

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

2015 年 12 月 8 日 第 23 卷 第 34 期 (Volume 23 Number 34)



## 34/2015

ISSN 1009-3079



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

## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1039位专家组成。其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省10位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位。

### 总顾问

陈可冀教授  
纪小龙教授  
王苑本教授  
杨春波教授  
杨思凤教授

### 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  
王俊平教授  
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  
柏愚副教授  
蔡全才副教授  
柴宁莉主任医师  
常丽丽主任医师  
陈国忠主任医师  
陈洪教授  
陈明锴教授  
陈其奎教授  
陈伟副主任医师  
陈卫昌教授  
陈卫刚教授  
陈贻胜教授  
陈源副教授  
程斌教授

池肇春教授  
迟宝荣教授  
迟雁副教授  
褚传莲副教授  
崔立红教授  
戴菲副主任医师  
丁浩主治医师  
丁士刚教授  
丁雯瑾主治医师  
丁震副主任医师  
董蕾教授  
董卫国教授  
杜雅菊主任医师  
杜奕奇副教授  
段志军教授  
樊冬梅副主任医师  
樊晓明教授  
范一宏主任医师  
冯百岁教授  
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  
关晓辉主任医师  
郭津生主任医师  
郭晓钟教授  
韩双印主任医师  
韩英教授  
郝建宇教授  
郝丽萍副教授  
郝微微主任医师  
郝英霞主任医师  
何继满教授  
黄杰安主任医师  
黄晓东主任医师  
黄颖秋教授  
黄缘教授

黄志刚主任医师  
霍丽娟主任医师  
季光教授  
季国忠教授  
贾国葆副教授  
贾林教授  
菅向东主任医师  
江米足教授  
姜春萌教授  
姜慧卿教授  
姜相君主任医师  
蒋波涛副主任医师  
蒋益主任医师  
金博主任医师  
金海燕教授  
蓝宇教授  
李淑德教授  
李瑜元教授  
李兆申教授  
梁洁副教授  
林军教授  
林琳教授  
林志辉教授  
刘爱群副主任医师  
刘冰熔教授  
刘德良教授  
刘凤斌教授  
刘改芳主任医师  
刘海峰主任医师  
刘亮明副教授  
刘鹏飞主任医师  
刘平教授  
刘文天教授  
龙云主治医师  
芦永福副教授  
罗和生教授  
罗素霞主任医师  
吕农华教授

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

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

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

## 消化外科学

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

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

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

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

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



戴二黑教授  
丁惠国教授  
丁向春副教授  
范学工教授  
冯金生教授  
高润平教授  
高泽立副教授  
龚作炯教授  
顾生旺主任医师  
管世鹤教授  
郭永红副主任医师  
胡国信主任医师  
胡康洪教授  
靳雪源主任医师  
卡世全副主任医师  
兰英华副教授  
梁跃东副教授  
林潮双主任医师  
林世德教授  
刘纯杰研究员  
刘妍副教授  
刘正稳教授  
楼宏强副教授  
卢秉久教授  
伦永志副教授  
马丽娜主任医师  
毛德文教授  
孟忠吉教授  
缪梓萍主任医师  
聂青和教授  
彭亮副主任医师  
钱福初副主任技师  
钱林学主任医师  
秦波教授  
裘云庆教授  
盛吉芳主任医师  
施光峰教授  
孙明瑜研究员  
孙维会副主任医师  
谭华炳教授  
童巧霞主任医师  
涂相林主任医师  
王春荣副主任技师  
王多春研究员  
王凯教授  
王怡主任医师  
吴君主任医师  
谢仕斌主任医师  
邢卉春教授  
胥婕主任医师  
宣世英教授  
颜学兵教授  
杨东亮教授  
杨贵波教授  
杨江华副教授  
姚鹏主任医师  
于建武教授  
张明辉主任医师  
张婷副主任技师  
张一教授  
张占卿主任医师  
赵春华副主任医师  
赵秀英副教授  
郑瑞丹副教授  
周陶友副教授  
朱传武教授  
朱新宇教授  
庄林主任医师

庄英杰主任医师

### 消化中医药学

陈涛教授  
杜群研究员  
郭湘潭教授  
黄培副主任医师  
贾永森副教授  
李军祥教授  
李康副教授  
李卫强副教授  
李晚波教授  
李勇副教授  
刘成海研究员  
刘绍能主任医师  
鲁玉辉副教授  
马赟副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞研究员  
张永生研究员  
周本杰主任药师  
祝晨陈教授

### 消化肿瘤学

曹巍教授  
曹秀峰教授  
曹志成院士  
常树建副主任医师  
陈锦飞主任医师  
陈绍勤副教授  
陈淑珍研究员  
陈思宇主任医师  
陈主初教授  
崔杰峰研究员  
代智副教授  
戴益琛教授  
丁克峰教授  
董稚明教授  
范辉副教授  
冯继红副教授  
冯茂辉副教授  
符兆英教授  
傅剑华教授  
高林波研究员  
关泉林教授  
何帮顺讲师  
侯凤刚副教授

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

周福有教授  
周建奖教授  
朱永良研究员

### 消化影像学

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

### 消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授  
陈素钻主任医师  
陈小勇主任医师  
陈鑫副主任医师  
丁西平主任医师  
高道键副教授  
高峰主任医师  
郭强主任医师  
孔德润教授  
李家平教授  
李鹏教授  
刘杰民主任医师  
刘展主任医师  
茅爱武教授  
施宏主任医师  
孙冬林主任医师  
孙明军教授  
田锦林副主任医师  
万军教授  
王艳红主治医师  
王跃东主任医师  
吴杰主任医师  
吴灵飞教授  
余日胜主任医师  
张火俊副教授  
张立玮教授  
钟良主任医师  
诸葛宇征主任医师

### 消化中西医结合学

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

### 消化基础研究

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



刘旭东副主任医师  
刘长征副教授  
柳增善教授  
陆伦根主任医师  
罗茂副研究员  
宁钧宇副研究员  
彭宗根副研究员  
乔明琦教授  
秦雪教授  
曲芬教授  
任浩副教授  
沈东炎副教授  
沈美龙主任医师  
沈涛副教授  
石松林副教授  
宋景春副主任医师  
苏兆亮副教授  
孙同文教授  
台桂香教授  
谭学瑞教授  
汤静副主管药师  
田文静副教授  
汪海峰教授  
汪思应教授  
王改平副教授  
王健教授  
王明荣研究员  
王钦红教授  
王书奎教授  
王晓东主任医师  
王秀伶教授  
王勇教授  
王友亮副研究员  
魏继福研究员  
文彬研究员  
吴道澄教授  
吴江锋教授  
吴军研究员  
吴俊华副教授  
吴巧凤副研究员

吴志强副教授  
伍义行教授  
夏敏教授  
胥萍主任医师  
秧茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赓宏研究员  
岳昌武副教授  
张达矜副研究员  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武副主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员

#### 消化病理学

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

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

#### 消化护理学

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

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

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



### 述评

- 5417 黏膜下隧道内镜食管肿瘤切除术的护理新进展

李琬, 陈晓莉, 王佩茹, 赖雪珍

- 5423 肝癌晚期疼痛的规范化管理

尹安春

- 5427 炎症性肠病患者营养支持的研究进展

张丽, 张苇, 侯守超

### 基础研究

- 5435 甲醛对肝脏miRNA122及其下游解离素-金属蛋白酶10和血清应答因子的影响

顾鹏, 刘福国, 孙学国, 陈力, 李玲, 刘希双

### 临床研究

- 5443 消化不良患者口腔和胃黏膜白色念珠菌多位点序列分型状况

齐贺, 宫雁冰, 黄竹青, 刘颖, 郑剑玲, 张秀英, 车颖, 赵同香, 张蓉

- 5452 29例轻微型肝性脑病患者血清中特异性代谢物

钟宇, 姚春, 姚凡, 黄国初, 王萌, 杨小微

- 5458 miR216a及其靶基因*IAK2*、*CSK*在胰腺癌中的表达及临床意义

赵银瑞, 张连峰, 赵萍, 周琳

- 5465 MicroRNA-499-5P在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达及其临床意义

杨燕楠, 朱海杭, 董晓耘, 俞文秀, 乐安君

### 文献综述

- 5472 放射性胃、十二指肠损伤的研究进展

郭小陪, 魏华琳, 张夏璐, 周平

- 5479 *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究进展

邹其远, 吕晓丹, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平

- 5485 恶性梗阻性黄疸的治疗策略新进展

黄治曙, 于聪慧

- 5493 内质网应激信号分子PERK在溃疡性结肠炎肠黏膜损伤中的研究进展

郑烈, 戴彦成, 张亚利, 陈璇, 方晨晔, 唐志鹏

5499 CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的研究进展

刘梅, 吴会超

## 研究快报

5507 电针丰隆穴对高脂血症大鼠肝脏SR-BI、PPAR- $\gamma$ 的调控及炎症相关因子的影响

乐薇, 张红星, 田佳玉, 金恒, 王琮, 马威

5513 燕窝对手术绝经大鼠肝脏抗氧化能力的影响

何培元, 马立新, 何文静, 李文萍, 李炳庆, 侯志平

## 临床经验

5521 胃蛋白酶原与胃癌单克隆抗体联合检测在胃癌前病变诊断中的应用

刘华一, 王秀娟, 张莎, 杨阔, 于磊

5527 十二指肠乳头异位的内镜诊断与应对措施

宋聪华, 周小江, 刘丕, 曾皓, 朱勇, 刘志坚, 郭贵海, 李国华, 陈幼祥, 吕农华

5533 急诊十二指肠镜诊治老年急性胆管炎并胆总管结石的临床疗效评价

张超, 蔡旺, 董晓萌, 秦鸣放

5539 特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效比较

杨晓艳, 孙长宇, 袁翔, 崔小数

5544 综合肠道刺激方案对住院机械通气危重患者消化功能的影响

王玉青

5549 护理路径在提高结直肠癌患者行FOLFOX化疗方案的依从性中的应用

胡菲, 吴燕, 王芳

5554 卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性的Meta分析

张晓勇, 艾梅芳, 胡斌

5566 慢性便秘临床疗效评价的现状

袁庆延, 丁曙晴, 谭妍妍, 丁义江, 刘嫔

5573 品管圈降低消化内科患者医院感染率的效果评价

冯秀娟, 蔡惠芳, 唐学萍

## 病例报告

5578 Caroli病合并慢性乙型病毒性肝炎及肾囊肿1例

卢殿强, 王修锋

## 附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2015年国内国际会议预告

## 志谢

I - II 志谢世界华人消化杂志编委



## 消 息

- 5422 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
5434 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
5442 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
5484 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
5512 《世界华人消化杂志》正文要求  
5532 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
5543 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
5572 《世界华人消化杂志》栏目设置

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委,尹安春,教授,主任护师,116011,辽宁省大连市西岗区中山路222号,大连医科大学附属第一医院护理部。现任大连医科大学第一临床学院护理教研室主任,兼任中华护理学会理事、中华护理学会内科护理专业委员会专家库成员,辽宁省护理学会副理事长,辽宁省护理学会专家库成员,大连市护理学会副理事长,大连市护理质量控制中心主任等职。2015年凭借其在护理管理、科研教学等领域的突出贡献,荣获“首届全国优秀护理部主任”称号。作为护理学科带头人,从事护理临床、教学、管理及科研30余年,分别主持国家、省市级科研课题13项,主要从事内科疾病护理、护理管理、康复护理等方面的研究,研究成果荣获辽宁省科技进步奖2项,尤其在2013年以成果第一完成人获得“辽宁省科技进步一等奖”。以第一作者或通讯作者发表国内外学术论文60余篇,主编及参编各种教材15部,主持和参与设计国家实用新型专利4项。

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 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 2015-12-08

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

编辑部

郭鹏, 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

手机: 13901166126

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 Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

《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、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

## Contents

Volume 23 Number 34 December 8, 2015

## EDITORIAL

- 5417 Nursing in submucosal tunneling endoscopic resection

*Li L, Chen XL, Wang PR, Lai XZ*

- 5423 Standardized management of pain in advanced liver cancer

*Yin AC*

- 5427 Nutritional support in inflammatory bowel disease

*Zhang L, Zhang W, Hou SC*

## BASIC RESEARCH

- 5435 Effect of formaldehyde on miRNA122 and its downstream molecules a disintegrin and metalloproteinase 10 and serum response factor in the liver of mice

*Gu P, Liu FG, Sun XG, Chen L, Li L, Liu XS*

## CLINICAL RESEARCH

- 5443 Multilocus sequence typing of
- Candida albicans*
- isolates from oral and gastric mucosa of dyspeptic patients

*Qi H, Gong YB, Huang ZQ, Liu Y, Zheng JL, Zhang XY, Che Y, Zhao TX, Zhang R*

- 5452 Serum metabolic profiling in 29 patients with minimal hepatic encephalopathy

*Zhong Y, Yao C, Yao F, Huang GC, Wang M, Yang XH*

- 5458 Clinical significance of expression of miR216a, CSK and JAK2 in pancreatic cancer

*Zhao YR, Zhang LF, Zhao P, Zhou L*

- 5465 Clinical significance of microRNA-499-5P expression in colorectal cancer and colorectal polyps

*Yang YN, Zhu HH, Dong XY, Yu WX, Yue AJ*

## REVIEW

- 5472 Research status of radiation induced gastroduodenal injury

*Guo XP, Wei HL, Zhang XL, Zhou P*

- 5479 HGF gene modified bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of hepatic fibrosis

*Zou QY, Lv XD, Chen L, Zhan LL, Lv XP*

- 5485 Choosing the appropriate strategy in managing malignant biliary obstruction

*Huang ZS, Yu CH*

- 5493 Role of endoplasmic reticulum stress signaling molecule PERK in bowel mucosal injury in ulcerative colitis

