

## ■ 研发前沿

由于存在高危复发因素, 高危复发因素肝癌切除术后复发率较高。目前此类患者手术后的治疗方式繁多, 然而单一的治疗方式尚存在一定的局限性, 有待于探寻有效的综合治疗措施。

www.wjgnet.com/1009-3079/21/3183.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3183

## 0 引言

肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)简称肝癌, 在我国高发, 年死亡数多达33万例左右, 病死率在各种恶性肿瘤中居第2位<sup>[1]</sup>。手术切除是最常用的根治性治疗手段, 即使对部分有高危复发因素的患者也常选择手术作为首选的治疗方式, 然而此部分患者术后的复发率高, 需要采取多种手段降低术后复发率<sup>[2,3]</sup>。HCC术后治疗方式繁多, 为提高高危复发因素肝癌患者手术后的生存率, 降低手术后的复发率, 应该在熟悉肝癌术后复发起源、分子机制以及多种治疗方式疗效的基础上强调术后的综合治疗。

## 1 肝癌术后复发起源及分子机制

目前认为肝癌复发主要有两种途径, 一种是来自原发性肝癌术后肝内残留癌细胞来源的复发型(intrahepatic metastasis, IM), 另一种是来自肝脏多中心起源的新生肿瘤型(multicentric occurrence, MO)。肝脏特殊的富血管结构成为癌细胞侵犯微血管导致肝内微转移, 进而IM型复发性肝癌(IM-RHCC)发生的最重要的病理学基础, 80%以上的复发性肝癌都局限于肝内。原发性肝癌微血管侵犯的发生率为29%-45%, 且瘤体越大, 癌栓形成的概率就越高。微血管侵犯已被公认为是评估肝癌术后复发转移风险和预测手术预后最重要的病理学指标之一; 另一方面, HBV-DNA是按随机方式整合到宿主肝细胞基因组中, 肝细胞不典型增生和异型增生结节等癌前病变也具有全肝分布和异时发生的特点, 因而存在多处肝细胞先后发生癌变的可能, 由此成为MO型复发性肝癌(MO-RHCC)发生的病理学基础。从目前对复发性肝癌分子检测结果看, MO-RHCC所占比例为15%-30%<sup>[4-6]</sup>。

一般认为, 肿瘤细胞增殖和肿瘤血管生成是HCC复发的主要分子机制。肝部分切除术后, 肝脏再生和伤口愈合过程中会产生一系列生长因子, 如表皮细胞生长因子、转化生长因子- $\alpha$ 、肝细胞生长因子等, 最终导致Ras-Raf-MEK-ERK信号通路的激活, 引起HCC血管生成、细胞增殖、转移, 这是肿瘤细胞增殖的的一条关键通路。HCC术后肿瘤微环境发生一系列的变化, 其中缺氧是最重要的变化之一。缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor, HIF-1)是一种随

着细胞内氧浓度变化而调节基因表达的转录激活因子, HIF-1 $\alpha$ 是唯一的氧调节亚单位, 决定着HIF-1的活性, 在缺氧、生长因素等刺激条件下, HIF-1 $\alpha$ 与HIF-1 $\beta$ 结合, 促进一系列可能促进肿瘤生长的基因和蛋白发生转录, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板内皮细胞生长因子和一氧化氮合酶基因等, 最终促进肿瘤血管的生成。此外, HIF-1 $\alpha$ 还与肿瘤的生长繁殖、侵袭和转移、凋亡、耐药等特征密切相关, 下调HIF-1 $\alpha$ 表达水平能有效抑制肿瘤生长<sup>[7-9]</sup>。

## 2 高危复发因素肝癌肝切除术后复发率高

常见的高危复发因素有: 手术切除方式(非解剖型肝切除); 手术切缘(切缘阳性); 血管侵犯(脉管癌栓或胆管癌栓); 淋巴结转移; 肿瘤大小; 肿瘤数目( $\geq 3$ 个); 肿瘤分期; 肿瘤分级; 卫星转移灶; 有无完整包膜; 肝肿瘤破裂、邻近器官侵犯; AFP水平(术后2 mo AFP未降至正常水平); 术后DSA造影残存阳性病灶; 肝硬化程度; HBV/HCV感染情况; Child-Pugh分级等<sup>[10-12]</sup>。

研究表明高危因素肝癌肝切除术后复发率高。如病理切缘阳性病灶1年内复发率达82%<sup>[13]</sup>, 术后DSA造影有残存阳性病灶1年内复发率达87.2%<sup>[14]</sup>, 合并脉管癌栓和/或合并胆道癌栓4 mo复发率达78.3%<sup>[15]</sup>, 病理证实淋巴结转移2年复发率达100%<sup>[16]</sup>, 肝肿瘤破裂、邻近器官侵犯1年复发率达61%<sup>[17]</sup>, 瘤数目 $\geq 3$ 个6 mo复发率达60%<sup>[18]</sup>, 术后2 mo AFP未降至正常范围4 mo复发率达80%<sup>[19]</sup>, 非解剖性肝切除1年内复发率达48.4%<sup>[20]</sup>, 超出米兰标准的大肿瘤肝移植3年复发率达43%<sup>[21]</sup>。

## 3 预防术后复发的相关治疗

3.1 肝动脉化疗栓塞 肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是最重要的局部治疗手段, 在HCC治疗中被广泛使用, 而作为术后辅助治疗其指征及疗效尚存争议, 但比较一致的观点是, TACE辅助治疗必须进行合理的患者选择。Peng等<sup>[22]</sup>认为HCC合并门静脉癌栓的患者, 术中摘除门静脉癌栓与术后TACE辅助治疗联合可显著改善1, 3, 5年无瘤生存率和总生存率。另有研究认为, TACE作为辅助治疗仅对有残余病灶和早期复发风险的患者受益, 而对复发风险较低以及较晚期复发的患者无效, 相反, 此类患者如采取TACE治疗可能弊大于利。

apoptosis of HepG2 cells, thereby we can get the significantly tumor inhibition effect in vitro.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Adenovirus; IL-12; Hepatocarcinoma; Tumor

Cui QY, Qin WM, Zhang BY, Liu SH, Sun CD. Experimental study of HepG2 transduced with Adenoviral vector expressing IL-12 in vitro. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3190-3197 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3190.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3190>

## 摘要

**目的:** 探讨腺病毒介导的IL-12基因(AdvIL-12)转染能否在体外诱导出更强的抗肝癌免疫效应。

**方法:** 在体外, 用AdvIL-12转染HepG2作为实验组, 以Adv-GFP转染的HepG2和未转染的HepG2作为对照组进行培养。用划痕试验检测载有IL-12的腺病毒对HepG2细胞的迁移能力的影响; 结晶紫法检测对HepG2的生长能力的抑制和杀伤作用; MTT检测对HepG2细胞增殖能力的抑制作用的影响; TUNEL法检测对HepG2细胞的凋亡效应的影响。

**结果:** 正常生长的HepG2单层贴壁生长, 生长旺盛, 镜下观察为梭形, 胞浆均质透明, 折光性好, 胞间紧密连接, 核质均匀, 核仁清晰可见。实验组AdvIL-12作用24 h后HepG2细胞迁移距离明显受到抑制, 且随浓度增大, HepG2细胞向划痕区移动的距离越来越小, 细胞数量越少, 划痕越宽。实验组AdvIL-12结晶紫染色深度随浓度梯度减少而逐渐加深。取10  $\mu$ L AdvIL-12时对HepG2细胞杀伤效果最为明显。酶标仪检测AdvIL-12组、Adv-GFP组和HepG2空白对照组分别培养24、48、72 h后的A值( $F1 = 95.7$ ,  $F2 = 103.6$ ,  $F3 = 165.8$ ,  $P < 0.01$ )与对照组相比有统计学意义。光镜下可见凋亡细胞明显固缩, 体积变小, 胞质致密, 核浓缩甚至消失, 形成凋亡小体。实验组AdvIL-12组凋亡细胞数量明显多于对照组Adv-GFP组。

**结论:** 转染AdvIL-12的HepG2细胞能有效抑制HepG2细胞的生长, 增殖和迁移能力, 效果随浓度增大而增强, 并能够促进HepG2细胞的凋亡效应, 从而在体外达到明显的肿瘤抑制作用。

**关键词:** 腺病毒; IL-12; 肝癌; Tumor

**核心提示:** 本文采用最新腺病毒作为载体携带白介素12(interleukin-12, IL-12)在体外研究对肝癌的抗肿瘤效果。通过对肝癌细胞株HepG2的生长、增殖、迁移, 以及凋亡的影响得出腺病毒能够良好的携带IL-12并通过免疫机制有效的抑制肝癌细胞的生长。在实际应用中, 可以通过开发相关的免疫疫苗来达到治疗目的。

崔清昱, 秦万民, 张炳远, 刘世海, 孙传东. 腺病毒携带IL-12治疗肝癌细胞株HepG2的体外实验. *世界华人消化杂志* 2013; 21(30): 3190-3197 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3190.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3190>

## ■创新盘点

本文通过MTT方法在不同的时间点, 不同浓度的病毒证实腺病毒携带IL-12能够在不同程度上抑制HepG2细胞的生长, 并能够随时间和浓度呈逐渐升高趋势, 即在一定时间内, 病毒对HepG2细胞增殖能力的抑制能够随浓度增加而增强并用TUNEL方法来观察肝癌细胞的凋亡取得较好的效果。

## 0 引言

肝癌是世界上最流行的癌症之一, 在癌症导致死亡的疾病中排名第三<sup>[1]</sup>, 原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在我国高发, 目前我国发病人数约占全球的55%, 在肿瘤相关死亡中仅次于肺癌, 居第2位。肝炎病毒感染导致的肝癌估计可以达到全球HCC病例的78%<sup>[2]</sup>。

肝癌具有发现较晚, 发展迅速, 侵袭性强, 转移早, 预后差的特点。治疗方法根据肿瘤情况, 肝脏功能, 全身身体状况和治疗效果而制定, 主要有经皮穿刺消融、外科切除、肝移植和生物疗法。由于肝癌通常发现时已晚, 已丧失最佳手术时机, 或可切除, 但可早期出现转移, 而切除效果不够理想。肝脏细胞由于缺乏对肿瘤相关性抗原(tumor associated antigen, TAA)的识别, 无法做出有效的免疫反应。因此对常规免疫治疗效果不够理想, 同时由于其对目前药物化学治疗不够敏感, 且不良反应较大, 所以开发一种新式, 有效的治疗方法成为当务之急<sup>[3]</sup>。

白细胞介素12(interleukin-12, IL-12)是一种由p35和p40组成的异二聚体结构的细胞因子, 又成为细胞毒淋巴细胞成熟因子(cytotoxic lymphocyte maturation CLMF)、NK细胞刺激因子(natural killer cell stimulatory factor, NKSF), 主要由抗原递呈细胞产生, 其中单核/巨噬细胞和B细胞是产生IL-12的主要细胞, 有很强的免疫调节作用。能诱导NK和T细胞产生干扰素- $\gamma$ (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-2等细胞因子, 促进初始Th0细胞向Th1细胞分化、增殖和成熟, 抑制Th2细胞活性, 调节机体细胞免疫反应<sup>[4,5]</sup>; 能通过诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤组织新生血管的生成而直接抑制肿瘤生长<sup>[6]</sup>; 能诱导并增强

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

于控制<sup>[1-3]</sup>, 极容易发生低血糖等危险状况. 然而目前为止, 对糖尿病胃轻瘫的治疗方式较为局限, 寻找有效的糖尿病胃轻瘫治疗方式一直是国内外学者研究的热点. 而目前为止, 国内外对于糖尿病胃轻瘫的临床疗效评价方法并无统一标准, 这在一定程度上限制了新型治疗方式的探索与应用研究. 本文基于以上背景, 通过查阅国内外相关文献, 对现今各学者探索糖尿病胃轻瘫治疗方式时所使用的疗效评价方式做一综述, 以期于临床实验有些许帮助.

## 1 胃排空评价

从胃轻瘫病名建立以来, 胃排空检查一直是其诊断和疗效评价的重要客观指标. 虽然目前胃排空检查的方法很多, 但是核素胃排空实验却是目前最为公认的观察胃排空的实验方法. 该试验通常采用双核素法分别标记液体和固体食物, 进餐后连续4 h每15 min用 $\gamma$ 照相机或单光子发射式计算机断层仪(single-photon emission computed tomography, SPECT)进行闪烁扫描1次, 计算进餐不同时间的排空率<sup>[4]</sup>. 由于该实验能对胃排空进行各个时间点的确切研究, 并且具有非侵入性、不干扰正常生理、可定量、重复性好等特点<sup>[5]</sup>, 因此成为目前实验研究中对胃排空评价的“金指标”. 但该方法时间长、方法复杂, 对于呕吐严重的重度胃轻瘫患者很难实施, 同时由于价格昂贵、具有放射性不良反应, 因此难以广泛应用于临床实验.

$^{13}\text{C}$ 辛酸呼气试验是将 $^{13}\text{C}$ 与辛酸结合后作为标志物与食物混合制成试验餐, 患者摄入试验餐后, 每隔一定时间收集呼气样品, 通过采用 $^{13}\text{CO}_2$ 的排泄谱可估测胃的排空速率<sup>[6,7]</sup>. 由于该实验无放射性, 容易被接受, 因此可较长时间观察胃排空改变. 同时该方法简捷, 可于床边、院外等地取样本. 然而由于该实验的实施需要一个代谢过程, 属于间接性计算胃排空, 因此对于肝脏有疾病的患者有限制性, 同时目前尚缺乏权威性的分析方法, 并且有研究报道该法对健康人及轻度胃排空异常患者的诊断准确率较高, 但对重度胃排空异常的病例缺乏可靠性<sup>[8]</sup>.

超声检测法测量胃排空是目前较为推行的检查方法, 相对于核素胃排空实验来说, 该法具有价格便宜、无放射性、灵活性高, 可进行床旁检测的优点. 目前最为广泛用于临床的是胃窦单切面积法. 该法可分别测定并计算空腹和充盈后即刻胃窦切面面积、胃窦收缩频

率、胃窦收缩幅度及胃窦运动指数和胃排空时间(gastric emptying time, GET)<sup>[9]</sup>. 同时可描绘胃排空-时间曲线, 计算出胃半排空时间(GET1/2). 三维超声的发展通过对实验餐的胃内分布及胃体积的评估为胃的病理性变化提供了更多信息<sup>[10]</sup>. 多项研究<sup>[11,12]</sup>通过与核素胃排空实验结果相比较显示三维超声可以对液体胃排空进行准确可靠的评定. 但值得注意的是, 超声也有一定局限性: 该实验对肥胖或胃窦位于胸廓内的患者检测较为困难, 因此对于2型糖尿病胃轻瘫患者的诊断具有局限性, 并且超声测定胃排空的准确性也与操作技师的熟练程度有关.

X线检查是通过服用含不透X线标志物的试验餐, 再测定该试验餐在胃内的排空来观察胃的张力、位置、蠕动及胃排空等情况. 与核素胃排空实验相比具有简单易行、成本低的特点. 但是, 该方法也有其局限性: 由于不能精确测定胃内残留量, 胃排空测定的准确性受到限制. 有研究显示X线检查法测量的正常胃排空并不能排除由核素胃排空实验测量的胃排空延迟, 同时其测量结果并不与胃肠道症状具有相关性<sup>[13]</sup>.

磁共振检测法通过摄入顺磁性MRI造影剂钆-铬合物化合物(Gd-DOTA), 用MRI进行多层横断面扫描, 随着Gd-DOTA和食物一起从胃内排出, MRI显示的胃主体影像发生一系列变化, 从而获得胃排空结果<sup>[14]</sup>. 该方法不仅可对胃排空进行测定, 还可以对胃的收缩和运动进行较长时间的观察, 且没有放射性和侵入性. 但同时该法检测费用高、需较长解析图像时间且数据处理缺乏标准化, 因此目前在临床也未得到广泛应用.

总之, 可看出目前对胃排空测定的方法虽多, 但能够广泛适用于临床实验的方法却很少, 继续寻找准确、简便、廉价的检查方法是进行新药探索的必经之路.

## 2 主观评价

患者自我认为的症状严重程度以及生活质量是直接反应患者所经历的疾病严重度的指标. 临床医师也多根据患者陈述来评估患者的胃肠功能紊乱情况以及治疗的有效性. 多数学者认为症状的严重程度以及与症状相关的生活质量指数结果对于治疗胃轻瘫效果的非常重要的评估方式<sup>[15-18]</sup>, 因此寻找一种统一的症状及生活质量评价方式对于研究糖尿病胃轻瘫的治疗意义

### ■研发前沿

核素胃排空实验是目前公认的观察胃排空的实验方法. 但该方法时间长、过程复杂、价格昂贵、具有放射性副作用, 难以广泛应用于临床实验. 寻找准确实用的糖尿病胃轻瘫临床疗效评价方法亟待解决.

庄铭镒, 陈丰霖. 上皮间质转化相关的生物标记在胃癌中的研究. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3204-3210 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3204.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3204>

## 0 引言

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 尽管近年来其发病率呈下降趋势, 但全球每年仍有超过70万的人死于胃癌<sup>[1]</sup>. 由于胃癌本身的特点及临床诊断手段的限制, 大多数胃癌患者临床确诊时已处于中晚期, 此时即使经过合理的综合治疗, 患者的平均生存期及五年生存率仍只有24 mo及20%-25%<sup>[2]</sup>. 但原发灶并不是胃癌患者的主要死因, 肿瘤转移才是导致胃癌患者死亡的主要原因<sup>[3]</sup>.

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在某些因素的刺激下转化成间充质样细胞并伴随明显基因和表型改变的一种多阶段过程. EMT最早是在生物体胚胎发育过程中得到证实的, 其参与了胚胎发育过程中新组织类型的生成, 是一种进化上高度保守的重要机制. 后来人们在肿瘤转移研究中发现, 转移性肿瘤细胞在保持一定上皮细胞特性的同时可获得某些间充质表型, 如细胞间的连接减少或消失, 细胞极性丧失, 角蛋白被波形蛋白取代等, 而伴随着这些改变, 肿瘤细胞也获得了侵袭和转移的能力, 因此人们认为EMT可能是肿瘤侵袭转移的重要机制之一<sup>[4]</sup>. 肿瘤细胞发生EMT时, 除了在细胞形态、细胞极性、迁移侵袭能力等形态学和生物学行为会出现变化外, 还有一些生物标记物如细胞膜表面蛋白、细胞骨架蛋白、细胞外基质蛋白以及某些转录因子的表达和/或功能会出现改变. 故本文就近年来关于EMT相关的生物标记在胃癌中的研究进展作一综述.

## 1 细胞膜表面蛋白

目前研究较多的EMT相关的细胞表面蛋白主要是钙粘蛋白(cadherins, cads), 特别是上皮型钙粘蛋白(E-cadherin, E-cad)和神经型钙粘蛋白(N-cadherin, N-cad).

1.1 E-cad E-cad是一种Ca<sup>2+</sup>依赖的、与细胞间粘附密切相关的跨膜糖蛋白, 主要分布于上皮细胞的膜表面, 其胞外部分可在Ca<sup>2+</sup>的介导下与另一同型上皮细胞的相应部分相互作用形成二聚体, 而胞内部分可与连环蛋白(catenin, ctn), 如

$\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、P120-ctn相互作用组成E-cad/ctn复合体, 该复合体可与细胞骨架肌动蛋白相连, 形成完整的上皮细胞间的粘附连接(adherenjunction, AJ). AJ中任一组成成分的表达或功能异常时, 都会影响该结构的稳定性, 使上皮细胞间的粘附减弱. 研究发现在上皮型肿瘤的恶性进展过程中, E-cadherin的表达会出现下调, 甚至是完全丢失, 这会导致肿瘤细胞间的粘附减弱, 使其从良性、非侵袭性向恶性、侵袭性表型转化<sup>[5]</sup>.

