

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

2019年10月8日 第27卷 第19期 (Volume 27 Number 19)



**19/2019**

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

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

## 述评

1171 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示

刘勤, 牛春燕

1179 肠道屏障功能障碍与酒精性肝病研究进展

池肇春

## 基础研究

1193 *TMPRSS4*在胃癌中的表达及其与患者预后相关性: 基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军

1201 经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗BCLC早期肝癌的效果及无进展生存期的影响预后因素分析

罗煜, 付海艳, 黄红丽, 李红娟, 张洁, 周宇君, 徐斌, 王洁

## 文献综述

1209 小肠细菌过度生长与慢性胰腺炎关系的研究进展

冯新, 李晓晴, 姜政

## 临床实践

1215 数字减影血管造影与超声造影评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值初探

尚红超, 李晓, 王向明

1220 穴位揲针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析

何碧霞

## 研究快报

1225 原发性肝细胞癌MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系

朱艳丽, 王振强, 王向明

1230 家庭环境和社会特征对乙型肝炎病毒携带孕妇选择母乳喂养的影响作用

徐碧荣, 杨萍, 黄晓安, 李丹

1234 某三级医院腹腔镜胆囊切除术患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析

马雪花, 陈敏, 倪雪琴

## 消息

- 1208 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1214 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 1219 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1224 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

华东, 主任医师, 教授, 江南大学附属医院院长, 党委副书记. 自1989年大学毕业后, 一直在临床一线开展恶性肿瘤诊疗和临床研究教学, 主要从事消化道肿瘤发病机制和个体化诊疗工作, 开展胃肠道肿瘤微环境共刺激分子与肿瘤免疫和肿瘤耐药的相关研究, 主持国家自然科学基金项目1项, 省部级项目7项, 纵向经费超过400万元, 共发表PNAS、JBC等SCI收录论文30余篇, 并获得江苏省科技进步奖、江苏省新技术引进奖、无锡市科技进步奖共十余项.

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2019-10-08

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:

<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](mailto: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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

## 制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

## 特别声明

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

## 定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 19 Oct 8, 2019

**EDITORIAL**

1171 From “two hit theory” to “multiple hit theory”: Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease

*Liu Q, Niu CY*

1179 Intestinal barrier dysfunction and alcoholic liver disease

*Chi ZC*

**BASIC RESEARCH**

1193 Association of *TMPRSS4* expression with prognosis in gastric cancer based on data from Oncomine and Kaplan-Meier plotter databases

*Xu CB, Chen ZW, Mei YJ*

1201 Transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation for treatment of early liver cancer: Efficacy and prognostic factors for progression-free survival

*Luo Y, Fu HY, Huang HL, Li HJ, Zhang J, Zhou YJ, Xu B, Wang J*

**REVIEW**

1209 Small intestinal bacterial overgrowth and chronic pancreatitis

*Feng X, Li XQ, Jiang Z*

**CLINICAL PRACTICE**

1215 Clinical value of digital subtraction angiography and contrast-enhanced ultrasound in evaluating early hepatic artery thrombosis after liver transplantation

*Shang HC, Li X, Wang XM*

1220 Prevention and relief of gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy by acupoint press-needle embedding

*He BX*

**RAPID COMMUNICATION**

1225 Relationship between MRI delayed enhancement of primary hepatocellular carcinoma and distribution of different fibrous components in pathological tissues

*Zhu YL, Wang ZQ, Wang XM*

1230 Influence of family environment and social characteristics on choice of breast feeding in hepatitis B virus-carrying women after childbirth

*Xu BR, Yang P, Huang XA, Li D*

1234 Effect of implementation of operating room nursing path in patients receiving laparoscopic cholecystectomy in a tertiary hospital

*Ma XH, Chen M, Ni XQ*

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hua Dong, Chief Physician, Professor, Affiliated Hospital of Jiangnan University, No. 200, Huihe Road, Wuxi 214062, Jiangsu Province, China

**Indexed/Abstracted by**

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

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** October 8, 2019

**NAME OF JOURNAL**

*World Chinese Journal of Digestology*

**ISSN**

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

**EDITOR-IN-CHIEF**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**EDITORIAL BOARD MEMBERS**

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

**EDITORIAL OFFICE**

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

**PRODUCTION CENTER**

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

**PRINT SUBSCRIPTION**

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

**COPYRIGHT**

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

**SPECIAL STATEMENT**

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

**INSTRUCTIONS TO AUTHORS**

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

## 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示

刘勤, 牛春燕

刘勤, 牛春燕, 厦门大学附属翔安医院消化内科 福建省厦门市 361101

Province, China. [nchy69@163.com](mailto:nchy69@163.com)

牛春燕, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

Received: 2019-03-28

Revised: 2019-05-13

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.

Accepted: 2019-06-24

Published online: 2019-10-08

基金项目: 陕西省科技厅重点研发计划, No. 2017SF-274.

作者贡献分布: 本文由刘勤完成; 牛春燕负责论文设计及审校.

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](mailto:nchy69@163.com)

收稿日期: 2019-03-28

修回日期: 2019-05-13

接受日期: 2019-06-24

在线出版日期: 2019-10-08

### From “two hit theory” to “multiple hit theory”: Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Qin Liu, Chun-Yan Niu

Qin Liu, Chun-Yan Niu, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361101, Fujian Province, China

Chun-Yan Niu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Supported by: Key Research and Development Program of Shaanxi Province Science and Technology Department, No. 2017SF-274.

Corresponding author: Chun-Yan Niu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, 2000 Xiang'an East Road, Xiamen 361101, Fujian

### Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming a burgeoning and burdensome public health problem worldwide, along with diabetes and metabolic syndrome. In the NAFLD spectrum, non-alcoholic steatohepatitis can progress to hepatic fibrosis, especially progressive fibrosis, which can lead to cirrhosis or even hepatocellular carcinoma. However, the pathogenesis of NAFLD is extremely complex and has not yet been fully elucidated, thus there is a lack of effective treatment. In recent years, the classic “two-hit” hypothesis has been gradually surpassed and supplemented by a great deal of findings, and the “multiple hit” hypothesis has been proposed and is being accepted. The study on the interaction among cellular and molecular mechanisms, environmental and genetic factors has revealed a number of critical targets in the pathogenesis of NAFLD, providing broad directions for the development of diagnostic markers and targeted therapeutic drugs. Here we elaborate the latest advances in understanding the pathogenesis of NAFLD from multiple perspectives, in order to analyze and evaluate the prospect of developing diagnostic biomarkers and therapeutic targets based on those pathogeneses.

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

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Pathogenesis; “Two-hit” hypothesis; Multiple hit; Targeted therapy

Liu Q, Niu CY. From “two hit theory” to “multiple hit theory”: Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1171-1178  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1171.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1171>

## 摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的全球患病率持续上升, 与其密切相关的糖尿病、代谢综合征, 以及由此产生的医疗负担也在同步增加. NAFLD的发病机制非常复杂, 至今仍未彻底阐明, 因而缺乏有效的治疗方案. 近年来的研究结果逐渐超越和补充了经典的“二次打击”学说, 出现了“多重打击”学说并逐渐被接受. 其中对细胞、分子机制, 环境与遗传因素相互作用的研究, 揭示出NAFLD发病机制中众多的关键靶点, 为NAFLD的诊断标志物和靶向治疗药物研发提供了多维方向. 本文将从多个角度对NAFLD发病机制的最新进展作一阐述, 分析和评估基于此开发其诊断标志物及治疗靶点的前景.

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 发病机制; 多重打击; 靶向治疗

**核心提要:** 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与糖尿病、代谢综合征等密切相关的疾病, 由于发病机制的复杂性, 迄今尚缺乏公认的诊断标准和治疗方案. “多重打击”较为全面概括了NAFLD的发病机制, 而且针对其中关键的分子与信号通路已有大量研究, 对于开发NAFLD理想的诊断标志物以及靶向治疗药物提供了证据和应用前景.

刘勤, 牛春燕. 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1171-1178  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1171.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1171>

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的全球患病率持续上升<sup>[1]</sup>, 在我国已取代乙型肝炎成为第一大慢性肝病. NAFLD的疾病谱包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎及其相关的肝纤维化、肝硬化, 少数患者还有可能进展至肝细胞癌. 关于NAFLD的发病机制最经典的是“二次打击”学说<sup>[2]</sup>. 然而, 随着新的研究结果不断涌现, 传统的“二次打击”学说已不足以解释NAFLD复杂的发病机制, “多重平行打击”

这一新观念应运而生, 涉及胰岛素受体(insulin receptor, IR)、脂毒性、炎症反应、遗传多态性和表观遗传学、脂肪因子和肝脏因子、胆汁酸(bile acid, BA)、肠道菌群(gut microbiota, GM)等.

## 1 胰岛素抵抗: NAFLD发病机制的中心环节

IR是贯穿NAFLD发生发展的中心环节, 其对于脂毒性的产生, 氧化应激和炎症级联反应的激活至关重要.

1.1 肝脏选择性胰岛素抵抗 肝脏IR的一个特性, 即肝脏的糖代谢对胰岛素无反应, 但肝脏脂肪生成持续不减, 被称为“选择性肝脏胰岛素抵抗”<sup>[3]</sup>, 可以用来解释NAFLD、肥胖及T2DM患者发生高血糖、高血脂血症的原因. “选择性IR”可发生于肝脏IR底物(insulin receptor substrate, IRS)2敲除的小鼠中, 而缺乏IRS1或同时缺乏IRS1和IRS2的小鼠则产生“系统性IR”, 这表明“选择性IR”是由IRS1和IRS2在肝脏不同区域的差异表达引起<sup>[4]</sup>. Akt1/2信号通路介导了这一差异性IRS激活的过程<sup>[5]</sup>, 提示Akt远端发生分叉, 通过不同且独立的途径控制脂肪生成和肝葡萄糖生成(hepatic glucose production, HGP)<sup>[6]</sup>. 在原发性和继发性NAFLD动物模型中, 两者的代谢差异主要来自肝脏脂肪从头合成(de novo lipogenesis, DNL)的增加(原发性NAFLD)与脂肪组织的脂解(继发性NAFLD)<sup>[7]</sup>, 原发性NAFLD小鼠肝脏和脂肪组织中生脂基因表达增加, 并表现为选择性肝脏IR, 机制与C18:1-甘油二脂含量增加和蛋白激酶Cε(PKCε)的易位有关. 继发性NAFLD小鼠肝脏胆固醇反应元件结合蛋白介导的脂肪生成减少, 并表现为门静脉、小叶炎症以及全身IR. 研究表明, 肝脏IR源于脂毒性, 且能够暂时适应周围脂解的增加, 只有当脂肪组织脂质储存能力受损时, 系统性IR才会随着肝脂肪生成的增加而发展.

1.2 IR与NAFLD IR与NAFLD的因果关系一直存在争议. 最近有研究<sup>[8]</sup>提出, NAFLD有两种表现型-遗传型与代谢型, 前者患肝细胞癌的风险更大, 后者则更多伴有IR并有更大的T2DM患病风险. 遗传型NAFLD不一定与IR或脂毒性有关, 但过量的热量摄入和总脂肪的增加协同作用加大了肝病进展的风险. 代谢型NAFLD则与IR和降低的代谢活性有关, 许多证据表明IR可能先于代谢型NAFLD发生, 患者代谢活性的降低可能是防止游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)过多输送至肝脏的一种保护机制. 这一观点与原发性和继发性NAFLD概念有相似之处: 原发性NAFLD可能与存在肝内脂肪堆积倾向的遗传变异携带者的发病机制相似, 而继发性NAFLD可能更像人们的代谢形式, 其中脂肪分解增加会导致脂肪过多流入肝脏, 并损害HGP<sup>[9]</sup>, 当然这有待于进一步证实.

1.3 GLP-1与NAFLD 胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是L细胞分泌的一种肠促胰岛素。GLP-1受体(GLP-1 receptor, GLP-1R)通过与其配体IRS2结合, 或与G蛋白结合, 激活 cAMP/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)、磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt等信号转导通路, 调节胰腺胰岛素分泌和胰岛素敏感性。GLP-1R激动剂已广泛应用于治疗T2DM, 研究发现其不仅可改善IR, 控制体重和血糖, 还可减轻肝脏脂肪变性、炎症和纤维化程度<sup>[10]</sup>, 提示GLP-1R激动剂可能成为治疗NAFLD最有价值和前景的一类靶向性药物。二肽基肽酶-4(Dipeptidyl peptidase-4, DDP-4)可迅速降解内源性GLP-1, 选择性DDP-4抑制剂西他列汀对肝脏脂肪含量、肝酶或肝硬化程度有影响<sup>[11]</sup>, 但对NAFLD的治疗效果目前尚不明确, 还需要更多的临床研究验证。

## 2 “脂毒性”学说: NAFLD脂肪累积的经典途径

2.1 FFA与脂毒性 “脂毒性”(lipotoxicity)在1994年由Lee等<sup>[12]</sup>提出, 用来描述过量FFA对胰岛β细胞的毒性作用, 而后这一概念也被广泛用于描述由FFA及其代谢产物引起的细胞损伤和死亡。研究表明, 肝细胞中储存的甘油三酯(triglyceride, TG)总量并不是引发脂毒性的决定因素, 而是某些特定的脂类对肝细胞起着破坏作用, 特别是最近提出的一些FFA, 如棕榈酸、胆固醇、溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)和神经酰胺等。这些脂毒性介质通过多种机制影响细胞行为, 包括信号级联反应、死亡受体的激活、氧化应激、内质网应激以及线粒体功能的改变<sup>[13]</sup>。最新研究<sup>[14]</sup>发现, LPC可激活肝细胞中的死亡受体DR5, 诱导细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)的释放, 从而激活巨噬细胞中的炎症表型。EVs含有多种生物活性分子(包括蛋白质、脂质和核酸), 在细胞间交流中起关键作用。在脂毒性细胞模型和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)小鼠模型中, EVs的释放均增加<sup>[15]</sup>。ρ相关卷曲螺旋蛋白激酶1(rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1, ROCK1)抑制剂法舒地尔可降低NASH小鼠血清EVs水平, 而血清EVs水平的降低与减轻肝损伤、炎症和纤维化存在关联<sup>[14]</sup>。因此, EVs可能成为肝脏疾病治疗干预的潜在靶点。由于EVs组分的改变可能反映出潜在的疾病状况, 采用液体活检方式检测循环中的EVs可用于肝脏疾病的诊断和预后评价<sup>[15]</sup>。

2.2 DNL与脂毒性 DNL和膳食脂肪是肝脏脂肪积累的两种重要来源。DNL在NAFLD中显著增加, 主要是由于与之共存的高胰岛素血症和过量摄入的单糖(如果糖)分别激活SREBP-1c和碳水化合物反应元件结

合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)<sup>[16]</sup>, 在转录水平上调肝脏脂肪酸(fatty acids, FAs)的合成。从FAs合成TG是避免脂毒性的一个关键机制, TG属于惰性脂肪, 它的合成是对细胞内脂毒性FAs积累的适应性反应。参与这一保护途径的关键酶有硬脂酰辅酶A去饱和酶1(Stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1), 二甘油酯酰基转移酶1(diglyceride acyltransferase 1, DGAT1)和DGAT2, 乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)。这些酶的活性紊乱可能导致小叶炎症和纤维化的增加, 在蛋氨酸-胆碱缺乏饮食的DGAT2敲除和SCD1敲除的小鼠中, TG的累积较少但表现出更显著的肝细胞凋亡和肝损伤<sup>[17]</sup>。因此, 靶向抑制上述关键酶也是NAFLD治疗中颇具前景的方向之一。ACC抑制剂通过同时抑制FAs合成和刺激FAs氧化, 可改善肝脂肪变性和IR, 但长期治疗会促进高TG血症的发生<sup>[18]</sup>。靶向其他关键酶, 如SCD1或DGAT的药物也在研制与评估中。当前针对此机制进行开发的药物主要有ACC抑制剂PF-05221304和SCD-1抑制剂Aramchol。

## 3 炎症反应: NAFLD疾病进展的关键机制

慢性、持续性、低度非感染性炎症反应是NAFLD进展过程中的一个重要病理特征。FFAs水平升高及其脂毒性、IR、外周脂肪组织功能障碍和肠源性内毒素血症等均可激活并维持肝脏促炎细胞因子(如IL-6, TNF-α等)的产生和释放, 导致组织损伤, 为晚期纤维化和肝硬化奠定基础。此外, 炎症可引起肝细胞的应激反应, 诱导脂质积聚, 在NASH中, 炎症可以先于脂肪变性的发生<sup>[19]</sup>。

3.1 PPAR与NAFLD JNK-AP-1和IKK-NF-κB是促进NAFLD慢性炎症状态发生的两条重要信号通路<sup>[20]</sup>, 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)是一种广泛表达的核受体超家族, 在调节炎症通路(特别是抑制NF-κB通路)中起重要作用, 同时也在调节脂质和葡萄糖稳态等多方面发挥作用。在人类中已经发现了PPARα, PPARγ, 和PPARδ三种亚型: PPARα可增加FAs的氧化, PPARγ可减少肝细胞的脂肪生成并改善脂肪组织IR, PPARδ的活化可介导肝脏中的SREBP-1c, 导致FAs氧化增加和脂肪生成减少, 从而改善炎症<sup>[21]</sup>。因此, PPAR激动剂是治疗NAFLD的有效靶标。目前, PPARα/δ双重激动剂elafibranor(GFT505)正在进行三期临床试验, 其在二期试验中已表现出了较好的耐受性, 能诱导NASH的缓解且不会造成肝纤维化的恶化<sup>[22]</sup>。

3.2 炎性小体与NAFLD 炎性小体(inflammasome)是一种存在于胞质的多蛋白复合物, 作为固有免疫系统活动



的一部分, 在不同刺激下参与免疫激活、防御病原体感染、代谢综合征、细胞应激和肝内癌症转移<sup>[23]</sup>. 尽管炎性小体对肝脏抵抗病原体和危险信号至关重要, 但过度激活则可促进各种肝病发生. 炎性小体相当于外源性病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或宿主来源的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)的感受器, 能够感知来自受损细胞和病原体的危险信号并将其组装, 介导半胱天冬酶-1(caspase-1)的活化, 进而促进细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18的成熟和释放<sup>[24]</sup>. 在NAFLD中, 炎性小体成分(包括NLRPs、caspase-1、IL-1和IL-18等)的水平升高, 而这些成分的沉默状态能减轻肝损伤<sup>[25]</sup>. NLRP3炎性小体的选择性抑制剂MCC950可以改善肥胖糖尿病小鼠的NAFLD病理状态和纤维化, 机制可能与阻断了胆固醇晶体介导的NLRP3在骨髓细胞中的活化有关<sup>[26]</sup>. 泛caspase抑制剂恩利卡生<sup>[27]</sup>可通过抑制肝细胞凋亡改善NASH小鼠模型的肝损伤和纤维化. 由此可见, 以NLRP3、caspase蛋白酶等炎性小体成分为靶点将是NASH药物治疗的一个合理方向.

#### 4 遗传多态性和表观遗传学: NAFLD遗传背景的逐渐揭开

NAFLD的发生是由环境和遗传因素共同作用的, 全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWASs)和高通量技术为NAFLD的遗传因素研究提供了证据. 目前认为遗传多态性(genetic polymorphism)和表观遗传学(epigenetics)背景也是影响NAFLD发生和进展的关键因素, 约半数的肝脏脂肪含量变异可以由遗传因素解释<sup>[28]</sup>. 在过去10年中, GWASs揭示了与NAFLD病理相关的几种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP), 其中与NAFLD疾病进展和严重程度相关性较强的多态性基因主要有PNPLA3和TM6SF2.

4.1 PNPLA3 大量研究表明, PNPLA3 rs738409 SNP与NAFLD、NASH以及脂肪肝变性、肝纤维化的发生密切相关<sup>[29]</sup>. HSC的激活需要PNPLA3的参与, 其基因变异体I148M可以增强HSCs的促纤维化特征<sup>[30]</sup>. 同时, I148M变异体破坏了PNPLA3的泛素化和蛋白酶体降解, 导致PNPLA3-I148M的累积, TG动员受损, 造成TG的堆积<sup>[31]</sup>. 此外, PNPLA3有调节极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)分泌的作用, 而I148M变异体会降低VLDL的释放量, 从而促进脂肪变性的发展<sup>[32]</sup>.

4.2 TM6SF2 TM6SF2基因编码的E167K是一种促进VLDL分泌的蛋白质, 外显子组关联研究发现, 该基因中的rs58542926遗传变异与功能丧失, 肝脏脂肪变性, 转氨酶升高和晚期肝纤维化有关<sup>[33]</sup>. 有趣的是, 携带这种

变异体却可以预防心血管疾病<sup>[34]</sup>.

4.3 遗传生物标志物 遗传生物标志物是一种新型的非侵入性NAFLD诊断方法, 目前应用较少, 可作为筛选NAFLD遗传易感性个体的有效策略. NAFLD的遗传生物标志物包括DNA序列变异(如SNPs)和微小RNA(miRNA). 目前NAFLD中研究最深入的SNPs是rs738409和rs58542926, 它们分别位于PNPLA3和TM6SF2中(如前述), 这两种生物标志物都对NAFLD的表型和组织学结果有影响<sup>[21]</sup>. miRNA也是NAFLD的一个生物标志, NAFLD具有独特的循环miRNA谱, 循环miRNA可以揭示NAFLD的动态变化, 反映肝脏中发生的组织学和分子事件, 其中最理想的探针是miR-122<sup>[35]</sup>. 然而数据显示, 使用遗传标志物并不能提高NAFL和NASH的诊断准确性<sup>[36]</sup>, 这说明在遗传标志物正式应用于临床检测之前, 还需要取得实质性进展, 才能向个体化医疗更进一步.

#### 5 脂肪因子和肝脏因子: NAFLD血清谱中的重要因子

5.1 脂肪因子与NAFLD 脂肪因子(adipokine)是由脂肪组织分泌的细胞因子. 瘦素(leptin)和脂联素(adiponectin)是NAFLD的发生发展中两种关键的脂肪因子, 二者作用相互拮抗, 瘦素促进纤维化的发生, 脂联素则具有较强的抗纤维化特性. 大量临床研究已经建立了NAFLD患者瘦素和脂联素的血清谱<sup>[37]</sup>, 其中瘦素水平升高, 脂联素浓度降低, 提示体内脂肪因子的失衡参与了NAFLD的发病机制.

5.1.1 瘦素: 瘦素是第一个提出的脂肪因子, 其表达受胰岛素和糖皮质激素的调控, 在调节能量平衡、免疫、炎症、代谢、神经内分泌功能中起重要作用<sup>[38]</sup>. 瘦素在NAFLD中具有潜在的双重作用: 一方面, 它对肝脏脂肪变性有保护作用, 尤其是在疾病早期阶段; 另一方面, 随着疾病进展, 它可能作为炎症和纤维蛋白原因子发挥促炎、促纤维化作用<sup>[39]</sup>. 单纯性脂肪变和NASH患者血清瘦素水平较高, 且瘦素的高水平与NAFLD严重程度的增加有关<sup>[40]</sup>. 重组瘦素对低瘦素血症NAFLD患者的脂肪变性可能有益, 然而正常瘦素或高瘦素血症的NAFLD患者服用瘦素可能对肝纤维化产生不良影响, 加重肝病预后, 因此不建议在正常瘦素或高瘦素血症的NAFLD患者中使用瘦素<sup>[41]</sup>.

5.1.2 脂联素: 脂联素可通过增强 $\beta$ -氧化和减少FFA合成防止肝细胞脂质积聚, 通过降低NF- $\kappa$ B活性调节炎症反应, 并在活化的HSC中拮抗瘦素诱导的信号转导与转录激活因子的磷酸化<sup>[37]</sup>, 从而发挥抗脂肪变性、抗炎和抗纤维化作用. 在内脏性肥胖以及IR状态如NASH、动脉粥样硬化和T2DM中, 血清脂联素水平均显著降低, 且低脂联素血症可能是NAFLD、NASH和肝脏肿瘤形成

的重要危险因素<sup>[42]</sup>.

**5.2 肝脏因子与NAFLD** 肝脏因子(hepatokine)指仅由肝脏产生或主要由肝脏产生的具有旁分泌和内分泌活性的蛋白质, 进入循环后在脂质和葡萄糖代谢中起作用, 近年受到关注. 肝脏因子的改变有可能参与NAFLD<sup>[43]</sup>. 胎球蛋白A是第一个确定的肝脏因子, 能刺激脂肪细胞和巨噬细胞产生促炎细胞因子, 并作为toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)的内源性配体, 使FFAs激活TLR4信号传导进而诱导IR<sup>[44]</sup>. 胎球蛋白A在NAFLD患者中升高, 且水平随NAFLD严重程度增加而升高, 提示胎球蛋白A对NAFLD的进展具有潜在的预测作用<sup>[45]</sup>. 在此之前, 循环胎球蛋白A的高水平也被证明是一个很强的T2DM和心血管事件的独立危险因素<sup>[45]</sup>. 此外, 成纤维细胞生长因子-21、硒蛋白P、性激素结合球蛋白、血管生成素样蛋白4和白细胞衍生趋化因子2等也被认为是重要的肝脏因子, 主要作用也多与调节胰岛素敏感性有关.

脂肪因子和肝脏因子也可作为NAFLD的血清生物标志物, 但因其与代谢综合征等其他疾病也存在较强关联, 特异性较低, 从而限制了它们的广泛应用. 现阶段直接靶向这些细胞因子的药物甚少, 采取相应策略上调或下调这些细胞因子的表达, 可能为NAFLD的治疗提供新思路.

## 6 BA及其受体: NAFLD代谢通路的信号分子

近来研究发现了BA的一个新的作用——作为相关信号分子, 在肝脏和肝外组织中调节脂质和碳水化合物的代谢途径以及能量稳态. 激活或调节BA受体和转运蛋白, 能在多个水平上影响胰岛素敏感性和NAFLD/NASH的发病机制<sup>[46]</sup>. 这些受体既在肝肠循环内的组织中表达, 也在肝和胃肠道之外的组织和细胞中表达, 因而能够介导BA的全身活动<sup>[47]</sup>.

**6.1 FXR 法尼酯X受体(Farnesoid X Receptor, FXR)**是一种关键的BA核受体, 在葡萄糖和脂质代谢中发挥作用, 能被鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)强烈激活<sup>[48]</sup>. FXR的激活可抑制SREBP-1c及其靶向作用的关键酶如FAS、SCD-1、ACC的表达, 防止FAs合成过度和TG产生过剩<sup>[49]</sup>. FXR激动剂可以降低db/db和野生型小鼠的血浆胆固醇、TG和FFA水平, 还可改善肥胖小鼠和糖尿病小鼠的IR和葡萄糖稳态, 而给FXR敲除小鼠注射FXR激动剂则未出现上述变化<sup>[50]</sup>. FXR敲除的动物模型主要表现为胰岛素敏感性降低、肝脂肪变性、高脂血症、高血糖、BA超载、炎症和纤维化<sup>[49]</sup>.

**6.2 TGR5 跨膜G蛋白偶联受体5(Transmembrane G-protein-coupled receptor 5, TGR5)**是另一种BA受体, 主

要作用有调节能量消耗、葡萄糖代谢和免疫抗炎. 在棕色脂肪组织和肌肉中, TGR5激活能增加能量消耗, 防止饮食诱导的肥胖<sup>[47]</sup>. 巨噬细胞中TGR5的激活能保护脂肪组织免受IR<sup>[51]</sup>. TGR5信号传导可诱导GLP-1释放, 改善肥胖小鼠的肝脏和胰腺功能, 增强葡萄糖耐量<sup>[52]</sup>. 同时, TGR5还能通过减少巨噬细胞的活化、抑制NF- $\kappa$ B通路等阻断炎症, 从而维持代谢功能<sup>[51]</sup>.

**6.3 靶向BA核受体的药物** BA作为FXR和TGR5的配体, 调节葡萄糖和脂质稳态的关键通路, 而这些通路在NAFLD的发生发展中也同样重要. 因此, 以BA及其相关通路为靶点的NAFLD药物治疗正在开发. 奥贝胆酸是一种由CDCA衍生的强效FXR激动剂, 在二期临床试验中显示出了较好的改善NASH组织学特征的效果, 且除皮肤瘙痒外尚未发现明显不良反应, 现已进入三期临床试验<sup>[53]</sup>. 目前正在研究的针对此机制治疗NAFLD的药物还有FXR激动剂EDP-505、LMB-763, TGR5激动剂INT-777, 以及FXR和TGR5的双重激动剂INT-767等. 且有动物实验表明, 同时靶向FXR和TGR5可能比单独靶向FXR或TGR5在治疗代谢紊乱上效果更佳<sup>[54]</sup>.

## 7 GM及肠肝轴: NAFLD研究领域的新兴热点

**7.1 GM、肠肝轴与NAFLD** 多研究表明GM的改变是NAFLD发生及进展为NASH的重要环境因素<sup>[55]</sup>. 肠道微生物及其代谢产物能够通过肠肝轴进入肝脏, 进而参与到NAFLD的发病机制中. 由于肠道微生态失调(dysbiosis), 肠道屏障受损、通透性增加, 肠道免疫状态也随之改变, 细菌的内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)经门静脉入肝, 被肝实质细胞或库普弗细胞表面的Toll样受体(如TLR4, TLR9)识别并结合<sup>[56]</sup>, 随后激活炎症级联反应, 包括应激活化蛋白激酶、JNK、p38、干扰素调节因子3和NF- $\kappa$ B, 并通过与宿主免疫系统等多种相互作用, 导致IR、肥胖、肝脂肪变性、纤维化和NASH的进展<sup>[17]</sup>.

肠肝轴在BA代谢中的作用也不容忽视. GM能影响BA池的成分、结构以及BA的肠肝循环, 进而影响FXR和TGR5的信号转导控制脂质和葡萄糖代谢; 同时BA可以通过激活小肠内的先天免疫基因, 直接或间接调节GM的组成<sup>[57]</sup>. 如此形成的BA和GM之间的相互作用强烈影响宿主的新陈代谢以及代谢性疾病如NAFLD的发生发展.

**7.2 靶向GM的药物** 尽管GM与NAFLD发病机制相关性的研究还处于起步阶段, 但近年已有学者以其为靶点展开研究. IMM-124e是从对LPS免疫的奶牛提取的富含IgG的牛初乳提取物, 可改善ob/ob小鼠肝脏脂肪含量、肝酶水平和胰岛素敏感性, 因其可减少LPS和细菌产物

表 1 正在进行的非酒精性脂肪性肝病或非酒精性脂肪性肝炎的药物临床试验<sup>[62]</sup>

药物名称	治疗靶点	临床试验阶段	纳入病人标准	治疗结局
艾塞那肽(Exenatide)	GLP-1受体激动剂	II期	NASH伴T2DM	改善IR, 减轻体重, 改善肝脏脂肪变性
利拉鲁肽(Liraglutide)	GLP-1受体激动剂	II期	NASH伴T2DM	改善NASH, 减轻体重, 改善肝脏脂肪变性
西他列汀(Sitagliptin)	DDP-4抑制剂	II期	NASH伴T2DM	改善肝脏脂肪变性, 血清标志物无改善
PF-05221304	ACC抑制剂	II期	NAFLD患者且PDFF ≥ 8%	MRI提示脂肪变性改善
Aramchol	SCD-1抑制剂	II期	NASH患者且MRS提示脂肪含量 > 5%	MRS提示脂肪变性改善
Elafibranor(GFT505)	PPARα/δ双重激动剂	III期	NASH患者伴1-3期纤维化	改善NASH且不会造成肝纤维化的恶化
恩利卡生(Emricasan)	caspase抑制剂	II期	NASH患者伴2-3期纤维化或1期纤维化伴进展危险因素	改善纤维化且不会造成NASH的恶化
恩利卡生(Emricasan)	caspase抑制剂	II期	NASH肝硬化和HVPG ≥ 12 mmhg	改善HVPG
奥贝胆酸(Obeticholic acid)	FXR激动剂	III期	NASH患者伴2-3期纤维化或1期纤维化伴进展危险因素	改善NASH且不会造成肝纤维化的恶化, 或改善纤维化且不会造成NASH的恶化
EDP-505	FXR激动剂	II期	组织学或表型NASH	改善ALT
LMB-763	FXR激动剂	II期	组织学或表型NASH	改善ALT
IMM-124E	肠道菌群、LPS	II期	NASH	MRI提示脂肪变性改善

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; ALT: 谷丙转氨酶; FXR: 法尼酯X受体; MRI: 磁共振成像; MRS: 磁共振波谱分析; PDFF: 质子密度脂肪率磁共振成像; HVPG: 肝静脉压力梯度。

从肠道到肝脏的传递, 并抑制后续库普弗细胞的激活过程<sup>[58]</sup>. IMM-124e作为NAFLD的治疗药物现已进入二期临床试验阶段. 另外, 益生菌(probiotics)可通过改善GM的组成、调节免疫功能和肠肝轴代谢等改善NAFLD的病理状态<sup>[59]</sup>, 长期益生菌治疗可以降低NASH患者的肝脏脂肪和AST水平<sup>[60]</sup>, 但益生菌在NASH中的正性作用、是否潜在风险、以及远期疗效还需在更大规模的研究中进行验证。

### 8 结论

“多重打击”学说现已逐渐取代“二次打击”学说解释NAFLD的发病机制, 饮食、遗传、环境等多方面因素贯穿于NAFLD发生发展的不同阶段, IR、脂毒性、炎症反应、遗传多态性和表观遗传学、脂肪因子和肝脏因子、BA、肠道菌群均可影响NAFLD的发病过程, 但各机制间的相互作用或协同作用、及其在NAFLD发生发展中的变化规律有待进一步明确. 最近更有多位学者<sup>[61]</sup>认为NAFL与NASH是两种独立的疾病亚型, 而非同一疾病谱中的一个连续过程, 因其在发病机制、临床表现、临床结局等方面存在着显著的异质性, 这一观点已基本研究证实. 目前针对NAFLD的发病机制已在研发多种靶向药物, 其中一些药物已处于二期或三期临床试验, 它们的作用位点包括调节脂质和葡萄糖稳态的靶点、肝细胞氧化应激和线粒体靶点、炎症信号向肝细胞聚集的靶点、与HSC活化和纤维化相关的炎症信号和细胞内靶点等<sup>[62]</sup>, 为NAFLD的治疗带来了广阔前景(表1), 但真正应用在临床尚需大量研究验证. 本文

所提及的分子机制、信号通路不仅与潜在的治疗靶点相关, 还可能成为新的诊断生物标志物的来源. 相信对NAFLD多重发病机制的深入研究将不断为新药的开发和NAFLD的治疗靶点提供新的方向。

### 9 参考文献

- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8263-8276 [PMID: 29307986 DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263]
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]
- Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab* 2008; 7: 95-96 [PMID: 18249166 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.12.009]
- Kubota N, Kubota T, Kajiwara E, Iwamura T, Kumagai H, Watanabe T, Inoue M, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kohjima M, Nakamura M, Moroi M, Sugi K, Noda T, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T. Differential hepatic distribution of insulin receptor substrates causes selective insulin resistance in diabetes and obesity. *Nat Commun* 2016; 7: 12977 [PMID: 27708333 DOI: 10.1038/ncomms12977]
- Cook JR, Langlet F, Kido Y, Accili D. Pathogenesis of selective insulin resistance in isolated hepatocytes. *J Biol Chem* 2015; 290: 13972-13980 [PMID: 25873396 DOI: 10.1074/jbc.M115.638197]
- Santolero D, Titchenell PM. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 7: 447-456 [PMID: 30739869 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.10.016]
- Jelenik T, Kaul K, Séquaris G, Flögel U, Phielix E, Kotzka J, Knebel B, Fahlbusch P, Hörbelt T, Lehr S, Reinbeck AL, Müller-Wieland D, Esposito I, Shulman GI, Szendroedi J, Roden M. Mechanisms of Insulin Resistance in Primary and Secondary Nonalcoholic Fatty Liver. *Diabetes* 2017; 66: 2241-2253 [PMID: 28490610 DOI: 10.2337/db16-1147]
- Gastaldelli A. Insulin resistance and reduced metabolic flexibility: cause or consequence of NAFLD? *Clin Sci (Lond)* 2017; 131: 2701-2704 [PMID: 29109303 DOI: 10.1042/CS20170987]

- 9 Manco M. Insulin Resistance and NAFLD: A Dangerous Liaison beyond the Genetics. *Children* (Basel) 2017; 4 [PMID: 28805745 DOI: 10.3390/children4080074]
- 10 Liu J, Wang G, Jia Y, Xu Y. GLP-1 receptor agonists: effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31: 329-335 [PMID: 25066109 DOI: 10.1002/dmrr.2580]
- 11 Townsend SA, Newsome PN. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 494-507 [PMID: 28677333 DOI: 10.1111/apt.14210]
- 12 Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10878-10882 [PMID: 7971976]
- 13 Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280-295 [PMID: 29154964 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014]
- 14 Hirsova P, Ibrahim SH, Krishnan A, Verma VK, Bronk SF, Werneburg NW, Charlton MR, Shah VH, Malhi H, Gores GJ. Lipid-Induced Signaling Causes Release of Inflammatory Extracellular Vesicles From Hepatocytes. *Gastroenterology* 2016; 150: 956-967 [PMID: 26764184 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.037]
- 15 Hirsova P, Ibrahim SH, Verma VK, Morton LA, Shah VH, LaRusso NF, Gores GJ, Malhi H. Extracellular vesicles in liver pathobiology: Small particles with big impact. *Hepatology* 2016; 64: 2219-2233 [PMID: 27628960 DOI: 10.1002/hep.28814]
- 16 Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1282-1293 [PMID: 26856717 DOI: 10.1007/s10620-016-4054-0]
- 17 Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol* 2018; 13: 321-350 [PMID: 29414249 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617]
- 18 Goedeke L, Bates J, Vatner DF, Perry RJ, Wang T, Ramirez R, Li L, Ellis MW, Zhang D, Wong KE, Beysen C, Cline GW, Ray AS, Shulman GI. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibition Reverses NAFLD and Hepatic Insulin Resistance but Promotes Hypertriglyceridemia in Rodents. *Hepatology* 2018; 68: 2197-2211 [PMID: 29790582 DOI: 10.1002/hep.30097]
- 19 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]
- 20 Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-1048 [PMID: 26823198 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012]
- 21 Yu Y, Cai J, She Z, Li H. Insights into the Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutics of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. *Adv Sci* (Weinh) 2018; 6: 1801585 [PMID: 30828530 DOI: 10.1002/advs.201801585]
- 22 Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leheret P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S, Staels B, Sanyal A; GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-1159.e5 [PMID: 26874076 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038]
- 23 Luan J, Ju D. Inflammasome: A Double-Edged Sword in Liver Diseases. *Front Immunol* 2018; 9: 2201 [PMID: 30319645 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02201]
- 24 Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 387-400 [PMID: 26055245 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.94]
- 25 Xiao J, Tipoe GL. Inflammasomes in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2016; 21: 683-695 [PMID: 26709799]
- 26 Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, Yeh MM, Johnson CD, Van Rooyen DM, Haczezyi F, Teoh NC, Savard C, Ioannou GN, Masters SL, Schroder K, Cooper MA, Feldstein AE, Farrell GC. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 1037-1046 [PMID: 28167322 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.022]
- 27 Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino JB, Avagnina A, Carreras MC, Poderoso JJ, Gores GJ. The pancaspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2015; 35: 953-966 [PMID: 24750664 DOI: 10.1111/liv.12570]
- 28 Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* 2018; 68: 268-279 [PMID: 29122391 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003]
- 29 Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y. The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 97-102 [PMID: 29492830 DOI: 10.1007/s12328-018-0841-9]
- 30 Bruschi FV, Claudel T, Tardelli M, Caligiuri A, Stulnig TM, Marra F, Trauner M. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2017; 65: 1875-1890 [PMID: 28073161 DOI: 10.1002/hep.29041]
- 31 BasuRay S, Smagris E, Cohen JC, Hobbs HH. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation. *Hepatology* 2017; 66: 1111-1124 [PMID: 28520213 DOI: 10.1002/hep.29273]
- 32 Meroni M, Longo M, Rametta R, Dongiovanni P. Genetic and Epigenetic Modifiers of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30513996 DOI: 10.3390/ijms19123857]
- 33 Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, Vogt TF, Hobbs HH, Cohen JC. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014; 46: 352-356 [PMID: 24531328 DOI: 10.1038/ng.2901]
- 34 Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, Motta BM, Kaminska D, Rametta R, Grimaudo S, Pelusi S, Montalcini T, Alisi A, Maggioni M, Kärjä V, Borén J, Käkälä P, Di Marco V, Xing C, Nobili V, Dallapiccola B, Craxi A, Pihlajamäki J, Fargion S, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S, Valenti L. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506-514 [PMID: 25251399 DOI: 10.1002/hep.27490]
- 35 Sulaiman SA, Muhsin NIA, Jamal R. Regulatory Non-coding RNAs Network in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Physiol* 2019; 10: 279 [PMID: 30941061 DOI: 10.3389/fphys.2019.00279]
- 36 Zhou Y, Orešič M, Leivonen M, Gopalacharyulu P, Hyysalo J, Arola J, Verrijken A, Francque S, Van Gaal L, Hyötyläinen T, Yki-Järvinen H. Noninvasive Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Clinical Markers and Circulating Levels of Lipids and Metabolites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1463-1472.e6 [PMID: 27317851 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.046]
- 37 Adolph TE, Grandner 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]
- 38 Cimini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertocchini L, Baroni MG, Vespasiani-Gentilucci U, Cavallo MG, Morini S. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and

- the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3407-3417 [PMID: 28596677 DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3407]
- 39 Divella R, Mazzocca A, Daniele A, Sabbà C, Paradiso A. Obesity, Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Adipocytokines Network in Promotion of Cancer. *Int J Biol Sci* 2019; 15: 610-616 [PMID: 30745847 DOI: 10.7150/ijbs.29599]
- 40 Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016; 59: 30-43 [PMID: 26407715 DOI: 10.1007/s00125-015-3769-3]
- 41 Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Metabolism* 2015; 64: 60-78 [PMID: 25456097 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.012]
- 42 Gamberi T, Magherini F, Modesti A, Fiaschi T. Adiponectin Signaling Pathways in Liver Diseases. *Biomedicines* 2018; 6 [PMID: 29735928 DOI: 10.3390/biomedicines6020052]
- 43 Lebensztejn DM, Flisiak-Jackiewicz M, Białokoz-Kalinowska I, Bobrus-Chocieja A, Kowalska I. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol* 2016; 63: 459-467 [PMID: 27262842 DOI: 10.18388/abp.2016\_1252]
- 44 Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 509-520 [PMID: 28621339 DOI: 10.1038/nrendo.2017.56]
- 45 Cui Z, Xuan R, Yang Y. Serum fetuin A level is associated with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese population. *Oncotarget* 2017; 8: 107149-107156 [PMID: 29291018 DOI: 10.18632/oncotarget.22361]
- 46 Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, Arrese M, Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology* 2017; 65: 350-362 [PMID: 27358174 DOI: 10.1002/hep.28709]
- 47 Copple BL, Li T. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules. *Pharmacol Res* 2016; 104: 9-21 [PMID: 26706784 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.007]
- 48 Chow MD, Lee YH, Guo GL. The role of bile acids in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Mol Aspects Med* 2017; 56: 34-44 [PMID: 28442273 DOI: 10.1016/j.mam.2017.04.004]
- 49 Xu JY, Li ZP, Zhang L, Ji G. Recent insights into farnesoid X receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13493-13500 [PMID: 25309079 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13493]
- 50 Lin CH, Kohli R. Bile acid metabolism and signaling: potential therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 164 [PMID: 29955036 DOI: 10.1038/s41424-018-0034-3]
- 51 Perino A, Schoonjans K. TGR5 and Immunometabolism: Insights from Physiology and Pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 847-857 [PMID: 26541439 DOI: 10.1016/j.tips.2015.08.002]
- 52 Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Matakaki C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167-177 [PMID: 19723493 DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001]
- 53 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
- 54 Jadhav K, Xu Y, Xu Y, Li Y, Xu J, Zhu Y, Adorini L, Lee YK, Kasumov T, Yin L, Zhang Y. Reversal of metabolic disorders by pharmacological activation of bile acid receptors TGR5 and FXR. *Mol Metab* 2018; 9: 131-140 [PMID: 29361497 DOI: 10.1016/j.molmet.2018.01.005]
- 55 Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5: 782-794 [PMID: 27617201 DOI: 10.1016/j.molmet.2016.06.003]
- 56 Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 1541-1558 [PMID: 30683985 DOI: 10.1007/s00018-019-03011-w]
- 57 Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* 2016; 24: 41-50 [PMID: 27320064 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005]
- 58 Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; 66: 180-190 [PMID: 27646933 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431]
- 59 Gao X, Zhu Y, Wen Y, Liu G, Wan C. Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2016; 46: 1226-1233 [PMID: 26866817 DOI: 10.1111/hepr.12671]
- 60 Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol* 2013; 12: 256-262 [PMID: 23396737]
- 61 Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 815-823 [PMID: 22966992 DOI: 10.1111/apt.12046]
- 62 Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24: 908-922 [PMID: 29967350 DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



## 肠道屏障功能障碍与酒精性肝病研究进展

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. [c.z.chow@163.com](mailto:c.z.chow@163.com)

收稿日期: 2019-05-18

修回日期: 2019-07-03

接受日期: 2019-09-03

在线出版日期: 2019-10-08

### Intestinal barrier dysfunction and alcoholic liver disease

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. [c.z.chow@163.com](mailto:c.z.chow@163.com)

Received: 2019-05-18

Revised: 2019-07-03

Accepted: 2019-09-03

Published online: 2019-10-08

### Abstract

Many studies have indicated that intestinal barrier dysfunction is the key mechanism of alcoholic liver disease (ALD). In this paper, we systematically review the causes of intestinal barrier dysfunction and the pathogenesis of ALD and discuss the treatment of intestinal barrier dysfunction.

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

Key Words: Alcoholic liver disease; Intestinal barrier dysfunction; Bacterial ecological imbalance; Pathogenesis; Treatment

Chi ZC. Intestinal barrier dysfunction and alcoholic liver disease.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(19): 1179-1192

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1179.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1179>

### 摘要

随着研究的深入, 众多证据表明肠道屏障功能障碍是引起酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)的关键机制. 本文就肠道屏障功能障碍的发生因素, 由此引起ALD的发病机制作一系统论述, 并就肠道功能障碍的治疗提出新的探索.

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

关键词: 酒精性肝病; 肠道屏障功能障碍; 细菌生态失调; 发病机制; 治疗

**核心提要:** 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性纤维化、酒精性肝硬化或并发肝癌一组疾病. 在世界范围内ALD是最常见肝脏疾病之一. 肠屏障功能障碍是促进ALD发病机制的关键因素. 酒精消耗会破坏肠道屏障, 增加肠道通透性, 并诱导细菌易位发生. 此外, 酒精消耗也导致肠道生态失调. 直至目前为止, 除戒酒外, ALD尚无有效的食品和药物治疗. 抗生素、益生元、益生菌和粪便微生物移植可恢复肠道屏障功能. 营养素治疗, 包括从膳食中补充锌、烟酸或饱和脂肪酸, 已被证明可调节紧密连接蛋白表达, 减轻肠道炎症, 并预防内毒素血症以及实验环境中由酒精引起的肝损伤. 总之, 临床和实验研究强调肠屏障在治疗ALD中的重要性和功效, 有待进一步研究与开发.

池肇春. 肠道屏障功能障碍与酒精性肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(19): 1179-1192

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1179.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1179>

## 0 引言

在人类研究中, 大多数研究对象, 在20年或更长的时间里, 大量饮酒(超过100 g/d)可引起酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD). 过度(重度)饮酒定义为男性每周饮酒超过14次, 女性每周饮酒7次. 高达90%以上的饮酒过量的人会出现肝脂肪变性, 20%-40%发生肝纤维化, 进一步10%-20%发生肝硬化, 最后3%-10%发生肝细胞癌; 脂肪肝后有10%-20%患者发生酒精性肝炎. ALD最终因严重肝炎、肝衰竭、肝硬化并发症或肝癌导致死亡<sup>[1,2]</sup>.

ALD包括广泛的临床-组织学谱系, 从单纯的脂肪变性、肝硬化、急性酒精性肝炎合并或不合并肝硬化到肝癌. 从概念上可以分为: (1)乙醇介导的肝损伤; (2)炎症性损伤免疫反应; (3)肠道通透性和微生物群的变化. 皮质类固醇可能改善结果, 但这是有争议的, 可能只影响短期生存.

ALD在我国尚无全国流行病学的调查报告, 但可肯定的说比西方欧美国家发病率要低. 但应当提出随着我国生产力的提高, 人民生活改善, 生活方式的改变, 伴随饮酒消费量的增加和饮酒人数的增多, ALD的流行率也在不断的上升, 应引起我们足够的重视. 根据世界卫生组织(世卫组织)发布的《2014年全球酒精与健康状况报告》, 酒精的使用已达到有害水平, 每年造成300多万人死亡, 占全世界死亡人数的5.9%. 由于酒精在机体中的代谢主要依赖于肝脏, 长期饮酒和过量饮酒会导致肝脏损伤, 并引发酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver disease, AFLD)<sup>[3]</sup>, 有关ALD的发病机制错综复杂, 而且大部分研究是在动物模型中进行, 临床研究较少. 近10余年来研究显示, 除酒精引起肝损伤外, 肠道微生物组成比例改变, 即生态失调、微生物及其代谢产物、细菌易位导致肠道屏障功能障碍、内毒素血症、机体免疫损伤是发生ALD的中心环节. 长期暴露于酒精中的动物和人类表现出机会性病原体的过度生长和有益肠道细菌的消耗. 肠道菌群的变化似乎在诱导和促进肝损伤进展中起着重要作用. 严重酒精性肝炎与肠道菌群的关键变化有关, 肠道菌群的变化似乎在诱导和促进肝损伤进展中起着重要作用.

ALD主要发病机制除酒精直接引起肝损伤外, 更重要的是酒精引起肠道微生物群的组成改变, 导致生态失调, 进而引起肠道屏障功能障碍, 致使肠黏膜通透性增加, 结果发生细菌易位, 同时大量的细菌、细菌代谢产

物进入门静脉和肝, 而损伤相关分子包括三磷酸腺苷、尿酸、胆固醇晶体、 $\beta$ -淀粉样蛋白导致细胞分子的分泌, 造成肝脏的炎症、坏死和纤维化<sup>[4-6]</sup>.

## 1 酒精引起肝损伤

酒精通过多种方式导致肝脏损伤. 酒精被代谢成乙醛; 酒精和乙醛对肝细胞都有毒性作用. 受损的肝细胞反过来释放抑制物, 吸收先天和适应性免疫细胞, 使肝损伤永久化. 早期脂肪变性的酒精损伤是由酒精或脂肪生成和脂肪酸氧化作用介导的. 酒精对肠道微生物和肠道通透性也有直接影响, 使细菌产物到达肝脏, 并进一步刺激免疫反应和肝损伤. 最后, 尽管有免疫刺激, 免疫反应在对抗感染方面是无效的, 称为免疫麻痹.

乙醇在肝细胞中代谢的主要途径是通过胞质中的乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH). 乙醛在线粒体中被ALDH代谢. 醛具有高度反应性, 可形成各种蛋白质和DNA加合物<sup>[7]</sup>. 由于ALDH2同工酶的相对缺乏导致乙醛的积累. 次要途径涉及微粒体乙醇氧化系统, 并产生更多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)种类, 导致脂质过氧化、线粒体谷胱甘肽和S-腺苷甲硫氨酸耗尽. 慢性酒精中毒引起细胞色素p4502e1(cytochrome P4502E1, CYP2E1)进一步导致氧化应激和肝损伤.

1.1 损伤相关分子模式 酒精代谢导致氧化应激和肝细胞死亡. 受损的肝细胞释放内源性损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs), 这些DAMPs通常隐藏在细胞外环境中. DAMPs激活细胞模式识别受体, 导致无菌炎症. 其特点包括产生促炎细胞因子, 将免疫细胞定位到损伤部位, 以及组装一种被称为“炎症小体”的细胞酚蛋白复合物, 将信号传递到促炎细胞因子中, 例如白细胞介素(interleukin-1, IL-1). 在正常情况下, DAMPs仍然隐藏在细胞外环境中, 并在组织受伤时释放. 已知几种DAMP包括三磷酸腺苷、尿酸、胆固醇晶体、 $\beta$ -淀粉样蛋白、焦磷酸钙脱水晶体和细胞溶质DNA会触发一种称为“炎症小体”的细胞溶质蛋白复合物的组装, 这种复合物激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyI aspartate specific proteinase caspase-1, Caspase-1), 并导致细胞因子如IL-1 $\beta$ 和IL-18的分泌<sup>[4]</sup>. 炎症小体在ALD中的作用, 炎症小体是通过核苷酸结合寡聚化域受体[通常称为NOD样受体(nucleotide binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)]感知危险信号的多蛋白复合物. NLR包含配体识别域、负责寡聚化的中心域和N端激活域. 在炎症信号激活后, NLR与效应分子Caspase-1抗体前体形成复合物. 然后, 炎症小体可以低聚并激活Caspase-1, 从而导致促炎细胞因子pro-IL-1 $\beta$ 和pro-IL-18成熟为IL-1 $\beta$

和IL-18<sup>[8]</sup>. 肝脏疾病中最典型的炎症激活信号是ATP、尿酸、棕榈酸、胆固醇晶体和ROS. 迄今为止, 有关尿酸、三磷酸腺苷和ROS与酒精诱导的肝脏炎症有关, 其它炎症激活信号在ALD中的作用尚待研究阐明.

## 1.2 酒精引起肠道屏障功能障碍

### 1.2.1 肠道屏障: 肠黏膜由几种有助于其作为物理和免疫防御屏障的功能的元素组成. 主要包括具有共生肠道微生物群的外黏液层、抗菌蛋白(antimicrobial proteins, AMPs)和分泌免疫球蛋白A(secretory IgA, sIgA)分子、具有专门上皮细胞的中央单细胞层和先天及适应性免疫细胞(如T细胞、B细胞、巨噬细胞和树突状细胞)存在的内层固有层<sup>[9,10]</sup>.

肠屏障是一种半透性结构, 允许吸收必需的营养素和免疫感应, 同时限制致病分子和细菌. 结构组分和分子组分共同作用以完成胃肠道这一复杂但重要的功能. 粘液层在肠上皮上形成筛子状结构. AMPs和sIgA作为免疫传感和调节蛋白在粘液层分泌. 肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)形成一个连续的单层, 并通过连接复合物紧密相连. 紧密连接(tight junctions, TJs)位于细胞的顶端, 调节小分子和离子的转运. 黏附连接(adhesive junctions, AJs)和桥粒提供了严格的细胞黏附结合能力, 有助于维持肠屏障的完整性. 固有层包含来自适应性和先天免疫系统的免疫细胞(例如T细胞、B细胞、巨噬细胞和树突状细胞), 参与肠屏障的免疫防御机制.

粘液层是外部分子进入肠道时遇到的第一道物理防线, 它可以防止细菌直接接触上皮细胞<sup>[9]</sup>. 粘液层的主要构建块是高度糖化的粘蛋白, 其形成覆盖肠上皮的凝胶状筛网结构<sup>[11]</sup>. 在小肠和大肠中, 粘液蛋白2(mucin2, MUC2)是杯状细胞分泌的最丰富的粘蛋白. MUC2的表达对于预防疾病至关重要, 因为MUC2敲除小鼠会自发患结肠炎<sup>[12]</sup>. IECs也表达附着在顶端表面的跨膜粘蛋白, 并与糖脂一起形成糖萼<sup>[11]</sup>. 值得注意的是, 小肠只有一层粘液凝胶层, 而结肠有两层: 一层松散的层, 允许结肠细菌的长期定植, 在结肠中至关重要, 而内部致密层没有细菌. 免疫调节剂, 如AMPs和sIgA分子, 被释放在粘液凝胶中, 以加强微生物的物理分离, 作为从上皮到管腔的梯度, 并显示在小肠中的最高浓度<sup>[13]</sup>. 粘液层的组成可以影响肠道中的微生物, 而微生物也决定粘液凝胶的特性<sup>[14]</sup>.

在黏液层下面, 上皮细胞是迄今为止最强的肠屏障的决定因素. 位于地穴的多能干细胞池产生五种不同的细胞类型, 包括吸收性肠细胞、Paneth细胞、肠内分泌细胞、杯状细胞和微古细胞<sup>[15]</sup>. 这些细胞一起形成一个连续的极化单层, 将管腔与固有层分离. 由于细胞膜

在没有特定转运体的情况下对亲水性溶质是不可渗透的, 因此这种分子通过IECs的通道受到高度限制<sup>[9]</sup>. 亲脂性或非极性大分子的摄取主要依赖于扩散和吞作用. 分子在IECs之间的传输是通过连接复合物的存在来调节的. 三个最重要的复合物是TJs、AJs和桥粒<sup>[16]</sup>. TJs是最顶端的粘合复合物, 主要封闭细胞间空间, 由跨膜蛋白(如Claudin)、周围膜蛋白[胞质小带闭塞蛋白(zonula occludens, ZO)-1、ZO-2]和调节蛋白组成. AJ位于TJs下方, 装配时需要. 与桥粒一起, AJs提供了强有力的粘合力, 以维持上皮的完整性. TJs和AJs都与肌动蛋白和肌球蛋白的连接环相连, 肌动蛋白和肌球蛋白允许通过细胞骨架来调节连接<sup>[9,16]</sup>.

肠屏障是高度动态的, 对内外刺激(如细胞因子、细菌、饮食因素)都有反应<sup>[9]</sup>.

IECs为肠道提供了物理和免疫防御屏障. 这种选择性的渗透性屏障可禁止微生物和毒素的通过, 同时允许营养和水的运输<sup>[17-19]</sup>. 肠上皮的超细胞通透性是由紧密结合、粘连和脱粘体组成的顶端的紧密结合复合体来控制的. 紧密结合复合体位于上皮细胞的最顶端位置, 形成相邻细胞之间的密封. 是肠道上皮通透性的主要决定因素. 粘结合和脱粘体提供了维持细胞-细胞相互作用所必需的黏合力, 并防止了对上皮细胞的机械破坏. 紧密结合复合体由跨膜蛋白组成, 包括闭塞蛋白、紧密连接蛋白、连接粘附分子、三个相邻上皮细胞间紧密连接蛋白以及细胞质支架蛋白, 如ZO(ZO-1, ZO-2, ZO-3)<sup>[18,19]</sup>其中最关键的跨膜蛋白是包膜蛋白, 它定义了紧密结合的渗透性. 胶原分为屏障形成(胶原-1, -3, -4, -5, -8, -9, -11和-14)和通道孔隙形成(胶原-2, -7, -12和-15)亚型. 屏障形成使胶原降低, 而通道孔隙度的形成使胶原增加, 至于粘蛋白对细胞旁通透性的作用迄今尚未充分阐明. 小鼠肠道闭合蛋白的降低提高了大分子的肠道通透性. 此外, 缺乏闭合蛋白的小鼠会出现慢性炎症和增生. ZO蛋白通过将紧密连接蛋白或包合物固定在细胞骨架上来调节TJs的组装和维护. 由于紧密连接的完整性的破坏导致肠道屏障的功能障碍和大分子从肠腔扩散到血液.

粘液主要由杯状细胞产生和分泌. 肠道粘液的主要结构是大的高糖基化糖蛋白. 跨膜粘液和分泌的粘液这两种主要的粘液在功能上是有区别的, 跨膜粘液和分泌的粘液, 包括粘液1, 粘液3, 粘液4, 粘液11-13, 粘液15-17, 粘液20和粘液21, 拥有单一的膜生成域, 是黏膜表面的糖花萼的必要组成部分, 并参与细胞内信号分泌的粘液, 特别是凝胶形成的粘液, 构成粘液层的骨架. 在小肠和结肠中, 粘液是由凝胶形成的粘液蛋白所构成, 与胃中的粘液蛋白相比, 粘蛋白可被认为是一把双刃



剑, 由于它们的正常功能可以防止有害物质和微生物的侵入, 而粘液的功能障碍可能是导致疾病的一个原因。除了粘液分泌外, 肠杯状细胞还可分泌一些其他粘液成分, 包括三叶因子肽3, 电阻类分子 $\beta$ , Fc- $\gamma$ 结合蛋白, 酶原颗粒蛋白16及钙活化氯化物通道调节器1<sup>[20,21]</sup>, 所有这些都促成了高黏性的细胞外层。

IECs还通过产生细胞因子, 如IL-1 $\beta$ 、IL-6, 进行免疫监视并向黏膜免疫系统发送信号, IL-18, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和趋化因子, 包括趋化因子配体(chemotactic factor ligand, CXCL)8, CXCL10, CCXCL2, CXCL-6, CXCL-20和CXCL-25产生的细胞因子/趋化因子的主要作用是诱导免疫细胞迁移<sup>[22]</sup>, 促进先天和适应性免疫。值得注意的是, 包括肠道上皮衍生的CXCL-6(人类同系物CXCL-14和CXCL-15)在内的一个子集的趋化因子具有抗菌的特性。

肠具有完整的膜免疫系统。肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)是黏膜相关淋巴组织的一个重要组成部分, 它含有人体70%的免疫细胞。GALT含有多种免疫细胞, 包括树突状细胞、T和B淋巴细胞、浆细胞、先天性淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)、巨噬细胞和中性粒细胞<sup>[23]</sup>。而残余巨噬细胞负责吞噬扩散到固有层的细菌, ILC通过分泌细胞因子保护黏膜免受细菌入侵<sup>[24]</sup>。特别重要的是树突状细胞, 它们通过调节保护性免疫和免疫调节能力, 在形成肠道免疫反应中起着关键作用。免疫耐受: 存在于固有层的T和B淋巴细胞是树突状细胞诱导和引导的适应性免疫反应的主要效应细胞。T细胞对来自肠腔的信号作出反应并启动免疫反应。B细胞, 特别是产生IgA的浆细胞, 有助于保护肠屏障。值得注意的是, 免疫细胞也通过分泌细胞因子来调节肠屏障功能。例如, 由3型ILC和CD4<sup>+</sup>T细胞产生的IL-22已被证明能够刺激IECs分泌AMP, 并上调上皮紧密连接蛋白的表达。由调节性T细胞和巨噬细胞分泌的IL-10可促进黏膜伤口愈合并增强肠屏障功能<sup>[25]</sup>。

1.2.2 酒精引起肠道通透性增高: 肠道通透性是描述控制大分子通过上皮进入全身循环的术语。正常时, 肠道腔内的大分子无法渗入血液。然而, 在疾病条件下, 当肠道屏障功能受损或破坏时, 则可导致大分子不受控制的被通过。现已有多种方法被用于评估肠道的通透性, 包括体内大分子从肠道渗透到血液, 大分子通过肠道黏膜移植的体外分析, 对紧密结合结构和/或蛋白质进行形态和生化分析体内肠道通透性试验等。

酒精摄入可增加正常受试者和酗酒者对大分子的肠道通透性<sup>[26]</sup>, 这表明肠道上皮屏障功能的破坏在酗酒者引起内毒素血症中起着重要作用。目前尚不清楚乙醇引起的大分子通透性增加是由胃十二指肠屏障破坏引

起的还是由肠屏障破坏引起的。一项研究表明, 急性乙醇可以增加胃十二指肠通透性而不改变肠通透性, 而慢性乙醇可以提高肠通透性而不改变胃十二指肠通透性。

另一个重要问题是乙醇引起的肠道通透性是短暂的还是持续的。研究表明, 戒酒3 d后, 酗酒者的肠道对乙二胺四乙酸的通透性升高, 而对于肝硬化的酗酒者, 即使戒酒两周后, 这种通透性仍持续存在。因此, 乙醇对肠道屏障功能的影响在正常受试者和无肝硬化的酗酒者中似乎是短暂的, 而乙醇效应在肝病的酗酒者中可能持续更长时间。由于IECs每48-72 h更新一次, 慢性乙醇喂养可能会导致细胞迁移和更新延迟。

在酒精性肝损伤的动物模型中也观察到肠对大分子的通透性增加<sup>[27]</sup>。实验动物的急性和慢性乙醇给药后, 胃肠道对大分子标记物和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的通透性均升高<sup>[28]</sup>。很可能屏障破坏发生在肝损伤之前。乙醇诱导的胃肠道通透增加与内毒素血症和肝损伤相关。因此, 酒精性肝损伤的实验模型有助于了解酒精性肝损伤的发病机制。

酒精引起肠道通透性增加的一个潜在机制是破坏紧密连接蛋白的体内平衡。氧化应激是紧密连接蛋白破坏的一种成熟机制。氧化应激的一个重要潜在来源是肠内一氧化氮(nitric oxide, NO)。事实上, 酒精诱导的NO合成酶(inducible nitric-oxide synthase, iNOS)产生的NO过量会破坏屏障功能, 并防止酒精诱导的大鼠和Caco-2(是一种人克隆结肠腺癌细胞)单层中的NO过量产生, 从而恢复正常的屏障完整性。此外, 还发现酒精引起的肠道通透性增加是由iNOS上调引起的氧化上皮组织损伤引起的<sup>[29]</sup>。然而, 酒精诱导、iNOS介导、肠道渗漏的机制迄今还不完全明了。

Rao等<sup>[26]</sup>新近的发现揭示了一种新的机制, 并提示microRNA可能是这种信号级联的早期和关键因素。小RNA是长度为18-25个核苷酸的小的非编码RNA, 可以控制基因的表达。它以miRNAs为靶点, 引发翻译抑制或RNA降解。小RNA调节与许多细胞过程有关, 包括细胞增殖、分化、凋亡和代谢。异常的小RNA表达可能与许多人类疾病有关。新近, Tang等<sup>[30]</sup>发现: (1)miR-212是一种在IECs中表达的小RNA; (2)ZO-1, 一种参与调节肠屏障的关键紧密粘连蛋白, 是miR-212的靶基因; (3)来自ALD患者的结肠活检样本中的miR-212水平高于健康对照组; (4)酒精诱导的miR-212在Caco-2 IECs中过度表达伴随着ZO-1蛋白表达的降低、ZO-1的破坏以及Caco-2细胞单层的通透性增加。这一发现导致了一个新的假设, 即iNOS诱导的肠屏障破坏可能通过miR-212过度表达介导, 进而导致其靶基因ZO-1下调。研究发现酒精喂养的小鼠呈现结肠通透性增高<sup>[31]</sup>。IECs中的鞘氨醇-1磷

酸/鞘氨醇-1-磷酸受体2通过细胞外信号调节蛋白激酶途径介导CD4<sup>+</sup>T细胞活化和主要组织相容性复合体表达以调节肠屏障功能<sup>[32]</sup>。果糖通过CYP2E1介导氧化和硝化应激促进肠道通透性增加,并显著增高内毒素血症和肝纤维化<sup>[33]</sup>。

1.2.3 乙醇影响紧密连接蛋白的完整性: 肠黏膜屏障的功能和完整性取决于完整的细胞旁通路,如前所述该通路主要受细胞间连接(即TJs、AJs和桥粒)的调节<sup>[34]</sup>。紧密连接是由跨膜蛋白(闭塞蛋白、紧密连接蛋白家族、三个肠上皮细胞间紧密连接蛋白、连接粘附分子等)组成的多蛋白复合体,与细胞质斑块蛋白[如ZO-1、ZO-2、ZO-3、肌动蛋白丝6、结肠黏膜扣带蛋白相互作用,进而与肌动蛋白相互作用以锚定闭合蛋白,而其他跨膜蛋白则与细胞相互作用<sup>[35]</sup>。

使用传统的二维细胞培养模型对过滤器上生长的肠道细胞单层进行的体外研究表明,乙醇及其主要代谢物乙醛破坏了上皮TJs的完整性,从而增加了细胞旁通透性<sup>[36]</sup>。最近,有报道称乙醇协同乙醛导致TJs断裂。

乙醛可诱导TJs和AJs的破坏。通过免疫荧光显微镜在Caco-2细胞单层中发现乙醇和乙醛破坏TJs和AJs<sup>[37]</sup>。乙醛诱导和ZO-1从细胞间连接处重新分布,并将这些蛋白质与肌动蛋白细胞骨架分离<sup>[38]</sup>。乙醛也引起了E-钙粘蛋白和β-连环蛋白在细胞间连接处的重新分布,表明AJ被破坏。对E-钙粘蛋白和β-连环蛋白重新分布的时间历程分析表明,乙醛最早在10 min就破坏了AJs,而闭塞蛋白和ZO-1的分布没有受到影响。这一观察表明乙醛首先改变了AJ的完整性,进而可能引发TJs的破坏。乙醛诱导的TJs和AJs的破坏在人类结肠黏膜中得到进一步验证。乙醛诱导人结肠黏膜活检中TJs和AJs的破坏,这表明TJ和AJ蛋白从细胞间连接处重新分布,并从肌动蛋白细胞骨架上分离。

1.2.4 乙醛诱导屏障功能障碍的机制: 信号素如蛋白激酶和蛋白磷酸酶调节不同上皮细胞中TJs的完整性<sup>[37]</sup>。乙醛诱导的TJs和AJs的破坏与ZO-1、E-钙粘蛋白和β-连环蛋白的酪氨酸磷酸化快速增加有关,酪氨酸激酶抑制剂可降低细胞旁通透性。乙醛抑制蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTPase)的活性,这可能是酪氨酸磷酸化增加的原因。乙醛抑制无细胞部分的PTPase活性,表明它直接与PTPase相互作用。乙醛不仅抑制了PTPase的活性,而且破坏了其与E-钙粘蛋白的相互作用<sup>[39]</sup>。目前的知识支持一个模型,其中抑制和分离蛋白酪氨酸磷酸酶1b(protein tyrosine phosphatase 1b, PTP1b)。

从E-钙粘蛋白导致E-钙粘蛋白和β-连环蛋白的酪氨酸磷酸化和这两个蛋白之间的相互作用的损失。质谱

分析表明乙醛增加了Y331、Y333、Y654和Y670上β-连环蛋白的磷酸化。利用重组蛋白进行的体外蛋白-蛋白相互作用研究表明,β-连环蛋白的酪氨酸磷酸化降低了其与E-钙粘蛋白的相互作用,但E-钙粘蛋白的酪氨酸磷酸化对这种相互作用没有影响。另一方面,E-钙粘蛋白的酪氨酸磷酸化导致其与PTP1b的相互作用丧失,因此乙醛通过磷酸化依赖机制破坏了E-钙粘蛋白与β-连环蛋白的相互作用。

AJs中断可能是导致TJs中断的信号。尽管AJ介导的TJ破坏的确切机制尚不清楚,但最近的研究表明乙醛诱导了ZO-1的酪氨酸磷酸化和闭塞蛋白的苏氨酸去磷酸化。闭塞蛋白去磷酸化和ZO-1磷酸化的功能尚不清楚。然而,在TJs的破坏和其他介质的屏障功能过程中,已经观察到了这种闭塞蛋白和ZO-1磷酸化状态的变化。

1.2.5 内毒素血症与ALD: 酒精引起屏障通透性功能增加后导致细菌易位、微生物生态失调和内毒素血症发生。越来越多的证据表明内毒素血症与ALD密切相关。内毒素通过Toll样受体-4(toll like receptor, TLR-4)介导的机制刺激肝脏释放细胞因子、趋化因子和ROS中的不同细胞。肠道菌群是循环内毒素的来源,导致肠道通透性升高的肠屏障功能障碍被认为是引起ALD内毒素血症的主要原因。了解乙醇诱导肠屏障破坏的机制是一个重要的研究领域。有证据表明,肠道菌群、乙醇代谢和乙醛诱导的细胞信号传导与乙醇诱导的肠屏障功能障碍有关<sup>[40]</sup>。

## 2 ALD内毒素血症

内毒素是从革兰氏阴性细菌的细胞壁中提取的LPS。死细菌和从活生物体细胞壁上脱落的LPS有助于循环内毒素。正常情况下,肝内的库普弗细胞通过吞噬作用解毒内毒素。当内毒素的流量超过了库普弗细胞的吞噬能力时,内毒素溢出进入循环系统。内毒素血症通常被认为是血浆内毒素水平上升到2.5EU(内毒素单位)/m以上的一种情况。通过检测ALD患者血浆中大肠杆菌抗体,首次发现ALD内毒素血症。许多后续研究表明,ALD患者的血浆内毒素水平是健康受试者或非酒精性肝硬化患者的几倍。酒精中毒者内毒素血症,他们只表现出轻微的ALD症状,因此,内毒素血症似乎在该疾病的发病早期发生<sup>[41]</sup>。据报告LPS刺激TLR4可激活NFκ-B,下调人胆管细胞3型肌醇三磷酸受体的表达,引起胆汁淤积,包括败血症和酒精性肝炎等严重病症发生<sup>[42]</sup>。

正常受试者血浆内毒素水平为0.3-10.4 pg/mL,而ALD患者的内毒素水平为8.5-20.6 pg/mL。尽管内毒素值存在很大的变异性,但ALD患者的血浆内毒素水平总是比正常受试者高5-20倍<sup>[43]</sup>。

酒精性肝损伤实验模型证实了ALD内毒素血症. 急性或慢性乙醇使用后, 血浆内毒素水平升高, 且与肝损伤的发生密切相关. 急性乙醇给药引起的血浆内毒素水平升高表明内毒素血症发生在肝损伤早期. 虽然没有单一的动物模型来描述ALD的不同阶段, 但ALD患者血浆内毒素水平与乙醇喂养动物有着惊人的一致性. 没有证据表明酒精性内毒素血症中存在物种依赖性差异, 但观察到有性别依赖性差异<sup>[40]</sup>.

### 3 内毒素介导的肝损伤

酒精引起的内毒素血症和抗生素引起的肝损伤的减轻表明内毒素在酒精性肝损伤中起着关键作用. 一个新的证据表明, LPS和乙醇协同作用于肝细胞. LPS本身不能模拟乙醇诱导的脂肪变性或肝炎, 但是乙醇和LPS一起有效地诱导肝损伤. 乙醇喂养对实验动物的LPS诱导的细胞损伤敏感, 并可加剧LPS诱导的肝脏细胞因子的释放. 乙醇与LPS协同作用的机制可能涉及多种因素, 如下调IL-10介导的保护、还原型辅酶II氧化酶依赖的ROS产生和肾上腺素刺激<sup>[44]</sup>.

肝内LPS的细胞靶点包括Kupffer细胞、窦状内皮细胞、星状细胞、中性粒细胞和肝细胞. Kupffer细胞失活可预防乙醇诱导的大鼠肝损伤. LPS刺激窦状内皮细胞释放细胞因子和趋化因子. 在星状细胞中, LPS预处理可增强乙醇诱导的胶原分泌. LPS结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)表达LPS到一种55kDa糖蛋白CD14. CD14是LPS结合蛋白, CD14与LPS特异性结合并与TLR-4相互作用. LBP/CD14系统在机体识别内毒素和调控内毒素作用方面起到关键作用. 该系统包括血清LBP、细胞表面膜结合蛋白CD14和可溶性CD14. 慢性乙醇喂养的小鼠可增强LBP和LPS结合蛋白的表达, 在LBP、CD14和TLR-4敲除小鼠中不存在乙醇诱导的肝损伤. TLR-4介导的不同肝细胞刺激导致多种促炎因子的分泌, 如细胞因子、趋化因子和ROS<sup>[45]</sup>.

### 4 酒精内毒素血症的机制

肠道菌群是循环内毒素的来源. 通常情况下, 内毒素吸收到黏膜屏障功能的阻碍. 三个主要因素可能导致酒精性内毒素血症: (1)延迟清除循环中的内毒素; (2)乙醇诱导的细菌过度生长; (3)肠道屏障功能障碍导致内毒素吸收升高.

有证据表明, 乙醇喂养可延迟从循环中清除LPS. 这是因乙醇损害了库普弗细胞的吞噬功能, 并减弱了这些细胞对内毒素的吸收, 库普弗细胞的过多的内毒素溢出到循环中, 导致内毒素血症. 与正常受试者相比, 有氧和无氧细菌的数量在酗酒者的空肠吸引物中都很高. 乙醇

已被证明可延迟胃肠运动, 已知延迟胃肠转运可增加肠道细菌生长. 因此, 酒精中毒者肠道运动迟缓可能是细菌过度生长的原因<sup>[46]</sup>. 虽然延迟清除和细菌过度生长是潜在的原因, 但肠道对内毒素的通透性增强似乎是酒精性内毒素血症的主要原因.

新近研究肠道低氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )缺失通过诱导肠道生态失调和屏障功能障碍加剧了ALD, 缺乏肠道HIF-1 $\alpha$ 会加剧肠道泄漏的严重性, 导致细菌和细菌产物易位增加从而引起ALD<sup>[47]</sup>, 而使用植物乳杆菌治疗, 通过表皮生长因子受体依赖性机制可预防和减轻酒精诱导的肠上皮TJs, 内毒素血症和肝损伤的破坏<sup>[48]</sup>.

4.1 酒精引起肠道微生物生态失调 酒精对肠道微生物群结构和活性影响的研究还处于起步阶段, 特别是与其他酒精诱导作用相比. 众多的文献表明, 饮酒会导致啮齿动物和人类肠道微生物群的定量和定性失调. 这些研究表明, 类杆菌门和厚壁杆菌门的优势菌类群发生了变化, 在一些研究中, 变形杆菌门的细菌数量也有所增加<sup>[49]</sup>.

肠道共生细菌在调节宿主免疫反应和维持肠道黏膜完整性方面起着重要作用. 酒精降低了胃肠道中作为微生物营养来源的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)和支链氨基酸. 因此酒精可以直接和/或间接地改变肠道微生物群的组成. 已有许多报告了肠道微生物群的定量(细菌过度生长)和定性变化. 有关酒精干扰微生物群的详细信息也在许多研究中进行了深入讨论. (1)微生物衍生乙醛可能代表微生物群如何参与ALD的发生机制. 如前所述, 众所周知, 乙醛通过分解紧密连接蛋白来破坏肠道屏障. 细菌过度生长会影响肠道乙醛水平, 进而提高肠道通透性. 大鼠口服甲硝唑可通过增加需氧菌增高和减少肠道中的厌氧细菌而导致肠道内乙醛水平升高. 用抗生素环丙沙星治疗可减少结肠微生物群并防止乙醛的积累; (2)酒精可诱导细菌膨胀, 在疾病条件下可增加细菌易位. 变形杆菌门包括革兰氏阴性菌, 其中大多数被认为是机会性病原体, 是LPS的主要来源. 据报道, ALD肝硬化患者和长期饮酒的小鼠中的肠道杆菌比例增加, 这表明酒精代谢异常与内毒素血症以及肝脏炎症之间存在因果关系; (3)肠道菌群可直接介导ALD的发生. 最近的一项研究表明, 含有酒精性肝炎患者肠道微生物群的小鼠会出现更严重的肝脏炎症、更大的肠道通透性和更高的细菌易位<sup>[49]</sup>.

另一项研究报告说, 酒精增加了肠球菌属种, 肠球菌属种的易位导致了肝脏炎症和肝细胞死亡<sup>[50]</sup>. 此外, 肠道微生物群的另一部分真菌也可能介导ALD的发病机制. 最近有报道称, 长期饮酒会增加小鼠肠道真菌的数量, 并且随后真菌 $\beta$ -葡聚糖的易位导致了肝脏炎症<sup>[51]</sup>.

这些研究表明, 微生物群生态失衡有助于酒精性肝炎的发展, 因此需要进一步在机理方面进行研究。

ALD与细菌过度生长有关, 细菌和益生菌(如乳酸菌)的比例较低。病因包括小肠功能障碍和胆汁酸池的改变。乙醇破坏肠道TJs完整性。患有慢性酒精滥用的患者, 无论是否有ALD, 都有一个“漏肠”发生, 研究还发现血浆内毒素水平高于健康对照组。因此, 在动物模型中, 通过基因突变或抗生素, 或表达非功能性的TLR4(LPS受体), 保护细菌免受过度生长, 都可以减轻酒精引起的肝损伤。

暴露于酒精后, 周围循环中的LPS水平在人类中持续升高<sup>[52]</sup>。肠源性LPS通过TLR4激活肝巨噬细胞: LPS进入门静脉血后, 肝巨噬细胞和其他肝脏免疫和实质细胞上表达的TLR4受体复合物可识别LPS。在正常肝脏中, 肝巨噬细胞对少量肠道内毒素具有耐受性。然而, 在ALD的发病机制中, 肝巨噬细胞失去其静止的表型并被激活。多种证据表明, ALD中肝巨噬细胞的激活涉及由肠道来源的LPS激活的TLR4依赖机制。尽管TLR4不能直接结合LPS, 但其共受体CD14和髓样分化蛋白-2结合LPS并在LPS结合后激活TLR4。LPS和CD14之间的联系是由LPS结合蛋白促进的, 这是一种可溶性穿梭蛋白<sup>[53]</sup>。由此可见TLR4、CD14和LBP是酒精性肝损伤的关键因素。

人类长期饮酒也会导致细菌过度生长和生态失调。Mutlu等<sup>[54]</sup>在研究中, 他们发现, 在一个有或无肝病的酗酒者亚组中, 微生物群落发生了显著变化, 其中类杆菌含量较低, 变形杆菌含量较高。其他研究表明, 酗酒者体内的微生物群失调也与血液中的内毒素水平增高有关, 这表明, 细菌群失调可能导致肠道通透性增高和/或革兰氏阴性微生物产物从肠道转移到系统循环的机制。乙醇或乙醛引起肠道屏障功能障碍机制小结见图1。

## 5 肠道屏障功能障碍治疗

ALD除戒酒外无重要新的治疗进展, 而改善肠道屏障功能是重要的治疗组成部分, 当前正在积极探索研究中。几十年来, 人们一直在努力探索潜在的药物治疗方法, 其中一个有希望的发现就是封闭肠漏。正如前面所强调的, ALD的病理生理学与酒精引起的肠道屏障功能障碍有明显的联系。事实上, 动物研究表明中和循环内毒素可以消除内毒素信号级联, 从而降低酒精引起的肝细胞因子产生、炎症细胞浸润和肝损伤。敲除整合素 $3\beta$ 或Reg 3 $\gamma$ 都能增强细菌的易位和促进小鼠的进展。因此, 有必要进一步探讨针对酒精引起的肠道屏障功能障碍的潜在的ALD疗法。

## 6 以微生物为基础的治疗

6.1 抗生素 实验和临床前研究表明, 使用抗生素治疗会

减少革兰氏阴性菌, 并在一项初步研究中证实预防了ALD发生。服用抗生素(诺氟沙星、氧氟沙星和新霉素)后, 经过3 mo和6 mo的治疗, 儿童Child-Pugh评分有所提高。但是, 由于害怕抗生素的抗药性和可能的肝脏副作用, 目前还缺乏进一步的研究, 以调查在ALD患者中的抗生素治疗情况。利福昔明是一种具有广谱抗菌活性的不可吸收的抗生素, 是治疗ALD的一种替代药物。的确, 利福昔明被发现能减少肠道净化引起的内毒素血症, 不仅能改善患者的预后, 还能改善与血液循环有关的小血小板减少<sup>[55-57]</sup>。利福昔明是利福平的一种不可吸收的衍生物, 目前正被用于治疗旅行者的腹泻和预防晚期肝病中肝性脑病复发。利福昔明通过与细菌DNA依赖性RNA聚合酶的 $\beta$ 亚单位结合, 对胃肠道细菌具有广谱杀菌作用<sup>[58]</sup>。新近研究利福昔明有抗纤维化作用<sup>[59]</sup>。如果肠道细菌是肝纤维化的重要因素, 调节肠道菌群可能是改善肝病预后的一种新方法。

6.2 益生菌 与杀死或抑制细菌生长的抗生素相比, 使用益生元和/或益生菌的概念是为了恢复肠道微生物群的共生关系, 作为一种潜在的治疗方法值得研究。益生菌是不能消化的膳食多糖, 只能通过共同的微生物群消化, 如双歧杆菌和乳杆菌可促进肠道微生物群的生长<sup>[60]</sup>。通过改善大鼠肠道通透性和减少内毒素血症, 通过饮食补充燕麦, 减轻酒精所致的肝脏损害。在利用小鼠进行的一项单独研究中, 给药前果糖恢复了宿主抗菌Rreg 3 $\gamma$ , 据报道, 肝硬化患者摄入的乳酸糖能有效治疗亚临床肝性脑病<sup>[61]</sup>。然而, 探讨益生元对大鼠患者疗效的研究却有限。

益生菌是对宿主无害的活细菌, 特别是在肠道内稳态方面。益生菌在治疗ALD患者或啮齿动物的研究表明益生菌可以改善ALD的预后。首次报告是由Nanji等<sup>[40]</sup>人所做的研究, 该研究表明, 补充乳酸杆菌可减少酒精引起的大鼠内毒素血症和肝损伤。从那时起, 一些益生菌, 主要是乳杆菌和双歧杆菌, 已经在环境中进行了测试。利用双歧杆菌和植物乳酸菌对降低血浆丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平的患者进行为期5 d的短期治疗, 恢复肠道微生物群, 与仅使用标准疗法(戒断加维生素)治疗的患者相比, 改善了脂肪含量。在酒精性肝炎患者中, 摄入乳杆菌、枯草链球菌7 d可减少LPS水平和肝脏损伤的严重程度<sup>[62]</sup>。有报告使用乳杆菌每日三次, 持续4 wk, 微生物群平衡得到重新建立, 并恢复酒精性肝硬化患者的中性粒细胞的吞噬能力<sup>[48]</sup>。一项长期研究表明, 用益生菌vs1#3治疗达三个月之久, 可显著减少氧化应激和细胞因子的产生, 改善患者的肝功能。最近, 益生菌已被证明对减少或预防ALD的进展是有效的。一个潜在的机制是益生菌改变肠道微生物群的组成, 从而减少酒精

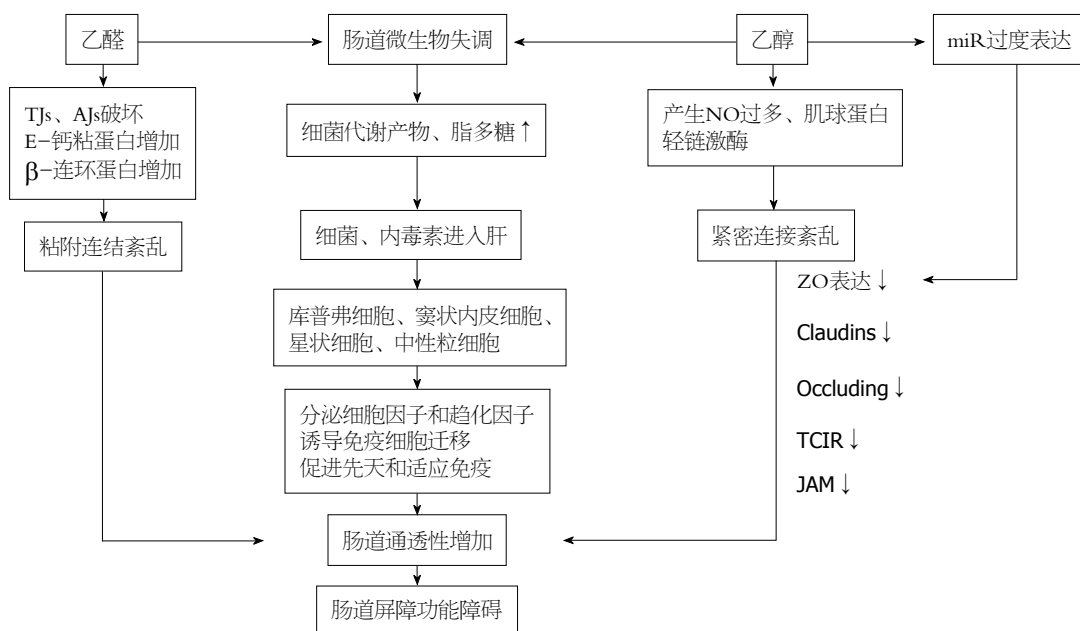


图 1 乙醇引起肠道屏障功能障碍示意图。ZO: 小带闭塞蛋白; occludin: 闭塞蛋白; claudins: 紧密连接蛋白; JAM: 连接粘附分子; TCIR: 三细胞间紧密连接蛋白; miR: 小RNA; TJs: 紧密连接; AJs: 粘附连接。

引起的生态失调、肠道通透性、细菌移位、内毒素血症,从而使ALD获得改善。益生菌转化肠道微生物群似乎是治疗肠屏障功能障碍的一种有前途的治疗策略<sup>[63]</sup>,研究提出了益生菌改善ALD症状的几种潜在机制。服用益生菌可以通过降低内毒素水平、减少氧化损伤和改善对肠道病原体的免疫反应来增强肝功能。补充小鼠乳酸菌已被证明可以增加肠道紧密连接蛋白的表达,防止肠道泄漏。重要的是,益生菌的有益作用不仅通过活细菌,而且还通过热灭活细菌或细菌培养剂来实现<sup>[64]</sup>。更重要的是,一项利用16s核糖体RNA测序的研究表明,乳酸菌GG不仅减少了含酒精小鼠的细菌过生长,而且还防止了酒精引起的变形菌和放线菌门的扩张。这暗示了乳酸菌GG在组织肠道微生物群共生中的作用能力<sup>[48]</sup>。

综上所述,临床研究表明,通过使用益生菌以肠道肝轴为靶点,可能在从轻度酒精性肝病患者到重度酒精性肝硬化患者的治疗中具有治疗作用。如前所述,还需要进一步研究更大的样本量,以测试益生菌对ALD的影响。对不同疾病阶段的患者,开发新的益生菌菌株和相关产品,包括分离具有抑制致病性细菌生长的改良效力的新益生菌、增强肠道屏障功能和改善免疫调节,以及产生特定代谢产物的工程益生菌,将为治疗提供更高的选择性<sup>[65]</sup>。

应用的理想益生菌菌株应能抵抗胆汁、盐酸和胰液;能够耐受胃和十二指肠条件和胃运输;能够刺激免疫系统,从而通过粘附和定植肠上皮来改善肠道功能。此外,益生菌菌株必须能够在生产和储存过程中存活,以产生更好有益作用。

6.3 粪便微生物群移植 是将含有健康个体细菌的粪便材料移植给接受者的过程。它是一种有效的治疗方法,可以治疗各种疾病,其特点是微生物群的生物机能丧失,如溃疡性结肠炎,粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)的作用机制可能包括建立有益的细菌菌株和生产抗菌成分<sup>[66]</sup>。最近首次尝试利用FMT治疗ALD。

6.4 以营养为基础的治疗 酗酒往往与营养不良有关。因此,补充饮食是治疗ALD的有效策略。相关研究表明,以营养为基础的治疗不仅改善了肝脏本身的功能,而且还通过调节肠道屏障功能来影响肠肝轴。

6.4.1 锌: 锌是体内第二丰富的微量元素。它在维持生理过程中起着至关重要的作用,如代谢、信号传导、细胞的生长和分化。低锌血症(低血清锌水平)和肝锌水平的降低已被长期观察到,血清锌水平与肝损伤的严重程度呈正相关<sup>[67]</sup>。据报告,除了血清和肝锌减少外,在肠道,特别是在小肠远端或回肠,还可以发现酒精引起的锌缺乏症。还发现饮食中锌的缺乏扩大了酒精引起的内毒素血症和肝损伤<sup>[68]</sup>。这些观察表明锌在调节肠道屏障功能中的重要作用,电子显微镜观察补充锌可减轻肠漏。酒精中毒导致血浆内毒素水平升高,引起病理性肝变化,并被锌预处理所废除。补充锌的饮食还降低了酒精增加回肠的通透性,恢复了紧密连接蛋白的分布,减轻了大鼠的肝内毒素信号,修复肝损伤。

6.4.2 脂肪酸: SCFAs是一种含少于六个碳原子的脂肪酸,是通过细菌发酵产生的。补充丁二酸可减轻急性酒精中毒和慢性酒精中毒小鼠引起的肠道屏障功能紊乱。

和肝损伤. 中链甘油三酸酯中的脂肪酸主要由6-12的碳链长度饱和. 研究表明, 饮食中的甘油三酸酯通过多种机制改善了由酒精引起的肝脏组织学变化, 这些机制涉及肝脏和肠道<sup>[69,70]</sup>. 饱和增脂饮食改善了肠内紧密连接蛋白表达, 减轻了肠道炎症, 改善了肠黏膜表达, 并调节了中毒小鼠的肠道微生物群和代谢. 阻断蛋白和ZO-1, 防止内毒素血症, 减轻肝LPS信号的传递.

在人类和小鼠中, 酒精滥用降低了微生物体合成饱和和长链脂肪酸(long chain fatty acids, LCFAs)的能力, 并降低了乳酸菌的比例, 一种已知能代谢饱和LCFAs的细菌给酒精喂养的小鼠服用饱和LCFAs, 增加了乳酸菌, 增强了肠道屏障功能, 减少了肠道炎症和肝损伤. 这些发现表明细菌代谢的改变导致了ALD的发病机制<sup>[71]</sup>, 饱和LCFAs在肠道的保护作用也可能包括刺激肠激素的释放, 包括胰高糖素样肽(glucagonlike peptide 1, GLP-1)和GLP-2, 调节杯状细胞产生的粘液2和增强抗菌活性<sup>[72]</sup>. 未来的研究需要探讨这些机制是否参与饱和LCFA介导的对ALD的保护作用.

## 6.5 靶向炎症治疗

### 6.5.1 S-腺苷甲硫氨酸: 酒精影响蛋氨酸代谢的多个步骤.

S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosine methionine, SAM)是甲基化反应的底物. 在提供了甲基后, SAM被转化为S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosine homocysteine, SAH). SAM可以通过以甜菜碱为底物的叶酸依赖或独立途径进行再生. 据推测, 长期饮酒会降低SAH水平, 导致线粒体损伤和内质网应激. 在人类的研究中, 对SAM或安慰剂患者的治疗并没有导致组织病理学、脂类、AST、ALT或胆红素水平上的差异<sup>[73,74]</sup>.

### 6.5.2 IL-1拮抗剂: Kupffer细胞产生损伤相关分子模式和LPS的受体, 并通过多种细胞因子激活先天免疫系统, 包括INF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ . IL-1受体拮抗剂阿那白滞素是拮抗剂可减轻肝细胞损伤.

### 6.5.3 细胞凋亡抑制: Caspase是TNF- $\alpha$ 信号下游的死亡诱导分子. Caspase的抑制可以避免TNF- $\alpha$ 阻断的免疫抑制和再生阻断作用, 并可以通过无菌坏死和DAMPs释放抑制先天免疫系统的激活级联. 临床试验表明, Caspase抑制改善了肝酶活性<sup>[75]</sup>.

法尼酯衍生物受体(farnesoid X receptor, FXR)是胆汁酸受体, 参与胆汁酸稳态负反馈回路. 它通过胆固醇调节元件结合蛋白和肝X受体对脂肪生成进行负调节, 并通过过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 对脂肪酸氧化进行正调节, 这样可能抵消脂肪变性的病理生理学. 更重要的是, FXR激活可能降低肝星状细胞的激活, 因此具有抗纤维化作用. 目前, FXR激动剂的研究仍在NASH和AFLD中进行.

IL-22是由Th17细胞和自然杀伤细胞产生的. 生物效应主要是通过IL-22R1(IL-22受体1)和IL-10R2(IL-10受体2)结合激活信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT3)信号通路来介导的. 鼠类慢性酗酒喂养模型中, 用IL-22重组蛋白治疗可激活肝STAT 3, 改善AFLD、肝损伤和肝氧化应激. 在酒精性肝炎的患者中, IL-22R1的表达是升高的, 这表明IL-22治疗可能是一种潜在的治疗选择<sup>[76]</sup>.

骨桥蛋白是一种多核白细胞的趋化引诱剂, 可促进ALD中的纤维化. 骨桥蛋白的作用因实验模型的不同而引起争议. Lazaro等<sup>[77]</sup>人在严重脂肪变性的背景下国家酒精滥用和酒精中毒研究所使用模型, 并证明骨蛋白缺乏并不能预防, 而是促进了酒精性肝炎好转, 暗示了一个潜在的治疗靶.

虾青素是海洋生物中主要的叶黄素类胡萝卜素之一. 虾青素具有缓解脂质代谢紊乱和酒精性肝损伤的能力. 虾青素通过调节小鼠炎症基因表达减轻肝损伤. 在高脂肪饮食中摄入乙醇可显著诱导IL-1 $\alpha$ 、巨噬细胞炎症蛋白2、IL-6和TNF- $\alpha$ 的mRNA表达. 然而, 补充虾青素可明显逆转这些作用. 虾青素还可改变的细菌丰度<sup>[78]</sup>, 虾青素干预可以显著逆转乙醇诱导的类杆菌和变形杆菌的增加, 这表明虾青素的保护作用可能与其抗炎活性有关. 虾青素可以通过抑制炎症、纤维化和脂肪积累来预防肝损伤<sup>[78]</sup>. 虾青素由于具有抗炎和抗氧化能力, 已被证明可以保护患有酒精脂肪性肝病的小鼠免受肝损伤和小鼠的肝纤维化<sup>[79,80]</sup>.

大蒜多糖(garlic polysaccharide, GP)对酒精性肝纤维化(alcoholic liver fibrosis, ALF)有显著的作用, 表现为肝脏相对重量降低, 丙二醛、总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白水平降低, 超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性和GSH水平升高, 并且减轻了组织病理学变化. 此外, GP可有效降低转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、TNF- $\alpha$ 的表达, 促进去整合素的表达, 抑制HSC的活化, 减少ECM的积累, 从而减轻肝纤维化. GP具有益生元样作用, 可诱导微生物竞争, 减少非有益肠道菌群的数量. GP通过调节脂质过氧化和氧化应激, 调节TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$ 和去整合素信号通路, 抑制HSCs的活化, 降低ECM的产生, 对小鼠ALF具有显著的肝保护作用. 可用于治疗ALF和ALF诱导的肠道菌群失调<sup>[81]</sup>.

亚麻籽油(flaxseed oil, FO)富含植物衍生的 $\omega$ -3(n-3)多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs), 主要是 $\alpha$ -亚麻酸(linolenic acid; ALA, 18:3 n-3). 临床研究报告, 血清和肝脏组织中的n-3PUFAs水平较低是糖尿病患者一个共同特征. 通过改善脂肪组织肝轴的脂质稳态

来预防急性酒精性肝脂肪变性<sup>[82]</sup>。

研究发现, 膳食FO减轻肝组织病理损伤和血浆LPS水平降低; 膳食FO降低ALD患者血浆炎症细胞因子水平和肝脏炎症细胞因子水平、FO饮食可调节ALD时的肠道微生物。

Zhang等<sup>[83]</sup>调查了长期饮食的FO治疗慢性ALD的疗效。通过对小鼠体内6 wk的ALD治疗, 我们的研究表明, 补充FO能更有效地减少肝损伤, 这表明这种廉价的干预措施具有预防和治疗潜力。进一步研究表明, 这种有效的治疗可能与肠道微生物群的变化和肝脏炎症的减少有关。

石榴(pomegranate, POM)对过量饮酒可通过增加氧化和硝化应激标记蛋白(如乙醇诱导的CYP2E1酶, 它是细胞色素P450酶体系的一员, 是药物代谢的核心体系成员、诱导NO合酶以及小肠和肝脏中的硝化蛋白)的水平, 显著提高血浆内毒素和炎症性脂肪肝, 从而诱发肠道渗漏发生。POM预处理通过抑制氧化应激和硝化应激标记蛋白的升高, 显著降低了酒精诱导的肠道屏障功能障碍、血浆内毒素和炎症性肝病。POM预处理显著恢复了饮酒后肠道TJ蛋白的水平, 如ZO-1、闭塞蛋白、紧密连接蛋白(claudin-1和claudin-3)显著降低。此外, 过量饮酒大鼠肠道AJ蛋白(如 $\beta$ -连环蛋白和E-钙粘蛋白)、桥粒、盘状球蛋白及相关蛋白 $\alpha$ -微管蛋白水平明显降低, 但POM预处理后大鼠上述指标恢复到基础水平。免疫沉淀和免疫印迹分析显示, 在酒精暴露的大鼠中, 肠claudin-1蛋白被硝化和泛素化, 而这些修饰被POM预处理显著阻断。这些结果首次表明, POM可以通过抑制氧化应激和硝化应激来预防酒精引起的肠道渗漏和炎症性肝损伤<sup>[84]</sup>。

槲皮素最近有人提出类黄酮槲皮素可能具有调节肠道微生物群组成的能力。槲皮素通过调节脂质代谢基因表达、CYP2E1依赖性脂质过氧化和相关脂质毒性降低肝内脂质积累, 从而降低胰岛素抵抗和ALD活性评分。元基因组研究显示, 肠道细菌在门、类和属水平上, 由于高纤维素饮食依赖性差异导致生态失调, 其特征是厚壁菌/拟杆菌比率和革兰氏阴性细菌增加, 螺旋杆菌属的检出率显著增加, 生态失调伴有内毒素血症、肠屏障功能障碍和肠肝轴改变以及随后的炎症基因过度表达。槲皮素可逆转肠道微生物群失调及相关内毒素血症介导的TLR-4通路诱导, 随后抑制炎症反应和网状体应激通路的激活, 导致脂质代谢基因表达的阻断的解除。槲皮素通过其抗炎、抗氧化和益生元综合反应用于治疗ALD<sup>[85]</sup>。

6.6 膳食营养治疗 积累的证据表明, 饮食饱和脂肪的有益作用和饮食不饱和脂肪(unsaturated fatty, USF)对酒精

性肝损伤的破坏作用已在ALD的实验动物模型中得到证实<sup>[71,86]</sup>。此外, 膳食摄入USF与酒精性肝硬化死亡率较高相关<sup>[11]</sup>。然而, 不同类型的膳食脂肪增强或减弱ALD的潜在机制尚未完全确定。

在人类研究中得到验证, 累积的实验饮食数据对ALD有重要的影响, 包括预防和治疗ALD。饮食因素, 如特定的不饱和脂肪, 可能有助于解释为什么只有喝酒多的人会发展为进行性ALD。限制饮食中潜在的“有害”脂质有助于防止酗酒者的ALD。对于已开处方或服用营养补充剂的ALD患者, 最佳脂质成分可能包括MCT。美国肠外和肠内营养学会将MCT油确定为肠外营养脂质乳剂的潜在有益添加剂<sup>[87]</sup>。“营养”药物, 如三丁酸(丁酸前药, 一种SCFAs)可能对ALD有益。事实上, 最近的一项临床前实验研究表明, 三丁酸甘油酯可阻止短期乙醇诱导的丙氨酸氨基转移酶和肝脏促炎细胞因子和趋化因子表达增加, 并保护小鼠免受急性乙醇诱导的肠道损伤<sup>[88]</sup>。因此, 有多种“脂质干预”可能证明有益于ALD。

## 7 结论

戒酒是治疗ALD的基本方法。然而, 在大多数ALD患者中, 禁欲很难维持。另一方面, ALD的药物疗法很少。酒精性肝炎和酒精性肝硬化有明显的症状并接受治疗。严重急性肝炎患者的死亡率高, 约为50%, 存活者发生肝硬化的概率为70%。由于营养不良的普遍存在, 因此对AH患者进行营养补充是必要的。利福昔明是一种改变肠道微生物群的不可吸收抗生素, 在肝性脑病的治疗中是有效的, 并可能在调节ALD中发挥作用<sup>[89]</sup>。抑制LPS诱导的TLR4或TNF- $\alpha$ 信号被认为是新疗法的目标。提示阻断血管生成可能是治疗晚期纤维化的一个有前途的选择。针对肠道微生物及其产物, 针对肝脏炎症和纤维化, 以及免疫调节, 有助于改善肝脏再生。这些是最有前景的研究领域, 未来的临床试验应重点关注这些领域, 以开发治疗ALD的新疗法<sup>[90]</sup>。

## 8 参考文献

- 1 Cassard AM, Ciocan D. Microbiota, a key player in alcoholic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2018; 24: 100-107 [PMID: 29268595 DOI: 10.3350/cmh.2017.0067]
- 2 Zhou Z, Zhong W. Targeting the gut barrier for the treatment of alcoholic liver disease. *Liver Res* 2017; 1: 197-207 [PMID: 30034913 DOI: 10.1016/j.livres.2017.12.004]
- 3 O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-328 [PMID: 20034030 DOI: 10.1002/hep.23258]
- 4 Gao B, Xu MJ, Bertola A, Wang H, Zhou Z, Liangpunsakul S. Animal Models of Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Clinical Relevance. *Gene Expr* 2017; 17: 173-186 [PMID: 28411363 DOI: 10.3727/105221617X695519]

- 5 Dunn W, Zeng Z, O'Neil M, Zhao J, Whitener M, Yu-Jui Wan Y, Mitchell EK, Handler M, Weinman SA. The interaction of rs738409, obesity, and alcohol: a population-based autopsy study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1668-1674 [PMID: 23032985 DOI: 10.1038/ajg.2012.285]
- 6 Szabo G, Petrasek J. Gut-liver axis and sterile signals in the development of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2017; 52: 414-424 [PMID: 28482064 DOI: 10.1093/alcal/agx025]
- 7 Setschedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev* 2010; 3: 178-185 [PMID: 20716942 DOI: 10.4161/oxim.3.3.12288]
- 8 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821-832 [PMID: 20303873 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040]
- 9 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
- 10 Muniz LR, Knosp C, Yeretssian G. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. *Front Immunol* 2012; 3: 310 [PMID: 23087688 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00310]
- 11 Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GM, Schütte A, van der Post S, Svensson F, Rodríguez-Piñero AM, Nyström EE, Wising C, Johansson ME, Hansson GC. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev* 2014; 260: 8-20 [PMID: 24942678 DOI: 10.1111/imr.12182]
- 12 Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, Velcich A, Meijerink JP, Van Goudoever JB, Büller HA, Dekker J, Van Seuningen I, Renes IB, Einerhand AW. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 2006; 131: 117-129 [PMID: 16831596 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.020]
- 13 Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 3-20; quiz 21-2 [PMID: 19560575 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038]
- 14 Galipeau HJ, Verdu EF. The complex task of measuring intestinal permeability in basic and clinical science. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 957-965 [PMID: 27339216 DOI: 10.1111/nmo.12871]
- 15 Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189 [PMID: 25407511 DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7]
- 16 Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 61-69 [PMID: 21160852 DOI: 10.4240/wjgs.v2.i3.61]
- 17 Roh YS, Zhang B, Looma R, Seki E. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G30-G41 [PMID: 25930080 DOI: 10.1152/ajpgi.00031.2015]
- 18 Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 4454-4456 [PMID: 27373608 DOI: 10.1016/j.cld.2016.02.004]
- 19 Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585 [PMID: 21920463 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002]
- 20 David BA, Rezende RM, Antunes MM, Santos MM, Freitas Lopes MA, Diniz AB, Sousa Pereira RV, Marchesi SC, Alvarenga DM, Nakagaki BN, Araújo AM, Dos Reis DS, Rocha RM, Marques PE, Lee WY, Deniset J, Liew PX, Rubino S, Cox L, Pinho V, Cunha TM, Fernandes GR, Oliveira AG, Teixeira MM, Kubes P, Menezes GB. Combination of Mass Cytometry and Imaging Analysis Reveals Origin, Location, and Functional Repopulation of Liver Myeloid Cells in Mice. *Gastroenterology* 2016; 151: 1176-1191 [PMID: 27569723 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.024]
- 21 Pandey S, Kawai T, Akira S. Microbial sensing by Toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; 7: a016246 [PMID: 25301932 DOI: 10.1101/cshperspect.a016246]
- 22 Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Saha B, Satishchandran A, Kodys K, Fitzgerald KA, Kurt-Jones EA, Szabo G. Metabolic danger signals, uric acid and ATP, mediate inflammatory cross-talk between hepatocytes and immune cells in alcoholic liver disease. *J Leukoc Biol* 2015; 98: 249-256 [PMID: 25934928 DOI: 10.1189/jlb.3AB1214-590R]
- 23 Petrasek J, Bala S, Csak T, Lippai D, Kodys K, Menashy V, Barribeau M, Min SY, Kurt-Jones EA, Szabo G. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 3476-3489 [PMID: 22945633 DOI: 10.1172/JCI60777]
- 24 Stickel F. Alcoholic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Adv Exp Med Biol* 2015; 815: 113-130 [PMID: 25427904 DOI: 10.1007/978-3-319-09614-8\_7]
- 25 Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal Ecological Network of Epithelium and Immune Cells for Gut Homeostasis and Tissue Healing. *Annu Rev Immunol* 2017; 35: 119-147 [PMID: 28125357 DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424]
- 26 Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 638-644 [PMID: 19575462 DOI: 10.1002/hep.23009]
- 27 Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Wheeler MD, Gäbele E, Isayama F, Thurman RG. Role of lipopolysaccharide-binding protein in early alcohol-induced liver injury in mice. *J Immunol* 2002; 168: 2963-2969 [PMID: 11884468]
- 28 Ferrier L, Bérard F, Debrauwer L, Chabo C, Langella P, Buéno L, Fioramonti J. Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents. *Am J Pathol* 2006; 168: 1148-1154 [PMID: 16565490 DOI: 10.2353/ajpath.2006.050617]
- 29 Tang Y, Forsyth CB, Farhadi A, Rangan J, Jakate S, Shaikh M, Banan A, Fields JZ, Keshavarzian A. Nitric oxide-mediated intestinal injury is required for alcohol-induced gut leakiness and liver damage. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 1220-1230 [PMID: 19389191 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.00946.x]
- 30 Tang Y, Banan A, Forsyth CB, Fields JZ, Lau CK, Zhang LJ, Keshavarzian A. Effect of alcohol on miR-212 expression in intestinal epithelial cells and its potential role in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 355-364 [PMID: 18162065 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00584.x]
- 31 Forsyth CB, Shaikh M, Bishehsari F, Swanson G, Voigt RM, Dodiya H, Wilkinson P, Samelco B, Song S, Keshavarzian A. Alcohol Feeding in Mice Promotes Colonic Hyperpermeability and Changes in Colonic Organoid Stem Cell Fate. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 2100-2113 [PMID: 28992396 DOI: 10.1111/acer.13519]
- 32 Chen T, Lin R, Jin S, Chen R, Xue H, Ye H, Huang Z. The Sphingosine-1-Phosphate/Sphingosine-1-Phosphate Receptor 2 Axis in Intestinal Epithelial Cells Regulates Intestinal Barrier Function During Intestinal Epithelial Cells-CD4+T-Cell Interactions. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 1188-1200 [PMID: 30045015 DOI: 10.1159/000491985.]
- 33 Cho YE, Kim DK, Seo W, Gao B, Yoo SH, Song BJ. Fructose Promotes Leaky Gut, Endotoxemia, and Liver Fibrosis Through Ethanol-Inducible Cytochrome P450-2E1-Mediated Oxidative and Nitrate Stress. *Hepatology* 2019 [PMID: 30959577 DOI: 10.1002/hep.30652]



- 34 Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 285-293 [PMID: 11283726 DOI: 10.1038/35067088]
- 35 Elamin E, Jonkers D, Juuti-Uusitalo K, van Ijzendoorn S, Troost F, Duimel H, Broers J, Verheyen F, Dekker J, Masclee A. Effects of ethanol and acetaldehyde on tight junction integrity: in vitro study in a three dimensional intestinal epithelial cell culture model. *PLoS One* 2012; 7: e35008 [PMID: 22563376 DOI: 10.1371/journal.pone.0035008]
- 36 Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol* 2000; 32: 742-747 [PMID: 10845660]
- 37 Suzuki T, Seth A, Rao R. Role of phospholipase Cgamma-induced activation of protein kinase Cepsilon (PKCepsilon) and PKCbeta1 in epidermal growth factor-mediated protection of tight junctions from acetaldehyde in Caco-2 cell monolayers. *J Biol Chem* 2008; 283: 3574-3583 [PMID: 17991733 DOI: 10.1074/jbc.M709141200]
- 38 Seth A, Sheth P, Elias BC, Rao R. Protein phosphatases 2A and 1 interact with occludin and negatively regulate the assembly of tight junctions in the CACO-2 cell monolayer. *J Biol Chem* 2007; 282: 11487-11498 [PMID: 17298946 DOI: 10.1074/jbc.M610597200]
- 39 Sheth P, Seth A, Atkinson KJ, Gheyi T, Kale G, Giorgianni F, Desiderio DM, Li C, Naren A, Rao R. Acetaldehyde dissociates the PTP1B-E-cadherin-beta-catenin complex in Caco-2 cell monolayers by a phosphorylation-dependent mechanism. *Biochem J* 2007; 402: 291-300 [PMID: 17087658 DOI: 10.1042/BJ20060665]
- 40 Nanji AA, Su GL, Laposata M, French SW. Pathogenesis of alcoholic liver disease—recent advances. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 731-736 [PMID: 12045483]
- 41 Thakur V, Pritchard MT, McMullen MR, Wang Q, Nagy LE. Chronic ethanol feeding increases activation of NADPH oxidase by lipopolysaccharide in rat Kupffer cells: role of increased reactive oxygen in LPS-stimulated ERK1/2 activation and TNF-alpha production. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 1348-1356 [PMID: 16554353 DOI: 10.1189/jlb.1005613]
- 42 Franca A, Carlos Melo Lima Filho A, Guerra MT, Weerachayaphorn J, Loiola Dos Santos M, Njei B, Robert M, Xavier Lima C, Vieira Teixeira Vidigal P, Banales JM, Ananthanarayanan M, Leite MF, Nathanson MH. Effects of Endotoxin on Type 3 Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor in Human Cholangiocytes. *Hepatology* 2019; 69: 817-830 [PMID: 30141207 DOI: 10.1002/hep.30228]
- 43 Fujimoto M, Uemura M, Nakatani Y, Tsujita S, Hoppo K, Tamagawa T, Kitano H, Kikukawa M, Ann T, Ishii Y, Kojima H, Sakurai S, Tanaka R, Namisaki T, Noguchi R, Higashino T, Kikuchi E, Nishimura K, Takaya A, Fukui H. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 485-545 [PMID: 10803780]
- 44 von Montfort C, Beier JI, Guo L, Kaiser JP, Arteel GE. Contribution of the sympathetic hormone epinephrine to the sensitizing effect of ethanol on LPS-induced liver damage in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1227-G1234 [PMID: 18325983 DOI: 10.1152/ajpgi.00050.2008]
- 45 McClain CJ, Song Z, Barve SS, Hill DB, Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G497-G502 [PMID: 15331349 DOI: 10.1152/ajpgi.00171.2004]
- 46 Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Yong S, Banan A, Jakate S, Fields JZ. Preventing gut leakiness by oats supplementation ameliorates alcohol-induced liver damage in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 442-448 [PMID: 11602653]
- 47 Shao T, Zhao C, Li F, Gu Z, Liu L, Zhang L, Wang Y, He L, Liu Y, Liu Q, Chen Y, Donde H, Wang R, Jala VR, Barve S, Chen SY, Zhang X, Chen Y, McClain CJ, Feng W. Intestinal HIF-1 $\alpha$  deletion exacerbates alcoholic liver disease by inducing intestinal dysbiosis and barrier dysfunction. *J Hepatol* 2018; 69: 886-895 [PMID: 29803899 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.021]
- 48 Shukla PK, Meena AS, Manda B, Gomes-Solecki M, Dietrich P, Dragatsis I, Rao R. Lactobacillus plantarum prevents and mitigates alcohol-induced disruption of colonic epithelial tight junctions, endotoxemia, and liver damage by an EGF receptor-dependent mechanism. *FASEB J* 2018; fj201800351R [PMID: 29912589 DOI: 10.1096/fj.201800351R]
- 49 Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res* 2015; 37: 223-236 [PMID: 26695747]
- 50 Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Boschat L, Bruneau A, Ferrere G, Puchois V, Martin JC, Lepage P, Le Roy T, Lefèvre L, Langelier B, Cailleux F, González-Castro AM, Rabot S, Gaudin F, Agostini H, Prévot S, Berrebi D, Ciocan D, Jousse C, Naveau S, Gérard P, Perlemuter G. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016; 65: 830-839 [PMID: 26642859 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310585]
- 51 Yang AM, Inamine T, Hochrath K, Chen P, Wang L, Llorente C, Bluemel S, Hartmann P, Xu J, Koyama Y, Kisseleva T, Torralba MG, Moncera K, Beeri K, Chen CS, Freese K, Hellerbrand C, Lee SM, Hoffman HM, Mehal WZ, Garcia-Tsao G, Mutlu EA, Keshavarzian A, Brown GD, Ho SB, Bataller R, Stärkel P, Fouts DE, Schnabl B. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. *J Clin Invest* 2017; 127: 2829-2841 [PMID: 28530644 DOI: 10.1172/JCI90562]
- 52 Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, Turpin W, Puchois V, Spatz M, Ciocan D, Rainteau D, Humbert L, Hugot C, Gaudin F, Noordine ML, Robert V, Berrebi D, Thomas M, Naveau S, Perlemuter G, Cassard AM. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 806-815 [PMID: 27890791 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.008]
- 53 Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 387-400 [PMID: 26055245 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.94]
- 54 Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, Kwasny M, Lau CK, Keshavarzian A. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G966-G978 [PMID: 22241860 DOI: 10.1152/ajpgi.00380.2011]
- 55 Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 450-455 [PMID: 23216382 DOI: 10.1111/jgh.12070]
- 56 Kalambois GN, Mouzaki A, Rodi M, Tsianos EV. Rifaximin improves thrombocytopenia in patients with alcoholic cirrhosis in association with reduction of endotoxaemia. *Liver Int* 2012; 32: 467-475 [PMID: 22098272 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02650.x]
- 57 Kalambois GN, Mouzaki A, Rodi M, Pappas K, Fotopoulos A, Xourgia X, Tsianos EV. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 815-818 [PMID: 22391344 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.025]
- 58 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081 [PMID: 20335583 DOI: 10.1056/

- NEJMoa0907893]
- 59 Madsen BS, Trebicka J, Thiele M, Israelsen M, Arumugan M, Havelund T, Krag A. Antifibrotic and molecular aspects of rifaximin in alcoholic liver disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 143 [PMID: 29482588 DOI: 10.1186/s13063-018-2523-9]
- 60 Markwick LJ, Riva A, Ryan JM, Cooksley H, Palma E, Tranah TH, Manakkat Vijay GK, Vergis N, Thursz M, Evans A, Wright G, Tarff S, O'Grady J, Williams R, Shawcross DL, Chokshi S. Blockade of PD1 and TIM3 restores innate and adaptive immunity in patients with acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2015; 148: 590-602.e10 [PMID: 25479137 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.041]
- 61 Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 412-425 [PMID: 27273168 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.85]
- 62 Han SH, Suk KT, Kim DJ, Kim MY, Baik SK, Kim YD, Cheon GJ, Choi DH, Ham YL, Shin DH, Kim EJ. Effects of probiotics (cultured *Lactobacillus subtilis*/*Streptococcus faecium*) in the treatment of alcoholic hepatitis: randomized-controlled multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1300-1306 [PMID: 26302024 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000458]
- 63 Chen RC, Xu LM, Du SJ, Huang SS, Wu H, Dong JJ, Huang JR, Wang XD, Feng WK, Chen YP. *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant promotes intestinal barrier function, balances Treg and TH17 cells and ameliorates hepatic injury in a mouse model of chronic-binge alcohol feeding. *Toxicol Lett* 2016; 241: 103-110 [PMID: 26617183 DOI: 10.1016/j.toxlet.2015.11.019]
- 64 Hong M, Han DH, Hong J, Kim DJ, Suk KT. Are Probiotics Effective in Targeting Alcoholic Liver Diseases? *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019; 11: 335-347 [PMID: 29687200 DOI: 10.1007/s12602-018-9419-6]
- 65 Li F, Duan K, Wang C, McClain C, Feng W. Probiotics and Alcoholic Liver Disease: Treatment and Potential Mechanisms. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5491465 [PMID: 26839540 DOI: 10.1155/2016/5491465]
- 66 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803 [PMID: 23101687 DOI: 10.1016/j.gtc.2012.08.008]
- 67 Sun Q, Li Q, Zhong W, Zhang J, Sun X, Tan X, Yin X, Sun X, Zhang X, Zhou Z. Dysregulation of hepatic zinc transporters in a mouse model of alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G313-G322 [PMID: 24924749 DOI: 10.1152/ajpgi.00081.2014]
- 68 Zhong W, Zhao Y, Sun X, Song Z, McClain CJ, Zhou Z. Dietary zinc deficiency exaggerates ethanol-induced liver injury in mice: involvement of intrahepatic and extrahepatic factors. *PLoS One* 2013; 8: e76522 [PMID: 24155903 DOI: 10.1371/journal.pone.0076522]
- 69 Kirpich IA, Feng W, Wang Y, Liu Y, Beier JI, Arteel GE, Falkner KC, Barve SS, McClain CJ. Ethanol and dietary unsaturated fat (corn oil/linoleic acid enriched) cause intestinal inflammation and impaired intestinal barrier defense in mice chronically fed alcohol. *Alcohol* 2013; 47: 257-264 [PMID: 23453163 DOI: 10.1016/j.alcohol.2013.01.005]
- 70 Kirpich IA, Petrosino J, Ajami N, Feng W, Wang Y, Liu Y, Beier JI, Barve SS, Yin X, Wei X, Zhang X, McClain CJ. Saturated and Unsaturated Dietary Fats Differentially Modulate Ethanol-Induced Changes in Gut Microbiome and Metabolome in a Mouse Model of Alcoholic Liver Disease. *Am J Pathol* 2016; 186: 765-776 [PMID: 27012191 DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.017]
- 71 Chen P, Torralba M, Tan J, Embree M, Zengler K, Stärkel P, van Pijkeren JP, DePew J, Loomba R, Ho SB, Bajaj JS, Mutlu EA, Keshavarzian A, Tsukamoto H, Nelson KE, Fouts DE, Schnabl B. Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 2015; 148: 203-214.e16 [PMID: 25239591 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.014]
- 72 Benoit B, Bruno J, Kayal F, Estienne M, Debard C, Ducroc R, Plaisancié P. Saturated and Unsaturated Fatty Acids Differently Modulate Colonic Goblet Cells In Vitro and in Rat Pups. *J Nutr* 2015; 145: 1754-1762 [PMID: 26108543 DOI: 10.3945/jn.115.211441]
- 73 Lafdil F, Miller AM, Ki SH, Gao B. Th17 cells and their associated cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2010; 7: 250-254 [PMID: 20305686 DOI: 10.1038/cmi.2010.5]
- 74 Ki SH, Park O, Zheng M, Morales-Ibanez O, Kolls JK, Bataller R, Gao B. Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology* 2010; 52: 1291-1300 [PMID: 20842630 DOI: 10.1002/hep.23837]
- 75 Ratziu V, Sheikh MY, Sanyal AJ, Lim JK, Conjeevaram H, Chalasani N, Abdelmalek M, Bakken A, Renou C, Palmer M, Levine RA, Bhandari BR, Cornpropst M, Liang W, King B, Mondou E, Rousseau FS, McHutchison J, Chojkier M. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of GS-9450 in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012; 55: 419-428 [PMID: 22006541 DOI: 10.1002/hep.24747]
- 76 Szabo G, Mandrekar P, Petrasek J, Catalano D. The unfolding web of innate immune dysregulation in alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 782-786 [PMID: 21284666 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01398.x]
- 77 Lazaro R, Wu R, Lee S, Zhu NL, Chen CL, French SW, Xu J, Machida K, Tsukamoto H. Osteopontin deficiency does not prevent but promotes alcoholic neutrophilic hepatitis in mice. *Hepatology* 2015; 61: 129-140 [PMID: 25132354 DOI: 10.1002/hep.27383]
- 78 Liu H, Liu M, Fu X, Zhang Z, Zhu L, Zheng X, Liu J. Astaxanthin Prevents Alcoholic Fatty Liver Disease by Modulating Mouse Gut Microbiota. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30217037 DOI: 10.3390/nu10091298]
- 79 Kim B, Farruggia C, Ku CS, Pham TX, Yang Y, Bae M, Wegner CJ, Farrell NJ, Harness E, Park YK, Koo SI, Lee JY. Astaxanthin inhibits inflammation and fibrosis in the liver and adipose tissue of mouse models of diet-induced obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *J Nutr Biochem* 2017; 43: 27-35 [PMID: 28193580 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.01.006]
- 80 Shen M, Chen K, Lu J, Cheng P, Xu L, Dai W, Wang F, He L, Zhang Y, Chengfen W, Li J, Yang J, Zhu R, Zhang H, Zheng Y, Zhou Y, Guo C. Protective effect of astaxanthin on liver fibrosis through modulation of TGF- $\beta$ 1 expression and autophagy. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 954502 [PMID: 24860243 DOI: 10.1155/2014/954502]
- 81 Wang Y, Guan M, Zhao X, Li X. Effects of garlic polysaccharide on alcoholic liver fibrosis and intestinal microflora in mice. *Pharm Biol* 2018; 56: 325-332 [PMID: 29969576 DOI: 10.1080/13880209.2018.1479868]
- 82 Chen JR, Chen YL, Peng HC, Lu YA, Chuang HL, Chang HY, Wang HY, Su YJ, Yang SC. Fish Oil Reduces Hepatic Injury by Maintaining Normal Intestinal Permeability and Microbiota in Chronic Ethanol-Fed Rats. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 4694726 [PMID: 27143963 DOI: 10.1155/2016/4694726]
- 83 Zhang X, Wang H, Yin P, Fan H, Sun L, Liu Y. Flaxseed oil ameliorates alcoholic liver disease via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 44 [PMID: 28228158 DOI: 10.1186/s12944-017-0431-8]
- 84 Cho YE, Song BJ. Pomegranate prevents binge alcohol-induced gut leakiness and hepatic inflammation by suppressing oxidative and nitrative stress. *Redox Biol* 2018; 18: 266-278 [PMID: 30071471 DOI: 10.1016/j.redox.2018.07.012]
- 85 Porras D, Nistal E, Martínez-Flórez S, Pisonero-Vaquero S, Olcoz

- JL, Jover R, González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. *Free Radic Biol Med* 2017; 102: 188-202 [PMID: 27890642 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.037]
- 86 Zhong W, Li Q, Xie G, Sun X, Tan X, Sun X, Jia W, Zhou Z. Dietary fat sources differentially modulate intestinal barrier and hepatic inflammation in alcohol-induced liver injury in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G919-G932 [PMID: 24113767 DOI: 10.1152/ajpgi.00226.2013]
- 87 Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrrian B, Collier S, Gura K, Miles JM, Valentine CJ, Kochevar M; Novel Nutrient Task Force, Intravenous Fat Emulsions Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 150-192 [PMID: 22378798 DOI: 10.1177/0884533612439896]
- 88 Cresci GA, Bush K, Nagy LE. Tributyrin supplementation protects mice from acute ethanol-induced gut injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 1489-1501 [PMID: 24890666 DOI: 10.1111/acer.12428.]
- 89 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108 [PMID: 21885731 DOI: 10.1126/science.1208344]
- 90 Kirpich IA, Miller ME, Cave MC, Joshi-Barve S, McClain CJ. Alcoholic Liver Disease: Update on the Role of Dietary Fat. *Biomolecules* 2016; 6: 1 [PMID: 26751488 DOI: 10.3390/biom6010001]

编辑: 马亚娟 电编: 刘继红



## TMPRSS4在胃癌中的表达及其与患者预后相关性: 基于Oncomie和Kaplan–Meier Plotter数据库分析

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军, 丽水市人民医院胃肠外科 浙江省丽水市 323000

徐朝波, 住院医师, 主要从事胃结肠肿瘤临床和基础研究工作.

作者贡献分布: 本课题由梅祎军设计; 研究过程由徐朝波操作完成; 数据分析由陈正伟完成; 本论文写作由徐朝波完成.

通讯作者: 梅祎军, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院胃肠外科. x53now@163.com  
电话: 0578-2780150

收稿日期: 2019-08-22

修回日期: 2019-09-09

接受日期: 2019-09-18

在线出版日期: 2019-10-08

### Association of *TMPRSS4* expression with prognosis in gastric cancer based on data from Oncomie and Kaplan-Meier plotter databases

Chao-Bo Xu, Zheng-Wei Chen, Yi-Jun Mei

Chao-Bo Xu, Zheng-Wei Chen, Yi-Jun Mei, Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yi-Jun Mei, Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui People's Hospital. No. 15, Dazhong Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. x53now@163.com

Received: 2019-08-22

Revised: 2019-09-09

Accepted: 2019-09-18

Published online: 2019-10-08

### Abstract

#### BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is one of the leading causes of

cancer related death worldwide and the most frequently diagnosed malignancy of the digestive system. However, the factors related to GC prognosis are not clear yet. In this study, we investigated a potential biomarker for GC prognosis through bioinformatics analysis.

#### AIM

To investigate the transmembrane protease serine 4 (*TMPRSS4*) mRNA expression in GC through data mining of the Oncomie and Kaplan-Meier Plotter databases.

#### METHODS

*TMPRSS4* gene expression in GC was investigated and compared between cancer and normal gastric tissues in the Oncomie and Kaplan-Meier Plotter data platforms. The survival curves were drawn to compare the survival time of patients with high and low expression of *TMPRSS4*, and to explore the feasibility of *TMPRSS4* as a prognostic molecular marker in patients with GC. Meanwhile, the clinical data of 50 patients with GC treated by surgery were retrospectively analyzed. The expression of *TMPRSS4* protein in these 50 patients with GC was examined by immunohistochemistry. The correlation between *TMPRSS4* expression and clinical characteristics was analyzed.

#### RESULTS

The Oncomie database contained 185 datasets on the *TMPRSS4* expression in GC, breast cancer, and other common cancer tissues and corresponding normal tissues. There are 10 datasets on differentially expressed *TMPRSS4*, of which 9 showed highly expressed *TMPRSS4* in cancer tissues, and 1 showed lowly expressed *TMPRSS4* in cancer tissues. Hierarchical cluster analysis showed that genes co-expressed with *TMPRSS4* in GC were *LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*, etc. The

co-expression correlation coefficients of *TMPRSS4* with *LAMB3*, *LAD1*, and *ANXA4* were 0.57, 0.51, and 0.43, respectively. *TMPRSS4* may have similar functions to *LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*, and other co-expressed genes. In the Oncomine database, three gene expression microarray datasets were used to study the differential expression of *TMPRSS4* gene in GC tissues and normal tissues. The results showed that the expression level of *TMPRSS4* in GC tissues was higher than that in normal gastric tissues ( $P < 0.05$ ). Kaplan-Meier Plotter analysis showed that the total median survival time of the high and low *TMPRSS4* expression groups was 22.0 mo and 32.6 mo, respectively, and the median survival time of the high expression group was significantly lower than that of the low expression group (HR = 1.31, 95%CI: 1.09-1.57,  $P < 0.05$ ). The median disease-free survival time of the high expression group was also significantly lower than that of the low expression group (13.87 mo vs 22.40 mo, HR = 1.27, 95%CI: 1.03-1.58,  $P < 0.05$ ). Immunohistochemistry showed that the positive expression of *TMPRSS4* was correlated with vascular invasion. The percentage of *TMPRSS4* positive patients with vascular invasion was significantly higher than that of *TMPRSS4* negative patients ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Compared with normal gastric tissues, the expression level of *TMPRSS4* gene in GC tissues is significantly up-regulated. The high expression of *TMPRSS4* gene is associated with vascular invasion and a poor prognosis in GC patients.

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

Key Words: Gastric cancer; *TMPRSS4* gene; Expression profile chip; Oncomine database; Survival time

Xu CB, Chen ZW, Mei YJ. Association of *TMPRSS4* expression with prognosis in gastric cancer based on data from Oncomine and Kaplan-Meier plotter databases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1193-1200

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1193.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1193>

## 摘要

### 背景

胃癌(gastric cancer, GC)是癌症相关死亡的重要原因,也是消化系统最为常见的肿瘤。然而,GC预后相关因素并不完全清楚。本文从生物信息角度探讨GC预后的分子标志物。

### 目的

探讨应用Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据平台分析跨膜丝氨酸蛋白酶4(transmembrane protease serines 4, *TMPRSS4*)在GC组织与正常胃组织中的差异表达

及其与患者生存期的关系。

## 方法

深入挖掘Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据平台中*TMPRSS4*基因表达与GC相关性数据集,并应用在线分析软件比较癌组织和正常胃组织*TMPRSS4*基因mRNA表达水平是否存在差异。绘制生存曲线比较*TMPRSS4*高低表达患者生存期是否存在差异,探讨*TMPRSS4*作为GC患者预后分子标记物的可行性。同时,回顾性分析手术治疗的50例GC患者的临床资料,采用免疫组织化学法检测50例患者癌组织中*TMPRSS4*蛋白的表达情况,并分析*TMPRSS4*表达与患者临床特征是否存在相关性。

## 结果

Oncomie数据库中共收录了GC、乳腺癌等常见肿瘤组织与对应正常组织中*TMPRSS4*基因差别表达的相关数据集共185项,其中存在差异表达10项,有9项在肿瘤组织中高表达,有1项在肿瘤组织中低表达。通过聚类层次聚类分析显示,*TMPRSS4*基因在GC中呈现共表达的基因有*LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*等。*TMPRSS4*与*LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*的共表达相关系数分别为0.57, 0.51和0.43。Oncomie数据库中,有2项基因表达芯片数据关于*TMPRSS4*基因在GC组织与正常组织中差异表达的研究,2项基因表达芯片结果均提示在GC组织中,*TMPRSS4*表达水平高于正常胃组织( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier Plotter分析显示*TMPRSS4*高低表达组总中位生存时间分别为22.0 mo和32.6 mo,高表达组显著低于低表达组(HR = 1.31, 95%CI: 1.09-1.57,  $P < 0.05$ )。高低表达组中位无疾病进展生存时间分别为22.40 mo和13.87 mo,高表达组显著低于低表达组(HR = 1.27, 95%CI: 1.03-1.58,  $P < 0.05$ )。免疫组化显示*TMPRSS4*阳性表达与患者肿瘤是否侵犯血管呈现相关性,*TMPRSS4*阳性患者肿瘤侵犯血管比显著高于阴性者( $P < 0.05$ )。

## 结论

与正常胃组织比较,GC组织中*TMPRSS4*基因mRNA表达水平明显上调,其高表达与患者的预后不良相关,且高表达者肿瘤侵犯血管比例较高。

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

关键词: 胃癌; *TMPRSS4*基因; 表达谱芯片; Oncomie数据库; 生存期

**核心提要:** 本研究通过分析Oncomie和Kaplan-Meier Plotter等数据库,采用生物信息学方法探讨*TMPRSS4*在胃癌(gastric cancer, GC)中的表达及其作为预后分子标志物的可信性。同时采用免疫组化对生物信息分析结果进行证实。研究结果提示*TMPRSS4*在GC中高表达并与GC

患者预后不良有关, 可作为GC预后相关分子标志物。

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军. *TMPRSS4*在胃癌中的表达及其与患者预后相关性: 基于Oncomie和Kaplan–Meier Plotter数据库分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(19): 1193–1200

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1193.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1193>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是较为常见的实体恶性肿瘤, 近年来其发病率明显增高, 且呈现年轻化趋势<sup>[1]</sup>. 2018年美国癌症流行报告研究显示, 2018年美国新发GC患者26240例, 而当年因GC死亡患者10800例, GC已成为癌症相关死亡的重要原因<sup>[2]</sup>. 我国尚缺乏全国范围内的肿瘤流行病学报告, 但区域性的肿瘤发病率研究显示, 我国GC发病率也呈现出逐年增加并且年轻化的趋势<sup>[3-5]</sup>. 目前, GC的整体预后较差, 术后复发和远处转移是治疗失败的重要原因. 影响GC预后的因素较多, 如临床分期, 病理分级及治疗方案等<sup>[6,7]</sup>. 同时也有研究报道, 一些癌基因或抑癌基因的异常表达也与GC患者的预后存在相关性<sup>[8]</sup>. 跨膜丝氨酸蛋白酶4(transmembrane protease serines, *TMPRSS4*)近年来发现在多种肿瘤中呈现异常表达, 并与肿瘤的恶性生物学行为有关<sup>[9]</sup>. 但*TMPRSS4*在GC中的表达情况及其与患者预后的关系鲜有报道. 因此, 我们对相关基因表达数据库进行了挖掘, 探讨*TMPRSS4*在GC组织与正常胃组织中的差异表达及其与患者生存期的关系.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取基因表达数据库Oncomine和Kaplan–Meier plotter作为本次数据挖掘对象. 筛选上述数据库中关于GC患者癌组织和正常胃组织中*TMPRSS4*基因mRNA的表达情况并对比癌组织和正常组织中是否存在差异. 同时回对丽水市人民医院手术治疗的50例GC患者的临床资料, 进行回顾性分析. 病例资料纳入标准: (1)手术治疗的GC患者; (2)病理组织切片资料完整; (3)术后病理证实为GC; (4)术前未进行新辅助放疗及生物治疗; (5)患者组织标本获取经患者同意, 并经丽水市人民医院医学伦理委员会讨论通过.

1.2 方法 首先我们在最大的肿瘤基因表达数据库Oncomine中分析*TMPRSS4*基因在多种肿瘤中是否存在差异表达, 然后分析GC患者癌组织和正常胃组织中*TMPRSS4*基因的差异情况. 数据挖掘限定条件为: (1)肿瘤类型: 胃肿瘤; (2)组织对比: 肿瘤组织vs正常组织; (3)数据类型: mRNA; (4)显著性:  $P < 1E-4$ ; (5)差异表达级别: 大于2倍; (6)基因排序: 前10%. 然后利用Kaplan–Meier

Plotter数据平台挖掘*TMPRSS4*表达的芯片数据, 然后利用在线分析软件绘制GC患者*TMPRSS4*高低表达生存曲线, 分析*TMPRSS4*高低表达组患者预后是否存在差异. 回顾性分析手术治疗的50例GC患者的临床资料, 采用免疫组织化学法检测50例患者癌组织中*TMPRSS4*蛋白的表达情况, 并分析*TMPRSS4*表达与患者临床特征是否存在相关性. 免疫组化检测根据试剂盒步骤进行.

**统计学处理** Oncomine数据库中分析*TMPRSS4*表达差异显著性条件为 $P < 1E-4$ ; 差异表达级别 $> 2$ 倍; 基因排序为前10%. 纳入研究的50例GC患者数据分析采用STATA 10.0软件完成, 计量资料应用mean±SD表示, 组间比较采用t检验; 计数采用率表示, 组间采用 $\chi^2$ 检验; 生存分析绘制生存曲线并进行Log-rank检验,  $P < 0.05$ 为存在统计学差异.

## 2 结果

2.1 *TMPRSS4*基因mRNA在肿瘤与正常组织中的整体表达 Oncomine数据库中共收录了GC、乳腺癌等常见肿瘤组织与对应正常组织中*TMPRSS4*的差异表达相关数据集共185项, 其中存在差异表达10项, 有9项在肿瘤组织中高表达, 有1项在肿瘤组织中低表达(图1).

2.2 *TMPRSS4*在胃肿瘤中与其他基因共表达分析及信号通路分析 通过聚类层次聚类分析显示, *TMPRSS4*基因在GC中呈现共表达的基因有*LAMB3*、*LAD1*、*ANXA4*等(图2). *TMPRSS4*与*LAMB3*、*LAD1*、*ANXA4*的共表达相关系数分别为0.57, 0.51和0.43. *TMPRSS4*与*LAMB3*、*LAD1*、*ANXA4*等共表达基因在功能上可能具有相似性. 我们采用STRING数据库进行了信号通路富集, 信号通路提示*TMPRSS4*相关蛋白主要集中在细胞增殖和肿瘤相关信号通路(图3).

2.3 *TMPRSS4*在胃肿瘤的中表达 Oncomine数据库中, 有2项基因表达芯片数据关于*TMPRSS4*基因在GC组织与正常组织中差异表达的研究<sup>[10,11]</sup>(图4). 2项基因表达芯片结果均提示在GC组织中, *TMPRSS4*表达水平高于正常胃组织( $P < 0.05$ )(图5).

2.4 *TMPRSS4*高低表达GC患者生存分析 Kaplan–Meier Plotter数据库中, *TMPRSS4*表达与GC患者相关数据进行了多因素Cox回归分析<sup>[12]</sup>, 在Cox回归模型中, 我们将患者肿瘤分期、性别、Lauren分型、治疗方法及肿瘤分化程度等因素加到同一个模型中, 并绘制了*TMPRSS4*高低表达的生存曲线, 并计算HR, 图5. 结果显示, *TMPRSS4*高低表达组总中位生存时间分别为22.0 mo和32.6 mo, 高表达组显著低于低表达组(HR = 1.31, 95%CI: 1.09-1.57,  $P < 0.05$ ). 高低表达组中位无疾病进展生存时间分别为22.40 mo和13.87 mo, 高表达组显著低于低表达组(HR = 1.27, 95%CI: 1.03-1.58,  $P < 0.05$ ), 图6. 根据GC患

Disease summary for *TMPRSS4*

Analysis type by cancer	Cancer vs normal		Cancer vs histology	
Bladder cancer			1	1
Brain and CNS cancer		1		
Breast cancer	1			
Cervical cancer	1			
Colorectal cancer	1			
Esophageal cancer				
Gastric cancer	2			
Head and neck cancer				
Kidney cancer				
Leukemia				
Liver cancer				
Lung cancer	1			
Lymphoma				
Melanoma				
Myeloma				
Other cancer				1
Ovarian cancer	3			
Pancreatic cancer				
Prostate cancer				
Sarcoma				1
Significant unique analyses	9	1	1	2
Total unique analyses	185		270	

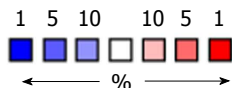


图 1 *TMPRSS4*基因mRNA在肿瘤与正常组织中的整体表达.

者不同分期及性别进行了生存分析的亚组Cox回归分析(我们将患者肿瘤分期、性别、Lauren分型、治疗方法及肿瘤分化程度等因素加到同一个模型中,并绘制了*TMPRSS4*高低表达的生存曲线,并计算HR)(表1).

**2.5 *TMPRSS4*蛋白在GC组织中的表达及临床意义**  
*TMPRSS4*蛋白主要表达于细胞膜和细胞质,程棕褐色颗粒,图7. 50例GC患者中,*TMPRSS4*阳性表达者18例,阳性率为36.0%. *TMPRSS4*阳性表达与患者临床病理特征如性别、年龄、肿瘤分期、等无明显相关性( $P>0.05$ ),然而*TMPRSS4*阳性表达与患者肿瘤是否侵犯血管存现相关性,*TMPRSS4*阳性患者肿瘤侵犯血管比显著高于阴性者( $P<0.05$ )(表2).

### 3 讨论

*TMPRSS4*是一类定位于细胞膜上具有保守丝氨酸蛋白

酶结构域的蛋白. 该蛋白由*TMPRSS4*基因编码, cDNA全长4.1 kb. 现有研究认为*TMPRSS4*在多种实体肿瘤中呈现高表达,如结直肠癌、乳腺癌、肺癌等<sup>[9]</sup>. 皇甫深强等<sup>[13]</sup>采用免疫组化方法探讨*TMPRSS4*蛋白在直肠癌中的表达及临床意义,结果发现*TMPRSS4*蛋白表达患者5年总生存率明显低于阴性表达者,提示*TMPRSS4*蛋白可能与肠癌患者的预后不良有关. 李培超等<sup>[14]</sup>采用免疫组化方法探讨了*TMPRSS4*再非小细胞肺癌中的表达情况及其与肿瘤组织中微血管密度的关系,研究提示*TMPRSS4*蛋白高表达与肿瘤中血管密度增高及肺癌肿瘤浸润深度有关. *TMPRSS4*在GC中的表达已有相关研究<sup>[15,16]</sup>,但大多采用免疫组化或qPCR方法检测*TMPRSS4*基因mRNA或蛋白表达与患者临床特征和预后的关系,且样本量较小,无法进行高通量大检测. 同时,免疫组化为半定量分析,其提供的*TMPRSS4*基因表达水平信息有限,且各个研究间存在一定的差异. 因此,在本研究中,我们通过对相关基因芯片数据库进行数据挖掘,探讨*TMPRSS4*在GC组织与正常胃组织中的差异表达及其与患者生存期的关系.

基因表达谱芯片就有高通量、标准化及对已知基因进行全面检测的优点. 同时对芯片数据进行标准化出来后上传相关数据库,可进行后续深入分析. 在本研究中,我们对Oncomine和Kaplan-Meier Plotter数据平台中储存的GC *TMPRSS4*基因表达数据进行了挖掘和分析,结果显示与正常胃组织比较,GC组织中*TMPRSS4*基因mRNA表达水平明显上调,其高表达与患者的预后不良相关,且高表达者肿瘤侵犯血管比例较高. *TMPRSS4*高表达可能是GC患者预后不良的独立危险因素.

Oncomie数据库中*TMPRSS4*基因mRNA在GC组织样本中,大多数呈现高表达,说明*TMPRSS4*基因在GC的发生发展中可能发挥了重要作用. 然而,其如何调控胃黏膜细胞恶性转化并不清楚. 共表达聚类分析显示,*TMPRSS4*基因在GC组织中与*LAMB3*, *LADI*等基因存在共表达,说明*TMPRSS4*、*LAMB3*、*LADI*可能在GC转化过程具有相似的生物学功能. 因此,提示上述基因可能存相关调控信号通路.

总之, *TMPRSS4*在包括GC等的多种肿瘤组织中高表达,并与患者预后不良相关,可作为预测GC术后复发转移的潜在生物学标记物.

### 文章亮点

#### 实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统最为常见的恶性肿瘤之一,且全世界范围内高发. GC患者预后与肿瘤分期、临床病理类型、治疗方法等多种因素有关. 近年来

表 1 *TMPRSS4*表达与患者总生存及中为生存相关性亚组分析

组别	总生存(mo)		HR(95%CI)	P值	无疾病进展生存(mo)		HR(95%CI)	P值	
	低表达	高表达			低表达	高表达			
临床分期	I (n = 69)	93.2	48.7	1.52 (0.57–4.10)	0.40	93.2	30.0	1.64 (0.55–4.90)	0.37
	II (n = 145)	28.7	57.13	0.57 (0.29–1.09)	0.085 <sup>1</sup>	25.3	39.3	0.69 (0.38–1.28)	0.24
	III (n = 319)	25.5	35.1	0.68 (0.51–0.90)	0.0074 <sup>1</sup>	19.5	34.3	0.66 (0.46–0.97)	0.031
	IV (n = 152)	17.43	13.00	1.20 (0.81–1.77)	0.36	7.67	10.60	0.85 (0.58–1.26)	0.43
性别	男 (n = 476)	29.0	21.4	1.20 (0.96–1.50)	0.11	18.63	13.87	1.13 (0.87–1.46)	0.35
	女 (n = 209)	65.0	22.4	1.58 (1.11–2.25)	0.011 <sup>1</sup>	43.43	13.1	1.70 (1.15–2.50)	0.0068
治疗方法	单纯手术 (n = 393)	45.1	57.8	0.80 (0.59–1.09)	0.15	26.20	34.30	0.79 (0.58–1.06)	0.11
	5-FU辅助化疗 (n = 158)	11.8	11.3	1.39 (0.98–1.98)	0.067	7.40	5.50	1.38 (0.97–1.95)	0.07
	其他辅助化疗方案 (n = 134)	NA	NA	0.43 (0.18–1.04)	0.055	12.13	73.73	0.42 (0.18–0.98)	0.039

<sup>1</sup>高低组生存时间比较采用Log-rank检验, NA: 数据缺失。

表 2 *TMPRSS4*表达与入组患者基本临床特征相关性

临床特征	n = 50	<i>TMPRSS4</i>		$\chi^2$	P值	
		阳性 (n = 18)	阴性 (n = 32)			
性别	男性	45	16	29	0.13	0.72
	女性	5	2	3	0.13	0.72
年龄(岁)	<50	8	3	5	0.01	0.92
	≥50	42	15	27	0.01	0.92
肿瘤部位	贲门	25	8	17	0.21	0.66
	胃体	11	4	7	0.21	0.66
侵犯血管	否	14	6	8	0.21	0.66
	是	37	10	27	4.97	0.02 <sup>1</sup>
临床分期	I	13	8	5	4.97	0.02 <sup>1</sup>
	II	19	8	11	0.65	0.88
	III	13	4	9	0.65	0.88
	IV	13	4	9	0.65	0.88
浸润深度	黏膜或黏膜下层	5	2	3	0.65	0.88
	肌层	12	4	8	1.06	0.58
分化程度	浆膜层	28	9	19	1.06	0.58
	高分化	10	5	5	1.06	0.58
分化程度	中分化	16	6	10	0.28	0.86
	低分化	15	6	9	0.28	0.86
	低分化	19	6	13	0.28	0.86

<sup>1</sup>阳性与阴性组比较采用 $\chi^2$ 检验。

研究认为, 某些肿瘤相关基因的差异表达可能是GC患者预后的独立因素。跨膜丝氨酸蛋白酶4(transmembrane protease serines, *TMPRSS4*)近年来发现在多种肿瘤中呈现异常表达, 并与肿瘤的恶性生物学行为有关, 而其在GC中的表达及其与患者预后关系仍不十分清楚。

#### 实验动机

探讨*TMPRSS4*基因在GC中的表达及其与患者预后关系。

#### 实验目标

采用生物信息分析方法分析*TMPRSS4*基因在GC的表达情况, 评估其作为GC患者预后分子标志物的可行性。

#### 实验方法

在Oncomie数据库中分析*TMPRSS4*基因在GC中的差异表达情况。采用Kaplan-Meier Plotter数据平台绘制生存曲线比较*TMPRSS4*高低表达患者生存期是否存在差异。



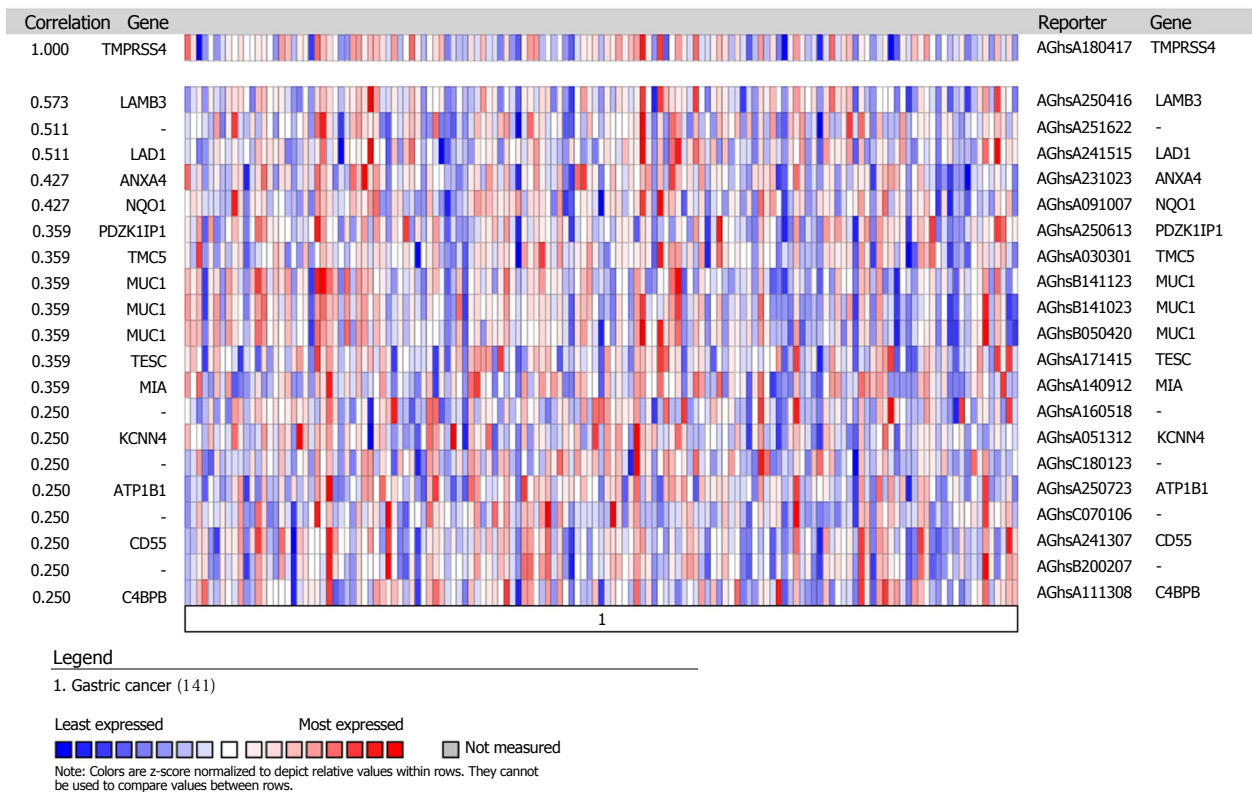


图 2 *TMPRSS4*基因共表达聚类分析.

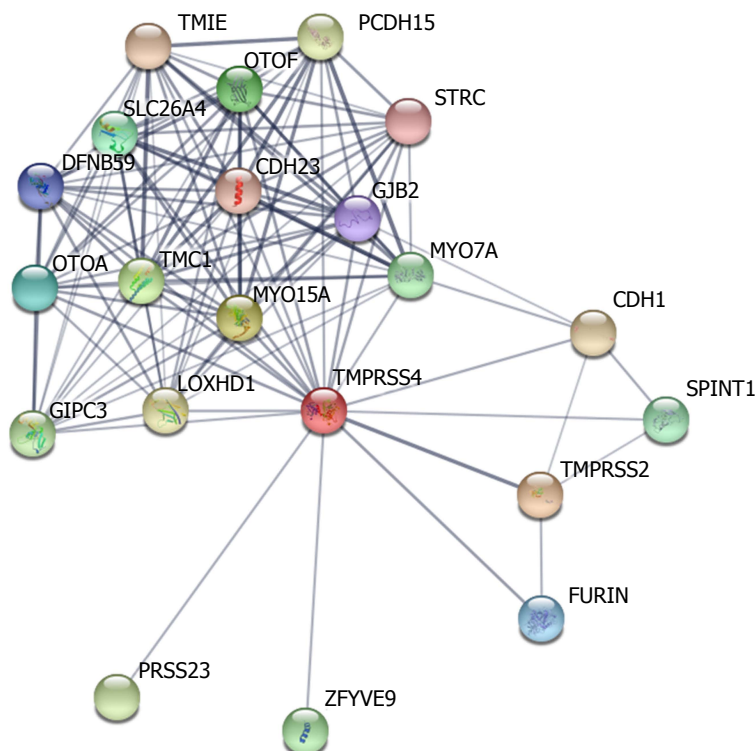


图 3 *TMPRSS4*及其相关蛋白信号通路分析.

采用免疫组织化学法检测50例患者癌组织中*TMPRSS4*蛋白的表达情况, 并分析*TMPRSS4*表达与患者临床特征关系.

**实验结果**

GC组织中*TMPRSS4*基因表达水平高于正常胃组织 ( $P<0.05$ ). *TMPRSS4*高表达组显著低于低表达组(HR =

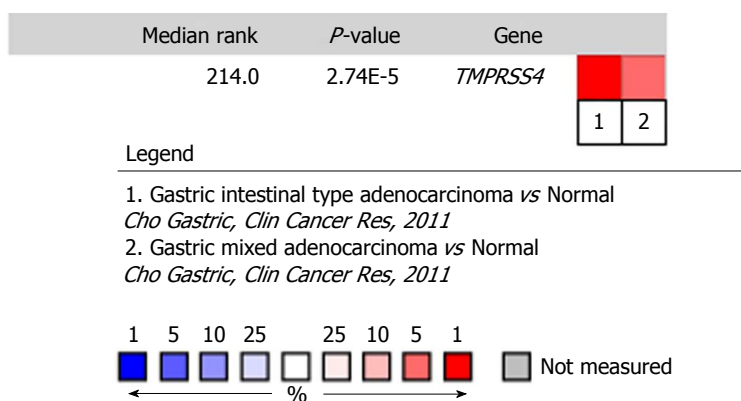


图 4 *TMPRSS4*在胃肿瘤的中差异表达的芯片研究数据集.

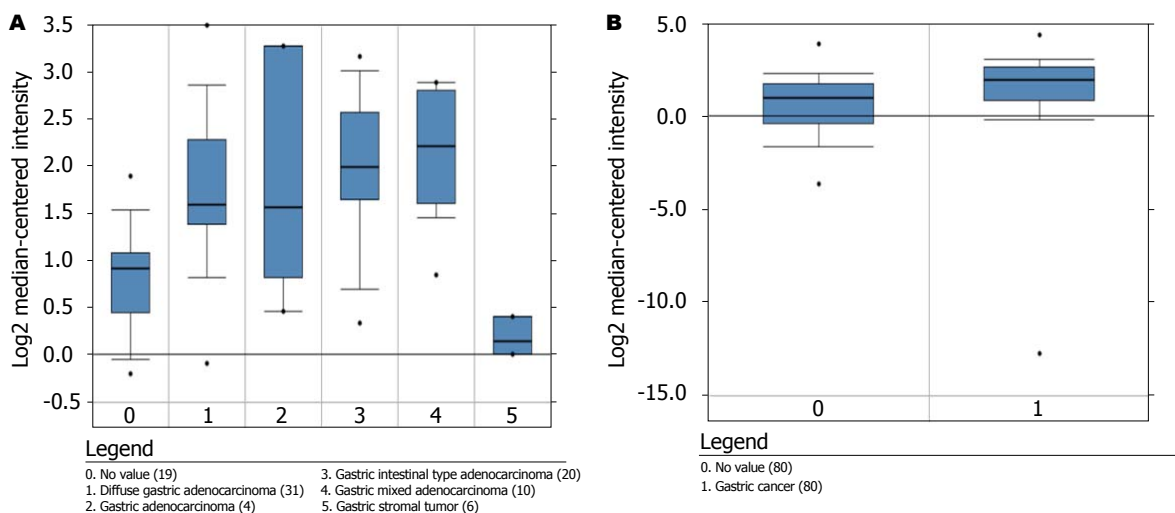


图 5 胃癌组织与正常组织中*TMPRSS4*差异表达芯片数据比较的箱式图. A: 数据来自Cho Gastric Statistics; B: 数据来自Cui Gastric Statistics.

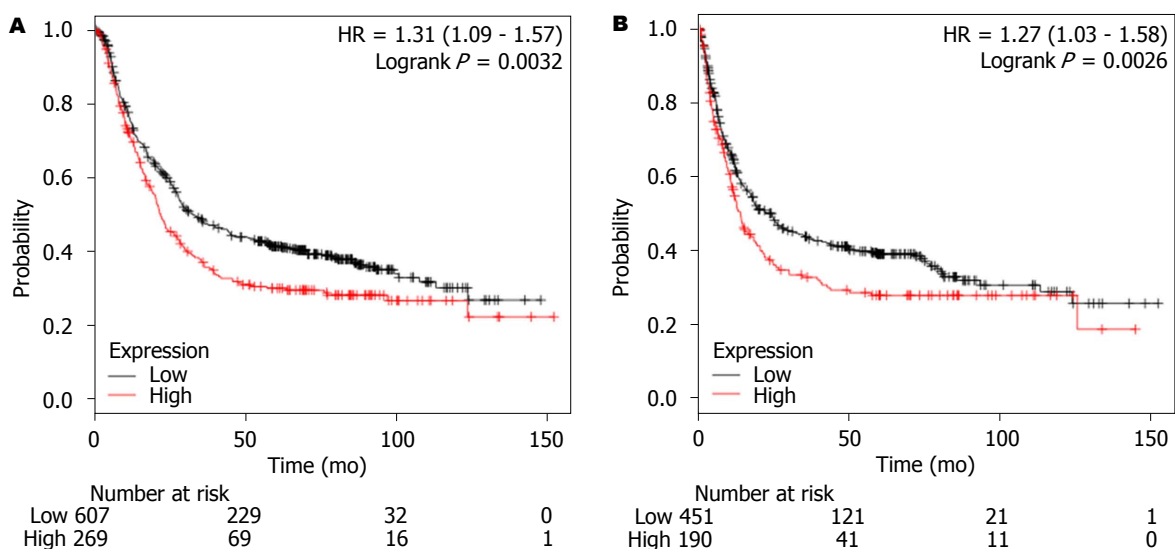


图 6 *TMPRSS4*高低表达胃癌患者生存曲线. A: 总生存比较; B: 无疾病进展生存比较.

1.31, 95%CI: 1.09-1.57,  $P < 0.05$ ). 高低表达组中位无疾病进展生存时间显著低于低表达组(HR = 1.27, 95%CI:

1.03-1.58,  $P < 0.05$ ). 免疫组化显示*TMPRSS4*阳性表达与患者肿瘤是否侵犯血管存现相关性, *TMPRSS4*阳性患

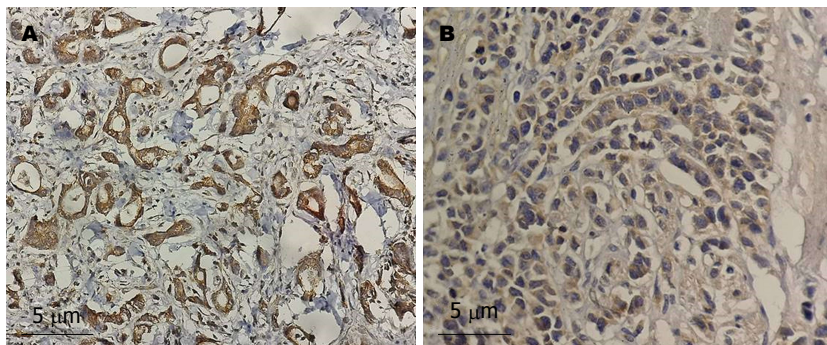


图 7 *TMPRSS4*蛋白主要表达于细胞膜和细胞质, 程棕褐色颗粒. A: *TMPRSS4*蛋白高表达 × 400; B: *TMPRSS4*蛋白低表达 × 200.

者肿瘤侵犯血管比显著高于阴性者( $P < 0.05$ ).

### 实验结论

GC患者癌组织中*TMPRSS4*基因表达水平明显升高, 其高表达与患者的预后不良相关, 且高表达者肿瘤侵犯血管比例较高.

### 展望前景

*TMPRSS4*基因在GC组织中高表达并与肿瘤侵犯血管有关, 其高表达者预后不良. *TMPRSS4*可作为GC患者预后不良的潜在分子标志物.

## 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.21338]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
- 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]
- 赵德娥, 张辉, 尚慧强, 朱天兴, 苗涛, 彭小会, 李宝贤. 城固县胃癌的流行病学分析. *中国肿瘤临床与康复* 2014; 21: 1436-1438 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2014.12.09]
- 李雪平, 刘河霞, 侯锦乡, 庞淑珍, 柴源, 李玉华. 延安地区胃癌发生部位的流行病学特征分析. *国际消化病杂志* 2017; 37: 194-197 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.03.016]
- Chen L, Wei S, Ye Z, Zeng Y, Zheng Q, Xiao J, Wang Y, Zhuo C, Lin Z, Li Y. [Analysis of risk factors and prognosis of No.8p lymph node metastasis in cases with advanced gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2017; 20: 218-223 [PMID: 28226359]
- Li X, Liu S, Yan J, Peng L, Chen M, Yang J, Zhang G. The Characteristics, Prognosis, and Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 6945743 [PMID: 29853864 DOI: 10.1155/2018/6945743]
- Heiss MM, Babic R, Allgayer H, Gruetzner KU, Jauch KW, Loehrs U, Schildberg FW. Tumor-associated proteolysis and prognosis: new functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2084-2093 [PMID: 7636552 DOI: 10.1200/JCO.1995.13.8.2084]
- de Aberasturi AL, Calvo A. *TMPRSS4*: an emerging potential therapeutic target in cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 4-8 [PMID: 25203520 DOI: 10.1038/bjc.2014.403]
- Cho JY, Lim JY, Cheong JH, Park YY, Yoon SL, Kim SM, Kim SB, Kim H, Hong SW, Park YN, Noh SH, Park ES, Chu IS, Hong WK, Ajani JA, Lee JS. Gene expression signature-based prognostic risk score in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1850-1857 [PMID: 21447720 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2180]
- Cui J, Chen Y, Chou WC, Sun L, Chen L, Suo J, Ni Z, Zhang M, Kong X, Hoffman LL, Kang J, Su Y, Olman V, Johnson D, Tench DW, Amster IJ, Orlando R, Puett D, Li F, Xu Y. An integrated transcriptomic and computational analysis for biomarker identification in gastric cancer. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 1197-1207 [PMID: 20965966 DOI: 10.1093/nar/gkq960]
- Szász AM, Lánckzy A, Nagy Á, Förster S, Hark K, Green JE, Boussioutas A, Busuttill R, Szabó A, Györfy B. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1,065 patients. *Oncotarget* 2016; 7: 49322-49333 [PMID: 27384994 DOI: 10.18632/oncotarget.10337]
- 皇甫深强, 展鹏远, 郭伟, 王新涛, 邢燕来, 段文飞, 王晓磊. 跨膜丝氨酸蛋白酶4蛋白在直肠癌中的表达及临床意义. *现代肿瘤医学* 2017; 25: 2764-2767 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.17.019]
- 李培超, 田辉, 岳韦名, 王新涛, 邢燕来, 段文飞, 王晓磊. 早期非小细胞肺癌组织中*TMPRSS4*的表达与肿瘤血管形成的关系. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2015; 22: 484-488 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.013]
- 左宁, 何新阳, 朱海, 朱海星, 金荣, 陈志强, 刘成业. 跨膜丝氨酸蛋白酶4在胃癌组织中的表达及其临床意义. *安徽医科大学学报* 2017; 52: 1521-1524 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.10.023]
- 习举云, 熊小勇. *TMPRSS4*及Smac在胃癌侵袭和转移中的机制及临床意义的研究. *海南医学院学报* 2013; 19: 152-155 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.2013.02.040]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



# 经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗BCLC早期肝癌的效果及无进展生存期的影响预后因素分析

罗煜, 付海艳, 黄红丽, 李红娟, 张洁, 周宇君, 徐斌, 王洁

罗煜, 付海艳, 黄红丽, 李红娟, 张洁, 周宇君, 徐斌, 王洁, 昆明市第三人民医院肿瘤介入科 云南省昆明市 650200

罗煜, 副主任医师, 从事肝癌的介入治疗。

基金项目: 云南省科学技术厅资助项目, No. 2018IC115; 昆明市科学技术局科技保障民生发展计划重大项目, No. 2017-1-S-15304; 昆明市科学技术局科技保障民生发展计划重大项目, No. 2017-1-S-15735。

作者贡献分布: 文章撰写由罗煜完成; 收集资料由黄红丽与李红娟完成; 手术实施由张洁、周宇君及徐斌完成; 统计分析由王洁完成; 课题设计与文章修改由付海艳完成。

通讯作者: 付海艳, 主治医师, 650200, 云南省昆明市官渡区吴井路319号, 昆明市第三人民医院肿瘤介入科, 昆明市肝脏肿瘤微创诊疗技术中心, fuhaiyan0622@163.com  
电话: 0871-63528401

收稿日期: 2019-08-27

修回日期: 2019-09-09

接受日期: 2019-09-18

在线出版日期: 2019-10-08

## Transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation for treatment of early liver cancer: Efficacy and prognostic factors for progression-free survival

Yu Luo, Hai-Yan Fu, Hong-Li Huang, Hong-Juan Li, Jie Zhang, Yu-Jun Zhou, Bin Xu, Jie Wang

Yu Luo, Hai-Yan Fu, Hong-Li Huang, Hong-Juan Li, Jie Zhang, Yu-Jun Zhou, Bin Xu, Jie Wang, Department of Cancer Intervention, the 3rd People's Hospital of Kunming, Kunming 650200, Yunnan Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Yunnan, No. 2018IC115; Science and Technology Protection Project for People's Livelihood Development of Kunming Science and Technology Bureau, No. 2017-1-S-15304 and No. 2017-1-S-15735.

Corresponding author: Hai-Yan Fu, Attending Physician, Department of Cancer Intervention, the 3rd People's Hospital of Kunming Liver tumor microinvasive diagnosis and treatment technology center of Kunming, No. 319, Wujing Road, Guandu District, Kunming 650200, Yunnan Province, China. fuhaiyan0622@163.com

Received: 2019-08-27

Revised: 2019-09-09

Accepted: 2019-09-18

Published online: 2019-10-08

## Abstract BACKGROUND

Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and microwave ablation (MWA) are the main methods for the treatment of liver cancer worldwide. TACE can block the blood vessels of liver cancer and clearly show the area where the tumor is located. The solid tumor can be completely ablated by MWA. However, postoperative recurrence is still a difficult problem to solve.

## AIM

To assess the efficacy of TACE combined with MWA in the treatment of liver cancer at early Barcelona clinic liver cancer (BCLC) stage and identify the factors affecting recurrence.

## METHODS

A retrospective analysis was performed on 42 patients with post-hepatitis B virus (HBV) liver cancer at early BCLC stage who underwent TACE combined with MWA at our hospital from February 2016 to November 2017. After surgery, the efficacy was evaluated and complications were recorded. The patients were followed at 1 mo, 2 mo, 3 mo, 6 mo, 12 mo, and 18 mo after MWA for CT, alpha fetoprotein (AFP), liver function, or hepatic angiography, and the time to recurrence was recorded.

### RESULTS

By the last follow-up, the total effective rate was 61.5% and the lesion control rate was 84.2%. The median progression-free-survival (PFS) was 7.3 mo (range, 2.3-34). Univariate analysis showed that female patients had a PFS of 14 mo and male patients had a PFS of 11 mo. Patients  $\geq$  60 years of age had a PFS of 3.8 mo, and patients < 60 years of age had a PFS of 8.9 mo. The PFS of patients with tumor < 3 cm, 3 to 5 cm, and 5-10 cm was 14, 10.5, and 11.2 mo, respectively. The PFS of patients with single tumor and multiple tumors was 13.6 and 4 mo, respectively. The PFS of patients with Child A and Child B disease was 20.8 mo vs 11.2 mo. The PFS of BCLC stage 0 patients and BCLC stage A patients was 15.5 mo vs 11.2 mo. HBV-DNA positive patients had a PFS of 11.2 mo, and HBV-DNA negative patients had a PFS of 13.3 mo. The median PFS of HBeAg-positive cases was 11.2 mo, and that of HBeAg-negative cases was 13.3 mo. Univariate analysis showed that gender, age, Child grade, number of tumors, and BCLC stage were significantly correlated with PFS, but tumor size, preoperative HBV-DNA, and HBeAg status did not. In multivariate analysis, Child grade, BCLC stage, and gender were identified to be independent risk factors for PFS in early BCLC stage liver cancer patients undergoing sequential treatment of TACE and MWA ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

TACE combined with MWA is safe and effective in the treatment of early BCLC stage liver cancer. Child grade, BCLC stage, and gender may affect postoperative recurrence.

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

Key Words: Transcatheter arterial chemoembolization; Microwave ablation; Early liver cancer; Recurrence

Luo Y, Fu HY, Huang HL, Li HJ, Zhang J, Zhou YJ, Xu B, Wang J. Transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation for treatment of early liver cancer: Efficacy and prognostic factors for progression-free survival. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1201-1208  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1201.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1201>

### 摘要

#### 背景

经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和微波消融术(microwave ablation, MWA)是国内外肝癌治疗的主要手段, TACE术可阻断肝癌供血血管, 并可清晰显示肿瘤所在区域, 序贯应用MWA可以将实体瘤完全消融, 但无论哪种术式, 肝癌术后复发问题都难以解决。

### 目的

分析经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗巴塞罗那临床肝癌分期(barcelona clinic liver cancer, BCLC)早期肝癌的效果及影响复发的因素。

### 方法

回顾性分析了2016-02/2017-11在昆明市第三人民医院行TACE联合MWA治疗的乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染后的BCLC早期肝癌患者42例, 术后即刻评价疗效, 记录并发症, 所有患者完成MWA后1 mo、2 mo、3 mo、6 mo、12 mo、18 mo复查增强CT、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、肝功和或肝动脉造影, 记录复发时间。

### 结果

截至随访时, 手术总有效率为61.5%, 病灶控制率为84.2%。中位无进展生存期 (progression-free-survival, PFS)为7.3 mo(范围2.3-34 mo)。单因素分析中, 女性患者的PFS为14 mo, 男性的PFS为11 mo。≥60岁的患者PFS为3.8 mo, <60岁患者的PFS为8.9 mo。<3 cm的肿瘤PFS为14 mo, 3-5 cm为10.7 mo, 5-10 cm以上的肿瘤PFS为11.2 mo。单个肿瘤的PFS为13.6 mo, ≥2个肿瘤的PFS为4 mo。Child A级的PFS为20.8 mo, Child B级的PFS为11.2 mo, Child A级患者的PFS高于Child B级的患者。BCLC 0期的患者PFS为15.5 mo, BCLC A期的患者PFS为11.2 mo, BCLC 0期患者的PFS明显高于BCLC A期。术前HBV-DNA阳性的患者PFS为11.2 mo, HBV-DNA阴性的患者PFS为13.3 mo。HBeAg阳性的中位PFS为11.2 mo, HBeAg阴性的PFS为13.3 mo。单因素分析显示, 性别、年龄、Child分级、肿瘤数目、BCLC分期有统计学差异, 肿瘤大小、术前HBV-DNA、HBeAg阳性无统计学差异。在多因素分析中, Child分级、BCLC A期、性别为影响TACE序贯MWA的HBV感染后的BCLC早期肝癌的PFS的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

### 结论

TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌是安全有效的, Child分级、BCLC分期、性别可能影响术后复发。

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

关键词: 经肝动脉化疗栓塞术; 微波消融术; 早期肝癌; 复发

**核心提要:** 对于乙肝病毒感染引发的巴塞罗那临床肝癌分期(barcelona clinic liver cancer, BCLC)早期肝癌, 经肝动脉化疗栓塞术序贯微波消融术治疗是安全可行的, 术后管理和随访至关重要, 除规范抗病毒外, 应定期随访监测复发。Child分级、BCLC分期和性别可能是影响无进展生存期的重要因素, 随访时需加强关注。

罗煜, 付海艳, 黄红丽, 李红娟, 张洁, 周宇君, 徐斌, 王洁. 经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗BCLC早期肝癌的效果及无进展生存期的影响预后因素分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(19): 1201-1208

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1201.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1201>

## 0 引言

国际癌症机构发布了来自185个国家36种癌症的发病率和死亡率, 2018年肝癌新发病例数841080人, 占总数的4.7%, 死亡人数781631人, 占总死亡人数的8.2%<sup>[1]</sup>. 来自中国癌症中心的数据显示, 2003-2015年城市中肝癌的总体生存率下降<sup>[2]</sup>, 我国肝癌的发病率和死亡率均高于全球. 在我国, 肝癌公认的诱因是乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染. 肝癌的早诊早治对于提高生存率至关重要. 巴塞罗那临床肝癌分期(barcelona clinic liver cancer, BCLC)包括0期到D期5个阶段, 是目前国内外肝癌分期管理的最常用方法, 其中0期的极早期和A期的早期都可归为早期, BCLC指南认为早期肝癌切除、移植、消融都是可以选择的策略<sup>[3]</sup>. 然而, 中国以HBV诱因的肝癌多发, 由于乙肝病毒的复制等问题, 术后复发率相对较高需反复手术限制了外科应用, 肝移植成功率低、术后风险高, 且由于供肝选择困难以及HBV再感染问题, 可以优先考虑介入治疗. 本研究回顾性分析了2016-02/2017-11在昆明市第三人民医院行经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合微波消融术(microwave ablation, MWA)治疗的HBV感染后的BCLC早期肝癌患者42例的临床资料, 观察治疗效果及安全性.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究经昆明市第三人民医院伦理委员会批准, 所有病例均获得了患者的书面知情同意书, 仅用于治疗 and 用于临床研究的数据. 根据2018年中国临床肿瘤学会的建议, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的诊断基于非侵入性标准. 根据BCLC分期系统, BCLC 0期定义为单个肿瘤<2 cm、无门脉高压; BCLC A期定义为单个肿瘤任何大小或者3个以内肿瘤, 但单个肿瘤大小均<3 cm, Child分级为A-B. 美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)体力状况(performance status, PS)评分标准定义为, 0级定义为活动能力完全正常, 与起病前活动能力无任何差异, 1级定义为能自由走动及从事轻体力活动, 包括一般家务或者办公室工作, 但不能从事较重的体力活动. 纳入标准: (1)在TACE和MWA之前没有相关的肝癌治疗; (2)HBsAg阳性; (3)BCLC 0期和A期; (4)无严重的心肺肾功能异常,

无合并其他肿瘤; (5)血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ ; (6)ECOG PS评分0分或1分.

**1.2 方法** TACE采用Seldinger插管技术, 经右股动脉插管, 肝固有动脉进行造影, 明确肿瘤大小、位置及供血血管, 采用微导管超选择至肿瘤供血动脉. 根据患者肿瘤大小行肝动脉灌注化疗栓塞术, 予罂粟乙碘油(3-13 mL)及化疗药物混悬剂联合明胶海绵颗粒明胶海绵颗粒(350-560  $\mu\text{m}$ , 江苏恒瑞)栓塞肿瘤供血动脉. TACE术后平均8 d, MWA采用CT扫描定位, 明确肿瘤位置, 常规消毒麻醉后, 使用抽吸式组织活检针为引导针, 经皮穿刺至肿瘤病灶中心处, CT扫描后确定消融针位置(一次性水冷微波消融针由南京维京九洲器械提供, 型号: MTC-3CA-II18, 规格: 1.8 mm $\times$ 150 mm, 1.8 mm $\times$ 180 mm), 微波功率20 W, 6 s试针成功后, 沿引导针路径穿刺至肿瘤中心, CT确认消融针位置正确, 80 W消融6 min, 根据患者耐受程度调整功率, 但不低于50 W, 调整消融针位置, 消融直径超过肿瘤边缘1 cm. 术后即可复查CT观察有无出血等并发症. WMA术后即刻疗效评价: 肿瘤所在区域动脉期未见强化定义为完全消融(complete response, CR), 肿瘤病灶所在区域内局部动脉期有强化者, 定义为不完全消融(incomplete response, ICR). 对于ICR给与再次消融. 随访使用mRECIST指南评估治疗反应<sup>[4]</sup>. 完全反应(complete reaction, CR)定义为所有靶病变中任何肿瘤内动脉期未见强化(最多两个可测量的肝脏病变); 部分反应(partial reaction, PR)定义为可见肿瘤内动脉期部分强化, 但可测量的肿瘤直径总和至少减少30%; 稳定(stable disease, SD)定义为PR和PD之间; 进展(progressive disease, PD)被定义为病变直径总和至少增加20%或出现新发病灶. 总有效率RR = (CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ ; 病灶控制率 = (CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ . 随访开始时间为患入院后进行TACE当日, 截止时间为其出现疾病进展或死亡当日. 无进展生存期(progression-free-survival, PFS)定义为从TACE术开始至疾病进展或死亡当日. 所有患者完成WMA后1 mo、2 mo、3 mo、6 mo、12 mo、18 mo复查增强CT、AFP、肝功和HBV-DNA, 根据变化确定是否需要行肝动脉造影, 随访终点为2019-04-01.

**统计学处理** 采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析. 计数资料以例或率表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验; 对于符合正态分布的计量资料以mean $\pm$ SD表示, 不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示, 符合正态分布的组间比较采用t检验或方差分析, 不符合正态分布的采用秩和检验; 将单因素分析中 $P < 0.2$ 的指标纳入多因素分析中, 生存曲线采用Kaplan-Meier生存分析法, 组间生存曲线比较采用Log-rank检验.  $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义. 对随访期间失访的病例, 统计学分析时按删失数据处理; 对末次随访仍未出现进展的病例, 统计学分析时按截尾数据处理.

## 2 结果

**2.1 基线资料** 在研究期间, 将42名患者中符合纳入标准的40名患者作为研究对象纳入本研究. 其中男性患者34例(89.4%), 女性患者6例(10.6%). 中位年龄为54岁(38, 68). 所有患者均为HBsAg阳性, 有12例患者(30%)为HBeAg阳性. 40例患者均口服核苷类似物抗病毒治疗, 抗病毒药物包括恩替卡韦、替诺福韦及阿德福韦酯. 肝功能Child A级32例(80%), Child B级8例(20%), HBV-DNA低于检测下限16例(参考范围为 $<1.00E+02$  IU/mL), 其余HBV-DNA中位数为 $1.42E+107(219-1.35E+108)$  IU/mL. 27例患者肿瘤直径 $<3$  cm(67.5%), 均值为 $1.9$  cm(1.3, 2.8), 8例患者 $3$  cm $\leq$ 肿瘤直径 $<5$  cm(20%), 5例患者肿瘤直径 $\geq 5$  cm, 最大肿瘤直径为 $10$  cm(12.5%), 其中4例患者有2个肿瘤, 其余均为单个肿瘤. 所有患者甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)均升高, 范围在 $40-3100$   $\mu$ g/LT. TACE术后平均 $8$  d(范围 $5-14$  d)实施WMA, 2例因肿瘤直径较大实施2次MWA.

**2.2 治疗相关并发症** 所有病人均未观察到严重的并发症. 主要并发症为栓塞后综合征, 栓塞后综合征包括发热(15%), 腹痛(20%)、转氨酶和黄胆红素轻度升高. 股动脉穿刺部位出血( $n = 1$ , 2.5%). 所有并发症均在对症治疗后 $5$  d内得到解决, 没有治疗相关的死亡.

**2.3 手术效果和影响患者术后PFS的单因素结果** 中位随访时间为 $23$  mo(范围 $18-34$  mo). 到随访时, 40例全部存活, 未出现失访. 在随访第 $18$  mo时, 手术总有效率为 $61.5\%$ , 病灶控制率为 $84.2\%$ . 中位PFS为 $7.3$  mo(范围 $2.3-34$  mo). 单因素分析显示, 女性患者的PFS为 $14$  mo, 男性的PFS为 $11$  mo;  $\geq 60$ 岁的患者PFS为 $3.8$  mo,  $<60$ 岁患者的PFS为 $8.9$  mo;  $<3$  cm的肿瘤PFS为 $14$  mo,  $3-5$  cm为 $10.7$  mo,  $5-10$  cm为 $11.2$  mo; 单个肿瘤的PFS为 $13.6$  mo,  $\geq 2$ 个肿瘤的PFS为 $4$  mo; Child A级的PFS为 $20.8$  mo, Child B级的PFS为 $11.2$  mo, Child A级患者的PFS高于Child B级的患者; BCLC 0期的患者PFS为 $15.5$  mo, BCLC A期的患者PFS为 $11.2$  mo, BCLC 0期患者的PFS明显高于BCLC A期; 术前HBV-DNA阳性的患者PFS为 $11.2$  mo, HBV-DNA阴性的患者PFS为 $13.3$  mo; HBeAg阳性的中位PFS为 $11.2$  mo, HBeAg阴性的PFS为 $13.3$  mo. 单因素分析显示, 性别、年龄、Child分级、肿瘤数目、BCLC分期有统计学差异, 肿瘤大小、术前HBV-DNA、HBeAg阳性无统计学差异. 具体结果详见表1.

**2.4 影响患者术后PFS的多因素结果** 根据相关研究, 并

结合单因素分析结果, 选取性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤数目、Child分级、BCLC 0期和A期、术前HBV-DNA、HBeAg八个因素作为可能影响PFS的因素进行多重线性回归分析, 结果显示, 女性、BCLC 0期、Child A级患者PFS更高(图1A、图1B、图1C), 性别、BCLC 0期和A期、Child分级为影响TACE序贯MWA治疗HBV感染后的BCLC早期肝癌的PFS的独立危险因素( $P<0.05$ )(表2).

## 3 讨论

一直以来, 国内外多数研究只关注肝癌术后生存率, 少有研究关注术后复发的影响因素. 与欧洲国家的肝癌发病诱因不同, 我国肝癌的诱因多为HBV感染, 由于乙肝表面抗原难以完全清除, 不论何种手术方式, 术后复发是长期以来亟待解决的问题. 2018年欧洲肝脏病学会指南建议, 对于BCLC A期肝癌, 早期的孤立肿瘤是外科切除的合适候选者<sup>[5]</sup>. 来自一项全球的肝癌中心的回顾性研究显示, 肝脏功能正常, BCLC 0-A原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的患者明显具有更好的无病生存率, 如果与慢性肝炎或肝硬化相关则不是这种情况. HBV感染引起的肝癌术后复发, 即使再次接受手术治疗效果也极差, 复发是影响肝癌术后生存时间的重要因素, 故研究术后复发影响因素意义重大.

已有研究指出, 慢性乙型肝炎患者肝癌根治性肝切除术后监测HCC与长期总体无复发生率和无复发生存率有关<sup>[6]</sup>, 早期诊断在延长HCC术后生存期上可能起到了最重要的作用. 多数肝癌发现已至晚期, 在本研究中, 所有确诊的早期肝癌患者均来自于我院肝病内科, 并长期接受规范的核苷类似物抗病毒治疗, 多数患者在定期随访过程中发现了肝癌, 截止到随访时间点, 未出现死亡或者失访, 说明肝癌早期诊断和HBV感染后肝癌术后管理至关重要.

TACE是选择性地将细胞毒性药物递送到肿瘤部位, 通过动脉栓塞导致肿瘤缺血性坏死<sup>[7]</sup>. 其优点是它可以保留肝脏功能<sup>[8,9]</sup>. 现有研究中TACE最常使用的抗癌药物是多柔比星(36%), 其次是顺铂(31%), 表阿霉素(12%), 米托蒽醌(8%), 丝裂霉素(8%)<sup>[10]</sup>. 经导管血管闭塞可通过各种栓塞剂实现, 包括可降解的明胶海绵和不可降解的产品, 如聚乙烯醇栓塞微球. 有研究显示, 在TACE/多柔比星治疗BCLC A期和B期乙肝和或丙肝后性肝癌时, 聚苯F涂层水凝胶微球的栓塞效果优于聚丙烯微球<sup>[11]</sup>. 在本研究中, 考虑到术后复发可能多次手术的问题, TACE术基本选用明胶海绵, 原因在于明胶海绵可以再通, 尽量将对肝功的影响降至最低. 在TACE术后, 最大限度的保留了肝脏功能, 无一例患者因为术后

表 1 TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌影响患者PFS的单因素分析

因素	PFS(中位数(四分位数间距))	Z/ $\chi^2$ 值	P值
性别		-2.376	0.016
男	11.34 (9.80)		
女	14.04 (11.92)		
年龄		-2.003	0.045
$\geq 60$	3.75 (10.88)		
$< 60$	8.96 (10.46)		
肿瘤大小		4.706	0.095
$< 3$ cm	14.02 (9.71)		
3 cm	10.71 (10.28)		
5 cm	11.27 (12.95)		
肿瘤数目		-2.673	0.008
1个	13.58 (10.78)		
$\geq 2$ 个	3.94 (1.44)		
Child分级		-2.485	0.013
A	20.79 (10.81)		
B	11.17 (10.03)		
BCLC分期		-2.095	0.036
0	15.45 (9.73)		
A	11.19 (10.90)		
术前HBV-DNA		-0.75	0.453
阴性	13.30 (10.69)		
阳性	12.16 (10.73)		
HbeAg		-0.291	0.771
阴性	13.32 (11.67)		
阳性	11.21 (8.29)		

TACE: 经肝动脉化疗栓塞术; MWA:微波消融术; BCLC: 巴塞罗那临床肝癌分期; PFS: 无进展生存期; HBV: 乙型肝炎病毒。

表 2 TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌影响患者PFS的多因素分析

变量	偏回归系数	标准误	标准化偏回归系数	t值	P值
性别	-20.86	5.00	-0.59	-4.17	<0.001
年龄	0.10	0.15	0.08	0.65	0.518
肿瘤大小	0.18	1.10	0.04	0.16	0.871
肿瘤数目	1.62	4.79	0.05	0.34	0.737
Child分级	-18.42	4.00	-0.62	-4.60	<0.001
BCLC分期	-12.85	4.90	-0.57	-2.62	0.012
术前HBV-DNA	3.86	2.74	0.18	1.41	0.165
HbeAg	0.02	3.17	0.00	0.01	0.994

TACE: 经肝动脉化疗栓塞术; MWA:微波消融术; BCLC: 巴塞罗那临床肝癌分期; PFS: 无进展生存期。

并发症影响序贯的MWA。

研究显示, Child A级<sup>[12,13]</sup>是肝癌患者局部消融后影响预后的因素, 与我们研究结论一致, 在术后复发时间上, Child A级的PFS明显长于Child B级的患者, 也有报道指出肿瘤大小和对治疗的反应<sup>[14]</sup>也是影响预后的原因之一。与射频消融(radiofrequency ablation, RFA)相比,

MWA可提供比射频消融更好的肿瘤反映<sup>[15]</sup>。一项来自亚洲的Meta分析显示, MWA在3年生存率上略显优势, 但二者统计学上无显著性差异; 在复发上, MWA明显优于RFA, 尤其对肿瘤体积大的肝癌优势更显著, 二者具有统计学差异<sup>[16]</sup>。在TACE联合RFA和MWA治疗大、中型HCC的回顾性研究中发现, TACE联合RFA组1年,



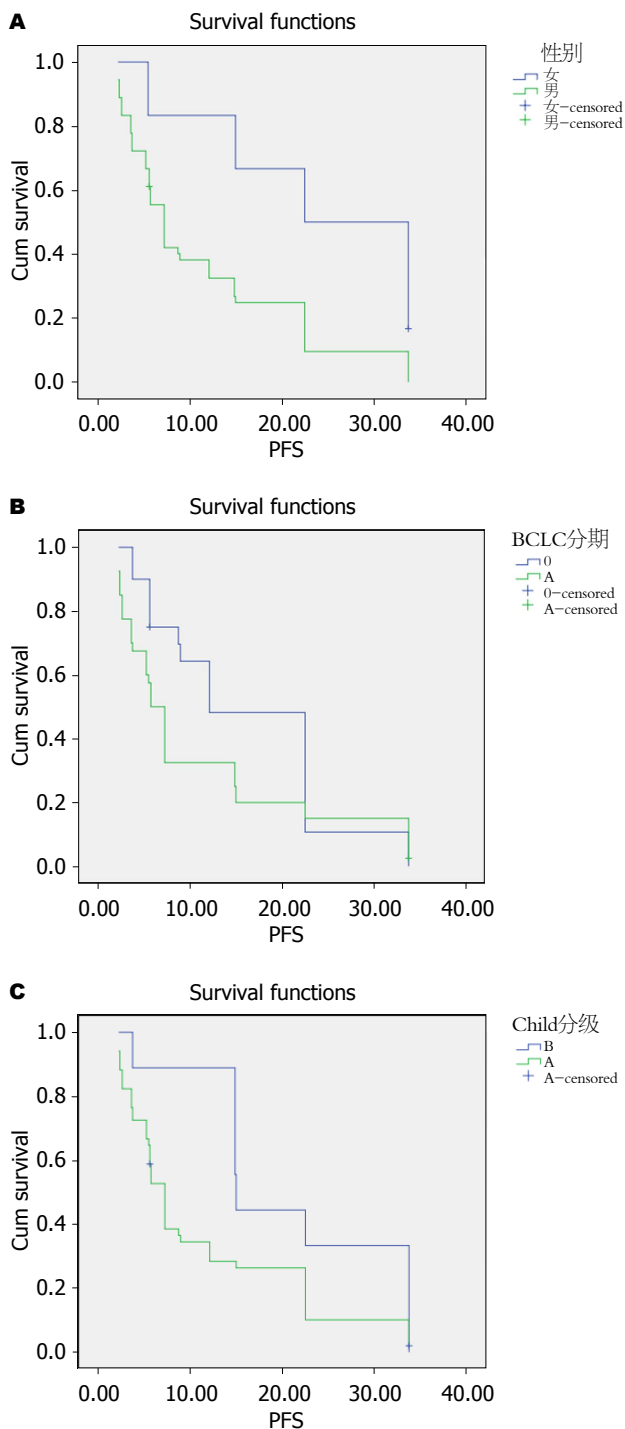


图 1 Kaplan-Meier生存曲线分析. A: 不同性别的患者; B: BCLC 0期和A期患者; C: 不同Child分级患者.

2年和3年累积生存率分别为68.30%, 36.60%和14.60%, 而TACE+MWA组分别为79.40%, 53.00%和38.20%. TACE联合RFA组无瘤生存率分别为53.70%, 29.30%和12.20%, TACE联合MWA组无瘤生存率分别为58.80%, 38.20%和29.40%. 两组存活率的差异以及术后不良反应的差异均无统计学意义<sup>[17]</sup>. 在本研究中, 全部病例采用TACE序贯MWA, 结果显示肿瘤大小并不是影响PFS

的主要因素. 截止到随访之日, 所有病人全部存活, 故术后整体存活率需要进一步观察研究.

在孤立大肝癌和多发肝癌的治疗中, 与单独TACE相比, TACE+MWA在延长总生存期(overall survival, OS)方面具有更多优势, 疾病进展时间延长<sup>[18]</sup>. TACE+MWA组的进展时间和OS中位数分别为12.5 mo和26.6 mo, TACE组分别为6.7 mo和17.1 mo. TACE+MWA组的1年, 2年和3年OS率分别为85.9%, 59.8%和32.6%, TACE组的复发率分别为74.7%, 96.4%和97.6%. 该研究的术后复发时间明显长于我们的研究, 但是我们发现, 该研究中, 应用了50 mg的洛铂灌注化疗栓塞, 术后出现了发热(77.2%), 腹痛(68.5%), 呕吐(39.1%), I-II级骨髓抑制(3.2%)等并发症, 术后并发症发生率高于我们的研究, 尽管我们的研究显示复发时间相对较短, 但是到随访时, 患者1年的OS达到100%. 在TACE术中应用化疗药物可能推后复发的时间, 但是是否对OS产生有益影响, 还需要临床大样本、随机、多中心的头对头的比较研究. 据报道, 肿瘤的数量预测了肝内扩散的程度<sup>[19]</sup>, 肿瘤个数越多复发的机会越高. 在本研究中, 纳入的患者均为1-2个肿瘤, 且多数患者为单发肿瘤, 所以肿瘤个数并未为对PFS产生影响. HBV肝癌的患者中, 女性和较低的PS评分是TACE术后乙肝病毒再激活的重要原因<sup>[20]</sup>. 女性也较男性患者更容易出现TACE术后呕吐<sup>[21]</sup>, 在本研究中, 并未采用化疗药物, 故出现呕吐并发症的比率大大降低, 结果显示女性比男性有更长的PFS, 考虑是因为本研究的女性患者仅有6例, 比率较低造成, 而且所有患者均持续应用核苷类似物抗病毒治疗, 并未出现术后HBV再激活. 鉴于男性患者有更高的吸烟、饮酒的比率<sup>[22]</sup>, 故通常肝癌术后男性的OS低于女性患者. 在本研究中, 尚需继续观察.

本研究尚有不足之处, 研究为单臂研究, 未设置对照组, 如手术切除或TACE序贯RAF治疗组, 在以后的研究中, 可完善补充相关数据, 对比不同治疗方法的疗效及安全性等.

通过本研究, 对于HBV感染后的BCLC早期肝癌患者, TACE序贯MWA是有效的方法之一, 且不良反应少, 性别、BCLC分级和Child分期是影响术后复发的重要因素, 抗病毒的全程管理和术后监测对于管理HBV感染后的早期肝癌至关重要.

### 文章亮点

### 实验背景

经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemo-

embolization, TACE)和微波消融术(microwave ablation, MWA)是目前各大肝癌指南均推荐的肝癌治疗方法, 因不同国家和地区肝癌发生的诱因不完全相同, 加之肿瘤异质性问题, 术后复发率高, 影响患者的总生存期和生活质量。

### 实验动机

为了探讨TACE序贯MWA治疗巴塞罗那临床肝癌分期(barcelona clinic liver cancer, BCLC)早期肝癌的效果, 以及哪些因素可能影响术后无进展生存期(progression-free-survival, PFS), 为临床肝癌治疗选择和术后监测提供一定的理论依据。

### 实验目标

找出影响TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌术后的PFS因素, 包括单因素与多因素分析的结果, 作为以后临床相同或相似手术后监测复发的根据之一。

### 实验方法

采用前瞻性研究方法, 通过长期随访调查, 记录数据。分析数据采用单因素及多因素分析, 生存曲线采用Kaplan-Meier生存分析法。

### 实验结果

本研究已达到实验目的, TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌手术总有效率为61.5%, 病灶控制率为84.2%。中位PFS为7.3 mo(范围2.3-34 mo), 说明TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌有效率尚可, 病灶控制率较高。在影响术后PFS的单因素分析中, 性别、年龄、肿瘤数目、Child分级和BCLC分期均有统计学差异。而在影响术后PFS的多因素分析结果中, Child分级、BCLC分期、性别显示有统计学差异。提示在TACE序贯MWA治疗早期肝癌后, 要注意监测Child分级、BCLC分期和性别, 三者可能影响PFS。

### 实验结论

本研究认为, TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌是临床优先考虑的治疗策略之一, Child分级、BCLC分期、性别是影响术后PFS的重要因素。

### 展望前景

本组病例将继续观察研究, 选择OS为观察终点, 研究PFS和OS的关系, 以及BCLC早期肝癌的整体OS究竟如何。

## 4 参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of

incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]

2 Zeng H, Chen W, Zheng R, Zhang S, Ji JS, Zou X, Xia C, Sun K, Yang Z, Li H, Wang N, Han R, Liu S, Li H, Mu H, He Y, Xu Y, Fu Z, Zhou Y, Jiang J, Yang Y, Chen J, Wei K, Fan D, Wang J, Fu F, Zhao D, Song G, Chen J, Jiang C, Zhou X, Gu X, Jin F, Li Q, Li Y, Wu T, Yan C, Dong J, Hua Z, Baade P, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e555-e567 [PMID: 29653628 DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X]

3 Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]

4 Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52-60 [PMID: 20175033 DOI: 10.1055/s-0030-1247132]

5 European Association for the Study of the Liver. 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]

6 Li ZL, Wu H, Wei YP, Zhong Q, Song JC, Yu JJ, Li C, Wang MD, Xu XF, Li JD, Han J, Xing H, Lau WY, Wu MC, Shen F, Yang T. Impact of Surveillance in Chronic Hepatitis B Patients on Long-Term Outcomes After Curative Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2019 [PMID: 31388886 DOI: 10.1007/s11605-019-04295-w]

7 Wáng YX, De Baere T, Idée JM, Ballet S. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 96-121 [PMID: 25937772 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.03.03]

8 Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236 [PMID: 16250051 DOI: 10.1002/hep.20933]

9 Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711 [PMID: 18477802 DOI: 10.1093/jnci/djn134]

10 Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25 [PMID: 17103105 DOI: 10.1007/s00270-006-0062-3]

11 Lee SH, Lin CY, Hsu YC, Liu YS, Chuang MT, Ou MC. Comparison of the Efficacy of Two Microsphere Embolic Agents for Transcatheter Arterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Cancer Res Treat* 2019 [PMID: 31048665 DOI: 10.4143/crt.2019.018]

12 Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013; 58: 724-729 [PMID: 23178708 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.009]

13 Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW, Koh KC, Lee JH, Choi MS, Yoo BC. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007; 17: 684-692 [PMID:

17093964 DOI: 10.1007/s00330-006-0461-5]

14 Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, Brú C, Bruix J; Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352-1360 [PMID: 15565564 DOI: 10.1002/hep.20465]

15 Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723-750 [PMID: 29624699 DOI: 10.1002/hep.29913]

16 Huang Q, Yang H, Lin QN, Qin X. 'Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis': Two issues should be noted. *Int J Hyperthermia* 2016; 32: 345 [PMID: 27114186 DOI: 10.3109/02656736.2016.1164906]

17 Cotofana S, Lachman N. The Superficial Face Dissection as an Example for Integrating Clinical Approaches, Authentic Learning, and Changing Perspectives in Anatomy Dissection. *Anat Sci Educ* 2019; [PMID: 30941866 DOI: 10.1002/ase.1881]

18 Zheng L, Li HL, Guo CY, Luo SX. Comparison of the Efficacy and Prognostic Factors of Transarterial Chemoembolization Plus Microwave Ablation versus Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with a Large Solitary or Multinodular Hepatocellular Carcinomas. *Korean J Radiol* 2018; 19: 237-246 [PMID: 29520181 DOI: 10.3348/kjr.2018.19.2.237]

19 Zhong JH, Rodríguez AC, Ke Y, Wang YY, Wang L, Li LQ. Hepatic resection as a safe and effective treatment for hepatocellular carcinoma involving a single large tumor, multiple tumors, or macrovascular invasion. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e396 [PMID: 25621684 DOI: 10.1097/MD.0000000000000396]

20 Li X, Zhong X, Chen ZH, Wang TT, Ma XK, Xing YF, Wu DH, Dong M, Chen J, Ruan DY, Lin ZX, Wen JY, Wei L, Wu XY, Lin Q. Efficacy of Prophylactic Entecavir for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Receiving Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 8665-8670 [PMID: 26745134 DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.18.8665]

21 Wang SY, Zhu WH, Vargulick S, Lin SB, Meng ZQ. Nausea and vomiting after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: incidence and risk factor analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5995-6000 [PMID: 24289614 DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5995]

22 Wu EM, Wong LL, Hernandez BY, Ji JF, Jia W, Kwee SA, Kalathil S. Gender differences in hepatocellular cancer: disparities in nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis and liver transplantation. *Hepatoma Res* 2018; 4 [PMID: 30687780 DOI: 10.20517/2394-5079.2018.87]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

### 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

## 小肠细菌过度生长与慢性胰腺炎关系的研究进展

冯新, 李晓晴, 姜政

冯新, 李晓晴, 姜政, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市 400016

冯新, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 本综述选题、资料查阅及撰写由冯新与李晓晴完成; 姜政负责综述指导与审校。

通讯作者: 姜政, 教授, 主任医师, 400016, 重庆市渝中区友谊路1号, 重庆医科大学附属第一医院消化内科, [jiangz1753@163.com](mailto:jiangz1753@163.com)  
电话: 023-89012021

收稿日期: 2019-08-07

修回日期: 2019-09-02

接受日期: 2019-09-08

在线出版日期: 2019-10-08

### Small intestinal bacterial overgrowth and chronic pancreatitis

Xin Feng, Xiao-Qing Li, Zheng Jiang

Xin Feng, Xiao-Qing Li, Zheng Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Zheng Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, No. 1, Youyi Road, Yuzhong District, Chongqing 400016, China. [jiangz1753@163.com](mailto:jiangz1753@163.com)

Received: 2019-08-07

Revised: 2019-09-02

Accepted: 2019-09-08

Published online: 2019-10-08

### Abstract

Chronic pancreatitis (CP) is defined as a pathological fibro-inflammatory syndrome of the pancreas in individuals with genetic, environmental, and/or other risk factors who develop persistent pathological responses to parenchymal injury or stress. Because of its persistent symptoms, CP often requires lifelong

treatment, which seriously affects the quality of life of patients. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is an abnormal increase in the number of bacteria and/or changes in the bacterial flora, which symptoms are similar to those of CP. In recent years, a growing number of studies have shown that SIBO may be both an important manifestation of CP and a cause of aggravating intestinal symptoms and malnutrition in patients with CP. Anti-bacterial therapy for SIBO may improve the symptoms and quality of life of patients with CP. In this paper, we discuss the relationship between SIBO and CP.

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

Key Words: Chronic pancreatitis; Small intestinal bacterial overgrowth; Mechanism; Therapy

Feng X, Li XQ, Jiang Z. Small intestinal bacterial overgrowth and chronic pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1209-1214

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1209.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1209>

### 摘要

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种由遗传、环境等因素引起的胰腺病理性纤维炎性综合症, 因其症状顽固, 迁延不愈, 常需终身治疗, 严重影响患者生活质量。小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)指小肠内细菌数量异常升高和(或)菌群种类改变, 其症状与CP消化道症状相似。近年越来越多的研究表明, 两者间关系密切, SIBO可能既是CP的重要表现, 又是加重CP患者肠道症状和营养不良的原因之一, 针对SIBO的抗菌治疗可能改善CP患者的肠道症状, 提高其生活质量。本文就CP与SIBO关系作一简要综述。

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

关键词: 慢性胰腺炎; 小肠细菌过度生长; 机制; 治疗

**核心提要:** 小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)与慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)关系密切, SIBO既是CP的重要临床表现, 又是影响CP患者临床症状的原因之一, 已有研究发现针对SIBO的抗菌治疗可改善CP患者肠道症状. 本文从多个方面阐述两者间的相关性, 以为CP患者的治疗提供新的思路.

冯新, 李晓晴, 姜政. 小肠细菌过度生长与慢性胰腺炎关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(19): 1209-1214

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1209.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1209>

## 0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是指由遗传和环境等因素引起胰腺组织结构和功能持续性损害, 胰腺实质弥漫性的发生慢性进行性炎症, 导致胰腺组织和(或)胰腺功能不可逆的损害<sup>[1]</sup>. 随着疾病的进展, 可出现不同程度的胰腺萎缩和纤维化、胰管扭曲、狭窄和扩张、胰腺实质钙化、假性囊肿、内外分泌功能不全、门静脉及脾静脉血栓形成等. 临床表现为反复腹痛、脂肪泻、消瘦、营养不良、血糖升高甚至黄疸等. 在全球范围内, CP的发病率为9.62/10万, 死亡率为0.09/10万, 其中以男性为主, 其数量约为女性的2倍<sup>[2]</sup>.

小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是指小肠内细菌总量增加、菌群发生改变、优势菌转化并引起消化吸收障碍等病理生理异常的综合征, 主要表现为腹胀、腹痛、腹泻等<sup>[3]</sup>, 严重者可有贫血、营养不良、维生素和铁缺乏等全身症状. SIBO与CP症状相似, 两者间可能存在某些内在联系, 本文就近年来关于两者间相关性的研究做一系统阐述, 以期对CP的诊疗提供新的思路.

## 1 SIBO的诊断技术及诊断标准

**1.1 小肠抽吸液培养** 一直以来, 小肠抽吸液培养被认为是诊断SIBO的金标准, 近端小肠液菌落数 $\geq 10^5$  CFU/mL, 可诊断为SIBO<sup>[4,5]</sup>, 近年来也有人提议将SIBO的诊断阈值降低为 $10^3$  CFU/mL<sup>[6]</sup>. 但该方法成本高、耗时长、具有侵入性、可重复性低, 且存在诸多限制, 如易受口腔细菌污染而造成假阳性, 难以检测到远端小肠细菌而易造成假阴性, 专性厌氧菌难以培养等<sup>[4,7]</sup>, 使其在临床中难以得到广泛的开展与应用.

**1.2 呼气试验** 健康成人肠道中平均有100 mL气体, 其中H<sub>2</sub>和CH<sub>4</sub>仅通过肠道微生物发酵碳水化合物产生, 产生的气体通过肠壁被吸收, 随着血液流经肺部, 随呼吸

排出体外并被气相色谱仪测量<sup>[6]</sup>, 这就是呼气试验的原理. 最新北美专家共识<sup>[6]</sup>认为, 在服用10 g乳果糖或75 g葡萄糖后的90 min内, H<sub>2</sub>水平较基础值上升 $\geq 20$  ppm或者CH<sub>4</sub>水平较基础值上升 $\geq 10$  ppm, 并排除碳水化合物吸收不良之后, 可诊断为SIBO. 相比于小肠抽吸液培养, 呼气试验具有简单、廉价、无创及可重复性的特点, 更容易受到病人的接受. 但有研究<sup>[8,9]</sup>发现呼气试验的准确性会受到小肠运输时间的影响, 部分患者在H<sub>2</sub>高峰来临前底物已到达盲肠, H<sub>2</sub>水平的升高可能是未被吸收的底物在结肠中被发酵所致的假阳性结果, 因此建议联合呼气试验和核素闪烁扫描来检测SIBO.

**1.3 胶囊技术** 近年来, 已有研究<sup>[10]</sup>将胶囊技术用于SIBO的诊断. 气体传感胶囊在被吞入后, 可随肠道蠕动实时测量肠腔内气体的浓度及温度, 并将数据传输至接收器. 相比于呼气试验间接测量气体浓度, 气体传感胶囊能够在肠道中对气体进行直接测量, 减少了生理干预, 提高了检测灵敏度. 目前其有效性及安全性已在临床试验中得到验证, 有望在未来的临床工作中得到推广.

## 2 SIBO在CP中的流行情况

SIBO与CP关系密切, 相关研究<sup>[11-20]</sup>已表明SIBO在CP中的患病率为14%-92%. Lee等<sup>[20]</sup>的研究除外了有胃肠道手术史的患者, 纳入了98例CP患者, 其结果表明CP患者SIBO发病率较高, 达40.8%. Ní Chonchubhair等<sup>[19]</sup>在德国进行的一项研究中纳入了35例CP患者及31例健康对照组, 观察到SIBO在CP患者中发病率为14.3%, 而健康对照组为0%. 同时, Therrien等<sup>[18]</sup>在相似研究中入选了31例CP患者和40例对照组, 发现CP患者SIBO发病率为38.7%, 显著高于对照组2.5%, 也证实了SIBO在CP中有着较高的发病率. 另外, Capurso等<sup>[21]</sup>对2015-08前的9项相关研究进行了荟萃分析, 发现在336名CP患者中, SIBO患病率为36%, 并对其中6项病例对照研究进行分析, 显示CP患者和对照组的SIBO阳性比为4:1. 尽管目前关于CP与SIBO关系的研究多为小规模研究, 诊断标准及入选人群没有统一, 且这些研究中CP患者的SIBO发生率不尽相同, 然而多项研究结果均证实SIBO在CP患者中有较高的发病率, 提示CP可能会导致SIBO(表1).

## 3 CP与SIBO之间的相互影响

**3.1 CP导致SIBO的可能机制** CP导致SIBO的具体机制尚不完全明确, 目前认为可能的机制有以下几点.

**3.1.1 肠道运动障碍:** 通常来讲, 肠道的蠕动会减少腔内细菌生长, 而对于CP患者, 有许多原因会减缓小肠运动从而导致SIBO. 有研究表明<sup>[22]</sup>, 胰腺炎症可能会通过全身炎症反应而延长小肠移行性运动复合波, 减少肠道的

表 1 SIBO在CP中流行情况的研究汇总

作者	出版年份	国家	检测方法	CP例数	SIBO患病数	SIBO患病率
Casellas等 <sup>[11]</sup>	1998	西班牙	GHBT	15	6	40%
Trespi等 <sup>[12]</sup>	1999	意大利	GHBT	35	12	34.2%
Mancilla等 <sup>[13]</sup>	2008	智利	LHBT	14	13	92.8%
Grigor'eva等 <sup>[14]</sup>	2010	俄罗斯	LHBT	102	80	79%
Kumar等 <sup>[15]</sup>	2014	印度	GHBT	68	10	14.7%
Signoretti等 <sup>[16]</sup>	2014	意大利	GHBT	43	9	20.9%
Kim等 <sup>[17]</sup>	2015	韩国	LHBT	36	17	47%
Therrien等 <sup>[18]</sup>	2016	加拿大	LHBT	31	12	38.7%
Ní Chonchubhair等 <sup>[19]</sup>	2018	德国	GHBT	35	5	14.3%
Lee等 <sup>[20]</sup>	2019	美国	GHBT	98	40	40.8%

SIBO: 小肠细菌过度生长; CP: 慢性胰腺炎; GHBT: 葡萄糖氢气呼气试验; LHBT: 乳果糖氢气呼气试验.

收缩与推进, 诱发小肠内细菌过度生长和移位. 糖尿病是CP病人的常见并发症, 糖尿病神经病变会减慢小肠蠕动, 有利于SIBO的发生. 此外, CP病人阿片类止痛药的使用、外科手术均会影响小肠蠕动, 易使细菌在肠道内定植. 最后, CP患者胰腺腺泡细胞大量破坏, 胰酶分泌不足易导致营养吸收不良, 未被消化的营养物质(如脂肪、碳水化合物和蛋白质)进入回肠后将抑制胃排空及十二指肠-空肠蠕动, 这种回肠制动效应<sup>[23]</sup>在SIBO的形成中也起着一定作用.

3.1.2 抗菌机制受损: 人体内正常胃液酸碱度为1-2, 足以杀灭胃内大部分细菌, 是胃肠道内重要的抗菌物质. 有指南建议<sup>[24,25]</sup>, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)可作为CP患者胰酶治疗效果不佳时的辅助用药, 但抑酸剂的长期应用会导致胃酸缺乏, 破坏胃内酸性环境, 增加细菌定植机会而使宿主更容易受到肠道感染. 此外, 正常胰液同样具有抗菌作用, CP患者因胰腺外分泌功能不全, 其分泌的胰液抗菌活性受损, 同样易使大量细菌在肠道定植<sup>[26]</sup>.

3.1.3 饮酒: CP患者常有大量饮酒史, 而饮酒可能与SIBO存在联系. 酒精通过降低绒毛膜酶水平、破坏肠绒毛上皮细胞、使黏膜纤维化以及对黏膜上皮的直接毒性作用等改变小肠防御机制<sup>[27]</sup>, 利于细菌定植. 酒精也可能影响黏膜免疫功能, 减弱小肠的抗菌能力<sup>[28]</sup>. 此外, 慢性酗酒者的口-盲肠转运时间延长, 这可能是酒精对肠道平滑肌的直接毒性损伤所致, 也可能与酒精干扰小肠收缩蛋白合成有关. 酒精还可以作为某些革兰氏阴性菌的直接底物, 为其生长提供营养, 这也有利于细菌的过度繁殖.

3.1.4 宿主免疫功能的改变: 有研究表明, 免疫功能改变者, 无论是抗体反应异常还是T细胞反应异常, 都容易诱

发细菌过度生长. 人防御素-5(human defensin-5, HD-5)是人体小肠分泌的主要抗菌肽之一, 其在小肠Paneth细胞颗粒内作为一种前肽而被合成和储存, 并受胆碱能试剂或细菌抗原的刺激而分泌. 肠腔中胰蛋白酶的激活会使HD-5向活性形式转化, 而活化的HD-5具有强大的杀菌作用<sup>[29]</sup>. CP患者胰蛋白酶分泌不足, 其介导的肠道抗菌素前肽向活性形式转化减少, 将削弱肠道的抗菌能力.

### 3.2 SIBO对CP的影响

3.2.1 SIBO对CP症状的影响: CP与SIBO的胃肠道症状相似, 近年研究发现CP患者的肠道症状可能与SIBO有关. SIBO可通过分解胆盐来造成肠内脂肪消化和吸收不良, 并引起一定程度的继发性肠炎<sup>[30]</sup>, 导致患者出现许多胃肠道症状. 而长期以来, 各项研究关于SIBO对CP患者症状的影响结论不一, 如Trespi等<sup>[12]</sup>的研究发现, 在CP患者中, SIBO患者较非SIBO患者更容易引起腹泻. Grigor'eva等<sup>[14]</sup>在其研究中也表示伴有SIBO的CP患者在腹痛、腹泻、腹胀、恶性等症状方面更加明显. Kim等<sup>[17]</sup>报道了CP患者中, SIBO阳性组的便秘、腹胀等肠道症状评分显著高于SIBO阴性组, 表明SIBO可能与CP患者肠道症状相关. 但也有学者持反对意见, Lee等<sup>[20]</sup>在其研究中发现, CP患者消化道症状与SIBO并无多大关联, 消化道症状不能预测SIBO. Ní Chonchubhair等<sup>[19]</sup>也在研究中得出, 合并SIBO的CP患者除体重减轻之外, 其余肠道症状与非SIBO患者相比无明显差异. 既往研究所得出的结果不一致, 其中一个原因可能是在治疗过程中抗生素的使用改善了胃肠道症状, 此外, 诊断方法和诊断标准的不统一也会导致结果的差异. 因此, 期待将来有更多高质量的研究来探索SIBO与CP患者症状之间的关系.