*Zheng L, Dai YC, Zhang YL, Chen X, Fang CY, Tang ZP*

- 5499 Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in gastrointestinal carcinomas

*Liu M, Wu HC*

### **RAPID COMMUNICATION**

- 5507 Effect of electroacupuncture at Fenglong on hepatic scavenger receptor class B type I and peroxisome proliferator-activated receptor expression and inflammatory factors in rats with hyperlipidemia

*Le W, Zhang HX, Tian JY, Jin H, Wang Q, Ma W*

- 5513 Anti-oxidant effect of edible bird's nest in the liver of ovariectomized rats

*He PY, Ma LX, He WJ, Li WP, Li BQ, Hou ZP*

### **CLINICAL PRACTICE**

- 5521 Combined detection of pepsinogen and gastric cancer monoclonal antibody for diagnosis of precancerous lesions of gastric cancer

*Liu HY, Wang XJ, Zhang S, Yang K, Yu L*

- 5527 Endoscopic diagnosis and management of ectopic duodenal papilla

*Song CH, Zhou XJ, Liu P, Zeng H, Zhu Y, Liu ZJ, Guo GH, Li GH, Chen YX, Lv NH*

- 5533 Emergency duodenoscopy for diagnosis and treatment of acute cholangitis with choledocholithiasis in elderly patients

*Zhang C, Cai W, Dong XM, Qin MF*

- 5539 Comparison of efficacy of terlipressin and somatostatin in treatment of hepatogenic diarrhea

*Yang XY, Sun CY, Yuan X, Cui XS*

- 5544 Impact of comprehensive intestinal irritation on digestive function in mechanically ventilated critically ill patients

*Wang YQ*

- 5549 Nursing pathway improves compliance in colorectal cancer patients undergoing FOLFOX chemotherapy

*Hu F, Wu Y, Wang F*

- 5554 Meta-analysis of efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in Chinese patients with advanced rectal cancer

*Zhang XY, Ai MF, Hu B*

- 5566 Current status of efficacy evaluation in chronic constipation

*Yuan QY, Ding SQ, Tan YY, Ding YJ, Liu Y*

- 5573 Application of Quality Control Circle reduces nosocomial infections in gastroenterology patients

*Feng XJ, Cai HF, Tang XP*

### **CASE REPORT**

- 5578 One case of Caroli disease complicated with chronic hepatitis B and renal cyst

*Lu DQ, Wang XF*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 23 Number 34 December 8, 2015

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2015

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, An-Chun Yin, Professor, Chief Nurse, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** December 8, 2015

#### 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 OFFICE

Peng Guo, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-59080035 13901166126  
Fax: +86-10-85381893  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2015 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 [www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 黏膜下隧道内镜食管肿瘤切除术的护理新进展

李 琰, 陈晓莉, 王佩茹, 赖雪珍

李琰, 海南省农垦总医院护理部 海南省海口市 570311

陈晓莉, 王佩茹, 赖雪珍, 海南省农垦总医院消化内镜科  
海南省海口市 570311

李琰, 主任护师, 主要从事妇产科专业、消化内镜专业基础护理、临床护理管理的研究。

作者贡献分布: 本文综述由李琰、陈晓莉及王佩茹完成; 赖雪珍负责审校。

通讯作者: 赖雪珍, 副主任护师, 570311, 海南省海口市白水塘路48号, 海南省农垦总医院消化内镜科。  
1045392400@qq.com  
电话: 0898-66808130

收稿日期: 2015-06-17

修回日期: 2015-07-31

接受日期: 2015-08-17

在线出版日期: 2015-12-08

### Nursing in submucosal tunneling endoscopic resection

Long Li, Xiao-Li Chen, Pei-Ru Wang, Xue-Zhen Lai

Long Li, Department of Nursing, Hainan Provincial Nongken General Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Xiao-Li Chen, Pei-Ru Wang, Xue-Zhen Lai, Department of Gastrointestinal Endoscopy, Hainan Provincial Nongken General Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China

Correspondence to: Xue-Zhen Lai, Associate Chief Nurse, Department of Gastrointestinal Endoscopy, Hainan Provincial Nongken General Hospital, 48 Baishuitang Road, Haikou 570311, Hainan Province, China. 1045392400@qq.com

Received: 2015-06-17

Revised: 2015-07-31

Accepted: 2015-08-17

Published online: 2015-12-08

### Abstract

Submucosal tunneling endoscopic resection (STER) is a new endoscopic technique and represents an extension of endoscopic submucosal dissection (ESD) technique. STER allows the resection of esophageal submucosal tumors in a tunnel which is built between the mucosa layer and muscle layer of the esophagus by EDR. Here we undertake a systematic review of the application of STER in esophageal submucosal tumors and the nursing strategies. In addition, this article also describes some novel ideas and methods of nursing cooperation in STER, which include keeping the area in front of the chest relatively sterile, disinfection of the wire connector of high frequency electrotome, installing a transparent cap, cleaning the surgical area, keeping the wound in the tunnel sterile, choosing and using the new accessory, and prevention of pressure ulcer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Submucosal tunneling; Esophageal tumors; Nursing cooperation; Novel idea

Li L, Chen XL, Wang PR, Lai XZ. Nursing in submucosal tunneling endoscopic resection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5417-5422 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5417.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5417>

### 摘要

黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)是一种新的内镜技术, 是内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的

### ■背景资料

黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)的方法源于固有肌层的黏膜下肿瘤(submucosal tumors, SMTs), 其创造性和新颖性在于STER充分利用消化系这个人体自然腔道, 巧妙地在消化系黏膜和固有肌层建立“隧道”进行微创技术, 可在直视下进行肿瘤切除。

### ■同行评议者

惠娜, 主管护师, 西京医院消化病医院消化内镜中心; 潘玉凤, 副主任护师, 福建医科大学附属第一医院内镜室

## ■ 相关报道

陈莉等在强调术中护理中隧道腔无菌盐水冲洗的重要性; 詹磊磊等则注重CO<sub>2</sub>的正确使用; 许迎红等提到缩短术后禁食时间的可行性。

延伸. 是利用内镜下黏膜下层剥离术在食管黏膜层与肌层之间建立通道, 利用该隧道空间进行食管黏膜下肿瘤的切除. 本文系统阐述STER在食管黏膜下肿瘤的应用及护理配合. 此外本文还提出了在配合隧道技术护理方面的一些新理念和做法. 包括患者胸前区域相对无菌要求, 高频电导线接头消毒; 透明帽安装; 手术视野清晰度处理; 隧道腔内保持无菌创面处理; 新型附件的选择及使用; 皮肤压疮的预防. 对今后同行配合隧道技术有很大的帮助和指导作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 黏膜下隧道; 食管肿瘤; 护理配合; 新理念

**核心提示:** 本文着重强调黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection)的护理要点. 其区别于其他内镜手术的要点为: 术中气道压力的监测、CO<sub>2</sub>正确使用、无菌技术在各个环节中的应用、透明帽的稳妥安装、皮肤压疮的预防.

李珑, 陈晓莉, 王佩茹, 赖雪珍. 黏膜下隧道内镜食管肿瘤切除术的护理新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5417-5422  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5417.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5417>

## 0 引言

上消化道黏膜下肿瘤(submucosal tumors, SMTs)患者通常无任何临床症状, 多数在常规胃镜检查时发现病灶<sup>[1]</sup>. 随着内镜检查的普及和超声内镜的使用, 位于黏膜固有肌层的食管肿瘤发现率明显增高<sup>[2]</sup>. 食管固有肌层肿瘤是上消化道常见的黏膜下肿瘤, 多为良性, 发病率逐年上升, 并有年轻化趋向. 肿瘤逐渐增大会引起出血、梗阻、压迫脏器、恶变等严重问题, 需要尽早切除<sup>[3]</sup>. 对于食管固有肌层肿瘤, 以往采用外科手术或胸腔镜切除为主. 近年来, 随着内镜操作技术的不断提高、配套器械的不断更新, 在内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗黏膜病变的基础上, 产生了隧道技术, 即用内镜在消化系黏膜下建立位于黏膜层与肌层之间的1条通道, 通过该通道进行的黏膜侧、固有肌层侧、穿过固有肌层到消化管腔外的诊疗技术<sup>[4]</sup>. 黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection,

STER)的方法源于固有肌层的SMT, 其创造性和新颖性在于STER充分利用消化系这个人体自然腔道, 巧妙地在消化系黏膜和固有肌层建立“隧道”进行微创技术, 可在直视下进行肿瘤切除, 避免损伤周围组织和脏器, 以免发生严重并发症, 可达到术后完全无体表疤痕, 充分体现了“微创治疗”的优越性<sup>[5]</sup>.

## 1 应用范围

病例选择位于食管中下段来源于固有肌层的黏膜下肿瘤, 超声内镜下包膜光滑完整, 直径<4 cm. 食管上段不利于隧道的建立及隧道口钛夹的闭合; 包膜欠完整有恶性倾向, 内镜下切除易残留或复发; 直径过大则肿瘤难于从隧道口取出. 如对>4 cm或一些不规则生长的固有肌层肿瘤, 由于隧道空间有限, 完整切除较为困难, 而双镜结合则可很好地解决这个问题, 大大减少患者创伤<sup>[6]</sup>.

## 2 手术方法

**2.1 麻醉方法的选择** 由于手术时间较长, 在建立黏膜下隧道时需保证患者处于深度镇静状态, 避免体动的发生. 手术时, 对消化系内脏神经的刺激和牵拉, 可导致患者呛咳、恶心、呕吐、疼痛等有适症状, 麻醉过浅不能有效抑制术中的应激反应, 麻醉过深又影响苏醒. 且操作时需经常充气扩张食管、注水冲洗并常有出血, 增加了返流误吸的风险. 若不插管全凭静脉麻醉可能带来误吸风险, 给气道管理带来风险<sup>[7,8]</sup>. 同时采用气管插管全麻可减轻肌张力、密切监测气道压, 有利于手术顺利进行.

**2.2 定位** 用无菌消泡剂盐水反复冲洗黏膜, 明确肿瘤位置. 反复冲洗黏膜可使术野清晰, 减少术野细菌存在, 防止感染的发生.

**2.3 建立黏膜下隧道, 显露肿瘤** 选择距肿瘤近口侧直线距离5 cm处食管黏膜作为切口, 行黏膜下注射水垫液(肾上腺素1 mg+靛胭脂3 mL+透明质酸钠1.6 mL+生理盐水100 mL), 纵行或横行切开黏膜1.5-2.0 cm. 既往多采取纵形切口, 现在也有术者采取横行切口或45°斜切口<sup>[9]</sup>. 令狐恩强等<sup>[10]</sup>将两组不同切口方式进行了临床对比试验, 发现横行切口组患者的气体相关并发症率低于纵行切开组(9.8% vs 41.7%), 同时手术耗时更短. 这是因为横行切口较宽且开口外张镜身与隧道存在缝隙, 操作便利, 同时隧道与外界相通, 不断注入的CO<sub>2</sub>气体可以及



时排出, 避免了隧道内过量积聚, 最终进入纵隔、胸腔内<sup>[11]</sup>.

**2.4 隧道内剥离肿瘤** 充分黏膜下注射, 使黏膜层与肌层之间有一定的空间建立隧道. 见瘤体后, 小心剥离瘤体, 尽可能保持黏膜层的完整. 如瘤体过大, 隧道内空间不足以一次性完整剥离, 可分次将瘤体剥离并取出. 可用异物钳或圈套器抓持标本, 随内镜一同退出. 注意标本是否卡在生理狭窄位、咽喉部等, 如有滑脱, 必须重新寻找回收.

**2.5 处理创面** 用无菌生理盐水冲洗创面, 去除焦痂, 吸净隧道内液体, 所有冲洗管路应经过消毒处理; 根据血管裸露情况选用不同型号高频治疗钳电凝出血灶和裸露小血管.

**2.6 严密牢靠闭合隧道口** 熟练掌握钛夹的使用技巧, 与操作医生默契配合, 对位置不满意钛夹用异物钳去除重新再夹, 以确保闭合牢靠. 如有黏膜层损伤, 应同时闭合黏膜层损伤处.

### 3 护理配合

#### 3.1 术前护理

**3.1.1 术前评估:** 评估患者既往病史、过敏史、用药史; 评估近期是否服用阿司匹林、非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)类和抗血小板凝聚类等药物, 如服用应停用7-10 d再行手术. 检查血常规、出凝血时间、电解质、肝肾功能、血糖、血白蛋白、血型、输血前8项、心电图及胸片等; 评估患者的心肺功能, 有严重心肺疾病、血液病、凝血功能障碍者不宜行此项手术; 血糖不正常者术前予以调整; 血白蛋白低于正常者术前可通过静脉补充白蛋白予以纠正; 评估超声胃镜检查结果, 了解肿瘤大小、位置、起源等<sup>[12]</sup>.

**3.1.2 心理护理:** STER为新技术, 患者对手术本身、手术医生都存在一定的担心及不同程度的焦虑, 担心黏膜下隧道内镜此新开展的技术不能将病变彻底完整切除, 担心并发症的发生等. 术前应与患者充分沟通, 了解患者想法, 针对性采取护理措施. 向患者介绍此项技术的开展情况, 详细讲解治疗过程, 告知此种治疗方法具有损伤小、出血少、并发症发生率低、恢复快、切除彻底等优点, 解除患者焦虑、恐惧心理, 使患者以最佳心理状态积极配合治疗<sup>[13,14]</sup>.

