IL-10与对照组相比显著升高,这表明甘草泻心汤联合美沙拉嗪能够调节机体内抗炎/促炎症反应的平衡,达到减轻机体炎症反应的目的。另外,CD⁴⁺/CD⁸⁺T细胞作为机体主要的T淋巴细胞亚群,CD⁸⁺T细胞是抑制性与杀伤性T细胞亚群,能同组织相容性抗原复合体(MHC I 或HLA I)相结合,CD⁴⁺T是辅助细胞诱导亚群,能同MHC II 或HLA II 相结合;CD⁴⁺/CD⁸⁺T细胞比例在细胞免疫调节起着关键的主导作用,该比例的失衡可引起机体细胞毒作用的增加。本研究结果提示观察组可明显提高T淋巴细胞CD⁸⁺的水平,降低T淋巴细胞CD⁴⁺/CD⁸⁺比例,这表明,甘草泻心汤联合美沙拉嗪能够调节机体免疫功能,从而达到较好的治疗效果。

新近研究表明,抗炎与促炎细胞因子失衡在UC的发生及发展中具有关键性作用,促炎因子的升高与抗炎因子的降低将导致黏膜损伤,导致肠道黏膜一系列的病理及生理的变化,最终引起溃疡的发生^[21]。临床相关研究显示,UC患者机体内抗炎性细胞因子的表达相对较低,而促炎性细胞因子的表达相对较高,其机体内抗炎/促炎症反应呈现出失衡状态,且患者病情愈严重这种失衡愈明显^[28,29]。另外,UC作为全身性的免疫性疾病,存在肠道免疫功能的紊乱,机体内细胞免疫调节失衡在UC的发生发展中至关重要^[10]。而对于细胞免疫功能方面,T淋巴细胞亚群的变化研究较多。相关研究显示,CD⁴⁺/CD⁸⁺T细胞功能紊乱与UC发病有关^[30,31],CD⁴⁺/CD⁸⁺比值的下降则增加了机体对多种致病因子的易感性,可

表 4 两组患者治疗前后血清IL-6和IL-10、TNF- α 水平比较($n = 47$)

分组	IL-6 (ng/L)		IL-10 (ng/L)		IL-17 (pg/mL)		TNF- α (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	67.12 \pm 8.76	42.34 \pm 6.63 ^a	23.45 \pm 4.75	64.24 \pm 3.96 ^c	461.37 \pm 73.58	231.49 \pm 37.53 ^a	55.39 \pm 5.38	22.43 \pm 2.56 ^a
对照组	66.71 \pm 9.12	51.31 \pm 6.95 ^a	23.68 \pm 5.03	55.73 \pm 3.67 ^c	456.89 \pm 77.35	312.28 \pm 41.03 ^a	54.98 \pm 5.71	29.85 \pm 2.97 ^a
<i>t</i>	0.222	6.402	0.228	10.806	0.288	9.961	0.358	12.973
<i>P</i>	0.412	<0.05	0.410	<0.05	0.387	<0.05	0.360	<0.05

^a $P < 0.05$, 与治疗前IL-6相比; ^c $P < 0.05$, 与治疗前IL-10相比; ^a $P < 0.05$, 与治疗前IL-17相比; ^a $P < 0.05$, 与治疗前TNF- α 相比。IL-6: 白介素-6; IL-10: 白介素-10; IL-17: 白介素-17; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α 。

表 5 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群水平的比较($n = 47$)

分组	CD ⁴⁺		CD ⁸⁺		CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45.13 \pm 4.86	46.47 \pm 5.08	21.16 \pm 3.65	31.77 \pm 3.01 ^a	2.36 \pm 0.37	1.47 \pm 0.29 ^c
对照组	45.42 \pm 4.69	46.32 \pm 4.99	20.89 \pm 3.47	26.84 \pm 3.24 ^a	2.41 \pm 0.39	1.89 \pm 0.32 ^c
<i>t</i>	0.294	0.144	0.368	7.643	0.638	6.667
<i>P</i>	0.385	0.433	0.357	<0.05	0.263	<0.05

^a $P < 0.05$, 与CD⁸⁺治疗前相比; ^c $P < 0.05$, 与CD⁴⁺/CD⁸⁺治疗前相比。

表 6 两组患者治疗前后IBDQ评分比较($n = 47$, mean \pm SD)

分组	社会功能		情感功能		肠道症状		全身症状		总评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	22.04 \pm 5.67	28.27 \pm 6.39 ^a	52.61 \pm 8.65	68.14 \pm 9.16 ^c	36.37 \pm 5.68	55.94 \pm 7.35 ^a	20.19 \pm 5.78	29.43 \pm 6.56 ^a	136.42 \pm 21.45	187.57 \pm 23.12 ^c
对照组	22.83 \pm 6.12	25.42 \pm 6.95 ^a	51.89 \pm 9.03	63.73 \pm 8.67 ^c	37.01 \pm 6.15	50.48 \pm 7.13 ^a	20.93 \pm 5.92	25.85 \pm 6.87 ^a	137.33 \pm 21.91	169.96 \pm 23.43 ^c
<i>t</i>	0.649	2.070	0.395	2.397	0.524	3.655	0.613	2.584	0.203	3.668
<i>P</i>	0.258	<0.05	0.347	<0.05	0.301	<0.05	0.271	<0.05	0.420	<0.05

^a $P < 0.05$, 与治疗前社会功能相比; ^c $P < 0.05$, 与治疗前情感功能相比; ^a $P < 0.05$, 与治疗前肠道症状相比; ^a $P < 0.05$, 与治疗前全身症状相比; ^c $P < 0.05$, 与治疗前总评分状相比。

引起正常上皮细胞组织发生病变, 导致其溃疡甚至坏死。因此甘草泻心汤联合美沙拉嗪能够综合调节机体内抗炎/促炎症反应及其免疫功能的失衡, 减轻机体炎症反应, 提高免疫功能, 从而达到较好的临床治疗效果。

总之, 甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗UC患者的临床效果较好, 能够有效减轻机体炎症反应, 并合理调节机体免疫功能, 进而明显改善UC患者的临床症状, 控制疾病活动, 提高患者生活质量。由于本研究且样本量较少, 缺乏长期随访的数据, 未对不同严重程度UC进行疗效评价, 且很多指标为主观性观察, 可能对结果造成一定偏倚, 存在一定的局限性, 有待日后进一步深入研究。

文章亮点

实验背景

目前溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病率居高不下, 传统的美沙拉嗪治疗效果有限, 中医在国内获得了广大医生的认可, 中西医结合治疗慢性疾病得到了肯定的疗效。

实验动机

本文拟观察中西医结合治疗UC的疗效, 旨在获取中医治疗UC的治疗机理, 以及观察甘草泻心汤在提高机体免疫功能可控制炎症反应方面的疗效。

实验目标

本文通过观察甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗UC的疗效, 得出了中西医结合治疗能够有效控制疾病进展, 改善机体免疫功能, 减轻肠道炎症反应。

实验方法

本文通过对比甘草泻心汤联合美沙拉嗪与单纯应用美沙拉嗪治疗UC的疗效对比, 采用前瞻性随机对照研究方式, 分析两组患者疗效、机体免疫功能、T淋巴细胞水平、炎症因子水平的变化, 采用SPSS软件进行数据分析, 从细胞、血清因子水平研究联合应用的效果。

实验结果

本文得出了中西医结合治疗能够有效控制疾病进展, 改善机体免疫功能, 减轻肠道炎症反应。

实验结论

甘草泻心汤联合美沙拉嗪能够有效减轻UC患者炎症反应, 合理调节机体免疫功能, 进而明显改善UC患者的临床症状。

展望前景

由于本研究且样本量较少, 缺乏长期随访的数据, 未对不同严重程度UC进行疗效评价, 且很多指标为主观性观察, 可能对结果造成一定偏倚, 存在一定的局限性, 有待日后进一步深入研究。

4 参考文献

- 1 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.e42; quiz e30 [PMID: 2201864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- 2 Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, Ng SS, Leung WK, Wu JC, Wong VW, Chan FK, Sung JJ. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 647-654 [PMID: 19262521 DOI: 10.1038/ajg.2008.74]
- 3 Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6102-6108 [PMID: 17036379 DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6102]
- 4 师桂英, 王正亮, 王蓓. 半夏泻心汤联合美沙拉嗪灌肠对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子的影响. *中医药信息* 2014; 5 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2406.2014.05.043]
- 5 周建华, 支晨阳, 郎兵. 论运用辛开苦降法治疗溃疡性结肠炎. *中华中医药学刊* 2008; 26: 2336-2340 [DOI: 10.13193/j.archtcm.2008.11.33.zhough.009]
- 6 李福章. 甘草泻心汤加减治疗慢性结肠炎124例. *光明中医* 2006; 21: 86 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2006.11.065]
- 7 陈浩, 张波, 徐速, 卢琴, 钱海华, 曾莉. 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的疗效及对血清炎症指标的影响. *中药材* 2017; 40: 475-478 [DOI: 10.13863/j.issn1001 4454.2017.02.049]
- 8 Benderska N, Dittrich AL, Knaup S, Rau TT, Neufert C, Wach S, Fahlbusch FB, Rauh M, Wirtz RM, Agaimy A, Srinivasan

- S, Mahadevan V, Rümmele P, Rapti E, Gazouli M, Hartmann A, Schneider-Stock R. miRNA-26b Overexpression in Ulcerative Colitis-associated Carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2039-2051 [PMID: 26083618 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000453]
- 9 Dixon MF. Patterns of inflammation linked to ulcer disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 27-40 [PMID: 10749087]
- 10 李毅, 王小平, 蔺焕萍, 张鹏飞, 齐宝宁, 苏衍进, 胥冰. 溃疡性结肠炎中医证型与T细胞亚群相关性的临床研究. *现代中医药* 2015; 6 [DOI: 10.13424/j.cnki.mtcm.2015.06.026]
- 11 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *现代消化及介入诊疗* 2008; 2: 13 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2008.02.021]
- 12 溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009). *中国中西医结合杂志* 2010; 5
- 13 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见. *中华中医药杂志* 2010; 25: 891-895
- 14 Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, Tompkins C. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804-810 [PMID: 2644154]
- 15 Wang Y, Ouyang Q; APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-1455 [PMID: 17716349 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04873.x]
- 16 Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis* 2010; 11: 76-82 [PMID: 20402832 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00421.x]
- 17 郑莲莲. 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子水平的影响及疗效观察. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 10
- 18 王福平. 美沙拉嗪辅助治疗溃疡性结肠炎的疗效观察. *临床医学研究与实践* 2017; 8: 46; 48 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201708023]
- 19 胡渝芳, 张永忠. 甘草泻心汤对复发性阿弗他溃疡患者血清NO及NOS的影响. *实用药物与临床* 2008; 11: 143-144 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-0070.2008.03.009]
- 20 张守峰, 郝莉萍, 龚传美, 宋忆菊, 伊纯德. 甘草泻心汤对小鼠的免疫机能和常压缺氧耐受力的影响. *中药药理与临床* 1997; 2
- 21 Patil DT, Moss AC, Odze RD. Role of Histologic Inflammation in the Natural History of Ulcerative Colitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016; 26: 629-640 [PMID: 27633592 DOI: 10.1016/j.giec.2016.06.009]
- 22 Principi M, Barone M, Pricci M, De Tullio N, Losurdo G, Ierardi E, Di Leo A. Ulcerative colitis: from inflammation to cancer. Do estrogen receptors have a role? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11496-11504 [PMID: 25206257 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11496]
- 23 Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2502-2512 [PMID: 16199153 DOI: 10.1016/j.ejca.2005.08.016]
- 24 Mudter J, Neurath MF. IL-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1016-1023 [PMID: 17476678 DOI: 10.1002/ibd.20148]
- 25 Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 620-625 [PMID: 14991925 DOI: 10.3748/wjg.v10.i5.620]
- 26 Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70 [PMID: 12477762]
- 27 Gupta RA, Motiwala MN, Mahajan UN, Sabre SG. Protective effect of *Sesbania grandiflora* on acetic acid induced ulcerative colitis in mice by inhibition of TNF- α and IL-6. *J Ethnopharmacol* 2018; 219: 222-232 [PMID: 29530609 DOI:

- 10.1016/j.jep.2018.02.043]
- 28 张碧琼, 李雪梅. 溃疡性结肠炎患者血清细胞因子检测结果分析. 国际检验医学杂志 2014; 35: 1803-1804 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.063]
- 29 郑紫丹, 万晓强, 刘梁英. 溃疡性结肠炎患者血清IL-23和IL-17的水平变化及意义. 细胞与分子免疫学杂志 2011; 27: 203-204 [DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.005950]
- 30 郑长青, 胡刚正. CD4+T细胞亚群的新认识及对炎症性肠病研究的指导. 世界华人消化杂志 2004; 12: 505-511 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2004.03.001]
- 31 夏冰. 炎症性肠病的病因与发病机制. 世界华人消化杂志 2001; 9: 245-250 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2001.09.245]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

胆汁反流性胃炎病因病机及诊治进展

赵亚男, 许翠萍

赵亚男, 山西医科大学 山西省太原市 030001

许翠萍, 山西医科大学第一医院消化内科 山西省太原市 030001

赵亚男, 在读硕士研究生, 从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本综述由赵亚男完成; 许翠萍指导.

通讯作者: 许翠萍, 主任医师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院消化内科. cuipingxu@hotmail.com
电话: 0351-4639511

收稿日期: 2018-09-13

修回日期: 2018-09-30

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-18

Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of bile reflux gastritis

Ya-Nan Zhao, Cui-Ping Xu

Ya-Nan Zhao, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Cui-Ping Xu, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Corresponding author to: Cui-Ping Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cuipingxu@hotmail.com

Received: 2018-09-13

Revised: 2018-09-30

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-18

Abstract

Bile reflux gastritis is a common disease of the digestive system, whose clinical characteristics are abdominal pain, abdominal distention and nausea and vomiting, affecting the quality of life of patients seriously. However, the

etiology and pathogenesis of bile reflux gastritis are still unclear, which may be related to gastrointestinal surgery, gallbladder disease, *Helicobacter pylori* infection, psychological factors, etc. There are many diagnostic methods, but a consensus on diagnosis is still lacking. Most of the current treatments are symptomatic treatments, but the overall efficacy is poor. This article reviews the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of bile reflux gastritis, with an aim to provide a reference for further research of this disease.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bile reflux gastritis; Etiology; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

Zhao YN, Xu CP. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of bile reflux gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(32): 1886-1892 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1886.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1886>

摘要

胆汁反流性胃炎(bile reflux gastritis, BRG)是消化科常见疾病,以腹痛、腹胀、恶心、呕吐等为临床特点,严重影响患者生活质量.但目前其病因及发病机制尚不清楚,可能与胃肠道手术、胆囊疾病、幽门螺杆菌感染、精神心理等因素有关,其诊断方法较多,但缺少统一诊断标准,目前对其治疗多是对症治疗,但总体疗效欠佳.本文对BRG的病因、发病机制、诊断及治疗进行了综述,以期为进一步研究BRG提供参考.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆汁反流性胃炎; 病因; 发病机制; 诊断; 治疗

核心提要: 胆汁反流性胃炎(bile reflux gastritis, BRG)是消化科常见疾病, 可促进胃黏膜向肠上皮化生、不典型增生甚至癌变进展, 但存在疗效差、易复发等缺点, 本文综述了BRG的病因、发病机制、诊断及治疗, 以期为进一步研究BRG提供参考。

赵亚男, 许翠萍. 胆汁反流性胃炎病因病机及诊治进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(32): 1886-1892 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1886.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1886>

0 引言

生理状态下, 胃肠收缩活动具有特定的周期性和规律性变化, 这种变化称为消化间期移行性运动复合波(migrating motor complex, MMC). MMC分为四相: I相: 无收缩; II相: 不规则收缩; III相: 规律、高频、高幅收缩; IV相: 收缩快速衰减^[1]. MMC II相和III相末期可出现生理性十二指肠逆蠕动, 此时少量的胆汁不会对胃黏膜造成损害, 但当继发(手术)或原发(神经、体液、内分泌)因素导致含有胆酸、溶血磷脂酰胆碱、胰酶的大量十二指肠液反流入胃时, 则会破坏胃黏膜并引起胃黏膜炎症, 称为胆汁反流性胃炎(bile reflux gastritis, BRG). BRG可分为继发性和原发性, 是慢性胃炎的一种特殊类型, 其反流的十二指肠液可导致胃黏膜腺体萎缩, 向肠上皮化生、不典型增生甚至癌变进展^[2,3], 因此BRG越来越受到临床医生的重视。

1 BRG的病因

1.1 胃肠道手术 学者最早在胃大部切除术后发现残胃胆汁反流, 之后逐渐发现幽门成形术、迷走神经切断术后等亦可出现胆汁反流^[4]. 幽门管具有1.5 cm高压带, 使胃比十二指肠压力高5 mmHg, 上述手术破坏了幽门管高压带的解剖结构, 使十二指肠压力高于胃, 造成十二指肠内容物频繁、大量、持久地反流至胃, 引起胃黏膜炎症. 综合多项^[5-7]关于Roux-en-Y、毕I式、毕II式三种吻合术式对胆汁反流发生率的影响, Roux-en-Y吻合与其它吻合方式相比, 胆汁反流的发生率较低, 而由于毕II式术后胃腔是胆汁进入下段肠腔的必经之路, 胆汁反流发生几率较高。

1.2 胆囊疾病 胆道系统、oddi括约肌、神经体液内分泌系统三者的正常运行保证了胆汁的规律排放^[8]. 当机体存在胆囊炎、胆结石等疾病时, 胆道系统的充血、水肿、疼痛会刺激周围组织引起迷走神经兴奋, 一方面导致胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MTL)等胃肠激素分泌增加, 引起胃肠蠕动紊乱, 另一方面消化间

期oddi括约肌舒张, 导致排入十二指肠的胆汁增多, 以上两种机制共同促使胆汁反流的发生^[9]. 胆囊切除术后病人因储存、浓缩胆汁的生理结构消失, 胆总管压力升高, 胆汁大量、无规律地排入十二指肠, 在MMC II相和III相末期反流入胃, 再者胆囊切除术后GAS、MLT、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、P物质(substance P, SP)等激素水平改变, 更容易引发胃肠蠕动功能紊乱, 导致胆汁逆流入胃^[10].

1.3 精神心理因素 张举奎等^[11]运用症状自评量表评定BRG病人精神心理状况, 结果显示BRG病人躯体化、强迫症状、焦虑、抑郁、人际关系、敌对性、恐怖、偏执、精神病性等9个因子评分均高于对照组, 且评分越高, 反流程度可能越重. Agostini等^[12]发现生活压力、焦虑等精神心理因素会影响内脏敏感性和胃肠动力. MLT、CCK和促胰液素等这些调节胆囊、胆管和胃肠运动的激素, 由胃肠神经、自主神经、中枢神经等多种神经递质介导产生, 因在脑和胃肠道双重分布, 称为脑肠肽^[13]. 异常的精神心理变化可对大脑边缘系统造成不良刺激, 从而通过脑-肠轴影响脑肠肽的分泌, 导致胃肠蠕动紊乱及胆汁排放异常, 引起BRG的发生。

1.4 幽门螺杆菌感染 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是否在BRG中起致病作用目前尚有争议. Manifold^[14]认为*H. pylori*感染与胆汁反流是两个互相独立的状态, 但有研究^[15]发现*H. pylori*阳性的BRG病人胃腔内胆汁酸浓度远高于*H. pylori*阴性的BRG病人, 且胃黏膜损伤更严重. 还有研究^[16]表明, *H. pylori*阳性病人血浆中GAS高于*H. pylori*阴性病人, 高水平的GAS可引起胃-幽门-十二指肠运动失调, 导致过量的十二指肠液反流入胃. 总之, 多数研究者认为*H. pylori*感染可显著增加胆汁反流的程度, 是加重BRG胃黏膜损伤的一个重要因素^[17,18].

1.5 其他因素 BRG还与糖尿病、肝炎、胰腺炎、消化性溃疡、性别、年龄、嗜烟酒、缺乏运动、便秘以及长期服用阿片类止疼药等有关^[19]. 糖尿病病人常因胃肠植物神经受损发生糖尿病性胃轻瘫, 导致胃排空延迟, 易发生胆汁反流; 肝炎、胰腺炎病人各种消化酶产生减少, 消化功能下降, 胃窦-幽门-十二指肠协同运动失调, 不能及时清除反流入胃的胆汁; 消化性溃疡病人幽门或球腔变形, 导致幽门关闭不全, 胆汁易向胃腔反流; 有研究^[20]表明, BRG与吸烟、酗酒、年龄、性别有关, 以30-50岁发病居多, 女性多于男性; BRG病人常存在餐后缺乏运动、夜间加餐等不良生活习惯, 加强运动可改善症状; 便秘病人胃肠动力差, 易发生胆汁反流; 阿片类药物在胃肠道的分布比例较高, 长期口服可引起阿片类药物相关的肠功能紊乱(opioid-induced bowel

dysfunction, OIBD), 增加胆汁反流的可能^[21]. 在临床上还有许多BRG病人病因不明, 还需我们探索更多与之相关的因素.

2 BRG的发病机制

2.1 胆汁对胃黏膜的损伤作用 当胆汁酸浓度 >2.0 mmol/L时即有胃黏膜损伤, 关于胆汁损伤胃黏膜机制存在以下观点: (1)胆汁中的次级胆汁酸和游离胆汁酸反流入胃, 可破坏上皮细胞的脂蛋白层, 导致胃黏膜屏障受损, 使 H^+ 逆向弥散, 刺激肥大细胞产生组胺, 从而引起胃黏膜充血等变化; (2)胰液中的磷脂酶 A_2 与胆汁中卵磷脂可被转化成有活性的溶血性卵磷脂, 它可降低黏液黏滞性及弹性, 溶解上皮细胞膜的磷脂, 使反流液中的胰酶进入胃壁深层组织; (3)胆盐能刺激胃黏膜释放GAS, 使胃酸和胃蛋白酶分泌增加, 加重胃黏膜损伤^[22]; (4)胆汁与胃酸可起协同致病作用, 当胃液 $pH \leq 3.5$ 时, 胆汁酸对胃黏膜的侵袭力增强, 在消化酶等成分的作用下进入细胞与细胞间的紧密连接, 导致黏膜细胞和组织损伤, 同时减弱胃黏膜的多种保护机制; (5)反流的十二指肠液中含有大量有毒的肠道细菌, 造成胃微生物菌群紊乱, 当胃黏膜被胆汁破坏后, 有害菌群可进入胃黏膜加重炎症反应^[23]; (6)胆汁酸还可通过与法尼酯衍生物受体(farnesoid derivative receptor, FXR)结合, 上调尾型相关同源盒转录因子-2(caudal type homeobox transcription factor-2, CDX2)和黏液蛋白基因(mucin 2, MUC2)的表达, 诱导胃黏膜肠上皮化生^[24], 并可通过激活G蛋白胆汁酸耦连受体5促进胃腺癌细胞增殖^[25].

2.2 胆汁与*H. pylori*的协同作用 (1)*H. pylori*加重胆汁反流的程度: *H. pylori*可以分泌大量尿素酶产生氨, 改变局部酸性环境, 使 H^+ 反渗至胃黏膜引起炎症, 胃的酸性环境被破坏后可干扰正常胃酸对GAS的反馈抑制, 促使G细胞分泌GAS, 另外胃黏膜炎症释放出的炎性介质亦促使G细胞释放GAS, 从而抑制幽门括约肌的收缩、延缓胃排空, 导致胆汁与胃黏膜的接触时间延长, 加重胆汁反流^[26]; (2)胆汁反流加重*H. pylori*对胃黏膜的炎症反应: 有研究发现在*H. pylori*阳性的病人中, 胆汁酸浓度与胃黏膜萎缩和肠化生存在显著相关性. 胆汁和*H. pylori*两种致病因子对胃黏膜起协同损害作用^[27].

3 BRG的诊断

3.1 症状诊断 BRG临床表现缺乏特异性, 腹痛、腹胀、恶心、呕吐胆汁是其显著特征, 亦可表现为暖气、烧心、反酸、肠鸣、排便不畅、食欲减退以及体重下降等; 严重者还可有消化道出血, 表现为呕血或黑便. 除此之外, BRG还可导致反流性食管炎、咽炎、声带炎, 甚

至气管炎、肺炎、急性胆源性胰腺炎, 出现声音嘶哑、咳嗽、咳痰、急性腹痛等临床症状^[28-30].

3.2 内镜诊断 内镜插入静止1 min以上, 幽门口仍有胆汁反流或黏液湖黄染、附壁可见胆汁斑, 胃窦部近幽门口处或吻合口周围可见充血、水肿、变脆、糜烂等炎症表现.

3.2.1 BRG内镜下分级: 参照Kellosalo^[31]分级, 根据黏液湖量和颜色将BRG分I、II、III三度. I度指少量黄色泡沫从幽门口涌出和(或)黏液湖呈淡黄色; II度指黄色泡沫从幽门口涌出和(或)黏液湖呈黄绿色; III度指黄色泡沫从幽门口频繁流出和(或)持续性喷射出或胃内布满黄绿色黏液. I度通常为常规内镜对咽喉部等产生刺激时胃底体肌肉舒张及体积增大、胃窦逆向蠕动或幽门口松弛诱发的假性反流^[32], 不作为BRG的诊断标准.

3.2.2 不同病因BRG内镜下表现比较: 因胃大部切除术引起的胆汁反流黏液湖多呈金黄色, 不易冲洗; 因胆道疾病引起的胆汁反流内镜下多呈现黄绿色, 多以绿色为主; 因精神压力引起的胆汁反流内镜下多呈深黄色, 黏液湖稠腻^[33]. 临床上各种病因引起的内镜下表现并非如此绝对, 还需结合病史进行诊断.

3.3 病理诊断 组织学检查可见胃小凹增生、间质水肿、固有膜平滑肌纤维增生、黏膜表面毛细血管扩张和炎细胞浸润等表现, 严重者可出现肠化生、腺体萎缩和异型增生^[34](图1). 根据Dixon等^[35]提出的病理积分标准, 手术胃积分 >10 分考虑BRG, 但其在非手术胃中的诊断未得到肯定. 1993年Sobala等^[36]提出了胆汁反流指数(bile reflux index, BRI)概念, 根据黏膜固有层水肿、肠上皮化生、慢性炎症程度及幽门螺杆菌定植密度分别记0-3分, $BRI = 7 \times \text{固有层水肿} + 3 \times \text{肠化生} + 4 \times \text{慢性炎症} - 6 \times H. pylori \text{密度}$, 当胃内胆汁酸浓度 >1.00 mmol/L时, $BRI > 14$ 诊断BRG具有较高的敏感性(70%)和特异性(85%).

3.4 放射性核素扫描 此方法是经静脉注入 ^{99m}Tc -EHIDA(二乙基乙酰苯胺亚氨二醋酸), 该核素经肝由胆汁排泄, 通过追踪核素观察是否有胆汁反流入胃, 当胃内放射性与静脉注入总量比率 $>1\%$ 时即呈阳性^[37], 能精确测定胆汁反流量, 具有敏感性高、非侵入性等优点. 其缺点为会因肝脏和胃肠道显影的重叠造成诊断偏差, 以致影响十二指肠胃反流定量的结果. 近年来有国外学者^[38]在放射性核素扫描基础上, 基于流体力学和光流技术, 利用SPECT/CT二维图像分析和三维重建技术, 可准确定位胃的位置并对反流的胆汁进行定量检测.

3.5 24 h胆红素监测(Bilitec2000) Bilitec2000是通过经鼻留置含分光光度计探头的导管, 检测食管和胃内吸收光波长在450-470 nm(胆红素吸收峰)的物质, 定量检测

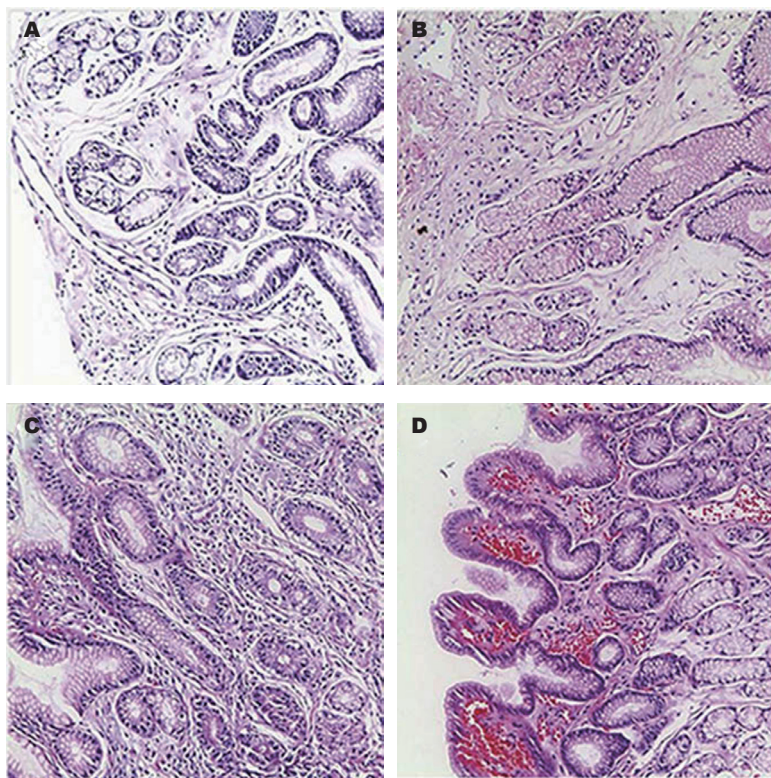


图1 胆汁反流性胃炎病理学特点. A: 胃小凹增生; B: 间质水肿; C: 平滑肌纤维增生; D: 血管扩张充血(HE染色, $\times 100$). 引自参考文献[34].

反流胆汁.胆红素吸收值 >0.14 U为存在胆汁反流,以胆红素吸收值 >0.14 U时间的百分比表示胆汁反流严重程度.该检查能较准确反映胃内胆汁酸浓度,是目前监测胃内胆汁反流最可靠可行的方法.但其存在易受胡萝卜等吸光度值与胆红素相近的食物影响、价格昂贵、酸性环境吸收峰会发生偏移等缺点.

3.6 24 h胃内pH值监测 临床上通常以胃液pH ≥ 4.0 诊断为胆汁反流,但有研究表明,胃液pH值的变化与胆汁反流无明显相关性,因为此检查并不能区别胆汁、唾液和碳酸氢盐对胃液pH值的影响,仅能单纯反映胃液的酸碱度,因此该检查对胆汁反流的诊断价值还有待商榷.

4 BRG的治疗

BRG的治疗策略主要分为以下两点: (1)结合、吸附胆汁,保护胃黏膜,减少胆汁对胃黏膜的损伤; (2)预防反流,使胃-幽门-十二指肠协同运动得到改善.

4.1 一般治疗 BRG病人应改正不良生活习惯,比如:细嚼慢咽;忌暴饮暴食、高脂饮食;忌浓茶、烈酒、浓咖啡、辛辣、过冷过热、过甜、粗糙等刺激性食物;减少精神压力、保持心情舒畅;饭后适量运动,避免久坐.

4.2 内科治疗

4.2.1 抑酸剂:胆汁在胃黏膜细胞中的累积呈pH依赖,当pH ≤ 4.0 时,胆汁可加速正常细胞致癌因子的表达^[39],对胃黏膜损害更重,因此需加用抑酸剂提高胃液pH.临

床常用的抑酸剂为质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI),它是通过与壁细胞H⁺-K⁺-ATP酶的半胱氨酸残基结合来减少胃酸、胃蛋白酶、胰液、胆汁的分泌,从而减轻胃黏膜的损伤^[40].临床常用的PPI有:泮托拉唑、雷贝拉唑、奥美拉唑、艾司奥美拉唑、艾普拉唑等.

4.2.2 胃黏膜保护剂:胃黏膜保护剂的使用可有效抵御胆汁对胃壁深层组织进一步侵害,其主要分为以下几类:前列腺素及其衍生物(米索前列醇)、铝剂(硫糖铝、铝碳酸镁)、铋剂(枸橼酸铋钾)以及新型胃黏膜保护剂(替普瑞酮、瑞巴派特),它们通过不同机制在胃黏膜形成一层保护屏障,促进胃黏膜修复.

4.2.3 促胃肠动力剂:胆汁反流发生的基础是胃-十二指肠协同运动失调,因此恢复胃-十二指肠协同运动尤为关键.临床上最常用的为5-HT₄受体激动剂和多巴胺D₂受体拮抗剂.5-HT₄受体激动剂可以激动肠肌间神经丛的5-HT₄受体,使神经末梢的乙酰胆碱释放增加,从而促进胃肠道平滑肌的运动,临床上最常用的为莫沙必利.多巴胺D₂受体拮抗剂通过特异性拮抗胃肠道平滑肌的D₂受体发挥其促动力作用,最具代表性的是多潘立酮,多潘立酮能够增加餐后胆囊收缩幅度,促进胆囊排空,在调节胃动力和胆囊功能方面有独特优势.另外,有许多中成药也有促胃动力作用,如枳术宽中,其对抑制胆汁反流有很好的疗效^[41].

4.2.4 调节胆汁成分药:熊去氧胆酸治疗BRG的主要机

表 1 胆汁反流性胃炎病因及相关发病机制

病因	相关发病机制
胃肠道手术	胃肠道手术破坏了幽门的解剖结构, 使胃内压力低于十二指肠
胆囊疾病	胆囊疾病可影响胃肠激素的分泌, 导致胆汁排放异常
精神心理因素	精神心理因素可通过肠脑轴影响脑肠肽分泌, 引起胃肠蠕动紊乱
<i>H. pylori</i> 感染	具体机制尚无定论, 可能与高水平的GAS引起胃-十二指肠运动失调有关
其他	
糖尿病	糖尿病病人胃肠植物神经受损可发生糖尿病性胃轻瘫, 导致胃排空延迟,
肝炎、胰腺炎	各种消化酶产生减少, 消化功能下降, 胃-十二指肠协同运动失调
消化性溃疡	幽门或球腔变形, 导致幽门关闭不全, 使胆汁反流入胃的机会增加
不良生活习惯	吸烟、饮酒、缺乏运动等可导致BRG, 具体机制尚不明确
便秘	可能与便秘病人胃肠动力差有关
阿片类药物	阿片类药物可减少胃酸的分泌, 减慢胃肠蠕动, 增加BRG发生的可能

BRG: 胆汁反流性胃炎; *H. pylori*: 幽门螺杆菌; GAS: 胃泌素。

制是使胆汁内各类胆酸的比例产生变化, 使胆汁酸主要成分变为具有很高亲水性且无细胞毒性的熊去氧胆酸, 其能与胃黏膜中的黏蛋白络合形成一层保护膜, 并促进胃黏膜上皮细胞的移行与修复, 从而有效减轻反流的胆汁与胃酸对胃黏膜的刺激^[42]。除此之外, 熊去氧胆酸能够对胆汁中胆固醇含量进行调整, 有效降低胆汁中胆固醇的相对浓度, 有利于结石表面上胆固醇的溶解^[43]。

4.2.5 抗焦虑药: 临床研究^[44]发现, 对于伴焦虑抑郁的BRG病人, 在使用胃黏膜保护剂和促胃肠动力剂的基础上加用黛力新, 能显著提高治疗有效率。黛力新是由美利曲辛和氟哌噻吨组成的合剂, 氟哌噻吨属于神经阻滞剂, 可作用于突触前膜多巴胺受体(D2受体), 促进多巴胺的合成和释放, 小剂量具有抗焦虑抑郁作用。美利曲辛是双向抗抑郁剂, 通过抑制突触前膜对去甲肾上腺素及5-羟色胺的再摄取, 提高突触间隙单胺类递质的含量^[45]。二者综合作用提高了多种神经递质的含量, 从而改善病人精神症状。

4.2.6 BRG合并*H. pylori*感染的治疗: 鉴于胆汁酸和*H. pylori*两者对胃黏膜的协同损害以及*H. pylori*胃炎京都全球共识^[46]提出的治疗意见, 对*H. pylori*阳性病人应积极根除*H. pylori*治疗。但有研究^[47]显示PPI在抑制胃酸分泌的同时会增加甘氨酸胆酸等可溶性胆汁酸的浓度, 进而会影响胃炎的类型和严重程度。相反, 也有研究认为低酸环境下高浓度胆汁酸可使*H. pylori*变形死亡, PPI抑制胃酸分泌后可反馈性增强胆汁酸对*H. pylori*的抑制^[27]。因此对BRG合并*H. pylori*感染的治疗有待我们进一步探讨。

4.3 外科治疗 症状严重而内科治疗无效者可行手术治疗, 对毕I式或毕II式胃切除术后病人, 可采用Roux-en-Y术; 对胆囊切除术后病人, 可采用胆道-空肠吻合术;

对Roux-en-Y术式胃大部切除术后病人, 有国外学者^[48]建议, 行残胃切除术可有效缓解胆汁反流引起的上腹痛、反酸、恶心等症状。

5 结论

随着内镜技术的开展, 人们不断深入对BRG的认识。本文对BRG的病因、发病机制、诊断、治疗进行了综述, 其中还有许多未知, 比如: (1)部分原发性BRG病人病因及发病机制不明, 可能与精神压力大、不良生活习惯有关(见表1), 需进一步制定多中心、大规模临床试验; (2)原发性BRG缺乏统一的诊断标准, 临床表现、内镜表现及病理改变均无特异性, 胆汁反流的量和胃黏膜炎症程度缺乏量化指标, 24 h Bilitec2000诊断价值高, 但因价格昂贵难以在临床广泛开展; (3)治疗上无共识指南可供参考, 多是对症及经验性治疗, 但存在疗效差、易复发等特点; (4)胆汁反流与*H. pylori*感染的关系尚不明确, 且是否根除*H. pylori*尚存在争议。这些问题需要学者们进行更精细化、系统化的研究和探讨。

6 参考文献

1 Deloose E, Janssen P, Depoortere I, Tack J. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 271-285 [PMID: 22450306 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.57]

2 Matsuhisa T, Arakawa T, Watanabe T, Tokutomi T, Sakurai K, Okamura S, Chono S, Kamada T, Sugiyama A, Fujimura Y, Matsuzawa K, Ito M, Yasuda M, Ota H, Haruma K. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc* 2013; 25: 519-525 [PMID: 23363381 DOI: 10.1111/den.12030]

3 Wang X, Sun L, Wang X, Kang H, Ma X, Wang M, Lin S, Liu M, Dai C, Dai Z. Acidified bile acids enhance tumor progression and telomerase activity of gastric cancer in mice dependent on c-Myc expression. *Cancer Med* 2017; 6: 788-797 [PMID:

- 28247570 DOI: 10.1002/cam4.999]
- 4 程晓丽, 丁士刚. 胆汁反流相关危险因素的研究进展. *胃肠病学* 2016; 21: 187-189 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.03.010]
- 5 Shim JH, Oh SI, Yoo HM, Jeon HM, Park CH, Song KY. Roux-en-Y gastrojejunostomy after totally laparoscopic distal gastrectomy: comparison with Billroth II reconstruction. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 448-451 [PMID: 24710243 DOI: 10.1097/SLE.0b013e31829014ea]
- 6 Cai Z, Zhou Y, Wang C, Yin Y, Yin Y, Shen C, Yin X, Chen Z, Zhang B. Optimal reconstruction methods after distal gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2018; 97: e10823 [PMID: 29768387 DOI: 10.1097/MD.00000000000010823]
- 7 Wu JZ, Fukunaga T, Oka S, Kanda S, Ishibashi Y, Yube Y, Shen GH. Comparative study of outcomes of Roux-en-Y reconstruction and Billroth I reconstruction performed after radical distal gastrectomy. *Asian J Surg* 2018; pii: S1015-9584(18)30254-9 [PMID: 29804711 DOI: 10.1016/j.asjsur.2018.04.011]
- 8 Xia HT, Wang J, Yang T, Liang B, Zeng JP, Dong JH. Sphincter of Oddi Dysfunction and the Formation of Adult Choledochal Cyst Following Cholecystectomy: A Retrospective Cohort Study. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e2088 [PMID: 26632721 DOI: 10.1097/MD.0000000000002088]
- 9 商西丹, 赵新华, 敬长春, 岳宗柱, 李之慧. 胆汁反流性胃炎与胆囊炎的临床相关性研究. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2015; 5: 234-237 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2015.05.006]
- 10 荀林娟, 宋瑞梅, 庄英, 施雁, 居海岭. 胆囊切除术后胆汁反流性胃炎的研究进展. *实用临床医药杂志* 2018; 22: 146-148 [DOI: 10.7619/jcmp.201801046]
- 11 张举垚, 张江彬, 林宽仔. 精神心理因素与原发胆汁反流性胃炎相关性探讨. *临床消化病杂志* 2015; 27: 304-306 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2015.05.15]
- 12 Agostini A, Ballotta D, Righi S, Moretti M, Bertani A, Scarcelli A, Sartini A, Ercolani M, Nichelli P, Campieri M, Benuzzi F. Stress and brain functional changes in patients with Crohn's disease: A functional magnetic resonance imaging study. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: 1-10 [PMID: 28560758 DOI: 10.1111/nmo.13108]
- 13 Bliss ES, Whiteside E. The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity. *Front Physiol* 2018; 9: 900 [PMID: 30050464 DOI: 10.3389/fphys.2018.00900]
- 14 Manifold DK, Anggiansah A, Rowe I, Sanderson JD, Chinyama CN, Owen WJ. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 535-539 [PMID: 11396533]
- 15 Tatsugami M, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Matsui H, Haruma K, Chayama K. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 2101-2107 [PMID: 23010643 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730]
- 16 Matsuhisa T, Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 217-221 [PMID: 22573924 DOI: 10.3164/jcbs.11-90]
- 17 Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile acids. *Front Microbiol* 2015; 6: 412 [PMID: 26029176 DOI: 10.3389/fmicb.2015.00412]
- 18 Huang H, Tian J, Xu X, Liang Q, Huang X, Lu J, Yao Y. A study on the roles of *Helicobacter pylori* in bile reflux gastritis and gastric cancer. *J BUON* 2018; 23: 659-664 [PMID: 30003734]
- 19 McCabe ME 4th, Dilly CK. New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1389-1392 [PMID: 29505908 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.034]
- 20 戚士祥, 赵宗豪. 胆汁反流性胃炎的相关致病因素分析. *中国现代药物应用* 2010; 4: 35-36 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2010.23.024]
- 21 Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD006332 [PMID: 29869799 DOI: 10.1002/14651858.CD006332.pub3]
- 22 Nogi K, Haruma K, Taniguchi H, Yomota E, Okajima M, Hananoki M, Hata J, Kusunoki H, Onoda Y. Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: role of antroduodenal motor function. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1233-1238 [PMID: 11472328]
- 23 Igarashi M, Nakae H, Matsuoaka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, Koga Y. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000144 [PMID: 28761692 DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000144]
- 24 Xu Y, Watanabe T, Tanigawa T, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Watanabe K, Tominaga K, Fujiwara Y, Oshitani N, Arakawa T. Bile acids induce cdx2 expression through the farnesoid x receptor in gastric epithelial cells. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 81-86 [PMID: 20104269 DOI: 10.3164/jcbs.09-71]
- 25 Cao W, Tian W, Hong J, Li D, Tavares R, Noble L, Moss SF, Resnick MB. Expression of bile acid receptor TGR5 in gastric adenocarcinoma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G322-G327 [PMID: 23238937 DOI: 10.1152/ajpgi.00263.2012]
- 26 孙天燕, 吴作艳, 张越溪, 张克宁, 高小毛, 刘杰. 幽门螺杆菌与胆汁反流性胃炎的关系研究. *医学研究杂志* 2016; 45: 146-149 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.039]
- 27 王江滨, 于帆. 幽门螺杆菌感染与胆汁反流性胃炎. *中华消化杂志* 2016; 36: 372-373 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.06.006]
- 28 Aldahhrani A, Powell J, Ladak S, Ali M, Ali S, Verdon B, Pearson J, Ward C. The Potential Role of Bile Acids in Acquired Laryngotracheal Stenosis. *Laryngoscope* 2018; 128: 2029-2033 [PMID: 29399801 DOI: 10.1002/lary.27105]
- 29 Hunt EB, Sullivan A, Galvin J, MacSharry J, Murphy DM. Gastric Aspiration and Its Role in Airway Inflammation. *Open Respir Med J* 2018; 12: 1-10 [PMID: 29456774 DOI: 10.2174/1874306401812010001]
- 30 Ferdek PE, Jakubowska MA, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium-driven bile uptake. *J Physiol* 2016; 594: 6147-6164 [PMID: 27406326 DOI: 10.1113/JP272774]
- 31 Kellosoalo J, Alavaikko M, Laitinen S. Effect of biliary tract procedures on duodenogastric reflux and the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1272-1278 [PMID: 1763297]
- 32 衡南桦. 无痛胃镜在诊断胆汁反流性胃炎中的临床应用探析. *中国医学前沿杂志(电子版)* 2014; 6: 106-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2014.07.039]
- 33 洪成春, 金花善. 不同病因所致胆汁反流性胃炎的临床和内镜特点分析. *中国卫生标准管理* 2016; 7: 23-24 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2016.11.014]
- 34 Zhang Y, Yang X, Gu W, Shu X, Zhang T, Jiang M. Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 27 [PMID: 22289498 DOI: 10.1186/1477-7819-10-27]
- 35 Dixon MF, O'Connor HJ, Axon AT, King RF, Johnston D. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol*

- 1986; 39: 524-530 [PMID: 3722405]
- 36 Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46: 235-240 [PMID: 8463417]
- 37 魏颖, 丁士刚. 胆汁反流性胃炎研究进展. *胃肠病学* 2014; 19: 305-308 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.05.013]
- 38 Lo RC, Huang WL, Fan YM. Evaluation of bile reflux in HIDA images based on fluid mechanics. *Comput Biol Med* 2015; 60: 51-65 [PMID: 25754361 DOI: 10.1016/j.compbiomed.2015.02.002]
- 39 Vageli DP, Doukas SG, Spock T, Sasaki CT. Curcumin prevents the bile reflux-induced NF- κ B-related mRNA oncogenic phenotype, in human hypopharyngeal cells. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 4209-4220 [PMID: 29911313 DOI: 10.1111/jcmm.13701]
- 40 Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 119-134 [PMID: 29606884 DOI: 10.2147/CEG.S121056]
- 41 Zhang C, Guo L, Guo X, Guo X, Li G. Clinical curative effect of electroacupuncture combined with zhizhukuanzhong capsules for treating gastroesophageal reflux disease. *J Tradit Chin Med* 2012; 32: 364-371 [PMID: 23297557]
- 42 Mroz MS, Lajczak NK, Goggins BJ, Keely S, Keely SJ. The bile acids, deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid, regulate colonic epithelial wound healing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 314: G378-G387 [PMID: 29351391 DOI: 10.1152/ajpgi.00435.2016]
- 43 Desai AJ, Dong M, Harikumar KG, Miller LJ. Impact of ursodeoxycholic acid on a CCK1R cholesterol-binding site may contribute to its positive effects in digestive function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G377-G386 [PMID: 26138469 DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2015]
- 44 徐秀敏. 黛力新治疗胆汁反流性胃炎并焦虑抑郁的临床有效性分析. *中国实用医学杂志* 2018; 13: 110-111 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.08.062]
- 45 Wang L, Zhong Z, Hu J, Rong X, Liu J, Xiao S, Liu Z. Sertraline plus deanxit to treat patients with depression and anxiety in chronic somatic diseases: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015; 15: 84 [PMID: 25879863 DOI: 10.1186/s12888-015-0449-2]
- 46 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 47 Mukaisho K, Hagiwara T, Nakayama T, Hattori T, Sugihara H. Potential mechanism of corpus-predominant gastritis after PPI therapy in Helicobacter pylori-positive patients with GERD. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11962-11965 [PMID: 25232231 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.11962]
- 48 Vella E, Hovorka Z, Yarbrough DE, McQuitty E. Bile reflux of the remnant stomach following Roux-en-Y gastric bypass: an etiology of chronic abdominal pain treated with remnant gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 1278-1283 [PMID: 28576682 DOI: 10.1016/j.soard.2017.04.007]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

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

腹腔热灌注化疗对胃癌腹膜转移患者的临床疗效及免疫功能和预后的影响

张永玺, 马望, 吴志宏

张永玺, 吴志宏, 湖州市福音医院(解放军第九八医院)普外科 浙江省湖州市 313000

马望, 郑州大学第一附属医院肿瘤内科 河南省郑州市 450000

张永玺, 主治医师, 研究方向为腹部创伤, 腹部肿瘤的治疗以及下肢静脉曲张疾病。

作者贡献分布: 此课题由张永玺、马望及吴志宏设计; 研究过程由张永玺与马望操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由吴志宏提供; 数据分析由张永玺、马望及吴志宏完成; 本论文写作由张永玺与马望完成。

通讯作者: 张永玺, 主治医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区朝阳街道车站路9号, 湖州市福音医院(解放军第九八医院)普外科。
ruisiqu2885674@163.com

收稿日期: 2018-09-18

修回日期: 2018-10-05

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-18

Clinical efficacy of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with gastric cancer peritoneal metastasis: Impact on immune function and prognosis

Yong-Xi Zhang, Wang Ma, Zhi-Hong Wu

Yong-Xi Zhang, Zhi-Hong Wu, Department of General Surgery, Huzhou Gospel Hospital (Ninth Hospital of the People's Liberation Army), Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Wang Ma, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Corresponding author to: Yong-Xi Zhang, Attending Physician, Department of General Surgery, Huzhou Gospel Hospital (Ninth Hospital of the People's Liberation Army), No. 9, Chezhan Road, Chaoyang Street, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. ruisiqu2885674@163.com

Received: 2018-09-18

Revised: 2018-10-05

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with gastric cancer (GC) peritoneal metastasis and its impact on immune function and prognosis.

METHODS

A retrospective analysis was performed of 113 patients with GC treated at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University between June 2010 and March 2013. The patients were randomly divided into an observation group (54 cases) and a control group (59 cases). Patients in the control group were treated with conventional intravenous chemotherapy, and patients in the observation group were treated with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy. The clinical efficacy, related indicators of recurrence and metastasis, tumor markers, T-lymphocyte subsets, quality of life, and occurrence of adverse reactions after chemotherapy was compared between the two groups of patients.

RESULTS

The total effective rate and disease control rate in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum carbohydrate antigen 199 (CA199), CA724, and carcinoembryonic antigen (CEA) were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum vascular endothelial growth factor (VEGF), osteopontin (OPN), soluble apoptotic factor (sFas), and matrix metalloproteinase-9

(MMP-9) levels were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, $CD4^+/CD8^+$ ratio, and B cells in the peripheral blood were significantly higher in the observation group than in the control group, while $CD8^+$ T cells and NK cells were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The improvement of KPS score after treatment, the recurrence rate at 2 years, the 3-year survival rate, and the 5-year survival rate were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions after chemotherapy was not statistically different between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Peritoneal hyperthermic perfusion chemotherapy can improve clinical efficacy, tumor markers and related indicators of recurrence and metastasis, as well as the patient's immune function and quality of life of patients with GC peritoneal metastasis, without increasing the incidence of adverse reactions.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy; Efficacy; Gastric cancer; Recurrence and metastasis; Immune function

Zhang YX, Ma W, Wu ZH. Clinical efficacy of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with gastric cancer peritoneal metastasis: Impact on immune function and prognosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(32): 1893-1900 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1893.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1893>

摘要

目的

探讨腹腔热灌注化疗对胃癌(gastric cancer, GC)腹膜转移患者的临床疗效及免疫功能和预后的影响。

方法

回顾性分析2010-06/2013-03期间郑州大学第一附属医院收治的113例GC腹膜转移患者,按治疗方法不同分为观察组和对照组,观察组54例,对照组59例。对照组患者采用常规静脉化疗进行治疗,观察组患者采用腹腔热灌注化疗进行治疗。比较治疗6 mo后两组患者的临床疗效、复发转移相关指标、肿瘤标志物、T淋巴细胞亚群、生存质量及化疗后不良反应发生的情况。

结果

观察组总有效率和疾病控制率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA724和

癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)的水平均明显低于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、可溶性凋亡因子(soluble apoptotic factor, sFas)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后观察组外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、B细胞均显著高于对照组,而 $CD8^+$ 和NK细胞显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的KPS评分改善情况、2年复发率、3年生存率和5年生存率均显著优于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者化疗后的不良反应发生率无统计学差异($P > 0.05$)。

结论

腹腔热灌注化疗能提高GC患者化疗的临床疗效,更好地控制肿瘤标志物和复发转移相关指标,改善患者的免疫功能和患者生存质量,而不增加不良反应的发生,值得在临床上进一步推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔热灌注化疗; 疗效; 胃癌; 复发转移; 免疫功能

核心提要: 腹腔热灌注化疗能提高胃癌患者化疗的临床疗效,更好地控制肿瘤标志物和复发转移相关指标,改善患者的免疫功能和患者生存质量,而不增加不良反应的发生,值得在临床上进一步推广应用。

张永玺, 马望, 吴志宏. 腹腔热灌注化疗对胃癌腹膜转移患者的临床疗效及免疫功能和预后的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(32): 1893-1900 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1893.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1893>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的消化道肿瘤之一,其死亡率位于全球癌症死亡率的第三位^[1]。我国也是GC高发的国家,但我国早期GC的检出率低于10%,大部分患者确诊时肿瘤细胞浸润至黏膜下层^[2]。GC细胞种植转移至腹膜会导致患者形成恶性腹水,严重影响患者的生活质量和预后^[3]。腹腔热灌注化疗是一种结合了热疗、腹腔灌洗和化疗的新技术,经过实践和研究已经证实腹腔热灌注化疗针对腹腔恶性肿瘤和恶性腹水的治疗方面具有其独特的优势^[4]。本研究通过对113例GC患者进行回顾性研究,探讨腹腔热灌注化疗对GC腹膜转移的临床疗效及免疫功能和预后的影响,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-06/2013-03期间郑州大学第一附属医院收治的113例GC腹膜转移患者进行回顾性分析。纳入标准: (1)患者经病理学确诊为GC, 且腹腔有大量积液; (2)腹水检测癌细胞为阳性; (3)患者入院时的KPS(Karnofsky)评分在40-70分之间。排除标准: (1)有严重的心肝肾相关疾病; (2)有化疗禁忌症无法进行化疗的患者; (3)预计生存期小于3 mo的患者。纳入本研究的患者按治疗方法不同分为观察组和对照组, 观察组54例, 对照组59例。观察组和对照组患者的一般资料无统计学差异($P>0.05$), 有可比性(表1)。

1.2 方法 所有患者均由相同手术团队进行标准的GCD2根治术。对照组患者术后采用FOLFOX4方案进行常规静脉化疗: 第1天静脉滴注奥沙利铂200 mg(赛诺菲制药有限公司, 50 mg/瓶, 国药准字J20150117), 第1-5天均静脉滴注5-氟尿嘧啶(南通精华制药股份有限公司, 250 mg/支, 国药准字H32022246)500 mg/d及亚叶酸钙(哈尔滨三联药业股份有限公司, 100 mg/支, 国药准字H20034073)300 mg/d, 每个疗程间隔4 wk, 治疗共持续6个疗程。观察组患者手术关闭腹腔前在腹腔左右两侧留置灌注管, 于术后1-2 d进行腹腔热灌注化疗。热灌注化疗开始前清理灌注管内残留的组织 and 凝血块, 连接热灌注化疗仪, 将含有50 mg顺铂(江苏豪森药业股份有限公司, 6 mL:20 mg, 国药准字H20040813)的生理盐水3 L加热至38 °C, 并以100 mL/min的速度进行灌注治疗, 监测患者的各项生命指标, 继续加热药液至43 °C, 逐渐提高灌注速度至300 mL/min, 维持灌注1-1.5 h, 治疗过程中使患者腹腔内化疗液维持在2 L以上, 并根据患者情况给予镇痛和解痉治疗。灌注结束后, 保留1 L左右的化疗液在患者腹腔内, 使化疗液从连接于灌注管上的引流袋缓慢流出, 7 d后除去灌注管。根据患者情况, 在术后2-3 wk采用FOLFOX4方案化疗, 每个疗程间隔4 wk, 治疗共持续6个疗程。

观察指标: (1)治疗6个周期后, 比较两组患者的临床疗效: 根据WHO实体瘤疗效评价标准进行疗效评价: 完全缓解(complete response, CR): 肿瘤灶完全消失, 肿瘤标志物水平在正常范围内, 并维持4 wk以上; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤灶直径降低大于30%, 且维持4 wk以上; 疾病稳定(stable disease, SD): 肿瘤灶直径降低小于30%或增加小于20%; 疾病进展(progressive disease, PD): 肿瘤灶直径增加超过20%或大于5 cm或出现新的肿瘤灶, 总有效率 = (CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$, 疾病控制率 = (CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)比较两组患者治疗前和治疗后3 mo血清糖链抗原(cancer antigen, CA)199、CA125、CA724和

癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)水平的变化: 收集患者的空腹静脉血, 分离血清, 全自动免疫发光仪检测CA199、CA125、CA724水平, 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测CEA水平。(3)比较两组患者治疗前和治疗后3 mo复发转移相关指标的变化: 收集患者的空腹静脉血, 分离血清, ELISA检测血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、可溶性凋亡因子(soluble factor-related apoptosis, sFas)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein 9, MMP-9)水平。(4)比较两组患者外周血T淋巴亚群: 抽取治疗前后患者的空腹静脉血, 抗凝后采用流式细胞术外周血中T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺)、B细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞的水平。(5)比较两组患者治疗后的生存质量: 采用KPS评分对患者的生存质量进行评估, KPS评分增加10分以上为改善, KPS评分变化小于10分为稳定, KPS评分降低10分为降低; 同时对患者进行定期随访, 记录患者复发和存活的情况, 随访时间为5年。(6)比较两组患者治疗后化疗引起的恶心呕吐、骨髓抑制、肝肾功能损害等不良反应发生情况。

统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行数据分析, 计数资料采用频数和百分率(%)表示, 组间采用 χ^2 检验比较差异; 计量数据采用mean \pm SD表示, 组间采用 t 检验比较差异, 应用Kaplan-Meier法绘制总体生存曲线, 并采用Log-rank检验计算风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间和 P 值, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效的比较 观察组的总有效率和疾病控制率均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平的比较 治疗前两组患者血清CA199、CA724、CA125和CEA水平无显著性差异($P>0.05$)。观察组患者血清CA199、CA724和CEA的水平均明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.3 两组患者治疗前后复发转移相关指标水平的比较 治疗前两组患者血清VEGF、OPN、sFas和MMP-9水平无显著性差异($P>0.05$)。观察组患者血清VEGF、OPN、sFas和MMP-9水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

2.4 两组患者治疗前后外周血T细胞亚群水平的比较 治疗前两组患者外周血T淋巴细胞群、B细胞和NK细胞的水平无显著性差异($P>0.05$)。治疗后观察组外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、B细胞均显著高于对照组,

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	对照组(<i>n</i> = 59)	观察组(<i>n</i> = 54)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	53.39 ± 9.13	53.98 ± 9.56	0.335	0.738
性别(例)			0.884	0.347
男	32	34		
女	27	20		
体重(kg)	55.75 ± 11.67	56.12 ± 11.23	0.172	0.864
KPS评分	60.87 ± 10.02	59.94 ± 9.45	0.508	0.613
病理类型(例)			0.072	0.965
腺癌	46	42		
黏液性腺癌	8	8		
印戒细胞癌	5	4		
病变部位(例)			0.937	0.626
胃体	9	5		
胃底	13	13		
胃窦	37	36		
T分期			0.292	0.589
T1+T2	19	20		
T3+T4	40	34		
N分期			0.234	0.629
N2	30	25		
N3	29	29		
病理分级(例)			0.425	0.808
高分化	9	6		
中分化	17	16		
低分化	33	32		

表 2 两组患者临床疗效的比较 *n* (%)

分组	CR	PR	SD	PD	总有效率	疾病控制率
观察组	15 (27.78)	21 (38.89)	10 (18.52)	8 (14.81)	36 (66.67)	46 (85.19)
对照组	9 (15.25)	18 (30.51)	13 (22.03)	19 (32.20)	27 (45.76)	40 (67.80)
χ^2					4.994	4.688
<i>P</i>					0.025	0.030

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展.

而CD8⁺和NK细胞显著低于对照组, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)(表5).

2.5 两组患者治疗后生存质量的比较 观察组患者治疗后的KPS评分改善情况、2年复发率、3年生存率和5年生存率均显著优于对照组患者, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)(表6).

2.6 两组患者5年总体生存率的比较 观察组患者5年的总体生存率显著高于对照组患者, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)(图1).

2.7 两组患者治疗后不良反应发生情况的比较 观察组治疗后白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐等不良反

应发生率与对照组相比无显著性差异(*P*>0.05)(表7).

3 讨论

腹腔种植转移是晚期GC主要的转移方式之一, 也是导致多数患者进行GC根治术治疗后仍预后不良的主要原因^[5]. 由于传统的静脉化疗方式对腹膜转移患者的疗效不佳, 而单纯向腹腔内给予化疗药物也达不到满意的杀灭腹腔中游离癌细胞的效果^[6]. 因此, 研究更理想的治疗GC腹膜转移的化疗方案已经成为肿瘤研究的热点.

越来越多的研究表明GC的腹膜转移需要多种方式的综合性治疗^[7]. GC腹腔转移患者常规化疗仅有少

表 3 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平的比较(mean ± SD)

分组	CA199 (U/mL)		CEA (mg/mL)		CA125 (U/mL)		CA724 (KU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	56.41 ± 5.87	22.28 ± 3.53	27.15 ± 7.26	11.26 ± 3.02	71.89 ± 15.37	32.56 ± 7.56	49.35 ± 4.81	12.36 ± 2.87
对照组	56.89 ± 13.35	29.53 ± 8.65	27.36 ± 7.09	13.11 ± 4.33	72.13 ± 16.23	34.79 ± 7.96	49.03 ± 4.52	16.45 ± 4.26
<i>t</i>	0.244	5.737	0.155	2.612	0.081	1.524	0.365	5.930
<i>P</i>	0.808	<0.001	0.877	0.011	0.936	0.131	0.716	<0.001

CA199: 糖链抗原199; CEA: 癌胚抗原; CA125: 糖链抗原125; CA724: 糖链抗原724.

表 4 两组患者治疗前后复发转移相关指标水平的比较(mean ± SD)

分组	VEGF (pg/mL)		OPN (pg/mL)		sFas (pg/mL)		MMP-9 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	135.57 ± 13.29	94.56 ± 12.39	81.03 ± 8.26	41.26 ± 4.89	145.89 ± 16.88	72.56 ± 8.95	411.35 ± 58.81	140.14 ± 26.87
对照组	134.72 ± 14.35	103.25 ± 15.67	81.36 ± 8.74	52.06 ± 5.16	143.93 ± 17.23	82.79 ± 9.65	413.03 ± 62.13	150.77 ± 28.26
<i>t</i>	0.211	3.250	0.206	11.395	0.610	5.827	0.147	2.045
<i>P</i>	0.833	0.002	0.837	<0.001	0.543	<0.001	0.883	0.043

VEGF: 血管内皮生长因子; OPN: 骨桥蛋白; sFas: 可溶性凋亡因子; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9.

表 5 两组患者治疗前后外周血T细胞亚群水平的比较(mean ± SD)

分组	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		B细胞 (%)		NK细胞 (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41.81 ± 3.87	56.48 ± 6.53	33.65 ± 3.56	46.96 ± 5.09	38.85 ± 2.14	28.72 ± 2.51	0.87 ± 0.19	0.90 ± 0.17	4.65 ± 0.56	5.96 ± 1.09	16.85 ± 4.14	15.96 ± 4.28
对照组	41.45 ± 3.69	42.17 ± 6.65	33.39 ± 3.67	31.81 ± 4.13	38.47 ± 2.06	37.36 ± 2.28	0.85 ± 0.20	1.54 ± 0.24	4.49 ± 0.47	3.81 ± 1.13	16.47 ± 4.06	25.72 ± 4.51
<i>t</i>	0.505	11.534	0.382	17.278	0.960	19.174	0.545	16.462	1.637	10.291	0.492	11.801
<i>P</i>	0.615	<0.001	0.703	<0.001	0.339	<0.001	0.587	<0.001	0.105	<0.001	0.624	<0.001

NK细胞: 自然杀伤细胞.

表 6 两组患者治疗后生存质量的比较 *n* (%)

分组	KPS评分			2年复发率	1年生存率	3年生存率	5年生存率
	提高	稳定	降低				
观察组	34 (62.96)	12 (22.22)	8 (14.81)	5 (9.26)	50 (92.59)	38 (64.41)	13 (24.07)
对照组	17 (28.81)	30 (50.85)	12 (20.34)	15 (25.42)	51 (86.44)	25 (42.37)	5 (8.47)
χ^2		13.987		5.058	1.124	8.959	5.123
<i>P</i>		<0.001		0.025	0.289	0.003	0.024

部分化疗药物可以穿过血浆-腹膜屏障进入腹腔, 化疗药物在腹膜局部无法达到有效浓度, 故治疗效果欠佳^[8]. 腹腔热灌注化疗作为一种新兴的辅助治疗手段, 已在多种恶性肿瘤腹膜转移的治疗中取得了良好的效果^[9,10]. 本研究结果显示观察组的总有效率和疾病控制率均显著高于对照组, 表明腹腔热灌注化疗对

GC腹膜转移的临床疗效优于常规静脉化疗. 腹腔热灌注化疗是将腹腔内的肿瘤组织和游离癌细胞与高浓度的化疗药物直接接触, 提高了化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用^[11]. 而且腹腔热灌注化疗过程中的热效应也可以通过使癌细胞膜蛋白变性和破坏染色体等作用杀死癌细胞, 与化疗药物起到协同作用^[12]. GC患者血清的肿瘤

表 7 两组患者化疗导致的不良反应发生情况的比较 *n* (%)

分组	白细胞减少	血红蛋白减少	血小板减少	恶心呕吐	肾功能异常	肝功能异常
观察组	8 (14.81)	12 (22.22)	6 (11.11)	15 (27.78)	5 (9.26)	5 (9.26)
对照组	6 (10.17)	10 (16.95)	5 (8.47)	21 (35.59)	2 (3.39)	4 (6.78)
χ^2	0.561	0.500	0.223	0.793	1.672	0.237
<i>P</i>	0.454	0.479	0.637	0.373	0.196	0.627

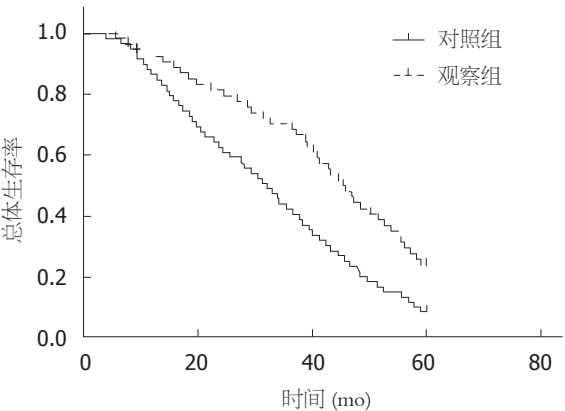


图 1 两组患者5年总体生存率的比较

标志物CEA、CA125、CA199和CA724均是检测肿瘤进展和疗效的重要指标^[13]。本研究结果显示观察组患者血清CA199、CA724和CEA的水平均明显低于对照组患者,表明腹腔热灌注化疗辅助治疗后对GC腹膜转移患者的肿瘤标志物控制效果优于常规静脉化疗。腹腔热灌注化疗灌注过程中稀释了患者术后腹腔中残留的肿瘤细胞,并通过机械性的冲刷作用将肿瘤细胞带离腹腔^[14]。而且腹腔热灌注化疗时化疗药物与热效应产生协同作用,增加了化疗药物对肿瘤细胞的渗透性,从而提高了化疗的敏感性^[15]。以上这些原因都可能使得腹腔热灌注化疗对GC细胞的杀伤作用增强,更好的控制了肿瘤标志物水平。VEGF、OPN、sFas和MMP-9等细胞因子参与肿瘤的血管生成和侵袭转移等多个重要步骤,与GC的复发转移密切相关^[16]。本研究结果显示观察组患者血清患者血清VEGF、OPN、sFas和MMP-9水平均显著低于对照组,表明腹腔热灌注化疗可能通过降低GC患者VEGF、MMP-9等细胞因子的分泌,减少GC的复发转移。腹腔热灌注化疗不仅可以机械性清除腹腔内残留的游离肿瘤细胞,而且使肿瘤细胞暴露在高浓度的化疗药物中,提高了对肿瘤细胞的杀伤作用,两者均能减少种植转移的几率。另外,在腹腔热灌注化疗过程中化疗药物还可经门静脉吸收,杀灭入肝的肿瘤细胞或癌栓,抑制肿瘤的转移扩散^[17]。Liu等^[18]研究表明腹腔热灌注化疗对GC并恶性腹水的患者临床疗效好,能有效控制患者的肿瘤标志物水平。与本研究的結果一致。

GC的发生发展及预后与患者的免疫功能状况密切相关^[19]。免疫细胞(包括T淋巴细胞、B细胞、NK细胞)是机体免疫系统的重要组成部分,在机体抗肿瘤免疫中发挥关键的作用^[20]。本研究结果显示治疗后观察组外周血CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、B细胞均显著高于对照组,而CD8⁺和NK细胞显著低于对照组,表明腹腔热灌注化疗可能通过影响T淋巴细胞、B细胞等免疫细胞的水平,提高机体抗肿瘤免疫功能。静脉化疗在降低肿瘤负荷和缓解肿瘤细胞诱导的细胞免疫抑制的同时,对患者机体免疫系统也进行非选择性攻击,抑制了患者的细胞免疫功能。而腹腔热灌注化疗可明显减少化疗药物对骨髓的抑制作用。研究表明,腹腔热灌注化疗中肿瘤细胞被加热后,能合成热休克蛋白刺激机体产生特异性免疫反应^[21]。而且腹腔热灌注化疗对腹腔肿瘤细胞的杀伤作用更强,进一步减轻了患者的肿瘤负荷,进而下调了促肿瘤的免疫细胞,增强机体的免疫应答^[22]。而且机体存在的“腹膜—血浆屏障”限制了腹膜对大分子化疗药物的吸收,使得腹腔内能维持较高的药物浓度,而外周血内化疗药物的浓度则较低,因而腹腔热灌注化疗对外周免疫细胞的影响较小。但观察组采用腹腔热灌注化疗联合静脉化疗对患者进行治疗,可能在某阶段会对NK细胞的数量有抑制作用,但是否对NK细胞的活性产生不良影响从而加重免疫抑制仍需进一步研究。

GC腹膜转移患者的预后较差,临床上通常采用肿瘤细胞减灭术和化疗进行治疗。但对GC腹膜转移患者进行手术时,脱落的肿瘤细胞易种植于腹膜表面生长,并迅速在腹腔内复发,严重影响患者的后续治疗和预后^[23]。KPS评分是评估肿瘤患者健康状况和能否耐受抗肿瘤治疗的重要标准。本研究结果显示观察组患者治疗后的KPS评分改善情况、2年复发率、3年生存率和5年生存率均显著优于对照组患者,表明腹腔热灌注化疗能改善GC腹膜转移患者的生存质量和预后。临床前研究表明,腹腔化疗能预防肿瘤转移动物模型的腹腔转移。腹腔热灌注化疗具有化疗和热疗的协同作用,增强了对腹腔肿瘤细胞的杀灭作用,大大降低了游离肿瘤细胞在腹腔种植转移的可能性。最近,一项国外的多中心临床研究证实,接受腹腔热灌注化疗辅助治疗的GC患者可

以明显延长其生存期^[24]。为了明确腹腔热灌注化疗对患者的安全性, 本研究分析了GC腹膜转移患者治疗后不良反应的发生率。本研究结果显示观察组治疗后白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐等不良反应发生率与对照组相比无显著性差异, 表明腹腔热灌注化疗在增加对GC腹膜转移患者临床疗效的同时, 不增加不良反应的发生, 安全可靠。张跃等研究表明腹腔热灌注化疗与常规静脉化疗相比, 对进展期GC患者的不良反应发生率无明显影响^[25]。与本文研究结果一致。

总之, 腹腔热灌注化疗能提高GC患者化疗的临床疗效, 更好地控制肿瘤标志物和复发转移相关指标, 改善患者的免疫功能和患者生存质量, 而不增加不良反应的发生, 值得在临床上进一步推广应用。

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的消化道肿瘤之一, GC细胞种植转移至腹膜形成恶性腹水, 严重影响患者的生活质量和预后。腹腔热灌注化疗针对腹腔恶性肿瘤和恶性腹水的治疗方面具有独特的优势。

实验动机

本文对113例GC患者进行回顾性研究, 观察腹腔热灌注化疗后患者的临床疗效、复发转移相关指标、肿瘤标志物、T淋巴细胞亚群、生存质量及化疗后不良反应发生的情况。

实验目标

本文回顾性研究了113例GC患者, 探讨腹腔热灌注化疗对GC腹膜转移的临床疗效及免疫功能和预后的影响, 对指导其临床应用具有重要意义。

实验方法

回顾性分析2010-06/2013-03期间郑州大学第一附属医院收治的113例GC腹膜转移患者, 观察患者腹腔热灌注化疗后的临床疗效, 血清血清糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA724和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、可溶性凋亡因子(soluble apoptotic factor, sFas)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平, T淋巴细胞亚群, 生存质量及化疗后不良反应发生的情况。

实验结果

本研究结果表明观察组的临床疗效显著优于对照组,

且下调血清肿瘤标志物CA199、CA724、CEA和复发转移相关指标VEGF、OPN、sFas和MMP-9水平, 改善患者的T淋巴细胞和B细胞抗肿瘤免疫功能和患者生存质量, 而不增加不良反应的发生。

实验结论

腹腔热灌注化疗能提高GC患者化疗的临床疗效, 更好地控制肿瘤标志物和复发转移相关指标, 改善患者的免疫功能和患者生存质量, 而不增加不良反应的发生, 值得在临床上进一步推广应用。

展望前景

本研究表明腹腔热灌注化疗能提高GC患者化疗的临床疗效, 改善患者的免疫功能和患者生存质量, 但本研究样本量少, 仍需临床长期大样本的研究进一步证实。

4 参考文献

- 1 Torre LA, Sauer AM, Chen MS Jr, Kagawa-Singer M, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for Asian Americans, Native Hawaiians, and Pacific Islanders, 2016: Converging incidence in males and females. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 182-202 [PMID: 26766789 DOI: 10.3322/caac.21335]
- 2 杜奕奇, 蔡全才, 廖专, 方军, 朱春平. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案)(2017年, 上海). *胃肠病学* 2018; 23: 92-97 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.02.007]
- 3 Hato S, Iwasaki Y, Mizusawa J, Terashima M, Katai H, Yoshikawa T, Ito S, Kaji M, Fujita J, Hirao M, Yamada M, Takagi M, Katayama H, Nakamura K, Sano T, Sasako M. Effectiveness and limitations of staging laparoscopy for peritoneal metastases in advanced gastric cancer from the results of JCOG0501: A randomized trial of gastrectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for type 4 or large type 3 gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 9 [DOI: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.9]
- 4 Ji ZH, Peng KW, Yu Y, Li XB, Yonemura Y, Liu Y, Sugarbaker PH, Li Y. Current status and future prospects of clinical trials on CRS+HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 562-570 [PMID: 28124576 DOI: 10.1080/02656736.2017.1283065]
- 5 Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet* 2016; 388: 2654-2664 [PMID: 27156933 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.01.004]
- 6 Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Asakage M, Kitayama J. 662PGastrectomy after response to intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology. *Ann Oncol* 2017; 28 [DOI: 10.1093/annonc/mdx369]
- 7 Yonemura Y, Canbay E, Li Y, Coccolini F, Glehen O, Sugarbaker PH, Morris D, Moran B, Gonzalez-Moreno S, Deraco M, Piso P, Elias D, Battlet D, Ishibashi H, Mizumoto A, Verwaal V, Mahtem H. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1123-1131 [PMID: 27160355 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.016]
- 8 Chia CS, You B, Decullier E, Vaudoyer D, Lorimier G, Abboud K, Bereder JM, Arvieux C, Boschetti G, Glehen O; BIG RENAPE Group. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1971-1979 [PMID: 26766789 DOI: 10.3322/caac.21335]

- 26753751 DOI: 10.1245/s10434-015-5081-3]
- 9 van der Kaaij RT, Braam HJ, Boot H, Los M, Cats A, Grootsholten C, Schellens JH, Aalbers AG, Huitema AD, Knibbe CA, Boerma D, Wiezer MJ, van Ramshorst B, van Sandick JW. Treatment of Peritoneal Dissemination in Stomach Cancer Patients With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): Rationale and Design of the PERISCOPE Study. *JMIR Res Protoc* 2017; 6: e136 [PMID: 28705789 DOI: 10.2196/resprot.7790]
- 10 Frøysnes IS, Larsen SG, Spasojevic M, Dueland S, Flatmark K. Complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastasis in Norway: Prognostic factors and oncologic outcome in a national patient cohort. *J Surg Oncol* 2016; 114: 222-227 [PMID: 27173150 DOI: 10.1002/jso.24290]
- 11 Murata S, Yamamoto H, Naitoh H, Yamaguchi T, Kaida S, Shimizu T, Shiomi H, Naka S, Tani T, Tani M. Feasibility and safety of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using 5-fluorouracil combined with cisplatin and mitomycin C in patients undergoing gastrectomy for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2017; 116: 1159-1165 [PMID: 28743181 DOI: 10.1002/jso.24771]
- 12 Ellison LM, Man Y, Stojadinovic A, Xin H, Avital I. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 86-92 [PMID: 28373757 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.10]
- 13 Hoskovec D, Varga J, Dytrych P, Konecna E, Matek J. Peritoneal lavage examination as a prognostic tool in cases of gastric cancer. *Arch Med Sci* 2017; 13: 612-616 [PMID: 28507577 DOI: 10.5114/aoms.2016.64044]
- 14 Murata S, Yamamoto H, Shimizu T, Naitoh H, Yamaguchi T, Kaida S, Takebayashi K, Miyake T, Tani T, Tani M. 5-fluorouracil combined with cisplatin and mitomycin C as an optimized regimen for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2018; 117: 671-677 [PMID: 29266509 DOI: 10.1002/jso.24906]
- 15 Wu HT, Peng KW, Ji ZH, Sun JH, Zhang Q, Yang XJ, Huang CQ, Li Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1024-1034 [PMID: 27179924 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.04.053]
- 16 王宗樾, 张宛越, 葛万灵, 刘传亮, 张天鹏, 刘明见, 孟凡杰. 腹腔热灌注化疗对胃癌手术患者复发转移相关指标及肿瘤标志物的影响. *海南医学院学报* 2016; 22: 3053-3055 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160726.018]
- 17 Goéré D, Passot G, Gelli M, Levine EA, Bartlett DL, Sugarbaker PH, Glehen O. Complete cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from unusual cancer sites of origin: results from a worldwide analysis issue of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 520-527 [PMID: 28540827 DOI: 10.1080/02656736.2017.1301576]
- 18 Liu X, Qiu H, Liu J, Chen S, Xu D, Li W, Zhan Y, Li Y, Chen Y, Zhou Z, Sun X. Combined preoperative concentrations of CEA, CA 19-9, and 72-4 for predicting outcomes in patients with gastric cancer after curative resection. *Oncotarget* 2016; 7: 35446-35453 [PMID: 27147574 DOI: 10.18632/oncotarget.9060]
- 19 Yamaguchi T, Fushida S, Yamamoto Y, Tsukada T, Kinoshita J, Oyama K, Miyashita T, Tajima H, Ninomiya I, Munesue S, Harashima A, Harada S, Yamamoto H, Ohta T. Tumor-associated macrophages of the M2 phenotype contribute to progression in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Gastric Cancer* 2016; 19: 1052-1065 [PMID: 26621525 DOI: 10.1007/s10120-015-0579-8]
- 20 Tsai HF, Hsu PN. Cancer immunotherapy by targeting immune checkpoints: mechanism of T cell dysfunction in cancer immunity and new therapeutic targets. *J Biomed Sci* 2017; 24: 35 [PMID: 28545567 DOI: 10.1186/s12929-017-0341-0]
- 21 Seshadri RA, Glehen O. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Gastric Cancer. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7: 198-207 [PMID: 27065710 DOI: 10.1007/s13193-016-0502-8]
- 22 Ni X, Wu P, Wu J, Ji M, Tian B, Jiang Z, Sun Y, Xing X, Jiang J, Wu C. Hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy and response evaluation in patients with gastric cancer and malignant ascites. *Oncol Lett* 2017; 14: 1691-1696 [PMID: 28789396 DOI: 10.3892/ol.2017.6342]
- 23 Nie RC, Chen S, Yuan SQ, Chen XJ, Chen YM, Zhu BY, Qiu HB, Peng JS, Chen YB. Significant Role of Palliative Gastrectomy in Selective Gastric Cancer Patients with Peritoneal Dissemination: A Propensity Score Matching Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3956-3963 [PMID: 27380641 DOI: 10.1245/s10434-016-5223-2]
- 24 Passot G, Vaudoyer D, Villeneuve L, Kepenekian V, Beaujard AC, Bakrin N, Cotte E, Gilly FN, Glehen O. What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: A 25-year experience with 1,125 procedures. *J Surg Oncol* 2016; 113: 796-803 [PMID: 27110915 DOI: 10.1002/jso.24248]
- 25 张跃, 柴杰, 张毅, 侯庆生, 公维鹏, 朱振宇. 进展期胃癌术中术后腹腔热灌注化疗初步结果分析. *中华肿瘤防治杂志* 2015; 22: 1475-1478 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2015.18.016]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



马来酸曲美布汀联合文拉法辛治疗功能性消化不良的疗效观察及对胃容受性和胃肠激素水平的影响

孙寿广, 江冬莲

孙寿广, 天津市宁河区医院内科 天津市 301500

江冬莲, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科 湖北省武汉市 430077

孙寿广, 主治医师, 研究方向为内分泌与肾内科.

作者贡献分布: 孙寿广全面负责课题研究与论文撰写; 江冬莲负责课题资料整理.

通讯作者: 江冬莲, 主治医师, 430077, 湖北省武汉市武昌区沿湖大道39号, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科. q2673752simen@163.com
电话: 022-69560712

收稿日期: 2018-08-20

修回日期: 2018-09-26

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-18

Efficacy of trimebutine maleate combined with venlafaxine in treatment of functional dyspepsia: Impact on gastric tolerance and gastrointestinal hormone levels

Shou-Guang Sun, Dong-Lian Jiang

Shou-Guang Sun, Department of Internal Medicine, Ninghe District Hospital, Tianjin 301500, China

Dong-Lian Jiang, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Corresponding author to: Dong-Lian Jiang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 39, Yanhu Avenue, Wuchang District, Wuhan 430077, Hubei Province, China. q2673752simen@163.com

Received: 2018-08-20

Revised: 2018-09-26

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of trimebutine maleate combined with venlafaxine in the treatment of functional dyspepsia (FD) and the effect on gastric receptivity and gastrointestinal hormone levels.

METHODS

One hundred and thirty patients with FD diagnosed at Tianjin Ninghe District Hospital from January 2017 to January 2018 were randomly divided into an observation group and a control group, with 65 cases in each group. Both groups were given oral trimebutine maleate tablets, and the observation group was additionally given venlafaxine sustained-release tablets. Both groups were evaluated for efficacy after 4 wk of treatment. The clinical symptom score, clinical total effective rate, self-rating anxiety scale (SAS) score, self-rating depression scale (SDS) score, adverse reaction rate, motilin (MOT), somatostatin (SS), gastrin (GAS), and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. The changes of electrocardiogram, gastric tolerance, and gastrointestinal hormones were measured and compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, the symptom score of patients in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The total effective rate was 100% (65/65) in the observation group, which was significantly higher than that in the control group (86.2%, 57/65; $\chi^2 = 5.097$, $P < 0.01$). The scores of SAS and SDS in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse

reactions between the two groups ($P > 0.05$). The frequency and low frequency of electrogastragram and maximum drinking water quantity of the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and these indicators were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, MOT and SS levels were significantly decreased in both groups, and GAS was significantly increased ($P < 0.05$). The levels of MOT and SS in the observation group were significantly lower than those in the control group and the GAS level was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Trimebutine maleate combined with venlafaxine can effectively and safely alleviate gastrointestinal symptoms and improve anxiety and depression in patients with FD.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Trimebutine maleate; Venlafaxine; Functional dyspepsia; Curative effect

Sun SG, Jiang DL. Efficacy of trimebutine maleate combined with venlafaxine in treatment of functional dyspepsia: Impact on gastric tolerance and gastrointestinal hormone levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(32): 1901-1906 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1901.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1901>

摘要

目的

评价马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的疗效及其对胃容受性及胃肠激素含量的影响。

方法

选择2017-01/2018-01于天津市宁河区医院门诊确诊的FD患者130例,采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组各65例。对照组患者给予马来酸曲美布汀片口服;观察组在对照组基础上,联合文拉法辛缓释片治疗。两组患者均治疗4 wk后评价疗效。比较两组患者的临床症状积分、临床总有效率、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分、不良反应发生率、胃动素(motilin, MOT)、生长抑素(somatostatin SS)、胃泌素(gastrin, GAS)。检测并比较两组患者胃电图、胃容受性、胃肠激素指标变化。

结果

治疗后,观察组患者的各项症状积分显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组的临床总有效率为100%(65/65),显著高于对照组的86.2%(57/65)($\chi^2 = 5.097, P < 0.01$)。

治疗后,观察组患者的SAS评分和SDS评分显著低于对照组($P < 0.05$)。且两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的主频、慢波频率及最大饮水量均较治疗前显著增加($P < 0.05$),且治疗后观察组患者的上述指标显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的MOT及SS含量均显著降低, GAS显著增高($P < 0.05$),且治疗后观察组患者的MOT及SS含量显著低于对照组, GAS显著高于对照组($P < 0.05$)。

结论

马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗可有效缓解FD患者腹痛、腹胀、恶心等胃肠道症状,并改善患者焦虑抑郁状态,临床安全有效。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 马来酸曲美布汀片; 文拉法辛缓释片; 功能性消化不良; 疗效分析

核心提要: 研究针对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)生理因素及精神心理因素特点,提出联合用药方法。应用抗抑郁药物文拉法辛与胃动力药物马来酸曲美布汀治疗FD,具有创新性。

孙寿广, 江冬莲. 马来酸曲美布汀联合文拉法辛治疗功能性消化不良的疗效观察及对胃容受性和胃肠激素水平的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(32): 1901-1906 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1901.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i32.1901>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是消化内科门诊最常见的功能性胃肠病,主要表现为反复发作的上腹疼痛或腹胀,在排除了消化性溃疡、反流性食管炎及消化道肿瘤等器质型疾病后,即可诊断为FD。目前,FD的发病机制尚不明确,其发病可能与胃肠道动力障碍、内脏感觉高敏、精神心理因素、神经-内分泌调节紊乱等多种因素有关,其中,精神心理因素可能具有重要作用^[1,2]。研究发现^[3],约87%的FD患者可合并抑郁、焦虑、疑病症等精神心理异常,增加了FD治疗的难度及医疗费用。本研究旨在观察马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗FD患者的疗效,并探讨其对胃容受性及胃肠激素含量的影响,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-01/2018-01于天津市宁河区医院门诊确诊的FD患者130例,其中,男59例,女71例;年龄24-60岁,平均年龄41.3岁±4.7岁;病程3-45 mo,平均年

龄 $27.6 \text{ mo} \pm 5.1 \text{ mo}$ 。所有患者均参照“罗马IV诊断标准”确诊为FD, 且经胃镜及腹部B超检查排除患有胃肠道肿瘤、消化性溃疡、肝胆结石、胆囊炎等器质性病变的患者。同时, 符合以下排除标准: (1)肠易激综合征患者; (2)糖尿病患者; (3)甲亢患者; (4)血液系统疾病患者; (5)严重心、肝、肾功能不全患者; (6)存在精神疾病患者; (7)治疗前7 d曾有质子泵抑制剂、铋剂、抑酸药、抗生素等药物治疗史者; (8)腹部手术治疗史者及对研究药物过敏者。所有患者均对本研究知情同意, 并填写知情同意书。采用随机数字表法将130例FD患者随机分为对照组与观察组, 每组各65例, 其中观察组上腹疼痛综合征27例, 餐后不适综合征38例, 对照组上腹疼痛综合征30例, 餐后不适综合征35例。2组患者在性别、年龄、临床症状等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组患者给予马来酸曲美布汀片0.2 g, 每日3次, 口服; 观察组在对照组治疗基础上, 给予文拉法辛缓释片, 75 mg, 口服, 每日夜间顿服。2组患者均治疗4 wk后评价疗效。治疗过程中避免应用其他促胃动力药及胃黏膜保护剂。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效: 分别于治疗前后根据症状积分评价标准进行症状积分评定, 以餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛、上腹灼烧感症状作为积分计算的指标, 评分标准: 以无症状计为0分; 症状偶尔发生计为1分; 症状经常出现计为2分; 症状每日发生, 甚至每餐均会出现计为3分。根据临床症状的发生情况分别计分, 分别相加计算出单个和整体症状的消化症状积分, 比较2组治疗前后的消化症状积分。根据治疗前后总症状积分之差计算疗效指数, 进行临床总有效率的评价, 若疗效指数大于75%计为显效, 在50%-75%范围内计为有效, 在25%-50%范围内计为好转, 低于25%计为无效, 比较两组患者的临床总有效率。

1.3.2 焦虑、抑郁评分比较: 分别于治疗前后采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)对两组患者的焦虑、抑郁状态进行评分, 比较2组患者治疗前后焦虑、抑郁评分变化。

1.3.3 胃电图及胃容受性检测: 分别于治疗前后采用胃电图仪观察并比较2组患者空腹的慢频及主波频率, 检测30 min后, 进食热卡为450 kcal, 包含碳水化合物: 脂肪: 蛋白比例为3.9:3.4:1和水400 mL的试餐, 试餐不能含有辛辣刺激食物, 记录慢频及主波频率。同时, 分别于治疗前后采用饮水负荷试验进行胃容受性检测, 方法: 嘱患者以每分钟100 mL的饮水速度饮用温开水, 直至无

法耐受时停止, 记录其最大饮水量作为评价指标, 由于该指标重复性较差, 为避免误差, 在检测前应对患者进行培训, 告知检测方法、目的、操作流程及需注意的事项, 并由同一医师进行测试及记录。

1.3.4 胃肠激素含量测定: 分别于治疗前后采集患者清晨空腹肘静脉血, 检测胃动素(motilin, MOT)、生长抑素(somatostatin, SS)、胃泌素(gastrin GAS)含量, 并比较2组患者治疗前后各指标含量的变化。

1.3.5 不良反应: 观察并比较2组患者治疗期间不良反应的发生情况。

统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据处理。计量资料符合正态分布用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验进行比较; 计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 组患者治疗前的各项症状积分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经治疗后, 2组患者的各项症状积分均较治疗前显著降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。且治疗后观察组各项症状积分显著低于对照组($P<0.05$)。观察组的临床总有效率为100%(65/65), 显著高于对照组的86.2%(57/65), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.097, P<0.01$)(表1和2)。

2.2 焦虑抑郁评分比较 2组患者治疗前的SAS评分和SDS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经治疗后, 2组患者的SAS评分和SDS评分均较治疗前显著降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。且治疗后观察组SAS评分和SDS评分显著低于对照组($P<0.05$)(表3)。

2.3 胃电图及胃容受性指标比较 2组治疗前患者的主频、慢波频率及最大饮水量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经治疗后, 2组患者的主频、慢波频率及最大饮水量均较治疗前显著增加, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。且治疗后观察组上述指标显著高于对照组($P<0.05$)(表4)。

2.4 胃肠激素含量比较 2组治疗前患者的MOT、SS及GAS含量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经治疗后, 两组患者的MOT及SS含量均显著降低, GAS显著升高, 与治疗前相比, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。且治疗后观察组MOT及SS含量显著低于对照组, GAS显著高于对照组($P<0.05$)(表5)。

2.5 不良反应 所有患者治疗结束后复查血、尿常规, 肝、肾功能, 心电图检查均未见明显异常。在治疗期间, 观察组2例患者出现头晕、乏力, 但症状均较轻微, 未做特殊处理自行缓解。对照组无不良反应发生。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 2组患者临床症状积分比较(n = 65)

分组	上腹疼痛综合征		餐后不适综合征		总积分
	上腹痛	上腹灼烧感	早饱感	餐后饱胀不适	
观察组					
治疗前	3.87 ± 1.64	2.79 ± 1.91	3.48 ± 1.85	3.03 ± 1.66	12.09 ± 3.27
治疗后	1.17 ± 0.95 ^{ac}	0.85 ± 0.22 ^{ac}	1.19 ± 0.74 ^{ac}	1.24 ± 0.97 ^{ac}	6.47 ± 2.59 ^{ac}
对照组					
治疗前	3.76 ± 1.83	2.64 ± 1.75	3.53 ± 1.72	3.41 ± 1.83	11.98 ± 4.07
治疗后	2.59 ± 1.22 ^a	1.79 ± 1.03 ^a	2.41 ± 1.14	2.09 ± 1.37	8.73 ± 3.35 ^a

^a*P* < 0.05, 与治疗前比较; ^c*P* < 0.05, 与对照组比较.

表 2 2组患者临床疗效比较(n = 65)

分组	显效	有效	好转	无效	总有效率(%)
观察组	51	10	4	0	100
对照组	37	10	9	9	86.2
χ^2					5.097
<i>P</i>					< 0.01

表 3 2组患者焦虑抑郁评分比较(n = 65)

分组	SAS	SDS
观察组		
治疗前	54.37 ± 3.05	57.02 ± 4.15
治疗后	23.81 ± 1.97 ^{ac}	25.66 ± 2.31 ^{ac}
对照组		
治疗前	53.88 ± 3.73	56.62 ± 4.33
治疗后	37.08 ± 2.92 ^a	34.79 ± 2.34 ^a

^a*P* < 0.05, 与治疗前比较; ^c*P* < 0.05, 与对照组比较. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 4 2组患者胃电图及胃容受性指标比较(n = 65)

分组	胃电图指标(cpm)		最大饮水量(mL)
	主频	慢波频率	
观察组			
治疗前	0.47 ± 0.23	35.09 ± 9.14	317.08 ± 75.16
治疗后	2.78 ± 0.35 ^{ac}	64.25 ± 12.57 ^{ac}	399.24 ± 113.58 ^{ac}
对照组			
治疗前	0.45 ± 0.19	36.08 ± 7.91	321.39 ± 81.34
治疗后	1.17 ± 0.86 ^a	45.71 ± 9.22 ^a	349.65 ± 89.47 ^a

^a*P* < 0.05, 与治疗前比较; ^c*P* < 0.05, 与对照组比较.

3 讨论

近年来, FD的发病率呈逐年增高趋势, 目前, 其发病机制尚不十分清楚, 多数学者认为可能与内脏高敏感性增高、胃肠运动功能障碍、胃肠激素分泌失常、幽门螺

杆菌感染及精神心理等多种因素有关^[4,5]. 研究发现^[6,7], 精神心理因素可能是FD发病和加重的重要因素. 约87%的FD患者可合并抑郁、焦虑、疑病症等精神心理异常. 精神紧张可导致患者胃肠道在消化间期移行复合运动

表 5 2组患者胃肠激素含量比较($n = 65$)

分组	MOT(pg/mL)	SS(pg/mL)	GAS(pg/mL)
观察组			
治疗前	286.47 ± 32.54	30.23 ± 5.16	137.44 ± 25.36
治疗后	214.05 ± 22.41 ^{ac}	17.93 ± 3.05 ^{ac}	175.09 ± 20.91 ^{ac}
对照组			
治疗前	281.26 ± 29.17	29.66 ± 6.23	134.86 ± 23.97
治疗后	253.09 ± 18.07 ^a	21.98 ± 3.31 ^a	155.28 ± 27.17 ^a

^a $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^c $P < 0.05$, 与对照组比较. MOT: 检测胃动素; SS: 生长抑素; GAS: 胃泌素.

紊乱, 使患者腹胀、腹痛、恶心等胃肠道症状加重, 造成疾病的迁延难愈, 部分患者因此出现焦虑、抑郁、恐惧等情绪, 形成恶性循环, 加重FD症状. 因此, 有学者认为FD更应归属于心理相关性胃肠病. 以往FD的治疗多以促胃肠动力药物治疗^[8], 但单独使用该类药物临床效果并不理想, 据报道, 约50%确诊的FD患者经治疗后5年后仍可出现消化不良症状, 严重影响患者生活质量. 因此, 消化内科医师们开始尝试将抗抑郁药物运用于FD的治疗中, 并取得了一定的治疗效果.

马来酸曲美布汀片是一种胃肠道运动节律双向调节剂^[9], 可对胃肠道平滑肌的兴奋与抑制进行双向调节. 动物研究表明: 一方面, 马来酸曲美布汀片可对胃肠道平滑肌细胞膜 K^+ 通道产生抑制作用, 阻止钾离子外流, 使其发生去极化, 提高平滑肌的兴奋性, 另一方面, 可阻断细胞膜上的 Ca^{2+} 通道, 阻止 Ca^{2+} 内流, 起到抑制平滑肌细胞兴奋的作用. 因此, 马来酸曲美布汀片对胃肠运动具有兴奋和抑制的双重调节作用. 另有研究发现^[10,11], 马来酸曲美布汀片可调节胃肠道平滑肌神经受体, 当胃肠道平滑肌运动低下时, 马来酸曲美布汀可与肾上腺素受体相互作用, 抑制肾上腺素的释放, 促进其运动, 当其兴奋性较高时, 可与胆碱能 K 受体相互作用, 抑制乙酰胆碱释放, 抑制其兴奋状态. 因此, 马来酸曲美布汀被广泛应用于胃肠道功能紊乱所导致的腹胀、腹痛、恶心呕吐、食欲不振等症状的治疗中^[12]. 文拉法辛缓释片属于选择性5-羟色胺再摄取抑制剂, 是临床常用的抗抑郁药物. 文拉法辛缓释片能够改善患者焦虑抑郁的精神状态. 另外, 文拉法辛缓释片还可通过调节胃肠道上的5-羟色胺及其受体的活性, 从而影响内脏胃肠的动力与感觉, 缓解胃肠道的慢性疼痛症状. 文拉法辛是一种具有苯乙胺结构的新型选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类药物与去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 临床研究表明^[13,14], 其具有良好的抗抑郁、抗焦虑和缓解慢性疼痛的作用. 陈叶青等^[15]研究发现, 抗抑郁药文拉法辛联合马来酸曲美布汀及双歧三联活菌治疗难治性肠易激综合征患者

可显著改善其普遍存在的抑郁、焦虑等情绪障碍, 缓解消化道症状, 临床安全、有效, 并推测其机制可能是文拉法辛潜在的中枢止痛作用. 但马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片在FD中的治疗效果尚未见报道.

本研究结果显示, 经马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗后, 观察组各项症状积分显著低于对照组($P < 0.05$); 观察组的临床总有效率为100%(65/65), 显著高于对照组的86.2%(57/65)($\chi^2 = 5.097$, $P < 0.01$); 同时, 观察组患者的SAS评分和SDS评分显著低于对照组($P < 0.05$); 且两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$). 说明马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗FD可有效缓解患者上腹痛、餐后饱胀不适、上腹部灼烧感等胃肠道症状, 并可改善患者焦虑抑郁状态, 临床安全有效, 疗效优于单独应用马来酸曲美布汀片治疗. 根据罗马IV诊断标准, FD有上腹疼痛综合征、餐后不适综合征二个亚型的症状, 上腹疼痛综合征主要表现为上腹烧灼感、上腹疼痛感, 可间歇性发作, 且不断疼痛随着时间推移而加重. 餐后不适综合征主要表现为早饱感、餐后饱胀不适, 其可影响患者饮食, 长时间受疾病影响可造成营养不良, 病情加重. 本研究中患者通过治疗后, 两组上腹疼痛综合征、餐后不适综合征临床症状均比治疗前改善, 其中观察组症状积分改善效果优于对照组. 表明马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片治疗对上腹疼痛综合征、餐后不适综合征二个亚型的症状均具有良好的缓解作用.

同时, 结果还显示, 经治疗后, 两组患者的主频、慢波频率及最大饮水量均较治疗前显著增高($P < 0.05$), 且观察组上述指标显著高于对照组($P < 0.05$); 两组患者的MOT及SS含量均显著降低, GAS显著升高($P < 0.05$), 且观察组MOT及SS含量显著低于对照组, GAS显著高于对照组($P < 0.05$). 说明两药联用可有效促进胃正常运动节律的恢复, 增加胃容受性, 提高胃肠兴奋激素水平, 降低胃肠抑制激素水平, 从而恢复正常的消化功能.

文章亮点

实验背景

精神心理因素是影响功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)病情迁延的重要原因, 当前研究主要以胃肠道运动节律双向调节剂缓解为主, 应用抗精神药物联合胃肠道运动节律双向调节剂治疗FD的研究较少, 且临床主要观察疗效及不良反应, 对胃电图及胃容受性指标及胃肠激素含量的观察报道鲜少。

实验动机

FD疾病具有生理因素及精神心理因素特点, 导致病情迁延, 单纯胃肠道运动节律双向调节剂治疗效果不佳, 本研究提出抗精神药物联合胃肠道运动节律双向调节剂用药方法, 旨在从生理方面及精神心理因素方面同时入手治疗该病, 并将胃电图及胃容受性指标及胃肠激素含量纳入观察范围, 阐释马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片对胃的生理作用, 这对FD的临床治疗方案选择具有重要借鉴价值。

实验目标

探讨马来酸曲美布汀片联合文拉法辛缓释片对FD患者胃容受性及胃肠激素含量、抑郁状态、焦虑状态的影响, 评价其综合疗效。

实验方法

选择2017-01/2018-01FD患者130例开展随机双盲对照研究, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 其中对照组单用马来酸曲美布汀片治疗; 观察组联用马来酸曲美布汀片和文拉法辛缓释片治疗, 对两组综合疗效进行分析比较。

实验结果

观察组FD症状积分、焦虑评分、抑郁评分均优于对照组, 胃容受性、胃肠激素含量均低于对照组, 胃泌素水平高于对照组, 主频、慢波频率及最大饮水量均高于对照组, 两组各项指标比较均存在统计学意义。两组并发症发生率比较无统计学意义。

实验结论

来曲曲美布汀片联合文拉法辛缓释片可改善FD患者临床症状, 缓解焦虑抑郁状态, 调节胃泌素、胃容受性、胃肠激素含量, 不良反应少, 综合疗效确切, 安全性好, 可作为FD临床优选治疗方案。

展望前景

本研究主要从生理及精神心理角度选择相应的药物治疗FD, 虽然取得一定效果, 但仅能够暂时缓解FD, 无法进行根治。由于FD发病机制不完全清楚, 且无特效药物, 因此, 今后研究除了探寻缓解FD患者病情药物或方法外, 还应加强对发病机制的研究, 以探寻彻底根治FD的方法。

4 参考文献

- 熊娜娜, 洪霞, 赵晓晖, 曹锦亚, 史丽丽, 孙晓红, 朱丽明, 方秀才, 魏镜. 功能性消化不良共病抑郁症患者的人格特点. 中国心理卫生杂志 2014; 28: 641-645 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2014.09.001]
- Du LJ, Chen BR, Kim JJ, Kim S, Shen JH, Dai N. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3486-3495 [PMID: 27022230 DOI: 10.3748/wjg.v22.i12.3486]
- 朱丽明, 洪霞, 方秀才, 史丽丽, 熊娜娜, 王智凤, 魏镜. 功能性消化不良与精神心理障碍共病的临床研究. 中华内科杂志 2015; 54: 525-529 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.011]
- 宋瑞平, 舒劲, 刘清君. 功能性消化不良中西医结合研究进展. 辽宁中医药大学学报 2016; 1: 211-215 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2016.01.069]
- Carbone F, Vandenberghe A, Holvoet L, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Jones M, Tack J. Validation of the Leuven Postprandial Distress Scale, a questionnaire for symptom assessment in the functional dyspepsia/postprandial distress syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 989-1001 [PMID: 27518319 DOI: 10.1111/apt.13753]
- 陈锋文, 何宏梅, 吴斌, 卢毅. 功能性消化不良和神经精神心理因素的共病分析. 重庆医学 2016; 45: 3220-3222 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.23.018]
- 吕林, 王静, 唐旭东, 黄德平, 王凤云, 康楠, 陈婷, 朱恩林, 王晓鸽. 功能性消化不良餐后不适综合征患者52例胃中液体食物分布特点. 中华消化杂志 2015; 10: 455-459 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.07.008]
- 李建. 功能性消化不良临床治疗的研究进展. 中国老年学杂志 2011; 31: 2599-2601 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2011.13.107]
- 陈卓, 刘胜楠, 吴克俭. 马来酸曲美布汀治疗肠易激综合征疗效和安全性的Meta分析. 山东医药 2016; 56: 75-77 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.40.025]
- 谭韦华, 罗和生. 结肠平滑肌细胞膜L型钙通道电流及马来酸曲美布汀的影响. 中华消化杂志 2008; 28: 413-414 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2008.06.016]
- Talley NJ. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 444-456 [PMID: 27048251 DOI: 10.3904/kjim.2016.091]
- Jung HK, Talley NJ. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 345-354 [PMID: 29791992 DOI: 10.5056/jnm18060]
- 任丽平, 刘佩佩. 文拉法辛治疗抑郁症住院和门诊模式效果比较. 天津医药 2016; 44: 783-785; 786 [DOI: 10.11958/20150198]
- Gawecka E, Viken O. Postherpetic neuralgia: New hopes in prevention with adult vaccination and in treatment with a concentrated capsaicin patch. *Scand J Pain* 2012; 3: 220-228 [PMID: 29913873 DOI: 10.1016/j.sjpain.2012.05.070]
- 陈叶青, 周国华, 周红宇. 文拉法辛联合马来酸曲美布汀及双歧三联活菌治疗难治性肠易激综合征的疗效观察. 中国全科医学 2011; 14: 547-549 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.05.031]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 11 月 28 日 第 26 卷 第 33 期 (Volume 26 Number 33)



33 / 2018

ISSN 1009-3079



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



述评

- 1907 莫迪司、普美显增强磁共振与肝纤维化分期的相关性研究

肖曼君, 肖恩华

基础研究

- 1914 从多项行为学测评分析慢传输型便秘大鼠的精神心理异常及其意义

张桢, 贺平

临床研究

- 1920 综合预见性护理联合延续护理对脑卒中吞咽障碍患者出院后的护理效果分析

蔡文煊

- 1927 原发性胆汁性肝硬化的早期诊断运用

李建柱, 周琛, 王剑飞

- 1933 微生态制剂对老年肠道菌群失调相关性腹泻的影响分析

章科清, 江琴, 张海兵

文献综述

- 1939 胃癌新辅助治疗进展和展望

张顺, 蒋小华

- 1947 重症急性胰腺炎早期液体复苏

刘爱茹, 胡端敏

临床实践

- 1953 复方嗜酸乳杆菌预处理在根除幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效评价

王立明, 尚惺杰

消 息

- 1913 《世界华人消化杂志》正文要求
1926 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1932 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1952 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1958 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

孙学英, 教授, 博士生导师, 哈尔滨医科大学第一附属医院肝脾外科中心. 主要从事消化道肿瘤的基础研究及抗癌药物研发. 现任国家教育部肝脾外科重点实验室副主任, 山东省泰山学者, 新西兰奥克兰大学医学院高级研究员; 国家自然科学基金委员会医学领域学科评审组成员, 科技部科研评审和成果奖励评审专家; *Associate Editor of Clinical Cancer Drugs* 和5种英文杂志编委, 国外基金委Cancer Research UK, National Science Centre(Poland)和Netherland Cancer research Fund评审专家, 100余种英文杂志审稿人. 先后承担国家科技部重点研发计划、国家自然科学基金、英国Wellcome Trust等国内外课题20余项. 共发表研究论文200余篇, 其中SCI收录152篇. 获得9项国际发明专利, 16项国家发明专利.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-11-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 33 Nov 28, 2018

EDITORIAL

- 1907 Staging of liver fibrosis using Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA enhanced magnetic resonance imaging

Xiao MJ, Xiao EH

BASIC RESEARCH

- 1914 Behavioral analysis of mental and psychological abnormalities and their significance in rats with functional constipation

Zhang Z, He P

CLINICAL RESEARCH

- 1920 Effect of comprehensive predictive nursing combined with continuous nursing on dysphagia in stroke patients

Cai WH

- 1927 Clinical value of inflammatory factors in early diagnosis of primary biliary cirrhosis with bacterial infection

Li JZ, Zhou C, Wang JF

- 1933 Therapeutic effect of microecological preparation plus Rifaximin on diarrhea associated with intestinal flora imbalance in elderly patients

Zhang KQ, Jiang Q, Zhang HB

REVIEW

- 1939 Neoadjuvant therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives

Zhang S, Jiang XH

- 1947 Early fluid resuscitation in severe acute pancreatitis

Liu AR, Hu DM

CLINICAL PRACTICE

- 1953 Therapeutic efficacy of pretreatment with compound *Acidophilus lactobacillus* tablets followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection

Wang LM, Shang XJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 33 Nov 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Ying Sun, Professor, Supervisor for PhD students, The Hepatosplenic Surgery Center, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

莫迪司、普美显增强磁共振与肝纤维化分期的相关性研究

肖曼君, 肖恩华

肖曼君, 肖恩华, 中南大学湘雅二医院放射科 湖南省长沙市 410011

肖曼君, 主治医师, 研究方向为腹部影像学.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81571784.

作者贡献分布: 本述评由肖恩华老师指导; 写作由肖曼君完成.

通讯作者: 肖恩华, 教授, 主任医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路169号, 中南大学湘雅二医院放射科. xiaoenhua64@csu.edu.cn
电话: 0731-85292116

收稿日期: 2018-08-17

修回日期: 2018-09-19

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-11-28

Staging of liver fibrosis using Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA enhanced magnetic resonance imaging

Man-Jun Xiao, En-Hua Xiao

Man-Jun Xiao, En-Hua Xiao, Department of Radiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81571784.

Corresponding author to: Man-Jun Xiao, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, 169 Renmin Middle Road, Changsha 410011, Hunan Province, China. xiaoenhua64@csu.edu.cn

Received: 2018-08-17

Revised: 2018-09-19

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-11-28

Abstract

The severity of cirrhosis is closely related to its clinical

treatment. Therefore, it is important to stage liver fibrosis accurately. Although liver biopsy can accurately stage the degree of cirrhosis, it has certain limitations in clinical application because of its invasive nature. Magnetic resonance imaging (MRI) has been used in the diagnosis of liver diseases. In recent years, two new contrast agents, gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) and gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA), have been successfully used for noninvasive liver imaging. They can be used for liver fibrosis staging and assessment of liver function. Cirrhotic patients with different liver function levels have a statistical difference in the liver parenchyma enhancement after giving contrast agents. This article briefly summarizes the progress of Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA enhanced MRI in staging liver fibrosis stage.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Magnetic resonance imaging; Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid; Gadobenate dimeglumine

Xiao MJ, Xiao EH. Staging of liver fibrosis using Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA enhanced magnetic resonance imaging. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(33): 1907-1913 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1907.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1907>

摘要

肝硬化的严重程度与临床治疗密切相关, 因此, 对肝纤维化进行准确分期尤为重要. 穿刺活检虽然能对肝硬化程度进行准确分期, 因其为有创检查, 在临床应用中有一定的限制. 临床磁共振(magnetic resonance image, MRI)检查已常规用于肝脏疾病的诊断. 近年来, 两种新型对比剂莫迪司和普美显已成功用于肝

脏成像, 可以无创地用于肝纤维化分期以及肝功能的评估, 肝功能不同程度的肝硬化患者的肝实质强化程度具有统计学差异. 本文将近十年来莫迪司、普美显增强MRI用于评估肝纤维化分期的研究现状与进展进行简要综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝纤维化; 磁共振; 莫迪司; 普美显

核心提要: 莫迪司、普美显增强磁共振根据肝实质的强化程度不同可以对肝纤维化程度进行分期, 为临床治疗提供参考依据.

肖曼君, 肖恩华. 莫迪司、普美显增强磁共振与肝纤维化分期的相关性研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(33): 1907-1913 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1907.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i33.1907>

0 引言

肝硬化是临床上常见的一种慢性进行性肝病, 由一种或多种病因长期或反复作用而导致的弥漫性肝损害. 它的病因复杂, 在我国大多数由病毒性肝炎引起, 尤其是乙型或丙型肝炎^[1], 少部分为酒精性肝硬化和血吸虫性肝硬化. 增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振(magnetic resonance image, MRI)扫描是临床上广泛应用的无创性检查技术, 增强扫描对比剂的应用可以反映肝脏的血供情况和内部结构, 为临床病变定性、定量诊断提供客观依据, 但临床中最适合进行肝硬化诊断的对比剂仍然存在争论. 临床及科研中的肝脏MRI对比剂大致可分为五类: 肝细胞特异性对比剂、非特异性细胞外间隙(extracellular fluid space, ECS)对比剂、血池对比剂、网状内皮系统摄取的对对比剂以及其它对比剂等.

钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA), 其商品名称为普美显, 是MRI的一种非特异性ECS对比剂, 它能够通过细胞膜上用于转运多肽的有机阴离子有选择性地转运至肝细胞^[2]. 还有其特有的亲脂性EOB基团, 能够使得大约50%的Gd-EOB-DTPA被正常的肝细胞摄取^[3], 在团注这种对比剂20 min后能够获得较为清晰的肝细胞特异性图像, 在国内外研究中成为热点. 可以合理推测, 在晚期肝硬化患者中, 功能性肝细胞的数目将减少. 正确评估肝脏储备功能可指导临床医师对肝脏疾病病人采取正确的治疗方案, 提高病人生存率及生活质量. 以往的研究表明硬变的肝脏内, 其血管的走行关系紊乱可用于提示肝硬化的诊断^[4-6]. 然而, 对于GD-EOB-DTPA

MRI增强扫描后, 肝功能与肝实质信号或者T1弛豫时间的相关性, 这一方面的临床研究报道较少^[7-10].

钆贝葡胺(gadobenate dimeglumine, Gd-BOPTA), 商品名莫迪司(MultiHance, Bracco SpA, Milano), 是一种钆类MRI对比剂. 临床主要用于肝脏成像、中枢神经系统成像、血管成像以及心脏成像. Gd-BOPTA是用一个苯氧甲基基团替换了Gd-DTPA的一个乙酰基部分, 从而增加了Gd-BOPTA的亲脂性, 这使它能被肝细胞选择性的摄取并排入胆道. 所以, 通过Gd-BOPTA可以获得肝脏的延迟静态图像^[11]. 对Gd-BOPTA进入肝细胞及胆道排泄的具体机制还有待进一步明确, 以期对病强化信号的正确分析提供更多的信息和依据.

本文结合国内外最新文献综述了莫迪司、Gd-EOB-DTPA对肝纤维化分期诊断价值的研究现状与进展, 旨在引领读者对该领域的研究兴趣.

1 Gd-EOB-DTPA和Gd-BOPTA概述

Gd-EOB-DTPA对比剂分子中存在一个亲脂的EOB基环, 这个亲脂的EOB基环使得它与血浆蛋白结合, 进而通过肝细胞膜上的阴离子转运系统转运多肽8(organic anion transporter, OATP8)被肝细胞选择性地吸收, 与常规的Gd-DTPA一样, 分子中顺磁性的Gd可以有缩短T1的作用, 也具有动态增强的作用, 注药后10-20 min, 有约50%的剂量与常规Gd-DTPA一样经肾脏排泄, 另外有大概50%的剂量可通过位于肝血窦的肝细胞膜表面的有机阴离子转运系统[organic anion transporter, OATP(OATP8)]被正常肝细胞吸收, 再通过位于胆道面的肝细胞膜上的多耐药蛋白载体[multi-drug resistance protein, MRP(MRP2)]排入胆道系统, 达肝脏强化的平台期^[12]. 在动态增强过程中, 肝实质强化特点与Gd-DTPA动态增强扫描类似, 注射后20 min延迟期扫描时, 肝实质信号进一步增高, 为各期内最高, 较平扫信号强度增加了79.07%^[13].

研究表明注射Gd-EOB-DTPA维持2 h, 在20 min时肝实质的强化效果最好, 此时具有最高的信号强化^[14]. 在动态灌注和肝脏特异性肝胆磁共振图像上肝胆管均可强化. 有研究表明, Gd-EOB-DTPA与Gd-DTPA的动脉强化效果类似^[15]. Gd-EOB-DTPA的标准注射剂量低于Gd-DTPA, 另外, 在正常肝脏, 50%的Gd-EOB-DTPA经胆道排泄, 对于轻度肾功能不全的患者, Gd-EOB-DTPA是一种很好的造影剂.

Gd-BOPTA是一种新型对比剂, 由顺磁性钆离子和螯合剂BOPTA结合形成, 不仅可以缩短人体组织氢原子的纵向弛豫时间(T1), 还能轻微缩短横向弛豫时间(T2)^[16,17]. 许多II、III期临床试验结果也已证实^[18-20], 对

于临床最大剂量(0.3 mol/kg体重)以下的剂量给药, Gd-BOPTA是一种安全的对比剂, 患者耐受性良好, 其不良反应的发生率<10%。

2 Gd-EOB-DTPA和Gd-BOPTA对肝纤维化的分析

有大量文献报道了肝硬化与Gd-EOB-DTPA摄取的相关性, 肝硬化患者的肝细胞对Gd-EOB-DTPA的摄取延迟并减^[21-40], 另有研究对患者行1.5T MRI Gd-EOB-DTPA增强扫描, 肝硬化患者肝功能的Child分级和正常肝实质强化的相关性进行了研究报道^[8,41-49]。肝硬化患者的肝细胞功能受损比非肝硬化患者严重。因此, 在1.5T磁共振上, 与非肝硬化的肝实质相比, 硬化的肝实质肝细胞期强化程度减低, 导致肝硬化患者的病变-肝脏强化对比度降低^[9]。随着场强强度的增加, 造影剂缩短T1时间的效应会增强。肝功能A级的患者提示轻度肝硬化, 在注射Gd-EOB-DTPA 20 min后的肝胆期表现为肝实质显著强化, 随着时间的增加, 其相对信号强度(relative enhancement, RE)值显著增加^[49]。RE的增加以及肝胆期肝脏的强化与非肝硬化患者表现类似。然而, 肝功能A级的患者, 其RE的升高程度不及肝功能正常的患者。部分严重肝脏疾病的患者, 比如肝功能B级或C级的患者, 门脉期平均RE并没有增高。可能是由于晚期肝硬化患者的肝功能不全所致。采用3.0 T MRI进行Gd-EOB-DTPA增强扫描, 对Child分期不同的肝硬化患者的强化效果进行比较分析, 这一方面的相关研究报道较少。

动物模型已经显示晚期肝脏疾病与肝细胞内转运多肽的有机阴离子的下调或低表达相关。在肝脏的动脉期和门脉期, 肝硬化的影响因素仍存在争议。Annet等^[50]报道在晚期肝硬化患者中, 整个肝脏灌注在动脉期增高。患有严重肝脏疾病的患者在肝胆期的RE有降低, 可能是由于Gd-EOB-DTPA的摄取减低所致, 也就是由于患者的肝细胞功能低下或功能性的肝细胞数量减少, 导致患者肝脏聚集造影剂的量较正常减少所致。此外, 晚期肝硬化的患者由于肝纤维化程度较重, 导致Gd-EOB-DTPA的摄取延迟。所有这些因素都可能导致注射造影剂20 min之后肝胆期的强化程度降低。

Gd-EOB-DTPA对肝脏疾病的敏感性在晚期肝硬化患者中有所降低, 是由于这些患者肝脏实质的RE明显降低。RE的降低可能导致肝脏-病变的对比度降低。尽管在肝细胞期, RE也会降低, 但仍可以用于肝硬化的分期, 反之亦然。

Gd-EOB-DTPA增强MRI在肝脏疾病的诊断方面较常规对比剂MRI增强具有明显的优势, 达到分子级别^[51-53], 具有更高的敏感度和特异度, 极大提高了肝硬化分期诊断的准确率。由于其高胆管排泄率, 能提供更

多肝内外胆道系统的解剖结构与通畅情况的信息。该技术在肝硬化分期评估应用中同样具有明显的优势, 可以为临床治疗提供重要参考依据^[54], 未来有可能在临床上广泛推广, 为临床判断肝脏储备功能提供更多参考依据, 可成为肝脏的“一站式”检查。限于Gd-EOB-DTPA投入的临床应用还不太久, 很多潜在的应用尚没有完全开发, 还需要进一步的深入研究, 去积累更多经验。

肝硬化患者肝实质Gd-BOPTA的动态强化百分比比较正常肝实质的强化百分比明显降低, 而且呈不均匀结节样强化, 静态正常肝实质强化百分比为102%±30%, 肝硬化者, 61%±13%。Child A级和B级肝硬化患者增强后图像中肝实质的强化程度的差异有近似统计学显著性。

3 Gd-EOB-DTPA和Gd-BOPTA对肝功能的评价

Gd-EOB-DTPA是一种能够被功能正常肝细胞特异性摄取的MRI对比剂, 其摄取的多少取决于功能正常肝细胞的数目。因此, 通过对比增强前、后肝实质的强化程度可以无创地评价患者肝功能, 对肝纤维化进行分期。根据肝细胞摄取Gd-EOB-DTPA的机制, 对比剂的量与肝细胞摄取、肝脏功能相关联, 肝细胞特异对比剂由肝脏摄取, 再经胆道排泄。经静脉注入对比剂后行动态MRI扫描, 除了平扫、动脉期、门脉期以及延迟期外, 还增加了肝细胞期(肝脏实质显像期: 主要体现了肝细胞对对比剂的摄取能力), 可以无创地定量评估肝病患者的肝功能。

有研究通过进行Gd-EOB-DTPA特异性增强扫描前后得到的信号强度(signal intensity, SI)肝/脾值与Child分级、是否存在肝硬化以及临床指标的关系进行分析, 发现随着Child分级的增加肝实质的MRI强化信号程度逐渐减低, 肝硬化患者较未发生肝硬化患者的信号强化程度明显减低, 肝脏信号强度上升趋势平缓^[22]。正是由于随着受损肝细胞数目增加, 肝细胞膜上有机阴离子转运多肽表达减少, 影响对Gd-EOB-DTPA的摄取, 导致肝实质的MRI强化程度逐渐减低^[4]。Gd-EOB-DTPA特异性增强扫描能够反映一般患者肝功能的变化, 为临床评估肝功能提供更多影像方面的信息, 研究表明注射对比剂20 min后SI肝/脾数值与肝功能密切相关, 可以为肝功能的判断提供直观无创的方法^[5-7]。

Nilsson等^[31]研究者使用Gd-EOB-DTPA对原发性胆汁性肝硬化患者行动态肝细胞特异性对比增强磁共振成像(dynamic hepatic specific contrast enhancement, DHCE-MRI)检查, 通过图像后处理获得不同肝段的参数: 相对摄入血流量(relative blood flow, rBF)、平均通过时间(mean transit time, MTT)以及肝细胞排泄率(HEF),

得到全肝中位数(global liver median, GLM), 这些指标与正常对照组比较, 有显著的差异, 并与肝功能、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分有比较好的相关关系。另有国外学者Yamada等^[55]也使用Gd-EOB-DTPA对患者行增强的MRI检查, 获得肝脏体积、肝摄取率和吲哚氰绿(ICG)清除率有很好的相关性, 根据肝脏和脾脏的MRI图像上的体积和信号强度对肝功能定量分析, DHCE-MRI凭借图像的高分辨率和特异性造影剂可以准确评估区域肝功能水平。国外学者Utsunomiya等^[56]研究者采用Gd-EOB-DTPA评估50例肝移植患者的肝储备功能, 对肝肿瘤患者行Gd-EOB-DTPA磁共振成像, 得出结论, Gd-EOB-DTPA对肝储备功能的评估与吲哚氰绿15 min滞留(ICG-R15)、二烯三胺五醋酸半乳糖人血清白蛋白受体指数以及凝血酶原时间具有相关性, 可以作为一种区域肝储备功能的临床评价的方法。

有研究报道^[8], Gd-EOB-DTPA磁共振增强扫描(肝脏或胆总管信号强度或信号强度比)可以定量体现肝功能水平, 与ICG-R15具有显著关联性。采用Gd-EOB-DTPA动态增强的磁共振成像扫描得到主动脉和肝脏的时间-强度曲线, 再采用去卷积方法分析处理肝摄取分数, 可以用来评价肝脏功能, 并且发现肝脏摄取分数和ICG-R15具有显著相关性^[57]。

另外Yamada等^[55]学者大量研究发现, ICG清除率能够通过磁共振成像的肝脏信号强度进行定量分析。因此, ICG排泄试验和Gd-EOB-DTPA磁共振增强扫描与肝脏功能的定量评估相结合的可能性是值得进一步研究, 结合Gd-EOB-DTPA和ICG排泄试验以评估肝功能ICG也许会是未来的ICG排泄试验综合应用的新方向。另一项研究表明GD-EOB-DTPA磁共振增强扫描中, 血浆凝血酶原时间以及血清白蛋白的与肝脏增强有显著的相关关系^[58,59], 凝血酶原时间、血清白蛋白可预测肝胆期肝脏强化的情况。Gd-EOB-DTPA对比增强磁共振成像速率的示踪动力学分析的细胞有可能成为新评价肝脏功能的指标。

Gd-BOPTA的动态强化特点同Gd-DTPA, 延迟相肝实质呈高信号, 但肝实质强化的程度受肝功能影响。患者的肝功能越差从正常至Child C级, 图像显示的对比噪声就越大^[20,60-62]。

4 结论

对于肝实质病变, Gd-EOB-DTPA和Gd-BOPTA基于分析动态灌注时期和肝细胞期的双相图像, 对临床诊断非常有用。此外, Gd-EOB-DTPA和Gd-BOPTA MRI增强扫描通过评估他们的强化形式, 可以对肝纤维化分期提供有

意义的临床价值。

5 参考文献

- 徐瑞, 常江, 黄华, 邓振华, 计洋洋. 慢性乙型肝炎患者临床指标与肝脏纤维化程度关系及明显肝纤维化危险因素的Logistic回归分析. 世界华人消化杂志 2016; 24: 279-286 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i2.279]
- Ding Y, Zeng M, Rao S, Chen C, Zhou X. Potential values for diagnosis and assessment of nonalcoholic fatty liver disease staging using Gd+-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2015; 23: 297-299 [PMID: 26427081]
- Granata V, Catalano O, Fusco R, Tatangelo F, Rega D, Nasti G, Avallone A, Piccirillo M, Izzo F, Petrillo A. The target sign in colorectal liver metastases: an atypical Gd-EOB-DTPA "uptake" on the hepatobiliary phase of MR imaging. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2364-2371 [PMID: 26105523 DOI: 10.1007/s00261-015-0488-7]
- Endrikat J, Sieber MA, Agris J, Pietsch H. Comments on the article "Tissue gadolinium deposition in hepatorenally impaired rats exposed to Gd-EOB-DTPA: evaluation with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)" by Tomohiro Sato, Tsutomu Tamada, Shigeru Watanabe et al. DOI 10.1007/s11547-014-0492-y. *Radiol Med* 2016; 121: 238-239 [PMID: 26576550 DOI: 10.1007/s11547-015-0591-4]
- Sato T. Response to the Comments by Dr. Endrikat et al. on the article "Tissue gadolinium deposition in hepatorenally impaired rats exposed to Gd-EOB-DTPA: evaluation with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)" by Tomohiro Sato, Tsutomu Tamada, Shigeru Watanabe et al. DOI 10.1007/s11547-014-0492-y. *Radiol Med* 2016; 121: 240-241 [PMID: 26576549 DOI: 10.1007/s11547-015-0592-3]
- Jung J, Yoon SM, Cho B, Choi YE, Kwak J, Kim SY, Lee SW, Ahn SD, Choi EK, Kim JH. Hepatic reaction dose for parenchymal changes on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016; 60: 96-101 [PMID: 26503671 DOI: 10.1111/1754-9485.12393]
- Nakayama T, Yoshiura T, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Kakiyama D, Takayama Y, Hatakenaka M, Obara M, Honda H. Balanced MR cholangiopancreatography with motion-sensitized driven-equilibrium (MSDE) preparation: feasibility of Gd-EOB-DTPA-enhanced biliary examination. *Clin Radiol* 2016; 71: 1284-1288 [PMID: 27146898 DOI: 10.1016/j.crad.2016.03.019]
- Inoue T, Hyodo T, Korenaga K, Murakami T, Imai Y, Higaki A, Suda T, Takano T, Miyoshi K, Koda M, Tanaka H, Iijima H, Ochi H, Hirooka M, Numata K, Kudo M. Kupffer phase image of Sonazoid-enhanced US is useful in predicting a hypervascularization of non-hypervascular hypointense hepatic lesions detected on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: a multicenter retrospective study. *J Gastroenterol* 2016; 51: 144-152 [PMID: 26373860 DOI: 10.1007/s00535-015-1094-8]
- Hata H, Inoue Y, Nakajima A, Komi S, Miyatake H. Influence of the Magnetic Field Strength on Image Contrast in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR Imaging: Comparison between 1.5T and 3.0T. *Magn Reson Med Sci* 2017; 16: 109-114 [PMID: 27151747 DOI: 10.2463/mrms.mp.2015-0158]
- Colagrande S, Castellani A, Nardi C, Lorini C, Calistri L, Filippone A. The role of diffusion-weighted imaging in the detection of hepatic metastases from colorectal cancer: A comparison with unenhanced and Gd-EOB-DTPA enhanced MRI. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1027-1034 [PMID: 27130067 DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.02.011]
- Bussi S, Penard L, Bonafé R, Botteron C, Celeste R, Coppo A, Queliti R, Kirchin MA, Tedoldi F, Maisano F. Non-

- clinical assessment of safety and gadolinium deposition after cumulative administration of gadobenate dimeglumine (MultiHance®) to neonatal and juvenile rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018; 92: 268-277 [PMID: 29278694 DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.12.016]
- 12 Ying SH, Teng XD, Wang ZM, Wang QD, Zhao YL, Chen F, Xiao WB. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for bile duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7824-7833 [PMID: 26167082 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7824]
 - 13 Ngu S, Lebron-Zapata L, Pomeranz C, Katz S, Gerst S, Zheng J, Moskowitz C, Do RK. Inter-observer agreement on the assessment of relative liver lesion signal intensity on hepatobiliary phase imaging with gadoxetate (Gd-EOB-DTPA). *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 50-55 [PMID: 26830611 DOI: 10.1007/s00261-015-0609-3]
 - 14 Lee Y, Kim SY, Kim KW, Lee SS, Park SH, Byun JH, Lee MG. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA for preoperative biliary mapping: correlation with intraoperative cholangiography. *Acta Radiol* 2015; 56: 773-781 [PMID: 25080516 DOI: 10.1177/0284185114542298]
 - 15 Schelhorn J, Best J, Dechêne A, Göbel T, Bertram S, Lauenstein T, Kinner S. Evaluation of combined Gd-EOB-DTPA and gadobutrol magnetic resonance imaging for the prediction of hepatocellular carcinoma grading. *Acta Radiol* 2016; 57: 932-938 [PMID: 26586852 DOI: 10.1177/0284185115616293]
 - 16 Daire JL, Laporq B, Vilgrain V, Van Beers BE, Schmidt S, Pastor CM. Liver Perfusion Modifies Gd-DTPA and Gd-BOPTA Hepatocyte Concentrations Through Transfer Clearances Across Sinusoidal Membranes. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2017; 42: 657-667 [PMID: 27778300 DOI: 10.1007/s13318-016-0382-x]
 - 17 Xu CC, Tang YF, Ruan XZ, Huang QL, Sun L, Li J. The value of Gd-BOPTA-enhanced MRIs and DWI in the diagnosis of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma. *Neoplasma* 2017; 64: 945-953 [PMID: 28895422 DOI: 10.4149/neo_2017_619]
 - 18 Kirchin MA, Lorusso V, Pirovano G. Compensatory biliary and urinary excretion of gadobenate ion after administration of gadobenate dimeglumine (MultiHance®) in cases of impaired hepatic or renal function: a mechanism that may aid in the prevention of nephrogenic systemic fibrosis? *Br J Radiol* 2015; 88: 20140526 [PMID: 25651409 DOI: 10.1259/bjr.20140526]
 - 19 Mamone G, Marrone G, Caruso S, Carollo V, Gentile G, Crino' F, Milazzo M, Luca A. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: enhancement pattern on Gd-BOPTA-MRI with emphasis of hepatobiliary phase. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2313-2322 [PMID: 25962708 DOI: 10.1007/s00261-015-0445-5]
 - 20 Zhao X, Huang M, Zhu Q, Wang T, Liu Q. The relationship between liver function and liver parenchymal contrast enhancement on Gd-BOPTA-enhanced MR imaging in the hepatocyte phase. *Magn Reson Imaging* 2015; 33: 768-773 [PMID: 25842259 DOI: 10.1016/j.mri.2015.03.006]
 - 21 Renzulli M, Biselli M, Brocchi S, Granito A, Vasuri F, Tovoli F, Sessagesimi E, Piscaglia F, D'Errico A, Bolondi L, Golfieri R. New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: a new diagnostic algorithm. *Gut* 2018; 67: 1674-1682 [PMID: 29437912 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315384]
 - 22 Wu JW, Yu YC, Qu XL, Zhang Y, Gao H. Optimization of hepatobiliary phase delay time of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for identification of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis of different degrees of severity. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 415-423 [PMID: 29391764 DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.415]
 - 23 Jeon I, Cho ES, Kim JH, Kim DJ, Yu JS, Chung JJ. Feasibility of 10-Minute Delayed Hepatocyte Phase Imaging Using a 30° Flip Angle in Gd-EOB-DTPA-Enhanced Liver MRI for the Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis or Cirrhosis. *PLoS One* 2016; 11: e0167701 [PMID: 27936106 DOI: 10.1371/journal.pone.0167701]
 - 24 Lee S, Choi D, Jeong WK. Hepatic enhancement of Gd-EOB-DTPA-enhanced 3 Tesla MR imaging: Assessing severity of liver cirrhosis. *J Magn Reson Imaging* 2016; 44: 1339-1345 [PMID: 27197633 DOI: 10.1002/jmri.25288]
 - 25 Higaki A, Ito K, Tamada T, Sone T, Kanki A, Noda Y, Yasokawa K, Yamamoto A. Prognosis of small hepatocellular nodules detected only at the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging as hypointensity in cirrhosis or chronic hepatitis. *Eur Radiol* 2014; 24: 2476-2481 [PMID: 25030460 DOI: 10.1007/s00330-014-3293-8]
 - 26 Ma C, Liu A, Wang Y, Geng X, Hao L, Song Q, Sun B, Wang H, Zhao G. The hepatocyte phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in the evaluation of hepatic fibrosis and early liver cirrhosis in a rat model: an experimental study. *Life Sci* 2014; 108: 104-108 [PMID: 24881519 DOI: 10.1016/j.lfs.2014.05.016]
 - 27 Zhang T, Lu J, Zhang X, Liang H, Miao X, Jiang J, Ding D, Yang X. Diagnostic value of hepatobiliary phase imaging with Gd-EOB-DTPA for hepatocellular carcinomas in cirrhosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94: 517-520 [PMID: 24767294]
 - 28 Kim HY, Choi JY, Park CH, Song MJ, Song DS, Kim CW, Bae SH, Yoon SK, Lee YJ, Rha SE. Clinical factors predictive of insufficient liver enhancement on the hepatocyte-phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 1180-1187 [PMID: 23354621 DOI: 10.1007/s00535-012-0740-7]
 - 29 Higaki A, Ito K, Tamada T, Teruki S, Yamamoto A, Higashi H, Kanki A, Sato T, Noda Y. High-risk nodules detected in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in cirrhosis or chronic hepatitis: incidence and predictive factors for hypervascular transformation, preliminary results. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1377-1383 [PMID: 23172841 DOI: 10.1002/jmri.23933]
 - 30 Park YS, Lee CH, Kim BH, Lee J, Choi JW, Kim KA, Ahn JH, Park CM. Using Gd-EOB-DTPA-enhanced 3-T MRI for the differentiation of infiltrative hepatocellular carcinoma and focal confluent fibrosis in liver cirrhosis. *Magn Reson Imaging* 2013; 31: 1137-1142 [PMID: 23688409 DOI: 10.1016/j.mri.2013.01.011]
 - 31 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Janczewska I, Näslund E, Jonas E. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for the assessment of liver function and volume in liver cirrhosis. *Br J Radiol* 2013; 86: 20120653 [PMID: 23403453 DOI: 10.1259/bjr.20120653]
 - 32 Haimerl M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Müller-Wille R, Schreyer AG, Stroszczyński C, Wiggermann P. Assessment of clinical signs of liver cirrhosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI. *PLoS One* 2013; 8: e85658 [PMID: 24392025 DOI: 10.1371/journal.pone.0085658]
 - 33 Verloh N, Haimerl M, Rennert J, Müller-Wille R, Nießen C, Kirchner G, Scherer MN, Schreyer AG, Stroszczyński C, Fellner C, Wiggermann P. Impact of liver cirrhosis on liver enhancement at Gd-EOB-DTPA enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1710-1715 [PMID: 23806531 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.033]
 - 34 Pastor CM. Hepatic parenchymal enhancement at Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: correlation with morphological grading of severity in cirrhosis chronic hepatitis. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 1541-1542 [PMID: 22770685 DOI: 10.1016/

- j.mri.2012.04.006]
- 35 Kanki A, Tamada T, Higaki A, Noda Y, Tanimoto D, Sato T, Higashi H, Ito K. Hepatic parenchymal enhancement at Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: correlation with morphological grading of severity in cirrhosis and chronic hepatitis. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 356-360 [PMID: 2227353 DOI: 10.1016/j.mri.2011.11.002]
 - 36 Tsuda N, Matsui O. Signal profile on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in non-alcoholic steatohepatitis and liver cirrhosis induced in rats: correlation with transporter expression. *Eur Radiol* 2011; 21: 2542-2550 [PMID: 21830099 DOI: 10.1007/s00330-011-2228-x]
 - 37 Hino K, Doi N, Toyama Y. [Q & A. Hepatic nodules complicated with alcoholic liver cirrhosis and presenting low signals in Gd-EOB-DTPA-contrasted MRI hepatocyte phase]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2011; 108: 1288-1289, 1291-1292 [PMID: 23029704]
 - 38 Golfieri R, Renzulli M, Lucidi V, Corcioni B, Trevisani F, Bolondi L. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to dynamic MRI in the detection of hypovascular small (≤ 2 cm) HCC in cirrhosis. *Eur Radiol* 2011; 21: 1233-1242 [PMID: 21293864 DOI: 10.1007/s00330-010-2030-1]
 - 39 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Jonas E. Assessment of liver function in primary biliary cirrhosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 567-576 [PMID: 20887325 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00223.x]
 - 40 Tschirch FT, Struwe A, Petrowsky H, Kakales I, Marincek B, Weishaupt D. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in comparison with patients with normal liver parenchyma. *Eur Radiol* 2008; 18: 1577-1586 [PMID: 18369632 DOI: 10.1007/s00330-008-0929-6]
 - 41 Harada TL, Saito K, Araki Y, Matsubayashi J, Nagao T, Sugimoto K, Tokuuye K. Prediction of high-stage liver fibrosis using ADC value on diffusion-weighted imaging and quantitative enhancement ratio at the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 1.5T. *Acta Radiol* 2018; 59: 509-516 [PMID: 28853292 DOI: 10.1177/0284185117725778]
 - 42 Sheng RF, Wang HQ, Yang L, Jin KP, Xie YH, Fu CX, Zeng MS. Assessment of liver fibrosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 789-795 [PMID: 28237298 DOI: 10.1016/j.dld.2017.02.006]
 - 43 Haimerl M, Utpatel K, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Nickel D, Teufel A, Fichtner-Feigl S, Evert M, Stroszczynski C, Wiggermann P. Gd-EOB-DTPA-enhanced MR relaxometry for the detection and staging of liver fibrosis. *Sci Rep* 2017; 7: 41429 [PMID: 28128291 DOI: 10.1038/srep41429]
 - 44 Verloh N, Utpatel K, Haimerl M, Zeman F, Fellner C, Fichtner-Feigl S, Teufel A, Stroszczynski C, Evert M, Wiggermann P. Liver fibrosis and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: A histopathologic correlation. *Sci Rep* 2015; 5: 15408 [PMID: 26478097 DOI: 10.1038/srep15408]
 - 45 Zhang W, Kong X, Wang ZJ, Luo S, Huang W, Zhang LJ. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging with Gd-EOB-DTPA for the Evaluation of Liver Fibrosis Induced by Carbon Tetrachloride in Rats. *PLoS One* 2015; 10: e0129621 [PMID: 26076199 DOI: 10.1371/journal.pone.0129621]
 - 46 Xie S, Sun Y, Wang L, Yang Z, Luo J, Wang W. Assessment of liver function and liver fibrosis with dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Acad Radiol* 2015; 22: 460-466 [PMID: 25601305 DOI: 10.1016/j.acra.2014.11.006]
 - 47 Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Tajima T, Kakihara D, Nakayama T, Takayama Y, Okamoto D, Taketomi A, Shirabe K, Fujita N, Obara M, Yoshimitsu K, Honda H. MR prediction of liver fibrosis using a liver-specific contrast agent: Superparamagnetic iron oxide versus Gd-EOB-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 664-671 [PMID: 22532503 DOI: 10.1002/jmri.23691]
 - 48 Chen BB, Hsu CY, Yu CW, Wei SY, Kao JH, Lee HS, Shih TT. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Eur Radiol* 2012; 22: 171-180 [PMID: 21879400 DOI: 10.1007/s00330-011-2249-5]
 - 49 Tsuda N, Okada M, Murakami T. New proposal for the staging of nonalcoholic steatohepatitis: evaluation of liver fibrosis on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur J Radiol* 2010; 73: 137-142 [PMID: 19026502 DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.09.036]
 - 50 Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers BE. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension. *Radiology* 2003; 229: 409-414 [PMID: 12970464 DOI: 10.1148/radiol.2292021128]
 - 51 Haimerl M, Fuhrmann I, Poelsterl S, Fellner C, Nickel MD, Weigand K, Dahlke MH, Verloh N, Stroszczynski C, Wiggermann P. Gd-EOB-DTPA-enhanced T1 relaxometry for assessment of liver function determined by real-time ^{13}C -methacetin breath test. *Eur Radiol* 2018; 28: 3591-3600 [PMID: 29532241 DOI: 10.1007/s00330-018-5337-y]
 - 52 Lee JH, Kim B, Kim HJ, Kim BW, Wang HJ, Kim JK. High spatial resolution navigated 3D T1-weighted hepatobiliary MR cholangiography using Gd-EOB-DTPA for evaluation of biliary anatomy in living liver donors. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 1703-1712 [PMID: 29450611 DOI: 10.1007/s00261-018-1474-7]
 - 53 Zhang Y, Xiao XP, Shu T, Cai J, Xiao XL, Li YS, Zhang ZW, Tang Q. Preclinical evaluation of severely defective manganese-based nanocrystal as a liver-specific contrast media for MR imaging: comparison with Gd-EOB-DTPA and MnDPDP. *Nanotechnology* 2018; 29: 225101 [PMID: 29528845 DOI: 10.1088/1361-6528/aab5fe]
 - 54 Zhang W, Wang X, Miao Y, Hu C, Zhao W. Liver function correlates with liver-to-portal vein contrast ratio during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MR at 3 Tesla. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 2262-2269 [PMID: 29476347 DOI: 10.1007/s00261-018-1462-y]
 - 55 Yamada T, Obata A, Kashiwagi Y, Rokugawa T, Matsushima S, Hamada T, Watabe H, Abe K. Gd-EOB-DTPA-enhanced-MR imaging in the inflammation stage of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in mice. *Magn Reson Imaging* 2016; 34: 724-729 [PMID: 26979540 DOI: 10.1016/j.mri.2016.03.009]
 - 56 Utsunomiya T, Shimada M, Hanaoka J, Kanamoto M, Ikemoto T, Morine Y, Imura S, Harada M. Possible utility of MRI using Gd-EOB-DTPA for estimating liver functional reserve. *J Gastroenterol* 2012; 47: 470-476 [PMID: 22170416 DOI: 10.1007/s00535-011-0513-8]
 - 57 Okada M, Murakami T, Yada N, Numata K, Onoda M, Hyodo T, Inoue T, Ishii K, Kudo M. Comparison between T1 relaxation time of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and liver stiffness measurement of ultrasound elastography in the evaluation of cirrhotic liver. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 329-338 [PMID: 24343840 DOI: 10.1002/jmri.24529]
 - 58 Fujinaga Y, Ohya A, Tokoro H, Yamada A, Ueda K, Ueda H, Kitou Y, Adachi Y, Shiobara A, Tamaru N, Nickel MD, Maruyama K, Kadoya M. Radial volumetric imaging breath-hold examination (VIBE) with k-space weighted image contrast (KWIC) for dynamic gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MRI of the liver: advantages over Cartesian VIBE in the arterial phase. *Eur Radiol* 2014; 24: 1290-1299 [PMID: 24633374 DOI: 10.1007/s00330-014-3122-0]
 - 59 Yonetomi D, Kadosawa T, Miyoshi K, Nakao Y, Homma E,

- Hanazono K, Yamada E, Nakamura K, Ijiri A, Minegishi N, Maetani S, Hirayama K, Taniyama H, Nakade T. Contrast agent Gd-EOB-DTPA (EOB-Primovist®) for low-field magnetic resonance imaging of canine focal liver lesions. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 371-380 [PMID: 22548505 DOI: 10.1111/j.1740-8261.2011.01919.x]
- 60 Schneider G, Schürholz H, Kirchin MA, Bucker A, Fries P. Safety and adverse effects during 24 hours after contrast-enhanced MRI with gadobenate dimeglumine (MultiHance) in children. *Pediatr Radiol* 2013; 43: 202-211 [PMID: 23179483 DOI: 10.1007/s00247-012-2498-8]
- 61 马聪, 肖恩华. 钆塞酸二钠增强磁共振在肝脏疾病应用的系列研究. 湖南省: 中南大学, 2016
- 62 Li XM, Chen Z, Xiao EH, Shang QL, Ma C. Diagnostic value of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatocyte-phase magnetic resonance imaging in evaluating hepatic fibrosis and hepatitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3133-3141 [PMID: 28533670 DOI: 10.3748/wjg.v23.i17.3133]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

从多项行为学测评分析慢传输型便秘大鼠的精神心理异常及其意义

张桢, 贺平

张桢, 重庆市中医院肛肠科 重庆市 400021

贺平, 成都肛肠专科医院肛肠外科 四川省成都市 610015

贺平, 主任医师, 主要从事肛肠外科、功能性胃肠病及炎症性肠病方面的研究.