3.2.2 SIBO对小肠运动的影响: 尽管小肠运动障碍是

SIBO发生的重要因素之一, 但SIBO本身也可能是导致肠道蠕动减慢的原因, 并可能通过延长小肠运输时间 (small bowel transit time, SBTT) 来加重CP患者的肠道症状。Roland<sup>[31]</sup>等对接受了无线运动胶囊和乳果糖呼气试验 (lactulose breath test, LBT) 检查的37名患者进行分析, 结果表明LBT阳性患者的SBTT为6.6 h, 而LBT阴性患者SBTT为4.2 h, 有47.6%的LBT阳性患者显示出SBTT延长( $\geq 6$  h), 而LBT阴性患者中仅有7.7%, 表明SIBO可能会减缓小肠运动。而Suri等<sup>[32]</sup>在其研究中进一步将LBT阳性组分为产H<sub>2</sub>型SIBO(H-SIBO)和产CH<sub>4</sub>型SIBO(M-SIBO), 发现与H-SIBO相比, M-SIBO在小肠及结肠运输时间上有显著的延迟, 提示CH<sub>4</sub>水平高的SIBO患者肠道运动迟缓更加明显。同样地, Kim等<sup>[17]</sup>在其研究中也观察到, 在LBT阳性亚组中, H<sub>2</sub>、CH<sub>4</sub>混合组在腹胀、便秘等症评分上明显高于H<sub>2</sub>组, 这可能也与CH<sub>4</sub>会导致肠道蠕动减慢有关。关于CH<sub>4</sub>影响肠道运动的机制尚不明确, 其中一种解释<sup>[33]</sup>是CH<sub>4</sub>会触发非推进性肠道收缩, 并且当CH<sub>4</sub>进入远端小肠后会激活抑制近端小肠蠕动的反馈回路, 导致小肠运输时间延迟。此外, LBT中CH<sub>4</sub>水平高的患者, 其血清5-羟色胺水平较低也可能是其机制之一<sup>[34]</sup>。关于SIBO导致小肠运输时间延迟的具体机制还需进一步研究, 以便对SIBO的发病机制有更深入的了解并提供更具有针对性的治疗方案。

**3.2.3 SIBO对CP营养状况的影响:** CP患者由于胰酶分泌不足、过量酒精摄入及慢性腹痛等因素, 常有营养不良的表现, 国外一项荟萃分析<sup>[35]</sup>已表示CP患者普遍存在维生素D不足的情况。细菌过度生长可导致碳水化合物、蛋白质和维生素消耗增加, 可能会进一步恶化CP患者营养状况。Lee等<sup>[20]</sup>在研究中表明CP患者的SIBO与低白蛋白血症、低锌水平相关, 提示SIBO可能会影响CP患者的营养状况。同样地, Signoretti等<sup>[16]</sup>也在其研究中观察到, 患有SIBO的CP患者较不伴SIBO的患者维生素D水平较低, 这可能是与胰酶分泌不足及胆盐分解造成脂肪吸收不良和脂溶性维生素缺乏有关。且脂溶性维生素对于骨代谢非常重要, 有研究报道<sup>[36]</sup>CP患者中相关代谢性骨病(如骨质减少、骨质疏松等)发病率较高, 这可能也与SIBO引起维生素缺乏有关。

**3.2.4 SIBO的治疗可改善CP患者肠道症状:** CP与SIBO具有相似的消化道症状, 已有研究发现, 对合并SIBO的难治性CP患者进行抗生素治疗后其肠道症状将得到改善。Ni Chonchubhair等<sup>[19]</sup>在其研究中对SIBO阳性的CP患者进行了利福昔明治疗, 随访结果显示所有患者的腹胀、腹痛、腹泻、便秘等肠道症状得到明显改善, 这提示对于合并SIBO的CP患者, 针对SIBO治疗可能改善相关症状。Kumar等<sup>[15]</sup>的一项研究发现在进行胰酶替代治

疗后仍有10名CP患者有持续性腹泻, 其中3名被诊断为SIBO, 对这3名患者进行抗菌治疗后, 有2名患者腹泻得以改善。这也证明了SIBO可能是导致CP患者顽固性肠道不适的原因之一, 特别是临床上对足量胰酶和PPI治疗不敏感者, 常合并SIBO, 针对性使用抗生素或许能改善CP患者的消化道症状。在未来, 期待有更多高质量的临床试验来验证这一观点。

## 4 结论

综上所述, 目前SIBO的各种诊断技术都有其局限性, 且诊断标准尚不统一, 为临床上SIBO的诊治带来一定的困难。CP与SIBO关系密切, SIBO在CP患者中有着较高的发病率。CP导致SIBO的具体机制尚不完全明确, 其机制可能涉及。

胰酶活性不足、糖尿病神经病变、阿片类药物及PPI的使用、回肠制动、饮酒等。而SIBO反过来可能会加重CP患者肠道症状并恶化其营养状况。临床上针对胰酶替代治疗后, 消化道症状仍迁延不愈的CP患者, 应注意筛查是否合并SIBO, 对合并SIBO的CP患者予以抗菌药物治疗后, 可能会使肠道症状得到改善, 提高其生活质量, 这为CP的治疗提供了新的思路。目前相关研究仍为小规模研究, 未来仍需要有更多高质量、多中心的试验来进一步探究SIBO与CP的相关性, 以期为此类患者的诊治提供一定的理论基础和临床实践依据。

## 5 参考文献

- 1 耿琼梅, 张海蓉, 段丽平. 慢性胰腺炎的病因学研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2043-2047 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i19.2043]
- 2 Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, Petrov MS. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 45-55 [PMID: 28404111 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8]
- 3 闫丽辉, 穆标. 小肠细菌过度生长与糖尿病相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 77-83 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i26.2380]
- 4 Aziz I, Törnblom H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth as a cause for irritable bowel syndrome: guilty or not guilty? *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 196-202 [PMID: 28257307 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000348]
- 5 Martins CP, Chaves CHA, Castro MGB, Gomes IC, Passos MDCF. Prevalence of Small Intestine Bacterial Overgrowth in Patients with Gastrointestinal Symptoms. *Arq Gastroenterol* 2017; 54: 91-95 [PMID: 28273273 DOI: 10.1590/S0004-2803.201700000-06]
- 6 Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 775-784 [PMID: 28323273 DOI: 10.1038/ajg.2017.46]
- 7 Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between

- Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver* 2017; 11: 196-208 [PMID: 28274108 DOI: 10.5009/gnl16126]
- 8 Connolly L, Chang L. Combined orocecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects orocecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1118-1121 [PMID: 21801723 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.011]
  - 9 Lin EC, Massey BT. Scintigraphy Demonstrates High Rate of False-positive Results From Glucose Breath Tests for Small Bowel Bacterial Overgrowth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 203-208 [PMID: 26241509 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.032]
  - 10 Berean KJ, Ha N, Ou JZ, Chrimes AF, Grando D, Yao CK, Muir JG, Ward SA, Burgell RE, Gibson PR, Kalantar-Zadeh K. The safety and sensitivity of a telemetric capsule to monitor gastrointestinal hydrogen production in vivo in healthy subjects: a pilot trial comparison to concurrent breath analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 646-654 [PMID: 30067289 DOI: 10.1111/apt.14923]
  - 11 Casellas F, Guarner L, Vaquero E, Antolín M, de Gracia X, Malagelada JR. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas* 1998; 16: 481-486 [PMID: 9598808 DOI: 10.1097/00006676-199805000-00004]
  - 12 Trespi E, Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 47-52 [PMID: 10216811 DOI: 10.1185/03007999909115173]
  - 13 Mancilla A C, Madrid S AM, Hurtado H C, Orellana B C, Peña Z M, Tobar A E, Berger F Z. [Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis]. *Rev Med Chil* 2008; 136: 976-980 [PMID: 18949180]
  - 14 Grigor'eva IuV, Iakovenko ÉP, Volosheĭnikova TV, Ovsianikova IA, Lavrent'eva SA. [The clinical manifestations and duodenal mucosa in the patients with chronic pancreatitis and bacterial overgrowth in the small intestine]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2010; 11: 29-34 [PMID: 21485511]
  - 15 Kumar K, Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A, Mohindra S. Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2014; 14: 280-283 [PMID: 25062877 DOI: 10.1016/j.pan.2014.05.792]
  - 16 Signoretti M, Stigliano S, Valente R, Piciocchi M, Delle Fave G, Capurso G. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 Suppl 1: S52-S55 [PMID: 25291129 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000238]
  - 17 Kim DB, Paik CN, Sung HJ, Chung WC, Lee KM, Yang JM, Choi MG. Breath hydrogen and methane are associated with intestinal symptoms in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2015; 15: 514-518 [PMID: 26278025 DOI: 10.1016/j.pan.2015.07.005]
  - 18 Therrien A, Bouchard S, Sidani S, Bouin M. Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth among Chronic Pancreatitis Patients: A Case-Control Study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 7424831 [PMID: 27446865 DOI: 10.1155/2016/7424831]
  - 19 Ní Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, Ryan BM, Duggan SN, Conlon KC. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatol* 2018; 18: 379-385 [PMID: 29502987 DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.010]
  - 20 Lee AA, Baker JR, Wamsteker EJ, Saad R, DiMagno MJ. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Common in Chronic Pancreatitis and Associates With Diabetes, Chronic Pancreatitis Severity, Low Zinc Levels, and Opiate Use. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1163-1171 [PMID: 31008737 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000200]
  - 21 Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, Stigliano S, Delle Fave G. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 697-705 [PMID: 27733912 DOI: 10.1177/2050640616630117]
  - 22 Van Felius ID, Akkermans LM, Bosscha K, Verheem A, Harmsen W, Visser MR, Gooszen HG. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 267-276 [PMID: 12787336 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2003.00410.x]
  - 23 Shin HS, Ingram JR, McGill AT, Poppitt SD. Lipids, CHOs, proteins: can all macronutrients put a 'brake' on eating? *Physiol Behav* 2013; 120: 114-123 [PMID: 23911804 DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.07.008]
  - 24 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 慢性胰腺炎诊治指南(2018, 广州). *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 45-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.008]
  - 25 Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 153-199 [PMID: 28344786 DOI: 10.1177/2050640616684695]
  - 26 Marotta F, Tajiri H, Li ZL, Barreto R, Bellini O, Barbi G. Pure pancreatic juice from patients with chronic pancreatitis has an impaired antibacterial activity. *Int J Pancreatol* 1997; 22: 215-220 [PMID: 9444553 DOI: 10.1007/BF02788387]
  - 27 Gabbard SL, Lacy BE, Levine GM, Crowell MD. The impact of alcohol consumption and cholecystectomy on small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 638-644 [PMID: 24323179 DOI: 10.1007/s10620-013-2960-y]
  - 28 Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 575-592 [PMID: 12828956 DOI: 10.1016/S1521-6918(03)00034-9]
  - 29 Ishikawa C, Tanabe H, Maemoto A, Ito T, Watari J, Kono T, Fujiya M, Ashida T, Ayabe T, Kohgo Y. Precursor processing of human defensin-5 is essential to the multiple functions in vitro and in vivo. *J Innate Immun* 2010; 2: 66-76 [PMID: 20375624 DOI: 10.1159/000242114]
  - 30 DiMagno MJ, Forsmark CE. Chronic pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth. *Pancreatol* 2018; 18: 360-362 [PMID: 29752215 DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.011]
  - 31 Roland BC, Ciarleglio MM, Clarke JO, Semler JR, Tomakin E, Mullin GE, Pasricha PJ. Small Intestinal Transit Time Is Delayed in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 571-576 [PMID: 25319735 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000257]
  - 32 Suri J, Kataria R, Malik Z, Parkman HP, Schey R. Elevated methane levels in small intestinal bacterial overgrowth suggests delayed small bowel and colonic transit. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e10554 [PMID: 29794732 DOI: 10.1097/MD.00000000000010554]
  - 33 Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089-G1095 [PMID: 16293652 DOI: 10.1152/ajpgi.00574.2004]
  - 34 Pimentel M, Kong Y, Park S. IBS subjects with methane on lactulose breath test have lower postprandial serotonin levels than subjects with hydrogen. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 84-87 [PMID: 14992440 DOI: 10.1023/b:ddas.000011607.24171.c0]



- 35 Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Fockens P, Boermeester MA, van Hooft JE. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2016; 16: 800-806 [PMID: 27453461 DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.010]
- 36 Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 219-228 [PMID: 23856359 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.016]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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。

# 数字减影血管造影与超声造影评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值初探

尚红超, 李晓, 王向明

尚红超, 浙江省温岭市中医院放射科 浙江省温岭市 317500

李晓, 浙江省嘉善县中医医院超声科 浙江省嘉兴市 314100

王向明, 浙江大学附属第一医院超声科 浙江省杭州市 310015

尚红超, 主管技师, 研究方向为放射诊断。

**作者贡献分布:** 此课题由尚红超设计; 研究过程由尚红超、李晓及王向明共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王向明提供; 数据分析与论文写作由尚红超完成。

**通讯作者:** 尚红超, 主管技师, 317500, 浙江省温岭市太平街道鸣远路21号, 浙江省温岭市中医院放射科. [little\\_sun201999@163.com](mailto:little_sun201999@163.com)  
电话: 0576-86207711

收稿日期: 2019-08-15

修回日期: 2019-09-12

接受日期: 2019-09-18

在线出版日期: 2019-10-08

## Clinical value of digital subtraction angiography and contrast-enhanced ultrasound in evaluating early hepatic artery thrombosis after liver transplantation

Hong-Chao Shang, Xiao Li, Xiang-Ming Wang

Hong-Chao Shang, Department of Radiology, Zhejiang Wenling Traditional Chinese Medicine Hospital, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Xiao Li, Department of Ultrasound, Zhejiang Jiashan Traditional Chinese Medical Hospital, Jiaxing 314100, Zhejiang Province, China

Xiang-Ming Wang, Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong-Chao Shang, Chief Technician, Department of Radiology, Zhejiang Wenling Traditional Chinese Medicine Hospital, No. 21, Mingyuan Road, Taiping Street, Wenling

317500, Zhejiang Province, China. [little\\_sun201999@163.com](mailto:little_sun201999@163.com)

Received: 2019-08-15

Revised: 2019-09-12

Accepted: 2019-09-18

Published online: 2019-10-08

## Abstract BACKGROUND

Hepatic artery embolism is a serious vascular complication after liver transplantation. If not detected and handled promptly, it will lead to insufficient perfusion of liver parenchyma, ischemia of the biliary tract, failure of liver transplantation, and even death. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can effectively display the perfusion status of micro-vessels and accurately evaluate whether the micro-vessels are patent or not.

## AIM

To evaluate the clinical value of digital subtraction angiography (DSA) and CEUS in evaluating early hepatic artery thrombosis (HAT) after liver transplantation.

## METHODS

Twenty-one patients who were suspected of having HAT after liver transplantation were selected as study subjects. CEUS was performed to observe whether there was HAT after liver transplantation and the whole hepatic perfusion. The result of DSA was used as the "gold standard" for comparative analysis.

## RESULTS

DSA showed that 16 patients developed HAT. CEUS showed that hepatic arteries were not displayed in the arterial phase, hepatic arteries were unobstructed in five patients, and hepatic arteries were clearly displayed

in the arterial phase. The sensitivity, specificity, and accuracy of CEUS in evaluating early HAT after liver transplantation were all 100%.

## CONCLUSION

CEUS can effectively monitor hepatic artery blood flow and hepatic perfusion after liver transplantation, thus providing a reliable imaging method for early detection of HAT.

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

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Liver transplantation; Hepatic artery thrombosis

Shang HC, Li X, Wang XM. Clinical value of digital subtraction angiography and contrast-enhanced ultrasound in evaluating early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1215-1219  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1215.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1215>

## 摘要

### 背景

肝动脉栓塞是肝移植术后的一种严重血管并发症, 若发现处理不及时可将导致肝实质灌注不足, 胆管系统缺血, 移植肝失功, 甚至死亡. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能有效显示微小血管的血流灌注状态, 从而准确评估微小血管是否通畅.

### 目的

探讨CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值.

### 方法

选取肝移植术后早期临床疑诊肝动脉栓塞的21例患者作为研究对象. 对所有患者行CEUS检查, 观察移植肝的肝动脉是否存在栓塞以及肝脏整体血流灌注状态, 以同期数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)结果作为“金标准”进行比较分析.

### 结果

DSA确诊16例患者发生肝动脉栓塞, CEUS表现为肝动脉于动脉期未见显示, 5例患者肝动脉血流通畅, CEUS表现为肝动脉于动脉期清晰显示. CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的敏感性为100%, 特异性为100%, 准确性为100%.

### 结论

CEUS能有效监测肝移植术后肝动脉血流通畅情况以及肝脏血流灌注状态, 可为临床早期发现肝动脉栓塞提供一种可靠的影像学方法.

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

关键词: 超声造影; 肝移植术后; 肝动脉栓塞

**核心提要:** 超声造影能实时动态显示器官组织的血流灌注状态, 能清晰显示微小动静脉的走行及充盈情况, 有助于临床无创性早期发现肝移植术后肝动脉栓塞, 从而指导临床治疗.

尚红超, 李晓, 王向明. 数字减影血管造影与超声造影评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值初探. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1215-1219

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1215.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1215>

## 0 引言

肝动脉栓塞(hepatic artery thrombosis, HAT)是一种肝移植术后的严重血管并发症, 严重影响移植肝存活率及功能状态<sup>[1,2]</sup>. 因此, 早期诊治肝动脉栓塞有着十分重要的临床意义. 彩色多普勒超声是无创性评估肝移植术后血管并发症的首选方法, 但易受多种因素影响, 其准确性并不十分理想. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能动态实时反映组织的血流灌注状态, 对微小血管具有极高的追踪显示能力<sup>[3]</sup>. 本研究运用CEUS对肝移植术后早期临床疑诊肝动脉栓塞的患者进行检查, 以同期数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)结果作为“金标准”进行比较, 旨在探讨CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-07/2019-06在浙江大学附属第一医院行肝移植术后早期临床疑诊肝动脉栓塞的21例患者作为研究对象. 其中男17例, 女4例, 年龄26-66岁, 平均45.5岁±8.7岁, 术后时间4-16 d, 均为肝癌晚期行原位肝移植术. 本研究经医院伦理委员会批准[批准文号: WLZYY2016041], 患者签署知情同意书.

1.2 方法 采用Siemens s2000彩色多普勒超声诊断仪, 凸阵探头频率3-5 MHz. 采用Sono Vue(Bracco公司)冻干粉末作为造影剂, 瓶内注入5 mL生理盐水, 充分振荡摇匀后备用, 抽取1.5 mL经肘部浅静脉团注, 尾随5 mL生理盐水冲管. 启动CEUS模式, 于肋间斜切面观察肝固有动脉、肝右动脉及分支, 于剑突下切面观察肝左动脉及分支. 于动脉期追踪检查肝动脉约30 s, 分段观察肝动脉有无显示, 肝门区是否存在异常血管显示. 于门脉期、延迟期观察肝实质血流灌注情况. 根据病情可重复行CEUS 1-3次. 存储CEUS全过程作后续分析. 由1名高年

资且经验丰富超声医师分析资料(图1)。DSA检查: 采用 Philips ALLUARFD20 DSA机, 采用碘佛醇注射液(320 mgI/mL)(江苏恒瑞医药股份有限公司)作为对比剂, 以高压注射器经导管注射, 注射速率4-6 mL/s, 注射总量20 mL。术前嘱患者禁食4 h, 并行腹部呼吸配合训练。采用18G穿刺针, 利用改良Seldinger技术穿刺患者右侧股动脉, 穿刺成功后, 留置血管鞘并将微导管置入, 直达目标肝动脉后, 推注对比剂行肝动脉造影, 获取图像速度为3.1帧/s, 10 s后获取图像速度为1帧/s, 总时间 $\geq 15$  s。观察肝动脉走形、分支、染色等情况, 明确是否存在肝动脉栓塞。CEUS评估标准: 肝动脉未见造影剂填充灌注, 未见显示, 即为肝动脉栓塞(阳性); 反之即为阴性。以DSA结果作为“金标准”。

**统计学处理** 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据。计数资料表示为(%), 组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

CEUS与DSA相隔时间为1-24 h。DSA确诊16例患者发生肝动脉栓塞, CEUS表现为于动脉期肝动脉栓塞部位以下分支均未见显示。其中10例患者表现为肝固有动脉、肝右动脉、肝左动脉及分支于动脉期始终无造影剂填充灌注, 未见显示, DSA证实为肝固有动脉血栓闭塞; 4例患者肝固有动脉吻合口处以下动脉及分支均无造影剂填充灌注, 未见显示, DSA证实为肝固有动脉吻合口处血栓闭塞; 2例患者肝总动脉以下动脉及分支均无造影剂填充灌注, 未见显示, DSA证实为肝总动脉血栓闭塞。16例肝动脉栓塞患者中, 4例患者CEUS发现肝内梗死灶, 主要表现为于动脉期、门脉期及延迟期, 肝实质边缘区可见楔形灌注缺损区; 5例患者肝动脉血流通畅, CEUS主要表现为于动脉期可见门静脉旁造影剂呈线状快速充填肝动脉, 并向其肝内分支延伸, 门静脉随后逐渐增强充填, 肝实质回声逐渐增强。CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的敏感性为100%, 特异性为100%, 准确性为100%(表1)。

## 3 讨论

肝动脉栓塞是肝移植术后最为严重的血管并发症之一, 可导致移植肝在短时间内失功, 甚至导致患者死亡<sup>[4-6]</sup>。因此, 早期发现肝移植术后肝动脉栓塞有着十分重要的临床意义。目前影像学检查是确诊肝动脉栓塞的主要手段, 其中彩色多普勒超声是诊断肝动脉栓塞的首选检查手段, 但彩色多普勒超声诊断肝动脉栓塞的敏感性及其特异性并不理想, 容易受医生经验技术、仪器敏感性、检查深度及肝动脉痉挛等因素影响<sup>[7]</sup>。DSA是判定肝动脉

栓塞的“金标准”, 但具有创伤性、放射性, 使其临床应用受到一定限制<sup>[8]</sup>。

CEUS能实时动态反映目标组织的血流灌注状态, 是一种直观性好、敏感性极高的血流显示超声新技术<sup>[9-11]</sup>, 目前已广泛应用于临床各领域。CEUS剂由六氟化硫和磷脂组成, 经外周浅静脉注射后, 可实现动态观察肝血管系统以及肝实质的灌注全过程<sup>[12-14]</sup>。一方面CEUS能有效克服彩色多普勒超声难以显示深部、微弱、低速血流信号的缺点, 另一方面由于CEUS时, 肝动脉、门静脉灌注存在时间差, 使CEUS能有效克服彩色多普勒超声因同时显示肝动脉和门静脉, 所引起的门静脉血流信号干扰肝动脉血流信号的缺点。同时CEUS可实时动态显示肝实质微循环血流灌注状态<sup>[15]</sup>。本研究所有患者均由于在彩色多普勒超声检查时未能显示肝动脉彩色血流信号, 故临床要求明确是否存在肝动脉栓塞。本研究结果显示, 16例患者CEUS于动脉期均未见肝动脉及分支显示, 故诊断为肝动脉栓塞, 后立即行DSA证实, 及时给予溶栓治疗, 肝动脉血流得到恢复通畅; 另外5例患者, CEUS于动脉期均能清晰显示门静脉旁的肝动脉血流, 且肝实质血流灌注良好, 考虑无肝动脉栓塞, 此后经DSA进一步证实了CEUS诊断正确。本研究结果中, CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的敏感性为100%, 特异性为100%, 准确性为100%。提示CEUS能有效无创性评估肝移植术后早期肝动脉栓塞, 其诊断能力与DSA一致, 具有较高临床应用价值。CEUS可有效提高肝动脉显示率, 但其图像是由仪器接收处理回波信号而形成, 故分辨力及穿透力不及DSA, 且CEUS容易受腹部气体干扰。DSA作为肝动脉成像的金标准, 具有极高空间及时间分辨力, 通过直接将导管插入动脉内进行造影检查, 可获得目标组织的血流灌注状态, 能清晰显示肝动脉各级细小分支。在肝动脉成像质量上DSA具有明显优势, 而且能在检查时直接进行溶栓治疗。因此, 必要时应将两者有机结合, 相互补充。

综上所述, CEUS能有效监测肝移植术后肝动脉血流通畅情况以及肝脏血流灌注状态, 能极大地满足临床需求, 可为临床早期发现肝动脉栓塞提供一种可靠的影像学方法, 从而使部分患者避免不必要的其它有创性检查。

### 文章亮点

#### 实验背景

肝动脉栓塞是一种肝移植术后的严重血管并发症。数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)是其诊断金标准, 但具有创伤性、放射性。而超声造影

表 1 CEUS与DSA评估结果(例)

CEUS	DSA		总计
	阳性	阴性	
阳性	16	0	16
阴性	0	5	5
总计	16	5	21

CEUS: 超声造影; DSA: 数字减影血管造影.

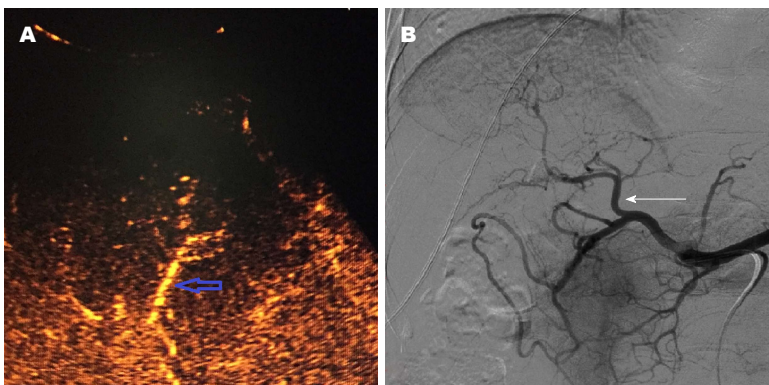


图 1 CEUS及DSA显示肝动脉. A: CEUS显示肝动脉存在血流灌注, 血流通畅; B: DSA清晰显示肝动脉及其分支, 血流通畅.

(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)具有无创, 简便, 重复性强等优点, 能有效发现肝动脉栓塞并指导临床治疗.

### 实验动机

本篇文章主要研究如何早期准确发现肝移植术后肝动脉栓塞, 探讨CEUS在评估肝移植术后肝动脉栓塞中的应用价值, 有望为临床早期无创性评估肝动脉栓塞提供可靠手段.

### 实验目标

本篇文章研究的主要目标是探讨CEUS能否有效准确评估肝移植术后肝动脉栓塞. 研究显示CEUS能有效评估肝动脉栓塞, 其诊断能力与DSA一致, 具有较高临床应用价值, 可为临床早期评估肝动脉栓塞提供新手段.

### 实验方法

本研究采用了CEUS评估肝移植术后肝动脉栓塞情况, 并与同期DSA结果比较. CEUS能实时反映血管的血流灌注状态, 是一种灵敏度极高的血流检测技术.

### 实验结果

本篇研究结果: 肝动脉栓塞时, CEUS表现为肝动脉于动脉期未见显示, CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的敏感性为100%, 特异性为100%, 准确性为100%. 说明CEUS能有效反映肝动脉灌注情况, 早期发现肝动

脉栓塞.

### 实验结论

CEUS能有效判定肝移植术后早期肝动脉栓塞. 运用CEUS对部分可疑肝移植术后早期肝动脉栓塞患者进行检查, 可为临床治疗提供参考依据. CEUS可用于肿瘤的鉴别诊断, 也可用于肝移植术后血管并发症的检测. 运用CEUS能准确评估肝移植术后早期肝动脉栓塞, 该方法具有无创, 简便, 重复性好, 准确性高等优点. 运用CEUS评估移植肝患者的肝动脉血流灌注状态以及栓塞情况. CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的能力不亚于DSA, 具有较高临床应用价值. CEUS可有效准确评估肝移植术后早期肝动脉栓塞. CEUS可为临床早期发现肝动脉栓塞提供一种可靠的影像学方法, 可使部分患者避免不必要的有创性检查.

### 展望前景

术后胃肠道气体或腹腔游离气体可对CEUS产生干扰, 影响图像质量以及判定结果. 本研究未来研究的方向是CEUS在其它肝移植术后血管并发症中的应用价值, 未来研究的最佳方法是动态三维CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞.

## 4 参考文献

1 Siskind EJ, Vandermeer F, Siskind TR, Bruno DA, Sultan S,

- Alvarez-Casas J, Stafford A, Lane B, Lamattina JC, Barth RN, Hanish SI. Postoperative Elevated Resistive Indices Do Not Predict Hepatic Artery Thrombosis in Extended Criteria Donor Livers. *Int J Angiol* 2017; 26: 238-240 [PMID: 29142490 DOI: 10.1055/s-0037-1598623]
- 2 Choi HJ, Kim DG, Kim Y, Kwak BJ, Han JH, Hong TH, You YK. Clinical Course of Hepatic Artery Thrombosis After Living Donor Liver Transplantation Using the Right Lobe. *Liver Transpl* 2018; 24: 1554-1560 [PMID: 29604232 DOI: 10.1002/lt.25065]
- 3 Piscaglia F, Wilson SR, Lyshchik A, Cosgrove D, Dietrich CF, Jang HJ, Kim TK, Salvatore V, Willmann JK, Sirlin CB, Kono Y. American College of Radiology Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS) for the diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a pictorial essay. *Ultraschall Med* 2017; 38: 320-324 [PMID: 28329875 DOI: 10.1055/s-0042-124661]
- 4 Lapisatepun W, Chotirosniramit A, Sandhu T, Udomsin K, Koi-am W, Chanthima P, Lapisatepun W, Boonsri S, Lorsomradee S, Kaewpoowat Q, Junrungsee S. Price to pay; Portal vein arterialization for hepatic artery thrombosis after living donor liver transplantation; A case report. *Int J Surg Case Rep* 2018; 47: 71-74 [PMID: 29751198 DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.04.029]
- 5 徐惠, 任秀昀, 岳扬, 吴风东, 李威, 陈新国, 沈中阳. 普通彩色多普勒血流显像技术在小儿肝移植术后早期肝动脉栓塞中的诊断价值. *器官移植* 2014; 5: 304-307 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2014.05.009]
- 6 王伟, 叶敬发, 胡晓燕, 肖琦, 张行健, 刘忠忠, 李玲, 牛英. 肝移植术后肝动脉栓塞的诊治进展. *中华肝胆外科杂志* 2018; 24: 211-213 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.03.018]
- 7 张炜炜, 孔文韬, 仇毓东, 邱君澜, 沈祎. 彩色多普勒超声在肝移植术后并发症诊断中的应用. *中国超声医学杂志* 2007; 12: 914-916
- 8 赵建基, 马大庆. 肝动脉DSA中的影像质量控制与研究. *中国医学影像技术* 2001; 17: 591-592 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-3289.2001.06.046]
- 9 Wang W, Chen LD, Lu MD, Liu GJ, Shen SL, Xu ZF, Xie XY, Wang Y, Zhou LY. Contrast-enhanced ultrasound features of histologically proven focal nodular hyperplasia: diagnostic performance compared with contrast-enhanced CT. *Eur Radiol* 2013; 23: 2546-2554 [PMID: 23624595 DOI: 10.1007/s00330-013-2849-3]
- 10 张赫, 顾莉红, 夏强. 超声造影在肝移植术后并发症诊断中的应用及进展. *肝脏* 2017; 22: 72-75 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2017.01.024]
- 11 李弘, 程颖, 杨蕾, 张云飞. 大鼠肝缺血再灌注后超声造影峰值强度与肝脏损伤程度之间的关系. *中华器官移植杂志* 2017; 38: 234-238 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.04.008]
- 12 Durot I, Wilson SR, Willmann JK. Contrast-enhanced ultrasound of malignant liver lesions. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 819-847 [PMID: 29094174 DOI: 10.1007/s00261-017-1360-8]
- 13 李彦, 黄文起, 柴业茹. CT血管成像与超声评估肝移植术前血管的对比. *中国医学影像学杂志* 2018; 26: 280-284 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.04.010]
- 14 曹军英, 金壮. 超声造影应用研究进展. *临床军医杂志* 2017; 45: 441-448 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2017.05.01]
- 15 Rübenthaler J, Paprottka KJ, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M, Rjosk-Dendorfer D, Clevert DA. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in monitoring vascular complications in patients after liver transplantation - diagnostic performance compared with histopathological results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 66: 311-316 [PMID: 28527202 DOI: 10.3233/CH-179105]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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.

# 穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析

何碧霞

何碧霞, 浙江中医药大学附属金华中医院 浙江省金华市 322000

何碧霞, 主管护师, 从事临床消化内科疾病护理.

作者贡献分布: 本文由何碧霞独立完成.

通讯作者: 何碧霞, 主管护师, 321000, 浙江省金华市婺城区双溪西路439号, 浙江中医药大学附属金华中医院, [bixiahe@126.com](mailto:bixiahe@126.com)  
电话: 0579-82136751

收稿日期: 2019-07-31

修回日期: 2019-09-09

接受日期: 2019-09-13

在线出版日期: 2019-10-08

## Prevention and relief of gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy by acupoint press-needle embedding

Bi-Xia He

Bi-Xia He, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Xia He, Chief Nurse, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, No. 439, Shuangxi West Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. [bixiahe@126.com](mailto:bixiahe@126.com)

Received: 2019-07-31

Revised: 2019-09-09

Accepted: 2019-09-13

Published online: 2019-10-08

## Abstract

### BACKGROUND

Gastrointestinal reactions in patients undergoing

colonoscopy are a common clinical phenomenon. Preventive intervention through acupoint press-needle embedding can reduce the degree of pain, shorten the examination time, and prevent and alleviate gastrointestinal reactions. It is simple and practical, which has great clinical value in alleviating patients' pain and improving the efficiency of colonoscopy.

### AIM

To observe the clinical effect of acupoint press-needle embedding in preventing and alleviating gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy.

### METHODS

A total of 100 patients who underwent painless electronic colonoscopy at our hospital from October 2016 to October 2018 were selected as study subjects. According to the time sequence of examination and the principle of randomization, 50 patients were randomly divided into a control group and an observation group. The control group was given routine nursing before examination, and the gastrointestinal symptoms after examination were treated by drug intervention. The observation group was given acupoint press-needle embedding. Pain score, examination time, and the incidence of abdominal distension, nausea, and vomiting at 6 h and 24 h after colonoscopy were observed in the two groups.

### RESULTS

Compared with the control group, the pain score of the observation group was  $0.87 \pm 0.26$ , which was significantly reduced ( $P < 0.05$ ), and the duration of examination time in the observation group was significantly shortened ( $4.8 \text{ min} \pm 1.4 \text{ min}$  vs  $5.1 \text{ min} \pm 2.7 \text{ min}$ ,  $P < 0.05$ ). Compared with the control group,

the incidence of abdominal distension, nausea, and vomiting was significantly reduced in the observation group at 6 h and 24 h ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Acupoint press-needle embedding can effectively prevent and relieve gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy, reduce the degree of pain, and shorten the examination time, which is worthy of clinical reference.

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

Key Words: Acupoint press-needle embedding; Electronic colonoscopy; Gastrointestinal reaction; Clinical research

He BX. Prevention and relief of gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy by acupoint press-needle embedding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1220-1224 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1220.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1220>

## 摘要

### 背景

结肠镜检查患者出现胃肠道反应是临床上的常见现象,通过穴位揸针埋针预防性干预能减轻疼痛程度和缩短检查时间,预防和缓解胃肠道反应,简单、实用,对于减轻患者痛苦,提高患者肠镜检查有很大的临床价值。

### 目的

观察穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析。

### 方法

将2016-10/2018-10在浙江中医药大学附属金华中医院行无痛电子结肠镜检查患者100例为研究对象,根据检查时间顺序编号,按照随机原则随机分为对照组和观察组各50例。对照组给予检查前常规护理,对检查后出现的胃肠道症状采用药物对症干预。观察组给予穴位揸针埋针预防性干预,选取神门穴、天枢穴、足三里穴、上巨虚穴,检查前先用5%聚维酮碘对选取穴位进行常规消毒,再用蘸有75%乙醇的棉球脱碘消毒后30 s,轻轻刺入所选穴区内,每穴2-3枚,待各穴埋针完毕,即予按压,每日按压3次,每次每穴30 s,一般留置24 h。观察2组检查者疼痛评分,检查时间及结肠镜检查后6 h、24 h的腹胀,恶心呕吐情况。

### 结果

与对照组比较,观察组疼痛评分为0.87分±0.26分,明显减轻( $P < 0.05$ ),且观察组进镜时间和退镜时间分别为4.8 min±1.4 min、5.1 min±2.7 min,均明显缩短

( $P < 0.05$ )。与对照组比较,观察组6 h、24 h腹胀、恶心呕吐发生情况均明显降低( $P < 0.05$ )。

## 结论

应用穴位揸针埋针能有效预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应,减轻疼痛程度和缩短检查时间,值得临床借鉴。

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

关键词: 穴位揸针埋针; 电子结肠镜; 胃肠道反应; 临床研究

**核心提要:** 结肠镜检查患者出现胃肠道反应是临床上的常见现象,通过穴位揸针埋针预防性干预能减轻疼痛程度和缩短检查时间,预防和缓解胃肠道反应,简单、实用,对于减轻患者痛苦,提高患者肠镜检查有很大的临床价值。

何碧霞. 穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1220-1224

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1220.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1220>

## 0 引言

目前电子结肠镜已成为肠道疾病的重要检查手段之一,可以直接观察肠道病变及部位,不仅提高疾病诊断率,而且为临床医生采取治疗提供重要依据。由于电子结肠镜检查后常有腹胀腹痛、恶心呕吐、大便出血等并发症<sup>[1]</sup>,造成患者身体严重不适,可能与术中充气及使用解痉剂等有关。因此寻找一种简便可行又能减轻患者身体不适的方法对提高结肠镜检查质量极为关键。笔者于2016-10/2018-10对我科行结肠镜检查患者进行穴位揸针埋针干预,对胃肠道反应起到明显预防和缓解作用,疗效满意。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-10/2018-10在我科行普通电子结肠镜检查患者100例作为研究对象,根据检查时间顺序编号,按照随机原则采用随机数字表,随机分为对照组和观察组各50例。2组患者性别、年龄、体重等资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性(表1)。纳入标准: (1)均愿意接受普通结肠镜检查者; (2)成年患者; (3)家属及患者均知情同意,获医院伦理委员会批准; (4)无梗阻性肠道疾病、慢性炎症性肠病者。排除标准: (1)无痛电子胃镜检查者; (2)严重心肺疾患,无法耐受内镜检查患者; (3)有呼吸、循环及中枢神经系统疾病者; (4)严重消化道疾病者; (5)检查中出现意外、配合不佳者; (6)



表 1 2组患者一般资料比较

组别	n	性别		平均年龄(岁)	平均体重(kg)
		男	女		
对照组	50	31	19	45.4±7.6	61.2±6.8
观察组	50	30	20	45.9±8.4	59.9±7.2

孕妇或哺乳期妇女者。

1.2 方法 2组患者均行普通电子结肠镜检查, 检查前均行肠道清洁准备, 并给予心理疏导护理。

1.2.1 对照组: 给予检查前常规护理, 如伴有其他疾病者均给予药物对症治疗, 如降压、调节血糖等。对检查后出现胃肠道症状采用药物对症干预, 如腹胀明显者可给予口服四磨汤口服液, 2支/次, 3次/d; 恶心呕吐明显者可给予口服胰酶肠溶片, 0.6 g/次, 3次/d。

1.2.2 治疗组: 给予穴位揸针埋针预防性干预。具体方法如下: (1)穴位选取: 选取神门穴、天枢穴、足三里穴、上巨虚穴, 并留针24 h, 观察结肠镜检查后6 h、24 h的腹胀腹痛, 恶心呕吐缓解情况; (2)揸针埋针操作方法: 检查前先用5%聚维酮碘对选取穴位进行常规消毒, 再用蘸有75%乙醇的棉球脱碘消毒后30 s, 待局部皮肤干燥后, 左手绷紧埋针处的皮肤并固定, 右手持镊子夹住消毒皮内针的针环(采用杭州元力医疗器械有限公司生产的针具), 轻轻刺入所选穴区内, 每穴2-3枚, 待各穴埋针完毕, 即予按压, 按压时采用拇指指腹压穴位, 行一压一松式, 每日按压3次, 每次每穴30 s, 并以最大耐受量作为基本刺激。一般留置24 h, 对于揸针埋针脱落的, 及时更换。24 h后, 予以及时剔除, 并以酒精擦拭消毒, 并嘱患者注意防水, 尽可能避免洗澡防止感染。

1.2.3 观察指标: 观察2组检查者疼痛评分, 检查时间及结肠镜检查后6 h、24 h的腹胀, 恶心呕吐情况。(1)疼痛评分参照世界卫生组织分级标准<sup>[2]</sup>, 0级: 无痛; 1级疼痛轻微可以忍受; 2级疼痛明显, 不能忍受; 3级疼痛剧烈, 不能忍受。将所有检查者分数相加累计求和, 加权求平均, 最后所得分数即为最终得分; (2)检查时间: 包括进镜时间和退镜时间, 进镜时间主要记录从开始插镜到回盲部所需的时间, 退镜时间主要是记录从回盲部检查开始直至肠镜退出时间; (3)腹胀评定参照世界卫生组织标准<sup>[3]</sup>: I级检查者在肛门排气前, 病人无腹胀感; II级轻微腹胀感, 可感到腹腔内转气, 但无胀痛感; III级患者腹部稍膨隆, 能忍受; IV级患者腹部膨隆, 烦躁不安, 出现呼吸困难等症状; (4)恶心、呕吐的评价标准<sup>[3]</sup>: I级无恶心、呕吐; II级轻微恶心、腹部不适, 无呕吐; III级恶心呕吐明显, 但无内容物吐出; IV级严重恶心呕吐, 有胃液和胆汁等内容物呕出。

**统计学处理** 采用SPSS 23.0软件进行数据处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较; 腹胀、恶心呕吐等级资料在不同时间点之间的比较采用重复测量的方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组检查者疼痛评分和检查时间情况比较 与对照组比较, 观察组疼痛评分为0.87分±0.26分, 明显减轻( $P<0.05$ ), 且观察组进镜时间和退镜时间分别为4.8 min±1.4 min、5.1 min±2.7 min, 均明显缩短( $P<0.05$ )(表2)。

2.2 2组结肠镜检查后6 h、24 h腹胀、恶心呕吐情况比较 与对照组比较, 观察组6 h、24 h腹胀、恶心呕吐发生情况均明显降低( $P<0.05$ )(表3)。

## 3 讨论

穴位揸针埋针即微型针灸针, 是通过浅表组织穴位埋针治疗以改善临床症状并达到持续24 h“针灸治疗”效果。主要原理是通过埋针刺入体内产生微电流、改变局部细胞的电位差, 调节相应组织的神经, 达到治疗的目的<sup>[4]</sup>。具有起效快、无创痛、操作简便, 经济实用, 患者易于接受等特点和优势。既往研究表明, 穴位揸针埋针在治疗骨关节疾病、中风后疾病、腰肌劳损及癌症患者化疗后出现恶心呕吐等疾病取得满意疗效<sup>[5,6]</sup>, 已经在临床广泛应用, 但应用于电子结肠镜检查方面的报道较少。因此, 本研究采用穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查, 以减轻患者胃肠道反应, 进一步为临床医生电子结肠镜检查提供重要依据。

中医学认为通过刺激穴位, 能有效调节神经组织, 改善胃肠道不良反应。本研究选神门穴、天枢穴、足三里穴、上巨虚进行干预, “神门”穴具有安神、镇静、止吐作用, 可缓解或消除患者的紧张、焦虑心理; 天枢为大肠之募穴, 揸针埋针天枢穴, 可增强胃肠枢纽传输之功能, 使清气下达胃腑, 上通肺金, 转浊气出肠部, 脾气升, 胃气降, 肠道传输功能正常<sup>[7,8]</sup>。且天枢为胃经腧穴, 具有调健胃, 理气健脾, 扶土化湿之功, 故取天枢穴埋针可升清降浊, 调畅气机, 疏通腑实, 畅利三焦, 从而消除或减轻肠道功能失常出现的腹胀等证候<sup>[9,10]</sup>。已报

表 2 2组检查者疼痛评分和检查时间比较(mean ± SD)

组别	n	疼痛评分(分)	进镜时间(min)	退镜时间(min)
对照组	50	1.82 ± 0.47	8.5 ± 2.3	6.8 ± 3.2
观察组	50	0.87 ± 0.26 <sup>a</sup>	4.8 ± 1.4 <sup>a</sup>	5.1 ± 2.7 <sup>a</sup>
t值		7.586	3.452	2.087
P值		0.002	0.001	0.000

<sup>a</sup>P<0.05, 与对照组比较。

表 3 2组患者腹胀痛、恶心呕吐情况比较

组别	时间点	腹胀				恶心呕吐			
		I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级
对照组	6 h	10	36	4	0	34	12	4	0
	24 h	28	20	2	0	26	21	3	0
观察组	6 h	34 <sup>a</sup>	15 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	0	32 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	0
	24 h	44 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>	0	0	42 <sup>b</sup>	7 <sup>b</sup>	1 <sup>b</sup>	0

腹胀分级6 h、24 h分别比较:  $\chi^2 = 6.34$ ,  $\chi^2 = 7.78$ ; 恶心呕吐分级6 h、24 h分别比较:  $\chi^2 = 5.52$ ,  $\chi^2 = 8.46$ . <sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01与对照组同时间相比。

道, 刺激天枢穴能改善肠腑功能, 消除或减轻肠道功能失常<sup>[1]</sup>. 足三里为胃之下合穴, 上巨虚为大肠之下合穴, 对足三里进行揸针埋针主要是舒经活络, 促进胃肠蠕动, 提高多种消化酶的活性<sup>[12]</sup>. 《灵枢》曰: “胃合于三里, 大肠合于巨虚上廉.”, 足三里为足阳明胃经的合穴、胃下合穴, 为肚腹疾病常用腧穴, 具有调理脾胃之功能. 现代医学研究证实, 刺激足三里穴可使胃肠蠕动有力而规律, 并能提高多种消化酶的活力<sup>[13,14]</sup>. 足三里穴和上巨虚穴, 均是消化系统功能调节必不可少的重要穴位. 上巨虚穴有宽胸利气、降逆止呕之功效<sup>[15]</sup>. 本研究表明, 通过穴位揸针埋针能明显降低观察组疼痛评分( $P<0.05$ ), 且缩短检查时间( $P<0.05$ )这可能与它具有健脾和胃, 疏通经络止痛作用有关系. 除此, 还能有效降低观察组腹胀、恶心呕吐发生情况( $P<0.05$ ).

总之, 应用穴位揸针埋针能有效预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应, 减轻疼痛程度和缩短检查时间, 值得临床借鉴。

## 文章亮点

### 实验背景

结肠镜检查是临床常见检查之一, 检查后患者多有腹胀腹痛、恶心呕吐、大便出血等并发症, 如何预防和缓解并发症出现具有重要的现实意义。

### 实验动机

寻找一种简便可行又能减轻患者身体不适的方法对提高结肠镜检查质量极为关键。

### 实验目标

观察穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析。

### 实验方法

采用随机对照研究进行分组, 对照组给予检查前常规护理, 观察组给予穴位揸针埋针预防性干预, 选取神门穴、天枢穴、足三里穴、上巨虚穴, 检查前先用5%聚维酮碘对选取穴位进行常规消毒, 再用蘸有75%乙醇的棉球脱碘消毒后30 s, 轻轻刺入所选穴区内, 每穴2-3枚, 待各穴埋针完毕, 即予按压, 每日按压3次, 每次每穴30 s, 一般留置24 h。

### 实验结果

穴位揸针埋针预防性干预后能降低观察组疼痛评分为0.87分±0.26分( $P<0.05$ ), 缩短进镜时间和退镜时间( $P<0.05$ ). 减少腹胀、恶心呕吐发生率( $P<0.05$ ).

### 实验结论

应用穴位揸针埋针能有效预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应, 减轻疼痛程度和缩短检查时间, 值得

临床借鉴.

### 展望前景

穴位揸针埋针简单、实用, 对于减轻患者痛苦, 提高患者肠镜检查有很大的临床价值.

### 4 参考文献

- 1 廖秀敏. 临床护理路径在老年便秘患者电子结肠镜检查肠道准备中的应用效果分析. 中国医学创新 2017; 14: 72-75 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2017.15.021]
- 2 周玲, 孔红武, 王薇. 慢性疼痛患者整体疼痛评估量表的汉化及信效度评价. 中华护理杂志 2014; 49: 1121-1124 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.09.022]
- 3 林明, 熊昕, 魏巍. 耳穴治疗复合经皮穴位电刺激对预防乳腺区段切除患者术后恶心呕吐的影响. 实用医学杂志 2015; 11: 1858-1860 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.11.045]
- 4 潘丽佳, 陈燕荔, 周丹, 郭义. 皮内针疗法及其应用. 河南中医 2015; 35: 888-890 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2015.04.0378]
- 5 朱小燕, 胡菊英, 陈秋婉, 赵瀛. 耳穴揸针联合艾灸俞募配穴治疗中风后尿失禁的疗效观察. 中国现代医生 2018; 56: 124-127.
- 6 赵岚, 李娟, 林静. 揸针埋针治疗改善结肠癌病人化疗后恶心呕吐症状的效果观察. 全科护理 2019; 17: 206-208
- 7 张丽红, 曹春玲, 李井柱, 陈美伦, 王明山, 代春阳. 耳穴贴压对

- 妇科腹腔镜术后恶心呕吐发生率及镇痛效果的影响. 中国针灸 2013; 33: 339-341
- 8 刘静莉, 肖强, 李润香, 黄海明, 郭剑, 刘筠, 谢琴. 揸针埋针联合气管推移训练治疗颈椎前路手术后早期吞咽困难20例. 江西中医药 2017; 48: 54-56
- 9 李立红, 张海峰, 陈晟, 汪凡, 齐亮, 王乐. 揸针对改善帕金森病患者便秘症状的作用. 医学研究生学报 2017; 30: 762-766 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.07.017]
- 10 陈静, 李威, 王宽宇, 孔祥定. 针刺足三里、上巨虚对大鼠盲肠术后胃肠功能恢复的影响. 针灸临床杂志 2015; 31: 87 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2015.07.030]
- 11 邱雅昌. 董氏奇穴实用手册. 北京人民卫生出版社 2012; 112-113
- 12 蔡慎, 于欢, 郑英丽. 足三里穴位注射新斯的明治疗手术后腹胀的Meta分析. 中国医药 2015; 10: 381-385 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2015.03.026]
- 13 杨圣洁, 潘佳丽, 张宇, 徐月新, 卢岩. 针刺足三里穴对健康青年人胃电活动的影响及其时间相关性研究. 中国中医急症 2018; 27: 1333-1336 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2018.08.005]
- 14 李方, 高纺. 针刺“足三里”穴干预胃肠功能紊乱-腹泻模型大鼠胃肠激素GAS、MTL水平的影响. 浙江中医药大学学报 2017; 41: 271-273,277 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2017.04.002]
- 15 曾荣华, 吴慧婷, 周露, 欧阳厚淦, 高书亮, 汪建民, 欧阳彦楚, 崔田田. 针刺脾气虚证模型大鼠“足三里”穴后肠系膜淋巴结免疫功能的变化. 中国组织工程研究 2018; 22: 5846-5851 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0698]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

### • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>. 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.

# 原发性肝细胞癌MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系

朱艳丽, 王振强, 王向明

朱艳丽, 王振强, 王向明, 浙江省义乌市中心医院腹部CT中心 浙江省义乌市 322000

朱艳丽, 主管技师, 从事腹部CT和MRI临床研究.

**作者贡献分布:** 此课题由朱艳丽、王振强及王向明设计; 研究过程由朱艳丽、王振强及王向明操作完成; 数据分析由朱艳丽、王振强及王向明完成; 本论文写作由朱艳丽完成.

**通讯作者:** 朱艳丽, 主管技师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院腹部CT中心. zhuyanli@126.com  
电话: 0579-85209634

收稿日期: 2019-08-12

修回日期: 2019-09-13

接受日期: 2019-09-18

在线出版日期: 2019-10-08

## Relationship between MRI delayed enhancement of primary hepatocellular carcinoma and distribution of different fibrous components in pathological tissues

Yan-Li Zhu, Zhen-Qiang Wang, Xiang-Ming Wang

Yan-Li Zhu, Zhen-Qiang Wang, Xiang-Ming Wang, Abdominal CT Center, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Yan-Li Zhu, Abdominal CT Center, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. zhuyanli@126.com

Received: 2019-08-12

Revised: 2019-09-13

Accepted: 2019-09-18

Published online: 2019-10-08

### Abstract

#### BACKGROUND

Primary hepatocellular carcinoma (HCC) is one of common

malignant tumors in China, and magnetic resonance imaging (MRI) has a big advantage in the diagnosis of tumor diseases due to its high resolution. However, tumors with different fibrous components may have different enhancement characteristics. This research aimed to explore the relationship between MRI delayed enhancement characteristics of primary HCC and the distribution of different fibrous components in tumor tissue.

#### AIM

To observe the relationship between MRI delayed enhancement and the distribution of different fibrous components in primary HCC.

#### METHODS

From April 2016 to May 2019, 56 patients diagnosed with primary HCC and treated at our hospital were included. All patients underwent routine and enhanced MRI examinations, and 2-min delay images were analyzed to assess the degree of enhancement of the edge and internal portion of lesions and measure the thickness of edge annular enhancement in the MRI delay phase. Surgical samples were collected for routine HE staining. Resorcin-fuchsin staining, Masson trichromic staining, and argento-ammonia hydroxide staining were used to observe the thickness and distribution characteristics of the three types of fibers in the capsule.

#### RESULTS

There was no significant difference between patients with different degrees of edge annular enhancement in MRI delay phase in terms of capsule thickness and the infiltration degree of inflammatory cells outside the capsule ( $P > 0.05$ ), while there was a significant difference between the vessels inside the capsule ( $P < 0.05$ ). Lesions with a complete capsule had full annular enhancement, while those with an incomplete capsule had discontinuous enhancement. The thickness of annular enhancement in the 44 lesions was significantly correlated

with capsule thickness, degree of inflammatory cell infiltration outside the capsule, and the number of capsular vessels ( $P < 0.05$ ). Inside the lesions, the tumor tissue was rich in blood vessels, had less fiber content, and showed various fibrous tissue distribution in different lesions. There were statistically significant differences in the infiltration degree of inflammatory cells and the contents of collagen fibers, elastic fibers, and reticular fibers in patients with different degrees of internal enhancement in the MRI delay phase ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

The peripheral and internal enhancement characteristics of primary HCC in the delay phase of MRI are related to the infiltration of inflammatory cells and fibrous tissue distribution.

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

Key Words: Primary hepatocellular carcinoma; MRI delayed enhancement; Pathological tissue; Fiber composition

Zhu YL, Wang ZQ, Wang XM. Relationship between MRI delayed enhancement of primary hepatocellular carcinoma and distribution of different fibrous components in pathological tissues. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1225-1229  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1225.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1225>

### 摘要 背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术在肿瘤疾病的诊断中具有很大的优势, 其分辨率高, 肿瘤中不同的纤维增强成分可能不同. 因此, 本研究旨在探讨原HCC的MRI延迟强化特征及不同纤维成分在组织病理学上的分布关系.

### 目的

观察HCC的MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系.

### 方法

选取2016-04/2019-05在浙江省义乌市中心医院诊治的56例原发性HCC患者为研究对象, 均行MRI常规和增强检查, 对2 min延迟期图像进行分析, 评估病灶边缘及内部的强化程度, 并测量MRI延迟期边缘环形强化厚度. 并经手术病理取材, 常规处理、切片后行HE染色, 对不同纤维组织采用间苯二酚碱性品红法、Masson三色染色法及氢氧化银氨液浸染法特殊染色, 分别观察纤维包膜的厚度及包膜内三种纤维的分布特点.

### 结果

(1)病灶边缘: MRI延迟期边缘环形强化不同程度患者

包膜厚度、包膜外炎性细胞浸润程度之间比较, 差异无显著性( $P > 0.05$ ), 而包膜内血管之间比较, 差异具有显著性( $P < 0.05$ ). MRI信号特点: 病灶包膜完整可见环形增强, 包膜断续者可见半环形增强. 44个病灶环形强化厚度在纤维包膜厚度、包膜外炎性细胞浸润程度和包膜内血管数量病理特征之间比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ). (2)病灶内部: 由于恶性肿瘤内部血管丰富, 病灶内纤维组织含量相对较少, 且在不同病灶中纤维组织分布差异较大. MRI信号特点: MRI延迟期内部强化不同程度患者炎性细胞浸润程度及胶原纤维、弹性纤维、网状纤维含量之间比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ).

### 结论

原发性HCC边缘和内部增强MRI延迟期强化特点与纤维组织及炎性细胞浸润有关.

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

关键词: 原发性肝细胞癌; MRI延迟强化; 病理组织; 纤维成分

**核心提要:** 原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术在诊断肿瘤疾病具有很大优势, 其分辨率高, 肿瘤内不同的纤维成分强化方式可能不同. 所以本研究旨在探讨原发性HCC MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系.

朱艳丽, 王振强, 王向明. 原发性肝细胞癌MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1225-1229  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1225.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1225>

### 0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 近年来发病率和死亡率呈上升趋势, 临床症状不典型, 预后较差. 由于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术对软组织具有较高分辨率高, 且能多参数、多角度成像, 已经成为诊断原发性HCC的重要检查方法. MRI诊断原发性HCC的主要依靠肿瘤血管生成的早期强化<sup>[1,2]</sup>, 目前延迟期强化在诊断该病报道较少, 且未达成共识. 恶性肿瘤延迟期强化与纤维组织存在一定关系, 由于纤维成分不同, 可能强化方式不同. 本文旨在探讨原发性HCC MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系.

### 1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-04/2019-05在浙江省义乌市中心医

院诊治的56例原发性HCC患者为研究对象, 男36例, 女22例; 年龄45-76岁, 平均59.3岁 $\pm$ 9.5岁。其中34例有慢性乙型病毒性肝炎病史, 26例有肝硬化病史, 8例患者肿瘤指标甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP) $\geq$ 200  $\mu$ g/L, 40例患者有长期饮酒史。58例患者肝功能均异常。临床以腹部不适就诊20例, 以肝区隐痛就诊16例, 以乏力、消瘦就诊12例, 以黄疸就诊8例。纳入标准: (1)经手术病理检查明确证实为原发性HCC者; (2)均在浙江省义乌市中心医院行MRI常规和增强检查者; (3)临床资料收集完整者; (4)研究经过医院伦理委员会批准同意。排除标准: (1)继发性HCC者; (2)有恶性肿瘤病史者; (3)MRI成像质量欠清晰, 无法明确诊断者; (4)既往有肺纤维化病史者; (5)既往有介入治疗或放化疗史者; (6)临床资料不全者。

1.2 方法 采用美国GE Signa HDxt 1.5T MR扫描仪, 8通道腹部表面线圈。扫描范围覆盖全肝。常规平扫采用(1)BH Cor 2D FIESTA; (2)RTr Ax fs T2 FRFSE; (3)RTr Ax DWI b = 80, 同反相位序列(BH Ax T1 Dual); 增强扫描采用屏气腹部容积快速三维成像序列。扫描参数为: TR 6.1 ms, TE 3.12 ms, 层厚5.2 mm, 无间隔扫描, 带宽90.91 kHz, 矩阵288 $\times$ 180, FOV420 $\times$ 420, FA 14 ET 1, 激励次数(NEX)0.71。对比剂采用Gd-DTPA, 利用高压注射器经手背静脉以2.5 mL/s的流率注射0.1 mmol/kg, 再以相同流率注射20 mL生理盐水。注射对比剂后15 s、45 s分别行动脉期、门静脉期扫描, 分别在注射对比剂后75 s及2 min行延迟期扫描, 本研究中采用的是2 min延迟期图像。

1.2.1 MRI图像诊断分析: 由2名从事腹部MRI诊断的高年资医师对病灶最大径所在层面的图像进行分析诊断, 做出最终诊断结论。对于诊断有分歧者, 可请另外1名高年资MRI腹部诊断医师协助诊断, 共同协商并最终达成一致意见。

1.2.2 观察指标: 观察原发性HCC病灶延迟期强化厚度及内部的强化程度。(1)肿瘤延迟期强化厚度: 延迟期肿瘤周围可见环状强化且超过肿瘤周长的50%, 并测量强化厚度, 将图像放大后随机在不同位置选取3个点测量, 然后求其平均值, 最后得分即为强化厚度; (2)肿瘤延迟期强化程度分为无强化、轻度强化、明显强化和中度强化。具体标准如下: 无强化: 与周围肝组织延迟期强化程度一样; 轻度强化: 即延迟期强化程度略高于正常肝组织; 明显强化: 即强化程度高且与周围肝组织形成鲜明对比; 中度强化: 即介于轻度和明显强化两者之间。

1.2.3 病理标本处理及分析诊断: 标本取材后由病理科进行处理。具体方法如下: 常规处理、切片后行HE染色, 对不同纤维组织采用间苯二酚碱性品红法、Masson三色染色法及氢氧化银氨液浸染法特殊染色。由2名从事病理诊断的高年资医师分析诊断。分别观察纤维包膜的

厚度及包膜内三种纤维的分布特点。

**统计学处理** 采用SPSS 23.0软件分析数据。计数资料用频数表示, 采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 采用 $t$ 检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 原发性HCC一般形态学表现 56例病变位置在肝右叶者41例(73.21%), 左叶者12例(21.43%), 尾状叶者1例(1.79%), 左右叶交界区2例(3.57%)。肿瘤直径约3.8-20.5 cm, 平均12.7 cm $\pm$ 5.6 cm。

### 2.2 原发性HCC边缘情况

2.2.1 病理表现: 44个病灶边缘均具有典型的纤维包膜, 其中8个包膜较薄, 24个包膜中等厚度, 其中20个包膜完整, 4个包膜断续; 12个包膜较厚, 其中10个包膜完整, 2个包膜断续。包膜外炎性细胞轻度浸润14个, 中度浸润16个, 重度浸润14个。纤维包膜内血管数目少的病灶数为18个, 血管数目中等病灶数为12个, 血管数目多的病灶数为14个。MRI延迟期边缘环形强化不同程度患者包膜厚度、包膜外炎性细胞浸润程度之间比较, 差异无显著性( $P > 0.05$ ), 而包膜内血管之间比较, 差异具有显著性( $P < 0.05$ )(表1)。

2.2.2 MRI信号特点: 病灶包膜完整可见环形增强, 包膜断续者可见半环形增强。44个病灶环形强化厚度在纤维包膜厚度、包膜外炎性细胞浸润程度和包膜内血管数量病理特征之间比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

### 2.3 原发性HCC肿瘤内部情况

2.3.1 病理表现: 由于恶性肿瘤内部血管丰富, 病灶内纤维组织含量相对较少, 且在不同病灶中纤维组织分布差异较大, 多呈条索状、网格状分布, 主要分布在血管裂隙、恶性病灶细胞的纤维间隔内及坏死区域周围。54个病灶内可见纤维不同程度分布, 其中纤维中等分布较多的是弹性纤维和网状纤维, 均为38个, 其次为胶原纤维28个; 纤维较多分布的是胶原纤维26个, 其次是弹性纤维和网状纤维, 均为16个。2个病灶内部几乎无明显纤维分布。在纤维组织内及周围可见不同程度的炎性细胞浸润(表3)。

2.3.2 MRI信号特点: 由于病灶纤维主要呈条索状、网格状分布, 所以MRI延迟期强化呈条索状、网格状强化改变。MRI延迟期内部强化不同程度患者炎性细胞浸润程度及胶原纤维、弹性纤维、网状纤维含量之间比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表3)。

## 3 讨论

原发性HCC临床多表现为右上腹不适、肝区疼痛、乏力消瘦等, 严重者可出现肿瘤包块破裂, 出现急腹症症状<sup>[3]</sup>。

表 1 原发性肝细胞癌患者MRI延迟期边缘环形强化程度与病理特征的关系(个)

MRI延迟期内 部强化程度	病灶数	包膜厚度			包膜外炎性细胞浸润			包膜内血管		
		薄	中等	厚	轻	中等	重	少	中等	多
轻度	20	6	8	6	6	6	8	14	0	6
中度	18	2	12	4	6	8	4	4	10	4
明显	3	0	4	2	2	2	2	0	2	4
$\chi^2$ 值		3.098			0.892			9.278		
P值		0.875			0.924			0.023		

表 2 原发性肝细胞癌边缘病理征和MRI延迟期环形强化厚度间的关系比较(mean  $\pm$  SD)

病理特征 包膜厚度	病灶数	环形强化厚度	病理特征 包膜外炎性细胞浸润			病理特征 包膜内血管		
			轻	中等	重	少	中等	多
薄	8	1.86 $\pm$ 0.16	轻	14	1.86 $\pm$ 0.17	少	18	1.88 $\pm$ 0.19
中等	24	1.92 $\pm$ 0.17	中等	16	2.04 $\pm$ 0.13	中等	12	1.96 $\pm$ 0.17
厚	12	2.10 $\pm$ 0.12	重	14	2.06 $\pm$ 0.15	多	14	2.11 $\pm$ 0.10
F值		5.263	F值		4.578	F值		9.675
P值		0.021	P值		0.017	P值		0.003

表 3 肝细胞癌患者MRI延迟期内部强化程度与病理特征的关系(个)

MRI延迟期内 部强化程度	病灶数	内部炎性细胞浸润			胶原纤维			弹性纤维			网状纤维		
		轻	中等	重	少	中等	多	少	中等	多	少	中等	多
组无	2	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0
轻度	28	0	20	8	0	24	4	0	22	6	0	24	4
重度	26	0	8	18	0	14	12	0	16	10	0	14	12
$\chi^2$ 值		30.786			28.684			26.372			30.920		
P值		<0.01			<0.01			<0.01			<0.01		

MRI延迟化增强扫描能清晰显示肿块包膜和内部血供,对诊断原发性HCC具有重要意义<sup>[4,5]</sup>。MRI增强扫描门静脉期开始强化,延迟期强化更为明显。本研究结果表明,通过MRI增强扫描后44个环形病灶内胶原纤维、弹性纤维及网状纤维含量无统计学差异( $P>0.05$ ),由此说明,MRI延迟期强化不能评价纤维组织种类。但本研究发现,MRI延迟期病灶包膜厚度和病灶内血管丰富程度有很大关系,出现强化增强可能与病灶内丰富的血管内存留一定量的对比剂,当然还与包膜外炎性细胞浸润有关,炎性细胞是肿瘤坏死液化后分泌所致。

既往有研究表明<sup>[6-8]</sup>,原发性HCC病灶内部延迟期强化和胶原纤维、弹性纤维及网状纤维强化程度有相关性。表3结果表明,MRI延迟期强化程度在三种不同纤维组织中增加,这可能与三种纤维在解剖特点、形状、数量及分布差别不大有关<sup>[9-11]</sup>。由于病灶包膜纤维厚度明显多于病灶内部纤维组织,所以病灶内部MRI强化呈轻至中度强化,多与纤维分布形状有很大关系,以呈条

索状、网格状为多见<sup>[12,13]</sup>。除此,病灶内部延迟期强化程度与炎性细胞的浸润程度关系密切,肿瘤细胞坏死液化导致对比剂增加,延迟期强化增加<sup>[14,15]</sup>。

本研究为单中心回顾性研究,收集临床资料时对MRI图像诊断和病理诊断可能存在一定的混杂因素,今后将进行前瞻性研究以更好的减少统计偏倚。也可以进行多中心、大样本研究,以尽可能降低MRI图像诊断和病理诊断的水准差异。综上所述,原发性HCC边缘和内部增强MRI延迟期强化特点与纤维组织及炎性细胞浸润有关。

## 文章亮点

### 实验背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术对软组织具有较高分辨率高,由于肿

瘤纤维成分不同, 可能强化方式不同. 所以本研旨在探讨原发性HCC的MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系.

### 实验动机

通过MRI延迟强化特点探讨原发性HCC与病理组织不同纤维成分分布的关系.

### 实验目标

探讨原发性HCC的MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系.

### 实验方法

本文采用回顾性分析, 对浙江省义乌市中心医院2016-04/2019-05诊治的原发性HCC患者采用MRI常规和增强检查, 对2 min延迟期图像进行分析, 评估病灶边缘及内部的强化程度和包膜内三种纤维的分布特点.

### 实验结果

原发性HCC病灶边缘MRI延迟期环形强化和包膜内血管之间比较, 差异具有显著性( $P<0.05$ ). MRI可见病灶包膜完整呈环形增强, 包膜断续者可见半环形增强. 而病灶内部MRI延迟期强化和炎性细胞浸润程度及胶原纤维、弹性纤维、网状纤维含量之间有统计学意义( $P<0.05$ ).

### 实验结论

原发性HCC边缘和内部增强MRI延迟期强化特点与纤维组织及炎性细胞浸润有关.

### 展望前景

为原发性HCC边缘和内部增强MRI延迟期强化特点和纤维组织分布特点提供客观依据.

## 4 参考文献

- Ladju RB, Pascut D, Massi MN, Tiribelli C, Sukowati CHC. Aptamer: A potential oligonucleotide nanomedicine in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017; 9: 2951-2961 [PMID: 29416827 DOI: 10.18632/oncotarget.23359]
- Liu PH, Huo TI, Miksad RA. Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Involvement: Best Management Strategies. *Semin Liver Dis* 2018; 38: 242-251 [PMID: 30041276 DOI: 10.1055/s-0038-1666805]
- Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garmpis N, Spartalis E, Athanasiou A, Moris D, Sakellariou S, Kykalos S, Tsourouflis G, Garmpi A, Delladetsima I, Kontzoglou K, Kouraklis G. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5282-5294 [PMID: 28839428 DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5282]
- 孔伟, 陈文坚, 林文聪. 含脂性肝细胞肝癌的影像学特征与病理对照分析. *中国医药科学* 2017; 7: 126-131 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2017.15.037]
- 张志平, 陈飞, 戴真煜, 姚立正, 董从松, 刘洋, 潘文艳. 肝细胞癌综合治疗后复发的小肝癌患者MRI平扫和动态增强各序列图像表现分析. *医学影像学杂志* 2018; 28: 1868-1871
- 周纯武, 欧阳汉. 肝癌在MR平扫与增强扫描上的影像特点与手术病理结果对比分析. *中国医学影像学技术* 2001; 17: 847-850 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-3289.2001.09.015]
- 丁可, 廖锦元, 刘满荣, 杨新官, 李运千. “延迟强化”型肝细胞癌的CT及MRI诊断. *华夏医学* 2011; 24: 157-159 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-2409.2011.02.011]
- Tang A, Cruite I, Mitchell DG, Sirlin CB. Hepatocellular carcinoma imaging systems: why they exist, how they have evolved, and how they differ. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 3-12 [PMID: 28840293 DOI: 10.1007/s00261-017-1292-3]
- Saowalak K, Titipun T, Somchai T, Chalermchai P. Iron(III)-Tannic Molecular Nanoparticles Enhance Autophagy effect and T<sub>1</sub> MRI Contrast in Liver Cell Lines. *Sci Rep* 2018; 8: 6647 [PMID: 29703912 DOI: 10.1038/s41598-018-25108-1]
- Ma C, Yong Y. Defining the individual internal gross tumor volume of hepatocellular carcinoma using 4DCT and MRI-T<sub>2</sub> images by deformable registration. *Eur J Cancer* 2017; 72: S76-S76 [DOI: 10.1016/S0959-8049(17)30326-X]
- Ramalho M, Matos AP, AlObaidy M, Velloni F, Altun E, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: diagnosis of hepatocellular carcinoma and evaluation of response to treatment - Part 1. *Radiol Bras* 2017; 50: 38-47 [PMID: 28298731 DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0132]
- Nowicki TK, Markiet K, Szurowska E. Diagnostic Imaging of Hepatocellular Carcinoma - A Pictorial Essay. *Curr Med Imaging Rev* 2017; 13: 140-153 [PMID: 28553196]
- Suh CH, Kim KW, Park SH, Kim SY, Woo DC, Shin S, Pyo J, Shinagare AB, Ramaiya NH, Lim YS. Performing Gadoteric Acid-Enhanced MRI After CT for Guiding Curative Treatment of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210: W63-W69 [PMID: 29091004 DOI: 10.2214/AJR.17.18300]
- Woo JH, Song KD, Kim SH. Subcentimeter hypervascular nodules with typical imaging findings of hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced MRI: Outcomes of early treatment and watchful waiting. *Eur Radiol* 2017; 27: 4406-4414 [PMID: 28386720 DOI: 10.1007/s00330-017-4818-8]
- Wang M, Wei C, Shi Z, Zhu J. Study on the diagnosis of small hepatocellular carcinoma caused by hepatitis B cirrhosis via multi-slice spiral CT and MRI. *Oncol Lett* 2018; 15: 503-508 [PMID: 29375718 DOI: 10.3892/ol.2017.7313]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红





## 家庭环境和社会特征对乙型肝炎病毒携带孕妇选择母乳喂养的影响作用

徐碧荣, 杨萍, 黄晓安, 李丹

徐碧荣, 杨萍, 黄晓安, 李丹, 浙江省金华市中心医院 浙江省金华市 321000

徐碧荣, 主管护师, 主要从事产科护理.

**作者贡献分布:** 本文由徐碧荣设计; 研究过程由徐碧荣、杨萍、黄晓安、及李丹操作完成; 数据分析由徐碧荣、杨萍、黄晓安及李丹完成; 本论文写作由徐碧荣完成.

**通讯作者:** 徐碧荣, 主管护师, 321000, 浙江省金华市婺城区明月街351号, 金华市中心医院. xubirong@126.com  
电话: 0579-82552697

收稿日期: 2019-08-27

修回日期: 2019-09-12

接受日期: 2019-09-24

在线出版日期: 2019-10-08

### Influence of family environment and social characteristics on choice of breast feeding in hepatitis B virus-carrying women after childbirth

Bi-Rong Xu, Ping Yang, Xiao-An Huang, Dan Li

Bi-Rong Xu, Ping Yang, Xiao-An Huang, Dan Li, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Rong Xu, Chief Nurse, Jinhua Central Hospital, No. 351, Mingyue Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. xubirong@126.com

Received: 2019-08-27

Revised: 2019-09-12

Accepted: 2019-09-24

Published online: 2019-10-08

### Abstract

#### BACKGROUND

The proportion of hepatitis B virus (HBV) carriers is relatively high in China, with about 1.5 million HBV-

carrying women giving birth every year. This study investigated whether family environment and social characteristics have an impact on the choice of breast feeding in HBV-carrying women after childbirth.

#### AIM

To analyze the influence of family environment and social characteristics on the choice of breast feeding in HBV-carrying women after childbirth.

#### METHODS

A total of 66 pregnant women with HBV infection who gave birth at our hospital from June 2017 to May 2019 were selected as study subjects. According to whether they chose to breast feeding or not, the women were divided into a breast feeding group (32 cases) and a non-breast feeding group (34 cases). The Chinese version of the Family Environment Scale (FES-CV) was used to score the family environment and social characteristics in the two groups.

#### RESULTS

The scores of cohesion, independence, achievement orientation, intellectual-cultural orientation, and active-recreational orientation in the breast feeding group were  $6.65 \pm 2.21$ ,  $5.96 \pm 1.84$ ,  $4.71 \pm 1.28$ ,  $4.94 \pm 1.57$ , and  $4.90 \pm 1.52$ , respectively, all of which were significantly higher than those of the non-breast feeding group ( $P < 0.01$ ). The conflict score in the breast feeding group was  $3.02 \pm 1.06$ , significantly lower than that of the non-breast feeding group ( $P < 0.01$ ). The scores of expressiveness, moral-religious emphasis, organization, and control were comparable between the two groups ( $P > 0.05$ ).

#### CONCLUSION

Pregnant women with HBV have greater family and social pressure, and the choice of non-breast feeding may

have a close relationship with family environment and social characteristics such as low cohesion, independence, achievement orientation, intellectual-cultural orientation, and active-recreational orientation and high conflict.

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

Key Words: Hepatitis B virus; Pregnant women; Family environment; Social characteristics; Breastfeeding

Xu BR, Yang P, Huang XA, Li D. Influence of family environment and social characteristics on choice of breast feeding in hepatitis B virus-carrying women after childbirth. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1230-1233

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1230.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1230>

## 摘要

### 背景

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者在我国发病较高, 每年大约有150万HBV携带女性分娩。本研究对金华市中心医院住院分娩的HBV携带产妇为研究对象, 分析孕产妇家庭环境和社会特征是否对HBV携带女性分娩后选择母乳喂养有影响作用。

### 目的

观察并分析家庭环境和社会特征对HBV携带孕妇选择母乳喂养的影响作用。

### 方法

选取2017-06/2019-05在金华市中心医院住院分娩的HBV携带产妇66例为研究对象, 根据产后是否选择母乳喂养分为母乳喂养组32例和非母乳喂养组34例。在孕妇产后24-48 h内采用家庭环境量表对2组产妇进行家庭环境和社会特征评分并比较。

### 结果

母乳喂养组产妇亲密度评分为6.65分±2.21分、独立性评分为5.96分±1.84分、成功性评分为4.71分±1.28分、文化性评分为4.94分±1.57分、娱乐性评分为4.90分±1.52分, 均高于非母乳喂养组, 差异比较有统计学意义( $P<0.01$ ), 矛盾性评分3.02分±1.06分, 低于非母乳喂养组( $P<0.01$ ); 而情感表达、道德观、组织性及控制性评分比较( $P>0.05$ )。

### 结论

HBV携带孕妇家庭和社会压力较大, 不选择母乳喂养可能与低亲密度、独立性、成功性、文化性、娱乐性及高矛盾性等家庭环境和社会特征有很大关系。

关键词: 乙型肝炎病毒; 孕妇; 家庭环境; 社会特征; 母乳喂养

**核心提要:** 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者在我国发病较高, 每年大约有150万HBV携带女性分娩。是否选择母乳喂养与孕产妇家庭环境和社会特征是否有影响。

徐碧荣, 杨萍, 黄晓安, 李丹. 家庭环境和社会特征对乙型肝炎病毒携带孕妇选择母乳喂养的影响作用. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1230-1233

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1230.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1230>

## 0 引言

我国是乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染大国。数据调查分析表明, HBV携带者在我国发病较高, 约8%以下, 每年大约有150万HBV携带女性分娩<sup>[1]</sup>。其主要通过宫内感染、分娩时感染及母乳喂养感染等途径传播<sup>[2]</sup>。尽管目前有预防接种的防治措施已经取得了满意效果, 但仍受多种影响因素的影响, 大多数HBV感染产妇担心母乳喂养增加婴儿感染乙肝风险, 故选择非母乳喂养方式, 这可能与孕产妇家庭环境和社会特征有很大的影响作用<sup>[3]</sup>。因此, 本研究以HBV携带产妇为研究对象, 分析他们的家庭环境和社会特征, 以期为临床制定有效的健康宣传提供客观依据, 从而提高广大孕产妇对母乳喂养的认知度。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2019-05在金华市中心医院住院分娩的HBV携带产妇66例为研究对象, 根据产后是否选择母乳喂养分为母乳喂养组32例和非母乳喂养组34例。母乳喂养组年龄25-35岁, 平均29.8岁±4.2岁; 孕周38-41 wk, 平均39.3 wk±0.9 wk; 个人月收入平均4980.5元±892.6元; 其中医保20例, 合作医疗12例; 文化程度: 高中以下6例, 高中8例, 高中以上18例。非母乳喂养组年龄26-37岁, 平均30.4岁±4.9岁; 孕周38-41 wk, 平均39.6 wk±0.8 wk; 个人收入平均4875.6元±934.65元; 其中医保17例, 合作医疗17例; 文化程度: 高中以下8例, 高中9例, 高中以上17例。2组产妇年龄、孕周、月收入、医保类型及文化程度等资料比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。纳入标准: 均为自然分娩的初产妇, 且单胎、足月、头位; 经患者知情同意。排除标准: 有乳房疾病者; 乳房外观存在缺陷者; 口服抗病毒药物治疗HBV者; 有视力障碍者; 有传染性疾病或近期有感冒者; 近半年内家庭发生重大事情者; 近半年内从外地移居本地者; 配合欠佳者。研究通过伦理委员会批准。

1.2 方法 在孕妇产后24-48 h内采用问卷调查方式对2组进行家庭环境和社会特征评定。采用家庭环境量表评定<sup>[4,5]</sup>, 该量表包括涵盖亲密度、情感表达、矛盾性、

独立性、成功性、文化性、娱乐性、道德观、组织性和控制性10个分量表, 每个分量表均有9个条目, 共90个条目. 研究者告知患者注意事项, 要求患者自行评分, 约30 min评分完毕, 根据条目选择“是”计1分, 回答“否”计2分, 最后累及求和, 加权求平均值, 最后得分即为最终评分. 除矛盾性方面外, 其他8个方面评分越低家庭环境和社会特征越差该量表Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.906, 内容效度为0.890.

**统计学处理** 将所有数据输入Excel中, 采用SPSS 23.0软件分析处理数据. 计数资料以百分数(%)表示; 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 $t$ 检验.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 2组调查问卷有效回收率** 采用无记名方式对住院孕妇调查, 制定后量表后进行评定. 共发放量表66份, 回收量表66份, 有效回收率为100%.

**2.2 2组HBV携带产妇家庭环境和社会特征评分比较** 母乳喂养组产妇亲密度评分为 $6.65 \pm 2.21$ 分、独立性评分为 $5.96 \pm 1.84$ 分、成功性评分为 $4.71 \pm 1.28$ 分、文化性评分为 $4.94 \pm 1.57$ 分、娱乐性评分为 $4.90 \pm 1.52$ 分, 均高于非母乳喂养组, 差异比较有统计学意义( $P < 0.01$ ), 矛盾性评分 $3.02 \pm 1.06$ 分, 低于非母乳喂养组( $P < 0.01$ ); 而情感表达、道德观、组织性及控制性评分比较( $P > 0.05$ )(表1).

## 3 讨论

大量研究表明<sup>[6,7]</sup>, 母乳营养元素丰富, 能满足婴儿成长所需营养物质, 还利于产妇产后子宫恢复, 降低乳腺疾病发病率, 同时可以增加母子之间的亲密程度. 是否HBV产妇产后选择母乳喂养一直是医生、产妇及家属关注的重要问题. 有学者研究表明<sup>[8,9]</sup>, 对接种乙型肝炎疫苗和(或)乙型肝炎免疫球蛋白的婴儿, 选择母乳喂养和非母乳喂养婴儿感染HBV的风险无统计学意义( $P > 0.05$ ). 所以HBV携带者产妇是可以选择母乳喂养的. 之所以很多HBV携带者产妇选择非母乳喂养在一定程度上可能与产妇认知度、家庭环境和众多社会因素有很大关系. 有学者等<sup>[10]</sup>研究表明, 产妇的家庭和社会因素是决定是否选择母乳喂养的关键因素. 因此, 研究HBV产妇的家庭环境和社会因素对提高HBV产妇选择母乳喂养具有重要指导价值和意义.

本研究对66例HBV携带者产妇产后家庭环境和社会特征进行对比分析, 发现HBV携带者产妇有很大的家庭压力和社会压力, 通过人口学一般资料发现, 可能与HBV携带者产妇文化程度低有很大关系, 文化程度低导致对疾病的认知不够, 理解有差异; 除此和HBV携

带者产妇个人收入也有关系, 随着社会经济的快速发展和生活水平的不断提高, 生活各方面的开支不断增加, 均可导致家庭压力过大<sup>[11,12]</sup>. 更为重要的是HBV携带者产妇希望保护自己隐私, 不希望被他人知晓自己感染HBV, 会产生一种担心、恐惧的负面心理, 导致社会压力增大<sup>[13]</sup>. 本研究结果表明, 母乳喂养组产妇亲密度评分、独立性评分、成功性评分、文化性评分、娱乐性评分均高于非母乳喂养组( $P < 0.01$ ), 矛盾性评分低于非母乳喂养组( $P < 0.01$ ). 由此可见, HBV携带产妇家庭内部亲密度高, 很多情况下都参与社会娱乐活动, 对政治文化和社会活动比较关系, 家庭和谐, 矛盾较少. 多数HBV携带产妇都希望母乳喂养, 但总是担心会通过母婴传播导致新生儿感染HBV, 最终只能选择非母乳喂养方式. 调查分析表明<sup>[14,15]</sup>, 家庭因素对母乳喂养的选择非常重要, 尤其是公婆和配偶的态度, 没有他们的支持将加重产妇负面心理情绪. 所以护理人员应提高对HBV携带产妇的健康宣教, 对产妇进行心理疏导和安慰, 必要时同家属多沟通交流, 提高家属的认知, 减轻家属对产妇的压力, 使家庭和谐, 矛盾减少, 营造良好的家庭氛围.

总之, HBV携带孕妇家庭和社会压力较大, 不选择母乳喂养可能与低亲密度、独立性、成功性、文化性、娱乐性及高矛盾性等家庭环境和社会特征有很大关系. 护理人员要帮助构建和谐温馨的家庭环境, 提高产妇及家属的正确认知, 有利于促进选择母乳喂养.

### 文章亮点

#### 实验背景

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者在我国发病较高, 每年大约有150万HBV携带女性分娩. 母乳喂养是最主要的传播途径. HBV携带女性分娩后是否选择母乳喂养可能与孕产妇家庭环境和社会特征有很大的影响作用.

#### 实验动机

本研究以HBV携带产妇为研究对象, 分析他们的家庭环境和社会特征, 以期临床制定有效的健康宣传提供客观依据.

#### 实验目标

观察并分析家庭环境和社会特征是否对HBV携带产妇选择母乳喂养有影响作用.

#### 实验方法

本研究采用回顾性分析对金华市中心医院住院分娩的

表 1 2组产妇产家庭环境和社会特征评分比较(mean ± SD, 分)

分量表项目	母乳喂养组(n = 32)	非母乳喂养组(n = 34)	t值	P值
亲密度	6.65 ± 2.21	3.54 ± 1.16	7.892	<0.001
情感表达	4.83 ± 1.87	5.14 ± 1.39	-0.655	0.562
矛盾性	3.02 ± 1.06	6.22 ± 1.89	-8.926	<0.001
独立性	5.96 ± 1.84	3.39 ± 1.05	6.194	<0.001
成功性	4.71 ± 1.28	2.36 ± 0.88	8.457	<0.001
文化性	4.94 ± 1.57	2.49 ± 0.98	7.358	<0.001
娱乐性	4.90 ± 1.52	2.17 ± 0.87	8.932	<0.001
道德观	6.97 ± 2.18	6.54 ± 2.05	0.563	0.587
组织性	5.78 ± 1.97	5.19 ± 1.68	1.326	0.254
控制性	6.42 ± 2.03	5.45 ± 1.72	1.982	0.057

HBV携带产妇为研究对象, 根据产后是否选择母乳喂养分为母乳喂养组32例和非母乳喂养组34例。采用家庭环境量表进行家庭环境和社会特征评分并比较。

### 实验结果

结果发现母乳喂养组产妇亲密度评分、独立性评分、成功性评分、文化性评分、娱乐性评分均高于非母乳喂养组( $P < 0.01$ ), 矛盾性评分低于非母乳喂养组( $P < 0.01$ )。

### 实验结论

HBV携带孕妇不选择母乳喂养可能与家庭和社会压力有很大关系。

### 展望前景

明确家庭环境和社会特征是否对乙型肝炎病毒携带孕妇选择母乳喂养有影响作用。

## 4 参考文献

- 王宇青, 孟海霞. 乙型肝炎病毒血清学标志和病毒相关特征对慢性乙型肝炎病毒携带孕妇产后自发血清清除或转换的影响. 中国妇幼保健 2017; 32: 946-948 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.05.25]
- 蔡晓燕, 钱湘云, 张丽华. 乙型肝炎病毒感染孕妇母乳喂养认知及家庭支持态度调查. 中西医结合护理(中英文) 2018; 4: 106-109 [DOI: 10.11997/nitcwm.201801032]
- 翁叶蕊, 符爱贞. HBV感染对孕妇产后母乳喂养的影响及护理策略. 实用肝脏病杂志 2018; 21: 457-458 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.03.036]
- 孙思, 万宏伟, 朱毓, 黄蓉. 母乳喂养现状及影响因素研究进展. 中华现代护理杂志 2015; 21: 361-364 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.16

- 74-2907.2015.03.038]
- 陶金花, 金凤仙, 张嫚茹, 程灶火. 家庭环境量表中文版在问题青少年群体的信效度验证. 中国临床心理学杂志 2015; 23: 1024-1027 [DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2015.06.015]
- 马勇. 乙型肝炎病毒携带孕妇乳汁和血清HBV DNA载量与婴儿感染率的关系分析. 实用肝脏病杂志 2017; 20: 486-487 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.04.027]
- 潘金玲, 卢夏芬. 乙型肝炎病毒携带者孕产妇的心理分析与护理对策. 国际医药卫生导报 2013; 19: 3814-3816 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2013.24.049]
- Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. Chronic Hepatitis B Infection and Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67: 37-44 [PMID: 22278077 DOI: 10.1097/OGX.0b013e31823e464b]
- 黄银英, 王少芳. 健康教育促进乙型肝炎病毒感染孕妇的新生儿母乳喂养能力. 解放军护理杂志 2015; 19: 30-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2015.19.008]
- 李清, 邢珺月, 李香连. 母乳喂养的现状及其影响因素. 中华新生儿科杂志 2010; 25: 375-377 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6710.2010.06.021]
- Tavakolpour S, Darvishi M, Mirsafaei HS, Ghasemiadl M. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B infection during pregnancy: a systematic review. *Infect Dis (Lond)* 2018; 50: 95-106 [PMID: 29020844 DOI: 10.1080/23744235.2017.1384957]
- Lao TT, Sahota DS. Pregnancy and maternal chronic hepatitis B infection-Evidence of reproductive advantage? *Am J Reprod Immunol* 2017; 77: [PMID: 28370686 DOI: 10.1111/aji.12667]
- Li J, Chang MS, Tran TT, Nguyen MH. Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 789-795 [PMID: 28816860 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000908]
- 沙婷婷, 颜艳, 高晓, 向仕婷, 何琼, 曾广宇, 刘世平, 李洪艳, 谭珊, 晏强. 基于结构方程模型探讨长沙市开福区产妇产后抑郁现状及其影响因素. 中南大学学报(医学版) 2017; 42: 1191-1197 [DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.10.011]
- 胡朝辉, 王清赞, 竺建辉, 施美儿. 孕妇产后焦虑抑郁情绪的相关因素探讨. 中国妇幼保健 2017; 32: 1624-1626 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.08.11]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## 某三级医院腹腔镜胆囊切除术患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析

马雪花, 陈敏, 倪雪琴

马雪花, 陈敏, 倪雪琴, 固原市人民医院 宁夏回族自治区固原市 756000

马雪花, 副主任护师, 主要从事手术室护理工作.

**作者贡献分布:** 本文由马雪花完成; 此课题由马雪花、陈敏及倪雪琴设计; 研究过程由马雪花、陈敏及倪雪琴操作完成; 数据分析由马雪花、陈敏及倪雪琴完成; 本论文写作由马雪花完成.

**通讯作者:** 马雪花, 副主任护师, 75600, 宁夏回族自治区固原市原州区西南新区九龙路, 固原市人民医院. [maxuehua@126.com](mailto:maxuehua@126.com)  
电话: 0954-2683936

收稿日期: 2019-08-29

修回日期: 2019-09-16

接受日期: 2019-09-24

在线出版日期: 2019-10-08

### Effect of implementation of operating room nursing path in patients receiving laparoscopic cholecystectomy in a tertiary hospital

Xue-Hua Ma, Min Chen, Xue-Qin Ni

Xue-Hua Ma, Min Chen, Xue-Qin Ni, Guyuan People's Hospital, Guyuan 756000, Ningxia Hui Autonomous Region, China

**Corresponding author:** Xue-Hua Ma, Associate Chief Nurse, Guyuan People's Hospital, Jiulong Road, Southwest New District, Yuanzhou District, Guyuan 756000, Ningxia Hui Autonomous Region, China. [maxuehua@126.com](mailto:maxuehua@126.com)

Received: 2019-08-29

Revised: 2019-09-16

Accepted: 2019-09-24

Published online: 2019-10-08

### Abstract

#### BACKGROUND

Laparoscopic cholecystectomy (LC) has become a common procedure of biliary surgery, and the success of the operation is not only dependent on the skill of the surgeon, but also closely related to skilled nursing operations.

#### AIM

To observe the effect of application of the operating room nursing path in patients undergoing LC in a tertiary hospital.

#### METHODS

Sixty patients who underwent LC at our hospital from December 2016 to June 2019 were selected. According to the operation sequence, the patients were randomly divided into either a control group or an observation group. Both groups were given routine nursing care, and the operating room nursing path was additionally implemented in the observation group. Surgical parameters, postoperative recovery, complications, and potential safety problems were compared between the two groups.

#### RESULTS

In the observation group, operation time was 46.78 min  $\pm$  10.26 min, intraoperative blood loss was 35.36 mL  $\pm$  5.63 mL, time to gastrointestinal function recovery was 24.56 h  $\pm$  4.39 h, and hospitalization costs were \$4573.28  $\pm$  \$465.2, all of which were significantly lower than those of the control group ( $P < 0.01$ ). The rate of complications was significantly lower in the observation group than

in the control group (3.33% vs 16.67%,  $P < 0.05$ ). The incidence of safety incidents in operating room was also significantly lower in the observation group than in the control group (0 vs 16.67%,  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

The implementation of operating room nursing path can ensure the smooth progress of laparoscopic surgery, shorten the operation time, reduce postoperative complications, and decrease potential safety problems in operating room, thereby improving the quality of nursing services.

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

Key Words: Laparoscopic cholecystectomy; Operating room nursing path; Complications; Potential safety problems

Ma XH, Chen M, Ni XQ. Effect of implementation of operating room nursing path in patients receiving laparoscopic cholecystectomy in a tertiary hospital. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1234-1238  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1234.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1234>

## 摘要

### 背景

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)已经成为胆道外科常用术式,手术成功与否不仅取决于手术医生的高超水平,同时和娴熟的护理操作水平密不可分。因此,加强手术护理有利于提高手术成功率、减少并发症和促进患者术后身体恢复。

### 目的

观察某三级医院LC患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析。

### 方法

选择2016-12/2019-06在固原市人民医院行LC治疗患者60例为研究对象,根据手术顺序编号,采用随机数字表随机分为对照组和观察组各30例。对照组给予常规护理,观察组在对照组基础上应用手术室护理路径进行手术室护理。观察2组患者手术及术后恢复情况、并发症及手术室安全隐患情况。

### 结果

观察组手术时间为46.78 min±10.26 min、术中出血量为35.36 mL±5.63 mL、胃肠功能恢复时间为24.56 h±4.39 h、住院费用4573.28元±465.2元,均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。观察组并发症发生率为3.33%,明显低于对照组并发症发生率16.67%( $P < 0.05$ )。观察组手术室安全隐患事件发生为0,对照组发生率为16.67%,二者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

手术室护理路径的实施可保证腹腔镜手术的顺利进行,缩短手术时间、降低术后并发症、减少手术室安全隐患,从而提高护理质量服务,值得临床推广借鉴。

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

关键词: 腹腔镜胆囊切除术; 手术室护理路径; 并发症; 安全隐患

**核心提要:** 腹腔镜胆囊切除术成功与否同手术医生的高超水平和娴熟的护理操作水平密不可分。采用手术室护理路径能提高手术成功率、减少并发症和促进患者术后身体恢复。

马雪花, 陈敏, 倪雪琴. 某三级医院腹腔镜胆囊切除术患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1234-1238  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1234.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1234>

## 0 引言

近年来,随着医学技术的发展和快速提高,腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)已经成为胆道外科常用术式,具有创伤小、伤口愈合快、并发症少等优点,逐渐得到广大外科医师、患者家属的高度认可<sup>[1,2]</sup>。手术成功与否不仅取决于手术医生的高超水平,同时和娴熟的护理操作水平密不可分。因此,加强手术护理有利于提高手术成功率、减少并发症和促进患者术后身体恢复<sup>[3,4]</sup>。临床护理路径是医护人员根据某种疾病、诊断或手术制定的一种治疗护理模式,具有标准化、合理化、规范化及流程化等特点,由护理人员按照临床路径表内容对住院期间的患者进行最佳护理,以提高护理效果和缩短住院时间<sup>[5]</sup>。尽管目前关于临床护理路径应用于临床较多,但在腹腔镜手术时采用护理路径报道较少,缺乏统一性。可见在手术室推广护理路径非常有必要。本研究对我院行腹腔镜手术患者采用临床护理路径进行干预,效果满意。现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2016-12/2019-06在固原市人民医院行LC治疗患者60例为研究对象,根据手术顺序编号,采用随机数字表随机分为对照组和观察组各30例。对照组男18例,女12例,年龄32-68岁,平均48.5岁±12.1岁;其中胆囊结石14例,胆囊息肉8例,慢性胆囊炎8例。观察组男16例,女14例,年龄34-70岁,平均49.6岁±12.4岁;其中胆囊结石16例,胆囊息肉8例,慢性胆囊炎6例。2组患者性别、年龄及发病原因等资料比较,差异无统计学意义。

( $P>0.05$ ). 纳入标准: (1)均经过B超、CT等诊断为胆囊结石或胆囊息肉或慢性胆囊炎者; (2)符合手术指征者; (3)能正常沟通交流者; (4)均知情同意参与本研究。排除标准: (1)有严重心、肝、肾、肺功能不全者; (2)胆道梗阻严重合并合并胆囊坏疽、穿孔者; (3)有血液系统疾病者, 如凝血功能障碍者; (4)妊娠期或哺乳期妇女; (5)术中病情突变转为开腹手术者; (6)近1 mo内有感染发热者。

## 1.2 方法

1.2.1 对照组: 给予常规的手术室护理, 如术前访视心理疏导、健康宣教、手术器械准备, 术中密切观察生命体征和病情变化, 注意保暖护理等。

1.2.2 观察组: 在对照组基础上实施手术室护理路径。具体方案如下: (1)成立护理路径专家小组。课题负责人担任组长, 有2-3名高年资护士组成成员, 要求细心、认真、对工作负责, 制定科学的护理路径方案, 然后进行专业培训和考核, 使其熟练掌握护理路径内容、技巧, 然后对手术室所有护士进行护理路径培训, 主要通过PPT、实操和观看相关视频等形式; (2)制定手术室护理路径策略。在对照组常规护理基础上完善和补充手术室护理路径内容, 包括术前手术安排、术前访视、心理疏导、合理饮食、术前手术物品准备、术中生命体征监测、术中巡回护士、器械护士根据手术顺序在手术中按照护理路径流程完成工作内容, 术后回访等; (3)术前护理路径。术前1 d巡回护士进行访视, 全面评估患者病情, 向患者及家属做好健康宣教, 让患者了解手术的基本过程, 使患者身心放松, 主动配合医护工作; 访视护士要积极与主管医师、麻醉医师和器械护士共同制定手术室护理路径, 制定手术时护理配合步骤和措施, 术中可能出现的病情变化及护理对策, 术后护理注意事项。手术室护理路径方案运用德尔菲专家咨询法进行临床路径内容效度的评定; (4)术中护理路径: ①巡回护士检查仪器、器械是否齐全和消毒; 建立静脉通道、摆放体位、协助麻醉; 摆放设备仪器方便术中使用; 连接术中使用管线; 调整气腹压力在14 mmHg左右; 调整手术体位; 供应手术中需要的物品; 还要密切观察患者生命体征; 手术标本取出后30 min内必须用标本固定液处理; 结束手术是要恢复体位; 协助手术医师和麻醉医师将患者送回病房; 完成与其他护士的手术物品交接等事宜; ②器械护士术前要清点手术器械, 检查各仪器装置的正常; 要对手术中使用的器械分类放置, 熟悉手术每个过程使用的器械; 配合手术医师建立气腹, 传递手术器械时要做到动作娴熟、准确; 术野不清晰时要及时擦拭, 始终保持清晰; 胆囊取出时要注意对伤口护理, 避免感染; 术毕后及时清点手术物品和耗材等, 并核查; (5)术

后护理路径: 术后监测患者生命体征, 巡回护士在术后24 h内回访患者, 询问患者是否排气, 有无伤口疼痛及其他不舒服等情况, 如病情有加重及时告知主管医师。观察指标: 观察2组患者手术及术后恢复情况、并发症及手术室安全隐患情况。

**统计学处理** 采用SPSS 23.0软件进行数据处理。计数资料以百分数表示, 采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料以mean±SD表示, 符合正态分布的采用 $t$ 检验, 非正态分布采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者手术及术后恢复情况比较 观察组手术时间、术中出血量、胃肠功能恢复时间及住院费用均明显优于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )(表1)。

2.2 2组患者并发症发生率比较 观察组并发症发生率为3.33%, 明显低于对照组并发症发生率16.67%, 差异比较有统计学意义( $P<0.05$ )(表2)。

2.3 2组患者手术室安全隐患事件发生率比较 观察组手术室安全隐患事件发生为0, 对照组发生率为16.67%, 二者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表3)。

## 3 讨论

腹腔镜手术由于创伤小、出血少及术后恢复快等优点已经成为临床治疗胆道系统疾病的重要术式, 也得到了患者及家属的认可<sup>[6,7]</sup>。手术是否成功与手术医师水平和护理操作至关重要, 尤其是护理服务的积极配合。因此, 如何提高护理服务质量成为腹腔镜手术顺利进行的重要保证。临床护理路径是根据某种疾病的诊疗而相应制定出来的护理治疗模式, 使患者在治疗的过程中接受规范化、系统化的护理服务, 从而提高临床治疗效果、缩短住院时间等<sup>[8,9]</sup>。近年来, 我国护理人员已经对临床护理路径进行深入研究和探讨, 并取得初步成效。国内有学者研究表明<sup>[10,11]</sup>, 实施临床护理路径能降低腹腔镜手术患者术后并发症, 降低焦虑、抑郁负面心理情绪, 改善护理服务质量。

目前国内关于手术室护理临床路径报道较少, 因此本研究采用手术室护理路径对腹腔镜手术患者进行手术室护理, 结果表明, 观察组手术用时少( $P<0.01$ )、术中出血量少( $P<0.01$ )、胃肠功能恢复快( $P<0.01$ )、住院费用低( $P<0.01$ ), 观察组并发症发生率明显低于对照组( $P<0.05$ )。由此可见, 手术室护理路径能有效提高腹腔镜手术效率, 增进医护之间的合作, 从而保证手术顺利进行, 降低术后并发症发生率, 降低住院费用。

医学科学的快速发展不断突破旧有的手术方式和手术禁忌症, 腹腔镜手术的适应症也明显拓宽, 所以手术室护理问题也随之成为临床医护人员关注的重要问

表 1 2组患者手术及术后恢复情况比较( $n = 30$ , mean  $\pm$  SD)

组别	手术时间(min)	术中出血量(mL)	胃肠功能恢复时间(h)	住院费用(元)
对照组	58.63 $\pm$ 16.45	48.53 $\pm$ 7.84	29.86 $\pm$ 5.82	6859.67 $\pm$ 534.6
观察组	46.78 $\pm$ 10.26 <sup>a</sup>	35.36 $\pm$ 5.63 <sup>a</sup>	24.56 $\pm$ 4.39 <sup>a</sup>	4573.28 $\pm$ 465.2 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组相比.表 2 2组患者并发症发生率比较( $n = 30$ ,  $n$  (%))

组别	穿刺损伤内脏	脏器电灼伤	胆漏	阻塞性黄疸	发生率(%)
对照组	1	1	2	1	5 (16.67)
观察组	0	0	0	1	1 (3.33 <sup>a</sup> )

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组相比.表 3 2组患者手术室安全隐患事件发生率比较( $n = 30$ ,  $n$  (%))

组别	手术时间排序错乱	手术器械准备不全	消毒不合格	组织病理标本污染	术毕护理不妥善	发生率(%)
对照组	1	1	1	1	1	5 (16.67)
观察组	0	0	0	0	0	0 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组相比.

题<sup>[12,13]</sup>. 本研究采用手术室护理路径进行干预, 该路径能增强护理人员“以人为本、以患者为中心”的护理理念和护理服务意识, 使护理工作更加完善和细化, 充分体现完整性、科学性、规范性和操作流程的合理性, 从而提高护理人员的预见性和责任意识, 促进护理人员工作积极性, 对保证腹腔镜手术顺利进行和降低术后并发症具有重要意义<sup>[14,15]</sup>. 手术室护理路径直接关系到手术效果和患者预后情况, 通过制定手术室护理路径提高治疗安全性. 所以本研究表明, 观察组手术室安全隐患事件明显低于对照组发生率( $P < 0.05$ ). 由此可见, 制定标准化的手术室护理路径能提高手术室护士工作积极性, 避免工作中出现差错, 降低安全隐患事件发生.

综上所述, 手术室护理路径的实施可保证腹腔镜手术的顺利进行, 缩短手术时间、降低术后并发症、减少手术室安全隐患, 从而提高护理服务质量, 值得临床推广借鉴.

## 文章亮点

### 实验背景

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)已

经成为胆道外科常用术式, 手术成功与否不仅取决于手术医生的高超水平, 同时和娴熟的护理操作水平密不可分. 因此, 加强手术护理有利于提高手术成功率、减少并发症和促进患者术后身体恢复.

### 实验动机

研究手术室护理路径在LC患者中的应用效果分析.

### 实验目标

观察LC患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析.

### 实验方法

采用随机对照方案进行研究, 主要观察应用手术室护理路径在腹腔镜手术患者中是否进行有利于手术进行和促进术后恢复情况、并发症及手术室安全隐患情况.

### 实验结果

采用手术室护理路径能明显缩短观察组手术时间、减少术中出血量、促进胃肠功能恢复时间、降低住院费用( $P < 0.01$ ), 降低并发症发生率为3.33%( $P < 0.05$ ), 无安全隐患事件发生( $P < 0.05$ ).



### 实验结论

手术室护理路径是保证腹腔镜手术的顺利进行的有效方法,能缩短手术时间、降低术后并发症、减少手术室安全隐患。

### 展望前景

明确手术室护理路径对LC患者应用是否能缩短手术时间、降低术后并发症、减少手术室安全隐患。

### 4 参考文献

- 1 林晓燕. 腹腔镜胆囊切除术的手术室护理方式探究. 中国现代药物应用 2018; 12: 168-169 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.04.102]
- 2 卜文君. 手术室护理路径在临床腹腔镜胆囊切除术护理安全中的影响研究. 实用临床医药杂志 2017; 21: 63-66 [DOI: 10.7619/jcmp.201710020]
- 3 潘维梅. 手术室人性化护理对腹腔镜胆囊切除术患者护理满意度及护理质量的影响. 中国现代药物应用 2018; 12: 159-160 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.02.097]
- 4 吕丽玲, 曾彬彬. 腹腔镜胆囊切除术患者术中手术室的护理干预效果评价. 慢性病学杂志 2017; 2: 200-202 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2017.02.027]
- 5 王婷婷, 单世涵, 刘艳红. 舒适护理在腹腔镜胆囊切除术患者中的效果分析. 护士进修杂志 2014; 21: 2001-2003
- 6 吴晓, 龚蕴珍. 护理临床路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用现状. 实用临床护理学电子杂志 2017; 2: 193 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-2479.2017.45.154]
- 7 赖如玉, 陈雪叶. 路径式改良护理干预在腹腔镜胆囊切除术患

- 者中的应用. 现代实用医学 2017; 29: 552-554 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2017.04.078]
- 8 芮爱菊. 护理路径在腹腔镜胆囊切除术围术期护理中应用效果观察. 基层医学论坛 2017; 21: 1906-1907 [DOI: 10.19435/j.1672-1721.2017.15.022]
- 9 Tafazal H, Spreadborough P, Zakai D, Shastri-Hurst N, Ayaani S, Hanif M. Laparoscopic cholecystectomy: a prospective cohort study assessing the impact of grade of operating surgeon on operative time and 30-day morbidity. *Ann R Coll Surg Engl* 2018; 100: 178-184 [PMID: 29484945 DOI: 10.1308/rcsann.2017.0171]
- 10 Maitra TK, Ullah ME, Faruquzzaman, Mondol SK. Operative and Postoperative Complications of Laparoscopic Cholecystectomy: Experience from a Tertiary Care Hospital of Bangladesh. *Bangladesh Crit Care J* 2017; 5: 11-16 [DOI: 10.3329/bccj.v5i1.32536]
- 11 Rifatbegovic Z, Kovacevic M, Nikic B. Treatment of late identified iatrogenic injuries of the right and left hepatic duct after laparoscopic cholecystectomy without transhepatic stent and Witzel drainage: Case report. *Int J Surg Case Rep* 2018; 48: 72-75 [PMID: 29883919 DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.05.008]
- 12 赵宇. 器械护士与巡回护士配合的手术室护理在腹腔镜胆囊切除术中的应用效果. 中国民康医学 2019; 31: 158-159 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2019.01.070]
- 13 李彩荣. 手术室护理干预对腹腔镜胆囊切除术患者术后躁动及疼痛的影响分析. 系统医学 2018; 3: 181-183 [DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2018.21.181]
- 14 宋王蓓. 腹腔镜胆囊切除术的手术室护理干预效果观察. 中国继续医学教育 2016; 8: 245-246 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2016.05.171]
- 15 吕丽玲, 曾彬彬. 腹腔镜胆囊切除术患者术中手术室的护理干预效果评价. 慢性病学杂志 2017; 2: 200-202 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2017.02.027]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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](mailto: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t1/2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*-methylanilide (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),  $\rho$  (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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *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*M*<sub>r</sub> 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*<sub>r</sub> (*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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*<sub>r</sub>明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>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 $1 \times 10^3$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*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志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人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350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 $P$ 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

#### 3 讨论

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

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … . 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用 $^aP<0.05$ 或 $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用 $^cP<0.05$ 和 $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ 和 $^fP<0.01$ .  $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 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<sup>[8]</sup>. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

## 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8242  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto: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

2019年10月28日 第27卷 第20期 (Volume 27 Number 20)



**20/2019**

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

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

20



## 述评

1239 肝细胞癌合并癌栓的研究进展

赵健, 谢于

## 基础研究

1248 大蒜素对胃癌细胞化疗增敏机制研究

王浩冉, 潘元明, 张玲

1256 茵芪肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎大鼠的改善作用及对相关细胞和炎症因子的影响

王艳娇, 赵云青

## 临床研究

1263 肝细胞癌根治性切除术前客观营养指标的预后价值比较

王苗

1271 血清糖蛋白2作为预测急性胰腺炎严重程度标识物的研究

马柏强, 王理富, 吴文元, 邢永俊

## 文献综述

1278 miRNAs在结直肠癌诊断中的价值和预后分析

田亚琼, 范志娟, 刘爽, 武玉晶, 刘树业

## 研究快报

1285 多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析

朱艳丽, 王向明, 郑旭春

1290 右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛患者睡眠质量及恶心呕吐发生率的影响分析

邵学诚

## 消 息

- 1247 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1270 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1284 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 1294 《世界华人消化杂志》栏目设置

## 封面故事

汪昱, 教授, 硕士研究生导师, 上海交通大学附属第六人民医院普通外科主任医师. 目前担任上海交通大学结直肠癌诊治中心副主任. 致力于胃肠道肿瘤的临床诊治及基础研究30余年, 擅长消化道肿瘤的手术及手术后综合治疗, 尤其擅长胃癌以及结直肠癌的腹腔镜微创手术, 同时对进展期胃癌/肠癌的新辅助化疗、大肠癌的靶向治疗及晚期结直肠癌肝转移的转化治疗等前沿项目也有较深的造诣. 主持并完成乐沙定治疗大肠癌的IV期药物临床实验研究; 近年来主要从事胃肠道肿瘤转移及术后复发的分子机制研究、化疗药物引起肠黏膜屏障损伤的相关基因筛选以及化疗导致的肠黏膜损伤的防治机制研究等工作.

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2019-10-28

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:

<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](mailto: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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

## 制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

## 特别声明

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

## 定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 20 Oct 28, 2019

**EDITORIAL**

1239 Progress in research of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus

*Zhao J, Xie Y***BASIC RESEARCH**

1248 Mechanism for allicin to sensitize gastric cancer cells to chemotherapy

*Wang HR, Pan YM, Zhang L*

1256 Yinzhi Ganfu granules for treatment of chronic cholestatic hepatitis in rats: Efficacy and influence on cytokines and chemokines

*Zhao YQ, Fang Y***CLINICAL RESEARCH**

1263 Comparison of prognostic value of three objective nutritional indicators in patients with hepatocellular carcinoma before radical resection

*Wang M*

1271 Serum glycoprotein 2 as a biomarker of severity of acute pancreatitis

*Ma BQ, Wang LF, Wu WY, Xing YJ***REVIEW**

1278 Value of microRNAs in diagnosis and prognosis of colorectal cancer

*Tian YQ, Fan ZJ, Liu S, Wu YJ, Liu SY***RAPID COMMUNICATION**

1285 Application value of multi-slice spiral CT in selection of operative indications in patients with intestinal obstruction

*Zhu YL, Wang XM, XC Zheng*

1290 Effect of dexmedetomidine and sufentanil on sleep quality and incidence of nausea and vomiting in patients with analgesia after laparoscopic surgery

*Shao XC*

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wang Yu, Professor, Master's Instructor, The Chief Physician, Department of General Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China

**Indexed/Abstracted by**

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

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*  
 English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** October 28, 2019

**NAME OF JOURNAL**

*World Chinese Journal of Digestology*

**ISSN**

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

**EDITOR-IN-CHIEF**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**EDITORIAL BOARD MEMBERS**

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

**EDITORIAL OFFICE**

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

**PRODUCTION CENTER**

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

**PRINT SUBSCRIPTION**

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

**COPYRIGHT**

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

**SPECIAL STATEMENT**

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

**INSTRUCTIONS TO AUTHORS**

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

## 肝细胞癌合并癌栓的研究进展

赵健, 谢于

赵健, 谢于, 火箭军特色医学中心肝胆外科 北京市 100088

赵健, 主治医师, 主要从事肝胆胰肿瘤外科疾病研究.

作者贡献分布: 本文由赵健撰写; 谢于审校.

通讯作者: 谢于, 副教授, 副主任医师, 100088, 北京市西城区新街口外大街16号, 火箭军特色医学中心肝胆外科. [suzhouxieyu@163.com](mailto:suzhouxieyu@163.com)

收稿日期: 2019-03-28

修回日期: 2019-06-04

接受日期: 2019-07-22

在线出版日期: 2019-10-28

### Progress in research of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus

Jian Zhao, Yu Xie

Jian Zhao, Yu Xie, Department of Hepatobiliary Surgery, Rocket Army Featured Medical Center, Beijing 100088, China

Corresponding author: Yu Xie, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Rocket Army Featured Medical Center, No. 16, Xinjiekouwai Street, Xicheng District, Beijing 100088, China. [suzhouxieyu@163.com](mailto:suzhouxieyu@163.com)

Received: 2019-03-28

Revised: 2019-06-04

Accepted: 2019-07-22

Published online: 2019-10-28

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) with tumor thrombus is a hot and difficult issue in the study of HCC, and many key issues concerning this condition are still controversial. Clinical guidelines and treatment recommendations vary widely between the East and the West, and efficacy remains unsatisfactory. In recent years, with the progress of comprehensive tumor treatment concept and the

rapid development of surgical techniques, perioperative management, interventional therapy, radiotherapy, targeted therapy, and other treatment methods, the overall survival rate of HCC with tumor thrombus has been significantly extended and encouraging efficacy has been achieved. However, the core issues on how to select individualized treatment to achieve optimal treatment and how to prevent postoperative recurrence still need to be studied and discussed. This article reviews the progress in the research of hepatic carcinoma with portal vein thrombus, inferior vena cava thrombus, or bile duct thrombus.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Tumor thrombus; Portal vein tumor thrombus; Inferior vena cava tumor thrombus; Bile duct tumor thrombus

Zhao J, Xie Y. Progress in research of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1239-1247  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1239.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i20.1239>

### 摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并癌栓是HCC研究的热点和难点, 许多焦点问题尚有争议, 临床指南和治疗推荐方面东西方差异巨大, 疗效仍不令人满意. 近年来, 随着肿瘤综合治疗理念的进步和手术技术, 围术期管理, 介入, 放疗, 靶向治疗等治疗手段的飞速发展, HCC合并癌栓的总体生存率明显延长, 取得令人鼓舞的疗效. 但是, 如何个体化选择治疗方案以达到最优化治疗, 以及如何预防术后复发等核心问题仍需不断研究和探讨. 本文就HCC合并门静脉癌栓, 下腔静脉癌栓和胆管癌栓的研究进展作一综述.

关键词: 肝细胞癌; 癌栓; 门静脉癌栓; 下腔静脉癌栓; 胆管癌栓

**核心提要:** 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并癌栓治疗上非常困难, 表现在指南推荐意见不统一, 治疗方案繁多, 疗效不明确, 总的生存率仍不令人满意, 核心问题争议不断. 本文就近年来HCC合并各类癌栓的治疗进展和预后情况作一综述.

赵健, 谢于. 肝细胞癌合并癌栓的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(20): 1239-1247

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1239.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1239>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种恶性度和异质性非常高的肿瘤, 多数病人就诊时病情已属进展期, 其中常见的特征之一是合并癌栓. 在此, 我们对HCC合并各类癌栓的情况作一探讨.

## 1 HCC合并门静脉癌栓

合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)可分为微血管癌栓(或称微血管浸润, microvascular invasion, MVI)和大血管侵犯(major portal vein tumor thrombus, MPVTT), 两者均是影响HCC预后的独立危险因素. MVI发生率随肿瘤增大而增加, 但即使在小HCC中发生率也高达15%-50%<sup>[1]</sup>. MVI意味着肿瘤生物学行为较差, 主要是显著增加术后复发风险降低远期生存率; 其发生原因尚不明确, 可能和肿瘤与微环境相互影响, 免疫, 内分泌, 代谢, 基因等多个因素有关<sup>[2]</sup>. 现行的检查及影像手段难以在术前发现, 仅能通过术前预测模型和相关指标推测其发生风险<sup>[3]</sup>, 需术后病理才能明确诊断, 容易被忽视. MVI与MPVTT的生物学行为, 临床病理特征, 诊断, 治疗和预后均有不同, 因此本文讨论PVTT仅为肉眼可见的门静脉癌栓.

**1.1 PVTT的发生率和发生机制** 文献报道PVTT的发生率44%-62.2%<sup>[4]</sup>, 在晚期HCC中可高达90%<sup>[5]</sup>. 无PVTT的HCC病人中位生存时间(median survival time, mST)24.4 mo, 发生PVTT但未予治疗的mST仅2.7-4 mo<sup>[6]</sup>. 近年来对PVTT发生机制的研究取得进展, 认为可能与肿瘤的分化浸润, 解剖学特点, 生长方式, 凝血异常, 门静脉逆流, 基因及分子机制如癌细胞间黏附降低, 癌细胞与基质间黏附升高, 细胞外基质降解, 癌细胞趋化运动等诸多因素相关<sup>[7-9]</sup>. 有研究表明KDM6A, CUL9, FDG6, AKAP3, RNFI39等基因突变<sup>[7]</sup>, 趋化因子及受体CCR1, CXCR4, CCL22等与PVTT的发生发展相关<sup>[8]</sup>.

**1.2 PVTT的生物学行为** PVTT往往预示HCC预后更差, 原因为: (1)癌细胞沿门静脉播散引起广泛肝内转移; (2)肝血流分布锐减使肝功能持续恶化导致肝衰; (3)加重

门脉高压导致难治性腹水和食管胃底曲张静脉破裂出血. 其生物学特点表现为: (1)呈离心性生长, 生长偏慢; (2)预后与生长部位, 浸润程度, 病理类型关系密切; (3)肝硬化, 血清碱性磷酸酶>100 IU/L, 肿瘤包膜不完整, 邻近器官浸润是预后不良的独立危险因素<sup>[10]</sup>; (4)原发灶大小并不是PVTT发生的决定因素, 但原发灶直径>8cm时更容易发生一级门脉及门脉主干癌栓<sup>[11]</sup>.

**1.3 PVTT的诊断** 诊断方面以影像学检查为最常用方法. 增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)应用最广, 3D-CT的确诊率可达87%<sup>[12]</sup>. PVTT与HCC原发灶有相同的病理学性质和血供特点, 结合是磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的T1WI, T2WI, 增强扫描和弥散成像, 表观扩散成像等可较好的诊断, 判断静脉壁是否受累以及与血栓鉴别. 血清学检测方面, 目前尚无单一标志物可以准确预测PVTT, 因敏感性和特异性均不高. 有研究表明, AFP, 异常凝血酶原,  $\alpha$ -岩藻糖, 白细胞介素8, 外泌体microRNA等有望成为预测因子<sup>[13]</sup>, 但尚需临床进一步验证.

**1.4 PVTT的临床分型** 目前国际上最常采用的临床分型包括: 日本HCC研究组提出的根据门静脉分级分型(VP分型)<sup>[14]</sup>和研究<sup>[15]</sup>提出的根据PVTT进展程度分型(程式分型). 分型的制定对PVTT进展度判断, 治疗策略选择, 预测和评价预后有重要意义. 但这两种分型均是以癌栓发生部位划分, 并未考虑肝脏功能和全身状态, 以及HCC原发灶的可切除性, 在实际应用中略显不足<sup>[16]</sup>.

**1.5 PVTT的治疗方法** 当前的治疗包括: (1)手术治疗; (2)全身辅助治疗: 包括经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE), 肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC), 外放射治疗, 系统化疗, 靶向治疗(索拉菲尼, 仑伐替尼), 免疫治疗; (3)局部治疗: 包括 I<sup>125</sup>粒子内放射治疗, 钇<sup>90</sup>(Y<sup>90</sup>)经动脉放射性栓塞(transarterial radioembolization, TARE), 门静脉支架植入, 腔内射频消融等.

**1.6 各治疗方法的预后分析** PVTT的治疗是HCC的研究热点和争论焦点, 东西方差异很大. 以欧美国家为代表的巴塞罗那临床HCC分期(BCLC分期)将大血管侵犯划为进展期(C期), 推荐治疗仅有索拉菲尼, 其依据是这类病人生存率低(mST小于6.5 mo, 1年生存率低于25%)<sup>[17]</sup>和并发症发生率高(治疗带来的肝损害, 毒性和耐受性下降)<sup>[18]</sup>. 然而, 越来越多的研究证实, 索拉菲尼并非最佳的治疗选择. 基于SHARPE trial(欧洲和美国)<sup>[19]</sup>和Asian-Pacific study(Asia-Pacific regions)<sup>[20]</sup>两项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究证据: (1)索拉菲尼延长生存期仅有3 mo; (2)对不同PVTT分型仅推荐单一治疗方案而非个体化和最优化的治疗选择; (3)手术治

疗和多种治疗方案的综合治疗的确延长了病人生存期和改善了生活质量; (4)基于MDT, 精准术前评估和围手术期管理, 手术安全性和有效性得以改善. 以中日韩三国为代表的亚太国家制定的共识意见<sup>[21]</sup>认为, 手术治疗是PVTT病人有效的治疗选择, 即使不能达到根治, 仍可以有效延长病人生存期和改善生活质量. 因此, 中国大陆, 香港和日本相继更新了本国指南<sup>[22-24]</sup>.

1.6.1 手术切除: 手术切除是否有效呢? 一项来自欧洲(希腊)的系统回顾<sup>[25]</sup>分析了29项研究3659例PVTT患者手术治疗后的生存情况. 结果显示mST为15 mo, 3, 5年生存率33%和20%. 日本最新公布的一项汇总了6474例PVTT患者的全国多中心调查<sup>[26]</sup>显示, 手术组mST较对照组(索拉菲尼)延长1.77年, 1年, 3年, 5年生存率明显高于对照组. 来自中国的汇总1580例患者的大型队列研究也显示, 程式 I-II 型mST明显优于非手术组. 这些研究数据充分说明手术切除可带来明显的生存获益. 另外, 一项针对PVTT术后生活质量的研究显示<sup>[27]</sup>, 手术治疗在提高生活质量方面较非手术治疗更有优势, 原因可能是PVTT的清除具有减轻肿瘤负担, 减轻门静脉高压及其相关并发症, 改善肝功能的优点.

手术切除是否安全呢? PVTT的手术死亡率文献报道较少且结果不一致, 为3.4%-9.3%<sup>[28]</sup>, 术后30 d死亡率达2.3%. 主要死因多集中在术后肝衰竭和术后出血. 术后并发症发生率18%-33%<sup>[28,29]</sup>. 但这些文献统计的病例数均较少, 且不同中心不同医生存在技术差异和病人选择差异, 难以反映真实世界结果. 由此可见, PVTT手术治疗虽然已被广泛采用并证明是安全的, 但仍有一定风险性, 需要非常精细的技术和慎重决定.

不同PVTT分型如何选择手术呢? 日本一项多中心研究显示<sup>[26]</sup>, 如仅限于一级分支(VP1-3, 程式 I-II 型), 手术切除与非手术相比具有更长的总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS). 国内一项回顾性分析<sup>[11]</sup>1980-2012年手术治疗PVTT结果显示, VP1-3型(程式 I-II 型)行手术治疗后OS/DFS有上升趋势, 这可能得益于手术技术和评估手段的进步. 但VP4(程式III-IV型)和癌栓延伸至对侧时并无获益. 由此可见, PVTT的位置和范围是影响手术疗效的关键因素, VP1-3(程式 I-II 型)应更积极的手术.

如何优化手术呢? 首先应强调适应症选择. 研究表明, 影响手术效果的不良因素除了进展度(临床分型), 还包括年龄, 肝功能储备, 肝纤维化程度, 全身状态, 肿瘤大小数量<sup>[26,30]</sup>. 安全实施PVTT手术尤其是行大范围肝切除时, 肝功能评估极其重要, 一般认为Child-Pugh A级才能安全实施手术; 三维可视化技术和肝脏与病灶精准评估可显著提高手术安全性和治疗效果<sup>[11]</sup>. 其次是手

术技术的改进. 对VP3-4病人术中搬动和离断肝脏之前先进行PVTT的清除, 结果显示mST和OS大幅提高, 显示出癌栓优先处理的明显优势<sup>[31]</sup>. 随后, 提出了“癌栓优先处理”的手术方案, 并报道了3例III-IV型(VP4)病人行癌栓优先手术治疗+术后TACE治疗并获得长期生存(4.6-13年)<sup>[32]</sup>. 这种技术的改进一方面避免了术中挤压以减少肝内播散风险, 另一方面使健侧肝脏血流得以早期恢复对肝功能有保护作用, 从而提高手术效果和改善总体生存. Li等<sup>[33]</sup>回顾性研究了30例HCC合并门静脉左支癌栓行手术治疗的成绩, 显示联合尾状叶切除组治疗效果好于未切除组. 门静脉受累时建议予以切除后重建或异体血管置换, 但整块切除与取栓术哪个更好尚有争议, 应依据癌栓类型, 术者经验和吻合技术水平慎重决定<sup>[34,35]</sup>. 总之, 随着手术技术的发展和理念的进步, 手术疗效必将逐步提升.

1.6.2 TACE: TACE曾被欧美国家认为可能增加肝衰竭风险而被视为禁忌症. 近年来, 越来越多的研究探讨了TACE在PVTT治疗中的作用. 美国近期一项汇总2006/2016 13项研究中1933例采用TACE治疗PVTT病人的系统回顾并对总生存率, 应答率和并发症发生率进行Meta分析<sup>[29]</sup>, 结果中位OS为8 mo, 1年, 3年, 5年生存率分别为29%, 4%和1%, 应答率14%-16%, 并发症率18%, 且分支癌栓较主干癌栓有更好的生存获益. 北京大学人民医院近期报道的一份回顾性分析了多个中心1040例PVTT病人的治疗资料<sup>[36]</sup>, 其中TACE治疗675例(65%), 中位OS和1年生存率均优于索拉菲尼组(9 mo vs 6 mo和35.2% vs 26.9%), 死亡率TACE组也明显占优势(2.6% vs 7.7%). 由此可见, TACE不应被视为PVTT治疗禁忌, 而是安全有效且合理的治疗选择. 随着微球技术的进步, 以含有化疗药物的微球作为栓塞材料的载药微球(drug-eluting beads, DEB)-TACE迅速发展, 可以持续的局部输送高质量的药物, 在降低全身(血浆内)药物峰值水平的同时, 产生微球介导的栓塞效应. 研究证明DEB-TACE对于晚期不可切除PVTT患者是安全和有效的<sup>[37]</sup>. 一项PRECISION V前瞻性RCT研究<sup>[38]</sup>表明, TACE与DEB-TACE的疗效相似, 但后者的肝脏毒性明显轻. TACE与DEB-TACE哪个更好目前尚无定论, 仍缺少高质量RCT研究. 此外, 术前TACE与术后TACE应如何选择即TACE的时机问题, 以及如何筛选潜在获益人群等问题也没有定论, 同样缺少高级别循证医学证据.

1.6.3 手术与TACE如何选择: 一项国外META分析<sup>[39]</sup>中的分层研究表明, 接受手术切除的程式 I-II 型PVTT患者的生存率优于TACE, 而III-IV型患者更适合TACE. 研究<sup>[7]</sup>比较了201例接受手术治疗和402例接受TACE治疗的病例后也得到相近的结果. 来自东方肝胆医院的两项

研究: 一项是回顾性分析了11项3129例PVTT病人治疗资料, 一项是近期的汇总了中日韩三国2012/2016 7项研究的4810例PVTT病人治疗资料, 结果均显示, 手术切除较TACE的OS更长, 特别是程式 I - II 型, 可切除的PVTT病人能获得更好的生存获益。

**1.6.4 放疗:** 理论上讲, PVTT术后复发与癌栓脱落扩散有关, 因此术前灭活癌栓有利于预防转移和癌细胞扩散。有研究表明, 癌栓的放射应答率高于原发灶(27% vs 13%), 作为新辅助治疗, 术前放疗可以有效提高生存率和降低半年-1年内复发率, 且耐受性良好, 1年, 2年总生存率有显著优势(69% vs 20.4%, 35.6% vs 0%)<sup>[40]</sup>。同时研究还认为, 术前放疗可导致PVTT部分甚至全部坏死从而有机会达到降期, 且减少术中出血和缩短手术时间, 提高了手术安全性<sup>[40,41]</sup>。Minagawa等<sup>[42]</sup>观察研究外放射治疗PVTT的病例, 并没有发现放射性肝病和明显的放射相关并发症。这得益于放射治疗技术的进步, 同时放射部位仅是癌栓而非HCC原发灶, 全身放射性损害被局限和最小化, 因而并没有显著增加肝功能和全身状态的损害。由此可见, 术前外放射治疗对延长病人生存是有益的。

**1.6.5 局部治疗:** 这里着重介绍一种经动脉放射性粒子栓塞治疗, 即钇<sup>90</sup>(Y<sup>90</sup>)TARE。钇<sup>90</sup>是一种发射β射线的放射性同位素, 其组织穿透率低(平均2.5 mm, 最大11 mm), 术后无需隔离<sup>[43]</sup>。由于放射性树脂微球主要聚集于肿瘤组织富含的血管内, 对正常肝实质的影响小, 其体积仅20-60 μm, 对肝内血流分布影响小于传统TACE<sup>[44]</sup>。一项来自美国的纳入185例钇<sup>90</sup>-TARE治疗晚期PVTT的数据显示其是安全, 有效的局部治疗手段<sup>[45]</sup>。对于肝功能不良的晚期病人, 其有效率可达42%-57%<sup>[46]</sup>。钇<sup>90</sup>-TARE对比索拉菲尼和传统TACE的多项研究表明, 其生存率明显优于单一索拉菲尼治疗<sup>[47]</sup>, 无进展生存期(progression free survival, PFS)明显好于TACE(>26 mo vs 6.8 mo)<sup>[48]</sup>, 但中位生存期和存活期并无显著差异。由此可见, 钇<sup>90</sup>-TARE能为局部晚期病人带来生存获益, 且耐受性较好。

**1.6.6 多学科联合, 序贯治疗:** PVTT的治疗非常复杂, 肝硬化和其他潜在并发症进一步恶化了整体预后, 并使临床决策极具挑战<sup>[49]</sup>。多学科评估和联合序贯治疗在近期的PVTT治疗中得到应用<sup>[49]</sup>, 包括肿瘤学, 肝病内科, 外科, 放射介入治疗, 核医学和病理学等多个学科可以帮助优化病人管理和治疗决策。近期, 基于多学科协作模式下开展联合-序贯治疗取得了令人鼓舞的成绩。国内外多项研究表明<sup>[50-52]</sup>, 手术切除+术后TACE的OS和PFS明显优于单纯手术, 认为术后TACE可有效延缓和预防肿瘤复发从而改善生存。韩国一项纳入984例晚期PVTT患者(VP4)的回顾性多中心研究显

示, 放疗联合TACE治疗的中位OS为10.2 mo, 有效率为52%<sup>[30]</sup>。Lee等<sup>[53]</sup>报道在16.9%的晚期病例通过同步放疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)+HAIC治疗后降期而成功实施了根治性切除。Chong等<sup>[54]</sup>报道98例局晚不可切除PVTT病人行相同的CCRT+HAIC治疗后降期再行手术治疗的效果和预后分析显示, 经CCRT+HAIC治疗转化率26.5%, 再经手术后中位生存率明显优于仅行CCRT和仅行手术者(62 mo vs 15 mo vs 13 mo)。日本一项系统回顾显示<sup>[28]</sup>, 接受手术联合多学科治疗的PVTT患者OS明显优于未接受多学科治疗者。其多学科治疗包括: 术前放疗, 术前TACE, 皮下注射干扰素治疗, 术后TACE, 经肝动脉门静脉化疗等。同时认为, 肝切除联合多学科序贯治疗可能是延长患者生存期的必要方法之一, 但如何合理选择序贯治疗方案尚无定论, 需进一步研究探讨。

综上所述, 笔者认为, PVTT治疗方案的选择应以精准评估为前提, 以手术切除为基础, 综合全身及肝功能情况, 严格把握适应症, 合理筛选病人, 结合自身技术条件恰当选择手术方式, 术后辅以综合治疗预防复发转移。多学科联合序贯治疗, 治疗方案合理配置与时相选择以及转化治疗将是未来研究的方向。

## 2 HCC合并下腔静脉癌栓

**2.1 HCC合并下腔静脉癌栓的发生率与诊断** HCC合并下腔静脉癌栓(inferior vena cava tumor thrombus, IVCTT)是HCC的晚期表现, 包括肝静脉内癌栓和下腔静脉主干癌栓, 发生率分别为3.8%和2.0%<sup>[55]</sup>。一般认为癌栓从HCC原发灶侵入肝静脉或肝短静脉并沿静脉回流方向延展, 导致下腔静脉甚至右心房癌栓形成, 腔静脉完全阻塞时可引起布加综合征(Budd-Chiari), 癌栓脱落可导致肺内弥漫性肿瘤播散, 肺栓塞, 心脏停搏甚至猝死。目前临床检查手段包括多普勒超声, CT和MRI。三维重建及腔静脉造影等能非常直观显示癌栓的大小, 部位, 梗阻程度和下腔静脉壁浸润情况, 对术式选择, 手术风险评估, 可能出现的困难及应对策略等是十分有益的。

**2.2 IVCTT的临床分型** 目前国际上尚无对IVCTT的分型标准, 国外各HCC治疗指南未将其分级分层研究。东方肝胆医院根据下腔静脉内癌栓的蔓延部位将其分为3型<sup>[56]</sup>, 即 I 型膈下型, II 型膈上型, III 型心内型。不同分型对应不同的治疗方案和手术策略。

**2.3 手术治疗的预后** 以往认为IVCTT并不适合手术治疗。主要考虑这类病人已处于终末期, 自然病程仅1-5 mo<sup>[57]</sup>。IVCTT属于大血管侵犯, 更易发生肺转移或癌栓栓塞, 按BCLC分期属于进展期(C期), 并不主张手术而是推荐索拉菲尼治疗。但越来越多的证据表明, 手术可



以使这类病人获益. 日本东京大学报道肝部分切除联合下腔静脉切开取栓术患者的1, 3年总生存率分别为81%和32%, mST为16.7 mo, 中位无复发生存期为3 mo<sup>[59]</sup>. 日本北海道大学报道术后患者的1和3年总生存率分别为80%和30%, mST明显优于索拉菲尼治疗(30.8 mo vs 10.7 mo)<sup>[58]</sup>.

笔者对于IVCTT的治疗持积极态度. 理由是: (1)下腔静脉癌栓属于静脉内延伸, 血供丰富, 多不伴有静脉壁浸润和内膜改变, 呈铸型生长. 这是实施取栓术的理论基础; (2)这类手术均难以达到根治性切除. 但即便原发灶不能根治性切除, 下腔静脉取栓仍有意义, 目的是经手术取栓, 减少肿瘤负荷, 使肝静脉再通, 降低癌栓脱落引起栓塞的几率; (3)单纯局部治疗(消融或支架)和辅助治疗(TACE或放疗)均不能延长总体生存时间<sup>[59]</sup>. 因此, 在病人条件允许的情况下, 积极的手术治疗是可以获益的. 同时, 必须充分认清这类手术极高的风险性, 任何意外情况都有猝死在手术台上的可能. 既往文献报道手术相关并发症率为40%, 30 d内死亡率高达15%<sup>[55]</sup>, 均提示手术取栓仍需慎重决定.

**2.4 手术治疗的要点** 手术应注意以下问题: (1)术前准备很重要: 一是严格筛选病人, 把握手术适应症; 二是精准评估癌栓浸润程度和慎重评估手术风险. (2)手术操作是关键: 包括: ①术中再评估癌栓平面和静脉壁是否受侵犯; ②预防性血流控制, 流入, 流出道预置阻断带; ③前入路劈肝, 减少肿瘤挤压和搬动, 最后处理肝静脉和下腔静脉; ④下腔静脉游离后下拉, 可增加2-3 cm操作空间; ⑤术中超声, 食管内超声等手段实时监控, 直视下取栓. (3)做好应急处置和预案. 术中最危险的是癌栓脱落导致急性肺梗塞和空气栓塞, 其次是大出血. (4)尾状叶来源的IVCTT常浸润肝后下腔静脉壁并引起阻塞, 需行切除后血管置换. (5)术后辅助治疗可能使病人获益, 但这类病人生存时间均较短, 难以判断术后辅助治疗的效果.

综上所述, IVCTT是HCC终末期表现, 治疗较为棘手. 在病人条件允许的情况下, 严格筛选病人, 慎重评估手术风险, 妥善做好术前术中准备和意外情况应急处置, 手术可以延长短期生存和改善生活质量. 术后最大的问题仍是高复发率和肺转移, 如何解决复发问题尚需进一步研究.

### 3 HCC合并胆管癌栓

**3.1 胆管癌栓的发生率和发生机制** 胆管癌栓(bile duct tumor thrombus, BDTT)发生率较低, 文献报道为1.2%-9%<sup>[60]</sup>. HCC合并BDTT并不是肿瘤晚期表现, 在肿瘤发生早期就可能有胆管内微小癌栓出现<sup>[61]</sup>. 因胆管内并不

适合肿瘤生长, 癌栓仅呈膨胀性铸型状生长, 但较大的癌栓也可侵犯胆管壁并获取血供. 一旦癌栓阻塞胆管可引起胆汁排出障碍, 如胆总管阻塞可引起黄疸和肝功能持续性恶化. BDTT的发生机制尚无定论, 推测可能与肿瘤直接浸润, 血行转移, 胆道内癌栓脱落, 微小癌栓跳跃式侵犯胆管壁, 肿瘤微环境, 免疫状态, 肿瘤干细胞起源等相关<sup>[62]</sup>.

**3.2 BDTT的临床分型** BDTT的分型尚未统一, 临床应用较多的是根据Ueda等依据癌栓位置提出的分型<sup>[60]</sup>: I型胆道癌栓位于胆管树2级分支内; II型延伸至1级分支内; III型延伸或种植至肝总管; IV型是癌栓或肿瘤碎片悬浮于胆总管内. 分型与手术方案的制定, 手术难度及风险等密切相关, 但各型的远期生存率无差别<sup>[60]</sup>.

**3.3 治疗的预后** 手术切除是BDTT治疗的关键. Oba等<sup>[63]</sup>的研究显示, BDTT术后1年, 3年和5年生存率分别为92%, 77%和48%, 与同时期切除的HCC患者的长期疗效一致. 东京大学附属医院回顾性分析1994年至2007年间19例BDTT病例结果显示<sup>[64]</sup>, 1年, 3年, 5年生存率分别为82.3%, 38.8%, 32.4%, 平均复发时间6.4 mo, 复发率67%. 这充分说明手术治疗可使BDTT病人明显获益, 但高复发率问题目前没有好的解决方案. 对于不能耐受手术的BDTT病人, 常用的局部治疗手段包括TACE, 胆道支架, 放疗, 索拉菲尼等<sup>[65]</sup>, 但效果均不理想. 研究<sup>[66]</sup>比较了27例行TACE治疗和40例经胆管穿刺引流的治疗效果, 两者远期生存均较差. 但随着技术的进步, TACE, HTAC, 腔内射频消融治疗均有一定进展, 逐渐出现非手术治疗后改善短期生存的个案报道<sup>[67,68]</sup>, 但总的疗效尚不明确, 仍缺少大样本, 高质量的研究数据.

**3.4 BDTT术式的选择** 术式选择问题尚无定论. 对于Ueda I, II型BDTT病人行HCC原发灶及癌栓胆管一并切除以达到根治性已得到广泛认可. Ueda III, IV型病人的术式选择是争论的焦点: 癌栓胆管的保留问题, 文献报道并不一致. 一方面, 国内一项回顾性研究<sup>[69]</sup>比较了不同术式治疗BDTT的疗效显示, HCC切除+胆总管切除+肝肠吻合术的总体生存时间优于HCC切除+胆管切开取栓术; 韩国一项多中心研究也支持行规则性肝切除同时进行肝外胆管切除长期生存良好, 术后1年, 3年, 5年, 10年生存率分别为76.5%, 41.4%, 32%和17%<sup>[70]</sup>. 另一方面, Satoh等<sup>[60]</sup>比较了5例行肝外胆管切除与17例未行肝外胆管切除患者的复发率和远期生存未有差别, 但前者生活质量较差, 复发后耐受辅助治疗和再手术的机会降低.

笔者认为: (1)生物学行为是肿瘤治疗的基础. 一方面, 胆管内缺少适合HCC肿瘤生长的环境, 扩散和转移均受限制, 这为尽可能手术治疗彻底清除癌栓创造了条件.

另一方面, BDTT表现出更高的血管侵袭性和更低的组织分化程度<sup>[71]</sup>, 恶性程度高预后差. 这显著增加了根治性切除难度和术后复发率. (2)术式选择不是影响远期生存的因素. 因此, 对于一般情况和肝功能良好, 病变可切除的病人应适当扩大切除范围, 包括HCC原发灶+肝外胆管+尾状叶联合切除; 对于肝硬化重, 全身状态差, 或不能根治性切除的病人, 考虑到术后高复发率和术后接受辅助治疗的耐受问题, 应尽量选择相对简单的胆管切开取栓术以提高病人生活质量.

总之, BDTT并不是癌症晚期表现, 也不意味着丧失手术机会, 相反手术是可以获得长期生存的唯一选择. 术后复发是尚未解决的难题, 术后综合治疗和非手术治疗的效果尚需大样本, 高质量前瞻性研究验证.

#### 4 结论

HCC合并脉管癌栓并不是手术的绝对禁忌症, 多数病人可以从手术中获益. PVTT的整体预后差, 但通过以手术为主的综合治疗方案, 联合序贯各种辅助治疗手段可以获得较好的治疗效果; IVCTT属于HCC晚期事件, 应在条件允许的情况下积极尝试手术干预来延长短期生存和改善生活质量; BDTT的治疗争议多, 治疗效果不明确, 但仍需尽可能手术治疗来改善预后. 随着外科手术的进步, 手术方式的改进, 术前评估的重视和规范化, 影像学病理学的进步, 对HCC浸润转移, 复发再发, 脉管侵犯等生物学行为的研究逐步深入, 以及综合治疗理念和MDT的推广, HCC合并脉管癌栓的治疗成绩必将逐步提升, 个体化的综合治疗和术后辅助治疗将发挥越来越重要的作用.

#### 5 参考文献

- Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 325-339 [PMID: 23149850 DOI: 10.1245/s10434-012-2513-1]
- Shi Y, Song Q, Yu S, Hu D, Zhuang X. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma overexpression promotes cell proliferation and inhibits cell apoptosis of hepatocellular carcinoma via inhibiting miR-199a expression. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 2303-2310 [PMID: 26347410 DOI: 10.2147/OTT.S86807]
- Yoneda N, Matsui O, Kobayashi S, Kitao A, Kozaka K, Inoue D, Yoshida K, Minami T, Koda W, Gabata T. Current status of imaging biomarkers predicting the biological nature of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2019; 37: 191-208 [PMID: 30712167 DOI: 10.1007/s11604-019-00817-3]
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-67 [PMID: 9862851 DOI: 10.1002/hep.510290145]
- Zhang ZM, Lai EC, Zhang C, Yu HW, Liu Z, Wan BJ, Liu

- LM, Tian ZH, Deng H, Sun QH, Chen XP. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Int J Surg* 2015; 20: 8-16 [PMID: 26026424 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.009]
- Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P, Patt YZ. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 386-391 [PMID: 9708639 DOI: 10.1097/00000421-199808000-00014]
- Chaiterakij R, Roberts LR. Genetic alterations in advanced HBV-related HCC with portal vein tumor thrombosis: insights from next generation DNA sequencing. *J Hepatol* 2013; 58: 1042-1044 [PMID: 23220253 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.046]
- Li N, Guo W, Shi J, Xue J, Hu H, Xie D, Wu M, Cheng S. Expression of the chemokine receptor CXCR4 in human hepatocellular carcinoma and its role in portal vein tumor thrombus. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 156 [PMID: 21110890 DOI: 10.1186/1756-9966-29-156]
- Liu S, Guo W, Shi J, Li N, Yu X, Xue J, Fu X, Chu K, Lu C, Zhao J, Xie D, Wu M, Cheng S, Liu S. MicroRNA-135a contributes to the development of portal vein tumor thrombus by promoting metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 389-396 [PMID: 21888875 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.008]
- Kondo K, Chijiwa K, Kai M, Otani K, Nagaike K, Ohuchida J, Hiyoshi M, Nagano M. Surgical strategy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus based on prognostic factors. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1078-1083 [PMID: 19296182 DOI: 10.1007/s11605-009-0854-2]
- Ye JZ, Wang YY, Bai T, Chen J, Xiang BD, Wu FX, Li LQ. Surgical resection for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in the Asia-Pacific region beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer treatment algorithms: a review and update. *Oncotarget* 2017; 8: 93258-93278 [PMID: 29190996 DOI: 10.18632/oncotarget.18735]
- Sandrasegaran K, Tahir B, Nutakki K, Akisik FM, Bodanapally U, Tann M, Chalasani N. Usefulness of conventional MRI sequences and diffusion-weighted imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombus in cirrhotic patients. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 1211-1219 [PMID: 24261359 DOI: 10.2214/AJR.12.10171]
- Sun J, Shi J, Huang B, Cheng F, Guo W, Lau WY, Cheng S. The degree of hepatic arterial blood supply of portal vein tumor thrombus in patients with hepatocellular carcinoma and its impact on overall survival after transarterial chemoembolization. *Oncotarget* 2017; 8: 79816-79824 [PMID: 29108363 DOI: 10.18632/oncotarget.19767]
- Katagiri S, Yamamoto M. Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus. *Surg Today* 2014; 44: 219-226 [PMID: 23591833 DOI: 10.1007/s00595-013-0585-6]
- 程树群, 吴孟超, 程红岩, 陈汉. 原发性肝癌癌栓分型的探讨. *中国现代普通外科进展* 2003; 6: 171-173
- 刘允怡. 肝癌合并门静脉癌栓现存分期的不足. *中华消化外科杂志* 2018; 5: 423-435 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.05.001]
- Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 1274-1283 [PMID: 20112254 DOI: 10.1002/hep.23485]
- Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, Santoro A, Beaugrand M, Sangiovanni A, Porta C, Gerken G, Marrero JA, Nadel A, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Llovet JM. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821-829 [PMID: 22727733]

- DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.014]
- 19 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 D, 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]
  - 20 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. 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 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
  - 21 Ho MC, Hasegawa K, Chen XP, Nagano H, Lee YJ, Chau GY, Zhou J, Wang CC, Choi YR, Poon RT, Kokudo N. Surgery for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Consensus Report from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014). *Liver Cancer* 2016; 5: 245-256 [PMID: 27781197 DOI: 10.1159/000449336]
  - 22 Cheng S, Chen M, Cai J; National Research Cooperative Group for Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: 2016 edition. *Oncotarget* 2017; 8: 8867-8876 [PMID: 27780939 DOI: 10.18632/oncotarget.12817]
  - 23 Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014; 146: 1691-700.e3 [PMID: 24583061 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.032]
  - 24 Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, Okusaka T, Miyayama S, Tsuchiya K, Ueshima K, Hiraoka A, Ikeda M, Ogasawara S, Yamashita T, Minami T, Yamakado K; Liver Cancer Study Group of Japan. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2014; 3: 458-468 [PMID: 26280007 DOI: 10.1159/000343875]
  - 25 Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, Milionis H, Tzimas P, Roukos D, Pentheroudakis G, Felekouras E. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 195-208 [PMID: 29258719 DOI: 10.1016/j.ejso.2017.11.022]
  - 26 Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Kaneko S, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol* 2016; 65: 938-943 [PMID: 27266618 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.044]
  - 27 Liu J, Wang Y, Zhang D, Liu B, Ou Q. Comparison of survival and quality of life of hepatectomy and thrombectomy using total hepatic vascular exclusion and chemotherapy alone in patients with hepatocellular carcinoma and tumor thrombi in the inferior vena cava and hepatic vein. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 186-194 [PMID: 22081008 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834dda64]
  - 28 Kamiyama T, Kakisaka T, Orimo T, Wakayama K. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *World J Hepatol* 2017; 9: 1296-1304 [PMID: 29359012 DOI: 10.4254/wjh.v9.i36.1296]
  - 29 Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, White S, Rilling W, Gamblin TC. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 659-666 [PMID: 28552299 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.04.016]
  - 30 Im JH, Yoon SM, Park HC, Kim JH, Yu JI, Kim TH, Kim JW, Nam TK, Kim K, Jang HS, Kim JH, Kim MS, Yoon WS, Jung I, Seong J. Radiotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis in a hepatitis B endemic area. *Liver Int* 2017; 37: 90-100 [PMID: 27317941 DOI: 10.1111/liv.13191]
  - 31 Ban D, Shimada K, Yamamoto Y, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T. Efficacy of a hepatectomy and a tumor thrombectomy for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus extending to the main portal vein. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1921-1928 [PMID: 19727969 DOI: 10.1007/s11605-009-0998-0]
  - 32 Peng SY, Wang XA, Huang CY, Li JT, Hong DF, Wang YF, Xu B. Better surgical treatment method for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4527-4535 [PMID: 30386102 DOI: 10.3748/wjg.v24.i40.4527]
  - 33 Li H, Li B, Wei Y. Hepatocellular carcinoma patients with left portal vein tumor thrombus may benefit from left hemihepatectomy with caudate lobectomy. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1451-1455 [DOI: 10.5754/hge13045]
  - 34 Chok KS, Cheung TT, Chan SC, Poon RT, Fan ST, Lo CM. Surgical outcomes in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis. *World J Surg* 2014; 38: 490-496 [PMID: 24132826 DOI: 10.1007/s00268-013-2290-4]
  - 35 Lin DX, Zhang QY, Li X, Ye QW, Lin F, Li LL. An aggressive approach leads to improved survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 139-149 [PMID: 20340033 DOI: 10.1007/s00432-010-0868-x]
  - 36 Xiang X, Lau WY, Wu ZY, Zhao C, Ma YL, Xiang BD, Zhu JY, Zhong JH, Li LQ. Transarterial chemoembolization versus best supportive care for patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2019 [PMID: 31005471 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.03.042]
  - 37 Kishore S, Friedman T, Madoff DC. Update on Embolization Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2017; 19: 40 [PMID: 28421483 DOI: 10.1007/s11912-017-0597-2]
  - 38 Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41-52 [PMID: 19908093 DOI: 10.1007/s00270-009-9711-7]
  - 39 Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, Shindoh J, Takemura N, Aoki T, Sakamoto Y, Makuuchi M, Sugawara Y, Kokudo N. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *J Hepatol* 2014; 61: 583-588 [PMID: 24798618 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.032]
  - 40 Li N, Feng S, Xue J, Wei XB, Shi J, Guo WX, Lau WY, Wu MC, Cheng SQ, Meng Y. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 549-556 [PMID: 27317960 DOI: 10.1016/j.hpb.2016.04.003]
  - 41 Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Tahara M, Nakagawa T, Kamachi H, Taguchi H, Shirato H, Matsushita M, Todo S. Efficacy of preoperative radiotherapy to portal vein tumor

- thrombus in the main trunk or first branch in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 363-368 [PMID: 17929118 DOI: 10.1007/s10147-007-0701-y]
- 42 Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Ohtomo K. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Ann Surg* 2001; 233: 379-384 [PMID: 11224626 DOI: 10.1097/0000658-200103000-00012]
- 43 Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A 3rd, Espat J, Bilbao JL, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microspheres brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 13-23 [PMID: 17448867 DOI: /10.1016/j.ijrobp.2006.11.060]
- 44 Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, Mulcahy M, Liu D, Chrisman H, Resnick S, Nemcek AA Jr, Vogelzang R, Salem R. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 522-529 [PMID: 16729228 DOI: 10.1007/s00270-005-0171-4]
- 45 Abouchaleh N, Gabr A, Ali R, Al Asadi A, Mora RA, Kallini JR, Mouli S, Riaz A, Lewandowski RJ, Salem R. 90 Y Radioembolization for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis: Long-Term Outcomes in a 185-Patient Cohort. *J Nucl Med* 2018; 59: 1042-1048 [PMID: 29217739 DOI: 10.2967/jnumed.117.199752]
- 46 Semaan S, Makkar J, Lewis S, Chatterji M, Kim E, Taouli B. Imaging of Hepatocellular Carcinoma Response After 90Y Radioembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209: W263-W276 [PMID: 29072955 DOI: 10.2214/AJR.17.17993]
- 47 Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, Rolland Y, Pracht M, Guillygomarc'h A, Boudjema K, Lenoir L, Adhoute X, Rohou T, Boucher E, Clément B, Blanc JF, Garin E. Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 635-643 [PMID: 26455499 DOI: 10.1007/s00259-015-3210-7]
- 48 Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R, Kennedy A. General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: an international working group report. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 337-341 [PMID: 20921882 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181ec61bb]
- 49 Barone C, Koeberle D, Metselaar H, Parisi G, Sansonno D, Spinzi G. Multidisciplinary approach for HCC patients: hepatology for the oncologists. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 2: ii15-ii23 [PMID: 23715939 DOI: 10.1093/annonc/mdt053]
- 50 Qi X, Liu L, Wang D, Li H, Su C, Guo X. Hepatic resection alone versus in combination with pre- and post-operative transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2015; 6: 36838-36859 [PMID: 26451613 DOI: 10.18632/oncotarget.5426]
- 51 Cheng HY, Wang X, Chen D, Xu AM, Jia YC. The value and limitation of transcatheter arterial chemoembolization in preventing recurrence of resected hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3644-3646 [PMID: 15962394 DOI: 10.3748/wjg.v11.i23.3644]
- 52 Ren ZG, Lin ZY, Xia JL, Ye SL, Ma ZC, Ye QH, Qin LX, Wu ZQ, Fan J, Tang ZY. Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: a retrospective control study. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2791-2794 [PMID: 15334671 DOI: 10.3748/wjg.v10.i19.2791]
- 53 Lee HS, Choi GH, Choi JS, Kim KS, Han KH, Seong J, Ahn SH, Kim DY, Park JY, Kim SU, Kim BK. Surgical resection after down-staging of locally advanced hepatocellular carcinoma by localized concurrent chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3646-3653 [PMID: 24916746 DOI: 10.1245/s10434-014-3652-3]
- 54 Chong JU, Choi GH, Han DH, Kim KS, Seong J, Han KH, Choi JS. Downstaging with Localized Concurrent Chemoradiotherapy Can Identify Optimal Surgical Candidates in Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3308-3315 [PMID: 30083834 DOI: 10.1245/s10434-018-6653-9]
- 55 Lee IJ, Chung JW, Kim HC, Yin YH, So YH, Jeon UB, Jae HJ, Cho BH, Park JH. Extrahepatic collateral artery supply to the tumor thrombi of hepatocellular carcinoma invading inferior vena cava: the prevalence and determinant factors. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 22-29 [PMID: 19026566 DOI: 10.1016/j.jvir.2008.09.030]
- 56 Li AJ, Zhou WP, Lin C, Lang XL, Wang ZG, Yang XY, Tang QH, Tao R, Wu MC. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: a new classification for surgical guidance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 263-269 [PMID: 23742771]
- 57 Florman S, Weaver M, Primeaux P, Killackey M, Sierra R, Gomez S, Haque S, Regenstein F, Balart L. Aggressive resection of hepatocellular carcinoma with right atrial involvement. *Am Surg* 2009; 75: 1104-1108 [PMID: 19927515]
- 58 Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, Kakisaka T, Kamachi H, Tsuruga Y, Nakanishi K, Shimamura T, Todo S, Taketomi A. Surgical management of hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the inferior vena cava or right atrium. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 259 [PMID: 24093164 DOI: 10.1186/1477-7819-11-259]
- 59 Sakamoto K, Nagano H. Outcomes of surgery for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava or right atrium. *Surg Today* 2018; 48: 819-824 [PMID: 29279997 DOI: 10.1007/s00595-017-1619-2]
- 60 Satoh S, Ikai I, Honda G, Okabe H, Takeyama O, Yamamoto Y, Yamamoto N, Iimuro Y, Shimahara Y, Yamaoka Y. Clinicopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi. *Surgery* 2000; 128: 779-783 [PMID: 11056440 DOI: 10.1067/msy.2000.108659]
- 61 Navadgi S, Chang CC, Bartlett A, McCall J, Pandanaboyana S. Systematic review and meta-analysis of outcomes after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) with and without bile duct thrombus. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 312-316 [PMID: 27037199 DOI: 10.1016/j.hpb.2015.12.003]
- 62 Lee JS, Heo J, Libbrecht L, Chu IS, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, Mikaelyan A, Roberts LR, Demetris AJ, Sun Z, Nevens F, Roskams T, Thorgeirsson SS. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006; 12: 410-416 [PMID: 16532004 DOI: 10.1038/nm1377]
- 63 Oba A, Takahashi S, Kato Y, Gotohda N, Kinoshita T, Shibasaki H, Ikeda M, Konishi M. Usefulness of resection for hepatocellular carcinoma with macroscopic bile duct tumor thrombus. *Anticancer Res* 2014; 34: 4367-4372 [PMID: 25075073]
- 64 Miyazaki M, Yoshitomi H, Miyakawa S, Uesaka K, Unno M, Endo I, Ota T, Ohtsuka M, Kinoshita H, Shimada K, Shimizu H, Tabata M, Chijiwa K, Nagino M, Hirano S, Wakai T, Wada K, Isayama H, Okusaka T, Tsuyuguchi T, Fujita N, Furuse J, Yamao K, Murakami K, Yamazaki H, Kijima H, Nakanuma Y, Yoshida M, Takayashiki T, Takada T. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 249-273 [PMID: 25787274 DOI: 10.1002/jhbp.233]
- 65 张修平, 王康, 程树群. 原发性肝细胞癌合并门静脉癌栓非手术

- 治疗进展. 中国实用外科杂志 2016; 36: 702-705 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.06.32]
- 66 Xiangj L, Weifeng T, Bin Y, Chen L, Xiaoqing J, Baihe Z, Feng S, Mengchao W. Surgery of hepatocellular carcinoma complicated with cancer thrombi in bile duct: efficacy for criteria for different therapy modalities. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 1033-1039 [PMID: 19421771 DOI: 10.1007/s00423-009-0496-6]
- 67 Gao J, Zhang Q, Zhang J, Kong J, Wang S, Ding X, Ke S, Sun W. Radiofrequency Ablation of the Main Lesion of Hepatocellular Carcinoma and Bile Duct Tumor Thrombus as a Radical Therapeutic Alternative: Two Case Reports. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1122 [PMID: 26166111 DOI: 10.1097/MD.0000000000001122]
- 68 Ebara C, Yamazaki S, Moriguchi M, Mitsuka Y, Funada T, Higaki T, Takayama T. Complete remission by transarterial infusion with cisplatin for recurrent bile duct tumor thrombus of hepatocellular carcinoma: report of a case. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 78 [PMID: 23521831 DOI: 10.1186/1477-7819-11-78]
- 69 Liu A, Wang H, Bo W, Feng Y, Tian L, Zhang H, Zhang M, Hu Y. Extrahepatic bile duct resection in patients with hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombi. *Chin J Hepatobiliary Surg* 2018; 24: 395-399 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.06.009]
- 70 Moon DB, Hwang S, Wang HJ, Yun SS, Kim KS, Lee YJ, Kim KH, Park YK, Xu W, Kim BW, Lee DS, Lee DH, Kim HJ, Lim JH, Choi JS, Park YH, Lee SG. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a Korean multicenter study. *World J Surg* 2013; 37: 443-451 [PMID: 23188531 DOI: 10.1007/s00268-012-1845-0]
- 71 Yeh TS, Wang F, Chen TC, Yeh CN, Yu MC, Jan YY, Chen MF. Expression profile of microRNA-200 family in hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus. *Ann Surg* 2014; 259: 346-354 [PMID: 24135722 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000223]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

## 大蒜素对胃癌细胞化疗增敏机制研究

王浩冉, 潘元明, 张玲

王浩冉, 内蒙古科技大学包头医学院中心临床学院消化内科 内蒙古自治区包头市 014040

潘元明, 中国人民解放军总医院第七医学中心消化内科 北京市 100700

张玲, 内蒙古自治区包头市中心医院消化内科 内蒙古自治区包头市 014040

王浩冉, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 内蒙古自然科学基金项目, No. 2016MS0894; 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目, No. YKD2018KJBW(LH)083.

作者贡献分布: 王浩冉、潘元明及张玲对此文所作贡献均等; 此课题由潘元明与张玲设计; 研究过程由王浩冉、潘元明及张玲操作完成; 研究用新试剂与分析工具由潘元明与张玲提供; 数据分析由王浩冉、潘元明及张玲完成; 本论文写作由王浩冉、潘元明及张玲共同完成.

通讯作者: 张玲, 副主任医师, 014040, 内蒙古自治区包头市东河区环城路61号, 内蒙古自治区包头市中心医院消化内科. [nmgbt2013@163.com](mailto:nmgbt2013@163.com)  
电话: 0471-6955334

收稿日期: 2019-07-19

修回日期: 2019-09-23

接受日期: 2019-09-30

在线出版日期: 2019-10-28

### Mechanism for allicin to sensitize gastric cancer cells to chemotherapy

Hao-Ran Wang, Yuan-Ming Pan, Ling Zhang

Hao-Ran Wang, Department of Gastroenterology, Central Clinical College of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Yuan-Ming Pan, the Seventh Medical Center, Department of Gastroenterology, General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100700, China

Ling Zhang, Department of Gastroenterology, Baotou Central Hospital, Inner Mongolia Autonomous Region, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Supported by: Inner Mongolia Natural Science Fund Project, No. 2016MS0894; 2. Science and Technology Project of Inner Mongolia Medical University, No. YKD2018KJBW(LH)083.

Corresponding author: Ling Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Baotou Central Hospital, 61 Huancheng Road, Donghe District, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China. [nmgbt2013@163.com](mailto:nmgbt2013@163.com)

Received: 2019-07-19

Revised: 2019-09-23

Accepted: 2019-09-30

Published online: 2019-10-28

### Abstract BACKGROUND

It is reported that diallyl trisulfide (DATS) can promote metaphase arrest of gastric cancer cells (GCC). We found that DATS can increase the expression of cyclin B1 (CCNB1), and many studies reported that the expression of CCNB1 decreased after metaphase arrest induced by drug treatment. Moreover, a few studies reported that overexpression of CCNB1 can promote the sensitivity of GCC to docetaxel (DOC). However, whether DATS promotes the sensitivity of GCC to DOC through overexpression of CCNB1 is still unclear.

### AIM

To investigate the sensitization effect of allicin on GCC to chemotherapeutic drug DOC and the underlying mechanism.

### METHODS

BGC823 cells at logarithmic growth phase were cultured *in vitro*. Flow cytometry was used to determine the effect of allicin on BGC823 cell proliferation to determine the optimal drug concentration and treatment duration. The proliferation and apoptosis of BGC823 cells in blank control cells, DATS treated cells, DOC treated cells, and DATS + DOC treated cells were analyzed by flow

cytometry. The expression of CCNB1 was determined by Western blot to determine the role of CCNB1 in DATS-mediated sensitization of GCC to chemotherapy.

## RESULTS

DATS can inhibit BGC823 cell proliferation, and the optimal contraction and treatment duration were 25 mol/L and 12 hours, respectively. During the process of BGC823 cell proliferation, DATS induced the increase of CCNB1 expression. The apoptosis rate, G2/M cell ratio, and CCNB1 expression level in BGC823 cells treated with DOC alone, DATS alone, and DOC plus DATS were significantly higher than those in blank control cells ( $P < 0.05$ ), and the effects in cells treated with DOC plus DATS were significantly higher than those in cells treated with DOC or DATS alone ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

DATS can inhibit the proliferation of BGC823 cells. DATS can synergistically increase the sensitivity of GCC to DOC chemotherapy *via* mechanisms possibly related to the increased expression of CCNB1 protein.

**Key Words:** Allicin; Gastric cancer BGC823 cells; Docetaxel; Cell cycle

Wang HR, Pan YM, Zhang L. Mechanism for allicin to sensitize gastric cancer cells to chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1248-1255

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1248.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1248>

## 摘要

### 背景

研究报道大蒜素(diallyl trisulfide, DATS)可以促进胃癌细胞(gastric cancer cells, GCC)中期阻滞, 我们发现DATS引起细胞周期蛋白B1(cyclinB1, CCNB1)表达增加, 而多数报道CCNB1在药物处理后中期阻滞阶段表达降低, 也有少数报道过表达CCNB1可以促进肿瘤的化疗敏感性, 因此DATS是否可以通过CCNB1的过表达促进多西紫杉醇(docetaxel, DOC)对GCC的敏感性。

### 目的

研究DATS对GCC化疗药物DOC的增敏作用及其作用机制。

### 方法

体外培养并取对数生长期BGC823细胞进行实验; 采用流式细胞术检测大蒜素对BGC823细胞的增殖情况的影响, 从而选择最佳药物浓度和作用时间; 运用流式细胞术检测技术分析对照组、DATS组、DOC组、DATS+DOC组各组中BGC823细胞的增殖以及凋亡情况; Western blotting法测定CCNB1的表达水平

变化规律, 从而分析判断CCNB1在DATS介导的化疗增敏效应中的作用。

## 结果

DATS具有抑制BGC823细胞增殖的作用, 其25 μmol/L DATS作用12 h对BGC823细胞增殖的抑制作用最明显, DATS作用于BGC823细胞过程中诱导CCNB1表达增加; DOC组、DATS组和联合组BGC823细胞凋亡率、G2/M期细胞比例、CCNB1表达水平均显著高于空白对照组, 具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其中联合组作用分别显著高于DOC组与DATS组, 具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

DATS可抑制BGC823细胞的增殖, DATS可以协同增加GCC对DOC的化疗敏感性, 其作用机制可能与诱导CCNB1的蛋白的表达增加有关。

**关键词:** 大蒜素; 胃癌BGC823细胞; 多西紫杉醇; 细胞周期

## 核心提要:

目前大量研究发现大蒜素(diallyl trisulfide, DATS)对胃癌细胞(gastric cancer cells, GCC)的增殖、分化有一定的抑制作用, 但具体作用机制尚不清楚。本研究使用胃癌BGC823细胞系, 采用流式细胞术、Western blotting等方法发现DATS对GCC的多西紫杉醇化疗有增敏作用且与细胞周期蛋白B1的表达有关。

王浩冉, 潘元明, 张玲. 大蒜素对胃癌细胞化疗增敏机制研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1248-1255

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1248.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1248>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的恶性肿瘤之一, 根据国际癌症研究机构的统计数据, 我国的GC发病和死亡例数均约占世界的50%<sup>[1,2]</sup>, 一般到典型临床症状出现的时候, 疾病已经发展到进展期<sup>[3]</sup>, 因此GC严重威胁着我国人民群众的健康。对于进展期GC的综合治疗中化疗仍是重要的方式, 其中多西紫杉醇(docetaxel, DOC)是应用最广泛的紫杉烷类化疗药物, 主要作用在细胞微管系统, 与微管的β-tubulin结合, 抑制微管解聚<sup>[4-6]</sup>, 并可特异性作用于细胞周期的M期, 通过阻断细胞周期中的M期, 使细胞不能分化, 从而发挥其抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>, 但DOC的毒性比紫杉醇大, 而且经常与其他化疗药物一起使用, 化疗药物的毒副作用和耐药性一直是进展期肿瘤治疗领域中的热点、难点问题<sup>[8]</sup>, 如何利用天然化合物来增加化疗药物的敏感性及降低毒性作用是一种潜在的治疗策略。既往研究提示大蒜素(diallyl trisulfide, DATS)具有抗癌和抑癌作用<sup>[9,10]</sup>, DATS是大蒜中主要的生物活

性物质, 1944年, 曾有人首次在实验室中分离并研究了蒜氨酸<sup>[11]</sup>, 蒜氨酸是由蒜氨酸上的蒜氨酸酶(S-烯丙基-半胱氨酸亚砷)形成的, 蒜氨酸具有手性, 仅作为外消旋酶存在, 当大蒜粉碎时, 蒜素与蒜氨酸酶相互作用, 形成大蒜素, 它是大蒜中存在的一种含硫化合物的特有成分, 是多种含硫化合物的复合体, 有大量研究发现DATS能够抑制包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌、肝癌、结肠癌等多种肿瘤细胞的增殖<sup>[12,13]</sup>, 近年来部分研究提示DATS可以抑制胃癌细胞(gastric cancer cells, GCC)的增殖, 本课题组的前期试验证实DATS可以阻止细胞进入有丝分裂期, 发生G2/M期阻滞, 因此可以起到抑制细胞增殖的作用。

真核细胞的细胞周期分为G0/G1期、S期和G2/M期, 质量控制检查点的失败或调控分子的失衡, 包括周期蛋白、周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinases, CDKs)和CDK抑制剂, 在癌症的发展中起着重要作用<sup>[14,15]</sup>。细胞周期蛋白B1(cyclinB1, CCNB1)是一种重要的细胞周期调节蛋白, 特别是CCNB1和CDK2是有丝分裂促进因子的组成部分, 是G2-M转化的关键角色<sup>[16-19]</sup>。CDK2的表达水平在整个细胞周期中通常是恒定的, 而CCNB1的表达是循环的, 并在G2-M转变时达到峰值<sup>[16,20]</sup>。另外有研究发现半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, Caspase-3)在细胞凋亡中发挥着重要作用, 与真核细胞的凋亡密切相关, 在细胞凋亡的级联反应过程中, Caspase-3是细胞凋亡的执行蛋白, 参与多种因素诱导的细胞凋亡, 是级联反应中最关键的效应蛋白酶, 在凋亡的病理过程中发挥重要作用<sup>[21]</sup>。因此本研究通过体外培养人BGC823细胞并给予DATS+DOC联合作用, 观察DATS对BGC823细胞对DOC化疗敏感性的作用, 并初步探讨了CCNB1是否参与了DATS对GCC的化疗敏感性的作用, 为临床上进展期GC的化疗提供理论依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 细胞株人胃腺癌细胞株BGC-823细胞(购自上海图赫实业公司), BGC823细胞培养于1640细胞培养基(美国Gibco公司); 多西紫杉醇(杭州赛诺菲制药公司, 批号: J20150083); 大蒜素注射液(购自上海禾丰制药公司, 批号: H31022371), 兔抗人FHIT单克隆抗体(Abcam公司), 辣根过氧化物酶标记羊抗兔IgG抗体(北京中杉金桥公司); 兔抗caspase-3单克隆抗体(北京百奥莱博科技公司); 4, 6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI溶液)(DAKE公司), PBS缓冲液(美国Gibco公司); 碘化丙啶(propidium iodide, PI)(北京百奥莱博科技公司); 诺考达唑(武汉欣欣佳丽生物科技有限公司);  $\beta$ -actin单克隆抗体(Cell Signaling

Technology公司); SDS-PAGE试剂(Sigma公司); RIPA蛋白裂解液(Beyo time公司); Annexin V-FITC/PI双染试剂盒(碧波公司); 蛋白定量试剂盒(上海碧云天生物公司); ECL超敏发光液(北京普利莱公司); Cell Analyzer CA-II型流式细胞仪(德国Partec公司); Multicycle 流式细胞仪细胞(美国Phoenix Flow Systems公司); BX43型光学显微镜(日本Olympus公司); ChemDoc XRS型化学发光成像仪(美国Bio-red公司); 5804R型高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司); Odyssey凝胶成像系统(美国LICOR公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 流式细胞术检测BGC823细胞周期分析: 取对数生长期的BGC823细胞, 按 $1 \times 10^6$  cells/mL以1 mL加至24孔板, 再加入1 mL/孔的0  $\mu$ mol/L、25  $\mu$ mol/L、50  $\mu$ mol/L、100  $\mu$ mol/L浓度的DATS, 每组分别作用0 h、12 h、24 h、48 h、72 h, 37  $^{\circ}$ C培养后收获, 用PBS缓冲液(0.01 mol/L, pH7.4)洗涤, 离心弃上清, 沉淀的细胞在不断振荡下逐滴加入1 mL无水乙醇进行固定, 置4  $^{\circ}$ C保存待测。然后用将固定的细胞离心, 弃乙醇, 用PBS洗涤, 将细胞悬浮于1 mL预处理液(2.1%柠檬酸, 0.5% Tween 20)中, 37  $^{\circ}$ C水浴轻摇10 min, 然后加入DAPI染液, 4  $^{\circ}$ C避光孵育30 min以上, 并用流式细胞仪进行检测。检测结果用专用分析软件进行细胞周期分析。

1.2.2 DATS与DOC单独及联合作用对BGC823细胞凋亡的影响: 各组细胞经胰酶消化, 4  $^{\circ}$ C离心5 min收集细胞, 用预冷的PBS洗涤溶液洗涤2次后, 制备浓度约 $1 \times 10^5$ 的单细胞混悬液, 加入100  $\mu$ L缓冲液, 再加入5  $\mu$ L Annexin V-FITC和5  $\mu$ L PI混匀, 避光室温孵育10 min后, 分别加入400  $\mu$ L缓冲液并混匀后1 h内通过流式细胞仪检测并分析细胞凋亡情况。

1.2.3 Western blotting法检测CCNB1蛋白的表达水平: 收集各组细胞, 加入RIPA蛋白裂解液, 4  $^{\circ}$ C 12000 g离心20 min, 取上清, BCA蛋白定量试剂盒检测各组细胞总蛋白浓度, 蛋白样品与5 $\times$ 上样缓冲液按4:1比例涡旋均匀, 煮沸10 min, 冷却至室温后, -20  $^{\circ}$ C保存备用。等量蛋白SDS-PAGE电泳分离蛋白, 80 V恒压电泳30 min, 换电压为120 V, 继续电泳150 min左右, 依据蛋白分子大小而定。将蛋白转移到硝酸纤维素膜上, 5%脱脂奶粉的TBST液(Tris-缓冲盐溶液)封闭1 h, 洗膜后加入按照1:1000稀释的兔抗人FHIT多克隆抗体, 4  $^{\circ}$ C孵育摇床过夜。TBST充分洗膜, 10 min/次, 洗3次。洗膜后, 用1:3000的辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG抗体、caspase-3(1:1000)一抗溶液, 室温条件下孵育1 h, TBST充分洗膜, 10 min/次, 洗3次, 使用ECL显色, 按照说明书进行显色、曝光、显影、定影, 同样方法, 以 $\beta$ -actin(1:56000稀释)作为内参照。



通过Odyssey凝胶成像系统对实验结果进行拍照记录, 并进行蛋白条带灰度分析。

**统计学处理** 均运用SPSS 17.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean±SD表示, 组间均数两两比较采用 $t$ 检验, 统计分析采用单因素方差分析或双因素方差分析及重复测量设计的方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 DATS对BGC823细胞的细胞周期各时相的影响** BGC823细胞的细胞周期经DATS处理后均发生了明显的变化, 与空白对照组相比主要表现为G1期细胞减少, G2/M期细胞增多, 表明BGC823细胞经DATS处理后细胞周期阻滞于G2/M期, 且大蒜素浓度为25  $\mu\text{mol/L}$ 、作用时间为12 h时对BGC823细胞的抑制作用最明显(图1)。在实验中进一步运用免疫荧光和流式细胞术对DATS作用后的BGC823细胞进行分析, 发现DATS作用于BGC823细胞后, 细胞内出现CCNB1的累积现象, 对BGC823细胞进行同步化处理后再使用25  $\mu\text{mol/L}$  DATS作用于BGC823细胞结果DATS组的CCNB1的蛋白表达水平升高(图2, 3)。同时也证实DATS处理后引起了细胞中期阻滞和凋亡的增加。

**2.2 DATS与DOC单独及联合作用对BGC823细胞凋亡的影响** DATS组、DOC组和联合组细胞凋亡率均显著高于空白对照组( $P<0.05$ ), 且DATS+DOC联合组显著高于DOC组( $P<0.05$ )(图4)。

**2.3 DATS与DOC单独及联合作用对BGC823细胞周期的影响** DATS组、DOC组和联合组BGC823细胞周期G2/M期比例显著高于空白对照组( $P<0.05$ ); DOC组和联合组BGC823细胞周期G1期比例显著低于空白对照组( $P<0.05$ ); 联合组胃癌BGC823细胞周期G1期比例显著低于DATS组和DOC组( $P<0.05$ ); G2/M期比例显著高于DATS组和DOC组( $P<0.05$ )(图5)。

**2.4 DATS与DOC单独及联合作用CCNB1表达情况** Western blotting结果显示各组分别给药后胃癌BGC823细胞中CCNB1表达在联合给药后表达显著增加, 活化型caspase-3表达增加(图6)。

## 3 讨论

GC是消化道恶性肿瘤中最常见的肿瘤之一, 可在任何年龄段发病, 40-60岁之间居多, GC的病因不明, 可能与饮食、生活方式、环境因素、遗传、心理因素和幽门螺杆菌感染等许多因素有关<sup>[22,23]</sup>。目前早期GC的治疗多通过手术方式进行治疗, 而进展期GC, 除手术治疗外还需要更多的综合治疗, 目前进展期GC的一线化疗大多是多种细胞毒性药物<sup>[24]</sup>, 且单一化疗的效果有限, 需要

研究新的更为有效的化疗药物或化疗方案。本课题研究了DATS对BGC823细胞的抑制肿瘤细胞增殖的作用效果, 并探讨了DATS对GCC化疗药物DOC的增敏作用及其作用机制。

DATS是大蒜粉碎后加水蒸馏而得到的大蒜挥发油, 其主要成分为二烯丙三硫<sup>[25,26]</sup>, 具有天然性和低毒性的特点, 已有研究发现, 较低浓度的DATS即可抑制肿瘤细胞迁移, 诱导细胞凋亡<sup>[27,28]</sup>。目前有大量研究表明DATS对多种肿瘤细胞的生长、增殖、分化有一定的抑制作用<sup>[13,29-31]</sup>, 本实验已证实不同浓度的DATS作用于BGC823细胞后, 细胞凋亡率测定结果显示, DATS浓度为25  $\mu\text{mol/L}$ 、作用时间为12 h时肿瘤细胞中期阻滞和凋亡增加, DATS作用于培养细胞后, 流式细胞仪检测及镜下的形态学观察结果显示, 细胞周期大多被阻滞于M期, 同时可以促进CCNB1的累积。

在临床上DATS作为治疗恶性肿瘤的辅助用药已经得到广泛的应用, Gao等<sup>[32]</sup>研究证明联合应用DATS后可以增强化疗药物环磷酰胺的药物作用, 明显降低肿瘤的生长。谢军等<sup>[33]</sup>研究也发现, DATS联合环磷酰胺对肿瘤细胞增值抑制作用明显高于单一环磷酰胺用药组。另外, 有研究发现DATS具有增强化疗药物5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)诱导肝癌细胞的细胞毒性<sup>[10]</sup>。因此, 联合应用DATS对化疗药物的增敏作用在少许实验中已经证实, 本实验通过DATS与DOC单独或联合作用检测对BGC823细胞凋亡及细胞周期的结果显示: 与单用DOC组比较, 联合组能够更加显著的将胃癌BGC823细胞周期阻滞于G2/M期, 抑制细胞有丝分裂, 显著提高BGC823细胞凋亡率, 提示DATS能够增强胃癌BGC823细胞对DOC化疗敏感性, 即DATS对BGC823有化疗增敏作用。进一步我们应用Western blotting检测DATS作用前后CCNB1表达的变化, 结果显示, 空白对照组、DATS组、DOC组中CCNB1表达量少, DATS+DOC组的CCNB1表达较前3组明显表达增多, 表明DATS都能够促进GCC的凋亡, 且两者具有协同作用, 这种促凋亡作用可能与CCNB1过表达相关, 其具体机制有待于进一步阐明。

综上所述, DATS可增强BGC823细胞对DOC化疗敏感性, 可能与诱导CCNB1的蛋白的表达增加有关, 具体机制需进一步研究。

### 文章亮点

#### 实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是全球常见的恶性肿瘤, 晚期患者预后相对较差, 而进展期GC的治疗多通过手术或联

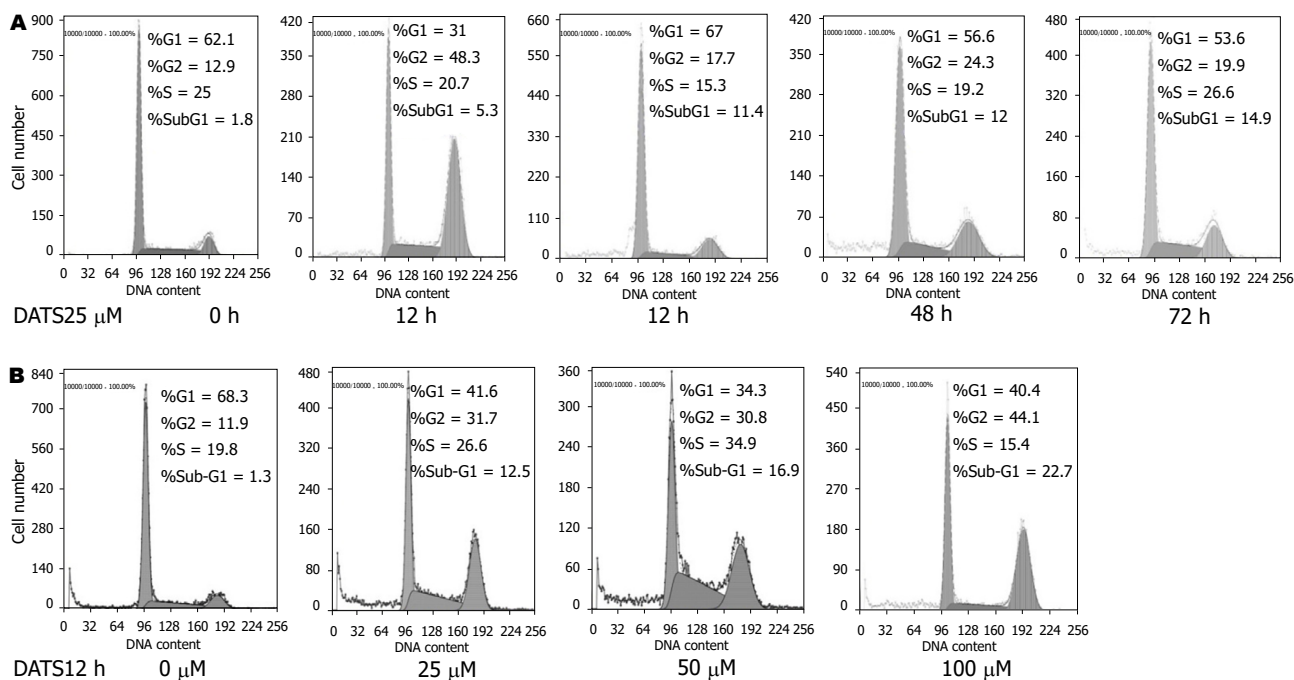


图 1 DATS促进胃癌细胞BGC823发生中期阻滞. A: 25 μmol/L DATS处理BGC823胃癌细胞不同时间段, 观察细胞周期的变化; B: 以不同DATS浓度分别处理BGC823 12 h. DATS: 大蒜素.

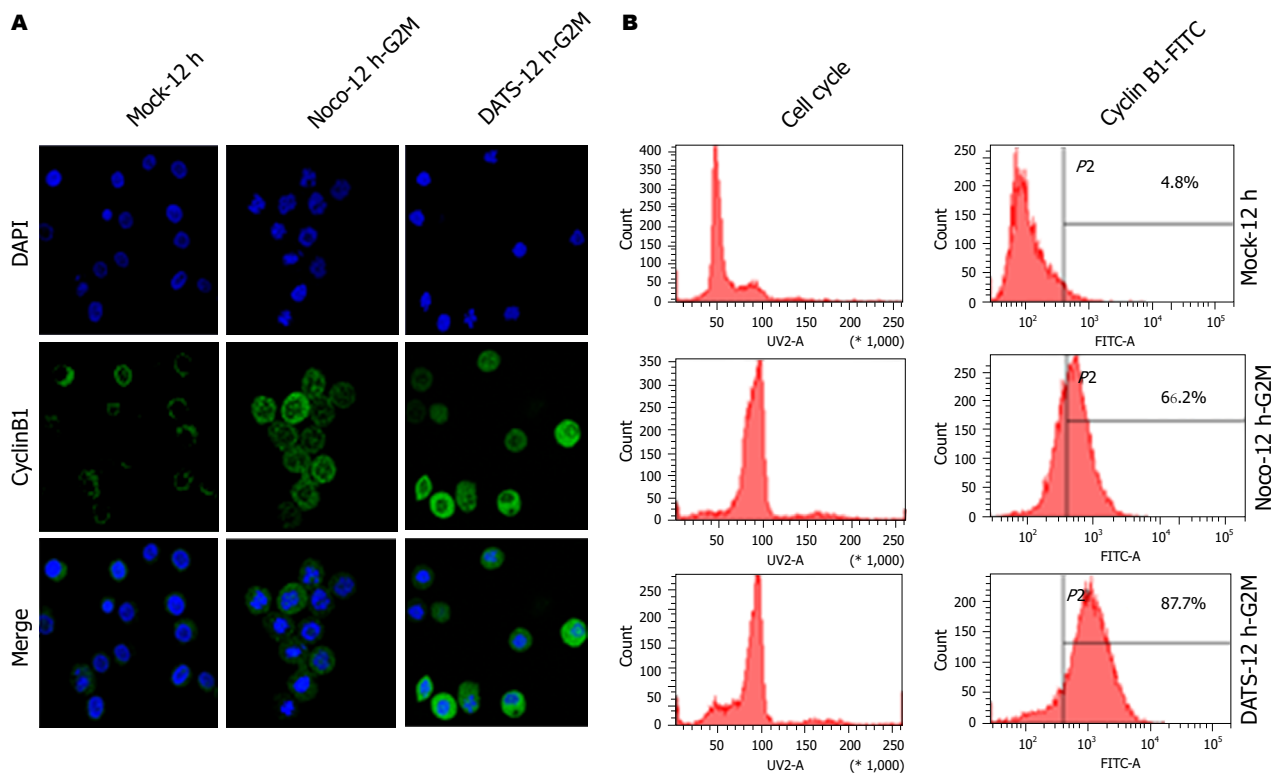


图 2 DATS诱导cyclinB1表达增加. A: 用DATS、阳性对照诺考达唑中期阻滞药及生理盐水分别处理BGC823细胞, CCNB1免疫荧光染色情况, DAPI染色显示细胞核(蓝色); B: 用DATS、阳性对照诺考达唑中期阻滞药及生理盐水分别处理BGC823细胞后, 流式细胞仪分析细胞周期结果表示细胞在G2/M期阶段的百分比. cyclinB1: 细胞周期蛋白B1; DATS: 大蒜素.

合辅助化疗进行治疗, 目前临床中GC的化疗药物多种多样, 其中多西紫杉醇(docetaxel, DOC)是最常见的化疗药物之一. DOC为新一代紫杉醇类衍生物, 可特异性作

用于细胞周期的M期, 通过阻断细胞周期中的M期, 使细胞不能分化, 从而发挥其抗肿瘤作用, 近年来部分研究提示大蒜素(diallyl trisulfide, DATS)可以抑制胃癌细

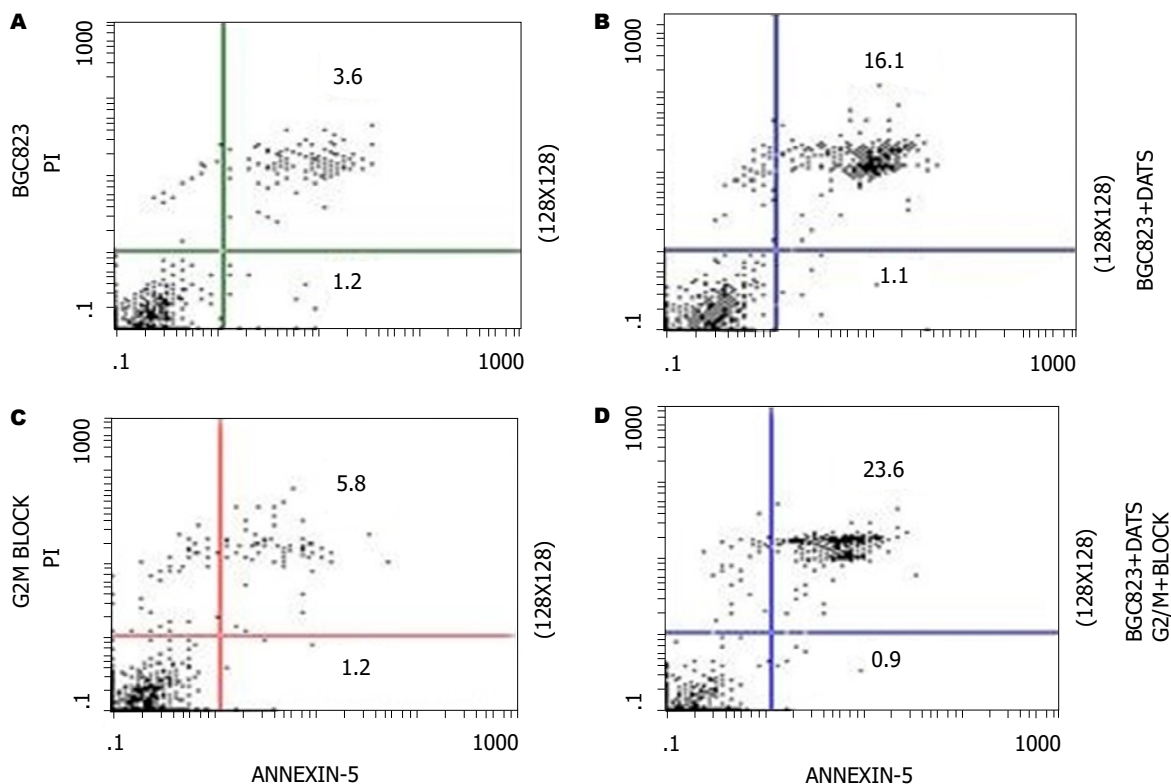


图 3 DATS对中期同步化与非同步化的胃癌细胞凋亡比例的影响. A: 对照组细胞的凋亡比例仅为4.8%(平均); B: 加入DATS 12 h后, 凋亡比例为17.2%(平均); C: 当通过中期同步化技术, 细胞的凋亡比例为7%(平均); D: 通过在同步化的基础上, 加入DATS处理12 h, 凋亡细胞的比例为24.5%(平均), 提示DATS处理后引起细胞中期阻滞和凋亡增加. DATS: 大蒜素.

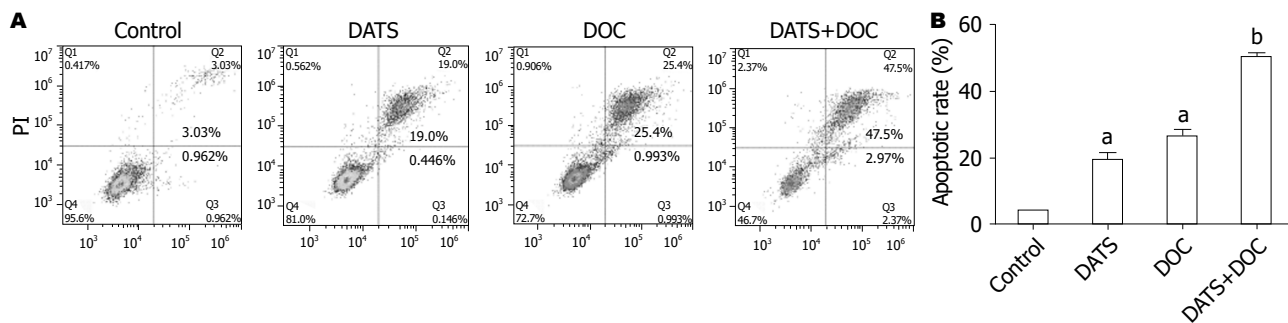


图 4 各组胃癌BGC823细胞凋亡情况. A: 用DATS和/或DOC处理BGC823细胞后, 细胞凋亡的代表性分析; B: 定量, 数据以mean ± SD表示,  $^a p < 0.05$ ,  $^b p < 0.01$ , 与对照组比较有显著性差异. DATS: 大蒜素; DOC: 多西紫杉醇.

胞(gastric cancer cells, GCC)的增殖, 发生G2/M期阻滞, 因此可以起到抑制细胞增殖的作用. 目前DOC的临床应用受耐药性的限制, 寻找耐药辅助增敏的研究倍受关注, 因此拟通过本课题研究探讨DATS对GCC化疗增敏的分子生物学机制.

### 实验动机

本研究拟通过实验研究验证DATS是否可以增加GCC对于化疗药物DOC的敏感性, 明确细胞周期蛋白B1(cyclinB1, CCN1)是否参与DATS抑制GCC增殖的作用, 为临床肿瘤化疗提供新的思路.

### 实验目标

明确DATS抑制GCC增殖的作用机制. 明确DATS是否对DOC对GCC的化疗作用有增敏作用. 明确CCN1是否参与了DATS对GCC的化疗敏感作用.

### 实验方法

从胃癌系中筛选出CCN1表达阳性的BGC823 GCC, 然后细胞培养, 选择对数生长的细胞接种于培养瓶随机分成对照组和实验组, 利用流式细胞术、细胞凋亡、细胞周期分析等, 检测细胞周期分布比例变化. 设立空白对照组、加入DATS组、加入DOC组及加入DATS+DOC

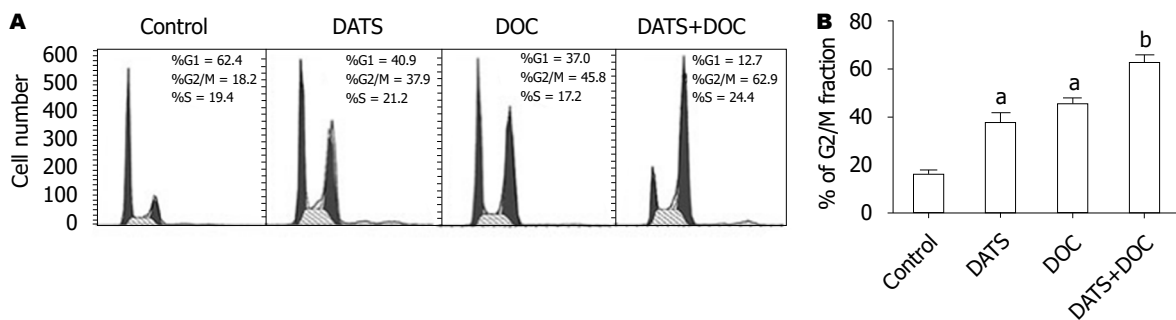


图 5 各组胃癌BGC823细胞周期的比例分布情况。A: 用DATS和/或DOC处理BGC823细胞后, 细胞周期分布的代表性分析; B: 定量, 数据以 mean ± SD表示, <sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01, 与对照组比较有显著性差异。DATS: 大蒜素; DOC: 多西紫杉醇。

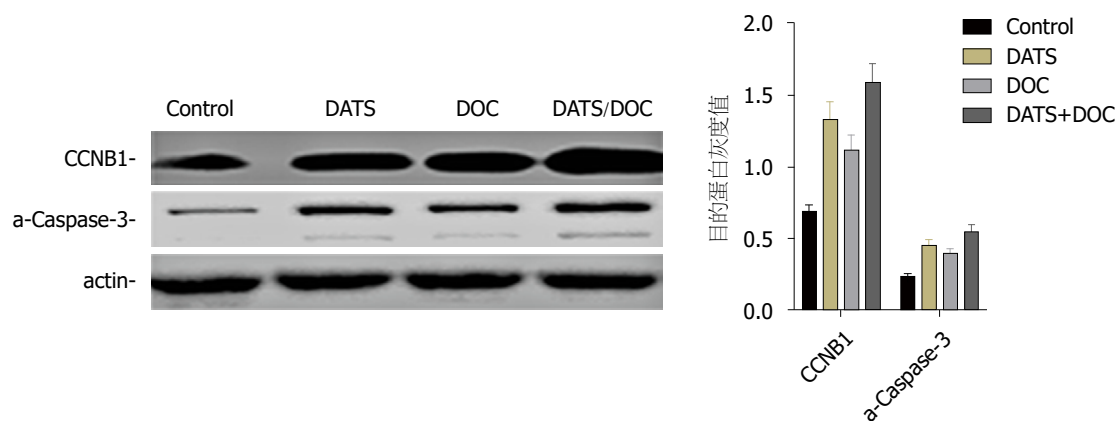


图 6 各组胃癌BGC823细胞中CCNB1表达情况。Western blotting结果提示大蒜素和多西紫杉醇单一或者联合给药后CCNB1和a-caspase-3表达水平。DATS: 大蒜素; DOC: 多西紫杉醇; CCNB1: 细胞周期蛋白B1; a-caspase-3: 活化型半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶。

组, 应用流式细胞术实验方法检测DATS单独或联合DOC后BGC-823的增殖及细胞凋亡情况。应用蛋白质印迹法检测上述各实验组分别给药后CCNB1的表达情况, 并应用免疫荧光与流式细胞术对比中期阻滞药诺考达唑处理后的BGC823细胞与富集大蒜素(DATS)诱导后的中期BGC823细胞中CCNB1的表达。

### 实验结果

DATS可增强DOC对BGC823细胞的化疗敏感性, 且与诱导CCNB1的蛋白的表达增加有关, 为DATS在抑制肿瘤细胞增殖作用及抗癌机制提供理论依据, 且初步验证CCNB1参与DATS抑制肿瘤细胞增殖的作用。

### 实验结论

我们研究结果发现, DATS可以明显抑制GCC增殖, 增加DOC的化疗敏感性, 其机制与诱导CCNB1的蛋白表达增加有关。

### 展望前景

本研究首次通过实验研究验证DATS可以增加GCC疗药物DOC的敏感性, 初步证实DATS对化疗药物DOC的增

敏作用与CCNB1的过表达有关, 后期将继续进一步探讨CCNB1表达调控的分子机制, 为临床表观遗传学干预治疗提供新的理论基础。

## 4 参考文献

- 1 哈敏文, 袁媛. 大蒜素诱导人胃癌细胞M期阻滞的研究. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 585-589 [DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2004.10.003]
- 2 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]
- 3 Zhang W, Ha M, Gong Y, Xu Y, Dong N, Yuan Y. Allicin induces apoptosis in gastric cancer cells through activation of both extrinsic and intrinsic pathways. *Oncol Rep* 2010; 24: 1585-1592 [PMID: 21042755 DOI: 10.3892/or.00001021]
- 4 Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V, Demiri M, Panopoulos C, Chrissohoou M, Apostolikas N, Efremidis AP. First-line chemotherapy with docetaxel and cisplatin in metastatic breast cancer. *Breast* 2005; 14: 136-141 [PMID: 15767183 DOI: 10.1016/j.breast.2004.08.017]
- 5 Giannakakou P, Villalba L, Li H, Poruchynsky M, Fojo T. Combinations of paclitaxel and vinblastine and their effects on tubulin polymerization and cellular cytotoxicity: characterization of a synergistic schedule. *Int J Cancer* 1998; 75: 57-63 [PMID: 9426691 DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980105)75:1<57::aid-ijc10>3.0.co;2-a]
- 6 多西紫杉醇对胃癌细胞作用及其机制的研究. 第四届中国肿瘤大会中国药理学会肿瘤药理专业委员会分会场学术会议论文摘要 2006

- 7 蒋谦, 陈环球, 周晓明, 何晓松, 戴美红, 俞军. 多西紫杉醇对人胃癌细胞BGC-823 hTERT启动子转录活性及其调控基因c-myc表达的研究. *中华肿瘤防治杂志* 2007; 14: 1531-1534 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5269.2007.20.004]
- 8 Lanza-Jacoby S, Cheng G. 3,3'-Diindolylmethane enhances apoptosis in docetaxel-treated breast cancer cells by generation of reactive oxygen species. *Pharm Biol* 2018; 56: 407-414 [PMID: 30301388 DOI: 10.1080/13880209.2018.1495747]
- 9 Zhang X, Zhu Y, Duan W, Feng C, He X. Allicin induces apoptosis of the MGC-803 human gastric carcinoma cell line through the p38 mitogen-activated protein kinase/caspase-3 signaling pathway. *Mol Med Rep* 2015; 11: 2755-2760 [PMID: 25523417 DOI: 10.3892/mmr.2014.3109]
- 10 Zou X, Liang J, Sun J, Hu X, Lei L, Wu D, Liu L. Allicin sensitizes hepatocellular cancer cells to anti-tumor activity of 5-fluorouracil through ROS-mediated mitochondrial pathway. *J Pharmacol Sci* 2016; 131: 233-240 [PMID: 27177453 DOI: 10.1016/j.jphs.2016.04.017]
- 11 Fujisawa H, Watanabe K, Suma K, Origuchi K, Matsufuji H, Seki T, Ariga T. Antibacterial potential of garlic-derived allicin and its cancellation by sulfhydryl compounds. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73: 1948-1955 [PMID: 19734685 DOI: 10.1271/bbb.90096]
- 12 Gruhlke MCH, Antelmann H, Bernhardt J, Kloubert V, Rink L, Slusarenko AJ. The human allicin-proteome: S-thioallylation of proteins by the garlic defence substance allicin and its biological effects. *Free Radic Biol Med* 2019; 131: 144-153 [PMID: 30500420 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.022]
- 13 陶庆霞, 张鹏, 吴翠莹, 孙恺, 郑江华, 王翀. 大蒜素抗肿瘤作用及其机制的研究进展. *中华神经创伤外科电子杂志* 2016; 2: 365-368 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2016.06.010]
- 14 McDonald ER, El-Deiry WS. Cell cycle control as a basis for cancer drug development (Review). *Int J Oncol* 2000; 16: 871-886 [PMID: 10762622]
- 15 Takizawa CG, Morgan DO. Control of mitosis by changes in the subcellular location of cyclin-B1-Cdk1 and Cdc25C. *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12: 658-665 [PMID: 11063929]
- 16 Norbury C, Nurse P. Animal cell cycles and their control. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 441-470 [PMID: 1497317 DOI: 10.1146/annurev.bi.61.070192.002301]
- 17 Hiraoka D, Aono R, Hanada S, Okumura E, Kishimoto T. Two new competing pathways establish the threshold for cyclin-B-Cdk1 activation at the meiotic G2/M transition. *J Cell Sci* 2016; 129: 3153-3166 [PMID: 27390173 DOI: 10.1242/jcs.182170]
- 18 Cho YC, Park JE, Park BC, Kim JH, Jeong DG, Park SG, Cho S. Cell cycle-dependent Cdc25C phosphatase determines cell survival by regulating apoptosis signal-regulating kinase 1. *Cell Death Differ* 2015; 22: 1605-1617 [PMID: 25633196 DOI: 10.1038/cdd.2015.2]
- 19 Sun WJ, Huang H, He B, Hu DH, Li PH, Yu YJ, Zhou XH, Lv Z, Zhou L, Hu TY, Yao ZC, Lu MD, Shen X, Zheng ZQ. Romidepsin induces G2/M phase arrest via Erk/cdc25C/cdc2/cyclinB pathway and apoptosis induction through JNK/c-Jun/caspase3 pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2017; 127: 90-100 [PMID: 28012958 DOI: 10.1016/j.bcp.2016.12.008]
- 20 Hassan KA, Ang KK, El-Naggar AK, Story MD, Lee JL, Liu D, Hong WK, Mao L. Cyclin B1 overexpression and resistance to radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 6414-6417 [PMID: 12438226]
- 21 张亚利, 王亚琼, 李红. 平目方及其拆方含药血清对Graves眼病眼眶前脂肪细胞Caspase-3、Caspase-8和Caspase-9蛋白表达的影响. *中华中医药学刊* 2016; 34: 79-83 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2016.01.022]
- 22 Zhang YW, Eom SY, Yim DH, Song YJ, Yun HY, Park JS, Youn SJ, Kim BS, Kim YD, Kim H. Evaluation of the relationship between dietary factors, CagA-positive *Helicobacter pylori* infection, and RUNX3 promoter hypermethylation in gastric cancer tissue. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1778-1787 [PMID: 23555166 DOI: 10.3748/wjg.v19.i11.1778]
- 23 Massarrat S, Stolte M. Development of gastric cancer and its prevention. *Arch Iran Med* 2014; 17: 514-520 [PMID: 24979566]
- 24 赵佳, 王硕, 曲晶磊. 胃癌化疗的现状与研究进展. *实用药物与临床* 2019; 22: 337-341 [DOI: 10.14053/j.cnki.pppcr.201904001]
- 25 哈敏文, 袁媛. 大蒜素诱导人胃癌细胞M期阻滞的研究. *中华肿瘤杂志* 2004; 26: 11-15 [DOI: 10.3760/j.issn.0253-3766.2004.10.003]
- 26 Wang CJ, Wang C, Han J, Wang YK, Tang L, Shen DW, Zhao Y, Xu RH, Zhang H. Effect of combined treatment with recombinant interleukin-2 and allicin on pancreatic cancer. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 6579-6585 [PMID: 24135803 DOI: 10.1007/s11033-013-2766-1]
- 27 吴淑芬, 李志晋. 大蒜素抑制内质网自噬影响胃癌SGC-7901细胞增殖和凋亡的研究. *肿瘤药学* 2019; 9: 226-230 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2019.02.10]
- 28 Zhuang J, Li Y, Chi Y. Role of p38 MAPK activation and mitochondrial cytochrome-c release in allicin-induced apoptosis in SK-N-SH cells. *Anticancer Drugs* 2016; 27: 312-317 [PMID: 26771864 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000340]
- 29 Luo R, Fang D, Hang H, Tang Z. The Mechanism in Gastric Cancer Chemoprevention by Allicin. *Anticancer Agents Med Chem* 2016; 16: 802-809 [PMID: 26555611]
- 30 Tao M, Gao L, Pan J, Wang X. Study on the inhibitory effect of allicin on human gastric cancer cell line SGC-7901 and its mechanism. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2013; 11: 176-179 [PMID: 24653574 DOI: 10.4314/ajtcam.v11i1.28]
- 31 柳星, 袁媛. 大蒜素抗肿瘤的作用机制. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2679-2682 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2004.11.038]
- 32 Gao XY, Geng XJ, Zhai WL, Zhang XW, Wei Y, Hou GJ. Effect of combined treatment with cyclophosphamide and allicin on neuroblastoma-bearing mice. *Asian Pac J Trop Med* 2015; 8: 137-141 [PMID: 25902028 DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60304-7]
- 33 谢军, 朱德力, 曾纪晓. 大蒜素联合环磷酰胺对体外人神经母细胞瘤细胞增殖的影响. *实用医学杂志* 2014; 11: 1716-1718 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.11.011]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



# 茵芪肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎大鼠的改善作用及对相关细胞和炎症因子的影响

王艳娇, 赵云青

王艳娇, 丽水市人民医院 浙江省丽水市 323000

赵云青, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院下沙院区消化科 浙江省杭州市 310000

王艳娇, 住院医师, 研究方向为幽门螺杆菌.

作者贡献分布: 王艳娇负责课题申请, 主导课题研究过程和文章撰写; 赵云青负责课题资料收集.

通讯作者: 赵云青, 主治医师, 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下沙院区消化科. o0627905queyongp@163.com  
电话: 0578-2780009

收稿日期: 2019-06-13

修回日期: 2019-10-11

接受日期: 2019-10-16

在线出版日期: 2019-10-28

## Yinzhi Ganfu granules for treatment of chronic cholestatic hepatitis in rats: Efficacy and influence on cytokines and chemokines

Yan-Jiao Wang, Yun-Qing Zhao

Yan-Jiao Wang, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Yun-Qing Zhao, Department of Gastroenterology, Xiasha Branch of Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yun-Qing Zhao, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Xiasha Branch of Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 368, Xiasha Road, Jianggan District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. o0627905queyongp@163.com

Received: 2019-06-13

Revised: 2019-10-11

Accepted: 2019-10-16

Published online: 2019-10-28

### Abstract BACKGROUND

Yinzhi Ganfu granules has the functions of soothing the liver and replenishing the spleen, clearing away heat, detoxifying, and removing dampness, but its effect on liver function and its mechanism of action are still unclear. This study analyzed the efficacy of Yinzhi Ganfu granules in the treatment of cholestatic hepatitis (CP) in rats to provide an experimental basis for clinical treatment of this disease.

### AIM

To investigate the efficacy of Yinzhi Ganfu granules in the treatment of cholestasis hepatitis (CP) in rats and its effect on serum inflammatory factors, oxidative stress index, and farnesyl X receptor (FXR).

### METHODS

Twenty-seven male Wistar rats were divided into a control group ( $n = 9$ , healthy rats, given no treatment), model group [ $n = 9$ , treated with  $\alpha$ -naphthyl isothiocyanate (ANIT) to replicate a CP model], and Yinzhi Ganfu granules group ( $n = 9$ , CP rats administered with Yinzhi Ganfu granules). Pathological changes, liver function indexes [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB), and glutamyl transpeptidase (GGT)], and serum cytokine levels [interleukin (IL)-17, IL-4, and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )] were assayed. Superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), liver tissue IL-17, IL-4, IFN- $\gamma$ , SOD, MDA, and FXR mRNA levels were also analyzed. By using multiple logistic regression, the factors that may affect liver function were evaluated.

## RESULTS

There were no abnormalities in liver cells and structure in the control group; liver cells and structures in the model group were abnormal; the liver lobule structure in the Yinzhi Ganfu granules group was intact and clear, hepatocytes were swollen, and hepatic cord was radial. AST, ALT, ALP, TB, and GGT in the Yinzhi Ganfu granules group were significantly lower than those of the model group, but significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). IL-17, IFN- $\gamma$ , and MDA were significantly higher and SOD was significantly lower in the Yinzhi Ganfu granules group than in the control group ( $P < 0.05$ ); IL-17 and IFN- $\gamma$  mRNAs were significantly higher and IL-4, SOD, and FXR mRNAs were significantly lower in the model group than in the control group ( $P < 0.05$ ). IL-17 and IFN- $\gamma$  mRNAs were significantly lower and IL-4, SOD, and FXR mRNAs were significantly higher in the Yinzhi Ganfu granules group than in the model group ( $P < 0.05$ ). IL-17 and IFN- $\gamma$  mRNAs in the Yinzhi Ganfu granules group were significantly higher than those of the control group, and SOD and FXR mRNAs were significantly lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ); IL-17, IFN- $\gamma$ , and MDA were positively correlated with CP, while SOD and FXR were negatively correlated with CP ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Yinzhi Ganfu granules can significantly improve liver function and liver cell structure and morphology of CP rats *via* mechanisms possibly related to alleviating the inflammatory reaction and improving antioxidant capacity by regulating IL-17, IFN- $\gamma$ , MDA, and other cytokines.

**Key Words:** Cholestatic hepatitis; Cytokines; Yinzhi Ganfu granules; Rat; IL-17

Zhao YQ, Fang Y. Yinzhi Ganfu granules for treatment of chronic cholestatic hepatitis in rats: Efficacy and influence on cytokines and chemokines. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1256-1262  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1256.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1256>

## 摘要

### 背景

茵陈肝复颗粒具有疏肝补脾、清热解毒利湿功效,但其对肝功能影响及作用机制尚不明确.本研究通过分析茵陈肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎(cholestatic hepatitis, CP)大鼠肝功能影响,为临床治疗提供一些实验室依据.

### 目的

探讨茵陈肝复颗粒对大鼠CP的改善作用及对血清炎症因子、氧化应激指标及法尼酯X受体(farnesyl X

receptor, FXR)的影响.

## 方法

27只雄性Wistar大鼠根据处理方法不同分为对照组( $n = 9$ ,健康大鼠,不予任何处理)、模型组( $n = 9$ ,以 $\alpha$ -异硫氰酸萘酯( $\alpha$ -naphthyl isothiocyanate, ANIT)灌胃法复制CP大鼠模型)、茵陈肝复颗粒组( $n = 9$ ,ANIT灌胃法复制CP大鼠模型后给予茵陈肝复颗粒处理),比较3组肝组织病理变化、肝功能指标[谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TB)、谷氨酰转肽酶(glutamyltranspeptidase, GGT)、血清细胞因子水平[IL-17、IL-4、干扰素- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)]、肝组织IL-17、IL-4、IFN- $\gamma$ 、SOD、MDA、FXR mRNA水平,采用LOGISTIC多元回归方程分析影响肝功能因素.

## 结果

肝组织病理:对照组肝脏细胞、结构无异常;模型组肝脏细胞、结构存在明显异常;茵陈肝复颗粒组肝脏小叶结构完整清晰,肝细胞肿胀,肝索呈放射状;茵陈肝复颗粒组AST、ALT、ALP、TB、GGT低于模型组,高于对照组( $P < 0.05$ );茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- $\gamma$ 、MDA高于对照组, SOD低于对照组( $P < 0.05$ );模型组IL-17、IFN- $\gamma$  mRNA高于对照组, IL-4、SOD、FXR mRNA低于对照组( $P < 0.05$ );茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- $\gamma$  mRNA低于模型组, IL-4、SOD、FXR mRNA高于模型组( $P < 0.05$ );茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- $\gamma$  mRNA高于对照组, SOD、FXR mRNA低于对照组( $P < 0.05$ ); IL-17、IFN- $\gamma$ 、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关( $P < 0.05$ ).

## 结论

茵陈肝复颗粒能明显改善CP大鼠肝功能、肝细胞结构形态,其机制可能与调控IL-17、IFN- $\gamma$ 、MDA等因子,缓解炎症反应、提高抗氧化能力等有关.