**3.1.3 患者准备:** 患者术前1 d沐浴更衣, 做好卫生处置. 术前禁食禁饮8 h以上, 术前一晚保证充足睡眠.

**3.1.4 护士准备:** 了解患者的全身情况和局部病灶情况, 了解手术方法和手术医生情况, 评估手术时间和风险性, 做到心中有数<sup>[5]</sup>.

**3.1.5 器械准备:** 准备好术中需用的各种器械: 副送水功能内镜、高频电发生器、注水设备(注水泵、无菌生理盐水及注水管道)、CO<sub>2</sub>设备(CO<sub>2</sub>气瓶或管道、CO<sub>2</sub>气泵装置一套、气管与注水瓶连接头)、透明帽、黏膜下注射水垫液(肾上腺素1 mg+靛胭脂3 mL+透明质酸钠1.6 mL+生理盐水100 mL)、ESD器械[注射针、球形刀或Dual-knife(KD-650)、钩刀Hook knife(KD-620LR)、绝缘刀IT-knife(KD-611L KD-612L)、三角刀Triagle tip knife(KD-640L)、圈套器、高频治疗钳(FD-410LR FD-411QR)、三爪或五爪钳、止血夹与夹子装置]、无菌纱布数块、750 mL/L乙醇、20 mL注射器、治疗碗、消泡剂、胸穿包、深静脉穿刺套件.

**3.1.6 设备准备:** 安装消毒后副送水治疗镜, 前端置透明帽. 透明帽的安装一般长出内镜先端1-2 cm, 必须通过内镜图像确认透明帽一圈的准确位置, 用防水胶布固定, 防止脱落<sup>[5]</sup>. 正确连接CO<sub>2</sub>气泵各管道, 控制CO<sub>2</sub>气体流量, 防止黏膜吸收速度过快引起酸中毒, 不需考虑CO<sub>2</sub>气体体积<sup>[15]</sup>. 开机, 调好参数, 确保关闭内镜主机气泵以避免空气与CO<sub>2</sub>混合进入体内造成气胸<sup>[16]</sup>; 将注水管道连接于注水泵和内镜上, 注水泵应连接无菌生理盐水. 配制术中所需黏膜下水垫液. 备好消毒纱布、无菌生理盐水及注射器. 铺无菌巾于护士配合治疗车上<sup>[5]</sup>, 按手术步骤, 顺次放置所需无菌器械.

**3.2 术中护理** 由于手术特殊性, 需要2名护士进行配合, 其中1名负责直接与手术医生配合, 另1名负责器械传送、清理以及患者状况的观察<sup>[17]</sup>.

**3.2.1 体位:** 待气管插管成功后, 协助麻醉师固定气管导管, 置患者于左侧卧位, 注意肢体摆放位置, 腋下垫胸垫, 防止左上肢因长时间受压而血运不良. 垫无菌巾于枕上及患者胸前, 形成一相对无菌区, 避免镜身在操作时被周边环境污染, 并可保护患者的上衣及颈部不受操作时喷溅的血液及体液污染.

**3.2.2 清洁上消化道黏膜及再次清洁消毒胃镜:** 协助医师进镜将胃内潴留物吸引干净, 以防止术中返流. 注入消泡剂, 不断吸引, 使术野清晰. 退出镜子吸引750 mL/L乙醇和无菌水

#### ■创新盘点

本文在强调了护理中容易忽略的问题: 如导线连接头的清洁无菌, 患者胸前区及枕部的相对无菌区的建立, 皮肤压疮的预防.

### 应用要点

本文依次讲解了STER术的护理配合及注意要点, 可为将开展此项护理的同仁们起到一定的指导作用。

各约100 mL, 胃镜插入部同样以酒精纱布和无菌水擦拭, 整个过程尽可能做到无菌操作, 以防感染, 利于创面愈合。

**3.2.3 剥离瘤体:** 协助医生在胃镜插至肿瘤上方约5 cm处时, 于口侧注射较深的1:2亚甲蓝生理盐水进行注射行标记<sup>[18]</sup>, 延标记行黏膜下注射水垫液, 局部黏膜充分抬举后, 用Dual-knife(KD-650)或钩刀切开一长约2 cm切口, 于黏膜下层与固有肌层间用Dual-knife(KD-650)分离, 形成一隧道。反复进行黏膜下注射, 隧道内分离, 见肿瘤后, 配合医生继续沿肿瘤包膜分离, 完整切除瘤体<sup>[19]</sup>。

**3.2.4 止血及闭合隧道口:** 隧道内感染发生的基础是出血和积液, 术前预防性使用抗生素; 术中所使用的各种器械均要进行灭菌处理, 在交替使用的间隙, 所用器械应放在清洁区域内<sup>[20]</sup>。术中创面严密止血, 夹闭食管黏膜切口前反复用无菌生理盐水冲洗隧道。吸尽液体后, 用高频止血钳对可见小血管给予电凝止血, 隧道口用钛夹纵形缝合创面<sup>[21]</sup>。主张使用FD-411QR高频止血钳。术中全过程应严格无菌技术操作要点: 高频电导线接头为术中护士操作手必须接触的部分, 但同样是护士最容易忽略之处, 应提前用一次性医用消毒巾消毒好, 置于无菌台上, 避免随意挂放; 每次更换器械时应使用酒精纱布清理残留组织及血渍, 保证器械的清洁与性能良好。

**3.2.5 观察有无皮下气肿, 预防压疮:** 在上消化道, 尤其是食管STER中, 应当用CO<sub>2</sub>注气, CO<sub>2</sub>的脂溶性使之能被周围组织快速吸收, 即使漏出, 后果也不严重。如以空气注气, 一旦穿孔, 空气即自穿孔部位不断漏出, 并在纵隔积聚、干扰循环, 甚至并发心律失常、心悸骤停(即间室综合征)<sup>[22]</sup>。随时与麻醉医生沟通, 监测气道压, 气道压正常值为(15-20 cmH<sub>2</sub>O), 如气道压力过高先排除麻醉气管导管因素<sup>[23]</sup>, 否则气道压过高提示气胸或纵隔气肿, 如气道压增高至30 cmH<sub>2</sub>O并伴有循环不良, 应及时告知术者暂停手术先处理气胸<sup>[7]</sup>; 经常触摸患者颈部及前胸部, 观察有无皮下气肿的发生, 如有异常, 应立即通知胸外科医生, 协助给予放气。观察受压部位皮肤血运情况, 给予伸手按摩。

### 3.3 术后护理

**3.3.1 体位与活动:** 全麻未清醒时予去枕平卧,

头偏向一侧。患者完全清醒后予半卧位, 减少酸性胃液反流对病变部位的刺激。术后早期活动可以预防术后长期卧床导致的下肢深静脉血栓形成、肺部感染等并发症, 但为防止钛夹提早脱落造成的出血、愈合延迟等, 术后活动度必须适当, 手术当天绝对卧床, 指导并协助患者床上翻身, 床上使用便器等; 术后第2天可适当下床活动, 例如如厕、洗漱等, 逐渐增加活动量。指导患者活动时避免用力或增加腹压的动作, 如用力大便、提重物等, 防止用力过度造成钛夹提早脱落。

**3.3.2 饮食护理:** 我们认为如无穿孔等并发症发生, 术后常规禁食24 h。无需留置胃管。石秀菊等<sup>[24]</sup>在文献中提到术后常规留置胃管, 禁食3 d, 第4天始进温凉无刺激流质, 1 wk后进食半流质饮食。如出现穿孔征, 可适当延长禁食时间。2 wk内避免进食粗纤维食物, 避免过度咀嚼造成钛夹过早脱落, 隧道口开放。许迎红等<sup>[16]</sup>认为隧道内镜技术是将瘤体完整切除后用钛夹将黏膜表面隧道口全部夹毕, 食管黏膜创伤小, 与传统的ESD术相比, 术后禁食时间相对要短(传统的ESD术如无并发症, 术后常规禁食24 h), 他们给予23例患者术后禁食时间为12 h左右。开始进食时先予米汤50-80 mL/次, 5-6次/d, 进食流质2 d, 第3天予半流, 逐渐过渡到软食, 嘱患者少食多餐, 每日5-6餐, 勿食生、冷、油炸、粗纤维及刺激性食物。通过此饮食护理, 他们观察到23例患者无1例出现因术后早期进食导致的出血、感染、消化道不适等反应。

**3.3.3 用药护理:** 遵医嘱给予质子泵抑制剂抑制胃酸分泌、抗生素预防感染、止血等治疗。为保证发挥药物的最大疗效, 用药时掌握时间按时应用, 早、晚餐前半小时静脉滴注质子泵抑制剂各1次, 30-60 min滴完, 保持胃液pH值在7.3左右, 以减轻胃酸对创面的刺激, 促进创面早日愈合; 预防用抗生素一般术前半小时静脉滴注, 以发挥药物的最大作用。

**3.3.4 并发症的早期发现及预防:** 隧道内镜技术的主要并发症为穿孔、感染及出血。如出现呼吸困难、颈部及前胸部皮下有捻发感, 往往提示有术中纤维膜损伤导致的纵隔气肿及气胸的发生。一旦术中及术后皮下气肿明显, 呼吸困难, 出现体积超过30%的气胸, 可用8号针进行皮下穿刺放气, 同时可使用静脉穿刺导管行

胸腔穿刺, 外接水封瓶行闭式引流, 必要时可行负压吸引, 一般引流2-3 d, 患者肺即可复张, 拔管, 获得痊愈<sup>[5]</sup>。如出现呕血, 提示术后创面止血不良, 导致出血。如发生高热, 则提示术后有感染的发生。术后给予心电监护, 密切监测生命体征及外周血氧饱和度的变化, 观察患者有无呼吸困难、颈部及前胸部有无捻发感及其消长情况。密切监测体温情况, 测体温4次/d。如出现异常, 立即报告医生, 及时采取应对措施。保持病室环境清洁、整齐、安静, 减少人员探视, 避免交叉感染。询问患者有无疼痛及疼痛的程度, 必要时给予止痛处理<sup>[16]</sup>。

3.3.5 出院指导: 告知患者术后2 wk内要吃软、烂、细、无刺激性食物, 忌食粗纤维食物。适量活动, 避免劳累和受凉, 不要做重力活动。遵医嘱定时、定量口服质子泵抑制剂及胃黏膜保护剂4-6 wk。嘱患者于术后3、6 mo、1年复查胃镜, 观察创面愈合情况、病变有无残留和复发<sup>[25]</sup>。

## 4 结论

对于固有肌层来源的黏膜下肿瘤, STER不同于传统内镜下消化道腔内手术, 是巧妙利用黏膜和肌层间的空间进行操作, 相对于既往的切除方式ESD、内镜下黏膜剥离切除术(endoscopic mucosal resection, EMR), 该手术方式能迅速恢复消化系黏膜的完整性, 不但可避免术后出现消化道瘘、胸腹腔感染等并发症, 而且手术创面小、恢复快、患者住院时间短、医疗费用少, 充分体现了微创手术的优越性<sup>[26-29]</sup>。STER术中, 即使术中食管外膜有发生穿孔, 只要黏膜层未损伤, 隧道口闭合良好, 就可避免术后穿孔及感染的可能性。接受隧道内镜术的患者病变一般位于食管中段, 邻近主动脉等大血管, 风险较大, 对该技术要求较高, 此项技术的顺利开展不仅需要操作者本身具备熟练的内镜及ESD技术, 还需要术前对患者进行全面的评估及充分的准备、术中护士的密切配合及术后的精心护理<sup>[30]</sup>。构建医护一体化模式, 做到术前、术中、术后医护充分沟通合作, 进一步深化优质护理服务理念, 提高患者的护理满意度<sup>[31]</sup>。

## 5 参考文献

- 1 刘冰榕, 宋吉涛, 曲波, 温霁峰, 殷积彬, 刘巍, 刘敬扬. 内镜下肌层剥离术治疗上消化道固有肌层起源

- 黏膜下肿瘤的疗效观察. 中华消化内镜 2014; 31: 157-159
- 2 叶丽萍, 张玉, 王彩芽, 何赛琴, 冯仙菊. 内镜“隧道”法挖除食管固有肌层肿瘤2例. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 641-642
- 3 刘明珠, 何娟, 姬晓燕. 内镜黏膜下隧道切除术治疗食管固有肌层肿瘤的护理. 全科护理 2015; 13: 454-455
- 4 令狐恩强. 隧道技术的创建与前景. 中华腔镜外科(电子版) 2011; 5: 326
- 5 王萍, 徐建鸿. 消化内镜微创护理学. 第4版. 上海: 复旦大学出版社, 2015: 103-104
- 6 徐美东, 姚礼庆. 隧道内镜技术在食管胃疾病中的应用价值. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 659-661
- 7 鄢娜, 冯泽国, 赵艳军, 米卫东, 张宏. 食管疾病内镜手术手术室外全身麻醉特点. 解放军医学院学报 2014; 35: 589-592
- 8 Eleftheriadis N, Inoue H, Ikeda H, Onimaru M, Yoshida A, Hosoya T, Maselli R, Kudo SE. Training in peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. Ther Clin Risk Manag 2012; 8: 329-342 [PMID: 22888256 DOI: 10.2147/TCRM.S32666]
- 9 翟亚厅, 令狐恩强, 李惠凯. 横开口法与纵开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的比较研究. 南方医科大学学报 2013; 10: 153-156
- 10 令狐恩强, 李惠凯. 横开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的疗效及安全性评价. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 483-486
- 11 陈简, 方林, 施瑞华. 经口内镜下肌层切开术治疗贲门失弛缓症的临床应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1903-1909
- 12 叶淑芳, 朱晚林, 叶秀津, 兰延美, 刘央央. 超声内镜辅助下ESD治疗上消化道隆起性病变的疗效及安全性探讨. 浙江医学 2013; 35: 1041-1044
- 13 汤骏蛟, 王萍. 老年ESD患者术前心理分析及护理对策. 内蒙古中医药 2013; 32: 49
- 14 程红霞, 喻霜, 马俐, 张琴. ESD治疗消化道早期癌前病变的护理干预. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 321
- 15 詹磊磊, 周红梅. 二氧化碳在内镜黏膜下剥离术的应用. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 248
- 16 许迎红, 卞秋桂, 施瑞华. 内镜下经口隧道技术切除食管固有肌层肿瘤的护理. 实用临床医药杂志 2015; 19: 17-26
- 17 龚菲, 王皓, 陈志荣, 闵寒. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗源于固有肌层食管黏膜下肿瘤病人的围术期护理. 护理研究 2014; 28: 2499-2500
- 18 熊英, 胡海清, 高颖, 令狐恩强, 王爱民, 李元平, 王向东, 耿焱. 术前标识对黏膜下隧道内迅速发现贲门周围固有肌层肿瘤的应用价值探讨. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 240-242
- 19 陈莉, 丁静, 莫静, 李晓敏, 陶桂, 许迎红. 16例食管固有肌层平滑肌瘤患者行内镜经黏膜下隧道切除术的护理. 现代临床护理 2012; 11: 44-45
- 20 令狐恩强. 消化内镜隧道技术治疗学. 北京: 北京出版社, 2012: 12
- 21 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 蔡明琰, 钟芸诗, 陈巍峰, 张铁群, 马丽黎, 秦文政, 胡健卫, 任重, 陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗源于固有肌层的上消化道黏膜下肿瘤初探. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 606-610
- 22 施宏. 二氧化碳在上消化道内镜黏膜下剥离技术的应用. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 5-6
- 23 罗声玲, 常花, 赵体玉. 腰椎退变性疾病患者Wallis假体植入术护理配合. 护理学杂志 2009; 24: 61-62