基金项目: 四川省卫生厅资助项目, No. 110101; 成都市科学技术局资助项目, No. 11PPYB014SF-289; 重庆市(第三批)青年医学高端后备人才项目, No. 渝卫人(2016)45号.

作者贡献分布: 本文由张桢完成; 贺平指导审核.

通讯作者: 贺平, 主任医师, 610015, 四川省成都市青羊区大墙东街152号, 成都肛肠专科医院肛肠外科. 1327255153@qq.com

收稿日期: 2018-08-31

修回日期: 2018-10-30

接受日期: 2018-11-08

在线出版日期: 2018-11-28

Behavioral analysis of mental and psychological abnormalities and their significance in rats with functional constipation

Zhen Zhang, Ping He

Zhen Zhang, Department of Anorectal Medicine, Chongqing Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

Ping He, Department of Anorectal Surgery, Chengdu Anorectal Specialist Hospital, Chengdu 610015, Sichuan Province, China

Supported by: Sichuan Provincial Health Department Fund, No. 110101; Chengdu Science and Technology Bureau Fund, No. 11PPYB014SF-289; Chongqing (the Third Batch) Youth Medical High-end Reserve Talents Project, Chongqing Health Department, No. Yu Wei Ren (2016)45.

Corresponding author to: Ping He, Chief Physician, Department of Anorectal Surgery, Chengdu Anorectal Specialist Hospital, 152 Daqiang East St, Qingyang District, Chengdu 610015, Sichuan Province, China. 1327255153@qq.com

Received: 2018-08-31

Revised: 2018-10-30

Accepted: 2018-11-08

Published online: 2018-11-28

Abstract

AIM

To observe, compare, and analyze the behavior of rats with functional constipation and evaluate the psychological basis for their behavior.

METHODS

Sixty SD rats with a male-female ratio of 1:1 were randomly and equally divided into three groups: a severe constipation group, a mild constipation group, and a control group. Constipation was induced in rats by intragastric administration of compound diphenoxylate. The difference between the severe constipation group and mild constipation group was the severity of constipation symptoms, which was caused by the difference in the dose of compound diphenoxylate used. The weight and defecation of each group were recorded after constipation was modeled successfully. Behaviors of all the groups were assessed by the empty bottle stress test (aggression, modification, and exploration), elevated plus-maze test (anxiety), and sucrose preference test (depression). The data obtained were then statistically analyzed.

RESULTS

In the empty bottle stress test, neither aggressive behavior nor modified behavior in both mild and severe constipation rats had a significant change compared with the control group; however, exploratory behavior showed a statistical change which seemed to be related with the severity of symptoms. No significant difference was observed among all groups in the elevated plus-maze test. As to the sucrose preference test, the sugar

water consumption and preference degree of rats with severe constipation were significantly lower than those of the control group, while no difference was observed between the mild constipation group and control group.

CONCLUSION

The severity of constipate symptoms might be related to the dosage of modeling drugs. Also, the severity of symptoms is positively correlated with the behavioral abnormality. However, the behavioral performance of constipation rats is complicated, and the psychological state is generally inclined to depression.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Word: Slow transit constipation; Rat model; Behavior; Psychological disease

Zhang Z, He P. Behavioral analysis of mental and psychological abnormalities and their significance in rats with functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(33): 1914-1919 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1914.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i33.1914>

摘要

目的

观察、对比、分析功能性便秘大鼠动物模型的行为, 评价其行为反映出的心理学基础。

方法

60只清洁级SD大鼠, 雌雄各半。按性别随机分为3组, 分别为重度便秘组、轻度便秘组、对照组, 每组各20只。便秘模型按复方苯乙哌啶灌胃造模, 按给药剂量区分重度及轻度便秘模型组。造模成功后记录各组体重与排便情况, 观察并记录每组大鼠的应激行为表现, 包括攻击、修饰及探究行为; 并以高架十字迷宫评价其焦虑行为、糖水偏爱试验评价其抑郁行为。将记录结果进行统计学分析。

结果

轻度、重度便秘模型大鼠的攻击行为、修饰行为与对照组相比无明显变化, 仅探究行为有统计学意义, 并与病情严重程度有关。高架十字迷宫结果各组间无显著性差异; 糖水偏爱试验提示重度便秘模型大鼠的糖水消耗量与偏爱程度明显低于对照组, 而轻度模型组则与对照组差异不显著。

结论

造模药物剂量与便秘严重程度有关, 而便秘严重程度与行为学异常程度之间呈正向关联。但便秘大鼠的行为学表现较复杂, 总体来说心理状态倾向于抑郁。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢传输型便秘; 大鼠模型; 行为学; 心理异常

核心提要: 本文通过对功能性便秘大鼠行为的观察与分析, 评价其行为的心理学基础与类型。结果提示(1)便秘严重程度与行为学异常程度之间呈正向关联; (2)便秘大鼠的行为学表现倾向于抑郁。

张桢, 贺平. 从多项行为学测评分析慢传输型便秘大鼠的精神心理异常及其意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(33): 1914-1919 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1914.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i33.1914>

0 引言

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)是功能性便秘的常见类型, 是消化系统常见病症。其确切病因不明, 但发病与年龄呈正相关。STC症状顽固, 严重影响患者生活质量; 在老年人群中还是心脑血管意外的常见诱因之一, 危害很大。我国老龄化趋势日渐明显, 可STC的临床诊疗现状却存在管理不系统、治疗欠规范的问题^[1], 长期疗效并不满意。有学者认为STC患者中有相当比例伴有需要干预的精神心理疾病, 甚至便秘本身即作为躯体症状而出现。2013年版的《中国慢性便秘诊治指南》中明确将精神心理治疗作为治疗措施写入指南^[2]。

但目前, 由于对心理异常与便秘之间的相互关系(如因果关系、治疗重点等)究竟如何存在许多争论^[3], 且精神心理异常包括多种类型(如焦虑、抑郁、强迫等), 因此对于临床中被广泛采用的量表评估法无法满足实际需要。首先, 具体的量表通常被用于评估特定类型的心理障碍, 患者就诊时应填写哪几种量表并无定论^[4]; 其次, 患者也往往因对量表填写目的不理解、要求不明确而选择隐藏真实情况、提供不真实数据, 从而误导医生。

因此, 能排除社会环境因素, 而单纯考量便秘与心理异常之间的关系将对临床决策有所帮助。动物实验与临床试验相比, 具有不受人类特有的矫饰行为干扰的优点; 因此我们试图通过对成熟STC动物模型进行研究, 以探讨此问题。研究方法为对STC大鼠进行多项行为学的观察与测评, 包括心理学实验研究中普遍采用^[5]的空瓶应激行为观察(包括攻击行为、修饰行为与探索行为等, 测试焦虑)、高架十字迷宫(测试焦虑)、糖水偏好试验(激励行为, 测试抑郁), 对观察结果进行分析可归纳出模型动物常见的精神心理异常类型。同时, 结合实验动物的体重、排便情况等综合分析, 推知STC大鼠是否

因便秘而出现心理异常, 又属于何种类型. 这些结论将对临床诊治STC有积极意义.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组: 实验于成都中医药大学药学院中药制剂新技术与新剂型实验室完成. 健康清洁级SD大鼠60只, 体重 $200\text{ g} \pm 20\text{ g}$, 雌雄各半. 动物来源: 成都达硕实验动物有限公司(许可证号: 0017656), 标准饲养. 用SPSS 13.0中random seeds程序将60只清洁级SD大鼠按性别随机分为6组, 分别为重度便秘组、轻度便秘组、对照组, 每组各20只. 分组后各组间体重无显著性差异.

1.1.2 主要试剂及仪器: 复方地芬诺酯(主要成分为苯乙哌啶), 购自河北赛克药业. 蔗糖, 上海上荣食品有限公司生产市售蔗糖.

仪器包括: (1)自制大鼠用高架十字迷宫^[6](elevated plus-maze, EPM), 由两个开放臂(open arm, 长 \times 宽为 $50\text{ cm} \times 10\text{ cm}$)、两个相对封闭臂(close arm, 长 \times 宽 \times 高为 $50\text{ cm} \times 10\text{ cm} \times 40\text{ cm}$)、一个中央平台(central platform, $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$)构成, 材料黑色塑胶. 开放臂、封闭臂相互垂直成十字状; 迷宫固定于十字支架, 支架高 50 cm . (2)称量仪, BAS224S型电子天平, 赛多利斯科学仪器有限公司(北京)公司. (3)摄像机, 市售数码摄像头, 接于电脑.

1.2 方法

1.2.1 造模方法: 按慢传输型便秘的发病机理, 以复方地芬诺酯灌肠以使大鼠的结肠蠕动减慢, 同时促进水的重吸收, 以使其大便含水量下降、停留结肠时间长, 达到便质干、硬、排便频率下降的目的, 类似于慢传输型便秘.

1.2.2 给药途径及方法^[7]: 便秘组采用灌胃构建慢传输型便秘模型大鼠, 重度便秘组给药剂量为 12 mg/kg , 中度便秘组给药剂量为 8 mg/kg , 持续时间为30 d. 实验期间每周记录1次大鼠粪便粒数、粪便干质量及大鼠体质量, 并根据粪便及体重变化适当增减给药剂量, 避免动物死亡. 至慢传输便秘模型组大鼠粪便粒数、首粒黑便排出时间与正常组有显著性差异则建模成功.

1.2.3 观察指标及检测方法: (1)排便情况^[8]: 便秘大鼠总体情况, 以及粪便的质量、硬度、粒型等. (2)应激行为观察: 空瓶应激试验, 包攻击行为(攻击、撕咬空水瓶或笼子), 修饰行为(梳理毛皮和洗脸); 探究行为(前后左右运动情况或前往水瓶位置). 选取大鼠生理活跃时间进行观察(夜间9点到11点), 每2只动物观察10 min、每天观察一组, 共9 d, 每只动物计3次, 取平均值. 每次观察, 以10分钟内出现1次行为记1分. (3)高架十字迷宫测

评: 观察指标: 进入开放臂次数(open arm entry, OE): 进入到任一开放臂的次数, 大鼠中心点进入算一次, 中心点退出, 即算一次探索结束; 进入开放臂时间(open arm time, OT): 大鼠在开放臂内停留的时间, 单位s; 进入闭臂次数(close arm entry, CE): 进入到任一闭臂的次数, 大鼠中心点进入算一次, 中心点退出, 即算一次探索结束; 进入封闭臂时间(close arm time, CT): 大鼠在闭臂内停留的时间, 单位s. 分别计算出进入开放臂和闭臂的总次数(OE+CE)、开放臂进入次数比[OE%, 即 $\text{OE}/(\text{OE}+\text{CE}) \times 100\%$]、开放臂停留时间比[OT%, 即 $\text{OT}/(\text{OT}+\text{CT}) \times 100\%$]. 每只大鼠高架十字迷宫实验结束后, 均立即断头处死, 取脑称重. 观察方法: 大鼠置于昏暗实验环境下的中央臂后实验人员立即离开. 以遮挡了指示灯的摄影机观察下5分钟内大鼠置于十字迷宫的表现, 并记录上述数据. 每只大鼠实验结束后, 清除粪便, 并用75%乙醇清理迷宫, 以掩盖气味. (4)糖水偏爱试验测定: 动物模型建立成功后, 即实验第31天大鼠单笼饲养, 对大鼠进行基础糖水/纯水消耗实验. 应激前先训练动物适应含糖饮水, 每笼同时给予装有1%蔗糖水的2个小瓶. 24 h后同时给予每只大鼠事先量好的2瓶水, 1个瓶装1%蔗糖水, 1个瓶装纯水. 1 h后取走2瓶并称质量. 每只大鼠进行1次液体消耗实验, 实验前禁水24 h, 其余操作同前. 计算应激后动物的液体总消耗、糖水消耗、纯水消耗及糖水偏爱百分比(糖水偏爱百分比 = $\text{糖水消耗}/\text{总液体消耗} \times 100\%$).

统计学处理 以SPSS 16.0进行数据分析. 计量资料以单因素方差分析、计量资料以独立样本 t 检验进行统计学分析, 其中计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示. 以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义.

2 结果

2.1 实验动物情况 60只大鼠分3组, 每组均20只; 其中重度便秘模型组中3只动物退出, 轻度便秘模型组1只退出. 各组均补充至20只, 计入最终结果.

2.2 排便情况 与对照组比较, 便秘大鼠总体精神差、活动减少, 体重减轻, 进食量小; 同时大便较干、硬, 粒型较小. 体重测量方面, 重度STC组大鼠造模后体重低于对照组($P < 0.05$); 但轻度STC组及对照组、重度组与轻度组相比, 结果无统计学差异.

重度STC组大鼠日均粪便粒数小于轻度STC组及对照组, 日均排便粒数减少($P < 0.05$); 轻度STC组与对照组之间大鼠日均粪便粒数差异无统计学意义($P > 0.05$). 粪便干质量在3组间的差异无显著性意义($P > 0.05$). 重度STC模型组与轻度模型组均较对照组首粒黑便排出时间延长($P < 0.05$)(表1).

2.3 应激行为观察 对于攻击行为及修饰行为, 各组间两两比较均未见结果具有统计学意义($P>0.05$). 仅探究行为, 重度、轻度STC组均较对照组有显著性差异, 且重度模型组差异尤其明显($P<0.01$); 两模型组间无统计学差异($P>0.05$)(表2).

2.4 高架十字迷宫测评 各组间分别进行开放臂进入总次数百分比、开放臂滞留时间比以及进入两臂总次数的对比, 均未发现彼此间存在统计学显著性差异($P>0.05$)(表3).

2.5 糖水偏爱试验 重度STC模型组大鼠糖水消耗量显著小于对照组($P<0.01$); 轻度模型组与对照组及重度组之间大鼠糖水消耗量无显著性意义($P=0.17$). 重度STC模型组大鼠糖水偏爱百分比小于对照组($P<0.05$)及轻度组($P<0.05$); 轻度模型组与正常组之间大鼠糖水偏爱百分比差异无显著性意义($P>0.05$)(表3).

3 讨论

长期以来, 慢性便秘的合理诊治都是消化胃肠领域关注的热点. 目前普遍认为慢性便秘是一种功能性胃肠病, 目前采用“功能性胃肠病”的罗马标准进行诊断, 此标准已于2016年发表第IV版^[9].

便秘作为一种独立的疾病概念被接受的时间并不长. 以往, 便秘通常被定义为“由多种疾病导致的排便困难或费时费力的症状”. 因此, 对便秘的治疗也正在经历从单纯对症处理到系统诊治、慢病管理的转向过程. 然而这一过程数年来进展缓慢: 便秘患者在就诊时仍有很大机率被单纯处以刺激性泻剂, 有学者指出^[10], STC的诊治疗效不满意, 与罗马标准关于功能性便秘的诊断建立在以症状和患者主观感受为诊断要点上有一定关系. 即由于本病诊断、疗效都以症状改善为评价方法, 那患者的排便感受的重要作用不可替代. 而排便感受相对主观, 客观评价指标欠缺; 这或许导致STC患者的精神情绪、切身感受将对治疗效果满意度产生直接影响.

鉴于便秘与心理异常存在密切关联, 医师在临床中如何基于其症状以及行为方式按《指南》进行诊断、治疗? 就每位具体患者而言, 医师应该如何评判是否应给予患者进行精神心理干预? 甚至, 治疗应以胃肠病为主, 还是精神心理异常为主? 上述问题目前常采用填写相关标准化量表进行精神心理评估, 但由于我国文化环境、患者理解偏差等原因, 常常导致较为准确地评估患者情况并不容易. 有学者建议^[11]对慢性便秘患者常规进行专业心理咨询, 以便明确便秘的分期后采取相应的治疗方法; 但患者易出现抵触心理. 因此, 本研究通过实验动物建立STC模型并观察其相应行为, 目的即在于排除

患者自身的矫饰, 以慢传输型便秘是否将导致行为异常进行观察分析, 再由此推知此类行为可能与何种心理精神异常有关.

从实验结果来看, STC模型大鼠总体精神差、活动减少, 体重减轻; 大便较干、硬, 粒型较小. 而重、轻度两组STC组大鼠较正常对照组首粒黑便排出时间延长; 重度组日均粪便粒数较轻度组及对照组少. 可见重度与轻度STC组大鼠由于造模药物剂量不同而出现了较好的区分. 造模成功后, 空瓶应激实验中, 攻击行为、修饰行为两项指标三组间均未见无明显统计学差异; 仅探究行为上, 两模型组较对照组均有明显提高, 其中重度组显著高于对照组($P<0.01$). 这能部分说明探究行为的增强与病情严重程度有关. 不确定性的空瓶应激通常是作为给实验动物复制焦虑模型时使用的, 其攻击、修饰与探究三种行为的观察本身既可以作为评判焦虑建模成功与否的指标, 有可以用之观察动物是否有焦虑的行为. 本实验复制便秘动物模型成功后, 直接观察动物的空瓶应激行为以评价其是否符合焦虑表现.

在高架十字迷宫实验中, 各组间实验结果无显著性差异; 糖水偏爱试验中的糖水消耗量指标, 重度组低于对照组; 糖水偏爱百分比指标, 重度组则高于轻度组及正常对照组. 这说明便秘模型动物存在一些行为学异常, 且异常程度与便秘严重程度之间存在正向关联. 但本实验中并未出现区分度非常良好的观察结果, 提示可能存在的三个原因: 一是本实验中动物模型建立时间可能不够长; 而临床中许多患者的病史长达数十年. 在实验中, 便秘这一刺激因素的作用时长不够, 故实验动物的许多行为改变尚未充分显露. 二是精神心理疾患分为不同的类型如焦虑、抑郁、强迫等, 但这些不同类型常可同时存在于同一患者. 在本实验中, 便秘大鼠的行为学表现可能是多种精神心理异常类型的复合表现, 故特征性不强. 三是最重要的, 即本实验是通过建立STC便秘模型后, 观察大鼠行为的; 应与构建焦虑、抑郁的大鼠模型后观察其排便习惯相互参考^[3]. 因慢性便秘与焦虑、抑郁等精神心理异常何者为因、何者为果的问题并无定论, 目前研究仅能说明此二者存在关联. 这也许也是当今《指南》中没有说明心理异常的评估方式, 以及进一步给出干预的具体方案的原因.

但本实验结果仍能带给我们有意义的提示: 便秘因素的确可使实验动物出现行为异常; 这些行为与便秘症状的严重程度有关. 这些行为背后的心理异常类型可能较为复杂, 但在本实验中总体来看倾向于抑郁. 虽然实验动物的观察结果不可套用于临床, 但仍有一定启发意义. 如本实验中, 单纯便秘因素下的大鼠在一定时期内并未出现严重地行为学异常, 提示临床诊治便秘应

表 1 大鼠排便及体重情况表

指标	对照组	重度便秘组	轻度便秘组
粪便粒数(粒/d)	42.17 ± 7.01	27.79 ± 4.33 ^{ac}	36.25 ± 5.29
粪便干质量(g/d)	6.43 ± 2.21	5.87 ± 1.96	6.26 ± 2.50
造模前体重(g)	200.10 ± 10.94	203.07 ± 12.06	207.15 ± 15.07
造模成功后首日体重(g)	390.53 ± 86.53	313.87 ± 64.14 ^a	335.72 ± 95.41

^a*P*<0.05, 与对照组相比; ^c*P*<0.05, 与轻度组相比.

表 2 应激行为观察表

	攻击行为	修饰行为	探究行为
对照组	1.55 ± 1.05	1.75 ± 0.92	2.85 ± 0.99
重度便秘组	2.65 ± 1.18	1.70 ± 0.73	3.60 ± 1.39 ^b
轻度便秘组	2.05 ± 1.00	1.25 ± 0.91	3.25 ± 1.52 ^a

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01与对照组相比.

表 3 高架迷宫与糖水消耗试验观察表

	对照组	重度便秘组	轻度便秘组
开臂入次百分比(%)	30.69 ± 25.86	32.15 ± 12.72	28.23 ± 18.98
闭臂滞留时间比(%)	16.15 ± 18.64	19.32 ± 14.11	24.18 ± 19.15
进臂总次数(次)	14.65 ± 6.92	22.67 ± 13.88	15.67 ± 8.84
糖水消耗量(g)	7.12 ± 2.86	3.54 ± 1.73 ^b	5.97 ± 3.01
糖水偏爱百分比(%)	79.98 ± 20.16	62.15 ± 17.82 ^{ac}	70.55 ± 26.57

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01与对照组相比; ^c*P*<0.05, 与轻度组相比.

正规、积极. 另外, 严重且长期的便秘, 应将排除心理疾病的躯体症状摆在诊治关键位置. 如有可能, 应加强多学科联合诊治以取得更加满意的远期疗效, 进一步推进STC的正规化诊治.

文章亮点

实验背景

功能性便秘属于功能性胃肠病范畴, 是临床常见疾病. 其病程长、治疗不易, 是目前胃肠病领域的研究热点问题之一. 在治疗本病的同时应处理患者的精神心理异常是诊治共识, 但二者的相互关系尚不清楚. 本文拟通过对便秘模型大鼠的行为学观察, 推测二者的相互关系.

实验动机

本文通过对便秘模型大鼠的行为学观察来分析其心理异常类型, 并推测功能性便秘与心理异常之间的关系. 由于临床中患者可能出现对心理状态的刻意隐瞒, 因此往往很难在确知二者的关系. 本文通过实验研究, 可以

比较客观地评价功能性便秘、行为与心理异常间的关联性.

实验目标

本文拟找出便秘模型大鼠的行为学体现了其何种心理异常. 试验结果提示为抑郁. 这对功能性便秘的临床诊治过程中应加强对患者的心理干预有重要的指导作用.

实验方法

本文采用了大鼠造模, 通过对模型动物包括攻击行为、高架十字迷宫试验和糖水消耗试验等行为观察得到数据后进行统计学分析, 认为便秘大鼠的行为倾向于抑郁. 既往研究中未见类似方法.

实验结果

本文的研究内容基本实现了试验设计目的, 研究结果对临床诊治功能性便秘有指导意义. 由于动物实验能排除患者刻意地隐瞒真实心理状态, 因此结果相对客观, 对功能性便秘的动物实验研究有一定启发.

实验结论

本研究发现功能性便秘能引起模型动物的行为改变, 但不能说明便秘通常会引起心理异常. 便秘与心理异常之间的关联可能是多因素的, 短期的便秘症状并不一定会造成明显心理异常. 便秘如能得到正确治疗、及时缓解以缩短其病程, 对降低治疗难度将是有益的.

展望前景

本研究的不足在于造模时间短, 不能对便秘与心理异常之间的关系做进出更有力的进一步说明. 今后, 同类型研究应将动物模型的时间延长以进一步说明便秘与心理异常之间的关系.

4 参考文献

- 1 卜佳, 许翠苹. 慢性便秘和慢病管理. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4162-4168 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4162]
- 2 中华医学会消化病学分会胃肠动力组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 胃肠病学 2013; 18: 605-612
- 3 张郭莺, 蒋燕萍, 帮慧玲. 构建慢传输型便秘与慢性应激抑郁模

型大鼠: 揭示便秘与抑郁的关系. 中国组织工程研究 2015; 19: 4356-4360

- 4 周思远, 刘婷, 覃海知. 临床常用便秘诊断和疗效评价量表的特征. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2611-2616 [DOI: 10.11569/wcjd.v21.i25.2611]
- 5 李宁, 唐启盛, 赵瑞珍. 慢性焦虑应激大鼠行为学的变化及中药丹桅逍遥散的干预作用. 中国现代应用药学 2009; 32: 826-829
- 6 宗绍波, 魏盛, 苏云祥. 焦虑大鼠模型高架十字迷宫实验的复测信度检验及参数相关性分析. 中国医药导报 2012; 8: 5-7
- 7 王郁金, 周永学, 张红. 功能性便秘大鼠在体结肠肌电及血清中胃动素、胃泌素的变化. 陕西中医 2014; 35: 1255-1256
- 8 庄茜, 张彩云, 程昱. 结肠传输颗粒诊断慢传输型便秘大鼠的实验研究. 中国现代应用药学 2017; 34: 1675-1678
- 9 徐三荣. 功能性胃肠道疾病罗马诊断标准的历史变迁及标准IV. 中华诊断学电子杂志 2016; 4: 184-190
- 10 Tack J, Boardman H, Layer P, Schiefke I, Jayne D, Scarpignato C, Fox M, Frieling T, Ducrotte P, Hamdy S, Gill K, Ciriza de Los Rios C, Felt-Bersma R, De Looze D, Stanghellini V, Drewes AM, Simrén M, Pehl C, Hoheisel T, Leodolter A, Rey E, Dalrymple J, Emmanuel A. An expert consensus definition of failure of a treatment to provide adequate relief (F-PAR) for chronic constipation - an international Delphi survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 434-442 [PMID: 27910115 DOI: 10.1111/apt.13874]
- 11 杨向东, 魏雨. 便秘的分度标准与临床策略. 中华结直肠疾病电子杂志 2015; 4: 62-64

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



综合预见性护理联合延续护理对脑卒中吞咽障碍患者出院后的护理效果分析

蔡文焕

蔡文焕, 天津市环湖医院护理部 天津市 300350

蔡文焕, 主管护师, 研究方向为脑卒中患者的护理.

作者贡献分布: 本课题设计、研究过程、数据分析及写作均由蔡文焕完成.

通讯作者: 蔡文焕, 主管护师, 300350, 天津市津南区吉兆路6号, 天津市环湖医院护理部. 3234325286@qq.com
电话: 022-59065906

收稿日期: 2018-08-19

修回日期: 2018-10-16

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-11-28

Effect of comprehensive predictive nursing combined with continuous nursing on dysphagia in stroke patients

Wen-Huan Cai

Wen-Huan Cai, Department of Nursing, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

Corresponding author to: Wen-Huan Cai, Nurse-in-Charge, Department of Nursing, Tianjin Huanhu Hospital, 6 Jizhao Road, Jinnan District, Tianjin 300350, China. 3234325286@qq.com

Received: 2018-08-19

Revised: 2018-10-16

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-11-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of predictive nursing combined with continuous nursing on dysphagia in stroke patients.

METHODS

One hundred and forty-seven elderly stroke patients with dysphagia were enrolled from July 2014 to October 2016, and they were randomly divided into a control group and a study group. The patients in the control group received routine care, and the patients in the study group received comprehensive predictive nursing combined with continuous nursing. Psychological status, complications, and swallowing ability upon admission, before discharge, and at 6 mo after discharge were compared between the two groups.

RESULTS

The Self-rating Anxiety Scale (SAS) scores before discharge and at 6 mo after discharge were both significantly higher in the control group than in the study group (47.82 ± 11.42 vs 43.53 ± 12.76 , $t = 2.15$, $P = 0.03$; 40.89 ± 10.41 vs 30.31 ± 10.56 , $t = 6.12$, $P < 0.01$). Although the Self-rating Depression Scale (SDS) score before discharge did not differ significantly between the control group and the study group (52.82 ± 11.02 vs 50.13 ± 10.76 , $t = 1.50$, $P = 0.15$), the score at 6 mo after discharge was significantly lower in the study group (46.89 ± 11.41 vs 35.31 ± 11.56 , $t = 6.11$, $P < 0.01$). The complication rate was significantly higher in the control group than in the study group (12.2% vs 6.54% , $\chi^2 = 6.54$, $P = 0.01$). The swallowing ability score before discharge did not differ significantly between the control group and the study group (5.02 ± 1.02 vs 5.13 ± 1.76 , $t = 0.46$, $P = 0.64$), but the score at 6 mo after discharge was significantly lower in the control group than in the study group (6.19 ± 2.41 vs 7.91 ± 2.56 , $t = 4.19$, $P < 0.01$).

CONCLUSION

Comprehensive predictive nursing combined with continuous nursing is more effective than traditional

nursing in improving the psychological status, reducing the incidence of complications, increasing the ability of swallowing, and improving the quality of life of stroke patients with dysphagia.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comprehensive predictive nursing; Continuous care; Dysphagia

Cai WH. Effect of comprehensive predictive nursing combined with continuous nursing on dysphagia in stroke patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(33): 1920-1926 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1920.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1920>

摘要

目的

回顾性分析综合预见性护理联合延续护理对脑卒中合并吞咽障碍患者出院后的护理效果。

方法

选取2014-07/2016-10符合条件的147例脑卒中合并吞咽障碍的老年患者,随机分为对照组及试验组。对照组接受常规护理,试验组接受综合预见性护理联合延续护理。统计并分析两组患者入院后、出院前、出院后6 mo的心理状态、并发症发生情况以及吞咽能力。

结果

对照组患者出院前焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)评分为 47.82 ± 11.42 ,试验组为 43.53 ± 12.76 ,差异具有统计学意义($t = 2.15, P = 0.03$)。对照组患者出院后6 mo SAS评分为 40.89 ± 10.41 ,试验组为 30.31 ± 10.56 ,差异具有统计学意义($t = 6.12, P < 0.01$)。对照组患者出院前抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分为 52.82 ± 11.02 ,试验组为 50.13 ± 10.76 ,无统计学差异($t = 1.50, P = 0.15$)。对照组患者出院后6 mo SDS评分为 46.89 ± 11.41 ,试验组为 35.31 ± 11.56 ,差异具有统计学意义($t = 6.11, P < 0.01$)。对照组出院后6 mo内并发症发生率为12.2%,试验组为6.54%,差异具统计学意义($\chi^2 = 6.54, P = 0.01$)。对照组患者出院前吞咽能力评分为 5.02 ± 1.02 ,对照组为 5.13 ± 1.76 ,无统计学差异($t = 0.46, P = 0.64$)。对照组患者出院后6 mo吞咽能力评分为 6.19 ± 2.41 ,对照组为 7.91 ± 2.56 ,差异具有统计学意义($t = 4.19, P < 0.01$)。

结论

综合预见性护理联合延续护理较常规护理更有效的改善患者心理状态,降低并发症发生率,提高吞咽能力,从而提高患者生存质量。该护理方法值得在临床

上推广。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 综合预见性护理; 延续护理; 吞咽障碍

核心提要: 基于脑卒中合并吞咽功能障碍患者常规护理基础上试验组给予综合预见性护理联合延续护理干预,追踪观察至患者出院后6 mo。为脑卒中合并吞咽障碍患者出院后的功能恢复及生存质量的提高探索新型护理模式提供新思路。

蔡文煊. 综合预见性护理联合延续护理对脑卒中吞咽障碍患者出院后的护理效果分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(33): 1920-1926 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1920.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1920>

0 引言

吞咽功能障碍是老年患者常见并发症,主要病因包括脑卒中、老年痴呆症等疾病^[1,2]。患者的吞咽功能需经历较长时间的康复才能达到理想状态,某些患者吞咽障碍症状甚至会伴随终身,严重影响患者及其家属的生活质量。院内短暂的应对性护理方案已不能满足患者长期生存的需求。综合预见性护理是通过评估患者吞咽功能,了解患者个体情况,推断患者可能出现的吞咽问题与存在的风险而制定个性化防范护理方案,最大程度上预防患者可能出现的潜在问题,减轻患者痛苦^[3,4]。延续护理,是患者出院后仍能得到专业护理人员的远程护理,得到系统的、完整的优质照顾^[5,6]。延续护理可使患者及家属在家中即可得到专业的照顾及护理指导^[7,8]。我院通过借鉴已有的成功经验,为我院符合条件的患者制定综合预见性护理联合延续护理方案,研究该护理方案的效果,为该护理方式的进一步推广提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-07/2016-10期间在天津市环湖医院进行治疗的吞咽困难147例患者被纳入此次研究。患者年龄65-79岁,平均年龄 71.3 ± 9.6 岁。男性患者115例,女性患者32例。洼田饮水试验3级患者数为75例,4级患者数为42例,5级患者数为30例。纳入标准: (1)符合脑卒中诊断标准; (2)均为脑卒中首次发病; (3)未合并其他系统严重疾病者; (4)患者意识清楚,自愿参与研究。排除标准为: (1)存在呼吸道、消化道疾病者; (2)无固定照顾人员者。将147例患者根据自身情况平均且随机分为试验组及对照组,试验组73例患者,对照组74例患者。对照组患者接受常规护理,试验组在常规护理基础上接受综合预

表 1 患者一般情况

分组	患者(n)	患者年龄(岁)	男性患者数(n)	住院时间(d)
对照组	74	70.5 ± 7.6	59 (79.2)	9.8 ± 4.4
试验组	73	72.6 ± 8.6	56 (76.7)	10.3 ± 4.3
P	--	0.12	0.67	0.49

见性护理联合延续护理。两组患者年龄、性别、住院时间均无明显差异($P>0.05$), 研究数据具可比性, 具体数据见表1。该研究所遵循的程序符合本院负责人体试验委员会所制定的伦理学标准, 取得了委员会的批准。所有受试患者及家属均了解该研究的背景、目的、方法。

1.2 方法

1.2.1 对照组护理方法: 对症护理: 护理人员需定时帮助行动不便患者翻身并对肢体进行按摩, 防止压疮、肌肉萎缩的发生。病床需设置防护措施, 防止跌落。辅助行动不便患者行动, 防止行动过程中摔倒, 从而预防小血栓的形成而加重病情。饮食护理: 患者在监护人帮助下食用清淡流食, 并根据患者自身情况制定个性化饮食方案。饮食过程中切勿急躁, 防止误吸引起吸入性肺炎。心理护理: 脑卒中患者患病后可出现抑郁、失落、急躁等不良情绪, 不利于神经、肌肉协调, 加重吞咽困难的发生及程度。医护人员需对患者进行心理疏导及治疗, 使患者保持平和的心态, 积极面对疾病。摒除急躁可有效改善吞咽困难, 减少呛咳等不良事件的发生。康复护理: 住院期间医护人员针对患者的自身情况制定个性化的康复训练程序, 包括患者口轮匝肌、咀嚼肌等肌肉群的训练。

1.2.2 试验组护理方法: 试验组实施成员包括一名神经内科主治医师、一名专业康复医师、一名资深护士, 所选成员均对试验组患者有较深的了解, 且均在研究开始前接受了相应培训。护理方式如下: 患者档案的建立: 患者进入病房后即与患者及家属共同完成一般情况调查表, 确定主要照顾者及固定的联系方式。对患者身体及心理状态进行评估, 了解患者所需要的护理及帮助, 作为综合预见性护理联合延续护理的参考资料。

综合预见性护理: 对患者进行吞咽功能评估, 并根据根者吞咽功能等自身情况制定个性化训练及护理方案。(1)对于轻度吞咽功能障碍的患者, 离院前对其及家属进行进食指导, 出院后患者需在家属护理及指导下食用流食。患者精神放松情况下方可进食, 进食过程中环境需安静, 患者需集中注意力, 避免交谈, 防止患者呛咳造成吸入性肺炎。患者床头抬高40°以防止食物返流, 缓慢吞咽, 少食多餐。患者进食过程中家属需全程陪伴, 以便患者出现呛咳后可迅速得到帮助。饭后对口腔

进行彻底清洁以防止口腔炎症引起的吸入性肺炎。(2)对于中度吞咽功能障碍的患者, 急性发病期需留置胃管进行鼻饲, 出院后可依据情况进行吞咽康复训练并逐渐进食流食。患者床头抬高40°以防止食物返流。(3)对于重度吞咽功能障碍的患者, 需以鼻饲为主, 床头抬高40°防止食物返流。鼻饲插管前需对其进行消毒并使用温开水浸泡以防止消化道及呼吸道感染。鼻饲推注食物前需确定胃管已到达胃内, 并在推注食物过程中时刻注意患者反应, 一旦出现异常立即停止推注并立即远程联系责任护士及医生, 讲述原委以便医生及护理人员向患者及家属提供准确的帮助, 必要时需立即返回医院进行救治。脑卒中患者多数消化能力较弱, 勿进食过多, 初期每次进食不可超过200 mL。

康复过程中的心理护理: 家属在长期家庭护理过程中需对患者进行心理护理, 告知患者该疾病的可逆性, 以及所丧失功能的可恢复性, 增强患者自信心, 使患者更加积极主动参与自我护理中。鼓励患者做一些自己喜欢的事情, 以分散注意力, 增加患者愉悦感, 以改善心理状态。医护人员及患者家属可通过改善患者居住环境, 如: 减少噪音、净化空气等, 来降低患者压抑的心理状态。必要时, 请心理专家会诊, 通过专业的心理疏导, 改善患者心理状态。

出院前对患者及家属进行健康宣教, 护理人员需向患者普及脑卒中病理知识及诱发因素, 使患者及家属在出院后生活中主动避免脑卒中的再次发生。向患者普及正确的康复训练方法及最佳康复时间, 帮助患者最大程度恢复神经支配功能。

综合预见性护理贯穿整个院外护理, 通过预见性推断患者可能出现的问题及存在的危险, 而在问题发生前进行有计划的避免。

延续护理: (1)评估居住环境并进行家属的培训。由负责护士专门入户调查, 查看康复环境是否安静, 房间是否整洁明亮, 患者床铺头端是否可调节高度, 并对不能满足上述条件家庭提出并督促实施改善措施。(2)对患者及家属进行健康宣教并分发宣传手册, 并对提示可能出现的危险。内容如下: 讲解该疾病发生的机制以及不利影响因素。以便家属督促患者防止不利因素的出现, 以防病情加重。患者进食时需集中注意力且环境

安静,切勿出现易分散患者注意力的事情,以防出现呛咳、吸入性肺炎等不良事件。患者在进食后,家属需督促患者靠于床内,半小时后方可躺下休息。家属还需固定患者每日进食量范围,保证患者营养均衡,切勿摄入过少或过多。(3)院外吞咽功能康复护理:护理人员在患者出院时为患者制定康复计划,并在出院后每周通过电话对患者及家属进行指导,同时答疑解惑,使患者在家中即受到正规、有效的康复护理。颈部张力过大是患者吞咽困难的原因之一,家属在患者出院后仍为患者进行颈部活动度的训练,降低颈部张力。口轮匝肌功能异常是患者食物洒落的主要原因,患者出院后护理人员仍通过电话等远程指导口轮匝肌的训练,患者于三餐前进行吸允、缩唇等训练。使用牵拉法缓解舌肌紧张,使用压舌板对舌部进行按摩及力量训练来缓解舌肌松弛,以便增强舌头对食物的递送、搅拌及吞咽功能。患者闲暇时分可多次进行叩齿动作,增强咀嚼肌力量,并通过触摸患者咀嚼肌紧张度判断患者咀嚼肌功能恢复情况,以便实时变更后期护理方案。(4)患者出院后当天护理人员进行入户调查,之后每星期进行电话随访,答疑解惑患者及家属所遇到的问题,嘱咐注意事项,并对患者状态及康复情况进行记录。

1.3 评价指标

1.3.1 心理状态自评量表分析:使用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)及抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)于患者入院后、出院前及出院后6 mo对患者心理状态进行分析。SAS与SDS自评量表均由20个条目组成,四级评分,从无症状到显著症状。将表内20个项目所得分数 $\times 1.25$,以便与其他研究结果相统一。取所得结果整数部分,所得分值越高,症状越严重。

1.3.2 并发症发生率:患者出院后半年内出现吸入性肺炎、营养不良等的发生率。吸入性肺炎评定标准:患者在进食过程中或刚刚进食后,出现剧烈呛咳,无法平复,入院后检查发现肺部存在吸入的异物,并出现吸入性肺炎。营养不良评定标准:出院前完成身高体重指数(BMI,正常值为 $18.5\sim 22.9\text{ kg/m}^2$),肱三头肌皮褶厚度(参考日本男女正常值分别为 8.3 mm 和 15.3 mm)和血清白蛋白(正常值为 $40\sim 55\text{ g/L}$)的检测,出院半年后再次检测以上指标,若3项中1项或多项下降至正常值下限的20%或以下为营养不良。

1.3.3 自主吞咽能力:使用Barthel指数数量表中进食部分评定患者住院后、出院前、出院后6 mo进食能力。

统计学处理 使用SPSS 19.0统计学软件对本次实验所得的数据进行统计学分析。采用 t 检验对连续性变量进行比较, χ^2 检验用于计数资料的检验, $P<0.05$ 表明具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者SAS评分比较 两组患者SAS评分随时间呈倒“U”形,入院后较低,出院时出现最高峰,出院后康复期间数值有所回落。两组患者入院后初始SAS评分无差别,出院前试验组评分低于对照组,经检验,差异具有统计学意义($t = 2.15, P = 0.03$)。出院后6 mo试验组评分明显低于对照组,差异具有统计学意义($t = 6.12, P<0.01$)(表2)。

2.2 两组患者SDS评分比较 两组患者SDS评分随时间呈倒“U”形,入院后较低,出院时出现最高峰,出院后康复期间数值有所回落。两组患者入院后初始SDS评分无差别,出院前试验组评分略低于对照组,差异不具有统计学意义($t = 1.50, P = 0.14$)。出院后6 mo试验组评分明显低于对照组,经检验,差异具有统计学意义($t = 6.11, P<0.01$)(表3)。

2.3 两组患者出院后半年内并发症发生率比较 Barthel指数数量表吞咽能力评定标准可得进食完全独立为10;需部分帮助为5;需极大帮助为0。试验组出院后半年内并发症发生率低于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.54, P = 0.01$)(表4)。

2.4 两组患者自主吞咽能力评分比较 两组患者入院时吞咽能力无差异;出院前试验组吞咽能力略好于对照组,无统计学差异($t = 0.46, P = 0.64$);出院后6 mo试验组吞咽能力明显高于对照组,经检验,差异具有统计学意义($t = 4.19, P<0.01$)。具体数据见表5。

3 讨论

脑卒中是神经内科常见疾病,随着我国老龄化不断加剧,发病率不断上升且呈年轻化趋势^[9-12]。吞咽功能障碍是脑卒中独立危险因素,吞咽障碍易引起坠积性肺炎、营养不良和脱水,严重影响患者的生活质量及生命健康^[13-16]。常规护理已逐渐不能满足现代医疗需求,探索更加有效的护理方法至关重要。综合预见性护理根据患者自身情况,推测可能出现的问题及危险,而做出防范性的护理,使问题出现前即得到解决,降低并发症发生率,改善预后^[17-20]。延续护理旨在通过医护人员的共同努力,制定规范、合理的康复计划,并通过电话等通讯设施实现实时跟踪护理,使得患者出院后仍可得到规范、有效、正确的护理照顾。出院后将综合预见性护理融合到延续护理中,可使护理效果事半功倍。综合预见性护理联合延续护理能更有效减低患者焦虑、抑郁等不良心理问题。

本文回顾性分析了综合预见性护理联合延续护理对脑卒中吞咽障碍患者出院后的护理效果。结果显示,两组患者SAS及SDS评分随时间呈倒“U”形,入院后

表 2 两组患者SAS评分比较

分组	患者(n)	入院后	出院前	出院后6 mo
对照组	74	23.23 ± 9.61	47.82 ± 11.42	40.89 ± 10.41
试验组	73	23.34 ± 8.92	43.53 ± 12.76	30.31 ± 10.56
t	--	0.07	2.15	6.12
P	--	0.94	0.03	<0.01

表 3 两组患者SDS评分比较

分组	患者(n)	入院后	出院前	出院后6 mo
对照组	74	26.23 ± 9.51	52.82 ± 11.02	46.89 ± 11.41
试验组	73	26.34 ± 8.72	50.13 ± 10.76	35.31 ± 11.56
t	--	0.07	1.50	6.11
P	--	0.94	0.14	<0.01

表 4 两组患者出院后半年内并发症发生率比较

分组	患者(n)	吸入性肺炎患者数(n)	营养不良患者数(n)	出院后半年内并发症发生率(%)
对照组	74	5	4	12.2
试验组	73	1	1	2.7
χ ²	--	--	--	6.54
P	--	--	--	0.01

表 5 两组患者自主吞咽能力评分比较

分组	患者(n)	入院后	出院前	出院后6 mo
对照组	74	4.23 ± 1.51	5.02 ± 1.02	6.19 ± 2.41
试验组	73	4.34 ± 1.72	5.13 ± 1.76	7.91 ± 2.56
t	--	0.41	0.46	4.19
P	--	0.68	0.64	<0.01

较低, 出院时出现最高峰, 出院后康复期间数值有所回落. 这可能与患者刚入院后对疾病缺乏了解, 集中于疾病治疗, 尚不了解该疾病所造成的并发症及其对日后生活的影响有关. 出院时患者对疾病已有较为充分的了解, 而此时吞咽困难等后遗症尚未得到全面缓解, 故此时抑郁和焦虑评分最高, 心里状态较差. 吞咽功能障碍的患者伴随流涎、口角歪斜、饮水呛咳等症状时易出现悲观绝望心理^[21], 经过出院后有效地心理护理, 患者的心理问题得到及时疏导, 延续护理使后遗症得到有效改善, 患者心理状态得到提高. 试验组患者出院时及出院后半年SAS、SDS评分均低于对照组, 说明综合预见性护理联合延续护理较常规护理能更有效地改善患者心理状态. 综合预见性护理联合延续护理通过心理上增加患者康复积极性, 通过缓解颈部张力、改善舌肌及口

轮匝肌等肌肉群功能增强吞咽功能, 从而有效缓解吞咽障碍. 综合预见性护理联合延续护理能更有效降低并发症发生率, 如呛咳引发的吸入性肺炎, 摄入量过少造成长期营养不良.

总之, 综合预见性护理联合延续护理等长期照护类公共护理制度更有利于患者康复, 逐渐被越来越多的患者认可. 其能持续给与患者具有指导意义的、专业的、有计划及预见性的院内及院外远程护理, 能有效改善患者异常心理状态、提高吞咽能力、降低并发症发生率. 该护理方式值得在临床上推广.

文章亮点

实验背景

吞咽障碍是脑卒中的常见并发症, 需要长时间的康复,

严重影响患者的生活质量。院内短暂的应急应对性护理不能满足患者长期生存的需求。综合预见性护理联合延续护理可更加全面的提高护理质量与患者生活质量,降低发生误吸造成下呼吸道感染的风险。

实验动机

通过病例对照研究,探究综合预见性护理联合延续护理的策略干预对合并吞咽障碍的脑卒中患者出院后护理质量的影响,为临床新型护理模式的建立和实行提供新的科学依据。

实验目标

采用病例对照研究,对照组采用常规护理策略,试验组采用综合预见性护理合并延续护理策略,观察对比合并吞咽障碍的脑卒中患者出院前后的吞咽功能与并发症发生情况。

实验方法

选取本院2014-07/2016-10收治的147例脑卒中后发生吞咽功能障碍的老年患者,将患者随机分为对照组与试验组,计量资料表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$,两组间综合预见性护理联合延续护理策略干预前后比较采用成组 t 检验,采用 χ^2 检验进行率的比较。

实验结果

综合预见性护理联合延续护理策略干预后,试验组患者焦虑自评量表评分显著低于对照组。出院6 mo以后,试验组抑郁自评量表评分及并发症发生率显著低于对照组,吞咽能力评分显著高于对照组。

实验结论

根据患者情况制定个性化训练及护理方案的综合预见性护理联合延续护理策略干预有助于改善脑卒中合并吞咽功能障碍患者出院后的心理状态,降低并发症的发生率,提高吞咽能力。

展望前景

通过针对脑卒中合并吞咽功能障碍患者的自身情况制订个性化的综合预见性护理联合延续护理干预策略成功案例为基础,为医疗服务机构建立和完善相关医疗管理机制,倡导提供优质的综合预见性护理联合延续护理干预,发展新型护理模式提供理论支撑。

4 参考文献

- 1 柏慧华,姚秋近,祝晓娟,王卉,张峰极,张一.脑出血患者术后早期吞咽障碍筛查及康复护理.中华护理杂志 2013; 48:

- 299-301 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2013.04.003]
- 2 贾秀贤,雷少军,刘卫霞,荣铁成.综合康复训练对脑卒中后吞咽障碍及吸入性肺炎发生率的影响.河北医药 2018; 40: 778-780; 783 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.05.03610.3969]
- 3 蒋蕾.综合性护理在老年脑卒中吞咽障碍患者中的应用效果.护理实践与研究 2013; 10: 51-52 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2013.11.028]
- 4 吴江平,苏骅,蓝桂美,曾玲.前瞻性护理在脑卒中后吞咽障碍及误吸中的应用研究.护理研究 2013; 27: 2476-2477 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2013.23.021]
- 5 庄红花,尹玉珊,米红艳.中风护理门诊与电话随访相结合在吞咽障碍患者延续性护理中的应用效果.国际护理学杂志 2017; 36: 1186-1188 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2017.09.010]
- 6 王爱丽,王燕,梅现红,李宝兰.延续分级护理对116例脑卒中吞咽障碍患者吞咽能力和护理满意度的影响.重庆医学 2015; 44: 2866-2868 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.20.048]
- 7 孙宜南,郭艳霞.延伸护理对脑卒中后吞咽障碍的临床效果分析.中国煤炭工业医学杂志 2016; 19: 303-305 [DOI: 10.11723/mtgyx1007-9564]
- 8 黄慧敏,朱建英,李蕴奕,高永霞.延续护理在吞咽障碍留置胃管患者中的应用.中华现代护理杂志 2015; 21: 926-928 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2015.08.017]
- 9 Aarnio K, Rodríguez-Pardo J, Siegerink B, Hardt J, Broman J, Tulkki L, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. Return to work after ischemic stroke in young adults: A registry-based follow-up study. Neurology 2018 [PMID: 30315074 DOI: 10.1212/WNL.0000000000006510]
- 10 Ezekiel L, Collett J, Mayo NE, Pang L, Field L, Dawes H. Factors Associated With Participation in Life Situations for Adults With Stroke: A Systematic Review. Arch Phys Med Rehabil 2018 [PMID: 29981316 DOI: 10.1016/j.apmr.2018.06.017]
- 11 安德连,陈妙霞,陈琼梅,李慧娟,谢东霞,霍建珊.吞咽障碍护理门诊的构建.中华护理杂志 2017; 52: 219-221 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2017.02.021]
- 12 杨晨晨,纪小凤,马海丽,黎亚玲,郑丽维.进食体位对脑卒中后吞咽障碍患者相关并发症影响的Meta分析.护士进修杂志 2016; 31: 2223-2227 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2016.24.006]
- 13 董自娟,李明,王丽,李贤侠,魏洁,卜凡芳.优质护理在合并吞咽障碍脑卒中患者中的应用及效果.国际护理学杂志 2013; 32: 2447-2448 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2013.11.020]
- 14 陈兴连,温梦玲,李春霞,谢春雷,符小敏.吞咽障碍患者家属参与康复护理方案的研究.中华护理杂志 2015; 50: 1308-1312 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2015.11.005]
- 15 邵秀芹,冯珍,郑茶凤.冷热口腔刷洗对脑卒中摄食吞咽障碍患者防止误吸的效果.中国康复医学杂志 2013; 28: 361-363 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2013.04.019]
- 16 陈璐.时间护理结合酸刺激在脑卒中吞咽障碍病人护理中的应用.护理研究 2014; 28: 995-996 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2014.08.046]
- 17 程丽楠,吕会玲,崔文香,金锦华.国内早期护理干预对脑卒中患者吞咽障碍康复的Meta分析.中国实用护理杂志 2014; 30: 36-40 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2014.15.012]
- 18 赵岩,周染云,张敏,王岩.脑卒中后吞咽障碍的护理研究进展.中华现代护理杂志 2014; 20: 3526-3528 [DOI: 10.3760/j.issn.1674-2907.2014.27.047]
- 19 Park YH, Han HR, Oh BM, Lee J, Park JA, Yu SJ, Chang H. Prevalence and associated factors of dysphagia in nursing home residents. Geriatr Nurs 2013; 34: 212-217 [PMID: 23528180 DOI: 10.1016/j.gerinurse.2013.02.014]
- 20 肖群,刘朝晖,刘睿,朱银星,金葵花,郎红娟.协同护理在脑卒中后吞咽障碍康复训练中的应用研究.护士进修杂志 2016;



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿件件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

原发性胆汁性肝硬化的早期诊断运用

李建柱, 周琛, 王剑飞

李建柱, 周琛, 王剑飞, 天津医科大学第二医院检验科 天津市 300210

李建柱, 技师, 研究方向为临床检验.

作者贡献分布: 此课题由李建柱、周琛及王剑飞设计; 研究过程由李建柱、周琛及王剑飞操作完成; 本论文写作由李建柱完成.

通讯作者: 李建柱, 技师, 300210, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院检验科. xund3306@163.com
电话: 022-88326817

收稿日期: 2018-09-13

修回日期: 2018-10-19

接受日期: 2018-11-08

在线出版日期: 2018-11-28

Clinical value of inflammatory factors in early diagnosis of primary biliary cirrhosis with bacterial infection

Jian-Zhu Li, Chen Zhou, Jian-Fei Wang

Jian-Zhu Li, Chen Zhou, Jian-Fei Wang, Clinical Laboratory, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300210, China

Corresponding author to: Jian-Zhu Li, Technician, Clinical Laboratory, Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300210, China. xund3306@163.com

Received: 2018-09-13

Revised: 2018-10-19

Accepted: 2018-11-08

Published online: 2018-11-28

Abstract

AIM

To investigate the changes of procalcitonin, neutrophil percentage, and immunoglobulin expression in patients with primary biliary cirrhosis and bacterial infection, and

to determine their clinical value in the early diagnosis of primary biliary cirrhosis with bacterial infection.

METHODS

The medical records of 83 patients with primary biliary cirrhosis admitted to Second Hospital of Tianjin Medical University from March 2014 to May 2016 were retrospectively analyzed. According to the presence or absence of bacterial infection, the patients were divided into an infected group ($n = 47$) and a non-infected group ($n = 36$). Serum procalcitonin (PCT) levels, neutrophil percentage (N%), white blood cell count (WBC), and immunoglobulins such as IgM and IgG were tested and compared between the two groups.

RESULTS

Statistical analysis showed that the mean serum PCT level of the infected group was significantly higher than that of the uninfected group ($2.99 \text{ ng/mL} \pm 1.48 \text{ ng/mL}$ vs $0.11 \text{ ng/mL} \pm 0.05 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$), and half of the patients in the infected group had a serum PCT level $\geq 2 \text{ ng/mL}$. Inflammatory markers such as N%, WBC, IgM, and IgG in the infected group were significantly higher than the normal range and those of the control group ($84.52\% \pm 11.87\%$ vs $56.04\% \pm 8.15\%$, $8.44 \times 10^9/\text{L} \pm 3.05 \times 10^9/\text{L}$ vs $3.10 \times 10^9/\text{L} \pm 1.29 \times 10^9/\text{L}$, $7.33 \text{ g/L} \pm 2.82 \text{ g/L}$ vs $3.18 \text{ g/L} \pm 1.03 \text{ g/L}$, $32.18 \text{ g/L} \pm 8.61 \text{ g/L}$ vs $18.09 \text{ g/L} \pm 6.14 \text{ g/L}$, $P < 0.05$ for all). The levels of PCT, N%, WBC, IgM, and IgG in patients with different types of infection had no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Serum PCT, N%, and immunoglobulin levels in patients with primary biliary cirrhosis and bacterial infection are significantly higher than the normal reference value, and serum PCT level is of great value in assessing the inflammatory level of patients. Combined detection of serum PCT, N%, and immunoglobulin levels is of great

significance for the early diagnosis of primary biliary cirrhosis with bacterial infection.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary biliary cirrhosis; Bacterial infection; Procalcitonin; Percentage of neutrophils; Immunoglobulin

Li JZ, Zhou C, Wang JF. Clinical value of inflammatory factors in early diagnosis of primary biliary cirrhosis with bacterial infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(33): 1927-1932 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1927.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i33.1927>

摘要

目的

探究分析原发性胆汁性肝硬化合并细菌感染患者体内降钙素原、中性粒细胞百分比及免疫球蛋白表达水平的变化情况,明确上述指标对合并感染患者早期诊断的临床价值。

方法

回顾性分析2014-03/2016-05天津医科大学第二医院收治的83例原发性胆汁性肝硬化患者病历资料,根据患者有无合并细菌感染将入组患者分为感染组($n = 47$)和未感染组($n = 36$),统计感染组患者控制感染前血清降钙素原(pre-infection serum procalcitonin, PCT)水平、中性粒细胞百分率(neutrophil percentage, N%)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)及IgM、IgG等免疫球蛋白的表达情况。

结果

统计显示,感染组患者平均血清PCT水平显著高于未感染组 $2.99 \text{ ng/mL} \pm 1.48 \text{ ng/mL}$ vs $0.11 \text{ ng/mL} \pm 0.05 \text{ ng/mL}$ ($P < 0.05$),且感染组患者超半数血清PCT水平 $\geq 2 \text{ ng/mL}$;纳入N%、WBC及IgM、IgG等炎症指标的统计发现,感染组患者上述指标水平均显著高于正常范围,且与对照组具有明显差异,分别为 $84.52\% \pm 11.87\%$ vs $56.04\% \pm 8.15\%$ 、 $8.44 \times 10^9/\text{L} \pm 3.05 \times 10^9/\text{L}$ vs $3.10 \times 10^9/\text{L} \pm 1.29 \times 10^9/\text{L}$ 、 $7.33 \text{ g/L} \pm 2.82 \text{ g/L}$ vs $3.18 \text{ g/L} \pm 1.03 \text{ g/L}$ 、 $32.18 \text{ g/L} \pm 8.61 \text{ g/L}$ vs $18.09 \text{ g/L} \pm 6.14 \text{ g/L}$ (均 $P < 0.05$);分析不同类型感染患者血清PCT水平、N%、WBC及IgM、IgG水平等炎症指标水平发现,上述指标比较均无明显差异(均 $P > 0.05$)。

结论

原发性胆汁性肝硬化合并细菌感染患者血清PCT、N%、WBC水平均显著高于正常参考值,血清PCT水平对反应患者机体炎症水平具有重要价值,联合检

测血清PCT、N%及WBC对合并感染患者早期临床诊断具有重要意义。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 细菌感染; 降钙素原; 中性粒细胞百分比; 免疫球蛋白

核心提要: 联合检测血清降钙素原、中性粒细胞百分率和白细胞计数对早期诊断合并感染原发性胆汁性肝硬化患者具有重要临床意义。

李建柱, 周琛, 王剑飞. 原发性胆汁性肝硬化的早期诊断运用. *世界华人消化杂志* 2018; 26(33): 1927-1932 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1927.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i33.1927>

0 引言

原发性胆汁性肝硬化属原因不明性疾病,是以胆汁淤积为主的慢性、进行性肝脏病变,患者病变特征以肝内胆小胆管的慢性非化脓性破坏、胆汁淤积、汇管区炎症及肝脏纤维化为主,最终将发展为肝纤维化或肝硬化。肝硬化患者合并细菌感染风险升高是其出现肝衰竭及死亡等问题的重要原因^[1,2]。统计显示,患者住院期间合并细菌感染比例高达35%,约为普通人群的5倍之多,常见类型包括自发性细菌性腹膜炎、尿路感染、肺部感染及血液感染等。肝硬化患者免疫功能常处于较低水平,临床表现相对隐匿,相关病原学培养结果阳性率不高,也是导致合并细菌感染患者早期被不易发现的重要原因,严重影响了患者预后及生存率^[3-5]。降钙素原(procalcitonin, PCT)、免疫球蛋白(Immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白(Immunoglobulin G, IgG)等均为目前临床普遍认可的细菌感染诊断标志物,机体因细菌感染而出现全身性炎症反应时,PCT水平可显著升高,目前临床已通过检测血清PCT水平对腹腔、血液及肺部感染进行诊断^[6,7]。有研究称,对于肝硬化合并细菌感染患者的早期诊断,血清PCT水平的检测效果显著优于超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及白细胞计数(White blood cell, WBC)等传统检测指标,且血清PCT水平联合WBC可有效提高患者诊断的准确性。目前针对PCT、中性粒细胞百分率(Neutrophil, N%)及免疫球蛋白联合检测的研究相对较少,且关于N%对肝硬化合并细菌感染患者的早期诊断价值也尚未达成统一意见^[8]。本文旨在通过回顾

性分析患者病历资料, 统计入组患者早期血清PCT、N%及免疫球蛋白水平, 明确PCT、N%及免疫球蛋白对患者早期诊断的临床价值, 为提高合并细菌感染的肝硬化患者早期诊断效果提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2014-03/2016-05天津医科大学第二医院收治的83例原发性胆汁性肝硬化患者病历资料, 入组患者均符合胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识(2013年版)^[9], 主要包括: (1)机体出现以碱性磷酸酶水平升高为主要特点的胆汁淤积相关生化改变; (2)出现小叶间胆管破坏、非化脓性破坏性胆管炎等典型组织学改变; (3)特异性自身抗体阳性, 抗线粒体抗体滴度>1:100、M2型抗线粒体抗体阳性等; 患者满足上述指标中至少2项即可确诊。排除标准: (1)合并存在原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎等患者; (2)心肺功能不足者; (3)哺乳期或妊娠期妇女; (4)病历资料缺失者。本研究所有内容均征得入组患者同意下实施, 并经我院伦理委员会批准实施, 符合医学伦理学相关规定。

根据患者有无合并细菌感染将入组患者分为感染组($n = 47$)和未感染组($n = 36$), 合并细菌感染的诊断标准: (1)患者体液或血液细菌培养结果显示为阳性; (2)影像学检查发现感染病灶; (3)患者出现特征性感染症状及体征, 如体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 、白细胞计数水平显著升高等^[10]。感染组中男性21例, 女26例, 年龄36-71岁, 平均年龄 49.13 ± 8.44 岁, 中位年龄52岁; 未感染组中男性17例, 女19例, 年龄35-69岁, 平均年龄 47.25 ± 9.01 岁, 中位年龄49岁, 两组患者一般病历资料比较无明显差异, 具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 方法 回顾性分析入组患者病历资料, 统计感染组患者使用抗生素等控制感染前血清PCT、N%、WBC及IgM、IgG等免疫球蛋白的表达情况, 并与未感染组患者进行对比, 以明确原发性胆汁性肝硬化合并细菌感染患者早期血清学变化。

入组患者血清降钙素原水平检测采用全自动酶联荧光分析仪(生产厂家: 法国梅里埃公司, 型号: VIDAS)进行定量测定, 正常参考值为: $<0.05 \text{ ng/mL}$; 白细胞计数和中性粒细胞百分率检测采用全自动血液分析仪(生产厂家: 日本希森美康公司, 型号: XN2000)进行, 正常参考值分别为: $4.0 \times 10^9/\text{L}$ - $10.0 \times 10^9/\text{L}$ 、40.0%-75.0%。免疫球蛋白水平测定采用全自动特种蛋白分析仪(美国Beckman Coulter Array 360)进行, 正常参考值为: IgM 0.40-3.45 g/L、IgG 6.00-16.00 g/L。

统计学处理 本次实验数据处理选择SPSS 11.5软

件包进行, 用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 来表示计量资料, 对计量资料进行 t 检验, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 采用卡方检验进行比较, 采用秩和检验进行等级资料的比较, $P < 0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组患者血清PCT水平的差异 统计显示, 感染组患者平均血清PCT水平显著高于未感染组, 比较具有统计学意义($P < 0.05$), 且进一步分析显示, 感染组患者超半数血清PCT水平 $\geq 2 \text{ ng/mL}$, 详见表1。

2.2 比较两组患者N%、WBC及IgM、IgG水平等炎性指标的差异 统计可知, 感染组患者N%、WBC及IgM、IgG水平等炎性指标水平均较正常指标显著升高, 且与未感染组患者具有显著差异($P < 0.05$), 详见表2。

2.3 比较感染组患者不同类型感染炎性指标的水平差异 统计可知, 肝硬化合并原发性细菌性腹膜炎、血液感染及肺部感染等不同类型感染患者血清PCT水平、N%、WBC及IgM、IgG水平等炎性指标水平比较均无明显差异, 分别为($F = 3.9905, P = 0.1360$)、($F = 0.4101, P = 0.8146$)、($F = 1.0700, P = 0.5857$)、($F = 1.4975, P = 0.4730$)、($F = 1.8182, P = 0.4029$), 详见表3。

3 讨论

细菌感染作为原发性胆汁性肝硬化常见并发症之一, 也是引起患者死亡的常见原因之一。总结近年来研究成果可知, 原发性胆汁性肝硬化患者易合并细菌感染的原因主要包括: (1)肝硬化引起的门静脉高压和低蛋白血症等问题可导致机体对细菌防御能力降低, 肠道内细菌移位, 细菌透过肠壁侵入患者腹腔的机会增加, 易引发细菌感染; (2)肝脏功能不足导致其免疫球蛋白合成水平降低, 引起机体出现免疫缺陷, 细菌清除率显著降低, 感染风险明显加大; (3)统计显示部分肝硬化患者可以合并脾功能亢进导致白细胞水平较低, 肝硬化合并细菌感染患者发展为败血症、菌血症、脓毒血症及多器官功能衰竭的速度较快, 症状显现或细菌培养结果显示为阳性时通常已错失最佳治疗时间, 这也是此类患者死亡率较高及预后效果不佳的重要因素^[11-13]。

PCT由116个氨基酸组成, 其化学本质为糖蛋白。近年来多项针对PCT的研究表明, 机体各器官中的单核细胞和巨噬细胞均可产生该物质, 且肝脏组织中的单核细胞和巨噬细胞是PCT的主要来源。正常状态下PCT可被机体降解, 血液中几乎不会检测到其存在, 浓度低于 0.05 ng/mL ^[14]。而当机体出现真菌、细菌或寄生虫感染时, 血清PCT水平将出现大幅度升高。PCT由单拷贝基因编码, 转录后进入甲状腺滤泡旁细胞的内质网进行翻

表 1 两组患者血清PCT水平差异的比较

分组	≥2	1-2	0.05-1	≤0.05	平均水平
感染组(<i>n</i> = 47)	26 (55.32%)	15 (31.91%)	6 (12.77%)	0 (0%)	2.99 ± 1.48
未感染组(<i>n</i> = 36)	0 (0%)	0 (0%)	12 (33.33%)	24 (66.67%)	0.11 ± 0.05
<i>u</i> / <i>t</i> 值	7.7215				11.6538
<i>P</i> 值	0.0000				0.0000

表 2 两组患者N%、WBC及IgM、IgG水平等炎性指标差异的比较

分组	N%	WBC (× 10 ⁹ /L)	IgM (g/L)	IgG (g/L)
感染组(<i>n</i> = 47)	84.52 ± 11.87	8.44 ± 3.05	7.33 ± 2.82	32.18 ± 8.61
未感染组(<i>n</i> = 36)	56.04 ± 8.15	3.10 ± 1.29	3.18 ± 1.03	18.09 ± 6.14
<i>t</i> 值	12.3326	9.8414	8.4010	8.3254
<i>P</i> 值	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

N%: 中性粒细胞百分率; WBC: 白细胞计数; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G.

表 3 感染组患者不同类型感染炎性指标水平差异的比较

指标	原发性细菌性腹膜炎(<i>n</i> = 23)	血液感染(<i>n</i> = 11)	肺部感染(<i>n</i> = 13)
PCT(ng/mL)	3.01 ± 1.96	2.18 ± 1.13	3.02 ± 1.44
N(%)	86.08 ± 10.45	84.05 ± 10.77	82.44 ± 13.08
WBC(× 10 ⁹ /L)	7.05 ± 2.96	9.23 ± 2.54	10.16 ± 3.49
IgM(g/L)	6.01 ± 1.77	7.49 ± 2.02	8.05 ± 2.41
IgG(g/L)	28.10 ± 6.85	33.19 ± 9.33	34.04 ± 9.07

PCT: 降钙素原; N%: 中性粒细胞百分率; WBC: 白细胞计数; IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G.

译, 得到无激素活性的前体肽, 机体正常状态下其单拷贝基因在甲状腺位置的转录过程将被抑制, 而当机体发生感染时此抑制作用失效, 转录过程受到诱导, 导致机体应激性释放高水平PCT^[15]. 目前美国传染病学会、重症医学会已将血清PCT水平作为机体细菌感染和众多炎性反应的诊断指标, 随着近年来研究的进展, 血清PCT水平检测已用于败血症、脓毒症、急性呼吸窘迫综合症等多种疾病, 且为上述疾病早期诊断过程中特异性、敏感性最高的检测指标^[16,17].

本研究通过检测有无合并细菌感染的肝硬化患者血清PCT水平的差异以明确血清PCT水平检测对原发性胆汁性肝硬化合并细菌感染的早期诊断效果及价值, 统计结果显示合并细菌感染的肝硬化患者早期血检PCT平均水平较未合并感染患者明显升高, 为明确患者血清PCT水平升高的同时机体的炎性反应水平, 本研究纳入N%、WBC及IgM、IgG水平的统计比较, 结果则显示合并感染组患者上述指标水平均显著高于未合并感染组患者, 从而进一步证实合并细菌感染患者早期

可出现一定程度的炎性反应且伴随血清PCT水平的显著升高. 本研究认为机体出现上述变化一方面与患者肝功能异常刺激肝脏组织单核细胞和巨噬细胞应激性生成高水平PCT有关, 此外由于肝硬化患者对细菌防御能力降低, 从而出现肠道菌群紊乱等问题, 其表现可包括肠道细菌数目的明显增加、细菌内毒素释放水平的升高及肠道黏膜对细菌通透能力的改变等, 上述表现均可引起机体血液中内毒素水平升高, 进而刺激相应细胞应激性生成PCT^[18]. 针对包括原发性细菌性腹膜炎、血液感染、肺部感染、胆道感染或尿路感染在内的不同部位细菌感染对比发现, 不同类型感染患者血清PCT及N%、WBC及IgM、IgG水平等炎性指标未见明显差异, 这也在一定程度上表明血清PCT水平的升高是细菌感染患者普遍存在的现象, 这与Sargenti等^[19]的研究结果一致.

总之, 原发性胆汁性肝硬化合并细菌感染患者血清PCT、N%及免疫球蛋白水平均显著高于正常参考值, 血清PCT水平对反应患者机体炎性水平具有重要价值,

联合检测血清PCT、N%及免疫球蛋白水平对合并感染患者早期临床诊断具有重要意义。

文章亮点

实验背景

原发性胆汁性肝硬化患者合并感染发生率高, 导致患者预后不佳, 影响其生活质量, 现针对肝硬化合并感染患者早期的临床诊断尚不成熟, 研究降钙素原(pre-infection serum procalcitonin, PCT)、中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, N%)及免疫球蛋白表达对患者早期临床诊断的意义能帮助临床找到肝硬化合并感染患者早期诊断的较佳方式。

实验动机

探究降钙素原、中性粒细胞百分比及免疫球蛋白表达对患者早期临床诊断的意义, 以期提高临床对肝硬化合并感染患者早期诊断的水平。

实验目标

观察降钙素原、中性粒细胞百分比及免疫球蛋白表达对患者早期临床诊断的意义。

实验方法

回顾性分析患者临床资料, 比较有无合并感染患者血清降钙素原水平、中性粒细胞百分率、白细胞计数(white blood cell count, WBC)及IgM、IgG表达的差异。

实验结果

合并感染患者PCT、N%、WBC及IgM、IgG表达均高于未合并感染患者。

实验结论

合并感染患者PCT、N%、WBC及IgM、IgG表达更高, 与未合并感染患者差异明显, 上述指标对反映患者是否合并感染具有重要意义。

展望前景

本研究纳入样本相对较少, 仅就研究结果来看, PCT、N%、WBC及IgM、IgG表达水平对反映患者是否合并感染具有一定作用, 但仍需扩大样本例数, 进一步研究。

4 参考文献

- 1 焦栓林, 赵晓蕊, 欧阳洪, 杜世奇, 秦建增, 王全楚. 降钙素原在肝硬化合并细菌性腹膜炎中的临床意义. 肝脏 2018; 23: 145-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.02.015]

- 2 李沛然, 陈霖, 刘爱霞, 杨丽华, 孙杰, 陈伟蛟, 闫梦迪, 郭桐生, 李伯安. 原发性胆汁性肝硬化的实验室指标分析. 肝脏 2018; 23: 221-223 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.03.011]
- 3 邱英锋. 肝硬化合并细菌感染患者感染细菌的类型和细菌耐药性的研究. 当代医药论丛 2018; 16: 177-178 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2018.01.132]
- 4 Thévenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, Rudler M, Heurgué-Berlot A, Rosa I, Talbodec N, Dao T, Ozenne V, Carbonell N, Causse X, Gorla O, Minello A, De Ledinghen V, Amathieu R, Barraud H, Nguyen-Khac E, Becker C, Paupard T, Botta-Fridlung D, Abdelli N, Guillemot F, Monnet E, Di Martino V. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015; 62: 822-830 [PMID: 25463545 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.017]
- 5 刘娟, 凌颖, 袁聪, 王俊, 席春晖. 血清降钙素原在肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎中的诊断及预后评估价值研究. 湖南师范大学学报(医学版) 2018; 15: 64-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2018.01.021]
- 6 徐晶晶, 翁亚丽. 肝硬化并发细菌感染诊断与治疗研究进展. 实用肝脏病杂志 2017; 20: 509-512 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.04.038]
- 7 Lontos S, Shelton E, Angus PW, Vaughan R, Roberts SK, Gordon A, Gow PJ. A randomized controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin for the prevention of infection in cirrhotic patients. *J Dig Dis* 2014; 15: 260-267 [PMID: 24612987 DOI: 10.1111/1751-2980.12132]
- 8 马建平, 姚小健, 马洪德, 刘百舸. 血清降钙素原水平与肝硬化预后的相关性研究. 肝脏 2018; 23: 329-331 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2018.04.019]
- 9 李春梦, 张红, 王荔敏, 沈璐, 白妮. 原发性胆汁性肝硬化患者血清免疫球蛋白及补体水平检测的临床应用. 山西医药杂志 2018; 47: 951-953 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2018.08.044]
- 10 杨智娟, 陈春, 李耀才. 高敏C反应蛋白及降钙素原检测评价肝硬化患者全身炎症反应综合征的效果分析. 临床医学工程 2018; 25: 749-750 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2018.06.0749]
- 11 张维燕, 王晓杰, 黄容海, 刘志达, 马捷, 申戈, 成军. 肝硬化合并细菌感染患者的临床特点及死亡危险因素分析. 中国医刊 2016; 51: 86-90 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2016.08.024]
- 12 何丽芬, 赖伊杰, 赖力英, 罗开忠, 王文龙, 田沂, 龚国忠, 张旻. 原发性胆汁性肝硬化的临床特点. 中南大学学报(医学版) 2015; 40: 1333-1339 [DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.12.008]
- 13 刘华, 韩涛, 李莹. 细菌感染诱发肝性脑病的乙型肝炎肝硬化患者临床特点分析. 山东医药 2015; 19: 8-10 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.19.003]
- 14 韩涛. 肝硬化并发细菌感染的原因及防治措施. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1415-1417 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.09.012]
- 15 王晓明, 郭平, 殷剑, 钱希铭. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在原发性胆汁性肝硬化中的诊断意义分析. 安徽医药 2018; 22: 1729-1732 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.09.023]
- 16 Kim J, Kang CI, Joo EJ, Ha YE, Cho SY, Gwak GY, Chung DR, Peck KR, Song JH. Risk factor of community-onset spontaneous bacterial peritonitis caused by fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2014; 34: 695-699 [PMID: 24267669 DOI: 10.1111/liv.12374]
- 17 郑俊福, 蔡照华, 张鑫, 姜金丽, 赵文敏, 李鹏, 李冰, 李磊, 董培玲, 丁惠国. 降钙素原和外周血白细胞/血小板单独或联合检测对肝硬化合并细菌感染患者早期诊断的价值. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 209-213 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.02.016]
- 18 王晗, 杨宁, 李妍, 李沛然, 谢娜, 苑雯文, 耿伟, 何叶莉, 郭桐生. 肝硬化合并革兰阳性和阴性细菌感染患者的血清降钙素原水平研究. 检验医学与临床 2014; 11: 3107-3108; 3111 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.22.008]

- 19 Sargenti K, Prytz H, Nilsson E, Bertilsson S, Kalaitzakis E. Bacterial infections in alcoholic and nonalcoholic liver

cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1080-1086 [PMID: 26011234 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000396]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

微生态制剂对老年肠道菌群失调相关性腹泻的影响分析

章科清, 江 琴, 张海兵

章科清, 江琴, 杭州市老年病医院检验科 浙江省杭州市 310000

张海兵, 杭州市第一人民医院消化内科 浙江省杭州市 310000

章科清, 检验技师, 主要从事微生物研究.

作者贡献分布: 本课题由章科清、江琴及张海兵共同设计, 贡献均等; 临床病例的管理及数据收集由江琴与张海兵共同完成; 数据分析与论文撰写由章科清完成.

通讯作者: 章科清, 检验技师, 310000, 浙江省杭州市拱墅区沈半路469号, 杭州市老年病医院检验科. shu44844@163.com

收稿日期: 2018-09-04

修回日期: 2018-10-10

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-11-28

Therapeutic effect of microecological preparation plus Rifaximin on diarrhea associated with intestinal flora imbalance in elderly patients

Ke-Qing Zhang, Qin Jiang, Hai-Bing Zhang

Ke-Qing Zhang, Qin Jiang, Clinical Laboratory, Hangzhou Geriatric Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Hai-Bing Zhang, Department of Gastroenterology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Ke-Qing Zhang, Laboratory Technician, Clinical Laboratory, Hangzhou Geriatric Hospital, 469 Shenban Road, Gongshu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. shu44844@163.com

Received: 2018-09-04

Revised: 2018-10-10

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-11-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of microecological preparation (Bifecan) plus Rifaximin on inflammatory factors and intestinal barrier function in elderly patients with diarrhea associated with intestinal flora imbalance.

METHODS

From August 2015 to December 2017, 333 elderly patients with diarrhea associated with intestinal flora imbalance were selected as subjects. The patients were randomly divided into an observation group (167 cases) and a control group (166 cases). The observation group was treated with Bifecan plus Rifaximin, while the control group was treated with Bifecan alone. The effect of Bifecan plus Rifaximin on inflammatory factors and intestinal barrier function was then analyzed.

RESULTS

There was no significant difference in NIHSS score, mRS score, plasma viscosity, or erythrocyte aggregation index between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the inflammatory factors and clinical symptom scores were significantly reduced in both groups, and the inflammatory factors (TNF- α : $254.18 \text{ ng/L} \pm 38.71 \text{ ng/L}$, IL-10: $74.36 \text{ ng/L} \pm 19.22 \text{ ng/L}$) and clinical symptom score (2.22 ± 0.71) were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the numbers of cases with decreased intestinal bacteria (5), inverse ratio between bacilli and cocci (4), and fungal infection (3) were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The overall effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group ($94.03\% \text{ vs } 87.69\%$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Bifecan combined with Rifaximin can improve the levels of inflammatory factors and intestinal barrier function and alleviate clinical symptoms in elderly patients with diarrhea associated with intestinal flora imbalance.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Microecological preparation; Bifecan; Rifaximin; Elderly; Diarrhea associated with intestinal flora imbalance; Inflammatory factors; Intestinal barrier function

Zhang KQ, Jiang Q, Zhang HB. Therapeutic effect of microecological preparation plus Rifaximin on diarrhea associated with intestinal flora imbalance in elderly patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(33): 1933-1938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1933.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i33.1933>

摘要

目的

分析研究微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者炎症因子及肠道屏障功能的影响。

方法

医院选择2015/08-2017/12收治的333例老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者作为研究对象。按照随机数表法将患者分至观察组(167例)及对照组(166例)。观察组采用微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗,对照组采用微生态制剂培菲康治疗。分析研究微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者炎症因子及肠道屏障功能的影响。

结果

治疗前,两组患者TNF- α 、IL-10水平、临床症状评分无统计学差异($P>0.05$)。治疗后,两组患者的炎症因子及临床症状评分均得到明显降低,且观察组炎症因子[TNF- α : 254.18 ng/L \pm 38.71 ng/L、IL-10: 74.36 ng/L \pm 19.22 ng/L]和临床症状评分(2.22 \pm 0.71)更低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组出现肠道细菌减少(5)、杆球比例倒置(4)、真菌感染(3)例数均少于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组的治疗总体有效率为94.01%,对照组仅为68.67%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗过程中,两组均出现恶心呕吐、头痛头晕、肝功能损伤,观察组发生率为2.36%,对照组为1.98%,差异不具有统计学意义($P>0.05$),且通过对症治疗均能够得到改善。

结论

微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗老年人肠道菌

群失调相关性腹泻患者可以更好的改善降低炎症因子水平,改善肠道屏障功能,减轻临床症状,有助于提高治疗效果,值得推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微生态制剂; 培菲康; 利福昔明; 老年; 肠道菌群失调相关性腹泻; 炎症因子; 肠道屏障功能

核心提要: 肠道菌群对于人体的消化、免疫等方面具有非常重要的作用。肠道菌群失调易导致腹泻的发生,本研究探讨微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者炎症因子及肠道屏障功能的影响。

章科清, 江琴, 张海兵. 微生态制剂对老年肠道菌群失调相关性腹泻的影响分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(33): 1933-1938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1933.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i33.1933>

0 引言

在健康成人的消化道内,寄居了数量巨大的微生物,其菌群的构成按照一定的组合比例,菌种间相互依存、相互制约,在正常生理状况下,肠道菌群可以帮助人体消化分解食物,并可阻止外来病原体侵入,起到了良好的肠道屏障功能作用^[1,2]。腹泻是日常生活中最常见的疾病表现之一,而常见的病因为肠道菌群失调。当因内在环境失衡或外在因素干扰下肠道内菌群发生数量、种类改变,有益菌与致病菌比例降低,肠道黏膜屏障功能降低就会导致炎症性肠病,临床表现为腹痛、腹泻等。肠道菌群失调相关性腹泻以老年人居多,这主要与年龄、基础疾病、抗菌药物使用情况等密切相关,临床上治疗常常采用对症治疗,即补充合适的益生菌,帮助机体恢复菌群平衡^[3,4]。近些年来,微生态制剂培菲康被广泛应用于临床,并且取得了良好的临床效果^[5]。在最新的研究报道中发现利福昔明是广谱肠道抗生素,属于利福霉素SV的半合成衍生物,口服时胃肠道吸收率很低,可以在消化道内起到杀菌作用,很好的辅助肠道菌群失调相关性腹泻治疗,提高治疗效果^[6,7]。故医院选择2015-08/2017-12收治的333例老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者展开研究,分析研究微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者炎症因子及肠道屏障功能的影响。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 整个研究开展均得到患者知情同意,并经医院

医学伦理委员会批准实施. 医院选择2015-08/2017-12收治的333例老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者作为研究对象. 按照随机数表法将患者分至观察组(167例)及对照组(166例). 观察组采用微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗, 对照组采用微生态制剂培菲康治疗. 两组患者在性别、年龄、体重指数、病程、原发感染等无统计学意义差异($P>0.05$). 详见表1.

纳入标准: (1)年龄超过65岁; (2)临床表现为每日腹泻超过3次, 呈柏油黏液便或蛋花样便, 伴或不伴腹痛、腹胀等症状; (3)大便常规提示无白细胞、红细胞出现, 但涂片提示肠道细菌总数减少, 且阴性杆菌/阳性杆菌比例低于10:1; (4)细菌学检查可培养出大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌等; (5)患者及家属愿意配合此次研究的开展, 遵从治疗方案.

排除标准: (1)患抗菌药物引起的腹泻、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征、旅行相关性腹泻、肠道息肉、寄生虫感染等患者; (2)合并恶性肿瘤者; (3)严重的肝肾功能障碍者.

1.2 方法 (1)对照组接受微生态制剂培菲康治疗: 采用微生态制剂培菲康(生产厂家: 上海信谊药厂有限公司 批准文号: 国药准字S10970104), 一次2包, 3/d. (2)观察组给予微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗: 微生态制剂培菲康使用的规格和方法与对照组一致, 联合利福昔明(生产厂家: 四川百利药业有限责任公司 批准文号: 国药准字H20010025), 每次0.2 g, 3/d. 上述药物治疗周期均为半个月.

观察指标: (1)治疗前后分别抽取静脉血5 mL, 利用ELISA法检测TNF- α 及IL-10水平, 试剂盒由上海抚生生物科技有限公司提供; (2)治疗后观察粪便检测结果, 主要包括肠道细菌减少、杆菌比例倒置、真菌感染等情况; (3)于治疗前后, 临床症状评分具体内容如下: ①大便性质: 成型便计0分, 软便计1分, 糊状便计2分, 稀水样便计3分; ②每日大便次数: 1-2次计0分, 3次计1分, 4-5次计2分, 超过6次计3分; ③腹痛: 无腹痛计0分, 轻度腹痛计1分, 中度腹痛计2分, 重度腹痛计3分; ④血便: 没有血计0分, 少量血计1分, 明显有血计2分, 以血为主计3分; ⑤腹胀: 无计0分, 有计1分; ⑥里急后重: 无计0分, 有计1分. 分数越高, 代表临床症状越重; (4)评价治疗效果: ①显效: 临床症状评分降低75%以上, 结肠镜检查黏膜基本正常; ②有效: 临床症状评分降低了25%-75%, 结肠镜检查显示轻度炎症反应; ③无效: 临床症状评分降低低于25%, 结肠镜检查发现无明显改善. 总体有效率为显效及有效之和; (5)记录两组患者发生不良反应情况, 包括恶心呕吐、头痛头晕、肝功能损伤等.

统计学处理 数据处理选择SPSS 18.5软件包进行.

用 $n(\%)$ 来表示计数资料, 比较采用 χ^2 检验. 用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 来表示计量资料, 比较采用 t 检验, 用 $n(\%)$ 来表示等级资料, 比较采用秩和检验. 当 $P<0.05$ 表明差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗前后炎症因子比较分析 治疗前, 两组患者TNF- α 及IL-10水平无统计学差异($P>0.05$). 治疗后, 两组患者的炎症因子水平均得到明显降低, 且观察组TNF- α : 254.18 ng/L \pm 38.71 ng/L、IL-10: 74.36 ng/L \pm 19.22 ng/L, 均更低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.2 两组患者治疗后粪检结果比较分析 治疗后, 观察组出现肠道细菌减少5例、杆菌比例倒置4例、真菌感染3例, 均少于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3).

2.3 两组患者治疗前后临床症状评分比较分析 治疗前, 两组患者临床症状评分无统计学差异($P>0.05$). 治疗后, 两组患者的临床症状评分均得到明显降低, 且观察组(2.22 \pm 0.71)低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表4).

2.4 两组患者治疗效果比较分析 观察组的治疗总体有效率为94.01%, 对照组仅为68.67%, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表5).

2.5 两组患者发生不良反应情况比较分析 治疗过程中, 两组均出现恶心呕吐、头痛头晕、肝功能损伤, 观察组发生率为2.36%, 对照组为1.98%, 差异不具有统计学意义($P>0.05$), 且通过对症治疗均能够得到改善.

3 讨论

临床上大部分肠道菌群失调患者均表现为腹泻的症状, 是消化科常见的腹泻疾病病因之一, 主要病理机制为消化道内正常益生菌群数量、种类减少, 替代寄生的致病菌过度繁殖, 导致细菌数量减少、真菌侵入增多、球菌与杆菌比例改变等菌群失调情况发生, 最终导致肠道屏障功能降低, 发生炎症性肠病^[8,9]. 有相关资料显示^[10,11], 肠道菌群失调相关性腹泻以老年人居多, 且多因胃肠功能降低、使用抗菌药物不规范、大面积烧伤、多种基础疾病、全麻手术、其他系统感染等引起. 为更好的提高肠道菌群失调相关性腹泻的治疗质量, 医院选2015-08/2017-12收治的333例老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者展开研究. 结果发现, 老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者机体内TNF- α 及IL-10含量均较高, 提示炎症反应明显, 相对应的临床症状也较重. 故有专家学者提出, 机体内炎症因子水平是反应肠道菌群失调

表 1 两组患者一般资料比较

分组	观察组(<i>n</i> = 167)	对照组(<i>n</i> = 166)	统计值	<i>P</i> 值
性别比例			0.0762	0.7826
男	85 (50.90)	87 (52.41)		
女	82 (49.10)	79 (47.59)		
平均年龄(岁)	69.12 ± 4.44	69.58 ± 4.32	0.9581	0.3387
病程(d)	3.28 ± 1.12	3.46 ± 1.09	1.4861	0.1382
体重指数BMI(kg/m ²)	24.58 ± 2.04	24.31 ± 2.67	1.0373	0.3004
原发感染				
呼吸道感染	84 (50.30)	81 (48.80)	0.0754	0.7837
胆道感染	39 (23.35)	42 (25.30)	0.1716	0.6787
泌尿系统感染	44 (26.35)	43 (25.90)	0.0085	0.9266

表 2 两组患者治疗前后炎症因子比较

	TNF-α(ng/L)		IL-10(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> = 167)	441.36 ± 54.19	254.18 ± 38.71 ^a	184.02 ± 31.04	74.36 ± 19.22 ^a
对照组(<i>n</i> = 166)	443.19 ± 57.08	351.32 ± 41.90 ^a	184.69 ± 32.98	132.11 ± 24.59 ^a
<i>t</i> 值	0.3000	21.9756	0.1909	23.8847
<i>P</i> 值	0.7643	<0.0001	0.8487	<0.0001

与治疗前比较, ^a*P*<0.05. TNF-α: 肿瘤坏死因子; IL-10: 白介素10.

表 3 两组患者治疗后粪检结果比较 *n* (%)

	肠道细菌减少	杆菌比例倒置	真菌感染
观察组(<i>n</i> = 167)	5 (2.99)	4 (2.40)	3 (1.80)
对照组(<i>n</i> = 166)	19 (11.45)	15 (9.04)	17 (10.24)
χ ² 值	8.8919	6.8241	10.5159
<i>P</i> 值	0.0029	0.0090	0.0012

表 4 两组患者治疗前后临床症状评分比较(mean ± SD)

	临床症状评分	
	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> = 167)	8.16 ± 2.09	2.22 ± 0.711
对照组(<i>n</i> = 166)	8.29 ± 2.08	4.12 ± 1.601
<i>t</i> 值	0.5689	14.0200
<i>P</i> 值	0.5698	<0.0001

相关性腹泻疾病程度的重要参考指标之一^[12].

临床上对于老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者的治疗, 以微生态制剂培菲康为主, 其含有嗜酸乳杆菌、肠球菌、双歧杆菌等主要益生菌, 可为人体直接补充所需. 微生态制剂培菲康口服进入胃内时, 因特殊包衣的保护作用, 可防止胃酸的腐蚀, 顺利到达肠道后释

放益生菌, 调节肠道菌群失衡, 提高肠道屏障功能, 并辅助清除抑制消化道致病菌的数量、种类, 减少肠源性毒素的产生, 促进机体对营养物的消化, 合成机体所需的维生素, 有利于提高机体免疫力^[13-15]. 但最新文献报道称单用微生态制剂培菲康治疗老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者的效果不佳, 这可能与老年人胃肠道黏膜

表 5 两组患者治疗效果比较 n (%)

分组	显效	有效	无效	总体有效率
观察组($n = 167$)	89 (53.29)	68 (40.72)	10 (5.99)	157 (94.01)
对照组($n = 166$)	71 (42.77)	43 (25.90)	52 (31.33)	114 (68.67)
χ^2 值	36.1046	35.2718		
P 值	<0.0001	<0.0001		

萎缩、供血不足、蠕动能力差、频繁不合理接受抗菌药物等导致的微生态环境难以恢复密切相关,这与本次研究报道一致,在单用微生态制剂培菲康的患者中,治疗总体有效率仅为68.67%,不甚理想^[16,17]。故Kane等^[18]提出,建议联合肠道广谱抗生素利福昔明辅助老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者的治疗。利福昔明的抗菌谱包含了革兰阴性菌及革兰阳性菌,具有很好的杀菌作用,提高致病菌的清除率,有助于菌群恢复平衡。另外,利福昔明还具有抑制局部炎症反应的发生,降低炎症因子的释放,有助于内环境的恢复。在国外的研究中已经证实了利福昔明应用于成年人腹泻的疗效,且耐药性较低^[19]。在本次研究中,尝试微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者,结果提示联合治疗的患者TNF- α 及IL-10水平分别降为254.18 ng/L \pm 38.71 ng/L、74.36 ng/L \pm 19.22 ng/L,较单用微生态制剂培菲康的患者下降的更为明显,且前者的临床症状改善更好,治疗有效率高达94.01%,取得了非常不错的临床效果,与王巍等^[20]研究较为一致,分析原因为微生态制剂培菲康有效改善肠道菌群失衡及提高肠道屏障功能,促进患者的消化及加强营养物质的吸收,进而增强患者体质与免疫力,同时联合使用利福昔明可起到杀菌及抑制炎症反应作用,进而有效降低了炎症因子的水平及提高了治疗效果。分析治疗后患者的粪检情况,联合治疗的患者出现肠道细菌减少、杆球比例倒置、真菌感染例数显著少于单用微生态制剂培菲康的患者,说明微生态制剂培菲康联合利福昔明更加有助于菌群失调的调节,分析原因为联合治疗中利福昔明可有效调整菌群结构,这可能与其有效杀菌或清除不良菌群后有助于肠道正常菌群存活有关,进而改善了患者预后。另外利福昔明经肠道吸收率低,基本以药物原形的方式从粪便中排出,且对重要脏器如肝、肾等影响极低,安全性良好,对于老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者可以放心使用。

总之,老年人肠道菌群失调相关性腹泻患者联合微生态制剂培菲康及利福昔明治疗,可显著降低机体炎症反应,改善临床症状,帮助肠道菌群的恢复,提高临床治疗效果,值得在临床上推广使用。

文章亮点

实验背景

肠道菌落对于人体肠道平衡发挥着重要的作用,一旦菌落失调,易导致腹泻等疾病发生,减弱人体的肠道屏障功能。而老年群体由于年龄、身体素质等影响,更容易受到肠道菌落失调的影响。因此,对于老年肠道菌群失调相关性腹泻患者炎症因子及肠道屏障功能的研究具有重要意义。

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式,通过观察组和对照组的对比验证,旨在探究微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗腹泻的效果,为临床治疗提供客观参考和治疗依据。

实验目标

采用对照试验的方式,探究微生态制剂培菲康以及利福昔明对于肠道菌群的作用,分析其作用机理,旨在探究微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗腹泻的相关原理。

实验方法

将治疗患者分为观察组和对照组,观察组采用微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗,每次0.2 g, 3/d。对照组采用微生态制剂培菲康治疗,一次2包, 3/d。上述药物治疗周期均为半个月。

实验结果

本研究的实验目标基本达到,治疗后,观察组和对照组炎症因子分子水平降低,观察组优于对照组;观察组出现肠道细菌减少、杆球比例倒置、真菌感染例数均少于对照组;观察组和对照组临床症状评分均降低,观察组优于对照组;观察组治疗效果优于对照组。

实验结论

微生态制剂培菲康联合利福昔明治疗腹泻的方式,相较于单独使用微生态制剂培菲康,能够有效地降低患者炎症因子水平,减少肠道细菌、真菌感染例数,降低患者

临床症状评分, 治疗效果好等优点.

展望前景

本研究旨在探究微生态制剂培菲康联合利福昔明对老年肠道菌群失调相关性腹泻患者炎症因子及肠道屏障功能的影响, 结果证实此方式能够有力与腹泻患者的治疗, 减少炎症因子水平, 提高患者肠道屏障功能. 但是, 本研究也存在不足之处, 例如对于菲康联合利福昔明之间的相关关系未做进一步研究, 研究方案还需进一步完善.

4 参考文献

- 徐永金. 微生态制剂培菲康经结肠途径给药联合补中益气丸治疗老年人肠道菌群失调相关性腹泻的临床研究. *中国微生态学杂志* 2016; 28: 420-424 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201604012]
- Dogan B, Fu J, Zhang S, Scherl EJ, Simpson KW. Rifaximin decreases virulence of Crohn's disease-associated *Escherichia coli* and epithelial inflammatory responses. *J Antibiot (Tokyo)* 2018; 71: 485-494 [PMID: 29410518 DOI: 10.1038/s41429-017-0022-y]
- 谭建良, 张学泉, 李华象. 培菲康保留灌肠在胃肠道术后肠道菌群失调中的诊疗体会. *实用临床医学* 2013; 7: 53; 56 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2013.04.022]
- El-Soud NH, Said RN, Mosallam DS, Barakat NA, Sabry MA. Bifidobacterium lactis in Treatment of Children with Acute Diarrhea. A Randomized Double Blind Controlled Trial. *Open Access Maced J Med Sci* 2015; 3: 403-407 [PMID: 27275258 DOI: 10.3889/oamjms.2015.088]
- 尹立岩. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌防治小儿抗生素相关性腹泻的临床观察. *中国基层医药* 2014; 6: 829-831 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2014.06.013]
- Cash BD, Lacy BE, Rao T, Earnest DL. Rifaximin and eluxadoline - newly approved treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: what is their role in clinical practice alongside alosetron? *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 311-322 [PMID: 26559529 DOI: 10.1517/14656566.2016.1118052]
- 侯晓华, 李英. 老药新用: 利福昔明能有效治疗非便秘型肠易激综合征. *中华消化杂志* 2016; 36 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.05.003]
- 刘响, 曹海龙, 姜葵, 王邦茂. 利福昔明防治肠道疾病的作用机制及疗效的研究进展. *国际消化病杂志* 2016; 36: 277-279 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2016.05.005]
- Lopetuso LR, Napoli M, Rizzatti G, Gasbarrini A. The intriguing role of Rifaximin in gut barrier chronic inflammation and in the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27: 543-551 [PMID: 29865875 DOI: 10.1080/13543784.2018.1483333]
- 田景波, 张长青, 曲燕, 李京军, 刘建军. 复方嗜酸乳杆菌联合利福昔明治疗急性细菌性腹泻疗效观察. *中国微生态学杂志* 2012; 24: 10 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2012.10.021]
- Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151: 1113-1121 [PMID: 27528177 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.003]
- 夏艳丽, 陈宏伟, 王友春, 肖鸿丽, 靳四海. 微生态调节剂对急性感染性腹泻患者血清炎症因子、肠黏膜屏障功能、肠道菌群的影响研究. *中华医院感染学杂志* 2016; 26: 4844-4846 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-161850]
- DuPont HL, Wolf RA, Israel RJ, Pimentel M. Antimicrobial Susceptibility of Staphylococcus Isolates from the Skin of Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Treated with Repeat Courses of Rifaximin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 61 [PMID: 27795384 DOI: 10.1128/AAC.02165-16]
- 宋远勤. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌防治小儿抗生素相关性腹泻分析. *临床医学研究与实践* 2016; 1: 87; 89 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.2016.17.048]
- 陈先华, 宋洁, 刘引, 刘雪梅, 杨陵. 香连片联合培菲康治疗非感染性腹泻临床观察. *中国中医急症* 2012; 21: 88 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2012.08.080]
- Bruzzese E, Pesce M, Sarnelli G, Guarino A. Pharmacokinetic drug evaluation of rifaximin for treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 753-760 [PMID: 29897844 DOI: 10.1080/17425255.2018.1488964]
- Chen Q, Feng X, Ni L, Tian H, Li G, Jiang J, Li N, Li J. [Effects of perioperative intestinal microecological treatment on postoperative complications and gastrointestinal function in patients with refractory functional constipation]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2017; 20: 1365-1369 [PMID: 29280118]
- Kane JS, Ford AC. Rifaximin for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 431-442 [PMID: 26753693 DOI: 10.1586/17474124.2016.1140571]
- Dai C, Jiang M, Sun MJ. Rifaximin in the Treatment of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 1629-1630 [PMID: 28376323 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.068]
- 王巍, 崔立红. 利福昔明片联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗中老年急性感染性腹泻84例. *中国新药杂志* 2016; 25: 1036-1039

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



胃癌新辅助治疗进展和展望

张顺, 蒋小华

张顺, 蒋小华, 上海市东方医院(同济大学附属东方医院)肛肠外科
上海市 200120

张顺, 主治医师, 主要从事肛肠外科研究.

作者贡献分布: 本文综述由张顺与蒋小华完成; 蒋小华审校.

通讯作者: 蒋小华, 主任医师, 教授, 200120, 上海市浦东新区云台路
1800号, 上海市东方医院胃肠肛肠外科. jiangxiaohuash@163.com
电话: 021-38804518

收稿日期: 2018-09-17

修回日期: 2018-10-10

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-28

Neoadjuvant therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives

Shun Zhang, Xiao-Hua Jiang

Shun Zhang, Xiao-Hua Jiang, Department of Gastrointestinal
Surgery, Shanghai East Hospital, Shanghai 200120, China

Corresponding author to: Xiao-Hua Jiang, Chief Physician,
Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, Shanghai East
Hospital, 1800 Yuntai Road, Pudong New Area, Shanghai 200120,
China. jiangxiaohuash@163.com

Received: 2018-09-17

Revised: 2018-10-10

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-28

Abstract

Gastric cancer (GC) remains one of the most common tumors in China. Most patients with GC in China are already in a locally advanced stage at the time of diagnosis. Neoadjuvant therapy has attracted increasing attention. Clinical literature and meta-analyses show that neoadjuvant therapy results in a significant survival benefit for resectable locally advanced GC,

and preoperative chemoradiotherapy also should be a standard treatment for advanced GC *vs* surgery alone. The optimal regimens of neoadjuvant therapy and comparisons between preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy still need to be studied further.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced gastric cancer; Gastric cancer; Neoadjuvant radiotherapy; Neoadjuvant chemotherapy; Neoadjuvant chemoradiotherapy

Zhang S, Jiang XH. Neoadjuvant therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(33): 1939-1946 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1939.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1939>

摘要

胃癌在我国发病率较高, 预后较差. 多数患者确诊时已处于局部进展期, 单纯手术治疗局部复发率高, 生存状况较差, 因此新辅助治疗受到关注. 目前相关临床研究显示新辅助治疗使进展期患者获得临床受益, 而有关新辅助治疗的最佳方式以及新辅助放化疗和新辅助化疗的疗效比较仍需要更多前瞻性临床研究数据.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 进展期胃癌; 胃癌; 新辅助放疗; 新辅助化疗; 新辅助放化疗

核心提要: 新辅助治疗对局部进展期胃癌(gastric cancer, GC)的治疗效果较以前有了很大的提高, 本文主要阐述了GC新辅助治疗的临床研究进展, 包括新辅助化疗及放疗, 同时也对联合靶向药物的临床研究做了阐述.

张顺, 蒋小华. 胃癌新辅助治疗进展和展望. 世界华人消化杂志 2018; 26(33): 1939-1946 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1939.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1939>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)的病死率在全球恶性肿瘤中位居第3位^[1]. 在中国恶性肿瘤发病及死亡位居第3位^[2], 目前根治性手术仍是治愈GC的唯一手段. 在我国进展期GC比例高达50%-60%, 此类患者手术切除率低, 获得根治性切除的比例更少. 提高手术切除率、寻求更有效的手术治疗以外的其他治疗手段是GC治疗手段研究的发展方向^[3]. 近20年来, GC研究领域一系列著名临床试验的发表, 使得我们对GC的诊治认识有了翻天覆地的变化. 新辅助治疗(neoadjuvant therapy)在GC患者中的应用逐渐成为治疗进展期GC的研究热点^[4].

1 新辅助治疗的理论基础

术前治疗包括术前新辅助治疗和术前转化治疗(conversion therapy). 前者的目的是通过肿瘤降期达到提高手术根治性的目的, 而后者则是在晚期病例中努力争取手术切除的机会. 新辅助治疗通常包括了新辅助放疗(neo-adjuvant radiotherapy)、新辅助化疗(neo-adjuvant chemotherapy)、新辅助放化疗(neo-adjuvant chemoradiotherapy). 理论上, 新辅助治疗能够使患者得到以下收益: 使肿瘤缩小, 降低分期; 提高手术的可切除性; 消灭或预防术前可能存在的微转移.

2 新辅助化疗

化疗对于进展期GC有效的研究开始于上世纪70年代末, 但是直到90年代初, 关于化疗对初始不可切除GC患者的研究才取得令人鼓舞的结果, Wilke等^[5]和Plukker等^[6]的两项研究表明对于初始不可切除的患者, 化疗能增加40%-50%的治疗后手术切除率, 同时延长中位生存期到18 mo. 随着研究结果的发表, 人们对新辅助化疗对可切除进展期GC的研究不断地展开(表1). 但是早期的临床研究往往存在一些方法学的缺陷, 例如纳入研究患者的标准不统一, 部分研究甚至包括了食管癌患者. 研究缺少统一的术前分期手段, 对可切除与不可切除缺乏清晰的定义, 手术方式存在D0/D1/D2各种不同的处理^[4].

1993年荷兰GC研究组(Dutch Gastric Cancer Group, DGC)开展了世界上第一项关于GC新辅助化疗的随机对照试验^[7]. 53例患者被随机分为试验组(术前化疗方案为FAMTX, 3周期)和对照组(单纯手术). 但是该实验中期分析时却发现使用FAMTX并不能提供15%可

治愈性切除而提前中止, 在83 mo的随访期内, 术前化疗组和单纯手术.

直到2006年*N Engl J Med*发表的英国MAGIC III期临床试验(开始于1994年)^[8]和2007年*J Clin Oncol*发表了法国FNLCC ACCORD 07 FFCD9703临床试验(开始于1996年)^[9], 才使人们重新认识了新辅助化疗的效果. MAGIC试验被称为GC新辅助化疗中具有里程碑的临床研究, 其试验组术前和术后各行3周期ECF方案化疗, 对照组为单纯手术组, 研究对象为GC和胃与食管交界部癌患者. 结果发现, 新辅助化疗可明显的降低肿瘤大小和手术时患者分期, 并且围手术期ECF方案可提高患者的OS($P = 0.009$)和PFS($P < 0.001$). FFCD9703研究结果显示, 224例患者被随机分为试验组(术前化疗应用5-Fu+顺铂, 2-3周期)和对照组(单纯手术); 如果术前化疗有效, 则推荐术后继续该方案化疗. 结果显示, 试验组和对照组的根治性切除率分别为84%和73%, 5年无病生存率分别为34%和19%, 总生存率分别为38%和24%, 差异均有统计学意义. 但MAGIC研究和FFCD9703研究的最大问题是术前分期手段缺乏, 无法准确筛选局部进展期GC患者. 另外患者手术治疗不足, 淋巴清扫仅为D0或D1.

来自日本多项临床研究也值得人们关注. 2014年日本的II期COMPASS临床研究报道了4个周期的S-1/顺铂或紫杉醇/顺铂的新辅助化疗方案能够使术后病理完全缓解率达到10%, 同时又不明显增加药物毒性^[10]. 针对远处淋巴结转移的患者, 日本的研究提示相对单纯化疗, 术前辅助化疗联合手术可能取得更理想的效果. 日本JCOG 0405研究采用的治疗方案为S-1+顺铂2周期新辅助化疗方案, 后续进行D2+腹主动脉旁淋巴结清扫手术(ara-aortic lymph node dissection, PAND)手术. 研究共纳入53例患者并完成了5年随访, 最终R0切除率为82%, 3年和5年的总生存率分别为59%和53%. 对于单纯腹主动脉旁淋巴结转移患者, 5年生存率为57%; 而具有多处淋巴结转移的患者, 5年生存率仅为17%. 研究提示对于存在广泛淋巴结转移的进展期GC患者, 术前S-1联合顺铂方案化疗后接受根治手术联合腹主动脉旁淋巴结清扫对于部分患者安全有效^[11]. 基于JCOG 0405研究的结果, 日本学者启动了JCOG 1301和JCOG 1002研究, 分别探讨对于此类广泛淋巴结转移的患者, 术前靶向治疗及三药方案能否进一步改善生存.

3 靶向药物在新辅助化疗的研究

除了传统的化疗药物以外, 新辅助治疗也把靶向药物纳入研究. 对于HER-2阳性的局部进展期GC, 目前的一些II期临床研究表明曲妥单抗联合化疗是高度有效的

表 1 可切除胃癌的新辅助化疗研究

作者	时间	分期	纳入标准	研究分组	患者数	R0切除率(%)	病理CR率(%)	中位生存时间(mo)
Ajani ^[30]	1991	II	可切除M0+EGJ	EFP 2+手术+EFP 3	25	72	0	15
Leichman ^[31]	1992	II	可切除M0	PFL 2+手术	8	88	8	>17
Kang	1992	III	局部进展M0	1. EFP 3+手术+EFP 3-6	53	79	8	43
		RCT		2. 手术+EFP 3-6	54	61		30
Ajani ^[32]	1993	II	可切除M0	EAP 3+手术+EAP 2	48	90	0	16
Rougier ^[33]	1994	II	局部进展M0+EGJ	FP 6+手术	30	78	0	16
Kelsen ^[4]	1996	II	局部进展M0	FAMTX 3+手术+IP FP+F	56	77	NS	15
Crookes ^[34]	1997	II	可切除M0+EGJ	PFL 2+手术	59	71	9	52
Songun ^[7]	1999	II	T2-4 M0	1. FAMTX 3+手术	27	75		18
		RCT		2. 手术	29	75	NS	30
Schuhmacher ^[35]	2001	II	III-IV (M0)+EGJ	EAP+手术	42	86	0	19
D'Ugo ^[36]	2006	II	T3-4 Nx M0或T≤2N+ M0	EEP 3/ECF 3+手术+EEP 3/ECF 3	34	82	3	>28
Cunningham ^[8] (MAGIC)	2006	III	可切除胃癌+EGJ腺癌	1. ECF 3+手术+ECF 3	250	74		1.18
		RCT		2. 手术	253	68	NS	30
Ychou ^[9] (ACCORD)	2011	III	可切除胃癌+EGJ腺癌	1. FP 2-3+手术+FP 3-4	113	84		NS
		RCT		2. 手术	111	73	NS	NS
Schuhmacher ^[37] (EORTC)	2010	III	T3-4NxM0	1. PFL 2	72	81.9		>36
		RCT		2. 手术	72	66.7	NS	
Kinoshita ^[38]	2009	II	T2-3/N+或T4aN0	S-1 2+手术	55	80.8	0	NS
Biffi ^[39]	2010	III	T3-4 Nx或Tx N1-3 M0+EGJ	1. TCF 4+手术	34			
		RCT		2. 手术	35	85	11.7	NS
Yoshikawa ^[10]	2014	II	T2-3/N+或T4aN0+EGJ	1. SC 2+手术	21			
				2. SC 4+手术	20			
				3. PC 2+手术	21	NS	NS	NS
				4. PC 4+手术	21			
Cunningham ^[13] ST03	2017	III	可切除胃癌+EGJ腺癌+食管癌	1. 贝伐单抗+ECX+手术	530	64		
		RCT		2. ECX+手术	533	61	NS	NS

RCT: 随机对照实验; CR: 完全缓解; EGJ: 胃食管结合部; EFP: 依托泊苷、氟尿嘧啶、顺铂; PFL: 顺铂、氟尿嘧啶、SC: S1、顺铂; TCF: 多西他赛、顺铂、氟尿嘧啶; EEP: 依托泊苷、表柔比星、顺铂; EAP: 依托泊苷、阿霉素、顺铂; FP: 氟尿嘧啶、顺铂; F: 氟尿嘧啶; ECX: 表柔比星、顺铂、卡培他滨; PC: 紫杉醇、顺铂; NS: 没有提及。

新辅助治疗方案。2014年ASCO报道的德国HER-FLOT研究表明4个周期的曲妥珠单抗联合FLOT新辅助化疗方案, 结果达到主要研究终点, R0切除率为93%, 12例患者达到pCR, 13例患者接近病理完全缓解^[12]。2015年ASCO报道的西班牙NEOHX研究报道了曲妥珠单抗联合XELOX治疗可切除GC或胃食管结合部癌的疗效, ORR为39%, pCR为8%, 研究者认为疗效确切, 但仍需要大型III期随机对照研究来证实。2017年发表的英国ST03研究, 这是一项对比术前ECX联合贝伐单抗在可切除性GC、食管胃结合部癌和食管癌中的II/III临床研究^[13]。该研究共入组1063例患者(530人贝伐联合ECX, 533人ECX), 中位随访33 mo, 联合贝伐单抗组与对照组3年总生存率(48.1% vs 50.3%)和无病生存期差异均无统计学意义; 联合使用贝伐单抗, 未见R0切除率和肿瘤反应率提高。联合贝伐单抗组术后吻合口瘘发生率较高。该研

究表明增加贝伐单抗并不会使患者获得生存益处。

4 新辅助放疗(联合化疗)

新辅助放疗的目的是为了提高R0切除率和降低局部或区域复发率。随着INT-0116/SWOG9008试验研究结果的发表^[14], 围手术期联合放疗越来越引起人们的注意, 尤其是新辅助放疗对于进展期GC的疗效更加引起人们的关注。关于术前放疗的临床研究的设计主要在以下三个方面: (1)术前放疗联合手术对比单纯手术治疗; (2)术前放化疗联合手术对比单纯手术; (3)术前放化疗对比术前化疗。目前已经有许多重要的关于术前放疗的单中心随机研究(表2)。

1998年中国医学科学院肿瘤医院发表了关于术前放疗联合手术对比单纯手术治疗的随机对照试验的研究结果, 共入组370例贲门癌病人, 随机分为术前放疗

表 2 可切除胃癌的新辅助放化疗的研究

作者	时间	分期	纳入标准	研究分组	患者数	R0切除率(%)	病理CR(%)	中位生存时间
Zhang ^[40]	1998	RCT	EGJ	1.40Gy EBRT+手术	171	89.5	0	5-yr OS 30%
				2.手术	199			20%
				1.手术	98			5-yr OS 21%
Shchepotin ^[41]	1994	RCT	任何M0	2.20Gy EBRT	100	NS	NS	
				3.20Gy EBRT+Hy	95			
Skoropad ^[42]	2002	RCT	可切除M0+EGJ	1.20Gy EBRT + Hy + 20Gy IORT	59	66	0	16
				2.手术	53			
Safran ^[43]	1997	I	不可切除的M0	45 Gy EBRT + 紫杉醇	27	NS	11	2-yr OS 35%
Lowy ^[44]	2001	I	T>2, N±, M0	45 Gy EBRT, 5-FU	24	75	11	NS
Ajani ^[45]	2004	II	T>2, N±	5-FU, LV, P+45 Gy EBRT, 5-FU	33	70	30	34 mo
Ajani ^[46]	2005	II	可切除M0+EGJ	FP, 紫杉醇+45 Gy EBRT	41	78	20	>36 mo
Allal ^[47]	2005	I	T3-T4, N+	FP, 亚叶酸钙+31.2-45.6 Gy EBRT	19	NS	5	5-yr OS 35%
Ajani ^[48]	2006	II	可切除M0	FP, LV, P + 45Gy EBRT, 5-FU, cis	49	63	26	23 mo
Stahl ^[16]	2009	III	EGJ	1. PFL 3+ 30 Gy+顺铂/依托泊苷+手术	62	72	15.6	33.1 mo
		RCT		2. PFL 2,5+手术	64	69	2.0	21.1 mo
Van Hagen ^[15]	2012	III	食管癌或EGJ	1. 卡铂+紫杉醇+41.1 Gy+手术	178	92		49.9 mo
CROSS trial		RCT		2. 手术	188	69		24 mo

EBRT: 体外放射治疗; IORT: 术中放射治疗; Hy: 热疗; EGJ: 胃食管结合部; FP: 氟尿嘧啶; 顺铂; LV: 亚叶酸钙; NS: 没有提及; OS: 总生存期.

联合手术组和单纯手术组, 放疗剂量为40 Gy(分20次给予), 结果显示, 术前放疗可提高肿瘤切除率(89.5% vs 74.9%)和R0切除率(80.1% vs 60.8%),且提高了病人的长期存活率(10年存活率: 20.3% vs 13.3%). 但研究中手术质量、淋巴结清扫及肿块侵犯范围有限的描述导致其治疗存在一定的缺陷; 另外, 其采用的放射治疗方式、分割剂量和总剂量均不统一, 因而存在内部偏倚.

2012年发表多中心随机对照CROSS研究是关于术前放疗联合手术对比单纯手术治疗的III期临床试验^[15]. 研究对象为可切除食管癌或胃食管结合部癌, 共入组366例病人. 试验组给予新辅助放化疗+手术治疗, 放疗剂量为41.4 Gy(分23次给予), 同期化疗方案为每周给予卡铂+紫杉醇. 结果显示, 新辅助放化疗显著提高 mo vs 24.0 mo)和总生存期(HR = 0.657, 95%CI: 0.495-0.871)均显著高于单纯手术组. 但由于该研究中多数为食管癌病人, 胃食管结合部癌患者所占比例<26%, 故其结果不一定适用于GC病人.

2009年发表的德国的POET研究是关于术前放化疗对比术前化疗的临床研究^[16]. 该研究纳入局部进展期胃食管结合部腺癌病人(Siewert分型 I -III型), 研究终点为3年总体生存期, 其2017年的更新结果显示, 术前放化疗组无局部进展存活率、3年和5年存活率均高于术前化疗组^[17]. 故认为对于局部晚期AEG病人, 在术前化疗的基础上联合放疗可提高局部无进展存活率. 然而此项研究同样是针对于AEG病人, 而对于GC病人仍须更进一步

步的研究证实.

2018年Lancet Oncol发表了荷兰的CRITICS研究^[18], 这是首次头对头比较了围手术期化疗与术前化疗+术后放化疗在可切除胃腺癌患者中的疗效的III期临床研究. 其初步结果表明, 在接受过术前化疗的可切除GC患者中, 术后放化疗作用并不明显, 术后局部复发率无显著性差异(15% vs 11%). 但也有学者指出造成这样的原因是入组病例中完成研究方案的比例较低(50%). 值得注意的是, 化疗组和放化疗组中只有一半的患者按计划完成术后治疗, 术后治疗比较困难, 在其他研究中也是如此. 鉴于术后治疗患者的依从性差, 未来的研究应着重于优化术前治疗策略.

5 进行中的临床研究

可切除进展期GC的治疗中尚有许多问题没有解决. 而目前尚在进行的临床试验在不久的将来可能会给出相应的答案(表3).

2017年Ann Surg Oncol刊登了澳大利亚肿瘤放疗协作组主导的TOPGEAR国际多中心III期临床研究初步结果. TOPGEAR是评估术前同步放化疗的模式, 研究同样将MAGIC研究的术前+术后化疗模式设定TOPGEAR研究包括 II 期和III期研究两部分, 预期分别入组患者120例和632例. 初期结果表明术前放化疗并不会显著增加治疗毒副作用等^[19].

2017年ASCO发表了德国的AIO-FLOT4研究, 这是

表 3 正在开展的有关可切除胃癌的放化疗临床研究

国家	研究题目	分期	研究分组	研究注册号
澳大利亚及新西兰	TOPGEAR	II/III	ECF+45 Gy+手术 vs ECF+手术	NCT01924819
中国		III	ECX+手术 vs XP+手术	NCT01558947
韩国	PRODIGY	III	DOS+手术+S-1 vs 手术+S-1	NCT01515748
爱尔兰	MAGIC vs CROSS	III	MAGIC vs CROSS	NCT01726452
德国	FLOT-AIO	III	FLOT vs ECF/ECX	NCT01216644
日本	JCOG1301C	II	HER-2+SP+曲妥珠单抗 vs SP	UMIN000016920

一项比较术前使用FLOT方案[氟尿嘧啶(5-FU)、四氢叶酸、奥沙利铂和多西他赛]对比ECF方案(表柔比星、顺铂和5-FU)对可切除胃/胃食管结合部腺癌患者的围手术期化疗, 一项多中心、随机的三期临床研究, 共随机分配患者716人(360人ECF/ECX, 356人FLOT)^[20]。FLOT方案显示了对比ECF方案在临床上疗效获益, 以及安全性的优势, 与ECF/ECX相比, FLOT延长了PFS(30 mo对18 mo, HR = 0.77, $P = 0.004$)和OS(50 mo对35 mo, HR = 0.77, $P = 0.012$)。该研究结果公布后, 对欧美术前治疗产生较大的影响, 但在亚洲人群中还需要验证。

6 新辅助治疗客观评价体系

进展期GC的治疗的不同过程中都应当进行疗效评估, 以便为临床医师制定/改变治疗方案提供准确依据。

解剖影像学评价是评估新辅助治疗是否有效的主要手段, 其中CT、MRI、内镜、超声等是主要方法。评价的标准有许多, 1979年WHO确定了实体瘤双径测量的疗效评价标准, 即将所有病灶的最长径与垂直径乘积之后作为判断依据, 将治疗前后进行比较。但该标准存在一定的局限, 如对于肿瘤数目多、直径小的病灶难以准确评估疗效等缺点。因此2000年美国、加拿大及欧洲的研究组织提出了实体肿瘤治疗反应评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST), 此方法将双径测量方法(最长径及其垂直径的乘积)改为单径测量法(最长径之和), 明确定义了可测量、不可测量病灶、靶病灶及肿瘤负荷^[21]。疗效评价标准和WHO标准相同, 但简单易行, 重复性更高。2009年欧洲癌症组织(European Cancer Organisation, ECCO)发布了RECIST 1.1实体瘤评价标准, 此版本具有循证性, 以文献为基础, 采用了欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)实体瘤临床试验数据库中6500例患者、18000多处靶病灶的检验数据, 主要针对靶病灶的数目、疗效确认的必要性及淋巴结的测量等方面作了更新, 并肯定了PET-CT的应用价值^[22]。2010年mRECIST疗效评价标准发布, 将评估对象改为存活肿瘤, 排除坏死肿瘤的干扰^[23]。日本GC联合会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)推荐使用

JGCA治疗评估标准^[24]。依据气钡造影和/或胃镜检查结果, 将进展期GC分为三类: (1)类为可测量病变, 测量其最长径治疗前后变化率; (2)类为可评估而无法测量病变, 针对凸起、凹陷病变, 以肿瘤进展、稳定、退缩、扁平 and 消失来描述; (3)类为广泛浸润性病变, 依据钡餐检查结果, 估算胃腔容积, 计算治疗前后胃腔扩大百分比作为疗效评估指标。

组织病理反应评价是基于新辅助治疗患者术后标本的病理特征、肿瘤残留情况来判定肿瘤对治疗有无反应, 进而评价其疗效。目前欧美普遍采用的是Becker评分: 1级, 完全或次全退缩(每个肿瘤床少于10%的肿瘤残留, 1a为完全, 1b为次全); 2级, 部分肿瘤退缩(每个肿瘤床10%-50%肿瘤残留); 3级, 少量或无肿瘤退缩(每个肿瘤床超过50%肿瘤残留)。评分为1a和1b者判断为新辅助治疗有反应, 2级和3级者无反应^[25]。而JGCA推荐依据手术后肿瘤标本病理切片中降解或坏死的组织细胞比例进行评估。0级, 无治疗反应; 1级, 又分为1a和1b, 1a级为存活肿瘤细胞超过检查区域的2/3, 1b级为存活肿瘤细胞超过1/3但小于2/3; 2级, 为存活肿瘤细胞少于1/3的检查区域; 3级, 无存活肿瘤细胞残留^[24]。

7 基于临床研究临床指南

由于前瞻性随机对照临床研究的进行, 新辅助化疗对于进展期GC患者的作用是显而易见的。美国NCCN指南推荐临床分期T \geq 2 N0-3 M0的可切除GC患者接受术前新辅助化疗, 证据等级为1级^[26]。欧洲ESMOGC诊疗指南基于MAGIC和FNCLCC/FFCD两项研究, 推荐所有临床分期高于T \geq 2 M0的患者接受术前新辅助化疗^[27]。由于日本GC筛查普及, 以早期GC为主, 进展期GC相对较少, 且GCD2淋巴结清扫普及较广, 手术治疗预后较佳, 故今年发布第五版日本JGCA GC治疗指南仍未将新辅助化疗列入其中, 该指南指出仍需等待正在进行的临床研究结果^[28]。而韩国GC发病情况与日本类似, 但目前仍没有权威性的多学科GC治疗指南推出。我国卫生部GC诊疗规范则推荐T3-4N1-3M0的局部进展期GC接受新辅助化疗^[29], 但是我国仍缺乏大型III期临床研究评估新辅助

治疗联合GCD2淋巴结清扫术的最佳适应症。

8 新辅助治疗目前存在的问题

(1)新辅助治疗的适应证, 究竟如何准确判断可切除进展期GC。(2)新辅助方案的选择、治疗周期、对HER2阳性病例是否需联合靶向治疗, 新辅助化疗时间过长是否会错过最佳手术时机, 而时间过短是否会达不到术前化疗所期望的效果?(3)新辅助化疗肿瘤退缩后能否真正使患者获得OS获益。(4)新辅助治疗后术后是否继续需要放疗/化疗。这些问题已成为GC新辅助化疗在临床具体应用中遇到的难点。

9 结论

进展期GC的治疗原则在于选择合适的患者, 通过适当的化疗/放疗, 并最终通过合理的手术方式为患者带来生存获益。而对于这些环节每一个节点, 都需要进一步临床试验进行解答。相信随着时间推移, 随着临床研究的不断开展, 进展期GC的治疗效果会越来越好, 未来在进展期GC的研究领域中, 会有更多值得期待的结果。

10 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 江良县, 周申康, 刘帅, 叶菲菲. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌效果及患者生活质量情况观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 782-789 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i13.782]
- Knight G, Earle CC, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Malthaner R, Wong RK; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer* 2013; 16: 28-40 [PMID: 22467061 DOI: 10.1007/s10120-012-0148-3]
- Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, Siewert JR, Achterath W, Lenaz L, Knipp H. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1318-1326 [PMID: 2769330 DOI: 10.1200/JCO.1989.7.9.1318]
- Plukker JT, Mulder NH, Sleijfer DT, Grond J, Verschueren RC. Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: phase II study with methotrexate and 5-fluorouracil. *Br J Surg* 1991; 78: 955-958 [PMID: 1913116]
- Songun I, Keizer HJ, Hermans J, Klementsich P, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH, van de Velde CJ. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur J Cancer* 1999; 35: 558-562 [PMID: 10492627]
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721 [PMID: 21444866 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597]
- Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, Hirabayashi N, Mikata S, Iwahashi M, Fukushima R, Takiguchi N, Miyashiro I, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 213-219 [PMID: 23838904 DOI: 10.1245/s10434-013-3055-x]
- Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014; 101: 653-660 [PMID: 24668391 DOI: 10.1002/bjs.9484]
- Hofheinz R, H-B S, Peter C, Thuss-Patience, Kunzmann V, Fuchs M, Graeven U, Homann N, Heinemann V, Pohl M, Tannapfel A, Al-Batran SE. Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4073-4073 [DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4073]
- Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, Stevenson L, Grabsch HI, Alderson D, Crosby T, Griffin SM, Mansoor W, Coxon FY, Falk SJ, Darby S, Sumpter KA, Blazeby JM, Langley RE. Perioperative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 357-370 [PMID: 28163000 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8]
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sagen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084 [PMID: 22646630 DOI: 10.1056/NEJMoa1112088]
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillie R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced

- adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856 [PMID: 19139439 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506]
- 17 Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, Wilke H, Budach W. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 2017; 81: 183-190 [PMID: 28628843 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.027]
 - 18 Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Boot H, Trip AK, Swellengrebel HAM, van Laarhoven HWM, Putter H, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Hartgrink HH, van Tinteren H, van de Velde CJH, Verheij M; CRITICS investigators. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 616-628 [PMID: 29650363 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3]
 - 19 Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, Gebisi V, Miller D, Zalberg J, Boussioutas A, Findlay M, O'Connell RL, Verghis J, Willis D, Kron T, Crain M, Murray WK, Lordick F, Swallow C, Darling G, Simes J, Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGO, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2252-2258 [PMID: 28337660 DOI: 10.1245/s10434-017-5830-6]
 - 20 Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, Schmiegel WH, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Thuss-Patience PC, Fischbach W, Trojan J, Koenigsmann M, Pauligk C, Goetze TO, Jaeger E, Meiler J, Schuler MH, Hofheinz R. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4004-4004 [DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4004]
 - 21 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216 [PMID: 10655437]
 - 22 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247 [PMID: 19097774 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026]
 - 23 Fournier L, Ammari S, Thiam R, Cuénod CA. Imaging criteria for assessing tumour response: RECIST, mRECIST, Cheson. *Diagn Interv Imaging* 2014; 95: 689-703 [PMID: 24951349 DOI: 10.1016/j.diii.2014.05.002]
 - 24 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112 [PMID: 21573743 DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5]
 - 25 Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, Friess H, Hofler H. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg* 2011; 253: 934-939 [PMID: 21490451 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318216f449]
 - 26 Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, Denlinger CS, Fanta P, Farjah F, Fuchs CS, Gerdes H, Gibson M, Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, Johung KL, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Leong S, Linn C, Lockhart AC, Ly QP, Mulcahy MF, Orringer MB, Perry KA, Poultsides GA, Scott WJ, Strong VE, Washington MK, Weksler B, Willett CG, Wright CD, Zelman D, McMillian N, Sundar H. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 1286-1312 [PMID: 27697982]
 - 27 Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v38-v49 [PMID: 27664260 DOI: 10.1093/annonc/mdw350]
 - 28 日本胃癌学会. 胃癌治疗. 5版. 2018. 东京: 金原出版株式会社
 - 29 中华人民共和国卫生部. 胃癌诊疗规范(2011年版). 2011
 - 30 Ajani JA, Ota DM, Jessup JM, Ames FC, McBride C, Boddie A, Levin B, Jackson DE, Roh M, Hohn D. Resectable gastric carcinoma. An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. *Cancer* 1991; 68: 1501-1506 [PMID: 1893349]
 - 31 Leichman L, Silberman H, Leichman CG, Spears CP, Ray M, Muggia FM, Kiyabu M, Radin R, Laine L, Stain S. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1933-1942 [PMID: 1453207 DOI: 10.1200/JCO.1992.10.12.1933]
 - 32 Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, Evans D, Roh M, Sugarbaker DJ, Dumas P, Gray C, Vena DA. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1839-1844 [PMID: 8230264]
 - 33 Rougier P, Lasser P, Ducreux M, Mahjoubi M, Bognel C, Elias D. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 3: 59-68 [PMID: 8204531]
 - 34 Crookes P, Leichman CG, Leichman L, Tan M, Laine L, Stain S, Baranda J, Casagrande Y, Groshen S, Silberman H. Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy: a final report. *Cancer* 1997; 79: 1767-1775 [PMID: 9128994]
 - 35 Schuhmacher CP, Fink U, Becker K, Busch R, Dittler HJ, Mueller J, Siewert JR. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced gastric carcinoma with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. Closing results after 5 years of follow-up. *Cancer* 2001; 91: 918-927 [PMID: 11251943]
 - 36 D'Ugo D, Persiani R, Rausei S, Biondi A, Vigorita V, Boccia S, Ricci R. Response to neoadjuvant chemotherapy and effects of tumor regression in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 1105-1109 [PMID: 16930932 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.07.009]
 - 37 Schuhmacher C, Gretscher S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5210-5218 [PMID: 21060024 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6114]
 - 38 Kinoshita T, Sasako M, Sano T, Katai H, Furukawa H, Tsuburaya A, Miyashiro I, Kaji M, Ninomiya M. Phase II trial of S-1 for neoadjuvant chemotherapy against scirrhous gastric cancer (JCOG 0002). *Gastric Cancer* 2009; 12: 37-42 [PMID: 19097774 DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5]

- 19390930 DOI: 10.1007/s10120-008-0496-1]
- 39 Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Zampino MG, Roth A, Schuller JC, Fiori G, Orsi F, Bonomo G, Crosta C, Huber O. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 868-874 [PMID: 20143466]
- 40 Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929-934 [PMID: 9869212]
- 41 Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P, Shabahang M, Nauta RJ. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol* 1994; 3: 37-44 [PMID: 8186869]
- 42 Skoropad V, Berdov B, Zagrebin V. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial. *J Surg Oncol* 2002; 80: 72-78 [PMID: 12173383 DOI: 10.1002/jso.10102]
- 43 Safran H, King TP, Choy H, Hesketh PJ, Wolf B, Altenhein E, Sikov W, Rosmarin A, Akerley W, Radie-Keane K, Cicchetti G, Lopez F, Bland K, Wanebo HJ. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 901-907 [PMID: 9060526 DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.901]
- 44 Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, Mansfield PF. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 519-524 [PMID: 11456051]
- 45 Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-2780 [PMID: 15254045 DOI: 10.1200/JCO.2004.01.015]
- 46 Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, Janjan N, Feig B, Faust J, Yao JC, Nivers R, Morris J, Pisters PW. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1237-1244 [PMID: 15718321 DOI: 10.1200/JCO.2005.01.305]
- 47 Allal AS, Zwahlen D, Bründler MA, de Peyer R, Morel P, Huber O, Roth AD. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1286-1289 [PMID: 16137836 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.033]
- 48 Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953-3958 [PMID: 16921048 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4840]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



重症急性胰腺炎早期液体复苏

刘爱茹, 胡端敏

刘爱茹, 胡端敏, 苏州大学附属第二医院消化内科 江苏省苏州市 215004

刘爱茹, 医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 本综述由刘爱茹写作完成, 胡端敏修改审核.

通讯作者: 胡端敏, 主任医师, 215004, 江苏省苏州市三香路1055号, 苏州大学附属第二医院消化内科. huduanmin@163.com

收稿日期: 2018-09-20

修回日期: 2018-10-18

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-11-28

Early fluid resuscitation in severe acute pancreatitis

Ai-Ru Liu, Duan-Min Hu

Ai-Ru Liu, Duan-Min Hu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Suzhou University, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China

Corresponding author to: Duan-Min Hu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Suzhou University, 1055 Sanxiang Road, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China. huduanmin@163.com

Received: 2018-09-20

Revised: 2018-10-18

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-11-28

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is a common clinical emergency disorder, and its morbidity is increasing gradually. Severe AP (SAP) often occurs with a sudden onset and high mortality. Microcirculation disturbance and hemodynamic abnormality is one of the main pathophysiologic mechanisms of SAP. Early fluid

resuscitation is the cornerstone of therapy. However, at present, the fluid type, the amount of fluid resuscitation, and the rehydration rate are still in dispute. Early goal-directed fluid therapy as an important individualized liquid resuscitation strategy has great significance to improve the prognosis of SAP. This article reviews the pathophysiological mechanisms of microcirculation disturbance, the related dispute of liquid resuscitation therapy, and the application of early goal-directed treatment strategy.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Word: Severe acute pancreatitis; Fluid resuscitation; Early goal-directed therapy

Liu AR, Hu DM. Early fluid resuscitation in severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(33): 1947-1952
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1947.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i33.1947>

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的临床急症, 发病率逐年升高, 尤其重症急性胰腺炎(severe AP, SAP), 起病凶险、病死率高。微循环障碍、血流动力学改变是SAP主要病理生理机制之一, 早期液体复苏是SAP治疗的基石。而目前对于早期补液类型、补液量、补液速率等仍处于争议中, 早期目标导向性液体治疗是一项重要的个体化液体复苏策略, 对改善SAP的预后具有重要意义。本文就SAP微循环病理生理改变的发生机制、液体复苏的相关治疗及早期目标导向性液体治疗策略的应用做一综述。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 重症急性胰腺炎; 液体复苏; 早期目标导向性液体治疗

核心提要: 本文以重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期液体复苏为重点, 对早期补液类型、补液量、补液速率等进行综述, 并结合最新文献提出早期目标导向性液体治疗作为一项重要的个体化液体复苏策略, 在SAP早期补液中的应用及对改善SAP预后的意义。

刘爱茹, 胡端敏. 重症急性胰腺炎早期液体复苏. 世界华人消化杂志 2018; 26(33): 1947-1952 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1947.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i33.1947>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺的急性炎症反应, 起病急, 病情变化快, 具有较高的发病率与病死率^[1]. AP临床表现多样, 2012年修订的亚特兰大标准分为轻症、中度重症和重症三类, 并将发病后1 wk定义为疾病的早期阶段^[2]. 轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)症状轻, 为自限性疾病, 通常1-2 wk内恢复, 中度重症急性胰腺炎(moderate severe acute pancreatitis, MSAP)伴有局部或全身并发症, 可出现一过性(48 h内)器官功能衰竭, 器官衰竭超过48 h, 即可进展为重症急性胰腺炎(severe AP, SAP), 病死率高达30%-50%^[3], 发病急性期是全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的高发期, 积极对症支持治疗是重要的治疗手段, 其中有效液体复苏是SAP急性期治疗的基石. 然而关于早期规范化的液体复苏治疗国内外尚未形成统一共识. 以个体为标准的早期目标导向性液体疗法, 在其他重症患者中的应用价值已经被证实^[4-8], 其中液体复苏是其治疗的核心, 因此目标导向性液体复苏策略在SAP中的应用应该引起临床医生的重视.

1 SAP微循环障碍的病理生理机制

微循环障碍是SAP发生发展的重要生理机制之一. 在胆道梗阻、高脂血症、酒精等始动因素下, 胰蛋白酶原异常激活, 消化自身胰腺组织, 同时促进机体大量炎症介质、血管活性因子等的释放^[9,10], 这些促炎介质可以激活血管内皮细胞, 引起血管收缩, 增加血管通透性, 引发毛细血管渗漏综合征(systemic capillary leak syndrome, SCLS), 血管内的大量液体渗漏到血管外, 机体血容量减少和组织间隙水肿, 导致组织器官缺血缺氧^[11]. 此外, 炎症介质与活化的粒细胞及血管内皮的相

互作用激活凝血与抗凝血系统, 促进弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的发生, 进一步加重组织器官的乏氧. 微循环障碍可引起肠黏膜缺血坏死及缺血再灌注损伤, 导致肠道黏膜屏障破坏, 可伴有麻痹性肠梗阻, 肠道细菌及内毒素易位即出现肠源性感染^[12].

AP时, 胰腺微循环改变明显加重了胰腺的缺血程度, 导致胰腺坏死. 在全身表现为血流动力学改变, 低血容量、低血压甚至休克. 同时, 瀑布式的炎症级联反应诱发SIRS^[11], 加重全身组织器官损害, 进而发展为MODS^[13,14], 增加患者病死率. 发病急性期是SIRS、MODS的高发期, 因此对于SAP发病早期及时有效的液体复苏对疾病的预后至关重要^[15].

2 补液类型

目前临床上最常用的两种液体类型即晶体和胶体. 最常用的晶体主要有生理盐水(normal saline, NS)、乳酸盐林格溶液(lactated ringer's solution, LR), 而丙酮酸乙酯林格溶液、高渗盐水为目前新的晶体类型. 最常用的胶体主要有低分子右旋糖酐、羟乙基淀粉、白蛋白、血浆等. 目前对于最佳补液类型的选择仍未有定论.

在胆源性胰腺炎的动物模型中发现, 大量LR的补充可以明显改善胰腺微循环状态^[16]. Wu等^[17]人比较了NS与LR补液组对AP预后的影响, 结果显示补液24 h后, LR补液组的SIRS的发生率、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平显著降低. 该试验也因此奠定了LR在未来补液治疗中的重要地位. 丙酮酸乙酯林格溶液是一种新型的液体类型, 丙酮酸盐具有潜在的抗氧化作用, 可以减少胰腺水肿或坏死, 通过下调炎症因子减少远隔脏器的损伤, 并在坏死性胰腺炎老鼠模型中, 显著提高其生存率^[18], 可见丙酮酸乙酯林格溶液可以代替乳酸钠林格溶液用于液体复苏治疗. 最近多项动物研究发现在AP中, 高渗盐水液体复苏可以调节细胞毒素反应^[18-20], 显著改善胰腺微循环, 促进心脏的收缩, 增加外周组织的血流灌注^[21], 高渗盐水补液可明显降低补液量, 进而降低肺水肿的发生风险. 然而高渗盐水补液导致脑桥脱髓鞘、肾脏衰竭等严重副反应已经被报道^[20], 其临床的应用也因此受到了挑战.

大部分动物研究表明胶体补液明显优于晶体. Schmidt等^[22]人在胰腺炎老鼠模型中发现, 大量右旋糖酐补液组的胰腺坏死发生率及病死率显著低于LR和NS补液组. 在一项纳入了13例非胆源性SAP患者的I期临床试验中, 采用右旋糖酐扩容6 h后, 胰腺微循环明显改善, 且胰腺坏死发生率为15%, 病死率只有7.7%^[23]. 此外, 羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)作为另一种人

工合成胶体在临床中被广泛应用. Cheng等^[24]研究显示在SAP早期, HES补液组可明显降低白介素(Interleukin, IL)-1、IL-8的水平, 缩短液体负平衡出现的时间, 稳定机体免疫状态, 降低SAP腹腔内高压的发生风险^[25], 且HES联合NS补液组与单纯NS补液组相比, 器官衰竭和感染的发生率显著降低^[26]. 此外, 有研究指出HES的应用可以加重肾脏的损伤^[27]及凝血功能的障碍^[28], 而人血白蛋白的影响较小^[29]. 另一项研究发现, 采用新鲜冰冻血浆进行液体复苏可以减少血清-2巨球蛋白水平的下降^[30], 提示其在SAP早期可能具有潜在的治疗作用.

此外, 在血流动力学方面, 胶体可维持血管内胶体渗透压, 减少毛细血管渗漏, 降低第三间隙液体滞留^[31], 及抑制炎症因子, 预防炎症反应的进展^[32]. 晶体可分布于血管内和血管外间隙, 不仅补充血容量, 同时对体内的炎症因子起到稀释作用^[33]. 然而过多的晶体或胶体均不利于患者整体预后^[34], 早期以晶体为主的大量低渗透性补液可能增加毛细血管的渗漏, 加重第三间隙液体滞留和肺水肿的发生, 增加急性呼吸衰竭的发生率. 而过量的胶体则可能增加血管内的容量负荷, 引起血液黏滞, 凝血功能障碍及多器官氧合障碍, 增加病死率. 因此合适的晶胶比是取得最佳治疗效果的关键. 目前晶胶联合补液也被推荐优于单一补液治疗^[25,35], 而对于晶胶补液的最佳比例仍未有定论.

多项临床试验对SAP的晶胶补液比例进行探究, 一些研究专家指出3:1晶胶比早期补液效果更佳, 但缺乏高质量临床研究证据^[3]. 一项纳入47例SAP患者的回顾性研究分析^[36], 入院第一个24 h晶胶比1.5-3.0组患者的机械通气率、死亡率、液体滞留量均显著低于<1.5、>3.0晶胶比组. 冯永文等^[37]人研究指出, SAP患者液体复苏72 h后, 与低晶胶比组(<3:1)相比, 高晶胶比组(>3:1)的补液量、血管外肺水指数、膀胱内压、心房钠尿肽均显著增高, 氧合指数PaO₂/FiO₂显著降低.

综上, 在SAP早期选择何种液体类型进行液体复苏仍处于争议中. 美国胃肠协会推荐首选晶体补液, LR优于NS溶液, 且在红细胞比容<25%并且白蛋白<2 g/dL时考虑增加含红细胞的胶体补液^[38]. 我国共识意见中指出早期液体复苏应采取合适的晶胶比, 晶体首选LR, 次之NS, 胶体首选人血白蛋白或血浆, 关于羟乙基淀粉存在争议, 因其对肾脏和凝血功能有一定影响需慎用^[3].

3 补液量及速率

目前国内外研究对于在SAP早期选择积极性补液还是限制性补液仍各持己见. 积极性补液被定义为在入院24 h内接受的输液总量大于入院72 h内输液总量的1/3^[39]. 我国研究专家则将补液量超过15 mL/kg·h定义

为积极性补液, 补液量5-10 mL/kg·h则定义为限制性补液^[35].