E-cad在胃癌中的表达也有类似的改变, 且发现至少有三种机制参与了这一调控过程: (1) 基因的突变, Becker等<sup>[6]</sup>首次在不同类型的胃癌样本(肠型、弥漫型、混合型)中发现了E-cad的基因突变, 提出了E-cad的突变可能是导致弥漫型胃癌发生的分子机制之一; 随后Guilford等<sup>[7]</sup>在家族性弥散型胃癌中发现E-cad基因的胚系突变, 且证实了该突变是造成此病发生的主要原因; (2) 启动子甲基化, Machado等<sup>[8]</sup>通过基因分析发现了弥漫型胃癌中存在着E-cad启动子区域甲基化程度的升高; Chan等<sup>[9]</sup>亦发现, 在胃癌经典发展过程“Correa's cascade”中(即正常黏膜-慢性活动性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-不典型增生-原位癌), E-cad的表达是逐步下降的, 而且E-cad基因的甲基化频率也是逐步升高的, 更重要的是研究还发现幽门螺旋杆菌感染也参与了E-cad基因的甲基化过程, 这些都提示了在胃癌中, 基因甲基化是调节E-cadherin活性的重要机制. 而“两次打击”学说(基因突变、启动子甲基化分别为第一、二次打击)也是目前解释遗传性弥漫型胃癌发生机制的主要学说; (3) 转录抑制, Rosivatz等<sup>[10]</sup>在人胃癌临床样本的研究中发现, E-cad的表达下调与转录因子Snail、Twist、SIP1的表达上调是密切相关的, 而Wang等<sup>[11]</sup>在E-cad表达阴性的SV40病毒转化的永生化胃上皮细胞株Ges-1和人胃癌细胞株MGC-803、BGC-823、SGC-7901中亦发现了Snail、Twist、Slug等转录因子的高表达, 这些转录因子能与E-cad基因启动子序列上的E-box元件相结合, 抑制E-cad基因的转录; (4) 其他, 如MicroRNAs(miR)也是调控胃癌中E-cad表达的机制之一<sup>[12]</sup>, 目前已发现miR-200B能以转录抑制因子ZEB2为靶点来调控胃癌中E-cad的表达<sup>[13]</sup>, 另外在肠型胃癌中亦发现了miR-101的表达是下调的, 且这与E-cad的功能异常是相关的<sup>[14]</sup>. 除了调节细胞间的粘附外, E-cad还可通过影响细胞内的信号传导来影响细胞的生物学行为. 如

## ■ 研究前沿

目前大多数关于上皮间质转化与肿瘤的研究仍局限在侵袭转移方面, 但最新研究表明其还能增强肿瘤细胞抗凋亡、抗衰老、逃避免疫监视等的能力, 尤其是其可能在肿瘤干细胞的生成和维持过程中扮演着十分重要的角色.

## ■ 研究前沿

肠淋巴途径在休克等引起的肠源性多器官功能障碍中的重要作用已经得到证实,而关于其在AP中作用的研究相对较少,由此针对改善AP肠系膜淋巴毒性的研究还鲜有报道。

MAP以胰腺水肿为主,病情有自限性,易于治疗;MSAP具备AP的临床表现和生物化学改变,伴有一过性的器官功能衰竭,或伴有局部或全身并发症而不存在持续性的器官功能衰竭;SAP易发生并发症,如出血坏死、器官衰竭等<sup>[1]</sup>。其中有将近10%-20%的患者由轻症转为重症急性胰腺炎,死亡率近30%<sup>[2]</sup>。急性胰腺炎的发病机制尚未完全确定,其主要病理变化为胰酶自身消化。肠道细菌移位(bacterial translocation, BT)、内毒素血症(endotoxemia)及感染的“二次打击”则是导致急性胰腺炎死亡的重要因素<sup>[3]</sup>。研究证明细菌和内毒素移位均是经由肠淋巴通道感染组织器官。同时肠淋巴液中存在多种介导炎症反应的物质,可对器官造成损伤<sup>[4]</sup>。由此,我们展开了肠淋巴系统在急性胰腺炎中的作用研究。

## 1 肠淋巴系统的生理学基础

肠屏障系统由肠机械屏障、微生物屏障、免疫屏障以及化学屏障四部分构成。其中肠免疫屏障是人体最大的免疫器官,含有大量的肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphatic tissue, GALT)。在腹膜的脏层和壁层均分布有丰富的毛细淋巴管,通过与黏膜下层和肌层的淋巴管吻合,形成广泛的淋巴管网。毛细淋巴管和淋巴管网共同构成淋巴管。腹膜脏壁的淋巴管网与肠道淋巴管网又汇集成淋巴丛。淋巴丛发出集合淋巴管注入淋巴结,形成最主要的淋巴流出通道-肠系膜淋巴管。肠淋巴途径在物质代谢过程中,发挥着重要作用。肠淋巴系统的生理特征,决定了其在急性胰腺炎中起着重要作用<sup>[5]</sup>。

## 2 肠道淋巴通道在急性胰腺炎中的作用

正常肠道中,细菌和内毒素(endotoxin, ET)含量很高,但并不致病。当机体处于应激状态时,肠道屏障功能减弱,肠道内的细菌及其产物如外毒素、ET将通过肠腔进入无菌的肠外部位,该过程称之为肠道细菌移位。Tian等<sup>[6]</sup>研究显示,肠道屏障系统在急性胰腺炎中具有重要作用。肠道细菌可能首先通过肠道淋巴回流,经淋巴通道移位入血,再由肺循环影响肺,进而经体循环影响全身脏器,即肠系膜淋巴结-胸导管-体循环轴途径。Watkins等<sup>[7]</sup>通过对肠淋巴管的结扎研究,提示肠道淋巴管可能是细菌移位的主要通道<sup>[8]</sup>。Fritz等<sup>[9]</sup>研究认为,引起胰腺炎的细菌可能始于小肠,经由肠淋巴管损伤脏器。急性胰腺炎

时,细菌移位的机制主要包括:(1)胃肠道微生态平衡的破坏导致肠道细菌过度繁殖;(2)肠道黏膜屏障的通透性增加;(3)宿主免疫功能下降。肠道细菌移位的步骤包括:(1)移位的细菌黏附到上皮细胞表面或肠黏膜表面溃疡部位;(2)细菌通过黏膜屏障并以活菌进入黏膜固有层;(3)移位的细菌及其产物如ET进入淋巴管或血流,促进炎症介质生成,引起全身炎症反应。炎症介质中,细胞因子可自身激活、促进其他细胞因子和炎症介质的产生,从而引发连锁和放大效应,称为“瀑布效应”。研究表明肠道屏障受损后,侵入的细菌毒素和肠道产生的炎症介质一同经由淋巴通道回流进入胸导管从而波及全身,提示淋巴通道在肠源性感染中起重要作用<sup>[10]</sup>。

## 3 肠淋巴液在急性胰腺炎中的作用

一般认为:毛细淋巴管吸收组织液形成淋巴液,最后经胸导管和右淋巴导管流入静脉血液,其通透性比毛细血管大得多,故对细胞、蛋白、及其他大分子物质的回吸收具有重要作用。肠屏障通透性增加,易发生细菌、内毒素移位,引发肠源性感染、肠源性内毒素血症。目前尚无研究指出肠淋巴液的确切成分。但可以明确的是肠淋巴液含有多种介导炎症反应的物质。其中ET和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )在预测胰腺炎的严重程度,介导急性胰腺炎的发展转归中起着重要作用<sup>[11]</sup>。

3.1 细菌及内毒素在急性胰腺炎中的作用 肠系膜淋巴液含有多种能介导炎症反应的物质,以ET最具代表性。Elder等<sup>[12]</sup>在用雨蛙肽诱导的胰腺炎大鼠中注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),发现与单纯的用雨蛙肽诱导的胰腺炎组相比较,加注了LPS的大鼠组,对胰腺炎大鼠造成的“二次打击”更为严重。

ET通过与单核细胞上的脂多糖受体CD14结合表达,激活单核/巨噬细胞释放多种细胞因子或炎症介质。CD14缺乏跨膜区,且胞内区不含有信号转导基序,此时Toll样受体4(toll-like receptors-4, TLR-4)充当了CD14和脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)的后信号转导蛋白。在肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia, IETM)时, LBP和CD14合成均增加,使ET效应增强。研究证明脂多糖结合蛋白/脂多糖受体(LBP/CD14)是机体识别和增敏LPS的重要系统<sup>[13]</sup>。

ET可直接导致胰腺损伤,还可通过刺激单

## ■研发前沿

乏氧参与血管生成早期的触发和随后扩增,在胰腺癌的侵袭和转移中发挥重要的作用。对于胰腺肿瘤乏氧和血管生成相关分子机制的进一步研究有助于找寻治疗胰腺癌的新的治疗靶点。

血管的形成才能得以维持肿瘤细胞继续生长<sup>[5]</sup>。微血管的主要功能就是为组织细胞提供氧和营养物质并带走代谢产物,但肿瘤血管的结构和功能异常、血管网的不均衡生长以及肿瘤细胞的不断增殖造成瘤体内一些低密度血管区域形成,由于氧的组织弥散直径仅为100-200  $\mu\text{m}$ ,远离血管的区域就会发生慢性乏氧。又由于肿瘤血管内血流的不连续性,一些区域会经常得不到氧气供应,出现急性乏氧或灌注限制性乏氧。另外,瘤内血流灌注的不均匀性、无规则性、异常血管网以及氧供应和消耗的不平衡造成血液运输时间延长等,也会导致肿瘤组织乏氧<sup>[6]</sup>。当肿瘤生长的速度超出了新生血管的生成速度就会导致乏氧,增殖的肿瘤细胞对高氧要求的迅速增加、淋巴引流不畅导致的间质渗透压的增到都会使得乏氧情况加剧<sup>[7]</sup>。Thomlinson在1955年首次提出实体肿瘤存在乏氧坏死现象的假设,随后乏氧被证实与肿瘤放、化疗抵抗及侵袭转移机制相关<sup>[8]</sup>。Büchler等<sup>[9]</sup>检测了胰腺癌组织中的氧分压,发现胰腺癌组织存在低氧微环境。Lau等<sup>[10]</sup>发现胰腺癌细胞株中,缺氧可能通过激活核转录因子(nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ )和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)途径增加了肿瘤细胞凋亡的抵抗。胰腺癌乏氧导致转录水平的改变,包括改变细胞代谢和刺激血管生成。

**1.1 缺氧诱导因子-1<sup>[11]</sup>** 缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor, HIF-1)是1992年Semenza在低氧的肝细胞癌细胞株细胞核提取物中发现的一种蛋白质,由两个亚单位组成,一个120 kDa的 $\alpha$ 亚单位和一个91/93/94 kDa的 $\beta$ 亚单位,其中HIF-1 $\alpha$ 是低氧诱导的,而HIF-1 $\beta$ 属构成型表达,不受低氧诱导<sup>[12]</sup>。其后,大量研究证实HIF-1 $\alpha$ 广泛存在于几乎所有实体肿瘤组织中,参与多种基因转录,编码促红细胞生成素、糖酵解酶、血红素加氧酶(hemeoxygenase, HO)、碳酸酐酶(carbonic anhydrase, CA)和血管血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[13]</sup>,这些基因产物在肿瘤细胞血管形成、能量代谢和肿瘤转移中起到重要作用。SUN研究证实胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)组织中亦存在HIF-1 $\alpha$ 过表达,且其表达与淋巴结转移、临床病理分期有关<sup>[14]</sup>。Hoffmann等<sup>[15]</sup>检测了41例PDAC患者手术标本HIF-1 $\alpha$ 阳性率为87.1%,与预后有关。有临床研究证实HIF-1 $\alpha$ 表达与VEGF的表达、转移潜能、肿瘤大小及预

后相关<sup>[16]</sup>。在转录水平,发现胰腺癌细胞的HIF-1 $\alpha$  mRNA表达上调,并且与VEGF mRNA的表达成正相关<sup>[17]</sup>。因此HIF-1 $\alpha$ 促进胰腺癌肿瘤生长的一种机制可能是通过上调VEGF的表达,从而促进血管生成。已证实乏氧可以增加胰腺癌细胞运动因子的表达,这表明HIF-1 $\alpha$ 有可能参与细胞的侵袭和转移<sup>[18]</sup>。但也有相反的研究报道。Zhu等<sup>[19]</sup>检测了60例PDAC患者手术标本和正常胰腺组织内HIF-1 $\alpha$ 的表达,发现两者没有差异,并且PDAC患者手术标本中HIF-1 $\alpha$ 的表达与预后无关。

**1.2 血红素加氧酶-1** 血红素加氧酶(hemeoxygenase, HO)可以分解血红素生成胆绿素、自由铁和一氧化碳,HO是此反应的限速酶和关键酶,有3个亚型,其中HO-1为诱导型,HO-2为结构型,HO-3与HO-2相似,但活性较弱。当细胞和组织处于溶血、炎症、氧化应激、热休克或缺氧等状态时,HO-1可作为一种保护性蛋白被诱导,对细胞损伤起到保护作用<sup>[20,21]</sup>。因此,HO-1的高表达可能有利于保护肿瘤细胞和抗凋亡,提高了肿瘤细胞的存活率及抵抗各种治疗手段的能力,且HO-1能促进肿瘤血管生成,也就增强了肿瘤细胞的转移能力<sup>[22]</sup>。有报道HO-1基因表达的重复合态性是胰腺癌复发和生存的独立预后因素<sup>[23,24]</sup>。将表达HO-1的胰腺癌细胞株转染到免疫缺失的小鼠,可以刺激血管形成和促进肿瘤的发展<sup>[25]</sup>。

**1.3 碳酸酐酶** 碳酸酐酶(carbonic anhydrase, CA)是第一个发现锌酶,也是最重要的锌酶。催化二氧化碳(碳酸酐)可逆的水合作用。因此,碳酸酐酶对于酸碱平衡和呼吸作用极为重要,已查明人类碳酸酐酶存在14种异构体<sup>[26]</sup>。在乏氧环境下,活性的HIF-1 $\alpha$ 与HIF-1 $\beta$ 结合形成完整的HIF-1蛋白,进入细胞核,结合到靶基因的缺氧反应元件(hypoxia responsive elements, HREs),促进靶基因表达,CA-IX就是其中的靶基因之一。CA-IX调控肿瘤细胞间的信息传递,通过和 $\beta$ -catenin蛋白相互作用调节E-cadherin介导的细胞粘着<sup>[27]</sup>。E-cadherin是重要的粘附因子,其功能丧失或不稳定与肿瘤的侵袭性有关。CA-IX的这个功能在乏氧诱导的肿瘤侵袭中发挥巨大的作用<sup>[28]</sup>。CA-IX在人体内多数正常组织中没有表达或低表达,而在大多数肿瘤中有高表达。胰腺癌中有CA-IX的表达存在争议,胰腺组织存在CA-IX的高表达,而Juhász研究发现胰腺癌和正常癌旁组织间CA-IX的表达没有差异<sup>[29]</sup>,在肾癌研究

## ■相关报道

缺氧诱导因子-1(HIF-1 $\alpha$ )通过上调 VEGF 的表达,从而促进血管生成,刺激胰腺肿瘤的生长,参与细胞的侵袭和转移。VEGF表达与胰腺癌生存期和预后相关,是胰腺癌生长的重要细胞因子。

展示了本领域的研究方向。

崔伯塔, 王 敏, 季国忠, 范志宁, 张发明. 粪菌移植: 公元4世纪至2013年. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3222-3229  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3222.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3222>

## 0 引言

人的肠道微生态系统极其复杂, 一个健康人的肠道内约存在1000-1150种细菌<sup>[1]</sup>, 总数达到100万亿左右<sup>[2]</sup>. 肠道菌群参与维持肠道的正常生理功能和机体免疫功能<sup>[3]</sup>. 然而, 人类肠道菌群的组成因遗传、生活环境、饮食习惯和抗生素使用等因素的影响而存在个体差异和地域差别<sup>[4-8]</sup>. 这是人类至今对其认知尚少的主要原因。

正常状态下, 肠道微生物在各种反馈作用机制的调节下维持肠道微生态系统的多样性和稳定性. 研究发现, 相比于人体其他部位(皮肤、口腔), 肠道菌群的组成能长期保持相对稳定<sup>[9,10]</sup>. 肠道菌群的多样性受遗传、饮食、年龄、环境、区域差异和抗生素使用等因素的影响, 当肠道细菌的多样性下降会破坏菌群的稳定性. 如长期的高糖高脂饮食或使用抗生素会降低肠道菌群的多样性, 导致肠道菌群紊乱, 进而引发相关疾病<sup>[4,6,7]</sup>. 目前研究发现, 肠道菌群紊乱与多种肠道和肠道外疾病相关<sup>[11]</sup>, 如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)<sup>[12,13]</sup>、肠易激综合征<sup>[14,15]</sup>、肥胖<sup>[16]</sup>、代谢综合征<sup>[17]</sup>、神经系统紊乱<sup>[18]</sup>、慢性疲劳综合征<sup>[19]</sup>、免疫系统疾病<sup>[20]</sup>、肿瘤等<sup>[21]</sup>(表1). 尽管在某些疾病中已经发现肠道菌群会发生特异性的改变(某些严重的肠道疾病、肿瘤和肥胖)<sup>[11]</sup>, 但由于个体肠道菌群的多样性及其他微生物、化学物质的存在, 很难在疾病和特异性菌群改变之间建立明确的因果关系. 不过基于对“肠道菌群紊乱在疾病发生中作用”的认识, 医生们产生了用健康人肠道细菌来治疗人类疾病的想法. 1958年, 美国的 Ben Eiseman 医生及其同事首次用健康人的粪便成功治愈了4例严重的伪膜性肠炎患者<sup>[22]</sup>, 开启了现代医学关于粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)的新篇章。

本文从起源、发展和应用几个方面, 对 FMT 的研究现状进行全面综述, 并提出目前 FMT 发展存在的问题和下一步的发展前景。

## 1 FMT的起源与发展

追溯FMT的起源, 最早用于治疗人类疾病疾病

表 1 肠道菌群紊乱相关的疾病<sup>[21]</sup>

肠道疾病	非肠道疾病
胆石症	关节炎
结肠癌	哮喘
肝性脑病	先天性过敏症
突发性便秘 <sup>[15]</sup>	自闭症 <sup>[23,24]</sup>
肠易激综合征 <sup>[14,15]</sup>	自身免疫紊乱 <sup>[20]</sup>
炎症性肠病 <sup>[12,13]</sup>	慢性疲劳综合征 <sup>[19]</sup>
家庭性地中海热	糖尿病和胰岛素抵抗 <sup>[17]</sup>
胃癌和淋巴瘤	湿疹
复发性难辨梭状杆菌感染 <sup>[25]</sup>	脂肪肝
	肌纤维痛
	枯草热
	高胆固醇血症
	特发性血小板减少性紫癜 <sup>[20]</sup>
	缺血性心脏病
	代谢综合征 <sup>[17]</sup>
	心境障碍
	多发性硬化 <sup>[26]</sup>
	肌肉震颤遗传综合征 <sup>[27]</sup>
	肥胖 <sup>[16]</sup>
	草酸肾结石
	帕金森病 <sup>[18]</sup>

## ■研发前沿

本文系统回顾了 FMT 的临床应用历史和现状, 重点强调标准化 FMT (包括粪菌库)、肠道宏基因组研究的需要和前景。

的文字记载是中国东晋时期(公元300-400年)葛洪所著的《肘后备急方》(也称《肘后方》), 文中描述用人粪清治疗食物中毒、腹泻、发热并濒临死亡的患者, “饮之, 即活”<sup>[28]</sup>. 中国明代李时珍所著的《本草纲目》(1596年版)记载了多达二十多种用人粪治病的疗方<sup>[29]</sup>. 尽管那时世人还不知道细菌, 但已经运用新鲜的粪水、发酵的粪水等含有大量活菌的物质来治病. 中国传统医学中, 此类应用并非罕见, 但是由于近几十年国家中医药相关法规对中药卫生方面的要求, 利用人粪入药已经被不断更新的国家药典书籍删除, 不过, 不少中国高龄的民间医生都熟悉此类疗法. 在西方医学中关于粪便治疗疾病的记载最早出现于1697年, 由一位叫Franz Paullini的德国医生所著的书《Heilsame Dreck-Apotheke》, 该书收集了众多用人或动物的粪便来治疗各种疾病的方法, 重点介绍粪便广泛的医用价值, 包括从头到脚所有可能的应用<sup>[30,31]</sup>. 近代关于FMT的文献报道可以追溯到1958年, 美国科罗拉多大学医学院外科医生Ben Eiseman及其同事<sup>[22]</sup>, 利用健康人的大便制成粪水对4例常规抗生素、激素治疗无效的严重伪膜性肠炎患者实施灌肠. 结果成功治愈其中3例垂危患者, 另1例患者死于与肠道感染无关的其他疾病. 但