## ■名词解释

气道压: 气道压正常值为(15-20 cmH<sub>2</sub>O), 如气道压力过高先排除麻醉气管导管因素, 否则气道压过高提示气胸或纵隔气肿。



#### 同行评价

目前内镜治疗技术发展迅速, 内镜治疗护理至关重要, 本文切合临床实际, 对临床工作有指导意义。

- 24 石秀菊, 路英菊, 刘国荣. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗食管固有肌层肿瘤并发症的观察及护理. 护士进修杂志 2014; 29: 1286-1288
- 25 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见. 诊断学理论与实践 2012; 11: 531-535
- 26 郭智慧, 龚伟, 彭阳, 叶秀杰, 周丹, 黄颖, 智发朝, 姜泊. 经口内镜黏膜下隧道肿瘤切除术切除食管固有肌层平滑肌瘤. 南方医科大学学报 2011; 31: 2082-2084
- 27 李丽丽, 黄留业. ESD术与外科手术治疗消化道早期癌肿的对比研究. 中国医学工程 2013; 21: 19-20
- 28 易礼智, 徐辉, 陈虹斌. 隧道技术治疗食管固有肌层病变临床观察. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 155-157
- 29 李森林, 许春红, 石莎. ESD衍生技术的临床应用. 胃肠病学 2013; 18: 690-693
- 30 刘玲. 14例ESD治疗的护理体会. 医学信息 2012; 25: 232
- 31 李罗红, 杨小莉, 雷娜, 吴俊超, 张铭光. 1例食管平滑肌瘤患者行内镜下STER穿孔的护理. 四川医学 2015; 36: 296-298

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

#### • 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、特别行政区和美国的1039位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

《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。

## 肝癌晚期疼痛的规范化管理

尹安春

尹安春, 大连医科大学附属第一医院护理部 辽宁省大连市 116011

尹安春, 教授, 主任护师, 硕士生导师, 主要从事内科疾病护理、康复与管理。

作者贡献分布: 本文综述由尹安春独立完成。

通讯作者: 尹安春, 教授, 主任护师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院护理部。  
yac800@163.com  
电话: 0411-83635963

收稿日期: 2015-07-01

修回日期: 2015-08-13

接受日期: 2015-08-20

在线出版日期: 2015-12-08

### Standardized management of pain in advanced liver cancer

An-Chun Yin

An-Chun Yin, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: An-Chun Yin, Professor, Chief Nurse, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. yac800@163.com

Received: 2015-07-01

Revised: 2015-08-13

Accepted: 2015-08-20

Published online: 2015-12-08

### Abstract

Terminal cancer patients suffer from severe pain mentally and physically, especially patients with hepatic carcinoma. However, there is still a lack of standardized pain management strategies for advanced liver cancer in China, and

formulating a standardized pain management system is imminent. In this article, we discuss the standardization of pain assessment and management in advanced liver cancer with regard to drug management, traditional Chinese medicine management, psychological management and self-management.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Standardized management; Pain; Liver cancer

Yin AC. Standardized management of pain in advanced liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5423-5426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5423.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5423>

### 摘要

癌症晚期患者伴随强烈剧痛, 而肝癌患者尤为突出, 患者的身心受到极大痛苦, 然而国内对于癌性疼痛的管理尚未规范, 因此为晚期肝癌患者提出规范化的疼痛管理迫在眉睫。本文就晚期肝癌疼痛的规范化评估和管理进行查阅与整理, 分别从药物管理、中医管理、心理管理、自我管理4个层面进行总结与归纳, 旨在为我国肝癌晚期疼痛提供规范化参考。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 规范化管理; 疼痛; 肝癌

核心提示: 本文从药物管理、中医管理、心理管理、自我管理四个层面对晚期肝癌患者疼痛

### 背景资料

原发性肝癌是临床上高发的恶性肿瘤, 其死亡率在我国癌症死亡人数中位居第2位。癌性疼痛是癌症患者最难以忍受的常见临床症状之一, 而晚期癌症患者尤为突出, 75%-95%的晚期癌症患者饱受着疼痛的折磨, 然而国内对于癌性疼痛的管理尚未规范, 因此为晚期肝癌患者提出规范化的疼痛管理迫在眉睫。

### 同行评议者

任珍, 主任护师, 首都医科大学附属北京佑安医院护理部

# 创新盘点

本研究全面描述肝癌晚期患者疼痛的评估以及管理手段,为临床护理干预制定提供参考依据,并推动肝癌晚期疼痛的专业化、规范化与科学化发展。

的规范化管理进行总结与归纳,为我国肝癌晚期疼痛提供规范化参考,从而帮助晚期肝癌患者进行规范化的疼痛管理,从而达到减轻患者疼痛、提高其生活质量的目的。

尹安春. 肝癌晚期疼痛的规范化管理. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5423-5426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5423.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5423>

## 0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床上高发的恶性肿瘤,其中超过90%为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),据全国肿瘤登记中心2012年《肿瘤登记年报》报道,我国肝癌的发病率为28.71/10万,在恶性肿瘤发病率中位居第4位(10.04%),而死亡率为26.04/10万,在癌症死亡人数中位居第2位(14.42%),仅次于肺癌<sup>[1]</sup>。癌性疼痛是癌症患者最难以忍受的常见临床症状之一,而晚期癌症患者尤为突出<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>显示,75%-95%的晚期癌症患者饱受着疼痛的折磨,然而我国目前住院肿瘤患者的疼痛控制和管理仍欠规范<sup>[4]</sup>。本文就晚期肝癌患者疼痛的规范化管理进行综述。

## 1 规范化疼痛评估

**1.1 疼痛评估目的** 疼痛评估目的主要是为癌症疼痛患者治疗是应用合理的止痛方法、止痛药物、干预措施提供主要依据,同时在调整用药、采取恰当干预措施是对癌症疼痛患者疼痛程度进行评估和记录具有重要作用<sup>[5]</sup>。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)把疼痛控制作为其综合癌症规划的四个重点之一,1982年制定WHO三阶梯癌症治疗方案,提出到2000年在全世界范围内实现癌症患者不痛苦目标<sup>[6]</sup>。

**1.2 疼痛评估原则** 疼痛评估原则是以患者的主诉为主要依据,全面了解疼痛的病史、发作时间、部位、程度、性质、持续或间断时间,加重或减轻因素及治疗过程;根据患者的年龄、性别、性格及文化背景的不同,对疼痛耐受不同;了解和分析患者的精神状态及心理、社会因素,进行全面评估<sup>[7]</sup>。

### 1.3 疼痛评估内容

**1.3.1 一般情况:** 评估疼痛的一般情况主要包括疼痛的部位、疼痛的性质、疼痛的强度、疼

痛持续的时间,治疗情况及加重和缓解疼痛的因素等。

**1.3.2 心理情况:** 复杂的癌症疼痛会使患者产生抑郁、焦虑与绝望,情绪的改变会降低患者对疼痛的耐受,加重其对疼痛的感知;患者的文化水平和宗教信仰等会影响患者对疼痛的反应及表达,所以准确的疼痛评估在疼痛的规范化管理中起着关键性作用。

### 1.4 疼痛评估方法

**1.4.1 长海痛尺评估法:** 由国内学者陆小英等<sup>[8]</sup>设计的长海痛尺评估法,此方法是将数字疼痛分级法(number rating scales, NRS)与视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)相结合,通过精准的0-10刻度评分和详实的文字描述来评估患者疼痛程度。此法更利于护士对患者进行操作与宣教。

**1.4.2 五指评估法:** 由国内学者张菊英等<sup>[9]</sup>研制的五指评估法。用以大拇指代表剧痛、食指代表重度痛、中指代表中度痛、无名指代表轻度痛、小拇指代表无痛。此方法直观性强,易于患者接受。

**1.4.3 NRS:** 此法由0-10共11个数字组成,患者应用这11个数字来描述其疼痛强度,数字越大则代表其疼痛强度越强,患者根据自己的感受圈出相应的数字来描述其疼痛程度。适用于文化程度相对较高的患者<sup>[10]</sup>。

**1.4.4 VAS:** 该方法应用均匀分布0-10数字的标尺表示疼痛强度,患者根据自己对疼痛的强度感受在标尺上做一标记。评估标准:1级-4级为轻度疼痛(如不适、中无压迫感、钝性疼痛等);5级或6级为中度疼痛(如跳痛、痉挛、烧灼感、刺痛、触痛、压痛等);7级-9级为严重疼痛(如妨碍正常活动);10级为剧烈疼痛(无法控制)<sup>[11]</sup>。

**1.4.5 Wong和Banker面部表情量表法:** 该方法用6种面部表情从微笑至哭泣来表达疼痛程度,此方法适合任何年龄患者,且无性别、文化背景等其他要求,便于掌握。急性疼痛、小儿、老人及表达能力丧失者首选<sup>[12]</sup>。

**1.4.6 Memillan疼痛估计表:** 该方法应用美国Memillan设计的“目测直观疼痛标尺”表示疼痛程度,由患者或护士画出疼痛部位。护士以问卷的形式向患者提出一些问题了解疼痛的程度,同时对疼痛及疼痛的相关因素做一具体全面的评估<sup>[13]</sup>。



1.4.7 词语描述量表法: 词语描述量表法(Verbal Descriptor Scales, VDS)由Melzack设计, 应用“无痛、轻度痛、中毒痛、重度痛、极度痛及最痛”等词汇来表达不同程度的疼痛强度, 指导帮助患者选择自己的疼痛程度, 此方法更接近患者的心理感受, 但受主观因素的影响较大<sup>[14]</sup>。

1.4.8 监测患者变化: 监测患者的生命体征、呼吸方式、掌心出汗、局部肌肉的紧张度等间接了解疼痛程度<sup>[15]</sup>。

## 2 规范化疼痛管理在晚期肝癌患者中的应用

2.1 药物管理 按WHO推荐的癌症镇痛三阶梯原则: 第一阶梯从非阿片类镇痛剂开始, 如阿司匹林、强痛定、平通新、消炎痛等; 若不能缓解, 则在此基础上加用弱阿片类镇痛剂, 如可待因、羟二氢可待因酮、丙氧酚等; 若疼痛剧烈, 则可使用强阿片类镇痛剂, 如杜冷丁、吗啡、羟氢吗啡酮、盐酸吗啡等。

### 2.2 中医诊疗管理

2.2.1 穴位贴敷: 足三里是胃经合穴及下合穴, 对于脾胃运化有重要调节作用, 刺激足三里可以提升药物在靶器官的浓度, 从而提高药物的吸收率, 国内王艳等<sup>[16]</sup>学者应用芬太尼贴剂贴敷足三里治疗晚期肝癌中度癌性疼痛, 效果显著, 故芬太尼穴位贴敷的止痛效果更可取。

2.2.2 浊毒理论: 浊毒是一种对人体脏腑经络及气血阴阳造成严重损害的致病因素, 多种慢性难治性疾病均与浊毒有关。国内学者石城等<sup>[17]</sup>应用化浊解毒方联合低脉冲电刺激治疗原发性肝癌晚期患者疼痛, 不良反应不显著, 且不易发生药物依赖, 具有较高的安全性, 治疗效果与口服盐酸吗啡缓释片相同。

2.2.3 电针刺穴: 根据癌痛的中医病机, 其发生机制主要围绕经络与气血两方面, 针刺则可发挥其通经络、调气血的止痛作用。故国内学者沈健美等<sup>[18]</sup>应用电针刺穴治疗晚期肝癌患者, 结果止痛效果显著, 其止痛时间长, 疗效稳定, 不良反应少见, 临床应用意义较好。

2.2.4 中药离子导入: 直流电离子导入疗法近年来应用广泛, 根据直流电场内同性电荷相斥、异性电荷相吸原理, 将药物直接导入治疗部位, 增加药物滞留时间, 从而增强用药效果。国内学者黄春波<sup>[19]</sup>应用中药离子导入法, 以中药外用为基础, 直流电离子导入加强药物疗效, 治疗肝癌晚期疼痛具有一定疗效, 减轻了患者痛