**关键词:** 胆汁淤积性肝炎; 细胞因子; 茵陈肝复颗粒; 大鼠; IL-17

**核心提要:** 茵陈肝复颗粒可提升胆汁淤积性肝炎大鼠机体抗氧化能力,降低炎症反应程度,改善大鼠肝细胞结构形态和肝功能.

王艳娇, 赵云青. 茵陈肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎大鼠的改善作用及对相关细胞和炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1256-1262  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1256.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1256>

## 0 引言

胆汁淤积性肝炎(cholestasis hepatitis, CP)是由肝胆管系统结构与功能受损造成胆汁形成、分泌、排泄异常引起的肝脏疾病<sup>[1]</sup>。国外相关调查指出,住院慢性肝病患者中约11%伴有胆汁淤积,可导致肝硬化及终末期肝病,危害患者生命安全<sup>[2,3]</sup>。目前西医治疗CP多采用糖皮质激素、S-腺苷-L-蛋氨酸等,但疗效欠佳<sup>[4]</sup>。中医学治疗慢性疾病具有安全性高与整体调理优势,近年来受到临床重视。茵芪肝复颗粒是采用黄芪、茵陈、党参、大黄、焦栀子等制成,具有疏肝补脾、清热解毒利湿功效,但其对肝功能影响及作用机制尚不明确。本研究以 $\alpha$ -异硫氰酸萘酯( $\alpha$ -naphthyl isothiocyanate, ANIT)灌胃法复制CP大鼠模型,探讨茵芪肝复颗粒对CP大鼠的改善作用及对白介素(interleukin, IL)-17、相关细胞因子的影响,为疾病良好治疗提供理论支持,报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物: 27只雄性Wistar大鼠均为无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级,体质量180-210 kg,平均198.14 kg $\pm$ 5.90 kg,购于广州中医药大学实验动物中心,动物合格证号4400580000540,实验动物许可证号SCXK(粤)2013-0034,适应性饲养1 wk,自由饮用纯净水,相对湿度为60%,环境温度22-25 °C,进食高压消毒灭菌不含致敏原饲料,每周更换垫料2-3次,每12 h交替光照。实验过程符合《中华人民共和国实验动物管理条例》。

1.1.2 实验仪器、试剂、药物: 低温高速离心机(美国Sigma公司3k30); 实时荧光定量PCR仪(美国赛默飞公司Applied Biosystems); 蛋白质核酸电泳分析仪(美国Bio-Rad); ANIT(美国Sigma公司,货号Sigma-N4525); 酶标仪(美国Thermo公司); 显微镜、显微摄像及图像分析系统(日本Olympus公司); 兔抗鼠IL-17、IL-4、干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )抗体; IL-17、IL-4、IFN- $\gamma$ 、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒; RNA提取试剂盒; 免疫组织化学二抗试剂盒; 聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)试剂盒; cDNA第一链合成试剂盒; 引物; 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)。试剂均购于北京博奥森生物技术有限公司。

### 1.2 方法

1.2.1 动物造模: 27只雄性Wistar大鼠以记号笔分别标记为1-9。对照组为健康大鼠,不予任何处理; 模型组以100 mg/kg ANIT经口灌胃复制CP大鼠模型,灌胃前后12 h自由饮水,禁食,12 h后恢复正常饮食,每周灌胃1次,共灌胃3

次,第3次灌胃后48 h,予以0.5 mL/100 g 20%乌拉坦腹腔注射麻醉,无菌条件下留取腹主动脉血与肝组织标本; 茵芪肝复颗粒组以模型组相同方法复制CP大鼠模型,并于造模结束后给予3.18 g/kg、3次/d,共持续3 wk茵芪肝复颗粒,溶解于饮用水后经口灌胃,总给药体积为10 mL,标本留取方法同模型组。

1.2.2 标本检测: (1)腹主动脉血标本: 腹主动脉血6 mL置于真空干燥采血管中,室温静置0.5 h,离心处理(3000 r/min, 10 min),上清液分装后保存于-20 °C待测。以全自动生化仪检测大鼠血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TB)、谷氨酰转肽酶(glutamyltranspeptidase, GGT)水平,以酶联免疫吸附法检测血清IL-17、IL-4、IFN- $\gamma$ 水平,以比色法检测血清SOD、MDA水平; (2)肝组织标本: 一份采用10%中性福尔马林溶液固定,脱水、石蜡包埋,以免疫组化技术、苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色,观察肝组织病理变化; 一份置于液氮中迅速冷冻,保存于-80 °C下,应用试剂盒提取标本总RNA,逆转录合成cDNA,设计合成引物,IL-17上下游引物分别为5'-GGGAAGTTGGACCACCACA-3'、5'-CCCACCAGCATCTTCTCCA-3'; IL-4上下游引物分别为5'-TGCACCGAGATGTTTGTACCA GA-3'、5'-TTGCGAAGCACCCCTGGAAG-3'; IFN- $\gamma$ 上下游引物分别为5'-CATCAGCAACAACATAAGTGTCATC-3'、5'-CATTGACAGCTTTGTGCTGGA-3'; SOD上下游引物分别为5'-GGTACCTTATGGCGACGAGCG-3'、5'-GCTCTAGAGCGATCCCAATTA'-3'; FXR上下游引物分别为5'-GCAACTGCGTGA TGGATATG-3'、5'-TTCTCCCTCGCATAGCTTGGT-3',内参 $\beta$ -actin上游引物5'-GTACTAGTCGTAGCAGTAGT-3',下游引物5'-GCTAGTCAGTCAGCTAGCTAT-3',建立PCR反应体系,实时荧光定量聚合酶链反应检测IL-17、IL-4、IFN- $\gamma$ 、SOD、法尼酯X受体(farnesyl X receptor, FXR) mRNA水平。

1.2.3 观察指标: (1)比较3组肝组织病理变化; (2)比较3组肝功能指标水平: AST、ALT、ALP、TB、GGT; (3)比较3组血清相关指标: IL-17、IL-4、IFN- $\gamma$ 、SOD、MDA; (4)比较3组肝组织IL-17、IL-4、IFN- $\gamma$ 、SOD、MDA、FXR mRNA水平; (5)采用LOGISTIC多元回归方程分析影响肝功能因素。

**统计学处理** 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量资料以mean $\pm$ SD表示,多组间比较以单因素方差进行分析,两两比较以LSD-*t*检验,采用LOGISTIC多元回归方程行多因素分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。



## 2 结果

2.1 肝组织病理变化 对照组: 肝脏细胞无变性坏死, 小叶结构完整清晰, 无纤维组织和胆管增生, 肝细胞形态正常, 以中央静脉为中心向四周呈放射状排列, 无炎症细胞浸润; 模型组: 肝细胞点状、灶状坏死, 小叶分界不清, 胆管增生, 周围纤维组织增生, 肝细胞肿大, 肝索排列紊乱; 茵芪肝复颗粒组: 肝脏小叶结构完整清晰, 肝细胞肿胀, 肝索呈放射状(图1)。

2.2 肝功能 茵芪肝复颗粒组、模型组、对照组AST、ALT、ALP、TB、GGT比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 茵芪肝复颗粒组AST、ALT、ALP、TB、GGT低于模型组, 高于对照组( $P<0.05$ )(图2)。

2.3 血清相关指标 茵芪肝复颗粒组、模型组、对照组IL-17、IL-4、IFN- $\gamma$ 、SOD、MDA比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 模型组IL-17、IFN- $\gamma$ 、MDA高于对照组, IL-4、SOD低于对照组( $P<0.05$ ); 茵芪肝复颗粒组IL-17、IFN- $\gamma$ 、MDA低于模型组, IL-4、SOD高于模型组( $P<0.05$ ); 茵芪肝复颗粒组IL-17、IFN- $\gamma$ 、MDA高于对照组, SOD低于对照组( $P<0.05$ ); 茵芪肝复颗粒组IL-4与对照组相比, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )(图3)。

2.4 肝组织mRNA水平 茵芪肝复颗粒组、模型组、对照组IL-17、IL-4、IFN- $\gamma$ 、SOD、FXR mRNA水平比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 模型组IL-17、IFN- $\gamma$  mRNA高于对照组, IL-4、SOD、FXR mRNA低于对照组( $P<0.05$ ); 茵芪肝复颗粒组IL-17、IFN- $\gamma$  mRNA低于模型组, IL-4、SOD、FXR mRNA高于模型组( $P<0.05$ ); 茵芪肝复颗粒组IL-17、IFN- $\gamma$  mRNA高于对照组, SOD、FXR mRNA低于对照组( $P<0.05$ ); 茵芪肝复颗粒组IL-4 mRNA与对照组相比, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )(图4)。

2.5 相关性分析 LOGISTIC多元回归发现, IL-17、IFN- $\gamma$ 、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关( $P<0.05$ ); IL-4与CP无相关性( $P>0.05$ )(表1)。

## 3 讨论

目前制备CP主要有两种方法: 一类是对实验动物实施胆总管结扎, 引起肝外胆汁淤积实现造模, 是外科领域常用方法; 一类是应用ANIT处理实验动物, 该方法简单易行, 造模方便, 且成模率高, 其保留胆总管, 造成肝脏病变与人肝内胆汁淤积性肝病相似, 因此本研究选取ANIT制备模型。李华等<sup>[5]</sup>报道以ANIT处理健康雄性大鼠制备CP模型, 发现大鼠AST、ALT等明显升高。AST、ALT、ALP、TB、GGT是临床评价肝功能常用指标, 其中AST主要存在于肝细胞线粒体中, 当肝脏受到损伤时, 其水平可表现出升高, 故能反应肝细胞受损程度; ALT主要分布于肝细胞中, 正常情况下血清中含量微小, 当肝细胞受损时, 其

在血清中水平可明显升高, 根据Williams等<sup>[6]</sup>研究, 1%肝细胞坏死可使ALT血中表达水平成倍增高, 故是诊断肝细胞损伤敏感性指标; ALP、GGT主要存在于肝细胞微粒体、毛细胆管膜、毛细胆管微绒毛中, 可作为评价胆道阻塞与胆汁淤积指标<sup>[7]</sup>; TB来源于血液中衰老红细胞, 主要代谢场所为肝脏, 故能反应肝脏胆汁淤积。茵芪肝复颗粒内柴胡可利胆、疏肝、理气, 茵陈配伍大黄可活血退黄、清利湿热, 黄芪配伍党参可健脾扶正、益气升阳, 当归养血柔肝, 焦栀子可除烦解郁、清利三焦湿热, 猪苓利水渗湿, 白花蛇舌草可凉血解毒、清热利湿, 炙甘草益气和中, 调和上述诸药, 全方共起扶正祛邪、清热解毒、健脾益气柔肝及利湿退黄功效。本研究对比发现, 3组肝组织病理差异明显, 与对照组相比, 模型组肝脏细胞、结构存在明显异常, 而经茵芪肝复颗粒处理后存在肝细胞肿胀, 但肝脏小叶结构完整清晰, 肝索呈放射状, 提示茵芪肝复颗粒能直接改善CP大鼠肝脏细胞与结构形态。从肝功能角度分析, 茵芪肝复颗粒组AST、ALT、ALP、TB、GGT低于模型组( $P<0.05$ ), 说明茵芪肝复颗粒能明显改善CP大鼠肝功能。

CP发病机制较为复杂, 目前已证实氧化系统、炎症因子等共同参与了发病过程<sup>[8]</sup>。IL-17是来源于T细胞的细胞因子, 可促进T细胞激活, 刺激内皮细胞、上皮细胞等分泌巨噬细胞刺激因子、IL-6、IL-8等多种细胞因子, 介导炎症的产生。国外相关研究指出, 其是T细胞诱导炎症反应早期启动因子<sup>[9]</sup>。动物学实验表明, Th17细胞能通过分泌IL-17参与急性肝损伤和肝内炎症过程<sup>[10]</sup>。刘桂玲等<sup>[11]</sup>报道显示, 肝炎患者肝组织细胞中IL-17表达量明显高于健康人群。IFN- $\gamma$ 可由T细胞、Th1细胞等产生, 结合受体后可激活中性粒细胞、自然杀伤细胞等, 促进炎症发生。研究指出, IFN- $\gamma$ 可导致肝实质细胞坏死, 诱发肝脏炎症反应<sup>[12]</sup>。IL-4在大鼠中由Th2细胞产生, 具有免疫调节作用, 可增强B细胞提呈抗原能力, 抑制IFN- $\gamma$ 转录<sup>[13]</sup>。黄传钟等<sup>[14]</sup>研究指出, 乙型肝炎病毒感染及肝癌患者IL-4表达被抑制, IL-17表达量增加。MDA来源于脂质过氧化过程, 可反映细胞受活性氧、自由基攻击程度。SOD与MDA具有相反生理功能, 可灭活机体内氧自由基, 具有较强抗氧化作用<sup>[15]</sup>。动物学实验表明, 慢性肝损伤大鼠肝组织细胞中MDA表达量较高, SOD呈低表达状态<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, 茵芪肝复颗粒组血清及肝组织细胞IL-17、IFN- $\gamma$ 、MDA表达低于模型组, IL-4、SOD表达高于模型组( $P<0.05$ ), 说明茵芪肝复颗粒可改善炎症反应, 提高抗氧化能力, 这可能是其改善肝功能作用机制之一。

此外FXR系核受体超级家族孤核受体, 在肝脏胆汁酸、脂质代谢、肝脏炎症和肿瘤的发展过程中起着

表 1 影响肝功能因素

影响因素	$\beta$	SE	Wald	OR	P值	95%CI
IL-17	0.356	0.312	1.302	2.187	0.022	1.805-3.996
IL-4	-0.767	-0.453	2.867	0.245	0.694	0.056-0.632
IFN- $\gamma$	0.257	0.212	1.470	2.423	0.018	1.683-3.815
SOD	-0.456	-0.202	5.096	0.826	0.024	0.664-0.939
MDA	0.519	0.146	12.637	1.526	0.015	1.105-1.848
FXR	-0.340	-0.249	1.864	0.532	0.006	0.334-0.799

IL-17: 白介素-17; IL-4: 白介素-4; IFN- $\gamma$ : 干扰素- $\gamma$ ; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛; FXR: 法尼酯X受体.

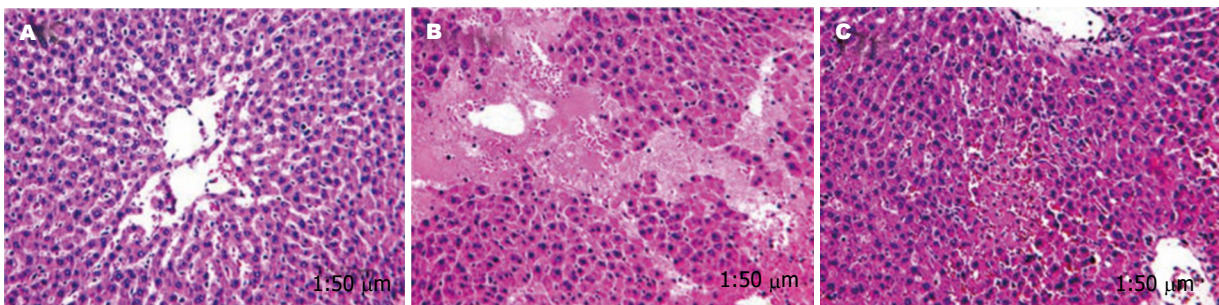


图 1 各组大鼠肝组织病理形态. A: 对照组; B: 模型组; C: 茵芪肝复颗粒组.

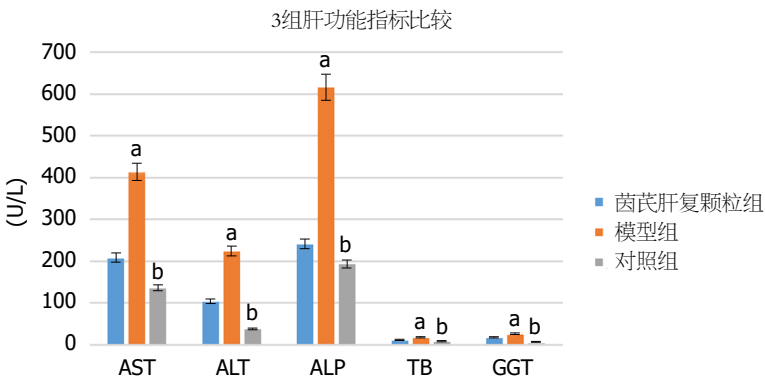


图 2 3组肝功能指标比较(mean  $\pm$  SD). <sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组相比; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , 与模型组相比. AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; TB: 总胆红素; GGT: 谷氨酰转氨酶.

重要调控作用, 是近年来研究热点. 国外动物学实验表明, FXR能通过作用于替代途径限速酶CYP27A及胆汁酸合成经典途径限速酶CYP7A1抑制胆汁酸合成<sup>[17]</sup>. 丁艳等<sup>[18]</sup>研究指出, FXR表达的降低为急性淤胆型肝炎发病始动环节, 可导致胆汁酸合成增加, 解毒及转运功能减弱. 国内学者研究发现, 激活FXR治疗CP具有保肝利胆作用<sup>[19]</sup>. 目前FXR被认为是治疗胆汁淤积类疾病最有前景靶点, 但相关药物仍处于研发阶段, 需大量可靠基础实验与临床实验进行验证. 本研究结果显示, 模型组FXR mRNA低于对照组( $P < 0.05$ ), 提示CP大鼠FXR表达水平较低, 而茵芪肝复颗粒组FXR mRNA高于模型组( $P < 0.05$ ), 说明茵芪肝复颗粒可增加FXR的表达, 这可能

是其发挥疗效另一机制. 另本研究在以上研究基础上进行了深入分析发现, IL-17、IFN- $\gamma$ 、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关( $P < 0.05$ ), IL-17、IFN- $\gamma$ 、MDA是CP发生危险因素, SOD、FXR为保护因素. 值得注意的是, 茵芪肝复颗粒组肝功能指标等细胞因子表达与对照组仍存在明显差异( $P < 0.05$ ), 提示治疗CP时单一依赖茵芪肝复颗粒, 不能完全纠正肝功能异常、炎症反应等情况, 这可为临床治疗CP提供参考, 联合相关药物可能有助于提高疗效, 但关于药物联合治疗的疗效及最佳配伍方案, 有待后续大样本量、深入探讨.

综上所述, 茵芪肝复颗粒能明显改善CP大鼠肝功能、肝脏细胞与结构形态, 其机制与调控IL-17、

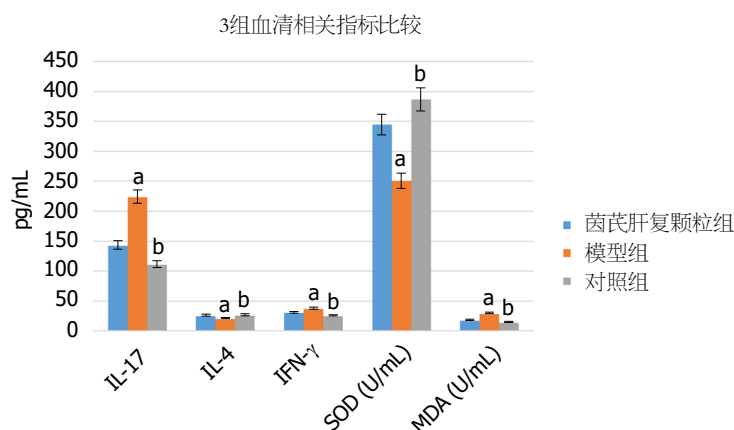


图 3 3组血清指标比较(mean ± SD). <sup>a</sup>*P*<0.05, 与对照组相比; <sup>b</sup>*P*<0.05, 与模型组相比. IL-17: 白介素-17; IL-4: 白介素-4; IFN-γ: 干扰素-γ; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

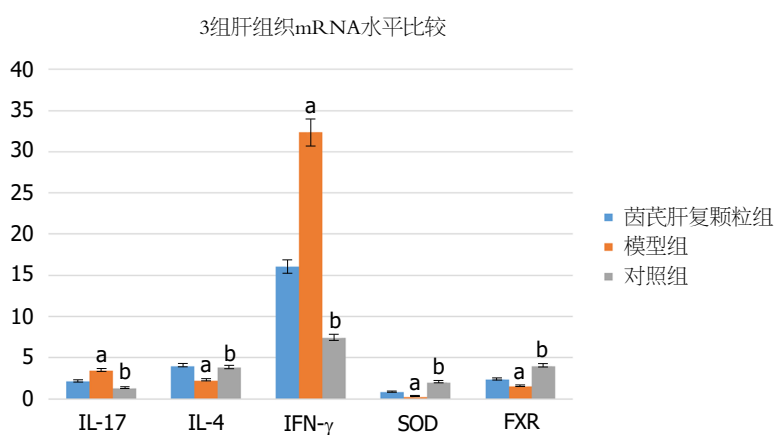


图 4 3组肝组织mRNA水平比较(mean ± SD). <sup>a</sup>*P*<0.05, 与对照组相比; <sup>b</sup>*P*<0.05, 与模型组相比. IL-17: 白介素-17; IL-4: 白介素-4; IFN-γ: 干扰素-γ; SOD: 超氧化物歧化酶; FXR: 法尼酯X受体.

IFN-γ、MDA等细胞因子缓解炎症反应、提高抗氧化能力等有关.

肝功能的影响, 以了解茵芪肝复颗粒治疗CP的相关作用机制.

### 文章亮点

#### 实验背景

胆汁淤积性肝炎(cholestatic hepatitis, CP)为不同因素所造成肝细胞坏死导致胆汁排泌障碍, 胆汁不能经胆小管至胆囊, 造成胆汁在肝内淤积, 可引起功能紊乱、代谢失调、脏器损伤等, 严重者可导致肝硬化及终末期肝病, 危害患者生命安全.

#### 实验动机

采用α-异硫氰酸萘酯(α-naphthyl isothiocyanate, ANIT)灌胃法制备CP大鼠模型, 分析茵芪肝复颗粒对CP大鼠肝功能、血清氧化应激等指标的影响.

#### 实验目标

通过分析茵芪肝复颗粒对大鼠肝脏细胞与结构形态、

#### 实验方法

比较各组大鼠肝组织病理变化、肝功能指标、血清炎症因子、氧化应激指标, 及肝组织白介素(interleukin, IL)-17、IL-4、干扰素-γ(Interferon-γ, IFN-γ)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、法尼酯X受体(farnesyl X receptor, FXR)mRNA水平, LOGISTIC多元回归方程分析影响肝功能因素.

#### 实验结果

茵芪肝复颗粒组大鼠肝功能指标均低于模型组, 血清IL-17、IFN-γ、MDA低于模型组, IL-17、IFN-γ、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关(*P*<0.05).

#### 实验结论

茵芪肝复颗粒能够提升CP大鼠抗氧化能力, 降低血清内炎症因子含量, 改善大鼠肝功能.

## 展望前景

由于人力和时间等因素限制, 本研究中部分数据难免存在偏颇, 下一步将继续学习有关理论知识和临床实践, 进行更大样本量, 更多观察指标的研究。

## 4 参考文献

- 1 陆伦根. 胆汁淤积性肝病临床和基础研究热点和难点. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 561-563 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.08.001]
- 2 Pant C, Jani BS, Desai M, Deshpande A, Pandya P, Taylor R, Gilroy R, Olyae M. Hepatorenal syndrome in hospitalized patients with chronic liver disease: results from the Nationwide Inpatient Sample 2002-2012. *J Investig Med* 2016; 64: 33-38 [PMID: 26755811 DOI: 10.1136/jim-d-15-00181]
- 3 O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, Subramanian RM, Kamath PS, Thuluvath P, Vargas HE, Maliakkal B, Tandon P, Lai J, Thacker LR, Bajaj JS. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67: 2367-2374 [PMID: 29315693 DOI: 10.1002/hep.29773]
- 4 吕勇煊, 高旭峰, 戴巧国. 门冬氨酸钾镁与腺苷蛋氨酸对胆汁淤积性病毒性肝炎的临床疗效研究. 中国临床药理学杂志 2015; 31: 2202-2204 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.22.008]
- 5 李华, 黎一鸣, 卢乐.  $\alpha$ -异硫氰酸萘酯致胆汁淤积性肝炎的发生机制初探. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 933-937 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.026]
- 6 Williams GM, Duan JD, Iatropoulos MJ, Perrone CE. Sex differences in DNA damage produced by the carcinogen 2-acetylaminofluorene in cultured human hepatocytes compared to rat liver and cultured rat hepatocytes. *Arch Toxicol* 2016; 90: 427-432 [PMID: 25510676 DOI: 10.1007/s00204-014-1415-3]
- 7 诸孙桥, 周文辉. 血清总胆汁酸与传统肝功能酶学指标在肝胆疾病中的诊断价值比较. 国际检验医学杂志 2015; 36: 269-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.02.057]
- 8 Blaya D, Coll M, Rodrigo-Torres D, Vila-Casadesús M, Altamirano J, Llopis M, Graupera I, Perea L, Aguilar-Bravo B, Díaz A, Banales JM, Clària J, Lozano JJ, Bataller R, Caballería J, Ginès P, Sancho-Bru P. Integrative microRNA profiling in alcoholic hepatitis reveals a role for microRNA-182 in liver injury and inflammation. *Gut* 2016; 65: 1535-1545 [PMID: 27196584 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311314]
- 9 Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An

inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26: 25-33 [PMID: 25434285 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.10.009]

- 10 汤艳丽, 陈瑜, 马雄, 叶静, 陆一鸣. 白介素17在脂多糖诱导小鼠急性肝损伤中的作用. 内科理论与实践 2016; 11: 91-94 [DOI: 10.16138/j.1673-6087.2016.02.007]
- 11 刘桂玲, 李莲花, 牛梦铤, 康茹, 刘晓娜. IL-10与IL-17水平在乙型肝炎病毒相关肝癌中的表达及临床价值研究. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 3627-3630 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170537]
- 12 Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Horikawa N, Murakami R, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Baba T, Konishi I, Mandai M. IFN- $\gamma$  from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1501-1509 [PMID: 25867264 DOI: 10.1038/bjc.2015.101]
- 13 Naradikian MS, Myles A, Beiting DP, Roberts KJ, Dawson L, Herati RS, Bengsch B, Linderman SL, Stelekati E, Spolski R, Wherry EJ, Hunter C, Hensley SE, Leonard WJ, Cancro MP. Cutting Edge: IL-4, IL-21, and IFN- $\gamma$  Interact To Govern T-bet and CD11c Expression in TLR-Activated B Cells. *J Immunol* 2016; 197: 1023-1028 [PMID: 27430719 DOI: 10.4049/jimmunol.1600522]
- 14 黄传钟, 李洁羽, 陈淑萍, 刘枋, 叶韵斌. IL-2、IL-4、IL-6、IFN- $\gamma$ 、IL-17A在肝癌组织中表达及其与乙肝病毒感染的关系. 中国免疫学杂志 2015; 31: 527-530 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.04.019]
- 15 Su X, He Y, Yang W, Wang Y, Zhang W, Wang Y. Effect of Dan Hong injection on PON1, SOD activity and MDA levels in elderly patients with coronary heart disease. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 5886-5889 [PMID: 25664126]
- 16 蔡纲, 黄平, 李绍民. 翻白草对CCl4所致慢性肝损伤大鼠肝组织中SOD、MDA、GSH水平的影响. 黑龙江医药科学 2016; 39: 33-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2016.01.014]
- 17 Cermanova J, Kadova Z, Zagorova M, Hroch M, Tomsik P, Nachtigal P, Kudlackova Z, Pavek P, Dubecka M, Ceckova M, Staud F, Laho T, Micuda S. Boldine enhances bile production in rats via osmotic and farnesoid X receptor dependent mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 285: 12-22 [PMID: 25771127 DOI: 10.1016/j.taap.2015.03.004]
- 18 丁艳, 熊小丽, 赵雷, 李华蓉. 法尼醇X受体在大鼠急性淤胆型肝炎中的作用. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 441-445 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.06.009]
- 19 周厚琴, 王建, 李洋, 黄银秋, 张璐, 陆小华, 赵艳玲. 基于分子对接技术探讨赤芍治疗胆汁淤积型肝炎作用机制的研究. 中国医院用药评价与分析 2016; 16: 1456-1460 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2016.11.004]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## 肝细胞癌根治性切除术前客观营养指标的预后价值比较

王苗

王苗, 义乌市中心医院消化内科 浙江省义乌市 322000

王苗, 住院医师, 研究方向为消化系统疾病及肿瘤研究.

作者贡献分布: 此课题由王苗设计、数据收集、数据分析及写作.

通讯作者: 王苗, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院消化内科. wangmiaotougao@163.com

收稿日期: 2019-05-25

修回日期: 2019-08-16

接受日期: 2019-09-30

在线出版日期: 2019-10-28

### Comparison of prognostic value of three objective nutritional indicators in patients with hepatocellular carcinoma before radical resection

Miao Wang

Miao Wang, Department of Gastroenterology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wang Miao, Resident Physician, Department of Gastroenterology, Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. wangmiaotougao@163.com

Received: 2019-05-25

Revised: 2019-08-16

Accepted: 2019-09-30

Published online: 2019-10-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Various nutrition-based prognostic scores, including control of nutritional status (CONUT) score, nutritional risk index (NRI), and prognostic nutritional index (PNI), are associated with survival rates in patients with various

types of cancer.

#### AIM

To compare the prognostic value of the above-mentioned scores in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) before radical resection.

#### METHODS

A retrospective analysis of 470 patients who underwent radical resection for HCC at the Yiwu Central Hospital from January 2007 to June 2016 was performed. Clinical pathological parameters, CONUT score, NRI, and PNI were collected and compared. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was calculated to compare the predictive power of each scoring system. Univariate and multivariate analyses were performed using the COX proportional hazards model to identify risk factors associated with overall survival (OS).

#### RESULTS

In the univariate analysis, albumin, PNI, NRI, CONUT score, and histology were significantly associated with OS in patients with HCC. PNI, NRI, and CONUT score were significantly associated with 1-year, 3-year, and 5-year HCC survival rates. NRI always had a higher AUC value than other nutrition-based prognostic scores. In the multivariate analysis, AST (hazard ratio [HR] = 1.503,  $P = 0.031$ ), FIB status (HR = 1.981,  $P = 0.001$ ), and NRI (HR = 1.584,  $P = 0.014$ ) were independent risk factors for prognosis in patients with HCC.

#### CONCLUSION

Our study suggests that NRI is superior to other nutrition-based prognostic scores in predicting overall survival in patients undergoing radical surgery for HCC.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Objective nutritional

indicators; Prognosis

Wang M. Comparison of prognostic value of three objective nutritional indicators in patients with hepatocellular carcinoma before radical resection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1263-1270  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1263.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcj.v27.i20.1263>

摘要

背景

各种基于客观营养指标的评分标准, 包括控制营养状况(control of nutritional status, CONUT)评分, 营养风险指数(nutritional risk index, NRI)和预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)与许多类型癌症患者的生存率相关。

目的

本研究的目的是比较这些评分在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者中的预后价值。

方法

回顾性分析2007-01/2016-06在义乌市中心医院行HCC切除的470例患者临床病理资料并比较CONUT评分, NRI, PNI与其预后的关系。计算受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC), 用以比较每个评分系统的预测能力。用COX比例风险模型进行单因素和多因素分析以确定与HCC总体生存率(overall survival, OS)相关的危险因素。

结果

在单因素分析中, 白蛋白, PNI, NRI, CONUT评分, 组织学等与HCC患者的OS显著相关。PNI, NRI和CONUT评分与1年, 3年和5年HCC生存率显著相关。NRI总是具有比其他基于客观营养指标的评分标准更高的AUC值。在多因素分析中, 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)(HR = 1.503,  $P = 0.031$ ), FIB状态(HR = 1.981,  $P = 0.001$ )和NRI(HR = 1.584,  $P = 0.014$ )是HCC患者预后的独立危险因素。

结论

我们的研究表明, NRI在预测HCC根治术后患者的OS方面优于其他基于客观营养指标的评分标准, 具有一定的临床价值。

关键词: 肝细胞癌; 客观营养指标; 预后

**核心提要:** 控制营养状况评分, 营养风险指数(nutritional risk index, NRI)和预后营养指数与许多类型癌症患者的生存率相关, 包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 但鲜有比较各种营养指标对HCC术后生存率的价值, 本研究发现NRI在预测HCC术后患者的总体生存率方面优于其他营养指标。

王苗. 肝细胞癌根治性切除术前客观营养指标的预后价值比较. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1263-1270

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1263.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcj.v27.i20.1263>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上癌症相关死亡的第五大常见病因, 也是最常见的原发性肝癌, 每年诊断出新病例超过50万例, 年死亡率为25万人<sup>[1]</sup>。在过去的几十年中, HCC的治疗方法得到了明显提高。到目前为止, 手术一直是HCC治愈性治疗的首选<sup>[2]</sup>。尽管开发了复杂的诊断技术和外科手术, 肝脏切除HCC的结果仍然不能令人满意, 因为复发率很高<sup>[3]</sup>。因此, 预测HCC的预后具有重要意义。

目前, 学者们已经提出了HCC的各种各样的分期系统, 如肿瘤淋巴结转移分期<sup>[4]</sup>, 巴塞罗那临床肝癌(barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期<sup>[5]</sup>和意大利肿瘤计划分期系统<sup>[6]</sup>, 但是, 由于HCC患者的个体差异, 上述系统的准确性受到限制。因此, 找到可靠且简单的预后生物标志物用于评估HCC患者预后, 可能对改善其生存率至关重要。

HCC最重要的危险因素是肝硬化, 其存在于70%-90%的HCC患者中。据报道, 约有60%-90%的肝硬化患者营养不良<sup>[7,8]</sup>。控制营养状况(control of nutritional status, CONUT), 营养风险指数(nutritional risk index, NRI)和预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是广泛用于评估营养状况的客观指标。研究表明, 术前营养状况不仅与术后并发症有关, 还与恶性肿瘤患者的长期预后有关<sup>[9-14]</sup>, 如HCC等<sup>[15-20]</sup>。本研究的目的是比较这些评分在HCC患者中的预后价值。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究回顾性分析了2007-01/2016-06 543例在义乌市中心医院接受根治术的HCC患者的临床病理资料。45例患者随访失访, 28例没有完整的临床实验室数据的患者被排除在研究之外。最终有470名HCC患者被纳入到我们的研究中, 其中有393名男性和77名女性(中位年龄: 57岁)。纳入标准: 病理结果证实为HCC并具有完整的临床、实验室、影像学 and 随访数据。排除标准: 术前接受化疗、放疗、围手术期死亡, 或死于感染及其他炎症(如血管炎, 类风湿性关节炎)等疾病。研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 基础变量和基于客观营养指标的评分标准: HCC患者在根治性切除术前1 wk进行详细的病史, 体格检查, 术前常规实验室和影像学检查。我们收集了可

能与HCC预后相关的所有数据,包括人口统计学数据,全血细胞计数的实验室数据,白蛋白和甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP),血清总胆红素,谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST),谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT),乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBs-Ag),以及生存时间等;肿瘤相关变量包括肿瘤数量,大小和肿瘤包膜,以及术后病理变量(肿瘤分化,血管侵犯,淋巴结转移和肝内转移).实验室数据的截止点采用我们医院实验室数据的正常值上限. CONUT评分标准总分大于3分为高CONUT组,反之为低CONUT组(表1); PNI评分公式为 $10 \times \text{白蛋白}(\text{g/dL}) + 0.005 \times \text{淋巴细胞计数}(\times 10^6/\text{mL})$ ,得分大于45分为高PNI组,反之为低PNI组; NRI评分公式为 $1.519 \times \text{白蛋白}(\text{g/L}) + 41.7 \times \text{实际体重}(\text{kg})/\text{理想体重}(\text{ideal body weight, IBW})(\text{kg})$ ,男性 $\text{IBW}(\text{kg}) = 50 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg}/\text{英尺}(>5 \text{ 英尺}, 1 \text{ 英尺} = 30.48 \text{ cm})$ 和女性 $\text{IBW}(\text{kg}) = 48.67 \text{ kg} + 1.65 \text{ kg}/\text{英尺}(\text{超过}5 \text{ 英尺}, 1 \text{ 英尺} = 30.48 \text{ cm})$ <sup>[21]</sup>,实际体重大于IBW的患者,我们将此比率设定为1<sup>[22,23]</sup>,得分大于100分为高NRI组,反之为低NRI组. PNI, NRI和CONUT的临界值根据之前的研究结果确定<sup>[15,19,20]</sup>.

1.2.2 术后随访:所有患者均在术后前3 mo内每月复查一次,之后每3 mo复查一次,手术后3年,每6 mo复查一次,直至2018-07-01. 随访方式为门诊复查或电话随访.从手术时间到死亡时间或者随访截止时间定义为总体生存时间.

**统计学处理** 连续变量表示为中位数(范围).百分比(%)用于计数分类变量. *t*检验用来比较符合正态分布的连续变量,对于不符合正态分布的连续变量,通过Whitney *U*检验测试.  $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验用于评估分类变量.受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线及受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)用以评估每个评分系统的预测能力. COX比例风险回归模型用于预后因素的单因素及多因素分析.选择单因素分析中对总体生存率(overall survival, OS)具有显著预后价值的变量( $P < 0.05$ )进行多因素分析.使用IBM SPSS Statistics软件包v.21.0(IBM SPSS Inc., Chicago, IL, United States)进行统计学分析.  $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 HCC患者的临床病理基线特征 在我们的研究中,我们纳入了393名(83.6%)男性和77名(16.4%)女性患者,中位年龄为57岁(范围24-82岁).中位随访时间为55.38 mo(范围1-103 mo),在我们最后一次随访结束时,229例(48.7%)患者死于HCC. 1年,3年和5年生存率分别为

86.6%, 69.4%和51.3%(表2).

2.2 影响HCC患者预后的危险因素 单因素分析显示AST,总血清胆红素,PT, FIB,白蛋白,肝硬化, PNI, NRI, CONUT,组织学(肿瘤最大径,肿瘤数目,肿瘤包膜,分化程度,血管浸润,肝内转移与HCC患者OS显著相关( $P < 0.05$ ).考虑到PNI, NRI和CONUT评分均由白蛋白组成,为避免相互干扰,白蛋白不被纳入到多因素分析中.多因素分析显示AST(HR = 1.503, 95%CI: 1.038-2.178,  $P = 0.031$ ), FIB(HR = 1.981, 95%CI: 1.344-2.920,  $P = 0.001$ )和NRI(HR = 1.584, 95%CI: 1.096-2.291,  $P = 0.014$ )是HCC预后的独立危险因素(表3).

2.3 客观营养指标的比较及其与HCC预后的关系 NRI, CONUT和PNI分组与HCC患者预后的Kaplan-Meier分析曲线结果表明患者的营养状态越差, OS越低( $P < 0.05$ )(图1).术前客观营养指标之间的比较结果表明1年、3年及5年生存率比较中, NRI评分基本优于CONUT评分、PNI评分( $P < 0.05$ )(表4).各评分之间的1年、3年和5年生存率ROC曲线显示NRI评分对应的AUC值分别为0.702、0.694及0.666,均优于CONUT评分和PNI评分(图2).

## 3 讨论

据报道, PNI, NRI和CONUT的预后价值不仅与癌症相关并发症有关,还与恶性肿瘤患者的远期预后有关<sup>[9-14]</sup>.然而,这些基于客观营养指标的评分标准在HCC患者的预后评价能力方面,尚未有学者探究.因此,本研究的目的是比较这些客观营养评分在HCC患者接受根治术后的预后价值.

在我们的研究中,就客观营养评分来说,单因素分析显示PNI, NRI和CONUT评分都与HCC患者的OS显著相关.然而,多因素分析显示,只有NRI与HCC的OS密切相关,说明NRI是HCC患者预后的独立危险因素.此外,比较这些基于客观营养指标的评分标准之间的AUC, NRI总是具有更高的AUC值,也就是说,在预测HCC的OS准确性方面, NRI优于其他营养预后评分.据我们所知,我们的研究首次比较了各种基于客观营养指标的评分标准在HCC患者中预后价值.

人们普遍认为,全身营养状况与癌症的进展密切相关.有研究表明,营养状况受损与多种癌症患者(包括HCC)预后不良有关<sup>[13]</sup>.营养状况反映了HCC患者的一般状况,包括代谢水平,免疫力和蛋白质代谢. PNI, NRI和CONUT评分均由白蛋白组成,白蛋白是一种被临床广泛使用的营养标记物,已被证明与许多癌症术后并发症有关<sup>[21-23]</sup>. HCC患者术后的低复发率与血清白蛋白水平升高有关<sup>[24]</sup>;因此,高水平的血清白蛋白是HCC术后OS的有利影响因素.在本研究中,我们发现所有病例中

表 1 控制营养状况评分

变量	得分(分数)			
白蛋白(g/dL)	≥3.5 (0)	3.0-3.4 (2)	2.5-2.9 (4)	<2.5 (6)
淋巴细胞计数( $\times 10^6$ /mL)	≥1600 (0)	1200-1599 (1)	800-1199 (2)	<800 (3)
总胆固醇(mg/dL)	≥180(0)	140-179 (1)	100-139 (2)	<100 (3)

表 2 所有患者的临床病理基线特征

变量	数值
年龄(岁)	57 (24-82)
性别(男)	393 (83.6%)
体重指数	22.5 (14.2-46.8)
饮酒史(有)	274 (58.3%)
肝硬化(有)	217 (46.2%)
乙型肝炎表面抗原(阳性)	373 (79.4%)
白蛋白(g/L)	40.2 (18.4-51.7)
总胆固醇(mg/dL)	162.03 (53.75-337.20)
中性粒细胞( $\mu$ L)	3200 (700-29000)
淋巴细胞计数( $\mu$ L)	1500 (100-3300)
单核细胞计数( $\mu$ L)	400 (0-2100)
凝血酶原时间(s)	13.8 (12.1-19.3)
纤维蛋白原(g/L)	2.84 (0.40-8.72)
甲胎蛋白(ng/mL)	32.05 (1-87500)
总胆红素(mg/dL)	0.64 (0.29-10.12)
谷草转氨酶(IU/L)	41.0 (4.0-1072.0)
谷丙转氨酶(IU/L)	37.0 (6.0-584.0)
PNI(高组)	301 (64.0%)
NRI(高组)	256 (54.5%)
CONUT(低组)	344 (73.2%)
肿瘤最大径(mm)	40 (4-300)
肿瘤数目(单发)	255 (54.3%)
肿瘤包膜(无)	74 (15.7%)
分化程度(高中分化)	260 (55.3%)
血管浸润(无)	409 (87.0%)
肝内转移(无)	386 (82.1%)

BMI: 体重指数; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; PT: 凝血酶原时间; FIB: 纤维蛋白原; AFP: 甲胎蛋白; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; PNI: 预后营养指数; NRI: 营养风险指数; CONUT: 控制营养状况评分。

存在肝硬化病史的HCC患者占比很大, 众所周知, 肝硬化的严重程度会影响血清白蛋白水平, 导致低蛋白血症和营养不良。据报道, 低蛋白血症是HCC患者的独立预后因素<sup>[25]</sup>。Nojiri等<sup>[26]</sup>研究表明白蛋白可以抑制HCC的增殖。

NRI除了需要计算血清白蛋白, 还需要计算患者的体重减轻程度。许多研究表明, 体重减轻较少的癌症患者死亡率较低<sup>[27,28]</sup>。其他研究表明, NRI与营养相关的癌

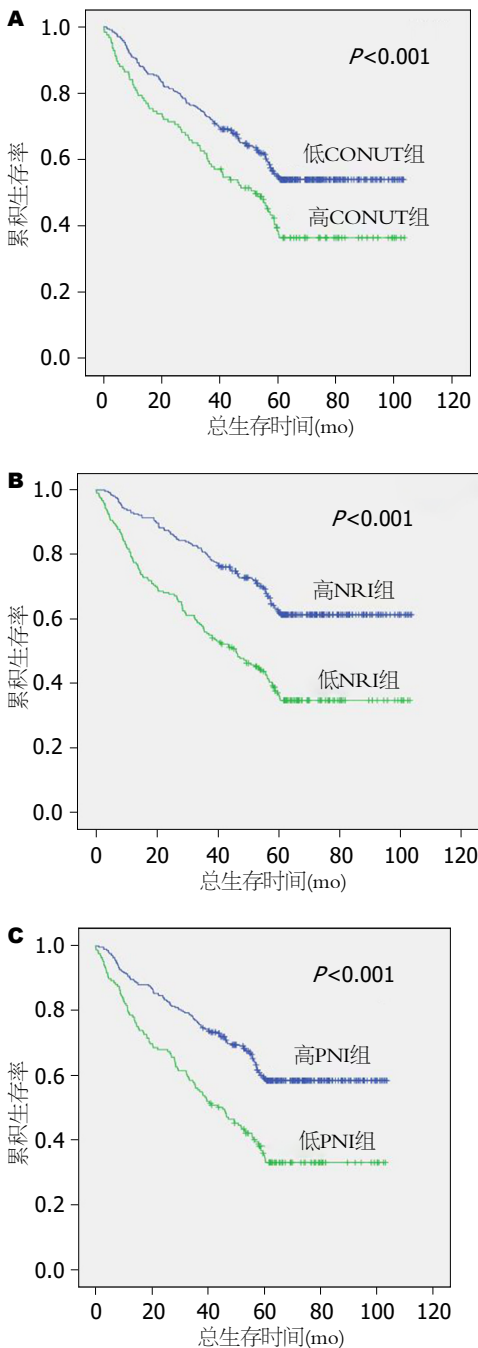


图 1 客观营养指标分组与肝细胞癌患者预后的Kaplan-Meier曲线。A: CONUT分组的总体生存率的K-M曲线; B: NRI分组的总体生存率的K-M曲线; C: PNI分组的总体生存率的K-M曲线。CONUT: 控制营养状况评分; NRI: 营养风险指数; PNI: 预后营养指数。



表 3 HCC患者预后的单因素及多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI
年龄	0.642	1.064	0.819–1.383			
性别	0.924	1.017	0.715–1.446			
BMI	0.559	0.987	0.946–1.030			
饮酒史	0.380	0.888	0.682–1.157			
AFP	0.866	0.978	0.751–1.272			
ALT	0.060	1.302	0.998–1.714			
AST	0.002 <sup>a</sup>	1.554	1.177–2.051	0.031 <sup>a</sup>	1.503	1.038–2.178
总胆红素	<0.001 <sup>a</sup>	2.115	1.549–2.890			
PT	0.004 <sup>a</sup>	1.554	1.154–2.092			
FIB	<0.001 <sup>a</sup>	1.827	1.386–2.408	0.001 <sup>a</sup>	1.981	1.344–2.920
白蛋白	<0.001 <sup>a</sup>	2.096	1.607–2.734			
HBsAg	0.615	0.922	0.672–1.265			
肝硬化	0.002 <sup>a</sup>	1.863	1.260–2.757			
肿瘤最大径	<0.001 <sup>a</sup>	1.990	1.528–2.593			
肿瘤数目	0.001 <sup>a</sup>	1.562	1.192–2.049			
肿瘤包膜	0.013 <sup>a</sup>	1.534	1.095–2.149			
分化程度	0.002 <sup>a</sup>	1.636	1.204–2.222			
血管浸润	0.005 <sup>a</sup>	1.662	1.169–2.364			
肝内转移	<0.001 <sup>a</sup>	1.816	1.475–2.235	0.053	0.562	0.314–1.006
PNI (0/1)	<0.001 <sup>a</sup>	2.096	1.616–2.718			
NRI (0/1)	<0.001 <sup>a</sup>	2.271	1.744–2.957	0.014 <sup>a</sup>	1.584	1.096–2.291
CONUT (0/1)	0.001 <sup>a</sup>	1.622	1.233–2.135			

<sup>a</sup> $P < 0.05$ 具有统计学意义; BMI: 体重指数; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; PT: 凝血酶原时间; FIB: 纤维蛋白原; AFP: 甲胎蛋白; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; PNI: 预后营养指数; NRI: 营养风险指数; CONUT: 控制营养状况评分。

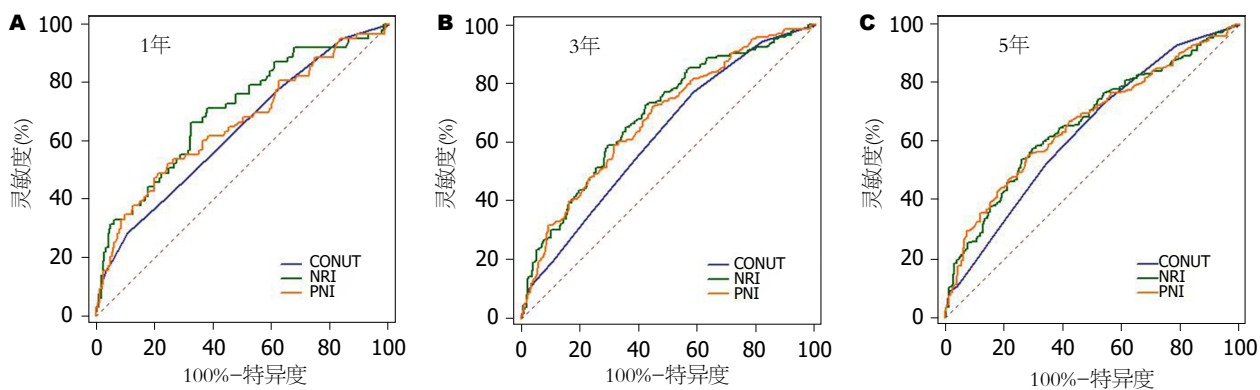


图 2 客观营养指标分组的ROC曲线. A: CONUT, PNI和NRI 1年总体生存率的ROC曲线比较; B: CONUT, PNI和NRI 3年总体生存率的ROC曲线比较; C: CONUT, PNI和NRI 5年总体生存率的ROC曲线比较. CONUT: 控制营养状况评分; NRI: 营养风险指数; PNI: 预后营养指数; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

症患者术后并发症和死亡率密切相关<sup>[29]</sup>. 尽管有报道称, PNI和CONUT评分与癌症患者预后相关, 但在我们的研究中, 它们并不能独立预测HCC患者的OS这一结果的差异, 可能与我们研究的HCC患者全部是接受根治性切除术有关, 具体原因还有待后来者进一步探究.

本研究存在一定局限性. 首先, 它是一个回顾性单

中心研究, 所有样本均来源于同一地区及同一医院, 样本量也相对较小; 其次, 它无法控制可能影响营养状态的因素, 如住院期间的药物治疗, 并发症等; 最后, HCC患者的术后复发未纳入到我们的研究中. 鉴于HCC患者的病因学和生物学行为的多样性, NRI的与HCC患者预后的相关性, 应通过大样本或若干机构的多中心研究进

表 4 NRI、CONUT及PNI之间的比较

变量	P值	AUC	95%CI
1年			
CONUT	<0.001	0.635	0.590–0.679
NRI	<0.001	0.702	0.659–0.743
PNI	<0.001	0.659	0.614–0.702
CONUT vs NRI	0.047 <sup>a</sup>		
CONUT vs PNI	0.338		
PNI vs NRI	0.035 <sup>a</sup>		
3年			
CONUT	<0.001	0.624	0.579–0.668
NRI	<0.001	0.694	0.650–0.735
PNI	<0.001	0.681	0.637–0.723
CONUT vs NRI	0.011 <sup>a</sup>		
CONUT vs PNI	0.003 <sup>a</sup>		
PNI vs NRI	0.033 <sup>a</sup>		
5年			
CONUT	<0.001 <sup>a</sup>	0.635	0.589–0.678
NRI	<0.001 <sup>a</sup>	0.666	0.621–0.708
PNI	<0.001	0.665	0.620–0.707
CONUT vs NRI	0.049 <sup>a</sup>		
CONUT vs PNI	0.130		
PNI vs NRI	0.946		

<sup>a</sup>P<0.05具有统计学意义; PNI: 预后营养指数; NRI: 营养风险指数; CONUT: 控制营养状况评分。

行验证。

总之, 本研究发现, 在已知基于客观营养指标的评分标准(如PNI, NRI, CONUT评分)中, NRI是HCC患者根治性切除后OS的独立危险因素, 在预测HCC根治术后患者的预后方面优于其他基于客观营养指标的评分标准, 具有一定的临床价值。

## 文章亮点

### 实验背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)目前在全球范围内发病率、复发率及死亡率均非常高, 因此为了提高HCC术后患者的生存率, 提出了很多评估HCC预后的评分系统及生物标志物, 众所周知, HCC的发生发展与肝硬化密切相关, 并且肝硬化与患者营养不良密不可分, 所以近些年客观营养指标与癌症患者预后的关系研究较多, 其中包括HCC。不过鲜有学者比较各客观营养指标对HCC根治术后预后的价值。

### 实验动机

本研究想通过比较各种客观营养指标与HCC根治术后的预后价值, 进而找出与HCC预后最为密切的生物标志

物来指导临床医生的诊疗和提高患者的生活质量。

### 实验目标

我们想通过回顾性分析, 找出HCC患者根治术后预后的影响因素, 并比较各客观营养指标的预测价值。

### 实验方法

本文采用回顾性分析方法, 通过科学严密的统计方法比较各临床病理参数和评分指标。

### 实验结果

我们的研究结果基本与预期相符, 我们发现各客观营养指标中, 营养风险指数(nutritional risk index, NRI)是HCC患者根治性切除后总体生存率(overall survival, OS)的独立危险因素, 在预测HCC根治术后患者的预后方面优于其他基于客观营养指标的评分标准, 我们的研究对HCC行根治术后患者的预后具有重要价值。

### 实验结论

我们首次发现各客观营养指标中, NRI是HCC患者根治性切除后OS的独立危险因素, 在预测HCC根治术后患者的预后方面优于其他基于客观营养指标的评分标准,

这对于HCC患者的预后极其重要。

## 展望前景

在我们的研究过程中, 由于各种因素导致病人失访率较高, 损失了一部分资源, 未来研究中, 我们希望能有更大的临床数据以验证本研究结果的可靠性。

## 4 参考文献

- Steel JL, Nadeau K, Olek M, Carr BI. Preliminary results of an individually tailored psychosocial intervention for patients with advanced hepatobiliary carcinoma. *J Psychosoc Oncol* 2007; 25: 19-42 [PMID: 19341012 DOI: 10.1300/J077v25n03\_02]
- Cheng JW, Lv Y. New progress of non-surgical treatments for hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2013; 30: 381 [PMID: 23292867 DOI: 10.1007/s12032-012-0381-y]
- Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211: 277-287 [PMID: 2155591]
- Zhou L, Rui JA, Wang SB, Chen SG, Qu Q. ICSGJ-T classification, 6th or 5th edition TNM staging did not independently predict the long-term prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy. *J Surg Res* 2010; 159: 538-544 [PMID: 19111323 DOI: 10.1016/j.jss.2008.09.004]
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338 [PMID: 10518312 DOI: 10.1055/s-2007-1007122]
- A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751-755 [PMID: 9731568 DOI: 10.1002/hep.510280322]
- Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445-450 [PMID: 11399401]
- Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Gatta A. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 602-609 [PMID: 8599326 DOI: 10.1093/ajcn/63.4.602]
- Faramarzi E, Mahdavi R, Mohammad-Zadeh M, Nasirimotlagh B. Validation of nutritional risk index method against patient-generated subjective global assessment in screening malnutrition in colorectal cancer patients. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 544-548 [PMID: 24255578 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.10.04]
- Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Mühlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 92-97 [PMID: 20013933 DOI: 10.1002/bjs.6805]
- Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Ito M, Kurumatani N, Nakajima Y. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2647-2654 [PMID: 23463091 DOI: 10.1245/s10434-013-2926-5]
- Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World J Surg* 2013; 37: 2688-2692 [PMID: 23884382 DOI: 10.1007/s00268-013-2156-9]
- Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2011; 98: 268-274 [PMID: 20960457 DOI: 10.1002/bjs.7305]
- Yoshida N, Baba Y, Shigaki H, Harada K, Iwatsuki M, Kurashige J, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Ishimoto T, Kosumi K, Tokunaga R, Imamura Y, Ida S, Hiyoshi Y, Watanabe M, Baba H. Preoperative Nutritional Assessment by Controlling Nutritional Status (CONUT) is Useful to estimate Postoperative Morbidity After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *World J Surg* 2016; 40: 1910-1917 [PMID: 27220507 DOI: 10.1007/s00268-016-3549-3]
- Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer* 2012; 106: 1439-1445 [PMID: 22433965 DOI: 10.1038/bjc.2012.92]
- Chan AW, Chan SL, Wong GL, Wong VW, Chong CC, Lai PB, Chan HL, To KF. Prognostic Nutritional Index (PNI) Predicts Tumor Recurrence of Very Early/Early Stage Hepatocellular Carcinoma After Surgical Resection. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4138-4148 [PMID: 25801356 DOI: 10.1245/s10434-015-4516-1]
- Okamura Y, Ashida R, Ito T, Sugiura T, Mori K, Uesaka K. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict overall survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2015; 39: 1501-1509 [PMID: 25670038 DOI: 10.1007/s00268-015-2982-z]
- Takagi K, Yagi T, Umeda Y, Shinoura S, Yoshida R, Nobuoka D, Kuise T, Araki H, Fujiwara T. Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score for Assessment of Prognosis Following Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg* 2017; 41: 2353-2360 [PMID: 28389736 DOI: 10.1007/s00268-017-3985-8]
- Harimoto N, Yoshizumi T, Sakata K, Nagatsu A, Motomura T, Itoh S, Harada N, Ikegami T, Uchiyama H, Soejima Y, Maehara Y. Prognostic Significance of Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients Undergoing Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg* 2017; 41: 2805-2812 [PMID: 28653142 DOI: 10.1007/s00268-017-4097-1]
- Bo Y, Yao M, Zhang L, Bekalo W, Lu W, Lu Q. Preoperative Nutritional Risk Index to predict postoperative survival time in primary liver cancer patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24: 591-597 [PMID: 26693742 DOI: 10.6133/apjcn.2015.24.4.26]
- Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1066-1069 [PMID: 10981254 DOI: 10.1345/aph.19381]
- Fujiwara Y, Shiba H, Furukawa K, Iida T, Haruki K, Gocho T, Wakiyama S, Hirohara S, Ishida Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Glasgow prognostic score is related to blood transfusion requirements and post-operative complications in hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2010; 30: 5129-5136 [PMID: 21187501]
- Lai CC, You JF, Yeh CY, Chen JS, Tang R, Wang JY, Chin CC. Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 473-481 [PMID: 21190025 DOI: 10.1007/s00384-010-1113-4]
- Nojiri S, Kusakabe A, Shinkai N, Matsuura K, Iio E, Miyaki T, Joh T. Factors influencing distant recurrence of hepatocellular carcinoma following combined radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization therapy in patients with hepatitis C. *Cancer Manag Res* 2011; 3: 267-272 [PMID: 21847355 DOI: 10.2147/CMR.S22073]
- Cho YK, Chung JW, Kim JK, Ahn YS, Kim MY, Park YO, Kim WT, Byun JH. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008; 112: 352-361 [PMID: 18008352 DOI: 10.1002/cncr.23185]
- Nojiri S, Joh T. Albumin suppresses human hepatocellular carcinoma proliferation and the cell cycle. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 5163-5174 [PMID: 24663086 DOI: 10.3390/ijms15035163]

- 27 Allison DB, Zannolli R, Faith MS, Heo M, Pietrobelli A, VanItallie TB, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 603-611 [PMID: 10411233]
- 28 Drøyvold WB, Lund Nilsen TI, Lydersen S, Midthjell K, Nilsson PM, Nilsson JA, Holmen J; Nord-Trøndelag Health Study. Weight change and mortality: the Nord-Trøndelag Health Study. *J Intern Med* 2005; 257: 338-345 [PMID: 15788003 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01458.x]
- 29 Dempsey DT, Mullen JL, Buzby GP. The link between nutritional status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it? *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 352-356 [PMID: 3124596 DOI: 10.1093/ajcn/47.2.352]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套  $P$  值, 则 <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为 <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ .  $P$  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  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  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.

## 血清糖蛋白2作为预测急性胰腺炎严重程度标识物的研究

马柏强, 王理富, 吴文元, 邢永俊

马柏强, 王理富, 吴文元, 邢永俊, 丽水市人民医院创伤/急腹症、疝外科 浙江省丽水市 323000

马柏强, 副主任医师, 主要从事创伤急救, 急腹症外科治疗, 疝与腹壁疾病方面的临床研究。

**作者贡献分布:** 此课题由马柏强与王理富设计; 研究过程由马柏强与王理富实施; 吴文元完成数据分析; 论文写作由马柏强邢永俊完成。

**通讯作者:** 马柏强, 副主任医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院创伤/急腹症、疝外科. syzhouxyd@126.com  
电话: 0578-2780253

收稿日期: 2019-06-06  
修回日期: 2019-09-19  
接受日期: 2019-09-24  
在线出版日期: 2019-10-28

### Serum glycoprotein 2 as a biomarker of severity of acute pancreatitis

Bai-Qiang Ma, Li-Fu Wang, Wen-Yuan Wu, Yong-Jun Xing

Bai-Qiang Ma, Li-Fu Wang, Wen-Yuan Wu, Yong-Jun Xing, Department of Trauma, Acute Abdomen and Hernia Surgery, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Bai-Qiang Ma, Associate Chief Physician, Department of Trauma, Acute Abdomen and Hernia Surgery, The People's Hospital of Lishui, No. 15, Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. syzhouxyd@126.com

Received: 2019-06-06  
Revised: 2019-09-19  
Accepted: 2019-09-24  
Published online: 2019-10-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Acute pancreatitis (AP) is a main cause of acute abdominal pain. Although the pathophysiology of AP is not fully understood, it is now widely acknowledged

that the activation of enzymes in zymogen granules (ZGs) plays an important role in the progression of AP. In AP animal models, the up-regulation of serum ZG glycoprotein 2 (GP2) can be used as a potential biological marker for AP.

#### AIM

To investigate whether serum GP2 can be used as an early biomarker of AP severity.

#### METHODS

In a prospective single-center cohort study, plasma samples and baseline clinical data were collected from 9 healthy subjects and 59 patients with AP within 24 h of onset. Serum GP2 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and their correlation with the severity of AP was analyzed.

#### RESULTS

Of the 59 AP patients, 30 had mild AP, 16 had moderate AP, and 13 had severe AP. Serum GP2 levels were significantly increased in AP patients and positively correlated with AP severity. Using 2.3 ng/mL as the cut-off point, the sensitivity and specificity of serum GP2 to distinguish moderate AP were 96.6% and 90.0%, respectively, and the positive and negative predictive values were 90.3% and 96.4%, respectively. Using 5.1 ng/mL as the cut-off point, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value to distinguish severe AP were all 100%. Serum GP2 was found to be a better prognostic marker than bedside index for severity in acute pancreatitis score, hematocrit, admission or persistent systemic inflammatory response score, and C-reactive protein.

#### CONCLUSION

Serum GP2 increases in AP patients, and it positively correlates with the severity of AP, suggesting its potential

to predict the severity of AP.

Key Words: Glycoprotein 2; Acute pancreatitis; Biomarker

Ma BQ, Wang LF, Wu WY, Xing YJ. Serum glycoprotein 2 as a biomarker of severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1271-1277

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1271.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1271>

## 摘要

### 背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是急性腹痛的主要原因。虽然AP的病理生理学尚不完全清楚。目前人们普遍认为, 酶原颗粒(zymogen granules, ZGs)中的酶原激活在AP的进展中起着重要作用。在AP动物模型中, 血清ZGs的糖蛋白2(glycoprotein 2, GP2)水平的上调可作为AP的一个潜在的生物标识物。

### 目的

研究血清GP2是否能够作为AP严重程度的早期生物标识物。

### 方法

在一项前瞻性单中心队列研究中, 纳入9例健康受试者和发病24 h内的59例AP患者, 收集血浆样本和临床病例基线资料。采用酶联免疫吸附实验法检测血清GP2水平, 并将血清GP2水平与AP的严重程度进行关联分析。

### 结果

59例AP患者中包含30例轻度AP, 16例中度AP, 13例重度AP。血清GP2水平在AP患者中显著升高, 且与AP严重程度呈现正相关关系。用2.3 ng/mL作为截止点, GP2区分中度AP的灵敏度和特异性分别为96.6%和90.0%, 阳性和阴性预测值分别为90.3%和96.4%。用5.1 ng/mL作为截止点, 重度AP的灵敏度, 特异性, 阳性及阴性预测值均为100%。且血清GP2在对AP预后方面较急性胰腺炎严重程度床边指数评分、红细胞压积、入院时或持续性全身炎症综合征评分和C反应蛋白优越。

### 结论

AP的血清GP2的浓度升高, 且血清GP2与胰腺炎的严重程度呈正相关, 提示其具有预测AP严重程度的潜力。

关键词: 糖蛋白2; 急性胰腺炎; 生物标识物

**核心提要:** GP2在AP患者血清中明显升高, 且与AP的严重程度呈正相关。血清GP2的敏感性、特异性或预后准

确性高于其他常用指标, 包括C反应蛋白、全身炎症综合征评分、红细胞压积和急性胰腺炎严重程度床边指数评分。

马柏强, 王理富, 吴文元, 邢永俊. 血清糖蛋白2作为预测急性胰腺炎严重程度标志物的研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1271-1277

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1271.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1271>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺的突发炎症导致胰腺自身消化的过程, 通常涉及胰周组织及周围器官, 是胃肠道疾病导致入院的最常见原因之一<sup>[1,2]</sup>。该疾病的严重程度变化很大, 包括轻度胰腺炎、局限性胰腺炎到可能导致多器官衰竭和死亡的重症胰腺炎<sup>[3,4]</sup>。

AP的严重程度早期预测成为AP治疗中的一个关键问题<sup>[5]</sup>。当预测准确时, 可以对患者进行适当的患者分级, 对患者预后具有重要意义<sup>[6]</sup>。当患有严重AP风险时, 可通过血液动力学支持及密切监测, 对识别胰腺炎及可能需要的特定治疗方法进行评估<sup>[7]</sup>。但目前准确地识别疾病早期AP的方法仍在探究之中。目前, 对于AP严重程度的预测主要是基于多因素的得分, 包括Ranson、APACHE-II、全身炎症综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)评分急性胰腺炎床旁严重指数(bedside index of severity in acute pancreatitis, BISAP)等<sup>[8-10]</sup>。然而, 其中的一些预测方式的计算复杂(APACHE-II, Ranson), 更重要的是, 这些评分系统对死亡率或持续器官衰竭(>48 h)的敏感性有限<sup>[11]</sup>。此外, 一些报告表明, 这些评分系统并不优于易于确定的生物标志物, 如尿素氮, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 红细胞压积(hematocrit, HCT)或肌酐(creatinine, Cr)<sup>[12-14]</sup>。因此, 需要一种新的血液生物标志物来对AP的严重程度作出较准确的预测, 以对AP的早期管理提供指导。

有研究<sup>[15]</sup>表明, 酶原颗粒的糖蛋白(glycoprotein 2, GP2)在AP动物模型的血清中有较明显的差异性, 可作为动物AP模型中的生物标识物。而在患者的血清中, AP患者的GP2水平较对照组有明显的升高<sup>[16]</sup>。在发病1 d以上的患者血清中, GP2的水平与AP的血清学检测有一定的联系<sup>[14]</sup>。而GP2水平的上升也可以在慢性胰腺炎及胰腺癌患者血清中观察到<sup>[17]</sup>, 因此, GP2作为AP严重程度的生物标志物尚待进一步研究。

本研究拟利用酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)对患者血清GP2进行检测, 且对AP患者的严重程度及预后进行分析, 以此来确定GP2在预测AP严重程度中的意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 病例纳入: 纳入发病24 h内急性胰腺炎患者(>18岁)进行前瞻性研究. 根据亚特兰大分型对急性胰腺炎患者进行严重程度分类. 患者需符合以下三个条件中的任何两种及以上: (1)持续性腹痛; (2)血清淀粉酶活性是正常值的3倍以上; (3)CT增强扫描、MRI扫描或超声扫描明确AP. 排除标准: 复发性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 胰腺肿大性胰腺炎; 孕期患者; 从发病至入院超过24 h. 研究已经过伦理委员会批准, 患者已签署知情同意.

1.1.2 收集患者一般资料: 收集患者入院及住院期间血清学检测资料. SIRS依据患者症状及血清学检测明确. 患者的结局变量依据亚特兰大分型进行分类.

### 1.2 方法

1.2.1 血清GP2 ELISA检测: 抽取患者5 mL肘静脉血, 常规分离血清, 采用人酶原颗粒GP2 ELISA检测试剂盒(LMAI Bio, 中国)检测血清GP2. 抗GP2单抗包被于酶标板上, 标准品与样品中GP2单抗结合, 加入生物素化GP2抗体, 形成免疫复合物, 辣根过氧化物酶与生物素结合, 加入酶底物TMB, 出现蓝色, 在450 nm处测OD值, 制作标准曲线. 待标准曲线作出后, 将血清样品100  $\mu$ L加入孔中, 37  $^{\circ}$ C静置120 min, 洗板4-6次, 每孔中加入第一抗体工作液50  $\mu$ L, 混匀后静置60 min, 洗板后每孔加酶标工作液100  $\mu$ L, 反37  $^{\circ}$ C静置60 min, 洗板后加入底物反应液100  $\mu$ L, 暗处静置5 min, 最后加入50  $\mu$ L终止液混匀, 在450 nm处测吸光值, 根据标准曲线计算血清GP2浓度.

**统计学处理** 连续性变量采用中位数(M)及四分位间距(IQR)来表示, 比较患者的基线水平特征. 连续型变量采用方差分析, 非参数变量Mann-Whitney  $U$ 检验和 $\chi^2$ 检测分类变量. 二元多变量逻辑回归评估GP2水平与急性胰腺炎严重程度关系. 采用Cochran-Mantel-Haenszel检验来揭示GP2及其它指标水平与患者血清学结局指标的影响. 所有数据均经SPSS 17.0版统计软件.  $P < 0.05$ 被认为有统计学意义.

## 2 结果

2.1 患者的人口统计学、临床和生化特征 根据修订后的亚特兰大分类, 59名患者和9名健康受试者进入该研究, 30例患者有轻度AP, 16例患有中度AP, 13例患有重度AP. 患者的基础临床特征以及根据严重程度的分类结果(表1)表明, 胆结石是主要的病因, 其次是酒精滥用和内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP). 8例严重AP患者死亡(其中5例感染胰腺坏死). 患者年龄, 性别或身体质量指

数(body mass index, BMI) $> 30$  kg/m<sup>2</sup>均无显著差异.

2.2 血清GP2水平 治疗前所有AP患者血清GP2水平均高于健康受试者(均 $P < 0.05$ ); 且随着AP严重程度的增加, 血清GP2水平升高, 且差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )(表2). 以AP患者治疗后的临床结局分为痊愈/好转出院或死亡, 根据临床结局前最后一次血清GP2水平结果统计, 治疗后痊愈/好转出院的AP患者血清GP2水平均显著低于治疗前(均 $P < 0.05$ ); 而治疗后死亡的重度AP患者血清GP2水平显著高于治疗前重度AP患者血清GP2水平( $P < 0.05$ )(表2).

2.3 GP2和其他预测因子的预后准确性 对于中度至重度AP的预测, GP2, BISAP评分和CRP的受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)如图1. GP2水平的ROC、ROC曲线下面积(area under curve, AUC)高于BISAP评分和CRP(表3). 以2.3 ng/mL为截止点, 入院时血清GP2可轻易地预测为中度或重度AP, 敏感性为96.6%, 特异性为90.0%, 阳性预测值(positive predictive value, PPV)为90.3%, 阴性预测值(negative predictive value, NPV)为96.4%. GP2的敏感性和NPV高于其他常用预测因子(表4).

GP2是严重疾病的预测因子, 与BISAP评分和CRP相比, AUC更高(表3, 图1). 使用5.1 nmol/L作为临界值, 血清GP2的预测重度AP的敏感性, 特异性, PPV值和NPV值均为100%. 该准确度高于本研究中评估的任何其他预测因子(表5).

## 3 讨论

准确地评估AP的严重程度, 对患者的治疗及预后均有重要意义<sup>[18]</sup>. 因此, 目前, 研究者们一直在寻找敏感性 & 特异性较高的AP的血清学标识物. AP主要是由于多种因素的共同作用导致的胰腺的坏死及及肿胀, 导致炎症因子及其它细胞因子释放, 这些因子为寻找AP的生物标识物提供了思路, 但多数适用于动物模型的生物标识物在应用于患者时则无意义<sup>[19]</sup>. 因此急需寻找一种适用于人的特异性及敏感性较高的生物标识物.

GP2作为一种可自身聚集及非消化性自身抗原, 可伴随消化酶原一起分泌<sup>[20]</sup>. GP2在分泌过程中不起主要作用, 但是分泌后的抗菌及免疫调节方面起着重要作用, 包括腺泡的内吞及酶原颗粒功能的调节<sup>[21]</sup>. AP的自身消化会致使腺泡的损害并导致消化酶及包括GP2和其它酶原颗粒的释放<sup>[22]</sup>. 在本研究中, GP2在AP患者血清中明显升高, 且与不同严重程度AP呈正相关, 表明GP2对诊断AP及预测AP有一定的临床意义.

为了探究GP2的敏感性与其它常用的AP预测因子的优越性, 本研究对GP2与AP进行了关联性分析. 结果表明, GP2对中度及重度胰腺炎的预测准确性较CRP

表 1 患者的一般资料

病理特征	总数(n = 59)	轻度(n = 30)	中等(n = 16)	重度(n = 13)	P值
年龄(岁)	64.0 (52.5-77.0)	62.5(49.5-72.3)	66.5(53.5-77.8)	77.0(42.0-81.5)	0.571
性别(男/女)	26/33	11/19	7/9	8/5	0.324
病因					0.065
胆源性	24 (40.7%)	13 (43.3%)	7 (43.8%)	4 (30.8%)	
酒精性	8 (13.6%)	1 (3.3%)	4 (25.0%)	3 (23.1%)	
ERCP术后	7 (11.9%)	3 (10.0%)	2 (12.5%)	2 (15.4%)	
BMI>30 kg/m <sup>2</sup>	14 (23.7%)	7 (23.3%)	3 (18.8%)	4 (30.8%)	0.749
BISAP评分	1 (1-2)	1 (0-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.005
Charlson指数	0	0	1 (0-2)	1 (0-2)	0.035
CRP(mg/dL)	10.9 (3.0-24.2)	4.3(1.8-12.7)	19.8 (9.6-28.4)	30.4(23.2-39.3)	<0.001
SIRS发生率	29 (49.2%)	9 (30%)	11 (68.8%)	9 (75%)	0.007
SIRS>48 h	14 (23.7%)	0	3 (18.8%)	11 (84.6%)	<0.001
胰腺坏死	9 (15.3%)	0	3 (18.8%)	6 (46.2%)	0.001
胰周组织坏死	9 (15.3%)	0	3 (18.8%)	6 (46.2%)	<0.001
败血症	5 (8.5%)	0	0	5 (38.5%)	<0.001
器官衰竭	13 (22.0%)	0	0	13 (100%)	<0.001
住院天数	12 (7.0-18.5)	8.5 (6.0-12.3)	14 (11.0-20.0)	32.5 (3.8-52.3)	0.014
死亡率	8(13.6%)	0	0	8 (61.5%)	<0.001

BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数; SIRS: 全身炎症反应综合征; CRP: C反应蛋白; ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影; BMI: 身体质量指数.

表 2 健康受试者和不同严重程度AP患者治疗前后的血清GP2水平

组别	治疗前(GP2, ng/mL)	治疗后(GP2, ng/mL)	
		痊愈/好转	死亡
健康受试者(n = 9)	0.1 (0.0-0.2); (n = 9)	--	--
轻度AP患者(n = 30)	2.2 (1.0-2.6) <sup>a</sup> ; (n = 30)	0.4 (0.1-0.6) <sup>a</sup> ; (n = 30)	--
中度AP患者(n = 16)	4.1 (3.2-4.6) <sup>a,c</sup> ; (n = 16)	0.6 (0.2-0.8) <sup>i</sup> ; (n = 16)	--
重度AP患者(n = 13)	6.3 (5.2-7.1) <sup>a,c,e</sup> ; (n = 13)	1.2 (0.4-1.7) <sup>k</sup> ; (n = 8)	12.3 (9.4-17.5) <sup>m</sup> ; (n = 5)

<sup>a</sup>P<0.05与健康受试者相比; <sup>b</sup>P<0.05与治疗前轻度AP患者相比; <sup>c</sup>P<0.05与治疗前中度AP患者相比; <sup>d</sup>P<0.05与治疗前轻度AP患者相比; <sup>e</sup>P<0.05与治疗前中度AP患者相比; <sup>f</sup>P<0.05与治疗前重度AP患者相比; <sup>g</sup>P<0.05与治疗前重度AP患者相比. GP2:糖蛋白2; --: 未发生.

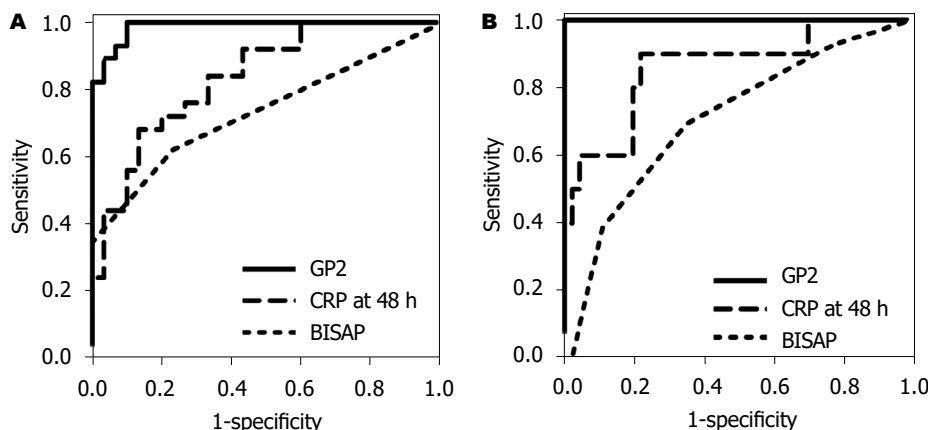


图 1 GP2, CRP和BISAP预测中度及重度胰腺炎的ROC曲线. A: 各指标预测中度胰腺炎的ROC曲线; B: 各指标预测重度胰腺炎的ROC曲线. GP2: 糖蛋白2; CRP: C反应蛋白; BISAP: 急性胰腺炎床旁严重指数; Specificity: 特异性; Sensitivity: 敏感性.



表 3 不同指标预测胰腺炎严重程度的AUC的比较

结局预测	指标	AUC (95%CI)
中度胰腺炎	GP2	0.954 (0.886–1)
	BISAP评分	0.732 (0.601–0.863)
	CRP	0.837 (0.734–0.941)
重症胰腺炎	GP2	1
	BISAP评分	0.709 (0.547–0.871)
	CRP	0.860 (0.720–1)
死亡	GP2	0.931 (0.866–0.997)
	BISAP评分	0.808 (0.668–0.948)
	CRP	0.772 (0.529–1)

AUC: 受试者工作曲线下面积.

表 4 GP2与其它指标对中度及重度胰腺炎的预测效果比较

指标	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测率(%)	阴性预测率(%)
GP2>2.3 ng/mL	96.6	90	90.3	96.4
SIRS	71.4	70	69	72.4
持续性SIRS	48.3	100	100	65.9
HTC>44%	44.8	66.7	56.5	55.6
BISAP	34.5	100	100	61.2
CRP>15 mg/dL	68	80	73.9	75

GP2: 糖蛋白2; SIRS: 炎症反应综合症.

表 5 GP2及其它指标对重度胰腺炎及死亡的预测准确性的比较

变量	结局预测	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测率(%)	阴性预测率(%)
GP2>5.1 ng/mL	重症胰腺炎	100	100	100	100
	死亡	100	90.2	61.5	100
SIRS	重症胰腺炎	72	56.5	31	89.7
	死亡	85.7	54.9	20.7	96.6
持续性SIRS	重症胰腺炎	84.6	93.3	78.6	95.5
	死亡	75	84	42.9	95.5
HTC>44%	重症胰腺炎	38.5	60.9	21.7	77.8
	死亡	25	58.8	8.7	83.3
BISAP	重症胰腺炎	38.5	89.1	50	83.7
	死亡	50	88.2	40	91.8
CRP>15 mg/dL	重症胰腺炎	90	68.9	39.1	96.9
	死亡	80	62	17.4	96.9

GP2: 糖蛋白2; SIRS: 炎症反应综合症.

及BISAP评分高. 有研究<sup>[23]</sup>报道, GP2对AP预测的准确性较淀粉酶高. 这一结果与本研究相同, 表明GP2可作为AP的新型预测因子.

本研究中, 以2.3 ng/mL为截止点<sup>[24]</sup>, GP2预测AP的敏感性为0.97, 特异性为0.9, 明显高于包括持续性的炎症

反应综合率发生率、CRP指标、BISAP评分等. 以5.1 ng/mL为截止点<sup>[25]</sup>, GP2对于重度AP的敏感性及其特异性为100%. 进一步证明了GP2对AP的严重程度的预测有重要的指导意义.

与其它生物标识物的研究类似, 本研究也有方法

和技术的限制, 首先, 本研究, 59例AP患者中只有13例重度AP, 16例中度. 虽然本研究的统计结果可以区分这三个亚组, 但仍需更多的患者来支持这一结论. 但无论如何, GP2的敏感性及其特异性均高于其它因子, 包括CRP及BISAP评分. 其次, 其他标识物有采用气相色谱/质谱联用的方法, 其可能比ELISA方法有更高的准确性, 但ELISA较色相色谱/质谱法有其明显的优越性, 包括应用快速简洁等. 为了能在临床运用过程中能将较大的样本进行检测, ELISA是较好的选择.

本研究中虽然取得了较好的结果, 但仍需多中心, 多样本的队列研究支持GP2这一生物标识物在AP严重程度的预测中的准确性.

### 文章亮点

#### 实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病机制复杂, 并发症较多, 且AP的严重程度变化较大, 其治疗方案往往相差甚远. 而早期AP严重程度的准确预测对于治疗方案的设定和预后均有重大意义, 且在AP动物模型中血清酶原颗粒的糖蛋白(glycoprotein 2, GP2)水平特异性上调.

#### 实验动机

本研究的主题为找到一种敏感性与特异性的血清学标识物用来预测AP的严重程度. 并与其它经典的血清学标志物及评分标准进行比较.

#### 实验目的

研究GP2是否能够作AP严重程度的早期生物标识物. 并且对其敏感性与特异性进行分析.

#### 实验方法

纳入丽水市人民医院普外科收入的AP患者, 收集其血浆样品, 并纳入一定数量的健康受试者. 采用酶联免疫吸附实验方法检测患者血清中GP2水平, 并将GP2水平与AP患者严重程度进行关联分析.

#### 实验结果

血清GP2水平在AP患者中明显升高, 且与AP严重程度呈现正相关. 另外, GP2对于中度和重度AP的敏感性、特异性或预后的准确性较急性胰腺炎床旁严重指数评分、全身炎症综合征评分、C反应蛋白和红细胞压积T优越.

#### 实验结论

血清GP2具有作为预测AP严重程度和预后的生物标识物的潜力. 因此, 在AP的临床诊断与预测过程中, 可对

其血清GP2浓度进行检测, 以早期诊断其严重程度, 利于合理化的治疗.

#### 展望前景

血清GP2有望作为预测AP严重程度和预后的生物标识物. 但, 本研究中纳入患者和健康受试者的样本量偏少, 仍需大数据的结果来支持GP2这一生物标识物在AP严重程度的预测中的准确性.

#### 4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会, 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). 中华胰腺病杂志 2013; 13: 73-78. [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.02.001]
- 2 熊波, 张劲夫, 张兴文. 重症急性胰腺炎合并肠动力障碍相关机制的研究进展. 医学综述 2018; 24: 226-230.[DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.02.004]
- 3 金献, 靖大道. 重症急性胰腺炎的治疗进展. 国际消化病杂志 2018; 38: 162-165. [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.03.003]
- 4 Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore E, Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019; 14: 27 [PMID: 31210778 DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0]
- 5 Singh RG, Pendharkar SA, Cervantes A, Cho J, Miranda-Soberanis V, Petrov MS. Abdominal obesity and insulin resistance after an episode of acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 1081-1087 [PMID: 29908753 DOI: 10.1016/j.dld.2018.04.023]
- 6 Vege SS, DiMaggio MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology* 2018; 154: 1103-1139 [PMID: 29421596 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.031]
- 7 Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-1101 [PMID: 29409760 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032]
- 8 Abaylı B, Gençdal G, Değirmencioglu Ş. Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and Ranson score in acute pancreatitis. *J Clin Lab Anal* 2018; e22437 [PMID: 29575044 DOI: 10.1002/jcla.22437]
- 9 Hagger S, Kumar N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis - A prospective observational study. *Int J Surg* 2018; 54: 76-81 [PMID: 29684670 DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.04.026]
- 10 Rathnakar SK, Vishnu VH, Muniyappa S, Prasath A. Accuracy and Predictability of PANC-3 Scoring System over APACHE II in Acute Pancreatitis: A Prospective Study. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: PC10-PC13 [PMID: 28384928 DOI: 10.7860/JCDR/2017/23168.9375]
- 11 Shi Y, Liu Y, Liu YQ, Gao F, Li JH, Li QJ, Guo QY. Early diagnosis and severity assessment of acute pancreatitis (AP) using MR elastography (MRE) with spin-echo echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 1311-1319 [PMID: 28252868 DOI: 10.1002/jmri.25679]
- 12 Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regnér S.

- IL-6 and CRP are superior in early differentiation between mild and non-mild acute pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17: 550-554 [PMID: 28610827 DOI: 10.1016/j.pan.2017.05.392]
- 13 Fei Y, Hu J, Gao K, Tu J, Li WQ, Wang W. Predicting risk for portal vein thrombosis in acute pancreatitis patients: A comparison of radical basis function artificial neural network and logistic regression models. *J Crit Care* 2017; 39: 115-123 [PMID: 28246056 DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.02.032]
  - 14 Hong W, Lin S, Zippi M, Geng W, Stock S, Zimmer V, Xu C, Zhou M. High-Density Lipoprotein Cholesterol, Blood Urea Nitrogen, and Serum Creatinine Can Predict Severe Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 1648385 [PMID: 28904946 DOI: 10.1155/2017/1648385]
  - 15 Roggenbuck D, Goihl A, Hanack K, Holzlöhner P, Hentschel C, Veiczi M, Schierack P, Reinhold D, Schulz HU. Serological diagnosis and prognosis of severe acute pancreatitis by analysis of serum glycoprotein 2. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 854-864 [PMID: 27837595 DOI: 10.1515/cclm-2016-0797]
  - 16 Fétaud-Lapierre V, Pastor CM, Jorge-Costa M, Hochstrasser DF, Morel DR, Frossard JL, Lescuyer P. Time-course proteomic analysis of taurocholate-induced necrotizing acute pancreatitis. *J Proteomics* 2013; 85: 12-27 [PMID: 23624238 DOI: 10.1016/j.jprot.2013.04.022]
  - 17 DiMagno MJ, Forsmark CE. Chronic pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth. *Pancreatology* 2018; 18: 360-362 [PMID: 29752215 DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.011]
  - 18 Smeets XJNM, Knoester I, Grooteman KV, Singh VK, Banks PA, Papachristou GI, Duarte-Rojo A, Robles-Diaz G, Kievit W, Besselink MGH, Verdonk RC, Van Santvoort HC, Drenth JPH, Belias M, Van Geenen EJM; Dutch Pancreatitis Study Group. The association between obesity and outcomes in acute pancreatitis: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 316-322 [PMID: 30399003 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001300]
  - 19 Zhu Y, He C, Li X, Cai Y, Hu J, Liao Y, Zhao J, Xia L, He W, Liu L, Luo C, Shu X, Cai Q, Chen Y, Lu N. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J Gastroenterol* 2019; 54: 347-358 [PMID: 30519748 DOI: 10.1007/s00535-018-1529-0]
  - 20 Maheshwari R, Subramanian RM. Severe Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis. *Crit Care Clin* 2016; 32: 279-290 [PMID: 27016168 DOI: 10.1016/j.ccc.2015.12.006]
  - 21 Zhang C, Guo L, Qin Y, Li G. [Interaction between polymorphisms of TLR4 gene G11367C in 3' untranslated region and IkB- $\alpha$  Hae III in acute pancreatitis and the degree of severity]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; 41: 272-281 [PMID: 27033791 DOI: 10.11817/j.jissn.1672-7347.2016.03.008]
  - 22 Branquinho D, Ramos-Andrade D, Elvas L, Amaro P, Ferreira M, Sofia C. Drug-Induced Acute Pancreatitis and Pseudoaneurysms: An Ominous Combination. *GE Port J Gastroenterol* 2016; 23: 309-313 [PMID: 28868485 DOI: 10.1016/j.jppge.2016.06.002]
  - 23 Polonikov AV, Samgina TA, Nazarenko PM, Bushueva OY, Ivanov VP. Alcohol Consumption and Cigarette Smoking are Important Modifiers of the Association Between Acute Pancreatitis and the PRSS1-PRSS2 Locus in Men. *Pancreas* 2017; 46: 230-236 [PMID: 27846138 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000729]
  - 24 Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Sporek M, Mazur-Laskowska M, Gil K, Kuźniewski M, Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembiński A, Bonior J, Drożdż R. Serum Concentrations of Angiopoietin-2 and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1) Are Associated with Coagulopathy among Patients with Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E753 [PMID: 28368336 DOI: 10.3390/ijms18040753]
  - 25 Padhan RK, Jain S, Agarwal S, Harikrishnan S, Vadiraja P, Behera S, Jain SK, Dhingra R, Dash NR, Sahni P, Garg PK. Primary and Secondary Organ Failures Cause Mortality Differentially in Acute Pancreatitis and Should be Distinguished. *Pancreas* 2018; 47: 302-307 [PMID: 29401171 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000998]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## miRNAs在结直肠癌诊断中的价值和预后分析

田亚琼, 范志娟, 刘爽, 武玉晶, 刘树业

田亚琼, 范志娟, 刘爽, 武玉晶, 刘树业, 天津市第三中心医院, 天津市人工细胞重点实验室, 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

田亚琼, 主管技师, 基于质谱技术的代谢组学以及生化与分子生物学研究.

**作者贡献分布:** 此综述由田亚琼查阅文献、设计、写作完成; 文章格式校正由范志娟完成; 书写校正由刘爽完成; 翻译校正由武玉晶完成; 最终核准由刘树业完成.

**通讯作者:** 刘树业, 主任技师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院, 天津市人工细胞重点实验室, 卫生部人工细胞工程技术研究中心. [lshye@163.com](mailto:lshye@163.com)  
电话: 022-24384350

收稿日期: 2019-09-10

修回日期: 2019-09-27

接受日期: 2019-09-30

在线出版日期: 2019-10-28

### Value of microRNAs in diagnosis and prognosis of colorectal cancer

Ya-Qiong Tian, Zhi-Juan Fan, Shuang Liu, Yu-Jing Wu, Shu-Ye Liu

Ya-Qiong Tian, Zhi-Juan Fan, Shuang Liu, Yu-Jing Wu, Shu-Ye Liu, Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China

**Corresponding author:** Shu-Ye Liu, Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, No. 83, Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. [lshye@163.com](mailto:lshye@163.com)

Received: 2019-09-10

Revised: 2019-09-27

Accepted: 2019-09-30

Published online: 2019-10-28

### Abstract

Some new treatment methods have been explored to

delay the recurrence of colorectal cancer (CRC). Early diagnosis plays an important role in the improvement of curative effect. The conventional methods used to diagnose and monitor CRC are fecal occult blood test (FOBT) and colonoscopy. However, FOBT has an unsatisfactory sensitivity, while colonoscopy is expensive and invasive. As new biomarkers, microRNAs, which can be detected in CRC tissues, cells, and body fluid as tumor suppressors or oncogenes, can be used in early diagnosis, the monitoring of metastasis and treatment, as well prognostic evaluation of CRC. This article reviews the diagnostic and prognostic value of microRNAs in CRC.

**Key Words:** MicroRNAs; Colorectal cancer; Diagnosis; Metastasis; Prognosis

Tian YQ, Fan ZJ, Liu S, Wu YJ, Liu SY. Value of microRNAs in diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1278-1284

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1278.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i20.1278>

### 摘要

虽然目前有一些新的治疗方法可以有效延缓结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者的复发, 但早期诊断对提高治疗效果至关重要. 诊断和监测结直肠癌的常规方法是便潜血试验(fecal occult blood test, FOBT)和结肠镜检, 然而, FOBT并不敏感, 结肠镜检费用较高, 属于侵入性操作. 微小RNAs(microRNAs, miRNAs)作为监测CRC早期诊断和转移、治疗与预后的新型标志物, 成为新的研究热点. miRNAs能在CRC组织、细胞和循环体液中检测出来, 起抑癌或促癌作用. 现就miRNAs在CRC诊断和预后价值做一综述.

**关键词:** 微小RNA; 结直肠癌; 诊断; 转移; 预后

**核心提要:** 便潜血试验诊断结直肠癌(colorectal cancer, CRC)灵敏度低, 而结肠镜检查属于侵入性操作, 且费用较高, 微小RNAs(microRNAs, miRNAs)在癌组织、细胞、循环体液中均能被检测出来, 同一类miRNAs在不同组织、细胞和循环体液中起促癌或抑癌作用, 但哪几种miRNAs组合最适于CRC的诊断、治疗和预后是目前的研究难点.

田亚琼, 范志娟, 刘爽, 武玉晶, 刘树业. miRNAs在结直肠癌诊断中的价值和预后分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(20): 1278-1284

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1278.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1278>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种常见的胃肠道恶性肿瘤, 发病率仅次于肺癌和乳腺癌, 是全球第四大致死性癌症. 结直肠癌的发病与多种因素有关, 包括遗传因素、息肉形成、大肠炎性疾病、高脂肪饮食、缺乏运动、饮酒、吸烟和肥胖等<sup>[1]</sup>. 近年来, 结直肠癌在全球范围内已经成为发病率和死亡率增长最快的疾病, 每年有大约120万新发患者, 而死于CRC的患者每年高达60万人<sup>[2]</sup>. CRC患者生存时间很大程度上取决于诊断时的肿瘤分期, 而多数患者确诊时往往处于疾病的晚期, 已伴有局部淋巴结转移或肝脏转移, 40%-50%的患者死于远端转移, 术后复发率高, 预后较差.

微小RNAs(microRNAs, miRNAs)是一类长度约21-25个核苷酸, 通过靶向mRNA调控基因表达的非编码微小RNA. miRNAs参与信号转导、细胞发育、细胞生长和凋亡等多种生物学和病理学进程<sup>[3]</sup>. 许多恶性肿瘤中都存在miRNAs表达的失调. 大量研究表明, CRC患者的肿瘤组织<sup>[4]</sup>和体液(如血清、血浆、粪便)<sup>[5]</sup>中都存在miRNAs表达失调, miRNAs可作为诊断和预后标志物来评价CRC的发生、发展、侵袭、转移以及对化疗药物的反应, 对判断化疗效果具有预测价值. 不同的miRNAs在CRC病理进程中可扮演抑癌和促癌的双重角色, 在癌相关信号通路比如Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路、EGFR通路以及TGF- $\beta$ 和TP53信号网络中发挥重要作用, 使它们成为潜在的生物标志物和治疗靶点<sup>[6]</sup>. 循环miRNAs作为早期检测CRC的一种新型生物标志物具有广阔应用前景, 能很好地预测疾病预后, 目前的研究热点在于是哪种体液和哪种检测方法更适用于CRC筛查, 以及哪几种miRNAs组合具有最佳诊断效能<sup>[7]</sup>. 此外, miRNAs除了用于筛查腺瘤和CRC, 它在指导CRC患者的预后和治疗方面都起到很重要的作用.

## 1 组织和循环miRNAs在CRC诊断中的作用

CRC的早期诊断极为重要, 近年来miRNAs作为CRC诊断标志物越来越受到研究者的青睐, 组织和循环miRNAs的检测成为CRC早期诊断的有力辅助指标<sup>[8-11]</sup>(表1).

## 2 组织miRNAs在CRC预后中的价值

在CRC进展的不同分期, 组织中miRNAs表达水平不同, 追踪miRNA在CRC进展中的变化能够预测疾病的预后, 预测治疗效果, miRNA序列研究确定了与CRC临床病理特征和患者预后相关的特异表达谱<sup>[12-25]</sup>(表2).

## 3 循环miRNAs在CRC预后中的价值

除了组织miRNAs以外, 循环miRNAs的变化在监测CRC患者预后方面也起着重要作用. 对CRC来说, 临床上常用的血液学检测指标是癌胚抗原和糖类抗原19-9, 但是这两个指标对监测CRC进展的临床价值有限, 尤其是对早期CRC, 而循环miRNAs的发现为评估CRC的预后提供了新的研究方向<sup>[26-33]</sup>(表3).

## 4 miRNAs在CRC侵袭和转移中的作用

### 4.1 抑癌miRNAs

4.1.1 miR-34家族和肿瘤抑制因子p53: miR-34家族的miRNAs如miR-34a是p53最重要的下游分子之一, 是p53的直接转录靶标, 它可以和p53的其它靶标一起促进肿瘤细胞生长停滞和死亡. p53激活后miR-34表达上调, 其调控的基因如抗凋亡蛋白BCL2表达受抑制, 促进肿瘤细胞的凋亡, 具有抑癌作用. miR-34a在50%-75%的CRC中发现具有p53突变, 这可能是miR-34a下调在CRC中常见的原因. miR-34a下调后, 可使其靶标如CDK4、CDK6、细胞周期蛋白2等蛋白表达增加, 促进肿瘤细胞生长. 有报道称<sup>[34]</sup>, miR-34a在CRC患者中表达明显低于健康人, 提示miR-34a可能是CRC中一个有用的生物标志物和治疗靶点.

4.1.2 miR-143/145作为CRC的肿瘤抑制因子: miR-143和miR-145首次作为区分结直肠腺瘤和结直肠癌的差异表达miRNAs被鉴定出来. 晚期CRC患者化疗效果较好的肿瘤组织中, miR-143/145表达上调. 研究发现miR-143直接结合并抑制KRAS、DNMT3A和ERK5, 而miR-145靶向作用于IRS-1、c-Myc、FLI1、IRS-1、STAT1和YES1, 从而抑制肿瘤增长. miR-143和miR-145的高表达已被证明抑制体内和体外CRC细胞的增殖<sup>[35]</sup>.

4.1.3 miR-629在CRC组织和细胞中的抑制作用: miR-629已经被证实多种恶性肿瘤中起到促癌作用, 然而

表 1 CRC组织和血液中起诊断作用的miRNAs

miRNAs名称	在CRC诊断中所起的作用
miR-143, miR-145	抑癌, 在CRC和腺瘤组织中表达下调 <sup>[8]</sup>
miR-155, miR-34a, miR-29a	抑癌, 在CRC血液中表达下调 <sup>[9]</sup>
miR-1, miR-139-5p, miR-145, miR-195, miR-363, miR-378, miR-378c, miR-383, miR-422a, miR-486-5p, miR-490-3p, miR-551b, miR-628-3p, miR-628-5p, miR-1297, miR-3151, miR-3163, miR-3622a-5p, miR-3656	19种miRNAs起抑癌作用, 在CRC组织中表达下调 <sup>[10]</sup>
miR-145, miR-497, miR-30a	与正常结肠组织相比, CRC组织中这3种miRNAs表达下调 <sup>[11]</sup>
miR-7, miR-96, miR-105, miR-135b, miR-296-3p, miR-483-3p, miR-494, miR-549, miR-552, miR-584, miR-592, miR-1247, miR-1269, miR-1827, miR-3144-3p, miR-3177, miR-3180-3p, miR-4326	促癌, 在CRC组织中表达上调 <sup>[10]</sup>
miR-20a	促癌miRNA, 在CRC组织中高表达 <sup>[11]</sup>

CRC: 结直肠癌; miRNAs: 微小RNA.

表 2 CRC组织中起预后作用的miRNAs

miRNAs名称	在CRC预后中所起的作用
let-7g	抑制癌细胞的迁徙、侵袭, 在CRC组织中表达下调 <sup>[12]</sup>
miR-195-5p	在CRC组织中表达下调, 可作为一种标志物预测CRC患者的预后 <sup>[13]</sup>
miR-374b	通过下调肝脏受体同源体-1的表达从而抑制结肠癌细胞增殖和侵袭, 在CRC组织中表达下调 <sup>[14]</sup>
miR-15a, miR-16	在CRC组织中表达明显下调, 与较晚的TNM分期、较差的组织分级和淋巴转移阳性率明显相关, 被认为是总体生存时间(OS)和无病生存时间(DFS)的独立预测因子 <sup>[15]</sup>
miR-34a-5p	CRC组织中miR-34a-5p的表达与DFS呈正相关, 可作为CRC复发的独立预测因子 <sup>[16]</sup>
miR-132	与不良的OS和肝转移复发相关, 在CRC组织中低表达 <sup>[17]</sup>
miR-150	高表达与较长的OS相关, 其低表达与较差的化疗效果相关 <sup>[18]</sup>
miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, miR-92-1	属于miR-17-92家族, 具有促癌作用 <sup>[19]</sup>
miRNA-29a	miR-29a靶向作用于肿瘤抑制基因KLF4, 上调基质金属蛋白酶2和下调E-钙黏蛋白的表达. II期CRC患者癌组织中miRNA-29a的高表达与高复发风险呈正相关 <sup>[20]</sup>
miR-21	CRC组织miR-21表达水平升高, 与血管侵袭、肝转移和恶化的Dukes分期相关 <sup>[21]</sup>
miR-21, miR-93, miR-103	在伴发肝转移的进展期CRC患者组织中表达均升高 <sup>[22]</sup>
miRNA-10a-5p, miRNA-21-5p, miRNA-22-3p, miRNA-143-3p, miRNA-192-5p	88例CRC样本中这5种miRNAs表达上调 <sup>[23]</sup>
miR-181a	高表达抑制肿瘤抑制因子PTEN的表达, 与患者预后不良有关 <sup>[24]</sup>
miR-181b	高表达与II期CRC患者生存率较低相关 <sup>[25]</sup>

CRC: 结直肠癌; miRNAs: 微小RNA.

Yan等<sup>[36]</sup>在对CRC的体内和体外实验中发现, miR-629在异种移植CRC裸鼠组织和CRC细胞中表达下调, 与肿瘤大小、淋巴转移和TNM分期明显相关, 提示预后不良. 低密度脂蛋白受体相关蛋白6(low density lipoprotein receptor-related protein 6, LRP6)是miR-629在CRC细胞中的直接靶基因, 其表达下调产生的生物学功能与miR-629表达上调产生的效能一致. 恢复LRP6的表达水平可以消除miR-629表达上调引起的抑癌作用, 从而起促癌

作用. miR-629-5p在CRC组织和细胞中表达较正常组织和细胞明显下调, 它抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活从而起到抑癌作用.

4.1.4 miR-877在CRC组织和细胞中的抑制效能: miR-877在肝细胞癌中和肾细胞癌中表达增加, 而Zhang等<sup>[37]</sup>通过体内和体外实验证实miR-877在CRC组织和细胞中表达下调, 低水平的miR-877与CRC的淋巴转移和TNM分期有关. 体外实验证实miR-877的过表达抑制肿

表 3 CRC患者血液中有预后价值的miRNAs

miRNAs名称	在CRC预后中所起的作用
组miR-23b	血浆中miR-23b低表达的CRC患者无复发生存率较短, 总体生存较低 <sup>[26]</sup>
miR-21	血清miR-21低表达, CRC复发率和病死率升高 <sup>[27]</sup>
miR-148a	低水平的miR-148a与较短的DFS和较差的OS显著相关 <sup>[28]</sup>
miR-124-5p	CRC患者血浆中高水平的miR-124-5p与较长的OS相关 <sup>[29]</sup>
miR-96	促癌, 血浆水平升高, 与较短的OS明显相关, 尤其是在II期和III期CRC患者 <sup>[30]</sup>
miR-141	高血浆水平与结肠癌IV期及预后不良有显著相关性 <sup>[31]</sup>
miR-183	高血浆miR-183水平与淋巴结转移、远处转移、高TNM分期和肿瘤复发密切相关 <sup>[32]</sup>
miR-200b, miR-200c	CRC血清和血浆中表达升高, 与较短的总体生存时间 <sup>[30]</sup> 、淋巴转移、远处转移、复发和不良预后 <sup>[33]</sup> 相关

CRC: 结直肠癌; miRNAs: 微小RNA.

瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 抑制细胞转移和侵袭, 体内实验证实其抑制肿瘤生长. Metadherin (MTDH)是miR-877的直接靶标, 在CRC组织中过表达, 与miR-877的表达呈负相关. 此外, miR-877通过调控MTDH的表达从而抑制PTEN/Akt信号通路的激活, 起到抑癌miRNA的作用.

**4.1.5 miR-101在CRC细胞中的抑制作用:** CRC细胞中, miR-101表达下调与Wnt/ $\beta$ -catenin通路激活相关, 它的过表达削弱 $\beta$ -catenin的核易位, 抑制肿瘤干细胞相关基因的表达. 因此, 有研究者认为<sup>[38]</sup>miR-101表达上调可能作为肿瘤抑制因子在CRC中扮演重要角色, miR-629-5p在CRC组织和细胞中表达较正常组织和细胞明显下调, 它抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活从而起到抑癌作用.

**4.1.6 其他抑癌miRNAs在CRC侵袭和转移中的调节作用:** 除了上述提到的抑癌miRNAs, 还有很多miRNAs在抑制CRC细胞侵袭和转移中扮演重要角色. Liang等<sup>[39]</sup>研究发现miR-141-3p在CRC组织和细胞中表达下调, 它通过直接靶向肿瘤坏死因子受体相关因子5从而抑制肿瘤自爆增殖、侵袭和转移.

Zhuang等<sup>[40]</sup>发现miR-106b-5p作为CRC抑制因子, 其高表达可以抑制CRC细胞的侵袭和和转移, 低表达起相反作用. MALAT1/miR-106b-5p/SLAIN2联合起来作为CRC抑制因子, 可能在CRC预后中起重要作用. Muhammad等<sup>[41]</sup>证实miR-30d抑制CRC细胞增殖, 在CRC组织和细胞中表达下调, 抑制miR-30d的表达促进CRC细胞的增殖和肿瘤生长. MiR-30d直接靶向GNA13基因3'UTR, 其表达与CRC组织中GNA13的表达负相关. 因此, miR-30d在CRC发生发展中起抑癌作用, 抑制肿瘤侵袭和转移. 也有学者发现<sup>[17]</sup>miR-132在伴有肝转移的原发性CRC组织中表达下调.

综上所述, CRC中的抑癌miRNAs还有很多, 它们大都在CRC组织和细胞中低表达, 而其作用的靶基因蛋白表达水平升高, 从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移.

虽然目前的研究对CRC中抑癌miRNAs的研究较促癌miRNAs多, 但是仍有学者对促癌miRNAs进行了深入的研究.

## 4.2 促癌miRNAs

**4.2.1 miR-135b在CRC中的促癌作用:** miR-135a/b在CRC中表达上调, 与肿瘤中的腺瘤样结肠息肉易感基因(adenomatous polyposis coil, APC)低表达水平显著相关. miR-135a/b靶向作用于APC的3'非翻译区来抑制APC基因的表达, 激活下游的Wnt途径促进肿瘤转化和进展. MiR-135b表达水平升高与CRC患者的晚期分期和较差预后有关. 更重要的是, 抑制miR-135b能够通过调控与增殖、侵袭和凋亡有关基因的表达从而抑制肿瘤的生长<sup>[42]</sup>.

**4.2.2 miR-21在CRC中的促癌作用:** 超过60%的CRC患者携带APC的失活突变, 导致Wnt/ $\beta$ -catenin通路激活, 从而诱发肿瘤发生和复发. 血清miR-21水平高的APC突变型患者预后较差, 但在APC野生型肿瘤患者中未发现这种相关性. miR-21通过对靶基因的调控调节细胞的分化、增殖和凋亡, 参与肿瘤的生长、侵袭和转移. 程序性细胞死亡基因4(programmed cell death 4, PDCD4)是miR-21具有重要生物学功能的靶基因之一, 与肿瘤的凋亡有关. miR-21过表达, 通过促进 $\beta$ -catenin核转位, 抑制其靶基因PDCD4的表达, 抑制肿瘤死亡, 促进肿瘤侵袭<sup>[43]</sup>.

**4.2.3 miR-32在CRC中的促癌作用:** Chen等<sup>[44]</sup>研究发现与邻近正常结肠组织比较, miR-32在CRC组织中表达明显上调, 其与CRC淋巴浸润、转移相关, 与患者生存不良相关. miR-32过表达促进CRC细胞增殖和转移, 抑制miR-32的表达则抑制肿瘤细胞的增殖和转移. 骨形态发生蛋白5(bone morphogenetic proteins 5, BMP5)是miR-32的直接靶点, 而BMP5的缺失可能部分是由于miR-32表达上调所致. 结直肠癌中miR-32与BMP5表达呈负相关,

尤其是在晚期肿瘤患者中。

4.2.4 miR-888在CRC中的促癌作用: MiR-888在肿瘤形成、进展和转移中起重要作用。Gao等<sup>[45]</sup>发现与癌旁正常组织比较, miR-888在CRC组织中表达明显上调, 与肿瘤分期和组织分化有关。高表达miR-888的CRC患者, 生存时间较短。MiR-888对CRC细胞增殖、侵袭和转移其促进作用, 其通过作用于其靶标Smad4, 抑制Smad4的表达, 从而促进肿瘤生长因子1诱导的癌细胞转移。

4.2.5 其他在CRC侵袭和转移中起调节作用的促癌miRNAs: 除了上述促癌miRNAs, 仍有大批学者对促癌miRNAs在CRC的发生发展过程中的作用机制进行了大量的研究。Liu等<sup>[46]</sup>对miR-155在结直肠癌细胞中的侵袭作用进行研究中发现, miR-155在CRC组织和细胞中高表达。miR-155通过激活 $\beta$ -catenin信号通路从而促进CRC的侵袭。

Zheng等<sup>[47]</sup>研究发现miR-103在CRC患者的原发肿瘤组织中过表达, miR-103高表达的CRC患者总体生存率低于miR-103低表达的CRC患者。在CRC细胞系中, 抑制miR-103的表达显著减弱CRC细胞的增殖、侵袭和转移。miR-103通过作用于其靶标LATS2, 抑制LATS2的表达, 促进CRC细胞的侵袭和转移。此外, 有学者<sup>[48]</sup>发现miR-210在结直肠癌组织中常常表达上调, 高表达的miR-210与肿瘤体积大小、淋巴结转移、临床分期以及不良预后呈明显正相关。

以上综述简要概述了一些miRNAs在CRC诊断和预后价值中的最新研究进展。尽管在过去十年里人们对于miRNAs作为CRC潜在生物标志物的研究显著增加, 但是关于miRNAs对CRC的临床应用价值研究甚少, 仍然不够全面。研究方法仍然比较局限, 比如样本量少、缺乏详细的患者信息、结果重复性差以及统计方法不当等等。同时, 由于miRNA的特异性和灵敏性不足, 单个miRNA作为CRC的诊断或预后标志物在临床上受到限制。大量研究显示miRNA组合检测作为CRC生物标志物可能比单一miRNA检测更加准确。然而, 这种情况下成本也相应增加, 如何降低成本至关重要。此外, 对于每一个潜在的miRNA, 都有必要了解其生物学功能和其调控机制, 这是临床应用和鉴定新的治疗靶点的关键。

血浆miRNAs的联合应用在结直肠癌患者的个体化治疗方面有很大的应用前景, 但是由于受生理或病理条件的改变而改变, 血浆miRNAs的异常表达是否与相应的组织一致、血浆中的miRNAs为什么不发生降解、血浆miRNAs的剂量优化及可能的毒性评估等问题, 仍需大量的临床试验来验证。

## 5 参考文献

1 Arends MJ. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Appl*

- Immunohistochem Mol Morphol* 2013; 21: 97-102 [PMID: 23417071 DOI: 10.1097/PAI.0b013e31827ea79e]
- 2 Gong J, Tian J, Lou J, Ke J, Li L, Li J, Yang Y, Gong Y, Zhu Y, Zhang Y, Zhong R, Chang J, Miao X. A functional polymorphism in lnc-LAMC2-1:1 confers risk of colorectal cancer by affecting miRNA binding. *Carcinogenesis* 2016; 37: 443-451 [PMID: 26905585 DOI: 10.1093/carcin/bgw024]
- 3 Wu BL, Xu LY, Du ZP, Liao LD, Zhang HF, Huang Q, Fang GQ, Li EM. MiRNA profile in esophageal squamous cell carcinoma: downregulation of miR-143 and miR-145. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 79-88 [PMID: 21218087 DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.79]
- 4 Wang QX, Zhu YQ, Zhang H, Xiao J. Altered MiRNA expression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35: 933-944 [PMID: 25633747 DOI: 10.1159/000369750]
- 5 Larrea E, Sole C, Manterola L, Goicoechea I, Armesto M, Arestin M, Caffarel MM, Araujo AM, Araiz M, Fernandez-Mercado M, Lawrie CH. New Concepts in Cancer Biomarkers: Circulating miRNAs in Liquid Biopsies. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27128908 DOI: 10.3390/ijms17050627]
- 6 Shirafkan N, Mansoori B, Mohammadi A, Shomali N, Ghasbi M, Baradaran B. MicroRNAs as novel biomarkers for colorectal cancer: New outlooks. *Biomed Pharmacother* 2018; 97: 1319-1330 [PMID: 29156521 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.046]
- 7 Marcuello M, Vymetalkova V, Neves RPL, Duran-Sanchon S, Vedeld HM, Tham E, van Dalum G, Flügen G, Garcia-Barberan V, Fijneman RJ, Castells A, Vodicka P, Lind GE, Stoecklein NH, Heitzer E, Gironella M. Circulating biomarkers for early detection and clinical management of colorectal cancer. *Mol Aspects Med* 2019; 69: 107-122 [PMID: 31189073 DOI: 10.1016/j.mam.2019.06.002]
- 8 Gomes SE, Simões AE, Pereira DM, Castro RE, Rodrigues CM, Borralho PM. miR-143 or miR-145 overexpression increases cetuximab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in human colon cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 9368-9387 [PMID: 26824186 DOI: 10.18632/oncotarget.7010]
- 9 Orosz E, Kiss I, Gyöngyi Z, Varjas T. Expression of Circulating miR-155, miR-21, miR-221, miR-30a, miR-34a and miR-29a: Comparison of Colonic and Rectal Cancer. *In Vivo* 2018; 32: 1333-1337 [PMID: 30348685 DOI: 10.21873/invivo.11383]
- 10 Hamfjord J, Stangeland AM, Hughes T, Skrede ML, Tveit KM, Ik Dahl T, Kure EH. Differential expression of miRNAs in colorectal cancer: comparison of paired tumor tissue and adjacent normal mucosa using high-throughput sequencing. *PLoS One* 2012; 7: e34150 [PMID: 22529906 DOI: 10.1371/journal.pone.0034150]
- 11 Hao S, Huo S, Du Z, Yang Q, Ren M, Liu S, Liu T, Zhang G. MicroRNA-related transcription factor regulatory networks in human colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15158 [PMID: 30985693 DOI: 10.1097/MD.00000000000015158]
- 12 Moridikia A, Mirzaei H, Sahebkar A, Salimian J. MicroRNAs: Potential candidates for diagnosis and treatment of colorectal cancer. *J Cell Physiol* 2018; 233: 901-913 [PMID: 28092102 DOI: 10.1002/jcp.25801]
- 13 Sun M, Song H, Wang S, Zhang C, Zheng L, Chen F, Shi D, Chen Y, Yang C, Xiang Z, Liu Q, Wei C, Xiong B. Integrated analysis identifies microRNA-195 as a suppressor of Hippo-YAP pathway in colorectal cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 79 [PMID: 28356122 DOI: 10.1186/s13045-017-0445-8]
- 14 Qu R, Hao S, Jin X, Shi G, Yu Q, Tong X, Guo D. MicroRNA-374b reduces the proliferation and invasion of colon cancer cells by regulation of LRH-1/Wnt signaling. *Gene* 2018; 642: 354-361 [PMID: 29128635 DOI: 10.1016/j.gene.2017.11.019]
- 15 Xiao G, Tang H, Wei W, Li J, Ji L, Ge J. Aberrant Expression of MicroRNA-15a and MicroRNA-16 Synergistically Associates with Tumor Progression and Prognosis in Patients with



- Colorectal Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 364549 [PMID: 25435873 DOI: 10.1155/2014/364549]
- 16 Gao J, Li N, Dong Y, Li S, Xu L, Li X, Li Y, Li Z, Ng SS, Sung JJ, Shen L, Yu J. miR-34a-5p suppresses colorectal cancer metastasis and predicts recurrence in patients with stage II/III colorectal cancer. *Oncogene* 2015; 34: 4142-4152 [PMID: 25362853 DOI: 10.1038/onc.2014.348]
  - 17 Mokutani Y, Uemura M, Munakata K, Okuzaki D, Haraguchi N, Takahashi H, Nishimura J, Hata T, Murata K, Takemasa I, Mizushima T, Doki Y, Mori M, Yamamoto H. Down-Regulation of microRNA-132 is Associated with Poor Prognosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 599-608 [PMID: 26868958 DOI: 10.1245/s10434-016-5133-3]
  - 18 Ma Y, Zhang P, Wang F, Zhang H, Yang J, Peng J, Liu W, Qin H. miR-150 as a potential biomarker associated with prognosis and therapeutic outcome in colorectal cancer. *Gut* 2012; 61: 1447-1453 [PMID: 22052060 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301122]
  - 19 Yu G, Tang JQ, Tian ML, Li H, Wang X, Wu T, Zhu J, Huang SJ, Wan YL. Prognostic values of the miR-17-92 cluster and its paralogs in colon cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 232-237 [PMID: 22065543 DOI: 10.1002/jso.22138]
  - 20 Weissmann-Brenner A, Kushnir M, Lithwick Yanai G, Aharonov R, Gibori H, Purim O, Kundel Y, Morgenstern S, Halperin M, Niv Y, Brenner B. Tumor microRNA-29a expression and the risk of recurrence in stage II colon cancer. *Int J Oncol* 2012; 40: 2097-2103 [PMID: 22426940 DOI: 10.3892/ijo.2012.1403]
  - 21 Shibuya H, Iinuma H, Shimada R, Horiuchi A, Watanabe T. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer. *Oncology* 2010; 79: 313-320 [PMID: 21412018 DOI: 10.1159/000323283]
  - 22 Drusco A, Nuovo GJ, Zanesi N, Di Leva G, Pichiorri F, Volinia S, Fernandez C, Antenucci A, Costinean S, Bottoni A, Rosito IA, Liu CG, Burch A, Acunzo M, Pekarsky Y, Alder H, Ciardi A, Croce CM. MicroRNA profiles discriminate among colon cancer metastasis. *PLoS One* 2014; 9: e96670 [PMID: 24921248 DOI: 10.1371/journal.pone.0096670]
  - 23 Schee K, Lorenz S, Worren MM, Günther CC, Holden M, Hovig E, Fodstad O, Meza-Zepeda LA, Flatmark K. Deep Sequencing the MicroRNA Transcriptome in Colorectal Cancer. *PLoS One* 2013; 8: e66165 [PMID: 23824282 DOI: 10.1371/journal.pone.0066165]
  - 24 Nishimura J, Handa R, Yamamoto H, Tanaka F, Shibata K, Mimori K, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Sekimoto M, Ishii H, Doki Y, Mori M. microRNA-181a is associated with poor prognosis of colorectal cancer. *Oncol Rep* 2012; 28: 2221-2226 [PMID: 23023298 DOI: 10.3892/or.2012.2059]
  - 25 Bovell LC, Shanmugam C, Putcha BD, Katkooi VR, Zhang B, Bae S, Singh KP, Grizzle WE, Manne U. The prognostic value of microRNAs varies with patient race/ethnicity and stage of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3955-3965 [PMID: 23719259 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3302]
  - 26 Kou CH, Zhou T, Han XL, Zhuang HJ, Qian HX. Downregulation of mir-23b in plasma is associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett* 2016; 12: 4838-4844 [PMID: 28101227 DOI: 10.3892/ol.2016.5265]
  - 27 Menéndez P, Padilla D, Villarejo P, Palomino T, Nieto P, Menéndez JM, Rodríguez-Montes JA. Prognostic implications of serum microRNA-21 in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2013; 108: 369-373 [PMID: 23970420 DOI: 10.1002/jso.23415]
  - 28 Tsai HL, Yang IP, Huang CW, Ma CJ, Kuo CH, Lu CY, Juo SH, Wang JY. Clinical significance of microRNA-148a in patients with early relapse of stage II stage and III colorectal cancer after curative resection. *Transl Res* 2013; 162: 258-268 [PMID: 23933284 DOI: 10.1016/j.trsl.2013.07.009]
  - 29 Jinushi T, Shibayama Y, Kinoshita I, Oizumi S, Jinushi M, Aota T, Takahashi T, Horita S, Dosaka-Akita H, Iseki K. Low expression levels of microRNA-124-5p correlated with poor prognosis in colorectal cancer via targeting of SMC4. *Cancer Med* 2014; 3: 1544-1552 [PMID: 25081869 DOI: 10.1002/cam4.309]
  - 30 Sun Y, Liu Y, Cogdell D, Calin GA, Sun B, Kopetz S, Hamilton SR, Zhang W. Examining plasma microRNA markers for colorectal cancer at different stages. *Oncotarget* 2016; 7: 11434-11449 [PMID: 26863633 DOI: 10.18632/oncotarget.7196]
  - 31 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]
  - 32 Yuan D, Li K, Zhu K, Yan R, Dang C. Plasma miR-183 predicts recurrence and prognosis in patients with colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 268-275 [PMID: 25629978 DOI: 10.1080/15384047.2014.1002327]
  - 33 Toiyama Y, Hur K, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M, Boland CR, Goel A. Serum miR-200c is a novel prognostic and metastasis-predictive biomarker in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 2014; 259: 735-743 [PMID: 23982750 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a6909d]
  - 34 Hahn S, Jackstadt R, Siemens H, Hüntten S, Hermeking H. SNAI1 and miR-34a feed-forward regulation of ZNF281/ZBP99 promotes epithelial-mesenchymal transition. *EMBO J* 2013; 32: 3079-3095 [PMID: 24185900 DOI: 10.1038/emboj.2013.236]
  - 35 Schetter AJ, Okayama H, Harris CC. The role of microRNAs in colorectal cancer. *Cancer J* 2012; 18: 244-252 [PMID: 22647361 DOI: 10.1097/PP0.0b013e318258b78f]
  - 36 Yan G, Li C, Zhao Y, Yue M, Wang L. Downregulation of microRNA-629-5p in colorectal cancer and prevention of the malignant phenotype by direct targeting of low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Int J Mol Med* 2019; 44: 1139-1150 [PMID: 31257454 DOI: 10.3892/ijmm.2019.4245]
  - 37 Zhang L, Li C, Cao L, Li H, Zou H, Li H, Pei H. microRNA-877 inhibits malignant progression of colorectal cancer by directly targeting MTDH and regulating the PTEN/Akt pathway. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 2769-2781 [PMID: 31114332 DOI: 10.2147/CMAR.S194073]
  - 38 Strillacci A, Valerii MC, Sansone P, Caggiano C, Sgromo A, Vittori L, Fiorentino M, Poggioli G, Rizzello F, Campieri M, Spisani E. Loss of miR-101 expression promotes Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway activation and malignancy in colon cancer cells. *J Pathol* 2013; 229: 379-389 [PMID: 22930392 DOI: 10.1002/path.4097]
  - 39 Liang Z, Li X, Liu S, Li C, Wang X, Xing J. MiR-141-3p inhibits cell proliferation, migration and invasion by targeting TRAF5 in colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 514: 699-705 [PMID: 31078266 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.002]
  - 40 Zhuang M, Zhao S, Jiang Z, Wang S, Sun P, Quan J, Yan D, Wang X. MALAT1 sponges miR-106b-5p to promote the invasion and metastasis of colorectal cancer via SLAIN2 enhanced microtubules mobility. *EBioMedicine* 2019; 41: 286-298 [PMID: 30797712 DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.049]
  - 41 Muhammad S, Tang Q, Wei L, Zhang Q, Wang G, Muhammad BU, Kaur K, Kamchedalova T, Gang Z, Jiang Z, Liu Z, Wang X. miRNA-30d serves a critical function in colorectal cancer initiation, progression and invasion via directly targeting the GNA13 gene. *Exp Ther Med* 2019; 17: 260-272 [PMID: 30651791 DOI: 10.3892/etm.2018.6902]
  - 42 Valeri N, Braconi C, Gasparini P, Murgia C, Lampis A, Paulus-Hock V, Hart JR, Ueno L, Grivennikov SI, Lovat F, Paone A, Cascione L, Sumani KM, Veronese A, Fabbri M, Carasi S, Alder H, Lanza G, Gafa' R, Moyer MP, Ridgway RA, Cordero J, Nuovo GJ, Frankel WL, Rugge M, Fassan

- M, Groden J, Vogt PK, Karin M, Sansom OJ, Croce CM. MicroRNA-135b promotes cancer progression by acting as a downstream effector of oncogenic pathways in colon cancer. *Cancer Cell* 2014; 25: 469-483 [PMID: 24735923 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.006]
- 43 Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, Leupold JH, Colburn NH, Post S, Allgayer H. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pdc4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene* 2008; 27: 2128-2136 [PMID: 17968323 DOI: 10.1038/sj.onc.1210856]
- 44 Chen E, Li Q, Wang H, Zhang P, Zhao X, Yang F, Yang J. MiR-32 promotes tumorigenesis of colorectal cancer by targeting BMP5. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 1046-1051 [PMID: 30119170 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.050]
- 45 Gao SJ, Chen L, Lu W, Zhang L, Wang L, Zhu HH. miR-888 functions as an oncogene and predicts poor prognosis in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 9101-9109 [PMID: 29928331 DOI: 10.3892/ol.2018.8461]
- 46 Liu N, Jiang F, Han XY, Li M, Chen WJ, Liu QC, Liao CX, Lv YF. MiRNA-155 promotes the invasion of colorectal cancer SW-480 cells through regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 101-109 [PMID: 29364476 DOI: 10.26355/eurrev\_201801\_14106]
- 47 Zheng YB, Xiao K, Xiao GC, Tong SL, Ding Y, Wang QS, Li SB, Hao ZN. MicroRNA-103 promotes tumor growth and metastasis in colorectal cancer by directly targeting LATS2. *Oncol Lett* 2016; 12: 2194-2200 [PMID: 27602163 DOI: 10.3892/ol.2016.4814]
- 48 Qu A, Du L, Yang Y, Liu H, Li J, Wang L, Liu Y, Dong Z, Zhang X, Jiang X, Wang H, Li Z, Zheng G, Wang C. Hypoxia-inducible MiR-210 is an independent prognostic factor and contributes to metastasis in colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e90952 [PMID: 24632577 DOI: 10.1371/journal.pone.0090952]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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半月刊杂志, 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。

## 多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析

朱艳丽, 王向明, 郑旭春

朱艳丽, 王向明, 郑旭春, 浙江省义乌市中心医院腹部CT中心 浙江省义乌市 322000

朱艳丽, 主管技师, 从事腹部CT临床研究.

**作者贡献分布:** 此课题由朱艳丽, 王向明及郑旭春设计; 研究过程由朱艳丽, 王向明及郑旭春操作完成; 数据分析由朱艳丽, 王向明及郑旭春完成; 本文写作由朱艳丽完成.

**通讯作者:** 朱艳丽, 技师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院腹部CT中心. zhuyanli@126.com  
电话: 0579-85209634

收稿日期: 2019-07-12

修回日期: 2019-09-13

接受日期: 2019-09-30

在线出版日期: 2019-10-28

### Application value of multi-slice spiral CT in selection of operative indications in patients with intestinal obstruction

Yan-Li Zhu, Xiang-Ming Wang, Xu-Chun Zheng

Yan-Li Zhu, Xiang-Ming Wang, Xu-Chun Zheng, Abdominal CT Center, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan-Li Zhu, Technician, Abdominal CT Center, Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. zhuyanli@126.com

Received: 2019-07-12

Revised: 2019-09-13

Accepted: 2019-09-30

Published online: 2019-10-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Intestinal obstruction is one of the common acute

abdominal diseases. In recent years, with the continuous improvement of medical technology, multi-row spiral CT technology has been popularized, which has the advantages of simple operation, high resolution, convenience, and accuracy.

#### AIM

To explore the application value of multi-slice spiral CT in the selection of surgical indications for intestinal obstruction.

#### METHODS

The abdominal CT findings of 128 patients who were diagnosed with intestinal obstruction at our hospital from February 2017 to May 2019 were retrospectively analyzed. Signs of intestinal obstruction on abdominal CT images, such as complete obstruction, transitional zone, anterior adhesion, increased abdominal fat density, intestinal fecal sign, whirlpool sign, bird's beak sign, cable sign, and peritoneal effusion, were statistically analyzed to identify the correlation of these factors, alone or in combination, with surgical treatment.

#### RESULTS

Of the 128 patients included, 36 underwent surgical treatment and 92 recovered after conservative treatment. When comparing the CT signs between the two groups of patients, it was found that the degree of obstruction, transitional zone, anterior adhesion, intestinal fecal sign, increased abdominal fat density, cable sign, bird's beak sign, and peritoneal effusion were statistically different between the two groups ( $P < 0.05$ ). By Logistic regression analysis, it was found that complete intestinal obstruction, transitional zone, anterior adhesion, intestinal fecal sign, and peritoneal effusion were statistically significant ( $P < 0.05$ ); the specificity, sensitivity, negative predictive value, positive predictive

value, and OR value were all > 1.

## CONCLUSION

Complete obstruction, transitional zone, anterior adhesion, intestinal fecal sign and peritoneal effusion are the objective basis for clinical surgeons to choose surgical treatment for intestinal obstruction patients.

**Key Words:** Multi-row spiral CT signs; Intestinal obstruction; Surgical indications; Application value

Zhu YL, Wang XM, XC Zheng. Application value of multi-slice spiral CT in selection of operative indications in patients with intestinal obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1285-1289  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1285.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i20.1285>

## 摘要

### 背景

肠梗阻是临床常见急腹症之一。近年来,随着医疗技术水平的不断提高,多排螺旋CT技术得到普及,其具有操作简单、分辨率高、方便快捷、准确度高等优势。本研究旨在探讨多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析,以期为临床医生提供重要价值。

### 目的

探讨多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析。

### 方法

回顾性分析2017-02/2019-05在浙江省义乌市中心医院收治的128例临床诊断为肠梗阻患者的腹部CT检查结果。其中36例行手术治疗,92例经过保守治疗好转。通过腹部CT图像分析肠梗阻征象,如完全性梗阻、移行带、黏连带前位、腹腔脂肪密度增高、肠粪征、漩涡征、鸟嘴征、缆绳征、腹腔积液等进行统计分析,以分析各征象单因素、多因素及联合征象和手术治疗的相关性。

### 结果

经收集资料后发现128例患者有36例行手术治疗,92例经过保守治疗好转。通过分析手术患者和保守治疗患者的CT征象,发现在梗阻程度、移行带、黏连带前位、肠粪征、肠系膜脂肪线模糊、缆绳征、鸟嘴征、腹腔积液等方面比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。通过Logistic回归分析,发现手术治疗患者完全性肠梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象具有统计学意义( $P<0.05$ );其特异度、敏感度、阴性预测值、阳性预测值,OR值均>1。

### 结论

完全性梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔

积液5个征象是临床外科医生对肠梗阻患者选择手术治疗的客观依据,具有重要指导价值。

**关键词:** 多排螺旋CT征象; 肠梗阻; 手术适应证; 应用价值分析

**核心提要:** 本研究通过探讨多排螺旋CT征象,如梗阻程度、移行带、黏连带前位、肠粪征、肠系膜脂肪线模糊、缆绳征、鸟嘴征、腹腔积液等为临床外科医生选择手术治疗提供客观依据和重要价值。

朱艳丽, 王向明, 郑旭春. 多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1285-1289  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1285.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i20.1285>

## 0 引言

急性肠梗阻是急诊CT常见的急腹症之一。发病早期,肠梗阻症状及体征均不明显,随着梗阻程度的加重,临床症状及体征显著,出现水电解质紊乱,肠壁缺血坏死,感染,进而发生脓毒血症、休克,甚至危及生命。尽管CT能对梗阻的部位、性质及病因做出诊断,但是临床医生如何决定是否手术及选择手术时间仍是一个重要的临床问题。单追求为解除肠梗阻而进行手术治疗将增加患者病痛和经济负担,严重者出现术后新的肠道粘连和其他并发症。螺旋CT的应用对诊断肠梗阻及选择手术时机的具有重要价值<sup>[1,2]</sup>。因此,本研究对2017-02/2019-05在浙江省义乌市中心医院收治的肠梗阻患者的CT资料进行回顾性分析并总结,研究CT征象对于肠梗阻手术适应证选择的价值。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2017-02/2019-05在浙江省义乌市中心医院收治的128例肠梗阻患者,均经过CT检查证实。其中男80例,女48例,年龄26-68岁,平均年龄47.5岁±17.2岁。纳入标准:(1)符合肠梗阻CT诊断标准;(2)均在我院住院治疗;(3)经过医院伦理委员会批准同意者。排除标准:(1)经过CT明确诊断后放弃在我院住院治疗者;(2)未进行CT检查诊断的肠梗阻患者;(3)小肠肠管横径<2.5 cm。检查仪器采用GE Optima CT660 64排螺旋CT扫描仪。

**1.2 方法** 均于发病后1周内行CT扫描检查,从双侧膈顶开始扫描至耻骨联合。扫描参数:管电压120 kV,管电流220 mA,螺距1.375:1,层厚7.5 mm,层距7.5 mm,重建层厚及层间隔均为1.25 mm。所有图像存储于PACS系统工作站,所有图像均由从事腹部CT高年资医师进行诊断分析,对于诊断意见有分歧者,可请另两位高年资医师协助诊断,直至诊断结果一致。

诊断肠梗阻CT主要通过以下几方面诊断: (1)梗阻程度: 是完全性还是不全性肠梗阻; (2)有无移行带; (3)有无黏连带前位; (4)梗阻肠管周围肠系膜是否有增高脂肪密度影; (5)是否有小肠粪征; (6)是否有缆绳征; (7)是否有漩涡征; (8)是否有鸟嘴征; (9)是否有腹腔积液。

**统计学处理** 采用SPSS 23.0软件处理数据, 计数资料以(%)表示, 肠梗阻CT征象单因素采用卡方检验, 多因素采用Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 128例肠梗阻患者CT征象的具体表现** 经收集资料后发现128例患者有36例行手术治疗, 其中梗阻原因: 阑尾炎4例, 肿瘤10例, 黏连12例, 扭转4例, 粪石6例; 92例经过保守治疗好转。通过分析手术患者和保守治疗患者的CT征象, 发现在梗阻程度、移行带、黏连带前位、肠粪征、肠系膜脂肪线模糊、缆绳征、鸟嘴征、腹腔积液等方面比较, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 表1。

**2.2 肠梗阻患者CT征象的多因素分析** 通过Logistic回归分析发现, 手术治疗患者完全性肠梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象具有统计学意义( $P<0.05$ ); 均提示手术治疗的可能性, 表2。

**2.3 肠梗阻患者CT多征象联合分析** 研究表明, 肠梗阻患者CT联合征象对选择手术治疗具有统计学意义( $P<0.05$ ), 表3。

## 3 讨论

肠梗阻是临床常见外科急腹症之一, 发病时有轻重之分, 轻者通常采用保守治疗即可, 重者就需要行手术治疗, 但是如何选择手术时机对临床外科医生是个重要难题。尽管X线是临床诊断肠梗阻的首选检查方法, 具有价廉、方便、辐射剂量小及快速诊断等优点, 但是不能清晰显示肠梗阻病变情况及周围软组织情况。而腹部CT却能弥补X线检查的不足, 其扫描速度快, 分辨率高等优点能清晰显示肠梗阻病变情况及周围软组织病变, 使临床医生通过梗阻征象来制定治疗方案<sup>[3,4]</sup>。

本研究通过对128例肠梗阻患者的腹部CT征象进行了总结分析, 研究表明, 梗阻程度、移行带、黏连带前位、肠粪征及腹腔积液5个征象是肠梗阻患者需要进行手术治疗的独立预测因素, 能尽早帮助临床外科医生做出病情评估和制定治疗方案。有研究表明<sup>[5,6]</sup>, 15%-40%完全性小肠梗阻随着病情的加重将最终演变成绞窄性肠梗阻。本研究通过多因素回归分析发现完全性肠梗阻患者需要手术治疗的特异度达88.93%, 可见手术治疗是完全性肠梗阻患者的重要治疗方法。而且, 完全性肠梗阻征象与其他征象联合诊断更有手术意义, 如联合黏连带前位征象、肠粪征征象。移行带是诊断肠梗阻的

主要依据, 能明确梗阻部位, 本研究中移行带特异性为87.56%, OR值为10.782, 能直接佐证手术治疗。有学者研究表明<sup>[7,8]</sup>, 黏连带后位常提示有肠扭转的可能, 而黏连带前位征象通常多采取保守治疗, 在一定程度上, 黏连带前位常会引起机械性肠梗阻, 在本研究中, 黏连带前位征象特异性为78.93%, 具有统计学意义( $P<0.05$ )。所以对决定采取手术治疗具有重要意义和价值。肠粪征是发生在梗阻近侧扩张的小肠内较多的征象, 是肠梗阻的常见病因<sup>[9,10]</sup>。本研究结果显示小肠粪征的特异度77.65%, 尽管较其他几个征象特异性稍低, 但仍提示可采取手术治疗。有学者研究表明<sup>[11-13]</sup>, 慢性发展的梗阻病程中常出现小肠粪征, 肠梗阻时会分泌多种活性物质, 可能会加重完全性肠梗阻<sup>[14]</sup>。腹腔积液在本研究中差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 也是肠梗阻手术切除治疗的征象之一。

为进一步提供精准手术治疗指征, 本研究对肠梗阻腹部CT联合征象进行分析, 发现完全性梗阻+黏连带前位, 完全性梗阻+肠粪征, 移行带+肠粪征, 黏连带前位+腹水, 肠粪征+腹水, 完全性梗阻+黏连带前位+肠粪征, 移行带+黏连带前位+腹水, 移行带+肠粪征+腹水, 黏连带前位+肠粪征+腹水等征象组合可建议手术治疗。

本研究存在以下不足之处: (1)腹部CT征象可能存在偏倚, 与操作者有一定关系; (2)考虑到住院患者经费问题和临床实际问题, 所有患者CT征象资料均为腹部平扫, 缺少腹部增强CT进一步观察肠梗阻患者肠壁厚度, 不能准确评估梗阻后肠壁缺血程度; (3)本研究为单中心研究, 存在地域性统计偏倚, 建议今后可多中心研究, 以期能为肠梗阻手术患者提供更精准的腹部CT征象; (4)纳入研究对象的临床资料存在偏倚, 比如肿瘤性肠梗阻, 可能与国外学者研究存在差异。

综上所述, 腹部CT征象能为肠梗阻患者是否需要手术治疗提供客观依据, 如完全性梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象高度提示手术治疗的可能性, 对临床外科医师制定治疗方案具有重要价值。

### 文章亮点

#### 实验背景

肠梗阻是临床常见急腹症之一。近年来, 随着医疗技术水平的不断提高, 多排螺旋CT技术得到普及, 其具有操作简单、分辨率高、方便快捷、准确度好等优势。本研究旨在探讨多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析, 以期能为临床医生提供重要价值。

#### 实验动机

通过多排螺旋CT征象为临床医生评价是否肠梗阻患者选择手术治疗提供重要依据。

表 1 128例肠梗阻患者CT征象的单因素方差分析

CT征象		保守治疗( <i>n</i> = 92)	手术( <i>n</i> = 36)	<i>P</i> 值
梗阻程度	完全性	30	29	0.000
	不全性	62	7	
移行带	有	14	24	0.000
	无	78	12	
黏连带前位	有	12	13	0.000
	无	80	23	
脂肪密度影	有	72	35	0.000
	无	20	1	
肠粪征	有	25	15	0.002
	无	67	21	
缆绳征	有	6	8	0.000
	无	86	28	
漩涡征	有	8	6	0.026
	无	84	30	
鸟嘴征	有	7	8	0.001
	无	85	28	
腹腔积液	有	15	20	0.000
	无	77	16	

表 2 小肠梗阻CT征象多因素分析结果

CT征象	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	<i>P</i> 值	OR	95%CI
完全性肠梗阻	48.53	88.93	96.78	23.94	0.033	7.346	4.342-17.476
移行带	62.46	87.56	95.46	38.67	0.000	10.782	5.231-20.268
粘连带前位	52.03	78.93	84.15	40.62	0.023	2.983	1.653-7.034
肠粪征	38.95	77.65	86.72	24.59	0.002	1.892	1.023-3.563
腹腔积液	56.83	84.51	92.03	36.84	0.000	6.572	3.654-13.028

表 3 肠梗阻患者CT多征象联合分析

联合征象	<i>P</i> 值	联合征象	<i>P</i> 值
完全性梗阻+黏连带前位	0.0012	完全性梗阻+黏连带前位+肠粪征	0.001
完全性梗阻+肠粪征	0.002	移行带+黏连带前位+腹水	0.000
移行带+肠粪征	0.015	移行带+肠粪征+腹水	0.002
黏连带前位+腹水	0.002	黏连带前位+肠粪征+腹水	0.015
肠粪征+腹水	0.003		

### 实验目标

探讨多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析。

### 实验方法

回顾性分析2017-02/2019-05在浙江省义乌市中心医院收治的128例临床诊断为肠梗阻患者的腹部CT检查结果。其中36例行手术治疗, 92例经过保守治疗好转。通

过腹部CT图像分析肠梗阻征象, 如完全性梗阻、移行带、黏连带前位、腹腔脂肪密度增高、肠粪征、漩涡征、鸟嘴征、缆绳征、腹腔积液等进行统计分析, 以分析各征象单因素、多因素及联合征象和手术治疗的相关性。

### 实验结果

经收集资料后发现128例患者有36例行手术治疗, 92例

经过保守治疗好转. 通过分析手术患者和保守治疗患者的CT征象, 发现在梗阻程度、移行带、黏连带前位、肠粪征、肠系膜脂肪线模糊、缆绳征、鸟嘴征、腹腔积液等方面比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ). 通过Logistic回归分析, 发现手术治疗患者完全性肠梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 其特异度、敏感度、阴性预测值、阳性预测值, OR值均 $> 1$ .

### 实验结论

完全性梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象是临床外科医生对肠梗阻患者选择手术治疗的客观依据, 具有重要指导价值.

### 展望前景

临床医生可通过完全性梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象选择对肠梗阻患者进行手术治疗.

## 4 参考文献

- 张静, 朱树龙, 陈婷婷. 多排螺旋CT对急性肠梗阻诊断的临床价值分析. *医学影像学杂志* 2017; 27: 967-969
- Di Saverio S, Coccolini F, Galati M, Smerieri N, Biffi WL, Ansaloni L, Tugnoli G, Velmahos GC, Sartelli M, Bendinelli C, Fraga GP, Kelly MD, Moore FA, Mandalà V, Mandalà S, Masetti M, Jovine E, Pinna AD, Peitzman AB, Leppaniemi A, Sugarbaker PH, Goor HV, Moore EE, Jeekel J, Catena F. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2013 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg* 2013; 8: 42 [PMID: 24112637 DOI: 10.1186/1749-7922-8-42]
- 王婧, 强永乾. 肠梗阻手术指征的多排螺旋CT征象. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2018; 8: 102-106 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2018.03.002]
- Hernandez MC, Haddad NN, Cullinane DC, Yeh DD, Wydo S, Inaba K, Duane TM, Pakula A, Skinner R, Rodriguez CJ, Dunn J, Sams VG, Zielinski MD, Choudhry A, Turay D, Yune JM, Watras J, Widom KA, Cull J, Toshlog EA, Graybill JC; EAST SBO Workgroup. The American Association for the Surgery of

- Trauma Severity Grade is valid and generalizable in adhesive small bowel obstruction. *J Trauma Acute Care Surg* 2018; 84: 372-378 [PMID: 29117026 DOI: 10.1097/TA.0000000000001736]
- Chang WC, Ko KH, Lin CS, Hsu HH, Tsai SH, Fan HL, Tung HJ, Huang GS, Chen RC. Features on MDCT that predict surgery in patients with adhesive-related small bowel obstruction. *PLoS One* 2014; 9: e89804 [PMID: 24587047 DOI: 10.1371/journal.pone.0089804]
- Millet I, Ruyer A, Ailli C, Curros Doyon F, Molinari N, Pages E, Zins M, Taourel P. Adhesive small-bowel obstruction: value of CT in identifying findings associated with the effectiveness of nonsurgical treatment. *Radiology* 2014; 273: 425-432 [PMID: 24991990 DOI: 10.1148/radiol.14132872]
- Geffroy Y, Boulay-Coletta I, Jullès MC, Nakache S, Taourel P, Zins M. Increased unenhanced bowel-wall attenuation at multidetector CT is highly specific of ischemia complicating small-bowel obstruction. *Radiology* 2014; 270: 159-167 [PMID: 24029649 DOI: 10.1148/radiol.13122654]
- Deshmukh SD, Shin DS, Willmann JK, Rosenberg J, Shin L, Jeffrey RB. Non-emergency small bowel obstruction: assessment of CT findings that predict need for surgery. *Eur Radiol* 2011; 21: 982-986 [PMID: 20963444 DOI: 10.1007/s00330-010-1983-4]
- 章雪华. 多排螺旋CT在小肠梗阻诊断中的价值分析. *影像研究与医学应用* 2018; 2: 207-208 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2018.17.141]
- 翁海仁, 鲍青文. 探讨急性肠梗阻应用64排螺旋CT诊断的价值. *医药前沿* 2017; 7: 136-137 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2017.32.113]
- 甘雄辉, 黄民顺, 刘铁军. 多层螺旋CT在诊断肠梗阻中的临床应用. *海南医学* 2018; 29: 81-84. [doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2018.16.021]
- Maier IL, Leyhe JR, Tsogkas I, Behme D, Schregel K, Knauth M, Schnieder M, Liman J, Psychogios MN. Diagnosing Early Ischemic Changes with the Latest-Generation Flat Detector CT: A Comparative Study with Multidetector CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 881-886 [PMID: 29567653 DOI: 10.3174/ajnr.A5595]
- Leyhe JR, Tsogkas I, Hesse AC, Behme D, Schregel K, Papageorgiou I, Liman J, Knauth M, Psychogios MN. Latest generation of flat detector CT as a peri-interventional diagnostic tool: a comparative study with multidetector CT. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 1253-1257 [PMID: 27998955 DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012866]
- Yang PF, Rabinowitz DP, Wong SW, Khan MA, Gandy RC. Comparative Validation of Abdominal CT Models that Predict Need for Surgery in Adhesion-Related Small-Bowel Obstruction. *World J Surg* 2017; 41: 940-947 [PMID: 27822726 DOI: 10.1007/s00268-016-3796-3]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



# 右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛患者睡眠质量及恶心呕吐发生率的影响分析

邵学诚

邵学诚, 浙江省东阳市妇幼保健院麻醉科 浙江省东阳市 322100

作者贡献分布: 此课题由邵学诚设计; 研究过程由邵学诚操作完成; 数据分析由邵学诚完成; 本论文写作由邵学诚完成.

通讯作者: 邵学诚, 副主任医师, 322100, 浙江省东阳市晨光名都A2-1902, 东阳市妇幼保健院麻醉科. [shaoxuechengsx@126.com](mailto:shaoxuechengsx@126.com)  
电话: 0579-86098870

收稿日期: 2019-08-06

修回日期: 2019-09-24

接受日期: 2019-09-30

在线出版日期: 2019-10-28

## Effect of dexmedetomidine and sufentanil on sleep quality and incidence of nausea and vomiting in patients with analgesia after laparoscopic surgery

Xue-Cheng Shao

Xue-Cheng Shao, Department of Anesthesiology, Maternal and Child Health Hospital of Dongyang, Zhejiang Province, Dongyang 322100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xue-Cheng Shao, Department of Anesthesiology, Maternal and Child Health Hospital of Dongyang, Chenguang Mingdu A2-1902, Dongyang 322100, Zhejiang Province, China. [shaoxuechengsx@126.com](mailto:shaoxuechengsx@126.com)

Received: 2019-08-06

Revised: 2019-09-24

Accepted: 2019-09-30

Published online: 2019-10-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Due to the advantages of minimal invasion, quick recovery, and fewer complications, laparoscopic

technique has been widely used in clinical practice, especially in gynecological surgery. Opioid analgesics are commonly used for postoperative analgesia. However, despite good effects, opioid analgesics can result in sleep disorder and neuroendocrine and cardiovascular complications. Therefore, it is essential to find analgesics with good analgesia effects and few side effects.

#### AIM

To observe the effect of dexmedetomidine and sufentanil on sleep quality and incidence of nausea and vomiting in patients with analgesia after laparoscopic surgery.

#### METHODS

From June 2017 to June 2019, 60 patients who underwent gynecological laparoscopic surgery at our hospital were selected and randomly divided into either a control group or an observation group, with 30 cases in each group. Anesthesia induction was adopted in both groups of patients, and a vein analgesia pump was applied 30 min before the completion of surgery. Both groups were given sufentanil 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , and the observation group was additionally given dexmedetomidine 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . The pain degree, sedation degree, sufentanil cumulative consumption, subjective score of sleep quality, average daily sleep time, sleep problem index (SPI), and postoperative incidence of nausea and vomiting in the two groups were compared.

#### RESULTS

Compared with the control group, postoperative vision algetic standard scores at different time points significantly decreased ( $P < 0.05$ ), Ramsay sedation scale scores increased significantly ( $P < 0.05$ ), and sufentanil cumulative consumption decreased significantly ( $P < 0.05$ ); postoperative subjective sleep quality scores on the first and second nights as well as average daily sleep



time in the first week after surgery significantly increased ( $P < 0.05$ ), and SPI significantly decreased ( $P < 0.05$ ); and the incidence of nausea and vomiting at different postoperative points was significantly reduced ( $P < 0.05$ ) in the observation group.

## CONCLUSION

Dexmedetomidine and sufentanil can improve the analgesic effect after gynecological laparoscopic surgery, significantly improve the sleep quality of patients and reduce the incidence of adverse reactions of nausea and vomiting, which is conducive to the rapid recovery of patients.

**Key Words:** Dexmedetomidine; Sufentanil; Gynaecology; Laparoscope; Postoperative analgesia; Sleep quality; Nausea and vomiting

Shao XC. Effect of dexmedetomidine and sufentanil on sleep quality and incidence of nausea and vomiting in patients with analgesia after laparoscopic surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1290-1294

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1290.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1290>

## 摘要

### 背景

近年来具有微创、术后恢复快, 并发症少等优点的腹腔镜技术在临床广泛应用, 尤其在妇科手术中, 术后留有瘢痕小, 不影响身体美观。既往腹腔镜术后镇痛常用阿片类药物镇痛, 虽然效果好, 但容易导致睡眠紊乱, 诱发神经内分泌系统和心脑血管系统的并发症。因此, 寻找镇痛效果好, 副作用小的药物是医务人员当务之急关注的重要问题。

### 目的

观察右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛患者睡眠质量及恶心呕吐发生率的影响分析。

### 方法

选取2017-06/2019-06在东阳市妇幼保健院收住需行妇科腹腔镜手术的患者60例为研究对象, 根据住院时间编号, 采用随机数字表随机分为对照组和观察组各30例。2组患者均采用麻醉诱导, 然后手术完毕前30 min连接静脉镇痛泵。对照组给予舒芬太尼2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}+0.9\%$ 生理盐水稀释至100 mL, 观察组在对照组基础上加右美托咪定200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 稀释至100 mL。观察2组患者术后不同时点疼痛程度, 镇静程度、舒芬太尼累积消耗量和睡眠质量主观评分、平均每日睡眠时间, 睡眠障碍指数(sleep problem index, SPI)及术后恶心呕吐发生率。

### 结果

与对照组比较, 观察组患者术后不同时点疼痛评

分明显降低( $P < 0.05$ ), 拉姆齐镇静评分明显升高( $P < 0.05$ ), 舒芬太尼累积消耗量明显减少( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 观察组患者术后第1夜、第2夜主观睡眠质量评分明显增加( $P < 0.05$ ), 且术后1 wk平均每日睡眠时间明显增加( $P < 0.05$ ), SPI明显减小( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 观察组患者术后不同时点恶心呕吐发生率显著降低( $P < 0.05$ )。

## 结论

右美托咪定合舒芬太尼能提高妇科腹腔镜术后镇痛效果, 明显改善患者睡眠质量和降低恶心呕吐不良反应发生率, 有利于促进患者快速康复。

**关键词:** 右美托咪定; 舒芬太尼; 妇科; 腹腔镜; 术后镇痛患者; 睡眠质量; 恶心呕吐

**核心提要:** 右美托咪定具有较强的镇静、镇痛效果, 可诱导与正常生理睡眠S2期状态相似的镇静催眠作用, 使患者呈非快动眼睡眠状态, 但在妇科腹腔镜术后镇痛患者的睡眠质量影响鲜有报道。

邵学诚. 右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛患者睡眠质量及恶心呕吐发生率的影响分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1290-1294

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1290.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1290>

## 0 引言

近年来腹腔镜技术已经在临床广泛应用, 其具有微创、术后恢复快, 并发症少等优点在妇科手术中备受妇女喜爱, 术后留有瘢痕小, 不影响身体美观。腹腔镜术后镇痛常用药物有阿片类药物、舒芬太尼、右美托咪定等。阿片类药物镇痛效果好, 但容易导致睡眠紊乱, 诱发神经内分泌系统和心脑血管系统的并发症<sup>[1,2]</sup>。而右美托咪定具有较强的镇静、镇痛效果, 可诱导与正常生理睡眠S2期状态相似的镇静催眠作用, 使患者呈非快动眼睡眠状态<sup>[3]</sup>。国外学者研究报道<sup>[4]</sup>, 右美托咪定能改善改善重症患者机械通气时睡眠质量, 但在妇科腹腔镜术后镇痛患者的睡眠质量影响鲜有报道。为进一步为临床医务工作者提供可靠临床资料和数据, 本研究采用右美托咪定合舒芬太尼用于妇科腹腔镜术后镇痛患者睡眠质量及恶心呕吐发生率的影响分析, 效果满意。现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2017-06/2019-06在东阳市妇幼保健院收住需行妇科腹腔镜手术的患者60例为研究对象, 根据住院时间编号, 采用随机数字表随机分为对照组和观察组各30例。对照组年龄43-54岁, 平均49.2岁 $\pm$ 7.3岁; 其中美国麻醉医师协会(american standards association, ASA)

分级 I 级 16 例, II 级 14 例; 身体质量指数(body mass index, BMI)  $19-26 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $22.3 \text{ kg/m}^2 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ . 观察组年龄 42-57 岁, 平均 50.3 岁  $\pm 7.5$  岁; 其中 ASA I 级 16 例, II 级 14 例; BMI  $19-26 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $22.3 \text{ kg/m}^2 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$ . 2 组患儿性别、年龄、体重等资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性. 纳入标准: 均需在腹腔镜下行附件、或子宫肌瘤切除术或全子宫切除术者; 均经过患者知情同意; 均经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: 右美托咪定或舒芬太尼过敏者; 长期或滥用阿片类等镇静、镇痛药物者; 服用  $\beta$  受体阻滞剂或抗抑郁药物者; 有精神病史者; 严重心肾疾病者. 本研究经绍兴市妇幼保健院伦理委员会审批通过, 患者及其家属均签署书面同意书.

## 1.2 方法

1.2.1 麻醉诱导方法: 静脉注射舒芬太尼  $0.6 \mu\text{g/kg}$ 、顺苯磺酸阿曲库铵  $0.15 \text{ mg/kg}$  行麻醉诱导后, 气管内插管进行机械通气, 维持  $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$  在  $35-40 \text{ mmHg}$  ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ). 术中以维持用瑞芬  $8-10 \mu\text{g/kg}$ , 异丙酚  $6-8 \text{ mg/kg}$  维持 BIS 于  $50 \pm 5$ . 手术结束后让患者进行自主呼吸、完全清醒后拔除气管导管.

1.2.2 术后镇痛: 手术完毕前 30 min 连接静脉镇痛泵. 对照组给予舒芬太尼  $2.0 \mu\text{g/kg} + 0.9\%$  生理盐水稀释至 100 mL, 观察组在对照组基础上加右美托咪定(江苏恒瑞医药有限责任公司生产, 国药准字: H20090248)  $200 \mu\text{g/kg}$  稀释至 100 mL. 静脉镇痛泵自控输注速率为  $2 \text{ mL/h}$ , 自控剂量为  $0.5 \text{ mL/次}$ , 锁定时间 15 min.

1.2.3 观察指标: 观察 2 组患者术后不同时点疼痛程度、镇静程度、舒芬太尼累积消耗量和睡眠质量主观评分、平均每日睡眠时间, 睡眠障碍指数(sleep problem index, SPI) 及术后恶心呕吐发生率. (1) 疼痛程度采用不同时点疼痛评分(vision algetic standard, VAS)<sup>[5]</sup>, 镇静程度采用拉姆齐镇静评分(ramsay sedation scale, RSS)量表评估<sup>[6]</sup>; (2) 睡眠质量评分以 0 分为极差睡眠, 10 分为优质睡眠, 让患者主观评定睡眠质量, 详细记录, 然后累及求和, 加权求平均. 患者 1 wk 睡眠综合情况采用 MOS 睡眠质量量表评估, 并计算 SPI, SPI 分值越高睡眠质量越差<sup>[7]</sup>; (3) 术后恶心呕吐发生率要求提前制作好时点表, 并详细记录不同时点患者发生情况.

**统计学处理** 采用 SPSS 23.0 处理数据. 计数资料以 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $\text{mean} \pm \text{SD}$  表示, 组内比较采用重复测量的方差分析, 组间比较采用成组  $t$  检验.  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 2 组患者不同时点 VAS、RSS 评分及舒芬太尼累

积消耗量的比较 与对照组比较, 观察组患者术后不同时点 VAS 评分明显降低 ( $P < 0.05$ ), RSS 评分明显升高 ( $P < 0.05$ ), 舒芬太尼累积消耗量明显减少 ( $P < 0.05$ ) (表 1).

2.2 2 组患者睡眠质量的比较 与对照组比较, 观察组患者术后第 1 夜、第 2 夜主观睡眠质量评分明显增加 ( $P < 0.05$ ), 且术后 1 wk 平均每日睡眠时间明显增加 ( $P < 0.05$ ), SPI 明显减小 ( $P < 0.05$ ) (表 2).

2.3 2 组患者术后恶心呕吐发生率比较 与对照组比较, 观察组患者术后不同时点恶心呕吐发生率显著降低 ( $P < 0.05$ ) (表 3).

## 3 讨论

任何手术都会给身体带来不同程度的疼痛伤害, 包括生理和心理伤害, 腹腔镜手术也不例外, 术后疼痛刺激会影响患者睡眠质量和发生恶心呕吐等不良反应. 有学者研究表明<sup>[8,9]</sup>, 术后患者容易出现睡眠紊乱、睡眠剥夺, 进一步导致神经内分泌系统功能紊乱, 出现多种并发症, 严重者将增加围手术期死亡率. 同时, 多种并发症的出现也会加重患者术后心理负担, 影响睡眠质量, 二者相互影响. 因此, 提高腹腔镜术后镇痛效果和睡眠质量, 降低并发症尤为重要.

术后理想的镇痛方法主要是通过阻断对中枢神经的刺激性伤害传导. 有学者研究表明<sup>[10,11]</sup>, 右美托咪定具有良好的镇静、镇痛效果, 能抑制交感神经活动, 产生类似于自然睡眠的非快速动眼睡眠时相, 不仅能减少麻醉药物剂量的使用, 还可降低恶心、呕吐等并发症的出现, 在一定程度上减轻患者心理应激反应<sup>[12]</sup>. 右美托咪定镇痛的主要作用机理是通过大脑蓝斑核调节中枢神经系统觉醒作用, 同时也是  $\alpha_2$  受体激动剂发挥镇静作用的重要场所<sup>[13]</sup>, 因此在临床上得到广泛应用. 本研究采用右美托咪定复合舒芬太尼药物联合应用于术后镇痛, 能明显减轻患者术后疼痛程度 ( $P < 0.05$ ), 提高 RSS 评分 ( $P < 0.05$ ), 减少舒芬太尼累积消耗量 ( $P < 0.05$ ).

腹腔镜术后患者由于负面心理的影响, 会导致患者睡眠时间缩短, 睡眠质量下降, 严重者出现睡眠节律紊乱, 这与患者术后疼痛和炎症变化有很大关系<sup>[14,15]</sup>. 因此减轻术后患者疼痛也相应能改善患者睡眠时间. 本研究结果表明, 观察组患者术后第 1 夜、第 2 夜主观睡眠质量评分明显增加 ( $P < 0.05$ ), 且术后 1 wk 平均每日睡眠时间明显增加 ( $P < 0.05$ ), SPI 明显减小 ( $P < 0.05$ ). 而且二者联合应用镇痛、镇静效果较好, 能降低患者恶心呕吐并发症 ( $P < 0.05$ ).

本研究为单中心研究, 对研究结果有一定的局限性, 在研究过程中, 尽可能排除影响研究结果的混杂因素, 如环境、噪声等, 但受医疗、护理等方面的影响, 尚不能完全排除这些因素. 另外本研究选取的患者身体状

表 1 2组患者VAS、RSS评分及舒芬太尼累积消耗量比较( $n = 30$ , mean  $\pm$  SD)

	组别	术后6 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
VAS评分	对照组	3.94 $\pm$ 0.42	4.32 $\pm$ 0.64	3.36 $\pm$ 0.43	2.76 $\pm$ 0.52
	观察组	2.83 $\pm$ 0.55 <sup>a</sup>	2.51 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>	2.12 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>	1.43 $\pm$ 0.46
RSS评分	对照组	0.86 $\pm$ 0.27	3.97 $\pm$ 0.32	0.98 $\pm$ 0.32	1.16 $\pm$ 0.34
	观察组	1.28 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	1.46 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>	1.54 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>	1.38 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>
舒芬太尼累积消耗量( $\mu$ g)	对照组	12.93 $\pm$ 2.56	25.86 $\pm$ 3.42	49.26 $\pm$ 3.46	91.68 $\pm$ 3.89
	观察组	9.35 $\pm$ 2.47 <sup>a</sup>	16.54 $\pm$ 2.76 <sup>a</sup>	37.19 $\pm$ 2.95 <sup>a</sup>	68.54 $\pm$ 2.67 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组相比. VAS: 不同时点疼痛评分; RSS: 拉姆齐镇静评分.

表 2 2组患者睡眠质量的比较( $n = 30$ , mean  $\pm$  SD, h)

组别	术前1夜	术后第1夜	术后第2夜	平均每日睡眠时间		睡眠障碍指数	
				术前1 wk	术后1 wk	术前1 wk	术后1 wk
对照组	8.6 $\pm$ 0.7	3.9 $\pm$ 1.5	5.0 $\pm$ 1.8	6.3 $\pm$ 1.4	5.1 $\pm$ 1.5	29.6 $\pm$ 8.2	36.8 $\pm$ 5.6
观察组	8.4 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>	6.3 $\pm$ 1.2 <sup>a</sup>	7.2 $\pm$ 1.4 <sup>a</sup>	6.0 $\pm$ 1.2	5.9 $\pm$ 1.3 <sup>a</sup>	29.9 $\pm$ 7.9	27.4 $\pm$ 4.9 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组相比.

表 3 2组患者术后恶心呕吐发生率比较( $n = 30$ ,  $n$  (%))

组别	术后6 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
对照组	12 (40.0)	10 (33.33)	5 (16.67)	3 (10.0)
观察组	8 (26.67) <sup>a</sup>	5 (16.67) <sup>a</sup>	2 (6.67) <sup>a</sup>	1 (3.33) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与对照组相比.

况均较好, 排除60岁以上老年患者参与本研究, 可能存在一定统计偏倚, 但在今后的研究中将进一步多层次、多方位研究, 从而为临床医生提供重要依据. 总之, 右美托咪定合舒芬太尼能提高妇科腹腔镜术后镇痛效果, 明显改善患者睡眠质量和降低恶心呕吐不良反应发生率, 有利于促进患者快速康复.

## 文章亮点

### 实验背景

妇科腹腔镜术后镇痛常用阿片类药物镇痛, 虽然效果好, 但容易导致睡眠紊乱, 诱发神经内分泌系统和心脑血管系统的并发症, 严重影响患者身心健康. 右美托咪定镇静、镇痛效果好, 可诱导与正常生理睡眠S2期状态相似的镇静催眠作用, 使患者呈非快动眼睡眠状态. 目前在妇科腹腔镜术后镇痛患者的睡眠质量影响鲜有报道.

### 实验动机

旨在探讨右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛

患者睡眠质量及恶心呕吐, 以为麻醉科手术用药提供重要依据.

### 实验目标

观察右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛效果, 以及对患者睡眠质量及恶心呕吐的影响作用.

### 实验方法

采用病例观察研究对妇科腹腔镜手术患者随机分为对照组和观察组. 2组患者均采用麻醉诱导, 观察组在麻醉诱导基础上加右美托咪定200  $\mu$ g/kg稀释至100 mL. 观察2组患者术后不同时点疼痛程度, 镇静程度、舒芬太尼累积消耗量和睡眠质量主观评分、平均每日睡眠时间, 睡眠障碍指数及术后恶心呕吐发生率.

### 实验结果

采用右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后能减轻观察组患者术后不同时点疼痛评分( $P < 0.05$ ), 升高拉姆齐镇静评分评分( $P < 0.05$ ), 减少舒芬太尼累积消耗量

( $P<0.05$ ). 改善患者术后第1夜、第2夜主观睡眠质量评分( $P<0.05$ )和增加患者平均每日睡眠时间( $P<0.05$ ), 减小SPI( $P<0.05$ ). 术后不同时间恶心呕吐发生率显著降低( $P<0.05$ ).

### 实验结论

右美托咪定合舒芬太尼能提高妇科腹腔镜术后镇痛效果, 明显改善患者睡眠质量和降低恶心呕吐不良反应发生率.

### 展望前景

右美托咪定合舒芬太尼值得临床推广应用.

## 4 参考文献

- 郭云观, 冯艺. 亦敌亦友——术后阿片类药物镇痛研究进展. 中国疼痛医学杂志 2017; 23: 721-726 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2017.10.001]
- 卢帆, 黄鹤, 田杰. 阿片类药物静脉应用及多模式镇痛下的癌痛治疗. 中国肿瘤临床 2018; 45: 265-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.05.339]
- 徐卫团, 喻文立. 右美托咪定的临床应用进展. 医学综述 2017; 23: 1830-1834 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.09.034]
- Lu W, Fu Q, Luo X, Fu S, Hu K. Effects of dexmedetomidine on sleep quality of patients after surgery without mechanical ventilation in ICU. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7081 [PMID: 28591048 DOI: 10.1097/MD.0000000000007081]
- 徐德芬. 右美托咪定对妇科患者腹腔镜术后镇痛效果的研究. 川北医学院学报 2017; 6: 907-910 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2017.06.029]
- 张焕焕, 李阳, 滕秀飞, 杨延超, 万玉晓, 万静洁, 朱俊超. 右美

- 托咪定复合舒芬太尼用于妇科腹腔镜手术患者术后镇痛的效果观察. 中国医科大学学报 2016; 45: 333-336 [DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.04.011]
- 陈惠萍, 王琦, 许燕玉, 汪冬吟, 甘惠贞. 普瑞巴林对癌性神经病理性疼痛患者睡眠和抑郁的疗效. 中国临床保健杂志 2017; 20: 682-685 [DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.06.016]
- Murata Y, Oka A, Iseki A, Mori M, Ohe K, Mine K, Enjoji M. Prolonged sleep deprivation decreases cell proliferation and immature newborn neurons in both dorsal and ventral hippocampus of male rats. *Neurosci Res* 2018; 131: 45-51 [PMID: 28865754 DOI: 10.1016/j.neures.2017.08.008]
- Qureshi MF, Jha SK. Short-Term Total Sleep-Deprivation Impairs Contextual Fear Memory, and Contextual Fear-Conditioning Reduces REM Sleep in Moderately Anxious Swiss Mice. *Front Behav Neurosci* 2017; 11: 239 [PMID: 29238297 DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00239]
- 史成梅, 徐懋, 孟灵梅, 刘小靖. 小剂量右美托咪定在无痛胃肠镜检查中的应用: 前瞻性随机对照研究. 中国微创外科杂志 2017; 17: 117-119 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2017.02.006]
- 陈静, 姜雅各, 潘嗣宁, 谢玉波. 右美托咪定与地佐辛对瑞芬太尼痛觉过敏影响的比较. 广东医学 2017; 38: 1270-1273 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.08.037]
- 张阿曼, 裴晓娟, 张鸿, 欧理. 右美托咪定对行腹腔镜术妇科疾病患者术后VAS评分影响及安全性研究. 陕西医学杂志 2018; 47: 87-89 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2018.01.029]
- 唐润栋, 徐晓林, 姜彦, 刘英志, 陈作雷. 右美托咪定复合舒芬太尼术后镇痛对经腹子宫切除术患者睡眠质量的影响. 临床麻醉学杂志 2017; 33: 222-225 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5805.2017.03.003]
- 房君, 王瑞春, 郑晋伟. 右美托咪定对老年患者全髋关节置换术后早期睡眠质量的影响. 中国现代医生 2018; 56: 93-96
- 王俊, 蒋宗明, 郑君刚, 曹刚, 黄长顺, 卢子会, 季一勤. 右美托咪定复合盐酸羟考酮术后镇痛对胃肠肿瘤病人睡眠质量的影响. 中国临床药理学与治疗学 2018; 23: 165-169 [DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2018.02.009]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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.

## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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](mailto: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t1/2或T, Vmax不能写成Vmax,  $\mu$ 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),  $\rho$  (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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *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<sub>r</sub>* (*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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/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、CO<sub>2</sub>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 $1 \times 10^3$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量 $\gamma$ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*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志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人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350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 $P$ 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

#### 3 讨论

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

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … . 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ ; 第3套为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ .  $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 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<sup>[8]</sup>. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;



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

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

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

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

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

## 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8242  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto: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

2019年11月8日 第27卷 第21期 (Volume 27 Number 21)



**21 / 2019**

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

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

## 述评

1295 药物性胆汁淤积发生机制与防治研究进展

厉文, 袁芳, 王来友

## 基础研究

1304 长链非编码RNA SNHG14通过靶向miR-144-3p调控胃癌细胞增殖和凋亡的体外实验研究

李昊天, 裴效瑞, 李洪涛, 郝明利

## 临床研究

1313 表浅食管癌内镜黏膜下剥离术后局部单次注射曲安奈德预防狭窄疗效观察

阮荣蔚, 俞江平, 陶亚利, 刘永军, 朱舒文, 王实

1320 LncRNA-ATB在胆汁淤积性肝病血清中的表达及意义

张向华, 李进英, 高金生

## 文献综述

1326 重视标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫

高军, 高品

1330 细胞信号转导通路与肝癌相关性的研究进展

陈椿, 杨哲, 黄赞松

## 研究快报

1339 某三级医院老年胃食管反流病患者夜间反流与睡眠障碍关系分析

盛雪芬

1344 某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析

章肖平

## 消 息

- 1303 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 1319 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1343 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 1348 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

吴德全, 教授, 主任医师, 博导. 哈尔滨医科大学附属二院肝脏外科主任, 普通外科主任, 外科教研室主任, 省级重点学科带头人, 省级领军人才梯队带头人, 国家重点(培育)学科带头人, 国家临床重点专科建设项目带头人. 先后赴比利时和美国留学及研修. 先后任黑龙江省医学会普通外科分会主委、名誉主委, 省外科医师分会主委, 中华医学会外科学分会委员及手术学组委员, 中国外科医师分会委员及胆道外科医师委员会副主委, 《中华外科杂志》等10余种核心期刊编委. 从医三十余年, 专注于普外科临床与基础研究, 主持完成黑龙江省首例胰肾联合移植术及国际首例甲状腺甲状旁腺胸腺联合移植术. 黑龙江省首批龙江名医.

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2019-11-08

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:

<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](mailto: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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

## 制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

## 特别声明

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

## 定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 21 Nov 8, 2019

**EDITORIAL**

1295 Mechanism, prevention, and treatment of drug-induced cholestasis

*Li W, Yuan F, Wang LY***BASIC RESEARCH**

1304 Long-chain non-coding RNA SNHG14 regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting miR-144-3p

*Li HT, Pei XR, Li HT, Hao ML***CLINICAL RESEARCH**

1313 Efficacy of single local triamcinolone injection for prevention of stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma

*Ruan RW, Yu JP, Tao YL, Liu YJ, Zhu SW, Wang S*

1320 Significance of expression of lncRNA-ATB in serum of patients with cholestatic liver disease

*Zhang XH, Li JY, Gao JS***REVIEW**

1326 Importance of No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy for gastric cancer

*Gao J, Gao P*

1330 Progress in research on association between cell signal transduction pathways and hepatocellular carcinoma

*Chen C, Yang Z, Huang ZS***RAPID COMMUNICATION**

1339 Relationship between night reflux and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary hospital

*Sheng XF*

1344 Correlation between depression and coping styles in elderly patients with chronic functional constipation in a tertiary hospital

*Zhang XP*

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, WU De-Quan, Professor, Chief Surgen, Tutor of Ph.D, Department of General Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University. No. 246 Xuefu Road, Nangang District, Haerbin 150086, Heilongjiang Province, China

**Indexed/Abstracted by**

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

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*  
 English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** November 8, 2019

**NAME OF JOURNAL**  
*World Chinese Journal of Digestology*

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

**EDITOR-IN-CHIEF**  
**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People’s Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**COPYRIGHT**  
 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

## 药物性胆汁淤积发生机制与防治研究进展

厉文, 袁芳, 王来友

厉文, 袁芳, 王来友, 广东药科大学药学院 广东省广州市 510006

厉文, 在读硕士研究生, 研究方向为药物性胆汁淤积发生机制.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81673689.

作者贡献分布: 厉文根据导师的指导完成论文的初稿与综述; 袁芳进行了修改补充; 王来友进行了最后的审核与完善.

通讯作者: 王来友, 教授, 510006, 广东省广州市大学城外环东路280号, 广东药科大学药学院. wanglaiyou@gdpu.edu.cn  
电话: 020-39352123

收稿日期: 2019-04-29

修回日期: 2019-05-29

接受日期: 2019-08-02

在线出版日期: 2019-11-08

### Mechanism, prevention, and treatment of drug-induced cholestasis

Wen Li, Fang Yuan, Lai-You Wang

Wen Li, Fang Yuan, Lai-You Wang, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation Project, No. 81673689.

Corresponding author: Lai-You Wang, Professor, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, 280 East Huandong Road, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Received: 2019-04-29

Revised: 2019-05-29

Accepted: 2019-08-02

Published online: 2019-11-08

### Abstract

Drug-induced cholestasis (DIC) refers to the accumulation of bile acid in the liver or systemic circulation due to the

obstruction of intrahepatic and extrahepatic bile flow caused by various prescription or non-prescription chemicals, biological agents, traditional Chinese medicines, natural drugs, and their metabolites. In recent years, the incidence of DIC, a common manifestation of drug-induced liver injury (DILI), has been increasing with the aging of the population, the increase of the variety of clinical medications, and the more common use of combined drugs. Therefore, DIC has attracted wide attention from medical professionals, including clinical pharmacists. Hepatic injury induced by DIC is a complex process, which is triggered by two types of biological reactions: the deteriorative response, caused by bile acid accumulation, and the adaptive response aiming at removing the accumulated bile acids. Current studies have shown that several factors can trigger DIC, including changes of functions or microstructures of membrane transporters, hepatocytes, and bile ducts. There is still a lack of specific effective treatment for DIC. Timely withdrawal of suspected liver-injuring drugs is the most important strategy for DIC, and appropriate drugs should be then chosen to relieve the condition based on the clinical type of DIC and symptoms such as itching. For very few patients with severe liver failure, liver transplantation should be considered to save their lives. As such, in-depth knowledge of the mechanism of DIC can help to optimize the prediction and pharmacovigilance model of DILI *in vivo* during drug development and afterwards marketing, and promote the improvement of prevention and treatment strategies and the development of related interventions. This article reviews the progress in the understanding of the pathogenesis, prevention, and treatment of DIC, with an aim to provide reference for further studies.

Key Words: Drug-induced cholestasis; Pathological mechanism; Prevention and treatment



Li W, Yuan F, Wang LY. Mechanism, prevention, and treatment of drug-induced cholestasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1295-1303  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1295.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1295>

## 摘要

药物性胆汁淤积(drug-induced cholestasis, DIC)是指由各类处方或非处方的化学药物, 生物制剂, 传统中药, 天然药及其代谢产物等所引发的胆汁分泌或排泄障碍而导致胆酸在肝组织或循环系统内的蓄积. 近年来, 随着人口老龄化与临床用药种类及联合用药的比例增加, 作为药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)常见表现形式的DIC的发病率逐年上升, 已引起包括临床药师在内的医务工作者的广泛关注. DIC所致的肝损伤是一个复杂的过程, 主要被两类生物反应所触发: 胆酸蓄积所导致的损害性反应, 以及机体旨在清除蓄积胆酸的适应性反应. DIC涉及的机制涉及转运蛋白, 肝细胞, 胆小管等功能或微观结构的改变. DIC目前仍然缺乏特效的治疗方法, 发现可疑导致DIC药物时, 及时停用, 根据DIC的临床症状选用合适的药物缓解, 极少数进展至肝衰竭的重症患者者可考虑肝移植以挽救生命. 对DIC发生机制的准确理解有助于新药开发与上市后体内DILI预测与预警模型的优化, 推动防治方案的完善与相关干预药物的研发. 本文综述DIC的病理发生机制与防治研究进展, 以为DIC后续的深入研究提供参考.

关键词: 药物性胆汁淤积; 病理机制; 防治

**核心提要:** 药物性胆汁淤积(drug-induced cholestasis, DIC)是药物性肝损伤常见表现形式, 发病率逐年上升. DIC涉及的机制涉及转运蛋白, 肝细胞, 胆小管等功能或微观结构的改变. 针对其发生机制, 研究, 探索或开发DIC有效防治策略与药物至关重要.

厉文, 袁芳, 王来友. 药物性胆汁淤积发生机制与防治研究进展. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1295-1303  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1295.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1295>

## 0 引言

肝脏是对药物, 异源物和环境毒素进行选择性的摄取, 代谢和排泄的中枢器官. 这一特征使肝脏易遭受药物毒性的侵扰, 药物肝毒性也是新药开发被迫终止的主要原因. 药物毒性是临床上急性暴发性肝衰竭最常见的原因, 约占全部病例数的50%以上. 而胆汁淤积和肝细胞损伤及其混合型是药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)最常见的表现形式, 在最近发布的一项

旨在确定中国大陆DILI发生率和原因的回顾性研究中, 发现在收集的中国大陆共25927例确诊DILI的病例中, 胆汁淤积, 肝细胞损伤及混合型三者比例分别为20.31%, 51.39%, 28.30%, 中国大陆DILI年总发生率约为23.80/100万, 高于欧洲人群<sup>[1,2]</sup>. 胆汁淤积是指肝内外各种原因造成胆汁分泌和排泄障碍, 胆汁不能正常流入十二指肠而导致在肝组织蓄积或反流入血液循环的病理状态. 近年来随着人口老龄化与临床用药种类及联合用药的比例增加, 包括药物性胆汁淤积在内(drug-induced cholestasis, DIC)的DILI发病率逐年上升, 已引起包括临床药师在内的医务工作者的广泛关注<sup>[3,4]</sup>.

## 1 临床表型

胆汁淤积临床可表现为瘙痒, 乏力, 尿色加深和黄疸等, 早期常无症状仅表现为血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和γ谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)水平升高, 病情进展后可出现高胆红素血症, 严重者可导致肝衰竭甚至死亡.

药物可导致几种不同类型的胆汁淤积性肝损伤, 这些损伤可能以急性或者慢性肝病的形式出现. 急性肝病可能伴有黄疸, 通常随着停药而迅速消退. 然而, 实质性肝损伤可能引发非特异性症状, 如恶心, 不适, 肛门排气和疲劳. 少数药物引起的胆汁淤积症可能会出现腹痛或不适, 例如阿莫西林-克拉维酸盐或红霉素引起的胆汁淤积症. 症状可能在开始治疗后几周或几个月出现. 而药物引起的慢性胆汁淤积则可出现黄色瘤, 瘙痒和黑色素瘤等症状. 瘙痒症通常是患者寻求医疗护理的主要原因. 药物引起的慢性胆汁淤积通常也会在停药后消退, 但在某些情况下, 如果有小叶间胆管明显损失(vanishing bile duct syndrome, VBDS), DIC会导致慢性肝病, 并可能发展为肝功能衰竭. 很少有药物能诱发胆石症或模拟大动脉硬化性胆管炎, 导致肝外梗阻. 某些情况下, 药物毒性的肝外表现可能为诊断提供线索, 比如: 阿莫西林-克拉维酸盐引发肝损伤的同时, 常伴随急性间质性肾炎和急性泪腺炎. 类似的, 1981年发生在西班牙的食吃受污染的菜籽油中毒人群同时呈现DIC和肺部毒性<sup>[5-7]</sup>.

DIC临床表型按发生部位, 急慢性以及病理特征可分为几类(表1和表2). 无肝炎的急性DIC. 此类疾病很少发生, 并且引起很少或没有肝实质受累. 这种药物引起的胆汁淤积在组织学上表现为单纯的小管胆汁淤积, 典型地由雌激素或合成代谢类固醇产生.

1.1 急性DIC伴肝炎 胆汁淤积症合并肝炎的特征是门静脉炎症和不同程度的肝细胞损伤和坏死.

1.2 急性DIC伴胆管损伤 此类疾病表现为胆管损伤, 实

表 1 药物性胆汁淤积综合症的分类

<b>肝内药物引起的胆汁淤积</b>
急性
无肝炎的胆汁淤积(纯胆汁淤积, 单纯性胆汁淤积, 小管胆汁淤积或轻度胆汁淤积)
胆汁淤积伴肝炎(肝细胞性肝炎或混合型淤胆型肝炎)
胆汁淤积伴胆管损伤(胆管, 胆管或胆管溶解性胆汁淤积)
慢性(胆管疾病)
轻度非特异性胆管损伤
VBDS
PSC样
肝外药物性胆汁淤积
胆石症
PSC样

VBDS: 胆管缺失综合征; PSC: 原发性硬化性胆管炎.

表 2 药物性胆汁淤积的临床症状

症状	病理学	临床特征	生化特征
<b>肝内</b>			
<b>急性</b>			
无肝炎胆汁淤积症	小管扩张, 充满少量胆汁, 尤其是小叶中心区(腺泡区3). 炎症或坏死很少或没有	流感样先兆症状(恶心, 厌食症, 不适)	高胆红素血症, <3倍的AP升高, 1-8倍的AST/ALT升高
胆汁淤积伴肝炎	早期门静脉炎症-伴或不伴嗜酸性粒细胞, 肝细胞坏死	流感样先兆症状, 过敏症状, 右上腹疼痛(可模拟急性胆管炎或胆囊炎)	高胆红素血症, AP升高3倍以上, AST/ALT升高2-10倍
胆汁淤积伴胆管损伤	充满大量胆汁的胆管, 分散性脂肪变性, 最小肝细胞损伤或无损伤.	嗜酸性粒细胞增多, 肾衰竭, 史提芬强生症候群病, 长期黄疸(>6 mo), 可能发展到VBDS	高胆红素血症, AP>3倍, GGT升高, AST/ALT升高2-10倍
<b>长期的</b>			
轻度非特异性胆管损伤	微小胆管上皮紊乱	无临床症状的	门脉三联征患者胆道上皮内或周围偶见AP或GGT轻度升高
VBDS	50%以上的小叶间或间隔胆管在门静脉内丧失或完全消失, 门静脉导管炎症, 纤维化, 肝细胞坏死, 明显的导管破坏	肝脾肿大, 高脂血症, 吸收不良, 黄瘤, 黄瘤会导致肝硬化	高胆红素血症, 抗线粒体抗体缺失, AP升高3倍以上, AST/ALT升高2-10倍, GGT初始升高, 高胆固醇血症
PSC样	可能与PSC相似的非特异性发现, 明显的导管破坏, 肝细胞坏死	黄疸在给药后3-6 mo内发生	高胆红素血症, AP>3倍, AST/ALT升高2-10倍, 高胆固醇血症
<b>肝外</b>			
胆石病		胆绞痛, 胆源性胰腺炎, 胆总管扩张	高胆红素血症, AP升高
PSC样	肝外导管的PSC样病理	黄疸在给药后3-6 mo内就会发展	高胆红素血症, AP>3倍, AST/LT升高2-10倍, 高胆固醇血症

VBDS: 胆管缺失综合征; PSC: 原发性硬化性胆管炎; AP: 碱性磷酸酶; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶.

质肝细胞损伤最小.

1.3 慢性药物性胆管疾病 药物诱导的这类胆汁淤积性疾病不同于具有AP或GGT单独升高的无症状患者. 尽管一些关于无症状的成人特发性胆管扩张症的报告未能确定病因, 但其他报告表明, 这些病例可能源于被忽视的药物诱导的胆管损伤. 引起各种DIC综合症的常见

药物列于表3<sup>[3-7]</sup>.

## 2 DIC的病理机制

肝细胞是高度极化的细胞, 药物进入肝细胞的方式除了易化扩散转运之外, 大多数需要转运体的介入(0相代谢), 药物被肝细胞摄取与结合胞质蛋白后, 会继续

表 3 引起各种药物性胆汁淤积综合征的常见药物

无肝炎胆汁淤积症
合成代谢类固醇, 雌激素, 他莫昔芬, 硫唑嘌呤, 环孢菌素, 奈韦拉平, 格列美脲, 美托拉宗, 英夫利昔单抗, 西替利嗪
胆汁淤积症伴肝炎
异烟肼, 氟烷, 甲基多巴, 大环内酯类抗生素, 三环类抗抑郁药, 阿莫西林-克拉维酸盐, 硫唑嘌呤, 氧化青霉素, NSAIDs, 氯丙嗪, 曲格列酮, 塞来昔布, 卡马西平, 瑞格列奈, 特比萘芬, 头孢氨苄, 非诺贝特, 氢氯噻嗪, 噻氯匹定, 吡硫醇, 甲巯咪唑, 二甲双胍, 吉西他滨, 奥利司他, 塞来昔布, 加巴喷丁, 普罗帕酮, 阿维A, 异氟烷, 安非他酮
胆汁淤积伴胆管损伤
卡莫司汀, 毒素(百草枯, 亚甲基二苯胺), 氟考西林, 右旋苯氧酚, 替诺昔康, 黄金疗法, 吡格列酮, 阿莫西林克拉维酸盐
消失型胆管综合征(胆管减少症)
乙酰异丙嗪, 阿义马林, 安咪奈丁, 阿米替林, 阿莫西林-克拉维酸, 氨苄西林, 硫唑嘌呤, 巴比妥酸盐, 卡马西平, 卡布他胺, 氯噻嗪, 氯丙嗪, 西咪替丁, 环丙沙星, 克林霉素, 复方新诺明, 色甘酸钠, 氟美嗪, 丙酸环己酯, 赛庚啶, D-青霉素, 地西洋, 红霉素, 雌二醇, 氟羧西林, 格列苯脲, 甘草甜素, 氟哌啶醇, 布洛芬, 丙咪嗪, 甲基睾丸酮, 去甲雄酮, 保泰松
硬化性胆管炎样胆汁淤积
氟尿苷, 内在致损药剂(高渗盐水, 碘溶液, 甲醛, 无水酒精, 硝酸银)

NSAIDs: 非甾体抗炎药.

I 相和 II 相代谢反应进行生物转化, 产生更多水溶性代谢物. I 相代谢反应包括氧化, 羟基化和细胞色素 P450(cytochrome P, CYP)系统导的其他反应. CYP系统的活性在个体之间差异很大, 它们的转录可受到外源物感受器如孕烷X受体PXR和组成型雄甾烷受体CAR的调节; II相代谢反应包括与硫酸盐, 葡糖醛酸, 氨基酸或谷胱甘肽等形成结合物的酯化反应. 一般情况下, 药物代谢反应会增加水溶性, 降低药理活性, 从而增强其解毒作用. 然而, 同样的过程也会导致有毒中间体的产生, 特别是在药物浓度增加, 酶或转运蛋白表达发生遗传改变和/或抗氧化剂如谷胱甘肽在肝内的浓度降低的情况下, DIC发生的风险会增加. 这些DIC一般认为是药物或其代谢物对肝脏不同细胞类型的直接毒性作用, 干预肝细胞膜转运蛋白的功能活性, 微循环障碍或通过免疫介导的过程引起的<sup>[8,9]</sup>.

目前鉴定出的诸多调节胆汁酸和药物跨膜转运的膜蛋白(表4), 极大地增进了我们对DIC的理解<sup>[10]</sup>. 亲脂性药物及其代谢物排泄到胆汁的过程限制了它们全身清除的速度, 这一过程由腺苷三磷酸依赖的小管转运蛋白调节, 包括胆盐外排泵(bile salt export pump, BSEP), 以及多重耐药相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2). 转运有机阳离子(通常为叔胺或季胺)的多重耐药蛋白1(multidrug resistance protein 1, MDR1), 转运有机阴离子的乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)和多药耐药蛋白3(multidrug resistance protein 3, MDR3). 已知这些转运体的许多药物底物会导致DIC(表4). 这些母药或其代谢产物可以破坏肝细胞的转运系统, 导致潜在的毒性胆酸对肝脏的损害或者增加肝细胞摄入外源性物质, 而后者又会激活对肝细胞的损

伤, 最终导致DIC<sup>[11]</sup>.

肝细胞转运子, 位于基底外侧膜, 主要负责运输胆酸和药物, 从窦状间隙摄取化学物质. 而胆小管的转运子功能则是通过负责清理和分泌药物, 胆酸和其他胆汁成分, 使之穿过肝细胞的胆管膜汇入胆汁<sup>[11]</sup>.

影响肝脏内胆酸转运子的表达, 功能抑制和异常的药物均可能引起胆汁淤积<sup>[11]</sup>. 药物对转运子系统的影响可能会导致胆酸蓄积或增加对潜在有害的外源性物质的摄取.

2.1 转运子改变 BSEP表达于肝脏胆小管膜上, 是一个外排转运子, 负责清除外源性物质, 使药物与胆酸经过肝细胞的跨膜转运进入胆汁. 负责胆酸的分泌和降低细胞内有害胆酸水平药物对BSEP功能的干扰尤其是抑制被认为是波生坦, 环孢霉素, 利福平, 曲格列酮等药物导致的DILI主要机制, 但是由于种属差异, 目前仍缺乏合适的具有很好的预测功能的临床前动物模型<sup>[12,13]</sup>.

同样表达于肝脏胆小管膜上的MDR3是三磷酸腺苷酸依赖的磷脂翻转酶, 其主要功能是将细胞内的磷脂酰胆碱从肝小叶的小管膜内侧转运到外侧, 而在胆酸微团和胆固醇的形成中, 磷脂发挥了保护胆管和肝细胞的顶端膜免受胆酸的毒性作用. 因而一些对MDR3的功能有抑制作用的药物如伊曲康唑, 氯丙嗪等常会导致药源性胆汁淤积. 除此之外, 阴离子外排泵MRP2被药物抑制后, 也可以引起黄疸发生<sup>[14]</sup>. 另外, 诸多研究表明基底膜转运子MRP3<sup>[4]</sup>和MRP4, 摄入转运子牛磺胆酸辅助转运子和有机阴离子转运多肽1B1, 1B3和2B1(OATP1B1, 1B3和2B1)<sup>[15,16]</sup>都参与了胆汁淤积的发病过程. 有研究表明, BSEP等转运子基因的常见变异也会导致胆汁淤积的易感性大幅度提高<sup>[11]</sup>.

表 4 主要肝细胞膜药物转运体及其已知药物底物的命名, 定位和功能

名称	缩写	位置	功能	临床相关多态性
牛磺胆酸钠共转运体	NTCP ( <i>SLC10A1</i> )	基底外侧膜	从门脉血中摄取结合胆盐的主要载体, 但可转运雌酮-3-硫酸盐和罗舒伐他汀	
有机阴离子转运多肽	OATPs ( <i>SLCO1B1, 1B3, 2B1</i> )	基底外侧膜	有机阴离子广泛的底物载体和其他来自门静脉的两亲性有机溶质, 包括广泛的药物以及不依赖钠摄取胆盐	OATP 1 15 变异体(1628 T>G), 与他汀诱发的肌病有关
有机阳离子转运体1	OCT1 ( <i>SLC22A1</i> )	基底外侧膜	运输有机阳离子, 例如西咪替丁, 甲福明二甲双胍, 阿昔洛韦和齐多夫定	
有机阳离子转运体	OAT2 ( <i>SLC22A7</i> )	基底外侧膜	运输诸如对氨基马尿酸盐, 水杨酸盐和前列腺素E2的有机阴离子药物	
浓缩平衡核苷转运蛋白	CNT1 CNT2 ( <i>SLC28A1</i> 和 <i>SLC28A2</i> ) ENT1 和 ENT2 ( <i>SLC29A1, SLC29A2</i> )	基底外侧膜	NTS转运核苷和核苷类似物, 如腺苷, 尿苷, 二羟肌苷, 氟尿苷, 5-氟尿嘧啶, 利比韦林等	
多重耐药-1P糖蛋白	MDR1 ( <i>ABCB1</i> )	小管膜	ATP依赖性地将各种有机阳离子, 异种药物和细胞毒素排泄到胆汁中, 包括环孢菌素, 维拉帕米, 红霉素, 氯丙嗪, 伊维菌素以及柔红霉素和长春新碱等抗癌药物, 心脏糖苷, 人体免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂	
多重耐药蛋白-3 <sup>1</sup>	MDR3 ( <i>ABCB4</i> )	小管膜	介导ATP依赖的磷脂酰胆碱排泄到胆汁(一种翻转酶, 而不是药物转运体); 多态性易导致药物引起的胆汁淤积	杂合子p.1764L突变与利培定肝细胞胆汁淤积症相关. 进行性家族性肝内胆汁淤积症突变与口服避孕药引起的胆汁淤积症
多重耐药相关蛋白(小管多特异性有机阴离子转运体) <sup>1</sup>	MRP2 ( <i>ABCC2</i> )	小管膜	介导ATP依赖的多特异性有机阴离子结合物流入胆汁(如头孢曲松双氯芬酸, 合成雌激素, 普伐他汀, 甲氨蝶呤以及胆红素二葡萄糖醛酸); 通过谷胱甘肽转运促进胆汁不依赖盐的胆汁流动	
小管胆盐排泵 <sup>1</sup>	BSEP ( <i>ABCB11</i> )	小管膜	ATP依赖的胆盐转运到胆汁中; 刺激胆汁盐依赖的胆汁流动, 但也能转运紫杉醇和普伐他汀	pV444A单核苷酸多态性与药物性胆汁淤积症的关系更为频繁. 服用氟伐他汀的肝细胞胆汁淤积症患者P.D676Y杂合子突变
乳腺癌耐药蛋白 <sup>1</sup>	BCRP ( <i>ABCG2</i> )	小管膜	ATP依赖的抗癌药物(萘环类, 拓扑替康), 雌激素, 罗伐他汀, 咪喃妥因排入胆汁	
多药毒素挤压转运体	MATE1 ( <i>SLC47A1</i> )	小管膜	质子梯度介导的阳离子药物如西咪替丁, 普鲁卡因胺的外排	
浓缩核苷转运体和平衡核苷转运体	CNT1 and CNT2 ( <i>SLC28A1</i> 和 <i>SLC28A2</i> ); ENT1 ( <i>SLC29A1</i> )	小管膜	CNTs从胆汁转运至肝细胞; ENTs是双向的. NTS转运核苷和核苷类似物, 如腺苷, 尿苷, 二羟肌苷, 氟尿苷, 5-氟尿嘧啶, 利比韦林等	
多重耐药相关蛋白-3 <sup>1</sup>	MRP3 ( <i>ABCC3</i> )	肝细胞基底膜	ATP依赖的药物葡萄糖苷的外排, 如吗啡葡萄糖苷. 胆汁淤积症引起的表达	
多重耐药相关蛋白-4 <sup>1</sup>	MRP4 ( <i>ABCC4</i> )	肝细胞基底膜	ATP依赖的硫酸和胆汁酸流出泵. 胆汁淤积症表达上调	

<sup>1</sup>这些转运蛋白是三磷酸腺苷结合盒家族的成员. 可以产生胆汁淤积的药物转运体用斜体表示.

2.2 肝细胞的改变 细胞骨架包括三个主要成分: 微管, 微丝和中间丝. 微管协助了极化膜域的蛋白嵌入, 微丝支持胆管的网络形成, 调节紧密结合的通透性; 中间丝是细胞骨架主要成分, 药物可以通过作用于微管或者细胞角蛋白中间丝来干扰肝细胞的极性<sup>[13]</sup>. 大鼠胆管结

扎导致的胆汁淤积模型中, 会发现微管的重排, 并干扰Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-ATP酶依赖的小囊泡转运<sup>[17]</sup>. 另外, 利福平和雌二醇等可导致胆汁淤积的药物, 能影响肝细胞去极化, 并且能够通过破坏细胞之间的紧密结合导致肝细胞的改变<sup>[14]</sup>.

肝细胞紧密结合的重要性还体现在可以限制胆汁成分从胆小管向窦状隙扩散的过程. 破坏这种紧密结构会干扰胆酸到血浆的梯度渗透和顶端到基底膜的扩散屏障<sup>[18]</sup>. 后者会导致胆汁的流动变化, 比如: 胆汁入血增加, 或者胆汁进入细胞间隙.  $\alpha$ -异硫氰酸萘酯( $\alpha$ -naphthyl isothiocyanate, ANIT)正是通过破坏这种紧密连接增加通透性而导致胆汁淤积<sup>[19]</sup>.

导致胆汁淤积的药物对肝细胞的另外一个影响是改变胆小管膜上脂质的含量, 从而影响细胞膜的流动性. 细胞膜的流动性是指对于膜内的脂质的自由运动. 胆固醇和鞘磷脂都是决定膜流动性的主要决定因素. 降低鞘磷脂浓度会降低膜的流动性<sup>[20]</sup>. 在环孢素A和雌二醇诱导的胆汁淤积中, 膜上游离胆固醇和胆固醇酯的浓度明显增加<sup>[21]</sup>.

**2.3 胆小管的改变** 胆汁的流动需要肌球蛋白轻链2的磷酸化和去磷酸化过程引起胆管有节律地收缩. 肌球蛋白轻链2的磷酸化和去磷酸化通过蛋白激酶(protein kinase, ROCK), 肌球蛋白轻链激酶和肌球蛋白通路等调节子控制. 引发胆汁淤积的药物可以在早期干扰胆管动力学, 甚至早于转运子的抑制发生之前, 比如环孢素A和氯丙嗪二者可通过干扰肌球蛋白轻链的磷酸化和去磷酸化和ROCK活性导致胆小管收缩, 而且会继发引起细胞死亡. 另外, 有报道氟氯西林可激活蛋白激酶C/p38, 导致热休克蛋白27的磷酸化从而诱导胆小管的扩张, 激发可逆的细胞毒性<sup>[22]</sup>. 其它的化学物质, 比如波生坦和ANIT, 也可以通过抑制肌球蛋白轻链激酶和减少肌球蛋白轻链磷酸化来诱导胆小管扩张<sup>[3]</sup>.

**2.4 两类生物反应** 针对上述改变, 肝脏细胞会继发胆酸蓄积所导致的损害性反应, 以及机体旨在清除蓄积胆酸的适应性反应. 损害性反应会导致线粒体的损伤, 在慢性药源性胆汁淤积中, 膜损伤和呼吸链活性的降低都会导致线粒体功能损伤. 鹅脱氧甘胆酸盐的蓄积可以诱导线粒体的碎裂, 增加细胞的死亡率<sup>[23]</sup>. 内质网担负着各种应激的传感和信号功能, 尤其在是折叠和翻译后修饰的蛋白分泌旁路中发挥重要作用. 除此之外, 内质网还有助于为细胞提供一个钙离子富集和氧化的环境. 如果在特殊情况下, 比如缺氧应激, 会导致蛋白质的错误折叠, 这被称之为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS). 环孢素A可以增加ER的应激性表达. 研究显示左旋氧氟沙星, 氟喹诺酮, 红霉素, 氯唑西林和耐酶的青霉素类抗生素等能导致胆汁淤积的药物都会增加ERS<sup>[24]</sup>. 除此之外, 药物通过氧化应激, 炎症和细胞死亡等机制也均可导致药源性胆汁淤积的发生.

肝细胞除了胆酸蓄积的损害性反应外, 还存在适应性应激反应. 在这一过程中核受体发挥着重要作用. 胆

汁淤积性肝损伤伴随着明显的肝细胞保护机制, 目的在于抵消胆酸对内稳态的干扰. 大量的转录调节机制可以被胆酸激活, 引起细胞摄入胆酸的减少, 并且增加外排, 通过I相和II相代谢过程促进改善胆酸的羟基化和共轭结合促进从尿液的排出. 这一转录调节过程依赖于核受体的激活. 核受体作为配体依赖的转录因子, 可上调相关靶基因的表达<sup>[25]</sup>. 法尼醇X受体FXR, 孕烷X受体PXR, 组成型雄甾烷受体CAR, 维生素D受体等与维持胆汁分泌和胆管的内稳态关系密切. 我们前期通过人源化PXR小鼠模型的研究表明, PXR可介导利福平和异烟肼联用所引起的内源性肝脏毒性物质原卟啉IV的蓄积, 引起DIC. 这也是国际上首次报道抗结核药物联用所致胆汁淤积的防治靶点<sup>[25]</sup>.

**2.5 遗传因素** 越来越多的研究表明基因遗传因素会影响个体对DIC的易感性. 对转运子, 核受体与药物代谢酶单核苷酸多态性及其功能的研究也是DIC的一个热点领域. 现已发现OATP1b1, OATP1b2, MRP2, BSEP, UGT2B7和CYP2C8的SNP与基因变异与药源性胆汁淤积关系密切<sup>[26-30]</sup>. 详细的综述可参见已发表的综述<sup>[31]</sup>. 这些研究提醒我们, 对于DIC患者中调节药物代谢和转运的核受体和代谢酶的遗传因素, 仍需要我们去深入研究.

### 3 DIC的防治

DIC目前尚无特效治疗方法, 大多数药物引起的胆汁淤积会随着药物的停用而得到解决, 不会发展成慢性肝病; 同时应避免再次使用导致DIC的药物. 除了停用可疑药物外, 对已经或随后产生的症状应积极处理. 对DIC及其相关症状的治疗国内外学者进行了诸多的探索<sup>[32-36]</sup>. 目前, 一般认为轻度瘙痒通常可以通过非特异性措施来控制, 如润肤剂和温水浴或H<sub>1</sub>受体阻断剂羟嗪和苯海拉明, 胆酸结合树脂如考来烯胺和考来替泊是治疗DIC中重度瘙痒证的常用药物. 糖皮质激素仅用于超敏或自身免疫征象明显, 且停用肝损伤药物后生化指标改善不明显或继续恶化的患者, 且需充分权衡治疗收益或可能的不良反应.

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是目前应用最广泛的治疗DIC的药物, 多数胆汁淤积性肝病可以通过服用UDCA达到治疗目标. UDCA可以促进内源性胆酸排泄, 改变BA的组成, 增加亲水性胆酸的比例, 保护肝细胞和胆管细胞免受毒性胆酸的侵害. 一般服用至胆红素, ALP和GGT基本复常后可考虑停药. UDCA疗效不佳者加用贝特类降脂药物有可能改善对胆汁淤积的疗效. 病情较重者可同时加用S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAMe). 瘙痒明显时可酌用考来烯胺, 但为避免抑制其吸收需与UDCA等药物错开服用.

UDCA也是PXR的强激动剂, 可上调CYP3A4. 对大鼠的实验研究表明, UDCA可明显改善由鬼笔环肽, 17 $\beta$ -雌二醇葡萄糖醛酸苷和内毒素诱导的胆汁淤积. UDCA还可增加BSEP和其他有机阴离子转运子如MRP2的表达, 促进胆汁分泌. UDCA还能刺激MDR1靶位于小管膜, 从而防止环孢菌素引起的胆汁淤积<sup>[37]</sup>.

SAMe参与磷脂酰胆碱合成, 是主要的谷胱甘肽前体和甲基供体, 可增加疏水性胆汁酸的溶解性, 减少活性氧含量, 减轻肝细胞毒性作用. 动物实验表明SAMe可以改善DILI时氧化应激状态, 线粒体功能障碍, 改善酒精中毒性CYP的活性失调, 促进肝脏功能恢复, 因而SAMe也常用于DIC的治疗<sup>[38,39]</sup>.

N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine)可以减轻多种自由基的含量, 于2004年被批准用于治疗对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)导致的DILI和非APAP药物导致的急性肝衰竭. 另外, 在病程较长的胆汁淤积患者中, 肠胃外给药途径的脂溶性维生素(维生素A, 维生素D和维生素K)也可以考虑<sup>[2]</sup>.

利福平是核受体PXR的强激活剂, 诱导CYP相关亚型的表达, 这些亚型能够减轻疏水性胆汁盐的毒性. 利福平(150-300 mg, 一天两次)对不能耐受结合树脂的DIC患者可能有效<sup>[4,22]</sup>. 但利福平本身也会导致肝毒性, 其它类似的药物尚有苯巴比妥. 其它可以考虑的药物有阿片受体拮抗剂纳洛酮和纳曲酮<sup>[2,41]</sup>.

另外, 使用分子吸附剂再循环系统的侵入性手术(包括血浆置换和体外白蛋白透析), 可以缓解严重瘙痒, 但这两种方法都可能需要住院治疗和肾透析人员的大量投入. DIC导致的严重瘙痒可引起睡眠剥夺和心理异常, 甚至可以作为DIC肝移植的指征<sup>[2-5]</sup>. 有发展为胆汁性肝硬化和肝衰竭风险的患者应考虑转移至肝移植中心. Russo等<sup>[40]</sup>报道了1990/2002年270例急性药物性肝功能衰竭患者行肝移植治疗, 1年生存率可达到70%以上, 证实了肝移植治疗有效.

在我国肝病界, 中医药的使用是相当广泛的, 有独特的疗效, 减轻了肝病患者的病痛, 延长了生命期. 尽管CLD的防治难度很大, 中药治疗也没有绝对的把握. 但若充分发挥“辨证论治”的特点和优势, 不失为对DIC防治的有益补充. 比如甘草类药物具有稳定肝细胞膜, 解毒及调节免疫等功能, 有研究表明应用甘草类药物或苦参类药物治疗药物性肝损害患者可有效改善其肝功能<sup>[41]</sup>. 今后, 对DIC患者的精准辨证, 个体化中药复方或许是一个有效途径<sup>[42,43]</sup>.

在未来, 基因表达谱信息, 毒理基因组学和蛋白质组学可有助于更好地理解药物引起的胆汁淤积症的发病机制, 基于循证医学与整合药学的理念, 开发特异

的DIC的防治药物或中药复方或许不再遥遥无期, 比如选择性的PXR拮抗剂用于防治抗结核药物联用所致的DIC<sup>[25]</sup>.

## 4 结论

DIC症发病机制复杂, 不同药物引起胆汁淤积的机制可能存在异同. 深入了解DIC的发病机制, 对开展DIC预警, 预防及优化治疗具有重要的意义, 对新药研发过程中肝毒性的评估也具有潜在指导价值. 发生胆汁淤积时, 迅速识别和撤回涉及的药物是治疗DIC症的主要手段. 严重时可采用UDCA等药物和血液净化乃至肝移植等治疗, 采取药物治疗时应尽可能避免处方级联的现象, 增加患者的负担.

由于我国国情等原因, 导致DILI的药物种类繁多, 特别是中(成)药占据主要地位; 而大多中药成分不明, 一定程度上增加了包括DIC在内的诊断和治疗难度; 我国人口众多, 部分地区人们甚至医务工作者对DILI的认识和重视不足, 因此全民科普包括DIC在内的DILI的相关常识至关重要, 这一方面临床药师及相关的工作人员应承担更多的职责. 另外, 充分利用好美国的LiverTox网站(<http://livertox.nlm.nih.gov>)和我国的HepaTox网站(<http://www.hepa-tox.org>)以及国家, 省不良反应中心的信息, 建立完善的药物警戒系统也是一个重要方向. DILI临床表现缺乏特异性, 早期诊断困难, 因此发现客观的血清学标志物, 是建立预测模型, 早期明确诊断的重要策略. 此外, DIC最重要的还是预防. 加强DIC相关药物的研究, 深入DIC发病机制, 预后因素和精准治疗的研究, 对已有明确靶点的DIC防治药物开发加大投入, 减少药物性肝衰竭的发生, 意义重大.

## 5 参考文献

- Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, Xu J, Niu J, Liu J, Watkins PB, Aithal GP, Andrade RJ, Dou X, Yao L, Lv F, Wang Q, Li Y, Zhou X, Zhang Y, Zong P, Wan B, Zou Z, Yang D, Nie Y, Li D, Wang Y, Han X, Zhuang H, Mao Y, Chen C. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology* 2019; 156: 2230-2241.e11 [PMID: 30742832 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002]
- Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011; 53: 1377-1387 [PMID: 21480339 DOI: 10.1002/hep.24229]
- Kolarić TO, Ninčević V, Smolić R, Smolić M, Wu GY. Mechanisms of Hepatic Cholestatic Drug Injury. *J Clin Transl Hepatol* 2019; 7: 86-92 [PMID: 30944824 DOI: 10.14218/JCTH.2018.00042]
- Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun* 2017; 1: 726-735 [PMID: 29404489 DOI: 10.1002/hep4.1088]
- Fernández-Murga ML, Petrov PD, Conde I, Castell JV, Gómez-Lechón MJ, Jover R. Advances in drug-induced cholestasis: Clinical perspectives, potential mechanisms and in vitro systems. *Food Chem Toxicol* 2018; 120: 196-212 [PMID: 29990576]

- DOI: 10.1016/j.fct.2018.07.017]
- 6 Yang J, Yu YL, Jin Y, Zhang Y, Zheng CQ. Clinical characteristics of drug-induced liver injury and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7579-7586 [PMID: 27672278 DOI: 10.3748/wjg.v22.i33.7579]
  - 7 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识 (2015). *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 924-933 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.004]
  - 8 Yang T, Mei H, Xu D, Zhou W, Zhu X, Sun L, Huang X, Wang X, Shu T, Liu J, Ding J, Hassan HM, Zhang L, Jiang Z. Early indications of ANIT-induced cholestatic liver injury: Alteration of hepatocyte polarization and bile acid homeostasis. *Food Chem Toxicol* 2017; 110: 1-12 [PMID: 28986171 DOI: 10.1016/j.fct.2017.09.051]
  - 9 Ito Y, Bethea NW, Baker GL, McCuskey MK, Urbaschek R, McCuskey RS. Hepatic microcirculatory dysfunction during cholestatic liver injury in rats. *Microcirculation* 2003; 10: 421-432 [PMID: 14557825 DOI: 10.1038/sj.mn.7800208]
  - 10 Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2006; 44: 778-787 [PMID: 17006912 DOI: 10.1002/hep.21359]
  - 11 Zollner G, Trauner M. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 1-26, vii [PMID: 18242495 DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.010]
  - 12 Morgan RE, Trauner M, van Staden CJ, Lee PH, Ramachandran B, Eschenberg M, Afshari CA, Qualls CW Jr, Lightfoot-Dunn R, Hamadeh HK. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. *Toxicol Sci* 2010; 118: 485-500 [PMID: 20829430 DOI: 10.1093/toxsci/ksq269]
  - 13 Stieger B, Geier A. Genetic variations of bile salt transporters as predisposing factors for drug-induced cholestasis, intrahepatic cholestasis of pregnancy and therapeutic response of viral hepatitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 411-425 [PMID: 21320040 DOI: 10.1517/17425255.2011.557067]
  - 14 Mottino AD, Hoffman T, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ, Roma MG, Vore M. Disruption of function and localization of tight junctional structures and Mrp2 in sustained estradiol-17beta-D-glucuronide-induced cholestasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G391-G402 [PMID: 17463180 DOI: 10.1152/ajpgi.00496.2006]
  - 15 Tirona RG, Leake BF, Merino G, Kim RB. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 2001; 276: 35669-35675 [PMID: 11477075 DOI: 10.1074/jbc.M103792200]
  - 16 Zhang Y, Csanaky IL, Cheng X, Lehman-McKeeman LD, Klaassen CD. Organic anion transporting polypeptide 1a1 null mice are sensitive to cholestatic liver injury. *Toxicol Sci* 2012; 127: 451-462 [PMID: 22461449 DOI: 10.1093/toxsci/kfs123]
  - 17 Song JY, Van Noorden CJ, Frederiks WM. The involvement of altered vesicle transport in redistribution of Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-ATPase in cholestatic rat liver. *Histochem J* 1998; 30: 909-916 [PMID: 10100733]
  - 18 Chen X, Zhang C, Wang H, Xu J, Duan ZH, Zhang Y, Yu T, Wei W, Xu DX, Xu JM. Altered integrity and decreased expression of hepatocyte tight junctions in rifampicin-induced cholestasis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 240: 26-36 [PMID: 19577586 DOI: 10.1016/j.taap.2009.06.022]
  - 19 Hyogo H, Tazuma S, Kajiyama G. Transcytotic vesicle fusion is reduced in cholestatic rats: redistribution of phospholipids in the canalicular membrane. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1662-1668 [PMID: 10492150]
  - 20 Yasumiba S, Tazuma S, Ochi H, Chayama K, Kajiyama G. Cyclosporin A reduces canalicular membrane fluidity and regulates transporter function in rats. *Biochem J* 2001; 354: 591-596 [PMID: 11237863]
  - 21 Burban A, Sharaneek A, Hüe R, Gay M, Routier S, Guillouzo A, Guguen-Guillouzo C. Penicillinase-resistant antibiotics induce non-immune-mediated cholestasis through HSP27 activation associated with PKC/P38 and PI3K/AKT signaling pathways. *Sci Rep* 2017; 7: 1815 [PMID: 28500348 DOI: 10.1038/s41598-017-01171-y]
  - 22 Yu T, Wang L, Lee H, O'Brien DK, Bronk SF, Gores GJ, Yoon Y. Decreasing mitochondrial fission prevents cholestatic liver injury. *J Biol Chem* 2014; 289: 34074-34088 [PMID: 25342755 DOI: 10.1074/jbc.M114.588616]
  - 23 Burban A, Sharaneek A, Guguen-Guillouzo C, Guillouzo A. Endoplasmic reticulum stress precedes oxidative stress in antibiotic-induced cholestasis and cytotoxicity in human hepatocytes. *Free Radic Biol Med* 2018; 115: 166-178 [PMID: 29191461 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.017]
  - 24 Cuperus FJ, Claudel T, Gautherot J, Halilbasic E, Trauner M. The role of canalicular ABC transporters in cholestasis. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 546-560 [PMID: 24474736 DOI: 10.1124/dmd.113.056358]
  - 25 Li F, Lu J, Cheng J, Wang L, Matsubara T, Csanaky IL, Klaassen CD, Gonzalez FJ, Ma X. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med* 2013; 19: 418-420 [PMID: 23475203 DOI: 10.1038/nm.3104]
  - 26 Ostapenko YN, Brusin KM, Zobnin YV, Shchupak AY, Vishnevetskiy MK, Sentsov VG, Novikova OV, Alekseenko SA, Lebed'ko OA, Puchkov YB. Acute cholestatic liver injury caused by polyhexamethyleneguanidine hydrochloride admixed to ethyl alcohol. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 471-477 [PMID: 21761961 DOI: 10.3109/15563650.2011.592837]
  - 27 Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997; 26 Suppl 1: 31-35 [PMID: 9138126]
  - 28 Yu YC, Mao YM, Chen CW, Chen JJ, Chen J, Cong WM, Ding Y, Duan ZP, Fu QC, Guo XY, Hu P, Hu XQ, Jia JD, Lai RT, Li DL, Liu YX, Lu LG, Ma SW, Ma X, Nan YM, Ren H, Shen T, Wang H, Wang JY, Wang TL, Wang XJ, Wei L, Xie Q, Xie W, Yang CQ, Yang DL, Yu YY, Zeng MD, Zhang L, Zhao XY, Zhuang H; Drug-induced Liver Injury (DILI) Study Group; Chinese Society of Hepatology (CSH); Chinese Medical Association (CMA). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int* 2017; 11: 221-241 [PMID: 28405790 DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2]
  - 29 Nguyen K, D'Mello C, Le T, Urbanski S, Swain MG. Regulatory T cells suppress sickness behaviour development without altering liver injury in cholestatic mice. *J Hepatol* 2012; 56: 626-631 [PMID: 22027577 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.014]
  - 30 Durchschein F, Kronen E, Pollheimer MJ, Zollner G, Wagner M, Raufman JP, Fickert P. Genetic loss of the muscarinic M3 receptor markedly alters bile formation and cholestatic liver injury in mice. *Hepatol Res* 2018; 48: E68-E77 [PMID: 28635176 DOI: 10.1111/hepr.12928]
  - 31 Sticova E, Jirsa M, Pawłowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 2313675 [PMID: 30148122 DOI: 10.1155/2018/2313675]
  - 32 Ohta Y, Kongo M, Kishikawa T. Melatonin exerts a therapeutic effect on cholestatic liver injury in rats with bile duct ligation. *J Pineal Res* 2003; 34: 119-126 [PMID: 12562503]
  - 33 Santamaria E, Rodríguez-Ortígoza CM, Uriarte I, Latasa MU, Urtasun R, Alvarez-Sola G, Bárcena-Varela M, Colyn L, Arcelus S, Jiménez M, Deutschmann K, Peleteiro-Vigil A, Gómez-Cambronero J, Milkiewicz M, Milkiewicz P, Sangro B, Keitel V, Monte MJ, Marin JGG, Fernández-Barrena MG, Ávila MA, Berasain C. The Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Amphiregulin Protects From Cholestatic Liver Injury

- and Regulates Bile Acids Synthesis. *Hepatology* 2019; 69: 1632-1647 [PMID: 30411380 DOI: 10.1002/hep.30348]
- 34 Qu J, Yuan Z, Wang G, Wang X, Li K. The selective NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 alleviates cholestatic liver injury and fibrosis in mice. *Int Immunopharmacol* 2019; 70: 147-155 [PMID: 30802677 DOI: 10.1016/j.intimp.2019.02.016]
- 35 Yuan Z, Wang G, Qu J, Wang X, Li K. 9-cis-retinoic acid elevates MRP3 expression by inhibiting sumoylation of RXR $\alpha$  to alleviate cholestatic liver injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 188-194 [PMID: 29885283 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.06.001]
- 36 果佳霖, 马丽杰, 陈阳, 谭福勇. 胆汁淤积性肝损伤治疗靶点与药物治疗进展. *生命的化学* 2018; 38: 445-451 [DOI: 10.13488/j.smhx.20180316]
- 37 兰贺燕, 汤湧, 阎姝. 靶向FXR治疗胆汁淤积性肝病的研究进展. *中国新药杂志* 2018; 27: 2775-2780
- 38 熊敏. 熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床效果观察. *中国现代药物应用* 2018; 12: 79-80 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.24.044]
- 39 Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, Galvano A, Santini D, Vorini F, Antonelli-Incalzi R, Vespasiani-Gentilucci U, Tonini G. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 130: 70-77 [PMID: 30196914 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019]
- 40 Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10: 1018-1023 [PMID: 15390328 DOI: 10.1002/lt.20204]
- 41 阳丽梅, 黄旭慧, 曹娃, 林南新. 苦参碱对 $\alpha$ -萘异硫氰酸酯诱导的大鼠胆汁淤积性肝损伤的作用. *中国药理学杂志* 2018; 53: 783-787 [DOI: 10.11669/cpj.2018.10.005]
- 42 Tang X, Yang Q, Yang F, Gong J, Han H, Yang L, Wang Z. Target profiling analyses of bile acids in the evaluation of hepatoprotective effect of gentiopicoside on ANIT-induced cholestatic liver injury in mice. *J Ethnopharmacol* 2016; 194: 63-71 [PMID: 27582267 DOI: 10.1016/j.jep.2016.08.049]
- 43 Yang Q, Yang F, Tang X, Ding L, Xu Y, Xiong Y, Wang Z, Yang L. Chlorpromazine-induced perturbations of bile acids and free fatty acids in cholestatic liver injury prevented by the Chinese herbal compound Yin-Chen-Hao-Tang. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 122 [PMID: 25887351 DOI: 10.1186/s12906-015-0627-2]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号.如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>.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.