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3230.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3230>

## 0 引言

c-Met是原癌基因编码的蛋白质, 被称为肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)受体且具有酪氨酸激酶活性<sup>[1,2]</sup>。自从1984年Nakamura等从部分肝切除大鼠的血清中分离并命名为肝细胞生长因子后<sup>[3-5]</sup>, 大量的研究已经证实c-Met参与多种肿瘤的病理生理过程<sup>[6-8]</sup>。Park等<sup>[9]</sup>报道了c-Met的c-DNA序列, 确定了c-Met的产物为跨膜蛋白。HGF/c-Met信号传导通路是人体内重要的信号传导通路之一, 广泛存在于各种细胞中, 具有多种功能并对组织器官的发育具有重要的生理调节功能<sup>[10-14]</sup>。当正常细胞过度表达c-Met或HGF时, 会导致细胞发生恶变<sup>[15-17]</sup>。目前有文献报道显示人类多种恶性肿瘤的发生与c-Met蛋白异常表达有关, 这些恶性肿瘤包括甲状腺癌<sup>[18]</sup>、阴茎鳞癌<sup>[19]</sup>、乳腺癌<sup>[20]</sup>、大肠癌<sup>[21]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[22,23]</sup>、结肠癌<sup>[24]</sup>、宫颈鳞状细胞癌<sup>[25,26]</sup>等。关于c-Met蛋白在消化系肿瘤中的表达有较多的报道, 本文将相关报道做一系统的阐述, 以使临床工作者对目前的研究现状有系统的了解。

## 1 c-Met蛋白与胃癌发生的研究现状

胃癌是消化系常见的发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤, 具有国家和地区差异性。其早期诊断困难, 大部分患者就诊时已发生淋巴结转移, 手术可切除癌变的病灶仍为目前唯一有希望治愈此病的方法。c-Met在恶性肿瘤中的表达通常伴有预后不良和癌灶的远处转移, 研究胃癌中c-Met的表达及临床病理特征的关系, 揭示c-Met在胃癌发病的转移机制中可能的作用具有深远的临床意义。

为了更清晰的了解c-Met的表达与胃癌的发病之间的关系, 国内外专家进行了相关的研究, 国内马桂芳等<sup>[27]</sup>的研究显示c-Met在胃癌、癌周组织的表达(85.74%、83.67%)明显高于正常组织(12.5%), 但在高中低不同分化的研究中, c-Met的表达与胃癌的组织分化程度无明显关系; 胃癌伴有淋巴结转移的患者中c-Met的阳性表达明显高于无淋巴结转移者, 表明c-Met表达与胃癌患者是否伴有淋巴结转移密切相关; 胃癌中肿瘤体积>5 cm与<5 cm的c-Met表达的研究显示, 两者的阳性表达率无显著性差异, 说明c-Met表达与肿瘤大小无关。国外Chi等<sup>[28]</sup>对

c-Met及整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 在胃贲门腺癌的表达进行研究, 采用RT-PCR分析两者mRNA的表达、Western blot 分析两者蛋白的表达并使用免疫组织化学进行表达模式的鉴定, 结果表明c-Met和整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 的表达与胃贲门腺癌的分化程度、分期及远处转移显著相关。Ma等<sup>[29]</sup>评估了结肠癌转移相关基因1(metastasis associated in colon cancer-1, *MACC-1*)和c-Met在胃癌组织中的表达, 发现*MACC-1*和c-Met在非癌组织中表达较弱或缺失, 在胃癌组织中呈中重度表达。最近的研究显示, 可溶性c-Met具有作为胃癌新型生物标记物的潜能, 人类血浆中高浓度的可溶性c-Met成为强有力的支持<sup>[30]</sup>。

## 2 c-Met蛋白在食管鳞癌发生发展中的调控

食管鳞癌是常见的消化系恶性肿瘤之一, 我国是食管癌的高发国家, 鉴于食管癌早期诊断困难, 80%的患者就诊时已进入中晚期, 因此深入研究食管癌发生发展过程中相关的危险因素及肿瘤标志物, 做到早期发现、早期诊断、早期治疗, 对于提高患者的生存率、改善患者生活质量具有重要的临床价值和意义。c-Met蛋白与多种肿瘤的侵袭和转移密切相关, 因此探讨HGF的受体c-Met在食管鳞癌发生发展中的作用, 可为临床评估预后及开发肿瘤治疗靶点提供帮助。

食管鳞癌的发生与基因的改变具有相关性, 常见的包括P53突变、P120ctn失活及c-Met、表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)等基因的过表达<sup>[31,32]</sup>。Grugan等<sup>[33]</sup>研究发现P53突变激活c-Met酪氨酸激酶受体从而增强肿瘤细胞的侵袭。在P53表达增强的食管上皮细胞中发现增加的c-Met酪氨酸激酶受体。Herrera等<sup>[34]</sup>利用免疫组织化学法和RT-PCR方法测定食管腺癌、Barrett食管、正常食管组织中c-Met蛋白和mRNA的表达显示, c-Met在食管腺癌及发育不良的Barrett食管中呈过表达。国内邹志田等<sup>[35]</sup>探讨了c-Met基因和COX-2基因在食管鳞癌组织中的表达, 结果显示c-Met基因和COX-2基因在食管鳞癌中呈高表达, 而在癌旁正常食管组织中低表达。Ren等<sup>[36]</sup>利用ELISA方法测定食管鳞癌患者血清中HGF的含量, 结果显示患者血清中HGF较正常显著增高。因此我们有理由认为c-Met在食管癌的发生、发展、侵袭及转移中发挥了重要作用, 如果能找到有效抑制c-Met表达的途径, 则有望控制肿瘤的生长及转移, 从而阻

## ■ 研发前沿

虽然目前对于c-Met蛋白的研究取得了较大的成果, 但仍存在的一些不足, 首先, 在肿瘤发生过程中c-Met蛋白的失调, 是*met*基因的突变、重排或扩增引起的, 还是其他分子失调导致的c-Met蛋白表达的异常需进一步的研究; 其次, 研究c-Met蛋白的空间结构可能为我们研究其致病机制提供线索; 最后, c-Met蛋白与其他致癌基因在肿瘤发生过程中的相互作用尚有待进一步的探讨。

间刺激LX-2时无表达,在脂多糖高浓度或长时间刺激后呈现显著上升。

**结论:**脂多糖在适当的条件下能够诱导LX-2细胞增殖、活化以及凋亡。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:**肝星状细胞;脂多糖;活化;凋亡

**核心提示:**本实验从体外细胞实验证实了促炎症因子脂多糖在不同的条件和作用时间下能对肝星状细胞增殖、活化产生了不同的影响,低浓度和短时间能够诱导肝星状细胞增殖和活化,高浓度和长时间则能够抑制肝星状细胞活化和增殖,甚至诱导细胞凋亡,该结果为进一步观察LPS在体内肝纤维化进展过程中的具体作用提供一定的理论依据。

杨亚楠, 万维琴, 朱丹丹, 孙伟, 冯金荣, 段义农. 脂多糖对人肝星状细胞株LX-2活化和凋亡相关蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3236-3240 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3236.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3236>

## 0 引言

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰阴性菌细胞壁中的主要致病成分,可通过激活单核细胞、巨噬细胞及内皮细胞等,诱导机体产生炎症反应<sup>[1,2]</sup>。已有研究表明,LPS与肝纤维化的发生发展关系密切<sup>[3]</sup>。肝纤维化进程中,LPS能够间接或直接的刺激位于Disse腔内的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs),诱导其活化并提高I型和III型胶原的表达<sup>[4]</sup>。LPS对肝星状细胞直接或间接的刺激作用,主要是依赖肝星状细胞或Kupffer细胞等细胞中内毒素受体。研究表明,在LPS诱导的肝星状细胞活化过程中,可观察到肝星状细胞或Kupffer细胞中Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)受体及CD14受体等表达上调<sup>[5-7]</sup>。此外,研究表明,LPS在肝细胞、Kupffer细胞等均能诱导细胞凋亡<sup>[8,9]</sup>。本研究中采用不同浓度、剂量LPS诱导人肝星状细胞株LX-2,观察LPS对LX-2细胞增殖、凋亡和活化相关蛋白,如增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、结蛋白(Desmin)以及活化的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(active Caspase 3)表达的影响。

## 1 材料和方法

1.1 材料 LX-2细胞株购于南方细胞技术有限公

司。DMEM(高糖型)培养液、胎牛血清、0.25%胰蛋白酶购自美国GIBCO公司,LPS购于美国SIGMA公司,抗PCNA抗体和抗active Caspase 3抗体来自于美国Abcam公司,抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体购自杭州贤至公司,辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记二抗及抗Desmin抗体来自于美国Santa Cruz公司。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养与处理 人肝星状细胞株LX-2培养于DMEM培养基(含100 U/mL青霉素、100 μg/mL链霉素、10 mmol/L-谷氨酰胺及10%胎牛血清)中,于37℃、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱培养。用不同浓度LPS(0、0.001、0.01、0.1、1、10 μg/mL)处理LX-2细胞6 h后,收集样本,确定最佳刺激浓度;选择浓度0.01 μg/mL LPS在不同时间点(0、1、3、6、9、12、18、24 h)处理LX-2细胞,收集样本。

1.2.2 Western blot 收集的细胞经SDS蛋白裂解液裂解获得蛋白后,利用Bradford法检测蛋白浓度,并与上样缓冲液混匀,100℃煮10 min,离心后上清于10%或12%的SDS-PAGE凝胶电泳,并转印至PVDF膜。经5%脱脂奶粉封闭过夜后,依次孵育相应一抗(25℃,4 h),二抗(25℃,1 h),随后ECL显影。以GAPDH作为内参标准。Bio-Rad Quantity One软件作为灰度扫描软件。

**统计学处理** 数据分析用SPSS15.0软件统计。所有实验重复三次,数据以mean±SD表示,组间比较采用One-way Anova法(LSD)检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 LPS对肝星状细胞增殖相关蛋白表达影响 用不同浓度的LPS(0、0.001、0.01、0.1、1、10 μg/mL)处理LX-2细胞6 h后,用Western blot检测增殖指标PCNA的表达情况,发现LPS为0.001 μg/mL时,PCNA表达增加并最明显,随着LPS浓度增加,PCNA的表达逐渐减少,当LPS为10 μg/mL时,PCNA的表达下降,与未刺激组相比,差异有统计学意义(图1A, B)。用0.01 μg/mL LPS以不同时间点(0、1、3、6、9、12、18、24 h)处理LX-2细胞,用Western blot检测PCNA表达情况,结果显示LPS促进肝星状细胞增殖从3 h开始,并持续增加到12 h后逐渐降低(图1C, D)。

2.2 LPS对肝星状细胞活化相关蛋白表达影响 为了检测肝星状细胞的活化状态,我们用不同浓

### ■研发前沿

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是一种贮存脂滴的肝非实质细胞,是肝纤维化过程中主要效应细胞。在慢性肝损伤时,HSCs通过复杂的机制持续激活、增殖,转化为肌成纤维细胞,并参与调节细胞外基质(extracellular matrix)的代谢过程。

### ■相关报道

贾晋斌等发现,内毒素在刺激Kupffer细胞从而影响肝星状细胞活化的过程中,并非为单一的活化作用,高浓度的内毒素能够损伤细胞,使得高浓度内毒素处理的Kupffer细胞培养上清不能促进肝星状细胞的活化。

## ■研发前沿

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAIDs)相关性小肠损伤的主要临床表现包括: NSAIDs肠病、小肠溃疡、狭窄、穿孔和隔膜样改变。NSAIDs引起的小肠损伤的机制还不清楚, 目前主要集中在以下几方面: “三级打击”学说; COX-1和COX-2的双重抑制学说; NO和iNOS损伤学说; 肠肝循环学说。

inflammatory drugs-induced small intestinal injury. Jinghua weikang jiaowan and esomeprazole can exert preventive effects on intestinal injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs by raising the level of PGE2. The mechanism of Jinghua weikang jiaowan may be related to the high expression of COX-1 and COX-2. And the mechanism of esomeprazole may be related to the high expression of COX-1.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Intestinal damage; Non-steroidal anti-inflammatory drug; PGE2; COX

Ding RF, Guo YH, Han WP, Wang AY, Tian XJ. Expression of PGE2 and COX on intestinal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in rats and protective effects of drugs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3241-3246 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3241.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3241>

## 摘要

**目的:** 双氯芬酸灌胃建立非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAIDs)相关性大鼠小肠黏膜损伤模型, 研究大鼠小肠黏膜前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、环氧合酶-1(cyclooxygenase 1, COX-1)和环氧合酶-2(COX-2)的表达及药物的作用机制。

**方法:** 32只♂ Wistar大鼠随机分为空白组、实验对照组、药物干预组(荆花胃康胶丸组、埃索美拉唑组)。实验对照组和药物干预组给予双氯芬酸, 药物干预组提前1 d分别给予荆花胃康胶丸和埃索美拉唑。空白组给予生理盐水。处死大鼠后显微镜下观察大鼠小肠损伤情况, 取小肠组织ELISA法检测小肠组织PGE2含量, Western blot法检测小肠组织COX-1、COX-2蛋白表达。

**结果:** 与空白对照组相比, 实验对照组大鼠小肠大体评分( $4.63 \pm 0.52$  vs  $0.00 \pm 0.00$ )明显增高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与实验对照组相比, 荆花胃康组、埃索美拉唑组大鼠小肠大体评分( $1.88 \pm 0.99$ ;  $2.75 \pm 1.28$ )明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与空白组相比, 实验对照组大鼠小肠黏膜PGE2( $19.32 \pm 8.22$  vs  $36.64 \pm 3.27$ )明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与实验对照组相比, 荆花胃康组、埃索美拉唑组大鼠小肠PGE2( $29.51 \pm 7.61$ ;  $29.20 \pm 7.51$ )明显增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与空白组相比, 实验对照组大鼠

小肠黏膜COX-1( $0.47 \pm 0.32$  vs  $0.78 \pm 0.39$ )明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与实验对照组相比, 荆花胃康组、埃索美拉唑组大鼠小肠COX-1( $1.29 \pm 0.63$ ;  $1.53 \pm 1.00$ )明显增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与空白组相比, 实验对照组大鼠小肠黏膜COX-2( $1.00 \pm 0.72$  vs  $0.00 \pm 0.00$ )明显增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与实验对照组相比, 荆花胃康组大鼠小肠黏膜COX-2( $6.86 \pm 9.81$ )明显增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与实验对照组相比, 埃索美拉唑组大鼠小肠黏膜COX-2( $2.59 \pm 2.87$ )增加, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:** 双氯芬酸可以引起典型的NSAIDs相关性小肠损伤。NSAIDs相关性小肠损伤与PGE2含量降低有关。荆花胃康和埃索美拉唑通过提高小肠黏膜PGE2含量, 预防NSAIDs小肠损伤。荆花胃康引起小肠黏膜PGE2含量的升高, 可能与其增加小肠COX-1和COX-2含量有关。埃索美拉唑引起小肠黏膜PGE2含量的升高, 可能与其增加小肠COX-1含量有关。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 小肠损伤; 非甾体类消炎药; PGE2; COX

**核心提示:** 本研究提示双氯芬酸可以引起典型的NSAIDs相关性小肠损伤。NSAIDs相关性小肠损伤与小肠黏膜PGE2含量降低有关。荆花胃康和埃索美拉唑通过对COX-1和COX-2调控, 提高小肠黏膜PGE2含量, 减轻NSAIDs小肠损伤。

丁瑞峰, 郭元虎, 韩文鹏, 王爱鱼, 田晓娟. NSAIDs相关性大鼠小肠黏膜PGE2、COX的表达及药物保护机制. *世界华人消化杂志* 2013; 21(30): 3241-3246 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3241.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3241>

## 0 引言

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAIDs)已有100多年的临床应用史, 是目前最为广泛的处方药物之一。美国FDA统计, NSAIDs不良反应占有所有药物不良反应的1/3, 其中胃肠道损伤最明显。随着内镜技术的发展, 发现小肠组织比胃组织更易受到NSAIDs的影响<sup>[1]</sup>, 但是目前临床上还没有一种药物可以完全取代他。本研究通过双氯芬酸连续灌胃建立NSAIDs相关性大鼠小肠损伤模型, 研究大鼠小肠黏膜PGE2与COX-1、COX-2的表达, 以及荆花胃康胶丸、埃索美拉唑是否对NSAIDs肠病有保护作用。

## ■相关报道

Takeuchi等报道甾体类抗炎药(如消炎痛), 通过抑制COX活性而减少黏膜PGE2的含量, 引起小肠损伤。

## ■研究前沿

目前研究发现临床分离的*H. pylori*抗生素耐药率较高, 中药成分对根除*H. pylori*感染有一定作用, 但中药成分对多重耐药*H. pylori*株有无抑制作用仍不明确。

Zazhi 2013; 21(30): 3247-3251 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3247.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3247>

## 摘要

**目的:** 研究黄连素、大黄素、五味子、黄芩苷四种中药成分对幽门螺杆菌多重耐药(multiple drug resistance, MDR)株的体外抑菌作用, 为临床上根除MDR株提供实验和理论依据。

**方法:** 临床分离培养46例幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), 琼脂二倍稀释法测定阿莫西林、克拉霉素、左氧氟沙星、四环素、甲硝唑5种抗生素对临床分离株的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC), 筛选出MDR株; 试管二倍稀释法检测4种中药成分黄连素、大黄素、五味子、黄芩苷对MDR株的MIC, 比较分析不同中药对*H. pylori*多重耐药性的影响。

**结果:** 共筛选出6株MDR株, 四种中药成分对不同的菌株的MIC值不完全相同, 其范围分别为: 黄连素12.5 mg/mL, 大黄素MIC 50-200 mg/mL, 黄芩苷25-200 mg/mL, 五味子50-100 mg/mL。

**结论:** 4种中药成分黄连素、大黄素、五味子、黄芩苷对体外MDR株均有一定的抑菌作用, 其中黄连素效果更显著。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 多重耐药; 中药; 抑菌

**核心提示:** 本实验研究了常见的黄连素、大黄素、五味子、黄芩苷四种中药成分对多重耐药幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的体外抑制杀灭作用, 为探寻抗多重耐药*H. pylori*的中药制剂提供实验依据。

吴明慧, 黄衍强, 黄赞松, 周喜汉, 喻文强, 苏建伟. 黄连素、大黄素、五味子及黄芩苷对幽门螺杆菌多重耐药株的体外抑菌作用. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3247-3251 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3247.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3247>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)为定植于人胃黏膜的一种微需氧、螺旋状的革兰阴性杆菌, 已被公认为是慢性胃炎、胃十二指肠溃疡的重要病因, 并与胃癌、胃黏膜相关性

淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤的发生密切相关<sup>[1,2]</sup>。*H. pylori*感染率高, 并已出现了同时对阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑三种或以上抗生素耐药的多重耐药(multidrug resistance, MDR)株, 2009年Wueppenhorst等<sup>[3]</sup>研究显示, 临床分离的*H. pylori*中, 15%存在3种或3种以上的抗生素多重耐药; 2010年, 黄宏思等<sup>[4]</sup>报道同时对甲硝唑、克拉霉素和阿莫西林3种抗生素耐药率为3.74%, 导致*H. pylori*根除率下降。抗生素耐药性及不良反应是目前西药治疗*H. pylori*遇到的主要问题, 且*H. pylori*的耐药机制仍未阐明, 因此寻找安全有效, 不良反应少且无耐药性的药物治疗*H. pylori*感染, 是当前十分重要的研究课题。中医药不良反应少, 药源丰富, 使用方便, 在治疗*H. pylori*感染中显示出独特的优越性, 具有广阔的运用前景。本实验研究了常见的黄连素、大黄素、五味子、黄芩苷4种中药成分对多重耐药*H. pylori*的体外抑制杀灭作用, 为探寻抗多重耐药*H. pylori*的中药制剂提供实验依据。现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 用于测定最低抑菌浓度的*H. pylori*菌株胃黏膜活检标本选取于54例确诊为消化性溃疡或慢性活动性胃炎患者(右江民族医学院附属医院消化内科胃镜室, 2011-10/2012-08), 每例取一块标本, 研磨后接种于含5%新鲜兔血的哥伦比亚血琼脂培养基, 37℃微需氧(850 mL/L N<sub>2</sub>、100 mL/L CO<sub>2</sub>、50 mL/L O<sub>2</sub>)相对湿度>98%的条件下培养3-5 d, 经生化反应(尿素酶、触酶、氧化酶)及HE染色、形态学鉴定, 确认是*H. pylori*, 共获得临床分离株46例。本试验所使用的抗生素原药均由药厂提供: 阿莫西林批号110807, 四川制药制剂有限公司; 克拉霉素批号111202, 哈药集团制药六厂; 左氧氟沙星批号120120, 浙江医药股份有限公司新昌制药厂; 四环素批号20110902, 广东台城制药股份有限公司; 甲硝唑批号10091544, 浙江济民制药有限公司; 98%大黄素(批号120908)、97%黄连素(批号120810)、98%五味子(批号120908)、90%黄芩苷(批号120908)购自陕西昂盛生物科技有限公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 MDR株的筛选:** 琼脂二倍稀释法测定5种抗生素对46例*H. pylori*的MIC, 参照美国临床实验室标准委员会(national committee for clinical laboratory standards, NCCLS)操作步骤及标准<sup>[5,6]</sup>。

38.1%和食管鳞癌的18.6%( $P<0.01$ ), 并且食管上皮内瘤变的GPX3的阳性表达率显著高于食管鳞癌( $P<0.05$ ); GPX3在无淋巴结转移的食管鳞癌的阳性表达率为30.8%, 显著高于有淋巴结转移的食管鳞癌(8.5%), 且具有统计学意义( $P<0.01$ ).