苦, 提高其生活质量。

2.2.5 针灸配合穴位注射: 灸法是我国传统医学的外治法之一, 研究<sup>[20]</sup>表明针灸治疗肝癌疼痛止痛迅速, 持续时间长, 同时具有抑制癌细胞生长的特点。穴位注射是以中医基本理论为指导, 将药液注射至相关腧穴, 利用针刺和药物协同作用治疗疾病, 具有疗效高、不良反应小的优势。国内学者周一兰<sup>[21]</sup>应用针灸配合当归注射液穴位注射治疗晚期肝癌疼痛, 镇痛起效时间短, 持续时间长, 无依赖性、成瘾性与戒断性, 镇痛效果显著。

2.3 心理疏导 结合晚期肝癌疼痛患者心理特征, 应用非药物作用的心理干预在晚期肝癌患者疼痛治疗中具有重要影响。

2.3.1 音乐疗法: 音乐疗法是借助心理治疗理论, 运用音乐特有的心理效应, 通过专门设计的音乐内容, 完成音乐体验, 达到消除心理障碍、增肌或恢复心理健康的目的<sup>[22]</sup>。国内学者章娟等<sup>[23]</sup>音乐结合放松疗法可以显著缓解肝癌介入治疗患者恐惧心理, 减轻疼痛程度; 且研究证明音乐对大脑皮层具有直接影响, 乐曲的旋律、音量、速度可以使人镇静安定, 调节情绪稳定内环境, 达到镇痛效果。

2.3.2 放松疗法: 放松疗法又称松弛疗法, 由Edmund Jacobsen于1938年提出, 他通过教会患者系统地收缩和舒张骨骼肌肌群, 以身体的松弛达到心理上的松弛<sup>[24]</sup>。临床常用的放松训练方法包括渐进式肌肉松弛方法、引导想象、生物反馈放松训练、漂浮疗法等。我国学者彭一君<sup>[25]</sup>报道渐进式肌肉放松疗法有助于肝癌患者疼痛的控制, 疗效可靠, 具有较高的经济效益。

2.4 自我管理 国内外研究<sup>[26]</sup>显示, 自我管理是用于慢性疾病管理的有效方法之一。自我管理是指有专业卫生人员协助, 通过患者的自身行为来保持增进健康, 监控管理疾病, 减少疾病对其社会功能、情感及人际关系的影响, 并坚持治疗疾病的一种健康行为<sup>[27,28]</sup>。国内学者安志洁等<sup>[29]</sup>研究报道, 应用美国斯坦福大学创建的慢性病自我管理健康教育项目(chronic disease self-management program, CDSMP)进行疼痛控制干预, 结果显示居家癌症患者癌性疼痛的控制效果显著, 同时患者对健康教育知识的掌握及疼痛自我管理能力也得到了提高。王建意等<sup>[30]</sup>研究发现在癌性疼痛患者的自我

### 应用要点

本文就晚期肝癌患者疼痛的规范化管理进行综述, 通过药物、中医、心理以及自我管理等方法帮助晚期肝癌患者进行规范化的疼痛管理, 从而达到减轻患者疼痛、提高其生活质量的目的。



### 同行评价

文章条理清楚, 语言流畅, 参考文献范围广泛, 有参考价值, 可供临床借鉴。

管理教育中, 通过辅助患者记录疼痛日记, 提高了自我管理疼痛的自信心, 强化患者自我管理行为, 同时还提高其疼痛自我管理的满意度, 最终有效控制疼痛。

### 3 结论

晚期肝癌患者疼痛的规范化管理包括疼痛评估和管理应用, 疼痛管理应用主要体现为4个方面: (1)科学的三阶梯式药物管理: 根据患者疼痛程度, 选择非阿片类、弱阿片类及强阿片类药物缓解患者疼痛; (2)个性化中医诊疗管理: 根据中医中药作用机制, 选择穴位贴敷、化浊解毒方联合电脉冲刺激、中药离子导入、电针刺穴等个性化中医诊疗方法减轻患者疼痛; (3)心理疏导: 借助于音乐旋律、肌肉松弛训练、引导想象等人性化疼痛管理方法缓解患者病痛; (4)自我管理: 通过患者的自身行为如坚持记录疼痛日记, 来监控管理疼痛。通过以上方法帮助晚期肝癌患者进行规范化的疼痛管理, 从而达到减轻患者疼痛、提高其生活质量的目。

### 4 参考文献

- 1 叶胜龙. 2013年肝癌领域新进展. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 2-4
- 2 López-Sendín N, Alburquerque-Sendín F, Cleland JA, Fernández-de-las-Peñas C. Effects of physical therapy on pain and mood in patients with terminal cancer: a pilot randomized clinical trial. *J Altern Complement Med* 2012; 18: 480-486 [PMID: 22540970 DOI: 10.1089/acm.2011.0277]
- 3 丁玥, 杨萍, 孙丽秋, 陆宇晗, 张荔. 北京市30家医院住院癌症患者疼痛及控制状况的调查. 中华护理杂志 2011; 46: 282-285
- 4 陆婷婷, 王妮娜, 侯华娟, 刘亚红. 疼痛评估方法及相关因素. 中国误诊学杂志 2012; 12: 32-33
- 5 Schumacher KL, Koresawa S, West C, Dodd M, Paul SM, Tripathy D, Koo P, Miaskowski C. The usefulness of a daily pain management diary for outpatients with cancer-related pain. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: 1304-1313 [PMID: 12370700 DOI: 10.1188/02.ONF.1304-1313]
- 6 李同度. 国内外癌症疼痛控制的过去、现状和未来. 肿瘤防治杂志 1997; 4: 161-163
- 7 张丽敏, 赵秋兰. 晚期癌症疼痛的评估与护理. 实用肿瘤学杂志 2009; 23: 71-72
- 8 陆小英, 赵存凤, 张婷婷, 赵继军. 长海痛尺在疼痛评估中的应用. 解放军护理杂志 2003; 20: 6-7
- 9 张菊英, 邹瑞芬, 叶家薇. 五指法在疼痛评估中的应用. 中华护理杂志 2005; 40: 409-411

- 10 Wilkie D, Lovejoy N, Dodd M, Tesler M. Cancer pain intensity measurement: concurrent validity of three tools--finger dynamometer, pain intensity number scale, visual analogue scale. *Hosp J* 1990; 6: 1-13 [PMID: 2379920 DOI: 10.1300/J011v06n01\_01]
- 11 马丽娟. 术后疼痛的评估及护理. 重庆医学 2002; 31: 1143-1144
- 12 申萍, 施毅. 用面部表情量表法评估疼痛. 国外医学: 护理学分册 1998; 17: 127
- 13 王黎江, 何华. 癌症疼痛的评估及护理对策. 中华护理杂志 2000; 35: 489-490
- 14 何静. 癌性疼痛的评价及护理进展. 护士进修杂志 1995; 10: 12-13
- 15 田素霞. 癌症疼痛的评估控制和护理进展. 菏泽医学专科学校学报 2002; 14: 87-89
- 16 王艳, 金媛媛, 陈昊. 不同部位芬太尼贴剂贴敷治疗晚期肝癌重度癌性疼痛的临床观察. 中国针灸学会临床分会2014年年会暨第二十一次全国针灸临床学术研讨会论文集, 2014
- 17 石钺, 李猛, 王彦刚. 化浊解毒方联合低频脉冲电刺激对原发性肝癌晚期患者疼痛的影响. 河北中医 2014; 36: 1046-1047
- 18 沈健美, 张文涛, 吴倩影, 王东升. 电针经穴治疗晚期肝癌患者癌性疼痛临床研究. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 189-191
- 19 黄春波. 中药离子导入法治疗晚期原发性肝癌疼痛22例临床观察. 河北中医 2013; 35: 49-50
- 20 杨运宽, 刁灿阳, 胡幼平, 金荣疆. 针灸防治肝癌概况. 中国针灸 2002; 22: 19-27
- 21 周一兰. 针灸配合穴位注射治疗晚期肝癌疼痛的临床观察. 求医问药(下半月) 2012; 10: 435
- 22 李晶, 朱爱霞. 音乐疗法对心血管病患者介入治疗效果的影响. 中华现代护理杂志 2010; 16: 2993-2995
- 23 章娟, 邵艳, 兰军. 音乐结合放松疗法对肝癌介入治疗患者焦虑及疼痛的影响. 护理学杂志 2015; 30: 86-88
- 24 Phillip L, Rice. 压力与健康. 北京: 中国轻工业出版社, 2000: 279
- 25 彭一君. 渐进式肌肉放松疗法对肝癌患者疼痛控制的研究. 现代养生 2014; 18: 66-67
- 26 刘鹏飞, 汪涛, 王宜芝. 慢性疾病自我管理的研究进展. 中华护理杂志 2006; 41: 354-356
- 27 Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med* 2003; 26: 1-7 [PMID: 12867348 DOI: 10.1207/S15324796ABM2601\_01]
- 28 Swerissen H, Belfrage J, Weeks A, Jordan L, Walker C, Furler J, McAvoy B, Carter M, Peterson C. A randomised control trial of a self-management program for people with a chronic illness from Vietnamese, Chinese, Italian and Greek backgrounds. *Patient Educ Couns* 2006; 64: 360-368 [PMID: 16859871 DOI: 10.1016/j.pec.2006.04.003]
- 29 安志洁, 陈鹏. 居家癌症疼痛病人CDMSP护理干预的效果评价. 护理研究 2014; 28: 630-632
- 30 王建意, 白宗梅. 疼痛日记在癌性疼痛病人自我管理教育中的应用. 护理研究 2012; 26: 2944-2945

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



## 炎症性肠病患者营养支持的研究进展

张丽, 张苇, 侯守超

张丽, 郑州大学第二附属医院消化内科 河南省郑州市 450014

张苇, 郑州大学第二附属医院护理部 河南省郑州市 450014

侯守超, 郑州大学第二附属医院重症医学科 河南省郑州市 450014

张丽, 副主任护师, 硕士生导师, 主要从事消化疾病临床的护理研究。

河南省重点科技攻关基金资助项目, No. 132102310397

作者贡献分布: 本论文由张丽设计; 写作由张丽与张苇完成; 文献查阅由侯守超完成。

通讯作者: 张丽, 副主任护师, 硕士生导师, 450014, 河南省郑州市金水区经八路2号, 郑州大学第二附属医院消化内科。  
[anran6699@126.com](mailto:anran6699@126.com)  
电话: 0371-63620562

收稿日期: 2015-07-10

修回日期: 2015-08-07

接受日期: 2015-08-20

在线出版日期: 2015-12-08

### Nutritional support in inflammatory bowel disease

Li Zhang, Wei Zhang, Shou-Chao Hou

Li Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China

Wei Zhang, Department of Nursing, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China

Shou-Chao Hou, Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China

Supported by: the Key Scientific and Technological Project of He'nan Province, No. 132102310397

Correspondence to: Li Zhang, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 2 Jingba Road, Jinshui District, Zhengzhou 450014, He'nan Province, China. [anran6699@126.com](mailto:anran6699@126.com)

Received: 2015-07-10

Revised: 2015-08-07

Accepted: 2015-08-20

Published online: 2015-12-08

### Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is a group of autoimmune diseases mainly characterized by chronic inflammation in the small and large intestine. The incidence and prevalence of IBD are high and stable. Since IBD is characterized by the wide range of lesions, recurrence, long duration, severe gastrointestinal symptoms and metabolic change, IBD patients often have nutritional disorders. The drug use and surgical operation in the process of IBD treatment will further aggravate nutritional disorders. Therefore, proper nutrition support in IBD is of great value and significance for the recovery and prognosis of the disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Nutritional support; Progress

Zhang L, Zhang W, Hou SC. Nutritional support in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5427-5434 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5427.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5427>

### ■背景资料

营养支持治疗作为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗中重要的组成部分, 因其专业性强的特点而与药物治疗和手术治疗具有同等重要的价值和地位, 营养支持治疗技术的不断提升对改善IBD的治疗效果具有重要的临床意义, 因此, 本文是为了更好的了解营养支持治疗在IBD中的研究进展。

### ■同行评议者

成杰, 副主任护师, 河北联合大学附属医院神经外科

## ■ 相关报道

van Nood等研究将健康捐献者未分离的粪便微生物输入IBD患者中, 具有很好的创新, 如果能将粪便微生物分离出来, 会有更大的临床价值。

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组以机体肠道炎症反应为特征的自身免疫性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 发病率和患病率一直居高而稳定, 因其病变范围广泛, 且具有反复发作、病程长、消化系症状重、代谢改变等特点, 易发生营养不良, 而IBD在治疗过程中药物的使用和手术治疗又进一步加重了营养障碍。因此, 恰当的营养支持对于IBD患者病情的恢复及预后具有重要的价值和意义。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; 营养支持; 进展

**核心提示:** 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和克罗恩病(Crohn's disease), 营养与IBD的发病机制和治疗有极其重要的意义。关于营养是否和发病有关、如何营养支持等问题一直受到关注。随着我国IBD发病率的不断提高, 此方面的研究将越来越受到重视。

张丽, 张苇, 侯守超. 炎症性肠病患者营养支持的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5427-5434 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5427.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5427>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因不明、以机体肠道慢性非特异性炎症反应为特征的自身免疫性疾病。包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)<sup>[1]</sup>。在北美及欧洲等发达国家IBD的发病率和患病率一直居高而稳定<sup>[2,3]</sup>, 小儿或青春期的IBD发病率高达25%<sup>[4]</sup>, 近期一项流行病学研究<sup>[5]</sup>表明: 世界IBD高发地区小儿发病率呈持续增高状态。由于IBD病变范围广泛, 且具有反复发作、病程长、消化系症状重、代谢改变等特点, 因此易发生营养不良, 而药物的使用和手术治疗又进一步加重营养障碍。营养支持治疗作为IBD治疗中重要的组成部分, 因其专业性强的特点而与药物治疗和手术治疗具有同等重要的价值和地位, 因此营养支持治疗技术的不断提升对改善IBD的治疗效果具有重要的临床意义。