## 长链非编码RNA SNHG14通过靶向miR-144-3p调控胃癌细胞增殖和凋亡的体外实验研究

李昊天, 裴效瑞, 李洪涛, 郝明利

李昊天, 裴效瑞, 李洪涛, 郝明利, 天津市泰达医院普外科 天津市 300457

李昊天, 副主任医师, 研究方向为乳腺胃肠。

**作者贡献分布:** 此课题由李昊天、裴效瑞、李洪涛和郝明利设计; 研究过程由李昊天、裴效瑞、李洪涛和郝明利操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由李昊天与裴效瑞提供; 数据分析由李昊天、裴效瑞、李洪涛和郝明利完成; 本论文写作由李昊天完成。

**通讯作者:** 李昊天, 副主任医师, 300457, 天津市经济技术开发区第三大街 65号, 天津市泰达医院普外科. [sxfix5@163.com](mailto:sxfix5@163.com)

收稿日期: 2019-09-02

修回日期: 2019-10-09

接受日期: 2019-10-16

在线出版日期: 2019-11-08

### Long-chain non-coding RNA SNHG14 regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting miR-144-3p

Hao-Tian Li, Xiao-Rui Pei, Hong-Tao Li, Ming-Li Hao

Hao-Tian Li, Xiao-Rui Pei, Hong-Tao Li, Ming-Li Hao, General Surgery Department of Tianjin Taida Hospital Tianjin 300457, China

**Corresponding author:** Hao-Tian Li, Deputy Chief Physician, General Surgery Department of Tianjin Taida Hospital, No. 65, Third Street, Tianjin Economic and Technological Development Zone, Tianjin 300457, China. [sxfix5@163.com](mailto:sxfix5@163.com)

Received: 2019-09-02

Revised: 2019-10-09

Accepted: 2019-10-16

Published online: 2019-11-08

### Abstract

#### BACKGROUND

Long-chain non-coding RNAs (lncRNAs) are closely

related to the development of gastric cancer. LncRNA SNHG14 play an oncogene role in tumorigenesis, but its mechanism of action in gastric cancer has not been elucidated. Bioinformatics prediction showed that miR-144-3p may be a target gene of SNHG14, but whether SNHG14 participates in the development of gastric cancer by regulating the expression of microRNA-144-3p (miR-144-3p) is unknown.

#### AIM

To investigate whether the lncRNA SNHG14 can regulate the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting miR-144-3p.

#### METHODS

Real-time quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression of SNHG14 and miR-144-3p in normal human gastric epithelial cells and gastric cancer cells. Human gastric cancer MGC-803 cells were cultured in vitro and randomly divided into five groups: NC group, si-con group, si-SNHG14 group, si-SNHG14 + anti-miR-con group, and si-SNHG14 + anti-miR-144-3p group. MTT assay was used to detect the proliferation of cells in each group. Flow cytometry was used to detect the apoptosis of cells. The dual luciferase reporter system was used to validate whether there is a targeted regulatory relationship between SNHG14 and miR-144-3p. The expression of CyclinD1, Bcl-2, p21, Bcl-2-associated X protein (Bax), and PI3K/AKT signaling pathway-related proteins was detected by Western blot.

#### RESULTS

The expression level of SNHG14 in gastric cancer cells was significantly higher than that in normal gastric epithelial cells ( $P < 0.05$ ), while the expression level of miR-144-3p was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with the NC group and si-con group, the

proliferation of MGC-803 cells in the si-SNHG14 group was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the apoptosis rate was significantly increased ( $P < 0.05$ ). The expression of p-AKT, CyclinD1, Bcl-2, and p-PI3K protein was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), while the expression of p21, Bax, and cleaved caspase-3 protein was significantly increased ( $P < 0.05$ ). The dual luciferase reporter assay showed that SNHG14 can bind to miR-144-3p and negatively regulate the expression and activity of miR-144-3p. Interference with miR-144-3p partially reversed the effect of silencing SNHG14 on the proliferation, apoptosis, and PI3K/AKT signaling pathways in gastric cancer cells.

## CONCLUSION

SNHG14 can promote the proliferation of gastric cancer cells and inhibit apoptosis by targeting and down-regulating the expression of miR-144-3p, which may play a role by activating the PI3K/AKT signaling pathway.

Key Words: LncRNA SNHG14; miR-144-3p; Gastric cancer; Proliferation; Apoptosis

Li HT, Pei XR, Li HT, Hao ML. Long-chain non-coding RNA SNHG14 regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting miR-144-3p. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1304-1312  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1304.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1304>

## 摘要

### 背景

长链非编码RNA(long-chain non-coding RNA, LncRNA)与胃癌发生发展密切相关, LncRNA SNHG14在肿瘤发生过程中发挥癌基因作用, 但其在胃癌中的作用机制尚未阐明. starBase预测显示miR-144-3p可能是SNHG14的靶基因, 但SNHG14是否可通过调控miR-144-3p的表达而参与胃癌发生过程尚未可知.

### 目的

探讨LncRNA SNHG14是否可通过靶向miR-144-3p调控胃癌细胞增殖与凋亡.

### 方法

实时荧光定量聚合酶链反应检测人胃黏膜上皮正常细胞与胃癌细胞中SNHG14与miR-144-3p的表达情况. 体外培养人胃癌MGC-803细胞, 随机分为5组: 空白(NC)组、阴性对照(si-con)组、SNHG14小干扰RNA(si-SNHG14)组、SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照(si-SNHG14+anti-miR-con)组、SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂(si-SNHG14+anti-miR-144-3p)组. 甲基噻唑基四唑(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)法检测各组细胞的增殖情况; 流式细胞术检测各组细胞凋亡率; 双

荧光素酶报告系统验证SNHG14与miR-144-3p的靶向调节关系. 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测细胞中细胞周期蛋白1(cyclinD1)、B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、p21、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)、活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cleaved caspase-3)、磷脂酰肌醇激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路相关蛋白表达.

## 结果

SNHG14在胃癌细胞中的表达水平显著高于胃黏膜上皮正常细胞( $P < 0.05$ ), 而miR-144-3p的表达水平显著降低( $P < 0.05$ ); 与NC组、si-con组比较, si-SNHG14组MGC-803细胞OD值显著降低( $P < 0.05$ ), 细胞凋亡率显著增高( $P < 0.05$ ), cyclinD1、Bcl-2、PI3K的磷酸化(p-PI3K)、AKT的磷酸化(p-AKT)蛋白表达显著降低( $P < 0.05$ ), p21、Bax、cleaved caspase-3蛋白表达显著升高( $P < 0.05$ ); 双荧光素酶报告基因显示SNHG14可靶向结合miR-144-3p, 并可负向调控miR-144-3p的表达与活性; 干扰miR-144-3p可部分逆转沉默SNHG14对胃癌细胞增殖、凋亡及PI3K/AKT信号通路的作用.

## 结论

SNHG14能够通过靶向结合并下调miR-144-3p的表达促进胃癌细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 其可能通过激活PI3K/AKT信号通路而发挥作用.

关键词: LncRNA SNHG14; miR-144-3p; 胃癌; 增殖; 凋亡

**核心提要:** 长链非编码RNA(long-chain non-coding RNA, LncRNA)在肿瘤中可能发挥抑癌或促癌作用, LncRNA SNHG14在肿瘤中发挥癌基因作用, 但其在胃癌发生过程中的分子机制尚未完全阐明. 本研究拟寻找LncRNA SNHG14下游调控基因, 并探讨其可能作用机制, 为揭示LncRNA SNHG14在胃癌中的调控网络提供新方向.

李昊天, 裴效瑞, 李洪涛, 郝明利. 长链非编码RNA SNHG14通过靶向miR-144-3p调控胃癌细胞增殖和凋亡的体外实验研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1304-1312

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1304.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1304>

## 0 引言

胃癌属于消化道恶性肿瘤之一, 我国胃癌发病率较高, 但胃癌发病机制尚未完全阐明, 研究表明长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)表达异常与胃癌等多种恶性肿瘤有关<sup>[1]</sup>. 因而积极探寻新型LncRNA为揭示胃癌发病机制提供新方向. 研究表明<sup>[2]</sup>LncRNA SNHG14可促进胃癌细胞增殖、抑制细胞凋

亡. SNHG14可促进结肠癌、卵巢癌细胞增殖及转移<sup>[3,4]</sup>. starBase预测显示微小RNA-144-3p(miRNA-144-3p, miR-144-3p)可能是SNHG14的靶基因, 研究表明miR-144-3p可抑制胃癌细胞增殖及转移<sup>[5]</sup>. 研究表明miR-144-3p可抑制肺癌、前列腺癌细胞增殖、侵袭<sup>[6,7]</sup>. 但SNHG14是否可通过调控miR-144-3p表达从而参与胃癌细胞增殖及凋亡过程尚未可知. 因此, 本研究主要探讨SNHG14对胃癌细胞增殖及凋亡的影响并分析其是否通过靶向下调miR-144-3p而发挥作用.

## 1 材料和方法

1.1 材料 人胃黏膜上皮正常细胞系GES-1与胃癌细胞MKN-45、BGC-823、MGC-803、HGC-27均购自美国ATCC公司. RPMI 1640培养基、胰蛋白酶、胎牛血清、青霉素及链霉素均购自美国Gibco公司; SNHG14小干扰RNA(si-SNHG14)及无意义阴性对照序列(si-con)、miR-144-3p抑制剂(anti-miR-144-3p)及其阴性对照(anti-miR-con)均购自上海吉玛制药技术有限公司; Lipofectamine2000与Trizol均购自美国Invitrogen公司; 反转录试剂盒与SYBR Green荧光染料均购自美国Thermo Fisher公司; 甲基噻唑基四唑(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)购自武汉艾美捷科技有限公司; 细胞凋亡检测试剂盒购自大连美仑生物技术有限公司; RIPA蛋白裂解液购自美国Sigma公司; 细胞周期蛋白1(cyclin D1)、B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、p21、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)、活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cleaved caspase-3)单克隆抗体均购自美国Abcam公司; 磷脂酰肌醇激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)及其磷酸化蛋白(p-PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)及其磷酸化蛋白(p-AKT)抗体均购自武汉三鹰生物技术有限公司; 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的IgG二抗购自武汉博士德生物工程有限公司.

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养、转染及分组: GES-1、MKN-45、BGC-823、MGC-803、HGC-27细胞置于37 °C恒温水浴锅内溶解, 放入含有10%胎牛血清的RPMI 1640培养基内培养, 待细胞生长融合至60%左右时传代培养. 取对数生长期胃癌MGC-803细胞, 0.25%胰蛋白酶消化, 制备单细胞悬液接种至24孔板( $5 \times 10^3$ 个/mL), 细胞随机分成未经任何处理的细胞(NC)组、阴性对照(si-con)组、SNHG14小干扰RNA(si-SNHG14)组、SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照(si-SNHG14+anti-miR-con)组、SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂(si-SNHG14+anti-miR-144-3p)组, 转染6 h后更换

为RPMI 1640培养基, 继续培养48 h收集细胞.

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测细胞中SNHG14、miR-144-3p的表达水平: 取各组细胞, RNA提取: 加入Trizol提取细胞总RNA, 冰上5 min, 加入200  $\mu$ L氯仿, 室温放置5 min, 经12000 g离心15 min, 吸取水相层置于EP试管内, 加入500  $\mu$ L异丙醇, 室温放置20 min, 相同离心条件下离心15 min, 弃上清, 加入75%乙醇离心5 min, 弃上清, RNA沉于管底, 利用紫外分光光度计检测RNA浓度. SNHG14正向引物5'-GGGTGTTTACGTAGACCAGAACC-3', 反向引物: 5'-CTTCCAAAAGCCTTCTGCCTTAG-3';  $\beta$ -actin正向引物5'-TGCTGTCCCTGTATGCCTCT-3', 反向引物: 5'-TGATGTCACGCACGATTT-3'; miR-144-3p正向引物5'-TACTGCATCAGGAAGTACTGGA-3', 反向引物: 5'-TACTGCATCAGGAAGTACTGGA-3'; U6正向引物5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3', 反向引物: 5'-CGCTTCAGAATTTGCGTGTTCAT-3', 引物均由上海生工生物工程股份有限公司合成. 按照反转录试剂盒说明书合成cDNA. qRT-PCR反应条件: 95 °C 5 min, 95 °C 30 s, 60 °C 30 s, 72 °C 30 s, 共循环35次. miR-144-3p以U6为内参, SNHG14以 $\beta$ -actin为内参, 反应结束后, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算SNHG14、miR-144-3p相对表达量.

1.2.3 MTT检测细胞增殖: 收集转染后各组胃癌MGC-803细胞, 胰蛋白酶消化, 制备细胞悬浮液( $3 \times 10^5$ 个/mL)接种于96孔板(100  $\mu$ L/孔), 分别于转染24 h、48 h、72 h时加入MTT溶液20  $\mu$ L, 室温孵育4 h, 弃上清, 分别加入二甲亚砜(dimethylsulfoxide, DMSO)溶液150  $\mu$ L, 放入摇床内孵育10 min, 应用酶标仪检测各孔OD值.

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡: 收集各组对数生长期胃癌MGC-803细胞, 预冷PBS洗涤, 胰蛋白酶消化, 4 °C条件下经10000 r/min转速离心5 min, PBS洗涤, 加入1 mL结合缓冲液, 相同条件下离心, 弃上清, 加入200  $\mu$ L结合缓冲液, 加入5  $\mu$ L膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素与碘化丙锭, 室温避光孵育20 min, 加入400  $\mu$ L结合缓冲液, 于1 h内置于流式细胞仪检测细胞凋亡率.

1.2.5 双荧光素酶报告基因检测: starBase靶基因预测SNHG14与miR-144-3p存在结合位点, 将含有结合位点及突变结合位点的SNHG14-3'UTR片段分别插入PGL3荧光素酶报告基因载体, 构建野生型(WT-SNHG14)与突变型(MUT-SNHG14)载体, 将WT-SNHG14、MUT-SNHG14分别与miR-144-3p mimics、miR-NC共转染, 培养箱内培养48 h, 检测各组荧光素酶活性.

1.2.6 Western blot检测cyclinD1、Bcl-2、p21、Bax与PI3K/AKT信号通路相关蛋白表达: 取各组细胞, 加入

RIPA蛋白裂解液提取蛋白, BCA定量蛋白, 取30  $\mu\text{g}$ 蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 取分离蛋白凝胶转移至PVDF膜, PVDF膜置于脱脂奶粉(50 g/L)中封闭1 h, 加入蛋白一抗(1:1000), 4  $^{\circ}\text{C}$ 孵育24 h, 室温孵育二抗(1:2000)2 h, 滴加ECL显影液, 应用化学发光成像仪曝光成像, 采用ImageJ软件分析蛋白条带灰度值。

**统计学处理** 利用SPSS 19.0统计学软件分析数据, 两组间比较采用*t*检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 本研究数据均以mean $\pm$ SD表示, 各组数据均以*P*<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 胃癌细胞株中SNHG14和miR-144-3p的表达** 与人胃黏膜上皮正常细胞GES-1相比, 胃癌细胞MKN-45、BGC-823、MGC-803、HGC-27中SNHG14的表达水平显著升高(*P*<0.05), miR-144-3p的表达水平显著降低(*P*<0.05), 其中SNHG14在胃癌MGC-803细胞中的表达水平相对较高, 因而选用胃癌MGC-803细胞进行后续研究(表1)。

**2.2 干扰SNHG14表达对胃癌细胞MGC-803增殖和凋亡的影响** 与si-con组相比, si-SNHG14组胃癌MGC-803细胞活力显著降低(*P*<0.05), 细胞凋亡率显著增加(*P*<0.05)(图1、表2)。

**2.3 干扰SNHG14表达对胃癌细胞MGC-803增殖相关蛋白和凋亡相关蛋白表达的影响** Western blot检测细胞增殖与凋亡相关蛋白表达, 结果显示相较于si-con组, si-SNHG14组胃癌MGC-803细胞中cyclinD1、Bcl-2蛋白表达水平显著降低(*P*<0.05), p21、Bax、cleaved caspase-3蛋白表达水平显著升高(*P*<0.05)(图2、表3)。

**2.4 SNHG14靶向调控miR-144-3p的表达的影响** starBase预测显示SNHG14与miR-144-3p存在互补核苷酸序列(图3)。双荧光素酶报告实验结果显示miR-144-3p组(WT-SNHG14)荧光素酶活性显著低于miR-con组(WT-SNHG14)(*P*<0.05), miR-144-3p组(MUT-SNHG14)与miR-con组(MUT-SNHG14)荧光素酶活性相比差异无统计学意义(表4)。qRT-PCR检测结果显示, si-SNHG14组胃癌MGC-803细胞中miR-144-3p的表达水平显著高于si-con组(*P*<0.05), pcDNA-SNHG14组胃癌MGC-803细胞中miR-144-3p的表达水平显著低于pcDNA组(*P*<0.05)(表5)。

**2.5 干扰miR-144-3p部分逆转沉默SNHG14对胃癌细胞MGC-803的抑制作用** 与si-SNHG14+anti-miR-con组相比, si-SNHG14+anti-miR-144-3p组胃癌MGC-803细胞活力显著增强(*P*<0.05), 细胞凋亡率显著降低(*P*<0.05), cyclinD1、Bcl-2蛋白表达水平显著升高(*P*<0.05), p21、

Bax、cleaved caspase-3蛋白表达水平显著降低(*P*<0.05)(图4、表6、表7)。

**2.6 沉默SNHG14表达和干扰miR-144-3p表达对胃癌细胞AKT信号通路的影响** 实验结果显示, 与si-con组相比, si-SNHG14组胃癌MGC-803细胞中p-PI3K、p-AKT蛋白表达水平显著降低(*P*<0.05), si-SNHG14+anti-miR-144-3p组胃癌MGC-803细胞中p-PI3K、p-AKT蛋白表达水平显著高于si-SNHG14+anti-miR-con组(*P*<0.05)(图5、表8)。

## 3 讨论

LncRNA与miRNA存在相互调控作用并可在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用, LncRNA可靶向结合miRNA形成竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)进而降低miRNA对靶基因的抑制作用<sup>[8,9]</sup>。研究表明LncRNA表达异常与胃癌发生及转移密切相关<sup>[10]</sup>。但仍有部分LncRNA在胃癌发生及转移过程中的作用机制尚未完全阐明。

SNHG14在肾透明细胞癌中呈高表达, 并可促进细胞迁移及侵袭<sup>[11]</sup>。非小细胞肺癌中SNHG14通过充当miR-340的ceRNA而发挥致癌功能<sup>[12]</sup>。研究表明SNHG14还可通过调节miR-206/YWHAZ促进宫颈癌进展<sup>[13]</sup>。本研究结果显示SNHG14在胃癌细胞中呈高表达, 干扰SNHG14表达后胃癌细胞增殖能力显著降低, 细胞凋亡率显著增加, 提示干扰SNHG14表达可显著降低胃癌细胞增殖能力, 促进细胞凋亡。研究报道指出cyclinD1、p21是细胞增殖相关蛋白, Bcl-2、Bax是细胞凋亡相关蛋白, cyclinD1是细胞周期由G1期转化为S期的关键蛋白, 其表达活性降低可促使细胞周期停滞, p21可抑制cyclinD1-CDK复合物从而诱导细胞周期阻滞, Bcl-2表达水平升高可抑制细胞凋亡, Bax表达水平升高可促进细胞凋亡<sup>[14,15]</sup>。本研究结果显示干扰SNHG14表达后, cyclinD1、Bcl-2明显减少, p21、Bax、cleaved caspase-3表达显著升高, 提示干扰SNHG14表达可抑制cyclinD1、Bcl-2的表达及促进p21、Bax的表达从而抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡。

miR-144-3p在胰腺癌中呈低表达, 上调miR-144-3p表达可抑制细胞侵袭及转移<sup>[16]</sup>。研究表明miR-144-3p可通过抑制TMEM16A表达从而抑制骨肉瘤细胞增殖及侵袭<sup>[17]</sup>。miR-144-3p还可通过下调NFE2L2表达从而抑制宫颈癌细胞增殖及侵袭<sup>[18]</sup>。本研究结果显示miR-144-3p在胃癌细胞中的表达水平显著降低, 通过双荧光素酶报告实验结果证实SNHG14可靶向调控miR-144-3p的表达, 进一步研究显示干扰miR-144-3p可部分逆转沉默SNHG14对胃癌细胞的增殖的抑制作用及细胞凋亡

表 1 胃癌细胞中SNHG14和miR-144-3p的表达(mean ± SD, n = 9)

组别	SNHG14	miR-144-3p
GES-1	1.00 ± 0.16	1.00 ± 0.12
MKN-45	3.56 ± 0.42 <sup>a</sup>	0.56 ± 0.06 <sup>a</sup>
BGC-823	3.43 ± 0.55 <sup>a</sup>	0.43 ± 0.08 <sup>a</sup>
MGC-803	4.58 ± 0.47 <sup>a</sup>	0.29 ± 0.06 <sup>a</sup>
HGC-27	4.16 ± 0.58 <sup>a</sup>	0.44 ± 0.05 <sup>a</sup>
F值	82.027	109.372
P值	0.000	0.000

<sup>a</sup>P<0.05, 与GES-1组比较.

表 2 下调SNHG14表达对胃癌细胞MGC-803增殖和凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	SNHG14表达	细胞活力(OD 490 nm)			细胞凋亡率(%)
		24 h	48 h	72 h	
NC	1.00 ± 0.11	0.41 ± 0.05	0.75 ± 0.07	1.28 ± 0.12	5.48 ± 0.46
si-con	0.94 ± 0.12	0.40 ± 0.04	0.72 ± 0.07	1.21 ± 0.13	6.26 ± 0.41
si-SNHG14	0.17 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.32 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.51 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.91 ± 0.08 <sup>a</sup>	18.35 ± 1.57 <sup>a</sup>
F值	199.459	9.955	37.537	27.668	494.221
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup>P<0.05, 与si-con组比较. NC: 空白组; si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组.

表 3 干扰SNHG14表达对胃癌细胞MGC-803中Bcl-2、Bax、cyclinD1和p21蛋白表达的影响

组别	cyclinD1	p21	Bcl-2	Bax	cleaved caspase-3
NC	0.85 ± 0.08	0.21 ± 0.02	0.68 ± 0.07	0.28 ± 0.06	0.13 ± 0.02
si-con	0.87 ± 0.09	0.18 ± 0.03	0.64 ± 0.06	0.26 ± 0.08	0.11 ± 0.02
si-SNHG14	0.42 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.54 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.43 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.82 ± 0.11 <sup>a</sup>	0.29 ± 0.04 <sup>a</sup>
F值	102.653	283.500	44.264	123.312	109.500
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup>P<0.05, 与si-con组比较. NC: 空白组; si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; cyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; cleaved caspase-3: 活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3.

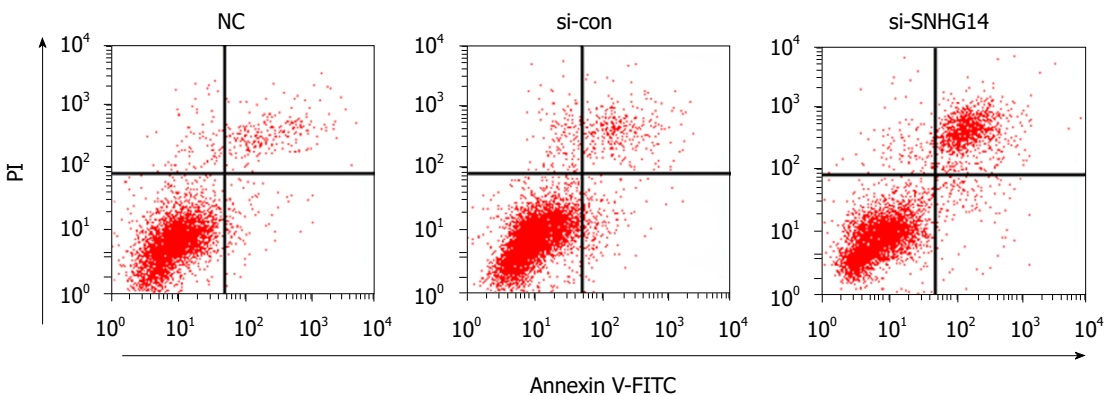


图 1 流式细胞术检测胃癌细胞MGC-803凋亡率. NC: 空白组; si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组.

表 4 双荧光素酶报告实验(mean ± SD, n = 9)

组别	WT-SNHG14	MUT-SNHG14
miR-con	1.00 ± 0.12	0.97 ± 0.09
miR-144-3p	0.65 ± 0.07 <sup>a</sup>	1.05 ± 0.13 <sup>a</sup>
t值	7.558	1.518
P值	0.000	0.149

<sup>a</sup>P<0.05, 与miR-con组比较. miR-con: miR对照组.

表 5 SNHG14调控miR-144-3p的表达(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-144-3p
si-con	1.00 ± 0.08
si-SNHG14	4.19 ± 0.36 <sup>a</sup>
pcDNA	1.03 ± 0.13
pcDNA-SNHG14	0.55 ± 0.08 <sup>c</sup>
F值	637.384
P值	0.000

<sup>a</sup>P<0.05, 与si-con组比较; <sup>c</sup>P<0.05, 与pcDNA组比较. si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组.

表 6 干扰miR-144-3p部分逆转沉默SNHG14抑制胃癌细胞MGC-803增殖和诱导凋亡的作用(mean ± SD, n = 9)

组别	miR-144-3p	细胞活力(OD 490 nm)			细胞凋亡率(%)
		24 h	48 h	72 h	
si-con	1.00 ± 0.08	0.42 ± 0.03	0.74 ± 0.09	1.26 ± 0.09	5.29 ± 0.49
si-SNHG14	4.06 ± 0.36 <sup>a</sup>	0.35 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.55 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.85 ± 0.07 <sup>a</sup>	16.34 ± 1.15 <sup>a</sup>
si-SNHG14+anti-miR-con	3.81 ± 0.43	0.33 ± 0.03	0.53 ± 0.05	0.83 ± 0.08	17.68 ± 1.79
si-SNHG14+anti-miR-144-3p	1.78 ± 0.22 <sup>c</sup>	0.37 ± 0.05 <sup>c</sup>	0.67 ± 0.07 <sup>c</sup>	1.04 ± 0.11 <sup>c</sup>	11.54 ± 0.94 <sup>c</sup>
F值	221.364	11.426	18.770	45.905	200.279
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup>P<0.05, 与si-con组比较; <sup>c</sup>P<0.05, 与si-SNHG14+anti-miR-con组比较. si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; si-SNHG14+anti-miR-con: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照组; si-SNHG14+anti-miR-144-3p: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂组.

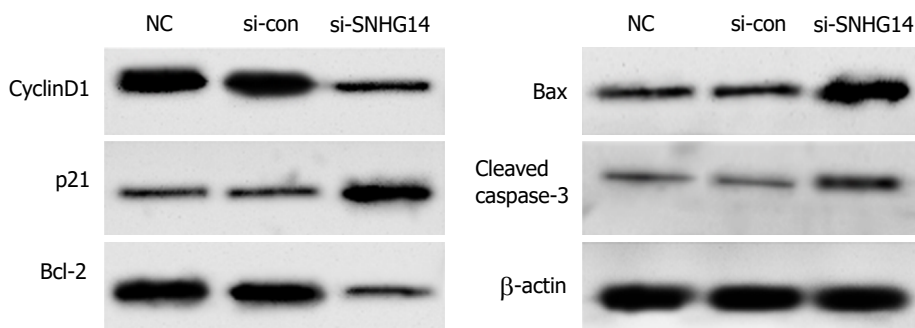


图 2 蛋白免疫印迹法检测胃癌细胞MGC-803中Bcl-2、Bax、cleaved caspase-3、cyclinD1和p21蛋白的表达. NC: 空白组; si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; cyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; cleaved caspase-3: 活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3.

表 7 干扰miR-144-3p部分逆转沉默SNHG14抑制胃癌细胞MGC-803中Bcl-2、Bax、cyclinD1和p21蛋白表达的作用(mean ± SD, n = 9)

组别	cyclinD1	p21	Bcl-2	Bax	cleaved caspase-3
si-con	0.89 ± 0.08	0.32 ± 0.05	0.92 ± 0.08	0.34 ± 0.04	0.18 ± 0.03
si-SNHG14	0.37 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.66 ± 0.07 <sup>a</sup>	0.47 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.68 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.43 ± 0.05 <sup>a</sup>
si-SNHG14+anti-miR-con	0.35 ± 0.03	0.69 ± 0.08	0.43 ± 0.05	0.71 ± 0.08	0.46 ± 0.04
si-SNHG14+anti-miR-144-3p	0.57 ± 0.06 <sup>c</sup>	0.48 ± 0.05 <sup>c</sup>	0.63 ± 0.07 <sup>c</sup>	0.45 ± 0.06 <sup>c</sup>	0.33 ± 0.05 <sup>c</sup>
F值	180.768	65.429	102.397	64.333	76.480
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup>P<0.05, 与si-con组比较; <sup>c</sup>P<0.05, 与si-SNHG14+anti-miR-con组比较. si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; si-SNHG14+anti-miR-con: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照组; si-SNHG14+anti-miR-144-3p: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂; cyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; cleaved caspase-3: 活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3.

表 8 沉默SNHG14表达和干扰miR-144-3p表达对胃癌细胞AKT信号通路蛋白和凋亡蛋白表达的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	PI3K	p-PI3K	AKT	p-AKT
si-con	0.65 ± 0.06	0.75 ± 0.07	0.71 ± 0.07	0.82 ± 0.08
si-SNHG14	0.67 ± 0.08	0.38 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.69 ± 0.07	0.26 ± 0.03 <sup>a</sup>
si-SNHG14+anti-miR-con	0.65 ± 0.06	0.39 ± 0.05	0.68 ± 0.05	0.22 ± 0.04
si-SNHG14+anti-miR-144-3p	0.68 ± 0.07	0.59 ± 0.06 <sup>c</sup>	0.66 ± 0.08	0.54 ± 0.06 <sup>c</sup>
F值	0.438	77.322	0.834	224.256
P值	0.728	0.000	0.485	0.000

<sup>a</sup>P<0.05, 与si-con组比较; <sup>c</sup>P<0.05, 与si-SNHG14 +anti-miR-con组比较. si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; si-SNHG14+anti-miR-con: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照组; si-SNHG14+anti-miR-144-3p: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂; PI3K: 磷脂酰肌醇激酶; p-PI3K: 磷酸化PI3K; AKT: 蛋白激酶B; p-AKT: 磷酸化AKT.

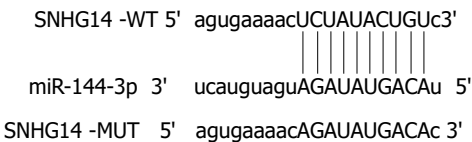


图 3 SNHG14与miR-144-3p存在的互补核苷酸序列.

的促进作用. 提示干扰SNHG14可通过充当miR-144-3p的ceRNA从而抑制胃癌细胞增殖, 促进细胞凋亡. 研究表明PI3K/AKT信号通路可参与多种肿瘤发生发展进程, p-PI3K可通过激活下游AKT形成p-AKT从而激活下游Bcl-2最终抑制细胞凋亡, 通过抑制PI3K/AKT信号通路激活可促进胃癌细胞凋亡<sup>[19]</sup>. 本研究结果显示干扰SNHG14表达后胃癌细胞中p-PI3K、p-AKT表达水平显著降低, 提示干扰SNHG14表达可抑制PI3K/AKT信号通路激活. 进一步研究显示干扰miR-144-3p部分逆转沉默SNHG14对胃癌细胞中PI3K/AKT信号通路激活的抑制作用. 提示干扰SNHG14表达可通过上调miR-144-3p表达及抑制PI3K/AKT信号通路激活而促进胃癌细胞凋亡, 抑制细胞增殖.

综上所述, SNHG14能够靶向结合并下调miR-144-3p表达从而促进胃癌细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 其作用机制可能与PI3K/AKT信号通路激活有关, 可为胃癌的诊断、治疗及预后评估提供潜在靶点.

文章亮点

**实验背景**  
胃癌发病机制尚未阐明, 我国胃癌发病率与死亡率逐年增加, 由于早期胃癌患者临床症状不明显导致患者就诊时已处于进展期甚至晚期, 临床采用手术或放疗化疗技术进行治疗, 效果一般, 近年来, 基因靶向治疗成为多种肿瘤治疗的新手段, 因而寻找胃癌治疗潜在靶点具有重要意义.

**实验动机**  
本研究首先观察SNHG14在胃癌细胞中的表达, 分析其表达变化对胃癌细胞增殖及凋亡的影响, 通过starBase预测SNHG14下游可能作用的靶基因, 初步分析其对靶

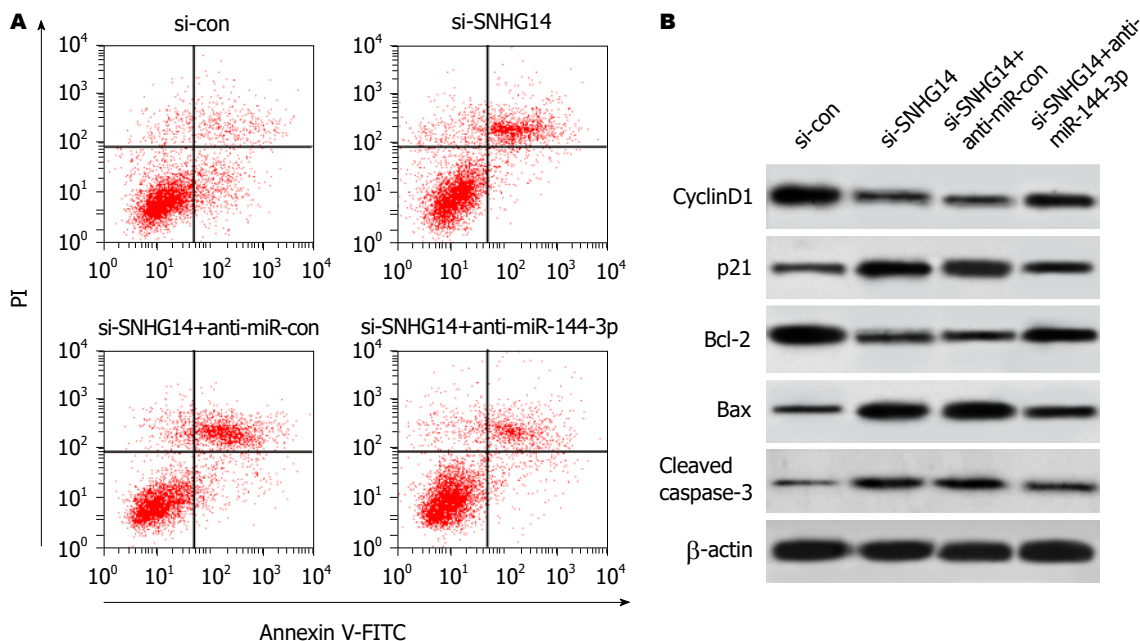


图 4 流式细胞术检测细胞凋亡和蛋白免疫印迹法检测胃癌细胞MGC-803中Bcl-2、Bax、cleaved caspase-3、cyclinD1和p21蛋白表达。si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; si-SNHG14+anti-miR-con: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照组; si-SNHG14+anti-miR-144-3p: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂组; cyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; cleaved caspase-3: 活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3。

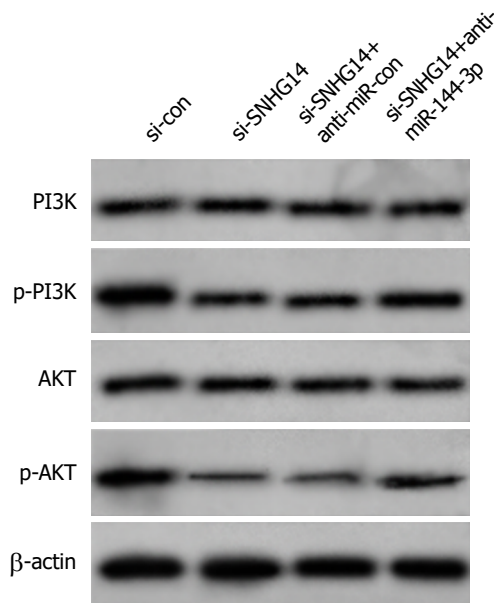


图 5 蛋白免疫印迹法胃癌细胞中AKT信号通路蛋白的表达。si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; si-SNHG14+anti-miR-con: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照组; si-SNHG14+anti-miR-144-3p: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂组; PI3K: 磷脂酰肌醇激酶; p-PI3K: 磷酸化PI3K; AKT: 蛋白激酶B; p-AKT: 磷酸化AKT。

基因的调控作用机制, 为进一步阐释SNHG14在胃癌发生发展过程中的作用机制提供新方向。

### 实验目标

本研究目标是揭示SNHG14对胃癌细胞增殖及凋亡的影

响及其分子机制, 为揭示胃癌的发病机制提供新策略。

### 实验方法

本研究采用脂质体转染技术干扰SNHG14对胃癌细胞增殖及凋亡的影响; 实时荧光定量聚合酶链反应技术检测干扰SNHG14的效果; MTT检测干扰SNHG14对胃癌细胞增殖的影响; 流式细胞仪检测干扰SNHG14对胃癌细胞凋亡的影响; 双荧光素酶报告基因实验验证SNHG14与靶基因的调控作用; 抑制靶基因表达进行回复实验以此验证SNHG14对胃癌细胞增殖及凋亡的作用; 采用Western blot法检测干扰SNHG14的表达及抑制靶基因表达对胃癌细胞中PI3K/AKT信号通路的影响。

### 实验结果

本研究结果表明SNHG14在胃癌细胞中高表达, 干扰SNHG14的表达可通过上调靶基因的表达从而抑制胃癌细胞增殖及促进细胞凋亡, 其作用机制可能是通过调控PI3K/AKT信号通路而发挥作用。

### 实验结论

SNHG14通过抑制靶基因表达从而促进胃癌细胞增殖、抑制细胞凋亡, SNHG14可能作为胃癌基因治疗的潜在靶点。

### 展望前景

关于SNHG14在胃癌中的作用机制还需进行体内实验



及临床研究分析, 同时还可进一步验证SNHG14靶基因的下游靶mRNA, 拟寻找胃癌中LncRNA-miRNA-mRNA调控机制网络。

#### 4 参考文献

- 1 侯婧瑛, 凌辉, 金小岩, 罗信, 李楚强, 王凌云. lncRNA-MALAT1通过靶向下调miR-570-3p促进胃癌细胞增殖. 中国病理生理杂志 2018; 34: 2145-2152 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.12.006]
- 2 Liu Z, Yan Y, Cao S, Chen Y. Long non-coding RNA SNHG14 contributes to gastric cancer development through targeting miR-145/SOX9 axis. *J Cell Biochem* 2018; 119: 6905-6913 [PMID: 29667771 DOI: 10.1002/jcb.26889]
- 3 Di W, Weinan X, Xin L, Zhiwei Y, Xinyue G, Jinxue T, Mingqi L. Long noncoding RNA SNHG14 facilitates colorectal cancer metastasis through targeting EZH2-regulated EPHA7. *Cell Death Dis* 2019; 10: 514 [PMID: 31273190 DOI: 10.1038/s41419-019-1707-x]
- 4 Li L, Zhang R, Li SJ. Long noncoding RNA SNHG14 promotes ovarian cancer cell proliferation and metastasis via sponging miR-219a-5p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 4136-4142 [PMID: 31173283 DOI: 10.26355/eurrev\_201905\_17915]
- 5 Li B, Zhang S, Shen H, Li C. MicroRNA-144-3p suppresses gastric cancer progression by inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition through targeting PBX3. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 484: 241-247 [PMID: 28111340 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.084]
- 6 Jiang W, Xu Z, Yu L, Che J, Zhang J, Yang J. MicroRNA-144-3p suppressed TGF- $\beta$ 1-induced lung cancer cell invasion and adhesion by regulating the Src-Akt-Erk pathway. *Cell Biol Int* 2019 [PMID: 31038242 DOI: 10.1002/cbin.11158]
- 7 You B, Zhang KC. MicroRNA-144-3p inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in castration-resistant prostate cancer by targeting CEP55. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 7660-7670 [PMID: 30536308 DOI: 10.26355/eurrev\_201811\_16383]
- 8 Kondo Y, Shinjo K, Katsushima K. Long non-coding RNAs as an epigenetic regulator in human cancers. *Cancer Sci* 2017; 108: 1927-1933 [PMID: 28776911 DOI: 10.1111/cas.13342]
- 9 Maldotti M, Incarnato D, Neri F, Krepelova A, Rapelli S, Anselmi F, Parlato C, Basile G, Dettori D, Calogero R, Oliviero S. The long intergenic non-coding RNA CCR492 functions as a let-7 competitive endogenous RNA to regulate c-Myc expression. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1859: 1322-1332 [PMID: 27344374 DOI: 10.1016/j.bbagr.2016.06.010]
- 10 Li J, Gao J, Tian W, Li Y, Zhang J. Long non-coding RNA MALAT1 drives gastric cancer progression by regulating HMGB2 modulating the miR-1297. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 44 [PMID: 28396617 DOI: 10.1186/s12935-017-0408-8]
- 11 Liu G, Ye Z, Zhao X, Ji Z. SP1-induced up-regulation of lncRNA SNHG14 as a ceRNA promotes migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma by regulating N-WASP. *Am J Cancer Res* 2017; 7: 2515-2525 [PMID: 29312804]
- 12 Zhang Z, Wang Y, Zhang W, Li J, Liu W, Lu W. Long non-coding RNA SNHG14 exerts oncogenic functions in non-small cell lung cancer through acting as an miR-340 sponge. *Biosci Rep* 2019; 39: BSR20180941 [PMID: 30254102 DOI: 10.1042/BSR20180941]
- 13 Ji N, Wang Y, Bao G, Yan J, Ji S. LncRNA SNHG14 promotes the progression of cervical cancer by regulating miR-206/YWHAZ. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 668-675 [PMID: 30611620 DOI: 10.1016/j.prp.2018.12.026]
- 14 刘娟娟, 周春欢, 赵娟娟, 夏英, 韦四喜, 黄海. 长链非编码RNA SNHG16对胃癌细胞AGS增殖的影响. 贵州医科大学学报 2018; 43: 1370-1385 [DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.12.002]
- 15 帅勇锋, 王小军, 张一中, 占大钱. 长链非编码RNA NEAT1对胃癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制. 中华实验外科杂志 2018; 35: 1259-1261 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.07.021]
- 16 罗和生, 陈小丽, 田霞, 黄晓东. MicroRNA-144-3p在胰腺癌中的表达及其对胰腺癌侵袭转移的影响. 胃肠病学和肝病杂志 2018; 27: 47-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.01.010]
- 17 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]
- 18 王志景, 马丽丽, 王慧, 程珂, 何全中, 孙力. MiR-144-3p抑制NFE2L2的表达降低宫颈癌细胞的增殖和迁移. 重庆医学 2019; 48: 738-741 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.004]
- 19 陈龙云, 柳叶. 槲皮苷通过抑制PI3K/AKT信号通路诱导胃癌SGC7901细胞凋亡. 中国病理生理杂志 2018; 34: 1976-1980 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.11.009]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



# 表浅食管癌内镜黏膜下剥离术后局部单次注射曲安奈德预防狭窄疗效观察

阮荣蔚, 俞江平, 陶亚利, 刘永军, 朱舒文, 王实

阮荣蔚, 俞江平, 陶亚利, 刘永军, 朱舒文, 王实, 中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 中国科学院大学附属肿瘤医院, 浙江省肿瘤医院内镜中心 浙江省杭州市 310022

阮荣蔚, 主治医师, 专职从事消化内镜诊治, 擅长早期食管癌、胃癌、大肠癌、下咽癌的内镜诊治及中晚期消化道肿瘤的内镜姑息治疗。

作者贡献分布: 病例的选择, 主要临床资料的查找、收集、整理, 数据整理分析以及文章起草由阮荣蔚完成; 临床资料查找收集和数据整理由俞江平、陶亚利、刘永军及朱舒文协助完成; 研究选题、内镜治疗实施、文章审阅及修改由王实完成。

通讯作者: 王实, 主任医师, 310022, 浙江省杭州市拱墅区半山东路1号, 中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 中国科学院大学附属肿瘤医院, 浙江省肿瘤医院内镜中心. wangshizjth@163.com  
电话: 0571-88122250

收稿日期: 2019-09-12  
修回日期: 2019-09-25  
接受日期: 2019-10-25  
在线出版日期: 2019-11-08

## Efficacy of single local triamcinolone injection for prevention of stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma

Rong-Wei Ruan, Jiang-Ping Yu, Ya-Li Tao, Yong-Jun Liu, Shu-Wen Zhu, Shi Wang

Rong-Wei Ruan, Jiang-Ping Yu, Ya-Li Tao, Yong-Jun Liu, Shu-Wen Zhu, Shi Wang, Institute of Cancer and Basic Medicine, Chinese Academy of Sciences, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Endoscopy Center, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shi Wang, Chief Physician, Institute of Cancer and Basic Medicine, Chinese Academy of Sciences, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Endoscopy Center, Zhejiang Cancer Hospital, No. 1, Banshan East

Road, Gongshu District, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China. wangshizjth@163.com

Received: 2019-09-12  
Revised: 2019-09-25  
Accepted: 2019-10-25  
Published online: 2019-11-08

## Abstract BACKGROUND

Endoscopic submucosal dissection (ESD) enables *en bloc* resection and has now been widely used in the resection of superficial esophageal carcinomas. However, refractory postoperative stenosis develops frequently when the mucosal defect involves more than three-quarters of the circumference, which decreases the patient's quality of life seriously.

## AIM

To evaluate the efficacy and safety of single local triamcinolone injection for the prevention of stenosis after ESD for superficial esophageal carcinoma.

## METHODS

The clinical data of 49 patients with superficial esophageal carcinomas treated by ESD at the Endoscopy Center of Zhejiang Cancer Hospital from January 2013 to December 2017 were retrospectively analyzed. Among them, 27 patients were only treated with ESD, which were used as a control group, and the other 22 patients who underwent triamcinolone acetone injection into the residual submucosal layer of the resected region immediately after ESD for prevention of stenosis were used as a study group. Systematic endoscopic follow-ups were performed in both groups, and if esophageal stenoses were detected, repeated endoscopic balloon dilations (EBD) were performed until dysphagia

symptoms were successfully relieved. The rate of esophageal stenosis and the frequency of EBD were compared between the two groups.

## RESULTS

The rate of esophageal stenosis in the study group was 22.7% (5/22), which was significantly lower than that in the control group [74.1% (20/27),  $P = 0.001$ ]. The mean number of EBD procedures was  $4.4 \pm 2.1$  (range 2-7) in the study group, which was also significantly lower than that in the control group [ $8.7 \pm 4.2$  (range, 1-17),  $P = 0.037$ ]. No bleeding, perforation, mediastinal abscess, or other serious complications occurred with local triamcinolone injection in our study.

## CONCLUSION

Single local triamcinolone injection after esophageal ESD can effectively prevent the occurrence of esophageal stenosis and significantly reduce the number of EBD treatments.

**Key words:** Triamcinolone acetonide; Superficial esophageal carcinoma; Endoscopic submucosal dissection; Esophageal stenosis

Ruan RW, Yu JP, Tao YL, Liu YJ, Zhu SW, Wang S. Efficacy of single local triamcinolone injection for prevention of stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1313-1319  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1313.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1313>

## 摘要

### 背景

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)可一次性完整切除整块病变, 目前已被广泛用于表浅食管癌的治疗, 但当切除黏膜范围超过3/4 wk时, 极易并发顽固性食管狭窄, 严重影响患者的生活质量。

### 目的

评价创面局部单次注射曲安奈德预防大范围表浅食管癌ESD后狭窄的有效性及安全性。

### 方法

回顾性分析2013-01/2017-12在浙江省肿瘤医院内镜中心行ESD治疗的49例大范围表浅食管癌患者的病例资料, 前期27例仅行ESD治疗, 设为对照组, 后期22例ESD术后创面局部注射曲安奈德预防狭窄, 设为治疗组。两组均系统内镜随访, 并发食管狭窄时予以内镜下球囊扩张(endoscopic balloon dilation, EBD)治疗, 直至成功解除梗阻。统计比较两组食管狭窄的发生率及所需的EBD次数。

## 结果

治疗组食管狭窄发生率为22.7%(5/22), 明显低于对照组74.1%(20/27)( $P = 0.001$ ); 狭窄发生后所需EBD次数, 治疗组平均为 $4.4 \pm 2.1$ 次(范围2-7次), 亦明显少于对照组, 平均 $8.7 \pm 4.2$ 次(范围1-17次)( $P = 0.037$ )。无局部注射相关的出血、穿孔、纵膈脓肿等严重并发症发生。

## 结论

大范围食管ESD术后创面单次注射曲安奈德可以有效预防食管狭窄的发生, 并可显著减少EBD治疗次数。

**关键词:** 曲安奈德; 表浅食管癌; 内镜黏膜下剥离术; 食管狭窄

**核心提要:** 本研究通过对49例行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗的切除黏膜范围超过3/4 wk的表浅食管癌患者的病例资料进行回顾性研究分析, 结果表明大范围食管ESD术后创面单次注射曲安奈德可以有效预防食管狭窄的发生, 并可显著减少狭窄发生后内镜下球囊扩张治疗次数。

阮荣蔚, 俞江平, 陶亚利, 刘永军, 朱舒文, 王实. 表浅食管癌内镜黏膜下剥离术后局部单次注射曲安奈德预防狭窄疗效观察. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1313-1319

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1313.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1313>

## 0 引言

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)可以一次性完整切除大块病变, 同时为组织病理学提供完整的评估资料, 目前已成为表浅型食管癌标准治疗手段<sup>[1,2]</sup>。但当ESD切除范围超过3/4 wk时, 极易并发食管狭窄<sup>[3,4]</sup>, 需反复内镜下扩张治疗来解除梗阻, 严重影响患者的生活质量, 对于此类患者, 如何有效预防狭窄是改善预后的关键。本研究通过对49例行ESD治疗的大范围表浅食管癌患者的病例资料进行回顾性分析, 探讨ESD术后创面局部单次注射曲安奈德对食管狭窄的预防作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究纳入2013-01/2017-12在浙江省肿瘤医院内镜中心行ESD治疗的大范围表浅食管癌患者49例, 所有病变通过胃镜检查发现, ESD前未行其它任何治疗。ESD术前充分告知患者及家属相关病情、治疗方案、ESD治疗相关并发症及预后等情况, 同时签署知情同意书。纳入标准: (1)病理证实为鳞状细胞癌, 且浸润深度不

超过黏膜下层上1/3(sm1); (2)ESD切除黏膜范围>3/4 wk; (3)无淋巴结及远处转移. 排除标准: (1)ESD切除黏膜范围≤3/4 wk; (2)术后病理提示浸润深度超过sm1; (3)存在淋巴结及远处转移; (4)术后病理提示切缘阳性者. 前期27例患者仅行ESD治疗, 设为对照组; 后期22例患者ESD术后创面局部单次注射曲安奈德预防狭窄, 设为治疗组.

主要器械及试剂: Olympus GIF-H260Z放大胃镜, GIF-Q260J电子胃镜, Dual刀(KD-650L), D-201-10704透明帽, NM-200U-0423注射针, FD-410LR 高频治疗钳, ERBE高频电切割器(200S), 威尔逊WF型软性喷洒管, 球囊扩张导管(Gudu Medical 15/16/18 mm×60 mm), 医用透明质酸钠凝胶, 亚甲蓝注射液, 肾上腺素, 复方碘溶液(浓度1.2%), 曲安奈德注射液(昆明积大制药有限公司, 规格: 1 mL:40 mg)等.

## 1.2 方法

1.2.1 ESD治疗方法: ESD操作均在气管插管麻醉下进行. 治疗过程: (1)染色: 行卢戈氏液染色, 明确病变范围; (2)标记: 根据染色显示范围, 距离病变边缘外侧约2-5 mm处行环周标记; (3)黏膜下注射: 沿标记点外侧缘分多点注射透明质酸钠及亚甲蓝混合液, 使病变明显隆起; (4)黏膜切开及剥离: 沿标记点外侧行环周切开, 并沿固有肌层完整剥离病变.

1.2.2 激素注射方法: ESD术后将2瓶曲安奈德注射液按照1:3稀释成浓度为10 mg/mL的液体, 分多点均匀注射于创面边缘及残存黏膜下层, 每点注射0.2-0.4 mL, 总剂量控制在80 mg. 注射由肛侧向口侧进行, 避免损伤固有肌层, 对固有肌层直接暴露的部位不作注射.

1.2.3 随访及疗效评价: 术后1 mo、3 mo、6 mo、12 mo复查胃镜, 后每年随访1次, 对出现吞咽困难的患者, 即时行胃镜检查, 观察创面愈合及食管狭窄情况. 食管狭窄诊断标准: 进食固体食物受阻, 标准胃镜(镜身直径9.8 mm)无法通过. 吞咽困难分级采用Stooler分级法: 0级: 能进各种饮食; I级: 能进软食; II级: 能进半流质; III级: 流质饮食; IV级: 进食流质困难. 狭窄处置: 对吞咽困难在Stooler II级及以下、标准胃镜无法通过的患者采用内镜下球囊扩张(endoscopic balloon dilation, EBD)治疗, 起初1次/wk, 连续3次, 分别予以直径15 mm、16 mm及18 mm的球囊扩张, 后改用直径18 mm的球囊每2周扩张1次, 直至解除梗阻. 狭窄缓解标准: 吞咽困难恢复至Stooler II级以上, 标准胃镜通过顺利, 连续6 mo无再狭窄发生. 疗效评价指标为两组食管狭窄发生率及所需的EBD次数.

统计学处理 使用SPSS 19.0软件包对数据进行统计学分析. 计量资料以mean±SD的形式表示, 根据资

料的性质, 各组间数据比较采用t检验或者方差分析. 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 一般情况 所有患者均一次性完整切除病变, 整块切除率为100%. 治疗组与对照组在平均年龄、性别、病变位置、肉眼分型、侵犯层次、固有肌层损伤、ESD切除范围、ESD剥离纵径、ESD治疗时间等方面比较,  $P$ 值均大于0.05, 差异无统计学意义, 两组具有可比性(表1).

2.2 随访及预后情况 所有患者按要求参加随访, 治疗组有5例发生食管狭窄, 包括2例全周型及3例非全周型病变, 狭窄发生率为22.7%(5/22), 对照组有20例发生食管狭窄, 包括1例全周型及19例非全周型病变, 狭窄发生率为74.1%(20/27), 两者比较, 差异具有统计学意义( $P=0.001$ ). 狭窄患者经EBD治疗后均成功解除梗阻, 其中治疗组5例患者行2-7次, 平均 $4.4\pm 2.1$ 次EBD治疗, 对照组20例患者行1-17次, 平均 $8.7\pm 4.2$ 次EBD治疗, 两组比较差异具有统计学意义( $P=0.037$ )(图1).

2.3 并发症情况 本研究ESD术中发生小穿孔1例, 纵膈气肿4例, 明显胸痛26例, 均经内科保守治疗后痊愈, 无迟发性出血、穿孔、纵膈脓肿等严重并发症发生. 其中治疗组并发纵膈气肿2例, 明显胸痛11例, 总体并发症发生率为59.1%(13/22); 对照组并发小穿孔1例, 纵膈气肿2例, 明显胸痛15例, 总体并发症发生率为66.7%(18/27), 两组比较, 差异无统计学意义( $P=0.803$ ).

## 3 讨论

食管狭窄是大范围食管ESD术后最常见的并发症, 当切除黏膜范围超过3/4 wk时, 狭窄发生率可达83.3%-94.1%<sup>[3,4]</sup>. 目前, 临床上用于食管ESD术后狭窄治疗最常用的方法是EBD治疗, 通过EBD治疗可显著改善患者吞咽困难症状, 但因食管ESD术后引起的多为难治性狭窄, 需反复EBD处理, 患者经济负担重, 生活质量低下, 同时也增加了并发出血、穿孔的风险<sup>[5,6]</sup>. 对于反复EBD治疗无效的患者, 可尝试暂时性置入可回收食管支架来解除梗阻, 但存在支架移位、再狭窄、支架回收困难等风险<sup>[7,8]</sup>. 因此, 对于大范围食管ESD治疗患者, 如何有效预防术后狭窄成为关键.

糖皮质激素具有抑制炎症细胞的渗出, 阻止纤维母细胞及炎症细胞活化和迁移, 并可以降低脯氨酰羟化酶的活性, 增加胶原酶活性, 从而减少胶原沉积, 加速分解, 减少瘢痕的形成, 被广泛用于大范围ESD术后食管狭窄的预防, 主要有口服及局部注射两种途径. 口服激素简单易行, 可显著减少大范围ESD术后食管狭窄发生率, 并减少狭窄发生后所需EBD治疗次数<sup>[9,10]</sup>, 但存在免疫抑

表 1 治疗组与对照组结果比较

	治疗组( <i>n</i> = 22)	对照组( <i>n</i> = 27)	<i>P</i> 值
平均年龄(岁)	66.0 ± 6.7	66.1 ± 8.5	0.957
性别(男/女)	15/7	21/6	0.666
病变位置(上中段/下段)	18/4	25/2	0.480
肉眼分型(I、IIa/IIb、IIa+IIc)	4/18	7/20	0.763
侵犯层次(m1、m2/m3、sm1)	12/10	16/11	0.967
固有肌层损伤(例)	5	11	0.302
ESD切除范围(非全周/全周)	20/2	26/1	0.855
ESD切除纵径(cm)	5.2 ± 1.2	5.7 ± 1.7	0.211
ESD治疗时间(min)	93.6 ± 35.5	113.3 ± 53.5	0.145
总体并发症发生率	59.1%(13/22)	66.7%(18/27)	0.803
狭窄发生率	22.7%(5/22)	74.1%(20/27)	0.001 <sup>b</sup>
EBD次数	4.4 ± 2.1(2-7)	8.7 ± 4.2(1-17)	0.037 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01与对照组相比, 差异在两组间具有统计学意义。m1: 黏膜上皮层; m2: 黏膜固有层; m3: 黏膜肌层; sm1: 黏膜下层上1/3; ESD: 内镜黏膜下剥离术; EBD: 内镜下球囊扩张。

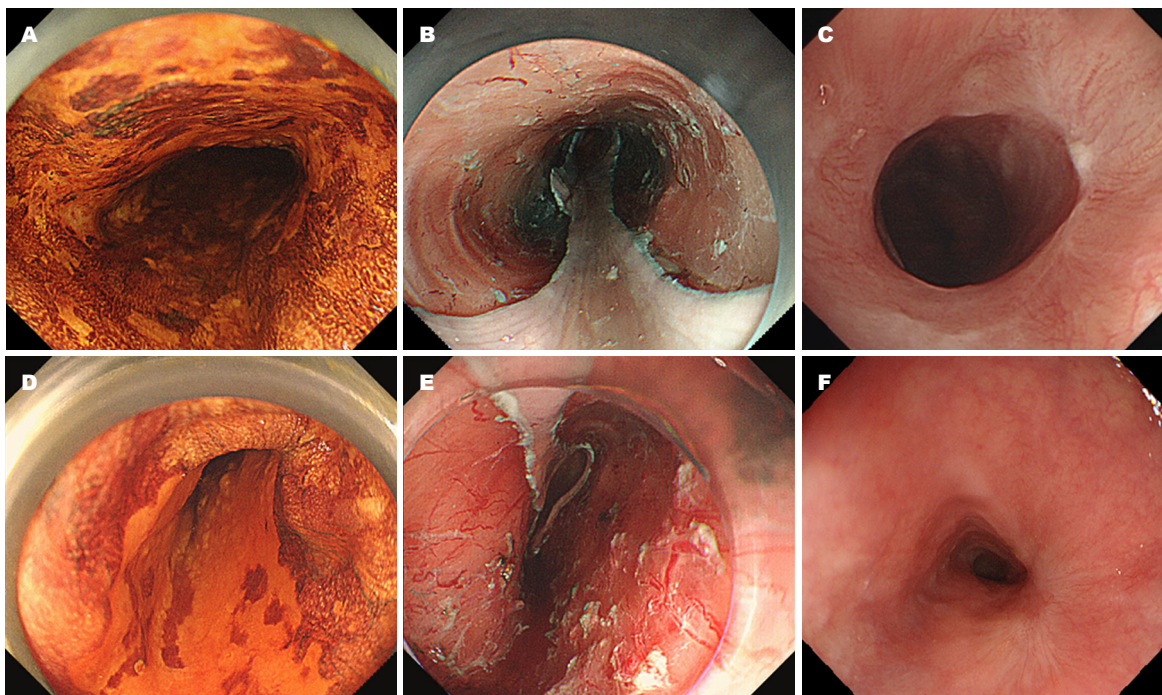


图 1 治疗组与对照组对比示意图。治疗组: A: 卢戈氏液染色显示病变范围约3/4 wk; B: ESD术后黏膜缺损范围约5/6 wk; C: 术后创面及边缘多点注射曲安奈德, 3 mo后复查胃镜示疤痕愈合良好, 无明显食管狭窄。对照组: D: 卢戈氏液染色显示病变范围约4/5 wk; E: ESD术后黏膜缺损范围约11/12 wk; F: 3 mo后复查胃镜提示疤痕愈合, 表面光滑, 但存在明显食管狭窄。ESD: 内镜黏膜下剥离术。

制、感染、骨质疏松、精神障碍、糖尿病病情恶化、消化道溃疡等系统性不良反应, 并可影响创面愈合, 推迟ESD术后需追加手术及同步放疗的时间<sup>[11-13]</sup>。相比口服激素, 局部注射可显著减少激素用量, 减轻全身性不良反应, 多项研究均表明, 食管大范围ESD术后创面局部注射激素可有效预防狭窄形成, 但注射方法不尽相同<sup>[11,12,14-17]</sup>。Hashimoto等<sup>[15]</sup>研究最早采用ESD术后第3

天、7天、10天创面局部多次注射曲安奈德来预防食管狭窄, 虽取得良好治疗效果, 但该法需反复内镜下操作, 过程较为繁琐, 同时也增加了并发出血、穿孔、纵膈脓肿等风险。本研究对照组27例患者食管ESD术后未行狭窄预防, 治疗组22例患者ESD术后创面局部注射曲安奈德来预防狭窄, 随访发现治疗组仅5例发生食管狭窄, 狭窄发生率为22.7%, 而对照组有20例发生食管狭窄, 其

狭窄发生率高达74.1% ( $P = 0.001$ ); 狭窄后所需EBD次数, 治疗组平均为 $4.4 \pm 2.1$ 次(范围2-7次), 而对照组平均为 $8.7 \pm 4.2$ 次(范围1-17次) ( $P = 0.037$ ), 取得良好治疗效果, 与相关文献报道基本一致<sup>[11,12,14,16-17]</sup>. 由此可见, 食管ESD术后创面单次激素注射即可达到预防狭窄的目的, 与多次注射相比, 单次注射更容易识别残存黏膜下层, 实现有效注射, 并可减少对固有肌层的损伤, 避免穿孔、纵膈脓肿等不良事件发生; 此外, 单次注射可避免重复内镜操作, 减轻患者痛苦, 缩短治疗周期, 并减少医疗费用。

单次激素注射对大范围食管ESD术后狭窄显示出了良好的预防作用, 但也存在一定的局限性, 有研究认为<sup>[17-19]</sup>, 对于ESD术后全周黏膜缺损的患者, 即使创面局部注射激素也很难预防狭窄形成. 而Nagami等<sup>[11]</sup>研究则表明, 当食管ESD术后黏膜缺损超过5/6 wk时, 单一创面激素注射对狭窄预防作用有限. 本研究中2例全周黏膜缺损及1例黏膜缺损达11/12 wk的患者局部注射曲安奈德后仍未能阻止食管狭窄形成. 因此, 对于ESD术后全周或近全周黏膜缺损的患者, 应采取更有效的措施来预防食管狭窄的形成. 有研究表明<sup>[20,21]</sup>, 局部激素注射联合聚羟基乙酸膜覆盖创面可能对预防此类狭窄有效. Ye等<sup>[22]</sup>研究显示, 暂时性置入全覆膜金属可回收支架可有效预防全周型食管ESD术后狭窄的形成, 但容易并发支架移位. Kato等<sup>[23]</sup>报道了2例全周食管ESD术后创面单次注射曲安奈德联合激素灌注来预防狭窄, 取得良好效果, 但有待于更大样本量的研究观察. 近来, 我们采用创面局部注射曲安奈德联合小剂量口服泼尼松(每周剂量依次为30 mg/d、20 mg/d、10 mg/d、5 mg/d, 连用4 wk)的方法来预防全周ESD术后食管狭窄, 共治疗6例患者, 虽均并发狭窄, 但经2-4次不等的EBD治疗后成功解除梗阻, 疗效显著, 但现有样本量偏少, 确切疗效有待于今后大样本的研究论证。

食管ESD术后创面局部注射激素的主要并发症为出血、穿孔及纵膈脓肿, 与注射不当引起固有肌层损伤等因素有关<sup>[12,24]</sup>, 因此对操作者的技术要求比较高. 本研究治疗组22例患者无一例发生激素注射相关并发症, 一方面与术者ESD操作娴熟有关; 另一方面, 在ESD治疗时, 在确保病变完整剥离的同时, 我们会尽可能多的保留黏膜下层组织, 既可减少对固有肌层的损伤, 又为ESD术后创面局部注射激素创造了条件。

总体而言, 大范围食管ESD术后创面单次注射曲安奈德可以有效预防食管狭窄的发生, 并可显著减少EBD治疗次数. 但因本研究属于单中心回顾性非随机对照研究, 且病例数相对偏少, 可能会对结果产生一定的影响,

有待于今后进行前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究来进一步论证本研究的结论。

## 文章亮点

### 实验背景

随着消化内镜诊治技术的发展, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已成为表浅食管癌标准治疗方法, 但因食管管腔结构相对狭小, 当ESD切除黏膜范围超过3/4 wk时, 容易并发顽固性食管狭窄, 虽可通过内镜下球囊扩张(endoscopic balloon dilation, EBD)、可回收支架放置、口服激素等手段来治疗及预防狭窄, 但存在过程反复、支架及口服激素相关副作用, 严重影响患者生活质量, 也限制了ESD技术在大范围表浅食管癌中的应用. 本研究通过对49例大范围表浅食管癌患者的病例资料进行回顾性分析, 探讨ESD术后创面局部注射曲安奈德对食管狭窄的预防作用。

### 实验动机

本研究的目的在于观察ESD术后创面单次注射曲安奈德对大范围表浅食管癌ESD术后狭窄的预防作用, 为大范围食管ESD术后狭窄预防积累相关临床经验。

### 实验目标

通过对大范围食管ESD术后创面局部注射曲安奈德, 以达到预防术后食管狭窄的目的. 本研究表明ESD术后创面局部注射曲安奈德可有效预防食管狭窄的形成, 并可减少EBD治疗次数, 为大范围食管ESD术后狭窄预防提供了一种更为简单有效的方法。

### 实验方法

本研究采用回顾性分析的方法, 设置治疗组及对照组, 并严格按照纳入标准及排除标准收集病例资料及数据, 采用SPSS 19.0软件包对数据进行统计学分析, 根据资料的性质, 各组间数据比较采用 $t$ 检验或者方差分析. 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

### 实验结果

本研究达到预期目标, 治疗组中有2例全周型及3例非全周型病变术后并发狭窄, 狭窄发生率为22.7%(5/22), 对照组中有1例全周型及19例非全周型病变术后发生狭窄, 狭窄发生率为74.1%(20/27), 两者比较,  $P = 0.001$ , 具有统计学差异. 狭窄发生后, 治疗组5例患者行2-7次, 平均 $4.4 \pm 2.1$ 次EBD治疗后解除梗阻, 对照组20例患者行1-17次, 平均 $8.7 \pm 4.2$ 次EBD治疗后解除梗阻, 两组比较

$P = 0.037$ , 差异有统计学意义.

### 实验结论

研究表明对于大范围食管ESD术后创面单次注射曲安奈德可以有效预防食管狭窄的形成, 并可显著减少狭窄发生后所需的EBD治疗次数, 对今后临床上ESD术后食管狭窄的预防具有参考价值. 但对于全周型及接近全周型的病变, ESD术后创面单次注射曲安奈德预防狭窄作用有限, 有待于我们进一步研究更为有效的方法来预防术后狭窄.

### 展望前景

本研究属于单中心回顾性非随机对照研究, 病例数偏少, 可能会使结果产生偏倚, 有待于进行前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究来进一步论证本研究结论的准确性. 对于大范围食管ESD术后狭窄的预防, 特别是全周型狭窄的预防, 今后可采用创面局部注射曲安奈德联合口服激素的方法, 以期待取得更为有效的作用.

## 4 参考文献

- Nakagawa K, Koike T, Iijima K, Shinkai H, Hatta W, Endo H, Ara N, Uno K, Asano N, Imatani A, Shimosegawa T. Comparison of the long-term outcomes of endoscopic resection for superficial squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 348-356 [PMID: 24394751 DOI: 10.1038/ajg.2013.450]
- Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, Kato H, Kitagawa Y, Kusano M, Shimada H, Takiuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2015; 12: 1-30 [PMID: 25620903 DOI: 10.1007/s10388-014-0465-1]
- Ono S, Fujishiro M, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, Omata M. Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms. *Endoscopy* 2009; 41: 661-665 [PMID: 19565442 DOI: 10.1055/s-0029-1214867]
- Shi Q, Ju H, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Chen T, Zhou JM, Chen TY, Zhong YS. Risk factors for postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy* 2014; 46: 640-644 [PMID: 24830402 DOI: 10.1055/s-0034-1365648]
- Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Uchida S, Ishigaki S, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Hosokawa M. Risk of perforation during dilation for esophageal strictures after endoscopic resection in patients with early squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011; 43: 184-189 [PMID: 21234854 DOI: 10.1055/s-0030-1256109]
- Kishida Y, Kakushima N, Kawata N, Tanaka M, Takizawa K, Imai K, Hotta K, Matsubayashi H, Ono H. Complications of endoscopic dilation for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal cancer. *Surg Endosc* 2015; 29: 2953-2959 [PMID: 25515982 DOI: 10.1007/s00464-014-4028-2]
- Gangloff A, Leclair S, Di Fiore A, Huet E, Iwanicki-Caron I, Antonietti M, Michel P. Fully versus partially covered self-expandable metal stents in benign esophageal strictures. *Dis Esophagus* 2015; 28: 678-683 [PMID: 25168061 DOI: 10.1111/dote.12260]
- Liu J, Hu Y, Cui C, Li Y, Lin X, Fu J. Removable, fully covered, self-expandable metal stents for the treatment of refractory benign esophagogastric anastomotic strictures. *Dysphagia* 2012; 27: 260-264 [PMID: 21826422 DOI: 10.1007/s00455-011-9361-1]
- Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, Hayashi T, Nishiyama H, Ohnita K, Takeshima F, Shikuwa S, Kohno S, Nakao K. Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1115-1121 [PMID: 21492854 DOI: 10.1016/j.gie.2011.02.005]
- Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, Maselli R, Santi EG, Hayee B, Igarashi K, Yoshida A, Ikeda H, Onimaru M, Aoyagi Y, Kudo SE. Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 250-257 [PMID: 23453294 DOI: 10.1016/j.gie.2013.01.008]
- Nagami Y, Ominami M, Shiba M, Sakai T, Fukunaga S, Sugimori S, Otani K, Hosomi S, Tanaka F, Taira K, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Ishihara T, Yamamoto K, Fujiwara Y. Prediction of esophageal stricture in patients given locoregional triamcinolone injections immediately after endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2018; 30: 198-205 [PMID: 28803459 DOI: 10.1111/den.12946]
- Nagami Y, Shiba M, Ominami M, Sakai T, Minamino H, Fukunaga S, Sugimori S, Tanaka F, Kamata N, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Single Locoregional Triamcinolone Injection Immediately After Esophageal Endoscopic Submucosal Dissection Prevents Stricture Formation. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e75 [PMID: 28230852 DOI: 10.1038/ctg.2017.5]
- Mizutani T, Tanaka M, Eba J, Mizusawa J, Fukuda H, Hanaoka N, Takeuchi M, Aoyama I, Kojima T, Takizawa K, Ono H, Muto M; Gastrointestinal Endoscopy Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A Phase III study of oral steroid administration versus local steroid injection therapy for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection (JCOG1217, Steroid EESD P3). *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 1087-1090 [PMID: 26246480 DOI: 10.1093/jjco/hyv120]
- Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, Uedo N, Higashino K, Ohta T, Kanzaki H, Hanafusa M, Nagai K, Matsui F, Iishi H, Tatsuta M, Ito Y. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy* 2012; 44: 1007-1011 [PMID: 22930171 DOI: 10.1055/s-0032-1310107]
- Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1389-1393 [PMID: 22136782 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.070]
- Nagami Y, Shiba M, Tominaga K, Minamino H, Ominami M, Fukunaga S, Sugimori S, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe K, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Locoregional steroid injection prevents stricture formation after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc* 2016; 30: 1441-1449 [PMID: 26123341 DOI: 10.1007/s00464-015-4348-x]
- Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Kodaira J, Hokari K, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Hosokawa M. A randomized

- controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 1 [PMID: 25609176 DOI: 10.1186/s12876-014-0226-6]
- 18 Hanaoka N, Ishihara R, Uedo N, Takeuchi Y, Higashino K, Akasaka T, Kanekata T, Matsuura N, Yamasaki Y, Hamada K, Iishi H. Refractory strictures despite steroid injection after esophageal endoscopic resection. *Endosc Int Open* 2016; 4: E354-E359 [PMID: 27004256 DOI: 10.1055/s-0042-100903]
- 19 Miwata T, Oka S, Tanaka S, Kagemoto K, Sanomura Y, Urabe Y, Hiyama T, Chayama K. Risk factors for esophageal stenosis after entire circumferential endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Endosc* 2016; 30: 4049-4056 [PMID: 26703127 DOI: 10.1007/s00464-015-4719-3]
- 20 Nagami Y, Shiba M, Tominaga K, Ominami M, Fukunaga S, Sugimori S, Tanaka F, Kamata N, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Hybrid therapy with locoregional steroid injection and polyglycolic acid sheets to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open* 2016; 4: E1017-E1022 [PMID: 27652294 DOI: 10.1055/s-0042-111906]
- 21 Sakaguchi Y, Tsuji Y, Fujishiro M, Kataoka Y, Takeuchi C, Yakabi S, Saito I, Shichijo S, Minatsuki C, Asada-Hirayama I, Yamaguchi D, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Koike K. Triamcinolone Injection and Shielding with Polyglycolic Acid Sheets and Fibrin Glue for Postoperative Stricture Prevention after Esophageal Endoscopic Resection: A Pilot Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 581-583 [PMID: 27125718 DOI: 10.1038/ajg.2016.60]
- 22 Ye LP, Zheng HH, Mao XL, Zhang Y, Zhou XB, Zhu LH. Complete circular endoscopic resection using submucosal tunnel technique combined with esophageal stent placement for circumferential superficial esophageal lesions. *Surg Endosc* 2016; 30: 1078-1085 [PMID: 26092023 DOI: 10.1007/s00464-015-4301-z]
- 23 Kato R, Yamasaki Y, Tanaka S. Triamcinolone injection and filling method to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2018; 30: 795-796 [PMID: 30007079 DOI: 10.1111/den.13236]
- 24 Chu Y, Chen T, Li H, Zhou P, Zhang Y, Chen W, Zhong Y, Yao L, Xu M. Long-term efficacy and safety of intralesional steroid injection plus oral steroid administration in preventing stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal epithelial neoplasms. *Surg Endosc* 2019; 33: 1244-1251 [PMID: 30171398 DOI: 10.1007/s00464-018-6404-9]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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



# LncRNA-ATB在胆汁淤积性肝病患者血清中的表达及意义

张向华, 李进英, 高金生

张向华, 四川南充仪陇县人民医院消化内五科 四川省南充市 637600

李进英, 山东青岛市中心医院放疗科 山东省青岛市 266042

高金生, 四川南充仪陇县人民医院肿瘤科 四川省南充市 637600

张向华, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病的诊治及内镜治疗.

**作者贡献分布:** 此课题由张向华、李进英及高金生设计; 研究过程由张向华、李进英及高金生完成; 临床标本采集由张向华与高金生完成; 数据分析由李进英与高金生完成; 本论文写作由张向华与高金生完成.

**通讯作者:** 高金生, 副主任医师, 637600, 四川省南充市仪陇县新政镇新南路南二段2号, 四川南充仪陇县人民医院肿瘤科. gaojsylxyy@163.com  
电话: 0817-7236152

收稿日期: 2019-08-16

修回日期: 2019-10-14

接受日期: 2019-10-25

在线出版日期: 2019-11-08

## Significance of expression of lncRNA-ATB in serum of patients with cholestatic liver disease

Xiang-Hua Zhang, Jin-Ying Li, Jin-Sheng Gao

Xiang-Hua Zhang, Department of Gastroenterology, Yilong County People's Hospital, Nanchong 637600, Sichuan Province, China

Jin-Ying Li, Department of Radiotherapy, Qingdao Central Hospital, Qingdao 266042, Shandong Province, China

Jin-Sheng Gao, Department of Oncology, Yilong County People's Hospital, Nanchong 637600, Sichuan Province, China

**Corresponding author:** Jin-Sheng Gao, Deputy Chief Physician, Department of Oncology, Yilong County People's Hospital, Nanchong 637600, Sichuan Province, China. gaojsylxyy@163.com

Received: 2019-08-16

Revised: 2019-10-14

Accepted: 2019-10-25

Published online: 2019-11-08

## Abstract

### BACKGROUND

Cholestatic liver disease (CSLD) refers to a collection of liver diseases that can cause cholestasis. The etiology of CSLD is complex, the pathogenesis needs to be elucidated, and there is still a lack of effective treatment. Over the past decade, there has been a deep understanding of many aspects of CSLD, which provides more effective means for its accurate diagnosis and treatment. However, many problems are still pending, and further research is urgently needed.

### AIM

To observe the difference of serum lncRNA-ATB levels between patients with intrahepatic cholestasis and normal people, and to explore the correlation between the changes of serum lncRNA-ATB and disease condition and prognosis in patients with intrahepatic cholestasis.

### METHODS

Seventy-five patients with intrahepatic cholestasis of different etiologies and 30 healthy controls were included. The expression of lncRNA-ATB in serum samples of the above subjects was detected by qRT-PCR. The levels of lncRNA-ATB between normal controls and patients with cholestasis and between patients with different degrees of cholestasis were analyzed. Linear correlation analysis was used to analyze the correlation between the changes of lncRNA-ATB and clinical biochemical indicators, and receiver operating characteristic curve analysis was performed to analyze the clinical significance of the changes of lncRNA-ATB in judging the condition of intrahepatic cholestasis.

### RESULTS

Compared with the healthy control group, lncRNA-ATB increased significantly in the serum of patients

with intrahepatic cholestasis ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the expression of LncRNA-ATB between patients with cholestatic liver disease caused by different etiologies and between patients with different courses of cholestasis ( $P > 0.05$ ). Serum LncRNA-ATB decreased with the aggravation of cholestasis ( $P < 0.001$ ). There was a negative correlation between LncRNA-ATB and total bile acid ( $r = -0.627, P < 0.001$ ). The area under the curve of LncRNA-ATB in the diagnosis of cholestasis liver disease was 0.856 (95%CI: 0.809-0.904,  $P < 0.001$ ), with a sensitivity of 81.42% and specificity of 73.45%.

## CONCLUSION

The level of LncRNA-ATB in serum of patients with intrahepatic cholestasis liver disease is significantly increased, and it decreases with the aggravation of cholestasis. The expression level of LncRNA-ATB is expected to be a biomarker for judging the condition and prognosis of patients with intrahepatic cholestasis.

**Key Words:** LncRNA-ATB; Cholestatic liver disease; Clinical significance

Zhang XH, Li JY, Gao JS. Significance of expression of LncRNA-ATB in serum of patients with cholestatic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1320-1325

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1320.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1320>

## 摘要

### 背景

胆汁淤积性肝病(cholestatic liver disease, CSLD)是指能够引起胆汁淤积的多种肝病的集合和统称,其病因复杂,发病机制有待深入阐明,尚缺乏足够有效的治疗手段。近十余年来对CSLD的多个方面有了较多新认识,为其精准诊治提供了更多层面和更为有效的手段,同时许多问题仍然悬而未决,亟需继续深入研究。

### 目的

观察CSLD患者与正常人群中血清长链非编码RNA(long non coding RNA, LncRNA)-ATB水平的差异;探索CSLD患者血清LncRNA-ATB的变化与疾病病情的变化及预后的相关性。

### 方法

收集符合CSLD诊断标准的不同病因初诊肝病患者75例,同时收集健康对照者30例,采用qRT-PCR法检测LncRNA-ATB在上述研究对象血清标本中的表达;在分析比较正常对照与胆汁淤积、胆汁淤积不同程度各组间LncRNA-ATB水平差异性,采用线性相关分析LncRNA-ATB的变化与临床生化指标的相关性;采用受试者特征曲线分析LncRNA-ATB的变化对CSLD

病情判断的临床意义。

## 结果

与健康对照组比较, LncRNA-ATB在CSLD患者中血清中明显增高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。LncRNA-ATB的表达水平在不同病因导致的CSLD及不同病程的胆汁淤积患者之间的表达无明显差异( $P > 0.05$ )。血清LncRNA-ATB随着胆汁淤积程度的加重而下降,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ); LncRNA-ATB与TBA的量呈负相关关系( $r = -0.627, P < 0.001$ ), LncRNA-ATB诊断CSLD的曲线下面积为0.856,敏感性为81.42%,特异性则为73.45%(95%CI: 0.809-0.904,  $P < 0.001$ )。

## 结论

LncRNA-ATB在肝内CSLD患者血清中的含量明显升高,随着胆汁淤积程度的加重而下降, LncRNA-ATB的表达水平有望成为判断CSLD患者病情及预后的生物标志物。

**关键词:** LncRNA-ATB; 胆汁淤积性肝病; 临床意义

**核心提要:** 胆汁淤积性肝病(cholestatic liver disease, CSLD)病因复杂,发病机制有待深入阐明,尚缺乏足够有效的治疗手段。本研究通过检测CSLD患者与正常人群中血清长链非编码RNA(long non coding RNA, LncRNA)-ATB的差异表达,分析其临床意义。研究发现LncRNA-ATB在CSLD患者中血清中高表达; LncRNA-ATB的表达与病情及胆汁淤积的程度相关,随着胆汁淤积程度的加重血清LncRNA-ATB的表达下降, LncRNA-ATB与TBA的量呈负相关关系。LncRNA-ATB的表达水平有望成为判断CSLD患者病情及预后的生物标志物。

张向华, 李进英, 高金生. LncRNA-ATB在胆汁淤积性肝病患者血清中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1320-1325

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1320.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1320>

## 0 引言

胆汁淤积性肝病(cholestatic liver disease, CSLD)是临床上常见的一大类肝病,是指由肝内外各种原因所致的胆汁形成、分泌和(或)排泄障碍,胆汁不能正常流入十二指肠,从而反流入血产生的临床病理状态,临床可出现乏力、瘙痒、尿色加深和黄疸等表现<sup>[1-3]</sup>。其主要的发病机制为在各种致肝损伤因素作用下,肝脏内大量炎性因子浸润及氧化应激反应导致肝脏功能损伤<sup>[4,5]</sup>。治疗上及时控制病因和通过药物治疗缓解或阻断胆汁淤积及相关病变是绝大多数CSLD患者的主要治疗手段。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是美国食品药品

监督管理局批准的可用于原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)治疗的唯一有效药物<sup>[6]</sup>, 但由于发病机制和疾病阶段的不同, 目前临床治疗中对UDCA应答不佳的患者逐渐增多. 因此, 探索CSLD发生发展的相关机制, 寻找CSLD诊治的生物标志物, 对于改善预后及提高生存具有十分重要的意义.

近年来的研究发现, 长链非编码RNA(long non coding RNA, LncRNA)的异常调控与多种疾病的发生发展密切相关. 近年来的研究发现LncRNA参与调节胆汁酸信号和胆汁淤积性肝纤维化的发生<sup>[7]</sup>. Xiao等<sup>[8]</sup>发现长链非编码RNA h19与胆道闭锁患者胆管细胞增殖和胆汁淤积性肝纤维化的发生相关. 还有研究提出转化生长因子(transforming growth factor, TGF) $\beta$ 激活的LncRNA(LncRNA-activated by TGF $\beta$ , LncRNA-ATB)表达增加与肝硬化呈正相关<sup>[9,10]</sup>. LncRNA-ATB是位于人第14号染色体, 长度约80 kb的长链非编码RNA, 主要参与肝细胞癌、胃癌、结肠癌等多种消化道恶性肿瘤的发生、进展及转移<sup>[11-14]</sup>. 目前关于LncRNA-ATB在CSLD中的作用及潜在的分子调控机制尚不清楚. 本研究通过检测LncRNA-ATB在CSLD患者血清中的表达情况, 分析血清LncRNA-ATB表达与CSLD的相关性, 判断血清LncRNA-ATB对CSLD的诊断价值, 为临床诊断CSLD提供新的生物学标记.

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2017-01/2018-12就诊于我院消化科的肝内CSLD患者75例, 其中慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)10例, 自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AIH)10例, PBC 20例, 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)10例, 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)12例, 其他不明原因者13例. 同时于我院检验科行肝功能相关的生化指标如丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT), 天门冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST), 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP),  $\gamma$ -谷氨酰基转移酶(gamma-glutamyltransferase, GGT), 总胆红素(total bilirubin, TBIL), 直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)及总胆汁酸(total bile acid, TBA)等指标检测. 所有患者均符合2009年欧洲肝病学会“胆汁淤积性肝病处理临床实践指南”及2015年我国发布的“胆汁淤积性肝病诊断与治疗共识”中推荐的胆汁淤积诊断标准<sup>[15]</sup>: ALP超过正常上限的1.5倍且GGT超过正常上限3倍, 然后可根据临床、生物化学、病毒血清学、免疫检测、影像学(超声、CT及MRI)和肝组织病理学检查排除肝外梗阻性疾病. 所有研究对象诊断明确后次日清晨空腹采集静脉血5 mL, 静置2-4 h后进行离心, 转速

2500-3000 r/min, 时间为10 min; 将离心获得的血清分装后用于各项指标检测. 本研究通过本院伦理委员会批准(伦理批件编号: 2016-009), 并且所有研究对象均签署知情同意书.

1.2 方法 Real-time PCR分析LncRNA-ATB的表达水平: 采用TRIZOL(Invitrogen, Grand Island, NY)方法提取血清标本中总RNA. 将提取的总RNA, 参照AMV逆转录试剂盒说明书提供的方法将其反转录成cDNA. 采用2 $\times$ SYBR Green PCR Master Mix, 以cDNA为模板, 进行qRT-PCR. PCR反应在定量PCR反应仪上进行. 三次独立实验后得到的数据运用公式 $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的方法进行分析.

统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析. LncRNA-ATB在血清标本中的差异表达采用 $t$ 检验分析. LncRNA-ATB与各临床病理参数之间的关系使用Chi-Square检验; 采用person相关分析LncRNA-ATB的表达与临床各指标的关系, 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析LncRNA-ATB的临床意义及预测价值.

## 2 结果

2.1 CSLD患者血清中LncRNA-ATB的表达 与健康对照组(1.473 $\pm$ 0.105)比较, LncRNA-ATB在CSLD患者(8.823 $\pm$ 0.316)中的表达显著增高, 差异具有统计学意义( $t = 14.52, P < 0.001$ )(图1).

2.2 不同病因及病程CSLD患者血清中LncRNA-ATB的差异表达 LncRNA-ATB的表达水平在不同病因疾病之间的差异无显著差异( $P > 0.05$ )(图2A); LncRNA-ATB在6 mo以内的CSLD患者与6 mo以上患者之间的表达差异无明显差异( $P > 0.05$ )(图2B).

2.3 LncRNA-ATB在不同程度CSLD患者中的表达 研究显示, LncRNA-ATB在轻、中、重度肝内CSLD患者血清中的表达均明显高于健康对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ); LncRNA-ATB在中、重度CSLD患者血清中的表达较轻度CSLD患者降低, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ), 但中、重度CSLD患者血清LncRNA-ATB的表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(图3).

2.4 LncRNA-ATB与总胆汁酸的相关性 CSLD的形成与胆汁的合成、分泌相关, TBA是反映胆汁淤积程度的最直接指标. 进一步分析LncRNA-ATB与TBA的相关性发现, LncRNA-ATB与TBA的量呈负相关关系( $r = -0.627, P < 0.001$ )(图4).

2.5 LncRNA-ATB的水平对CSLD患者疾病的诊断价值 我们拟通过ROC曲线来分析LncRNA-ATB水平变化对CSLD的疾病诊断价值. LncRNA-ATB诊断CSLD的曲线下面积为0.856, 诊断的敏感性为81.42%, 特异性则

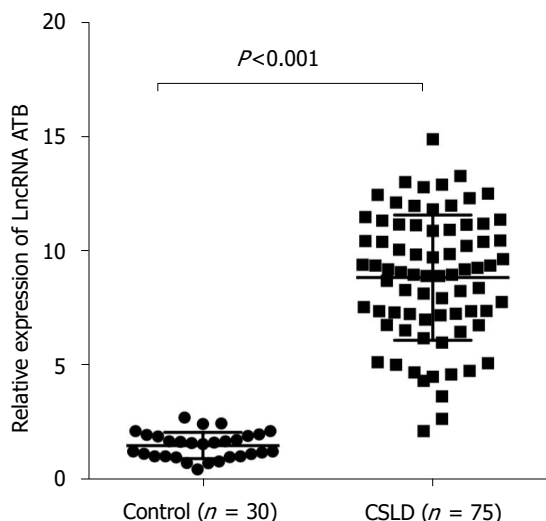


图 1 LncRNA-ATB在胆汁淤积组与健康对照组血清中的差异表达. CSLD: 胆汁淤积性肝病.

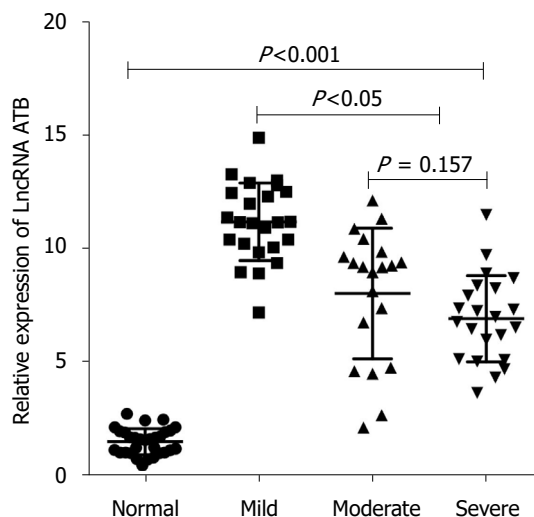


图 3 LncRNA-ATB在不同程度胆汁淤积患者中的表达. Normal: 正常; Mild: 轻度; Moderate: 中度; Severe: 重度.

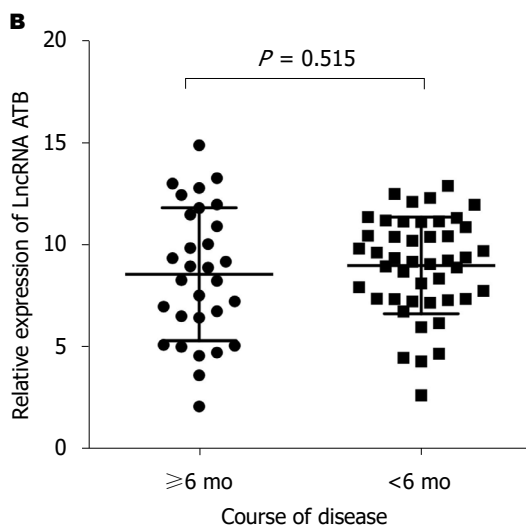
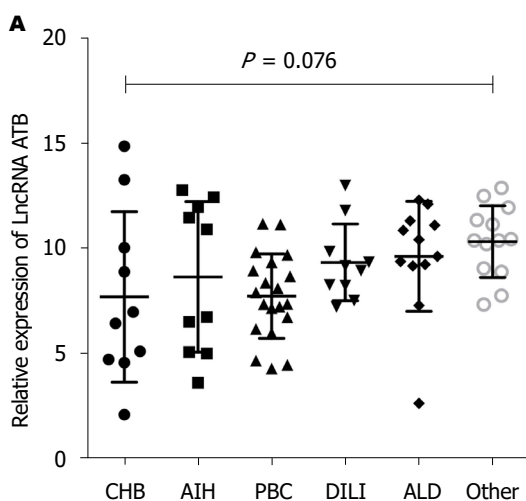


图 2 不同的CSLD患者血清中LncRNA-ATB的差异表达. A: 不同病因导致的CSLD患者; B: 不同病程的CSLD患者. CHB: 慢性乙型肝炎; AIH: 自身免疫性肝病; PBC: 原发性胆汁性胆管炎; DILI: 药物性肝损伤; ALD: 酒精性肝病; other: 其他; CSLD: 胆汁淤积性肝病.

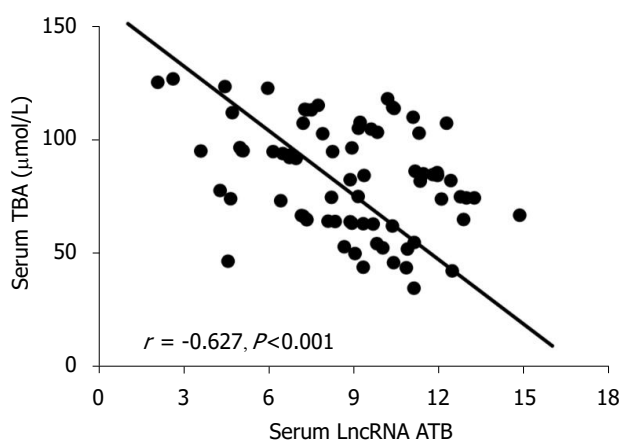


图 4 LncRNA-ATB与总胆汁酸的相关性. TAB: 胆汁酸.

为73.45%(95%CI 0.809-0.904,  $P < 0.001$ )(图5).

### 3 讨论

CSLD是指能够引起胆汁淤积的多种肝病的集合和统称<sup>[16]</sup>, 其发病机制复杂, 多种导致肝损伤因素均可引起胆汁淤积, 长期胆汁淤积又是肝病持续进展的重要因素<sup>[17]</sup>. 随着对胆汁淤积症病理生理现象的认识, 在该领域的研究也越来越深入<sup>[18]</sup>. 但其发病机制有待深入阐明, 尚缺乏足够有效的治疗手段.

LncRNA是一类转录本长度超过200 nt的不具备编码蛋白功能的RNA分子, 可在表观遗传学调控、转录调控、转录后调控等多个层面调控蛋白编码基因的表达<sup>[19]</sup>. 近年研究表明, LncRNAs差异表达或功能失调参与多种疾病的发生及进展, 其与肝细胞再生、炎症反应、免疫反应以及肝癌的发生等密切相关<sup>[20]</sup>; 此外, LncRNAs还可以参与调节肝星状细胞功能, 影响肝纤

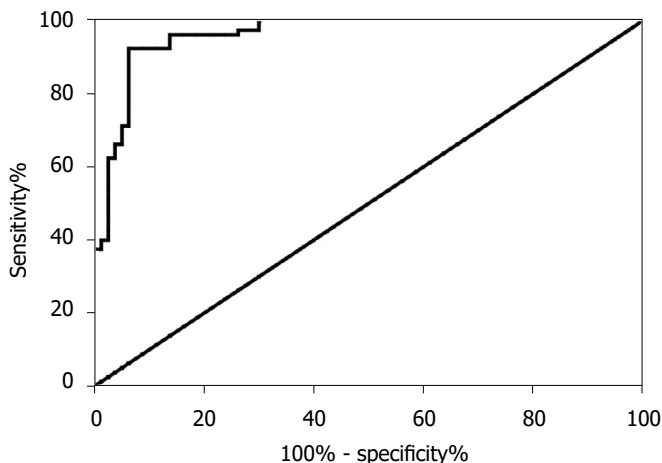


图 5 LncRNA-ATB的水平对胆汁淤积性肝病患者的诊断价值。

维化的发病与进展<sup>[21]</sup>。目前关于LncRNAs在CSLD方面的研究不多, 研究发现LncRNA H19通过阻止ZEB1介导的上皮细胞粘附分子抑制促进胆汁淤积性肝纤维化<sup>[22]</sup>。H19/miR-148a/USP4轴通过增强肝星状细胞和肝细胞的TGF- $\beta$ 信号传导促进肝纤维化<sup>[23]</sup>。LncRNA MEG3通过与PTBP1相互作用促进shp mRNA衰变, 诱导胆汁淤积性肝损伤。然而, 关于LncRNA-ATB在CSLD患者中的表达及意义目前国内外尚未见相关报道。课题组前期通过基因芯片在CSLD患者与正常人之间的差异表的LncRNA, 结果发现LncRNA-ATB在CSLD患者血清中的表达较正常对照组明显显著增加, 但是LncRNA-ATB在CSLD患者中的作用及分子机制尚不清楚。LncRNA-ATB被证实参与多种恶性肿瘤的发生、进展及转移, 并与肝硬化呈正相关<sup>[20,21]</sup>。我们研究发现, LncRNA-ATB在CSLD患者血清中的表达较正常对照组明显增加, LncRNA-ATB的表达水平在不同病因疾病及不同病程的CSLD患者之间的表达差异无明显差异。血清LncRNA-ATB随着胆汁淤积程度的加重而下降, LncRNA-ATB与TBA的量呈负相关关系, LncRNA-ATB诊断CSLD的曲线下面积为0.856, 诊断的敏感性为81.42%, 特异性则为73.45%。以上研究结果提示LncRNA-ATB可能成为CSLD病情程度及动态变化转归较为敏感的预测指标。

### 文章亮点

#### 实验背景

胆汁淤积性肝病(cholestatic liver disease, CSLD)病因复杂, 发病机制有待深入阐明, 尚缺乏足够有效的治疗手段。

#### 实验动机

进一步明确CSLD的分子机制。

#### 实验目标

检测CSLD患者与正常人群中血清LncRNA-ATB的差异表达, 分析其临床意义。

#### 实验方法

Real-time PCR分析LncRNA-ATB的表达水平。采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析。LncRNA-ATB在血清标本中的差异表达采用 $t$ 检验分析。LncRNA-ATB与各临床病理参数之间的关系使用Chi-Square检验; 采用person相关分析LncRNA-ATB的表达与临床各指标的关系, 受试者工作特征曲线分析LncRNA-ATB的临床意义及预测价值。

#### 实验结果

与健康对照组比较, LncRNA-ATB在CSLD患者血清中明显增高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。LncRNA-ATB的表达水平在不同病因导致的CSLD及不同病程的CSLD患者之间的表达无明显差异( $P > 0.05$ )。血清LncRNA-ATB随着胆汁淤积程度的加重而下降, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ); LncRNA-ATB与TBA的量呈负相关关系( $r = -0.627, P < 0.001$ ), LncRNA-ATB诊断CSLD的曲线下面积为0.856, 敏感性为81.42%, 特异性则为73.45%(95%CI: 0.809-0.904,  $P < 0.001$ )。

#### 实验结论

LncRNA-ATB在肝内CSLD患者血清中的含量明显升高, 随着胆汁淤积程度的加重而下降。

#### 展望前景

LncRNA-ATB的表达水平有望成为判断CSLD患者病情及预后的生物标志物质。

## 4 参考文献

- Cuykx M, Beirnaert C, Rodrigues RM, Laukens K, Vanhaecke T, Covaci A. Untargeted liquid chromatography-mass spectrometry metabolomics to assess drug-induced cholestatic features in HepaRG® cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2019; 379: 114666 [PMID: 31323262 DOI: 10.1016/j.taap.2019.114666]
- Kyritsi K, Chen L, O'Brien A, Francis H, Hein TW, Venter J, Wu N, Ceci L, Zhou T, Zawieja D, Gashev AA, Meng F, Invernizzi P, Fabris L, Wu C, Skill NJ, Saxena R, Liangpunsakul S, Alpini G, Glaser S. Modulation of the TPH1/MAO-A/5HT/5HT<sub>2A</sub>/2B/2C Axis Regulates Biliary Proliferation and Liver Fibrosis During Cholestasis. *Hepatology* 2019 [PMID: 31344280 DOI: 10.1002/hep.30880]
- Cabrera D, Arab JP, Arrese M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in Liver Diseases: A Review of Their Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Handb Exp Pharmacol* 2019; 256: 237-264 [PMID: 31236688 DOI: 10.1007/164\_2019\_241]
- Wu SH, Hsu JS, Chen HL, Chien MM, Wu JF, Ni YH, Liou BY, Ho MC, Jeng YM, Chang MH, Chen PL, Chen HL. Plectin Mutations in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Hepatology* 2019 [PMID: 31269534 DOI: 10.1002/hep.30841]
- Cheung AC, Lammers WJ, Murillo Perez CF, van Buuren HR, Gulamhusein A, Trivedi PJ, Lazaridis KN, Ponsioen CY, Floreani A, Hirschfield GM, Corpechot C, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Parés A, Nevens F, Thorburn D, Mason AL, Carbone M, Kowdley KV, Bruns T, Dalekos GN, Gatselis NK, Verhelst X, Lindor KD, Lleo A, Poupon R, Janssen HLA, Hansen BE; Global PBC Study Group. Effects of Age and Sex of Response to Ursodeoxycholic Acid and Transplant-free Survival in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2076-2084.e2 [PMID: 30616022 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.028]
- Palmieri LJ, Rainteau D, Sokol H, Beaugerie L, Dior M, Coffin B, Humbert L, Eguether T, Bado A, Hoys S, Janoir C, Duboc H. Inhibitory Effect of Ursodeoxycholic Acid on *Clostridium difficile* Germination Is Insufficient to Prevent Colitis: A Study in Hamsters and Humans. *Front Microbiol* 2018; 9: 2849 [PMID: 30524414 DOI: 10.3389/fmicb.2018.02849]
- Chiang JYL. Linking long noncoding RNA to control bile acid signaling and cholestatic liver fibrosis. *Hepatology* 2017; 66: 1032-1035 [PMID: 28543964 DOI: 10.1002/hep.29289]
- Xiao Y, Liu R, Li X, Gurley EC, Hylemon PB, Lu Y, Zhou H, Cai W. Long Noncoding RNA H19 Contributes to Cholangiocyte Proliferation and Cholestatic Liver Fibrosis in Biliary Atresia. *Hepatology* 2019 [PMID: 31063660 DOI: 10.1002/hep.30698]
- Fu N, Zhao SX, Kong LB, Du JH, Ren WG, Han F, Zhang QS, Li WC, Cui P, Wang RQ, Zhang YG, Nan YM. LncRNA-ATB/microRNA-200a/β-catenin regulatory axis involved in the progression of HCV-related hepatic fibrosis. *Gene* 2017; 618: 1-7 [PMID: 28302418 DOI: 10.1016/j.gene.2017.03.008]
- Liu Y, Li Y, Xu Q, Yao W, Wu Q, Yuan J, Yan W, Xu T, Ji X, Ni C. Long non-coding RNA-ATB promotes EMT during silica-induced pulmonary fibrosis by competitively binding miR-200c. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864: 420-431 [PMID: 29113749 DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.11.003]
- Dang X, Lian L, Wu D. The diagnostic value and pathogenetic role of lncRNA-ATB in patients with osteoarthritis. *Cell Mol Biol Lett* 2018; 23: 55 [PMID: 30505322 DOI: 10.1186/s11658-018-0118-9]
- Gao Z, Zhou H, Wang Y, Chen J, Ou Y. Regulatory effects of lncRNA ATB targeting miR-200c on proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells. *J Cell Biochem* 2019 [PMID: 31222825 DOI: 10.1002/jcb.29180]
- Mou K, Liu B, Ding M, Mu X, Han D, Zhou Y, Wang LJ. lncRNA-ATB functions as a competing endogenous RNA to promote YAP1 by sponging miR-590-5p in malignant melanoma. *Int J Oncol* 2018; 53: 1094-1104 [PMID: 29956757 DOI: 10.3892/ijo.2018.4454]
- Tang F, Wang H, Chen E, Bian E, Xu Y, Ji X, Yang Z, Hua X, Zhang Y, Zhao B. LncRNA-ATB promotes TGF-β-induced glioma cells invasion through NF-κB and P38/MAPK pathway. *J Cell Physiol* 2019; 234: 23302-23314 [PMID: 31140621 DOI: 10.1002/jcp.28898]
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145-172 [PMID: 28427765 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022]
- Fawcett LK, Widger J, Henry GM, Ooi CY. Case report: Cholecystoduodenostomy for cholestatic liver disease in a premature infant with cystic fibrosis and short gut syndrome. *BMC Pediatr* 2019; 19: 78 [PMID: 30857526 DOI: 10.1186/s12887-019-1443-5]
- Liberal R, Gaspar R, Lopes S, Macedo G. Primary biliary cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019 [PMID: 31171469 DOI: 10.1016/j.clinre.2019.05.002]
- Ge T, Zhang X, Xiao Y, Wang Y, Zhang T. Novel compound heterozygote mutations of TJP2 in a Chinese child with progressive cholestatic liver disease. *BMC Med Genet* 2019; 20: 18 [PMID: 30658709 DOI: 10.1186/s12881-019-0753-7]
- Xu K, Sun Y, Sheng B, Zheng Y, Wu X, Xu K. Role of identified RNA N6-methyladenosine methylation in liver. *Anal Biochem* 2019; 578: 45-50 [PMID: 31075230 DOI: 10.1016/j.ab.2019.05.005]
- He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
- Peng H, Wan LY, Liang JJ, Zhang YQ, Ai WB, Wu JF. The roles of lncRNA in hepatic fibrosis. *Cell Biosci* 2018; 8: 63 [PMID: 30534359 DOI: 10.1186/s13578-018-0259-6]
- Song Y, Liu C, Liu X, Trottier J, Beaudoin M, Zhang L, Pope C, Peng G, Barbier O, Zhong X, Li L, Wang L. H19 promotes cholestatic liver fibrosis by preventing ZEB1-mediated inhibition of epithelial cell adhesion molecule. *Hepatology* 2017; 66: 1183-1196 [PMID: 28407375 DOI: 10.1002/hep.29209]
- Zhu J, Luo Z, Pan Y, Zheng W, Li W, Zhang Z, Xiong P, Xu D, Du M, Wang B, Yu J, Zhang J, Liu J. H19/miR-148a/USP4 axis facilitates liver fibrosis by enhancing TGF-β signaling in both hepatic stellate cells and hepatocytes. *J Cell Physiol* 2019; 234: 9698-9710 [PMID: 30362572 DOI: 10.1002/jcp.27656]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## 重视标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫

高军, 高品

高军, 青岛大学附属医院(崂山院区)胃肠外科 山东省青岛市 266000

高品, 北京大学肿瘤医院胃肠肿瘤中心 北京市 100142

高军, 主任医师, 研究方向为胃、肠、胰肿瘤外科治疗.

作者贡献分布: 本文由高军与高品共同完成.

通讯作者: 高军, 教授, 主任医师, 266000, 山东省青岛市崂山区海尔路59号, 青岛大学附属医院(崂山院区)胃肠外科. [gmd-2003@163.com](mailto:gmd-2003@163.com)  
电话: 0532-82913050

收稿日期: 2019-09-19

修回日期: 2019-10-14

接受日期: 2019-10-16

在线出版日期: 2019-11-08

### Importance of No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy for gastric cancer

Jun Gao, Pin Gao

Jun Gao, Department of Gastrointestinal Surgery (Laoshan Campus), the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Pin Gao, Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Jun Gao, Professor, Department of Gastrointestinal Surgery (Laoshan campus), the Affiliated Hospital of Qingdao University, No. 59, Haier Road, Laoshan District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. [gmd-2003@163.com](mailto:gmd-2003@163.com)

Received: 2019-09-19

Revised: 2019-10-14

Accepted: 2019-10-16

Published online: 2019-11-08

### Abstract

Clinical studies have confirmed the high incidence of metastasis of No. 8 lymph nodes in advanced gastric

cancer. Whether No. 8 lymph nodes are completely dissected or not will affect the R0 resection rate and postoperative recurrence rate of gastric cancer. The extent of No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy is still controversial. In this paper, we will discuss the issues related to No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy.

Key Words: No. 8 lymph nodes; Radical gastrectomy; Gastric cancer

Gao J, Gao P. Importance of No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1326-1329

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1326.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1326>

### 摘要

临床研究证实进展期胃癌No. 8淋巴结的转移发生率较高. 能否彻底清扫No. 8淋巴结将会影响胃癌的R0切除率和术后复发率. No. 8淋巴结清扫的范围与程度仍存在争议. 本文就标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫的相关问题作一综述.

关键词: No. 8淋巴结; 胃癌根治术; 胃癌

**核心提要:** No. 8淋巴结在进展期胃癌的转移发生率较高. No. 8淋巴结清扫的范围与程度仍存在争议, 手术操作规范也不统一. 标准D2胃癌根治术中规范彻底清扫No. 8淋巴结有助于进一步提高胃癌的R0切除率和降低术后复发率.

高军, 高品. 重视标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1326-1329

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1326.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1326>

## 0 引言

目前, 我国大多数胃癌仍为进展期<sup>[1,2]</sup>, 许多研究证实进展期胃癌No. 8淋巴结的转移发生率较高<sup>[3-6]</sup>. 尽管D2胃癌根治术已被推荐为标准的胃癌根治手术并被广泛形成共识<sup>[7]</sup>, 但术中No. 8淋巴结清扫的范围与程度仍存在争议<sup>[5,8]</sup>, 手术操作规范也不统一. 能否彻底清扫No. 8淋巴结将影响进展期胃癌的R0切除率和术后复发率. 本文针对标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫的相关问题综述如下.

## 1 清扫No. 8淋巴结的重要性

大量的临床研究发现No. 8淋巴结是胃癌淋巴结转移发生率较高的一组淋巴结, 因此需要重视No. 8淋巴结清扫. 所剑<sup>[4]</sup>报道胃癌No. 8淋巴结转移率在17%-48%之间. 胡建昆等<sup>[5]</sup>研究发现No. 8淋巴结转移率为30.35%(78/257), 其中远端胃癌No. 8淋巴结转移率为40.40%(61/151), 胃体癌No. 8淋巴结转移率为35.29%(12/34), 近端胃癌No. 8淋巴结转移率为6.94%(5/72). 程元光等<sup>[9]</sup>研究结果显示No. 8淋巴结转移率为36.56%(34/93). 恩藏戈·杰西等<sup>[3]</sup>研究指出进展期近端胃癌No. 8淋巴结转移率为68.1%. 而日本的Maruyama等<sup>[6]</sup>研究报道No. 8淋巴结转移率约为16%, 低于我国的文献报道, 可能与日本的胃癌患者临床分期偏早有关. 上述研究结果提示, 大约三分之一左右的胃癌患者发生No. 8淋巴结转移, 彻底清扫No. 8淋巴结可提高这些患者的R0切除率.

临床研究发现与No. 8a淋巴结相比, No. 8p淋巴结的转移率要相对低一些. 程元光等<sup>[9]</sup>研究结果显示No. 8a转移率为33.33%, No. 8p转移率为13.98%. 陈路川等<sup>[10]</sup>报道进展期胃癌No. 8p淋巴结转移率为11.8%. Guo等<sup>[11]</sup>对284例胃癌行No. 8p淋巴结清扫, 其中24例(8.5%)发生No. 8p淋巴结转移. 段伟宏等<sup>[12]</sup>对84例IIb期、IIIa期胃癌行D3胃癌根治术, 发现No. 8p淋巴结转移率为20.2%(17/84). 由此可见, 尽管没有No. 8a淋巴结的转移率高, No. 8p淋巴结转移并非少见, 标准D2胃癌根治术(不清扫No. 8p淋巴结)将会有大约10%-20%的胃癌患者因No. 8p淋巴结转移没有达到R0切除. 彻底清扫No. 8淋巴结将进一步提高标准D2胃癌根治术的R0切除率.

另外, 临床研究提示清扫No. 8淋巴结也影响标准D2胃癌根治术后的复发情况. Kusano等<sup>[13]</sup>研究显示伴有胰上淋巴结转移的进展期胃癌行D2淋巴结清扫术后20.0%发生血行转移、5.0%发生局部区域转移、25.0%发生主动脉旁淋巴结转移、50.0%发生腹膜转移. Moriguchi等<sup>[14]</sup>报道进展期胃癌根治性切除术后远处转移发生率为35.7%、局部区域转移为11.3%、腹膜转移为31.5%、其他部位为21.5%. 因此, 彻底清扫No. 8淋巴

结将有助于降低标准D2胃癌根治术后的复发率.

许多临床研究认为标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫的彻底与否, 主要取决于No. 8p淋巴结是否彻底清扫. 陈路川等<sup>[10]</sup>研究指出, 对于女性、肿瘤直径 $\geq 5$  cm、术前N分期晚、分化程度差、证实或可疑No. 8a、No. 3、No. 6、No. 7、No. 11p和No. 14v淋巴结转移者, 都是No. 8p淋巴结转移的高危人群, 都应考虑彻底清扫No. 8p淋巴结. 程元光等<sup>[9]</sup>研究结果显示, 肿瘤浸润深度和转移淋巴结数是No. 8p淋巴结转移的危险因素, 主张对于肿瘤侵犯较深、尤其是侵出浆膜外, 及淋巴结转移较多的进展期胃癌应行No. 8p淋巴结清扫. Guo等<sup>[11]</sup>报道, 与其他淋巴结转移相比, No. 8a淋巴结转移与No. 8p淋巴结转移关系更加密切. 段伟宏等<sup>[12]</sup>主张对IIb期、IIIa期胃癌行D3手术是有价值的, 有必要实施肝总动脉骨骼化的No. 8淋巴结清扫. 基于上述研究, 我们主张对于肿瘤直径 $\geq 5$  cm、肿瘤侵犯浆膜或侵出浆膜外、相关淋巴结(No. 8a、No. 3、No. 6、No. 7、No. 11p、No. 14v)转移的进展期胃癌, 应彻底清扫No. 8(特别是No. 8p)淋巴结, 以进一步提高标准D2胃癌根治术的R0切除率和降低术后复发率.

## 2 清扫No. 8淋巴结的手术操作和标准

No. 8淋巴结的解剖位置邻近肝总动脉、门静脉/脾静脉、腹腔动脉和胃左动静脉, 术者在清扫No. 8淋巴结时为避免损伤往往远离这些血管操作、或仅实施No. 8a淋巴结清扫, 位于肝总动脉后方的No. 8p淋巴结因位置较深、与门静脉/脾静脉关系密切、手术操作困难且风险较大而未清扫或清扫不彻底. 由于No. 8a和No. 8p淋巴结二者在解剖学没有明确的分界线, 术中有时较难将其准确界定. 目前尚无统一的清扫No. 8淋巴结的手术操作规范和标准, 但许多学者<sup>[5,9,11,12]</sup>已经介绍了清扫No. 8淋巴结的手术经验. 在此基础上, 我们提出规范的No. 8淋巴结清扫必须沿着正确的平面进行, 主要包括以下要点: (1)完整彻底清扫No. 8a淋巴结: 在肝总动脉发出胃十二指肠动脉处, 自胰腺上缘用电刀或超声刀打开肝总动脉前方腹膜及肝总动脉鞘, 显露肝总动脉, 沿此平面解剖至显露肝固有动脉、胃右动脉和胃十二指肠动脉, 并向左显露肝总动脉全部、腹腔动脉干、胃左动脉根部及脾动脉近端, 在该平面内将No. 8a淋巴结充分游离达肝总动脉上缘, 至此完成No. 8a淋巴结清扫(图1A); (2)充分游离肝总动脉、悬吊并向上牵引: 在胰颈处、自肝总动脉下缘开始、从肝总动脉后方自下而上分离、游离肝总动脉, 将血管牵引带或小尿管通过肝总动脉后方绕过肝总动脉, 向上悬吊牵引肝总动脉, 沿此间隙充分游离肝总动脉后方, 在肝总动脉和胃十二指



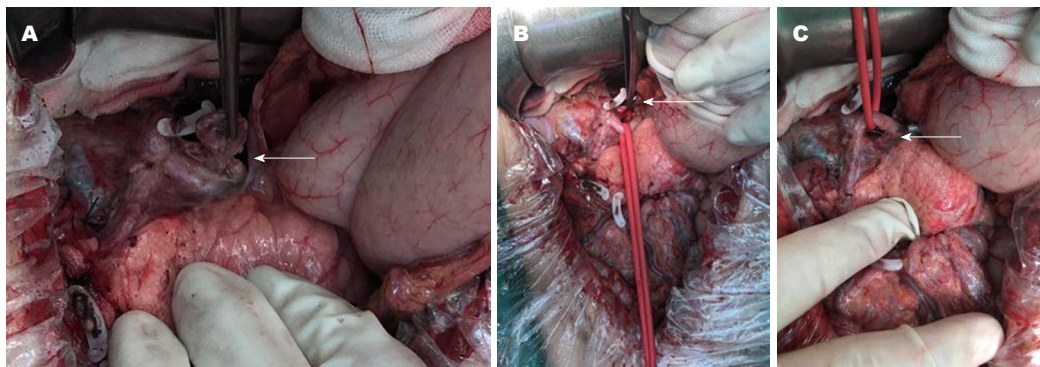


图1 清扫No. 8淋巴结的手术操作。A: 清扫No. 8a淋巴结; B: 清扫No. 8p淋巴结; C: No. 8a和No. 8p淋巴结清扫之后。

肠动脉夹角处的后方可显露门静脉, 注意切勿损伤门静脉; (3)完整彻底清扫No. 8p淋巴结: 在肝总动脉、胰腺上缘、门静脉之间, 仔细清扫门静脉前、肝总动脉后方的淋巴脂肪组织, 至此完成No. 8p淋巴结清扫(图1B、C), 在邻近门静脉处结扎切断胃左静脉, 有利于No. 8p淋巴结清扫。

### 3 清扫No. 8淋巴结的临床疗效

目前, 标准D2胃癌根治术的临床疗效已经得到肯定。2014年, 意大利胃癌研究组<sup>[15]</sup>随机对照研究结果显示, 标准D2胃癌根治术后5年生存率为64.2%, 亚组分析显示局部进展期胃癌(T2-T4, N+)行标准D2胃癌根治术后5年生存率为51%。Seevaratnam等<sup>[16]</sup>报道1642例标准D2胃癌根治术后5年生存率为44.9%, 亚组分析显示局部进展期胃癌(T3/T4)行标准D2胃癌根治术后5年生存率为19.5%。日本临床肿瘤小组<sup>[17,18]</sup>随机对照试验结果显示, 标准D2胃癌根治术后5年生存率为69.2%。Bostanci等<sup>[19]</sup>前瞻性研究发现, 标准D2淋巴结清扫术后5年生存率为42.6%。

但是, 在标准D2胃癌根治术中彻底清扫No. 8(No. 8a+No. 8p)淋巴结能否使生存获益仍存在争议。陈路川等<sup>[10]</sup>报道No. 8p淋巴结阳性患者术后1、3和5年生存率分别为85.7%、47.5%和22.6%。Guo等<sup>[11]</sup>报道No. 8p淋巴结阳性患者术后3年生存率为26%, 阴性患者3年生存率为53%。这些研究结果显示彻底清扫No. 8(No. 8a+No. 8p)淋巴结的术后生存状况还是令人鼓舞的。

扩大的淋巴结清扫术(D3)是指在标准D2基础上再加腹膜后淋巴结组(如No. 8p、No. 12p、No. 13组淋巴结)清扫。尽管Bostanci等<sup>[19]</sup>报道标准D2和D3淋巴结清扫术后5年生存率(42.6%和38.6%)无明显统计学差异, 但de Manzoni等<sup>[20]</sup>发现对于混合/弥漫性组织型胃癌, D3淋巴结清扫术后其局部区域复发率(48.3%)显著低于标准D2淋巴结清扫术(61.5%)。提示彻底清扫No. 8(No. 8a+No. 8p)淋巴结有助于降低标准D2胃癌根治术后的复发率。

### 4 清扫No. 8淋巴结的手术并发症

除了标准D2胃癌根治术的常见并发症外, 清扫No. 8淋巴结需要特别注意以下几种并发症的防治。

4.1 术后大出血 是指术后突然动脉破裂导致的大出血, 其特点为: (1)动脉瘤破裂大出血: 在清扫No. 8淋巴结的过程中, 由于游离肝固有动脉、肝总动脉等动脉血管并使其骨骼化, 术后缺乏血管鞘膜保护, 易形成动脉瘤样改变, 特别是使用电外科器械进行解剖、游离, 更易导致动脉血管韧性、抗腐蚀性下降, 一旦遇到感染、消化液腐蚀, 极易发生动脉瘤破裂大出血; (2)胰液渗漏或十二指肠残端瘘并腹腔感染, 若引流不彻底, 在消化液腐蚀下极易导致胃左、右动脉及胃网膜右动脉断端的结扎线或血管夹子松动、脱落, 引起大出血; (3)延迟性和突发性: 这两种情况引发的大出血多发生在术后1-2 wk, 往往突然发生, 病人即刻处于出血性休克状态, 若抢救不及时将很快死亡。笔者曾遇3例患者, 分别于术后12 d(2例)、13 d突然发生大出血, 2例在送往医院时死亡, 1例急行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)发现胃右动脉断端破裂大出血, 给予栓塞止血、原腹腔引流管改换成双套管持续冲洗引流, 最终痊愈出院。

4.2 胰液渗漏或胰瘘 由于解剖及/或肿瘤的关系, 术中常需要剥离胰腺被膜(尤其是胰头部被膜), 导致术后发生胰液渗漏或胰瘘, 如果引流不彻底, 常积聚于十二指肠残端及胰腺周围, 胰液腐蚀及/或继发感染, 一方面可引起大出血, 另一方面可导致十二指肠残端漏/瘘。因此, 术中剥离胰腺被膜时尽量不要损伤胰腺实质, 若术后引流液检测淀粉酶高, 确定或高度怀疑有胰液渗漏或胰瘘者, 及时放置冲洗引流管持续冲洗、彻底引流, 是防治由此引起严重腹腔感染、大出血、十二指肠残端漏或瘘等并发症的主要措施。

4.3 淋巴漏 No. 8(特别是No. 8p)淋巴结清扫术后易发生淋巴漏, 一般都在1000 mL/d以内, 经过保守治疗2 wk

左右多数可自然闭合, 不需特殊处理. 若淋巴漏出超过1000 mL/d以上, 不能自然闭合, 可考虑手术治疗.

4.4 术中血管损伤 No. 8淋巴结清扫术中, 特别是显露欠佳、清扫困难的情况下, 要仔细解剖以免损伤正常或变异的血管. 笔者曾遇1例肝总动脉变异, 管径非常细小, 术中将其误断并结扎, 所幸术后未发生肝坏死、肝脓肿等并发症; 还有1例术中误伤正常的肝总动脉, 用5-0 proline线缝合修补, 术后也未发生并发症. 因此, 一定要注意避免术中损伤胃及周围的主要血管, 如果损伤血管且没有采取正确的补救措施, 易发生不良后果.

## 5 结论

标准D2胃癌根治术中彻底清扫No. 8淋巴结有助于进一步提高胃癌的R0切除率和降低术后复发率.

## 6 参考文献

- 1 Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]
- 2 Chen W, Sun K, Zheng R, Zeng H, Zhang S, Xia C, Yang Z, Li H, Zou X, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res* 2018; 30: 1-12 [PMID: 29545714 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01]
- 3 恩藏戈·杰西, 詹文华, 汪建平, 董文广, 兰平, 何裕隆, 陈正煊, 蔡世荣. 进展期胃癌的淋巴结转移特点及其临床意义. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 506-509 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2006.06.012]
- 4 所剑. 胃癌的淋巴结清扫及意义. *中国普外基础与临床杂志* 2010; 17: 5-7
- 5 胡建昆, 陈志新, 张波, 陈佳平. 胃癌根治术中第8淋巴结清扫的意义和技巧. *中国普外基础与临床杂志* 2007; 14: 560-563 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9424.2007.05.018]
- 6 Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989; 210: 596-602 [PMID: 2818028 DOI: 10.1097/0000658-198911000-00005]
- 7 胡祥. 第5版日本《胃癌治疗指南》拔萃. *中国实用外科杂志* 2018; 38: 396-406 [DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.04.15]
- 8 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]
- 9 程元光, 文刚, 涂从银, 何磊, 朱广玉. 胃癌第8p淋巴结转移的相关因素分析. *安徽医药* 2014; 18: 855-858 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2014.05.018]

- 10 陈路川, 魏晟宏, 叶再生, 曾奕, 郑秋红, 肖军, 王益, 卓长华, 林振孟, 李阳明. 进展期胃癌No.8p淋巴结转移的危险因素及预后分析. *中华胃肠外科杂志* 2017; 20: 218-223
- 11 Guo DJ, Yang K, Zhang WH, Chen XL, Chen XZ, Zhang B, Zhou ZG, Hu JK. Prognostic Value of Metastatic No.8p LNs in Patients with Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 937682 [PMID: 26649037 DOI: 10.1155/2015/937682]
- 12 段伟宏, 李建勋, 周宁新, 孙强, 张志忠, 谢于, 陈军周, 朱震宇. 胃癌D3手术关键淋巴结清扫方法及严重并发症分析. *中国用外科杂志* 2011; 31: 13-15
- 13 Kusano T, Shiraishi N, Shiroshita H, Etoh T, Inomata M, Kitano S. Poor prognosis of advanced gastric cancer with metastatic suprapancreatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2290-2295 [PMID: 23299769 DOI: 10.1245/s10434-012-2839-8]
- 14 Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D, Sugimachi K, Nose Y. Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. *Surg Oncol* 1992; 1: 341-346 [PMID: 1341269]
- 15 Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, Borasi A, Capussotti L, Fronda G, Morino M; Italian Gastric Cancer Study Group. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014; 101: 23-31 [PMID: 24375296 DOI: 10.1002/bjs.9345]
- 16 Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, Law C, Coburn N. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S60-S69 [PMID: 22138927 DOI: 10.1007/s10120-011-0110-9]
- 17 Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2767-2773 [PMID: 15199090 DOI: 10.1200/JCO.2004.10.184]
- 18 Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 453-462 [PMID: 18669424 DOI: 10.1056/NEJMoa0707035]
- 19 Bostanci EB, Ozer I, Ercan M, Ulas M, Koc U, Karaman K, Dalgic T, Ozogul Y, Akoglu M. A prospective observational study of 468 patients undergoing D2 or D3 lymphadenectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 624-627 [PMID: 23635437 DOI: 10.5754/hge11507]
- 20 de Manzoni G, Verlato G, Bencivenga M, Marrelli D, Di Leo A, Giacomuzzi S, Cipollari C, Roviello F. Impact of super-extended lymphadenectomy on relapse in advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 534-540 [PMID: 25707350 DOI: 10.1016/]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## 细胞信号转导通路与肝癌相关性研究进展

陈椿, 杨哲, 黄赞松

陈椿, 杨哲, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

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

陈椿, 主要从事肝癌的基础及临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. AD17129025; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. Z20170224.

作者贡献分布: 文献综述由陈椿完成; 部分文献查阅由杨哲完成; 黄赞松负责选题、论文修改及审校.

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心. 1019846481@qq.com  
电话: 0776-2825103

收稿日期: 2019-09-09

修回日期: 2019-09-26

接受日期: 2019-10-16

在线出版日期: 2019-11-08

### Progress in research on association between cell signal transduction pathways and hepatocellular carcinoma

Chun Chen, Zhe Yang, Zan-Song Huang

Chun Chen, Zhe Yang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Research Center for Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Science and Technology Base and Talents Special Project of Guangxi (Research Project of Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary

Diseases), No. AD17129025; 2017 Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases, No. 18, Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2019-09-09

Revised: 2019-09-26

Accepted: 2019-10-16

Published online: 2019-11-08

### Abstract

Cell signal transduction refers to the process by which a signal molecule induces signal transduction in a cell by stimulating the cell membrane or intracellular receptor, thereby affecting the biological function of the cell. In recent years, studies have found that the activation or inhibition of certain cell signal transduction pathways plays an important role in the development and progression of hepatocellular carcinoma. This article will review the recent research progress in the understanding of the role of some common signal transduction pathways in hepatocellular carcinoma.

Key Words: Signal transduction; Hepatocellular carcinoma; Mechanism

Chen C, Yang Z, Huang ZS. Progress in research on association between cell signal transduction pathways and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1330-1338  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1330.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1330>

### 摘要

细胞信号转导是指信号分子通过刺激胞膜或者胞内受体, 引起细胞内发生信号转导, 从而影响细胞生物

学功能的过程. 近年来研究发现, 某些细胞信号转导通路的激活或者抑制在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞的发生、发展中起着重要推动作用. 本文将对近年来有关HCC的热门细胞信号转导通路的研究进行综述.

**关键词:** 信号转导; 肝癌; 发生机制

**核心提要:** 近年来, 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的分子生物学研究取的许多新的成果, 尤其是发现了某些细胞信号转导通路的激活或者抑制在HCC细胞的发生、发展中起着重要推动作用, 本文综述了近年来HCC中信号转导通路的最新研究进展, 探讨其作用机制及与HCC的相关性.

陈椿, 杨哲, 黄赞松. 细胞信号转导通路于肝癌相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(21): 1330-1338

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1330.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1330>

## 0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)简称肝癌, 是全球导致死亡的第二大癌症, 据统计, 2015年全球HCC新发病例85.4万, 其中我国新发HCC病例数37万, 居全国恶性肿瘤发病数第4位, 发病率为26.92/10万, 其中男性发病率大于女性发病率<sup>[1,2]</sup>. 由于HCC发病隐匿, 早期无明显症状, 大多数HCC患者就诊时已发展至晚期, 虽然目前现有的治疗手段包括手术、介入、放疗、化疗在一定程度上能延缓HCC的发生、发展<sup>[3]</sup>, 但往往疗效较差, 且预后不佳, 严重影响了国民身体健康以及加重国家经济负担. 目前已知, 在各种致癌因素作用下(如乙肝病毒、酒精、黄曲霉素、遗传因素等), HCC的发生呈现为肝细胞损伤、变性、纤维化, 进而癌变的多阶段复杂过程. 从分子生物学的角度看, HCC是正常细胞转化为变异的、细胞增殖失控和具有侵袭性的恶性肿瘤细胞, 或者是原癌基因激活与抑癌基因异常表达共同作用的最终结果<sup>[4]</sup>. 近年来研究表明<sup>[5-7]</sup>, 信号转导通路可以通过调控原癌基因和抑癌基因表达, 影响细胞增殖周期、肿瘤血管生成、促进细胞凋亡等多个方面在HCC中发挥作用. 故探讨HCC细胞中细胞信号转导通路作用机制, 将对HCC的预防及治疗具有重要意义, 本文将对近年来有关HCC的细胞信号转导通路的研究做一综述.

## 1 丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路, 普遍存在于真核细胞内, 主要介导细胞外刺激信号, 如细胞因子、神经递质、激素等从

细胞表面传导到细胞核内部, 与细胞的增殖、凋亡、自噬等生理过程密切相关, 是生物体内重要的信号转导通路之一.

目前在哺乳动物细胞中发现的MAPK信号转导通路主要有5条: 细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal regulated protein kinase1/2, ERK1/2)、Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、大丝裂素活化蛋白激酶1(big map kinase 1, BMK1)、p38MAPK(p38 mitogen-activated protein kinase)以及ERK3/4通路<sup>[8]</sup>. 其中ERK1/2, JNK, p38MAPK这三条信号转导通路研究最多, 有研究<sup>[9]</sup>表明, 各种HCC致病因素如肝炎病毒、酒精、化学致癌物等能异常激活MAPK信号转导通路, 从而促进HCC的发生、发展、转移以及肿瘤血管形成, 其中ERK信号转导通路主要参与HCC发生、增殖、转移以及肿瘤血管形成, JNK信号转导通路主要参与细胞的增殖、分化、凋亡等过程, p38MAPK信号转导通路主要参与细胞凋亡过程.

**1.1 ERK1/2信号转导通路** 该通路激活是RAS/RAF/MEK/ERK信号级联反应的过程, 首先受多种细胞外信号刺激, 属于小分子GTP酶超家族的RAS-GTP直接与RAF结合并将其激活, 活化后的RAF进一步磷酸化MEK, 后者激活ERK1/2, 这一过程将细胞外信号传递到细胞核内, 促使细胞增殖、迁移和微血管形成<sup>[10]</sup>.

目前可以在90%HCC组织中发现RAS/RAF/MEK/ERK信号转导通路被激活的现象<sup>[11]</sup>. Ras作为一种癌基因, 有研究发现<sup>[12]</sup>在Ras癌基因诱导的转基因小鼠肝肿瘤组织中, ERK蛋白表达较其他组织明显升高, 提示Ras的活化刺激了ERK信号转导通路. 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶4(serine/threonine protein kinase, STK4)对HCC侵袭、生长及转移具有促进作用, 赵小丽等<sup>[13]</sup>发现其机制可能是通过激活MAPK信号转导通路中的p-ERK蛋白表达, 进一步促进细胞因子的表达, 从而提高HCC细胞的增殖和侵袭能力.

**1.2 JNK信号转导通路** JNK主要有三种亚型: JNK1, JNK2, JNK3. JNK1和JNK2分布在所有细胞中, 而JNK3主要分布在脑, 心脏和睾丸细胞中<sup>[14]</sup>. 细胞因子、生长因子、物理、化学应激等多种因素刺激作用下, 顺序激活MAP3K, MKK4和MKK7, 然后磷酸化JNK, 活化的JNK使c-JUN, ATF2, P53等转录因子磷酸化, 诱导形成转录因子激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1), 进而调控细胞增殖、分化、凋亡<sup>[15]</sup>.

蒙丽恒等<sup>[16]</sup>研究发现晚期糖基化终末产物与其受体结合能激活JNK信号转导通路, 并在2型糖尿病合并HCC患者的癌组织中发现MKK7, JNK1高表达, 提示JNK信号转导通路的激活可能促进2型糖尿病患者HCC

的发生、发展. 同时还有研究<sup>[17]</sup>发现在31例HCC样本中, 有55%活化的JNK1表达水平增高, 且与肿瘤大小、包膜有关, 提示JNK1活化促进HCC细胞增殖.

**1.3 p38 MAPK信号转导通路** p38 MAPK家族有4个亚型p38 $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$ 和p38 $\delta$ , 其中p38 $\alpha$ 最常见. 多种细胞因子和环境应激可激活并诱导p38 MAPK中酪氨酸和苏氨酸位点双磷酸化, 活化的p38 MAPK进入细胞核调节转录因子的活性.

除了在应激反应中的作用, 最近的研究<sup>[18]</sup>表明p38 MAPK还在介导细胞凋亡和生长抑制信号的通路中发挥作用. 孟燕等<sup>[19]</sup>研究发现, 在HCC中存在缺氧微环境, 适应缺氧成为HCC发生发展的重要过程. 在缺氧条件下, HCC细胞会通过下调p38 MAPK mRNA及p38 MAPK, P-p38MAPK蛋白的表达从而抑制细胞凋亡, 即通过抑制p38 MAPK信号转导通路抑制HCC细胞的凋亡. Song等<sup>[20]</sup>发现多环芳香烃能促进HCC HepG2细胞miRNA-181的表达, 抑制p38 MAPK信号转导通路, 从而抑制癌细胞的凋亡, 促进HCC的持续增殖. 上述研究都从反向证明了p38 MAPK信号转导通路的激活会促进HCC的凋亡.

## 2 Hippo信号转导通路

Hippo信号转导通路是首先在果蝇体内中发现的一条高度保守的信号转导通路, 以果蝇激酶Hippo命名, 其核心分子包括Hpo、Sav、Wts、Mats, 在人类细胞中有对应的同源类似物, 分别为哺乳动物STE20蛋白激酶家族1/2(MST1/2)、萨尔瓦多家族1(SAV1)、大肿瘤抑制基因1/2激酶(LATS1/2)和MOB激酶激活物1A/1B(MOB1A/1B). 转录共激活因子相关蛋白(yes-associated protein, YAP)是Hippo信号转导通路下游效应分子, 被认为是一种癌基因<sup>[21]</sup>. 当YAP处于活性状态时, 它们转移到细胞核内结合TEAD转录因子家族, 诱导多种参与细胞增殖、生存和迁移的基因表达, 如CyclinD1、cyclinE及CTGF等<sup>[22,23]</sup>.

Wu等<sup>[24]</sup>研究发现, YAP表达与HBV阳性HCC样本中的乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBX)表达呈正相关, 提示HBX能促进YAP转录和表达, 这可能是乙型肝炎致癌机制之一. Wu等<sup>[25]</sup>研究发现, 肝内胆管癌YAP阳性表达率比肝细胞癌高, 高YAP表达与肿瘤大小、肝硬化、血管侵犯、肝内转移有密切联系. Li等<sup>[26]</sup>研究发现, YAP阴性的HCC患者行肝移植术后的无病生存率显著高于YAP阳性的, 且分析发现YAP是HCC肝移植术后肿瘤复发的独立预后指标.

Hippo信号转导通路核心作用就是让YAP失活, 当MST1/2在SAV1和MOB1A/1B辅助下依次磷酸化

LATS1/2时, 活化的LATS1/2能抑制YAP进入细胞核内发挥作用. Wang等<sup>[27]</sup>发现HCC组织中YAP水平与LATS1水平呈负相关, 且与正常组织相比, HCC组织中表达的YAP水平显著升高, 提示YAP活性下降进一步促进HCC形成. Lu等<sup>[28]</sup>研究发现, MST1/2功能均失活的突变小鼠肝脏进行性增大, 长期监测可发现多个肿瘤病灶, 在了Sav1功能失活的小鼠上也出现类似的结果, 证明了MST1/2要靠Sav1介导才可以活化, 而且肝细胞的恶性增殖与MST1/2和 Sav1失活有关.

## 3 Notch信号转导通路

Notch信号转导通路与肝脏发育、损伤修复、纤维化密切相关, 在慢性损伤作用下, 促进病理性修复过程, 导致肝纤维化、结构破坏和HCC发生<sup>[29]</sup>.

人类Notch信号转导通路由受体(Notch1-4)、配体(Jag1、2, DLL1、3、4)、细胞内效应分子(CSL-DNA结合蛋白)组成. 经典的Notch信号通路激活途径由两个相邻细胞的Notch受体与配体相互作用而激活, 由 $\gamma$ -分泌酶复合体酶和各种辅助因子裂解释放Notch受体的胞内结构域(the intracellular domain of Notch, ICN)至胞质中, 随后转运到细胞核中与CSL-DNA蛋白的结合使CSL蛋白由转录抑制物转变为转录激活物, 激活靶基因的转录, 发挥其在细胞增殖、分化、凋亡中的重要调节作用<sup>[30]</sup>, 影响多个器官的发育和功能.

同时, Notch信号转导通路在调控HCC的侵袭、转移等方面也发挥重要作用. Banerjee等<sup>[31]</sup>研究发现, Notch1和Jag-1在HCC组织中的表达明显高于癌旁和正常组织, 且Notch信号转导通路与肿瘤的淋巴结转移、静脉侵犯和肿瘤分化程度密切相关. Sun等<sup>[32]</sup>研究显示HCC细胞中Notch1突变率比正常组织高, Notch信号转导通路相关分子在超过80%的HCC组织中高表达, 明确了Notch1等相关信号蛋白在HCC早期诊断中的价值. 胡广军等<sup>[33]</sup>使用Notch信号转导通路阻断剂能显著降低HCC细胞在Transwell小室中迁移侵袭能力, 说明通过阻断Notch信号转导通路能有效抑制HCC细胞的侵袭迁移过程, 其机制可能是通过调节下游相关蛋白的表达抑制HCC细胞的转移和侵袭. 杨永光等<sup>[34]</sup>发现Notch3在HCC组织中明显高表达, 当沉默HCC QGY7701细胞Notch3表达后, HCC细胞侵袭转移能力明显减弱, 提示Notch3与HCC发生密切相关, 并参与HCC侵袭及转移. 张勇等<sup>[35]</sup>研究显示HCC患者中Notch1阳性表达率与HCC分化程度、卫星灶、门静脉癌栓、淋巴结转移、AJCC分期呈正相关, 说明Notch1参与了HCC的发展、浸润及转移, 对患者预后生存具有独立预测作用.

#### 4 Wnt信号转导通路

Wnt信号转导通路在胚胎形成、细胞增殖、分化和血管生成中起着重要作用。目前发现的Wnt信号转导通路主要分为经典Wnt途径和非经典Wnt途径, 经典Wnt途径也称为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 其中 $\beta$ -连接蛋白( $\beta$ -catenin)是HCC发生发展转移的关键因子, 由CTNNB1突变基因编码<sup>[36]</sup>。当Wnt蛋白与卷曲蛋白(frizzled, FZL)和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)结合后, 引起由结肠腺瘤样息肉病蛋白(adenomatous polyosis coli, APC)、糖原合成酶激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )、轴蛋白(axin)组成的GSK3 $\beta$ -APC-Axin蛋白酶体复合物裂解, 导致 $\beta$ -catenin在细胞质内积累并转移至细胞核内, 与cAMP应答元件结合因子结合蛋白(cyclic AMP response element binding factor binding protein, CBP)及T细胞转录因子/淋巴样增强因子(TCF/LEF)结合, 参与下游有关细胞增殖、迁移、细胞周期调控靶基因的转录, 其过表达诱导肿瘤的发生<sup>[37]</sup>。相反, 在正常生理情况下, GSK3 $\beta$ -APC-Axin蛋白酶体复合物磷酸化 $\beta$ -catenin并将其降解, 维持细胞内 $\beta$ -catenin稳定。

闪海霞等<sup>[38]</sup>研究发现 $\beta$ -catenin在HCC细胞的胞浆和细胞核内聚集高表达, 同时其异常表达与HCC是否合并肝硬化、肿瘤大小、术后复发、转移等具有密切联系。同时,  $\beta$ -catenin高表达也与CTNNB1突变基因有关, 研究<sup>[39]</sup>发现1/3的HCC中有CTNNB1突变基因, 导致了 $\beta$ -catenin过表达, 促进HCC发生。HCV可以通过诱导miR-155表达激活Wnt信号, 导致 $\beta$ -catenin在核内积聚促进肝细胞增殖, 从而诱导HCC发生<sup>[40]</sup>。还有研究<sup>[41,42]</sup>发现Wnt3蛋白在大多数HCC组织中呈现高表达, 某些miRNAs可通过下调Wnt3表达抑制HCC的增殖和转移, 如miR-1247-5<sup>[43]</sup>等, 这都提示了Wnt蛋白与HCC发生有关。

但值得注意的是, 不是所有Wnt蛋白家族成员都促进HCC发生发展, 如目前已知的Wnt5a在HCC组织中低表达, 且Wnt3蛋白表达呈负相关<sup>[44]</sup>, 其机制可能通过非经典Wnt信号途径起作用<sup>[45]</sup>, 提示Wnt5a对HCC发生有抑制作用。同时, APC在体内负性调节 $\beta$ -catenin水平, 对维持 $\beta$ -catenin水平有重要作用, 编码的APC基因在HCC中高度突变。一项分析显示<sup>[46]</sup>, APC基因启动子甲基化与HCC风险强关联。另有研究<sup>[47,48]</sup>指出, 在HCC组织中APC基因启动子高度甲基化, 突变的APC基因无法编码APC蛋白, 致使APC蛋白表达下降,  $\beta$ -catenin水平升高, 诱导HCC发生。还有研究<sup>[49]</sup>发现, LncRNA-H19能抑制HCC细胞HepG2的增殖, 促进HepG2细胞凋亡, 其机制可能与抑制Wnt信号通路有关<sup>[50]</sup>。综上所述, 研究抑

制经典Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导通路的靶向药物可以为HCC靶向治疗提供方向。

#### 5 核转录因子- $\kappa$ B信号转导通路

慢性病毒性肝炎是导致HCC发生的主要病因, 由肝炎演变成HCC的长期慢性炎症过程中, 核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)信号转导通路是促进HCC形成的重要环节。

NF- $\kappa$ B信号转导通路是一条高度保守的进化通路, 首先在黑腹果蝇中发现, 在免疫和炎症反应的调节中起关键性作用, 人NF- $\kappa$ B家族由5个亚基组成: p50、p52、cRel、p65(也称为RelA)和RelB, 分别由NFKB1、NFKB2、REL、RELA和RELB基因编码<sup>[51]</sup>。各亚基之间可组合成同源或异源二聚体发挥作用, 其中最常见的是NF- $\kappa$ B二聚体是p65与p50组成的异源二聚体<sup>[52]</sup>。NF- $\kappa$ B抑制因子(inhibitor of kappaB, I $\kappa$ B)是一类NF- $\kappa$ B抑制蛋白, 其家族成员包括I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$ 、I $\kappa$ B $\lambda$ 、I $\kappa$ B $\epsilon$ 、I $\kappa$ BNS、Bcl-3、I $\kappa$ B $\zeta$ , 在无外界信号激活情况下, I $\kappa$ B $\alpha$ 与NF- $\kappa$ B结合, 阻碍其进入细胞核内与DNA结合<sup>[53]</sup>。经典NF- $\kappa$ B信号转导通路激活途径在炎症反应中最常见, 在病毒、细菌脂多糖、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白介素(interleukin, IL)-1等各种炎症因子的刺激下, 激活I $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK), 活化的IKK将I $\kappa$ B两个丝氨酸残基(Ser32和Ser36)磷酸化, 使其通过泛素酶途径降解, 游离的NF- $\kappa$ B进入细胞核, 激活下游基因转录。

顾星等<sup>[54]</sup>从鼠肝细胞恶性转化模型中研究发现, 在肝细胞进展到HCC过程中, 该通路关键分子NF- $\kappa$ B和TNF $\alpha$ 表达呈进行性增加, 从良性肝病到HCC患者的血清NF- $\kappa$ B、TNF $\alpha$ 表达水平显著增加, 其临床病理学特征显示两者表达与HBV感染显著相关, 提示NF- $\kappa$ B通路于HCC发生、发展关系十分密切。同时, NF- $\kappa$ B信号转导通路不仅参与HCC自身免疫和慢性炎症, 还有HCC转移有关。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是降解细胞外基质的重要物质, 在肿瘤的侵袭转移中起关键作用, Tang等<sup>[55]</sup>通过实验发现, 14-3-3 $\beta$ 蛋白在HCC组织中过表达可激活NF- $\kappa$ B信号通路, 从而进一步上调MMP-2和MMP-9的表达, 促进HCC的转移, 提示在治疗上可通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路激活从而抑制HCC转移。长期大量饮酒被认为是HCC的重要危险因素, 与HCC的进展和转移有关, 其机制可能与激活NF- $\kappa$ B信号通路, 从而导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)过表达, 促进HCC侵犯和转移<sup>[56]</sup>。

## 6 VEGF信号转导通路

VEGF信号转导通路是刺激肿瘤血管生成的重要通路, 首先由Ferrara和Henzel教授在牛垂体滤泡细胞中发现, 目前发现其家族成员包括VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF). VEGF通过与VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)结合发挥作用, VEGFR属于酪氨酸蛋白激酶家族, 主要包括3种类型: VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3. VEGFR-1和VEGFR-2主要表达在血管内皮细胞, 而VEGFR-3主要表达在淋巴细胞内<sup>[57]</sup>.

当HCC迅速生长时, 需要大量的氧气和营养物质供应, 此时肿瘤血管生成不能满足HCC生长需要, 从而形成缺氧的微环境. 缺氧是肿瘤血管生成的关键微环境因子, 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的同分异构体 HIF-1 $\alpha$ 和HIF-1 $\beta$ 二聚化形成转录因子结合到VEGF基因, 诱导VEGF转录和翻译, 活化的VEGF结合到VEGFR-1和VEGFR-2, 激活多条信号转导通路, 促使细胞增殖和迁移、新生血管形成<sup>[58,59]</sup>. 杨涛等<sup>[60]</sup>研究发现, HCC组织中HIF-1 $\alpha$ 和VEGF高度表达, 且两者间呈正相关, 与肿瘤分期、转移密切相关, 证实了HIF-1诱导VEGF表达. 王育蓉等<sup>[61]</sup>发现HCC细胞中的转录因子Sp1和VEGF表达在低氧后随着时间推移逐渐升高, 说明低氧可能通过促进核转录因子Sp1表达, 进而促进VEGF转录. 淋巴结转移也是HCC转移的重要形式, VEGF-C是HCC淋巴结转移的独立危险因素<sup>[62]</sup>, VEGF-C与受体VEGFR-3结合促进癌周淋巴管形成, 导致HCC淋巴转移<sup>[63]</sup>. 还有研究表明<sup>[64-66]</sup>, 通过下调VEGF表达, 可以明显抑制HCC细胞的增殖, 提示可以通过研究VEGF信号通路抑制剂, 为HCC靶向治疗提供方向. 目前, 针对阻断VEGFR的新型靶向药物索拉非尼已经广泛应用于临床, 为广大HCC晚期的患者带来福音, 临床研究显示, 搭配传统化疗药物联合使用能有效改善HCC患者病情, 提高患者生存率<sup>[67]</sup>.

## 7 PI3K/Akt/mTOR信号转导通路

PI3K/Akt/mTOR信号转导通路包括磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)又称为Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), 其在细胞生长、代谢、存活、转移和对化疗耐药等许多重要细胞过程发挥重要调控作用. PI3K由p110催化亚基和p85调节亚基组成, 当其受到各类生长因子如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), RTK, c-Met等激活时, 在细胞膜上磷酸化磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸(phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP2)产生第二信

使磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-bisphosphate, PIP3). Akt是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 包括Akt1、Akt2、Akt3. 活化后的PIP3将其募集到细胞膜上, 由磷酸肌醇依赖蛋白激酶1磷酸化激活, 进一步激活下游效应分子mTOR.

mTOR是一种高度保守的蛋白激酶, 包括两个蛋白复合物mTORC1和mTORC2, mTOR1通过调节p70核糖体蛋白S6激酶1和真核翻译因子4e结合蛋白1诱导蛋白合成和细胞生长<sup>[68]</sup>. PTEN是该通路的抑癌基因, 可以通过将PIP3去磷酸化负性调节Akt活性<sup>[69]</sup>. 大量研究<sup>[70]</sup>表明, HCC患者中PI3K/Akt/mTOR信号通路频繁激活, 约有半数的HCC PTEN失活和mTOR高表达. Bassullu等<sup>[71]</sup>研究发现, 50例HCC患者中全部都有PI3K表达, 有30% mTOR表达阳性, 56% PTEN基因缺失. 同样的, 于慧敏等<sup>[72]</sup>研究发现, 约71% HCC组织的AKT表达, 77% mTOR表达, 两者表达率显著高于癌旁组织, 并呈现正相关关系. 乙型肝炎病毒也可能通过激活PI3K/Akt/mTOR信号转导通路促进HCC形成, 研究发现<sup>[73]</sup>HBX在促进HCC细胞增殖的同时也上调PI3K及AKT表达. 所有这些研究都提示PI3K/Akt/mTOR通路的激活可能在功能上促进HCC的进展. 目前, PI3K/Akt/mTOR在HCC中通路广泛激活的细胞机制尚未完全清楚. 然而, 上游受体激酶的激活被认为是一个关键的机制, 其中包括肝细胞生长因子受体(cellular-mesenchymal to epithelial transition factor, c-Met)和EGFR等过表达, 研究发现<sup>[74]</sup>, 约80%的HCC患者c-Met过表达, 同样, 有约50% EGFR表达阳性<sup>[75]</sup>. c-Met和EGFR通过与其配体结合后激活包括PI3K/Akt/mTOR在内的其他信号转导通路介导HCC发生, 近年来, 一种作用于EGFR的新型酪氨酸酶抑制剂拉帕替尼被证实在HBX上存在敏感点<sup>[76]</sup>, 这为进行大规模的临床试验提供了依据. 而c-Met的特异性抑制剂Tivantinib目前临床试验较少.

## 8 Hedgehog信号转导通路

Hedgehog信号转导通路在研究果蝇时发现的一条高度保守的细胞信号通路, 该通路在胚胎发育过程中起了关键性作用, 参与细胞生长、分化、血管形成等生理过程<sup>[77]</sup>. 人类Hedgehog通路由配体、跨膜蛋白受体、核转录因子三部分组成, 配体是一种分泌性糖蛋白, 分别为Sonic Hedgehog(SHH)蛋白、Indian Hedgehog(IHH)蛋白和Desert Hedgehog(DHH)蛋白, 在人体分布和研究最多是SHH蛋白; 跨膜蛋白受体由Patched(PTCH)受体和Smoothed(SMO)蛋白组成<sup>[78]</sup>; 核转录因子由Glioma(Gli)蛋白家族组成, 分为Gli1、Gli2、Gli3, 激活后的Gli1和Gli2进入细胞核内参与转录激活, 而Gli3抑

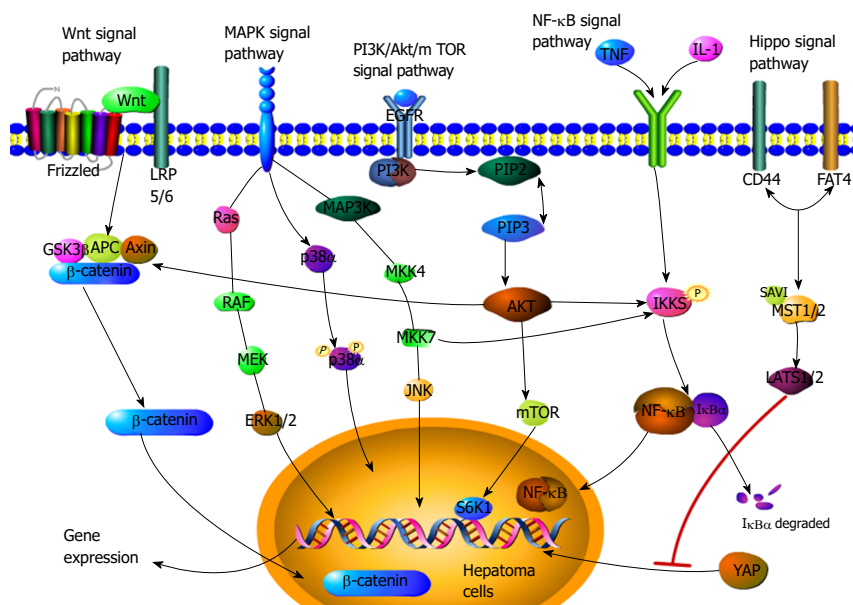


图1 部分肝癌信号转导通路间的相互联系。MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; NF-κB: 核转录因子-κB; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素; LRP: 脂蛋白受体相关蛋白; EGFR: 表皮生长因子受体。

制转录<sup>[79]</sup>。正常情况下, Hedgehog信号通路处于未激活状态, 细胞和组织中缺乏SHH配体, 此时PTCH通过与SMO结合, 抑制SMO蛋白活性, 从而抑制靶基因的转录。当受到外来刺激信号或者细胞受损时, 细胞通过旁分泌或者自分泌形式释放SHH配体与PTCH结合, 解除对SMO蛋白对Gli的抑制作用, 激活Gli进入细胞核内继而激活下游靶基因启动转录过程。

研究发现<sup>[80]</sup>, 肝脏在损伤状态下激活Hedgehog信号通路, 启动纤维化修复, 引起肝硬化甚至HCC的发生。SHH作为启动激活配体, 有多项研究发现<sup>[81-83]</sup>, SHH在HCC组织和细胞中呈现高表达, 且与预后相关, 使用SHH配体阻断剂或者敲除SHH基因可有效抑制HCC细胞生长并诱导细胞凋亡。此外, 研究表明<sup>[84,85]</sup>通路下游的Gli蛋白家族Gli1和Gli2可能通过促进细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和上调MMPs表达促进HCC侵袭和转移, 这与其他信号转导通路机制是类似的, Gli也可作为评估HCC预后的一项重要指标。以上研究都进一步证实了Hedgehog信号通路激活在促进HCC增殖和转移方面发挥重要作用。

## 9 结论

综上所述, HCC是一个多因素参与, 多途径形成的复杂病理发展过程。过去有大量研究已发现许多信号通路参与了HCC形成的调控, 本文初步探讨了MAPK, Hippo, Notch, Wnt, NF-κB, VEGF和PI3K/Akt/mTOR, Hedgehog这八条信号通路与HCC的相关性。正常情况下, 大部分信号通路都正常控制着肝细胞的自我更新和生理活动,

当各种致病因素激活或者抑制这些信号通路时, 它们就会在影响HCC细胞增殖、侵袭、转移、凋亡等方面发挥着不同作用。然而实际上细胞中的信号转导通路网络异常复杂, 不仅受单个信号蛋白分子的调控, 还可能受到多个信号蛋白或信号通路网络的调控(图1)。因此, 随着分子生物学研究的深入和技术发展, 笔者认为今后HCC信号转导通路的研究工作重点, 可能是进一步深入地研究各个信号转导通路在肿瘤发生发展中的具体分子机制, 同时探讨各信号分子之间的相互联系以及在HCC形成过程中的共同作用。相信这样的研究将有助于我们进一步了解HCC的发生发展机制以及发掘更多潜在的HCC靶向治疗途径, 为其治疗靶点提供新的科学依据, 更好地指导我们的临床工作。

## 10 参考文献

- 1 朱笑生, 刘文超. 原发性肝癌全球流行情况和危险因素的新进展. 现代肿瘤医学 2018; 26: 2297-2301 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.14.039]
- 2 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005]
- 3 黄赞松, 仇仪英, 周喜汉. 原发性肝癌现代医学治疗的研究进展. 医学综述 2012; 18: 4169-4172
- 4 杨雪梅, 文彬, 孙海涛, 陈冠新, 孙嘉玲, 陈炜聪, 贺松其. 肝癌前病变与肝卵圆细胞上皮间质转化的相关研究进展. 广东医学 2018; 39: 2236-2239 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.14.038]
- 5 杨哲, 李建基, 黄赞松. 原发性肝癌靶向药物治疗试验与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 450-458 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i7.450]
- 6 李建基, 杨哲, 黄赞松. 原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 643-650 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i10.643]



- 7 黄桂柳, 冯巍巍, 黄赞松, 周喜汉, 覃月秋. 苦参素通过线粒体凋亡通路影响肝癌耐药细胞株HepG2/ADM化学治疗的耐药性. *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 216-218 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.010]
- 8 Akasaka E, Takekoshi S, Horikoshi Y, Toriumi K, Ikoma N, Mabuchi T, Tamiya S, Matsuyama T, Ozawa A. Protein oxidative damage and heme oxygenase in sunlight-exposed human skin: roles of MAPK responses to oxidative stress. *Tokai J Exp Clin Med* 2010; 35: 152-164 [PMID: 21319047]
- 9 次旦旺久, 林坤, 卢再鸣, 赵相轩, 王晓明. MAPK信号通路在肝癌发生发展及治疗中的作用. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 1810-1813 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.09.040]
- 10 Delire B, Stärkel P. The Ras/MAPK pathway and hepatocarcinoma: pathogenesis and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 609-623 [PMID: 25832714 DOI: 10.1111/eci.12441]
- 11 Kim JS, Choi GH, Jung Y, Kim KM, Jang SJ, Yu ES, Lee HC. Downregulation of Raf-1 kinase inhibitory protein as a sorafenib resistance mechanism in hepatocellular carcinoma cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144: 1487-1501 [PMID: 29858683 DOI: 10.1007/s00432-018-2672-y]
- 12 刘洪琪, 李宪忠. 肝癌细胞下调IGF-1活性因子对Ras癌基因诱导小鼠肝肿瘤影响分析. *重庆医学* 2018; 47: 2773-2776 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.21.003]
- 13 赵小丽, 高鹏, 刘俊华, 周凤蕊, 王佳乐, 李广明. MST4表达对MHCC97H肝癌细胞细胞因子、ERK蛋白、p-ERK蛋白表达的影响及其意义. *天津医科大学学报* 2019; 25: 124-127
- 14 Seki E, Brenner DA, Karin M. A liver full of JNK: signaling in regulation of cell function and disease pathogenesis, and clinical approaches. *Gastroenterology* 2012; 143: 307-320 [PMID: 22705006 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.004]
- 15 Wang SN, Lee KT, Tsai CJ, Chen YJ, Yeh YT. Phosphorylated p38 and JNK MAPK proteins in hepatocellular carcinoma. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 1295-1301 [PMID: 23033928 DOI: 10.1111/eci.12003]
- 16 蒙丽恒, 黄耀, 徐梦婕, 周嘉, 李励, 秦映芬. 2型糖尿病合并肝癌患者癌组织RAGE、MKK7、JNK1表达变化及意义. *山东医药* 2017; 57: 1-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.08.001]
- 17 Chang Q, Zhang Y, Beezhold KJ, Bhatia D, Zhao H, Chen J, Castranova V, Shi X, Chen F. Sustained JNK1 activation is associated with altered histone H3 methylations in human liver cancer. *J Hepatol* 2009; 50: 323-333 [PMID: 19041150 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.037]
- 18 Koul HK, Pal M, Koul S. Role of p38 MAP Kinase Signal Transduction in Solid Tumors. *Genes Cancer* 2013; 4: 342-359 [PMID: 24349632 DOI: 10.1177/1947601913507951]
- 19 孟燕, 魏娟, 曹风军. 缺氧对人肝癌HepG2细胞凋亡及p38MAPK通路的影响. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 3700-3703 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.23.003]
- 20 Song MK, Park YK, Ryu JC. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-mediated upregulation of hepatic microRNA-181 family promotes cancer cell migration by targeting MAPK phosphatase-5, regulating the activation of p38 MAPK. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 273: 130-139 [PMID: 23993976]
- 21 Liu AM, Xu MZ, Chen J, Poon RT, Luk JM. Targeting YAP and Hippo signaling pathway in liver cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 855-868 [PMID: 20545481 DOI: 10.1517/14728222.2010.499361]
- 22 Meng Z, Moroishi T, Guan KL. Mechanisms of Hippo pathway regulation. *Genes Dev* 2016; 30: 1-17 [PMID: 26728553 DOI: 10.1101/gad.274027.115]
- 23 钟杰, 郑进方, 周开伦, 李灼日. Hippo信号通路在肝癌中的研究进展. *中国热带医学* 2015; 15: 251-253
- 24 Wu Y, Zhang J, Zhang H, Zhai Y. Hepatitis B virus X protein mediates yes-associated protein 1 upregulation in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2016; 12: 1971-1974 [PMID: 27602122 DOI: 10.3892/ol.2016.4885]
- 25 Wu H, Liu Y, Jiang XW, Li WF, Guo G, Gong JP, Ding X. Clinicopathological and prognostic significance of Yes-associated protein expression in hepatocellular carcinoma and hepatic cholangiocarcinoma. *Tumour Biol* 2016; 37: 13499-13508 [PMID: 27465555 DOI: 10.1007/s13277-016-5211-y]
- 26 Li H, Wang S, Wang G, Zhang Z, Wu X, Zhang T, Fu B, Chen G. Yes-associated protein expression is a predictive marker for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Dig Surg* 2014; 31: 468-478 [PMID: 25632982 DOI: 10.1159/000370252]
- 27 Wang C, Zhu ZM, Liu CL, He XJ, Zhang HY, Dong JH. Knockdown of yes-associated protein inhibits proliferation and downregulates large tumor suppressor 1 expression in MHCC97H human hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2015; 11: 4101-4108 [PMID: 25625370 DOI: 10.3892/mmr.2015.3257]
- 28 Lu L, Li Y, Kim SM, Bossuyt W, Liu P, Qiu Q, Wang Y, Halder G, Finegold MJ, Lee JS, Johnson RL. Hippo signaling is a potent in vivo growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 1437-1442 [PMID: 20080689 DOI: 10.1073/pnas.0911427107]
- 29 Geisler F, Strazzabosco M. Emerging roles of Notch signaling in liver disease. *Hepatology* 2015; 61: 382-392 [PMID: 24930574 DOI: 10.1002/hep.27268]
- 30 Huang Q, Li J, Zheng J, Wei A. The Carcinogenic Role of the Notch Signaling Pathway in the Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer* 2019; 10: 1570-1579 [PMID: 31031867 DOI: 10.7150/jca.26847]
- 31 Banerjee D, Hernandez SL, Garcia A, Kangsamaksin T, Sbiroli E, Andrews J, Forrester LA, Wei N, Kadenhe-Chiweshe A, Shawber CJ, Kitajewski JK, Kandel JJ, Yamashiro DJ. Notch suppresses angiogenesis and progression of hepatic metastases. *Cancer Res* 2015; 75: 1592-1602 [PMID: 25744722 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1493]
- 32 Sun L, Sun G, Yu Y, Coy DH. Is Notch Signaling a Specific Target in Hepatocellular Carcinoma? *Anticancer Agents Med Chem* 2015; 15: 809-815 [PMID: 25642981]
- 33 胡广军, 刘建中, 时玲玲, 陈辉, 孙清森. 阻断Notch信号通路对肝癌细胞迁移和COX-2蛋白表达的影响. *临床和实验医学杂志* 2018; 17: 132-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.02.007]
- 34 杨永光, 鲁才杰, 刘丽娟, 贺翊峰, 张剑, 林满洲, 李明意. Notch3通过Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路介导基质金属蛋白酶-2/基质金属蛋白酶-9调控肝癌侵袭转移. *中华实验外科杂志* 2018; 35: 655-658 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.04.018]
- 35 张勇, 王德盛, 周亮, 孙伟, 王建锋, 韩炜, 苟泽鹏, 祝普利. Notch1在肝癌组织中的表达情况及其临床意义. *中华消化外科杂志* 2013; 12: 378-382 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.05.013]
- 36 周威, 熊奇如. Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路重要分子及其靶基因在原发性肝癌中的作用机制. *肝胆外科杂志* 2013; 21: 150-155 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2013.02.025]
- 37 Khalaf AM, Fuentes D, Morshid AI, Burke MR, Kaseb AO, Hassan M, Hazle JD, Elsayes KM. Role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in hepatocellular carcinoma, pathogenesis, and clinical significance. *J Hepatocell Carcinoma* 2018; 5: 61-73 [PMID: 29984212 DOI: 10.2147/JHC.S156701]
- 38 闪海霞, 朱幼英, 范崇桂, 张怀宏. Wnt信号通路对肝细胞肝癌的影响. *广东医学* 2016; 37: 572-574
- 39 Dahmani R, Just PA, Perret C. The Wnt/ $\beta$ -catenin pathway as a therapeutic target in human hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 709-713 [PMID: 21778132 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.05.010]
- 40 Zhang Y, Wei W, Cheng N, Wang K, Li B, Jiang X, Sun S. Hepatitis C virus-induced up-regulation of microRNA-155 promotes hepatocarcinogenesis by activating Wnt signaling.

- Hepatology* 2012; 56: 1631-1640 [PMID: 22610915 DOI: 10.1002/hep.25849]
- 41 Bengochea A, de Souza MM, Lefrançois L, Le Roux E, Galy O, Chemin I, Kim M, Wands JR, Trepo C, Hainaut P, Scaozec JY, Vitvitski L, Merle P. Common dysregulation of Wnt/Frizzled receptor elements in human hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2008; 99: 143-150 [PMID: 18577996 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604422]
- 42 Kim M, Lee HC, Tsedensodnom O, Hartley R, Lim YS, Yu E, Merle P, Wands JR. Functional interaction between Wnt3 and Frizzled-7 leads to activation of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *J Hepatol* 2008; 48: 780-791 [PMID: 18313787 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.12.020]
- 43 Chu Y, Fan W, Guo W, Zhang Y, Wang L, Guo L, Duan X, Wei J, Xu G. miR-1247-5p functions as a tumor suppressor in human hepatocellular carcinoma by targeting Wnt3. *Oncol Rep* 2017; 38: 343-351 [PMID: 28586038 DOI: 10.3892/or.2017.5702]
- 44 Wang L, Yao M, Fang M, Zheng WJ, Dong ZZ, Pan LH, Zhang HJ, Yao DF. Expression of hepatic Wnt5a and its clinicopathological features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 227-232 [PMID: 29709351 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.03.005]
- 45 Bi L, Liu X, Wang C, Cao Y, Mao R, Li P, Geng M. Wnt5a involved in regulation of the biological behavior of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 987-995 [PMID: 24696716]
- 46 Liu M, Cui LH, Li CC, Zhang L. Association of APC, GSTP1 and SOCS1 promoter methylation with the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24: 470-483 [PMID: 25853848 DOI: 10.1097/CEJ.000000000000121]
- 47 Xu B, Nie Y, Liu X, Feng S, Yang Z, Wang Z, Zheng Q, Luo X. Quantitative analysis of APC promoter methylation in hepatocellular carcinoma and its prognostic implications. *Oncol Lett* 2014; 7: 1683-1688 [PMID: 24765201 DOI: 10.3892/ol.2014.1951]
- 48 Csepregi A, Röcken C, Hoffmann J, Gu P, Saliger S, Müller O, Schneider-Stock R, Kutzner N, Roessner A, Malfertheiner P, Ebert MP. APC promoter methylation and protein expression in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 579-589 [PMID: 17973119 DOI: 10.1007/s00432-007-0321-y]
- 49 黎梨, 邓凤莲, 黄赞松, 廖俊, 李建基, 杨哲. 长链非编码RNA-H19调控人肝癌HepG2细胞增殖与凋亡. *右江民族医学院学报* 2019; 41: 15-19,25
- 50 罗政莲, 张开炯, 覃英, 陶华林. 长链非编码RNA H19在肿瘤中的研究进展. *临床检验杂志* 2016; 34: 205-207 [DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2016.03.13]
- 51 Luedde T, Schwabe RF. NF- $\kappa$ B in the liver--linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 108-118 [PMID: 21293511 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213]
- 52 曾伟, 付文广, 雷正明. NF- $\kappa$ B信号通路调节肝再生研究进展. *现代医药卫生* 2016; 32: 3311-3313 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.21.018]
- 53 赵运旺, 朱嘉宁. NF- $\kappa$ B信号通路研究进展. *甘肃科技* 2016; 32: 117-123,112 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0952.2016.21.048]
- 54 顾星, 姚敏, 王司晔, 时运, 董志珍, 邱历伟, 姚登福. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ /核因子- $\kappa$ B信号通路活化干预对肝癌细胞增殖的抑制作用. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 434-439 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.06.008]
- 55 Tang Y, Lv P, Sun Z, Han L, Zhou W. 14-3-3 $\beta$  Promotes Migration and Invasion of Human Hepatocellular Carcinoma Cells by Modulating Expression of MMP2 and MMP9 through PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B Pathway. *PLoS One* 2016; 11: e0146070 [PMID: 26730736 DOI: 10.1371/journal.pone.0146070]
- 56 Wang F, Yang JL, Yu KK, Xu M, Xu YZ, Chen L, Lu YM, Fang HS, Wang XY, Hu ZQ, Li FF, Kan L, Luo J, Wang SY. Activation of the NF- $\kappa$ B pathway as a mechanism of alcohol enhanced progression and metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2015; 14: 10 [PMID: 25622857 DOI: 10.1186/s12943-014-0274-0]
- 57 Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Sci STKE* 2001; 2001: re21 [PMID: 11741095 DOI: 10.1126/stke.2001.112.re21]
- 58 陈杰, 侯恩存. VEGF及其受体与肝细胞癌血管生成和抗血管治疗研究进展. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 498-502 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.03.048]
- 59 任勇军, 杨林, 翟昭华. VEGF在原发性肝癌介入治疗中的价值. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1582-1587 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2010.15.011]
- 60 杨涛, 贺小军, 谭凯, 杨振宇, 杜锡林. 肝癌组织中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF表达水平及临床意义. *肝胆外科杂志* 2017; 25: 467-470
- 61 王育蓉, 李艳艳, 卢仁隆. Sp1在低氧肝癌细胞血管内皮生长因子转录调控中的作用. *军事医学* 2017; 41: 572-575
- 62 Xiang ZL, Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Sun HC, Wu WZ, Tan YS. [Nuclear accumulation of CXCR4 and overexpressions of VEGF-C and CK19 are associated with a higher risk of lymph node metastasis in hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2010; 32: 344-349 [PMID: 20723431]
- 63 李易麟, 武晓彤, 黄波. VEGF-C/D及受体VEGFR-3与肝癌淋巴道转移的研究进展. *大连医科大学学报* 2016; 38: 402-406 [DOI: 10.11724/jdmu.2016.04.22]
- 64 Pan Z, Zhuang J, Ji C, Cai Z, Liao W, Huang Z. Curcumin inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting VEGF expression. *Oncol Lett* 2018; 15: 4821-4826 [PMID: 29552121 DOI: 10.3892/ol.2018.7988]
- 65 Yu HB, Zhang HF, Zhang X, Li DY, Xue HZ, Pan CE, Zhao SH. Resveratrol inhibits VEGF expression of human hepatocellular carcinoma cells through a NF-kappa B-mediated mechanism. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1241-1246 [PMID: 21410066]
- 66 赵海亮, 黄桂柳, 黄赞松, 周喜汉, 邓志华, 覃月秋. 苦参碱抑制人肝癌HepG2细胞增殖及其对VEGF、MMP-9表达的影响. *右江民族医学院学报* 2016; 38: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2016.01.001]
- 67 方阳阳, 荆洪英. 紫杉醇联合索拉非尼治疗原发性肝癌的临床观察. *中国医学创新* 2019; 16: 68-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.23.017]
- 68 Matsuoka T, Yashiro M. The Role of PI3K/Akt/mTOR Signaling in Gastric Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2014; 6: 1441-1463 [PMID: 25003395 DOI: 10.3390/cancers6031441]
- 69 Zhou Q, Lui VW, Yeo W. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2011; 7: 1149-1167 [PMID: 21992728 DOI: 10.2217/fon.11.95]
- 70 Bhat M, Sonenberg N, Gores GJ. The mTOR pathway in hepatic malignancies. *Hepatology* 2013; 58: 810-818 [PMID: 23408390 DOI: 10.1002/hep.26323]
- 71 Bassullu N, Turkmen I, Dayangac M, Yagiz Korkmaz P, Yasar R, Akyildiz M, Yaprak O, Tokat Y, Yuzer Y, Bulbul Dogusoy G. The Predictive and Prognostic Significance of c-erb-B2, EGFR, PTEN, mTOR, PI3K, p27, and ERCC1 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* 2012; 12: e7492 [PMID: 23162604 DOI: 10.5812/hepatmon.7492]
- 72 于慧敏, 李雪华. PI3K-AKT-mTOR信号通路在肝癌组织中的表达及意义. *国际医药卫生导报* 2019; 25: 1248-1251 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2019.08.020]
- 73 张斌, 丁慎华, 徐春江, 许智玲, 朱薇珊. HBx过表达对肝癌HepG2细胞AKT、PI3K表达的影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2019; 28: 159-162 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.02.008]
- 74 Chu JS, Ge FJ, Zhang B, Wang Y, Silvestris N, Liu LJ, Zhao CH, Lin L, Brunetti AE, Fu YL, Wang J, Paradiso A, Xu JM.

- Expression and prognostic value of VEGFR-2, PDGFR- $\beta$ , and c-Met in advanced hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 16 [PMID: 23552472 DOI: 10.1186/1756-9966-32-16]
- 75 高潺潺, 吴平平, 金潇潇. VEGF、EGFR在原发性肝癌中的表达及其临床意义. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2016; 36: 1436-1439 [DOI: 10.7655/NYDXBNS20161206]
- 76 Chen JY, Huang WC, Wei CT, Chien PH, Chen YJ. The C-Terminus of Hepatitis B Virus-encoded X Protein Is Required for Lapatinib Sensitivity in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Anticancer Res* 2019; 39: 721-726 [PMID: 30711950 DOI: 10.21873/anticancer.13168]
- 77 Kolluri A, Ho M. The Role of Glypican-3 in Regulating Wnt, YAP, and Hedgehog in Liver Cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 708 [PMID: 31428581 DOI: 10.3389/fonc.2019.00708]
- 78 栗昀, 贺劲松. Hedgehog信号通路在常见肝脏疾病中的基础研究进展. *医学综述* 2019; 25: 2327-2332 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.12.008]
- 79 Carpenter BS, Barry RL, Verhey KJ, Allen BL. The heterotrimeric kinesin-2 complex interacts with and regulates GLI protein function. *J Cell Sci* 2015; 128: 1034-1050 [PMID: 25588831 DOI: 10.1242/jcs.162552]
- 80 戴正宽, 李博飞, 陈斌. Hedgehog信号通路 with 肝细胞癌. *赣南医学院学报* 2017; 37: 326-330 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2017.02.046]
- 81 刘爱梅, 余功旺, 黄莉霞, 孙艳, 迟作华. 阻断Sonic Hedgehog信号对不同的人肝癌细胞生长的影响. *中国病理生理杂志* 2016; 32: 208-214 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.02.003]
- 82 倪卓然, 谢坤, 赵红川, 朱立新, 耿小平. 肝细胞癌组织中 Shh、Gli1、Snail、E-cadherin表达的临床研究. *安徽医科大学学报* 2016; 51: 536-541 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.04.017]
- 83 Chen Y, Zhu W. Knockdown of the Sonic Hedgehog (SHH) Gene Inhibits Proliferation of Hep3B and SMMC-7721 Hepatocellular Carcinoma Cells via the PI3K/Akt/PCK1 Signaling Pathway. *Med Sci Monit* 2019; 25: 6023-6033 [PMID: 31406102 DOI: 10.12659/MSM.914768]
- 84 陈斌, 李博飞, 胡志强. Gli1与p-AKT在肝癌组织中的表达及其与肝癌侵袭转移的关系. *中华普通外科杂志* 2019; 34: 540-541 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.06.021]
- 85 李悦, 张宇, 曹良启, 薛平, 胡以则, 张大伟. Hedgehog信号通路转录因子Gli2表达对肝癌进展和生存预后的影响. *中华普通外科学文献(电子版)* 2016; 10: 174-178

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## 某三级医院老年胃食管反流病患者夜间反流与睡眠障碍关系分析

盛雪芬

盛雪芬, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321000

盛雪芬, 主管护师, 主要从事精神科疾病临床的工作.

作者贡献分布: 本文由盛雪芬独立完成.

通讯作者: 盛雪芬, 主管护师, 321000, 浙江省金华市宾虹西路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. shengxuefenjh@126.com  
电话: 0579-82273755

收稿日期: 2019-10-11

修回日期: 2019-10-17

接受日期: 2019-10-25

在线出版日期: 2019-11-08

### Relationship between night reflux and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary hospital

Xue-Fen Sheng

Xue-Fen Sheng, Jinhua Second Hospital of Zhejiang Province, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xue-Fen Sheng, Chief Nurse, Jinhua Second Hospital of Zhejiang Province, No. 158, Fangyan Street, West Binhong Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. shengxuefenjh@126.com

Received: 2019-10-11

Revised: 2019-10-17

Accepted: 2019-10-25

Published online: 2019-11-08

### Abstract

#### BACKGROUND

The reflux symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) seriously affect the quality of life of patients. Daytime reflux is obvious, but the duration of reflux

is short, which has little impact on the quality of life. Although the frequency of nocturnal regurgitation is low, its duration is long, which seriously affects the sleep quality of patients. Therefore, GERD nocturnal regurgitation has become one of clinical research hotspots and an important problem to be solved.

#### AIM

To observe the relationship between night reflux and sleep disturbance in elderly patients with GERD in a tertiary hospital.

#### METHODS

Two hundred and forty elderly patients with gastroesophageal reflux admitted to the Second Jinhua Hospital of Zhejiang Province from February 2017 to August 2019 were selected as subjects for investigation of the incidence of nocturnal reflux symptoms, manifestations of sleep disorders, and the relationship between nocturnal reflux and sleep disorders.

#### RESULTS

Of 240 cases of GERD included, 36 (15.0%) had no nocturnal reflux and 204 (85.0%) had. In the past 1 mo, nocturnal reflux developed on average once a week or less in 34 (16.67%) of 204 patients with nocturnal reflux, twice a week in 78 (38.24%), and > 2 times in 52 (25.49%). Of 36 cases without nocturnal reflux symptoms, 9 (25.0%) had a sleep disorder, while all 204 (100.0%) cases with nocturnal reflux suffered from a sleep disorder. The incidence of sleep disorder was significantly higher in patients with nocturnal reflux than in those without ( $P < 0.05$ ). Approximately 77.94% of the patients had decreased sleep quality. Daytime residual effect was found in 70.10% of patients. Sleep latency was prolonged in 55.88% of patients. When the latency was prolonged,

the time to sleep was mainly 30-40 min. The total sleep time was shortened in 53.92% of patients, most of whom had a sleep time of 4-5 h. Among the 204 GERD patients, 106 (51.96%) needed drug therapy for nocturnal reflux, including 36 (33.96%) patients taking rabeprazole orally, 20 (18.87%) taking omeprazole orally, 30 (28.30%) taking cimetidine orally, and 20 (18.87%) taking sleeping pills orally, with an effective rate of 96.23% (102/106).

### CONCLUSION

Nocturnal reflux may be one of the reasons affecting sleep disorders in elderly GERD patients. Proton pump inhibitor therapy can be administered in clinical practice.

Key Words: Tertiary hospital; Old age; Gastroesophageal reflux disease; Nocturnal reflux; Sleep disorders

Sheng XF. Relationship between night reflux and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary hospital. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1339-1343  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1339.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1339>

### 摘要

#### 背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)反流症状严重影响患者生活质量, 日间反流明显, 但反流时间较短, 对生活质量影响较小; 而夜间反流虽频率低, 但持续时间较长, 严重影响患者睡眠质量. 因此, GERD夜间反流影响睡眠已成为临床医护人员研究的热点之一, 也是当前急需解决的重要问题.

#### 目的

观察某三级医院老年GERD患者夜间反流与睡眠障碍关系分析.

#### 方法

选择2017-02/2019-08在浙江省金华市第二医院就诊的老年胃食管反流患者240例为研究对象进行调查, 包括夜间反流症状发生率, 睡眠障碍的表现及夜间反流与睡眠障碍的关系.

#### 结果

240例老年GERD患者中无夜间反流者36例(15.0%), 有夜间反流者204例(85.0%); 过去1 mo内, 204例夜间反流GERD患者平均每周夜间反流发生次数≤1次者34例(16.67%), 2次者78例(38.24%), >2次者52例(25.49%). 36例无夜间反流症状者中9例(25.0%)存在睡眠障碍. 204例有夜间反流症状者204例(100.0%), 均存在睡眠障碍, 睡眠障碍发生率明显高于无夜间反流症状者, 差异比较有统计学意义( $P<0.05$ ). 77.94%的患者存在睡眠质量下降; 70.10%的患者存在日间残留效应; 55.88%的患者睡眠潜伏期延长; 潜伏期延

长时以入睡时间30-40 min为主; 53.92%的患者总睡眠时间缩短, 多为4-5 h; 51.96%的患者存在睡眠维持障碍, 每周夜醒4-7次. 204例GERD患者夜间反流有106例(51.96%)需要药物治疗, 其中口服雷贝拉唑36例(33.96%), 口服奥美拉唑20例(18.87%), 口服西咪替丁片30例(28.30%), 口服安眠药20例(18.87%), 有效率达96.23%(102/106).

### 结论

夜间反流可能是影响老年GERD患者睡眠障碍的原因之一, 在临床中应重视质子泵抑制剂的治疗.

关键词: 某三级医院; 老年; 胃食管反流病; 夜间反流; 睡眠障碍

**核心提要:** GERD反流症状严重影响患者生活质量, 尤其是夜间反流严重影响患者睡眠质量. 因此, 探讨GERD夜间反流和睡眠障碍的关系已成为临床医护人员研究的热点之一.

盛雪芬. 某三级医院老年胃食管反流病患者夜间反流与睡眠障碍关系分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1339-1343  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1339.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1339>

### 0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见疾病之一, 主要以烧心、反流为临床表现. 有研究表明<sup>[1]</sup>, GERD患者日间反流明显, 但反流时间较短, 对生活质量影响较小; 而夜间反流虽频率低, 但持续时间较长, 严重影响患者睡眠质量. 由此可见, 夜间反流症状与睡眠障碍之间相互影响, 形成恶性循环, 加重病情<sup>[2]</sup>. 因此, GERD夜间反流影响睡眠已成为临床医护人员研究的热点之一, 也是当务之急需要解决的重要问题. 本研究对我院就诊的老年GERD患者夜间反流和睡眠障碍的关系进行分析, 现将结果报告如下.

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选择2017-02/2019-08在浙江省金华市第二医院就诊的老年胃食管反流患者240例为研究对象. 其中男性136例, 女性104例; 年龄61-78岁, 平均68.3岁±8.5岁; BMI为26.4-29.8kg/m<sup>2</sup>, 平均28.1 kg/m<sup>2</sup>±1.5 kg/m<sup>2</sup>. 病程1-10年, 平均5.4年±2.9年. 诊断均符合胃食管反流标准.

1.1.2 纳入标准: (1)近3月内行内镜检查发现有糜烂性食管炎者; (2)有典型夜间烧心, 反流等症状, 且胃食管无器质性病变者; (3)质子泵抑制剂经验性治疗阳性者; (4)意

识清楚,能正常交流,并愿意配合调查者;(4)均经过患者知情同意者;(5)均经过医院伦理委员会批准同意者。

1.1.3 排除标准:(1)无夜间反流,或胃食管有器质性病变者;(2)非老年患者;(3)既往有精神疾病史和严重神经系统疾病者;(4)胃食管有手术史者;(5)调查中配合欠佳者;(6)因肥胖、年龄因素影响睡眠者。

1.2 方法 由课题负责人制定问卷进行调查,包括夜间反流症状发生率,睡眠障碍的表现及夜间反流与睡眠障碍的关系。调查时认真向患者讲解注意事项,要求患者均独立完成问卷,于发放后24 h内收回。睡眠障碍诊断标准<sup>[3]</sup>:符合下列条件之一者即认为存在睡眠障碍:(1)睡眠质量下降,表现为睡眠浅,多梦等;(2)日间残留效应,表现为次日感到头昏、精神不振、嗜睡、乏力等;(3)睡眠潜伏期延长(入睡时间超过30 min);(4)总睡眠时间缩短;(5)睡眠维持障碍。

**统计学处理** 采用SPSS 23.0软件分析数据。计数资料以(%)表示,采用卡方检验;计量资料以mean±SD表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 发放调查问卷240份,在24 h内回收问卷240份,问卷有效回收率为100%。

2.2 老年GERD患者反流症状分布特点 240例老年GERD患者中无夜间反流者36例(15.0%),有夜间反流者204例(85.0%);过去1 mo内,204例夜间反流GERD患者每周夜间反流发生次数≤1次者34例(16.67%),2次者78例(38.24%),>2次者52例(25.49%)。

2.3 老年GERD患者反流情况与睡眠障碍的关系 36例无夜间反流症状者中9例(25.0%)存在睡眠障碍。204例有夜间反流症状者204例(100.0%),均存在睡眠障碍,睡眠障碍发生率明显高于无夜间反流症状者,差异比较有统计学意义( $P<0.05$ )。77.94%的患者存在睡眠质量下降;70.10%的患者存在日间残留效应;55.88%的患者睡眠潜伏期延长;潜伏期延长时以入睡时间30-40 min为主;53.92%的患者总睡眠时间缩短,多为4-5 h;51.96%的患者存在睡眠维持障碍,每周夜醒4-7次(表1)。

2.4 老年GERD患者夜间反流用药情况分析 204例GERD患者夜间反流有106例(51.96%)需要药物治疗,其中口服雷贝拉唑36例(33.96%),口服奥美拉唑20例(18.87%),口服西咪替丁片30例(28.30%),口服安眠药20例(18.87%),有效率达96.23%(102/106)。

## 3 讨论

GERD是指胃、十二指肠内容物反流至食管引起的不适症状和(或)并发症,多见于老年患者。本研究对240

例老年GERD患者进行调查分析,发现夜间反流者存在睡眠障碍者204例(85.0%),明显高于无夜间反流者25.0%( $P<0.05$ )。由此可见,夜间反流和睡眠障碍密切相关,这可能与入睡后胃电节律明显紊乱,胃排空延迟,胃内张力增加,出现反流,反流时间较长,食管清除能力下降所致<sup>[4,5]</sup>。有研究表明<sup>[6,7]</sup>,长时间食管反流容易导致患者出现声音嘶哑、喉炎及慢性咳嗽等并发症,严重危害患者身心健康。基于以上认识,结合国内GERD患者夜间反流症状发生率较高的特点,促使我们有效控制夜间反流,提高患者睡眠质量是当务之急解决的实际问题。

有研究表明<sup>[8,9]</sup>,日间清醒状态下反流多发生在餐后,时间较短,反流物很快被清除;而夜间反流频率较低,时间较长,需长时间才能被清除,因此容易损伤食管黏膜,加重反流。夜间反流容易唤醒患者,其有双重保护作用,一是加快清除反流物,一是防止误吸,对机体有保护作用,如此反复被唤醒将影响患者睡眠质量。本研究发现,过去1 mo内夜间反流GERD患者每周夜间反流发生次数≤1次者34例(16.67%),2次者78例(38.24%),>2次者52例(25.49%),将不同程度的影响患者睡眠质量。这可能与入睡后吞咽动作停止,唾液分泌量减少有关,唾液中的黏液,碳酸盐及上皮细胞生长因子对食管上皮细胞具有保护作用<sup>[10]</sup>。

国外学者研究表明<sup>[11,12]</sup>,入睡后食管近端反流明显高于卧位时的清醒状态。本研究结果表明,夜间反流患者中85%存在睡眠障碍。有学者报道<sup>[13-15]</sup>,65%的GERD夜间反流患者存在睡眠障碍。提示夜间反流可能是导致患者睡眠障碍的原因之一。尽管目前对夜间反流和睡眠障碍的发生机制尚未明确报道,但二者相互影响,容易恶性循环。采取合理的干预措施能有效改善患者睡眠质量。本研究针对存在睡眠障碍的老年GERD患者采用口服雷贝拉唑、奥美拉唑、西咪替丁片和安眠药后明显提高临床有效率,从而改善睡眠质量。

本研究不足之处是样本量小,纳入对象均为老年患者,且为单中心研究,今后将进一步进行多中心研究,扩大样本量,纳入患者不仅仅限于老年GERD患者,以更好的为临床大数据提供客观依据。

### 文章亮点

#### 实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者日间反流明显,但反流时间较短,对生活质量影响较小;而夜间反流虽频率低,但持续时间较长,严重影响患者睡眠质量。因此,对老年GERD患者夜间反流和睡眠障碍的关系进行探讨分析具有重要意义。

表 1 老年GERD患者夜间反流情况与睡眠障碍的关系(n = 204, n (%))

睡眠障碍表现	有	无
睡眠质量下降	159 (77.94)	45 (22.06)
日间残留效应	143 (70.10)	61 (29.90)
睡眠潜伏期延长	114 (55.88)	90 (44.12)
总睡眠时间缩短	110 (53.92)	94 (46.08)
睡眠维持障碍	106 (51.96)	98 (48.04)

**实验动机**

旨在探讨老年GERD患者夜间反流与睡眠障碍关系分析, 以为临床治疗提供参考价值。

**实验目标**

观察老年GERD患者夜间反流与睡眠障碍相关性。

**实验方法**

对老年GERD患者夜间反流症状发生率, 睡眠障碍的表现及夜间反流与睡眠障碍的关系.进行调查分析。

**实验结果**

240例GERD患者中夜间反流者较多, 占85.0%; 夜间反流GERD患者平均每周夜间反流发生次数≤1次者34例(16.67%), 2次者78例(38.24%), >2次者52例(25.49%)。夜间反流症状者204例(100.0%), 均存在睡眠障碍, (P<0.05)。夜间反流通过能提高有效率, 达96.23%。

**实验结论**

夜间反流可能是影响老年GERD患者睡眠障碍的原因之一, 在临床中应重视质子泵抑制剂的治疗。

**展望前景**

夜间反流可能是影响老年GERD患者睡眠障碍的原因之一, 为研究睡眠障碍的发病机制提供了重要依据。

**4 参考文献**

- 1 Comay D, Adam V, da Silveira EB, Kennedy W, Mayrand S, Barkun AN. The Stretta procedure versus proton pump inhibitors and laparoscopic Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux disease: a cost-effectiveness analysis. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 552-558 [PMID: 18560633 DOI: 10.1155/2008/765458]
- 2 Patel K, Abbassi-Ghadi N, Markar S, Kumar S, Jethwa P, Zaninotto G. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of esophageal achalasia: systematic review and pooled analysis. *Dis Esophagus* 2016; 29: 807-819 [PMID: 26175119 DOI: 10.1111/dote.12387]
- 3 Gor P, Li Y, Munigala S, Patel A, Bolkhira A, Gyawali CP. Interrogation of esophagogastric junction barrier function using the esophagogastric junction contractile integral: an observational cohort study. *Dis Esophagus* 2016; 29: 820-828

- [PMID: 26173375 DOI: 10.1111/dote.12389]
- 4 Du X, Hu Z, Yan C, Zhang C, Wang Z, Wu J. A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270°) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 88 [PMID: 27484006 DOI: 10.1186/s12876-016-0502-8]
- 5 Cho YK, Lee JS, Lee TH, Hong SJ, Park SJ, Jeon SR, Kim HG, Kim JO. The Relationship of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Esophageal Baseline Impedance with Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 237-244 [PMID: 28044052 DOI: 10.5056/jnm16115]
- 6 Kethman W, Hawn M. New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1544-1552 [PMID: 28623447 DOI: 10.1007/s11605-017-3439-5]
- 7 Maydeo A, Patil GK, Dalal A. Operative technical tricks and 12-month outcomes of diverticular peroral endoscopic myotomy (D-POEM) in patients with symptomatic esophageal diverticula. *Endoscopy* 2019; 2019 Oct 15 [PMID: 31614371 DOI: 10.1055/a-1015-0214]
- 8 Hsu WT, Lai CC, Wang YH, Tseng PH, Wang K, Wang CY, Chen L. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0183808 [PMID: 28837700 DOI: 10.1371/journal.pone.0183808]
- 9 Rona KA, Tatum JM, Zehetner J, Schwameis K, Chow C, Samakar K, Dobrowolsky A, Houghton CC, Bildzukewicz N, Lipham JC. Hiatal hernia recurrence following magnetic sphincter augmentation and posterior cruroplasty: intermediate-term outcomes. *Surg Endosc* 2018; 32: 3374-3379 [PMID: 29340828 DOI: 10.1007/s00464-018-6059-6]
- 10 Oshima T, Arai E, Taki M, Kondo T, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 140-146 [PMID: 30589965 DOI: 10.1111/apt.15062]
- 11 Kassir R, Kassir R, Deparseval B, Bekkar S, Serayssol C, Favre O, Garnier PP. Routine surveillance endoscopy before and after sleeve gastrectomy? *World J Gastrointest Endosc* 2019; 11: 1-4 [PMID: 30705727 DOI: 10.4253/wjge.v11.i1.1]
- 12 Weh KM, Salzman NH, Howell AB. Abstract 5250: Cranberry proanthocyanidins reverse microbial dysbiosis and inhibit bile acid metabolism in association with esophageal cancer prevention. *Cancer Res* 2017; 77: 5250-5250 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-5250]
- 13 Gawecka E, Viken O. Girl presenting with oesophageal spasm pain after fundoplication. *Scand J Pain* 2017; 1: 172-172 [DOI: 10.1016/j.sjpain.2010.05.017]
- 14 Mahoney L, Rosen R. Feeding Problems and Their Underlying Mechanisms in the Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula Patient. *Front Pediatr* 2017; 5: 127 [PMID: 28620597]

DOI: 10.3389/fped.2017.00127  
15 Ozcelik H, Kayar Y, Danalioglu A, Arabaci E, Uysal O, Yakar F, Kart L. Does CPAP treatment lead to gastroesophageal

reflux in patients with moderate and severe OSA? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 1223-1229 [PMID: 27334527 DOI: 10.1007/s00405-016-4116-0]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm))等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《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一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <https://www.baishideng.com>

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

《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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



## 某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析

章肖平

章肖平, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

章肖平, 主管护师 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由章肖平独立完成.

通讯作者: 章肖平, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. [zhangxiaoping0101@126.com](mailto:zhangxiaoping0101@126.com)  
电话: 0579-82272830

收稿日期: 2019-09-20

修回日期: 2019-10-22

接受日期: 2019-10-25

在线出版日期: 2019-11-08

### Correlation between depression and coping styles in elderly patients with chronic functional constipation in a tertiary hospital

Xiao-Ping Zhang

Xiao-Ping Zhang, Jinhua Second Hospital of Zhejiang province, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Ping Zhang, Chief Nurse, Jinhua Second Hospital of Zhejiang Province, No. 158, Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. [zhangxiaoping0101@126.com](mailto:zhangxiaoping0101@126.com)

Received: 2019-09-20

Revised: 2019-10-22

Accepted: 2019-10-25

Published online: 2019-11-08

### Abstract

#### BACKGROUND

Functional constipation seriously affects the physical and mental health of patients, most of whom have a certain degree of negative psychological problems, even causing

suicide. Therefore, exploring depression in elderly patients with functional constipation and its correlation with coping styles is of great significance in improving clinical therapeutic effects and reducing adverse events.

#### AIM

To explore the correlation between depression and coping styles in elderly patients with chronic functional constipation in a tertiary hospital.

#### METHODS

Eighty-six elderly patients with chronic functional constipation admitted to Jinhua Second Hospital of Zhejiang Province from August 2017 to August 2019 were selected as study subjects to develop a self-rating depression questionnaire and a questionnaire on coping styles. All patients were required to complete the questionnaires independently and returned them within 48 h after administration.

#### RESULTS

A total of 86 questionnaires were administered, and all were recovered within 48 h, with a recovery rate of 100%. Among the 86 questionnaires recovered, according to the scoring results, patients with a depression score  $\geq 50$  were considered as having depression. The highest score was 62 and the lowest score was 50, with an average of  $56.7 \pm 7.3$ . The scores of problems-solving, remorse, help-seeking, fantasy, avoidance, and rationalization in chronic functional constipation patients with depressive symptoms were  $0.52 \pm 0.16$ ,  $0.55 \pm 0.20$ ,  $0.52 \pm 0.14$ ,  $0.55 \pm 0.18$ ,  $0.55 \pm 0.16$ , and  $0.47 \pm 0.18$ , respectively. The coping styles of elderly patients with chronic functional constipation were correlated with depression ( $P < 0.05$ ), in which problem solving and help-seeking were negatively correlated with depression ( $r = -0.678, -0.569, P < 0.01$ ), while remorse and rationalization were positively

correlated with depression ( $r = 0.765, 0.364, P < 0.01$ ).

## CONCLUSION

All patients with chronic functional constipation have a certain degree of depression, which is related to coping styles in different degrees. In clinical practice, individual psychological counseling should be given to these patients to reduce negative emotions and improve the therapeutic effect.

**Key Words:** Old age; Chronic functional constipation; Depression; Coping style; Pearson correlation

Zhang XP. Correlation between depression and coping styles in elderly patients with chronic functional constipation in a tertiary hospital. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1344-1348  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1344.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1344>

## 摘要

### 背景

功能性便秘严重影响患者身心健康, 大多数患者有一定程度的精神负面心理问题, 严重者出现自杀, 给医院带来不可比要的安全隐患. 因此, 探讨老年功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性, 对提高临床治疗效果和减少不良事件发生具有重要意义.

### 目的

旨在探讨某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析.

### 方法

选择2017-08/2019-08在浙江省金华市第二医院就诊的老年慢性功能性便秘患者86例为研究对象, 制定抑郁自评量表问卷和应对方式问卷. 然后调查, 要求患者均独立完成问卷, 于发放后48 h内收回.

### 结果

本次发放调查问卷86份, 在48 h内回收问卷86份, 问卷有效回收率为100%. 在回收的86份问卷中, 根据评分结果得出50例患者抑郁评分 $\geq 50$ 分, 即为抑郁; 其中最高评分为62分, 最低评分为50分, 平均为56.7分 $\pm 7.3$ 分. 老年慢性功能性便秘患者中抑郁者解决问题评分为0.52分 $\pm 0.16$ 分、自责评分为0.55分 $\pm 0.20$ 分、求助评分为0.52分 $\pm 0.14$ 分、幻想评分为0.55分 $\pm 0.18$ 分、回避评分为0.55分 $\pm 0.16$ 分、合理化评分为0.47分 $\pm 0.18$ 分, 与非抑郁者各因子评分比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ). 老年慢性功能性便秘患者应对方式中的解决问题、自责、求助、合理化与抑郁有相关性( $P < 0.05$ ), 其中解决问题、求助与抑郁呈负相关( $r$ 值分别为-0.678, -0.569,  $P < 0.01$ ), 而自责、合理化与抑郁呈正相关( $r = 0.765, 0.364, P < 0.01$ ).

## 结论

慢性功能性便秘患者均存在一定程度的抑郁情绪, 与应对方式具有不同程度的相关性, 在临床中应给予患者个体化的心理疏导, 以减轻负面情绪, 提高治疗效果.

**关键词:** 老年; 慢性功能性便秘; 抑郁; 应对方式; Pearson相关性

**核心提要:** 功能性便秘是一种功能性肠道疾病, 严重影响患者身心健康. 本文通过探讨老年功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性, 对提高临床治疗效果和减少不良事件发生具有重要意义.

章肖平. 某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1344-1348

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1344.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1344>

## 0 引言

功能性便秘是一种功能性肠道疾病, 主要以持续性排便困难, 排便次数减少或排便不尽感为临床表现<sup>[1]</sup>. 近年来, 随着饮食结构的改变和生活节奏的加快, 患病率逐年呈上升趋势, 排便严重困难时容易导致心脑血管疾病和结肠癌发生<sup>[2]</sup>. 身心医学的快速发展已经成为功能性疾病的研究热点. 有研究表明<sup>[3,4]</sup>, 精神心理因素将影响胃肠道蠕动功能, 长期抑郁可导致功能性便秘. 还有研究表明, 应对方式和心理健康水平相关. 由于我院是一所以“精神医学、心理学科、康复医学、老年医学和医养结合”为特色的三级甲等专科医院, 主要承担浙江中西部地区精神卫生事业的工作, 大多数患者均有一定程度的精神负面心理问题, 严重者出现自杀, 给医院带来不可比要的安全隐患. 但护理人员对抑郁情绪认知不足, 在临床工作中缺乏情感观察力和早期的预防性心理护理. 因此, 本研究主要是针对我院老年功能性便秘患者抑郁与应对方式进行研究, 探讨二者的相关性, 从而为护理人员采取正确的积极的护理干预提供客观依据, 提高临床治疗效果, 减少不良事件发生.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选择2017-08/2019-08在浙江省金华市第二医院就诊的老年慢性功能性便秘患者86例为研究对象, 住院56例, 门诊30例. 其中男性52例, 女性34例; 年龄62-78岁, 平均69.4岁 $\pm 8.9$ 岁; 病程1-12年, 平均6.7年 $\pm 3.5$ 年. 诊断均符合罗马III老年功能性便秘诊断标准.

1.1.2 纳入标准: (1)所有患者在近3 mo内均曾行电子结肠镜检查, 结肠慢运输试验及排粪造影试验以排除肠道器质性病变; (2)意识清楚, 能正常交流, 并愿意配合调查者; (3)便秘病程 $\geq 1$ 年; (4)均经过患者知情同意, 并签署知情同意书者; (5)均经过医院伦理委员会批准同意者。

1.1.3 排除标准: (1)肠道有器质性病变者; (2)非老年患者; (3)既往有精神疾病史和严重神经系统疾病者; (4)有严重肢体运动障碍疾病者; (5)调查中配合欠佳者; (6)文盲或文化程度较低者。

1.2 方法 由课题负责人制定问卷, 包括抑郁自评量表问卷和应对方式问卷。然后认真细心向患者讲解注意事项, 要求患者均独立完成问卷, 于发放后48 h内收回。(1)抑郁评分<sup>[5]</sup>采用Zung氏抑郁自评量表, 包括20项, 每个项目按照病情程度进行1-4级评分, 总分为80分, 将每位患者所有项目分数累计相加, 计算求和, 然后将所有患者总分相加, 累计求和, 加权求平均, 最后所得分数即为最终评分。得分 $\geq 50$ 分作为抑郁的判断标准。(2)应对方式问卷<sup>[6]</sup>包括解决问题、求助、自责、回避、幻想和合理化6个分量表, 每个分量表包含不同个数的条目, 共62个条目。每个分量表选择“是”计1分, “否”计0分, 条目分相加为量表评分, 其中条目19、36、39、42反向计分。分量表的因子分 = 分量表的量表分/分量表的条目数, 因子分越大越倾向于使用该种应对方式。该量表体现了3类人格特征, 即成熟型、不成熟型、混合型。成熟型主要喜欢应用解决问题, 求助的应对方式, 在生活中以成熟稳定的人格特征和行为方式为主; 不成熟型主要喜欢运用退避、自责、幻想的应对方式, 生活中多表现为神经症性的人格特点, 情绪容易波动, 行为缺乏稳定性; 混合型主要表现为分别与成熟型因子和非成熟型因子呈正相关, 以矛盾的心态和两面性的人格特征为应对方式。

**统计学处理** 采用SPSS 23.0软件分析数据。计量资料以mean $\pm$ SD表示, 采用 $t$ 检验, 抑郁评分与应对方式采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 发放调查问卷86份, 在48 h内回收问卷86份, 问卷有效回收率为100%。

2.2 老年慢性功能性便秘患者发生抑郁情况分析 在回收的86份问卷中, 根据评分结果得出50例(58.14%)患者抑郁评分 $\geq 50$ 分, 即为伴有抑郁; 其中最高评分为62分, 最低评分为50分, 平均56.7分 $\pm$ 7.3分。

2.3 老年慢性功能性便秘患者抑郁组与非抑郁组应对方式的比较 老年慢性功能性便秘患者中抑郁者解决问题评分为0.52分 $\pm$ 0.16分、自责评分为0.55分 $\pm$ 0.20

分、求助评分为0.52分 $\pm$ 0.14分、幻想评分为0.55分 $\pm$ 0.18分、退避评分为0.55分 $\pm$ 0.16分、合理化评分为0.47分 $\pm$ 0.18分, 与非抑郁者各因子评分比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

2.4 老年慢性功能性便秘患者抑郁评分与应对方式相关性分析 老年慢性功能性便秘患者应对方式中的解决问题、自责、求助、合理化与抑郁有相关性( $P < 0.05$ ), 其中解决问题、求助与抑郁呈负相关( $r = -0.678, -0.569, P < 0.01$ ), 而自责、合理化与抑郁呈正相关( $r$ 值分别为0.765, 0.364,  $P < 0.01$ )(表2)。

## 3 讨论

既往研究表明<sup>[7]</sup>, 消化道运动功能不仅受自主神经的支配, 还受内分泌系统的调节作用, 主要是这两个系统的中枢与情感中枢的皮层下整合中心位于同一解剖部位, 因此慢性功能性便秘发病机制与肠道动力异常和精神心理因素有直接关系<sup>[8]</sup>。老年慢性功能性便秘患者便秘日久, 容易导致患者精神心理异常, 反之亦然。但是, 与精神心理因素有关的慢性功能性便秘的发病机制尚不明确, 可能与通过大脑皮质影响下丘脑及自主神经系统, 使肠蠕动和肠管张力减弱有关<sup>[9]</sup>。本研究对86例患者进行调查分析, 发现50例患者呈抑郁状态, 占58.14%。可见抑郁与慢性功能性便秘有一定关系, 可能与患者长期情绪低落, 引起肛门内括约肌弛缓, 导致便秘<sup>[10]</sup>。因此, 在临床工作中要及早评估患者心理状态, 对心理变化大者要给予积极的心理疏导, 促进患者身心康复, 改善便秘。

应对方式是个体在应激期间处理应激情景保持心理平衡的一种手段, 对调节压力和应激源等有重要影响, 应对方式不同对患者的身心健康影响不同<sup>[11]</sup>。应对方式在调节人体心理压力中有重要影响作用。有学者研究表明, 不适当的应对方式是导致老年功能性便秘的重要原因之一<sup>[12]</sup>。可见在临床工作中要指导患者采取积极的应对方式, 增强患者心理抗压能力和提高应对技巧。本研究中老年慢性功能性便秘患者中抑郁者多采用自责、幻想、退避等消极应对方式, 较少采用解决问题、求助等积极应对方式。所以在临床工作中要指导患者采取积极的应对方式去处理问题。

如今生活节奏的加快在导致年轻人压力增大的同时, 也影响着老年人的生活质量。但是在面对任何压力时, 要采取积极有效的应对方式尤为重要<sup>[13]</sup>。有研究表明, 选择何种应对方式与患者的身心健康有一定的相关性<sup>[14,15]</sup>。本研究结果表明, 老年慢性功能性便秘患者应对方式与抑郁有相关性( $P < 0.05$ ), 其中解决问题、求助与抑郁呈负相关( $P < 0.01$ ), 而自责、合理化与抑郁呈正

表 1 老年慢性功能性便秘患者抑郁与非抑郁应对方式结果比较(mean ± SD, 分)

组别	n	解决问题	自责	求助	幻想	退避	合理化
抑郁组	50	0.52 ± 0.16	0.55 ± 0.20	0.52 ± 0.14	0.55 ± 0.18	0.55 ± 0.16	0.47 ± 0.18
非抑郁组	36	0.86 ± 0.13	0.21 ± 0.17	0.76 ± 0.13	0.32 ± 0.15	0.39 ± 0.15	0.32 ± 0.12
t值		11.78	8.63	7.93	4.12	3.79	4.36
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 老年慢性功能性便秘患者抑郁评分与应对方式相关性分析

量表因子	r值	P值
解决问题	-0.678	<0.001
自责	0.765	<0.001
求助	-0.569	<0.001
幻想	0.064	0.512
退避	0.053	0.675
合理化	0.364	<0.010

相关( $P<0.01$ ). 由此说明, 呈抑郁状态的患者通常采用不成熟应对方式, 而非抑郁状态患者通常采用成熟的积极应对方式. 所以, 在临床工作中要对消极的应对方式进行早期评估, 早期制定积极的心理干预方案, 防止自杀等不良事件发生.

综上所述, 慢性功能性便秘患者均存在一定程度的抑郁情绪, 与应对方式具有不同程度的相关性, 在临床中应给予患者个体化的心理疏导, 以减轻负面情绪, 提高治疗效果.

## 文章亮点

### 实验背景

应对方式和心理健康水平相关, 大多数患者均有一定程度的精神负面心理问题, 严重者出现自杀, 给医院带来不可比要的安全隐患. 本研究主要是针对老年功能性便秘患者抑郁与应对方式进行研究, 探讨二者的相关性, 为护理人员采取正确的积极的护理干预提供客观依据, 提高临床治疗效果, 减少不良事件发生.

### 实验动机

旨在探讨老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析, 以为临床治疗提供新思路.

### 实验目标

生活节奏的加快改变老年人的生活方式, 本眼通过探讨老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式的相关性, 为临床治疗提供参考依据.

### 实验方法

本文采用问卷方式对老年慢性功能性便秘患者进行调查, 包括抑郁自评量表问卷和应对方式问卷调查.

### 实验结果

本研究发现老年慢性功能性便秘患者中抑郁者解决问题评分、自责评分、求助评分、幻想评分、退避评分、合理化评分, 与非抑郁者各因子评分比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ). 老年慢性功能性便秘患者应对方式中的解决问题、自责、求助、合理化与抑郁有相关性( $P<0.05$ ), 其中解决问题、求助与抑郁呈负相关( $P<0.01$ ), 而自责、合理化与抑郁呈正相关( $P<0.01$ ).

### 实验结论

在临床工作中要注意对慢性功能性便秘患者个体化的心理疏导, 以减轻负面情绪, 提高治疗效果.

### 展望前景

通过分析慢性功能性便秘患者抑郁情绪和应对方式的相关性, 以为临床治疗提供参考依据和新思路.