Gardner等^[32]在2项回顾性研究中指出, 积极的补液可以减少患者器官衰竭的发生率, 提高生存率. Talukdar等^[40]认为在胰腺炎早期予以积极的液体治疗有助于维持血流动力学的稳定. Li等^[41]从动物实验中证实大量的液体灌注可以减少血液中的炎症递质, 进而延缓疾病进展.

然而其他研究对于积极性补液则持有相反的意见. 一项纳入247例AP患者的前瞻性研究指出, 入院24 h内补液量>4.1 L的液体复苏组持续器官衰竭的发生率显著高于补液量3.1-4.1 L液体复苏组^[41]. 瑞典学者Eckerwall等^[42]研究发现, 在发病初的24 h内输液大于4.0 L的SAP患者, 发生呼吸系统并发症的可能性增大(66%:53%, $P<0.001$), 且转入ICU继续治疗的患者比率也较高. 毛恩强等人的研究指出, SAP早期积极性补液组(15 mL/kg·h)的并发症的发生率及病死率均高于限制性补液组(5-10 mL/kg·h)^[35], 其另一项研究发现快速扩容组SAP患者的生存率显著低于缓慢扩容组^[43], 且28 d内脓毒症的发生率也明显增加.

鉴于SAP早期补液治疗的重要性, 目前部分指南推荐SAP早期积极性补液治疗^[32,38,44,45]. 我国共识意见^[3]则推荐, 补液速度 5-10 mL/kg·h, 特殊情况下可达到 12 mL/kg·h, 并评估复苏终点指导补液治疗. 综上, 由于SAP病情的严重性及复杂性, 补液治疗受多种复杂因素的影响, 早期规范化液体复苏共识尚较难达成. 而以个体化为基础, EGDFT可能成为今后最佳液体复苏治疗策略.

4 早期目标导向性液体治疗

EGDFT是以恢复血流动力学为目标的个体化液体复苏策略, 至今已经有超过15年的研究史. 该治疗策略的重要价值在高风险的手术^[5]或围手术期患者^[6-8], 严重脓毒血症或脓毒性休克^[4]以及高乳酸血症患者^[46]中的应用已经被证实. 并且在脓毒症治疗的国际指南中被推荐. 目前该策略在AP中的应用罕见报道, 大部分AP的发生具有相似的病理生理机制及危险因素, 尤其SAP早期快速血流动力学的改变是其病情发生发展的基础, 因此以血流动力学参数为导向, 采用该策略指导液体复苏可能有效改善SAP患者的预后.

首先基于对患者病情严重程度及潜在临床结局的评估, 快速明确是否应该选择EGDFT. 在严重脓毒血症及脓毒性休克患者中, 以20-30 mL/kg的补液速度扩容超过30 min, 收缩压仍持续低于90 mmHg, 或高乳酸血症(>4 mmol/L), 则需开始EGDFT^[46]. SAP患者ICU转入率

高达80%, 存在持续器官功能的衰竭, 病死率高, 预后差。实时分析反应组织器官氧合灌注的相关参数, 如心率、血压、血氧饱和度、尿素氮、乳酸水平等, 采用中心静脉置管监测中心静脉压(cetral venous pressure, CVP), 留置导尿监测尿量及腹腔内压力等措施对患者病情实时密切监测, 评估AP的严重程度及结局预后, 一旦符合SAP标准, 立即在治疗开始6-8 h内启动EGDFT。目前关于AP病情严重程度的早期预测指标还需进一步研究。其中难治性低血压、持续高乳酸血症仍是提示病情严重, 临床预后差的有效指标。

此外, 明确复苏终点, 密切监测血流动力学参数, 评估治疗的有效性。EGDFT旨在初始复苏6 h内达到以下目标^[47]: (1)中心静脉压达到8-12 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa); (2)平均动脉压 ≥ 65 mmHg; (3)尿量 ≥ 0.5 mL/kg·h; (4)上腔静脉血氧饱和度或混合静脉血氧饱和度 ≥ 0.7 或0.65。每30 min对复苏终点进行评估^[46], 同时在治疗过程中动态监测CVP、心输出量、中心静脉氧饱和度等反应循环功能等指标, 及时调整治疗方案。Constantin等^[48]人在SAP的动物模型研究中指出以左心室每搏量变异度指导液体复苏组, 氧合指数、存活率均明显优于CVP组。

EGDFT指导液体复苏, 可以有效降低重症患者的病死率, 改善患者的预后, 同时减少医疗资源的消耗。国内一项研究指出EGDFT组SAP患者48 h液体摄入量、48 h乳酸水平、血淀粉酶恢复时间、血管活性药物使用时间、机械通气时间均少于或小于传统补液组, 且并发症发生率和28 d死亡率均低于传统补液组^[49]。Yang等^[50]人指出SAP患者及时实施EGDFT方案可明显降低腹腔内高压, 改善组织器官的氧合, 减少脏器功能的衰竭。

综上, EGDFT是一种贯穿治疗始终的液体治疗理念, 实时监控, 并结合患者对液体治疗的敏感性和耐受性, 以血流动力学参数为指导, 综合考虑患者病情, 适时调整液体类型的选择、补液速率及补液量, 从而避免补液量不足导致的循环衰竭, 又可以避免补液过度引起的心衰、呼衰等并发症。然而目前EGDFT主要在高风险手术及脓毒性休克等重症患者中有所研究, 但基于其在重症患者早期复苏救治中的重要价值, 值得临床医生对其在SAP早期液体复苏中的应用开展广泛研究探讨。

5 结论

SAP早期的液体复苏是最有效的治疗方式, 正确有效的液体治疗可以改善胰腺的微循环障碍, 增加组织器官氧合灌注, 进而延缓病情进展, 改善预后。但基于SAP患者病情的多变性、影响因素的多样性及治疗过程的复杂性, 其早期补液类型、补液量、补液速率仍未有定论。

而以恢复血流动力学为目标的个体化治疗策略EGDFT在重症患者早期液体复苏治疗中有着重要价值, 通过动态实时监测血流动力学参数指导液体复苏方案, 其可能成为未来临床上重要的补液方式, 促使SAP早期液体复苏治疗进入一个新的时代。

6 参考文献

- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 97-103 [PMID: 19281696]
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 杜奕奇, 李维勤, 毛恩强. 中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案). *中国实用内科杂志* 2015; 15: 1004-1010
- Rivers EP, Coba V, Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 128-140 [PMID: 18443478 DOI: 10.1097/ACO.0b013e3282f4db7a]
- Shoemaker WC, Appel P, Bland R. Use of physiologic monitoring to predict outcome and to assist in clinical decisions in critically ill postoperative patients. *Am J Surg* 1983; 146: 43-50 [PMID: 6346913]
- Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2009; 103: 637-646 [PMID: 19837807 DOI: 10.1093/bja/aep279]
- Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, Ball J, Grounds RM, Rhodes A, Cecconi M. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014; 112: 648-659 [PMID: 24413429 DOI: 10.1093/bja/aet466]
- Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 510-517 [PMID: 23447502 DOI: 10.1093/bja/aet020]
- Pandolfi SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007; 132: 1127-1151 [PMID: 17383433 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.055]
- Foitzik T, Eibl G, Buhr HJ. Therapy for microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: comparison of delayed therapy with ICAM-1 antibodies and a specific endothelin A receptor antagonist. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 240-246; discussion 247 [PMID: 10769086]
- Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29: S21-S27 [PMID: 11445730]
- Tian R, Tan JT, Wang RL, Xie H, Qian YB, Yu KL. The role of intestinal mucosa oxidative stress in gut barrier dysfunction of severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 349-355 [PMID: 23426538]
- Mentula P, Kylänpää-Bäck ML, Kempainen E, Takala A, Jansson SE, Kautiainen H, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Decreased HLA (human leucocyte antigen)-DR expression on peripheral blood monocytes predicts the development of organ failure in patients with acute pancreatitis. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 409-417 [PMID: 12780344 DOI: 10.1042/CS20030058]

- 14 Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 738-744 [PMID: 16671062 DOI: 10.1002/bjs.5290]
- 15 Mole DJ, Olabi B, Robinson V, Garden OJ, Parks RW. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 166-170 [PMID: 19590643 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00038.x]
- 16 Knol JA, Inman MG, Strodel WE, Eckhauser FE. Pancreatic response to crystalloid resuscitation in experimental pancreatitis. *J Surg Res* 1987; 43: 387-392 [PMID: 3682803]
- 17 Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 710-717.e1 [PMID: 21645639 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.04.026]
- 18 Yang R, Uchiyama T, Alber SM, Han X, Watkins SK, Delude RL, Fink MP. Ethyl pyruvate ameliorates distant organ injury in a murine model of acute necrotizing pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 1453-1459 [PMID: 15241088]
- 19 Horton JW, Dunn CW, Burnweit CA, Walker PB. Hypertonic saline-dextran resuscitation of acute canine bile-induced pancreatitis. *Am J Surg* 1989; 158: 48-56 [PMID: 2472751]
- 20 Huang PP, Stucky FS, Dimick AR, Treat RC, Bessey PQ, Rue LW. Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Ann Surg* 1995; 221: 543-554; discussion 554-557 [PMID: 7748036]
- 21 Shields CJ, Sookhai S, Winter DC, Dowdall JF, Kingston G, Parfrey N, Wang JH, Kirwan WO, Redmond HP. Attenuation of pancreatitis-induced pulmonary injury by aerosolized hypertonic saline. *Surg Infect (Larchmt)* 2001; 2: 215-223; discussion 223-224 [PMID: 12593711 DOI: 10.1089/109629601317202696]
- 22 Schmidt J, Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Lewandowski KB, Messmer K, Warshaw AL. Hyperoncotic ultrahigh molecular weight dextran solutions reduce trypsinogen activation, prevent acinar necrosis, and lower mortality in rodent pancreatitis. *Am J Surg* 1993; 165: 40-44; discussion 45 [PMID: 7678189]
- 23 Klar E, Foitzik T, Buhr H, Messmer K, Herfarth C. Isovolemic hemodilution with dextran 60 as treatment of pancreatic ischemia in acute pancreatitis. Clinical practicability of an experimental concept. *Ann Surg* 1993; 217: 369-374 [PMID: 7682053]
- 24 Chen QJ, Yang ZY, Wang CY, Dong LM, Zhang YS, Xie C, Chen CZ, Zhu SK, Yang HJ, Wu HS, Yang C. Hydroxyethyl starch resuscitation downregulate pro-inflammatory cytokines in the early phase of severe acute pancreatitis: A retrospective study. *Exp Ther Med* 2016; 12: 3213-3220 [PMID: 27882140 DOI: 10.3892/etm.2016.3744]
- 25 Du XJ, Hu WM, Xia Q, Huang ZW, Chen GY, Jin XD, Xue P, Lu HM, Ke NW, Zhang ZD, Li QS. Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40: 1220-1225 [PMID: 21775917 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182217f17]
- 26 Zhao G, Zhang JG, Wu HS, Tao J, Qin Q, Deng SC, Liu Y, Liu L, Wang B, Tian K, Li X, Zhu S, Wang CY. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2044-2052 [PMID: 23599623 DOI: 10.3748/wjg.v19.i13.2044]
- 27 Garnacho-Montero J, Fernández-Mondéjar E, Ferrer-Roca R, Herrera-Gutiérrez ME, Lorente JA, Ruiz-Santana S, Artigas A. Crystalloids and colloids in critical patient resuscitation. *Med Intensiva* 2015; 39: 303-315 [PMID: 25683695 DOI: 10.1016/j.medint.2014.12.007]
- 28 Sevcikova S, Vymazal T, Durila M. Effect of Balanced Crystalloid, Gelatin and Hydroxyethyl Starch on Coagulation Detected by Rotational Thromboelastometry In Vitro. *Clin Lab* 2017; 63: 1691-1700 [PMID: 29035463]
- 29 Zazzeron L, Gattinoni L, Caironi P. Role of albumin, starches and gelatins versus crystalloids in volume resuscitation of critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 428-436 [PMID: 27467273 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000341]
- 30 Leese T. FFP in pancreatitis. *Br J Surg* 1987; 74: 75 [PMID: 3828747]
- 31 Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2012; 41: 827-834 [PMID: 22781906 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31824c1598]
- 32 Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1070-1076 [PMID: 18619920 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.05.005]
- 33 Martin DT, Kopolovic R, Gower WR, Steinberg SM, Cloutier CT, Carey LC. Colloid vs. crystalloid resuscitation in experimental hemorrhagic pancreatitis. *Curr Surg* 1984; 41: 189-192 [PMID: 6744942]
- 34 Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, Robinson S, Burchard PR, Gordon SR, Gardner TB. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 705-709 [PMID: 21554987 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.032]
- 35 Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, Min D, Zhang SD. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 169-173 [PMID: 19187641]
- 36 Chang YS, Fu HQ, Zou SB, Yu BT, Liu JC, Xia L, Lv NH. The impact of initial fluid resuscitation with different ratio of crystalloid-colloid on prognosis of patients with severe acute pancreatitis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013; 25: 48-51 [PMID: 23611098 DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.01.013]
- 37 冯永文, 吴明, 曾晶晶, 李颖, 崔曼丽. 不同晶胶比液体复苏对重症急性胰腺炎血管外肺水指数的影响. 中国广东广州. 中华医学会第五次全国重症医学大会 2011
- 38 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- 39 Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Levy MJ, Sarr MG. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 2009; 9: 770-776 [PMID: 20110744 DOI: 10.1159/000210022]
- 40 Talukdar R, Swaroop Vege S. Early management of severe acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 123-130 [PMID: 21243452 DOI: 10.1007/s11894-010-0174-4]
- 41 Li W, Yan X, Wang H, Zhang Z, Yu W, Ji D, Gong D, Quan Z, Li J. Effects of continuous high-volume hemofiltration on experimental severe acute pancreatitis in pigs. *Pancreas* 2007; 34: 112-119 [PMID: 17198192 DOI: 10.1097/01.mpa.0000240605.03441.1f]
- 42 Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006; 25: 497-504 [PMID: 16337067 DOI: 10.1016/j.clnu.2005.10.012]
- 43 Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD.

- Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1639-1644 [PMID: 20819621]
- 44 Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2489-2494 [PMID: 15571599 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40329.x]
 - 45 Whitcomb DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis* 2005; 23: 247-254 [PMID: 16508289 DOI: 10.1159/000090172]
 - 46 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377 [PMID: 11794169 DOI: 10.1056/NEJMoa010307]
 - 47 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873 [PMID: 15090974]
 - 48 Trepte CJ, Bachmann KA, Stork JH, Friedheim TJ, Hinsch A, Goepfert MS, Mann O, Izbicki JR, Goetz AE, Reuter DA. The impact of early goal-directed fluid management on survival in an experimental model of severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 717-726 [PMID: 23287870 DOI: 10.1007/s00134-012-2775-x]
 - 49 周小棠. 血容量监测下早期目标导向性液体治疗在重症急性胰腺炎中的应用. *中国医药导报* 2013; 10: 65-67
 - 50 Yang ZY, Wang CY, Jiang HC, Sun B, Zhang ZD, Hu WM, Ou JR, Hou BH. Effects of early goal-directed fluid therapy on intra-abdominal hypertension and multiple organ dysfunction in patients with severe acute pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Zhi* 2009; 47: 1450-1454 [PMID: 20092756]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

复方嗜酸乳杆菌预处理在根除幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效评价

王立明, 尚惺杰

王立明, 尚惺杰, 浙江省丽水市人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

尚惺杰, 主任医师, 主要从事消化内科以胃肠内科为主的相关工作.

作者贡献分布: 王立明与尚惺杰对此文所作贡献均等; 此课题由尚惺杰设计; 研究过程由王立明与尚惺杰操作完成; 数据分析由王立明与尚惺杰完成; 本论文写作由王立明与尚惺杰完成.

通讯作者: 尚惺杰, 主任医师, 323000, 浙江省丽水市大众街15号, 浙江省丽水市人民医院消化内科. sxj1366@sina.com
电话: 0578-2780124

收稿日期: 2018-07-30

修回日期: 2018-09-09

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-11-28

Therapeutic efficacy of pretreatment with compound *Acidophilus lactobacillus* tablets followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection

Li-Ming Wang, Xing-Jie Shang

Li-Ming Wang, Xing-Jie Shang, Department of Gastroenterology, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Xing-Jie Shang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Lishui City People's Hospital, 15 Dazhong Street, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. sxj1366@sina.com

Received: 2018-07-30

Revised: 2018-09-09

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-11-28

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of pretreatment with compound

Acidophilus lactobacillus tablets followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection.

METHODS

One hundred and eighty patients with gastric ulcer associated with *H. pylori* infection treated at Department of Gastroenterology, Lishui City People's Hospital, from June 2015 to December 2017 were selected. All patients were diagnosed by gastroscopy and carbon-14 breath test positive. The patients were randomly divided into three groups: A, B, and C (60 cases each). All groups received pantoprazole 40 mg, amoxicillin 1.0 g, clarithromycin 500 mg, colloidal bismuth capsules 200 mg twice a day for 2 wk, followed by treatment with pantoprazole 20 mg once a day for 6 wk. Group B was additionally given compound *Lactobacillus acidophilus* tablets three times a day for the initial 2 wk. Group C was given compound *Lactobacillus acidophilus* tablets three times a day for 2 wk before quadruple therapy. The effective rate for ulcer, eradication rate of *H. pylori*, and the incidence of adverse reactions at 2 mo after treatment were compared among the three groups.

RESULTS

The effective rates for ulcer in groups A, B, and C were 73.3%, 88.3%, and 93.3%, respectively; the effective rates in groups B and C were significantly higher than that of group A ($P < 0.05$). The eradication rates of *H. pylori* in groups A, B, and C were 65.00%, 80.00%, and 91.67%, respectively; the eradication rate was significantly higher in groups B and C than in group A ($P < 0.05$), and in group C than in group B ($P < 0.05$). The incidence rates of adverse reactions in groups A, B, and C were 16.67%, 8.33%, and 6.67%, respectively; the incidence rates in groups B and C were significantly lower than that of group A ($P < 0.05$), although there was no significant difference between groups B and C ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Pretreatment with compound *Acidophilus lactobacillus* tablets for 2 wk followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *H. pylori* infection can effectively improve the eradication rate of *H. pylori* and reduce adverse drug reactions.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Compound *Acidophilus lactobacillus* tablets; Gastric ulcer; *Helicobacter pylori*; Curative effect

Wang LM, Shang XJ. Therapeutic efficacy of pretreatment with compound *Acidophilus lactobacillus* tablets followed by quadruple therapy in gastric ulcer patients with *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(33): 1953-1958 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1953.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i33.1953>

摘要

目的

观察使用复方嗜酸乳杆菌片在四联疗法治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染胃溃疡的疗效。

方法

选择2015-06/2017-12在浙江省丽水市人民医院消化内科诊治的180例胃溃疡患者作为研究对象, 均经胃镜及14C呼气试验检查确诊。将180例胃溃疡患者采用随机数字表法随机分为3组, 每组60例。A组予泮托拉唑 每次40 mg, 每天2次, 口服; 阿莫西林每次1.0 g, 每天2次, 口服; 克拉霉素每次500 mg, 每天2次, 口服; 果胶铋胶囊每次200 mg, 每天2次, 口服; 疗程为2 wk; 继续服用泮托拉唑每次20 mg, 每天1次, 持续6 wk。B组在A组方案上第1-2周联用复方嗜酸乳杆菌每次1 g, 每天3次, 口服, 疗程为2 wk; C组在A组方案前口服复方嗜酸乳杆菌每次1 g, 每天3次, 口服, 疗程为2 wk。治疗2 mo后复查胃镜, 停药1 mo后复查14C尿素呼气试验了解*H. pylori*根除情况及不良反应发生率情况。

结果

180例完成治疗和随访, 结果显示, A、B、C组溃疡有效率分别为73.3%、88.3%、93.3%, B组、C组显著高于A组($P<0.05$); A、B、C组*H. pylori*根除率分别为65.00%、80.00%、91.67%; B、C组显著高于A组($P<0.05$); C组高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$); A、B、C组的不良反应发生率分别为16.67%、8.33%、6.67%; B组、C组显著低于A组($P<0.05$), B组、C组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论

复方嗜酸乳杆菌治疗*H. pylori*感染胃溃疡临床疗效确切, 能有效提高*H. pylori*根除率, 安全性, 减少药物

不良反应, 在四联疗法前服用复方嗜酸乳杆菌2 wk预处理更妥当, 值得推广和应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 复方嗜酸乳杆菌; 胃溃疡; 幽门螺杆菌感染; 疗效分析

核心提要: 联用益生菌制剂可减轻或消除根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗导致的胃肠道微生态失衡日益得到关注。本研究观察评价给予复方嗜酸乳杆菌预处理治疗*H. pylori*感染胃溃疡临床疗效确切, 能有效提高*H. pylori*根除率, 安全性, 减少药物不良反应。

王立明, 尚惺杰. 复方嗜酸乳杆菌预处理在根除幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效评价. *世界华人消化杂志* 2018; 26(33): 1953-1958 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i33/1953.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i33.1953>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)由澳大利亚学者 Marshall 和 Warren于1982年首次临床研究发现。1994年世界卫生组织/国家癌症研究机构将*H. pylori*定为I类致癌因子, 全球自然人群*H. pylori*感染率超过50%, 中国现症总感染率约为56.22%^[1], 且呈升高趋势。因此根除*H. pylori*可促进胃溃疡愈合, 能显著降低溃疡的复发率。但受*H. pylori*耐药性的增加及药物不良反应等诸多因素影响, 相关研究观察提示*H. pylori*根除失败率逐年升高^[2,3], 益生菌在*H. pylori*根除治疗中的作用日益得到关注, 最新的Maastricht V共识^[4]指出联用益生菌制剂可减轻或消除根除*H. pylori*治疗导致的肠道微生态失衡。对于*H. pylori*感染的胃溃疡患者, 使用复方嗜酸乳杆菌可降低根除相关不良反应, 但其剂量及疗程问题有待进一步商讨。本研究旨在评价复方嗜酸乳杆菌不同给药时机及用药疗程在治疗*H. pylori*感染胃溃疡的有效性和安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-06/2017-12在浙江省丽水市人民医院消化内科诊治的180例胃溃疡患者作为研究对象, 均经胃镜及14C呼气试验检查确诊。纳入标准: (1)经胃镜检查确诊为胃溃疡; (2)14C呼气试验证实*H. pylori*阳性。排除标准: (1)年龄<18岁或>70岁; (2)妊娠或哺乳期妇女; (3)4 wk内使用质子泵抑制剂或H₂受体阻滞剂、铋剂、抗生素、阿司匹林及非甾体类抗炎药物史者; (4)合并幽门梗阻、穿孔及消化道大出血等并发症;

(5)既往有消化道手术史; (6)其他系统严重疾病如心、肺、肝、肾功能不全及精神障碍不能配合治疗者; (7)既往内镜疑诊恶性溃疡或恶性病变者; (8)有相关治疗药物过敏史者。180例胃溃疡患者中, 男114例, 女66例, 年龄28-68岁。将180例胃溃疡患者采用随机数字表法随机分为A、B、C组每组60例, 按照实验方案, 与患者及家属沟通后均签署知情同意后再行入组。各组入选患者在性别、年龄等方面比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗分组: 按随机数字表法将180例患者分为三组, 每组各60例, A组予泮托拉唑钠肠溶胶囊(商品名为泮立苏, 40 mg/片, 杭州中美华东制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20010032), 40 mg, 每天2次, 口服; 阿莫西林胶囊(商品名为阿莫灵, 250 mg/粒, 香港澳美制药有限公司, 医药产品注册证号: HC20080020) 1.0 g, 每天2次, 口服; 克拉霉素片(商品名为卡斯迈欣, 250 mg/粒, 杭州中美华东制药有限公司, 批准文号: 国药准字H10970216) 500 mg, 每天2次, 口服; 胶体果胶铋胶囊(100 mg/粒, 山西振东制药厂) 200 mg, 每天2次, 口服; 疗程为2 wk; 继续服用泮托拉唑20 mg, 每天1次, 持续6 wk。B组在A组方案上第1周及第2周联用复方嗜酸乳杆菌片(商品名为益君康, 0.5 g/片, 通化金马药业集团股份有限公司, 批准文号: 国药准字H10940114) 1 g, 每天3次, 口服, 疗程为2 wk; C组在A组方案前口服复方嗜酸乳杆菌片1 g, 每天3次, 口服, 疗程为2 wk。泮托拉唑钠肠溶胶囊、胶体果胶铋胶囊、复方嗜酸乳杆菌片均为餐前服用, 阿莫西林胶囊和克拉霉素片均为餐后服用; 复方嗜酸乳杆菌片与抗菌药物服药时间至少间隔2 h。治疗2 mo后复查胃镜, 停药1 mo后复查¹⁴C尿素呼气试验了解 $H. pylori$ 根除情况及并注意服药期间不良反应情况。

1.2.2 通过胃镜检查评价溃疡的愈合程度: 治愈: 溃疡面消失、形成瘢痕; 好转: 溃疡面积与治疗前比较减小50%, 但周围黏膜仍有炎症, 无效: 溃疡面积与治疗前比较减小不足50%, 炎症较严重。治愈+好转为总有效率。

1.2.3 $H. pylori$ 根除率: 治疗结束至少4 wk后复查¹⁴C呼气试验, 阴性即为根除。

1.2.4 不良反应: 治疗开始后至复查¹⁴C呼气试验前每周复诊1次, 记录不良反应情况如恶心、呕吐、腹泻、味觉异常等。

统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件处理数据, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用 t 检验(校正 t 检验); 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 共纳入180例患者, 男114例, 女66例; A组

60例, 男36例, 女24例, 平均年龄 39.5 ± 10.4 岁; B组60例, 男32例, 女27例, 平均年龄 38.6 ± 12.3 岁; C组60例, 男34例, 女26例, 平均年龄 40.3 ± 11.5 岁; 3组患者在性别、年龄、疾病诊断、既往用药治疗等方面相比, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2.2 三组临床疗效比较 A组、B组、C组患者治疗后的总有效率分别为73.3%、88.3%、93.3%。B、C组与A组总有效率比较, 差异具有统计学意义 $\chi^2 = 4.36$, 12.1 ($P<0.05$; $P<0.01$)。B、C组两组有效率比较, 差异无统计学意义 $\chi^2 = 0.40$, ($P>0.05$)(表1)。

2.3 不同方案 $H. pylori$ 根除率比较

180例符合条件的患者中, A、B、C组 $H. pylori$ 根除率依次为: 65.00%、80.00%、91.67%; B、C组显著高于A组($P<0.05$); C组根除率显著高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.4 3组患者不良反应的比较 主要不良反应为腹泻、恶心呕吐、腹胀、便秘、口中异味(口苦)等。其中A组10例, 腹泻2例、恶心呕吐2例、腹胀2例, 便秘1例、口中异味(口苦)3例发生率为16.67%; B组5例, 恶心呕吐2例, 腹胀1例、口中异味(口苦)2例, 发生率为8.33%; C组4例, 口中异味(口苦)1例, 恶心呕吐2例, 腹胀1例, 发生率为6.67%(表3)。A组不良反应发生率高于B、C组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而B、C组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

$H. pylori$ 于1983年首次被报道, 是一种定植于胃黏膜上的螺旋状微需氧菌。全球 $H. pylori$ 的感染率呈升高趋势^[1]。因此根除 $H. pylori$ 为治疗胃溃疡的关键, 可促进胃溃疡愈合, 显著降低溃疡的复发率。胃溃疡是临床常见的慢性消化系统疾病, 病程长, 复发率高且难彻底治愈, 现相关研究表明, $H. pylori$ 与胃溃疡的发生及发展具有明显的相关性, 其中80%以上是由 $H. pylori$ 感染所致^[5]。最新共识指南均提倡积极根除 $H. pylori$ 治疗。随着根除用药种类的增加, 疗程延长, 根除相关不良反应亦增多, 尤以腹泻、腹胀、恶心呕吐等消化道不良反应最常见^[6]。大量研究结果显示, 益生菌是指具有生物活性, 适当摄入可以对宿主产生有益作用的微生物, 对 $H. pylori$ 具有间接或直接的抑制作用。最新共识意见^[3]均指出特定益生菌, 如乳杆菌、布拉酵母和双歧杆菌可降低 $H. pylori$ 根除过程中的不良反应, 但益生菌的剂量和疗程问题及使用时期有待进一步研究。

本研究选用的复方嗜酸乳杆菌片是由中国株嗜酸乳杆菌、日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌和枯草杆菌组成的复方片剂。本研究结果发现, A组、B组、C组患者治疗后的胃溃疡的总有效率分别为73.3%、88.3%、

表 1 三组临床疗效比较($n = 60$)

分组	治愈	好转	无效	总有效率
A组	26	18	16	73.3%
B组	29	24	7	88.3% ^a
C组	31	25	4	93.3% ^a

^a $P < 0.05$, 与A组相比.表 2 不同方案根除率比较($n = 60$)

分组	治疗后 <i>H. pylori</i> 阴性(n)	治疗后 <i>H. pylori</i> 阳性(n)	总有效率
A组	39	21	65.0%
B组	48	12	80.0% ^a
C组	55	5	91.67% ^a

^a $P < 0.05$, 与A组相比. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 3 三组不良反应的比较(校正/检验)

分组	腹泻	恶心呕吐	腹胀	便秘	口中异味	发生率
A组	2	2	2	1	3	16.67%
B组	0	2	1	0	2	8.33% ^a
C组	0	2	1	0	1	6.67% ^a

^a $P < 0.05$, 与A组相比.

93.3%, 复方嗜酸乳杆菌片联合含铋剂的四联疗法均能显著提高胃溃疡的临床疗效, B、C组与A组总有效率比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 同时结果发现, 复方嗜酸乳杆菌联合铋剂的四联疗法均能显著提高 *H. pylori* 根除率, B、C组与A组比较, 差异有统计学意义, 这与益生菌辅助 *H. pylori* 患者的结果一致^[7]; 其可能原因考虑如下相关: *H. pylori* 主要借助毒力因子在胃黏膜上皮定植, 进而引起局部免疫反应和炎症, 对局部黏膜的防御和修复产生阻碍, 在此基础上还会提升胃泌素的分泌和释放, 提升其侵袭性, 引起十二指肠黏膜和胃黏膜溃疡和损害. 复方嗜酸乳杆菌片先预处理或联合四联疗法可提高 *H. pylori* 的根除率, 从而提高胃溃疡疗效, 可以通过抑制 *H. pylori* 感染的定植, 竞争性抑制 *H. pylori* 和胃黏膜上皮细胞相黏附, 抑制 *H. pylori* 生长, 同时抑制 *H. pylori* 引起的炎性反应. 研究结果进一步显示, C组根除率显著高于B组, 差异有统计学意义, 提示实施前给予2 wk复方嗜酸乳杆菌片口服, *H. pylori* 根除疗效优于同时服药治疗. 由此可见, 复方嗜酸乳杆菌片在治疗前的预处理能有效改善 *H. pylori* 根除率, 与部分临床研究^[8,9]结果一致. 同时结果发现, A组不良反应发生率高于B、C组, 差

异有统计学意义, 而B、C组间比较, 差异无统计学意义. 研究还显示, 使用复方嗜酸乳杆菌片较未使用者均可明显减少药物治疗过程产生的胃肠道不良反应发生率, 并且在抗 *H. pylori* 四联用药前更妥当, 提示益生菌的加入预处理能明显提高治疗的耐受性并降低药物不良反应发生率. 其中的原因可能为: (1) 益生菌能够有效控制体内致病菌的定植和有害物质的分泌, 从而促进人体胃肠道菌群平衡, 增强黏膜对致病菌和毒素的抵抗力, 其原因可能为复方嗜酸乳杆菌片预处理能降低耐药菌株的负荷量有关, 与既往研究提示特定益生菌包括布拉氏酵母菌和乳杆菌等可降低 *H. pylori* 根除过程中的不良反应^[5]相一致. (2) 能够有效抑制促炎因子IL-8的分泌, 有效阻止NF- κ B的传导途径, 从而促进人体免疫功能的平衡^[4]. (3) 益生菌可以改善胃肠道的微生态环境, 降低抗菌药物的不良反应, 进而提高患者的治疗依从性^[4]. 同时具有调整肠道菌, 分解糖类产生的乳酸, 提高胃肠道酸度, 从而抑制肠道致病菌的繁殖及生长繁殖, 减弱对胃黏膜的黏附力. (4) 同时复方嗜酸乳杆菌片能够缓解 *H. pylori* 感染后的胃部炎症反应, 对胃黏膜血流的分布进行平衡, 促进胃酸分泌, 还能够逆转 *H. pylori* 感染

导致的胃黏膜中环氧化酶2的升高^[10], 对Bax蛋白的表达产生抑制, 进而对胃上皮细胞的凋亡产生抑制, 对胃黏膜屏障进行稳定充分的保护^[8]. (5)同时考虑需考虑药物间相互作用复杂, 本研究结果显示, 将复方嗜酸乳杆菌片加入铋剂四联疗法中2 wk部分提高*H. pylori*根除率, 其原因可能是胶体状态的铋剂在胃内酸性环境下沉积于胃黏膜表面从而影响了复方嗜酸乳杆菌片与胃黏膜上皮接触^[11,12], 从而影响益生菌在胃内的抗*H. pylori*作用, 先给予复方嗜酸乳杆菌预处理更为妥当, 提高*H. pylori*根除率, 从而提高胃溃疡的治疗效果.

总之, 联合复方嗜酸乳杆菌预处理2 wk与四联疗法相结合治疗胃溃疡, 能够有效提高*H. pylori*根除率, 降低药物的不良反应, 效果比较理想, 值得推广应用.

文章亮点

实验背景

胃溃疡是临床常见的慢性消化系统疾病, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃溃疡的发生及发展具有明显的相关性. 最新共识指南均提倡积极根除*H. pylori*治疗. 随着根除用药种类的增加, 疗程延长, 根除相关不良反应亦增多. 益生菌是指具有生物活性, 适当摄入可以对宿主产生有益作用的微生物, 对*H. pylori*具有间接或直接的抑制作用. 但益生菌的剂量和疗程问题及使用时期有待进一步研究.

实验动机

对于*H. pylori*感染的胃溃疡患者, 使用复方嗜酸乳杆菌可降低根除相关不良反应, 但其剂量及疗程问题有待进一步商讨.

实验目标

本研究旨在评价复方嗜酸乳杆菌不同给药时机及用药疗程在治疗*H. pylori*感染胃溃疡的有效性和安全性. 通过复方嗜酸乳杆菌预处理来提高根除*H. pylori*, 从而提示胃溃疡的疗效.

实验方法

选择180例胃溃疡患者作为研究对象, 均经胃镜及14C呼气试验检查确诊. 随机分为3组. A组为对照组. B组在A组方案上第1-2周联用复方嗜酸乳杆菌, 疗程为2 wk; C组在A组方案前口服复方嗜酸乳杆菌疗程为2 wk. 治疗2 mo后复查胃镜, 停药1 mo后复查14C尿素呼气试验了解*H. pylori*根除情况及不良反应发生率情况.

实验结果

180例完成治疗和随访, A、B、C组胃溃疡有效率分别为73.3%、88.3%、93.3%, B组、C组显著高于A组; A、B、C组*H. pylori*根除率分别为65.00%、80.00%、91.67%; B、C组显著高于A组; C组高于B组, 差异有统计学意义; A、B、C组的不良反应发生率分别为16.67%、8.33%、6.67%; B组、C组显著低于A组.

实验结论

复方嗜酸乳杆菌联合铋剂的四联疗法均能显著提高*H. pylori*根除率, B、C组与A组比较, 差异有统计学意义, 同时C组*H. pylori*根除率显著高于B组, A组不良反应发生率高于B、C组, 差异有统计学意义, 而B、C组间比较, 差异无统计学意义. 使用复方嗜酸乳杆菌片较未使用者均可明显减少药物治疗过程产生的胃肠道不良反应发生率, 并且在抗*H. pylori*四联用药前更妥当, 提示益生菌的加入预处理能明显提高治疗的耐受性并降低药物不良反应发生率. 联合复方嗜酸乳杆菌预处理2 wk与四联疗法相结合治疗胃溃疡, 能够有效提高*H. pylori*根除率, 降低药物的不良反应, 效果比较理想, 值得推广应用.

展望前景

益生菌是指具有生物活性, 适当摄入可以对宿主产生有益作用的微生物, 对*H. pylori*具有间接或直接的抑制作用. 本研究观察病例数不多, 使用益生菌为复发嗜酸乳杆菌, 其剂量和疗程问题以及其它益生菌药物有待进一步研究及调整疗程以观察其疗效.

4 参考文献

- 1 欧廷宏, 向平, 周卫华. 幽门螺杆菌感染现状及临床治疗研究进展. 中国当代医药 2018; 23: 1674-4721
- 2 Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Current options for the treatment of *Helicobacter pylori*. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 211-223 [PMID: 23331077 DOI: 10.1517/14656566.2013.763926]
- 3 Georgopoulos SD, Papastergiou V, Martinez-Gonzalez B, Xirouchakis E, Familias I, Sgouras D, Mentis A, Karatapanis S. Hybrid therapy as first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication in a high clarithromycin resistance area: a prospective open-label trial. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 205-210 [PMID: 29507467 DOI: 10.20524/aog.2017.0221]
- 4 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [PMID: 27707777 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
- 5 高映, 王芳军, 刘鹏飞. 复方嗜酸乳杆菌片在首次根治失败的幽

- 门螺杆菌感染的再次根治率中的作用. 胃肠病学和肝病杂志 2014; 23: 892-895
- 6 Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, Mujagic Z, Vila AV, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Imhann F, Brandsma E, Jankipersadsing SA, Joossens M, Cenit MC, Deelen P, Swertz MA; LifeLines cohort study, Weersma RK, Feskens EJ, Netea MG, Gevers D, Jonkers D, Franke L, Aulchenko YS, Huttenhower C, Raes J, Hofker MH, Xavier RJ, Wijmenga C, Fu J. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016; 352: 565-569 [PMID: 27126040 DOI: 10.1126/science.aad3369]
- 7 Cuadrado-Lavín A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF, Dierssen-Sotos T, Cobo M, Campos MR, Ayestarán B, Fernández-Pousa A, González-Colominas E, Aresti-Zárate S, Hernández M, Pascual EL. Levofloxacin versus clarithromycin in a 10 day triple therapy regimen for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a single-blind randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2254-2259 [PMID: 22687889 DOI: 10.1093/jac/dks209]
- 8 Du YQ, Su T, Fan JG, Lu YX, Zheng P, Li XH, Guo CY, Xu P, Gong YF, Li ZS. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6302-6307 [PMID: 23180952 DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6302]
- 9 金雷, 戴萌, 代凤玲. 美常安在根除幽门螺杆菌补救治疗方案中的疗效评价. 胃肠病学和肝病杂志 2018; 27: 160-163
- 10 Medeiros JA, Pereira MI. The use of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 1-5 [PMID: 23222208 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182702dbc]
- 11 Zojaji H, Ghobakhlou M, Rajabalnia H, Ataei E, Jahani Sherafat S, Moghimi-Dehkordi B, Bahreiny R. The efficacy and safety of adding the probiotic *Saccharomyces boulardii* to standard triple therapy for eradication of *H.pylori*: a randomized controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013; 6: S99-S104 [PMID: 24834296 DOI: 10.1093/jac/dks209]
- 12 Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, De'Angelis GL. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter* 2012; 17: 254-263 [PMID: 22759324 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00944.x]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

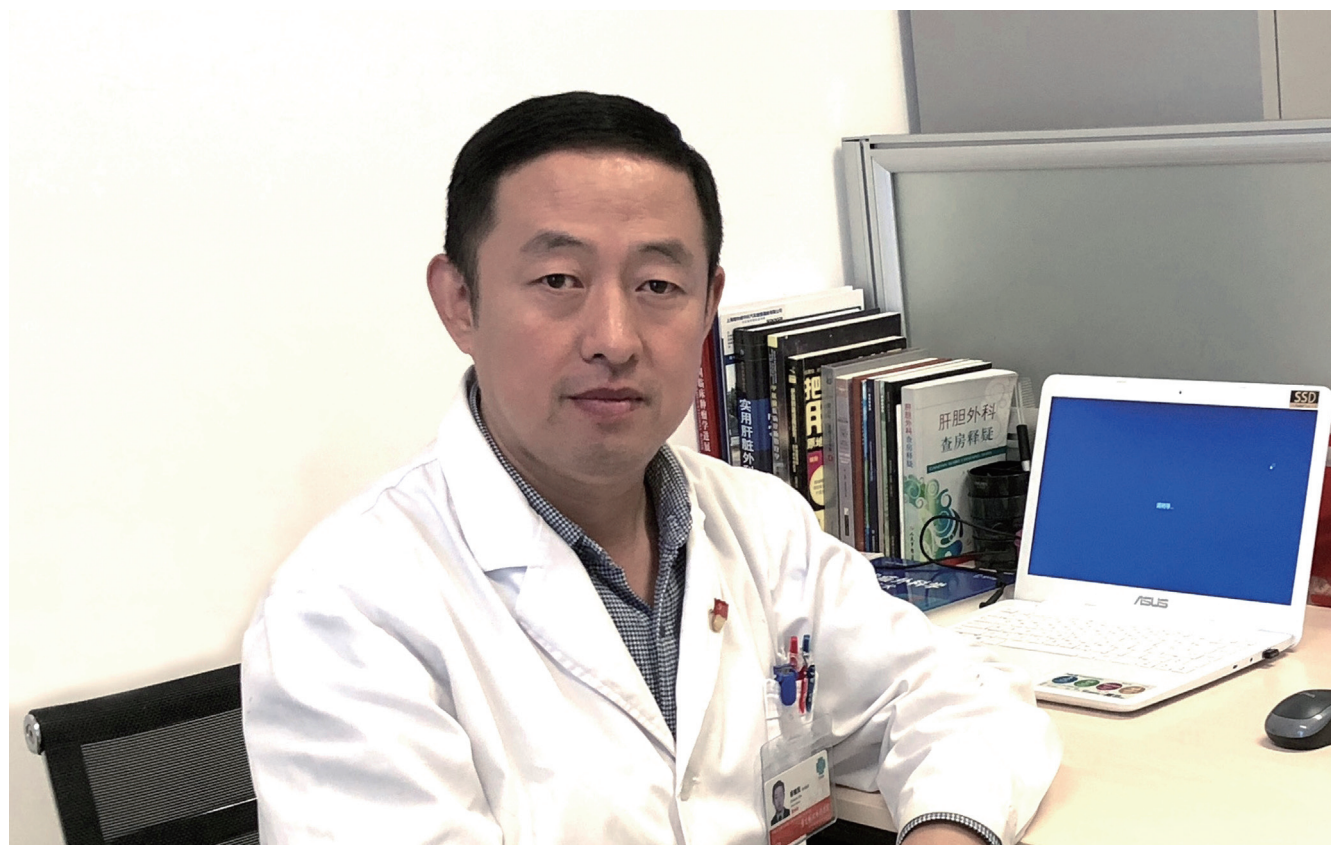


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 12 月 8 日 第 26 卷 第 34 期 (Volume 26 Number 34)



34/2018

ISSN 1009-3079



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



述评

- 1959 食管胃静脉曲张内镜治疗的困惑与思考

王曦, 孔德润

- 1966 基因表达谱技术从消化道肿瘤基础研究到临床转化

陆建波, 李汝懿

基础研究

- 1979 miR-346/DKK3信号轴在结肠癌中的细胞增殖的调控

周蕊, 孙赞晨, 高克威, 朱樑

临床研究

- 1989 血清Mg7-Ag、PG、CEA检测联合ME-NBI筛查高危人群早期胃癌的临床研究

郭淦华, 叶淑云, 应旭卿, 王芳芳

- 1996 慢性乙肝血清丙氨酸转氨酶活性逆向变化相关因素的研究

许磊, 林楷, 李胜联

- 2002 精神心理因素与老年功能性消化不良的相关性及对患者ADL评分的影响

谢渭根, 吕柏军, 李薇薇, 寿月儿, 唐志仙

文献综述

- 2008 肝细胞癌的分子靶向治疗

石娟娟, 党双锁

- 2018 Low-FODMAPs diet在肠易激综合征健康管理中的应用

王茜, 谢亚伦, 吴夏鑫, 田如, 高琳, 吴金凤, 曹超宇, 邱杰, 张瑜

消 息

- 1965 《世界华人消化杂志》正文要求
1978 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1988 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2007 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2022 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

秦建民, 医学博士, 博士后, 主任医师, 教授, 海军军医大学附属第三医院普外科. 主要从事消化系统肿瘤外科临床和肿瘤复发转移机制与纳米靶向药物治疗肿瘤的研究工作. 在肝胆胰等消化系统肿瘤根治性切除方面具有较深的造诣. 作为负责人承担国家自然科学基金1项, 国家卫计委科研项目1项、上海市及其他科研项目6项. 国内外发表学术论文126篇, 获国家发明专利授权6项, 主编专著1部, 参编专著3部. 目前担任中华医学会行为医学分会委员、世界中医药翻译协会理事、上海市中西医结合学会肿瘤专业委员会委员. 现担任《世界华人消化杂志》编委、*Clinics in Oncology*编委、*World J Surg & Surg Res*编委、中国组织工程研究与临床康复杂志执行编委、中国医药科学杂志编委、中国微创外科杂志通讯编委、*World J Gastroenterol*、*J Drug Targeting*和*Oncology Letter*特约审稿人.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2018-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 34 Dec 8, 2018

EDITORIAL

- 1959 Endoscopic treatment of esophagogastric varices: Problems and thoughts

Wang X, Kong DR

- 1966 Gene expression profiling in digestive tract tumors: From basic research to clinical practice

Lu JB, Li RY

BASIC RESEARCH

- 1979 Regulatory effect of miR-346/DKK3 axis on tumor cell proliferation in colon cancer

Zhou Y, Sun YC, Gao KW, Zhu L

CLINICAL RESEARCH

- 1989 Detection of serum Mg7-Ag, CEA and pepsinogens combined with magnifying narrow-band imaging endoscopy for screening early gastric carcinoma in high risk patients

Guo GH, Ye SY, Ying XQ, Wang FF

- 1996 Factors associated with reverse change of serum ALT activity in patients with chronic hepatitis B

Xu L, Lin K, Li SL

- 2002 Association between psycho-psychological factors and functional dyspepsia in elderly patients: Effect on activity of daily living score

Xie WG, Lv BJ, Li WW, Shou YE, Tang ZX

REVIEW

- 2008 Recent advances in molecular targeted therapy of hepatocellular carcinoma

Shi JJ, Dang SS

- 2018 Application of low-FODMAP diet in health management of irritable bowel syndrome

Wang Q, Xie YL, Wu XX, Tian R, Gao L, Wu JF, Cao CY, Qiu J, Zhang Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 34 Dec 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, The Third Affiliated Hospital, Naval Medical University, 700 North Moyu Road, Jiangding District, Shanghai 201805, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 8, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

食管胃静脉曲张内镜治疗的困惑与思考

王曦, 孔德润

王曦, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 237000

孔德润, 主任医师, 主要从事门脉高压症的研究。

基金项目: 安徽省转化医学研究院科研基金项目, No. 2017zhxy18; 国家自然科学基金, No. 81271736; 安徽省科技厅2018年度重点研究与开发计划项目, No. 1804h08020260。

作者贡献分布: 本研究由王曦与孔德润共同完成; 孔德润负责审校。

通讯作者: 孔德润, 主任医师, 237000, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科。kongderun168@163.com
电话: 0551-65908682

收稿日期: 2018-09-10

修回日期: 2018-09-25

接受日期: 2018-10-08

在线出版日期: 2018-12-08

Endoscopic treatment of esophagogastric varices: Problems and thoughts

Xi Wang, De-Run Kong

Xi Wang, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 237000, Anhui Province, China

Supported by: Research Fund of Anhui Institute of Translational Medicine, No. 2017zhxy18; National Natural Science Foundation of China, No. 81271736; 2018 Key Research and Development Project of Anhui Science and Technology Department, No. 1804h08020260.

Corresponding author to: De-Run Kong, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 237000, Anhui Province, China. kongderun168@163.com

Received: 2018-09-10

Revised: 2018-09-25

Accepted: 2018-10-08

Published online: 2018-12-08

Abstract

Esophagogastric variceal bleeding (EVB) is a common digestive emergency, and it is usually severe and is associated with a high mortality. The American Association of Liver Diseases guidelines recommend endoscopic treatment as the first choice for acute EVB. Studies have shown that emergency endoscopic hemostasis can achieve a success rate of > 90% and thus reduce the incidence of early rebleeding and the mortality rate of patients. Endoscopic treatment mainly includes endoscopic variceal ligation, endoscopic injection sclerotherapy, tissue adhesive injection, and endoscopic therapy combined with other treatments. However, the therapeutic effect of endoscopic treatment is related to the operator's skill, portal pressure, collateral circulation, esophageal varices, and other factors. Therefore, endoscopic treatment is not indicated for all cases. In addition, endoscopic treatment may cause serious complications. Here we describe the problems and thoughts on endoscopic treatment of esophagogastric varices.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Portal hypertension; Esophagogastric varices; Endoscopic treatment; Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Wang X, Kong DR. Endoscopic treatment of esophagogastric varices: Problems and thoughts. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 1959-1965

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1959.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1959>

摘要

食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)是常见的消化系统急症, 病情凶险, 病死率高。美国肝病协会指南将内镜治疗作为急性

EVB的首选。研究表明内镜急诊止血有效率可达90%以上,可减少早期再出血的发生,降低患者病死率。内镜治疗主要包括:内镜下食管静脉曲张套扎术、内镜下注射硬化疗法、组织胶黏合剂注射术、内镜下联合其他治疗等。但内镜治疗效果与操作者的水平、门脉压力、侧枝循环情况以及食管胃静脉曲张类型等多种因素有关,不可全天候使用,内镜治疗所引起的严重并发症亦有待进一步解决。本文就相关问题的困惑与思考作一简要综述。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 门脉高压; 食管胃静脉曲张; 内镜治疗门体分流术

核心提要: 内镜治疗是控制食管胃静脉曲张出血最常用的治疗方法,但内镜治疗效果与操作者的水平、门脉压力、侧枝循环情况以及食管胃静脉曲张类型等有关,每种方法各有其优缺点,本文就相关问题的困惑与思考作一系统阐述。

王曦, 孔德润. 食管胃静脉曲张内镜治疗的困惑与思考. 世界华人消化杂志 2018; 26(34): 1959–1965

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1959.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1959>

0 引言

门静脉高压症是指由各种原因导致的门静脉系统压力升高所引起的一组临床综合征,分为肝内型和肝外型。肝内型最为多见,主要由各种原因导致的肝硬化引起。研究表明^[1],肝硬化已成为中年人死亡的第五大原因。当肝硬化进展至失代偿期时,门静脉高压及肝功能损害是其最为显著的临床表现。肝外型较为少见,主要由胰腺疾病引起的区域性门静脉高压。其中以门静脉高压所引起的食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)最为凶险、病死率高、成为消化系统常见的急症之一,引起了国内外研究者的广泛关注。随着近几年国内外内镜设备和治疗技术的发展,内镜治疗EVB具有很重要的地位,并取得了很好的疗效。但内镜治疗效果与操作者的水平、门脉压力、侧枝循环情况、食管胃静脉曲张类型以及病人整体状况等有关,不可全天候使用,内镜治疗所引起的严重并发症亦有待进一步解决。选择一种合适的治疗方法,将会降低患者死亡率及改善患者预后。本文就相关问题的困惑与思考作一简要综述。

1 单纯食管静脉曲张的治疗选择

1.1 10年前关于内镜下食管静脉曲张套扎术及内镜下注射硬化疗法的比较 早在十几年前,对于单纯食管静脉曲张破裂出血,首选内镜进行治疗。对于中重度食管静脉曲张无出血但存在出血倾向者,可用内镜下食管静脉曲张套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)、内镜下注射硬化疗法(endoscopic injection sclera therapy, EIS)进行一级预防或二级预防。美国肝病研究学会指南^[2]推荐首选EVL治疗急性静脉曲张出血及预防再出血,并认为EIS有较多并发症,在西方国家使用少于EVL^[3]。Lo等^[4]以及Zargar等^[5]对食管静脉曲张出血患者进行EVL和EIS治疗的比较,结果表明两者控制急性出血疗效相似,但EIS组再出血率和主要并发症显著要高于EVL。因EIS在国内使用较普遍,为进一步探讨EVL及EIS的疗效及安全性,早期我院就开展了前瞻性研究^[6],当时的研究结果与国外结论相似。近年来,随着内镜技术的发展,EVL及EIS急诊止血率可达90%,能够显著降低患者死亡率及再出血的风险,改善患者预后^[7]。因此,当在技术或客观条件上不能实施EVL时,可以首选EIS治疗。对于EVL治疗者,建议首次套扎后1 mo内可以进行第二次套扎,直至静脉曲张消失或基本消失,疗程结束1 mo后复查胃镜,后每隔3 mo复查2、3次胃镜,以后每6-12 mo复查胃镜,必要时可巩固治疗。对于EIS治疗者,第一次治疗间隔1 wk后可进行第2、3次内镜治疗,疗程结束后随访时间同EVL。

1.2 内镜干预及联合普萘洛尔治疗 普萘洛尔是一种非选择性肾上腺素 β 受体阻断剂(NSBBs),可减少内脏血流,降低门静脉压力。根据指南^[2]推荐NSBBs可用于预防中/大静脉曲张患者的EVB。对于轻、中、重度静脉曲张伴有较大出血风险(Child-Pugh B、C级或红色征阳性)患者,可应用NSBBs进行一级预防。

普萘洛尔与EVL的作用特点不同,普萘洛尔起效较慢,部分患者对此有一些相对或绝对禁忌症。而EVL只能局部阻断表面静脉血流,对食管旁静脉与穿支静脉或较深的侧支无明显作用,不能降低总体门静脉压力,内镜干预及联合普萘洛尔治疗是否能取得更好疗效?相关研究较早,为进一步了解两者联合是否能取得更好疗效,我院在6年前比较内镜下套扎或硬化剂治疗与内镜联合普萘洛尔治疗预防EVB的疗效的研究,发现联合治疗预防EVB在一定程度上可以改善食管曲张静脉高危出血因素,降低死亡率及再出血相关死亡率,但联合治疗组胃底静脉曲张及门脉高压性胃病发生率较前增加,曲张静脉直径没有明显缩小,平均

内镜治疗次数仍较多^[8]. 国外有一项临床试验^[9], 比较NSBBs加EVL与EVL单独预防EVB两者出血或死亡率无差异, 且联合治疗组预期副作用较多, 不建议行联合治疗. 因此考虑到样本量及其他因素的影响, 联合治疗是否有更好疗效期待进一步研究.

1.3 EIS治疗技术的改良与完善 EIS在国内内镜治疗中占有很重要的地位, 其疗效及并发症的发生与操作者技术密切相关, 如何提高操作者技术, 让更多的患者受益, 让更多基层医院开展EIS, 进一步提高患者生存率, 减少并发症发生是临床急需解决的问题.

1.3.1 利用透明帽辅助提高食管硬化治疗技术: 在实际硬化剂治疗操作中, 硬化剂治疗常见问题为进针位置偏深穿透血管, 位置偏离血管或划伤血管, 注射硬化剂剂量过多或过少皆可影响硬化剂疗效, 甚至直接导致术后穿孔、溃疡、栓塞等并发症发生. 因此, 为解决这些问题, 进一步提高硬化剂治疗技术, 我们探索用胃镜前端加透明帽辅助EIS治疗. 研究发现, 应用透明帽可使靶静脉相对固定, 减少因恶性划伤的可能, 视野清晰, 可观察出针情况, 静脉及黏膜下刺入情况, 减少了聚桂醇进入食管肌层或更深层的可能, 有助于硬化剂的注射及减少硬化剂流失, 还可进行局部压迫减少术中出血, 大大缩短治疗时间, 进一步减少术后并发症的发生^[10].

1.3.2 食管静脉曲张血管内及血管旁小剂量硬化剂联合治疗: 早期发现EIS常会引起注射后食管溃疡甚至食管穿孔, Sarin等^[11]认为溃疡形成是硬化治疗的一个过程, 但后来发现与使用大量硬化剂, 特别是大量注射的位置有关^[12]. EIS后的残余细小静脉曲张在技术上难以实现静脉内注射^[13], 重复的硬化剂注射会增加并发症发生. 基于我们已发现的透明帽辅助胃镜检查, 可用于确定EIS期间注射的确切位置和深度, 并且用透明帽压迫曲张静脉可减少注射部位的喷血, 减少术中出血^[10]. 此外, 我们还对透明帽辅助下静脉曲张血管内及血管旁小剂量硬化剂联合治疗, 是否能提高疗效与副作用开展了进一步临床观察. 结果显示, 与单独EVL相比, 联合组的食管静脉复发率显著降低, 血管旁的纤维化产生硬化, 能够更好消除静脉曲张, 降低食管静脉曲张再出血的风险, 没有发现食管狭窄或吞咽困难^[14]. 前期我们研究的样本量较小, 可能产生的统计能力不足, 目前我们的研究仍在继续.

2 合并有胃底静脉曲张的治疗选择

胃底静脉曲张(gastric varices, GV)发生率低于食管静脉曲张(esophageal varices, EV), 但GV压力较高、出血量大、病死率高. 根据Sarin分型^[15], 胃底静脉曲张分为食管胃底静脉曲张(gastro-esophageal varices, GOV)和孤立

性胃底静脉曲张(isolated gastric varices, IGV). GOV型分为GOV1和GOV2型, IGV型分为IGV1和IGV2型. 内镜下组织黏合剂注射是控制GVB的一线治疗方案, 可作为一级预防及二级预防的方法^[2], 并建议术后1 wk、1 mo、3 mo、6 mo常规内镜下复查, 必要时可巩固治疗. 有研究表明, 组织黏合剂可栓堵曲张静脉并使其闭塞, 但86.1%的患者在1 mo内排胶并可能出现排胶溃疡的出血^[16], 给治疗带来很大困扰. 如何减少并发症的发生及进一步提高疗效是需要解决的问题.

2.1 食管合并胃静脉曲张的精准内镜治疗

2.1.1 精准内镜治疗方法的选择: 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术(endoscopic selective varices devascularization, ESVD)是一种新的内镜治疗探索^[17], 主要通过“逐条静脉逐点”精准选择静脉曲张来源支并进行断流, 可提高疗效, 降低出血率, 减少治疗次数. 来源支是否充分阻断是治疗后是否复发及再出血的重要原因. 既往食管胃静脉曲张内镜下治疗多为单一治疗, 疗效低、再出血率高、并发症多, 为降低这些问题, 我们尝试在ESVD基础上进行联合治疗, 并开展了一系列研究. 按精准内镜治疗部位, 分为贲门上方治疗组采用EVL或EIS、贲门下方治疗组采用组织胶注射术、贲门上方和下方联合治疗组采用EIS+组织胶注射术和EVL+组织胶注射术, 进行回顾性分析, 每一种方法在来源支血管均控制精准. 结果表明, 联合治疗组静脉曲张消失率优于其他两组, 三组在并发症及再出血率方面无明显差异^[18]. 但联合治疗分组后, 由于样本量较少, 随访时间短, 我们对此开展了更多样本量观察.

2.1.2 ESVD的探索: 为进一步了解ESVD是否能提高疗效, 减少并发症发生, 降低再出血率, 我们继续对ESVD进行探索, 并开展了一项回顾性研究^[19]. 将病例分为传统治疗组(碘油-组织胶-碘油, 传统“三明治夹心”法)和精准治疗组(聚桂醇-组织胶-生理盐水, 改良“三明治夹心”精准治疗法)进行比较. 精准治疗组内镜治疗前, 寻找胃内血管来源支作为靶血管, 进行精准断流. 研究^[19]表明, 精准治疗组的食管胃静脉曲张治疗总有效率较传统组高, 晚期再出血率较低且差异均有统计学意义, 两者并发症发生率均低、并无差异. 聚桂醇和碘油相比较, 更容易发生硬化, 并且可引起血管内皮炎性反应, 促进血栓形成, 产生止血作用, 可降低注入血管的组织胶漂移引起的异位栓塞, 减少组织胶用量, 缩小排胶溃疡, 降低因排胶引起的再出血率. 因此, 改良“三明治夹心”精准治疗法和传统治疗相比疗效好, 可减少治疗次数, 可能更具有优势, 对此我们开展了一项前瞻性研究来做进一步验证.

2.1.3 ESVD的进一步研究: 为进一步弥补回顾性研究

的局限性, 我们进一步开展了ESVD的前瞻性研究^[20], 重点探讨胃静脉曲张行ESVD治疗的疗效及安全性。采用与前述相同分组, 相同治疗方法, 对两组进行对比, 研究结果与回顾性研究相一致。ESVD在国内外杂志相关研究很少, 虽然我们已经开展多项临床研究, 但非多家医院多中心研究, 传统治疗与ESVD均由同一团队医师操作, 研究结果可能存在人为偏倚。我们认识到, 针对研究分组, 传统治疗中应该将碘油改为聚桂醇, 以进一步增加两组之间的可比性; 该研究中以GOV1型最多见, 还可单独列出进行结果分析。同样, 由于病例数较少, 随访时间较不足, ESVD的远期疗效、复发率、再出血率及预后等还需要更多的临床观察来进一步证实。

2.2 针对中小直径的曲张静脉, 胃底食管联合套扎替代ESVD

2.2.1 皮圈套扎治疗GOV1型胃底静脉曲张出血:

根据以上研究, ESVD可有效治疗食管胃底静脉曲张, 但主要是针对较粗的血管有利。如果是中小曲张静脉, 血管内注射组织胶难度大, 黏膜下溢出组织胶会造成溃疡长期存在, 并出现反复出血或慢性渗血, 因此尝试用胃底食管联合套扎替代ESVD。近年来, 国际的相关指南^[21,22]推荐EVL可作为GV尤其是GOV1型的治疗方案, 并有一系列的研究基础; 但EVL治疗GOV1或GOV2型疗效的研究在国内很少报道, 就此我们开展了一项EVL治疗GOV1型胃底静脉曲张出血的多中心临床研究。研究^[23]表明, EVL术能有效控制GOV1型胃底静脉曲张急性出血, 术后再出血率、并发症发生率低、静脉曲张消失率高, 特别是术后溃疡小、愈合快, 与此相关的溃疡出血极少。我们也发现EVL和内镜下组织胶治疗胃底静脉曲张疗效, 得出的结论尚不完全一致, 关于EVL用于胃底静脉曲张出血治疗或者何种类型血管的治疗, 需要更多的随机对照研究。

2.2.2 套扎后大出血及胃底套扎病例的选择:

虽EVL用于GOV型治疗可取得满意的疗效, 并发症发生率相对较低, 但仍发现一例溃疡较长时间不愈合及反复出血的病例, 有必要深入讨论其发生的原因。因套扎后皮圈脱落形成的溃疡较大, 一旦出血将会是致命性大出血。为避免套扎出血, 我们复习了相关指南^[24], 推荐EVL用于GOV1型和直径小的GOV2型胃底静脉曲张出血, 但不建议用于最大径>2 cm的GOV2型和IGV1型。其原因可能有以下几点: (1)胃黏膜较厚、血管深入黏膜下层, 增加套扎过程吸入难度; (2)胃静脉体积较大, 静脉内压力较高, 很难完全进入套扎器内; (3)套扎后因胃黏膜张力大, 静脉内压力高, 可引起皮圈提前脱落, 导致致命性的溃疡出血; (4)套扎仅使部分静脉曲张纤维化, 容易引起术后再出血以及静脉曲张复发^[25]。但我们

也有不同的发现, 胃静脉曲张套扎操作容易, 胃黏膜虽然厚、但张力并不高, 出血的病人是一例合并糖尿病患者, 溃疡愈合因此受到影响, 我们的一项回顾性调查(ChiCTR1800017772)的初步结果也提示, 合并基础疾病特别应该重视。

2.3 探索预防栓塞的方法—胃底钛夹加组织胶治疗

门静脉高压胃底静脉曲张的患者, 特别是IGV1型, 曲张静脉粗大、多合并自发性分流道形成, 其中以胃-肾、脾-肾分流最多见。内镜下组织胶治疗对于有分流道的患者可导致异位栓塞等严重并发症^[26]。早期Cheng等^[27]统计分析了753例组织胶注射, 治疗胃底静脉曲张出血患者资料, 异位栓塞发生率0.7%。我院发生1例IGV1型患者异位栓塞, 是1例ESVD急诊止血导致急性右大脑中动脉空气栓塞, 术后行CTA检查可见胃底静脉-左肾静脉之间有异常流出道, 分流道最粗处直径约8.4 mm。考虑患者栓塞原因为胃-肾分流道形成, 空气栓塞来源于ESVD治疗操作中。在治疗前认识可能的风险, 并避免栓塞的发生是我们急需解决的问题。

随后我们开展了内镜下钛夹阻断血流联合组织胶治疗的探索。根据我院的胃底钛夹加组织胶治疗的个案报告^[28], 将第一个夹子打在静脉曲张的传入分支上, 后续夹子在静脉曲张的传出分支上, 由于静脉上部有大的静脉腔, 夹子应打在血管上, 尽可能夹闭血管以减少组织胶的用量。放置夹子后, 使用“改良三明治夹心法”继续完成治疗。将组织胶注入出血点邻近的血管腔, 可迅速止血, 在第一个注射点的每一侧注射两个额外的点, 然后在传出分支上注射一个点, 直到整个静脉曲张固化。4 mo后观察随访注射点已形成溃疡, 周围静脉曲张已经闭塞, 未见异位栓塞及术后出血。Endoscopy杂志在2018年发表我们的病例^[28], 目前我们的多中心研究已经完成(ChiCTR1800017601)。

2.4 经颈静脉肝内门体静脉分流术

2.4.1 组织胶与经颈静脉肝内门体静脉分流术止血疗效对比:

经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)在治疗胃底静脉曲张出血方面非常有效, 初始止血的成功率大于90%^[2], 指南推荐^[2]在从GOV2或IGV1出血中恢复的患者中, TIPS可作为预防再出血的一线治疗方法。对于EVB出血保守治疗无效、手术治疗后再次破裂出血者也可选择TIPS进行治疗。国外一项包括GOV1和GOV2静脉曲张患者在内的单一随机试验^[29]显示, TIPS在预防再出血方面比组织胶更有效, 但脑病发生率更高、且生存率无差异。为进一步了解TIPS及内镜下组织胶注射治疗的远期疗效对比, 我们开展了一项回顾性研究^[30], 研究发现, 近期疗效两者相似, TIPS组后门静脉内径较术前有明显减

小, 而组织胶组无此变化, 从中长期疗效看, TIPS远期再出血率较低且差异有统计学意义, 但两者生存率相似, 且TIPS术后肝性脑病发生率较高, 因此TIPS能有效降低门静脉压力, 可较好地控制胃静脉曲张出血, 减少组织胶导致的异位栓塞的风险, 但仍需警惕肝性脑病的发生。

2.4.2 TIPS联合组织胶治疗在胃-肾分流治疗的优势及副作用: 对于胃静脉曲张合并胃-肾分流特别是分流道直径较大时, 采用组织胶治疗仍有争议, 可能引起脑栓塞或肺栓塞。近年来, 有研究^[31]表明, TIPS联合组织胶治疗可防止复发性静脉曲张破裂出血并改善肝功能。然而, 没有类似的研究来评估这两种方法的组合, 对胃静脉曲张合并胃-肾分流患者的有效性。对此我们开展了三项研究, 18例的研究^[32]表明TIPS联合组织胶治疗胃底静脉曲张伴胃-肾分流道直径 ≥ 5 mm患者, 能有效控制出血, 未发生异位栓塞。52例的研究^[33]表明TIPS联合组织胶治疗胃底静脉曲张出血安全有效, 且治疗胃底静脉曲张出血伴胃-肾分流道患者与无胃-肾分流道患者的临床疗效相似。81例的研究^[34]结果与前两者相符合, 但随访过程中出现两例肝性脊髓病的患者, 并进行了病例报道^[35]。如何选择合适的术式, 以预防肝性脊髓病以及肝性脑病的发生, 仍是目前需要解决的问题。

2.5 超声胃镜引导弹簧圈栓塞及联合组织胶注射治疗 对于胃底静脉曲张合并分流道直径较大的患者, 为进一步减少异位栓塞的风险, 2008年Levy等^[36]首次报道了超声胃镜(endoscopic ultra sound, EUS)引导下弹簧圈栓塞治疗异位静脉曲张出血成功的案例。2010年Romero-Castro等^[37]首次报道了EUS引导下弹簧圈栓塞术成功治疗GV的案例。但单独的弹簧圈栓塞术仍存在止血效果不佳的现象, 因此2011年Binmoeller等^[38]提出EUS引导弹簧圈栓塞及联合组织胶注射治疗, 取得较好疗效。随后, Bhat等^[39]开展了一项6年的回顾性研究, 观察EUS引导弹簧圈栓塞及联合组织胶注射治疗的安全性及有效性, 结果表明纳入的152例患者有151例静脉曲张消失或止血成功, 有效率达到99%。国内陈明锴团队等^[40]也初步探讨了此种技术, 并取得了良好的初步临床效果。EUS能够精确定位需要治疗的曲张静脉, 弹簧圈能够有效闭塞供血穿支静脉血管, 进一步降低异位栓塞的风险, 减少组织胶的用量, 减少曲张静脉复发率, 安全性高、有效性高。但因该技术为近年来的新兴技术, 仍需要更多的临床试验进一步验证。

3 区域性门脉高压

区域性门脉高压(segmental portal hypertension, SPH)又称为左侧门脉高压, 是一种肝外型门脉高压症, 约占肝

外型门静脉高压的5%, 主要原因为脾静脉阻塞导致门静脉脾胃区压力增高^[41], 约90%是由胰腺疾病引起, 非胰腺疾病占比较少^[42]。是唯一能经手术治愈的门脉高压症。其临床表现主要为呕血、黑便、脾功能亢进而无肝脏疾病的表现。内镜下表现主要为孤立性胃底静脉曲张, 少数伴有食管静脉曲张。诊断SPH主要靠胃镜检查, 而脾静脉-门静脉血管造影为SPH的金标准。针对SPH静脉曲张破裂出血的治疗主要为治疗胰腺原发疾病及门脉高压症两部分。对于胰腺原发病, 手术治疗可取得一定的疗效, 但预后取决于胰腺原发病, 门脉高压治疗主要为脾切除术, 也可取得较好疗效。对合并基础疾病不能耐受手术者, 可有药物治疗、内镜治疗^[42]。药物治疗可快速降低门脉压力, 减少内脏血流量, 有利于进一步内镜检查及治疗。内镜治疗有硬化剂以及套扎治疗, 但如前文所述因胃底静脉压力较大, 硬化剂治疗往往操作困难, 容易再出血。套扎治疗相对于硬化剂治疗疗效较好, 但若形成较大溃疡, 其出血往往是致命性的。因此, 对于SPH的内镜治疗, 仍需进一步的探索。

4 结论

目前, 治疗食管胃底静脉曲张的方法较多, 针对静脉曲张不同类型可选择不同的方案, 实际操作中为提高疗效减少术后并发症, 在严格把握各种治疗适应症的同时, 仍需要结合当地医院的水平、患者自身状况选择治疗方案。目前每种方案皆有其优缺点, 个人操作技术水平仍有较大提高的空间, 也仍存在很多尚未解决的问题, 需要我们不断的去发现问题以及更进一步的研究。

5 参考文献

- Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, Volk ML. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 690-696 [PMID: 25291348 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000208]
- Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-335 [PMID: 27786365 DOI: 10.1002/hep.28906]
- Ali SM, Wu S, Xu H, Liu H, Hao J, Qin C. A Prospective Study of Endoscopic Injection Sclerotherapy and Endoscopic Variceal Ligation in the Treatment of Esophageal Varices. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27: 333-341 [PMID: 28221819 DOI: 10.1089/lap.2016.0436]
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Hwu JH, Chang CF, Chen SM, Chiang HT. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995; 22: 466-471 [PMID: 7635414]
- Zargar SA, Javid G, Khan BA, Shah OJ, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, Singh J, Shah NA, Shafi HM. Endoscopic ligation vs. sclerotherapy in adults with extrahepatic portal venous obstruction: a prospective randomized study. *Gastrointest*

- Endosc* 2005; 61: 58-66 [PMID: 15672057]
- 6 李盼, 孔德润, 谢惠君, 孙斌, 许建明. 食管曲张静脉套扎和硬化治疗疗效与安全性的前瞻性评估. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3791-3795 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i18.3791]
 - 7 Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fonkalsrud L, Jue T, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-227 [PMID: 25034836 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.023]
 - 8 王进广, 孔德润. 内镜干预及联合普萘洛尔预防食管静脉曲张破裂再出血的疗效. 世界华人消化杂志 2012; 30: 2944-2950 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i30.2944]
 - 9 Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 797-804 [PMID: 15784021 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40468.x]
 - 10 马超, 孔德润. 透明帽辅助下食管静脉曲张硬化治疗疗效与安全性的评估. 世界华人消化杂志 2014; 6: 837-841 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i6.837]
 - 11 Sarin SK, Kumar A. Sclerosants for variceal sclerotherapy: a critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 641-649 [PMID: 2191592]
 - 12 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD; Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2086-2102 [PMID: 17727436 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01481.x]
 - 13 Grgov S, Stamenković P. Does sclerotherapy of remnant little oesophageal varices after endoscopic ligation have impact on the reduction of recurrent varices? Prospective study. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139: 328-332 [PMID: 21858971 DOI: 10.2298/SARH1106328G]
 - 14 Kong DR, Wang JG, Chen C, Yu FF, Wu Q, Xu JM. Effect of intravariceal sclerotherapy combined with esophageal mucosal sclerotherapy using small-volume sclerosant for cirrhotic patients with high variceal pressure. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2800-2806 [PMID: 25759552 DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2800]
 - 15 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890]
 - 16 Wang YM, Cheng LF, Li N, Wu K, Zhai JS, Wang YW. Study of glue extrusion after endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection on gastric variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4945-4951 [PMID: 19842227]
 - 17 李坪, 魏红山, 蒋煜, 胡居龙. 精准贲门胃静脉曲张断流术: 一次性治疗食管胃连通型静脉曲张的近期疗效. 内科急危重症杂志 2017; 23: 284-288 [DOI: 10.11768/nkjwzzzz20170407]
 - 18 曹传坤, 孔德润. 食管胃静脉曲张精准内镜治疗方法的选择. 世界华人消化杂志 2016; 20: 3164-3170 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3164]
 - 19 曹传坤, 孔德润. 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术83例初步研究. 中华消化内镜杂志 2018; 2: 99-104 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.02.005]
 - 20 曹传坤, 孔德润, 肖婷. 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术的前瞻性研究(附180例报告). 中国内镜杂志 2018; 5: 103-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.05.019]
 - 21 Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, Austin A, Ferguson JW, Olliff SP, Hudson M, Christie JM; Clinical Services and Standards Committee of the British Society of Gastroenterology. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 64: 1680-1704 [PMID: 25887380 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309262]
 - 22 de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
 - 23 李会贤, 孔德润, 马超, 张丽瑶. 皮圈套扎治疗GOV1型胃底静脉曲张出血的多中心临床研究. 中华消化杂志 2018; 10: 669-672 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.10.004]
 - 24 Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 919-928.e1; quiz e951-952 [PMID: 23899955 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.015]
 - 25 姜琴, 孔德润. 门脉高压胃底静脉曲张防治进展. 世界华人消化杂志 2016; 8: 1145-1152 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i8.1145]
 - 26 李会贤, 孔德润. 胃肾及脾肾分流道对胃底曲张静脉内镜治疗的影响. 世界华人消化杂志 2017; 20: 1805-1810 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i20.1805]
 - 27 Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AE, Jin B. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 760-766 [PMID: 20621678 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.019]
 - 28 Li H, Ye D, Kong D. Endoscopic clipping prior to n-butyl-2-cyanoacrylate injection for gastric varices with a large gastroduodenal shunt. *Endoscopy* 2018; 50: E102-E103 [PMID: 29421834 DOI: 10.1055/s-0043-123822]
 - 29 Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, Lin CK, Chan HH, Pan HB. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007; 39: 679-685 [PMID: 17661241 DOI: 10.1055/s-2007-966591]
 - 30 关玉龙, 孔德润, 张乐, 李晶. 经颈静脉肝内门体支架分流术和内镜下组织胶注射术治疗胃底静脉曲张破裂出血的远期疗效比较. 中华消化内镜杂志 2018; 2: 105-109 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.02.006]
 - 31 Chen S, Li X, Wei B, Tong H, Zhang MG, Huang ZY, Cao JW, Tang CW. Recurrent variceal bleeding and shunt patency: prospective randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone or combined with coronary vein embolization. *Radiology* 2013; 268: 900-906 [PMID: 23657891 DOI: 10.1148/radiol.13120800]
 - 32 姜琴, 汪名权, 张国兵, 孙斌, 吴琼, 许建明, 孔德润. 经颈静脉肝内门体静脉分流术联合食管胃底曲张静脉栓塞术治疗门静脉高压胃底静脉曲张伴胃肾分流18例的疗效. 中华消化杂志 2015; 11: 744-749 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.11.06]
 - 33 姜琴, 汪名权, 张国兵, 许建明, 孔德润. 经颈静脉肝内门体分流术联合食管胃底静脉曲张栓塞术后肝性脊髓病二例. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 168-173 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.03.009]
 - 34 Jiang Q, Wang MQ, Zhang GB, Wu Q, Xu JM, Kong DR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt combined with esophagogastric variceal embolization in the treatment of a large gastroduodenal shunt. *World J Hepatol* 2016; 8: 850-857 [PMID: 27458505 DOI: 10.4254/wjh.v8.i20.850]
 - 35 姜琴, 汪名权, 张国兵, 许建明, 孔德润. 经颈静脉肝内门体分流联合食管胃底静脉曲张栓塞术后肝性脊髓病二例. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 484-485 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.07.017]
 - 36 Levy MJ, Wong Kee Song LM, Kendrick ML, Misra S, Gostout CJ. EUS-guided coil embolization for refractory

- ectopic variceal bleeding (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 572-574 [PMID: 17997404 DOI: 10.1016/j.gie.2007.06.063]
- 37 Romero-Castro R, Pellicer-Bautista F, Giovannini M, Marcos-Sánchez F, Caparros-Escudero C, Jiménez-Sáenz M, Gomez-Parra M, Arenzana-Seisdedos A, Leria-Yebenes V, Herreras-Gutiérrez JM. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil embolization therapy in gastric varices. *Endoscopy* 2010; 42 Suppl 2: E35-E36 [PMID: 20073010 DOI: 10.1055/s-0029-1215261]
 - 38 Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, Kim J. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1019-1025 [PMID: 21889139 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.030]
 - 39 Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, Kane SD, Shah JN, Hamerski CM, Binmoeller KF. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1164-1172 [PMID: 26452992 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.040]
 - 40 陈明锴, 丁震, 肖勇, 于红刚, 刘俊. 超声内镜联合胃镜治疗明显脾肾分流合并巨大胃静脉曲张的初步探讨. *中华消化内镜杂志* 2016; 33: 707-710 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.10.013]
 - 41 柳健, 谭诗云, 李明. 左侧门脉高压症的临床及超声内镜特征分析. *广西医学* 2017; 39: 78-80 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.01.23]
 - 42 李兆申, 汪鹏. 胰源性门脉高压症的诊断和治疗. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 1160-1162

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

基因表达谱技术从消化道肿瘤基础研究到临床转化

陆建波, 李汝懿

陆建波, 昆明医科大学第一附属医院病理科 云南省昆明市 650032

李汝懿, 昆明医科大学第二附属医院病理科 云南省昆明市 650032

陆建波, 主任医师, 主要从事肿瘤病理基础及临床研究.

作者贡献分布: 课题由陆建波设计; 研究过程由陆建波与李汝懿共同完成, 并完成文献查询、文献下载、数据分析、全文撰写和定稿.

通讯作者: 陆建波, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院病理科. kmlujianbo@163.com
电话: 0871-65324888-2691

收稿日期: 2017-11-29

修回日期: 2018-09-28

接受日期: 2018-10-08

在线出版日期: 2018-12-08

Gene expression profiling in digestive tract tumors: From basic research to clinical practice

Jian-Bo Lu, Ru-Yi Li

Jian-Bo Lu, Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, kunming 650032, Yunnan Province, China

Ru-Yi Li, Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, kunming 650032, Yunnan Province, China

Corresponding author to: Jian-Bo Lu, Chief Physician, Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, kunming 650032, Yunnan Province, China. kmlujianbo@163.com

Received: 2017-11-29

Revised: 2018-09-28

Accepted: 2018-10-08

Published online: 2018-12-08

Abstract

Gene expression profiling is a new method that can be

used to study the whole genome function. It is also a comprehensive research technique combining life science with information science. Gene expression profiles have not only been thoroughly and fundamentally studied in digestive tract tumors with regard to gene function, pathogenesis, gene network regulation, and biological characteristics, but also been applied to clinical diagnosis, differential diagnosis, molecular typing, targeted therapy, and other aspects. However, it is still necessary to fully mine and utilize the huge amount of data generated continuously in this process, effectively standardize the construction and management of the existing gene expression database, gradually realize data sharing, and strengthen the quality control of gene expression profiling technology in order to make the gene expression profiling technology become more stable and rapid in the future research.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Digestive tract neoplasms; Gene expression profile; Microarray; Bioinformatics; Translational medicine

Lu JB, Li RY. Gene expression profiling in digestive tract tumors: From basic research to clinical practice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 1966-1978

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1966.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1966>

摘要

基因表达谱技术是进行全基因组功能研究的一种新技术新方法, 也是生命科学与信息科学相结合的一种综合性研究技术手段. 基因表达谱在消化道肿瘤研究中, 就针对其基因功能、发病机制、基因网络调控及生物学特性等方面进行了深入的基础性研究, 同时也已转化应用于临床病理诊断、鉴别诊断、分

子分型、靶向治疗等方面的探讨. 但要对这一转化过程中不断产生的海量数据进行充分的挖掘与利用, 对现有基因表达数据库进行有效的规范化建设与管理, 应逐步实现数据共享, 加强基因表达谱技术质量控制, 才能使基因表达谱技术在未来的研究中得到健康、稳定和快速的发展.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化道肿瘤; 基因表达谱; 基因芯片; 生物信息学; 转化医学

核心提要: 基因表达谱已广泛应用于消化道肿瘤特定基因功能、发病机制、基因网络调控及临床病理诊断鉴别诊断、分子分型、靶向治疗等方面研究. 但要充分挖掘利用, 规范化建设与管理, 才能使这项技术能够得到健康稳定快速的发展.

陆建波, 李汝懿. 基因表达谱技术从消化道肿瘤基础研究到临床转化. 世界华人消化杂志 2018; 26(34): 1966–1978

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1966.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1966>

0 引言

基因表达谱是后基因组时代最先发展起来的一项高通量分析技术, 可用于全基因组功能的研究, 基因表达谱蕴含着丰富的基因活动信息, 揭示特定的条件下的基因功能表达模式, 是目前获得生物信息最全面的方法之一. 无任在肿瘤疾病基础研究中, 还是在临床医学转化实际工作中, 都有着其他技术不可替代的重要学术价值和临床实际应用意义^[1,2]. 随着这些生物大数据信息的到来, 如何从大量实验数据中去了解相关基因的结构与功能信息, 找到在功能上相互联系的基因, 并对此所产生的海量信息进行有效的处理, 科技工作者们还需要在这艰难的道路不断探索.

1 基因表达谱在消化道肿瘤基础医学研究中的应用

1.1 基因功能及肿瘤的发病机制 高通量基因检测只有与生物信息学结合起来, 才能够被深刻的理解和广泛的使用, 才可以对成千上万个基因所组织的庞大基因库进行深入的研究, 再进行基因相关性检测. 但面对如此庞大的芯片检测数据, 如何解读就是一道难题. 目前就是要让这些晦涩难懂的数据便于理解, 以通俗的方式呈现给临床医生, 使得这项技术真正能从实验室走出来, 为临床所用.

就基因芯片技术而言, 按照载体上所有点的DNA的种类不同, 将基因芯片分为寡核苷酸芯片和cDNA芯

片两种^[3]. 这两种芯片均可用于表达谱分析, 但寡核苷酸芯片或寡核苷酸微阵列主要用于测序、点突变检测及SNP分析等. 而cDNA芯片靶基因检测特异性好, 主要还是用于表达谱的研究. 基因表达谱可根据肿瘤个体特异性、组织特异性和病变特点等进行分析判断, 确立各基因具有的特异性或相对特异性的功能. 而作为肿瘤基因则具有多功能作用, 每个基因又参与多种细胞生物活动过程, 在不同的条件下发挥不同的作用. 对单个基因功能来说有时很难将其进行完全准确的分类. 事实上任何一个基因的表达都是作为众多基因同时表达的一部分. 目前对肿瘤研究也仅仅是从了解单个基因逐步走向探讨多个基因构成表达模式的过渡.

恶性肿瘤细胞不同于正常细胞, 就在于恶性肿瘤组织的分化程度低, 增殖侵袭能力强和容易发生转移, 并且较其相同或类似组织在生理状况下的基因表达数量、水平及种类上有所不同. 消化道肿瘤的发病机制比较复杂, 演进过程中有多个基因参与, 涉及多个基因通路. 洪朝金等^[4]在基因表达谱研究时采用基因芯片技术对4例结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)组织及癌旁正常组织的基因表达谱进行检测, 在CRC肿瘤组织中差异表达基因共5042条, 其中上调基因有3399条, 下调基因有1643条. 在这些差异表达基因中部分癌基因呈持续激活状态, 不断发挥其生物学效应, 且肿瘤组织中差异表达基因涉及多条与癌症发生发展相关的通路, 如Cell cycle、DNA replication、Purine metabolism、Mismatch repair、P53 signaling pathway、MAPK signaling pathway及Wnt signaling pathway等. 若表达谱芯片仅从基因的种类和数量上研究基因表达情况, 而没有结合基因是否发生了突变等基因本身结构的变化, 那么对此基因表达量的研究很有可能变得没有意义, 甚至发生严重的导向错误.

在结肠癌与正常结肠组织基因表达谱的过往研究中, 不仅出现同一类肿瘤基因表达的不同, 表现出一些基因表达下调和上调, 即使同一基因在不同的肿瘤中发挥的作用也不尽相同. 如抑癌基因编码的蛋白在翻译的过程中可能出现变异, 引起功能上的变化, 对肿瘤的调节机制可能发挥的作用不同, 甚至完全相反. 如野生型P53是公认的一种抑癌基因, 但它的抑癌功能常因突变而消失, 使肿瘤细胞无限分裂增殖, 导致癌症的发生^[5]. 还有抑癌基因D4-GDI(Rho GDP解离抑制因子)在肿瘤的调节通路中发挥不同的作用, 在一些肿瘤中呈现抑癌作用, 而在另一肿瘤中反而促进肿瘤的不断增长. Cho等^[6]与Gildea等^[7]发现RhoGDI2蛋白基因在胃癌组织中表达上调, 并能促进胃癌的增生与转移, 而在膀胱癌、肺癌等组织中RhoGDI2蛋白基因也表达上调, 并不

影响肿瘤形成, 但却发挥抑制肿瘤细胞转移的作用. 所以, 不能简单地根据实验中基因表达水平的高低去确定其功能状态, 并不是表达上调的基因就会促进肿瘤的发展, 下调的基因就是抑癌基因. 基因表达的功能是复杂的, 在特定的条件下, 往往需要大量的病例进行重复试验. 而在实验中对于差异表达基因变化倍数为2倍以下的基因(一般基因变化倍数为2倍以上), 如fold change < 1.5, 一般称为弱差异基因. 这些基因在多数情况下易被忽略或删除, 这些基因是否真的是无关基因. 对此, 以前并没有确切的证据. 孙伟等^[8]在胃癌弱差异基因表达谱中得到能够识别样本类别的胃癌和癌旁组织的62个分类特征基因和4个分类能力较强的基因, 并证实这组基因也参与了细胞粘附、细胞吞噬、免疫调节、基因甲基化、转录调控等重要生物学作用. 有研究者认为^[9]这些弱差异表达基因可能在进展期胃癌的发生发展过程和临床靶向治疗中有着更为重要的功能.

对于基因功能的研究, 目前主要通过差异基因表达来分析同一基因在不同的肿瘤、肿瘤不同的发展阶段和某种特定的微环境条件下所发挥的不同功能作用. 若将特定基因与某些疾病联系起来, 就可进一步了解疾病发生与基因表达之间的相互关系. 恶性肿瘤其实是一种多基因分子疾病, 其中基因的功能并不完全独立. 一个基因的表达上调或下调, 往往会影响到它的上游或下游几个基因的转录及表达水平改变. 因此对基因功能研究, 不仅需要信息生物学、分子生物学乃至临床医生的共同的艰苦努力, 并通过大样本逐一去验证这样的基因在不同情况下的特定功能. 随着现代分子生物学的发展, 可利用大规模的基因表达谱技术来研究肿瘤的发病机制, 从整体上对肿瘤及肿瘤相关基因进行类别分析, 并在不同层次上揭示多基因协同作用的肿瘤形成过程. 但迄今尚未发现某一特定基因可直接导致肿瘤的发生. 生物学基础研究及临床医疗实践也已证明, 肿瘤的发生是一个连续过程, 在内外环境因素作用下, 每个阶段都可能存在不同的基因在不同的时间发挥了不同的作用, 最终因基因变化的累积而导致肿瘤的发生. 而追溯源头的某些特定基因改变, 则可为预防和治疗肿瘤提供线索, 是目前研究肿瘤的关键之点和困难所在.

1.2 肿瘤增殖与浸润转移机制 肿瘤主要生物学特性之一, 就是具有正常组织细胞所不具有的异常增殖能力, 表现出一组组织细胞不同的基因表达特点. 兰斌等^[10]利用cDNA基因芯片检测胃癌MKN45肿瘤细胞处于G₂/M交界点、M₂/M过渡期、G₁早期、G₁晚期、G₁/S交界点、S早期、S晚期、G₂早期和G₂末期等不同细胞周期阶段的基因表达谱. 通过聚类分析, 分别检测到9个时间点2001个基因, 其中959个基因出现改变(上调或下调),

在G₁期末或G₂期上调379个, S期和M期上调40个. 在G₁末期上调基因中主要与DNA代谢、转录与翻译、蛋白质转运、泛素化和信号转导相关联, 而G₂期上调基因则主要与RNA合成与加工、凋亡与抑凋亡、信号传导、有丝分裂调节等相关联. 证实胃癌细胞在周期演进过程中, DNA复制及染色体分离所需的各种物质储备分别在G₁末期及G₂期完成, 说明多种类基因是推动MKN45细胞周期循环的主要动力, 其中部分基因可能与肿瘤的过度增殖有关. Ganepola等^[11]采用基因表达谱来研究结肠癌肝转移的肿瘤基因表达谱, 发现转移性肿瘤比原发部位肿瘤相关的增殖基因表达降低, 其增殖能力下降, 免疫组化Ki-67和Cyclin D1检测也证明了这一点, 这对指导临床治疗具有重要意义.

而肿瘤转移是恶性肿瘤固有的生物学特点, 不同理论对肿瘤转移的机制作出了不同的解释. 经典的肿瘤转移理论认为, 转移是肿瘤细胞克隆性选择的结果, 在肿瘤内部的不同部位肿瘤细胞可能具有不同的转移潜能, 仅有少数克隆肿瘤细胞发生了转移, 且转移发生在肿瘤进展的晚期, 转移也是随机性的. 但近年来则认为^[12]恶性肿瘤转移基因的改变起源于恶性肿瘤的初始阶段, 并非恶性肿瘤的晚期, 而原发肿瘤中的大部分细胞具有转移潜能, 并非少数. 在肿瘤体内存在不同肿瘤转移能力的细胞亚群, 且肿瘤转移具有一定器官或组织的倾向性. 齐鲁等^[13]通过大肠癌基因表达谱数据筛选早期转移相关差异表达基因共16个, 其中表达上调的9个, 即*VSNL1*, *PSAT1*, *KIT1199*, *ABHD7*, *MMP7*, *JUB*, *CLDN1*, *KRT23*和*FOXQ1*. 表达下调的7个, 即*SFRP1*, *SLC4A4*, *CHGA*, *GCG*, *GUCA2B*, *CLDN8*和*CD117*, 这上调的9个基因和下调的7个基因在早期大肠癌转移分子机制中起到关键作用, 而与肿瘤组织分化程度相关的基因仅有*PSAT1*和*JUB*. Xu等^[14]研究发现食道癌早期癌基因改变不大, 由于细胞异常增殖、分化与凋亡途径受阻, 导致细胞生死动态失衡, 以致肿瘤发生及体积逐渐增大, 而晚期食道癌则涉及多基因改变和不断累积, 如粘附分子、细胞外基质类的上调, 细胞周期类和细胞间信号分子的下调, 此时增殖能力作用相对减弱, 这种因细胞凋亡受阻, 导致细胞增殖与凋亡的动态失衡, 肿瘤体积不增有可能有所减小, 加速了肿瘤浸润与转移. 同样有实验证明了在肿瘤发生发展过程中, 不同阶段的肿瘤细胞增殖、凋亡及侵袭转移的能力都会呈现不一致的现象, 在肿瘤癌变的早期阶段往往以增殖为主^[15], 而在肿瘤转向恶性过程中, 增殖能力可能下降, 浸润转移呈增高趋势^[11]. 对于肿瘤的浸润转移不应该仅仅看成是“细胞事件”, 而分子调控、生物诱导和血管新生等在其中担有重要的

角色. 肿瘤转移发生的过程中基因调控发挥着主导作用, 而转移相关基因的表达和调控的结果可能是出现新的转移表型和肿瘤细胞形态一系列变化的新一轮新周期变化的开始. 目前研究多个肿瘤转移相关基因, 探索基因间的相互关系及其对肿瘤的调控作用, 已在多种肿瘤研究中得到应用. Nadauld等^[16]就在弥漫性胃癌的卵巢转移灶与原发灶的比对研究中发现, *TGFBR2* 突变在转移发生过程中具有重要的作用, 并通过体外类器官模型中的实验, 验证了该基因对转移的关键作用. Ojetti等^[17]利用cDNA芯片将正常胃粘膜与胃癌进行基因表达谱对比分析. 在29例胃癌切除标本中, 淋巴结转移阳性的标本有52个差异表达基因, 淋巴结转移阴性的标本有50个差异表达基因. 有55个基因在转移阳性和阴性淋巴结中的表达相类似, 有12个基因在淋巴结转移阳性和阴性中呈差异表达. 而发现7个基因在胃癌淋巴结转移中表达, 即*Egr-1*上调, *Claudin-18*、*AKRIC2*、*Cathepsin E*、*CA II*、*TTF 1*下调, 5个基因在淋巴结转移阴性的胃癌中表达, 这12个基因可能与胃癌淋巴结转移有关.

1.3 基因调控网络 疾病发生, 特别是肿瘤的伤害, 往往为一个或多个功能基因群共同作用的结果. 以往的研究只能检测有限的几个基因, 无法做到平行化和同期的大量的基因检测, 更无法系统地了解肿瘤细胞代谢和整个机体调控网络是如何发挥作用的. 而表达谱基因芯片恰恰能够同时检测成千上万个基因, 使人们有可能对肿瘤细胞或组织乃至机体在某一特定时间点所有基因表达进行检测, 并通过实验进一步证实肿瘤细胞的转录调控、级联反应、铁离子通道等信号通路网络, 了解相关基因群的功能作用^[18]. 基因表达谱芯片的使用大大加快了基因调控网络研究的进程, 从而明确肿瘤细胞在某个阶段的调控网络或对某种刺激的反应通路, 这也是研究肿瘤分子机制的重要途径之一. 通过分析基因共表达网络中具有相似功能的基因, 可以寻找未知基因的功能, 为发现新基因提供线索. 因此基因共表达网络也越来越多地运用于系统生物水平基因功能的研究. miRNA是一类具有调控功能的非编码RNA, 它们在肿瘤细胞中常常是差异表达, 通过调控基因转录后表达来影响细胞增殖、细胞凋亡、细胞进化与分化等生物过程^[19]. miRNA与其靶基因间调控关系为多对多, 如1个miRNA可能调控上千个miRNA, 而1个mRNA可能调控多个miRNA^[20]. miRNA-gene调控网络基于这个理论建立, 意味miRNA不管在生理情况下还是处在疾病过程中的调控机制十分复杂. 由于目前实验方法的局限性, 从miRNA与靶基因间的多层次调控关系中研究和发现miRNA的调控机制及其生物功能十分困难, 但miRNA-gene调控网络研

究机制则提供了系统的、综合性的观点. miRNA-gene调控网络能够清晰地反映miRNA在网络中发挥的功能, 由此可以揭示其对肿瘤基因的关键调控原理.

基于不同类型的数据构建的肿瘤基因调控网络其类型及特征各有所不同. 一般以调控子的集合作为网络节点, 基因相互之间的关系则作为网络的边, 从而构成基因网络. 在对癌症相关网络中的众多基因研究中发现, 许多基因的表达变化是被动的或伴随的, 只有少数基因才发挥“始动”作用, 具有始动作用的基因才是研究的关键所在. 而目前研究认为, 癌症相关差异表达基因中, 同时具有相应基因组结构变化(突变、扩增、缺失等)者才可能是癌症形成的“始动”因素^[21-23]. 苗华等利用Meta分析技术^[24]从既往5项研究中寻找CRC发生相关差异表达基因, 构建差异表达基因共表达网络, 并发现表达网络中的核心亚网络, 分析其生物功能和基因节点, 最后确定CRC发生中的核心通路和驱动分子. 共发现差异表达基因2073个, 其中在癌组织中表达一致上调的1174个, 一致下调的899个. 这些基因在CRC样本中形成的共表达网络, 包括798个基因节点和1462条边, 存在22个核心亚网络. 最大核心亚网络是由77个基因节点和436条边组成, 功能涉及细胞周期和增殖信号调控. *UBE2C*、*MYBL2*、*FAM83D*、*AURKA*、*TPX2*等11个基因被预测为该信号功能的驱动基因. 在肿瘤调控网络的研究中, 通过系统监测肿瘤发生过程中机体或主要靶器官、组织的基因表达变化, 揭示肿瘤发生过程中的多个作用环节及发病机制. 共表达网络是一种探索疾病相关基因间正向或负向相关变化的有效方法, 许多有共表达关系的基因更倾向于形成生物学通路信号^[25]. 而在基因表达调控的研究中, 多个基因表达水平同步升高或降低预示它们共表达或协调表达. 而在信号传导通路的研究中, 某些基因表达量的变化节点可以提示信号传导通路是否激活, 预示着基因调控网络在何时何点发挥其功能, 这对肿瘤发病机制的研究有及其重要的作用.

2 基因表达谱在消化道肿瘤临床病理研究中的应用

2.1 肿瘤的临床病理诊断与鉴别诊断 疾病诊断是基因芯片最具有重要的商业应用价值之一. 通过基因表达谱来发现肿瘤有价值的标记物, 实现对肿瘤性疾病的病理诊断. 经典的分析策略是通过比较不同的癌组织与正常组织基因的差异表达, 从而发现有意义的差异表达基因或找到某些相关信号通路. 亦可模拟肿瘤发生的过程或通过外加各种因素(如致癌物等)模拟生物进程, 然后比较作用前后的差异, 找到特异性标记物. 并利用基因表达谱数据对基因进行聚类分析, 将基因分成不同的功能群. 这与过去常规单基因检测方法相比较, 高通量基

因芯片检测速度快、效率高, 更适合临床的需求。虽然目前尚未发现有单个基因可作为合适的肿瘤标志性基因, 但许多实验研究已表明, 可以联合检测一组/或以上基因以预测肿瘤的发生。在实际研究中若不对条件加以严格限定, 筛选出的差异表达基因将会有数千甚至上万个, 基因数量过多, 会干扰研究的方向和目标。由于恶性肿瘤基因表达牵涉到诸多分子事件, 但严格筛选条件, 又会失去许多差异表达基因所包含的可能重要信息。而且基因表达的变化又反映出肿瘤细胞功能不同的变化, 也不是少数几个基因的差异表达所能够阐明的。并且在肿瘤诊断中, 应企望以最少的分子标签达到联合诊断的目的。因此严格限定筛选条件能够使筛选出的差异表达基因更具有针对性。若对筛选的关键基因进行分析, 重点是明确关键基因在恶性肿瘤中所起的重要作用, 并进一步验证这些差异表达基因在恶性肿瘤中的特异性。这些关键基因就可能对提供恶性肿瘤的诊断鉴别诊断, 以及转移及相关药物治疗靶点关键指标, 则具有更为重要的指导意义。

目前临床对恶性肿瘤的病理诊断都是以恶性肿瘤的基因表型改变为依据, 其敏感性不高, 且对恶性肿瘤的早期诊断价值有限。由于肿瘤早期或出现癌前病变时即已发生多种基因异常, 这些异常改变的基因往往先于临床症状的出现, 并在一定程度上成为早期恶性肿瘤的分子标志物。这是基因芯片在肿瘤分子病理诊断方面比病理组织形态学诊断更具有的独特优势。而且基因芯片还可在一张芯片上同时对多个病人进行多种肿瘤的检测, 用少量的样本, 在极短时间内即可向临床医生提供大量的疾病诊断信息, 为疾病早期诊断的临床应用开辟了一个新的应用领域。有临床研究发现^[26], 7例结肠腺瘤和16例结肠癌的基因表达谱, 选择出335个具有恶性特征的克隆, 应用恶性状态诊断算法(algorithm for diagnosing malignant state method, ADMS)方法又对另外12个病例进行了分析(其中5例为早期癌并转移, 7例为转移癌)。16例结肠癌和12例转移肿瘤均被确诊为“恶性”, 7例腺瘤中有3例被诊断“有恶性特征”, 其中2例被认为有恶性潜能。所选择的335个克隆中有135个是已知的结肠癌相关基因, 包括抑癌基因和生长因子相关基因。由于癌前病变或轻度不典型增生的部分基因异常具有可逆性, 若早期诊断并指导癌前病变患者脱离致癌物或进行化学干预, 有可能阻滞或逆转癌前病变的进一步发展。因此, 将癌症治疗对象从有临床症状的中晚期患者逐渐转向无症状的早期或癌前病变患者, 已成为预防医学领域内一项重要任务, 这也是寻求癌症实现早期治疗的又一突破关键节点。

在肿瘤的诊断鉴别诊断中, 虽然胃癌与食道癌同

属于上消化道系统肿瘤, 其差异表达基因存在一些相似性, 但大多数和肿瘤发生发展过程相关的基因都不同, 这两种肿瘤可能有不同的个体遗传学特点、环境影响因素或具有不同发生发展的通路。如果将这些筛查出来的肿瘤特征性基因制成基因芯片, 就可以通过它们的基因表达谱分析来完成肿瘤的识别, 这种用较少量的特异性基因来区分肿瘤组织的方法可能对基因诊断与鉴别诊断有一定的参考价值。如果对多种肿瘤基因表达谱进行检测, 各种肿瘤的基因表达模式都会呈现不可能有完全一致的表达谱, 但它们有可能有相似的表达谱特征, 这足以说明这项技术存在用于肿瘤诊断与鉴别诊断可行性。赫近等^[27]分析3例胃癌和3例食道癌、正常胃及正常食道组织的基因表达谱时发现, 胃癌上调基因15个, 下调基因19个, 食道癌有13个基因上调, 8个基因下调。通过聚类分析将51个基因, 分成食道癌一簇、胃癌一簇、正常食道组织和正常胃组织各一簇。从4簇关系来看, 可将正常组织与癌组织, 胃癌与食道癌区分开。如果将筛选出来的这部分肿瘤特征性基因制成基因芯片, 就可能通过它们的基因表达谱分析来完成这两种肿瘤的诊断与鉴别诊断。

在不明原发灶转移性恶性肿瘤定位诊断研究中, 发现同质肿瘤性基因表达谱之间也存在明显的差异, 这种差异恰能够很好区分原发癌与转移癌, 因而具有重要的临床转化应用价值。一项对92个基因(RT-PCR)芯片实验测试中, Greco等^[28]发现, 对25种类型171例不明原发灶恶性肿瘤进行检测, 其原发部位肿瘤诊断准确性达到75%。Hainsworth等^[29]通过92个基因进行RT-PCR基因芯片检测, 从289例不明原发灶病例中成功预测到247例, 准确性到达98%。其中最常见的是胆管癌18%、其次是尿路上皮癌11%、CRC 10%和非小细胞癌7%。目前, 有人认为原发灶与转移灶肿瘤虽然同属一类肿瘤, 肿瘤细胞之间具有相似的克隆关系, 但他们之间所表达的基因有许多不同之处。而且随着原发灶与转移灶发生转移之间的间隔时间越长, 两者之间这种遗传特征一致性总会随着时间的延长显示差异越来越大。这对探明不明原发灶转移性肿瘤的原发部位具有重要的价值。

人类许多疾病与遗传基因密切相关, 而导致疾病发生的基因可能会有许多与疾病性状相关联的特定基因突变, 如神经内分泌癌相关的CPLX2^[30]。从目前所知肿瘤基因表达谱技术特点出发, 每一肿瘤都会有区别其他肿瘤的肿瘤疾病性状相关联的特定基因可作为肿瘤分子标记物, 这就可以作为一定的肿瘤诊断与鉴别诊断的参考依据。从这个意义上讲, 基因诊断在人类未来疾病的诊断中, 具有广阔的应用空间和非常诱人的前景, 可突破常规病理组织形态学诊断中繁琐复杂的组织染色

制片过程的限制,可大大降低依靠显微镜下个人经验诊断的依赖性,从而进入分子病理智能化诊断的理想境界.在未来解决疑难性疾病、遗传学疾病、特别是肿瘤性疾病等诊断方面发挥独特的作用,基因芯片技术无疑是实现这一目标的理想工具,当然这可能是一个漫长的过程.

2.2 肿瘤分子分型 沿用至今的恶性肿瘤TNM分期在肿瘤的治疗效果及患者预后评估上已发挥了巨大的作用.为了进一步提高治疗效果,实现更实际更有效的个体化治疗,而寻找能预测治疗反应的更为精准的指标是关键.肿瘤是公认的一类高度异质性疾病,存在明显的个体差异,这种差异被认为是关键基因的异常表达所造成的.通过对大量基因表达谱分析,找到肿瘤不同亚型之间的分子特征,这不仅有助于研究各种肿瘤和肿瘤不同亚型的组织起源,还可以发现新的亚型.近年来乳腺癌的分子分型和肿瘤分子生物学检测指导下的分子靶向治疗所取得的突破就是一个很好的例证,分子分型可利用芯片技术从一系列形态类似的样品中分离出不同的亚型.对于依靠传统组织病理学分型而归类的同一类型肿瘤患者,其肿瘤组织彼此间仍然存在显著的分子生物学差异.精确、精细的肿瘤分型需要相应的亚型“基因标签”即特征基因.传统的方法是采用观察样本组织形态学特点,并结合免疫组化表达特点来分型,而分类特征少,精度太低.人们现在可以同时获得给定样本在某实验条件下全部所得基因的表达状况,使用基因表达谱数据来进行肿瘤分型.从理论上讲在诊断的肿瘤分类中,每个癌症患者都应具有一个独一无二的肿瘤类型,都有一个特别的基因表达谱.但是从目前的技术手段获得的数据初步特征来看,还无法将每个个体作为一个亚型来处理,也就是说,目前希望用比较细的尺度来分析肿瘤的亚型,但是这个尺度细到一定水平,往往信号就被背景的噪声淹没了.目前肿瘤分子分型研究的基本路线是,在临床实践中发现问题并提出问题,临床医生和从事基础研究的研究者充分研讨论证后凝练出科学假设,共同设计出有预实验支持的合理、严谨的可行性方案并加以实施.

Cristescu等^[31]通过对300例全胃或部分胃切除的肿瘤标本,包括对49例肿瘤样本进行全基因测序,以及对另外的251例原发肿瘤样本进行基因表达谱分析.确定以下4种胃癌的分子分型:(1)MSS/EMT亚型常见于(>80%)弥漫浸润型胃癌(III-IV期),发病年龄早,预后最差,复发率(63%)最高,该亚型的突变率较其它MSS群体低;(2)MSI亚型主要发生在胃窦部(75%),60%以上为肠型,是4种亚型中预后最好且复发率最低(22%)的亚型;(3)MSS/TP53+亚型;(4)MSS/TP53-亚型预后和复

发率居中,其中MSS/TP53+亚型具有更好的预后. EBV病毒在MSS/TP53+亚型中的感染率要高于其他3型, MSS/TP53-亚型中TP53基因突变最高(60%). MSS/TP53+亚型中其它基因(如*APC*, *ARID1A*, *Kras*, *PIK3CA*和*SMAD4*)具有更高的突变率. Bass等^[32]收集了295例未接受过放化疗的原发性胃癌患者组织和血液标本,采用6种分子技术对样本进行分析,提出了另一种胃癌分子分型. EBV感染型(positive for Epstein Barr virus):其PIK3CA频发突变、DNA超甲基化、*JAK2*、*PD-L1*和*PD-L2*扩增. MSI (microsatellite instable)型:高突变率,发生编码癌基因信号通路蛋白的激活性基因突变. 基因组稳定(genomically stable)型:多为Lauren分型中弥漫性,多有*RHOA*突变或*RHO*家族GTP酶活化蛋白基因融合现象, *RHOA*突变是此型的特征突变. 染色体不稳定(chromosomal instability)型:具有标志性的异倍染色体和受体酪氨酸激酶(RTKs)原位扩增. Samadder等^[33]则根据微卫星稳定和不稳定程度的高低、CpG岛甲基化程度, CpG岛甲基化表型阴性、BRAF和/或KRAS突变的阴性和阳性,将CRC患者分为经典型、替换型、锯齿形、未定义型. 又有研究者^[34]提出有助于CRC治疗的分子分型方案:杯状细胞样型(goblet-like)、肠囊性型(enterocyte)、干细胞样型(stem-like)、炎症型(inflammatory)、扩增型(transit-amplifying). 到目前为止还未发现在胃及CRC患者的临床病理特征与分子分型之间确切存在完全一致性,也未找到一种全面评估胃和CRC诊断、治疗与预后的分子分型标准.

通过不同肿瘤之间基因表达谱的比较所得差异表达基因,结合该肿瘤病理形态学特征,分析这些基因中所具有的不同生物学功能,已为临床肿瘤分子分型奠定了良好的基础.今后应针对这些基因并结合临床特征而进行进一步科学的分子分型,进一步提高临床个体化治疗水平,从而实现对肿瘤更为精准的治疗.

2.3 肿瘤的精准治疗或靶向治疗 就肿瘤的发病机制而言,目前为止,还没有真正针对肿瘤病因机制的绝对有效手段.实际工作中采用单纯外科手术切除也并不能完全治愈该疾病,往往术后很快复发并发生远处转移.因此如何使机体恢复正常的生理功能状态和阻断肿瘤继续发展的生物学过程,应成为肿瘤治疗和预防的研究方向.对肿瘤耐药机制的探索和使用大剂量冲击治疗的方法应该进行适当的调整.关注病人的整体生理状况,实现生理调控能力的保护,多种医学手段的有机整合利用,避免医源性的过度治疗损害,理应成为现有医学条件下肿瘤治疗的新模式.

精准医学^[35]指基于每个个体的遗传性基因信息和环境因素影响差异而制定的个体化治疗方案.将对不同

个体或患者进行基因测得的分子生物学信息而建立一个庞大的医学数据信息库, 然后通过分析对比不同个体的基因信息, 了解各种疾病的共有和特有的分子特征, 从而开发出针对特定致病基因的靶向药物和治疗方法. 基因表达谱技术绝对不是取代传统病理学诊断技术, 而是在丰富肿瘤的诊断手段, 越来越多地将分子诊断应用于临床实践, 将传统的组织学诊断和分子病理诊断互相结合和互相补充, 综合性应用于诊断. 现在已知有些异常基因表达产物, 不但可用于肿瘤诊断, 而且还可以预测患者的预后和对治疗的反应, 也可用这些特异的分子靶点开发药物, 用于肿瘤的靶向治疗^[36]. 目前分子靶向治疗针对的可能导致细胞癌变的某个环节, 如细胞信号传导通路、能量传递相关通路、原癌基因和抑癌基因、细胞因子及受体、肿瘤血管形成等, 从分子水平来逆转肿瘤细胞恶性生物学行为, 从而抑制其生长, 使其完全消退或停止生长, 这是一种全新的生物治疗模式^[37-39]. 分子靶向治疗仅针对的是肿瘤细胞, 对正常细胞影响小或甚至无影响, 这无疑是一种理想状态. 近年来, 多种恶性肿瘤的靶向治疗在临床上均显示出明显的缓解率, 但患者在使用靶向治疗药物前, 需要检测相关分子靶点状态, 以免无效治疗. 今后肿瘤治疗可能不再以肿瘤类型如肺癌、食道癌、乳腺癌等来划分, 而是以基因变化的类型如EGFR、HER2等来划分, 这无疑是一个巨大的转变, 意味着一个特定基因改变的胃癌患者可能不再与其他同类胃癌患者接受同样的治疗, 而是和有着相同基因改变的其他器官肿瘤患者采用同样的治疗策略.

在个体化治疗中利用基因芯片技术来指导临床实践, 应该建立一套简单公认符合客观要求的个体化药物敏感性的评分方法, 这是当务之急. 目前肿瘤治疗面临的挑战是发现肿瘤特定阶段或特定部位异常表达的基因或基因群, 可能造成的截然不同的临床治疗效果. 要研究这些差异表达基因的功能和干预这些基因表达的结果, 最终将这些信息转化成新的诊断和治疗策略. Park等^[40]利用14081条胃癌细胞系基因组KUGI 14K cDNA芯片, 分析5-FU化疗敏感及化疗抵抗的胃癌细胞基因表达谱, 实验结果显示13条异常基因和5-FU作用机制有关, 其中11条基因对化疗敏感上调起正调节作用, 而2条基因对化疗不敏感或化疗抵抗均下调而呈现负调节作用. 实验证明, 通过基因表达谱研究, 可以预测5-FU对胃癌细胞的敏感性, 可以作为预测靶向治疗敏感性的一项重要指标. 而另一项^[41]通过低剂量和长期紫杉醇治疗食道鳞状细胞癌(ESCC)诱导产生耐药性的研究, 利用群体RNA-序列和单细胞RNA序列测量基因表达谱, 发现蛋白酶体抑制剂carfilzomib(CFZ)可以激活HIF-1信

号来减弱紫杉醇-R癌细胞对紫杉醇抗性. 为以后包括ESCC在内的癌症治疗方法的改进开辟出一条新的研究方向.

恶性肿瘤的发病机制极其复杂, 多数肿瘤的发生发展都受到多层面、多层次和多个因素的影响, 而且目前所使用的靶向药物多针对单一靶点, 阻断一个受体, 无法阻断全部信息的传导. 因而在一定程度上导致了靶向药物的治疗无效或效果不尽人意. 目前大部分靶向治疗药物的有效率比较低, 疗效不甚理想, 还存在靶向药物对肿瘤治疗靶点的选择性不够高, 存在“非靶向作用”, 如过敏、心脏毒性等不良反应, 有时十分严重; 另外靶向药物在治疗过程中也出现耐药性现象, 在一定时间内难以大范围推广应用. 随着对肿瘤发病机制研究进展, 新的靶向药物会不断涌现, 一方面可通过靶向药物的联合应用来增强疗效, 降低药物耐药性; 另一方面又可通过研发多靶点的分子靶向药物, 来达到增强疗效的目的.

最近生物学领域研究一项新成果, 即体细胞重编程研究^[42]. 有望不久于将来用于肿瘤的治疗. 不同类型分化细胞之间的转化在自然条件下是不会自然发生, 而通过实验手段(如核移植、胞质孵育、细胞融合及转录因子过表达来诱导转分化)可以逆转细胞分化的进程, 使之改变状态, 从一种基因表达谱转换成另一种基因表达谱, 从而实现细胞类型的转化即重编程. 虽然体细胞一般处于终末期分化状态, 但通过实验手段可以将体细胞或体细胞核重编程至广泛的发育可塑状态, 使分化处于终末期阶段的细胞变成初始化可分化的细胞. 重编程的关键是有效开启基因组, 使得重编程因子与调节区域结合, 便于染色体重构, 介导基因表达改变, 在肿瘤的治疗中发挥作用. 重编程细胞的目标之一, 就是可以通过重编程诱导一种细胞如成纤维细胞转变成肌纤维、前T细胞转变成巨噬细胞、成纤维细胞转变成功能性神经细胞、胰腺外分泌细胞转化为肝细胞等, 并可以建立长期稳定传代的人特异的细胞系, 用以进行个体化药物筛选. 但是重编程过程是一个复杂的网络化的协作过程, 仍需要基因表达谱技术深度的协助和支撑.

3 基因表达谱从基础研究到临床转化过程中亟待解决的问题

3.1 实验室研究与临床应用的双向转化 虽然现代科学技术已取得了巨大进步, 但在解决人类所面临的重大疾病, 特别是肿瘤疾病的早期发现、早期诊断与早期治疗等方面与人们期望值仍相距甚远. 后期提出的转化医学新概念^[43,44], 实际上就是要求基础研究和临床实践相结合, 并以此解决复杂疾病, 特别是肿瘤疾病的临床诊断

与治疗等问题. 对于转化医学强调的是将“实验室基础研究”成果转化为“临床实际应用”的问题, 目前转化医学已被广泛认知接受, 但事实是人们更加重视实验室到临床这一过程, 而忽略了临床对基础医学研究的反馈作用, 阻碍了实验室与临床更好的结合, 而这恰恰是临床发展非常重要的推动力量. 要获得深化的研究动力, 就需要让更多的基础研究成果能尽快的进入临床, 同时让更多的临床样本和数据服务于基础研究. 还需要加强研究机构、临床医疗机构和技术应用单位的通力合作, 以及政府政策的指导, 开展多学科多领域的合作.

3.2 基因表达谱技术的质量控制和标准化 任何一项实验技术都存在一定的误差, 包括人为及系统误差, 基因芯片技术同样也都会发生, 因此提醒研究者对芯片结果的解释与应用须慎重. 对于基因表达谱的系列实验所获得的成千上万个基因表达数据, 如果没有一个合理分析和准确判断, 很可能造成差之毫厘, 谬以千里. 基因芯片制作、基因芯片实验过程、基因表达谱分析判断和应用的规范化及标准化的质量控制是当今务必要尽快解决的问题.

随着基因芯片的广泛应用和表达谱产生的大量数据, 而表达谱数据的公开化及加快公共数据库的建设就显得十分必要, 尤其是在基因芯片的定制使用过程中要应有靶基因对照, 对标准化样品的选择、提取、标记及杂交检测进行严格的限制, 特别是因为不同部位来源的肿瘤组织可能具有不同的表达谱. 组织采样应统一标准, 并且尽可能使肿瘤细胞所携带的基因差异表达信息不要淹没在大量非肿瘤细胞所表达的无关信息中. 由于各种肿瘤的临床症状、体征、化验、影像学、病理检测数据资料本身来说, 其适应性差和难以重复, 而且数量大和数据具有的多样性, 又不同程度地影响到基因表达谱所得结果的注释, 所以对结果的判定应严格遵循科学研究的均衡对比的一般原则. 目前所有这些操作还没有一个统一的规范和标准, 这均会导致不同实验室、不同研究者甚至是同一研究者不同时间所做的同一个实验会产生不同的结果, 而无法实现数据共享. Shi等^[45]提出对基因芯片质量控制项目制定的质控标准将有利于推动基因表达谱等生物大数据收集标准化. 今后, 应极力推荐在发表文章时必须提供相关实验的最低信息标准, 同时建议将相关数据按一定的标准释放到公共数据库内. 还可以基于科学研究的成果制定出专家共识、指导临床实践, 从而在提高质量方面发挥出更大的作用.

3.3 基因表达芯片数据的挖掘与利用 基因芯片分析的规则是把原始数据按一定的标准精简、归类, 然后从中寻找有实际生物学意义的结果, 再进一步分析. 数据挖掘是指从大量数据中获取有效的及有价值的, 最终

可理解的方式的过程. 基因表达芯片应用则包括数据下载、预处理及之后对数据进行差异表达分析. 差异表达基因的识别是微阵列数据处理的首要任务, 为研究致病基因、肿瘤基因的分类以及信号通路分析等后续工作提供重要线索. 差异表达基因获取后, 研究人员可依据各自的需求, 借助各种展示平台对差异表达基因进行更详细和更深入的探讨, 如基因本体论(gene ontology, GO)富集分析^[46]、京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomics, KEGG, <http://www.kegg.jp/>)分析, 以及进行蛋白质相互作用分析等^[47]. 生物信息学常用的分析方法包括差异基因表达分析、聚类分析和判别分析等. 其中差异基因表达分析是最基本的分析方法, 展示出不同标本的所有基因表达水平, 进行比较和筛选. 肿瘤的差异表达基因, 通常是将肿瘤组织与相应正常组织基因表达进行比较, 确定有意义的差异表达 P 值 <0.05 , 即差异倍数 $FC \leq 0.05$ (下调), 差异倍数 ≥ 2 (上调)的基因^[48]. 但这种方法很难从大量的数据中揭示数据之间, 特别是数据与生物学意义上的关联. 对基因表达谱数据分析一般通过纵向比较(比较同一标本中各基因的表达水平)和横向比较(比较各标本间或不同时间、不同条件下的基因表达差异情况). 两个或多个基因的表达情况相似或出现关联, 可以假设二者受到相似的调节, 然后结合临床进一步验证和研究. 不同标本之间的比较可以找到差异基因, 并发现肿瘤标记物或者相关的致病机制. 在基因表达谱与功能之间可能存在着某种联系. 为进一步验证提供线索和依据^[49]. 常用差异基因表达分析方法有: 参数分析(倍数分析、 t 检验、方差分析等)、非参数分析(非参数 t 检验、Wilcoxon秩和检验、经验贝叶斯法、芯片显著性分析、混合模型法等)或具有参数和非参数分析特点的回归分析. 根据研究基因的表述特点将分析方法又分为监督和非监督算法. 非监督算法即聚类分析, 其分析网站Panther(<http://www.pantherdb.org>)在芯片数据的分析中最为常用. 是通过建立各种不同的数学模型, 把相似数据特征的变量或样本组合在一起. 归为一个簇的基因在功能上可能相似或关联, 从而找到未知基因的功能信息或已知基因的未知功能, 这有助于更准确地发现基因之间的调控关系. 该方法可在没有任何外部信息的情况下将基因聚类, 具体分为: 分层聚类hierarchical clustering、K-means聚类分析、K-medoids法、自组织图映射SOM, Self-Organizing Map. 还有改进的聚类分析, 即主成分分析、基因网路分析等. 这都是研究基因表达谱的下游一个策略. 监督聚类在处理基因芯片数据时, 往往事先对待测基因或分组情况已经有了一定程度的了解, 并且这些信息与基因芯片实验本身无关. 但应注意未必聚类的基因

都有一定生物学意义. 此时可以用监督算法来指导分类, 并利用所建立的分类对未知样品的功能和状态进行预测, 即判别分析(如线性判别分析Linear discriminant analysis、支持向量机support vector machine、k-最近邻分类法k-nearest neighbor classifiers、决策树decision trees、人工神经网络法artificial neural network)、贝叶斯分类(Bayesian classification)等.

数据挖掘是基因表达谱研究和应用的重要组成部分. 如何从这些基因表达谱数据中, 提取出可供分析有用的生物学信息, 是一项十分艰巨任务且具有挑战性的工作. 如果从信息学角度出发寻找肿瘤相关基因, 发现肿瘤基因表达特征将会对肿瘤的诊断和治疗具有重要的生物学意义. 根据多类别肿瘤基因表达谱, 提出了一种自动特征选择方法, 选出具有高分辨能力特征基因子集. 这种选择应该是利用尽可能少的典型基因组, 获取有用的信息. 同时对肿瘤基因表达谱进行特征基因选择时必须有效性去除冗余基因. 因为冗余基因的存在并不能使实验获得更多有用的信息, 反而会增加计算的复杂度和导致分类能力降低. 基因特征选择的另一个重要目的是检验基因是否具有分辨能力, 即检验这些基因在肿瘤与正常组织样本中的表达水平是否存在显著不同, 就是在不降低分辨能力的前提下, 选择最少的、可作为判断指标功能的, 且能够代表整个基因全集的特征子集. GO分析方法是属于基因功能国际标准分类体系^[46], 即基因本体论将基因分为三大类, 包括生物过程、分子功能和细胞成分. 每大类又分为低一级及更低一级的分支, 每一分支包含不同数量的基因, 而每一个基因可能属于不同的类. 分级的多少与对该领域了解认知程度相关, 研究越深入、越透彻, 那么它的分级就越细. 根据实验目的筛选出差异基因后, 研究差异基因在GO中的分布特点, 进而阐明其相应的生物学功能. GO分析在对表达基因研究过程中, 可进一步阐明病理条件下机体的生理改变, 从而寻找新的致病基因. 基因集合富集分析对于具有相同生物学功能、染色体定位, 并对具有相同表达模式的一组基因进行综合分析, 将具有相同或不同调节方向的基因集合, 以及重要的转导通路中的多个基因成分都要进行综合性分析. 并可直接利用公用数据库的数据进行相对应功能查询. 新基因的共表达就有助于推断许多缺乏相关信息的基因的功能. 这种方式已改变了在基础研究中仅对单个基因进行分析, 但也可能会错过一些重要的旁路效应. Pathway分析方法: 是指结合KEGG(基因通路网站KEGG <http://www.genome.ad.jp/kegg/>)和Gene Mapp等公共数据库对筛选出的差异基因进行信号通路分析, 通过检测实验组之间具有显著差异的信号通路, 可进一步推断各种通路间可能的相

互关系, 并确定与生物学性状改变相关的基因. 在通路基因基础上基因富集分析已成为基因芯片表达谱分析和生物信息挖掘的主要分析方法, 由过去的显著表达分析法、功能性类别得分到最近的以拓扑学为基础的分析方法. 在分析过程中随着研究因素不断增加, 从数据库中挖掘到的信息也逐渐与真实生物学现象相吻合. 在不同肿瘤的细胞类型和细胞病理生理状态下, 基因具有不同的表达水平. 很多功能相关的基因是共表达的, 根据分析结果可以揭示出很多的调控机制. 而分析基因的表达模式, 可以实现基因功能的进一步生物学分类. 目前已研发出全自动分析芯片数据与信号通路的软件MAPPFinder(<http://www.genmapp.org>), 可高效快速的分析芯片数据中GO基因本体信息及信号转导通路信息^[50]. 为延伸数据库应用又提供了强力有力的工具.

在临床应用方面, 对于数据的解读. 基因芯片所能得到的结果就是表达数据, 直观上难于理解, 须要有配套的注释数据使得结果更加具有可读性, 才能进一步阐明生命特征和规律, 以及基因的功能. 基因芯片数据功能研究首先要经过初步处理如聚类、判别等分析, 将差异表达的基因归到不同的组别中, 形成不同的表达谱或分类器. 再从整体的研究角度出发, 依其组别对基因可能具有的生物学功能进行全面深入研究. 基因芯片技术近年来发展迅速, 而最新的研究进展主要体现在基因芯片的应用领域, 尤其是差异基因的功能分析注释, 而分子功能注释系统(molecular analysis system, MAS)就是一个对高通量生物实验数据提供全面生物学功能注释的分析平台(NCBI Gene基因注释网站www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/). MAS整合多种生物信息学公共数据库信息, 提供包括基因、蛋白、功能、调控、疾病等生物学信息的查询. 这方面应该是生物学者协同临床医生、计算机技术及人工智能方面的专家共同努力, 才会有未来更好的发展.

3.4 基因表达芯片数据库 基因表达谱数据库就是把高通量技术得到的组织或/细胞基因表达谱数据经过加工、存储, 形成完整的利于应用的电子传播的一类生物信息数据库. 近几年来已积累了大量的表达谱信息资料, 但由于数据共享和数据挖掘却发展相对迟后, 这些资料未能得到充分的利用. 当今正是计算机技术和数据库技术发展最好最快的时机. 目前根据数据的利用程度^[51], 将数据库分为一级数据库(如斯坦福大学的基因芯片数据库)、二级、三级数据库(如美国生物学信息中心的GEO数据库). 而现在已成为最大、最全面的公共基因表达谱数据库, 且大部分都是免费共享的. 如从基本原理和应用出发, 对表达谱数据库又可分为三类: 表达序列标签文库(Expression sequence tag library, EST

library)、基因表达系列分析文库(serial analysis of gene expression library, SAGE library)和cDNA微阵列数据库(cDNA microarray database). EST文库是最早建立的一类表达谱数据库, 建立的首先是非消减的cDNA文库, 这样的文库就带有样本的全部表达信息. 这三类表达谱数据库各有优缺点, 不可互相替代, 但可互相结合使用. 目前从存储数据源的疾病类型出发, 基因表达微阵列数据库则包括综合性和肿瘤专业性数据库. 而综合性数据库又分为, ArrayExpress数据库、Gene Expression Omnibus数据库和Stanford Microarray Database数据库, 这同为三大国际公共功能基因组数据库. 接受符合MIAME (minimum information about a microarray experiment)原则提交的数据和实验记录, 并对其进行评分^[52-54]. 而肿瘤相关基因表达微阵列专业性数据库(The Cancer Genome Atlas, TCGA)^[55](<http://cancergenome.nih.gov/>)通过将人类全部肿瘤的基因组变异图谱绘制出来, 找到所有致癌和抑癌基因的微小变异, 依此了解癌细胞发生和发展的机制, 这是目前最大的肿瘤基因信息数据库. 而国内目前建立的首个中国人脑胶质瘤基因组学专业数据库(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)^[56], 也属于此类数据库, 并已面向全世界肿瘤研究者公开(www.Cgga.org.cn). 还有CanGEM, 包含多种肿瘤的微阵列数据(<http://www.cangem.org/>)^[57], 侧重肿瘤微阵列基因拷贝数的变化及临床信息等.

4 基因表达谱数据库管理与利用

表达谱数据库最主要的特点是共建和共享, 即满足给定条件下的任何人都可以添加信息和免费使用信息. 但其中遇到数据管理的一个难题: 如粗放的管理则不利于信息的检索和质量控制, 而严格的管理又使得许多数据信息无法记录. 因此, 表达谱数据库的建立和使用面临的关键问题是如何确定适宜的标准和分类, 在数据录入时基本应符合MIAME标准, 以便共享交流, 而且以利数据的整合, 使数据库方便使用并能快速发展; 但表达谱数据库的使用还需要生物信息学的进一步支持, 数据库资料相对较少, 仍需要提高效率、扩展容量; 目前有多种软件可进行表达谱数据库内部的分析, 这类软件最大的问题是操作不便, 软件分析得到的结果及数字往往不易理解, 图表不易看懂; 微阵列网络数据种类繁多, 涉及基因表达、基因拷贝数变化、单核苷酸多态性、microRNA和表观遗传等众多研究领域; 目前仍需要研制新的基因芯片检测系统和分析软件, 根据新的需求构建基因芯片标准数据库, 对已有的数据库进行必要的梳理, 整合和形成系列化, 促进芯片数据的存储、分析交流, 以便更有效的利用和共享资源; 而微阵列网络数据

的查询、下载、分析应用和基因功能等应有相应注释; 基因芯片检测的特异性及灵敏度有待提高; 样品的制作及标记操作需简化; 要不断地开发和研制更高集成化的基因芯片, 以满足临床大样本检测的需求; 根据临床需要研制新的应用芯片, 进一步减低检测成本等.

5 前景与展望

近年来, 随着分子生物学技术的迅速发展, 以高通量为特点的基因微阵列分析技术被广泛应用, 加快了对肿瘤疾病机制的研究, 特别是在肿瘤相关研究领域如肿瘤诊断与鉴别诊断、精准个体化治疗等方面研究的步伐. 微阵列技术的蓬勃发展也使得基因表达数据量不断增加, 检测的肿瘤类型增多. 为了实现国际人类基因组计划传递的数据共享精神, 研究者应将大量的基因微阵列研究数据上传至公共数据库, 让全球共享, 从而加深了对人的机体、细胞生物学功能及肿瘤等疾病本质更深刻、更全面的认知. 但决不能仅靠检测几个基因或开发几块芯片就能解决问题, 还而需要开发更新的基因芯片和更多的团队加入创新性合作研究来实现. 基因表达谱等技术也必须尽快走向临床, 作为一种常规的、快速的、准确有效的方法应用到临床实践中. 基因表达谱数据库的建立正是整体研究基因功能的一次难得的机遇. 加深了对后人类基因组计划的发展和科研思维方法的创新性思维. 目前虽然基因表达谱技术仍处于早期发展阶段, 还面临诸多挑战, 但只要不忘初心才能方得始终.

中国作为民族众多、肿瘤谱复杂的人口大国, 有着丰富的遗传信息资源, 应加以充分利用. 应建立起国家或地区性生物学信息中心, 形成多功能、多类别专业类型的基因表达数据库, 逐步实现有条件的数据共享. 并且要加快基因表达谱技术的质量控制和标准化建设, 从而使得这项在应用中能够得到健康、快速和稳定的发展. 使得更多的患者从中获益.

6 参考文献

- 1 Kalia M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism* 2015; 64: S16-S21 [PMID: 25468140 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.027]
- 2 Yn J. Ten years after the Human Genome Project: from genome biology to precision medicine. *Chin J Nat* 2013; 35:326-331 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9608.2013.05.003]
- 3 Dudda-Subramanya R, Lucchese G, Kanduc D, Sinha AA. Clinical applications of DNA microarray analysis. *J Exp Ther Oncol* 2003; 3: 297-304 [PMID: 14678518]
- 4 洪朝金, 卢丽琴, 郭勇, 钦志泉. 大肠癌组织与癌旁正常组织基因差异表达图谱及信号通路研究. *浙江医学* 2017; 39: 703-707 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.9.2016-1908]
- 5 Tullo A, D'Erchia AM, Sbisà E. Methods for screening tumors for p53 status and therapeutic exploitation. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3: 289-301 [PMID: 12779005 DOI: 10.1586/14737159.3.3.289]

- 6 Cho HJ, Baek KE, Park SM, Kim IK, Choi YL, Cho HJ, Nam IK, Hwang EM, Park JY, Han JY, Kang SS, Kim DC, Lee WS, Lee MN, Oh GT, Kim JW, Lee CW, Yoo J. RhoGDI2 expression is associated with tumor growth and malignant progression of gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2612-2619 [PMID: 19351766 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2192]
- 7 Gildea JJ, Seraj MJ, Oxford G, Harding MA, Hampton GM, Moskaluk CA, Frierson HF, Conaway MR, Theodorescu D. RhoGDI2 is an invasion and metastasis suppressor gene in human cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 6418-6423 [PMID: 12438227]
- 8 孙伟, 高芳, 龙启福, 王晓龙, 朱德锐, 顾存林, 安娟, 党国全, 吴穹. 胃癌弱差异基因表达谱建立的生物学意义. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2717-2723 [DOI: 10.11569/wjcd.v21.i26.2717]
- 9 Bizama C, Benavente F, Salvatierra E, Gutiérrez-Moraga A, Espinoza JA, Fernández EA, Roa I, Mazzolini G, Sagredo EA, Gidekel M, Podhajcer OL. The low-abundance transcriptome reveals novel biomarkers, specific intracellular pathways and targetable genes associated with advanced gastric cancer. *Int J Cancer* 2014; 134: 755-764 [PMID: 23907728 DOI: 10.1002/ijc.28405]
- 10 兰斌, 刘炳亚, 陈雪华, 张济, 王侃侃, 朱正纲. 胃癌细胞周期基因表达谱的变化. 中华肿瘤杂志 2006; 28: 568-571
- 11 Ganepola GA, Mazzotta RM, Weeresinghe D, Corner GA, Parish CJ, Chang DH, Tebbutt NC, Murone C, Ahmed N, Augenlicht LH, Mariadason JM. Gene expression profiling of primary and metastatic colon cancers identifies a reduced proliferative rate in metastatic tumors. *Clin Exp Metastasis* 2010; 27: 1-9 [PMID: 19882219 DOI: 10.1007/s10585-009-9295-2]
- 12 Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet* 2003; 33: 49-54 [PMID: 12469122 DOI: 10.1038/ng1060]
- 13 齐鲁, 丁彦青. 基于差异表达基因探索大肠癌早期转移相关分子机制. 中国科学: 生命科学 2013; 43: 579-588 [DOI: 10.1360/052013-45]
- 14 Xu SH, Qian LJ, Mou HZ, Zhu CH, Zhou XM, Liu XL, Chen Y, Bao WY. Difference of gene expression profiles between esophageal carcinoma and its pericancerous epithelium by gene chip. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 417-422 [PMID: 12632488 DOI: 10.3748/wjg.v9.i3.417]
- 15 崔阳阳, 陆建波, 王京晔, 沈剑, 刁杨彦彬, 王春艳. 结肠腺癌发生发展过程中增殖能力和抗凋亡因素的变化特点. 肿瘤研究与临床 2013; 25: 316-319 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2013.05.010]
- 16 Nadauld LD, Garcia S, Natsoulis G, Bell JM, Miotke L, Hopmans ES, Xu H, Pai RK, Palm C, Regan JF, Chen H, Flaherty P, Ootani A, Zhang NR, Ford JM, Kuo CJ, Ji HP. Metastatic tumor evolution and organoid modeling implicate TGFBR2 as a cancer driver in diffuse gastric cancer. *Genome Biol* 2014; 15: 428-445 [PMID: 25315765 DOI: 10.1186/s13059-014-0428-9]
- 17 Ojetti V, Persiani R, Cananzi FC, Sensi C, Piscaglia AC, Saulnier N, Biondi A, Gasbarrini A, D'Ugo D. cDNA-microarray analysis as a new tool to predict lymph node metastasis in gastric cancer. *World J Surg* 2014; 38: 2058-2064 [PMID: 24696059 DOI: 10.1007/s00268-014-2529-8]
- 18 Moric-Janiszewska E, Hibner G. Microarray analysis in cardiac arrhythmias: a new perspective *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36: 911-917 [PMID: 23614797 DOI: 10.1111/pace.12143]
- 19 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]
- 20 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
- 21 Akavia UD, Litvin O, Kim J, Sanchez-Garcia F, Kotliar D, Causton HC, Pochanard P, Mozes E, Garraway LA, Pe'er D. An integrated approach to uncover drivers of cancer. *Cell* 2010; 143: 1005-1017 [PMID: 21129771 DOI: 10.1016/j.cell.2010.11.013]
- 22 Mine KL, Shulzhenko N, Yambartsev A, Rochman M, Sanson GF, Lando M, Varma S, Skinner J, Volfovsky N, Deng T, Brenna SM, Carvalho CR, Ribalta JC, Bustin M, Matzinger P, Silva ID, Lyng H, Gerbase-DeLima M, Morgun A. Gene network reconstruction reveals cell cycle and antiviral genes as major drivers of cervical cancer. *Nat Commun* 2013; 4: 1806-1829 [PMID: 23651994 DOI: 10.1038/ncomms2693]
- 23 Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, Stephens PJ, Pleasance ED, Stebbings LA, Morsberger LA, Latimer C, McLaren S, Lin ML, McBride DJ, Varela I, Nik-Zainal SA, Leroy C, Jia M, Menzies A, Butler AP, Teague JW, Griffin CA, Burton J, Swerdlow H, Quail MA, Stratton MR, Iacobuzio-Donahue C, Futreal PA. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1109-1113 [PMID: 20981101 DOI: 10.1038/nature09460]
- 24 苗华, 曹付傲, 赵权权, 缪宗原, 叶淳, 徐小雯, 王汉涛. 基于系统生物学整合技术挖掘结直肠癌形成中的核心通路和驱动基因. 第二军医大学学报 2015; 36: 619-626 [DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.00619]
- 25 Watson-Haigh NS, Kadarmideen HN, Reverter A. PCIT: an R package for weighted gene co-expression networks based on partial correlation and information theory approaches. *Bioinformatics* 2010; 26: 411-413 [PMID: 20007253 DOI: 10.1093/bioinformatics/btp674]
- 26 Ichikawa Y, Ishikawa T, Takahashi S, Hamaguchi Y, Morita T, Nishizuka I, Yamaguchi S, Endo I, Ike H, Togo S, Oki S, Shimada H, Kadota K, Nakamura S, Goto H, Nitanda H, Satomi S, Sakai T, Narita I, Gejyo F, Tomaru Y, Shimizu K, Hayashizaki Y, Okazaki Y. Identification of genes regulating colorectal carcinogenesis by using the algorithm for diagnosing malignant state method. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 497-506 [PMID: 12163047]
- 27 赫近, 聂萌, 杜蓬, 陈超. 基因芯片对胃癌和食道癌基因表达谱的对比研究. 西北大学学报 2008; 38: 447-450 [DOI: 10.16152/j.cnki.xdxbzr.2008.03.032]
- 28 Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, Hainsworth JD. Molecular profiling diagnosis in unknown primary cancer: accuracy and ability to complement standard pathology. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 782-790 [PMID: 23641043 DOI: 10.1093/jnci/djt099]
- 29 Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, Boccia RV, Raby S, Quinn R, Greco FA. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol* 2013; 31: 217-223 [PMID: 23032625 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.3755]
- 30 Makuuchi R, Terashima M, Kusuhara M, Nakajima T, Serizawa M, Hatakeyama K, Ohshima K, Urakami K, Yamaguchi K. Comprehensive analysis of gene mutation and expression profiles in neuroendocrine carcinomas of the stomach. *Biomed Res* 2017; 38: 19-27 [PMID: 28239029 DOI: 10.2220/biomedres.38.19]
- 31 Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, Liu J, Yue YG, Wang J, Yu K, Ye XS, Do IG, Liu S, Gong L, Fu J, Jin JG, Choi MG, Sohn TS, Lee JH, Bae JM, Kim ST, Park SH, Sohn I, Jung SH, Tan P, Chen R, Hardwick J, Kang WK, Ayers M, Hongyue D, Reinhard C, Loboda A, Kim S, Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015; 21: 449-456 [PMID: 25894828 DOI: 10.1038/nm.3850]

- 32 Cancer Genome Atlas Research Network.. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
- 33 Samadder NJ, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, Lynch CF, Anderson KE, French AJ, Haile RW, Potter JD, Slager SL, Smyrk TC, Thibodeau SN, Cerhan JR, Limburg PJ. Associations between colorectal cancer molecular markers and pathways with clinicopathologic features in older women. *Gastroenterology* 2013; 145: 348-356.e1-2 [PMID: 23665275 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.001]
- 34 Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, Collisson EA, Gibb WJ, Wullschlegel S, Ostos LC, Lannon WA, Grotzinger C, Del Rio M, Lhermitte B, Olshen AB, Wiedenmann B, Cantley LC, Gray JW, Hanahan D. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med* 2013; 19: 619-625 [PMID: 23584089 DOI: 10.1038/nm.3175]
- 35 Reardon S. Precision-medicine plan raises hopes. *Nature* 2015; 517: 540 [PMID: 25631425 DOI: 10.1038/nature.2015.16774]
- 36 Jürgensmeier JM, Eder JP, Herbst RS. New strategies in personalized medicine for solid tumors: molecular markers and clinical trial designs. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4425-4435 [PMID: 25183480 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0753]
- 37 Hait WN. Forty years of translational cancer research. *Cancer Discov* 2011; 1: 383-390 [PMID: 22586630 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0196]
- 38 Slattery ML, Pellatt DF, Mullany LE, Wolff RK, Herrick JS. Gene expression in colon cancer: A focus on tumor site and molecular phenotype. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 527-541 [PMID: 26171582 DOI: 10.1002/gcc.22265]
- 39 Zhong S, Wu B, Dong X, Han Y, Jiang S, Zhang Y, Bai Y, Luo SX, Chen Y, Zhang H, Zhao G. Identification of Driver Genes and Key Pathways of Glioblastoma Shows JNJ-7706621 as a Novel Antiglioblastoma Drug. *World Neurosurg* 2018; 109: e329-e342 [PMID: 28989042 DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.176]
- 40 Park JS, Young Yoon S, Kim JM, Yeom YI, Kim YS, Kim NS. Identification of novel genes associated with the response to 5-FU treatment in gastric cancer cell lines using a cDNA microarray. *Cancer Lett* 2004; 214: 19-33 [PMID: 15331170 DOI: 10.1016/j.canlet.2004.04.012]
- 41 Wu HJ, Chen S, Yu J, Li Y, Zhang XY, Yang L, Zhang HF, Hou Q, Jiang MF, Brunicaudi FC, Wang C, Wu SX. Single-cell Transcriptome Analyses Reveal Molecular Signals to Intrinsic and Acquired Paclitaxel Resistance in Esophageal Squamous Cancer Cells. *Cancer Lett* 2018; 420: 156-167 [PMID: 29410067 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.059]
- 42 李鑫, 王加强, 周琪. 体细胞重编程研究进展. *中国科学: 生命科学* 2016; 46: 4-15 [DOI: 10.1360/N052015-00247]
- 43 Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection. *Science* 1992; 258: 241-243 [PMID: 1357748]
- 44 Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap. *Science* 2003; 302: 63-72 [PMID: 14526066 DOI: 10.1126/science.1091867]
- 45 Shi L, Campbell G, Jones WD, Campagne F, Wen Z, Walker SJ, Su Z, Chu TM, Goodsaid FM, Pusztai L, Shaughnessy JD Jr, Oberthuer A, Thomas RS, Paules RS, Fielden M, Barlogie B, Chen W, Du P, Fischer M, Furlanello C, Gallas BD, Ge X, Megherbi DB, Symmans WF, Wang MD, Zhang J, Bitter H, Brors B, Bushel PR, Bylesjo M, Chen M, Cheng J, Cheng J, Chou J, Davison TS, Delorenzi M, Deng Y, Devanarayan V, Dix DJ, Dopazo J, Dorff KC, Elloumi F, Fan J, Fan S, Fan X, Fang H, Gonzaludo N, Hess KR, Hong H, Huan J, Irizarry RA, Judson R, Juraeva D, Lababidi S, Lambert CG, Li L, Li Y, Li Z, Lin SM, Liu G, Lobenhofer EK, Luo J, Luo W, McCall MN, Nikolsky Y, Pennello GA, Perkins RG, Philip R, Popovici V, Price ND, Qian F, Scherer A, Shi T, Shi W, Sung J, Thierry-Mieg D, Thierry-Mieg J, Thodima V, Trygg J, Vishnuvajjala L, Wang SJ, Wu J, Wu Y, Xie Q, Yousef WA, Zhang L, Zhang X, Zhong S, Zhou Y, Zhu S, Arasappan D, Bao W, Lucas AB, Berthold F, Brennan RJ, Bunes A, Catalano JG, Chang C, Chen R, Cheng Y, Cui J, Czika W, Demichelis F, Deng X, Dosymbekov D, Eils R, Feng Y, Fostel J, Fulmer-Smentek S, Fuscoe JC, Gatto L, Ge W, Goldstein DR, Guo L, Halbert DN, Han J, Harris SC, Hatzis C, Herman D, Huang J, Jensen RV, Jiang R, Johnson CD, Jurman G, Kahlert Y, Khuder SA, Kohl M, Li J, Li L, Li M, Li QZ, Li S, Li Z, Liu J, Liu Y, Liu Z, Meng L, Madera M, Martinez-Murillo F, Medina I, Meehan J, Miclaus K, Moffitt RA, Montaner D, Mukherjee P, Mulligan GJ, Neville P, Nikolskaya T, Ning B, Page GP, Parker J, Parry RM, Peng X, Peterson RL, Phan JH, Quanz B, Ren Y, Riccadonna S, Roter AH, Samuelson FW, Schumacher MM, Shambaugh JD, Shi Q, Shippey R, Si S, Smalter A, Sotiriou C, Soukup M, Staedtler F, Steiner G, Stokes TH, Sun Q, Tan PY, Tang R, Tezak Z, Thorn B, Tsyganova M, Turpaz Y, Vega SC, Visintainer R, von Frese J, Wang C, Wang E, Wang J, Wang W, Westermann F, Willey JC, Woods M, Wu S, Xiao N, Xu J, Xu L, Yang L, Zeng X, Zhang J, Zhang L, Zhang M, Zhao C, Puri RK, Scherf U, Tong W, Wolfinger RD; MAQC Consortium. The MicroArray Quality Control (MAQC)-II study of common practices for the development and validation of microarray-based predictive models. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 827-838 [PMID: 20676074 DOI: 10.1038/nbt.1665]
- 46 Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, Dolinski K, Dwight SS, Eppig JT, Harris MA, Hill DP, Issel-Tarver L, Kasarskis A, Lewis S, Matese JC, Richardson JE, Ringwald M, Rubin GM, Sherlock G. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet* 2000; 25: 25-29 [PMID: 10802651 DOI: 10.1038/75556]
- 47 Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 27-30 [PMID: 10592173]
- 48 Companioni O, Sanz-Anquela JM, Pardo ML, Puigdecenet E, Nonell L, García N, Parra Blanco V, López C, Andreu V, Cuatrecasas M, Garmendia M, Gisbert JP, Gonzalez CA, Sala N. Gene expression study and pathway analysis of histological subtypes of intestinal metaplasia that progress to gastric cancer. *PLoS One* 2017; 12: 1-18 e0176043 [PMID: 28441455 DOI: 10.1371/journal.pone.0176043]
- 49 吴斌, 沈自尹. 基因表达谱芯片的数据分析. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 68-74 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2006.01.013]
- 50 Doniger SW, Salomonis N, Dahlquist KD, Vranizan K, Lawlor SC, Conklin BR. MAPPFinder: using Gene Ontology and GenMAPP to create a global gene-expression profile from microarray data. *Genome Biol* 2003; 4: R7 [PMID: 12540299]
- 51 Rustici G, Kolesnikov N, Brandt J, Burdett T, Dylag M, Emam I, Farne A, Hastings E, Ison J, Keays M, Kurbatova N, Malone J, Mani R, Mupo A, Pedro Pereira R, Pilicheva E, Rung J, Sharma A, Tang YA, Ternent T, Tikhonov A, Welter D, Williams E, Brazma A, Parkinson H, Sarkans U. ArrayExpress update--trends in database growth and links to data analysis tools. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: D987-D990 [PMID: 23193272 DOI: 10.1093/nar/gks1174]
- 52 Parkinson H, Kapushesky M, Shojatalab M, Abeygunawardena N, Coulson R, Farne A, Holloway E, Kolesnykov N, Lilja P, Lukk M, Mani R, Rayner T, Sharma A, William E, Sarkans U, Brazma A. ArrayExpress--a public database of microarray experiments and gene expression profiles. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: D747-D750 [PMID: 17132828 DOI: 10.1093/nar/gkl995]
- 53 Parkinson H, Kapushesky M, Kolesnikov N, Rustici G, Shojatalab M, Abeygunawardena N, Berube H, Dylag M,

- Emam I, Farne A, Holloway E, Lukk M, Malone J, Mani R, Pilicheva E, Rayner TF, Rezwan F, Sharma A, Williams E, Bradley XZ, Adamusiak T, Brandizi M, Burdett T, Coulson R, Krestyaninova M, Kurnosov P, Maguire E, Neogi SG, Rocca-Serra P, Sansone SA, Sklyar N, Zhao M, Sarkans U, Brazma A. ArrayExpress update--from an archive of functional genomics experiments to the atlas of gene expression. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: D868-D872 [PMID: 19015125 DOI: 10.1093/nar/gkn889]
- 54 Petryszak R, Keays M, Tang YA, Fonseca NA, Barrera E, Burdett T, Füllgrabe A, Fuentes AM, Jupp S, Koskinen S, Mannion O, Huerta L, Megy K, Snow C, Williams E, Barzine M, Hastings E, Weissner H, Wright J, Jaiswal P, Huber W, Choudhary J, Parkinson HE, Brazma A. Expression Atlas update--an integrated database of gene and protein expression in humans, animals and plants. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: D746-D752 [PMID: 26481351 DOI: 10.1093/nar/gkv1045]
- 55 Giordano TJ. The cancer genome atlas research network: a sight to behold. *Endocr Pathol* 2014; 25: 362-365 [PMID: 25367656 DOI: 10.1007/s12022-014-9345-4]
- 56 江涛, 王任直. 基于基因组学数据库的脑胶质瘤分子分析. *中华医学杂志* 2013; 93: 3-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.01.002]
- 57 Scheinin I, Myllykangas S, Borze I, Böhling T, Knuutila S, Saharinen J. CanGEM: mining gene copy number changes in cancer. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: D830-D835 [PMID: 17932056 DOI: 10.1093/nar/gkm802]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿件件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

miR-346/DKK3信号轴在结肠癌中的细胞增殖的调控

周 慧, 孙赞晨, 高克威, 朱 樑

周慧, 孙赞晨, 高克威, 朱樑, 第二军医大学附属长征医院消化内科
上海市 200003

周慧, 主治医师, 主要从事中西医结合诊治肝胆疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由周慧与朱樑设计; 研究过程由周慧、孙赞晨及高克威操作完成; 数据分析由周慧与孙赞晨完成; 本论文写作由周慧、高克威及朱樑完成。

通讯作者: 朱樑, 主任医师, 200003, 上海市成都北路440号, 第二军医大学附属长征医院消化内科。zhuliangcz@126.com
电话: 021-81885262

收稿日期: 2018-10-10

修回日期: 2018-11-02

接受日期: 2018-11-15

在线出版日期: 2018-12-08

Regulatory effect of miR-346/DKK3 axis on tumor cell proliferation in colon cancer

Yi Zhou, Yun-Chen Sun, Ke-Wei Gao, Liang Zhu

Yi Zhou, Yun-Chen Sun, Ke-Wei Gao, Liang Zhu, Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author to: Liang Zhu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, No. 440, Chengdu North Road, Shanghai 200003, China. zhuliangcz@126.com

Received: 2018-10-10

Revised: 2018-11-02

Accepted: 2018-11-15

Published online: 2018-12-08

Abstract

AIM

To investigate the regulatory effect of the miR-346/DKK3 axis on tumor cell proliferation in colon cancer.