**结论:** GPX3在食管上皮内瘤变、食管鳞癌中的表达显著低于在正常食管黏膜的表达, 且GPX3的表达与食管鳞癌淋巴结转移相关; GPX3可能在食管鳞癌的发生发展中起重要作用, 是食管鳞癌潜在的肿瘤标志物之一.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 血浆型谷胱甘肽过氧化物酶; 食管鳞癌; 免疫组织化学

**核心提示:** 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase 3, GPX3)在食管鳞癌及其癌前病变(上皮内瘤变)中存在低表达, 且GPX3的低表达与食管鳞癌的转移有明显相关性. 食管鳞癌是我国高发恶性肿瘤之一, GPX3的相关研究可为食管鳞癌的诊疗及预后判断提供新的思路.

沈磊, 贺远龙, 张巍巍, 耿长新. 血浆型谷胱甘肽过氧化物酶在食管鳞癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3252-3256 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3252.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3252>

## 0 引言

食管癌是一种常见的消化系恶性肿瘤. 据相关文献报道, 2008年全球估计有48.23万例新发食管癌患者, 约40.7万患者死于食管癌<sup>[1]</sup>, 其中食管鳞癌约占食管癌发病总数的90%. 食管癌的发生发展与多种基因密切相关, 近年来血浆型谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase 3, GPX3)在食管癌中的表达越来越受到重视. 既往研究报道表明GPX3在食管腺癌及Barrett食管病变中存在低表达<sup>[2,3]</sup>, 但目前尚无GPX3在食管鳞癌及其癌前病变(上皮内瘤变)中表达水平的相关报道. 本研究旨在检测GPX3在食管上皮内瘤变及食管鳞癌中的表达水平, 初步探讨GPX3与食管鳞癌发生发展的关系, 以期为食管鳞癌的防治提供新思路.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 随机选取青岛市市立医院及青岛大学医学院附属医院2009-01/2013-03的食管上皮内瘤变组织标本42例, 其中男26例, 女16例, 年

龄35-77岁, 平均年龄59.05岁 $\pm$ 9.18岁; 食管鳞癌组织标本86例, 其中男73例, 女13例, 年龄37-77岁, 平均年龄59.34岁 $\pm$ 9.13岁, 根据国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)2009年修订的食管癌TNM分期标准进行分期: I期5例, II期46例, III期35例; 所有标本均经病理学检查确诊, 患者均未经放、化疗及免疫治疗, 标本均为经过患者本人及家属同意后取得.

随机选取37例健康志愿者食管黏膜上皮标本, 其中男23例, 女14例, 年龄28-76岁, 平均年龄59.49岁 $\pm$ 10.25岁; 志愿者入选标准: (1)无明显不适症状; (2)胃镜食管黏膜大致正常; (3)食管黏膜组织活检后病理检查结果大致正常; (4)排除有糖尿病、甲亢、近期有重大手术史; (5)未服用激素、精神病药物及其他特殊药物. 标本经患者本人及家属同意后获得. 本研究已通过青岛市市立医院医学伦理委员会审核. Anti-Glutathione Peroxidase 3 antibody(一抗)购自abcam公司, 货号[23B1](ab27325); 生物素标记的羊抗鼠/兔IgG 购自迈新生物技术有限公司; DAB显色系统: 液体DAB酶底物显色试剂盒, 购自福州迈新生物技术有限公司, 产品编号Cat No: DAB-0031/1031, 批号: 1009309902.

### 1.2 方法

**1.2.1 免疫组织化学:** 将石蜡标本切片(4  $\mu$ m), 烤片1 h后依次经脱蜡、水化处理, 应用EDTA抗原修复液高压修复5 min, 3% $H_2O_2$ 封闭15 min, 滴加正常非免疫动物血清, 室温10 min, 除去血清, 滴加一抗(1:400), 4  $^{\circ}C$ 冰箱过夜, 滴加生物素标记的羊抗鼠/兔IgG 10 min, DAB显色3 min, 苏木精复染20 s, 脱水、透明、封片、晾干, 于显微镜下观察.

**1.2.2 结果判断:** 以现有阳性图片为阳性对照, 以实验中PBS代替一抗实验结果为阴性对照, (1)按细胞浆和/或细胞核显示程度评分: 不显色, 0分; 淡黄色颗粒, 1分; 黄色颗粒, 2分; 棕黄色颗粒, 3分; (2)按细胞显色率评分: 随机选取10个高倍视野, 每个视野计数100个细胞, 计算细胞显色率, 细胞显色率为0%-25%则评定为1, 细胞显色率为26%-50%评定为2, 细胞显色率为51%-75%评定为3, 细胞显色率为76%-100%评定为4分; 最后以两种评分结果相乘所得总分作为判定标准, 计积分 $\leq 4$ 分为阴性, 积分 $> 5$ 分为阳性<sup>[4]</sup>.

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计分析软件进行统计学分析, 用所得的数据建立数据库, 应用

### ■研发前沿

目前, GPX3在恶性肿瘤中的表达已经成为研究热点, 相关报道表明GPX3在恶性肿瘤中表达下降可能与GPX3基因启动子高甲基化有关, 但GPX3在恶性肿瘤发生发展中所起的作用及GPX3表达下降的具体机制尚不完全明确, 有待于进一步深入研究.

### ■相关报道

Lee等通过PCR及免疫组织化学等技术研究了GPX3在食管腺癌及Barrett食管中的表达, 发现在Barrett食管相关的食管腺癌中GPX3表达下降, 且表达下降可能与GPX3基因启动子高甲基化相关. 在胃癌、前列腺癌等恶性肿瘤的相关研究均发现GPX3存在低表达, 表明GPX3可能广泛参与了恶性肿瘤的发生发展.

## ■ 研究前沿

急性食管胃底静脉曲张破裂出血具有突发性、出血量大、止血困难、复发率、病死率高等特点,治疗中的紧急处理、转换治疗时段至关重要。

ment; Prognosis; Predictive factors

Cai YH, Zhang YH, Chen WW, Luo SS, He EL, You MY. Acute esophageal variceal bleeding control and prognosis: An analysis of 300 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3257-3260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3257.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3257>

## 摘要

**目的:** 探讨急性食管胃底静脉曲张破裂出血的治疗方法、控制时间及预后之间的关系,找出预测控制出血无效的主要因素。

**方法:** 选取2008-01/2013-01入我院治疗的300例急性食管胃底静脉曲张破裂出血患者,回顾分析治疗后 $\leq 2$  h、 $> 2$  h但 $\leq 6$  h、 $> 6$  h但 $\leq 5$  d、 $\geq 5$  d的出血控制状况,剖析控制出血时段与病死率的关系。将单纯药物与药物联合内镜两种治疗措施在控制出血有效率与病死率间的差异进行对比。Logistic回归分析预测治疗无效的因素。

**结果:** 300例急性食管胃底静脉曲张破裂出血患者内,入院治疗时段出血控制无效者 $\leq 2$  h、 $> 2$  h但 $\leq 6$  h、 $> 6$  h但 $\leq 5$  d时段内各自为75、25、27例,病死依序为1、3、16例。 $\leq 2$  h时段出血未获控制病死率较高, $\leq 2$  h时段出血控制可降低病死率,支持 $> 2$  h出血未获控制须立即转换治疗的共识。药物治疗控制出血有效率为57.67%(173/300),病死率为9.67%(29/300)。药物治疗控制出血无效后,组织粘合剂注射或套扎联合内镜治疗的控制出血有效率为90.00%(27/30),死亡率为0。Logistic回归显示,入院时收缩压 $\leq 90$  mmHg、总胆红素表达加大、肝功能分级提升、有腹水为预测治疗无效的因素。

**结论:** 有腹水、总胆红素表达加大、入院时收缩压 $\leq 90$  mmHg、肝功能Child-Pugh分级提升等状况也许为预测治疗无效的因素;控制出血无效时段多发于 $\leq 2$  h,病死率随时间延长上升; $> 2$  h出血未获控制须立即转换治疗;药物联合内镜治疗控制出血有效率较高,病死率较低。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 急性食管胃底静脉曲张破裂出血; 胃肠出血; 套扎术; 组织粘合剂; 垂体后叶素; 奥曲肽; 内镜检查; 治疗方法; 预后; 预测因素

**核心提示:** 此次回顾性剖析300例急性食管胃底静脉曲张破裂出血入院患者的临床资料,对控制

出血时间、治疗方法、预后关系进行分析,找出治疗失败的预测因素。

蔡胤浩, 张亚华, 陈万伟, 罗莎莎, 何恩乐, 游明瑶. 急性BEV的治疗方法、控制时间及预后的关系. *世界华人消化杂志* 2013; 21(30): 3257-3260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3257.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3257>

## 0 引言

急性食管胃底静脉曲张破裂出血(bleeding esophageal varices, BEV),为肝硬化门脉高压病的危重并发症<sup>[1,2]</sup>.因其来势凶、出血大、病情险的特点,病死率 $> 40\%$ ,若治疗不及时,将造成严重后果<sup>[3,4]</sup>.治疗急性BEV的关键是快速有效止血、抗休克、防并发症等.控血时限国内外皆以超过6 h为失败,近来皆将药物及内镜治疗2 h后未能实现控血则表明失败<sup>[5]</sup>.此次回顾性剖析300例 BEV入院患者的临床资料,对控制出血时间、治疗方法、预后关系进行分析,找出治疗失败的预测因素。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2008-01/2013-01入我院治疗的300例急性BEV患者资料展开回顾性分析.其中,男188例,女112例,平均年龄 $55.86 \pm 13.98$ 岁,首次出血89例,为总比率的29.67%,再次出血111例,为总比率的70.33%.入选标准:依内镜下BEV诊断标准,确诊为急性BEV的患者;依Baveno IV共识意见<sup>[6]</sup>,于血容量恢复前提下,药物治疗初选生长抑素、垂体后叶素、普奈洛尔或奥曲肽的患者。

## 1.2 方法

**1.2.1 分析方法:** 详细记录年龄、性别、病因、病程,出血史、内镜治疗史、本次出血状况,入院时收缩压、心率,肝功能Child-Pugh分级、食管静脉曲张美国分级、腹水状况,血浆总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、肌酐(creatinine, Cr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血小板(blood platelet, BP)水平,患者输血量,感染状况,合并胃底静脉曲张、肝性脑病、肝癌状况,药物治疗状况.食管静脉曲张程度分级:轻度(A):曲张静脉略隆起自食管黏膜表面,直径 $< 5$  mm;中度(B):曲张静脉直径 $\geq 5$  mm、 $<$ 食管腔直径1/3;重度(C):曲张静脉直径 $\geq 5$  mm、 $\geq$ 食管腔直径的1/3<sup>[7]</sup>.统计治疗时段: $\leq 2$  h;  $> 2$  h但 $\leq 6$  h;  $> 6$  h但 $\leq 5$  d;  $\geq 5$  d.

**1.2.2 疗效判定标准** 于观察时段内,鼻胃管吸出

## ■研发前沿

叶酸缺乏可导致多系统受损, 叶酸缺乏与消化道肿瘤的关系日益受到重视; 叶酸在抑制并逆转胃黏膜肠化生及异型增生癌前病变过程中发挥重要作用。

较差异均有统计学意义。

**结论:** 叶酸联合胃复春治疗对萎缩性胃炎伴肠上皮化生及异型增生有良好的逆转作用, 同时能很好改善患者临床症状, 应进一步推广应用。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 萎缩性胃炎; 癌前病变; 肠上皮化生; 异型增生; 叶酸

**核心提示:** 胃黏膜肠上皮化生及异型增生被广泛认为是胃癌的癌前病变, 及时有效逆转癌前病变是降低胃癌发病率和病死率的重要措施。本文对胃复春联合叶酸与单药胃复春治疗萎缩性胃炎伴癌前病变进行了全面系统的比较, 证实胃复春联合叶酸方案对患者临床症状改善、胃黏膜肠化生及异型增生逆转的疗效明显好于单药胃复春方案, 同时胃复春、叶酸具备安全、经济、有效、服用方便等优点, 值得临床推广。胃复春与叶酸联合为萎缩性胃炎癌前病变治疗及胃癌预防提供了新的思路和治疗手段。

曹艳菊, 屈昌民, 吴继华, 梁淑文, 罗治文, 王晓英, 钟长青, 李连勇. 叶酸联合胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3261-3264 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3261.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3261>

## 0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种常见病、多发病, 在病理上以胃黏膜固有腺体萎缩为主要改变, 萎缩性胃炎经过黏膜萎缩、肠上皮化生及异型增生的多阶段、多基因的变异积累过程可发展成胃癌<sup>[1]</sup>。胃黏膜肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)及异型增生(atypical hyperplasia, ATP)被广泛认为是胃癌的癌前病变, 目前尚无理想的治疗药物。近年来一些国内临床报道叶酸可以阻断或逆转胃黏膜萎缩、肠化及异型增生等癌前病变, 对胃癌的发生有干预作用<sup>[2-4]</sup>。本研究应用叶酸联合胃复春治疗萎缩性胃炎伴肠上皮化生及/或异型增生, 进行疗效观察, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集我院2009-06/2012-06消化内科门诊因上腹痛、腹胀、反酸、嗝气、恶心、呕吐、食欲减退等症状就诊患者, 经内镜及病理组织学证实的慢性萎缩性胃炎伴不同程度肠上

皮化生及/或异型增生113例, 男68例, 女45例; 年龄28-75岁。IM组织学标准分为轻、中、重三级, ATP分为轻度和重度两级<sup>[5]</sup>。所有患者均无其他胃肠道疾病(消化性溃疡、消化道肿瘤)及严重慢性疾病, 所有患者经<sup>13</sup>C呼气试验方法检测幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), 经检测*H. pylori*阳性59例, 均于受试前给予常规三联(奥美拉唑20 mg bid+阿莫西林1000 mg bid或克拉霉素500 mg bid+左氧氟沙星200 mg bid)治疗10 d根除*H. pylori*, 停药4 wk后复查<sup>13</sup>C呼气试验检测*H. pylori*, 有9例*H. pylori*仍阳性者排除, 其余104例患者随机分为联合治疗组(叶酸+胃复春)54例, 对照组(胃复春)50例, 两组患者在性别、年龄、症状、病程、病理严重程度、入组前*H. pylori*感染等资料经统计学分析, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 联合治疗组患者口服叶酸(天津力生制药股份有限公司), 每次5 mg, tid; 胃复春(浙江胡庆余堂制药有限公司), 每次4片, tid。对照组口服胃复春, 每次4片, tid。两组疗程均为6 mo。治疗过程中清淡饮食, 忌食辛辣、油腻食物。所有患者在日记卡上记录临床症状, 每月行心电图、血常规、肝肾功能等检查。两组患者于疗程结束后1 wk内复查胃镜及根据前次活检记录同部位黏膜活检。

**1.2.2 疗效评定标准:** 临床疗效评估: 对反酸、嗝气、腹痛、腹胀、纳差、恶心、呕吐7项消化道症状严重程度进行评分。0分: 无症状; 1分: 偶有症状或症状较轻; 2分: 经常发生, 部分影响工作及生活, 药物能缓解; 3分: 症状严重, 药物难以缓解, 影响日常工作及生活。根据积分变化进行疗效评级。显效: 临床症状消失或基本消失; 有效: 临床症状明显减轻或有改善, 积分减少50%以上; 无效: 临床症状无改善或加重, 积分减少不足50%。

胃黏膜病理组织学变化: 采用2006年全国慢性胃炎研讨会(上海)制定的《中国慢性胃炎共识意见》分级标准<sup>[6]</sup>。观察治疗前后黏膜炎症活动程度, 腺体数目、肠上皮化生及异型增生情况, 将黏膜炎症活动程度、萎缩程度及肠化生程度均分为轻度、中度及重度三级; 异型增生分为轻度和重度两级。病理疗效评估标准<sup>[7]</sup>: 显效: 活动性炎症消失或炎症级别改善两个级别; 黏膜萎缩改善两个级别以上, 或改善两个级别同时伴肠化生和异型增生改善一个级别以上;

## ■相关报道

目前已有关于叶酸缺乏与消化道肿瘤密切相关、叶酸对肿瘤有干预作用以及叶酸应用于预防肝癌、结肠癌及逆转癌前病变等的报道。

## ■研究前沿

理论上良好的分流道要求支架长度完全与肝实质分流道与肝静脉端长度总和相等,而在实际中这几乎不可能,为了兼顾两者,对发生“盖帽”病例的支架门静脉端再植入一枚相同直径的裸支架,并使其伸出覆膜支架门静脉端约2 cm,即采用所谓“双支架”处理,可以还原专用支架的结构,有效避免“盖帽”发生,也证明了TIPS专用支架结构设计的合理性。

消化系出血及腹水,观察并评估该支架的性能及疗效。

**方法:** 114例肝硬化门静脉高压患者接受全覆膜支架TIPS术(男77例,女37例),平均年龄54岁 $\pm$ 14岁。其中单纯食道静脉曲张破裂出血92例,单纯难治性腹水8例,食道静脉曲张破裂出血合并难治性腹水14例。所有患者均首次接受TIPS手术。随访用彩色多普勒超声观察分流道通畅情况,并在出现分流道功能障碍时加以再次介入干预。

**结果:** 15例病例术中在覆膜支架植入后,于门静脉端再植入一枚裸支架。术后门静脉压力平均从34 cmH<sub>2</sub>O $\pm$ 8 cmH<sub>2</sub>O降低到24 cmH<sub>2</sub>O $\pm$ 4 cmH<sub>2</sub>O。随访期间共观察到19例消化系出血复发,其中16例接受再次介入干预。分流道1年期通畅率为86.7%,2年通畅率为75.2%。

**结论:** 聚四氟乙烯全覆膜支架能显著提高分流道通畅时间。在TIPS术中表现出一些结构上的缺陷,但可以通过在门静脉端植入裸支架加以弥补。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 门体分流术; 介入放射学; 门静脉高压症; 血管内支架

**核心提示:** 本组病例分流道通畅率与国外文献报道的TIPS专用支架的通畅率相当,高于以往文献报道的裸支架通畅率。肝性脑病的发生仍然是TIPS术无法回避和解决的问题,在满足有效降低门静脉压力和门体循环压力梯度的前提下,尽量使用小直径的支架理论上可以减少肝性脑病的发生及程度。