## 4 参考文献

- 孟丽敏, 李卫, 刘伟, 陈英, 肖兴春, 卢瑞云, 王园园. 中老年功能性便秘患者症状与生活质量的相关性. 中国老年学 2017; 37: 1754-1756 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.07.080]
- 姚丽文, 刘慧, 顾婕. 老年功能性便秘患者的影响因素及中西医护理进展. 当代护士(上旬刊) 2017; (2): 13-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6411.2017.02.007]
- 张威. 72例中老年功能性便秘患者肛门直肠动力学特点分析. 浙江医学 2017; 39: 52-53 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.01.2016-936]
- 邓罡, 徐丽姝, 覃铁和. 老年功能性便秘患者盆底表面肌电特征及生物反馈治疗. 实用医学杂志 2018; 34: 1316-1319 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.08.023]
- 朱芬芬, 林征, 林琳, 王美峰, 周丽荣. 功能性便秘患者生活质量与焦虑、抑郁水平的相关性研究. 实用临床医药杂志 2008; 4: 41-42,46 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2008.04.021]
- Marler S, Ferguson BJ, Lee EB, Peters B, Williams KC, McDonnell E, Macklin EA, Levitt P, Margolis KG, Beversdorf DQ, Veenstra-VanderWeele J. Association of Rigid-Compulsive Behavior with Functional Constipation in Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord 2017; 47: 1673-1681 [PMID: 28289979 DOI: 10.1007/s10803-017-3084-6]
- 尤阳. 脐疗配合定时排便训练治疗老年功能性便秘疗效观察. 世界中医药 2017; A01: 485

- 8 Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, Cañones P, Júdez J; en nombre de la SEPD, la semFYC, la SEMERGEN y la SEMG. [Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in adults: Treatment (Part 2 of 2)]. *Aten Primaria* 2017; 49: 177-194 [PMID: 28238460 DOI: 10.1016/j.aprim.2017.01.003]
- 9 Zhou SL, Zhang XL, Wang JH. Comparison of electroacupuncture and medical treatment for functional constipation: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med* 2017; 35: 324-331 [PMID: 28630049 DOI: 10.1136/acupmed-2016-011127]
- 10 Shen M, Cui Y, Hu M, Xu L. Quantifying traditional Chinese medicine patterns using modern test theory: an example of functional constipation. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 44 [PMID: 28086767 DOI: 10.1186/s12906-016-1518-x]
- 11 Huang T, Ning Z, Hu D, Zhang M, Zhao L, Lin C, Zhong LLD, Yang Z, Xu H, Bian Z. Uncovering the Mechanisms of Chinese Herbal Medicine (MaZiRenWan) for Functional Constipation by Focused Network Pharmacology Approach. *Front Pharmacol* 2018; 9: 270 [PMID: 29632490 DOI: 10.3389/fphar.2018.00270]
- 12 Miller LE, Ibarra A, Ouwehand AC, Zimmermann AK. Normative values for stool frequency and form using Rome III diagnostic criteria for functional constipation in adults: systematic review with meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 161-167 [PMID: 28243036 DOI: 10.20524/aog.2016.0108]
- 13 Lee HY, Kwon OJ, Kim JE, Kim M, Kim AR, Park HJ, Cho JH, Kim JH, Choi SM. Efficacy and safety of acupuncture for functional constipation: a randomised, sham-controlled pilot trial. *BMC Complement Altern Med* 2018; 18: 186 [PMID: 29903020 DOI: 10.1186/s12906-018-2243-4]
- 14 Zeng QS, Yang J, Wu CC, Ye LS, Liu W, Zeng HZ, Jiang S, Zhang YH, Yuan XL, Zeng XH, Luo YH, Hu B. Short-term effect of a negative colonoscopy in patients with functional constipation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018; 32: 18-21 [PMID: 30956573 DOI: 10.1080/08998280.2018.1502510]
- 15 Deneau M, Mutyala R, Sandweiss D, Harnsberger J, Varier R, Pohl JF, Allen L, Thackeray C, Zobell S, Maloney C. Reducing hospital admissions of healthy children with functional constipation: a quality initiative. *BMJ Open Qual* 2017; 6: e000116 [PMID: 29450284 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-000116]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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半月刊杂志, 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。

## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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](mailto: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t1/2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),  $\rho$  (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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *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*M*<sub>r</sub> 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*<sub>r</sub> (*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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*<sub>r</sub>明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>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 $1 \times 10^3$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量 $\gamma$ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*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志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所



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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

#### 3 讨论

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

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … . 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ ; 第3套为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ .  $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 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<sup>[8]</sup>. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

## 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8242  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto: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

2019年11月28日 第27卷 第22期 (Volume 27 Number 22)



**22 / 2019**

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

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

## 述评

1349 快速康复理念下胃癌腹腔镜手术患者营养管理研究现状

苗瑛铭, 王杰, 刘君儿, 李琬

## 基础研究

1356 LincRNA-p21调控PI3K/AKT信号通路逆转结肠癌细胞伊立替康耐药性

戴丹平, 余灵芝, 叶梦飞

## 临床研究

1365 循环miRNAs对乙肝患者肝纤维化诊断价值的荟萃分析

路晴晴, 陈敏, 王晓林, 曹仕琼

1375 口服S-1方案治疗转移性结直肠癌疗效与安全性的Meta分析

赵娟娟, 雷鑫明

## 临床实践

1383 血清G-17、PG I、PG II、Hcy在胃黏膜癌变进展中的表达及临床意义

南寿山, 靳荣, 贾惠娟, 王珏磊, 赵春美, 王柏清

## 研究快报

1391 老年功能性消化不良患者心理弹性、感知压力及睡眠质量间的相关性分析

童丽琴

1396 金华市某三级医院老年功能性消化不良患者生存质量及其影响因素分析

章肖平

1402 基于Wexner评分系统的综合护理干预对缺血性脑卒中合并便秘患者便秘症状及生活质量的影响分析

贾芊芊

## 消 息

- 1355 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1374 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1382 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 1390 《世界华人消化杂志》外文字符标准

## 封面故事

施宏, 主任医师, 福建省肿瘤医院、福建医科大学附属肿瘤医院内镜中心主任. 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会副主任委员、结直肠癌肿瘤学组组长, 福建省抗癌协会肿瘤内镜专业委员会主任委员, 中国医师协会内镜医师分会委员、消化内镜专业委员会委员, 中国医师协会ESD医师培训中心主任、内镜医师培训学院导师, 福建省医学会消化内镜学分会常委、NOTES学组副组长, 福建省医师协会消化医师分会委员, 欧洲消化内镜协会会员; 《微创医学》杂志常务编委、《世界华人消化杂志》编委、*World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*编委、《中国肿瘤临床》审稿专家. 擅长各种消化内镜诊疗, 并在消化道肿瘤内镜早诊早治、EUS-FNA、内镜腔镜联合手术、经自然腔道内镜外科、机器人内镜等领域开展相关研究, 主持多项省级科研课题. 发表SCI、省级、国家级论文五十余篇, 参与多项共识指南修订并主编、主译多本科普书籍及专业书籍.

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2019-11-28

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:

<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](mailto: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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

## 制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

## 特别声明

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

## 定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 22 Nov 28, 2019

**EDITORIAL**

1349 Nutritional management of patients undergoing laparoscopic surgery for gastric cancer based on the concept of rapid rehabilitation

*Miao YM, Wang J, Liu JE, Li L*

**BASIC RESEARCH**

1356 LincRNA-p21 reverses irinotecan resistance in colon cancer cells via the PI3K/AKT signaling pathway

*Dai DP, Yu LZ, Ye MF*

**CLINICAL RESEARCH**

1365 Meta-analysis of diagnostic value of circulating microRNAs in hepatitis B-related fibrosis

*Lu QQ, Chen M, Wang XL, Cao SQ*

1375 Meta-analysis of safety and efficacy of S-1-based regimens in treatment of metastatic colorectal cancer

*Juan-Juan Zhao, Xin-Ming Lei*

**CLINICAL PRACTICE**

1383 Clinical significance of expression of serum gastrin-17, pepsinogen I, pepsinogen II, and homocysteine in evolution of gastric cancer

*Nan SS, Jin R, Jia HJ, Wang JL, Zhao CM, Wang BQ*

**RAPID COMMUNICATION**

1391 Correlation among mental resilience, perceived stress, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia

*Tong LQ*

1396 Quality of life and its influencing factors in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital in Jinhua

*Zhang XP*

1402 Effects of comprehensive nursing intervention based on Wexner scoring system on constipation symptoms and quality of life in patients with ischemic stroke complicated with constipation

*Ping-Ping Jia*

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shi Hong, Chief physician, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital. Endoscopy Center, Fujian Cancer Hospital, 420# FuMa Road, Jin'an District, Fuzhou 350014, Fujian Province, China

**Indexed/Abstracted by**

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

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*  
 English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** November 28, 2019

**NAME OF JOURNAL**  
*World Chinese Journal of Digestology*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**COPYRIGHT**  
 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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



## 快速康复理念下胃癌腹腔镜手术患者营养管理研究现状

苗瑛铭, 王杰, 刘君儿, 李珑

苗瑛铭, 王杰, 刘君儿, 李珑, 海南医学院第二附属医院护理部 海南省海口市 570100

基金项目: 海南省重点研发计划资助项目, No. ZDYF2018145.

作者贡献分布: 本论文写作由苗瑛铭、王杰及刘君儿完成, 李珑负责校审.

通讯作者: 李珑, 主任护师, 570100, 海南省海口市白水塘路48号, 海南医学院第二附属医院护理部. [hkllong@163.com](mailto:hkllong@163.com)  
电话: 0898-66808418

收稿日期: 2019-04-26

修回日期: 2019-05-27

接受日期: 2019-08-02

在线出版日期: 2019-11-28

### Nutritional management of patients undergoing laparoscopic surgery for gastric cancer based on the concept of rapid rehabilitation

Ying-Ming Miao, Jie Wang, Jun-Er Liu, Long Li

Ying-Ming Miao, Jie Wang, Jun-Er Liu, Long Li, Department of Nursing, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, Hainan Province, China

Supported by: Key Research and Development Plan of Hainan Province, No. ZDYF2018145.

Corresponding author: Long Li, Chief Nurse, Department of Nursing, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, 48 Baishuitang Road, Haikou 570100, Hainan Province, China. [hkllong@163.com](mailto:hkllong@163.com)

Received: 2019-04-26

Revised: 2019-05-27

Accepted: 2019-08-02

Published online: 2019-11-28

### Abstract

As a common malignant tumor, patients with gastric cancer (GC) are prone to malnutrition during the development and treatment of the disease. Fast track

surgery (FTS), as a perioperative medical concept based on evidence-based medicine, plays an important role in nutrition management, including preoperative malnutrition screening and treatment, preoperative nutritional management, postoperative early oral feeding, accelerated promotion of gastrointestinal function recovery, and nutritional support. Based on a series of small sample studies, the safety and importance of FTS in laparoscopic nutrition management of GC are gradually emerging, but clinical implementation is difficult. This article will review the research progress of FTS in the field of laparoscopic nutrition management of GC in the past decade.

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

Key Words: Gastric cancer laparoscopy; Fast track surgery; Malnutrition; Nutrition management

Miao YM, Wang J, Liu JE, Li L. Nutritional management of patients undergoing laparoscopic surgery for gastric cancer based on the concept of rapid rehabilitation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1349-1355

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1349.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i22.1349>

### 摘要

胃癌(gastric cancer, GC)作为一种常见的恶性肿瘤,在疾病的发生、发展及手术的过程中极易发生营养不良的情况.快速康复(fast track surgery, FTS)作为一种基于循证医学的围手术期医疗理念,在营养管理中发挥着重要的作用,包括术前营养不良筛查和治疗、术前营养管理,术后早期口服喂养、加速促进胃肠道功能的恢复、提供营养支持.基于一系列的小样本研究,FTS在GC腹腔镜营养管理中的安全性和重要性逐渐显现,而临床实施中却进展困难.本文将就近年来FTS在GC腹腔镜营养管理领域的研究

进展进行综述.

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

关键词: 胃癌腹腔镜; 快速康复; 营养不良; 营养管理

**核心提要:** 胃癌(gastric cancer, GC)及胃癌术后导致的营养不良严重影响患者的生存质量, 快速康复(fast track surgery, FTS)在术前和术后营养层面的管理为GC患者提供了更高的生存获益, 为更好的发挥FTS的作用效果, 要进一步推动FTS在GC腹腔镜营养管理领域的发展.

苗瑛铭, 王杰, 刘君儿, 李珑. 快速康复理念下胃癌腹腔镜手术患者营养管理研究现状. 世界华人消化杂志 2019; 27(22): 1349-1355

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1349.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i22.1349>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)作为全球第四大常见恶性肿瘤, 同时也在全球所有恶性肿瘤的致死率中占据第二位, 全球发病率差异很大, 其中中国、日本、拉丁美洲和东欧的发病率最高, 尽管在过去的30-40年中, 我国总生存率稳定保持为30%-40%<sup>[1]</sup>, 同时GC的发病率稳步下降<sup>[2]</sup>, 但相较术后生存率高达90%的日本仍有很大的差距<sup>[3]</sup>. GC根治术是GC的主要治疗手段<sup>[4]</sup>, 除传统的开腹手术外, 近年来腹腔镜手术也逐渐在临床上应用发展, 但术后发生营养不良及其并发症的情况仍屡见不鲜, 这严重影响了患者术后康复情况, 因此GC术后营养管理成为临床中评估和实施的重点内容<sup>[5]</sup>. 近年来, 快速康复(fast track surgery, FTS)已被广泛证实, 在结直肠癌、妇科手术中对患者的营养管理有重要意义<sup>[6]</sup>; 目前, 这一理念也引入GC腹腔镜领域, 一系列小样本研究和Meta分析也证实FTS在GC营养管理方面取得了令人欣喜的结果. 本文将近年FTS理念下GC腹腔镜手术患者营养管理的研究现状进行简要综述.

FTS, 又称术后加速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS), 是指通过多学科的协作, 遵循基于循证医学证据的围手术期医疗理念, 对常规临床和护理措施进行优化和改良, 从而加速术后病人的FTS的重要理念<sup>[7]</sup>. 腹腔镜手术与FTS理念相结合的治疗方式, 更好的实现了对GC手术患者的营养管理, FTS<sup>[6]</sup>主要包括术前营养不良筛查和治疗、术前营养管理, 术后早期口服喂养、提供营养支持和加速促进胃肠道功能的恢复.

## 1 术前营养不良筛查和治疗

### 1.1 术前营养不良筛查和治疗的 意义 受到肿瘤的机械

作用造成的上消化道阻塞, 可能会导致GC患者出现吞咽困难、早饱、恶心和呕吐, 这些情况可能导致癌症相关性营养不良<sup>[8]</sup>. 根据2018年西班牙医学肿瘤学会癌症患者营养临床指南<sup>[9]</sup>, 营养缺乏症已经影响了15%-40%的癌症患者, 晚期癌症确认中度或重度营养不良的发生率为52%, 其中GC的发生率为50%, 仅次于食管癌之后; 另还有36.4%的肿瘤患者在出院时处于营养风险中<sup>[10]</sup>. 15%诊断为GC的患者在前6 mo内体重损失>10%, 在GC的高级阶段中, 80%的GC患者发生营养不良<sup>[11,12]</sup>, 尽管如此, 临床上仅有1/3的患者获得了营养支持<sup>[13]</sup>. 因此营养不良的筛查和治疗是GC手术患者治疗的一项重要内容, 也是开展GC患者营养管理的重要前提.

但也并非全部的GC患者都存在营养不良的问题, 因此首先要对患者进行营养不良筛查和营养状态的评估. 在传统观念下, 营养不良筛查被认为是护理领域中对住院患者进行的常规评定项目, 其测量结果常被用来评估是否存在压疮风险. 在FTS领域, 营养不良筛查与营养状态的评定是术前评估的重要内容, 也是术后并发症的独立预后因素, 在促进FTS方面具有重要意义. 具体来说: (1)GC患者大都有明显的食欲减退、恶心、呕吐等影响营养物质消化吸收的症状, 导致GC患者的淋巴细胞、免疫球蛋白、补体及细胞因子普遍较低, 使机体的免疫功能的受损, 机体肿瘤抑制功能的减弱, 增加肿瘤复发转移的风险, 因此改善GC手术患者的营养状况至关重要<sup>[14]</sup>; (2)纠正术前营养不良, 可以减少术后感染和吻合口瘘的发生率等并发症的发生<sup>[15]</sup>; (3)肿瘤患者会因为疼痛、焦虑和食欲不振等原因导致术后营养不良的发生, 因此术前的营养支持能够对改善围手术期患者的营养状态进行优化处理, 保证患者营养物质充足<sup>[16]</sup>, 术前的营养支持会根据患者个体情况设定每日营养目标, 并优先选择经口营养或肠内营养.

1.2 营养评分 在当前FTS领域中建立有循证医学的术前评估标准和评估体系, 是推动GC营养管理的重要任务<sup>[17]</sup>. 营养评分是进行良好营养支持的重要前提, 术前营养不良的患者应根据术前营养评分进行相应的营养支持. 影响营养评分的因素主要包括营养不良风险筛查人员和筛查工具本身: 首先, 与未接受过营养不良风险筛查培训的卫生专业人员相比, 接受过营养不良风险筛查培训的卫生专业人员能进一步提升营养不良风险筛查的准确性, 因此, 确保筛查人员得到适当的教育、培训和支持, 以实施营养不良筛查和转诊的途径, 是为患者实施更具成本效益的重要策略<sup>[18]</sup>, 也是作为良好营养支持的重要开端. 我国临床实际工作中, 对营养不良筛查人员进行专业的培训并未得到足够的重视, 相比于国外研究机构仍处于起步阶段. 其次, 更大的影响因素还

是筛查工具本身.我国临床上常用的营养不良筛查工具有:主要有传统营养评价方法、主观全面评价法、营养不良筛查方法、营养风险筛查(nutritional risk screening 2002, NRS2002)等.其中,“NRS2002”由欧洲肠外肠内营养学会于2003年提出并推荐使用,同时也被中华医学会肠外肠内营养学会推荐,中国2016年FTS围手术期管理专家共识<sup>[6]</sup>也更推荐使用“NRS2002”,它通过四个方面来判断患者是否存在营养风险:(1)人体测量;(2)近期体重变化;(3)膳食摄入情况;(4)疾病严重程度.

肖端等<sup>[19]</sup>的一项研究中,相比于常规组,FTS组术后第3天、第7天血清营养状况指标(血清清蛋白、前清蛋白、转铁清蛋白和免疫球蛋白、T淋巴亚群水平明显高于对照组.这说明FTS理念下GC腹腔镜手术能进一步改善患者的营养状态,改善机体的免疫功能,对增强术后患者抗肿瘤转移和复发的能力、改善远期预后具有积极的意义.

## 2 术前营养管理

**2.1 术前营养管理的意义** 对于择期手术的GC患者,纠正营养不良、维持良好的营养状态是术前准备阶段中一项有意义的措施,在FTS中同样强调术前营养的维持.营养咨询(包括口服营养补充剂)是第一个,也是最常用的干预措施,已被证实可以改善体重,能量摄入,PG-VSG分数和生活质量的某些方面,应向所有能够进食但营养不良或有营养不良风险的癌症患者推荐营养咨询.其次是人工营养,包括肠内和肠外营养(parenteral nutrition, PN),这取决于GC的程度、并发症、营养状况评分情况和持续时间<sup>[20]</sup>.

**2.2 术前禁食和口服碳水化合物** 为保证术前空腹状态、避免误吸,传统术前一夜禁食水的做法在临床应用已超过一个世纪,但最近的研究<sup>[21]</sup>显示在患者麻醉诱导前1.5-2 h内口服250 mL水或5%的葡萄糖溶液,其平均残留胃液量为15-19 mL,最大存留胃液量是34-50 mL,远低于可能引起被动性胃液反流和吸入性肺炎的200 mL容量;反而是术前长时间禁食会使患者处于代谢的应激状态,可致胰岛素抵抗,增加术后并发症的发生率.美国麻醉医师协会明确规定允许患者在术前2 h外进食透明液体<sup>[22]</sup>,并认为这不会增加胃容量<sup>[23]</sup>.基于循证医学的FTS理念认为术前6 h内应禁食固态食物,麻醉前2 h应口服葡萄糖液,可明显降低术后胰岛素抵抗,改善患者饥饿、口渴、焦虑的症状,获得良好的总体蛋白质平衡,减少术后骨骼肌分解<sup>[24]</sup>.也有研究<sup>[25]</sup>认为,与禁食组相比,FTS组的术前准备并不能使患者肌肉力量和营养状况有明显改善,其原因是两组患者术前、术后一周、术后一个月的血清蛋白、体重、握力无明显差异,但

FTS组的住院时间明显短于常规组1 d.特别强调,糖尿病合并神经病变患者可能存在胃排空延迟,增加误吸和反流的风险,无并发症的2型糖尿病患者胃排空正常;对于合并梗阻的GC患者应通过静脉注射来实现术前碳水化合物的补充<sup>[26]</sup>.

**2.3 术前机械性胃肠道准备** FTS外科手术治疗前已不再进行常规肠道准备.机械性灌肠将导致应激反应、脱水、水电解质紊乱,特别是老年患者.国内的研究者认为GC患者FTS组术前未常规清洁灌肠,并不增加腹胀发生率,也不影响术后排气时间,因此没有必要行机械性的肠道准备<sup>[27]</sup>.但若GC侵犯到胃大弯或术前评估肿瘤有侵犯横结肠时,则需进行术前机械性肠道准备<sup>[27]</sup>.

## 3 早期口服喂养

在GC手术中,由于担心术后早期进食对吻合口的直接刺激和腔内压力升高而导致吻合口瘘而实施术后早期禁食<sup>[28]</sup>.但越来越多的实践证明术后早期口服喂养的安全性、可行性和益处,这得益于FTS的发展.FTS鼓励患者术后早期进食,这不仅不会增加患者的不适感,反而可以促进胃肠功能的FTS<sup>[29]</sup>.Tweed等<sup>[30]</sup>将4篇随机对照研究进行对比,结果表明,与常规护理相比,早期口服喂养术后第一次排便时间更快,从6.5 h-1.5 d不等,且不会增加术后并发症的风险,同时能够降低住院天数<sup>[20,30,31]</sup>.日本的一项研究对354家每年至少做50例GC手术的医生和患者进行了调查,结果显示,术后天数是开始口服喂养的最常用指标,术后平均住院时间与开始口服喂养时间呈正相关,住院时间越短,开始口服喂养越早( $P<0.01$ )<sup>[32]</sup>.术后早期进食水和食物能够更快地刺激肠道功能恢复,但过度水合会导致肠水肿<sup>[33,34]</sup>.因此,建议GC术后尽早开展口服喂养.

## 4 促进肠功能恢复

**4.1 不常规使用鼻胃管和腹腔引流管** 既往影响患者术后早期进食的一个重要问题是肠麻痹,一般是通过术后肠道休息和鼻胃管减压等措施来解决,并且在术后肠道功能完全恢复后才开始进食,这通常需要4-5 d.2014年欧洲《胃切除术加速康复外科指南》<sup>[34]</sup>,强烈推荐GC患者术后不常规使用鼻胃管.Wang等<sup>[35]</sup>的一项研究认为患者术后使用腹腔引流管对胃切除术后患者胃胀气、半流质饮食的摄入、住院时间及术后30 d并发症无影响,因此患者术后使用腹腔引流管证据不足.

**4.2 术后咀嚼口香糖** 麻痹性肠梗阻是腹部手术的常见并发症,并且会导致疼痛、呕吐和腹胀,这将延迟术后病人胃肠道功能的恢复.中国加速康复外科围手术期管理专家共识(2016)<sup>[6]</sup>明确建议预防术后肠麻痹的措施包

括咀嚼口香糖. 在既往结直肠和妇科手术的研究中咀嚼口香糖被证实会通过激活迷走神经-传出纤维来响应与食物有关的感官刺激. 口香糖咀嚼刺激人体进食和增加肠蠕动, 由于头-迷走神经反射的作用加速肠梗阻的恢复. 但也有研究证实在GC切除术中咀嚼口香糖不足以对胃肠功能产生作用: 首先, 接受GC手术的患者, 在进行腹腔镜下胃切除术期间迷走神经干被分开, 这可能会阻断头部-迷走神经反应并且在理论上使得口香糖咀嚼无效; 其次, 假性喂养促进肠蠕动的效果可能被FTS计划中规定的早期喂养程序所抵消; 最后, 由咀嚼口香糖导致的微弱改善在腹腔镜检查后不足以观察到, 相反会在术后第二天增加患者疼痛, 因此仍需进一步的调查研究<sup>[36]</sup>.

4.3 术后早期下床活动 通过多因素分析, 术后下床活动开始的时间是GC腹腔镜手术术后恢复的独立影响因素, 术后下床活动时间与术后肠音恢复时间、术后第一次排便时间密切相关<sup>[37]</sup>, 这主要因为术后活动会加速新陈代谢, 刺激交感神经、加速血液循环、加速肠音的恢复、促进术后第一次排便, 从而促进胃肠道功能的恢复; 同时术后活动通过改善患者的精神状态, 增加肌张力, 也能加速胃肠的蠕动, 减少大便功能恢复时间<sup>[38]</sup>. 术后第一次排便被用来预测肠道恢复时间和评估肠梗阻, FTS组的第一次排便时间更快, 这意味着FTS方案刺激了更快的肠功能恢复.

## 5 术后营养支持

5.1 术后营养支持的意义 胃切除术后的体重减轻是不可避免的重要因素, 其发生机制主要是手术应激引起的炎症反应引起高分解代谢, 因储存功能的丧失而减少的食物摄入量, 以及血饥饿素水平的降低<sup>[39]</sup>, 若营养管理较差会导致患者术后营养状况不良, 降低生活质量和辅助化疗的依存性, 进而导致生存不良<sup>[40]</sup>. 营养支持是术后机体恢复的基础, 富含免疫刺激营养素的围手术期营养支持能够减少GC手术后的并发症的发病率、改善早期和长期术后营养状况、缩短住院时间.

5.2 营养支持的时机 根据大宗病例的结果: 术后应重视营养支持, 但并非营养支持越早越好. 一个多中心的随机对照研究报道了4640例ICU患者的营养支持, 常规组术后一周内行早期肠内营养(early enteral nutrition, EEN)支持, 同时由PN进行热量补充, 对照组也在一周内行EEN支持, 但在一周后对热量不足部分进行PN补充, 与预期结果相反, 对照组病人的结果更好<sup>[41]</sup>. 因此, 可以认为蛋白质及脂肪的储存可以维持数周, 营养支持的适应症应修正为当有营养缺乏时进行营养支持<sup>[42]</sup>.

近年来肠内免疫营养(immune enteral nutrition, IEN)成为一种新型营养支持方法, IEN是在标准营养

配方中补充一些特殊营养素, 主要包括 $\omega$ -3脂肪酸( $\omega$ -3-FAs)、谷氨酰胺(Gln)、精氨酸(Arg)等,  $\omega$ -3-FAs具有免疫调节和抗炎作用; Gln是肠黏膜细胞代谢所必需的营养物质, 在手术、感染等严重应激下, 谷氨酰胺的肠黏膜上皮细胞迅速耗竭, 导致肠道免疫功能受损; Arg是一种在细胞代谢中起多重作用的半必需氨基酸. 此外, IEN已被认为是减少胃肠道癌症患者术后感染和非感染性并发症, 提高宿主免疫力, 改善预后的重要手段<sup>[43]</sup>. 一项Meta分析<sup>[44]</sup>证实了IEN组中T细胞的CD4升高, 肺部并发症发生率(不包括肺炎)显著降低、60 d死亡率降低, 证明与标准肠内营养相比, 术后IEN可提高机体免疫能力、减少呼吸系统并发症、降低术后死亡率. 因此, 在临床实施是可行和安全的, 可作为GC手术的主要营养支持方式.

## 6 GC患者FTS营养管理的机遇与挑战

多项Meta分析证实FTS成功的关键在于术后肠功能的快速恢复, FTS组的GC患者第一次排气时间、住院时长、体重减轻、经济成本、血清炎症反应、静脉输液的时间将较常规组有明显优势<sup>[45,46]</sup>. 目前, 有关FTS的研究逐步渗透到GC患者领域. 波兰一项研究<sup>[47]</sup>对接受腹腔镜手术的患者进行了接受FTS的态度调查, 结果显示出院后有100%的患者同意并推荐FTS, FTS方案引入日常的临床实践会对GC手术患者的主观体验产生积极的影响<sup>[47,48]</sup>.

但许多研究组织中发现FTS的实际应用率很低<sup>[28,49]</sup>. 韩国一项调查显示仅有50%的胃外科医生积极地为患者应用FTS, 在进一步的详细调查中显示, 这些医生并未将FTS完全应用到临床实际工作中来, 例如术后早期口服营养并未开展, 在实践中FTS的执行率仅有10%-40%<sup>[50]</sup>, 这表明许多证明不必要的甚至产生损害的传统做法仍在进行. 这可能是由于缺乏对FTS的认识, 同时也没有足够的证据来说服外科医生改变原始的行为规范, 或者是自己认为所处的医疗机构不足以承担实施FTS的风险、受到传统习惯的阻碍等. 欧洲的调查也显示, 虽然FTS成绩显著, 目前仅有1/3的医院真正的开展.

## 7 结论

FTS理念是继腹腔镜手术的又一大外科革命, 腹腔镜手术在FTS理念的基础上能进一步发挥外科微创手术的优势. 术前营养状况直接影响术后预后, 术前和术后营养层面的管理为FTS对GC患者提供了更高的生存获益, 带来了一系列以证据为基础的益处(图1). 对于接受GC手术的患者, FTS的一系列证据都在改善患者营养状态层面发挥着重要的意义. 因此, 在这个GC手术治疗已

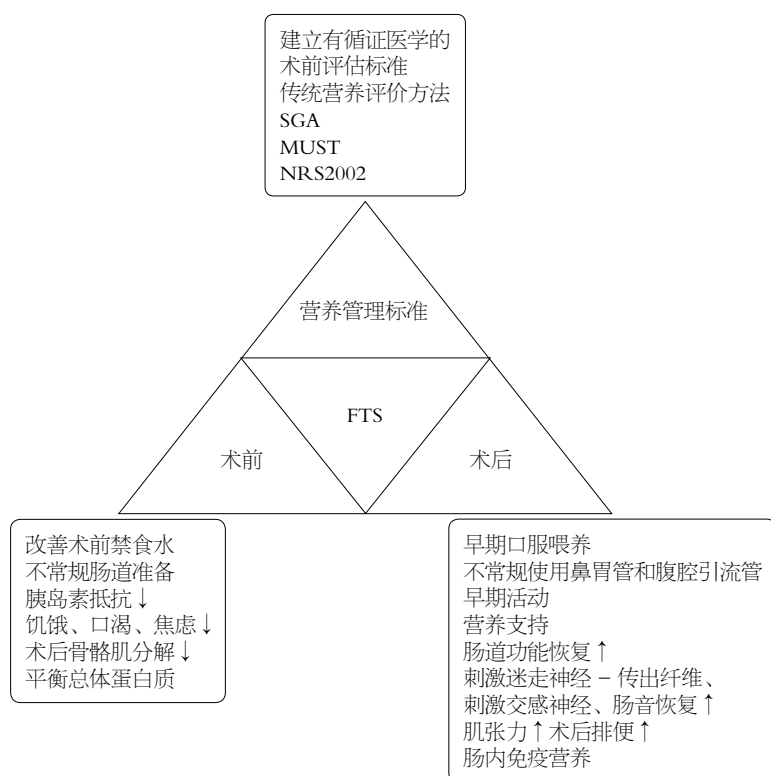


图 1 快速康复对胃癌腹腔镜手术营养管理的作用机制示意图. FTS: 快速康复; SGA: 主观全面评价法; MUST: 营养不良筛查方法; NRS2002: 营养风险筛查.

进入精细化管理时代, 是时候大力发挥FTS在GC患者营养管理层面的重要作用. 同时, 为了进一步推广FTS在GC外科领域的发展, 医生本身和学术团队应付出更多的努力.

## 8 参考文献

- Ang YL, Yong WP, Tan P. Translating gastric cancer genomics into targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 141-146 [PMID: 26947813 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.02.007]
- Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex* 1997; 39: 318-330 [PMID: 9337564 DOI: 10.1590/S0036-36341997000400010]
- Tan MC, Balakrishnan M, Graham DY. Gastric Cancer Worldwide Except Japan: With Special Focus on Studies from Japan. *Gastric Cancer* 2018; 3: 17-28 [DOI: 10.1007/978-981-13-1120-8\_2]
- Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 239-248 [PMID: 29445300 DOI: 10.2147/CMAR.S149619]
- 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]
- 中国加速康复外科专家组. 中国加速康复外科围手术期管理专家共识(2016). *中华外科杂志* 2016; 54: 413-418 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.06.004]
- 田慧子, 王会英, 李静燃. 快速康复护理对中青年胃癌术后病人康复和心理复原力的影响. *护理研究* 2019; 5: 859-862 [DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2019.05.030]
- Rosania R, Chiapponi C, Malferttheiner P, Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest Tumors* 2016; 2: 178-187 [PMID: 27403412 DOI: 10.1159/000445188]
- de Las Peñas R, Majem M, Perez-Altozano J, Virizuela JA, Cancer E, Diz P, Donnay O, Hurtado A, Jimenez-Fonseca P, Ocon MJ. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 87-93 [PMID: 30617923 DOI: 10.1007/s12094-018-02009-3]
- Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Peñas R, García-Cabrera E, Luz Azuara M, Casadó J, Gómez-Candela C. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24: 801-814 [PMID: 15993517 DOI: 10.1016/j.clnu.2005.05.001]
- Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 704-709 [PMID: 16765273 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.08.020]
- Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, Ross JA, de Beaux AC, Paterson-Brown S, Fearon KC. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 63-69 [PMID: 19127266 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604828]
- Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A; PREDyCES® researchers. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer* 2016; 24: 429-435 [PMID: 26099900 DOI: 10.1007/s00520-015-2813-7]

- 14 Shimura T, Toiyama Y, Tanaka K, Saigusa S, Kitajima T, Kondo S, Okigami M, Yasuda H, Ohi M, Araki T, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Angiopoietin-like Protein 2 as a Predictor of Early Recurrence in Patients After Curative Surgery for Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 4633-4639 [PMID: 26254352]
- 15 马俊, 王华, 吴雪松, 段永庆, 马旭东, 杨彦龙. 结直肠癌根治术后并发症及相关影响因素分析. *中国综合临床* 2016; 32: 815-819 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2016.09.014]
- 16 高锋善, 傅志海. 术前营养支持在腹腔镜右半结肠癌根治术快速康复治疗中的临床意义. *双足与保健* 2018; 27: 107; 109 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2017.08.003]
- 17 Ni X, Jia D, Chen Y, Wang L, Suo J. Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program Effective and Safe in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg* 2019 [PMID: 30859422 DOI: 10.1007/s11605-019-04170-8]
- 18 Marshall S, Young A, Isenring E. The Malnutrition Screening Tool in Geriatric Rehabilitation: A Comparison of Validity When Completed by Health Professionals With and Without Malnutrition Screening Training Has Implications for Practice. *J Acad Nutr Diet* 2018; 118: 118-124 [PMID: 28476323 DOI: 10.1016/j.jand.2017.03.019]
- 19 肖端, 朱代华, 唐云昊, 邹开鹏. 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; 34: 211-214 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.02.015]
- 20 Ida S, Hiki N, Cho H, Sakamaki K, Ito S, Fujitani K, Takiguchi N, Kawashima Y, Nishikawa K, Sasako M, Aoyama T, Honda M, Sato T, Nunobe S, Yoshikawa T. Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2017; 104: 377-383 [PMID: 28072447 DOI: 10.1002/bjs.10417]
- 21 Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 189-198 [PMID: 18650627 DOI: 10.1097/sla.0b013e31817f2c1a]
- 22 Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. *Anesthesiology* 2017; 126: 376-393 [PMID: 28045707 DOI: 10.1097/ALN.0000000000001452]
- 23 de Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB. Reducing preoperative fasting time: A trend based on evidence. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 57-60 [PMID: 21160851 DOI: 10.4240/wjgs.v2.i3.57]
- 24 Scholcover F, Gillan DJ. Using Temporal Sensitivity to Predict Performance Under Latency in Teleoperation. *Hum Factors* 2018; 60: 80-91 [PMID: 28967794 DOI: 10.1109/ICCA.2002.1229533]
- 25 Makuuchi R, Sugisawa N, Kaji S, Hikage M, Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. Enhanced recovery after surgery for gastric cancer and an assessment of preoperative carbohydrate loading. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 210-217 [PMID: 27554250 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.07.140]
- 26 杨林东, 王向东, 李芹, 梁玉河, 陈瑜, 吴明君, 许峰. 快速康复外科在大于60岁老年胃癌患者中的适用性分析. *现代肿瘤医学* 2015; 19: 2814-2817 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.19.31]
- 27 韩超, 解曙哲, 连长红, 宋应明, 赵强. 加速康复外科理念在全腹腔镜远端胃癌根治、胃十二指肠三角吻合术中的应用研究. *中华普外科手术学杂志(电子版)* 2019; 13: 80-82 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2019.01.025]
- 28 Li YJ, Huo TT, Xing J, An JZ, Han ZY, Liu XN, Zhao QC. Meta-analysis of efficacy and safety of fast-track surgery in gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg* 2014; 38: 3142-3151 [PMID: 25228170 DOI: 10.1007/s00268-014-2690-0]
- 29 Tanaka R, Lee SW, Kawai M, Tashiro K, Kawashima S, Kagota S, Honda K, Uchiyama K. Protocol for enhanced recovery after surgery improves short-term outcomes for patients with gastric cancer: a randomized clinical trial. *Gastric Cancer* 2017; 20: 861-871 [PMID: 28062937 DOI: 10.1007/s10120-016-0686-1]
- 30 Tweed T, van Eijden Y, Tegels J, Brenkman H, Ruurda J, van Hillegersberg R, Sosef M, Stoot J. Safety and efficacy of early oral feeding for enhanced recovery following gastrectomy for gastric cancer: A systematic review. *Surg Oncol* 2019; 28: 88-95 [PMID: 30851919 DOI: 10.1016/j.suronc.2018.11.017]
- 31 Liu XX, Pan HF, Jiang ZW, Zhang S, Wang ZM, Chen P, Zhao Y, Wang G, Zhao K, Li JS. "Fast-track" and "Minimally Invasive" Surgery for Gastric Cancer. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 2294-2300 [PMID: 27647187 DOI: 10.4103/0366-6999.190659]
- 32 Shimizu N, Hatao F, Fukatsu K, Aikou S, Yamagata Y, Mori K, Yamashita H, Nomura S, Seto Y. Results of a nationwide questionnaire-based survey on nutrition management following gastric cancer resection in Japan. *Surg Today* 2017; 47: 1460-1468 [PMID: 28600636 DOI: 10.1007/s00595-017-1552-4]
- 33 Kang SH, Lee Y, Min SH, Park YS, Ahn SH, Park DJ, Kim HH. Multimodal Enhanced Recovery After Surgery (FTS) Program is the Optimal Perioperative Care in Patients Undergoing Totally Laparoscopic Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: A Prospective, Randomized, Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3231-3238 [PMID: 30051365 DOI: 10.1245/s10434-018-6625-0]
- 34 Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, Carli F, Demartines N, Griffin SM, Lassen K; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg* 2014; 101: 1209-1229 [PMID: 25047143 DOI: 10.1002/bjs.9582]
- 35 Wang Z, Chen J, Su K, Dong Z. Abdominal drainage versus no drainage post gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD008788 [PMID: 21833971 DOI: 10.1002/14651858.CD008788.pub2]
- 36 Ge B, Zhao H, Lin R, Wang J, Chen Q, Liu L, Huang Q. Influence of gum-chewing on postoperative bowel activity after laparoscopic surgery for gastric cancer: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6501 [PMID: 28353600 DOI: 10.1097/MD.00000000000006501]
- 37 Shi J, Li S, Wang Y, Zheng L. Retrospective study on recovery of 521 gastrointestinal tumor patients after laparoscopic surgery. *Oncol Lett* 2018; 16: 3531-3536 [PMID: 30127958 DOI: 10.3892/ol.2018.9064]
- 38 Shoji Y, Nunobe S, Ida S, Kumagai K, Ohashi M, Sano T, Hiki N. Surgical outcomes and risk assessment for anastomotic complications after laparoscopic proximal gastrectomy with double-flap technique for upper-third gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019 [PMID: 30838469 DOI: 10.1007/s10120-019-00940-0]
- 39 Ryan AM, Healy LA, Power DG, Rowley SP, Reynolds JV. Short-term nutritional implications of total gastrectomy for malignancy, and the impact of parenteral nutritional support. *Clin Nutr* 2007; 26: 718-727 [PMID: 17949863 DOI: 10.1016/j.clnu.2007.08.013]
- 40 Aoyama T, Sato T, Maezawa Y, Kano K, Hayashi T, Yamada T, Yukawa N, Oshima T, Rino Y, Masuda M, Ogata T, Cho H, Yoshikawa T. Postoperative weight loss leads to poor survival through poor S-1 efficacy in patients with stage II/III gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 476-483 [PMID: 28176023 DOI: 10.1007/s10147-017-1089-y]
- 41 Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van

- Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 506-517 [PMID: 21714640 DOI: 10.1056/NEJMoa1102662]
- 42 Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD008344 [PMID: 22592729 DOI: 10.1002/14651858.CD008344.pub2]
- 43 Pérez Cruz E, Reyes Marín A, Asbun Bojalil J, Arteaga Morfin JI. Effectiveness of Immunonutrition on Inflammatory Markers in Patients with Cancer; Randomized Clinical Trial. *Nutr Hosp* 2015; 32: 1676-1682 [PMID: 26545535 DOI: 10.3305/nh.2015.32.4.9507]
- 44 Fujita F, Fujita M, Sakamoto Y, Shimoizuma K, Inaba H, Taguchi T. [Combination chemotherapy with 3 or 4 drugs on human breast and gastrointestinal cancer xenografts in nude mice (II)]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987; 14: 1252-1259 [PMID: 2953310 DOI: 10.1080/01635581.2018.1445770]
- 45 Beamish AJ, Chan DS, Blake PA, Karran A, Lewis WG. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in gastric cancer surgery. *Int J Surg* 2015; 19: 46-54 [PMID: 26004350 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.021]
- 46 Ding J, Sun B, Song P, Liu S, Chen H, Feng M, Guan W. The application of enhanced recovery after surgery (ERAS)/fast-track surgery in gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 75699-75711 [PMID: 29088903 DOI: 10.18632/oncotarget.18581]
- 47 Zychowicz A, Pisarska M, Łaskawska A, Czyż M, Witowski J, Kisielewski M, Kulawik J, Budzyński A, Pędziwiatr M. Patients' opinions on enhanced recovery after surgery perioperative care principles: a questionnaire study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2019; 14: 27-37 [PMID: 30766626 DOI: 10.5114/wiitm.2018.77261]
- 48 Sugisawa N, Tokunaga M, Makuuchi R, Miki Y, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. A phase II study of an enhanced recovery after surgery protocol in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2016; 19: 961-967 [PMID: 26260875 DOI: 10.1007/s10120-015-0528-6]
- 49 Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 3-4 [PMID: 15635603 DOI: 10.1002/bjs.5085]
- 50 Jeong O, Kim HG. Implementation of Enhanced Recovery after Surgery (FTS) Program in Perioperative Management of Gastric Cancer Surgery: a Nationwide Survey in Korea. *J Gastric Cancer* 2019; 19: 72-82 [PMID: 30944760 DOI: 10.5230/jgc.2019.19.e3]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

# LincRNA-p21调控PI3K/AKT信号通路逆转结肠癌细胞伊立替康耐药性

戴丹平, 余灵芝, 叶梦飞

戴丹平, 余灵芝, 叶梦飞, 台州恩泽医疗中心(集团)台州医院药剂科 浙江省台州市 317000

戴丹平, 主管药师, 主要从事临床药理学和基础药理方面的研究。

**作者贡献分布:** 此课题由戴丹平设计; 研究过程由戴丹平与余灵芝操作完成; 试剂由戴丹平提供; 数据分析由戴丹平与叶梦飞完成; 论文撰写由戴丹平完成。

**通讯作者:** 戴丹平, 主管药师, 浙江省台州市临海市西门街150号, 台州恩泽医疗中心(集团)台州医院药剂科. zhangyanyyhha@163.com  
电话: 0576-85131150

收稿日期: 2019-10-22

修回日期: 2019-11-14

接受日期: 2019-11-20

在线出版日期: 2019-11-28

## LincRNA-p21 reverses irinotecan resistance in colon cancer cells via the PI3K/AKT signaling pathway

Dan-Ping Dai, Ling-Zhi Yu, Meng-Fei Ye

Dan-Ping Dai, Ling-Zhi Yu, Meng-Fei Ye, Department of Pharmacy, Taizhou Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), Taizhou 317000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Dan-ping Dai, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Taizhou Hospital, Taizhou Grace Medical Center (Group), No. 150, Ximen Street, Linhai City, Taizhou 317000, Zhejiang Province, China. zhangyanyyhha@163.com

Received: 2019-10-22

Revised: 2019-11-14

Accepted: 2019-11-20

Published online: 2019-11-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Irinotecan (camptothecin-11, CPT-11) is a first-line chemotherapy drug for advanced colon cancer, but CPT-

11 resistance limits its efficacy. Studying the mechanism of CPT-11 resistance in colon cancer and restoring the sensitivity of colon cancer cells to CPT-11 are of great clinical value in prolonging the life time of colon cancer patients.

#### AIM

To investigate the effect and mechanism of long intergenic non-coding RNA-p21 (lincRNA-p21) on CPT-11 resistance in colon cancer cells.

#### METHODS

HCT-8 and SW480 cells were used to construct irinotecan-resistant HCT-8/CPT-11 and SW480/CPT-11 cell lines by continuously exposing them to increasing concentrations of CPT-11, and the expression of lincRNA-p21 in the cells was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). After transfection with pcDNA-lincRNA-p21 or si-lincRNA-p21, the effect of CPT-11 on the viability of HCT-8/CPT-11 cells or SW480/CPT-11 cells was measured by cell counting kit-8 (CCK-8) assay. The regulatory effect of lincRNA-p21 on the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) pathway was preliminarily analyzed by Western blot. After pretreatment with PI3K/AKT pathway inhibitor LY294002 prior to transfection with si-lincRNA-p21, or pretreatment with PI3K/AKT pathway agonist Recilisib prior to transfection with pcDNA-lincRNA-p21, the effect of CPT-11 on cell viability in HCT-8/CPT-11 cells or SW480/CPT-11 cells was measured by CCK-8 assay.

#### RESULTS

LincRNA-p21 expression in CPT-11 resistant cells was significantly lower than that in parental cells. Overexpression of lincRNA-p21 inhibited the resistance of HCT-8/CPT-11 cells and SW480/CPT-11 cells to CPT-11, while knockdown of lincRNA-p21 enhanced the resistance of HCT-8/CPT-11 cells and SW480/CPT-



11 cells to CPT-11. Western blot results showed that overexpression of lincRNA-p21 inhibited the activity of the PI3K/AKT pathway, while knockdown of lincRNA-p21 enhanced the activity of the PI3K/AKT pathway. LY294002 inhibited the promotive effect of lincRNA-p21 knockdown on CPT-11 resistance, while Recilisib inhibited the inhibitive effect of lincRNA-p21 overexpression on CPT-11 resistance.

## CONCLUSION

Up-regulation of lincRNA-p21 can inhibit the CPT-11 resistance of colorectal cancer cells, while down-regulation of lincRNA-p21 can promote their CPT-11 resistance, which may be related to the regulation of the PI3K/AKT signaling activity by lincRNA-p21.

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

Key Words: LincRNA-p21; Colon cancer; Irinotecan; PI3K/AKT; Resistance

Dai DP, Yu LZ, Ye MF. LincRNA-p21 reverses irinotecan resistance in colon cancer cells via the PI3K/AKT signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1356-1364

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1356.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1356>

## 摘要

### 背景

伊立替康(camptothecin-11, CPT-11)为晚期结肠癌的一线化疗用药,但CPT-11耐药性限制了CPT-11的化疗效果. 研究结肠癌CPT-11耐药的机制,并恢复结肠癌细胞对CPT-11的敏感性,对延长结肠癌患者的生命时间具有十分重要的临床价值.

### 目的

探讨长链基因间非编码RNA-p21(long intergenic non-coding RNA-p21, lincRNA-p21)对结肠癌细胞CPT-11耐药的作用和机制.

### 方法

采用结肠癌HCT-8细胞和SW480细胞利用CPT-11持续接触浓度递增法分别构建伊立替康耐药HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞,并利用实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测细胞内lincRNA-p21表达. HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞分别转染pcDNA-lincRNA-p21或si-lincRNA-p21后,细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)实验检测CPT-11对细胞活性的影响;蛋白质免疫印迹(Western blot)初步分析了lincRNA-p21对磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路是否有调节作用. 采用PI3K/AKT

通路抑制剂LY294002预处理已转染si-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞或采用PI3K/AKT通路激动剂Recilisib预处理已转染pcDNA-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞, CCK-8实验检测CPT-11对细胞活性的影响.

## 结果

与亲本细胞相比, CPT-11耐药细胞中lincRNA-p21表达明显降低. 过表达lincRNA-p21抑制HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞对CPT-11耐药性,而敲低lincRNA-p21增强HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞对CPT-11耐药性. Western blot结果显示, lincRNA-p21过表达抑制PI3K/AKT通路活性;而敲低lincRNA-p21增强PI3K/AKT通路活性. LY294002能抑制lincRNA-p21敲低对CPT-11耐药的促进作用; Recilisib能抑制lincRNA-p21过表达对CPT-11耐药的抑制作用.

## 结论

上调lincRNA-p21能抑制结肠癌细胞CPT-11耐药性,而下调lincRNA-p21能增强结肠癌细胞CPT-11耐药性,这种调节作用可能与lincRNA-p21调控PI3K/AKT信号通路活性相关.

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

关键词: 长链基因间非编码RNA-p21; 结肠癌; 伊立替康; PI3K/AKT; 耐药

**核心提要:** lincRNA-p21在HCT-8/CPT-11和SW480/CPT-11细胞中低表达. 过表达lincRNA-p21能部分逆转HCT-8/CPT-11和SW480/CPT-11细胞的CPT-11耐药性并伴随抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B活性; 敲减lincRNA-p21以上指标呈相反结果.

戴丹平, 余灵芝, 叶梦飞. LincRNA-p21调控PI3K/AKT信号通路逆转结肠癌细胞伊立替康耐药性. *世界华人消化杂志* 2019; 27(22): 1356-1364

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1356.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1356>

## 0 引言

结肠癌是一种常见的消化道肿瘤,是全球癌症患者死亡的常见原因<sup>[1]</sup>. 化疗是常见的结肠癌治疗手段之一,但结肠癌的化疗效果常受到化疗药物耐药性的制约<sup>[2]</sup>. 而鉴定逆转结肠癌化疗耐药的生物标志物并阐明潜在的分子机制有助于开发新的治疗结肠癌的策略<sup>[3]</sup>. 伊立替康(camptothecin-11, CPT-11)为晚期结肠癌的一线用药,但经过一段时间化疗后,往往造成化疗耐药性增加. 因此,深入研究结肠癌CPT-11耐药的机制,并恢复结肠癌

细胞对CPT-11的敏感性,对延长结肠癌患者的生命时间具有十分重要的临床价值及社会意义。

长链基因间非编码RNA-p21(long intergenic non-coding RNA-p21, lincRNA-p21)被称为p53直接转录靶,已发现其在多种人类实体瘤中下调<sup>[4,5]</sup>,且lincRNA-p21可以抑制肝癌、肺癌和胃癌等肿瘤的发生发展<sup>[5-7]</sup>。而, lincRNA-p21在结肠癌中对化疗耐药性影响的研究尚少。因此本实验主要研究lincRNA-p21对结肠癌细胞CPT-11耐药性的调节作用,并初步研究其作用机制。

## 1 材料和方法

1.1 材料 人结肠癌细胞HCT-8和SW480购自于美国典型培养物保藏中心(american type culture collection, ATCC);胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和PRMI-1640培养基购于美国Gibco公司;细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)、辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)耦合的二抗和二喹啉甲酸(bicinchoninic acid disodium, BCA)试剂盒购于江苏碧云天公司;CPT-11粉剂由江苏恒瑞公司赠予;TRIZol试剂、逆转录试剂盒和SYBR Green I 购于日本Takara公司;磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、磷酸化PI3K(phospho-PI3K, p-PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)和磷酸化AKT(phospho-AKT, p-AKT)抗体购于美国CST公司。PI3K/AKT通路抑制剂LY294002和激动剂Recilisib购自美国Med Chem Express公司;包含全长lincRNA-p21的克隆载体(pcDNA-lincRNA-p21)和靶向抑制lincRNA-p21的siRNA(si-lincRNA-p21)(序列为:GAUAGAUAAUGUCCUCA)以及pcDNA空载体(pcDNA-vector)和阴性siRNA(siRNA-Negative control, si-NC)(序列为:UUCUCCGAACGUGUCACGU)由上海吉玛公司合成。

### 1.2 方法

1.2.1 CPT-11耐药的细胞株的诱导与构建:按照文献<sup>[8]</sup>中描述的方法,采用药物持续接触浓度递增法逐步诱导HCT-8细胞和SW480细胞对CPT-11耐药。取对数期生长状态良好的HCT-8细胞和SW480细胞用胰酶消化,离心后弃上清并重悬,取约 $1 \times 10^6$ 细胞数的细胞接种于含CPT-11初浓度为 $5 \mu\text{mol/L}$ 的培养基中,每48 h后换液一次。同一浓度的药物反复处理3代细胞,当细胞能维持生长且存活率大于80%时,根据细胞存活状况不断增加药物浓度,并依此反复处理,直至其能在 $50 \mu\text{mol/L}$ 的药物浓度中稳定生长,命名为HCT-8/CPT-11细胞和SW480/CPT-11细胞。使用耐药细胞株前,将其培养在含有 $25 \mu\text{mol/L}$  CPT-11的细胞培养液中持续培养1 wk。

1.2.2 细胞培养: HCT-8、SW480、HCT-8/CPT-11和

SW480/CPT-11细胞在含有10%FBS的PRMI-1640培养液中,置在 $37^\circ\text{C}$ 和5% $\text{CO}_2$ 的条件下培养,并且每隔2 d换液一次,每周用0.25%胰蛋白酶消化传代。

1.2.3 结肠癌CPT-11耐药细胞转染: HCT-8/CPT-11和SW480/CPT-11细胞接种于6孔板中,贴壁后利用Lipofectamine 3000辅助转染si-lincRNA-p21、si-NC、pcDNA-lincRNA-p21和pcDNA-vector,6 h后更换为新鲜培养基,继续培养细胞48 h。细胞经实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)确定已经转染成功后,用于后续实验。

1.2.4 RT-qPCR实验:使用TRIZol试剂提取待测细胞的总RNA,利用逆转录试剂盒合成基因cDNA链。以cDNA为模板,加入SYBR Green I及引物混合后用7500 Fast Applied Biosystems进行RT-qPCR实验。lincRNA-p21反应条件: $95^\circ\text{C}$  5 min,40个循环: $95^\circ\text{C}$  1min, $74^\circ\text{C}$  30s, $72^\circ\text{C}$  34s。GAPDH引物(5'-3'):正向引物:GGGAAATTCAACGGCACAGT,反向引物:AGATGGTGATGGGCTGCCC;lincRNA-P21引物(5'-3'):正向引物:GGGTGGCTCACTCTTCTGGC,反向引物:TGGCCTTGCCCGGGCTTGTC。以GAPDH为内参,行 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行量化lincRNA-p21表达。

1.2.5 CCK-8检测细胞活性:细胞按照4000个/孔的密度接种于96孔板培养板中,按照实验指定的要求,采用或者不采用LY294002( $10 \mu\text{mol/L}$ )<sup>[9]</sup>和Recilisib( $10 \mu\text{mol/L}$ )<sup>[10]</sup>预处理细胞30 min,再采用不同浓度(25, 50, 100, 150, 200  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>[8]</sup> CPT-11培养细胞24 h。实验达到终点时间后,加入 $10 \mu\text{L}$  CCK-8染色液,在细胞培养箱中孵育2 h后,在450 nm处测定各孔吸光度。

1.2.6 蛋白质免疫印迹(Western blot):以裂解液( $10 \text{mmol/L}$  Tris-HCl、 $150 \text{mmol/L}$  NaCl、0.11% SDS、1% Triton-100、 $2 \mu\text{g/mL}$  Aprotinin、 $2 \mu\text{g/mL}$  Leupeptin、 $1 \text{mmol/L}$  PMSF)抽提已转染细胞的总蛋白,BCA法定量蛋白含量。每样品取 $20 \mu\text{g}$ 细胞总蛋白进行电泳,然后转移蛋白至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,5%脱脂奶粉室温封闭2 h,随后,将膜与p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT一抗(稀释度1:500)在 $4^\circ\text{C}$ 温育过夜。第二天,洗涤膜后,将膜与HRP标记的二抗(稀释度1:10000)一起室温孵育1 h。洗涤膜后,使用Tanon GIS凝胶成像系统ECL显影,曝光成像。用Image J软件扫描灰度值,以GAPDH内参灰度值为对照,用其比值作图。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的数据表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 。两组数据比较,采用成组 $t$ 检验;多组间数据两两比较,先行方差分析齐性检验,满足方差齐的条件下,运用方差分析的后续检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CPT-11耐药细胞的鉴定 HCT-8细胞的IC<sub>50</sub>值为44.62 μmol/L ± 5.14 μmol/L, HCT-8/CPT-11细胞的IC<sub>50</sub>值为172.35 μmol/L ± 8.26 μmol/L, 耐药指数为3.86; SW480细胞的IC<sub>50</sub>值为47.83 μmol/L ± 4.02 μmol/L, SW480/CPT-11细胞的IC<sub>50</sub>值为219.64 μmol/L ± 11.18 μmol/L, 耐药指数为4.59; 与HCT-8细胞或SW480细胞比较, HCT-8/CPT-11细胞(图1A)或的SW480/CPT-11细胞(图1B)的细胞活性均明显升高( $P < 0.01$ ). 以上结果表明CPT-11耐药细胞构建成功.

2.2 CPT-11耐药细胞中lincRNA-p21表达 通过RT-qPCR检测CPT-11耐药细胞和亲本细胞中lincRNA-p21相对表达量. 结果如图2显示, 分别与HCT-8细胞或SW480细胞比较, HCT-8/CPT-11细胞(图2A)或SW480/CPT-11细胞(图2B)中lincRNA-p21的相对表达量均明显降低( $P < 0.01$ ).

2.3 敲低lincRNA-p21增强CPT-11耐药细胞对CPT-11耐药性 分别对HCT-8/CPT-11细胞或SW480/CPT-11细胞转染si-lincRNA-p21, CCK-8法检测敲低lincRNA-p21对CPT-11耐药细胞的敏感性的影响. HCT-8/CPT-11细胞敲低lincRNA-p21(图3A)后, 与si-NC组比较, si-lincRNA-p21组HCT-8/CPT-11细胞在100、150、200 μmol/L CPT-11浓度下的细胞活性均明显升高( $P < 0.05$ ;  $P < 0.01$ ;  $P < 0.001$ ), 见图3B. 在SW480/CPT-11细胞中也得到了类似的结果, 见图3C和3D. 以上结果提示, lincRNA-p21敲低能增强CPT-11耐药性.

2.4 过表达lincRNA-p21促进CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性 分别对HCT-8/CPT-11细胞或SW480/CPT-11细胞转染pcDNA-lincRNA-p21, CCK-8法检测过表达lincRNA-p21对CPT-11耐药细胞的敏感性的影响. HCT-8/CPT-11细胞过表达lincRNA-p21(图4A)后, 与pcDNA-vector组比较, pcDNA-lincRNA-p21组HCT-8/CPT-11细胞在CPT-11处理下的细胞活性均明显降低( $P < 0.001$ ), 见图4B. 在SW480/CPT-11细胞中也得到了类似的结果, 见图4C和4D. 以上结果提示, lincRNA-p21过表达能对CPT-11增敏.

2.5 lincRNA-p21对PI3K/AKT通路的调控作用 Western blot检测敲低或过表达lincRNA-p21对PI3K/AKT通路的调控作用: 转染si-lincRNA-p21后, 与si-NC组比较, si-lincRNA-p21组HCT-8/CPT-11细胞(图5A)或SW480/CPT-11细胞(图5B)中p-PI3K和p-AKT的相对表达量均明显升高( $P < 0.01$ ). 转染pcDNA-lincRNA-p21后, 与pcDNA-vector组比较, pcDNA-lincRNA-p21组HCT-8/CPT-11细胞(图5C)或SW480/CPT-11细胞(图5D)中p-PI3K和p-AKT的相对表达量均明显降低( $P < 0.01$ ). 结果提示, lincRNA-p21敲低促进CPT-11耐药细胞p-PI3K和p-AKT的表达, 而lincRNA-p21过表达抑制CPT-11耐药细胞

p-PI3K和p-AKT的表达.

2.6 PI3K/AKT信号通路参与lincRNA-p21对CPT-11耐药性的调节作用 LY294002预处理的转染si-lincRNA-p21的CPT-11耐药细胞或Recilisib预处理的转染pcDNA-lincRNA-p21的CPT-11耐药细胞对PI3K/AKT通路信号的影响见图6.

采用CCK-8检测LY294002预处理的转染si-lincRNA-p21的CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性的影响. 结果显示, 与si-lincRNA-p21组比较, si-lincRNA-p21+LY294002组HCT-8/CPT-11细胞(图7A)或SW480/CPT-11细胞(图7B)分别在100、150、200 μmol/L CPT-11下的细胞活性均明显降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$ ). 提示, LY294002预处理能抑制lincRNA-p21敲低对CPT-11耐药性的促进作用.

采用CCK-8检测Recilisib预处理的转染pcDNA-lincRNA-p21的CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性的影响. 结果显示, 与pcDNA-lincRNA-p21组比较, pcDNA-lincRNA-p21+Recilisib组HCT-8/CPT-11细胞(图7C)或SW480/CPT-11细胞(图7D)在CPT-11下的细胞活性均明显升高( $P < 0.001$ ). 结果提示, Recilisib预处理能抑制lincRNA-p21过表达对CPT-11增敏作用.

以上实验结果共同提示, PI3K/AKT信号通路参与lincRNA-p21对CPT-11耐药性的调节作用.

## 3 讨论

CPT-11耐药是晚期结肠癌患者治疗失败的主要原因之一<sup>[11]</sup>. 而探索逆转结肠癌CPT-11耐药的机制有助于对延长结肠癌患者的生命时间. 近年研究<sup>[6,12,13]</sup>发现, lincRNA-p21在非小细胞肺癌, 食管癌和结直肠癌等多种肿瘤中下调表达, 而上调lincRNA-p21抑制肿瘤细胞的生长和侵袭. 有研究<sup>[14]</sup>报道lincRNA-p21具有增强结直肠癌细胞对放疗敏感性的作用, 然而lincRNA-p21对缓解结肠癌细胞CPT-11耐药性的作用目前尚未见报道. 本研究发现, 相对于结肠癌亲本细胞, lincRNA-p21在结肠癌CPT-11耐药细胞上低表达, 且敲低lincRNA-p21表达增强结肠癌CPT-11耐药细胞的耐药性, 而过表达lincRNA-p21能部分恢复结肠癌CPT-11耐药细胞对CPT-11的敏感性. 这一结果提示, lincRNA-p21是治疗结肠癌CPT-11耐药潜在的靶点.

本研究对lincRNA-p21调控结肠癌CPT-11耐药的机制进行了探索, 结果显示敲低lincRNA-p21促进p-PI3K和p-AKT的表达; 而过表达lincRNA-p21则抑制p-PI3K和p-AKT表达. 而PI3K/AKT信号传导在结肠癌发生发展中起着重要作用<sup>[15-16]</sup>, 并且有已有研究报道化疗耐药结直肠癌组织或奥沙利铂耐药结直肠癌细胞中p-PI3K和p-AKT高表达, 而抑制PI3K/AKT信号活性能抑制顺

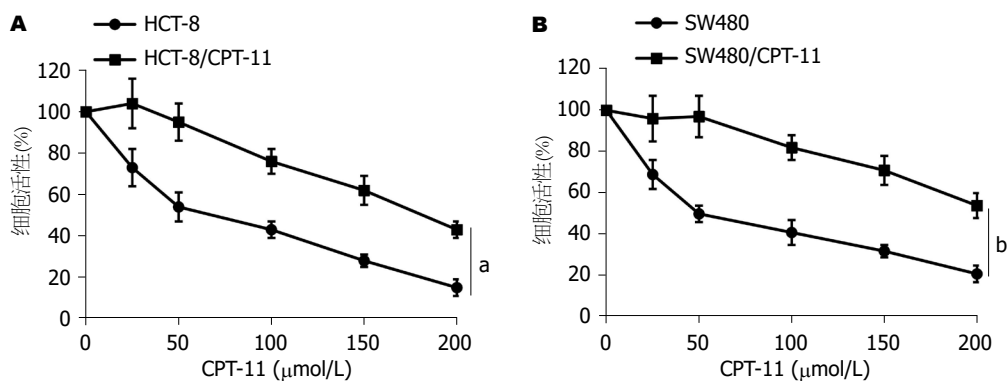


图 1 通过CCK-8法对构建的CPT-11耐药细胞进行鉴定( $n = 4$ )。A: 鉴定HCT-8/CPT-11细胞, 与HCT-8细胞比较,  $^aP = 0.003$ ; B: 鉴定SW480/CPT-11细胞, 与SW480细胞比较,  $^bP = 0.000$ 。CCK-8: 细胞计数试剂盒-8; CPT-11: 伊立替康。

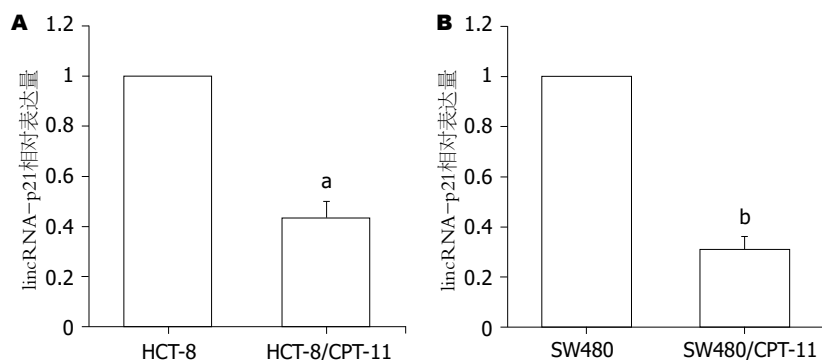


图 2 RT-qPCR检测CPT-11耐药细胞中lincRNA-p21的表达( $n = 3$ )。A: lincRNA-p21在HCT-8细胞和HCT-8/CPT-11细胞中的表达, 与HCT-8细胞比较,  $^aP = 0.005$ ; B: lincRNA-p21在SW480细胞和SW480/CPT-11细胞中的表达, 与SW480细胞比较,  $^bP = 0.000$ 。RT-qPCR: 实时定量聚合酶链式反应; CPT-11: 伊立替康; lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21。

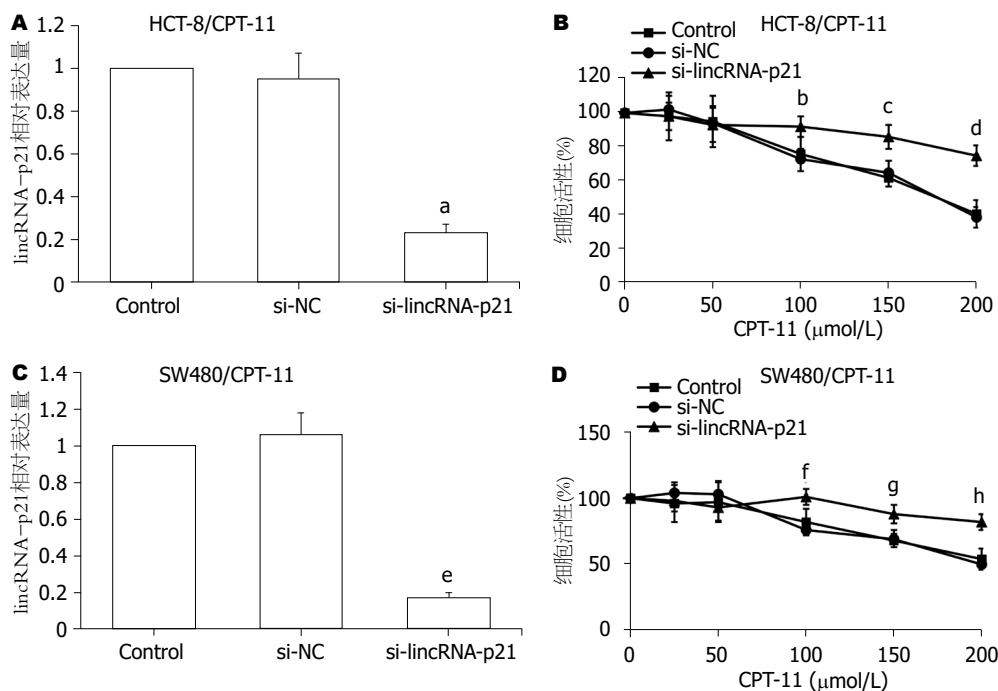


图 3 lincRNA-p21敲低增强CPT-11耐药细胞对CPT-11耐药性( $n = 4$ )。A: RT-qPCR鉴定si-lincRNA-p21在HCT-8/CPT-11细胞中转染效率, 与si-NC组比较,  $^aP = 0.000$ ; B: si-lincRNA-p21转染后, HCT-8/CPT-11细胞在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与si-NC组比较,  $^bP = 0.023$ ,  $^cP = 0.006$ ,  $^dP = 0.000$ ; C: RT-qPCR鉴定si-lincRNA-p21在SW480/CPT-11细胞中转染效率, 与si-NC组比较,  $^eP = 0.000$ ; D: si-lincRNA-p21转染后, SW480/CPT-11细胞在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与si-NC组比较,  $^fP = 0.032$ ,  $^gP = 0.015$ ,  $^hP = 0.000$ 。lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21; CPT-11: 伊立替康; RT-qPCR: 实时定量聚合酶链式反应。

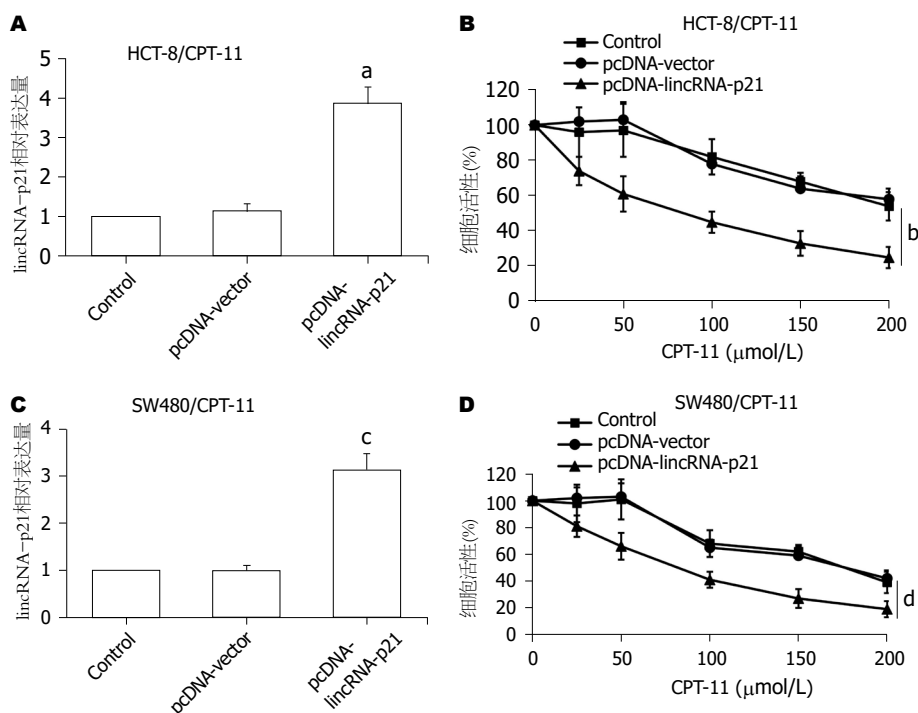


图 4 LincRNA-p21过表达抑制CPT-11耐药细胞对CPT-11耐药性( $n = 4$ )。A: RT-qPCR 鉴定pcDNA-lincRNA-p21在HCT-8/CPT-11细胞中的转染效率,与pcDNA-vector组比较, $^aP = 0.000$ ; B: pcDNA-lincRNA-p21转染后, HCT-8/CPT-11细胞在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性,与pcDNA-vector组比较, $^bP = 0.000$ ; C: RT-qPCR 鉴定pcDNA-lincRNA-p21在SW480/CPT-11细胞中的转染效率,与pcDNA-vector组比较, $^cP = 0.000$ ; D: pcDNA-lincRNA-p21转染后, SW480/CPT-11细胞在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性,与pcDNA-vector组比较, $^dP = 0.000$ 。lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21; CPT-11: 伊立替康; RT-qPCR: 实时定量聚合酶链式反应。

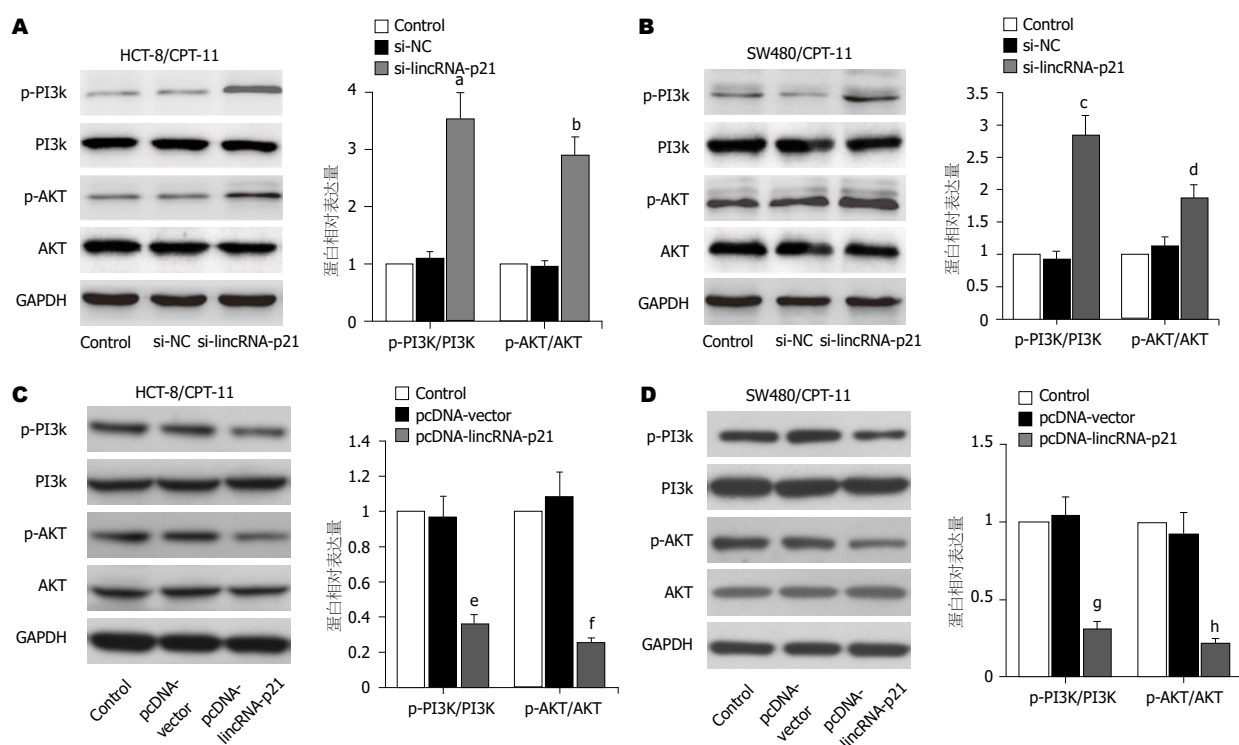


图 5 LincRNA-p21对PI3K/AKT通路的调控作用( $n = 3$ )。A: si-lincRNA-p21转染后, Western blot检测HCT-8/CPT-11细胞中p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达,与si-NC组比较, $^aP = 0.000$ , $^bP = 0.002$ ; B: si-lincRNA-p21转染后, Western blot检测SW480/CPT-11细胞中p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达,与si-NC组比较, $^cP = 0.000$ , $^dP = 0.015$ ; C: pcDNA-lincRNA-p21转染后, Western blot检测HCT-8/CPT-11细胞中p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达,与pcDNA-vector组比较, $^eP = 0.006$ , $^fP = 0.003$ ; D: pcDNA-lincRNA-p21转染后, Western blot检测SW480/CPT-11细胞中p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达,与pcDNA-vector组比较, $^gP = 0.004$ , $^hP = 0.001$ 。lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21; CPT-11: 伊立替康; PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶; p-PI3K: 磷酸化PI3K; AKT: 蛋白激酶B; p-AKT: 磷酸化AKT。

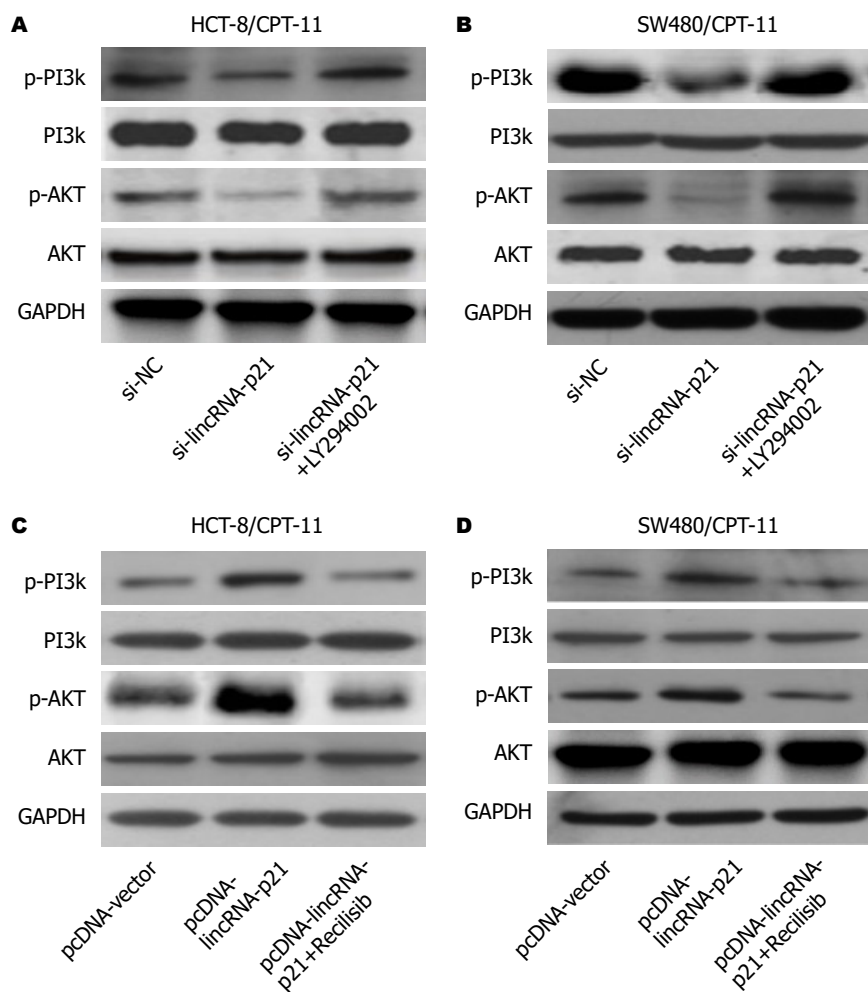


图 6 LY294002和Recilisib对敲减或过表达lincRNA-p21的CPT-11耐药细胞PI3K/AKT信号活性的影响( $n = 3$ )。A和B: LY294002预处理已转染si-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11(A)和SW480/CPT-11(B)细胞后, Western blot检测p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达; C和D: Recilisib预处理已转染pcDNA-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11(C)和SW480/CPT-11(D)细胞后, Western blot检测p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT的蛋白表达。LY294002: PI3K/AKT抑制剂; Recilisib: PI3K/AKT激动剂; lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21; CPT-11: 伊立替康; PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶; p-PI3K: 磷酸化PI3K; AKT: 蛋白激酶B; p-AKT: 磷酸化AKT。

铂耐药性<sup>[17]</sup>。故, 我们推测lincRNA-p21调节CPT-11耐药性可能与其调控PI3K/AKT信号活性相关。并且本研究进一步研究发现, PI3K/AKT抑制剂LY294002能逆转lincRNA-p21敲低对CPT-11耐药性的促进作用, PI3K/AKT激动剂Recilisib能抑制lincRNA-p21过表达对CPT-11增敏作用。以上结果说明, lincRNA-p21通过调节PI3K/AKT信号活性来调控CPT-11耐药性。

另外, 众所周知PI3K/AKT抑制剂可以抑制肿瘤生长、侵袭、转移以及逆转多种化疗药物耐药性<sup>[18]</sup>, 但PI3K/AKT信号活性同样也是正常细胞赖以生存、生长、代谢与维持功能的重要信号<sup>[19]</sup>。在正常的组织或细胞中, PI3K/AKT信号同样也处于激活状态, 而抑制此信号活性可能会造成一系列级联的副作用<sup>[18,19]</sup>。另外, 一些研究<sup>[20-22]</sup>数据显示, 高活性的PI3K/AKT信号能对抗老年痴呆、帕金森和抑郁等中枢神经疾病, 而PI3K/AKT抑制剂可加重这类疾病。目前, 仅有西罗莫司和哌立福

新应用于临床, 而其他PI3K/AKT抑制剂仍处于研究阶段。而lincRNA-p21不但在众多肿瘤中下调<sup>[5-7,12,13]</sup>, 并且也在其他非肿瘤疾病如动脉硬化与冠心病等疾病中下调表达<sup>[23,24]</sup>, 且上调lincRNA-p21表达能一定程度减轻该类疾病的进展。虽然在本研究中, lincRNA-p21抑制结肠癌CPT-11耐药细胞的PI3K/AKT信号活性, 但若开发针对特异性低表达lincRNA-p21疾病的靶向恢复lincRNA-p21表达的制剂, 可能会避开PI3K/AKT抑制剂的不良反应。这项研究对于筛选PI3K/AKT抑制剂也起到了一定的启示作用。当然, 靶向恢复lincRNA-p21表达是否真能应用于PI3K/AKT抑制剂的筛选仍需大量的研究, 毕竟在其他细胞、组织或不同的处理条件中lincRNA-p21也能影响众多信号通路活性。

综上所述, lincRNA-p21是结肠癌CPT-11耐药治疗的潜在靶点, 上调lincRNA-p21通过抑制PI3K/AKT信号传导抑制结肠癌细胞CPT-11耐药, 从而起到部分恢复CPT-

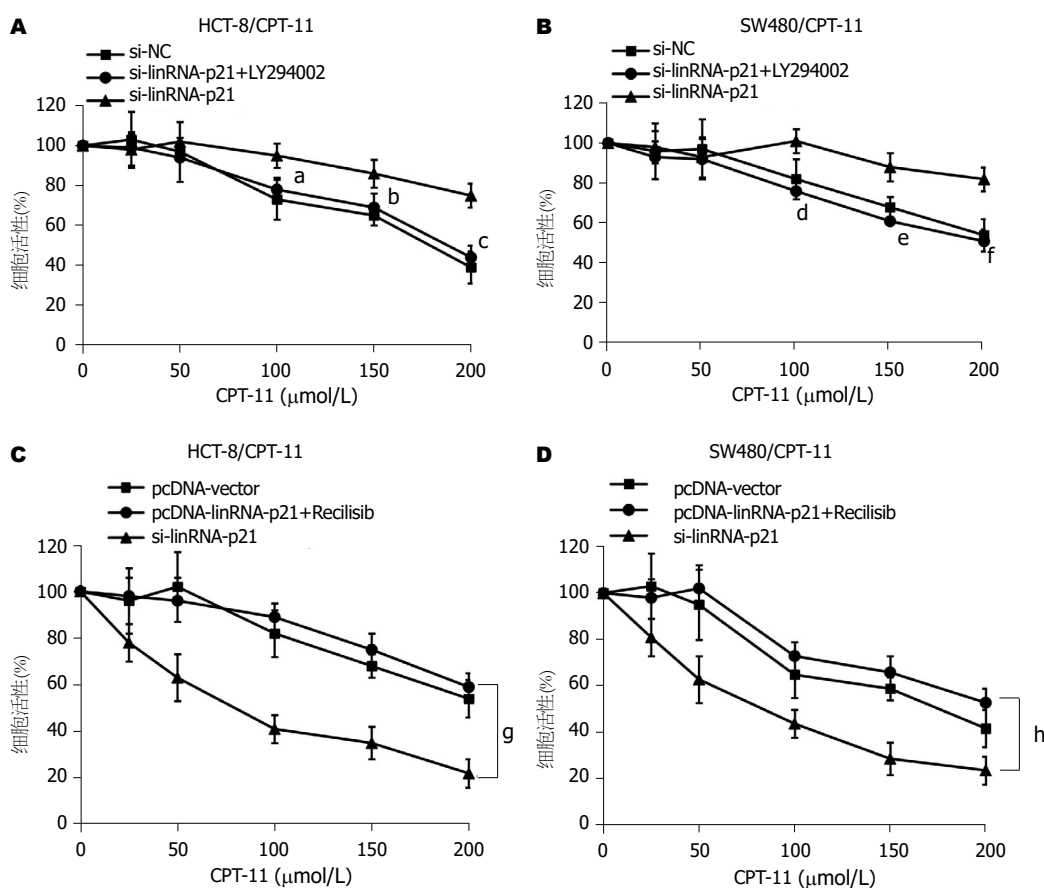


图 7 PI3K/AKT信号通路参与lincRNA-p21对CPT-11耐药性的调节作用( $n = 3$ )。A: LY294002预处理已转染si-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11细胞后, 检测在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与si-lincRNA-p21组比较,  $^aP = 0.000$ ,  $^bP = 0.015$ ,  $^cP = 0.000$ ; B: LY294002预处理已转染si-lincRNA-p21的SW480/CPT-11细胞后, 检测在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与si-lincRNA-p21比较,  $^dP = 0.034$ ,  $^eP = 0.008$ ,  $^fP = 0.000$ ; C: Recilisib预处理已转染pcDNA-lincRNA-p21的HCT-8/CPT-11细胞后, 检测在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与pcDNA-lincRNA-p21组比较,  $^gP = 0.000$ ; D: Recilisib预处理已转染pcDNA-lincRNA-p21的SW480/CPT-11细胞后, 检测在不同剂量的CPT-11处理24 h下的细胞活性, 与pcDNA-lincRNA-p21组比较,  $^hP = 0.000$ 。LY294002: PI3K/AKT抑制剂; Recilisib: PI3K/AKT激动剂; lincRNA-p21: 长链基因间非编码RNA-p21; CPT-11: 伊立替康; PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶; AKT: 蛋白激酶B。

11化疗敏感性的作用。这些发现可能为结肠癌CPT-11化疗耐药患者提供了一个新的生物标记物和治疗策略。

## 文章亮点

### 实验背景

伊立替康(camptothecin-11, CPT-11)耐药是晚期结肠癌患者CPT-11化疗失败的主要原因之一。而探索逆转结肠癌CPT-11耐药的机制对提高晚期结肠癌患者的CPT-11化疗具有重大意义。

### 实验动机

长链基因间非编码RNA-p21(long intergenic non-coding RNA-p21, lincRNA-p21)在多种人类实体瘤中下调, 且其可以抑制多种肿瘤的发生与进展。而, 关于lincRNA-p21在结肠癌中对CPT-11耐药性影响的研究尚未见报道。

### 实验目标

探讨lincRNA-p21在结肠癌CPT-11耐药细胞中对CPT-11化疗敏感性的调节作用和机制。

### 实验方法

构建结肠癌CPT-11耐药细胞, 并利用实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测细胞lincRNA-p21表达。敲减或过表达lincRNA-p21后, 通过细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)法检测结肠癌CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性的变化; 并通过Western blot检测改变lincRNA-p21表达对磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路活性的影响。

### 实验结果

结肠癌CPT-11耐药细胞中lincRNA-p21低表达。上调lincRNA-p21表达增强CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性并伴随抑制PI3K/AKT通路活性, 下调lincRNA-p21表达降低CPT-11耐药细胞对CPT-11敏感性并伴随增强PI3K/

AKT通路活性.

### 实验结论

lincRNA-p21可通过调控PI3K/AKT信号通路活性进而调节结肠癌耐药细胞对CPT-11敏感性的变化.

### 展望前景

本研究为结肠癌CPT-11化疗耐药患者提供了一个潜在靶点和治疗策略. 另外, 这项研究对于筛选PI3K/AKT抑制剂也起到了一定的启示作用.

## 4 参考文献

- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383: 1490-1502 [PMID: 24225001 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9]
- Hawkins AT, Hunt SR. Watch and Wait: Is Surgery Always Necessary for Rectal Cancer? *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17: 22 [PMID: 27032644 DOI: 10.1007/s11864-016-0398-0]
- De Mattia E, Cecchin E, Toffoli G. Pharmacogenomics of intrinsic and acquired pharmacoresistance in colorectal cancer: Toward targeted personalized therapy. *Drug Resist Updat* 2015; 20: 39-70 [PMID: 26027741 DOI: 10.1016/j.drug.2015.05.003]
- Chen S, Liang H, Yang H, Zhou K, Xu L, Liu J, Lai B, Song L, Luo H, Peng J, Liu Z, Xiao Y, Chen W, Tang H. LincRNA-p21: function and mechanism in cancer. *Med Oncol* 2017; 34: 98 [PMID: 28425074 DOI: 10.1007/s12032-017-0959-5]
- Ding G, Peng Z, Shang J, Kang Y, Ning H, Mao C. LincRNA-p21 inhibits invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma through miR-9/E-cadherin cascade signaling pathway molecular mechanism. *Oncotargets Ther* 2017; 10: 3241-3247 [PMID: 28721075 DOI: 10.2147/OTT.S134910]
- 张颖, 马月, 郑雨虹, 刘冉, 浦跃朴, 尹立红. LincRNA-p21抑制食管癌细胞增殖的机制. *环境与职业医学* 2018; 35: 479-484 [DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17712]
- Chen Y, Wei G, Xia H, Yu H, Tang Q, Bi F. Down regulation of lincRNA-p21 contributes to gastric cancer development through Hippo-independent activation of YAP. *Oncotarget* 2017; 8: 63813-63824 [PMID: 28969031 DOI: 10.18632/oncotarget.19130]
- 苏鹏飞, 陈小伍, 朱达坚, 王国新, 黄燕峰, 杨勇, 罗勇, 张小聪. 姜黄素对结肠癌细胞耐药性的影响及机制. *中华实验外科杂志* 2018; 35: 450-452 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.03.018]
- Kim DH, Kim MJ, Sung B, Suh H, Jung JH, Chung HY, Kim ND. Resveratrol analogue, HS-1793, induces apoptotic cell death and cell cycle arrest through downregulation of AKT in human colon cancer cells. *Oncol Rep* 2017; 37: 281-288 [PMID: 27840966 DOI: 10.3892/or.2016.5219]
- Kang AD, Cosenza SC, Bonagura M, Manair M, Reddy MV, Reddy EP. ON01210.Na (Ex-RAD®) mitigates radiation damage through activation of the AKT pathway. *PLoS One* 2013; 8: e58355 [PMID: 23505494 DOI: 10.1371/journal.pone.0058355]
- 刘凌翔, 刘平. 伊立替康治疗结直肠癌的耐药及其解救的研究进展. *实用临床医药杂志* 2005; 9: 38-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2005.11.011]
- Castellano JJ, Navarro A, Viñolas N, Marrades RM, Moises J, Cordeiro A, Saco A, Muñoz C, Fuster D, Molins L, Ramirez J, Monzo M. LincRNA-p21 Impacts Prognosis in Resected Non-Small Cell Lung Cancer Patients through Angiogenesis Regulation. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 2173-2182 [PMID: 27496652 DOI: 10.1016/j.jtho.2016.07.015]
- Wang J, Lei ZJ, Guo Y, Wang T, Qin ZY, Xiao HL, Fan LL, Chen DF, Bian XW, Liu J, Wang B. miRNA-regulated delivery of lincRNA-p21 suppresses  $\beta$ -catenin signaling and tumorigenicity of colorectal cancer stem cells. *Oncotarget* 2015; 6: 37852-37870 [PMID: 26497997 DOI: 10.18632/oncotarget.5635]
- Wang G, Li Z, Zhao Q, Zhu Y, Zhao C, Li X, Ma Z, Li X, Zhang Y. LincRNA-p21 enhances the sensitivity of radiotherapy for human colorectal cancer by targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Oncol Rep* 2014; 31: 1839-1845 [PMID: 24573322 DOI: 10.3892/or.2014.3047]
- 唐剑, 贺菊乔, 杨怡玲, 王振冉. PI3K/Akt信号通路对人结肠癌HT-29细胞增殖的影响. *中华实用诊断与治疗杂志* 2018; 32: 218-221 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2018.03.004]
- 石雪萍, 李静, 冉建华, 熊伟, 李海星, 郭珮, 陈地龙. 人参皂苷R<sub>h2</sub>调控PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$ 信号通路诱导人结肠癌细胞凋亡. *中国药理学通报* 2017; 33: 114-119 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2017.01.020]
- Zhang Y, Xu Z, Sun Y, Chi P, Lu X. Knockdown of KLK11 reverses oxaliplatin resistance by inhibiting proliferation and activating apoptosis via suppressing the PI3K/AKT signal pathway in colorectal cancer cell. *Oncotargets Ther* 2018; 11: 809-821 [PMID: 29497313 DOI: 10.2147/OTT.S151867]
- Brown JS, Banerji U. Maximising the potential of AKT inhibitors as anti-cancer treatments. *Pharmacol Ther* 2017; 172: 101-115 [PMID: 27919797 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.12.001]
- Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. *Mol Biosyst* 2015; 11: 1946-1954 [PMID: 25924008 DOI: 10.1039/c5mb00101c]
- Yi J, Chen B, Yao X, Lei Y, Ou F, Huang F. Upregulation of the lncRNA MEG3 improves cognitive impairment, alleviates neuronal damage, and inhibits activation of astrocytes in hippocampus tissues in Alzheimer's disease through inactivating the PI3K/Akt signaling pathway. *J Cell Biochem* 2019; 120: 18053-18065 [PMID: 31190362 DOI: 10.1002/jcb.29108]
- Nakano N, Matsuda S, Ichimura M, Minami A, Ogino M, Murai T, Kitagishi Y. PI3K/AKT signaling mediated by G protein-coupled receptors is involved in neurodegenerative Parkinson's disease (Review). *Int J Mol Med* 2017; 39: 253-260 [PMID: 28000847 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2833]
- Pazini FL, Cunha MP, Rosa JM, Colla AR, Lieberknecht V, Oliveira Á, Rodrigues AL. Creatine, Similar to Ketamine, Counteracts Depressive-Like Behavior Induced by Corticosterone via PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 6818-6834 [PMID: 26660117 DOI: 10.1007/s12035-015-9580-9]
- 尹来波, 刘瑞英, 侯量, 胡思远, 朱志军, 朱佳龙. 长链非编码RNA-p21诱导细胞凋亡在动脉粥样硬化中的作用. *东南大学学报(医学版)* 2017; 36: 816-821 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2017.05.027]
- Boon RA, Jaé N, Holdt L, Dimmeler S. Long Noncoding RNAs: From Clinical Genetics to Therapeutic Targets? *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1214-1226 [PMID: 26965544 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.051]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红





## 循环miRNAs对乙肝患者肝纤维化诊断价值的荟萃分析

路晴晴, 陈敏, 王晓林, 曹仕琼

路晴晴, 王晓林, 曹仕琼, 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 430061

陈敏, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院急诊内科 湖北省武汉市 430061

路晴晴, 住院医师, 研究方向为病毒性肝炎及肝纤维化的诊断及治疗.

**作者贡献分布:** 初步想法、检索式的构建、数据提取分析和文章起草由路晴晴完成; 文献筛选、质量评估、临床资料整理由王晓林和曹仕琼完成; 课题设计、文章修改和审阅由陈敏完成.

**通讯作者:** 陈敏, 主治医师, 430061, 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急诊内科. 513769446@qq.com 电话: 027-86779697

收稿日期: 2019-09-19

修回日期: 2019-10-17

接受日期: 2019-11-12

在线出版日期: 2019-11-28

### Meta-analysis of diagnostic value of circulating microRNAs in hepatitis B-related fibrosis

Qing-Qing Lu, Min Chen, Xiao-Lin Wang, Shi-Qiong Cao

Qing-Qing Lu, Xiao-Lin Wang, Shi-Qiong Cao, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430061, Hubei Province, China

Min Chen, Department of Emergency Medicine, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430061, Hubei Province, China.

**Corresponding author:** Min Chen, Associate Chief Physician, Department of Emergency Medicine, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 39, Yanhu Avenue, Wuchang District, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. 513769446@qq.com.

Received: 2019-09-19

Revised: 2019-10-17

Accepted: 2019-11-12

Published online: 2019-11-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major cause of viral hepatitis, liver fibrosis, and liver cirrhosis worldwide. Liver fibrosis is initially reversible, but without early diagnosis and timely treatment, it can progress to end-stage liver diseases such as cirrhosis, liver failure, and even liver cancer. Therefore, the accurate diagnosis of hepatic fibrosis plays a decisive role in the management and treatment of chronic hepatitis B (CHB) patients. However, accurate diagnostic markers are still lacking.

#### AIM

To systemically evaluate the diagnostic accuracy of circulating microRNAs (miRNAs) in hepatitis B-related fibrosis.

#### METHODS

The PubMed, Cochrane Library, and Embase databases were searched for all eligible studies using the following search terms: ("serum" or "plasma" or "circulating" or "blood") and ("microRNA" or "miRNA" or "miR\*") and ("hepatitis B" or "CHB" or "viral hepatitis\*" or "chronic hepatitis") and ("liver fibrosis" or "liver cirrhosis" or "hepatic fibrosis\*"). The sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio, and area under the summary receiver operating characteristics curve (AUROC) were pooled to assess the accuracy of circulating miRNAs for the diagnosis of early fibrosis, advanced fibrosis, and cirrhosis.

#### RESULTS

A total of 15 studies with 1623 CHB patients were enrolled in this meta-analysis. The pooled sensitivity, specificity, and AUROC of using circulating miRNAs for the diagnosis of hepatitis B-related early fibrosis were 0.76 (95%CI: 0.69-0.82), 0.64 (95%CI: 0.47-0.78), and 0.78 (95%CI: 0.74-0.81), respectively. The pooled sensitivity,

specificity, and AUROC of using circulating miRNAs for the diagnosis of hepatitis B-related advanced fibrosis were 0.79 (95%CI: 0.72-0.85), 0.81(95%CI: 0.63-0.91), and 0.82 (95%CI: 0.79-0.85), respectively. Only two studies assessed the diagnostic accuracy of circulating miRNAs for predicting cirrhosis, and the results suggested that circulating miRNAs provided a high diagnostic accuracy for CHB-related cirrhosis (AUROC = 0.882; accuracy, 93.7%).

### CONCLUSION

Circulating miRNAs show pretty good diagnostic accuracy for hepatitis B-related fibrosis, especially for advanced fibrosis and cirrhosis, and can be used as potential circulating biomarkers for the diagnosis of liver fibrosis in CHB patients.

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

Key Words: Serum; MicroRNA; Hepatitis B; Liver cirrhosis; Meta-analysis

Lu QQ, Chen M, Wang XL, Cao SQ. Meta-analysis of diagnostic value of circulating microRNAs in hepatitis B-related fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1365-1374  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1365.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1365>

### 摘要 背景

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球病毒性肝炎、肝纤维化及肝硬化(liver cirrhosis, LC)的主要病因。肝纤维化最初是可逆的,但如果缺乏早期诊断和及时治疗,它将进展至终末期肝病,如LC、肝衰竭,甚至肝癌。因此,肝纤维化的准确分期在慢性乙肝(chronic hepatitis B, CHB)患者的管理和治疗起着决定性的作用。然而,目前尚缺乏被认可并广泛应用于临床的诊断标记物。

### 目的

采用荟萃分析的方法评价循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断价值。

### 方法

以“serum/plasma/circulating/blood”和“microRNA/miRNA/miR\*”和“Hepatitis B/CHB/viral hepatitis\*/chronic hepatitis”和“liver fibrosis/liver cirrhosis/hepatic fibrosis\*”为关键词,系统检索PubMed、Cochrane图书馆和Embase数据库的相关临床研究文献。并对纳入文献进行归纳和统计学分析,评估循环miRNAs诊断早期肝纤维化、进展期肝纤维化以及LC的敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比、以及受试者工作特征曲线下面积(the

area under the receiver operating characteristic curves, AUROC)。

### 结果

最终15项研究共计1623例CHB患者被纳入。其中9项研究评估了循环miRNAs对早期肝纤维化的诊断效能,结果显示合并的敏感度、特异度及AUROC值分别为0.76(95%CI: 0.69-0.82)、0.64(95%CI: 0.47-0.78)和0.78(95%CI: 0.74-0.81)。4项研究评估了循环miRNAs对进展期肝纤维化的诊断效能,结果显示合并的敏感度、特异度及AUROC值分别为0.79(95%CI: 0.72-0.85)、0.81(95%CI: 0.63-0.91)和0.82(95%CI: 0.79-0.85)。2项研究评估了循环miRNAs对LC患者的诊断效能,结果显示AUROC = 0.882,诊断准确性高达93.7%。

### 结论

循环miRNAs对CHB患者的肝纤维化具有良好的诊断效能,尤其对于进展期肝纤维化及LC,可用作CHB患者肝纤维化诊断的潜在血清生物标记物。

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

关键词: 血清; miRNA; 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 荟萃分析

**核心提要:** 本研究通过荟萃分析,证实了循环miRNAs尤其联合miRNAs或miRNAs模型,可作为一种稳定、优良的生物标志物,用于诊断慢性乙肝相关肝纤维化,其中对LC的诊断准确率高达93.7%。同时,也为其他病因所致肝纤维化的诊断提供了有前景的新手段。

路晴晴, 陈敏, 王晓林, 曹仕琼. 循环miRNAs对乙肝患者肝纤维化诊断价值的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(22): 1365-1374  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1365.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1365>

### 0 引言

慢性乙肝(chronic hepatitis B, CHB)病毒感染是全球病毒性肝炎及肝硬化(liver cirrhosis, LC)的主要原因。据统计,CHB患者总数超过3.5亿,每年死亡人数高达100多万<sup>[1]</sup>。大多数CHB患者存在肝纤维化。肝纤维化最初是可逆的,但如果缺乏早期诊断、及时治疗,将会进展至终末期肝病,如LC、肝衰竭,甚至肝癌<sup>[2]</sup>。因此,肝纤维化的准确诊断在CHB患者的管理和治疗中发挥着至关重要的作用。miRNAs是一种短的,包含18-25个核苷酸的非编码RNA,在转录后水平调控基因表达。近年来,由于其在分化、发育、代谢、增殖、凋亡、病毒感染、肿瘤发生等众多生物学过程中所发挥的重要作用而备受关注<sup>[3-5]</sup>。既往研究表明,部分miRNAs的表达呈阶段性依

赖性, 不同程度肝纤维化患者的miRNAs表达谱存在差异<sup>[6-8]</sup>. 近年来, 越来越多的学者尝试探索循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断效能, 但结果并不一致, 受试者工作特征曲线下面积(the area under the receiver operating characteristic curves, AUROC)从0.635至0.99不等<sup>[6-13]</sup>. 循环miRNAs是否可作为CHB相关肝纤维化的潜在诊断标记物一直存在争议. 为了解决这一争议, 我们进行了此项meta分析, 首次全面评估了循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断效能.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 以“serum/plasma/circulating/blood”和“microRNA/miRNA/miR\*”和“Hepatitis B/CHB/viral hepatitis\*/chronic hepatitis”和“liver fibrosis/liver cirrhosis/hepatic fibrosis\*”为关键词, 同时结合对应的主题词, 检索建库至2019年PubMed, Cochrane Library以及Embase数据库的所有相关研究文献, 并对相关文献的参考文献列表进行二次扩大范围检索以防遗漏. 文献检索对语言和地域不做限制. 纳入标准: (1)研究评价了循环miRNAs对乙肝相关肝纤维化的诊断性能; (2)以组织病理学检查为金标准; (3)根据METAVIR评分系统或Scheuer评分系统或者其他可比较的分期系统对肝纤维化程度进行分级; (4)研究包括足够的真实阳性、假阳性、真阴性、假阴性)来构建四格表用于评价诊断性能. 排除标准: (1)主题不相关; (2)研究对象为儿童; (3)动物或细胞实验; (4)综述性文献; (5)读者来信或会议摘要; (6)患者同时合并感染其他肝炎病毒; (7)重复发表和报道.

**1.2 方法** 由两位研究者(路和王)严格依据纳入和排除标准独立地对研究进行选择, 并从符合条件的研究中提取信息, 这些信息包括第一作者姓名、发表年份、地区、样本量、纤维化评分系统、对照组的组成、miRNAs的类型、纤维化的分期、真阳性数(true-positive, TP)、真阴性数(true-negative, TN)、假阳性数(false-positive, FP)、假阴性数(false-negative, FN). 纳入研究的方法学质量根据诊断准确性实验质量评价量表(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS)进行评估<sup>[14]</sup>. 研究人员之间的分歧通过讨论达成共识, 如果共识不能达成, 则由第三名调查人员(曹)介入作出最终决定.

**统计学处理** 统计分析采用Stata 14.0, Meta-Disc 1.4软件完成. 计算合并的敏感度(sensitivity, SE)、特异度(specificity, SP)、阳性似然比(positive likelihood ratios, PLR)、阴性似然比(negative likelihood ratios, NLR)、诊断比值比(diagnostic odds ratios, DOR)及AUROC作为血清miRNAs诊断CHB相关肝纤维化的效能评

价指标. 诊断效能的评价标准: AUROC = 1.00时为完美, AUROC>0.90时为优秀, AUROC>0.80时为良好, AUROC<0.80时为中等<sup>[15]</sup>. 纳入研究的方法学质量评估则是通过Review Manager 5.3软件完成. 应用 $\chi^2$ 检验对各研究间的异质性进行检验, 用不一致性指数 $I^2$ 评价异质性的程度.  $I^2>50%$ 或 $I^2>25%$ ,  $P<0.01$ , 表明异质性显著, 应采用随机效应模型进行数据合并, 否则应选择固定效应模型. 采用meta回归分析和亚组分析探索研究间异质性的潜在来源. 此外, 利用斯皮尔曼相关系数验证阈值效应的存在. Deeks漏斗图被用来检测发表偏倚.  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 检索结果及纳入研究的基本特征** 共检索到243篇文章, 其中PubMed 64篇、Cochrane 14篇、Embase 163篇, 手工检索2篇. 去除59篇重复文献后, 通过浏览标题和摘要去除166篇主题不相关文献. 对余下18篇文章仔细阅读全文, 最终, 6篇文章共包括15项研究符合要求被纳入(图1). 纳入研究的基本特征见表1<sup>[6-11]</sup>, 所有研究均发表于2013-2017年, 共包含1623例乙肝患者. 除了1项研究来自日本外, 其余研究均来自中国. 研究间使用的组织学评分系统不完全相同, 其中3项研究使用METAVIR评分系统<sup>[7,11]</sup>, 11项研究使用Scheuer评分系统<sup>[6,8,10]</sup>. 早期纤维化被定义为METAVIR评分 $\leq F2$ , 或Scheuer评分 $\leq S2$ ; 进展期纤维化被定义为METAVIR评分 $\geq F3$ 或Scheuer评分 $S3 \geq F3$ ; LC被定义为METAVIR评分 = F4或Scheuer评分 = S4.

**2.2 研究质量评估** 使用QUADAS-2量表从“病例选择、指标测试、参考标准、流程与进展”四个方面对纳入研究的方法学进行评估, 结果如图2. 大部分研究是回顾性的, 尽管部分研究明确了纳入病例的具体时段, 但没有一项研究表明病例的选择是随机的或连续的, 因此, 病例选择的偏倚风险被列为“不清楚”. 没有一项研究事先设立诊断阈值, 因此, 在这些研究中, 检验指标的实施和解释都被标记为具有“高”的偏倚风险. 在参考标准、流程与进展方面, 纳入荟萃分析的研究均符合所有项目, 因此偏倚风险被标注为“低”.

**2.3 诊断早期肝纤维化** 总共9项研究评估了循环miRNAs对乙肝患者早期肝纤维化的诊断效能. 如图3和表2所示, 合并的敏感度和特异度分别为76%和64%. 接下来, 我们绘制了受试者工作特征曲线, 如图4, AUROC为0.78, 说明循环miRNAs具有中等程度的准确性, 可以作为一种有前景的非侵入性的工具用于早期肝纤维化的识别.

**2.4 诊断进展期肝纤维化** 总共4项研究评估了循环

表 1 纳入研究的基本特征

作者	出版年份	地区	n	评分系统	病例组	对照组	miRNAs	TP	FP	FN	TN
Bao等 <sup>[6]</sup>	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-29a	50	41	19	13
Bao等 <sup>[6]</sup>	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-29b	40	15	29	39
Bao等 <sup>[6]</sup>	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-29c	42	6	27	48
Bao等 <sup>[6]</sup>	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-143	53	16	16	38
Bao等 <sup>[6]</sup>	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-223	59	22	10	32
Bao等 <sup>[6]</sup>	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-21	59	24	10	30
Bao等 <sup>[6]</sup>	2017	中国	123	Scheuer	早期纤维化	进展期纤维化	miR-374	55	26	14	28
Li等 <sup>[7]</sup>	2016	中国	20	METAVIR	早期纤维化	健康人	miR-185	15	1	5	20
Li等 <sup>[7]</sup>	2016	中国	24	METAVIR	进展期纤维化	健康人	miR-185	21	1	3	20
Chen等 <sup>[8]</sup>	2013	中国	182	Scheuer	肝硬化	健康人	miR106b+181b	77	23	13	69
Long等 <sup>[9]</sup>	2017	中国	63	unclear	肝硬化	其他肝脏疾病	miRNA 模型	14	3	1	45
Xie等 <sup>[10]</sup>	2014	中国	140	Scheuer	进展期纤维化	早期纤维化	miR-101	46	13	15	66
Xie等 <sup>[10]</sup>	2014	中国	91	Scheuer	进展期纤维化	健康人	miR-101	49	6	12	24
Xie等 <sup>[10]</sup>	2014	中国	109	Scheuer	早期纤维化	健康人	miR-101	67	18	12	12
Nakamura <sup>[11]</sup>	2017	日本	91	METAVIR	进展期纤维化	早期纤维化	miR-122	23	26	7	35

n: 样本量; Scheuer: Scheuer评分系统; METAVIR: METAVIR评分系统; TP: 真阳性; FP: 假阳性; FN: 假阴性; TN: 真阴性.

表 2 microRNA诊断肝纤维化的诊断效能和亚组分析结果

	n	r	P值	Se%[95%CI]	Sp%[95%CI]	PLR[95%CI]	NLR[95%CI]	DOR[95%CI]	AUROC
早期纤维化	9	0.410	0.273	0.76[0.69, 0.82]	0.64[0.47, 0.78]	2.1[1.4, 3.2]	0.37[0.29, 0.49]	6[3, 10]	0.78
进展期纤维化	4	-0.400	0.600	0.79[0.72, 0.85]	0.81[0.63, 0.91]	4.1[1.9, 8.6]	0.26[0.18, 0.39]	16[5, 46]	0.82
亚组1	8	0.419	0.301	0.76[0.69, 0.83]	0.59[0.44, 0.73]	1.9[1.3, 2.6]	0.40[0.30, 0.52]	5[3, 8]	0.76
亚组2	7	0.487	0.268	0.75[0.67, 0.82]	0.62[0.45, 0.76]	2.0[1.3, 2.9]	0.40[0.30, 0.54]	5[3, 9]	0.76
亚组3	8	0.419	0.301	0.76[0.69, 0.83]	0.59[0.44, 0.73]	1.9[1.3, 2.6]	0.40[0.30, 0.52]	5[3, 8]	0.76

n: 研究数量; r: 斯皮尔曼相关系数; P<0.05有统计学意义; Se: 敏感性; Sp: 特异性; PLR: 阳性似然比; NLR: 阴性似然比; DOR: 诊断优势比; AUROC: 受试者工作特征曲线下面积; 亚组1: Scheuer系统评分组; 亚组2: 对照组为纤维化人群组; 亚组3: 样本量大于100组.

miRNAs对CHB进展期肝纤维化的诊断效能. 如图5和表2, 合并的敏感度和特异度分别为79%和81%. SROC曲线如图6, 使用循环miRNAs诊断进展期肝纤维化的AUROC值高达0.82, 表明循环miRNAs对进展期肝纤维化具有良好的诊断性能.

2.5 诊断LC 2项研究评估了循环miRNAs对CHB患者LC的诊断价值. Chen等<sup>[8]</sup>构建了一个包含两个miRNAs(miR-106b and miR-181b)的诊断工具, 它对CHB相关的LC具有较高的诊断准确性, AUROC高达0.882. 在另一项研究中, 一个包含88个miRNAs的诊断模型被用来诊断LC, 在发现集中, 诊断准确性为100%, 在验证集中, 其诊断准确性仍高达93.7%<sup>[9]</sup>. 这些结果表明循环miRNAs, 尤其是联合miRNAs或miRNAs模型, 是诊断CHB相关性LC的有前景的标志物. 然而, 由于研究数量有限, 且均来自中国人群, 循环miRNAs对乙肝LC的诊断效能还需要更多大规模的、精心设计的、多国家、多中心的临床研究来进一步证实.

2.6 阈值效应、异质性及发表偏倚的评估 共15项研究被纳入, 异质性检验结果显示:  $I^2 > 50%$ , 这表明纳入的研究间存在显著的异质性. 因此随机效应模型被选择用于数据的合并分析. 一般来说, 阈值效应是诊断性试验中最常见的异质性来源之一. 我们通过斯皮尔曼相关分析确定阈值效应. 如表2所示,  $P > 0.05$ , 无统计学意义, 说明不存在阈值效应. 随后, 我们根据组织学评分系统、对照组的组成及样本量的大小进行了亚组分析, 如表2, 与总体研究结果相似, 三个亚组的结果显示循环miRNAs对CHB患者的早期肝纤维化均表现出良好的诊断性能, 而不受组织学评分系统、对照组的组成及样本量大小的影响. 漏斗图不对称线性回归检验显示漏斗图对称性, 表明不存在发表偏倚( $P = 0.19$ 和 $0.48$ ; 图7A、7B). 考虑到纳入的研究数量有限, 本研究没有进行meta回归分析.

### 3 讨论

由于缺乏准确的诊断方法, CHB相关肝纤维化已成为

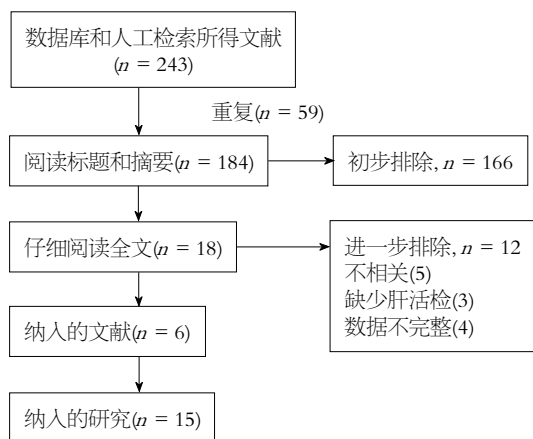


图 1 研究选择流程图.

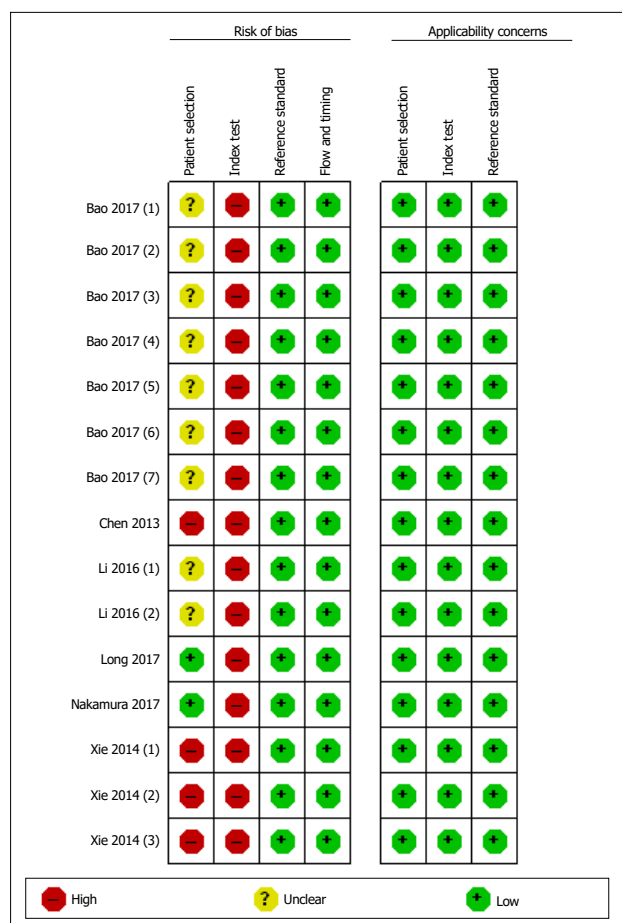
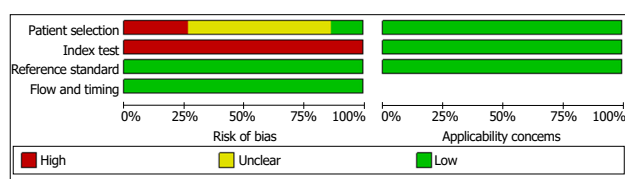


图 2 研究质量评估结果. Patient Selection: 病例选择; Index Test: 指标测试; Reference Standard: 参考标准; Flow and Timing: 流程与进展; Risk of Bias: 偏倚风险; Applicability Concerns: 适用性问题; High: 高; Unclear: 不清楚; Low: 低.

导致全球肝功能衰竭甚至肝癌的主要原因之一. 肝脏活检一直被认为是肝纤维化诊断和分级的金标准. 然而, 肝活检的一系列缺陷如样本误差大, 出血风险高, 医疗负担重, 以及观察者间的不一致性等限制了其在临床实践中的广泛应用<sup>[16]</sup>. 此外, 由于无法避免的有创性, 重复的组织病理学检查是不切实际的. 因此, 越来越多的研究者致力于探索可靠的, 无创的手段以取代肝活检. 这些无创诊断方式包括基于血清学指标的评分模型, 以及基于肝脏硬度的影像学成像技术. 其中一些血清学评分模型如天冬氨酸转氨酶-血小板计数比值 (aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)<sup>[17]</sup> 及纤维化指数 (fibrosis-four index, FIB-4)<sup>[18]</sup> 是基于慢性丙型肝炎患者的数据构建的, 他们对于CHB患者肝纤维化诊断的适用性仍存在争议<sup>[19]</sup>. 另外一些模型, 包括增强的肝纤维化评分及Fibro Test, 则很难将肝纤维化患者与慢性肝炎患者进行准确区分. 过去十年间, 涌现了许多新兴的有前景的影像学技术, 包括瞬时弹性成像 (transient elastography, TE), 剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE), 声辐射脉冲弹性成像 (acoustic radiation pulse imaging, ARFI), 以及磁共振弹性成像 (magnetic resonance elastography, MRE) 等. 既往研究表明这些影像学技术对肝纤维化诊断效能良好, 且优于实验室指标<sup>[20-23]</sup>. 因此, 已被广泛应用于肝纤维化的临床诊断. 然而, 他们价格不菲, 且诊断准确性易受到诸如肥胖、腹水、急性炎症、肝淤血、门脉高压等一系列因素的影响<sup>[24,25]</sup>, 降低了诊断结果的可信度. 因此, 迫切需要一种无创、高效、可重复的工具用于肝纤维化的准确诊断和长期监测. 作为一种非侵袭性的生物标志物, 循环miRNAs在诊断肝纤维化方面具有巨大潜力<sup>[26]</sup>. 近年来, 越来越多的学者尝试探索循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断性能, 但结果不一. 因此, 我们进行了此项荟萃分析, 首次全面评估循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断价值.

此项荟萃分析纳入了来自6篇文献的15项研究, 共包括1623例CHB患者. 大部分研究来自我国人群, 而我国长期以来一直是一个乙型肝炎高发国家. 由于研究间存在异质性 ( $I^2 > 50\%$ ), 我们选择随机效应模型进行数据合并和分析. 其中9项研究评估了循环miRNAs对早期肝纤维化的诊断效能, 结果显示合并的敏感度、特异度及AUROC分别为0.76(95%CI: 0.69-0.82)、0.64(95%CI: 0.47-0.78)和0.78(95%CI: 0.74-0.81). 4项研究评价了循环miRNAs对进展期肝纤维化的诊断效能, 结果显示合并的敏感度、特异度及AUROC分别为0.79(95%CI: 0.72-0.85)、0.81(95%CI: 0.63-0.91)和0.82(95%CI: 0.79-0.85).

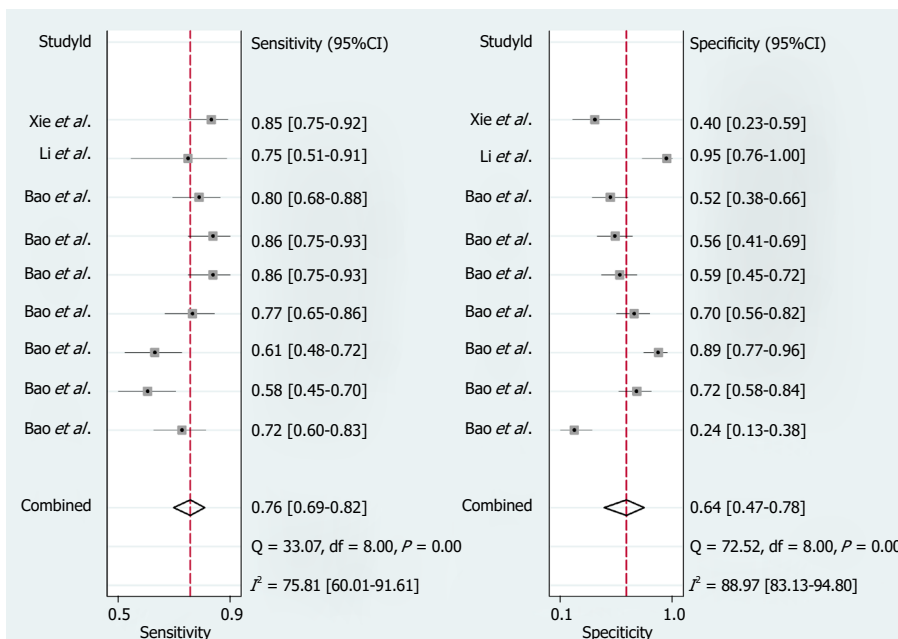


图 3 使用microRNAs诊断CHB相关早期肝纤维化的灵敏度和特异度的森林图。

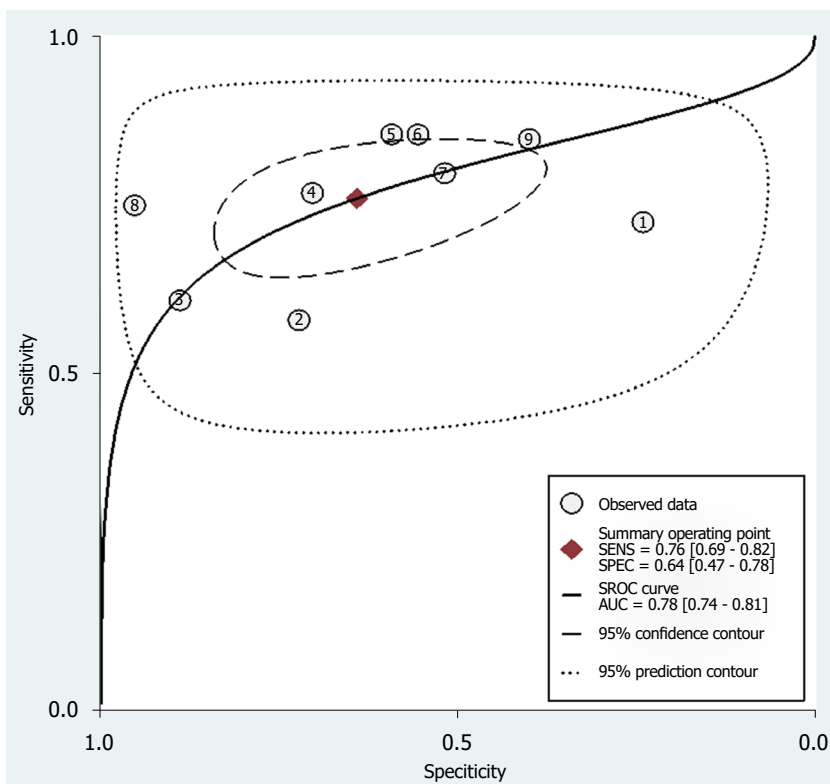


图 4 使用microRNAs诊断CHB相关早期肝纤维化的综合受试者工作特征曲线。

这些结果表明, 循环miRNAs可作为一种稳定、优良的分子生物标志物, 用于诊断CHB相关肝纤维化, 尤其是晚期纤维化. 仅有两项研究评估了循环miRNAs对LC的诊断效能, 结果表明, 循环miRNAs对CHB相关LC具有较高的诊断准确率, AUROC = 0.882, 准确率高达93.7%.

这些数据表明, 循环miRNAs, 尤其是联合miRNAs或miRNAs模型, 是诊断CHB相关LC的有前景的标志物. 上述研究结果也使得通过无创方法监测肝纤维化进展成为可能.

此项荟萃分析有几项优点. 首先, 这是首个全面评

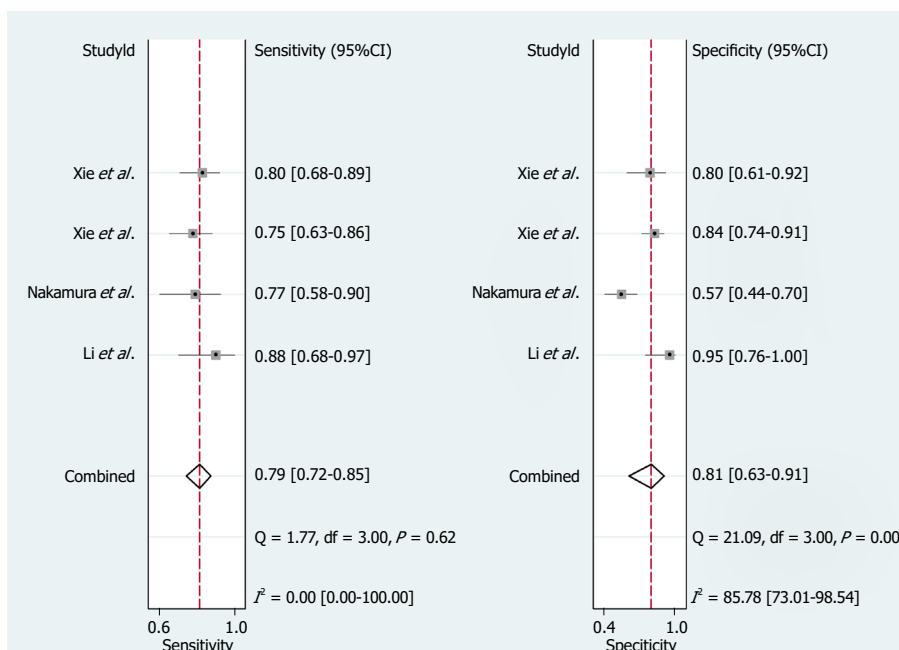


图 5 使用microRNAs诊断CHB相关进展期肝纤维化的灵敏度和特异度的森林图。

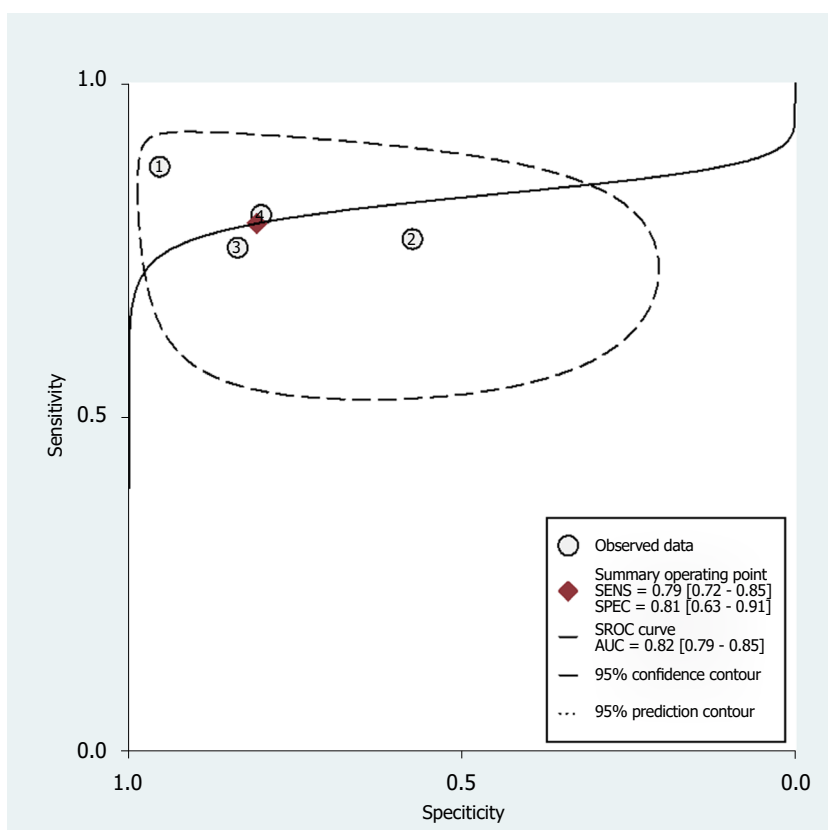


图 6 使用miRNA诊断乙肝相关早期肝纤维化的综合受试者工作特征曲线。

估循环miRNAs对CHB相关肝纤维化诊断效能的荟萃分析, 并解决了循环miRNAs是否可以作为CHB相关肝纤维化的潜在诊断标志物的争议. 其次, 研究设计是根据PRISMA声明(系统回顾和荟萃分析的规范报告条

目)完成的<sup>[27]</sup>. 此外, 纳入的研究的是由两名研究者根据严格的纳入和排除标准独立进行选择的. 然而, 必须指出的是, 我们的研究仍存在一些局限性. 首先, 在本荟萃分析中, 纳入的研究之间存在显著的异质性. 尽管我

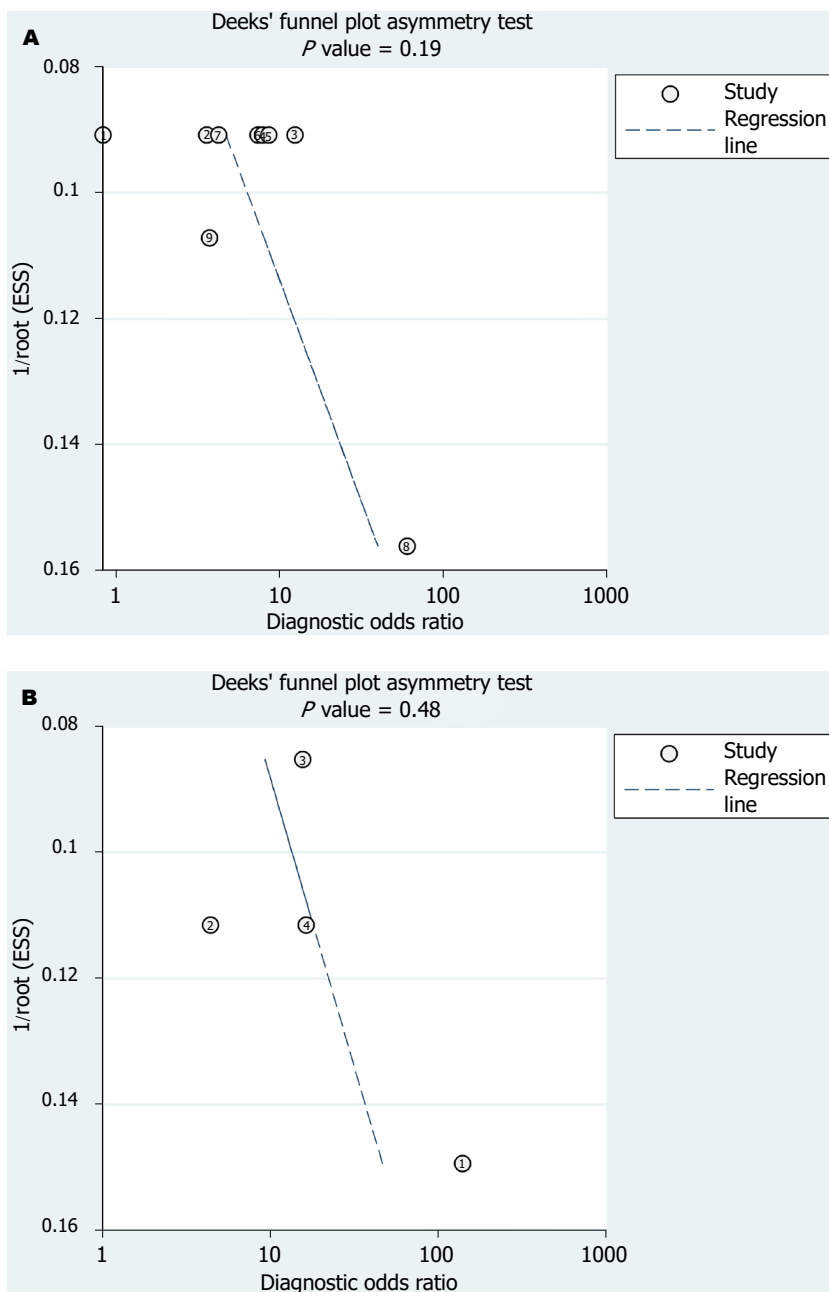


图 7 漏斗图的线性回归检验图. A: miRNAs诊断早期肝纤维化; B: miRNAs诊断进展期肝纤维化.

们实施了各种探索异质性的统计分析方法, 遗憾的是, 仍未能确定异质性的潜在来源. 由于各研究间所检测的miRNAs不完全相同, 我们推测, 异质性可能来源于miRNAs类型的差别. 其次, 虽然进行了系统全面的文献检索, 但最终纳入荟萃分析的相关研究数量仍然不足. 他们仅来自两个国家, 中国和日本. 循环miRNAs在其他国家和地区诊断CHB相关肝纤维化的适用性仍未可知. 因此, 在循环miRNAs被作为CHB相关肝纤维化的诊断工具之前, 需要进行一系列大规模、前瞻性、多中心、多国家的临床研究以提供高质量的循证医学证据.

综上所述, 本荟萃分析证实了循环miRNAs可以作为CHB相关肝纤维化诊断的潜在生物标记物, 尤其对

于晚期肝纤维化和LC. 未来需要更多的研究探索循环miRNAs的联合应用及基于miRNAs的诊断模型的构建, 使其在临床应用中更加准确和可行.

### 文章亮点

#### 实验背景

乙肝相关肝纤维化是导致肝功能衰竭及终末期肝病的主要病因, 其早期诊断对慢性肝病的预后至关重要. 传统诊断采用组织病理学检查, 因其有创性, 不可重复性, 难以普及, 且无法动态评估治疗效果. 因此, 临床上迫切需要一种灵敏、特异、可重复的无创检测指标. 近年



来, 越来越多的学者尝试探索循环miRNAs对慢性乙肝(chronic hepatitis B, CHB)相关肝纤维化的诊断价值, 但结论不一, 循环miRNAs是否可作为CHB相关肝纤维化的潜在诊断标记物尚存争议。

### 实验动机

通过对包含1623例CHB患者的15项研究进行荟萃分析, 全面评估循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断价值, 旨在为CHB相关肝纤维化及其他病因所致肝纤维化的诊断提供有前景的、无创的、可重复的新手段。

### 实验目标

通过分别评价循环miRNAs对CHB相关早期肝纤维化、进展期肝纤维化以及肝硬化(liver cirrhosis, LC)等三种不同程度肝纤维化的诊断价值, 为循环miRNAs在临床中用于CHB相关肝纤维化的诊断及分期提供客观依据。

### 实验方法

本研究采用荟萃分析的方法, 严格依据纳入和排除标准对研究进行选择, 并根据QUADAS量表对研究的方法学进行评估, 以保证纳入研究的高质量。全面评价了循环miRNAs对CHB相关肝纤维化的诊断价值。在此基础上, 为增加结论的稳定性, 可靠性, 我们进行了亚组分析寻找研究间异质性的潜在来源, 利用斯皮尔曼相关系数否定了阈值效应的存在, 使用Deeks漏斗图证实不存在发表偏倚。

### 实验结果

本研究共纳入1623例CHB患者, 证实了循环miRNAs对CHB相关肝纤维化具有良好的诊断效能。其中循环miRNAs诊断早期肝纤维化的敏感度、特异度及AUROC值分别为0.76、0.64和0.78; 诊断进展期肝纤维化的敏感度、特异度及AUROC值分别为0.79、0.81和0.82; 诊断LC的AUROC = 0.882, 诊断准确性高达93.7%。

### 实验结论

本研究证实循环microRNAs对CHB相关肝纤维化具有良好的诊断效能, 尤其对于进展期肝纤维化及LC, 可作为CHB患者肝纤维化诊断的血清标记物。

### 展望前景

循环microRNAs对CHB相关肝纤维化诊断效能优良, 有望作为肝纤维化的血清标记物被广泛应用于临床。

## 4 参考文献

1 Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J*

- Clin Gastroenterol* 2004; 38: S158-S168 [PMID: 15602165 DOI: 10.1097/00004836-200411003-00008]
- 2 Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1670-1681 [PMID: 18471546 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.001]
- 3 Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 175-205 [PMID: 17506695 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123406]
- 4 Miska EA. How microRNAs control cell division, differentiation and death. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 563-568 [PMID: 16099643 DOI: 10.1016/j.gde.2005.08.005]
- 5 Giordano S, Columbano A. MicroRNAs: new tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma? *Hepatology* 2013; 57: 840-847 [PMID: 23081718 DOI: 10.1002/hep.26095]
- 6 Bao S, Zheng J, Li N, Huang C, Chen M, Cheng Q, Yu K, Chen S, Zhu M, Shi G. Serum MicroRNA Levels as a Noninvasive Diagnostic Biomarker for the Early Diagnosis of Hepatitis B Virus-Related Liver Fibrosis. *Gut Liver* 2017; 11: 860-869 [PMID: 28750488 DOI: 10.5009/gnl16560]
- 7 Li BB, Li DL, Chen C, Liu BH, Xia CY, Wu HJ, Wu CQ, Ji GQ, Liu S, Ni W, Yao DK, Zeng ZY, Chen DG, Qin BD, Xin X, Yan GL, Dan Tang, Liu HM, He J, Yan H, Zhu WJ, Yu HY, Zhu L. Potentials of the elevated circulating miR-185 level as a biomarker for early diagnosis of HBV-related liver fibrosis. *Sci Rep* 2016; 6: 34157 [PMID: 27677421 DOI: 10.1038/srep34157]
- 8 Chen YJ, Zhu JM, Wu H, Fan J, Zhou J, Hu J, Yu Q, Liu TT, Yang L, Wu CL, Guo XL, Huang XW, Shen XZ. Circulating microRNAs as a Fingerprint for Liver Cirrhosis. *PLoS One* 2013; 8: e66577 [PMID: 23805240 DOI: 10.1371/journal.pone.0066577]
- 9 Long XR, Zhang YJ, Zhang MY, Chen K, Zheng XFS, Wang HY. Identification of an 88-microRNA signature in whole blood for diagnosis of hepatocellular carcinoma and other chronic liver diseases. *Aging (Albany NY)* 2017; 9: 1565-1584 [PMID: 28657540 DOI: 10.18632/aging.101253]
- 10 Xie Y, Yao Q, Butt AM, Guo J, Tian Z, Bao X, Li H, Meng Q, Lu J. Expression profiling of serum microRNA-101 in HBV-associated chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 1248-1255 [PMID: 24971953 DOI: 10.4161/cbt.29688]
- 11 Nakamura M, Kanda T, Jiang X, Haga Y, Takahashi K, Wu S, Yasui S, Nakamoto S, Yokosuka O. Serum microRNA-122 and *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein are useful tools for liquid biopsy of the patients with hepatitis B virus and advanced liver fibrosis. *PLoS One* 2017; 12: e0177302 [PMID: 28475652 DOI: 10.1371/journal.pone.0177302]
- 12 Jin BX, Zhang YH, Jin WJ, Sun XY, Qiao GF, Wei YY, Sun LB, Zhang WH, Li N. MicroRNA panels as disease biomarkers distinguishing hepatitis B virus infection caused hepatitis and liver cirrhosis. *Sci Rep* 2015; 5: 15026 [PMID: 26456479 DOI: 10.1038/srep15026]
- 13 Hou T, Wang Z, Jin W, Liu C, Sun X, Li N, Zhang Y, Chen Y, Zhang W, Li Y. A Two-layer Model to Identify Hepatitis B Virus Related Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis Based on Plasma microRNA Biomarkers. *Comb Chem High Throughput Screen* 2017; 20: 123-132 [PMID: 28000564 DOI: 10.2174/1386207319666161220120617]
- 14 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-536 [PMID: 22007046 DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009]
- 15 Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems.

- Science* 1988; 240: 1285-1293 [PMID: 3287615 DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009]
- 16 Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 544-555 [PMID: 23423795 DOI: 10.1002/jmri.23731]
- 17 Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526 [PMID: 12883497 DOI: 10.1053/jhep.2003.50346]
- 18 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]
- 19 Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, Janssen HL, Lampertico P, Lau D, Bornstein JD, Schall RE, Dinh P, Yee LJ, Martins EB, Lim SG, Loomba R, Petersen J, Buti M, Marcellin P. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2016; 64: 773-780 [PMID: 26626497 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.012]
- 20 Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501 [PMID: 28586172 DOI: 10.1002/hep.29302]
- 21 Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, de Campos Mazo DF, Pessoa MG, Oliveira CP, Alves VAF, Carrilho FJ. Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics (Sao Paulo)* 2017; 72: 516-525 [PMID: 29069254 DOI: 10.6061/clinics/2017(09)01]
- 22 Herrmann E, de Lédínghe V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, Filice C, Castera L, Vilgrain V, Ronot M, Dumortier J, Guibal A, Pol S, Trebicka J, Jansen C, Strassburg C, Zheng R, Zheng J, Francque S, Vanwolleghem T, Vonghia L, Manesis EK, Zoumpoulis P, Sporea I, Thiele M, Krag A, Cohen-Bacrie C, Criton A, Gay J, Deffieux T, Friedrich-Rust M. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67: 260-272 [PMID: 28370257 DOI: 10.1002/hep.29179]
- 23 Pfeifer L, Zopf S, Siebler J, Schwitulla J, Wildner D, Wachter D, Neurath MF, Strobel D. Prospective Evaluation of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography and High-Frequency B-Mode Ultrasound in Compensated Patients for the Diagnosis of Liver Fibrosis/Cirrhosis in Comparison to Mini-Laparoscopic Biopsy. *Ultraschall Med* 2015; 36: 581-589 [PMID: 26529354 DOI: 10.1055/s-0041-107831]
- 24 Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650-659 [PMID: 21146892 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.033]
- 25 Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Venkatesh SK, Chen J, Manduca A, Ehman RL. Dynamic postprandial hepatic stiffness augmentation assessed with MR elastography in patients with chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 64-70 [PMID: 21701012 DOI: 10.2214/AJR.10.5989]
- 26 Chang CC, Lin CC, Hsieh WL, Lai HW, Tsai CH, Cheng YW. MicroRNA expression profiling in PBMCs: a potential diagnostic biomarker of chronic hepatitis C. *Dis Markers* 2014; 2014: 367157 [PMID: 25505813 DOI: 10.1155/2014/367157]
- 27 Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4: 1 [PMID: 25554246 DOI: 10.1186/2046-4053-4-1]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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.

# 口服S-1方案治疗转移性结直肠癌疗效与安全性的Meta分析

赵娟娟, 雷鑫明

赵娟娟, 义乌市中心医院肛肠科 浙江省义乌市 322000

雷鑫明, 义乌市中心医院消化内科 浙江省义乌市 322000

赵娟娟, 主管护师, 主要从事肠癌治疗及护理方面的研究.

**作者贡献分布:** 此课题由赵娟娟设计、研究过程、数据分析及写作均为赵娟娟完成; 雷鑫明主要负责英文摘要的撰写.

**通讯作者:** 赵娟娟, 主管护师, 322000, 浙江省金华市义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院肛肠科. [za19920213@163.com](mailto:za19920213@163.com)

收稿日期: 2019-09-04

修回日期: 2019-10-10

接受日期: 2019-11-12

在线出版日期: 2019-11-28

## Meta-analysis of safety and efficacy of S-1-based regimens in treatment of metastatic colorectal cancer

Juan-Juan Zhao, Xin-Ming Lei

Juan-Juan Zhao, Department of Anorectal Medicine, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Xin-Ming Lei, Department of Gastroenterology, Yiwu City Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Juan-Juan Zhao, Chief Nurse, Department of Anorectal Medicine, Yiwu City Central Hospital, No. 699, Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. [za19920213@163.com](mailto:za19920213@163.com)

Received: 2019-09-04

Revised: 2019-10-10

Accepted: 2019-11-12

Published online: 2019-11-28

### Abstract

#### BACKGROUND

In recent years, some studies have found that oral S-1-

based regimens are more effective than intravenous FOLFOX4/FOLFIRI regimen in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC).

#### AIM

To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of S-1-based regimens in the treatment of patients with refractory mCRC by meta-analysis, and to provide evidence-based medicine-related evidence.

#### METHODS

Controlled trials evaluating S-1-based regimens for the treatment of mCRC from January 2009 to January 2019 were retrieved from VIP database, Wanfang Data, Chinese Biomedical Literature Database, CNKI database, The Cochrane Library, PubMed, and Embase. Meta-analysis of the included studies was conducted with Revman 5.3 software and estimated by odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

#### RESULTS

The results of meta-analysis showed that the 3-year overall survival rate and 3-year recurrence-free survival rate were significantly higher in the study group (OR = 0.65, 95% CI: 0.47-0.89,  $P = 0.008$ ; OR = 1.45, 95% CI: 1.03-2.06,  $P = 0.04$ ). The study group had less adverse events than the control group (OR = 0.68, 95% CI: 0.53-0.87,  $P = 0.002$ ). The incidence of bone marrow suppression, alopecia, nausea and vomiting, and skin reactions in the study group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ).

#### CONCLUSION

S-1-based regimens have better efficacy and adverse event profile in the treatment of refractory mCRC than FOLFOX4/FOLFIRI regimen.

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

Key Words: Metastatic colorectal cancer; S-1; FOLFOX4; FOLFIRI; Meta-analysis

Juan-Juan Zhao, Xin-Ming Lei. Meta-analysis of safety and efficacy of S-1-based regimens in treatment of metastatic colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1375-1382  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1375.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1375>

## 摘要

### 背景

近年来,有研究发现口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)具有比较好的疗效.本研究旨在运用Meta分析的研究方法系统性评价口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性,进而提供循证医学相关的依据.

### 目的

运用Meta分析的研究方法系统性评价口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性.

### 方法

检索口服S-1方案治疗mCRC的对照试验,时间范围2009-01/2019-01,以Cochrane系统评价手册所制定的评价标准对于所选择的文献进行系统评价,检索的数据库包括:维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库、The Cochrane Library、PubMed、Embase,用Revman 5.3软件对于所筛选的文献进行Meta分析,以95%可信区间估计.

### 结果

Meta分析结果表明:实验组患者在3年总生存率和3年无瘤生存率方面的生存率高于对照组,差异有统计学意义(OR = 0.65, 95%CI: 0.47, 0.89,  $P = 0.008$ )、(OR = 1.45, 95%CI: 1.03, 2.06,  $P = 0.04$ ).实验组患者在总不良反应方面的发生率低于对照组患者,二者差异有统计学意义(OR = 0.68, 95%CI: 0.53, 0.87,  $P = 0.002$ ),在骨髓抑制、脱发、恶心呕吐、皮肤反应发生率均低于对照组,二者差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).

### 结论

口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC的效果好且不良反应少、安全性较高.

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

关键词: 结直肠癌; S-1; FOLFOX4; FOLFIRI; Meta分析

**核心提要:** 近年来,有研究发现口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)具有比较好的疗效,但此类研究样本量太少,目前尚无多中心、双盲、大样本、随机的对照实验的出现且无国内关于此类的随机对照研究和系统性评价.本研究旨在运用Meta分析的研究方法系统性评价口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性,进而提供循证医学相关的依据.

赵娟娟, 雷鑫明. 口服S-1方案治疗转移性结直肠癌疗效与安全性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(22): 1375-1382

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1375.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1375>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在全世界发病率极高,仅次于肺癌和肝癌,且新增病例在100万人以上,死亡率也有逐渐上升的趋势<sup>[1]</sup>.这是由于早期CRC并无明确特异性表现,且人们尚缺乏体检意识,故众多患者在确诊CRC后已伴有局部或全身转移,这样就无法通过手术根治CRC<sup>[2]</sup>.随着科学、医疗技术的飞速发展,目前对于CRC的诊疗水平也在不断的提升,对于转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的患者来说,主要的方案为化疗,其中化疗方案主要以静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案为代表,然而疗效往往不尽如人意<sup>[3]</sup>,近年来,有研究发现口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC具有比较好的疗效<sup>[4]</sup>,但此类研究样本量太少,目前尚无多中心、双盲、大样本、随机的对照实验的出现且无国内关于此类的随机对照研究和系统性评价.本研究旨在运用Meta分析的研究方法系统性评价口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性,进而提供循证医学相关的依据<sup>[5]</sup>.

## 1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: (1)所选择的研究对象必须有影像学检查,且通过手术病理标本或肠镜病理标本,确诊为CRC,且必须为初诊患者; (2)所选择的研究对象必须远处转移无法手术; (3)所选择对象需排除其它治疗方式; 排除标准: (1)动物实验; (2)以往接受过手术治疗且不存在远处转移的患者; (3)非初诊或者非原发性CRC的患者; (4)随访时间过短,失访率过高且观察指标过少,样本量过小的研究对象.

1.2 方法 检索国内外公开数据库,检索时间范围为2009-01/2019-01,检索词主要为:“S-1”、“结直肠癌”、“metastatic colorectal cancer”.检索员为2人,检索的数

数据库主要包括:中文数据库中国知网数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库,国外数据库PubMed、The Cochrane Library、Embase.检索语种主要为英文和中文,且必须为随机对照实验.将所选择的文献多次选择直至选出最佳的文献.干预方法:含口服S-1组为试验组;静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI组为对照组;一般资料方面如:性别、病理类型、年龄等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )且两组患者具有可比性.结局指标:3年总生存率,3年无瘤生存率,不良反应(骨髓抑制、脱发、恶心呕吐、皮肤反应等)发生率.

相关文献评价:以Cochrane系统评价手册为文献评价标准<sup>[6]</sup>,由2名研究者对选中的文献进行筛选和评价并相互核对,对于结论不一致的文献,通过征求第三方、文献作者的意见的方式得出最终结论.评价标准主要包括6个方面:(1)随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏,分配方法是否正确;(3)是否实施盲法;(4)是否报告失访和退出情况;(5)基线是否可比;(6)是否存在其他影响真实性的因素.

**统计学处理** 用RevMan 5.3进行Meta分析.采用OR值及其95%CI描述,用 $I^2$ 表示其异质性,当 $I^2<50%$ , $P>0.1$ 时,则提示各研究之间异质性较低或者异质性不存在,此时Meta分析采用固定效应模型.然而当 $I^2\geq 50%$ , $P\leq 0.1$ 时,则提示异质性较高,此时Meta分析采用随机效应模型,最终运用漏斗图进行偏倚评价.

## 2 结果

**2.1 文献搜索结果和文献、患者基本情况** 在所有文献数据库中输入以上关键词,得出总文献312篇,剔除重复文献,会议记录等得到文献19篇,并筛选文章标题、摘要及全文内容后最终得到6篇文献<sup>[7-12]</sup>.其中均为随机对照实验文献,均为A级,各文献质量评价见表1,各文献中患者基本情况见表2,具体搜索过程详见流程图(图1).

### 2.2 Meta分析情况

**2.2.1 3年总生存率:**共纳入6篇文献,对实验组和对照组间异质性检测得出 $P<0.00001$ , $I^2 = 98%$ ,存在异质性,则用随机效应模型进行Meta分析,结果显示OR = 0.65, 95%CI: 0.47, 0.89,  $P = 0.008$ ,两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )(图2).

**2.2.2 3年无瘤生存率:**共纳入6篇文献,对实验组和对照组间异质性检测得出 $P<0.00001$ , $I^2 = 99%$ ,存在异质性,则用随机效应模型进行Meta分析,结果显示(OR = 1.45, 95%CI: 1.03-2.06,  $P = 0.04$ )两组差异有统计学意义( $P<0.05$ )(图3).

**2.2.3 不良反应:**共纳入6篇文献,对实验组和对照组间异质性检测得出 $P = 0.004$ , $I^2 = 71%$ ,存在异质性,则

用随机效应模型进行Meta分析,结果显示OR = 0.68, 95%CI: 0.53, 0.87,  $P = 0.002$ ,两组差异有统计学意义( $P<0.05$ ).常见的不良反应主要包括:骨髓抑制、脱发、恶心呕吐、皮肤反应.Meta分析提示:实验组中以上不良反应的发生率均低于对照组,两组差异均有统计学意义( $P<0.05$ )(图4-8).

## 3 讨论

早期CRC并无明确特异性表现,仅仅表现为排便习惯改变,或者粪便隐血试验阳性,且人们尚缺乏体检意识,故众多患者在确诊CRC后已伴有局部或全身转移,已经处于晚期,对于mCRC的患者来说,主要的方案为化疗,其中化疗方案主要以静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案为代表,然而疗效往往不尽如人意<sup>[13,14]</sup>.

S-1作为一种口服的氟嘧啶制剂,是一种由替加氟、吉美嘧啶、氧嘧啶钾组成的复合制剂,其合成比例为1:0.4:1.目前S-1在国内外应用都非常广泛,尤其是对于处于进展期、晚期的胃癌,肺癌,以及胰腺癌的患者疗效尚佳,美国FDA和EMA已批准新型口服S-1制剂应用于mCRC患者的治疗,仍有大量的相关研究正在进展当中<sup>[15]</sup>.

已有多项研究证实S-1治疗mCRC具有较好的疗效.在日本进行的一项临床研究发现,运用S-1治疗mCRC的患者的中位生存期较运用FOLFOX4的中位生存期长,此外,在欧洲进行的另一项研究结果表明,实验组S-1患者中位生存期为17.8 mo,而对照组FOLFOX4患者的中位生存期为17.4 mo,两者差异具有统计学意义(HR = 0.90, 95%CI: 0.728, 1.112,  $P = 0.001$ ),在一项有关S-1的I期中,研究者将实验组CRC的患者用口服S-1方案治疗,对照组用FOLFIRI静脉注射治疗,并观察两组患者的疾病控制率、无进展生存期,结果发现实验组患者的疾病控制率为73%,中位无进展生存时间(progression-free survival, PFS)为7.56 mo,明显长于单纯FOLFIRI治疗晚期CRC的患者(HR = 0.80, 95%CI: 2.63-9.60,  $P = 0.003$ )<sup>[16-19]</sup>.一项III期一线临床试验的研究共收集1226例mCRC患者入组,按照随机抽签分组的方法把符合入选标准的患者分别分配至试验组(口服S-1方案治疗)和对照组(FOLFOX4患者)中,研究结果发现,实验组中位OS、PFS相比于对照组中位OS、PFS明显延长(14.51 mo: 12.01 mo; HR = 0.807, 95%CI: 0.731-0.957,  $P = 0.002$ ; 6.81 mo: 4.53 mo; HR = 0.745, 95%CI: 0.662-0.870,  $P<0.0001$ ).且实验组的肿瘤总缓解率较对照组明显提高(17.8%: 9.1%,  $P<0.001$ )<sup>[20]</sup>.但目前国内关于此药物的疗效及安全性研究仍然较少,本研究在国内外研究的基础上进行Meta分析,进而提供循证医学相关的依据<sup>[21]</sup>.

表 1 文献质量评价

作者	发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	失访	基线	其他因素	质量
Yasui等 <sup>[7]</sup>	2015	正确	未描述	正确	描述	可比	无	A
Chen等 <sup>[8]</sup>	2019	正确	完善	正确	描述	可比	无	A
Imai等 <sup>[9]</sup>	2015	正确	完善	未描述	描述	可比	无	A
Yamada等 <sup>[10]</sup>	2018	正确	完善	正确	未描述	可比	无	A
Yamazaki等 <sup>[11]</sup>	2015	未描述	完善	正确	描述	可比	无	A
Yoshioka等 <sup>[12]</sup>	2009	正确	完善	未描述	描述	可比	无	A

表 2 患者基本情况

作者	治疗方法	每组人数(人)	平均年龄(岁)	随访时间(月)	并发症人数(人)	3年总生存率(%)	3年无瘤生存率(%)
Yasui等 <sup>[7]</sup>	S-1组	426	37(21-69)	50	200	48	39
	FOLFOX4/FOLFIRI组	426	63(32-94)	51	256	23	15
Chen等 <sup>[8]</sup>	S-1组	250	56(34-85)	33 ± 15	65	47	39
	FOLFOX4/FOLFIRI组	250	53(26-76)	45 ± 15	108	43	22
Imai等 <sup>[9]</sup>	S-1组	526	66(35-96)	45 ± 13	184	67	45
	FOLFOX4/FOLFIRI组	195	59(29-84)	44 ± 19	86	43	20
Yamada等 <sup>[10]</sup>	S-1组	452	63(36-96)	34	95	56	31
	FOLFOX4/FOLFIRI组	326	53(31-85)	44	56	39	18
Yamazaki等 <sup>[11]</sup>	S-1组	562	52(30-85)	38.3	125	52	29
	FOLFOX4/FOLFIRI组	562	57(28-95)	47.5	162	30	13
Yoshioka等 <sup>[12]</sup>	S-1组	352	56(33-79)	52.5	56	56	42
	FOLFOX4/FOLFIRI组	306	59(29-84)	46.5	75	35	21

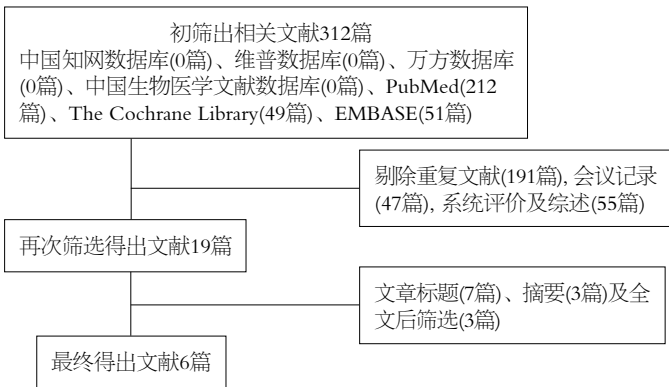


图 1 文献基本情况.

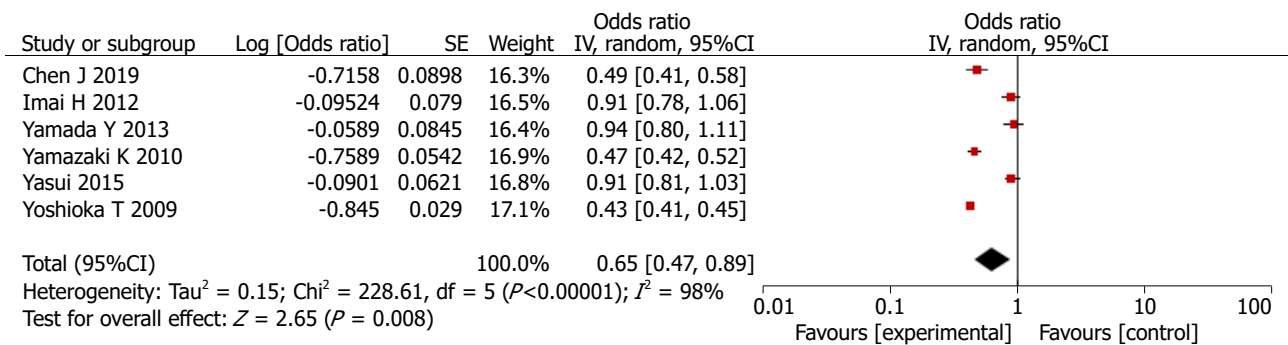


图 2 3年总生存率比较.

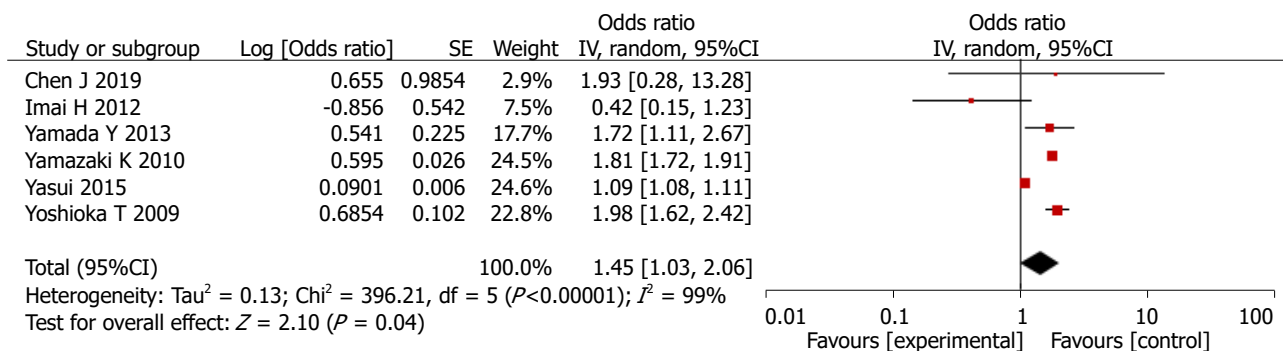


图 3 3年无瘤生存率比较.

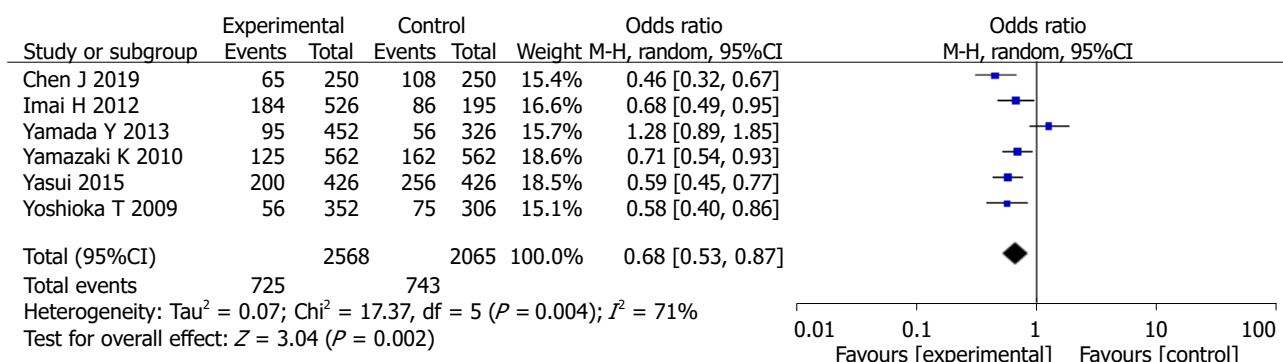


图 4 不良反应比较.

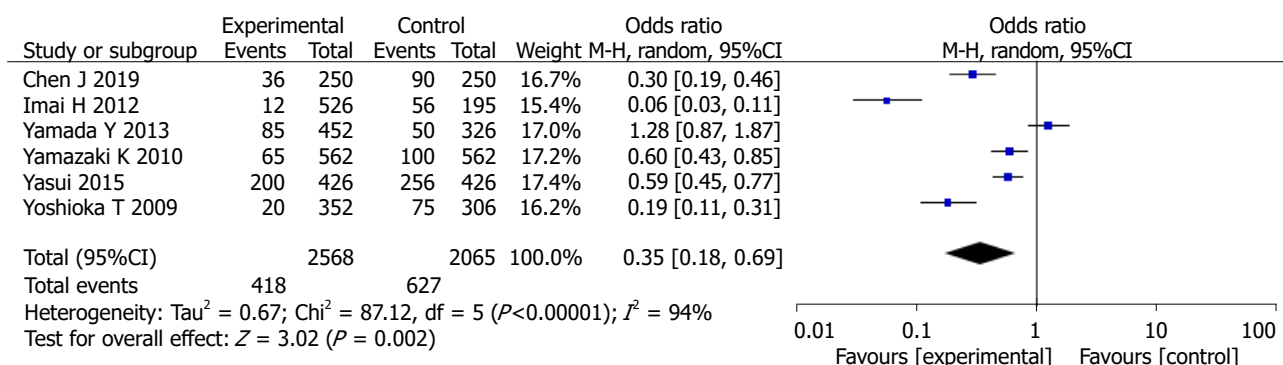


图 5 骨髓抑制比较.

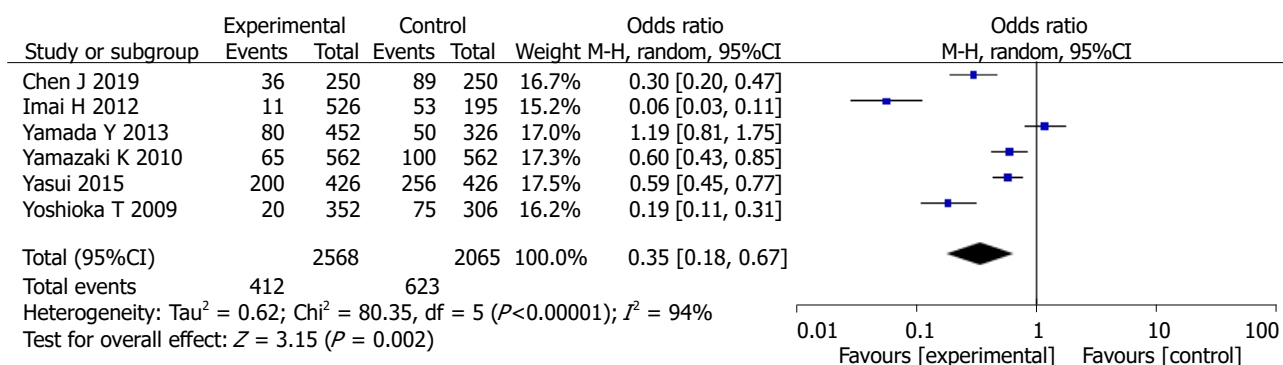


图 6 脱发比较.

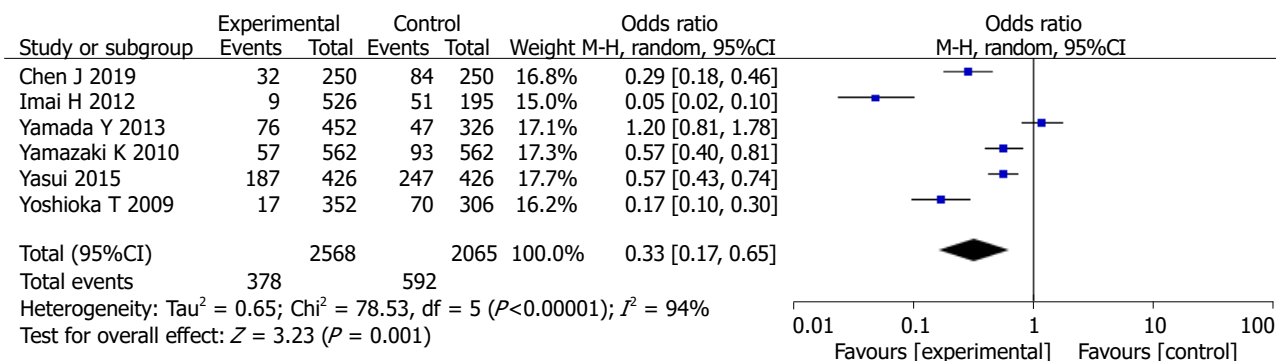


图 7 恶心呕吐比较.

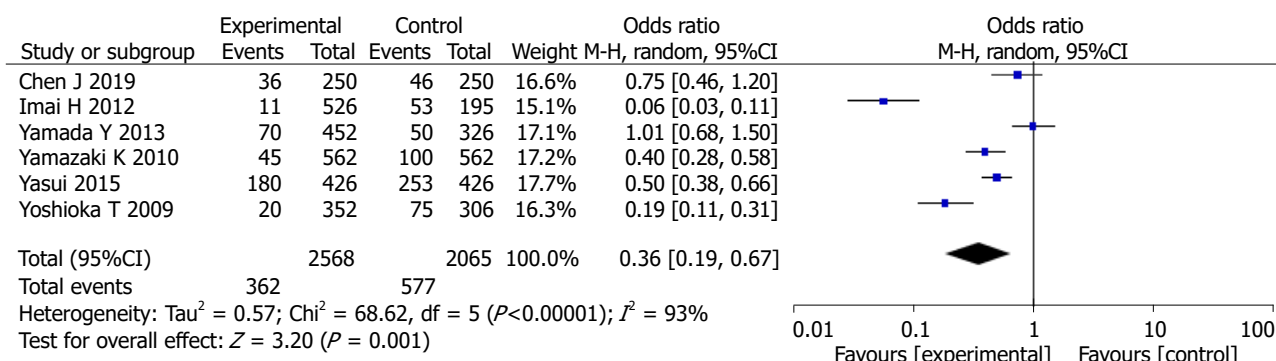


图 8 皮肤反应比较.

本研究共纳入6篇文献, Meta分析结果表明: 在3年总生存率和3年无瘤生存率方面, 实验组患者的生存率高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 在不良反应方面, 实验组患者发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 笔者认为可能存在多种因素影响口服S-1方案的疗效, 有研究认为, S-1主要通过调节细胞色素P4502 A6(CYP2 A6)进而抑制肿瘤细胞的复制, 进而促进其凋亡, 从而提高患者的远期生存率<sup>[22]</sup>. 然而, 该研究对于S-1对于P4502 A6调控的机制尚未阐明, 故需要更进一步的研究. 另一种研究认为可能与化疗药物的剂量相关, 临床上应用口服S-1方案的治疗剂量为40 mg/mL每日两次, 较单纯使用FOLFOX4方案的剂量更佳, 故治疗效果较好, 但具体的机制仍然需要进一步的研究<sup>[23]</sup>.

然而, 本研究也存在以下不足: (1)但由于此次研究文献数目少, 且总的样本量仅有2000例左右, 对结果的偏倚可能较大; (2)纳入的文献主要来源于欧洲; (3)纳入的每项研究中无法从获得每个患者的精确数据; (4)部分研究存在较大的异质性.

综上所述, 口服S-1对于mCRC的治疗具有良好的疗效和较高的安全性. 因此希望将来有更多的希望将来有更多的多中心、双盲、大样本、随机的对照研究出现, 为临床医师提供重要指导<sup>[24]</sup>.

## 文章亮点

### 实验背景

对于转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的患者来说, 目前主要的方案为化疗, 其中化疗方案主要以静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案为代表, 然而疗效往往不尽如人意, 近年来, 有研究发现口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIRI方案治疗mCRC具有比较好的疗效, 但此类研究样本量太少, 目前尚无多中心、双盲、大样本、随机的对照实验的出现且无国内关于此类的随机对照研究和系统性评价.

### 实验动机

本研究旨在运用Meta分析的研究方法系统性评价口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性, 进而提供循证医学相关的依据.

### 实验目标

本研究主要的目标在于通过搜集国内外大量文献, 口服S-1方案在治疗mCRC中的治疗效果和安全性比较进行Meta分析, 进而提供循证医学相关的依据. 进而对于临床医师在治疗结肠癌肺转移的患者上提供重要的参考.



## 实验方法

检索口服S-1方案治疗mCRC的对照试验, 时间范围2009-01/2019-01, 以Cochrane系统评价手册内的质量评价标准进行筛选和评价, 用Revman 5.3软件进行系统Meta分析. 对于二分类变量而言, 采用OR值及其95%CI描述, 采用 $\chi^2$ 检验检验各研究间异质性, 运用漏斗图进行偏倚评价.

## 实验结果

Meta分析结果表明: 实验组患者在3年总生存率和3年无瘤生存率方面的生存率高于对照组, 差异有统计学意义(OR = 0.65, 95%CI: 0.47, 0.89,  $P = 0.008$ )、(OR = 1.45, 95%CI: 1.03, 2.06,  $P = 0.04$ ). 实验组患者在总不良反应方面的发生率低于对照组患者, 二者差异有统计学意义(OR = 0.68, 95%CI: 0.53, 0.87,  $P = 0.002$ ), 在骨髓抑制、脱发、恶心呕吐、皮肤反应发生率均低于对照组, 二者差异有统计学意义( $P < 0.05$ ).基本达到实验目标.

## 实验结论

口服S-1方案较静脉注射FOLFOX4/FOLFIR方案治疗mCRC的效果好且不良反应少、安全性较高.

## 展望前景

此次研究纳入的文献数目仍较少, 且无法对每一篇文章进行进一步的亚组分析, 因此希望将来有更多关于SBRT治疗结肠癌肺转移的盲、多中心、随机、大样本的对照实验的出现.

## 4 参考文献

- Okamura S, Murata K, Wada Y, Kato R, Makino S, Ohwada Y, Nishigaki T, Murakami M, Okada K, Yanagisawa T, Ebisui C, Yokouchi H, Kinuta M. [A case of peritoneal dissemination that exhibited a complete response to systemic chemotherapy following the resection of primary colon cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39: 2270-2272 [PMID: 23268046]
- Hong L, Guo Z, Yu H, Li B, Si T, Liu C. [Efficacy and safety of low-dose high intensity focused ultrasound combined with S-1 and oxaliplatin in metastatic colorectal patients with pelvic masses]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94: 1929-1932 [PMID: 25253003]
- Harada K, Hatanaka K, Kinoshita K, Kawamoto Y, Yamato H, Ogawa K, Yamamoto Y, Naruse H. [Successful treatment of advanced sigmoid colon cancer with liver metastases with cetuximab monotherapy as first-line treatment-a case report]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 897-900 [PMID: 25131880]
- Baba H, Yamada Y, Takahashi D, Matsumoto H, Yoshida K, Nakamura M, Yoshida M, Iwamoto S, Shimada K, Komatsu Y, Sasaki Y, Satoh T, Takahashi K, Mishima H, Muro K, Watanabe M, Sakata Y, Morita S, Shimada Y, Sugihara K. S-1 and oxaliplatin (SOX) plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival analyses of the open-label, non-inferiority, randomised phase III: SOFT study. *ESMO Open* 2017; 2: e000135 [PMID: 28761727 DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000135]
- Koyama R, Maeda Y, Minagawa N, Shinohara T, Hamada T. Laparoscopic Resection of an Abdominal Wall Metastasis 5 Years after Primary Colorectal Cancer Resection. *Case Rep Gastroenterol* 2019; 13: 78-84 [PMID: 31043933 DOI: 10.1159/000497098]
- Hsu HC, Chou WC, Kuan FC, Lee KD, Rau KM, Huang JS, Yang TS. A Phase II study of S-1 plus oral leucovorin in heavily treated metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 6061-6070 [PMID: 30538555 DOI: 10.2147/CMAR.S179345]
- Yasui H, Muro K, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Boku N, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K. A phase 3 non-inferiority study of 5-FU/1-leucovorin/irinotecan (FOLFIRI) versus irinotecan/S-1 (IRIS) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: updated results of the FIRIS study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 153-160 [PMID: 25106731 DOI: 10.1007/s00432-014-1783-3]
- Chen J, Wang J. Efficacy and safety assessment of S-1-based regimens comparing to intravenous fluorouracil-based ones in Asian patients with metastatic colorectal carcinoma: A system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15999 [PMID: 31169742 DOI: 10.1097/MD.00000000000015999]
- Imai H, Sawada K, Sato A, Nishi K, Sasaki T, Takahashi T, Otori H. [Complete resection of liver metastases of colorectal cancer after high efficacy bevacizumab, S-1, and CPT -11 combination chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42: 101-104 [PMID: 25596689]
- Yamada Y, Denda T, Gamoh M, Iwanaga I, Yuki S, Shimodaira H, Nakamura M, Yamaguchi T, Otori H, Kobayashi K, Tsuda M, Kobayashi Y, Miyamoto Y, Kotake M, Shimada K, Sato A, Morita S, Takahashi S, Komatsu Y, Ishioka C. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLOR): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* 2018; 29: 624-631 [PMID: 29293874 DOI: 10.1093/annonc/mdx816]
- Yamazaki K, Kuwano H, Ojima H, Otsuji T, Kato T, Shimada K, Hyodo I, Nishina T, Shirao K, Esaki T, Ohishi T, Denda T, Takeuchi M, Boku N. A randomized phase II study of combination therapy with S-1, oral leucovorin, and oxaliplatin (SOL) and mFOLFOX6 in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75: 569-577 [PMID: 25575764 DOI: 10.1007/s00280-015-2676-0]
- Yoshioka T, Kato S, Gamoh M, Chiba N, Suzuki T, Sakayori N, Kato S, Shibata H, Shimodaira H, Otsuka K, Kakudo Y, Takahashi S, Ishioka C. Phase I/II study of sequential therapy with irinotecan and S-1 for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1972-1977 [PMID: 19920821 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605432]
- Tominaga K, Kurumiya Y, Sekoguchi E, Kobayashi S, Kawai K, Kiriya M. [Severe Liver Injury Due to Sinusoidal Obstruction Syndrome Induced by Oxaliplatin in a Patient with Resectable Colorectal Liver Metastases]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018; 45: 989-992 [PMID: 30026429]
- Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, Pyles EA, Yancopoulos GD, Stahl N, Wiegand SJ. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15: 171-185 [PMID: 22302382 DOI: 10.1007/s10456-011-9249-6]
- Nagase S, Iyoda T, Kanno H, Akase T, Arakawa I, Inoue T,

- Uetsuka Y. [Comparison of the Cost-Effectiveness of the SOX and COX Regimens in Patients with Unresectable Advanced and Recurrent Colorectal Cancer Using a Clinical Decision Analysis Approach]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43: 1201-1205 [PMID: 27760938]
- 16 Yoshida M, Takagane A, Miyake Y, Shimada K, Nagata N, Sato A, Ogata Y, Fukunaga M, Otsuka K, Takahashi T, Matsumoto H, Kagimura T, Tsuji A. A Phase II Study of Third-Line Combination Chemotherapy with Bevacizumab Plus S-1 for Metastatic Colorectal Cancer with Mutated KRAS (SAVIOR Study). *Oncology* 2016; 91: 24-30 [PMID: 27229742 DOI: 10.1159/000446372]
- 17 Bai M, Deng T, Han R, Zhou L, Ba Y. Gemcitabine plus S-1 versus cetuximab as a third-line therapy in metastatic colorectal cancer: an observational trial. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 21159-21165 [PMID: 26885049]
- 18 Yoshida M, Muro K, Tsuji A, Hamamoto Y, Yoshino T, Yoshida K, Shirao K, Miyata Y, Takahari D, Takahashi T, Ohtsu A. Combination chemotherapy with bevacizumab and S-1 for elderly patients with metastatic colorectal cancer (BASIC trial). *Eur J Cancer* 2015; 51: 935-941 [PMID: 25837882 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.007]
- 19 Imagawa A, Okumura S, Toyoda S, Kawashima H, Yasuda H, Yamamoto K, Ito A, Mizumura N, Yoo K, Maehira H, Ogawa M, Kawasaki M, Kameyama M, Yoneda G. [A Case of Metastatic Carcinoma of Anal Fistula]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018; 45: 148-150 [PMID: 29362337]
- 20 Kawahara T, Shimozuma K, Shiroiwa T, Hagiwara Y, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Patient-Reported Outcome Results from the Open-Label Randomized Phase III SELECT BC Trial Evaluating First-Line S-1 Therapy for Metastatic Breast Cancer. *Oncology* 2018; 94: 107-115 [PMID: 29145211 DOI: 10.1159/000484142]
- 21 Shitara K, Yuki S, Yoshida M, Takahari D, Utsunomiya S, Yokota T, Sato Y, Inaba Y, Tajika M, Kawai H, Yamaura H, Kato M, Yamazaki K, Komatsu Y, Muro K. Phase II study of combination chemotherapy with biweekly cetuximab and irinotecan for wild-type KRAS metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *Invest New Drugs* 2012; 30: 787-793 [PMID: 21174225 DOI: 10.1007/s10637-010-9615-z]
- 22 Matsuda Y, Saoo K, Yamakawa K, Yokohira M, Suzuki S, Kuno T, Kamataki T, Imaida K. Overexpression of CYP2A6 in human colorectal tumors. *Cancer Sci* 2007; 98: 1582-1585 [PMID: 17683511 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00572.x]
- 23 Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1063-1069 [PMID: 19818685 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70259-1]
- 24 Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Letter to the editor: "Phase II trial of S-1 monotherapy in elderly or frail patients with metastatic colorectal cancer". *Invest New Drugs* 2011; 29: 1515-1516 [PMID: 21161325 DOI: 10.1007/s10637-010-9617-x]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。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。

# 血清G-17、PG I、PG II、Hcy在胃黏膜癌变进展中的表达及临床意义

南寿山, 靳荣, 贾惠娟, 王珏磊, 赵春美, 王柏清

南寿山, 王珏磊, 赵春美, 王柏清, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

靳荣, 天津市第五中心医院妇产科 天津市 300450

贾惠娟, 天津市第五中心医院胃镜室 天津市 300450

南寿山, 副主任医师, 研究方向为消化道肿瘤及消化内镜.

基金项目: 天津市滨海新区卫健委科技项目, No. 2013BWKY031.

作者贡献分布: 此课题由南寿山、靳荣、贾惠娟、王珏磊、赵春美及王柏清设计; 研究过程由南寿山、王珏磊、赵春美及王柏清操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由贾惠娟提供; 数据分析由南寿山、靳荣及贾惠娟完成; 本论文写作由南寿山、靳荣、贾惠娟及王珏磊完成.

通讯作者: 南寿山, 副主任医师, 300450, 天津市滨海新区塘沽浙江路41号, 天津市第五中心医院. beautiful\_218@163.com  
电话: 022-65665412

收稿日期: 2019-09-25

修回日期: 2019-11-05

接受日期: 2019-11-12

在线出版日期: 2019-11-28

## Clinical significance of expression of serum gastrin-17, pepsinogen I, pepsinogen II, and homocysteine in evolution of gastric cancer

Shou-Shan Nan, Rong Jin, Hui-Juan Jia, Jue-Lei Wang, Chun-Mei Zhao, Bai-Qing Wang

Shou-Shan Nan, Jue-Lei Wang, Chun-Mei Zhao, Bai-Qing Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Rong Jin, Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Hui-Juan Jia, Gastroscopy Room, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Supported by: Science and Technology Project of Tianjin Binhai New Area Health Committee, No. 2013BWKY031.

Corresponding author: Shou-Shan Nan, deputy chief physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Fifth Central Hospital, No. 41, Zhejiang Road, Tanggu, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. beautiful\_218@163.com

Received: 2019-09-25

Revised: 2019-11-05

Accepted: 2019-11-12

Published online: 2019-11-28

## Abstract BACKGROUND

Abnormalities of multiple serum factors occur in the early stage of gastric cancer. Among them, serum gastrin-17 (G-17), pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II), and homocysteine (Hcy) have attracted wide attention. The combined detection of these four factors may be of important clinical significance for the diagnosis of early gastric cancer.

## AIM

To detect the levels of serum G-17, PG I, PG II, and Hcy in early gastric cancer and analyze their clinical value in the diagnosis of early gastric cancer.

## METHODS

The clinical data of 230 patients with suspected gastric cancer were retrospectively analyzed. According to the results of endoscopy and pathological diagnosis, the patients were divided into three groups: patients with benign gastric lesions (136 cases), those with early gastric cancer (53 cases), and those with advanced gastric cancer (41 cases). The clinical data of 118 healthy subjects were included as a healthy control group. The levels of serum

G-17, PG I, PG II, and Hcy were compared between the four groups. The differences in possible factors between the gastric cancer and non-gastric cancer group were compared. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for gastric cancer. The diagnostic value of serum G-17, PG I, PG II, and Hcy, alone or in combination, for early gastric cancer and advanced gastric cancer were assessed by receiver operating curve (ROC) analysis.

## RESULTS

Serum G-17, PG II, and Hcy showed a decreasing trend from the advanced gastric cancer group to early gastric cancer group, benign gastric lesion group, and healthy control group ( $P < 0.05$ ), while serum PG I showed an increasing trend ( $P < 0.05$ ). The proportions of patients with intake of hot food and high-salt diet as well as serum levels of G-17, PG II, and Hcy in the gastric cancer group were significantly higher than those in the non-gastric cancer group ( $P < 0.05$ ), while serum PG I was significantly lower than that in the non-gastric cancer group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis confirmed that all of these were risk factors for gastric cancer. ROC analysis showed that the best cut-off points for serum G-17, PG I, PG II, and Hcy for the diagnosis of early gastric cancer were 13.46 pmol/L, 60.98 ng/mL, 27.56 ng/mL, and 23.01  $\mu$ mol/L, respectively, and the corresponding areas under the curves (AUCs) were 0.71, 0.70, 0.71, and 0.78, respectively. The best cutoff points for serum G-17, PG I, PG II, and Hcy for the diagnosis of advanced gastric cancer were 18.53 pmol/L, 47.56 ng/mL, 28.41 ng/mL, and 27.63  $\mu$ mol/L, respectively, and the corresponding AUCs were 0.71, 0.68, 0.73, and 0.75, respectively. The AUCs of combined detection of the four factors for the diagnosis of early gastric cancer and advanced gastric cancer were 0.83 and 0.80, respectively.

## CONCLUSION

Serum G-17, PG II, and Hcy show abnormally high expression in early gastric cancer, and serum PG I shows abnormally low expression. The combined detection of the four factors has appreciated clinical value for the diagnosis of early gastric cancer.

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

Key Words: Gastrin-17; Pepsinogen I; Pepsinogen II; Homocysteine; Early gastric cancer

Nan SS, Jin R, Jia HJ, Wang JL, Zhao CM, Wang BQ. Clinical significance of expression of serum gastrin-17, pepsinogen I, pepsinogen II, and homocysteine in evolution of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1383-1390  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1383.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1383>

## 摘要 背景

早期胃癌阶段机体多项血清因子异常, 其中血清胃泌素-17(gastrin-17, G-17)、胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I)、胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PG II)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)广受临床关注, 推测四者联合检测可作为早期胃癌的诊断参考依据。

## 目的

检测血清G-17、PG I、PG II、Hcy在早期胃癌中的表达水平, 并分析其对早期胃癌诊断的临床价值。

## 方法

回顾性分析本院230例高度怀疑为胃癌的患者的临床资料, 根据胃镜及病理诊断结果将患者分为胃良性病变组(136例), 早期胃癌组(53例), 进展期胃癌组(41例)。另回顾性分析同期118例健康受试者的临床资料, 将其设置为健康组。比较4组血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平; 对比胃癌组、非胃癌组可能影响因素的差异, 并采用Logistic回归分析法分析导致胃癌的危险因素; 通过绘制受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC), 分析血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独及联合检测对早期胃癌、进展期胃癌的诊断价值。

## 结果

进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组血清G-17、PG II、Hcy呈降低趋势( $P < 0.05$ ), 血清PG I呈升高趋势( $P < 0.05$ ), 组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 胃癌组喜食烫食占比、高盐饮食占比, 血清G-17、PG II、Hcy水平均显著高于非胃癌组, 血清PG I显著低于非胃癌组( $P < 0.05$ ), 经Logistic回归分析证实均为导致胃癌的危险因素; ROC结果显示, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独检测诊断早期胃癌的最佳截断点分别为13.46 pmol/L、60.98 ng/mL、27.56 ng/mL、23.01  $\mu$ mol/L, 曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.71、0.70、0.71、0.78、0.83; 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独检测诊断进展期胃癌的最佳截断点分别为18.53 pmol/L、47.56 ng/mL、28.41 ng/mL、27.63  $\mu$ mol/L, AUC分别为0.71、0.68、0.73、0.75、0.80。

## 结论

血清G-17、PG II、Hcy在早期胃癌中呈异常高表达, 血清PG I呈异常低表达, 四者联合检测对早期胃癌的诊断具有一定临床价值。

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

关键词: 胃泌素-17; 胃蛋白酶原I; 胃蛋白酶原II; 同型半

## 胱氨酸; 早期胃癌

**核心提要:** 本研究通过分析血清G-17、PG I、PG II、Hcy在胃癌中的变化, 得出对上述指标进行检测可用于早期胃癌筛查的结论, 为临床早期确诊提供帮助。

南寿山, 靳荣, 贾惠娟, 王珏磊, 赵春美, 王柏清. 血清G-17、PG I、PG II、Hcy在胃黏膜癌变进展中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2019; 27(22): 1383-1390

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1383.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1383>

## 0 引言

胃癌为高发消化系统疾病, 发病率、致死率均居恶性肿瘤前列<sup>[1]</sup>. 该病早期无特异性症状, 部分患者在确诊时已处于进展期, 错失最佳治疗时机, 预后不良. 因此, 早期确诊并对应治疗是延长患者生存期限、改善预后的关键. 目前胃镜筛查是胃癌诊断的可靠方式, 但具有侵入性, 且费用较高, 患者接受度低. 故探究更为安全、经济的诊断方式是临床亟待解决的问题. 胃泌素-17(gastrin-17, G-17)、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)均由胃黏膜分泌, 其含量可反映出胃部变化, 已有研究证实胃黏膜病变时其浓度将随之变化<sup>[2]</sup>. 同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)为蛋氨酸代谢途径的中间产物, 国内外学者认为其在结肠癌、肝癌、肺癌等恶性肿瘤中表达异常<sup>[3-5]</sup>, 且高水平Hcy可增加胃癌患病风险. 鉴于此, 本研究将测定早期胃癌中血清G-17、胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I)、胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PG II)、Hcy表达水平, 并探究其单独与联合检测对该病的诊断价值. 报道如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 回顾性分析2014-08/2018-08期间本院230例高度怀疑为胃癌的患者的临床资料, 均接受胃镜及病理诊断, 根据诊断结果将患者分为胃良性病变组(136例), 早期胃癌组(53例), 进展期胃癌组(41例). 另回顾性分析同期118例健康受试者的临床资料, 将其设置为健康组. 4组性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)临床资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表1). 纳入标准: (1)230例高度怀疑为胃癌的患者均表现为上腹部疼痛、嗝气、反酸等上消化道症状, 有胃息肉、萎缩性胃炎等病史; (2)健康组无消化道、胃痛病史, 幽门螺杆菌感染史, 经体检各项指标正常; (3)近1 mo未使用过质子泵抑制剂、H<sup>+</sup>拮抗剂及胃黏膜保护药物、抗凝药物; (4)胃癌患者经病理诊断证实, 并经3位具有相关资质病理专家审核; (5)早期胃癌符合《早期胃癌内镜鉴

别诊断手册》中诊断标准, 癌组织限于胃黏膜层及黏膜下层; (6)进展期胃癌癌组织浸润到黏膜下层, 进入肌层或已穿过肌层达浆膜, 经内镜检查确诊. 排除标准: (1)入组前2 wk内服用质子泵抑制剂、H<sup>+</sup>受体拮抗剂等对本研究造成影响的药物; (2)肝、肾、心等器官功能异常; (3)胃部手术史(包括内镜下手术及外科手术); (4)精神分裂、抑郁症、妄想症等精神疾病; (5)临床资料缺失. 本研究开展前获本院伦理委员会批准(批号: TJWZXYXEC-2019-03).

**1.2 方法** 血清G-17、PG I、PG II、Hcy检测: 在所有受试者空腹状态下采集其5 mL左右静脉血, 2800 r/s离心15 min, 取上清置于-80 °C环境中待用. 血清G-17、PG I、PG II采用双抗体夹心酶联免疫法检测, 严格按照试剂盒要求操作, 酶联免疫试剂盒购自上海沪鼎生物科技有限公司, 采用THERMO Multiskan FC全自动酶标仪(美国Thermo Scientific)测定吸光度值, 根据标准曲线计算样本浓度. 血清G-17、PG I、PG II参考值分别为: 1.00-15.00 pmol/L、60.00-240.00 ng/mL、0-20.00 ng/mL; 血清Hcy采用循环酶法检测, Hcy诊断试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司, 采用AU5800全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter)测定样本浓度. 血清Hcy参考值为: 5-15 μmol/L. 联合检测: 血清G-17、PG I、PG II、Hcy四者水平均异常视为阳性.

**临床资料调查:** 将进展期胃癌与早期胃癌患者设置为胃癌组, 将胃良性病变患者与健康受试者分为非胃癌组, 收集2组临床资料, 包括性别、年龄、BMI、家族史、抽烟(每天>1支, 且连续6 mo以上)、饮酒(每周>1次, 且连续6 mo以上)、饮食不规律(三餐不按时, 用餐时间不固定)、喜食烫食(入口食物超过60 °C, 且连续6 mo以上)、高盐饮食(摄入食盐>6 g/d)、高血压、糖尿病, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy. 对上述可能导致胃癌的因素进行赋值, 性别(女=0、男=1)、家族史(否=0、是=1)、抽烟(否=0、是=1)、饮酒(否=0、是=1)、饮食不规律(女=0、男=1)、喜食烫食(否=0、是=1)、高盐饮食(否=0、是=1)、高血压(否=0、是=1)、糖尿病(否=0、是=1), 以年龄、BMI、血清G-17、血清PG I、血清PG II、血清Hcy为连续变量, 以是否发生胃癌(否=0、是=1)为因变量进行Logistic回归分析.

**观察指标:** (1)进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组基线资料比较; (2)进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平比较; (3)胃癌组、非胃癌组可能影响因素的差异对比; (4)Logistic回归分析法分析导致胃癌的危险因素; (5)血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断早期胃癌的价值; (6)血清G-17、PG I、

表 1 4组性别、年龄、BMI资料比较

组别	例数	性别(%)		年龄(岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
		男	女		
进展期胃癌组	41	29(70.73)	12(29.27)	60.01 ± 6.47	23.90 ± 3.01
早期胃癌组	53	36(67.92)	17(32.08)	59.96 ± 5.18	23.35 ± 1.50
胃良性病变组	136	79(58.09)	57(41.91)	59.33 ± 5.23	23.36 ± 1.70
健康组	118	74(62.71)	44(37.29)	58.88 ± 5.93	23.10 ± 2.49
$\chi^2/F$ 值		0.653	0.672	1.416	
<i>P</i> 值		0.741	0.570	0.238	

PG II、Hcy单独与联合检测诊断进展期胃癌的价值。

**统计学处理** 数据的处理与分析采用SPSS 26.0, 计量资料均采用mean ± SD表示, 两两样本比较采用独立样本*t*检验; 多样本计量资料比较用单因素方差分析, 进一步两两比较采用SNK-*q*检验; 计数资料均采用*n*(%)表示及 $\chi^2$ 检验; 经Logistic回归分析法计算导致胃癌的危险因素比值比(odd ratio, OR)及95%可信区间(credibility interval, CI). *P*<0.05有统计学意义; 建立受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)分析血清因子对早期胃癌、进展期胃癌的诊断价值, 并计算曲线下面积(area under curve, AUC), AUC>0.5提示该模型对早期胃癌有诊断价值, 且该值越大, 诊断价值越高. 采用*Z*检验比较AUC, *P*<0.05差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组基线资料比较 4组性别、年龄、BMI资料比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表1)。

2.2 进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平比较 4组血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平比较差异有统计学意义(*P*<0.05); 进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组血清G-17、PG II、Hcy呈降低趋势(*P*<0.05), 血清PG I呈升高趋势(*P*<0.05), 组间比较差异均有统计学意义(*P*<0.05)(表2)。胃良性病变组中低级别上皮内瘤变(low grade intraepithelial neoplasia, LGIN)42例, 经4年随访发现其中28例病变消失, 血清G-17、PG II、Hcy水平呈降低趋势最终平稳; 10例发展为高级别上皮内瘤变(high grade intraepithelial neoplasia, HGIN), 4例发生癌变, 血清G-17、PG II、Hcy水平均呈上升趋势。

2.3 胃癌组、非胃癌组可能影响因素的差异对比 胃癌组、非胃癌组年龄、性别、BMI、家族史、抽烟、饮酒、饮食不规律、高血压、糖尿病临床资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05); 胃癌组喜食烫食占比、高盐饮食占比, 血清G-17、PG II、Hcy水平均显著高于非胃癌

组, 血清PG I显著低于非胃癌组(*P*<0.05)(表3)。

2.4 Logistic回归分析法分析导致胃癌的危险因素 经Logistic回归分析, 喜食烫食、高盐饮食, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy均为导致胃癌的危险因素(*P*<0.05)(表4)。

2.5 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断早期胃癌的价值 ROC结果显示, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独检测诊断早期胃癌的最佳截断点分别为13.46 pmol/L、60.98 ng/mL、27.56 ng/mL、23.01 μmol/L, 单独检测与联合检测的AUC分别为0.71、0.70、0.71、0.78、0.83。四者单独检测的AUC与联合检测差异具有统计学意义(*P*<0.01)(表5、图1)。

2.6 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断进展期胃癌的价值 ROC结果显示, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独诊断进展期胃癌的最佳截断点分别为18.53 pmol/L、47.56 ng/mL、28.41 ng/mL、27.63 μmol/L, 单独检测与联合检测的AUC分别为0.71、0.68、0.73、0.75、0.80。四者单独检测的AUC与联合检测差异具有统计学意义(*P*<0.01)(表6、图2)。

## 3 讨论

胃癌起源于胃黏膜上皮, 恶性程度较高, 且具侵袭性与转移性, 患者面临着很高的死亡风险<sup>[6]</sup>。早期胃癌阶段癌细胞仅存在于黏膜及黏膜下层, 经手术切除后5年生存率可达90%, 随着癌细胞侵袭至肌层间质发展至进展期, 实行化疗及胃大部分切除术等综合治疗后, 5年生存率仅为30%-50%<sup>[7]</sup>。由此可见, 确诊时机与胃癌预后关系密切。目前胃癌诊断主要依靠内镜筛查, 但该诊断方式存在操作难度高、过程痛苦等劣势, 大规模普查受限<sup>[8]</sup>。因此, 临床研究人员逐渐将研究重点转向血清学肿瘤标志物水平的检测, 为早期胃癌筛查提供新的途径。

本研究中, 进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组血清G-17、PG II、Hcy呈降低趋势, 血清PG I呈升高趋势, 提示早期胃癌血清G-17、PG II、Hcy水平异常升高, PG I水平异常降低。G-17是十二指肠、胃窦、胃肠黏膜中G细胞分泌的酰胺化肠胃激素<sup>[9]</sup>, 主

表 2 4组血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平比较(mean ± SD)

组别	例数	G-17 (pmol/L)	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	Hcy (μmol/L)
进展期胃癌组	41	17.16 ± 2.36	42.85 ± 5.21	27.30 ± 3.52	25.40 ± 4.53
早期胃癌组	53	12.15 ± 3.09 <sup>a</sup>	59.95 ± 6.43 <sup>a</sup>	24.54 ± 3.01 <sup>a</sup>	21.58 ± 3.71 <sup>a</sup>
胃良性病变组	136	8.12 ± 1.64 <sup>ac</sup>	62.33 ± 9.17 <sup>a</sup>	20.50 ± 2.69 <sup>bc</sup>	15.26 ± 3.06 <sup>bc</sup>
健康组	118	6.40 ± 0.89 <sup>ace</sup>	93.58 ± 14.76 <sup>ace</sup>	14.71 ± 2.33 <sup>ace</sup>	10.31 ± 1.97 <sup>ace</sup>
F值		404.263	312.326	294.033	322.154
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸. <sup>a</sup>P<0.05, 相较于进展期胃癌组; <sup>c</sup>P<0.05, 相较于早期胃癌组; <sup>e</sup>P<0.05, 相较于胃良性病变组.

表 3 胃癌组、非胃癌组可能影响因素的差异对比

可能影响因素	胃癌组(n = 94)	非胃癌组(n = 254)	t/χ <sup>2</sup>	P值
年龄(岁)	60.42 ± 6.15	59.12 ± 6.21	1.738	0.083
性别(男)	65(69.15)	153(60.24)	2.329	0.127
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.59 ± 1.74	23.24 ± 1.83	1.605	0.109
家族史(%)	16(17.02)	26(10.24)	2.976	0.084
抽烟(%)	33(35.11)	64(25.20)	3.351	0.067
饮酒(%)	39(41.49)	80(31.50)	3.045	0.081
饮食不规律(%)	65(69.15)	148(58.27)	3.421	0.064
喜食烫食(%)	42(44.68)	72(28.35)	8.310	0.004
高盐饮食(%)	39(41.49)	71(27.95)	5.816	0.016
高血压(%)	19(20.21)	32(12.60)	3.180	0.075
糖尿病(%)	25(26.60)	45(17.72)	3.366	0.067
血清G-17 (pmol/L)	14.34 ± 2.04	7.32 ± 0.96	43.431	0.000
血清PG I (ng/mL)	52.49 ± 6.95	76.85 ± 8.54	24.778	0.000
血清PG II (ng/mL)	25.74 ± 3.06	17.81 ± 2.03	27.932	0.000
血清Hcy (μmol/L)	23.25 ± 3.14	12.96 ± 1.02	46.150	0.000

G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸.

表 4 Logistic回归分析法分析导致胃癌的危险因素

变量	β	SE	Wald χ <sup>2</sup>	P值	OR	95%CI
喜食烫食	1.76	0.53	10.90	0.004	5.79	2.56-5.96
高盐饮食	1.06	0.39	7.62	0.006	2.90	1.86-3.52
血清G-17	1.23	0.26	22.55	0.000	1.15	1.02-2.56
血清PG I	1.36	0.40	11.44	0.002	3.88	3.01-5.86
血清PG II	1.13	0.33	11.98	0.002	3.08	1.53-4.96
血清Hcy	0.96	0.20	23.66	0.000	2.62	2.01-4.68
常数项		-0.96	0.33	0.002	0.00	

G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸.

要生理功能为促进胃酸分泌、维持消化道解剖结构, 并可为黏膜提供营养, 促进其生长, 调节胃肠功能. 胃黏膜萎缩性病变将减少G细胞数量, 血清G-17水平降低. 近

年来有研究显示<sup>[10,11]</sup>, G-17与胃癌的发生、发展关系密切, 并可显著影响癌细胞的生长、恶性转化. PG为胃蛋白酶前体, 在适宜酸性条件下可被激活, 转化为胃蛋白

表 5 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断早期胃癌的价值

项目	最佳截断点	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	AUC	95%CI
G-17	13.46 pmol/L	77.36(41/53)	77.97(138/177)	77.83(179/230)	0.71	0.62-0.85
PG I	60.98 ng/mL	71.70(38/53)	77.40(137/177)	76.09(175/230)	0.70	0.61-0.74
PG II	27.56 ng/mL	73.58(39/53)	77.97(138/177)	76.96(177/230)	0.71	0.69-0.72
Hcy	23.01 $\mu$ mol/L	79.25(42/53)	79.10(140/177)	79.13(182/230)	0.78	0.75-0.81
联合检测	-	81.13(43/53)	79.66(141/177)	80.00(184/230)	0.83	0.78-0.84

G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸; AUC: 曲线下面积.

表 6 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断进展期胃癌的价值

项目	最佳截断点	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	AUC	95%CI
G-17	18.53 pmol/L	73.17(30/41)	79.37(150/189)	78.26(180/230)	0.71	0.65-0.81
PG I	47.56 ng/mL	70.73(29/41)	77.25(146/189)	76.09(175/230)	0.68	0.65-0.74
PG II	28.41 ng/mL	70.73(29/41)	78.31(148/189)	76.96(177/230)	0.73	0.70-0.78
Hcy	27.63 $\mu$ mol/L	75.61(31/41)	79.37(150/189)	78.70(181/230)	0.75	0.71-0.77
联合检测	-	80.49(33/41)	80.42(152/189)	80.43(185/230)	0.80	0.75-0.82

G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸; AUC: 曲线下面积.

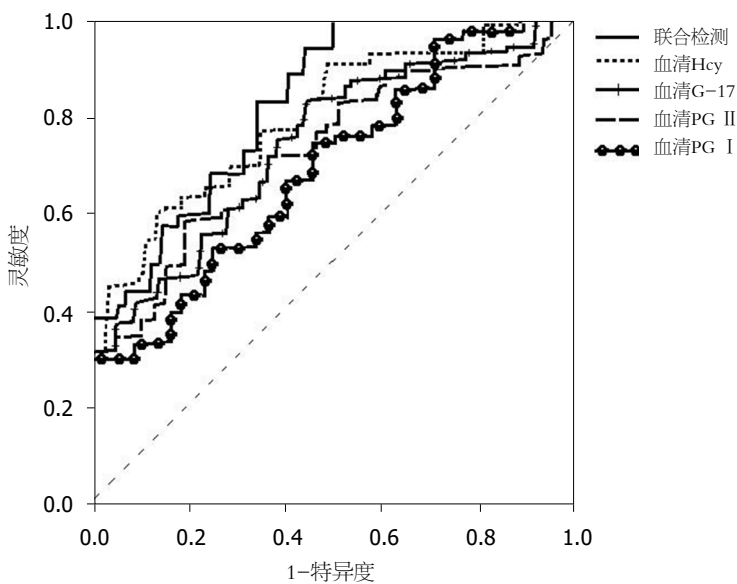


图 1 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断早期胃癌的ROC曲线. G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸.

酶, 分解蛋白质为机体提供营养, 其水平是胃黏膜形态与功能的反映<sup>[12]</sup>. 当胃黏膜与胃基底出现病变时, 部分胃腺、主细胞、胃窦G细胞数量显著减少, 相关功能丧失, PG基因突变, PG I分泌量明显减少, PG II分泌量增加, 且与病情严重程度相关<sup>[13,14]</sup>. PG II与PG I变化趋势不同的原因可能为分泌PG II的细胞及腺体分布广泛, 且推测与胃黏膜肠上皮化生及异型增生有关. Hcy属含硫

氨基酸, 通常由蛋氨酸去甲基后合成. 由于恶性肿瘤分裂、增殖速度快, 叶酸与维生素B<sub>12</sub>消耗量大, 加上胃癌患者吸收、消化功能异常, 叶酸吸收率降低, 蛋氨酸循环速度受到影响, 导致血液中Hcy聚集<sup>[15]</sup>. 另有研究认为<sup>[16]</sup>, Hcy代谢产物硫内酯毒性与细胞癌变密不可分, 提示Hcy在恶性肿瘤进程中的重要作用.

本研究采用Logistic回归分析法证实喜食烫食、高



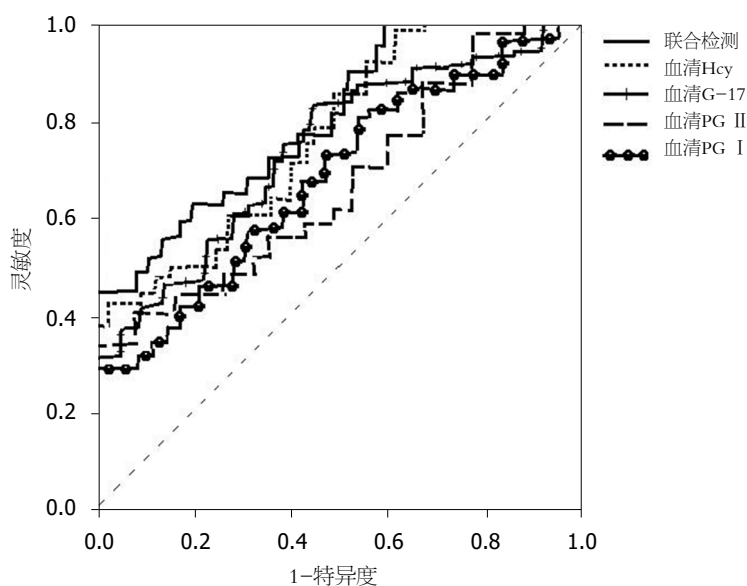


图 2 血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独与联合检测诊断进展期胃癌的ROC曲线. G-17: 胃泌素-17; PG I: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; Hcy: 同型半胱氨酸.

盐饮食, 血清G-17、PG I、PG II、Hcy均为导致胃癌的危险因素, 通过建立ROC曲线显示血清G-17、PG I、PG II、Hcy单独及联合检测诊断早期胃癌的AUC分别为0.71、0.70、0.71、0.78、0.83, 诊断进展期胃癌的AUC分别为0.71、0.68、0.73、0.75、0.80, 表明四者联合检测价值优于单独检测. 血清G-17、PG I、PG II、Hcy在进展期胃癌、早期胃癌及胃良性病变患者中均发生异常变化, 且多种恶性肿瘤, 高血压、脑梗死、慢性心衰等疾病中血清Hcy均异常升高, 故四者并非胃癌的特异性表达物质, 单独诊断价值较低, 故建议行四者联合检测, 为早期胃癌诊断提供更有价值的参考. 综上所述, 早期胃癌患者血清G-17、PG II、Hcy水平异常升高, 血清PG I水平异常降低, 四者联合检测可为早期胃癌的诊断提供参考.

### 文章亮点

#### 实验背景

胃癌为发病率高、致死率高的消化道恶性肿瘤, 早期无特异性症状, 难以被发现, 导致治疗时机延误. 当前临床上病理检查与胃镜筛查应用广泛, 但具有较多缺点. 为更好地筛查早期胃癌, 本研究特分析血清相关肿瘤标志物在早期胃癌中的表达水平及临床价值.

#### 实验动机

探究血清胃泌素-17(G-17)、胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)、同型半胱氨酸(Hcy)在早期胃癌中的表达水平及其诊断价值, 为临床该病筛查提供依据.

#### 实验目标

早期胃癌患者血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平异常, 可作为早期胃癌诊断的有效指标, 从而早期确诊并及时治疗, 改善预后.

#### 实验方法

采用双抗体夹心酶联免疫法测定受试者血清G-17、PG I、PG II水平, 采用循环酶法测定血清Hcy水平, 比较进展期胃癌组、早期胃癌组、胃良性病变组、健康组各指标水平变化, 建立ROC曲线比较各指标单独及联合检测诊断早期胃癌的价值.

#### 实验结果

早期胃癌患者血清G-17、PG I、PG II、Hcy水平异常, 联合检测可作为早期胃癌筛查的有效手段.

#### 实验结论

早期胃癌患者血清G-17、PG II、Hcy水平异常较高, 血清PG I水平异常较低, 并通过ROC曲线得出四者联合检测对早期胃癌的诊断价值高于四者单独检测的结论, 相较于目前临床上对两个或三个因子单独诊断早期胃癌所开展的研究而言更加全面, 可进一步提升早期胃癌诊断的准确性. 此外, 本研究发现胃癌患者血清PG II水平异常, 与部分学者观点存在分歧, 进而推测PG II水平对早期胃癌有一定诊断价值, 而非仅依靠PG I/PG II诊断该病.

#### 展望前景

探究其他血清肿瘤标志物与早期胃癌的关系, 以期获取

更为灵敏、精确的检测标志物。

#### 4 参考文献

- 1 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]
- 2 朱延红, 吴英杰, 孟存英, 李晓莉, 曹青梅. PG I、PG II和胃泌素-17在慢性胃窦部萎缩性胃炎中的诊断价值. 北京医学 2017; 39: 412-414 [DOI: 10.15932/j.0253-9713.2017.04.026]
- 3 郭秀丽, 姚士伟, 崔培林, 赵晖, 徐有青. 血清同型半胱氨酸水平对结肠癌的诊断价值分析. 中国综合临床 2017; 33: 408-410 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2017.05.006]
- 4 Jin B, Gong Z, Yang N, Huang Z, Zeng S, Chen H, Hu S, Pan G. Downregulation of betaine homocysteine methyltransferase (BHMT) in hepatocellular carcinoma associates with poor prognosis. *Tumour Biol* 2016; 37: 5911-5917 [PMID: 26592251 DOI: 10.1007/s13277-015-4443-6]
- 5 Yang J, Li H, Deng H, Wang Z. Association of One-Carbon Metabolism-Related Vitamins (Folate, B6, B12), Homocysteine and Methionine With the Risk of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2018; 8: 493 [PMID: 30430082 DOI: 10.3389/fonc.2018.00493]
- 6 Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA. Characteristics of gastric cancer in Asia. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4483-4490 [PMID: 24782601 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4483]
- 7 Rajendran S, Benna C, Monticelli H, Spiro G, Menin C, Mocellin S. Germline variation of circadian pathway genes and prognosis of gastric cancer patients. *Gut* 2018; 67: 779-780 [PMID: 28790161 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314740]
- 8 王天骄, 王贵齐. 中国胃癌内镜诊治现状. 中国实用内科杂志 2018; 38: 271-274 [DOI: 10.19538/j.nk2018040102]
- 9 Wang X, Ling L, Li S, Qin G, Cui W, Li X, Ni H. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3599 [PMID: 27149493 DOI: 10.1097/MD.0000000000003599]
- 10 Zhao WX, Liu ZF, Li XL, Li Z. Correlations of serum homocysteine, VEGF and gastrin 17 with gastric cancer and precancerous lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 4192-4198 [PMID: 31173290 DOI: 10.26355/eurrev\_201905\_17922]
- 11 张正勋, 邱光艳. 联合检测PG I PGR及G-17在胃癌诊断中的价值研究. 现代医药卫生 2017; 33: 204-206 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2017.02.014]
- 12 桓伟华, 黄芳, 贾正艳, 刘印桐. 慢性胃炎患者血清PG变化及临床意义. 海南医学院学报 2017; 23: 749-751 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20161229.003]
- 13 高洪亮, 李宁, 张清禄. 血清PG I、PG II及G-17检测在胃癌及萎缩性胃炎中的诊断价值分析. 癌症进展 2017; 15: 654-656 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.06.14]
- 14 李梦颖, 马晨, 焦晨阳, 陈卫昌. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌和癌前病变筛查中的价值. 胃肠病学 2017; 22: 539-543 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.09.006]
- 15 Hasan T, Arora R, Bansal AK, Bhattacharya R, Sharma GS, Singh LR. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med* 2019; 51: 21 [PMID: 30804341 DOI: 10.1038/s12276-019-0216-4]
- 16 黄宁江, 黄海, 姜卓, 黄仕芳, 胡昊良. 同型半胱氨酸硫内酯-内质网应激途径促进HUVECs黏附. 基础医学与临床 2018; 38: 1274-1279 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2018.09.011]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

### • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成t<sub>2</sub>或T<sub>2</sub>, V<sub>max</sub>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<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, V<sub>d</sub>, T<sub>1/2</sub> 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.

# 老年功能性消化不良患者心理弹性、感知压力及睡眠质量间的相关性分析

童丽琴

童丽琴, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

童丽琴, 主管护师, 主要从事老年睡眠临床研究.

作者贡献分布: 本文由童丽琴独立完成.

通讯作者: 童丽琴, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区宾虹路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. [tongliqin0101@126.com](mailto:tongliqin0101@126.com)  
电话: 0579-82271716

收稿日期: 2019-10-10

修回日期: 2019-10-31

接受日期: 2019-11-12

在线出版日期: 2019-11-28

## Correlation among mental resilience, perceived stress, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia

Li-Qin Tong

Li-Qin Tong, the Second Hospital of Jinhua City, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Qin Tong, Nurse-in-Charge, the Second Hospital of Jinhua City, No. 158, Fangyan Street, Binhong Road, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. [tongliqin0101@126.com](mailto:tongliqin0101@126.com)

Received: 2019-10-10

Revised: 2019-10-31

Accepted: 2019-11-12

Published online: 2019-11-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Repeated episodes of functional dyspepsia (FD) in the elderly tend to affect the psychological mood and sleep quality of patients. Sleep disorders and negative

psychological mood can affect each other, forming a vicious circle. In this study, the psychological resilience, perceived pressure, and sleep quality of elderly FD patients were investigated, in order to provide important objective evidence for clinical management of this population.

#### AIM

To analyze the correlation among perceived stress, mental resilience, and sleep quality in elderly FD patients.

#### METHODS

One hundred and twenty elderly patients with FD admitted to the Second Hospital of Jinhua City, Zhejiang Province from March 2017 to June 2019 were selected as study subjects, and Pittsburgh sleep quality index (PSQI), perceived stress scale (PSS), and mental resilience scale (CD-RISC-10) were used to analyze the sleep quality, perceived stress, and mental resilience.

#### RESULTS

Mean PSS score was  $15.3 \pm 4.8$ , mean mental resilience score was  $26.1 \pm 6.2$ , and mean PSQI score was  $7.3 \pm 2.7$ . Mean mental resilience scores were negatively correlated with PSS scores and PSQI scores ( $r = -0.58, -0.41, P < 0.05$ ). PSS scores were positively correlated with PSQI scores ( $r = 0.33, P < 0.05$ ). PSS scores can positively predict PSQI scores ( $\beta = 0.31, P < 0.05$ ), and negatively predict PSQI scores ( $\beta = -0.28, P < 0.05$ ).

#### CONCLUSION

Elderly FD patients have poor sleep quality, and perceived pressure and mental resilience are risk factors affecting sleep quality. In clinical practice, sleep can be improved by reducing psychological pressure.

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

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Old age; Functional dyspepsia; Mental resilience; Perceived stress; Quality of sleep

Tong LQ. Correlation among mental resilience, perceived stress, and sleep quality in elderly patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1391-1395  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1391.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i22.1391>

## 摘要

### 背景

老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)反复发作易影响患者心理情绪和睡眠质量. 睡眠障碍和负面心理情绪相互影响, 长期形成恶性循环. 本研究对老年FD患者心理弹性、感知压力及睡眠质量进行调查分析, 旨在为临床提供重要客观依据.

### 目的

旨在探讨老年FD患者感知压力、心理弹性及睡眠质量的关系.

### 方法

选取2017-03/2019-06在浙江省金华市第二医院就诊的老年FD患者120例为研究对象, 采用匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI), 感知压力量表(perceived stress scale, PSS)及心理弹性量表分别调查并分析.

### 结果

老年FD患PSQI总得分2-17, 7.4分 $\pm$ 2.9分, 其中72.50%(87/120)的患者PSQI评分 $>$ 5分, 睡眠质量较差. 老年FD患者PSS评分为15.3分 $\pm$ 4.8分, 心理弹性评分为26.1分 $\pm$ 6.2分, PSQI评分为7.3分 $\pm$ 2.7分. 心理弹性评分与PSS和PSQI评分呈负相关( $r = -0.58, -0.41, P < 0.05$ ), PSS评分与PSQI评分呈正相关( $r = 0.33, P < 0.05$ ). PSS能正性预测PSQI评分( $\beta = 0.31, P < 0.05$ ), 心理弹性能负性预测PSQI评分( $\beta = -0.28, P < 0.05$ ), 且PSS对PSQI的预测作用降低( $\beta = -0.58, P < 0.05$ ); Bootstrap检验中介效应95%CI: 0.127-0.325,  $P < 0.01$ .