METHODS

The expression of miR-346 in normal colon epithelial cells and colon cancer cells as well as in colon tissues and noncancerous tissues was examined by RT-PCR. The effect of miR-346 on the proliferation of colon cancer cells was examined by MTT assay. Flow cytometry was used to detect the effect of miR-346 on the colon cancer cell cycle. The dual luciferase reporter gene assay was used to validate the binding relationship between miR-346 and DKK3. The effect of DKK3 on the function of colon cancer cells was studied by transfecting colon cancer cells with siRNA and pcDNA-DKK3.

RESULTS

The expression of miR-346 in colon cancer cells was significantly upregulated. Overexpression of miR-346 promoted the proliferation of colon cancer cells. The proportion of cells in G1 phase decreased, and the proportion of cells in S phase and G2/M phase increased. The dual luciferase reporter assay showed that miR-346 bound directly to the 3'-UTR of DKK3. Inhibition of DKK3 using siRNA promoted the proliferation of colon cancer cells, reduced the proportion of cells in G1 phase and increased the proportion of cells in S phase and G2/M phase. Further, overexpression of DKK3 partially abrogated the proliferative effect of miR-346 on colon cancer cells.

CONCLUSION

MiR-346 promotes the proliferation of colon cancer cells by inhibiting DKK3.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-346; DKK3; Colon cancer

Zhou Y, Sun YC, Gao KW, Zhu L. Regulatory effect of miR-346/DKK3 axis on tumor cell proliferation in colon cancer. *Shijie Huaren*

Xiaohua Zazhi 2018; 26(34): 1979-1988

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1979.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i34.1979>

摘要

目的

研究miR-346/DKK3信号轴在结肠癌中的调控作用和机制。

方法

RT-PCR实验检测miR-346在正常结肠上皮细胞和结肠癌细胞中的表达水平, 随后检测其在结肠癌组织和对应的癌旁组织中的表达水平. MTT实验检测miR-346对结肠癌细胞增殖能力的影响. 流式细胞周期检测miR-346对结肠癌细胞周期的影响. 双荧光素酶报告基因实验验证miR-346和DKK3之间的结合关系. 利用siRNA和pcDNA-DKK3转染结肠癌细胞研究DKK3对结肠癌细胞功能的影响。

结果

miR-346在结肠癌细胞中的表达水平显著上调. 过表达miR-346后, 结肠癌细胞的增殖能力变强, G1期细胞比例降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 双荧光素酶报告基因实验显示miR-346能够和DKK3直接结合. 转染siRNA抑制DKK3的表达后, 结肠癌细胞增殖能力变强, G1期细胞比例降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 过表达DKK3后, 能够部分抵消miR-346对结肠癌细胞的促增殖作用。

结论

miR-346通过靶向结合并抑制DKK3进而促进结肠癌细胞的增殖。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-346; DKK3; 结肠癌

核心提要: 本文首次报道miR-346在结肠癌细胞中表达出现上调并且能够促进结肠癌细胞的增殖. 过表达miR-346后, 结肠癌细胞的增殖能力变强, G1期细胞比例降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 同时, 我们还发现miR-346促进结肠癌细胞增殖是通过靶向抑制DKK3实现的. 我们的研究表明miR-346/DKK3信号轴在结肠癌发生发展中扮演了重要的角色, 可能成为结肠癌潜在的诊断标记物和药物治疗靶点。

周慧, 孙赞晨, 高克威, 朱樑. miR-346/DKK3信号轴在结肠癌中的细胞增殖的调控. 世界华人消化杂志 2018; 26(34): 1979-1988

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1979.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i34.1979>

0 引言

结肠癌是世界上第三大常见的肿瘤, 结肠癌的发病率和死亡率仅次于肺癌^[1]. 近年来, 随着我国人民生活水平的提高、饮食结构的变化和人口老龄化的加剧, 我国结肠癌发病率显著上升^[2,3]. 目前唯一有效的治疗方法是手术, 晚期结肠癌患者的生存也依赖于化疗. 因此, 早期诊断和治疗是亟待解决的问题。

miRNA是约22个核苷酸的非编码RNA分子, 其作为转录后调节因子调控基因表达^[4]. miRNA通过完全或部分互补的碱基与mRNA结合, 导致靶mRNA的降解或翻译抑制^[5]. 目前, 结肠癌肿瘤组织和细胞系中存在大量异常表达miRNA. Wang等^[6]人通过与相邻癌旁组织比较, 发现miR-195在结直肠癌组织中的表达下调. Ma等^[7]人研究了319种miRNA对人结肠癌细胞增殖和凋亡的影响, 发现miR-491能够诱导细胞凋亡并显著降低细胞活力. miRNA不仅在结肠癌的发生中起重要作用, 而且在结肠癌的发展和转移中起重要作用. Agostini等^[8]证明了miR-20与结肠癌的疾病进展密切相关. 此外最近一项研究表明, 联合检测血清CEA和miR-141有助于检测结肠癌的远处转移. 并且miR-141表达与肿瘤预后呈负相关^[9]. 以往的研究表明, miR-346在肿瘤发生发展中扮演重要的角色^[10]. 例如miR-346通过靶向SRCIN1促进乳腺癌细胞的生物学功能, 并降低其对多西紫杉醇的化学敏感性^[11]. MicroRNA-346还能够通过调节XPC/ERK/Snail/E-cadherin途径促进肺癌细胞的生长和转移, 抑制肺癌细胞凋亡^[12]. 但是, 迄今为止很少有关于miR-346与结肠癌的相关研究, 其在结肠癌发生发展中扮演的角色尚不清楚。

在本研究中, 我们报道miR-346在结肠癌细胞中表达上调并显著促进结肠癌细胞的增殖. 并且miR-346对结肠癌细胞的促增殖作用是通过靶向抑制DKK3. 总之, 我们的研究表明miR-346/DKK3信号轴在结肠癌发生发展中扮演了重要的角色, 可能成为结肠癌潜在的诊断标记物和药物治疗靶点。

1 材料和方法

1.1 材料 FHC、HCT-116、HT-29和SW-480细胞购自中国科学院细胞库. 细胞均用含10%胎牛血清的DMEM进行培养, 培养箱的条件设置为37 °C, 5%CO₂. 人结肠癌组织来自于生物芯片上海国家工程研究中心的生物银行. 本研究得到生物芯片上海国家工程研究中心伦理委员会批准. 术前获得知情同意书. 为了检测样品中miRNA的表达水平, 使用TIANScrip RT试剂盒将2 μg总RNA反转录为cDNA, 之后进行RT-

PCR. 内参为U6. 为了检测mRNA的表达, 取100 ng总RNA, 按照说明书使用PrimeScript RT Master Mix将其反转录为cDNA. 实验过程中所用引物序列如下所示: DKK3: 正向: 5'-ACACAGACACGAAGGTTGGA-3'; 反向: 5'-CGTCTCCCACAGATGTG ATA-3'; GAPDH: 正向: 5'-GGAGCG AGATCCCTCCAAAAT-3', 反向: 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'.

1.2 方法

1.2.1 细胞转染: 为了有效敲减DKK3的表达, 我们设计了两个siRNA, 分别作用于DKK3的不同区域. siRNA的核苷酸序列如下: siRNA-1: AAUGGUCUG GUACUUAUCCGC, CGUUACCAGACCAUGAAU AAGG; 和siRNA-2: AUCCAUGUGCACCGAGAAA, CCAGAGAGGUCCCCGAUGA. miR-346的mimics购买自biotend公司. 我们在6孔板中提前预种好 1.5×10^5 个细胞. 24 h后, 按照说明书将mimics或siRNA和转染试剂Lipofectamine 2000混合后, 加入细胞培养基中. 转染48-72 h后, 根据具体的实验要求, 收集细胞继续后续的RT-PCR和Western blot实验.

1.2.2 荧光素酶报告实验和质粒构建: 首先抽提基因组DNA, 通过PCR扩增含有miR-346的假定靶点的DKK3的3'-UTR片段. 将野生型和突变型片段转染到PGL3载体中, 构建相应的双荧光素酶报告质粒. 使用293FT细胞来检测miR-346和DKK3之间的关系. 将细胞接种于24孔板中, 使用10%FBS的DMEM培养基培养, 24 h后进行转染. 根据试剂说明书, 使用FuGENE(Roche)将300 ng萤火虫荧光素酶报告载体和10 ng含有海肾荧光素酶的对照载体转入细胞. 每孔加入0.2 nmol/L miR-346 mimics或对照试剂. 转染48 h后, 使用双荧光素酶报告分析系统(Promega)连续测量萤火虫和海肾荧光素酶活性. 构建DKK3过表达质粒时, 将DKK3编码序列克隆到pcDNA中获得DKK3表达载体.

1.2.3 细胞增殖和细胞周期: HCT-116转染两天后, 以 3×10^3 细胞/孔的密度种到96孔板中. 在24、48和72 h的时间点进行细胞计数. 细胞种板24、48和72 h后, 加入MTT溶液, 在37 °C培养箱内孵育4 h. 然后每孔加入DMSO溶液, 使用分光光度计测量490 nm处的吸光度. 使用流式细胞仪进行细胞周期实验.

1.2.4 Western blotting: 收集细胞后, 加入适量裂解液提取蛋白. 用BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白含量. 加入适量loading buffer, 99 °C变性后, 储存于-20 °C. 使用SDS-PAGE分离蛋白质, 转移至纯硝酸纤维素印迹膜上, 用相应抗体检测. 实验中使用的抗体包括: 抗DKK3(Bioworld, 1:3000)和抗GAPDH(BioWorld, 1:5000). 使用Image Quant LAS4000 Mini(GE Healthcare Life

Sciences)扫描实验结果.

统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析. 两两比较应用t检验. $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-346在结肠癌中的表达及其在细胞增殖中的作用 我们在三对结肠癌和对应的癌旁组织中检测miR-346的表达. 结果提示与癌旁组织相比, 结肠癌组织中miR-346的表达水平更高(图1A). 之后在结肠癌细胞系中也观察到类似的现象. miR-346在HCT-116、HT-29和SW-480三种结肠癌细胞系中的表达显著高于其在正常结肠粘液上皮细胞FHC中的表达(图1B). 为了研究miR-346对结肠癌细胞增殖的作用, 我们使用miR-346 mimics转染HCT-116, 以达到过表达miR-346的效果. 我们发现miR-346过表达实验组的细胞数多于对照组(图1C). MTT实验结果表明, miR-346的过表达可显著促进结肠癌细胞增殖(图1D). 此外, 流式细胞仪结果显示, 过表达miR-346后, G1期细胞比例显著降低, S期细胞比例和G2/M期细胞比例增加(图1E).

2.2 DKK3是miR-346的靶基因 我们利用TargetScan和PicTar进行预测, 发现miR-346能够和DKK3的3'-UTR区域结合, 提示DKK3可能是miR-346的潜在靶标. 预测中DKK3和miR-346相互作用的具体序列如图2B(顶部)所示. 我们进行了荧光素酶报告实验, 构建了野生型及突变型重组双荧光素酶报告质粒. 与空载体对照组相比, miR-346 mimics的转染明显抑制了野生型DKK3 3'-UTR荧光素酶活性, 而突变型DKK3 3'-UTR破坏了miR-346和DKK3之间的碱基配对, 导致实验组与对照组之间的荧光素酶活性无明显差异(图2B, 底部). 细胞转染miR-346 mimics后, DKK3在mRNA和蛋白质水平的表达显著下降(图2C).

2.3 DKK3在结肠癌细胞增殖中的作用 为了研究DKK3在结肠癌细胞增殖中的作用, HCT-116转染了pcDNA-DKK3或siRNA以增加或降低细胞内DKK3的表达. 我们检测到转染pcDNA-DKK3后DKK3的mRNA水平显著增加(图3A). DKK3过表达实验组的细胞数少于对照组(图3B). DKK3的过表达可显著抑制细胞增殖, 使G1期细胞比例显著增加, S期和G2/M期细胞比例减少(图3C和3D). 另一方面, siRNA-1和siRNA-2均显著干扰细胞内DKK3的表达(图3E). 转染siRNA-1/siRNA-2后DKK3表达下调的实验组细胞数多于对照组(图3F). DKK3的表达降低显著促进细胞增殖, 并且导致处于G1期的细胞比例显著降低, S期和G2/M期的细胞比例增加(图3G和3H).

2.4 miR-346通过下调DKK3表达来调节细胞增殖 为

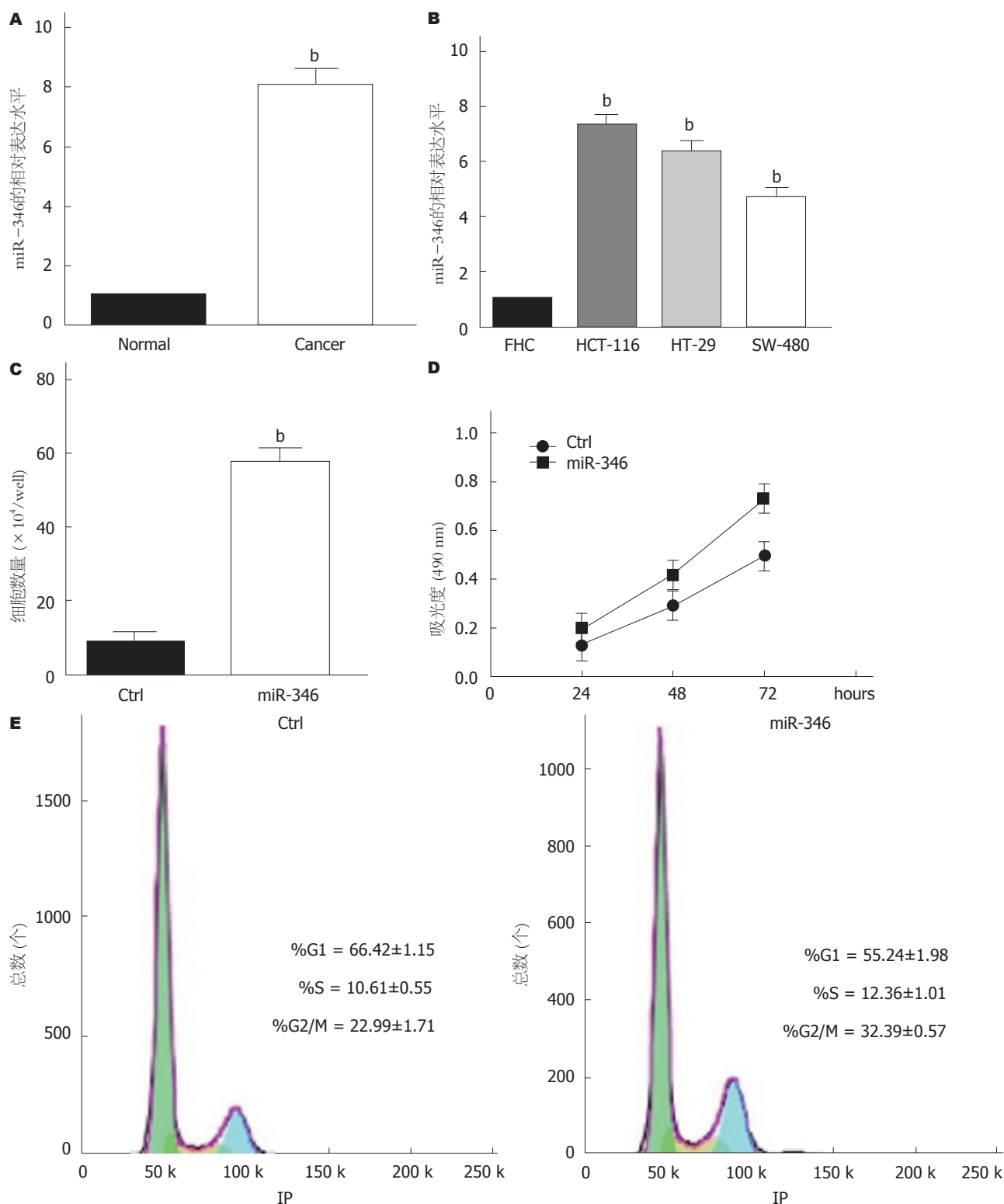


图 1 miR-346在结肠癌中的表达及其在细胞增殖中的作用. A: 与癌旁组织相比, 结肠癌组织中miR-346的表达水平较高, ^b $P < 0.01$; B: 三种结肠癌细胞系中miR-346的表达显著高于正常结肠粘膜上皮细胞内的表达, ^b $P < 0.01$; C: 转染miR-346 mimics后, miR-346过表达实验组的细胞数多于对照组, ^b $P < 0.01$; D: 过表达miR-346可显著促进细胞增殖; E: 过表达miR-346后, G1期细胞比例显著降低, S期和G2/M期细胞比例增加, 实验重复三次, 差异有统计学意义, $P < 0.05$, E展示了其中一次的结果.

了确认miR-346通过下调DKK3的表达来调节细胞增殖, 细胞共转染miR-346 mimics和pcDNA-DKK3. 转染miR-346 mimics后, DKK3的mRNA水平显著下降, 这表

明内源性DKK3被抑制. 细胞共转染miR-346 mimics和pcDNA-DKK3后, DKK3的mRNA水平与对照组中的无统计学差异(图4A). miR-346过表达的实验组的细胞数

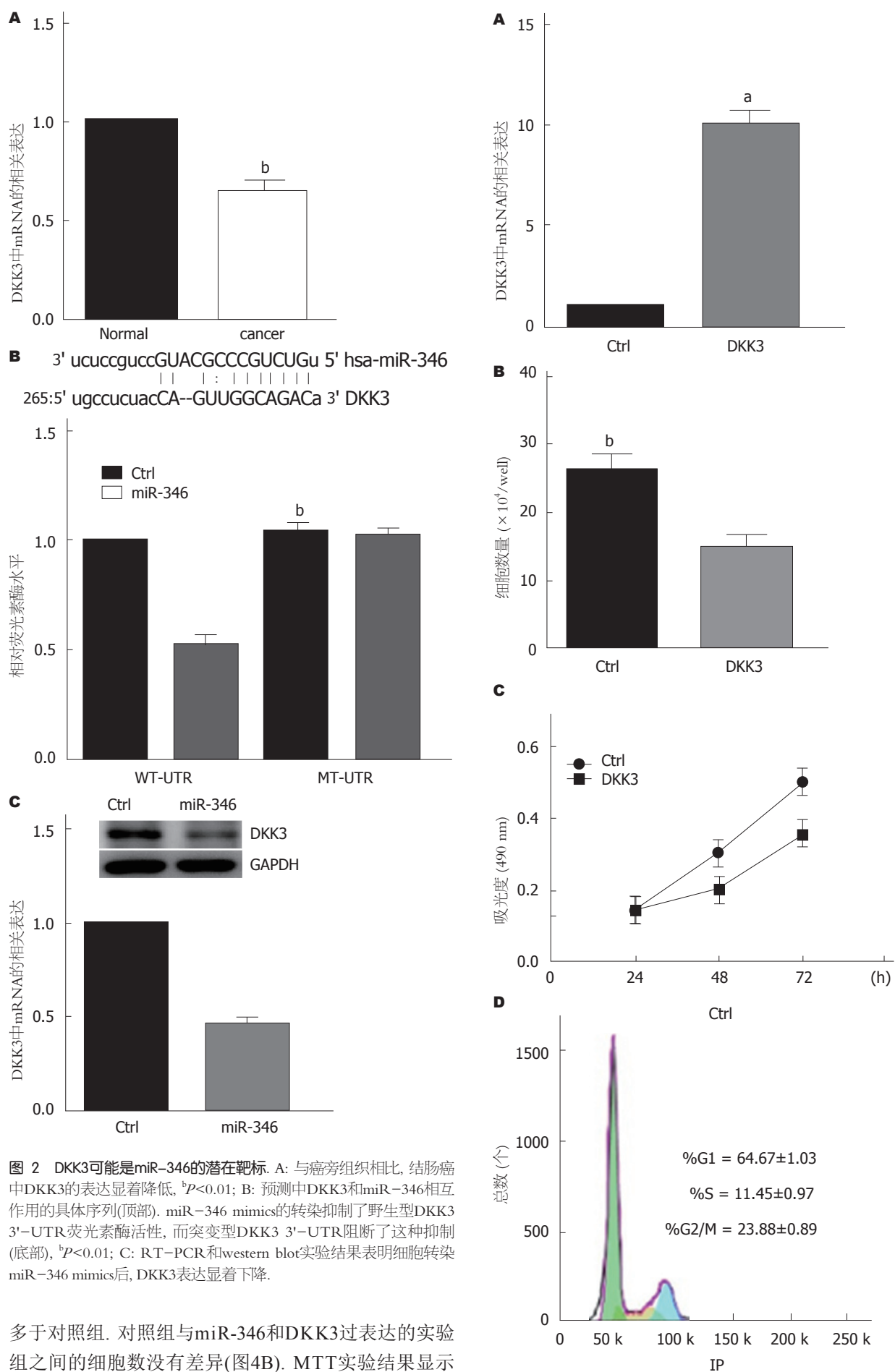


图2 DKK3可能是miR-346的潜在靶标。A: 与癌旁组织相比, 结肠癌中DKK3的表达显著降低, ^b $P < 0.01$; B: 预测中DKK3和miR-346相互作用的具体序列(顶部)。miR-346 mimics的转染抑制了野生型DKK3 3'-UTR荧光素酶活性, 而突变型DKK3 3'-UTR阻断了这种抑制(底部), ^b $P < 0.01$; C: RT-PCR和western blot实验结果表明细胞转染miR-346 mimics后, DKK3表达显著下降。

多于对照组。对照组与miR-346和DKK3过表达的实验组之间的细胞数没有差异(图4B)。MTT实验结果显示

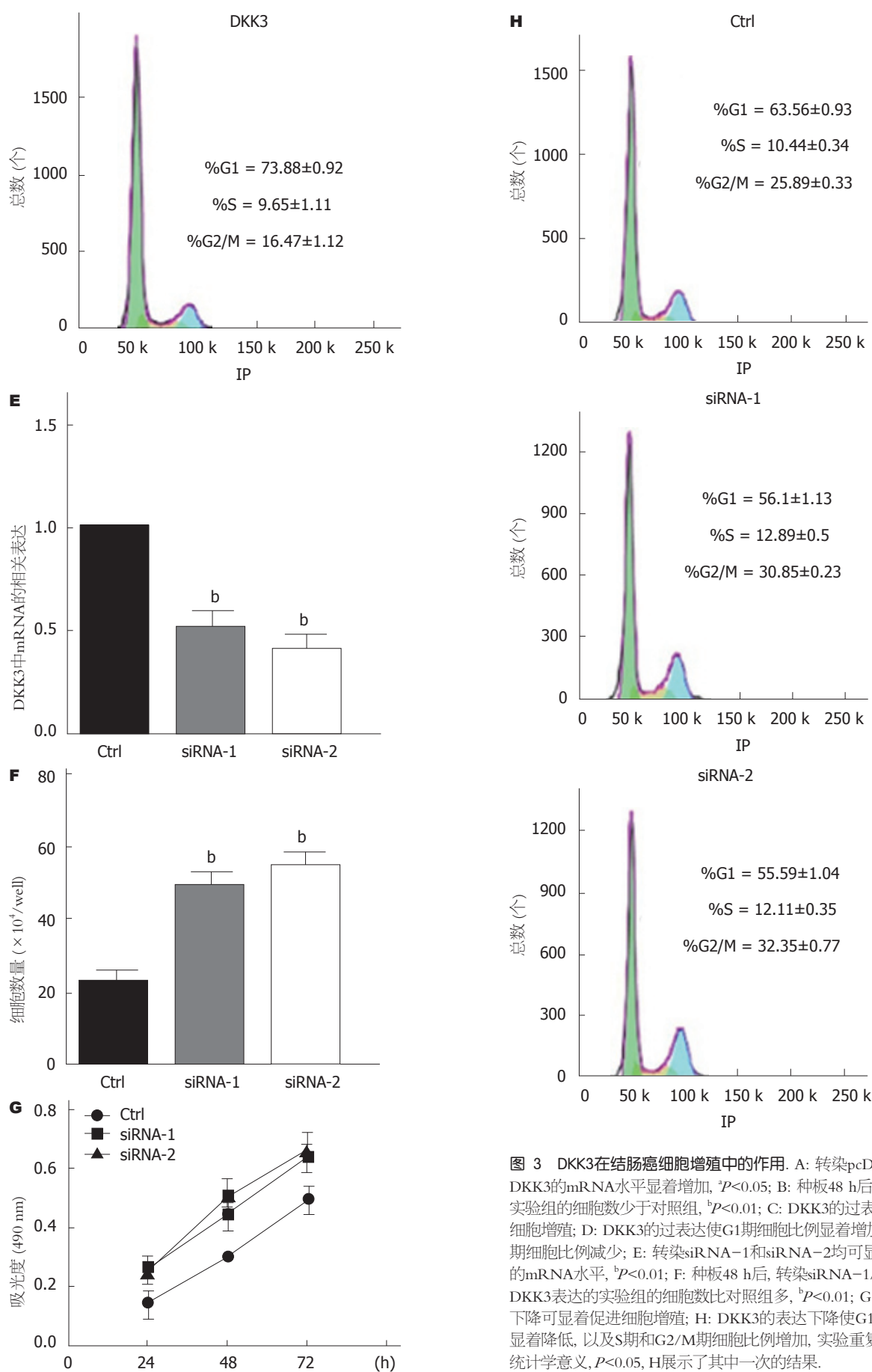


图 3 DKK3在结肠癌细胞增殖中的作用. A: 转染pcDNA-DKK3后, DKK3的mRNA水平显著增加, $P<0.05$; B: 种板48 h后, DKK3过表达实验组的细胞数少于对照组, $^bP<0.01$; C: DKK3的过表达可显著抑制细胞增殖; D: DKK3的过表达使G1期细胞比例显著增加, S期和G2/M期细胞比例减少; E: 转染siRNA-1和siRNA-2均可显著降低DKK3的mRNA水平, $^bP<0.01$; F: 种板48 h后, 转染siRNA-1/siRNA-2干扰DKK3表达的实验组的细胞数比对照组多, $^bP<0.01$; G: DKK3的表达下降可显著促进细胞增殖; H: DKK3的表达下降使G1期的细胞比例显著降低, 以及S期和G2/M期细胞比例增加, 实验重复三次, 差异有统计学意义, $P<0.05$, H展示了其中一次的结果.

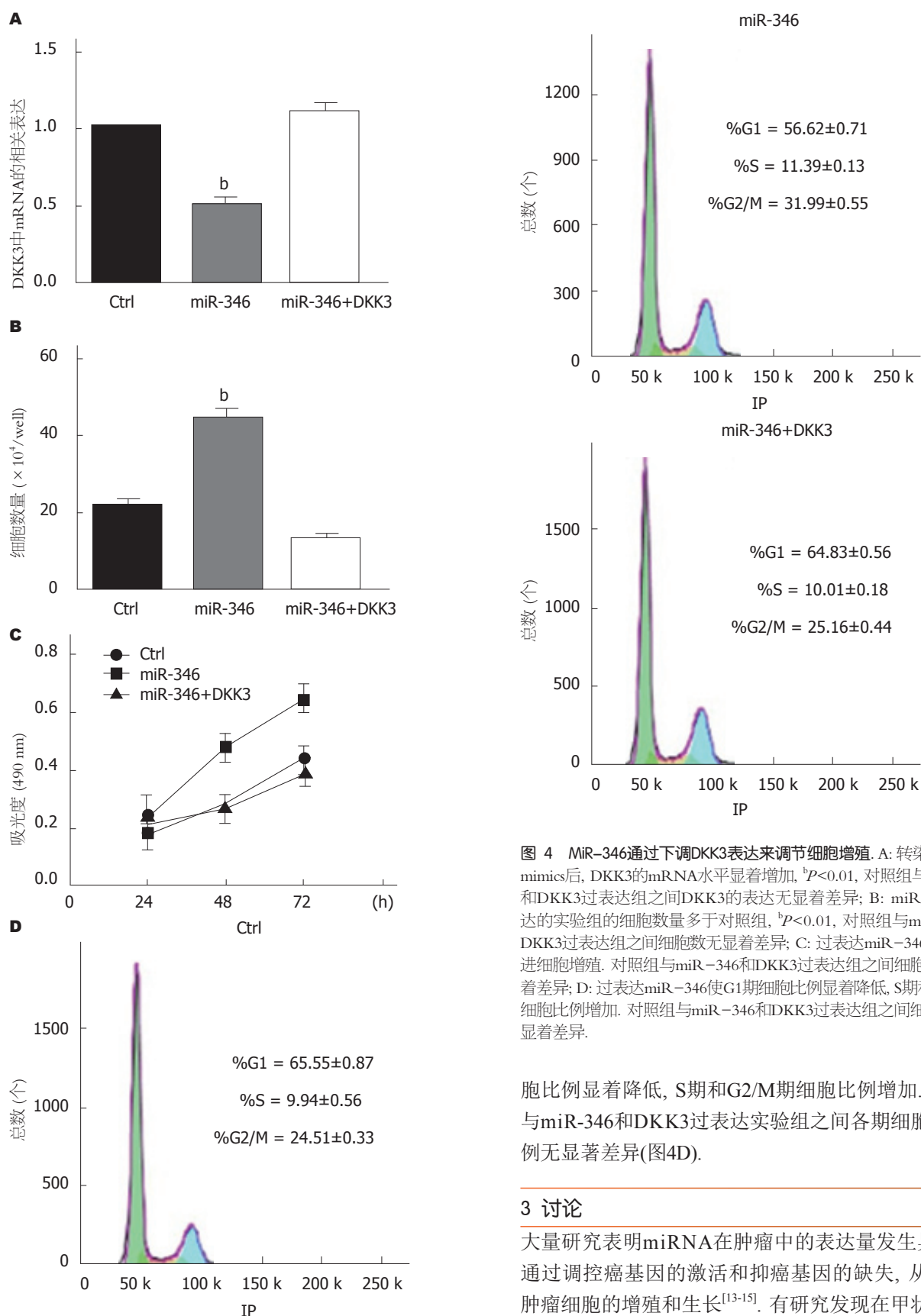


图 4 MiR-346通过下调DKK3表达来调节细胞增殖. A: 转染miR-346 mimics后, DKK3的mRNA水平显著增加, $^bP<0.01$, 对照组与miR-346和DKK3过表达组之间DKK3的表达无显著差异; B: miR-346过表达的实验组的细胞数量多于对照组, $^bP<0.01$, 对照组与miR-346和DKK3过表达组之间细胞数无显著差异; C: 过表达miR-346可显著促进细胞增殖. 对照组与miR-346和DKK3过表达组之间细胞增殖无显著差异; D: 过表达miR-346使G1期细胞比例显著降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 对照组与miR-346和DKK3过表达组之间细胞周期无显著差异.

胞比例显著降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 对照组与miR-346和DKK3过表达实验组之间各期细胞所占比例无显著差异(图4D).

3 讨论

大量研究表明miRNA在肿瘤中的表达量发生异常, 其通过调控癌基因的激活和抑癌基因的缺失, 从而影响肿瘤细胞的增殖和生长^[13-15]. 有研究发现在甲状腺癌细胞系中, 过表达miR-346会促进细胞增殖, 抑制内源性miR-346表达导致细胞生长停滞^[16]. 此外, miR-346还在甲状腺肿的发展过程中发挥了重要作用^[17]. Alsaleh等^[18]发现miR-346通过调节IL-18参与慢性炎症过程. 另

miR-346的过表达可显著促进细胞增殖. 然而, 同时过表达DKK3会抑制了miR-346过表达对细胞增殖的促进作用(图4C). 进一步实验发现, miR-346的过表达使G1期细

一项研究报道, 在粘膜炎症期间, TNF- α 通过miR-346下调上皮维生素D受体^[19]. Guo等^[20]研究了miR-346在宫颈癌中的作用. 他们发现miR-346在宫颈癌中高表达, 可促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭, 并增强Argonaute2的表达. 因此, miR-346可能作为致癌基因参与肿瘤的发生和发展. 本研究发现在结肠癌和结肠癌细胞系中miR-346的表达显著增加. 然后我们在结肠癌细胞系中使用miR-346 mimics来过表达miR-346. 通过一系列实验证明, miR-346可以促进细胞增殖. 那其发挥作用的具体机制是什么?

根据TargetScan和PicTar的预测, DKK3是miR-346的潜在靶基因. DKK3属于DKK家族, 其表达的蛋白是Wnt信号通路的抑制剂^[21]. Wnt信号通路参与细胞增殖、分化、炎症、癌症等多种生理病理过程等. Wnt信号通路的异常激活的情况在多种肿瘤中都有所发现^[22-24]. 最近的研究发现阻断Wnt信号通路可以抑制肿瘤生长. 这表明DKK3可能是肿瘤抑制因子. DKK3在多种人类肿瘤组织和细胞系中表达减弱或消失, 包括前列腺癌、宫颈癌、胃癌、肺癌和结肠癌^[25-30]. 本研究得出了类似的结果. 为了证实DKK3是miR-346的靶基因, 我们进行了双荧光素酶报告实验, 构建了野生型及突变型重组双荧光素酶报告质粒. 与空载体对照组相比, miR-346 mimics的转染明显抑制了野生型DKK3 3'-UTR荧光素酶活性, 而突变型DKK3 3'-UTR破坏了miR-346和DKK3之间的碱基配对, 导致实验组与对照组之间的荧光素酶活性无明显差异. 此外, 细胞转染miR-346 mimics后, DKK3在mRNA和蛋白质水平的表达量显著下降. 这些结果表明DKK3是miR-346的靶基因.

为了研究DKK3在结肠癌细胞增殖中的作用, HCT-116转染了pcDNA-DKK3或siRNA以增加或降低细胞内DKK3的表达. 我们发现DKK3可以显著抑制细胞增殖. 最后, 过表达miR-346可以显著促进细胞增殖. 而DKK3可以抑制miR-346对细胞增殖的促进作用. 于是, 我们猜测miR-346是通过下调DKK3来影响结肠癌的细胞增殖.

总之, 本研究的结果表明miR-346是结肠癌中的致癌基因. 它通过下调DKK3来调控结肠癌的细胞增殖. 这些研究结果表明miR-346/DKK3信号轴是潜在的临床诊断和治疗方法. 然而, 本研究仍存在一些不足之处. 首先, 未进行miR-346对结肠癌细胞的细胞凋亡、侵袭和其他生物学行为影响的实验. 其次, 未进行动物实验进一步验证miR-346在结肠癌中的生物学功能. 这些将在今后的研究中进一步改善.

文章亮点

实验背景

非编码RNA和结肠癌之间的关系一直是医学研究的重点和热点. miR-346被发现参与了多种肿瘤的进展. 但目前尚缺少miR-346与结肠癌的相关研究. 本文拟通过细胞功能实验探究miR-346在结肠癌中的作用及机制.

实验动机

本课题围绕着miR-346在结肠癌细胞中的功能作用进行研究, 揭示miR-346对结肠癌细胞的调控作用.

实验目标

本论文通过研究miR-346对结肠癌细胞增殖功能的调控作用, 及寻找下游的靶基因, 揭示了miR-346在结肠癌发生发展中的作用机制.

实验方法

本文采用了MTT实验研究miR-346对结肠癌细胞功能的影响, 利用流式细胞仪分析miR-346对结肠癌细胞周期的影响, 通过报告基因实验寻找miR-346下游的靶基因, 并验证两者之间的调控作用.

实验结果

本研究达到实验目标. 发现miR-346能够通过抑制下游靶基因DKK3调控结肠癌细胞的增殖能力. 进一步丰富了非编码RNA与结肠癌之间的调控网络.

实验结论

本研究发现miR-346能够促进结肠癌细胞增殖, 以及发现了miR-346新的靶基因DKK3. 本研究提出miR-346通过抑制DKK3促进结肠癌细胞的增殖. 通过干预miR-346-DKK3轴调控结肠癌细胞的功能. miR-346通过抑制DKK3促进结肠癌细胞的增殖. miR-346促进结肠癌细胞增殖, G1期细胞比例显著降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 为今后潜在的临床应用提供理论基础.

展望前景

miR-346下游有许多靶基因, DKK3只是其中的一个. 寻找下游靶基因需要报告基因、WB等多个实验进行验证. 进一步研究miR-346对结肠癌细胞迁移、侵袭、凋亡的作用.

4 参考文献

- 1 Purushotham AD, Lewison G, Sullivan R. The state of research and development in global cancer surgery. *Ann Surg* 2012; 255: 427-432 [PMID: 22281701 DOI: 10.1097/

- SLA.0b013e318246591f]
- 2 Sung JJ, Lau JY, Goh KL, Leung WK; Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol* 2005; 6: 871-876 [PMID: 16257795 DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70422-8]
- 3 Hong W, Dong L, Stock S, Basharat Z, Zippi M, Zhou M. Prevalence and characteristics of colonic adenoma in mainland China. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 2743-2755 [PMID: 30147371 DOI: 10.2147/CMAR.S166186]
- 4 Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, Bálint E, Tuschl T, Zamore PD. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science* 2001; 293: 834-838 [PMID: 11452083 DOI: 10.1126/science.1062961]
- 5 Rosenfeld N, Aharonov R, Meiri E, Rosenwald S, Spector Y, Zepeniuk M, Benjamin H, Shabes N, Tabak S, Levy A, Lebanony D, Goren Y, Silberschein E, Targan N, Ben-Ari A, Gilad S, Sion-Vardy N, Tobar A, Feinmesser M, Kharenko O, Nativ O, Nass D, Perelman M, Yosepovich A, Shalmon B, Polak-Charcon S, Fridman E, Avniel A, Bentwich I, Bentwich Z, Cohen D, Chajut A, Barshack I. MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 462-469 [PMID: 18362881 DOI: 10.1038/nbt1392]
- 6 Wang X, Wang J, Ma H, Zhang J, Zhou X. Downregulation of miR-195 correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 919-927 [PMID: 21390519 DOI: 10.1007/s12032-011-9880-5]
- 7 Ma R, Jiang T, Kang X. Circulating microRNAs in cancer: origin, function and application. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 38 [PMID: 22546315 DOI: 10.1186/1756-9966-31-38]
- 8 Agostini M, Pucciarelli S, Calore F, Bedin C, Enzo M, Nitti D. miRNAs in colon and rectal cancer: A consensus for their true clinical value. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1181-1186 [PMID: 20452339 DOI: 10.1016/j.cca.2010.05.002]
- 9 Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, Zheng H, Schetter AJ, Nykter M, Harris CC, Chen K, Hamilton SR, Zhang W. Circulating plasma MiR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis. *PLoS One* 2011; 6: e17745 [PMID: 21445232 DOI: 10.1371/journal.pone.0017745]
- 10 Yan HL, Li L, Li SJ, Zhang HS, Xu W. miR-346 promotes migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells via targeting BRMS1. *J Biochem Mol Toxicol* 2016; 30: 602-607 [PMID: 27501413 DOI: 10.1002/jbt.21827]
- 11 Yang F, Luo LJ, Zhang L, Wang DD, Yang SJ, Ding L, Li J, Chen D, Ma R, Wu JZ, Tang JH. MiR-346 promotes the biological function of breast cancer cells by targeting SRCIN1 and reduces chemosensitivity to docetaxel. *Gene* 2017; 600: 21-28 [PMID: 27913185 DOI: 10.1016/j.gene.2016.11.037]
- 12 Sun CC, Li SJ, Yuan ZP, Li DJ. MicroRNA-346 facilitates cell growth and metastasis, and suppresses cell apoptosis in human non-small cell lung cancer by regulation of XPC/ERK/Snail/E-cadherin pathway. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 2509-2524 [PMID: 27777383 DOI: 10.18632/aging.101080]
- 13 Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2011; 3: 140-155 [PMID: 21760972]
- 14 Osman A. MicroRNAs in health and disease--basic science and clinical applications. *Clin Lab* 2012; 58: 393-402 [PMID: 22783567]
- 15 Roberts AP, Lewis AP, Jopling CL. The role of microRNAs in viral infection. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2011; 102: 101-139 [PMID: 21846570 DOI: 10.1016/B978-0-12-415795-8.00002-7]
- 16 Weber F, Teresi RE, Broelsch CE, Frilling A, Eng C. A limited set of human MicroRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3584-3591 [PMID: 16822819 DOI: 10.1210/jc.2006-0693]
- 17 Chen J, Tian J, Tang X, Rui K, Ma J, Mao C, Liu Y, Lu L, Xu H, Wang S. MiR-346 regulates CD4⁺CXCR5⁺ T cells in the pathogenesis of Graves' disease. *Endocrine* 2015; 49: 752-760 [PMID: 25666935 DOI: 10.1007/s12020-015-0546-5]
- 18 Alsaleh G, Suffert G, Semaan N, Juncker T, Frenzel L, Gottenberg JE, Sibilia J, Pfeffer S, Wachsmann D. Bruton's tyrosine kinase is involved in miR-346-related regulation of IL-18 release by lipopolysaccharide-activated rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *J Immunol* 2009; 182: 5088-5097 [PMID: 19342689 DOI: 10.4049/jimmunol.0801613]
- 19 Chen Y, Du J, Zhang Z, Liu T, Shi Y, Ge X, Li YC. MicroRNA-346 mediates tumor necrosis factor α -induced downregulation of gut epithelial vitamin D receptor in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1910-1918 [PMID: 25192497 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000158]
- 20 Guo J, Lv J, Liu M, Tang H. miR-346 Up-regulates Argonaute 2 (AGO2) Protein Expression to Augment the Activity of Other MicroRNAs (miRNAs) and Contributes to Cervical Cancer Cell Malignancy. *J Biol Chem* 2015; 290: 30342-30350 [PMID: 26518874 DOI: 10.1074/jbc.M115.691857]
- 21 Veeck J, Dahl E. Targeting the Wnt pathway in cancer: the emerging role of Dickkopf-3. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1825: 18-28 [PMID: 21982838 DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.09.003]
- 22 Tai D, Wells K, Arcaroli J, Vanderbilt C, Aisner DL, Messersmith WA, Lieu CH. Targeting the WNT Signaling Pathway in Cancer Therapeutics. *Oncologist* 2015; 20: 1189-1198 [PMID: 26306903 DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0057]
- 23 Wagner AH, Devarakonda S, Skidmore ZL, Krysiak K, Ramu A, Trani L, Kunisaki J, Masood A, Waqar SN, Spies NC, Morgensztern D, Waligorski J, Ponce J, Fulton RS, Maggi LB Jr, Weber JD, Watson MA, O'Connor CJ, Ritter JH, Olsen RR, Cheng H, Mukhopadhyay A, Can I, Cessna MH, Oliver TG, Mardis ER, Wilson RK, Griffith M, Griffith OL, Govindan R. Recurrent WNT pathway alterations are frequent in relapsed small cell lung cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 3787 [PMID: 30224629 DOI: 10.1038/s41467-018-06162-9]
- 24 Galluzzi L, Spranger S, Fuchs E, López-Soto A. WNT Signaling in Cancer Immunosurveillance. *Trends Cell Biol* 2018 [PMID: 30220580 DOI: 10.1016/j.tcb.2018.08.005]
- 25 Zenzmaier C, Untergasser G, Hermann M, Dirnhofer S, Sampson N, Berger P. Dysregulation of Dkk-3 expression in benign and malignant prostatic tissue. *Prostate* 2008; 68: 540-547 [PMID: 18247400 DOI: 10.1002/pros.20711]
- 26 Lee EJ, Jo M, Rho SB, Park K, Yoo YN, Park J, Chae M, Zhang W, Lee JH. Dkk3, downregulated in cervical cancer, functions as a negative regulator of beta-catenin. *Int J Cancer* 2009; 124: 287-297 [PMID: 19003969 DOI: 10.1002/ijc.23913]
- 27 Park JM, Kim MK, Chi KC, Kim JH, Lee SH, Lee EJ. Aberrant loss of dickkopf-3 in gastric cancer: can it predict lymph node metastasis preoperatively? *World J Surg* 2015; 39: 1018-1025 [PMID: 25604390 DOI: 10.1007/s00268-014-2886-3]
- 28 Yue W, Sun Q, Dacic S, Landreneau RJ, Siegfried JM, Yu J, Zhang L. Downregulation of Dkk3 activates beta-catenin/TCF-4 signaling in lung cancer. *Carcinogenesis* 2008; 29: 84-92 [PMID: 18048388 DOI: 10.1093/carcin/bgm267]

- 29 Stone L. DKK3 loss induces opposing effects. *Nat Rev Urol* 2018; 15: 527 [PMID: 29950591 DOI: 10.1038/s41585-018-0054-5]
30 Kardooni H, Gonzalez-Gualda E, Stylianakis E, Saffaran S,

Waxman J, Kypta RM. CRISPR-Mediated Reactivation of DKK3 Expression Attenuates TGF- β Signaling in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* 2018; 10 [PMID: 29843383 DOI: 10.3390/cancers10060165]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

血清Mg7-Ag、PG、CEA检测联合ME-NBI筛查高危人群早期胃癌的临床研究

郭淦华, 叶淑云, 应旭卿, 王芳芳

郭淦华, 叶淑云, 应旭卿, 王芳芳, 浙江省慈溪市第三人民医院消化内科 浙江省慈溪市 315324

郭淦华, 副主任医师, 研究方向为消化道早癌的诊治.

作者贡献分布: 此课题由郭淦华设计; 研究过程由郭淦华、叶淑云、应旭卿及王芳芳操作完成; 数据分析由郭淦华与叶淑云完成; 论文写作由郭淦华与叶淑云完成.

基金项目: 2015年慈溪市科技计划科研项目, No. CN2015027.

通讯作者: 郭淦华, 副主任医师, 315324, 浙江省宁波市慈溪市周西公路51-139号, 浙江省慈溪市第三人民医院消化内科. guoganhua1@163.com 电话: 0574-63335368

收稿日期: 2018-09-19

修回日期: 2018-11-06

接受日期: 2018-11-15

在线出版日期: 2018-12-08

Detection of serum Mg7-Ag, CEA and pepsinogens combined with magnifying narrow-band imaging endoscopy for screening early gastric carcinoma in high risk patients

Gan-Hua Guo, Shu-Yun Ye, Xu-Qing Ying, Fang-Fang Wang

Gan-Hua Guo, Shu-Yun Ye, Xu-Qing Ying, Fang-Fang Wang, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Cixi, Cixi 315324, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Cixi, No. CN2015027.

Corresponding author to: Gan-Hua Guo, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Cixi, 51-139 Zhouxi Road, Cixi 315324, Zhejiang Province, China. guoganhua1@163.com

Received: 2018-09-19

Revised: 2018-11-06

Accepted: 2018-11-15

Published online: 2018-12-08

Abstract

AIM

To assess the clinical value of serum Mg7-Ag, carcinoembryonic antigen (CEA), pepsinogen (PG) I, PG II and PGI/PG II ratio (PGR) combined with magnifying narrow-band imaging endoscopy (ME-NBI) for screening early gastric cancer (GC) in high-risk patients.

METHODS

A total of 802 patients at a high risk for GC were selected for the study. ELISA was used to detect serum Mg7-Ag, PGI, PGII, and CEA levels, and the PGR was calculated. According to the results, the patients were categorized as Mg7-Ag (+) and Mg7-Ag (-), PGI (+) and PGI (-), PGR (+) and PGR (-), and CEA (+) and CEA (-). Gastroscopy was performed for all enrolled patients, and gastric lesions were examined by ME-NBI and pathological examination was performed. According to the pathological results, the patients were divided into an inflammatory group, a precancerous disease group, an atypical hyperplasia group, an early GC group and an advanced GC group. Serum Mg7-Ag, PGI and PGR values and the number of patients with positive results were compared among different groups, and the sensitivity, specificity and accuracy of these indexes, alone or in combination, for early diagnosis of GC were calculated.

RESULTS

Serum level of PGI in the non-inflammatory group was significantly lower than that in the simple inflammatory group ($P < 0.05$). Serum levels of Mg7-Ag and CEA in the GC group were significantly higher than those in the non-

GC group ($P < 0.05$). However, serum level of Mg7-Ag in the early GC group was not significantly different from that in the advanced GC group, while serum CEA level of the advanced GC group was significantly higher than that in the early GC group ($P < 0.05$). The sensitivity of Mg7-Ag combined with ME-NBI for diagnosing early GC was significantly higher than that of PGR and PGI ($P < 0.05$), but there was no significant difference in specificity between each group ($P > 0.05$). The accuracy of CEA in the diagnosis of GC was the lowest, and the accuracy of Mg7-Ag and ME-NBI detection was significantly higher than that of PGR and PGI. The sensitivity and accuracy of combined detection of PGI + PGR, PGI + PGR + Mg7-Ag, and PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI increased gradually, while there was no significant difference in specificity ($P > 0.05$). Positive result of PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI combined with CEA (-) had significantly higher sensitivity and accuracy than PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI ($P < 0.05$), although there was no significant difference in specificity ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Combined detection of serum Mg7-Ag, PG and CEA plus ME-NBI examination is of great clinical significance for screening early GC in highly suspicious people.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early gastric cancer; Mg7-Ag; Pepsinogen; Magnifying narrow-band imaging endoscopy; High-risk groups

Guo GH, Ye SY, Ying XQ, Wang FF. Detection of serum Mg7-Ag, CEA and pepsinogens combined with magnifying narrow-band imaging endoscopy for screening early gastric carcinoma in high risk patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 1989-1995
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1989.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1989>

摘要

目的

探讨检测血清Mg7-Ag、PG与CEA结合窄带成像放大内镜(magnifying narrow-band imaging endoscopy, ME-NBI)检查在高危人群中筛查早期胃癌(gastric cancer, GC)的临床价值。

方法

选取802例45岁以上的GC高危人群作为研究对象,连续随访3年,采用ELISA法检测患者血清Mg7-Ag、PGI、PGII、CEA水平,并计算PGR(PGI/PGII),根据检测结果分为Mg7-Ag(+)与Mg7-Ag(-)、PGI(+)与PGI(-)、PGR(+)与PGR(-)与CEA(+)与CEA(-);对所有纳入研究的高危人群均进行胃镜ME-NBI检查并取病理,根据病理结果将患者分为炎症(I)组、癌前疾

病(P)组、异型增生(D)组与早期GC(E)组、进展期GC(A)组,分别统计各组中Mg7-Ag、PGI、PGR、CEA检测值和阳性人数,计算和分析各单项指标和多项指标联合时对早期GC诊断的敏感度、特异度以及准确度。

结果

非炎症组PGI水平明显低于单纯炎症组病例;GC组Mg7-Ag及CEA检测水平均明显高于非GC组病例;而早期GC组Mg7-Ag水平与进展期GC比较无明显差异,而进展期GCCEA水平明显高于早期GC($P < 0.05$);Mg7-Ag、ME-NBI对早期GC的敏感性明显高于PGR与PGI组($P < 0.05$),各组间特异度比较无明显差异($P > 0.05$);CEA对GC的诊断准确度最低,Mg7-Ag与ME-NBI检测的准确度明显高于PGR与PGI组;联合检测PGI + PGR、PGI + PGR + Mg7-Ag、PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI的敏感度和准确度均逐渐升高,而特异度比较差异不明显($P > 0.05$)。再组合PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI阳性并且CEA(-)进一步分析,敏感度和准确度均较PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI组有明显升高($P < 0.05$),特异度下降差异不明显($P > 0.05$)。

结论

联合检测血清Mg7-Ag、PG以及CEA后在可疑人群中行ME-NBI检查,对高危人群中进行早期GC的筛查具有重要临床意义。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 早期胃癌; MG7抗原; 胃蛋白酶原; 窄带成像放大内镜; 高危人群

核心提要: 在本研究中对胃癌(gastric cancer, GC)高危人群进行血清PG、Mg7-Ag与CEA三者联合检测,筛查出阳性患者,再行高清ME-NBI内镜检查及活检,可明显提高早期GC的检出率,避免不必要的胃镜检查,节约医疗资源,适合在基层县级医院广泛推广。

郭金华, 叶淑云, 应旭卿, 王芳芳. 血清Mg7-Ag、PG、CEA检测联合ME-NBI筛查高危人群早期胃癌的临床研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(34): 1989-1995
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1989.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1989>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的恶性肿瘤之一,我国每年GC新发病例超过28万例,居全球首位,中晚期GC手术后5年生存率只有20%-30%,早期GC在内镜下即可根治,5年生存率超过90%^[1]。通过近些年的努力,我国早期GC的诊断率有所提高,但仍不超过20%,目前研究的重

点仍是寻找提高早期GC诊断率的方法和途径. 通过对高危人群进行早期GC筛查, 是降低病死率的主要途径; 近年的研究发现血清胃蛋的酶原(pepsinogen, PG)和血清GC相关抗原(Mg7-Ag)对早期GC有较高的敏感性 & 特异性^[2], 内镜下通过ME+NBI检查对早期GC的判断与病理相比有较高的符合率^[3].

由于我国人口多, 普遍进行内镜筛查费用高、依从性差, 而对高危人群进行早癌的筛查符合我国的基本国情. 本研究拟通过对高危人群进行PGI、PGR、MG7-A、CEA联合检测进行血清学筛查出阳性患者, 结合高清ME-NBI内镜检来进行筛查早期GC, 并与病理结果进行比较, 以期寻找一个适合在基层医院广泛推广的筛查方法, 现将结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究人群一般特征: 选取2013-06/2018-01浙江省慈溪市第三人民医院健康体检中心数据库和门诊就诊患者中的GC高危人群共802例, 其中男性445例, 女性357例, 年龄35-78岁, 平均年龄55.3岁 \pm 7.2岁. 按内镜活检病理结果分组: 进展期GC10例、早期GC30例、轻中度异型增生35例、癌前疾病(肠化及黏膜萎缩)224例、炎症511例, 5组中性别、年龄等基本资料无统计学差异, 具有可比性($P>0.05$).

1.1.2 仪器及材料: 所有纳入研究的检查者均在早晨空腹10 h后抽取静脉血4 mL, 离心10 min, 3000 r/min, 分离血清并标记好, 放入-20 °C冰箱保存待检测. PG检测采用增强免疫比浊法, 试剂盒购于北京利德曼试剂公司; Mg7-Ag检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法, 试剂盒购于北京北方生物技术有限公司; CEA检测采用ELISA方法进行检测, 试剂盒购于上海裕平生物科技有限公司. 所有检测均严格按照试剂盒说明书操作, 记录检测值, 并根据试剂盒标注正常值界限将PGI<70 ng/mL及PGR<3定为阳性界值, Mg7-Ag>8 μ g/mL定为阳性, CEA>5 μ g/L定为阳性. ME-NBI检查主机为Olympus 290高清主机, 内镜采用具有放大功能的H-260QZ内镜. 所有胃镜钳取标本均进行病理检查.

1.2 方法 本研究为前瞻性、单臂、开放II期临床诊断研究, 旨在初步评价PGI、PGR、Mg7-Ag联合检测阳性及CEA检测阴性的患者, 再进行ME-NBI内镜检查以筛查早期GC, 结果与病理进行比较. 本研究在医院伦理委员会批准及检查者和家属签署知情同意后.

所有被检测者均于早晨空腹抽取静脉血, 离心后提取上层血清置入-20 °C冰箱保存进行检测; 在血液检查当天进行电子胃镜检查, 如内镜下发现有黏膜粗糙、

糜烂、溃疡及局部隆起或胃壁局部僵硬, 对病变处进行ME-NBI检查, 根据病灶处血管和表面腺管开口形态分为进展期GC、早期GC、非癌性病变; 对所有病变处均进行NBI引导下的精准活检; 根据活检的病理报告将患者分为炎症组、癌前疾病(肠化及黏膜萎缩)组、轻中度异型增生组、重度异型增生与早期GC组(肿瘤细胞未侵及黏膜下层)、进展期GC组, 共5组. 对所有病理判断为非癌的患者均连续随访, 每年1次的血清检测和胃镜及病理检查, 对胃镜和病理提示早癌及进展癌的病例均分别计入到上述分组中, 非癌病例采用最后一次检查数据计入上述分组.

比较ME-NBI判断结果与病理结果的符合率, 再分别统计与比较根据病理结果与胃镜ME-NBI结果分组中的各组被检查者的Mg7-Ag、CEA、PGI及PGR的阳性人数及阳性率, 计算各单项指标和多项指标联合时对早期GC诊断的敏感度、特异度以及准确度.

纳入标准: (1)幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 经抗*H. pylori*规范治疗未能根除者或长期未进行根除治疗者; (2)近期内原因不明的消瘦患者; (3)接受过胃部部分切除手术患者3年以上; (4)胃多发息肉患者; (5)家族肿瘤疾病、GC患者一级亲属; (6)恶性贫血患者; (7)慢性萎缩性胃炎、疣状胃炎、反复发作的慢性胃溃疡患者.

排除标准: (1)不能耐受胃镜检查或强烈拒绝胃镜检查者; (2)已明确诊断为GC或其它部分的肿瘤患者; (3)严重心脏疾病、肺部疾病、肝脏疾病、肾脏疾病以及其它重要器管功能障碍患者; (4)有严重全身性疾病的患者.

统计学处理 为避免统计偏倚, 在癌前疾病和炎症组中分别随机抽取45例病例进行统计分析. 应用SPSS 16.0统计软件进行数据处理, 计量资料采用mean \pm SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用*t*检验; 计数资料采用%表示, 组间比较采用 χ^2 检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃镜ME-NBI分组与病理分组结果及比较 根据胃镜ME-NBI检查结果, 共有12例进展期GC、35例早期GC病例, 其余均判断为非癌病例. 根据病理结果, 共有10例进展期GC病例, 30例早期GC病例, 轻中度不典型增生35例, 肠化及萎缩224例, 炎症511例. 为避免统计偏倚, 分别在病理结果为肠化及萎缩组和炎症组中随机抽取45例进行统计分析(表1).

2.2 各血清肿瘤标志物项目检测水平比较 以病理检查结果为基础分别分组进行比较分析, 非炎症组PGI水平

表 1 胃镜ME-NBI结果与病理结果比较表

	胃镜ME-NBI(n)	病理(n)	符合率(%)
进展期胃癌	12	10	83.3
早期胃癌	35	30	85.7
非癌病变	118	125	94.4

ME-NBI: 窄带成像放大内镜.

表 2 炎症组与非炎症组肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

分组	PGI(ng/mL)	PG II (ng/mg)	PGI/ II	Mg7-Ag(U/mL)	CEA(U/mL)
非炎症组	52.75 6.29 ^a	12.53 2.86	4.21 0.53	5.27 2.21	5.20 1.35
炎症组	72.15 9.68	12.68 3.77	5.69 0.53	3.77 1.55	3.23 1.92

^a*P*<0.05, 与炎症组相比. PGI: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; PGI/II: 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原.

表 3 胃癌组与非胃癌组肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

分组	PGI(ng/mL)	PG II (ng/mg)	PGI/ II	Mg7-Ag(U/mL)	CEA(U/mL)
胃癌组	38.41 ± 6.52 ^a	11.43 ± 2.23	3.36 ± 0.53	8.50 ± 1.13 ^a	8.90 ± 2.41 ^a
非胃癌组	67.44 ± 7.61	12.89 ± 3.16	5.25 ± 0.53	4.82 ± 1.29	4.11 ± 1.52

^a*P*<0.05, 与非胃癌组相比. PGI: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; PGI/II: 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原.

明显低于单纯炎症组病例; GC组Mg7-Ag及CEA水平均明显高于非GC组病例; 而早期GC组Mg7-Ag水平与进展期GC比较无明显差异, 而进展期GCCEA水平明显高于早期GC(表2-4), 提示Mg7-Ag在早期GC中就呈高表达, 而CEA则在晚期GC中才呈高表达状态.

2.3 各项目单独检测为GC时的诊断效率 本次研究采用敏感度、特异度以及准确度以表示诊断效能, 敏感度 = 真阳性/(真阳性+假阴性)×100%, 特异度 = 真阴性/(真阴性+假阴性)×100%, 准确度 = (真阳性+真阴性)/总例数×100%. 分别按病理分组进行统计, 计算各单项检测项目阳性的例数以及本研究各项目单独提示为阳性时的例数, 以及项目联合检测时的例数(表5和6), 与病理结果进行比较, 分别计数出相应的敏感度、特异度以及准确度并进行比较(表7和8).

结果显示, 早期GC中CEA阴性率明显高于进展期GC, Mg7-Ag、ME-NBI对早期GC的敏感度和特异度均明显高于PGR与PGI组(*P*<0.05); CEA对GC的诊断准确度最低(*P*<0.01), Mg7-Ag与ME-NBI检测的准确度明显高于PGR与PGI组(见表6); 各项目分别组合统计分析, PGI + PGR、PGI + PGR + Mg7-Ag、PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI的敏感度和准确度均逐渐升高, 而特异度比较差异不明显(*P*>0.05). 再组合PGI + PGR + Mg7-

Ag + ME-NBI阳性并且CEA(-)进行分析, 敏感度可达到72.7%, 准确度达94.5%, 均较PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI组有明显升高(*P*<0.05), 特异度稍有降低, 但仍达80.0% (表8).

3 讨论

GC是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 根据最新发布的《2018年中国肿瘤登记年报》, 目前我国每年GC新发病例超过28万例; 发病例数和死亡例数分别占全球GC发病和死亡的42.6%和45.0%, 高居全球首位. GC发病的高峰年龄在45-79岁, 然而近年来年轻患者的GC发病率有明显上升. 晚期GC可转移至肝、胰腺、大网膜、食管、胆管以及淋巴结的部位, 手术切除率低, 治疗效果较差, 5年生存率只有20%-30%^[5]; 而大部分早期GC在内镜下即可获得根治性治疗, 5年生存率超过90%^[5]. 经过近些年的努力, 目前我国早期GC的诊治率呈较前有所上升, 但仍不足20%, 远低于日本(70%)和韩国(50%)^[6]. 因此, 我国GC患者的筛查和早期诊断至关重要.

慢性萎缩性胃炎被认为是GC发生的过渡病变, 慢性萎缩性胃炎-肠化生-不典型增生-GC是常见的肠型GC发生的4个阶段^[7]. PG是一种由胃黏膜组织分泌的具有消化功能的内切蛋白酶, 血清PG水平反映了不同部

表 4 早癌组与非早癌组肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

分组	PGI(ng/mL)	PG II (ng/mg)	PGI/II	Mg7-Ag(U/mL)	CEA(U/mL)
胃早癌组	42.41 ± 7.33	12.06 ± 3.01	3.51 ± 0.53	8.10 ± 1.03	5.31 ± 2.32
进展期胃癌组	35.27 ± 5.05	11.67 ± 2.25	3.02 ± 0.42	9.23 ± 0.95	10.25 ± 2.40
非胃癌组	67.44 ± 7.61	12.89 ± 3.16	5.25 ± 0.53	4.82 ± 1.29	4.11 ± 1.52

PGI: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; PGI/II: 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原。

表 5 各项目检测阳性例数表 n (%)

	PGI阳性	PGR阳性	Mg7-Ag阳性	CEA阴性
进展期胃癌(n = 10)	8 (80.0)	5 (50.0)	9 (90.0)	1 (10.0)
早期胃癌(n = 30)	22 (76.7)	21 (70.0)	25 (83.3)	27 (90.0)
轻中度不典型增生组(n = 35)	18 (51.4)	15 (42.9)	5 (14.3)	32 (92.4)
癌前疾病组(n = 45)	8 (17.8)	7 (15.6)	6 (13.3)	43 (95.6)
炎症组(n = 45)	5 (11.1)	6 (13.3)	5 (11.1)	42 (93.3)
合计(n = 165)	61	59	50	145

PGI: 胃蛋白酶原I; PGR: 既PGI/II, 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原。

表 6 各项目检测阳性例数表 n (%)

	PGI+PGR 阳性	PGI+PGR+Mg7-Ag阳性	PGI+PGR+Mg7-Ag+ME-NBI阳性	PGI+PGR+Mg7-Ag+ME-NBI并且CEA(-)
进展期胃癌(n = 10)	8 (80.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	1 (10.0)
早期胃癌(n = 30)	27 (90.0)	26 (86.7)	26 (86.7)	24 (80.0)
轻中度不典型增生组(n = 35)	17 (48.6)	12 (34.3)	5 (14.3)	3 (8.6)
癌前疾病组(n = 45)	7 (15.6)	6 (13.3)	3 (6.7)	3 (6.7)
炎症组(n = 45)	5 (11.1)	4 (8.9)	3 (6.7)	2 (4.4)
合计(n = 165)	64	56	45	33

PGI: 胃蛋白酶原I; PGR: 既PGI/II, 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原; ME-NBI: 窄带成像放大内镜。

表 7 各项目单独检测早期胃癌的诊断效率表(%)

项目	敏感度	特异度	准确度
PGI	36.1	73.3	76.3
PGI/II (PGR)	35.6	70.0	76.9
Mg7-Ag	50.0	83.3	88.5
CEA(-)	18.6	90.0	28.5
ME-NBI	85.7	98.3	89.7

PGI: 胃蛋白酶原I; PGR: 既PGI/II, 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原; ME-NBI: 窄带成像放大内镜。

位胃黏膜的形态和功能^[8], 当胃黏膜发生萎缩且严重进展时, 胃体腺、胃底腺数量减少或被幽门腺所取代, 导致PGI水平下降, 而PG II水平不受影响, 导致PGR(PGI/PG II)降低。本研究以内镜检查结果分组的3组病人中, GC组PGI平均检测水平与PGR比胃早癌低, 但差异不明

显; 胃进展期癌组、胃早癌组与非癌组比较PGI平均检测水平与PGR明显下降($P<0.05$)。阳性率的比较GC组与胃早癌组差异不明显, 但较非癌组明显升高($P<0.05$)。以病理结果分组的5组病例中, PGI平均检测水平与PGR值呈现由炎症组、癌前疾病、轻中度不典型增生组、早

表 8 多项目联合检测对早期胃癌的诊断效率比较(%)

联合项目	敏感度	特异度	准确度
PGI + PGR	42.1	90.0	77.6
PGI + PGR + Mg7-Ag	46.4	86.6	81.8
PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI阳性	57.8	86.6	88.5
PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI + CEA (-)	72.7	80.0	94.5

PGI: 胃蛋白酶原I; PGR: 既PGI/II, 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原; ME-NBI: 窄带成像放大内镜.

癌组及GC组依次降低的现象, 其中癌前疾病、轻中度不典型增生组与早癌组三组间比较差异不明显, 胃进展期癌组与前三组比较有显著差异; 炎症组与另外4组病人比较均有明显差异($P<0.05$).

血清GC相关抗原(Mg7-Ag)是近年发现的一类糖蛋白抗原^[9], 在正常胃黏膜中不表达或含量甚微, 在GC细胞系中高表达; 年龄、性别差异无统计学意义, 但与GC的病程进展密切相关, 与肿瘤的大小、分化程度及有无转移有统计学差异. 有研究指出Mg7-Ag阳性与GC的病变早晚无关^[10-12]. 本研究在以胃镜ME-NBI及以病理检测结果分组各组病例中胃进展期癌组Mg7-Ag水平高于胃早癌组, 但差异尚无统计学意义, 两组间Mg7-Ag阳性率水平相当; 然非癌组病例Mg7-Ag水平及阳性率显著低于另2组($P<0.05$), 与相关研究指出的在早期GC中可检测出Mg7-Ag阳性结果相符.

绝大多数GC需通过胃镜检查来明确, 相对于普通白光胃镜, 内镜窄带成像术(narrow band imaging, NBI), 是一种新兴的内镜技术, 它不仅能够精确观察消化道黏膜上皮形态, 如上皮腺凹结构, 还可以观察上皮血管网的形态. 这种新技术联合放大内镜技术^[13], 能够更好地帮助内镜医生区分胃肠道早期肿瘤腺凹不规则改变, 从而提高内镜诊断的准确率. 本研究中通过胃镜发现47例GC(进展癌+早期癌), 病理明确诊断有36例, 符合率达76.6%. 在对高危人群的筛查中, GC的检出率达4.5%, 高于一般人群2.74%的水平^[4]. 本研究中胃镜与病理判断癌与非癌的结果符合率达77.1%以上, 特异性达98.3%; 而国外有报道胃镜活检病理结果与胃镜ME-NBI判断结果可达95%以上, 本研究胃镜判断与之比较差异较大, 可能与单次胃镜取材, 疾病尚未至黏膜表面等相关, 可通过短期复查胃镜及再次精确活检病理检查提高两者符合率. 为减少胃镜及病理检查符合率的差异带来的研究结果偏差, 本研究分别按胃镜结果及病理结果分别进行了统计分析.

寻找诊断效率更高的肿瘤标志物和检查方法目前仍是早期GC领域的研究重点. 根据本研究结果, 在根据

以病理结果分组的各组病例中, PGI与PGR在胃黏膜萎缩与肠化阶段时阳性率有明显升高, 与普通炎症组比较差异有显著性, 其升高可作为临床胃黏膜萎缩的一个判断指标; 而Mg7-Ag在早期GC阶段时升高明显, 与非癌病例组比较有显著差异($P<0.05$), 其特异性及阳性率均高于PGI与PGR; 而CEA在早期GC时仍多呈阴性, 进展期GC时呈现显著升高($P<0.05$), CEA的阳性和阴性可作为早期和进展期GC的一个判别指标. 单项检测时Mg7-Ag与ME-NBI的敏感度、特异度与准确性均要高于PGI与PGR, 而且ME-NBI更高, 但由于胃镜为侵入性检查, 用于早癌的筛查具有一定的局限性; 联合检查PGI + PGR、PGI + PGR + Mg7-Ag、PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI的敏感度和准确度均逐渐升高, 具均比单项检查高, 而特异度比较下降不明显; 在PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI联合检查阳性的病例中筛选CEA阴性的患者, 其早期GC的特异度稍有下降, 但仍达80.0%, 但敏感度和准确度明显上升($P<0.05$), 准确度可达94.5%; 故可作为早期GC检测的一个科学的组合项目.

对高危人群通过联合检测PGI、PGR、Mg7-Ag和CEA可显著提高早期GC的诊断效能, 对其中阳性病例结合ME-NBI内镜以进一步明确, 来进行筛查早期GC, 可避免不必要的胃镜检查, 符合我国的国情, 可在广大基层医院推广.

文章亮点

实验背景

我国作为胃癌(gastric cancer, GC)高发区, 每年新发病例超过42万例, 居全球首位, 但由于我国人口多, 至今未能进行全国性的GC普查; 多数GC患者发现时已属晚期, 预后极差; 因此, 寻找GC诊断尤其是适合在基层医院推广的早期GC筛查新方法任重道远, 并将是GC研究的持续热点.

实验动机

由于我国人口基数大, 政府投入相对不足等原因, 对全

体居民进行GC的普查显得力不从心, 且我国目前对早期GC的筛查亦缺乏一个统一的方法和标准; 而通过对高危人群进行筛查, 来发现早期GC是目前可行的途径; 因此, 怎样提高对易患高危人群的筛查率和早癌的诊治水平是目前消化科医生一个关键和需重点解决的问题。

实验目标

本研究拟得出与单纯在高危人群中进行内镜下早期GC筛查相比, 通过血清PG、Mg7-Ag与CEA联合检测能得出相同的筛查率; 联合检测比单独检测能更多的筛查出早期GC。本研究完成了预期的研究目标。应用本研究结果, 在临床中可在GC高危人群中先血清学检测PG、Mg7-Ag与CEA, 对符合条件的高危人员再进行胃镜下ME-NBI精查, 可达到与在全体高危人群中普查早期GC同样的效果。

实验方法

在本研究中采用了常用的临床诊断研究的设计模式, 通过调取本地居民健康体检资料以及消化门诊搜集患者资料, 筛查出GC的高人群, 并检测出血清学GC阳性人群, 与胃镜ME-NBI及病理检查结果进行比较, 计算出敏感度、特异度和准确度来衡量所采用方法对检测出早期GC的诊断效能。

实验结果

本研究完成了预期的研究目标。研究结果提示Mg7-Ag、ME-NBI对早期GC的敏感性明显高于PGR与PGI, CEA对GC的诊断准确度最低, Mg7-Ag与ME-NBI检测GC的准确度明显高于PGR与PGI; 联合检测PGI + PGR、PGI + PGR + Mg7-Ag、PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI的敏感度和准确度均呈逐渐升高, 而特异度下降不明显。再组合PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI阳性并且CEA(-)病例进行分析, 特异度无差异, 而敏感度和准确度有明显上升。

实验结论

对高危人群通过联合检测PGI、PGR、Mg7-Ag和CEA, 对血清学检测阳性人群进行ME-NBI检查可显著提高早期GC的诊断效能。应用本研究结果, 在临床中可在GC高危人群中先血清学检测PG、Mg7-Ag与CEA, 对符合条件的高危人员再进行胃镜下ME-NBI精查, 可达到与在全体高危人群中普查早期GC同样的效果。符合我国

国情, 可在广大基层医院推广。

展望前景

未来的研究方向应在寻找更敏感的早期GC的血清学标志物, 应用更高端的机器进行检查的研究上。在早期GC的筛查的道路上, 仍需不断的寻找新的更敏感的和特异度亦高的方法, 找到普遍适用的最佳方案, 以提高胃早癌的检出率, 造福广大百姓。

4 参考文献

- 1 江正辉, 姚育修, 房殿春. 早期胃癌. 上海: 第二军医大学出版社 2006, 1-2
- 2 王康康, 罗金键, 汪秀梅, 陈晓燕. 联合检测血清胃蛋白酶原和MG7抗原在胃癌诊断中的意义. 中国现代医学杂志 2017; 27: 64-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.07.015]
- 3 Yang JM, Chen L, Fan YL, Li XH, Yu X, Fang DC. Endoscopic patterns of gastric mucosa and its clinicopathological significance. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2552-2556 [PMID: 14606095 DOI: 10.3748/wjg.v9.i11.2552]
- 4 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. 中国肿瘤临床 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
- 5 Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, Oda I, Hayashi K, Miyashiro I, Katai H, Tsujitani S, Koderu Y, Seto Y, Kaminishi M. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer* 2011; 14: 301-316 [PMID: 21894577 DOI: 10.1007/s10120-011-0085-6]
- 6 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙). 胃肠病学 2014; 19: 408-427 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.07.006]
- 7 黄勤, 房静远, 于成功, 戴宁. 慢性胃炎的临床与病理学诊断进展. 胃肠病学 2013; 18: 65-70 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2013.02.001]
- 8 Jencks DS, Adam JD, Borum ML, Koh JM, Stephen S, Doman DB. Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2018; 14: 92-101 [PMID: 29606921]
- 9 Fang X, Tie J, Xie Y, Li Q, Zhao Q, Fan D. Detection of gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using surface plasmon resonance sensor. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 648-651 [PMID: 20887942 DOI: 10.1016/j.canep.2010.05.004]
- 10 黄立群, 郭光华, 黄杰雄, 彭秀芸, 任军. 血清肿瘤标志物Mg7-Ag在胃癌诊断中的意义. 中国医师杂志 2002; 4: 690-692
- 11 Diamandis EP. Analysis of serum proteomic patterns for early cancer diagnosis: drawing attention to potential problems. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 353-356 [PMID: 14996856]
- 12 Tsai MM, Wang CS, Tsai CY, Chi HC, Tseng YH, Lin KH. Potential prognostic, diagnostic and therapeutic markers for human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13791-13803 [PMID: 25320517 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13791]
- 13 Kim KO, Ku YS. Is image-enhanced endoscopy useful for the diagnosis and treatment of gastrointestinal tumor? *Clin Endosc* 2013; 46: 248-250 [PMID: 23767035 DOI: 10.5946/ce.2013.46.3.248]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



慢性乙肝血清丙氨酸转氨酶活性逆向变化相关因素的研究

许磊, 林楷, 李胜联

许磊, 林楷, 桂林医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区桂林市 541001

李胜联, 桂林医学院公共卫生学院卫生毒理学教研室 广西壮族自治区桂林市 541004

李胜联, 教授, 主要从事肝病研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 0640184.

作者贡献分布: 李胜联负责课题设计与审校; 许磊负责收集病例与撰写论文; 林楷负责数据处理与查找文献.

通讯作者: 李胜联, 教授, 541004, 广西壮族自治区桂林市七星区环城路109号, 桂林医学院公共卫生学院卫生毒理学教研室. lishenglian911@163.com

收稿日期: 2018-10-10

修回日期: 2018-10-30

接受日期: 2018-11-08

在线出版日期: 2018-12-08

Factors associated with reverse change of serum ALT activity in patients with chronic hepatitis B

Lei Xu, Kai Lin, Sheng-Lian Li

Lei Xu, Kai Lin, Department of Gastroenterology, the Hospital Affiliated to Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Sheng-Lian Li, Department of Health Toxicology, School of Public Health, Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi, No. 0640184.

Corresponding author to: Sheng-Lian Li, Professor, Department of Health Toxicology, School of Public Health, Guilin Medical College, 109 Huancheng Road, Qi Xing District, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lishenglian911@163.com

Received: 2018-10-10

Revised: 2018-10-30

Accepted: 2018-11-08

Published online: 2018-12-08

Abstract

AIM

To investigate the factors associated with the reverse change of serum alanine aminotransferase (ALT) activity in patients with chronic hepatitis B.

METHODS

The clinical information of 516 patients with chronic hepatitis B treated from September 2010 to September 2015 was collected. The patients with serum ALT activity ≤ 40 IU/L were divided into a study group, while those with serum ALT activity > 40 IU/L was assigned to a control group.

RESULTS

The reverse change rate of ALT activity was 25.78% (133/516) in chronic hepatitis B patients. The reverse change rate of ALT activity was 51.18% (65/127) in the population with combined cirrhosis, significantly higher than that of patients without cirrhosis (17.48%, $P < 0.05$). Compared to the control group, serum albumin, direct bilirubin, indirect bilirubin, total bile acids, potassium, sodium, calcium, and triglycerides in the study group were significantly lower, while serum globulin and uric acid were significantly higher ($P < 0.05$). Multivariate unconditional logistic regression analysis showed that cirrhosis and serum uric acid were positively associated with the reverse change of ALT activity ($P < 0.05$), while serum albumin, total bile acids, potassium, calcium, and chloride were negatively correlated with the reverse change of ALT activity ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Combined liver cirrhosis, increased serum globulin and uric acid, and declined serum albumin, direct bilirubin, indirect bilirubin, total bile acid, potassium, calcium, triglyceride, and chloride may be factors influencing the reverse change of serum ALT activity. When serum ALT activity is not consistent with clinical symptoms of chronic hepatitis B, attention should be paid to these factors as well.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Alanine aminotransferase activity; Reverse change

Xu L, Lin K, Li SL. Factors associated with reverse change of serum ALT activity in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 1996-2001
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1996.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1996>

摘要

目的

探讨慢性乙型病毒性肝炎(慢性乙肝)血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)活性逆向变化的影响因素。

方法

将2010-09/2015-09在桂林医学院第二附属医院传染病科住院的516例慢性乙肝患者分为两组,其中,血清ALT活性 ≤ 40 IU/L的病例为实验组,血清ALT活性 > 40 IU/L的病例为对照组。

结果

慢性乙肝患者血清ALT活性逆向变化率为25.78%(133/516),其中,合并肝硬化患者人群血清ALT活性逆向变化率为51.18%(65/127),显著高于未合并肝硬化患者血清ALT活性逆向变化率17.48%(68/389), $P < 0.05$ 。与对照组相比,实验组血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钙离子及甘油三酯含量较低, $P < 0.05$,血清球蛋白及尿酸含量较高, $P < 0.05$ 。多因素logistic回归分析显示,合并肝硬化及血清尿酸含量与血清ALT活性逆向变化呈正相关关系, $P < 0.05$,而血清白蛋白、总胆汁酸、钾离子、钙离子及氯离子含量与血清ALT活性逆向变化呈负相关关系, $P < 0.05$ 。

结论

合并肝硬化,血清球蛋白和尿酸含量升高,以及血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钙离子、氯离子及甘油三酯含量等降低是慢性乙型病毒性肝炎患者血清ALT活性逆向变化相关的影响因素,因此,在临床上血清ALT活性与慢性乙

肝临床症状不一致时,应同时注意这些因素可能会发生改变。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型病毒性肝炎; 丙氨酸转氨酶活性; 逆向变化

核心提要: 当肝细胞受损,血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)即可由肝细胞内释放到血液中,此时,血清ALT活性升高。然而,有报道指出,血清ALT活性变化的幅度有时与肝病临床表现不一致,我们将此现象称之为血清ALT活性逆向变化。研究血清ALT活性逆向变化的意义将有利于人们重新认识血清ALT活性在肝病诊断中的作用,最终达到提高肝脏疾病诊断准确性的目的。

许磊, 林楷, 李胜联. 慢性乙肝血清丙氨酸转氨酶活性逆向变化相关因素的研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(34): 1996-2001

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1996.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1996>

0 引言

当肝细胞受损,血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)即可由肝细胞内释放到血液中,此时,血清ALT活性便升高。然而,有报道指出,血清ALT活性变化有时与肝病临床表现不一致^[1-3],我们将此现象称之为血清ALT活性逆向变化。目前,关于慢性乙肝血清ALT活性逆向变化的临床流行病学研究,尚未见报道。除肝细胞损害外,血清ALT活性的变化与多种因素有关^[4,5]。为此,我们对自2010-09/2015-09期间在桂林医学院附属医院感染病科住院的516例慢性乙肝患者血清ALT活性逆向变化的相关影响因素进行了多因素logistic回归分析,现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 所有研究对象均来自2010-09/2015-09桂林医学院附属医院感染科住院确诊病例,共516例(男性:女性=407:109)。所有的病例因乏力、纳差、厌油及上腹胀痛等症状入院,均符合2010年中国慢性乙型肝炎防治指南标准^[6]。排除标准:合并酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病及自身免疫性肝病和嗜肝性病毒感染;3 mo内服用甘草酸制剂、五味子和双环醇降酶药物;合并心、肺、肾、脑部等疾病。

研究对象分为两组:血清ALT活性 ≤ 40 IU/L为实验组,血清ALT活性 > 40 IU/L为对照组。所有分析数据均为患者入院用药前的化验结果。

1.2 方法 采用罗氏(Roche)C501生化仪配套检测系统及配套试剂盒。白蛋白(溴甲酚绿法)、球蛋白(BCG法)、

丙氨酸转氨酶(IFCC法)、直接胆红素(重氮法)、间接胆红素(重氮法)、总胆汁酸(酶法)、肌酐(碱性苦味酸法)、尿素氮(GLDH酶偶联法)、尿酸(氧化酶法)、钾(离子选择电极法)、钠(离子选择电极法)、钙(离子选择电极法)、氯(离子选择电极法)、总胆固醇(酶法)、甘油三酯(酶耦联比色法)、低密度脂蛋白(酶法)、血糖(氧化酶法)。

影响因素赋值: ALT活性(>40 IU/L患者赋值0, ALT≤40 IU/L患者赋值1)、肝硬化(未合并肝硬化患者乙肝赋值0, 合并肝硬化赋值1)及血清学生化指标(连续性变量)。血清学生化指标包含: 白蛋白、球蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、肌酐、尿素氮、尿酸、钾离子、钠离子、钙离子、氯离子、磷离子、血糖、总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白含量等17项。

统计学处理 数据应用SPSS 18.0软件包处理。计数资料的处理采用 χ^2 检验, 计量资料的处理采用 t 检验。将单因素logistic分析具有统计学意义($P<0.20$)的变量进行多因素logistic回归分析($P\leq 0.05$)^[7]。

2 结果

2.1 乙肝患者血清ALT活性逆向变化率 本次调查慢性乙肝患者血清ALT活性逆向变化率为25.78%(133/516), 其中, 合并肝硬化患者人群血清ALT活性逆向变化率为51.18%(65/127), 显著高于未合并肝硬化患者血清ALT活性逆向变化率17.48%(68/389), $P<0.05$ 。

2.2 实验组与对照组血清学生化指标的比较 实验组血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钠离子、钙离子及甘油三酯含量较低(与对照组相比, $P<0.05$), 血清球蛋白及尿酸含量较高(与对照组相比, $P<0.05$), 血清尿素氮、肌酐、氯离子、磷离子、总胆固醇、低密度脂蛋白及血糖含量无差异(与对照组相比, $P>0.05$), 见表1。

2.3 单因素logistic回归分析 单因素分析具有统计学显著性的变量有8个($P<0.20$): 合并肝硬化、血清白蛋白、总胆汁酸、尿酸、钾离子、氯离子、钙离子和低密度脂蛋白含量, 详见表2。

2.4 多因素logistic回归分析 多因素logistic回归分析得到具有统计学意义的相关因素有7个, $P<0.05$, 其中, 合并肝硬化及血清尿酸含量与血清ALT活性逆向变化呈正相关关系, 而血清白蛋白、总胆汁酸、钾离子、钙离子及氯离子含量与血清ALT活性逆向变化呈负相关关系, 见表3。

3 讨论

当肝细胞受损时, 细胞膜通透性增加, ALT从细胞内溢

出到血液中, 此时, 肝细胞受损程度越严重, 则血液中ALT含量越高。由于ALT活性与其含量成正比, 此时, 血清ALT活性与肝细胞损害程度成正比。然而, 有时并非如此。邱惠芳等^[3]报道, 94例慢性乙肝患者血清ALT活性持续低于40 IU/L, 而肝组织穿刺活检显示肝组织均存在不同程度的病理学改变。Desmet等^[4]报道, 血清ALT活性不能可靠地反映肝病变的程度。顾生旺等^[5]对651例病理确诊的各型肝炎患者分析表明, 仅凭血清ALT活性升高判断中度以上的肝损害, 准确率仅在33.3%以下, 血清ALT活性水平与其肝病理变化的程度不一致。于佳妮等^[8]报道, 男性血清ALT活性的变化随着年龄增加而呈下降趋势, 而女性则呈波浪趋势。Elinav等^[9]报道, 发现随年龄增加, 血清ALT活性呈现先升高后降低的趋势。Piton等^[10]报道, 血清ALT活性与吸烟呈负相关关系, 而与年龄、体重指数(body mass index, BMI)呈正相关关系。Banfi等^[11]报道, BMI与血清ALT活性呈正相关。本次研究结果显示, 516例慢性乙肝患者皆因乏力、纳差、厌油及上腹胀痛等症状入院, 其血清ALT活性逆向变化, 即部分患者血清ALT活性未超过40IU/L, 其发生率为25.78%。其中, 合并有肝硬化者血清ALT活性逆向变化率较未合并肝硬化者高。多因素logistic分析显示, 合并肝硬化与血清ALT活性逆向变化呈正相关关系。提示, 慢性乙肝同样也存在血清ALT活性逆向变化现象, 并且合并肝硬化的慢性乙型肝炎患者比较容易产生血清ALT活性逆向变化。

除肝细胞损害可致使血清ALT活性上升外, 其他因素也可使血清ALT活性发生改变, 如机体内一些代谢产物或者电解质等可作为激活剂及抑制剂可通过与酶活性中心结合, 导致其活性发生改变。体外试验证实, 钾、钠、钙、镁等离子对ALT活性具有激活作用^[12]。乙酸铅对雌性Wistar大鼠血清ALT活性具有较强的抑制作用, 具有明显的剂量-效应关系^[13]。NaNO₂对雌性Wistar大鼠血清ALT有明显的抑制作用^[14]。健康人群体检资料显示, 血清ALT活性与血清葡萄糖、总胆固醇与甘油三酯等含量呈正相关关系^[15]。本研究结果显示, 慢性乙肝患者实验组血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钠离子、钙离子及甘油三酯含量较低, 血清球蛋白及尿酸含量较高。多因素logistic分析显示, 血清尿酸含量与血清ALT活性逆向变化呈正相关关系, 而血清白蛋白、总胆汁酸、钾离子、钙离子及氯离子含量与血清ALT活性逆向变化呈负相关关系。提示, 在乙肝发展的过程中, 血清尿酸含量的升高可能对ALT活性产生抑制作用, 或因机体蛋白质合成能力下降以及血清直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钠离子、钙离子、氯离子与甘油三酯含量下降导致血清ALT活性应该升高而实际并未升高, 最终发生血清ALT

表 1 实验组与对照组血清各生化指标的比较

变量	对照组(<i>n</i> = 383) ALT>40 IU/L	实验组(<i>n</i> = 133) ALT≤40 IU/L	<i>t</i>	<i>P</i>
白蛋白	36.844 ± 7.636	32.281 ± 8.865	5.293	<0.01
球蛋白	33.710 ± 7.671	36.669 ± 10.052	-3.960	<0.01
直接胆红素	61.446 ± 97.031	32.890 ± 92.629	3.025	<0.01
间接胆红素	23.859 ± 52.818	15.077 ± 18.169	2.810	<0.01
总胆汁酸	53.949 ± 48.763	38.086 ± 33.166	4.169	<0.01
尿素氮	4.579 ± 4.343	5.635 ± 5.645	-1.966	>0.05
肌酐	83.440 ± 31.819	92.810 ± 55.131	-1.857	>0.05
尿酸	282.970 ± 107.258	338.080 ± 131.449	-4.357	<0.05
钾离子	3.909 ± 5.849	3.638 ± 0.561	4.749	<0.01
钠离子	137.350 ± 4.481	136.190 ± 4.748	2.469	<0.05
钙离子	2.185 ± 0.174	2.084 ± 0.208	5.995	<0.05
磷离子	1.066 ± 0.266	1.077 ± 0.316	0.384	>0.05
氯离子	101.644 ± 3.913	100.682 ± 5.452	1.874	>0.05
总胆固醇	3.840 ± 1.274	3.671 ± 1.176	1.401	>0.05
甘油三酯	1.415 ± 0.759	1.203 ± 0.836	2.585	<0.05
低密度脂蛋白	2.092 ± 0.803	1.965 ± 0.820	1.542	>0.05
血糖	5.180 ± 2.455	5.255 ± 2.339	0.314	>0.05

ALT: 丙氨酸转氨酶.

表 2 乙肝患者血清ALT活性逆向变化单因素logistic回归分析

变量	估计值	标准误	Wald值	<i>P</i> 值	OR值	95%CI
合并肝硬化	1.044	0.283	13.61	0.000	2.839	1.631-4.943
白蛋白	-0.067	0.026	6.753	0.009	0.935	0.889-0.984
球蛋白	0.009	0.017	0.301	0.583	1.009	0.977-1.043
直接胆红素	-0.002	0.002	0.810	0.368	0.998	0.994-1.002
间接胆红素	-0.003	0.007	0.170	0.680	0.997	0.984-1.010
总胆汁酸	-0.023	0.005	20.119	0.000	0.978	0.968-0.987
尿素氮	-0.047	0.042	1.249	0.264	0.954	0.878-1.036
肌酐	0.005	0.005	1.294	0.255	1.005	0.996-1.015
尿酸	0.003	0.001	6.273	0.012	1.003	1.001-1.006
钾离子	-0.864	0.248	12.137	0.000	0.422	0.259-0.685
钠离子	-0.006	0.031	0.041	0.840	0.994	0.935-1.056
钙离子	-1.686	0.843	3.995	0.046	0.185	0.035-0.968
磷离子	0.551	0.504	1.195	0.274	1.735	0.646-4.662
氯离子	-0.056	0.032	3.007	0.083	0.946	0.888-1.007
总胆固醇	0.170	0.160	1.122	0.289	1.185	0.866-1.623
甘油三酯	-0.129	0.189	0.467	0.494	0.879	0.607-1.273
低密度脂蛋白	-0.329	0.241	1.871	0.171	0.720	0.449-1.153
血糖	0.007	0.054	0.018	0.894	1.007	0.906-1.120

ALT: 丙氨酸转氨酶.

活性逆向变化.

总之, 慢性乙型肝炎血清ALT活性之所以发生逆向变化, 即慢性乙型肝炎患者出现乏力、纳差、厌油及上腹胀痛等症状时, 而部分患者血清ALT活性未超过40 IU/L, 这可能与其合并肝硬化, 血清球蛋白和尿

酸含量升高, 以及血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钙离子、氯离子及甘油三酯含量等降低有一定的关系. 因此, 当慢性乙肝发生血清ALT活性逆向变化时, 这些生化指标有可能也会发生改变, 在临床上应引起我们的注意.

表 3 乙肝患者血清ALT活性逆向变化多因素logistic回归分析

变量	估计值	标准误	Wald值	P值	OR值	95%CI
合并肝硬化	1.104	0.275	16.153	0.000	3.016	1.761–5.168
白蛋白	-0.060	0.021	8.033	0.005	0.941	0.903–0.982
总胆汁酸	-0.025	0.005	30.054	0.000	0.975	0.967–0.984
尿酸	0.003	0.001	10.506	0.001	1.003	1.001–1.006
钾离子	-0.795	0.211	14.208	0.000	0.452	0.299–0.683
钙离子	-1.640	0.794	4.268	0.039	0.194	0.041–0.919
氯离子	-0.055	0.027	4.128	0.042	0.947	0.898–0.998
低密度脂蛋白	-0.168	0.155	1.174	0.279	0.845	0.623–1.146

文章亮点

实验背景

本研究针对目前临床及动物实验中存在“有时血清丙氨酸转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)活性变化有时与肝病临床表现不一致”的现象。

实验动机

使人们重新认识血清ALT活性在肝病诊断中的作用, 为今后实现检测ALT含量取代ALT活性试剂的开发, 最终达到提高肝脏疾病诊断准确性的目的。

实验目标

探讨慢性乙肝血清丙氨酸转氨酶活性逆向变化的影响因素。

实验方法

将2010-09/2015-09在桂林医学院附属医院传染病科住院的516例慢性乙肝患者分为两组, 其中, 血清ALT活性 ≤ 40 IU/L的病例为实验组, 血清ALT活性 > 40 IU/L的病例为对照组。实验组与对照组比较(计数资料的处理采用 χ^2 检验, 计量资料的处理采用 t 检验)。多因素分析采用logistic回归分析。数据应用SPSS 18.0软件包处理。

实验结果

实验与对照比较的结果: 慢性乙肝患者血清ALT活性逆向变化率为25.78%(133/516), 说明慢性乙肝存在血清ALT活性逆向变化现象。对照组相比, 实验组血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钙离子及甘油三酯含量较低, $P<0.05$, 血清球蛋白及尿酸含量较高, $P<0.05$ 。多因素分析的结果: 合并肝硬化及血清尿酸含量与血清ALT活性逆向变化呈正相关关系, $P<0.05$, 而血清白蛋白、总胆汁酸、钾离子、钙离子及氯离子含量与血清ALT活性逆向变化呈负相关关系, $P<0.05$ 。

实验结论

新发现: 合并肝硬化, 血清球蛋白和尿酸含量升高, 以及血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钙离子、氯离子及甘油三酯含量等降低可能是乙肝血清ALT活性逆向变化的相关影响因素。新理论: 提出了“血清ALT酶活性逆向变化”, 即部分患者血清ALT活性未超过40 IU/L是有其机理的新理论。对现有知识的归纳: 在肝病的发生与发展的过程中, 血清ALT活性的变化受两方面因素影响: 一是ALT的含量, 即血清ALT的含量越高, 则血清ALT活性也愈高, 此时, 血清ALT活性的活性与肝损害的临床表现是一致的; 二是血液中各种化学物质对ALT活性中心的直接作用, 即在血液中ALT含量不变情况下, ALT因血液中某些化学物质含量的变动, 而受到激活或抑制, 使酶的活性升高或降低, 最终导致血清ALT活性逆向变化现象的发生, 此时, 血清ALT酶活性与肝病的临床表现就不一致。独到见解: 除肝细胞受损外, ALT酶活性还受血液里存在的生化代谢产物的影响(抑制或激活)。提出的假设: 除ALT含量外, ALT活性还易受激活剂及抑制剂的影响。为此, 我们提出机体内一些生化代谢产物或者电解质等, 如血清尿酸、胆红素、总胆汁酸、钾离子、钠离子、钙离子与氯离子等。与酶活性中心结合, 对ALT活性产生影响, 最终导致ALT活性逆向变化的假设。对临床实践的影响: 当慢性乙肝发生血清ALT活性逆向变化时, 这些生化指标有可能也会发生改变, 在临床上应引起我们的注意。

展望前景

本研究提出血清ALT活性逆向变化的相关影响因素, 如血清尿酸、蛋白质合成能力下降、血清直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钠离子、钙离子、氯离子与甘油三酯含量等。这些生化因素是否与血清ALT活性逆向变化是否存在因果关系, 即血清ALT活性逆向变化的根源是什么? 有待今后进一步研究。本研究

为将来ALT含量检测取代ALT活性检测提供理论依据.

4 参考文献

- 1 邱惠芳, 李金花, 杨文君. 慢性乙型肝炎感染谷丙转氨酶持续正常患者肝脏病理相关因素分析. *中华医院感染学杂志* 2015; 25: 3893-3895 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-150694]
- 2 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520 [PMID: 8188183]
- 3 顾生旺, 戴琳, 侯金林. 血清谷丙转氨酶水平与肝脏病理改变程度相关性探讨. *江苏医药杂志* 2000; 26: 955-956 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2000.12.021]
- 4 徐玉萍, 程书权, 李胜联. 非病理因素对血清丙氨酸氨基转移酶测量值影响的研究进展. *广西医学* 2018; 40: 1726-1728 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2018.15.24]
- 5 陈孝祥, 姜米佳, 冯维良. 瑞安市高三学生谷丙转氨酶异常影响因素分析. *中国学校卫生* 2016; 37: 576-582 [DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2016.04.030]
- 6 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2011; 5: 79-100 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.01.014]
- 7 Davoren MP, Hayes K, Horgan M, Shiely F. Sexually transmitted infection incidence among adolescents in Ireland. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2014; 40: 276-282 [PMID: 24916479 DOI: 10.1136/jfprhc-2013-100596]
- 8 于佳妮, 王博, 景孟玲. 山西地区健康成人血清ALT正常值参考范围的调查. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2013; 7: 230-233 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.02.012]
- 9 Elinav E, Ben-Dov IZ, Ackerman E, Kiderman A, Glikberg F, Shapira Y, Ackerman Z. Correlation between serum alanine aminotransferase activity and age: an inverted U curve pattern. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2201-2204 [PMID: 16181369 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41822.x]
- 10 Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, Sansonetti N, Opolon P. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998; 27: 1213-1219 [PMID: 9581673 DOI: 10.1002/hep.510270505]
- 11 Banfi G, Morelli P. Relation between body mass index and serum aminotransferases concentrations in professional athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2008; 48: 197-200 [PMID: 18427415]
- 12 戴玉锦. 家蚕丙氨酸转氨酶理化性质的研究. *生物技术* 2004; 4: 42-43 [DOI: 10.16519/j.cnki.1004-311x.2004.04.023]
- 13 李胜联, 周英琼, 石清峰. 铅中毒大鼠几种血清酶活性逆向变化的初步探讨. *第四季军医大学学报* 2006; 27: 2262-2264 [DOI: 10.3321/j.issn:1000-2790.2006.24.018]
- 14 陈森洲, 王险峰, 施文祥. 铅中毒所致血清中一氧化氮含量与几种血清酶活性逆向变化的研究. *广西医科大学学报* 2007; 24: 691-692 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2007.05.024]
- 15 Wu WC, Wu CY, Wang YJ, Hung HH, Yang HI, Kao WY, Su CW, Wu JC, Chan WL, Lin HC, Lee FY, Lee SD. Updated thresholds for serum alanine aminotransferase level in a large-scale population study composed of 34 346 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 560-568 [PMID: 22817613 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05224.x]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



精神心理因素与老年功能性消化不良的相关性及对患者ADL评分的影响

谢渭根, 吕柏军, 李薇薇, 寿月儿, 唐志仙

谢渭根, 吕柏军, 李薇薇, 寿月儿, 唐志仙, 绍兴市第七人民医院老年精神科 浙江省绍兴市 312000

谢渭根, 主治医师, 研究方向为老年期痴呆与老年期情感障碍诊治。

作者贡献分布: 此课题由谢渭根、吕柏军、李薇薇、寿月儿及唐志仙设计; 研究过程由谢渭根、吕柏军、李薇薇、寿月儿及唐志仙操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由吕柏军与李薇薇提供; 数据分析由寿月儿及唐志仙完成; 本论文写作由谢渭根完成。

通讯作者: 谢渭根, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区胜利西路1234号, 绍兴市第七人民医院老年精神科. an477009@163.com

收稿日期: 2018-09-28

修回日期: 2018-11-01

接受日期: 2018-11-15

在线出版日期: 2018-12-08

Association between psycho-psychological factors and functional dyspepsia in elderly patients: Effect on activity of daily living score

Wei-Gen Xie, Bai-Jun Lv, Wei-Wei Li, Yue-Er Shou, Zhi Xian Tang

Wei-Gen Xie, Bai-Jun Lv, Wei-Wei Li, Yue-Er Shou, Zhi Xian Tang, Department of Geriatric Psychiatry, Shaoxing Seventh People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Wei-Gen Xie, Attending Physician, Department of Geriatric Psychiatry, Shaoxing Seventh People's Hospital, No.1234, Shengli West Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. an477009@163.com

Received: 2018-09-28

Revised: 2018-11-01

Accepted: 2018-11-15

Published online: 2018-12-08

Abstract

AIM

To analyze the association between psycho-psychological

factors and functional dyspepsia (FD) in elderly patients and the effect on patients' activity of daily living (ADL) score.

METHODS

Sixty elderly psychiatric patients with FD admitted to Shaoxing Seventh People's Hospital from August 2016 to September 2017 were selected as a study group, and 60 patients with FD with good mental status were selected as a control group. Psycho-psychological status and gastric function indexes were tested in both groups. The self-rating anxiety scale, self-rating depression scale, 24 h heart rate variability and water stress test were also used to assess the patients in the two groups.

RESULTS

The self-rating anxiety scale and self-rating depression scale scores of elderly patients in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the number of patients with anxiety and depression in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The initial sensation and maximum tolerance of the water load test in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the time to semi-emptying of gastric solids in the study group was significantly longer than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). ADL scores of elderly patients in the study group were significantly higher than those in the control group before and after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Psycho-psychological status of patients is closely related to the development and progression of FD, and may cause damage to the gastric sensory function and motor function of the patients.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Psycho-psychological factors; Elderly; Functional dyspepsia; ADL score; Association; VAS score; Clinical research

Xie WG, Lv BJ, Li WW, Shou YE, Tang ZX. Association between psycho-psychological factors and functional dyspepsia in elderly patients: Effect on activity of daily living score. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 2002-2007
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2002.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i34.2002>

摘要

目的

分析精神心理因素与老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的相关性及对患者日常生活活动能力评定(activity of daily living, ADL)评分的影响。

方法

选取2016-08/2017-09本院收治的FD的精神病老年患者60例作为研究组, 精神状况良好的FD患者60例作为对照组, 对两组患者均进行心理精神状态、胃功能指标等多方面测试。调查统计两组患者焦虑自测量表、抑郁自测量表、24 h心率变异性、水负荷试验的试验结果。

结果

研究组老年患者的焦虑自评量表、抑郁自评量表评分均显著高于对照组患者($P<0.05$), 研究组患者中出现焦虑、抑郁的人数显著多于对照组($P<0.05$)。研究组患者进行水负荷实验的初始感觉量、最大耐受量均显著低于对照组患者($P<0.05$), 研究组患者胃固体物的半排空时间显著长于对照组患者($P<0.05$); 研究组患者出现不良反应的发生率显著低于对照组患者($P<0.05$); 研究组老年患者的ADL评分在治疗前后均显著高于对照组患者($P<0.05$)。

结论

患者精神心理状况对FD的发生与发展有紧密的联系, 对患者胃的感觉功能、运动功能造成损害, 逐步加深对于老年功能性精神心理因素研究, 对治疗有着重要的意义。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 精神心理因素; 老年; 功能性消化不良; ADL评分; 相关性; VAS评分; 临床研究

核心提要: 本研究分析精神心理因素与老年功能性消化不良(functional dyspepsia FD)的相关性及对患者日常生活

活动能力评定评分的影响, 从而为老年FD 患者的治疗提供参考, 有利于改善患者预后以及生活质量。

谢渭根, 吕柏军, 李薇薇, 寿月儿, 唐志仙. 精神心理因素与老年功能性消化不良的相关性及对患者ADL评分的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(34): 2002-2007

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2002.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i34.2002>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia FD)在临床上属于常见的功能性胃肠病, 但该病的病因不明确, 胃酸异常分泌、精神心理作用被认为是患病的主要因素^[1]. FD主要是指患者的胃十二指肠功能发生紊乱, 进而引起其他不良反应的症状的临床综合征. 有关研究表明, FD的发病受焦虑、抑郁等精神心理状态的影响, 该病的发病率的受人群与地区的影响, 且随年龄的增长而升高^[2]. 随着我国人口的老齡化不断加重, FD成为老年人群中的常见病、多发病^[3]. 我院选取精神良好与不正常的FD的老年患者各六十例, 对患者进行精神状况与胃功能的研究, 探究精神心理因素与老年FD的相关性及对患者日常生活活动能力评定(activity of daily living, ADL)评分的影响, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-08/2017-09绍兴市第七人民医院收治的FD的精神病老年患者60例作为研究组, 精神状况良好的FD患者60例作为对照组. 对照组男32例, 女28例, 年龄59-80岁, 平均年龄68.2岁 \pm 2.6岁; 研究组男33例, 女27例, 年龄53-85岁, 平均年龄69.6岁 \pm 4.9岁。

纳入标准: (1)患者无麻醉禁忌症与麻醉药物过敏史. (2)患者诊断均符合罗马III FD的诊断标准^[4]. **排除标准:** (1)患者的心肺功能不全、肝肾功能重度损伤. (2)患者患有恶性肿瘤、严重心脑血管疾病^[5].

两组患者的一般资料有可比性($P>0.05$), 所有患者均知情同意, 通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法 评估的依据选择为焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS), 若患者的SAS评分、SDS评分均大于50分, 则表明患者患有焦虑、抑郁^[6]. 对两组患者进行胃的感觉与运动功能测试前, 两组患者均停止服用对胃酸分泌、胃肠动力、精神状态造成影响的药物。

对患者进行胃运动功能评估. 采用1m Ci99m锝-植酸钠标记的60 g煎熟的鸡蛋, 与50 g面粉制成的馒头, 组合作为患者的固体试餐^[7]. 使患者处于安静的室温环境中, 规定进食时间为5 min, 同时提供200 mL的纯净水。

进食完成后, 患者取平卧位, 处于单光子放射计算机断层成像双探头下, 每隔十分钟或十五分钟, 对患者的其腹部前、后同步测定1 min放射性计数, 对数据进行分析处理, 计算出全胃固体食物的半排空时间^[8]。

通过对患者进行水负荷试验, 评估两组患者胃感觉功能, 及患者胃对扩张刺激的敏感程度。两组患者均在清晨、空腹的状态下, 规定10 s/50 mL的速度, 饮用37摄氏度的纯净水, 记录患者是否出现恶心、饱胀、上腹部疼痛的症状, 以及症状的严重程度, 观察间隔时间为10 s。评分包括4个标准0分为无感觉、1分为患者出现轻微不适、2分患者出现中度不适、3分为患者出现恶心的情况但可忍受、5分为患者发生呕吐^[9]。当患者饮用完1300 mL水时, 停止实验, 胃对扩张刺激的初始感觉量与最大耐受量分别为患者饮水2 min以及饮水5 min时^[6]。

ADL标准^[10]: 采取ADL评分量表, 对患者的训练效果进行评定, 主要对患者的着装、卫生、活动能力、居家生活等方面进行评估。VAS评估的总分为100分, 区间为95-100分为完全独立, 95-74分为轻度需要协助, 46-74分为中度需要协助, 21-45分为重度需要协助, 0-20分为完全需要协助。

观察并记录两组患者的SAS、SDS评分结果, 出现贫血、呕血、吞咽困难等不良反应的发生情况, 与进行水负荷实验的初始感觉量、最大耐受量, 进行胃排空实验的胃固体物的半排空时间, 患者治疗前后的ADL评分结果等方面进行统计。

统计学处理 数据应用SPSS 20.0进行分析, 其中计数进行 χ^2 检验, 计量进行 t 检测 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 检验, $P < 0.05$ 提示有显著差异。

2 结果

2.1 两组老年患者SAS、SDS评分结果对比 研究组老年患者的SAS、SDS评分均显著高于对照组患者($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者不良反应状况的对比 对比两组患者在治疗过程中出现的情况, 研究组患者与对照组患者贫血、呕血、吞咽困难等不良反应的发生率分别为1.6%、10%, 研究组患者出现不良反应的发生率显著低于对照组患者($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者出现焦虑、抑郁情况的对比 研究组患者中出现焦虑、抑郁的人数显著多于对照组($P < 0.05$)(表3)。

2.4 两组患者的水负荷试验、胃排空试验结果对比 试验结果表明, 研究组患者进行水负荷实验的初始感觉量、最大耐受量均显著低于对照组患者($P < 0.05$), 研究组患者的胃固体物的半排空时间显著长于对照组患者

表 1 两组患者SAS、SDS评分结果比较(分)($n = 60$)

分组	SAS	SDS
研究组	45.3 \pm 4.5	51.3 \pm 3.4
对照组	36.3 \pm 3.5	43.2 \pm 3.5
t	18.512	17.565
P	< 0.05	< 0.05

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

($P < 0.05$)(表4)。

2.5 两组老年患者ADL评分结果对比 研究组老年患者的ADL评分在治疗前后均显著高于对照组患者($P < 0.05$)(表5)。

3 讨论

FD又被认为是消化不良, 临床的主要特征有患者出现上腹痛、腹胀、恶心、呕吐等不良反应, 对能够引发上述症状的器质性疾病进行检查, 而被排除的临床综合征。该病具有可持续、反复发作, 病程较长的特征, 属于常见的功能性胃肠病^[11]。FD的发病因素主要有患者在进食后, 胃底容因舒张而出现障碍, 胃窦十二指肠运动协调发生紊乱。患者心理、环境及社会因素的变化可能会加重患者的病情。FD的临床表现无特征性, 主要为上腹痛、腹胀、恶心、呕吐等。早饱指进食后不久饱腹感明显, 摄入食物的量出现明显的减少。上腹胀主要发生在餐后, 或在餐后症状逐渐加重。恶心、呕吐的状况较为少见, 发生的患者常为有排空明显延迟状况的患者, 少部分患者出现失眠、焦虑、抑郁、注意力不集中等症状^[12]。本研究中, 选取2016-08/2017-09我院收治的FD的精神病老年患者60例, 以及精神状况良好的FD患者60例, 对两组患者均进行心理精神状况方面的测试。测试的依据选择SAS、SDS评分量表, 研究结果表明, 研究组老年患者的SAS、SDS评分均显著高于对照组患者($P < 0.05$), 且根据若患者的SAS评分、SDS评分均大于50分, 则表明患者患有焦虑、抑郁的依据, 研究组患者大多数为焦虑、抑郁患者, 研究组患者中出现焦虑、抑郁的人数显著多于对照组($P < 0.05$)。

目前研究显示, FD发病机制并不明确, 可能存在的原因有: 胃肠动力障碍、内脏敏感性增加、近端胃容受性舒张功能受损、对营养物质敏感度增加、自主和中枢神经系统调控障碍^[13]。FD患者的胃酸分泌过量, 对其进行抑酸治疗, 疗效显著提高。有关研究表明^[4], 对181例FD老年患者进行为期6 mo的调查, 发现根除HP治疗的治疗效果并不明显, 无显著优势。本研究中, 分别选择水负荷试验、胃排空试验对两组患者进行患者胃的感

表 2 两组患者出现不良反应情况的对比(mean ± SD, $n = 60$)

分组	贫血	呕血	吞咽困难	总发生率
研究组	1 (1.6)	3 (5.0)	2 (3.3)	10%
对照组	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1.6%
χ^2	4.836	7.984	4.836	9.984
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者出现焦虑、抑郁情况的对比($n = 60$)

分组	轻度焦虑	中度焦虑	重度焦虑	轻度抑郁	中度抑郁	重度抑郁
对照组	2	4	1	1	0	3
研究组	23	10	5	5	9	10
χ^2	8.836	5.433	5.335	6.433	7.543	6.984
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组患者水负荷试验、胃排空试验结果对比($n = 60$)

分组	水负荷试验的初始感觉量(mL)	水负荷试验的最大耐受量(mL)	T1/2(胃排空时间)(min)
对照组	482.9 ± 3.75	1114.56 ± 3.42	55.5 ± 3.63
研究组	316.8 ± 3.54	734.4 ± 2.43	68.3 ± 3.65
t	14.128	18.997	11.259
P	<0.05	<0.05	<0.05

表 5 两组患者ADL评分结果比较($n = 60$, 分)

分组	治疗前	治疗后
研究组	45.3 ± 4.5	71.3 ± 3.4
对照组	76.3 ± 3.5	93.2 ± 3.5
t	18.512	17.565
P	<0.05	<0.05

觉功能、运动功能的测试, 研究组患者进行水负荷试验的初始感觉量、最大耐受量均显著低于对照组患者($P < 0.05$), 研究组患者的胃固体物的半排空时间显著长于对照组患者($P < 0.05$), 表明精神心理状况对胃的感觉功能、运动功能造成一定程度的影响。

老年患者的人群中FD的患病率长期处于较高水平, 但诊治率却较低, 若患者同时患有抑郁或焦虑, 则治愈率更低。患者可能会存在心理障碍, 拒绝到精神科就诊, 此类患者在消化科门诊的就诊率较高, 尤其心理异常且FD常犯病的患者^[14]。消化科医生应加强对此类患者精神心理状态的判断与治疗, 老年人对待疾病的精神心理活动较复杂, 治疗的措施主要为基础治疗以及个体化治疗的方案, 包括将心理干预、心理护理和药物治疗三方面进行结合。

本研究中, 研究组与对照组两组患者在治疗过程中, 出现贫血、呕血、吞咽困难等不良反应的发生率分别为1.6%、10%, 研究组患者出现不良反应的发生率显著低于对照组患者($P < 0.05$)。

随着医疗模式的不断更新, 已逐渐认为FD属于患者的心身疾病。在老年FD患者的治疗方面, 精神心理因素起着较为关键的作用。目前对老年FD的精神心理因素主要存在的问题为: 老年FD的部分病理生理机理尚仍不明, 在基础分子水平方面的研究较为浅薄。对患者的精神心理因素评价没有规范的标准, 对患者治疗疗效的界定无明确的规定。消化科医师对精神心理诊断知识较为欠缺, 容易出现误诊的情况^[15]。对老年人FD的患者采取心理干预及药物治疗, 尚无具体的治疗方案, 且治疗疗效不明确, 需要多中心、高质量的临床试验进行验

证. 抑郁对FD患者造成影响主要为, 通过脑-肠轴对患者的胃肠功能、分泌功能造成影响, FD患者若患有抑郁, 则血清褪黑素(melatonin, MT)水平比精神正常患者明显偏低, MT对胃肠运动起到一定的促进作用, 出现抑郁的FD组患者的血浆中的MOT水平与正常患者相比显著偏低^[16,17]. MOT是通过内分泌和神经两种方式, 加强胃肠的移行性与复合运动^[18]. 若患者出现抑郁, 则MT、MOT的分泌量减少, 造成患者出现胃肠动力障碍. 焦虑对患者造成影响主要通过体液和神经两种途径, 造成患者胃肠敏感性增高及对胃肠动力造成障碍, 加强该病的临床症状. 本研究中, 对两组患者ADL评分, 进行研究组老年患者的ADL评分在治疗前后均显著高于对照组患者($P<0.05$)^[19].

总之, 患者精神心理状况对FD的发生与发展有紧密的联系, 对患者胃的感觉功能、运动功能造成损害. 因此, 逐步加深对老年功能性精神心理因素研究, 对治疗有着重要的意义.

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia FD)是一种最常见的功能性胃肠疾病. 欧美发达国家成年人发病率19%-41%, 我国消化不良患者约占普通内科门诊的10%, 占消化内科门诊的50%. 近年来研究表明, 精神心理因素通过自主神经系统、脑-肠轴及神经内分泌系统影响胃肠道感觉及运动功能, 导致FD相关症状的发生.

实验动机

随着社会经济的快速发展, 中国FD的发病率呈上升趋势. 目前治疗FD的常用药物(如抑酸剂、促动力药物)及治疗方法可一定程度上缓解FD患者症状, 但总的治疗效果不尽人意, 其主要原因是FD的发病机制尚不完全清楚. 越来越多的资料表明: FD的发生除了与胃肠动力障碍、内脏高敏感性、幽门螺杆菌感染和脑-肠轴等因素有关外, 精神心理因素与FD的发生、发展密切相关. 近年来, 精神理因素与FD相关性研究取得了较大的进展, 本文就此作一综述.

实验目标

本研究试图证明心理因素与FD之间的相关性以及对患者ADL评分的影响, 从而为分析FD患者的病因以及治疗提供参考.

实验方法

选取FD的精神病老年患者60例作为研究组, 精神状况

良好的FD患者60例作为对照组, 对两组患者均进行心理精神状况、胃功能指标等多方面测试.

实验结果

本研究结果证明, FD患者焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)以及ADL评分显著低于对照组, 证明FD同心理因素以及ADL评分存在显著相关性.

实验结论

心理因素与FD有高度相关性, 且可能在FD的发生及发展中起一定的作用. 因此, 对FD患者除进行常规的物理治疗外, 及早对患者进行心理干预, 对提高疗效和患者生活质量具有重要意义.

展望前景

虽然对精神心理因素与FD之间相关性研究取得了一定进展, 但FD与精神心理因素之间具体的发病机制及心理方面治疗的确切疗效仍缺乏循证医学的证据, FD的发病机制是多种因素相互作用的结果, 精神心理因素在FD发病机制中的作用, 以及对有精神心理因素的FD患者如何规范治疗, 仍需更进一步的研究.

4 参考文献

- 1 陈锋文, 何宏梅, 吴斌. 功能性消化不良和神经精神心理因素的共病分析. 重庆医学 2016; 45: 3220-3222 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.23.018]
- 2 Hojo M, Nagahara A, Asaoka D, Shimada Y, Sasaki H, Matsumoto K, Takeda T, Ueyama H, Matsumoto K, Watanabe S. A Systematic Review of the Effectiveness of Antianxiety and Antidepressive Agents for Functional Dyspepsia. *Intern Med* 2017; 56: 3127-3133 [PMID: 29021437 DOI: 10.2169/internalmedicine.9099-17]
- 3 吴志平, 齐国卿, 谢瑞霞. 甘肃省少数民族地区中学生功能性胃肠病患率及危险因素调查. 中国卫生统计 2016; 33: 796-799
- 4 Chen Y, Wang C, Wang J, Zheng L, Liu W, Li H, Yu S, Pan B, Yu H, Yu R. Association of Psychological Characteristics and Functional Dyspepsia Treatment Outcome: A Case-Control Study. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5984273 [PMID: 27547220 DOI: 10.1155/2016/5984273]
- 5 阮秋香, 李向哲, 王彤. 肺康复对慢性精神分裂症并发肺部感染患者稳定期肺功能及日常生活能力的影响. 中国康复理论与实践 2018; 54: 27-28 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2018.04.015]
- 6 Chen YH, Lin LC, Chuang LL, Chen ML. The Relationship of Physiopsychosocial Factors and Spiritual Well-Being in Elderly Residents: Implications for Evidence-Based Practice. *Worldviews Evid Based Nurs* 2017; 14: 484-491 [PMID: 28510288 DOI: 10.1111/wvn.12243]
- 7 付旭, 秦晓霞. 阿立哌唑联合奥氮平治疗老年阿尔茨海默病伴精神障碍的临床疗效及安全性评价. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 609-611 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.07.011]
- 8 夏楠, 任彩丽, 王红星. 脑梗死急性期康复训练流程对患者运动功能和日常生活活动能力改善程度的影响. 中国康复医学杂志 2017; 32: 396-401 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2017.04.004]
- 9 龚明, 刘金辉, 廖昆. 早期高压氧联合康复治疗对老年高血压脑

- 出血患者神经功能恢复及预后的影响. 中国老年学杂志 2017; 37: 236-245
- 10 尹晓刚. 尼莫地平联合盐酸多奈哌齐对老年痴呆患者认知功能及日常生活能力的影响. 中国地方病防治杂志 2018; 43: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.08.043]
 - 11 钱佳慧, 曹裴娅, 吴侃. 慢性病对中国老年人日常生活活动能力影响的调查研究. 中国全科医学 2016; 19: 4364-4369
 - 12 Adibi P, Keshteli AH, Daghighzadeh H, Roohafza H, Pournaghshband N, Afshar H. Association of anxiety, depression, and psychological distress in people with and without functional dyspepsia. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 195 [PMID: 28217633 DOI: 10.4103/2277-9175.190936]
 - 13 左国文, 齐晶晶, 梁列新. 南宁市大学生消化不良与精神心理和社会因素的关系. 中华消化杂志 2016; 36: 259-264
 - 14 Choi YJ, Park YS, Kim N, Kim YS, Lee SM, Lee DH, Jung HC. Gender differences in ghrelin, nociception genes, psychological factors and quality of life in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8053-8061 [PMID: 29259381 DOI: 10.3748/wjg.v23.i45.8053]
 - 15 王雪鹏, 陈曦, 李钊. 艾地苯醌联合康复训练对老年血管性痴呆患者认知功能及血浆神经递质的影响. 中风与神经疾病杂志 2018; 76: 56-66
 - 16 钱佳慧, 曹裴娅, 吴侃. 慢性病对中国老年人日常生活活动能力影响的调查研究. 中国全科医学 2016; 19: 4364-4369
 - 17 尹晓刚. 尼莫地平联合盐酸多奈哌齐对老年痴呆患者认知功能及日常生活能力的影响. 中国地方病防治杂志 2018; 54: 65-67
 - 18 杨晓珊, 王文杰, 丁小婷. 武汉社区不同性别老年人认知功能及影响因素研究. 现代预防医学 2017; 44: 45-76
 - 19 杨晓娟, 曹宜璠, 王常颖. 社区老年人日常生活能力及影响因素. 中国老年学杂志 2017; 37: 1511-1513

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

肝细胞癌的分子靶向治疗

石娟娟, 党双锁

石娟娟, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

党双锁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事病毒性肝炎、肝癌及肝硬化等肝脏疾病的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 31500650.

作者贡献分布: 党双锁与石娟娟负责选题及查找文献; 石娟娟负责论文撰写。

通讯作者: 党双锁, 教授, 主任医师, 710004, 陕西省西安市西五路 157号, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科. dang212@126.com
电话: 029-87679688

收稿日期: 2018-09-07

修回日期: 2018-10-17

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-12-08

Recent advances in molecular targeted therapy of hepatocellular carcinoma

Juan-Juan Shi, Shuang-Suo Dang

Juan-juan Shi, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31500650.

Corresponding author to: Shuang-Suo Dang, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2018-09-07

Revised: 2018-10-17

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-12-08

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second most

common cause of mortality from any type of cancer, and its mortality has risen in recent years in China. Because of its insidious onset, rapid progression, and poor prognosis, HCC has become a hot and difficult research topic. HCC therapy, especially the use and research of molecular targeted drugs, has achieved significant advances and opened up a new avenue for the treatment of HCC. In this paper, we will describe the recent advances in the research of signaling pathways and potential molecular targets, the clinical use of molecular targeted drugs, and new molecular targeted drugs for HCC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Molecular mechanism; Targeted therapy; Targeted drug

Shi JJ, Dang SS. Recent advances in molecular targeted therapy of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 2008-2017

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2008.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.2008>

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)死亡率居所有肿瘤的第二位, 且近年在我国有上升趋势. 因其发病隐匿、进展快、预后差, 一直是研究的热点和难点. 近10年来, HCC的治疗方法有了显著性进展, 尤其是分子靶向药物的使用和研究, 开启了HCC治疗方法的新阶段. 本文就目前HCC发生发展相关信号通路及潜在分子靶点的研究现状、分子靶向治疗药物临床使用状况以及新药研发进展做了比较详细地叙述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 分子机制; 靶向治疗; 靶向药物

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)死亡率居所有肿瘤的第二位, 且近年在我国有上升趋势. HCC分子靶向药物的使用和研究, 开启了HCC治疗方法的新阶段.

石娟娟, 党双锁. 肝细胞癌的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2018; 26(34): 2008–2017

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2008.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.2008>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的90%以上, 是严重危害我国甚至全世界人民生命健康的重大疾病, 目前HCC发病率和死亡率仍呈上升趋势^[1]. 由于HCC发病隐匿、病程进展迅速、不易早期发现, 因此大多数患者确诊时已经处于中晚期, 预后极差. 中晚期HCC往往无法行手术切除, 一般可采用经皮肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和内科综合治疗, 但是总体疗效不理想^[2]. 2007年是HCC分子靶向药物索拉非尼应用的元年, 临床使用以来在部分晚期HCC患者的生存和预后均有一定的效果^[3], 从而引起和鼓舞了国内外学者们对HCC分子靶向治疗的研究热情. 目前瑞戈非尼(Regorafenib)和乐伐替尼(Lenvatinib)先后分别以二线和一线用药被FDA批准应用于临床^[2], 更多值得期待的有关HCC分子靶向治疗的新药也处于试验阶段. 为此, 了解有关HCC分子靶向药物研发历程和现状就亟待需要了.

1 HCC分子发病机制及潜在的分子靶点

分子靶向治疗是以肿瘤细胞特异性异常表达的关键分子标志物为靶点, 选择与之相应的阻断剂, 干预或彻底阻断该标志性分子调控和(或)密切相关的信号传导通路, 从而达到抑制肿瘤生长、进展以及转移的效果^[4]. 而HCC分子靶向治疗是基于对HCC发病机制的了解.

HCC发生是机体中原始及触发癌症基因组改变和积累的结果. 肿瘤的触发因素可以在肿瘤发展的任何阶段如起始、进展、转移和治疗耐受, 促进肿瘤细胞发生自主或非自主改变, 即细胞增殖、存活、侵袭和免疫耐受等^[5]. 因此, 肿瘤形成是基因改变和表观遗传修饰独特组合的结果. 这些发现强调了HCC发生发展的复杂性和巨大的差异性. 然而, 肿瘤基因组改变不是随机积累的, 而是一些危险因素通过特定的信号通路促进肿瘤的发生^[5]. 在HCC发生发展过程中涉及到多条信号通路, 见表1.

1.1 异常的生长因子激活通路 在HCC发生发展过程存在许多表达异常的细胞生长因子, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生的生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等, 分别与其相应的受体如VEGFR、PDGFR、EGFR、FGFR、IGFR、c-Met结合后, 激活下游特定的信号通路调控基因转录, 从而发挥促进肿瘤发生发展的功能^[4]. 其中, VEGF/VEGFR信号通路主要参与HCC新生血管的生成, 其中VEGFR2在血管发生和生成中起着首要作用^[6]. HGF/c-Met信号通路在肝损伤后引起的肝再生过程和HCC发生发展中发挥着关键作用, c-Met在50%的晚期HCC中被激活, 并且不易发生突变^[7]. 异常的生长因子激活通路中所有的细胞生长因子及受体均可以成为HCC分子靶向治疗的潜在靶点, 通过调控相应基因的表达, 抑制HCC血管生成、细胞再生及增殖, 从而抑制肿瘤生长.

1.2 细胞分裂信号途径的持续活化 细胞分裂信号途径主要包括PI3K/AKT/mTOR和RAS/RAF/MEK/ERK信号通路, 参与调控细胞生存、增殖及凋亡^[4]. PI3K/AKT/mTOR信号通路在40%-50%的HCC中被激活^[8]. 酪氨酸激酶受体如EGFR、IGFR可激活该信号通路, 而纤维母细胞生长因子3(fibroblast growth factor 3, FGF3)、FGF4、FGF19扩增(5% HCC)、肿瘤抑制基因磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homologue, PTEN)(1%-3% HCC)、结节性硬化症1(tuberous sclerosis, TSC1)或TSC2(3%-8% HCC)的失活突变则可抑制该信号通路^[9,10]. RAS/RAF/MEK/ERK信号通路在50%的早期和晚期的HCC中被激活^[11]. 其诱发因素包括EGF、IGF、c-Met等因子的活化, 以及核糖体蛋白S6激酶多肽3(ribosomal protein S6 kinase polypeptide 3, RPS6KA3)突变引起核糖体蛋白S6激酶 $\alpha 3$ (也称为RSK2; 5%-9% HCC)失活^[12], 可激活RAS-MAPK信号通路. 然而激活RAS蛋白突变的基因, 如KRAS, HRAS, NRAS或BRAF仅在小于2% HCC患者中表达^[12]. 针对该信号通路的分子靶点主要集中在mTOR、RAF、MEK、AKT等, 通过调控这些基因的表达, 从而抑制HCC细胞增殖、诱导细胞凋亡、调控细胞周期等.

1.3 p53激活的信号途径失调 肿瘤抑制因子p53是一种转录因子, 在调控细胞凋亡、细胞周期和衰老中发挥极为重要的作用. p53激活诱导的细胞周期改变与HBV感染显著相关; 感染黄曲霉毒素B1的HCC患者出现特异性TP53突变位点(R249S)^[12,13]. 视网膜母细胞瘤

表 1 HCC相关信号通路及潜在分子靶点

信号通路	潜在靶点	参与HCC的作用机制	参考文献
VEGF/VEGFR, PDGF/PDGFR, FGF/FGFR	VEGF, VEGFR, PDGFR, FGFR	血管生成以及成熟血管的维护	[4,6]
IGF/IGFR	IGFR	细胞增殖、运动和凋亡抑制	[4]
HGF/c-Met	c-Met	肿瘤生长、侵袭以及血管再生过程	[7]
PI3K/AKT/mTOR	AKT, mTOR	细胞增殖、调控细胞周期、抗细胞凋亡	[10]
RAS/RAF/MEK/ERK	RAF, MEK	细胞生长、生存并调控细胞分化	[11]
JAK/STAT	STAT	细胞分化、增殖、凋亡	[4,17]

VEGF: 血管内皮生长因子; VEGFR: 血管内皮生长因子受体; PDGF: 血小板衍生的生长因子; PDGFR: 血小板衍生的生长因子受体; FGF: 成纤维细胞生长因子; FGFR: 成纤维细胞生长因子受体; IGF: 胰岛素样生长因子; IGFR: 胰岛素样生长因子受体; HGF: 肝细胞生长因子; c-Met: 肝细胞生长因子受体。

1(retinoblastoma 1, RB1)突变(3%-8% HCC)或细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKI 2A)缺失(2%-12% HCC)最终引起视网膜母细胞瘤途径的失活。这些分子的缺陷与预后不良相关, 并且可能有助于HCC侵袭性表型的表达^[12,14]。另外, p53还可以激活线粒体凋亡通路, 调控Bcl-2家族成员的表达, 如Bax、Bak、Bcl-XS、PUMA和Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1等^[15]。由此可知, p53、Bcl-2、Bcl-X等均可以作为该信号通路的分子靶点, 通过调控该基因的表达激活p53诱导的细胞周期和细胞凋亡信号途径。

1.4 其他 (1)端粒酶有助于逃避细胞衰老。端粒酶在90%的HCC中过表达, 这种过表达60% HCC中的端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变相关, 与5% HCC中的基因扩增相关^[5,8,12]。(2)Wnt/ β -catenin信号通路与HCC细胞分化相关, 通过CTNNB1基因突变激活 β -连环蛋白(11%-37% HCC), 特别是在没有HBV感染的患者和分化良好的HCC患者中, 进而频繁地激活该通路^[16]; 在HCC患者中还发现其它基因突变或缺失, 如AXIN1(10% HCC)、腺瘤性息肉病大肠杆菌(adenomatous polyposis coli, APC; 1%-2% HCC)、锌指结构3(zinc and ring finger 3, ZNRF3; 3% HCC), 均可导致WNT/ β -catenin通路活化^[8,12]。(3)染色质重塑和表观遗传调节因子, 这些改变包括BRG1或HRBM相关因子(BRG1- or HRBM-associated factors, BAFs)和PBAF(polybromo-associated BAF)染色质复合物中的突变^[5,8]。(4)氧化应激信号通路, 氧化应激相关分子NFE2L2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2)的激活或KEAP1的失活(5%-15% HCC)可以激活该信号通路。有趣的是, NFE2L2可以保护慢性肝病在发展期间向HCC转变, 但是其激活后却可以促进晚期肿瘤的进展^[5,12]。

2 HCC分子靶向治疗药物

2.1 抗血管生成剂 血管生成是肿瘤生成和转移的必

要步骤。因此, 在肿瘤领域人们对研究肿瘤血管生成的分子机制十分感兴趣。血管生成是一个高度复杂的动态过程, 由许多促或抗血管生成分子调节, 其中VEGF/VEGFR路径是这一过程中的关键调节者。通过启用VEGF/VEGFR信号通路, 从而促进血管内皮细胞生长、存活、转移和分化、血管渗透等^[6]。肝癌作为典型的富血管肿瘤, 其发生发展和代谢需要持续的血管生成, 同时肝癌本身还可以分泌大量的促血管生成因子, 促进了肿瘤血管生成。VEGF促进肿瘤血管生成的作用与人类肿瘤的发病机制的关系是确定的, 因此, VEGF/VEGFR轴已经是肿瘤学领域药物发展和基础研究的焦点。

2.1.1 索拉菲尼(Sorafenib): Sorafenib是目前唯一被批准用于治疗HCC的口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 通过作用于BRAF、突变型(V600E)BRAF、CRAF、c-Kit、Fms样酪氨酸激酶3(FLT-3)、VEGFR-2/3、PDGFR- β 等靶点, 抑制肿瘤细胞生长和新生血管生成^[3]。2007年Llovet等首次报道了Sorafenib治疗晚期HCC的一项前瞻性、双盲、随机对照的III期临床试验(SHAPP研究)结果, 该研究共纳入既往未接受过全身治疗的晚期HCC患者602例, 随机分为Sorafenib治疗组299例和安慰剂组303例, 与安慰剂组相比较, Sorafenib治疗组的中位总生存期(overall survival, OS)显著延长(10.7 mo vs 7.9 mo), 中位疾病进展时间(time to progression, TTP)明显延长(5.5 mo vs 2.8 mo)并且获得了较高的疾病控制率(disease control rate, DCR)(43% vs 32%)^[18]。随后又在亚太地区开展了一项随机对照、双盲、多中心的III期临床试验(Oriental研究), 研究结果显示Sorafenib能延长晚期HCC患者的中位生存期(6.5 mo vs 4.2 mo, $P = 0.014$)^[19]。通过这两项研究可知, Sorafenib治疗晚期HCC患者具有较好的临床效果和良好的安全性。由此, 多个HCC临床指南将Sorafenib作为一线推荐药物用于无法手术或晚期的HCC患者。

Sorafenib为基础的联合治疗方案治疗晚期HCC已成为

研究热点, 目前已有重要的进展. 一项多中心的III期临床试验(STORM研究)显示, Sorafenib联合TACE治疗后HCC患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和TTP分别为12.8 mo和13.8 mo, 显著延长了TACE治疗的间隔时间, 并且具有良好的安全性. 但是, HCC切除术后联合Sorafenib治疗组的不良反应事件(adverse drug event, ADE)发生率高, 从而使停药率较高(17% vs 6%), 最终该临床试验被终止^[20]. 另一项有关Sorafenib联合DEB-TACE(drug-eluting beads-TACE)治疗晚期HCC的SPACE研究显示, 与对照组相比较, Sorafenib联合组可显著降低疾病进展风险^[21]. 另外, 其他联合研究如Sorafenib联合多柔比星(Johns Hopkins研究)、Sorafenib联合厄罗替尼(SEARCH研究)也在进行中^[22,23]. 由此可知, Sorafenib联合方案使HCC患者临床获益并不完全一致, 这就需要我们设计更加完善的临床试验, 同时不断的探索, 最终寻求HCC的最佳联合治疗方案.