## 1 IBD患者营养状况

国内外学者对IBD患者营养状况做了大量调查研究<sup>[6-8]</sup>, 相关数据显示20%-85%的IBD患者、特别是CD患者存在营养不良<sup>[9]</sup>, 但也有研究<sup>[10]</sup>显示在活动期IBD患者中, CD和UC营养不良状况没有明显差别。其中约25%-80%的IBD患者存在不同程度的蛋白质热能营养不良<sup>[11]</sup>, 丹麦一项基于人群的前瞻性研究<sup>[12]</sup>发现, 患有CD的儿童较正常人群更易处于营养不良的状态。

IBD患者由于代谢改变等因素易出现低体质量指数或肥胖症状, 澳大利亚学者Aurangzeb等<sup>[13]</sup>在一项病例对照研究中发现, 被诊断为IBD的儿童患者较对照组均存在体质量指数和年龄别体质量偏低的情况, 其中22%-24%的CD儿童患者和7%-9%的UC儿童患者存在低体质量指数情况<sup>[14]</sup>, 20%-40%的CD患者存在体质量减轻<sup>[15]</sup>, 而Griffiths等<sup>[16]</sup>对386例被诊断为CD的儿童患者随访10年发现80%的患者都有体质量减轻的表现, 但也有学者研究结果相反, Sousa Guerreiro等<sup>[17]</sup>与Long等<sup>[18]</sup>调查结果显示40.0%门诊CD缓解期患者及23.6%的IBD儿童青少年患者有体质量超重或肥胖的症状, 而体脂的增加是导致肥胖的主要原因<sup>[19]</sup>, 巴西学者研究<sup>[10]</sup>发现以BMI作为评价指标, 14%的CD患者与5.7%的UC患者存在营养不良, 但一半以上的患者存在肌肉损耗, 德国的研究<sup>[20]</sup>也显示, 74%的IBD缓解期患者与健康人群相比手握力和体细胞质量下降。

贫血在IBD患者中也普遍存在, 其不仅严重影响患者的生活质量, 还能导致并发症或死亡<sup>[21,22]</sup>, 有数据显示27%的CD患者和21%的UC患者存在贫血现象, 而其中57%为缺铁性贫血<sup>[23]</sup>, 感染、维生素B<sub>12</sub>缺乏、过敏反应和骨髓增生异常综合征等是导致缺铁性贫血的主要原因<sup>[24]</sup>。

矿物质和维生素缺乏也是炎性肠病患者营养不良的表现。研究<sup>[25]</sup>发现维生素C缺乏与UC的发生呈正相关, 而维生素D缺乏在IBD儿童及青少年患者中较正常人群也更常见<sup>[26,27]</sup>, 且低骨转换普遍存在于CD和UC儿童患者中<sup>[28]</sup>, 20-50岁的IBD患者中, 24.4%骨量减少, 5.8%患有骨质疏松<sup>[29]</sup>。除此之外, IBD的青少年患者还会出现青春期延迟<sup>[30]</sup>, 18%-88%儿童会出现生长发育迟缓, 这结果在一系列研究中都得到了证实<sup>[31-34]</sup>。



## 2 IBD患者营养支持国内外研究现状

2.1 IBD患者营养膳食干预 饮食习惯的差异是导致IBD患病原因之一<sup>[35]</sup>, 长期以来国内外学者对饮食与IBD患病关系做了大量研究, 结果显示大量摄入肉类、牛奶、甜食、油炸食品以及高脂食物特别是大量动物脂肪、n-6多不饱和脂肪酸等可增加患IBD的风险, 且罹患IBD的风险随着蔗糖、牛奶、脂肪等摄入量的增加逐渐增加<sup>[36-39]</sup>, Cohen等<sup>[40]</sup>研究发现辛辣的食物、水果、坚果、绿叶蔬菜、红肉、汽水、爆米花、乳制品、酒精、高纤维食物、玉米、高脂肪食品、咖啡等食物的摄入能导致IBD症状加重. 某些食物中含的食品添加剂、防腐剂、污染物等也可增加IBD患病率<sup>[36]</sup>. 而摄入大量的肉类和酒精饮料等可导致UC复发<sup>[41]</sup>, 朱元民等<sup>[42]</sup>调查发现短时间或无母乳喂养史者也易发生UC. 牛乳喂养的儿童IBD患病率有升高倾向, 而延长母乳喂养时间, 可降低IBD的患病率<sup>[43]</sup>. 但n-3多不饱和脂肪酸的摄入与IBD患病率呈负相关, 起保护作用<sup>[44]</sup>. 摄入酸奶、大米、香蕉也能使IBD症状得到改善<sup>[41]</sup>.

在饮食因素与IBD关系的研究中, 免疫球蛋白G介导的食物不耐受(food intolerance, FI)已成为目前国内外研究的热点课题<sup>[45-47]</sup>. 近期研究<sup>[48]</sup>显示, 难治性UC患者食物不耐受发生率达到78.57%. 北美儿童胃肠病、肝病和营养组织达成一致共识, CD儿童患者一定要基于食物金字塔指南及遵循膳食参考摄入量平衡膳食<sup>[49]</sup>. 特殊的饮食营养是导致IBD风险因子之一<sup>[50]</sup>, 因此合理的营养膳食干预能有效缓解IBD症状, 在IBD治疗恢复中起到重要作用.

2.2 IBD患者肠内营养 肠内营养是指通过经口服或导管输送方式提供机体所需营养素的营养支持方法<sup>[51]</sup>. 其目的是维持正常胃肠道运动功能、各种肠道菌群的合理分布及稳定, 提高免疫功能, 最终达到改善肠道功能、病变及机体营养状态的作用. 国内外学者一致认为肠内营养应作为肠道功能存在且没有明显禁忌证时营养支持的首选途径<sup>[52,53]</sup>, 一项来自美国、加拿大、西欧及以色列的167名内科医师研究显示: 分别有4%、62%的北美儿童胃肠科的医师及欧洲医师规律使用肠内营养, 65%的科室将肠内营养的使用作为新诊断为CD患者的首要治疗方式<sup>[54]</sup>.

IBD患者营养状况明显受损, 尤其是CD患

者. 而针对UC患者的营养治疗在国外文献中鲜见报道, 当前研究主要集中在探讨肠内营养与IBD、特别是CD的关系上, 但近几年来国内开始关注UC肠内营养的治疗, 辛丽敏等<sup>[55]</sup>将肠内营养作为对活动期UC患者的辅助治疗方式疗效显著, 特别是个体化营养支持对缓解病情较重UC患者能达到更好的治疗效果<sup>[56]</sup>, 国外学者研究<sup>[6]</sup>发现肠内营养和半肠内营养对儿童和成人患者能有效维持和诱导CD缓解, 20.0%-84.2%的CD急性期患者能通过肠内营养得到缓解, 特别针对激素治疗的成人CD患者肠内营养更具有特别重要的作用<sup>[57]</sup>. 采用肠内营养治疗CD患者在不同时间结果也不相同, 日本学者一项前瞻性研究<sup>[58]</sup>发现, 选用夜间肠内营养治疗CD患者更有利于临床症状缓解及体质量增加. 同时大量研究<sup>[59,60]</sup>认为, 肠内营养不仅能有效地改善CD活动期的病情, 并且在治疗CD儿童患者生长发育过缓上要优于激素治疗, 可以作为激素的替代治疗选择. 肠内营养治疗IBD具有效果明显, 并发症少等优点<sup>[61]</sup>, 因此, 可根据病情需要延长使用, 肠内营养以其不可替代的优势在IBD患者的治疗中起着重要的作用.

2.3 IBD患者肠外营养 肠外营养(parenteral nutrition, PN)治疗是指通过静脉给患者提供足够的热量、电解质、氨基酸及微量元素等营养, 使患者在进食受限的情况下仍能满足营养需要<sup>[51]</sup>. PN主要用于不同原因导致的肠痿或严重肠梗阻、手术吻合口瘘、UC合并便血或严重腹泻、短肠综合征初期、不能耐受肠内营养或严重水电解质紊乱等情况<sup>[62]</sup>. 相关数据统计, 1988-2006年, PN在CD和UC住院患者中使用率分别为4.29/100000和3.80/100000<sup>[63]</sup>. IBD患者PN的使用受多方面因素影响, 美国研究结果显示, 不同地区PN使用率不同, 无医疗保险者PN使用率仅占有医疗保险者的一半, 拉美裔患者较白人患者花更长的时间来接受PN治疗, 且具有更高的导管感染率<sup>[64]</sup>.

PN在疾病的进展期和加重期可明显缓解腹泻、腹痛及呕吐等症状. Dudrick等<sup>[65]</sup>首先提出了PN临床治疗安全有效. 针对活动期CD患者, PN的使用与管理是基于能使肠道得到休息的理论优势之上的, 这可以减少病变肠蠕动及抗原刺激, 促进蛋白质合成, 加快细胞更新和肠黏膜愈合<sup>[66]</sup>. 同时针对严重UC围手术期患者, 术前选用PN使用5 d以上可减少术后并发

### 创新盘点

本文在阅读了大量的外文文献基础上, 将近几年来IBD营养治疗的发展进行了充分的总结, 能使研究者更充分的了解近期的研究现状.



### 应用要点

本文能使研究者更好的了解营养支持治疗在IBD中的研究进展, 了解最前沿的发展, 可以使自己的研究方向更清楚.

症, 且可降低病死率<sup>[67]</sup>.

但是尽管PN能使肠道得到休息, 仍没有被证明其方法优于肠内营养. 国内外学者对此也做了大量研究, Guagnozzi等<sup>[57]</sup>认为除了提供正常的食物, 肠内营养在IBD患者营养不良的管理上可能比PN更有用. 采用PN治疗IBD患者, 可增加静脉血栓的风险, 同时更易出现导管相关感染、胃肠功能减退、代谢紊乱等并发症, 因此, 根据病情在接受PN治疗后, 临床症状有所缓解且能耐受肠内营养的条件下, 应过渡为肠内营养治疗.

**2.4 IBD患者生态营养** 生态营养是由学者Parker 1974年提出的“微生态制剂”发展而来, 直至20世纪90年代才逐渐被人们所认识并运用, 并越来越受到人们的关注. IBD的发病机制人们至今还不完全清楚, 除了基因、免疫、环境因素及肠道微生物群的相互作用, 肠道菌群结构及肠道功能的改变对IBD的发病和进展也有着重要影响. 研究<sup>[68]</sup>发现与未患IBD的对照组人群相比较, IBD患者肠道处于变形菌属细菌增加, 厚壁菌属细菌减少的状态. 最新一项大样本数据显示, 447例3-17岁新诊断为CD的患者与221例无炎症的对照组进行回肠及直肠活组织检查, 结果发现, 患有CD的患者肠杆菌科、巴斯德氏菌科、韦荣氏菌科、奈瑟氏菌科、梭杆菌科均增加, 而双歧杆菌、丹毒丝菌、拟杆菌、梭菌目却减少<sup>[69]</sup>. 可见肠道菌群失调普遍存在于IBD患者中, 肠道菌群的调整在IBD患者中起着非常重要的作用, 基于此, 国内外学者对IBD患者提出了生态营养治疗方式.

1989年, 堪萨斯城的外科医生将不含药物成分的粪便微生物移植给IBD患者, 1 wk后症状得到缓解<sup>[70]</sup>. 益生菌的益处在于<sup>[71]</sup>: (1)生产SCFAs和乳酸, 抑制潜在的致病微生物的生长并对肠道有抗炎作用; (2)增加了水净流量从血液到肠道通过时间, 影响细菌黏附在肠壁; (3)减少可能导致IBD的有毒物质产生. 国外学者van Nood等<sup>[72]</sup>研究将健康捐献者未分离的粪便微生物输入IBD患者中, 反复证实粪便微生物移植对IBD的治疗具有显著作用.

随着生态营养在IBD治疗中的发展, 益生菌也引起了学者们的关注. 研究<sup>[73,74]</sup>发现益生菌能抑制炎症并激活先天免疫来恢复宿主肠道微生物群, 大量报道<sup>[75-77]</sup>显示益生菌在提高IBD患者生活质量上有明显功效, 且对胃肠道

的功能恢复和IBD的诱导缓解及维护有显著效果<sup>[78]</sup>. 王坚强等<sup>[79]</sup>将植物乳杆菌用于小鼠肠道, 连续灌注植物乳杆菌4 wk后, 较对照组在肠道菌群失衡及细菌移位的情况得到了明显改善.

**2.5 IBD患者激素营养** 大量临床研究<sup>[80]</sup>表明激素在诱导活动性CD缓解方面治疗效果显著. 国内外学者大量实验显示转化生长因子、生长激素、胃泌素、肠高血糖素等能促进肠道黏膜的修复及重建, 从而使全身营养状态得到改善. IBD治疗的主要目标是控制肠道炎症反应, 而生长激素有助于提升促炎症细胞因子并激活巨噬细胞, 从而可作为IBD潜在的治疗目标. Coëffier等<sup>[81]</sup>研究发现转化生长因子(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )可通过减少炎症标志物水平有效诱导CD患者疾病的缓解, 以促进黏膜愈合来达到治疗的目的. 实验证明胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)是一种强大特定的胃肠道生长因子, 通过增加GLP-2生物活性循环水平, 促进肠道黏膜上皮细胞修复, 在预防和治疗IBD有显著效果<sup>[82]</sup>, 激素营养在预防治疗IBD的作用已得到大量的实验支持, 并将会在IBD治疗中得到越来越广泛的运用.