### 结论

老年FD患者睡眠质量较差, 感知压力和心理弹性是影响睡眠质量的危险因素, 在临床中可通过疏导心理压力改善睡眠.

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

关键词: 老年; 功能性消化不良; 心理弹性; 感知压力; 睡眠质量

**核心提要:** 探讨老年功能性消化不良患者心理弹性、感知压力及睡眠质量之间的关系是重要的研究课题, 对临床干预具有重要指导价值和意义.

董丽琴. 老年功能性消化不良患者心理弹性、感知压力及睡眠质量间的相关性分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(22):1391-1395  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1391.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i22.1391>

## 0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见疾病之一, 多见于老年人, 病情易反复发作, 严重者影响患者心理情绪和睡眠质量. 有研究表明, 睡眠障碍是重要的行为危险因素, 能够预测FD的发生和进展<sup>[1,2]</sup>. 老年FD患者睡眠质量的高低将影响其健康结局, 增加负面心理情绪<sup>[3,4]</sup>. 研究表明, 压力将影响患者个体睡眠生理过程紊乱和睡眠结构改变<sup>[5]</sup>, 这主要以与压力增大影响下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴调节功能紊乱有关, 引起5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)分泌增多和觉醒期皮质醇水平增加, 导致睡眠减少<sup>[6]</sup>. 同时, 压力增大将使个体处于应激状态, 能够实现良好适应的过程称为心理弹性. 心理弹性与心理社会适应能力和良好身体健康呈正相关<sup>[7]</sup>. 基于以上认识, 可推测心理弹性、感知压力及睡眠质量之间存在一定关系. 本研究通过对120例老年FD患者的资料进行调查分析, 旨在为临床提供重要客观依据. 现报道如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-03/2019-06在浙江省金华市第二医院就诊的老年FD患者120例为研究对象, 其中男62例, 女58例; 年龄62-78岁, 平均68.4岁 $\pm$ 7.2岁; 病程1-12年, 平均6.8年 $\pm$ 3.4年; BMI为24.1-29.7 kg/m<sup>2</sup>, 平均26.4 kg/m<sup>2</sup> $\pm$ 3.2 kg/m<sup>2</sup>; 其中有吸烟史82例, 饮酒史68例; 合并冠心病者26例, 高血压者34例, 糖尿病24例, 高脂血症36例. 纳入标准: (1)诊断均符合罗马IV功能性消化不良标准, 且均为住院患者; (2)年龄 $>$ 60岁, 意识清晰, 能正常交流者; (3)均经过患者及家属知情同意; (4)均经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)消化系统有器质性病变者, 或有手术史者; (2)有精神系统或神经系统疾病者; (3)有严重心肝肾疾病及血液系统疾病者; (4)有认知、意识障碍, 或语言沟通障碍者; (5)配合调查欠佳者; (6)有使用安眠药、精神类药物者.

1.2 方法 课题负责人参照文献制定调查表, 在问卷调查

前认真细心向患者讲解研究目的, 注意事项等, 要求患者均独立完成问卷调查, 时间控制在1 h内完成, 完成后回收问卷。(1)匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)<sup>[8]</sup>, 包括19个条目, 7个维度, 总分为21分, 各维度得分之和为量表总分, 得分越高睡眠质量越差, 该量表内部一致性系数为0.71; (2)感知压力量表(perceived stress scale, PSS)<sup>[9]</sup>, 该量表共有10个条目, 5级评分, 总分40分, 得分越高PSS越大. 该量表内部一致性系数为0.86; (3)心理弹性量表<sup>[10]</sup>, 包括10个条目, 5级评分, 总分40分, 得分越高心理弹性越高. 该量表内部一致性系数为0.93.

**统计学处理** 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用 $\chi^2$ 检验; 采用Pearson相关分析感知压力、心理弹性及睡眠质量间的相关关系; 线性回归分析和Bootstrap法对心理弹性、感知压力及睡眠质量间的相关性分析. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 有效问卷调查结果分析** 本研究共发放问卷120份, 回收有效问卷120份, 问卷有效回收率100.0%.

**2.2 120例老年FD患者PSQI总得分及各维度分布状况** 老年FD患PSQI总得分2-17, 7.4分±2.9分, 其中72.50%(87/120)的患者PSQI评分>5分, 睡眠质量较差(表1).

**2.3 老年FD患者PSS评分、心理弹性评分及PSQI评分相关性分析** 老年FD患者PSS评分为15.3分±4.8分, 心理弹性评分为26.1分±6.2分, PSQI评分为7.3分±2.7分. 心理弹性评分与PSS和PSQI评分呈负相关( $r = -0.58, -0.41, P<0.05$ ), PSS评分与PSQI评分呈正相关( $r = 0.33, P<0.05$ )(表2).

**2.4 老年FD患者心理弹性在PSS与PSQI关系间的相关性分析** PSS能正性预测PSQI评分( $\beta = 0.31, P<0.05$ ), 心理弹性能负性预测PSQI评分( $\beta = -0.28, P<0.05$ ), 且PSS对PSQI的预测作用降低( $\beta = -0.58, P<0.05$ ); Bootstrap检验中介效应95%CI: 0.127-0.325,  $P<0.01$ (表3).

## 3 讨论

近年来, 随着生活压力的增加, 老年FD患者呈上升趋势, 严重影响老年患者身心健康和心理情绪. 本研究结果表明, 72.50%的老年FD患者睡眠质量较差. 既往有研究表明<sup>[11]</sup>, 感知压力能预测睡眠质量, 且呈正相关. 因此, 本研究对老年FD患者进行感知压力、心理弹性和睡眠质量进行分析.

失眠是老年人常见症状之一, 与其对压力事件的反应密切相关. 感知压力越大, 睡眠质量较差, 这可能与

压力增大影响个体HPA轴的调节功能, 导致睡眠质量降低<sup>[12]</sup>. 由于老年FD患者病情反复, 病程较长, 久之导致心理压力累积进而造成出现睡眠质量的降低和焦虑情绪的发生. 因此, 对老年FD患者采用合理的心理疏导是提高睡眠质量的关键所在<sup>[13]</sup>. 本研究中FD患者心理弹性能够预测较好的睡眠质量, 说明心理弹性越高, 睡眠质量越好, 从而能够维持良好的睡眠状态, 积极面对治疗和乐观的生活态度.

心理弹性是个体在面对各种压力时采取积极有效的保护性方案, 使患者通过内部调整尽快恢复身体功能并得以发展, 心理弹性评分较高的个体能有效调动机体心理资源, 调整心理状态, 正确认知心理水平, 从而减少感知压力对身体的负面影响, 以更好的维持良好的睡眠质量和积极向上的乐观态度<sup>[14,15]</sup>. 表3结果表明, 感知压力能正性预测睡眠质量, 可见老年FD患者心理弹性在PSS与PSQI间发挥一定作用, 由此说明, 感知压力可直接作用于睡眠质量, 也可通过心理弹性影响睡眠, 三者之间具有相关性. 反之, 睡眠质量的高低也会影响心理弹性, 在一定程度上增加心理压力.

本研究不足之处: 样本量小, 且为单中心研究, 对人口学资料统计不完善, 在今后的研究中将进一步补充和完善, 以更好的为临床大数据提供客观依据. 总之, 老年FD患者睡眠质量较差, 感知压力和心理弹性是影响睡眠质量的危险因素, 在临床中可通过疏导心理压力改善睡眠.

### 文章亮点

#### 实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)反复发作易影响患者心理情绪和睡眠质量. 睡眠障碍是重要的行为危险因素, 能够预测FD的发生和进展. 老年FD患者睡眠质量的高低将影响其健康结局, 增加负面心理情绪. 本研究对老年FD患者心理弹性、感知压力及睡眠质量进行调查分析, 旨在为临床提供重要客观依据.

#### 实验动机

睡眠障碍已经是困扰老年患者的重要疾病之一, 本研究通过调查分析以探讨老年FD患者感知压力、心理弹性及睡眠质量的关系.

#### 实验目标

本研究通过调查分析探讨老年FD患者感知压力、心理弹性及睡眠质量的关系.

#### 实验方法

本研究采用匹兹堡睡眠质量指数量表, 感知压力量表及

表 1 120例老年FD患者PSQI各维度分布状况

PSQI不同维度	等级	n (%)
主观睡眠质量	很好	16 (13.33)
	较好	64 (53.33)
	较差	35 (29.17)
	很差	5 (4.17)
睡眠困扰	0	8 (6.67)
	1-9	82 (68.33)
	10-18	28 (23.33)
	19-27	2 (1.67)
入睡时长(h)	0	25 (20.83)
	1-2	53 (44.17)
	3-4	39 (32.50)
	5-6	3 (25.00)
睡眠药物使用	0	106 (88.33)
	1-9	10 (8.33)
	10-18	3 (25.0)
	19-27	1 (0.83)
睡眠持续时间(h)	<5	32 (26.67)
	5-6	33 (27.50)
	6-7	40 (33.33)
	>7	5 (4.17)
日间功能紊乱	0	15 (12.50)
	1-2	50 (41.67)
	3-4	33 (27.50)
	5-6	22 (18.33)
睡眠效率(%)	<65	50 (41.67)
	66-75	33 (27.50)
	76-85	18 (15.0)
	>85	19 (15.83)
PSQI总得分	≤5	33 (27.50)
	>5	87 (72.50)

PSQI: 睡眠质量指数量表.

表 2 老年FD患者PSS、心理弹性得分、PSQI评分及相关性分析(n)

变量	范围	得分	年龄	PSS	心理弹性	PSQI
年龄	62-78	57.2 ± 11.9	1.00	-	-	-
PSS	3-28	15.3 ± 4.8	-0.08	1.00	-	-
心理弹性	4-39	26.1 ± 6.2	-0.01	-0.58	1.00	-
PSQI	2-17	7.3 ± 2.7	0.02	0.29	-0.41	1.00

PSS: 感知压力量表; PSQI: 睡眠质量指数量表.

心理弹性量表对老年FD患者进行调查分析.

**实验结果**

72.50%的患者睡眠质量较差. 心理弹性评分与感知压力量表(perceived stress scale, PSS)评分和匹兹堡睡眠质量

指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI),评分呈负相关, PSS评分与PSQI评分呈正相关.

**实验结论**

老年FD患者睡眠质量较差, 感知压力和心理弹性是影

表 3 老年功能性消化不良患者心理弹性在PSS与PSQI关系间的相关性分析

因变量	自变量	β值	t值	R <sup>2</sup> 值	F值
PSQI	PSS	0.31	5.289	0.175	12.987
心理弹性	PSS	-0.58	11.76	0.389	36.271
PSQI	心理弹性	-0.28	3.526	0.224	12.584

PSS: 感知压力量表; PSQI: 睡眠质量指数量表.

响睡眠质量的危险因素,

### 展望前景

通过对老年FD患者睡眠质量, 感知压力和心理弹性进行分析, 以明确影响睡眠质量的危险因素, 为临床干预提供重要参考价值.

### 4 参考文献

- Charles LE, Slaven JE, Mnatsakanova A, Ma C, Violanti JM, Fededulegn D, Andrew ME, Vila BJ, Burchfiel CM. Association of perceived stress with sleep duration and sleep quality in police officers. *Int J Emerg Ment Health* 2011; 13: 229-241 [PMID: 22900457]
- Liu Y, Li T, Guo L, Zhang R, Feng X, Liu K. The mediating role of sleep quality on the relationship between perceived stress and depression among the elderly in urban communities: a cross-sectional study. *Public Health* 2017; 149: 21-27 [PMID: 28528223 DOI: 10.1016/j.puhe.2017.04.006]
- Durbin A, Nisenbaum R, Kopp B, O'Campo P, Hwang SW, Stergiopoulos V. Are resilience and perceived stress related to social support and housing stability among homeless adults with mental illness? *Health Soc Care Community* 2019; 27: 1053-1062 [PMID: 30734374 DOI: 10.1111/hsc.12722]
- Strid C, Andersson C, Öjehagen A. The influence of hazardous drinking on psychological functioning, stress and sleep during and after treatment in patients with mental health problems: a secondary analysis of a randomised controlled intervention study. *BMJ Open* 2018; 8: e019128 [PMID: 29511011 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019128]
- Yeung NCY, Ramirez J, Lu Q. Perceived stress as a mediator between social constraints and sleep quality among Chinese American breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2017; 25: 2249-2257 [PMID: 28190157 DOI: 10.1007/s00520-017-3632-9]
- Pengpid S, Peltzer K. Vigorous physical activity, perceived stress, sleep and mental health among university students from 23 low- and middle-income countries. *Int J Adolesc Med Health* 2018 [PMID: 29331097 DOI: 10.1515/ijamh-2017-0116]
- Rao RM, Vadiraja HS, Nagaratna R, Gopinath KS, Patil S, Diwakar RB, Shahsidhara HP, Ajaikumar BS, Nagendra HR. Effect of Yoga on Sleep Quality and Neuroendocrine Immune Response in Metastatic Breast Cancer Patients. *Indian J Palliat*

- Care* 2017; 23: 253-260 [PMID: 28827927 DOI: 10.4103/IJPC.IJPC\_102\_17]
- Edman JS, Greeson JM, Roberts RS, Kaufman AB, Abrams DI, Dolor RJ, Wolever RQ. Perceived Stress in Patients with Common Gastrointestinal Disorders: Associations with Quality of Life, Symptoms and Disease Management. *Explore (NY)* 2017; 13: 124-128 [PMID: 28094229 DOI: 10.1016/j.explore.2016.12.005]
- Endrighi R, Dimond AJ, Waters AJ, Dimond CC, Harris KM, Gottlieb SS, Krantz DS. Associations of perceived stress and state anger with symptom burden and functional status in patients with heart failure. *Psychol Health* 2019; 34: 1250-1266 [PMID: 31111738 DOI: 10.1080/08870446.2019.1609676]
- Lee JY, Kim SY, Bae KY, Kim JM, Shin IS, Yoon JS, Kim SW. The association of gratitude with perceived stress and burnout among male firefighters in Korea. *Pers Individ Dif* 2018; 123: 205-208 [DOI: 10.1016/j.paid.2017.11.010]
- Ogba FN, Ede MO, Onyishi CN, Agu PU, Ikechukwu-Ilomuanya AB, Igbo JN, Egenti N, Manafa I, Amoke C, Nwosu NC, Omeke FC, Nwafor BN, Amadi KC, Nwokenna EN, Ugwoke SC. Effectiveness of music therapy with relaxation technique on stress management as measured by perceived stress scale. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15107 [PMID: 30985665 DOI: 10.1097/MD.00000000000015107]
- Iorga M, Dondas C, Zugun-Eloae C. Depressed as Freshmen, Stressed as Seniors: The Relationship between Depression, Perceived Stress and Academic Results among Medical Students. *Behav Sci (Basel)* 2018; 8 [PMID: 30081444 DOI: 10.3390/bs8080070]
- Drew M, Vlahovich N, Hughes D, Appaneal R, Burke LM, Lundy B, Rogers M, Toomey M, Watts D, Lovell G, Praet S, Halson SL, Colbey C, Manzanero S, Welvaert M, West NP, Pyne DB, Waddington G. Prevalence of illness, poor mental health and sleep quality and low energy availability prior to the 2016 Summer Olympic Games. *Br J Sports Med* 2018; 52: 47-53 [PMID: 29056598 DOI: 10.1136/bjsports-2017-098208]
- Liptak P, Tonhajzerova I, Mestanik M. Su1629 - Impaired Autonomic Response to Mental and Physical Stressors in Functional Dyspepsia[J]. *Gastroenterology* 2018; 154:S-554-S-555 [DOI: 10.1016/S0016-5085(18)32051-1]
- Eskildsen A, Fentz HN, Andersen LP, Pedersen AD, Kristensen SB, Andersen JH. Perceived stress, disturbed sleep, and cognitive impairments in patients with work-related stress complaints: a longitudinal study. *Stress* 2017; 20: 371-378 [PMID: 28605986 DOI: 10.1080/10253890.2017.1341484]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



# 金华市某三级医院老年功能性消化不良患者生存质量及其影响因素分析

章肖平

章肖平, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

章肖平, 主管护师, 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由章肖平独立完成.

通讯作者: 章肖平, 主管护师, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. [zhangxiaoping0101@126.com](mailto:zhangxiaoping0101@126.com)  
电话: 0579-82272830

收稿日期: 2019-10-16

修回日期: 2019-11-10

接受日期: 2019-11-24

在线出版日期: 2019-11-28

## Quality of life and its influencing factors in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital in Jinhua

Xiao-Ping Zhang

Xiao-Ping Zhang, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Ping Zhang, Supervisor Chief Nurse, No. 158, Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua Second Hospital, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. [zhangxiaoping0101@126.com](mailto:zhangxiaoping0101@126.com)

Received: 2019-10-16

Revised: 2019-11-10

Accepted: 2019-11-24

Published online: 2019-11-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Functional dyspepsia (FD) is a clinically common disease that mainly occurs in middle-aged and elderly patients. It is now believed that mental factors and somatization

are risk factors affecting the quality of life of elderly FD patients. Because of the uneven distribution of medical resources in China, the quality of life in elderly Chinese patients with FD is insufficiently understood. Therefore, analyzing the factors influencing their quality of life is particularly necessary.

#### AIM

To explore the quality of life and its influencing factors in elderly patients with FD in a tertiary hospital in Jinhua.

#### METHODS

A total of 134 elderly patients with FD admitted to our hospital from June 2017 to August 2019 were selected as study subjects. Quality of life scale, mental and psychological status scale, and health behavior self-efficacy scale were used for evaluations, and the factors influencing the quality of life of elderly FD patients were analyzed.

#### RESULTS

The total score of the Functional Digestive Disorders Quality of Life (FDDQL) questionnaire in the elderly patients with FD was  $57.62 \pm 8.16$ ; the score of daily activities was least influenced ( $75.48 \pm 7.23$ ), while the score of healthy feeling was most seriously influenced ( $45.61 \pm 9.57$ ), followed by the score of disease control ( $47.38 \pm 10.36$ ). FDDQL scores differed significantly between patients with different genders, Self-rating Anxiety Scale (SAS) scores, Self-rating Depression Scale (SDS) scores, self-efficacy, drinking history, disease course, residence, symptom severity, mood self-regulation, and regular exercise ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), but did not between patients with different body mass indexes (BMI). FDDQL scores were positively correlated with gender, self-efficacy, BMI, drinking history, disease course, residence, and regular exercise ( $r = 0.147-0.215$ ,



$P < 0.05$ ), but negatively correlated with SAS and SDS scores, symptom severity, and mood self-regulation [ $r = -0.765(-0.284)$ ,  $P < 0.05$ ]. Multiple regression analysis showed that anxiety, symptom severity, disease course, self-efficacy, and depression were the factors influencing the quality of life of elderly FD patients.

## CONCLUSION

There are many factors affecting the quality of life of elderly FD patients, with anxiety, severity of symptoms, course of disease, self-efficacy, and depression being important risk factors. Reasonable intervention targeting the above risk factors should be taken to improve the quality of life of these patients in clinical work.

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

Key Words: A tertiary hospital; Old age; Functional dyspepsia; Quality of life; Self-efficacy

Zhang XP. Quality of life and its influencing factors in elderly patients with functional dyspepsia in a tertiary hospital in Jinhua. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1396-1401  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1396.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1396>

## 摘要

### 背景

老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见疾病之一,多以中老年患者为主。目前认为精神心理因素导致的躯体化是影响老年FD生存质量的危险因素。由于我国医疗资源分布不平衡,对老年FD患者生存质量认识不足,再加上很多患者症状可能较轻,自身对疾病缺乏正确认识,对其生存质量的影响因素进行分析尤为必要。

### 目的

旨在探讨金华市某三级医院老年FD患者生存质量及其影响因素分析。

### 方法

选择2017-06/2019-08在我院就诊的134例老年FD患者为研究对象。采用生存质量量表、精神心理状况量表及健康行为自我能量量表卷进行测评,并分析老年FD患者生存质量的影响因素。

### 结果

老年FD患者功能性消化不良生存质量量表(functional digestive disorder quality of life questionnaire, FDDQL)总分为57.62分±8.16分,其中日常活动得分为75.48分±7.23分,受损最轻;健康感觉得分为45.61分±9.57分,受损最严重;其次疾病控制得分为47.38分±10.36分。不同性别、焦虑自评量表(self-rating

anxiety scale, SAS)评分、抑郁自评量表(depression self-rating scale, SDS)评分、自我效能、体质指数(body mass index, BMI)、饮酒史、病程、居住情况、症状严重程度、自我调节情绪及是否规律运动等FDDQL得分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 或 $P < 0.01$ );不同BMI患者FDDQL得分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。老年FD患者的性别、自我效能、BMI、饮酒史、病程、居住情况及规律运动等与FDDQL呈正相关( $r = 0.147-0.215$ ,  $P < 0.05$ );老年FD患者的SAS、SDS评分、症状严重程度及自我调节等与FDDQL呈负相关[ $r = -0.765(-0.284)$ ,  $P < 0.05$ ]。通过多元回归分析发现,焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是老年FD患者生存质量的影响因素。

## 结论

老年FD患者生存质量影响因素较多,而焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是重要危险因素,在临床工作中应通过上述影响因素采取合理的干预以提高患者生存质量。

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

关键词: 某三级医院; 老年; 功能性消化不良; 生存质量; 自我效能

**核心提要:** 影响老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者生活质量因素较多,精神心理因素是目前最为主要的因素之一。通过对其生活质量的影响因素进行分析,为今后改善FD患者生存质量提供客观数据。

章肖平. 金华市某三级医院老年功能性消化不良患者生存质量及其影响因素分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(22): 1396-1401  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1396.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1396>

## 0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见疾病之一,主要以餐后饱胀和(或)上腹部疼痛为临床表现。流行病学调查显示<sup>[1]</sup>,我国患病率约为32.6%,多以中老年患者为主。由于病情反复发作,迁延不愈,严重影响老年患者生活质量。近年来,老年FD患者的生存质量已备受医护人员、家庭人员及整个社会的高度关注,认为精神心理因素导致的躯体化是影响老年FD生存质量的危险因素<sup>[2]</sup>。由于我国医疗资源分布不平衡,对老年FD患者生存质量认识不足,再加上很多患者症状可能较轻,自身对疾病缺乏正确认识,对其生存质量的影响因素缺乏关注。因此,本研究对在我院就诊的老年FD患者生存质量影响因素进行分析,旨在为今后改善FD患者生存

质量提供客观数据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-06/2019-08在我院就诊的134例老年FD患者为研究对象,住院72例,门诊62例。其中男性76例,女性58例;年龄61-76岁,平均68.2岁 $\pm$ 9.3岁;病程0.5-8年,平均4.9年 $\pm$ 2.7年;体质指数(body mass index, BMI)为22.5-28 kg/m<sup>2</sup>,平均26.2 kg/m<sup>2</sup> $\pm$ 3.1 kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:(1)诊断均符合罗马IV FD标准;(2)年龄>60岁,意识清晰,能正常交流者;(3)均经过患者知情同意;(4)均经过医院伦理委员会批准同意者。排除标准:(1)既往消化系统行手术治疗者;(2)有精神系统或神经系统疾病者;(3)有冠心病、糖尿病、肾脏病及免疫系统慢性病史者;(4)有意识障碍,或语言沟通障碍者;(5)配合调查欠佳者。

1.2 方法 课题负责人参照指南制定生存质量量表、精神心理状况量表及健康行为自我效能量表,在调查问卷前认真细心向患者讲解研究目的,注意事项等,要求患者均独立完成问卷调查,时间控制在1 h内完成,完成后回收问卷。(1)功能性消化不良生存质量量表(functional digestive disorder quality of life questionnaire, FDDQL)<sup>[3]</sup>:该量表包括日常活动、忧虑、饮食、睡眠、不适、健康感觉、疾病控制和压力8个维度,共43个条目。对每个条目进行分级打分,得出总分后通过公式校正,量表总分为各维度均数,计分为0-100分,分数越高生存质量越高。Cronbach's  $\alpha$ 系数>0.7,重测系数>0.95,量表模型的拟合优度指数为0.890;(2)精神心理状况评定:采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(depression self-rating scale, SDS)评定<sup>[4]</sup>,共20个条目,每个条目按程度由轻到重分1-4级评分。所有条目的各项分数累加为总分,然后求平均值即为最终得分。最终得分 $\geq$ 50分为伴发抑郁或焦虑,分数越高抑郁或焦虑症状越严重。SDS与SAS重测信度系数>0.8;(3)健康行为自我效能量表:该量表包括饮食、运动、心理调适、社会活动和健康责任5个维度<sup>[5]</sup>,共35个条目。根据条目由轻到重按0-4分评分,计分0-140分,分数越高自我效能越好。得分 $\geq$ 98分为自我效能水平高,即完成某任务的自信心高,行为发生可能性大,反之亦然。量表总Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.924,一周重测系数>0.9,内容效度CVI为0.953。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据。计量资料以mean $\pm$ SD表示,采用*t*检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用Pearson相关和Spearman相关分析各变量与生存质量相关性,多因素分析采用多元线性逐步回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 本研究共发放问卷134份,

回收有效问卷134份,问卷有效回收率100.0%。

2.2 134例老年FD患者FDDQL评分情况 老年FD患者FDDQL总分为57.62分 $\pm$ 8.16分,其中日常活动得分为75.48分 $\pm$ 7.23分,受损最轻;健康感觉得分为45.61分 $\pm$ 9.57分,受损最严重;其次疾病控制得分为47.38分 $\pm$ 10.36分(表1)。

2.3 老年FD患者生存质量的单因素分析 不同性别、SAS评分、SDS评分、自我效能、BMI、饮酒史、病程、居住情况、症状严重程度、自我调节情绪及是否规律运动等FDDQL得分比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,或 $P<0.01$ );不同BMI患者FDDQL得分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表2)。

2.4 老年FD患者一般资料与生存质量的相关性分析 老年FD患者的性别、自我效能、BMI、饮酒史、病程、居住情况及规律运动等与FDDQL呈正相关( $r = 0.147-0.215$ ,  $P<0.05$ );老年FD患者的SAS、SDS评分、症状严重程度及自我调节等与FDDQL呈负相关[ $r = -0.765(-0.284)$ ,  $P<0.05$ ](表3)。

2.5 老年FD患者生存质量影响因素的多元回归分析 通过多元回归分析发现,焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是老年FD患者生存质量的影响因素(表4)。

## 3 讨论

FD是消化系统常见疾病之一,其发病原因和发病机理尚未阐明,近年来随着对心身疾病的研究,认为精神心理因素是重要的致病因素,从而导致胃肠功能紊乱<sup>[6,7]</sup>。本研究对老年FD患者生存质量影响因素进行分析,结果发现老年FD患者FDDQL总分同各维度得分较低,健康感觉得分最低,日常活动得分最高。本研究有84患者与家人居住,生存质量较高,可能与家人的支持和心理疏导有很大关系。但由于FD病情反复,长期用药容易导致患者战胜疾病的信心,使得患者健康感觉和疾病控制得分较低<sup>[8-10]</sup>。因此,在临床中要对老年FD患者给予健康宣教、心理疏导以缓解病情,提高生存质量。

本研究通过对老年FD患者生存质量进行单因素分析得出,性别、SAS评分、SDS评分、自我效能、BMI、饮酒史、病程、居住情况、症状严重程度、自我调节情绪及是否规律运动等均可影响患者生存质量( $P<0.05$ ,或 $P<0.01$ )。而通过多元回归分析得出,焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是老年FD患者生存质量的影响因素。既往有研究表明<sup>[11,12]</sup>,精神心理因素和消化系统疾病关系最为密切。本研究也分析得出老年FD患者焦虑、抑郁是影响生存质量的重要危险因素。因此,在临床工作中要及早做好干预,调节患者心理状态,让患者树立信心战胜疾病。

表 1 134例老年FD患者FDDQL评分情况(mean ± SD, 分)

项目	评分
日常活动	75.48 ± 7.23
忧虑	54.73 ± 9.82
饮食	62.51 ± 8.65
睡眠	64.23 ± 11.36
不适	63.78 ± 7.24
健康感觉	45.61 ± 9.57
疾病控制	47.38 ± 10.36
压力	48.52 ± 8.73
总分	57.62 ± 8.16

FD: 功能性消化不良; FDDQL: 功能性消化不良生存质量量表.

表 2 老年FD患者生存质量的单因素分析

项目	n	FDDQL得分	F值	P值	
性别	男	76	63.56 ± 10.82	-2.384	0.018
	女	58	59.84 ± 9.74		
病程(年)	<1	26	52.89 ± 6.75	26.897	<0.001
	1-5	62	58.90 ± 6.12		
	>5	48	65.02 ± 6.53		
SAS评分(分)	≤50	72	62.81 ± 6.02	15.982	<0.001
	>50	62	53.95 ± 4.93		
SDS评分(分)	≤53	50	59.27 ± 6.25	13.894	<0.001
	>53	84	52.08 ± 5.92		
自我效能(分)	≥98	64	62.37 ± 7.19	-5.281	<0.001
	<98	70	55.26 ± 6.81		
BMI	18.5-25	68	57.76 ± 6.92	0.147	0.862
	>25	66	56.31 ± 7.28		
是否饮酒	有	52	64.89 ± 7.02	-4.893	<0.001
	无	82	56.25 ± 6.54		
居住状况	与家人居住	84	59.16 ± 7.82	-2.784	<0.001
	独居	50	52.04 ± 7.93		
症状严重程度	轻	20	65.28 ± 6.13	36.924	<0.001
	中	68	59.30 ± 6.74		
	重	46	50.81 ± 5.96		
自我情绪调节	良好	30	61.02 ± 5.89	11.853	<0.001
	一般	48	57.83 ± 5.74		
是否规律运动	欠佳	56	54.90 ± 6.15	-3.872	<0.001
	是	62	60.27 ± 7.04		
	否	72	55.34 ± 6.95		

FD: 功能性消化不良; FDDQL: 功能性消化不良生存质量量表; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; BMI: 体质指数.

本研究还表明, FD的症状和病程也是生存质量的影响因素. 本研究中症状轻者20例, 生存质量评分较高, 而症状重者46例, 生存质量评分较低; 可见症状与生存质量成反比; 病程越短, 患者生存质量越差, 病程<1年者生存质量为52.89分±6.75分, 而病程>5年者生存质量为

65.02分±6.53分, 这可能与患者认知程度不同有一定关系. 因此, 在临床工作中要提前做好健康宣教, 采取积极有效的方法提高FD患者对疾病的认知度, 避免增加负面情绪.

自我效能是指个体在执行某一行为操作之前对自

表 3 老年FD患者一般资料与生存质量的相关性分析

项目	r值	P值
性别	0.147	0.004
SAS	-0.765	<0.001
SDS	-0.632	<0.001
自我效能	0.428	<0.001
BMI	0.256	0.007
饮酒史	0.128	0.001
病程	0.659	0.006
居住情况	0.179	0.002
症状严重程度	-0.613	<0.001
自我调节	-0.284	0.001
规律运动	0.215	0.028

FD: 功能性消化不良; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; BMI: 体质指数.

表 4 老年FD患者生存质量影响因素的多元回归分析

变量	$\beta$ 值	$\beta'$ 值	t值	P值
常数项	86.578	3.435	24.654	<0.001
焦虑	0.623	-0.367	-8.458	<0.001
症状严重程度	-3.785	-0.326	-11.4742	<0.001
病程	2.867	0.325	9.456	<0.001
自我效能	0.069	0.125	3.768	<0.001
抑郁	-0.145	-0.086	-2.012	<0.001

FD: 功能性消化不良.

己能在什么水平上完成该行为活动所具有的信念、判断或主体自我感受. 有研究表明<sup>[13-15]</sup>, 自我效能是FD患者生存质量的重要危险因素, 是机体活动和生存质量的病变过程. 本研究多元回归分析发现, 自我效能影响老年FD患者生存质量( $P<0.01$ ). 这可能与患者对自身疾病认知水平提升和自我管理能力增强有关系, 使患者能积极面对生活, 正确调节负面情绪, 从而提高生存质量.

本研究不足之处: (1)本研究仅仅对老年FD患者生存质量进行分析, 尚未对其餐后不适综合征和上腹疼痛综合征2个亚型进行亚组分析, 在今后的研究中有待完善; (2)本研究在进行单因素分析时, 尚未考虑患者生存环境这一影响因素, 在今后的研究中进一步深入细化研究; (3)本研究为单中心研究, 可能受地域差异的影响对生存质量的分析存在统计偏倚, 在今后工作中将进行多中心、多地域、多层次的研究; (4)尽管目前有临床报道老年FD患者生存质量, 但大多数均为单中心研究, 样本量也较小, 由于中国地域性差异很大, 本研究可代表金华市地区老年FD患者生存质量的统计结果为临床大数据提供客观数据.

综上所述, 老年FD患者生存质量影响因素较多, 而焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是重要危险因素, 在临床工作中应通过上述影响因素采取合理的干预以提高患者生存质量.

## 文章亮点

### 实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是临床常见疾病之一, 精神心理因素导致的躯体化是影响老年FD生存质量的危险因素. 因此, 对老年FD患者生存质量影响因素进行分析非常重要.

### 实验动机

对老年FD患者生存质量影响因素进行分析, 旨在为今后改善FD患者生存质量提供客观数据.

### 实验目标

旨在探讨金华市某三级医院老年FD患者生存质量及其影响因素分析.

### 实验方法

采用调查分析134例老年FD患者生存质量量表、心理健康状况量表及健康行为自我效能量表卷进行测评, 以为老年FD患者生存质量的影响因素提供客观依据。

### 实验结果

老年FD患者性别、焦虑评分、抑郁评分、自我效能、体质指数(body mass index, BMI)、饮酒史、病程、居住情况、症状严重程度、自我调节情绪及是否规律运动等均可影响患者功能性消化不良生存质量量表(functional digestive disorder quality of life questionnaire, FDDQL)( $P < 0.05$ , 或 $P < 0.01$ )。而性别、自我效能、BMI、饮酒史、病程、居住情况及规律运动等与FDDQL呈正相关; SAS、SDS评分, 症状严重程度及自我调节等与FDDQL呈负相关。通过多元回归分析发现, 焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是老年FD患者生存质量的影响因素。

### 实验结论

影响老年FD患者生存质量因素较多, 而焦虑、症状严重程度、病程、自我效能和抑郁是重要危险因素。

### 展望前景

通过分析老年FD患者生活质量的影响因素, 对采取合理的干预具有重要意义。

## 4 参考文献

- 1 李桂敏, 谭涛. 消痞五穴针刺疗法对老年功能性消化不良患者的胃动力学功能和生活质量的影响. *中华全科医学* 2017; 15: 2129-2132 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.12.038]
- 2 Herreros Martínez B, Almela Notari P, Amorós García C. Measuring health-related quality of life (HRQoL) in functional dyspepsia: is it really important? *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 7-9 [PMID: 29284270 DOI: 10.17235/reed.2017.5418/2017]
- 3 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]
- 4 Li QH. Effects of changing cognitive factors on the quality of life in patients with functional dyspepsia. *China Medical Abstracts (Internal Medicine)* 2017; 1: 41-42
- 5 Kim J, Park JW, Ko SJ, Jeon SH, Kim JW, Yeo I, Kim J.

- Effects of a Herbal Medicine, Yukgunja-Tang, on Functional Dyspepsia Patients Classified by 3-Dimensional Facial Measurement: A Study Protocol for Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: 2894507 [PMID: 28400841 DOI: 10.1155/2017/2894507]
- 6 Chung VCH, Wong CHL, Ching JYL, Sun WZ, Ju YL, Hung SS, Lin WL, Leung KC, Wong SYS, Wu JCY. Electroacupuncture plus standard of care for managing refractory functional dyspepsia: protocol of a pragmatic trial with economic evaluation. *BMJ Open* 2018; 8: e018430 [PMID: 29593017 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018430]
- 7 Ko SJ, Park JW, Leem J, Kapthuk TJ, Napadow V, Kuo B, Gerber J, Dimisko L, Yeo I, Lee J, Kim J. Influence of the patient-practitioner interaction context on acupuncture outcomes in functional dyspepsia: study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 363 [PMID: 28709452 DOI: 10.1186/s12906-017-1869-y]
- 8 Chiarioni G, Pesce M, Fantin A, Sarnelli G. Complementary and alternative treatment in functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 5-12 [PMID: 29435308 DOI: 10.1177/2050640617724061]
- 9 Shetty AJ, Balaraju G, Shetty S, Pai CG. Quality of life in dyspepsia and its subgroups using EQ-5D (EuroQol) questionnaire. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23: 112-116 [PMID: 28361842 DOI: 10.4103/sjg.SJG\_487\_16]
- 10 Hantoro IF, Syam AF, Mudjaddid E, Setiati S, Abdullah M. Factors associated with health-related quality of life in patients with functional dyspepsia. *Health Qual Life Outcomes* 2018; 16: 83 [PMID: 29720190 DOI: 10.1186/s12955-018-0913-z]
- 11 陈赛庆. PDCA循环护理管理模式在伴有功能性消化不良脑梗死患者中的临床应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1486-1490 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i16.1486]
- 12 Bonnert M, Olén O, Lalouni M, Hedman-Lagerlöf E, Särnholm J, Serlachius E, Ljótsson B. Internet-Delivered Exposure-Based Cognitive-Behavioral Therapy for Adolescents With Functional Abdominal Pain or Functional Dyspepsia: A Feasibility Study. *Behav Ther* 2019; 50: 177-188 [PMID: 30661558 DOI: 10.1016/j.beth.2018.05.002]
- 13 Yang JW, Zhang LW, Shi GX, Du Y, Wang J, Zhao JJ, Cao Y, Tu JF, Zhang S, Tan C, Chen SS, Liu CZ. Acupuncture for postprandial distress syndrome (APDS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 537 [PMID: 29132415 DOI: 10.1186/s13063-017-2285-9]
- 14 Potter MDE, Wood NK, Walker MM, Jones MP, Talley NJ. Proton pump inhibitors and suppression of duodenal eosinophilia in functional dyspepsia. *Gut* 2019; 68: 1339-1340 [PMID: 29982192 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316878]
- 15 Yamawaki H, Futagami S, Wakabayashi M, Sakasegawa N, Agawa S, Higuchi K, Kodaka Y, Iwakiri K. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9: 23-32 [PMID: 29344328 DOI: 10.1177/2040622317725479]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## 基于Wexner评分系统的综合护理干预对缺血性脑卒中合并便秘患者便秘症状及生活质量的影响分析

贾苹苹

贾苹苹, 浙江省义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

贾苹苹, 主要从事临床护理工作。

作者贡献分布: 本文由贾苹苹独立完成。

通讯作者: 贾苹苹, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院. [jppyiwu@126.com](mailto:jppyiwu@126.com)  
电话: 0579-85209624

收稿日期: 2019-10-16

修回日期: 2019-11-07

接受日期: 2019-11-12

在线出版日期: 2019-11-28

### Effects of comprehensive nursing intervention based on Wexner scoring system on constipation symptoms and quality of life in patients with ischemic stroke complicated with constipation

Ping-Ping Jia

Ping-Ping Jia, Nurse Practitioner, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ping-Ping Jia, Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. [jppyiwu@126.com](mailto:jppyiwu@126.com)

Received: 2019-10-16

Revised: 2019-11-07

Accepted: 2019-11-12

Published online: 2019-11-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Stroke patients have a variety of complications, among which constipation has an incidence of up to 30% to

60%, seriously affecting the quality of life of patients. Therefore, it is particularly important to implement reasonable nursing intervention for stroke patients. In this study, the Wexner scoring system was used for comprehensive nursing intervention for patients with ischemic stroke complicated with constipation to provide reference for clinical treatment of these patients.

#### AIM

To evaluate the effects of comprehensive nursing intervention based on Wexner scoring system on constipation symptoms and quality of life in patients with ischemic stroke complicated with constipation.

#### METHODS

Eighty patients with ischemic stroke treated at Yiwu Central Hospital from June 2017 to June 2019 were included and randomly divided into either a control group or an observation group ( $n = 40$  each). Both groups were given routine care, such as psychological counseling, dietary guidance, health education, medication guidance, and exercise intervention. The observation group was additionally given comprehensive nursing intervention based on the Wexner scoring system. Constipation symptoms and quality of life scores were compared between the two groups.

#### RESULTS

The defecation frequency, defecation difficulty, sensation of incomplete evacuation, pain, defecation time, assisted defecation, and defecation failure after intervention in the two groups were all significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and these indexes after intervention were significantly lower in the observation than in the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the scores before intervention, the scores of physiological function, physiological function, physical pain, overall

health, vitality, social function, emotional function, and mental health increased significantly after intervention in both groups ( $P < 0.05$ ), and these scores after intervention were significantly better in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention based on the Wexner scoring system can effectively improve the constipation symptoms of patients with ischemic stroke combined with constipation and improve their quality of life.

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

Key Words: Wexner scoring system; Comprehensive nursing intervention; Ischemic stroke; Constipation; Quality of life

Ping-Ping Jia. Effects of comprehensive nursing intervention based on Wexner scoring system on constipation symptoms and quality of life in patients with ischemic stroke complicated with constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(22): 1402-1406  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1402.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1402>

## 摘要 背景

脑卒中患者会出现多种并发症, 尤其便秘发生率较高, 达30%-60%, 严重影响患者生活质量. 因此, 对脑卒中患者实施合理的护理干预尤为重要. 本研究采用Wexner评分系统对缺血性脑卒中合并便秘患者进行综合护理干预, 以为临床治疗提供参考价值.

## 目的

基于Wexner评分系统探讨综合护理干预对缺血性脑卒中合并便秘患者便秘症状及生活质量的影响分析.

## 方法

选取2017-06/2019-06在浙江省义乌市中心医院住院治疗的缺血性脑卒中患者80例为研究对象, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表随机分为对照组和观察组各40例. 对照组在常规治疗的基础上给予常规护理, 如心理疏导、饮食指导、健康宣教、用药指导及运动干预等. 观察组在对照组基础上采用Wexner评分系统进行综合护理干预. 干预后观察2组患者便秘症状改善情况及生活质量评分情况.

## 结果

2组干预后大便次数、大便困难、排空不净感、疼痛、排便时间、协助排便、排便失败等评分均较治疗前降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且观察组明显低于对照组( $P < 0.05$ ); 而2组患者病程比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ). 与干预前比较, 干预后2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命

活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分均增加( $P < 0.05$ ); 且干预后观察组评分明显优于对照组( $P < 0.05$ ).

## 结论

基于Wexner评分系统的综合护理干预能有效改善缺血性脑卒中合并便秘患者的便秘症状, 提高生活质量, 值得临床借鉴.

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

关键词: Wexner评分系统; 综合护理干预; 缺血性脑卒中; 便秘; 生活质量

**核心提要:** 便秘已成为影响脑卒中患者生活质量的常见并发症之一, 发病率逐年上升, 病情严重者将增加脑卒中患者发病率, 二者相互影响. 因此, 对脑卒中便秘患者采取合理的护理干预尤为重要.

贾苹苹. 基于Wexner评分系统的综合护理干预对缺血性脑卒中合并便秘患者便秘症状及生活质量的影响分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(22): 1402-1406

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i22/1402.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i22.1402>

## 0 引言

近年来, 脑卒中已经成为我国致残和死亡原因的首要疾病, 发病率呈逐年上升趋势, 严重危害人们的生命健康<sup>[1]</sup>. 脑卒中后会出现多种神经系统症状, 如肢体运动障碍、语言障碍和认知功能障碍等<sup>[2]</sup>. 但有研究表明<sup>[3]</sup>, 部分患者会出现非神经系统并发症, 如感染、静脉血栓和吞咽障碍、消化道出血及便秘等消化系统症状, 尤其便秘发生率高达30%-60%, 严重影响患者生活质量<sup>[4]</sup>. 本研究采用Wexner评分系统对缺血性脑卒中合并便秘患者进行综合护理干预, 效果满意. 现报道如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2019-06在浙江省义乌市中心医院住院治疗的缺血性脑卒中患者80例为研究对象, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表随机分为对照组和观察组各40例. 对照组男24例, 女16例; 年龄56-70岁, 平均62.1岁±7.6岁. 观察组男22例, 女18例; 年龄56-74岁, 平均63.4岁±7.9岁. 2组患者性别、年龄、疾病严重程度等资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性. 缺血性脑卒中诊断均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》中标准<sup>[5]</sup>, 并经头部CT或(和)MRI检查证实. 便秘诊断符合罗马IV标准<sup>[6]</sup>. 纳入标准: (1)均符

合上述诊断标准; (2)急性发病, 存在神经系统缺损症状; (3)经患者或家属知情同意者; (4)均经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)医源性或颅脑外伤并发脑梗死; (2)有其他颅内病变, 或严重老年痴呆者; (3)肠道有器质性病变者; (4)无症状性脑梗死; (5)有影响肢体功能的骨关节疾病; (6)患者脑卒中前存在便秘者; (7)依从性差者.

## 1.2 方法

1.2.1 对照组: 在常规治疗的基础上给予常规护理, 如心理疏导、饮食指导、健康宣教、用药指导及运动干预等.

1.2.2 观察组: 在对照组基础上进行综合护理干预. 具体如下: (1)养成定时排便习惯: 加强对患者及家属的健康宣教, 了解和掌握便秘的基本知识, 每天定时养成排便习惯, 最好在早餐后30 min, 因为进食后食物入胃后引起“胃肠反射”, 促进胃肠蠕动, 出现蠕动波, 易于产生排便反射, 促进排便; (2)养成正确的排便姿势: 排便姿势本身是一种反射性活动, 正确的排便姿势可增强条件反射促进排便. 要求患者每天排便时采取蹲姿, 蹲姿时耻骨直肠肌完全放松, 肛肠角角度增大, 排便使用力气小, 容易排便. 而马桶坐姿时耻骨直肠肌不够放松, 肛肠角角度受压减小, 排便使用力气大, 排便困难. 或使用马桶坐姿时, 要双脚垫高, 身体前倾, 呈蹲姿式排便; (3)养成良好的排便习惯: 排便时注意力要集中, 克服看手机看报纸、听广播等不良习惯, 尽量缩短排便时间; (4)养成良好的饮食习惯: 要求患者饮食以粗粮为主, 不能偏食. 养成能吃五谷杂粮, 蔬菜果肉的习 惯. 因为粗粮、蔬菜中含有大量的纤维素. 纤维素对形成粪便, 吸收水分, 防止粪便干燥, 以及刺激胃肠蠕动, 促进排便等均有重要作用. 如果食物过于精细则易造成便秘. 如果偏食, 尤以过食辛温燥热之品, 如喜食辣椒等, 可使肠胃积热, 损伤肠中津液水分而造成便秘; (5)养成良好的运动习惯: 要求患者适当散步, 或做健身操, 对于卧床患者可由家属协助进行肢体运动康复训练, 增强胃肠蠕动, 促进排便; (6)养成腹部按摩的习惯: 要求患者或家属协助进行腹部顺时针按摩, 按摩时双手示指、中指、无名指重叠在腹部, 根据结肠走行方向, 由升结肠向横结肠, 降结肠至乙状结肠做环形按摩, 刺激结肠蠕动, 增加腹内压, 促进排便; (7)特定穴位按摩: 2次/d, 早晚一次. 取足三里、中脘、合谷穴、天枢, 每穴按摩2 min. 按摩时用拇指指腹按压各穴位, 按压力量由轻到重, 以患者局部出现酸、胀、麻、痛为度, 按摩频率200次/min, 由家属协助按摩. 2组患者均干预2 wk.

1.2.3 观察指标: 观察2组患者便秘症状改善情况及生活

质量评分情况. (1)Wexner评分系统主要由大便次数、困难、排空、疼痛、排便时间、协助排便、排便失败、病史8项内容组成<sup>[7]</sup>, 除协助排便按照0-2分分级评分, 其余各项根据0-4分分级评分, 总分为30分. (2)生活质量评分采用SF-36量表<sup>[8]</sup>, 共有8个维度, 即生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力, 社会功能, 情感职能、精神健康. 分数越高生活质量越好. 分别制作量表, 在干预前后进行评分, 然后计算每个(项)维度的总和, 加权求平均值, 最后得分即为各(项)维度得分.

**统计学处理** 采用SPSS 23.0软件包进行统计学分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较.  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 2组患者便秘症状评分比较 2组干预后大便次数、大便困难、排空不净感、疼痛、排便时间、协助排便、排便失败等评分均较治疗前降低, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 且观察组明显低于对照组( $P<0.05$ ); 而2组患者病程比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1).

2.2 2组患者干预后生活质量评分 与干预前比较, 干预后2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分均增加( $P<0.05$ ); 且干预后观察组评分明显优于对照组( $P<0.05$ )(表2).

## 3 讨论

便秘是缺血性脑卒中患者常见并发症之一, 近年来已备受广大医护工作中的关注. 既往研究表明<sup>[9,10]</sup>, 新入院脑卒中患者便秘发病率高达33%, 入院后第2天便秘发病率高达40%, 对于长期卧床者发病率更高, 达90%. 脑卒中并发便秘的原因可能与长期卧床, 肢体活动受限, 排便习惯改变, 饮食结构改变, 膳食纤维摄入减少, 肠蠕动减弱, 体质下降, 排便力减弱等因素有关. 便秘不仅影响患者生活质量, 而且用力排便时腹压增大, 引起血压和颅内压增高, 可能导致再出血加重脑卒中的发生<sup>[11,12]</sup>. 因此, 对便秘患者采取合理的干预尤为重要.

本研究结果表明, 基于Wexner评分系统的护理干预后能明显改善观察组患者的便秘情况( $P<0.05$ ), 提高生活质量( $P<0.05$ ). 主要从养成定时排便习惯、养成正确的排便姿势、养成良好的排便习惯、养成良好的饮食习惯和运动习惯、养成腹部按摩的习惯及特定穴位按摩等方面进行. 国外有学者研究发现<sup>[13]</sup>, 脑卒中发生后便秘后严重影响患者生活质量, 且脑卒中病情程度和便秘程度呈正相关. 国内有学者研究表明<sup>[14,15]</sup>, 腹部按摩



表 1 2组患者干预前后便秘症状评分比较( $n = 40$ , mean  $\pm$  SD, 分)

组别		大便次数	大便困难	排空不净感	腹痛	排便时间	协助排便	排便失败	病史(病程)
对照组	干预前	3.02 $\pm$ 0.64	2.65 $\pm$ 0.54	2.78 $\pm$ 0.56	1.76 $\pm$ 0.53	2.95 $\pm$ 0.53	1.65 $\pm$ 0.24	2.14 $\pm$ 0.56	2.30 $\pm$ 0.49
	干预后	2.12 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>	2.01 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	1.94 $\pm$ 0.44 <sup>a</sup>	1.17 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>	2.14 $\pm$ 0.44 <sup>a</sup>	0.87 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	1.67 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>	
观察组	干预前	3.04 $\pm$ 0.71	2.68 $\pm$ 0.56	2.85 $\pm$ 0.55	1.78 $\pm$ 0.54	2.96 $\pm$ 0.54	1.66 $\pm$ 0.29	2.15 $\pm$ 0.63	2.31 $\pm$ 0.52
	干预后	1.25 $\pm$ 0.53 <sup>ac</sup>	1.16 $\pm$ 0.33 <sup>ac</sup>	1.18 $\pm$ 0.43 <sup>ac</sup>	0.68 $\pm$ 0.27 <sup>ac</sup>	1.08 $\pm$ 0.37 <sup>ac</sup>	0.26 $\pm$ 0.13 <sup>ac</sup>	0.79 $\pm$ 0.29 <sup>ac</sup>	

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与干预前相比; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与对照组相比。

表 2 2组患者干预后生活质量评分比较( $n = 40$ , mean  $\pm$  SD, 分)

组别		生理功能	生理职能	躯体疼痛	总体健康	生命活力	社会功能	情感职能	精神健康
对照组	干预前	62.56 $\pm$ 11.65	43.84 $\pm$ 11.51	46.34 $\pm$ 10.63	50.78 $\pm$ 9.35	56.68 $\pm$ 7.56	55.43 $\pm$ 10.02	4.76 $\pm$ 2.83	57.56 $\pm$ 9.38
	干预后	74.72 $\pm$ 10.13 <sup>a</sup>	53.74 $\pm$ 10.28 <sup>a</sup>	57.45 $\pm$ 9.28 <sup>a</sup>	61.36 $\pm$ 8.36 <sup>a</sup>	67.29 $\pm$ 6.37 <sup>a</sup>	65.45 $\pm$ 9.62 <sup>a</sup>	16.33 $\pm$ 5.12 <sup>a</sup>	66.51 $\pm$ 7.34 <sup>a</sup>
观察组	干预前	61.98 $\pm$ 10.25	42.95 $\pm$ 11.48	47.92 $\pm$ 10.32	50.83 $\pm$ 9.37	56.89 $\pm$ 7.32	54.64 $\pm$ 10.52	4.68 $\pm$ 2.57	56.92 $\pm$ 9.58
	干预后	86.69 $\pm$ 9.56 <sup>ac</sup>	73.56 $\pm$ 9.63 <sup>ac</sup>	74.82 $\pm$ 9.53 <sup>ac</sup>	74.56 $\pm$ 7.66 <sup>ac</sup>	74.36 $\pm$ 6.43 <sup>ac</sup>	75.43 $\pm$ 8.26 <sup>ac</sup>	27.39 $\pm$ 4.28 <sup>ac</sup>	74.69 $\pm$ 7.62 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与干预前相比; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与对照组相比。

和特定穴位按摩能改善便秘症状的发生。本研究腹部按摩主要是根据结肠的解剖位置和走行进行按摩,以更好促进肠道蠕动功能。特定穴位主要有足三里穴,属足阳明胃经,主治胃肠病证,能燥化脾湿,生发胃气;中脘属任脉穴,胃之募穴,主治胃痛、呕吐、呃逆等症,有和胃健脾之效;合谷属手阳明大肠经穴,有调理肠胃,宽中理气之效;天枢属于足阳明胃经,是手阳明大肠经募穴,为腹泻要穴,升降清浊之枢纽,可治疗胃肠道疾病;诸穴共用可促进胃肠道蠕动功能,改善便秘。既往研究也发现Wexner评分系统和SF-36生活质量量表具备较好的信度和效度,值得临床推广应用。

本研究结果也表明,Wexner评分系统和SF-36生活质量量表同样较好地适用于缺血性脑卒中便秘患者。因此在护理工作中应重视循证医学证据,重视排便习惯、排便姿势、健康教育、饮食指导、肢体功能锻炼及腹部按摩等工作,针对患者进行个体化干预,能有效改善患者便秘症状,从而提高生活质量。

## 文章亮点

### 实验背景

脑卒中患者便秘是常见并发症之一,发病率逐年上升,高达30%-60%,严重影响患者生活质量,甚至加重脑卒中发生率。因此本研究采用Wexner评分系统对缺血性脑卒中合并便秘患者进行综合护理干预,以为临床治疗提供参考价值。

### 实验动机

为脑卒中便秘患者临床护理方法提供新的思路。

### 实验目标

通过采用Wexner评分系统对缺血性脑卒中合并便秘患者实施综合护理干预提供新方法。

### 实验方法

采用随机对照研究进行分组研究,对照组在常规治疗的基础上给予常规护理,如心理疏导、饮食指导、健康宣教、用药指导及运动干预等。观察组在对照组基础上采用Wexner评分系统进行综合护理干预。

### 实验结果

观察组患者大便次数、大便困难、排空不净感、疼痛、排便时间、协助排便、排便失败等评分均降低( $P < 0.05$ ),且观察组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分均增加( $P < 0.05$ )。

### 实验结论

基于Wexner评分系统的综合护理干预能有效改善缺血性脑卒中合并便秘患者的便秘症状,提高生活质量,值得临床医护人员借鉴和推广。

### 展望前景

针对便秘患者采用新的方法进行评分和干预是值得研

究的课题.

#### 4 参考文献

- 1 黄萍, 张彩艳. 缺血性脑卒中后便秘相关因素的分析评价及护理. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3365-3368 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i22.3365]
- 2 乔静平. 护理干预对急性缺血性脑卒中患者便秘的效果观察. *基层医学论坛* 2015; 24: 3434-3435
- 3 吴琼, 梁爽, 王一沙. 老年脑卒中合并认知障碍患者恢复期便秘症状表现调查. *中国老年保健医学* 2017; 15: 56,59 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4860.2017.05.021]
- 4 孙倩. 护理干预对维持性血液透析便秘患者便秘情况、睡眠质量及生活质量的影响作用. *世界华人消化杂志* 2017; 15: 1422-1426 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i15.1422]
- 5 姜楠. 脐疗联合耳穴压豆治疗缺血性脑卒中恢复期脾肾两虚型便秘的效果. *中国当代医药* 2019; 26: 120-123 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2019.06.038]
- 6 Watson KL Jr, Kim SC, Boyle BM, Saps M. Prevalence and Impact of Functional Abdominal Pain Disorders in Children With Inflammatory Bowel Diseases (IBD-FAPD). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 212-217 [PMID: 27906801 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001479]
- 7 郁彩霞. 对脑卒中并发便秘患者进行针对性护理对其便秘症状的影响. *当代医药论丛* 2017; 15: 270-271 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2017.24.194]
- 8 Camara-Lemarroy CR, Ibarra-Yruegas BE, Gongora-Rivera F. Gastrointestinal complications after ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2014; 346: 20-25 [PMID: 25214444 DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.027]
- 9 Mahmood S, Farooqui SM, Madhoun MF. Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 819-826 [PMID: 29847488 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001175]
- 10 涂小花, 邓阳丹, 梁彩琼, 马运连, 郑妙云. 实施护理干预对脑卒中便秘患者认知功能的效果分析. *中国医药科学* 2017; 7: 81-83 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2017.07.024]
- 11 Zhang T, Wang G, Li B, Wang L, Guo J, Hu J, Du X, Hong Q, Sun J, Liu C. Effect of acupuncture for constipation after ischemic stroke: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 454 [PMID: 30134942 DOI: 10.1186/s13063-018-2750-0]
- 12 Liu Z, Ge Y, Xu F, Xu Y, Liu Y, Xia F, Lin L, Chen JDZ. Preventive effects of transcutaneous electrical acustimulation on ischemic stroke-induced constipation mediated via the autonomic pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315: G293-G301 [PMID: 29746169 DOI: 10.1152/ajpgi.00049.2018]
- 13 Ren J, Li X, Sun J, Han M, Yang GY, Li WY, Robinson N, Lewith G, Liu JP. Is traditional Chinese medicine recommended in Western medicine clinical practice guidelines in China? A systematic analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e006572 [PMID: 26041487 DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006572]
- 14 Felberg RA, Naidech AM. The 5 Ps of acute ischemic stroke treatment: parenchyma, pipes, perfusion, penumbra, and prevention of complications. *South Med J* 2003; 96: 336-342 [PMID: 12916550 DOI: 10.1097/01.SMJ.0000063573.56033.A6]
- 15 Li J, Yuan M, Liu Y, Zhao Y, Wang J, Guo W. Incidence of constipation in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7225 [PMID: 28640117 DOI: 10.1097/MD.0000000000007225]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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](mailto: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t1/2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),  $\rho$  (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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *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*M*<sub>r</sub> 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*<sub>r</sub> (*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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*<sub>r</sub>明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>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 $1 \times 10^3$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*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志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人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350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 $P$ 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

#### 3 讨论

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

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … . 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ ; 第3套为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ .  $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 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<sup>[8]</sup>. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

## 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8242  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto: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

2019年12月8日 第27卷 第23期 (Volume 27 Number 23)



**23 / 2019**

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

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

世界华人消化杂志

https://www.wjgnet.com

二零一九年十二月八日

第二十七卷

第二十三期

Springer

**述评**

1407 肝细胞癌切除术后复发的原因与防治策略

秦建民

**基础研究**

1419 miR-10a-5p敲低通过靶向THBS2抑制胃癌细胞的生长和转移

任玲玲, 王立明, 朱雅碧

1427 miR-637靶向ERBB3对胃癌细胞迁移、侵袭及凋亡的影响及分子机制研究

何孝明, 王金鑫, 杨剑

**文献综述**

1436 粪便钙卫蛋白在结直肠癌中的研究进展

陈宗冉, 刘刚

1441 肠碱性磷酸酶在肠黏膜屏障中的作用

万军, 田忠, 姚柏宇, 刘翀, 何静妮, 殷鑫, 史旻

1446 肠道菌群和免疫系统的发育相关性进展

王菲菲, 杨泽俊, 朱敏佳, 狄治杉, 尚宏伟, 徐敬东

**研究快报**

1454 老年胃食管反流患者睡眠质量与心理状态和生活质量的相关性分析

童丽琴

**病例报告**

1460 门静脉-肠系膜上静脉广泛栓塞1例并文献复习

霍晓霞, 牛巍巍, 赵亦雯, 张晓岚

## 消 息

- 1426 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1435 《世界华人消化杂志》正文要求  
1459 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1464 《世界华人消化杂志》栏目设置

## 封面故事

王凯峰, 男, 医学博士, 副主任医师, 兼职副教授, 硕士生导师. 上海交通大学医学院附属仁济医院宁波医院肿瘤科执行主任. 中国抗癌协会青年理事, 中国抗癌协会中西医结合肿瘤专委会秘书长, 浙江省数理医学学会副秘书长、理事, 数理医学平台主任委员. 先后负责科研项目10项. 作为通讯及第一作者SCI及核心论文23篇, 参与专著编写1部. 专利1项. 擅长恶性肿瘤的姑息治疗、微创治疗、特别是在中晚期消化道肿瘤方面有深入研究及诊治经验. 对癌症疼痛、肿瘤营养支持等方面也有较高造诣.

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2019-12-08

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>

## 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](mailto: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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

## 制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

## 特别声明

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

## 定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 23 Dec 8, 2019

**EDITORIAL**

1407 Postoperative recurrent factors and therapeutic and preventive strategies for hepatocellular carcinoma

*Qin JM***BASIC RESEARCH**

1419 Knockdown of miR-10a-5p inhibits gastric cancer cell growth and metastasis by targeting THBS2

*Ren LL, Wang LM, Zhu YB*

1427 MiR-637 inhibits cell migration and invasion and promotes apoptosis in gastric cancer cells by targeting ERBB3

*He XM, Wang JX, Yang J***REVIEW**

1436 Fecal calprotectin and colorectal cancer

*Chen ZR, Liu G.*

1441 Role of intestinal alkaline phosphatase in intestinal mucosal barrier

*Wan J, Tian Z, Yao BY, Liu C, He JN, Yin X, Shi Y.*

1446 Correlation between intestinal flora and gut immune system development

*Wang FF, Yang ZJ, Zhu MJ, Di ZS, Shang HW, Xu JD***RAPID COMMUNICATION**

1454 Correlation of sleep quality with mental state and quality of life in elderly patients with gastroesophageal reflux

*Tong LQ***CASE REPORT**

1460 Portal vein thrombosis with superior mesenteric venous thrombosis: A case report and review of the literature

*Huo XX, Niu WW, Zhao YW, Zhang XL*

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wang Kai-Feng, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Renji Hospital (Ningbo campus), Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No. 1155 Binhaier Road, Ningbo 310000, Zhejiang Province, China

**Indexed/Abstracted by**

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

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*  
 English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** December 8, 2019

**NAME OF JOURNAL**

*World Chinese Journal of Digestology*

**ISSN**

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

**EDITOR-IN-CHIEF**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**EDITORIAL BOARD MEMBERS**

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

**EDITORIAL OFFICE**

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

**PRODUCTION CENTER**

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

**PRINT SUBSCRIPTION**

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

**COPYRIGHT**

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

**SPECIAL STATEMENT**

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

**INSTRUCTIONS TO AUTHORS**

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

## 肝细胞癌切除术后复发的原因与防治策略

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: 本文由秦建民独立完成.

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](mailto:jianminqin@yahoo.com)  
电话: 021-81887682

收稿日期: 2019-08-02

修回日期: 2019-09-02

接受日期: 2019-09-03

在线出版日期: 2019-12-08

### Postoperative recurrent factors and therapeutic and preventive strategies for hepatocellular carcinoma

Jian-Min Qin

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

Corresponding author: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, No. 700, North Moyu Road, Shanghai 201805, Shanghai, China. [jianminqin@yahoo.com](mailto:jianminqin@yahoo.com)

Received: 2019-08-02

Revised: 2019-09-02

Accepted: 2019-09-03

Published online: 2019-12-08

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in China. The recurrence rate is about 50% at 3 years and over 70% at 5 years after hepatectomy for HCC. The high recurrence rate seriously affects the curative effect and long-term

survival of patients with HCC, and is the primary cause of death after operation. Postoperative recurrence of HCC is a complex multi-step, multi-factorial process involving three factors: the body, microenvironment, and tumor tissue, which include body immunity, local pH value, interstitial pressure, vascular osmotic pressure, inflammatory reaction, tumor cell adhesion, extracellular matrix degradation, cell migration, cell proliferation, and tumor angiogenesis. HCC recurrence is closely related to abnormal gene expression and related molecular function changes, but the molecular mechanism has not been fully elucidated. How to treat the recurrence of HCC after operation directly affects the prognosis of patients with HCC, and treatments include reoperation, liver transplantation, local minimally invasive treatment, radiotherapy, molecular targeted drugs, immunotherapy, and traditional Chinese medicine treatment. It is difficult to cure or control tumor progression by a single therapy. Two or more therapeutic methods need to be combined organically to achieve a synergistic therapeutic effect. According to the specific situation of patients with HCC, it is key to analyze the individual characteristics of patients, to combine the clinical experience of clinicians and the best evidence, to adopt the individualized treatment plan, and to choose the appropriate treatment methods. For HCC patients with high-risk factors for recurrence, selecting the appropriate treatment is important to reduce the recurrence of HCC after operation and prolong the survival of patients.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Recurrence; Factors; Treatment; Prevention

Qin JM. Postoperative recurrent factors and therapeutic and preventive strategies for hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(23): 1407-1418

## 摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上常见的恶性肿瘤之一, HCC切除术后3年复发率约为50%, 5年复发率超过70%, 居高不下的复发率严重影响HCC患者手术疗效和长期生存, 是导致HCC患者术后死亡的首要原因. HCC术后复发是一个多步骤、多环节、多因素和多分子参与的复杂过程, 涉及机体、微环境和肿瘤组织三个方面因素, 包括机体免疫力、局部pH值、间质压力、血管渗透压、炎症反应、肿瘤细胞黏附、细胞外基质降解、细胞迁移、细胞增殖和肿瘤血管形成等, 与多个基因表达异常和相关分子功能改变密切相关, 但HCC术后复发的分子机制仍未完全阐明, 需要更深入的研究. HCC术后复发如何治疗直接影响HCC患者预后, 涉及再次手术、肝移植、局部微创治疗、放疗、分子靶向药物、免疫和中医药治疗, 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. 针对患者的具体情况, 分析其个体特性, 结合临床医生的临床经验和最佳证据, 采取个体化的治疗方案, 选择合适的治疗方法是提高疗效的关键. 对于存在高危复发因素的HCC患者, 术后选择适当的治疗方法预防HCC复发, 是降低HCC术后复发率, 延长患者生存期的重要措施, 才能使术后HCC患者最大程度获益.

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

关键词: 肝细胞癌; 复发; 原因; 治疗; 预防

**核心提要:** 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)术后复发是一个多步骤、多环节的复杂过程, 与患者、肿瘤和相关分子功能异常密切相关. HCC术后复发治疗包括再次手术切除、肝移植、局部微创治疗、放疗、分子靶向药物、免疫和中医药治疗, 针对患者的具体情况, 采取个体化的治疗方案是提高疗效的关键. 对于存在高危复发因素的HCC患者, 术后选择适当的方法预防治疗, 是降低HCC术后复发率, 延长患者生存期的重要措施.

秦建民. 肝细胞癌切除术后复发的原因与防治策略. 世界华人消化杂志 2019; 27(23): 1407-1418

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1407.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i23.1407>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上常见的恶性肿瘤之一, 发病率居全球第五位, 死亡率为第三位<sup>[1]</sup>. HCC是我国第二大恶性肿瘤, 每年大约有30-40万

人死于HCC, 约占全球HCC病死率的51%<sup>[2]</sup>, HCC切除术后3年复发率约为50%, 5年复发率超过70%<sup>[3]</sup>. 小HCC术后5年复发率为40%-60%, 而大HCC术后5年复发率高达80%, 严重影响HCC患者预后<sup>[4]</sup>. HCC术后复发80%-90%源于肝内复发, 10%-20%为多中心发生, 复发性肝脏肿瘤75%来自手术残留或肝内转移灶导致的残癌生长, 属于单克隆起源, 25%来自残肝新生肿瘤细胞克隆性生长, 属于多克隆起源<sup>[5,6]</sup>. HCC术后复发分为早期(术后2年内)和晚期复发(2年以上), 早期复发肿瘤来源于原发肿瘤肝内转移, 而晚期复发肿瘤来源于剩余肝脏产生新的肿瘤, 早晚期复发的肿瘤生物学行为、临床进程、预后存在差异<sup>[7]</sup>. HCC术后复发转移有两个高峰, 第1个高峰出现在HCC根治术后1年, 而后呈下降趋势, 复发率维持在低水平, 第2个复发高峰出现在术后4年<sup>[8]</sup>. HCC术后1、2、3、4、5年累计复发率分别为43.3%、56.6%、66.2%、72.3%、72.3%; 术后1、2、3、4、5年逐年复发率分别为43.3%、25.2%、27.1%、24.3%、0%<sup>[9]</sup>. HCC术后1年内复发者1、3、5年生存率分别为75.7%、36.6%、28.3%, 显著低于2年后复发者(100%、92.2%、68.6%)<sup>[10]</sup>. HCC术后2年内死亡的主要原因是肿瘤的早期复发, HCC术后复发、转移是一个多步骤、多环节、多因素和多分子参与的复杂过程, 涉及机体、微环境和肿瘤组织三个方面因素, 包括机体免疫力、局部pH值、间质压力、血管渗透压、炎症反应、肿瘤细胞黏附、细胞外基质降解、细胞迁移、细胞增殖和肿瘤血管形成等, 与多个基因表达异常和相关分子功能改变密切相关. HCC术后复发与转移的分子机制仍未完全阐明, 居高不下的复发率严重影响HCC患者手术疗效和长期生存, 是导致HCC患者术后死亡的首要原因. 本文结合相关文献, 探讨HCC术后复发的原因及其防治策略.

## 1 HCC切除术后复发的原因

1.1 患者因素 与男性相比, 女性HCC患者术后复发率低, 有更好的预后, 可能与性激素受体差异性表达有关. 年轻HCC患者乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性率高, 肿瘤包膜不完整, 多呈浸润性生长, 术后复发机率高于年老患者<sup>[11]</sup>. 合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)肝硬化的HCC患者术后复发率显著高于无肝炎或肝硬化患者, 尤其HBV基因C型、HBV和HCV同时感染的HCC患者术后复发风险更高<sup>[12,13]</sup>. 有肝硬化HCC患者术后肿瘤复发风险是无肝硬化患者的2.79倍, 肝硬化是HCC患者术后中晚期复发的唯一危险因素<sup>[14,15]</sup>.

1.2 肿瘤因素 肿瘤直径<5 cm术后5年复发率为51.6%, 而肿瘤>5 cm术后5年复发率高达82.5%, 肿瘤>5 cm是HCC术后早期复发转移的危险因素<sup>[16,17]</sup>. 肿瘤数目>1个

HCC患者术后5年内几乎均出现肝内复发,与HCC多中心起源有关<sup>[18]</sup>. HCC微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)发生率为29%-45%, 瘤体越大癌栓形成率越高, 肿瘤直径 $\leq 3$  cm和 $> 3$  cm HCC的微血管癌栓发生率分别为6.9%和23.5%<sup>[19-21]</sup>. 肿瘤分化程度与发生MVI密切相关, 高分化HCC发生MVI为12%, 中分化HCC为29%, 低分化HCC高达50%, MVI是HCC术后早期复发的独立危险因素, 肿瘤 $> 2$  cm发生MVI对术后发生复发有预测作用<sup>[22,23]</sup>. MVI阳性HCC患者术后6 mo和1年肿瘤复发率分别为42.86%、51.02%, 术后1、3、5年累积生存率分别是86.5%、44.7%、35.8%; MVI阴性HCC患者术后6 mo和1年肿瘤复发率分别为22.06%、27.94%, 术后1、3、5年累积生存率分别是93.5%、84.5%、75.3% $(P<0.05)$ <sup>[24]</sup>. 与无血管侵犯者相比, 肿瘤血管侵犯的HCC术后早期复发风险为2.215倍, 肿瘤肝外侵犯患者的早期复发风险是无肝外侵犯患者的2.299倍<sup>[25]</sup>. 伴血管癌栓的HCC患者术后肿瘤复发风险是无血管癌栓的3.796倍<sup>[14]</sup>. 肿瘤包膜不完整的HCC患者术后早期转移复发率是肿瘤包膜完整的1.4倍<sup>[26]</sup>. 肿瘤间质比 $< 50\%$ 是HCC术后复发的高危因素<sup>[27]</sup>. 肿瘤直径、数目、卫星结节、脉管癌栓和血管侵犯等与HCC术后复发率呈正相关, 肿瘤分化程度等与肿瘤复发率呈负相关<sup>[28]</sup>.

**1.3 病毒因素** HBV或/和HCV感染的HCC患者在根治性切除术后较非肝炎病毒感染患者有较高的早期复发率, 且HBV合并HCV双重感染患者早期复发率更高, 提示HBV合并HCV感染使肝细胞恶变作用协同加强, 是促进HCC术后早期复发的重要因素<sup>[29-31]</sup>. 高水平的HBsAg和高病毒载量(HBV-DNA $\geq 2000$  IU/mL)是HBV相关HCC术后复发转移的独立危险因素<sup>[32]</sup>. 术后晚期复发与HBV活动引起的残肝持续炎症损害有关<sup>[33]</sup>.

**1.4 复发转移相关分子** 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、p53蛋白表达与肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)呈正相关, p53基因突变导致HCC组织中VEGF表达上调, 促进肿瘤血管生成和术后肿瘤复发和转移<sup>[34,35]</sup>. HCC组织Syk基因启动子甲基化发生率为29.7%, 与Syk基因启动子无甲基化相比, HCC患者术后复发转移发生率显著增高(73.7% vs 42.2%)<sup>[36]</sup>. 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)能调节肿瘤增殖, 促进肿瘤的侵袭和转移, 肝细胞生长因子受体在HCC细胞生长、侵袭和转移中具有重要作用<sup>[37]</sup>. E-钙黏素使肿瘤细胞相互粘附、不易脱落, E-钙黏素低表达促使肿瘤的复发和转移<sup>[38]</sup>. PKC- $\alpha$ 高表达的HCC患者术后3年累积复发率明显高于PKC- $\alpha$ 低表达者<sup>[39]</sup>. 整合素 $\alpha$ 和 $\beta$ 两个亚单位在HCC组织中表达较高时促进HCC复发转移. P和E选择素水平增高促进HCC细胞侵粘附, HCC术后具有较高的复发转移

率<sup>[40]</sup>. CD44促进肿瘤血管侵犯和波形蛋白的表达, 导致HCC术后复发转移<sup>[41]</sup>. 骨桥蛋白表达水平与HCC术后转移复发呈正相关<sup>[42]</sup>. 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3在HCC组织高表达, 促进术后肿瘤复发<sup>[43]</sup>. 与HCC术后复发转移正相关的分子: P16、H-ras、c-erbB-2、mdm-2、转化生长因子- $\alpha$ 、表皮生长因子受体、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、尿激酶型纤溶酶原激活剂、尿激酶型纤溶酶原激活剂受体、纤溶酶原激活物抑制因子-1、细胞间黏附分子-1、VEGF、血小板衍生内皮细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等; 与HCC术后复发转移负相关的分子: nm23-H1、KAL1、基质金属蛋白酶-2抑制剂、整合素 $\alpha 5$ 、E-钙黏素等<sup>[44,45]</sup>.

**1.5 治疗因素(术式、术中操作、术后治疗措施)** 与开放手术相比, 腹腔镜下HCC切除术可明显减少术中出血, 患者术后并发症少、恢复快, 但二者术后HCC复发率无明显差异<sup>[46,47]</sup>. HCC行规则性和非规则性肝切除术后1年复发率分别为24.14%、51.72%, 1年生存率分别为81.03%、63.79%, 差异显著 $(P<0.05)$ <sup>[48]</sup>. 手术操作对瘤体的挤压、肿瘤破裂可造成癌细胞脱落播散入血或腹腔, 肝切除量、术中失血量 $> 1000$  mL、输血量 $\geq 800$  mL是HCC术后复发的独立危险因素<sup>[49-51]</sup>. HCC肿瘤切除时, 随着肝门阻断次数及时间的增加, 肝脏损伤逐渐加重, 导致肝脏局部VEGF mRNA、MMP-9 mRNA表达上调, 增加HCC细胞的侵袭性及转移, 是HCC术后复发的独立影响因素<sup>[52]</sup>. 间歇性肝门阻断的HCC患者, 术后1、2年的肿瘤复发率分别29.1%和46.8%, 均明显高于对照组患者的18.7%和35.5%<sup>[53]</sup>. 中央型HCC与第一、二肝门及较大血管相邻较近, 限制了肿瘤切缘距离, 易发生门静脉和胆道的播散, 术后复发率高于外周型HCC<sup>[54]</sup>. HCC手术切缘阴性且距离大于1 cm的患者术后复发率明显低于切缘低于1 cm患者<sup>[55]</sup>. 术中淋巴结是否清扫与HCC术后复发尚无确切定论<sup>[56]</sup>. HCC术后预防性TACE能够及时发现90%以上微小残留灶, 癌细胞在术后增殖的速度远高于术前, 对抗癌药物的敏感性最高, TACE使肝脏局部化疗药物浓度高, 有效抑制微转移灶及手术遗留下的微小残留病灶, 防治术后肿瘤复发<sup>[57,58]</sup>. HCC患者术后行TACE预防性治疗1、2、3年的累积复发率分别为10%、45%、67.5%, 显著低于未行TACE预防治疗者(45.1%、66.2%、84.5%)<sup>[59]</sup>.

**1.6 其它** (1)精神因素: 术前焦虑、抑郁情绪进一步破坏HCC患者术后的细胞免疫功能, 增加术后肿瘤复发风险<sup>[60]</sup>; (2)低蛋白血症: HCC术后晚期复发的危险因素, 表明机体的营养状态参与了肿瘤的发生发展<sup>[61]</sup>; (3)性激素: HCC术后复发与性激素比例失衡及雄激素受体阳性表达有关<sup>[62]</sup>. HCC术后复发患者E2/T值在术后6 mo、12 mo时再次显著升高, 雌激素受体 $\beta$ 基因在



术后复发的HCC组织中显著高表达,参与HCC细胞增殖、RNA转录,表明HCC术后复发与性激素比例失衡有关<sup>[63,64]</sup>; (4)术前血液甲胎蛋白( $\alpha$ -fetoprotein, AFP): AFP mRNA阳性的HCC患者较AFP mRNA阴性的HCC患者术后更容易产生复发或远处转移,术前血AFP mRNA阳性的患者术后1、2、3年肿瘤复发率(58.3%、75%、100%)显著高于术前血AFP mRNA阴性的患者(23.6%、42.1%、68.4%),术前血AFP水平越高,术后早期复发率越高<sup>[65,66]</sup>; (5)血清脱- $\gamma$ -羧基凝血酶原(de-gamma-carboxyl prothrombi, DCP): 血清DCP $\geq$ 100 AU/L与HCC切除术后肿瘤复发密切相关,血清DCP $\geq$ 400 AU/L与血清DCP水平在100-400 AU/L比较,微血管浸润增加(62% vs 27%),且肿瘤恶性程度更高(38% vs 16%)<sup>[67]</sup>; (6)HCC干细胞: HCC组织中HCC干细胞具有自我更新、多向分化能力, HCC干细胞增殖的不受控性、分化不成熟性和对常规治疗方法的抵抗性,参与了HCC的发生、发展、转移和复发<sup>[68-70]</sup>. 术前外周血上皮细胞黏附因子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)阳性HCC细胞数目 $\geq$ 2个的患者较术前EpCAM阳性HCC细胞数目 $<$ 2个的患者具有更高的早期复发率,术前EpCAM阳性HCC细胞数目 $\geq$ 2个是患者术后HCC复发的独立危险因素<sup>[71]</sup>; (7)循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)手术前后CTC均阴性的HCC患者术后复发率为14.29%,术前后CTC均阳性组HCC患者的术后复发率为46.15%,术后CTC阴性患者术后复发率为17.65%,术后CTC阳性患者术后复发率为35.59%. 术后CTC检测阳性的HCC患者复发率显著高于阴性患者<sup>[72]</sup>; (8)炎性细胞: 中性粒细胞通过释放各类趋化因子促进肿瘤细胞增殖、侵袭转移和定植,帮助肿瘤细胞逃避免疫监视,而淋巴细胞在抑制肿瘤增殖和转移,肿瘤体积 $>$ 183.59 cm<sup>3</sup>、术前血清中性粒细胞/淋巴细胞比值 $>$ 2.215是HCC患者术后肿瘤复发的独立危险因素<sup>[73,74]</sup>; (9)MicroRNA: 是一类内源性非编码的小分子RNA,长度为21-23 nt,通过对靶基因转录后水平的负性调控作用,降低靶基因表达水平,参与调节肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡等多个生物学进程. 邓治亮等<sup>[75]</sup>采用microRNA芯片技术筛选出mir-144、mir-451、mir-486-5p、mir-602、mir-551b、mir-96、mir-502-3p与原发HCC术后早期复发密切相关. 促进HCC复发miRNA: miRNA-519a、miRNA-135a、miRNA-346; 抑制HCC复发miRNA: miRNA-214-3p、miRNA-30a、miRNA-589-5p、miRNA-126、miRNA-203、miRNA-630、miRNA-28-5p、miRNA-508-5p、miRNA-502-3p、miRNA-1258、miRNA-122. HCC组织中miRNA-9、miRNA-22、miRNA-155、miRNA-199a、miRNA-200a及miRNA-203,以及血液中miRNA-148a、miRNA-192是预测HCC总生存期的潜在预后指标<sup>[76]</sup>.

## 2 HCC切除术后复发的治疗

复发性HCC的治疗包括手术、局部消融、血管内介入、放疗等方法,治疗方法的选择应根据肿瘤生物学特征(部位、大小、数目、血管侵犯)、肝脏储备功能、残余肝体积以及病人的全身情况综合考虑.

2.1 手术切除 原发性HCC术后复发再次手术切除率为10%-31%,再次手术术后5年生存率为22%-83%,与首次切除相近,明显好于未治疗患者(2年生存率为7.3%)<sup>[77,78]</sup>. 术后复发HCC再切除适用于肿瘤单发或多发( $\leq$ 3个),无大血管侵犯,肝功能Child A级,无明显门静脉高压,残余肝体积应占标准肝体积的30%-40%以上,全身情况能够耐受手术的复发性HCC患者. 由于复发肿瘤部位、数目、剩余肝脏储备功能及前次手术引起的粘连等因素,导致复发性HCC再切除率仅为20%<sup>[77]</sup>. 复发性HCC患者再次手术切除,围手术期死亡率为1%,再切除术后1、3、5年存活率分别为75.8%、45.7%与37.5%,是复发性HCC最有效的治疗方法<sup>[79-81]</sup>. HCC术后复发时间、手术切缘、复发肿瘤最大径与血管侵犯是影响再次手术后疗效和预后的显著性影响因子<sup>[82]</sup>.

2.2 肝移植 对于肝功能Child B/C级,存在明显门静脉高压,残余肝体积占标准肝体积的30%以下,无血管侵犯和远处转移但不能耐受再次手术切除的术后复发性HCC,肝移植是最佳的有效治疗方法. 首次手术切除后肿瘤复发时间 $<$ 1年的复发性HCC行肝移植术后1、3、5年总生存率分别为47%、21%、21%,而首次切除后复发时间 $>$ 1年的复发性HCC行肝移植术后1、3、5年总生存率分别为81%、45%、45%,表明首次切除术后肿瘤复发时间间隔越长,肝移植术后预后较好<sup>[83]</sup>.

2.3 局部消融治疗 对于术后复发性HCC,患者存在严重的心、肺、肾和肝功能障碍,不能耐受手术,或受肿瘤大小、数目、部位、剩余肝脏体积等因素影响无法再次手术切除,或者有再次手术切除指证但患者/家属不愿意再次手术者,可以选择肿瘤局部消融治疗(包括微波、射频、冷冻、无水酒精、不可逆性电穿孔等). 局部消融治疗适用于单个复发肿瘤,最大径 $\leq$ 5 cm;或复发肿瘤数目 $\leq$ 3个,最大径 $\leq$ 3 cm,同时无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移的术后复发HCC. 尤其对于单发、直径 $\leq$ 3 cm复发肿瘤疗效类似于手术切除,避免再次手术,而且局部消融可以反复、多次治疗,能够最大限度地保护残余肝脏功能. 复发性HCC经局部射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗后1、3、5和10年总生存率分别为94.7%、65.1%、37.3%和33.4%<sup>[84,85]</sup>. 局部消融治疗对于不适合手术或不愿再次手术的复发性HCC患者是有效的治疗方法,疗效仅次于手术切除,但对于复发肿瘤邻近肝门、膈顶、胆囊、胃结肠、肝内

大血管等特殊部位, 肿瘤直径>5 cm, 数目>3个, 应慎重选择局部消融治疗, 以免引起大出血、胆漏、胃肠痿及癌残留等严重并发症。

**2.4 肝动脉栓塞化疗** 利用碘油、微球等栓塞剂栓塞肿瘤血管, 与肿瘤血管内注入化疗药物协同作用特点, 使肿瘤细胞缺血、缺氧、坏死、凋亡, 杀灭肿瘤细胞, 用于术后复发HCC的治疗。钟崇等<sup>[86]</sup>研究发现肝动脉栓塞化疗(transarterial chemoembolization, TACE)治疗术后复发性HCC中位生存期为18 mo, 1、3、5年生存率分别是为70%、18%和6.8%。TACE栓塞形成的血流阻断或减少使栓塞远端动脉压力降低与近端动脉的压力差增加, 迫使小血管开放, 以减少两者间的压力差; 另外栓塞造成肿瘤组织缺血、缺氧导致血管活性物质增加, 促使侧枝血管开放。肝外侧支供血动脉在3-4次TACE后出现率为17.9%, 5-6次TACE后高达56.4%, 侧枝循环和交通支的开放、异位血供的形成造成肿瘤供血血管栓塞不完全, 导致TACE难以完全杀灭肿瘤<sup>[87]</sup>。由于TACE疗效取决于肿瘤滋养血管丰富和栓塞程度, 肿瘤侧枝循环和交通支的开放, 残癌的存在、局部缺氧致残癌细胞及血管内皮细胞的增殖、激活HBV的复制等因素严重影响TACE疗效, 导致TACE后3、5年存活率显著低于手术切除和RFA治疗<sup>[88]</sup>。因此单一TACE治疗复发性HCC疗效受限, 需要与其它治疗方法联合才能提高疗效。

**2.5 TACE联合局部消融治疗** 由于单纯TACE治疗肿瘤的完全坏死率仅20%左右, 肿瘤直径<3 cm与3-5 cm行RFA治疗一次毁损率分别为87.5%、80%, 肿瘤局部复发率为13.6%, 病灶的残留是影响TACE和局部消融治疗疗效的主要障碍<sup>[89-91]</sup>。因此对于肿瘤数目>3个和/或最大直径>3 cm, 不适合手术切除的复发HCC患者宜采用多种微创方法联合治疗, TACE联合RFA可使残留肿瘤组织进一步坏死, 尤其对缺乏血供的肿瘤组织, RFA可直接通过高温杀伤肿瘤细胞, 增强TACE术后的疗效<sup>[92]</sup>。先行TACE使HCC组织大部分血流被阻断, 减少肿瘤血供, 而后行射频/微波治疗, 能够降低热消融治疗时血流的“冷却效应”, 导致射频/微波产生的热效应增加, 增大热凝固范围, 同时减低肿瘤内阻抗, 纤维间隔分解使肿瘤内热弥散分布更容易, 缩短热消融治疗时间, 二者互相结合协同降低癌残留, 显著提高肿瘤灭活效果<sup>[93]</sup>。TACE+RFA和再手术切除治疗复发性HCC, 1、2、3年生存率分别为75.8%、63.2%、51.7%和69.4%、58.3%、47.2%, 疗效及预后无显著性差异( $P>0.05$ )<sup>[94]</sup>。TACE联合局部RFA治疗不仅拓宽了复发性HCC治疗的适应证, 而且术后肝功能损害恢复快, 是临床治疗复发性HCC有效治疗措施。

**2.6 放疗** 立体定向放射治疗(stereotactic body radiation

therapy, SBRT)对靶区精确定位, 按照三维治疗计划制定照射野的数目、角度, 对复发肝肿瘤进行聚集照射, 使肿瘤组织达到更高的局部照射剂量和更低的正常组织并发症, 治疗后1、3、5年生存率分别为71.6%、31.8%和13%<sup>[95]</sup>。<sup>125</sup>I 粒子置入肿瘤组织内持续发射X和 $\gamma$ 射线, 通过电离作用产生氧自由基直接杀灭肿瘤细胞, 或使肿瘤细胞DNA双链断裂、诱导细胞凋亡。<sup>125</sup>I 粒子置入肿瘤组织内治疗术后复发HCC, 1、3年生存率与手术切除无显著性差异<sup>[96,97]</sup>。李欢等<sup>[98]</sup>采用射波刀治疗复发性HCC, 放疗后中位生存期34 mo, 患者1、2、3年总体生存率分别为91.2%、70.6%和44.1%, 1、2、3年的无进展生存率分别为55.9%、38.2%、29.4%, 具有较好的肿瘤局部控制效果。SBRT适用于无法手术、局部微创治疗的复发性HCC患者, 或联合微创、分子靶向药物等治疗达到协同增效治疗复发性HCC。

**2.7 分子靶向药物** 分子靶向药物治疗是针对在肿瘤发生、发展及转移过程中起关键作用的靶分子及其相关信号通路, 干扰或阻断其功效, 抑制肿瘤生长、转移。分子靶向药物使原癌基因失活, 抑癌基因重激活, 阻断参与癌细胞生长、侵袭和转移相关信号传导通路分子, 干扰肿瘤细胞生长、侵袭的微环境, 激发机体免疫细胞杀灭肿瘤效应<sup>[99]</sup>。近年来研发用于HCC治疗的分子靶向药物如索拉非尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、乐伐替尼等对于晚期HCC治疗具有一定的疗效, 疾病控制率为38%-69%, 延长总生存率为3-9 mo<sup>[100,101]</sup>。但对于晚期复发性HCC的治疗, 单一应用索拉非尼等分子靶向药物疗效有限, 索拉非尼联合TACE及RFA、放疗能够显著提高疗效, 延长患者生存率<sup>[102]</sup>。应用瑞戈非尼序贯治疗索拉非尼耐药的复发性HCC, 可使患者受益, 延长总生存期<sup>[103]</sup>。但由于复发或转移性HCC的异质性高, 单一分子靶向药物的作用有限, 随着HCC复发与转移机制研究的不断深入, 寻找新的参与HCC细胞侵袭转移的分子靶点, 研制出更加有效治疗HCC的分子靶向药物, 需要作用不同靶点多种药或联合, 才能提高疗效, 改善复发性HCC患者预后。

**2.8 免疫治疗** 由于手术创伤、麻醉、失血和围手术期输血等原因导致HCC患者术后早期细胞免疫功能进一步受到抑制, HCC细胞通过对自身表面抗原的修饰以及改变HCC组织周围的微环境来逃避机体的免疫识别与攻击, 抑制树突状细胞成熟, 影响调节性T细胞功能抑制免疫效应细胞功能, 导致HCC术后发生肿瘤免疫逃逸出现肿瘤复发与转移<sup>[104-106]</sup>。免疫检查点抑制剂(PD-1、PD-L1等)、肿瘤免疫疫苗、溶瘤病毒、免疫细胞(CAR-T、TCR-T等)等免疫治疗方法已经用于进展期HCC的治疗, 但用于复发性HCC治疗临床报道较少, 随

着临床应用实践,不久会有类似的临床研究结果报道。单用免疫治疗方法用于复发性HCC疗效受限,临床上需要两种免疫抑制剂联合或免疫治疗联合化疗、放疗、分子靶向药物、TACE等方法,才能提高疗效。

2.9 中医药治疗 HCC术后患者在体质上是以气血两虚为主,治疗HCC术后复发主要采用补益正气、扶正固本、清热解毒、化痰散结的治疗原则。刘展华等<sup>[107]</sup>采用参桃软肝丸以益气健脾养血为原则,兼以活血化痰消癥,清热化湿解毒,改善HCC术后复发患者的临床症状及机体功能状态和肝脏储备功能,有效稳定瘤体,3 mo、6 mo、10 mo生存率分别为82.31%、70.42%、50.33%,显著高于对照组(72.7%、65.70%、46.33%),延长了患者的中位生存期和无进展生存期。中医药充分发挥了中医辨证与辨病相结合的独特优势,把扶正和抗癌有机地结合起来,在复发性HCC治疗中具有显著的优势,不仅提高了带瘤患者的生存质量,而且延长了患者的生存时间。

### 3 HCC切除术后复发的预防

HCC术后复发高危因素: (1)单发病灶>5 cm; (2)病灶数>2处; (3)肿瘤无包膜或包膜不完整受累; (4)结节融合型肿瘤; (5)肿瘤紧贴大血管手术切缘<1 cm; (6)肉眼或术后病理检查镜下血管癌栓。符合其中任意一条为术后高危复发患者<sup>[108-110]</sup>。对于术后存在高危复发的HCC患者,围手术期必须采取积极的有效措施,才能有效降低术后肿瘤复发率。

3.1 术中处理 术后在残肝断面植入5-FU缓释剂,使局部药物浓度保持在全身药物浓度的20-500倍,大剂量、低毒性和高浓度化疗药物持续性作用于肝脏创面,在第一时间杀灭肿瘤细胞,提高术后抗复发效果<sup>[111]</sup>。HCC切除术后残肝断面植入5-Fu缓释剂对HCC的转移复发具有抑制作用,术后复发率显著低于创面未用5-FU患者(13% vs 27%),且不对肝功能造成影响,不良反应率低<sup>[112]</sup>。HCC术中切缘放置<sup>125</sup>I 粒子后局部复发率3、5年为28.2%、37.5%,明显低于单纯切除组(59.4%、87.5%),表明术中应用<sup>125</sup>I 粒子植入对局部复发有显著抑制作用<sup>[113]</sup>。对于术中因肿瘤位置临近大血管、胆管和重要脏器无法保证足够切缘的HCC患者,术中切缘局部应用化疗药物、放射粒子等是降低术后肿瘤复发的重要措施。

3.2 门静脉化疗 HCC最常见的复发途径是经门静脉系统肝内播散,HCC术后行门静脉化疗能够最大程度地杀灭残存在门静脉内的微小癌栓或癌细胞,避免癌细胞经同侧门静脉系统转移,减少了HCC细胞在门静脉壁附着和生长,同时保护机体的免疫功能,降低术后肝内复发<sup>[114]</sup>。HCC术后4 wk左右,肝功能及免疫功能基本

恢复,而残癌和癌前病变仍处于快速增殖阶段,此时化疗为最佳时机。HCC术后行门静脉化疗6 mo、1年、3年、5年的复发率分别为4%、30%、58%、76%,无门静脉化疗复发率分别为12%、56%、72.1%、100%,HCC术后门静脉化疗显著降低HCC术后复发率<sup>[115]</sup>。HCC术后行肝动脉、门静脉、肝动脉联合门静脉灌注化疗1、2、3年肿瘤复发率分别为4.6%、25%和40%,1.5%、45%和60%,5.0%、20.7%和45.9%,未化疗1、2、3年肿瘤复发率分别为50%、50%和72.2%,表明不同化疗途径对肿瘤复发率无显著影响,但采用门静脉和/或肝动脉化疗能够显著降低术后肿瘤复发率<sup>[116]</sup>。

3.3 TACE预防治疗 HCC术后2 mo内,若有残留癌细胞开始向组织浸润定位着床,肿瘤血管生成,形成显微镜下浸润,此时进行肝动脉预防量的化疗栓塞治疗,能够阻断肿瘤血供,杀灭肿瘤细胞,因此术后第1年定期行肝动脉预防性栓塞化疗不仅能够早期发现转移复发灶(敏感性为92%)并及时给予有效的治疗,早期消灭HCC术后残留的微小病灶,减少肿瘤多中心生长的机会,而且又能延迟肿瘤复发时间,降低术后肿瘤转移复发率<sup>[117,118]</sup>。HCC根治性术后1-2 mo首次TACE,若无复发灶,则依次行第2、3次,治疗间隔时间为2-4 mo,既能及早有效的杀灭残癌细胞或癌前病变,又能最大限度的保护肝功能,覆盖了术后1年内的复发高峰期<sup>[119]</sup>。行3次及3次以上TACE治疗的HCC患者中位生存时间明显高于1次或2次治疗的患者,但重复多次的TACE治疗在增加肿瘤坏死的同时,对肝功能产生损害,导致肝脏纤维化及引起或加重肝硬化<sup>[120]</sup>。肝脏功能损害的程度与TACE介入治疗次数成正比,经过3次以上的TACE治疗易导致栓塞部位的血管闭锁,栓塞化疗药物无法积聚而影响疗效,同时形成新的肝外侧枝动脉血供,使肿瘤产生新的滋养血管,促使肿瘤的复发<sup>[121,122]</sup>。HCC术后≤3次预防性TACE治疗能够明显提高HCC术后患者3年生存率,>3次TACE治疗对HCC患者术后3年无瘤生存率无明显影响<sup>[123]</sup>。因此TACE用于预防HCC术后高危复发患者治疗不宜超过3次,对于存在高危复发因素的乙肝病毒相关HCC患者术后TACE能够显著降低33%肿瘤复发率,术后3年总生存率增加7.8%,但对于肿瘤直径≤3 cm、有完整包膜、手术切缘距离≥2 cm,无血管侵犯的HCC患者,HCC术后预防性TACE对其复发和无瘤生存期无显著影响,术后不建议预防性TACE治疗<sup>[124,125]</sup>。

3.4 抗病毒治疗 HBeAg阳性、术前HBV-DNA水平可检测、Ishak炎症评分高、术前TACE、手术时间长、输血是乙肝相关HCC患者术后HBV再活化的独立危险因素。HCC根治性切除术后HBV病毒再激活率为28%,化疗使HCC患者HBV病毒再激活率为19%-55%,术后

HBV病毒的再激活显著影响HCC患者的预后<sup>[126]</sup>. HBV高负荷是HCC术后肿瘤复发的独立危险因素<sup>[127]</sup>. HBV感染进一步加重患者肝硬化程度, 程度较重的肝硬化患者术后肝脏的耐受能力较差, 而肝脏的基础炎性、纤维化和硬变加速术后残肝新癌灶的生长导致肿瘤复发. 另外HCV的感染使肝细胞性HCC分化性降低, HBV和HCV双重感染使术后复发率显著增加<sup>[128,129]</sup>. 外周血乙肝病毒含量 $>2000$  IU/mL, 抗乙肝病毒治疗能够减轻剩余肝脏慢性炎症, 改善肝功能, 降低肿瘤发展风险和晚期肿瘤复发, 提高术后无瘤生存, 抗乙肝病毒治疗是晚期肿瘤复发的独立保护因素<sup>[130-132]</sup>. 对于术前在基线水平低病毒载量HBV-DNA水平的HCC患者, 术后5年累积HCC复发率为67.7%, 抗病毒治疗不仅能预防HBV再激活, 降低术后晚期肿瘤复发率, 而且能提高术后生存率, 因此低病毒载量的HBV相关的HCC患者术后亦应该立即进行抗病毒治疗<sup>[133]</sup>. 干扰素不仅可以增强HCC术后患者的细胞免疫功能, 而且通过抑制乙肝和丙肝病毒的复制, 降低乙型和丙型肝炎病毒导致的肝硬化患者的HCC发生率<sup>[134,135]</sup>, 从而有助于降低乙肝和丙肝相关HCC切除术后的复发率.

**3.5 免疫治疗** HCC术后无瘤生存期 $\leq 1$ 年的患者,  $CD4^+$ T细胞数相对较低,  $CD8^+$ T细胞数相对较高,  $CD4^+/CD8^+$ 比值低, 表明患者细胞免疫功能低下, 容易早期复发; 术后无瘤生存期 $\geq 2$ 年的HCC患者,  $CD4^+$ T细胞数较高,  $CD8^+$ T细胞数相对较低,  $CD4^+/CD8^+$ 比值增高, 表明患者细胞免疫功能较强, 不容易出现复发. 术后肿瘤复发前有一个细胞免疫功能逐渐下降的过程, 及时对HCC术后患者进行免疫增强治疗, 能够延缓肿瘤的复发、转移<sup>[136]</sup>. HCC术后行辅助过继免疫治疗, 3年复发率可降到52.6%-69%<sup>[137]</sup>, 表明术后严密监测HCC患者机体细胞和体液免疫功能变化, 及时给予相应的免疫治疗, 降低HCC术后肿瘤复发.

**3.6 分子靶向药物** 分子靶向药物通过阻断HCC细胞和相关细胞信号传导, 控制细胞致癌基因表达改变, 在不损伤正常细胞情况下抑制或杀灭肿瘤细胞<sup>[138]</sup>. 目前多激酶靶点抑制剂如索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼已用于不可手术切除HCC的靶向治疗药物, 提高HCC患者的生存率<sup>[139,140]</sup>. HCC患者术后服用索拉非尼4 mo, 复发时间为 $21.5 \text{ mo} \pm 2.0 \text{ mo}$ , 显著高于未服用索拉非尼者( $13.4 \text{ mo} \pm 2.7 \text{ mo}$ ), 术后复发率29.4%显著低于未服用索拉非尼者70.7%, 表明索拉非尼具有防止HCC术后早期复发的作用<sup>[141]</sup>. 但关于分子靶向药物用于预防HCC术后复发目前国内外尚缺乏多中心临床研究, 药物选择、应用时机、剂量、疗程、不同靶点药物联合及与其它治疗联合等均需要进一步深入研究, 才能有效降低HCC

术后肿瘤复发率.

**3.7 中医药治疗** 健脾化痰法通过调节机体免疫、改善残余肝脏功能、诱导细胞凋亡等多途径和多靶点抗HCC术后复发<sup>[142]</sup>.  $As_2O_3$ 通过诱导HCC细胞凋亡、抑制HCC细胞增殖和VEGF信号通路, 从而控制肿瘤血管形成以及抑制HCC细胞侵袭, 降低术后早期复发率(29.2%)<sup>[143,144]</sup>. 槐耳颗粒通过激活自然杀伤细胞活性, 诱导和产生 $\alpha$ 和 $\gamma$ 干扰素, 提高体液免疫能力, 改善HCC患者的免疫功能状态, 影响血管内皮细胞的增殖、迁移和附壁能力及血管生成, 下调患者血清VEGF表达. 服用槐耳颗粒HCC患者术后转移复发率40.9%显著低于未服用者61.7%<sup>[145]</sup>. 另外复方斑蝥胶囊、金龙胶囊、平消胶囊、贞芪扶正颗粒等中药亦可用于HCC术后患者, 能够不同程度改善HCC患者术后机体免疫功能, 破淤散结, 扶正祛邪, 降低术后肿瘤复发率.

## 4 结论

复发性HCC的治疗以手术切除作为首先选择, 其次依据患者情况选择局部微创消融、TACE、放疗等治疗, 当单一治疗方式不能完全控制肿瘤时, 需要采用多种方法联合治疗模式, 以提高疗效(图1). 常用的联合治疗方式有手术+TACE、TACE+RFA/MCT、RFA/MCT+PEI、TACE/RFA/MCT+放疗/生物治疗/分子靶向药物治疗等. TACE联合RFA/MCT治疗的策略是目前比较常用的治疗模式, 这种互补性极强的双模式的序贯应用协同增效, 显著提高肿瘤的局部坏死率和疗效, TACE联合局部微波消融治疗后3年、5年生存率为50%、31%, 疗效显著高于单一TACE治疗<sup>[146]</sup>. RFA联合索拉非尼和干扰素治疗复发性HCC, 治疗后1、3和5年总体生存率分别为87.9%、45.1%和12%, 而RFA联合索拉非尼治疗后分别为84.3%、27.4%和6.8%( $P<0.05$ )<sup>[147]</sup>, 表明对于复发性HCC患者, 多种方法联合治疗是安全、协同增效, 不仅提高患者的生活质量, 而且延长患者的总体生存率. HCC术后复发的预防从术前、术中、术后三个环节进行, 针对HCC术后复发原因及高危因素, 依据患者的具体情况, 采用个体化的治疗方案. 对不能手术切除的复发性HCC, 术前采用TACE、放疗、分子靶向药物等降期治疗使肿瘤缩小, 提高再次手术切除率; 术中严格遵守外科手术基本原则, 掌握好手术切缘, 避免术中不必要的出血及输血; 术后抗病毒、预防性TACE、分子靶向药物、免疫和中医药等治疗, 定时、长期随访. HCC术后复发严重影响患者长期生存, 只有深入研究复发转移的机制和围手术期采取严格的防治措施, 才能降低术后肿瘤复发率, 改善术后HCC患者预后.

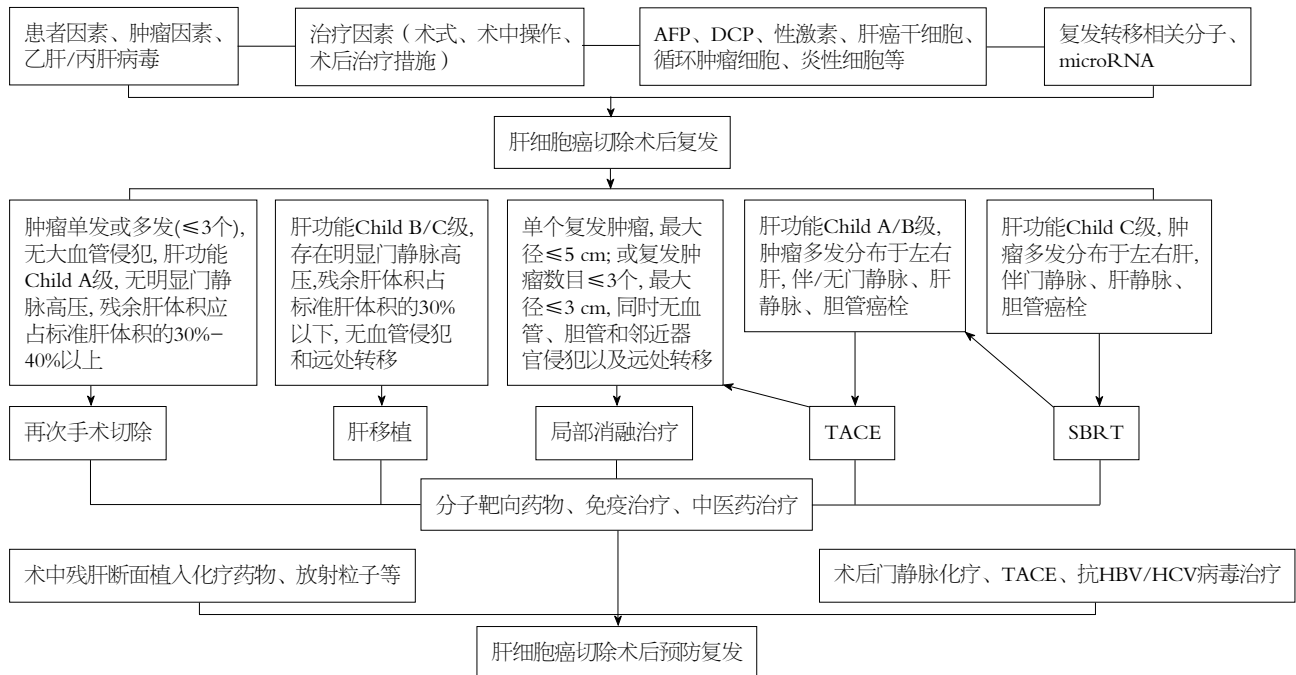


图 1 肝细胞癌切除术后复发原因与防治策略流程图。

5 参考文献

1 de' Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11185-11198 [PMID: 26494973 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.11185]

2 Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]

3 Zou H, Zhu CZ, Wang C, Wang ZS, Ma X, Han B, Wu LQ. Recurrence of Barcelona Clinic Liver Cancer Stage A Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy. *Am J Med Sci* 2017; 354: 262-267 [PMID: 28918833 DOI: 10.1016/j.amjms.2017.05.014]

4 Li D, Kang J, Golas BJ, Yeung VW, Madoff DC. Minimally invasive local therapies for liver cancer. *Cancer Biol Med* 2014; 11: 217-236 [PMID: 25610708 DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.04.001]

5 李德辉, 孙备. 肝细胞癌肝内转移与多中心发生的研究进展. *国际外科学杂志* 2006; 33: 28-31 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2006.01.009]

6 丛文铭, 董辉, 王斌, 冼志红, 吴伟清, 俞花. 复发性肝癌临床病理特点与发生方式探讨. *中国实用外科杂志* 2009; 29: 71-73

7 Wu JC, Huang YH, Chau GY, Su CW, Lai CR, Lee PC, Huo TI, Sheen JJ, Lee SD, Lui WY. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009; 51: 890-897 [PMID: 19747749 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.07.009]

8 Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-207 [PMID: 12547409 DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00360-4]

9 孙建, 简志祥, 区应亮, 侯宝华, 区金锐. 肝癌根治性切除术后早期复发时限和模式的确定及其对预后的影响. *实用医学杂志* 2011; 27: 1748-1750 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2011.10.015]

10 Hayashi M, Shimizu T, Hirokawa F, Inoue Y, Komeda K, Asakuma M, Miyamoto Y, Takeshita A, Shibayama Y, Tanigawa N. Clinicopathological risk factors for recurrence within one year after initial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Am Surg* 2011; 77: 572-578 [PMID: 21679590]

11 Yeh CN, Lee WC, Jeng LB, Chen MF. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in elderly patients. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 219-223 [PMID: 15011868]

12 Chang CH, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Long-term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic liver. *Arch Surg* 2004; 139: 320-5; discussion 326 [PMID: 15006892 DOI: 10.1001/archsurg.139.3.320]

13 Chen JD, Liu CJ, Lee PH, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with tumor recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 64-71 [PMID: 15017634]

14 唐磊, 陈盛铎. 肝癌术后肝动脉化疗栓塞治疗患者肿瘤复发的影响因素分析. *癌症进展杂志* 2017; 15: 1464-1466 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.12.28]

15 Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H, Yamaguchi N, Makuuchi M. Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br J Surg* 1996; 83: 1219-1222 [PMID: 8983610]

16 曾钦, 董志谊, 邹金金, 罗何三, 梁基韵, 曹传辉, 吴德华. 肝癌乙型肝炎病毒感染患者术后预后的多因素分析. *广东医学* 2011; 32: 2651-2654 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2011.20.012]

17 Hirokawa F, Hayashi M, Asakuma M, Shimizu T, Inoue Y, Uchiyama K. Risk factors and patterns of early recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol* 2016; 25: 24-29 [PMID: 26979637 DOI: 10.1016/j.suronc.2015.12.002]

18 Geller DA, Tsung A, Marsh JW, Dvorchik I, Gamblin TC, Carr BI. Outcome of 1000 liver cancer patients evaluated at the UPMC Liver Cancer Center. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 63-68 [PMID: 16368492 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.06.032]

19 Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Tomonaga T, Muraoka I, Kanematsu T. Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection. *World J Surg* 2010; 34: 1034-1038 [PMID: 20127241 DOI: 10.1007/s00268-010-0424-5]

20 Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, Ando E, Takata A, Fukushima N, Watanabe Y, Kojiro M, Sata M. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:

- 1375-1382 [PMID: 18324443 DOI: 10.1245/s10434-008-9846-9]
- 21 Lu XY, Xi T, Lau WY, Dong H, Xian ZH, Yu H, Zhu Z, Shen F, Wu MC, Cong WM. Pathobiological features of small hepatocellular carcinoma: correlation between tumor size and biological behavior. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 567-575 [PMID: 20508947 DOI: 10.1007/s00432-010-0909-5]
- 22 Esnaola NF, Lauwers GY, Mirza NQ, Nagorney DM, Doherty D, Ikai I, Yamaoka Y, Regimbeau JM, Belghiti J, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 224-32; discussion 232 [PMID: 11992808]
- 23 乔国梁, 刘学, 刘光华, 樊啸, 夏勇, 沈锋. 早期肝癌病人术后复发危险因素分析. *外科理论与实践杂志* 2012; 17: 437-443 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9610.2012.05.010]
- 24 张小晶, 刘静, 刘坤, 岳树强, 陶开山, 王琳. 微血管侵犯对肝癌肝切除术后预后的影响. *中华消化外科杂志* 2018; 17: 483-487 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.05.012]
- 25 陈凯, 杨洪吉, 邓小凡, 张宇, 朱世凯, 赵冀, 刘兴超, 陈云飞. 肝癌根治性切除术后早期复发危险因素分析及预测模型构建. *中华肿瘤防治杂志* 2018; 25: 344-348
- 26 黄晓曦, 江雪梅, 刘英, 成建斌, 陈小朋, 余湘南, 林松挺, 陈正义. 原发性肝细胞癌术后早期转移复发的相关因素分析. *海南医学杂志* 2016; 27: 3857-3859 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.23.023]
- 27 Lv Z, Cai X, Weng X, Xiao H, Du C, Cheng J, Zhou L, Xie H, Sun K, Wu J, Zheng S. Tumor-stroma ratio is a prognostic factor for survival in hepatocellular carcinoma patients after liver resection or transplantation. *Surgery* 2015; 158: 142-150 [PMID: 25890776 DOI: 10.1016/j.surg.2015.02.013]
- 28 胡继科, 李雪梅, 张凡, 谷保红, 苏锐良, 马智军, 陈昊, 李玉民. 肝癌术后复发危险因素影响研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2018; 24: 644-648 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.09.019]
- 29 邱广平, 刘杰, 范华. HBV、HCV感染与肝癌术后预防性肝动脉化疗栓塞复发的临床研究. *中华医院感染学杂志* 2014; 22: 5613-5615 [DOI: 10.11816/cn.ni.2014-143115]
- 30 Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science* 2011; 334: 1081-1086 [PMID: 22116877 DOI: 10.1126/science.1209038]
- 31 Song DS, Bae SH. Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 258-267 [PMID: 23091805 DOI: 10.3350/cmh.2012.18.3.258]
- 32 Yan PG, Wang RY, Zhang J, Cong WM, Dong H, Yu HY, Lau WY, Wu MC, Zhou WP. Impact of Preoperative Hepatitis B Virus Levels on Prognosis After Primary and Repeat Hepatectomies for Hepatocellular Carcinoma Patients—a Retrospective Study. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 872-883 [PMID: 29313290 DOI: 10.1007/s11605-017-3638-0]
- 33 莫显伟, 林源. 原发性肝癌术后晚期复发相关因素的探讨. *国际肿瘤学杂志* 2007; 34: 640 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2007.08.027]
- 34 石明, 张昌卿, 冯凯涛, 张亚奇, 陈敏山, 郭荣平, 林小军, 李锦清. 肝细胞癌周围微小转移分布的研究. *中华肿瘤杂志* 2002; 24: 257-261 [DOI: 10.3760/j.issn.0253-3766.2002.03.014]
- 35 潘运龙, 覃莉. VEGF、P53蛋白表达和MVD在肝细胞肝癌术后转移复发的意义. *中国现代医学杂志* 2005; 15: 1223-1226 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2005.08.032]
- 36 曾庆黎, 傅平, 周凯, 邓奕昕, 王绚, 罗小江. Syk基因甲基化和肝癌术后复发转移关系的研究. *实用癌症杂志* 2006; 21: 158-160 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2006.02.014]
- 37 Gao J, Inagaki Y, Song P, Qu X, Kokudo N, Tang W. Targeting c-Met as a promising strategy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Pharmacol Res* 2012; 65: 23-30 [PMID: 22138044 DOI: 10.1016/j.phrs.2011.11.011]
- 38 Van den Bossche J, Van Ginderachter JA. E-cadherin: from epithelial glue to immunological regulator. *Eur J Immunol* 2013; 43: 34-37 [PMID: 23229729 DOI: 10.1002/eji.201243168]
- 39 牛志鹏, 杨会锋, 王春雨, 冯新献. PKC- $\alpha$  在肝癌组织中的表达及与术后复发和生存的关系. *临床心身疾病杂志* 2018; 24: 12-17 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-187X.2018.01.004]
- 40 Ferroni P, Spila A, D'Alessandro R, Martini F, Iacovone F, Ettore GM, Vennarecci G, Santoro R, Puoti C, Guadagni F. Platelet activation and vascular endothelial growth factor 165 release in hepatocellular cancer. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 450-454 [PMID: 21111726 DOI: 10.1016/j.cca.2010.11.026]
- 41 Mima K, Okabe H, Ishimoto T, Hayashi H, Nakagawa S, Kuroki H, Watanabe M, Beppu T, Tamada M, Nagano O, Saya H, Baba H. CD44s regulates the TGF- $\beta$ -mediated mesenchymal phenotype and is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72: 3414-3423 [PMID: 22552294 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0299]
- 42 王代宏, 王伟, 王芳元. 联合检测VEGF、OPN对原发性肝癌术后复发转移及预后的意义. *湖北科技学院学报(医学版)* 2015; 29: 280-283
- 43 蒋国华, 廖维甲, 覃理灵, 梅铭惠, 陈谦, 袁晟光, 刘杰. 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3在肝细胞肝癌的表达及其与术后复发的相关性. *中国实验诊断学* 2011; 15: 1663-1668 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2011.10.018]
- 44 Qin LX, Tang ZY. The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 385-392 [PMID: 12046056 DOI: 10.3748/wjg.v8.i3.385]
- 45 陈继安, 梁安民. 小肝癌中CD82和VEGF表达与术后复发关系. *肿瘤学杂志* 2007; 13: 146-149 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-170X.2007.02.024]
- 46 Lee JJ, Conneely JB, Smoot RL, Gallinger S, Greig PD, Moulton CA, Wei A, McGilvray I, Cleary SP. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma at a North-American Centre: a 2-to-1 matched pair analysis. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 304-310 [PMID: 25297815 DOI: 10.1111/hpb.12342]
- 47 Kim H, Suh KS, Lee KW, Yi NJ, Hong G, Suh SW, Yoo T, Park MS, Choi Y, Lee HW. Long-term outcome of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: a case-controlled study with propensity score matching. *Surg Endosc* 2014; 28: 950-960 [PMID: 24149856 DOI: 10.1007/s00464-013-3254-3]
- 48 曾严, 张艳林, 张杰峰, 曾建挺, 张希, 何笑冬. 规则性肝切除与非规则性肝切除术后肝癌肝内复发状况比较分析. *中国临床解剖学杂志* 2018; 36: 90-93 [DOI: 10.13418/j.issn.1001-165x.2018.01.020]
- 49 李涛, 樊嘉, 钦伦秀, 周俭, 孙惠川, 叶青海, 邱双键, 王鲁, 汤钊猷. 透明细胞型肝癌术后早期及晚期复发的多因素分析. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 578-581 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2012.08.003]
- 50 Katz SC, Shia J, Liau KH, Gonen M, Ruo L, Jarnagin WR, Fong Y, D'Angelica MI, Blumgart LH, Dematteo RP. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 249: 617-623 [PMID: 19300227 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31819ed22f]
- 51 王清睿, 胡赤丁, 吴琳, 李青, 孙奕琛, 汪佼佼. 原发性肝细胞癌切除术后复发的危险因素分析. *疑难病杂志* 2018; 17: 706-709 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.07.014]
- 52 Ishii Y, Nakasato Y, Kobayashi S, Yamazaki Y, Aoki T. A study on angiogenesis-related matrix metalloproteinase networks in primary hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 461-470 [PMID: 14582707]
- 53 郝胜华, 杨湘武, 杨文龙, 万赤丹. 间歇性肝门阻断是原发性肝癌术后早期肝内复发的一项危险因素. *中华肝胆外科杂志* 2013; 19: 321-324 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2013.05.001]
- 54 梁水庭, 彭民浩, 黎乐群, 覃晓, 周惠森, 覃忠. 155例外周及中央型肝癌切除术疗效分析. *肝胆外科杂志* 2004; 12: 17-19 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2004.01.007]
- 55 Sun HC, Tang ZY. Preventive treatments for recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma—a literature

- review of randomized control trials. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 635-640 [PMID: 12679900 DOI: 10.3748/wjg.v9.i4.635]
- 56 胡继科, 李雪梅, 张凡, 谷保红, 苏锐良, 马智军, 陈昊, 李玉民. 肝癌术后复发危险因素影响研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2018; 24: 644-648 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.09.019]
- 57 Li Z, Ni RF, Busireddy KK, Jin YH, Zhao X, Li MM, Yang C. Cerebral lipiodol embolism following transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a report of two cases and literature review. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 4355-4358 [PMID: 22340413]
- 58 Ashoori N, Paprottka P, Trumm C, Bamberg F, Kolligs FT, Rentsch M, Reiser MF, Jakobs TF. Multimodality treatment with conventional transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2012; 85: 18-26 [PMID: 22156507 DOI: 10.1159/000334714]
- 59 文明波, 姚红兵, 黄高, 吴定国, 杨志坚, 练远书, 李桂花. 肝动脉栓塞化疗对肝癌术后复发的预防作用. *华南国防医学杂志* 2013; 27: 36-38
- 60 袁克文, 王湘辉, 肖毅, 任彦顺, 党政. 原发性肝癌术后复发现状和影响因素分析. *检验医学与临床杂志* 2013; 17: 2248-2249, 2251 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.17.019]
- 61 Du ZG, Wei YG, Chen KF, Li B. Risk factors associated with early and late recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: a single institution's experience with 398 consecutive patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 153-161 [PMID: 24686542]
- 62 邱应和, 姜小清, 刘辰, 张柏和, 罗祥基, 易滨, 刘辉, 吴孟超. 原发性肝癌术后复发与性激素失衡的关系研究. *中国现代医学杂志* 2008; 18: 2986-2989
- 63 胡向东, 应选明, 谢建勇, 丁世华. 原发性肝癌患者术后性激素水平变化及意义. *实用临床医学杂志* 2009; 10: 14-16 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2009.05.005]
- 64 吴其肯, 刘玉君, 王海江, 王利平, 梅勇. ER  $\beta$  基因表达与肝细胞肝癌术后复发的相关性及其机制研究. *肿瘤学杂志* 2015; 21: 835-838 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.10.B011]
- 65 刘扬, 王跃如, 王龙, 周波, 宋振顺, Butterfield Lisa H., 张柏和, 吴孟超. 血液甲胎蛋白mRNA对肝癌术后复发转移的影响: 3年回顾性研究. *中华肝胆外科杂志* 2014; 20: 697-699 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.10.001]
- 66 翁国爱, 邢红卫. 甲胎蛋白与原发性肝癌临床病理特征及早期复发的关系. *现代中西医结合杂志* 2007; 16: 3135-3137 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2007.22.005]
- 67 Iguchi T, Shirabe K, Aishima S, Wang H, Fujita N, Ninomiya M, Yamashita Y, Ikegami T, Uchiyama H, Yoshizumi T, Oda Y, Maehara Y. New Pathologic Stratification of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Predicting Prognosis After Living-donor Liver Transplantation. *Transplantation* 2015; 99: 1236-1242 [PMID: 25427164 DOI: 10.1097/TP.0000000000000489]
- 68 Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, Motohashi T, Kunisada T, Moriawaki H. Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 820-824 [PMID: 17097610 DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.10.128]
- 69 Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY, Jia H, Ye Q, Qin LX, Wauthier E, Reid LM, Minato H, Honda M, Kaneko S, Tang ZY, Wang XW. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology* 2009; 136: 1012-1024 [PMID: 19150350 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.004]
- 70 Oishi N, Yamashita T, Kaneko S. Molecular biology of liver cancer stem cells. *Liver Cancer* 2014; 3: 71-84 [PMID: 24944998 DOI: 10.1159/000343863]
- 71 Sun YF, Xu Y, Yang XR, Guo W, Zhang X, Qiu SJ, Shi RY, Hu B, Zhou J, Fan J. Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Hepatology* 2013; 57: 1458-1468 [PMID: 23175471 DOI: 10.1002/hep.26151]
- 72 李磊. 肿瘤循环细胞检测预测肝癌术后复发的临床研究. *现代肿瘤医学杂志* 2016; 24: 2554-2556 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.16.014]
- 73 袁琳, 万磊, 陈佳佳, 刘建军, 阙和平, 谭永法. 术前TTV、NLR及HBV-DNA定量对预测肝癌术后复发的价值. *现代消化及介入诊疗杂志* 2015; 2: 99-102 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.02.006]
- 74 Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland DC 4th, Luyten EJ, Mahadev S, Witkowski P, Siegel AB, Brown RS Jr, Emond JC. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 141-151 [PMID: 19561458 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a77e59]
- 75 邓治亮, 孙建, 区应亮, 侯宝华, 简志祥, 区金锐. 原发性肝癌术后早期复发密切相关 microRNA 的筛选及应用. *中山大学学报(医学科学版)* 2012; 33: 494-498
- 76 赵英安, 李福军. microRNA 在肝癌复发转移中的研究进展. *中国普外基础与临床杂志* 2018; 25: 1403-1407 [DOI: 10.7507/1007-9424.201804075]
- 77 Chan DL, Morris DL, Chua TC. Clinical efficacy and predictors of outcomes of repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma - a systematic review. *Surg Oncol* 2013; 22: e23-e30 [PMID: 23535302 DOI: 10.1016/j.suronc.2013.02.009]
- 78 Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 1274-1283 [PMID: 20112254 DOI: 10.1002/hep.23485]
- 79 Zou Q, Li J, Wu D, Yan Z, Wan X, Wang K, Shi L, Lau WY, Wu M, Shen F. Nomograms for Pre-operative and Post-operative Prediction of Long-Term Survival of Patients Who Underwent Repeat Hepatectomy for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2618-2626 [PMID: 26903045 DOI: 10.1245/s10434-016-5136-0]
- 80 Chen X, Chen Y, Li Q, Ma D, Shen B, Peng C. Radiofrequency ablation versus surgical resection for intrahepatic hepatocellular carcinoma recurrence: a meta-analysis. *J Surg Res* 2015; 195: 166-174 [PMID: 25724768 DOI: 10.1016/j.jss.2015.01.042]
- 81 Wang DY, Liu L, Qi XS, Su CP, Chen X, Liu X, Chen J, Li HY, Guo XZ. Hepatic Re-resection Versus Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Initial Resection: a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 5573-5578 [PMID: 26225712 DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.13.5573]
- 82 邵子力, 梁惠宏, 曹良启, 焦兴元, 陈德, 彭和平. Cox 模型多因素分析影响复发性肝癌再切除的预后因素. *国际外科学杂志* 2011; 38: 451-455 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2011.07.007]
- 83 Hu Z, Zhou J, Li Z, Xiang J, Qian Z, Wu J, Zhang M, Zheng S. Time interval to recurrence as a predictor of overall survival in salvage liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus. *Surgery* 2015; 157: 239-248 [PMID: 25616940 DOI: 10.1016/j.surg.2014.09.018]
- 84 Fukuhara T, Aikata H, Hyogo H, Honda Y, Morio K, Morio R, Hataoka M, Kobayashi T, Naeshiro N, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Chayama K. Efficacy of radiofrequency ablation for initial recurrent hepatocellular carcinoma after curative treatment: Comparison with primary cases. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1540-1545 [PMID: 25979193 DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.04.020]
- 85 Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Zhang YQ, Lau WY. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 426-432 [PMID: 23269991 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9936]
- 86 钟崇, 胡明利, 黄俊海, 吴健, 李惠东, 郭荣平. 健脾化痰法中药联合TACE治疗肝癌术后复发临床研究. *新中医杂志* 2016; 48:

- 208-210 [DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.05.080]
- 87 Wang YL, Li MH, Cheng YS, Shi HB, Fan HL. Influential factors and formation of extrahepatic collateral artery in unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2637-2642 [PMID: 15849825 DOI: 10.3748/wjg.v11.i17.2637]
- 88 Wang K, Liu G, Li J, Yan Z, Xia Y, Wan X, Ji Y, Lau WY, Wu M, Shen F. Early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy treated with re-hepatectomy, ablation or chemoembolization: a prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 236-242 [PMID: 25434327 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.11.002]
- 89 吴沛宏, 张福君, 赵明, 范卫君, 黄金华, 顾仰葵, 李立. 肝动脉栓塞化疗联合CT导向射频消融术治疗中、晚期肝癌的评价. *中华放射学杂志* 2003; 37: 901-904
- 90 Lu MD, Yin XY, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, Kuang M, Zheng YL. Percutaneous thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 1393-1398 [PMID: 16044409 DOI: 10.1002/bjs.5102]
- 91 Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Yoo BC, Paik SW, Joh JW, Park CK. Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: long-term results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2319-2329 [PMID: 17522947 DOI: 10.1245/s10434-006-9220-8]
- 92 Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, Pagano E, Carrara G, Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol* 2006; 16: 661-669 [PMID: 16228211 DOI: 10.1007/s00330-005-0029-9]
- 93 Dodd GD 3rd, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, Gillams AR, Karahan OI, Rhim H. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 2000; 20: 9-27 [PMID: 10682768 DOI: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja019]
- 94 张辉, 徐新保, 何晓军, 刘承利, 张洪义. 肝动脉栓塞化学治疗联合射频消融与再次手术切除治疗原发性肝癌术后复发的疗效比较. *新乡医学院学报* 2014; 31: 928-930 [doi: 10.7683/xyxyxb.2014.11.018]
- 95 庞军, 陈浩涛, 陈燕, 原锦, 李长青. 体部立体定向放射治疗肝细胞癌术后复发的临床探讨. *临床肿瘤学杂志* 2014; 19: 932-935
- 96 郝忠臣. 碘125放射性粒子植入治疗原发性肝癌. *吉林医学* 2011; 32: 7805 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2011.36.138]
- 97 张晓, 王亚东, 贾萌, 余淼, 薛焕洲. 放射性碘125治疗老年肝癌术后复发患者的有效性与安全性. *中国老年学杂志* 2014; 34: 4530-4532 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.16.056]
- 98 李欢, 孙静, 张强, 范毓泽, 孙颖哲, 何卫平, 段学章. 射频刀治疗复发性肝癌患者的效果及预后分析. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 2337-2341 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.12.016]
- 99 Finn RS. Emerging targeted strategies in advanced hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2013; 33 Suppl 1: S11-S19 [PMID: 23457035 DOI: 10.1055/s-0033-1333632]
- 100 Faivre S, Raymond E, Boucher E, Douillard J, Lim HY, Kim JS, Zappa M, Lanzalone S, Lin X, Deprimo S, Harmon C, Ruiz-Garcia A, Lechuga MJ, Cheng AL. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 794-800 [PMID: 19586800 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70171-8]
- 101 Aprile G, Bonotto M, Ongaro E, Pozzo C, Giuliani F. Critical appraisal of ramucirumab (IMC-1121B) for cancer treatment: from benchside to clinical use. *Drugs* 2013; 73: 2003-2015 [PMID: 24277700 DOI: 10.1007/s40265-013-0154-8]
- 102 Peng Z, Chen S, Wei M, Lin M, Jiang C, Mei J, Li B, Wang Y, Li J, Xie X, Chen M, Qian G, Kuang M. Advanced Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Treatment with Sorafenib Alone or in Combination with Transarterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation. *Radiology* 2018; 287: 705-714 [PMID: 29390197 DOI: 10.1148/radiol.2018171541]
- 103 Personeni N, Pressiani T, Santoro A, Rimassa L. Regorafenib in hepatocellular carcinoma: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context* 2018; 7: 212533 [PMID: 30002715 DOI: 10.7573/dic.212533]
- 104 甄作均, 王峰杰, 范国勇, 陈焕伟. 灵芝孢子粉对肝细胞肝癌患者术后细胞免疫功能的影响. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2013; 2: 31-34 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2013.03.008]
- 105 Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 263-274 [PMID: 15776005 DOI: 10.1038/nrc1586]
- 106 Shevach EM, DiPaolo RA, Andersson J, Zhao DM, Stephens GL, Thornton AM. The lifestyle of naturally occurring CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. *Immunol Rev* 2006; 212: 60-73 [PMID: 16903906 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2006.00415.x]
- 107 刘展华, 黄海福. 参桃软肝丸对术后复发性肝癌的治疗作用. *广州中医药大学学报* 2006; 23: 467-472 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3213.2006.06.006]
- 108 陆进, 王卫东, 徐平, 范晨. 肝动脉化疗栓塞对肝癌术后高危复发患者的疗效分析. *现代消化及介入诊疗* 2011; 16: 239-241 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2011.04.008]
- 109 顾国文, 李相成. 肝癌切除术后经肝动脉化疗栓塞对预防复发和提高生存率疗效的系统评价. *南京医科大学学报* 2008; 28: 726-732 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4368.2008.06.008]
- 110 刘艳, 温丽娟, 钟旭辉. 术后预防性栓塞化疗对乙肝相关小肝癌术后复发风险的影响. *现代消化及介入诊疗杂志* 2018; 23: 624-627 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2018.05.025]
- 111 Torimura T, Ueno T, Taniguchi E, Masuda H, Iwamoto H, Nakamura T, Inoue K, Hashimoto O, Abe M, Koga H, Barresi V, Nakashima E, Yano H, Sata M. Interaction of endothelial progenitor cells expressing cytosine deaminase in tumor tissues and 5-fluorocytosine administration suppresses growth of 5-fluorouracil-sensitive liver cancer in mice. *Cancer Sci* 2012; 103: 542-548 [PMID: 22151662 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02182.x]
- 112 刘旭斌, 吴勇平, 江红志, 王鹏, 王久善, 文军. 肝癌部分肝叶切除术后残肝断面植入5-氟尿嘧啶缓释剂对肝癌转移复发的影响. *山西医药杂志* 2015; 14: 1667-1669
- 113 陈开运, 向国安, 王汉宁, 肖方联. 125I粒子切缘植入对降低肝癌术后复发的疗效评价. *中华外科杂志* 2009; 47: 65-66 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.01.022]
- 114 Ng IO, Liu CL, Fan ST, Ng M. Expression of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma. A determinant of chemotherapy response. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 355-363 [PMID: 10705815 DOI: 10.1309/AC1M-4TY4-U0TN-EN7T]
- 115 明风. 肝癌术后门静脉植入泵化疗的临床效果. *实用癌症杂志* 2018; 33: 784-786 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.05.026]
- 116 郭剑民, 张云利, 周立新. 肝动脉埋泵化疗预防肝癌术后复发的作用. *中国癌症杂志* 2002; 12: 433-434 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2002.05.018]
- 117 黄忠, 张陵武, 邹卫. 肝癌根治性切除术后肝动脉栓塞化疗在预防转移复发的疗效分析. *广西医科大学学报* 2004; 21: 755-756 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-930X.2004.05.061]
- 118 Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, Langer B, Grant DR, Greig PD, Gallinger S. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery* 2007; 141: 330-339 [PMID: 17349844 DOI: 10.1016/j.surg.2006.06.028]
- 119 张岳林, 孙军辉, 聂春晖, 陈黎明, 蔡丽霞, 何健娣, 章丽霞, 王伟林, 郑树森. 原发性肝癌根治术后多次 TACE方案预防复发的临床研究. *中国实用医药杂志* 2013; 8: 1-3 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2013.07.001]
- 120 王翔翔, 余华, 熊杰, 刘明忠, 孙建明, 赵宇. 肝动脉化疗栓塞对原发性肝癌患者术后生存及复发的影响. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 1204-1206
- 121 李金鹏, 陈华, 宋金龙. 肝外动脉供血在TACE治疗原发性肝癌临床意义的探讨. *中华肿瘤防治杂志* 2012; 19: 1894-1896
- 122 张斌, 吴力群. 肝切除术前肝动脉置管化疗栓塞治疗原发性肝癌. *山东医药杂志* 2003; 36: 56 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2003.36.045]



- 123 张庆, 于德升, 马克波, 王学松, 张斌. 原发性肝癌术后 TACE 治疗次数对患者生存及肿瘤复发的影响. *中国现代普通外科进展杂志* 2018; 21: 741-743 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2018.09.022]
- 124 Wang Z, Ren Z, Chen Y, Hu J, Yang G, Yu L, Yang X, Huang A, Zhang X, Zhou S, Sun H, Wang Y, Ge N, Xu X, Tang Z, Lau W, Fan J, Wang J, Zhou J. Adjuvant Transarterial Chemoembolization for HBV-Related Hepatocellular Carcinoma After Resection: A Randomized Controlled Study. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 2074-2081 [PMID: 29420221 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2899]
- 125 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Ng IO, Wong J. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1094-1101 [PMID: 10694562 DOI: 10.1200/JCO.2000.18.5.1094]
- 126 Huang G, Lai EC, Lau WY, Zhou WP, Shen F, Pan ZY, Fu SY, Wu MC. Posthepatectomy HBV reactivation in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma influences postoperative survival in patients with preoperative low HBV-DNA levels. *Ann Surg* 2013; 257: 490-505 [PMID: 22868358 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318262b218]
- 127 Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, Tsukamoto T, Shuto T, Yamamoto T, Ikebe T, Wakasa K, Nishiguchi S, Kinoshita H. Effect of viral status on recurrence after liver resection for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1016-1024 [PMID: 10699889 DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1016::aid-cnrcr10>3.0.co;2-v]
- 128 Lu YY, Chen QL, Guan Y, Guo ZZ, Zhang H, Zhang W, Hu YY, Su SB. Transcriptional profiling and co-expression network analysis identifies potential biomarkers to differentiate chronic hepatitis B and the caused cirrhosis. *Mol Biosyst* 2014; 10: 1117-1125 [PMID: 24599568 DOI: 10.1039/c3mb70474b]
- 129 Dimitropoulou D, Karakantza M, Theodorou GL, Leonidou L, Assimakopoulos SF, Mouzaki A, Gogos CA. Serum cytokine profile in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic active hepatitis B and inactive hepatitis B virus carriers. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013; 4: 24-27 [PMID: 23596552 DOI: 10.4291/wjgp.v4.i1.24]
- 130 Chan HL, Tse CH, Mo F, Koh J, Wong VW, Wong GL, Lam Chan S, Yeo W, Sung JJ, Mok TS. High viral load and hepatitis B virus subtype are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 177-182 [PMID: 18182659 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.2043]
- 131 An HJ, Jang JW, Bae SH, Choi JY, Cho SH, Yoon SK, Han JY, Lee KH, Kim DG, Jung ES. Sustained low hepatitis B viral load predicts good outcome after curative resection in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1876-1882 [PMID: 21092000 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06416.x]
- 132 Huang G, Lau WY, Wang ZG, Pan ZY, Yuan SX, Shen F, Zhou WP, Wu MC. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2015; 261: 56-66 [PMID: 25072444 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000858]
- 133 Huang G, Li PP, Lau WY, Pan ZY, Zhao LH, Wang ZG, Wang MC, Zhou WP. Antiviral Therapy Reduces Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Patients With Low HBV-DNA Levels: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2018; 268: 943-954 [PMID: 29521740 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002727]
- 134 Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Fukuda M, Koida I, Arase Y, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer* 1998; 82: 827-835 [PMID: 9486570 DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980301)82:5<827::aid-cnrcr5>3.0.co;2-g]
- 135 Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, Seki S, Kobayashi K, Otani S. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-1055 [PMID: 7564784 DOI: 10.1016/s0140-6736(95)91739-x]
- 136 覃英容, 林源, 莫显伟, 罗汉传, 刘绍平. 原发性肝癌患者术后细胞免疫功能状况与复发的相关性. *中国癌症防治杂志* 2013; 5: 235-238 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2013.03.10]
- 137 钟鉴宏, 马良, 黎乐群. 过继免疫治疗在肝细胞性肝癌术后的应用. *医学综述* 2011; 17: 527-529 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2011.04.017]
- 138 Chen C, Wang G. Mechanisms of hepatocellular carcinoma and challenges and opportunities for molecular targeted therapy. *World J Hepatol* 2015; 7: 1964-1970 [PMID: 26244070 DOI: 10.4254/wjh.v7.i15.1964]
- 139 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]
- 140 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]
- 141 Wang SN, Chuang SC, Lee KT. Efficacy of sorafenib as adjuvant therapy to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery: A pilot study. *Hepatol Res* 2014; 44: 523-531 [PMID: 23672310 DOI: 10.1111/hepr.12159]
- 142 苏小康, 叶小卫, 林谋清, 郑泽棠, 池建安, 郭亚雄, 郑东翔. 健脾化痰法抗肝癌术后复发 82例临床研究. *中医杂志* 2006; 47: 673-675 [DOI: 10.3321/j.issn:1001-1668.2006.09.023]
- 143 Liu ZM, Tseng JT, Hong DY, Huang HS. Suppression of TG-interacting factor sensitizes arsenic trioxide-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem J* 2011; 438: 349-358 [PMID: 21649584 DOI: 10.1042/BJ20101653]
- 144 Zhang X, Jia S, Yang S, Yang Y, Yang T, Yang Y. Arsenic trioxide induces G2/M arrest in hepatocellular carcinoma cells by increasing the tumor suppressor PTEN expression. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3528-3535 [PMID: 22730174 DOI: 10.1002/jcb.24230]
- 145 赵建军, 蔡建强, 毕新宇, 杨晓洁. 槐耳颗粒对原发性肝癌术后转移复发的影响. *中国综合临床杂志* 2007; 23: 245-247 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2007.03.025]
- 146 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 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2016.05.011]
- 147 肖华, 许若才, 刘寒春, 李建良, 余志渊, 欧阳永忠, 邱晓昕, 李清龙, 李永国, 朱海珍, 谢文彪, 谢海龙, 单汉国, 刘景诗, 左朝晖. 射频消融联合索拉非尼和干扰素治疗复发性肝癌的临床研究. *中国现代手术学杂志* 2015; 19: 338-342 [DOI: 10.16260/j.cnki.1009-2188.2015.05.004]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



# miR-10a-5p敲低通过靶向THBS2抑制胃癌细胞的生长和转移

任玲玲, 王立明, 朱雅碧

任玲玲, 王立明, 朱雅碧, 丽水市人民医院消化内科 浙江省丽水市 323000

任玲玲, 主治医师, 主要从事消化肿瘤方面的基础与临床研究.

**作者贡献分布:** 此课题由任玲玲与王立明设计; 研究过程由任玲玲与朱雅碧操作完成; 研究用试剂由任玲玲与王立明提供; 数据分析由王立明完成; 本论文写作由任玲玲完成.

**通讯作者:** 任玲玲, 主治医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院消化内科. zhangyanhhuug@163.com  
电话: 0578-2780124

收稿日期: 2019-09-29

修回日期: 2019-11-14

接受日期: 2019-11-24

在线出版日期: 2019-12-08

## Knockdown of miR-10a-5p inhibits gastric cancer cell growth and metastasis by targeting THBS2

Ling-Ling Ren, Li-Ming Wang, Ya-Bi Zhu

Ling-Ling Ren, Li-Ming Wang, Ya-Bi Zhu, Department of Gastroenterology, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China.

Corresponding author: Ling-Ling Ren, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Lishui City People's Hospital, No. 15, Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. zhangyanhhuug@163.com

Received: 2019-09-29

Revised: 2019-11-14

Accepted: 2019-11-24

Published online: 2019-12-08

### Abstract

#### BACKGROUND

Many microRNAs (miRNAs) have been found to play a role in inhibiting or promoting the pathogenesis and

progression of gastric cancer (GC). However, there are a large number of miRNAs whose roles in GC are still unclear. Therefore, it is still necessary to continue screening miRNAs that affect the growth and metastasis of GC cells.

#### AIM

To investigate the effect of miR-10a-5p on the growth and metastasis of GC cells and the underlying mechanism.

#### METHODS

The expression levels of miR-10a-5p in GC tissues and GC cells (MGC-803 and AGS) were detected by real-time quantitative PCR (RT-qPCR). After transfecting miR-10a-5p-inhibitor into MGC-803 and AGS cells, the proliferation, colony formation, migration, and invasion of GC cells were detected by CCK-8 assay, colony formation assay, and transwell assay. The protein and mRNA expression levels of THBS2 in GC tissues and GC cells (MGC-803 and AGS) were detected by Western blot and RT-qPCR, respectively. The potential target genes of miR-10a-5p were predicted with TargetScan software and further verified. After NC + pcDNA-Con, miR-10a-5p inhibitor + pcDNA-Con, or miR-10a-5p inhibitor + pcDNA-THBS2 were co-transfected into MGC-803 cells, the proliferation, colony formation, migration, and invasion of MGC-803 cells were detected by CCK-8 assay, colony formation assay, and transwell assay.

#### RESULTS

The expression levels of miR-10a-5p were up-regulated in GC tissues as well as MGC-803 and AGS cells. Knockdown of miR-10a-5p significantly decreased the proliferation, colony formation, and migration and invasion of MGC-803 and AGS cells. THBS2 mRNA and protein levels were down-regulated in GC tissues as well as MGC-803 cells and AGS cells. THBS2 was identified

to be a target gene of miR-10a-5p. Overexpression of THBS2 could reverse the inhibitory effect of miR-10a-5p knockdown on the proliferation, colony formation, migration, and invasion of MGC-803 cells.

### CONCLUSION

Knockdown of miR-10a-5p inhibits the growth and metastasis of GC cells by targeting THBS2.

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

Key Words: miR-10a-5p; THBS2; Gastric cancer; Proliferation; Invasion

Ren LL, Wang LM, Zhu YB. Knockdown of miR-10a-5p inhibits gastric cancer cell growth and metastasis by targeting THBS2. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(23): 1419-1426  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1419.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i23.1419>

### 摘要

#### 背景

在胃癌(gastric cancer, GC)的发病和进展中, 已经发现许多miRNAs可发挥抑癌或促癌的作用. 但miRNAs数量众多, 在GC中仍有众多miRNAs的作用并不明确, 因此, 继续筛选具有影响GC细胞生长和转移的miRNAs仍十分必要.

#### 目的

探究miR-10a-5p对GC细胞生长和转移的影响及其机制.

#### 方法

采用实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, RT-qPCR)检测GC组织和GC细胞(MGC-803和AGS)中miR-10a-5p表达; miR-10a-5p-inhibitor转染入MGC-803和AGS细胞, CCK-8实验, 集落形成实验和Transwell实验分别检测细胞的增殖, 集落形成, 迁移和侵袭. 采用Western-blot和RT-qPCR检测GC组织和GC细胞(MGC-803和AGS)中THBS2表达; 采用TargetScan在线软件筛选miR-10a-5p的潜在靶基因THBS2, 并进一步验证. NC+pcDNA-Con, miR-10a-5p-inhibitor+pcDNA-Con和miR-10a-5p-inhibitor+pcDNA-THBS2共转染入MGC-803细胞, CCK-8实验, 集落形成实验和Transwell实验分别检测各组细胞的增殖, 集落形成, 迁移和侵袭.

#### 结果

miR-10a-5p在GC组织, MGC-803和AGS细胞中表达异常上调; miR-10a-5p敲低显著降低了MGC-803和AGS细胞的增殖, 集落形成和侵袭. THBS2 mRNA和蛋白水平在GC组织、MGC-803和AGS细胞中表达

均异常下调; THBS2是miR-10a-5p的靶基因; 过表达THBS2能逆转miR-10a-5p敲低对MGC-803细胞增殖, 集落形成, 迁移和侵袭的抑制作用.

### 结论

miR-10a-5p敲低通过靶基因THBS2来抑制GC细胞的生长和转移.

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

关键词: miR-10a-5p; THBS2; 胃癌; 增殖; 侵袭

**核心提要:** miR-10a-5p在胃癌中高表达. miR-10a-5p敲低通过靶向THBS2抑制MGC-803和AGS细胞的增殖, 集落形成, 迁移和侵袭.

任玲玲, 王立明, 朱雅碧. miR-10a-5p敲低通过靶向THBS2抑制胃癌细胞的生长和转移. *世界华人消化杂志* 2019; 27(23): 1419-1426

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1419.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i23.1419>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种常见的消化肿瘤<sup>[1]</sup>. 近年来我国GC的发病率呈增高趋势<sup>[2]</sup>. 探索GC的进展机制对于开发新的治疗方法至关重要. miRNA是短的(约19-24 nt)非编码单链RNA, 可通过调节其靶基因参与多种生物过程, 如增殖, 分化, 凋亡, 发育, 血管生成和免疫应答<sup>[3,4]</sup>. 目前, miRNA在肿瘤进展中的作用也得到了广泛的研究, 如, miR-10b和miR-126分别通过调节同源盒蛋白b3(Homeobox b3, HOXB3)和sry相关HMG盒蛋白2(sry-related HMG box 2, Sox2)表达来控制子宫内膜癌和肝细胞癌的细胞凋亡, 增殖, 迁移和侵袭<sup>[5,6]</sup>. 据报道<sup>[7,8]</sup>, miR-137, miR-421, miR-337-3p和miR-1等许多miRNAs可调节GC的发展. 因此, 发现调节GC细胞生长和转移能力的miRNAs是至关重要的, 这将为治疗该疾病提供有价值的靶标. 有文献<sup>[9,10]</sup>发现, 肝癌组织和肝癌细胞中miR-10a-5p高表达, 在肝癌细胞中过表达miR-10a-5p可影响肝癌细胞增殖与迁移. 而miR-10a-5p在GC中作用报道尚少.

因此, 本研究旨在探讨miR-10a-5p在GC中的表达以及其对GC细胞生长和转移的影响及其分子机制, 期望基于miR-10a-5p功能极其分子机制能为GC的治疗提供有用的线索.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 主要试剂: 胎牛血清(FBS), Opti-MEM培养基

(Gibco公司, 美国); RPMI-1640培养基, Lipofectamine 2000试剂和SYBER绿色探针(Invitrogen公司, 美国); Trizol试剂(Sigma公司, 美国); AMV逆转录酶(TaKaRa公司, 日本); 血小板反应蛋白2(thrombospondin 2, THBS2)抗体和GAPDH抗体(Santa Cruz公司, 美国); miR-10a-5p抑制剂(miR-10a-5p inhibitor), miRNA阴性对照(NC), 人THBS2全长cDNA序列和对照乱码序列(上海吉凯基因公司); CCK-8试剂盒, RIPA裂解缓冲液, BCA蛋白质测定试剂盒和ECL化学发光试剂(上海碧云天生物技术公司); 快速点定向突变试剂盒(Agilent公司, 美国); 双荧光素酶报告分析试剂盒(Promega公司, 美国).

1.1.2 人GC组织和细胞系: 在浙江省丽水市人民医院随机选取10例接受GC切除手术的GC患者, 所有患者均提供书面同意, 本研究的各个方面均经过医院伦理委员会批准(No. 201812006). 收集GC组织和癌旁正常组织, 将组织储存在-80 °C备用. 人正常胃上皮细胞(GES)和GC细胞(MGC-803和AGS)购自中国科学院上海细胞生物学研究所. 将细胞在补充有10%FBS的RPMI-1640培养基中在5%CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中培养.

## 1.2 方法

1.2.1 miR-10a-5p-inhibitor转染: 将GC细胞(MGC-803和AGS)接种在6孔板中, 用补充有10%FBS的RPMI-1640培养基培养, 当细胞约60%-70%汇合时, 更换无血清Opti-MEM培养基培养6 h, 用Lipofectamine 2000试剂分别将miR-10a-5p inhibitor和NC转染入细胞. 6 h后, 更换为补充有10% FBS的RPMI-1640培养基, 继续培养48 h后, 收集细胞.

1.2.2 共转染细胞系构建: 将人全长THBS2 cDNA序列和乱码序列克隆入pcDNA3.1质粒, 并分别构建pcDNA-THBS2和pcDNA-Con质粒. 使用Lipofectamine 2000试剂分别将NC+pcDNA-Con, miR-10a-5p inhibitor+pcDNA-Con和miR-10a-5p inhibitor+pcDNA-THBS2共转染入MGC-803细胞.

1.2.3 RNA提取和RT-qPCR: 使用Trizol试剂分别从GC组织, 癌旁组织, GES细胞, MGC-803细胞和AGS细胞中提取总RNA. 使用光度计(Eppendorf, 德国)测定总RNA浓度. 使用oligo dT和AMV逆转录酶在反应中将1 μg总RNA逆转录成cDNA. SYBER绿色探针和miR-10a-5p, THBS2和GAPDH的特异性引物和cDNA使用Applied Biosystems 7300检测系统进行实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, RT-qPCR)反应. 反应条件为95 °C温育5 min, 然后进行40个循环: 95 °C 30 s, 60 °C 30 s和72 °C 30 s. 引物的序列: miR-10a-5p F: 5'-CGCTACCCTGTAGATCCGAA-3',

R: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'; THBS2 F: 5'-GGGGACACTTTGGACCTCAAC-3', R: 5'-GCAGC CCACATACAGGCTA-3'; GAPDH F: 5'-ACAACCTTTG GTATCGTGGAAAGG-3', R: 5'-GCCATCACGCCACAG TTTC-3'; U6 F: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', R: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'. 使用2<sup>-ΔΔCT</sup>法计算miR-10a-5p相对于内部对照U6的表达量和THBS2 mRNA的相对于内部对照GAPDH mRNA的表达量. 实验一式三份独立进行.

1.2.4 细胞增殖测定: 将仅转染miR-10a-inhibitor或NC的MGC-803或AGS细胞和共转染的MGC-803细胞接种到96孔板, 每孔接种5000个细胞, 继续培养24和48 h. 每孔添加10 μL CCK-8检测试剂, 孵育2 h后, 用酶标仪检测(波长450 nm)吸光度. 实验一式三份独立进行.

1.2.5 集落形成测定: 将仅转染miR-10a-5p inhibitor或NC的MGC-803或AGS细胞和共转染的MGC-803细胞接种到24孔板中并孵育12 d后, 用4%多聚甲醛固定细胞并用结晶紫染色, 对集落进行计数并拍照. 实验一式三份独立进行.

1.2.6 细胞迁移与侵袭测定: 使用Transwell法检测细胞的迁移与侵袭. 收集仅转染miR-10a-5p inhibitor或NC的MGC-803或AGS细胞和共转染的MGC-803细胞, 用无血清的RPMI-1640培养基制备单细胞悬浮液. 将100 μL细胞悬浮液以5×10<sup>5</sup>细胞/mL的密度接种到Transwell的上室(matrigel基质胶包被滤膜用于侵袭测定; 仅滤膜用于迁移测定)中, 将500 μL含补充有10% FBS的RPMI-1640培养基加入底室. 孵育24后, 用PBS除去未通过滤膜的细胞, 用95%乙醇固定5 min, 结晶紫染色. 在显微镜(200×)下对细胞计数并拍照. 实验一式三份独立进行.

1.2.7 蛋白提取和Western blot: 使用RIPA裂解缓冲液从GC组织, 癌旁组织, GES细胞, MGC-803细胞, AGS细胞和已转染的细胞中提取总蛋白. 通过10%SDS-PAGE分离蛋白并转至PVDF膜. 在室温下用5%脱脂乳封闭1 h后, 将膜用一抗(THBS2和GAPDH)在4 °C下免疫反应过夜, 在TBST中洗涤三次, 然后在室温下与二抗孵育1 h. 用增强的化学发光试剂检测条带信号. 使用Image J软件量化每个条带的强度. 通过用GAPDH标准化THBS2蛋白的相对表达.

1.2.8 荧光素酶活性测定: TargetScan在线软件预测的与miR-10a-5p具有结合效应的THBS2 3'UTR区域, 根据快速点定向突变试剂盒说明书步骤, 对该区域进行点突变, 并将THBS2 3'UTR点突变后的序列克隆至萤火虫荧光素酶基因的上游, 构建pGL3-Mut-THBS2 3'UTR荧光素酶报告质粒. 用同样的方法, 将野生型THBS2的序

列构建pGL3-WT-THBS2 3'UTR荧光素酶报告质粒. 用Lipofectamine 2000试剂将miR-10a-5p inhibitor, NC, WT-THBS2 3'UTR, Mut-THBS2 3'UTR和海肾荧光素酶基因(phRL-TK)质粒共转染到MGC-803细胞中. 转染48 h后, 通过双荧光素酶报告分析试剂盒分析荧光素酶活性.

**统计学处理** 本实验数据用mean±SD表示, 采用SPSS 18.0软件将实验所得的数据进行统计分析. 多组之间比较采用单因素方差分析. 以 $P<0.05$ 为界定差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 miR-10a-5p在GC组织和GC细胞中表达情况** 如图1A显示, 与癌旁正常组织相比, miR-10a-5p在GC中的表达显著上调( $P<0.05$ ). 在细胞中(图1B), 与GES细胞比较, miR-10a-5p在GC细胞(MGC-803和AGS)中也显著上调( $P<0.05$ ).

**2.2 miR-10a-5p对GC细胞增殖, 集落形成, 迁移和侵袭的影响** 将miR-10a-5p-inhibitor转染到GC细胞(MGC-803和AGS)中, 抑制细胞中miR-10a-5p的表达(图2)后, 检测miR-10a-5p敲低后细胞的增殖, 集落形成, 迁移和侵袭, 结果显示, 相对于NC组, 转染 miR-10a-5p-inhibitor组中细胞的增殖(图3A、B), 集落数(图3C、D), 迁移细胞数(图3E、F)和侵袭细胞数(图3G、H)均显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ).

**2.3 mi-10a-5p与THBS2基因的靶点验证** 在组织中, 相对于癌旁正常组织, GC组织中THBS2的蛋白和mRNA的表达水平均显著降低( $P<0.05$ )(图4A、B). 在细胞中, 相对于GES细胞, MGC-803细胞和AGS细胞中THBS2的蛋白和mRNA的表达水平也降低( $P<0.05$ )(图4C、D). TargetScan在线软件结果显示, THBS2 3'UTR预测存在miR-10a-5p的结合序列(图4E); 双荧光素酶报告基因检测结果显示(图4F), 在WT组中, miR-10a-5p inhibitor组的THBS2相对荧光素酶活性较NC组显著增加( $P<0.05$ ); 而Mut组中, 两组的THBS2相对荧光素酶活性无统计学意义, 证明 THBS2是miR-10a-5p的靶基因. 结果显示, 相对于NC组, miR-10a-5p inhibitor组THBS2蛋白和mRNA水平均显著增加( $P<0.05$ )(图4G、H). 综上所述, 在人GC细胞系中, THBS2是miR-10a-5p的靶基因.

**2.4 miR-10a-5p通过靶向THBS2影响MGC-803细胞的增殖, 集落形成, 迁移和侵袭** 将miRNA-10a-5p inhibitor和pcDNA-THBS2共转入MGC-803细胞, 检测过表达THBS2(图5A、B)对已转染miR-10a-5p inhibitor细胞的增殖, 集落形成, 迁移和侵袭的影响, 结果显示, 相对于转染miR-10a-5p inhibitor+pcDNA-Con组, 转染miR-10a-5p inhibitor+pcDNA-THBS2组中细胞的增殖(图5C), 集

落数(图5D、E), 迁移细胞数和侵袭细胞数(图5F-H)均显著增加( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ), 说明miR-10a-5p敲低通过靶向THBS2抑制人GC细胞的生长和转移.

## 3 讨论

GC是全球癌症相关死亡的主要原因, 由于缺乏特异性和敏感性的生物标志物, 总体5年生存率低于20%<sup>[11,12]</sup>. 因此, 对GC患者迫切需要一种可靠有效的治疗方法.

文献<sup>[13]</sup>报道, 在人体中约30%的基因表达受miRNAs控制, 广泛地参与细胞发育和生理过程. miRNAs的表达经常在肿瘤中失调<sup>[14,15]</sup>. 此外, miRNAs在肿瘤的诊断和治疗中均发挥了举足轻重的作用<sup>[16,17]</sup>. 其中, miR-10a-5p可影响肝癌<sup>[9]</sup>和乳头状甲状腺癌<sup>[18]</sup>等癌症的进展. miR-10a-5p可通过丝裂原活化蛋白激酶8相互作用蛋白1(mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 1, MAPK8IP1)促进GC转移<sup>[19]</sup>. 而miRNA的作用是多样的, 机制也是复杂的, 因此, miR-10a-5p在GC中的具体作用和机制仍需进一步鉴定. 在本研究中, 我们采用RT-qPCR检测了GC组织和GC细胞中miR-10a-5p的表达情况, 结果显示, miR-10a-5p在GC组织和GC细胞系中表达均显著上调. 接下来, 我们将miR-10a-5p-inhibitor转染入GC细胞MGC-803和AGS中, 结果显示, 敲低miR-10a-5p能抑制 MGC-803和AGS细胞的增殖, 集落形成, 迁移与侵袭.

miRNAs可通过靶基因发挥后续生物学作用<sup>[20]</sup>. 我们采用TargetScan在线软件筛选出THBS2为miR-10a-5p的潜在靶点之一. THBS2是基质细胞Ca<sup>2+</sup>结合糖蛋白家族的成员之一, 发现其与多种细胞受体, 生长因子和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白相互作用, 从而导致其在细胞粘附, 增殖和细胞凋亡中发挥功能<sup>[21]</sup>. THBS2在肿瘤中的表达与血管分布, 进展和转移的减少有关<sup>[22]</sup>. 有研究<sup>[23]</sup>发现, THBS2水平较高的GC患者预后较好, 而THBS2表达减少与较差的GC组织学分级和预后不良相关. 然而, 很少有研究探讨GC中miR-10a-5p与THBS2的关系. 我们采用双荧光素酶基因证明了THBS2是miR-10a-5p的靶基因. THBS2高表达有助于GC的进展<sup>[23]</sup>. 在本实验中, 敲低miR-10a-5p能促进THBS2表达; 我们进一步将miR-10a-5p inhibitor和THBS2共转染入MGC-803细胞, 结果显示, 转染THBS2后逆转了miR-10a-5p敲低对MGC-803细胞的增殖, 集落形成, 迁移与侵袭的抑制作用. 总之, 我们的数据进一步表明在GC中THBS2是miR-10a-5p的功能靶标.

本研究依然存在不足之处: 比如收集的临床样本量相对少, 造成无法分析miR-10a-5p与GC临床特征(临床分期、肿瘤分化、肿瘤大小、肿瘤位置和是否淋巴结

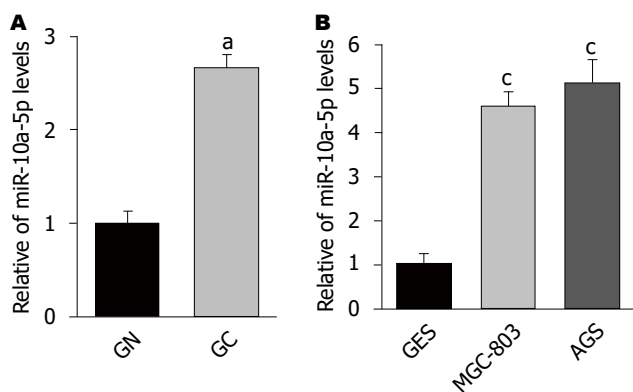


图 1 miR-10a-5p在GC组织和GC细胞中表达增加. A: miR-10a-5p在癌旁正常组织和GC组织中表达水平, 与癌旁正常组织相比,  $P < 0.05$ ,  $n = 10$ ; B: miR-10a-5p在正常胃上皮细胞GES和GC细胞MGC-803和AGS中表达水平, 与GES细胞相比,  $P < 0.05$ ,  $n = 3$ . GN: 癌旁正常组织; GC: 胃癌.

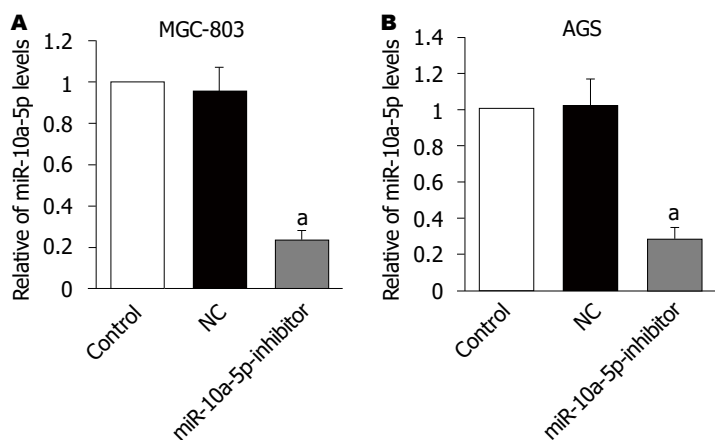
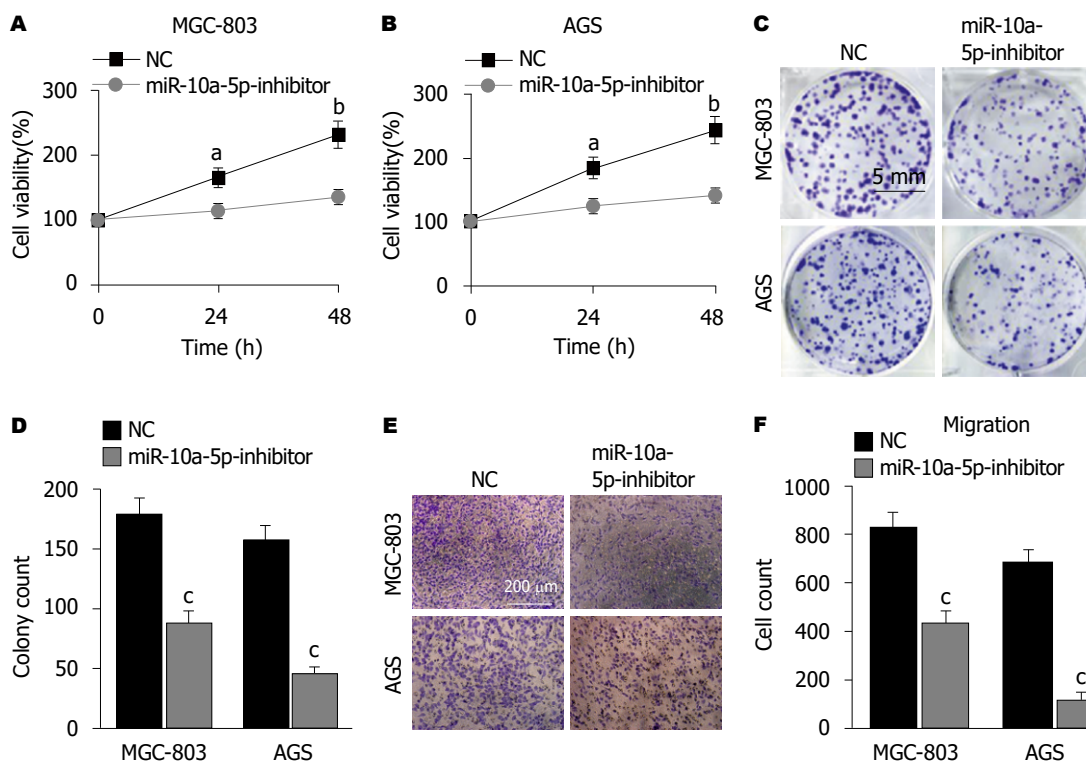


图 2 在胃癌细胞MGC-803和AGS中, miR-10a-5p inhibitor的转染效率鉴定. A: MGC-803细胞中; B: AGS细胞中. 与NC组相比,  $P < 0.05$ ,  $n = 3$ .



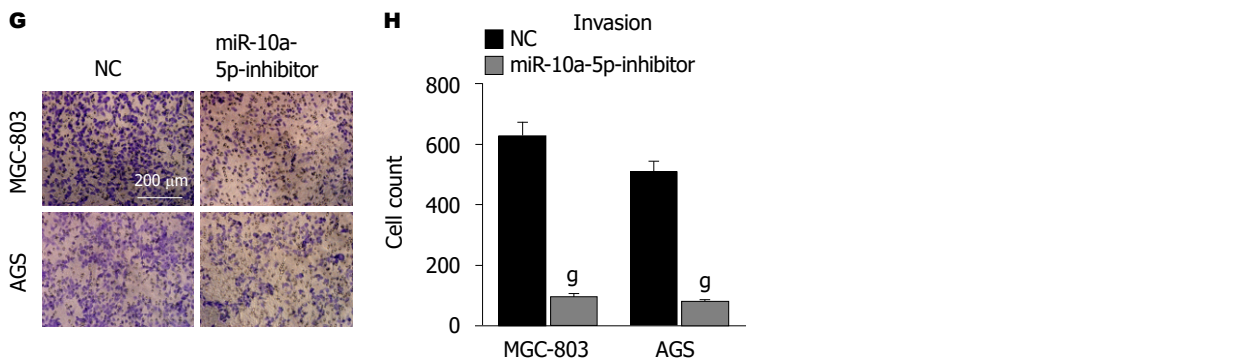


图 3 miR-10a-5p敲低抑制胃癌细胞增殖, 集落形成, 侵袭和侵袭。A, B: CCK-8法检测MGC-803细胞(A)和AGS细胞(B)的细胞活性, 与NC组相比,  $P < 0.05$ ,  $^b P < 0.01$ ,  $n = 3$ ; C, D: 集落形成实验检测MGC-803细胞和AGS细胞的集落形成, 与NC组相比,  $P < 0.05$ ,  $n = 3$ ; E, F: Transwell法检测MGC-803细胞和AGS细胞的迁移能力, 与NC组相比,  $P < 0.05$ ,  $n = 3$ ; G, H: Transwell法检测MGC-803细胞和AGS细胞的侵袭能力, 与NC组相比,  $^g P < 0.05$ ,  $n = 3$ 。

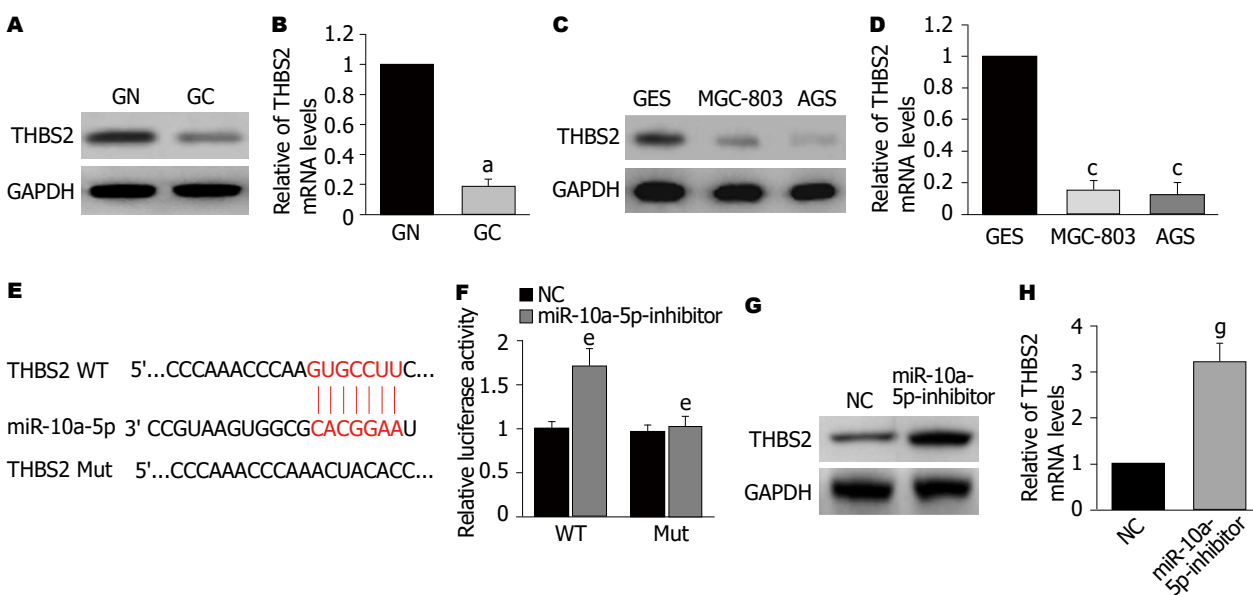


图 4 THBS2是miR-10a-5p的靶基因。A: Western blot法检测GN和GC组织中THBS2蛋白表达; B: RT-qPCR法检测GN和GC组织中THBS2 mRNA表达, 与癌旁正常组织相比,  $^a P < 0.05$ ,  $n = 10$ ; C: Western blot法检测GES, MGC-803和AGS细胞中THBS2蛋白表达; D: RT-qPCR法检测GES, MGC-803和AGS细胞中THBS2 mRNA表达, 与GES细胞相比,  $^c P < 0.05$ ,  $n = 3$ ; E: TargetScan软件预测的THBS2 3'UTR与miR-10a-5p结合序列(红色)和点突变序列(下); F: 双荧光素酶报告基因法THBS2相对荧光酶活性, 与NC组相比,  $^e P < 0.05$ ,  $n = 3$ ; G: Western blot法检测敲低miR-10a-5p的MGC-803细胞中THBS2蛋白表达; H: RT-qPCR法检测敲低miR-10a-5p的MGC-803细胞中THBS2 mRNA表达, 与NC组相比,  $^g P < 0.05$ ,  $n = 3$ 。RT-qPCR: 实时荧光定量PCR; GC: 胃癌。

转移)的关系; THBS2下游与GC细胞生长与转移相关的具体信号通路尚未明了。这些未知的研究方向值得我们后期持续研究。

综上所述, 我们目前的结果显示, 敲低miR-10a-5p通过上调靶基因THBS2表达来发挥抑制GC细胞生长和转移的能力, miR-10a-5p可能是治疗GC的潜在靶点。

### 文章亮点

#### 实验背景

我国胃癌(gastric cancer, GC)的发病率呈逐年增加趋势和低龄化趋势。而筛选影响GC进展的生物学靶点, 有助

于对GC治疗方法开发提供线索。miRNAs在GC的发病和进展中发挥重要作用。

#### 实验动机

miR-10a-5p在肝癌组织高表达, 且其可促进肝癌细胞增殖与转移, 而miR-10a-5p对GC细胞增殖, 克隆集落形成, 迁移与侵袭的作用尚不清楚。

#### 实验目标

本研究旨在检测miR-10a-5p在GC组织和GC细胞的表达, 并探索miR-10a-5p对GC细胞增殖, 克隆集落形成, 迁移与侵袭的影响, 并分析其中的机制。

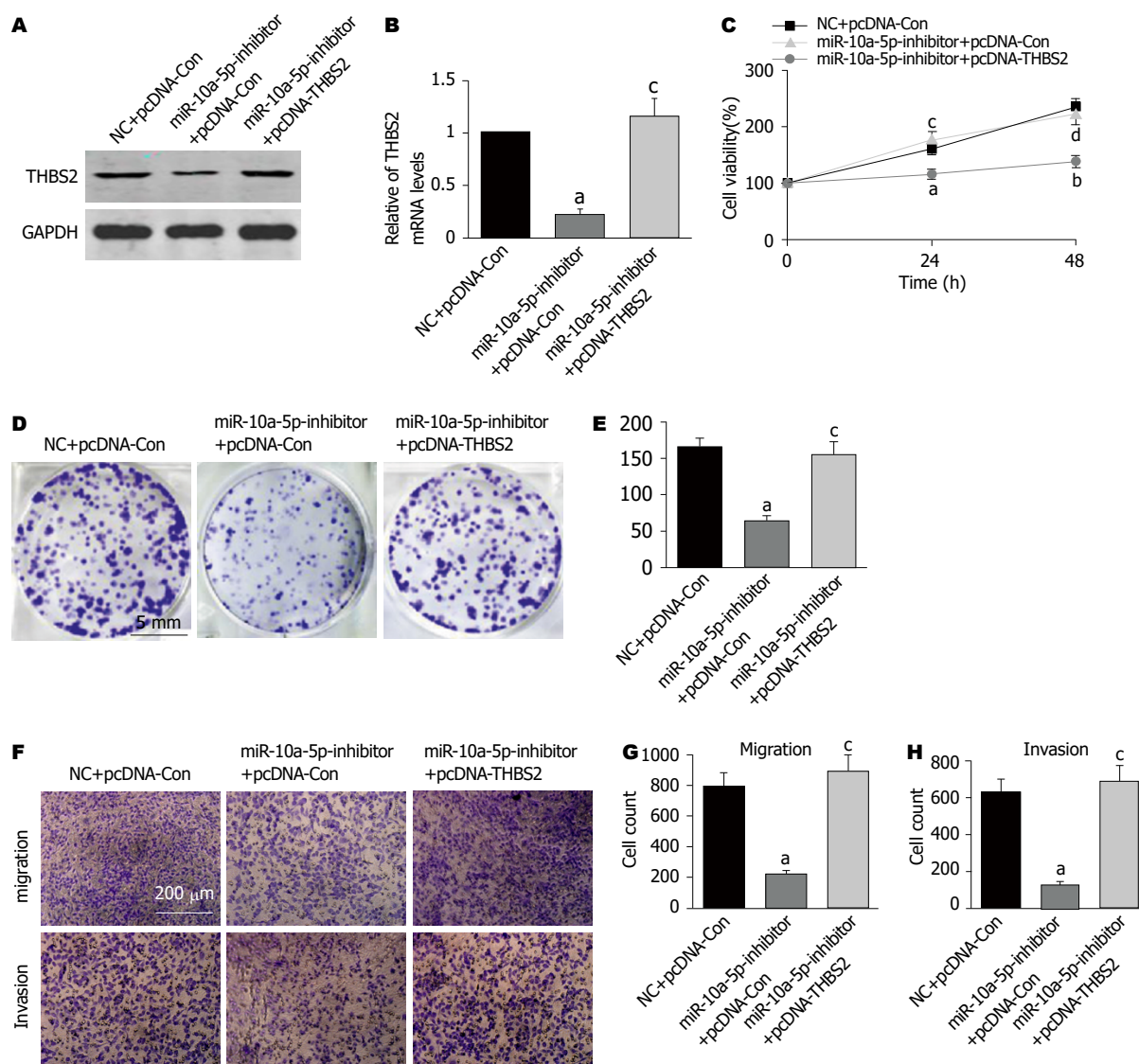


图 5 过表达THBS2逆转miR-10a-5p敲低对MGC-803细胞增殖, 集落形成, 迁移与侵袭的抑制作用. miR-10a-5p inhibitor和pcDNA-THBS2共转染入MGC-803后, A: Western blot法检测细胞中THBS2蛋白表达; B: RT-qPCR法检测细胞中THBS2 mRNA表达, 与NC+pcDNA-Con组相比,  $P < 0.05$ ; 与miR-10a-5p inhibitor+pcDNA-Con组相比,  $P < 0.05$ ,  $n = 3$ ; C: CCK-8法检测细胞活性, 与NC+pcDNA-Con组相比,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ; 与miR-10a-5p inhibitor+pcDNA-Con组相比,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $n = 3$ ; D、E: 集落形成实验检测细胞的集落形成, 与NC+pcDNA-Con组相比,  $P < 0.05$ ; 与miR-10a-5p inhibitor+pcDNA-Con组相比,  $P < 0.05$ ,  $n = 3$ ; F-H: Transwell法检测细胞的迁移与侵袭能力, 与NC+pcDNA-Con组相比,  $P < 0.05$ ; 与miR-10a-5p inhibitor+pcDNA-Con组相比,  $P < 0.05$ ,  $n = 3$ . RT-qPCR: 实时荧光定量PCR.

### 实验方法

用实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, RT-qPCR)检测miR-10a-5p在GC组织和细胞中表达. 用CCK-8法, 集落形成法和Transwell法评估miR-10a-5p敲低对GC细胞增殖, 集落形成, 迁移和侵袭的影响. 预测miR-10a-5p的靶基因, 并验证. 最后, 检测miR-10a-5p是否通过此靶基因在GC细胞上发挥作用.

### 实验结果

miR-10a-5p在GC组织和细胞中高表达; miR-10a-5p敲低能通过其靶基因THBS2发挥抑制GC细胞增殖, 克隆形成, 迁移与侵袭的作用.

### 实验结论

抑制miR-10a-5p表达能通过靶基因THBS2发挥抑制GC细胞生长和转移的作用.

### 展望前景

本研究为GC的治疗提供了参考靶点.

### 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 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185



- countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 3 Xiao Y, Xu J, Yin W. Aberrant Epigenetic Modifications of Non-coding RNAs in Human Disease. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1094: 65-75 [PMID: 30191488 DOI: 10.1007/978-981-13-0719-5\_7]
- 4 Ideozu JE, Zhang X, Rangaraj V, McColley S, Levy H. Microarray profiling identifies extracellular circulating miRNAs dysregulated in cystic fibrosis. *Sci Rep* 2019; 9: 15483 [PMID: 31664087 DOI: 10.1038/s41598-019-51890-7]
- 5 Chen H, Fan Y, Xu W, Chen J, Xu C, Wei X, Fang D, Feng Y. miR-10b Inhibits Apoptosis and Promotes Proliferation and Invasion of Endometrial Cancer Cells via Targeting HOXB3. *Cancer Biother Radiopharm* 2016; 31: 225-231 [PMID: 27447302 DOI: 10.1089/cbr.2016.1998]
- 6 Zhao C, Li Y, Zhang M, Yang Y, Chang L. miR-126 inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis of hepatocellular carcinoma cells partially by targeting Sox2. *Hum Cell* 2015; 28: 91-99 [PMID: 25585946 DOI: 10.1007/s13577-014-0105-z]
- 7 Ge X, Liu X, Lin F, Li P, Liu K, Geng R, Dai C, Lin Y, Tang W, Wu Z, Chang J, Lu J, Li J. MicroRNA-421 regulated by HIF-1 $\alpha$  promotes metastasis, inhibits apoptosis, and induces cisplatin resistance by targeting E-cadherin and caspase-3 in gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 24466-24482 [PMID: 27016414 DOI: 10.18632/oncotarget.8228]
- 8 Zheng L, Jiao W, Mei H, Song H, Li D, Xiang X, Chen Y, Yang F, Li H, Huang K, Tong Q. miRNA-337-3p inhibits gastric cancer progression through repressing myeloid zinc finger 1-facilitated expression of matrix metalloproteinase 14. *Oncotarget* 2016; 7: 40314-40328 [PMID: 27259238 DOI: 10.18632/oncotarget.9739]
- 9 Wu Y, Zhou Y, Huan L, Xu L, Shen M, Huang S, Liang L. LncRNA MIR22HG inhibits growth, migration and invasion through regulating the miR-10a-5p/NCOR2 axis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci* 2019; 110: 973-984 [PMID: 30680848 DOI: 10.1111/cas.13950]
- 10 Zhang Y, Liu J, Lv Y, Zhang C, Guo S. LncRNA meg3 suppresses hepatocellular carcinoma in vitro and vivo studies. *Am J Transl Res* 2019; 11: 4089-4099 [PMID: 31396320]
- 11 Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]
- 12 Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J* 2014; 55: 621-628 [PMID: 25630323 DOI: 10.11622/smedj.2014174]
- 13 Vishnoi A, Rani S. MiRNA Biogenesis and Regulation of Diseases: An Overview. *Methods Mol Biol* 2017; 1509: 1-10 [PMID: 27826912 DOI: 10.1007/978-1-4939-6524-3\_1]
- 14 Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 203-222 [PMID: 28209991 DOI: 10.1038/nrd.2016.246]
- 15 Abreu FB, Liu X, Tsongalis GJ. miRNA analysis in pancreatic cancer: the Dartmouth experience. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 755-762 [PMID: 28343174 DOI: 10.1515/cclm-2017-0046]
- 16 Qadir MI, Faheem A. miRNA: A Diagnostic and Therapeutic Tool for Pancreatic Cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2017; 27: 197-204 [PMID: 29199604 DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019494]
- 17 Mansoori B, Mohammadi A, Shirjang S, Baradaran B. MicroRNAs in the Diagnosis and Treatment of Cancer. *Immunol Invest* 2017; 46: 880-897 [PMID: 29058545 DOI: 10.1080/08820139.2017.1377407]
- 18 Wang Z, Lv J, Zou X, Huang Z, Zhang H, Liu Q, Jiang L, Zhou X, Zhu W. A three plasma microRNA signature for papillary thyroid carcinoma diagnosis in Chinese patients. *Gene* 2019; 693: 37-45 [PMID: 30684524 DOI: 10.1016/j.gene.2019.01.016]
- 19 Lu Y, Wei G, Liu L, Mo Y, Chen Q, Xu L, Liao R, Zeng D, Zhang K. Direct targeting of MAPK8IP1 by miR-10a-5p is a major mechanism for gastric cancer metastasis. *Oncol Lett* 2017; 13: 1131-1136 [PMID: 28454224 DOI: 10.3892/ol.2016.5544]
- 20 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- 21 Zhuo C, Li X, Zhuang H, Tian S, Cui H, Jiang R, Liu C, Tao R, Lin X. Elevated THBS2, COL1A2, and SPP1 Expression Levels as Predictors of Gastric Cancer Prognosis. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40: 1316-1324 [PMID: 27997896 DOI: 10.1159/000453184]
- 22 Meng H, Zhang X, Hankenson KD, Wang MM. Thrombospondin 2 potentiates notch3/jagged1 signaling. *J Biol Chem* 2009; 284: 7866-7874 [PMID: 19147503 DOI: 10.1074/jbc.M803650200]
- 23 Sun R, Wu J, Chen Y, Lu M, Zhang S, Lu D, Li Y. Down regulation of Thrombospondin2 predicts poor prognosis in patients with gastric cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 225 [PMID: 25262009 DOI: 10.1186/1476-4598-13-225]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

# miR-637靶向ERBB3对胃癌细胞迁移、侵袭及凋亡的影响及分子机制研究

何孝明, 王金鑫, 杨剑

何孝明, 浙江省医疗健康集团杭州医院急诊科 浙江省杭州市 310022

China. yang97124@sohu.com

王金鑫, 浙江省医疗健康集团杭州医院消化内科 浙江省杭州市 310022

Received: 2019-10-22

Revised: 2019-11-18

Accepted: 2019-12-03

Published online: 2019-12-08

杨剑, 浙江省医疗健康集团杭州医院肿瘤内科 浙江省杭州市 310022

何孝明, 主治医师, 医学硕士, 研究方向主要为急诊内科.

**作者贡献分布:** 此课题由何孝明, 王金鑫及杨剑设计; 研究过程由何孝明, 王金鑫及杨剑操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王金鑫与杨剑提供; 数据分析由王金鑫与杨剑完成; 本论文写作由何孝明与杨剑完成.

**通讯作者:** 杨剑, 副主任医师, 310022, 浙江省杭州市拱墅区半山路康健弄1号, 浙江省医疗健康集团杭州医院肿瘤内科. yang97124@sohu.com

收稿日期: 2019-10-22

修回日期: 2019-11-18

接受日期: 2019-12-03

在线出版日期: 2019-12-08

## MiR-637 inhibits cell migration and invasion and promotes apoptosis in gastric cancer cells by targeting ERBB3

Xiao-Ming He, Jin-Xin Wang, Jian Yang

Xiao-Ming He, Department of Medicine, Zhejiang Medical Health Group Hangzhou Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Jin-Xin Wang, Department of Gastroenterology, Zhejiang Medical Health Group Hangzhou Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Jian Yang, Department of Oncology, Zhejiang Medical Health Group Hangzhou Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jian Yang, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Zhejiang Medical Health Group Hangzhou Hospital, No. 1, Kangjian Lane, Banshan Road, Gongshu District, Hangzhou 310022, Zhejiang Province,

## Abstract

### BACKGROUND

Previous studies have found that miR-637 can inhibit the invasion and migration of colon cancer, papillary thyroid carcinoma, glioma, and other tumor cells. It has also been found that miR-637 is down-regulated in gastric cancer (GC), but whether it affects the migration, invasion, and apoptosis of GC cells and the underlying molecular mechanisms are still not clear.

### AIM

To investigate the effect of miR-637 on the migration, invasion, and apoptosis of GC cells and the underlying mechanisms.

### METHODS

According to the treatments given, SGC-7901 cells (a GC cell line) were divided into miR-NC group, miR-637 group, anti-miR-NC group, anti-miR-637 group, si-NC group, si-ERBB3 group, miR-637 + pcDNA3.1 group, miR-637 + pcDNA3.1-ERBB3 group, miR-NC + WT-ERBB3 group, miR-NC + MUT-ERBB3 group, miR-637 + WT-ERBB3 group, and miR-637 + MUT-ERBB3 group. The expression of miR-637 was detected by qRT-PCR. Western blot was used to detect protein expression. Transwell assay was used to detect cell migration and invasion. Flow cytometry was used to detect apoptosis. Dual luciferase reporter gene assay was used to detect fluorescence activity.

## RESULTS

Compared with tumor adjacent tissues, the expression of miR-637 was significantly decreased in GC tissues ( $P < 0.05$ ). Overexpression of miR-637 and inhibition of ERBB3 expression inhibited the expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and B cell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2), promoted the expression of epithelial cadherin (E-cadherin) and Bcl-2 associated X protein (Bax), suppressed the migration and invasion of SGC-7901 cells, and promoted apoptosis. MiR-637 can regulate the expression of ERBB3, and overexpression of ERBB3 can reverse the effect of miR-637 on the migration, invasion, and apoptosis of SGC-7901 cells.

## CONCLUSION

MiR-637 can inhibit cell migration and invasion and promote apoptosis in SGC-7901 cells via mechanisms that may be related to down-regulation of ERBB3 expression, which will provide new targets for the prevention and treatment of GC.

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

Key Words: MiR-637; ERBB3; Gastric cancer; Migration; Invasion; Apoptosis

He XM, Wang JX, Yang J. MiR-637 inhibits cell migration and invasion and promotes apoptosis in gastric cancer cells by targeting ERBB3. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(23): 1427-1435  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1427.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i23.1427>

## 摘要

### 背景

研究发现miR-637可抑制结肠癌、甲状腺乳头状癌、胶质瘤等多种肿瘤细胞的侵袭、迁移;其在胃癌(gastric cancer, GC)中下调表达,但对GC细胞迁移、侵袭及凋亡的影响及分子机制尚不清楚。

### 目的

探讨miR-637对GC细胞迁移、侵袭及凋亡的影响及其作用机制。

### 方法

实验设置miR-NC组、miR-637组、anti-miR-NC组、anti-miR-637组、si-NC组、si-ERBB3组、miR-637+pcDNA3.1组、miR-637+pcDNA3.1-ERBB3组、miR-NC+WT-ERBB3组、miR-NC+MUT-ERBB3组、miR-637+WT-ERBB3组、miR-637+MUT-ERBB3组; qRT-PCR检测miR-637的表达水平; Western blot检测蛋白表达; Transwell检测细胞迁移、侵袭; 流式细胞术检测细胞凋亡; 双荧光素酶报告基因检测实验检测荧光活性。

## 结果

相较于癌旁组织, GC组织中miR-637的表达水平显著降低( $P < 0.05$ ); 过表达miR-637和抑制人类表皮生长因子受体3(human epidermal growth factor receptor 3, HER3/ERBB3)表达可抑制基质金属蛋白酶2和B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)的表达, 促进上皮钙黏蛋白和Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的表达; 抑制GC细胞SGC-7901迁移、侵袭, 促进细胞凋亡。miR-637靶向调控ERBB3的表达, 过表达ERBB3能逆转miR-637对GC细胞SGC-7901迁移、侵袭抑制和凋亡促进的作用。

## 结论

miR-637可抑制GC细胞SGC-7901迁移、侵袭, 促进细胞凋亡, 其机制可能与靶向下调ERBB3的表达有关, 将可为GC的预防和治疗提供新靶点。

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

关键词: miR-637; ERBB3; 胃癌; 迁移; 侵袭; 凋亡

**核心提要:** miR-637可通过下调ERBB3的表达抑制胃癌细胞SGC-7901迁移、侵袭, 并促进细胞凋亡。

何孝明, 王金鑫, 杨剑. miR-637靶向ERBB3对胃癌细胞迁移、侵袭及凋亡的影响及分子机制研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(23): 1427-1435  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1427.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i23.1427>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)消化系统恶性肿瘤之一, 死亡率高, 严重威胁着人民的生命和健康, 其中侵袭和转移是导致GC患者死亡的重要原因, 探索GC侵袭、转移的相关机制, 对GC的诊断、治疗、预后评估具有重大意义<sup>[1]</sup>. 随着在分子水平上对GC生物学行为机制研究, 分子靶向治疗已成为治疗GC的研究热点<sup>[2]</sup>. miRNA是一类内源性非编码小RNA, 在转录后水平调控基因的表达, miRNA通过与GC相关的调控基因或mRNA结合, 使目的mRNA表达沉默或增强, 导致GC细胞的侵袭和转移<sup>[3]</sup>. 有研究利用高通量的miRNA芯片检测在GC中差异表达的miRNA, 发现miR-637在GC中下调表达, 是高转移潜能GC细胞中差异表达的miRNA分子<sup>[4]</sup>. miR-637过表达抑制了甲状腺乳头状癌细胞侵袭迁移能力<sup>[5]</sup>. miR-637还可以通过抑制周期素依赖性激酶4(Cyclin-dependent kinase 4, CDK4)、B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)和基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase2, MMP-2)的表达抑制结肠癌HCT116细胞的生长和迁移<sup>[6]</sup>. erb-b2受体酪氨酸激酶

3(erb-b2 receptor tyrosine kinase 3, ERBB3)是ERBB家族成员之一, 是一种癌基因, ERBB3蛋白在GC中过表达, 与患者预后不良相关, 其可能与其参与了GC的低分化病理过程<sup>[7]</sup>. ERBB3还可以抑制乳腺肿瘤细胞增殖<sup>[8]</sup>. 但目前miR-637对GC细胞生物行为的影响及其机制还不清楚. 本实验旨在研究miR-637对GC细胞迁移、侵袭及凋亡的影响及其分子机制是否与ERBB3有关.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** GC细胞SGC-7901购自中国科学院上海细胞库; 癌旁组织和GC组织取自当地肿瘤医院; 胎牛血清、RPMI-1640培养基、胰蛋白酶购自美国Gibico公司; Lipofectamine TM 2000转染试剂购自美国Invitrogen公司; Trizol试剂、反转录试剂盒、荧光定量试剂盒购自日本TaKaRa公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自北京Solarbio公司; 膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)和碘化丙锭(PI)试剂盒、RIPA蛋白裂解液、SDS-PAGE试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; 二甲基亚砜(DMSO)、BCA试剂盒、PBS缓冲液购自Sigma公司; Transwell小室、Matrigel胶购于美国BD公司; 抗体均购自上海焯翎生物科技有限公司. E-cadherin(货号12886R)、MMP-2(货号20705R)、ERBB3(货号1454R)、Bax抗体(货号20386R)、Bcl-2(货号20352R)购自上海彩佑实业有限公司; 山羊抗兔IgG-辣根过氧化物酶(货号BHR101)购自北京博尔西科技有限公司.

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** GC细胞SGC-7901用含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基于37 °C、5%CO<sub>2</sub>饱和湿度条件下培养, 隔天换液一次, 待细胞融和至80%左右时, 加入胰蛋白酶进行消化传代, 选取处于对数生长期的细胞进行实验.

**1.2.2 细胞转染与分组:** 取对数生长期的GC细胞SGC-7901用0.25%胰蛋白酶消化后接种于96孔板中, 待细胞生长至80%融合, 更换为无血清培养基同步化12 h, 随后进行转染. 将miR-NC、miR-637、anti-miR-NC、anti-miR-637、si-NC、si-ERBB3分别转染至SGC-7901细胞中, 记为miR-NC组、miR-637组、anti-miR-NC组、anti-miR-637组、si-NC组、si-ERBB3组; 将miR-637分别与pcDNA3.1和 pcDNA3.1-ERBB3共同转染至SGC-7901细胞中, 记为miR-637+pcDNA3.1组和miR-637+pcDNA3.1-ERBB3组, 转染均按照LipofectamineTM 2000试剂盒进行操作.

**1.2.3 qRT-PCR检测miR-637表达水平:** 收集以上各组细胞, 研磨充分后加入Trizol试剂提取总RNA, 微量核酸测

定仪检测RNA纯度和浓度. 使用TaKaRa反转录试剂盒将RNA反转录成cDNA, 按照TaKaRa荧光定量试剂盒使用说明配制反应体系, 以 $\beta$ -actin为内参进行PCR扩增, 每个样品重复3次, 循环条件为95 °C 30 s, 60 °C 30 s; 72 °C 30 s, 共40个循环; 72 °C延长5 min. 相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算.

**1.2.4 Western blot检测蛋白表达:** 收集各组细胞, 加入RIPA裂解液裂解, 4 °C, 12000 g离心15 min, 收集蛋白上清液, BCA试剂盒测定蛋白浓度. 将蛋白样品进行SDS-PAGE电泳后转至PVDF膜上, 5%脱脂奶粉封闭液室温封闭1 h. 分别加入一抗(1:800), 4 °C孵育过夜, TBST洗膜; 加入二抗(1:1000)室温孵育2 h, TBST洗涤3次, 每次10 min, 后在暗室中曝光显影, 再浸入定影, 最后洗去残液晾干, 将胶片用Quantity One凝胶分析软件处理, 测定各组蛋白条带的吸光度, 以目的条带和GAPDH条带的比值作为蛋白表达水平.

**1.2.5 Transwell检测细胞迁移和侵袭:** 在各组细胞, 胰酶消化后使用无血清培养基重悬细胞, 调整浓度为 $2 \times 10^4$ 个/mL. 以1:5比例加入RPMI 1640培养液稀释Matrigel后, 铺于Transwell小室的上室, 室温下干燥后, 取200  $\mu$ L细胞悬液接种于Transwell小室上室中, 并置于含完全培养基的下室中, 37 °C、5%CO<sub>2</sub>条件下培养24 h, 取出小室, 去除培养基后用棉签轻轻擦去上层细胞, PBS洗涤, 加入4%多聚甲醛固定30 min, 0.1%结晶紫染色10 min, 显微镜观察并随机选取5个视野拍照. 最后显微镜下观察结晶紫染色细胞数即为侵袭细胞数.

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

**1.2.7 荧光素酶报告基因检测实验检测miR-637对ERBB3的靶向调控:** TargetScan数据库显示ERBB3 3'UTR区域有miR-637结合位点. 构建野生型和突变型基因靶点ERBB3的3'UTR-荧光素酶表达载体(WT-ERBB3和MUT-ERBB3), 取对数生长期GC细胞SGC-7901接种于24孔板( $5 \times 10^4$ 个/孔), 待细胞生长至80%融合时, 用Lipofectamine TM 2000将WT-ERBB3和MUT-ERBB3分别与miR-NC和miR-637共转染至GC细胞SGC-7901中. 依据说明书要求, 使用荧光素酶报告基因检测仪进行双荧光素酶报告实验测定. 实验结果以荧光素酶活性和Renilla活性的比值进行统计学分析. 实验重复3次.

**统计学处理** 采用SPSS 20.00进行统计学分析. 计量资料以mean  $\pm$  SD表示, 两组比较行t检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学

意义.

## 2 结果

2.1 miR-637在GC组织和癌旁组织中的表达 qRT-PCR检测结果(图1)显示, 与癌旁组织相比, GC组织中miR-637的表达水平显著降低( $P<0.05$ ). 可见, miR-637在GC组织中低表达.

2.2 过表达miR-637对GC细胞SGC-7901迁移、侵袭的影响 qRT-PCR检测结果(图2A)显示, 与miR-NC组相比, miR-637组细胞SGC-7901中miR-637表达水平显著升高( $P<0.05$ ). Transwell法检测结果(图2B、C)显示, 与miR-NC组相比, miR-637组细胞SGC-7901迁移、侵袭数量显著降低( $P<0.05$ ). Western blot检测结果(图2D、E)显示, 与miR-NC组相比, miR-637组细胞SGC-7901中上皮钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)表达水平显著升高, MMP-2表达水平显著降低( $P<0.05$ ). 可见, 过表达miR-637抑制GC细胞SGC-7901迁移、侵袭.

2.3 过表达miR-637对GC细胞SGC-7901凋亡的影响 流式细胞仪检测结果(图3A、B)显示, 与miR-NC组相比, miR-637组细胞SGC-7901的凋亡率显著升高( $P<0.05$ ). Western blot检测结果(图3C、D)显示, 与miR-NC组相比, miR-637组细胞SGC-7901中Bax表达水平显著升高, Bcl-2表达水平显著降低( $P<0.05$ ). 可见, 过表达miR-637促进GC细胞SGC-7901凋亡.

2.4 miR-637靶向、调控ERBB3的表达 通过starbase网站预测到ERBB3与miR-637存在结合位点(图4A). 荧光素酶报告基因检测实验结果(图4B)显示, 相较于miR-NC组, miR-637组WT-ERBB3GC细胞SGC-7901的荧光素酶活性显著降低( $P<0.05$ ); 而MUT-ERBB3GC细胞SGC-7901的荧光素酶活性差异不显著. Western blot检测结果(图4C、D)显示, 相较于miR-NC组, miR-637组GC细胞SGC-7901中ERBB3表达水平显著降低; 相较于anti-miR-NC组, anti-miR-637GC细胞SGC-7901中ERBB3表达水平显著升高( $P<0.05$ ). 可见, miR-637可靶向调控ERBB3的表达.

2.5 抑制ERBB3对GC细胞SGC-7901迁移、侵袭及凋亡的影响 流式细胞仪检测结果(图5A)显示, 与si-NC组相比, si-ERBB3组细胞SGC-7901的凋亡率显著升高( $P<0.05$ ). Transwell法检测结果(图5B)显示, 与si-NC组相比, si-ERBB3组细胞SGC-7901迁移、侵袭数量显著降低( $P<0.05$ ). Western blot检测结果(图5C、D)显示, 与si-NC组相比, si-ERBB3组细胞SGC-7901中E-cadherin、Bax表达水平显著升高, ERBB3、MMP-2、Bcl-2表达水平显著降低( $P<0.05$ ). 可见, 抑制ERBB3抑制细胞SGC-7901迁移、侵袭, 促进细胞凋亡.

2.6 过表达ERBB3能逆转miR-637对GC细胞SGC-7901迁移、侵袭及凋亡的作用 qRT-PCR检测结果(图6A)显示, 与miR-NC组相比, miR-637组细胞SGC-7901中miR-637表达水平显著升高; 与miR-637+pcDNA3.1组相比, miR-637+pcDNA3.1-ERBB3组miR-637表达水平显著降低( $P<0.05$ ). 流式细胞仪检测结果(图6B)显示, 与miR-NC组相比, miR-637组细胞SGC-7901的凋亡率显著升高; 与miR-NC组相比, miR-637组细胞SGC-7901的凋亡率显著降低( $P<0.05$ ). Transwell法检测结果(图6C)显示, 与miR-NC组相比, miR-637组细胞SGC-7901迁移、侵袭数量显著降低; 与miR-637+pcDNA3.1组相比, miR-637+pcDNA3.1-ERBB3组细胞SGC-7901迁移、侵袭数量显著升高( $P<0.05$ ). Western blot检测结果(图6D、E)显示, 与miR-NC组相比, miR-637组细胞SGC-7901中E-cadherin、Bax表达水平显著升高, ERBB3、MMP-2、Bcl-2表达水平显著降低; 与miR-637+pcDNA3.1组相比, miR-637+pcDNA3.1-ERBB3组细胞SGC-7901中E-cadherin、Bax表达水平显著降低, ERBB3、MMP-2、Bcl-2表达水平显著升高( $P<0.05$ ). 可见, 过表达ERBB3能逆转miR-637对细胞SGC-7901迁移、侵袭抑制及凋亡促进的作用.

## 3 讨论

GC是发病率和死亡率较高的恶性肿瘤, 其异质性强, 易转移, 治疗预后效果差<sup>[9]</sup>. 研究其发病的分子机制对于治疗GC具有重要意义. miRNA虽不编码蛋白, 但广泛参与细胞的各个生理过程, 与肿瘤的发生发展也密切相关, 大量研究证实miRNA通过参与肿瘤细胞的生长、迁移、侵袭以及凋亡等过程从而调控GC进程<sup>[10]</sup>. miR-637通过靶向调控CTSB从而显著降低了胆管癌QBC939细胞的增殖、迁移与侵袭能力, 并促进细胞凋亡<sup>[11]</sup>. 上调miR-637抑制乳头状甲状腺癌细胞的增殖, 侵袭和迁移<sup>[12]</sup>. 强制过表达miR-637显著抑制肝癌细胞生长并诱导细胞凋亡<sup>[13]</sup>. 抑制miR-637转录还促进胶质瘤细胞的增殖、侵袭和迁移<sup>[14]</sup>. 在本研究中也发现了相一致的研究结果, 本实验结果显示GC组织中miR-637的表达水平显著降低, 过表达miR-637可抑制GC细胞SGC-7901迁移、侵袭, 促进细胞凋亡.

ERBB3是一种促增殖基因, 可形成二聚体, 激活下游信号传导通路, 从而调控肿瘤的增殖、迁移、粘附、凋亡和血管生成等过程<sup>[15]</sup>. miR-148a-3p可以直接调控ERBB3基因的表达, 下调ERBB3能显著抑制膀胱癌细胞的增殖、体外克隆形成、促进G1期周期阻滞, 抑制迁移和侵袭能力<sup>[16]</sup>. 下调ERBB3通过抑制MTK-1的表达来抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 从而

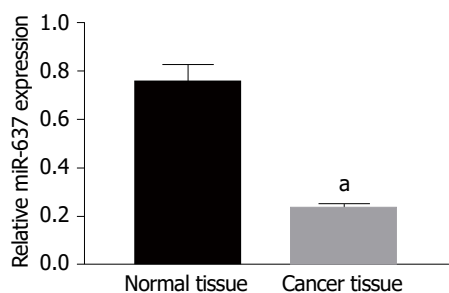


图 1 miR-637的表达. 与癌旁组织组比较,  $P < 0.05$ .

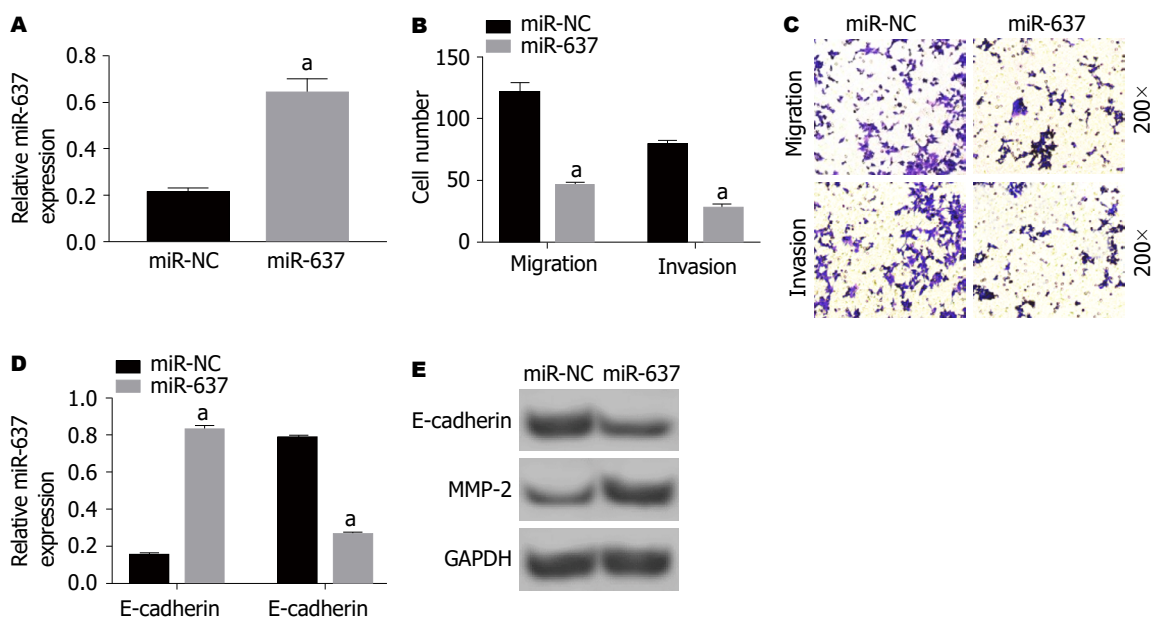


图 2 过表达miR-637对胃癌细胞SGC-7901迁移、侵袭的影响. A: miR-637的表达; B、C: Transwell法检测结果; D、E: Western blot检测结果. 与miR-NC组比较,  $P < 0.05$ . E-cadherin: 上皮钙黏蛋白; MMP-2: 基质金属蛋白酶2.

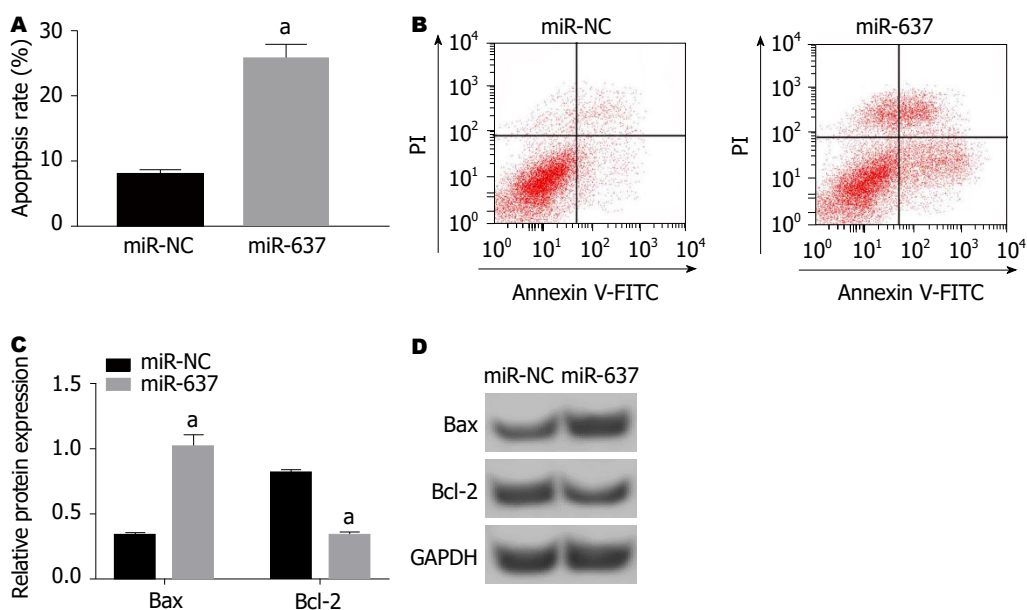


图 3 过表达miR-637对胃癌细胞SGC-7901凋亡的影响. A、B: 流式细胞仪检测结果; C、D: Western blot检测结果. 与miR-NC组比较,  $P < 0.05$ . Bcl-2: B细胞淋巴瘤/白血病-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白.

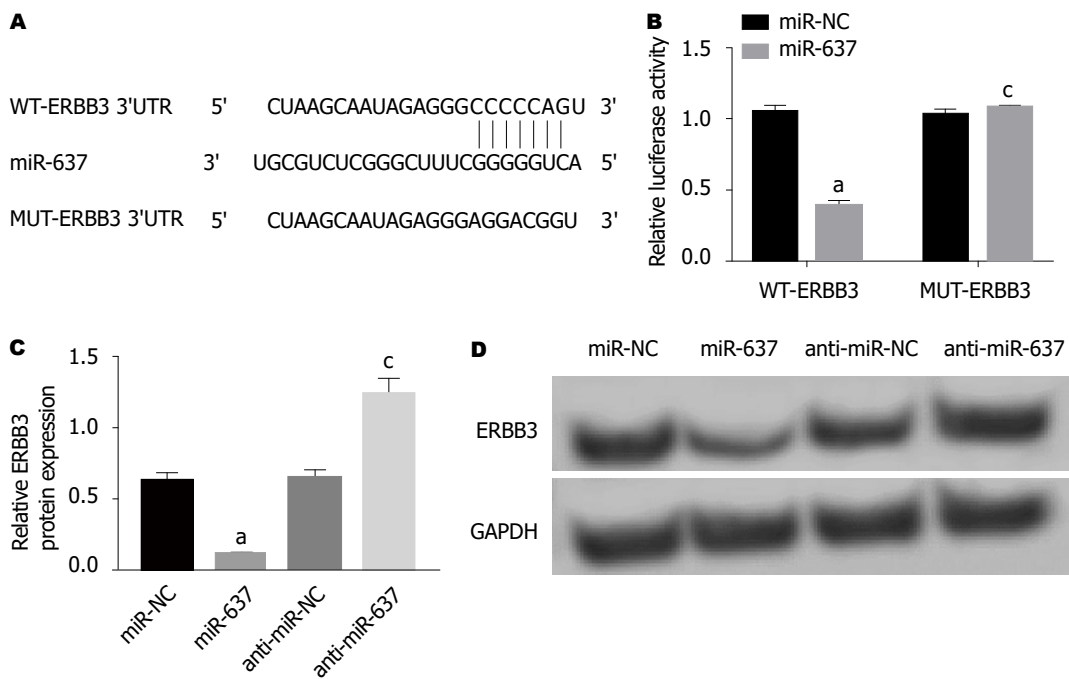


图 4 miR-637靶向、调控ERBB3. A: ERBB3的3' UTR含有miR-637的互补序列; B: 双荧光素酶报告实验; C, D: miR-637调控ERBB3的表达. 与miR-NC组比较,  $P < 0.05$ ; 与anti-miR-NC组比较,  $P < 0.05$ . ERBB3: 人类表皮生长因子受体3.

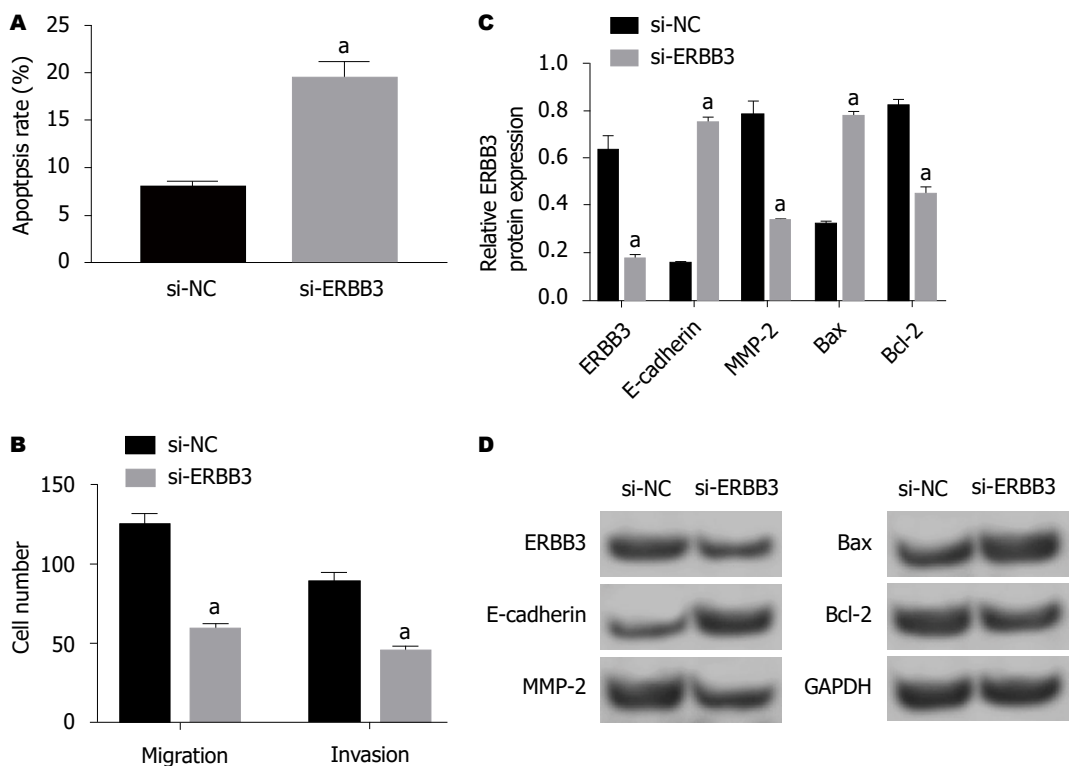


图 5 抑制ERBB3对胃癌细胞SGC-7901迁移、侵袭及凋亡的影响. A: 抑制ERBB3对胃癌细胞SGC-7901凋亡的影响; B: 抑制ERBB3对胃癌细胞SGC-7901迁移、侵袭的影响; C, D: 抑制ERBB3对胃癌细胞SGC-7901迁移、侵袭及凋亡蛋白表达的影响. 与si-NC组比较,  $P < 0.05$ . ERBB3: 人类表皮生长因子受体3; E-cadherin: 上皮钙黏蛋白; MMP-2: 基质金属蛋白酶2; Bcl-2: B细胞淋巴瘤/白血病-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白.