蒋天鹏, 王黎洲, 李兴, 宋杰, 吴晓萍, 周石. 经颈静脉肝内门体分流术手术使用全覆膜支架. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3265-3269 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3265.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3265>

## 0 引言

经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是治疗肝硬化门静脉高压所导致食道静脉曲张破裂出血的有力手段,随着覆膜支架在TIPS术中的应用,中、远期通畅率也得到显著提高<sup>[1,2]</sup>。有研究结果显示使用覆膜支架早期对出血患者行TIPS术相对于内科治疗和内镜治疗可以有效提高患者生存率<sup>[3]</sup>。由于TIPS专用支架尚未引进国内,选择使用全

覆膜支架行TIPS术的病例逐渐增多,现就其疗效和出现的问题报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2005-04/2011-03采用聚四氟乙烯全覆膜镍钛合金自膨式支架进行TIPS手术的患者资料。共收集患者资料114例,其中男77例,女37例,平均年龄54岁 $\pm$ 14岁。病例均为肝硬化失代偿期门静脉高压患者。其中单纯食道静脉曲张破裂出血92例,单纯难治性腹水8例,食道静脉曲张破裂出血合并难治性腹水14例。肝功能分级,Child-Pugh A级29例, B级51例, C级34例。

### 1.2 方法

**1.2.1 术前准备:** 术前了解患者心肺功能,肝功能,凝血功能,排除手术禁忌证。尽量纠正低蛋白血症及凝血功能障碍。尽可能完善腹部增强CT等影像检查以便观察门静脉及其分支走行情况及其与肝静脉位置关系,同时排除门静脉、腔静脉血栓形成及门静脉海绵样变性。未及行增强CT的病例可于TIPS术前行间接门静脉造影。

**1.2.2 手术操作方法:** 采用右侧颈内静脉入路,经肝右静脉或肝中静脉穿刺门静脉右支或左支,并测量门体循环压力梯度,球囊导管扩张门体分流道,直至门体循环压力梯度降低至16 cmH<sub>2</sub>O以下,植入相应直径覆膜支架,分流道肝实质部分及肝静脉端要求完全被支架覆膜部分覆盖,术中同时栓塞曲张的胃冠状静脉。植入支架直径7-10 mm,长度60-80 mm,15例患者在植入全覆膜支架的同时,为避免支架门静脉端长度不足而被门静脉壁覆盖,于分流道门静脉端植入相同直径裸支架起支撑作用。

**1.2.3 术后处理:** 术后暂禁高蛋白饮食并保持大便通畅。根据患者凝血功能可予低分子肝素皮下注射,同时每日口服氯吡格雷75 mg抗血小板治疗,用药期间注意监测血小板及凝血功能。

**1.2.4 随访情况:** 随访期间观察再出血情况、腹水消退情况及并发症。在术后7 d、1、3、6 mo、1年行分流道多普勒超声检查,之后每隔6 mo接受肝脏多普勒超声检查了解分流道情况,随访截止至2011-03-30。随访期间患者再发消化系出血或是超声检查发现分流道功能异常时,即行直接门静脉造影并对分流道功能障碍加以介入干预,采用球囊扩张分流道及裸支架植入支撑狭窄分流道,或者再行TIPS术。患者失访、死亡及出现分流道功能障碍均归为随访终止。

**统计学处理** 分流道通畅率用Kaplan-Meier

## ■相关报道

Saxon等认为直径8 mm的支架也许是防止肝性脑病与适当分流的契合点,但选择直径7 mm或更小的支架事后可以大幅度降低肝性脑病发生率同时能保持稳定的分流量等问题还有待临床观察和研究。

ALT、AST比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后HCV组血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)水平较治疗前明显降低( $P<0.05$ ).

**结论:** PEG-IFN抗病毒治疗CHC的疗效要优于HCV/HBV共感染者, 但是PEG-IFN对HCV有一定的抑制作用, 并部分改善机体免疫功能及肝功能.

© 2013年版权归归世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 聚乙二醇干扰素; 慢性丙型肝炎; 丙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒

**核心提示:** 本研究中, 采用PEG-IFN联合利巴韦林共同进行抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)治疗. 结果提示, HCV组患者中, 经过PEG-IFN治疗后, 获得HCV感染的持续病毒学应答率(52.0%)明显高于HCV/乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)共感染组(28.0%). 此外, 对2组患者的联合应答率(HCV RNA与HBV DNA皆转阴)进行比较, 发现HCV/HBV共感染组仅为7.17%, 明显低于HCV组的52.0%. 该结果说明, 以HCV为优势病毒的HCV/HBV共感染比单一病毒感染疗效差, 因此, 临床上对于该类HCV/HBV共感染患者需要优化现有治疗.

于兰芳, 张泽敏, 袁成江, 陈发明, 彭蕴蕴. 聚乙二醇干扰素抗病毒治疗CHC与HCV/HBV共感染者近期疗效观察. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3270–3274 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3270.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3270>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)与丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是造成慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B)、慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)最主要的病原体<sup>[1]</sup>. 我国流行病学调查显示<sup>[2]</sup>, 我国属于HBV、HCV高发国家. 如何有效治疗HBV、HCV就成为了我国目前以及将来很长一段时间内的主要任务. 目前临床上用于治疗HBV、HCV的抗病毒药物众多, 但绝大多数药物的作用有限, 或只能起到暂时性的抑制病毒复制作用, 长期效果往往不佳<sup>[3]</sup>. 干扰素(interferon, IFN)是近年来研究较多的一种抗病毒药物, 研究显示<sup>[4]</sup>, 干扰素治疗CHC的疗效较好, 接受干扰素治疗后, 患者HCV RNA转阴率较高. 但目前临床研究中, 对于干扰素治疗HCV/HBV共感染者的报道较少, 干扰素能否同时有效提高CHC与HCV/HBV共感染者的疗效、肝

纤维化, 目前还不明确. 我们在临床工作中使用聚乙二醇干扰素(pegylated interferons, PEG-IFN)治疗CHC与HCV/HBV共感染者, 阐述PEG-IFN在上述疾病治疗中的疗效, 现报告如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究共纳入研究病例50例, 均为我院2011-01/2012-01期间门诊及住院患者. 根据患者的肝炎类型进行临床分组, 其中25例患者为HCV感染组, 25例患者为HCV/HBV共感染组. HCV感染组中, 男19例, 女6例, 年龄37-69岁, 平均年龄48.2岁±12.4岁. 血清HCV RNA检查 $\geq 10^4$ 拷贝/mL, HBsAg阴性; HCV/HBV共感染组中, 男18例, 女7例, 年龄39-68岁, 平均年龄48.5岁±12.2岁. 血清HCV RNA检查 $\geq 10^4$ 拷贝/mL, HBsAg阳性. 对患者HBV DNA定量进行分析, 其中14例患者HBV DNA定量 $\geq 10^3$ 拷贝/mL,  $\leq 10^5$ 拷贝/mL, 11例患者HBV DNA检测为阴性. 所有患者在入组时均进行血液检查, 排除其他病毒、细菌等感染. 采用统计学分析对两组患者性别、年龄等资料进行比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 有可比性. 诊断依据<sup>[5,6]</sup>: CHC的临床诊断标准参考《丙型肝炎防治指南》(2004年中华医学会). CHB的临床诊断标准参考《慢性乙型肝炎防治指南》(2006年中华医学会).

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法:** 治疗方案参考《丙型肝炎防治指南》(2004年中华医学会)中推荐的方案, 为PEG-IFN联合利巴韦林. 药物使用方法如下: PEG-IFN: 180  $\mu$ g/次, 1次/wk, 皮下注射. 治疗期间, 同时给予利巴韦林进行口服, 1000 mg/次, 1次/d. 所有患者的疗程均为48 wk.

**1.2.2 指标的检测:** HCV及HBV定量检测使用PCR检测: (1)实验步骤: 将5  $\mu$ L 25mmol/L MgCl<sub>2</sub>加入50  $\mu$ L血清中, 98℃变性15 min, 然后进行离心, 变性裂解液5  $\mu$ L加入标准反应液15  $\mu$ L中, 密封94℃变性5 min, 进行45个循环. 所有反应在ABI Prism 7300型荧光定量PCR仪(Applied Biosystems, 美国)上进行, 检测下限为1000拷贝/mL. HBV 5M(HBsAg、HBeAg、抗-HBs、抗-HBe和抗-HBc)检测: 使用1Mx自动免疫分析仪进行, 采用微粒子酶免分析法HBV 5M试剂盒, 仪器与试剂盒均购自Abbott公司, 实验操作按说明书进行. 肝功能检测: 使用自动生化仪对血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)进行检查. 肝纤维

**■研发前沿**  
干扰素(interferon, IFN)是近年来研究较多的一种抗病毒药物, 研究显示, 干扰素治疗CHC的疗效较好, 接受干扰素治疗后, 患者HCV RNA转阴率较高. 但目前临床研究中, 对于干扰素治疗HCV/HBV共感染者的报道较少, 干扰素能否同时有效提高CHC与HCV/HBV共感染者的疗效、肝纤维化, 目前还不明确.

## ■研究前沿

TIPS能缓解肝硬化所致的门脉高压症,干细胞移植治疗非血液系统疾病如晚期肝硬化、糖尿病等是现在研究的热点,两者的结合势必有利于晚期肝硬化症状的改善。

rights reserved.

**Key Words:** Liver cirrhosis; Transjugular intrahepatic; Portosystemic shunt; Stem cell transplantation

Huang MT, Cao YL, Feng ZM, Ji DJ, Zhang WH, Shi XY, Wang P, Tang M, Tan H, Xie YX, Zhao RT. TIPS combined with autologous bone marrow stem cells transplantation in the treatment of decompensated liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3275-3280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3275.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3275>

## 摘要

**目的:** 探讨经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)联合自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的有效性和安全性。

**方法:** 失代偿期乙型肝炎后肝硬化患者5例, 2例患者Child-Pugh评分B级, 3例患者Child-Pugh评分C级。同时行TIPS和自体骨髓干细胞移植, 随访1年, 比较患者术前术后的症状、体征、生化指标、内镜下改变。

**结果:** 术后所有患者腹水减少, 术后分别于1、4、12、25、52 wk随访。所有患者临床表现、生化指标均有改善, 内镜下食管和胃底静脉曲张程度减轻, 未发生上消化道出血。术后第52周(1年)所有患者未再出现顽固性腹水, 腹水维持在少量。复查肝功, 白蛋白(albumin, ALB)从27.3 g/L升至31.5 g/L( $P = 0.014$ )、总胆红素(total bilirubin, TB)从49.5  $\mu\text{mol/L}$ 降至41.8  $\mu\text{mol/L}$  ( $P = 0.045$ ), 转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)从54.3 IU/L降至45.7 IU/L ( $P = 0.063$ )以及凝血酶原时间(prothrombintime, PT)从18.7 s降至16.5 s ( $P = 0.063$ )略减低, Child-Pugh评分均为B级。

**结论:** TIPS联合自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化疗效显著、不良反应小、有较高的安全性, 值得进一步的探索。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肝硬化; 经颈静脉肝内; 门体分流; 干细胞移植

**核心提示:** 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)能缓解肝硬化所致的门脉高压症, 干细胞移植治疗非血液系统疾病如晚期肝硬化等是21世纪研究的热点, 应用TIPS联合肝内干细胞移植的方法治疗, 很有创新性, 而且有效, 值得进一步探索。

黄茂涛, 曹亚玲, 冯早明, 季代金, 张文华, 史小英, 王平, 汤敏, 谭曦, 谢永祥, 赵睿婷. TIPS联合自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的初步观察. *世界华人消化杂志* 2013; 21(30): 3275-3280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3275.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3275>

## 0 引言

中国是慢性乙型肝炎高发地区, 现有的慢性乙型肝炎病毒感染者约9300万人, 其中慢性乙型肝炎患者约2000万例<sup>[1]</sup>, 中国的大部分肝硬化患者由慢性乙型肝炎发展而来。目前对失代偿期肝硬化的治疗尚缺乏有效手段, 治疗目标主要局限于缓解并发症, 除了肝移植, 尚无一种对门脉高压和肝功能衰竭两大方面病变均有效的办法。由于肝源的限制及昂贵的移植费用, 肝移植对大多数国人来说并不现实。经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)能有效降低门脉高压, 从而改善门脉高压症<sup>[2,3]</sup>, 但不能改善肝功; 而干细胞移植能改善肝硬化患者的肝功能<sup>[4-6]</sup>, 是目前及未来治疗肝硬化最有前途的方法之一, 但不能缓解门脉高压。那么, 能不能联合二者治疗失代偿期肝硬化呢? 然而, 目前尚无联合二者治疗肝硬化的报道, 我们进行了这方面的尝试, 旨在探索肝硬化的综合治疗方向。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 失代偿期肝硬化5例, 年龄39-71岁, 平均59岁, 其中男4例, 女1例, 均为乙型肝炎后肝硬化。根据国际腹水俱乐部的诊断标准<sup>[7]</sup>, 确诊4例顽固性肝硬化腹水; 1例患者因反复上消化道出血入院。5例患者行胃镜均示食管静脉曲张重度, 1例患者兼有胃底静脉曲张。2例患者Child-Pugh评分B级, 3例患者Child-Pugh评分C级(表1)。根据2010年中华医学会制定的慢性乙型肝炎防治指南的诊断标准进行诊断并给予抗病毒治疗<sup>[8]</sup>及其他对症处理, 4例顽固性腹水患者经抽放腹水、利尿、输注人血白蛋白(albumin, ALB)等处理(术前患者ALB水平很低)(表1), 腹水仍为中到大量, 1例出血患者经内科治疗止血停止。

## 1.2 方法

**1.2.1 骨髓采集及干细胞分离、鉴定:** 治疗前, 患者及家属充分知情, 并签署知情同意书。骨髓采集: 在我院手术室采集患者自体骨髓。患者取俯卧位, 取两侧髂后上棘为穿刺点, 以18号骨髓穿刺针穿刺, 多点采集, 共采集200 mL注入血袋,

## ■相关报道

据国内外文献报道, 微创技术TIPS对改善门脉高压效果良好(尤其是食管胃底静脉曲张出血、顽固性腹水), 而干细胞移植在改善肝功, 提高白蛋白等方面表现突出。

## ■研发前沿

随着微创技术的发展,及“损伤控制外科”理念的深入人心,微创技术用于清除感染的胰腺坏死组织以达到治疗目的已是大势所趋。

染患者45例的临床资料;根据首先采取的治疗方法的不同,将患者分为CT引导下经皮穿刺置管引流组与直接开腹手术引流组,其中经皮穿刺引流组21例,直接开腹手术引流组24例。CT引导下经皮穿刺置管引流,冲洗3d后评价引流效果,无明显好转则中转开腹引流手术;直接开腹手术引流组在确诊感染后直接开腹引流。

**结果:** CT引导下经皮穿刺引流组与直接开腹手术引流组比较,避免开腹手术引流率(42.3% vs 0)、一次开腹手术成功率(91.7% vs 66.7%,  $P<0.05$ )、术后残余脓肿发生率(8.3% vs 33.3%,  $P<0.05$ )及新发脏器功能障碍率(9.5% vs 37.5%,  $P<0.05$ )均有明显差异,差异有统计学意义;而两组患者住院时间( $46.71 \text{ d} \pm 10.96 \text{ d}$  vs  $55.93 \text{ d} \pm 11.54 \text{ d}$ ,  $P<0.05$ )和住院费用( $181872 \text{ 元} \pm 42011 \text{ 元}$  vs  $2510000 \text{ 元} \pm 57365 \text{ 元}$ ,  $P<0.05$ )相比,差异有统计学意义。

**结论:** CT引导下经皮穿刺引流能有效降低开腹手术率,增加一次开腹手术成功率,能降低术后残余脓肿及新发脏器功能障碍的发生率;同时能减少患者住院时间和住院费用。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** CT引导; 经皮穿刺引流; 开腹术引流; 胰腺坏死组织感染

**核心提示:** CT引导下经皮穿刺置管引流有损伤小、并发症发生率低,以及治疗费用低,住院时间短的优势,既减轻了患者的痛苦,又减少了患者的费用负担,有着良好的治疗前景。

周祥慧, 陈欧, 罗彬, 古今, 邱雄, 邵泽勇. CT引导下经皮穿刺引流与直接开腹术引流治疗胰腺坏死组织感染的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3281-3285 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3281.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3281>

## 0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)发病急,进展快,病情凶险,预后不良,病死率高达36%-50%,起病后2-3 wk出现的胰腺坏死组织感染是SAP患者死亡的主要原因<sup>[1-3]</sup>。开腹手术引流是过去公认的治疗胰腺坏死组织感染的主要方式<sup>[4]</sup>,随着当今微创技术的迅速发展<sup>[5,6]</sup>,CT引导下经皮穿刺引流已应用于治疗胰腺坏死组织感染,但研究数量有限<sup>[7,8]</sup>。本文回顾性的分析了2009-01/2012-12四川省雅安市人民医院治疗的胰

腺坏死组织感染患者的临床资料,总结CT引导下经皮穿刺引流治疗胰腺坏死组织感染的经验,同时比较其与直接开腹手术引流之间的差异。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 收集2009-01/2012-12四川省雅安市人民医院治疗的胰腺坏死组织感染患者45例的临床资料,根据首先采取的治疗方法的不同,将患者分为CT引导下经皮穿刺置管引流组和直接开腹手术引流组,经皮穿刺置管引流组21例,直接开腹手术引流组24例。其中男性27例,女性18例;平均年龄50岁(21-76岁);经皮穿刺置管引流组病因包括11例胆源性,8例高甘油三酯血症,2例酒精性,平均年龄48.6(21-69岁)。直接开腹手术引流组24例,包括14例胆源性,8例高甘油三酯血症,1例酒精性,1例其他,平均年龄50.1(26-76岁)。所有病人均经增强CT和胰腺坏死组织培养确诊,符合中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组制定的诊治标准<sup>[9]</sup>。

**1.2 方法** 所有患者术前需进行血常规、出凝血时间、血小板计数检查,有凝血障碍的患者在进行CT引导穿刺引流治疗前先给予纠正。

**1.2.1 CT引导下经皮穿刺置管引流组:** 先行常规CT扫描,必要时行增强CT,了解病变内部情况及周围血管、重要脏器结构关系,选择最佳穿刺层面及穿刺进针点。穿刺进入坏死的胰腺组织后,置入导丝后沿导丝用扩张器逐步扩张窦道,对于多处或分隔的坏死组织,置入多个引流管。置管成功后尽可能多的冲洗出固体状的坏死组织,并进行细菌培养,每4-8 h时用无菌生理盐水冲洗胰腺坏死组织。3 d后对穿刺引流管引流效果进行评判,从临床、CT、生化检查结果3个方面进行引流效果评价,若引流管通畅,全身和局部症状持续存在、临床状况恶化、生化指标无明显改善,则转为开腹引流手术进行治疗。

**1.2.2 直接开腹手术引流组:** 患者在确诊胰腺坏死组织感染后,进行充分术前准备,直接开腹手术引流,手术中尽可能减少再次创伤,主要采用胰腺被膜切开减压,充分松懈胰床,清除坏死胰腺组织,生理盐水反复冲洗腹腔酶性渗出液,在胰床周围、后腹膜、盆腔安置多个引流管,均为双导管。术后持续生理盐水灌注引流以继续稀释引流胰腺渗出物,减少对腹腔内脏的损害及毒素的回吸收。对胆源性胰腺炎做胆囊切除或(和)胆总管探查取石,T管引流。

**统计学处理** SPSS17.0统计学软件进行分析,

## ■相关报道

相关报道认为经皮穿刺导管引流术可有效控制感染,降低开腹手术成功率,并可增加开腹手术的成功率,起到择期手术的桥梁作用。

Wu WM, Wu HC, Xu QQ, Nie J. The pathogenesis of gastrointestinal hormones and cytokines levels in rotavirus diarrhea patients and the predictive value for the patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3286-3290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3286>