## 3 结论

营养支持治疗是IBD管理的重要组成部分, 是IBD治疗成功的基础. 成功的营养支持治疗需要专业的、强大的学科团队, 包含了医师、护士、营养师等相互协作. IBD治疗决策过程中必须设定目标, 包括减轻缓解疾病症状、促进肠黏膜愈合, 改正错误营养方式. 在未来的营养支持治疗研究中, 将会具有更大的挑战, 比如解决患者不喜欢就餐时重复的饮食等问题, 因此探索具有药物性能的食品, 寻找更有效且适合的营养治疗方法, 将手术、药物、营养治疗相结合, 以达到缓解IBD症状, 最终达到改善患者生活质量的目的.

## 4 参考文献

- 1 Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573-621 [PMID: 20192811 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225]
- 2 Ott C, Obermeier F, Thiel S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, Rogler G, Timmer A. The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 917-923

- [PMID: 18794607]
- 3 Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1424-1429 [PMID: 17904915]
  - 4 Sherlock ME, Griffiths AM. Medical therapy for pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 166-173 [PMID: 22350842]
  - 5 Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 423-439 [PMID: 20564651 DOI: 10.1002/ibd.21349]
  - 6 Sarbagili-Shabat C, Sigall-Boneh R, Levine A. Nutritional therapy in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 303-308 [PMID: 25887458 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000178]
  - 7 Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, Wu GD. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015; 148: 1087-1106 [PMID: 25597840 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.007]
  - 8 Skrautvol K, Näden D. Nutrition as long-term care as experienced by persons living with inflammatory bowel disease: a qualitative study. *Holist Nurs Pract* 2015; 29: 22-32 [PMID: 25470477 DOI: 10.1097/HNP.0000000000000064]
  - 9 Prince A, Whelan K, Moosa A, Lomer MC, Reidlinger DP. Nutritional problems in inflammatory bowel disease: the patient perspective. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 443-450 [PMID: 21939918 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.04.016]
  - 10 Rocha R, Santana GO, Almeida N, Lyra AC. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. *Br J Nutr* 2009; 101: 676-679 [PMID: 18631418 DOI: 10.1017/S0007114508032224]
  - 11 Lewis JD, Fisher RL. Nutrition support in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1443-1456 [PMID: 7967919]
  - 12 Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Faerk J, Lange A, Andersen J, Jakobsen M, Kramer I, Czernia-Mazurkiewicz J, Wewer V. Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007-2009. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2541-2550 [PMID: 21381152]
  - 13 Aurangzeb B, Leach ST, Lemberg DA, Day AS. Assessment of nutritional status and serum leptin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 536-541 [PMID: 21407117]
  - 14 Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, LeLeiko N, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Mezzoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Otley A, Pfeifferkorn M, Crandall W, Wyllie R, Hyams J. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr* 2007; 151: 523-527 [PMID: 17961699]
  - 15 Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2570-2578 [PMID: 19496185]
  - 16 Griffiths AM. Inflammatory bowel disease. *Nutrition* 1998; 14: 788-791 [PMID: 9785363]
  - 17 Sousa Guerreiro C, Cravo M, Costa AR, Miranda A, Tavares L, Moura-Santos P, Marques Vidal P, Nobre Leitão C. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2551-2556 [PMID: 17680845]
  - 18 Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, del Rosario F, Kim SC, Integlia MJ, Berman J, Grunow J, Colletti RB, Schoen BT, Patel AS, Baron H, Israel E, Russell G, Ali S, Herfarth HH, Martin C, Kappelman MD. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2162-2168 [PMID: 21910178]
  - 19 Sylvester FA, Leopold S, Lincoln M, Hyams JS, Griffiths AM, Lerer T. A two-year longitudinal study of persistent lean tissue deficits in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 452-455 [PMID: 19249399]
  - 20 Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, Guglielmi FW, Norman K, Buhner S, Ockenga J, Pirlich M, Lochs H. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008; 24: 694-702 [PMID: 18499398]
  - 21 Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 123-130 [PMID: 16432377 DOI: 10.1097/01.MIB.0000196646.64615.db]
  - 22 Kassam Z, Belga S, Roifman I, Hirota S, Jijon H, Kaplan GG, Ghosh S, Beck PL. Inflammatory bowel disease cause-specific mortality: a primer for clinicians. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2483-2492 [PMID: 25185685 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000173]
  - 23 Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, Koutroubakis I, Lindgren S, Morena Fde L, Moum B, Vavricka SR, Schröder O, Herrmann E, Blumenstein I. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 936-945 [PMID: 24572205 DOI: 10.1097/01.MIB.0000442728.74340.f0]
  - 24 Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, Sambuelli AM, D'Haens G, Gasche C. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1182-1192 [PMID: 18371137]
  - 25 员莎, 王巧民. 炎症性肠病的危险因素和卫生假说. *胃肠病学* 2014; 20: 496-499
  - 26 El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 825-829 [PMID: 20725784 DOI: 10.1007/s10620-010-1380-5]

## ■名词解释

发病率: 指一定时期内, 一定人群中, 某病新病例出现的频率。其分子是一定期间内的新发病人, 分母是可能发生该病的人群; 患病率: 指某特定时间内总人口中, 曾患有某病(新旧病例之和)所占的比例。

# 同行评价

本文针对国内外研究现状进行归纳、总结, 反映出了IBD最新营养支持的研究进展, 条理清楚, 论证充分, 总体效果好。

- 27 Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, Kassiff S, Filip-Dhima R, DiFabio D, Quinn N, Lawton RC, Varvaris M, Van Straaten S, Gordon CM. Treatment of vitamin D insufficiency in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing three regimens. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2134-2142 [PMID: 22456619]
- 28 Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, Hawker G, Griffiths AM. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 42-50 [PMID: 17206638 DOI: 10.1002/ibd.20006]
- 29 Wada Y, Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, Kanai T. Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study. *Clin Nutr* 2015 Jan 13. [Epub ahead of print] [PMID: 25618799 DOI: 10.1016/j.clnu.2015.01.003]
- 30 dos Santos GM, Silva LR, Santana GO. [Nutritional impact of inflammatory bowel diseases on children and adolescents]. *Rev Paul Pediatr* 2014; 32: 403-411 [PMID: 25511006]
- 31 Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993; 105: 681-691 [PMID: 8359640]
- 32 Kappelman MD, Bousvaros A. Nutritional concerns in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 867-874 [PMID: 18324705 DOI: 10.1002/mnfr.200700156]
- 33 Mallon DP, Suskind DL. Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 335-339 [PMID: 20702837 DOI: 10.1177/0884533610373773]
- 34 Conklin LS, Oliva-Hemker M. Nutritional considerations in pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 305-317 [PMID: 20528118 DOI: 10.1586/egh.10.23]
- 35 Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, O'Morain C, Moum B, Colombel JF. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 630-649 [PMID: 23335431]
- 36 Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 154-163 [PMID: 15677909 DOI: 10.1097/00054725-200502000-00009]
- 37 Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gamborg M, Munkholm P. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 577-584 [PMID: 22115378]
- 38 Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 137-151 [PMID: 19462428]
- 39 van der Logt EM, Blokzijl T, van der Meer R, Faber KN, Dijkstra G. Westernized high-fat diet accelerates weight loss in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice, which is further aggravated by supplementation of heme. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1159-1165 [PMID: 23246033]
- 40 Cohen AB, Lee D, Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Sandler RS, Lewis JD. Dietary patterns and self-reported associations of diet with symptoms of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1322-1328 [PMID: 22923336 DOI: 10.1007/s10620-012-2373-3]
- 41 Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53: 1479-1484 [PMID: 15361498]
- 42 朱元民, 王勤河, 刘玉兰. 溃疡性结肠炎环境因素致病作用研究. *临床内科杂志* 2002; 19: 350-352
- 43 Abubakar I, Myhill D, Aliyu SH, Hunter PR. Detection of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis from patients with Crohn's disease using nucleic acid-based techniques: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 401-410 [PMID: 17886288]
- 44 Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 185-194 [PMID: 22055893 DOI: 10.1016/j.dld.2011.10.001]
- 45 Wang ZW, Ji F, Teng WJ, Yuan XG, Ye XM. Risk factors and gene polymorphisms of inflammatory bowel disease in population of Zhejiang, China. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 118-122 [PMID: 21218092]
- 46 杨旭, 章金春, 李梅. 食物不耐受与炎症性肠病. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3182-3185
- 47 Frehn L, Jansen A, Bennek E, Mandic AD, Temizel I, Tischendorf S, Verdier J, Tacke F, Streetz K, Trautwein C, Sellge G. Distinct patterns of IgG and IgA against food and microbial antigens in serum and feces of patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One* 2014; 9: e106750 [PMID: 25215528 DOI: 10.1371/journal.pone.0106750]
- 48 薛军, 韩洪秋, 胡芳, 唐万斌. 难治性溃疡性结肠炎患者术前食物不耐受情况及相关因素分析. *黑龙江医学* 2015; 39: 19-21
- 49 Kleinman RE, Baldassano RN, Caplan A, Griffiths AM, Heyman MB, Issenman RM, Lake AM, Motil KJ, Seidman E, Udall JN. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 15-27 [PMID: 15187775]
- 50 Shah ND, Parian AM, Mullin GE, Limketkai BN. Oral Diets and Nutrition Support for Inflammatory Bowel Disease: What Is the Evidence? *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 462-473 [PMID: 26084506 DOI: 10.1177/0884533615591059]
- 51 朱水津, 马天乐. 炎症性肠病的营养治疗. *医学综述* 2012; 18: 3624-3626
- 52 Pham BV, Raju GS, Ahmed I, Brining D, Chung S, Cotton P, Gostout CJ, Hawes RH, Kalloo AN, Kantsevoy SV, Pasricha PJ. Immediate endoscopic closure of colon perforation by using a prototype endoscopic suturing device: feasibility and outcome in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 113-119 [PMID: 16813815]
- 53 Chiu PW, Lau JY, Ng EK, Lam CC, Hui M, To KF,



- Sung JJ, Chung SS. Closure of a gastrotomy after transgastric tubal ligation by using the Eagle Claw VII: a survival experiment in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 554-559 [PMID: 18635172 DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1110]
- 54 Gråfors JM, Casswall TH. Exclusive enteral nutrition in the treatment of children with Crohn's disease in Sweden: a questionnaire survey. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1018-1022 [PMID: 21272070]
- 55 辛丽敏, 李楠, 王雪明, 石玉玲, 李娜, 翟俊山, 沙立娜. 肠内营养对溃疡性结肠炎的临床疗效观察. *胃肠病学和肝病杂志* 2014; 23: 1166-1170
- 56 徐喆, 张谦, 李力. 个体化营养支持在溃疡性结肠炎辅助治疗中的作用. *军医进修学院学报* 2012; 33: 137-139
- 57 Guagnozzi D, González-Castillo S, Oliveira A, Lucendo AJ. Nutritional treatment in inflammatory bowel disease. An update. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 479-488 [PMID: 23130856 DOI: 10.4321/S1130-01082012000900006]
- 58 Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR, Iwata T, Maruyama Y, Umegae S, Matsumoto K. Impacts of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activities and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1493-1501 [PMID: 17879280]
- 59 Fischer A, Schrag HJ, Goos M, von Dobschuetz E, Hopt UT. Nonoperative treatment of four esophageal perforations with hemostatic clips. *Dis Esophagus* 2007; 20: 444-448 [PMID: 17760660]
- 60 Grover Z, Lewindon P. Two-Year Outcomes After Exclusive Enteral Nutrition Induction Are Superior to Corticosteroids in Pediatric Crohn's Disease Treated Early with Thiopurines. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3069-3074 [PMID: 26038093]
- 61 舒宏春. 肠内外营养对炎症性肠病的治疗作用分析. *当代医学* 2015; 21: 49-50
- 62 Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, Powell-Tuck J, Staun M, Nightingale J. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2009; 28: 415-427 [PMID: 19515465]
- 63 Nguyen DL, Parekh N, Bechtold ML, Jamal MM. National Trends and In-Hospital Outcomes of Adult Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Parenteral Nutrition Support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014 Mar 31. [Epub ahead of print] [PMID: 24687967 DOI: 10.1177/0148607114528715]
- 64 Nguyen GC, Munsell M, Brant SR, LaVeist TA. Racial and geographic disparities in the use of parenteral nutrition among inflammatory bowel disease inpatients diagnosed with malnutrition in the United States. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 563-568 [PMID: 19564625]
- 65 Dudrick SJ, Palesty JA. Historical highlights of the development of total parenteral nutrition. *Surg Clin North Am* 2011; 91: 693-717 [PMID: 21621704 DOI: 10.1016/j.suc.2011.02.009]
- 66 Wild GE, Drozdowski L, Tartaglia C, Clandinin MT, Thomson AB. Nutritional modulation of the inflammatory response in inflammatory bowel disease—from the molecular to the integrative to the clinical. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1-7 [PMID: 17206749 DOI: 10.3748/wjg.v13.i1.1]
- 67 朱维铭, 黎介寿, 李宁. 炎症肠道疾病的营养问题. *中国实用外科杂志* 2001; 21: 709-711
- 68 Seekatz AM, Aas J, Gessert CE, Rubin TA, Saman DM, Bakken JS, Young VB. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation. *MBio* 2014; 5: e00893-e00814 [PMID: 24939885]
- 69 Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 382-392 [PMID: 24629344]
- 70 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083]
- 71 Saadatzaadeh A, Atyabi F, Fazeli MR, Dinarvand R, Jamalifar H, Abdolghaffari AH, Mahdavian P, Mahbod M, Baeeri M, Baghaei A, Mohammadirad A, Abdollahi M. Biochemical and pathological evidences on the benefit of a new biodegradable nanoparticles of probiotic extract in murine colitis. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 589-598 [PMID: 21771055 DOI: 10.1111/j.1472-8206.2011.00966.x]
- 72 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]
- 73 Retamal P, Beltrán C, Abalos P, Quera R, Hermoso M. [Possible association between *Mycobacterium avium* subsp *paratuberculosis* infection and Crohn's disease]. *Rev Med Chil* 2011; 139: 794-801 [PMID: 22051762]
- 74 Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, Kamm MA, Sanderson JD, Knight SC, Forbes A, Stagg AJ, Whelan K, Lindsay JO. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut* 2011; 60: 923-929 [PMID: 21262918 DOI: 10.1136/gut.2010.232025]
- 75 Mercer M, Brinich MA, Geller G, Harrison K, Highland J, James K, Marshall P, McCormick JB, Tilburt J, Achkar JP, Farrell RM, Sharp RR. How patients view probiotics: findings from a multicenter study of patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 138-144 [PMID: 21716123 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318225f545]
- 76 Rauch M, Lynch SV. The potential for probiotic manipulation of the gastrointestinal microbiome. *Curr Opin Biotechnol* 2012; 23: 192-201 [PMID: 22137452 DOI: 10.1016/j.copbio.2011.11.004]
- 77 Hedin CR, Mullard M, Sharratt E, Jansen C, Sanderson JD, Shirlaw P, Howe LC, Djemal S, Stagg AJ, Lindsay JO, Whelan K. Probiotic and prebiotic use in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2099-2108 [PMID: 20848469 DOI: 10.1002/