抑制肿瘤的发展<sup>[17]</sup>. miR-143/145负调控ERBB3基因表达水平从而抑制乳腺癌细胞的增殖及迁移能力<sup>[18]</sup>. 本实验结果显示, 抑制ERBB3表达可抑制GC细胞SGC-7901

迁移、侵袭, 促进细胞凋亡. 且ERBB3受miR-637靶向调控, 过表达ERBB3能逆转miR-637对GC细胞SGC-7901迁移、侵袭抑制和凋亡促进的作用. 过表达miR-

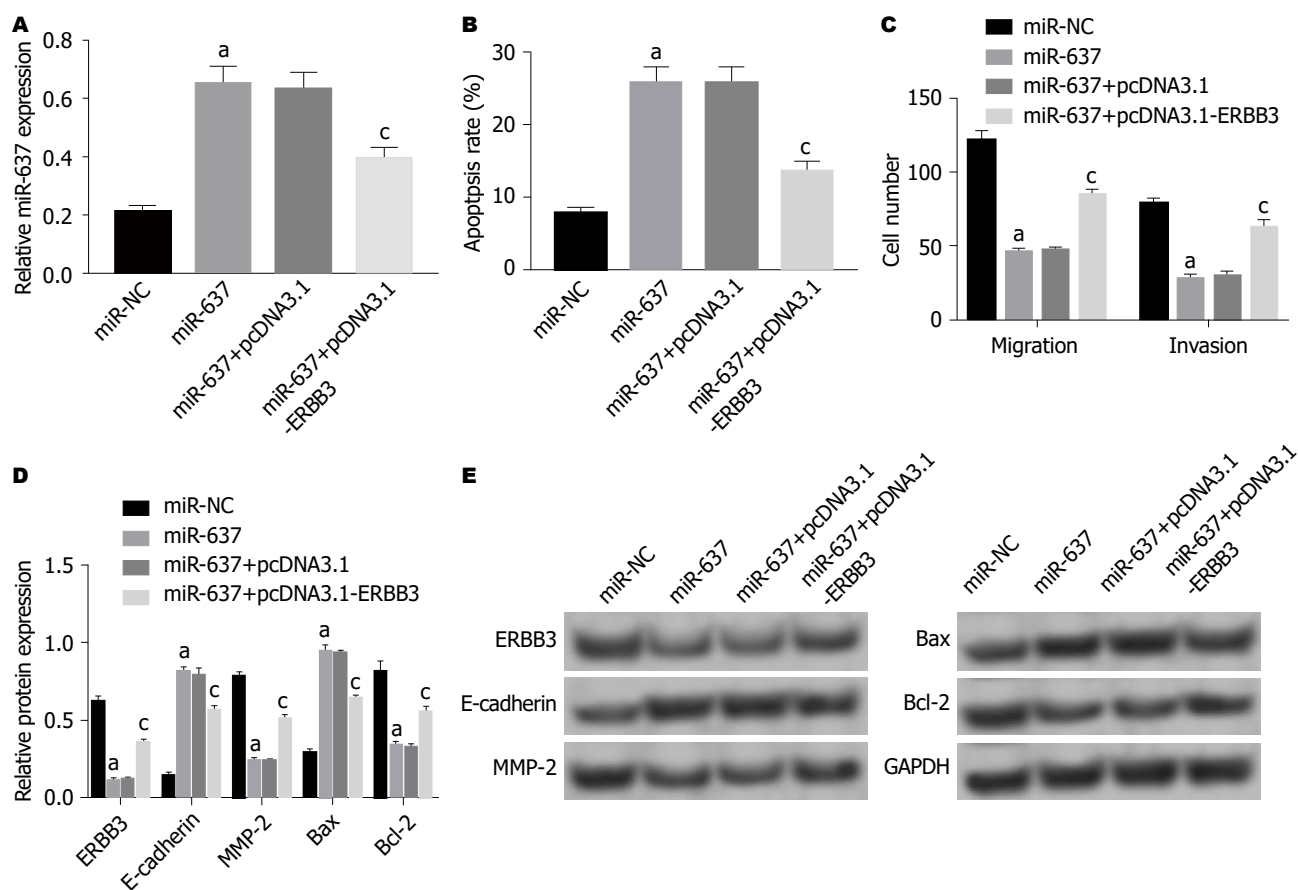


图 6 过表达ERBB3能逆转miR-637对胃癌细胞SGC-7901迁移、侵袭及凋亡的影响. A: miR-637的表达; B: 过表达ERBB3能逆转miR-637对胃癌细胞SGC-7901凋亡的影响; C: 过表达ERBB3能逆转miR-637对胃癌细胞SGC-7901迁移、侵袭的影响; D、E: 过表达ERBB3能逆转miR-637对胃癌细胞SGC-7901迁移、侵袭及凋亡蛋白表达的影响. 与miR-NC组比较,  $P < 0.05$ ; 与miR-637+pcDNA3.1组比较,  $P < 0.05$ . ERBB3: 人类表皮生长因子受体3; E-cadherin: 上皮钙黏蛋白; MMP-2: 基质金属蛋白酶2; Bcl-2: B细胞淋巴瘤/白血病-2; Bax: Bcl-2相关X蛋白.

637和E-cadherin是上皮-间质转化过程中一种主要的蛋白标志物, E-cadherin表达减少或缺失是导致肿瘤细胞发生侵袭和转移的重要因素<sup>[19]</sup>. MMP-2是肿瘤转移和侵袭过程中重要的调控分子, MMP-2通过降解细胞外基质、促进新生血管形成、调节细胞间的粘附等机制, 促使肿瘤发生侵袭和转移<sup>[20]</sup>. 过表达miR-637和ERBB3抑制表达均抑制MMP-2的表达, 促进E-cadherin的表达, 说明其抑制了细胞侵袭和转移. 而Bcl-2和Bax是细胞凋亡相关蛋白, Bcl-2是抑凋亡因子, Bax是促凋亡因子, 过表达miR-637和抑制ERBB3表达均抑制了Bcl-2的表达, 促进Bax的表达; 说明其促进了细胞凋亡. 且进一步的研究也发现过表达miR-637和抑制ERBB3表达细胞迁移和侵袭数量显著降低, 细胞凋亡率显著升高. 且miR-637靶向调控ERBB3, 提示miR-637对GC细胞迁移、侵袭及凋亡的影响是通过调控ERBB3的表达进而影响迁移、侵袭及凋亡相关蛋白的表达而实现的.

综上所述, miR-637可抑制GC细胞SGC-7901迁移、侵袭, 促进细胞凋亡, 其机制可能与靶向下调

ERBB3及迁移、侵袭及凋亡相关蛋白表达有关, 将可为GC的预防和治疗提供新靶点. 本实验目前仅在体外细胞层面进行实验, 下一步需要在类似体内环境的动物模型中进行研究验证, 为以后可能的临床应用提供理论参考依据.

## 文章亮点

### 实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率、死亡率较高, 手术、放化疗是其主要治疗手段, 但术后易复发, 放化疗副作用高且易产生耐药性使得治疗效果不佳, 靶向治疗的出现给GC治疗提供了新方向. miR-637参与了结肠癌、胆管癌、甲状腺癌、卵巢癌等多种癌症的进展, 具有抑癌作用, 但miR-637对GC是的发生发展的影响和机制尚不清楚.

### 实验动机

本文主要研究miR-637对GC细胞SGC-7901迁移、侵袭



和凋亡的影响, 并研究其作用机制是否与人类表皮生长因子受体3(human epidermal growth factor receptor 3, HER3/ERBB3)有关, 为GC的分子靶向治疗及预后等提供可能的靶点和生物标志物。

### 实验目标

阐明miR-637对GC细胞SGC-7901迁移、侵袭和凋亡的影响及其分子机制, 旨在为miR-637在GC靶向治疗及分子靶点药物研发中提供理论基础。

### 实验方法

体外培养人GC细胞SGC-7901, 分别采用qRT-PCR检测miR-637的表达水平; Western blot检测迁移、侵袭和凋亡相关蛋白表达; 流式细胞术检测细胞凋亡; 过表达miR-637和抑制ERBB3表达后, 观察其对GC细胞迁移、侵袭和凋亡的影响, 双荧光素酶报告基因实验验证miR-637和ERBB3的靶向关系。同时过表达miR-637和ERBB3, 观察ERBB3对过表达miR-637的GC细胞迁移、侵袭和凋亡的影响。

### 实验结果

miR-637可抑制GC细胞SGC-7901迁移、侵袭, 促进细胞凋亡, 且miR-637靶向负调控ERBB3, 过表达ERBB3逆转了miR-637对GC细胞迁移、侵袭抑制和凋亡促进作用。达到了本实验的目的, 对该领域GC的发病进展机制又增加了相关的理论依据, 以后可以进一步在临床方面进行研究应用。

### 实验结论

新发现: miR-637靶向负调控ERBB3; 过表达miR-637和抑制ERBB3表达均可抑制GC细胞迁移和侵袭、促进细胞凋亡; 新的理论: miR-637可以通过调控ERBB3影响GC迁移、侵袭和凋亡相关蛋白的表达进而影响GC的进展。从miRNA和其靶基因角度去研究其对GC恶性生物学行为的影响, 拓宽了研究的范围, 不同miRNA影响急性胰腺炎的进展的机制不同, 增加了其治疗的靶点。不同的miRNA在miR-637中的表达及其作用机制不同, 可通过研究不同的miRNA及其靶基因对GC的影响可拓展研究思路。miR-637通过靶向负调控ERBB3影响GC细胞迁移、侵袭和凋亡。通过上调或下调miRNA进而影响其靶基因的表达可以影响GC的进展。对未来临床诊断和治疗提供了新的标志物和新靶点。

### 展望前景

仅在体外细胞的理论层面上进行研究, 需要进一步在临床上进行相关研究和应用。未来进一步深入研究miR-

637和ERBB3对治疗GC的影响及其可能会产生的其他现象及是否会有副作用; 以及进一步向临床方向的研究靠拢。用更接近于真实GC的小鼠或其他受体为模型, 在其基础上进行实验治疗, 对其反应状况进行观察研究。

### 4 参考文献

- 李炜伟, 唐岱, 王振冉. 胃癌侵袭转移机制的研究现状及进展. 当代医学 2018; 24: 198-201 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2018.36.088]
- 葛羽慧, 徐卫国. 胃癌靶向治疗的研究进展. 河北医药 2017; 39: 3005-3010 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.19.037]
- 李厚雷, 吴宏. miRNA调控胃癌细胞侵袭和转移的研究进展. 世界最新医学信息文摘 2017; 60: 40-42
- 帖君. 胃癌转移相关microRNAs的筛选及功能研究. 西安: 第四军医大学 2010 [DOI: 10.7666/d.d219460]
- 袁青领. MicroRNA-637靶向调控AKT3对甲状腺乳头状癌细胞侵袭转移的影响及机制研究. 郑州: 郑州大学 2018
- 魏房, 王墨飞, 周勇. miR-637抑制结肠癌HCT116细胞生长和迁移的机制研究. 现代肿瘤医学 2019; 27: 1299-1303 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2019.08.005]
- 张修礼, 孙自勤, 徐东平, 曲建慧, 钟彦伟, 刘妍, 刘晓峰, 李文波, 刘长江, 任洪波, 周玮, 李兆申. 胃癌组织癌基因ERBB3过表达的免疫组化研究. 解放军医学杂志 2007; 32: 968-969 [DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2007.09.023]
- Holbro T, Beerli RR, Maurer F, Koziczak M, Barbas CF 3rd, Hynes NE. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8933-8938 [PMID: 12853564 DOI: 10.1073/pnas.1537685100]
- 耿龙龙, 任鹏, 李延海, 蒋宏, 王荣华, 王琰, 李保松. 胃癌治疗现状 & 新进展. 医学理论与实践 2017; 30: 1744-1746 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2017.12.011]
- 胡君璧, 赵艳, 李雅睿, 任牡丹, 卢新兰, 张丹, 卢桂芳, 和水祥. MicroRNAs与胃癌早期诊断、化疗耐药及预后的作用机制研究进展. 临床医学研究与实践 2017; 2: 187-189 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201735091]
- 李家新. MiR-637通过靶向调控CTSB抑制胆管癌QBC939细胞增殖与活力. 南京: 南京医科大学 2018
- Yuan Q, Liu Y, Fan Y, Liu Z, Wang X, Jia M, Geng Z, Zhang J, Lu X. LncRNA HOTTIP promotes papillary thyroid carcinoma cell proliferation, invasion and migration by regulating miR-637. *Int J Biochem Cell Biol* 2018; 98: 1-9 [PMID: 29474928 DOI: 10.1016/j.biocel.2018.02.013]
- Zhang JF, He ML, Fu WM, Wang H, Chen LZ, Zhu X, Chen Y, Xie D, Lai P, Chen G, Lu G, Lin MC, Kung HF. Primate-specific microRNA-637 inhibits tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by disrupting signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *Hepatology* 2011; 54: 2137-2148 [PMID: 21809363 DOI: 10.1002/hep.24595]
- 却天石. ZEB2通过miR-637靶向Akt1及HMGAI1促进胶质瘤细胞生长、侵袭及迁移的分子机制. 广州市: 南方医科大学 2016
- Yokoyama H, Ikehara Y, Kodera Y, Ikehara S, Yatabe Y, Mochizuki Y, Koike M, Fujiwara M, Nakao A, Tatematsu M, Nakanishi H. Molecular basis for sensitivity and acquired resistance to gefitinib in HER2-overexpressing human gastric cancer cell lines derived from liver metastasis. *Br J Cancer* 2006; 95: 1504-1513 [PMID: 17088902 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603459]
- 王潇. miR-148a-3p在膀胱癌中的抑癌作用及其分子机制研究. 杭州: 浙江大学 2017
- 杜景云, 周士华, 王利, 余木兰, 梅丽艳. ERBB3表达下调对宫颈癌细胞增殖迁移和侵袭的影响. 中华生殖与避孕杂志 2018; 38: 490-496 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2018.06.011]
- 演欣. MicroRNA-143/145通过调控ErbB-3在乳腺癌中发挥抑

癌作用. 天津: 天津医科大学 2013

19 杨森果, 毛大华, 杨海松, 陈腾祥, 张萌萌. E-cadherin与肿瘤侵袭、转移相关性研究进展. 医学信息(上旬刊) 2018; 31: 3-6

[DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.04.002]

20 付冬梅. MMP-2与肿瘤的研究进展. 大家健康(学术版) 2013; 7: 193-195

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公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: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套  $P$  值, 则<sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ .  $P$  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  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  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.

## 粪便钙卫蛋白在结直肠癌中的研究进展

陈宗冉, 刘刚

陈宗冉, 刘刚, 天津医科大学总医院普通外科 天津市 300052

陈宗冉, 研究方向主要为结直肠疾病.

作者贡献分布: 本文由陈宗冉完成初稿; 刘刚审核.

通讯作者: 刘刚, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院普通外科. [lg1059@tmu.edu.cn](mailto:lg1059@tmu.edu.cn)

收稿日期: 2019-11-06

修回日期: 2019-11-22

接受日期: 2019-12-03

在线出版日期: 2019-12-08

### Fecal calprotectin and colorectal cancer

Zong-Ran Chen, Gang Liu

Zong-Ran Chen, Gang Liu, Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Gang Liu, Chief Physician, Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154, Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. [lg1059@tmu.edu.cn](mailto:lg1059@tmu.edu.cn)

Received: 2019-11-06

Revised: 2019-11-22

Accepted: 2019-12-03

Published online: 2019-12-08

### Abstract

Fecal calprotectin (FC) is a bioactive protein secreted by inflammatory cells in the intestine, having anti-microbial and anti-infection activities. The content of FC reflects the inflammatory state of the intestine, and its role in inflammatory bowel disease has been translated into clinical practice. In recent years, the application of FC in

colorectal cancer (CRC) has been increasing. Previous research results show that FC can be used to screen colorectal cancer and differentiate it from other intestinal diseases, and the concentration of FC may be related to the stage, location, and resectability of CRC. However, its role still needs to be further clarified through high-quality, large-sample research. This paper reviews the application of FC in colorectal cancer.

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

Key Words: Fecal calprotectin; Colorectal cancer; Screening; Discrimination

Chen ZR, Liu G. Fecal calprotectin and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(23): 1436-1440

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1436.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i23.1436>

### 摘要

粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)是一种由肠腔内炎性细胞分泌的生物活性蛋白, 有抗微生物活性、抗感染等作用, 通过其含量高低可反映肠道的炎症状态, 其在炎症肠病中的作用已被应用于临床实践. 近年来, 关于FC在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中的应用研究逐渐增多, 相关研究结果显示FC可用于CRC的筛查以及和其他肠道器质性疾病的鉴别, 同时, FC的浓度与CRC的分期、发生部位以及手术可能有一定的相关性, 但仍需要进一步通过高质量、大样本研究以明确. 本文就FC在CRC中的研究进展作一综述.

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

关键词: 粪便钙卫蛋白; 结直肠癌; 筛查; 鉴别

**核心提要:** 粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)是一种生物活性蛋白,可反映肠道炎症.本文是一篇关于FC在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中最新研究进展的文献综述,总结了FC可用于CRC的筛查、鉴别,以及其浓度与CRC的分期、手术等的关系.

陈宗冉, 刘刚. 粪便钙卫蛋白在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(23): 1436-1440

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1436.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i23.1436>

## 0 引言

1980年, Fagerhol等<sup>[1,2]</sup>从中性粒细胞中分离出一种与钙离子结合的蛋白,命名为钙卫蛋白,相关研究<sup>[3,4]</sup>显示,钙卫蛋白存在于中性粒细胞及巨噬细胞等炎性细胞中,具有抗微生物活性、诱导细胞凋亡、抗感染等生物学作用,在血浆、尿液、粪便中均可被检测到<sup>[5]</sup>.当肠道处于炎症状态时可经炎性细胞脱颗粒排至肠腔,称为粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)(图1),含量约为血浆中的6倍<sup>[6]</sup>,在室温下可稳定存在数天<sup>[7]</sup>.结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种常见的消化道恶性肿瘤,发病率和死亡率均位居我国恶性肿瘤前五位<sup>[8]</sup>.目前主要的筛查指标包括便潜血、血红蛋白、肿瘤标志物等,由于粪便检查<sup>[9]</sup>的无创性,便潜血试验在CRC筛查中使用最普遍.

一项多中心前瞻性研究<sup>[10]</sup>发现85%的CRC患者和81%的炎症肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的FC水平明显高于结肠镜检查正常或病变轻微者,因此通过其含量高低可反映肠道的炎症状态.目前已有大量研究<sup>[11,12]</sup>明确了FC在IBD中较好的应用价值,为IBD患者的诊治提供了新的检测手段.近些年来,随着对FC的研究逐渐深入,关于FC在CRC中的应用研究逐渐增多,相关研究结果显示FC对CRC的筛查及鉴别作用,同时,FC可能与CRC分期、部位及手术等具有一定的关系.本文就FC在CRC中的研究进展作一综述.

## 1 FC用于CRC筛查诊断

对于目前CRC的筛查指标,各自有一定的不足之处,便潜血作为最常用的筛查指标,其敏感性与失血量及肿瘤间歇性出血有关<sup>[13]</sup>,可能由于肿瘤间断出血,低于潜血试验的检测阈值等原因,使便潜血试验的敏感性较差;关于肿瘤标志物,有关研究结果显示癌胚抗原诊断CRC的敏感性只有30%-50%<sup>[14]</sup>,并且对于早期患者,阳性率相对较低,不利于CRC的早期诊断.

CRC是一种发生在消化道的恶性肿瘤,肿瘤细胞向周边组织浸润并释放趋化因子,诱导中性粒细胞等炎性细胞聚集,从而可引起FC的释放<sup>[15]</sup>,目前相关研

究结果已经证实FC在CRC患者中的升高.在国内,岳林等<sup>[16]</sup>的临床研究纳入了87例CRC患者和60例健康对照,正常对照组FC浓度的中位数是5.3  $\mu\text{g/g}$ ,CRC组FC浓度的中位数是121  $\mu\text{g/g}$ ,两者差异有统计学意义( $P<0.0001$ ),FC检测CRC的敏感性为88.51%、特异性为88.33%.在国外, Damms等<sup>[17]</sup>的研究也显示CRC患者的FC水平(164  $\mu\text{g/g}$ )相比于健康对照组(25.8  $\mu\text{g/g}$ )明显升高( $P<0.05$ ).Widlak等<sup>[18]</sup>的研究结果显示FC检测CRC的敏感性为68%,特异性为84%,曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.82(95%CI: 0.71-0.92),阴性预测值(negative predictive value, NPV)为98%(95%CI: 96-99%).另一项前瞻性研究<sup>[19]</sup>通过纳入373名受试者,发现FC检测CRC的灵敏度在79%到95%之间.

与便潜血类似,FC也不是CRC特异性的标志物,肿瘤组织破溃出血导致便潜血阳性,向周边浸润引起肠道炎症,导致FC的升高,因此两者联合可能提高对CRC的诊断率. Tibble等<sup>[13]</sup>纳入62例CRC患者分别对FC和便潜血的筛查作用进行评价,结果显示CRC患者的FC中位数为101  $\text{mg/L}$ (95%CI: 57-133  $\text{mg/L}$ ),而纳入的96名健康受试者的FC中位数为2.3  $\text{mg/L}$ (95%CI: 1.6-5.0  $\text{mg/L}$ ),两者有统计学差异( $P<0.05$ );FC的筛查阳性率为90%,而便潜血只有58%(36/62)呈阳性( $P<0.05$ ),可见FC对CRC的筛查作用优于便潜血.在另一项Kim等<sup>[20]</sup>的研究中,当对CRC患者单纯使用便潜血模型时,诊断的敏感性为75.31%,特异性为90.2%,当使用FC+便潜血时,在相同的特异性(90.2%)下,联合指标对CRC的敏感性更高(82.72%).其他研究<sup>[21]</sup>显示FC联合免疫化学法检测粪便血红蛋白(fecal immunochemical test, FIT)诊断CRC的敏感性为0.80,特异性为0.93, NPV为0.99,阳性预测值为0.43, AUC为0.91.近期还有一项横断面诊断研究<sup>[22]</sup>的结果也证实了在结直肠疾病的诊断模型中进行FC试验的益处,联合应用FC和便潜血试验可提高疾病筛查的准确性.但也有的研究结果<sup>[23]</sup>发现FC对CRC的诊断准确性比FIT检测低,联合使用两者时未发现明显益处,因此对于两者在CRC筛查中的作用仍需要通过进一步的研究以明确.

## 2 FC用于CRC鉴别

CRC的临床表现主要包括腹痛、便血、排便习惯改变等非特异性的消化道症状<sup>[10]</sup>,相关研究结果显示不同肠道疾病的FC浓度有所差异,因此FC还可用于CRC与其他肠道疾病的鉴别. Summerton等<sup>[24]</sup>通过研究不同肠道疾病患者FC的大小,发现正常受试者的FC中位数为4.5  $\text{mg/L}$ 、胃溃疡患者的中位数为6.5  $\text{mg/L}$ 、胃炎/十二指肠炎患者的FC中位数为5.2  $\text{mg/L}$ ,均无明显统计学差异;对于克罗恩病和溃疡性结肠炎患者,FC的中

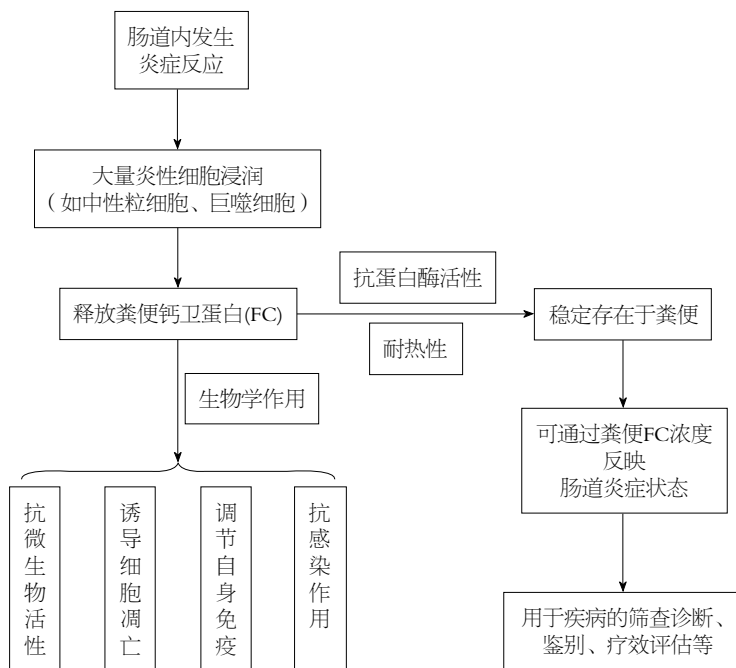


图 1 粪便钙卫蛋白的产生及作用. FC: 粪便钙卫蛋白.

位数分别为31.2 mg/L和116.2 mg/L, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 在结直肠疾病中, 结肠息肉组的FC中位数为3.7 mg/L、腺瘤组为3.8 mg/L, CRC组的FC中位数则为53.4 mg/L ( $P<0.05$ ), 由此可见, FC在炎性肠病和CRC中明显升高 ( $P<0.05$ ), 而在结肠息肉和腺瘤中未见明显升高.

秦宝山等<sup>[25]</sup>通过免疫组化的方法检测了正常大肠黏膜(28例)、大肠腺瘤(41例)及CRC(41例)标本中钙卫蛋白的浓度, 发现钙卫蛋白表达于上述三种组织的间质细胞, 主要为中性粒细胞胞质中, 三者的阳性表达率分别为3.57%(1/28)、4.87%(2/41)、75.61%(31/41), CRC标本中钙卫蛋白表达显著高于前两者 ( $P<0.05$ ), 可能与CRC组织可向周围组织浸润有关. Ye等<sup>[26]</sup>发表的Meta分析纳入了20项前瞻性研究, 包括CRC 427例、腺瘤1806例, 其中18项研究评估了FC对CRC的诊断效能, 合并敏感性为0.83、AUC为0.81, 其中15项研究评估了FC对结直肠腺瘤的诊断效能, 合并敏感性仅为0.49、AUC为0.55. 因此相比于结直肠腺瘤, FC对CRC的诊断效能更高.

同时, 关于FC在CRC和IBD中的作用比较, von Roon等<sup>[27]</sup>的一项荟萃分析纳入了30项前瞻性研究, 其中12项有关FC诊断CRC准确性的研究, 发现与非癌对照组相比, CRC患者的FC水平升高132.2  $\mu\text{g/g}$ 、IBD患者的FC水平比非IBD患者高219.2  $\mu\text{g/g}$  ( $P<0.001$ ), 由此可见CRC患者的FC升高水平相比于IBD略低. 另一项苏连明等<sup>[28]</sup>的研究纳入了CRC患者、IBD患者及肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者各30例, 于术前或肠镜活检前检测上述3组的FC值, 结果显示: IBD组的FC中位数为811.43  $\mu\text{g/g}$ , CRC组的FC中位数为211.23

$\mu\text{g/g}$ , IBS组的FC中位数为29.97  $\mu\text{g/g}$ , 差异均有统计学意义; 通过绘制ROC曲线, 确定诊断IBD的FC最佳截断值为378.8  $\mu\text{g/g}$ , 此时AUC为0.939, 灵敏度和特异度分别为86.7%和90.0%; 诊断CRC的FC最佳截断值为55.99  $\mu\text{g/g}$ , 此时AUC为0.516, 灵敏度和特异度分别为83.3%和50.0%. 因此可根据FC截断值的不同用于CRC和其他肠道疾病的鉴别, 但基于引起肠道炎症的疾病种类较多, 应联合其他指标(如ESR、CRP)及临床症状综合评估.

### 3 FC浓度与CRC分期、部位及手术等的关系

目前, 较多研究已证实FC在CRC患者中升高, 并且可用于CRC的筛查以及和其他肠道疾病的鉴别, 同时, 部分研究还发现CRC的分期、发生部位及手术等可能对FC浓度有所影响. Lehmann等<sup>[29]</sup>的研究纳入了80例CRC患者, 发现T3、T4期患者的FC值明显高于T1、T2期患者 ( $P = 0.022$ ), 可能是由于肿瘤分期越高, 浸润的深度越深, 从而吸引更多的炎性细胞以释放FC<sup>[30]</sup>; 而对于其他肿瘤参数(如位置、大小), FC浓度无显著差异. 除了FC, 尿中钙卫蛋白水平还可作为膀胱癌诊断和分期的标志物<sup>[31]</sup>, 与健康对照组相比, 患者尿钙卫蛋白水平显著升高, 肌肉浸润性肿瘤(T2-4)的尿钙卫蛋白水平明显高于低分期肿瘤(Ta和T1).

但也有相关研究未显示出不同肿瘤分期的FC差异, 一项临床研究<sup>[16]</sup>纳入了87例CRC患者, 依据不同分期(Dukes分期)及不同部位分组, 结果显示: 在不同分期的患者中, FC的阳性率没有明显差异; 不同部位的CRC与FC检测的阳性率也无显著差异. 国外Tibble等<sup>[13]</sup>

的研究纳入了62例CRC患者, 通过检测粪便中的FC, 发现FC的浓度与肿瘤分期、肿瘤部位也无明显相关性。Widlak等<sup>[18]</sup>的研究结果显示左半结肠癌和右半结肠癌的FC浓度分别为143  $\mu\text{g/g}$ 和175  $\mu\text{g/g}$ , 两者无显著差异( $P = 0.7068$ )。Kristinsson等<sup>[32]</sup>的研究纳入了155例新诊断的CRC患者, 发现不同肿瘤阶段的FC浓度无显著差异, 而与肿瘤的部位、大小和组织学分级也没有差异。因此关于FC水平与肿瘤分期等的关系仍需要通过高质量、大样本的试验研究以明确。

对于CRC, 通过对术后患者的随访, 有关研究显示术后FC的浓度呈下降趋势。Lehmann等<sup>[29]</sup>的研究纳入了80例CRC患者, 分别检测其术前及术后3 mo时的FC浓度, 结果显示术前有57例(71.2%)患者的FC呈阳性(注: 将 $\text{FC} \geq 50 \mu\text{g/g}$ 认定为阳性), 中位数为205  $\mu\text{g/g}$ , 范围为50-2405  $\mu\text{g/g}$ , 术后3 mo时FC的水平显著下降, FC中位数降为46  $\mu\text{g/g}$ , 范围为10-384  $\mu\text{g/g}$ , 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Kristinsson等<sup>[32]</sup>的研究显示FC浓度从术前的45  $\text{mg/L}$ 下降到术后的14  $\text{mg/L}$ ( $P < 0.05$ )。日本的Koga等<sup>[33]</sup>的研究结果也显示: CRC患者在接受手术治疗后, FC水平明显下降。但对于FC在CRC患者术后的趋势变化以及应用价值仍需要相关研究进一步明确。

除此之外, 其他研究还显示了FC与CRC相关生活方式危险因素之间的相关性, Poullis等<sup>[34]</sup>招募了320名具有CRC相关生活方式危险因素的受试者, 通过测定每名受试者的FC浓度以反映肠道炎症, 结果显示: FC与年龄增长( $P = 0.002$ )、肥胖( $P = 0.04$ )、缺乏运动( $P = 0.01$ )呈显著正相关, 而与纤维摄入量( $P = 0.02$ )、蔬菜消费量( $P = 0.04$ )呈负相关, 低水平无症状性肠道炎症可能是生活方式与CRC发病机制之间的联系。

## 4 结论

FC作为一种反映肠道炎症的指标, 在CRC患者中的浓度有所升高, 相关研究结果显示出FC对CRC的筛查作用, 并可根据截断值的不同和其他肠道疾病进行鉴别; 同时, 通过对术后患者的随访, 发现术后患者的FC水平相比于术前会有所降低, 分析术后的病理分期发现FC浓度可能与肿瘤浸润的深度相关, 但也有研究显示FC水平与CRC分期及部位无关。因此, 目前FC在CRC中的相关研究仍有所争议, 需要进一步通过高质量、大样本的临床试验以明确。

## 5 参考文献

- 1 Fagerhol MK, Dale I, Anderson T. Release and Quantitation of a Leucocyte Derived Protein (L1). *Scand J Haematol* 1980; 24: 393-398 [DOI: 10.1111/j.1600-0609.1980.tb02754.x]
- 2 Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of

- such cells. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16 Suppl: 273-282 [PMID: 7225633 DOI: 10.1016/B978-0-08-027379-2.50028-4]
- 3 Zou X, Sorenson BS, Ross KF, Herzberg MC. Augmentation of epithelial resistance to invading bacteria by using mRNA transfections. *Infect Immun* 2013; 81: 3975-3983 [PMID: 23940207 DOI: 10.1128/IAI.00539-13]
- 4 Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, Sorenson BS, Khammanivong A, Ross KF, Geczy CL, Herzberg MC. ANTI-INFECTIVE PROTECTIVE PROPERTIES OF S100 CALGRANULINS. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2009; 8: 290-305 [PMID: 20523765 DOI: 10.2174/187152309789838975]
- 5 Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, Dale I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997; 50: 113-123 [PMID: 9292145 DOI: 10.1136/mp.50.3.113]
- 6 Fagerberg UL, Lööf L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 468-472 [PMID: 14508218 DOI: 10.1097/00005176-200310000-00013]
- 7 Lasson A, Stotzer PO, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 26-32 [PMID: 25008478 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.06.002]
- 8 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]
- 9 Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 199-209 [PMID: 15738983 DOI: 10.1038/nrc1545]
- 10 Meucci G, D'Inca R, Maieron R, Orzes N, Vecchi M, Visentini D, Minoli G, Dal Pont E, Zilli M, Benedetti E, Virgilio T, Tonutti E. Diagnostic value of faecal calprotectin in unselected outpatients referred for colonoscopy: A multicenter prospective study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 191-195 [PMID: 19695969 DOI: 10.1016/j.dld.2009.07.002]
- 11 Heida A, Park KT, van Rheenen PF. Clinical Utility of Faecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 894-902 [PMID: 28511198 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001082]
- 12 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Leach S, Gorelik A, Liew D, Prideaux L, Lawrance IC, Andrews JM, Bampton PA, Jakobovits SL, Florin TH, Gibson PR, Debinski H, Macrae FA, Samuel D, Kronborg I, Radford-Smith G, Selby W, Johnston MJ, Woods R, Elliott PR, Bell SJ, Brown SJ, Connell WR, Day AS, Desmond PV, Gearry RB. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015; 148: 938-947.e1 [PMID: 25620670 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.026]
- 13 Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut* 2001; 49: 402-408 [PMID: 11511563 DOI: 10.1136/gut.49.3.402]
- 14 Rai AJ, Chan DW. Cancer proteomics: Serum diagnostics for tumor marker discovery. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1022: 286-294 [PMID: 15251974 DOI: 10.1196/annals.1318.044]
- 15 Røseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK, Schjønby H, Aadland E, Nygaard K, Roald B. Faecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1073-1076 [PMID: 8303210 DOI: 10.3109/00365529309098312]
- 16 岳林, 崔梅花, 牟方宏, 魏红, 杨桂彬. 粪便钙卫蛋白检测诊断结直肠癌87例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2557-2561 [DOI: 10.11569/wcjd.v16.i22.2557]
- 17 Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance

- of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 985-992 [PMID: 18629518 DOI: 10.1007/s00384-008-0506-0]
- 18 Widlak MM, Thomas CL, Thomas MG, Tomkins C, Smith S, O'Connell N, Wurie S, Burns L, Harmston C, Evans C, Nwokolo CU, Singh B, Arasaradnam RP. Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 354-363 [PMID: 27910113 DOI: 10.1111/apt.13865]
  - 19 Högberg C, Karling P, Rutegård J, Lilja M. Diagnosing colorectal cancer and inflammatory bowel disease in primary care: The usefulness of tests for faecal haemoglobin, faecal calprotectin, anaemia and iron deficiency. A prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 69-75 [PMID: 27623716 DOI: 10.1080/00365521.2016.1228120]
  - 20 Kim BC, Joo J, Chang HJ, Yeo HY, Yoo BC, Park B, Park JW, Sohn DK, Hong CW, Han KS. A predictive model combining fecal calgranulin B and fecal occult blood tests can improve the diagnosis of colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e106182 [PMID: 25188229 DOI: 10.1371/journal.pone.0106182]
  - 21 Widlak MM, Neal M, Daulton E, Thomas CL, Tomkins C, Singh B, Harmston C, Wicaksono A, Evans C, Smith S, Savage RS, Covington JA, Arasaradnam RP. Risk stratification of symptomatic patients suspected of colorectal cancer using faecal and urinary markers. *Colorectal Dis* 2018; 20: O335-O342 [PMID: 30248228 DOI: 10.1111/codi.14431]
  - 22 Elias SG, Kok L, de Wit NJ, Witteman BJ, Goedhard JG, Romberg-Camps MJ, Muris JW, Moons KG. Is there an added value of faecal calprotectin and haemoglobin in the diagnostic work-up for primary care patients suspected of significant colorectal disease? A cross-sectional diagnostic study. *BMC Med* 2016; 14: 141 [PMID: 27666114 DOI: 10.1186/s12916-016-0684-5]
  - 23 Turvill J, Mellen S, Jeffery L, Bevan S, Keding A, Turnock D. Diagnostic accuracy of one or two faecal haemoglobin and calprotectin measurements in patients with suspected colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1526-1534 [PMID: 30621475 DOI: 10.1080/00365521.2018.1539761]
  - 24 Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 841-845 [PMID: 12172403 DOI: 10.1097/00042737-200208000-00005]
  - 25 秦宝山, 马应杰, 王水红. 钙卫蛋白在大肠癌中的表达及意义. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 1081-1083 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.12.007]
  - 26 Ye X, Huai J, Ding J. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for screening patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 397-405 [PMID: 30249553 DOI: 10.5152/tjg.2018.17606]
  - 27 von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P, Tekkis PP. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 803-813 [PMID: 17324124 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01126.x]
  - 28 苏连明, 贾红玲, 金大伟, 董爱莲, 刘秋梅, 黄丽红, 沙瑞华, 刘永梁, 冯丹丹. 3种肠道疾病粪便钙卫蛋白水平变化及意义. *中华实用诊断与治疗杂志* 2018; 32: 761-763 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2018.08.010]
  - 29 Lehmann FS, Trapani F, Fueglistaler I, Terracciano LM, von Flüe M, Cathomas G, Zettl A, Benkert P, Oertli D, Beglinger C. Clinical and histopathological correlations of fecal calprotectin release in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4994-4999 [PMID: 24803811 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4994]
  - 30 D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, Martines D, Sturniolo GC. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 429-437 [PMID: 16838143 DOI: 10.1007/s00384-006-0159-9]
  - 31 Yasar O, Akcay T, Obek C, Turegun FA. Significance of S100A8, S100A9 and calprotectin levels in bladder cancer. *Scand J Clin Lab Invest* 2017; 77: 437-441 [PMID: 28609200 DOI: 10.1080/00365513.2017.1336567]
  - 32 Kristinsson J, Armbruster CH, Ugstad M, Kriwanek S, Nygaard K, Tøn H, Fuglerud P. Fecal excretion of calprotectin in colorectal cancer: relationship to tumor characteristics. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 202-207 [PMID: 11252414 DOI: 10.1080/003655201750065979]
  - 33 Koga Y, Yamazaki N, Matsumura Y. [Fecal Biomarker for Colorectal Cancer Diagnosis]. *Rinsho Byori* 2015; 63: 361-368 [PMID: 26524859]
  - 34 Poullis A, Foster R, Shetty A, Fagerhol MK, Mendall MA. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 279-284 [PMID: 14973103 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-03-0160]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## 肠碱性磷酸酶在肠黏膜屏障中的作用

万军, 田忠, 姚柏宇, 刘翀, 何静妮, 殷鑫, 史旻

万军, 田忠, 姚柏宇, 刘翀, 何静妮, 殷鑫, 史旻, 中国医科大学附属盛京医院第十普通外科 辽宁省沈阳市 110000

万军, 研究方向为胃肠肝胆.

基金项目: 肠碱性磷酸酶在胆汁丢失引起的肠屏障受损中的作用研究, No. 20170541017.

作者贡献分布: 万军与田忠对此文所作贡献两均等; 此课题由田忠、万军、姚柏宇、刘翀、何静妮、殷鑫及史旻设计; 研究过程由万军、田忠、姚柏宇及刘翀操作完成; 本论文写作由万军与田忠完成.

通讯作者: 田忠, 教授, 主任医师, 110000, 辽宁省沈阳市铁西区滑翔路中国医科大学附属盛京医院滑翔院区, 中国医科大学附属盛京医院第十普通外科. [tianz@sj-hospital.org](mailto:tianz@sj-hospital.org)  
电话: 96615-31711

收稿日期: 2019-10-31

修回日期: 2019-11-15

接受日期: 2019-11-29

在线出版日期: 2019-12-08

### Role of intestinal alkaline phosphatase in intestinal mucosal barrier

Jun Wan, Zhong Tian, Bai-Yu Yao, Chong Liu, Jing-Ni He, Xin Yin, Yang Shi

Jun Wan, Zhong Tian, Bai-Yu Yao, Chong Liu, Jing-Ni He, Xin Yin, Yang Shi, the Tenth Department of Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Supported by: Study on The Role of Intestinal Alkaline Phosphatase in Intestinal Barrier Damage Caused by Bile Loss, No. 20170541017.

Corresponding author: Zhong Tian, Professor, the Tenth Department of Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University (Huaxiang Section), Huaxiang Road, Tiexi District, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. [tianz@sj-hospital.org](mailto:tianz@sj-hospital.org)

Received: 2019-10-31

Revised: 2019-11-15

Accepted: 2019-11-29

Published online: 2019-12-08

### Abstract

Intestinal alkaline phosphatase (IAP) is an alkaline phosphatase that plays an important role in maintaining the stability of the bowel function and the intestinal mucosal barrier, including adjusting the duodenal pH, participating the development of the intestinal tract, regulating the absorption ability of intestinal epithelial cells, reducing the toxicity of lipopolysaccharide, preventing and reducing the intestinal inflammation, regulating intestinal flora, improving intestinal calcium absorption, etc. In this paper, we will review the role of IAP in intestinal mucosal barrier.

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

Key Words: Intestinal alkaline phosphatase; Intestinal mucosal barrier; Literature review

Wan J, Tian Z, Yao BY, Liu C, He JN, Yin X, Shi Y. Role of intestinal alkaline phosphatase in intestinal mucosal barrier. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(23): 1441-1445

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1441.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i23.1441>

### 摘要

肠碱性磷酸酶(intestinal alkaline phosphatase, IAP)是一种碱性磷酸酶,在维持肠黏膜屏障的稳定和肠道功能具有重要作用,其中包括调节十二指肠pH、反映肠道的发育情况及小肠上皮细胞的吸收能力,降低肠道脂多糖毒力、预防和减少肠道炎症、调节肠道菌群分布、抑制细菌位移、改善肠道钙吸收等功能.本文对近年来IAP在肠黏膜屏障中的作用研究进展做一综述.

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



Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠碱性磷酸酶; 肠黏膜屏障; 综述文献

**核心提要:** 肠黏膜屏障是机体抵御外界病原侵袭和维持肠道稳态的重要屏障结构. 肠碱性磷酸酶参与调节十二指肠pH、反映肠道的发育情况及小肠上皮细胞的吸收能力, 降低肠道脂多糖毒力、减低肠道炎症、调节肠道菌群分布、抑制细菌位移.

万军, 田忠, 姚柏宇, 刘翀, 何静妮, 殷鑫, 史畅. 肠碱性磷酸酶在肠黏膜屏障中的作用. 世界华人消化杂志 2019; 27(23): 1441-1445

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1441.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i23.1441>

## 0 引言

肠黏膜屏障是机体抵御外界病原侵袭和维持肠道稳态的重要屏障结构, 主要由机械屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障四个部分构成<sup>[1]</sup>. 其中肠黏膜上皮细胞间的紧密连接蛋白构成机械屏障; 肠黏膜上皮细胞分泌黏液, 胃肠道分泌消化液和肠道共生菌产生抑菌物质共同构成肠黏膜化学屏障; 肠道共生菌群及宿主肠道微环境相互作用, 互相影响构成了肠黏膜生物屏障; 肠道淋巴系统及其分泌的免疫活性物质抑制肠道炎症构成肠黏膜免疫屏障<sup>[2,3]</sup>. 完整的肠黏膜屏障是维持肠黏膜屏障功能的重要条件, 四个部分缺一不可, 任何一部分损伤都会破坏肠黏膜屏障稳定性, 威胁机体的生命健康. 相关研究发现<sup>[4]</sup>肠碱性磷酸酶(intestinal alkaline phosphatase, IAP)在维持肠黏膜完整和改善功能上发挥着一定的作用.

## 1 IAP

碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)是广泛分布于人体组织器官的单磷脂水解酶, 它本身是一种膜结合金属糖蛋白, 由两个亚单位组成, 作为同源二聚体酶, 包括四种同工酶, 主要分为组织非特异性AKP和组织特异性AKP, 前者主要在肝、肾和骨组织中表达, 后者包括IAP、胎盘碱性磷酸酶(placental alkaline phosphatase, PLAP)和生殖细胞碱性磷酸酶(germ cell alkaline phosphatase, GCAP)<sup>[5]</sup>. IAP是一种能水解单磷酸酯的刷状缘蛋白, 存在于肠细胞刷状缘的顶端微绒毛中, 并分泌到肠腔和血液中, 是维持肠道稳态所必需的肠黏膜防御因子<sup>[6-9]</sup>. IAP参与调节肠道脂类物质吸收, 在脂肪酸通过质膜进入肠上皮细胞过程中起到限速作用<sup>[10,11]</sup>, Zhou等<sup>[12]</sup>研究发现IAP蛋白及mRNA的表达量与肥胖相关.

Narisawa等<sup>[13]</sup>研究发现通过高脂肪饮食喂养小鼠,

对比IAP基因敲除的实验鼠与野生型小鼠, IAP基因敲除小鼠在高脂肪饮食条件下体重增加更多. 以往研究发现IAP主要在十二指肠表达, 在碱性条件下发挥作用<sup>[13]</sup>, 该位置IAP的mRNA表达水平及酶的活性最高, 在空肠和回肠低表达<sup>[14]</sup>, 但IAP在胃中几乎不表达<sup>[15]</sup>. 肠道细菌在胃十二指肠缺乏但在空回肠菌量增多, 体现了IAP表达量与肠道细菌定植水平相反的特性<sup>[16]</sup>. 为进一步研究IAP对肠道微生物影响提供了思路.

有研究证实<sup>[17]</sup>, 通过比较喂养0-28 d的同窝不同生长天数的仔猪, 老龄仔猪相比新生仔猪肠道IAP表达量更多, 认为仔猪小肠中的IAP活性与动物生存时间具有相关性. 同时也有研究<sup>[18,19]</sup>观察到啮齿类动物哺乳期IAP表达水平最低, 随着动物成长到断奶年龄, IAP表达量增至成年正常水平. 以上研究提示啮齿动物IAP的表达及生物活性随饮食及年龄变化而改变. 同时也有相关研究<sup>[4]</sup>证明人体饥饿时可导致肠道IAP的表达及活性下降, 增加肠道炎症的易感性. 总之IAP在改善肠道功能上发挥了作用.

## 2 IAP与肠道屏障

**2.1 IAP维护肠黏膜机械屏障** 肠道机械屏障作为肠黏膜屏障重要的一部分, 其肠上皮细胞间紧密连接蛋白发挥着重要的作用, 而IAP在维持细胞间紧密连接发挥作用. 相关研究证实基因敲除小鼠与野生型小鼠相比, IAP基因缺失导致了紧密连接蛋白ZO-1, ZO-2和Occludin水平显著降低, 在细胞实验中通过刺激IAP过表达紧密连接蛋白ZO-1, ZO-2的mRNA水平增加了2倍, 证实了IAP通过调节紧密连接蛋白改善肠黏膜通透性进而维持肠黏膜屏障功能<sup>[20]</sup>. Rentea等<sup>[21]</sup>的研究也发现, 给予低剂量外生型牛IAP, 可以更好的降低肠黏膜的通透性, 保护肠道屏障完整. Hamarneh等<sup>[22]</sup>首先通过研究IAP基因敲除小鼠和野生型小鼠, 结果发现基因敲除小鼠紧密连接蛋白表达量较野生型小鼠低, 证实肠道屏障受损与IAP表达缺失相关. 再研究给予持续缺乏肠内营养48 h的饥饿模型小鼠肠道补充外源性IAP, 发现缺乏肠内营养喂养IAP表达也会降低, 进而造成屏障紧密连接蛋白缺乏, 补充外源性的IAP可逆转肠道屏障功能障碍和改善肠内营养不足导致的紧密连接蛋白损害. 从以上研究结果可以得出, IAP在维护肠黏膜机械屏障, 改善肠道通透性中确实发挥了作用, 但目前研究对IAP、黏膜屏障及紧密连接蛋白间的具体分子机制尚不明确, 还需同时要进一步研究.

**2.2 IAP支持肠黏膜免疫屏障** 肠道免疫屏障由获得免疫和固有免疫两部分构成, 免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)和抗菌肽及黏蛋白分别构成获得免疫和固有免

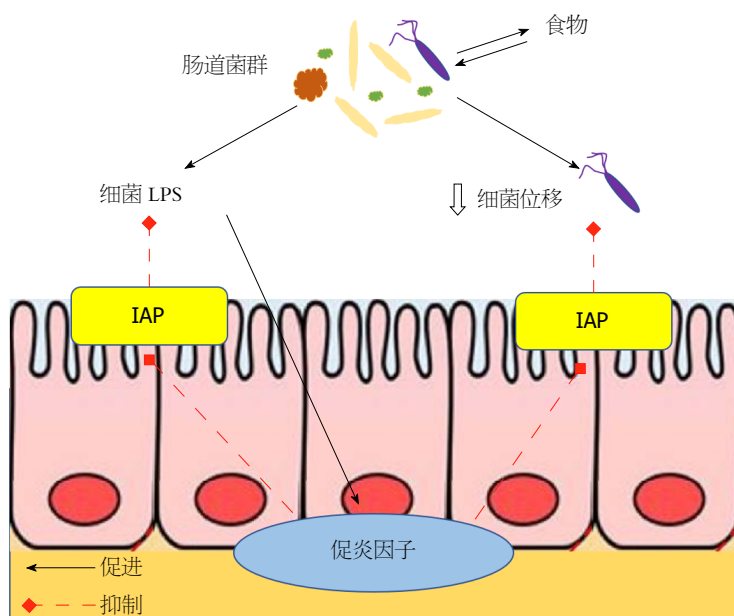


图1 刷状缘IAP对肠道菌群和LPS诱导的炎症的释放的作用机制. 炎症状态下, 促炎因子可抑制有保护性作用的IAP的含量和活性. IAP使细菌LPS脱磷, 从而使LPS解毒, 从而阻止下游免疫细胞的激活和炎症反应. IAP对多种细菌的生长和存活有抑制作用, 并能抑制细菌位移. IAP: 肠碱性磷酸酶; LPS: 脂多糖.

疫的重要效应分子和活性成分<sup>[23]</sup>. Lassenius等<sup>[24]</sup>研究证实患有1型糖尿病的患者表现出肠道炎症的迹象. 与对照组相比, 糖尿病患者的粪便钙防卫蛋白水平较高, 粪便IAP活性较低, 伴较低的丙酸盐和丁酸盐浓度. 此外, 1型糖尿病患者的粪便IgA含量和与氧化LDL结合的抗体水平降低. 在小鼠中, 口服IAP补充剂显著增加肠IgA水平. 人体肠道中存在大量的革兰阴性细菌, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 作为革兰阴性细菌细胞壁重要组成部分, 是引发肠道炎症反应的重要因素. Bates等<sup>[25]</sup>和Bentala等<sup>[26]</sup>的研究发现IAP可通过激活肠上皮细胞Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)4基因表达, 识别革兰氏阴性细菌外膜中的LPS并诱导宿主进行免疫应答和损伤修复, 巨噬细胞募集(级联诱导嗜中性粒细胞)激活诱导核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)和TLR3基因, 并通过 MyD88 依赖途径抑制炎症性细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6和IL-12的表达, 从而抵抗肠道感染. TLR4的大量激活可能进一步抑制了TNF- $\alpha$ 的表达, 抑制LPS诱导的炎症反应, 从而降低LPS的毒性. Hwang等<sup>[27]</sup>研究也表明, IAP通过TLR4/NF- $\kappa$ B介导途径维护肠黏膜屏障功能的正常.

2.3 IAP调节肠黏膜化学屏障 作为肠黏膜屏障中重要的一部分, 化学屏障受损也会增加肠道炎症的易感性. IAP主要在十二指肠中表达, 而空肠和回肠的AKP mRNA水平和酶活性显著降低. IAP的最适pH值 $>8$ , 其表达量及酶的活性最高<sup>[28]</sup>, 十二指肠长期暴露在胃液及食糜下,

十二指肠上皮细胞通过分泌 $\text{HCO}_3^-$ 形成十二指肠黏膜pH梯度, 保护十二指肠黏膜<sup>[29]</sup>. 而IAP在其调控上可能发挥了重要作用. Mizumori等<sup>[30]</sup>研究发现, 当黏膜表面pH较低时, 降低了IAP所具有的ATP酶活性, 细胞外堆积的ATP刺激肠上皮细胞分泌 $\text{HCO}_3^-$ , 结合肠道内的 $\text{H}^+$ 合成碳酸释放 $\text{CO}_2$ , 后者扩散入肠上皮细胞, 在碳酸酐酶的作用下重新合成 $\text{HCO}_3^-$ 进入肠腔, 升高肠道pH, 同时IAP的ATP酶活性也随之升高. 上述实验结论提示IAP作为肠道pH调节的碱性传感器, 在调节肠黏膜化学屏障、在改善肠内酸碱环境维持肠道稳态, 维持肠黏膜屏障功能的关键作用.

2.4 IAP调节肠黏膜生物屏障 肠黏膜生物屏障的完整对维持肠道共生菌稳态及抑制肠道炎症具有重要的作用. IAP在维持肠道共生菌的稳定中表现出了一定的作用, 在调节肠道菌群种类, 抑制菌群位移上发挥作用<sup>[31]</sup>(图1).

LPS存在于肠道细菌的细胞壁, AKP对LPS去磷酸化降低其毒性的能力似乎是一种保守进化的功能, 在最近研究涉及的无脊椎动物鱿鱼-弧菌共生模型共生识别和稳态中也发现了这点. 随着人们对动物是由微生物一步步演化发展而来的这一认识越来越清晰<sup>[32]</sup>, 这种生物继续进化的能力造就了动物内源性微生物种群和功能的多样性. 事实上, 已有研究证明IAP表达的变化会影响肠道微生物菌群组成<sup>[33]</sup>, Wang等<sup>[34]</sup>的相关研究发现, 运用荧光标记的两种大肠杆菌予小鼠口服构建腹膜炎模型, 并予以IAP干预, 检测细菌移植, 证实外源性IAP能

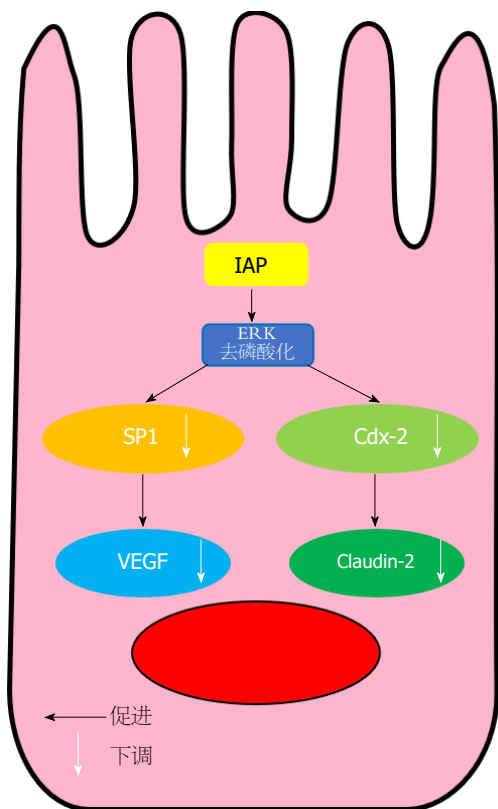


图 2 刷状缘IAP发挥作用的分子机制. IAP首先降低ERK磷酸化水平, 进而下调ERK下游的转录因子SP-1. 随后SP-1与VEGF启动子的结合减少, 降低VEGF基因启动子的活性, 最终VEGF表达降低. 同时, IAP使ERK去磷酸化, 进一步减低下游与Claudin-2启动子结合的尾型同源异型核基因2分子数量, 最终形成通道的Claudin-2蛋白表达下降. IAP: 肠碱性磷酸酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; SP-1: 特异性蛋白-1; VEGF: 血管内皮生长因子; Claudin-2: 紧密连接蛋白-2.

够抑制腹膜炎模型小鼠炎症反应, 并抑制肠道细菌位移, 同时阐明了IAP发挥作用的分子机制, 检测细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulatory protein kinase, ERK)磷酸化水平和ERK-特异性蛋白-1(specificity protein 1, SP-1)-血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和ERK-尾型同源异型核基因2(caudal type homeobox transcription factor 2, Cdx-2)-紧密连接蛋白2(Claudin-2)通路蛋白的表达水平, 发现IAP抑制了Claudin-2和VEGF的表达, 降低了肠黏膜通透性, 并通过维持肠黏膜屏障功能稳定来抑制肠道菌群位移(图2).

Malo等<sup>[35]</sup>研究发现, IAP基因敲除小鼠, 在肠局部或远处缺血损伤时, 细菌转移到肠系膜淋巴结的数量增加, IAP这一作为肠道黏膜防御因子的特性与肠道微生物群存在潜在相互作用. IAP的作用在于维持肠道微生物群的正常稳态, 具有预防和治疗因致病菌引起的菌群失调和肠道感染的潜力. 以上研究均证实IAP在改善肠黏膜生物屏障中发挥了作用, 并为肠道菌群失调提供了新的治疗方向和广阔的思路.

### 3 结语

IAP在维持肠道黏膜机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障的功能具有重要的作用, 对维持机体健康和肠道微生物稳态发挥重要作用, 同时参与调控肠道营养物质的吸收. 然而近年来对IAP的在肠黏膜保护作用机制的研究还不是很多, 具体机制还待继续研究, 相信随着人们对IAP保护肠黏膜屏障作用机制的进一步研究, 会为改善肠道稳态寻找到新的治疗方向, 并提供更多的理论依据和更广阔的思路.

### 4 参考文献

- Hurley BP, McCormick BA. Intestinal epithelial defense systems protect against bacterial threats. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 355-361 [PMID: 15341710 DOI: 10.1007/s11894-004-0050-1]
- Vancomelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 821-834 [PMID: 28650209 DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143]
- 于晓明, 金宏, 糜漫天. 肠屏障功能的损伤与营养素防护. *解放军预防医学杂志* 2006; 24: 68-70 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5248.2006.01.028]
- Goldberg RF, Austen WG Jr, Zhang X, Munene G, Mostafa G, Biswas S, McCormack M, Eberlin KR, Nguyen JT, Tatlidede HS, Warren HS, Narisawa S, Millán JL, Hodin RA. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 3551-3556 [PMID: 18292227 DOI: 10.1073/pnas.0712140105]
- Fishman WH. Alkaline phosphatase isozymes: recent progress. *Clin Biochem* 1990; 23: 99-104 [PMID: 2197029 DOI: 10.1016/0009-9120(90)80019-f]
- Henthorn PS, Raducha M, Edwards YH, Weiss MJ, Slaughter C, Lafferty MA, Harris H. Nucleotide and amino acid sequences of human intestinal alkaline phosphatase: close homology to placental alkaline phosphatase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 1234-1238 [PMID: 3469665 DOI: 10.1073/pnas.84.5.1234]
- Goldstein DJ, Rogers C, Harris H. Evolution of alkaline phosphatases in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79: 879-883 [PMID: 6950431 DOI: 10.1073/pnas.79.3.879]
- Alpers DH, Mahmood A, Engle M, Yamagishi F, DeSchryver-Kecskemeti K. The secretion of intestinal alkaline phosphatase (IAP) from the enterocyte. *J Gastroenterol* 1994; 29 Suppl 7: 63-67 [PMID: 7921156]
- Alpers DH, Zhang Y, Ahnen DJ. Synthesis and parallel secretion of rat intestinal alkaline phosphatase and a surfactant-like particle protein. *Am J Physiol* 1995; 268: E1205-E1214 [PMID: 7611397 DOI: 10.1152/ajpendo.1995.268.6.E1205]
- Clark SB, Holt PR. Rate-limiting steps in steady-state intestinal absorption of trioctanoin-1-14C. Effect of biliary and pancreatic flow diversion. *J Clin Invest* 1968; 47: 612-623 [PMID: 5637147 DOI: 10.1172/JCI105757]
- Narisawa S, Hoylaerts MF, Doctor KS, Fukuda MN, Alpers DH, Millán JL. A novel phosphatase upregulated in Akp3 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1068-G1077 [PMID: 17901166 DOI: 10.1152/ajpgi.00073.2007]
- Zhou W, Davis EA, Dailey MJ. Obesity, independent of diet, drives lasting effects on intestinal epithelial stem cell proliferation in mice. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 2018; 243: 826-835 [PMID: 29932373 DOI: 10.1177/153537021877762]

- 13 Narisawa S, Huang L, Iwasaki A, Hasegawa H, Alpers DH, Millán JL. Accelerated fat absorption in intestinal alkaline phosphatase knockout mice. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7525-7530 [PMID: 14560000 DOI: 10.1128/MCB.23.21.7525-7530.2003]
- 14 Molnár K, Vannay A, Szebeni B, Bánki NF, Sziksz E, Cseh A, Gyórfy H, Lakatos PL, Papp M, Arató A, Veres G. Intestinal alkaline phosphatase in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3254-3259 [PMID: 22783049 DOI: 10.3748/wjg.v18.i25.3254]
- 15 Tuin A, Poelstra K, de Jager-Krikken A, Bok L, Raaben W, Velders MP, Dijkstra G. Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. *Gut* 2009; 58: 379-387 [PMID: 18852260 DOI: 10.1136/gut.2007.128868]
- 16 Akiba Y, Mizumori M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD. Duodenal brush border intestinal alkaline phosphatase activity affects bicarbonate secretion in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1223-G1233 [PMID: 17916646 DOI: 10.1152/ajpgi.00313.2007]
- 17 Huygelen V, De Vos M, Willemen S, Franssen E, Casteleyn C, Van Cruchten S, Van Ginneken C. Age-related differences in mucosal barrier function and morphology of the small intestine in low and normal birth weight piglets. *J Anim Sci* 2014; 92: 3398-3406 [PMID: 25006062 DOI: 10.2527/jas.2014-7742]
- 18 Kozakova H, Kolinska J, Lojda Z, Rehakova Z, Sinkora J, Zakostelecka M, Splichal I, Tlaskalova-Hogenova H. Effect of bacterial monoassociation on brush-border enzyme activities in ex-germ-free piglets: comparison of commensal and pathogenic *Escherichia coli* strains. *Microbes Infect* 2006; 8: 2629-2639 [PMID: 16949322 DOI: 10.1016/j.micinf.2006.07.008]
- 19 Detel D, Baticic L, Varljen J. The influence of age on intestinal dipeptidyl peptidase IV (DPP IV/CD26), disaccharidases, and alkaline phosphatase enzyme activity in C57BL/6 mice. *Exp Aging Res* 2008; 34: 49-62 [PMID: 18189167 DOI: 10.1080/03610730701761957]
- 20 Liu W, Hu D, Huo H, Zhang W, Adiliaghdam F, Morrison S, Ramirez JM, Gul SS, Hamarneh SR, Hodin RA. Intestinal Alkaline Phosphatase Regulates Tight Junction Protein Levels. *J Am Coll Surg* 2016; 222: 1009-1017 [PMID: 27106638 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.006]
- 21 Rentea RM, Liedel JL, Welak SR, Cassidy LD, Mayer AN, Pritchard KA Jr, Oldham KT, Gourlay DM. Intestinal alkaline phosphatase administration in newborns is protective of gut barrier function in a neonatal necrotizing enterocolitis rat model. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 1135-1142 [PMID: 22703783 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.03.018]
- 22 Hamarneh SR, Mohamed MM, Economopoulos KP, Morrison SA, Phupitakphol T, Tantillo TJ, Gul SS, Gharedaghi MH, Tao Q, Kaliannan K, Narisawa S, Millán JL, van der Wilden GM, Fagenholz PJ, Malo MS, Hodin RA. A novel approach to maintain gut mucosal integrity using an oral enzyme supplement. *Ann Surg* 2014; 260: 706-14; discussion 714-5 [PMID: 25203888 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000916]
- 23 Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. *JAKSTAT* 2013; 2: e25530 [PMID: 24416649 DOI: 10.4161/jkst.25530]
- 24 Lassenius MI, Fogarty CL, Blaut M, Haimila K, Riittinen L, Paju A, Kirveskari J, Järvelä J, Ahola AJ, Gordin D, Härma MA, Kumar A, Hamarneh SR, Hodin RA, Sorsa T, Tervahartiala T, Hörkkö S, Pussinen PJ, Forsblom C, Jauhiainen M, Taskinen MR, Groop PH, Lehto M; FinnDiane Study Group. Intestinal alkaline phosphatase at the crossroad of intestinal health and disease - a putative role in type 1 diabetes. *J Intern Med* 2017; 281: 586-600 [PMID: 28393441 DOI: 10.1111/joim.12607]
- 25 Bates JM, Akerlund J, Mittge E, Guillemin K. Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 371-382 [PMID: 18078689 DOI: 10.1016/j.chom.2007.10.010]
- 26 Bentala H, Verweij WR, Huizinga-Van der Vlag A, van Loenen-Weemaes AM, Meijer DK, Poelstra K. Removal of phosphate from lipid A as a strategy to detoxify lipopolysaccharide. *Shock* 2002; 18: 561-566 [PMID: 12462566 DOI: 10.1097/00024382-200212000-00013]
- 27 Hwang SW, Kim JH, Lee C, Im JP, Kim JS. Intestinal alkaline phosphatase ameliorates experimental colitis via toll-like receptor 4-dependent pathway. *Eur J Pharmacol* 2018; 820: 156-166 [PMID: 29247612 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.12.026]
- 28 Gibson PR, Nov R, Fielding M, McIntyre A, Finch CF, Rosella O, Mariadason JM, Barkla DH, Young GP. Relationship of hydrolase activities to epithelial cell turnover in distal colonic mucosa of normal rats. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 866-872 [PMID: 10535467 DOI: 10.1046/j.1440-1746.1999.01973.x]
- 29 Allen A, Flemström G. Gastrointestinal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288: C1-19 [PMID: 15591243 DOI: 10.1152/ajpcell.00102.2004]
- 30 Mizumori M, Ham M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD, Akiba Y. Intestinal alkaline phosphatase regulates protective surface microclimate pH in rat duodenum. *J Physiol* 2009; 587: 3651-3663 [PMID: 19451200 DOI: 10.1113/jphysiol.2009.172270]
- 31 Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, Zahradnik-Bilska J, Brzozowski B, Magierowski M, Mach T, Magierowska K, Brzozowski T. The Role of Intestinal Alkaline Phosphatase in Inflammatory Disorders of Gastrointestinal Tract. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 9074601 [PMID: 28316376 DOI: 10.1155/2017/9074601]
- 32 McFall-Ngai M, Hadfield MG, Bosch TC, Carey HV, Domazet-Lošo T, Douglas AE, Dubilier N, Eberl G, Fukami T, Gilbert SF, Hentschel U, King N, Kjelleberg S, Knoll AH, Kremer N, Mazmanian SK, Metcalf JL, Neelson K, Pierce NE, Rawls JF, Reid A, Ruby EG, Rumpho M, Sanders JG, Tautz D, Wernegreen JJ. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 3229-3236 [PMID: 23391737 DOI: 10.1073/pnas.1218525110]
- 33 Fawley J, Koehler S, Cabrera S, Lam V, Fredrick K, Hessner M, Salzman N, Gourlay D. Intestinal alkaline phosphatase deficiency leads to dysbiosis and bacterial translocation in the newborn intestine. *J Surg Res* 2017; 218: 35-42 [PMID: 28985873 DOI: 10.1016/j.jss.2017.03.049]
- 34 Wang W, Chen SW, Zhu J, Zuo S, Ma YY, Chen ZY, Zhang JL, Chen GW, Liu YC, Wang PY. Intestinal alkaline phosphatase inhibits the translocation of bacteria of gut-origin in mice with peritonitis: mechanism of action. *PLoS One* 2015; 10: e0124835 [PMID: 25946026 DOI: 10.1371/journal.pone.0124835]
- 35 Malo MS, Alam SN, Mostafa G, Zeller SJ, Johnson PV, Mohammad N, Chen KT, Moss AK, Ramasamy S, Faruqui A, Hodin S, Malo PS, Ebrahimi F, Biswas B, Narisawa S, Millán JL, Warren HS, Kaplan JB, Kitts CL, Hohmann EL, Hodin RA. Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota. *Gut* 2010; 59: 1476-1484 [PMID: 20947883 DOI: 10.1136/gut.2010.211706]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## 肠道菌群与肠道免疫系统的发育相关性进展

王菲菲, 杨泽俊, 朱敏佳, 狄治杉, 尚宏伟, 徐敬东

王菲菲, 杨泽俊, 朱敏佳, 狄治杉, 徐敬东, 首都医科大学生理学病理生理学系 北京市 100069

尚宏伟, 首都医科大学基础医学院机能实验中心 北京市 100069

王菲菲, 研究方向为消化生理学及临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81274173, 81673671, 81270443; 首都医科大学创新基金, Nos. XSKY2018008, CXZDS2018011.

作者贡献分布: 本文综述由王菲菲、尚宏伟及徐敬东完成; 图片由王菲菲与徐敬东绘制; 杨泽俊、朱敏佳及狄治杉负责部分文献搜集与整理; 尚宏伟与徐敬东审校.

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

收稿日期: 2019-11-06

修回日期: 2019-11-20

接受日期: 2019-12-03

在线出版日期: 2019-12-08

### Correlation between intestinal flora and gut immune system development

Fei-Fei Wang, Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Zhi-Shan Di, Hong-Wei Shang, Jing-Dong Xu

Fei-Fei Wang, Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Zhi-Shan Di, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Hong-Wei Shang, Morphological Experiment Center, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81673671, No. 81270443, and No. 81274173; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. XSKY2018008 and No. CXZDS2018011.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, 10 Xitoutiao, You'anmen Wai, Fengtai District, Beijing 100069,

China. [xu\\_jdd@ccmu.edu.cn](mailto:xu_jdd@ccmu.edu.cn)

Received: 2019-11-06

Revised: 2019-11-20

Accepted: 2019-12-03

Published online: 2019-12-08

### Abstract

The gut contains a complex array of intestinal bacteria, especially in the colon. A large number of studies have proved that the amount of intestinal flora and the development of the intestinal immune system have a certain parallel relationship, which is vital for the regulation for the intestinal function. This article reviews the correlation between the gut microbiota and the development of the intestinal immune system as well as the regulation of intestinal function by intestinal microbiota and immune system, with an aim to provide new clues to the treatment of immune-related diseases.

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

Key Words: Intestinal flora; Immune system; Development; Correlation

Wang FF, Yang ZJ, Zhu MJ, Di ZS, Shang HW, Xu JD. Correlation between intestinal flora and gut immune system development. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(23): 1446-1453  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1446.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i23.1446>

### 摘要

消化道内生存有纷繁复杂的肠道菌群, 尤其以结肠中的细菌尤为复杂. 大量的实验表明, 肠道菌群的数量和肠道免疫系统的发育具有一定相互平行关系. 这对肠道功能的调节具有重要意义. 本文综述肠道微生物群的发生发展过程与肠道免疫系统发育特征

的比较以及肠道微生物群与免疫系统对肠道功能的调节作用, 该研究为免疫相关疾病的治疗途径开辟了新的前景。

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

关键词: 肠道菌群; 免疫系统; 发育; 相关性

**核心提要:** 肠道菌群在机体的免疫系统的发生发展过程中发挥重要的作用, 而肠道免疫系统的发育与肠道菌群数量及多样性具有相关性, 该研究引起了科学家的高度重视。

王王菲, 杨泽俊, 朱敏佳, 狄治彬, 尚宏伟, 徐敬东. 肠道菌群和免疫系统的发育相关性进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(23): 1446-1453

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1446.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i23.1446>

## 0 引言

近来大量文献报道, 肠道菌群的构成影响机体黏膜免疫系统、免疫应答与免疫交流、免疫系统与其互惠互利。这提示了二者的发育过程可能具有平行关系。此外, 肠道菌群和免疫系统还调节肠神经网络<sup>[1]</sup>。当肠道菌群紊乱, 可引起多种相关疾病。本文将详述肠道菌群与肠道免疫系统的发育之间的关联性。

## 1 肠道菌群的形成及其多样性的分布特征

肠道里共生着约1013个细菌组成的菌落, 它们参与机体营养代谢, 产生身体必需维生素, 调节人体的健康状态, 其复杂的功能引起了科学家的关注。尤其是肠道菌群与肠道相关疾病的关系成为研究热点<sup>[2]</sup>。而肠道菌群的发育的过程有望为治疗相关疾病提供可能。

过去一直认为胎儿的消化道内保持无菌状态, 微生物群在出生时通过皮肤、口腔、肠道或阴道开始定殖<sup>[3]</sup>。然而, 有研究表明微生物可能起源于子宫<sup>[4]</sup>。但胎儿胃肠道微生物的起源、最初定殖的时间、不同菌种的比例还不清楚, 目前有“阴道播种”、来自阴道的位置上移或者是子宫起源等<sup>[5]</sup>。值得注意的是, 这些微生物群落与羊水的微生物群相似<sup>[6]</sup>, 很有可能是胎儿在子宫母体口腔微生物通过血液进入羊水, 胎儿吞咽羊水完成微生物定殖。出生后, 胎儿突然暴露于富含各种细菌的外部环境使大量微生物群即刻定殖在肠腔<sup>[7]</sup>, 此时肠道呈现以肠球菌和葡萄球菌主导的兼性厌氧和耐氧微生物<sup>[8]</sup>。出生后数小时内由于阴道微生物从母体到婴儿垂直传播, 乳酸杆菌占主导地位<sup>[9]</sup>。出生后1-7 d, 肠道菌群迅速而有序地“爆炸式”增殖形成双歧杆菌、拟杆

菌和梭状杆菌为主的厌氧菌<sup>[10]</sup>, 在出生后第7天形成主要由拟杆菌、放线菌和奇异杆菌定殖的生态系统(表1)。同在第7天时, 母乳中开始出现双歧杆菌为婴儿肠道和母乳之间共享<sup>[11]</sup>, 这类特定菌株还包括乳酸杆菌等有益菌和葡萄球菌、肠球菌等有害菌<sup>[12]</sup>。出生后第30天, 婴儿的特殊微生物生态系统已趋向于以厚壁菌和拟杆菌为主导的成人胃肠道特征<sup>[13]</sup>。第60天到第130天胃肠道微生物增殖减缓, 变为以双歧杆菌为主导而厚壁菌减少, 放线菌平均相对丰度增加的微生物生态系统<sup>[14]</sup>。出生后第90天, 婴儿和母乳共享菌株在母乳和婴儿粪便中比例均很高<sup>[15]</sup>, 提示母乳影响了婴儿肠道微生物的发展, 推测断奶期的菌群变化可能与婴儿对细菌的需求有关。出生后170-290 d, 由于奶粉和豌豆等固体食物的摄入使机体对利用乳酸的细菌需求减少, 而有助合成维生素B、K与吸收碳水化合物的细菌需求加大<sup>[16]</sup>, 同时断奶后小鼠不能继续获得母乳中SIgA以及低聚糖来辅助结肠中的发酵以产生短链脂肪酸<sup>[17]</sup>, 以上种种原因导致断奶期变形杆菌和乳酸杆菌逐渐减少, 拟杆菌和梭状芽孢杆菌逐渐呈主导地位, 细菌总量显著增加<sup>[7,18]</sup>(图1), 新生儿微生物生态系统逐步达到“肠型”, 即由拟杆菌、普氏菌和厚壁菌主导的微生态系统<sup>[19]</sup>。目前普遍认为, 其他一些因素也影响肠道及其微生物共生体的起源、组成和发展, 如孕期母亲的饮食<sup>[20]</sup>、抗生素<sup>[21]</sup>、分娩方式<sup>[22]</sup>以及母乳喂养等<sup>[23]</sup>。在婴儿2岁时, 拟杆菌门和厚壁菌门丰度大于细菌总量的90%, 肠道菌群逐步发育为类似成人的水平<sup>[24,25]</sup>。

## 2 肠道免疫系统与肠道微生物的相互作用

胃肠道微生物是人和动物体内最复杂和最大的微生态系统。成人肠道内含有超过500种细菌。而新生儿出生时胃肠道是无菌的, 免疫系统几乎没有发育, 但很快由于细菌定殖和其多样性的出现, 刺激肠道产生大量的淋巴细胞和淋巴组织, 以适应肠道生态环境的稳态<sup>[26]</sup>。

2.1 固有免疫系统与年龄的相关性 肠道中固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)在胎儿出生时已发育完全, 作为入侵病原体的第一道防线。胎儿期3 mo末, 中性粒细胞最初成熟, 树突状细胞在脐带血中发育并且初步成熟<sup>[23]</sup>。出生时, 新生儿IL-6的水平急速上升, 使白介素(interleukin, IL)-6诱导性肝细胞产生C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)<sup>[27]</sup>。新生儿先天免疫细胞活性较成人低, 婴儿却拥有比成年期的更高活性的ILCs、更高水平的单核细胞和抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)产生的IL-6, IL-10和IL-23<sup>[28]</sup>, 这提示了肠道中固有淋巴细胞或许对特定情况有可变的敏感性。出生后1-7 d, 单

表 1 肠道菌群与肠道免疫系统发育的时间性

	肠道菌群	肠道免疫系统发育	Ref.
起源	子宫内起源, 为厚壁菌门细菌(以乳酸菌为主)	骨髓中的造血干细胞祖细胞产生淋巴细胞	[4]
妊娠7 wk	无	表达CD34受体的T细胞祖细胞迁移至胸腺并分化成CD4 <sup>+</sup> T细胞、CD8 <sup>+</sup> T细胞和 $\alpha\beta$ T细胞	[28]
妊娠8 wk	无	HSC定殖在未成熟胸腺上皮	
妊娠12 wk	无	产生次级淋巴组织, 嗜中性粒细胞最初成熟	[23]
妊娠16-20 wk	无	HSC向BM转移, T细胞发育正在进行中并且T细胞移出以形成外周T细胞库	
妊娠31 wk	无	中性粒细胞出现	
出生	肠腔中形成肠杆菌、葡萄球菌为主导的兼性厌氧和耐氧微生物	NK细胞数量达到最高水平, CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Tregs丰富并且已经可以良好执行其功能	[7,8]
1-7 d	微生物“爆炸式”增殖	中性粒细胞呈“指数式”增长, 单核细胞和巨噬细胞不断发育	[9]
7 d	形成厚壁菌、拟杆菌、放线菌、变形杆菌等为主导的相对成熟的微生物生态系统	单核细胞、经典M $\phi$ 和M $\phi$ 均达到成熟状态	[29]
30 d	厚壁菌和拟杆菌为主导, 趋于成人胃肠道的特征	CD20 <sup>+</sup> 细胞占外周血B细胞的比例保持较高水平	[10,55]
60-130 d	以长双歧杆菌和短双歧杆菌为主的放线菌平均相对丰度增加, 厚壁菌门减少		[14]
170-290 d断奶期	双歧杆菌逐渐减少, 拟杆菌和厚壁菌逐渐呈主导地位, 细菌总量也显著增加	CD19 <sup>+</sup> B220 <sup>low</sup> B细胞进行免疫球蛋白基因重排、开始表达核基因重组激活基因2	[11,30]

核细胞和巨噬细胞(macrophages, M $\phi$ )不断发育, 在出生后的第7天达到成熟状态<sup>[29]</sup>. 在出生后的18-24 d, 有4%的CD19<sup>+</sup>B220<sup>low</sup>B细胞中表达核基因重组激活基因(recombination activation gene, RAG)2, 但在小鼠出生后7 d内至5-6 wk, RAG2几乎不表达<sup>[30]</sup>, 提示断奶期是骨髓中RAG调节V(D)J基因重排形成BCR的关键时期. 新生儿期, 肠道固有免疫系统具有一定的可塑性, 经典M $\phi$ 和M $\phi$ 未达到成熟状态, TLR4样受体4(Toll-like receptors, TLR4)的低表达和其不完善的信号通路导致组织修复不良、对潜在病原体的吞噬作用较差、生物活性分子分泌量不足令促炎细胞因子产生较少<sup>[31]</sup>. 新生儿期与胎儿期不同, 此时产生丰富的Th2细胞而合成少量Th1极化细胞因子, 其中包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和IL-12<sup>[32]</sup>. 出生7 d以后, 新生儿M $\phi$ 和APC中TNF、IL-12和IFN- $\gamma$ 的产生减少, 但IL-6、IL-10和IL-23的产生十分稳定<sup>[33]</sup>. 由此观之, 新生儿肠道免疫处于由分子和细胞成分网络精细调节中, 固有免疫通过识别“自身”和“非己”, 不但成为机体抵御微生物侵袭的第一道防线, 而且参与特异性免疫应答, 甚至影响非感染性疾病的发生发展.

2.2 肠道PC的成熟与外界刺激的相关性 众所周知, B细胞体液免疫系统发挥重要作用, 而B细胞以持续合成和分泌抗体参与机体的体液免疫而备受关注. 成熟B细胞群主要有三类即B1细胞、边缘区B细胞、滤泡B细胞. 已经已知Notch通路等信号转导和表观遗传调控调节下<sup>[34]</sup>, 转录因子IKAROS、PU.1、E2A、早期B-细胞

因子1(early B-cell factor1, EBF1)、配对盒5(paired box 5, PAX5)通过前馈、反馈环以及交叉拮抗作用相互连接, 构成复杂的网络来调节淋巴祖细胞产生B细胞功能性外周亚群<sup>[35]</sup>. 在胎儿肝脏中, B细胞是免疫细胞中最早发育的, 在RAG和IL-7信号的调节下,  $\mu$ H链和替代L链(SLCs)配对形成前B细胞受体(pre-BCR)<sup>[36-38]</sup>. miR-17-miR-92通过抑制PTEN基因(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)的表达, 促使pre-B细胞经历第一个自身反应检查点, 建立中枢耐受转化为未成熟B细胞<sup>[39]</sup>. 作为未成熟的“过渡性”B细胞到达脾脏即和CD21、CD22同时获得IgD, 成熟后进入卵泡或边缘区. 妊娠31 wk, 胎儿嗜中性粒细胞开始产生<sup>[40]</sup>. 在出生后1-7 d, 在粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, GCSF)刺激下, 中性粒细胞呈“指数式”急剧增长<sup>[41]</sup>, 出生后第7天, 中性粒细胞数量恢复到稳定水平, 但此时它们的杀菌功能、炎性刺激的反应较弱, 对内皮细胞的粘附性和趋化性较差<sup>[42]</sup>, 这是由于B细胞共同受体低表达使B细胞的抗体反应能力较弱导致的. 此时B细胞在脾、卵泡外和生发中心增殖分化为PC(图2). 此时卵泡外分化相对不受控制, 产生分泌低亲和力抗体的短寿命浆细胞(short-lived plasma cell, SLPC)<sup>[43]</sup>. 然而, 生发中心允许外部信号整合以延迟浆细胞分化, 最终产生可以分泌高亲和力抗体的PC<sup>[44]</sup>. SIgM与B细胞上的Fc $\mu$ R相互作用, 促进早期B细胞活化<sup>[45]</sup>, 通过iLS细胞和B细胞诱导发现B细胞发育的编程是根据转录特征进行排序, 首

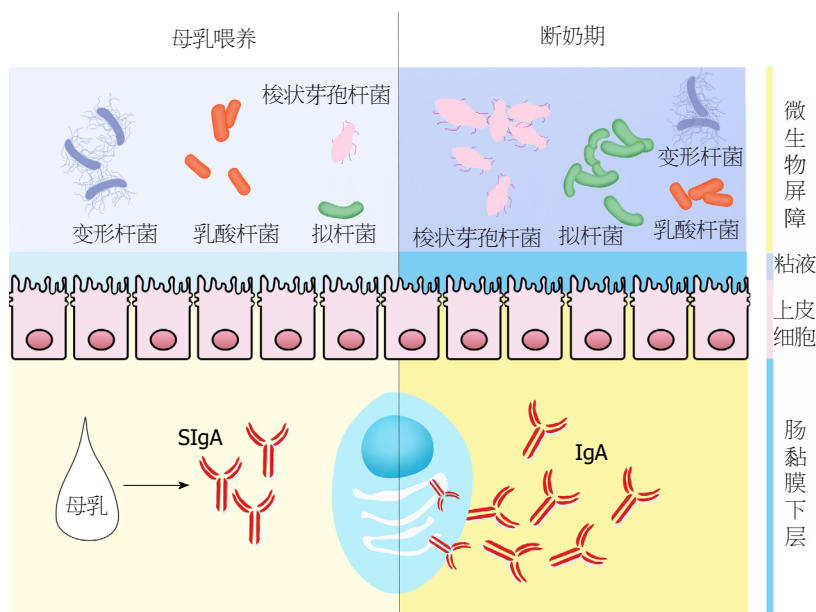


图 1 断奶期肠道B细胞与肠道菌群发育相关性模式图. 断奶前, 肠道中的抗体来自母乳中的SIgA, B细胞不产生抗体, 肠道菌群以变形杆菌和乳酸杆菌为主导; 断奶后, 肠道中原本由母乳提供的SIgA缺失, 肠道菌群总量增加, 产生的代谢产物刺激B细胞分化为成熟的浆细胞, 产生IgA, 此时肠道菌群以梭状芽孢杆菌和拟杆菌为主导, 逐渐趋向成人肠道菌群.

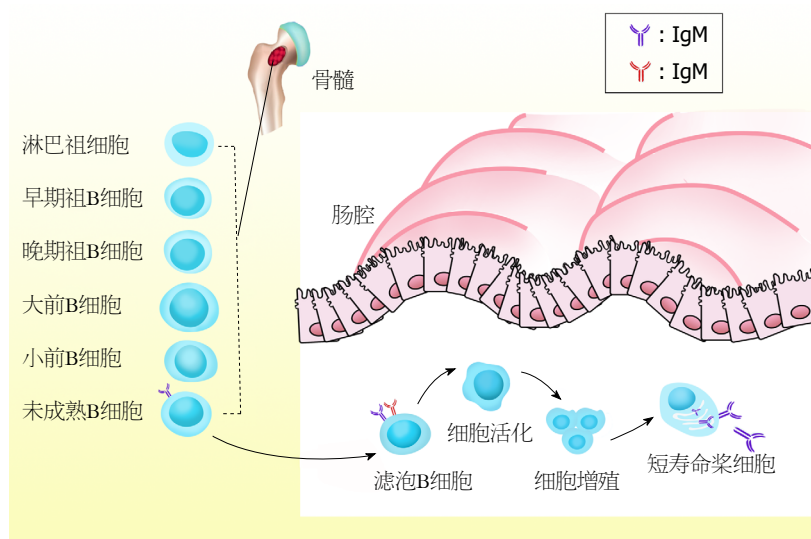


图 2 肠道B细胞增殖发育模式图. B细胞由淋巴祖细胞分化而来, 在骨髓中经过早期祖B细胞、晚期祖B细胞、大前B细胞、小前B细胞形成未成熟B细胞, 其中1%~3%进入成熟B细胞库, 成熟B细胞进入肠淋巴结的淋巴滤泡, B细胞接触滤泡树突细胞上的抗原, 细胞活化增殖, 启动生发中心反应, 形成短寿命浆细胞.

先是基因表达涉及抑制与多能性相关的增强子和与替代细胞谱系相关的增强子或启动子, 其次激活与细胞周期进程和细胞代谢相关的基因, 再次建立一个B细胞分化因子的调节通路, 如E2A、Forkhead转录因子 (forkhead box O1, FoxO1), EBF1和PAX5<sup>[46]</sup>. 活化B细胞表达IL-6受体与Th2细胞产物IL-10共同作用, 增加PC数量、抑制Th1细胞产生细胞因子并诱导肠道PC分泌大量的IgG、SIgA和IgM. 记忆B细胞(memory B cell, MB) 活化后, CD27和CD20相互作用使B细胞产生Ig的作用

增强. 另外B细胞通过转录因子和信号分子完成分化的分子机制包括下游信号蛋白布鲁氏酪氨酸激酶(bruton tyrosine kinase, Btk)、TLR<sup>[47]</sup>、B淋巴细胞诱导成熟蛋白 (B-lymphocyte induced maturation protein1, Blimp-1), X-框结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP-1)和干扰素调节因子4(interferon regulation factor 4, IRF4)等转录因子的相互作用<sup>[48]</sup>, 其中尤为重要是IRF4, 其指导生发中心(germinal center, GC)的B细胞进行细胞自主性的分化, 与XBP1、Blimp-1共同决定PC的特性和功能, IRF4



瞬时爆发表达诱导表达Bcl-6的B细胞群产生<sup>[47]</sup>并介导PC分化<sup>[49]</sup>. 出生后, 新生儿接触大量外界抗原, IgG<sup>+</sup>和IgA<sup>+</sup> B细胞比例大量增加. 当B细胞受到抗原刺激后, 通过Ig基因座中的类别转换, 依次分泌IgM、IgG、IgA. 在1岁时, 儿童的IgG水平已达到成人水平的约70%, 但仅为成人IgA水平的30%, 说明肠道的B细胞还需继续分化和成熟.

### 3 肠道菌群和免疫系统的发育相关性

在子宫内, 胎儿免疫系统需要对母体同种异体抗原保持耐受. 出生后, 新生儿进入复杂抗原环境中. 在出生时, 肠腔中形成肠杆菌、葡萄球菌为主导的兼性厌氧和耐氧微生物, 同时CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs数量丰富且可以良好执行其功能<sup>[50]</sup>, 这是由于微生物定殖影响肠道CD4<sup>+</sup>或CD8<sup>+</sup>T细胞数、T细胞活化状态、CD4亚群和肠微结构<sup>[51]</sup>. 更有趣的是, 出生后1-7 d内, 肠腔内微生物“爆炸式”增殖, 肠道免疫细胞中性粒细胞也呈“指数式”增长, 伴有单核细胞和巨噬细胞的发育. 最终在出生后第7天肠道形成厚壁菌、拟杆菌、放线菌、变形杆菌等为主导的微生物生态系统, 同时单核细胞和巨噬细胞也达到成熟状态, 肠道免疫细胞与肠道菌群二者的成熟相互平行, 从而适应肠道复杂的环境<sup>[52-55]</sup>.

在婴儿期之后, 肠道微生物群与免疫系统相互作用, 在平行发育中共同构建一个和谐有序的肠道微环境<sup>[56]</sup>. 断奶前, 肠道中的抗体来自母乳中的SIgA, B细胞不产生抗体, 肠道菌群以变形杆菌和乳酸杆菌为主导; 断奶后, 肠道中原本由母乳提供的SIgA缺失, 肠道菌群总量增加, 产生的代谢产物刺激B细胞分化为成熟的浆细胞, 产生IgA<sup>[57]</sup>, 此时肠道菌群以梭状芽孢杆菌和拟杆菌为主导, 逐渐趋向成人肠道菌群<sup>[58]</sup>. 小鼠出生后第14-21天(断奶期), 小肠固有层绒毛和上皮内的B细胞和T细胞数目显著增多, 与此同时, 肠道拟杆菌逐渐呈主导地位, 细菌总量也显著增加, 免疫细胞和肠道微生物的数量变化平行. 一项关于断奶期肠道免疫细胞和拟杆菌的研究可为上述平行性提供理论依据. 经多形拟杆菌或是肠道微生物群定殖的GF小鼠血管生成素(angiotensin 4, Ang4)可恢复至正常水平, 这表明在断奶期间诱导Ang4表达需要肠道微生物群, 推测断奶期由于母乳免疫球蛋白介导的被动免疫逐步减弱, 肠道菌群改变, 刺激肠道免疫细胞和抗菌成分的改变, 从而参与肠道上皮宿主免疫<sup>[42]</sup>. 免疫系统中PC和细菌的分布具有平行性, 从肠道近端到远端, 免疫系统中PC的逐渐增多, 在结肠内达到峰值. 与此相平行地, 从上到下, 细菌的数量逐渐递增, 十二指肠约为10<sup>2</sup> cfu/mL, 空肠约为10<sup>2</sup> cfu/mL, 近端回肠约为10<sup>3</sup> cfu/mL, 远端回肠约为10<sup>7</sup>-10<sup>8</sup> cfu/mL, 结

肠约为10<sup>11</sup>-10<sup>22</sup> cfu/mL, 细菌数量与PC一样在结肠处达到峰值<sup>[59]</sup>, 这是由于细菌数量呈通过抗原特异性和非特异性方式使得肠道免疫系统发育完善, 使得肠道菌群定植于肠道中, 此时肠道免疫系统已经具有维持宿主与这些高度多样化和不断发展的微生物的共生关系的手段<sup>[60]</sup>.

### 4 肠道菌群与慢性免疫疾病

4.1 新生儿肠道微生物与哮喘 在出生后的第一年, 肠道微生物群的组成不断成熟, 微生物可能影响宿主的免疫成熟的能力. 在此阶段, 如果肠道微生物的紊乱会导致哮喘、过敏和其他免疫疾病的发生. 因此, 肠道微生物可能是一个重要的环境因素, 决定了从健康到疾病的过渡. 事实上, 一些研究结果显示婴儿体内的微生物群落会因为出生方式、饮食、环境和抗生素使用等原因而有所不同, 而这种差异可能会影响这些孩子们患病的几率, 比如哮喘和过敏<sup>[61]</sup>. 而婴儿粪便中如含有拉希诺皮拉菌、韦荣球菌、粪细菌、罗斯氏菌四种肠道细菌, 即可较为准确的预测患哮喘的风险明显增加, 而且通过控制这些肠道细菌的组成还有可能找到预防儿童哮喘的方法<sup>[62]</sup>. 提示肠道菌群数量和丰度降低时, 其患哮喘的可能性增大.

4.2 抗生素与肠道菌群紊乱 越来越多的医务工作者发现抗生素的滥用往往导致肠道菌群的失调. 实验证明围产期抗生素给药后第7天, 婴儿肠道中放线菌属和拟杆菌类比例降低, 而变形菌和厚壁菌比例增加, 出现肠道菌群失调<sup>[63]</sup>, 出生后3-9 mo内瘤胃球菌(ruminococcus)和梭状杆菌(clostridium)数量大幅下降, 微生物群成熟延迟<sup>[10]</sup>, T细胞、B细胞发生紊乱, 中性粒细胞和巨噬细胞的数量均不再增加<sup>[64]</sup>, DC轴突变小萎缩, 甚至无法在粪便中检测到微生物群而当肠道以假单胞菌属为主时, 多样性的减少尤为突出<sup>[65]</sup>. 在一项为期7 d的克林霉素疗程后2年, 人类粪便微生物依旧没有完全恢复并持续发生变化<sup>[66]</sup>, 这提示即使是短暂的抗生素扰动也会导致微生物群恒久的改变. 当然, 也有相反的研究认为, 婴儿接触抗生素对肠道微生物组的影响并不明显<sup>[67]</sup>. 抗生素、肠道菌群和免疫三者之间复杂的相互作用引发了临床工作者的广泛关注, 而肠道菌群与慢性免疫疾病的相关性也对未来以广大临床工作者微生物为基础的诊断和治疗提供了更进一步的可能性. 许多炎症性疾病受到先天免疫系统和微生物菌群之间交叉信号转导异常的影响, 包括代谢类疾病、肿瘤疾病和自身免疫性疾病或自身炎症性疾病, 比如溃疡性结肠炎、自身免疫性肝病等<sup>[68]</sup>. 通过饮食干预及其调节微生物菌群与免疫系统相互作用, 机

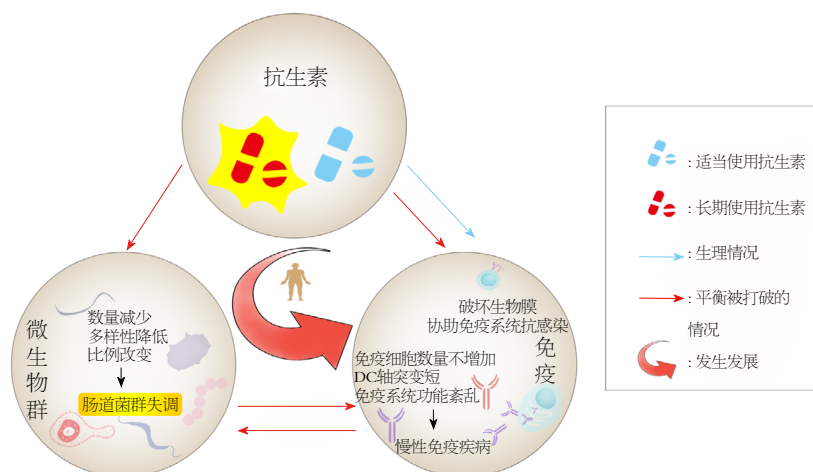


图3 人体中抗生素、微生物群和免疫关系模式图。适当使用抗生素, 可通过破坏生物膜, 协助免疫系统抗感染; 若长期使用抗生素, 可引起微生物群数量减少、多样性降低、比例改变, 肠道菌群失调进一步导致DC轴突变短、免疫系统功能紊乱, 导致慢性免疫疾病<sup>[63,69,70]</sup>。

体菌群失衡, 此时应该多补充有益菌, 恢复菌群平衡, 强化先天免疫系统, 这样才有希望成为健康、强壮的“先天高手”。

## 5 结论

在健康人群以及其它动物的肠道中有数以万亿计的细菌生存, 肠道细菌对于维持机体消化和维生素代谢以及对于宿主的健康功不可没。肠道微生物菌群在肠道免疫系统的形成上扮演着重要作用, 当遇到有害刺激时, 肠道菌群可以迅速通过与免疫系统相协同发挥调节作用, 同时这些变化也可为多种疾病的研究提供潜在帮助(图3<sup>[63,69,70]</sup>)。由此可见, 肠道菌群和肠道免疫的相互依存成为人体肠道健康的“守护者”。

## 6 参考文献

- Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res* 2017; 4: 14 [PMID: 28465831 DOI: 10.1186/s40779-017-0122-9]
- Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev* 2015; 73: 426-437 [PMID: 26081453 DOI: 10.1093/nutrit/nuu016]
- Obata Y, Pachnis V. The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. *Gastroenterology* 2016; 151: 836-844 [PMID: 27521479 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.044]
- Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med* 2017; 23: 314-326 [PMID: 28112736 DOI: 10.1038/nm.4272]
- Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. *Crit Rev Microbiol* 2017; 43: 352-369 [PMID: 27931152 DOI: 10.1080/1040841X.2016.1211088]
- Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int* 2017; 66: 515-522 [PMID: 28826938 DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.010]
- Del Chierico F, Vernocchi P, Petrucca A, Paci P, Fuentes S, Praticò G, Capuani G, Masotti A, Reddel S, Russo A, Vallone C, Salvatori G, Buffone E, Signore F, Rigon G, Dotta A, Miccheli A, de Vos WM, Dallapiccola B, Putignani L. Phylogenetic and Metabolic Tracking of Gut Microbiota during Perinatal Development. *PLoS One* 2015; 10: e0137347 [PMID: 26332837 DOI: 10.1371/journal.pone.0137347]
- Matsuki T, Yahagi K, Mori H, Matsumoto H, Hara T, Tajima S, Ogawa E, Kodama H, Yamamoto K, Yamada T, Matsumoto S, Kurokawa K. A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development. *Nat Commun* 2016; 7: 11939 [PMID: 27340092 DOI: 10.1038/ncomms11939]
- Hansen R, Scott KP, Khan S, Martin JC, Berry SH, Stevenson M, Okpapi A, Munro MJ, Hold GL. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. *PLoS One* 2015; 10: e0133320 [PMID: 26218283 DOI: 10.1371/journal.pone.0133320]
- Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, D Lieber A, Wu F, Perez-Perez GI, Chen Y, Schweizer W, Zheng X, Contreras M, Dominguez-Bello MG, Blaser MJ. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med* 2016; 8: 343ra82 [PMID: 27306664 DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7121]
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237ra65 [PMID: 24848255 DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599]
- 荫士安. 母乳中微生物及在婴儿免疫系统启动与发育中的作用. *中国妇幼健康研究* 2017; 28: 619-624 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2017.06.001]
- Zhao XQ, Guo S, Lu YY, Hua Y, Zhang F, Yan H, Shang EX, Wang HQ, Zhang WH, Duan JA. *Lycium barbarum* L. leaves ameliorate type 2 diabetes in rats by modulating metabolic profiles and gut microbiota composition. *Biomed Pharmacother* 2019; 121: 109559 [PMID: 31734581 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109559]
- de Muinck EJ, Trosvik P. Individuality and convergence of the infant gut microbiota during the first year of life. *Nat Commun* 2018; 9: 2233 [PMID: 29884786 DOI: 10.1038/s41467-018-04641-7]
- Makino H, Martin R, Ishikawa E, Gawad A, Kubota H, Sakai T, Oishi K, Tanaka R, Ben-Amor K, Knol J, Kushiro A. Multilocus sequence typing of bifidobacterial strains from infant's faeces and human milk: are bifidobacteria being

- sustainably shared during breastfeeding? *Benef Microbes* 2015; 6: 563-572 [PMID: 25691099 DOI: 10.3920/BM2014.0082]
- 16 Vallès Y, Artacho A, Pascual-García A, Ferrús ML, Gosalbes MJ, Abellán JJ, Francino MP. Microbial succession in the gut: directional trends of taxonomic and functional change in a birth cohort of Spanish infants. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004406 [PMID: 24901968 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004406]
- 17 Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First Foods and Gut Microbes. *Front Microbiol* 2017; 8: 356 [PMID: 28321211 DOI: 10.3389/fmicb.2017.00356]
- 18 Ma J, Prince AL, Bader D, Hu M, Ganu R, Baquero K, Blundell P, Alan Harris R, Frias AE, Grove KL, Aagaard KM. High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model. *Nat Commun* 2014; 5: 3889 [PMID: 24846660 DOI: 10.1038/ncomms4889]
- 19 Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Bäckhed F, Blaser MJ, Bushman FD, de Vos WM, Ehrlich SD, Fraser CM, Hattori M, Huttenhower C, Jeffery IB, Knights D, Lewis JD, Ley RE, Ochman H, O'Toole PW, Quince C, Relman DA, Shanahan F, Sunagawa S, Wang J, Weinstock GM, Wu GD, Zeller G, Zhao L, Raes J, Knight R, Bork P. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 2018; 3: 8-16 [PMID: 29255284 DOI: 10.1038/s41564-017-0072-8]
- 20 Chassaing B, Vijay-Kumar M, Gewirtz AT. How diet can impact gut microbiota to promote or endanger health. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 417-421 [PMID: 29019865 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000401]
- 21 Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 198-211 [PMID: 23331561 DOI: 10.1111/cea.12063]
- 22 Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, Kubota H, Swinkels S, Sakai T, Oishi K, Kushi A, Knol J. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS One* 2016; 11: e0158498 [PMID: 27362264 DOI: 10.1371/journal.pone.0158498]
- 23 Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, O'Shea CA, Dempsey EM, O'Toole PW, Ross RP, Ryan CA, Stanton C. The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Sci Rep* 2017; 7: 40597 [PMID: 28094284 DOI: 10.1038/srep40597]
- 24 Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26191 [PMID: 25651997 DOI: 10.3402/mehd.v26.26191]
- 25 Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arboleya Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017; 81 [PMID: 29118049 DOI: 10.1128/MMBR.00036-17]
- 26 Sánchez B, Gueimonde M, Peña AS, Bernardo D. Intestinal microbiota as modulators of the immune system. *J Immunol Res* 2015; 2015: 159094 [PMID: 25821835 DOI: 10.1155/2015/159094]
- 27 石春卫, 陈毅秋, 胡静涛, 杨桂连, 王春风. 肠道微生物群对宿主免疫系统发育和功能的调节. *中国免疫学杂志* 2016; 32: 1536-1540 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2016.10.028]
- 28 Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1171-1184 [PMID: 25088080 DOI: 10.1586/1744666X.2014.942288]
- 29 孙冬岩, 王文娟, 孙笑非. 肠道菌群的建立及其与免疫系统发育和成熟的关系. *饲料研究* 2018; 01: 37-39,43 [DOI: 10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2018.01.010]
- 30 Nagalingam NA, Kao JY, Young VB. Microbial ecology of the murine gut associated with the development of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 917-926 [PMID: 21391286 DOI: 10.1002/ibd.21462]
- 31 Förster-Waldl E, Sadeghi K, Tamandl D, Gerhold B, Hallwirth U, Rohrmeister K, Hayde M, Prusa AR, Herkner K, Boltz-Nitulescu G, Pollak A, Spittler A. Monocyte toll-like receptor 4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging. *Pediatr Res* 2005; 58: 121-124 [PMID: 15879290 DOI: 10.1203/01.PDR.0000163397.53466.0F]
- 32 Blahnik MJ, Ramanathan R, Riley CR, Mino P. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha and IL-10 production by lung macrophages from preterm and term neonates. *Pediatr Res* 2001; 50: 726-731 [PMID: 11726731 DOI: 10.1203/00006450-200112000-00016]
- 33 Yu JC, Khodadadi H, Malik A, Davidson B, Salles ÉDSL, Bhatia J, Hale VL, Baban B. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol* 2018; 9: 1759 [PMID: 30105028 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01759]
- 34 Rossi D. Notch signaling in peripheral T-cell lymphoma: revelations from immunohistochemistry. *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 480-481 [PMID: 24093834 DOI: 10.3109/10428194.2013.842993]
- 35 Boller S, Grosschedl R. The regulatory network of B-cell differentiation: a focused view of early B-cell factor 1 function. *Immunol Rev* 2014; 261: 102-115 [PMID: 25123279 DOI: 10.1111/imr.12206]
- 36 Hardy RR, Hayakawa K. B cell development pathways. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 595-621 [PMID: 11244048 DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.595]
- 37 Milne CD, Paige CJ. IL-7: a key regulator of B lymphopoiesis. *Semin Immunol* 2006; 18: 20-30 [PMID: 16303314 DOI: 10.1016/j.smim.2005.10.003]
- 38 Melchers F. The pre-B-cell receptor: selector of fitting immunoglobulin heavy chains for the B-cell repertoire. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 578-584 [PMID: 15999097 DOI: 10.1038/nri1649]
- 39 Lai M, Gonzalez-Martin A, Cooper AB, Oda H, Jin HY, Shepherd J, He L, Zhu J, Nemazee D, Xiao C. Regulation of B-cell development and tolerance by different members of the miR-17~92 family microRNAs. *Nat Commun* 2016; 7: 12207 [PMID: 27481093 DOI: 10.1038/ncomms12207]
- 40 杜蕾, 孙静, 葛良鹏, 刘作华. 肠道菌群对动物免疫系统早期发育的影响. *中国畜牧杂志* 2017; 53: 10-14 [DOI: 10.19556/j.0258-7033.2017-06-010]
- 41 张贺, 王玉娥, 陈洪岩. 肠道菌群参与宿主免疫应答的作用及机制研究进展. *微生物学报* 2019: 1-14 [DOI: 10.13343/j.cnki.wsx.20190318]
- 42 Nussbaum C, Gloning A, Pruenster M, Frommhold D, Bierschenk S, Genzel-Boroviczeny O, von Andrian UH, Quackenbush E, Sperandio M. Neutrophil and endothelial adhesive function during human fetal ontogeny. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 175-184 [PMID: 23233729 DOI: 10.1189/jlb.0912468]
- 43 陈毅秋, 石春卫, 姜延龙, 叶丽萍, 王春风. 肠道菌群与B细胞发育的相互调节作用. *中国免疫学杂志* 2017; 33: 140-143 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.01.030]
- 44 Oracki SA, Walker JA, Hibbs ML, Corcoran LM, Tarlinton DM. Plasma cell development and survival. *Immunol Rev* 2010; 237: 140-159 [PMID: 20727034 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00940.x]
- 45 Nguyen TTT, Graf BA, Randall TD, Baumgarth N. sIgM-FcγR Interactions Regulate Early B Cell Activation and Plasma Cell Development after Influenza Virus Infection. *J Immunol* 2017; 199: 1635-1646 [PMID: 28747342 DOI: 10.4049/jimmunol.1700560]

- 46 Miyai T, Takano J, Endo TA, Kawakami E, Agata Y, Motomura Y, Kubo M, Kashima Y, Suzuki Y, Kawamoto H, Ikawa T. Three-step transcriptional priming that drives the commitment of multipotent progenitors toward B cells. *Genes Dev* 2018; 32: 112-126 [PMID: 29440259 DOI: 10.1101/gad.309575.117]
- 47 Ochiai K, Maienschein-Cline M, Simonetti G, Chen J, Rosenthal R, Brink R, Chong AS, Klein U, Dinner AR, Singh H, Sciammas R. Transcriptional regulation of germinal center B and plasma cell fates by dynamical control of IRF4. *Immunity* 2013; 38: 918-929 [PMID: 23684984 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.04.009]
- 48 Nutt SL, Taubenheim N, Hasbold J, Corcoran LM, Hodgkin PD. The genetic network controlling plasma cell differentiation. *Semin Immunol* 2011; 23: 341-349 [PMID: 21924923 DOI: 10.1016/j.smim.2011.08.010]
- 49 Sciammas R, Shaffer AL, Schatz JH, Zhao H, Staudt LM, Singh H. Graded expression of interferon regulatory factor-4 coordinates isotype switching with plasma cell differentiation. *Immunity* 2006; 25: 225-236 [PMID: 16919487 DOI: 10.1016/j.immuni.2006.07.009]
- 50 尹晓岚, 王凤云, 田亚欣, 段园志, 唐旭东. 肠易激综合征肠道菌群失调与脑-肠轴调节紊乱的相关性. *胃肠病学* 2017; 22: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.01.014]
- 51 Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, Steinert A, Heikenwalder M, Hapfelmeier S, Sauer U, McCoy KD, Macpherson AJ. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* 2016; 351: 1296-1302 [PMID: 26989247 DOI: 10.1126/science.aad2571]
- 52 Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489: 231-241 [PMID: 22972296 DOI: 10.1038/nature11551]
- 53 Wesemann DR, Portuguese AJ, Meyers RM, Gallagher MP, Cluff-Jones K, Magee JM, Panchakshari RA, Rodig SJ, Kepler TB, Alt FW. Microbial colonization influences early B-lineage development in the gut lamina propria. *Nature* 2013; 501: 112-115 [PMID: 23965619 DOI: 10.1038/nature12496]
- 54 Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr* 2012; 101: 120-127 [PMID: 22003882 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x]
- 55 Hannet I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V, DeBruyère M. Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. *Immunol Today* 1992; 13: 215, 218 [PMID: 1627249 DOI: 10.1016/0167-5699(92)90157-3]
- 56 Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, Schlegel ML, Tucker TA, Schrenzel MD, Knight R, Gordon JI. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647-1651 [PMID: 18497261 DOI: 10.1126/science.1155725]
- 57 Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, Kuzeljevic B, Gold MJ, Britton HM, Lefebvre DL, Subbarao P, Mandhane P, Becker A, McNagny KM, Sears MR, Kollmann T; CHILD Study Investigators, Mohn WW, Turvey SE, Finlay BB. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7: 307ra152 [PMID: 26424567 DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2271]
- 58 Ober C, Sperling AI, von Mutius E, Vercelli D. Immune development and environment: lessons from Amish and Hutterite children. *Curr Opin Immunol* 2017; 48: 51-60 [PMID: 28843541 DOI: 10.1016/j.coi.2017.08.003]
- 59 Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics* 2015; 135: e92-e98 [PMID: 25452656 DOI: 10.1542/peds.2014-0596]
- 60 Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121-141 [PMID: 24679531 DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011]
- 61 Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5: e177 [PMID: 17594176 DOI: 10.1371/journal.pbio.0050177]
- 62 李岷, 吴信华, 曹园. 采用高通量测序技术研究抗生素对小鼠肠道菌群的影响. *中国微生态学杂志* 2019; 31: 993-999,1004 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201909001]
- 63 Nogacka A, Salazar N, Suárez M, Milani C, Arboleya S, Solís G, Fernández N, Alaez L, Hernández-Barranco AM, de Los Reyes-Gavilán CG, Ventura M, Gueimonde M. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome* 2017; 5: 93 [PMID: 28789705 DOI: 10.1186/s40168-017-0313-3]
- 64 Ray A, Basu S, Gharaibeh RZ, Cook LC, Kumar R, Lefkowitz EJ, Walker CR, Morrow CD, Franklin CL, Geiger TL, Salzman NH, Fodor A, Dittel BN. Gut Microbial Dysbiosis Due to Helicobacter Drives an Increase in Marginal Zone B Cells in the Absence of IL-10 Signaling in Macrophages. *J Immunol* 2015; 195: 3071-3085 [PMID: 26324769 DOI: 10.4049/jimmunol.1500153]
- 65 Dellacecca ER, Cosgrove C, Mukhatayev Z, Akhtar S, Engelhard VH, Rademaker AW, Knight K, Le Poole IC. Antibiotics drive microbial imbalance and vitiligo development in mice. *J Invest Dermatol* 2019 [PMID: 31472106 DOI: 10.1016/j.jid.2019.08.435]
- 66 李娜, 赵玉民, 陈正元, 王碧君, 罗霞, 王青, 何国林, 熊天琴, 桑传兰. 抗生素诱导肠道菌群失调对肠黏膜屏障和肝脏功能的动态影响. *动物营养学报* 2019; 31: 1278-1287 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-267x.2019.03.033]
- 67 Liu Y, Qin S, Song Y, Feng Y, Lv N, Xue Y, Liu F, Wang S, Zhu B, Ma J, Yang H. The Perturbation of Infant Gut Microbiota Caused by Cesarean Delivery Is Partially Restored by Exclusive Breastfeeding. *Front Microbiol* 2019; 10: 598 [PMID: 30972048 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00598]
- 68 朱元民, 李琳. 肠道菌群研究进展对相关疾病诊治的新认识. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2095-2101 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i23.2095]
- 69 Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med* 2016; 8: 39 [PMID: 27074706 DOI: 10.1186/s13073-016-0294-z]
- 70 Götz F, Perconti S, Popella P, Werner R, Schlag M. Epidermin and gallidermin: Staphylococcal lantibiotics. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 63-71 [PMID: 24119540 DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.08.012]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



# 老年胃食管反流患者睡眠质量与心理状态和生活质量的相关性分析

童丽琴

童丽琴, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 322000

童丽琴, 主管护师, 主要从事老年睡眠临床研究.

作者贡献分布: 本文由童丽琴独立完成.

通讯作者: 童丽琴, 主管护师, 322000, 浙江省金华市婺城区宾虹路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. [tongliqin0101@126.com](mailto:tongliqin0101@126.com)  
电话: 0579-82271716

收稿日期: 2019-11-04

修回日期: 2019-11-21

接受日期: 2019-11-25

在线出版日期: 2019-12-08

## Correlation of sleep quality with mental state and quality of life in elderly patients with gastroesophageal reflux

Li-Qin Tong

Li-Qin Tong, The Second Hospital of Jinhua City, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li-Qin Tong, Chief Nurse, The Second Hospital of Jinhua City, No. 158, Fangyan Street, Binhong Road, Wucheng District, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China. [tongliqin0101@126.com](mailto:tongliqin0101@126.com)

Received: 2019-11-04

Revised: 2019-11-21

Accepted: 2019-11-25

Published online: 2019-12-08

### Abstract

#### BACKGROUND

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the

common diseases of the digestive system, and long-term and repeated attacks of the disease greatly affect the quality of life and sleep quality of patients. It is of important significance to improve the sleep quality and mental state of these patients to improve their treatment compliance and quality of life.

#### AIM

To investigate the correlation of sleep quality with mental state and quality of life in elderly patients with GERD.

#### METHODS

One hundred and twenty elderly patients with GERD treated at the Second Hospital of Jinhua City, Zhejiang Province from January 2018 to September 2019 were enrolled, including 70 without sleep disorders (control group) and 50 with sleep disorders (observation group). Sleep quality, mental status, and quality of life scale scores were evaluated in all patients, and Pearson and Spearman correlation analyses were performed.

#### RESULTS

Compared with the control group, the scores of all dimensions of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scale increased significantly in the observation group ( $P < 0.05$ ), with the increase in the scores of time to sleep, sleep duration, and sleep disorders more prominent ( $P < 0.01$ ). Compared with the control group, the scores of somatization, anxiety, depression, paranoia, force, and psychosis of the SCL-90 were significantly higher in the observation group ( $P < 0.05$ ), while those of hostile, terror, and interpersonal sensitivity showed no significant change ( $P > 0.05$ ). Compared with the control group, the scores of physical functioning, physical role, general health, vitality, social function,

emotional function, and mental health of the SF-36 were significantly lower in the observation group ( $P < 0.05$ ), while the score of bodily pain increased significantly ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that the scores of the eight dimensions of the SF-36 were negatively correlated with the scores of somatization, anxiety, depression, paranoia, force, and psychosis of the SCL-90 ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Sleep disorder in elderly GERD patients is an important factor affecting psychological state and quality of life, and quality of life is negatively correlated with somatization, anxiety, depression, paranoia, compulsion, and psychosis of the SCL-90. Therefore, attention should be paid to patients' mental state to improve their quality of life and sleep in clinical practice.

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

Key Words: Old age; Gastroesophageal reflux; Sleep quality; Mental state; Quality of life; Correlation

Tong LQ. Correlation of sleep quality with mental state and quality of life in elderly patients with gastroesophageal reflux. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(23): 1454-1459

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1454.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i23.1454>

## 摘要

### 背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见疾病之一,病情长期反复发作将影响患者生活质量和睡眠质量.改善GERD患者睡眠质量和减轻负面心理情绪,对提高治疗依从性和生活质量具有重要指导意义.

### 目的

旨在探讨老年GERD患者睡眠质量与心理状态和生活质量的相关性分析.

### 方法

选择2018-01/2019-09在浙江省金华市第二医院就诊的老年GERD患者120例为研究对象,其中不伴有睡眠障碍70例为对照组,伴有睡眠障碍50例为观察组.对所有患者进行睡眠质量评估,心理状态及生活质量量表评分,并采用Pearson相关和Spearman相关分析各变量与生活质量相关性.

### 结果

与对照组比较,观察组患者匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)各项因子评分

均升高,差异比较有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中入睡时间,睡眠时间,睡眠障碍三项因子得分明显升高( $P < 0.01$ ).与对照组比较,观察组SCL-90中躯体化,焦虑,抑郁,偏执,强迫和精神病性各维度评分均升高( $P < 0.05$ ),而敌对,恐怖及人际关系敏感评分变化不显著( $P > 0.05$ ).与对照组比较,观察组SF-36中的生理机能,生理职能,一般健康状况,精力,社会功能,情感职能以及精神健康等评分均降低( $P < 0.05$ ),而躯体疼痛评分明显升高( $P < 0.05$ ).采用Pearson相关性分析,SF-36中8个维度与SCL-90中躯体化,焦虑,抑郁,偏执,强迫和精神病性均呈负相关( $P < 0.05$ ).

## 结论

老年GERD患者睡眠障碍是影响心理状态和生活质量的重要因素,且生活质量和SCL-90中躯体化,焦虑,抑郁,偏执,强迫和精神病性均呈负相关,在临床中应关注患者心理状态,提高生活质量和睡眠质量.

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

关键词: 老年; 胃食管反流; 睡眠质量; 心理状态; 生活质量; 相关性

**核心提要:** 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)病情易反复发作,增加患者经济负担和负面情绪,严重影响患者生活质量和睡眠质量.对老年GERD患者的睡眠质量与心理状态和生活质量进行分析,对改善GERD患者睡眠质量和减轻负面心理情绪,提高治疗依从性和生活质量具有重要意义.

童丽琴. 老年胃食管反流患者睡眠质量与心理状态和生活质量的相关性分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(23): 1454-1459

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1454.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i23.1454>

## 0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见疾病之一,主要以烧心、反流为临床表现,病情长期反复发作将影响患者生活质量,在一定程度上增加患者经济负担和负面情绪,进而影响睡眠质量<sup>[1,2]</sup>.睡眠是人体必有的一种生理现象,良好的睡眠能帮助患者恢复体力和精力,对维持人体生命活动具有重要意义.有研究表明<sup>[3,4]</sup>,睡眠障碍是影响老年GERD患者心理状态和生活质量的重要因素之一.因此,本研究对我院收治的120例老年GERD患者的睡眠质量与心理状态和生活质量进行分析,旨在改善GERD患者睡眠质量和减轻负面心理情绪,提高治疗

依从性和生活质量. 现报道如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-01/2019-09在浙江省金华市第二人民医院就诊的老年GERD患者120例为研究对象, 其中不伴有睡眠障碍为对照组, 共70例, 其中男36例, 女24例; 年龄62-79岁, 平均69.2岁±9.4岁; 病程1-9年, 平均5.2年±2.6年. 伴有睡眠障碍者为观察组, 共50例, 其中男26例, 女24例; 年龄61-78岁, 平均68.2岁±9.1岁; 病程1-10年, 平均5.7年±2.8年. 2组患者性别、年龄及病程等资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ). 诊断均符合GERD标准. 纳入标准: (1)近3 mo内行内镜检查发现有糜烂性食管炎者; (2)质子泵抑制剂经验性治疗阳性者; (3)具有一定的沟通交流能力者; (4)均知情同意者; (5)均经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: (1)胃食管有器质性病变者, 或手术史者; (2)非老年患者; (3)既往有精神疾病史和严重神经系统疾病者; (4)依从性差者.

1.2 方法 发放量表, 在调查问卷前认真细心向患者讲解研究目的, 注意事项等, 要求患者均独立完成问卷调查, 完成后当场回收量表. (1)睡眠质量的测量采用匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)<sup>[5]</sup>, 该量表由睡眠质量, 睡眠潜伏期, 睡眠持续时间, 睡眠效率, 睡眠紊乱, 服用药物情况和白天功能状态7个维度组成, 每个维度按0-3分等级计分, 总分21分, PSQI>7分表示睡眠质量下降, PSQI≤7分表示睡眠质量正常, 得分越高睡眠质量越差; (2)心理状态采用症状自评量表(symptomcheckli-90, SCL-90)<sup>[6]</sup>, 共90个项目, 包括躯体化, 敌对, 焦虑, 抑郁, 恐怖, 偏执, 强迫, 人际关系敏感和精神病性9个因子. 每个项目按0-4分评分, 评分越高心理状态越差; (3)生活质量采用国际普适生活质量量表(SF-36)测评<sup>[7]</sup>, 由36个因子组成, 包括生理机能, 生理职能, 躯体疼痛, 一般健康状况, 精力, 社会功能, 情感职能以及精神健康8个维度, 各维度总分100分, 除躯体疼痛外, 得分越高健康状况越好.

**统计学处理** 采用SPSS 23.0软件分析数据. 计量资料以mean±SD表示, 采用 $t$ 检验; 采用Pearson相关和Spearman相关分析各变量与生活质量相关性.  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 发放调查问卷120份, 当场回收问卷120份, 问卷有效回收率为100%.

2.2 2组GERD患者睡眠质量评分比较 与对照组比较, 观察组患者PSQI各项因子评分均升高, 差异比较有统计学意义( $P<0.05$ ), 其中入睡时间, 睡眠时间, 睡眠障碍

三项因子得分明显升高( $P<0.01$ )(表1).

2.3 2组GERD患者SCL-90评分比较 与对照组比较, 观察组SCL-90中躯体化, 焦虑, 抑郁, 偏执, 强迫和精神病性各维度评分均升高( $P<0.05$ ), 而敌对, 恐怖及人际关系敏感评分变化不显著( $P>0.05$ )(表2).

2.4 2组GERD患者SF-36各维度评分比较 与对照组比较, 观察组SF-36中的生理机能, 生理职能, 一般健康状况, 精力, 社会功能, 情感职能以及精神健康等评分均降低( $P<0.05$ ), 而躯体疼痛评分明显升高( $P<0.05$ )(表3).

2.5 老年GERD患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性分析 采用Pearson相关性分析, SF-36中8个维度与SCL-90中躯体化, 焦虑, 抑郁, 偏执, 强迫和精神病性均呈负相关( $P<0.05$ )(表4).

## 3 讨论

GERD是指胃、十二指肠内容物反流至食管引起的不适症状和(或)并发症, 以老年患者多见<sup>[8]</sup>. 本研究对120例老年GERD患者睡眠情况进行调查分析, 结果表明, 老年GERD患者伴有睡眠障碍70例(58.33%), 且患者PSQI各项因子评分均升高( $P<0.05$ ), 其中入睡时间, 睡眠时间, 睡眠障碍三项因子得分明显升高( $P<0.01$ ), 由此说明, 难以入睡, 易醒、睡眠时间不足和严重睡眠障碍是影响老年GERD患者睡眠质量的重要因素. 在临床工作中针对影响睡眠质量的因素进行干预是提高睡眠质量的关键所在.

有学者研究表明<sup>[9,10]</sup>, 心理因素是影响老年GERD患者睡眠质量的重要因素. 由于GERD病情反复, 受环境、饮食多种因素的影响, 再加上长期服药, 病情控制欠佳, 患者总感到身体不舒服, 担心病情加重, 或有并发症发生, 从而出现焦虑、抑郁、担心、害怕等负面心理. 患者长期到医院就诊, 感觉自己成为家人的累赘, 对恢复疾病失去信心, 意志消沉, 甚至不愿意与家人、朋友及亲戚交流病情, 沉默寡言, 害怕别人讥笑. 研究表明, 观察组SCL-90中躯体化, 焦虑, 抑郁, 偏执, 强迫和精神病性各维度评分均升高( $P<0.05$ ), 而敌对, 恐怖及人际关系敏感评分变化不显著( $P>0.05$ ). 所以在临床工作中要针对患者可能出现的担心、害怕采取合理的干预, 消除患者对疾病治疗的怀疑, 增强患者对医生治疗的信任, 相信医生, 认真接受治疗.

睡眠障碍和长期负面心理情绪是影响老年GERD患者生活质量的重要因素之一, 采取个体化的干预方案能有效改善患者睡眠质量和负面情绪<sup>[11]</sup>. 有学者研究表明<sup>[12,13]</sup>, 心理护理能有效改善老年GERD患者心理健康状况, 树立患者战胜疾病的信心, 促使疾病早日康复. 本研究表明, 观察组SF-36中的生理机能, 生理职

表 1 2组患者睡眠质量情况分析(mean ± SD)

项目	n	睡眠质量	入睡时间	睡眠时间	睡眠效率	睡眠障碍	催眠药物	日间功能	总分
对照组	50	1.02 ± 0.63	1.02 ± 0.75	0.87 ± 0.23	0.68 ± 0.25	1.01 ± 0.55	0.22 ± 0.08	1.08 ± 0.43	5.87 ± 2.02
观察组	70	1.34 ± 0.62	1.27 ± 0.58	1.25 ± 0.36	1.73 ± 0.24	1.62 ± 0.45	0.34 ± 0.13	1.52 ± 0.38	7.45 ± 1.92
t值		2.336	2.763	6.325	8.762	12.641	2.908	1.892	3.764
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组患者SCL-90各维度评分比较(mean ± SD)

项目	n	躯体化	敌对	焦虑	抑郁	恐怖	偏执	强迫	人际关系敏感	精神病性
对照组	50	1.29 ± 0.44	1.98 ± 0.73	1.22 ± 0.35	1.55 ± 0.49	1.01 ± 0.52	1.64 ± 0.31	1.48 ± 0.37	1.26 ± 0.76	1.28 ± 0.65
观察组	70	3.38 ± 0.28	2.07 ± 0.59	3.86 ± 0.46	3.76 ± 0.56	1.52 ± 0.64	3.36 ± 0.42	3.12 ± 0.56	2.28 ± 0.92	3.37 ± 0.59
t值		2.318	0.761	2.983	3.021	0.045	3.902	2.876	0.029	2.563
P值		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 2组患者SF-36各维度评分比较(mean ± SD)

项目	n	生理机能	生理职能	躯体疼痛	一般健康	精力	社会功能	情感职能	精神健康
对照组	50	72.98 ± 12.65	51.29 ± 4.68	49.27 ± 12.65	75.34 ± 12.69	52.36 ± 5.83	70.58 ± 10.24	52.45 ± 9.26	56.87 ± 7.12
观察组	70	60.12 ± 10.98	38.76 ± 4.89	63.42 ± 11.73	66.82 ± 11.03	43.92 ± 6.17	64.89 ± 9.78	43.27 ± 8.65	46.82 ± 6.54
t值		3.654	4.027	5.232	6.122	7.673	4.086	4.829	5.322
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 老年胃食管反流患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性分析

生活质量量表	躯体化		焦虑		抑郁		偏执		强迫		精神病性	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
生理机能	-0.312	<0.05	-0.278	0.001	-0.218	0.001	-0.226	<0.01	-0.325	<0.01	-0.287	<0.01
生理职能	-0.294	0.001	-0.235	0.001	-0.329	0.001	-0.278	<0.01	-0.273	<0.01	-0.186	<0.01
躯体疼痛	-0.143	0.024	-0.291	0.001	-0.322	0.001	-0.352	<0.01	-0.265	<0.01	-0.328	<0.01
一般健康状况	-0.278	0.001	-0.245	0.013	-0.817	<0.01	-0.283	<0.01	-0.342	<0.01	-0.425	<0.01
精力	-0.325	0.001	-0.365	<0.01	-0.485	<0.01	-0.179	<0.01	-0.278	<0.01	-0.371	<0.01
社会功能	0.386	0.001	-0.264	<0.01	-0.522	<0.01	-0.203	<0.01	-0.249	<0.01	-0.672	<0.01
情感职能	-0.927	0.002	-0.238	<0.01	-0.265	<0.01	-0.291	<0.01	-0.372	<0.01	-0.384	<0.01
精神健康	-0.562	<0.01	-0.345	<0.01	-0.342	<0.01	-0.427	<0.01	-0.316	<0.01	-0.452	<0.01

能, 一般健康状况, 精力, 社会功能, 情感职能以及精神健康等评分均降低( $P<0.05$ ), 而躯体疼痛评分明显升高( $P<0.05$ ). 由此可见, 老年GERD患者伴有睡眠障碍者生活质量明显下降, 在临床工作中要加强健康宣教和心理疏导, 鼓励患者多参与社会活动, 与家人多交流病情, 减轻担心、害怕心理情绪<sup>[14,15]</sup>. 本研究对老年GERD患者伴有睡眠障碍的心理状态和生活质量进行相关分析, 结果表明, SF-36中8个维度与SCL-90中躯体化, 焦虑, 抑郁, 偏执, 强迫和精神病性均呈负相关( $P<0.05$ ). 所以

在临床中要老年GERD患者保持良好的心理状态, 提高生活质量和睡眠质量.

本研究为调查研究, 在评分时可能存在一定的主观因素, 在量表评分前要认真告知患者评分标准和注意事项, 以尽可能减少人为因素对统计结果的影响; 在今后的而研究中将进一步增加样本量, 并采用多中心研究以提高研究结果的可信性. 综上所述, 老年GERD患者睡眠障碍是影响心理状态和生活质量的重要因素, 且生活质量和SCL-90中躯体化, 焦虑, 抑郁, 偏执, 强迫



和精神病性均呈负相关, 在临床中应关注患者心理状态, 提高生活质量和睡眠质量.

## 文章亮点

### 实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见疾病之一, 病情易反复发作, 增加患者经济负担和负面情绪, 进而影响睡眠质量. 睡眠是人体必有的一种生理现象, 良好的睡眠能帮助患者恢复体力和精力, 对维持人体生命活动具有重要意义.

### 实验动机

旨在探讨老年GERD患者睡眠质量与心理状态和生活质量的相关性, 对改善GERD患者睡眠质量和减轻负面心理情绪具有重要意义.

### 实验目标

探讨老年GERD患者睡眠质量与心理状态和生活质量的相关性.

### 实验方法

通过回顾性分析对我院老年GERD患者为研究对象, 对所有患者进行睡眠质量评估, 心理状态及生活质量量表评分.

### 实验结果

观察组患者PSQI各项因子评分均升高( $P<0.05$ ), 其中入睡时间, 睡眠时间, 睡眠障碍三项因子得分明显升高( $P<0.01$ ). 观察组SCL-90中躯体化, 焦虑, 抑郁, 偏执, 强迫和精神病性各维度评分均升高( $P<0.05$ ), 而敌对, 恐怖及人际关系敏感评分变化不显著( $P>0.05$ ). 观察组SF-36中的生理机能, 生理职能, 一般健康状况, 精力, 社会功能, 情感职能以及精神健康等评分均降低( $P<0.05$ ), 而躯体疼痛评分明显升高( $P<0.05$ ). 采用Pearson相关性分析, SF-36中8个维度与SCL-90中躯体化, 焦虑, 抑郁, 偏执, 强迫和精神病性均呈负相关( $P<0.05$ ).

### 实验结论

睡眠障碍是影响老年GERD患者心理状态和生活质量的重要因素, 且生活质量和SCL-90中躯体化, 焦虑, 抑郁, 偏执, 强迫和精神病性均呈负相关.

### 展望前景

睡眠障碍是影响老年GERD患者心理状态和生活质量的重要因素, 在临床中应关注患者心理状态, 提高生活

质量和睡眠质量.

## 4 参考文献

- 1 Kawai T, Hirayama Y, Oguchi A, Ishii F, Matsushita M, Kitayama N, Morishita S, Hiratsuka N, Ohata K, Konishi H, Kishino M, Nakamura S. Effects of rikkunshito on quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitor therapy. *J Clin Biochem Nutr* 2017; 60: 143-145 [PMID: 28366995 DOI: 10.3164/jcbn.16-77]
- 2 Javadi SAHS, Shafikhani AA. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder. *Electron Physician* 2017; 9: 5107-5112 [PMID: 28979749 DOI: 10.19082/5107]
- 3 Choi KD, Jung HK, Youn YH, Min BH, Song KH, Huh KC. Mo1103 Quality of Life, Patient Satisfaction and Disease Burden in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease With or Without Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *Gastroenterology* 2015; 148: S-607 [DOI: 10.1016/S0016-5085(15)32048-5]
- 4 Zhang L, Tu L, Chen J, Song J, Bai T, Xiang XL, Wang RY, Hou XH. Health-related quality of life in gastroesophageal reflux patients with noncardiac chest pain: Emphasis on the role of psychological distress. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 127-134 [PMID: 28104988 DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.127]
- 5 Song KW, Choi WS, Jee HJ, Yuh CS, Kim YK, Kim L, Lee HJ, Cho CH. Correlation of occupational stress with depression, anxiety, and sleep in Korean dentists: cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 398 [PMID: 29233107 DOI: 10.1186/s12888-017-1568-8]
- 6 Fidler L, Sitzer N, Shapera S, Shah PS. Treatment of Gastroesophageal Reflux in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2018; 153: 1405-1415 [PMID: 29559309 DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.008]
- 7 Arponen H, Waltimo-Sirén J, Valta H, Mäkitie O. Fatigue and disturbances of sleep in patients with osteogenesis imperfecta - a cross-sectional questionnaire study. *BMC Musculoskelet Disord* 2018; 19: 3 [PMID: 29310646 DOI: 10.1186/s12891-017-1922-5]
- 8 Li B, Zhang Y, Yang QM. [Umbilical moxibustion for patients with idiopathic pulmonary fibrosis complicated with gastroesophageal reflux of lung-spleen qi deficiency]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2019; 39: 241-245 [PMID: 30942008 DOI: 10.13703/j.0255-2930.2019.03.004]
- 9 Dabrowski A, Štabuc B, Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease - PAN-STAR. *Prz Gastroenterol* 2018; 13: 6-15 [PMID: 29657605 DOI: 10.5114/pg.2018.74556]
- 10 Li P, Wang F, Ji GZ, Miao L, You S, Chen X. The psychological results of 438 patients with persisting GERD symptoms by Symptom Checklist 90-Revised (SCL-90-R) questionnaire. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9783 [PMID: 29384872 DOI: 10.1097/MD.0000000000009783]
- 11 Castelijns PSS, Ponten JEH, Vd Poll MCG, Bouvy ND, Smulders JF. Quality of life after Nissen fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease: Comparison between long- and short-term follow-up. *J Minim Access Surg* 2018; 14: 213-220 [PMID: 28928332 DOI: 10.4103/jmas.JMAS\_75\_17]
- 12 Gunter RL, Shada AL, Funk LM, Wang X, Greenberg JA, Lidor AO. Long-Term Quality of Life Outcomes Following Nissen Versus Toupet Fundoplication in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27: 931-936 [PMID: 28737451 DOI: 10.1089/lap.2017.0232]
- 13 Lee SW, Lee TY, Lien HC, Peng YC, Yeh HJ, Chang CS. Correlation Between Symptom Severity and Health-Related Life Quality of a Population With Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Res* 2017; 10: 78-83 [PMID: 28496527 DOI: 10.14740/gr753w]

- 14 王学勤, 年媛媛, 古巧燕, 程妍, 景富春. GERD患者夜间反流特点及其影响因素. 胃肠病学 2017; 22: 610-615 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.10.007]
- 15 Riley CA, Wu EL, Hsieh MC, Marino MJ, Wu XC, McCoul

ED. Association of Gastroesophageal Reflux With Malignancy of the Upper Aerodigestive Tract in Elderly Patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 144: 140-148 [PMID: 29270624 DOI: 10.1001/jamaoto.2017.2561]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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

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出版权转让给本刊编辑部。

### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 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。

## 门静脉-肠系膜上静脉广泛栓塞1例并文献复习

霍晓霞, 牛巍巍, 赵亦雯, 张晓岚

霍晓霞, 牛巍巍, 赵亦雯, 张晓岚, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

霍晓霞, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病、内镜诊疗方面的研究.

作者贡献分布: 论文撰写由霍晓霞完成; 病例资料收集由牛巍巍与赵亦雯完成; 疾病诊治由霍晓霞与张晓岚完成; 论文审核由张晓岚完成.

通讯作者: 张晓岚, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科. xiaolanzh@126.com  
电话: 0311-66007374

收稿日期: 2019-11-12

修回日期: 2019-11-23

接受日期: 2019-12-03

在线出版日期: 2019-12-08

### Portal vein thrombosis with superior mesenteric venous thrombosis: A case report and review of the literature

Xiao-Xia Huo, Wei-Wei Niu, Yi-Wen Zhao, Xiao-Lan Zhang

Xiao-Xia Huo, Wei-Wei Niu, Yi-Wen Zhao, Xiao-Lan Zhang, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Corresponding author: Xiao-Lan Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. xiaolanzh@126.com

Received: 2019-11-12

Revised: 2019-11-23

Accepted: 2019-12-03

Published online: 2019-12-08

### Abstract BACKGROUND

Endoscopic variceal ligation is a first-line treatment for esophagogastric variceal bleeding patients. Portal vein thrombosis (PVT) with superior mesenteric venous thrombosis (MVT) after intensive endoscopic variceal

band ligation is extremely rare.

### CASE SUMMARY

We report a rare case developing PVT and superior MVT after intensive endoscopic variceal band ligation. The thrombosis disappeared after full anticoagulation therapy.

### CONCLUSION

Our case suggested that, when ligation is required to treat esophagogastric variceal bleeding patients with a history of splenectomy caused by liver cirrhosis, especially those with chronic portal vein thrombosis, if ligation is required, too dense ligation and blocking entire blood flow should be avoided to prevent the development of PVT or MVT.

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

Key Words: Liver cirrhosis; Varices; Intensive endoscopic variceal band ligation; Portal vein; Superior mesenteric vein; Thrombosis

Huo XX, Niu WW, Zhao YW, Zhang XL. Portal vein thrombosis with superior mesenteric venous thrombosis: A case report and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(23): 1460-1464  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1460.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i23.1460>

### 摘要 背景

内镜下套扎术是食管胃静脉曲张出血的一线治疗方法. 食管胃静脉曲张密集套扎后形成门静脉-肠系膜上静脉广泛新发血栓临床罕见.

### 病例简介

本文回顾性分析1例乙肝肝硬化脾切除术后食管胃静脉曲张出血患者, 经食管胃底曲张静脉密集套扎

治疗后出现门静脉-肠系膜上静脉广泛新发血栓, 积极给予抗凝治疗后, 新发血栓消失。

## 结论

对于肝硬化脾切除术后食管胃静脉曲张出血, 尤其同时存在慢性门静脉血栓者, 如需行套扎治疗, 勿使套扎范围过密, 不要追求一次性全部阻断血流, 以防门静脉-肠系膜上静脉新发血栓形成。

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

关键词: 肝硬化; 静脉曲张; 密集套扎; 门静脉; 肠系膜上静脉; 血栓

**核心提要:** 通过1例罕见乙肝肝硬化食管胃静脉曲张出血密集套扎后出现门静脉-肠系膜上静脉广泛新发血栓诊治过程, 提醒对于肝硬化脾切除术后食管胃静脉曲张出血, 尤其同时存在慢性门静脉血栓者, 如需行套扎治疗, 勿使套扎范围过密, 以防门静脉-肠系膜上静脉新发血栓形成。

霍晓霞, 牛巍巍, 赵亦雯, 张晓岚. 门静脉-肠系膜上静脉广泛栓塞1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2019; 27(23): 1460-1464

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i23/1460.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i23.1460>

## 0 引言

内镜下套扎术是食管胃静脉曲张出血的一线治疗方法, 相比较于硬化剂及组织胶注射术, 安全系数大. 食管胃静脉曲张密集套扎后门静脉-肠系膜上静脉广泛新发血栓形成临床罕见. 现将我院1例乙肝肝硬化脾切除术后食管胃静脉曲张出血密集套扎后出现门静脉-肠系膜上静脉新发广泛血栓病例报道如下。

## 1 病例简介

患者女, 49岁, 主因发现乙肝病毒标记物阳性18年, 间断呕血、黑便3年入院. 18年前因小便黄查乙肝五项示HBsAg+、HBsAb+、HBcAb+, 肝功能及HBV-DNA结果不详, 口服药物2年(具体不详), 尿色正常. 16年前因血小板降低, 脾大, 诊断为“脾功能亢进”, 行脾动脉栓塞术. 9年前因血小板持续性低水平行脾切除术, 术后复查血小板升至 $400-500 \times 10^9/L$ . 查胃镜示食管胃底静脉曲张, 查HBV-DNA示病毒复制活跃. 予拉米夫定抗病毒、阿司匹林肠溶片抗血小板凝聚. 3年前及2年前因呕血行2次食管胃底静脉曲张套扎治疗术. 1 mo前再次间断出现黑便, 停用阿司匹林后收入我科. 查体贫血貌, 肝病面容, 心肺腹查体无明显阳性体征. 血常规: WBC  $4.07 \times 10^9/L$ 、N% 38.59%、HGB 75 g/L、PLT  $254 \times 10^9/L$ 、

HBV-DNA未检测到. 骨穿: 缺铁性骨髓象. 腹部CT: (1)肝脏形态不规则, 左叶相对较大, 肝裂稍增宽; (2)门静脉主干血栓形成, 肝门血管走行区多发钙化斑块, 门脉左右支迂曲, 粗细不均, 肝门、门静脉左右支周围、食管下段、贲门及胃小弯侧多发侧枝血管. 电子胃镜: (1)食道: 距门齿约25 cm始可见3-4条结节状、瘤状曲张静脉延伸至贲门, 红色征阳性; (2)胃底: 环贲门可见曲张静脉, 红色征阴性, 胃体、胃窦黏膜充血水肿, 散在点片状红斑(图1). 初步诊断: (1)乙肝肝硬化失代偿期食管、胃底静脉曲张套扎治疗术后; (2)脾切除术后; (3)缺铁性贫血; (4)门脉高压性胃病; (5)门静脉主干血栓形成. 入院后行食管胃底静脉曲张密集套扎术, 食管曲张静脉套扎10环, 胃底曲张静脉套扎8环(图2). 术后第7天出现发热、腹痛, 体温最高 $38.4^\circ C$ , 伴畏冷, 腹痛部位以右腹部为重, 进食后加重, 无便血. 复查腹部增强CT: 考虑门静脉主干及左右支、肠系膜上静脉主干及属支多发栓塞, 并门静脉海绵样变, 门静脉管壁多发钙化, 并部分肠管缺血性改变, 肠系膜多发渗出性病变(图3).

## 2 最终诊断

门静脉-肠系膜上静脉广泛血栓形成。

## 3 治疗

依诺肝素抗凝(6000 IU, qd, 皮下注射)、罂粟碱扩张血管(30 mg, bid, 静脉注射)以及抗感染治疗。

## 4 结果和随访

治疗3 d后体温正常, 腹痛缓解, 2 wk后病情好转出院, 院外继续口服利伐沙班抗凝(10 mg, qd). 1.5 mo后我院门诊复查腹腔血管彩超示肠系膜上静脉新发血栓消失, 门静脉主干遗留陈旧血栓(图4).

## 5 讨论

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化门静脉高压最常见的并发症, 起病急骤, 出血量大, 病情凶险, 死亡率高. 每年静脉曲张出血发生率为5%-10%<sup>[1]</sup>, 每次静脉曲张出血的6 wk死亡率在15%-25%之间<sup>[2,3]</sup>. 这些出血病人中大约有60%-70%的未治疗者还会发生晚期出血, 时间通常是在首次出血后的1-2年内<sup>[4]</sup>. 因此, 对于静脉曲张出血的防治是目前诊治的难点与重点。

内镜治疗食管胃静脉曲张破裂出血有效率可达90%以上, 可以有效降低病人死亡率<sup>[5]</sup>. 内镜治疗方法主要包括套扎术、硬化术、组织胶注射术. 套扎曲张静脉可即刻阻断血流, 使曲张静脉封闭, 建立缺血性坏死组织、肉芽组织, 从而实现止血, 降低再出血风险. 国内外指南<sup>[6,7]</sup>推荐, 内镜下套扎术是食管静脉曲张出血的一线

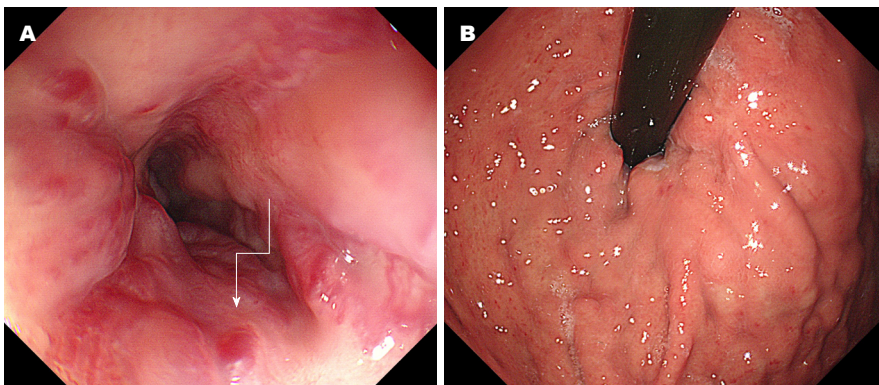


图 1 套扎治疗前胃镜. A: 距门齿约25 cm始可见3-4条结节状、瘤状曲张静脉延伸至贲门, 红色征阳性; B: 胃底环贲门可见曲张静脉, 红色征阴性.

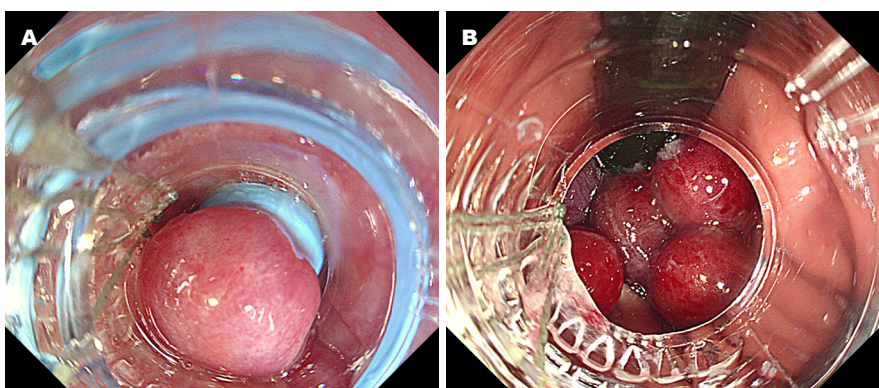


图 2 套扎治疗后胃镜. A: 食管曲张静脉套扎10环; B: 胃底曲张静脉套扎8环.



图 3 套扎治疗后腹部CT. A: 门静脉-肠系膜上静脉广泛血栓形成; B: 肠系膜上静脉血栓.

治疗方法, 包括一级预防、紧急止血及二级预防. 相比较于传统螺旋式套扎术, 密集套扎术可提高静脉曲张消失率, 减少套扎次数<sup>[8]</sup>. 与食管静脉曲张联通的胃静脉曲张的一级、二级预防出血方法同食管静脉曲张. 对于孤立胃静脉曲张急性出血首选内镜下注射组织胶如氰基丙烯酸酯闭塞血管, 虽然该方法疗效确切, 但其并发症可见异位栓塞或排胶出血, 异位栓塞以全身性栓塞为主, 包括脑栓塞、门静脉栓塞、脾梗死、冠状动脉栓塞等, 后果十分严重, 尤其对于伴有胃肾分流或脾肾分流

通道者, 组织胶注射治疗栓塞风险更大. 目前对于套扎术治疗孤立胃静脉曲张报道较少, 一些研究<sup>[9,10]</sup>表明套扎对胃静脉曲张治疗效果明显有效, 但需要重复性套扎治疗. 另有一些研究<sup>[11]</sup>则表明, 由于胃黏膜较食管黏膜厚, 增加套扎过程中吸入胃曲张静脉的难度, 而且传统套扎技术中, 部分曲张静脉很难完全进入套扎器内, 易引起术后再出血或曲张静脉再生, 从而导致内镜下套扎术治疗相比组织胶有较高的再出血率及再复发率. 为此, 我们创新开展食管(及/或)胃静脉曲张密集套扎术数

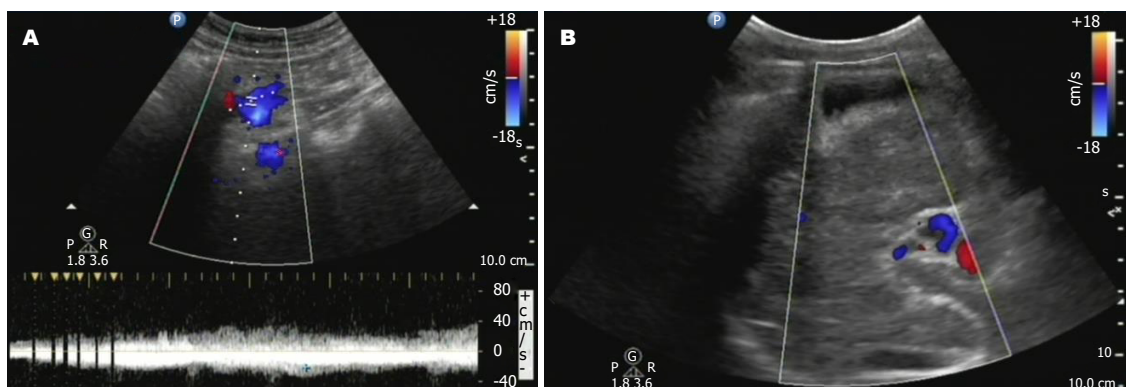


图 4 抗凝治疗1.5 mo后腹部血管彩超. A: 肠系膜上静脉血栓消失; B: 门静脉主干陈旧血栓.

百例, 一次性将食管胃所有表露的曲张静脉尽可能全部套扎, 实现曲张静脉的串通支阻断, 4 wk左右复查胃镜, 如有残余血管, 再次行食管胃静脉曲张补充套扎治疗, 有效弥补了传统套扎术易复发的不足, 并且避免了组织胶注射异位栓塞、排胶出血等风险, 效果良好. 基于我们前期工作的基础, 且本病例胃底静脉曲张呈条索状, 与食管静脉曲张联通, 适合行食管胃静脉曲张套扎治疗, 但术后却发生了广泛门脉属枝血栓形成.

查阅文献, 食管胃静脉曲张套扎治疗后并发门静脉属枝广泛血栓形成个案鲜有报道. 黎俊报道<sup>[12]</sup>1例脾切除术后再出血伴慢性门静脉血栓急性加重病例, 套扎术前存在门静脉主干血栓, 密集套扎术后10 h出现剧烈腹痛, 腹部CT提示门静脉、肠系膜上静脉及脾静脉广泛血栓, 给予低分子肝素抗凝及抗感染支持治疗, 终因病情持续恶化、多脏器功能衰竭自动出院. 日本学者也报道<sup>[13]</sup>1例食管静脉曲张破裂出血套扎术后出现肠系膜上静脉血栓病例, 给予抗凝改善循环治疗后病情缓解. 关于食管胃静脉曲张其他内镜治疗方法与门静脉系统血栓的关系, Wang等<sup>[14]</sup>报道1例食管静脉曲张序贯硬化剂注射后出现急性肠系膜上静脉血栓, 经积极抗凝治疗后腹痛缓解, 肠系膜上静脉血栓消失. 指出不论哪一种内镜治疗方法, 因为都会增加门静脉压力, 导致门静脉系统湍流, 都有形成门静脉系统血栓的可能.

有研究报道<sup>[15]</sup>, 肝硬化病人形成门静脉血栓公认的危险因素包括门静脉流速降低、肝功能恶化、脾切除术、肝移植、因子V Leiden和凝血酶原G20210 A突变, 新认识的危险因素包括门体侧支血管流量增加、血小板生产素受体促凝剂和非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂. 促凝与抗凝因子异常对肝硬化门静脉血栓形成无明显作用.

门静脉血栓形成为脾切除术后常见并发症之一, 尽管给予了预防门静脉血栓形成的措施, 但门静脉血栓发生率仍高达33.9%. 研究认为<sup>[16]</sup>, 当存在门静脉血栓时, 门静脉血流速度明显下降, 可以延迟套扎治疗消除静脉

曲张的时间, 加重肝损伤, 增加再出血的风险, 反过来, 门静脉血栓病人套扎治疗后也会因门静脉血流速度变慢导致门脉属枝广泛血栓形成. 按照发生时间的不同, 门静脉血栓有急性和慢性之分. 本例病人9年前行脾切除术, 本次入院时腹部CT提示存在门静脉血栓, 门静脉左右支周围多发侧枝循环, 考虑为慢性门静脉血栓, 套扎治疗后7 d门静脉血栓加重, 并出现肠系膜上静脉及其属枝血栓形成, 考虑为慢性门静脉血栓基础上出现的急性加重. 本例门静脉高压症突出, 食管胃静脉曲张为其主要侧枝循环, 行多处密集套扎治疗后, 该侧枝循环途径被阻断, 内脏血流瘀滞缓慢, 兼其存在高凝状态, 故而出现门静脉属枝血栓加重.

## 6 结论

对于肝硬化脾切除术后食管胃静脉曲张破裂出血, 若其存在慢性门静脉血栓形成, 需要行套扎治疗时, 勿使套扎范围过大, 可采用分次治之, 不要追求一次尽可能全部阻断血流. 若存在高凝状态, 权衡再出血风险的同时给予抗凝治疗, 预防门静脉及肠系膜上静脉新发血栓形成.

## 7 参考文献

- Miñano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 681-695 [PMID: 20951924 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.015]
- Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garcí A-Pagán JC, Bosch J; Spanish Cooperative Group for Portal Hypertension and Variceal Bleeding. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 229-236 [PMID: 18093686 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.10.008]
- Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, González A, Saperas E, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, Malagelada JR, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1347-1354 [PMID: 19699816 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.08.011]
- Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding.

*Lancet* 2003; 361: 952-954 [PMID: 12648985 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12778-x]

- 5 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]
- 6 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血防治指南(2015). *中华胃肠内镜电子杂志* 2015; 2: 1-21 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2015.04.001]
- 7 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]
- 8 韩文, 郝婷婷, 郑军, 冯义朝, 马莹, 戴光荣. 内镜下密集套扎治疗重度食管静脉曲张疗效研究. *安徽医药* 2018; 22: 1739-1742 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.09.026]
- 9 Lee TH, Shih LN. Clinical experience of endoscopic banding ligation for bleeding gastric varices. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 766-769 [PMID: 18613450]
- 10 Seleem WM, Hanafy AS. Management of different types of gastric varices with band ligation: a 3-year experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 968-972 [PMID: 28471827 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000893]
- 11 Qiao W, Ren Y, Bai Y, Liu S, Zhang Q, Zhi F. Cyanoacrylate Injection Versus Band Ligation in the Endoscopic Management of Acute Gastric Variceal Bleeding: Meta-Analysis of Randomized, Controlled Studies Based on the PRISMA Statement. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1725 [PMID: 26469912 DOI: 10.1097/MD.0000000000001725]
- 12 黎俊. 脾切除术后再出血伴慢性门静脉血栓急性加重1例报告. *吉林医学* 2012; 33: 4465-4466 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2012.20.139]
- 13 Tachibana I, Yoshikawa I, Sano Y, Tabaru A, Murata I, Otsuki M. A case of mesenteric venous thrombosis after endoscopic variceal band ligation. *J Gastroenterol* 1995; 30: 254-257 [PMID: 7773357 DOI: 10.1007/bf02348674]
- 14 Wang L, Xu X, Hou Y, Shao X, Guo X, Qi X. Acute mesenteric vein thrombosis after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices in a patient with liver cirrhosis. *Drug Discov Ther* 2019; 13: 118-121 [PMID: 31080203 DOI: 10.5582/ddt.2019.01014]
- 15 Qi X, Li H, Liu X, Yao H, Han G, Hu F, Shao L, Guo X. Novel insights into the development of portal vein thrombosis in cirrhosis patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 1421-1432 [PMID: 26325361 DOI: 10.1586/17474124.2015.1083856]
- 16 Dell'Era A, Iannuzzi F, Fabris FM, Fontana P, Reati R, Grillo P, Aghemo A, de Franchis R, Primignani M. Impact of portal vein thrombosis on the efficacy of endoscopic variceal band ligation. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 152-156 [PMID: 24084343 DOI: 10.1016/j.dld.2013.08.138]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

### 《世界华人消化杂志》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.

## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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](mailto: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t1/2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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *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*M*<sub>r</sub> 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*<sub>r</sub> (*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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*<sub>r</sub>明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>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 $1 \times 10^3$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*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志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

#### 3 讨论

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

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … . 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ ; 第3套为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ .  $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 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<sup>[8]</sup>. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

## 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079



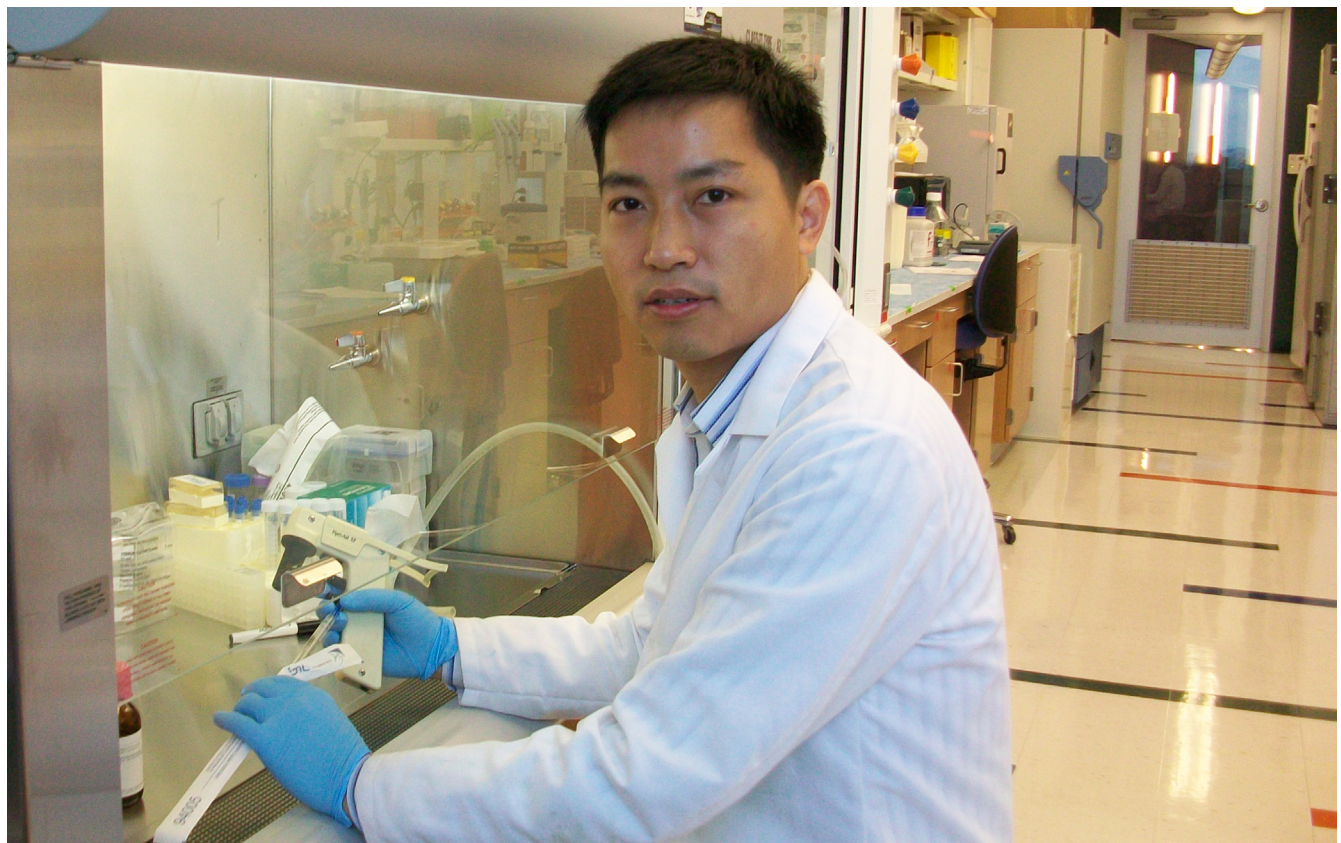
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019年12月28日 第27卷 第24期 (Volume 27 Number 24)



**24/2019**

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

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

目 次

2019年12月28日 第27卷 第24期 (总第644期)

述评

- 1465 肠道病毒71型感染手足口病发病机制的研究  
王春荣

基础研究

- 1473 麦冬皂苷D通过调控miR-519d-3p/EIF4E表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的实验研究  
申鹏, 汪正飞

临床研究

- 1483 GPX3在胃癌中的表达及临床意义  
张海平, 李蜀豫
- 1490 CCNA2基因在肝细胞癌中的表达、信号通路和预后关系生物信息分析及验证  
杨结, 刘树业, 刘运德

文献综述

- 1502 肝硬化患者自发性脾肾分流的研究进展  
易芳芳, 白朝辉, 许向波, 祁兴顺

临床实践

- 1509 声触诊组织量化技术评估经颈静脉肝内门-腔分流术后疗效的应用价值  
张丹, 王一鸣, 李浩

会议纪要

- 1513 第二届胶囊内镜全球高峰论坛纪要  
江学良, 王金山, 何健华

## 消 息

- 1472 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1489 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1501 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1508 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

王来友, 2006年于中山大学临床药理所毕业, 获医学博士学位. 2016年获药理学专业教授资格. 现为广东药科大学硕士研究生导师. 曾分别先后在法国弗朗什-孔泰大学、美国堪萨斯大学医学中心和澳大利亚格里菲斯大学从事研究工作, 目前主要研究方向为基于临床真实世界的循证药理学与临床毒理学研究及新药研发. 兼任中国药学会循证药理学专业委员会委员、农工党广东省十三届医药卫生工作委员会委员等职. 并在*Drug metabolism and Disposition*、*Pharmacogenomics*、*Marine Drugs*、*RSC advances*、*Nature Medicine*等国内外主流药理学类专业期刊发表学术论文60余篇; 获新药发现与创制相关授权专利三项; 作为参与者获广东省科学技术奖一等奖两项; 承担药理学人才培养教学改革类项目2项; 发表药理学教育类研究论文3篇; 作为特聘编委, 参与高等教育出版社《循证药理学》以及《药物毒理学》、《药理学》等教材的编写.

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2019-12-28

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](mailto: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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

## 制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

## 特别声明

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

## 定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



**Contents**

Volume 27 Number 24 Dec 28, 2019

**EDITORIAL**

1465 Pathogenesis of hand-foot-mouth disease caused by enterovirus 71

*Wang CR*

**BASIC RESEARCH**

1473 Ophiopogonin D inhibits proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-519d-3p/EIF4E expression

*Shen P, Wang ZF*

**CLINICAL RESEARCH**

1483 Clinical significance of expression of glutathione peroxidase 3 in gastric cancer

*Zhang HP, Li SY*

1490 Integrated bioinformatics analysis of expression, related signaling pathways, and prognostic significance of CCNA2 in hepatocellular carcinoma

*Yang J, Liu SY, Liu YD*

**REVIEW**

1502 Advances in research of spontaneous splenorenal shunt in patients with liver cirrhosis

*Yi FF, Bai ZH, Xu XB, Qi XS*

**CLINICAL PRACTICE**

1509 Value of virtual touch tissue quantification in evaluating therapeutic effects of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt

*Zhang D, Wang YM, Li H*

**CONFERENCE SUMMARY**

1513 Summary of the Second Capsule Endoscopy Global Summit

*Jiang XL, Wang JS, He JH*

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wang Lai-You, Professor, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

**Indexed/Abstracted by**

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

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*  
 English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** December 28, 2019

**NAME OF JOURNAL**  
*World Chinese Journal of Digestology*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**COPYRIGHT**  
 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

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

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

## 肠道病毒71型感染手足口病发病机制的研究

王春荣

王春荣, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所 山东省济南市 250021

王春荣, 副主任技师, 主要从事肠道病毒及相关疾病的研究。

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目, No. 2017WS529.

作者贡献分布: 研究设计与论文写作由王春荣完成。

通讯作者: 王春荣, 副主任技师, 250021, 山东省济南市槐荫区纬六路2号, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所. jncdcwcr@jn.shandong.cn  
电话: 0531-81278960

收稿日期: 2019-04-26

修回日期: 2019-06-21

接受日期: 2019-08-19

在线出版日期: 2019-12-28

### Pathogenesis of hand-foot-mouth disease caused by enterovirus 71

Chun-Rong Wang

Chun-Rong Wang, Institute for Viral Disease Detection, Jinan Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250021, Shandong Province, China

Supported by: Medical Science Research Development Plan of Shandong Province, No. 2017WS529.

Corresponding author: Chun-Rong Wang, Associate Chief Technician, Institute for Viral Disease Detection, Jinan Center for Disease Control and Prevention, 2 Weiliu Road, Huaiyin District, Jinan 250021, Shandong Province, China. jncdcwcr@jn.shandong.cn

Received: 2019-04-26

Revised: 2019-06-21

Accepted: 2019-08-19

Published online: 2019-12-28

### Abstract

Hand-foot-mouth disease (HFMD) is a global infectious disease. The infected population is mainly infants and young children. Enterovirus 71 (EV71) is the

main pathogen. In addition to HFMD, EV71 infection can also affect the nervous system and other organs, resulting in aseptic meningitis, brainstem encephalitis, and poliomyelitis-like paralysis, causing serious harm to children's health. At present, the pathogenesis of HFMD caused by EV71 is still unclear, and there is no effective treatment. In this paper, we discuss the factors influencing EV71 infection from the aspects of virus gene recombination and spontaneous mutation, host genes, and receptor sites, review the pathogenesis of HFMD caused by EV71 based on the study findings from animal infection models, and explore the main problems in the study of pathogenesis of this condition, in order to provide reference for the prevention and treatment of HFMD and for the development of new drugs or effective vaccines for EV71 infection.

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

Key Words: Enterovirus 71; Hand-foot-mouth disease; Pathogenesis; Infection model

Wang CR. Pathogenesis of hand-foot-mouth disease caused by enterovirus 71. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(24): 1465-1472  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1465.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i24.1465>

### 摘要

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是全球性传染病, 感染人群以婴幼儿为主, 而肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)是主要病原体. 感染EV71除表现HFMD外, 还能感染神经系统和其他脏器, 引起无菌性脑膜炎、脑干脑炎和脊髓灰质炎样的麻痹性疾病, 对儿童健康造成严重危害, 已引起高度重视. 目前EV71感染HFMD的发病机制仍不清楚, 且无有效治疗方法. 本文从病毒基因重组和自发突变、宿主基因及受体位点等方面讨论了EV71感染发病的影响因

素, 并通过动物感染模型的研究对EV71感染HFMD的发病机制进行简要综述; 探讨发病机制研究中面临的主要问题, 为疾病的防控、临床治疗和有效疫苗的研究提供启发。

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

关键词: 肠道病毒71型; 手足口病; 发病机制; 感染模型

**核心提要:** 本文从肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)基因重组和突变、宿主基因及受体位点等方面探讨了EV71感染手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)的影响因素, 并通过EV71感染模型探究HFMD的发病机制, 阐明EV71疫苗研究中存在的问题, 为疾病的防控、临床治疗和疫苗研究提供参考。

王春荣. 肠道病毒71型感染手足口病发病机制的研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(24): 1465-1472

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1465.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1465>

## 0 引言

肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)是引起手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)的主要病原体之一。EV71感染以5岁以下的婴幼儿为主, 引起的HFMD多为自限性, 但有些感染可引起严重的神经系统疾病, 如无菌性脑膜炎、脑干脑炎和脊髓灰质炎样的麻痹性疾病, 甚至死亡<sup>[1-3]</sup>, 已引起高度关注。目前尚无有效的EV71治疗方法。

EV71属小RNA病毒科肠道病毒属, 基因组为单股正链RNA, 长度约为7.4 kb。基因组两端为5'和3'非编码区(untranslated region, UTR), 中间为连续的开放阅读框, 编码含有约2194个氨基酸的多聚蛋白(图1)<sup>[4]</sup>, 依据VP1核苷酸序列的差异, 可将EV71分为A、B、C 3个基因型<sup>[5]</sup>。目前EV71感染HFMD的发病机制仍未明确, 病毒基因结构与保证其生存、循环和逃避免疫等因素之间的关系尚不清楚。本文就EV71病毒和宿主相互作用机制的影响因素进行概述, 通过EV71感染动物模型的研究探讨HFMD的发病机制, 为HFMD的防控、开发治疗EV71的新型药物或有效疫苗提供参考。

## 1 EV71基因重组与突变

1962年, 有学者在脊髓灰质炎病毒研究中报告了第一例RNA重组, 此后许多研究<sup>[6,7]</sup>表明重组在肠道病毒进化中具有重要意义并经常发生。通过种内和种间50个非翻译区域的重组, 肠道病毒的进化和演变也已被证实<sup>[8]</sup>。以往研究显示, 当从严重HFMD患者分离的EV71亚基

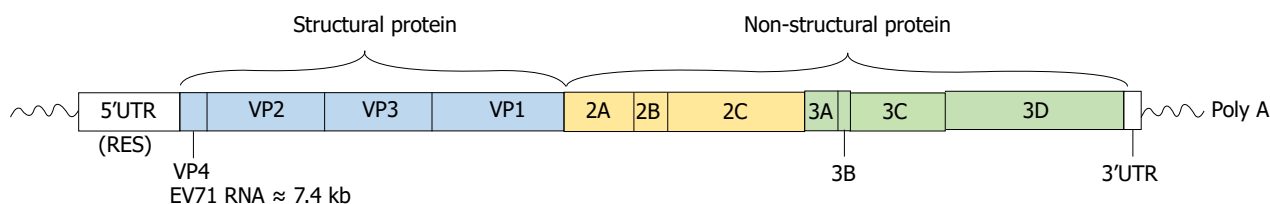
因型C4毒株与从轻度患者分离的毒株进行比较时, 大多数突变位于50-NTR和VP1区域, 有的仅在VP1中观察到10个突变<sup>[9-12]</sup>。然而, 当将2株EV71亚基因型C4a与C4进行比较时, 突变几乎跨越了整个基因组, 从50-NTR到30-NTR<sup>[13,14]</sup>。通过量化每一个突变基因所赋予的毒力程度来研究这些毒株的毒力, 可以更好地了解它们究竟如何发挥作用, 这将是非常有说服力的。

有趣的是, 当对2000年新加坡严重HFMD暴发中分离出的致命EV71株进行分析时, 发现它与非致命株仅在核苷酸5262处有所不同: 致命株在基因组的5262位携带一个苏氨酸, 而非致命株中该位置为丙氨酸<sup>[15]</sup>。为了鉴定这个位置的苏氨酸是否导致了该毒株的致死性, Yee等<sup>[16]</sup>通过核苷酸的定点诱变对致命株(C41)和非致命株(C10)的毒力进行了量化; 与致命株相比, 5262位(A5262G)的突变导致非致命株RNA拷贝数减少75%, 斑块形成能力降低90%。

为了进一步评估EV71亚基因型B4株基因组的特异性突变对毒力的影响, Yee等<sup>[16]</sup>在其基因组多位点(158、475、486和487)诱导突变并缺失50-NTR区域475-486核苷酸部位的11个碱基对, 结果显示突变体475(C475T)和缺失体PD(50-NTR中475到486)表现出明显的低细胞病变效应和极低的RNA拷贝数; 然而, 对RNA拷贝数的分析表明, 突变体A486G在RD细胞中仍能产生高水平的RNA, 而突变体G487A在RD细胞中的拷贝数降低。这些数据为EV71亚基因型B4株毒力的影响因素提供了佐证。

以往研究表明, 国内分离的致命和非致命毒株之间存在氨基酸差异<sup>[10,14,17,18]</sup>。这是否意味着某些毒力较高的毒株能够引起大规模的疫情爆发? 然而, EV71病毒每次复制时出现错误的可能性很大, 这也提出了另一个问题, 即单个基因突变是否真是致死的根本原因, 或者更确切地说, 携带多个氨基酸替换的突变群体是否增加了病毒种群的适应性, 从而赋予其更高的致病性? 在正常情况下, 病毒基因组复制并产生数百种子代病毒, 这些子代病毒可能因一个位置的氨基酸替代而有所不同, 在接下来的几轮复制中, 可能产生更复杂的突变体而与原始序列有显著差异, 这些突变体的集合还可能形成一个准物种<sup>[18]</sup>。关于重组和/或自发突变导致的EV71致命毒株是否是HFMD暴发的唯一理由, 或是否可能存在具有不同毒力的不同准种之间的合作, 这些问题都有待证实。

在以小鼠为感染模型的研究中, 发现EV71 VP1的145位氨基酸或VP2的149位氨基酸的点突变是新生小鼠能否成功感染EV71适应株的决定性因素<sup>[20]</sup>。除编码序列外, 非编码区域序列如内部核糖体进入位点

图1 肠道病毒71型基因组结构<sup>[4]</sup>.

(internal ribosome entry site, IRES)的突变也影响EV71对小鼠的感染毒性<sup>[9]</sup>. 而感染组织倾向性也可能与病毒序列变异有关,从呼吸道、胃肠道、中枢神经系统和血液标本中分离的EV71序列的比较显示,不同来源的EV71核苷酸存在差异. 进一步的研究表明, EV71 VP1的97位氨基酸与病毒的嗜神经组织特性有关<sup>[21]</sup>. 近期研究显示, EV71 VP1突变体L97R被认为更具毒性,可能是因为它能更好地与硫酸肝素结合<sup>[22]</sup>,而硫酸肝素是许多病毒(包括EV71)的常见附着受体<sup>[23]</sup>. 与此相反的是,VP1突变体145G与硫酸肝素的结合比突变体145E更好,其神经毒力却被认为比后者小<sup>[24]</sup>,可能是因为硫酸肝素优先吸附在大量非靶细胞上,导致突变体VP1-145G的捕获衰减. 但EV71 VP1的硫酸肝素结合特性与病毒毒力是否呈正相关或负相关,目前并没有确切结论.

## 2 宿主基因

同种同亚型的EV71病毒在不同的宿主会产生不同的临床症状,地区分布不同临床表现也不同<sup>[25]</sup>,这除了与病毒的毒力差别有关外,还可能决定于不同的宿主对病毒的反应不同. 人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因是一种免疫相关基因,在亚洲人中多见,表型频率分布可达17%-35%,而在白人种中少见(表型频率分布仅0%-1%). 据此,中国台湾学者通过病例对照研究,发现HLA-A33基因与病毒的易感性相关,并发现HLA-A2基因与肺水肿的发生相关<sup>[26]</sup>. 根据该基因在不同人群分布的差异或许可以解释在过去为什么EV71多在中国台湾、马来西亚以及中国内地、日本等亚太地区爆发. 细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)是T细胞毒性和耐受性的重要调节因子,其多态性与EV71感染儿童脑炎有关<sup>[27]</sup>. 其他遗传多态性,如肿瘤坏死因子和干扰素受体1<sup>[28,29]</sup>,在EV71患者中也被发现与疾病严重程度相关.

EV71所致HFMD,不同个体的临床表型复杂多样,这除了与病毒因素有关外,更重要的是由病毒和宿主的相互作用决定的,尤其是不同个体对病毒发生的免疫反应不同. EV71感染首先通过与宿主细胞表面的特异性受体结合而吸附于宿主细胞表面,然后进入宿主细胞并将病毒核酸释放入细胞进行繁殖扩增,属于细胞内感

染. 与体液免疫功能比较,细胞免疫与非体液免疫功能对EV71感染患儿的影响更大<sup>[30,31]</sup>. 在免疫应答过程中,众多细胞因子在机体内通过旁分泌、自分泌或内分泌等方式发挥作用,具有多效性、重叠性、拮抗性、协同性等多种生理特性,形成了十分复杂的细胞因子调节网络<sup>[3]</sup>,而宿主的遗传因素通过控制某些细胞因子的产量或反应性调控免疫状态.

## 3 宿主受体位点

宿主细胞表面的受体在病毒感染和侵入机体的过程中发挥关键性作用,决定了病毒的宿主和组织嗜性. 目前报道的较为明确的EV71受体包括溶酶体整合膜蛋白2(lysosomal integral membrane protein 2, SCARB2)和P选择素糖蛋白配体1(P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL1). SCARB2是一种双链跨膜蛋白,主要分布于溶酶体及基质,参与细胞膜运输、内含体和溶酶体的重组等过程. EV71可通过VP1区结合游离的SCARB2受体而进入细胞内,这个过程能被SCARB2的抗体所抑制<sup>[32]</sup>. 此外,SCARB2受体蛋白的表达能使那些对EV71不易感的细胞变得有利于病毒的繁殖<sup>[33]</sup>. Chen等<sup>[34]</sup>研究证实, EV71通过其五聚体周围的“口袋”区与SCARB2结合使病毒颗粒构象改变,导致病毒释放基因组RNA完成感染过程. PSGL1主要存在于白细胞表面,在炎症早期与EV71结合引起炎症因子的释放<sup>[35]</sup>. 也有研究发现, Toll样受体作为重要的病原模式识别受体能够识别EV71,与宿主抵抗病毒感染和炎症反应等有直接关系,可能参与介导EV71感染所致混合性拮抗反应综合征<sup>[36]</sup>,另有研究报告了几种EV71的替代受体<sup>[23,37,38]</sup>.

## 4 EV71感染模型

4.1 体外系统 最常见的EV71感染细胞系是横纹肌肉瘤起源的人恶性胚胎横纹肌肉瘤细胞(rhabdomyosarcoma, RD)细胞系<sup>[39]</sup>. 这种RD细胞株能产生大量的病毒颗粒,因此常被用于动物实验<sup>[40]</sup>和病毒结构研究<sup>[41]</sup>中EV71的扩增. 除RD细胞外,用于脊髓灰质炎病毒感染的各种细胞株,如HELA和HEK293,也易受EV71感染和转染<sup>[42,43]</sup>. 这些细胞系常被用作病毒蛋白功能研究的平台. 一些神经细胞系,包括sk-n-sh、nsc-34和sf268,已被用

于研究宿主对EV71的反应<sup>[44]</sup>、系统发育分析<sup>[45]</sup>和抗病毒药物鉴定<sup>[46]</sup>。

除RD细胞外,许多细胞系被用于EV71分子病毒学、病毒-宿主相互作用或药物筛选的研究,如THP-1和人PBMC被用于研究EV71感染的先天性免疫<sup>[43]</sup>。到目前为止,RD细胞系似乎是文献中最常用的金标准,部分原因可能是它具有不同EV71基因型的高产率<sup>[47]</sup>。随着越来越多的实验室使用相同的RD细胞系,未来更容易交叉比较来自不同实验室的结果。由于这些细胞系模型在某种程度上与人类自然感染相似,因此还需要另一种方法来验证通过细胞培养系统获得的发现,在这方面,动物模型可以为研究者对EV71体内感染和发病机制的理解提供更加完整和有说服力的证据。

4.2 体内系统 从细胞培养系统中获得的实验结果需要在动物模型和人类临床试验中进行验证。目前有四种小鼠感染模型<sup>[48]</sup>,这些模型正被积极地用于抗病毒研究。在这些模型中,有一个共同点就是经常使用肢体瘫痪和死亡率来评估疾病的严重程度。

4.2.1 依赖于EV71适应性毒株的小鼠模型:成人通常对EV71感染拥有抵抗力,同样成年小鼠也不容易感染EV71临床分离株。为了解决这个问题,研究人员在ICR小鼠模型中开发出适合小鼠感染的EV71毒株MP4<sup>[49-51]</sup>。将亲本EV71注射到一天龄ICR小鼠体内,从脑组织中分离的适应性EV71毒株被再次用于连续的注射适应循环,第四轮循环得到的EV71被指定为MP4<sup>[50]</sup>。与其亲本EV71株相比,MP4的细胞毒性更强,产生的斑块更大。由于EV71是一种具有准物种性质的RNA病毒,小鼠适应性毒株往往会积累一些突变,而这些适应性突变在人类自然感染过程中不容易被发现。除了MP4,免疫缺陷的nod/scid小鼠模型中也产生了适应性EV71毒株<sup>[52]</sup>。对临床分离株与小鼠适应株的氨基酸序列进行比较,发现两者在VP1、VP3和蛋白酶2A等结构蛋白存在显著差异<sup>[52]</sup>。因此,目前还不能确定用EV71适应株感染小鼠得到的研究结果是否可以扩展到人类对自然毒株感染情况。

4.2.2 免疫缺陷小鼠模型:宿主的免疫系统对病毒感染起着至关重要的作用<sup>[53]</sup>。免疫缺陷小鼠,即使没有携带任何人类病毒感染受体,也可以支持EV71临床分离株的感染,而不是依赖于小鼠适应株。

有研究显示宿主体内的干扰素是防止EV71感染和发病的必要条件<sup>[54]</sup>。AG129小鼠,由于缺乏干扰素或干扰素受体,当通过静脉注射或口服途径感染非小鼠适应性EV71时,会出现肢体瘫痪和死亡,在肠道和口腔感染的中枢神经系统中都能检测到病毒蛋白<sup>[55]</sup>。与小鼠AG129相似,小鼠A129(缺乏干扰素受体)也可感染小鼠

非适应株EV71<sup>[56]</sup>。此外,stat-1是干扰素信号传导过程中的关键转录因子,stat-1基因敲除小鼠G129(缺乏干扰素受体)通过粪-口途径可成功感染B型和C型EV71临床分离株,感染的小鼠后肢瘫痪,中枢神经系统中含有丰富的病毒蛋白<sup>[40]</sup>,支持干扰素信号在保护中枢神经系统免受EV71感染机制中的重要作用。

除先天免疫外,体液免疫在EV71感染和发病中也起着重要作用。缺乏T和B淋巴细胞的nod/scid小鼠可以感染小鼠适应性EV71<sup>[52]</sup>。然而,既然小鼠适应EV71也可以感染具有免疫活性的小鼠<sup>[50]</sup>,nod/scid小鼠模型中缺失的T淋巴细胞和B淋巴细胞是否真正对免受小鼠适应EV71感染的保护中起作用?进一步研究显示,nod/scid小鼠接种EV71临床分离株发生了肢体麻痹,上述问题得到解决。尽管肢体瘫痪已被用作小鼠模型中评估EV71发病机制的常见标志,但在人类自然感染中,急性弛缓性麻痹的发生频率不如HFMD。有趣的是,在nod/scid模型中,首次在感染了临床分离株的小鼠模型中观察到一种类似HFMD的皮疹表型。此外,炎症因子IL-23/IL-17轴似乎在感染的nod/scid小鼠模型中被激活。这些有趣的现象是否在nod/scid模型具有特异性,或者可以推广到其他小鼠模型或人类患者,还有待观察。

此外,干扰素- $\gamma$ 诱导蛋白-10(interferon-gamma-inducible protein-10, IP-10)是EV71患者高表达的趋化因子<sup>[57]</sup>。与野生型对照小鼠相比,IP-10敲除小鼠感染小鼠适应性EV71后的死亡率更高,表明IP-10在EV71感染和发病机制中的保护作用<sup>[58]</sup>。

4.2.3 转基因小鼠模型:近年来,许多EV71感染过程中的细胞受体<sup>[33,35,37,59]</sup>被提出,这些受体促进了非敏感细胞系如小鼠成纤维细胞L929对EV71的感染。然而,表达人PSGL-1的转基因小鼠不能支持EV71临床分离株的感染<sup>[60]</sup>。在这些报道的细胞受体中,迄今为止只有人scarb2(hscarb2)被证明支持体内EV71感染。

以往报道有两种不同的hscarb2-tg小鼠模型。在ef-1a-hscarb2模型<sup>[61]</sup>中,ef-1a启动子被用来驱动C57b/6小鼠背景中hscarb2的表达;在sc2-hscarb2模型<sup>[62]</sup>中,一个天然的hscarb2启动子在人scarb2-bac克隆中驱动c57b/6小鼠背景中的转基因表达。这两种模型都能感染EV71,发展成肢体瘫痪,并在肌肉和神经组织中检测到病毒蛋白。然而,上述hscarb2Tg小鼠模型还不能有效支持口腔感染<sup>[61,62]</sup>,而这对于儿童是一个重要的传播途径。

4.2.4 杂交小鼠模型:如上所述,hscarb2受体和免疫缺陷都有助于EV71感染和发病。因此,将转基因hscarb2和宿主免疫缺陷结合可能会进一步提高感染效率。事实上,通过杂交培育hscarb2-tg和stat-1ko小鼠产生了一个新的杂交小鼠模型。与其亲本小鼠相比,该杂交小鼠模型更

易于应用。例如, 杂交小鼠在2 wk大的时候, 仍然可以感染不同基因型的EV71, 需要的滴度(pfu)比亲本小鼠低1000倍<sup>[63]</sup>。EV71感染的杂交小鼠在中枢神经系统(如中脑和脊髓)中表现出高密度的病毒蛋白。与stat-1ko模型一样, 尽管EV71感染的杂交小鼠出现肢体瘫痪, 但在肌肉组织中没有检测到病毒RNA和蛋白。这表明, 瘫痪完全源于中枢神经系统损伤, 而不是肌肉破坏。这种新的混合(hscarb2-tg/stat-1-ko)模型可以作为一个评估药物或疫苗疗效的平台<sup>[63]</sup>。

尽管这种杂交小鼠模型对研究EV71相关的神经病变和抗病毒治疗是一个更为敏感的系统, 但由于缺乏干扰素信号, 不能成为研究免疫调节剂治疗的良好模型。

## 5 EV71疫苗

EV71一般通过密切的人与人接触传播, 因此, 疫苗接种可能是控制EV71感染的最佳方法。目前研究的EV71疫苗有多种类型, 包括灭活病毒疫苗<sup>[64-66]</sup>、病毒样颗粒疫苗<sup>[67]</sup>、DNA疫苗<sup>[68]</sup>、亚单位疫苗<sup>[69]</sup>和减毒活疫苗<sup>[70]</sup>。

灭活病毒EV71疫苗的开发进展迅速, 是目前EV71疫苗中最先进的候选疫苗<sup>[65,66,71-73]</sup>, 健康儿童接种灭活EV71疫苗5年后的免疫持续性仍然较高<sup>[74]</sup>。2015年12月, 中国食品药品监督管理局批准了两种预防HFMD的灭活EV71疫苗<sup>[75]</sup>。由于灭活的EV71疫苗不能复制, 因此出于安全考虑, 它们比减毒活疫苗更受欢迎。然而, 灭活疫苗的生产成本和潜在的供应问题使其在实际应用中受到了限制<sup>[76]</sup>。

病毒样颗粒(VLPS)疫苗与灭活EV71疫苗不同, VLPS疫苗的优点是能够同时以其天然构象呈现EV71衣壳蛋白的所有表面表位<sup>[75,77]</sup>。尽管VLPS疫苗的效力低于灭活疫苗, 但实验动物模型研究表明, VLP能产生保护性中和抗体, 并对疫苗中不存在的多种亚型产生交叉反应<sup>[77]</sup>。与VLP相关的问题是其稳定性、净化和生产成本。其他类型的EV71疫苗(DNA疫苗、亚单位疫苗和减毒活疫苗)尚处于早期发展阶段, 目前正在对小鼠和非人类灵长类动物进行临床前试验<sup>[75]</sup>。

## 6 结论

EV71感染在亚太地区引起了大规模的HFMD暴发, 已引起社会各界的高度关注。但是, 目前尚无有效的EV71治疗药物, EV71感染发病机制的研究也没有确切结论, 还有很多问题需要解决。EV71疫苗是保护儿童免受感染的有效方法, 然而, 目前没有一种EV71疫苗能提供有效的保护作用来防止其他肠道病毒的感染, 开发能覆盖多种肠道病毒的疫苗仍是一种前瞻性的选择。

在今后的研究中, (1)应建立一个全球性EV71感染监测网络, 持续的监测有助于识别和发现新的EV71变

种; (2)迫切需要有效的抗病毒药物来对抗亚洲和世界各地频繁发生的EV71感染; (3)应深入研究EV71感染模型中病毒种群的行为及其与发病机制的关系, 因为目前还不清楚致命感染是由单一毒株导致, 还是由人群中携带不同突变的病原体的合作引起, 对这个问题的解答可以为设计一种有效的EV71疫苗铺平道路; 最后, 应进一步寻找新的特异性EV71受体, 特别是加强嗜神经性受体的研究, 可为特效的靶向药物的研究提供科学依据。

## 7 参考文献

- Teoh HL, Mohammad SS, Britton PN, Kandula T, Lorentzos MS, Booy R, Jones CA, Rawlinson W, Ramachandran V, Rodriguez ML, Andrews PJ, Dale RC, Farrar MA, Sampaio H. Clinical Characteristics and Functional Motor Outcomes of Enterovirus 71 Neurological Disease in Children. *JAMA Neurol* 2016; 73: 300-307 [PMID: 26785318 DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4388]
- 郑亚明, 常昭瑞, 姜黎黎, 嵇红, 陈国平, 罗平, 潘静静, 田晓灵, 魏雷雷, 霍达, 缪梓萍, 邹晓妮, 陈建华, 廖巧红. 手足口病重症病例分析: 基于全国手足口病监测试点数据. *中华流行病学杂志* 2017; 38: 759-762 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.014]
- Duan G, Yang H, Shi L, Sun W, Sui M, Zhang R, Wang X, Wang F, Zhang W, Xi Y, Fan Q. Serum inflammatory cytokine levels correlate with hand-foot-mouth disease severity: a nested serial case-control study. *PLoS One* 2014; 9: e112676 [PMID: 25391156 DOI: 10.1371/journal.pone.0112676]
- Shih C, Liao CC, Chang YS, Wu SY, Chang CS, Liou AT. Immunocompetent and Immunodeficient Mouse Models for Enterovirus 71 Pathogenesis and Therapy. *Viruses* 2018; 10: 674 [PMID: 30487421 DOI: 10.3390/v10120674]
- Chan YF, Sam IC, AbuBakar S. Phylogenetic designation of enterovirus 71 genotypes and subgenotypes using complete genome sequences. *Infect Genet Evol* 2010; 10: 404-412 [PMID: 19465162 DOI: 10.1016/j.meegid.2009.05.010]
- Hirst GK. Genetic recombination with Newcastle disease virus, polioviruses, and influenza. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1962; 27: 303-309 [PMID: 13954778]
- Ledinko N. Genetic recombination with poliovirus type 1. Studies of crosses between a normal horse serum-resistant mutant and several guanidine-resistant mutants of the same strain. *Virology* 1963; 20: 107-119 [PMID: 13929034]
- Muslin C, Joffret ML, Pelletier I, Blondel B, Delpeyroux F. Evolution and Emergence of Enteroviruses through Intra- and Inter-species Recombination: Plasticity and Phenotypic Impact of Modular Genetic Exchanges in the 5' Untranslated Region. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1005266 [PMID: 26562151 DOI: 10.1371/journal.ppat.1005266]
- Yeh MT, Wang SW, Yu CK, Lin KH, Lei HY, Su IJ, Wang JR. A single nucleotide in stem loop II of 5'-untranslated region contributes to virulence of enterovirus 71 in mice. *PLoS One* 2011; 6: e27082 [PMID: 22069490 DOI: 10.1371/journal.pone.0027082]
- Liu Y, Fu C, Wu S, Chen X, Shi Y, Zhou B, Zhang L, Zhang F, Wang Z, Zhang Y, Fan C, Han S, Yin J, Peng B, Liu W, He X. A novel finding for enterovirus virulence from the capsid protein VP1 of EV71 circulating in mainland China. *Virus Genes* 2014; 48: 260-272 [PMID: 24442718 DOI: 10.1007/s11262-014-1035-2]
- Nishimura Y, Lee H, Hafenstein S, Kataoka C, Wakita T, Bergelson JM, Shimizu H. Enterovirus 71 binding to PSGL-1 on leukocytes: VP1-145 acts as a molecular switch to control

- receptor interaction. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003511 [PMID: 23935488 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003511]
- 12 Yuan S, Li G, Wang Y, Gao Q, Wang Y, Cui R, Altmeyer R, Zou G. Identification of Positively Charged Residues in Enterovirus 71 Capsid Protein VP1 Essential for Production of Infectious Particles. *J Virol* 2015; 90: 741-752 [PMID: 26512078 DOI: 10.1128/JVI.02482-15]
  - 13 Wen HL, Si LY, Yuan XJ, Hao SB, Gao F, Chu FL, Sun CX, Wang ZY. Complete genome sequencing and analysis of six enterovirus 71 strains with different clinical phenotypes. *Viol J* 2013; 10: 115 [PMID: 23577963 DOI: 10.1186/1743-422X-10-115]
  - 14 Li R, Zou Q, Chen L, Zhang H, Wang Y. Molecular analysis of virulent determinants of enterovirus 71. *PLoS One* 2011; 6: e26237 [PMID: 22039449 DOI: 10.1371/journal.pone.0026237]
  - 15 Singh S, Poh CL, Chow VT. Complete sequence analyses of enterovirus 71 strains from fatal and non-fatal cases of the hand, foot and mouth disease outbreak in Singapore (2000). *Microbiol Immunol* 2002; 46: 801-808 [PMID: 12516778]
  - 16 Yee PT, Tan KO, Othman I, Poh CL. Identification of molecular determinants of cell culture growth characteristics of Enterovirus 71. *Viol J* 2016; 13: 194 [PMID: 27894305 DOI: 10.1186/s12985-016-0645-9]
  - 17 Chang SC, Li WC, Chen GW, Tsao KC, Huang CG, Huang YC, Chiu CH, Kuo CY, Tsai KN, Shih SR, Lin TY. Genetic characterization of enterovirus 71 isolated from patients with severe disease by comparative analysis of complete genomes. *J Med Virol* 2012; 84: 931-939 [PMID: 22499017 DOI: 10.1002/jmv.23287]
  - 18 Li P, Yue Y, Song N, Li B, Meng H, Yang G, Li Z, An L, Qin L. Genome analysis of enterovirus 71 strains differing in mouse pathogenicity. *Virus Genes* 2016; 52: 161-171 [PMID: 26781949 DOI: 10.1007/s11262-015-1271-0]
  - 19 Lauring AS, Andino R. Quasispecies theory and the behavior of RNA viruses. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1001005 [PMID: 20661479 DOI: 10.1371/journal.ppat.1001005]
  - 20 Huang SW, Wang YF, Yu CK, Su IJ, Wang JR. Mutations in VP2 and VP1 capsid proteins increase infectivity and mouse lethality of enterovirus 71 by virus binding and RNA accumulation enhancement. *Virology* 2012; 422: 132-143 [PMID: 22078110 DOI: 10.1016/j.virol.2011.10.015]
  - 21 Cordey S, Petty TJ, Schibler M, Martinez Y, Gerlach D, van Belle S, Turin L, Zdobnov E, Kaiser L, Tapparel C. Identification of site-specific adaptations conferring increased neural cell tropism during human enterovirus 71 infection. *PLoS Pathog* 2012; 8: e1002826 [PMID: 22910880 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002826]
  - 22 Tseligka ED, Sobo K, Stoppini L, Cagno V, Abdul F, Piuze I, Meylan P, Huang S, Constant S, Tapparel C. A VP1 mutation acquired during an enterovirus 71 disseminated infection confers heparan sulfate binding ability and modulates ex vivo tropism. *PLoS Pathog* 2018; 14: e1007190 [PMID: 30075025 DOI: 10.1371/journal.ppat.1007190]
  - 23 Tan CW, Poh CL, Sam IC, Chan YF. Enterovirus 71 uses cell surface heparan sulfate glycosaminoglycan as an attachment receptor. *J Virol* 2013; 87: 611-620 [PMID: 23097443 DOI: 10.1128/JVI.02226-12]
  - 24 Kobayashi K, Sudaka Y, Takashino A, Imura A, Fujii K, Koike S. Amino Acid Variation at VP1-145 of Enterovirus 71 Determines Attachment Receptor Usage and Neurovirulence in Human Scavenger Receptor B2 Transgenic Mice. *J Virol* 2018; 92 [PMID: 29848584 DOI: 10.1128/JVI.00681-18]
  - 25 McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance. *FEMS Microbiol Rev* 2002; 26: 91-107 [PMID: 12007645 DOI: 10.1111/j.1574-6976.2002.tb00601.x]
  - 26 Chang LY, Chang IS, Chen WJ, Huang YC, Chen GW, Shih SR, Juang JL, Shih HM, Hsiung CA, Lin TY, Huang LM. HLA-A33 is associated with susceptibility to enterovirus 71 infection. *Pediatrics* 2008; 122: 1271-1276 [PMID: 19047245 DOI: 10.1542/peds.2007-3735]
  - 27 Yang KD, Yang MY, Li CC, Lin SF, Chong MC, Wang CL, Chen RF, Lin TY. Altered cellular but not humoral reactions in children with complicated enterovirus 71 infections in Taiwan. *J Infect Dis* 2001; 183: 850-856 [PMID: 11237800 DOI: 10.1086/319255]
  - 28 Li JA, Chen ZB, Lv TG, Han ZL, Liu PP. Impact of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism on severity of enterovirus 71-infection in Chinese children. *Clin Biochem* 2013; 46: 1842-1847 [PMID: 24140479 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.10.009]
  - 29 Zou R, Zhang G, Li S, Wang W, Yuan J, Li J, Wang Y, Lin Y, Deng Y, Zhou B, Gao GF, Liu Y. A functional polymorphism in IFNAR1 gene is associated with susceptibility and severity of HFMD with EV71 infection. *Sci Rep* 2015; 5: 18541 [PMID: 26679744 DOI: 10.1038/srep18541]
  - 30 Chang LY, Hsiung CA, Lu CY, Lin TY, Huang FY, Lai YH, Chiang YP, Chiang BL, Lee CY, Huang LM. Status of cellular rather than humoral immunity is correlated with clinical outcome of enterovirus 71. *Pediatr Res* 2006; 60: 466-471 [PMID: 16940249 DOI: 10.1203/01.pdr.0000238247.86041.19]
  - 31 Yee PT, Poh CL. T Cell Immunity To Enterovirus 71 Infection In Humans And Implications For Vaccine Development. *Int J Med Sci* 2018; 15: 1143-1152 [PMID: 30123051 DOI: 10.7150/ijms.26450]
  - 32 Patel KP, Bergelson JM. Receptors identified for hand, foot and mouth virus. *Nat Med* 2009; 15: 728-729 [PMID: 19584857 DOI: 10.1038/nm0709-728]
  - 33 Yamayoshi S, Yamashita Y, Li J, Hanagata N, Minowa T, Takemura T, Koike S. Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71. *Nat Med* 2009; 15: 798-801 [PMID: 19543282 DOI: 10.1038/nm.1992]
  - 34 Chen P, Song Z, Qi Y, Feng X, Xu N, Sun Y, Wu X, Yao X, Mao Q, Li X, Dong W, Wan X, Huang N, Shen X, Liang Z, Li W. Molecular determinants of enterovirus 71 viral entry: cleft around GLN-172 on VP1 protein interacts with variable region on scavenger receptor B 2. *J Biol Chem* 2012; 287: 6406-6420 [PMID: 22219187]
  - 35 Nishimura Y, Shimizu H. Identification of P-selectin glycoprotein ligand-1 as one of the cellular receptors for enterovirus 71. *Uirusu* 2009; 59: 195-203 [PMID: 20218328]
  - 36 Denizot M, Neal JW, Gasque P. Encephalitis due to emerging viruses: CNS innate immunity and potential therapeutic targets. *J Infect* 2012; 65: 1-16 [PMID: 22484271 DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.019]
  - 37 Su PY, Wang YF, Huang SW, Lo YC, Wang YH, Wu SR, Shieh DB, Chen SH, Wang JR, Lai MD, Chang CF. Cell surface nucleolin facilitates enterovirus 71 binding and infection. *J Virol* 2015; 89: 4527-4538 [PMID: 25673703 DOI: 10.1128/JVI.03498-14]
  - 38 Ren XX, Ma L, Liu QW, Li C, Huang Z, Wu L, Xiong SD, Wang JH, Wang HB. The molecule of DC-SIGN captures enterovirus 71 and confers dendritic cell-mediated viral trans-infection. *Viol J* 2014; 11: 47 [PMID: 24620896 DOI: 10.1186/1743-422X-11-47]
  - 39 Han JF, Cao RY, Tian X, Yu M, Qin ED, Qin CF. Producing infectious enterovirus type 71 in a rapid strategy. *Viol J* 2010; 7: 116 [PMID: 20525351 DOI: 10.1186/1743-422X-7-116]
  - 40 Liao CC, Liou AT, Chang YS, Wu SY, Chang CS, Lee CK, Kung JT, Tu PH, Yu YY, Lin CY, Lin JS, Shih C. Immunodeficient mouse models with different disease profiles by in vivo infection with the same clinical isolate of enterovirus 71. *J Virol* 2014; 88: 12485-12499 [PMID: 25142603]



- DOI: 10.1128/JVI.00692-14]
- 41 Lyu K, Wang GC, He YL, Han JF, Ye Q, Qin CF, Chen R. Crystal structures of enterovirus 71 (EV71) recombinant virus particles provide insights into vaccine design. *J Biol Chem* 2015; 290: 3198-3208 [PMID: 25492868 DOI: 10.1074/jbc.M114.624536]
  - 42 Wang B, Xi X, Lei X, Zhang X, Cui S, Wang J, Jin Q, Zhao Z. Enterovirus 71 protease 2Apro targets MAVS to inhibit antiviral type I interferon responses. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003231 [PMID: 23555247 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003231]
  - 43 Wang W, Xiao F, Wan P, Pan P, Zhang Y, Liu F, Wu K, Liu Y, Wu J. EV71 3D Protein Binds with NLRP3 and Enhances the Assembly of Inflammasome Complex. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006123 [PMID: 28060938 DOI: 10.1371/journal.ppat.1006123]
  - 44 Too IH, Yeo H, Sessions OM, Yan B, Libau EA, Howe JL, Lim ZQ, Suku-Maran S, Ong WY, Chua KB, Wong BS, Chow VT, Alonso S. Enterovirus 71 infection of motor neuron-like NSC-34 cells undergoes a non-lytic exit pathway. *Sci Rep* 2016; 6: 36983 [PMID: 27849036 DOI: 10.1038/srep36983]
  - 45 Yu P, Bao L, Xu L, Li F, Lv Q, Deng W, Xu Y, Qin C. Neurotropism In Vitro and Mouse Models of Severe and Mild Infection with Clinical Strains of Enterovirus 71. *Viruses* 2017; 9 [PMID: 29156632 DOI: 10.3390/v9110351]
  - 46 Shih SR, Weng KF, Stollar V, Li ML. Viral protein synthesis is required for Enterovirus 71 to induce apoptosis in human glioblastoma cells. *J Neurovirol* 2008; 14: 53-61 [PMID: 18300075 DOI: 10.1080/13550280701798980]
  - 47 Fukuhara M, Iwami S, Sato K, Nishimura Y, Shimizu H, Aihara K, Koyanagi Y. Quantification of the dynamics of enterovirus 71 infection by experimental-mathematical investigation. *J Virol* 2013; 87: 701-705 [PMID: 23097444 DOI: 10.1128/JVI.01453-12]
  - 48 Shih C, Liao CC, Chang YS, Wu SY, Chang CS, Liou AT. Immunocompetent and Immunodeficient Mouse Models for Enterovirus 71 Pathogenesis and Therapy. *Viruses* 2018; 10 [PMID: 30487421 DOI: 10.3390/v10120674]
  - 49 Chen IC, Wang SM, Yu CK, Liu CC. Subneutralizing antibodies to enterovirus 71 induce antibody-dependent enhancement of infection in newborn mice. *Med Microbiol Immunol* 2013; 202: 259-265 [PMID: 23408291 DOI: 10.1007/s00430-013-0289-y]
  - 50 Wang YF, Chou CT, Lei HY, Liu CC, Wang SM, Yan JJ, Su IJ, Wang JR, Yeh TM, Chen SH, Yu CK. A mouse-adapted enterovirus 71 strain causes neurological disease in mice after oral infection. *J Virol* 2004; 78: 7916-7924 [PMID: 15254164 DOI: 10.1128/JVI.78.15.7916-7924.2004]
  - 51 Lin YW, Chang KC, Kao CM, Chang SP, Tung YY, Chen SH. Lymphocyte and antibody responses reduce enterovirus 71 lethality in mice by decreasing tissue viral loads. *J Virol* 2009; 83: 6477-6483 [PMID: 19386699 DOI: 10.1128/JVI.00434-09]
  - 52 Arita M, Ami Y, Wakita T, Shimizu H. Cooperative effect of the attenuation determinants derived from poliovirus sabin 1 strain is essential for attenuation of enterovirus 71 in the NOD/SCID mouse infection model. *J Virol* 2008; 82: 1787-1797 [PMID: 18057246 DOI: 10.1128/JVI.01798-07]
  - 53 Zhang Y, Li J, Li Q. Immune Evasion of Enteroviruses Under Innate Immune Monitoring. *Front Microbiol* 2018; 9: 1866 [PMID: 30154774 DOI: 10.3389/fmicb.2018.01866]
  - 54 Sun J, Ennis J, Turner JD, Chu JJ. Single dose of an adenovirus vectored mouse interferon- $\alpha$  protects mice from lethal EV71 challenge. *Antiviral Res* 2016; 134: 207-215 [PMID: 27623347 DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.09.003]
  - 55 Khong WX, Yan B, Yeo H, Tan EL, Lee JJ, Ng JK, Chow VT, Alonso S. A non-mouse-adapted enterovirus 71 (EV71) strain exhibits neurotropism, causing neurological manifestations in a novel mouse model of EV71 infection. *J Virol* 2012; 86: 2121-2131 [PMID: 22130542 DOI: 10.1128/JVI.06103-11]
  - 56 Caine EA, Partidos CD, Santangelo JD, Osorio JE. Adaptation of enterovirus 71 to adult interferon deficient mice. *PLoS One* 2013; 8: e59501 [PMID: 23527208 DOI: 10.1371/journal.pone.0059501]
  - 57 Wang SM, Lei HY, Yu CK, Wang JR, Su IJ, Liu CC. Acute chemokine response in the blood and cerebrospinal fluid of children with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis. *J Infect Dis* 2008; 198: 1002-1006 [PMID: 18710325 DOI: 10.1086/591462]
  - 58 Shen FH, Tsai CC, Wang LC, Chang KC, Tung YY, Su IJ, Chen SH. Enterovirus 71 infection increases expression of interferon-gamma-inducible protein 10 which protects mice by reducing viral burden in multiple tissues. *J Gen Virol* 2013; 94: 1019-1027 [PMID: 23288420 DOI: 10.1099/vir.0.046383-0]
  - 59 Yang SL, Chou YT, Wu CN, Ho MS. Annexin II binds to capsid protein VP1 of enterovirus 71 and enhances viral infectivity. *J Virol* 2011; 85: 11809-11820 [PMID: 21900167 DOI: 10.1128/JVI.00297-11]
  - 60 Liu J, Dong W, Quan X, Ma C, Qin C, Zhang L. Transgenic expression of human P-selectin glycoprotein ligand-1 is not sufficient for enterovirus 71 infection in mice. *Arch Virol* 2012; 157: 539-543 [PMID: 22187102 DOI: 10.1007/s00705-011-1198-2]
  - 61 Lin YW, Yu SL, Shao HY, Lin HY, Liu CC, Hsiao KN, Chitra E, Tsou YL, Chang HW, Sia C, Chong P, Chow YH. Human SCARB2 transgenic mice as an infectious animal model for enterovirus 71. *PLoS One* 2013; 8: e57591 [PMID: 23451246 DOI: 10.1371/journal.pone.0057591]
  - 62 Fujii K, Nagata N, Sato Y, Ong KC, Wong KT, Yamayoshi S, Shimanuki M, Shitara H, Taya C, Koike S. Transgenic mouse model for the study of enterovirus 71 neuropathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 14753-14758 [PMID: 23959904 DOI: 10.1073/pnas.1217563110]
  - 63 Liou AT, Wu SY, Liao CC, Chang YS, Chang CS, Shih C. A new animal model containing human SCARB2 and lacking stat-1 is highly susceptible to EV71. *Sci Rep* 2016; 6: 31151 [PMID: 27499235 DOI: 10.1038/srep31151]
  - 64 Zhu FC, Meng FY, Li JX, Li XL, Mao QY, Tao H, Zhang YT, Yao X, Chu K, Chen QH, Hu YM, Wu X, Liu P, Zhu LY, Gao F, Jin H, Chen YJ, Dong YY, Liang YC, Shi NM, Ge HM, Liu L, Chen SG, Ai X, Zhang ZY, Ji YG, Luo FJ, Chen XQ, Zhang Y, Zhu LW, Liang ZL, Shen XL. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjunct enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 2024-2032 [PMID: 23726161 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61049-1]
  - 65 Zhu F, Xu W, Xia J, Liang Z, Liu Y, Zhang X, Tan X, Wang L, Mao Q, Wu J, Hu Y, Ji T, Song L, Liang Q, Zhang B, Gao Q, Li J, Wang S, Hu Y, Gu S, Zhang J, Yao G, Gu J, Wang X, Zhou Y, Chen C, Zhang M, Cao M, Wang J, Wang H, Wang N. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med* 2014; 370: 818-828 [PMID: 24571754 DOI: 10.1056/NEJMoa1304923]
  - 66 Li R, Liu L, Mo Z, Wang X, Xia J, Liang Z, Zhang Y, Li Y, Mao Q, Wang J, Jiang L, Dong C, Che Y, Huang T, Jiang Z, Xie S, Wang L, Liao Y, Liang Y, Nong Y, Liu J, Zhao H, Na R, Guo L, Pu J, Yang E, Sun L, Cui P, Shi H, Wang J, Li Q. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 2014; 370: 829-837 [PMID: 24571755 DOI: 10.1056/NEJMoa1303224]
  - 67 Chung YC, Ho MS, Wu JC, Chen WJ, Huang JH, Chou ST, Hu YC. Immunization with virus-like particles of enterovirus 71 elicits potent immune responses and protects mice against lethal challenge. *Vaccine* 2008; 26: 1855-1862 [PMID: 18329759]

- DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.01.058]
- 68 Tung WS, Bakar SA, Sekawi Z, Rosli R. DNA vaccine constructs against enterovirus 71 elicit immune response in mice. *Genet Vaccines Ther* 2007; 5: 6 [PMID: 17445254 DOI: 10.1186/1479-0556-5-6]
- 69 Foo DG, Alonso S, Phoon MC, Ramachandran NP, Chow VT, Poh CL. Identification of neutralizing linear epitopes from the VP1 capsid protein of Enterovirus 71 using synthetic peptides. *Virus Res* 2007; 125: 61-68 [PMID: 17222936 DOI: 10.1016/j.virusres.2006.12.005]
- 70 Xu J, Qian Y, Wang S, Serrano JM, Li W, Huang Z, Lu S. EV71: an emerging infectious disease vaccine target in the Far East? *Vaccine* 2010; 28: 3516-3521 [PMID: 20304038 DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.003]
- 71 Wei M, Meng F, Wang S, Li J, Zhang Y, Mao Q, Hu Y, Liu P, Shi N, Tao H, Chu K, Wang Y, Liang Z, Li X, Zhu F. 2-Year Efficacy, Immunogenicity, and Safety of Vigoo Enterovirus 72 Vaccine in Healthy Chinese Children: A Randomized Open-Label Study. *J Infect Dis* 2017; 215: 56-63 [PMID: 28077584 DOI: 10.1093/infdis/jiw502]
- 71 Yi EJ, Shin YJ, Kim JH, Kim TG, Chang SY. Enterovirus 71 infection and vaccines. *Clin Exp Vaccine Res* 2017; 6: 4-14 [PMID: 28168168 DOI: 10.7774/cevr.2017.6.1.4]
- 73 Liu L, Mo Z, Liang Z, Zhang Y, Li R, Ong KC, Wong KT, Yang E, Che Y, Wang J, Dong C, Feng M, Pu J, Wang L, Liao Y, Jiang L, Tan SH, David P, Huang T, Zhou Z, Wang X, Xia J, Guo L, Wang L, Xie Z, Cui W, Mao Q, Liang Y, Zhao H, Na R, Cui P, Shi H, Wang J, Li Q. Immunity and clinical efficacy of an inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy Chinese children: a report of further observations. *BMC Med* 2015; 13: 226 [PMID: 26381232 DOI: 10.1186/s12916-015-0448-7]
- 74 Hu Y, Zeng G, Chu K, Zhang J, Han W, Zhang Y, Li J, Zhu F. Five-year immunity persistence following immunization with inactivated enterovirus 71 type (EV71) vaccine in healthy children: A further observation. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14: 1517-1523 [PMID: 29482422 DOI: 10.1080/21645515.2018.1442997]
- 75 Reed Z, Cardoso MJ. Status of research and development of vaccines for enterovirus 71. *Vaccine* 2016; 34: 2967-2970 [PMID: 26973065 DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.02.077]
- 76 Chou AH, Liu CC, Chang JY, Jiang R, Hsieh YC, Tsao A, Wu CL, Huang JL, Fung CP, Hsieh SM, Wang YF, Wang JR, Hu MH, Chiang JR, Su IJ, Chong PC. Formalin-inactivated EV71 vaccine candidate induced cross-neutralizing antibody against subgenotypes B1, B4, B5 and C4A in adult volunteers. *PLoS One* 2013; 8: e79783 [PMID: 24278177 DOI: 10.1371/journal.pone.0079783]
- 77 Lin YL, Yu CL, Hu YC, Tsai TJ, Kuo YC, Chi WK, Lin AN, Chiang BL. Enterovirus type 71 neutralizing antibodies in the serum of macaque monkeys immunized with EV71 virus-like particles. *Vaccine* 2012; 30: 1305-1312 [PMID: 22214888 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.081]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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半月刊杂志, 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。

## 麦冬皂苷D通过调控miR-519d-3p/EIF4E表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的实验研究

申鹏, 汪正飞

申鹏, 汪正飞, 衢州市人民医院肝胆外科 浙江省衢州市 324000

申鹏, 主治医师, 主要研究方向为肝胆胰疾病的诊治.

作者贡献分布: 此课题由申鹏设计; 研究过程由申鹏与汪正飞操作完成; 数据分析由申鹏与汪正飞完成; 本论文写作由申鹏与汪正飞完成.

通讯作者: 汪正飞, 副主任医师, 324000, 浙江省衢州市柯城区钟楼底2号, 衢州市人民医院肝胆外科. pazze3@163.com

收稿日期: 2019-11-13

修回日期: 2019-12-10

接受日期: 2019-12-20

在线出版日期: 2019-12-28

### Ophiopogonin D inhibits proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-519d-3p/EIF4E expression

Peng Shen, Zheng-Fei Wang

Peng Shen, Zheng-Fei Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Quzhou City People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Zheng-Fei Wang, Deputy Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Quzhou City People's Hospital, No. 2, Zhongloundi, Kecheng District, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. pazze3@163.com

Received: 2019-11-13

Revised: 2019-12-10

Accepted: 2019-12-20

Published online: 2019-12-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Ophiopogonin D (OPD) is an important monomer

component in Chinese traditional medicine. Ophiopogon extract has anti-cancer effects, but it is unknown whether it has anti-liver cancer effects. We hypothesized that OPD could have anti-liver cancer activity by up-regulating the expression of miR-519d-3p and then down-regulating the expression of eukaryotic translation initiation factor 4E (EIF4E).