## 摘要

**目的:** 探讨轮状病毒性腹泻患者体内胃肠激素和细胞因子的变化及其对腹泻的早期预测价值。

**方法:** 采用ELISA酶联免疫法空腹测定65例不同疾病时期、不同病程及不同疾病程度的轮状病毒感染患儿及60例正常健康儿童血清中5-羟色胺、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MOT)以及细胞因子(内皮素、IL-10)水平。

**结果:** 胃肠急性期血清中5-羟色胺( $1942.3 \mu\text{g/L} \pm 512.3 \mu\text{g/L}$ )、VIP( $626.3 \mu\text{g/L} \pm 271.2 \mu\text{g/L}$ )、GAS( $1232.9 \mu\text{g/L} \pm 212.3 \mu\text{g/L}$ )、MOT( $569.3 \mu\text{g/L} \pm 81.5 \mu\text{g/L}$ )、内皮素( $59.6 \mu\text{g/L} \pm 11.7 \mu\text{g/L}$ )、IL-10( $11.4 \mu\text{g/L} \pm 11.9 \mu\text{g/L}$ )与对照组比较除IL-10下降外, 其他均升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 其中重型腹泻5-羟色胺( $2563.3 \mu\text{g/L} \pm 418.6 \mu\text{g/L}$ )、VIP( $728.9 \mu\text{g/L} \pm 245.3 \mu\text{g/L}$ )、MOT( $578.3 \mu\text{g/L} \pm 73.9 \mu\text{g/L}$ )、内皮素( $54.6 \mu\text{g/L} \pm 10.7 \mu\text{g/L}$ )高于轻、中型, 而中型5-羟色胺( $1789.6 \mu\text{g/L} \pm 385.2 \mu\text{g/L}$ )、VIP( $452.6 \mu\text{g/L} \pm 112.4 \mu\text{g/L}$ )、MOT( $578.3 \mu\text{g/L} \pm 73.9 \mu\text{g/L}$ )、内皮素( $37.9 \mu\text{g/L} \pm 12.2 \mu\text{g/L}$ )高于轻型, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而中重型血清中GAS( $1214.7 \mu\text{g/L} \pm 212.5 \mu\text{g/L}$ )、IL-10( $30.8 \mu\text{g/L} \pm 4.8 \mu\text{g/L}$ )与轻型( $1189.6 \mu\text{g/L} \pm 208.2 \mu\text{g/L}$ )、( $34.2 \mu\text{g/L} \pm 11.4 \mu\text{g/L}$ )无统计学意义( $P > 0.05$ )。急性期中腹泻时间 $> 3$  d者血清中5-羟色胺( $2296.3 \mu\text{g/L} \pm 456.8 \mu\text{g/L}$ )、VIP( $852.6 \mu\text{g/L} \pm 178.2 \mu\text{g/L}$ )、内皮素( $57.3 \mu\text{g/L} \pm 11.2 \mu\text{g/L}$ )、IL-10( $41.6 \mu\text{g/L} \pm 11.4 \mu\text{g/L}$ )、腹泻时间 $< 3$  d者分别是( $1772.3 \mu\text{g/L} \pm 245.3 \mu\text{g/L}$ )、( $428.6 \mu\text{g/L} \pm 105.3 \mu\text{g/L}$ )、( $29.6 \mu\text{g/L} \pm 11.4 \mu\text{g/L}$ )、( $30.8 \mu\text{g/L} \pm 10.6 \mu\text{g/L}$ )。急性期中腹泻时间 $> 3$  d以上给指标均大于腹泻时间 $< 3$  d者, 而GAS、MOT水平无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:** 轮状病毒性腹泻病理生理的改变可能与胃肠激素水平及细胞因子水平的改变有关, 通过对相关的胃肠激素及细胞因子水平的测

定能有效预测轮状病毒病情的进展。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃动素; 胃泌素; 血管活性肠肽; 轮状病毒腹泻

**核心提示:** 本文将对小儿轮状病毒性感染患儿血清中胃肠激素及细胞因子水平进行分析, 探讨胃肠激素在轮状病毒性腹泻中的发病机制及其对病情进展的预测价值, 为临床疾病诊治提供新的依据。

吴伟民, 吴会超, 徐晴晴, 聂军. 胃肠激素及细胞因子水平对轮状病毒性腹泻发病机制及病情进展的预测价值. *世界华人消化杂志* 2013; 21(30): 3286-3290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3286>

## 0 引言

轮状病毒引起的腹泻是儿科中常见的肠道传染性感染疾病, 患者临床症状表现为水样大便、大便的次数增多, 每天可达数十次, 病情严重者可出现脱水症状<sup>[1]</sup>。目前关于轮状病毒的发病机制尚不明确, 因此临床上尚没有有效的预防药物<sup>[2]</sup>。国外研究<sup>[3]</sup>指出在轮状病毒感染的小鼠中其胃肠激素及细胞因子水平显著增加。国内相关<sup>[4]</sup>报告表明, 急性腹泻期儿童中胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MOT)水平高于正常健康儿童。本文将对小儿轮状病毒性感染患儿血清中胃肠激素及细胞因子水平进行分析, 探讨胃肠激素在轮状病毒性腹泻中的发病机制及其对病情进展的预测价值, 为临床疾病诊治提供新的依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2013-01/2013-06本院收治的轮状病毒性感染患儿65例为研究对象, 入选标准: (1)均符合《实用儿科》(第七版)<sup>[5]</sup>中对小儿轮状病毒性腹泻的诊断标准; (2)患儿经双抗夹心法检测后证实为轮状病毒抗原阳性; (3)患儿均偏食、厌食及腹痛病史; (4)患儿家属均签署知情同意书。排除标准: (1)先天性肠道发育不全; (2)肝肾功能不全; (3)1 mo内出现呕吐及腹泻病史。65例患儿中男32例, 女33例, 年龄6-24 mo, 平均年龄 $8.96 \text{ mo} \pm 2.31 \text{ mo}$ , 病程为0-7 d, 平均病程为 $2.8 \text{ d} \pm 0.7 \text{ d}$ , 患者临床症状表现为不同程度腹泻、发热、呕吐。根据《中国腹泻诊断治疗

## ■ 相关报道

近年研究表明, 腹泻是非常复杂的过程, 肠道吸收不良是引起腹泻的原因之一。近年研究证实, 胃肠激素的释放及细胞因子水平的增加与胃肠腹泻有密切关系。

## ■研究前沿

手足口病是由肠道病毒引起的传染病, 引发手足口病的肠道病毒有20多种(型), 其中以柯萨奇病毒A16型(CoxA16)和肠道病毒71型(EV71)最为常见。由于不同病原体甚至同一病原体的不同亚型之间不具有交叉免疫, 因此手足口病可以重复感染发病。

温( $38.2^{\circ}\text{C} \pm 0.9^{\circ}\text{C}$ )、心率( $122\text{次}/\text{min} \pm 21\text{次}/\text{min}$ )、呼吸频率( $26\text{次}/\text{min} \pm 6\text{次}/\text{min}$ )、最高收缩压( $98\text{ mmHg} \pm 7\text{ mmHg}$ )及舒张压( $64\text{ mmHg} \pm 9\text{ mmHg}$ )方面的水平也均低于EV71患儿组,  $P < 0.01$ , 差异具有统计学意义。EV71患儿的乳酸脱氢酶(lactic acid dehydrogenase, LDH)  $256.1\text{ U/L} \pm 25.7\text{ U/L}$ , 肌酸激酶(creatinine kinase, CK)  $91.8\text{ U/L} \pm 30.2\text{ U/L}$ , 肌酸激酶同工酶(creatinine kinase-MB, CK-MB)  $26.6\text{ U/L} \pm 10.5\text{ U/L}$ 以及C反应蛋白(C reactive protein, CRP)  $8.6\text{ mg/L} \pm 3.2\text{ mg/L}$ 均较高。

**结论:** 对于手足口病患儿, 需要根据所感染病原体不同, 加强临床观察, 早期识别危重病例, 及时进行有效的治疗。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 手足口病; 肠道病毒; 临床比较

**核心提示:** 本次研究中特意收集了患儿的WBC、PLT、GLU、CK、CK-MB、LDH以及CRP指标。与CoxA16患儿相比, EV71患儿的LDH、CK、CK-MB以及CRP值均较高, 尽管后期两组患儿的转危重率无统计学差异, 但是对于EV71患儿要更加预防其发生心衰, 这对于下一步的临床治疗具有一定的指导意义。

姜泓, 张义和, 儿童主要肠道病毒感染手足口病的临床比较分析. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3291-3295 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3291.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3291>

## 0 引言

手足口病(hand-foot-and-mouth disease, HFMD)是一种常见的儿童传染病, 多发生于5岁以下儿童, 可引起手、足、口腔等部位的疱疹, 少数重症患儿可出现心肌炎、肺水肿、脑膜脑炎等并发症。重症患儿的病情发展快, 若治疗不及时可能导致死亡。以往研究发现, 肠道病毒(enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A组16型(Coxsackie virus, CoxA16)是其中最主要的病原体<sup>[1]</sup>。回顾性研究我院收治的患儿病例发现这两种病原体所致手足口病临床特点确有差异, 这对于早期发现危重型患儿具有一定的临床意义, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取我院2011-08/2013-02收治的手足口病患儿124例作为入选对象, 其中城镇患儿38例, 农村患儿86例。男童83例, 女童41例, 平均年龄

3.0岁 $\pm 0.8$ 岁; 有明确“手足口病”患儿接触史78例, 无“手足口病”患儿接触史46例; 经过我院检验科病毒检测, 由单纯柯萨奇病毒(CoxA16)引起的64例, 单纯EV71病毒引起的52例, 混合感染者8例。将单纯肠道病毒致病的患儿作为最终研究对象, 共116例。所有患儿经综合治疗后均痊愈出院, 无死亡病例发生。诊断标准: 符合中华人民共和国卫生部《手足口病诊疗指南》(2010年版)的诊断标准<sup>[2]</sup>。(1)有流行病学资料; (2)急性起病, 大部分病例有发热; (3)皮肤出现疱疹, 以手足掌背及臀部皮肤出现疱疹为特征; (4)口腔黏膜出现红斑、水疱或溃疡, 疼痛明显。

## 1.2 方法

**1.2.1 病原学检测<sup>[3]</sup>:** 采用反转录-聚合酶链式反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)方法进行EV71与CoxA16、肠道病毒通用型检测, 试剂盒购自达安基因股份有限公司, 116例患者标本均经重复检测确认为单纯EV71、CoxA16肠道病毒感染。

**1.2.2 检测内容及治疗方法:** 回顾性分析单纯由肠道病毒EV71与CoxA16感染患儿的性别、年龄、病程、临床表现、生命体征、实验室检查、治疗及预后等情况并进行比较分析。具体方法为116例患儿入院后即开始询问病史, 收集基础信息, 进行全面体格检查, 如血常规(白细胞计数、血小板)、乳酸脱氢酶(lactic acid dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatinine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatinine kinase-MB, CK-MB)、血糖(glucose, GLU)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、心电图等; 并进行柯萨奇病毒(CoxA16)、EV71抗体检测。治疗方法均采用抗病毒药物利巴韦林 $[10\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 、静脉滴注喜炎平注射液 $[0.4\text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 、地塞米松 $[0.5\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 及静脉用丙种球蛋白 $[400\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 等治疗; 查血常规提示白细胞(WBC)  $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ 者, 加用抗生素头孢呋辛 $[100\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 静脉滴注抗感染, 若对头孢呋辛过敏者可改用阿奇霉素 $[10\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ <sup>[4]</sup>。

**统计学处理** 采用EpiData 3.0进行数据录入及整理, 采用SPSS17.0软件进行数据分析, 描述性统计采用mean $\pm$ SD、率等指标, 计数资料采用卡方检验, 两组计量资料比较采用 $t$ 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** CoxA16患儿, 男童50例, 占78.1%,

至 $2.45 \pm 2.31$ , 对照组由 $7.90 \pm 2.81$ 降至 $4.15 \pm 2.54$ , 两组下降幅度差异有统计学意义( $t = 3.309, P = 0.02$ ).

**结论:** 布拉氏酵母菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎效果优于单用美沙拉嗪, 布拉氏酵母菌可辅助治疗溃疡性结肠炎.

© 2013年版权归归世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 溃疡性结肠炎; 炎症性肠病; 布拉氏酵母菌; 益生菌

**核心提示:** 布拉氏酵母菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎效果优于单用美沙拉嗪, 布拉氏酵母菌可辅助治疗溃疡性结肠炎.

张喆, 秦芳芳, 陈少夫. 布拉氏酵母菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3296-3300  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3296.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3296>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性结肠炎症, 病变主要累及结肠黏膜和黏膜下层, 范围多自远段结肠开始, 可逆行向近段发展, 甚至累及全结肠和末段回肠, 呈连续性分布, 临床主要表现为腹泻、腹痛和黏液脓血便<sup>[1]</sup>近年来微生态制剂在UC治疗中的作用受到广泛关注<sup>[2]</sup>. 布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*, *S. boulardii*)是目前临床上常用的益生菌之一. 本研究联用布拉氏酵母菌与美沙拉嗪治疗活动期UC, 与单用美沙拉嗪比较, 观察用药前后患者的临床症状、肠镜下病变的改变, 探讨布拉氏酵母菌治疗UC可能的机制, 为其治疗UC提供理论依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 来源于2012-02/2013-03在中国医科大学附属盛京医院收治住院的溃疡性结肠炎患者共40例, 诊断标准按照2007年济南会议UC诊断标准<sup>[3]</sup>. 其中将40例患者随机分到治疗组和对照组. 治疗组20例, 男11例, 女9例; 年龄20-53岁, 平均年龄 $36 \pm 9$ 岁; 轻度5例, 中度8例, 重度7例. 对照组20例, 男12例, 女8例; 年龄25-54岁, 平均年龄 $35 \pm 8$ 岁; 轻度5例, 中度9例, 重度6例. 两组患者在性别、年龄、病情的严重程度方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性. 所有入选病例均经肠镜及病理检查确诊, 并排除细

菌性痢疾、阿米巴痢疾、肠结核、缺血性肠病、克罗恩病、放射性肠炎及结肠癌等疾病, 细菌培养(沙门菌、痢疾杆菌、空肠弯曲杆菌、需氧及厌氧菌)及真菌培养均为阴性.

### 1.2 方法

**1.2.1 检测方法:** 两组患者均口服美沙拉嗪4 g/d(艾迪莎, 法国爱的发制药集团), 并于每晚睡前灌肠(庆大霉素4万单位、锡类散1 g、地塞米松磷酸钠5 mg、生理盐水50 mL), 重症患者静脉应用糖皮质激素. 治疗组在常规治疗基础上加用亿活6 g/d口服(主要成分为布拉氏酵母菌, 法国百科达制药厂), 治疗期间饮食以清淡、少渣、富有营养为原则, 忌辛辣刺激饮食. 两组均观察8 wk. 疗程结束后复查各种观察指标及肠镜.

**1.2.2 观察指标:** Mayo评分系统: 根据参考文献<sup>[4]</sup>的方法进行Mayo指数评分(表1). 各项之和 $< 2$ 分为症状缓解, 3-5分为轻度活动, 6-10分为中度活动, 11-12分为重度活动. 疾病活动指数评分降低百分比 =  $[(\text{治疗前疾病活动指数评分} - \text{治疗后疾病活动指数评分}) / \text{治疗前疾病活动指数评分}] \times 100\%$ . 显效是指治疗后疾病活动指数评分减少 $\geq 50\%$ ; 有效是指治疗后疾病活动指数评分减少 $\geq 25\%$ , 但 $< 50\%$ ; 无效是指治疗后疾病活动指数评分减少 $< 25\%$ . 总有效率 =  $[(\text{显效例数} + \text{有效例数}) / \text{总例数}] \times 100\%$ .

**统计学处理** 采用SPSS17.0软件进行统计分析. 治疗前后比较采用配对 $t$ 检验.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 临床疗效比较** 治疗组20例患者中显效16例, 有效3例, 无效1例, 总有效率为19/20, 显效率为16/20. 对照组20例患者中显效10例, 有效8例, 无效2例, 总有效率为18/20, 显效率为10/20. 两组比较总有效率差异无统计学意义(Fisher精确概率法,  $P = 0.5$ ), 但治疗组的显效率高于对照组(Fisher精确概率法,  $P = 0.046$ )(表2).

**2.2 Mayo疾病活动指数评分** 两组患者治疗后腹痛、腹泻次数及黏液便血程度等临床症状及结肠镜下黏膜改变较治疗前均有所下降, 差异有统计学意义(治疗组 $t = 10.585$ , 对照组 $t = 15.674$ , 均 $P < 0.01$ ). 治疗组Mayo疾病活动指数评分由 $8.15 \pm 2.81$ 降至 $2.45 \pm 2.31$ , 对照组由 $7.90 \pm 2.81$ 降至 $4.15 \pm 2.54$ , 两组下降幅度差异有统计学意义( $t = 3.309, P = 0.02$ )(表3).

### ■ 研发前沿

本文仅通过患者治疗前后腹痛、腹泻次数及黏液便血程度等临床症状及结肠镜下黏膜改变的情况评价布拉氏酵母菌联合5-氨基水杨酸类制剂治疗溃疡性结肠炎的疗效, 未对血清学或病理学上相关指标进行研究, 有待进一步实验证实.

### ■ 相关报道

Chen等通过动物实验证实布拉氏酵母菌通过调节VEGFR信号, 限制肠道炎症和促进黏膜组织的修复, 调节血管的生成. 对布拉氏酵母菌治疗溃疡性结肠炎机制的研究有指导意义.