2.1.2 瑞戈非尼(Regorafenib): Regorafenib是在Sorafenib基础上合成的多靶点强效酪氨酸激酶抑制剂, 其主要作用于CRAF、V600E/BRAF、VEGFR-2/3、TIE-2、PDGFR、FGFR-1等靶点, 抑制肿瘤细胞的生长和肿瘤血管的生成. 目前Regorafenib已被批准用于胃肠间质瘤(伊马替尼和舒尼替尼治疗失败后)和晚期结直肠癌. 一项关于Regorafenib推荐作为二线用药治疗使用Sorafenib后进展的HCC患者的随机、对照、双盲的III期临床试验(RESORCE研究), 573名病例来自21个国家152家医疗机构随机分为379例Regorafenib组和194例安慰剂组, 与对照组相比较, Regorafenib可改善患者的总生存时间(10.6 mo vs 7.8 mo), 中位PFS(3.1 mo vs 1.5 mo)以及中位TTP(1.5 mo vs 3.2 mo), 并且具有良好的安全性^[24]. 未来的临床试验应倾向于Regorafenib与其他系统药物联合的疗效, 进而更快地推进其应用于HCC患者.

2.1.3 乐伐替尼(Lenvatinib, E7080): Lenvatinib是一个以VEGFR、FGFR、PDGFR- β 、RET、c-Kit等为主要靶点的口服酪氨酸激酶抑制剂. 基于Lenvatinib治疗晚期HCC患者II期临床试验的良好效果^[25], 随后开展了一项随机对照、双盲、多中心的III期临床试验(NCT01761266), 954名病例来自20个国家154家医疗机构, 随机分为Lenvatinib组(478例)和Sorafenib组(476例), 中位OS分别为13.6 mo和12.3 mo, 中位PFS分别为7.4 mo和3.7 mo; 不良反应的发生率分别为27%和52%, 常见不良反应主要有高血压(42% vs 30%)、腹泻(39% vs 46%)、纳差(34% vs 27%)、体重下降(31% vs 22%)、乏力(30% vs 25%)等, Lenvatinib的治疗效果和不良反应均优于Sorafenib, 极有可能用于无法行手术切除的HCC患者^[26]. 据最新消息, FDA于2018-08-16批准

Lenvatinib(商品名Lenvima)用于不可手术切除的HCC一线治疗. 其在中国已经进入上市申请阶段, 有望获准上市.

2.1.4 阿帕替尼(Apatinib): Apatinib(YN968D1)是我国自主知识产权、自我研发的一种新型口服小分子抗血管生成制剂, 可高度选择性地结合并且抑制VEGFR2, 同时可以适度地抑制PDGFR- β 、c-Kit、Ret以及c-src等酪氨酸激酶的活性, 抑制肿瘤血管生成, 从而抑制肿瘤生长^[27]. 由于在胃癌III期临床试验中Apatinib显示出良好的临床效果, 我国食品药品监督管理局(CFDA)于2014-10批准其上市, 用于治疗晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌. 但是目前尚未批准用于治疗HCC, 相关临床试验正在进行中. 一项随机、开放、多中心的Apatinib治疗晚期HCC的II期临床试验显示, 121例患者随机分配至Apatinib 850 mg/d组(70例)和750 mg/d组(51例), 结果显示两组中位TTP分别是4.2 mo和3.3 mo, 两组中位OS分别为9.7 mo和9.8 mo, DCR分别为48.57%和37.25%, 两组常见不良反应的发生率类似, 且在可控范围内^[28]. 基于其临床效果, 于2014年启动了一项Apatinib治疗晚期HCC的随机、双盲、多中心的III期临床试验, 其研究结果有待公布.

2.1.5 舒尼替尼(Sunitinib): Sunitinib亦是一个多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 主要作用于VEGFR1-3、PDGFR- α/β 、Ret、c-Kit、FLT-3等靶点, 阻滞信号转导, 抑制肿瘤新生血管生成达到抗HCC的作用. 目前, Sunitinib已被批准用于晚期肾癌、胰腺内分泌瘤及胃肠间质瘤等. 2008年开展了一项随机、开放、多中心的III期临床试验, 比较Sunitinib(530例)和Sorafenib(544例)治疗晚期HCC的临床效果, 两组的中位OS分别为8.1 mo和10.0 mo, 中位TTP分别为4.1 mo和4.0 mo; 两组严重不良事件的发生率分别为44%和36%. 由此可知, Sunitinib的临床疗效并不优于Sorafenib, 且毒副作用显著, 已于2010-04被迫提前终止该试验^[29].

2.1.6 布立尼布(Brivanib): Brivanib是一种口服的VEGFR和FGFR双重抑制剂, 可同时抑制这两种信号传导通路, 从而发挥抑制肿瘤细胞增殖和抗肿瘤血管生成的作用. 鉴于Brivanib治疗HCC II期临床试验的有效性, 随后同时开展了4项Brivanib治疗HCC的III期临床试验. 第一项是有关Brivanib与Sorafenib治疗HCC效果比较的多中心、双盲、随机对照研究(BRISK-FL), 共纳入HCC患者1155例, 结果显示两组的中位OS分别为9.5 mo和9.9 mo($P=0.31$), 两组TTP和ORR结果相仿, 但是Brivanib组ADE的发生率稍高于Sorafenib组(11.7% vs 11.3%)^[30]. 第二项研究是Brivanib治疗Sorafenib无法耐受或治疗无效的晚期HCC患者(BRISK-PS), 以安慰剂为

对照组, 全球共纳入395例HCC患者, 两组的中位OS分别为9.4 mo和8.2 mo($P = 0.33$)^[31]. 第三项研究是观察亚洲HCC患者中Brivanib的治疗效果, 实验分组同第二项研究, 共纳入252例患者, 主要观察终点为OS, 其结果有待公布. 第四项有关TACE联合Brivanib的临床试验研究(BRISK-TA), 以TACE为空白对照, 共纳入502例HCC患者, 各249例(实验组)和253例(对照组), 两组中位OS分别为26.4 mo和26.1 mo, 以及治疗效果均无显著性差异^[32]. 遗憾的是, 四项临床试验中有三项未达到预期效果, 其原因有待进一步研究.

2.1.7 雷莫芦单抗(Ramucirumab): Ramucirumab是一种口服的特异性作用于VEGFR2的抑制剂, 目前已被FDA批准用于胃癌、结直肠癌和非小细胞肺癌. 一项随机对照、双盲、多中心的III期临床试验研究(REACH), 来自27个国家154家医疗机构的535例经Sorafenib治疗无效或无法耐受的HCC患者予以Ramucirumab治疗, 安慰剂作为对照, 两组的中位OS分别为9.2 mo和7.6 mo($P = 0.14$), 严重不良反应的发生率分别为5%和4%, 均无显著性差异^[33], 由此可知Ramucirumab与安慰剂相比并不能使HCC患者生存获益. 然而, 在甲胎蛋白(AFP) ≥ 400 ng/mL的组别中, 与安慰剂相比, Ramucirumab中位OS显著增加(7.8 mo vs 4.2 mo), 表现出了较好临床效果, 且具有较好的安全性^[34]. 基于此临床效果, 目前已经开启了一项新的III期临床试验研究, 用于评价Ramucirumab治疗AFP升高的晚期HCC患者的疗效.

另外, 其他抗血管生成剂如Linifanib(ABT-869)因III期临床试验研究结果未达到预期目标而被迫终止. 如Cediranib、Axitinib、Tivozanib、Nintedanib等进行了I、II期临床试验, 均表现出了一定的抗HCC效果^[4], 但其确切效果需要III期临床试验进行证实.

2.2 mTOR抑制剂 mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, mammalian target of rapamycin)是一类进化上保守的大分子蛋白, 属于蛋白激酶家族成员之一. mTOR是PI3K/AKT/mTOR信号通路中的重要组成部分, 在40%-50%的HCC中被激活, 主要参与HCC细胞增殖、分化和转移等, 是肿瘤细胞增殖的控制中心^[10]. 因此, mTOR已成为HCC分子靶向治疗的重要靶点.

2.2.1 依维莫司(Everolimu): Everolimu是由诺华公司研发的一种口服mTOR抑制剂, 目前已被FDA批准用于治疗晚期肾癌、乳腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤, 而用于HCC治疗仍在研究中. 其II期临床研究证实HCC患者予以Everolimu治疗后, 中位OS和中位无PFS分别为7.56 mo和2.96 mo, DCR为44%, 证实对进展期HCC治疗有效^[35]. 由此展开了一项随机、双盲的III期多中心临床试验研究(EVOLVE-1, NCT01035229), 病例来自17个国家

111家医疗机构共546例(Everolimu 362 vs placebo 184), 结果显示两组中位OS无显著性统计学意义[7.6(95%CI: 6.7-8.7)mo vs 7.3(95%CI: 6.3-8.7)mo, $P > 0.05$]; 中位TTP分别为3.0(95%CI: 2.8-4.0)mo和2.6(95%CI: 1.5-2.8)mo; DCR分别为56.1%和45.1%. Everolimu常见不良反应包括口腔炎、纳差、水肿、腹泻、发热、乏力等均显著低于placebo组^[36]. 由此可知, Everolimu并不能显著改善Sorafenib治疗后无效或不能耐受的HCC患者的整体生存情况. 最新的另一项随机、多中心的Everolimu联合Sorafenib的II期临床试验(NCT01005199)研究显示, 联合治疗组与Sorafenib单药相比, 中位OS[10(95%CI: 7.9-14.3)mo vs 12(95%CI: 9.9-17.9)mo]、中位TTP[6.3(95%CI: 4.7-9.2)mo vs 7.6(95%CI: 7.5-8.5)mo]均无显著性差异^[37]. 因此, Everolimu用于HCC的治疗并未得到临床满意的效果.

2.2.2 西罗莫司(Sirolimus)和坦西莫司(Temsirolimus): Sirolimus和Temsirolimus均是口服mTOR抑制剂, 其中Sirolimus还可以抑制VEGF分泌以及阻断VEGF下游相关信号通路的激活, 进而抑制HCC血管生成^[4]. 一项小型的II期临床试验显示, 25例晚期HCC患者予以Sirolimus平均治疗20.6 wk后, 中位OS为6.6 mo, 中位TTP为3.8 mo, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为8%, 证实Sirolimus作为一线药物在晚期HCC患者中显示出抗肿瘤疗效, 因此需要大规模的临床试验进一步证实其效果^[38]. Temsirolimus是Sirolimus的丙酸酯衍生物, 该药物已经被FDA批准用来治疗晚期肾细胞癌, 在HCC方面的研究仍处于II期临床试验. 一项36例HCC患者的小样本II期临床研究显示, 予以Temsirolimus治疗后中位OS为8.89(95%CI: 5.89-13.30)mo, 中位PFS为2.83(95%CI: 1.63-5.24)mo, 遗憾的是主要研究终点PFS并未达到预期目标, 但是中位OS已经达到^[39], 接下来可以进一步选择合适HCC患者进行较大样本的研究.

2.3 c-Met抑制剂 现已证实晚期HCC中c-Met活性发生异常, 提示c-Met抑制剂可能作为HCC治疗的潜在靶点, 于是临床上已研发多种c-Met抑制剂, 现大多数已进入临床试验阶段. 然而迄今为止, 具有c-Met活性的非选择性激酶抑制剂的临床试验(tivantinib, cabozantinib, foretinib和golitinib)在HCC患者中疗效并不显著, 原因可能与试验设计、病例选择、普遍药物脱靶活性等因素有关, 进一步证实可能与c-Met抑制不完全有关^[40]. 相反, 选择性的c-Met抑制剂(tepotinib, capmatinib)预计可以达到完全抑制肿瘤c-Met的活性. 同时, 早期临床试验的初步结果表明, 选择性c-Met抑制剂在HCC中具有抗肿瘤活性, 并且在肝功能Child-Pugh A患者中具有可接受的安全性和耐受性^[40]. 目前正在进行的临床试验旨在

表 2 HCC分子靶向药物临床试验研究进展

分类	药品	靶点	对照	临床试验阶段	数量(总)	OS(m)药物/对照	结果	参考文献
抗血管生成剂	Sorafenib	BRAF, VEGFR, PDGFR	Placebo	III	602(299/303)	10.7 vs 7.9	Yes	[18]
	Sorafenib	BRAF, VEGFR, PDGFR	Placebo	III	226(150/76)	6.5 vs 4.2	Yes	[19]
	Regorafenib	TIE2, VEGFR, PDGFR	Placebo	III	573(379/194)	10.6 vs 7.8	Yes	[24]
	Lenvatinib(E7080)	c-Kit, FGFR, VEGFR	Sorafenib	III	951(478/476)	13.6 vs 12.3	Yes	[26]
	Sunitinib	c-Kit, VEGFR, PDGFR	Sorafenib	III	1074(530/544)	7.9 vs 10.2	termination	[29]
	Brivanib	FGFR, VEGFR	Sorafenib	III	1155(577/588)	9.5 vs 9.9	No	[30]
	Brivanib	FGFR, VEGFR	Placebo	III	395(263/132)	9.4 vs 8.2	No	[31]
	Linifanib	VEGFR, PDGFR	Sorafenib	III	1035	9.1 vs 9.8	No	[50]
mTOR抑制剂	Ramucirumab	VEGFR2	Placebo	III	553(277/276)	9.2 vs 7.6	No	[33]
	Apatinib	VEGFR2	-	II/III	121/360	9.7 vs 9.8	Yes/Ongoing	[27,28]
	Everolimus	mTOR	Placebo	III	546(363/184)	7.6 vs 7.3	No	[36]
	Sirolimus	mTOR	-	III	25	6.6	No	[38]
	Temsirolimus	mTOR	-	II	36	8.89	No	[39]
c-Met抑制剂	Tivantinib	c-Met	Placebo	II	107	1.6 vs 1.4	Yes	[41]
	Tivantinib	c-Met	Placebo	III	340	8.4 vs 9.1	No	[42]
	Cabozantinib	c-Met, RET, VEGFR, KIT	Placebo	II/III	41/760	11.5/-	Yes/Ongoing	[43]
	Foretinib	c-Met, TIE-2, VEGFR2	Placebo	I	45	-	Yes	[51]
	Golvatinib	c-Met, VEGFR2	-	I / II	-	-	Ongoing	*
	Capmatinib	c-Met	Placebo	I / II	33/280	-	Ongoing	*
ERK抑制剂	Tepotinib	c-Met	Placebo	I / II	21/140	-	Ongoing	*
	Selumetinib	MEK1/2	-	II	19	4.2	No	[45]
	Refametinib + sorafenib	MEK	-	II	70	9.7	Yes(RAS突变)	[52]
免疫检查点抑制剂	Pimasertib	MEK1/2	-	I / II	26	-	termination	*
	Nivolumab	PD1	-	I / II	48/214	-	Yes	[47]
	Tremelimumab	CTLA-4	-	II	21	8.2	Yes	[48]

VEGF: 血管内皮生长因子; VEGFR: 血管内皮生长因子受体; PDGF: 血小板衍生的生长因子; PDGFR: 血小板衍生的生长因子受体; FGF: 成纤维细胞生长因子; FGFR: 成纤维细胞生长因子受体; IGF: 胰岛素样生长因子; IGFR: 胰岛素样生长因子受体; HGF: 肝细胞生长因子; c-Met: 肝细胞生长因子受; OS: 中位总生存期; PD1: 程序性死亡受体-1; CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞抗原4.

评估选择性c-Met抑制剂的疗效与安全性. 因此, c-Met抑制仍然是HCC研究的一个活跃领域, 目前正在通过设计良好的临床试验研究选择性c-Met抑制剂的临床效果. 接下来主要介绍几个代表性的药物.

2.3.1 Tivantinib: Tivantinib为口服的非选择性c-Met酪氨酸激酶的抑制剂, 推荐其作为二线用药用于晚期HCC患者. 一项随机、双盲、多中心对照的II期临床试验(NCT00988741)显示, 晚期HCC患者予以Tivantinib治疗后, 中位TTP[1.6(95%CI: 1.4-2.8)mo vs 1.4(95%CI: 1.4-1.5)mo, $P = 0.04$]与中位OS [6.6(95%CI: 4.6-9.0)mo vs 6.2(95%CI: 3.8-9.4)mo]均轻度增加; 然而更重要的是, c-Met高表达HCC患者较低表达患者中位TTP明显增加(2.7 mo vs 1.4 mo, $P = 0.01$), 且安全性良好^[41]. 随后针对c-Met高表达晚期HCC患者进行了一项随机、双盲、多中心对照的III期临床试验(NCT01755767), 研究显示Tivantinib单药组的中位OS为8.4(95%CI: 6.8-10.0)mo, 与安慰剂组(9.1 mo, 95%CI: 7.3-10.4)比较, 两者之间无显

著差异(HR = 0.97, 95%CI: 0.75-1.25, $P = 0.81$). 由此可知, Tivantinib并不能改善c-Met高表达晚期HCC患者的生存期, 但是该研究显示了对晚期HCC患者进行整体组织生物标志物研究的可行性^[42]. 另一项日本的III期临床试验(NCT02029157)即针对索拉非尼或系统化疗失败HCC患者进行Tivantinib单药治疗的研究, 目前正在招募研究对象.

2.3.2 Cabozantinib: Cabozantinib可同时抑制c-Met、VEGFR2、RET、c-Kit等表达, 是多靶点的口服小分子抑制剂, 于2012年被FDA批准用于晚期甲状腺髓样癌的治疗. 一项II期临床研究显示, Cabozantinib治疗HCC患者12 wk DCR, 即部分缓解(partial response, PR)和疾病稳定(stable disease, SD)分别为66%和73%, 中位PFS为2.5(95%CI: 1.3-6.8)mo, 而安慰剂组为1.4(95%CI: 1.3-4.2)mo, 两者之间有显著差异; 同时中位OS可达11.5(95%CI: 7.3-15.6)mo. 由此可知, Cabozantinib对HCC患者具有较好的临床效果, 可以通过调整药物剂量预防

不良反应的发生^[43]. 鉴于其较好的临床效果, 由此开展了一项III期临床试验(NCT01908426), 针对系统化疗或索拉非尼治疗失败的HCC患者, 观察Cabozantinib的临床效果, 结果有待公布.

2.4 MEK/ERK抑制剂 RAS/RAF/MEK/ERK信号通路在肿瘤发生发展的过程中发挥着至关重要的作用, 特别是该通路可以参与到肿瘤血管生成的过程中. 由此, MEK抑制剂通过抑制MEK1和(或)MEK2的表达, 从而发挥抗HCC作用. 目前进入临床试验的药物主要有Selumetinib、Refametinib、Trametinib、Pimasertib等^[44]. 其中, Selumetinib是口服小分子MEK1/2抑制剂, 其II期临床研究显示, 在19例晚期HCC患者中, 予以Selumetinib治疗后, 患者生存获益并不显著, 中位TTP仅为8 wk, 由此认为Selumetinib单一用药可能得不到较好的抗肿瘤效果. 进而又开展了一项与Sorafenib联合治疗晚期HCC患者的临床试验, Ib期结果显示, 联合Sorafenib治疗抗肿瘤效果显著且副作用可接受, 可以开展进一步的试验研究^[45](表2).

3 免疫靶向治疗

肿瘤的免疫治疗是肿瘤治疗史上的重大突破, 已引起了广大科学工作者的浓厚兴趣, 同时在该领域获得了令人震惊的结果. 目前免疫疗法主要包括细胞免疫疗法如CAR-T细胞和免疫检查点抑制剂如PD1/PDL1、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)^[46], 其中CAR-T细胞在血液肿瘤细胞中表现出显著的临床效果, 而在实体瘤中的研究的效果并不显著, 其研究仍在进行中; 免疫检查点抑制剂则在HCC治疗中取得了较好的成果, 如Nivolumab、Pembrolizumab、Tremelimumab、Ipilimumab等^[4].

3.1 Nivolumab(Opdivo, 纳武单抗) Nivolumab是PD1抑制剂, 目前已被FDA批准用于黑色素瘤和肺癌. 一项Nivolumab治疗晚期HCC的多中心I/II期临床试验研究(CheckMate 040), 病例来自15个国家46家医疗机构共262例HCC患者, I期试验(48例)结果显示Nivolumab(3mg/kg)治疗相关的严重不良反应的发生率为25%, 其中6%与治疗相关, 说明Nivolumab的安全性良好可用于后续试验. II期临床试验研究显示, Nivolumab的DCR为64%(58/71), 6 mo和9 mo的OS所占比例分别为83%(18/88)和74%(67/79); 不良反应发生率(6%), 主要为皮疹、瘙痒, 肝功转氨酶异常, 脂肪酶、淀粉酶升高^[47]. 由此可知, Nivolumab用于治疗晚期HCC具有较好的临床效果和安全性, 需要III期临床试验进一步证实其疗效.

3.2 曲美母单抗(Tremelimumab) Tremelimumab是

CTLA-4全人源化单克隆抗体, 其作用靶点是CTLA-4. 一项Tremelimumab治疗Sorafenib等系统治疗失败的HCV相关HCC患者的II期临床试验, 此研究共纳入21例患者, 研究结果显示DCR为76.4%, 中位OS为8.2 mo, 中位TTP为6.48 mo; 不良反应发生率低, 主要见于皮疹、乏力、纳差, 肝功能转氨酶升高、低钠血症等; 同时, 可以抑制HCV复制, 且具有时间依赖性^[48]. 另一项Tremelimumab联合射频治疗晚期HCC患者的II期临床试验显示, 6 mo和12 mo无肿瘤进展时间所占比例为57.1%和33.1%, 中位TTP为7.4 mo, 中位OS为12.3 mo^[49]. 由此认为, Tremelimumab联合射频为晚期HCC的治疗提供了新的治疗方案, 进一步提示Tremelimumab具有较好的抗肿瘤效果和安全性, 但仍需要III期临床试验进一步证实其疗效.

4 结论

肝细胞癌显著的全球疾病负担和缺乏有效治疗方案的事实问题, 极大地促进和推动了HCC发病机制和治疗等多方面研究的步伐. 自SHARP和Oriental研究数据发布以来, 有关分子靶向新药治疗HCC的临床试验研究方兴未艾. 2018年由欧洲肝脏研究学会(EASL)和欧洲癌症研究治疗组织(EORTC)颁布的最新HCC指南中指出Sorafenib仍然是HCC全身治疗标准的一线药物, 同时推荐Regorafenib为HCC全身治疗的二线药物, 以及若Lenvatinib获得批准亦可推荐为一线药物^[2]. 据最新消息, FDA已于2018-08-16批准Lenvatinib(商品名Lenvima)用于不可手术切除的HCC一线治疗. 但是, 近十年来众多的抗HCC的分子靶向药物仅有Sorafenib、Regorafenib和Lenvatinib获批, 而其他药物并未能使HCC患者生存获益. 由此可知, 目前抗HCC的分子靶向药物的研究仍存在诸多问题.

首先, HCC的发生发展是一个极其复杂的过程, 需要通过激活多种信号传导通路和生长因子等方式促进HCC的发生发展, 目前其发病机制尚不完全明确. 特别是靶向治疗需要明确肿瘤发生的主要驱动因子及涉及的主要信号通路, 这对于HCC而言仍面临巨大挑战. 其次, HCC是一种富血管肿瘤, 多数研究主要以阻断肿瘤新生血管的生成作为晚期HCC患者治疗的靶点, 且多种针对HCC的多靶向药物正在研发, 但肿瘤的形成都存在多个基因异常, 仅仅阻断单个或特定几个信号传导通路也许远远不够, 只能短期缓解肿瘤的发展, 并不能达到HCC完全治愈. 第三, HCC肿瘤异质性、细胞变异的不确定性及肿瘤逃逸限制了高效靶点的选择以及高选择性的靶向治疗, 探索HCC的精准分子靶向治疗可能比预想的要复杂. 最后, 寻找有效的预测HCC分子靶向

药物治疗效果的分子生物学标志仍是难点. 只有继续探索和寻找有效的分子生物学标志, 才能做到有的放矢, 真正地达到HCC精准靶向治疗和个体化治疗的目的. 目前, HCC患者的治疗给我们带来了独特且棘手的临床挑战, 但是随着我们对HCC生物学特性的日益探索 and 了解, 以及分子靶向药物临床试验的积累, 同时从其他实体瘤的分子靶向治疗中吸取经验教训, 在不久的将来HCC分子靶向治疗一定会有所突破.

5 参考文献

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236 [PMID: 29628281 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019]
- Gadaleta-Caldarola G, Infusino S, Divella R, Ferraro E, Mazzocca A, De Rose F, Filippelli G, Abbate I, Brandi M. Sorafenib: 10 years after the first pivotal trial. *Future Oncol* 2015; 11: 1863-1880 [PMID: 26161924 DOI: 10.2217/fon.15.85]
- Llovet JM, Villanueva A, Lachenmayer A, Finn RS. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 408-424 [PMID: 26054909 DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.103]
- Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, Gores G. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16018 [PMID: 27158749 DOI: 10.1038/nrdp.2016.18]
- Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet* 2016; 388: 518-529 [PMID: 26853587 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01088-0]
- Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2310-2318 [PMID: 23388504 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2791]
- Totoki Y, Tatsuno K, Covington KR, Ueda H, Creighton CJ, Kato M, Tsuji S, Donehower LA, Slagle BL, Nakamura H, Yamamoto S, Shinbrot E, Hama N, Lehmkühl M, Hosoda F, Arai Y, Walker K, Dahdouli M, Gotoh K, Nagae G, Gingras MC, Muzny DM, Ojima H, Shimada K, Midorikawa Y, Goss JA, Cotton R, Hayashi A, Shibahara J, Ishikawa S, Guiteau J, Tanaka M, Urushidate T, Ohashi S, Okada N, Doddapaneni H, Wang M, Zhu Y, Dinh H, Okusaka T, Kokudo N, Kosuge T, Takayama T, Fukayama M, Gibbs RA, Wheeler DA, Aburatani H, Shibata T. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nat Genet* 2014; 46: 1267-1273 [PMID: 25362482 DOI: 10.1038/ng.3126]
- Tovar V, Alsinet C, Villanueva A, Hoshida Y, Chiang DY, Solé M, Thung S, Moyano S, Toffanin S, Minguez B, Cabellos L, Peix J, Schwartz M, Mazzaferro V, Bruix J, Llovet JM. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and pre-clinical efficacy of IGF-1R blockage. *J Hepatol* 2010; 52: 550-559 [PMID: 20206398 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.015]
- Engl T, Rutz J, Maxeiner S, Juengel E, Roos F, Khoder W, Bechstein WO, Nelson K, Tsaur I, Haferkamp A, Blaheta RA. mTOR inhibition reduces growth and adhesion of hepatocellular carcinoma cells in vitro. *Mol Med Rep* 2017; 16: 7064-7071 [PMID: 28901501 DOI: 10.3892/mmr.2017.7401]
- Newell P, Toffanin S, Villanueva A, Chiang DY, Minguez B, Cabellos L, Savic R, Hoshida Y, Lim KH, Melgar-Lesmes P, Yea S, Peix J, Deniz K, Fiel MI, Thung S, Alsinet C, Tovar V, Mazzaferro V, Bruix J, Roayaie S, Schwartz M, Friedman SL, Llovet JM. Ras pathway activation in hepatocellular carcinoma and anti-tumoral effect of combined sorafenib and rapamycin in vivo. *J Hepatol* 2009; 51: 725-733 [PMID: 19665249 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.028]
- Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F, Calatayud AL, Pinyol R, Pelletier L, Balabaud C, Laurent A, Blanc JF, Mazzaferro V, Calvo F, Villanueva A, Nault JC, Bioulac-Sage P, Stratton MR, Llovet JM, Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015; 47: 505-511 [PMID: 25822088 DOI: 10.1038/ng.3252]
- Amaddeo G, Cao Q, Ladeiro Y, Imbeaud S, Nault JC, Jaoui D, Gaston Mathe Y, Laurent C, Laurent A, Bioulac-Sage P, Calderaro J, Zucman-Rossi J. Integration of tumour and viral genomic characterizations in HBV-related hepatocellular carcinomas. *Gut* 2015; 64: 820-829 [PMID: 25021421 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306228]
- Ahn SM, Jang SJ, Shim JH, Kim D, Hong SM, Sung CO, Baek D, Haq F, Ansari AA, Lee SY, Chun SM, Choi S, Choi HJ, Kim J, Kim S, Hwang S, Lee YJ, Lee JE, Jung WR, Jang HY, Yang E, Sung WK, Lee NP, Mao M, Lee C, Zucman-Rossi J, Yu E, Lee HC, Kong G. Genomic portrait of resectable hepatocellular carcinomas: implications of RB1 and FGF19 aberrations for patient stratification. *Hepatology* 2014; 60: 1972-1982 [PMID: 24798001 DOI: 10.1002/hep.27198]
- Dashzeveg N, Yoshida K. Cell death decision by p53 via control of the mitochondrial membrane. *Cancer Lett* 2015; 367: 108-112 [PMID: 26231733 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.019]
- Audard V, Grimmer G, Elie C, Radenen B, Audebourg A, Letourneur F, Soubrane O, Vacher-Lavenu MC, Perret C, Cavard C, Terris B. Cholestasis is a marker for hepatocellular carcinomas displaying beta-catenin mutations. *J Pathol* 2007; 212: 345-352 [PMID: 17487939 DOI: 10.1002/path.2169]
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34
- Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RT, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS, Makuuchi M, Souza F, Berre MA, Meinhardt G, Llovet JM; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1344-1354 [PMID: 26361969 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9]
- Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:

- 3960-3967 [PMID: 21911714 DOI: 10.1200/JCO.2011.37.1021]
- 22 Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, Bruix J, Qin S, Thuluvath PJ, Llovet JM, Leberre MA, Jensen M, Meinhardt G, Kang YK. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 559-566 [PMID: 25547503 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7746]
- 23 Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, Leung T, Gansukh B, Saltz LB. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2154-2160 [PMID: 21081728 DOI: 10.1001/jama.2010.1672]
- 24 Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56-66 [PMID: 27932229 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9]
- 25 Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, Ikeda M, Okusaka T, Tamai T, Suzuki T, Hisai T, Hayato S, Okita K, Kumada H. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2017; 52: 512-519 [PMID: 27704266 DOI: 10.1007/s00535-016-1263-4]
- 26 Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173 [PMID: 29433850 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1]
- 27 Roviello G, Ravelli A, Polom K, Petrioli R, Marano L, Marrelli D, Roviello F, Generali D. Apatinib: A novel receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of gastric cancer. *Cancer Lett* 2016; 372: 187-191 [PMID: 26797419 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.014]
- 28 Qin SK. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A phase II randomized, open-label trial. *Asco Meeting Abstr* 2014; 32: 4019
- 29 Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M, Pitman Lowenthal S, Lanzaone S, Yang L, Lechuga MJ, Raymond E. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067-4075 [PMID: 24081937 DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8372]
- 30 Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, Hsu CH, Hu TH, Heo J, Xu J, Lu L, Chao Y, Boucher E, Han KH, Paik SW, Robles-Aviña J, Kudo M, Yan L, Sobhonslidsuk A, Komov D, Decaens T, Tak WY, Jeng LB, Liu D, Ezzeddine R, Walters I, Cheng AL. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3517-3524 [PMID: 23980084 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4410]
- 31 Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, Kang YK, Assenat E, Lim HY, Boige V, Mathurin P, Fartoux L, Lin DY, Bruix J, Poon RT, Sherman M, Blanc JF, Finn RS, Tak WY, Chao Y, Ezzeddine R, Liu D, Walters I, Park JW. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-3516 [PMID: 23980090 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3009]
- 32 Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RT, Blanc JF, Yan L, Yang J, Lu L, Tak WY, Yu X, Lee JH, Lin SM, Wu C, Tanwandee T, Shao G, Walters IB, Dela Cruz C, Poulart V, Wang JH. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *Hepatology* 2014; 60: 1697-1707 [PMID: 24996197 DOI: 10.1002/hep.27290]
- 33 Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, Sastre J, Chau I, Chang SC, Abada PB, Yang L, Schwartz JD, Kudo M; REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859-870 [PMID: 26095784 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9]
- 34 Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Kudo M, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Okusaka T, Bowman L, Cui ZL, Girvan AC, Abada PB, Yang L, Zhu AX. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. *Eur J Cancer* 2017; 81: 17-25 [PMID: 28591675 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.001]
- 35 Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, Muzikansky A, Clark JW, Kwak EL, Schrag D, Jors KR, Fuchs CS, Iafrate AJ, Borger DR, Ryan DP. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 5094-5102 [PMID: 21538343 DOI: 10.1002/cncr.26165]
- 36 Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57-67 [PMID: 25058218 DOI: 10.1001/jama.2014.7189]
- 37 Koeberle D, Dufour JF, Demeter G, Li Q, Ribi K, Samaras P, Saletti P, Roth AD, Horber D, Buehlmann M, Wagner AD, Montemurro M, Lakatos G, Feilchenfeldt J, Peck-Radosavljevic M, Rauch D, Tschanz B, Bodoky G; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Sorafenib with or without everolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a randomized multicenter, multinational phase II trial (SAKK 77/08 and SASL 29). *Ann Oncol* 2016; 27: 856-861 [PMID: 26884590 DOI: 10.1093/annonc/mdw054]
- 38 Decaens T, Luciani A, Itti E, Hulin A, Roudot-Thoraval F, Laurent A, Zafrani ES, Mallat A, Duvoux C. Phase II study of sirolimus in treatment-naïve patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 610-616 [PMID: 22459565 DOI: 10.1016/j.dld.2012.02.005]
- 39 Yeo W, Chan SL, Mo FK, Chu CM, Hui JW, Tong JH, Chan AW, Koh J, Hui EP, Loong H, Lee K, Li L, Ma B, To KF, Yu SC. Phase I/II study of temsirolimus for patients with unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC)- a correlative study to explore potential biomarkers for response. *BMC Cancer* 2015; 15: 395 [PMID: 25962426 DOI: 10.1186/s12885-015-1334-6]
- 40 Bouattour M, Raymond E, Qin S, Cheng AL, Stammberger U, Locatelli G, Faivre S. Recent developments of c-Met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 1132-1149 [PMID: 28862760 DOI: 10.1002/hep.29496]

- 41 Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S, Gasbarrini A, Lencioni M, Cicalese L, Sherman M, Gridelli C, Buggisch P, Gerken G, Schmid RM, Boni C, Personeni N, Hassoun Z, Abbadessa G, Schwartz B, Von Roemeling R, Lamar ME, Chen Y, Porta C. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 55-63 [PMID: 23182627 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70490-4]
- 42 Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, Rota Caramoli E, Porta C, Daniele B, Bolondi L, Mazzaferro V, Harris W, Damjanov N, Pastorelli D, Reig M, Knox J, Negri F, Trojan J, López López C, Personeni N, Decaens T, Dupuy M, Sieghart W, Abbadessa G, Schwartz B, Lamar M, Goldberg T, Shuster D, Santoro A, Bruix J. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 682-693 [PMID: 29625879 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30146-3]
- 43 Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang TS, Su WC, Burris H, Braithe F, Vogelzang N, Spira A, Foster P, Lee Y, Van Cutsem E. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 2017; 28: 528-534 [PMID: 28426123 DOI: 10.1093/annonc/mdw651]
- 44 O'Neil BH, Goff LW, Kauh JS, Strosberg JR, Bekaii-Saab TS, Lee RM, Kazi A, Moore DT, Learoyd M, Lush RM, Sebt SM, Sullivan DM. Phase II study of the mitogen-activated protein kinase 1/2 inhibitor selumetinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2350-2356 [PMID: 21519015 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9432]
- 45 Tai WM, Yong WP, Lim C, Low LS, Tham CK, Koh TS, Ng QS, Wang WW, Wang LZ, Hartano S, Thng CH, Huynh H, Lim KT, Toh HC, Goh BC, Choo SP. A phase Ib study of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in combination with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2016; 27: 2210-2215 [PMID: 27681866 DOI: 10.1093/annonc/mdw415]
- 46 Kelly PN. The Cancer Immunotherapy Revolution. *Science* 2018; 359: 1344-1345 [PMID: 29567702 DOI: 10.1126/science.359.6382.1344]
- 47 El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492-2502 [PMID: 28434648 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2]
- 48 Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JI, Larrea E, Alfaro C, Sarobe P, Lasarte JJ, Pérez-Gracia JL, Melero I, Prieto J. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 81-88 [PMID: 23466307 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.022]
- 49 Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, Davis JL, Hughes MS, Heller T, ElGindi M, Uppala A, Korangy F, Kleiner DE, Figg WD, Venzon D, Steinberg SM, Venkatesan AM, Krishnasamy V, Abi-Jaoudeh N, Levy E, Wood BJ, Greten TF. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017; 66: 545-551 [PMID: 27816492 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.029]
- 50 Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, Kudo M, Kang YK, Chen PJ, Toh HC, Gorbunova V, Eskens FA, Qian J, McKee MD, Ricker JL, Carlson DM, El-Nowiem S. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172-179 [PMID: 25488963 DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3298]
- 51 Singh RP, Patel B, Kallender H, Ottesen LH, Adams LM, Cox DS. Population pharmacokinetics modeling and analysis of foretinib in adult patients with advanced solid tumors. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 1184-1192 [PMID: 25998042 DOI: 10.1002/jcph.546]
- 52 Lim HY, Heo J, Choi HJ, Lin CY, Yoon JH, Hsu C, Rau KM, Poon RT, Yeo W, Park JW, Tay MH, Hsieh WS, Kappeler C, Rajagopalan P, Krissel H, Jeffers M, Yen CJ, Tak WY. A phase II study of the efficacy and safety of the combination therapy of the MEK inhibitor refametinib (BAY 86-9766) plus sorafenib for Asian patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5976-5985 [PMID: 25294897 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3445]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



Low-FODMAPs diet在肠易激综合征健康管理中的应用

王茜, 谢亚伦, 吴夏鑫, 田如, 高琳, 吴金凤, 曹超宇, 邱杰, 张瑜

王茜, 谢亚伦, 吴夏鑫, 田如, 高琳, 吴金凤, 曹超宇, 邱杰, 张瑜, 扬州大学护理学院 江苏省扬州市 225009

王茜, 扬州大学本科生, 主要研究方向为肠道急慢性炎症的机制与护理.

作者贡献分布: 本文综述由王茜、谢亚伦及吴夏鑫完成; 田如、高琳及吴金凤做文献收集; 曹超宇与邱杰分析临床现状及健康管理模式; 张瑜审校.

基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金, No. SBK2016042446; 江苏省大学生科创一般项目, No. 201711117051Y; 全国高等医学教育学会护理教育分会青年项目, No. GJHLQ160014.

通讯作者: 张瑜, 副教授, 225009, 江苏省扬州市邗江区江阳中路136号, 扬州大学护理学院基础护理教研室, 扬州大学老年病防治重点实验室. yizhangyu@yzu.edu.cn

收稿日期: 2018-9-26

修回日期: 2018-10-30

接受日期: 2018-11-08

在线出版日期: 2018-12-08

Application of low-FODMAP diet in health management of irritable bowel syndrome

Qian Wang, Ya-Lun Xie, Xia-Xin Wu, Ru Tian, Lin Gao, Jin-Feng Wu, Chao-Yu Cao, Jie Qiu, Yu Zhang

Qian Wang, Ya-Lun Xie, Xia-Xin Wu, Ru Tian, Lin Gao, Jin-Feng Wu, Chao-Yu Cao, Jie Qiu, Yu Zhang, School of Nursing, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

Supported by: Jiangsu Science Foundation Youth Fund, No. SBK2016042446; General Project of Science and Innovation for Jiangsu University Students, No. 201711117051Y; National Nursing Association of Higher Medical Education Society Youth Project, No. GJHLQ160014.

Corresponding author to: Yu Zhang, Associate Professor, Key Laboratory for Prevention and Treatment of Geriatric Disease, Fundamental Nursing office, School of Nursing, Yangzhou University, 136 Jiangyang Middle Road, Hanjiang District, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China. yizhangyu@yzu.edu.cn

Received: 2018-9-26

Revised: 2018-10-30

Accepted: 2018-11-08

Published online: 2018-12-08

Abstract

Dietary management plays an important role in the management of symptoms in patients with irritable bowel syndrome (IBS). Currently, it has become an effective method for the treatment and care of IBS and has attracted much attention. Limited intake of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAPs) is a new type of diet management method, and it can improve the gastrointestinal symptoms and quality of life in IBS patients. This paper reviews the improvement of symptoms, quality of life, and intestinal flora in patients who receive a low FODMAP diet for health management, and proposes a new scheme in comparison with traditional diet management.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Low-fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols; Health management

Wang Q, Xie YL, Wu XX, Tian R, Gao L, Wu JF, Cao CY, Qiu J, Zhang Y. Application of low-FODMAP diet in health management of irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 2018-2022

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2018.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.2018>

摘要

饮食管理在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的症状控制中发挥着重要作用, 目前成为IBS治疗和护理的有效方法并备受关注. 限制摄入可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable

oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)是一种新型的饮食管理方法,它可以有效改善IBS胃肠道不良反应症状以及提高生活质量. 本文就低FODMAPs饮食在IBS健康管理中对患者症状、生活质量以及肠道菌群的改善做一综述,对比传统饮食管理提出新方案.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 低含量的可发酵短链碳水化合物; 健康管理

核心提要: 本文在总结肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)传统饮食管理模式给患者带来低耐受量、低依从性的基础上提出低低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食及其临床应用优势. 详细综述了低FODMAPs饮食在IBS健康管理中的巨大应用价值和广阔发展前景. 为IBS构建低FODMAPs临床饮食管理新模式提供参考.

王茜, 谢亚伦, 吴夏鑫, 田如, 高琳, 吴金凤, 曹超宇, 邱杰, 张瑜. Low-FODMAPs diet在肠易激综合征健康管理中的应用. 世界华人消化杂志 2018; 26(34): 2018-2022

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2018.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i34.2018>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病^[1,2], 目前发病率较高, 容易复发, 严重影响患者生活质量, 暂无有效的根治方法, 以症状控制为主. 多年来, 饮食管理成为常用的症状控制方法, 然而, 人们逐渐发现传统的饮食管理给患者带来许多不利影响, 例如大规模控制患者食物摄入种类所带来的营养失调及轮回饮食治疗而导致的患者接受度低^[3-5]. 因此, 新兴饮食管理逐渐出现并且其优越性日渐突出, 尤其是低量的可发酵短链碳水化合物低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食在IBS的治疗和管理中重要地位日渐凸显. 本文就低FODMAPs饮食在IBS健康管理中的应用做一综述.

1 低FODMAPs饮食的概述

Low-FODMAPs 饮食指的是限制摄入含有可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇的食物^[6,7]. FODMAPs是指可加剧功能性胃肠病症状的短链可发酵的碳水化合物. 它主要包括寡糖、双糖、单糖和多元醇, 不包括大

部分多糖, 如淀粉和纤维素^[6]. 该类物质在大多数食物中都存在, 例如水果、蔬菜(尤其是洋葱和大蒜)、牛奶(乳糖)、蜂蜜(果糖过量的葡萄糖)、小麦和黑麦(主要包含果聚糖的低聚糖)、豆类[半乳糖-低聚糖(galactooligosaccharides, GOS)], 以及核果和一些人工甜味剂(多元醇)^[8]. 它有三个主要的特点: (1)难以在小肠内消化或被吸收; (2)由于体积小而具有渗透性; (3)因为碳水化合物链长而在肠道内快速发酵^[8]. 因此要想采取低FODMAPs饮食疗法, 就要去除或尽量减少食物中的易发酵的短链碳水化合物.

2 低FODMAPs饮食的作用

2.1 低FODMAPs饮食对IBS症状的影响 近年来, 研究者发现低FODMAPs饮食对IBS的临床症状有明显的改善作用, 并且对各种类型IBS都有一定的效果. 研究者^[9-12]设计了随机对照试验, 他们对比了普通饮食和低FODMAPs饮食对于IBS症状的影响. 在2 d到6 wk不等的干预下, 有大约70%的试验组患者改善了腹痛、腹胀等胃肠道症状, 并且应用低FODMAPs饮食疗法的患者对于症状改善的满意度也较高, 部分患者主观感觉粪便黏液减少. 一项采用了网络健康监测方法的研究证明^[13], 腹泻型IBS患者的症状以及生命质量在应用低FODMAPs饮食后, 有明显改善. 另外还有研究表明^[14], 限制果糖饮食可以缓解IBS症状, 实验设计了对照组, 分别给予受试者葡萄糖与果糖各40 g, 结果显示摄入果糖者肠道内水份增加并伴有呼吸氢和结肠气体的明显增加, 这会导致受试者IBS的症状加重. IBS患者消化道常见内分泌细胞异常, 在低FODMAPs饮食治疗下, 这种异常会逐渐恢复至正常水平. 短链可发酵碳水化合物的饮食限制[低发酵低聚糖、双糖、单糖和多酚(FODMAPs)的饮食]在临床中已有越来越多的应用. 结合有益的临床影响, 最近的研究^[15]也表明低FODMAPs饮食导致了微生物组和代谢组的深刻变化, 但其持续时间和临床相关性尚不清楚. 综上所述, 低FODMAPs饮食可以改善IBS症状, 减轻腹痛与腹胀.

2.2 低FODMAPs饮食对IBS生活质量的影响 FODMAPs代表可发酵的低聚糖、双糖、单糖和多元醇等, 其广泛存在于谷物、水果、蔬菜、奶制品、饮料和其他加工食品中^[8]. 因此过度地强调低FODMAPs饮食不仅易使患者产生心理压力和经济压力, 也可能出现由于饮食限制而导致的营养不良等问题, 对患者的生活质量产生一定的负面影响. 采取低FODMAPs饮食比普通饮食花费多, 饮食开销的增大会使患者减少其它方面的花销, 从而导致生活质量的下降^[16]. 饮食改变可能有社会心理学风险, 包括对社交人士和经常在外就餐人群造成

困扰, 以及产生健康食品强迫症^[17], 影响生活质量. 但低FODMAPs饮食对生活质量并不是单方面地产生负面影响, 而是利弊同时存在. 有研究通过比较低FODMAPs饮食和常规饮食对IBS患者生活质量的不同干预效果, 发现低FODMAPs饮食可改善患者的生活质量总分, 其效果在焦虑不安、生理功能和总体健康方面尤为突出^[18]. 综上所述, 低FODMAPs饮食对IBS的生活质量同时存在正面和负面影响. 所以, 采取恰当量的低FODMAPs饮食加上正确的心理辅导可能更加有利于提高患者的生活质量.

2.3 低FODMAPs饮食对IBS肠道菌群的影响 FODMAPs中含有多种益生元类物质, 可以促进肠道内双歧杆菌等益生菌的生长. 这些益生菌对人类来讲主要是乳酸杆菌、双歧杆菌、放线菌、酵母菌等. 它们可以酸化肠腔, 改善发酵过程, 减少气体的产生, 避免腹痛、腹胀; 改善局部应激, 免疫调节以及降低内脏高敏感性等; 还可以改善机体内的微生态平衡并发挥有益作用, 补充的益生菌与肠黏膜上皮结合, 抑制有害菌附着与繁殖, 从而改善肠黏膜的功能, 在许多胃肠道疾病中起到关键作用^[19]. IBS患者存在小肠细菌过度生长(small intestinal bacteria overgrowth, SIBO)^[20]和肠道菌群异常, 主要表现为乳酸杆菌、双歧杆菌的减少. 肠道菌群异常由慢性炎症应激、细菌发酵产气等机制引起, 可产生肠道动力异常、内脏敏感性增高、肠道运动感觉功能和通透性的改变以及精神症状异常等症状, 从而诱发或加重IBS患者的症状^[21]. 而益生菌的生长恰可以有效地控制肠道菌群异常的发生. 研究发现^[12], 在进行了4 wk低FODMAPs饮食后, 与正常饮食组相比, IBS患者肠道菌群总数无明显变化, 但肠道内双歧杆菌浓度和比例有所下降. Halmos等^[22]的研究发现, 在进行3 wk的低FODMAPs饮食后, 相比于澳大利亚式饮食组(高FODMAPs饮食), 双歧杆菌数量并没有明显减少, 但低FODMAPs饮食组患者的粪便pH值显著升高, 且肠道产丁酸梭菌亚群XI V a显著减少, 丁酸梭菌作为调整肠道功能的代表性菌之一, 具有促进有益菌生长和繁殖、抑制有害菌生长、降低肠道内pH值的特点^[23]. 因此, 丁酸梭菌的减少和肠道内pH的升高可能负以带来潜在的面影响. 综上所述, 低FODMAPs饮食对肠道菌群尤其是益生菌有一定影响, 但目前对于低FODMAPs饮食的长期效果和安全性尚不明确, 且长期的低FODMAPs饮食是否营养状况下降、菌群严重失调及不良后果, 有待进一步研究.

3 低FODMAPs饮食在IBS健康管理中的应用

3.1 低FODMAPs饮食的评估 半定量食物频率调查表(food-frequency questionnaire, FFQ)可以用于评估广泛的

营养, 包括新的碳水化合物、FODMAPs和glycemic指数^[24]. 这为饮食研究提供了一个有用的工具, 特别是在胃肠疾病领域, 因此, 我们在应用低FODMAPs饮食时, 可以采用该量表对食物进行营养评估, 以筛选出最优的低FODMAPs饮食. 酶水解方法也已经广泛地被其他研究者用于评估FODMAPs的食品含量并符合国际分析标准. 不同的分析方法中还包括使用高效液相色谱法, 然而, 高效液相色谱技术在技术上可能更具挑战性, 并不能准确地识别出果实的总量^[25]. 首先我们需要了解各类食物的FODMAPs含量: (1)肉类: 属于低FODMAPs食物 (2)水果和蔬菜: 大部分水果都含有果糖, 且葡萄糖含量更多. 但香蕉中只检测到低浓度的低聚果糖. 番茄虽然含有FODMAPs, 但其中果糖含量少. 总的来说, 这两者比其他分析水果中发现的葡萄糖和果糖含量少. 所有评估的蔬菜都有FODMAPs含量, 但浓度很低. (3)奶和奶制品: 乳糖在黄油和奶酪制品中多见. 其中Lactaid2%低脂牛奶乳糖含量少. (4)饮料: 大部分饮料都含有果糖和果糖低聚糖, 且果糖含量高. (5)零食和杂项: 所有的零食(椒盐卷饼、薯片、薯条)都含有过量的果糖. 无谷蛋白烘焙食品FODMAPs含量高. Inulin-FOS的果糖低聚糖含量很高. 相比之下, maltodextrin只检测到少量的葡萄糖^[25].

3.2 低FODMAPs饮食的干预模式 低FODMAPs饮食包括三个阶段: FODMAPs限制; FODMAPs恢复; FODMAPs个性化^[26].

第一个阶段要确认临床诊断、评估综合症状和饮食状况. 对FODMAPs进行详细描述以及告知患者其诱发病状的机制. 具体步骤主要是完全限制高FODMAPs食物的摄入, 大约需要2-8 wk的时间. 通过一段时间的观察来证实患者通过低FODMAPs饮食疗法, 有缓解症状的可能性. 一般2 d后, 患者的临床症状就会有所改善, 1-2 wk便可达到预期效果^[27]. 第二个阶段是要重新评估症状和饮食情况, 如果成功地减少了IBS症状, 则循序渐进引入含有FODMAPs的食物, 但是必须要在症状已经被控制的基础上, 且有医生或营养师的密切指导与监督, 还要保证营养均衡. 这个阶段是为了找出可以导致症状产生的食物和维持症状缓解的食物, 并且由于放宽了食物的限制, 患者的依从性也能相应提升, 配合度与满意度的提升也有助于治疗的进一步进行. 第三个阶段是依据患者自身的状况, 设计个性化饮食方案. 由于每个人对FODMAPs量的耐受程度不一样, 中西方之间, 种族之间, 地区之间差异也较大, 需要根据个体差异, 制定最优化的饮食方案. 在此以后, 患者可以解除一些饮食限制, 并允许更多样化的饮食摄入.

低FODMAPs饮食方案是要找到每组食物群中的低

FODMAPs部分, 还要了解哪些属于高FODMAPs食物, 这样才能给予患者有效的饮食指导. 尽可能详细列出一些食物种类, 让患者有清晰的认知, 以免由于缺乏相关知识, 影响疗效. 除此以外, 还可以采取一些辅助方法, 例如使用乳糖分解食物中的酵素, 或减少食用直接含乳糖成分的食物, 因为乳糖不耐受是诱发和加剧IBS症状的原因之一^[28]. 与此同时食用一些含葡萄糖和过量游离果糖的食物可以缓解胃肠道症状^[29]. 还有研究提出可以将食物交换份法的原理与低FODMAPs相结合来制定食谱^[18]. 研究人员需要根据患者的年龄、劳动分级、体型来确定患者每日能量需要量. 患者还要摄取适量膳食纤维, 烹调时尽量避免油炸, 凉拌和熏烤, 尽量少食用一些不耐受的食物. 因为对于食物中FODMAPs成分的探讨仍然不完善, 所以在使用低FODMAPs饮食疗法时要注意在胃肠营养师的指导下, 这可以使患者在科学可靠的指导下开展低FODMAPs饮食疗法^[30]. 由于饮食需要积极的患者参与, 患者必须对饮食变化有一定的兴趣, 并且能够理解饮食的基本原理并遵循指导. 应用网络和App, 例如“the Monash University Low-FODMAPs Diet App”, 它们有望发展为一种新型便利的低FODMAPs饮食管理模式^[8].

3.3 低FODMAPs的饮食指导 指导患者遵循低FODMAPs饮食, 需要医护人员掌握关于食物FODMAPs含量的知识. FODMAPs内容指南来源于科学验证和出版的相关刊物, 还有食品销售点的成分表^[25]. 在经过FODMAPs饮食评估后, 我们可以辨别出高FODMAPs食物与低FODMAPs食物, 可以据此指导患者的饮食.

与传统的烹饪方法与饮食习惯相比较, 还应指导患者遵循(1)少食多餐; (2)食用时将食物削皮并切开; (3)彻底咀嚼食物; (4)多采用水煮的方法; (5)采取低脂饮食和减少辛辣食物, 如豆类, 洋葱, 咖啡和酒精等. 此外, 应避免含碳酸的饮料和含有多元醇的甜味剂, 且应在一天内均匀摄入纤维^[24].

4 结论

各种研究表明, 饮食管理能够有效便捷地改善IBS症状. 由于患者在传统饮食管理中缺乏高度依从性, 所以治疗效果不佳. 而低FODMAPs饮食作为一种新兴的饮食管理模式, 且各种临床研究证实它可以改善多数IBS患者的症状, 对患者的生活质量和肠道菌群都有一定影响, 有进一步探究的价值. 合理控制FODMAPs的摄入有望在临床中更多应用, 成为健康管理中的新方法. 由于大部分研究证实的都是该疗法的短期疗效, 对于其长期有效性和安全性仍不明确, 且其作用效果以及影响存在个体差异, 长期限制FODMAPs的摄入是否会影响人体的

营养均衡状况或导致其他不良后果也尚无明确定论, 所以该方法在健康管理中的应用仍需进一步的探究.

5 参考文献

- 寇会玲, 宗立永, 孙元熙. 肠易激综合征流行病学与发病机制研究新进展. 医学理论与实践 2015; 28: 2448-2449 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2015.18.012]
- 冯文林, 伍海涛, 洪睦铿, 陈诗成. 中国国内肠易激综合征流行病学调查研究的现状. 浙江中医药大学学报 2017; 41: 685-687 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2017.08.012]
- Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459-1464 [PMID: 15361495 DOI: 10.1136/gut.2003.037697]
- 吕晶, 王怡. 饮食指导对肠易激综合征中食物不耐受的影响84例分析. 中国误诊学杂志 2007; 7: 6624-6625 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2007.27.148]
- 叶世泰. 食物变态反应. 中华消化杂志 1995; 15: 255-285
- Irritable Bowel Syndrome in Adults: Diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome in Primary Care [Internet]. London: Royal College of Nursing (UK), 2008 [PMID: 21656972]
- Rao SS, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1256-1270 [PMID: 25903636 DOI: 10.1111/apt.13167]
- 刘阳, 朱叶珊, 陈彤君, 石志敏. 中医治疗便秘型肠易激综合征临床疗效观察. 中华中医药杂志 2010; 25: 1913-1915
- McKenzie YA, Alder A, Anderson W, Wills A, Goddard L, Gulia P, Jankovich E, Mutch P, Reeves LB, Singer A, Lomer MC; Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25: 260-274 [PMID: 22489905 DOI: 10.1111/j.1365-277X.2012.01242.x]
- Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, Simonsen MH, Burisch J, Munkholm P. Ehealth: low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16215-16226 [PMID: 25473176 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16215]
- 王维达, 方秀才, 柯美云. 饮食在肠易激综合征症状发作和治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1531-1536 [DOI: 10.11569/wjcd.v20.i17.1531]
- Maudgal DP, Ang LT, Maxwell JD. Subclinical protein malnutrition in irritable bowel syndrome: assessment by retinol-binding protein (RBP) and thyroxine-binding prealbumin (TBPA). *Hum Nutr Clin Nutr* 1983; 37: 37-41 [PMID: 6404857]
- 常雄飞, 张声生. 低FODMAP饮食在肠易激综合征治疗中作用的研究进展. 胃肠病学 2016; 21:701-704 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.11.011]
- Barrett JS, Irving PM, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 165-174 [PMID: 19392860 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04018.x]
- 徐心田, 陆为民. 低FODMAPs饮食改善肠易激综合征症状对中医药治疗的启示. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2289-2295 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i25.2289]
- Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients* 2015; 7: 8020-8035 [PMID: 26393648 DOI: 10.3390/nu7095380]
- Koven NS, Abry AW. The clinical basis of orthorexia nervosa: emerging perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:

- 385-394 [PMID: 25733839 DOI: 10.2147/NDT.S61665]
- 18 谷亚美. 肠易激综合征低FODMAPs饮食干预研究. 扬州大学, 2017
- 19 蒋烨, 刘俊, 任宏宇. 益生菌和胃肠道疾病. 世界华人消化杂志 2011; 19:1813-1818 [DOI: 10.11569/wjcd.v19.i17.1813]
- 20 Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M, Lakshmi C, Misra A. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 40-46 [PMID: 20535325 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.40]
- 21 舒小闯, 王少东, 汪芳裕. 肠易激综合征与肠道细菌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1808-1812 [DOI: 10.11569/wjcd.v19.i17.1808]
- 22 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64: 93-100 [PMID: 25016597 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307264]
- 23 唐昊, 韩奇鹏, 张佩华. 丁酸梭菌的研究与应用. 饲料博览 2018; 3: 8-12; 15
- 24 Barrett JS, Gibson PR. Development and validation of a comprehensive semi-quantitative food frequency questionnaire that includes FODMAP intake and glycemic index. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 1469-1476 [PMID: 20869485 DOI: 10.1016/j.jada.2010.07.011]
- 25 Chumpitazi BP, Lim J, McMeans AR, Shulman RJ, Hamaker BR. Evaluation of FODMAP Carbohydrates Content in Selected Foods in the United States. *J Pediatr* 2018; 199: 252-255 [PMID: 29706489 DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.038]
- 26 Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, Lomer MCE. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet* 2018; 31: 239-255 [PMID: 29336079 DOI: 10.1111/jhn.12530]
- 27 谢忱, 汤玉蓉, 林琳. 可酵解的低聚糖、双糖、单糖和多元醇饮食对肠易激综合征症状的影响及其机制. 中华消化杂志 2015; 35: 870 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.12.021]
- 28 吴高珏, 林琳. FODMAP饮食与肠道菌群失调在肠易激综合征中的作用研究进展. 中国临床研究 2016; 29:123 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.01.039]
- 29 Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 819-834 [PMID: 24830318 DOI: 10.1586/17474124.2014.917956]
- 30 Wong WM. Restriction of FODMAP in the management of bloating in irritable bowel syndrome. *Singapore Med J* 2016; 57: 476-484 [PMID: 27664186 DOI: 10.11622/smedj.2016152]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 12 月 18 日 第 26 卷 第 35 期 (Volume 26 Number 35)



35 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

2023 如何安全的进行腹腔镜胆囊切除术?

任海洋, 朱乾坤, 翟博

2029 环氧合酶和脂氧合酶的抗肿瘤作用机制

朱小朝, 张拓

基础研究

2036 miR-133靶向JAK2抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

彭玉平, 蒋红钢, 陈治横, 沈徐宁, 李进, 周元, 朱奕

文献综述

2046 胃食管反流病的个体化诊疗

牛春燕, 周永顺, 吴方雄

2057 合理饮食在胃癌术后治疗的作用与中医食疗的应用前景

刘磊, 洪裕玲, 刘国彦

临床实践

2064 两种药物治疗乙型肝炎硬化的疗效及其对肝纤维化程度、炎症反应及免疫相关指标的影响

孙波, 叶丽红, 吴婷婷, 罗酩

2071 腰硬联合麻醉和硬膜外麻醉对子宫全切术麻醉效果及对血清胃动素和胃泌素的变化影响

刘信毅, 方军, 王江铃

2077 急性脑卒中继发便秘患者对便秘症状、认知功能及日常生活能力的影响

林志云, 熊丽荣, 朱丽红

消 息

- 2045 《世界华人消化杂志》正文要求
2056 《世界华人消化杂志》修回稿须知
2070 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2076 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2082 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

肖卫东, 副主任医师, 副教授, 外科学博士后, 博士研究生导师, 陆军军医大学第二附属医院(新桥医院)普通外科副主任. 长期从事胃肠外科营养及肠粘膜屏障基础与临床研究. 主要关注领域包括加速康复与围手术期营养、肠上皮细胞与肠神经胶质细胞及肠上皮间淋巴细胞之间的互动机制、肠粘膜屏障功能评估与新型肠屏障损伤标志物的筛选和检测. 作为项目负责人先后主持国家自然科学基金5项、中国博士后科学基金面上资助1项, 作为国家教育部“创新人才团队”骨干成员、教育部“长江学者”特聘教授团队骨干成员参与完成包括国家自然科学基金重点项目、重大国际合作项目、教育部“创新团队研究计划”等多个大型课题, 曾入选国家“西部人才”计划. 在美国肠内肠外营养学会主席 Daniel Teitelbaum教授指导下进行外科营养研究.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-12-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 35 Dec 18, 2018

EDITORIAL

- 2023 How to perform laparoscopic cholecystectomy safely?

Ren HY, Zhu QK, Zhai B

- 2029 Antitumor mechanisms of cyclooxygenase and lipoxygenase

Zhu XC, Zhang T

BASIC RESEARCH

- 2036 MiR-133 inhibits cell proliferation, migration, and invasion in gastric cancer cells by targeting JAK2

Peng YP, Jiang HG, Chen ZH, Shen XN, Li J, Zhou Y, Zhu Y

REVIEW

- 2046 Individualized medicine of gastroesophageal reflux disease

Niu CY, Zhou YS, Wu FX

- 2057 Role of rational diet in postoperative treatment of gastric cancer and application prospect of traditional Chinese medicine diet

Liu L, Hong YL, Liu GY

CLINICAL PRACTICE

- 2064 Yinzhi Ganfu granules combined with entecavir for treatment of hepatitis B cirrhosis: Efficacy and impact on liver fibrosis, inflammatory response, and immune related indicators

Sun B, Ye LH, Wu TT, Luo W

- 2071 Efficacy of combined spinal and epidural anesthesia vs epidural anesthesia alone in total hysterectomy: Impact on serum motilin and gastrin

Liu XY, Fang J, Wang JL

- 2077 Effect of targeted cognitive function exercise on constipation symptoms, cognitive function, and daily living ability in acute stroke patients with constipation

Lin ZY, Xiong LR, Zhu LH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 35 Dec 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei-Dong Xiao, Associate Professor, Vice director, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

如何安全的进行腹腔镜胆囊切除术?

任海洋, 朱乾坤, 翟博

任海洋, 朱乾坤, 翟博, 哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤肝胆外科
黑龙江省哈尔滨市 150001

翟博, 副主任医师、副教授, 主要从事肝胆外科、微创外科基础与临床
的研究工作。

作者贡献分布: 本文由任海洋、朱乾坤及翟博共同完成。

通讯作者: 翟博, 副主任医师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区颐园街
37号, 哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤肝胆外科。
zaibo1999@126.com
电话: 0451-82576683

收稿日期: 2018-08-31

修回日期: 2018-09-28

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-12-18

How to perform laparoscopic cholecystectomy safely?

Hai-Yang Ren, Qian-Kun Zhu, Bo Zhai

Hai-Yang Ren, Qian-Kun Zhu, Bo Zhai, Department of
Hepatobiliary Tumor Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin
Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Corresponding author to: Bo Zhai, Associate Chief Physician,
Department of Hepatobiliary Tumor Surgery, the Fourth Affiliated
Hospital of Harbin Medical University, 37 Yiyuan Street, Nangang
District, Harbin 150001, Heilongjiang Province,
China. zaibo1999@126.com

Received: 2018-08-31

Revised: 2018-09-28

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-12-18

Abstract

Laparoscopic cholecystectomy (LC) is a successful
paradigm for modern minimally invasive surgery.
Currently, there are few doctors and even patients who are
willing to undergo open cholecystectomy. At the scientific

level, LC is safe enough; however, given that the number
of patients undergoing LC is large, even a lower incidence
of complications can cause an amazing absolute number
of patients with complications. The risk factors of LC are
numerous, and laparoscopic-related risk factors are the
key to deciding surgical indications for LC. In different
types of cholecystitis, LC has shown minimally invasive
advantages compared with open cholecystectomy. To
carry out LC safely, we should emphasize the principle of
adherence, attention to details, and timely adjustment. It is
necessary to consider the "delayed strategy", which means
repeated identification before the key points of surgery,
such as vessel or tract identification and disconnection.
In the process of tissue dissociation, we must wait for the
assistant to adjust in time to avoid misjudgment under the
fixed thinking and overlapping vision.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing
Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cholecystectomy; Laparoscopy; Safety

Ren HY, Zhu QK, Zhai B. How to perform laparoscopic
cholecystectomy safely? Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(35):
2023-2028

URL: [https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2023.
htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2023.htm) DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i35.2023>

摘要

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)
是现代微创外科的成功范式。当前已罕有愿意接受
开放胆囊切除术的医生, 乃至患者。在科学层面上LC
已足够安全, 但LC基数过于庞大, 即便再低的并发症
发生率也会是一组惊人的数字。LC风险因素众多, 而
腹腔镜相关危险因素才是决策是否适合开展LC的关
键。对不同类型的胆囊炎LC都较开放胆囊切除术具
有微创优势, 早期LC都值得考虑。探讨如何安全进行

LC的问题, 我们仍应强调恪守原则、注重细节、适时变通, 考虑“延迟策略”, 意即在管道判别、管道离断等关键环节前都要容许反复辨别, 能迟不早; 组织游离过程中也要对扶镜助手有所等待迁就, 及时调整, 从而避免定式思维、重叠视野下的误判!

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆囊切除术; 腹腔镜; 安全

核心提要: 腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)尚非足够安全, 仍充满风险与挑战, 探讨如何安全进行LC的问题, 我们仍应强调恪守原则、注重细节、适时变通, 考虑“延迟策略”, 意即在管道判别、管道离断等关键环节前都要容许反复辨别, 能迟不早; 组织游离过程中也要对扶镜助手有所等待迁就, 及时调整, 从而避免定式思维、重叠视野下的误判!

任海洋, 朱乾坤, 翟博. 如何安全的进行腹腔镜胆囊切除术? 世界华人消化杂志 2018; 26(35): 2023–2028

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2023.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i35.2023>

0 引言

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)已经是现代微创外科的成功范式。自1987年法国外科医生Mouret开展了世界首例LC至今已愈30年, 我国开展LC业已25年有余。毫不讳言, 当前已罕有愿意接受开放胆囊切除术的医生, 乃至患者。在这样的背景下, 笔者谈及“如何安全的进行LC”的议题不免有些惶恐。可作为肝胆外科医师, 笔者又不时经治LC术后并发症的患者, 正如黄志强院士所言“胆囊切除术尚非平安无事”^[1]。因此, 本文仅就个人有关LC的点滴体会予以汇报, 望抛砖引玉。

1 LC是否足够安全?

谈及一个手术方式是否安全, 恐怕我们首先要回答的是如何评价手术安全性的问题? 我们要考量的是: 评价标准是否应该因为我们评价的年代(对疾病的不同认知)、角度(医生还是病人)、时机(疾病的不同进程)、条件(不同地区、级别医院间医疗水平)的不同而相应调整, 也就是我们所提及的因人、因时、因地制宜, 考虑外科学发展的时代性^[2,3]。胆囊切除术会有诸如胆管副损伤、血管损伤、肠管损伤、出血、胆总管残余结石、感染、尿潴留、肠梗阻、胰腺炎及切口疝等诸多并发症^[4]。我们不妨从外科医生的角度暂且将其分为损伤性并发症及其他并发症。损伤性并发症是外科医生最

为关心的一组并发症, 因为无论患者的病情多么复杂, 外科医生都是事件的责任人, 且通过外科医生的努力就有望改善患者的预后, 而一旦发生, 特别是胆管损伤, 作为外科医生“你就永远无法淡忘患者那在苦难中的音容^[5]”。

LC至今已经历了30余年的发展, 笔者深感腹腔镜微创外科的旋风席卷全球亦始于LC。与开展LC之初相比, 当前境况显然已截然相反, 如若有外科医生欲为病人进行开放的胆囊切除术, 病人及家属都会难以接受, 何况已很难找到不掌握LC技术的普通外科医生。全球年均开展多少台LC笔者还无从得知, 但最近一项来自美国胃肠内镜外科医师学会(SAGES)的研究仅纳入LC病例就达50余万例, 全球接受LC患者数量之庞大可见一斑^[4]。这足以让我们相信在科学层面上LC已足够安全。但LC较传统开放手术并发症明显增高也是共识^[6]。传统开放胆囊切除术胆管损伤的发生率约0.1%-0.2%^[7]。而据新英格兰医学杂志的报道, 在开展LC初期胆管损伤发生率可增加高达5倍^[7]。新近的一项回顾性研究分析了近20年来全球LC的数据, 结果表明总体并发症及胆管损伤发生率分别为1.6%-5.3%、0.32%-0.52%, 且有0.08%-0.14%的死亡率^[4]。可见在LC已被誉为胆囊切除术“金标准”的今天并发症发生率仍较高, 胆管损伤发生率仍高达开放手术的2-3倍^[6], 且围手术期死亡的病例仍时有发生。值得欣慰的是随着LC的开展成熟, 胆管损伤发生率已从平均0.69%降至0.22%(1994年/1999年 vs 2010年/2015年)^[4]。但据报道, 在英国和美国有34%-49%的普通外科医生曾在术中至少造成1-2次的胆管损伤^[6]。而一项有关LC的系统综述中, 中转开腹、胆漏、胆管损伤分别在58%、38%、32%的纳入研究中被报道^[8]。特别是因LC并发症而行肝移植的报道已屡见不鲜^[9,10]。可见我们需要不时告诫自己LC基数过于庞大, 即便再低的并发症发生率也会是一组惊人的数字。何况, “医者仁心”, 科学上可以接受的风险, 并不意味着就可以合理的在病人身上发生, 因为作为医者, 永远不愿意面对进退维谷、充满自责的窘境; 作为患者, 内心真的愿意接受的风险永远是零。

2 LC危险因素有哪些?

我们探讨如何安全进行LC的问题, 其实就是在探讨LC危险因素有哪些。只有这样才能预判风险, 有效识别LC并发症。众所周知, 当今微创外科深入人心, 笔者就曾提出“心理微创观”这一理念, 旨在倡导微创全程化与无缝化^[11]。但必须坦陈采用了微创技术并不一定就是微创的, 我们考量的唯一标准仍应是患者有益原则^[2,12]。因此, 在探讨LC的危险因素时, 我们不妨将其按腹腔镜手

术危险因素及疾病或患者固有危险因素加以划分, 这样对于具有腹腔镜技术危险因素的患者, 我们应该思考的是能否开展LC, 或如何合理开展诸如胆囊大部分切除术、胆囊造瘘术、经皮经肝胆囊穿刺引流等替代的腹腔镜术式及开放技术的问题。而对于具有疾病或患者固有危险因素的患者, 腹腔镜技术并不是风险发生的原因, 只要胆囊切除术还纳入治疗选项, 绝大多数情况下仍应考虑LC。

胆道解剖变异、Calot三角解剖困难、萎缩性胆囊炎Mirizzi综合征、反复发作的慢性胆囊炎、胆囊炎急性期以及患者高龄、肥胖、合并心肺疾病等等一系列反应胆囊疾病状态、患者身体条件的指标都被认为与LC并发症风险相关。有研究就将手术时间超过3 h, 术中出血超过300 mL, 因出血、副损伤、胆囊三角辨识不清而中转开腹的LC界定为困难LC, 结果困难LC患者术后并发症发生率增加了近5倍^[13]。但问题是这样的风险或并发症是否源于腹腔镜本身? 也就是说, 诸如肝外汇合的胆管变异预示LC高的胆管损伤发生率^[14], 但并不表明开放胆囊切除术就会降低此类患者胆管损伤发生率。而高龄, 剖腹手术史与中转开腹相关^[15], 因此就断定这样的病人要优先考虑开放手术也绝非合理。事实是, 当今对高龄、有腹部手术史患者开展腹腔镜手术已再常规不过, 即便需要中转开腹, 只要适时主动“阶段性转换”, 仍可实现外科微创化^[2]。如此看来, 识别上述风险从而评估手术安全性固然重要, 但作为外科医生我们更应该思考的还是面对风险LC病人是应该迎难而上还是相机而变。

另外, 外科医生也是影响LC安全性的重要因素。诸如LC的预后与医疗单位年均完成例数相关^[16]。在医源性胆管损伤病例中, 高达97%的原因并不是技术因素, 而是源于误判^[17]。这也正是我们常常感慨的: 自认为简单的LC却更容易发生胆道损伤。因此, 往往“一台顺利的LC”才是医生噩梦的开始。而“定式思维”下初次误判后的二次损伤才是患者噩梦的开始。

3 如何合理选择LC的手术时机?

起病时间、局部解剖条件通常是影响胆囊切除术是否选择腹腔镜决策的关键因素。因此, 东京指南(Tokyo Guidelines, TG)作为国际上最早发布, 并被广泛认可的胆道感染诊治指南, 鉴于起病时间及疾病严重程度, 将急性胆囊炎分为Grade I、II、III, 即轻、中、重三度, 当出现白细胞高于 $18000/\text{mm}^3$; 右上腹肿块; 病程超过3 d; 局部炎症明显等一项时即定义为Grade II, 当出现心血管系统、神经系统、意识障碍、呼吸系统、肾脏功能、肝脏功能、造血系统等一个器官系统功能

障碍时即定义为Grade III。由于这一分级系统是预测病人预后的重要标准, 诸多研究表明其与中转开腹、住院时间、术中胆管损伤及术后并发症相关^[18], 因此被广泛接受。

既往研究表明起病至LC超过4 d与LC风险相关^[13]。因此在较长一段时间, 各国的共识都是将起病不超过3 d作为LC的适应症^[19]。在最新版TG18中, 基于最新证据, 只要病人合并症及身体状况允许, 起病后尽早LC取代了开放胆囊切除术被广泛推荐, 且手术时机由原来起病3 d延长到7 d, 甚至提及不再考虑起病时间^[20]。这与我们研究结果相一致, 与传统起病3 d内作为手术时机不同的是, 起病7天内由于处于疾病缓解期且黏连不重, 并不会增加手术并发症, 且可以明显缩短住院时间、降低医疗费用, 并避免等待手术期间再次发作或需急诊手术而增加手术风险, 何况疾病严重程度与起病时间并不呈绝对的正相关^[12]。Grade II-III病人, TG18中不再是胆囊切除术的禁忌证, 且强调LC优于开放胆囊切除术, 均建议早期行LC, 对于不能耐受手术的情况下才考虑胆道引流。国际权威的世界急诊外科学会指南更是将早期LC的概念定义为起病10 d以内, 而除了休克或不能耐受麻醉的病人都应尝试LC, 解剖不清晰、胆囊三角区出血或可疑胆管损伤时才建议行胆囊大部分切除或中转开腹^[21]。可见, 愈来愈多的证据表明LC并不存在绝对的禁忌症, 相反对不同类型的胆囊炎LC都较开放胆囊切除术具有微创优势, 早期LC都值得考虑。

4 如何安全进行LC?

4.1 恪守原则 事实证明术中误判是造成LC术中副损伤的根本原因。为提高LC的技术安全性, 强化辨清解剖关系, 避免误判, 应强调遵循如下技术规范并辨识解剖标志。

漏斗(infundibular-cystic)技术目前仍是最常采用的技术^[22]。其更强调解剖学合理性的识别, 完成胆囊三角前、后方游离后, 向胆囊追溯, 当看到逐渐膨大, 形如漏斗样的胆囊壶腹部时即可判断识别了胆囊管^[22,23](图1)。

CVS(critical view of safety)技术最早由美国Strasberg教授于2005年提出, 其强调辨清胆囊管及胆囊动脉是汇入胆囊的唯独两个管道^[23]。其技术细节包括(1)完全镂空胆囊三角区; (2)游离胆囊床的下1/3; (3)可见胆囊管、胆囊动脉及胆囊床下部分; (4)辨清胆囊管及胆囊动脉前不进行任何夹闭与离断; (5)不强求游离显露胆总管^[24](图1)。

Rouviere沟和肝IV段底部是LC的有效解剖标志。Rouviere沟在82%的患者中可见, 其指向胆囊颈部, 与肝IV段底部的假想连线多位于胆总管前方^[25]。因此, LC操

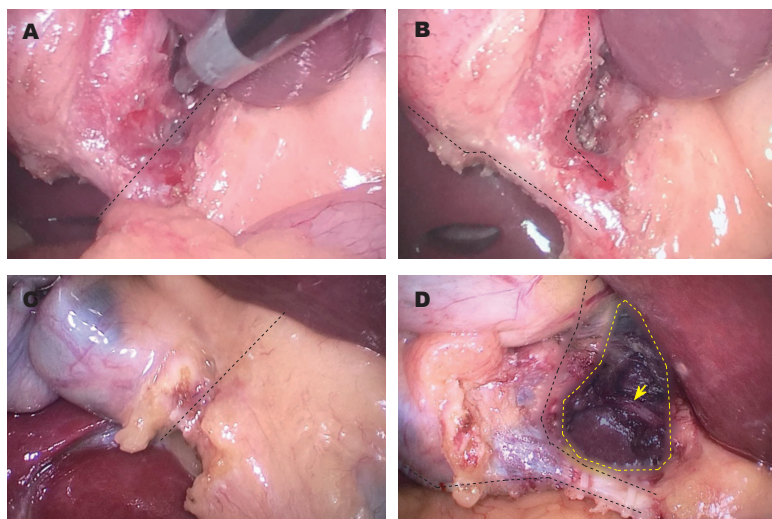


图 1 腹腔镜胆囊切除术关键技术(A和B为病例1; C和D为病例2)。A: 以Rouviere沟和肝IV段底部为解剖标志线, 所有操作皆于其前方进行; B: 采用漏斗技术, 游离胆囊三角区后, 看到形如漏斗样的胆囊壶腹部; C: 以Rouviere沟和肝IV段底部为解剖标志线, 游离胆囊三角区; D: 采用CVS技术, 完全镂空胆囊三角区, 辨清胆囊管及胆囊动脉是汇入胆囊的唯一两个管道。黑色虚线假想的标志线或漏斗; 黄色虚线胆囊三角区的镂空范围; ←: 胆囊动脉。

作, 特别是当胆囊三角区辨识不清时, 不应超越此解剖标志线(图1)。

但正如“Do we practice what we teach?”所言^[24], 这些安全进行LC的技术规范并未得到普及^[26], 在开展LC的外科医生中高达75%未遵循CVS技术^[24]。因此, 必须强调的是LC操作中我们应时刻恪守外科的基本原则。

4.2 注重细节 我想每一个珍藏于外科医生心底的病例, 都有不能释怀的细节原因。堤溃蚁穴、功亏一篑的窘境更应敦促我们关注外科的每一细节。LC同样如此, 如研究表明能量外科器械的应用明显增加了LC并发症^[27]。当然这并不意味着我们要重回“冷兵器”时代, 但至少告诫我们应该思考如何合理应用能量器械的问题。诸如当手术中遇到活动性出血时, 应该首先予以纱布压迫止血, 而不是盲目钳夹, 甚至电凝止血, 当出血有效控制, “变面为点”时, 应力求一次确切夹闭, 尽量避免电凝止血, 因为此时电凝往往无效, 更多情况下会愈发不可收拾。另外LC术后外科夹侵袭进入胆总管乃至十二指肠的例子已不乏报道^[28,29]。具体原因虽尚不清楚, 但这并不单纯是外科夹为异物及可否吸收的问题。因为我们并未见到太高的发生率。外科细节恐怕仍不应忽视, 如外科夹型号是否合适, 避免夹闭时压榨过紧或组织扭转造成缺血坏死; 减少不必要的外科夹的应用, 特别是避免直接伤及胆总管; 注重无菌操作, 避免腹腔残留结石, 果断放置引流, 防止周围反复感染造成的外科夹脱落或侵袭; 特别是距胆总管0.5 cm离断胆囊管一直是传统外科中遵循的基本原则, 而LC手术中由于放大作用、牵拉效应, 夹闭胆囊管后外科夹距离胆总管过近, 甚至压迫胆总管的情况时而有之。“Old is still gold”^[30]。我们

还是应该强调胆囊管周围游离应该适度, 避免游离过度导致胆道缺血, 游离不足导致外科夹压迫胆总管。能量外科设备坚持应用小功率, 能切不凝。减少对胆道周围血管网的破坏, 特别是层次难于辨识、视野不清时, 及时调整腹腔镜视角、禁忌大束离断, 谨记先易后难, 小步快跑, 逐渐深入的原则。

4.3 适时变通 对外科医生而言, 也许用“一把钥匙开一把锁”已经是最简单的解决问题的方式。但现实并非如此, 因为没有有一个技术方法可以安全地适用于开展同一术式的所有病人。漏斗技术作为LC手术中最为广泛应用的技术, 最近研究就表明其并非绝对安全。不论急性还是慢性胆囊炎患者都可以因为胆囊水肿或胆囊三角区挛缩而遮挡、隐藏胆囊管, 将胆总管误判为胆囊管, 造成副损伤^[23]。可见, 用多把钥匙共开一把锁, 亦即综合应用多种技术进行LC才更为安全。诸如在常规LC时, 可以综合应用漏斗技术、CVS技术及解剖标志, 在任何管道离断时要考虑“延迟策略”, 即在辨识清楚前不进行任何离断、准备离断前再次思索辨识别解剖学的合理性。在困难LC时, 灵活适时变通, 不一味追求胆囊三角区镂空与腹腔镜下完成, 合理理性思维^[2]。如胆囊三角区解剖不清, 可考虑逆行切除策略, 如仍无法辨识胆囊管、肝总管、胆总管、胆囊动脉、肝右动脉等重要解剖结构, 遵循Delphi共识^[31], 果断行胆囊大部切除、中转开腹、胆囊造瘘等替代术式。对胆道损伤风险高的患者行术中胆道造影、吲哚菁绿荧光显像、术中超声及胆道探查。一旦出现医源性胆道损伤乃至合并血管损伤, 最佳处理方式是请求外援, 因为面对窘境, 理性远比焦躁重要, 医疗安全远比医者荣辱重要, 适时变通远比迎难

而上重要。

5 结论

总之, LC适应症虽愈加广泛, 但尚非足够安全, 仍充满风险与挑战, 探讨如何安全进行LC的问题, 我们仍应强调恪守原则、注重细节、适时变通, 考虑“延迟策略”, 意即在管道判别、管道离断等关键环节前都要容许反复辨别, 能迟不早; 组织游离过程中也要对扶镜助手有所等待迁就, 及时调整, 从而避免定式思维、重叠视野下的误判。

6 参考文献

- 1 黄志强. 微创外科时代的胆道外科—胆囊切除术尚非平安无事. 中国实用外科杂志 2011; 31: 1-3
- 2 许军, 翟博. 浅谈精准微创外科时代的理性思维. 中国微创外科杂志 2012; 12: 984-986 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2012.11.009]
- 3 许军. 从进化论看外科原则的变迁—浅谈微创外科时代外科医生的思维方式. 中国微创外科杂志 2013; 13: 385-387 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2013.05.001]
- 4 Pucher PH, Brunt LM, Davies N, Linsk A, Munshi A, Rodriguez HA, Fingerhut A, Fanelli RD, Asbun H, Aggarwal R; SAGES Safe Cholecystectomy Task Force. Outcome trends and safety measures after 30 years of laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and pooled data analysis. *Surg Endosc* 2018; 32: 2175-2183 [PMID: 29556977 DOI: 10.1007/s00464-017-5974-2]
- 5 黄志强. 胆管损伤: 肝胆外科永久的议题. 中华普通外科杂志 2001; 16: 371-373 [DOI: 10.3760/j.issn.1007-631X.2001.06.019]
- 6 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 胆管损伤的诊断和治疗指南(2013版). 中华消化外科杂志 2013; 12: 81-95 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.02.001]
- 7 A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club. *N Engl J Med* 1991; 324: 1073-1078 [PMID: 1826143 DOI: 10.1056/NEJM199104183241601]
- 8 Alexander HC, Bartlett AS, Wells CI, Hannam JA, Moore MR, Poole GH, Merry AF. Reporting of complications after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 786-794 [PMID: 29650299 DOI: 10.1016/j.hpb.2018.03.004]
- 9 Parrilla P, Robles R, Varo E, Jiménez C, Sánchez-Cabús S, Pareja E; Spanish Liver Transplantation Study Group. Liver transplantation for bile duct injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2014; 101: 63-68 [PMID: 24318962 DOI: 10.1002/bjs.9349]
- 10 Sotiropoulos GC, Tsaparas P, Kykalos S, Machairas N, Molmenti EP, Paul A; -. From Laparoscopic Cholecystectomy to Liver Transplantation: When the Gallbladder Becomes the Pandora's Box. *Chirurgia (Bucur)* 2016; 111: 450-454 [PMID: 27819646 DOI: 10.21614/chirurgia.111.5.450]
- 11 徐力善, 翟博. 谈精准微创外科时代的心理微创观. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2637-2641 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i17.2637]
- 12 许军, 翟博, 关英辉, 王知非, 刘昶. 急性胆囊炎腹腔镜手术时机选择(附647例分析). 中国实用外科杂志 2011; 31: 511-513
- 13 Inoue K, Ueno T, Douchi D, Shima K, Goto S, Takahashi M, Morikawa T, Naitoh T, Shibata C, Naito H. Risk factors for difficulty of laparoscopic cholecystectomy in grade II acute cholecystitis according to the Tokyo guidelines 2013. *BMC Surg* 2017; 17: 114 [PMID: 29183352 DOI: 10.1186/s12893-017-0319-6]
- 14 Chung YH, Kim DJ, Kim IG, Kim HJ, Chon SE, Jeon JY, Jung JP, Jeong JC, Kim JS, Yun EJ. Relationship between the risk of bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy and the types of preoperative magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP). *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2012; 16: 17-23 [PMID: 26388901 DOI: 10.14701/kjhbps.2012.16.1.17]
- 15 Al Masri S, Shaib Y, Edelbi M, Tamim H, Jamali F, Batley N, Faraj W, Hallal A. Predicting Conversion from Laparoscopic to Open Cholecystectomy: A Single Institution Retrospective Study. *World J Surg* 2018; 42: 2373-2382 [PMID: 29417247 DOI: 10.1007/s00268-018-4513-1]
- 16 Harrison EM, O'Neill S, Meurs TS, Wong PL, Duxbury M, Paterson-Brown S, Wigmore SJ, Garden OJ. Hospital volume and patient outcomes after cholecystectomy in Scotland: retrospective, national population based study. *BMJ* 2012; 344: e3330 [PMID: 22623634 DOI: 10.1136/bmj.e3330]
- 17 Way LW, Stewart L, Gantert W, Liu K, Lee CM, Whang K, Hunter JG. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. *Ann Surg* 2003; 237: 460-469 [PMID: 12677139 DOI: 10.1097/01.SLA.0000060680.92690.E9]
- 18 Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, Kozaka K, Endo I, Deziel DJ, Miura F, Okamoto K, Hwang TL, Huang WS, Ker CG, Chen MF, Han HS, Yoon YS, Choi IS, Yoon DS, Noguchi Y, Shikata S, Ukai T, Higuchi R, Gabata T, Mori Y, Iwashita Y, Hibi T, Jagannath P, Jonas E, Liao KH, Dervenis C, Gouma DJ, Cherqui D, Belli G, Garden OJ, Giménez ME, de Santibañes E, Suzuki K, Umezawa A, Supe AN, Pitt HA, Singh H, Chan ACW, Lau WY, Teoh AYB, Honda G, Sugioka A, Asai K, Gomi H, Itoi T, Kiriyaama S, Yoshida M, Mayumi T, Matsumura N, Tokumura H, Kitano S, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 41-54 [PMID: 29032636 DOI: 10.1002/jhbp.515]
- 19 Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Büchler MW, Yoshida M, Mayumi T, Okamoto K, Gomi H, Kusachi S, Kiriyaama S, Yokoe M, Kimura Y, Higuchi R, Yamashita Y, Windsor JA, Tsuyuguchi T, Gabata T, Itoi T, Hata J, Liao KH; Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 47-54 [PMID: 23307003 DOI: 10.1007/s00534-012-0563-1]
- 20 Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, Iwashita Y, Hibi T, Pitt HA, Umezawa A, Asai K, Han HS, Hwang TL, Mori Y, Yoon YS, Huang WS, Belli G, Dervenis C, Yokoe M, Kiriyaama S, Itoi T, Jagannath P, Garden OJ, Miura F, Nakamura M, Horiguchi A, Wakabayashi G, Cherqui D, de Santibañes E, Shikata S, Noguchi Y, Ukai T, Higuchi R, Wada K, Honda G, Supe AN, Yoshida M, Mayumi T, Gouma DJ, Deziel DJ, Liao KH, Chen MF, Shibao K, Liu KH, Su CH, Chan ACW, Yoon DS, Choi IS, Jonas E, Chen XP, Fan ST, Ker CG, Giménez ME, Kitano S, Inomata M, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 55-72 [PMID: 29045062 DOI: 10.1002/jhbp.516]
- 21 Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann AB, Fingerhut A, Catena F, Agresta F, Allegri A, Bailey I, Balogh ZJ, Bendinelli C, Biffi W, Bonavina L, Borzelloni G, Brunetti F, Burlew CC, Camapanelli G, Campanile FC, Ceresoli M, Chiara O, Civil I, Coimbra R, De Moya M, Di Saverio S, Fraga GP, Gupta S, Kashuk J, Kelly MD, Khokha V, Jeelk H, Latifi R, Leppaniemi A, Maier RV, Marzi I, Moore F, Piazzalunga D, Sakakushev B, Sartelli M, Scalea T, Stahel PF, Taviloglu K, Tugnoli G,

- Uraneus S, Velmahos GC, Wani I, Weber DG, Viale P, Sugrue M, Ivatury R, Kluger Y, Gurusamy KS, Moore EE. Erratum to: 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg* 2016; 11: 52 [PMID: 27822294 DOI: 10.1186/s13017-016-0082-5]
- 22 Daly SC, Deziel DJ, Li X, Thaqi M, Millikan KW, Myers JA, Bonomo S, Luu MB. Current practices in biliary surgery: Do we practice what we teach? *Surg Endosc* 2016; 30: 3345-3350 [PMID: 26541721 DOI: 10.1007/s00464-015-4609-8]
- 23 Strasberg SM, Eagon CJ, Drebin JA. The "hidden cystic duct" syndrome and the infundibular technique of laparoscopic cholecystectomy—the danger of the false infundibulum. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 661-667 [PMID: 11129816 DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00717-1]
- 24 Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 101-125 [PMID: 8000648]
- 25 Wakabayashi G, Iwashita Y, Hibi T, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, Umezawa A, Asai K, Suzuki K, Mori Y, Okamoto K, Pitt HA, Han HS, Hwang TL, Yoon YS, Yoon DS, Choi IS, Huang WS, Giménez ME, Garden OJ, Gouma DJ, Belli G, Dervenis C, Jagannath P, Chan ACW, Lau WY, Liu KH, Su CH, Misawa T, Nakamura M, Horiguchi A, Tagaya N, Fujioka S, Higuchi R, Shikata S, Noguchi Y, Ukai T, Yokoe M, Cherqui D, Honda G, Sugioka A, de Santibañes E, Supe AN, Tokumura H, Kimura T, Yoshida M, Mayumi T, Kitano S, Inomata M, Hirata K, Sumiyama Y, Inui K, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 73-86 [PMID: 29095575 DOI: 10.1002/jhbp.517]
- 26 Hibi T, Iwashita Y, Ohyama T, Honda G, Yoshida M, Takada T, Han HS, Hwang TL, Shinya S, Suzuki K, Umezawa A, Yoon YS, Choi IS, Huang WS, Chen KH, Miura F, Watanabe M, Abe Y, Misawa T, Nagakawa Y, Yoon DS, Jang JY, Yu HC, Ahn KS, Kim SC, Song IS, Kim JH, Yun SS, Choi SH, Jan YY, Sheen-Chen SM, Shan YS, Ker CG, Chan DC, Wu CC, Toyota N, Higuchi R, Nakamura Y, Mizuguchi Y, Takeda Y, Ito M, Norimizu S, Yamada S, Matsumura N, Shindoh J, Sunagawa H, Gocho T, Hasegawa H, Rikiyama T, Sata N, Kano N, Kitano S, Tokumura H, Yamashita Y, Watanabe G, Nakagawa K, Kimura T, Yamakawa T, Wakabayashi G, Endo I, Miyazaki M, Yamamoto M. The "right" way is not always popular: comparison of surgeons' perceptions during laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis among experts from Japan, Korea and Taiwan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 24-32 [PMID: 28026137 DOI: 10.1002/jhbp.417]
- 27 Agarwal BB, Agarwal N, Agarwal KA, Goyal K, Nanvati JD, Manish K, Pandey H, Sharma S, Ali K, Mustafa ST, Gupta MK, Saluja S, Agarwal S. Outcomes of laparoscopic cholecystectomy done with surgical energy versus done without surgical energy: a prospective-randomized control study. *Surg Endosc* 2014; 28: 3059-3067 [PMID: 24879143 DOI: 10.1007/s00464-014-3579-6]
- 28 Ray S, Bhattacharya SP. Endoclip migration into the common bile duct with stone formation: a rare complication after laparoscopic cholecystectomy. *JSLs* 2013; 17: 330-332 [PMID: 23925031 DOI: 10.4293/108680813X13654754534350]
- 29 Hong T, Xu XQ, He XD, Qu Q, Li BL, Zheng CJ. Choledochoduodenal fistula caused by migration of endoclip after laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4827-4829 [PMID: 24782639 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4827]
- 30 Keens KL, Pursnani KG, Ward JB, Date RS. Old is still gold. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: pii: bcr2012007798 [PMID: 23378548 DOI: 10.1136/bcr-2012-007798]
- 31 Iwashita Y, Hibi T, Ohyama T, Umezawa A, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, Han HS, Hwang TL, Suzuki K, Yoon YS, Choi IS, Yoon DS, Huang WS, Yoshida M, Wakabayashi G, Miura F, Okamoto K, Endo I, de Santibañes E, Giménez ME, Windsor JA, Garden OJ, Gouma DJ, Cherqui D, Belli G, Dervenis C, Deziel DJ, Jonas E, Jagannath P, Supe AN, Singh H, Liao KH, Chen XP, Chan ACW, Lau WY, Fan ST, Chen MF, Kim MH, Honda G, Sugioka A, Asai K, Wada K, Mori Y, Higuchi R, Misawa T, Watanabe M, Matsumura N, Rikiyama T, Sata N, Kano N, Tokumura H, Kimura T, Kitano S, Inomata M, Hirata K, Sumiyama Y, Inui K, Yamamoto M. Delphi consensus on bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: an evolutionary cul-de-sac or the birth pangs of a new technical framework? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 591-602 [PMID: 28884962 DOI: 10.1002/jhbp.503]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



环氧合酶和脂氧合酶的抗肿瘤作用机制

朱小朝, 张拓

朱小朝, 张拓, 宿迁市第一人民医院普外科 江苏省宿迁市 223800

朱小朝, 副主任医师, 主要从事胃肠肿瘤的诊治研究.

作者贡献分布: 朱小朝与张拓对此文贡献两均等; 此课题由朱小朝设计; 研究过程由朱小朝与张拓共同操作完成; 研究所用分析工具由张拓提供; 数据分析由张拓完成.

通讯作者: 朱小朝, 副主任医师, 223800, 江苏省宿迁市宿支路120号, 宿迁市第一人民医院普外科. zhuxc05206@126.com

收稿日期: 2018-08-18

修回日期: 2018-09-20

接受日期: 2018-10-08

在线出版日期: 2018-12-18

Antitumor mechanisms of cyclooxygenase and lipoxygenase

Xiao-Chao Zhu, Tuo Zhang

Xiao-Chao Zhu, Tuo Zhang, Department of General Surgery, Suqian First Hospital, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

Corresponding author to: Xiao-Chao Zhu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Suqian First Hospital, 120 Suzhi Road, Suqian 223800, Jiangsu Province, China. zhuxc05206@126.com

Received: 2018-08-18

Revised: 2018-09-20

Accepted: 2018-10-08

Published online: 2018-12-18

Abstract

Eicosanoids, as the metabolic product of arachidonic acid, play an important role in tumor development and metastasis. Cyclooxygenase (COX)-2 and lipoxygenase (LOX) are two key enzymes that mediate the metabolism of arachidonic acid. So far, great progress has been made on the research of COX-2 and prostaglandins, and it has been demonstrated that they can induce the imbalance between cell growth and apoptosis as well as

tumor angiogenesis. LOX and its metabolites, such as hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE) and leukotriene (LT), have received more and more attention for their role in tumor development. Research has proved that LT-B4 and 5-HETE participate in the occurrence and development of multiple tumors. Therefore, COX and LOX dual inhibitors prove a new approach to anti-tumor therapy.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cyclooxygenase; Lipoxygenase; Cyclooxygenase and lipoxygenase dual inhibitor; Anti-tumor mechanism

Zhu XC, Zhang T. Antitumor mechanisms of cyclooxygenase and lipoxygenase. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(35): 2029-2035
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2029.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i35.2029>

摘要

类花生酸物质作为花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的代谢产物, 在肿瘤的发展和转移中起重要作用. 环氧合酶(cyclooxygenase, COXs)-2和脂氧合酶(lipoxygenase, LOXs)是介导AA代谢的两种关键酶. 目前COXs-2及其代谢产物前列腺素在使细胞增殖及凋亡失衡、促肿瘤血管增生等促肿瘤机制研究已取得大量成果, LOXs及其代谢产物白三烯(leukotrienes, LTs)-B4和羟-6,8,11,14-二十碳四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acid, HETEs)等与肿瘤的研究广受关注. 已有研究表明LOXs介导的AA代谢产物LT-B4和5-HETE对多种肿瘤的发生发展有重要作用. COXs-2和LOXs双效抑制剂的应用为肿瘤的防治打开新的思路.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 环氧合酶; 脂氧合酶; 环氧合酶和脂氧合酶双效抑制剂; 抗肿瘤机制

核心提要: 研究表明, 环氧合酶(cyclooxygenase, COXs)-2及其代谢产物前列腺素以及脂氧合酶(lipoxygenase, LOXs)介导的花生四烯酸代谢产物白三烯和羧-6,8,11,14-二十碳四烯酸对多种肿瘤的发生发展有重要作用. 因此, 联合应用COXs-2抑制剂和LOXs抑制剂, 特别是COXs-2和LOXs双效抑制剂的应用, 为抗肿瘤作用研究开辟了广阔的前景.

朱小朝, 张拓. 环氧合酶和脂氧合酶的抗肿瘤作用机制. 世界华人消化杂志 2018; 26(35): 2029-2035

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2029.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i35.2029>

0 引言

环氧合酶(cyclooxygenase, COXs)和脂氧合酶(lipoxygenase, LOXs)是介导花生四烯酸(arachidonic acid, AA)代谢的两种关键酶. 类花生酸物质是AA的下游代谢产物, 其与人类的多种疾病发生有关, 到目前已证明其中某些代谢产物在肿瘤的发生发展和转移中起着重要的作用. 以往对COX-2及其代谢产物前列腺素(prostaglandins, PGs)与肿瘤的关系的研究已取得了大量成果, 而对LOXs及其代谢的产物羧-6,8,11,14-二十碳四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acid, HETEs)和白三烯(leukotrienes, LTs)与肿瘤的关系的研究近年来才开始关注. 近来研究表明, LOXs介导的AA代谢产物LT-B₄和5-HETE对多种肿瘤的发生发展有重要作用. 因此, 联合应用环氧合酶抑制剂和脂氧合酶抑制剂, 特别是环氧合酶和脂氧合酶双效抑制剂的应用, 为肿瘤的防治开辟了广阔的前景.

1 环氧合酶COXs及其代谢途径

COX是AA转化为PG和血栓烷的关键酶. 该酶催化AA的中心五碳氧化环转化为PGs, 并催化PGG₂转化为PGH₂, 后者迅速被特定的酶转化为PGs或血栓烷(thromboxane A₂, TXA₂). 而COX在将PGG₂转变为PGH₂后迅速自动失活, 因此COX总是在不停地重新合成以维持PG的产生.

目前研究发现细胞中主要有两种环氧合酶的编码基因: 即COX-1和COX-2. COX-1为结构性表达基因, 产生的PGs主要作用于胃肠道、肾和血小板等, 起保护作用. 而COX-2基因为诱导性表达, 其主要在炎症和肿瘤等病理情况下表达, 细胞内外许多因素均通过蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)和C(protein kinase C, PKC)

等不同信号传导通路激活转录因子来影响COX-2表达. COX-1与COX-2结构上最大的区别在于COX-2酶中存在更大的活性中心. 此外, COX-3, COX-3mRNA是COX-1前体mRNA的一种剪切方式, 它保留了COX-1基因的第一个内含子, COX-3主要存在大脑皮层和心脏中.

流行病学研究表明, 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)的使用与胃肠道肿瘤风险降低有关, 提示炎症在癌症发展过程中起重要作用^[1]. 而NSAID的作用靶点即为COX-1和COX-2, 二者催化PGs的生物合成. 遗传研究表明, COX-2及其下游产物PGE₂(prostaglandin E₂)在胃肠道肿瘤的发生过程中发挥关键作用^[1,2]. COX-1和COX-2介导所产生的PGs功能远比以前所认为的复杂, 二者都是既具有重要的生理功能又在某些病理发生中发挥重要的作用, 并且二者在功能上是交叉的.

2 COX-2与肿瘤的关系及其促癌机制

多项研究证实COX-2在结直肠癌中过表达, 与结直肠癌的发生、发展、转移相关, 且与患者更低的生存期相关^[3]. 结直肠癌组织中COX-2阳性表达率明显高于癌旁组织和正常结肠黏膜组; 有淋巴结转移的患者癌组织中COX-2表达阳性率明显高于无淋巴结转移患者; I+II期患者癌组织中COX-2阳性表达率明显低于III+IV分期患者; 随着COX-2表达水平的增加, 患者术后中位生存时间逐渐缩短^[4]. 同时, COX-2表达与结肠癌病人的复发有密切关系^[5]. 不只是结肠癌, 胰腺癌组织中也检测到COX-2蛋白表达水平增高. 另外, 肝癌^[6]、乳腺癌^[7,8]、胰腺癌^[9]、肺癌^[10]、前列腺癌、膀胱癌、胃癌、皮肤癌等肿瘤中均发现了COX-2的高表达.

2.1 使细胞增殖和凋亡失衡 Kinoshita等^[11]发现转染COX-2cDNA的人结肠癌细胞DNA合成显著增加, 出现增殖效应, 同时表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)表达上调. 另外, Cao等^[12]通过实验认为细胞内未酯化的AA是调节细胞凋亡的重要机制, COX-2通过降低AA的水平促进肿瘤的形成. 另有发现COX-2途径还可通过上调原癌基因Bcl-2水平发挥抗细胞凋亡作用以及上调上皮细胞生长的抑制因子TGFβ而使细胞生长期延长, 增加二次突变的机会, 促进肿瘤形成.

2.2 促进肿瘤血管形成 COX-2能引起血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达量升高, 造成肿瘤新生血管形成. 研究发现, 胶质瘤细胞在辐射后的组织增值再生过程中, 半胱天冬酶3(caspase 3)发挥重要作用, 而其中phosph-p65/

COX-2/PGE2作为caspase 3的下游效应物促进辐射后血管再生^[13]。

COX-2的其他促癌机制还包括抑制机体免疫反应、增加肿瘤细胞侵袭、转移的潜能、参与致癌物的代谢等, 总之, COX-2在恶性肿瘤发生发展密切相关。

3 COX-2抑制剂的抗肿瘤作用

早期大量实验研究与临床实践发现许多环氧化酶抑制剂(主要是NSAIDs)能抑制一些癌症发^[14,15]。Shaashua等^[16]研究者应用普萘洛尔和PGs拮抗剂依托度酸探究乳腺癌患者术后免疫抑制情况以及肿瘤转移发生率, 其结果揭示了术前使用NSAID可以降低癌症复发, 有研究证实, 应用NSAID药物对癌症患者进行长时间治疗, 会引起癌症进程停滞甚至逆转^[17]。

最初认为NSAIDs的各种作用都是以COX-1为靶子, 直到20世纪90年代初人们发现了它的另一种同工酶, COX-2。COX-1为管家基因编码, 它与正常细胞的PGs合成有关, 主要功能是保护胃肠道和调节肾血流量。COX-2为诱导酶, 多数正常细胞中不存在COX-2, 但可被一些炎症细胞因子、肿瘤促进因子、生长因子和癌基因迅速诱导, 形成的过量PGs导致疼痛、发热和红肿等。经典的NSAIDs既抑制COX-1也抑制COX-2, 因此有胃肠道副作用, 而新型NSAIDs即选择性COX-2抑制剂可避免这种副作用。近年来WHO针对NSAIDs对环氧合酶抑制的选择性不同将COX抑制剂分为: (1)特异性COX-1抑制剂, 如阿司匹林等; (2)非选择性NSAIDs, 如舒林酸(Sulindac), 布洛芬(Ketoprofen)等; (3)选择性COX-2抑制剂, 如美洛昔康(Meloxicam), NS398, Acelofenac等; (4)特异性COX-2抑制剂, 如塞来昔布(Celecoxib), 罗非昔布(Refecoxib), 尼美舒利(Nimesulide)等。

非选择性抑制剂如阿司匹林在结直肠癌, 尤其是家族性腺瘤病(familial adenomatous polyposis, FAP)防治中有重要作^[18], 但其也抑制了COX-1而使PGE2合成减少, 使胃肠道、肾脏内皮失去了PGE2的保护作用出现胃肠道烂溃疡等副作用。而COX-2特异性抑制剂塞来昔布等主要作用于COX-2而对COX-1几无影响, 从而减少胃肠道副作用和增强抗肿瘤作用。目前塞来昔布已被美国食品与药物管理局(Food and Drug Administration Home Page, FDA)批准用于临床FAP防治。

COX-2抑制剂抑制肿瘤发生发展的机制可能是通过线粒体途径诱导细胞凋亡, 还可能存在潜在的抗肿瘤微血管生成机制。至于其它的抗癌机制尚在进一步探讨中, 但是综上所述, COX-2抑制剂的抗肿瘤作用是不可否认的, 进一步对COX-2抑制剂研究开发很有可能打开

新的空间, 尤其是对COX-2特异性抑制剂的研究。

4 脂氧合酶LOX及其代谢途径

LOX的命名包括5-LOX、8-LOX、12-LOX、15-LOX, 这四种酶分别选择AA的不同位点催化氧的插入。而5-LOX是近来研究较多和最重要的酶。在此途径中, 在5-LOX的作用下, 脂肪酸首先被转化为5-HETE, 接着转化成白细胞三烯A4(leukotriene A4, LTA4), LTA4既可以在其水解酶的作用下生成LT-B4又可以在谷胱甘肽转移酶的作用下生成LT-C4^[15], 进而LTC4可生成LT-D4、LT-E4等导致过敏反应的慢反应物质。另外, 在生成LT-B4的过程中尚需要附加酶5-LOX活化蛋白(5-lipoxygenase activating protein, FLAP)的协助, FLAP能够活化5-LOX并可以将其转入核膜内。LOX和大量的病理状态有关, 包括炎症与癌症^[19,20]。5-LOX的代谢产物, 如5-HETE和大量的白三烯大部分来自AA, 据证实, 在包括癌症在内的病理状态中, 这些物质是炎症的中介物^[21]。

5 LOXs的促癌机制

在AA代谢途径中, 某些LOXs形成的不同的代谢产物可促进肿瘤的形成, 这些LOX同工酶及其代谢产物包括5-LOX及其产物5-HETE和LT-B4, 8-LOX及8-HETE, 12-LOX及12-HETE。在多种类型的癌症中, 5-LOX及其代谢产物都被发现存在高表达现象, 并已被证实与肿瘤发生率的提高有关^[21]。但这是一个复杂的关系, 目前, 在一组同工酶上也同时发现了抑癌和促癌作用^[22], 如15LOX-1和-2也参与代谢AA形成15HETE, 15-LOX-1对于前列腺癌具有促癌作用, 但对白血病及结肠癌起抑制作用, 15-LOX-2普遍具有抗癌作用^[23]。在本项目中, 研究重点在于5-LOX, 相关研究已证实, 5-LOX在结肠癌组织中高表达, 而在正常结肠组织呈低表达或不表达, 其抑制剂可以抑制结肠癌的生长^[24,25]。

促进肿瘤形成的同工酶涉及到肿瘤发生及发展的不同方面, 通过这些可能途径在肿瘤形成的不同阶段发挥重要作用。通常情况下, 其促癌机制包括。

5.1 促进肿瘤细胞增殖、抑制凋亡与分化 研究表明, 5-LOX在很多不同肿瘤组织中存在着过度表达, 并且这种过度表达抑制了细胞的凋亡。5-LOX将AA转化为5-HETE, 进一步通过脱水酶转变为LTA4, 然后是LT-B4。这个过程尚需要附加酶FLAP的协助, LAP能够活化5-LOX并可以将其转入核膜内。在不同器官包括前列腺, 肺及胰腺的肿瘤组织及其细胞株中, 都已发现5-LOX及FLAPmRNA高表达, 实验证明特异的FLAP抑制剂MK-886能有效抑制人乳腺癌、结肠癌细胞生长

与增殖并诱导其凋亡, 动物体内实验也显示了MK-886的抗胰腺癌作用. 抑制5-LOX的表达可显著抑制肝癌移植瘤的生长, 机制可能与5-LOX通过MEK/ERK途径调节凋亡基因Bcl-2 caspase3的表达有关^[26]缺氧能促进卵巢癌5-LOX表达及增加代谢产物5-HETE的产生, 提示5-LOX可作为治疗卵巢癌的潜在靶点^[27]在人类前列腺癌组织中5-HETE的形成和抑制可分别促进和抑制前列腺癌细胞的生长^[23]. 5-HETE尚能抑制MK-886(特异的FLAP抑制剂)所诱导的凋亡. 与此相似, 在体外前列腺癌细胞株中5-LOX也促进癌细胞的生长, 5-LOX抑制剂可抑制细胞增殖且诱导凋亡. LT-B4是5-LOX代谢途径中比5-HETE更终端的产物, 也被证实能够激发细胞增殖. 烟草致癌物可明显增加肺癌动物模型的血浆LT-B4浓度, 体外实验中LT-B4能够激发结肠癌细胞株的增殖. MiaPaCa-2, HPAC, Capan-1, Capan-2, PANC-1, and AsPC-1六种不同的人胰腺癌细胞体外实验显示, 这六种人胰腺癌细胞均有LT-B4受体不同程度的表达, 且LT-B4受体拮抗剂LY293111能抑制这些胰腺癌细胞的生长与增殖. 有学者证实8-LOX在鼠皮肤肿瘤的早期阶段活动明显增高, 表达存在上调现象. 8-LOX类似COX-2, 在正常表皮中不能探测到酶活性, 而在TPA诱导的皮肤肿瘤模型中酶活性显著增加从而刺激细胞增殖. 同样, 12-LOX及其产物12-HETE也被证实促进肿瘤细胞的增殖. 血小板型12-LOX mRNA和蛋白的表达在前列腺癌、黑色素瘤及其他一些肿瘤细胞株中都有所增高. 但与COX-2不同, 它在正常组织中也存在基础水平的表达和活动. 有研究显示肿瘤发生时过度表达的12-LOX均为血小板型, 其作用与细胞信号转导密切相关. 三个不同的信号级联均显示与LOX调节的肿瘤细胞存活有关. 首先是Bcl蛋白家族-线粒体细胞色素C释放-半胱天冬酶(caspase)级联反应. 以5-, 12-LOX抑制剂处理肿瘤细胞株可显著干扰抗凋亡蛋白(如Bcl-2, Mcl-1)和促凋亡蛋白(Bax)之间的平衡, 使促凋亡蛋白与抗凋亡蛋白比值增高, 而触发线粒体释放细胞色素C, 继而激活caspase级联导致凋亡, 5-LOX抑制剂与12-LOX抑制剂通过下调抗凋亡蛋白Bcl-2和Mcl-1以及上调凋亡前体蛋白bax而发挥抑制胰腺癌、乳腺癌细胞生长增殖作用, 同时还发现LOX抑制剂显著诱导细胞色素-C从线粒体释放入胞质溶胶内, 激活Caspase-9, caspase-7和caspase-3. 其次是细胞外调节激酶级联(MEK/PERK). 众所周知MEK/PERK信号传导途径的激活可抑制凋亡, 有研究显示LOX代谢产物, 5-HETE, 12-HETE和LT-B4可刺激MEK/PERK磷酸化. LOX活化与凋亡抑制间的第三条途径涉及到三磷酸肌醇激酶(PI3K)/PAKT级联反应, PI3K/PAKT通过Bad的磷酸化使细胞

躲避凋亡. Bad是Bcl-2家族中的一个促凋亡成员, 可以取代Bax与Bcl-2或Bcl-x1结合导致细胞死亡. 已有研究表明5-HETE和LT-B4均可激活PI3K/PAKT级联反应. 因此, LOX抑制剂的抗肿瘤机制可能是多种因素参与下通过多信号途径诱导肿瘤细胞凋亡的.

5.2 促进新生血管形成 一些研究显示, 某些LOX途径的AA代谢产物可通过促进肿瘤新生血管形成而促进肿瘤发展. 裸鼠体内实验证明转染了12-LOX cDNA的人MCF27乳腺癌细胞株的血管形成显著增加. 转染了12-LOXcDNA的PC23在体外试验中可促发血管内皮迁徙的能力提高, 12-HETE尚具有对牛胎主动脉内皮细胞和微血管内皮细胞的有丝分裂原效应. 5-HETE也可通过活化PI3K-PAKT级联反应诱导bFGF表达促进微血管内皮细胞DNA合成. 对食管癌标本的实验研究显示, 5-LOX的高表达可能通过促进肿瘤血管生成, 从而促进食管鳞癌的浸润和转移. 通过对结肠癌标本的实验研究发现, 在结肠癌组织中5-LOX阳性表达率和VEGF阳性表达率显著相关. 因此, 在肿瘤的发展过程中5-LOX代谢系统与VEGF的关系密切, 但它们之间的具体作用机制目前尚不十分清楚.

5.3 其他促癌机制 近来有研究表明12-HETE很大程度上可促发了前列腺癌侵袭与转移事件的发生, 其机制可能为上调细胞黏附分子, 增加肿瘤细胞与基质蛋白纤维结合素及微血管内皮细胞的黏附, 通过调节蛋白激酶C- α (protein kinase C- α , PKC- α)而在肿瘤生长和播散时促进细胞迁徙. 通过抑制12-LOX可显著降低前列腺癌细胞DU-145的转移潜能; 另有研究显示, 自分泌能动性因子如神经白细胞素、磷酸己糖异构酶必须通过12-LOX依赖的酪氨酸磷酸化及丝氨酸去磷酸化才能诱导肿瘤细胞的运动. LOX及代谢产物可能还存在其他促癌机制, 目前尚在进一步研究与探讨中.

6 LOX抑制剂在抗肿瘤研究中的进展

随着LOX代谢途径与肿瘤关系研究的深入, LOX抑制剂在抗肿瘤方面的研究与应用也逐渐增多, 按照LOX抑制剂的不同作用机制大致分为以下几类.

6.1 非选择性5-LOX抑制剂 去甲二氢愈创木酸(nordihydroguaiaretic acid, NDGA)是一种非选择性脂氧合酶抑制剂. 它还能抑制血小板衍生的生长因子受体以及PKC胞内信号系统, 而PKC胞内信号转导在肿瘤细胞生存与增殖中发挥重要作用. 体外实验显示, NDGA可通过阻止5-LOX与12-LOX途径诱导乳腺癌细胞的凋亡.

6.2 选择性5-LOX抑制剂 AA861、REV5901等. AA861是特异性5-LOX抑制剂, 其抗肿瘤作用途径是多方面的, 通过竞争性作为5-LOX代谢底物而使其失去氧化还原

活性, 从而抑制一些肿瘤细胞的生长、增殖. 体内外实验证实选择性5-LOX抑制剂REV5901可有效抑制胰腺癌细胞的生长与发展.

6.3 LT-B4受体拮抗剂 如LY293111、U75302、SC4930等. 众所周知, LT-B4作为AA的5-LOX途径代谢产物有明显的促肿瘤作用, 以上药物可通过对抗LT-B4受体而发挥抗肿瘤效应. 通过人结肠癌裸鼠模型的体内实验证实, LY293111联合应用细胞毒药物可明显抑制肿瘤的生长与发展. 目前, LY293111已完成一期临床试验并进入二期临床试验阶段.

6.4 FLAP抑制剂 代表药为MK-886. 5-LOX在催化AA代谢生成LT-B4的过程中尚需5-LOX活化蛋白(FLAP)传送底物来协助, MK-886能特异性与FLAP结合而抑制5-LOX的活性, 从而阻止AA的5-LOX代谢途径. 在仓鼠胰腺癌模型的体内实验显示, MK-886联合非选择性COX抑制剂布洛芬可明显抑制胰腺肿瘤的生长. MK-886的细胞毒作用并不单纯依赖抑制5-LOX途径, 因为实验证实MK-886还可对不表达FLAP的细胞产生细胞杀伤效应, 他们通过实验发现, 高浓度的MK-886($>5 \mu\text{mol/L}$)以及低浓度的MK-886($1 \mu\text{mol/L}$)联合选择性COX-2抑制剂吲哚美辛($10 \mu\text{mol/L}$)或NS-398($10 \mu\text{mol/L}$)均可通过细胞呼吸抑制与解偶联效应引起线粒体去极化, 从而对前列腺癌PC3细胞产生细胞毒效应. 本课题组通过研究发现, 选择性COX-2抑制剂塞来昔布与5-LOX抑制剂MK-886均可通过诱导细胞凋亡、抗肿瘤血管生成等作用机制抑制人结肠癌的生长, 而且两者联合应用效果更好, 两者有协同作用^[28-30]. 这一研究机制的发现, 为MK-886联合COX抑制剂的抗肿瘤原理提供了更丰富的理论依据.

7 COX抑制剂与LOX抑制剂联合应用的抗肿瘤作用研究进展、作用意义以及COX / LOX双重抑制剂利克飞龙(Licofelone)的开发利用

世界范围内, 结肠癌在男性肿瘤致死中排名第三, 而女性结肠癌更是排名第二. 至2012年确诊病例136万, 并有69万多患者死于结肠癌^[31]. 结肠癌危害健康的形势不容乐观, 亟需相应的应对措施, 对结肠癌的研究更应不断探索创新.

众多研究证明了COX-2和5-LOX在癌症组织中的高表达, 临床前期实验显示不管是在试管内还是在活的有机体内, COX-2抑制剂都可以有效地抑制胰腺癌, 但是这些研究尚未投入临床应用^[32-34]. 以COX-2为靶向的药剂如塞来昔布, 在临床抑制结肠息肉方面取得巨大成效, 但它会增加心血管疾病的风险, 针对用塞来昔布抑制腺瘤的分析显示它与形成血栓引发动脉粥样化有巨

大关系. 目前普遍认为, 选择性的COX-2抑制剂会促进AA向5-LOX途径方向代谢, 从而产生过量的白三烯, 引发血栓^[35]. 总体来说, 以COX-2为靶向治疗结肠癌的措施还是有效的, 但是, 若是单纯想用更高剂量的COX-2抑制剂来治疗就存在很大的风险, 因此很需要探求更新的方法来弥补这一不足.

近几年来随着人们对脂氧合酶抑制剂抗肿瘤作用的深入研究, 许多学者逐渐将视线转入LOX抑制剂与COX抑制剂的联合应用, 在二羟甲基丁酸诱导的肿瘤模型作用研究中应用COX和5-LOX双效抑制剂, 结果显示单纯使用齐留通3%时降低致癌率76.9%、45.8%, 使用6%时降低致癌率76.9%、32.1%; 单纯使用塞来昔布3%时降低致癌率76.9%和57.6%, 使用6%塞来昔布降低致癌率76.9%和50%. 两者联合使用降低致癌率效果更好, 说明COX/5-LOX双效抑制剂良好的抗肿瘤作用^[36]. 如将传统的抗炎药吲哚美辛(COX-2抑制剂)上的羧基团用羟基脲来取代, 就具有抗COX-1、COX-2和LOX的双重效应, 而且与吲哚美辛相比具有更好的抗COX2作用. Kaloustian在文献中对具有COX/LOX双重抑制效应的药物的分子学机制及药理学作用作了详细阐述^[41]. 因此我们可以预料, LOX抑制剂与COX抑制剂的联合应用以及LOX/COX双重抑制剂的应用将在抗肿瘤治疗方面发挥巨大作用.

在众多的LOX/COX双重抑制剂当中, 比较有应用价值的应该是替泊沙林(tepoxalin). Tepoxalin起初是一种治疗银屑病的药物, 其作为吡唑类衍生物可有效抑制LT-B4和PGE2的合成, 而发挥COX-2/5-LOX双重抑制效应, 临床试验显示了良好的抗炎、抗风湿作用, 在小鼠关节炎模型的治疗实验中, tepoxalin的半数有效量和半数致溃疡量分别为3.5 mg/kg p.o.和173 mg/kg p.o.(ED50 = 3.5 mg/kg p.o., UD50 = 173 mg/kg p.o.). 而tepoxalin很可能也具有抗肿瘤潜能, 本课题组通过前一阶段的实验研究发现, COX-2/5-LOX双重抑制剂(tepoxalin)能够通过诱导癌细胞凋亡、减少肿瘤微血管形成等作用机制抑制HT-29人结肠癌细胞的生长、控制裸鼠人结肠癌移植瘤的发展, 本实验结果为COX-2/5-LOX双重抑制剂tepoxalin乃至其它双重抑制剂在结肠癌乃至其它恶性肿瘤的发病机制及治疗方法研究领域提供了科学依据. 并且, 近来Goupil等^[37], COX-2/5-LOX双重抑制剂(tepoxalin)不但在体外试验中能抑制人骨肉瘤细胞的生长繁殖, 而且在体内实验中证实能有效控制人骨肉瘤动物转移瘤的生长.

其它的COX/LOX双重抑制剂还有D-002、Licofelone等. 近来研究数据显示, 体外培养的环境下, D-002能够同时抑制COX和5-LOX的活性, 且和5-LOX

关系更为密切, 所以它可以作为一种COX/5-LOX双效抑制剂^[38,39]。Mohammed等^[40]人研究发现, 对于GEMs, 混入饮食中的Licofelone能够显著地抑制原发性胰腺腺癌的发生率和肿瘤干细胞的活性, 作用方式涉及抑制COX-2和5-LOX的活性、调节肿瘤干细胞内miRNA特性及抗炎作用。实验使小鼠自发地产生肠道肿瘤, 大部分发生在小肠, 少数在结肠, 组织病理学鉴定所有的肿瘤为腺瘤, 没有固有层局部浸润的迹象。在对照组中, 雌鼠和雄鼠体内的结肠肿瘤平均数分别为1.83和1.0, 在喂了150 ppm Licofelone的实验组中, 雄鼠的肿瘤72%被抑制, 雌鼠的67%被抑制。不管是雄鼠还是雌鼠, 300 ppm的Licofelone可以100%地抑制结肠肿瘤。且Licofelone对小鼠体重并无显著的影响, 也未观察到Licofelone有明显的毒副作用, 所以有望进一步展开一些有效的研究来挖掘其作用。Ghatak等^[41]研究发现, Licofelone作为双重抑制剂可通过作用于CD44v6-COX-LOX轴, 抑制结肠癌细胞(HT29, hca7和apc10.1-HAS2)的生长, 发挥细胞毒活性。此外, Licofelone与其他药物如配合使用或许会有更进一步的突破, 如Kumar等^[4]人在研究肺部腺癌恶化治疗方案的过程中发现, 配合使用DFMO和Licofelone, 即使是小剂量, 也会比单纯使用大剂量的DFMO或Licofelone产生更显著的效果。

Licofelone是一种新的LOX/COX双重抑制剂, 是具有双重抗炎作用的非甾体抗炎药。由于其化学结构与AA类似, 与LOX和COX的活性位点都能结合, 同时抑制5-LOX和COX-2, 产生高效的抗炎作用。相当一部分的研究显示Licofelone具有非同一般的抗肿瘤优势, 更多的目光也逐渐投向这一药物, III期临床试验显示, Licofelone在具备高效抗炎作用的同时, 对胃肠道的不良反应却非常小, 耐受性良好, 因而该药具有良好的应用前景。这些研究结果的发现, 也为COX/LOX双重抑制剂在对抗人体肿瘤方面的研究奠定了基础。

8 结论

经过前期大量研究结果证实, COX抑制剂与LOX抑制剂均可通过不同的抗肿瘤机制发挥抗肿瘤作用, 而且COX抑制剂与LOX抑制剂联合应用, 可以发挥更佳的抗肿瘤效果, 因此, 近年来许多学者将视线转移到COX/LOX双重抑制剂的抗肿瘤作用研究上, 并取得了一定的成效。

9 参考文献

- 1 Brown CJ, Gallinger S, Church J; Members of the Evidence-Based Reviews in Surgery Group. Long-term effects of aspirin on colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 1023-1026 [PMID: 22626547 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.03.013]

- 2 Echizen K, Hirose O, Maeda Y, Oshima M. Inflammation in gastric cancer: Interplay of the COX-2/prostaglandin E2 and Toll-like receptor/MyD88 pathways. *Cancer Sci* 2016; 107: 391-397 [PMID: 27079437 DOI: 10.1111/cas.12901]
- 3 Lobo Prabhu KC, Vu L, Chan SK, Phang T, Gown A, Jones SJ, Wiseman SM. Predictive utility of cyclo-oxygenase-2 expression by colon and rectal cancer. *Am J Surg* 2014; 207: 712-716 [PMID: 24791632 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.12.019]
- 4 钟华, 刘迪群. 结直肠癌组织中Ki-67和COX-2的表达及其临床意义. *吉林大学学报(医学版)* 2016; 42: 1168-1172 [DOI: 10.7652/jdyxb201705020]
- 5 Kunzmann AT, Murray LJ, Cardwell CR, McShane CM, McMenamin UC, Cantwell MM. PTGS2 (Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1490-1497 [PMID: 23810915 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0263]
- 6 Bu LJ, Yu HQ, Fan LL, Li XQ, Wang F, Liu JT, Zhong F, Zhang CJ, Wei W, Wang H, Sun GP. Melatonin, a novel selective ATF-6 inhibitor, induces human hepatoma cell apoptosis through COX-2 downregulation. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 986-998 [PMID: 28246472 DOI: 10.3748/wjg.v23.i6.986]
- 7 黄勇. COX-2和CyclinD1表达与乳腺癌的关系. 第十四届全军诊断病理、第八届全军病理技术及第十一届北方四战区病理学术会议论文集 2014: 161-161
- 8 Krishnamachary B, Stasinopoulos I, Kakkad S, Penet MF, Jacob D, Wildes F, Mironchik Y, Pathak AP, Solaiyappan M, Bhujwalla ZM. Breast cancer cell cyclooxygenase-2 expression alters extracellular matrix structure and function and numbers of cancer associated fibroblasts. *Oncotarget* 2017; 8: 17981-17994 [PMID: 28152501 DOI: 10.18632/oncotarget.14912]
- 9 Liu H, Xu XF, Zhao Y, Tang MC, Zhou YQ, Gao FH. NS-398 promotes pancreatic cancer cell invasion by CD147 and MMP-2 via the activation of P38. *Mol Med Rep* 2016; 13: 2208-2214 [PMID: 26782265 DOI: 10.3892/mmr.2016.4783]
- 10 Chi F, Wu R, Jin X, Jiang M, Zhu X. HER2 induces cell proliferation and invasion of non-small-cell lung cancer by upregulating COX-2 expression via MEK/ERK signaling pathway. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 2709-2716 [PMID: 27217781 DOI: 10.2147/OTT.S96197]
- 11 Kinoshita T, Takahashi Y, Sakashita T, Inoue H, Tanabe T, Yoshimoto T. Growth stimulation and induction of epidermal growth factor receptor by overexpression of cyclooxygenases 1 and 2 in human colon carcinoma cells. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438: 120-130 [PMID: 10216286]
- 12 Cao Y, Pearman AT, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Intracellular unesterified arachidonic acid signals apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 11280-11285 [PMID: 11005842 DOI: 10.1073/pnas.200367597]
- 13 Feng X, Yu Y, He S, Cheng J, Gong Y, Zhang Z, Yang X, Xu B, Liu X, Li CY, Tian L, Huang Q. Dying glioma cells establish a proangiogenic microenvironment through a caspase 3 dependent mechanism. *Cancer Lett* 2017; 385: 12-20 [PMID: 27826040 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.10.042]
- 14 Lundholm K, Gelin J, Hyltander A, Lönnroth C, Sandström R, Svaninger G, Körner U, Gülich M, Kärrefors I, Norli B. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 5602-5606 [PMID: 7923204]
- 15 Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593-1596 [PMID: 1669840]
- 16 Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, Matzner P, Zmora O, Shabtai M, Sharon E, Allweis T, Barshack I, Hayman

- L, Arevalo J, Ma J, Horowitz M, Cole S, Ben-Eliyahu S. Perioperative COX-2 and β -Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 4651-4661 [PMID: 28490464]
- 17 Roos J, Grösch S, Werz O, Schröder P, Ziegler S, Fulda S, Paulus P, Urbschat A, Kühn B, Maucher I, Fettel J, Vorup-Jensen T, Piesche M, Matrone C, Steinhilber D, Parnham MJ, Maier TJ. Regulation of tumorigenic Wnt signaling by cyclooxygenase-2, 5-lipoxygenase and their pharmacological inhibitors: A basis for novel drugs targeting cancer cells? *Pharmacol Ther* 2016; 157: 43-64 [PMID: 26549540]
- 18 Muzny DM, Ficht TA, Templeton JW, Adams LG. DNA homology of *Brucella abortus* strains 19 and 2308. *Am J Vet Res* 1989; 50: 655-661 [PMID: 2543240 DOI: 10.1093/jnci/dju345]
- 19 Knab LM, Grippo PJ, Bentrem DJ. Involvement of eicosanoids in the pathogenesis of pancreatic cancer: the roles of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10729-10739 [PMID: 25152576 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10729]
- 20 Tersey SA, Bolanis E, Holman TR, Maloney DJ, Nadler JL, Mirmira RG. Minireview: 12-Lipoxygenase and Islet β -Cell Dysfunction in Diabetes. *Mol Endocrinol* 2015; 29: 791-800 [PMID: 25803446 DOI: 10.1210/me.2015-1041]
- 21 Moore GY, Pidgeon GP. Cross-Talk between Cancer Cells and the Tumour Microenvironment: The Role of the 5-Lipoxygenase Pathway. *Int J Mol Sci* 2017; 18: [PMID: 28125014 DOI: 10.3390/ijms18020236]
- 22 Klil-Drori AJ, Ariel A. 15-Lipoxygenases in cancer: a double-edged sword? *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2013; 106: 16-22 [PMID: 23933488 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2013.07.006]
- 23 Suraneni MV, Moore JR, Zhang D, Badeaux M, Macaluso MD, DiGiovanni J, Kusewitt D, Tang DG. Tumor-suppressive functions of 15-Lipoxygenase-2 and RB1CC1 in prostate cancer. *Cell Cycle* 2014; 13: 1798-1810 [PMID: 24732589 DOI: 10.4161/cc.28757]
- 24 周娟燕, 唐采白, 陈复兴. MK886对人结肠癌细胞SW480、Caco-2增殖和凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 982-987 [DOI: 10.11569/wjg.d.v22.i7.982]
- 25 Gounaris E, Heiferman MJ, Heiferman JR, Shrivastav M, Vitello D, Blatner NR, Knab LM, Phillips JD, Cheon EC, Grippo PJ, Khazaie K, Munshi HG, Bentrem DJ. Zileuton, 5-lipoxygenase inhibitor, acts as a chemopreventive agent in intestinal polyposis, by modulating polyp and systemic inflammation. *PLoS One* 2015; 10: e0121402 [PMID: 25747113 DOI: 10.1371/journal.pone.0121402]
- 26 武云峰, 俞广进, 夏俊. 5-LOXsiRNA抑制人肝癌HepG-2细胞裸鼠移植瘤的生长并诱导细胞凋亡. *肝胆外科杂志* 2016; 24: 59-63
- 27 刘慧, 郑桂喜, 邹明瑾, 杜鲁涛, 张欣, 杨咏梅, 张义, 王传新. 缺氧下5-脂氧化酶在卵巢癌中的表达及意义. *现代妇产科进展* 2017; 26: 735-738 [DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2017.10.036]
- 28 时坤, 周广军, 朱小朝. MK886联合塞来昔布对人结肠癌的治疗作用. *中华实验外科杂志* 2008; 25: 399 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-9030.2008.03.053]
- 29 周广军, 朱小朝, 时坤. 5-脂氧化酶活化蛋白抑制剂MK886治疗裸鼠人结肠癌移植瘤的实验. *肿瘤防治研究* 2008; 35: 464-467
- 30 朱小朝, 时坤, 周广军. MK886在人结肠癌裸鼠模型中的抗血管生成作用. *肿瘤防治研究* 2010; 37: 23-25 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2010.01.007]
- 31 International Agency for Research on Cancer, corp-author. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Accessed January 5, 2016] Available from: URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- 32 Rao CV, Mohammed A, Janakiram NB, Li Q, Ritchie RL, Lightfoot S, Vibhudutta A, Steele VE. Inhibition of pancreatic intraepithelial neoplasia progression to carcinoma by nitric oxide-releasing aspirin in p48(Cre/+)-LSL-Kras(G12D/+) mice. *Neoplasia* 2012; 14: 778-787 [PMID: 23019409]
- 33 Funahashi H, Satake M, Dawson D, Huynh NA, Reber HA, Hines OJ, Eibl G. Delayed progression of pancreatic intraepithelial neoplasia in a conditional Kras(G12D) mouse model by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2007; 67: 7068-7071 [PMID: 17652141 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0970]
- 34 Stan SD, Singh SV, Brand RE. Chemoprevention strategies for pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 347-356 [PMID: 20440279 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.61]
- 35 Mohammed A, Janakiram NB, Li Q, Choi CI, Zhang Y, Steele VE, Rao CV. Chemoprevention of colon and small intestinal tumorigenesis in APC(Min/+) mice by licoferone, a novel dual 5-LOX/COX inhibitor: potential implications for human colon cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 2015-2026 [PMID: 21885812 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0233]
- 36 李波涛. 环氧化酶/5-脂氧化酶双效抑制剂的临床研究. *世界最新医学信息文摘* 2016; 16: 33 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.59-026]
- 37 Goupil RC, Bushey JJ, Peters-Kennedy J, Wakshlag JJ. Prevalence of 5-lipoxygenase expression in canine osteosarcoma and the effects of a dual 5-lipoxygenase/cyclooxygenase inhibitor on osteosarcoma cells in vitro and in vivo. *Vet Pathol* 2012; 49: 802-810 [PMID: 22287649 DOI: 10.1177/0300985811432350]
- 38 Perez Y, Oyarzabal A, Molina V, Mas R, Jiménez S, Molina V. Effect of D-002 on 5-lipoxygenase activity in vitro. *Rev Cubana Farm* 2012; 46: 259-266
- 39 Pérez Y, Oyarzabal A, Ravelo Y, Mas R, Jiménez S, Molina V. Inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase enzymes by D-002 (beeswax alcohols). *Top Curr Nutraceutical Res* 2014; 12: 13-18
- 40 Kurioka S, Inoue F, Matsuda M. Chemical modification of carboxyl groups of fibrinogen and its effect on the binding of cationic detergent. *J Biochem* 1975; 78: 929-934 [PMID: 2590 DOI: 10.18632/oncotarget.3499]
- 41 Kaloustian KV, Poluhovich JJ. The role of organic phosphates in modulating the oxygenation behavior of eel hemoglobin. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* 1976; 53: 245-248 [PMID: 2429 DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.11.015]
- 42 Kumar G, Patlolla JM, Madka V, Mohammed A, Li Q, Zhang Y, Biddick L, Singh A, Gillaspay A, Lightfoot S, Steele VE, Kopelovich L, Rao CV. Simultaneous targeting of 5-LOX-COX and ODC block NNK-induced lung adenoma progression to adenocarcinoma in A/J mice. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 894-909 [PMID: 27293987]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



miR-133靶向JAK2抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

彭玉平, 蒋红钢, 陈治横, 沈徐宁, 李进, 周元, 朱奕

彭玉平, 蒋红钢, 陈治横, 沈徐宁, 李进, 周元, 朱奕, 浙江省嘉兴市第一医院胃肠外科 浙江省嘉兴市 314000

彭玉平, 副主任医师, 研究方向为胃肠肿瘤。

基金项目: 嘉兴市科技计划项目, No. 2016BY28010.

作者贡献分布: 由彭玉平、蒋红钢、沈徐宁及李进设计; 研究过程由蒋红钢、陈治横、沈徐宁及李进操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周元与朱奕提供; 数据分析由陈治横、沈徐宁、周元及朱奕完成; 本论文写作由彭玉平、蒋红钢、沈徐宁及朱奕完成。

通讯作者: 彭玉平, 副主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市中环南路1882号, 浙江省嘉兴市第一医院胃肠外科. 17319188380@163.com
电话: 0573-82519757

收稿日期: 2018-10-22
修回日期: 2018-11-13
接受日期: 2018-11-29
在线出版日期: 2018-12-18

MiR-133 inhibits cell proliferation, migration, and invasion in gastric cancer cells by targeting JAK2

Yu-Ping Peng, Hong-Gang Jiang, Zhi-Heng Chen, Xu-Ning Shen, Jin Li, Yuan Zhou, Yi Zhu

Yu-Ping Peng, Hong-Gang Jiang, Zhi-Heng Chen, Xu-Ning Shen, Jin Li, Yuan Zhou, Yi Zhu, Department of Gastrointestinal Surgery, The First Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Supported by: Jiaxing Science and Technology Plan Project, No. 2016BY28010.

Corresponding author to: Yu-Ping Peng, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, The First Hospital of Jiaxing, 1882 South Zhonghuan Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. 17319188380@163.com

Received: 2018-10-22
Revised: 2018-11-13
Accepted: 2018-11-29
Published online: 2018-12-18

Abstract

AIM

To investigate the role of miR-133 in the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer (GC) cells, and to explore the underlying mechanism.

METHODS

The expression of miR-133 and JAK2 mRNA in tissues and cells was detected by qRT-PCR. AGS and MGC-803 cells were transfected with miR-133 mimic (miR-133 group), miR-133 inhibitor (miR-133 inhibitor group), nonspecific inhibitor (inhibitor-NC group), psiCHECK2-JAK2-3 UTR WT vector and miR-133 mimic (JAK2 WT group), psiCHECK2-JAK2-3 UTR MUT vector and miR-133 mimic (JAK2 MUT group), miR-133 mimic and JAK2 (miR-133 + JAK2 group), or miR-133 mimic and pc-DNA 3.1 (miR-133 + vector group) using a liposome-mediated method. Untransfected cells (miR-NC group) were also included as a control. The protein expression of JAK2 was detected by Western blot. Cell proliferation was detected by MTT assay. Cell migration and invasion were detected by Transwell assay. The luciferase activity was detected by double luciferase reporter assay.

RESULTS

Compared with human paracancerous tissues or normal gastric mucosal cells (GES-1), miR-133 was down-regulated in GC tissues and GC cells (AGS and MGC-803), and JAK2 was highly expressed in GC tissues and AGS and MGC-803 cells ($P < 0.05$). Overexpression of miR-133 or silencing JAK2 could inhibit cell proliferation, migration, and invasion in GC cells. JAK2 is a target of miR-133, and JAK2 could rescue the inhibitory effect of miR-133 on cell proliferation, migration, and invasion in GC cells.

CONCLUSION

MiR-133 could inhibit the proliferation, migration, and

invasion of GC cells *via* mechanisms possibly related to targeting of JAK2, which will provide a new target for the clinical diagnosis and treatment of GC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MiR-133; Gastric cancer cells; JAK2; Proliferation; Migration; Invasion

Peng YP, Jiang HG, Chen ZH, Shen XN, Li J, Zhou Y, Zhu Y. MiR-133 inhibits cell proliferation, migration, and invasion in gastric cancer cells by targeting JAK2. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(35): 2036-2045

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2036.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i35.2036>

摘要

目的

研究miR-133对胃癌(gastric cancer, GC)细胞增殖、迁移和侵袭的影响,并探讨其作用机制。

方法

运用qRT-PCR法检测组织和细胞中miR-133、JAK2的mRNA表达;将miR-133组(转染miR-133 mimics)、miR-NC组(未转染细胞)、miR-133 inhibitors组(转染miR-133 inhibitors)、inhibitors-NC组(转染inhibitors)、JAK2 WT(载体psiCHECK2-JAK2-3'UTR WT和miR-133共转染)、JAK2 MUT(载体psiCHECK2-JAK2-3'UTR MUT和miR-133共转染)、miR-133+JAK2组(miR-133 mimics和JAK2共转染)、miR-133+Vector组(miR-133 mimics和pc-DNA 3.1共转染)均用脂质体法转染至AGS、MGC-803细胞;用Western blot检测细胞中JAK2的蛋白表达;MTT法检测细胞增殖;Transwell法检测细胞迁移和侵袭;双荧光素酶报告基因检测实验检测细胞荧光素酶活性。

结果

与人癌旁组织、人正常胃黏膜细胞GES-1相比,GC组织、GC细胞AGS、MGC-803中miR-133均低表达,JAK2均高表达;且过表达miR-133、沉默JAK2均可抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭;JAK2为miR-133的靶点,且回补JAK2可逆转miR-133对GC细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。

结论

miR-133可抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭,其可能与靶向JAK2有关,将可为GC的临床诊断治疗提供新靶点。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-133; 胃癌细胞; JAK2; 增殖; 迁移; 侵袭

核心提要: miR-133能抑制胃癌(gastric cancer, GC)细胞增殖、迁移和侵袭,其作用机制可能为靶向JAK2。miR-133有望成为临床诊断治疗GC的新靶点。

彭玉平, 蒋红钢, 陈治横, 沈徐宁, 李进, 周元, 朱奕. miR-133靶向JAK2抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭. *世界华人消化杂志* 2018; 26(35): 2036-2045

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2036.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i35.2036>

0 引言

2018年国际癌症研究机构发布亚洲癌症发病率和死亡率居首位,其中胃癌(gastric cancer, GC)以8.2%的死亡率位居世界癌症死亡率第三,其70%以上的病例存在于发展中国家,以中国为首,且呈逐年上升趋势^[1]。miRNA为19-23个核苷酸组成的内源性单链非编码RNA,其通过结合靶基因的3'端非编码区,降解靶基因或抑制翻译而调控基因表达,其涉及细胞增殖、凋亡、分化、代谢和炎症,调控细胞内稳态及各种细胞信号通路。特定的miRNA可为癌基因或抑癌基因,将正常细胞转化为癌细胞^[2]。甚至有研究证明,miRNA的表达可用来预测器官损伤、脓毒症的风险^[3]。miR-133在多种消化系统恶性肿瘤中表达异常,与肿瘤细胞的分化、增殖、迁移、侵袭和凋亡密切相关,参与肿瘤的发生发展,并影响治疗和预后^[4]。大量研究证实,miR-133在GC组织中低表达,且与恶性程度呈负相关。但miR-133在GC中的作用机制尚未完全清楚。酪氨酸激酶2(Janus kinase 2, JAK2),是Janus家族的非受体蛋白家族之一,可作为原激酶介导STAT3磷酸化,且在大多数肿瘤活化中均具有重要作用^[5]。梁斌等^[6]研究报道,JAK2激酶抑制剂可抑制GC细胞的细胞侵袭,其机制与下调MMP-2、MMP-9,上调TIMP-1、TIMP-2有关^[6]。但JAK2在GC细胞中的作用机制尚未十分明白。本研究将检测GC组织和细胞中miR-133、JAK2的表达,观察过表达miR-133、沉默JAK2对GC细胞增殖、迁移、侵袭的影响,揭示miR-133抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭,其机制可能与靶向JAK2有关,为GC的预防和治疗提供新靶点。

1 材料和方法

1.1 材料 组织标本收集于浙江省嘉兴市第一医院2017-03/2018-08期间外科手术切除的GC标本39例,本研究经本医院医学伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书;人正常胃黏膜细胞GES-1、GC细

胞AGS、MGC-803均购自美国ATCC公司; DMEM培养基、胎牛血清、MTT、基质胶、胰蛋白酶均购自美国GIBCO公司; LipofectamineTM2000、BCA蛋白定量试剂盒、逆转录试剂盒和qRT-PCR试剂盒均购自大连Takara公司; PVDF膜购自德国罗氏诊断有限公司; SDS-PAGE试剂盒、ECL发光液和RIPA蛋白裂解液均购自碧云天生物技术公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自美国Promega公司; Transwell小室购自美国Coming公司; miR-133 mimics、miR-133 inhibitor、inhibitor-NC、pc-DNA 3.1均由上海吉玛公司合成; 凝胶成像分析仪购自柯达公司; 半干转膜仪购自美国BIO-RAD公司; ABI 7500型实时荧光定量PCR系统购自美国ABI公司; 紫外分光光度计购自美国Thermo公司; 细胞培养箱购自美国Forma Scientific公司; PCR仪购自美国BIO-RAD公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 用含有10%胎牛血清的DMEM培养基培养人正常胃黏膜细胞GES-1和GC细胞AGS、MGC-803, 置于37℃, 5%CO₂的培养箱中常规培养.