#### AIM

To investigate the effects of OPD on proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells and the possible mechanism involved.

#### METHODS

HepG2 and MHCC97 cells were cultured for 48 h after treatment with different concentrations (2.5, 5, and 10  $\mu\text{mol/L}$ ) of OPD. Methylthiazolotrazolium (MTT) assay was used to detect cell proliferation, Transwell assay was used to detect cell migration and invasion, real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect the levels of miR-519d-3p and EIF4E mRNA in HepG2 cells, and Western blot was used to detect the expression levels of CyclinD1, p21, matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and EIF4E proteins. Dual luciferase reporter gene assay was used to validate the relationship between miR-519d-3p and EIF4E. To obtain HepG2 or MHCC97 cells with miR-519d-3p overexpression or EIF4E knockdown, miR-519d-3p mimic or si-EIF4E was transfected into HepG2 or MHCC97 cells. Then, RT-qPCR was used to detect the level of miR-519d-3p expression in HepG2 or MHCC97 cells and Western blot was performed to detect the level of EIF4E protein to verify the transfection efficiency. MTT assay, Transwell assay, and Western blot were used to detect the effects of overexpression of miR-519d-3p or inhibition of EIF4E on cell proliferation, migration, and invasion as well as the expression of CyclinD1, p21, MMP-2, and MMP-9 proteins.

## RESULTS

Compared with control cells, the rates of reduced growth of HepG2 cells in the OPD groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), cell migration and invasion were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), the levels of CyclinD1, MMP-2, and MMP-9 proteins were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), p21 protein expression was significantly increased ( $P < 0.05$ ), miR-519d-3p expression was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the levels of EIF4E mRNA and protein were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). MiR-519d-3p negatively regulated EIF4E expression in HepG2 cells. Overexpression of miR-519d-3p or inhibition of EIF4E inhibited the proliferation, migration, and invasion of HepG2 cells. Inhibition of miR-519d-3p expression partially reversed the inhibitory effect of OPD on the proliferation, migration, and invasion of HepG2 cells.

## CONCLUSION

OPD inhibits the proliferation, migration, and invasion of hepatoma cells possibly by regulating the expression of miR-519d-3p/EIF4E.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Ophiopogonin D; miR-519d-3p; EIF4E; Cell proliferation; Migration; Invasion

Shen P, Wang ZF. Ophiopogonin D inhibits proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-519d-3p/EIF4E expression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(24): 1473-1482  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1473.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1473>

## 摘要

### 背景

麦冬皂苷D(ophiopogonin D, OPD)是中药麦冬提取物中重要的单体成分且具有抗癌作用,但是否具有抗肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)作用还未知。本研究假设OPD能够通过上调miR-519d-3p表达进而下调真核细胞翻译起始因子4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, EIF4E)表达发挥抗HCC作用。

### 目的

探讨OPD对HCC细胞增殖、迁移和侵袭的影响及可能的作用机制。

### 方法

培养HCC细胞HepG2和MHCC97,不同浓度(2.5  $\mu\text{mol/L}$ 、5  $\mu\text{mol/L}$ 、10  $\mu\text{mol/L}$ )的OPD作用48 h后,四甲基噻唑蓝染色法(methylthiazolotrazolium, MTT)检测细胞增殖,Transwell检测细胞迁移和侵袭,实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, RT-qPCR)检测细

胞中miR-519d-3p和EIF4E mRNA表达,Western blot检测细胞周期蛋白D1(CyclinD1)、p21、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9和EIF4E蛋白表达。双荧光素酶报告基因实验验证miR-519d-3p和EIF4E之间关系。转染miR-519d-3p mimics、si-EIF4E构建miR-519d-3p过表达或EIF4E表达抑制的HepG2和MHCC97细胞,RT-qPCR检测细胞中miR-519d-3p表达或Western blot检测EIF4E蛋白表达验证转染效率。MTT、Transwell、Western blot分别检测过表达miR-519d-3p或抑制EIF4E表达对HepG2和MHCC97细胞增殖、迁移和侵袭,及CyclinD1、p21、MMP-2和MMP-9蛋白表达的影响。

## 结果

与对照组比,OPD组HepG2细胞抑制率显著升高( $P < 0.05$ ),迁移和侵袭数显著降低( $P < 0.05$ ),HepG2细胞中CyclinD1、MMP-2和MMP-9蛋白表达显著降低( $P < 0.05$ ),p21蛋白表达显著升高( $P < 0.05$ ),miR-519d-3p表达显著升高( $P < 0.05$ ),EIF4E mRNA和蛋白表达显著降低( $P < 0.05$ ),且呈浓度依赖性。miR-519d-3p在HepG2细胞中靶向负调控EIF4E表达。miR-519d-3p过表达或抑制EIF4E表达均可抑制HepG2细胞增殖、迁移和侵袭。抑制miR-519d-3p表达部分逆转了OPD对HepG2细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。

## 结论

OPD可能通过调控miR-519d-3p/EIF4E表达抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭。

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

关键词: 肝癌; 麦冬皂苷D; miR-519d-3p; EIF4E; 细胞增殖; 迁移; 侵袭

**核心提要:** 麦冬皂苷D可抑制HCC细胞增殖、迁移和侵袭,其作用机制与调控miR-519d-3p/EIF4E表达有关。

申鹏, 汪正飞. 麦冬皂苷D通过调控miR-519d-3p/EIF4E表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的实验研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(24): 1473-1482  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1473.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1473>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),是常见的恶性肿瘤之一,严重威胁人类的生命健康。HCC治疗以常规手术切除为主,辅助放疗和化疗。但目前,HCC的治疗效果不佳,患者预后较差,易发生早期侵袭和转移<sup>[1,2]</sup>。因此,寻找能够抑制HCC转移和侵袭的药物具有重要意义。麦冬是百合科沿阶草属植物麦冬的肉质块根,具有保护血管、抗心肌缺血、降血糖等功效,在中医临床中

广泛使用<sup>[3,4]</sup>。常用的中药材。麦冬皂苷D(ophiopogonin D, OPD)是麦冬提取物中重要的单体成分, 同样具有多种生物学效应<sup>[5]</sup>。研究显示, OPD可能通过受体相互作用蛋白1/混合谱系激酶结构区域样蛋白通路诱导前列腺癌细胞程序性坏死抑制其生长<sup>[6]</sup>。OPD可能通过下调细胞周期相关蛋白B1表达, 阻滞细胞周期进展, 抑制人乳腺癌细胞生长<sup>[7]</sup>。但目前, OPD影响HCC细胞的生物学行为的相关研究还未见报道。miRNA是一类内源性的小分子非编码RNA, 可在转录后水平调控靶基因的表达, 进而影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭等生物学行为, 在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。研究显示, miR-519d-3p在胃癌<sup>[9]</sup>、乳腺癌<sup>[10]</sup>等肿瘤中异常表达, 上调其表达可抑制肿瘤的增殖、迁移和侵袭, 是肿瘤治疗的潜在靶点。但目前, miR-519d-3p在HCC中的作用还未知。生物信息学软件预测显示, 真核细胞翻译起始因子4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, EIF4E)是miR-519d-3p的靶基因。EIF4E是真核细胞翻译起始因子家族的一员, 也参与多种肿瘤的发生和发展过程。研究显示, HCC组织中EIF4E表达升高, 其高表达的患者5年生存率降低, 可作为HCC的预后生物标记物<sup>[11]</sup>。Ding等<sup>[12]</sup>研究显示, EIF4E参与HCC细胞的增殖和集落形成。本研究以HCC细胞HepG2和MHCC97为研究对象, 主要探讨了OPD对HCC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 并以miR-519d-3p/EIF4E轴为切入点, 分析OPD影响HCC细胞增殖、迁移和侵袭的可能机制, 以期HCC治疗药物的研发提供新思路。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

HCC细胞株HepG2和MHCC97, ATCC细胞库; OPD, 上海一飞生物科技有限公司, 纯度>98%; 胎牛血清, 杭州四季青; DMEM培养基, 北京索莱宝公司; Trizol试剂和Lipofectamine™2000试剂盒, 美国Invitrogen公司; miR-519d-3p mimics、阴性对照等, 上海吉玛制药技术有限公司; 四甲基噻唑蓝(methylthiazolotrazolium, MTT)和二甲基亚砷(dimethyl sulfoxide, DMSO), 美国Sigma公司; 逆转录试剂盒, 北京诺博莱德科技有限公司; PCR试剂盒, 日本TOYOBO公司; 引物序列由上海生工生物技术公司提供; 放射免疫沉淀法(radioimmunoprecipitation assay, RIPA)裂解液、二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白测定试剂盒和双荧光素酶活性检测试剂盒, 上海碧云天公司; 鼠抗人单克隆抗体细胞周期蛋白D1(CyclinD1)和p21抗体, 美国Santa Cruz公司; 鼠抗人单克隆抗体基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和MMP-9, 福州迈新技术开发有限公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养和转染: HepG2和MHCC97细胞, 均用

含10%胎牛血清的DMEM培养基置于37℃、5%CO<sub>2</sub>、97%湿度的培养箱中培养。待细胞生长密度达到80%时, 胰酶消化, 传代培养。分别取对数生长期的HepG2、MHCC97细胞, 接种于6孔板中, 待细胞融合至60%时, 参照Lipofectamine™2000说明书。分别转染转染miR-519d-3p模拟物(mimics)及阴性对照(miR-NC)、miR-519d-3p抑制剂(anti-miR-519d-3p)及阴性对照(anti-miR-NC)、EIF4E小干扰RNA(si-EIF4E)及乱序无义序列(si-NC)。转染24 h后, 更换新鲜培养基, 继续培养至48 h, 收集各组细胞进行后续实验。

#### 1.2.2 细胞分组处理: 未转染的HepG2、MHCC97细胞均分为对照组: 细胞正常培养, 不做任何处理; OPD组: 含不同浓度<sup>[6]</sup>(2.5 μmol/L、5 μmol/L、10 μmol/L) OPD的培养基作用48 h。转染miR-519d-3p mimics、miR-NC、si-EIF4E、si-NC的HepG2和MHCC97细胞均培养48 h, 分别记为miR-519d-3p组、miR-NC组、si-EIF4E组和si-NC组。转染anti-miR-519d-3p、anti-miR-NC的HepG2和MHCC97细胞均用含10 μmol/L OPD的培养基作用48 h, 分别记为OPD+anti-miR-519d-3p组、OPD+anti-miR-NC组。

#### 1.2.3 MTT检测细胞增殖: 未转染或转染后的HepG2、MHCC97细胞, 调整细胞浓度为 $2.5 \times 10^4$ 个/mL, 接种于96孔板中, 每孔200 μL, 置于常规培养箱中培养。细胞贴壁后按照1.2.2分组处理。培养结束后, 每孔加入20 μL MTT溶液(5 g/L), 继续培养4 h。然后吸弃培养基, 加入150 μL DMSO溶液, 反应5 min, 混匀后于全自动酶标仪490 nm处测定吸光度值。

#### 1.2.3 Transwell检测细胞迁移和侵袭: 未转染或转染后的HepG2、MHCC97细胞, 用不含胎牛血清的DMEM培养基重悬, 调整细胞浓度为 $2 \times 10^5$ 个/mL。细胞迁移实验: 取100 μL细胞悬液加入至Transwell小室的上室, 下室加入500 μL含10%胎牛血清的DMEM培养基, 上室细胞按照1.2.2处理后, 吸弃培养基。取出小室, PBS清洗细胞, 经甲醛固定、结晶紫染色后, 倒置显微镜下观察、拍照, 计算迁移细胞数目。细胞侵袭实验: 不含胎牛血清的DMEM培养基稀释Matrigel胶, 加入到Transwell小室的上室。然后取100 μL细胞悬液加入至铺有Matrigel胶的上室, 剩余操作与细胞迁移实验相同。

#### 1.2.4 实时荧光定量PCR检测miR-519d-3p和EIF4E mRNA: Trizol试剂提取各组处理后细胞中总RNA。紫外分光光度计检测RNA的纯度和浓度, 选取A260 nm/A280 nm值在1.8-2.0的范围内的RNA, 使用逆转录试剂盒将其逆转录为cDNA, -20℃保存。然后以cDNA为模板行PCR扩增。PCR反应条件: 95℃ 5 min, 95℃ 10 s, 60℃ 30 s, 72℃ 30 s, 共45个循环。miR-519d-3p以U6为内参, EIF4E以GAPDH为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-

519d-3p和EIF4E mRNA的相对表达水平.

1.2.5 Western blot蛋白表达: RIPA裂解液, 提取各组细胞中总蛋白, 于冰上充分裂解30 min, 4 ℃、12000 *g*离心10 min, 收集上清液, BCA法测定蛋白含量. 取适量的蛋白, 加入上样缓冲液, 煮沸5 min使蛋白变性. 取15 μg变性蛋白上样进行SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳. 电泳结束后, 将蛋白转至PVDF膜, 使用5%脱脂牛奶室温条件封闭, 封闭时间2 h. 加入一抗, 4 ℃孵育过夜. TBST洗膜3次, 每次5 min. 然后加入辣根过氧化物酶标记的二抗, 室温孵育1 h. TBST洗膜3次, 每次5 min. 加入ECL显影液避光条件下进行显影, 凝胶成像系统曝光拍照.

1.2.6 双荧光素酶报告基因实验: 生物信息学软件预测显示, EIF4E的3'UTR中存在与miR-519d-3p互补的核苷酸序列. 将对数生长的HepG2细胞接种于6孔板中, 细胞融合至60%时, 使用Lipofectamine™2000将pmiRGLO-WT-EIF4E、pmiRGLO-MUT-EIF4E质粒分别与miR-519d-3p mimics和其阴性对照共转染至HepG2、MHCC97细胞. 转染后6 h, 更换新鲜的培养基. 继续培养至48 h, 收集各组细胞, 参照双荧光素酶活性检测试剂盒说明书操作, 对各组细胞的荧光素酶活性进行测定.

**统计学处理** 利用SPSS 22.0软件分析实验数据. 计量资料以(Mean±SD)表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用单因素方差分析. 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 OPD对HCC细胞HepG2和MHCC97增殖、迁移和侵袭的影响 与对照组比较, OPD组HepG2、MHCC97细胞的抑制率、p21蛋白表达显著升高( $P<0.05$ ), 迁移和侵袭数、CyclinD1、MMP-2和MMP-9蛋白表达显著降低( $P<0.05$ ), 且不同浓度OPD组间比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ). 表明OPD可剂量依赖性抑制HepG2、MHCC97细胞增殖、迁移和侵袭(图1、表1和表2).

2.2 OPD对HCC细胞HepG2和MHCC97中miR-519d-3p和EIF4E表达的影响 与对照组比, OPD组HepG2、MHCC97细胞中miR-519d-3p表达显著升高( $P<0.05$ ), EIF4E mRNA和蛋白表达显著降低( $P<0.05$ ), 且不同浓度OPD组间比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 表明OPD可剂量依赖性促进HepG2、MHCC97细胞中miR-519d-3p表达, 抑制EIF4E表达(图2和表3).

2.3 miR-519d-3p靶向调控EIF4E的表达 TargetScan等生物信息学软件预测显示, EIF4E的3'UTR中含有与miR-519d-3p互补的核苷酸序列(图3A), 与共转染WT-EIF4E的miR-NC组比较, miR-519d-3p组HepG2、MHCC97细胞荧光素酶活性显著降低( $P<0.05$ ), 而与共转染MUT-EIF4E的miR-NC组比较, miR-519d-3p组

HepG2、MHCC97细胞荧光素酶活性比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表4), 说明miR-519d-3p可与EIF4E的3'UTR序列上的结合位点靶向结合. miR-519d-3p组HepG2、MHCC97细胞中EIF4E蛋白表达显著低于miR-NC( $P<0.05$ ), anti-miR-519d-3p组HepG2、MHCC97细胞中EIF4E蛋白表达显著高于miR-NC( $P<0.05$ )(表5). 表明miR-519d-3p在HepG2、MHCC97细胞中靶向负调控EIF4E表达.

2.4 miR-519d-3p过表达对HCC细胞HepG2和MHCC97增殖、迁移和侵袭的影响 miR-519d-3p组HepG2、MHCC97细胞中miR-519d-3p表达水平显著高于miR-NC组( $P<0.05$ ), 表明miR-519d-3p mimics转染成功, 细胞中miR-519d-3p过表达. 与miR-NC组比较, miR-519d-3p组HepG2、MHCC97细胞抑制率、p21蛋白表达显著升高( $P<0.05$ ), 迁移和侵袭数, 及CyclinD1、MMP-2和MMP-9蛋白表达显著降低( $P<0.05$ ), 表明miR-519d-3p过表达可抑制HepG2、MHCC97细胞增殖、迁移和侵袭(图4、表6和表7).

2.5 抑制EIF4E表达对HCC细胞HepG2和MHCC97增殖、迁移和侵袭的影响 si-EIF4E组HepG2、MHCC97细胞中EIF4E蛋白表达显著低于si-NC组( $P<0.05$ ), 表明EIF4E小干扰RNA转染成功, 细胞中EIF4E表达受到抑制. 与miR-NC组比较, miR-519d-3p组HepG2、MHCC97细胞抑制率、p21蛋白表达显著升高( $P<0.05$ ), 迁移和侵袭数, 及CyclinD1、MMP-2和MMP-9蛋白表达显著降低( $P<0.05$ ), 表明抑制EIF4E表达可抑制HepG2、MHCC97细胞的增殖、迁移和侵袭(图5、表8和表9).

2.6 抑制miR-519d-3p表达逆转了OPD(10 μmol/L)对HCC细胞HepG2和MHCC97增殖、迁移和侵袭的作用 与OPD+anti-miR-NC组比, OPD+anti-miR-519d-3p组HepG2、MHCC97细胞抑制率、miR-519d-3p、p21蛋白表达均显著降低( $P<0.05$ ), 迁移和侵袭数, 及EIF4E、CyclinD1、MMP-2和MMP-9蛋白表达显著升高( $P<0.05$ ), 表明抑制miR-519d-3p表达部分逆转了OPD对HepG2、MHCC97细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用(图6、表10和表11).

## 3 讨论

天然产物具有抗肿瘤效果, 多数从植物中提取的天然化合物是抗肿瘤药物的先导化合物<sup>[13]</sup>. OPD是传统中草药麦冬的主要活性单体, 在心血管、心肌损伤等方面发挥保护作用<sup>[14,15]</sup>. 研究显示, OPD通过抑制核转录因子kappa B、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B和转录激活蛋白-1途径抑制肺癌细胞增殖, 增强紫杉醇诱导的肺癌死亡<sup>[16]</sup>. OPD可通过抑制p38的磷酸化以及MMP-9的表达抑制黑素瘤MDA-MB-435细胞的增殖和侵袭,

表 1 OPD对HepG2细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 12)

分组	抑制率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白
对照组	0.00 ± 0.00	126.34 ± 10.48	109.23 ± 9.24	0.73 ± 0.07	0.24 ± 0.03	0.77 ± 0.06	0.75 ± 0.07
OPD 2.5 μmol/L组	17.28 ± 1.75 <sup>a</sup>	92.41 ± 9.14 <sup>a</sup>	81.42 ± 8.01 <sup>a</sup>	0.61 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.39 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.64 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.59 ± 0.05 <sup>a</sup>
OPD 5 μmol/L组	39.46 ± 3.57 <sup>bc</sup>	71.26 ± 7.24 <sup>bc</sup>	59.37 ± 5.44 <sup>bc</sup>	0.48 ± 0.05 <sup>bc</sup>	0.52 ± 0.05 <sup>bc</sup>	0.52 ± 0.04 <sup>bc</sup>	0.48 ± 0.04 <sup>bc</sup>
OPD 10 μmol/L组	61.14 ± 6.28 <sup>abc</sup>	53.41 ± 5.22 <sup>abc</sup>	41.69 ± 4.83 <sup>abc</sup>	0.27 ± 0.03 <sup>abc</sup>	0.68 ± 0.06 <sup>abc</sup>	0.37 ± 0.03 <sup>abc</sup>	0.32 ± 0.03 <sup>abc</sup>
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与对照组比较, <sup>a</sup>P<0.05; 与OPD 2.5 μmol/L组比较, <sup>b</sup>P<0.05; 与OPD 5 μmol/L组比较, <sup>c</sup>P<0.05. OPD: 麦冬皂苷D; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.

表 2 OPD对MHCC97细胞增殖、迁移侵袭的影响(mean ± SD, n = 12)

分组	抑制率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白
对照组	0.00 ± 0.01	105.32 ± 11.22	89.65 ± 8.33	0.68 ± 0.06	0.29 ± 0.03	0.65 ± 0.06	0.78 ± 0.07
OPD 2.5 μmol/L组	19.65 ± 1.84 <sup>a</sup>	81.65 ± 8.43 <sup>a</sup>	71.61 ± 7.42 <sup>a</sup>	0.56 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.44 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.54 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.65 ± 0.05 <sup>a</sup>
OPD 5 μmol/L组	31.26 ± 3.45 <sup>bc</sup>	62.98 ± 6.33 <sup>bc</sup>	56.44 ± 5.31 <sup>bc</sup>	0.44 ± 0.04 <sup>bc</sup>	0.58 ± 0.05 <sup>bc</sup>	0.41 ± 0.04 <sup>bc</sup>	0.53 ± 0.05 <sup>bc</sup>
OPD 10 μmol/L组	48.61 ± 4.33 <sup>abc</sup>	42.87 ± 4.39 <sup>abc</sup>	34.29 ± 4.63 <sup>abc</sup>	0.29 ± 0.03 <sup>abc</sup>	0.73 ± 0.07 <sup>abc</sup>	0.26 ± 0.03 <sup>abc</sup>	0.34 ± 0.03 <sup>abc</sup>
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与对照组比较, <sup>a</sup>P<0.05; 与OPD 2.5 μmol/L组比较, <sup>b</sup>P<0.05; 与OPD 5 μmol/L组比较, <sup>c</sup>P<0.05. OPD: 麦冬皂苷D; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.

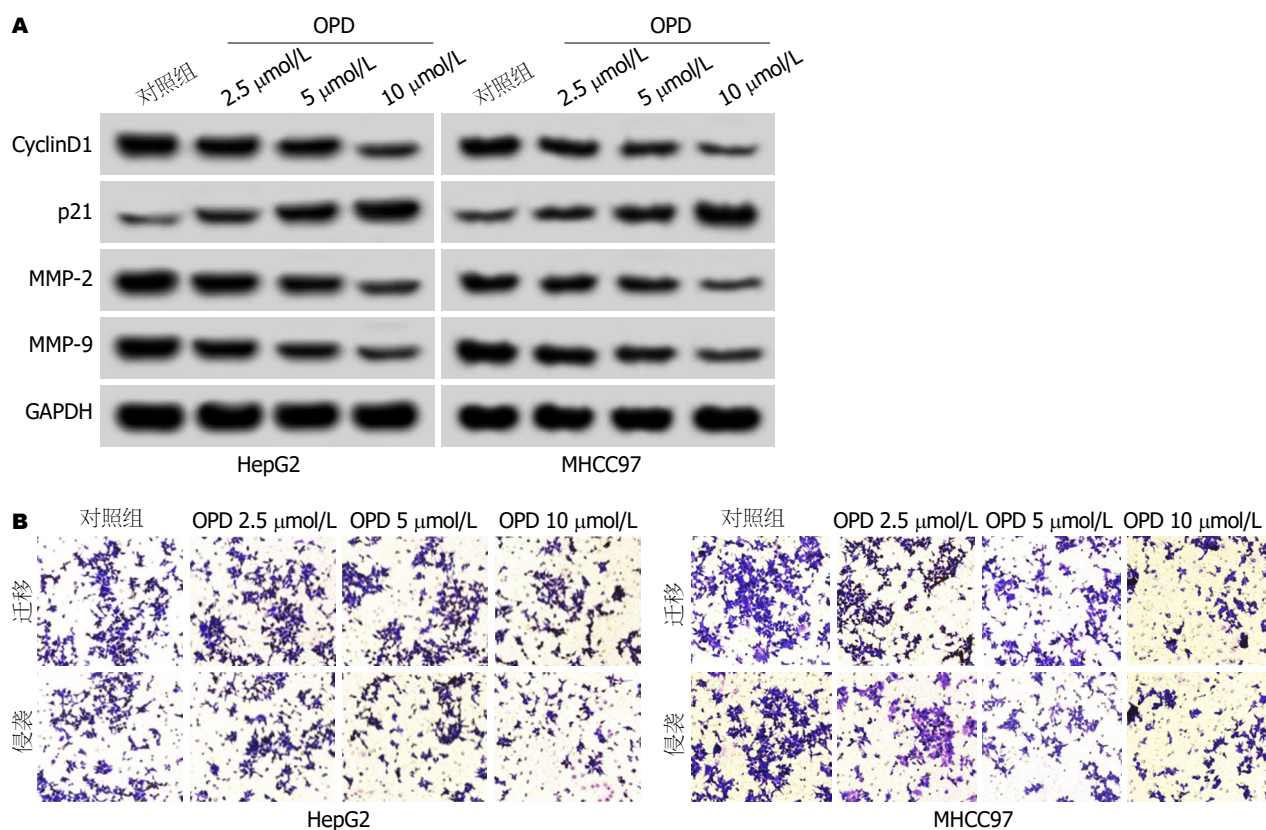


图 1 OPD对HCC HepG2和MHCC97细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A: Western blot检测OPD作用HepG2、MHCC97细胞后p21、CyclinD1、MMP-2和MMP-9蛋白表达; B: Transwell检测OPD作用肝癌细胞后迁移和侵袭能力. OPD: 麦冬皂苷D; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.

表 3 OPD对HCC细胞中miR-519d-3p和EIF4E表达的影响(mean ± SD, n = 12)

分组	HepG2			MHCC97		
	miR-519d-3p	EIF4E mRNA	EIF4E蛋白	miR-519d-3p	EIF4E mRNA	EIF4E蛋白
对照组	1.00 ± 0.09	1.02 ± 0.09	0.62 ± 0.06	1.00 ± 0.08	1.01 ± 0.07	0.57 ± 0.05
OPD 2.5 μmol/L组	2.11 ± 0.21 <sup>a</sup>	0.81 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.49 ± 0.04 <sup>a</sup>	1.62 ± 0.16 <sup>b</sup>	0.87 ± 0.07 <sup>a</sup>	0.46 ± 0.04 <sup>a</sup>
OPD 5 μmol/L组	3.02 ± 0.29 <sup>ac</sup>	0.63 ± 0.06 <sup>ac</sup>	0.33 ± 0.03 <sup>ac</sup>	2.51 ± 0.22 <sup>ac</sup>	0.75 ± 0.06 <sup>ac</sup>	0.35 ± 0.03 <sup>ac</sup>
OPD 10 μmol/L组	4.27 ± 0.38 <sup>ace</sup>	0.42 ± 0.04 <sup>ace</sup>	0.21 ± 0.03 <sup>ace</sup>	3.12 ± 0.31 <sup>ace</sup>	0.57 ± 0.05 <sup>ace</sup>	0.24 ± 0.03 <sup>ace</sup>
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与对照组比较, <sup>a</sup>P<0.05; 与OPD 2.5 μmol/L组比较, <sup>b</sup>P<0.05; 与OPD 5 μmol/L组比较, <sup>c</sup>P<0.05. OPD: 麦冬皂苷D; EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E.

表 4 双荧光素酶报告实验(mean ± SD, n = 6)

分组	HepG2		MHCC97	
	WT-EIF4E	MUT-EIF4E	WT-EIF4E	MUT-EIF4E
miR-NC	1.02 ± 0.09	0.98 ± 0.08	1.00 ± 0.08	1.04 ± 0.09
miR-519d-3p	0.35 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.99 ± 0.09	0.47 ± 0.04 <sup>a</sup>	1.02 ± 0.07
P值	0.000	0.843	0.000	0.677

与miR-NC组比较, <sup>a</sup>P<0.05. WT-EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E野生型荧光素酶载体; MUT-EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E突变型荧光素酶载体.

表 5 miR-519d-3p调控EIF4E蛋白表达(mean ± SD, n = 12)

分组	EIF4E蛋白	
	HepG2	MHCC97
miR-NC	0.63 ± 0.06	0.55 ± 0.05
miR-519d-3p	0.23 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.19 ± 0.02 <sup>a</sup>
anti-miR-NC	0.60 ± 0.06	0.53 ± 0.04
anti-miR-519d-3p	0.96 ± 0.09 <sup>c</sup>	0.85 ± 0.07 <sup>c</sup>
P值	0.000	0.000

与miR-NC组比较, <sup>a</sup>P<0.05; 与anti-miR-NC组比较, <sup>c</sup>P<0.05. EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E.

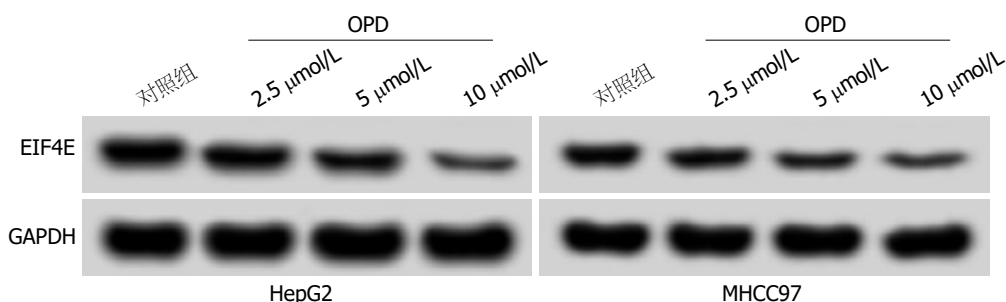


图 2 Western blot检测麦冬皂苷D作用肝癌细胞后EIF4E蛋白表达. EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E.

是黑色素瘤治疗的候选药物<sup>[17]</sup>. 目前, OPD对HCC细胞生物学行为的影响还未知. 本研究结果显示, OPD可抑制HCC HepG2细胞的增殖、迁移和侵袭, 下调HepG2细胞中CyclinD1、MMP-2和MMP-9蛋白表达, 上调p21蛋白表达, 提示OPD在一定程度上发挥抗HCC的作用, 是HCC治疗的潜在药物.

miRNA参与肿瘤的发生和发展. miR-519d-3p是近年来新发现的一种miRNA. 有报道称, miR-519d-3p在结直肠癌组织和细胞系中表达下调, 过表达miR-519d-3p通过直接靶向肌钙蛋白相关蛋白表达显著抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 并阻滞细胞周期G0/G1期, 诱导结直肠癌细胞凋亡<sup>[18]</sup>. 过表达miR-519d-3p可抑



**表 6 miR-519d-3p过表达对HepG2细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 6)**

分组	miR-519d-3p	抑制率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白
miR-NC	1.01 ± 0.09	5.18 ± 0.53	115.69 ± 10.27	98.17 ± 9.36	0.71 ± 0.07	0.22 ± 0.03	0.75 ± 0.07	0.72 ± 0.07
miR-519d-3p	3.92 ± 0.38 <sup>a</sup>	48.32 ± 4.18 <sup>a</sup>	56.98 ± 5.52 <sup>a</sup>	41.28 ± 4.58 <sup>a</sup>	0.34 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.62 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.41 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.39 ± 0.03 <sup>a</sup>
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组比较, <sup>a</sup>P<0.05. CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.

**表 7 miR-519d-3p过表达对MHCC97细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 6)**

分组	miR-519d-3p	抑制率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白
miR-NC	1.00 ± 0.08	6.32 ± 0.63	108.32 ± 10.58	86.32 ± 8.41	0.67 ± 0.07	0.28 ± 0.03	0.64 ± 0.07	0.79 ± 0.07
miR-519d-3p	2.86 ± 0.27 <sup>a</sup>	39.54 ± 3.88 <sup>a</sup>	52.63 ± 5.66 <sup>a</sup>	45.18 ± 4.91 <sup>a</sup>	0.34 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.71 ± 0.07 <sup>a</sup>	0.28 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.36 ± 0.03 <sup>a</sup>
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组比较, <sup>a</sup>P<0.05. CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.

**表 8 抑制EIF4E表达对HepG2细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 6)**

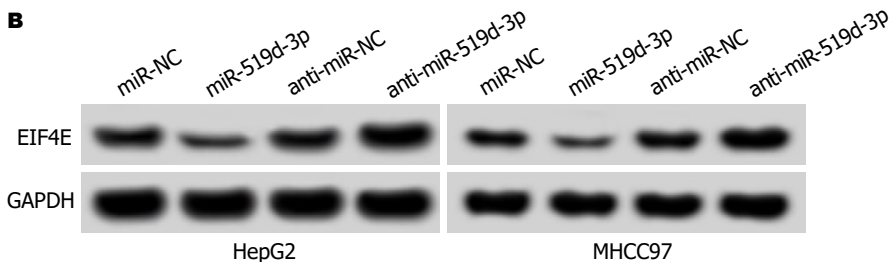
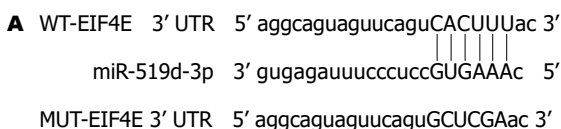
分组	EIFE蛋白	抑制率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白
si-NC	0.62 ± 0.06	6.24 ± 0.63	118.65 ± 10.27	101.25 ± 8.64	0.73 ± 0.07	0.25 ± 0.03	0.74 ± 0.06	0.71 ± 0.07
si-EIF4E	0.23 ± 0.03 <sup>a</sup>	46.27 ± 4.21 <sup>a</sup>	59.41 ± 5.25 <sup>a</sup>	48.22 ± 4.58 <sup>a</sup>	0.38 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.59 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.43 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.38 ± 0.04 <sup>a</sup>
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, <sup>a</sup>P<0.05. EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.

**表 9 抑制EIF4E表达对MHCC97细胞增殖、迁移和侵袭的影响(mean ± SD, n = 6)**

分组	EIFE蛋白	抑制率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白
si-NC	0.55 ± 0.05	5.98 ± 0.57	101.58 ± 10.32	88.14 ± 8.81	0.69 ± 0.06	0.27 ± 0.03	0.63 ± 0.06	0.77 ± 0.07
si-EIF4E	0.21 ± 0.02 <sup>a</sup>	32.14 ± 3.58 <sup>a</sup>	56.14 ± 5.31 <sup>a</sup>	49.36 ± 4.27 <sup>a</sup>	0.35 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.68 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.31 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.39 ± 0.04 <sup>a</sup>
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与si-NC组比较, <sup>a</sup>P<0.05. EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.



**图 3 miR-519d-3p靶向调控EIF4E的表达.** A: EIF4E的3' UTR中含有与miR-519d-3p互补的核苷酸序列; B: Western blot检测miR-519d-3p对EIF4E蛋白表达的影响. EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E.

表 10 抑制miR-519d-3p表达逆转了OPD对HCC HepG2细胞增殖、迁移和侵袭的作用(mean ± SD, n = 12)

分组	miR-519d-3p	EIF4E蛋白	抑制率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白
对照组	1.00 ± 0.08	0.64 ± 0.06	0.00 ± 0.00	116.37 ± 10.54	103.65 ± 9.14	0.74 ± 0.07	0.23 ± 0.03	0.76 ± 0.06	0.73 ± 0.06
OPD组	4.02 ± 0.39 <sup>a</sup>	0.25 ± 0.03 <sup>a</sup>	58.14 ± 5.22 <sup>a</sup>	52.41 ± 5.28 <sup>a</sup>	43.66 ± 4.28	0.29 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.66 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.35 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.31 ± 0.03 <sup>a</sup>
OPD+anti-miR-NC	4.11 ± 0.41	0.22 ± 0.03	60.35 ± 6.17	50.29 ± 5.27	41.58 ± 4.27	0.25 ± 0.03	0.69 ± 0.07	0.33 ± 0.03	0.28 ± 0.03
OPD+anti-miR-519d-3p	1.96 ± 0.19 <sup>c</sup>	0.51 ± 0.05 <sup>c</sup>	19.68 ± 1.92 <sup>c</sup>	82.62 ± 8.04 <sup>c</sup>	71.36 ± 7.24 <sup>c</sup>	0.61 ± 0.06 <sup>c</sup>	0.37 ± 0.04 <sup>c</sup>	0.59 ± 0.05 <sup>c</sup>	0.56 ± 0.05 <sup>c</sup>
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与对照组比较, <sup>a</sup>P<0.05; 与OPD+anti-miR-NC组比较, <sup>c</sup>P<0.05. OPD: 麦冬皂苷D; EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.

表 11 抑制miR-519d-3p表达逆转了OPD对HCC MHCC97细胞增殖、迁移侵袭的作用(mean ± SD, n = 12)

分组	miR-519d-3p	EIF4E蛋白	抑制率(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	CyclinD1蛋白	p21蛋白	MMP-2蛋白	MMP-9蛋白
对照组	1.01 ± 0.09	0.57 ± 0.05	0.00 ± 0.01	109.32 ± 9.47	89.32 ± 8.47	0.66 ± 0.06	0.30 ± 0.03	0.64 ± 0.06	0.79 ± 0.07
OPD组	2.79 ± 0.28 <sup>a</sup>	0.21 ± 0.01 <sup>a</sup>	41.65 ± 4.22 <sup>a</sup>	46.35 ± 4.47 <sup>a</sup>	36.29 ± 3.58	0.27 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.75 ± 0.07 <sup>a</sup>	0.25 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.35 ± 0.03 <sup>a</sup>
OPD+anti-miR-NC	2.84 ± 0.27	0.20 ± 0.03	43.18 ± 4.27	44.25 ± 4.42	34.17 ± 3.44	0.26 ± 0.03	0.76 ± 0.07	0.24 ± 0.03	0.33 ± 0.03
OPD+anti-miR-519d-3p	1.53 ± 0.15 <sup>c</sup>	0.46 ± 0.04 <sup>c</sup>	15.98 ± 1.89 <sup>c</sup>	79.28 ± 7.36 <sup>c</sup>	68.21 ± 6.22 <sup>c</sup>	0.54 ± 0.05 <sup>c</sup>	0.39 ± 0.04 <sup>c</sup>	0.52 ± 0.05 <sup>c</sup>	0.68 ± 0.06 <sup>c</sup>
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

与对照组比较, <sup>a</sup>P<0.05; 与OPD+anti-miR-NC组比较, <sup>b</sup>P<0.05. OPD: 麦冬皂苷D; EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.

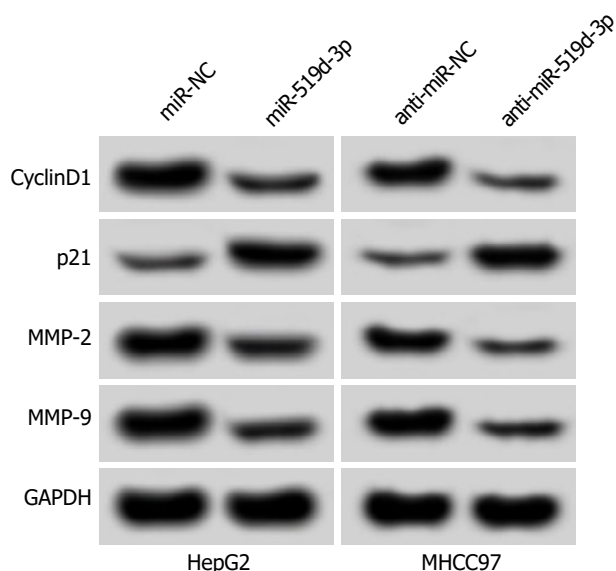


图 4 Western blot检测miR-519d-3p过表达对HCC细胞p21、CyclinD1、MMP-2和MMP-9蛋白表达的影响. CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.

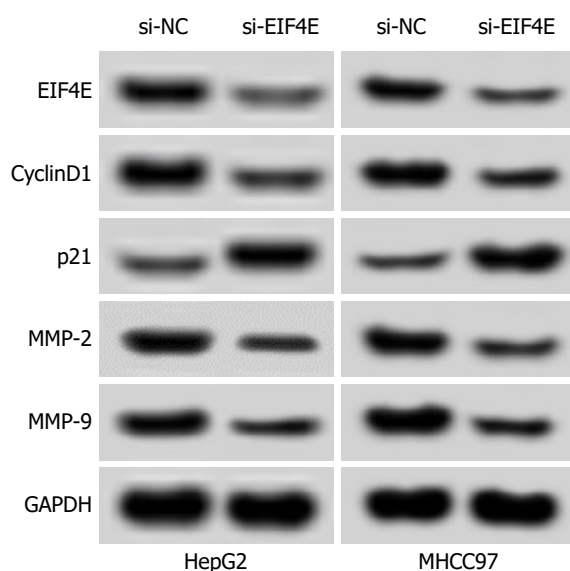


图 5 Western blot检测抑制EIF4E表达对HCC细胞p21、CyclinD1、MMP-2和MMP-9蛋白表达的影响. EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.

制乳腺癌细胞的增殖和迁移, 是乳腺癌治疗的潜在靶

标<sup>[10]</sup>. 但是, miR-519d-3p对HCC细胞生物学行为的影响

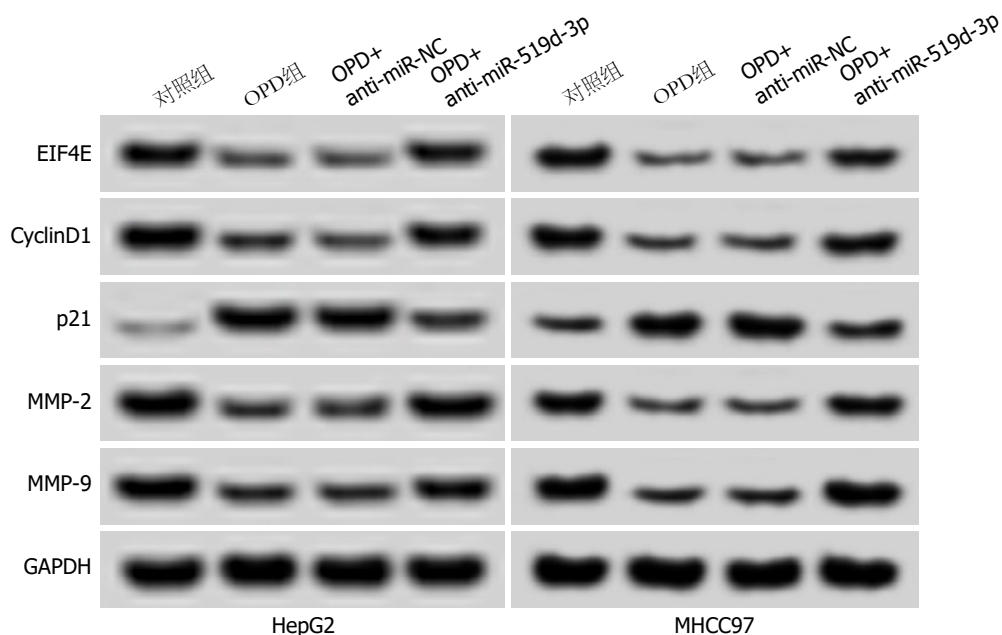


图 6 Western blot检测抑制miR-519d-3p表达对OPD处理的HCC细胞p21、CyclinD1、MMP-2和MMP-9蛋白表达的影响. OPD: 麦冬皂苷D; EIF4E: 真核细胞翻译起始因子4E; CyclinD1: 细胞周期蛋白D1; MMP: 基质金属蛋白酶.

还未知. 本研究显示, 过表达miR-519d-3p可抑制HCC细胞增殖、迁移和侵袭, 提示miR-519d-3p可能是HCC细胞治疗的分子靶点. 此外, OPD可促进HCC细胞中miR-519d-3p的表达, 而抑制miR-519d-3p表达逆转了OPD对HCC细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 提示OPD通过上调细胞中miR-519d-3p表达HCC细胞的增殖、迁移和侵袭.

miRNA通常与靶mRNA的3'端UTR区结合, 抑制mRNA翻译或裂解mRNA, 通过调控基因的表达发挥作用<sup>[19,20]</sup>. 本研究首先通过生物信息学软件发现, EIF4E的3'UTR中含有与miR-519d-3p互补的核苷酸序列, 提示miR-519d-3p可能调控EIF4E表达. 然后通过双荧光素酶报告基因实验证实了miR-519d-3p在HCC细胞中负调控EIF4E表达. 这也与OPD促进HCC细胞miR-519d-3p表达, 而抑制EIF4E表达的结果一致. 此外, 抑制EIF4E表达可抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭, 并下调细胞中CyclinD1、MMP-2和MMP-9蛋白表达, 上调p21蛋白表达进一步提示OPD可能通过上调HCC细胞中miR-519d-3p进而下调EIF4E表达抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭.

综上所述, OPD可抑制HCC细胞增殖、迁移和侵袭, 其作用机制可能与促进细胞miR-519d-3p表达进而下调EIF4E表达有关, 是潜在的HCC治疗药物. 但本研究还存在不足之处, 仅在细胞层面进行了初步探讨, 接下来将通过动物实验进一步验证OPD抑制HCC发生发展的作用及其他可能的作用机制.

## 文章亮点

### 实验背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)易复发和转移, 缺乏有效的治疗药物. 麦冬皂苷D(ophiopogonin D, OPD)是中药麦冬提取物中重要的单体成分, 在乳腺癌、肺癌、黑素瘤等肿瘤中发挥抗癌作用, 但是对HCC的影响还未知. 本研究探讨OPD对HCC细胞增殖、迁移和侵袭的影响及作用机制, 以期HCC治疗药物的研发提供新思路.

### 实验动机

本研究的主题是OPD是否抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭及其是否通过调控miR-519d-3p/真核细胞翻译起始因子4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, EIF4E)轴表达发挥作用, 目的是为了探究OPD是否发挥抗HCC作用及其可能的作用机制.

### 实验目标

本研究的主要目标是探讨OPD是否具有抗HCC作用及作用机制, 通过实验明确了OPD可能通过调控miR-519d-3p/EIF4E抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭, 接下来进一步通过动物模型实验进一步验证OPD的抗HCC作用, 可能为临床HCC治疗药物的研发提供新途径.

### 实验方法

本研究采用四甲基噻唑蓝染色法检测了细胞增殖,

Transwell检测了细胞迁移和侵袭, 实时荧光定量PCR检测了细胞中miR-519d-3p和EIF4E mRNA表达, Western blot检测了细胞周期蛋白D1、p21、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9和EIF4E蛋白表达, 双荧光素酶报告基因实验验证了miR-519d-3p与EIF4E的3'端UTR能否靶向结合。

### 实验结果

本研究达到实验目标. 实验结果表明OPD可抑制HCC细胞增殖、迁移和侵袭, 在一定程度上发挥抗HCC作用, 同时, OPD通过调控上调miR-519d-3p表达, 进而抑制EIF4E表达来抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭。

### 实验结论

本研究首次发现OPD可抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭, 且其作用机制与调控miR-519d-3p/EIF4E轴表达有关. OPD可能具有开发为治疗HCC药物的潜在价值。

### 展望前景

本研究不足之处是还未进行动物相关实验, 仅在细胞层面进行了探讨, 接下来将通过动物实验探讨OPD对HCC小鼠肿瘤生长的影响及其他可能的作用机制. 方法是通过二乙基亚硝胺腹腔注射和CCI4灌胃方法构建小鼠HCC模型, 灌胃OPD, 探究OPD对肿瘤生长的影响, 以及建立接种miR-519d-3p过表达等HCC细胞建立移植瘤裸鼠, 探讨miR-519d-3p过表达对移植瘤裸鼠肿瘤生长的影响。

## 4 参考文献

- 1 李相成, 王宏伟, 李长贤. 肝癌综合治疗的现状与展望. 中华消化外科杂志 2018; 17: 433-436 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.05.004]
- 2 赵立涵, 刘立, 蒋波, 甄根深, 李娜. MicroRNA-144-3p对肝癌细胞增殖、侵袭转移的影响及其机制. 临床和实验医学杂志 2018; 27(0): 41-44
- 3 李晶, 苏薇薇, 王永刚, 彭维, 吴忠, 李沛波. 麦冬多糖提取工艺的优选及降血糖作用研究. 中医药导报 2017; 24: 52-54 [DOI: 10.ssss/j.issn.1672-951X.2017.24.018]
- 4 吴发明, 杨瑞山, 陶玲, 李敏, 高思佳, 包小红, 周娟. 基于药材安全性和有效性的综合评价探讨多效唑在麦冬中的应用. 中国药理学杂志 2017; 1: 24-28
- 5 Tong YN, Yang LY, Yang Y, Song Z, Peng LS, Gao JN, Zeng H, Zou QM, Sun HW, Mao XH. An immunopotentiator, ophiopogonin D, encapsulated in a nanoemulsion as a robust adjuvant to improve vaccine efficacy. *Acta Biomater* 2018; 77: 255-267 [PMID: 30031164 DOI: 10.1016/j.actbio.2018.07.034]
- 6 王佳佳, 卢宗亮, 孔亚, 宋伟, 王贺, 许红霞. 麦冬皂苷D”通过RIP1/MLKL诱导前列腺癌PC3细胞程序性坏死. 第三军医大学

- 7 学报 2017; 39: 201-207 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201609037]
- 8 Zang QQ, Zhang L, Gao N, Huang C. Ophiopogonin D inhibits cell proliferation, causes cell cycle arrest at G2/M, and induces apoptosis in human breast carcinoma MCF-7 cells. *J Integr Med* 2016; 14: 51-59 [PMID: 26778229 DOI: 10.1016/S2095-4964(16)60238-8]
- 9 王明阳, 王光磊, 陈新亮, 张焱, 龙淼. MicroRNA的生物学功能及其与肿瘤诊断和治疗的研究进展. *动物医学进展* 2018; 39: 95-98 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-5038.2018.01.017]
- 10 Li YY, Shao JP, Zhang SP, Xing GQ, Liu HJ. miR-519d-3p Inhibits Cell Proliferation and Invasion of Gastric Cancer by Downregulating B-Cell Lymphoma 6. *Cytogenet Genome Res* 2018; 154: 12-19 [PMID: 29510377 DOI: 10.1159/000487372]
- 11 Li D, Song H, Wu T, Xie D, Hu J, Zhao J, Shen Q, Fang L. MiR-519d-3p suppresses breast cancer cell growth and motility via targeting LIM domain kinase 1. *Mol Cell Biochem* 2018; 444: 169-178 [PMID: 29188531 DOI: 10.1007/s11010-017-3241-4]
- 12 Jiang XM, Yu XN, Huang RZ, Zhu HR, Chen XP, Xiong J, Chen ZY, Huang XX, Shen XZ, Zhu JM. Prognostic significance of eukaryotic initiation factor 4E in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 2309-2317 [PMID: 27601163 DOI: 10.1007/s00432-016-2232-2]
- 13 Ding J, Li Y, Fan H, Xu W, Gao R, Bai S, Zhu Z, Yang W, Gong Y, Yang J, Zhou J. Knockdown of PSMC3IP suppresses the proliferation and xenografted tumorigenesis of hepatocellular carcinoma cell. *J Cell Biochem* 2019; 120: 5449-5458 [PMID: 30362169 DOI: 10.1002/jcb.27824]
- 14 晏晨, 张云东, 王星慧, 骆衡. 川黄柏果实中的化学成分及抗肿瘤活性. *天然产物研究与开发* 2017; 2: 1270-1276 [DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.8.002]
- 15 王远, 王宇光, 马增春, 汤响林, 梁乾德, 谭洪玲, 肖成荣, 赵永红, 高月. 麦冬皂苷D通过降低自噬抑制血管紧张素 II 诱导的心肌肥大. *中国药理学通报* 2016; 32: 1370-1376 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2016.10.009]
- 16 任思嘉, 徐焕华, 李明, 郝斐然, 马增春, 汤响林, 梁乾德, 谭洪玲, 肖成荣, 王宇光, 高月. 麦冬皂苷D对大鼠心肌细胞H9c2的细胞毒性. *中国药理学与毒理学杂志* 2017; 31: 325-331 [DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2017.04.005]
- 17 Lee JH, Kim C, Lee SG, Yang WM, Um JY, Sethi G, Ahn KS. Ophiopogonin D modulates multiple oncogenic signaling pathways, leading to suppression of proliferation and chemosensitization of human lung cancer cells. *Phytomedicine* 2018; 40: 165-175 [PMID: 29496169 DOI: 10.1016/j.phymed.2018.01.002]
- 18 Zhang YY, Meng C, Zhang XM, Yuan CH, Wen MD, Chen Z, Dong DC, Gao YH, Liu C, Zhang Z. Ophiopogonin D attenuates doxorubicin-induced autophagic cell death by relieving mitochondrial damage in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 352: 166-174 [PMID: 25378375 DOI: 10.1124/jpet.114.219261]
- 19 Ye X, Lv H. MicroRNA-519d-3p inhibits cell proliferation and migration by targeting TROAP in colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 2018; 105: 879-886 [PMID: 30021381 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.114]
- 20 朱斌路, 姜红莹. 竞争性内源RNA与心血管疾病发病机制的研究进展. *中华实用儿科临床杂志* 2018; 33: 1033-1036 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.13.018]
- 21 孙雪梅, 郑书贤, 王瑞鸽, 王照岩, 李洪利, 尹崇高, 张宝刚. miR-424通过结合ARK5 mRNA 3' -UTR抑制胶质瘤细胞侵袭. *中国生物化学与分子生物学报* 2017; 5: 104-109

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## GPX3在胃癌中的表达及临床意义

张海平, 李蜀豫

张海平, 李蜀豫, 湖北省中山医院消化内科 湖北省武汉市 430000

李蜀豫, 教授, 主要从事消化道肿瘤防治。

基金项目: 湖北省卫计委面上项目, Nos. WJ2017M151, WJ2017M152.

作者贡献分布: 张海平与李蜀豫共同参与课题的设计、数据分析; 论文写作由张海平完成。

通讯作者: 李蜀豫, 教授, 430000, 湖北省武汉市硚口区中山大道26号, 湖北省中山医院消化内科. [lszsyy@163.com](mailto:lszsyy@163.com)

收稿日期: 2019-04-28

修回日期: 2019-07-02

接受日期: 2019-12-13

在线出版日期: 2019-12-28

### Clinical significance of expression of glutathione peroxidase 3 in gastric cancer

Hai-Ping Zhang, Shu-Yu Li

Hai-Ping Zhang, Shu-Yu Li, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Supported by: General Project of Hubei Provincial Health and Family Planning Commission.

Corresponding author: Shu-Yu Li, Professor, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital of Hubei Province, 26 Zhongshan Road, Qiaokou District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. [lszsyy@163.com](mailto:lszsyy@163.com)

Received: 2019-04-28

Revised: 2019-07-02

Accepted: 2019-12-13

Published online: 2019-12-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Glutathione peroxidase 3 (GPX3) expression is down-regulated in gastric cancer (GC), but the relationship

between GPX3 expression and prognosis in this malignancy is yet unknown.

#### AIM

To explore the expression pattern and prognostic value of GPX3 in GC.

#### METHODS

GPX3 expression was analyzed based on the Oncomine database. The prognostic value of GPX3 in GC patients was investigated using the KM Plotter database. To validate the expression pattern and prognostic value of GPX3, TCGA GC dataset was also analyzed. Finally, the expression pattern and prognostic value of GPX3 was evaluated by tissue microarray and immunohistochemistry in 90 GC patients.

#### RESULTS

Oncomine database analysis showed that GPX3 was significantly down-regulated in GC tissues compared with normal tissues ( $P < 0.05$ ). Data from the KM Plotter database showed that GPX3 low expression was significantly related with overall survival ( $P < 0.05$ ). TCGA dataset analysis also showed that GPX3 low expression was an indicator of better prognosis ( $P < 0.05$ ). Tissue microarray and immunohistochemistry showed that GPX3 was significantly down-regulated in GC tissue ( $P = 0.037$ ). GPX3 expression was related with GC patient overall survival (HR = 0.48, 95%CI: 0.28-0.85,  $P = 0.019$ ), rather than age, gender, and tumor clinical stage.

#### CONCLUSION

GPX3 is downregulated in GC, and GPX3 expression can be used to predict GC patients' prognosis.

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

Key Words: Gastric cancer; GPX3; Oncomine database;

KM Plotter database; TCGA database; Prognosis

Zhang HP, Li SY. Clinical significance of expression of glutathione peroxidase 3 in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(24): 1483-1489

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1483.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1483>

## 摘要

### 背景

谷胱甘肽过氧化物酶3(glutathione peroxidase 3, GPX3)在胃癌(gastric cancer, GC)中低表达,但其表达与GC患者预后联系尚不明确。

### 目的

分析GPX3基因在GC中的表达模式及预后价值。

### 方法

首选,利用Oncomine数据库分析GPX3基因在GC及正常胃黏膜组织中的表达情况;利用KM Plotter数据库分析GPX3的表达对GC患者的预后进行分析。其次,运用TCGA数据集对GPX3的表达模式和预后价值进行验证。最后,通过免疫组织化学法检测含有90例胃腺癌及其癌旁组织的组织芯片对上述结果进一步验证。

### 结果

利用Oncomine数据库分析,发现GPX3基因在GC组中表达显著低于正常胃黏膜组织( $P < 0.05$ )。利用KM Plotter数据库分析,发现GC组织中GPX3低表达与患者总体生存率显著相关( $P < 0.05$ )。利用TCGA数据集对GPX3的表达模式和预后价值进行验证,提示GPX3低表达与患者GC患者总体生存率显著相关( $P < 0.05$ )。通过对90例GC及其癌旁组织的组织芯片研究分析发现,GPX3在癌组织中显著低表达( $P = 0.037$ ),GPX3低表达与患者的年龄、性别、肿瘤临床分期无关,但与GC患者总体生存率显著相关( $HR = 0.48, 95\%CI: 0.28-0.85, P = 0.019$ )。

### 结论

GPX3在GC中呈低表达,且与预后显著相关。

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

关键词: 胃癌; GPX3; Oncomine数据库; KM Plotter数据库; TCGA数据库; 组织芯片; 预后

**核心提要:** 本文通过组织芯片技术证实谷胱甘肽过氧化物酶3(glutathione peroxidase 3, GPX3)在胃癌(gastric cancer, GC)中的表达及其与GC患者的预后联系,GPX3在GC中呈低表达,表达越低,预后越好。

张海平, 李蜀豫. GPX3在胃癌中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2019; 27(24): 1483-1489

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1483.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1483>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是人类常见的恶性肿瘤之一,发病率高、早期诊断率低、预后差<sup>[1]</sup>。据2018年全球癌症统计数据显示,GC死亡率居所有肿瘤中第三位,死亡人数占癌症总死亡人数8.2%<sup>[2]</sup>。GC发病主要集中于亚洲,尤其在部分东南亚国家(如中国、韩国、日本)GC全球发病率最高,在GC的早期筛查及治疗方面,给全球卫生经济带来了沉重的负担。

谷胱甘肽过氧化物酶3(glutathione peroxidase 3, GPX3)是机体抗氧化功能的重要基因,GPX3适度表达对维持机体正常新陈代谢有重要作用。现有证据表明GPX3异常表达与消化道肿瘤的发生关系密切<sup>[3]</sup>。目前关于GPX3基因甲基化导致GPX3表达下降的研究较多<sup>[4]</sup>,但GPX3异常表达与GC患者的临床预后关系尚不明确。目前生物信息学正飞速发展,肿瘤研究处于信息大爆炸时代。国外公共基因芯片和RNA测序数据库(如Oncomine、KM Plotter、TCGA等)收集了大量关于肿瘤基因表达及预后的丰富信息,可供学者挖掘潜在的肿瘤标志物<sup>[5-8]</sup>。本研究中利用国外公共基因芯片和RNA测序数据库分析GPX3在GC中的表达和预后价值,并运用组织芯片技术对上述结果进行证实,为后续GPX3作为GC诊治标志物提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 首先,通过Oncomine数据库中的4个数据集(GSE13861、GSE27342、GSE13911和GSE19826)分析GPX3在GC中的表达;利用KM Plotter数据库分析GPX3在GC患者中的预后,共6个数据集(GSE14210、GSE15459、GSE22377、GSE29272、GSE51105和GSE62254)纳入此研究。其次,利用TCGA数据集对GPX3在GC患者中的表达和预后再次进行验证分析。最后通过组织芯片技术对GPX3在GC中的表达及预后价值进行临床阶段的验证分析。

### 1.2 方法

**1.2.1 Oncomine数据库分析:** Oncomine数据库(<http://www.oncomine.org>)是由美国密歇根大学创建的用于分析基因表达、基因共表达、突变、耐药、预后等的重要肿瘤数据库,目前共收集715个数据集和86733样本<sup>[9]</sup>。本研究中利用该数据库分析GPX3基因在GC组织与正常组织中的在mRNA水平上的表达情况,共4个数据集(GSE13861、GSE27342、GSE13911和GSE19826)纳入此次研究。基因表达差异倍数大于2且P值小于0.05视为

差异具有统计学意义.最后,运用组织芯片技术对GPX3在GC中的表达和预后进行临床验证分析.

1.2.2 KM Plotter数据库分析: KM Plotter数据库(<http://kmpplot.com/analysis/>)是专门用于分析基因表达与肿瘤预后的重要数据库,该数据库可分析10461肿瘤样本中的54675种基因在肿瘤患者中的预后价值<sup>[10]</sup>.截止到目前为止,该数据库包含5143个乳腺癌样本,1618个卵巢癌样本,2437个肺癌样本和1065个GC样本,平均随访周期分别为69、40、49、33 mo.本研究中利用KM Plotter数据库分析GPX3在GC患者中的预后,共6个数据集(GSE14210, GSE15459, GSE22377, GSE29272, GSE51105和GSE62254)纳入此次研究中.根据GPX3表达中位值将GC患者分为低表达组和高表达组,通过计算Log-rank *P*值和HR及95%CI来估算总体生存期.

1.2.3 TCGA数据集验证:为进一步证实GPX3在GC患者中的表达和预后模式,我们通过UALCAN网站(<http://ualcan.path.uab.edu>)对TCGA数据库中GPX3在GC患者中的表达和预后再次进行分析.UALCAN网站包含了TCGA数据库中31种肿瘤的RNA测序数据<sup>[11]</sup>.该网站有助于用户寻找一些潜在的肿瘤标志物,包括诊断标志物、预后标志物和治疗靶点.

1.2.4 组织芯片技术:90对胃腺癌及癌旁组织标本取自上海芯超生物科技有限公司组织库2009-04/2009-11新鲜手术切除标本,全部病例术前均未作化疗或放疗.其中男性62例,女性28例,年龄32-89岁,平均年龄64岁;AJCC第七版临床分期:I期10例,II期24例,III期54例,IV期2例;有淋巴结转移69例,无淋巴结转移21例;远处转移2例,无远处转移78例.随访周期3-75 mo.所有患者均知情同意,本研究经医院伦理委员会审核通过.所有组织标本取出后迅速用10%中性甲醛溶液固定,常规脱水、石蜡包埋备用.

免疫组化染色剂结果判读,抗GPX3单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司,二抗由上海芯超生物科技有限公司提供.组织芯片由上海芯超生物科技有限公司制作.将组织芯片放入烘箱中,温度调至63℃,烘蜡一小时,脱蜡处理后柠檬酸进行抗原修复.滴加一抗,室温孵育,4℃冰箱过夜,经PBS冲洗液冲洗;滴加二抗即用工作液,室温孵育,计时30 min.经DAB、苏木紫复染后,Aperio软件进行扫描.免疫组化评分参考表达阳性率和染色强度两个指标:阳性率≥50%记1分,<50%记0分;阴性染色记0分,轻度染色记1分,中等染色记2,强染色记3分.两项乘积即为该例组织的免疫组化评分,0-1分为低表达组,2-3分为高表达组.免疫组化评分参考文献<sup>[12]</sup>

统计学处理 应用SPSS 21.0统计软件进行数据,计

数资料采用*t*检验,计量资料采用 $\chi^2$ 检验.GPX3表达与GC预后的关系采用Kaplan-Meier模型分析,采用Log-rank检验法.以双侧*P*<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 GPX3在GC中的表达模式 利用Oncomine数据库分析GPX3mRNA的表达,发现GPX3基因在GC组织中的表达显著低于正常胃黏膜组织( $P = 8.83E-10$ ,  $FC = -2.140$ )(图1A).对不同类型GC中GXP3mRNA的表达进行分析,发现GPX3在弥漫型GC( $P = 5.29E-13$ ,  $FC = -3.586$ )、肠型GC( $P = 5.67E-8$ ,  $FC = -3.658$ )的表达均显著低于正常胃黏膜组织(图1B-C).

2.2 GPX3低表达在GC的预后价值 利用KM Plotter数据库分析GPX3的预后价值,发现GPX3低表达与GC患者的预后呈负相关,GPX3表达越低,GC患者总体生存期越长(HR = 2.53, 95%CI: 2.0-3.2)(图2A).进一步分析发现,GPX3表达在弥漫型GC患者(HR = 2.30, 95%CI: 1.44-3.68)和肠型GC患者(HR = 2.85, 95%CI: 2.02-4.00)中均有预后价值(图2B-C),GPX3表达越低,总体生存率越好.此外,GPX3表达在Her2阴性GC患者(HR = 2.57, 95%CI: 1.14-2.17)和Her2阳性GC患者(HR = 2.24, 95%CI: 1.75-2.86)中均有预后价值,GPX3表达越低,总体生存率越好(图3).

2.3 GPX3的表达模式和预后价值在TCGA数据库中的验证 对TCGA数据库中GC患者GPX3的表达和预后模式进行分析发现,GPX3在GC中呈低表达状态,GPX3的低表达提示GC患者总体生存期更长(图4).上述结果提示GPX3的低表达可能正常胃上皮黏膜转变为GC的重要分子生物学事件,GPX3或可作为GC诊治的新靶点.

2.4 GPX3的表达模式和预后价值在组织芯片中的验证 GPX3在GC组织中低表达为55.6%(50/90)、高表达为44.4%(40/90);癌旁组织中GPX3低表达为40%(36/90)、高表达为60%(54/90);GPX3在GC组织中表达较癌旁组织明显降低,差异有统计学意义( $P = 0.037$ ),但与患者的年龄、性别、脉管浸润、肿瘤临床分期无关(表1).生存分析提示GPX3表达与GC患者预后显著相关(HR = 0.48, 95%CI: 0.28-0.85,  $P = 0.019$ )(图5).

## 3 讨论

GC作为全球最常见的消化道恶性肿瘤之一,尽管药物治疗在不断改进,然而GC总体生存期仍不容乐观.因此寻找GC发生、发展的关键分子或靶点,有助于GC早期诊断和GC的新靶向治疗方案具有重要的理论和临床意义.

GPX3在人体清除过氧化氢及脂质过氧化物中起重

表 1 GPX3在胃癌中的表达与胃癌患者临床病理联系

	GPX3低表达	GPX3高表达	$\chi^2$ 值	P值
年龄				
≥60岁	33	22	1.131	0.287
<60岁	17	18		
性别				
男	36	26	0.476	0.508
女	14	14		
脉管浸润				
有	11	13	1.253	0.263
无	39	27		
T分期				
T1+T2	11	4	2.304	0.129
T3+T4	39	36		
N分期				
NO	14	6	2.173	0.14
N1+N2+N3	36	34		
M分期				
M0	49	39	0.025	0.873
M1	1	1		
TNM分期				
I + II	21	13	0.853	0.396
III+IV	29	27		

GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

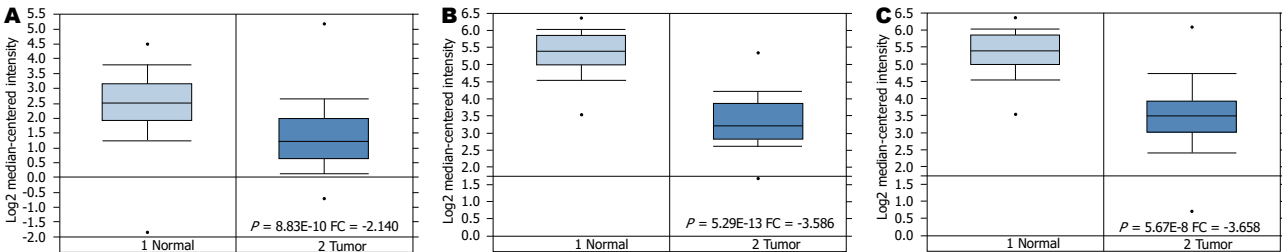


图 1 GPX3在胃癌中的表达. A: GPX3mRNA在胃癌与正常胃黏膜组织中的表达; B: GPX3mRNA在弥漫型胃癌与正常胃黏膜组织中的表达; C: GPX3mRNA在肠型胃癌与正常胃黏膜组织中的表达. FC: 差异表达倍数; GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

要作用, 是人体维持稳态的重要过氧化物分解酶. 越来越多的证据表明GPX3异常表达是多种恶性肿瘤发生发展的重要因素. 现有研究表明, GPX3异常表达与消化道肿瘤<sup>[3]</sup>、前列腺癌<sup>[13]</sup>、卵巢癌<sup>[14]</sup>、子宫内膜癌<sup>[15]</sup>、甲状腺癌<sup>[16]</sup>、乳腺癌<sup>[17]</sup>、肺癌<sup>[18]</sup>密切相关, 且GPX3表达异常与前列腺癌<sup>[19]</sup>、卵巢癌<sup>[14]</sup>、甲状腺癌<sup>[16]</sup>、肺癌<sup>[18]</sup>、膀胱癌<sup>[20]</sup>、口咽癌<sup>[21]</sup>、肝癌<sup>[22]</sup>预后显著相关. 但GPX3的异常表达与GC患者的临床预后关系尚不明确.

本研究为探索GPX3基因作为GC诊治标志物的价值, 利用数据挖掘的方法分析了GPX3在GC患者中的表达模式和预后价值. 我们发现GPX3在GC中呈低表达状态, 且在弥漫型和肠型GC中均呈现出低表达状态. 进一步分析GPX3作为GC预后标志物的价值, 我们发现

GPX3对不同亚型GC患者(Luraen亚型、Her2亚型)的预后均有一定的指导意义. 组织芯片技术是近年来较为成熟技术并广泛运用于肿瘤标志物的研究. 我们通过组织芯片技术证实GPX3低表达与GC患者预后显著相关, 但GPX3与GC患者的年龄、性别、肿瘤分期、淋巴结转移、脉管浸润、远处转移等无明显相关性. 鉴于本研究中样本数量偏小, GPX3表达与GC患者的临床病理预后需进一步去证实.

与抑癌基因的预后模式相略有不同, 本研究提示GPX3表达越低, 预后越好. 关于GPX3参与GC进展的机制尚有待于进一步去挖掘. 部分研究还提示GPX3可通过诱导氧化应激是使癌细胞细胞周期停滞在G2/M期<sup>[23]</sup>. 另有证据提示GPX3可通过FAK/AKT信号通路调控癌



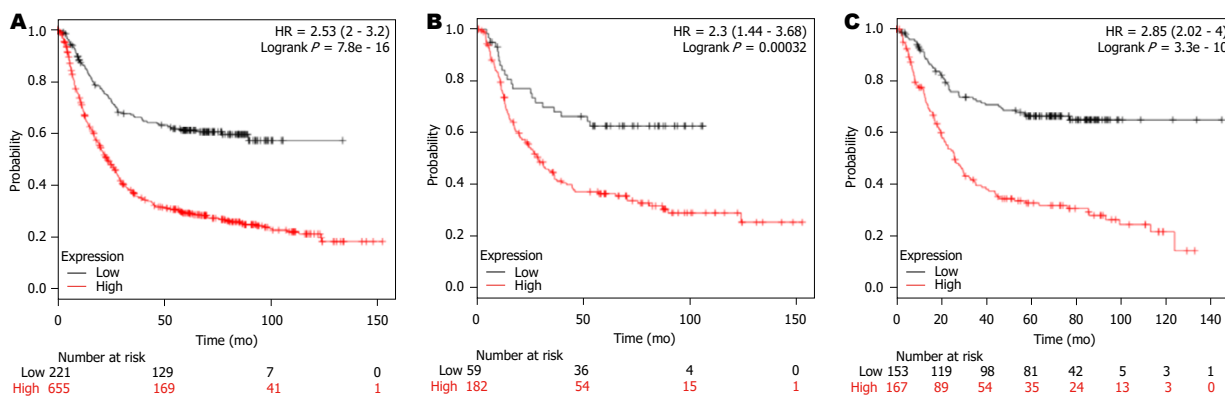


图 2 GPX3在不同组织类型的胃癌患者的预后价值, GPX3表达越低表达越高, 总体生存率越高. A: GPX3低表达在所有胃癌患者中的预后价值; B: GPX3低表达在弥漫型胃癌中的预后价值; C: GPX3低表达在肠型胃癌中的预后价值. GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

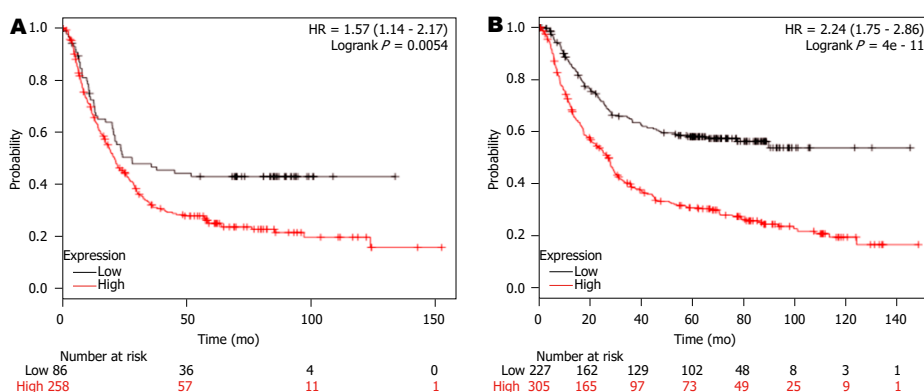


图 3 GPX3在不同Her2状态下的胃癌患者的预后价值, GPX3表达越低表达越高, 总体生存率越高. A: GPX3低表达在Her2阳性胃癌患者中的预后模式; B: GPX3低表达在Her2阴性胃癌中的预后模式. GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

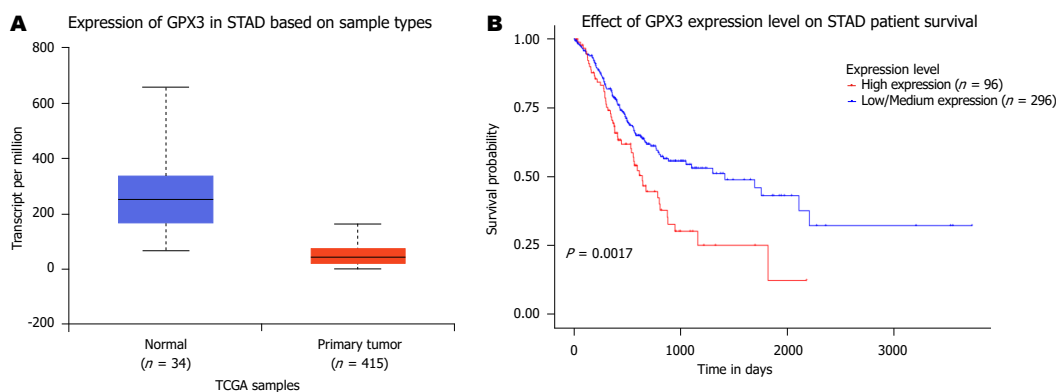


图 4 GPX3的表达和预后模式在TCGA数据库中的验证. A: GPX3在胃癌患者中呈低表达状态; B: GPX3表达越低, 总体生存率越高. GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

细胞的侵袭迁移<sup>[24]</sup>, 并影响顺铂类药物的化疗疗效<sup>[25]</sup>. 上述结果表明GPX3的表达变化可能正常胃上皮黏膜转变为GC的重要分子生物学事件, GPX3或可作为GC诊治的新靶点.

综上所述, GC组织中GPX3低表达与GC患者的预后显著相关. 结合目前已有的研究结果. 我们推测GPX3在GC的发生发展中发挥了重要作用, 有望成为GC诊治

的新靶点. 关于GPX3在GC疾病发展中的具体作用机制, 尚需要更多的实验来探索证明.

### 文章亮点

### 研究背景

目前关于谷胱甘肽过氧化物酶3(glutathione peroxidase

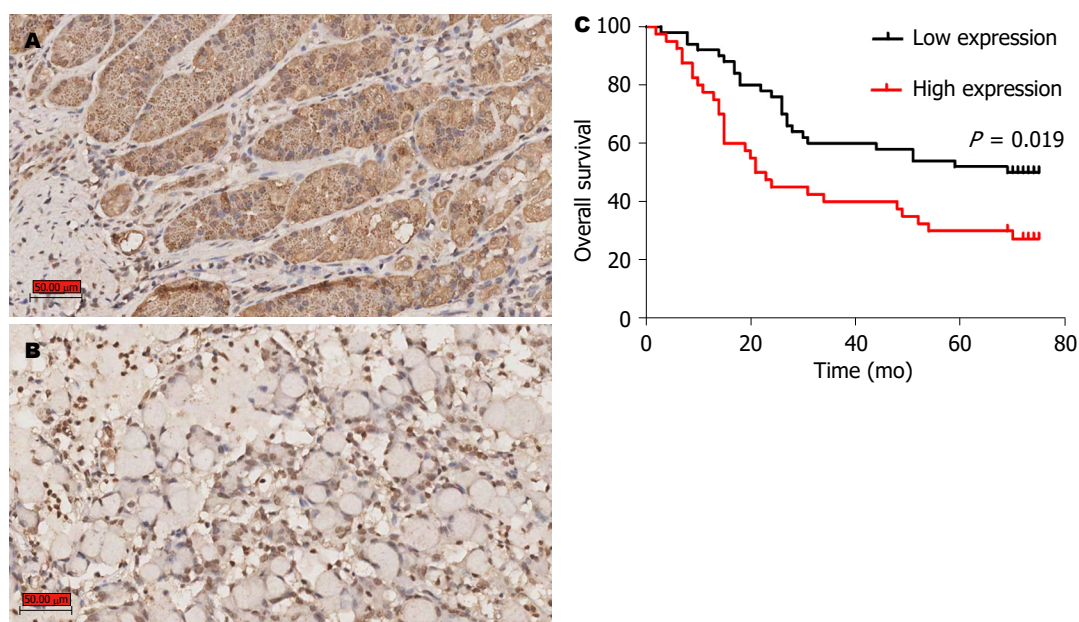


图 5 GPX3 在胃癌中的表达及预后. A: 免疫组化提示GPX3在胃癌旁组织中呈高表达( $\times 200$ ); B: 免疫组化提示GPX3在胃癌组织中呈低表达( $\times 200$ ); C: GPX3表达与胃癌患者预后显著相关, GPX3表达越低, 预后越好. GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

3, GPX3在胃癌(gastric cancer, GC)中的研究主要集中在GPX3基因甲基化状态, GPX3在GC中程高度甲基化导致GPX3表达下降, 但GPX3表达与GC患者预后的联系尚不明确.

#### 研究动机

明确GPX3在GC中的表达及预后模式, 寻找GC早诊早治的新靶点.

#### 研究目的

本研究旨在分析GPX3在GC中的表达与GC患者预后的联系, 为GC患者的诊断、预后治疗策略提供佐证.

#### 研究方法

本研究中运用大量芯片数据从GPX3的表达、预后两方面同时进行科学分析, 并通过组织芯片技术对芯片数据进行验证.

#### 研究结果

GPX3在GC组织中表达较癌旁组织明显降低, 但与患者的年龄、性别、脉管浸润、肿瘤临床分期无关, 生存分析提示GPX3表达与GC患者预后显著相关.

#### 研究结论

我们分析了GPX3在GC中的表达及预后模式, GC组织中GPX3低表达与GC患者的预后显著相关. GPX3的表达变化可能正常胃上皮黏膜转变为GC的重要分子生物学事件, GPX3或可作为GC诊治的新靶点.

#### 研究展望

GPX3在GC的发生发展中发挥了重要作用, 有望成为GC诊治的新靶点. 关于GPX3在GC疾病发展中的具体作用机制, 尚需要更多的实验来探索证明.

#### 4 参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 2 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144: 1941-1953 [PMID: 30350310 DOI: 10.1002/ijc.31937]
- 3 沈磊, 贺远龙, 张巍巍, 耿长新. GPX3表达与消化系统肿瘤关系的研究进展. *临床与实验病理学杂志* 2014; 30: 670-672 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2014.06.020]
- 4 范红云, 李超, 褚茜茜, 段志英, 韩双双, 于卫芳. 谷胱甘肽过氧化物酶3甲基化及蛋白表达在胃癌中的临床意义. *中国老年医学杂志* 2016; 36: 5634-5636 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.22.064]
- 5 Rudy J, Valafar F. Empirical comparison of cross-platform normalization methods for gene expression data. *BMC Bioinformatics* 2011; 12: 467 [PMID: 22151536 DOI: 10.1186/1471-2105-12-467]
- 6 Grace JO, Malik A, Reichman H, Munitz A, Barski A, Fulkerson PC. Reuse of public, genome-wide, murine eosinophil expression data for hypotheses development. *J Leukoc Biol* 2018; 104: 185-193 [PMID: 29758095 DOI: 10.1002/JLB.1MA1117-444R]
- 7 Nitsche BM, Ram AF, Meyer V. The use of open source bioinformatics tools to dissect transcriptomic data. *Methods Mol Biol* 2012; 835: 311-331 [PMID: 22183662 DOI: 10.1007/978-1-61779-501-5\_19]
- 8 Pepe MS, Feng Z. Improving biomarker identification with better designs and reporting. *Clin Chem* 2011; 57: 1093-1095

- [PMID: 21666069 DOI: 10.1373/clinchem.2011.164657]
- 9 Rhodes DR, Kalyana-Sundaram S, Mahavisno V, Varambally R, Yu J, Briggs BB, Barrette TR, Anstet MJ, Kincead-Beal C, Kulkarni P, Varambally S, Ghosh D, Chinnaiyan AM. Oncomine 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles. *Neoplasia* 2007; 9: 166-180 [PMID: 17356713 DOI: 10.1593/neo.07112]
  - 10 Szász AM, Lánckzy A, Nagy Á, Förster S, Hark K, Green JE, Boussioutas A, Busuttill R, Szabó A, Gyórfy B. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1,065 patients. *Oncotarget* 2016; 7: 49322-49333 [PMID: 27384994 DOI: 10.18632/oncotarget.10337]
  - 11 Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, Creighton CJ, Ponce-Rodriguez I, Chakravarthi BVSK, Varambally S. UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia* 2017; 19: 649-658 [PMID: 28732212 DOI: 10.1016/j.neo.2017.05.002]
  - 12 Hu D, Ansari D, Zhou Q, Sasor A, Said Hilmersson K, Andersson R. Low P4HA2 and high PRTN3 expression predicts poor survival in patients with pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 246-251 [PMID: 30880498 DOI: 10.1080/00365521.2019.1574360]
  - 13 Yu YP, Yu G, Tseng G, Ciepły K, Nelson J, Defrances M, Zarnegar R, Michalopoulos G, Luo JH. Glutathione peroxidase 3, deleted or methylated in prostate cancer, suppresses prostate cancer growth and metastasis. *Cancer Res* 2007; 67: 8043-8050 [PMID: 17804715 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0648]
  - 14 Worley BL, Kim YS, Mardini J, Zaman R, Leon KE, Vallur PG, Nduwumwami A, Warrick JI, Timmins PF, Kesterson JP, Phaëton R, Lee NY, Walter V, Endres L, Mythreya K, Aird KM, Hempel N. GPx3 supports ovarian cancer progression by manipulating the extracellular redox environment. *Redox Biol* 2018 [PMID: 30509602 DOI: 10.1016/j.redox.2018.11.009]
  - 15 Falck E, Karlsson S, Carlsson J, Helenius G, Karlsson M, Klinga-Levan K. Loss of glutathione peroxidase 3 expression is correlated with epigenetic mechanisms in endometrial adenocarcinoma. *Cancer Cell Int* 2010; 10: 46 [PMID: 21106063 DOI: 10.1186/1475-2867-10-46]
  - 16 Zhao H, Li J, Li X, Han C, Zhang Y, Zheng L, Guo M. Silencing GPX3 Expression Promotes Tumor Metastasis in Human Thyroid Cancer. *Curr Protein Pept Sci* 2015; 16: 316-321 [PMID: 25929866]
  - 17 Mohamed MM, Sabet S, Peng DF, Nouh MA, El-Shinawi M, El-Rifai W. Promoter hypermethylation and suppression of glutathione peroxidase 3 are associated with inflammatory breast carcinogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 787195 [PMID: 24790704 DOI: 10.1155/2014/787195]
  - 18 Liu K, Jin M, Xiao L, Liu H, Wei S. Distinct prognostic values of mRNA expression of glutathione peroxidases in non-small cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 2997-3005 [PMID: 30214294 DOI: 10.2147/CMAR.S163432]
  - 19 Gerstenberger JP, Bauer SR, Van Blarigan EL, Sosa E, Song X, Witte JS, Carroll PR, Chan JM. Selenoprotein and antioxidant genes and the risk of high-grade prostate cancer and prostate cancer recurrence. *Prostate* 2015; 75: 60-69 [PMID: 25284284 DOI: 10.1002/pros.22892]
  - 20 Yang ZL, Yang L, Zou Q, Yuan Y, Li J, Liang L, Zeng G, Chen S. Positive ALDH1A3 and negative GPX3 expressions are biomarkers for poor prognosis of gallbladder cancer. *Dis Markers* 2013; 35: 163-172 [PMID: 24167362 DOI: 10.1155/2013/187043]
  - 21 Zhang X, Zheng Z, Yingji S, Kim H, Jin R, Renshu L, Lee DY, Roh MR, Yang S. Downregulation of glutathione peroxidase 3 is associated with lymph node metastasis and prognosis in cervical cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 2587-2592 [PMID: 24788695 DOI: 10.3892/or.2014.3152]
  - 22 Qi X, Ng KT, Lian QZ, Liu XB, Li CX, Geng W, Ling CC, Ma YY, Yeung WH, Tu WW, Fan ST, Lo CM, Man K. Clinical significance and therapeutic value of glutathione peroxidase 3 (GPx3) in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5: 11103-11120 [PMID: 25333265 DOI: 10.18632/oncotarget.2549]
  - 23 An BC, Choi YD, Oh IJ, Kim JH, Park JI, Lee SW. GPx3-mediated redox signaling arrests the cell cycle and acts as a tumor suppressor in lung cancer cell lines. *PLoS One* 2018; 13: e0204170 [PMID: 30260967 DOI: 10.1371/journal.pone.0204170]
  - 24 朱雄杰. GPX3通过FAK/AKT信号通路调控抑制食管鳞癌细胞的侵袭迁移. *南方医科大学* 2018; 1-72
  - 25 吴文娟, 王琪, 张玮, 李力. 卵巢上皮性癌铂类耐药患者血清中耐药相关的差异表达蛋白质的筛选及其临床价值. *中华妇产科杂志* 2016; 51: 515-523 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.07.007]

编辑: 马亚娟 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》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.

# CCNA2基因在肝细胞癌中的表达、信号通路和预后关系 生物信息分析及验证

杨结, 刘树业, 刘运德

杨结, 刘树业, 天津医科大学三中心临床学院检验科, 天津市肝胆疾病研究所, 天津市人工细胞重点实验室, 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

刘运德, 天津医科大学医学检验学院 天津市 300170

杨结, 中级检验技师, 主要从事肝癌临床检验研究.

**作者贡献分布:** 此论文由刘运德与杨结设计; 研究由杨结与刘树业合作完成; 生物信息学数据分析由杨结和刘运德完成; 论文撰写由杨结和刘运德完成.

**通讯作者:** 刘运德, 教授, 主任医师, 300170, 天津市气象台路22号, 天津医科大学医学检验学院. [yundeliu@126.com](mailto:yundeliu@126.com)  
电话: 022-84112153

收稿日期: 2019-10-31  
修回日期: 2019-12-10  
接受日期: 2019-12-20  
在线出版日期: 2019-12-28

## Integrated bioinformatics analysis of expression, related signal pathways, and prognostic significance of CCNA2 in hepatocellular carcinoma

Jie Yang, Shu-Ye Liu, Yun-De Liu

Jie Yang, Shu-Ye Liu, Clinical Laboratory, Tianjin Third Central Hospital Affiliated To Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China

Yun-De Liu, School of Medical Laboratory, Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Yun-De Liu, Professor, School of Medical Laboratory, Tianjin Medical University, No. 22, Qixiangtai Road, Tianjin 300170, China. [yundeliu@126.com](mailto:yundeliu@126.com)

Received: 2019-10-31

Revised: 2019-12-10  
Accepted: 2019-12-20  
Published online: 2019-12-28

### Abstract BACKGROUND

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most diagnosed malignant carcinomas of the digestive system with a poor prognosis. In this study, the expression of CCNA2 gene expression in HCC was investigated by bioinformatics analysis and the feasibility of CCNA2 gene as a molecular marker for prognosis in HCC was assessed. The results of bioinformatics analysis were verified by immunohistochemistry assay.

### AIM

To investigate the expression of CCNA2 in HCC, related signal pathways, and its relationship with prognosis.

### METHODS

The expression levels of CCNA2 mRNA in HCC and paracancerous tissues were compared based on the TCCA database. CCNA2 protein interaction network was constructed based on the String database, and the related protein function and KEGG signal pathways were enriched. According to the expression level of CCNA2, the patients were divided into high and low expression groups, and the difference in overall survival (OS) and disease free survival (DFS) was compared between the two groups. The relationship between the expression of CCNA2 protein analyzed by immunohistochemistry and the clinicopathological features of 72 patients with HCC who underwent surgical treatment was analyzed.

### RESULTS

The expression level of CCNA2 mRNA was significantly

higher in HCC than in normal liver tissues. There are ten proteins that have a close interaction with *CCNA2* protein, with edge = 50, and the regional clustering index is 0.931. The interaction network of the ten proteins that have a close interaction with *CCNA2* protein was significantly enriched ( $P < 0.05$ ). The expression of *TOP2* mRNA was positively correlated with *CCNA2* expression ( $r = 0.85, P < 0.05$ ), while *CCL14* expression was negatively correlated with *CCNA2* expression ( $r = -0.54, P < 0.05$ ). *CCNA2* gene related signaling pathways are mainly enriched in cell cycle, viral carcinogenesis, hepatitis B, p53 signaling pathway, and PI3K-Akt signaling pathway. The prognosis analysis indicated that the OS (HR = 1.7,  $P = 0.0037$ ) and DFS rates were significantly lower in the high expression group than in the low expression group (HR = 1.6,  $P = 0.0037$ ). Immunohistochemistry showed that the high expression rate of *CCNA2* in HCC was 34.7% (25/72). High expression of *CCNA2* protein was significantly associated with tumor diameter ( $P < 0.05$ ), DC infiltration ( $P < 0.05$ ), and recurrence/metastasis 2 years after operation ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

*CCNA2* gene is up-regulated in HCC, which can be used as a molecular marker for poor prognosis in HCC.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; TCGA database; *CCNA2* gene; Signal pathway; Prognosis

Yang J, Liu SY, Liu YD. Integrated bioinformatics analysis of expression, related signaling pathways, and prognostic significance of *CCNA2* in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(24): 1490-1501  
 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1490.htm>  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1490>

### 摘要

#### 背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是消化系统常见恶性肿瘤,预后较差.本文拟采用生物信息学方法探讨*CCNA2*基因在HCC中的表达情况,及其作为HCC患者预后分子标志物的可行性.同时,采用免疫组织化学法对*CCNA2*生物信息分析结果进行验证.

#### 目的

探讨*CCNA2*在HCC中的表达,相关信号通路及与患者预后关系.

#### 方法

应用生物信息分析工具比对TCGA数据库中*CCNA2*基因mRNA在HCC组织和癌旁组织中表达水平;在STRING数据库中构建*CCNA2*蛋白-蛋白相互作用网

络,并对相关蛋白功能和KEGG信号通路进行富集.根据*CCNA2*表达水平分为高低表达组,比较*CCNA2*高低组患者总生存(overall survival, OS)和无疾病进展生存(disease free survival, DFS)是否不同.回顾性分析72例手术治疗的HCC患者,采用免疫组织化学法检测患者癌组织中*CCNA2*蛋白表达水平与患者临床病理特征的关系,对生物信息分析结果进行验证.

### 结果

在HCC中,*CCNA2*中mRNA表达水平明显高于癌旁正常肝组织;与*CCNA2*蛋白相互作用较为紧密的蛋白10个,蛋白间相互作用关系edge = 50,区域聚类指数为0.931,与*CCNA2*蛋白相互作用较为紧密的10蛋白相互作用网络富集显著( $P < 0.05$ );*TOP2*基因mRNA与*CCNA2*正向相关表达( $r = 0.85, P < 0.05$ ),而*CCL14*基因与*CCNA2*负相关表达( $r = -0.54, P < 0.05$ ).*CCNA2*基因相关信号通路主要富集于细胞周期、病毒致癌、乙型肝炎、p53信号通路和PI3K-Akt信号通路等.预后分析提示*CCNA2*基因mRNA高表达患者OS(HR = 1.7,  $P = 0.0037$ )和DFS低于低表达组(HR = 1.6,  $P = 0.0037$ ).免疫组化显示*CCNA2*蛋白在HCC患者癌组织中的高表达率为34.7%(25/72).*CCNA2*蛋白高表达与HCC患者肿瘤直径( $P < 0.05$ )、DC浸润( $P < 0.05$ )、术后2年复发/转移( $P < 0.05$ )有关.

### 结论

*CCNA2*基因在HCC患者癌组织中表达水平上调,并可作为HCC预后不良的分子标记物.

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

关键词: 肝细胞癌; TCGA数据库; *CCNA2*基因; 信号通路; 预后

**核心提要:** *CCNA2*基因在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者癌组织中表达水平显著高于癌旁正常组织,*CCNA2*蛋白高表达与HCC患者肿瘤直径( $P < 0.05$ )、DC浸润( $P < 0.05$ )、术后2年复发/转移( $P < 0.05$ )和预后不良有关.*CCNA2*高表达可作为HCC预后不良的分子标志物.

杨结, 刘树业, 刘运德. *CCNA2*基因在肝细胞癌中的表达、信号通路和预后关系生物信息分析及验证. *世界华人消化杂志* 2019; 27(24): 1490-1501  
 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1490.htm>  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1490>

### 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌<sup>[1]</sup>. HCC在欧美等发达国家高加索人种中发病

率较低,但在东南亚,尤其是我国发病率较高<sup>[2]</sup>。虽然年轻人甚至儿童肝癌临床中偶尔可见,但HCC主要影响50岁以上的男性。肝也是胆管癌(肝内胆管癌)的主要部位,胆管癌相对少见,占有原发性肝癌的10%-20%。目前HCC的危险因素较为明确,包括:乙肝、丙肝病毒感染,肝硬化、黄曲霉毒素暴露和先天性代谢异常如 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶缺乏症等<sup>[3-6]</sup>。HCC的一个共同的特点是肝纤维化和炎症的存在,低分化的肿瘤表现出明显的多形性,巨细胞与正常肝细胞几乎没有相似之处。

已有研究显示*CCNA2*基因在多种肿瘤中呈现高表达<sup>[7,8]</sup>,而*CCNA2*在HCC的研究未见报道。本研究首先采用生物信息学分析*CCNA2*在HCC中的表达及相关信号通路。同时,采用免疫组织化学法检测72例HCC患者癌组织中*CCNA2*的表达及其与HCC患者预后的关系对生物信息分析结果进行验证。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 *CCNA2*表达水平分析:检索TCGA数据库,对比各组织及实体肿瘤组织中*CCNA2*基因的表达水平。检索分析条件为“肝细胞癌”,“肝癌”,“*CCNA2*”,物种为人类。同时比较*CCNA2*基因在HCC患者癌组织和癌旁组织中是否存在差异。存在差异表达的条件为*CCNA2*基因mRNA上调或下调表达超过2倍( $|\text{Log}_2\text{FC}|>1$ ),且 $P<0.05$ <sup>[9]</sup>。

1.1.2 *CCNA2*蛋白-蛋白相互作用网络:应用STRING数据库构建*CCNA2*蛋白相互作用的蛋白-蛋白网络,*CCNA2*蛋白-蛋白相互作用网络构建条件为置信度大于0.7,相互作用来源为共表达、基因功能和比邻关系<sup>[10]</sup>。

1.1.3 *CCNA2*基因共表达及生存分析:在TCGA数据库中,依据与*CCNA2*基因共表达关系,对与*CCNA2*基因存在相关性的基因进行聚类。同时选取正相关和负相关表达最为明显的2个基因进行分析,计算spearman相关系数;根据*CCNA2*基因mRNA在HCC患者癌组织中表达的中位数,分为高低表达组,绘制生存分析曲线,并进行Log-rank检验比较高低表达组患者总生存(overall survival, OS)和无疾病进展生存(disease free survival, DFS)是否存在差异。

1.2 方法 免疫组化检测*CCNA2*蛋白表达验证生物信息结果:同时回顾性分析我院收治手术之类的HCC患者72例,采用免疫组织化学法检测肿瘤组织中*CCNA2*蛋白表达水平,分析比较*CCNA2*蛋白表达水平与患者临床病理特征的关系。免疫组织化学检测*CCNA2*蛋白表达按试剂盒操作说明进行。*CCNA2*蛋白表达高低表达标注:在显微镜下随机选取3个高倍视野(SP $\times$ 400)下进行

观察。染色强度评分:不着色(0分)、浅黄(1分)、棕黄(2分)、棕褐色(3分);阳性细胞比例评分:阳性<10%(0分);阳性10到25%(1分);阳性26-50%(2分);阳性51-75%(3分)及阳性>75%(4分)。总体评分值=阳性细胞比例评分 $\times$ 染色强度评分;最终评判:<6分为低表达, $\geq$ 6分为高表达。

**统计学处理** Stata 12.0软件进行分析,计量资料应用Mean $\pm$ SD表示,*t*检验;计数资料采用*n*表示, $\chi^2$ 检验,*CCNA2*基因高低表达组生存期采用Log-rank检验, $P<0.05$ 为存在统计学差异。

## 2 结果

2.1 *CCNA2*基因表达 在正常组织中*CCNA2*中mRNA在食管组织、睾丸组织和脾脏中表达最高,而在肝脏、胰腺和骨骼肌中表达最低(图1A)。在肿瘤组织中,睾丸癌、HCC和宫颈癌中表达水平相对较高,而甲状腺癌、前列腺癌和肾癌表达水平较低(图1B)。在HCC中,*CCNA2*中mRNA表达水平明显高于癌旁正常肝组织(图1C)。

2.2 *CCNA2*蛋白-蛋白相互作用网络 通过STRING数据库,构建*CCNA2*蛋白-蛋白相互作用网,与*CCNA2*蛋白相互作用较为紧密的蛋白10个,蛋白间相互作用关系edge = 50,区域聚类指数为0.931,与*CCNA2*蛋白相互作用较为紧密的10蛋白相互作用网络富集显著( $P<0.05$ )(图2)。

2.3 *CCNA2*基因共表达分析 对与*CCNA2*基因正负相关表达的基因进行了聚类分析(图3),*TOP2*基因mRNA与*CCNA2*正向相关表达( $r = 0.85, P<0.05$ )(图4A)。而*CCL14*基因与*CCNA2*负相关表达( $r = -0.54, P<0.05$ )最为显著<sup>[11]</sup>(图4B)。

2.4 功能富集 *CCNA2*生物学过程主要富集于核分裂、染色体分离、有丝分裂细胞周期过程等(图5);细胞成分主要富集于凝聚染色体、染色体、着丝粒区和微管细胞骨架等(图6)。而分子功能分别主要富集于APT酶活性、DNA拓扑异构酶II型(DNA水解酶)活性和DNA拓扑异构酶活性等(图7)。

2.5 KEGG信号通路 *CCNA2*基因相关信号通路主要富集于细胞周期、病毒致癌、乙型肝炎、p53信号通路和PI3K-Akt信号通路等(图8,表1)。

2.6 生存分析 依据*CCNA2*基因mRNA在HCC患者癌组织中表达的中位数分为高低表达组,预后分析提示*CCNA2*基因mRNA高表达患者OS(HR = 1.7,  $P = 0.0037$ )(图9A)和DFS低于低表达组(HR = 1.6,  $P = 0.0037$ )(图9B)。

2.7 免疫组化*CCNA2*蛋白表达情况与HCC患者临床病理特征关系 免疫组化显示*CCNA2*蛋白主要表达于HCC细胞核,呈现棕褐色颗粒(图10)。*CCNA2*蛋白在HCC患者癌组织中的高表达率为34.7%(25/72)。*CCNA2*蛋白高表达与HCC患者肿瘤直径( $P<0.05$ )、DC浸润( $P<0.05$ )和术

表 1 *CCNA2*及相关基因KEGG信号通路

信号通路	基因数	<i>P</i> 值	基因比例
细胞周期	11	4.98E-23	0.089431
病毒致癌	8	2.79E-13	0.043716
乙型肝炎	6	1.23E-09	0.042254
细胞衰老	6	1.60E-09	0.038462
p53信号通路	5	2.79E-09	0.073529
小细胞肺癌	5	9.92E-09	0.054348
人乳头瘤病毒感染	6	5.81E-08	0.018927
库欣综合征	5	8.74E-08	0.03268
EB病毒感染	5	2.47E-07	0.025773
慢性粒细胞白血病	4	4.09E-07	0.052632
HTLV-I感染	5	6.96E-07	0.02
孕酮介导的卵母细胞成熟	4	7.74E-07	0.042553
卵母细胞减数分裂	4	1.62E-06	0.034483
PI3K-Akt信号通路	5	2.56E-06	0.014368

表 2 *CCNA2*蛋白表达与肝细胞癌患者临床病理特征关系

特征	<i>n</i> = 72	<i>CCNA2</i> 蛋白		$\chi^2$	<i>P</i> 值
		高表达( <i>n</i> = 25)	低表达( <i>n</i> = 47)		
性别				0.94	0.33
男性	66	24	42		
女性	6	1	5		
年龄(岁)				0.12	0.73
≤60	50	18	32		
>60	22	7	15		
肿瘤大小(cm)				5.18	0.02
≤5	24	4	20		
>5	48	21	27		
分化程度				1.00	0.32
高中分化	54	17	37		
低分化	18	8	10		
DC浸润				4.23	0.03
少量	35	8	27		
大量	37	17	20		
AFP(μg/L)				0.88	0.35
≤400	40	12	28		
>400	32	13	19		
癌栓				1.43	0.23
有	7	1	6		
无	65	24	41		
包膜完整				2.32	0.12
是	29	8	21		
否	43	17	26		
术后2年复发/转移				5.04	0.02
是	25	13	12		
否	47	12	35		

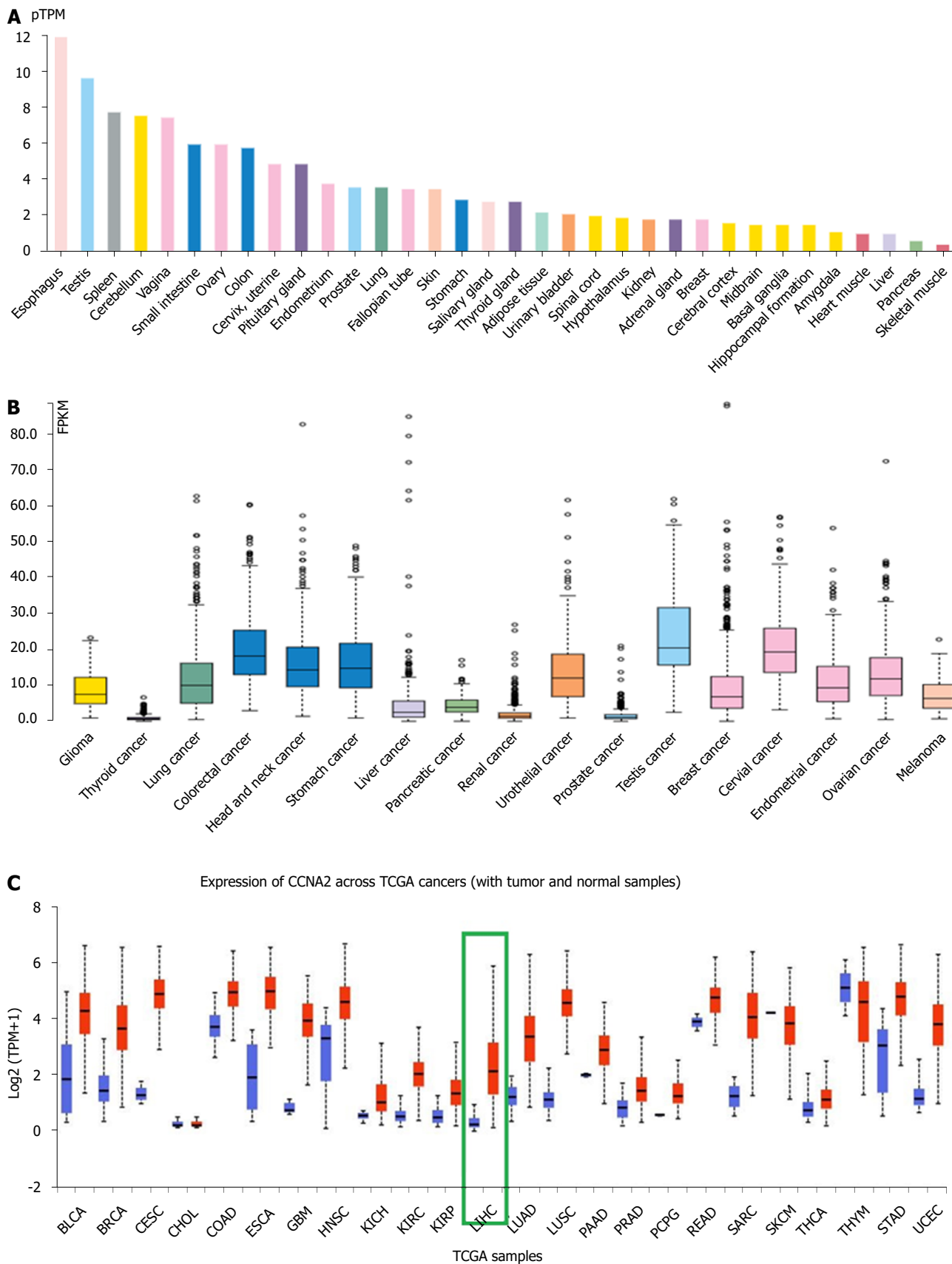


图 1 *CCNA2*基因在正常组织和不同肿瘤组织中的表达。A: *CCNA2*蛋白正常组织中的表达情况; B: *CCNA2*基因mRNA在各种肿瘤组织中的表达情况; C: *CCNA2*基因mRNA在肝细胞癌和正常肝组织中的表达对比。



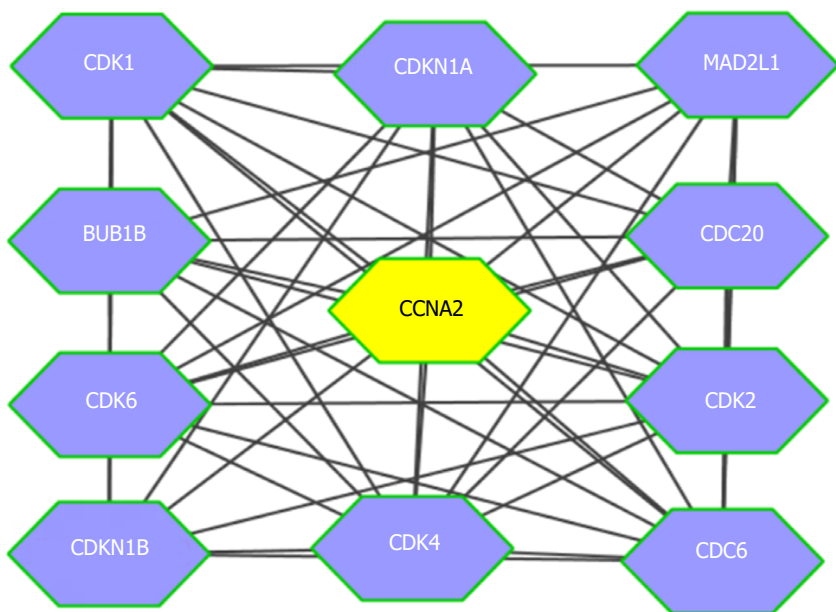
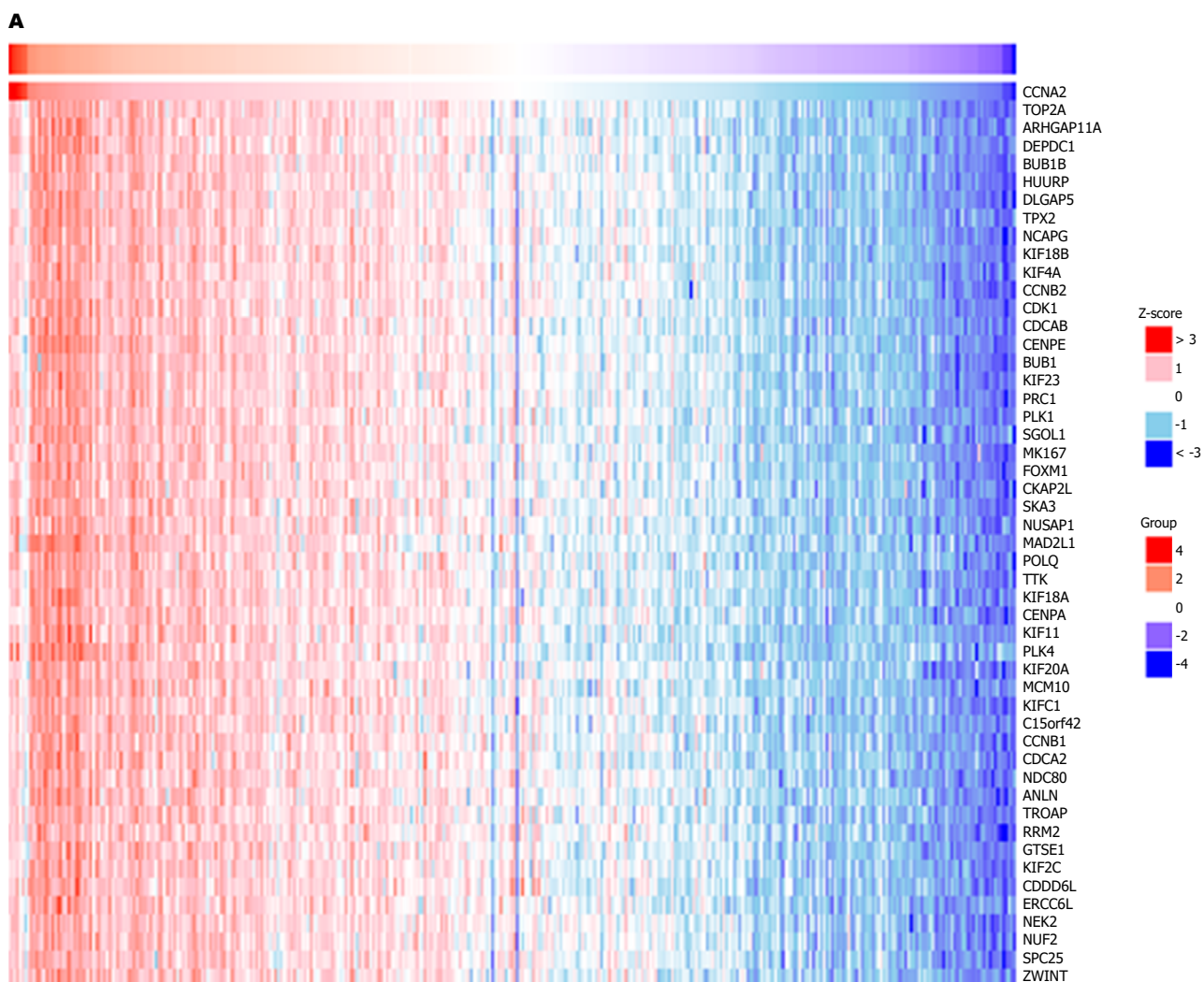


图 2 与CCNA2蛋白相互作用网络信号通路网络.



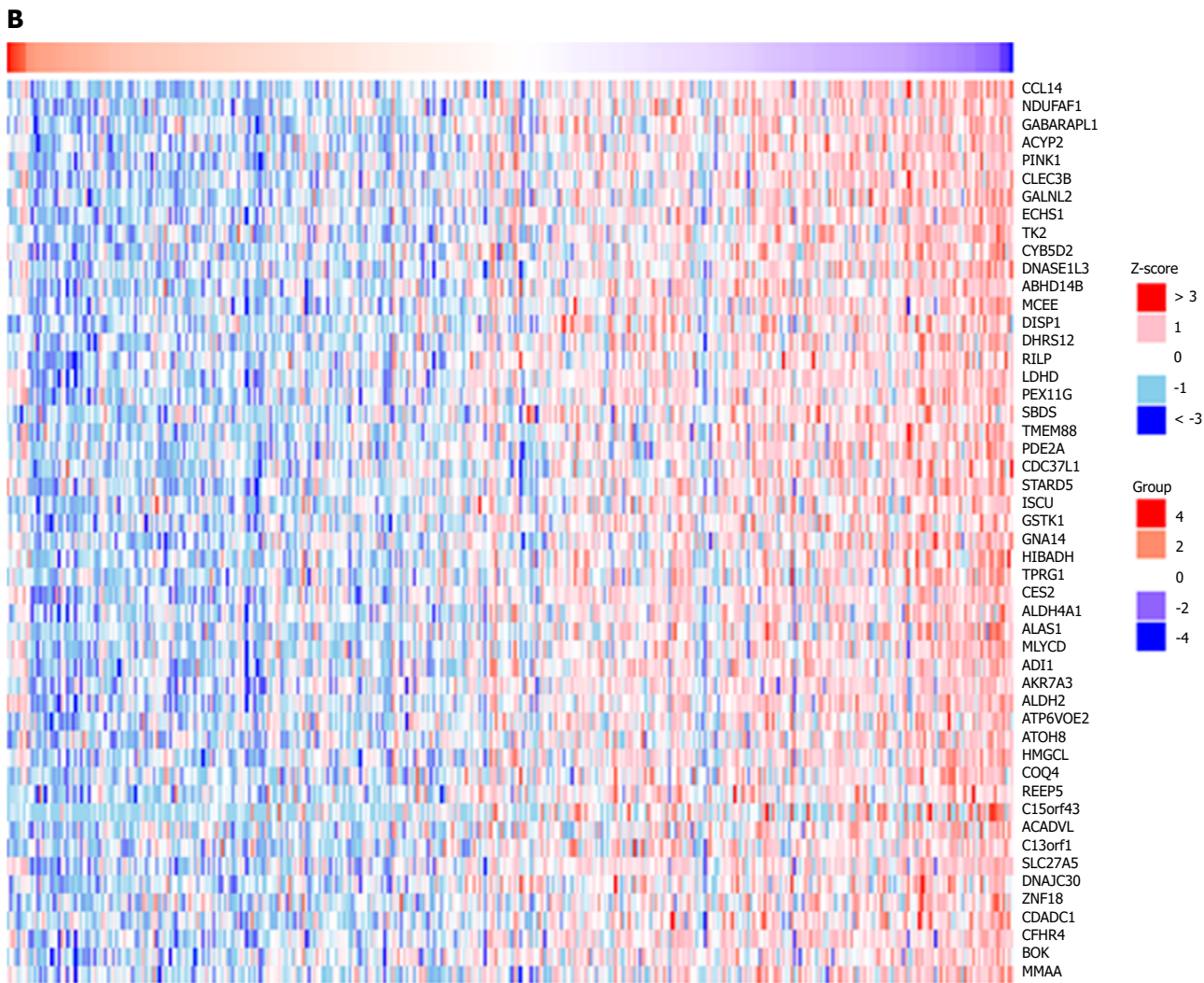


图 3 *CCNA2*基因共表达分析. A: 正相关基因共表达热图; B: *CCNA2*共表达负相关基因热图.

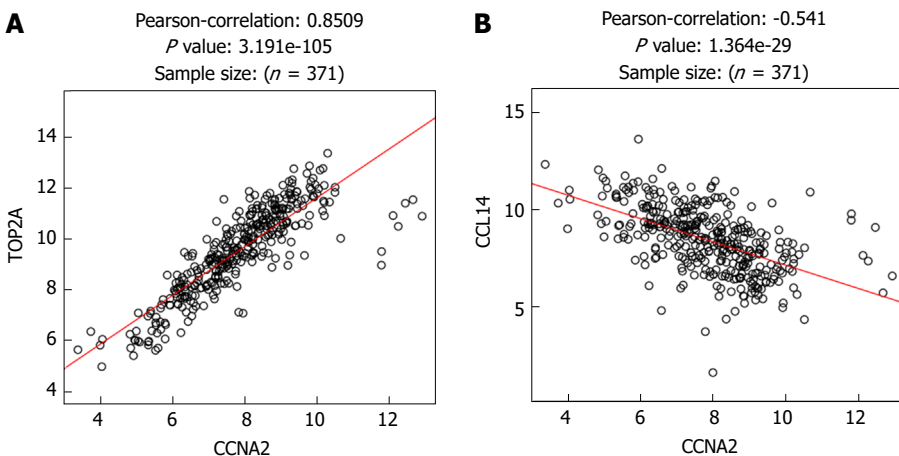


图 4 *CCNA2*共表达正负相关基因散点图. A: *TOP2A*基因与*CCNA2*正相关; B: *CCL14*与*CCNA2*基因负相关.

后2年复发/转移( $P < 0.05$ )有关(表2).

### 3 讨论

HCC患者的总中位生存期为4 mo左右, 总5年生存率为

3%. HCC的预后较差, 相关预后因素包括肿瘤大小、是否存在癌栓等<sup>[12]</sup>. 近年来随着分子生物学技术和生物信息学的发展, 越来越多的证据显示, HCC的发生发展是一个多基因多步骤的过程, 由肝纤维化逐渐发展为肝硬

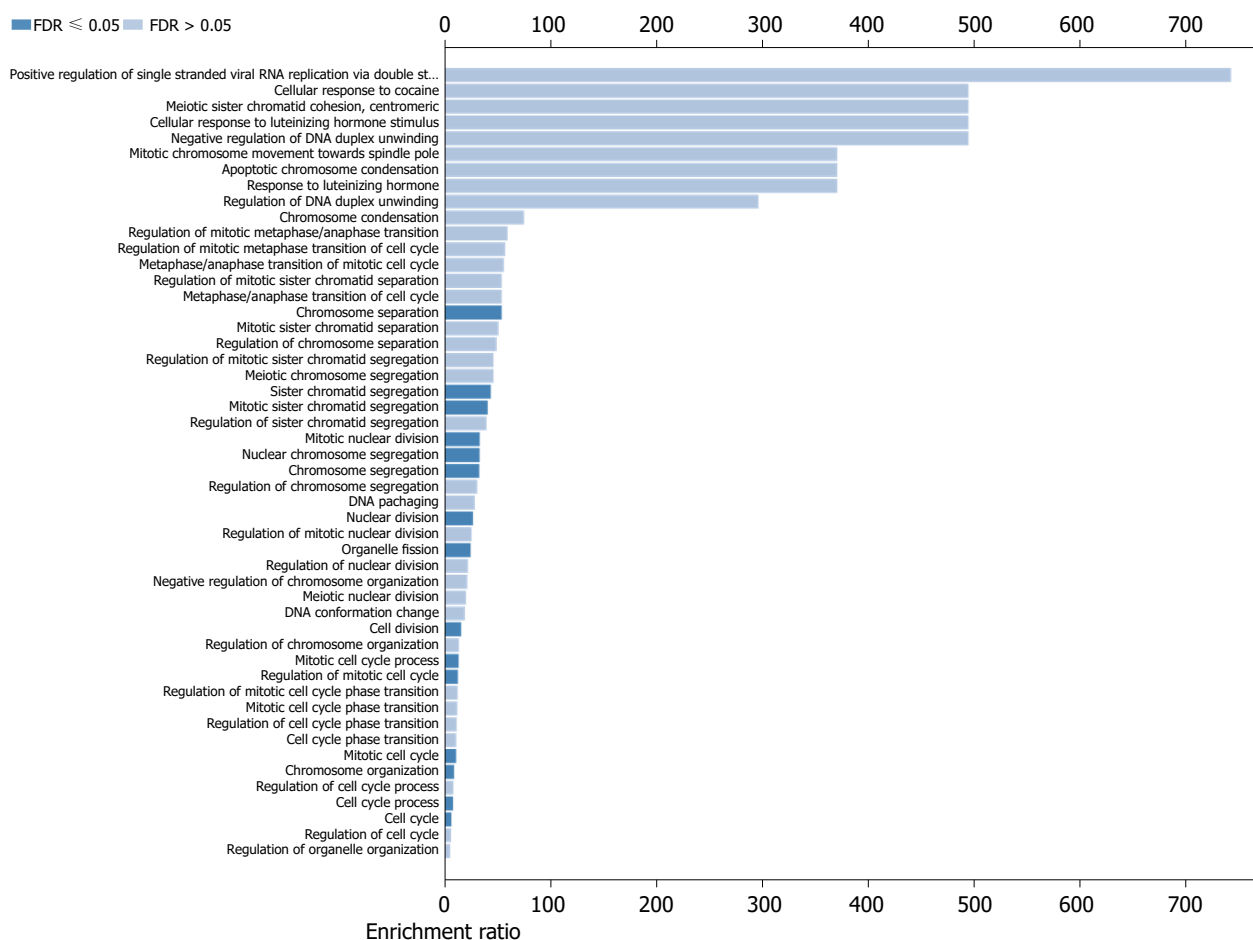


图 5 *CCNA2*和共表达基因生物学过程富集柱状图。

化进而发展为HCC. 同时也有研究显示<sup>[13]</sup>, 从肝纤维化到HCC转化的过程中, 肝组织中的基因表达谱呈现明显的改变, 检测这些基因表达谱的改变, 有助于判断HCC的病理进程, 同时也对HCC的诊断和预后具有一定的预测价值。

已有研究显示<sup>[8]</sup>*CCNA2*基因在多种肿瘤中呈现高表达, 而*CCNA2*在HCC的研究未见报道. *CCNA2*定位于人4号染色体, q27区, 基因全长7489 bp, 该基因编码蛋白属于高度保守的细胞周期蛋白家族, 在人体几乎所有组织中均有表达<sup>[14]</sup>. 它在G1/S期和G2/M期的细胞周期控制中起着关键作用. 同时又研究报道, miR-22在HCC中对其具有调控作用<sup>[15,16]</sup>. 来自人类蛋白质图谱的数据显示<sup>[17]</sup>, *CCNA2*在人体多种恶性肿瘤中呈现过度表达, 表明其在癌症转化和进展中的潜在作用. 也有报道称, *CCNA2*可能参与上皮-间质转化和转移的过程<sup>[18]</sup>. 然而, *CCNA2*在HCC中的研究未见报道, 其在HCC组织和癌旁正常组织中的表达水平、生物学功能及与患者预后的关系并不清楚. 在本研究中, 首先采用生物信息学分析*CCNA2*在HCC中的表达及相关信号通路. 我们发现在HCC中, *CCNA2*中mRNA表达水平明显高于癌旁正常

肝组织, 提示*CCNA2*在HCC的发生发展中可能发挥重要作用, 这与既往*CCNA2*在其他肿瘤中的研究结果基本一致; *CCNA2*基因相关信号通路主要富集于细胞周期、病毒致癌、乙型肝炎、p53信号通路和PI3K-Akt信号通路等, 上述信号通路符合HCC已知在HCC中的作用机制. 共表达分析显示, *TOP2*基因mRNA与*CCNA2*正向相关表达( $r = 0.85, P < 0.05$ ), 而*CCL14*基因与*CCNA2*负相关表达( $r = -0.54, P < 0.05$ )最为显著. 提示*TOP2*基因可能在生物学功能方面与*CCNA2*具有协同效应, 而*CCL14*与*CCNA2*具有拮抗作用. 但上述协同和拮抗作用有待相关实验进一步证实。

预后分析提示*CCNA2*基因mRNA高表达患者OS(HR = 1.7,  $P = 0.0037$ ); 和DFS低于低表达组(HR = 1.6,  $P = 0.0037$ ). 免疫组化显示*CCNA2*蛋白在HCC患者癌组织中的高表达率为34.7%. *CCNA2*蛋白高表达者肿瘤直径较大、DC浸润较为严重及术后复发率较高. 上述因素佐证了*CCNA2*高表达是HCC患者预后不良的危险因素。

*CCNA2*基因在HCC患者癌组织中表达水平上调, 并可作为HCC预后不良的分子标记物. 同时, *CCNA2*也可作为HCC靶向药物开发的潜在靶点, 进一步对其调控

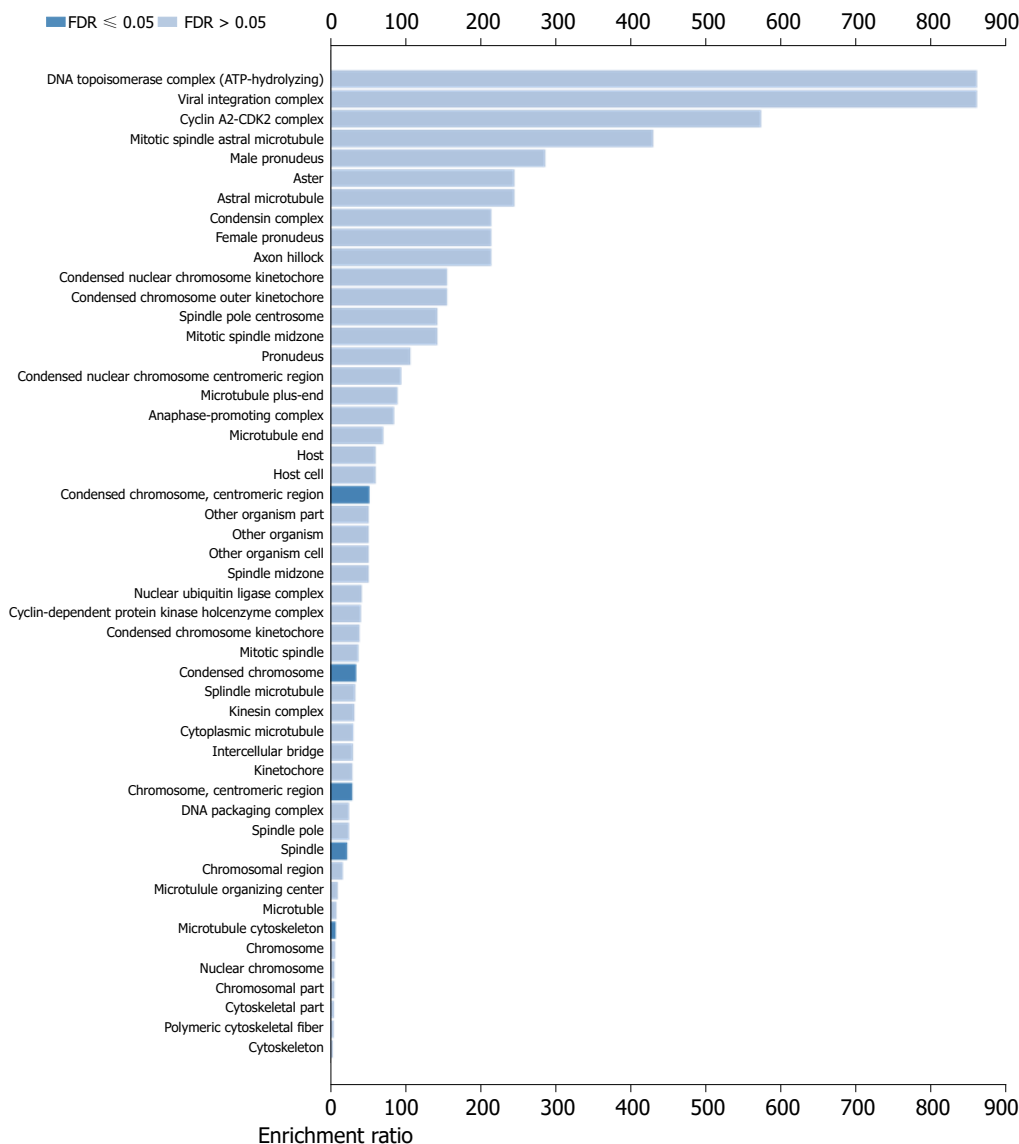


图 6 *CCNA2*和共表达基因细胞成分富集柱状图.

HCC相关分子生物学功能开展相关研究, 有望开发出抑制HCC的靶向药物.

文章亮点

实验背景

已有研究显示*CCNA2*基因在多种肿瘤中呈现高表达, 而*CCNA2*在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的研究未见报道, 其生物学功能及其作为HCC预后分子标志物可行性不清.

实验动机

通过生物信息学分析和免疫组织化学实验, 分析*CCNA2*在HCC中的表达情况, 判断其表达与HCC患者

临床病理特征的关系及其作为HCC预后分子标志物的可行性.

实验目标

探讨*CCNA2*在HCC中的表达及其作为HCC预后分子标志物的临床价值.

实验方法

比对TCGA数据库中*CCNA2*基因mRNA在HCC组织和癌旁组织中表达水平; 构建*CCNA2*蛋白-蛋白相互作用网络, 并对相关蛋白功能和KEGG信号通路进行富集. 比较*CCNA2*高低组患者总生存和无疾病进展生存是否不同. 采用免疫组织化学法检测患者癌组织中*CCNA2*蛋白表达水平与患者临床病理特征的关系, 对生物信息

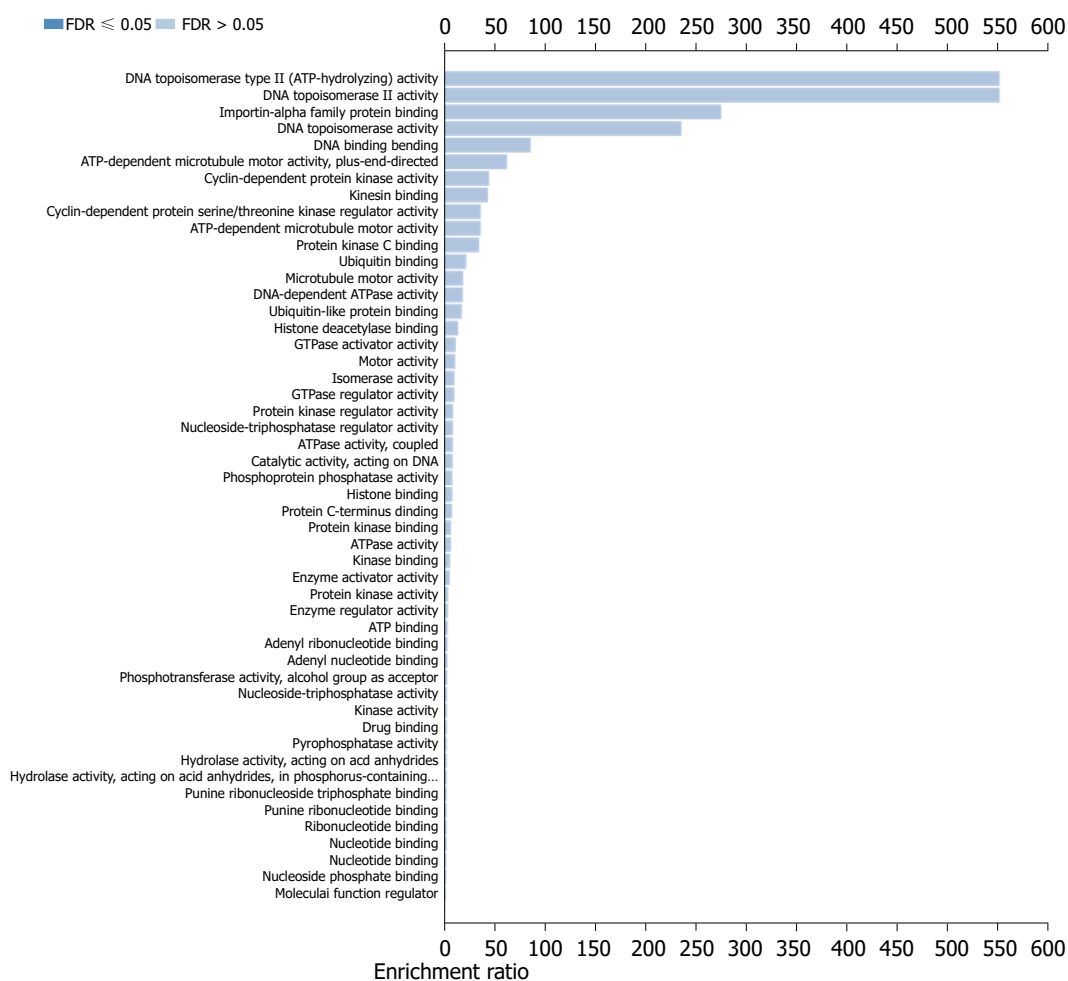


图 7 *CCNA2*和共表达基因分子功能富集柱状图.

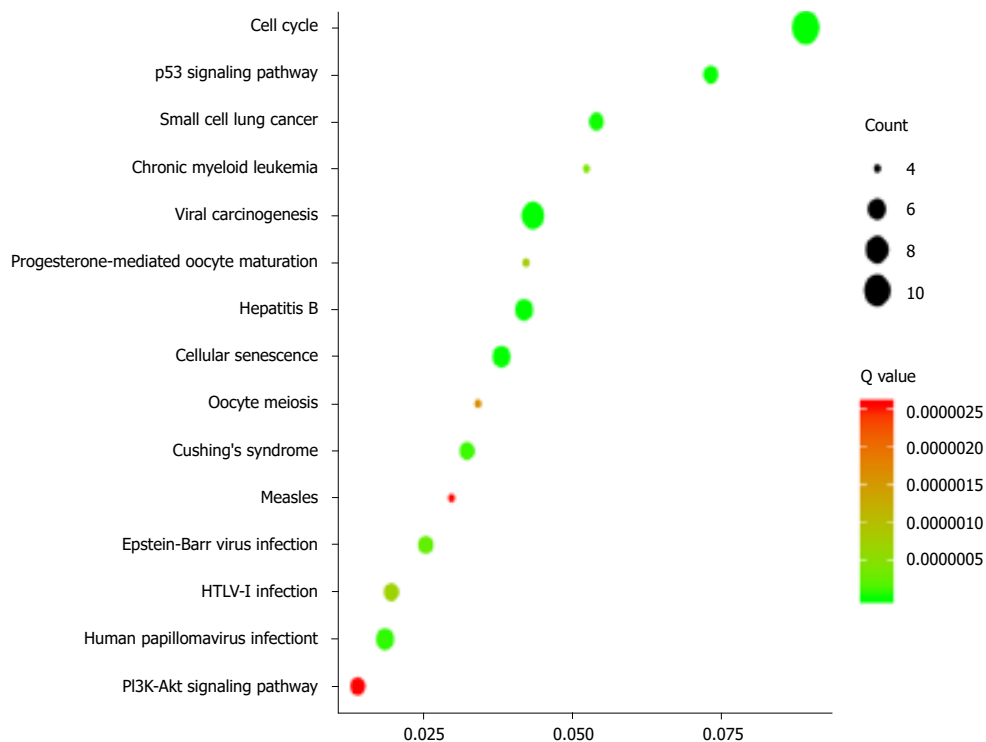


图 8 *CCNA2*及相关基因功KEGG信号通路气泡图.

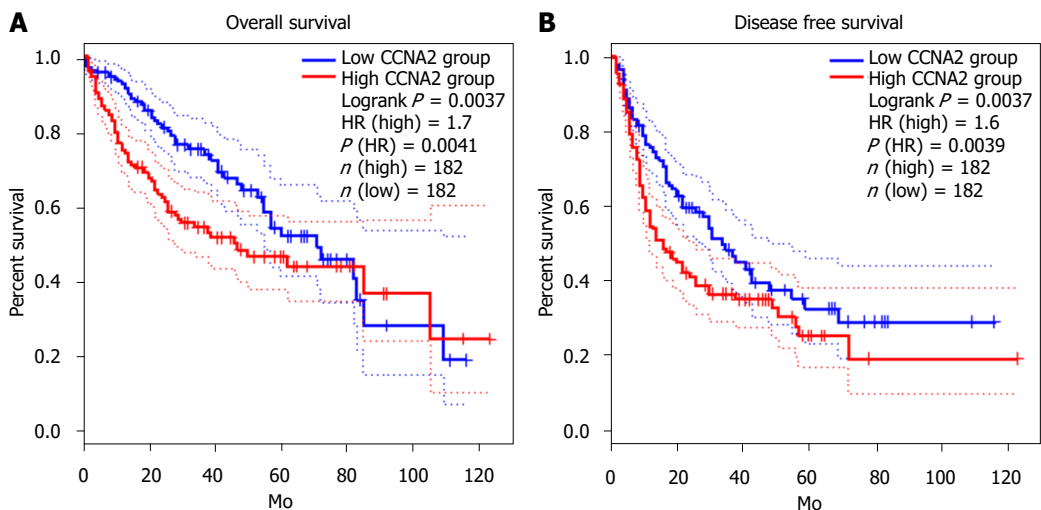


图 9 *CCNA2*基因mRNA表达与肝细胞癌患者总生存和无疾病进展生存的关系. A: *CCNA2*基因mRNA表达与患者总生存; B: *CCNA2*基因mRNA表达与患者无疾病进展生存.

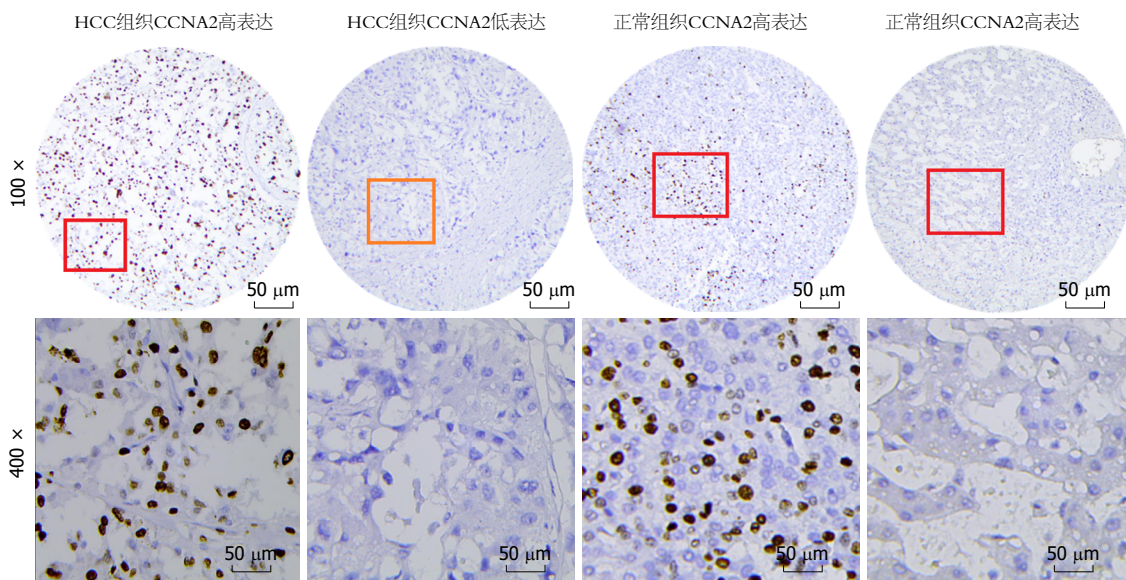


图 10 免疫组化CCNA2蛋白在肝细胞癌和癌旁正常肝组织中的达情况.

分析结果进行验证.

### 实验结果

*CCNA2*基因在HCC患者癌组织中表达水平显著高于癌旁正常组织, *CCNA2*蛋白高表达与HCC患者肿瘤直径 ( $P<0.05$ )、DC浸润( $P<0.05$ )、术后2年复发/转移( $P<0.05$ )和预后不良有关.

### 实验结论

*CCNA2*基因在HCC患者癌组织中表达水平上调, 并可作为HCC预后不良的分子标记物.

### 展望前景

*CCNA2*在干细胞癌患者癌组织中高表达, 且高表达与

预后不良有关. 研究结果为开发抑制HCC中*CCNA2*表达靶向治疗药物提供了新的潜在靶点.

### 4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
- 2 Chen W, 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 Serrano PE, Gu CS, Husien M, Jalink D, Ritter A, Martel G, Tsang ME, Law CH, Hallet J, McAlister V, Sela N, Solomon H, Moulton CA, Gallinger S, Levine M. Risk factors for survival following recurrence after first liver resection for colorectal cancer liver metastases. *J Surg Oncol* 2019; 120: 1420-1426 [PMID: 31612509 DOI: 10.1002/jso.25735]
- 4 Smith JW, Kroker-Lobos MF, Lazo M, Rivera-Andrade A, Egner PA, Wedemeyer H, Torres O, Freedman ND, McGlynn

- KA, Guallar E, Groopman JD, Ramirez-Zea M. Aflatoxin and viral hepatitis exposures in Guatemala: Molecular biomarkers reveal a unique profile of risk factors in a region of high liver cancer incidence. *PLoS One* 2017; 12: e0189255 [PMID: 29236788 DOI: 10.1371/journal.pone.0189255]
- 5 Suh JK, Lee J, Lee JH, Shin S, Tchoe HJ, Kwon JW. Risk factors for developing liver cancer in people with and without liver disease. *PLoS One* 2018; 13: e0206374 [PMID: 30372481 DOI: 10.1371/journal.pone.0206374]
  - 6 VoPham T. Environmental risk factors for liver cancer and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Epidemiol Rep* 2019; 6: 50-66 [PMID: 31080703 DOI: 10.1007/s40471-019-0183-2]
  - 7 Gan Y, Li Y, Li T, Shu G, Yin G. CCNA2 acts as a novel biomarker in regulating the growth and apoptosis of colorectal cancer. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 5113-5124 [PMID: 30464611 DOI: 10.2147/CMAR.S176833]
  - 8 Gao T, Han Y, Yu L, Ao S, Li Z, Ji J. CCNA2 is a prognostic biomarker for ER+ breast cancer and tamoxifen resistance. *PLoS One* 2014; 9: e91771 [PMID: 24622579 DOI: 10.1371/journal.pone.0091771]
  - 9 Wu K, Yin X, Jin Y, Liu F, Gao J. Identification of aberrantly methylated differentially expressed genes in prostate carcinoma using integrated bioinformatics. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 51 [PMID: 30872976 DOI: 10.1186/s12935-019-0763-8]
  - 10 Hoffmann R, Valencia A. A gene network for navigating the literature. *Nat Genet* 2004; 36: 664 [PMID: 15226743 DOI: 10.1038/ng0704-664]
  - 11 Vasaikar SV, Straub P, Wang J, Zhang B. LinkedOmics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types. *Nucleic Acids Res* 2018; 46: D956-D963 [PMID: 29136207 DOI: 10.1093/nar/gkx1090]
  - 12 Hiraoka A, Kumada T, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Tada T, Toyoda H, Nouso K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y, Michitaka K, Kudo M; Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group, HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics in Japan). Prognostic factor of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world conditions-Multicenter analysis. *Cancer Med* 2019; 8: 3719-3728 [PMID: 31127698 DOI: 10.1002/cam4.2241]
  - 13 Ogawa S, Kumada T, Toyoda H, Ichikawa H, Kawachi T, Otobe K, Hibi T, Takeshima K, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J. Evaluation of pathological features of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography: comparison with pathology on resected specimen. *Eur J Radiol* 2006; 59: 74-81 [PMID: 16545532 DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.02.003]
  - 14 Ko E, Kim Y, Cho EY, Han J, Shim YM, Park J, Kim DH. Synergistic effect of Bcl-2 and cyclin A2 on adverse recurrence-free survival in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1005-1012 [PMID: 23115005 DOI: 10.1245/s10434-012-2727-2]
  - 15 Yang F, Hu Y, Liu HX, Wan YJ. MiR-22-silenced cyclin A expression in colon and liver cancer cells is regulated by bile acid receptor. *J Biol Chem* 2015; 290: 6507-6515 [PMID: 25596928 DOI: 10.1074/jbc.M114.620369]
  - 16 Yang F, Gong J, Wang G, Chen P, Yang L, Wang Z. Waltonitine inhibits proliferation of hepatoma cells and tumorigenesis via FXR-miR-22-CCNA2 signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 75165-75175 [PMID: 27738335 DOI: 10.18632/oncotarget.12614]
  - 17 Saviranta P, Kallioniemi O. Human Protein Atlas charts a diverse terrain. *Trends Biotechnol* 2006; 24: 195-197 [PMID: 16545876 DOI: 10.1016/j.tibtech.2006.03.002]
  - 18 Bendris N, Arsic N, Lemmers B, Blanchard JM. Cyclin A2, Rho GTPases and EMT. *Small GTPases* 2012; 3: 225-228 [PMID: 22735340 DOI: 10.4161/sgtp.20791]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

## 肝硬化患者自发性脾肾分流的研究进展

易芳芳, 白朝辉, 许向波, 祁兴顺

易芳芳, 白朝辉, 许向波, 祁兴顺, 北部战区总医院消化内科 辽宁省沈阳市 110840

易芳芳, 大连医科大学研究生院 辽宁省大连市 116044

易芳芳, 研究方向为消化内科学。

作者贡献分布: 本文由易芳芳查阅文献及撰写; 白朝辉与许向波校正文章书写及格式; 祁兴顺校审。

通讯作者: 祁兴顺, 副主任医师, 110840, 辽宁省沈阳市文化路83号, 北部战区总医院消化内科. [xingshunqi@126.com](mailto:xingshunqi@126.com)

收稿日期: 2019-11-15

修回日期: 2019-12-05

接受日期: 2019-12-13

在线出版日期: 2019-12-28

### Advances in research of spontaneous splenorenal shunt in patients with liver cirrhosis

Fang-Fang Yi, Zhao-Hui Bai, Xiang-Bo Xu, Xing-Shun Qi

Fang-Fang Yi, Zhao-Hui Bai, Xiang-Bo Xu, Xing-Shun Qi, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Fang-Fang Yi, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Corresponding author: Xing-Shun Qi, MD, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Northern Theater Command, No. 83, Wenhua Road, Shenyang 110840, Liaoning Province, China. [xingshunqi@126.com](mailto:xingshunqi@126.com)

Received: 2019-11-15

Revised: 2019-12-05

Accepted: 2019-12-13

Published online: 2019-12-28

### Abstract

Liver cirrhosis is the end stage of various chronic liver diseases. Spontaneous splenorenal shunt (SSRS) refers

to abnormal blood vessels from the splenic vein to the renal vein, which are rich and thickened. SSRS formation may be due to the dilatation of pre-existing venules or neovascularization. SSRS can effectively reduce portal vein pressure, but it can also lead to a decrease of hepatic perfusion, which may be one of the reasons for insufficient hepatic perfusion after liver transplantation. In addition, toxic substances in the blood cannot be fully metabolized by the liver and directly enter the systemic circulation, leading to the development of hepatic encephalopathy. The treatment methods for SSRS include intervention and operation.

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

Key Words: Spontaneous splenorenal shunt; Liver cirrhosis; Portal hypertension; Hepatic encephalopathy

Yi FF, Bai ZH, Xu XB, Qi XS. Advances in research of spontaneous splenorenal shunt in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(24): 1502-1508

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1502.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i24.1502>

### 摘要

肝硬化是各种慢性肝病的终末阶段, 常伴有门静脉高压。自发性脾肾分流(spontaneous splenorenal shunt, SSRS)指的是从脾静脉到肾静脉之间丰富并增粗的异常血管, 其形成机制可能与先天存在的小血管扩张有关, 也可能与新生血管有关。SSRS可有效降低门静脉压力, 但也会减少入肝血流, 其已被证实是导致肝移植术后肝脏血流灌注不足的重要原因之一; 此外, SSRS导致血液中的有毒物质不能经肝脏充分代谢而直接进入体循环, 进而增加肝性脑病的发生风险。目前, 介入和外科手术是SSRS的主要治疗方法。

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



Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自发性脾肾分流; 肝硬化; 门静脉高压; 肝性脑病

**核心提要:** 自发性脾肾分流可降低门静脉压力, 但也可导致肝性脑病.

易芳芳, 白朝辉, 许向波, 祁兴顺. 肝硬化患者自发性脾肾分流的研究进展.

世界华人消化杂志 2019; 27(24): 1502-1508

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1502.htm>DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1502>

## 0 引言

肝硬化常表现为门静脉血流阻力逐渐增加, 导致门静脉高压<sup>[1]</sup>. 肝静脉压力梯度间接代表门静脉压力, 正常值范围是3-5 mmHg; 当肝静脉压力梯度超过10 mmHg, 称为临床显著门静脉高压<sup>[2]</sup>. 除了食管胃底静脉曲张、腹水和脾大, 自发性门体分流也是门静脉高压的表现之一<sup>[3-5]</sup>, 其主要包括脾肾分流、胃肾分流、脐静脉开通; 其中, 脾肾分流是最常见的类型<sup>[6,7]</sup>.

自发性脾肾分流(spontaneous splenorenal shunt, SSRS)指的是从脾静脉到肾静脉之间丰富并增粗的异常血管(图1), SSRS分为两种: 直接SSRS指的是脾静脉和肾静脉之间异常的交通支; 间接SSRS, 也叫胃肾分流, 指的是胃短静脉或胃后静脉与左肾静脉之间异常的交通支<sup>[8]</sup>. SSRS的影像学检查方法包括彩色多普勒超声、增强CT/MRI及血管造影, SSRS在临床中并不少见, 但未引起足够的重视. 近年来有研究报道, SSRS的发生可能与先天小血管的扩张或新生血管的生成有关<sup>[9]</sup>. 一项病例对照研究发现, 与无SSRS组相比, SSRS组肝性脑病的发生率显著增高(0% vs 46%)<sup>[10]</sup>, 其原因可能是SSRS患者血液中的有毒物质未经肝脏代谢直接进入体循环而引起肝性脑病<sup>[11]</sup>. 目前, 临床工作中关于SSRS的治疗方法, 主要包括介入和外科手术, 但目前并无相关指南可以参考. 本文主要回顾肝硬化患者SSRS的患病率、发病机制、影像学特征、临床预后以及治疗策略.

## 1 肝硬化患者中SSRS的患病率

肝硬化患者SSRS的患病率大约是10.5%-21%. 不同研究报道的患病率差异主要与检查方法和患者特征有关. 一项纳入105例肝硬化患者的研究中, 增强CT或MRI检查SSRS的患病率为10.5%<sup>[12]</sup>. 另一项纳入326例肝硬化患者的研究中, 彩色多普勒超声检查SSRS的患病率为13.8%<sup>[13]</sup>. 此外, 一项纳入109例肝硬化患者的研究也通过彩色多普勒超声检查SSRS, 患病率为21%<sup>[14]</sup>.

## 2 SSRS的发病机制

肝门静脉系统包括门静脉、脾静脉、肠系膜静脉、胃左静脉、胃右静脉和脐静脉等<sup>[15]</sup>. 门静脉无静脉瓣膜, 当门静脉高压时, 血液可以通过门静脉属支逆流建立侧支循环<sup>[16]</sup>. 从解剖学角度, SSRS分为三类: 垂直连接膈下静脉、连接性腺静脉和直接连接左肾静脉. 然而, 从脾静脉发出的血管又分为内侧、前外侧和后外侧<sup>[17]</sup>. 内侧沿胰腺后组织横向弯曲, 然后与膈下静脉汇合. 前外侧沿肾旁前间隙向前行走, 侧转后沿降结肠背侧行走, 穿过肾筋膜进入肾周间隙, 继续向内侧行走, 最后与膈下静脉或肾静脉连接; 后外侧沿肾旁前间隙向后行, 并穿过肾周间隙, 然后连接性腺静脉或肾静脉.

有研究者提出<sup>[18-20]</sup>SSRS的形成是先天存在的小血管扩张. 扩张的小血管指的是胰腺背部的脾静脉与肾静脉之间的小静脉开通<sup>[21]</sup>. 当门静脉压力梯度>10 mmHg时, 门静脉的部分血液经过脾静脉与肾静脉之间的小静脉, 最后汇入下腔静脉, 形成SSRS. 扩张的小血管也可能是先天存在的胚胎静脉, 随着门静脉压力升高, 连接脾静脉与左肾静脉<sup>[10]</sup>.

近年来, 有研究发现<sup>[9]</sup>, 侧支血管的形成不仅是门静脉及属支的开放, 而且与新生血管有关. 起初, 血管扩张、血管通透性增加, 通过血管平滑肌细胞脱落, 血管壁失稳以及细胞外基质降解, 导致增生的内皮细胞迁移、聚集并形成管状结构; 最后, 内皮细胞募集周细胞, 完成新生血管的过程<sup>[22]</sup>. 促进血管生成的调节因子包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子、肝细胞生长因子、白细胞介素和血管生成素等; 其中, VEGF是最重要的血管生成因子<sup>[16]</sup>. 已有动物实验研究证实<sup>[23]</sup>, 门静脉高压老鼠形成的门体侧支循环与VEGF诱导的新生血管有关. 上述结果为门静脉高压的病理生理学研究提供了新的方向. 然而, 动物实验的局限性在于只模拟了人类肝病门静脉高压某些特定的方面, 并不能准确地反映门静脉高压在人类肝病中的真实状态. 因此, 新生血管与SSRS的关系仍需进一步研究.

## 3 SSRS的影像学特征

SSRS的影像学诊断方法包括彩色多普勒超声、增强CT/MRI和血管造影<sup>[24,25]</sup>. 彩色多普勒超声表现为脾静脉和左肾静脉之间的圆形或椭圆形红蓝相间的团块样血管<sup>[26]</sup>, 具有无创性和简便性, 适用于评估门静脉主干和侧支血管的血流方向<sup>[27]</sup>. 增强CT/MRI能清晰地显示SSRS的图像(图2, 图3), 表现为均匀强化的团块状影, 其密度与脾静脉和肾静脉一致且高于肝、脾及邻近软

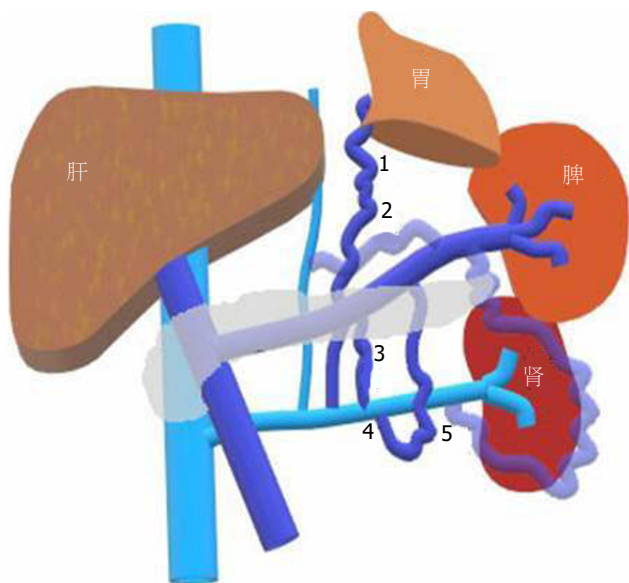


图 1 脾静脉与肾静脉之间的交通支示意图. 1: 间接自发性脾肾分流; 2: 内侧异常交通支; 3: 直接自发性脾肾分流; 4: 前外侧异常交通支; 5: 后外侧异常交通支, (本图为原创图片).

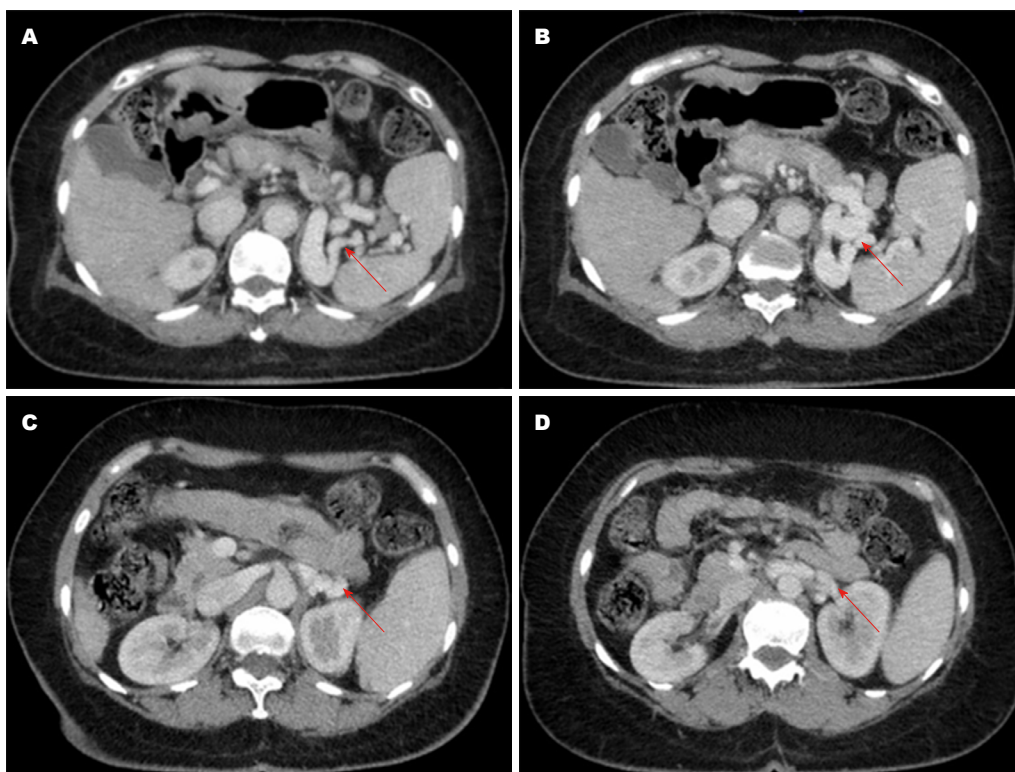


图 2 自发性脾肾分流的增强CT图像(轴位). 红色箭头指的是自发性脾肾分流, 本图来自北部战区总医院消化内科的患者.

组织<sup>[28]</sup>. 多层螺旋CT三维重建技术可更清晰地显影出SSRS的开放和严重程度. 平扫CT也可显示脾脏周围团块样血管, 但不能诊断SSRS; 只有使用造影剂后, 脾静脉和左肾静脉之间的异常血管被强化时, 才可诊断SSRS<sup>[29]</sup>. 血管造影是诊断SSRS的金标准<sup>[30]</sup>, 但具有侵袭性, 价格昂贵, 不适用于严重肝功能障碍的患者<sup>[29,31]</sup>.

#### 4 SSRS对临床预后的影响

SSRS可将血液从高压的门静脉分流至低压的全身血管, 进而降低门静脉压力, 但也带来了新的临床问题<sup>[32]</sup>. 一方面, 血流方向与疾病严重程度相关, SSRS大部分是离肝血流, 导致肝脏血流减少、肝脏缺血、肝功能进一步减退<sup>[33]</sup>. 另一方面, 侧支血管的血流方向是导致肝

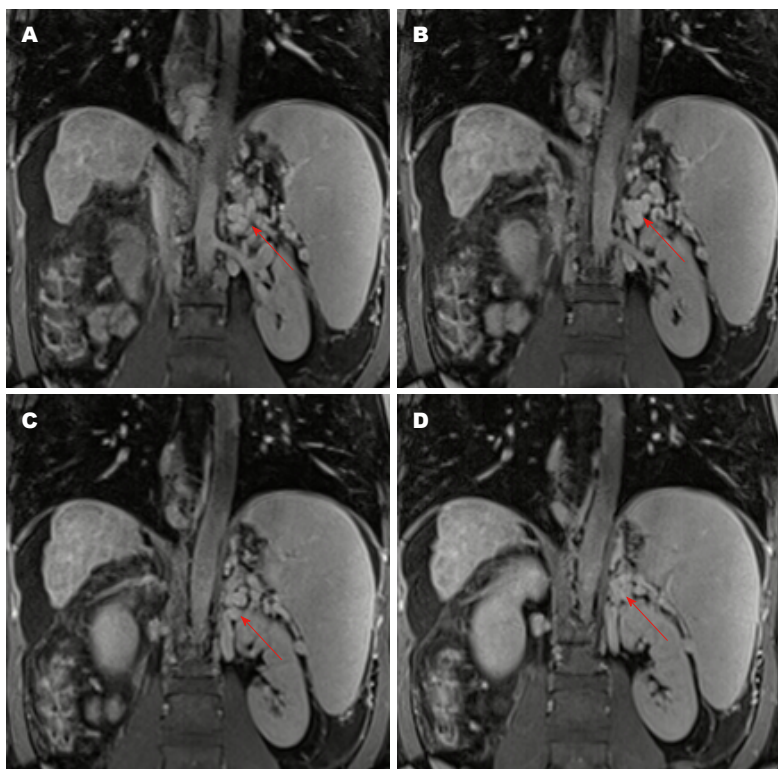


图 3 自发性脾肾分流的增强MRI图像(冠状位). 红色箭头指的是自发性脾肾分流, 本图来自北部战区总医院消化内科的患者.

性脑病的重要因素, 大量的离肝血流未经过肝脏代谢直接进入血液循环, 导致肝性脑病的发病率增加<sup>[34]</sup>. 有研究提示<sup>[11]</sup>, 46%-70%的难治性肝性脑病患者存在粗大的自发性门体分流, 而自发性门体分流最常见的是SSRS. 因此, SSRS在降低门静脉压力的同时, 增加了肝性脑病的风险.

肝移植患者中SSRS的患病率为20%-35%<sup>[35,36]</sup>. SSRS在肝移植术前降低门静脉压力, 进而延长终末期肝病患者等待肝移植时间; 然而, SSRS在肝移植术后可能导致部分肝移植患者出现门静脉血流不足的现象, 进而影响移植物的血流灌注<sup>[37]</sup>. 当SSRS的直径超过10 mm时, 可增加肝移植手术风险<sup>[38]</sup>, 严重者可导致术中凝血功能障碍, 术后门静脉血栓形成, 甚至导致患者死亡. 因此, 门静脉高压的肝移植患者应警惕是否合并SSRS.

## 5 SSRS的治疗

5.1 介入治疗 球囊阻断逆行经静脉栓塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)是经颈静脉或股静脉逆行左肾静脉插管, 随后通过球囊栓塞和缓慢注入硬化剂阻断SSRS的一项介入手术<sup>[39,40]</sup>. BRTO最早用于治疗肝硬化门脉高压导致的胃静脉曲张破裂出血<sup>[1]</sup>; 当患者合并SSRS, BRTO与内镜下组织胶/硬化剂治疗胃静脉曲张出血相比, 可以降低异位栓塞的风险<sup>[41]</sup>. BRTO通过阻断SSRS, 进而增加门静脉血

流量, 增强肝脏对神经毒性物质代谢, 从而防治肝性脑病<sup>[42]</sup>. 2014年, Inoue等<sup>[43]</sup>纳入了19例因SSRS导致肝性脑病的患者接受BRTO治疗, 术后肝性脑病的缓解率为100%, 随访期间有6例患者发生死亡, 但均与BRTO手术无关(3例肝衰竭、2例肝癌、1例脑梗死).

门体分流栓塞术适用于门体分流导致的难治性肝性脑病患者<sup>[11,44]</sup>. 栓塞的材料包括线圈、封堵器和弹簧圈<sup>[45,46]</sup>. 栓塞的途径包括经皮、经肝、经颈静脉和股静脉<sup>[46]</sup>. 2016年, Lynn等<sup>[46]</sup>纳入20例患者并回顾性研究了门体分流栓塞术治疗难治性肝性脑病的疗效, 其中SSRS最常见(60%), 栓塞术的材料包括线圈(75%)、封堵器(20%), 线圈与封堵器联合(5%), 途径包括为经肝(25%)、经股静脉(30%)、经颈静脉(25%)、经脐静脉(5%)、经右腋静脉(15%); 结果表明, 门体分流栓塞术后所有患者肝性脑病的症状均缓解, 且术后并发症的发生率为10%, 此外, 门体分流栓塞术还降低了1年内因肝性脑病再入院的风险<sup>[46]</sup>. 因此, 门体分流栓塞术可能是一种安全有效的治疗门体分流性肝性脑病的方法.

经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)及SSRS都可以降低门静脉压力<sup>[47]</sup>, 减少肝脏血流灌注并增加肝性脑病的风险. 2013年, 何创业等<sup>[48]</sup>纳入了9例患者行TIPS联合封堵器治疗肝硬化门脉高压伴自发性脾胃肾分流; 5例患者先行TIPS术, 术后4例发生严重的肝性脑病, 后经封堵治疗肝

性脑病缓解; 其余4例患者直接行TIPS联合封堵治疗, 术后均无肝性脑病发生. 因此, 推荐介入医生在TIPS的同时联合封堵器栓塞自发性门体分流道, 这既能有效降低门静脉压力, 又能减少肝性脑病的发生风险<sup>[48]</sup>.

5.2 外科手术治疗 脾切除是肝移植患者合并SSRS的根治性手术, 适用于SSRS直径>10 mm、无门静脉血栓、伴有脾动脉瘤、严重脾功能亢进和巨脾的患者<sup>[36,49]</sup>. 脾切除可有效减少SSRS的血流量, 快速纠正肝硬化患者的血小板减少症. 然而, 肝移植术中同时施行脾切除对手术技术要求高, 手术难度大, 术后早期感染风险高, 可能出现严重的脓毒血症、门静脉血栓、免疫相关并发症等<sup>[50]</sup>.

左肾静脉结扎术(left renal vein ligation, LRVL)适用于门静脉开通且SSRS直径>10 mm的患者<sup>[51]</sup>. LRVL可通过夹闭和阻断左肾静脉与下腔静脉汇合处, 增加门静脉血流量<sup>[51,52]</sup>. 与脾切除术相比, LRVL是一种相对安全、简便的阻断脾肾分流且增加向肝血流的手术方法<sup>[36,53,54]</sup>, 但术后可能出现暂时性血清肌酐升高, 甚至持续性肾功能损害<sup>[51]</sup>. 2015年, Golse等<sup>[36]</sup>纳入29例接受肝移植的患者, 术前影像学检查SSRS的直径>10 mm; 根据肝移植术中SSRS患者接受的手术方式, 分为脾切除术组(22例)和LRVL组(7例); 结果表明, 两组术后的门静脉血流量均增加, 9例脾切除术组患者和1例LRVL组患者出现了慢性肾功能不全. 随访期间, 两组患者术后并发症的发生率无显著差异, 脾切除术组的5年生存率为100%, 而LRVL组有1例患者在随访的第11个月死于肠缺血, 与LRVL手术无关.

肾静脉-门静脉吻合术(renoportals anastomosis, RPA)适用于SSRS直径>10 mm、门静脉完全血栓、门静脉直径狭窄的患者<sup>[51,55]</sup>. 2005年, Marubashi等<sup>[56]</sup>纳入3例接受肝移植手术前合并SSRS及门静脉血栓的患者, RPA术后所有患者吻合口均开通, 2例患者术后出现肾功能损害, 但当肾脏灌注恢复正常后, 肾功能恢复正常. 因此, 肝移植联合RPA手术也可能是终末期肝病患者合并SSRS及门静脉血栓的治疗方式.

## 6 总结

肝硬化合并SSRS的患病率高. 传统观点认为SSRS是先天小静脉的开放, 最近的研究观点则表明SSRS与新生血管有关. SSRS可降低门静脉压力, 但增加了肝性脑病的风险及肝移植手术并发症的风险. 因此, 临床实践中应依据SSRS患者的具体病情选择个体化的治疗方案.

## 7 参考文献

1 王芳, 刘仕倩, 曾西, 吴楠楠, 张静, 陈明镨. 食管胃底静脉曲张伴自发性分流血管栓塞治疗的研究进展. 胃肠病

- 学和肝病学杂志 2018; 27: 346-350,355 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.03.024]
- 2 党晓卫, 李路豪. 肝静脉压力梯度在门静脉高压症中的应用研究进展. 国际外科学杂志 2014; 41: 584-587 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2014.09.003]
- 3 Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-424 [PMID: 3873388 DOI: 10.1002/hep.1840050313]
- 4 Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 573-582 [PMID: 19724251 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.149]
- 5 Dilawari JB, Chawla YK. Spontaneous (natural) splenoarenal shunts in extrahepatic portal venous obstruction: a series of 20 cases. *Gut* 1987; 28: 1198-1200 [PMID: 3500096 DOI: 10.1136/gut.28.10.1198]
- 6 Bandali MF, Mirakhor A, Lee EW, Ferris MC, Sadler DJ, Gray RR, Wong JK. Portal hypertension: Imaging of portosystemic collateral pathways and associated image-guided therapy. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1735-1746 [PMID: 28348478 DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1735]
- 7 Wu Q, Shen L, Chu J, Ma X, Jin B, Meng F, Chen J, Wang Y, Wu L, Han J, Zhang W, Ma W, Wang H, Li H. Characterization of uncommon portosystemic collateral circulations in patients with hepatic cirrhosis. *Oncol Lett* 2015; 9: 347-350 [PMID: 25435990 DOI: 10.3892/ol.2014.2626]
- 8 张刚, 周翔平, 陈晓荣, 孙昌进. 自发性脾-肾分流16排螺旋CT门静脉三维成像表现. 临床放射学杂志 2005; 24: 989-992 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9324.2005.11.012]
- 9 Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol* 2010; 53: 976-980 [PMID: 20800926 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.004]
- 10 Ohnishi K, Sato S, Saito M, Terabayashi H, Nakayama T, Saito M, Chin N, Iida S, Nomura F, Okuda K. Clinical and portal hemodynamic features in cirrhotic patients having a large spontaneous splenoarenal and/or gastrosplenic shunt. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 450-455 [PMID: 3518409]
- 11 Franzoni Lde C, de Carvalho FC, Garzon RG, Yamashiro Fda S, Augusti L, Santos LA, Dorna Mde S, Baima JP, Lima TB, Caramori CA, Silva GF, Romeiro FG. Embolization of splenoarenal shunt associated to portal vein thrombosis and hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15910-15915 [PMID: 25400477 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15910]
- 12 Qi X, Qi X, Zhang Y, Shao X, Wu C, Wang Y, Wang R, Zhang X, Deng H, Hou F, Li J, Guo X. Prevalence and Clinical Characteristics of Spontaneous Splenoarenal Shunt in Liver Cirrhosis: A Retrospective Observational Study Based on Contrast-Enhanced Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) Scans. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2527-2534 [PMID: 28542116 DOI: 10.12659/msm.901656]
- 13 Zardi EM, Uwechie V, Caccavo D, Pellegrino NM, Cacciapaglia F, Di Matteo F, Dobrina A, Laghi V, Afeltra A. Portosystemic shunts in a large cohort of patients with liver cirrhosis: detection rate and clinical relevance. *J Gastroenterol* 2009; 44: 76-83 [PMID: 19159076 DOI: 10.1007/s00535-008-2279-1]
- 14 von Herbay A, Frieling T, Häussinger D. Color Doppler sonographic evaluation of spontaneous portosystemic shunts and inversion of portal venous flow in patients with cirrhosis. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 332-339 [PMID: 10934332 DOI: 10.1002/1097-0096(200009)28:7<332::aid-jcu3>3.0.co;2-9]
- 15 Papamichail M, Pizani M, Heaton N. Congenital portosystemic venous shunt. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 285-294 [PMID: 29243189 DOI: 10.1007/s00431-017-3058-x]
- 16 邓伟哲, 李柏. 门静脉高压侧支循环与血管内皮细胞生长因

- 子. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1621-1626 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2006.16.015]
- 17 Achiwa S, Hirota S, Kako Y, Takaki H, Kobayashi K, Yamakado K. Radiological anatomy of spontaneous splenorenal shunts in patients with chronic liver disease. *Jpn J Radiol* 2017; 35: 206-214 [PMID: 28251498 DOI: 10.1007/s11604-017-0623-1]
  - 18 Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851 [PMID: 18328931 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9]
  - 19 Harmanci O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of idiopathic portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1906-1911 [PMID: 17461489 DOI: 10.3748/wjg.v13.i13.1906]
  - 20 Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 141-155 [PMID: 23363263 DOI: 10.1586/egh.12.83]
  - 21 Wind P, Alves A, Chevallier JM, Gillot C, Sales JP, Sauvanet A, Cuénod CA, Vilgrain V, Cugnenc PH, Delmas V. Anatomy of spontaneous splenorenal and gastrosplenic anastomoses. Review of the literature. *Surg Radiol Anat* 1998; 20: 129-134 [PMID: 9658533]
  - 22 Distler JH, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, Gay RE, Gay S, Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *Q J Nucl Med* 2003; 47: 149-161 [PMID: 12897707]
  - 23 Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology* 2004; 126: 886-894 [PMID: 14988842 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.012]
  - 24 张灿环, 刘鸿雁, 张炳, 高健, 王国华, 方明, 王钦习. 多层螺旋CT门静脉成像评价脾肾静脉分流的价值. *中国临床医学影像杂志* 2018; 29: 277-280 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2018.04.012]
  - 25 张放, 杨岳松, 张丕利, 张益军, 彭志海. 磁共振、彩色多普勒及间接门脉数字减影血管造影在门静脉系统显像中的对照研究. *临床外科杂志* 2001; 9: 161-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2001.03.017]
  - 26 周平, 李瑞珍, 刘浔阳, 黄飞舟, 刘明辉. 彩色多普勒超声在诊断自发性脾肾分流中的应用. *中国超声医学杂志* 2004; 20: 210-212 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2004.03.015]
  - 27 夏建国, 李凤华, 李红丽, 杜晶, 郭祎芬. 彩色多普勒超声在评价自发性脾肾静脉分流中的价值. *临床超声医学杂志* 2012; 14: 746-748 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2012.11.013]
  - 28 陈卫霞, 周翔平, 闵鹏秋, 宋彬, 黄娟, 许崇永, 易凤琼, 杨敏. 门静脉高压脾静脉与左肾静脉自发交通CT表现. *临床放射学杂志* 1999; 18: 284-285 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9324.1999.05.008]
  - 29 Takayasu K, Moriyama N, Shima Y, Yamada T, Kobayashi C, Musha H, Okuda K. Sonographic detection of large spontaneous spleno-renal shunts and its clinical significance. *Br J Radiol* 1984; 57: 565-570 [PMID: 6539632 DOI: 10.1259/0007-1285-57-679-565]
  - 30 Farid N, Balkanci F, Guran S, Senaati S, Besim A. A digital splenoportography: more sensitive method of detecting spontaneous splenorenal shunt. *Angiology* 1991; 42: 754-759 [PMID: 1928817 DOI: 10.1177/000331979104200910]
  - 31 Qi X, Ye C, Hou Y, Guo X. A large spontaneous intrahepatic portosystemic shunt in a cirrhotic patient. *Intractable Rare Dis Res* 2016; 5: 58-60 [PMID: 26989653 DOI: 10.5582/irdr.2016.01000]
  - 32 李会贤, 孔德润. 胃肾及脾肾分流道对胃底静脉曲张内镜治疗的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 1805-1810 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i20.1805]
  - 33 易在凤, 吴凡, 郑莉. 肝硬化门静脉高压自发性脾肾分流患者临床特征分析. *中西医结合肝病杂志* 2019; 29:38-43 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.01.013]
  - 34 郭晓会, 冯志杰. 尾加压素 II 在肝硬化门脉高压及侧支循环中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3536-3541 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i35.3536]
  - 35 Chikamori F, Nishida S, Selvaggi G, Tryphonopoulos P, Moon JI, Levi DM, Kato T, Island ER, Maki A, Tekin A, Tzakis AG. Effect of liver transplantation on spleen size, collateral veins, and platelet counts. *World J Surg* 2010; 34: 320-326 [PMID: 20012612 DOI: 10.1007/s00268-009-0314-x]
  - 36 Golse N, Mohkam K, Rode A, Mezoughi S, Demian H, Ducerf C, Mabrut JY. Surgical Management of Large Spontaneous Portosystemic Splenorenal Shunts During Liver Transplantation: Splenectomy or Left Renal Vein Ligation? *Transplant Proc* 2015; 47: 1866-1876 [PMID: 26293065 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.06.019]
  - 37 程道柔, 杨卿, 张英才, 王励, 谌小龙, 李慧, 杨扬, 陈规划, 汪根树. 肝移植术中脾肾分流的个体化处理. *器官移植* 2019; 10: 443-448 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.04.016]
  - 38 Kim H, Yoon KC, Lee KW, Yi NJ, Lee HW, Choi Y, Oh D, Kim HS, Hong SK, Ahn SW, Suh KS. Tips and pitfalls in direct ligation of large spontaneous splenorenal shunt during liver transplantation. *Liver Transpl* 2017; 23: 899-906 [PMID: 28481004 DOI: 10.1002/lt.24783]
  - 39 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]
  - 40 Nakai M, Sato M, Sahara S, Kawai N, Kimura M, Maeda Y, Iyata Y, Higashi K. Transhepatic catheter-directed thrombolysis for portal vein thrombosis after partial splenic embolization in combination with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of splenorenal shunt. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5071-5074 [PMID: 16937510 DOI: 10.3748/wjg.v12.i31.5071]
  - 41 金倩雯, 姚群燕, 罗剑钧, 陈世耀, 涂传涛. 球囊导管逆行性静脉栓塞术治疗肝硬化胃底静脉曲张1例报告并文献复习. *中国临床医学* 2018; 25: 835-839 [DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180232]
  - 42 Numata K, Tanaka K, Kiba T, Saito S, Shirato K, Kitamura T, Sekihara H. Use of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration with ethanolamine oleate for the treatment of hepatic encephalopathy in a cirrhotic patient with a large spontaneous splenorenal shunt. *J Gastroenterol* 1998; 33: 424-427 [PMID: 9658325 DOI: 10.1007/s005350050107]
  - 43 Inoue H, Emori K, Toyonaga A, Oho K, Kumamoto M, Haruta T, Mitsuyama K, Tsuruta O, Sata M. Long term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for portosystemic shunt encephalopathy in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Kurume Med J* 2014; 61: 1-8 [PMID: 25420513 DOI: 10.2739/kurumemedj.MS63014]
  - 44 Kessler J, Trerotola SO. Use of the Amplatzer Vascular Plug for embolization of a large retroperitoneal shunt during transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for gastric variceal bleeding. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 135-140 [PMID: 16415142 DOI: 10.1097/01.rvi.0000186958.59457.10]
  - 45 Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, Villalba J, Garcia-Pagan JC, Barrufet M, Jalan R, Brookes J, Thalassinos E, Burroughs AK, Cordoba J, Nevens F; EASL-CLIF-Consortium. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013; 57: 2448-2457 [PMID: 23401201 DOI: 10.1002/hep.26314]
  - 46 Lynn AM, Singh S, Congly SE, Khemani D, Johnson DH, Wiesner RH, Kamath PS, Andrews JC, Leise MD. Embolization of portosystemic shunts for treatment of medically refractory hepatic encephalopathy. *Liver Transpl* 2016; 22: 723-731 [PMID: 26970243 DOI: 10.1002/lt.24440]
  - 47 原姗姗, 韩国宏, 樊代明. TIPS治疗门静脉高压并发症预后评价的现状. *介入放射学杂志* 2011; 20: 245-248 [DOI: 10.3969/

j.issn.1008-794X.2011.03.018]

48 何创业, 祁兴顺, 帖君, 柏明, 白苇, 郭文刚, 牛静, 殷占新, 韩国宏. 经颈内静脉肝内门体分流术联合封堵器封堵治疗肝硬化门脉高压伴自发性脾、胃-肾分流. 介入放射学杂志 2013; 22: 801-805 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.10.003]

49 Yu H, Guo S, Wang L, Dong Y, Tian G, Mu S, Zhang H, Li D, Zhao S. Laparoscopic Splenectomy and Esophagogastric Devascularization for Liver Cirrhosis and Portal Hypertension Is a Safe, Effective, and Minimally Invasive Operation. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016; 26: 524-530 [PMID: 27064936 DOI: 10.1089/lap.2016.0032]

50 Cescon M, Sugawara Y, Kaneko J, Ohtsuka H, Takayama T, Makuuchi M. Restoration of portal vein flow by splenorenal shunt ligation and splenectomy after living-related liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1453-1454 [PMID: 11677985]

51 Tang R, Han D, Li M, Shen S, Huang X, Zhao W, Dong J. Left renal vein ligation for large splenorenal shunt during liver transplantation. *ANZ J Surg* 2017; 87: 767-772 [PMID: 28851020 DOI: 10.1111/ans.14044]

52 Nguyen MC, Sage Silks L, Alebrahim M, Black S, Elkhammas E, Washburn K, El-Hinnawi A. Left Renal Vein Ligation for Spontaneous Splenorenal Shunts During Deceased-Donor Orthotopic Liver Transplant Is Safe and Can Mitigate Complications from Portal Steal: A Case Series. *Exp Clin Transplant* 2018 [PMID: 30501587 DOI: 10.6002/ect.2018.0096]

53 Slater RR, Jabbour N, Abbass AA, Patil V, Hundley J, Kazimi M, Kim D, Yoshida A, Abouljoud M. Left renal vein ligation: a technique to mitigate low portal flow from splenic vein siphon during liver transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 1743-1747 [PMID: 21668639 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03578.x]

54 Castillo-Suescun F, Oniscu GC, Hidalgo E. Hemodynamic consequences of spontaneous splenorenal shunts in deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2011; 17: 891-895 [PMID: 21425432 DOI: 10.1002/lt.22304]

55 Miyamoto A, Kato T, Dono K, Umeshita K, Kawabata R, Hayashi S, Kubota M, Kobayashi S, Nagano H, Nakamori S, Sakon M, Monden M. Living-related liver transplantation with renoportal anastomosis for a patient with large spontaneous splenorenal collateral. *Transplantation* 2003; 75: 1596-1598 [PMID: 12792522 DOI: 10.1097/01.tp.0000061769.78127.5d]

56 Marubashi S, Dono K, Nagano H, Gotoh K, Takahashi H, Hashimoto K, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Kato T, Monden M. Living-donor liver transplantation with renoportal anastomosis for patients with large spontaneous splenorenal shunts. *Transplantation* 2005; 80: 1671-1675 [PMID: 16378059 DOI: 10.1097/01.tp.0000185087.93572.1d]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套  $P$  值, 则<sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ .  $P$  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  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  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.

# 声触诊组织量化技术评估经颈静脉肝内门-腔分流术术后疗效的应用价值

张丹, 王一鸣, 李浩

张丹, 杭州市下城区中医院B超室, 浙江省杭州市 310004

王一鸣, 李浩, 温岭市中医院超声科 浙江省温岭市 317500

张丹, 主治医师, 主要从事腹部超声诊断研究方向.

**作者贡献分布:** 此课题由张丹设计; 研究过程由张丹, 王一鸣和李浩共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王一鸣提供; 数据分析及论文写作由张丹完成.

**通讯作者:** 张丹, 主治医师, 310004, 浙江省杭州市下城区绍兴支路25号, 杭州市下城区中医院B超室. wang1ming23456@163.com  
电话: 0571-85465827

收稿日期: 2019-11-20

修回日期: 2019-12-19

接受日期: 2019-12-20

在线出版日期: 2019-12-28

## Value of virtual touch tissue quantification in evaluating therapeutic effects of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt

Dan Zhang, Yi-Ming Wang, Hao Li

Dan Zhang, Department of Ultrasonography, Traditional Chinese Medicine Hospital of Xiacheng District, Hangzhou 310004, Zhejiang Province, China

Yi-Ming Wang, Hao Li, Department of Ultrasound, Wenling Traditional Chinese Medicine Hospital, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Dan Zhang, Chief Physician, Department of Ultrasonography, Traditional Chinese Medicine Hospital of Xiacheng District, No. 25, Shaoxing Road, Xiacheng District, Hangzhou 310004, Zhejiang Province, China. wang1ming23456@163.com

Received: 2019-11-20

Revised: 2019-12-19

Accepted: 2019-12-20

Published online: 2019-12-28

## Abstract BACKGROUND

Virtual touch tissue quantification (VTQ) is a new ultrasonic technology which can quantitatively analyze the elastic hardness of tissue. It is convenient, noninvasive, and repeatable. In the present study, the changes of tissue hardness of the liver and spleen after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) were analyzed quantitatively to assess the clinical therapeutic effects, with an aim to provide a valuable imaging method for the evaluation of therapeutic effects of TIPSS.

## AIM

To explore the clinical value of VTQ in evaluating the therapeutic effects of TIPSS.

## METHODS

Fifty-two cirrhotic patients with portal hypertension were selected as subjects. The shear wave velocity (SWV) of the liver and spleen was measured by VTQ one day before operation and one month after operation, and the changes of SWV of the liver and spleen were compared.

## RESULTS

The velocities of the portal vein and splenic vein after TIPSS increased significantly compared with those before TIPSS ( $P < 0.05$ ). The diameter of the portal vein after TIPSS decreased significantly compared with that before TIPSS ( $P < 0.05$ ). The SWV of the liver and spleen after TIPSS decreased significantly compared with those before TIPSS ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

VTQ is a noninvasive method to measure the SWV of the liver and spleen, which can effectively monitor the therapeutic effect of TIPSS.

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

Key Words: Virtual touch tissue quantification; Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt; Cirrhotic; Portal hypertension; Curative effect

Zhang D, Wang YM, Li H. Value of virtual touch tissue quantification in evaluating therapeutic effects of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(24): 1509-1512  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1509.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i24.1509>

## 摘要

### 背景

声触诊组织量化(virtual touch tissue quantification, VTQ)技术是一种能定量分析目标组织弹性硬度的超声新技术,具有便捷、无创、可重复等优点.通过定量分析经颈静脉肝内门-腔分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt, TIPSS)后肝脏及脾脏的组织硬度变化,客观反映其临床治疗效果,有望为TIPSS术后疗效评估提供一种有价值的影像学手段.

### 目的

探讨VTQ技术评估TIPSS疗效的临床应用价值.

### 方法

选取在我院拟行TIPSS术的52例肝硬化门静脉高压患者作为研究对象,分别于术前1 d、术后1 mo采用VTQ技术测定肝剪切波速度(shear wave velocity, SWV)值、脾SWV值,并作比较分析.

### 结果

TIPSS术后门静脉、脾静脉流速较术前增快,差异有统计学意义( $P<0.05$ );门静脉内径较术前减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ );TIPSS术后肝SWV值及脾SWV值较术前下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ).

### 结论

VTQ技术可无创性测定肝脾SWV值,能有效监测TIPSS术后疗效,具有一定临床应用价值.

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

关键词: 声触诊组织量化技术; 经颈静脉肝内门-腔分流术; 肝硬化; 门脉高压; 疗效

**核心提要:** 运用声触诊组织量化技术定量分析经颈静脉肝内门-腔分流术肝脏以及脾脏的组织硬度变化,以定量评估经颈静脉肝内门-腔分流术术后疗效,探讨其临床应用价值.

张丹, 王一鸣, 李浩. 声触诊组织量化技术评估经颈静脉肝内门-腔分流术术后疗效的应用价值. *世界华人消化杂志* 2019; 27(24): 1509-1512  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1509.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i24.1509>

## 0 引言

肝硬化门静脉高压症(portal hypertension, PHT)时,门静脉系统血液回流受阻,门静脉压力上升,可导致脾充血、肿大、功能亢进等一系列临床综合征<sup>[1,2]</sup>.目前临床治疗PHT的主要手段是经颈静脉肝内门-腔分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt, TIPSS),大量临床实践已证实TIPSS术对PHT疗效显著<sup>[3,4]</sup>.超声检查是临床评估TIPSS术后疗效的常用手段,而声触诊组织量化(virtual touch tissue quantification, VTQ)技术作为一种全新的超声新技术,可通过测定器官组织中剪切波速度(shear wave velocity, SWV)进而定量分析其组织硬度状态<sup>[5,6]</sup>.本研究采用VTQ技术定量评估TIPSS术对PHT患者的疗效,探讨其临床应用价值.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2017-03/2019-07期间,我院拟行TIPSS术的52例PHT患者作为研究对象.其中男38例,女性14例,年龄32-71岁,平均53.61岁±8.55岁.所有患者分别于术前1 d、术后1 mo运用VTQ技术测定肝SWV值和脾脏SWV值.排除合并脾脏恶性肿瘤、血液病、感染性脾肿大及其它引起脾质地改变疾病.本研究获得我院医学伦理委员会批准,患者均知情同意,并签署知情同意书.

采用西门子Acuson S2000彩色多普勒超声诊断仪,配有4C-1探头,探头频率2-4 MHz,并配有VTQ技术软件.  
**1.2 方法** 嘱患者空腹8 h,首先对患者进行常规超声检查,测量并记录门静脉主干内径、门静脉流速、脾静脉主干内径、脾静脉流速.根据需要取左侧卧位清晰显示肝结构,右侧卧位清晰显示脾结构,然后启动VTQ技术,分别固定选取肝右叶S5和脾上极,于肝包膜及脾包膜下2-3 cm处放置取样框,尽可能避开肝脾内大血管.嘱患者屏住呼吸3-5 s,待图像稳定后,测定肝SWV值及脾SWV值.所有数据均测量3次,取平均值.

**统计学处理** 采用SPSS 20.0统计软件处理数据,计量资料以(Mean±SD)表示,术前后数据比较采用配对样本 $t$ 检验.以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.



表 1 经颈静脉肝内门-腔分流术前常规超声参数变化

参数	门静脉主干内径(cm)	门静脉流速(cm/s)	脾静脉主干内径(cm)	脾静脉流速(cm/s)
术前	1.63 ± 0.21	11.99 ± 4.65	1.194 ± 0.21	16.20 ± 5.23
术后	1.37 ± 0.20	22.55 ± 4.77	1.135 ± 0.24	26.66 ± 5.43
t值	6.980	-13.392	1.940	-26.222
P值	0.000	0.000	0.058	0.000

表 2 经颈静脉肝内门-腔分流术前声触诊组织量化技术参数变化

参数	肝剪切波速度值(m/s)	脾剪切波速度值(m/s)
治疗前	3.94 ± 0.94	3.65 ± 0.80
治疗后	3.23 ± 0.72	3.02 ± 0.75
t值	4.969	6.559
P值	0.000	0.000

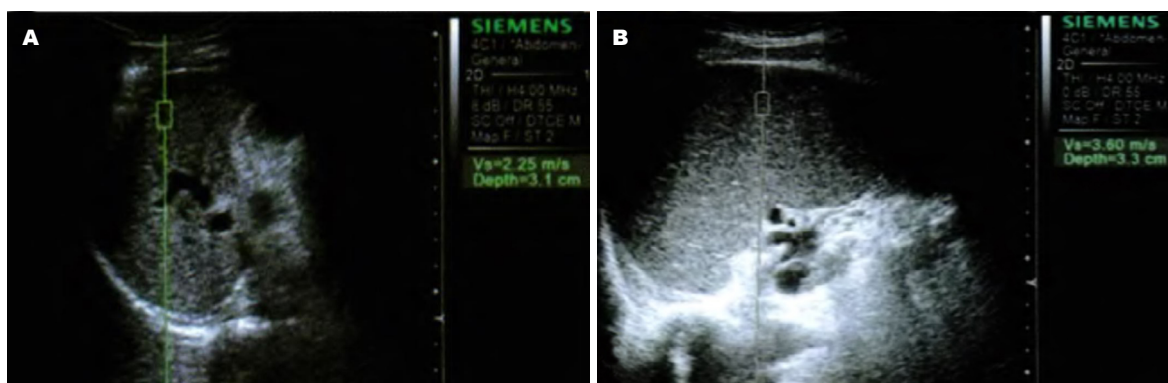


图 1 声触诊组织量化技术测定剪切波速度值. A: 肝; B: 脾.

## 2 结果

**2.1 TIPSS术前后常规超声参数变化** TIPSS术后门静脉流速、脾静脉流速较术前增快, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); TIPSS术后门静脉内径较术前减少, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); TIPSS术后脾静脉内径与术前比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表1).

**2.2 TIPSS术前后VTQ技术参数变化** TIPSS术后肝SWV值较术前下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); TIPSS术后脾SWV值较术前下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2).

## 3 讨论

PHT可对患者生活质量以及预后造成严重影响, 而目前TIPSS术是PHT的有效治疗手段之一<sup>[7]</sup>. 如何有效评估TIPSS术后疗效是临床研究的难点及热点. 因此, 寻求一种简便无创的评估方法有着重要临床意义.

超声检查在无创性评估TIPSS术后疗效方面发挥着重要作用, 能提供肝硬化门脉系统的血流动力学变化

信息<sup>[8]</sup>. 本研究结果显示, TIPSS术后门静脉流速、脾静脉流速较术前明显增快( $P < 0.05$ ), 而门静脉内径较术前明显减少( $P < 0.05$ ). 提示常规超声所获得的门静脉和脾静脉参数能在一定程度上反映门脉高压变化状态, 可作为监测TIPSS术后疗效的有效方法. 这与以往研究结果相一致<sup>[9]</sup>.

VTQ技术作为一种基于声脉冲辐射力成像技术的二维弹性成像技术, 通过结合常规超声图像, 可测定实质性脏器的组织弹性硬度, 并以SWV值定量表示(图1)<sup>[10]</sup>. SWV值越高, 代表特定区域组织的弹性硬度越大, 质地越硬. 本研究结果显示, TIPSS术后肝SWV值以及脾SWV值较术前下降( $P < 0.05$ ). 提示运用VTQ技术测定TIPSS术后肝脾SWV值变化, 可为TIPSS术后疗效评估提供可靠的组织硬度变化信息, 从而有效反映TIPSS术后疗效, 为TIPSS术后疗效评估提供一种全新的影像学手段. 与常规超声结合, 能发挥很好的互补作用. TIPSS术后肝脾硬度在一定程度上发生改变, 原因可能是:

TIPSS术后门静脉压力下降,一定程度上改善了肝内血液循环状态,从而改善了肝细胞坏死以及结缔组织增生状态,使其硬度有所下降;而门静脉压力下降,脾静脉血液回流至门静脉的阻力下降,脾淤血缓解,体积减小,其硬度下降.

综上所述,VTQ技术可无创性测定肝脾硬度状态,客观反映门静脉压力情况,从而有效监测TIPSS术后疗效,具有一定临床应用价值.

### 文章亮点

#### 实验背景

经颈静脉肝内门-腔分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt, TIPSS)术是目前临床治疗肝硬化门静脉高压症的有效手段之一.准确有效的TIPSS术后疗效评估有助于指导临床治疗,制定有效的治疗方案.

#### 实验动机

运用声触诊组织量化(virtual touch tissue quantification, VTQ)技术无创性测定TIPSS术后肝脏及脾脏的组织硬度变化,以期临床评估TIPSS术后疗效提供一种全新的超声手段.

#### 实验目标

本篇论文研究的主要目标是运用VTQ技术评估TIPSS术后疗效并探讨其临床价值.结果表明TIPSS术后肝脏及脾脏的组织硬度发生改变,利用VTQ技术可有效监测TIPSS术后疗效,具有一定临床应用价值.

#### 实验方法

本篇论文采用VTQ技术评估TIPSS术后疗效.VTQ技术能无创性定量分析TIPSS术后肝脏及脾脏的硬度状态变化.

#### 实验结果

本篇论文研究达到了实验目标,研究结果显示TIPSS术后肝SWV值以及脾SWV值较术前下降( $P<0.05$ ).本研究结果说明VTQ技术通过测定TIPSS术后肝脾SWV值变化,可为TIPSS术后疗效评估提供硬度变化信息,从而有效评估TIPSS术后疗效.

#### 实验结论

TIPSS术后肝脏及脾脏的硬度状态发生改变,通过VTQ技术能定量分析该硬度状态变化,从而准确评估TIPSS术后疗效,可为临床评估TIPSS术后疗效提供一种无创、有效的超声方法,具有一定临床价值.

#### 展望前景

放置取样框时应尽可能避开肝脏及脾脏内的大血管.嘱患者屏住呼吸3-5 s,待图像稳定后再测定肝脾SWV值.TIPSS术后VTQ技术所获得的定量参数与肝功能指标间的相关性.VTQ技术联合超声造影评估TIPSS术后疗效.

#### 4 参考文献

- 1 Korda D, Deák PÁ, Kiss G, Gerlei Z, Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Piros L, Máthé Z, Doros A. Management of Portal Hypertension After Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2017; 49: 1530-1534 [PMID: 28838434 DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.06.015]
- 2 黄智铭. 门静脉高压症的内科治疗. *肝胆胰外科杂志* 2019; 3: 467-472 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2019.08.006]
- 3 Spira D, Wiskirchen J, Lauer U, Ketelsen D, Nikolaou K, Wiesinger B. Implantability, Complications, and Follow-Up After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent-Shunt Creation With the 6F Self-Expanding Sinus-SuperFlex-Visual Stent. *Iran J Radiol* 2016; 13: e28689 [PMID: 27853493 DOI: 10.5812/iranjradiol.28689]
- 4 胡朋, 陈斯良, 林志鹏, 赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 李彦豪. 经颈静脉肝内门腔分流术中覆膜支架两端长度与长期疗效的关系. *南方医科大学学报* 2016; 36: 1444-1448 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.10.2]
- 5 Han R, Li F, Wang Y, Ying Z, Zhang Y. Virtual touch tissue quantification (VTQ) in the diagnosis of thyroid nodules with coexistent chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis: a preliminary study. *Eur J Radiol* 2015; 84: 327-331 [PMID: 25481824 DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.11.005]
- 6 刘洁, 王荣, 王兴田, 沙雨蒙, 黄瑞, 王玉乔. 声触诊组织成像及声触诊组织成像量化技术在乳腺实性小结节鉴别诊断中的应用. *中国临床医学影像杂志* 2019; 8: 463-467 [DOI: 10.12117/jccmi.2019.07.002]
- 7 羊丹, 张国梁, 王凤梅, 边芬, 贾科峰. PTVE与TIPS治疗肝硬化门静脉高压合并食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效比较. *现代生物医学进展* 2016; 16: 2876-2878 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.15.018]
- 8 刘健, 李佟, 王文伟. TIPSS术后多普勒超声评价. *中国临床医学影像杂志* 2012; 11: 65-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2012.08.023]
- 9 雷震, 杨世梅, 罗燕. 肝硬化门脉高压症超声血流参数对门静脉压力的影响. *海南医学院学报* 2011; 17: 833-836
- 10 孙丹丹, 高艺花, 金成子, 朴红心, 侯睿. 脾脏VTQ值与乙型肝炎肝硬化分期. *实用医学杂志* 2017; 33: 388-390 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.03.014]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



## 第二届胶囊内镜全球高峰论坛纪要

江学良, 王金山, 何健华

江学良, 山东中医药大学第二附属医院消化中心 山东省济南市 250001

王金山, 何健华, 重庆金山科技(集团)有限公司 重庆市 404100

江学良, 教授, 主要研究方向为消化内镜与消化系统疾病。

作者贡献分布: 江学良负责文章设计与修改; 王金山负责文章资料提供; 何健华负责文章资料整理撰写。

通讯作者: 江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市经八路1号, 山东中医药大学第二附属医院消化中心. [jiangxueliang678@126.com](mailto:jiangxueliang678@126.com)

收稿日期: 2019-11-22

修回日期: 2019-12-05

接受日期: 2019-12-20

在线出版日期: 2019-12-28

### Summary of the Second Capsule Endoscopy Global Summit

Xue-Liang Jiang, Jin-Shan Wang, Jian-Hua He

Xue-Liang Jiang, Digestive Center of the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Jin-Shan Wang, Jian-Hua He, Jinshan Science & Technology Limited Company, Chongqing 404100, China

Corresponding author: Xue-Liang Jiang, PhD, Professor, 250001, Digestive Center of the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, No. 1, Jingba Road, Jinan 250001, Shandong Province, China. [jiangxueliang678@126.com](mailto:jiangxueliang678@126.com)

Received: 2019-11-22

Revised: 2019-12-05

Accepted: 2019-12-20

Published online: 2019-12-28

### Abstract

The objectives of this summit were to focus on the application and development of artificial intelligence and robot technologies in capsule endoscopy, showcase

the latest achievements of capsule endoscopy with regard to clinical application, academic research, early cancer screening, and health management, and strengthen international exchange and cooperation in terms of capsule endoscopy products, services, research and development, talents, and intelligent supporting industries. International and domestic distinguished experts and scholars in the field of digestive diseases were invited to attend the 2<sup>nd</sup> Capsule Endoscopy Global Summit to share their latest achievements in capsule endoscopy in forms of theme reports, academic lectures, roundtable talks, and symposium. Seven major forward-looking application achievements of capsule endoscopy were presented in the fields of artificial intelligence and robot, and 17 distinguished experts delivered speeches on the latest achievements on the clinical application of capsule endoscopy both in China and other countries. New technologies came on stage, such as full-automatically and intelligently navigated capsule robot RC100, high-resolution small bowel capsule SC100, dual-camera colon capsule CC100, and intelligent image reading system from Jinshan Science & Technology. In the Health Management Sub-forum of the summit, China's distinguished health management experts introduced the technological advantages and application experience of China's capsule endoscopy in early cancer screening and health management.

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

Key Words: Capsule endoscopy; Artificial intelligence; Big data; Capsule robot; Clinical application; Early cancer screening; World Endoscopy Organization; Chinese Society of Digestive Endoscopy; Jinshan Science & Technology

Jiang XL, Wang JS, He JH. Summary of the Second Capsule Endoscopy Global Summit. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(24): 1513-1516  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1513.htm>

### 摘要

召开胶囊内镜峰会的目的是关注人工智能与机器人技术在胶囊内镜上的应用和发展, 展现全球胶囊内镜临床应用、学术研究、早癌筛查等方面的最新成果, 加强国际领域在胶囊内镜产品、服务、研发、人才以及智能化产业配套领域的交流与合作. 邀请海内外消化界顶级专家学者出席第二届胶囊内镜全球高峰论坛, 以主题报告、学术演讲、圆桌会谈、经验交流等形式分享胶囊内镜发展的最新成果. 17位来自全球消化医学的顶尖专家现场发表了胶囊内镜在国内外最新临床应用成果的主题演讲; 金山科技的全自动智能导航胶囊机器人RC100、高清小肠胶囊SC100、双头结肠胶囊CC100、智能阅片系统等新技术进行了展示; 国内知名健康管理专家向世界分享中国胶囊内镜在早癌筛查及健康管理方面技术优势和应用经验. 《世界华人消化杂志》及系列期刊应邀参会, 《世界华人消化杂志》主编江学良教授作了胶囊内镜临床应用的报告, 并以“胶囊内镜的未来”为主题与中外专家举行对话会.

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

关键词: 胶囊内镜; 人工智能; 胶囊机器人; 临床应用; 早癌筛查; 世界内镜组织; 中华医学会消化内镜学分会; 金山科技

**核心提要:** 胶囊内镜峰会展现了全球胶囊内镜临床应用、学术研究、早癌筛查等方面的最新成果.

江学良, 王金山, 何健华. 第二届胶囊内镜全球高峰论坛纪要. 世界华人消化杂志 2019; 27(24): 1513-1516

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1513.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1513>

### 0 引言

2019-11-09/2019-11-10, 第二届胶囊内镜全球高峰论坛在中国重庆金山科技国际会议中心盛大举行. 本次峰会由世界内镜组织(world endoscopic organization, WEO)、中华医学会消化内镜学分会、中国国家地方联合工程研究中心、国家胶囊内镜研究中心、金山科技集团联合主办, 全球胶囊内镜联盟协办. 来自欧美、中东、亚太地区的100多个国家和地区, 上千名医学专家、学者、政界领导、业界领袖和精英汇集此次峰会. 《世界华人消化杂志》及系列期刊应邀参会, 《世界华人消化杂志》主编、山东中医药大学第二附属医院消化中心主任江学良教授做了胶囊内镜临床应用的报告, 并以“胶

囊内镜的未来”为主题与中外专家举行对话会(图1).

WEO主席、峰会外方主席Jean-Francois REY, 中华医学会消化内镜学分会前任主委、首都医科大学附属北京友谊医院院长、峰会的中方主席张澍田教授, 国家地方联合工程研究中心理事长、金山科技董事长王金山出席峰会并致辞. 峰会以“胶囊内镜的未来”为主题, 聚焦人工智能和机器人技术在胶囊内镜上的应用和发展, 呈现全球胶囊内镜临床应用、学术研究、早癌筛查及健康管理方面的最新成果, 加强国际领域在胶囊内镜产品、服务、研发、人才、以及智能化产业配套领域的交流与合作. 峰会聚焦人工智能、机器人技术在全球胶囊内镜领域的五大前瞻性应用成果.

### 1 国家消化系统疾病临床医学研究中心: 人工智能在萎缩性胃炎和胃恶性肿瘤的临床诊断成果

北京市协同创新研究院、国家中心协同研究网络10家重点医院、医疗科技公司、人工智能消化系统病变识别中心、中国传媒大学共同发起成立国家消化系统疾病临床医学研究中心协同研究人工智能. 中心建立了系统化、规范化、高质量、点对点、涵盖多种消化道病变的内镜和病例切片图片数据库, 对10064张萎缩性胃炎内镜图片, 3774张胃恶性肿瘤内镜图片, 数据洗脱、筛选、审核、标注. 依托国家消化中心平台, 先后三次开展不同规模的人机对比诊断测试, 人工智能在萎缩性胃炎和胃恶性肿瘤的诊断方面, 以89%和82%的准确率超过内镜医师80%和70%的平均水平.

### 2 关于胶囊内镜大数据平台建设的成果、面临的问题和挑战

2.1 院校和医院支持医疗大数据建设成果 重庆医科大学医疗大数据平台汇集重庆市多家大型三甲医院业务数据, 已成功上线且运行稳定, 基于此数据平台开展了多项数据应用, 医疗大数据平台在促进医院互联互通, 提升医院质量和效率有积极促进作用.

2.2 存在的问题和面临的挑战 原始数据文件较大, 数据保存难; 独立于医院信息系统, 院内外数据共享难; 图片和报告单行业术语标准不统一, 数据提取难; 从病人隐私、采集者资质角度限制, 数据采集难.

### 3 南方医院在胶囊内镜智能化的技术攻关上成果丰硕

3.1 胶囊内镜存在的问题 胶囊内镜检查胃部时, 盲区过多, 且不能对食管及胃部提供全面观察的问题; 图片数量巨大, 阅片工作量巨大, 漏诊率高; 胶囊滞留引发安全隐患.

3.2 遗传算法+数学建模, 减少胃部检查盲区 针对胶囊内镜检查胃部时, 盲区过多, 且不能对食管及胃部提供



图 1 江学良教授参会。

全面观察的问题, 南方医院成功地通过数学建模实现了引导胶囊胃镜运行, 通过遗传算法得出体位变换模型, 利用数学模型得出最佳体位变换方式, 最大限度地减少胃部检查盲区, 增大覆盖率。

3.3 联合金山科技开发云阅片系统, 构建起远程诊疗服务帮扶平台 基于疑似病变检索筛选算法设计, 胶囊内镜肿物图像识别流程的研发, 南方医院联合金山科技开发了云阅片系统, 实现医疗信息互通, 数据共享, 通过互联网技术开展异地交互式的读片诊断、指导治疗。远程阅片中心作为云阅片系统的一部分, 搭建了广东省胶囊内镜分会参与医院的登录系统, 直接构建起远程诊疗服务帮扶平台。目前云阅片系统已经通过模拟试验及性能测试阶段。

#### 4 胶囊机器人技术在西方的最新进展

活检的特异性胶囊、胶囊在腔体内悬空航行, 目前欧洲各大医疗工程研发机构的实验室里都不断地尝试着控制方法、新型材料、能量功耗的研究突破。

欧洲研究空间聚焦胶囊机器人的图像、活检、导航、能量、肠道清洁等方面的深度研究; 哈佛大学刘易斯研究所认为3D打印胶囊、微型电池, 可以使微型医疗植入物、小型电子产品、微型机器人等技术在胶囊内镜上成为可能; Edinburgh尖端技术课题正在研制小肠、食道、结肠特异性胶囊、以及远程操作、治疗、电外科胶囊; Innovate UK资助的项目, 通过提高人工智能的准确性, 嵌入新的计算机辅助诊断, 用于提高读图效率。

#### 5 金山科技RC100全自动胶囊机器人领衔的4大新技术亮相峰会

5.1 五大创新技术实现胶囊机器人全自动胃部检查 在胶囊内镜全球高峰论坛上, 金山科技的全自动智能导航胶囊机器人RC100重磅登场, 在20分钟内无人工干预下全面检查胃部6个部位, 该检查的全过程从陆军军医大

学第二附属医院远程直播到本届峰会现场。

全自动智能导航胶囊机器人RC100在胃部行进中扫描生成腔道模拟图, 显示胶囊在腔道中的位置和3D姿态, 根据胃部模型内部的状态, 实时进行胃腔检查路径的智能规划, 控制胶囊在胃腔里的运动轨迹。除了无人干预自主地在胃部检查外, 基于其强大的续航能力, 还能继续进入肠道进行全面检查。

RC100全自动胶囊机器人的整个检查诊断过程涉及到的五大创新技术均全球领先: 胶囊控制技术、胶囊定位技术、人工智能控制算法、医疗大数据技术、并行异常检测算法。

5.2 RC100胶囊机器人临床前研究的有效性、安全性、病变检出率 金山科技RC100全自动智能导航胶囊机器人已经进入临床前研究阶段, 陆军军医大学第二附属医院的杨仕明教授率先用该设备对20名志愿者进行了临床前研究。

RC100胃部检查全自动控制用时为 $17.7 \text{ min} \pm 0.4 \text{ min}$ , 比人为手动控制用时 $26.4 \text{ min} \pm 5.1 \text{ min}$ 更短, 19例胶囊在胃肠消化道的工作时长超过10 h, 20名志愿者全小肠检查率为100%, 初步验证了RC100胶囊机器人全自动控制的有效性。所有志愿者均将RC100全自动智能导航胶囊机器人排出体外, 滞留率为0%, 志愿者无不适感, 安全性可靠。RC100全自动智能导航胶囊机器人的胃内解剖位置检出率为95.8%, 高出人为机械控制 $87\% \pm 13\%$ 的检出率。RC100全小肠检查完成率为100%, 胃肠病变检出率优异。

此外金山科技的高清小肠胶囊SC100、双头结肠胶囊CC100、智能阅片系统等新技术也在峰会上颇令人瞩目。

#### 6 17位全球消化医学的顶尖专家现场分享胶囊内镜最新临床应用成果

6.1 从传统到智能, 内镜创新就在历史与未来之间 中华医学会消化内镜学分会前任主委、首都医科大学附属北京友谊医院张澍田院长全景式地展现了中国消化内镜从传统内镜到舒适化内镜的40年发展历程, 勾勒了当前中国人工智能在消化内镜上应用的研究成果。技术发展史的沉淀, 厚积薄发, 医疗人工智能的光芒在东方闪耀。

与东方交相辉映的是, 西方的人工智能技术在胶囊内镜的应用也方兴未艾。WEO主席Jean-Francois Rey在分享西方的应用经验时, 深入浅出地讲解了为优化智能辅助检查, 胶囊内镜在先进算法和自动检测技术的发展; 阐释了为深化智能诊断, 基于深度学习模型的胶囊内镜在胃肠病鉴定水平的进步。

不止是人工智能, 西方的研究所里围绕胶囊内镜进

行的MEMS工程技术研究也前沿科幻。“活检的特异性胶囊、胶囊在腔体内悬空航行、3D打印胶囊、微型电池”,英国爱丁堡皇家医院的Tassos koulaouzidis教授的演讲将峰会推向了一个小高潮。

经过中外消化、医学工程专家的勾勒,曾经还存在于科幻未来中的胶囊内镜智能化,已经从可能逐渐走向现实。

6.2 细细描摹的胶囊内镜智能图景,未来大有可为 胶囊内镜技术智能化走向现实的每一步,都离不开医学专家们的小心求证。

重庆医科大学附属第二医院副院长梅浙川教授解读了胶囊内镜大数据对缩短读图时间、远程平台和智慧医疗建设的重要作用,阐释了胶囊内镜大数据的形成基础和面临的挑战。

胶囊内镜大数据的建设,需要胶囊内镜结构化术语作为基础。葡萄牙ManopH的Miguel Mascarenhas Saraiva则是结构化术语方面做了学术报告,他在峰会上展示了胶囊内镜检查的报告结构、诊断流程标准化术语的范例,并进行多组实验验证了胶囊内镜结构化术语有助于消化病例大数据的整理和运算。面向未来的内镜技术究竟会是怎样?南方医科大学南方医院王馨珂博士向中外嘉宾介绍了南方医院的技术成果:图像智能分析诊断。这将让胶囊内镜诊断更高效,从而建构早癌智能识别系统。

金山科技RC100全自动智能导航胶囊机器人已经进入临床应用研究阶段,陆军军医大学第二附属医院的杨仕明教授率先进行了研究试验,并在峰会的报告中指出,全自动控制的胶囊机器人,对临床试验中胃和肠病变检出率高于以往机器控制的检出率,且检查用时更短。医学家的临床研究给胶囊内镜的未来发展搭建了理性的基石,注入了活力。

6.3 胶囊内镜临床应用范围不断拓展、成果不断涌现 医学专家们为了减轻患者检查的痛苦,积极探究胶囊内镜技术的临床应用,从胃、小肠到结肠,该技术在消化道疾病临床应用全面铺开,每年都有很多新的研究成果问世。

兰州大学第二医院孔晶教授、南方医科大学南方医院消化科钱凯博士、广东省中医院珠海医院赵小青教授、现场分享了胶囊内镜检查和诊断多种胃炎的临床病例。胶囊内镜在小肠的临床应用也毫不示弱,德国

美因茨大学医学中心的Helmut Neumann、英国爱丁堡皇家医院的John Plevis、山东中医药大学第二附属医院消化中心的江学良教授、阿联酋Asad Dajani专科诊所的Asad Dajani分别在“小肠内镜适应症”、“消化道出血检查”、“炎症性肠病中的应用”、“在非甾体抗炎药所致小肠疾病诊断的应用”,并喷式的研究成果印证了胶囊内镜作为小肠疾病的临床诊断工具的应用正逐渐走向成熟。西班牙Virgen Macarena大学医院的Victoria Alejandra Jimenez Garcia结肠疾病的知名专家,她在峰会上指出,双镜头结肠胶囊内镜无痛、无创,比常规结肠镜检查更彻底,更有助于评估溃疡性结肠炎。

胶囊内镜临床应用范围除了在消化道从上至下的全面展开,还从成人检查拓展到儿童诊断,从疾病临床到健康管理。浙江大学医学院附属儿童医院的赵泓教授和南方医科大学南方医院欧阳平教授分别就“胶囊内镜在儿童小肠疾病诊断中的应用”和“胶囊内镜在健康管理的应用和展望”发表主题演讲,在胶囊内镜拓展应用研究领域颇引人注目。

6.4 从临床应用 to 质控管理,胶囊内镜实用指南助力技术普及 从磁控胶囊胃镜到胶囊肠镜的临床应用,再到胶囊内镜技术优化的进展,东南大学附属中大医院施瑞华教授向国外专家概括性地呈现了当下中国消化医师对胶囊内镜技术在临床上的基本认知,这为从未见闻胶囊内镜的青年医师提供快速了解这项技术的窗口。

胶囊内镜技术强大的生命力,受到医疗机构追捧,引进胶囊内镜的医院应该如何对该技术设备进行质控和管理?武汉大学中南医院的赵秋教授分享了他在工作中总结的经验和标准化管理的流程,其内容的实用性,引发现场中外专家的密切关注和高度评价。

总之,第二届胶囊内镜全球高峰论坛,在国内外参与者相互启发交流的友好氛围中落下了帷幕。各位国际专家、学者理性专业的知识、丰富的临床诊断经验都成为了高峰论坛上璀璨夺目的亮光。一场场破译胶囊内镜未来的对话,让高峰论坛已经成为胶囊内镜行业的品牌峰会、全球盛事。峰会不仅已将顶尖医学专家的高光亮点即时捕捉,还将深入探究各项最新成果所引领的胶囊内镜行业风向,持续关注精彩学术内容的丰富和延展,铺就胶囊内镜未来科技发展的星光大道。

编辑:王禹乔 电编:刘继红



## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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](mailto: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](mailto: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t1/2或T, Vmax不能写成Vmax,  $\mu$ 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),  $\rho$  (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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *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*M*<sub>r</sub> 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*<sub>r</sub> (*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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*<sub>r</sub>明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>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、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 $1 \times 10^3$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量 $\gamma$ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*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志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人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350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 $P$ 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

#### 3 讨论

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

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … . 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ ; 第3套为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ .  $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 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<sup>[8]</sup>. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

#### 4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

## 5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