## ■ 研究前沿

结肠癌作为发病率、致死率较高的恶性肿瘤之一,其发病机制迄今尚不清楚,腺瘤是结肠癌中最常见、发病率最高的良性上皮性肿瘤,其发病率随着年龄增长而逐年增高,且统计数据显示:70%以上的结肠癌来源于腺瘤。

与临床病理特征之间的联系。

**结果:**在结肠腺癌、腺瘤与正常黏膜中caspase3蛋白的阳性表达率依次升高。Bcl-2蛋白在正常结肠黏膜、腺癌、腺瘤中的阳性表达率依次升高。与正常黏膜相比,caspase3蛋白在腺癌、腺瘤中的阳性表达率均降低明显,差异有统计学意义(50.0%, 48.5% vs 90.0%,  $P<0.05$ ), Bcl-2蛋白在腺癌、腺瘤中的阳性表达率均升高明显,差异有统计学意义(83.4%, 66.7% vs 30.0%,  $P<0.05$ )。Caspase3、Bcl-2蛋白阳性表达率均与肿瘤分化程度密切相关( $P<0.05$ ),且随着肿瘤分化程度的降低,caspase3、Bcl-2阳性表达率逐渐降低( $P<0.05$ ),与其他临床病理特征差异无统计学意义,且caspase3和Bcl-2呈现负相关( $r=-0.320$ ,  $P<0.05$ )。

**结论:**Bcl-2作为是判断结肠癌恶性程度的参考指标之一,其可能通过抑制caspase3激活抑制细胞凋亡,延长其生存时间,增加不稳定性基因,导致细胞凋亡异常及增生过度。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:**结肠癌;免疫组织化学法;Caspase3; Bcl-2

**核心提示:**本研究结果可见,在结肠腺癌、腺瘤与正常黏膜中caspase3蛋白的阳性表达率依次升高。Bcl-2蛋白在正常结肠黏膜、腺癌、腺瘤中的阳性表达率依次升高。

董晓彤, 黄莹, 李巍, 单伟颖, 郑继宁, 陈建. Caspase3、Bcl-2的表达在结肠癌诊断中的临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3301-3305 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3301.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3301>

## 0 引言

结肠癌属于临床常见的恶性肿瘤之一,其发病涉及因素繁杂,且近年来该病的发病率呈现不断上升的趋势,在其致病机制研究中,“腺瘤-癌演进学说”的细胞增殖与凋亡失衡是目前较为公认的结肠癌发病机制<sup>[1]</sup>。

Caspase3被称为细胞凋亡的执行者,以其具有剪切管家蛋白和DNA片段的功能,被认为是参与凋亡途径的重要关键效应分子,相关研究表明:caspase3在肺癌、胃癌、卵巢癌等多种肿瘤的发生发展中发挥着重要作用<sup>[2]</sup>。Bcl-2是细胞凋亡抑制基因,其可能通过抑制细胞凋亡而引起肿瘤的发生发展<sup>[3]</sup>。因此,本研究拟通过

观察结肠癌、结肠腺瘤和正常结肠黏膜组织中caspase3、Bcl-2蛋白的表达,探讨其在结肠癌发生发展中的意义,以期对结肠癌的早期诊断与治疗提供理论依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 55例结肠组织石蜡标本来源于承德医学院附属医院病理科、承德市中心医院病理科,其中结肠腺癌33例、腺瘤12例,正常结肠黏膜组织10例,且33例结肠癌患者均有完整的临床资料,术前均未经放疗、化疗等抗肿瘤治疗。

结肠癌患者中男18例,女15例,年龄36-78岁,平均50.2岁;肿瘤大小(直径): $<3$  cm者12例, $\geq 3$  cm者21例;病例分级:中分化腺癌18例,低分化腺癌9例,高分化腺癌6例;淋巴结转移情况:无转移者21例;有转移者12例;Dukes分期:A期4例,B期9例,C期12例,D期8例。腺瘤患者中男8例,女4例,年龄33-82岁,平均53.7岁。正常结肠黏膜组织中男7例,女3例,年龄28-79岁,平均48.1岁。

S-P试剂盒购自福州迈新生物技术公司。兔抗人caspase3多克隆抗体、鼠抗人Bcl-2单克隆抗体、山羊抗小鼠IgG抗体-辣根过氧化物酶(HRP)多聚体(PV-6000)、DAB显色剂购自北京中山生物技术有限公司。

**1.2 方法** 参照试剂盒中免疫组化SP法步骤进行实验。实验结果采用光学显微镜观察并摄片,数据结果随机选取10个高倍镜下较为清晰的视野,计数阳性细胞占细胞总数的比例,取均值,分别记为0-4分,染色深度以按着色强度记分,记为0-3分。两者乘积即为阳性强度,分别为:阴性(-)、弱阳性(+),中度阳性(++),强阳性(+++)。

**统计学处理** 所有数据经SPSS14.0统计学软件进行分析、处理,Bcl-2、caspase3与各个相关因素的差异性比较采用 $\chi^2$ 检验,相关性研究采用Spearman法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 Caspase3、Bcl-2蛋白在正常结肠黏膜、腺瘤及癌组织中的表达** 由表1、2可见,在结肠腺癌、腺瘤与正常黏膜中caspase3蛋白的阳性表达率依次升高。Bcl-2蛋白在正常结肠黏膜、腺癌、腺瘤中的阳性表达率依次升高。与正常黏膜相比,caspase3蛋白在腺癌、腺瘤中的阳性表达率均降低明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),Bcl-2蛋白在腺癌、腺瘤中的阳性表达率均升高

wjgnet.com/1009-3079/21/3306.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3306>

www.wjgnet.com/1009-3079/21/3306.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3306>

## 摘要

**目的:** 探讨甘肃省武威市健康人群中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与宿主基因背景的关联性, 揭示*H. pylori*的易感基因, 以及为胃癌的防治提供新的策略。

**方法:** 观察对象采用尿素呼气实验(urea breath test, UBT)方法测定*H. pylori*的感染率; 运用限制性片段长度多态性聚合酶链反应技术(polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)分析了人类白细胞抗原DQ(human leukocyte antigen DQ, *HLA-DQ*)基因多态性, 以及通过对立引物聚合酶链反应技术(polymerase chain reaction with confronting two-pair primers, PCR-CTPP)的方法对白细胞介素8(interleukin 8, IL-8)、IL-4、IL-1 $\beta$ 、白细胞分化群14(cluster of differentiation, CD14)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )以及蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型11(protein-tyrosine phosphatase, non-receptor-type11, *PTPN11*)基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)进行了解析, 实验数据通过SAS统计软件进行了分析。

**结果:** 武威市健康人群中的*H. pylori*感染率分别为男79.6%; 女75.5%。DQA1\*0301基因型在甘肃省武威市健康人群中具有较高的表达(OR = 5.75, 95%CI: 1.01-32.77)。CD14C-159T等位基因的CT基因型对于*H. pylori*的感染具有保护作用(OR = 0.18, 95%CI: 0.03-0.95)。

**结论:** *HLA-DQ*、*CD14*基因在*H. pylori*的感染以及胃癌的发生、发展过程中扮演着关键的作用。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃癌; 幽门螺杆菌; *HLA-DQ*; 感染

**核心提示:** *HLA-DQ*某些基因位点直接作为免疫应答基因, 通过基因产物影响免疫细胞提呈或与其他细胞间相互作用, 使机体对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)易感; *HLA-DQ*基因和*CD14*基因在*H. pylori*感染引起的胃癌发展中扮演重要角色。

赵阳, 李波, 张磊, 朱宏文, 成慧娟, 李阳冰, 杨璐西, 李玉民. 甘肃河西地区人群幽门螺杆菌感染与宿主基因背景的关联性分析. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3306-3313 URL: <http://www.wjgnet.com>



## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是微需氧的革兰氏阴性杆菌, 定植于宿主的胃部以及十二指肠的各区域, 引起胃黏膜的慢性炎症, 进而发展为胃、十二指肠溃疡甚至是胃癌<sup>[1]</sup>, 该菌被WHO认定为I类致癌源。世界上超过50%的人口感染*H. pylori*, 但是80%表现为无症状<sup>[2]</sup>。*H. pylori*主要在经济欠发达的地区感染率较高, 中国的*H. pylori*感染率明显高于发达国家<sup>[3]</sup>。有研究表明, *H. pylori*的感染与地域、民族、宿主基因背景存在关联<sup>[4]</sup>, 并且该菌在胃癌的发生、发展中扮演关键作用。

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)位于6号染色体上, 与人类的免疫系统功能密切相关, 在机体对病原体的免疫应答中扮演关键作用<sup>[5]</sup>。IL-8是*H. pylori*相关性胃炎发生、发展中的一个重要的调节因子<sup>[6]</sup>。白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)促进B细胞HLA II类抗原的表达<sup>[7]</sup>。IL-1 $\beta$ 蛋白是一种重要的炎症递质, 参与*H. pylori*感染后的胃部炎症反应<sup>[8,9]</sup>。研究发现CD14是递呈*H. pylori*的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)途径中重要的受体, 与机体对LPS的免疫应答的减弱及促炎细胞因子的分泌水平降低有关<sup>[10]</sup>。肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )参与炎症反应以及组织修复, 在许多疾病的发生、发展中占有重要的地位<sup>[11]</sup>。蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型11(protein-tyrosine phosphatase, non-receptor-type11, *PTPN11*)基因位于12号染色体上, 研究发现表达产物Src同源结构域2的蛋白酪氨酸磷酸酶2(Scr homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2, SHP-2)参与细胞毒素相关蛋白A(cytotoxin associated protein A, CagA)引起胃上皮细胞变形最终引起胃癌<sup>[12]</sup>。

本研究旨在探讨甘肃省河西地区的健康人群中*H. pylori*的感染与宿主基因背景的关联性, 揭示*H. pylori*的易感基因, 以及为胃癌的防治提供新的策略。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 研究对象: 2011年我们从甘肃省河西地区的武威市凉州区黄羊镇的健康人群中随机抽取了98例, 其中男性与女性分别为49例。年龄

## ■研究前沿

*H. pylori*广泛存在于自然环境中, 经过粪-口、口-口途径传播, 在同一地域生活的人并不是都会被*H. pylori*所感染。因此, *H. pylori*的感染与宿主的基因背景存在一定的关联。我们期望能揭示*H. pylori*的易感基因, 为预防*H. pylori*感染的基因疫苗的研发提供基础数据。

素酶试验阳性患者, 取胃窦黏膜培养, 培养成功的 *H. pylori* 用阿莫西林、左氧氟沙星、甲硝唑、克拉霉素、四环素和呋喃唑酮药敏纸片进行药敏试验, 分析患者胃镜诊断、年龄、性别、长期居住地、饮食习惯、非甾体类消炎药用药史、抗 *H. pylori* 治疗经历、近3 mo 抗菌药物用药史与 *H. pylori* 对不同抗菌药物耐药的影响。

**结果:** 共取394例患者胃黏膜培养, 培养成功300例。未发现四环素和呋喃唑酮耐药株, 对阿莫西林、左氧氟沙星、甲硝唑和克拉霉素的耐药率分别为8.00%、6.67%、87.33%和40.33%。不同年龄( $P<0.01$ )和不同抗 *H. pylori* 治疗经历( $P<0.05$ )的阿莫西林耐药率有差别; 不同年龄( $P<0.05$ )和长期居住地( $P<0.05$ )的甲硝唑耐药率有差别; 不同抗 *H. pylori* 治疗经历( $P<0.01$ )和近3 mo 抗菌药物用药史( $P<0.05$ )的克拉霉素耐药率有差别。

**结论:** 柳州地区 *H. pylori* 对不同抗菌药物呈现不同的耐药性, 且与多种因素相关。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 耐药; 甲硝唑; 阿莫西林; 克拉霉素

**核心提示:** 柳州地区幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)对甲硝唑、克拉霉素耐药率较高, 对阿莫西林、左氧氟沙星耐药率较低, 未发现四环素和呋喃唑酮耐药株。而不同年龄、抗 *H. pylori* 治疗经历、长期居住地、近3 mo 抗菌药物用药史等因素明显影响 *H. pylori* 的耐药状况。

罗宜辉, 刘代华, 潘美云, 练海燕. 柳州地区幽门螺杆菌对抗菌药物的耐药性. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3314–3318  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3314.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3314>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等疾病的重要致病因素<sup>[1]</sup>, 并被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)列为 I 类致癌因<sup>[2]</sup>, 根除 *H. pylori* 对上述疾病的治疗有重要价值, 但随着 *H. pylori* 耐药率不断增加, 其根除率明显下降<sup>[3]</sup>, 我们的前期调查发现我院含质子泵抑制剂的标准三联疗法对 *H. pylori* 根除率仅为72.88%左右, 与理想的 *H. pylori* 根除方案(根除率>90%等)相差甚远<sup>[4]</sup>。监测本地区 *H. pylori* 的耐药情况, 对临床医师调

整根治方案、提高根除率、促进抗菌药物的合理使用有重要意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究经我院伦理委员会讨论同意, 选取2011-01/2012-05在我院胃镜室行胃镜检查的患者, 检查前获得患者的知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 患者信息收集:** 准备进行胃黏膜培养的患者, 待胃镜结束后进行问卷调查。主要包括患者长期居住地(近3年)、饮食习惯(是否喜食酸笋-柳州当地一种特色饮食)、非甾体类消炎药用药史(询问患者有无慢性疼痛病史和用药史)、抗 *H. pylori* 治疗经历(按治疗经历分为新发-从未经过抗 *H. pylori* 治疗, 再燃-上次治疗结束60 d内再发, 重感染-上次治疗结束60 d后再发)、近3 mo 抗菌药物用药史(询问患者近3 mo 有无感染性疾病及治疗经过)。

**1.2.2 胃黏膜标本获取:** 胃镜检查时先钳取胃窦黏膜1块, 进行快速尿素酶试验(福建三明市安信生物技术有限公司, 批号: 20110801), 阳性者于胃窦部取第2块放入无菌生理盐水中, 2 h内至无菌操作台中接种。

**1.2.3 *H. pylori* 培养:** 将胃黏膜剪碎后倒入培养皿中, 立即倒入50 °C 保温的哥伦比亚-脑心浸液培养基(按1000 mL : 30 g : 12 g 分别加入纯水、哥伦比亚培养基(友康基业生物科技(北京)有限公司, 批号: DO5110901)和脑心浸液培养基(青岛高科园海博生物技术有限公司), 摇匀, 121 °C 高压灭菌15 min后取出, 放入50 °C 的恒温水浴锅中, 按体积加入8%脱纤维绵羊血(广州蕊特生物科技有限公司, 批号: 110916)和培养添加剂(甲氧苄氨嘧啶、多黏菌素、万古霉素, 友康基业生物科技(北京)有限公司, 批号: SM1108)(按1000 mL 培养基中加入1瓶抗生素的比例添加), 轻轻摇匀, 避免气泡产生。待培养基凝固后将培养皿放入微需氧培养缸中, 35 °C 的恒温培养3-5 d。

**1.2.3 *H. pylori* 的鉴定:** 选取针尖样、透明湿润的菌落, 革兰氏染色(广东环凯微生物科技有限公司, 批号: 11081101P)为红色, 快速尿素酶法(福建三明市安信生物技术有限公司, 批号: 20110801)、氧化酶法(广东环凯微生物科技有限公司, 批号: 11070801P)和过氧化氢酶法(广东环凯微生物科技有限公司, 批号: 11042201P)均阳性者为 *H. pylori*。

**1.2.4 药敏试验:** 将 *H. pylori* 传代至M-H琼脂

## ■ 研发前沿

不同地区、不同人群对抗生素的耐药性不同, 年龄、性别、长期居住地、饮食习惯、非甾体类消炎药用药史、抗 *H. pylori* 治疗经历、近期抗菌药物用药史等因素均可能影响 *H. pylori* 的耐药性。

## ■ 相关报道

在国内, 北京、上海、西安、广东、石家庄、沈阳、浙江舟山、温州、海南等地区都对 *H. pylori* 的耐药性进行了监测, 整体来看甲硝唑耐药率最高, 其次是克拉霉素, 阿莫西林耐药率较低。

## ■研究前沿

本文对上皮源性肿瘤和间质源性肿瘤同时发生于胃进行报道和讨论, 亟待研究此现象是两种病变是偶然的共存还是存在某种联系。

窄, 黏膜紊乱, 部分中断, 并隐约可见软组织肿块, 其以上食管较为扩张, 高度怀疑贲门癌并少许狭窄。胃镜示: 距切齿40 cm贲门处见环壁生长肿物, 表面糜烂溃疡, 质硬脆, 贲门稍狭窄。于全麻下行食管下段(主动脉弓下约3 cm)-部分胃(距贲门约3 cm)切除术, 术中见贲门4 cm×4 cm×3 cm大小肿物, 实性, 无外侵, 腹膜无淋巴结转移。术后病理回报: (1)贲门小块黏膜组织, 腺上皮重度不典型增生及癌变, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)(-); (2)胃贲门癌(分化较好), 浸润至外层及食管全层, 小弯侧淋巴结转移。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、谷胱甘肽S-转移酶 $\pi$ (glutathione S-transferase- $\pi$ , GST- $\pi$ )、肝细胞生长因子受体(C-Met)均(-)。距贲门5 cm处胃体另见一0.7 cm×0.3 cm×0.3 cm大小的肿物, CD117、CD34均(+), 肌间线蛋白(Desmin)、肌动蛋白(Actin)、S-100蛋白(S-100)、增殖细胞核抗原(Ki-67)均(-), 符合胃肠道间质瘤。

病例2: 男, 56岁。因进食哽咽感伴上腹不适半年, 当地医院以“慢性胃炎、胃肠道功能紊乱”予对症处理, 症状无缓解, 为进一步诊治入我院。实验室检查示血CEA、CA199升高。腹部CT示: 贲门、胃底区域可见管壁增厚, 增厚呈偏心性, 病灶同周围脂肪间隙存在。胃镜示: 距切齿40 cm, 食管下段-贲门-部分胃底区见绕壁生长肿物, 长约4.5 cm, 表面菜花样, 质硬、脆, 有自发及接触性出血。患者在全麻下行贲门癌根治术(食管下段、部分胃切除术, 食管与残胃吻合术), 术中见胃底贲门肿物, 大小约4 cm×4 cm×4 cm, 下段食管旁、贲门旁、胃左动脉旁可见较多肿大淋巴结。病理结果回报: 贲门腺癌(分化较好), 浸润外层, 侵犯周围神经组织, 贲门旁、胃大弯、大网膜、胃左动脉、胃小弯、贲门淋巴结转移。合并胃肠道间质瘤, 肿物直径约0.4 cm, CD34、CD117(+), EGFR(-), GST- $\pi$ (+), 肿瘤免疫组织化学: Ki-67(+), Desmin、Actin、S-100(-), 诊断(1)贲门癌。(2)胃肠道间质瘤。术后予洛铂、艾素、5-FU、CF化疗, 术后复查无复发。

## ■相关报道

既往胃肠道间质瘤和贲门癌、结肠癌、肺癌、肾癌、食管癌共存的报道, 并对两种肿瘤共存的现象进行各种可能的假设。

病例3: 男, 73岁, 因柏油样便伴头晕10 d, 外院胃镜提示贲门溃疡恶变。病理: 贲门黏膜鳞状上皮及腺上皮呈慢性炎, 可见少数细胞癌变。我院CT示: 贲门壁增厚, 约1.6 cm, 考虑贲门癌可能。患者在全麻下行全胃切除术+P型空肠代胃, 术中见胃底3 cm×2 cm×2 cm肿物, 浸润肌层,

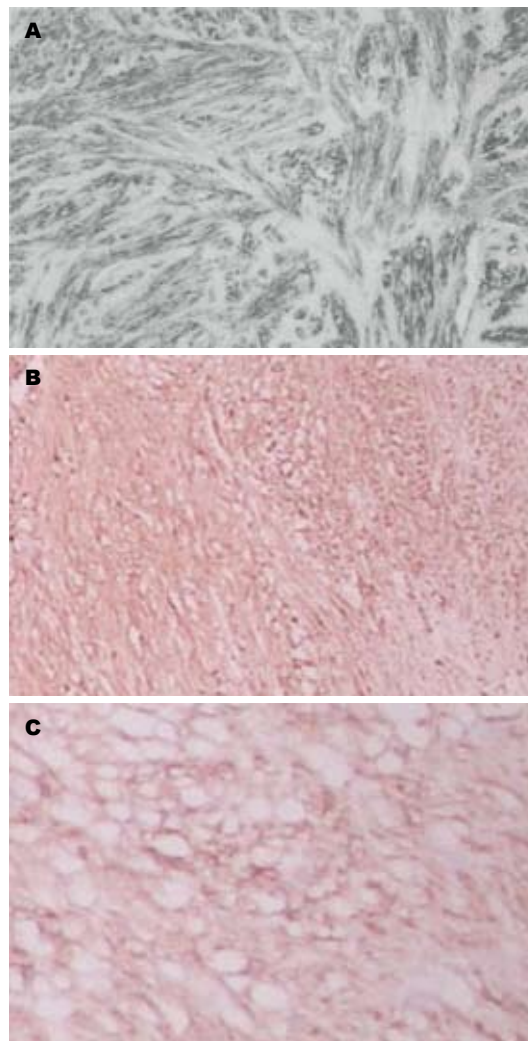


图1 胃肠道间质瘤相关免疫学指标阳性图。A: CD34弥漫性强阳性(HE染色×40); B: CD117阳性(HE染色×200); C: dog1(+)阳性(HE染色×200)。

未侵及浆膜层, 胃小弯、幽门上可见多个肿大淋巴结, 与毗邻组织无粘连。病理结果回报: 贲门小块组织为低分化腺癌, 浸润肌层, *cerb-2*(-)。送检的一淋巴结组织中见0.6 cm及0.3 cm结节状梭形细胞肿瘤, 符合胃肠道间质瘤, 免疫组织化学示, CD34(+) (图1A)、CD117(+)(图1B), *dog1*(+)(图1C), Actin、S-100(-), Vimentin(+).