1.2.2 转染: 将AGS、MGC-803细胞, 均分成miR-133组(转染miR-133 mimics)、miR-NC组(未转染细胞)、miR-133 inhibitors组(转染miR-133 inhibitors)、inhibitors-NC组(转染inhibitors)、JAK2 WT(载体psiCHECK2-JAK2-3'UTR WT和miR-133共转染)、JAK2 MUT(载体psiCHECK2-JAK2-3'UTR MUT和miR-133共转染)、miR-133+JAK2组(miR-133 mimics和JAK2共转染)、miR-133+Vector组(miR-133 mimics和pc-DNA 3.1共转染)均按照LipofectamineTM2000试剂说明书转染至AGS、MGC-803细胞. 转染成功后, 用MTT法检测各组细胞的活力, Western blot检测各组细胞的miR-133、JAK2蛋白表达, Transwell法检测各组细胞的迁移、侵袭, 双荧光素酶报告基因检测实验检测各组细胞的荧光素酶活性.

1.2.3 qRT-PCR实验: Trizol法提取细胞和组织样本总RNA, 并进行RNA定量. 按照逆转录反应试剂盒说明书操作, 合成模板链cDNA. 按照qRT-PCR试剂盒说明书操作步骤进行miR-133、JAK2的测定. 反应结束后通过分析Ct值, 以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算定量结果, 测定miR-133、JAK2的相对表达水平. 按照每个样品重复5次, 取平均值, 实验重复3次.

1.2.4 MTT实验: 取适量对数生长期的1.2.2转染组细胞, 培养至24 h、48 h和72 h时各加入20 μ L 5 g/L的MTT溶液, 继续培养4 h, 取出后吸去上清, 每孔加入150 μ L DMSO, 震荡待结晶充分溶解, 在490 nm波长下检测细胞吸光度(A). 每组设5个重复孔, 实验重复3次.

1.2.5 Western blot实验: 取适量对数生长期1.2.2各转染组细胞, RIPA裂解后, 提取总蛋白, 用BCA法蛋白定量后

变性, 然后按照免疫印迹实验操作步骤进行蛋白电泳-转膜-封闭-I抗孵育-II抗孵育-显影曝光. 以目的条带灰度值与内参GADPH灰度值的比值表示目的蛋白的表达情况.

1.2.6 Transwell实验: 将对数生长期的1.2.2各转染组细胞以 10^6 个/孔接种于细胞6孔板, 常规培养至细胞融合度达80%时, 更换为无血清培养基培养过夜. 调整各组细胞密度为 10^5 个/mL, 取100 μ L加入上室内, 600 μ L含血清的培养基加入下室内, 细胞常规培养过夜. 取出小室, 用棉签擦去上室内的细胞, PBS洗涤2次, 甲醇固定30 min, 0.1%结晶紫染色20 min, PBS洗涤2次. 显微镜下观察小室下表面附着的迁移细胞, 随机取5个视野拍照计数, 取平均值.

将小室的上室涂薄层基质胶后, 再加入 10^5 个/mL的转染细胞100 μ L, 其他操作与检测细胞迁移一样, 最后显微镜下观察小室下表面附着的细胞数量, 随机取5个视野拍照计算, 取平均值.

1.2.7 双荧光素酶报告基因检测实验: 取适量对数生长期的1.2.2各组细胞, Trizol细胞裂解液裂解, 取5 μ L细胞裂解液与萤火虫荧光素酶缓冲液和5 μ L底物, 混匀测荧光强度. 然后加入海肾荧光素酶缓冲液和5 μ L腔肠素底物, 混匀, 再次测得海肾荧光素酶活性. psiCHECK2载体以萤火虫荧光素酶活性为内参, psiCHECK2-JAK2-3'UTR WT和psiCHECK2-JAK2-3'UTR MUT的表达为对照, 观察miR-133对JAK2表达的影响.

统计学处理 实验数据采用SPSS 13.0软件进行分析. 计量资料用mean \pm SD表示, 多组间数据比较采用单因素方差分析, 两两比较采用NFK-q检验, 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-133、JAK2在GC组织和GC细胞中的表达 运用qRT-PCR检测GC组织和癌旁正常组织中miR-133 mRNA、JAK2 mRNA的相关表达, GC组织于癌旁正常组织, miR-133 mRNA表达显著降低(图1A), JAK2 mRNA表达显著升高(图1B); Western blot检测组织中JAK2的蛋白表达, GC组织于癌旁正常组织, JAK2蛋白表达显著升高(图1C), 均具有统计学意义($P<0.05$). GC细胞AGS、MGC-803于人胃黏膜细胞GES-1, miR-133 mRNA表达显著降低(图1D), JAK2 mRNA表达显著升高(图1E), JAK2蛋白表达显著升高(图1F), 均具有统计学意义($P<0.05$). 可见, miR-133在GC组织和GC细胞中低表达, JAK2在GC组织和GC细胞中高表达.

2.2 过表达miR-133抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭 运用MTT法检测过表达miR-133的AGS、MGC-803

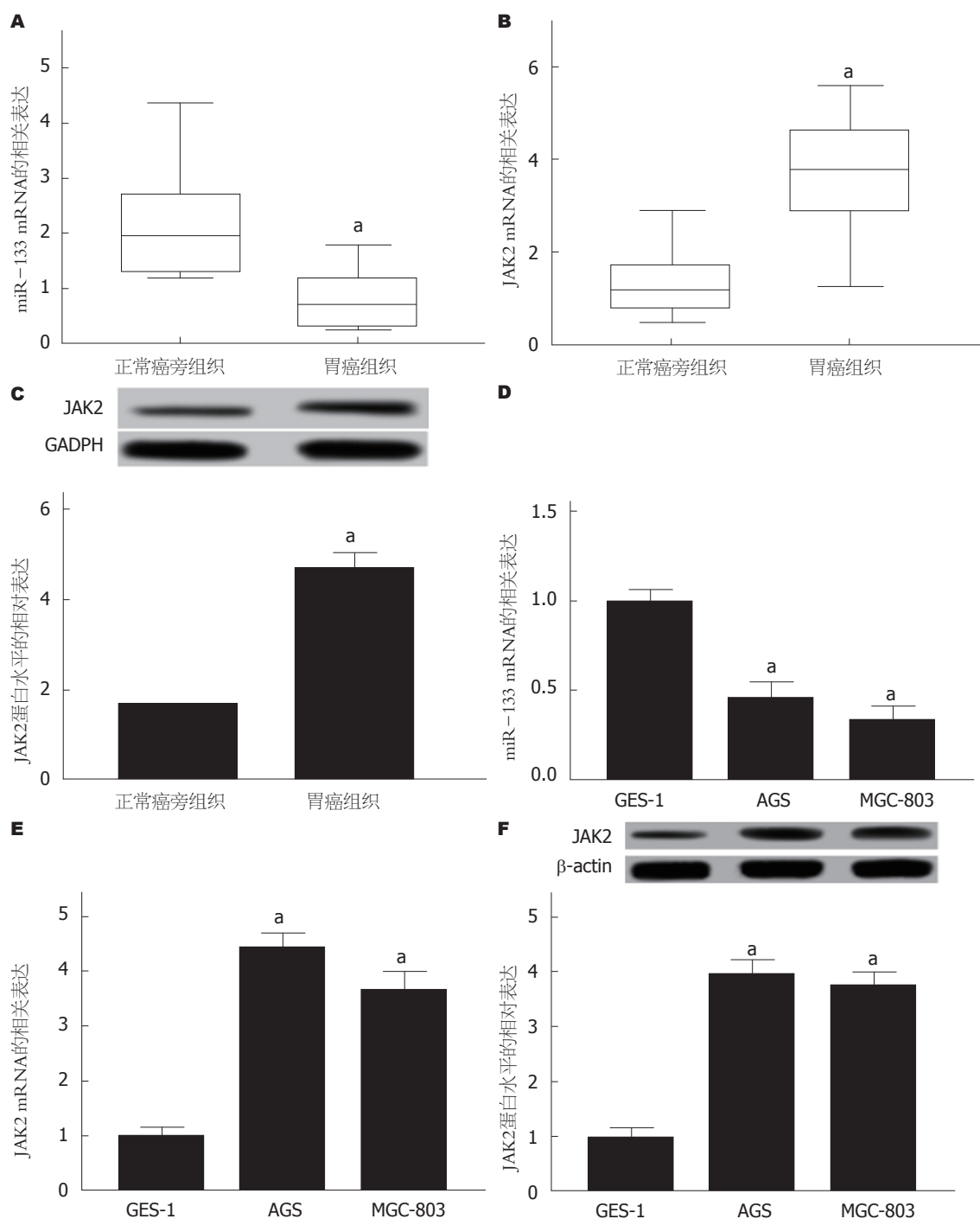


图 1 miR-133、JAK2在胃癌组织和胃癌细胞中的表达。A: miR-133 RNA在39例胃癌组织中的表达; B: JAK2 mRNA在39例胃癌组织中的表达; C: JAK2在39例胃癌组织中的蛋白表达; D: miR-133 RNA在胃癌细胞中的表达; E: JAK2 mRNA在胃癌细胞中的表达; F: JAK2在胃癌细胞中的蛋白表达; $P<0.05$, 与对照组相比。

细胞增殖, Transwell法检测过表达miR-133的AGS、MGC-803细胞迁移数和侵袭数。miR-133组于miR-NC组GC细胞AGS、MGC-803, miR-133 mRNA表达均显著升高(图2A), 细胞增殖均显著降低(图2B), 细胞迁移数显著降低(图2C), 细胞侵袭数显著降低(图2D), 均具有统计学意义($P<0.05$)。可见, 过表达miR-133抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭。

2.3 沉默JAK2抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭 si-JAK2组于si-NC组AGS、MGC-803细胞, JAK2表达均显著降低(图3A), JAK2蛋白表达均显著降低(图3B); 细胞增殖均显著降低(图3C), 细胞迁移数均显著降低(图3D), 细胞侵袭数均显著降低(图3E), 均具有统计学意义($P<0.05$)。可见, 沉默JAK2抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭。

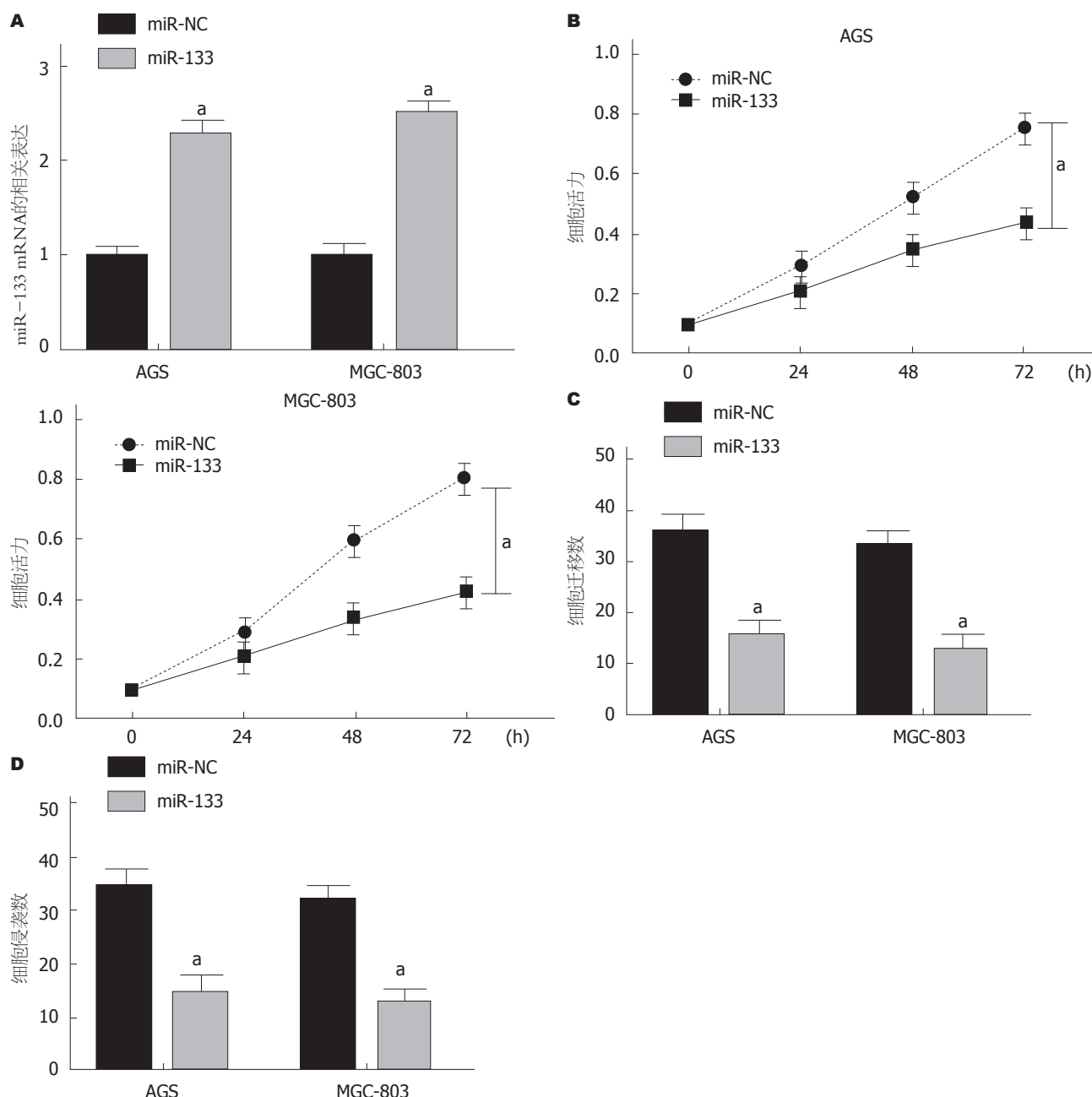


图 2 过表达miR-133抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭. A: 过表达miR-133对胃癌细胞中miR-133相关表达的影响; B: 过表达miR-133对AGS细胞的细胞活力影响; C: 过表达miR-133对MGC-803细胞的细胞活力影响; D: 过表达miR-133对AGS、MGC-803细胞的细胞迁移数影响; E: 过表达miR-133对AGS、MGC-803细胞的细胞侵袭数影响; * $P < 0.05$, 与对照组相比.

2.4 miR-133靶向JAK2 运用miRcode对miR-133和JAK2的结合进行预测, 发现miR-133的3'UTR与JAK2存在结合位点(图4A). 运用双荧光素酶报告基因检测实验检测miR-133对GC细胞AGS、MGC-803的荧光素酶活性的影响, 与miR-NC组相比, 荧光素酶载体JAK2(WT)的miR-133组细胞荧光强度均显著降低, miR-133 inhibitor组细胞荧光活性均显著升高, 均不影响荧光素酶载体JAK2(MUT)的细胞荧光素酶活性(图4B和C). 与miR-NC组相比, miR-133组细胞JAK2蛋白表达均显著降低, miR-133 inhibitor组JAK2蛋白表达均显著升高(图4D),

均具有统计学意义($P < 0.05$). 可见, miR-133靶向JAK2.

2.5 JAK2可部分逆转 miR-133对GC增殖、迁移、侵袭的抑制作用 miR-133组于miR-NC组AGS、MGC-803细胞, JAK2 mRNA表达均显著降低, JAK2蛋白表达均显著降低, miR-133+JAK2组于miR-133+Vector组, JAK2 mRNA表达均显著升高, JAK2蛋白表达均显著升高(图5A和B). miR-133组于miR-NC组AGS、MGC-803细胞, 细胞增殖均显著降低, miR-133+JAK2组于miR-133+Vector组, 细胞增殖均显著升高(图5C). miR-133组于miR-NC组AGS、MGC-803细胞, 细胞迁移数均显著

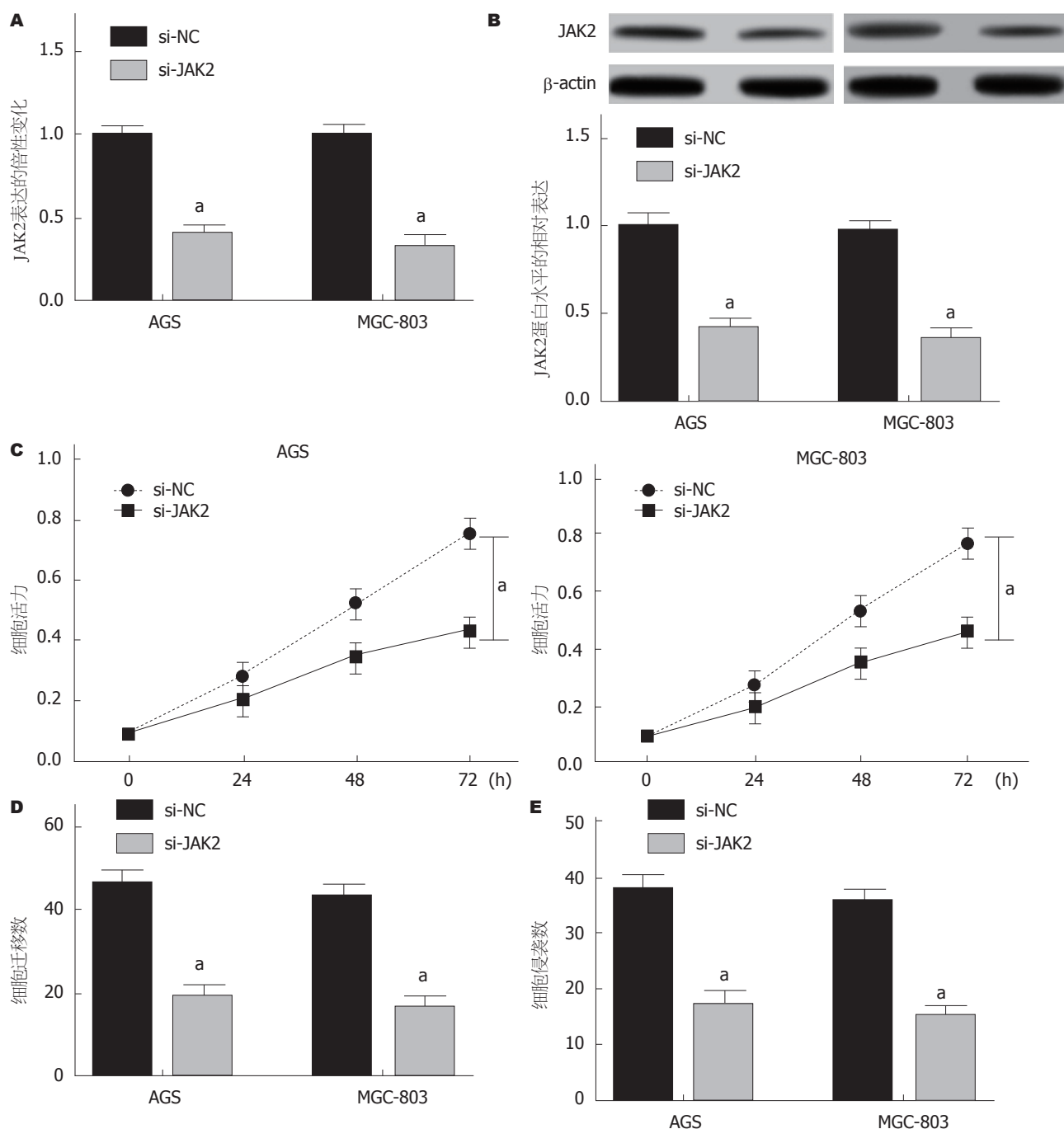


图 3 沉默JAK2抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭. A: 沉默JAK2对AGS、MGC-803细胞中JAK2相关表达的影响; B: 沉默JAK2对AGS、MGC-803细胞中JAK2蛋白表达的影响; C: 沉默JAK2对AGS细胞的细胞活力影响以及沉默JAK2对MGC-803细胞的细胞活力影响; D: 沉默JAK2对AGS、MGC-803细胞的细胞迁移数影响; E: 沉默JAK2对AGS、MGC-803细胞的细胞侵袭数影响; * $P < 0.05$, 与对照组相比.

降低, 细胞侵袭数均显著降低, miR-133+JAK2组于miR-133+Vector组, 细胞迁移数均显著升高, 细胞侵袭数均显著升高(图5D和E). 可见, JAK2可部分逆转miR-133对GC增殖、迁移、侵袭的抑制作用.

3 讨论

miR-133为一种在骨骼肌、心肌等肌源性疾病中特异表达的非编码小RNA^[7]. 在多种肿瘤组织中均存在

miR-133表达紊乱, 其通过抑制转录后靶基因(EGFR、iGF-1R、MMPs)表达, 参与肿瘤的生长、转移, 肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭等病理过程^[8].

miR-133在肺腺癌^[9]、胶质瘤^[10]、淋巴瘤^[11]、胰腺癌^[12]、膀胱癌^[13]中均具有调节作用.

Liu等^[10]在研究胶质瘤中, 运用qRT-PCR检测胶质瘤组织和细胞中miR-133的表达发现, miR-133在胶质瘤中低表达, 过表达miR-133抑制U87细胞的细胞增殖、

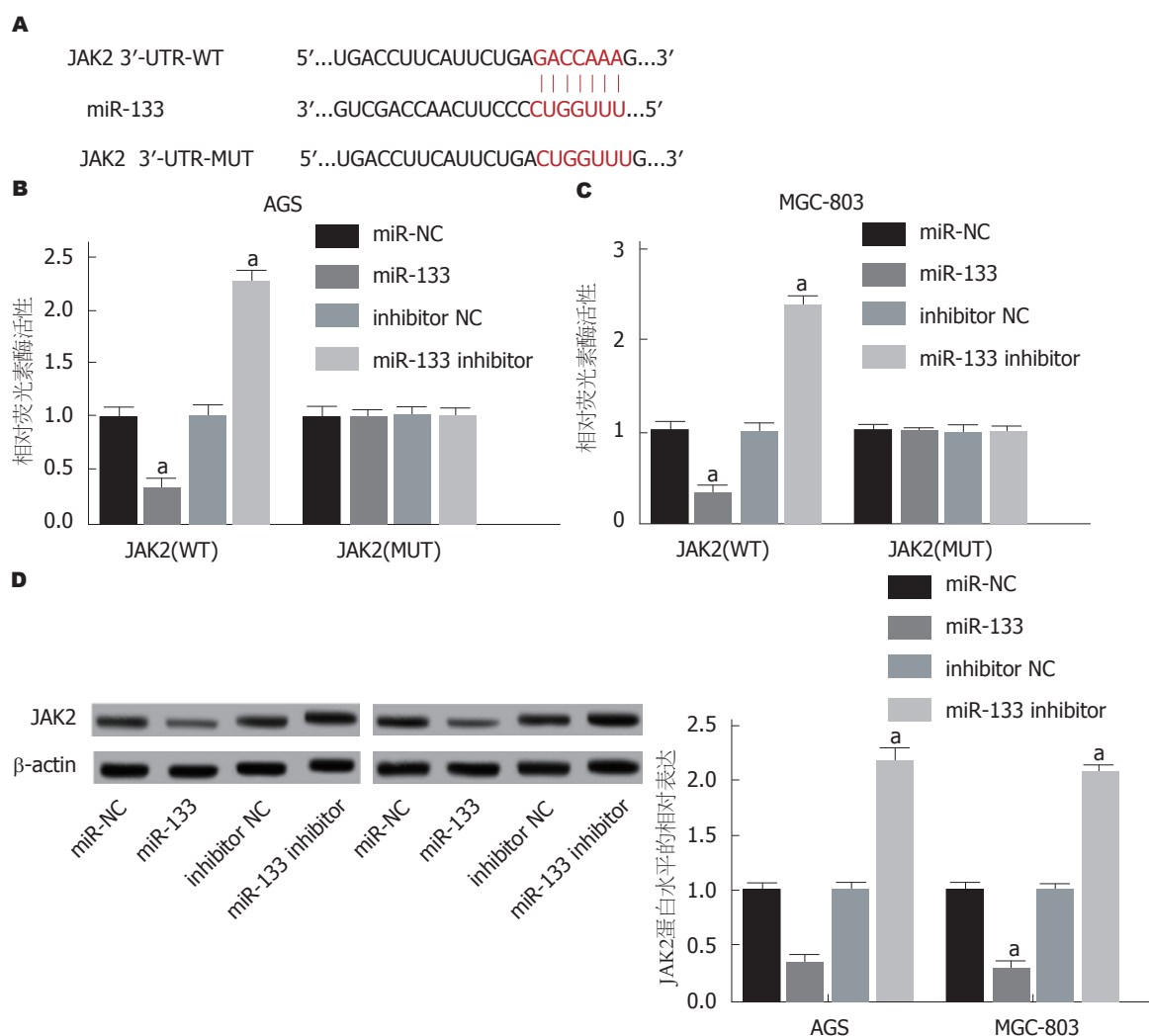


图4 miR-133靶向JAK2. A: 为互补序列; B: 不同处理组对AGS细胞荧光素酶活性的影响; C: 不同处理组对MGC-803细胞荧光素酶活性的影响; D: 不同处理组对AGS、MGC-803细胞JAK2蛋白表达的影响; * $P < 0.05$, 与对照组相比。

侵袭, 其作用机制可能与直接靶向FOXC1有关, 提示miR-133可能是胶质瘤的潜在治疗靶点. Wang等^[14]研究发现, miR-133在垂体瘤中低表达, 其可靶向FOXC1抑制垂体腺瘤细胞迁移、侵袭, 且miR-133的表达与FOXC1呈负相关. Cheng等^[15]在GC的研究中阐明, miR-133在GC组织中表达下调, 其表达与肿瘤大小、侵袭、外周器官转移呈负相关, 且可抑制癌症细胞增殖、迁移、侵袭, 推测其机制与靶向CDC42失活CDC42 / PAKs通路有关. 本研究检测了GC组织和细胞中miR-133的表达发现, miR-133在GC中低表达, 这与人体的研究结果相吻合; 进一步运用MTT、Transwell检测过表达miR-133的GC细胞的细胞增殖、迁移、侵袭发现, 过表达miR-133抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭; 运用双荧光素酶报告基因检测实验验证了miR-133可靶向JAK2.

JAK2是Janus激酶(JAKs)非受体蛋白酪氨酸激酶家族的成员, 其包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2. JAK为细胞因子的细胞质信号传导组分, 可被细胞因子介

导的磷酸化激活, 引起转录激活因子(STAT)蛋白的募集和磷酸化^[16]. JAK具有位于C-末端酪氨酸激酶结构域上游的假激酶结构域. JAK的假激酶结构域对维持酪氨酸激酶活性的稳定至关重要. JAK2的假激酶结构域中的V617F, 已被用于确诊和治疗患有血液疾病的患者, 包括骨髓增生性肿瘤和白血病^[17]. 谭豆豆等^[18]在食管鳞状细胞癌的研究中证实, p-JAK2在食管鳞状细胞癌组织中高表达, 其与肿瘤的恶性程度呈负相关, 可能为食管癌预后判断的依据. Cheng等^[19]在鼻咽癌的研究中, 运用Western blotting和免疫组化方法检测鼻咽癌组织中JAK2、STAT3、VEGF的蛋白表达, 并进行Kaplan-Meier法评估JAK2、STAT3、VEGF与患者存活率之间的关系, 揭示了JAK2、STAT3、VEGF在癌组织中均高表达, 且与患者的存活率呈负相关, 提示JAK2、STAT3和VEGF的高表达可能与鼻咽癌患者的临床病理特征和预后相关. 报道显示, miR-375具有抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭的作用, 其机制与靶向JAK2有关,

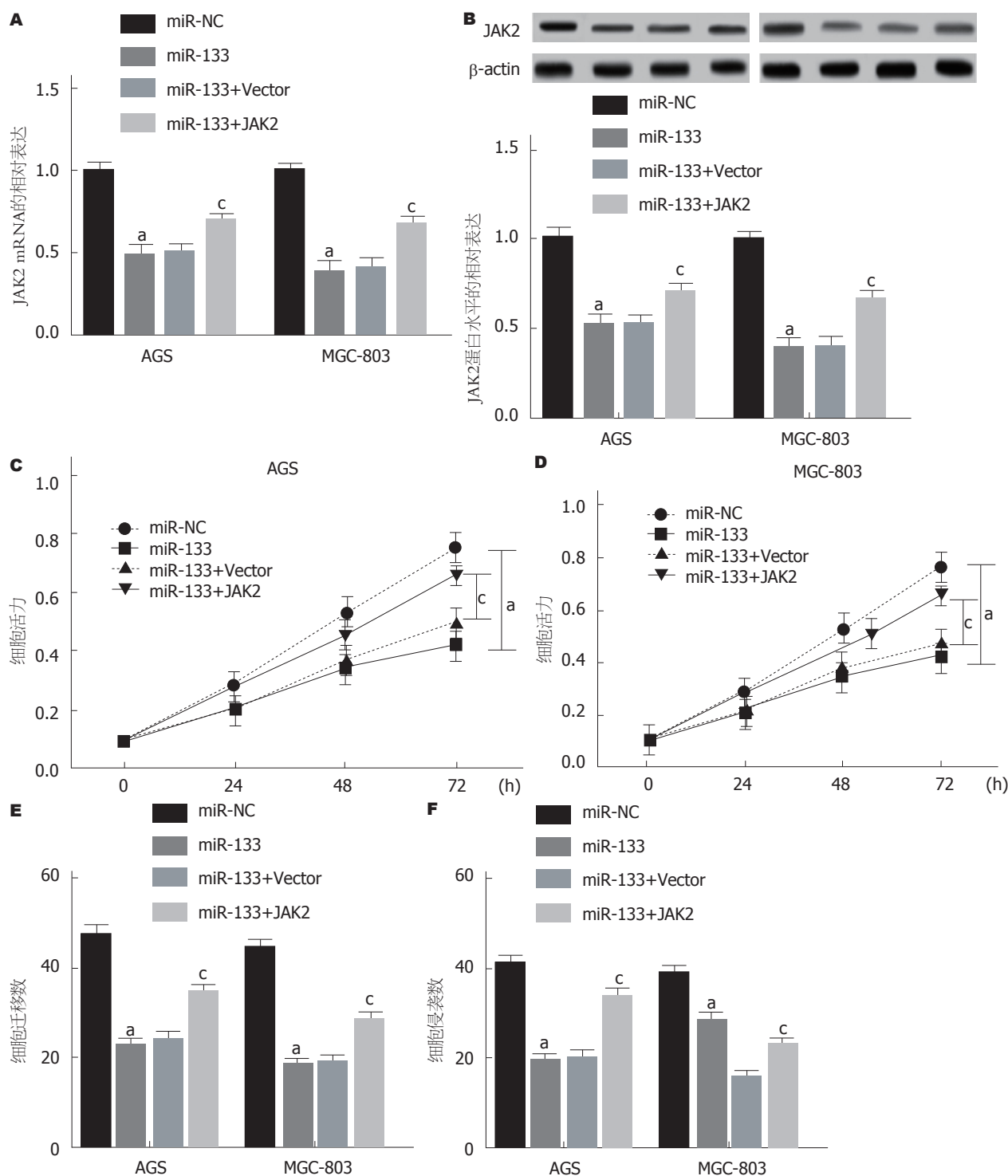


图 5 JAK2可部分逆转 miR-133对胃癌增殖、迁移、侵袭的抑制作用。A: 不同处理组对AGS、MGC-803细胞中JAK2相关表达的影响; B: 不同处理组对AGS、MGC-803细胞中JAK2蛋白表达的影响; C: 不同处理组对AGS细胞的细胞活力影响; D: 不同处理组对MGC-803细胞的细胞活力影响; E: 不同处理组对AGS、MGC-803细胞的细胞迁移数影响; F: 不同处理组对AGS、MGC-803细胞的细胞侵袭数影响; * $P < 0.05$, 与miR-NC组相比; $P < 0.05$, 与miR-133+Vector组相比。

且JAK2可部分逆转miR-375的抑制GC细胞增殖作用, miR-375可负向调控Snail、JAK2的表达^[20,21]。本研究检测了GC组织中JAK2的mRNA和蛋白表达发现, JAK2高表达, 这与人研究结果相一致; 沉默JAK2可得到与过表达miR-133一致的抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭结

果; 进一步研究发现, JAK2可部分逆转miR-133的抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭作用。

总之, miR-133可抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭, 其机制可能与靶向JAK2有关, 为miR-133靶向治疗GC提供理论依据。

文章亮点

实验背景

近几年胃癌(gastric cancer, GC)的发病率和死亡率呈逐年上升趋势. miR-133在GC细胞中具有抑制增殖、迁移、侵袭作用, JAK2在GC中具有促癌作用, 但JAK2与JAK2在GC细胞中的作用关系国内外均尚未阐明.

实验动机

本研究旨在研究miR-133、JAK2对GC细胞增殖、迁移、侵袭的影响, 并探讨其分子作用机制, 以期能为GC的精准靶向治疗提供理论支持.

实验目标

探讨miR-133和JAK2对GC细胞增殖、迁移、侵袭的作用及二者之间的相互关系, 以期能为GC的靶向治疗提供依据.

实验方法

将GC组织和GC细胞中miR-133、JAK2的mRNA表达用qRT-PCR法检测; 涉及基因的干预均采用脂质体法转染到AGS、MGC-803细胞, 其中JAK2的蛋白表达用Western blot检测、细胞的增殖用MTT法检测、细胞的迁移和侵袭用Transwell法检测; miR-133靶向JAK2用双荧光素酶报告基因检测实验验证.

实验结果

本研究发现过表达miR-133与沉默JAK2对GC细胞具有同样的抑制增殖、迁移、侵袭作用, 同时, JAK2为miR-133的靶标, 且回补JAK2又能反向调控miR-133的抑癌作用.

实验结论

miR-133可靶向JAK2抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭, 为miR-133靶向治疗GC的作用机制研究提供理论依据.

展望前景

本研究仅在体外研究miR-133对GC细胞增殖、迁移、侵袭的作用, 后期还需增加miR-133在裸鼠体内对GC生长、转移的治疗作用的实验, 以更清晰的展示miR-133对GC的治疗价值, 也为miR-133的靶向治疗提供更充分的理论依据.

4 参考文献

- 1 Qu Y, Dang S, Hou P. Gene methylation in gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2013; 424: 53-65 [PMID: 23669186 DOI: 10.1016/j.cca.2013.05.002]
- 2 李淑英, 万福生. miRNA与肿瘤转移的研究进展. 南昌大学学

- 报(医学版) 2018; 58: 77-81 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2009.10.021]
- 3 Neudecker V, Brodsky KS, Kreth S, Ginde AA, Eltzschig HK. Emerging Roles for MicroRNAs in Perioperative Medicine. *Anesthesiology* 2016; 124: 489-506 [PMID: 26632665 DOI: 10.1097/ALN.0000000000000969]
- 4 王小磊, 刘小方. miR-133在常见消化系统恶性肿瘤中的研究进展. 医学综述 2018; 24: 3182-3186 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.16.012]
- 5 Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 798-809 [PMID: 19851315 DOI: 10.1038/nrc2734]
- 6 梁斌, 王杉, 叶颖江. JAK2激酶抑制剂AG490对胃癌细胞侵袭的影响. 中华普通外科杂志 2004; 10: 42-45 [DOI: 10.3760/j.issn.1007-631X.2004.10.014]
- 7 Yu H, Lu Y, Li Z, Wang Q. microRNA-133: expression, function and therapeutic potential in muscle diseases and cancer. *Curr Drug Targets* 2014; 15: 817-828 [PMID: 24975488]
- 8 郭连英, 高晓健, 刘放. miR-133与恶性肿瘤关系的研究进展. 生命科学 2015; 27: 143-150 [DOI: 10.13376/j.cbls/2015021]
- 9 Xiao B, Liu H, Gu Z, Ji C. Expression of microRNA-133 inhibits epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells by directly targeting FOXQ1. *Arch Bronconeumol* 2016; 52: 505-511 [PMID: 26858166 DOI: 10.1016/j.arbres.2015.10.016]
- 10 Liu Y, Han L, Bai Y, Du W, Yang B. Down-regulation of MicroRNA-133 predicts poor overall survival and regulates the growth and invasive abilities in glioma. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2018; 46: 206-210 [PMID: 28376685 DOI: 10.1080/21691401.2017.1304551]
- 11 Li W, Zhong Y, Shuang Y, Huang H, Huang Y, Yu L, Huang X. High concentration of miR-133 is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer Biomark* 2017; 20: 159-164 [PMID: 28869447 DOI: 10.3233/CBM-170054]
- 12 Li TF, Liu J, Fu SJ. The interaction of long non-coding RNA MIAT and miR-133 play a role in the proliferation and metastasis of pancreatic carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2018; 104: 145-150 [PMID: 29772434 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.043]
- 13 Uchida Y, Chiyomaru T, Enokida H, Kawakami K, Tatarano S, Kawahara K, Nishiyama K, Seki N, Nakagawa M. MiR-133a induces apoptosis through direct regulation of GSTP1 in bladder cancer cell lines. *Urol Oncol* 2013; 31: 115-123 [PMID: 21396852 DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.09.017]
- 14 Wang DS, Zhang HQ, Zhang B, Yuan ZB, Yu ZK, Yang T, Zhang SQ, Liu Y, Jia XX. miR-133 inhibits pituitary tumor cell migration and invasion via down-regulating FOXC1 expression. *Genet Mol Res* 2016; 15 [PMID: 27050992 DOI: 10.4238/gmr.15017453]
- 15 Cheng Z, Liu F, Wang G, Li Y, Zhang H, Li F. miR-133 is a key negative regulator of CDC42-PAK pathway in gastric cancer. *Cell Signal* 2014; 26: 2667-2673 [PMID: 25152372 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.08.012]
- 16 Yang T, Shi X, Kang Y, Zhu M, Fan M, Zhang D, Zhang Y. Novel compounds TAD-1822-7-F2 and F5 inhibited HeLa cells growth through the JAK/Stat signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2018; 103: 118-126 [PMID: 29649626 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.174]
- 17 Hubbard SR. Mechanistic Insights into Regulation of JAK2 Tyrosine Kinase. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 8: 361 [PMID: 29379470 DOI: 10.3389/fendo.2017.00361]
- 18 谭豆豆, 马蓉, 刘涛, 刘清, 郑树涛, 周剑, 陈玉梅, 申铜雪, 张潇, 卢晓梅. p-JAK2蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及意义. 新疆医科大学学报 2018; 41: 281-283; 287 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2018.03.005]

- 19 Cheng JZ, Chen JJ, Xue K, Wang ZG, Yu D. Clinicopathologic and prognostic significance of VEGF, JAK2 and STAT3 in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 110 [PMID: 30123088 DOI: 10.1186/s12935-018-0605-0]
- 20 Ding L, Xu Y, Zhang W, Deng Y, Si M, Du Y, Yao H, Liu X, Ke Y, Si J, Zhou T. MiR-375 frequently downregulated in gastric cancer inhibits cell proliferation by targeting JAK2. *Cell Res* 2010; 20: 784-793 [PMID: 20548334 DOI: 10.1038/cr.2010.79]
- 21 Xu Y, Jin J, Liu Y, Huang Z, Deng Y, You T, Zhou T, Si J, Zhuo W. Snail-regulated MiR-375 inhibits migration and invasion of gastric cancer cells by targeting JAK2. *PLoS One* 2014; 9: e99516 [PMID: 25055044 DOI: 10.1371/journal.pone.0099516]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

胃食管反流病的个体化诊疗

牛春燕, 周永顺, 吴方雄

牛春燕, 厦门大学附属翔安医院消化内科 福建省厦门市 361101

周永顺, 厦门大学医院消化内科 福建省厦门市 361005

吴方雄, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

牛春燕, 教授, 主任医师, 主要研究方向为肝病, 功能性胃肠病及酸相关疾病研究。

基金项目: 陕西省重点研发计划, No. 2017SF-274; 陕西省教育厅科研计划, No. 12JK0704.

作者贡献分布: 本文由牛春燕完成; 周永顺与吴方雄负责资料查阅与整理。

通讯作者: 牛春燕, 教授, 主任医师, 361101, 福建省厦门市翔安东路2000号, 厦门大学附属翔安医院消化内科. nchy69@163.com
电话: 0592-2182490

收稿日期: 2018-09-17

修回日期: 2018-10-15

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-12-18

Individualized medicine of gastroesophageal reflux disease

Chun-Yan Niu, Yong-Shun Zhou, Fang-Xiong Wu

Chun-Yan Niu, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital, Xiamen University, Xiamen 361101, Fujian Province, China

Yong-Shun Zhou, Department of Gastroenterology, Xiamen University Hospital, Xiamen 361005, Fujian Province, China

Fang-Xiong Wu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Supported by: Key Research and Development Program of Shaanxi Province, No. 2017SF-274; Research Fund of the Education Department of Shaanxi Province, China, No. 12JK0704.

Corresponding author to: Chun-Yan Niu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital, Xiamen University, 2000 Xiang'an East Road, Xiamen 361101, Fujian Province, China. nchy69@163.com

Received: 2018-09-17

Revised: 2018-10-15

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-12-18

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common disease worldwide, and its prevalence is increasing in both developed and developing countries. GERD is divided into three subtypes, namely, erosive esophagitis, nonerosive reflux disease (NERD), and Barrett's esophagus. The etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and response to treatment of GERD invariably show high heterogeneity or significant individual difference, especially NERD and refractory GERD. On the other hand, advanced technology has currently provided a wide range of methods for the diagnosis and treatment of GERD patients; however, the long-term efficacy and quality of life of some patients are unsatisfactory. Therefore, each GERD patient needs a specialized management strategy aiming at his/her own condition, which is known as individualized medicine or personalized medicine. The goal of GERD treatment is to relieve the symptoms, while symptomatic remission is directly related to the quality of life. In other words, health-related quality of life and patient satisfaction may be reasonable criteria for GERD. In this paper, we will discuss the individualized medicine of GERD.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Gastroesophageal reflux disease; Heterogeneity; Individual difference; Individualized medicine; Health-related quality of life

Niu CY, Zhou YS, Wu FX. Individualized medicine of gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(35): 2046-2056

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2046.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i35.2046>

摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病率无论在发展中国家还是发达国家均在逐渐升高, 尤其是北美和亚洲, 疾病谱包括糜烂性反流病或反流性食管炎或糜烂性食管炎、非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)和Barrett食管三个亚型。GERD的病因、发病机制、临床表现以及对治疗的反应均显示出高度的异质性或个体间差异, 特别是NERD和难治性GERD; 另外, 尽管生物医学、药学技术的研发和快速发展为GERD诊断及治疗提供了越来越多和先进的手段, 但仍有一部分患者远期疗效和生活质量的改善尚未达到理想目标。以上因素决定了每一位GERD患者需要一种针对其本人各项医学特征的个体化管理策略及个体化诊疗。GERD的治疗目标是缓解症状, 而症状的缓解又直接与生活质量相关, 因此健康相关生活质量和患者的满意度可能成为评价GERD疗效的客观标准。本文充分阐述了GERD的个体化诊疗。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃食管反流病; 异质性; 个体差异; 个体化诊疗; 健康相关生活质量

核心提要: 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)已成为全球性慢性疾病, 而且发病率在逐年升高, 患病人群在逐渐扩大。GERD的病因、发病机制、临床表现以及对治疗的反应均显示出高度的异质性或个体间差异; 与其他疾病重叠存在; 虽有当今丰富、高效的诊疗手段, 但仍有一部分患者的症状及生活质量未达到明显改善。以上决定了GERD需要个体化诊疗, 为患者作出正确的诊断、提供正确的治疗方案, 从而达到预后改善和费用最小化的目的。个体化诊疗将成为GERD领域未来的研究方向。

牛春燕, 周永顺, 吴方雄. 胃食管反流病的个体化诊疗. 世界华人消化杂志 2018; 26(35): 2046-2056

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2046.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i35.2046>

0 引言

长期以来, 人们已经习惯了针对同一种疾病按照同样的方案、相同的剂量服用同样的药物。但医学科学发展至今, 人们逐渐认识到, 每种疾病在每一个个

体的病因、发病机制、临床表型、对药物治疗的反应、甚至预后方面都存在很大差异。世界卫生组织指出, 21世纪的医学将由“疾病医学”发展为“健康医学”, 由集体治疗转为个体治疗。医疗正在逐渐转向医学模式: 预防(predictive), 个体化(personalized), 早期(preemptive), 参与式(participatory)^[1]。个体化医学逐渐在医学实践中被深刻理解和接受, 其特点是由疾病的单一性趋向于复杂性, 由生物因素转向多因素, 由“人的疾病”转向“疾病的人”, 医学科学中, 疾病不再被作为主要研究对象, 而是将人类健康作为研究对象和研究实践, 即所谓的“个体化医学”、“个体化诊疗”。个体化医学最初被定义和集中于分子诊断以及癌症和肿瘤相关疾病的靶向治疗^[2], 近年来, 个体化医学概念逐渐渗透到医学的各个领域。然而, 对于消化系统疾病的个体化医学研究尚未深入。胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种非常复杂的疾病, 常与其他疾病重叠存在, 如嗜酸细胞性食管炎、贲门失弛缓症、消化不良以及功能性食管疾病。美国胃肠病学会最近提出了针对GERD不同表型的“个体化诊疗”, 认为个体化诊疗的目的是在正确的时间为正确的患者提供正确的照顾, 不仅要改善预后而且将费用最小化^[3]。对于GERD而言, 对患者的影响涉及与健康有关的生活质量(health-related quality of life, HRQOL)、工作能力、甚至睡眠质量、生活能力^[4], 人们对疾病的预防、康复以及HRQOL的认识和需求逐渐提高, 因此GERD的个体化诊疗将会受到更多重视。

1 危险因素个体差异

1.1 性别与年龄 GERD发病随年龄增长而升高, 且与性别和年龄相关, Barrett食管(Barrett esophagus, BE)及食管癌也是同样^[5]。老年GERD患者的症状更不典型, 症状更不严重, 但组织学损伤严重^[6], 而且临床表现常以报警症状为特征, 因此GERD在老年人群中容易被低估、误诊甚至漏诊, 需全面评估^[7]。NERD及食管外症状在女性中常见, 而器质性疾病如ERD、BE、食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)以及胃食管连接部腺癌在男性中则更常见^[8]; NERD人群中GERD症状的出现频率较ERD更高。男性的烧心症状更易获得改善^[9]。女性在治疗时与质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)剂量增加的需求相关^[10]。

1.2 遗传、种族及地域差异 GERD发病率, 北美为18.1%-27.8%, 南美27.8%, 欧洲8.8%-25.9%, 东亚2.5%-7.8%, 中东8.7%-33.1%, 澳大利亚11.6%^[11]。在亚洲, GERD症状频率也在升高^[12]。中国新疆维吾尔族GERD

发生率远高于汉族人群(35% vs 28%)^[13], 而且高于上述结果. 美国高加索人群与非洲裔美国人群的GERD发生率并无差异, 但后者具有持续较低的食管炎风险^[14]. 约翰内斯堡尽管城市中黑人与白人的比例为5:1, 但黑人BE患者的比例仅为5%^[15]. 尼日利亚医学生GERD发生率为26.3%, 其中NERD的比例超过了60%^[16].

1.3 生活方式和饮食习惯的个体差异 睡眠质量差或作息不规律及饮食习惯不良可导致食管蠕动功能下降、夜间唾液分泌减少、上食管括约肌压力下降、仰卧时TLESR事件增多, 最终促使夜间酸反流的发生^[17]. 吸烟使唾液中碳酸氢盐分泌减少而引起LESP下降及酸清除时间延长, 使咳嗽或深吸气时腹内压突然升高从而导致酸反流事件增加^[18]. 酒精、碳酸饮料、高脂肪饮食、肉类、可乐以及咖啡均与GERD发病率增高有关, 通过刺激胃酸分泌、增加夜间酸反流、削弱食管黏膜屏障功能及清除功能、降低LESP而导致GERD夜间烧心的发生^[13,19]. 吸烟增加GERD发生率、反流症状的频率及严重程度, 影响HRQOL^[20].

1.4 疾病及药物 肥胖是GERD的独立危险因素, 而且与BE和EAC相关, 腹型或内脏型肥胖在男性中更为常见、而且白人男性较黑人男性更常见^[21], 较单纯性肥胖与GERD及EAC更加密切相关^[22]. 腹型肥胖通过升高腹内压而促进GERD发生, 进而导致反流和食管裂孔疝(hiatal hernia, HH)的进展^[23]. GERD与睡眠障碍之间存在相互影响, 睡眠剥夺可增强食管对酸的敏感性(食管高敏感, hypersensitive esophagus, HE), 反之, GERD通过使患者在夜间睡眠时多次觉醒而影响患者的睡眠质量^[24]. 合并睡眠障碍的GERD患者更易出现夜间酸反流和EE. HH和肠易激综合征均可与GERD重叠^[25]. 结缔组织病特别是硬皮病、慢性阻塞性呼吸系统疾病、神经系统疾病和妊娠中, GERD均具有较高的发病率^[26]. 已证实有多种药物通过影响LESP和食管清除功能而导致GERD, 包括非甾体类抗炎药、抗胆碱能药、苯二氮卓类药物、钙通道阻滞剂、硝酸酯、 β 阻滞剂、茶碱、多巴胺、尼古丁、硝酸盐、茶碱、雌激素、孕酮、胰高血糖素和一些前列腺素类制剂^[27,28]. 老年人糖尿病和帕金森病可影响食管动力和LES功能^[7].

2 病理生理和发病机制的个体差异: NERD和RGERD

2.1 NERD GERD是一种由多种因素共同作用和/或多种因素及多种机制相互作用所导致的疾病. ERD(约占30%)属于一类由酸反流引起的器质性疾病, 而NERD(约占70%)的发病机制极其复杂, 这两种机制可

能存在根本的区别, 因此EE与NERD属于GERD的不同表型^[29]. 从病理生理学角度, NERD具有明显的异质性^[30,31]. 食管pH及腔内阻抗监测可区别酸反流与非酸反流^[32], NERD的24 h阻抗pH监测可有以下表现: (1)真正NERD, 存在异常食管酸暴露(即食管酸暴露), (2)HE, 食管酸暴露正常、且阳性症状与酸(正常酸度、弱酸)或非酸反流(碱性反流、气反流等)或二者共同相关. 非酸反流和弱酸反流可能是NERD的亚型^[33], 反映出NERD的异质性特征^[34]. 在传统TLESR的病理生理基础上, 近年研究发现, 滑动性HH和酸袋(餐后存在于近端胃的一个未缓冲的高酸区域, 在健康者和GERD患者中普遍存在)也参与了GERD的发生. 食管胃连接部(esophagogastric junction, EGJ)收缩综合压力和EGJ扩张性增加成为GERD发病机制的最新观点^[7].

2.2 难治性胃食管反流病 虽然PPIs是GERD初始治疗和维持治疗的最有效药物, 但仍有1/3的患者对标准剂量的PPIs仅部分应答或完全缺乏应答, 被认为难治性胃食管反流病(refractory GERD, RGERD)^[35,36]. 大约25%的RE及50%的NERD患者属于RGERD. AGA将持续依赖PPI治疗的“PPI部分应答者”GERD定义为一个新的表型^[3]. CYP2C19基因多态性是影响PPIs疗效的重要因素, 快代谢型(rapid metabolizer, RM)者的CYP2C19基因型被认为具有对PPI治疗难治性的高风险, 需要增加PPI剂量或改进/调整治疗方案^[36,37]. 自RGERD被提出后, 相继出现了一些其他定义如“PPI耐药”、“PPI抵抗”、“PPI无应答”及“PPI失败”, 尚未统一命名, 但均被认为是RGERD的原因, 而且大部分存在于NERD人群中^[38,39]. 由于以往研究结果均来自西方, 日本学者将PPI耐药的NERD定义为: 在服用双倍剂量的PPI(如雷贝拉唑 10 mg, 每日2次), 并尽可能排除酸反流后仍有持续性症状者, 建议这些患者将双倍剂量的PPI改为一次性顿服^[40]. 导致PPI耐药的可能机制包括: (1)对各种刺激的感知增强, 如胃酸、食管扩张、电刺激、温度等, 也就是内脏高敏感, (2)食管黏膜完整性受损或细胞间隙增宽, (3)酸袋是PPI耐药GERD发病机制中的主要因素^[41,42]. 在长期使用PPIs的过程中, 59%的GERD、40%的NERD以及40%合并食管外症状者, 在每天一次PPI治疗过程中会出现持续性反流症状, 被称为“PPI失败”^[43,44], 原因包括: 老年、男性、吸烟、依从性差、给药时间不当、BMI>25 kg/m²; 明确的发病机制包括: 弱酸/非酸反流、十二指肠胃反流、胃排空延迟、食管动力障碍、夜间酸突破(nocturnal acid breakthrough, NAB)、HH、HE、嗜酸细胞性食管炎、残余酸反流、PPI生物活性下降、缺乏持续性酸抑

制、RM以及心理共病^[34,45]。

3 临床表现的个体差异

GERD是包含上述所有多因素和多病理生理机制的不同元素的异质性疾病。因此, 首先GERD是一种动力障碍性疾病, 特征为食管括约肌和蠕动障碍; 其次, 由于食管的高敏感性而使它不可避免地涉及神经胃肠病学(外周和中枢机制); 第三, 它是一种酸-消化疾病或酸-相关疾病; 最后, 反流常合并HH, 在HH存在时TLESR发生率增高。这样就不难理解GERD的临床表现多样化和明显不同的表型。NERD患者的胃肠道症状(如消化不良症状群)较ERD患者更严重。女性烧心和食管外症状的频率和强度以及来自腹痛、消化不良和便秘等的腹部不适症状均高于男性, 而且对PPI治疗多表现为部分应答^[46]。以酸为主要病因和发病机制的NERD患者, 对PPI治疗可产生成功应答, 然而弱酸反流的HE对抑酸治疗则不能成功应答^[45]。在PPI维持治疗期间, NERD及RGERD患者的上消化道症状较ERD患者更严重^[47,48]。另外, GERD患者可能会出现多种不典型症状, 或者食管外症状^[49]。

4 GERD的个体化治疗

如上所述, 治疗策略包括生活方式调整、药物治疗(控制胃酸分泌、促动力剂、抗焦虑/抑郁状态)以及抗反流手术外科治疗。虽然PPIs是传统一线治疗药物、抗反流手术可纠正GERD的病理解剖学异常, 但这仍不能解决所有GERD的困扰。GERD的流行病学、病因、发病机制、临床表现的异质性决定了GERD的治疗需要体现高度的个体化, 而最好的个体化治疗方案应当是在对患者的性别、年龄、症状特征、食管功能、形态学异常、病理生理机制、反流类型以及反流物性质全面评估基础上而制定, 其后的维持治疗以及HRQOL评估也应包括在内。

4.1 生活方式、饮食习惯的调整 生活方式及饮食习惯调整为一线、基础治疗, 包括减轻体重(对于超重人群), 避免酒精、刺激性及碳酸饮料、柑橘汁、烟草产品、薄荷、咖啡以及洋葱等饮食^[50]。其他措施包括避免过量食肉、减少脂肪摄入、睡眠时抬高床头、左侧卧位、餐后3 h避免卧位^[51]。肥胖者当BMI下降3.5 kg/m²时, GERD的风险将会降低40%^[52]。减轻体重对于老年及严重GERD患者同样有效, 一方面可因降低腹内压而减轻反流^[53], 另一方面可改善睡眠质量从而减少睡眠障碍与GERD的相互促进作用。戒烟(对于吸烟人群)可减少GERD的发生, 减轻反流的严重程度, 改善HRQOL^[20]。一项最新的系统性综述分析结果表明, 呼

吸训练可通过增强膈肌的力量强度而提高LES, 并改善食管屏障功能, 因此是GERD的一种非手术、非药物方案的补充疗法, 特别对轻度GERD患者起到关键作用^[54]。

4.2 NERD及RGERD的药物治疗 当出现对PPI治疗部分应答或PPI治疗失败时, 下一步可能需要优化治疗方案, 如调整PPI用法(更换另一种PPI、增加剂量、将给药时间分为早晚2次、联合一种PPI或其他药物), 确定是否按照正确的时间服药, 提高依从性。联合用药可以考虑促动力剂、H₂受体阻滞剂(H₂RA)、TLESR抑制剂等, H₂RA也可用于轻度GERD、GERD的按需治疗以及复发性食管炎的维持治疗^[55]。反流症状突出者可给予促动力剂及TLESR抑制剂。功能性烧心和胸痛者可给予针对内脏高敏感和警觉过度的神经调节剂及行为治疗^[3]。对弱酸反流具有HE的NERD患者可考虑反流抑制剂或手术治疗^[45]。需要强调的是, 依从性差、不按医嘱的正确时间用药以及不正确的诊断可能是影响抑酸效果的重要因素, 在出现PPI部分应答或无应答时, 应当重新评估诊断治疗的正确性, 并对治疗方案进行优化。一项最新研究发现, 接受长期PPI治疗的女性GERD患者, 对之前PPI的半剂量更易耐受, 表明女性患者在维持治疗期间可给予较低剂量的PPI, 因而在这些患者中降阶梯治疗更容易获得成功^[56]。严重的滑动性HH(>3 cm)和病态肥胖是导致PPI无应答的另外两个病因, 疝修补加抗反流手术和胃旁路外科手术分别是解决这两个问题的优选方法^[57]。海藻酸钠是一种多糖, 与水结合形成黏稠的胶质, 漂浮于胃腔, 起到黏膜保护作用。海藻酸钠与抗酸剂的复合制剂(Gaviscon)可能是一种潜在的选择性针对“酸袋”的有效性靶向措施^[58], 而且可显著延长酸袋与EGJ之间的距离、甚至在某些个体中消除酸袋; 另外, 还对≥3 cm的HH有效且减少酸反流, 是RGERD及NERD理想药物^[59,60]。

三环类抗抑郁药(如去甲替林)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(氟哌噻醇美利曲辛、氟西汀)、疼痛调节剂对可通过影响中枢神经系统的痛觉通路而改善食管高敏感性, RGERD、反流不相关症状具有显著改善作用^[61]。氟哌噻醇为三环类抗抑郁药, 作用靶点为突触前膜的多巴胺自身调节受体, 增加突触间隙的多巴胺浓度, 美利曲辛可通过抑制突触前膜再摄取5-羟色胺与去甲肾上腺素, 增加突触间隙中单胺类递质浓度, 二者协同作用可消除抑郁障碍, 降低食管高敏感性, 改善GERD患者胸痛症状, 改善食管动力^[62]。氟西汀对于RGERD可显著降低烧心症状发生频率, 且对HE症状改善有效。

性别在GERD症状知觉中起到很重要的作用, 了解

与性别相关的生物因素在GERD中的差异有助于提供分别针对男性和女性的更好治疗策略。比如激素替代具有针对食管癌的保护效应^[8]。GERD食管外症状的应答率远低于NERD, 促动力剂可显著减少咽喉反流症状^[63], 液体海藻酸钠悬浮剂(Gaviscon® Advance)可显著改善咽喉反流的症状分数和临床表现^[64]。

一些正在研发的新药将为GERD患者提供更多的治疗选择。速释(immediate-release)型PPIs如速释奥美拉唑、速释埃索美拉唑用于睡前口服而非晚饭前口服, 对NAB的控制作用优于传统PPIs^[65]。替托拉唑和伊拉普拉唑的半衰期更长, 可延长抑酸时间和缩短NAB间期^[66]。右兰索拉唑是一种双向延迟释放系统, 即可延长抑酸时间又可增强抑酸效应, 对于PPI耐药、PPI失败NERD、以及RGERD是理想选择^[67]。阿唑拉唑钠(Azeloprazole Sodium)不受CYP2C19代谢的影响。阿托胺和普卢卡必利通过促进乙酰胆碱释放和抑制乙酰胆碱酯酶活性、以及减少TLESR、或者作为潜在的5-HT₄受体激动剂而增强上消化道动力^[68,69]。沃诺拉赞(Vonoprazan)是一种新型钾离子竞争性酸阻断剂, 不受CYP2C19代谢影响, 可促进胃肠道动力, 对于NERD、GERD的合并症状如便秘、上腹痛、恶心等具有显著改善作用^[70]。西尼必利是一种双靶点的促动力药物, 可同时激动5-HT₄受体和拮抗多巴胺D₂受体, 促进乙酰胆碱释放, 进而促进全消化道动力, 是RGERD的另一种治疗药物, 而且可改善功能性消化不良及肠易激综合征相关症状^[71], 于2018年在我国上市。

4.3 NERD及RGERD的外科治疗及内镜下治疗 腹腔镜下胃底折叠术是一种传统外科手术治疗方法, 可有效减少所有类型反流事件的次数, 缓解非酸反流、弱酸反流患者的症状。适应证包括: (1)内科治疗无效; (2)GERD导致严重呼吸道疾病^[72]; (3)不能耐受药物不良反应或长期用药; (4)重度GERD、并发Barrett食管或食管狭窄^[73], 但不适用于年轻和症状非常典型患者。磁性括约肌增强装置(LINX® Reflux Management System)可增强LES静息压, 减少反流, 可显著改善GERD-HRQOL, 减少PPIs用量, 减少并发症, 降低手术需求, 显示了安全性和远期疗效, 尤其适用于对PPI应答差、不能耐受PPI不良反应以及维持治疗失败者^[74,75]。内镜下射频消融术(Endoscopic Radiofrequency Ablation, RFA)作为一种微创介入方法, 具有足够的安全性, 对烧心和食管外症状疗效更有优势, 可改善PPI依赖患者的GERD症状评分及HRQOL^[76]。Plicator系统内镜下全层折叠术及经口无切口胃底折叠术(Transoral Incisionless Fundoplication, TIF)可使GEJ部位的功能得到恢复^[77], 减少食管酸暴露时间、降低症状评分、减少

PPIs用量, 是TLESR突出患者的使用指征。对当前药物治疗无效时, 可以考虑腔内前胃底折叠术(Endoluminal Anterior Fundoplication)^[78]。抗反流黏膜切除术(anti-reflux mucosectomy, ARMS)是近期提出的方法, 可显著改善患者的症状, 且可维持中短期疗效^[79], 似乎是不合并HH的RGERD最佳方法, 但有待于更多研究、长期研究证实。

5 特殊人群的管理

5.1 孕期女性GERD的管理 孕期女性的GERD发病率超过50%, 在妊娠期前3 mo为16.9%, 中间3 mo为25.3%, 最后3 mo为51.2%^[80]。妊娠中期3 moLESP可降至正常值的33%-50%, 至后期3 mo进一步降低, 原因包括腹内压升高、孕酮水平升高、胃排空异常以及肠道传输减慢^[81]。GERD影响孕期女性的HRQOL, 尤其是在晚期妊娠, 因此HRQOL可以作为这一人群的适当检测手段^[82]。生活方式调整为孕期GERD的一线治疗。药物可选用海藻酸盐和硫糖铝以及钙-镁抗酸剂, 雷尼替丁特别推荐应用于子痫前期患者。对于上述药物治疗无效者, 在权衡母亲与胎儿之间的利弊后, 在妊娠期的前3 mo之后可给予除奥美拉唑(被FDA分级为C类)以外的PPIs(被FDA分级为B类)^[83,84]。

5.2 老年GERD患者的管理 生活方式调整为老年GERD患者的基础治疗, 包括减轻体重、戒烟、避免饮酒, 饮食调整包括限制巧克力、柑橘类水果和果汁、碳酸饮料、辛辣食物、番茄制品、红酒、咖啡因以及夜间加餐^[85]。抗酸剂如碳酸钙和碳酸氢钠等应用时需注意防止高钙血症和便秘。海藻酸盐在胃腔内产生泡沫, 形成一种生理性屏障, 从而限制胃酸反流入食管, 对于咽喉反流患者有效, 也可用于需长期抗反流患者的管理^[64]。PPIs是一线药物, 但需注意长期应用可能导致的不良反应和风险, 如痴呆、钙磷代谢异常、肠道菌群失调、社区获得性肺炎等^[86]。H₂RAs是二线药物, 主要用于NAB或最佳PPI治疗方案中不完全应答者。促动力剂如5-HT₄受体激动剂与PPIs或H₂RAs联用效果可能优于单药治疗^[87]。传统治疗对症状控制不完全的患者, 手术治疗是其指征^[76,77]。

5.3 儿童和青少年GERD的管理 婴幼儿的胃食管反流(GER)很常见, 尤其是在出生后6 mo内。在婴幼儿出生后的6 mo之内GER发生率很高(55%-73%), 1岁之后逐渐下降(4%-12%)^[88,89]。儿童及青少年的GERD发生率较低, 美国报道3-9岁儿童及10-17岁青少年的发生率为1.8%及3.5%, 远低于成人^[90]。随着年龄增长, GERD发病率缓慢上升。大部分健康婴儿会有每日的反食或呕吐, 并不影响正常生长, 属于生理性反流, 而GERD常与

表 1 GERD的个体化管理策略

管理方案	治疗措施
生活方式/饮食习惯调整	抬高床头,睡眠时左侧卧位 避免餐后3 h内卧床,避免睡前3 h进餐 肥胖、超重者减轻体重 避免烟酒、巧克力、柑橘类水果/果汁、番茄制品、薄荷、咖啡、洋葱
药物治疗	抗反流综合物理治疗,如呼吸训练 PPIs及优化PPIs治疗 H ₂ RAs TLESR抑制剂 海藻酸盐(Gaviscon® Advance)/海藻酸盐-抗酸剂复合制剂 三环类抗抑郁药,选择性血清素再摄取抑制剂 新型PPIs和钾竞争性酸阻滞剂、促动力剂
内镜下腔内抗反流技术	内镜下射频消融术(RFA) 经口无切口胃底折叠术(TIF) 腔内前胃底折叠术
外科治疗	抗反流黏膜切除术(ARMS) 胃旁路手术/胃束带术 腹腔镜下胃底折叠术 磁性括约肌增强装置(LINX® Reflux Management System) 超声外科内支架术(MUSE)

GERD: 胃食管反流病; PPI: 质子泵抑制剂.

表 2 特殊人群GERD的个体化管理策略

GERD人群	管理方案及治疗措施
NERD, RGERD, PPIs部分应答, PPIs 提高依从性; 优化治疗方案, 如调整PPI的用法(种类、剂量、给药时间、联合一种PPI或其他药物), 与促动力剂或 耐药/PPIs失败	重新评估病因、发病机制及诊断; H ₂ RAs/TLESR抑制剂联用; 功能性烧心、HE和胸痛者: 神经调节剂及行为治疗, 三环类抗抑郁药和选择性血清素再摄取抑制剂; 新型药物: 右兰索拉唑, 沃诺拉赞, 海藻酸钠-抗酸剂复合制剂(Gaviscon)(选择性针对“酸袋”的有效性靶向措施); 上述治疗无效: 内镜下治疗或手术治疗(参见表1).
妊娠期女性	生活方式调整为一线治疗; 海藻酸盐, 硫糖铝, 钙-镁复合抗酸剂; 雷尼替丁对先兆子痫者特别推荐使用;
老年患者	当对上述方案无应答时, 可以使用除奥美拉唑以外的其他PPIs. 生活方式调整为基础治疗, 对发作性烧心及反流症状效果明显; 减轻体重、戒烟、避免饮酒, 限制巧克力、柑橘类水果和果汁、碳酸饮料、辛辣食物、番茄制品、咖啡因、夜间加餐; PPIs是一线用药, H ₂ RAs和抗酸剂为二线用药, 促动力剂与PPIs或H ₂ RAs联用效果优于单药治疗; 以上方案对症状控制不佳者, 选择手术治疗.
儿童及青少年患者	以综合保守治疗措施为主; 婴儿期: 父母教育和支持, 减少喂食, 左侧卧位体位, 饮食浓稠, 不建议用PPIs; 生活方式调整: 儿童期: 超重/肥胖者减重, 避免咖啡因、巧克力 青少年: 避免酒精、烟草, 睡眠时左侧卧位+抬高床头; 药物治疗: PPIs为首选、至少12 wk. 右兰索拉唑可有效改善NERD患者的烧心症状及生活质量; 抗酸剂仅用于短期内的症状缓解; 外科手术治疗指征: 最佳治疗方案失败, 疗程较长、产生药物依赖, 以及出现危及生命的GERD并发症. 神经功能受损者最常需要手术.

GERD: 胃食管反流病; PPI: 质子泵抑制剂; RGERD: 难治性胃食管反流病; HE: 食管高敏感.

生长迟缓和/或食管炎有关, 如易激惹、喂食困难、入睡困难、哭闹和贫血; 也可有食管外症状以及很少见的呼吸暂停或明显危及生命的事件, 少儿(<12岁)常表现为恶心、呕吐、腹痛、厌食与拒绝食物, 年长儿童通常表现为与成人类似的症状, 以及食管外症状^[91]. 部分儿童的解剖学异常(修补术后的HH及食管闭锁)及神经发育问题是发展为严重GERD的高危因素^[92]. 青少年时期的GERD与成人哮喘正相关^[93], 儿童时期的肥胖及青少年时期的持续GER症状均与成人GERD发生风险增高相关. 儿童和青少年GERD的管理以综合保守措施为基础, 包括生活方式和饮食习惯调整、药物治疗以及少数的外科治疗^[94]. 婴儿期最重要的管理是父母教育和支持、咨询, 其他措施包括喂食建议、体位和饮食浓缩、减少喂食量等, 左侧卧位有助于预防反流, 不建议用PPIs^[95]. 儿童期GERD需要强效抑酸、疗程至少12 wk. PPIs是抑酸作用最强而且最有效的药物, 优于H₂RAs^[96], 目前各种PPIs均可使用. 右兰索拉唑可有效改善青少年NERD患者的烧心症状及生活质量, 耐受性好^[97]. 抗酸剂仅用于短期内的症状缓解. 外科手术治疗的指征为: 最佳治疗方案失败, 疗程较长、产生药物依赖, 以及出现危及生命的GERD并发症. 神经功能受损者最常需要手术, 但倾向于发展为外科相关并发症及手术失败^[98].

上述个体化管理方案包括生活方式调整、药物治疗、外科治疗归纳为表1, 特殊人群的管理见表2.

GERD症状的缓解直接与HRQOL相关^[98], 因此患者的满意度和HRQOL是一个评估GERD治疗成功与否的有用终点指标^[99], 也体现了个体化诊断和治疗过程中医疗质量的真谛. 综上所述, GERD因其复杂而异质性的病理生理机制及临床特征, 对临床诊疗提出了高度个体化的要求. 因此, 对每一位疑似GERD患者, 如果进行全面评估, 作出正确的、个体化诊断, 从而为患者提供正确的、个体化的最适管理方案, 那么改善预后、费用最小化、提高HRQOL将成为成本最低而收益最高的目标, 应成为评估GERD个体化诊疗的标准.

6 参考文献

- Bradley WG, Golding SG, Herold CJ, Hricak H, Krestin GP, Lewin JS, Miller JC, Ringertz HG, Thrall JH. Globalization of P4 medicine: predictive, personalized, preemptive, and participatory--summary of the proceedings of the Eighth International Symposium of the International Society for Strategic Studies in Radiology, August 27-29, 2009. *Radiology* 2011; 258: 571-582 [PMID: 21273521 DOI: 10.1148/radiol.10100568]
- DeConde AS, Smith TL. Classification of Chronic Rhinosinusitis-Working Toward Personalized Diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2017; 50: 1-12 [PMID: 27888907 DOI: 10.1016/j.otc.2016.08.003]

- Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF, Shaheen NJ. White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1162-1172 [PMID: 28344064 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.03.021]
- Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver* 2018; 12: 7-16 [PMID: 28427116 DOI: 10.5009/gnl16615]
- Petrack JL, Nguyen T, Cook MB. Temporal trends of esophageal disorders by age in the Cerner Health Facts database. *Ann Epidemiol* 2016; 26: 151-154.e4 [PMID: 26762962 DOI: 10.1016/j.annepidem.2015.11.004]
- Hallan A, Bomme M, Hveem K, Möller-Hansen J, Ness-Jensen E. Risk factors on the development of new-onset gastroesophageal reflux symptoms. A population-based prospective cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 393-400; quiz 401 [PMID: 25665934 DOI: 10.1038/ajg.2015.18]
- Bashashati M, Sarosiek I, McCallum RW. Epidemiology and mechanisms of gastroesophageal reflux disease in the elderly: a perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1380: 230-234 [PMID: 27526197 DOI: 10.1111/nyas.13196]
- Kim YS, Kim N, Kim GH. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 575-588 [PMID: 27703114 DOI: 10.5056/jnm16138]
- Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with resolution of heartburn in patients with reflux oesophagitis--results from the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 959-966 [PMID: 19222417 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03962.x]
- Bytzer P, van Zanten SV, Mattsson H, Wernersson B. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease or reflux oesophagitis - a post hoc analysis of 5796 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 635-643 [PMID: 22860764 DOI: 10.1111/apt.12007]
- Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014; 63: 1185-1193 [PMID: 24607936 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306393]
- Ronkainen J, Agréus L. Epidemiology of reflux symptoms and GORD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 325-337 [PMID: 23998972 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.008]
- Niu CY, Zhou YL, Yan R, Mu NL, Gao BH, Wu FX, Luo JY. Incidence of gastroesophageal reflux disease in Uyghur and Han Chinese adults in Urumqi. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7333-7340 [PMID: 23326142 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7333]
- Yuen E, Romney M, Toner RW, Cobb NM, Katz PO, Spodik M, Goldfarb NI. Prevalence, knowledge and care patterns for gastro-oesophageal reflux disease in United States minority populations. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 645-654 [PMID: 20629972 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04396.x]
- Böhmer AC, Schumacher J. Insights into the genetics of gastroesophageal reflux disease (GERD) and GERD-related disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: e13017 [PMID: 28132438 DOI: 10.1111/nmo.13017]
- Nwokediuko SC, Ijoma U, Obienu O, Picardo N. Time trends of upper gastrointestinal diseases in Nigeria. *Ann Gastroenterol* 2012; 25: 52-56 [PMID: 24713802]
- Fass R. Effect of gastroesophageal reflux disease on sleep. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S41-S44 [PMID: 20586864 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06210.x]
- Trudgill NJ, Smith LF, Kershaw J, Riley SA. Impact of smoking cessation on salivary function in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 568-571 [PMID: 9811111]

- 9669624]
- 19 Pointer SD, Rickstrew J, Slaughter JC, Vaezi MF, Silver HJ. Dietary carbohydrate intake, insulin resistance and gastro-oesophageal reflux disease: a pilot study in European- and African-American obese women. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 976-988 [PMID: 27582035 DOI: 10.1111/apt.13784]
 - 20 Kohata Y, Fujiwara Y, Watanabe T, Kobayashi M, Takemoto Y, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Shuto T, Arakawa T. Long-Term Benefits of Smoking Cessation on Gastroesophageal Reflux Disease and Health-Related Quality of Life. *PLoS One* 2016; 11: e0147860 [PMID: 26845761 DOI: 10.1371/journal.pone.0147860]
 - 21 Liska D, Dufour S, Zern TL, Taksali S, Calí AM, Dziura J, Shulman GI, Pierpont BM, Caprio S. Interethnic differences in muscle, liver and abdominal fat partitioning in obese adolescents. *PLoS One* 2007; 2: e569 [PMID: 17593968 DOI: 10.1371/journal.pone.0000569]
 - 22 El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J, Richardson P, Alsarraj A, Fitzgerald S, Vela M, Shaib Y, Abraham NS, Velez M, Cole R, Rodriguez MB, Anand B, Graham DY, Kramer JR. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut* 2014; 63: 220-229 [PMID: 23408348 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304189]
 - 23 Ringhofer C, Lenglinger J, Riegler M, Kristo I, Kainz A, Schoppmann SF. Waist to hip ratio is a better predictor of esophageal acid exposure than body mass index. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: e13033 [PMID: 28133854 DOI: 10.1111/nmo.13033]
 - 24 Gilani S, Quan SF, Pynnonen MA, Shin JJ. Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux: A Multivariate Population-Level Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154: 390-395 [PMID: 26645532 DOI: 10.1177/0194599815621557]
 - 25 Hung JS, Lei WY, Yi CH, Liu TT, Chen CL. Association Between Nocturnal Acid Reflux and Sleep Disturbance in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Med Sci* 2016; 352: 141-145 [PMID: 27524211 DOI: 10.1016/j.amjms.2016.05.017]
 - 26 Komura M, Kanamori Y, Tanaka Y, Kodaka T, Sugiyama M, Terawaki K, Suzuki K, Iwanaka T. Mosapride for gastroesophageal reflux disease in neurologically impaired patients. *Pediatr Int* 2017; 59: 347-351 [PMID: 27561215 DOI: 10.1111/ped.13144]
 - 27 Labenz J, Koop H. [Gastro-Oesophageal Reflux Disease - How to Manage if PPI are not Sufficiently Effective, not Tolerated, or not Wished?] *Laryngorhinootologie* 2018; 97: 166-175 [PMID: 29495041 DOI: 10.1055/s-0044-100740]
 - 28 Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018; 67: 430-440 [PMID: 28232473 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313589]
 - 29 Hershovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) - An Update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 8-21 [PMID: 20535321 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.8]
 - 30 Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 371-380 [PMID: 23528345 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.50]
 - 31 Savarino E, Ottonello A, Martinucci I, Dulbecco P, Savarino V. Ilaprazole for the treatment of gastro-esophageal reflux. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 2107-2113 [PMID: 27598861 DOI: 10.1080/14656566.2016.1232389]
 - 32 Naik RD, Vaezi MF. Recent advances in diagnostic testing for gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 531-537 [PMID: 28317452 DOI: 10.1080/17474124.2017.1309286]
 - 33 Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol* 2012; 47: 159-168 [PMID: 22038553 DOI: 10.1007/s00535-011-0480-0]
 - 34 Roman S, Keefer L, Imam H, Korrapati P, Moggi B, Eident K, Friesen L, Kahrilas PJ, Martinovich Z, Pandolfino JE. Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1667-1674 [PMID: 26337396 DOI: 10.1111/nmo.12666]
 - 35 Ates F, Vaezi MF. New Approaches to Management of PPI-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12: 18-33 [PMID: 24430334 DOI: 10.1007/s11938-013-0002-7]
 - 36 Frazzoni L, Fuccio L, Frazzoni M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: current diagnosis and management. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017; 63: 249-256 [PMID: 28251845 DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02392-3]
 - 37 Niu CY, Luo JY, Hao ZM. Genetic polymorphism analysis of cytochrome P4502C19 in Chinese Uigur and Han populations. *Chin J Dig Dis* 2004; 5: 76-80 [PMID: 15612662]
 - 38 罗金燕, 牛春燕. 难治性胃食管反流病诊治进展. *中国实用内科杂志* 2010; 30: 90-92
 - 39 Kawamura O, Hosaka H, Shimoyama Y, Kawada A, Kuribayashi S, Kusano M, Yamada M. Evaluation of proton pump inhibitor-resistant nonerosive reflux disease by esophageal manometry and 24-hour esophageal impedance and pH monitoring. *Digestion* 2015; 91: 19-25 [PMID: 25632912 DOI: 10.1159/000368766]
 - 40 Kawami N, Takenouchi N, Umezawa M, Hoshino S, Hanada Y, Hoshikawa Y, Sano H, Hoshikawa Y, Nomura T, Uchida E, Iwakiri K. Pathogenesis of Double-Dose Proton Pump Inhibitor-Resistant Non-Erosive Reflux Disease, and Mechanism of Reflux Symptoms and Gastric Acid Secretion-Suppressive Effect in the Presence or Absence of Helicobacter pylori Infection. *Digestion* 2017; 95: 140-145 [PMID: 28161707 DOI: 10.1159/000455834]
 - 41 Woodland P, Al-Zinaty M, Yazaki E, Sifrim D. In vivo evaluation of acid-induced changes in oesophageal mucosa integrity and sensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2013; 62: 1256-1261 [PMID: 22722617 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302645]
 - 42 Rohof WO, Bennink RJ, de Jonge H, Boeckxstaens GE. Increased proximal reflux in a hypersensitive esophagus might explain symptoms resistant to proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1647-1655 [PMID: 24184737 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.10.026]
 - 43 Altan E, Blondeau K, Pauwels A, Farré R, Tack J. Evolving pharmacological approaches in gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012; 17: 347-359 [PMID: 22834684 DOI: 10.1517/14728214.2012.702753]
 - 44 Dutta U, Armstrong D. Novel pharmaceutical approaches to reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 93-117 [PMID: 23452633 DOI: 10.1016/j.gtc.2012.12.001]
 - 45 de Bortoli N, Ottonello A, Zerbib F, Sifrim D, Gyawali CP, Savarino E. Between GERD and NERD: the relevance of weakly acidic reflux. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1380: 218-229 [PMID: 27472432 DOI: 10.1111/nyas.13169]
 - 46 Vakil N, Niklasson A, Denison H, Rydén A. Gender differences in symptoms in partial responders to proton

- pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 443-452 [PMID: 26535123 DOI: 10.1177/2050640614558343]
- 47 Kusano M, Hosaka H, Kawamura O, Kawada A, Kuribayashi S, Shimoyama Y, Yasuoka H, Mizuide M, Tomizawa T, Sagawa T, Sato K, Yamada M. More severe upper gastrointestinal symptoms associated with non-erosive reflux disease than with erosive gastroesophageal reflux disease during maintenance proton pump inhibitor therapy. *J Gastroenterol* 2015; 50: 298-304 [PMID: 24919745 DOI: 10.1007/s00535-014-0972-9]
 - 48 Liker HR, Ducrotté P, Malfertheiner P. Unmet medical needs among patients with gastroesophageal reflux disease: a foundation for improving management in primary care. *Dig Dis* 2009; 27: 62-67 [PMID: 19439963 DOI: 10.1159/000210106]
 - 49 Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 160-174 [PMID: 25469569 DOI: 10.1111/nmo.12477]
 - 50 Park SK, Lee T, Yang HJ, Park JH, Sohn CI, Ryu S, Park DI. Weight loss and waist reduction is associated with improvement in gastroesophageal disease reflux symptoms: A longitudinal study of 15 295 subjects undergoing health checkups. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 28002892 DOI: 10.1111/nmo.13009]
 - 51 Sethi S, Richter JE. Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 107-111 [PMID: 28146448 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000337]
 - 52 Singh M, Lee J, Gupta N, Gaddam S, Smith BK, Wani SB, Sullivan DK, Rastogi A, Bansal A, Donnelly JE, Sharma P. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 284-290 [PMID: 23532991 DOI: 10.1002/oby.20279]
 - 53 Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg* 2015; 25: 1239-1250 [PMID: 25537297 DOI: 10.1007/s11695-014-1533-2]
 - 54 Casale M, Sabatino L, Moffa A, Capuano F, Luccarelli V, Vitali M, Ribolsi M, Cicala M, Salvinelli F. Breathing training on lower esophageal sphincter as a complementary treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 4547-4552 [PMID: 27874942]
 - 55 Bruley des Varannes S, Coron E, Galmiche JP. Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 905-921 [PMID: 21126703 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.09.004]
 - 56 Helgadóttir H, Metz DC, Lund SH, Gizurarson S, Jacobsen EI, Asgeirsdóttir GA, Yngadóttir Y, Björnsson ES. Study of Gender Differences in Proton Pump Inhibitor Dose Requirements for GERD: A Double-Blind Randomized Trial. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 486-493 [PMID: 27159420 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000542]
 - 57 Subramanian CR, Triadafilopoulos G. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3: 41-53 [PMID: 25274499 DOI: 10.1093/gastro/gou061]
 - 58 Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1585-1591; quiz e90 [PMID: 23669304 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.046]
 - 59 Reimer C, Lødrup AB, Smith G, Wilkinson J, Bytzer P. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 899-909 [PMID: 26909885 DOI: 10.1111/apt.13567]
 - 60 Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, Umscheid CA, Lewis JD. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-9 [PMID: 28375448 DOI: 10.1093/dote/dow020]
 - 61 Lee KJ. [Underlying Mechanisms and Management of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease]. *Korean J Gastroenterol* 2015; 66: 70-74 [PMID: 26289239 DOI: 10.4166/kjg.2015.66.2.70]
 - 62 Yu YY, Fang DC, Fan LL, Chang H, Wu ZL, Cao Y, Lan CH. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1200-1206 [PMID: 24955450]
 - 63 Kung YM, Hsu WH, Wu MC, Wang JW, Liu CJ, Su YC, Kuo CH, Kuo FC, Wu DC, Wang YK. Recent Advances in the Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3298-3316 [PMID: 29110162 DOI: 10.1007/s10620-017-4830-5]
 - 64 McGlashan JA, Johnstone LM, Sykes J, Strugala V, Dettmar PW. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 243-251 [PMID: 18506466 DOI: 10.1007/s00405-008-0708-7]
 - 65 Orbelo DM, Enders FT, Romero Y, Francis DL, Achem SR, Dabade TS, Crowell MD, Geno DM, DeJesus RS, Namasivayam V, Adamson SC, Arora AS, Majka AJ, Alexander JA, Murray JA, Lohse M, Diehl NN, Fredericksen M, Jung KW, Houston MS, O'Neil AE, Katzka DA. Once-daily omeprazole/sodium bicarbonate heals severe refractory reflux esophagitis with morning or nighttime dosing. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 146-162 [PMID: 24448652 DOI: 10.1007/s10620-013-3017-y]
 - 66 Karyampudi A, Ghoshal UC, Singh R, Verma A, Misra A, Saraswat VA. Esophageal Acidification During Nocturnal Acid-breakthrough with Ilaprazole Versus Omeprazole in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 208-217 [PMID: 27585842 DOI: 10.5056/jnm16087]
 - 67 Fass R, Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 243-251 [PMID: 28203282 DOI: 10.1177/1756283X16681701]
 - 68 Nakamura K, Tomita T, Oshima T, Asano H, Yamasaki T, Okugawa T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Ohda Y, Fukui H, Kazuhito F, Hirota S, Watari J, Miwa H. A double-blind placebo controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2017; 52: 602-610 [PMID: 27639387 DOI: 10.1007/s00535-016-1260-7]
 - 69 Kessing BF, Smout AJ, Bennink RJ, Kraaijpoel N, Oors JM, Bredenoord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1079-1086 [PMID: 24891067 DOI: 10.1111/nmo.12359]
 - 70 Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, Sakamoto H, Miura

- Y, Lefor AK, Yamamoto H. Vonoprazan treatment improves gastrointestinal symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2017; 33: 616-622 [PMID: 29132551 DOI: 10.1016/j.kjms.2017.07.004]
- 71 Baqai MT, Malik MN, Ziauddin F. Efficacy and safety of cinitapride in functional dyspepsia. *J Pak Med Assoc* 2013; 63: 747-751 [PMID: 23901678]
 - 72 Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastroesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2006; 93: 1483-1487 [PMID: 17051602 DOI: 10.1002/bjs.5493]
 - 73 Nadaletto BF, Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery* 2016; 159: 475-486 [PMID: 26054318 DOI: 10.1016/j.surg.2015.04.034]
 - 74 Brar TS, Draganov PV, Yang D. Endoluminal Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease: In Between the Pill and the Knife? *Dig Dis Sci* 2017; 62: 16-25 [PMID: 27796767 DOI: 10.1007/s10620-016-4355-3]
 - 75 Kuckelman JP, Barron MR, Martin MJ. "The missing LINX" for gastroesophageal reflux disease: Operative techniques video for the Linx magnetic sphincter augmentation procedure. *Am J Surg* 2017; 213: 984-987 [PMID: 28351472 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.018]
 - 76 Locke GR 3rd, Horwhat J, Mashimo H, Savarino E, Zentilin P, Savarino V, Zerbib F, Armbruster SP, Wong RK, Moawad F. Endotherapy for and tailored approaches to treating GERD, and refractory GERD. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1300: 166-186 [PMID: 24117641 DOI: 10.1111/nyas.12240]
 - 77 Kim HJ, Kwon CI, Kessler WR, Selzer DJ, McNulty G, Bapaye A, Bonavina L, Lehman GA. Long-term follow-up results of endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease with the MUSE™ endoscopic stapling device. *Surg Endosc* 2016; 30: 3402-3408 [PMID: 26537905 DOI: 10.1007/s00464-015-4622-y]
 - 78 Asti E, Bonitta G, Lovece A, Lazzari V, Bonavina L. Longitudinal comparison of quality of life in patients undergoing laparoscopic Toupet fundoplication versus magnetic sphincter augmentation: Observational cohort study with propensity score analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4366 [PMID: 27472725 DOI: 10.1097/MD.0000000000004366]
 - 79 Inoue H, Ito H, Ikeda H, Sato C, Sato H, Phalanusitthepha C, Hayee B, Eleftheriadis N, Kudo SE. Anti-reflux mucosectomy for gastroesophageal reflux disease in the absence of hiatus hernia: a pilot study. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 346-351 [PMID: 25330784]
 - 80 Malfertheiner M, Malfertheiner P, Costa SD, Pfeifer M, Ernst W, Seelbach-Göbel B, Fill Malfertheiner S. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1080-1083 [PMID: 26367023 DOI: 10.1055/s-0034-1399453]
 - 81 Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 235-261 [PMID: 12635418]
 - 82 Fill Malfertheiner S, Seelbach-Göbel B, Costa SD, Ernst W, Reuschel E, Zeman F, Malfertheiner P, Malfertheiner MV. Impact of gastroesophageal reflux disease symptoms on the quality of life in pregnant women: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 892-896 [PMID: 28471830 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000905]
 - 83 Dağlı Ü, Kalkan İH. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28: S53-S56 [PMID: 29199169 DOI: 10.5152/tjg.2017.14]
 - 84 Gerson LB. Treatment of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012; 8: 763-764 [PMID: 24672414]
 - 85 Mendelsohn AH. The Effects of Reflux on the Elderly: The Problems with Medications and Interventions. *Otolaryngol Clin North Am* 2018; 51: 779-787 [PMID: 29699708 DOI: 10.1016/j.otc.2018.03.007]
 - 86 Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1802-1808 [PMID: 28695906 DOI: 10.1038/ajg.2017.196]
 - 87 Maret-Ouda J, Brusselsaers N, Lagergren J. What is the most effective treatment for severe gastro-oesophageal reflux disease? *BMJ* 2015; 350: h3169 [PMID: 26108963]
 - 88 Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 569-572 [PMID: 9193240]
 - 89 Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, Alatas S, Firmansyah A, Vandenplas Y. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1189-1193 [PMID: 19397533 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01306.x]
 - 90 Cohen E, Bolus R, Khanna D, Hays RD, Chang L, Melmed GY, Khanna P, Spiegel B. GERD symptoms in the general population: prevalence and severity versus care-seeking patients. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2488-2496 [PMID: 24811245 DOI: 10.1007/s10620-014-3181-8]
 - 91 Mousa H, Hassan M. Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64: 487-505 [PMID: 28502434 DOI: 10.1016/j.pcl.2017.01.003]
 - 92 Carroll MW, Jacobson K. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: when and how to treat. *Paediatr Drugs* 2012; 14: 79-89 [PMID: 22112015 DOI: 10.2165/11594360-000000000-00000]
 - 93 Chen JH, Wang HY, Lin HH, Wang CC, Wang LY. Prevalence and determinants of gastroesophageal reflux symptoms in adolescents. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 269-275 [PMID: 23829484 DOI: 10.1111/jgh.12330]
 - 94 Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, Gupta S, Langendam M, Staiano A, Thapar N, Tipnis N, Tabbers M. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 516-554 [PMID: 29470322 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001889]
 - 95 Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health* 2018; 1-6 [PMID: 30080479 DOI: 10.1080/20469047.2018.1489649]
 - 96 Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T, Huang B, Keith R, Book L. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 4: S308-S318 [PMID: 12607791]
 - 97 Gold BD, Pilmer B, Kierkuš J, Hunt B, Perez MC, Gremse D. Dextansoprazole for Heartburn Relief in Adolescents with Symptomatic, Nonerosive Gastro-esophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3059-3068 [PMID: 28916953 DOI: 10.1007/s10620-017-4743-3]
 - 98 Fuller G, Bolus R, Whitman C, Talley J, Erder MH, Joseph A, Silberg DG, Spiegel B. PRISM, a Patient-Reported

Outcome Instrument, Accurately Measures Symptom Change in Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 593-606 [PMID: 28116591 DOI: 10.1007/s10620-016-4440-7]

99 Gong EJ, Choi KD, Jung HK, Youn YH, Min BH, Song KH,

Huh KC. Quality of life, patient satisfaction, and disease burden in patients with gastroesophageal reflux disease with or without laryngopharyngeal reflux symptoms. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1336-1340 [PMID: 28052406 DOI: 10.1111/jgh.13716]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

合理饮食在胃癌术后治疗的作用与中医食疗的应用前景

刘磊, 洪裕玲, 刘国彦

刘磊, 洪裕玲, 厦门大学药学院华言科技肿瘤预防与康复研究中心
福建省厦门市 361000

刘国彦, 厦门大学附属中山医院胃肠外科 福建省厦门市 361000

刘磊, 高级研究员, 研究方向为肿瘤预防与康复.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81272445、81870388; 厦门市海洋经济发展专项资金, No. 17GYY001NF01.

作者贡献分布: 本文综述由刘磊与洪裕玲完成; 刘国彦指导审核.

通讯作者: 刘国彦, 副教授, 副主任医师, 361000, 福建省厦门市湖滨南路201号, 厦门大学附属中山医院胃肠外科. dr0592@163.com

收稿日期: 2018-10-13

修回日期: 2018-11-02

接受日期: 2018-11-15

在线出版日期: 2018-12-18

Role of rational diet in postoperative treatment of gastric cancer and application prospect of traditional Chinese medicine diet

Lei Liu, Yu-Ling Hong, Guo-Yan Liu

Lei Liu, Yu-Ling Hong, School of Pharmaceutical Sciences Xiamen University, Huayan Science and Technology Cancer Prevention and Rehabilitation Research Center, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Guo-Yan Liu, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81272445 and No. 81870388; Special Project for Marine Economic Development of Xiamen City, No. 17GYY001NF01.

Corresponding author to: Guo-Yan Liu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China. dr0592@163.com

Received: 2018-10-13

Revised: 2018-11-02

Accepted: 2018-11-15

Published online: 2018-12-18

Abstract

The toxic side effects of postoperative radiotherapy and chemotherapy in gastric cancer (GC) often cause patients to have cancer cachexia and poor quality of life. Dietary adjuvant therapy can significantly promote GC patients to recover the body function, alleviate inflammation, improve anticancer treatment tolerance, improve postoperative quality of life and prolong survival. Given the advantages of diet in the postoperative treatment of GC, this paper discusses the role of modern medicine's elemental nutrition diet and traditional Chinese medicine diet in the postoperative treatment of GC, which can help clinicians better understand traditional Chinese medicine treatment in relieving the overall dysfunction of the body. Furthermore, the combination of traditional Chinese medicine diet with the modern medical nutrition diet evaluation system can expand the use of traditional Chinese medicine diet in the clinical treatment of GC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Postoperative treatment; Toxic side effects; Diet; Traditional Chinese medicine diet

Liu L, Hong YL, Liu GY. Role of rational diet in postoperative treatment of gastric cancer and application prospect of traditional Chinese medicine diet. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(35): 2057-2063

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2057.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i35.2057>

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)术后放、化疗等治疗引起的

毒副作用导致患者生活质量下降, 出现癌症恶病质态. 饮食辅助治疗能够显著地促进GC患者机体功能的恢复、缓解炎症反应、提高抗癌治疗耐受力, 改善GC患者术后的生活质量、延长生存期. 结合饮食在GC术后治疗的优势作用, 本文分析了现代医学的元素营养饮食和传统中医食疗在GC术后的饮食辅助治疗作用, 能够更好地了解中医传统食疗在缓解机体整体性功能失调的状态下的运用价值, 促进中医食疗能够借鉴现代医学营养饮食的评估体系和扩大中医食疗在GC临床治疗中的运用.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 术后治疗; 毒副作用; 饮食; 中医食疗

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)术后合理饮食对改善患者的生活质量和延长生存期有着显著的作用. 在我国, 临床指导患者术后饮食禁忌等方面, 发现结合传统中医食疗验方能够很好地缓解现代医疗手段无法达到的改善患者术后水肿炎症状态、免疫抑制、骨髓抑制等状况. 中医汤药在GC术后改善患者机体功能上有很大的突破, 而传统“药食同源”的药膳饮食理念还鲜少报道. 因此, 系统性地认识现代医学和传统中医食疗饮食的差异和运用现状, 有其必要性.

刘磊, 洪裕玲, 刘国彦. 合理饮食在胃癌术后治疗的作用与中医食疗的应用前景. 世界华人消化杂志 2018; 26(35): 2057-2063

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2057.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i35.2057>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是全球第五大常见癌症, 并且致死率是全球第三的癌症^[1]. 由于胃是人体重要的消化器官, 在GC发病过程中患者胃肠功能下降、消化不良、溃疡、炎症等问题层出不穷; GC手术创伤和围手术期等过程中饮食控制和低热量摄入等导致GC患者营养不良、精神萎靡、免疫功能低下, 一定程度上影响患者的生存和预后^[2]. 文献报道, 饮食习惯对慢性病如癌症的发病率有很大影响^[3]. 另一方面, 越来越多的证据表明合理饮食对癌症预防和治疗都具有重要作用^[4]. 在亚洲和欧洲大陆, GC术后患者健康的生活质量评估是被高度重视的, 饮食的辅助治疗渐渐成为GC术后康复治疗过程中的重要环节^[5]. 中医食疗认为寓治于食, 是药物治疗的有益补充, 能够有效地改善诸如GC这类消化道疾病术后的康复治疗、提高患者生活质量、延长生存期. 但是对于GC患者中医食疗的现状调查以及中医食疗在各种GC术后治疗的影响尚且没有一个清晰的认

识, 本文将对GC术后治疗对机体功能的影响、饮食在GC术后治疗过程中的作用及中医食疗的作用等方面作一综述.

1 GC术后治疗对机体功能的影响

GC根治性手术是通过切除原发灶并清扫相关区域的淋巴结以期达到治愈或控制GC的主要手段. 由于病期的不同, GC根治手术后, 胃周围淋巴管、血管及腹腔其他脏器可能存在微小的转移灶, 这是术后复发的根本原因, 故GC患者术后需进行辅助放、化疗或术后同步放、化疗以降低局部复发率^[6]. 手术应激会导致全身性的炎症反应, 从而降低生活质量, 甚至影响预后情况^[7]. 此外, 炎症反应对患者的免疫功能也有一定的损伤, 这对术后创伤愈合、机体免疫和蛋白质代谢等方面有明显的不良影响. 在围手术期间, GC患者的身体功能下降、抗癌治疗耐受性低、食物摄入减少、骨骼肌质量下降等癌症恶病质态^[8], 导致白细胞下降、消化道不适反应等毒副作用, 最终影响患者的生活质量和预后情况. 所以改善GC患者术后状况成为一个重要的关注点^[9,10].

1.1 GC术后放疗 GC术后放疗可以消灭潜在的局部癌灶, 延长患者的生存期^[11]. 随着精准放疗技术的发展, 对三维适形放射治疗和调强放射治疗的优化, 精准地照射肿瘤组织, 最大限度的避开靶区内的正常组织器官, 可以降低放疗的毒副作用^[12]. 但放疗的毒副作用仍旧是存在的, 对GC患者造成一定程度的如皮肤充血、瘙痒及灼痛的皮肤反应、肝肾损伤、放射性肠炎、食欲不振等毒副作用^[13,14]. 其中放射性肠炎是影响放疗进程的重要因素之一, 肠道上皮细胞和血管内皮细胞受到放射性损伤可能会使患者出现小肠梗阻、肠穿孔、肠痿等症状; 放射性结直肠炎导致患者出现腹泻、便血等症状, 严重影响患者生活质量^[15]. 此外放疗会上调患者的分解代谢能力并产生一定程度上的免疫抑制, 造成患者免疫力低下^[16].

1.2 GC术后化疗 GC术后化疗如奥沙利铂、替吉奥、卡培他滨、5-氟尿嘧啶等治疗对患者存活有益, 能够延长患者生存期^[17]. 但与此同时也会引起胃肠道毒性、骨髓抑制、口腔黏膜病变、肝肾功能损伤等并发症, 导致患者生活质量下降、体力下降、耐受力差等情况^[18-20]. 随着新辅助化疗的出现在提高临床治疗效果的同时, 感染并发症和骨髓抑制等毒副作用也相应产生^[21]. 研究发现, 接受新辅助化疗治疗的GC患者可能由于肠道屏障的损害以及益生菌的减少导致术后感染发生率升高^[22]. GC术后化疗产生如上毒副作用会导致患者体力消耗, 头晕无力, 恶心呕吐, 严重脱水, 食欲不振, 大便稀溏等不良反应; 骨髓抑制还会增加炎症反应的产生, 免疫力

低下, 影响患者的机体恢复能力及精神状态。

2 饮食在GC术后治疗过程中的作用

2.1 GC术后治疗过程中饮食的作用 大多数癌细胞表现出符合Warburg effect的代谢适应性, 表现为增加对葡萄糖和营养的摄取以促进自身增殖^[23,24]。由于这一癌症生理和代谢的影响, 消耗了GC患者的大部分营养需求, 导致GC患者难以获得有效的机体营养供给从而影响生存期^[25]。GC患者术后一段时间内, 其饮食形式要根据手术情况进行改变, 这一改变可能会导致显著的体重减轻、营养不良, 影响伤口愈合和病人机体功能的恢复^[5]。手术伤口愈合是一种进化上保守、高度协调、时空调节的过程, 需经过止血, 炎症, 增殖和重塑的连续且重叠的一系列阶段, 涉及多种细胞包括成纤维细胞和免疫细胞、内皮细胞和祖细胞在内的协同作用^[26-28]。显然伤口愈合需要提供大量的营养以支持细胞的一系列生理活动。临床上这段围手术期间, 患者常规需要禁食、肠外营养支持, 以保证伤口愈合和机体功能恢复。但长期的肠外营养会有一系列并发症产生, 并可能导致胃肠道功能减退。此外, 术后患者机体的应激状态和重复长期的放、化疗治疗, 极易导致患者出现恶病质态, 此时的饮食作用不仅在于供给机体营养也在于恢复患者胃肠道功能和减轻放、化疗带来的胃肠道不适、炎症反应、骨髓抑制、免疫低下、食欲不振等毒副作用来改善患者的生活质量, 提高生存率。

美国癌症协会(American Cancer Society, ACS)制定的癌症患者饮食营养指南提到充分的饮食摄取可以改善几乎所有癌症患者的营养状况。在癌症生存的所有阶段, 甚至对于没有明显营养问题的癌症患者来说, 饮食和营养与癌症的预防、复发等都应该被视为是健康饮食的基础^[29]。罗小燕等^[30]对120例GC患者进行分组饮食指导, 发现饮食指导组淋巴细胞的下降低明显小于对照组, 血红蛋白、白蛋白水平也明显高于对照组($P<0.05$), 并且表现出治疗耐受性好, 精神状态好转等, 表明术后饮食管理有利于患者健康。倪春玲^[31]同样地对30例GC患者进行饮食护理干预, 明显改善患者生活质量, 减少了腹胀、肠梗阻等并发症的产生($\chi^2 = 11.063$, $P = 0.001$)。邱正芳^[32]对90例GC术后患者进行心理干预和饮食指导, 改善了患者的焦虑抑郁情绪和体重下降的现象($P<0.05$)。目前有营养机构对癌症患者的术后饮食生活质量作出精准评估和护理, 其中以获取患者营养状况的工具患者生成的主观全局评估(Patient-Generated Subjective Global Assessment, PG-SGA)应用最为广泛, 以此评判癌症患者恶病质和预后相关信息^[33]。这些表明GC术后饮食对改善患者的生活质量, 延长患者生存期

有极其重要的意义。

2.2 快速康复饮食在GC术后治疗过程中的优势 快速康复外科(Fast-Track Surgery, FTS)由丹麦Kehlet教授于1997年提出^[34], 欧洲指南同样推荐术后早期经口进食(early oral feeding, EOF)可以加速肿瘤患者术后康复^[35]。由于GC患者术后的胃部损伤, 传统的进食标准是等待病人术后伤口痊愈、病人肛门排气、排便, 胃肠功能恢复后才可进行流质或半流质饮食。患者在术前的进食减少和术后应激的情况下, 禁食往往导致患者机体消耗增加, 虽临床上有肠外营养, 但蛋白质、维生素等摄入不足仍会影响患者伤口愈合和组织修复, 且早期少量的进食能够降低肠麻痹、刺激胃肠道蠕动, 促进胃肠功能的恢复, 还可避免静脉营养的副作用^[36,37]。此外, 加速康复外科的早期进食能够明显改善术后患者的炎症反应, 研究发现FTS组反映机体损伤和炎症应激程度的细胞因子如CRP、IL-6等水平均有明显低于对照组, 有效地改善了患者的炎症反应^[38]。FTS同样可以加速患者免疫系统的恢复。肖端等^[39]发现GC患者术后FTS组一周后CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等指标能够恢复到术前水平, 说明FTS能够有效促进机体免疫功能的恢复。

2.3 GC治疗过程中现代要素饮食的作用 现代医学中, 为了加强术后恢复, 注重减少术后复发和并发症的产生、缩短住院时间, 通过对GC患者进行术后早期口服要素饮食来辅助癌症患者术后恢复^[40]。研究认为, 早期干预要素饮食对远端胃切除术减少围手术期体重减轻和改善营养管理是有价值的, 并可能与加强GC患者的术后康复有关^[41]。要素饮食尤以精氨酸(可改善啮齿动物和健康人的伤口愈合)^[42]、 ω -3PUFA(调节炎症反应)^[43]、支链氨基酸^[44]、维生素C/E等抗氧化剂等作为主要的营养补充。一项研究表明, 在早期和长期的术后阶段, 要素饮食的及早干预显著减少了胃切除术后老年患者的体重下降和BMI的减少, 提高了血液总蛋白、白蛋白和血红蛋白水平, 减少了并发症^[45]。GC术后消化/吸收功能低下的患者体重减轻是早期中断S-1辅助化疗的危险因素。一项前瞻性随机对照研究表明, 口服要素饮食(element diet, ED)和对照组之间体重减轻百分比(%BWL)存在显著差异($4.88\% \pm 3.41\%$ 和 $6.91\% \pm 5.06\%$; $P = 0.015$), 表明ED产品可预防GC患者术后体重减轻的现象^[46]。此外, 一项前瞻性干预研究利用PG-SGA评估患者的营养, 期间患者还接受了营养咨询和高热量/蛋白质补充剂。进行术前、术后的对比发现患者术前CRP($0.1-1.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}$)和IL-6($2.0-14.2 \text{ pg/mL}$)增加、蛋白质较低($1.2 \pm 0.5 \text{ g/kg/d}$)、CD4/CD8比值较低(1.7 ± 0.5); 进行免疫调节饮食后CD4/CD8比率增加(2.3 ± 1.0), CRP和IL-6水平有所下降, 发生并发症

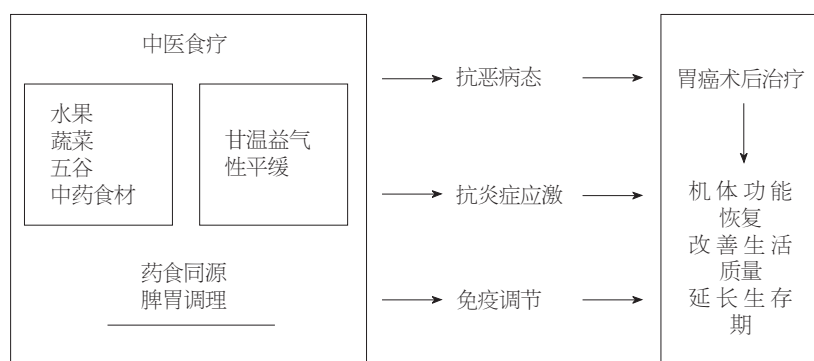


图1 中医食疗在胃癌术后的作用

和死亡率为35%,表明含有免疫调节饮食的高热量/蛋白质补充剂能够维持GC患者的营养和免疫功能状态^[47]。

3 GC术后中医食疗的作用

3.1 GC术后中医食疗应用 相对于现代医学的要素营养饮食,中医更注重对机体整体性和系统性的调理,认为GC术后放、化疗破坏了机体功能的协调性是导致全身性炎症反应出现癌症恶病质态的原因。中医食疗通过辩证理论改变患者的不良饮食和营养,从而应对肿瘤患者术后的机体遭受内外环境冲击破坏的状态下造成的消瘦、贫血、乏力等恶病质症状。利用传统中药和食物的配搭进行食疗,修复肿瘤浸润性生长破坏的脏器结构和功能、补充肿瘤生长消耗的机体能量,并在术后恢复阶段进一步扶正祛邪,从而最终调节机体系统的稳态平衡恢复,改善患者生活质量,恢复免疫,甚至是带瘤生存。这与将癌症视为一种慢性疾病并运用饮食护理来改善患者生活质量的现代护理观念是一致的^[48]。在传统中医的思想体系中,认为脾胃乃后天之本,脾胃是中医食疗中最为关注的攻坚对象,是营养吸收、人体气血阴阳调和的中心。放、化疗导致的种种毒副作用,中医食疗同样亦是针对脾胃调理来促进胃肠道功能的恢复、免疫系统的恢复(图1)。

根据患者术后的体质情况辩证饮食治疗,气虚型患者需健脾益气,选用香砂六君子汤;阴虚型患者,需滋阴养,选用养胃汤;痰湿型患者需健脾利湿,选用二陈汤;血瘀型患者需活血化瘀,选用桃红四物汤,对症施食,辩证调理,使患者在消化功能、体重及免疫功能恢复情况都优于静脉营养的患者^[49]。GC患者术后放、化疗出现的恶病质状态,中医认为属于“虚劳”范畴,是由于术后治疗过程中出现五脏阴阳气血的虚损,将其症状以中医术语归于纳差、消瘦等。手术创伤炎症反应未获全愈的情况下,加上放、化疗等一系列应激反应易导致患者气血阴阳不足、脏腑功能出现障碍、脾气运化不畅。韩冬梅等^[50]对GC术后化疗期间患者进行特制莲肉膏(莲

肉、梗米、茯苓)药膳饮食治疗,发现药膳饮食可减低患者化疗期间餐后腹胀、烧心,增进单餐进食量,改善患者生活质量。GC术后治疗过程中常出现免疫抑制,尤其以放射治疗较为明显。中医理论认为免疫功能低下以脾胃虚寒为主要症状。术后脾胃受损,免疫功能低下易导致恶性肿瘤的转移和复发。故行之以健脾益气的药膳食疗改善GC术后免疫力低下,降低术后转移复发的几率^[51]。杨宏辉等^[52]在GC患者术后的常规饮食基础上加以赤小豆、龙眼肉、黄芪、当归、阿胶为主的中医药膳,结果显著改善GC患者术后的营养状况,提高机体的免疫功能。尚云青等^[53]在中药治疗瘀血型胃溃疡的基础上,根据食物性味、归经、功效、主治、药理等食疗原则,选用粳米、猪肚、牛肚、鱼类、鸡蛋等食物及性温热或性平的水果和蔬菜进行辅助治疗,发现食疗配合中药治疗在临床上的疗效优于单纯的中药治疗($P<0.05$)。

虽然,中医食疗在GC上的应用还尚少,多以中药汤剂辅助GC术后放、化疗的治疗^[54],但中医食疗的临床运用效果确实能够有效改善GC患者术后的炎症反应、恢复免疫系统,改善生活质量,延长生存期。

3.2 GC术后中医食疗饮食指导 中医食疗饮食管理,《黄帝内经》提出:“五谷为养、五果为助、五畜为益、五菜为充,气味合而服之,以补精益气”的基本原则;结合食物的性味功效,“虚则补、实则泻、寒则热、热则寒”的治疗原则^[55],改善GC患者术后正气亏虚、脾胃虚弱。GC患者术后饮食应少食苦寒、生冷,忌食辛辣之物,以调理脾胃受损之症。根据中医阴阳学说,阴性食物如鸭肉、鸡蛋清、绿豆、芹菜、菠菜、萝卜、芦笋、西红柿、黄瓜、冬瓜、苹果、梨等;阳性食物如猪肝、羊肉、鸡肉、韭菜、南瓜、山药、葱、姜、蒜、橘子、龙眼等^[56]。所以中医食疗认为根据GC患者体质和术后情况,阳虚者可适当多食温性食物,以补阳气不足,而阴虚患者可适当多食寒凉食物,以滋阴补阴^[57]。阳燥阴燥反之则需降阳补阴、降阴补阳。

放、化疗后人体胃肠功能下降、正气受损,可进食

五谷杂粮、甘温益气、易于消化的食物,慢慢培扶人体的脾胃之气;以脾胃受纳吸收为标准,GC术后脾胃虚弱者先进食五谷和甘温益气等食物同煮以养脾胃,蛋白少量摄入,使脾胃逐步恢复运作。

(1)放疗后宜采取滋养脾胃之阴法。GC术后放疗后,由于放射线偏热,属“火邪”,易损伤人体阴津,脾胃阴虚可适量进食酸甘、养阴、清热生津的食物果品^[58,59],如冬瓜、莲藕、山药、苦瓜、黄瓜、银耳、黄豆、梨子、百合、西红柿、鸭肉、乌鱼等。(2)化疗后宜采取健脾补中、祛痰利湿之法。GC术后化疗后,胃肠功能下降,食欲不振,食而腹胀,脾胃受病,脾气运化不畅,可食用人参茯苓粥、薏米莲子粥,补益脾胃^[56,60],或加入山楂、陈皮、山药、红豆、扁豆、萝卜等同煮。(3)术后恶病质态出现气血虚弱、气短乏力,形气不足,精神萎靡阳虚症者,中医以甘能补能缓,可食用小米粥、红豆、大枣、山药、薏米、海带、鸡汤、鸽子肉、阿胶、花生之类,甘温益气^[60]。以上食物可与粥、肉糜炖煮至软烂食用或如淮山药、薏米、百合等中药食材可磨制成粉与粥同煮,以便患者易消化吸收,待慢慢恢复肠胃功能则可以食用日常做法的相应食物。此外,还可以通过医生辨证施食后加入适症的药材如当归,白芍,党参,丹参,黄芪,甘草,枸杞等,做成药膳食用^[61]。

由于每个患者抗癌耐受力 and 术后不良反应因人而异,故GC术后放、化疗以保守饮食,甘温益气为主,若深究阴阳虚燥,还需经验丰富的中医学者根据患者个体化情况进行指导,四诊合参,辨证施食,综合调理。

3.3 GC术后中医食疗前景 曹艳辉等^[57]认为中医体质学应该与现代营养学找到结合的契合点,中医体质学通过辨识患者体质,辨体施食,合理饮食来调整肿瘤患者体质。续延军等^[62]认为中医食疗可以改善适合与肠内营养联合治疗的粉剂、制剂等形式的剂型,将食疗与肠内营养有机结合起来。中医食疗、药膳本就具有其自身的应用规律,严格遵守中药入食的基本原则,注重个体辨证的准确性与选药的精当性,选药配膳,选用能够起到调理阴阳之效、性平和缓的药食以缓解症状,是最宜GC术后患者的机体恢复延长生存期^[63,64]。国内外研究学者在研究中药作用机制的基础上,也应扩大对药食同源的中药食材的研究,进而开发并生产能够符合患者术后体质食用或服用的保健食品、饮品等,如海带、山药、葛根相关研究和产品的开发应用^[65-67]。此外,中医食疗在四诊合参的体系中还可以借鉴现代医学的评估体系诸如PG-SGA评价工具、中性粒细胞与淋巴细胞的比例(the neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)预后模型和改良版Glasgow预后评估模型对患者炎症反应和营养状况作出评估,以进一步诊断GC患者的恢复状态,作出下一步

的治疗方案,以望完善中医食疗临床运用体系^[33]。

4 结论

不论是快速康复饮食还是现代医学的要素营养饮食、传统的中医药膳食饮,都表明饮食在GC术后康复的重要性。一定程度上,中医食疗即秉持中医“药食同源”的理论,对GC患者术后康复进行辨证用食有一定的应用前景,具有取材方便、原料充足、实用安全等优势,临床上也体现出整体性疗效。此外,相对于现代医学的要素治疗而言,传统中医更注重病人的整体生活质量和精神状态,也容易被中国患者接受。

5 参考文献

- Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 1042-1053 [PMID: 27809451 DOI: 10.3904/kjim.2016.147]
- Baker A, Wooten LA, Malloy M. Nutritional considerations after gastrectomy and esophagectomy for malignancy. *Curr Treat Options Oncol* 2011; 12: 85-95 [PMID: 21264689 DOI: 10.1007/s11864-010-0134-0]
- Sung B, Prasad S, Yadav VR, Lavasanifar A, Aggarwal B. B. Cancer and diet: How are they related? 2011. *Free Radic Res* 2011; 8: 864-879 [PMID: 21651450 DOI: 10.3109/10715762.2011.582869]
- Javadi B. Diet Therapy for Cancer Prevention and Treatment Based on Traditional Persian Medicine. *Nutr Cancer* 2018; 70: 376-403 [PMID: 29543522 DOI: 10.1080/01635581.2018.1446095]
- Sun V, Kim J, Kim JY, Raz DJ, Merchant S, Chao J, Chung V, Jimenez T, Wittenberg E, Grant M, Ferrell B. Dietary alterations and restrictions following surgery for upper gastrointestinal cancers: Key components of a health-related quality of life intervention. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19: 343-348 [PMID: 25697545 DOI: 10.1016/j.ejon.2015.01.008]
- Dewar SL, Porter J. The Effect of Evidence-Based Nutrition Clinical Care Pathways on Nutrition Outcomes in Adult Patients Receiving Non-Surgical Cancer Treatment: A Systematic Review. *Nutr Cancer* 2018; 70: 404-412 [PMID: 29578816 DOI: 10.1080/01635581.2018.1445768]
- Ding D, Feng Y, Song B, Gao S, Zhao J. Effects of preoperative and postoperative enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function of gastric cancer patients, 2015. *Turk J Gastroenterol* 2015; 2: 181-185 [PMID: 25835119 DOI: 10.5152/tjg.2015.3993]
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495 [PMID: 21296615 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7]
- McKenzie F, Biessy C, Ferrari P, Freisling H, Rinaldi S, Chajès V, Dahm CC, Overvad K, Dossus L, Lagiou P, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Bueno-de-Mesquita HB, May A, Peeters PH, Weiderpass E, Sanchez MJ, Navarro C, Ardanaz E, Ericson U, Wirfält E, Travis RC, Romieu I. Healthy Lifestyle and Risk of Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cohort Study. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e2850 [PMID: 27100409 DOI: 10.1097/MD.0000000000002850]
- Liu H, Ling W, Shen ZY, Jin X, Cao H. Clinical application of immune-enhanced enteral nutrition in patients with

- advanced gastric cancer after total gastrectomy. *J Dig Dis* 2012; 13: 401-406 [PMID: 22788925 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00596.x]
- 11 Gao P, Tsai C, Yang Y, Xu Y, Zhang C, Zhang C, Wang L, Liu H, Wang Z. Intraoperative radiotherapy in gastric and esophageal cancer: meta-analysis of long-term outcomes and complications. *Minerva Med* 2017; 108: 74-83 [PMID: 27701375 DOI: 10.23736/S0026-4806.16.04628-0]
- 12 Liu GF, Bair RJ, Bair E, Liauw SL, Koshy M. Clinical outcomes for gastric cancer following adjuvant chemoradiation utilizing intensity modulated versus three-dimensional conformal radiotherapy. *PLoS One* 2014; 9: e82642 [PMID: 24416146 DOI: 10.1371/journal.pone.0082642]
- 13 Li G, Wang J, Hu W, Zhang Z. Radiation-Induced Liver Injury in Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) for Postoperative or Locoregional Recurrent Gastric Cancer: Risk Factors and Dose Limitations. *PLoS One* 2015; 10: e0136288 [PMID: 26291715 DOI: 10.1371/journal.pone.0136288]
- 14 Stansborough RL, Al-Dasooqi N, Bateman EH, Keefe DM, Gibson RJ. Radiotherapy-induced gut toxicity: Involvement of matrix metalloproteinases and the intestinal microvasculature. *Int J Radiat Biol* 2016; 92: 241-248 [PMID: 26917115 DOI: 10.3109/09553002.2016.1146830]
- 15 Beck PL, Wong JF, Li Y, Swaminathan S, Xavier RJ, Devaney KL, Podolsky DK. Chemotherapy- and radiotherapy-induced intestinal damage is regulated by intestinal trefoil factor. *Gastroenterology* 2004; 126: 796-808 [PMID: 14988834]
- 16 Brenner RM, Kivity S, Kundel Y, Purim O, Peled N, Idelevich E, Lavrenkov K, Kovel S, Fenig E, Sulkes A, Brenner B. Ethnic variation in toxicity and outcome of adjuvant chemoradiation for gastric cancer in Israel. *Anticancer Res* 2013; 33: 5151-5157 [PMID: 24222163]
- 17 Liu Y, Feng Y, Gao Y, Hou R. Clinical benefits of combined chemotherapy with S-1, oxaliplatin, and docetaxel in advanced gastric cancer patients with palliative surgery. *Oncotargets Ther* 2016; 9: 1269-1273 [PMID: 27095004 DOI: 10.2147/OTT.S99684]
- 18 Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting--two new agents. *J Support Oncol* 2003; 1: 89-103 [PMID: 15352652]
- 19 Saito M, Tsukuda M. Review of palonosetron: emerging data distinguishing it as a novel 5-HT₃ receptor antagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1003-1014 [PMID: 20307224 DOI: 10.1517/14656561003705746]
- 20 Chen Z, Chen W, Wang J, Zhu M, Zhuang Z. Pretreated baseline neutrophil count and chemotherapy-induced neutropenia may be conveniently available as prognostic biomarkers in advanced gastric cancer. *Intern Med J* 2015; 45: 854-859 [PMID: 25871806 DOI: 10.1111/imj.12786]
- 21 Ueda S, Yoshida M, Hashida H, Tada M, Takabayashi A, Kanai M. [Case report of gastric cancer patient who suffered life-threatening adverse events including severe myelosuppression during neoadjuvant chemotherapy with S-1 and CDDP combination]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35: 1577-1581 [PMID: 18799915]
- 22 Wei Z, Tan B, Cao S, Liu S, Tan X, Yao Z, Yin N, Li J, Zhang D, Zhou Y. The influence of neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients' postoperative infectious complications: What is the negative role played by the intestinal barrier dysfunction? *Oncotarget* 2017; 8: 43376-43388 [PMID: 28118611 DOI: 10.18632/oncotarget.14758]
- 23 Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci* 2016; 41: 211-218 [PMID: 26778478 DOI: 10.1016/j.tibs.2015.12.001]
- 24 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 25 Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, Traversier S, Vittot M, Simon M, Gekiere JP, Meuric J, Serot F, Falewee MN, Rodrigues I, Senesse P, Vasson MP, Chelle F, Maget B, Antoun S, Bachmann P. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 2010; 102: 966-971 [PMID: 20160725 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605578]
- 26 Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med* 2014; 6: 265sr6 [PMID: 25473038 DOI: 10.1126/scitranslmed.3009337]
- 27 Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 35S-41S [PMID: 16799373 DOI: 10.1097/01.prs.0000225431.63010.1b]
- 28 Midwood KS, Williams LV, Schwarzbauer JE. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 1031-1037 [PMID: 15094118 DOI: 10.1016/j.biocel.2003.12.003]
- 29 Marx W, Kiss N, McCarthy AL, McKavanagh D, Isenring L. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Narrative Review to Inform Dietetics Practice. *J Acad Nutr Diet* 2016; 116: 819-827 [PMID: 26686816 DOI: 10.1016/j.jand.2015.10.020]
- 30 罗小燕, 李海香, 邓春红, 苏秀梅. 胃癌术后患者肠内营养的饮食舒适护理. *中国实用医药* 2018; 13: 22 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.22.081]
- 31 倪春玲. 探讨饮食护理对胃癌术后患者生活质量的影响. *实用临床护理学杂志* 2017; 2: 13
- 32 邱正芳. 胃癌根治术后患者的心理干预和饮食指导. *中西医结合护理* 2017; 3: 3 [DOI: 10.11997/j.nitcwm.201703039]
- 33 Hsieh MC, Wang SH, Chuah SK, Lin YH, Lan J, Rau KM. A Prognostic Model Using Inflammation- and Nutrition-Based Scores in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma Treated With Chemotherapy. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3504 [PMID: 27124056 DOI: 10.1097/MD.0000000000003504]
- 34 Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-617 [PMID: 9175983]
- 35 Agudo A, Cayssials V, Bonet C, Tjønneland A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Affret A, Fagherazzi G, Katzke V, Schübel R, Trichopoulos A, Karakatsani A, La Vecchia C, Palli D, Grioni S, Tumino R, Ricceri F, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Weiderpass E, Skeie G, Nøst TH, Lasheras C, Rodríguez-Barranco M, Amiano P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Ohlsson B, Dias JA, Nilsson LM, Myte R, Khaw KT, Perez-Cornago A, Gunter M, Huybrechts I, Cross AJ, Tsilidis K, Riboli E, Jakszyn P. Inflammatory potential of the diet and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2018; 107: 607-616 [PMID: 29635497 DOI: 10.1093/ajcn/nqy002]
- 36 Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y, Sugimachi K. Accelerated rehabilitation with early postoperative oral feeding following gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1852-1855 [PMID: 15532842]
- 37 Shimizu N, Oki E, Tanizawa Y, Suzuki Y, Aikou S, Kunisaki C, Tsuchiya T, Fukushima R, Doki Y, Natsugoe S, Nishida Y, Morita M, Hirabayashi N, Hatao F, Takahashi I, Choda Y, Iwasaki Y, Seto Y. Effect of early oral feeding on length of hospital stay following gastrectomy for gastric cancer: a Japanese multicenter, randomized controlled trial. *Surg Today* 2018; 48: 865-874 [PMID: 29721714 DOI: 10.1007/s00595-018-1665-4]

- 38 Chen Hu J, Xin Jiang L, Cai L, Tao Zheng H, Yuan Hu S, Bing Chen H, Chang Wu G, Fei Zhang Y, Chuan Lv Z. Preliminary experience of fast-track surgery combined with laparoscopy-assisted radical distal gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2012; 10: 1830-1839 [PMID: 22854954 DOI: 10.1007/s11605-012-1969-4]
- 39 肖端, 朱代华, 唐云昊. 快速康复外科对胃癌患者腹腔镜术后免疫功能及营养状态的影响. *现代医药卫生* 2018; 2: 15 [DOI: 10.3969/j.issn.10095519.2018.02.015]
- 40 Kosuga T, Hiki N, Nunobe S, Noma H, Honda M, Tanimura S, Sano T, Yamaguchi T. Feasibility and nutritional impact of laparoscopy-assisted subtotal gastrectomy for early gastric cancer in the upper stomach. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2028-2035 [PMID: 24558062 DOI: 10.1245/s10434-014-3520-1]
- 41 Imamura H, Nishikawa K, Kishi K, Inoue K, Matsuyama J, Akamaru Y, Kimura Y, Tamura S, Kawabata R, Kawada J, Fujiwara Y, Kawase T, Fukui J, Takagi M, Takeno A, Shimokawa T. Effects of an Oral Elemental Nutritional Supplement on Post-gastrectomy Body Weight Loss in Gastric Cancer Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2928-2935 [PMID: 27084538 DOI: 10.1245/s10434-016-5221-4]
- 42 De Luis DA, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Ventosa M, Martin T. Effect of three different doses of arginine enhanced enteral nutrition on nutritional status and outcomes in well nourished postsurgical cancer patients: a randomized single blinded prospective trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 950-955 [PMID: 25855918]
- 43 Fabian CJ, Kimler BF, Hursting SD. Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 62 [PMID: 25936773 DOI: 10.1186/s13058-015-0571-6]
- 44 Huang HH, Wu PC, Kang SP, Wang JH, Hsu CW, Chwang LC, Chang SJ. Postoperative hypocaloric peripheral parenteral nutrition with branched-chain-enriched amino acids provides no better clinical advantage than fluid management in nonmalnourished colorectal cancer patients. *Nutr Cancer* 2014; 66: 1269-1278 [PMID: 25298128 DOI: 10.1080/01635581.2014.956248]
- 45 Ohkura Y, Haruta S, Tanaka T, Ueno M, Udagawa H. Effectiveness of postoperative elemental diet (Elental®) in elderly patients after gastrectomy. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 268 [PMID: 27756322 DOI: 10.1186/s12957-016-1013-3]
- 46 Nishikawa K, Kishi K, Inoue K, Matsuyama J, Akamaru Y, Kimura Y, Tamura S, Kawabata R, Kawada J, Fujiwara Y, Kawase T, Fukui J, Takagi M, Takeno A, Shimokawa T, Imamura H. Evaluation of the effects of postoperative oral nutrition support on body weight in gastric cancer patients by using an elemental diet: A randomized study. *J Clin Oncol* 2014; 3 [DOI: 10.1200/jco.2014.32.3_suppl.110]
- 47 Dias Rodrigues V, Barroso de Pinho N, Abdelhay E, Viola JP, Correia MI, Brum Martucci R. Nutrition and Immune-Modulatory Intervention in Surgical Patients With Gastric Cancer. *Nutr Clin Pract* 2017; 32: 122-129 [PMID: 27329862 DOI: 10.1177/0884533616653807]
- 48 McCorkle R, Ercolano E, Lazenby M, Schulman-Green D, Schilling LS, Lorig K, Wagner EH. Self-management: Enabling and empowering patients living with cancer as a chronic illness. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 50-62 [PMID: 21205833 DOI: 10.3322/caac.20093]
- 49 李敏, 陈学忠, 杨永珠. 胃癌术后早期中西医结合治疗50例临床观察. *江苏中医药* 2004; 5: 27-28
- 50 韩冬梅, 岳利群, 王玉珠. 胃癌患者术后化疗期间采用药膳辅佐饮食治疗的效果研究. *护理实践与研究* 2010; 9: 1 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2010.09.001]
- 51 王晓伟, 秦志丰. 中医药防治胃癌术后复发转移的研究进展. *专家论坛* 2012; 9: 13
- 52 杨宏辉, 王喜华, 冯春古. 中医饮食调护对胃癌术后化疗患者营养状况的影响. *中国中医药现代远程教育* 2015; 23: 132-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2015.23.068]
- 53 尚云青, 曹军, 俞捷. 中医食疗辅助中医药治疗虚寒型胃溃疡疗效观察. *世界中医药* 2013; 2: 156-158 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2013.02.013]
- 54 温映华, 梁健, 邓鑫, 周小潇. 中医药联合化疗预防胃癌术后复发的Meta分析. *湖南中医杂志* 2016; 32: 9 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2016.09.073]
- 55 肖龙妹. 中医食疗在肿瘤患者中的应用效果观察. *中西医结合心血管病杂志* 2017; 5: 133 [DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2017.22.102]
- 56 楼金杰, 谢长生. 中医阴阳学说指导肿瘤患者饮食调理的探讨. *山西中医学院学报* 2016; 17: 3
- 57 曹艳辉, 赵丽婷, 刘连云. 中医营养在肿瘤临床治疗中的应用进展. *肿瘤代谢与营养电子杂志* 2018; 5: 22 [DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2018.02.022]
- 58 王洪儒, 李培训. 中医食疗辅助治疗肿瘤. *长春中医药大学学报* 2012; 28: 248-249 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2012.02.069]
- 59 吴琼. 中医食疗在肿瘤患者康复中应用效果观察. *中西医结合心血管病杂志* 2016; 4: 121 [DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2016.29.121]
- 60 王博峰, 杨建刚, 赵参军, 张辉, 郑瑾. 浅谈肿瘤患者的中医饮食调理. *肿瘤学杂志* 2018; 24: 9 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.09.B006]
- 61 刘兴林. 中医食疗在肿瘤患者康复中应用效果研究. *中医、药理论* 2017; 12: 167 [DOI: 10.19589/j.cnki.issn1004-6569.2017.24.167]
- 62 续延军. 食疗剂型在肠内营养支持中的应用和前景. *中国卫生标准管理* 2015; 10: 193 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2015.10.193]
- 63 常庆华, 梁冰. 中药食材应用于饮食的原则与实践. *中国医药指南* 2012; 10: 28 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2012.20.028]
- 64 韩沂晓, 汤阳, 曲苗, 戴乐舒. 浅议食材中药的临床功用. *现代中医药* 2015; 35: 36 [DOI: 10.13424/j.cnki.mtcm.2015.06.036]
- 65 崔静, 王菲菲, 石能, 东梅, 姚江奇, 张左勇, 张文成, 孙汉巨. 红树莓山药复合保健饮料的研究. *农产品加工* 2018; 10: 1 [DOI: 10.16693/j.cnki.1671-9646(X).2018.10.001]
- 66 毕佳佳, 周强, 张培. 四大怀药化学成分及抗肿瘤作用研究进展. *江苏农业科学* 2018; 46: 1 [DOI: 10.15889/j.issn.1002-1302.2018.20.001]
- 67 姚骏, 张弘, 郭森, 王玥玮, 郑琳琳, 张立娟, 佟永薇, 王琦. 海带的生物活性及系列产品开发研究进展. *食品研究与开发* 2018; 39: 34 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6521.2018.08.034]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



两种药物治疗乙肝肝硬化的疗效及其对肝纤维化程度、炎症反应及免疫相关指标的影响

孙波, 叶丽红, 吴婷婷, 罗酩

孙波, 吴婷婷, 浙江省中西医结合医院药剂科 浙江省杭州市 310003

叶丽红, 罗酩, 浙江省中西医结合医院中医科 浙江省杭州市 310003

孙波, 药师, 研究方向, 提升麻醉药品处方规范性.

作者贡献分布: 孙波负责课题的设计与论文的写作; 吴婷婷负责数据的统计与分析; 罗酩负责病人的随访.

通讯作者: 叶丽红, 副主任医师, 310003, 浙江省杭州市下城区环城东路208号, 浙江省中西医结合医院中医科, lm1979615@163.com

收稿日期: 2018-09-21

修回日期: 2018-11-17

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2018-12-18

Yinzhi Ganfu granules combined with entecavir for treatment of hepatitis B cirrhosis: Efficacy and impact on liver fibrosis, inflammatory response, and immune related indicators

Bo Sun, Li-Hong Ye, Ting-Ting Wu, Wei Luo

Bo Sun, Ting-Ting Wu, Department of Pharmacy, Zhejiang Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Li-Hong Ye, Wei Luo, Department of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Li-Hong Ye, Associate Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 208 Huancheng East Road, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China. lm1979615@163.com

Received: 2018-09-21

Revised: 2018-11-17

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2018-12-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of Yinzhi Ganfu granules combined with entecavir in the treatment of hepatitis B cirrhosis and the effect on liver fibrosis, inflammatory response, and immune related indicators.

METHODS

Eighty-six patients with chronic hepatitis B cirrhosis admitted to Zhejiang Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from April 2016 to April 2017 were included and randomly divided into either a control group or a study group, with 43 cases in each group. The control group was treated with entecavir alone, and the study group was treated with Yinzhi Ganfu granules and entecavir. The changes of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, liver ultrasound findings, liver fibrosis indexes, inflammatory response indexes, and immune function indexes were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, the TCM syndrome scores and spleen thickness of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The scores of TCM syndrome and spleen thickness in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, ALB levels in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the level in the study group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in liver fibrosis markers LN, HA, IV-C and PC-III between the two groups ($P > 0.05$). After treatment,

these indexes were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in CD3+, CD4+ or CD8+ lymphocytes between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CD3+ and CD4+ lymphocytes were significantly higher and that of CD8+ lymphocytes was significantly lower in the two groups than those before treatment ($P < 0.05$). The levels of CD3+ and CD4+ lymphocytes were significantly higher and that of CD8+ lymphocytes was significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in IL-15, IL-16, or TGF- β 1 between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of IL-15, IL-16, and TGF- β 1 in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The levels of IL-15, IL-16, and TGF- β 1 in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, liver fibrosis was significantly improved in both groups ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Yinzhi Ganfu granules combined with entecavir can delay the progression of hepatic fibrosis, reduce inflammation, and improve immune function in patients with chronic hepatitis B.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Yinzhi Ganfu granules; Entecavir; Chronic hepatitis B; Liver fibrosis; Inflammatory response; Immune function

Sun B, Ye LH, Wu TT, Luo W. Yinzhi Ganfu granules combined with entecavir for treatment of hepatitis B cirrhosis: Efficacy and impact on liver fibrosis, inflammatory response, and immune related indicators. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(35): 2064-2070
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2064.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i35.2064>

摘要

目的

探讨茵苡肝复颗粒联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的疗效及其对肝纤维化程度、炎症反应及免疫相关指标的影响。

方法

选取浙江省中西医结合医院自2016-04/2017-04期间收治的86例慢性乙型肝炎肝硬化患者作为观察对象,按照随机数表法分为对照组、研究组,分别43例。对照组给予恩替卡韦治疗,研究组给予茵苡肝复颗粒联合恩替卡韦治疗,对比两组中医证候积分、肝脏超声、肝纤维化指标、炎症反应指标、免疫功能指

标的变化。

结果

治疗后,两组患者的中医证候积分、脾脏厚度均显著低于治疗前($P < 0.05$)。且观察组治疗后中医证候积分、脾脏厚度显著低于对照组同期($P < 0.05$)。治疗后,两组ALB水平均高于治疗前($P < 0.05$),其中,研究组治疗后显著高于对照组同期($P < 0.05$)。治疗前,两组肝纤维化指标采用酶联免疫法测定层粘连蛋白(laminin, LN)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、IV型胶原(type IV collagen, IV-C)和III型前胶原(type III procollagen, PC-III)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组LN、HA、IV-C和PC-III均显著低于治疗前($P < 0.05$)。且研究组治疗后LN、HA、IV-C和PC-III均低于对照组同期($P < 0.05$)。治疗前,两组免疫指标CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组CD3⁺、CD4⁺水平均高于治疗前,CD8⁺低于治疗前($P < 0.05$)。其中,研究组治疗后CD3⁺、CD4⁺均高于对照组同期,CD8⁺低于对照组同期,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组炎症反应指标IL-15、IL-16、TGF- β 1比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组IL-15、IL-16、TGF- β 1水平显著低于治疗前($P < 0.05$)。且研究组治疗后IL-15、IL-16、TGF- β 1水平均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组肝纤维化程度分级均改善,研究组自身比较($P < 0.05$),对照组自身比较($P < 0.05$),治疗后两组比较差异不明显($P > 0.05$)。

结论

茵苡肝复颗粒联合恩替卡韦治疗可延缓慢性乙型肝炎后肝纤维化进程,减轻炎症反应,提高患者的免疫功能,具有较高推广应用价值。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 茵苡肝复颗粒; 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 炎症反应; 免疫功能

核心提要: 肝纤维化是乙肝进展至肝硬化的必经阶段,乙肝肝纤维化尚缺乏特效药物,通常给予抗病毒药物抑制病毒增殖,延缓肝纤维化的进展,但短期内往往无法逆转肝硬化进程,因此需要寻找有效的治疗方案进行干预。

孙波, 叶丽红, 吴婷婷, 罗韶. 两种药物治疗乙肝肝硬化的疗效及其对肝纤维化程度、炎症反应及免疫相关指标的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(35): 2064-2070

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2064.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i35.2064>

0 引言

肝纤维化是由慢性乙型肝炎等多种慢性肝病诱发的以肝内结缔组织异常增生,降解减少,进而导致肝内弥漫

性细胞外基质聚集的病理过程,许多慢性肝脏疾病均可引起肝纤维化。研究显示,约8%-20%的乙肝患者在确诊后5年可进展至肝硬化,大约20%以上的患者5年以后可进展至失代偿肝病。当乙肝病毒DNA $\geq 10^7$ 拷贝/mL时,病毒的持续增殖,可导致免疫应答及炎症反应紊乱,最终造成肝细胞损伤、肝纤维化,进而形成肝硬化,并增加肝癌化的风险^[1]。因此,延缓肝硬化的进展对疾病的预后意义重大。由于肝纤维化是乙肝进展至肝硬化的必经阶段,如何把握时机及时阻断肝纤维化进程对于肝硬化患者十分重要。

当前临床上对乙肝肝纤维化尚缺乏特效药物,通常给予抗病毒药物抑制病毒增殖,延缓肝纤维化的进展,但短期内往往无法逆转肝硬化进程^[2,3]。茵芪肝复颗粒是由茵陈、焦栀子、大黄、白花蛇舌草多种中药制成的中成药制剂,本品具有清热解毒利湿、疏肝补脾的作用。尤其适用于慢性乙型病毒性肝炎肝胆湿热兼脾虚肝郁证。但对乙肝肝纤维化的临床报道较为少见。本研究将茵芪肝复颗粒与恩替卡韦联合用于治疗乙肝肝纤维化患者,以探究其治疗患者肝纤维化的疗效及其对炎症反应及免疫功能方面的影响。具体报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2016-04/2017-04选取86例慢性乙型肝炎肝硬化患者开展研究。所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》中诊断标准^[4];所选患者在治疗前均经过病理检查,诊断为乙型肝炎肝硬化,伴有不同程度的肝脏纤维化。病理结果图片见图1;本研究已经过医学伦理委员会审核,由专人将研究内容告知加入的86例慢性乙型肝炎患者并取得同意。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁且 < 65 岁;(2)经过药物洗脱期(7个半衰期);(3)意识清晰,配合研究。排除标准:(1)合并其他传染性肝病、失代偿性肝病;(2)合并自身免疫性疾病;(3)对本研究所用药物过敏;(4)酒精、胆汁淤积等引起的肝硬化;(5)既往精神病史;(6)合并恶性肿瘤、其他脏器病变者;(7)哺乳期、妊娠期者。按照随机数表法,分为研究组、对照组,分别为43例,两组患者在性别、年龄、病程、肝功能分级等一般资料上比较无统计学意义(见表1)。

1.2 方法 研究组给予茵芪肝复颗粒联合恩替卡韦治疗,茵芪肝复颗粒(太极集团四川南充制药有限公司,国药准字Z19980017)口服,一次1袋(18 g),一日3次,疗程为48 wk;恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20052237)0.5 mg/次,每天1次口服,疗程为48 wk。对照组仅给予恩替卡韦治疗,方法同上,疗程为48 wk。之后根据患者意愿继续治疗或停药观察。

观察以下指标:(1)中医证候积分及肝脏超声:中医

证候积分参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中的症状评分标准建立观察表进行中医证候积分的比较,主要包括胁痛、腹胀、乏力、大便异常治疗前后的评分,包括0-6分,0分表示正常,2分表示轻度,4分表示中毒,6分表示重度。肝脏超声:采用彩色超声多普勒进行肝脏的超声检查,主要观察肝脏回声、门静脉宽度、脾脏厚度等指标。(2)肝功能指标:谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、血清总胆红素(serum total bilirubin, TNIL)。(3)肝纤维化指标:采用酶联免疫法测定层黏连蛋白(laminin, LN)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、IV型胶原(type IV collagen, IV-C)和III型前胶原(type III procollagen, PC-III)。(4)炎症反应指标:使用酶联免疫法测定炎症因子白介素-15、16(interleukin, IL-15、IL-16)和转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)。(5)免疫功能指标:使用流式细胞仪测定免疫功能指标 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 。(6)观察两组肝纤维化程度分级:使用10%甲醛固定处理肝活检组织,采用苏木精、伊红、网状纤维、Masson纤维染色处理,置于镜下观察,根据中国2005年病理分期标准分为S0、S1、S2、S3、S4级^[4]。(7)观察治疗期间不良反应发生情况。

统计学处理 本次研究所得数据使用SPSS 19.0统计学软件分析,计量资料行 t 检验,计数资料行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医证候积分及肝脏超声比较 治疗前,两组患者中医证候积分、肝脏回声、门静脉宽度及脾脏厚度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的中医证候积分、脾脏厚度均显著低于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。且观察组治疗后中医证候积分、脾脏厚度显著低于对照组同期,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 两组患者肝功能指标比较 治疗前,两组ALT、AST、TNIL、ALB水平比较无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组ALT、AST、TNIL水平均低于治疗前($P < 0.05$),但研究组和对照组治疗后比较差异不明显($P > 0.05$)。治疗后,两组ALB水平均高于治疗前($P < 0.05$),其中,研究组治疗后显著高于对照组同期($P < 0.05$)。见表3。

2.3 两组治疗前后肝纤维化指标比较 治疗前,两组肝纤维化指标LN、HA、IV-C和PC-III比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组LN、HA、IV-C和PC-III均显著低于治疗前($P < 0.05$)。且研究组治疗后LN、

表 1 两组一般资料对比(mean \pm SD, $n = 43$)

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	Child-pugh分级(n)	
				A级	B级
研究组	28/15	35.87 \pm 10.36	4.92 \pm 2.37	14	29
对照组	30/13	36.69 \pm 11.42	4.83 \pm 2.45	12	31
χ^2/t 值	0.212	0.349	0.173	0.221	
P 值	0.645	0.728	0.863	0.639	

表 2 治疗前后中医证候积分及肝脏超声比较(mean \pm SD, $n = 43$)

分组	时间	证候积分(分)	肝脏回声(分)	门静脉宽度(mm)	脾脏厚度(mm)
研究组	治疗前	13.37 \pm 4.55	4.41 \pm 1.09	10.71 \pm 0.87	45.21 \pm 11.03
	治疗后	6.09 \pm 1.45	4.47 \pm 1.35	10.68 \pm 0.99	34.51 \pm 8.99
对照组	治疗前	12.94 \pm 4.48	4.38 \pm 1.21	10.64 \pm 1.02	43.91 \pm 10.17
	治疗后	7.82 \pm 1.66	4.28 \pm 1.55	10.71 \pm 1.05	42.39 \pm 10.18
t_1/t_2 值		0.613/0.472	0.783/2.147	0.597/0.699	0.071/6.143
P_1/P_2 值		0.513/0.622	0.461/0.043	0.876/0.432	0.922/0.000

t_1 、 P_1 值为治疗前比较, t_2 、 P_2 值为治疗后比较。

表 3 治疗前后肝功能指标比较(mean \pm SD, $n = 43$)

分组	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TNII(μ mol/L)	ALB(g/L)
研究组	治疗前	128.17 \pm 27.35	114.57 \pm 19.83	34.56 \pm 7.45	35.26 \pm 4.33
	治疗后	50.61 \pm 18.43	49.37 \pm 15.52	23.74 \pm 3.83	41.08 \pm 3.65
对照组	治疗前	123.64 \pm 30.39	111.48 \pm 17.45	33.79 \pm 8.06	35.32 \pm 4.17
	治疗后	49.38 \pm 16.94	43.78 \pm 13.96	23.12 \pm 2.87	36.39 \pm 2.18
t_1/t_2 值		0.727/0.322	0.761/1.756	0.461/0.647	0.065/7.234
P_1/P_2 值		0.470/0.748	0.445/0.083	0.850/0.398	0.948/0.000

t_1 、 P_1 值为治疗前比较, t_2 、 P_2 值为治疗后比较。ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TNII: 血清总胆红素; ALB: 白蛋白。

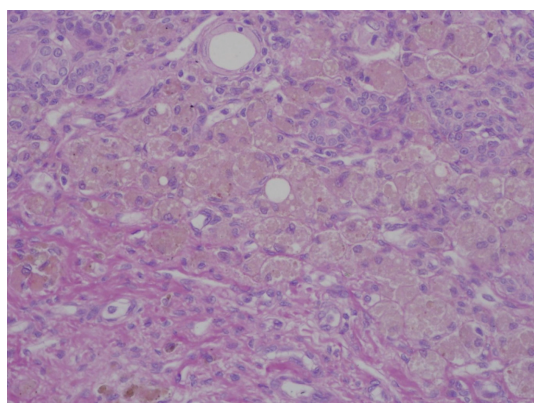


图 1 乙肝肝硬化患者治疗前病理检查结果: 可见肝脏纤维化。

HA、IV-C和PC-III均低于对照组同期, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组治疗前后免疫功能比较 治疗前, 两组免疫

指标 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平均高于治疗前, CD_8^+ 低于治疗前($P < 0.05$)。其中, 研究组治疗后 CD_3^+ 、 CD_4^+ 均高于对照组同期, CD_8^+ 低于对照组同期, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组治疗前后炎症反应比较 治疗前, 两组炎症反应指标IL-15、IL-16、TGF- β 1比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组IL-15、IL-16、TGF- β 1水平显著低于治疗前, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。且研究组治疗后IL-15、IL-16、TGF- β 1水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

2.6 治疗前后两组肝纤维化程度分级 治疗前, 研究组肝纤维化程度分级S0、S1、S2、S3、S4级分别为0例、0例、21例、16例、6例, 治疗后分别为0例、18例、17例、5例、3例。治疗前, 对照组肝纤维化程度分级S0、

表 4 两组治疗前后肝纤维化指标比较(mean ± SD, n = 43)

分组	时间	LN(ng/mL)	HA(ng/mL)	IV-C(μg/mL)	PC-III(μg/mL)
研究组	治疗前	48.82 ± 6.97	156.74 ± 22.53	54.87 ± 7.92	47.72 ± 7.79
	治疗后	16.75 ± 2.68	49.30 ± 6.65	18.93 ± 2.68	15.26 ± 4.05
对照组	治疗前	49.06 ± 7.12	157.86 ± 21.84	55.25 ± 7.73	48.36 ± 7.53
	治疗后	33.47 ± 3.87	108.56 ± 11.43	33.06 ± 3.81	30.33 ± 3.98
t_1/t_2 值		0.158/9.361	0.234/19.468	0.225/8.814	0.387/5.855
P_1/P_2 值		0.875/0.000	0.816/0.000	0.822/0.000	0.700/0.000

t_1 、 P_1 值为治疗前比较, t_2 、 P_2 值为治疗后比较. LN: 层粘连蛋白; HA: 透明质酸; IV-C: IV型胶原; PC-III: III型前胶原.