## 2 讨论

GIST是属于消化系间叶源性肿瘤, 可能起源于幼稚间充质细胞向卡哈尔(Cajal)间质细胞(胃肠道起搏细胞)分化。免疫表型上表达c-Kit基因蛋白产物(CD117), 由突变的c-Kit基因和PDGFR- $\alpha$ 基因驱动。可发生于全消化系, 好发部位依次为胃(60%-70%)、小肠(25%-35%)、大肠和阑尾(5%)及食管(2%-3%)少数(<5%)可发生于胃肠道外, 包括网膜、肠系膜及腹膜后

# 世界华人消化杂志®

## 编辑委员会

2012-01-01/2014-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员,由485位专家组成,分布在30个省市,自治区,特别行政区。其中,上海市81位、北京市71位、广东省40位、江苏省39位、辽宁省24位、陕西省22位、黑龙江省20位、湖北省18位、天津市16位、吉林省15位、湖南省14位、福建省13位、山东省13位、广西壮族自治区11位、河北省10位、四川省10位、浙江省10位、重庆市9位、安徽省8位、江西省8位、贵州省7位、新疆维吾尔自治区6位、云南省6位、海南省2位、河南省3位、甘肃省2位、宁夏回族自治区2位、山西省2位、内蒙古自治区1位和香港特别行政区1位。

### 总顾问

陈可冀教授  
黄志强教授  
纪小龙教授  
王宝恩教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授  
姚希贤教授  
张万岱教授  
周学文教授

### 名誉主编

潘伯荣教授

### 主编

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

### 编委

#### 消化内科学

白爱平副教授  
白岚教授  
卜平教授  
陈国忠主任医师  
陈洪刚教授  
陈其奎教授  
陈卫昌教授  
陈贻胜教授  
程斌教授  
迟宝荣教授  
崔立红教授  
邓鑫教授  
丁士刚教授  
董蕾教授  
杜雅菊主任医师  
杜奕奇副教授  
樊冬梅副主任医师  
樊晓明教授  
房静远教授

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关玉盘教授

关晓辉主任医师

郭晓钟教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

何继满教授

何松教授

洪天配教授

黄培林教授

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

李国忠教授

江米足教授

姜春萌教授

姜慧卿教授

姜相君主任医师

金瑞教授

蓝宇教授

李淑德教授

李瑜元教授

李玉民教授

廖家智副主任医师

林志辉教授

刘冰熔教授

刘凤斌教授

刘改芳主任医师

刘海峰主任医师

刘海林主任医师

刘亮明副教授

陆伦根教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

孟庆华教授

缪应雷主任医师

倪润洲教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

朴云峰教授

秦成勇教授

任粉玉教授

任建林教授

邵先玉教授

沈琳主任医师

沈薇教授

施瑞华教授

宋军副教授

唐世刚教授

田宇彬教授

度必光教授

宛新建副教授

王邦茂教授

王炳元教授

王承党教授

王江滨教授

王俊平教授

王蔚虹教授

王晓艳副教授

夏冰教授

夏时海副教授

徐灿霞教授

徐可树教授

杨建民教授

张国主任医师

姚树坤教授

张国梁主任医师

张军教授

张庆瑜教授

张小晋主任医师

张筱茵副教授

张坚圣教授

郑培永教授

郑鹏远教授

郑素军副主任医师

郑勇教授

周国雄主任医师

周宇教授

邹晓平主任医师

诸琦教授

于珮主任医师

#### 消化外科学

白雪副主任医师

白雪巍副主任医师

白玉作教授

蔡开琳副教授

蔡三军主任医师

曹杰主任医师

陈炳官教授

陈光教授

陈海龙教授

陈积圣教授

陈进宏副主任医师

陈凇教授

陈汝福教授

陈亚军主任医师

陈钟教授

程爱国教授

程树群副教授

崔云甫教授

戴朝六教授

戴冬秋教授

丁义涛教授

杜顺达副教授

房林教授

傅红副教授

傅华群教授

傅思源副教授

傅晓辉副教授

傅志仁主任医师

高毅主任医师

葛海燕教授

巩鹏副教授

谷俊朝主任医师

顾国利副主任医师

顾岩教授

韩天权教授

郝纯毅主任医师

郝立强副教授

何超教授

何向辉教授

何晓顺教授

何裕隆教授

胡安斌副教授

黄志勇教授

季加孚教授

姜卫东教授

姜波健教授

金山主任医师

康春博副主任医师

孔静副教授

黎乐群教授

李革副教授

李国威教授

李华副教授

李华山主任医师

李升平教授

李胜研究员

李涛副主任医师

李文岗教授

李小荣教授

李旭副教授

李永翔教授

李正荣副教授

李志霞教授

李宗芳教授

梁力建教授

刘宝林教授

刘超教授

刘宏鸣副教授

刘建教授

刘亮副主任医师

刘颖斌主任医师

卢军华教授

陆云飞教授

禄韶英副教授

吕凌副教授

吕云福教授

麻勇研究员

齐清会教授

秦春宏副主任医师

秦华东教授

秦环龙教授

秦建民主任医师

邱伟华主任医师

仇毓东教授

崔清波副教授

单云峰副主任医师

沈柏用副教授

施宝民教授

施诚仁教授

施晓雷副主任医师

石毓君研究员

宋新明教授

宋振顺教授

孙诚谊教授

孙文兵教授

孙星副教授

孙学英教授

邵升副教授

谭晓冬教授

汤朝晖副主任医师

汤绍涛教授

唐南洪教授

田晓峰教授  
汪波主任医师  
汪根树副教授  
王道荣主任医师  
王德盛副主任医师  
王凤山教授  
王刚副研究员  
王健生教授  
王蒙副教授  
王石林主任医师  
王文跃主任医师  
王悦华副主任医师  
王振宁教授  
王铮副研究员  
王正康教授  
王志刚副主任医师  
王忠裕教授  
吴泰璜教授  
伍晓汀教授  
谢敏主任医师  
徐迅迪教授  
徐泱副主任医师  
许戈良教授  
许剑民教授  
薛东波教授  
杨柏霖副主任医师  
杨桦教授  
杨家和主任医师  
杨银学教授  
殷正丰教授  
于聪慧教授  
俞继卫副主任医师  
于则利教授  
禹正杨副教授  
喻春钊教授  
张必翔主任医师  
张宏伟教授  
张佳林教授  
张进祥副教授  
张俊副研究员  
张力为副教授  
张伟辉主任医师  
赵刚副教授  
赵青川主任医师  
智绪亭教授  
周伟平教授  
周翔宇副主任医师  
邹小明教授

### 消化感染病学

白浪副教授  
陈国凤主任医师  
陈红松研究员  
陈建杰教授  
陈志辉副主任医师

丁惠国教授  
范建高教授  
范小玲主任医师  
范学工教授  
方今女教授  
高润平教授  
高泽立副教授  
龚国忠教授  
管世鹤副教授  
郭永红副主任医师  
胡国信主任医师  
靳雪源主任医师  
林潮双副教授  
刘正稳教授  
彭亮副主任医师  
钱林学主任医师  
孙殿兴主任医师  
谭德明教授  
汤华研究员  
王建明副教授  
王凯教授  
王怡主任医师  
吴君主任医师  
宣世英教授  
杨江华副教授  
姚鹏副教授  
张明辉副主任医师  
张占卿主任医师  
赵桂鸣主任医师  
赵秀英副教授  
周陶友副教授  
周霞秋教授  
朱传武教授  
庄林主任医师

### 消化中医药学

陈治水主任医师  
杜群副研究员  
扈晓宇主任医师  
黄恒青主任医师  
李军祥教授  
李康副教授  
李晓波教授  
李勇副教授  
李振华教授  
刘成海研究员  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉副教授  
南极星教授  
牛英才研究员  
谭周进教授  
王富春教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师

邢建峰副教授  
徐列明教授  
许玲教授  
徐庆教授  
袁红霞研究员  
张声生教授

### 消化肿瘤学

曹秀峰教授  
曹志成院士  
代智副研究员  
侯风刚副教授  
江建新副主任医师  
蒋敬庭教授  
李苏宜教授  
李瑗教授  
刘宝瑞教授  
刘炳亚研究员  
刘平教授  
刘云鹏教授  
卢宁副主任医师  
卢晓梅教授  
朴龙镇副教授  
沈克平主任医师  
王阁教授  
王锐副主任医师  
吴建兵教授  
向德兵副教授  
肖文华主任医师  
肖秀英副主任医师  
谢丹教授  
张凤春教授

### 消化影像学

白彬主任医师  
官泳松教授  
胡红杰主任医师  
李健丁教授  
龙学颖副主任医师  
倪才方教授  
魏经国教授  
肖恩华教授  
徐辉雄教授  
严惟力副教授  
杨薇副教授  
赵卫主任医师

### 消化内镜及介入治疗学

郝俊鸣副主任医师  
李家平教授  
刘杰民副主任医师  
茅爱武教授  
孙明军教授  
万军教授

吴沛宏教授  
余日胜主任医师  
袁友红副教授  
张火俊副教授

### 消化中西医结合学

范恒教授  
唐文富副教授  
王学美研究员  
魏睦新教授  
杨钦河教授  
袁建业副研究员  
张春虎副教授  
朱西杰教授

### 消化基础研究

曹洁副教授  
曹鹏副研究员  
陈敬贤教授  
陈志龙教授  
崔莲花副教授  
段义农教授  
樊红教授  
高国全教授  
高英堂研究员  
管冬元副教授  
郭长江研究员  
郭俊明教授  
何红伟副研究员  
何敏教授  
黄昆教授  
黄文林教授  
黄国教授  
洪艳教授  
李刚教授  
李君文研究员  
李孟森教授  
李文贵副教授  
李焱副研究员  
李增山副教授  
刘长征副教授  
刘克辛教授  
刘森副教授  
宁钧宇副研究员  
彭宗根副研究员  
任超世研究员  
任浩副教授  
任晓峰副教授  
邵华副主任药师  
沈东炎副教授  
沈涛副教授  
斯坎德尔·白克力教授  
台桂香教授  
谭学瑞教授

汤静主管药师  
滕旭副教授  
田文静副教授  
汪思应教授  
王钦红教授  
王书奎教授  
魏继福研究员  
文彬研究员  
吴道澄教授  
吴江锋副教授  
吴军研究员  
吴俊华副教授  
吴志强副教授  
夏敏教授  
徐健副主任医师  
徐宁志研究员  
许文燮教授  
杨晓明教授  
阴赓宏研究员  
郁卫东副研究员  
喻荣彬教授  
曾柱教授  
张红教授  
张淑坤副研究员  
赵平教授  
赵铁建教授  
周南进研究员  
周素芳教授  
周晓武副主任医师  
朱益民教授  
竺亚斌研究员

### 消化病理学

陈云昭副教授  
邓昊副教授  
杜祥教授  
樊祥山副主任医师  
郭炜教授  
季菊玲副教授  
李淳副教授  
李晟磊副主任医师  
刘丽江教授  
刘勇钢副主任医师  
门秀丽教授  
莫发荣副教授  
潘兴华副主任医师  
王鲁平主任医师  
王娅兰教授  
颜宏利副教授  
于颖彦教授  
余宏宇教授  
张锦生教授  
赵春玲副教授  
朱亮副教授

## 2013年国内国际会议预告

2013-01-24/26

美国临床肿瘤学会胃肠肿瘤(ASCO GI)研讨会

会议地点: 美国旧金山

联系方式: [www.gicasym.org](http://www.gicasym.org)

2013-02-10/15

2013年肠道微生物组: 免疫网络效应/法规Keystone Symposia 会议

会议地点: 美国

联系方式: [info@keystonesymposia.org](mailto:info@keystonesymposia.org)

2013-02-09/12

美国肠外与肠道营养学会(A.S.P.E.N.): 2013临床营养周(CNW 2013)

会议地点: 美国亚利桑那州凤凰城

联系方式: <http://www.nutritioncare.org/ClinicalNutritionWeek/index.aspx?id=508>

2013-02-22/23

国立压力性溃疡顾问委员会(NPUAP)全国双年会

会议地点: 美国休斯顿

联系方式: [http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11\[1\]](http://www.npuap.org/NPUAPnews-Spring11[1])

2013-02-22/23

迈阿密大学肝胆疾病临床实践会议

会议地点: 美国

联系方式: [cme.med.miami.edu/x88.xml](http://cme.med.miami.edu/x88.xml)

2013-03-01/31

2013年北京第七届疝和腹壁外科国际学术研讨会

会议地点: 北京市

联系方式: [zhshfbwkzz@yahoo.com.cn](mailto:zhshfbwkzz@yahoo.com.cn)

2013-03-01/04

2013加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: [www.cag-acg.org/cddw](http://www.cag-acg.org/cddw)

2013-03-07/10

亚太肝脏研究协会(APASL)第23届会议

会议地点: 新加坡

联系方式: [www.apaslconference.org](http://www.apaslconference.org)

2013-03-15/17

2013年腹腔镜胃肠外科高峰论坛

会议地点: 深圳市

联系方式: [ewancool@hotmail.com](mailto:ewancool@hotmail.com)

2013-03-14/16

中部外科学会(CSA)2013年会

会议地点: 美国佛罗里达州阿米莉亚岛

联系方式: <http://www.centraalsurg.org/meeting/futuremtgs.html>

2013-04-12/14

2013中国肛肠创新论坛(CICS)

会议地点: 北京市

联系方式: [www.crdinnovation.com](http://www.crdinnovation.com)

2013-04-19/23

2013第2届国际肿瘤学论坛

会议地点: 瑞士

联系方式: [cihexpo@163.com](mailto:cihexpo@163.com)

2013-05-23/25

2013第六届世界癌症大会

会议地点: 西安市

联系方式: [bithuiyi@163.com](mailto:bithuiyi@163.com)

2013-05-20/22

2013年第三届内分泌与代谢大会

会议地点: 西安市

联系方式: [nancy@bitconferences.cn](mailto:nancy@bitconferences.cn)

2013-05-31/06-04

2013美国临床肿瘤协会年会

会议地点: 美国芝加哥

联系方式: [yangxinxue999@163.com](mailto:yangxinxue999@163.com)

2013-06-07/09

中国国际肿瘤营养与支持治疗研讨会暨第一届全国肿瘤营养与支持治疗学术会议

会议地点: 武汉市

联系方式: [csonsc@VIP.163.com](mailto:csonsc@VIP.163.com)

2013-06-21/23

中国消化科学论坛

会议地点: 张家界市

联系方式: [casgmail@126.com](mailto:casgmail@126.com)

2013-07-13/14

中华医学会2013年肝病与代谢学术研讨会

会议地点: 银川市

联系方式: [lilyjia@163.com](mailto:lilyjia@163.com)

2014-09-26/30

第39届欧洲临床肿瘤学会年会

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.esmo.org/events/madrid-2014-esmo-congress.html>

2013-10-18/20

第二十二届亚太抗癌大会

会议地点: 天津市

联系方式: [secretariat@apcc2013.com](mailto:secretariat@apcc2013.com)

病例报告	3319 贲门癌合并胃肠道间质瘤3例 陈慧, 詹俊, 刘思齐
附录	I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知 I 2013年国内国际会议预告
志谢	I 志谢世界华人消化杂志编委
消息	3189 中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》影响因子0.775 3197 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊 3203 《世界华人消化杂志》出版流程 3210 《世界华人消化杂志》栏目设置 3229 《世界华人消化杂志》参考文献要求 3235 中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》影响因子0.873 3240 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》(2011年版) 3246 百世登出版集团推出12种开放获取生物医学期刊全部被PubMed和PMC收录 3251 《世界华人消化杂志》正文要求 3256 《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号 3274 《世界华人消化杂志》外文字符标准 3285 <i>WJG</i> 总被引频次排名位于第174名 3290 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标 3295 《世界华人消化杂志》修回稿须知 3300 <i>WJG</i> 成功通过评审被PMC收录 3313 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
封面故事	《世界华人消化杂志》编委, 宋新明, 教授, 510080, 广东省广州市, 中山大学附属第一医院胃肠胰外科
本期责任人	编务 车新鑫; 送审编辑 闫晋利, 鲁亚静; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 形式规范 审核编辑部主任 田滢; 最终清样审核总编辑 马连生

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名  
(旬刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2013-10-28

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, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院影像临床医学中心

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, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化医学中心

编辑部

田滢, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

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: 010-59080035

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Flat C, 23/F., Lucky Plaza, 315-321 Lockhart

Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》,《中文核心期刊要目总览(2011年版)》,《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 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、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68.00元 全年36期2448.00元

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有

# 《世界华人消化杂志》投稿须知

## 1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取期刊(*Open Access Journal*, *OAJ*), 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由483位专家组成, 分布在30个省市、自治区和特别行政区。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(*Baishideng Publishing Group*, *BPG*)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OAJ最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版42种临床医学OAJ期刊, 其中英文版41种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《世界华人消化杂志》被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》, 《Chemical Abstracts》, 《EMBASE/Excerpta Medica》, 《Abstracts

Journals》和《Digital Object Identifier》收录。《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号。《世界华人消化杂志》在中国科学技术信息研究所, 2012-12-07发布的2011年度《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 总被引频次3871次(他引率0.82), 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学研究领域类52种期刊第5位、第7位和第5位, 并荣获2011年度中国精品科技期刊。

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。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。

## 2 撰稿要求

2.1 总体标准 文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, 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*)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 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

《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议, 是一份被《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》, 《中文核心期刊要目总览(2011年版)》收录的学术期刊。

《世界华人消化杂志》英文摘要被《Chemical Abstracts》,《EMBASE/Excerpta Medica》,《Abstracts Journals》和《Digital Object Identifier》收录。

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, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。

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

2.4 计量单位 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 kD改为*M<sub>r</sub>* 30 000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应改为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。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, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 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; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、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; 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。例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10<sup>-3</sup> g与5 × 10<sup>-7</sup> 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值的文句中, 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, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10<sup>-6</sup>; 离心的旋转频率(原称转速)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 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ<sup>2</sup>; (4)样本的

相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (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 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ , 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$ . 统计学显著性用 $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP < 0.05$ ,  $^dP < 0.01$ ; 第三套为 $^eP < 0.05$ ,  $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995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1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  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6 000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 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g  $\pm$  420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg  $\pm$  0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm  $\pm$  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. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可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  $\rightarrow$  23.5  $\rightarrow$  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 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq$  分母  $\leq 1\,000$ , 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1 486 800.475 65. 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 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 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, 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. 作者标准为: (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, 并对文章的重要的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, 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》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志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 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

《世界华人消化杂志》编辑部, 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: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版。

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

3.8 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

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

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: “潘伯荣”的汉语拼写法为“Bo-Rong Pan”。

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

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

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 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, 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、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(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 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:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ 。 $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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, 则在论述的句末右上

角注码号. 如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 潘伯荣等<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. 期刊: 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: 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.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

### 4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

### 4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

### 4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

### 4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

### 4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

### 4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

## 5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>. 无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投

稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>. 审稿过程平均时间需要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, 否则将退稿或修改后再审.

## 6 修回稿须知

6.1 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、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 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, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、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、作者符合要点承诺书、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; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 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, 须征得《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.

### 《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: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

## 志谢世界华人消化杂志编委

本期文章审稿中(包括退稿), 我刊编委付出了宝贵的时间和大量的精力, 提高了《世界华人消化杂志》的学术质量, 在此表示衷心感谢!

陈国忠 主任医师  
广西医科大学消化内科

戴朝六 教授  
中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

党双锁 教授  
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

杜雅菊 主任医师  
哈尔滨医科大学附属第二医院

杜奕奇 副教授  
中国人民解放军第二军医大学长海医院

冯志杰 主任医师  
河北医科大学第二医院消化内科

傅华群 教授  
南昌大学第二附属医院

官泳松 教授  
四川大学华西医院放射科

关玉盘 教授  
首都医科大学附属北京朝阳医院消化科

郝丽萍 副教授  
华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

何敏 教授  
广西医科大学医学科学实验中心

黄缘 教授  
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

江建新 副主任医师  
贵阳医学院附属医院肝胆胰脾外科

刘杰民 副主任医师  
贵州省人民医院消化内镜科

林潮双 主任医师  
中山大学附属第三医院

刘正稳 教授  
哈尔滨医科大学第一临床医学院

吕凌 副教授  
江苏省人民医院肝脏外科

任粉玉 教授  
吉林省延边大学附属医院消化内科

孙文兵 教授  
首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆胰脾外科

汤华 研究员  
重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室

齐清会 教授  
大连医科大学附属第一医院

邱伟华 主任医师  
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

虞必光 教授  
遵义医学院附属医院

王德盛 副主任医师  
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王阔 教授  
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

肖秀英 主治医师  
上海市徐汇区中心医院

殷正丰 教授  
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

袁建业 副研究员  
上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

张明辉 副主任医师  
河北医科大学第一医院

张占卿 主任医师  
上海市复旦大学公共卫生中心肝脏病学、传染病学