表 5 两组治疗前后免疫功能指标比较(mean ± SD, n = 43)

分组	时间	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)
研究组	治疗前	49.23 ± 6.17	28.14 ± 8.03	30.56 ± 7.43
	治疗后	67.66 ± 9.28	42.06 ± 9.15	23.12 ± 5.89
对照组	治疗前	49.67 ± 5.88	28.24 ± 7.96	30.18 ± 7.94
	治疗后	60.71 ± 8.35	35.34 ± 8.58	27.83 ± 7.46
t_1/t_2 值		0.339/3.651	0.058/3.750	0.229/3.249
P_1/P_2 值		0.736/0.001	0.954/0.000	0.819/0.002

t_1 、 P_1 值为治疗前比较, t_2 、 P_2 值为治疗后比较. CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺: 免疫功能指标.

表 6 两组治疗前后炎症反应指标比较(mean ± SD, n = 43, ng/mL)

分组	时间	IL-15	IL-16	TGF-β1
研究组	治疗前	232.47 ± 35.56	107.21 ± 16.82	496.72 ± 60.65
	治疗后	118.36 ± 14.29	33.93 ± 4.84	202.37 ± 30.38
对照组	治疗前	232.93 ± 34.85	107.95 ± 17.06	496.13 ± 61.88
	治疗后	163.58 ± 17.62	52.86 ± 6.47	276.64 ± 40.85
t_1/t_2 值		0.061/13.071	0.203/15.363	0.045/9.567
P_1/P_2 值		0.952/0.000	0.840/0.000	0.965/0.000

t_1 、 P_1 值为治疗前比较, t_2 、 P_2 值为治疗后比较. IL-15、IL-16: 白介素-15、16; TGF-β1: 转化生长因子-β1.

S1、S2、S3、S4级分别为0例、0例、19例、18例, 6例, 治疗后分别为0例、10例、15例、13例、5例. 治疗后两组肝纤维化程度分级均优于治疗前, 差异具有统计学意义($\chi^2_{\text{研究组}} = 25.183, P = 0.000; \chi^2_{\text{对照组}} = 11.368, P = 0.000$). 治疗后两组比较差异不明显($\chi^2 = 6.466, P = 0.091$).

2.7 安全性评价 治疗期间两组未出现皮肤瘙痒、皮疹等过敏反应, 无腹泻、腹痛等消化系统不良反应.

3 讨论

乙型肝炎发病初期并无明显症状, 后期可有浑身乏力、恶心、厌油腻等症状^[5]. 慢性乙型肝炎若不及时治疗, 病毒的持续复制, 对肝脏产生长时间的慢性损害, 可引起肝脏纤维化, 形成肝硬化, 增加肝癌的发生几率^[6]. 目

前,临床上对于乙肝肝纤维化多运用拉米夫定、恩替卡韦、阿德福韦酯等抗病毒药物治疗, 以控制乙肝病毒的持续复制, 减轻肝脏的持续的炎性损害. 最新研究表明, 早期肝硬化患者服用替诺福韦治疗五年以上, 约70%左右的早期肝硬化可发生病程的逆转, 但由于疗程较长, 价格昂贵, 限制了临床应用. 因此,除积极的抗病毒治疗外,如何减轻病毒对肝细胞的炎性损伤, 增加机体免疫功能, 延缓肝纤维化进程仍是治疗的重点.

中医学认为乙肝肝纤维化的基本病机为因感受湿热疫毒, 加之情志失调、劳逸失当等, 导致肝失疏泄, 脾失健运, 日久正气亏虚, 气机阻滞, 瘀血内停, 湿、热、毒、瘀相互搏结, 发为症瘕. 其中, 肝胆湿热、脾虚、血瘀为最主要的病机. 治疗应以清热解毒利湿、疏肝补

脾、活血化瘀为原则。本研究中采用茵陈肝复颗粒,具有清热解毒利湿,疏肝补脾的作用,方中茵陈清肝胆湿热,焦栀子清胆利湿,大黄清热解毒、活血化瘀,白花蛇舌草清热解毒、活血散结,猪苓补气健脾渗湿,柴胡疏肝解郁理脾,当归养血补血、活血通络,黄芪补气健脾、益气固表,党参补气健脾、养血柔肝,甘草补益脾气、调和诸药。恩替卡韦属于核苷类似物,是常用的抗病毒药物。恩替卡韦经吸收后,可转化为二磷酸、三磷酸恩替卡韦,其可对乙肝病毒转录过程起到抑制的作用^[7,8]。两药合用,具有增效协同的作用,一者可抑制病毒复制,一者可调气血,疏肝补脾、清热祛毒。研究组患者经过联合应用恩替卡韦和茵陈肝复颗粒治疗后,结果显示患者临床疗效及肝脏回声改善程度均优于单用恩替卡韦治疗。提示茵陈肝复颗粒联合恩替卡韦可显著改善乙肝肝纤维化患者的临床症状,延缓肝脏纤维化进程,疗效优于恩替卡韦单药治疗。

乙肝病毒增殖过程中,T淋巴细胞介导的免疫应答调控紊乱是病毒清除异常的重要机制,T淋巴细胞数量是反应机体免疫功能的重要指标,免疫功能低下,会影响病毒清除率,进而影响乙肝疾病的进展^[9,10]。宿主免疫应答异常还会导致肝星状细胞、单核巨噬细胞等细胞因子分泌异常,进而导致LN、HA、IV-C和PC-III等肝细胞外基质代谢紊乱,加快肝纤维化^[11]。而同时,病毒的持续复制,可损害肝脏细胞,导致肝星状细胞、单核巨噬细胞分泌IL-15、IL-16、TGF- β 1等炎症因子,这些物质可激活炎症反应的级联激活,使肝细胞间质、外基质重构,加速肝纤维化的发展^[12,13]。因此,调节患者的免疫功能、减轻炎症反应在治疗慢性乙型肝炎肝纤维化中具有重要意义。本研究显示,研究组治疗后肝纤维化指标、免疫功能指标及炎症反应指标的改善效果优于对照组,与相关研究^[14,15]类似。治疗后两组肝纤维化程度分级均改善,但差异不明显。表明茵陈肝复颗粒与恩替卡韦联合使用可延缓乙肝肝硬化患者肝纤维化的进程,调节及增强患者的免疫功能,延缓因免疫功能紊乱所致的肝纤维化进程,并有效抑制患者机体炎症反应,有助于延缓因炎症反应紊乱引起的肝纤维化进程。

总之,茵陈肝复颗粒联合恩替卡韦治疗可延缓慢性乙型肝炎后肝纤维化进程,改善肝功能,减轻炎症反应,提高患者的免疫功能,但样本量小,加上筛选病例时难以消除存在的偏倚,可能存在较大误差,还需进一步扩大样本量进行证实。

文章亮点

实验背景

乙肝肝硬化是临床常见疾病,改变的进展与发生与肝

脏纤维化密切相关,炎症反应及免疫反应在其中起到重要的作用,目前临床中尚无完全有效的药物对其进行治疗,中医方案在乙肝肝硬化中有着较好的疗效。

实验动机

本研究主要观察,本研究主要观察茵陈肝复颗粒联合恩替卡韦对乙肝肝硬化的疗效及其对肝纤维化程度、炎症反应及免疫相关指标功能的影响,以期对乙肝肝硬化患者预防肝脏纤维化提供参考。

实验目标

观察茵陈肝复颗粒联合恩替卡韦对乙肝肝硬化的疗效及其对肝纤维化程度、炎症反应及免疫相关指标功能的影响,观察茵陈肝复颗粒能否有效治疗乙肝肝硬化。

实验方法

通过对所选乙肝肝硬化患者进行随机分组,比较两组患者治疗前后肝纤维化程度、炎症反应及免疫相关指标的变化,分析茵陈肝复颗粒在乙肝肝硬化患者中的应用价值。

实验结果

本篇论文的研究未完全达到实验目标,我们发现茵陈肝复颗粒能够明显改善乙肝肝硬化患者的肝脏纤维化指标,但未能显著改善乙肝肝硬化患者的肝纤维化程度分级,将在以后的研究中进行深入研究,为乙肝肝硬化患者预防纤维化方案提供了重要的参考。

实验结论

茵陈肝复颗粒能够明显改善乙肝肝硬化患者的肝脏纤维化指标,可以用于乙肝肝硬化患者的临床治疗,改善纤维化、改善免疫功能、改善炎症反应。

展望前景

本研究样本数较少,将在以后的研究中进行多中心、前瞻性的随机对照研究,观察茵陈肝复颗粒对乙肝肝硬化患者的肝脏纤维化指标影响的具体机制。

4 参考文献

- 1 李学冬. 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎对患者肝纤维化、T淋巴细胞亚群、肾功能的影响及疗效评价. 河北医药 2016; 38: 2158-2160 [DOI: 10.3969/j.issn.100-7386.016.14.022]
- 2 王亮亮, 范妮, 陈晓黎. 清热化湿汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝胆湿热证的临床疗效. 世界临床医学 2016; 10: 165-166 [DOI: 10.3969/j.issn.1032-0255.2016.21.023]
- 3 王洁, 曾斌芳, 杨旋, 乔治园. 茵陈颗粒对非酒精性脂肪性肝病大鼠FATP4、L-FABP mRNA表达的影响. 新疆医科大学学报 2018; 41: 131-135 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2018.02.001]
- 4 魏来. 2015年中国慢性乙型肝炎防治指南. 人民卫生出版社,

- 2015
- 5 康昭恒. 小柴胡汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的随机对照研究. 实用中西医结合临床 2016; 16: 71-72 [DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2016.02.038]
- 6 刘敏, 熊锦华, 李杰. 益气活血通络方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察. 中西医结合肝病杂志 2016; 26: 298-299 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2016.05.018]
- 7 王贺, 王千钧, 孙风波, 张新明, 亓玉琴. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊对代偿期慢性乙型肝炎肝硬化患者炎症因子及纤维化指标的影响. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1734-1738 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.09.020]
- 8 王晓东, 张赤志. 温补脾肾方联合恩替卡韦治疗脾阳虚型慢性乙型肝炎临床研究. 中西医结合肝病杂志 2018; 28: 28-29 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2018.01.010]
- 9 胡先国. 血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化60例. 河南中医 2016; 36: 84-86 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2016.01.0036]
- 10 姚向波, 尹毅, 周筱燕. 十味诃子汤散联合恩替卡韦治疗老年慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝的临床研究. 现代中药研究与实践 2017; 15: 72-76 [DOI: 10.13728/j.1673-6427.2017.06.020]
- 11 哈明昊, 黄钟鸣, 唐东旭, 吴建秋, 陈晓兰, 单文艳, 王晓素. 恩替卡韦联合逍遥散治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎疗效观察. 中西医结合肝病杂志 2016; 26: 222-223 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2016.04.011]
- 12 谢宏晟, 蔡丽敏, 颜鸣鹤. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的效果观察. 浙江医学 2016; 38: 555-557 [DOI: 10.3969/j.issn.1135-0365.2016.08.022]
- 13 黄志杰, 曾翠萍. 恩替卡韦联合安络化纤丸治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎肝纤维化134例. 中西医结合肝病杂志 2016; 26: 74-75 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2016.02.003]
- 14 朱幸仪, 卢好. 茵陈肝复颗粒联合抗病毒治疗对慢性乙型肝炎肝功能和脂代谢的影响. 深圳中西医结合杂志 2017; 27: 26-28 [DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2017.08.013]
- 15 伊凡, 马存贞, 戴明, 曾斌芳. 中药茵陈颗粒治疗非酒精性脂肪性肝病的临床疗效观察. 新疆医科大学学报 2018; 41: 136-138 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2018.02.002]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

腰硬联合麻醉和硬膜外麻醉对子宫全切术麻醉效果及对血清胃动素和胃泌素的变化影响

刘信毅, 方军, 王江铃

刘信毅, 方军, 王江铃, 浙江省肿瘤医院麻醉科 浙江省杭州市 310022

刘信毅, 住院医师, 研究方向为临床麻醉.

作者贡献分布: 刘信毅负责研究的设计与论文的撰写; 方军与王江铃负责数据的收集、分析以及患者的随访.

通讯作者: 刘信毅, 住院医师, 310022, 浙江省杭州市拱墅区半山东路1号, 浙江省肿瘤医院麻醉科. rk5794968mei@163.com
电话: 0571-88122222

收稿日期: 2018-11-02

修回日期: 2018-11-20

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2018-12-18

Efficacy of combined spinal and epidural anesthesia vs epidural anesthesia alone in total hysterectomy: Impact on serum motilin and gastrin

Xin-Yi Liu, Jun Fang, Jiang-Ling Wang

Xin-Yi Liu, Jun Fang, Jiang-Ling Wang, Department of Anesthesiology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Xin-Yi Liu, Resident physician, Department of Anesthesiology, Zhejiang Cancer Hospital, 1 Banshan East Road, Gongshu District, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China. rk5794968mei@163.com

Received: 2018-11-02

Revised: 2018-11-20

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2018-12-18

Abstract

AIM

To compare the efficacy of combined spinal and epidural

anesthesia vs epidural anesthesia in total hysterectomy and the impact on the serum motilin and gastrin.

METHODS

Ninety-two patients who underwent total hysterectomy at Zhejiang Cancer Hospital from September 2015 to January 2016 were selected and randomly divided into two groups to receive either combined spinal and epidural anesthesia or epidural anesthesia alone, with 46 cases in each group. The two groups of patients were compared for intraoperative parameters, serum motilin and gastrin, patients' heart rate, mean arterial pressure, and awakening time, and intraoperative complications.

RESULTS

Time to successful induction of anesthesia was significantly shorter and use of anesthetics was significantly less in the combination group than in the epidural anesthesia alone group ($P < 0.05$). There was no significant difference in operative time between the two groups ($P > 0.05$). Before anesthesia, serum motilin showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$); after anesthesia, the combination group had a more obvious decrease ($P < 0.05$). Serum motilin exhibited a transient increase intraoperatively, but declined at day 1 postoperatively in both groups; the decrease was more significant in the combination group ($P < 0.05$). Serum gastrin showed no obvious change throughout the process in both groups, and there was no statistically significant difference between the two groups at all time points ($P > 0.05$). After anesthesia, the combination group was superior to the epidural anesthesia alone group with regard to heart rate, mean arterial pressure, and awakening time, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of complications (6.52%) was significantly lower in the combination group than in the epidural anesthesia alone

group (19.57%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Combined spinal and epidural anesthesia for total hysterectomy is safer and more effective and has fewer complications than epidural anesthesia alone. However, serum motilin and gastrin levels are unstable in both groups, and reducing perioperative surgical stress will have a positive impact on serum motilin and gastrin levels.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Combined spinal and epidural anesthesia; Epidural anesthesia; Total hysterectomy; Serum gastrin; Motilin

Liu XY, Fang J, Wang JL. Efficacy of combined spinal and epidural anesthesia vs epidural anesthesia alone in total hysterectomy: Impact on serum motilin and gastrin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(35): 2071-2076

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2071.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i35.2071>

摘要

目的

探讨腰硬联合麻醉和硬膜外麻醉对子宫全切术麻醉效果及对血清胃动素和胃泌素的变化影响。

方法

选取2016-09/2017-01浙江省肿瘤医院行子宫全切术患者92例作为研究对象,根据随机数表法随机分为联合麻醉组和硬膜外麻醉组,各46例,分别行腰硬联合麻醉和硬膜外麻醉,对术中一般指标进行比较,观察两组患者血清胃动素和胃泌素的变化情况,并对患者心率、平均动脉压、苏醒时间和术中并发症进行比较。

结果

联合麻醉组患者麻醉起效时间更短,且麻醉用药量更少,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者手术持续时间无明显差异($P > 0.05$);两组麻醉前血清胃动素水平无明显差异($P > 0.05$),麻醉后,联合麻醉组下降幅度更加明显,术中子宫切除时血清胃动素水平平均呈现一过性升高,术后1 d均显著降低,且联合麻醉组下降程度更加明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组子宫全切术患者血清胃泌素在麻醉前、麻醉后、子宫切除时、术后1 d后并无明显变化,且两组水平无明显差异,差异无统计学意义($P > 0.05$);患者麻醉后,联合麻醉组在心率、平均动脉压、苏醒时间等指标方面优于硬膜外麻醉组,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合麻醉组患者并发症发生率(6.52%)明显低于硬膜外麻醉组(19.57%),有明显统计学差异($P < 0.05$)。

结论

对子宫全切术采用腰硬联合麻醉方式更加简单安全有效,且并发症较少,另外,血清胃动素和胃泌素在两种麻醉方式术中均存在不稳定现象,进一步降低围术期手术的应激反应对血清胃动素、胃泌素的变化有积极的临床意义,值得临床进一步推广。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腰硬联合麻醉; 硬膜外麻醉; 子宫全切术; 血清胃动素; 胃泌素

核心提要: 不同麻醉方式对子宫全切术患者的最终结局以及术中微环境稳态的维持都有重要的作用。既往往往采用硬膜外麻醉方式,易产生较大的应激反应,患者并发症较多。腰硬联合麻醉作为椎管内麻醉方式,具有迅速麻醉的作用,且有硬膜外麻醉的优势。本次研究比较两种麻醉方式效果及相关指标,观察胃动素、胃泌素变化情况。

刘信毅, 方军, 王江铃. 腰硬联合麻醉和硬膜外麻醉对子宫全切术麻醉效果及对血清胃动素和胃泌素的变化影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(35): 2071-2076

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2071.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i35.2071>

0 引言

子宫全切术是临床妇科疾病中较常见的手术方式,不同麻醉方式对手术最终结局以及术中微环境稳定状态都有密切的联系,以往麻醉方式往往采用硬膜外麻醉方式,但容易产生较大的应激反应,患者并发症较多^[1-3]。近年来研究表明^[4-6],腰硬联合麻醉作为椎管内麻醉方式,具有迅速麻醉的作用,且有硬膜外麻醉的优势,可充分避免硬膜外诱导时间长的问题,保证手术顺利进行,且胃动素、胃泌素作为多肽类胃肠激素,可反映术中应激反应情况^[7-9],本次研究通过观察两种麻醉方式效果及相关指标,并对胃动素、胃泌素变化情况进行比较,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-09/2017-01浙江省肿瘤医院行子宫全切术患者92例作为研究对象,ASA(美国麻醉医师协会麻醉分级)I-II级,其中I级61例,II级31例,无椎管内麻醉禁忌症,排除具有高血压、心脏病、肝肾严重衰竭疾病患者。年龄32-71岁,平均年龄51.03岁±7.29岁;主要病理类型包括:子宫肌瘤患者39例、子宫内膜癌患者22例、卵巢癌21例、宫颈原位癌10例。根据随机数表法随机分为联合麻醉组和硬膜外麻醉组,各46例,两组手术患者年龄、病情等一般资料无统计学差异,具有可

比性($P>0.05$).

1.2 方法 两组患者行子宫全切术前, 均进行血压、心率、呼吸等生命体征监测, 进入手术后, 使用复方乳酸钠溶液500 mL进行静脉滴注, 以扩充血容量, 并肌肉注射苯巴比妥100 mg、阿托品0.5 mg, 术中对生命体征进行持续监测. 硬膜外麻醉组采用硬膜外麻醉方式, 患者取仰卧位, 在L1-L2间隙之间进行穿刺, 从头端放置硬膜外导管, 然后注入0.75%盐酸罗哌卡因2 mL. 观察5 min, 如患者无不良反应, 则连续进行注射8-10 mL盐酸罗哌卡因, 并观察患者生命体征变化情况. 联合麻醉组采用腰-硬联合麻醉方式, 患者取仰卧位, 在L3-L4间隙进行穿刺, 通过蛛网膜下腔时, 观察是否有清亮的积液流出, 在进行0.75%盐酸罗哌卡因注射, 根据麻醉的不同平面调整手术体位, 注射后, 头端向上植入3 cm后再放置硬膜外导管, 并观察患者生命体征变化情况. 对术中一般指标进行比较, 观察两组患者血清胃动素和胃泌素的变化情况, 并对患者心率、平均动脉压、苏醒时间和术中并发症进行比较.

统计学处理 使用SPSS 21.0进行统计分析. 计量资料统计方法采用 t 检验, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示. 计数资料采用 χ^2 检验, 以率/百分比表示. 以 $P<0.05$ 表示两组之间差异有统计学差异.

2 结果

2.1 两组患者子宫全切术中一般指标比较 联合麻醉组患者麻醉起效时间及麻醉用药量分别为 8.16 ± 1.62 、 6.89 ± 1.72 , 明显低于硬膜外麻醉组的 11.47 ± 2.37 、 12.91 ± 4.63 , 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患者手术持续时间无明显差异($P>0.05$), 见表1.

2.2 联合麻醉组和硬膜外麻醉组患者手术前后血清胃动素变化情况 两组麻醉前血清胃动素水平无明显差异($P>0.05$); 麻醉后, 联合麻醉组患者为 125.19 ± 21.34 , 明显低于硬膜外麻醉组的 129.68 ± 23.49 , 差异有统计学意义($P<0.05$); 在子宫切除时, 两组患者均较前升高, 两组间差异无统计学意义($P>0.05$); 在术后1 d, 联合麻醉组的为 119.33 ± 19.12 , 明显低于硬膜外麻醉组的 136.15 ± 21.05 , 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表2.

2.3 联合麻醉组和硬膜外麻醉组患者手术前后血清胃泌素变化情况 两组子宫全切术患者血清胃泌素在麻醉前、麻醉后、子宫切除时、术后1 d后并无明显变化, 且两组水平无明显差异, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表3.

2.4 两组患者麻醉后心率、平均动脉压、苏醒时间对比 患者麻醉后, 联合麻醉组患者的心率、平均动脉压、苏醒时间分别为 85.16 ± 16.29 、 96.13 ± 21.19 、

8.13 ± 1.37 , 明显优于硬膜外麻醉组的 79.68 ± 10.03 、 88.19 ± 16.52 、 14.29 ± 2.67 , 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表4.

2.5 联合麻醉组和硬膜外麻醉组患者不良反应发生率比较 联合麻醉组患者并发症发生率(6.52%)明显低于硬膜外麻醉组(19.57%), 有明显统计学差异($P<0.05$), 见表5.

3 讨论

近年来, 妇科疾病如子宫内膜癌、子宫肌瘤、卵巢癌等妇科疾病发病率呈上升趋势, 在治疗此类疾病中, 最常见的是给予子宫切除治疗, 手术过程中最关键的步骤是术中麻醉, 麻醉方式的选择对于疾病治疗和预后具有重要意义^[10-13]. 传统手术大多采用硬膜外麻醉方式, 但术中镇痛作用较差, 起效时间长, 患者术中腹部肌肉相对紧张, 容易导致牵拉其他内脏器官, 增加患者痛苦的同时也增加了手术的风险和难度, 严重者甚至只能采取全身麻醉的方式来完成手术^[14-16]. 腰硬联合麻醉作为一种新型麻醉方式, 主要优势为结合腰麻和硬膜外麻醉的特点, 取两种麻醉方式的长处, 互相融合, 可避免两者不足, 改善麻醉效果, 研究表明其具有不受麻醉时间限制、作用时间长、麻醉剂量小等特点^[17-19]. 血清胃动素是由22个氨基酸组成的多肽, 与术后血浆水平降低与胃肠动力的恢复延迟密切相关. 血清胃泌素是上端小肠黏膜和胃窦G细胞释放的一种肽类激素, 经血液循环作用于细胞壁引起胃泌素分泌增加, 相关研究表明^[20-22], 血清胃动素和胃泌素在围手术期变化中起到应激反应, 可反映疾病变化^[23,24].

本次研究结果表明, 联合麻醉组患者麻醉起效时间更短, 且麻醉用药量更少, 表明腰硬联合麻醉方式起效快, 且镇痛作用更加明显, 术中子宫切除时血清胃动素水平平均呈现一过性升高, 表明两种麻醉方式对于胃肠道皆有应激反应, 两组患者胃泌素水平起伏不大, 但仍不能完全抑制手术刺激引发的应激反应. 联合麻醉组在心率、平均动脉压、苏醒时间等指标方面优于硬膜外麻醉组, 表明腰硬联合麻醉方式可更好保持患者平均动脉压和心率保持平稳, 缩短术后苏醒时间, 同时利于子宫松弛, 有助于术后恢复, 联合麻醉组患者并发症发生率明显低于硬膜外麻醉组, 表明腰硬联合麻醉方式并无增加患者腰背痛、低血压等不良反应, 此结果与马玉清^[25]等研究结果具有一致性.

总之, 对子宫全切术采用腰硬联合麻醉方式更加简单安全有效, 且并发症较少, 另外, 血清胃动素和胃泌素在两种麻醉方式术中均存在不稳定现象, 进一步降低围术期手术的应激反应对血清胃动素、胃泌素的变化有

表 1 两组患者子宫全切除术中一般指标比较($n = 46$, mean \pm SD)

分组	麻醉起效时间(min)	麻醉用量(g)	手术持续时间(min)
联合麻醉组	8.16 \pm 1.62 ^a	6.89 \pm 1.72 ^a	60.27 \pm 17.24
硬膜外麻醉组	11.47 \pm 2.37	12.91 \pm 4.63	61.09 \pm 18.01

^a $P < 0.05$, 与硬膜外麻醉组比较.

表 2 联合麻醉组和硬膜外麻醉组患者手术前后血清胃动素变化情况(mean \pm SD, pmol/L)

分组	麻醉前	麻醉后	子宫切除时	术后1 d
联合麻醉组	137.95 \pm 29.54	125.19 \pm 21.34 ^a	163.59 \pm 35.62	119.33 \pm 19.12 ^a
硬膜外麻醉组	138.02 \pm 31.28	129.68 \pm 23.49	165.93 \pm 36.92	136.15 \pm 21.05

^a $P < 0.05$, 与硬膜外麻醉组比较.

表 3 联合麻醉组和硬膜外麻醉组患者手术前后血清胃泌素变化情况(mean \pm SD, ng/L)

分组	麻醉前	麻醉后	子宫切除时	术后1 d
联合麻醉组	211.69 \pm 36.54	221.38 \pm 41.28	199.87 \pm 34.29	205.64 \pm 39.17
硬膜外麻醉组	210.03 \pm 37.89	223.16 \pm 40.38	202.61 \pm 35.57	203.58 \pm 38.62

表 4 两组患者麻醉后心率、平均动脉压、苏醒时间对比($n = 46$, mean \pm SD)

分组	心率(次/min)	平均动脉压(mmHg)	苏醒时间(min)
联合麻醉组	85.16 \pm 16.29 ^a	96.13 \pm 21.19 ^a	8.13 \pm 1.37 ^a
硬膜外麻醉组	79.68 \pm 10.03	88.19 \pm 16.52	14.29 \pm 2.67

^a $P < 0.05$, 与硬膜外麻醉组比较.

表 5 联合麻醉组和硬膜外麻醉组患者不良反应发生率比较($n = 46$, n (%))

分组	低血压	恶心	呕吐	寒战	头痛	腰背痛	总发生率
联合麻醉组	0 (0.0)	1 (2.17)	1 (2.17)	1 (2.17)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.52) ^a
硬膜外麻醉组	1 (2.17)	2 (4.35)	1 (2.17)	1 (2.17)	2 (4.35)	2 (4.35)	9 (19.57)

^a $P < 0.05$, 与硬膜外麻醉组比较.

积极的临床意义, 值得临床进一步推广.

文章亮点

实验背景

方式对子宫全切除术患者的最终结局以及术中微环境稳态的维持都有重要的作用. 既往往往采用硬膜外麻醉方式, 易产生较大的应激反应, 患者并发症较多. 腰硬联合麻醉作为椎管内麻醉方式, 具有迅速麻醉的作用, 且有硬膜外麻醉的优势. 本次研究比较两种麻醉方式效果及

相关指标, 观察胃动素、胃泌素变化情况.

实验动机

本研究主要观察腰硬联合麻醉和硬膜外麻醉对子宫全切除术患者麻醉效果及对血清胃动素和胃泌素的变化影响.

实验目标

腰硬联合麻醉对子宫全切除术患者的麻醉效果更好, 对血清胃动素和胃泌素的变化更小.

实验方法

选取2016-09/2017-01浙江省肿瘤医院行子宫全切除术患者92例作为研究对象, 根据随机数表法随机分为联合麻醉组和硬膜外麻醉组, 各46例, 比较两组的麻醉效果和血清胃动素和胃泌素的变化。

实验结果

联合麻醉组患者麻醉起效时间更短, 且麻醉用量更少; 在麻醉后联合麻醉组血清胃动素水平的下降幅度更加明显, 术中子宫切除时血清胃动素水平平均呈现一过性升高, 术后1 d均显著降低, 且联合麻醉组下降程度更加明显; 两组子宫全切除术患者血清胃泌素在麻醉前、麻醉后、子宫切除时、术后1 d后并无明显变化; 患者麻醉后, 联合麻醉组在心率、平均动脉压、苏醒时间等指标方面优于硬膜外麻醉组, 腰硬联合麻醉具有更好的麻醉效果, 更加有利于患者。

实验结论

对于行子宫全切除术的患者, 与硬膜外麻醉相比较, 腰硬联合麻醉具有更好的麻醉效果, 对血清胃动素水平影响更低, 更能维持患者的心率、平均动脉压等指标, 患者能够更快的苏醒。

展望前景

本研究选取的病种不够单一, 单纯子宫肌瘤与宫颈癌及卵巢癌在手术难度以及操作上会有一定差异, 引起的应激反应有一定差异, 可能造成组间差异。本研究未来研究的方向是进行分层次的研究, 尽量减少组间差异, 并研究腰硬联合麻醉的具体机制。本研究未来研究的最佳方法是进行多中心、大样本、前瞻性的随机对照研究。

4 参考文献

- 牛少宁, 赵佳平, 蔡晓飞, 程灏. 全身麻醉联合硬膜外腔阻滞麻醉对腹腔镜子宫全切除术麻醉效果及患者应激反应的影响. 中国基层医药 2018; 25: 1845-1848 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2018.14.019]
- 李继东, 何常佑. 全身麻醉联合硬膜外麻醉对腹腔镜子宫切除术患者应激反应及手术效果的影响. 检验医学与临床 2017; 14: B2562-2564 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.17.025]
- 何树军. 不同麻醉方法用于腹腔镜子宫切除术患者的效果. 中国继续医学教育 2018; 10: 71-73 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2018.18.035]
- 陆双喜, 李志强, 吴锋, 郑重. 不同麻醉方法用于腹腔镜子宫切除术患者的效果观察. 当代医学 2017; 23: 33-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2017.10.013]
- 宋杏丽. 不同麻醉方法在腹腔镜子宫切除术患者中的应用效果对比. 临床合理用药杂志 2016; 9: 60-61; 63 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.30.027]
- 周平明, 罗刚, 孙国巨. 不同剂量罗哌卡因联合利多卡因腰硬联合麻醉在老年妇女子宫切除术中的麻醉效果. 中华老年医学杂志 2013; 32: 540-542 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2013.05.024]
- 李亮, 李龙. 腰硬联合麻醉在腹式全子宫切除术中的效果及安全性. 临床医学研究与实践 2018; 3: 70-71 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201804034]
- 杨鸿鸣. 腰硬联合麻醉与持续硬膜外麻醉应用于全子宫切除术的效果观察. 临床合理用药杂志 2018; 11: 149-150 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.01.084]
- 任洪侠. 分析腰硬联合麻醉与持续硬膜外麻醉在行全子宫切除术患者中的应用效果. 中国现代药物应用 2018; 12: 150-151 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.07.086]
- 范晓龙. 全子宫切除术中腰麻联合硬膜外麻醉效果观察. 河南医学研究 2018; 27: 3178-3179 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2018.17.057]
- 华静, 钱科. 腹腔镜辅助阴式全子宫切除术应用不同麻醉方法的效果对照分析. 医药前沿 2018; 8: 189-190 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2018.06.157]
- D'Ambrosio A, Spadaro S, Mirabella L, Natale C, Cotoia A, De Capraris A, Menga R, Salatto P, Malvasi A, Brizzi A, Tinelli A, Dambrosio M, Cinnella G. The anaesthetic and recovery profile of two concentrations (0.25% and 0.50%), of intrathecal isobaric levobupivacaine for combined spinal-epidural (CSE) anaesthesia in patients undergoing modified Stark method caesarean delivery: a double blinded randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 3229-3236 [PMID: 24338466 DOI: 10.4196/kjpp.2013.17.6.553]
- 谢薇薇, 吴加富, 陈昌城. 子宫肌瘤切除术中右美托咪定腰硬麻醉的临床镇静效果分析. 中外医疗 2018; 37: 125-127 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2018.14.125]
- 黎艳华. 右美托咪定在腰硬联合麻醉子宫切除术中的镇静价值研究. 中国现代药物应用 2018; 12: 90-91 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.12.050]
- 苏芝峰. 腰硬联合麻醉与持续硬膜外麻醉在全子宫切除术中的应用效果. 河北医学 2017; 23: 75-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2017.01.025]
- 黄丽洁. 腰-硬联合麻醉在腹式全子宫切除术中的麻醉效果及安全性. 中外医疗 2017; 36: 113-115 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2017.23.113]
- 杨建勇. 分析腰硬联合麻醉与持续硬膜外麻醉在行全子宫切除术的妇女患者中的应用效果. 临床医药文献电子杂志 2017; 4: 18485; 18488 [DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.94.060]
- 陈亮. 子宫肌瘤切除术中应用右美托咪定腰硬联合麻醉的镇静效果观察. 临床合理用药杂志 2018; 11: 82-83 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.08.051]
- 沈春燕. 阴式全子宫切除术的麻醉方法及临床效果观察. 临床合理用药杂志 2017; 10: 149-150 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.31.086]
- Onishi Y, Kato R, Okutomi T, Tabata K, Amano K, Unno N. Transversus abdominis plane block provides postoperative analgesic effects after cesarean section: additional analgesia to epidural morphine alone. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 1397-1405 [PMID: 23815747 DOI: 10.1111/jog.12074]
- 延柏文. 探讨小剂量咪唑安定辅助腰硬联合麻醉在妇科腹腔镜手术中的可行性. 临床医学研究与实践 2018; 3: 58-59 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201803028]
- Raman SV, Barry JS, Murjane S, Jacob J, Quinn A, Sturrock G, Shaw S, Allman K. Comparison of 4% articaine and 0.5% levobupivacaine/2% lidocaine mixture for sub-Tenon's anaesthesia in phacoemulsification cataract surgery: a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 496-499 [PMID: 18211939 DOI: 10.1136/bjo.2007.115576]
- Majholm B, Bartholdy J, Clausen HV, Virkus RA, Engbæk J, Møller AM. Comparison between local anaesthesia with remifentanyl and total intravenous anaesthesia for operative hysteroscopic procedures in day surgery. *Br J Anaesth* 2012; 108: 245-253 [PMID: 22113931 DOI: 10.1093/bja/aer337]

24 王朵, 裴家理, 徐娜. 舒芬太尼与盐酸吗啡用于经腹全子宫切除术后镇痛效果对比分析. 泰山医学院学报 2017; 38: 534-536 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2017.05.020]

25 马玉清, 宁红久. 腰-硬联合麻醉在腹式全子宫切除术中的麻醉效果及安全性. 中国实用医药 2017; 12: 118-119 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.07.059]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

急性脑卒中继发便秘患者对便秘症状、认知功能及日常生活能力的影响

林志云, 熊丽荣, 朱丽红

林志云, 熊丽荣, 朱丽红, 鄞州人民医院急诊科 浙江省宁波市 315000

林志云, 主管护师, 研究方向为急诊护理方面.

作者贡献分布: 林志云负责课题的设计、论文的撰写与数据分析; 熊丽荣和朱丽红负责病例资料的收集与随访.

通讯作者: 林志云, 主管护师, 315000, 浙江省宁波市鄞州区百丈东路251号, 鄞州人民医院急诊科. 137022464@qq.com

收稿日期: 2018-09-20

修回日期: 2018-11-10

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2018-12-18

Effect of targeted cognitive function exercise on constipation symptoms, cognitive function, and daily living ability in acute stroke patients with constipation

Zhi-Yun Lin, Li-Rong Xiong, Li-Hong Zhu

Zhi-Yun Lin, Li-Rong Xiong, Li-Hong Zhu, Department of Emergency Medicine, Yinzhou People's Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Zhi-Yun Lin, Nurse-in-charge, Department of Emergency Medicine, Yinzhou People's Hospital, 251 Baizhang East Road, Yinzhou District, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China. 137022464@qq.com

Received: 2018-09-20

Revised: 2018-11-10

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2018-12-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of targeted cognitive function exercise on constipation symptoms, cognitive function,

and daily living ability in acute stroke patients with constipation.

METHODS

Seventy-six patients with constipation after acute stroke were enrolled at Yinzhou People's Hospital from July 2016 to December 2017 and randomly divided into either a control group or an observation group, with 38 cases in each group. Both groups were given routine nursing measures for stroke and constipation. The observation group was additionally given targeted cognitive function exercise. The two groups were compared for Self-rating Anxiety Scale (SAS) scores, Self-rating Depression Scale (SDS) scores, constipation symptom scores, Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, Fugl-Meyer Rating Scale (FMA) scores, Barthel scores, and nursing satisfaction.

RESULTS

The scores of SAS, SDS, and constipation symptoms at 3 mo after intervention were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). NIHSS scores in the observation group were significantly lower than those in the control group at 3 mo, while MMSE, FMA, and Barthel scores in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The satisfaction rate in the observation group was 100.00% (38/38), which was significantly higher than that in the control group [78.95% (30/38), $P < 0.05$].

CONCLUSION

Targeted cognitive function exercise can effectively relieve constipation symptoms, increase cognitive function and daily living ability, and improve the relationship between nurses and patients in acute stroke

patients with constipation.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute stroke; Constipation; Targeted cognitive function exercise; Constipation symptoms; Cognitive function; Daily living ability

Lin ZY, Xiong LR, Zhu LH. Effect of targeted cognitive function exercise on constipation symptoms, cognitive function, and daily living ability in acute stroke patients with constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(35): 2077-2082
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2077.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i35.2077>

摘要

目的

探讨针对性认知功能锻炼对急性脑卒中继发便秘患者便秘症状、认知功能及日常生活能力的影响。

方法

选取2016-07/2017-12在鄞州人民医院就诊的急性脑卒中继发便秘患者76例, 参照随机数表法分为两组, 各38例。对照组采用脑卒中及便秘的常规护理措施, 观察组在对照组基础上予针对性认知功能锻炼, 对比两组焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分、便秘症状积分、简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of health stroke scale, NIHSS)评分、Fugl-Meyer评定量表(Fugl-meyer assessment, FMA)评分、Barthel评分及护理满意度。

结果

观察组干预3 mo时SAS、SDS评分及便秘症状积分较显著低于对照组($P<0.05$); 干预3 mo时, 观察组NIHSS评分显著低于对照组, 而MMSE、FMA及Barthel评分均显著高于对照组($P<0.05$); 观察组护理满意度为100.00%(38/38), 显著高于对照组的78.95%(30/38)($P<0.05$)。

结论

针对性认知功能锻炼可有效减轻急性脑卒中继发便秘患者便秘症状, 提高患者认知功能及日常生活能力, 改善护患关系, 值得进一步推广。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性脑卒中; 便秘; 针对性认知功能锻炼; 便秘症状; 认知功能; 日常生活能力

核心提要: 便秘是脑卒中常见的并发症患者用力排便可导致颅内压的增加, 严重将诱发脑出血, 危及患者生命。既往多采用润肠药物等方法来治疗便秘, 虽取得一定的疗效, 但不良反应较多。有研究报道, 认知功能训练可能对脑卒中便秘患者具有改善作用。

林志云, 熊丽荣, 朱丽红. 急性脑卒中继发便秘患者对便秘症状、认知功能及日常生活能力的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(35): 2077-2082

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i35/2077.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i35.2077>

0 引言

便秘是脑卒中常见的并发症^[1], 约30%-60%的急性脑卒中患者可发生便秘, 且在发病的7 d发生便秘的风险最高。脑卒中后, 若患者发生便秘, 用力排便可导致颅内压的增加, 严重将诱发脑出血, 甚至脑疝的发生, 危及患者生命。因此, 脑卒中后采取有效干预措施保持大便通畅对恢复患者神经功能, 提高日常生活能力尤为关键^[2,3]。以往多采用润肠药物或灌肠的方法来治疗便秘, 虽取得一定的疗效, 但长期应用, 不良反应较多, 并可干扰患者正常的胃肠道蠕动, 预后不理想。研究报道^[4], 采取认知功能训练可能对脑卒中便秘患者具有一定的改善作用。基于此, 本研究对我院76例急性脑卒中继发便秘患者展开研究, 旨在进一步探讨针对性认知功能锻炼对急性脑卒中继发便秘患者便秘症状、认知功能及日常生活能力的影响。现对本研究内容作如下报道。

1 材料和方法

1.1 材料 将2016-07/2017-12在鄞州人民医院就诊的76例急性脑卒中继发便秘患者参照随机数表法分为两组, 各38例。对照组男22例, 女16例; 年龄40-83岁, 平均年龄 61.34 ± 7.81 岁; 疾病类型: 脑梗死25例, 蛛网膜下腔出血1例, 脑出血12例。观察组男20例, 女18例; 年龄40-85岁, 平均年龄 61.37 ± 7.86 岁; 疾病类型: 脑梗死26例, 蛛网膜下腔出血1例, 脑出血11例。两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。入选者均自愿参与本研究并签署知情同意书, 且本研究已获得我院伦理委员会审核通过。

纳入标准: (1)经CT或MRI检查确诊为急性脑卒中者, 且符合第四届全国脑血管病会议通过的各类脑血管病的诊断和分类标准; (2)依据罗马III标准, 确诊为便秘, 且发生脑卒中前大便正常; (3)均为首次发病, 且于发病的7d内入院; (4)年龄18-80岁, 意识清楚, 交流沟通均正常; (5)资源进入本研究, 并签署知情同意书。排除标准:

(1)结肠、直肠等肠道器质性病变者;(2)临床资料不完整者;(3)消化道手术史者;(4)依从性差,不配合研究者;(5)严重心、肝、肾和造血系统疾病者;(6)患有颅脑肿瘤、帕金森等其他脑部疾病及脊髓疾病者。

1.2 方法 对照组采用脑卒中及便秘的常规护理方法,嘱患者多饮水,并摄入粗纤维食物,适当运动,勤按摩腹部、定时排便训练、规律如厕及心理护理等。观察组在上述基础上予针对性认知功能锻炼:(1)心理干预。加强护理人员与患者及家属沟通,缓解不良情绪,给予患者精神的鼓励、安慰,增强患者治疗信心及治疗依从性;组织患者及家属定期学习肢体功能训练、脑梗死等相关知识,使其掌握急性脑卒中的病因、并发症发生的影响因素及预防措施,并鼓励患者家属给予患者照顾和支持。(2)针对性认知功能锻炼。成立认知功能锻炼小组,由5名护理人员组成,护士长为组长。小组成员全面评估患者认知功能情况,并为患者制定针对性认知功能锻炼方案,包括记忆力、注意力、处理问题能力及言语共同能力4个方面。其中记忆力方面,由治疗师根据患者情况指导其进行简单的诗词学习,并根据诗词背诵情况对患者记忆时间和背诵准确程度,若患者意识恢复良好,可为患者建立规律的每日作息表,并根据内容附上对应的图片,若饮水可贴上水瓶,排便可贴上厕所等标示,每日根据作息表的时间提醒患者进行活动,并不断询问,提高患者的记忆力;对于处理问题能力方面,则由治疗师给患者一份报纸,并按要求找出报纸中指定的信息,并记录其所用时间;同时患者根据治疗师要求归类同类型物品,对患者表现进行评估。训练一段时间后,可教会患者进行规律作息的演练,及发生便秘时的解决方法,按摩腹部的具体方法及控制焦虑情绪的方法等。注意力方面,则由治疗师指导患者参与找数字、找颜色、听口令拍手等游戏,提高注意力。并停止患者在排便期间的一切分散注意力的活动。并嘱患者排便时手指轻揉腹部,将注意力集中于腹部,使患者逐渐意识到肠道内容物的存在,以提高排便的意识;同时,训练患者排便时运用腹式呼吸,以增加排便动力,若上述方法均无效,可采用坐式便盆,通过肛周按摩,联合腹式呼吸进行排便训练;言语沟通能力训练方面,若患者存在语言沟通障碍,需指导患者进行训练,应用作息表中的图片,结合语言进行训练,如口渴,可拿起水平图片,指导患者进行理解及重复,训练过程中应与家属配合,耐心指导,直至患者完全明白。以上功能锻炼均15 min/次,共45 min/次,1次/d。连续干预5 d为1个疗程,2个疗程之间间隔2 d,2个疗程后进行疗效评价。

1.3 评价指标

1.3.1 SAS、SDS评分: 采用SAS、SDS评分评估患者干

预前后焦虑和抑郁程度,均得分越高表示焦虑及抑郁程度越严重^[5]。

1.3.2 便秘症状积分评定: 排便间隔时间: >72 h为4分;24-72 h为2分;<24 h为0分。排便力度: 需用手抠为4分;需用力为2分;不费力为0分。排便性质: 颗粒为4分;干结为2分;成形为0分。便意: 无便意为4分,微弱便意为2分;急为0分。排便速度: >10 min为4分;5-10分为2分;<5 min为0分。

1.3.3 MMSE、NIHSS、FMA及Barthel评分: 采用MMSA、NIHSS评分评估患者认知功能及神经功能缺损程度,其中MMSE评分包括定向力、记忆力、回忆力等,得分越高表示认知功能越好;NIHSS评分包括意识水平、凝视、面瘫等,得分越高表示神经功能缺损程度越严重^[6,7]。采用FMA评分及Barthel评分评定患者肢体运动功能及日常生活能力,均得分越高表示肢体运动功能及日常生活能力越好^[8,9]。

1.3.4 护理满意度: 采用自拟护理满意度调查表评价患者护理满意度,内容包括护理态度、护理技巧及护理质量,总分0-30分,分为十分满意(25-30分)、一般满意(20-24分)及不满意(20以下),护理满意度为一般满意率及十分满意率之和。

统计学处理 采用SPSS 21.0软件处理数据,以 n (%)表示计数资料,采用 χ^2 检验;以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示计量资料,采用 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SAS、SDS评分 与对照组比较,观察组干预后SAS、SDS评分均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 便秘症状积分 与对照组比较,观察组干预后便秘症状积分较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 MMSE、NIHSS、FMA及Barthel评分 与对照组比较,观察组干预后NIHSS评分较低,MMSE、FMA及Barthel评分均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 护理满意度 观察组护理满意度显著高于对照组(100.00% vs 78.95%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

脑卒中后的认知障碍与便秘的发生密切相关。由于患者出现认知障碍,学习、记忆能力均出现一定的缺陷,并伴有一定程度的失语、失用、失认或失行等行为改变,导致大脑智能加工过程发生异常,患者可出现情绪抑郁、记忆力减退、注意力不集中,导致排便意识减弱,无法进行规律排便。同时,脑卒中患者还存在脑肠肽功

表 1 两组干预前后SAS、SDS评分对比($n = 38$, mean \pm SD, 分)

分组	时间	SAS评分	SDS评分
对照组	干预前	42.61 \pm 4.27	46.87 \pm 6.25
	干预后	38.37 \pm 4.05 ^a	40.34 \pm 5.65 ^a
观察组	干预前	42.65 \pm 4.19	46.76 \pm 6.36
	干预后	33.61 \pm 4.01 ^{ac}	34.65 \pm 4.98 ^{ac}

^a $P < 0.05$, 与干预前比较; ^c $P < 0.05$, 与干预后比较. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.表 2 两组便秘症状积分对比($n = 38$, mean \pm SD, 分)

分组	干预前	干预3 mo	t	P
对照组	14.83 \pm 1.28	7.87 \pm 2.13	4.862	0.000
观察组	14.85 \pm 1.31	5.11 \pm 1.91	12.616	0.000
t	0.067	5.947	—	—
P	0.947	0.000	—	—

表 3 两组干预前后MMSE、NIHSS、FMA及Barthel评分对比($n = 38$, mean \pm SD, 分)

分组	时间	MMSE评分	NIHSS评分	FMA评分	Barthel评分
对照组	干预前	19.11 \pm 2.03	9.45 \pm 1.35	32.18 \pm 4.86	32.78 \pm 6.15
	干预后	21.39 \pm 3.42 ^a	6.53 \pm 1.05 ^a	50.43 \pm 5.19 ^a	52.39 \pm 8.18 ^a
观察组	干预前	19.16 \pm 1.97	9.41 \pm 1.42	32.27 \pm 4.78	33.01 \pm 5.76
	干预后	25.31 \pm 3.37 ^{ac}	4.02 \pm 0.87 ^{ac}	63.26 \pm 6.78 ^{ac}	73.06 \pm 9.28 ^{ac}

^a $P < 0.05$, 与干预前比较; ^c $P < 0.05$, 与干预后比较.表 4 两组护理满意度比较($n = 38$, n (%))

分组	十分满意	一般满意	不满意	满意度
对照组	16 (42.11)	14 (36.84)	8 (21.05)	30 (78.95)
观察组	22 (57.89)	16 (42.11)	0 (0.00)	38 (100.00)
χ^2	—	—	—	6.846
P	—	—	—	0.003

能失调的现象, 可导致P物质介导的肠肌收缩力降低, 而血管活性肠肽介导的肠肌松弛过度, 胃肠道运动减弱, 导致便秘^[10]. 而P物质与血管活性肠肽的异常表达均与脑卒中后的认知障碍有关. 因此, 脑卒中后便秘患者极易出现认知障碍, 而认知障碍可加重便秘, 二者相互影响, 直接影响患者的预后. 认知行为疗法是一个患者主动学习的过程, 通过在记忆力、注意力、处理问题能力及言语沟通能力4个方面进行运动再学习的过程, 对患者的认知生活习惯及行为训练进行有效干预, 使患者的认知功能得到有效恢复, 养成定时排便的习惯, 减少便秘的发生^[11]. 本研究结果显示, 观察组干预后3 mo时便

秘症状积分明显低于对照组, 表明针对性认知功能锻炼可有效减轻患者便秘症状, 控制病情发展.

急性脑卒中继发便秘患者因肠功能障碍、认知功能障碍的发生将加重患者病情发展, 诱发恐惧、抑郁、紧张等不良心理因素, 影响治疗效果^[12]. 本研究结果显示, 观察组干预3 mo时SAS、SDS评分均明显低于对照组, 且护理满意度显著高于对照组, 提示针对性认知功能锻炼可有效缓解患者不良情绪, 提高护理配合度, 改善护患关系. 这可能与针对性认知功能锻炼中的心理干预可有效减轻患者心理负担, 促进心理素质的提高及增强主观能动性, 并通过心理干预提高患者护理配合度,

深入落实饮食指导、活动指导、排便行为指导等各项常规干预措施,加之认知功能锻炼可有效改善患者感知觉障碍、记忆力及接受新事物的能力,进而有效减轻患者便秘症状,提高护理效果^[13,14]。

急性脑卒中便秘患者因用力排便可增加颅内压,导致脑缺血或脑出血再次发生,加重神经功能损伤,影响患者认知功能及日常生活能力^[15]。本研究结果显示,观察组干预3 mo时NIHSS评分显著低于对照组,MMSE、FMA及Barthel评分均显著高于对照组,提示针对性认知功能锻炼可有效减轻患者神经功能缺损,改善患者认知功能,提高肢体运动能力及日常生活能力。分析其主要原因为针对性认知功能锻炼中由小组成员对患者病情进行评估,为患者提供包括记忆力、注意力及处理问题能力的功能锻炼,充分利用中枢神经系统的可塑性,有助于完成某个特定康复活动,恢复脑功能区,促进患者认知功能提高,改善日常生活能力。

总之,急性脑卒中继发便秘患者予针对性认知功能锻炼效果较好,可有效减轻患者便秘症状,改善神经功能、认知功能,提高肢体运动能力及日常生活能力,改善护理关系,优势显著,具有临床推广意义。

文章亮点

实验背景

急性脑卒中患者发生便秘的可能性较高,便秘发生后,用力排便会引起颅内压增高,可诱发出血,危及生命。需要采取有效的手段来防治便秘。既往药物疗法不良反应较多,预后不理想。而采取认知功能训练可能对脑卒中便秘患者具有一定的改善作用。

实验动机

本研究主要探讨通过针对性认知功能锻炼对急性脑卒中继发便秘患者便秘症状、认知功能及日常生活能力的影响。从而为急性脑卒中患者提供更好的手段来防治便秘。

实验目标

针对性认知功能锻炼能否改善急性脑卒中继发便秘患者便秘症状、认知功能及日常生活能力,从而促进患者的康复。

实验方法

参照随机数表法将在鄞州人民医院就诊的76例急性脑卒中继发便秘患者,分为两组,各38例。对照组采用脑卒中及便秘的常规护理措施,观察组在对照组基础上予针对性认知功能锻炼,将两组患者的焦虑自评量表(self-

rating anxiety scale, SAS)评分、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分、便秘症状积分、简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of health stroke scale, NIHSS)评分、Fugl-Meyer评定量表(Fugl-meyer assessment, FMA)评分、Barthel评分及护理满意度等指标进行比较。

实验结果

针对性认知功能锻炼能够改善患者的SAS评分、SDS评分、便秘症状积分、MMSE评分、NIHSS评分、FMA评分、Barthel评分并可以提供其护理满意度,可以为脑卒中并发便秘患者提供更好的选择。

实验结论

本研究发现针对性认知功能锻炼能够用于急性脑卒中患者,可以改善患者便秘症状和各项评分,可以促进患者的恢复。本研究对急性脑卒中患者,推荐应用针对性认知功能锻炼来防治便秘,从而促进患者的康复。

展望前景

本研究例数较少,单中心的数据说服力不够。本研究未来研究的方向针对性认知功能锻炼对防治脑卒中患者便秘的具体机制。本研究未来研究的最佳方法是前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究更具有说服力。

4 参考文献

- 凌惠菊, 颜雨虹, 汪俐娜. 穴位贴敷配合艾盐包热熨治疗急性脑卒中后便秘疗效观察. 上海针灸杂志 2017; 36: 1061-1064 [DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2017.09.1061]
- 赵红莉, 杨海侠, 卢清秀, 孙妮, 张红梅, 姚婕. 叩肘综合护理干预对患者脑卒中后便秘的疗效观察. 护理管理杂志 2017; 17: 679-681 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-315X.2017.09.025]
- Lim SF, Ong SY, Tan YL, Ng YS, Chan YH, Childs C. Incidence and predictors of new-onset constipation during acute hospitalisation after stroke. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 422-428 [PMID: 25656963]
- 马丽萍, 杨春丽, 仲桂英. 认知行为干预对脑卒中便秘患者疗效的影响. 中国老年学杂志 2016; 36: 420-422 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.02.079]
- Lin Y, Dong J, Yan T, He X, Zheng X, Liang H, Sui M. Involuntary, forced and voluntary exercises are equally capable of inducing hippocampal plasticity and the recovery of cognitive function after stroke. *Neurol Res* 2015; 37: 893-901 [PMID: 26179091]
- 戚胜, 董立焕, 成杰, 王云龙, 刘萍萍, 刘艳丰, 王卫亮, 张爱丽. 脑卒中后急性应激障碍患者发生便秘的影响因素. 中国健康心理学杂志 2017; 25: 1335-1339 [DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2017.09.016]
- Moore SA, Hallsworth K, Jakovljevic DG, Blamire AM, He J, Ford GA, Rochester L, Trenell MI. Effects of Community Exercise Therapy on Metabolic, Brain, Physical, and Cognitive Function Following Stroke: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2015; 29: 623-635 [PMID: 25538152]

- 8 王会民, 杨松琪, 张艳秋, 邵义泽. 中西医结合治疗缺血性脑卒中后胃肠功能障碍的临床研究. 中华老年心脑血管病杂志 2017; 19: 1320-1321 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.12.024]
- 9 Murray J, Doeltgen S, Miller M, Scholten I. A Descriptive Study of the Fluid Intake, Hydration, and Health Status of Rehabilitation Inpatients without Dysphagia Following Stroke. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2015; 34: 292-304 [PMID: 26267442]
- 10 李淑杏, 杨芳, 郝习君, 陈长香. 排便训练配合定时排便治疗脑卒中后便秘的效果. 中国老年学杂志 2015; 35: 1386-1387 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.05.109]
- 11 赵建军, 许丽华. 采用Wexner评分系统的综合护理在脑梗死患者便秘中的应用. 中华现代护理杂志 2017; 23: 4395-4397 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2017.34.022]
- 12 Liu-Ambrose T, Eng JJ. Exercise training and recreational activities to promote executive functions in chronic stroke: a proof-of-concept study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 130-137 [PMID: 25440324]
- 13 王丽, 周君桂, 杨晓华, 程代红, 杨曼, 王静新, 蔡文智. 脑卒中后便秘患者的认知行为干预研究. 护理学杂志 2014; 29: 39-42 [DOI: 10.3870/hlxzz.2014.03.039]
- 14 张思为, 周志, 山林林, 王玉龙. 肝胃百合汤对脑卒中后肠内营养患者胃肠道并发症及神经功能评分的影响. 河南中医 2017; 37: 2120-2123 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.12.0728]
- 15 魏星. 多方位护理干预在老年脑卒中患者便秘中的应用. 国际护理学杂志 2017; 36: 1941-1944 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2017.14.021]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylaniline (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

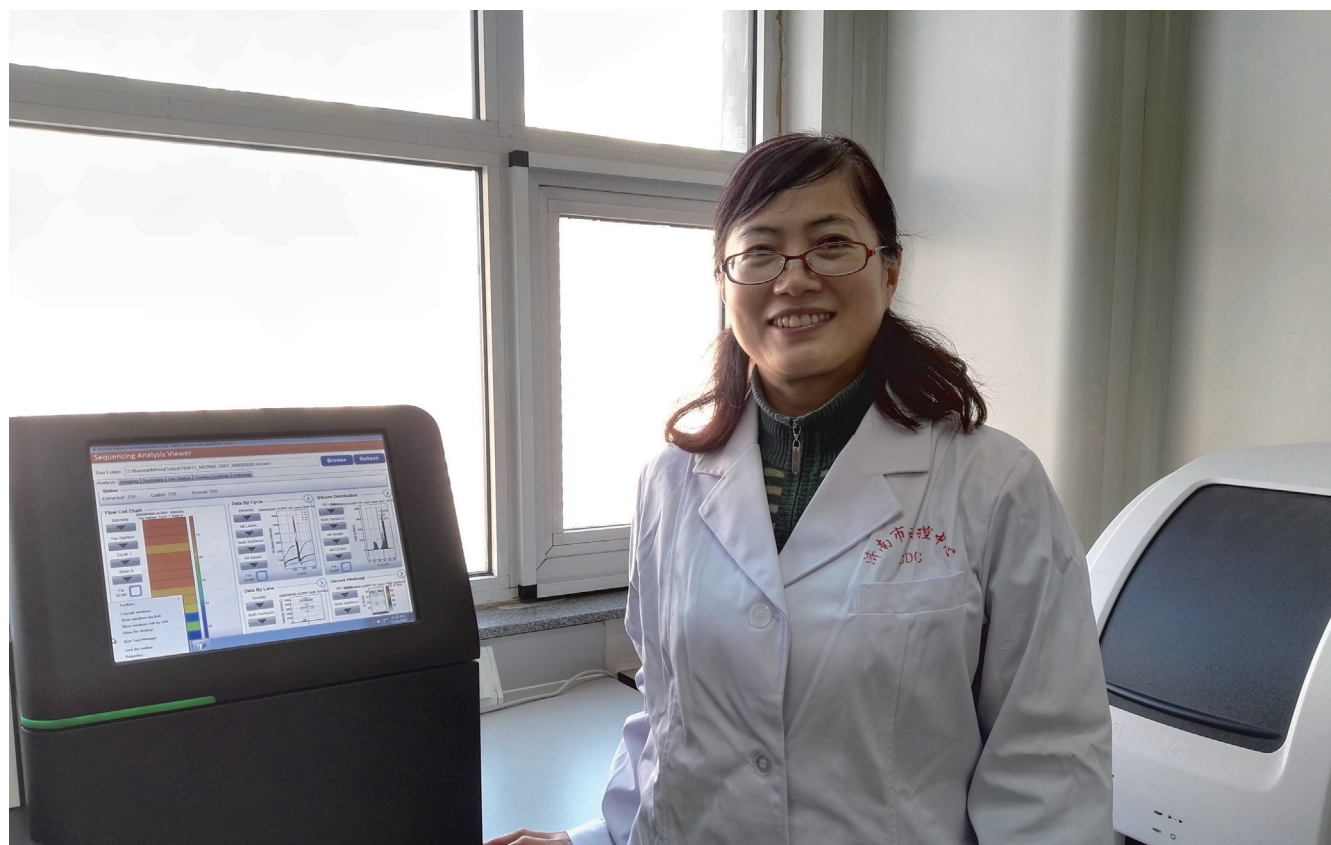


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 12 月 28 日 第 26 卷 第 36 期 (Volume 26 Number 36)



36 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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



述评

2083 肝窦阻塞综合征的影像学表现

徐婷, 杨小倩, 宋宇虎

2088 抑癌基因甲基化与结直肠癌风险因素的研究进展

邓伟, 芦永福

临床研究

2096 胃食管反流病患者食管动力及酸暴露特点分析

张亚军, 黎永军, 李桂芹, 马潇潇, 李玥

2102 大肠侧向发育型肿瘤的临床特征及内镜下手术治疗效果观察

张艳, 张伟, 张莹

文献综述

2109 肝细胞癌的鞘脂组学研究进展

蒋莹莹, 郑素军

2115 血清胃蛋白酶原对胃部疾病的诊断价值

甘建, 程荣贵, 王韶峰

临床实践

2120 中西医结合治疗在脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎患者中的应用效果观察

朱微微, 姚憬, 池美华, 王忠建

2127 3DSTI评估胃癌患者经蒽环类药物化疗后左心室功能变化的临床应用

张玮, 黄敬垣, 李浩

消 息

- 2087 《世界华人消化杂志》栏目设置
2101 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2114 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2126 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2132 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王春荣, 副主任技师, 1998年山东农业大学硕士研究生毕业后进入济南市疾病预防控制中心工作, 2004年考入山东大学攻读博士研究生, 2008年毕业获博士学位. 2008年9月任济南市疾病预防控制中心病毒性肝炎检验所副所长, 主要从事分子病毒学研究. 主研课题3项, 参研课题6项, 其中1项获济南市科技进步二等奖. 此外, 发表SCI论文6篇, 国内核心期刊论文30余篇. 目前, 兼任山东大学硕士学位研究生合作导师、山东省食品科学技术学会理事.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-12-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 36 Dec 28, 2018

EDITORIAL

2083 Imaging manifestations of hepatic sinusoidal obstruction syndrome

Xu T, Yang XQ, Song YH

2088 Methylation of tumor suppressor genes and risk factors of colorectal cancer

Deng W, Lu YF

CLINICAL RESEARCH

2096 Characteristics of esophageal motility and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease

Zhang YJ, Li YJ, Li GQ, Ma XX, Li Y

2102 Laterally spreading tumors: Clinical features and curative effects of endoscopic surgery

Zhang Y, Zhang W, Zhang Y

REVIEW

2109 Progress in research of sphingolipids in hepatocellular carcinoma

Jiang YY, Zheng SJ

2115 Diagnostic value of serum pepsinogen in gastric diseases

Gan J, Cheng RG, Wang SF

CLINICAL PRACTICE

2120 Therapeutic effect of combined traditional Chinese and Western medicine treatment in patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type

Zhu WW, Yao J, Chi MH, Wang ZJ

2127 Clinical application of three-dimensional speckle tracking imaging in evaluating left ventricular function in patients with gastric cancer after anthracycline chemotherapy

Zhang W, Huang JY, Li H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 36 Dec 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Rong Wang, Deputy Director Technician, Jinan Center for Disease Control and Prevention, No. 2 Weiliu Road of Huaiyin District, Jinan 250021, Shandong Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

肝窦阻塞综合征的影像学表现

徐 婷, 杨小倩, 宋宇虎

徐婷, 杨小倩, 宋宇虎, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430030

徐婷, 硕士研究生, 主要从事消化肝病的研究.

作者贡献分布: 本课题由宋宇虎设计; 徐婷及杨小倩收集分析资料与论文写作; 宋宇虎负责论文书写及审核.

通讯作者: 宋宇虎, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科.

yuhusong@163.com

电话: 027-85726678

收稿日期: 2018-09-18

修回日期: 2018-10-15

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-12-28

Imaging manifestations of hepatic sinusoidal obstruction syndrome

Ting Xu, Xiao-Qian Yang, Yu-Hu Song

Ting Xu, Xiao-Qian Yang, Yu-Hu Song, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Corresponding author: Yu-Hu Song, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. yuhusong@163.com

Received: 2018-09-18

Revised: 2018-10-15

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-12-28

Abstract

Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (HSOS), previously known as hepatic veno-occlusive disease, is a kind of vascular disorder of the liver. HSOS is caused

by toxic destruction of hepatic sinusoidal endothelial cells. Major etiologies of HSOS include hematopoietic stem cell transplantation, oxaliplatin-containing chemotherapy, intake of pyrrolizidine alkaloid-containing herbal remedies, etc. There have been many studies on the imaging manifestations of HSOS in recent years. This paper summarizes the imaging manifestations of HSOS by reviewing the latest literature and our work.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic sinusoidal obstruction syndrome; Pyrrolizidine alkaloid; Hematopoietic stem cell transplantation; Imaging

Xu T, Yang XQ, Song YH. Imaging manifestations of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2083-2087

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2083.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2083>

摘要

肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS), 又称肝小静脉闭塞病, 是由各种原因导致肝窦内皮细胞损害致肝窦流出道阻塞所引起的肝脏血管性疾病, 其主要的病因包括: 造血干细胞移植、使用奥沙利铂等化疗药物、服用含吡咯烷生物碱的中草药等. 近几年关于HSOS影像学特征的研究不断深入, 本文结合最新国内外文献和本研究组的工作, 将HSOS影像学特征做一总结.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝窦阻塞综合征; 吡咯烷生物碱; 造血干细胞移植; 影像学

核心提要: 肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)是由各种原因导致肝窦内皮细胞损害致肝窦流出道阻塞所引起的肝脏血管性疾病, 本文结合最新国内外文献和本研究组的工作, 阐述HSOS影像学特征。

徐婷, 杨小倩, 宋宇虎. 肝窦阻塞综合征的影像学表现. 世界华人消化杂志 2018; 26(36): 2083-2087

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2083.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2083>

0 引言

肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)的发病机制为各种原因造成肝窦内皮细胞/中央静脉内皮细胞损伤、脱落, 肝窦扩张充血; 肝细胞肿胀、坏死, 红细胞渗入Disse间隙, 进而肝内小静脉管壁增厚, 管腔狭窄、闭塞^[1-3]。目前, HSOS常见的致病原因有三种: (1)造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT); (2)应用抗肿瘤化疗药如奥沙利铂等; (3)服用含吡咯烷生物碱的中草药如土三七等^[2-4]。欧美报道的病例多为HSCT后。在我国, 服用含吡咯烷生物碱的中草药(主要为土三七)而起病者占多数^[1,2,4]。

肝窦阻塞综合征病情较重, 目前缺乏有效的治疗手段, 病死率较高。肝窦阻塞综合征在临床上较为少见, 目前临床上常用的诊断标准为西雅图和巴尔的摩诊断标准, 其主要包含服药或HSCT的病史、黄疸、肝肿大或右上腹痛、腹水、体重增加, 但是以上诊断标准以临床表现为依据, 缺乏特异性^[4-6]。肝穿刺活检是本病诊断的金标准, 但此类患者常常因血小板减少、凝血功能障碍、大量腹腔积液等, 而无法进行经皮肝穿刺活检; 经静脉肝穿刺活检在很多地方因设备和费用问题而运用受限。此外, HSOS患者的肝脏病变呈斑片状分布, 这一特点可能会导致肝穿刺病理出现假阴性^[4,7]。在肝脏疾病诊断中, 影像学检查, 尤其是超声、CT和MRI能提供有效的诊断价值。本文结合最新国内外文献和本研究组的工作, 对于不同病因肝窦阻塞综合征的影像学表现作如下综述, 以提高临床医生对肝窦阻塞综合征影像学特征的认识, 从而为其诊断和治疗提供帮助。

1 吡咯烷生物碱诱导的肝窦阻塞综合征的影像学特征

服用含吡咯烷生物碱的中草药是我国HSOS的最主要的病因, 其中最常用的中药为土三七^[8-10]。该病临床症状缺乏特异性, 诊断需要吡咯烷生物碱服用史^[11]。全世界大约有3%的开花植物含吡咯烷生物碱, 且传统中药处方由多种药物构成^[12], 故难以确定HSOS患者吡

咯烷生物碱的服用情况。近年来, 复旦大学王吉耀等利用超高效液相色谱-质谱法(Ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry, UPLC-MS)可以检测吡咯烷生物碱导致的HSOS患者血液中的吡咯-蛋白加合物, 其可作为吡咯烷生物碱导致HSOS的生物标记物^[9]。但UPLC-MS在国内大多数医院未广泛开展, 且患者血液中吡咯-蛋白加合物浓度随时间而逐渐下降, 检测结果受检测时机影响较大。因此, 需要一种无创的方法来辅助诊断吡咯烷生物碱导致的HSOS, 影像学是常见的无创检查, 对疾病的诊断意义较高。

1.1 超声特征 南京鼓楼医院的诸葛宇征等发现肝肿大, 门静脉血流速度降低为吡咯烷生物碱导致HSOS的二维超声的重要特征^[13]。2017年中国专家共识意见提示: 二维超声的典型表现包括: 肝脏弥漫性肿大; 肝实质回声增粗增密, 分布不均匀, 可见沿肝静脉走行的“斑片状”回声减低区; 腹腔积液。彩色多普勒超声的表现是门静脉、脾静脉内径正常, 血流速度减慢(<25 cm/s)。超声造影的表现是动脉期呈“花斑样”不均匀增强; 门静脉充盈缓慢; 肝动脉-肝静脉渡越时间延长^[1]。目前, 关于超声的研究较少, 影像特征缺乏特异性, 因此, 超声的诊断价值有限。

1.2 CT特征 本研究小组在2016年的研究发现: 病人CT多表现为腹水, 肝肿大, 胆囊壁增厚, 胸腔积液, 肝静脉狭窄, 肝脏斑片状强化, 以及不均匀低密度病灶, 其中以肝脏斑片状强化, 不均匀低密度病灶为其特征性CT表现^[14]。CT的诊断价值明显优于西雅图诊断标准中各个参数^[14]。南京鼓楼医院的诸葛宇征的研究表明: CT表现包括肝肿大, 腹水, 密度不均匀或“地图状”增强(平衡阶段的不均匀增强), 肝静脉模糊不清; 脾肿大、食管和胃底静脉曲张发生率低^[13]。温州医学院的Shao等^[15]的研究发现腹水、肝实质密度不均匀, 门静脉期低密度区为共同表现。2017年中国专家共识意见提示: (1)肝脏弥漫性肿大, 平扫显示肝实质密度不均匀减低; (2)静脉期和平衡期肝实质呈特征性“地图状”、“花斑样”不均匀强化, 门静脉周围出现的低密度水肿带称为“晕征”; (3)尾状叶、肝左外叶受累稍轻, 肝静脉周围肝实质强化程度较高, 呈现特征性“三叶草征”, 肝静脉管腔狭窄或显示不清, 下腔静脉肝段受压变细; (4)通常合并腹水、胸水、胆囊壁水肿和胃肠壁水肿等肝外征象^[1]。此外, Wu等^[16]和Zhou等^[17]也证实类似CT的特征。综上所述, 不均匀低密度灶、地图样或斑片样强化为吡咯烷生物碱造成HSOS相对特异的CT特征。

1.3 MRI特征 本研究小组2017年研究结果显示: 病人多表现为腹水, 肝肿大, 胆囊壁水肿, 门脉区水肿, 胸腔积液, 肝脏不均一低信号病变, 肝右静脉狭窄, 肝右静脉显

影不清, 下腔静脉狭窄等. 在上述表现中, 门脉期的肝脏不均一低信号病变是特征性表现, 大多数表现为沿肝静脉分布的“爪形”不均一强化, 病变区域在SWI和T2*序列上信号显著减低^[18]. 浙江大学第一附属医院的Zhou等^[17]的研究显示: MRI均表现为腹水, 斑片状肝脏增强, 右主肝静脉狭窄或闭塞, 肝肿大和胆囊壁增厚. 2017年中国专家共识意见提示: 平扫表现为肝脏体积增大和大量腹水, 肝脏信号不均, 3支肝静脉纤细或显示不清; T2加权成像(T2WI)表现为片状高信号, 呈“云絮”状. MRI动态增强扫描表现为动静脉期不均匀强化, 呈“花斑”状, 延迟期强化更明显^[1]. 这些均表明: 吡咯烷生物碱造成HSOS的MRI与CT特征具有高度的一致性: 不均一低信号/低密度MRI: 低信号CT: 低密度及不规则强化为相对特异性表现. 因此, MRI及CT对于吡咯烷生物碱造成的HSOS的诊断价值较高.

2 HSCT后的肝窦阻塞综合征的影像学特征

HSCT近几十年来常用于血液疾病与肿瘤疾病的治疗. HSCT术后常会出现肝窦阻塞综合征和移植物抗宿主病等并发症, 而肝窦阻塞综合征及肝脏移植物抗宿主病的临床表现缺乏特异性, 诊断较为困难^[5,19]. 肝脏穿刺活检不宜进行, 此时, 无创的影像学检查对疾病有较好的诊断意义.

2.1 超声特征 McCarville等的研究表明, 门静脉血流速度的降低是HSCT相关HSOS的特征, 但是诊断价值不及西雅图标准^[20]. 此外, Lassau等^[21]与Zieger等^[22]的研究也表明, 超声的诊断价值灵敏性及特异性不高. Yoshimoto等^[23]的研究显示, 灰阶超声表现包括腹水、肝肿大、胆囊壁增厚、肝静脉狭窄等, 这些表现特异性不高; 彩色多普勒超声对门静脉分支的逆行血流的检测对肝窦阻塞综合征有早期诊断价值. 以上这些表明: 超声影像对于HSCT后的肝窦阻塞的诊断价值存在争议, 诊断价值有待进一步研究证实.

2.2 CT特征 Erturk等^[24]比较HSCT后的肝窦阻塞综合征与移植物抗宿主病的CT表现发现: 肝窦阻塞综合征的CT表现主要为腹水、门静脉水肿, 右肝静脉直径小; 而移植物抗宿主病较少出现腹水、门静脉水肿, 小肠壁水肿为特征性表现, 右肝静脉直径较大(平均值为0.87 cm), 这为两者的鉴别诊断提供帮助.

2.3 MRI特征 Bosch等^[25]的病例报告显示: HSCT造成的肝窦阻塞综合征MRI表现为肝肿大, 肝静脉狭窄, 门静脉周围狭窄, 胆囊壁增厚, T2加权胆囊壁明显高信号, 腹水. 其中胆囊壁增厚, 信号均匀, 高信号, T2加权胆囊壁明显高信号为其特征性表现. 目前, 关于HSCT后的HSOS的MRI表现的研究较少, 诊断价值有限.

3 化疗药物(如奥沙利铂)造成肝窦阻塞综合征的影像学特征

奥沙利铂为第三代铂类化合物, 常用于结直肠癌肝转移的辅助化疗. 肝窦阻塞综合征是结直肠癌全身化疗的不良反应之一, 其主要是由奥沙利铂造成肝窦内皮细胞损伤进而导致HSOS. 奥沙利铂造成的肝窦阻塞综合征可能无临床症状, 但是, 它会增加肝切除术后肝功能衰竭的发生率^[26-28]. 因此, 疾病的早期诊断尤为重要. 目前, 关于超声影像的研究甚微.

3.1 CT特征 根据Han等^[29]的报道, 奥沙利铂造成HSOS的CT特征为肝实质密度不均一减低, 可呈外部分布、多灶分布、弥漫分布. 本课题组发现全球第一例接受奥沙利铂化疗的胃癌患者发生肝窦阻塞综合征, 其增强CT表现为肝实质密度不均一, 病变表现为不均一的低密度^[30]. 由此可见, 三种常见病因的HSOS的CT表现虽不尽相同, 但均表现为不均一低密度.

3.2 MRI特征 增强MRI肝脏表现为信号强度的不均一性, 增强期的图像显示在肝窦扩张的区域表现为信号强度减弱, 肝胆期网状低信号是结肠癌肝转移使用奥沙利铂造成肝窦阻塞综合征的特征; 诊断具有高度特异性. 但在病变轻微的HSOS患者可能会漏诊^[31-33]. 超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)是一种特殊的MRI造影剂, 其能够选择性被Kupffer枯否细胞选择性的摄取. 在超顺磁性氧化铁增强T2加权梯度回波MRI图像中, 其表现为不同程度的网格状高信号, 在中重度SPIO-增强MRI, MRI诊断敏感性87%, 特异性89%, 阳性预测值83%, 阴性预测值92%^[7]. 但是奥沙利铂在其他肿瘤能否造成HSOS, 国内外尚未见类似报道. 本课题组发现, 在胃癌患者使用奥沙利铂造成的肝窦阻塞综合征中, T2信号不均匀增高, 增强动脉期及延迟期强化欠均匀肝实质密度, 信号不均一减低是其重要的MRI特征^[30].

4 其他原因的肝窦阻塞综合征

在其他病因HSOS中, 使用一种肛交中消遣性药物(popper)可以造成肝窦阻塞综合征, 在MRI平扫期表现为肝脏信号强度不均一, 主要表现为低信号. 下腔静脉通畅. 门脉期: 肝实质不均一强化, 下腔静脉狭窄. 延迟期肝右和肝中静脉狭窄但是通畅^[34]. Shen等^[35]的研究中, 27岁男性患者肝移植术后使用他克莫司后, 出现HSOS, 其CT的特征为: 肝脏增大、斑片样强化、肝静脉显示不清, 大量腹水; 经过120 d治疗后CT显示肝脏基本恢复正常.

5 结论

肝窦阻塞综合征可由多种原因造成, 本文系统收集了国

内外关于不同病因的肝窦阻塞综合征的CT、MRI、超声表现的报道,发现影像学对肝窦阻塞综合征的诊断有较好的辅助价值。本文旨在为临床医师提供参考,从而为肝窦阻塞综合征的诊断和治疗提供新的机遇。

6 参考文献

- 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见(2017年, 南京). 临床肝胆病杂志 2017; 33: 1627-1637
- Valla DC, Cazals-Hatem D. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 378-385 [PMID: 27038846 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.01.006]
- Bayraktar UD, Seren S, Bayraktar Y. Hepatic venous outflow obstruction: three similar syndromes. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1912-1927 [PMID: 17461490]
- Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 332-346 [PMID: 25755580 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.10.002]
- Mohty M, Malarid F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P, Baron F, Bazarbachi A, Blaise D, Ciceri F, Corbacioglu S, Dalle JH, Dignan F, Fukuda T, Huynh A, Masszi T, Michallet M, Nagler A, NiChonghaile M, Okamoto S, Pagliuca A, Peters C, Petersen FB, Richardson PG, Ruutu T, Savani BN, Wallhult E, Yakoub-Agha I, Duarte RF, Carreras E. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 906-912 [PMID: 27183098 DOI: 10.1038/bmt.2016.130]
- Mohty M, Malarid F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P, Baron F, Bazarbachi A, Blaise D, Ciceri F, Corbacioglu S, Dalle JH, Duarte RF, Fukuda T, Huynh A, Masszi T, Michallet M, Nagler A, NiChonghaile M, Pagliuca T, Peters C, Petersen FB, Richardson PG, Ruutu T, Savani BN, Wallhult E, Yakoub-Agha I, Carreras E. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 781-789 [PMID: 25798682 DOI: 10.1038/bmt.2015.52]
- Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, Boyes S, Smith JT, Wilson D, Wyatt JL, Treanor D, Robinson PJ. Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4304-4310 [PMID: 18779617 DOI: 10.1200/JCO.2008.16.1893]
- Wang JY, Gao H. Tusanqi and hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *J Dig Dis* 2014; 15: 105-107 [PMID: 24528632 DOI: 10.1111/1751-2980.12112]
- Lin G, Wang JY, Li N, Li M, Gao H, Ji Y, Zhang F, Wang H, Zhou Y, Ye Y, Xu HX, Zheng J. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of Gynura segetum. *J Hepatol* 2011; 54: 666-673 [PMID: 21146894 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.031]
- Wang X, Qi X, Guo X. Tusanqi-Related Sinusoidal Obstruction Syndrome in China: A Systematic Review of the Literatures. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e942 [PMID: 26061322 DOI: 10.1097/MD.0000000000000942]
- Gao H, Li N, Wang JY, Zhang SC, Lin G. Definitive diagnosis of hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by pyrrolizidine alkaloids. *J Dig Dis* 2012; 13: 33-39 [PMID: 22188914 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00552.x]
- Chojkier M. Hepatic sinusoidal-obstruction syndrome: toxicity of pyrrolizidine alkaloids. *J Hepatol* 2003; 39: 437-446 [PMID: 12927933]
- Zhuge YZ, Wang Y, Zhang F, Zhu CK, Zhang W, Zhang M, He Q, Yang J, He J, Chen J, Zou XP. Clinical characteristics and treatment of pyrrolizidine alkaloid-related hepatic vein occlusive disease. *Liver Int* 2018; 38: 1867-1874 [PMID: 29297975 DOI: 10.1111/liv.13684]
- Kan X, Ye J, Rong X, Lu Z, Li X, Wang Y, Yang L, Xu K, Song Y, Hou X. Diagnostic performance of Contrast-enhanced CT in Pyrrolizidine Alkaloids-induced Hepatic Sinusoidal Obstructive Syndrome. *Sci Rep* 2016; 6: 37998 [PMID: 27897243 DOI: 10.1038/srep37998]
- Shao H, Chen HZ, Zhu JS, Ruan B, Zhang ZQ, Lin X, Gan MF. Computed tomography findings of hepatic veno-occlusive disease caused by Sedum aizoon with histopathological correlation. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 1145-1150 [PMID: 26517336 DOI: 10.1590/1414-431X20154563]
- Wu XW, Wang WQ, Liu B, Xu JM, Yu YQ, Zhang S, Shen Y. Hepatic veno-occlusive disease after taking Gynura Rhizome: The value of multidetector computed tomography in diagnosing the disease and evaluating the clinical therapeutic effect. *Hepatol Res* 2012; 42: 304-309 [PMID: 22136416 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00918.x]
- Zhou H, Wang YX, Lou HY, Xu XJ, Zhang MM. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by herbal medicine: CT and MRI features. *Korean J Radiol* 2014; 15: 218-225 [PMID: 24643319 DOI: 10.3348/kjr.2014.15.2.218]
- Li X, Yang X, Xu D, Li Q, Kong X, Lu Z, Bai T, Xu K, Ye J, Song Y. Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients With Pyrrolizidine Alkaloid-Induced Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 955-957 [PMID: 28126425 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.01.009]
- Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, Veys P, Potter MN; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013; 163: 444-457 [PMID: 24102514 DOI: 10.1111/bjh.12558]
- McCarville MB, Hoffer FA, Howard SC, Goloubeva O, Kauffman WM. Hepatic veno-occlusive disease in children undergoing bone-marrow transplantation: usefulness of sonographic findings. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 102-105 [PMID: 11214676 DOI: 10.1007/s002470000373]
- Lassau N, Leclère J, Auperin A, Bourhis JH, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bosq J, Ibrahim A, Girinski T, Pico JL, Roche A. Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow transplantation: value of gray-scale and Doppler US in 100 patients. *Radiology* 1997; 204: 545-552 [PMID: 9240551 DOI: 10.1148/radiology.204.2.9240551]
- Zieger MM, Koscielniak E. Diagnosis and follow-up of veno-occlusive disease of the liver by use of Doppler ultrasound. A case report. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 137-139 [PMID: 8390642]
- Yoshimoto K, Yakushiji K, Ijuin H, Ono N, Hashiguchi M, Imamura R, Ogata H, Okamura T, Sata M, Hashimoto H. Colour Doppler ultrasonography of a segmental branch of the portal vein is useful for early diagnosis and monitoring of the therapeutic course of veno-occlusive disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2001; 115: 945-948 [PMID: 11843831]
- Erturk SM, Mortelé KJ, Binkert CA, Glickman JN, Oliva MR, Ros PR, Silverman SG. CT features of hepatic venoocclusive disease and hepatic graft-versus-host disease in patients after

- hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1497-1501 [PMID: 16714636 DOI: 10.2214/AJR.05.0539]
- 25 van den Bosch MA, van Hoe L. MR imaging findings in two patients with hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *Eur Radiol* 2000; 10: 1290-1293 [PMID: 10939493 DOI: 10.1007/s003300000330]
 - 26 Agostini J, Benoist S, Seman M, Julié C, Imbeaud S, Letourneur F, Cagnard N, Rougier P, Brouquet A, Zucman-Rossi J, Laurent-Puig P. Identification of molecular pathways involved in oxaliplatin-associated sinusoidal dilatation. *J Hepatol* 2012; 56: 869-876 [PMID: 22200551 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.023]
 - 27 Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T. Evaluation and management of hepatic injury induced by oxaliplatin-based chemotherapy in patients with hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Hepatol Res* 2014; 44: 59-69 [PMID: 23551330 DOI: 10.1111/hepr.12107]
 - 28 Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460-466 [PMID: 14998849]
 - 29 Han NY, Park BJ, Kim MJ, Sung DJ, Cho SB. Hepatic Parenchymal Heterogeneity on Contrast-enhanced CT Scans Following Oxaliplatin-based Chemotherapy: Natural History and Association with Clinical Evidence of Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Radiology* 2015; 276: 766-774 [PMID: 25822471 DOI: 10.1148/radiol.2015141749]
 - 30 Liu F, Cao X, Ye J, Pan X, Kan X, Song Y. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in a patient with gastric cancer: A case report. *Mol Clin Oncol* 2018; 8: 453-456 [PMID: 29468059 DOI: 10.3892/mco.2017.1540]
 - 31 O'Rourke TR, Welsh FK, Tekkis PP, Lyle N, Mustajab A, John TG, Peppercorn D, Rees M. Accuracy of liver-specific magnetic resonance imaging as a predictor of chemotherapy-associated hepatic cellular injury prior to liver resection. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1085-1091 [PMID: 19246171 DOI: 10.1016/j.ejso.2009.01.015]
 - 32 Shin NY, Kim MJ, Lim JS, Park MS, Chung YE, Choi JY, Kim KW, Park YN. Accuracy of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 2012; 22: 864-871 [PMID: 22108766 DOI: 10.1007/s00330-011-2333-x]
 - 33 Han NY, Park BJ, Sung DJ, Kim MJ, Cho SB, Lee CH, Jang YJ, Kim SY, Kim DS, Um SH, Won NH, Yang KS. Chemotherapy-induced focal hepatopathy in patients with gastrointestinal malignancy: gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging with clinical-pathologic correlation. *Radiology* 2014; 271: 416-425 [PMID: 24475862 DOI: 10.1148/radiol.13131810]
 - 34 Mortelé KJ, Van Vlierberghe H, Wiesner W, Ros PR. Hepatic veno-occlusive disease: MRI findings. *Abdom Imaging* 2002; 27: 523-526 [PMID: 12172990 DOI: 10.1007/s00261-001-0097-5]
 - 35 Shen T, Feng XW, Geng L, Zheng SS. Reversible sinusoidal obstruction syndrome associated with tacrolimus following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6422-6426 [PMID: 26034381 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6422]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

抑癌基因甲基化与结直肠癌风险因素的研究进展

邓伟, 芦永福

邓伟, 芦永福, 青海大学附属医院消化内科 青海省西宁市 810000

芦永福, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的临床及内镜诊疗相关研究.

作者贡献分布: 本文述评由邓伟完成; 芦永福负责审校.

通讯作者: 芦永福, 教授, 主任医师, 810000, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院消化内科. gyxb123@163.com
电话: 0971-6162715

收稿日期: 2018-09-14

修回日期: 2018-10-17

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-12-28

Methylation of tumor suppressor genes and risk factors of colorectal cancer

Wei Deng, Yong-Fu Lu

Wei Deng, Yong-Fu Lu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China

Corresponding author: Yong-Fu Lu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810000, Qinghai Province, China. gyxb123@163.com

Received: 2018-09-14

Revised: 2018-10-17

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-12-28

Abstract

Although the diagnostic methods and treatment options are continuously optimized, the incidence and mortality of colorectal cancer (CRC) are still rising. Therefore, "preventive treatment of disease" is the key to solving this problem. In recent years, hypermethylation of

promoter CpG islands (CGIs) in tumor suppressor genes has been a hot research topic because it is reversible and early events in the development of CRC, and affects drug resistance, disease treatment, and patient prognosis. CRC risk factors such as poor dietary choice, lack of physical activity, excessive drinking, and unhealthy weight can regulate promoter CGI hypermethylation, which will help develop new methylation-related cancer prevention strategies. This article mainly introduces the significance and regulatory mechanism of methylation of tumor suppressor genes and its relationship with risk factors in CRC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Tumor suppressor genes; CpG islands; Methylation; Risk factors

Deng W, Lu YF. Methylation of tumor suppressor genes and risk factors of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2088-2095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2088.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2088>

摘要

虽然诊断及治疗方案不断优化, 但结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率及死亡率仍在不断攀升. 因此“治未病”才是解决问题的关键, 近年来抑癌基因启动子CpG岛(CpG islands, CGI)高甲基化由于其有可逆性特点及其是CRC发生发展的早期事件, 并且影响药物耐药性、疾病治疗及患者预后, 一直是研究的热点. 此外研究表明不良饮食选择、缺乏身体活动、过量饮酒和不健康体重等CRC危险因素调节启动子CGI高甲基化, 这将有助于开发新的与甲基化相关的癌症预防策略. 本文主要从抑癌基因甲基化与CRC风险因素相关关系、意义及调节机制方面

做相关介绍。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 抑癌基因; CpG岛; 甲基化; 危险因素

核心提要: 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)高发病率及死亡率, 预防CRC发生才是关键。抑癌基因高甲基化作为CRC的早期事件及受CRC危险因素因素的调节, 因此深入研究甲基化与CRC危险因素间的机制, 制定相关预防策略具有重要意义。

邓伟, 芦永福. 抑癌基因甲基化与结直肠癌危险因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(36): 2088–2095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2088.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2088>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最常见的癌症类型之一, 占据全球新发恶性肿瘤病例的10%^[1]。而在我国新发CRC病例从2012年25.3万例到2015年攀升到37.6万例, 发病率显著上升, 并且多数患者发现时已属中晚期^[2]。虽然治疗方案的不断改进, 但CRC的死亡率仍在不断上升, 因此如何去预防CRC发生才是重中之重。CRC是由结直肠黏膜细胞中遗传和表观遗传改变的积累而致。并且CRC是一种复杂的异质性疾病, 其特征是复杂的多因子表型受宿主因子的影响。这些包括年龄、性别、饮食、环境、微生物、遗传和表观遗传等因素^[3]。DNA甲基化(DNA Methylation), 作为目前研究的最清楚及最重要的表观遗传学(epigenetics)改变。抑癌基因启动子CGI高甲基化是肿瘤发生发展的早期事件, 并且影响药物耐药性、疾病治疗及患者预后。DNA甲基化改变是一个可逆的过程, 而且受到CRC危险因素因素的调节。CRC的风险因素除了性别及年龄外均是可变因素, 因此两个“可变”因素间又有怎样的联系? 又会给我们防治CRC带来什么样新策略?

1 CGI甲基化与CRC

1.1 CGI甲基化与基因沉默 DNA甲基化主要是在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)作用下, 由S-腺苷酰-L-甲硫氨酸提供的甲基团, 与胞嘧啶5号碳原子上可逆的结合形成5-甲基胞嘧啶, DNA甲基化可分为高、低甲基化两大类型, DNA低甲基化主要是引起基因组稳定性改变, 导致突变率增加、杂合子丢失致染色体重组率增加、癌基因激活及促癌相关基因表达上调等而导致肿瘤的发生^[4]。DNA高甲基化常发生在基因启动

子CGI上, 在正常细胞中基因启动子CGI二核苷酸的短序列常不被甲基化使这些基因处于转录的就绪状态, 而非启动子CGI二核苷酸短序列经常被甲基化, 导致基因沉默从而避免潜在的有害转录, 维持了基因组的完整性并保护正常细胞转化^[5-7]。抑癌基因启动子CGI高甲基化后将启动子的染色质结构转变为闭合结构, 使其不能被转录因子接近并导致基因失活沉默而致病。

1.2 CIMP 目前认为CRC有三种不同的分子途径: 染色体的不稳定性(chromosomal instability, CIN)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)及CGI甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP), 尽管MSI和CIMP相关性很好, 但三者间并不相互排斥^[8]。CRC有两条致癌途径: 一是腺瘤-癌途径, 约占结肠直肠癌病例的75%, 主要与CIN相关; 二是锯齿状瘤-癌途径, 主要与CIMP-High(CIMP-H)、MSI和致癌基因B-Raf(BRAF)突变有关^[9,10]。CIMP其特征在于许多肿瘤抑制基因和DNA修复基因启动子CGI高甲基化, CIMP的分类根据定义和方法而不同, 通常分为CIMP-H, CIMP-Low(CIMP-L)和CIMP-0, 或CIMP阳性和CIMP阴性^[8]。然而, 之前的研究也报道了CIMP-L和CIMP-0没有差异, 并将其归类为非CIMP或CIMP-0, 因此目前对CIMP的最佳定义缺乏共识^[11]。

2 抑癌基因甲基化与CRC危险因素

2.1 年龄 年龄增长是CRC发生最重要的危险因素。随着年龄的增长, 肠道黏膜的不断老化, 结直肠尤其容易发生由体细胞突变和表观遗传学改变而致癌^[12]。癌细胞被认为是老化细胞甲基化而致, 当年龄反映干细胞复制的数量时, 甲基化可以认为是一个反映细胞老化的分子生物钟, 正常老化影响基因特异性甲基化, 从而改变某些老化干细胞的生理特性, 并使这些细胞易于获得引发癌症发生的遗传和表观遗传改变^[13]。最初Toyota等^[14]提出了甲基化基因分类: 年龄相关性CGI甲基化的基因(A型), 如ERα和MYOD等和仅在癌症发展期间CGI甲基化的基因(C型), 如P16和MLH1等。然而随着研究的不断深入, 归类为C型的基因的CGI甲基化水平与年龄增长也相关, 因而反对将甲基化的基因简单分类为A型或C型, 并认为甲基化水平的差异是定量的而不是定性的^[15]。老化的肠黏膜表现为基因CGI高甲基化, CGI甲基化不仅使基因沉默后致癌, 此外还诱导Wnt途径拮抗剂沉默而成为“表观遗传守门人”, 导致Wnt途径活化, 并且可能在特定上皮细胞中“成瘾”至其过度活跃, 从而可能有利于下游因子突变^[16]。而且基因甲基化后还与人类恶性肿瘤中最常被激活的细胞内致癌信号通路PI3K/Akt有关^[17], 最终促进肿瘤发生进展。因此随着年龄增长, 肠

黏膜不断老化, 从而表现出基因CGI高甲基化, 导致抑癌基因的失活, 与此同时激活相关致癌信号通路最终导致CRC。

2.2 性别 根据流行病学调查指出全球CRC在男性中的发病率高于女性, 表明性别是CRC危险因素之一, 此外绝经后妇女激素替代疗法可降低CRC发病率, 因此性激素(雌激素和黄体酮)在该疾病中具有保护作用^[18]。Malkhosyan等^[19]指出老年妇女近端结肠肿瘤的高发病率与MLH1基因的甲基化有关, 提示女性与特定的DNA甲基化改变有直接关系, 研究者认为染色体X连锁基因的遗传缺陷可能与性别对特异DNA甲基化的易感性有关。另一种解释是在绝经期雌激素的缺乏可能导致许多雌激素信号传导途径下游靶基因的沉默, DNA甲基化可能在其中一些基因启动子中积累, 特别是那些基因组中被指定为“甲基化中心”的位点的基因, 这些基因通常是高甲基化的^[13]。这一假说也得到Leu等^[20]发现的支持, 该研究表明雌激素信号传导途径的破坏导致下游多个靶基因的沉默, 这一过程伴随着广泛的染色质、重塑及包括基因启动子高甲基化。此外Belshaw等^[16]研究指出CRC患者正常黏膜中WIF1、SFRP1和MGMT基因CGI高甲基化水平与男性相关, 而后研究者通过对数据进行分层并调整年龄表明与男性相关的WIF1和SFRP1基因CGI高甲基化仅适用于无瘤形成的受试者。而有趣的是, Kawakami等^[15]指出CRC患者正常黏膜中ER α 和MYOD基因CGI高甲基化水平与女性相关。且最近一项系统评价和Meta分析也指出CRC患者p16、THBS和MLH1等基因CGI高甲基化水平与女性的性别相关联^[11], 但具体机制未知。因此性别与基因CGI高甲基化间具体的分子机制仍需要继续研究。

2.3 BMI 最近对CRC与BMI之间关系的荟萃分析表明, 随着BMI指数升高患CRC的风险也同样会增加^[9]。高BMI影响CRC风险的生物学机制可能与炎症细胞因子、雌激素、胰岛素及胰岛素样生长因子-1等浓度改变相关, 此外高BMI的个体也具有高水平的C-反应蛋白, 并且系统评价发现C反应蛋白与患CRC高风险存在直接关联^[21]。过度的肥胖, 特别是腹部肥胖, 通过雄激素(雄烯二酮)的芳构化产生雌激素(雌酮)并诱导胰岛素抵抗, 导致激素和代谢紊乱, 由此产生的高胰岛素血症抑制肝脏产生激素结合蛋白(例如SHBG, IGFBP); 因此肥胖的后果是增加了人体内总生物可利用的雌激素、胰岛素和胰岛素样生长因子-1的循环浓度, 而胰岛素和胰岛素样生长因子-1有增强组织的增殖和抑制细胞凋亡致癌的作用^[22]。Noreen等^[23]观察到在正常女性肠道黏膜中高BMI会增加hMLH1和MGMT启动子甲基化水平, 从而增加患CRC风险, 因此控制体重有益于降低CRC

风险。研究者通过只研究女性BMI与甲基化虽然能够排除与性别相关的甲基化差异, 但是仍有局限性, 并且也限制了全球甲基化的检测。Weisenberger等^[24]研究表明在超重和肥胖状态仅对女性CRC患者的CACNA1G、IGF2、NEUROG1、RUNX3和SOCS1启动子高甲基化相关, 并且随着BMI指数升高甲基化水平呈显著增加趋势, 但肥胖影响甲基化的机制还不得而知。

2.4 吸烟 吸烟是CRC发生的另一个重要危险因素, 吸烟可以改变基因甲基化频率。与不吸烟相比, 每天吸烟超过20支促进hMLH1、p16、MINT1、2和31基因CGI甲基化, 并使得患CRC风险增加约两倍(OR = 2.06, 95%CI: 1.43-2.97)^[25]。Drew等^[26]在一项吸烟和同时性多原发CRC发病率的前瞻性研究中, 与从不吸烟者相比, 吸烟史和吸烟包年数的增加与同时性多原发CRC的风险增加相关, 这比单发CRC有更高的风险; 此外吸烟与单纯CRC的MSI高或CIMP-H的风险显著增加有关, 患同时性多原发CRC的风险显著更明显。然而有趣的是, Paun等^[27]研究证明相对于非吸烟者, 吸烟者正常直肠黏膜中MGMT和RAR- β 甲基化程度显著降低, 研究者认为是以下因果关系链: 吸烟倾向于减少至少几个基因的甲基化, 这反过来又导致腺瘤发展, 这表明正常黏膜中关键基因的异常甲基化可能是有助于后续腺瘤发展。可能机制是吸烟与低叶酸水平关系, 因为吸烟可以增加叶酸的使用和/或代谢从而使得吸烟者血液中叶酸含量更低, 因此低叶酸水平导致基因甲基化水平减少^[28]。

而从戒烟方面研究, Nishihara等^[29]一项前瞻性研究表明, 戒烟对CRC特定表观基因型(即CIMP-H)的改变有预防作用。与目前的吸烟者相比, 戒烟可以显著降低CIMP-H, 此外与不吸烟者相比, 吸烟40年包或更多与CIMP-H增加相关。虽然具体的吸烟与基因甲基化的分子机制仍然不清, 但研究者推断香烟烟雾含有超过4000种有毒化学物质, 其中许多物质可以诱导DNA损伤, 香烟烟雾关键致癌物质尼古丁衍生的亚硝胺酮诱导的AKT/GSK3 β /pTrCP/hnRNP-U通路导致DNMT1的积累, 最终导致启动子高甲基化而致肿瘤发生^[30]。此外Wang等^[31]指出肺癌患者StAR启动子中存在对尼古丁敏感的CpG甲基化结合位点的Pax6结合基序。目前这些推断都是基于肺组织、支气管上皮或肺癌患者血液标本, 而在CRC中是否具有不同或相同的分子机制, 需要进一步的研究来阐明吸烟对表观遗传改变的确切影响机制。

2.5 饮酒 饮酒也是CRC危险因素, 乙醇及其代谢产物通过氧化应激和脂质过氧化、诱导表观遗传改变、引起上皮屏障功能障碍和免疫调节作用导致癌症促进级联的激活^[32]。乙醇及其代谢产物对DNA甲基化的影响包括

降低叶酸水平和抑制单碳代谢中的关键酶(如甲硫氨酸合成酶、蛋氨酸腺苷转移酶等), 最终导致较低的S-腺苷甲硫氨酸水平, 以及抑制DNMT活性导致全球DNA低甲基化, 进而导致染色体不稳定而致癌^[33,34]。然而参与单碳代谢的几种基因的多态性影响着与酒精相关的致癌风险, Engeland等^[35]指出低叶酸摄入量/高酒精摄入量的CRC患者APC-1A、p14ARF、p16INK4a、hMLH1和MGMT等基因启动子CGI甲基化频率更高。产生这样矛盾结果就是由于甲硫氨酸合成酶多态性引起叶酸代谢基因功能多态性, 叶酸的缺乏对促进启动子甲基化的影响可能更强^[34,35]。然而大多数研究依赖于观察个体基因或有限数量的基因上, 需要进一步扩大基因数量, 甚至全基因组DNA甲基化分析探讨发现与酒精相关致癌作用中DNA甲基化变化的综合图谱。

2.6 叶酸 叶酸被认为具有降低患CRC风险作用, 但叶酸摄入与腺瘤复发或CRC风险之间关系的流行病学研究仍具有争议。叶酸通过2个主要途径增强遗传稳定性来发挥保护作用: 防止尿嘧啶错误掺入导致DNA链断裂, 和/或防止导致DNA基因表达改变的DNA甲基化减少^[36]。Kennedy等^[37]指出CRC风险与叶酸状态呈负相关, 叶酸摄入量高者患CRC风险降低8%-15%。然而Moazzen等^[38]Meta分析强调个体化叶酸补充剂摄入量和持续时间的重要性, 因为高于补充效益阈值量或者更高剂量, 裨益仍有争议的。虽然较高的叶酸摄入量通常被认为是保护性的, 但一些干预研究报道指出特别是在较高剂量时, 可加速癌前病变或恶性肿瘤的发展^[36]。

叶酸对于维持正常的DNA甲基化是必不可少的, 并且叶酸代谢在实验条件下可改变表观遗传机制。叶酸在生物合成氨基酸和核苷酸过程中促进单碳单元的交流, 并形成主要的甲基供体S-腺苷蛋氨酸(S-Adenosyl methionine, SAM); SAM在许多甲基化反应中作为甲基供体, 包括形成5-甲基胞嘧啶, 甲基供给后SAM转化为S-腺苷同型半胱氨酸(S-Adenosyl-L-homocysteine, SAH), 它是一种有效的甲基转移酶抑制剂, 因此SAM:SAH胞浆比率是细胞促进甲基化活性的潜在决定性决定因素^[12]。虽然某些基因组中的甲基化有助于细胞保护, 但CpG岛等特定基因启动子中的甲基化被认为是正常黏膜肿瘤发生的触发器。Donk等^[39]在一项随机对照试验中给86例先前切除的息肉患者每天服用5 mg叶酸, 观察补充6 mo后, 与结直肠肿瘤病相关的6个基因(APC、p14、p16、RASSF1A和MGMT)甲基化频率明显增加。但目前大多数证据表明, 人体大肠黏膜中的DNA甲基化水平对短期补充叶酸相对无反应。在一个更大的研究中, 336名正常男性和女性中, Hanks等^[40]发现血浆叶酸、红细胞叶酸或血浆同型半胱氨酸对ESR1、

MYOD1、IGF2、N33、APC和MLH1的CGI甲基化没有影响, 但他们确实观察到血清叶酸与MGMT甲基化之间弱的反向关系。事实上, 单碳代谢的数学模型支持了叶酸可能通过增加细胞内SAM供应来“驱动”DNA甲基化的可能性^[41]。此外由于甲硫氨酸合成酶多态性引起叶酸代谢基因功能多态性, 叶酸的缺乏对促进启动子甲基化的影响可能更强^[35]。迫切需要进一步研究以了解叶酸状态、DNA甲基化和CRC发生之间的关系。

2.7 维生素D 自从Garland等^[42]首次提出维生素D可能预防CRC的发生以来, 随着研究深入根据流行病学研究报告, 维生素D与CRC发病率、死亡率及存活率具有相关性^[43]。维生素D在人体内主要形式是25(OH)D, 而25(OH)D转化为1, 25(OH)₂D和1, 25(OH)₂D₃等, 进一步激活维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)以影响各种基因表达而起到抗肿瘤作用^[44,45], 这种保护作用的推定机制包括通过拮抗Wnt信号通路抑制细胞增殖或通过诱导E-钙黏蛋白的DNA去甲基化依赖性表达^[45,46]。此外维生素D还可以维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)影响活性25(OH)D的生物利用度, DBP是一种有效的巨噬细胞活化因子的前体分子, 这种细胞具有高度杀伤肿瘤细胞、刺激攻击肿瘤的炎症产生及抑制内皮血管生成等作用^[47]。Tapp等^[41]观察到正常结直肠组织中APC、MOYDI等基因CGI的甲基化程度随着维生素D的增加而降低。Rawson等^[48]发现CRC患者饮食中维生素D的摄入量与DKK1启动子甲基化之间的反向关联, 并且高水平的维生素D摄入与早期肿瘤中甲基化降低有关, 而在晚期肿瘤中则没有。Aguilera等^[45]研究证明1, 25(OH)₂D₃通过与VDR结合后改变甲基化水平而上调DKK-1表达, 形成VDR-β-连环蛋白相互作用的分子基础, 从而作为抑制Wnt-β-连环蛋白信号传导途径的第三种机制保护结肠上皮细胞免于恶性转化。然而有趣的是, Ashktorab等^[49]研究表明DKK1甲基化与维生素补充剂产生的维生素D摄入量没有显著相关性, 但研究中DKK-1甲基化是在血细胞中测定的, 血细胞基本上未甲基化, 而不是肠上皮细胞。所以应进一步探索以确定某些类型的维生素D是否可选择性地影响DKK1启动子甲基化。维生素D对DNA甲基化的潜在作用机制尚有待阐明, 但已表明维生素D可能是与VDR结合形成复合物后通过p21和AP-1基因竞争DNMT1活性结合位点来影响基因甲基化而发挥作用^[50]。

2.8 NSAIDs 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)具有降低CRC的发病率、改善患者预后的作用。研究者认为NSAIDs抗CRC主要是通过两个途径: COX途径和非COX途径, 一是NSAIDs通过COX途径抑制前列腺素、脂氧素等物质生成, 而

这些物质具有引起细胞增殖、迁移和侵袭性、促进血管生成及抗细胞凋亡物质的合成等作用; 此外还可逆转肿瘤细胞的免疫逃避并减弱COX-2-介导的致癌物质的活化, 如多环芳烃; 再次是通过阻断旁分泌脂质和蛋白介质的释放来恢复抗肿瘤反应性及抑制血栓素介导的促进肿瘤生长、新生血管形成的生物活性脂质鞘氨醇-1-磷酸的释放; 二是直接调节致癌基因诱导的转录因子表达, 如核因子 κ B(NF κ B)和亚精胺/精胺N1-乙酰转移酶; NSAIDs还可能通过与肿瘤启动基因、抑制基因及DNA修复基因的复杂相互作用和调节Wnt/ β -连环蛋白途径来增加肿瘤细胞的凋亡^[51,52]。

阿司匹林的不良反应与药物剂量有着明显的相关性, 即使最低剂量也会引起胃肠道副作用。因此对于阿司匹林的服用剂量、持续时间与药物不良反应仍然是一个至关重要的问题。Rothwell等^[53]得出阿司匹林每日服用至少75 mg的阿司匹林可降低CRC发病率和死亡率, 但增大剂量并未获得更多益处。Flossmann等^[54]认为长期使用阿司匹林是降低CRC风险的必要条件。对于许多人来说, 长期使用每日阿司匹林预防疾病的益处可能超过胃肠道出血带来的相关后果。Pereira等^[55]用塞来昔布可以使ER- α 基因高甲基化水平得到显著逆转, NSAIDs通过下调c-myc基因导致组蛋白乙酰化酶的募集减少, 使得组蛋白乙酰化减少和周围染色质的缩合, 从而减少ER- α 基因的甲基化。在最近对来自女性正常结直肠组织的研究中, 使用阿司匹林可以降低MGMT和hMLH1基因启动子高甲基化水平, 研究者认为阿司匹林可以稳定基因甲基化来控制肿瘤发生的关键途径来降低CRC发生风险^[23]。Bailie等^[21]报道在长期使用阿司匹林可以使DNA启动子甲基化水平降低50%, 因此认为经常使用阿司匹林会稳定基因甲基化水平, 控制癌症的关键途径而患降低CRC的风险。

2.9 肠道菌群 人体大肠是一种复杂的细菌生态系统, 在健康和疾病中起着重要作用。越来越多的证据表明, 肠道菌群失调后肿瘤形成机制遵循两种模型: 细菌诱导的慢性炎症导致细胞增殖而致癌及毒力因子直接诱导肿瘤形成。流行病学研究表明核梭杆菌、产肠毒素脆弱拟杆菌和大肠杆菌等肠道细菌与CRC发生有明显相关性^[60,61]。核梭杆菌可为CRC细胞的存活提供微环境, 主要是增强肿瘤细胞生长和存活、免疫逃避及激活自噬诱导癌细胞的化疗抗性, 因此促进CRC发生发展和复发, 并影响晚期CRC患者生存期长短及化疗效果。Tahara等^[62]研究表明核梭杆菌促进SFRP1、MYOD1和MGMT等基因高甲基化。其原因可能是核梭杆菌对结肠黏膜的慢性感染诱导ROS和其他促炎因子(包括IL-6和PGE2)的产生, 其中IL-6诱导促癌基因Stat3途径

活化并激活参与癌症生长的增殖、抗细胞凋亡和促血管生成的基因, 而ROS在基因启动子CGI处产生大量的碱基7,8-二氢-8-氧代鸟嘌呤(8-oxoG), 进而募集DNMT1和DMNT3B促进CGI甲基化, 最终导致CGI的高甲基化^[62,63]。Wu等^[64]用产肠毒素脆弱拟杆菌接种小鼠产生结肠炎相关的CRC, 并且产肠毒素脆弱拟杆菌诱导的CRC中发现具有更多基因高甲基化, 研究者发现感染脆弱拟杆菌的小鼠的结肠上皮细胞中含有大量8-oxoG从而导致基因甲基化增加。此外产肠毒素脆弱拟杆菌产生的类毒素通过特定但尚未知的结肠上皮细胞表面蛋白受体起作用, 进而使E-钙黏蛋白降解使结肠上皮细胞屏障渗透性增加, 促进肿瘤转移潜能及促进结肠上皮细胞增殖, 而且增强了 β -连环蛋白核信号通路诱导癌基因c-myc, 此外还可以诱导抗凋亡蛋白cIAP2、多胺催化剂精胺氧化酶及触发NF- κ B的激活, 进而触发ROS产生、DNA损伤和细胞增殖而致癌^[65]。由于样本量小及研究的菌种少使得这些结果有一定局限性, 需要在未来的前瞻性研究中进一步验证。因此肠道菌群失调产生的微生物聚生体和微生物代谢物都会促进抑癌基因高甲基化导致肿瘤微环境改变而致癌。

3 结论

除了NSAIDs及维生素D对CRC有明确保护作用外, 叶酸及女性性别仍具有争议性, 肥胖、吸烟、饮酒及紊乱的肠道菌群是CRC危险因素。抑癌基因甲基化受到CRC风险因素调节, 然而相关的精确分子机制还尚待进一步研究, 因此还需要大样本、多中心研究寻找更充分的循证医学依据。但是抑癌基因CGI甲基化受到年龄、性别、NSAIDs、肠道微生物及生活方式等风险因素调节也为环境如何调节CRC风险提供了新的范例。与基因突变不同, 表观遗传改变是可逆的, 通过可变的NSAIDs、肠道菌群及生活方式等因素调节基因启动子CGI高甲基化的将有助于开发定制与甲基化相关的癌症预防策略。通过预测健康个体的CRC风险才能做到“治未病”。面对高发病率及死亡率的CRC, 如何去防治CRC? 我们需要健康的体重、积极的生活方式、健康饮食习惯及限制甚至不饮酒等。

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 国家卫生计生委医政医管局. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). *中华胃肠外科杂志* 2018; 1: 92-106
- 3 Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, Burnett-Hartman AN, Weisenberger DJ, Laird PW, Sinicrope FA, Rosty C, Buchanan DD, Potter JD, Newcomb PA. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival.

- Gastroenterology* 2015; 148: 77-87.e2 [PMID: 25280443 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.038]
- 4 邓伟, 芦永福, 王学红. TGFBI启动子高甲基化在肿瘤中的研究进展. *中国肿瘤* 2018; 27: 514-520 [DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.07.A006]
 - 5 Biswas S, Rao CM. Epigenetics in cancer: Fundamentals and Beyond. *Pharmacol Ther* 2017; 173: 118-134 [PMID: 28188812 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.011]
 - 6 Chaber R, Gurgul A, Wróbel G, Haus O, Tomoń A, Kowalczyk J, Szmatola T, Jasielczuk I, Rybka B, Ryzan-Krawczyk R, Duszeńko E, Stąpor S, Ciebiera K, Paszek S, Potocka N, Arthur CJ, Zawlik I. Whole-genome DNA methylation characteristics in pediatric precursor B cell acute lymphoblastic leukemia (BCP ALL). *PLoS One* 2017; 12: e0187422 [PMID: 29125853 DOI: 10.1371/journal.pone.0187422]
 - 7 Rhee YY, Kim KJ, Kang GH. CpG Island Methylator Phenotype-High Colorectal Cancers and Their Prognostic Implications and Relationships with the Serrated Neoplasia Pathway. *Gut Liver* 2017; 11: 38-46 [PMID: 27885175 DOI: 10.5009/gnl15535]
 - 8 Simons CC, Hughes LA, Smits KM, Khalid-de Bakker CA, de Bruïne AP, Carvalho B, Meijer GA, Schouten LJ, van den Brandt PA, Weijenberg MP, van Engeland M. A novel classification of colorectal tumors based on microsatellite instability, the CpG island methylator phenotype and chromosomal instability: implications for prognosis. *Ann Oncol* 2013; 24: 2048-2056 [PMID: 23532114 DOI: 10.1093/annonc/mdt076]
 - 9 Burnett-Hartman AN, Passarelli MN, Adams SV, Upton MP, Zhu LC, Potter JD, Newcomb PA. Differences in epidemiologic risk factors for colorectal adenomas and serrated polyps by lesion severity and anatomical site. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 625-637 [PMID: 23459948 DOI: 10.1093/aje/kws282]
 - 10 Yamane L, Scapulatempo-Neto C, Reis RM, Guimarães DP. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2634-2640 [PMID: 24627599 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2634]
 - 11 Advani SM, Advani P, DeSantis SM, Brown D, VonVille HM, Lam M, Loree JM, Mehrvarz Sarshekeh A, Bressler J, Lopez DS, Daniel CR, Swartz MD, Kopetz S. Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics of CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transl Oncol* 2018; 11: 1188-1201 [PMID: 30071442 DOI: 10.1016/j.tranon.2018.07.008]
 - 12 Johnson IT, Belshaw NJ. The effect of diet on the intestinal epigenome. *Epigenomics* 2014; 6: 239-251 [PMID: 24811792 DOI: 10.2217/epi.14.8]
 - 13 Kondo Y, Issa JP. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 29-39 [PMID: 15000147]
 - 14 Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8681-8686 [PMID: 10411935]
 - 15 Kawakami K, Ruszkiewicz A, Bennett G, Moore J, Griew F, Watanabe G, Iacopetta B. DNA hypermethylation in the normal colonic mucosa of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 593-598 [PMID: 16421593 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602940]
 - 16 Belshaw NJ, Elliott GO, Foxall RJ, Dainty JR, Pal N, Coupe A, Garg D, Bradburn DM, Mathers JC, Johnson IT. Profiling CpG island field methylation in both morphologically normal and neoplastic human colonic mucosa. *Br J Cancer* 2008; 99: 136-142 [PMID: 18542073 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604432]
 - 17 Galamb O, Kalmár A, Barták BK, Patai ÁV, Leiszter K, Péterfia B, Wichmann B, Valcz G, Veres G, Tulassay Z, Molnár B. Aging related methylation influences the gene expression of key control genes in colorectal cancer and adenoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10325-10340 [PMID: 28058013 DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10325]
 - 18 Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5842-5848 [PMID: 23965904 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0325]
 - 19 Malkhosyan SR, Yamamoto H, Piao Z, Perucho M. Late onset and high incidence of colon cancer of the mutator phenotype with hypermethylated hMLH1 gene in women. *Gastroenterology* 2000; 119: 598 [PMID: 10960275]
 - 20 Leu YW, Yan PS, Fan M, Jin VX, Liu JC, Curran EM, Welshons WV, Wei SH, Davuluri RV, Plass C, Nephew KP, Huang TH. Loss of estrogen receptor signaling triggers epigenetic silencing of downstream targets in breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 8184-8192 [PMID: 15548683 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2045]
 - 21 Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 92-104 [PMID: 27639804 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.003]
 - 22 Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, Hu FB, Giovannucci EL. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 [PMID: 25618901 DOI: 10.1093/jnci/dju428]
 - 23 Noreen F, Rössli M, Gaj P, Pietrzak J, Weis S, Urfer P, Regula J, Schär P, Truninger K. Modulation of age- and cancer-associated DNA methylation change in the healthy colon by aspirin and lifestyle. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 [PMID: 24973978 DOI: 10.1093/jnci/dju161]
 - 24 Weisenberger DJ, Levine AJ, Long TI, Buchanan DD, Walters R, Clendenning M, Rosty C, Joshi AD, Stern MC, LeMarchand L, Lindor NM, Daftary D, Gallinger S, Selander T, Bapat B, Newcomb PA, Campbell PT, Casey G, Ahnen DJ, Baron JA, Haile RW, Hopper JL, Young JP, Laird PW, Sigmund KD; Colon Cancer Family Registry. Association of the colorectal CpG island methylator phenotype with molecular features, risk factors, and family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 512-519 [PMID: 25587051 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1161]
 - 25 Samowitz WS, Albertsen H, Sweeney C, Herrick J, Caan BJ, Anderson KE, Wolff RK, Slattery ML. Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1731-1738 [PMID: 17148775 DOI: 10.1093/jnci/dij468]
 - 26 Drew DA, Nishihara R, Lochhead P, Kuchiba A, Qian ZR, Mima K, Nosho K, Wu K, Wang M, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. A Prospective Study of Smoking and Risk of Synchronous Colorectal Cancers. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 493-501 [PMID: 28117362 DOI: 10.1038/ajg.2016.589]
 - 27 Paun BC, Kukuruga D, Jin Z, Mori Y, Cheng Y, Duncan M, Stass SA, Montgomery E, Hutcheon D, Meltzer SJ. Relation between normal rectal methylation, smoking status, and the presence or absence of colorectal adenomas. *Cancer* 2010; 116: 4495-4501 [PMID: 20572039 DOI: 10.1002/cncr.25348]
 - 28 Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. A prospective study of dietary folate intake and risk of colorectal cancer: modification by caffeine intake and cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 740-743 [PMID: 15767361 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0581]
 - 29 Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Lochhead P, Yamauchi M, Liao X, Imamura Y, Nosho K, Shima K, Kawachi I, Qian ZR, Fuchs CS, Chan AT, Giovannucci E, Ogino S. A prospective study of duration of smoking cessation

- and colorectal cancer risk by epigenetics-related tumor classification. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 84-100 [PMID: 23788674 DOI: 10.1093/aje/kws431]
- 30 Lin RK, Hsieh YS, Lin P, Hsu HS, Chen CY, Tang YA, Lee CF, Wang YC. The tobacco-specific carcinogen NNK induces DNA methyltransferase 1 accumulation and tumor suppressor gene hypermethylation in mice and lung cancer patients. *J Clin Invest* 2010; 120: 521-532 [PMID: 20093774 DOI: 10.1172/JCI40706]
 - 31 Wang T, Chen M, Liu L, Cheng H, Yan YE, Feng YH, Wang H. Nicotine induced CpG methylation of Pax6 binding motif in StAR promoter reduces the gene expression and cortisol production. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 257: 328-337 [PMID: 21971485 DOI: 10.1016/j.taap.2011.09.016]
 - 32 Rossi M, Jahanzaib Anwar M, Usman A, Keshavarzian A, Bishehsari F. Colorectal Cancer and Alcohol Consumption-Populations to Molecules. *Cancers* (Basel) 2018; 10 [PMID: 29385712 DOI: 10.3390/cancers10020038]
 - 33 Na HK, Lee JY. Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28538665 DOI: 10.3390/ijms18061116]
 - 34 Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res* 2013; 35: 25-35 [PMID: 24313162]
 - 35 van Engeland M, Weijenberg MP, Roemen GM, Brink M, de Bruïne AP, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Baylin SB, de Goeij AF, Herman JG. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 3133-3137 [PMID: 12810640]
 - 36 O'Reilly SL, McGlynn AP, McNulty H, Reynolds J, Wasson GR, Molloy AM, Strain JJ, Weir DG, Ward M, McKerr G, Scott JM, Downes CS. Folic Acid Supplementation in Postpolypectomy Patients in a Randomized Controlled Trial Increases Tissue Folate Concentrations and Reduces Aberrant DNA Biomarkers in Colonic Tissues Adjacent to the Former Polyp Site. *J Nutr* 2016; 146: 933-939 [PMID: 27075913 DOI: 10.3945/jn.115.222547]
 - 37 Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, Matok I, Sarkar M, Nickel C, Koren G. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 2-10 [PMID: 21177150 DOI: 10.1016/j.canep.2010.11.004]
 - 38 Moazzen S, Dolatkah R, Tabrizi JS, Shaarbafi J, Alizadeh BZ, de Bock GH, Dastgiri S. Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2017 [PMID: 29132834 DOI: 10.1016/j.clnu.2017.10.010]
 - 39 van den Donk M, Pellis L, Crott JW, van Engeland M, Friederich P, Nagengast FM, van Bergeijk JD, de Boer SY, Mason JB, Kok FJ, Keijer J, Kampman E. Folic acid and vitamin B-12 supplementation does not favorably influence uracil incorporation and promoter methylation in rectal mucosa DNA of subjects with previous colorectal adenomas. *J Nutr* 2007; 137: 2114-2120 [PMID: 17709451 DOI: 10.1093/jn/137.9.2114]
 - 40 Hanks J, Ayed I, Kukreja N, Rogers C, Harris J, Gheorghiu A, Liu CL, Emery P, Pufulete M. The association between MTHFR 677C>T genotype and folate status and genomic and gene-specific DNA methylation in the colon of individuals without colorectal neoplasia. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1564-1574 [PMID: 24108782 DOI: 10.3945/ajcn.113.061432]
 - 41 Tapp HS, Commene DM, Bradburn DM, Arasaradnam R, Mathers JC, Johnson IT, Belshaw NJ. Nutritional factors and gender influence age-related DNA methylation in the human rectal mucosa. *Aging Cell* 2013; 12: 148-155 [PMID: 23157586 DOI: 10.1111/acer.12030]
 - 42 Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980; 9: 227-231 [PMID: 7440046]
 - 43 Giovannucci E. Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13: 11-19 [PMID: 23094917]
 - 44 Grant WB. A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. *Anticancer Res* 2018; 38: 1121-1136 [PMID: 29374749 DOI: 10.21873/anticancer.12331]
 - 45 Aguilera O, Peña C, García JM, Larriba MJ, Ordóñez-Morán P, Navarro D, Barbáchano A, López de Silanes I, Ballestar E, Fraga MF, Esteller M, Gamallo C, Bonilla F, González-Sancho JM, Muñoz A. The Wnt antagonist DICKKOPF-1 gene is induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 associated to the differentiation of human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1877-1884 [PMID: 17449905 DOI: 10.1093/carcin/bgm094]
 - 46 Park JY, Mitrou PN, Keogh RH, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Self-reported and measured anthropometric data and risk of colorectal cancer in the EPIC-Norfolk study. *Int J Obes* (Lond) 2012; 36: 107-118 [PMID: 21427695 DOI: 10.1038/ijo.2011.61]
 - 47 Zhu Y, Wang PP, Zhai G, Bapat B, Savas S, Woodrow JR, Campbell PT, Li Y, Yang N, Zhou X, Dicks E, McLaughlin JR, Parfrey PS. Association of rs2282679 A>C polymorphism in vitamin D binding protein gene with colorectal cancer risk and survival: effect modification by dietary vitamin D intake. *BMC Cancer* 2018; 18: 155 [PMID: 29409465 DOI: 10.1186/s12885-018-4026-1]
 - 48 Rawson JB, Sun Z, Dicks E, Daftary D, Parfrey PS, Green RC, Gallinger S, McLaughlin JR, Wang PP, Knight JA, Bapat B. Vitamin D intake is negatively associated with promoter methylation of the Wnt antagonist gene DKK1 in a large group of colorectal cancer patients. *Nutr Cancer* 2012; 64: 919-928 [PMID: 22966878 DOI: 10.1080/01635581.2012.711418]
 - 49 Ashktorab H, Nguza B, Fatemi M, Nouraie M, Smoot DT, Schäffer AA, Kupfer SS, Camargo CA Jr, Brim H. Case-control study of vitamin D, dickkopf homolog 1 (DKK1) gene methylation, VDR gene polymorphism and the risk of colon adenoma in African Americans. *PLoS One* 2011; 6: e25314 [PMID: 22022386 DOI: 10.1371/journal.pone.0025314]
 - 50 Stefanska B, Karlic H, Varga F, Fabianowska-Majewska K, Haslberger A. Epigenetic mechanisms in anti-cancer actions of bioactive food components--the implications in cancer prevention. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 279-297 [PMID: 22536923 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02002.x]
 - 51 Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 461-472 [PMID: 22122763 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.10.015]
 - 52 Hamada T, Cao Y, Qian ZR, Masugi Y, Nowak JA, Yang J, Song M, Mima K, Kosumi K, Liu L, Shi Y, da Silva A, Gu M, Li W, Keum N, Zhang X, Wu K, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Giannakis M, Rodig SJ, Freeman GJ, Nevo D, Wang M, Chan AT, Fuchs CS, Nishihara R, Ogino S. Aspirin Use and Colorectal Cancer Survival According to Tumor CD274 (Programmed Cell Death 1 Ligand 1) Expression Status. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1836-1844 [PMID: 28406723 DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7547]
 - 53 Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1741-1750 [PMID: 20970847 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61543-7]
 - 54 Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and

- the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007; 369: 1603-1613 [PMID: 17499602 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60747-8]
- 55 Pereira MA, Tao L, Wang W, Li Y, Umar A, Steele VE, Lubet RA. Modulation by celecoxib and difluoromethylornithine of the methylation of DNA and the estrogen receptor-alpha gene in rat colon tumors. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1917-1923 [PMID: 15205357 DOI: 10.1093/carcin/bgh209]
 - 56 Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132: 3456S-3464S [PMID: 12421870 DOI: 10.1093/jn/132.11.3456S]
 - 57 Wolin KY, Lee IM, Colditz GA, Glynn RJ, Fuchs C, Giovannucci E. Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women. *Int J Cancer* 2007; 121: 2776-2781 [PMID: 17722094 DOI: 10.1002/ijc.23009]
 - 58 Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100: 611-616 [PMID: 19209175 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604917]
 - 59 Slattery ML, Curtin K, Sweeney C, Levin TR, Potter J, Wolff RK, Albertsen H, Samowitz WS. Diet and lifestyle factor associations with CpG island methylator phenotype and BRAF mutations in colon cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 656-663 [PMID: 17096326 DOI: 10.1002/ijc.22342]
 - 60 Sun J, Kato I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Genes Dis* 2016; 3: 130-143 [PMID: 28078319 DOI: 10.1016/j.gendis.2016.03.004]
 - 61 Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 317-328 [PMID: 24629338 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.007]
 - 62 Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Yamano HO, Sugai T, An B, Shureiqi I, Toyota M, Kondo Y, Estécio MR, Issa JP. Fusobacterium in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res* 2014; 74: 1311-1318 [PMID: 24385213 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1865]
 - 63 Koi M, Okita Y, Carethers JM. Fusobacterium nucleatum Infection in Colorectal Cancer: Linking Inflammation, DNA Mismatch Repair and Genetic and Epigenetic Alterations. *J Anus Rectum Colon* 2018; 2: 37-46 [PMID: 30116794 DOI: 10.23922/jarc.2017-055]
 - 64 Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, Huso DL, Brancati FL, Wick E, McAllister F, Housseau F, Pardoll DM, Sears CL. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15: 1016-1022 [PMID: 19701202 DOI: 10.1038/nm.2015]
 - 65 Sears CL, Geis AL, Housseau F. Bacteroides fragilis subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest* 2014; 124: 4166-4172 [PMID: 25105360 DOI: 10.1172/JCI72334]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



胃食管反流病患者食管动力及酸暴露特点分析

张亚军, 黎永军, 李桂芹, 马潇潇, 李 玥

张亚军, 黎永军, 李桂芹, 马潇潇, 李玥, 石河子大学第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

张亚军, 硕士, 主要从事消化道疾病的诊治及胃肠动力学研究.

作者贡献分布: 主要检查操作、数据分析和文章起草由张亚军完成; 病例选择、临床资料整理由张亚军、李桂芹、马潇潇及李玥完成; 课题设计、文章修改和审阅由黎永军完成.

通讯作者: 黎永军, 教授, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市32小区, 石河子大学第一附属医院消化内科. liyongjun012345@sina.com
电话: 0993-2859284

收稿日期: 2018-10-22

修回日期: 2018-11-25

接受日期: 2018-12-17

在线出版日期: 2018-12-28

Characteristics of esophageal motility and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease

Ya-Jun Zhang, Yong-Jun Li, Gui-Qin Li, Xiao-Xiao Ma, Yue Li

Ya-Jun Zhang, Yong-Jun Li, Gui-Qin Li, Xiao-Xiao Ma, Yue Li, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Yong-Jun Li, Professor, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shihezi University, 32 District, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. liyongjun012345@sina.com

Received: 2018-10-22

Revised: 2018-11-25

Accepted: 2018-12-17

Published online: 2018-12-28

Abstract

AIM

To investigate the characteristics of esophageal motility

and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) by analyzing the results of high resolution manometry and 24-h esophageal pH-impedance monitoring.

METHODS

Fifty and nine outpatient or inpatient GERD patients with typical symptoms (acid reflux and heartburn) at the Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shihezi University from July 2017 to July 2018 were selected and analyzed. Gastroscopy, high-resolution esophageal manometry, and 24-h esophageal pH-impedance monitoring were performed. The patients were divided into a reflux esophagitis (RE) group (27 cases, male/female: 12/15) and a nonerosive reflux disease (NERD) group (32 cases, male/female: 14/18) according to the diagnosis of RE by gastroscopy.

RESULTS

The resting pressure of the lower esophageal sphincter in the RE group was significantly lower than that in the NERD group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the resting pressure of the upper esophageal sphincter or the residual pressure of the upper and lower esophageal sphincter between the RE group and NERD group ($P > 0.05$). There was no significant difference in time, onset velocity, or distal latency between the two groups ($P > 0.05$); 24-h esophageal pH-impedance monitoring results showed that the DeMeester score in the RE group was significantly higher than that in the NERD group ($P < 0.05$), while total acid reflux time was significantly lower than that in the NERD group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the number of times of reflux in the standing or supine position, total reflux times, or different physical properties ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Esophageal motility and acid reflux are different in

different GERD patients. Esophageal motility disturbance and acid reflux in RE patients are more obvious than those in NERD patients.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; High resolution esophageal manometry; 24-h pH-impedance monitoring; DeMeester score

Zhang YJ, Li YJ, Li GQ, Ma XX, Li Y. Characteristics of esophageal motility and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2096-2101
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2096.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2096>

摘要

目的

通过对胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者食管高分辨率测压及24 h食管pH-阻抗联合监测结果分析,以探讨GERD患者食管动力及酸暴露特点。

方法

选取2017-07/2018-07就诊于石河子大学第一附属医院消化内科门诊及住院部具有典型症状(反酸、烧心)、根据蒙特利尔共识意见可诊断为GERD的患者59例,行胃镜、食管高分辨率测压及24 h食管pH-阻抗联合监测等检查;根据胃镜是否诊断反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)组(27例,男/女: 12/15)和非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)组(32例,男/女: 14/18),比较两组患者食管高分辨率测压及24 h食管pH-阻抗监测结果的差异。

结果

食管高分辨率测压结果中, RE组患者下食管括约肌静息压明显低于NERD组($P<0.05$),上食管括约肌静息压及上下食管括约肌残余压比较差异无统计学意义($P>0.05$), RE组患者远端波波幅低于NERD组($P<0.05$),蠕动波持续时间、起始速度、远端收缩延迟时间两组间差异无统计学意义($P>0.05$);分析24 h食管pH-Z监测结果, RE组DeMeester评分明显高于NERD组($P<0.05$),总计酸反流时间低于NERD组($P<0.05$),立卧位反流次数、总计反流次数、不同物理性质之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论

不同GERD患者食管动力及酸反流存在一定的差异, RE患者食管动力障碍及酸反流较NERD更明显。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃食管反流病; 食管高分辨率测压; 24 h食管pH-阻抗联合监测; DeMeester评分

核心提要: 随着生活方式的改变, 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病率逐年增长, 反流症状严重影响了人们的日常生活, 秉着精准医疗的理念, 通过分析GERD患者食管动力及酸暴露特点为临床诊治提供科学依据。

张亚军, 黎永军, 李桂芹, 马潇潇, 李玥. 胃食管反流病患者食管动力及酸暴露特点分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(36): 2096-2101

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2096.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2096>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是胃十二指肠内容物反流入食道引起的不适症状和(或)并发症的一种疾病。这是一种常见病, 患病率随年龄增长而增加, 男女无明显差异, 最常见症状是烧心和反酸^[1]。根据是否导致食管黏膜糜烂、溃疡, 可分为反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)和非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)。近年来, 由于饮食结构、不良生活方式及工作压力加重等原因, 使GERD的患病率呈逐年增长趋势^[2]。有报道指出, 欧洲GERD发病率高达25.9%, 北美高达27.8%^[3]。目前我国尚缺少全国普查数据, 但部分地区普查结果显示国内GERD患病率也明显较高^[4,5]。由于目前尚无明确的诊断反流的方法, 局限了GERD的诊断^[6]。本文即是通过分析GERD患者的食管高分辨率测压(high resolution esophageal manometry, HRM)及24 h食管pH-阻抗监测(24-h pH-impedance monitoring)结果探讨GERD患者食管动力特点及酸暴露特点, 为临床诊治GERD提供一定的科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-07/2018-07就诊于石河子大学第一附属医院消化内科门诊及住院部具有典型症状(反酸、烧心)、根据蒙特利尔共识意见^[7]可诊断为GERD的患者, 行胃镜、食管高分辨率测压及24 h食管pH-阻抗联合监测等检查。

纳入标准: (1)病史资料完整[性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)等]且合适(25岁≤年龄≤70岁、 $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 27.9 \text{ kg/m}^2$)者; (2)有典型症状(反酸、烧心)、根据蒙特利尔共识意见可诊断为GERD的患者; (3)近一周内无服用改变胃内酸碱度或者胃肠动力的药物者; (4)可配合完成胃镜、食管高分辨

测压及24 h食管pH-阻抗联合监测者; (5)同意签署知情同意书. 排除标准: (1)病史资料不完整(性别、年龄、体重等)或不适合(年龄<25岁或年龄>70岁, BMI<18.5 kg/m²或BMI>27.9 kg/m²等)者; (2)根据蒙特利尔共识意见不能诊断为GERD者; (3)近一周内有服用改变胃内酸碱度或者胃肠动力的药物者; (4)鼻咽部或食管梗阻、食管裂孔疝、食管静脉曲张、食管肿瘤和溃疡者; (5)对迷走神经刺激耐受差者; (6)严重的器质性疾病, 病情未控制者; (7)凝血功能障碍者; (8)不能合作者.

1.2 方法 所有患者均接受胃镜、食管高分辨率测压、24 h食管pH-阻抗联合监测.

1.2.1 胃镜检查: 检查当日确保检查前12 h内空腹未进食, 局部麻醉或者无麻醉后完成胃镜检查.

1.2.2 食管高分辨率测压: 使用美国Given Imaging 公司ManoScan 360™ 高分辨率测压仪器, 采集软件为ManoScan Acquisition. 嘱患者进行检查前停用影响食管动力的药物1 wk, 如促动力药、抗抑郁药物、抗胆碱能药物、镇静剂、泻剂等. 检查前禁食12 h, 禁水6 h. 校准电极, 嘱患者平静呼吸, 取坐位, 清洁并润滑导管, 选择通气较好的鼻孔轻柔地将导管插入鼻腔, 当导管前端到达鼻咽部(15 cm左右)时, 使患者头部前倾至下颌碰到胸部, 以方便导管进入食管. 待进入咽部或者咽喉部后, 嘱患者做吞咽动作, 动态观察显示器以确定电极到达合适位置后固定电极. 让患者适应一段时间后, 根据软件操作向导提示进行数据采集并分析.

1.2.3 24 h食管pH-阻抗联合监测: 使用Digitrapper型24 h pH-Z记录仪(美国Given Imaging 公司), 分析软件为AccuView pH-Z 5.2. 校准电极, 插管方法同食管高分辨率测压, 待电极进入咽部或者咽喉部后, 嘱患者做吞咽动作, 动态观察显示器pH值以确定电极到达胃内后, 轻轻将电极拔出至食管测压所得LES上5 cm左右并固定电极, 调节记录仪至“开始监测”. 嘱患者正常活动, 向患者及其家属交代注意事项及记录日志, 24 h后拔出电极, 并将监测数据导入电脑, 通过软件分析监测结果.

1.2.4 食管高分辨率测压观察指标: 观察下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)静息压与残余压、上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)静息压与残余压、远端波波幅、蠕动波在@LES-3.0 cm和7.0 cm持续时间、LES-11.0 cm至-3.0 cm蠕动波起始速度、远端收缩延迟时间(DL).

1.2.5 24 h食管pH-Z监测观察指标: 观察总计酸反流次数、立卧位反流次数、总计酸反流时间、DeMeester评分、液体反流、气体反流、混合性物质反流.

统计学处理 采用SPSS 23.0 统计软件进行数据分析. 数据符合正态分布的变量资料使用mean±SD表

示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 数据不符合正态分布的计数资料使用中位数表示, 组间比较采用秩和检验. $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

59名符合纳入指标的患者行上消化道内镜、食管高分辨率测压、24 h食管pH-阻抗联合监测; 其中胃镜检查提示RE的患者有27例(男/女: 12/15), 没有提示RE的即非糜烂性GERD的患者有32例(男/女: 14/18); 年龄为43-69岁, 平均年龄为54岁; BMI在21-23 kg/m²之间. 两组间患者数量、性别、年龄、BMI无明显差异, 具有可比性.

2.1 RE组与NERD组食管高分辨率测压相关指标比较 由表1可知: 两组患者在食管上段括约肌压力、食管上段括约肌残余压力、食管下段括约肌残余压力、蠕动波在LES-3.0 cm和7.0 cm持续时间、LES-11.0 cm至-3.0 cm蠕动波起始速度、远端收缩延迟时间的差异无统计学意义($t = 0.52, t = -0.699, t = -0.204, t = -1.563, t = 0.303, t = 1.095; P>0.05$); 在食管下段括约肌压力、远端波波幅的差异有统计学意义($t = -2.34, t = -4.691; P<0.05$).

2.2 RE组与NERD组24 h食管pH-阻抗联合监测相关指标比较 由表2可知, 两组患者总计酸反流次数、立位酸反流次数、卧位酸反流次数、液体反流、气体反流、混合性反流之间的差异无统计学意义($t = 0.371, t = 1.544, t = -1.359, t = 0.626, t = -1.1, t = 0.579; P>0.05$); 在总计酸反流时间及DeMeester评分之间的差异有统计学意义($t = -2.603, t = 6.151; P<0.05$).

3 讨论

20世纪末、21世纪初, 高分辨率食管测压系统的诞生在测压发展史上具有里程碑的意义, 实现了从咽到胃的全程通道分布, 插管后可以一步到位, 使得测压变得快速而高效. 测压导管上的压力感受器可反映相应部位的压力, 通过静息状态压力测定及食管吞咽时的压力测定, 可以了解静息时和吞咽时食管各部分结构(LES、食管体部、UES、胃内)的压力水平, 是目前反映食管动力最直观的方法, 也是诊断食管动力障碍性疾病及研究食管生理的有效重要方法^[8]. 胃食管动力障碍是食管廓清能力下降的重要标志, 也是GERD发生发展的主要原因^[9,10].

胃食管连接部(esophagogastric junction, EGJ)是由LES及膈角(crural diaphragm, CD)组成的^[11]. 食管抗反流机制包括EGJ屏障功能、食管黏膜的防御能力及食管体部的清除功能等, 其中以EGJ屏障功能最为重要^[12,13]. CD相当于LES外括约肌作用, EGJ压于吸气时来源于

表 1 两组患者食管高分辨率测压相关指标比较

指标	RE组	NERD组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
LESP(mmHg)	14.734 ± 5.533	19.663 ± 10.269	-2.34	0.023
UESP(mmHg)	68.085 ± 29.040	64.597 ± 20.995	0.52	0.606
LES残余压(mmHg)	4.456 ± 2.078	4.584 ± 2.662	-0.204	0.839
UES残余压(mmHg)	3.556 ± 1.774	4.753 ± 9.492	-0.699	0.489
远端波波幅(mmHg)	39.167 ± 17.019	63.734 ± 22.261	-4.691	0
蠕动波持续时间(LES-3.0 cm和7.0 cm)(s)	2.633 ± 0.740	2.953 ± 0.860	-1.536	0.13
蠕动波起始速度(LES-11.0 cm至-3.0 cm)(cm/s)	4.204 ± 1.395	4.075 ± 1.799	0.303	0.763
远端收缩延迟(DL)(s)	7.259 ± 3.735	6.222 ± 3.533	1.095	0.278

LESP: 食管下括约肌压力; UESP: 食管上括约肌压力; LES: 食管下括约肌残余压力; UES: 食管上括约肌残余压力; RE: 反流性食管炎; NERD: 非糜烂性反流病。

表 2 两组患者24 h食管pH-阻抗联合监测相关指标比较

指标	RE组	NERD组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
立位酸反流次数	37.926 ± 12.006	36.875 ± 9.774	0.371	0.712
卧位酸反流次数	14.63 ± 8.422	11.875 ± 4.218	1.544	0.131
总计酸反流次数	48.5185 ± 15.024	54.5 ± 18.228	-1.359	0.179
总计酸反流时间(s)	245.519 ± 190.95	400.875 ± 255.610	-2.603	0.012
DeMeester评分	55.893 ± 27.640	22.413 ± 6.530	6.151	0
液体反流	28.852 ± 10.808	26.969 ± 12.071	0.626	0.534
气体反流	13.815 ± 8.727	16.094 ± 7.19	-1.1	0.276
混合性反流	28.963 ± 11.548	27.281 ± 10.747	0.579	0.565

RE: 反流性食管炎; NERD: 非糜烂性反流病。

CD, 呼气末来源于LES^[14]。根据CD及LES的解剖位置, 芝加哥分类中将EGJ形态分为3型, I型及II型可见于生理情况, 随着LES与CD距离增大, EGJ抗反流功能减弱, 当LES及CD距离>2 cm时, 为EGJ分型III型, 提示食管裂孔疝, 是目前诊断食管裂孔疝最准确的方法^[15]。本研究在纳入及排除标准中已去除有食管裂孔疝即EGJ-III型的患者, 故未对EGJ做进一步的分析。

本研究中比较了59名可初步诊断为GERD患者的食管高分辨率测压结果, RE组下食管括约肌静息压及远端波波幅明显低于NERD组($P<0.05$), 而UES静息压、残余压及下食管括约肌残余压等差异无统计学意义($P>0.05$)。引起GERD的先决条件是胃内容物越过LES反流至食管, 静息状态下, LES与胃内形成一定的压力差可有效阻止胃及十二指肠内容物的反流, 故LESP的降低是引起GERD发病重要因素之一^[16]。同时也有研究表明, GERD常见的动力障碍还包括食管收缩波波幅的减弱^[16,17], 收缩波幅的减弱在一定程度上可加重GERD的发生^[18]。本研究证明了不同的GERD患者之间食管动力存在差异性, RE组患者食管动力障碍更明显, LESP降低

更明显, 波幅减弱也更明显。

食管24 h pH-阻抗联合监测不但保留了食管24 h pH监测的优点, 能够记录昼夜食管内pH的变化, 明确有无病理性酸反流, 分析反流与症状的相关性, 还可以敏感记录酸、弱酸、非酸反流, 并分辨反流发生的物理性质如液体、气体或气液混合反流。酸反流对GERD的作用是公认的, 但是在RE及NERD之间有无差异尚存在争议。

本研究通过比较RE组与NERD组24 h监测结果, 得出两组在立卧位酸反流次数、总计酸反流次数及各种物理性质的反流之间的差异无统计学意义($P>0.05$), 与既往文献报道一致; 而在总计酸反流时间及DeMeester评分之间的差异有统计学意义($P<0.05$)。既往有研究表明, 酸反流程度与GERD严重程度可能存在正相关^[19], 胃酸与食管黏膜的接触, 可引起食管黏膜出现炎症, 进而导致食管黏膜的组织细胞发生变化, 接触时间越长, 黏膜炎症越严重, 从而更加重了酸的反流^[20]。但由于个体差异性, 食管上皮细胞对反流的敏感性及其承受能力不同, 也可导致结果不同^[21]。我们的研究显示RE组总计

酸反流时间小于NERD组,与既往研究结果不同,即考虑可能为个体差异或临床数据较少所致。DeMeester评分是根据立/卧位酸暴露时间百分比、酸暴露时间百分比、续超过5 min酸反流次数、酸反流总次数、最长酸暴露时间等综合计算得出,评分超过14.72可诊断为GERD^[22,23]。本研究显示RE组DeMeester评分高于NERD组,与既往研究相同,但仍需要更多的临床数据去进一步确认。

总之,RE与NERD在食管动力及酸反流中存在一定的差异,RE患者食管动力障碍及酸反流较NERD可能更明显。相信随着食管高分辨测压技术及24 h pH-Z监测技术的发展及更加成熟,大家会更重视食管动力及酸反流的检测,会有更多的临床数据指导GERD的临床诊治。

文章亮点

实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种常见病,发病率逐年升高,其反流症状严重影响生活质量,分析食管动力及酸反流特点并明确诊断GERD可在一定程度上指导临床诊治。

实验动机

本研究通过回顾性分析GERD患者食管高分辨测压及24 h食管pH-阻抗监测结果探讨食管动力及酸暴露特点,对临床诊治GERD具有一定的临床意义。

实验目标

本研究通过回顾性分析GERD患者食管动力及酸暴露特点明确不同GERD患者之间的差异,为临床诊治提供参考。

实验方法

回顾性分析59例GERD患者[反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者及非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)患者]性别、年龄、身体质量指数、食管高分辨测压监测结果及24 h食管pH-阻抗监测结果,运用统计学分析RE患者与NERD患者食管动力及酸暴露特点的异同。

实验结果

结果分析中,RE组患者与NERD组患者的食管下段括约肌压力、远端波幅、总计酸反流时间及DeMeester评分之间存在着统计学差异,可作为判别RE与NERD的观察指标。

实验结论

RE患者食管动力障碍及酸反流较NERD重,表明食管动力障碍及酸反流的严重程度在一定程度上可以反映GERD的严重程度,建议出现食管动力障碍及酸反流的患者尽早诊治,以免病情加重。

展望前景

本研究缺乏大样本数据和统计,监测指标较少,后续研究中需扩大病例数,增加相关的监测指标,减少误差,提高准确性。

4 参考文献

- 1 Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF, Shaheen NJ. White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1162-1172 [PMID: 28344064 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.03.021]
- 2 王晓辉,崔立红,弓三东,闫志辉,李超,贺星. 24h食管pH阻抗监测在胃食管反流性咳嗽中的临床应用. *胃肠病学和肝病学杂志* 2016; 25: 913-916 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.08.021]
- 3 Vieth M, Mastracci L, Vakil N, Dent J, Wernersson B, Baldycheva I, Wissmar J, Ruth M, Fiocca R. Epithelial Thickness is a Marker of Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1544-1551.e1 [PMID: 27374007 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.06.018]
- 4 高麦仓,沈强,王学红. 中国西北地区胃食管反流病患者临床特征的多中心研究. *中华消化杂志* 2013; 33: 298-302 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.05.003]
- 5 林三仁,许国铭,胡品津. 中国胃食管反流病共识意见. *中华内科杂志* 2007; 46: 170-173 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2007.04.010]
- 6 邹多武. 胃食管反流病临床研究的热点及思考. *上海医学* 2017; 40: 712-714
- 7 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Globale Konsensusgruppe. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140 [PMID: 18027314 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x]
- 8 李莉,彭丽华. 高分辨率测压法在食管动力检测中的临床应用. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 279-282 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2011.03.025]
- 9 Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 515-525 [PMID: 25965127 DOI: 10.1016/j.suc.2015.02.006]
- 10 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328; quiz 329 [PMID: 23419381 DOI: 10.1038/ajg.2012.444]
- 11 王天佑,郭子皓,陈婧. 胃食管反流病患者中胃食管连接部形态与24 h食管pH-阻抗监测及内镜结果的相关性研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2017; 8 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.08.015]
- 12 Mittal RK, Kassab GS. Esophagogastric junction opening: does it explain the difference between normal subjects and patients with reflux disease? *Gastroenterology* 2003; 125: 1258-1260 [PMID: 14517807 DOI: 10.1016/j.gastro.2003.07.003]
- 13 李鸿斌. 胃食管反流病患者胃食管连接部屏障功能的探讨. *中华医学杂志* 2006; 86: 2382-2385 [DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2006.34.003]

- 14 Tolone S, De Bortoli N, Marabotto E, de Cassan C, Bodini G, Roman S, Furnari M, Savarino V, Docimo L, Savarino E. Esophagogastric junction contractility for clinical assessment in patients with GERD: a real added value? *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1423-1431 [PMID: 26227513 DOI: 10.1111/nmo.12638]
- 15 Weijenberg PW, van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Accuracy of hiatal hernia detection with esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 293-299 [PMID: 25620528 DOI: 10.1111/nmo.12507]
- 16 Ribolsi M, Balestrieri P, Emerenziani S, Guarino MP, Cicala M. Weak peristalsis with large breaks is associated with higher acid exposure and delayed reflux clearance in the supine position in GERD patients. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 46-51 [PMID: 24189712 DOI: 10.1038/ajg.2013.373]
- 17 Porter RF, Kumar N, Drapekin JE, Gyawali CP. Fragmented esophageal smooth muscle contraction segments on high resolution manometry: a marker of esophageal hypomotility. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 763-768, e353 [PMID: 22616632 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01930.x]
- 18 Sugiura T, Iwakiri K, Kotoyori M, Kobayashi M. Relationship between severity of reflux esophagitis according to the Los Angeles classification and esophageal motility. *J Gastroenterol* 2001; 36: 226-230 [PMID: 11324724 DOI: 10.1007/s005350170107]
- 19 王凡, 丁燕, 钱冬梅. 非糜烂性反流病与反流性食管炎症状及食管酸暴露情况. *胃肠病学和肝病杂志* 2011; 20: 557-560 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2011.06.020]
- 20 Kumar N, Porter RF, Chanin JM, Gyawali CP. Analysis of intersegmental trough and proximal latency of smooth muscle contraction using high-resolution esophageal manometry. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 375-381 [PMID: 22240866 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31823d3403]
- 21 Pace F, Pallotta S, Vakil N. Gastroesophageal reflux disease is a progressive disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 409-414 [PMID: 17379585 DOI: 10.1016/j.dld.2006.11.015]
- 22 Sweet MP, Herbell FA, Leard L, Hoopes C, Golden J, Hays S, Patti MG. The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patients awaiting lung transplantation. *Ann Surg* 2006; 244: 491-497 [PMID: 16998357 DOI: 10.1097/01.sla.0000237757.49687.03]
- 23 Lee JH, Park SY, Cho SB, Lee WS, Park CH, Koh YI, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Reflux episode reaching the proximal esophagus are associated with chronic cough. *Gut Liver* 2012; 6: 197-202 [PMID: 22570748 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.2.197]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

大肠侧向发育型肿瘤的临床特征及内镜下手术治疗效果观察

张艳, 张伟, 张莹

张艳, 厦门大学附属翔安医院消化内科 福建省厦门市 361005

张伟, 安阳市肿瘤医院普外一科 河南省安阳市 455000

张莹, 安阳市人民医院消化内科 河南省安阳市 455002

张艳, 副主任医师, 研究方向为消化系统早癌内镜下诊治.

作者贡献分布: 此课题由张艳设计; 研究过程由张伟与张莹操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张伟提供; 数据分析由张莹与张艳完成; 本文写作由张艳完成.

通讯作者: 张伟, 副主任医师, 455000, 河南省安阳市洹滨北路1号, 安阳市肿瘤医院普外一科. aythzw@163.com
电话: 0372-3335791

收稿日期: 2018-10-26

修回日期: 2018-11-16

接受日期: 2018-12-11

在线出版日期: 2018-12-28

Laterally spreading tumors: Clinical features and curative effects of endoscopic surgery

Yan Zhang, Wei Zhang, Ying Zhang

Yan Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China

Wei Zhang, Department of General Surgery, Anyang Tumor Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

Ying Zhang, Department of Gastroenterology, Anyang People's Hospital, Anyang 455002, Henan Province, China

Corresponding author: Wei Zhang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Anyang Tumor Hospital, No. 1, Huanbin North Road, Anyang 455000, Henan Province, China. aythzw@163.com

Received: 2018-10-26

Revised: 2018-11-16

Accepted: 2018-12-11

Published online: 2018-12-28

Abstract

AIM

To investigate the clinical features of laterally spreading tumors (LST) and the curative effects of endoscopic surgery.

METHODS

One hundred and twenty LST patients treated at the department of gastroenterology of Affiliated Xiang'an Hospital of Xiamen University from January 2015 to January 2016 were included, and all of them underwent endoscopic surgery. Age, gender, size of lesion, LST classification, location of lesion, pathological pattern, and pit pattern were recorded. The relations of glandular tube opening and pit pattern with pathological classification as well as curative situations were analyzed.

RESULTS

The ratio of male to female in 120 patients was 1.61:1, and the most common age groups were 60-69 and 50-59. The lesion diameter was mainly 20-29 cm. The rectum was the most frequently involved location, followed by the sigmoid colon. Villous adenoma was the most common pathological classification, followed by tubular villous adenocarcinoma. Homogeneous granular type was the most common type of lesion, followed by nodular mixed type. The pit pattern was mainly III-L type. The nodular mixed type and homogeneous granular type mainly had type IV openings, the pseudo-depressed type mainly had V-A type openings, and the flat elevated type mainly had III-L type openings; the difference among them was statistically significant ($P < 0.05$). The V-A type glandular tube opening was intramucosal carcinoma,

IV type was mainly villous adenoma, and IIIL type was mainly tubular adenoma; the difference among them was statistically significant ($P < 0.05$). There were 9(7.50%) cases who underwent endoscopic submucosal dissection (ESD), 61(50.83%) who underwent endoscopic mucosal resection (EMR), and 50(41.67%) who underwent endoscopic piecemeal mucosal resection (EPMR). The lesion locations of LST in the EMR and EPMR groups were mainly the colon and rectum, and that in the ESD group was mainly the rectum; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The LST diameter in the EMR group was mainly 10-19 cm and 20-29 cm, while that in the ESD group and EPMR group was mainly $> 20-29$ cm; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The postoperative recurrence rate in the EPMR group was significantly higher than those in the EMR group and ESD group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the bleeding rates among the three groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

LST occurs mainly in males, and middle-aged and elderly people are susceptible to the disease. The size of lesion is mainly 20-29 cm, and the rectum is its predilection site. The lesion classification is mainly homogeneous granular type and nodular mixed type. The pit pattern is mainly IIIL type, and the pathological pattern is mostly villous adenoma. Pathological classification and pit pattern have a significant difference. EMR and EPMR are common procedures for treatment of LST, and ESD is usually used to treat rectal lesions. EPMR is suitable for treatment of larger colon and rectum lesions, but it has a higher recurrence rate. EMR is suitable for treatment of smaller colon and rectum lesions.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laterally spreading tumors; Clinical features; Endoscopic; Surgery

Zhang Y, Zhang W, Zhang Y. Laterally spreading tumors: Clinical features and curative effects of endoscopic surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2102-2108
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2102.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2102>

摘要

目的

探讨大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumors, LST)的临床特征及内镜下手术治疗效果。

方法

选择2015-01/2016-01厦门大学附属翔安医院消化内科收治的120例LST患者为研究对象, 均接受内镜下

手术治疗。记录患者年龄、性别、病变大小、LST分型、病变部位、病理类型、腺管开口, 并分析腺管开口、腺管分型与病理分型关系以及治疗情况。

结果

120例患者中男女比例为1.61:1, 年龄以60-69岁、50-59岁最为多见; 病灶直径主要为20-29 cm; 病灶主要位于直肠, 其次为乙状结肠; 病理分型以绒毛状腺瘤最为多见, 其次为管状绒毛状腺瘤; 病灶分型以颗粒均一型最为常见, 其次为结节混合型; 腺管开口主要为IIIL型; 结节混合型和颗粒均一型均以IV型开口为主, 假凹陷型以VA型开口为主, 扁平隆起型以IIIL型开口为主, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); VA型腺管开口均为黏膜内癌, IV型多为绒毛状腺瘤, IIIL型多为管状腺瘤, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 行内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗9例(7.50%), 内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)治疗61例(50.83%), 内镜分次黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)治疗50例(41.67%); EMR和EPMR组LST病灶分布主要为结肠和直肠, ESD组均分布为直肠, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); EMR组LST直径主要为10-19 cm、20-29 cm, ESD组和EPMRLST直径主要为20-29 cm以上, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); EPMR术后复发率高于EMR组、ESD组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 三组出血率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

LST好发于男性, 中老年人群易患病; 病变大小多为20-29 cm; 直肠为其好发部位; 病灶分型主要为颗粒均一型、结节混合型, 腺管开口主要为IIIL型, 病理类型多为绒毛状腺瘤, 不同病理分型、病灶分型腺管开口存在明显差异; EMR和EPMR术是治疗LST的常见术式, ESD常用于治疗直肠病变; EPMR适合结肠和直肠较大病变治疗, 但其复发率较高, EMR适用于结、直肠较小病变治疗。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大肠侧向发育型肿瘤; 临床特征; 内镜; 手术

核心提要: 本研究主要观察大肠侧向发育型肿瘤的临床特征, 分析内镜下不同手术治疗效果, 为大肠侧向发育型肿瘤的手术方式选择提供参考依据。

张艳, 张伟, 张莹. 大肠侧向发育型肿瘤的临床特征及内镜下手术治疗效果观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(36): 2102-2108

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2102.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2102>

0 引言

大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumors, LST)为非息肉样大肠肿瘤中最常见疾病之一,与普通息肉样肿瘤相比,其具有更高的局部浸润性生长和异型增生的危险性^[1,2]。内镜下诊断LST主要分为两步骤,分为发现、识别病灶,确认病灶边界;对病灶各种特征进行观察,判断其病变浸润深度和病理组织学类型^[3-5]。因LST型息肉属平坦型病变,延肠壁横向生长,并不是垂直性生长,且多位于近端结肠,与隆起型相比发现难度更大,易出现漏诊^[6-8]。本研究选择厦门大学附属翔安医院消化内科收治的120例LST患者,分析LST的临床特征及内镜下手术治疗效果,旨在为临床治疗LST手术方式的选择提供参考依据。现将研究结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2016-01厦门大学附属翔安医院消化内科收治的120例LST患者为研究对象,其中男74例,女46例;年龄33-78岁,平均年龄59.85岁±10.16岁;肿瘤直径10-55 mm,平均直径22.16 mm±7.78 mm。

1.2 方法

1.2.1 入选标准: (1)纳入标准: 经肠镜检查确诊为LST;认知功能与精神正常,依从性好者;年龄≥18周岁;凝血功能正常者。(2)排除标准: 合并炎症性肠病者;家族性腺瘤性息肉病等遗传性息肉病;进展性结直肠癌;肠道准备较差,难以配合实施结肠镜检查者;不耐受手术治疗者。

1.2.2 治疗: (1)术前准备: 叮嘱患者术前2 d勿食含粗纤维丰富的食物,如水果、蔬菜等,以清淡流质饮食为主;为减少胃肠蠕动服用解痉灵,3次/d,10 mg/次。检查当日冲服和爽溶液2 L于凌晨3-5 h,直至无大便粪渣排出,否则给予清洁灌肠,至无粪渣排出,必要时可给予适量糖水,以免患者饥饿。(2)内镜检查: 日本Olympus公司CF-H260AZI和CF-260AI电子肠镜进行观察,发现可疑病变或病变后,将病灶充分显露,以0.4%载脂素实施黏膜染色,对病灶类型等情况进行观察,以放大内镜确认病变腺管开口分型后,行充吸气,以便掌握病灶侵犯深度。(2)根据患者病变情况实施内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜分次黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)切除。EMR: 将5-20 mL无菌生理盐水注射液注入病变黏膜下层,至病变黏膜层全部隆起,与其黏膜下充分分离,若病灶直径较大,则以反复注射或多点注射方式。迅速将隆起病变以带齿的圈套器套住,适量抽气,以便一同套入病变为主的部分正常黏膜,将圈套器收紧、间断通

高频纯切电流切除。EPMR: 在病变边缘按EMR方式实施生理盐水注射,至病变与黏膜下分离且完全隆起,分多次套取病变(以带钩圈套器),分次切除,直至将病变彻底切除。ESD: 用针状刀在病变范围外0.5 cm处做一个环状标记,将适量无菌生理盐水注入标记外0.5 cm黏膜下层的深度,病灶周围全部隆起后,沿病灶周围以针状刀环状切开,分离病灶与周围正常黏膜,充分切开肿瘤四周,若肿瘤较大,则充分抬举病变,以flex-knife或IT-Knife实施黏膜下剥离;若肿瘤较小,则将病灶以圈套器剥离、切除。记录内镜治疗各术式的构成比和各术式治疗LST好发部位、直径大小、术后出血情况以及复发情况。

1.2.3 临床特征: 记录患者年龄、性别、病变大小、LST分型^[9]、病变部位、病理类型^[10]、腺管开口^[11],并分析腺管开口与病灶分型、病理类型关系。

统计学处理 采用SPSS 19.0统计学软件,使用 $n(\%)$ 表示计数资料,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 120例患者中男女比例为1.61:1,年龄以60-69岁、50-59岁最为多见;病灶直径主要为20-29 cm;病灶主要位于直肠,其次为乙状结肠;病理分型以绒毛状腺瘤最为多见,其次为管状绒毛状腺瘤;病灶分型以颗粒均一型最为常见,其次为结节混合型;腺管开口主要为IIIL型。(表1-6)。

2.2 腺管开口与病灶分型、病理类型关系 结节混合型和颗粒均一型均以IV型开口为主,假凹陷型以VA型开口为主,扁平隆起型以IIIL型开口为主,差异具有统计学意义($P<0.05$);不同病理分型之间腺管开口情况有明显差异,VA型腺管开口均为黏膜内癌,IV型多为绒毛状腺瘤(图1),IIIL型多为管状腺瘤,差异具有统计学意义($P<0.05$)。(表7和8)。

2.3 内镜治疗 120例患者中行ESD治疗9例(7.50%),EMR治疗61例(50.83%),EPMR治疗50例(41.67%)。均在内镜下成功完整电切。EMR和EPMR组LST病灶分布主要为结肠和直肠,ESD组均分布为直肠,差异具有统计学意义($P<0.05$);EMR组LST直径主要为10-19 cm、20-29 cm,ESD组和EPMR LST直径主要为20-29 cm以上,差异具有统计学意义($P<0.05$);EPMR术后复发率高于EMR组、ESD组,差异具有统计学意义($P<0.05$);三组出血率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表9。

3 讨论

LST为一种特殊形态的大肠腺瘤,主要特点为呈侧向扩

表 1 120例患者年龄分布情况

年龄(岁)	n (%)
33-49	17 (14.17)
50-59	34 (28.33)
60-69	55 (45.83)
> 70	14 (11.67)

表 2 120例患者病灶直径分布情况

病灶直径 (cm)	n (%)
< 20	31 (25.83)
20-29	82 (68.33)
≥30	7 (5.83)

表 3 120例患者病灶部位分布情况

病灶部位	n (%)
盲肠	9 (7.50)
直肠	43 (35.83)
降结肠	11 (9.16)
乙状结肠	30 (25.00)
升结肠	13 (10.83)
横结肠	14 (11.67)

表 4 120例患者病理类型分布情况

病理类型	n (%)
绒毛状腺瘤	58 (48.33)
黏膜内癌	11 (9.17)
管状腺瘤	16 (13.33)
管状绒毛状腺瘤	35 (29.17)

表 5 120例患者病灶分型分布情况

病灶分型	n (%)
非颗粒型	
假凹陷型	7 (5.83)
扁平隆起型	18 (15.00)
颗粒型	
结节混合型	46 (38.33)
颗粒均一型	49 (40.83)

展而非垂直生长、直径>10 mm等, 病理亚型较多且病变组织学形态多样, 存在较高的恶变潜能^[12-15]. LST与大肠癌关系极为密切, 在3年的病程中可发展为大肠癌进展期^[16,17]. LST易出现快速生长或病灶难以识别, 与相同

表 6 120例患者腺管开口分布情况

腺管开口	n (%)
V A型	9 (7.50)
IV型	75 (62.50)
IIIL型	36 (30.00)

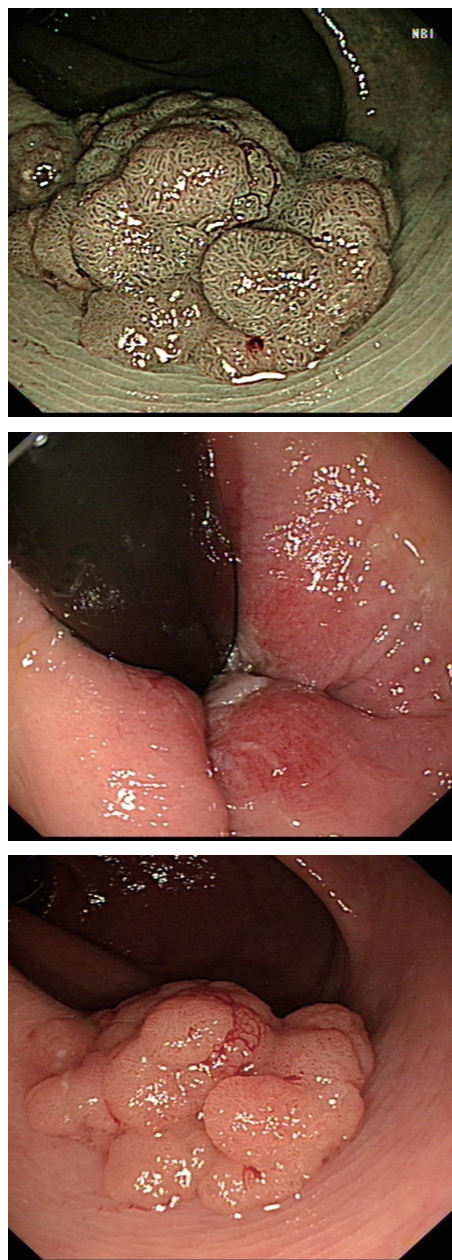


图 1 大鼠内镜下发现回肠末端粘膜呈绒毛状, 诊断为降结肠腺瘤 (典型病例: 温某, 男, 65岁).

大小有蒂息肉相比, 其发生局部侵袭性和高级别黏膜瘤变的危险性较高^[18-20]. LST好发于直肠或近端右侧结肠, 在正常大肠黏膜下不明显, 仅有黏膜粗糙或褪色、轻度发红、血管网中断或不清等表现, 加上近端结肠皱襞褶

表 7 腺管开口与病灶分型关系 n (%)

病灶分型	V A型 ($n = 9$)	IV型 ($n = 75$)	IIIL型 ($n = 36$)	Z	P
假凹陷型	6 (66.67)	1 (1.33)	0	33.882	0.000
扁平隆起型	0	6 (8.00)	12 (33.33)		
结节混合型	1 (11.11)	33 (44.44)	12 (33.33)		
颗粒均一型	2 (22.22)	35 (46.67)	12 (33.33)		

表 8 腺管开口与病理类型的关系 n (%)

病理类型	V A型 ($n = 9$)	IV型 ($n = 75$)	IIIL型 ($n = 36$)	Z	P
绒毛状腺瘤	0	48 (64.00)	10 (27.78)	57.633	0.000
管状腺瘤	0	3 (4.00)	13 (36.11)		
黏膜内癌	9 (100.00)	1 (1.33)	1 (2.78)		
管状绒毛状腺瘤	0	23 (30.67)	12 (33.33)		

表 9 不同治疗方式情况比较 n (%)

分类	ESD ($n = 9$)	EMR ($n = 61$)	EPMR ($n = 50$)	χ^2	P
部位					
直肠	9 (100.00)	21 (34.43)	13 (26.00)	19.814	0.001
结肠	0	37 (60.66)	31 (62.00)		
盲肠	0	3 (4.92)	6 (12.00)		
病灶直径					
10–19 (cm)	0	31 (50.82)	0	81.601	0.000
20–29 (cm)	4 (44.44)	30 (49.18)	48 (96.00)		
≥ 30 (cm)	5 (55.56)	0	2 (4.00)		
出血	1 (11.11)	5 (8.20)	3 (6.00)	0.374	0.829
复发	0	1 (1.80)	7 (14.00)	7.442	0.024

ESD: 内镜黏膜下层剥离术; EMR: 内镜黏膜切除术; EPMR: 内镜分次黏膜切除术。

皱深、结肠袋明显, 常有粪渣、胆汁、黏液等残留, 传统结肠镜检查容易发生漏诊, 应给予高度重视^[21-23]。因此, 充分了解LST临床特征与内镜治疗效果具有极其重要的意义。

本研究中, 120例患者中男女比例为1.61:1, 年龄以60-69岁、50-59岁最为多见; 病灶直径主要为20-29 cm, 提示LST好发于男性、中老年人群, 直径较大。病灶主要位于直肠, 其次为乙状结肠, 主要是因LST生长缓慢且本身不呈现扩展型生长, 不易受肠道蠕动的影 响, 直肠和乙状结肠的蠕动能力相对较弱有关。病灶分型以颗粒均一型最为常见, 假凹陷型病变最少, 可能是因假凹陷型病变黏膜病变较轻, 内镜检查时识别难度较大, 容易出现漏诊有关。腺管开口类型是对LST是否为肿瘤性病变进行判断, 还能评估肿瘤的浸润和恶性程度。本研究中, 腺管开口主要为IIIL型和IV型, V A型占有率较

少; 不同病理分型、病灶分型之间腺管开口情况有明显差异, 提示LST患者存在不同程度的不典型增生或癌变, 临床应加以重视。

虽LST病变直径较大, 但一般黏膜下浸润程度较低, 病变恶性程度不高^[14,24]。故诊治的最佳方式为ESD、EMR、EPMR。EMR是结合内镜黏膜注射术与内镜息肉切除术的一项技术, 其能将部分黏膜切除, 深度至黏膜下层组织^[25,26]。对病变直径较大者, 因受圈套器的限制, 无法一次将病变全套切除, 需分次全套切除病灶, 即EPMR。ESD为一种新型内镜治疗基技术, 在EMR基础上发展而来, 可整块局部切除消化道病变^[27]。本研究中, 120例患者中行ESD治疗9例, EMR治疗61例, EPMR治疗50例, ESD构成比例较低, 是因ESD对器械要求较高, 经济成本较高; 难度大, 操作时间相对较长, 易出现严重的并发症; 需医生经严格的技术培训, 以将操作风险

降低。此外, 对结直肠病变行ESD治疗时, 尚无统一的指南和操作规程, 其治疗效果还需询证医学研究证实^[28,29]。EMR和EPMR组LST病灶分布主要为结肠和直肠, ESD组均分布为直肠; EMR组LST直径主要为10-19 cm、20-29 cm, ESD组和EPMR组LST直径主要为20-29 cm以上, LST病灶主要分布于结肠与直肠, 而ESD可整片剥离, EPMR可经分片多次切除病灶, 故适用于较大的病灶, 而EMR术中圈套器难以一次性将病灶完整切除, 故仅适合治疗较小病灶。EPMR术后复发率高于EMR组、ESD组, 主要是因EPMR分片切除, 易有病灶残留而出现复发有关。

总之, LST好发于男性, 中老年人群易患病; 病变大小多为20-29 cm; 直肠为其好发部位; 病灶分型主要为颗粒均一型、结节混合型, 腺管开口主要为IIIL型, 病理类型多为绒毛状腺瘤, 不同病理分型、病灶分型腺管开口存在明显差异; EMR和EPMR术是治疗LST的常见术式, ESD常用于治疗直肠病变; EPMR适合结肠和直肠较大病变治疗, 但其复发率较高, EMR适用于结、直肠较小病变治疗。

文章亮点

实验背景

大肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumors, LST)为非息肉样大肠肿瘤中最常见疾病之一, 与普通息肉样肿瘤相比, 其具有更高的局部浸润性生长和异型增生的危险性。LST与大肠癌关系极为密切, 在3年的病程中可发展为大肠癌进展期, 充分了解LST临床特征与内镜治疗效果具有极其重要的意义。

实验动机

本研究主要观察大肠LST的临床特征, 通过选择120例LST患者进行分析, 重点观察患者的临床特征情况, 分析内镜手术治疗效果, 为LST的手术方式选择提供参考依据, 对提高LST临床治疗效果有指导意义。

实验目标

本研究主要观察大肠LST的临床特征, 对患者病变大小、LST分型、病变部位、病理类型、腺管开口进行汇总统计, 分析腺管开口与病灶分型、病理类型关系。结果发现结节混合型和颗粒均一型均以IV型开口为主, 假凹陷型以V A型开口为主, 扁平隆起型以IIIL型开口为主; 不同病理分型之间腺管开口情况有明显差异, V A型腺管开口均为黏膜内癌, IV型多为绒毛状腺瘤, IIIL型多为管状腺瘤。这对今后LST的临床诊断有指导意义。

实验方法

本研究采用回顾性分析方式, 能够系统地分析患者病历资料从而总结LST临床特征, 通过 χ^2 对比不同类型的LST临床特征差异, 使研究结果更直观。

实验结果

本研究已达到研究预设目的, 通过调查发现, LST好发于男性, 中老年人群易患病; 病变大小多为20-29 cm; 直肠为其好发部位; 病灶分型主要为颗粒均一型、结节混合型, 腺管开口主要为IIIL型, 病理类型多为绒毛状腺瘤, 不同病理分型、病灶分型腺管开口存在明显差异; 内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜分次黏膜切除术(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)术是治疗LST的常见术式, 内镜黏膜下层剥离术常用于治疗直肠病变; EPMR适合结肠和直肠较大病变治疗, 但其复发率较高, EMR适用于结、直肠较小病变治疗。这对于今后LST临床诊治有参考意义。

实验结论

本研究发现LST的高危人群为中老年男性群体, LST病理特征多样, 内镜下不同手术方式各有适应症, 临床治疗应在准确诊断的前提下选择合适的手术方式, 从而降低LST的复发率。

展望前景

由于本研究采取的是回顾性分析方式, 研究局限性交强, 后期应扩大样本量采取前瞻性研究, 宜进一步观察不同术式治疗LST的差异, 丰富观察指标内容, 多角度观察不同病理特征的LST最佳术式。

4 参考文献

- 1 朱良亮, 于恩达. 大肠侧向发育型肿瘤分子生物学特征的研究进展. 海南医学院学报 2018; 24: 573-576 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20180118.005]
- 2 张艳飞. 大肠侧向发育型肿瘤的诊断及内镜治疗进展. 中国微创外科杂志 2017; 17: 1117-1120 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2017.12.018]
- 3 李珊珊, 王峰, 谷振芳. 老年患者结直肠侧向发育型肿瘤手术切除前后的病理特点及诊疗分析. 实用临床医药杂志 2017; 21: 184-185 [DOI: 10.7619/jcmp.201707063]
- 4 Lee YJ, Kim ES, Park KS, Cho KB, Lee MY, Kim SK, Jeon SW, Jung MK, Jang BI, Kim KO, Lee SH, Kim EY, Kwon JG, Jung JT, Yang CH, Kim WJ, Kim HJ, Seo HE; Daegu-Gyeongbuk Gastrointestinal Study Group (DGSG). Inter-observer agreement in the endoscopic classification of colorectal laterally spreading tumors: a multicenter study between experts and trainees. Dig Dis Sci 2014; 59: 2550-2556 [PMID: 24828919 DOI: 10.1007/s10620-014-3206-3]
- 5 苏虹, 刘明, 陈进忠. 内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术治疗大肠侧向发育型肿瘤的疗效分析. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 46-48 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.01.013]

- 6 龚伟, 黄应龙, 苏秉忠. 结直肠侧向发育型肿瘤的临床病理特征. 现代消化及介入诊疗 2014; 19: 230-233 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2014.04.006]
- 7 Goto SP, Sakamoto N, Mitomi H, Murakami T, Ritsuno H, Ueyama H, Matsumoto K, Shibuya T, Osada T, Nagahara A, Ogihara T, Yao T, Watanabe S. Histological Distinction between the Granular and Nongranular Types of Laterally Spreading Tumors of the Colorectum. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 153935 [PMID: 25183968 DOI: 10.1155/2014/153935]
- 8 彭学, 樊超强, 于劲. 大肠侧向发育型肿瘤的内镜下分型与术后病理的相关性分析. 第三军医大学学报 2014; 36: 2489-2491
- 9 Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellisé M, Dekker E, Ignjatovic-Wilson A, Hoffman A, Longcroft-Wheaton G, Heresbach D, Dumonceau JM, East JE. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014; 46: 435-449 [PMID: 24639382 DOI: 10.1055/s-0034-1365348]
- 10 Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Barone M, Muscatiello N. Non-polypoid colorectal neoplasms: Classification, therapy and follow-up. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5149-5157 [PMID: 25954088 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5149]
- 11 Sakai E, Ohata K, Chiba H, Matsuhashi N, Doi N, Fukushima J, Endo H, Takahashi H, Tsuji S, Yagi K, Matsusaka K, Aburatani H, Nakajima A, Kaneda A. Methylation epigenotypes and genetic features in colorectal laterally spreading tumors. *Int J Cancer* 2014; 135: 1586-1595 [PMID: 24590867 DOI: 10.1002/ijc.28814]
- 12 钟选芳, 张晓慧, 甘爱华. 大肠侧向发育型肿瘤的临床和病理特征回顾性研究. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 624-625 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.09.012]
- 13 吴杰, 霍继荣, 王东. Wnt及整合素信号通路在大肠侧向发育型肿瘤中的表达及与其内镜形态学之间的关系. 南方医科大学学报 2017; 37: 1234-1241 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2017.09.16]
- 14 Miyamoto H, Ikematsu H, Fujii S, Osera S, Odagaki T, Oono Y, Yano T, Ochiai A, Sasaki Y, Kaneko K. Clinicopathological differences of laterally spreading tumors arising in the colon and rectum. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 1069-1075 [PMID: 24986136 DOI: 10.1007/s00384-014-1931-x]
- 15 张海平, 伍威, 杨晟. 内镜下切除结直肠侧向发育型肿瘤的有效性与安全性的Meta分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2016; 10: 1962-1967 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.13.025]
- 16 汪嵘, 孙小雅, 马瑞军. 结肠镜反转技术在经肛门硬式内镜微创手术后直肠大肠侧向发育型肿瘤残留和复发灶处理中的应用. 中国药物与临床 2016; 16: 1659-1661 [DOI: 10.11655/zgzywylc2016.11.049]
- 17 Horiuchi Y, Chino A, Matsuo Y, Kishihara T, Urugami N, Fujimoto Y, Ueno M, Tamegai Y, Hoshino E, Igarashi M. Diagnosis of laterally spreading tumors (LST) in the rectum and selection of treatment: characteristics of each of the subclassifications of LST in the rectum. *Dig Endosc* 2013; 25: 608-614 [PMID: 23369130 DOI: 10.1111/den.12040]
- 18 朱大磊, 何玉善, 肖宝星. 内镜黏膜下剥离术治疗大肠侧向发育型肿瘤的体会. 临床消化病杂志 2016; 28: 115-117 [DOI: 10.3870/1cxh.j.issn.1005-541X.2016.02.16]
- 19 曾玉婷, 孙克文, 陈建平. 大肠侧向发育型肿瘤内镜诊治进展. 临床荟萃 2016; 31: 1272-1276 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2016.11.027]
- 20 李书香, 王艳红, 赵春倩. 内镜和腹腔镜联合治疗在大肠疾病中的临床价值. 河北医药 2016; 38: 3761-3764 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.24.022]
- 21 李尚日, 李艳霞, 沈磊. 内镜智能分光比色技术定位下EMR及ESD治疗大肠侧向发育型肿瘤的疗效比较. 临床消化病杂志 2014; 26: 87-90 [DOI: 10.3870/1cxh.j.issn.1005-541X.2014.02.08]
- 22 何东凌. 内镜黏膜切除术治疗结直肠侧向发育型肿瘤的临床疗效. 中国老年学杂志 2015; 15: 4293-4294 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.15.084]
- 23 杨小乔, 梁彪, 黎程. 简化内镜下黏膜下层剥离术治疗大肠侧向发育型肿瘤的效果. 广东医学 2015; 36: 2386-2388
- 24 王华秀, 练晶晶, 陈世耀. 内镜黏膜下剥离术治疗巨大结直肠侧向发育型肿瘤的临床研究. 中国内镜杂志 2017; 23: 80-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.07.017]
- 25 王晓天, 单红, 张迪. 内镜分片黏膜切除术治疗巨大结直肠平坦型病变的临床评价及复发率随访. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 970-973 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.08.035]
- 26 徐玫丽, 吴杰, 汪春莲. 直肠和结肠来源的侧向发育型肿瘤的临床病理特征差异. 中南大学学报(医学版) 2018; 43: 192-197 [DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.015]
- 27 张菊嫦, 王学青, 李爱民. 结直肠侧向发育型肿瘤的临床病理特征和治疗方法的发展趋势分析. 中华消化杂志 2017; 37: 88-93 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.02.004]
- 28 王芝芝, 王媛, 李乾. 内镜下黏膜分片切除术治疗结肠巨大侧向发育型肿瘤12例. 贵阳医学院学报 2014; 39: 902-904
- 29 高志强, 张学松, 宋毓飞. 结直肠侧向发育型肿瘤的诊治分析(附17例报告). 中国内镜杂志 2017; 23: 103-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.09.020]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



肝细胞癌的鞘脂组学研究进展

蒋莹莹, 郑素军

蒋莹莹, 郑素军, 首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病与人工肝中心 北京市 100069

蒋莹莹, 硕士研究生, 主要研究方向为病毒性肝病.

基金项目: 北京市科学技术委员会资助临床特色项目, No. Z151100004015066; 十三五国家科技攻关项目, Nos. 2017ZX10302201-004; 2017ZX10202203-006.

作者贡献分布: 本文综述由蒋莹莹完成; 郑素军校审.

通讯作者: 郑素军, 教授, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病与人工肝中心. zhengsjun003@126.com

收稿日期: 2018-09-19

修回日期: 2018-10-16

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-12-28

Progress in research of sphingolipids in hepatocellular carcinoma

Ying-Ying Jiang, Su-Jun Zheng

Ying-Ying Jiang, Su-Jun Zheng, Complicated Liver Disease and Artificial Liver Center, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z151100004015066; National Science and Technology Key Project, No. 2017ZX10302201-004 and No. 2017ZX10202203-006.

Corresponding author: Su-Jun Zheng, Professor, Chief Physician, Complicated Liver Disease and Artificial Liver Center, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, 8 Xitoutou, You'anmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. zhengsjun003@126.com

Received: 2018-09-19

Revised: 2018-10-16

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-12-28

Abstract

Sphingolipids are a class of novel lipid bioregulatory molecules that play important roles in regulating cell growth, differentiation, proliferation, and apoptosis. Sphingolipid metabolism disorders could induce the development of various diseases including hepatocellular carcinoma (HCC). With the development of lipidomics, it has been demonstrated that sphingolipids play an increasingly essential role in the occurrence, development, and outcome of HCC. Studies have shown that sphingolipids can be used as a new biomarker for the diagnosis of HCC, and regulation of the sphingolipid metabolism pathway may be a potential target for the treatment of HCC. This paper reviews the current progress in research of sphingolipids with regard to their classification, metabolic pathways, role in the development of HCC, and the possibility as a target for diagnosis and treatment of HCC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sphingolipid; Hepatocellular carcinoma; Ceramide; Glycosphingolipid; Sphingosine 1-phosphate

Jiang YY, Zheng SJ. Progress in research of sphingolipids in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2109-2114

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2109.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2109>

摘要

鞘脂是一系列新型的脂质生物调控分子, 在调控细胞生长、分化、增殖以及凋亡等方面具有重要的生物学作用. 鞘脂代谢紊乱可以诱发包括肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在内的多种疾病的发生. 随着脂质组学技术的发展, 越来越多的研究表明

鞘脂在HCC发生、发展及转归中起到重要的作用. 研究表明鞘脂可以作为诊断HCC的新型标志物, 且调控鞘脂代谢通路可能成为治疗HCC的潜在靶点. 本文从鞘脂的分类、代谢通路, 鞘脂对肝细胞增殖与凋亡的影响, 鞘脂在HCC的发生发展中的作用, 以及鞘脂作为HCC诊断、治疗靶点的可能性等方面的研究现状做一综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 鞘脂; 肝细胞癌; 神经酰胺; 糖鞘脂; 1磷酸鞘氨醇

核心提要: 鞘脂代谢紊乱可以诱发肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生. 鞘脂可以作为诊断HCC的新型标志物, 调控鞘脂代谢通路可能成为治疗HCC的潜在靶点. 本文从鞘脂的分类、鞘脂在HCC的发生发展中的作用、鞘脂作为HCC诊断、治疗靶点的可能性等方面做一综述.

蒋莹莹, 郑素军. 肝细胞癌的鞘脂组学研究进展. 世界华人消化杂志. 2018; 26(36): 2109-2114

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2109.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2109>

0 引言

鞘脂广泛存在于动物、植物、真菌、原核动物和病毒中, 是十八碳氨基乙醇为基本骨架合成的、一系列新型的脂质生物调控分子. 鞘脂在细胞膜结构、能量提供和信号传导方面发挥着重要作用, 可调控细胞生长、分化、迁徙及凋亡过程, 其代谢失常会导致肿瘤、免疫性疾病、炎症、心血管等疾病的发生^[1-5]. 从鞘脂组学角度研究疾病的发生发展规律, 寻找诊断、治疗靶点, 是目前的研究热点之一. 目前, 已有多种研究发现, 鞘脂与肝脏炎症性疾病、肝纤维化、肝细胞脂肪变性等肝脏疾病密切相关^[6-9].

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 位于肿瘤相关死亡的第3位. 大约70%-90%的HCC患者由肝硬化进展而来^[10-12]. 由于HCC早期缺乏典型症状或特异性生物标志物, 许多患者在确诊时已进入晚期阶段, 并且失去了治疗方案选择的最佳时机. 目前手术是HCC最有效的治疗方法, 但并不是所有的HCC患者均适合手术治疗^[13]. 因此寻找HCC新型的诊断标志物及治疗药物十分重要. 近年来有研究发现鞘脂代谢参与了HCC的发生发展过程. 本文从鞘脂的分类、代谢通路, 鞘脂对肝细胞增殖与凋亡的影响, 鞘脂在HCC的发生发展中的作用, 以及鞘脂作为HCC诊断、治疗靶点的可能性等方面做一综述.

1 鞘脂的分类及代谢

鞘脂是一类以鞘氨醇为骨架的较复杂的化合物, 鞘脂类化合物包括神经酰胺(ceramide, Cer)、二氢神经酰胺(dihydroceramide, DHcer)、1-磷酸神经酰胺(ceramide-1-phosphate, Cer-1P)、鞘氨醇(sphingosine, Sph)、二氢鞘氨醇(dihydrosphingosine, DHSph)和1-磷酸鞘氨醇(Sphingosine 1-phosphate, SIP)、糖鞘脂(glycosphingolipids, GlcSPL)、鞘磷脂等. 脂质结构的多样性决定了其具有不同的生理功能.

鞘脂组学(sphingolipidomics)是以鞘脂为靶向的脂质组学, 主要探究鞘脂化合物及其代谢通路的变化^[14]. 利用鞘脂组学研究鞘脂与疾病之间的关系是目前研究的热点^[15,16]. 随着鞘脂组学研究的发展, 其检测方法也取得了长足进展. 目前已经建立鞘脂的分离和分析技术主要包括: 薄层色谱, 高效液相色谱-质谱, 电喷雾电离质谱, 核磁共振等^[8,9]. 鞘脂检测方法的快速发展, 为深入认识鞘脂的结构及其功能奠定了坚实的基础.

鞘脂的代谢较为复杂, 其中Cer处于鞘脂代谢网络中的核心位置(图1), 其合成包括主要发生在内质网的从头合成, 以及由鞘磷脂、糖鞘脂或者其他鞘脂类化合物转化而来的补救合成两条途径. 从头合成途径由L-丝氨酸和棕榈酰辅酶A通过丝氨酸棕榈酰转移酶(serine palmitoyltransferase, SPT)合成3-酮基二氢鞘氨醇, 然后被还原为DHSph, 在神经酰胺合成酶(ceramide synthase, CerS)的作用下生成DHcer, 并进一步生成Cer, 其中SPT是鞘脂从头合成途径的限速酶. 此外, 鞘磷脂通过鞘磷脂酶(phingomyelinase, SMase)、糖鞘脂通过葡萄糖苷酶(GCase)水解等补救合成途径也可以转化成Cer. 合成的Cer一方面可以通过神经酰胺激酶(ceramide kinase, CK)生成Cer-1P; 另一方面可以通过神经酰胺酶(ceramidase, CDase)生成鞘氨醇, 并进一步由鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, SPHK)生成SIP^[1].

2 鞘脂与肝细胞的增殖与凋亡

近年来, 鞘脂代谢与肝脏疾病发生发展之间的关系引起了广泛的关注, 鞘脂介导的代谢通路参与调控肝细胞增殖与凋亡的过程.

研究发现, Cer作为诱导细胞凋亡的介质能够同时触发内源性与外源性的细胞凋亡. Cer能通过内质网和线粒体途径, 参与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)引起的凋亡通路^[17]. TNF作为死亡配体之一, 其与肝脏病理损伤关系最为密切. SMase可以水解鞘磷脂生成Cer, 根据pH的不同, SMase可以分为酸性鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, ASMase)、碱性鞘磷脂酶(alkaline sphingomyelinase, ALKSMase)和中性鞘磷脂酶(neutral sphingomyelinase, NSMase).

见. 有研究者对癌症相关碳水化合物抗原作为诊断HCC的特异性标志物进行了比较, 结果发现抗二硫糖基半乳糖苷, 抗岩藻糖基GM1和抗Gb2有助于鉴别乙肝相关性HCC, 且比甲胎蛋白具有更好的预测灵敏度^[36].

3.3 鞘脂在肝癌治疗中作用 目前越来越多的研究发现鞘脂可以作为肝癌治疗的靶点, 其中Cer在肝癌诊断中的作用引起了广泛的关注. 有研究发现, 多种(潜在)具有抗HCC作用的药物/试剂, 其机制是通过模拟Cer活性或影响Cer水平来发挥抗癌作用. Li等^[7]发现纳米脂质体C6-Cer(LipC6)可以增加小鼠的抗肿瘤免疫应答并减缓肝肿瘤的生长. 在患有肝肿瘤的小鼠中, 注射LipC6可以减少肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)的数量和TAM抑制抗肿瘤免疫应答的能力. 同时, LipC6还增加肿瘤抗原特异性(tumor antigen-specific, TAS)的CD8 + T细胞的抗肿瘤作用. 既往研究显示雷帕霉素(mTOR)在促进HCC的发生、发展及药物抗性中发挥重要作用^[37]. Liu等^[38]发现AZD-8055作为一种新型mTOR抑制剂, 具有抗HCC的作用, 而短链Cer(C6)能够显著增强AZD-8055诱导HCC细胞凋亡的能力. 这种诱导抗存活及促凋亡的协同作用仅发生在原代培养人的HCC细胞中, 而在正常细胞中未见该现象. 也有研究报道^[39], Cer可以作为调节自噬的重要效应分子发挥抗癌作用: 褪黑素可以诱导细胞自噬, 并且可以刺激从头合成途径、增强酸性鞘磷脂酶(ASMase)活性进而使Cer水平升高, 诱导肝癌细胞凋亡. 而抑制丝氨酸棕榈酰转移酶可以阻止褪黑素诱导的自噬和细胞凋亡. 此外, 华蟾素可以通过抑制鞘氨醇激酶1的活性和诱导Cer的产生, 进而诱导培养的HCC细胞的生长抑制和凋亡^[40].

研究证明亚硒酸钠是肝癌细胞系有效的细胞毒性剂^[41]. Chatzakos等^[42]研究提出亚硒酸盐和鞘氨醇激酶1抑制剂的联合应用可用于治疗肝癌, 而对正常肝细胞没有影响. 本研究发现抑制鞘氨醇激酶1的活性能够提高神经酰胺及活性氧的水平, 进而诱导肝癌细胞的凋亡. Ji等^[43]发现马齿苋脑苷A(portulacerebroside A)可以通过调节相关mRNA和蛋白质的表达, 从而抑制人HCCLM3肝癌细胞的侵袭和转移. 这是一项揭示马齿苋脑苷A在肝癌抗转移治疗中的潜在治疗应用的研究.

以上研究结果显示, 鞘脂在今后肝癌的治疗中具有潜在的价值. 但是目前这些试剂/药物在人肝癌患者中的应用鲜有报道, 治疗疗效也尚待评估. 因此, 应深入研究鞘脂在其中所起到的关键作用, 扩展在生物模型中的应用, 充分发挥鞘脂作为治疗肝癌的潜在靶点的优势, 为肝癌治疗药物的研发提供新希望.

4 结论

生物标志物的最终目标是提供改善疾病的诊断或预后

的新方法. 鞘脂作为代谢网络中重要的信使分子及其调节HCC细胞增殖与凋亡的功能, 使鞘脂作为HCC的新型诊断标志物与治疗药物成为可能. 尽管鞘脂代谢及代谢通路中相关酶的研究虽已有长足进展, 但是鞘脂组学在HCC生物学作用以及其作为新兴治疗靶标的相关研究, 目前正处于由结构探究和病理/细胞表型分析向具体生物学作用机制及信号通路研究的转变, 鞘脂在HCC发展中的作用机制及具体信号通路尚未完全明确. 鞘脂对HCC的预防、诊断、治疗及机制仍需要进一步的研究.

5 参考文献

- Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 282-302.e8 [PMID: 29906416 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.031]
- Pralhada Rao R, Vaidyanathan N, Rengasamy M, Mammen Oommen A, Somaiya N, Jagannath MR. Sphingolipid metabolic pathway: an overview of major roles played in human diseases. *J Lipids* 2013; 2013: 178910 [PMID: 23984075 DOI: 10.1155/2013/178910]
- Morales A, Mari M, Garcia-Ruiz C, Colell A, Fernandez-Checa JC. Hepatocarcinogenesis and ceramide/cholesterol metabolism. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12: 364-375 [PMID: 22043999]
- Podbielska M, Szulc ZM, Kurowska E, Hogan EL, Bielawski J, Bielawska A, Bhat NR. Cytokine-induced release of ceramide-enriched exosomes as a mediator of cell death signaling in an oligodendroglioma cell line. *J Lipid Res* 2016; 57: 2028-2039 [PMID: 27623848 DOI: 10.1194/jlr.M070664]
- Knupp J, Martinez-Montañés F, Van Den Bergh F, Cottier S, Schneider R, Beard D, Chang A. Sphingolipid accumulation causes mitochondrial dysregulation and cell death. *Cell Death Differ* 2017; 24: 2044-2053 [PMID: 28800132 DOI: 10.1038/cdd.2017.128]
- Norris GH, Blesso CN. Dietary sphingolipids: potential for management of dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev* 2017; 75: 274-285 [PMID: 28383715 DOI: 10.1093/nutrit/nux004]
- Krautbauer S, Wiest R, Liebisch G, Buechler C. Associations of systemic sphingolipids with measures of hepatic function in liver cirrhosis are related to cholesterol. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2017; 131: 25-32 [PMID: 28647317 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2017.06.004]
- Li JF, Qu F, Zheng SJ, Ren F, Wu HL, Liu M, Ren JY, Chen Y, Duan ZP, Zhang JL. Plasma sphingolipids: potential biomarkers for severe hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *Mol Med Rep* 2015; 12: 323-330 [PMID: 25695872 DOI: 10.3892/mmr.2015.3361]
- Qu F, Zheng SJ, Liu S, Wu CS, Duan ZP, Zhang JL. Serum sphingolipids reflect the severity of chronic HBV infection and predict the mortality of HBV-acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2014; 9: e104988 [PMID: 25136927 DOI: 10.1371/journal.pone.0104988]
- European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]
- Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, Nakagomi R, Kondo M, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Asaoka Y, Tanaka

- Y, Ohtomo K, Shiina S, Koike K. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015; 63: 131-140 [PMID: 25724366 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.031]
- 12 Xu G, Wang Y, Li W, Cao Y, Xu J, Hu Z, Hao Y, Hu L, Sun Y. COX-2 Forms Regulatory Loop with YAP to Promote Proliferation and Tumorigenesis of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Neoplasia* 2018; 20: 324-334 [PMID: 29505957 DOI: 10.1016/j.neo.2017.12.004]
- 13 Kapitanov T, Neumann UP, Schmeding M. Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis: Surgical Resection versus Transarterial Chemoembolization-A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 696120 [PMID: 25642245 DOI: 10.1155/2015/696120]
- 14 Haynes CA, Allegood JC, Park H, Sullards MC. Sphingolipidomics: methods for the comprehensive analysis of sphingolipids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 2696-2708 [PMID: 19147416 DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.12.057]
- 15 Montefusco DJ, Allegood JC, Spiegel S, Cowart LA. Non-alcoholic fatty liver disease: Insights from sphingolipidomics. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 504: 608-616 [PMID: 29778532 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.078]
- 16 Qu L, Qu F, Jia Z, Wang C, Wu C, Zhang J. Integrated targeted sphingolipidomics and transcriptomics reveal abnormal sphingolipid metabolism as a novel mechanism of the hepatotoxicity and nephrotoxicity of triptolide. *J Ethnopharmacol* 2015; 170: 28-38 [PMID: 25978956 DOI: 10.1016/j.jep.2015.05.010]
- 17 Jain A, Beutler O, Ebell K, Korneev S, Holthuis JC. Diverting CERT-mediated ceramide transport to mitochondria triggers Bax-dependent apoptosis. *J Cell Sci* 2017; 130: 360-371 [PMID: 27888218 DOI: 10.1242/jcs.194191]
- 18 Nojima H, Freeman CM, Gulbins E, Lentsch AB. Sphingolipids in liver injury, repair and regeneration. *Biol Chem* 2015; 396: 633-643 [PMID: 25781682 DOI: 10.1515/hsz-2014-0296]
- 19 Ali M, Fritsch J, Zigdon H, Pewzner-Jung Y, Schütze S, Futerman AH. Altering the sphingolipid acyl chain composition prevents LPS/GLN-mediated hepatic failure in mice by disrupting TNFR1 internalization. *Cell Death Dis* 2013; 4: e929 [PMID: 24263103 DOI: 10.1038/cddis.2013.451]
- 20 Nowatari T, Murata S, Nakayama K, Sano N, Maruyama T, Nozaki R, Ikeda N, Fukunaga K, Ohkohchi N. Sphingosine 1-phosphate has anti-apoptotic effect on liver sinusoidal endothelial cells and proliferative effect on hepatocytes in a paracrine manner in human. *Hepatol Res* 2015; 45: 1136-1145 [PMID: 25371278 DOI: 10.1111/hepr.12446]
- 21 Canals D, Perry DM, Jenkins RW, Hannun YA. Drug targeting of sphingolipid metabolism: sphingomyelinases and ceramidases. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 694-712 [PMID: 21615386 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01279.x]
- 22 Li G, Liu D, Kimchi ET, Kaifi JT, Qi X, Manjunath Y, Liu X, Deering T, Avella DM, Fox T, Rockey DC, Schell TD, Kester M, Staveley-O'Carroll KF. Nanoliposome C6-Ceramide Increases the Anti-tumor Immune Response and Slows Growth of Liver Tumors in Mice. *Gastroenterology* 2018; 154: 1024-1036.e9 [PMID: 29408569 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.050]
- 23 Ullio C, Casas J, Brunk UT, Sala G, Fabrias G, Ghidoni R, Bonelli G, Baccino FM, Autelli R. Sphingosine mediates TNF α -induced lysosomal membrane permeabilization and ensuing programmed cell death in hepatoma cells. *J Lipid Res* 2012; 53: 1134-1143 [PMID: 22454477 DOI: 10.1194/jlr.M022384]
- 24 Tagaram HR, Divittore NA, Barth BM, Kaiser JM, Avella D, Kimchi ET, Jiang Y, Isom HC, Kester M, Staveley-O'Carroll KF. Nanoliposomal ceramide prevents in vivo growth of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2011; 60: 695-701 [PMID: 21193455]
- 25 Kolter T, Sandhoff K. Principles of lysosomal membrane digestion: stimulation of sphingolipid degradation by sphingolipid activator proteins and anionic lysosomal lipids. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 81-103 [PMID: 16212488]
- 26 Yin Y, Xu M, Gao J, Li M. Alkaline ceramidase 3 promotes growth of hepatocellular carcinoma cells via regulating S1P/S1PR2/PI3K/AKT signaling. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 1381-1387 [PMID: 30097213 DOI: 10.1016/j.prp.2018.07.029]
- 27 Bao M, Chen Z, Xu Y, Zhao Y, Zha R, Huang S, Liu L, Chen T, Li J, Tu H, He X. Sphingosine kinase 1 promotes tumour cell migration and invasion via the S1P/EDG1 axis in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2012; 32: 331-338 [PMID: 22098666 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02666.x]
- 28 Jin J, Liao W, Yao W, Zhu R, Li Y, He S. Aldo-keto Reductase Family 1 Member B 10 Mediates Liver Cancer Cell Proliferation through Sphingosine-1-Phosphate. *Sci Rep* 2016; 6: 22746 [PMID: 26948042 DOI: 10.1038/srep22746]
- 29 Cheng JC, Wang EY, Yi Y, Thakur A, Tsai SH, Hoodless PA. S1P Stimulates Proliferation by Upregulating CTGF Expression through S1PR2-Mediated YAP Activation. *Mol Cancer Res* 2018; 16: 1543-1555 [PMID: 29903770 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0681]
- 30 Lu PH, Chen MB, Liu YY, Wu MH, Li WT, Wei MX, Liu CY, Qin SK. Identification of sphingosine kinase 1 (SphK1) as a primary target of icaritin in hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget* 2017; 8: 22800-22810 [PMID: 28206952 DOI: 10.18632/oncotarget.15205]
- 31 Grammatikos G, Schoell N, Ferreirós N, Bon D, Herrmann E, Farnik H, Köberle V, Piiper A, Zeuzem S, Kronenberger B, Waidmann O, Pfeilschifter J. Serum sphingolipidomic analyses reveal an upregulation of C16-ceramide and sphingosine-1-phosphate in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 18095-18105 [PMID: 26933996 DOI: 10.18632/oncotarget.7741]
- 32 蒋莹莹, 铁愚, 王扬. 血清鞘脂用于乙肝相关甲胎蛋白阴性肝细胞癌的诊断价值研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2018; 27: 563-568 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.05.020]
- 33 Pinho SS, Carvalho S, Marcos-Pinto R, Magalhães A, Oliveira C, Gu J, Dinis-Ribeiro M, Carneiro F, Seruca R, Reis CA. Gastric cancer: adding glycosylation to the equation. *Trends Mol Med* 2013; 19: 664-676 [PMID: 23932995 DOI: 10.1016/j.molmed.2013.07.003]
- 34 杜昊骐, 于汉杰, 贾丽苑. 糖鞘脂分析技术及相关疾病研究进展. *生物化学与生物物理进展* 2016; 43: 14-27 [DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0326]
- 35 Zhu J, Wang Y, Yu Y, Wang Z, Zhu T, Xu X, Liu H, Hawke D, Zhou D, Li Y. Aberrant fucosylation of glycosphingolipids in human hepatocellular carcinoma tissues. *Liver Int* 2014; 34: 147-160 [PMID: 23902602 DOI: 10.1111/liv.12265]
- 36 Wu CS, Yen CJ, Chou RH, Li ST, Huang WC, Ren CT, Wu CY, Yu YL. Cancer-associated carbohydrate antigens as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e39466 [PMID: 22808038 DOI: 10.1371/journal.pone.0039466]
- 37 Chen BW, Chen W, Liang H, Liu H, Liang C, Zhi X, Hu LQ, Yu XZ, Wei T, Ma T, Xue F, Zheng L, Zhao B, Feng XH, Bai XL, Liang TB. Inhibition of mTORC2 Induces Cell-Cycle Arrest and Enhances the Cytotoxicity of Doxorubicin by Suppressing MDR1 Expression in HCC Cells. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 1805-1815 [PMID: 26026051 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0029]
- 38 Liu M, Gu P, Guo W, Fan X. C6 ceramide sensitizes the anti-hepatocellular carcinoma (HCC) activity by AZD-8055, a novel

- mTORC1/2 dual inhibitor. *Tumour Biol* 2016; 37: 11039-11048 [PMID: 26897748 DOI: 10.1007/s13277-015-4598-1]
- 39 Ordoñez R, Fernández A, Prieto-Domínguez N, Martínez L, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC, Mauriz JL, González-Gallego J. Ceramide metabolism regulates autophagy and apoptotic cell death induced by melatonin in liver cancer cells. *J Pineal Res* 2015; 59: 178-189 [PMID: 25975536 DOI: 10.1111/jpi.12249]
- 40 Cheng L, Chen YZ, Peng Y, Yi N, Gu XS, Jin Y, Bai XM. Ceramide production mediates cinobufotalin-induced growth inhibition and apoptosis in cultured hepatocellular carcinoma cells. *Tumour Biol* 2015; 36: 5763-5771 [PMID: 25724183 DOI: 10.1007/s13277-015-3245-1]
- 41 Erkhembayar S, Mollbrink A, Eriksson LC. The effect of sodium selenite on liver growth and thioredoxin reductase expression in regenerative and neoplastic liver cell proliferation. *Biochem Pharmacol* 2012; 83: 687-693 [PMID: 22177986 DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.004]
- 42 Chatzakos V, Rundlöf AK, Ahmed D, de Verdier PJ, Flygare J. Inhibition of sphingosine kinase 1 enhances cytotoxicity, ceramide levels and ROS formation in liver cancer cells treated with selenite. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 712-721 [PMID: 22727936 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.06.009]
- 43 Ji Q, Zheng GY, Xia W, Chen JY, Meng XY, Zhang H, Rahman K, Xin HL. Inhibition of invasion and metastasis of human liver cancer HCCLM3 cells by portulacacerebroside A. *Pharm Biol* 2015; 53: 773-780 [PMID: 25472720 DOI: 10.3109/13880209.2014.941505]
- 44 Mari M, Fernández-Checa J. Sphingolipid signalling and liver diseases. *Liver Int* 2007; 27: 440-450 [PMID: 17403183 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01475.x]
- 45 Osawa Y, Uchinami H, Bielawski J, Schwabe RF, Hannun YA, Brenner DA. Roles for C16-ceramide and sphingosine 1-phosphate in regulating hepatocyte apoptosis in response to tumor necrosis factor- α . *J Biol Chem* 2005; 280: 27879-27887 [PMID: 15946935 DOI: 10.1074/jbc.M503002200]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

血清胃蛋白酶原对胃部疾病的诊断价值

甘建, 程荣贵, 王韶峰

甘建, 程荣贵, 长治医学院附属和济医院消化科 山西省长治市 046000

王韶峰, 长治市人民医院消化科 山西省长治市 046000

甘建, 硕士研究生, 主要研究胰腺、肝胆、胃肠等消化系统疾病。

作者贡献分布: 本课题由程荣贵主任与王韶峰教授共同指导; 收集文献与论文撰写由甘建完成。

通讯作者: 程荣贵, 主任医师, 046000, 山西省长治市太行东街271号, 长治医学院附属和济医院消化科。624821255@qq.com

收稿日期: 2018-10-13

修回日期: 2018-11-15

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2018-12-28

Diagnostic value of serum pepsinogen in gastric diseases

Jian Gan, Rong-Gui Cheng, Shao-Feng Wang

Jian Gan, Rong-Gui Cheng, Department of Gastroenterology, Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

Shao-Feng Wang, Department of Gastroenterology, Changzhi People's Hospital, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

Corresponding author: Rong-Gui Cheng, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, 271 Taihang Road, Changzhi 046000, Shanxi Province, China. 624821255@qq.com

Received: 2018-10-13

Revised: 2018-11-15

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2018-12-28

Abstract

Serum pepsinogen can reflect the functional status of

the gastric mucosa. The pathological changes of the gastric mucosa include chronic gastritis, gastric ulcer, atrophic gastritis, and gastric cancer, and the relationship between serum pepsinogen and gastric cancer/atrophic gastritis is the most prominent. Since the detection of serum pepsinogen is simple, inexpensive, time-saving, highly sensitive, and highly specific, it has attracted great attention from scholars and is regarded as "serological biopsy". In this paper, we discuss the value of serum pepsinogen in the diagnosis of gastric diseases.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pepsinogen; Peptic ulcer; Atrophic gastritis; Gastric cancer; Serological biopsy

Gan J, Cheng RG, Wang SF. Diagnostic value of serum pepsinogen in gastric diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2115-2119

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2115.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2115>

摘要

血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)能反应胃黏膜功能状态, 胃黏膜的病理改变有慢性胃炎、消化性溃疡、萎缩性胃炎和胃癌等, 其中以血清PG和胃癌/萎缩性胃炎等关系的研究最为突出。血清PG原检测具有简便、价廉、省时、敏感性和特异性好的优点, 因而受到国内外学者极大关注, 被誉为“血清学活检”。本文对血清PG与胃部疾病的研究现状做一概述。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃蛋白酶原; 消化性溃疡; 萎缩性胃炎; 胃癌; 血清学活检

核心提要: 胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)原近年来广受关注, 胃黏膜发生病变往往伴随有血清胃功能的变化, 故PG可以很好的反应胃黏膜功能状态, 以便及时发现高危人群并采取针对性措施(如胃镜精查), 一定程度上避免了盲目扩大胃镜的普查。

甘建, 程荣贵, 王韶峰. 血清胃蛋白酶原对胃部疾病的诊断价值. 世界华人消化杂志 2018; 26(36): 2115-2119

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2115.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2115>

0 引言

诊断胃黏膜病变一直以来以“胃镜+活检”作为金标准, 但由于消化系统疾病在人群中很常见, 对人群普遍进行胃镜筛查不太容易实现且工作量极大, 浪费医疗资源, 况且胃镜检查具有侵入性、痛苦大、依从差、费用相对高和胃镜不易维护等特点. 因此, 探讨一种经济方便、安全有效、适应性广的检测手段将是医生和患者们的极大福音. 在胃黏膜发生病变时会伴有血清学指标的异常, 因此将其用于胃黏膜病变的筛查(特别是胃癌和萎缩性胃炎)成为可能. 近年来血清胃蛋白酶原受到国内外学者极大关注, 被比作“血清学活检”^[1].

1 胃蛋白酶原

胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是胃蛋白酶的前体, 无活性, 分为PG I 和PG II 两个亚群. PG I 主要由胃底腺的主细胞和颈黏液细胞分泌, 而PG II 基本由全胃腺(贲门、胃底、胃窦和幽门等处腺体)和十二指肠上部腺体分泌^[2]. 胃腔内的PG有1%左右进入血液循环, 在没有其他因素干扰的情况下其在血清中的浓度较为稳定, 以此反映胃黏膜的腺体数量及胃黏膜不同部位的分泌水平^[3], 当胃黏膜发生病变时势必会影响血清中PG含量. 如上述, 分泌PG II 的腺体细胞远比PG I 的多、且范围广, 当胃黏膜发生萎缩、化生或癌变时可引起PG I 分泌减少, 血清中PG I 降低; 但上述病变对PG II 的影响不大^[4], 结果导致PG I /PG II (PGR)降低, 因此, 检测血清PG I 并计算PGR对诊断萎缩性胃炎及胃癌有特异性; 同样, 当胃黏膜发生炎症影响血清PG I 和或PG II 时, 则PG I 、PG II 和PGR表现出不同于胃癌时的变化规律. 因此, 血清PG水平为分析不同胃黏膜疾病状态提供了可能.

2 PG与胃部疾病

2.1 PG与消化性溃疡 按照“无酸无溃疡”的观点, 溃疡患者存在胃酸高分泌状态, 除壁细胞增多外也会出

现主细胞的相应增多, 从而导致PG的分泌增加; 另一方面溃疡面的形成削弱了胃黏膜的屏障作用, 胃腔内的PG通过溃疡面渗透到毛细血管以致血液中PG的含量增高; 再之, 消化性溃疡也具有一般炎症的特点, 同样会影响胃黏膜腺体的功能状态, 导致PG分泌进一步增加. 胃内分泌PG II 的腺体比PG I 的腺体多且分布广, 故发生消化性溃疡时PG II 较PG I 上升的更为明显, 结果导致PGR反而低于正常情况, 这一结论也得到了相关研究支持^[5]. 因此, 血清PG I 水平升高、PG II 水平明显升高、PGR下降提示可能有消化性溃疡, 具有重要的指导意义.

2.2 PG与幽门螺旋杆菌感染 由于内镜不能观察到受幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的胃黏膜的免疫病理变化过程, 但这一过程却能被血清PG水平的波动反映出来, 这可能是血清PG的分泌与*H. pylori*免疫应答和特异性*H. pylori*-IgG抗体的产生有关^[6]. 感染*H. pylori*后血清PG升高(PG I 升幅小于PG II), PGR降低, 为此, 有人研究根除*H. pylori*后血清PG和PGR是否恢复正常, 并得到满意结果, 即根除*H. pylori*组的PGR较未根除组和根除前有回升, 得出差异有统计学意义, 并推荐PGR回升作为有效指标来评价*H. pylori*的根除效果^[7,8]. 众所周知, 胃癌与*H. pylori*感染有极大关联, 同样为*H. pylori*高感染率的东亚国家如中国、韩国、日本胃癌发病率高是世界公认, 而非洲地区胃癌发病率却很低, 被学者称为“非洲之谜”^[9], 笔者极大怀疑其中的原因正如其文章中所说: 非洲地区人们的寿命普遍偏低, 而*H. pylori*感染直至发生胃癌是需要较长的一段时间, 如果有人在还没发生胃癌前就因为其他的疾病而死亡的话(如非洲治安差, 该地区丛林多, 毒蛇、猛兽时常出没), 那么这样一部分人群则统计不到, 胃癌发病率当然会被拉低. 所以如能及早检测非洲地区人们的血清PG, 则可能将这一部分隐性人群揪出来, 血清PG的优势此时也就得到体现, 但笔者未能找到有关非洲地区人群血清PG的相关文献. 罕见的研究^[10]如感染EB病毒会使血清PGI和PGR值升高, 并发现EB病毒只与*H. pylori*共存感染. 感染*H. pylori*的人群其血清PG水平较正常人升高, 经过规范的抗*H. pylori*治疗后其血清PG水平较根除前会有明显改善, 故可将血清PG水平变化用来作为*H. pylori*根除效果的评价指标.

2.3 PG与慢性萎缩性胃炎 慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)在人群中较常见, 尤其是老年人, 世界卫生组织将其列为胃癌前状态, 其病因为*H. pylori*感染和或自身免疫反应, 胃镜下表现为胃黏膜萎缩变薄、血管透见、腺体萎缩, 病情迁延难愈, 临床表现为非特异性的消化道症状, CAG常伴随有肠上皮化生、不典型增生, 故容易癌变. 研究表明, 存在胃黏膜萎缩患

者发生胃癌的风险明显高于健康人群, 哪怕只有一小块胃黏膜萎缩, 其发生胃癌的风险仍高出健康人群10倍不止^[11], 如能在此阶段进行干预, 阻断其进展, 则预后很好. 因此PG I 和PGR常常作为筛查CAG的敏感指标, 而很少提及PG II. 当PG I、PG II 和PGR三者都低时对CAG有明显的预警作用, 如病变进一步发展, 则血清PG更为降低, 对CAG的筛查意义也更大. 虽然市面上PG的检测具有良好的一致性, 但达不到临床诊断CAG的效果, 可认为对CAG具有重要的提示作用^[12].

2.4 PG与胃癌 PG与胃癌关系的研究更为引人注目, 也更为多见. 胃癌在全球发病率、死亡率高, 呈现明显的地域性. 国际上, 亚洲的中国、韩国和日本发病率明显高于欧洲和美洲等西方国家^[13]; 在国内, 河南林县、河北磁县两地属太行山地区, 是世界公认的食管癌和胃癌重灾区. 近年来虽然全球胃癌发病率有所下降, 但胃癌在发展中国家的病死率仍居高不下^[14]. 胃癌发生可以用经典Correa假说^[15]解释, 其发生过程较为缓慢, 由于进展期胃癌以前相当长一段时间内患者表现为一般的非特异性消化道症状, 易被忽略, 一旦达到进展期胃癌则基本已失去挽救机会, 预后极差. 对人群实施胃镜普查无疑困难重重, 但若使用简便、价廉、易接受的血清PG进行筛查, 则难度会有明显改善. 发生胃癌时血清PG I、PG II 和PGR会有明显降低, 且降幅较CAG更大, 其可能的原因: 胃癌在CAG基础上发展而来, 萎缩程度进一步加重; 正常胃上皮细胞被肿瘤细胞所取代, 恶变的细胞不能分泌PG, 可能与相关基因受损有关^[16,17]; 加之伴有肠上皮化生或幽门腺化生等情况使血清PG I 明显降低而血清PG II 降低不如血清PG I 明显, 结果PGR也降低. 故血清PG I 水平及PGR明显降低可作为胃癌及其癌前状态可靠的预警指标^[18], 当然, 如果胃癌已行手术切除, 而PGR未回升(仍小于3), 则需要警惕异时性胃肿瘤^[19].

2.5 PG与其他疾病 有文献报道血清PG与胃息肉病变有关, 并且具体到不同类型、部位、大小的胃息肉, 恶变倾向越大的息肉, 血清PG I 和PGR越低^[20], 而发生在胃体、胃底部的息肉其PG I、PGR会更低. 在息肉切除后再进行跟踪调查, 如检测到血清PG水平回升至正常则说明二者有关系, 且更具说服力. 按照胃息肉病变的原理, 也可以研究不同部位、不同大小胃黏膜萎缩或胃癌患者的血清PG, 为临床预测其病变部位、类型和大小提供参考, 但目前为止关于胃息肉与血清PG关系的研究已是极少, 利用血清PG精准预测病变大小和部位还未有人尝试. 笔者猜想, 如果异位胃黏膜也像正常胃黏膜一样可以分泌PG的话, 则可以认为胃黏膜异位的相关疾病也能影响血清PG, 仅有一篇文章有相关提

及^[21], 该文只提到异位胃黏膜免疫组化显示PG为阳性, 至于会不会进一步影响血清PG仍未可知. 胃食管反流时可引起食管炎、咽喉炎、甚至中耳炎, 根据儿童咽鼓管短、宽、直的特点, 有人首次研究并得出患分泌性中耳炎的患儿耳腔中分泌物的PG浓度高于血浆和对照组^[22], 却意外的为研究分泌性中耳炎提供了新思路. 肝硬化伴有门脉高压的患者血清PG I 明显降低, 这可能是门脉高压导致胃黏膜病变, 从而影响PG I 分泌^[23], 所以可利用血清PG I 水平反映肝硬化患者胃黏膜的功能状态(间接反映肝硬化疾病程度)并指导相应治疗. 当然肝功能减退后灭活作用减弱及并发肝肾综合征等影响PG I 的清除在其中占有多大比重就不得而知了, 需要学者们继续深究. 恶性贫血症状隐匿, 起病和进展缓慢, 未及时诊治的病人预后差, 故早期诊断显得尤为重要. 目前, 大量的这类病人(特别是年长者)会接受长期的质子泵抑制剂治疗, 治疗后会使血清PG I 升高, 因此恶性贫血患者在使用质子泵抑制剂治疗后会明显降低PG诊断该病的准确性^[24]. 也有学者研究男性体重与血清PG的关系并得出低PG I 和PGR很可能与两端体重(低体重、高体重)独立相关^[25]. 众所周知, 肥胖会导致众多疾病和肿瘤, 是一种病态现象, 所以体重过低未尝不是一种病态现象, 这可能是上述研究得出低PG I 和PGR与低体重、高体重分别独立相关的原因之一. 其他少见报道如PGR与尿白蛋白排泄程度成正相关, 认为PGR与糖尿病肾病有关, 得出PGR可能是糖尿病肾病的危险因素^[26]. 儿童患胃炎往往会有腹痛, 血清PG升高是胃炎的指标, 那么血清PG对无器质性病变的腹痛患儿是否患有胃炎具有指导作用^[27].

3 结论

血清PG获得众多追捧的背后也存在诸多缺陷, 其一, 在检测CAG和胃癌方面界限不清, 因为二者都表现为血清PG和PGR降低, 统一认可的cut-off值目前仍没有定论, 正如文献^[28]所说——胃癌的诊治受益于危险分层, 但血清PG浓度的截断值需要进一步修改, 以便达到受益最大化; 其二, 血清PG用来筛查胃部疾患的长期效果差, 3年后必须复查^[29]. 血清PG如能联合其他相关标志物, 则能使敏感性和特异性更高, 常见有PG联合胃泌素、*H. pylori*抗体、染色内镜、肿瘤标志物, 甚至PG联合其中多种手段的研究也屡见不鲜, 并在其他疾病方面也有应用, 如联合血清PG I、*H. pylori*感染和胃泌素17三者观察对人群动脉粥样硬化的影响, 为该病及其相关疾病的发病机制和治疗提供了新视角、新方向^[30]. 在胃癌发展机制中, 常伴随着血清PG和胃泌素的变化^[31], 胃癌患者胃泌素水平往往是升高的^[32-34]; 更有研究将胃癌

定位到贲门、胃体和胃底, 并比较胃癌不同时期胃泌素水平, 由此得出血清胃泌素水平与胃癌肿块累及部位和浸润范围有关^[35], 因此通过检测血清PG和胃泌素来提高胃癌及其癌前病变的诊断率是可行的, 也得到不少学者的支持^[36-41]。以往关于血清PG临界值方面全世界并没有统一标准, 我国也多采用国外标准或各大厂商/实验室得推荐值。2017年底一项关于早期胃癌筛查流程的共识意见^[42]出炉, 此共识变更最大之处在于制订出适合我国国情的血清PG临界值, 该值来源于我国120余家医院近15000例病例的综合结果, 而不是国内各大实验室和厂商所推荐的参考值, 更不用说将国外的数据直接应用到我国。目前血清PG与胃部疾病的研究备受关注。虽然血清PG检测具有简便、价廉、省时、敏感性和特异性好的优点, 也优于钡餐检查, 但其对胃部疾病的检出仍不能达到理想的期待值, 其可作为一种初筛方法, “胃镜+活检”仍是不可替代的。对人群用血清PG来进行普查, 如检测出血清PG异常则可行胃镜精查, 二者结合来减少重要病变的漏诊, 初筛未见异常的情况则继续随诊, 如此体现我国胃癌筛查覆盖面广和重点突出的特色。

4 参考文献

- 1 Tu H, Sun L, Dong X, Gong Y, Xu Q, Jing J, Long Q, Flanders WD, Bostick RM, Yuan Y. Temporal changes in serum biomarkers and risk for progression of gastric precancerous lesions: a longitudinal study. *Int J Cancer* 2015; 136: 425-434 [PMID: 24895149 DOI: 10.1002/ijc.29005]
- 2 Agr us L, Kuipers EJ, Kupcinsk s L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, Mahachai V, Yaron N, van Oijen M, Perez Perez G, Rugge M, Ronkainen J, Salaspuro M, Sipponen P, Sugano K, Sung J. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 136-147 [PMID: 22242613 DOI: 10.3109/00365521.2011.645501]
- 3 陈斯亮, 张韶斌, 罗莞超, 高映萍, 李虹, 叶锐. 深圳东部健康人群胃蛋白酶原参考区间值范围. *慢性病学杂志* 2016; 17: 652-655
- 4 伍思翰, 郑奎城. 血清肿瘤标志物应用于胃癌筛查的研究进展. *国外医学(医学地理分册)* 2016; 37: 177-181 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-8883.2016.02.024]
- 5 李昶. 血清胃蛋白酶原含量在胃病中的诊断价值. *临床和实验医学杂志* 2017; 16: 40-43 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.01.013]
- 6 Al-Ezzy AIA. Immunopathological and Modulatory Effects of Cag A+ Genotype on Gastric Mucosa, Inflammatory Response, Pepsinogens, and Gastrin-17 Secretion in Iraqi Patients infected with H. pylori. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6: 794-802 [PMID: 29875848 DOI: 10.3889/oamjms.2018.178]
- 7 朱琦, 熊华, 张尧, 陆红, 艾尼-阿布都热依木. Hp相关性胃病患者Hp根除后血清胃泌素及胃蛋白酶原水平变化及临床意义. *中国医学前沿杂志(电子版)* 2016; 8: 35-38 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2016.02.013]
- 8 Osumi H, Fujisaki J, Suganuma T, Horiuchi Y, Omae M, Yoshio T, Ishiyama A, Tsuchida T, Miki K. A significant increase in the pepsinogen I/II ratio is a reliable biomarker for successful *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One* 2017; 12: e0183980 [PMID: 28854276 DOI: 10.1371/journal.pone.0183980]
- 9 Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. African, Asian or Indian enigma, the East Asian *Helicobacter pylori*: facts or medical myths. *J Dig Dis* 2009; 10: 77-84 [PMID: 19426388 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2009.00368.x]
- 10 Su X, Ye Z, Wang Z, Long Y, Qiu M, He C. Epstein-Barr virus infection associated with pepsinogens and *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer. *Virus Res* 2018; 256: 1-5 [PMID: 30053417 DOI: 10.1016/j.virusres.2018.07.017]
- 11 杜娟, 席妍, 郑珂, 任既晨, 王立波. 多种血清标志物联合检测在诊断老年胃癌患者中的意义. *中国医药导报* 2015; 12: 16-19
- 12 Leja M, Camargo MC, Polaka I, Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Rudzite D, Kikuste I, Vanags A, Kojalo I, Folkmanis V, Kirsners A, Tolmanis I, Rabkin CS. Detection of gastric atrophy by circulating pepsinogens: A comparison of three assays. *Helicobacter* 2017; 22 [PMID: 28557128 DOI: 10.1111/hel.12393]
- 13 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 14 Antwi F, Fazylova N, Garcon MC, Lopez L, Rubiano R, Slyer JT. The effectiveness of web-based programs on the reduction of childhood obesity in school-aged children: A systematic review. *JBI Libr Syst Rev* 2012; 10: 1-14 [PMID: 27820152 DOI: 10.11124/jbisrir-2012-248]
- 15 Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13: 2-9 [PMID: 22188910 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x]
- 16 Lorente S, Doiz O, Trinidad Serrano M, Castillo J, Lan s A. *Helicobacter pylori* stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells. *Gut* 2002; 50: 13-18 [PMID: 11772960]
- 17 李志, 于秒, 刘卫红, 徐维家. 慢性萎缩性胃炎及胃癌患者血清胃蛋白酶原检测的临床价值. *国际检验医学杂志* 2012; 33: 2965-2966
- 18 Cha JH, Jang JS. Clinical correlation between serum pepsinogen level and gastric atrophy in gastric neoplasm. *Korean J Intern Med* 2018 [PMID: 30400679 DOI: 10.3904/kjim.2018.282]
- 19 Kwon Y, Jeon S, Nam S, Shin I. *Helicobacter pylori* infection and serum level of pepsinogen are associated with the risk of metachronous gastric neoplasm after endoscopic resection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 758-767 [PMID: 28799258 DOI: 10.1111/apt.14263]
- 20 丁晓蕊, 贾兴芳, 刘成霞. PG、PGR与胃息肉病理类型的相关性研究. *滨州医学院学报* 2017; 40: 186-188
- 21 陶林, 樊丽琳, 刘海燕. 食管上段异位胃黏膜的组织学特点及临床意义. *第三军医大学学报* 2013; 35: 905-909
- 22 罗花南, 高滢, 马思敬. 儿童分泌性中耳炎中耳腔胃蛋白酶和胃蛋白酶原的表达及临床意义. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志* 2015; 29: 1252-1255
- 23 Mao H, Li R. Changes in serum pepsinogen in patients with liver cirrhosis and portal hypertensive gastropathy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014; 34: 141-143 [PMID: 24463137]
- 24 Martín-Alcolea M, Rodríguez-Hernández I, Aldea M, Rosas I, Junc  J, Granada ML. Chronic proton pump inhibition therapy in the diagnostic accuracy of serum pepsinogen I and gastrin concentrations to identify pernicious anaemia. *Clin Biochem* 2017; 50: 481-484 [PMID: 28109748 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.01.009]
- 25 Kutsuma A, Oshida H, Suwa K, Nakajima K. A possible association of low pepsinogen I and pepsinogen I/II with low and high body weight in Japanese men. *Clin Biochem* 2014; 47: 126-128 [PMID: 24125879 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.10.003]

- 26 Senmaru T, Fukui M, Kuroda M, Tanaka M, Ushigome E, Sakabe K, Nakanishi N, Mineoka Y, Asano M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Serum pepsinogen I/II ratio is correlated with albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2013; 60: 161-166 [PMID: 23047493]
- 27 Kassem E, Naamna M, Mawassy K, Beer-Davidson G, Muhsen K. Helicobacter pylori infection, serum pepsinogens, and pediatric abdominal pain: a pilot study. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1099-1105 [PMID: 28681188 DOI: 10.1007/s00431-017-2955-3]
- 28 Chen XZ, Huang CZ, Hu WX, Liu Y, Yao XQ. Gastric Cancer Screening by Combined Determination of Serum Helicobacter pylori Antibody and Pepsinogen Concentrations: ABC Method for Gastric Cancer Screening. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131: 1232-1239 [PMID: 29722342 DOI: 10.4103/0366-6999.231512]
- 29 Castro C, Dinis-Ribeiro M, Rodrigues ANG, Calheiros T, Santos J, Pereira P, Ramos M, Cunha H, Andrade M, Costa A, Sá L, Antunes L, Bento MJ, Lomba-Viana R. Western long-term accuracy of serum pepsinogen-based gastric cancer screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 274-277 [PMID: 29215432 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001040]
- 30 Shan J, Bai X, Han L, Yuan Y, Yang J, Sun X. Association between atherosclerosis and gastric biomarkers concerning Helicobacter pylori infection in a Chinese healthy population. *Exp Gerontol* 2018; 112: 97-102 [PMID: 30219349 DOI: 10.1016/j.exger.2018.09.009]
- 31 孙涛, 袁媛, 李兆申. 早期胃癌非创伤性检查进展与现状. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 421-427
- 32 韦健健, 马颖才. 胃泌素与胃癌发生、发展的关系研究进展. *中华消化内镜杂志* 2016; 4: 270-272 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.04.024]
- 33 Sun L, Tu H, Liu J, Gong Y, Xu Q, Jing J, Dong N, Yuan Y. A comprehensive evaluation of fasting serum gastrin-17 as a predictor of diseased stomach in Chinese population. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1164-1172 [PMID: 25157583 DOI: 10.3109/00365521.2014.950693]
- 34 闫真, 邵淑琳, 张杰, 刘莹, 石进, 郎海波, 余英, 魏月明, 代静. 血清胃蛋白酶原联合胃泌素17检测在胃癌筛查中的价值. *中国医药* 2016; 12: 1795-1799 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2016.12.013]
- 35 程兆明, 李龙, 陈琳娜. 血清胃蛋白酶原 I、II 与胃泌素联合检测对胃癌的诊断价值. *中华消化内镜杂志* 2002; 1: 32-34
- 36 Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 657-667 [PMID: 28782119 DOI: 10.1111/apt.14248]
- 37 张强, 石新芳, 袁向珍. 联合检测血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 在萎缩性胃炎及胃癌筛查中的价值. *中西医结合心血管病电子杂志* 2017; 5: 178-179 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2017.20.134]
- 38 Haj-Sheikholslami A, Rakhshani N, Amirzargar A, Rafiee R, Shahidi SM, Nikbin B, Khosravi F, Massarrat S. Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 174-179 [PMID: 18237867 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.11.016]
- 39 Shiotani A, Iishi H, Uedo N, Kumamoto M, Nakae Y, Ishiguro S, Tatsuta M, Graham DY. Histologic and serum risk markers for noncardia early gastric cancer. *Int J Cancer* 2005; 115: 463-469 [PMID: 15688378 DOI: 10.1002/ijc.20852]
- 40 Mukoubayashi C, Yanaoka K, Ohata H, Arai K, Tamai H, Oka M, Ichinose M. Serum pepsinogen and gastric cancer screening. *Intern Med* 2007; 46: 261-266 [PMID: 17379991]
- 41 Germaná B, Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, Lecis P, Liatoupolou S, Comparato G, Carloni C, Bertiato G, Battistelli M, Papa N, Aragona G, Cavestro GM, Iori V, Merli R, Bertolini S, Caruana P, Franzé A. Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-Helicobacterpylori antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 501-508 [PMID: 15975537 DOI: 10.1016/j.dld.2005.01.016]
- 42 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中华医学会健康管理学分会. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案2017年,上海). *中华消化内镜杂志* 2018; 2: 77-83 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.02.001]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



中西医结合治疗在脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎患者中的应用效果观察

朱微微, 姚憬, 池美华, 王忠建

朱微微, 姚憬, 池美华, 王忠建, 温州市中西医结合医院中医内科
浙江省温州市 325000

朱微微, 主治医师, 研究方向为中医学内科.

作者贡献分布: 朱微微、姚憬、池美华及王忠建对此文所作贡献两均等; 此课题由朱微微、姚憬、池美华及王忠建设计; 研究过程由姚憬、池美华及王忠建操作完成; 本论文写作由朱微微完成.

通讯作者: 朱微微, 主治医师, 325000, 浙江省温州市鹿城区锦绣路75号, 温州市中西医结合医院中医内科. xizh2285@163.com

收稿日期: 2018-10-19

修回日期: 2018-11-26

接受日期: 2018-12-17

在线出版日期: 2018-12-28

Therapeutic effect of combined traditional Chinese and Western medicine treatment in patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type

Wei-Wei Zhu, Jing Yao, Mei-Hua Chi, Zhong-Jian Wang

Wei-Wei Zhu, Jing Yao, Mei-Hua Chi, Zhong-Jian Wang, Department of Internal Traditional Chinese Medicine, Wenzhou Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei-Wei Zhu, Attending Physician, Department of Internal Traditional Chinese Medicine, Wenzhou Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, 75 Jinxiu Road, Lucheng District, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. xizh2285@163.com

Received: 2018-10-19

Revised: 2018-11-26

Accepted: 2018-12-17

Published online: 2018-12-28

Abstract

AIM

To assess the influence of Shenqi Jianwei granules combined with teprenone on gut hormones and inflammatory factors in patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type.

METHODS

A total of 150 patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type who were treated at Wenzhou Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine from September 2016 to September 2017 were randomly divided into an experimental group and a control group, with 75 cases in each group. Both groups were treated with amoxicillin for anti-infection as well as omeprazole and colloidal pectin to protect the gastric mucosa by acid suppression. Both groups were treated with oral teprenone on the basis of routine treatments, and the experimental group was additionally treated with Shenqi Jianwei granules. After four months of treatment, the clinical efficacy, TCM syndromes scores, serum levels of gut hormones and inflammatory factors, and treatment efficacy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection were compared between the two groups.

RESULTS

The clinical efficacy was better in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores of abdominal distension, stomach pain, anorexia, and fatigue in both groups were significantly decreased compared with the scores before treatment ($P < 0.05$), and these TCM syndrome scores in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before

treatment, there was no significant difference in the levels of endothelin (ET), epidermal growth factor (EGF), calcitonin gene-related peptide (CGRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), or tumor necrosis factor- α (TNF- α) between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of ET, EGF, IL-8, IL-6, and TNF- α were decreased and the CGRP was increased in both groups compared with those before treatment, and the improvement of each index in the experimental group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The treatment efficacy for *H. pylori* infection in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Shenqi Jianwei granules combined with teprenone have significant clinical efficacy in the treatment of chronic atrophic gastritis and can improve the patient's clinical symptoms and relieve the disease.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Shenqi Jianwei granules; Teprenone; Chronic atrophic gastritis; Inflammatory factors; Gut hormones; *Helicobacter pylori*

Zhu WW, Yao J, Chi MH, Wang ZJ. Therapeutic effect of combined traditional Chinese and Western medicine treatment in patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2120-2126
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2120.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2120>

摘要

目的

研究参芪健胃颗粒联合替普瑞酮对脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎患者胃肠激素和炎症因子的影响。

方法

选取2016-09/2017-09于温州市中西医结合医院治疗的脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎的患者150例,按照随机数字表法,将其分为试验组和对照组各75例,两组均予以阿莫西林抗感染、奥美拉唑与胶体果胶铋抑酸保护胃黏膜治疗,对照组在常规治疗基础上予以替普瑞酮口服治疗,试验组在对照组基础上予以参芪健胃颗粒口服治疗。连续治疗4 mo后,分析比较两组患者在临床疗效、中医证候评分、血清胃肠激素、炎症因子水平和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗有效率。

结果

试验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者上腹饱胀、胃部刺痛、

纳差食少和倦怠乏力证候评分均较同组治疗前显著降低($P < 0.05$);且治疗后试验组中医证候评分显著低于对照组($P < 0.05$);治疗前,两组患者血清中胃肠激素内皮素(endothelin, ET)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平无明显差异($P > 0.05$),治疗后两组患者ET、EGF、IL-8、IL-6、TNF- α 低于治疗前,CGRP高于治疗前,且试验组各指标改善程度优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);试验组治疗后*H. pylori*治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义。

结论

参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎临床疗效显著,有效改善患者临床症状缓解病情,值得临床上推广应用。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 参芪健胃颗粒; 替普瑞酮; 慢性萎缩性胃炎; 炎症因子; 胃肠激素

核心提要: 参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎能够有效改善血清中胃肠激素内皮素、表皮生长因子、降钙素基因相关肽、白细胞介素-8、白细胞介素-6及肿瘤坏死因子- α 各项指标,改善患者临床饱腹、胃痛等症状,同时能够提高幽门螺杆菌治疗的有效率,在临床上应当推广运用。

朱微微, 姚憬, 池美华, 王忠建. 中西医结合治疗在脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎患者中的应用效果观察. *世界华人消化杂志* 2018; 26(36): 2120-2126

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2120.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2120>

0 引言

慢性萎缩性胃炎是一种临床上比较常见的疾病,其主要病变为胃黏膜上皮腺体萎缩、数量减少,胃黏膜层变薄、基底变厚,伴有或未伴有肠上皮化生等,临床上主要症状为恶心、食欲不振、上腹部疼痛等。世界卫生组织^[1]将此病定义为胃癌的前期状态。慢性萎缩性胃炎治疗尚无特效药,目前西医主要以抑酸、保护胃黏膜治疗为主,但长时间使用这些药物容易造成各种副作用,影响患者身体健康^[2],替普瑞酮因其能够促进胃肠黏膜微血管循环、清除胃肠黏膜上皮细胞表面的氧自由基从而使得上皮细胞能够更好的修复等作用近年来越来越

多的用于慢性萎缩性胃炎患者^[3]。中医很早就有对该病的描述, 证属“痞满”、“胃脘痛”等范畴, 认为该病主要与脾胃虚弱有关, 治疗上常以温中健脾、和胃理气为主, 近年来越来越多的研究表明中药在治疗该病上能够恢复胃、延缓病情进展及逆转萎缩与肠化等方面优势^[4], 参芪健胃颗粒具有温中健脾、理气和胃、养血化瘀、止痛止酸等作用, 可以很好的调节胃肠蠕动、解除肠道痉挛、改善胃肠黏膜微血管循环、增强机体免疫^[5,6]。本研究即探讨参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎患者的临床疗效, 研究其对胃肠激素及炎症因子的影响, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-09/2017-09于温州市中西医结合医院治疗的慢性萎缩性胃炎的患者150例, 按照随机数字表法, 将其分为试验组和对照组。入选标准: (1)所有患者均符合慢性萎缩性胃炎诊断标准明确诊断^[7]; (2)幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)检测呈阳性; (3)均行胃镜检查, 图像提示慢性萎缩性胃炎, 并取胃黏膜活组织病理检查诊断慢性萎缩性胃炎; (4)根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002版)^[8]中医辨证证型为脾胃虚寒症; (5)年龄16-60岁, 病程>12 mo。排除标准: (1)伴有严重肝肾功能不全者; (2)入选前即已接受相关治疗, 可能影响本实验结果的患者; (3)合并有其他严重疾病的; (4)随访过程中, 病人未按照要求服药的及其他原因导致失访的。全部患者均签订知情同意书, 自愿服从治疗安排。其中试验组75例, 男性35例, 女性40例, 平均年龄42.84岁±5.43岁, 平均病程24.31 mo±3.87 mo; 对照组75例, 男性32例, 女性43例, 平均年龄40.14岁±4.97岁, 平均病程22.95 mo±4.04 mo。比较两组患者在性别、年龄及病程时间上的差异, 无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗药物为: 阿莫西林胶囊: 哈药集团制药总厂, 国药准字H23020932, 规格0.25 g/粒; 奥美拉唑胶囊: 常州四药制药有限公司, 国药准字H10950086, 规格20 mg/粒; 胶体果胶铋胶囊: 哈药集团制药总厂, 国药准字20063479, 规格以Bi计50 mg/粒; 替普瑞酮胶囊: 卫材(中国)药业有限公司, 国药准字H20093656, 规格50 mg/粒; 参芪健胃颗粒: 河南辅仁堂制药有限公司, 国药准字Z10983120, 规格16 g/袋。

两组均予以口服阿莫西林(每次1粒, 每日3次)抗感染、奥美拉唑(每次1粒, 每日2次)及胶体果胶铋(每次3粒, 每日4次)抑酸保护胃黏膜治疗, 其中对照组予以替普瑞酮口服治疗, 每次1粒, 每日3次。试验组在替普瑞酮

口服的基础上, 予以参芪健胃颗粒口服, 每次1包, 每日3次。每周对患者进行一次随访, 连续治疗4 mo后复查各类相关指标。

1.2.2 观察指标: (1)治疗后, 两组患者临床疗效的比较; (2)治疗前后两组中医临床症状评分(上腹饱胀、胃部刺痛、纳差食少和倦怠乏力)变化情况; (3)采用免疫放射荧光法检测两组患者治疗前后, 血清中胃肠激素内皮素(endothelin, ET)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)的变化情况; (4)采用ELISA检测两组患者治疗前后血清中炎症相关因子白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的变化情况; (5)C14呼气实验检测幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗有效率情况。

1.2.3 判定标准: (1)临床疗效标准^[9]: 治愈: 主要症状消失, 其他症状消失或基本消失, 胃镜显示无活动性炎症, 慢性炎症轻度, 病理活检示腺体萎缩、肠上皮化生及异型增生消失; 显效: 主要症状消失, 其他症状基本消失, 胃镜显示无急性炎症, 慢性炎症好转, 病理活检见胃黏膜腺体萎缩、肠上皮化生及异型增生明显减轻; 有效: 主要症状部分改善, 胃镜示黏膜病变较前减少1/2以上, 炎症程度减轻, 病理活检示胃黏膜腺体萎缩、肠上皮化生及异型增生减轻; 无效: 治疗后患者黏膜组织、慢性炎症较前无明显改变甚至加重, 临床症状无明显改善, 病理活检较前无明显改变。总有效率为(治愈+显效+有效)/总例数×100%; (2)中医症状评分参照国家药品监督管理局相关规定^[10], 分为无、轻度、中度、重度四级, 分别记为0、1、2、3分; (3)*H. pylori*治疗有效率计算: (完全根除+*H. pylori*减少)/总例数×100%。

统计学处理 运用SPSS 20.0对数据进行处理分析, 其中临床疗效、*H. pylori*治疗有效率采用率进行比较, 行 χ^2 检验。治疗前后血清ET、EGF、CGRP及IL-8、IL-6、TNF- α 水平及中医症状积分使用mean±SD表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较 试验组总有效率93.33%高于对照组总有效率80%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.770$, $P<0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗前后中医症状评分的比较 治疗前, 两组患者中医症状评分差异无统计学意义($P>0.05$)。经过治疗后, 两组患者中医症状评分均低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且试验组的中医症状评分降低程度

表 1 两组临床疗效的比较($n = 75, n (\%)$)

分组	治愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	15 (20.00)	33 (44.00)	22 (29.33)	5 (6.67)	70 (93.33)
对照组	13 (17.34)	26 (34.67)	21 (28.00)	15 (20.00)	60 (80.00)
χ^2	5.770				
P	0.016				

表 2 两组中医症状评分($n = 75, \text{mean} \pm \text{SD}$)

分组	观察时间	上腹饱胀 (分)	胃部刺痛 (分)	纳差食少 (分)	倦怠乏力 (分)
试验组	治疗前	2.57 \pm 0.56	2.83 \pm 0.64	2.16 \pm 0.43	2.12 \pm 0.38
	治疗后	1.05 \pm 0.14 ^a	1.14 \pm 0.27 ^a	0.83 \pm 0.12 ^a	0.73 \pm 0.24 ^a
对照组	治疗前	2.53 \pm 0.54	2.85 \pm 0.67	2.18 \pm 0.47	2.15 \pm 0.41
	治疗后	1.47 \pm 0.23 ^{ac}	1.82 \pm 0.32 ^{ac}	1.53 \pm 0.18 ^{ac}	1.48 \pm 0.37 ^{ac}

^a $P < 0.05$, 与同组比较; ^c $P < 0.05$, 与试验组比较。表 3 两组血清胃肠激素水平的比较($n = 75, \text{mean} \pm \text{SD}$)

分组	ET (ng/L)		EGF (ng/mL)		CGRP (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	53.98 \pm 6.57	36.56 \pm 5.64 ^a	4.58 \pm 0.75	2.78 \pm 0.33 ^a	27.54 \pm 5.37	39.23 \pm 6.46 ^a
对照组	54.37 \pm 6.26	44.68 \pm 5.82 ^{ac}	4.78 \pm 0.49	3.89 \pm 0.31 ^{ac}	27.84 \pm 5.51	32.96 \pm 6.52 ^{ac}

^a $P < 0.05$, 与同组比较; ^c $P < 0.05$, 与试验组比较。ET: 内皮素; EGF: 表皮生长因子; CGRP: 降钙素基因相关肽。表 4 两组血清炎症因子的比较($n = 75, \text{mean} \pm \text{SD}$)

分组	IL-8 (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)		TNF- α (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	41.56 \pm 7.62	31.32 \pm 6.37 ^a	27.55 \pm 6.43	20.51 \pm 4.38 ^a	39.85 \pm 8.84	27.74 \pm 8.43 ^a
对照组	40.87 \pm 7.43	37.48 \pm 6.83 ^{ac}	27.97 \pm 6.85	24.32 \pm 4.25 ^{ac}	38.98 \pm 9.01	34.82 \pm 8.54 ^{ac}

^a $P < 0.05$, 与同组比较; ^c $P < 0.05$, 与试验组比较。IL-8: 白细胞介素-8; IL-6: 白细胞介素-6; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α 。

高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组血清胃肠激素水平的比较 治疗前, 两组患者ET、EGF、CGRP水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过治疗后, 两组患者ET、EGF低于治疗前, CGRP高于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且试验组各指标升高或减少程度高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组血清中炎症相关因子的比较 治疗前, 两组患者IL-8、IL-6、TNF- α 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过治疗后, 两组患者IL-8、IL-6、TNF- α 均低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组这些指标低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 *H. pylori*治疗有效率变化情况 试验组治疗后, *H. pylori*治疗有效率82.67%高于对照组64%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

慢性萎缩性胃炎是消化系统常见疾病, 其具体的发病机制目前还不是很清楚, 诱发该病发生的因素较多, 主要有饮食辛辣、精神高度紧张、*H. pylori*、放射性因素及遗传等因素, 其中*H. pylori*跟该病发生有着密切的关系^[11]。中医认为该病多由感受外邪、饮食不和、情志不调和脾胃虚弱等因素损伤脾胃, 引起脾胃升降失职、中焦气机不利而发病^[12]。该病的治疗, 目前以药物治疗为主, 其

表 5 两组幽门螺杆菌治疗有效率的比较($n = 75, n (\%)$)

分组	完全根除	减少	无效	治疗有效率
试验组	42 (56.00)		13 (17.33)	62 (82.67)
对照组	30 (40.00)	18 (24.00)	27 (36.00)	48 (64.00)
χ^2				6.682
P				0.001

中又以中西医结合治疗效果最为理想^[13]。

替普瑞酮是一种萜类药物, 是一种胃黏膜保护剂, 具有很强的修复黏膜组织以及抗溃疡的作用, 通过增加重碳酸盐在胃液中的比重, 同时可以促进前列腺素的合成, 从而发挥改善黏膜微环境, 促进黏膜修复和提高防御功能^[14], 从而进一步减轻*H. pylori*对胃黏膜的损害提高抗*H. pylori*的作用^[15]。参芪健胃颗粒主要成分为党参、当归、山楂、黄芪、茯苓、甘草、白术、桂枝、陈皮、紫苏梗、白芍、海螵蛸、土木香、蒲公英组成, 具有温中健脾、理气合胃的功效, 可用于脾胃虚寒的慢性萎缩性胃炎患者, 对于恶心、呕逆、胃部不适、胃疼痛、胃痉挛都具有很好的疗效^[16]。现代医学研究发现其能够提高胃泌素的分泌量、降低血清中IL-2的含量, 从而减轻胃黏膜上皮病理改变, 缓解慢性萎缩性胃炎的发展^[5]。

本研究既参考各类关于慢性萎缩性胃炎的中西医结合治疗的研究进展, 结合临床应用实践, 分析参芪健胃颗粒治疗慢性萎缩性胃炎的疗效, 结果发现试验组患者治疗后的总临床有效率显著升高, 且在缓解常见中医临床症状如上腹饱胀、胃部刺痛、纳差食少和倦怠乏力上效果显著优于单纯西药组, 说明中药可以增强治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效, 起到叠加效应, 其可能的作用是参芪健胃颗粒中的白术、甘草具有一定的抗菌作用, 能够改善胃黏膜环境, 降低不良刺激对胃黏膜的损害, 同时服用中药复方能够增强提高人体机体免疫力, 提高血清中T淋巴细胞中的CD4细胞, 降低CD8细胞, 从而改善免疫炎症反应^[17]。

在血清学指标上, 两组患者经过治疗后, 血清胃肠激素水平及炎症相关因子水平较治疗前都有所改善, 其中试验组能够更好的降低血清中IL-8、IL-6、TNF- α 的水平, 而IL-8、IL-6、TNF- α 属于促炎症因子, 可以诱导促进急性反应蛋白合成、促进细胞炎症反应和炎性细胞聚集和活化, 活化跟炎症介导相关的免疫应答, 促进释放活性产物, 从而加重慢性萎缩性胃炎的病情^[18,19], 说明两种治疗都可以通过降低IL-8、IL-6、TNF- α 水平从而达到控制临床慢性炎症反应, 减轻病情的目的, 而使用中西医结合治疗组降低这些炎症指标

的能力更明显, 这可能与参芪健胃颗粒通过改善胃黏膜的血运、提高黏膜屏障功能、促进胃黏膜再生以及促进溃疡面愈合, 进而减缓炎症因子对黏膜的进一步损坏而减少炎症的发生。试验组ET、EGF的降低程度和CGRP的升高程度高于对照组, 说明中西医结合治疗能够更好的缓解ET缩血管的作用以及改善CGRP舒张血管的作用, 这可能是因为参芪健胃颗粒中白芍、土木香、党参、白术、桂枝、茯苓、黄芪等14味中药通过降低ET、升高CGRP从而有效改善胃肠黏膜微循环供血, 减少慢性萎缩性胃炎的发生^[20], 而EGF作为生长因子类蛋白激素, 当胃黏膜受到炎性刺激时其表达水平可以急速升高, 是反应炎症水平的一个指标^[21], 这也说明了试验组的炎症水平要低于对照组, 炎症改善更为有效。这些研究与郝建军等^[22]人的临床研究结果基本一致。

*H. pylori*感染被认为是胃炎致病的主要因素, 能诱导胃黏膜上皮细胞的凋亡, 造成胃黏膜增殖与凋亡的不平衡, 导致胃黏膜受损, 从而导致胃病的发生^[23]。本研究中试验组*H. pylori*治疗有效率高于对照组, 从而减少了*H. pylori*对胃黏膜凋亡的影响, 减少胃黏膜的损伤而改善慢性萎缩性胃炎。

总之, 参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效显著, 可以提高患者治疗总有效率及*H. pylori*的治疗有效率, 可以改善患者胃肠激素水平, 降低血清炎症因子, 从而改善患者临床症状缓解病情。因此在临床上可以进行推广治疗。

文章亮点

实验背景

慢性萎缩性胃炎是临床常见的一种疾病, 中西医结合治疗在该领域具有优势, 通过系统分析血清各项炎症指标及临床症状缓解可以为中西医结合治疗提供理论依据。

实验动机

本文即研究参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效, 从血清学指标及临床症状缓解情况

等入手, 分析两组患者的治疗情况. 从而为今后中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎提供理论依据, 为提高临床治疗疗效奠定基础.

实验目标

本文主要目标为探讨参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗与单纯替普瑞酮治疗在患者血清各项指标、症状缓解、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)改善情况等方面的差异, 为指导临床医生提高慢性萎缩性胃炎的疗效提供了方法思路.

实验方法

本文通过随机对照研究, 确立了两组不同治疗方案的患者, 通过排除及纳入标准, 选取合适入组成员. 采取患者血液样本进行分析化验、*H. pylori*检测分析以及患者中医临床症状评分, 收集分析数据, 比较两组治疗方案的临床效果. 文章不仅从血清学治疗及*H. pylori*的改善上进行了分析研究, 同时针对中医临床症状进行了量化评分, 多角度阐述了临床治疗效果, 不管是对西医还是中医都具有一定的临床指导意义.

实验结果

本文实验结果明确, 参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎临床疗效显著, 有效改善患者临床症状缓解病情, 达到了本次研究的目的.

实验结论

本研究发现参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎具有优势. 该治疗方法能够提高患者治疗总有效率及*H. pylori*的治疗有效率, 可以改善患者胃肠激素水平, 降低血清炎症因子, 从而改善患者临床症状缓解病情. 在临床中应当对中西医结合治疗该病进行推广.

展望前景

本研究存在一定的局限性, 即只是研究了一种中成药联合治疗慢性萎缩性胃炎, 同时对于慢性萎缩性胃炎的中医证型也有一定的限制, 在临床上运用是需要进行准确的中医辨证分型治疗. 在今后的研究中, 应当进一步研究不同证型的慢性萎缩性胃炎的中西医治疗方法, 进行必要的概括及总结, 扩大治疗的范围, 为更好的治疗临床医生诊治疗效提供理论依据.

4 参考文献

- 1 马湘宁. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的疗效评价. 医学信息 2014; 21: 609 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.21.806]

- 2 王建国. 养胃颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴肠化的疗效观察. 临床合理用药 2015; 8: 144-145 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.15.076]
- 3 张蔚. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的临床分析. 当代医学 2016; 22: 135-136 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.12.089]
- 4 马小芬, 朱清, 卜全慧, 黄重发. 慢性萎缩性胃炎的中医药研究进展. 西部中医药 2016; 29: 134-137 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2015.04.096]
- 5 苗明三, 张玉林, 杨亚蕾. 参芪健胃颗粒对大鼠慢性萎缩性胃炎的影响. 中药药理与临床 2008; 24: 66-68 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-859X.2008.06.031]
- 6 白明学, 苗明三, 张玉林, 史晶晶, 杨亚蕾, 刘会丽. 参芪健胃颗粒抗炎效应. 中国组织工程研究与临床康复 2007; 11: 7635-7637 [DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2007.38.043]
- 7 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 中华消化杂志 2013; 33: 5-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2013.01.007]
- 8 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社 2002; 163-167
- 9 慢性胃炎中西医结合诊治共识意见(2011天津). 中国中西医结合杂志 2012; 32: 738-743
- 10 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社 2002; 352-354
- 11 陈得枝, 张振辉, 黎瑞怡, 黄启聪. 替普瑞酮对慢性萎缩性胃炎转归的作用分析. 中国实用医药 2017; 12: 98-100 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.20.051]
- 12 朱永钦, 朱永苹, 黄连梅, 韦维, 林寿宁, 唐友明, 廖冬燕, 刘玉, 李艳波, 奚锦要, 罗昭琼, 蒙晓冰. 慢性萎缩性胃炎中医病因病机和辨证分型的临床研究进展. 中华中医药学刊 2017; 35: 322-325 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2017.02.018]
- 13 刁鹏, 夏李明, 廖伟琳, 刘锐荣. 中西医结合治疗幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎的Meta分析. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 1161-1164 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.11.07]
- 14 王卫东, 曾秀冬, 谢梅, 徐春红. 替普瑞酮的胃黏膜保护作用及其临床应用. 医药导报 2003; 22: 465-466 [DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2003.07.024]
- 15 冯雪芹, 胡兵, 梁海英, 王慎玉, 刘为冬, 陈健. 替普瑞酮联合叶酸治疗慢性萎缩性胃炎的临床观察. 中国医药 2012; 7: 309-310 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.03.021]
- 16 吴铮. 参芪健胃颗粒联合舒肝解郁胶囊治疗慢性萎缩性胃炎伴焦虑抑郁临床研究. 中国药业 2017; 26: 66-69 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2017.20.020]
- 17 周继旺, 王巧明, 王昌雄, 郑逢民. 参芪健胃颗粒对慢性萎缩性胃炎患者胃动素、胃泌素及免疫功能的影响. 中华全科医学 2018; 16: 1467-1469; 1549 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000401]
- 18 楚有良, 张沂, 陶梅, 张玲霞, 曹广周. 血清IL-6、IL-8在盐水致大鼠萎缩性胃炎发生发展过程中的作用. 陕西医学杂志 2007; 36: 807-809 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2007.07.012]
- 19 谢宇锋, 陈赞, 冯军, 杨宗保, 吴云天, 王曙辉. 御寒暖胃膏穴位贴敷对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜TNF- α 、PCNA的影响. 新中医 2016; 12: 300-304 [DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.05.112]
- 20 刘俊平, 王岩英, 郭青梅, 刘运芳. 星状神经节阻滞对胃溃疡患者血浆ET-1、CGRP水平的影响. 山东医药 2009; 49: 77-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2009.40.039]
- 21 杨幼新, 袁红霞, 代二庆, 赵强, 马艳. 慢性萎缩性胃炎癌前病变中医证型与EGF、EGFR、TGF- α 表达的相关性初探. 上海中医药杂志 2008; 42: 5-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1334.2008.07.003]
- 22 郝建军, 苗海军, 杨铮. 参芪健胃颗粒联合替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究. 现代药物与临床 2016; 31: 1750-1754 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.015]
- 23 Targosz A, Brzozowski T, Pierzchalski P, Szczyrk U, Ptak-Belowska A, Konturek SJ, Pawlik W. *Helicobacter pylori*

promotes apoptosis, activates cyclooxygenase (COX)-2 and inhibits heat shock protein HSP70 in gastric cancer epithelial

cells. *Inflamm Res* 2012; 61: 955-966 [PMID: 22610150 DOI: 10.1007/s00011-012-0487-x]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

3DSTI评估胃癌患者经蒽环类药物化疗后左心室功能变化的临床应用

张 玮, 黄敬垣, 李 浩

张玮, 嘉兴市第二医院超声诊断科 浙江省嘉兴市 314000

黄敬垣, 树兰(杭州)医院超声科 浙江省杭州市 310022

李浩, 杭州市中医院超声诊断科 浙江省杭州市 310013

张玮, 主治医师, 主要从事心脏超声研究工作.

作者贡献分布: 此课题由张玮设计; 研究过程由张玮、黄敬垣及李浩共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张玮提供; 数据分析及论文写作由张玮完成.

通讯作者: 张玮, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市环城北路1518号, 嘉兴市第二医院超声诊断科. f2018smallsun@163.com
电话: 0573-82080930

收稿日期: 2018-10-23

修回日期: 2018-11-12

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2018-12-28

Clinical application of three-dimensional speckle tracking imaging in evaluating left ventricular function in patients with gastric cancer after anthracycline chemotherapy

Wei Zhang, Jing-Yuan Huang, Hao Li

Wei Zhang, Department of Ultrasonography, Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Jing-Yuan Huang, Department of Ultrasonography, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Hao Li, Department of Ultrasonography, Hangzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wei Zhang, Chief Physician, Department of Ultrasonography, Second Hospital of Jiaxing, 1518 North

Huancheng Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. f2018smallsun@163.com

Received: 2018-10-23

Revised: 2018-11-12

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2018-12-28

Abstract

AIM

To assess the clinical application of three-dimensional speckle tracking imaging (3DSTI) in evaluating left ventricular function in patients with gastric cancer (GC) after anthracycline chemotherapy.

METHODS

Thirty-five patients with GC who received anthracycline chemotherapy (ECF-L) after operation were selected as subjects (chemotherapy group). Routine echocardiography and 3DSTI were performed before and after the second, fourth, and sixth cycles of chemotherapy. The left ventricular function parameters before and after chemotherapy were compared. Meanwhile, 30 healthy volunteers were selected as a control group.

RESULTS

The left ventricular global longitudinal strain (GLS) and global area strain (GAS) after the fourth and sixth cycles of chemotherapy in the chemotherapy group were significantly lower than those in the control group and those before and after the second cycles of chemotherapy ($P < 0.05$). Compared with the control group, no significant difference was noted in left ventricular fractional shortening (LVFS), left ventricular ejection fraction (LVEF), global circular strain (GCS), or global radial strain (GRS) in patients before and after the second, fourth, and sixth cycles of chemotherapy ($P > 0.05$).

CONCLUSION

3DSTI can effectively monitor the early impairment of left ventricular function in GC patients after anthracycline chemotherapy, and the sensitivities of GAS and GLS parameters are higher, which can provide a reference for clinical treatment.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Echocardiography; Three-dimensional speckle tracking imaging; Anthracycline; Gastric cancer; Left ventricular function

Zhang W, Huang JY, Li H. Clinical application of three-dimensional speckle tracking imaging in evaluating left ventricular function in patients with gastric cancer after anthracycline chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2127-2132
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2127.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2127>

摘要

目的

探讨三维斑点追踪成像(three-dimensional speckle tracking image, 3DSTI)评估胃癌(gastric cancer, GC)患者经蒽环类药物化疗后左心室功能变化的临床应用。

方法

选取在嘉兴市第二医院行GC术后接受蒽环类药物化疗(采用ECF-L联合化疗方案)的35例GC患者作为研究对象(化疗组), 于化疗前和化疗第2周期、第4周期及第6周期后行常规超声心动图及3DSTI检查, 比较化疗前后左心室功能参数。同期选取30例健康志愿者作为对照组。

结果

化疗组在化疗第4周期、第6周期后的左室整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)和整体面积应变(global area strain, GAS)较对照组、化疗前、化疗第2周期后明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 化疗组在化疗前、化疗第2周期、第4周期及第6周期后的左室短轴缩短率、左室射血分数、整体圆周应变以及整体径向应变与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

3DSTI能有效监测蒽环类药物对GC患者左心室功能的早期损害, 其中GAS及GLS参数的敏感性较高, 可为临床治疗提供参考。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声心动描记术; 三维斑点追踪成像; 蒽环类药物;

胃癌; 左心室功能

核心提要: 蒽环类药物属于广谱性抗癌药物, 具有一定的心脏毒性。本研究应用三维斑点追踪成像评估其对左心室心肌功能的早期影响, 以期指导临床治疗。

张玮, 黄敬垣, 李浩. 3DSTI评估胃癌患者经蒽环类药物化疗后左心室功能变化的临床应用. *世界华人消化杂志* 2018; 26(36): 2127-2132

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2127.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i36.2127>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种较为常见的消化道恶性肿瘤, 在我国有着较高发病率, 发病人群中有着分期晚且预后差等特点, 而对于晚期GC患者在接受根治性手术后, 常采用蒽环类联合氟尿嘧啶和铂类进行联合化疗^[1]。蒽环类药物虽然是一类具有高效性、广谱性的抗癌药物, 有助于提高患者生存率以及减少肿瘤复发率, 但同时具有心脏毒性, 损害心肌功能^[2], 因此早期评估其对心肌功能的影响有着重要意义。目前关于三维斑点追踪成像(three-dimensional speckle tracking image, 3DSTI)在此研究方向中的应用鲜有报道^[3]。本研究旨在运用3DSTI监测GC患者经蒽环类药物化疗前后左心室功能变化, 以期对临床治疗提高有价值的参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-02/2018-08期间, 在嘉兴市第二医院行GC术后接受蒽环类药物化疗(采用ECF-L联合化疗方案)的35例GC患者作为研究对象, 年龄40-68岁, 平均年龄52.49岁±7.48岁, 男26例, 女9例。患者纳入标准: (1)行GC根治性手术; (2)无远处转移; (3)同期未曾接受放射治疗及介入治疗; (4)无心脏疾患; (5)患者知情同意。另同期选取30例健康志愿者作为对照组, 年龄38-65岁, 平均年龄50.44岁±6.65岁, 男22例, 女8例, 经超声心动图、心电图、实验室等检查, 排除心血管疾病。化疗组($\chi^2 = 0.008, P = 0.931$)、年龄($t = -1.158, P = 0.251$)与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 采用GE Vivid E9超声诊断仪, 配有Echo PAC工作站、M5S二维探头、4 V三维探头, 探头频率1.7-3.3 MHz, 帧频设定为25-40帧/s。分别于化疗前24 h、化疗第2周期、第4周期、第6周期结束后24 h内, 对患者行常规超声心动图以及3DSTI检查。数据测量均由一名经验丰富的副高职称超声科医生完成。数据均测量3次, 以平均值作为最终取值。嘱患者取左侧卧位, 平静呼吸, 连接心电图, 首先行常规超声心动图检查, 测量并记录: 左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening,

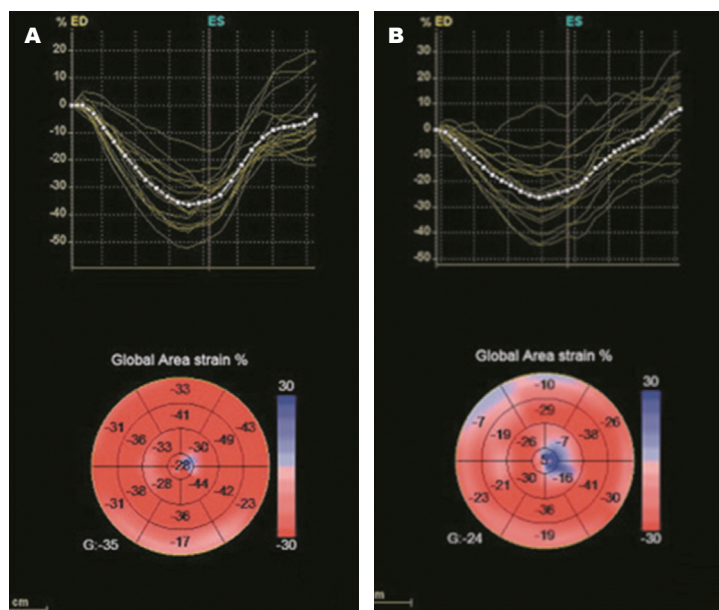


图1 3DSTI的应变-时间曲线及牛眼图。A: 正常左心室心肌整体面积应变(global area strain, GAS)应变-时间曲线及牛眼图; B: 异常左心室心肌GAS应变-时间曲线及牛眼图。

LVFS)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。清晰显示标准心尖四腔心切面, 启动“4D全容积”成像功能, 选择Multi-Beat模式, 在患者屏气状态下采集3个连续心动周期的左室全容积动态图像, 存储作后续分析。启动Echo PAC工作站, 选择“4DAuto LVQ”模式, 系统自动计算获得左心室应变参数: 整体面积应变(global area strain, GAS)、整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)、整体圆周应变(global circular strain, GCS)以及整体径向应变(global radial strain, GRS)。见图1。

术后化疗采用表柔比星、氟尿嘧啶、亚叶酸钙和顺铂(ECF-L)联合化疗方案: 第1-3天, 静脉滴注氟尿嘧啶 600 mg/m^2 ; 第1-3天, 静脉滴注亚叶酸钙 200 mg/m^2 ; 第1-3天, 静脉滴注顺铂 20 mg/m^2 ; 第1天, 静脉滴注表柔比星 50 mg/m^2 。术后6 wk开始进行辅助化疗, 3 wk为1周期, 3个周期为1次疗程。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用LSD- t 检验。计数资料以(%)表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。两组间年龄比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与化疗组常规超声心动图参数比较 化疗组在化疗前、化疗第2周期、第4周期及第6周期后的LVEF、LVFS与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 对照组与化疗组3DSTI参数比较 化疗组在化疗第4周期、第6周期后的GAS和GLS较对照组、化疗前、化疗第2周期后明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 化疗组在化疗前、化疗第2周期、第4周期及第6周期后的GCS和GRS与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

3 讨论

GC属于常见消化道恶性肿瘤之一, 临床常于术后采用蒽环类药物对GC患者进行辅助化疗, 但其心脏毒性作用不容忽视^[4,5]。目前关于其确切发生机制尚不完全明确。Minotti等^[6]学者认为蒽环类药物通过引发大量自由基产生, 致使心肌细胞正常能量代谢障碍而出现变性坏死。Simunek等^[7]学者即认为心肌细胞内存在游离 Fe^{3+} , 蒽环类药物通过与其结合生成蒽环-铁螯合物, 从而过度氧化心肌细胞膜, 损害心肌细胞功能。上述作用机制也可同时存在而引发心脏毒性, 损伤心肌功能。如果患者心肌功能损伤较轻微, 同时不存在糖尿病、高血压等危险因素, 则其心肌功能通过合理治疗通常可恢复, 而当心肌功能损伤较严重, 发生不可逆性改变时, 可导致病情恶化, 甚至死亡^[8-10]。因此, 早期发现蒽环类药物所致心肌功能损害, 对指导临床用药有着重要意义。

本研究结果中, 化疗组在化疗前、化疗第2周期、第4周期及第6周期后的LVEF、LVFS与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 提示运用常规超声心动图监测蒽环类药物所致心肌功能损害缺乏敏感性。大量研究显示化疗开始后一年内是患者心肌功能受损的主要

表 1 常规超声心动图参数比较(mean ± SD, %)

参数	对照组	化疗前	第2周期后	第4周期后	第6周期后	F/P
LVEF	65.48 ± 4.56	65.26 ± 4.88	64.63 ± 5.33	63.79 ± 4.65	63.24 ± 4.95	1.283/0.279
LVFS	36.56 ± 5.00	36.38 ± 5.32	35.57 ± 5.11	34.99 ± 4.86	34.58 ± 5.39	0.931/0.448

LVFS: 左室短轴缩短率; LVEF: 左室射血分数.

表 2 3DSTI参数比较(mean ± SD, %)

参数	对照组	化疗前	第2周期后	第4周期后	第6周期后	F/P
GAS	36.10 ± 3.19	35.79 ± 3.58	35.68 ± 3.05	29.06 ± 3.98 ^{abc}	26.49 ± 3.84 ^{abc}	55.330/0.000
GLS	19.27 ± 3.97	19.09 ± 4.37	18.87 ± 3.89	15.234 ± 3.96 ^{abc}	14.66 ± 3.99 ^{abc}	10.808/0.000
GCS	19.43 ± 3.11	19.38 ± 3.09	19.15 ± 3.21	18.92 ± 3.11	18.78 ± 3.12	0.273/0.895
GRS	45.25 ± 3.04	45.07 ± 3.52	45.00 ± 3.66	44.54 ± 4.33	43.93 ± 4.38	0.651/0.627

^a*P* < 0.05, 与对照组比较; ^b*P* < 0.05, 与化疗前比较; ^c*P* < 0.05, 与第2周期比较. GAS: 整体面积应变; GLS: 整体纵向应变; GCS: 整体圆周应变; GRS: 整体径向应变.

发生时期, 且多属于亚临床期^[11,12], 常规超声心动图指标多维持在正常范围内, 同时常规超声心动图存在角度依赖、心肌“拖带”效应等局限性, 使其不利于早期发现蒽环类药物所致心肌功能损害^[13,14].

3DSTI能追踪心肌回声斑点在三维空间上的运动轨迹, 能实时动态呈现左心室立体几何构形, 更直观准确地反映心肌的真实运动状态从而定量分析心肌功能^[15,16]. 本研究结果显示, 化疗组在化疗第4周期、第6周期后的GAS较对照组、化疗前、化疗第2周期后明显下降(*P* < 0.05), 提示GAS有助于早期监测蒽环类药物所致心脏毒性. 原因可能与心肌纤维的排列方式及运动特征有关. GAS是基于心肌纵向运动以及环向运动所产生的应变, 是心肌纵向运动以及环向运动的整体评估, 对于发现心肌运动功能的细微变化具有更高敏感性, 能准确反映心内膜形变状态, 更全面地反映左心室功能情况^[17,18]. 本研究结果中, 化疗组在化疗第4周期、第6周期后的GLS较对照组、化疗前、化疗第2周期后明显下降(*P* < 0.05), 提示GLS能有效早期发现蒽环类药物对心肌功能的损害. 原因可能是心内膜下心肌纤维主要呈纵行排列, 并以纵向运动为主, GLS在心动周期中的变化准确反映了心肌纤维在纵轴方向上的运动特征^[16,19], 而蒽环类药物对心脏的损害冲击首先作用于受到血流冲击较大的心内膜下心肌, 同时心内膜下分布着大量的微小血管, 微小血管内蒽环类药物浓度较高^[20], 致使心内膜下心肌功能更易发生早期受损. Mornos等^[21]研究结果显示, 运用3DSTI监测化疗后左心室整体及局部形变时GLS出现明显下降, 其在早期发现心脏毒性方面具有较高准确性. 本研究结果与之相一致. 本研究结果中,

GCS、GRS在各化疗进程中均无明显变化, 提示GCS、GRS不适用于早期监测蒽环类药物所致左心室心肌功能损害. 原因可能是GCS、GRS是基于螺旋形纤维及环形纤维运动所产生的应变, 蒽环类药物所致左心室心肌功能的早期损害主要发生在心内膜, 而心内膜中螺旋形纤维以及环形纤维所占比例较小, 其主要分布在左心室壁的中层^[22].

总之, 3DSTI能有效监测蒽环类药物对GC患者左心室功能的早期损害, 其中GAS及GLS参数的敏感性较高, 可为临床早期实施干预治疗、调整化疗方案提供参考依据.

文章亮点

实验背景

蒽环类药物可用于胃癌(gastric cancer, GC)化疗, 但其具有心脏毒性. 目前关于三维斑点追踪成像(three-dimensional speckle tracking image, 3DSTI)评估蒽环类药物对GC患者心肌损害的研究较少. 寻找一种能早期发现蒽环类药物对心功能损害的有效方法, 有利于指导临床治疗.

实验动机

本研究运用3DSTI监测蒽环类药物对GC患者左心室功能的影响, 以期临床早期评估蒽环类药物的心脏毒性提供参考, 从而指导临床用药.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是运用3DSTI评估蒽环类药

物对GC患者左心室功能的早期损害, 结果表明3DSTI参数中左室整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)及整体面积应变(global area strain, GAS)具有较高敏感性. 3DSTI为监测蒽环类药物的心脏毒性提供了一种可靠的新手段.

实验方法

本篇论文采用3DSTI评估蒽环类药物对GC患者的早期心功能损害. 3DSTI能实时地反映心肌在三维空间上的运动及功能状态, 从而准确地评估左心室心肌的整体和局部功能.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示化疗组在化疗第4周期、第6周期后的GAS和GLS较对照组、化疗前、化疗第2周期后明显下降. 本研究结果说明3DSTI中的GAS及GLS参数在监测蒽环类药物心脏毒性方面具有较高的敏感性.

实验结论

GAS及GLS参数在监测蒽环类药物心脏毒性方面具有较高敏感性. 3DSTI能早期发现蒽环类药物对GC患者左心室功能的损害, 有助于指导临床用药. 3DSTI能有效克服常规超声心动图的局限性, 为早期评估蒽环类药物的心脏毒性提供一种新手段. 蒽环类药物早期即可对GC患者心内膜下心肌造成一定程度的损害, 而3DSTI能早期发现上述改变. 3DSTI能通过发现心肌运动功能的细微变化准确反映蒽环类药物对GC患者左心室功能的影响.

展望前景

可通过改变患者体位、嘱患者吐气等方法, 以获得清晰满意的各标准心腔切面. 本研究未来研究的方向是运用3DSTI评估蒽环类药物对GC患者心房功能的影响. 本研究未来研究的最佳方法是联合实时三维超声心动图定量评估蒽环类药物对GC患者心功能的影响.

4 参考文献

- 1 李伟, 刘天舒, 孙益红, 沈坤堂, 沈振斌, 王志明, 崔越宏, 余一伟. 胃癌术后辅助化疗两药和三药方案的选择. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 432-435 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.06.012]
- 2 张楚婕, 程蕾蕾. 蒽环类药物致心脏毒性的预防与治疗现状. 中国临床医学 2016; 23: 110-113 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7156.2016.12.019]
- 3 黄强, 柯创宏, 陈雪松, 徐晓红. 三维斑点追踪成像技术的临床应用研究进展及前景. 中国医药指南 2017; 15: 27-29 [DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2017.20.019]
- 4 金之媛, 胡燕华. 超声心动图评估蒽环类化疗药物心脏毒性的临床研究进展. 内蒙古医科大学学报 2016; 38: 255-258 [DOI:

- 10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2016.03.016]
- 5 蔡亚红, 唐方明. 蒽环类药物的心脏毒性预防措施研究进展. 新乡医学院学报 2018; 3: 244-247 [DOI: 10.7683/xyxyxb.2018.03.021]
- 6 Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 185-229 [PMID: 15169927 DOI: 10.1124/pr.56.2.6]
- 7 Simůnek T, Stérba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 154-171 [PMID: 19307704 DOI: 10.1007/s12012-015-9332-0]
- 8 王琳, 杨雪, 肖玲芳, 胡长平, 龚志成. 蒽环类药物心脏毒性分析及临床使用建议. 中国现代医学杂志 2017; 27: 101-105 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.12.021]
- 9 武帅, 王志敏, 刘赞. 氨磷汀联合右丙亚胺降低蒽环类药物心脏毒性的临床观察. 中西医结合心脑血管病杂志 2017; 20: 2611-2612 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.20.032]
- 10 陈二洪, 梁建权, 宋小宁. 蒽环类抗肿瘤药物心脏毒性相关指标分析. 深圳中西医结合杂志 2016; 26: 24-25 [DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2016.12.011]
- 11 邓颖, 徐诣芝. B型利钠肽和P-R间期评估蒽环类化疗药物亚临床心肌损害的作用研究. 四川医学 2016; 37: 1206-1209 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2016.11.004]
- 12 黄邹琴, 柳子川, 李涛, 郭志刚, 罗良平. 蒽环类药物化疗对乳腺癌患者心肌损伤相关因素的影响. 广东药学院学报 2016; 32: 383-386 [DOI: 10.16809/j.cnki.1006-8783.2016011203]
- 13 Atsumi A, Ishizu T, Kameda Y, Yamamoto M, Harimura Y, Machino-Ohtsuka T, Kawamura R, Enomoto M, Seo Y, Aonuma K. Application of 3-dimensional speckle tracking imaging to the assessment of right ventricular regional deformation. *Circ J* 2013; 77: 1760-1768 [PMID: 23558739 DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.08.010]
- 14 赵维鹏, 程蕾蕾. 超声心动图评估化疗药物致心脏毒性的现状及进展. 中国医学影像学杂志 2013; 10: 787-790 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2013.10.019]
- 15 Vitarelli A, Martino F, Capotosto L, Martino E, Colantoni C, Ashurov R, Ricci S, Conde Y, Maramao F, Vitarelli M, De Chiara S, Zanoni C. Early myocardial deformation changes in hypercholesterolemic and obese children and adolescents: a 2D and 3D speckle tracking echocardiography study. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e71 [PMID: 25211047 DOI: 10.1097/MD.0000000000000071]
- 16 Kato M, Ayusawa M, Watanabe H, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Kamiyama H, Takahashi S. Cardiac function on 3-D speckle tracking imaging and cytokines in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2018; 60: 342-348 [PMID: 29350882 DOI: 10.1111/ped.13521]
- 17 Kleijn SA, Pandian NG, Thomas JD, Perez de Isla L, Kamp O, Zuber M, Nihoyannopoulos P, Forster T, Nesser HJ, Geibel A, Gorissen W, Zamorano JL. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 410-416 [PMID: 25345661 DOI: 10.1093/ehjci/jeu213]
- 18 靳勇. 应用实时三维斑点追踪成像技术对不同程度冠状动脉狭窄左心室局部舒张功能临床评价. 临床医学工程 2017; 15: 605-607 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2017.05.0605]
- 19 邹燕珂, 黄晶, 熊波, 曹寅, 谭杰. 三维斑点追踪成像左心室应变指标正常参考范围的Meta分析. 中国介入影像与治疗学 2017; 14: 416-421 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.201701030]
- 20 秦聪. 蒽环类药物心脏毒性的临床特征与防治. 实用临床医学 2017; 18: 100-103 [DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2017.07.034]
- 21 Mornos C, Manolis AJ, Cozma D, Kouremenos N,

Zacharopoulou I, Ionac A. The value of left ventricular global longitudinal strain assessed by three-dimensional strain imaging in the early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 235-244 [PMID: 24862616 DOI: 10.1016/j.ehj.2014.07.003]

22

胡慧敏, 张伟令, 黄东生, 杜忠东. 儿童蒽环类药物心脏毒性研究进展. *国际儿科学杂志* 2016; 43: 1-4 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1673-4408.2016.01.001]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: yj.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数K; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的;方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性;使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度;研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征;如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P , 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