- ibd.21286]
- 78 Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, Fichna J. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1674-1682 [PMID: 25822014 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000364]
- 79 王坚强, 丁在威, 张旻, 陈红旗, 秦环龙, 蒋燕群. 益生菌对炎症性肠病小鼠肠道菌群紊乱及细菌移位的影响. *上海交通大学学报(医学版)* 2010; 30: 186-190
- 80 Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD000542 [PMID: 17253452]
- 81 Coëffier M, Marion-Letellier R, Déchelotte P. Potential for amino acids supplementation during inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 518-524 [PMID: 19572337 DOI: 10.1002/ibd.21017]
- 82 Yazbeck R, Howarth GS, Abbott CA. Growth factor based therapies and intestinal disease: is glucagon-like peptide-2 the new way forward? *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 175-184 [PMID: 19324585 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.02.008]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 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: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

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

# 甲醛对肝脏miRNA122及其下游解离素-金属蛋白酶10和血清应答因子的影响

顾鹏, 刘福国, 孙学国, 陈力, 李玲, 刘希双

顾鹏, 刘福国, 孙学国, 陈力, 刘希双, 青岛大学附属医院  
东区消化内科 山东省青岛市 266000

李玲, 青岛大学组胚教研室 山东省青岛市 266000

顾鹏, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤与肝脏疾病的学习研究。

**作者贡献分布:** 刘希双与顾鹏对此文所作贡献均等; 此课题由刘希双与李玲设计; 研究过程由顾鹏与孙学国操作完成; 研究用试剂及分析工具由刘希双提供; 数据分析由顾鹏、刘福国、孙学国及陈力完成; 论文写作由顾鹏完成。

**通讯作者:** 刘希双, 教授, 主任医师, 266000, 山东省青岛市海尔路59号, 青岛大学附属医院东区消化内科。  
[liuxishuang1@sina.com](mailto:liuxishuang1@sina.com)  
电话: 0532-82913230

收稿日期: 2015-09-22  
修回日期: 2015-10-31  
接受日期: 2015-11-09  
在线出版日期: 2015-12-08

## Effect of formaldehyde on miRNA122 and its downstream molecules a disintegrin and metalloproteinase 10 and serum response factor in the liver of mice

Peng Gu, Fu-Guo Liu, Xue-Guo Sun, Li Chen, Ling Li, Xi-Shuang Liu

Peng Gu, Fu-Guo Liu, Xue-Guo Sun, Li Chen, Xi-Shuang Liu, Department of Gastroenterology, East Region of the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Ling Li, Department of Histology and Embryology, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Xi-Shuang Liu, Professor, Chief

Physician, Department of Gastroenterology, East Region of the Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road, Qingdao 266000, Shandong Province, China. [liuxishuang1@sina.com](mailto:liuxishuang1@sina.com)

Received: 2015-09-22  
Revised: 2015-10-31  
Accepted: 2015-11-09  
Published online: 2015-12-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of formaldehyde on miRNA122 and its downstream molecules a disintegrin and metalloproteinase 10 (ADAM10) and serum response factor (SRF) in the liver of mice.

**METHODS:** Forty female Kunming mice were randomly divided into three formaldehyde groups (low-, medium- and high-concentration groups) and a control group. The three formaldehyde groups were intraperitoneally injected with different concentrations of formaldehyde at 9:00 am daily. The control group was injected with equal volume of normal saline. After 30 d, the expression of miRNA122 in the liver was examined by real-time quantitative PCR (qRT-PCR). Immunohistochemistry was performed to observe the expression of ADAM10 and SRF in the liver.

**RESULTS:** The relative expression levels of miRNA122 in the control group, low-, medium-, and high-concentration groups were  $0.99 \pm 0.005$ ,  $0.94 \pm 0.074$ ,  $0.72 \pm 0.062$ , and  $0.38 \pm 0.091$ , respectively. There were significant differences between different groups ( $F = 22.988$ ,  $P < 0.01$ ). Formaldehyde significantly reduced the expression of miRNA122 in a dose-

## 背景资料

甲醛作为一种常见的化学性污染物, 已被列为人类致癌物。但其对肝脏的致癌作用尚未明确。miRNA122作为重要的肝脏调控因子, 与肝癌的发生关系密切。本文以甲醛对肝脏miRNA122及其下游蛋白的影响为研究方向, 讨论甲醛诱发肝癌的可能性。

## 同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

## ■ 研究前沿

目前普遍认为miRNA122的下调及其下游因子的表达紊乱是导致肝癌的重要原因, miRNA122与肝癌的关系已成为当今研究热点。外周化学物质能否影响miRNA122的表达需要进一步研究。

dependent manner. The expression of ADAM10 and SRF was significantly higher in the three formaldehyde groups than in the control group ( $H = 21.484, P = 0.000; H = 31.566, P = 0.000$ , respectively). The relative expression of miRNA122 showed a negative association with ADAM10, as well as SRF ( $r = -0.975, P = 0.025; r = -0.799, P = 0.02$ , respectively).

**CONCLUSION:** Formaldehyde can significantly reduce the expression of miRNA122 in the liver in a dose-dependent manner. Formaldehyde may induce hepatocellular carcinoma by increasing the expression of ADAM10 and SRF.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Formaldehyde; Liver; miRNA122; A disintegrin and metalloproteinase 10; Serum response factor

Gu P, Liu FG, Sun XG, Chen L, Li L, Liu XS. Effect of formaldehyde on miRNA122 and its downstream molecules a disintegrin and metalloproteinase 10 and serum response factor in the liver of mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5435-5442 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5435.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5435>

## 摘要

**目的:** 探讨甲醛对小鼠肝脏miRNA122及其下游解离素-金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10)和血清应答因子(serum response factor, SRF)的影响。

**方法:** 将40只♀昆明小鼠随机分为3个甲醛染毒组(低浓度组、中浓度组和高浓度组)和1个对照组, 每组10只。染毒组每日上午9:00腹腔注射不同浓度的甲醛溶液, 对照组注射等量的生理盐水。30 d后, 实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)法检测4组小鼠肝脏组织miRNA122的表达情况; 免疫组织化学法检测4组小鼠肝脏组织ADAM10和SRF的表达情况。

**结果:** 对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组小鼠肝脏miRNA122的相对表达量分别是 $0.99 \pm 0.005$ 、 $0.94 \pm 0.074$ 、 $0.72 \pm 0.062$ 和 $0.38 \pm 0.091$ , 各组之间有明显差异( $F = 22.988, P < 0.01$ )。与对照组相比, 甲醛可明显降低肝脏中miRNA122的表达, 且呈浓度依赖关系; 染毒组中ADAM10和SRF的表达均明显高于对照组( $H = 21.484, P = 0.000; H =$

$31.566, P = 0.000$ )。miRNA122相对表达量与ADAM10及SRF阳性表达率均呈负相关( $r = -0.975, P = 0.025; r = -0.799, P = 0.02$ )。

**结论:** 甲醛染毒可以明显降低肝脏中miRNA122的表达, 且呈浓度依赖关系; 并可能通过增加ADAM10、SRF蛋白的异常表达进而诱发肝癌。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 甲醛; 肝脏; miRNA122; 解离素-金属蛋白酶10; 血清应答因子

**核心提示:** 一定浓度的甲醛可以抑制肝脏中miRNA122的表达, 随着甲醛浓度增高, 这一抑制作用越明显; 作为一种重要的抑癌基因, miRNA122的降低可导致下游解离素-金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloproteinase 10)和血清应答因子(serum response factor)蛋白过量表达, 最终可能导致肝癌发生。

顾鹏, 刘福国, 孙学国, 陈力, 李玲, 刘希双. 甲醛对肝脏miRNA122及其下游解离素-金属蛋白酶10和血清应答因子的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5435-5442 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5435.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5435>

## 0 引言

甲醛作为一种高挥发性有机化合物, 被广泛应用于室内装修及工业产品制造, 以海产品为代表的某些食品中也含有不同含量的甲醛, 近年来一些不法商贩甚至直接在食品中添加甲醛以延长食品保质期<sup>[1,2]</sup>。甲醛对人体的伤害主要集中于呼吸道、肝脏、肾脏、神经系统及免疫系统<sup>[3]</sup>。其中, 由于甲醛进入人体后需要经肝脏代谢, 其与肝癌发生的关系受到了广泛的关注<sup>[4]</sup>。miRNA122是一种肝脏高表达的miRNA, 占肝脏中所有miRNA的70%以上<sup>[5]</sup>, 具有肝脏特异性, 在肝癌细胞中呈低表达状态。已有研究<sup>[6]</sup>显示, 肝癌及某些肝脏疾病的发生和发展与miRNA122关系密切。miRNA122的下调可以激活下游基因<sup>[7]</sup>, 促进其下游靶蛋白如解离素-金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10), 血清应答因子(serum response factor, SRF)表达。ADAM10、SRF在肝癌组织中呈高表达状态<sup>[8,9]</sup>, 均可促进肿瘤发生<sup>[10]</sup>, 这一系列改变最终可能导致肝癌

发生. 虽然已有多方面文献分别从病理学层面及生物化学层面观察并解释了甲醛对肝脏损害的机制, 但甲醛对miRNA122及下游基因蛋白的影响尚未见文献报道. 腹腔注射能准确把握甲醛剂量, 客观评判甲醛量与肝损伤的关系. 因此本实验采用腹腔注射的方法染毒, qRT-PCR检测肝脏miRNA122, 免疫组织化学法检测肝脏组织miRNA122下游蛋白ADAM10、SRF, 探讨甲醛对miRNA122表达量的影响, 在miRNA及蛋白水平上解释甲醛对肝脏的致癌作用.

## 1 材料与方法

1.1 材料 ♀昆明小鼠40只, 2周龄, 体质量20-25 g, 购自青岛派特福德白鼠养殖合作社. 试验期间小鼠自由进食进水. TRIzol试剂(青岛云山生物科技有限公司); miRcute miRNA First-strand cDNA Synthesis Kit、miRcute miRNA qRT-PCR Detection Kit(SYBR Green)(TIANGEN公司); miRNA122上游引物、内参U6引物(GeneCopoeia公司); 兔抗鼠ADAM10多克隆抗体、兔抗鼠SRF多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司); PV6001免疫组织化学试剂盒、DAB显色液(北京中杉金桥生物技术有限公司). 主要仪器: 荧光PCR仪(Eppendorf公司); 低温高速离心机(Eppendorf公司); 切片机、电热恒温水浴箱.

### 1.2 方法

1.2.1 分组染毒: 分组试验前观察试验小鼠1 wk, 然后随机将体质量为25 g的♀昆明鼠分为对照组和3个染毒组, 每组10只, 染毒组甲醛染毒浓度分别为低浓度组20 mg/kg、中浓度组40 mg/kg、高浓度组80 mg/kg, 设置9 g/L生理盐水阴性对照组. 在无菌条件下, 临用时配制甲醛溶液. 采用腹腔注射的方式, 试验组注射不同浓度的溶液, 每天上午9:00注射1次, 每次注射0.1 mL/10 g. 对照组腹腔注射等体积的生理盐水. 注射30 d后处死小鼠. 小鼠肝脏取出后取100 mg用于提取总RNA, 剩余组织经40 g/L甲醛固定、常规石蜡包埋、切片.

1.2.2 肝组织总RNA的提取: 取小鼠肝脏组织100 mg置于玻璃研磨器中, 加1 mL TRIzol液于冰上充分研磨, 氯仿抽提, 离心(12000 r/min, 15 min, 4 °C); 吸取上清液加等体积异丙醇, 30 °C温箱孵育5 min, 离心(12000 r/min, 10 min,

4 °C); 弃上清, 加预冷的750 mL/L乙醇(DEPC水配置)1 mL洗涤, 离心(7500 r/min, 5 min, 4 °C); 弃上清, 空气干燥5-10 min, 将RNA溶于DEPC水中至20 μL. 测吸光度值定浓度. 10 g/L琼脂糖电泳验证总RNA质量.

1.2.3 miRNA的逆转录及实时荧光定量PCR: 本实验采用对RNA加poly(A)尾, 再使用Oligo(dt)-universal tag通用逆转录引物进行逆转录反应, 最终生成miRNA对应的cDNA第一链. 此次试验以U6 snRNA为内参, 扩增反应体系则参照miRcute miRNA qRT-PCR Detection Kit(SYBR Green) (TIANGEN公司)说明书进行. 小鼠肝脏组织20 μL反转录体系包括加poly(A)尾RNA 2 μL, 10×RT Primer 2 μL, 10×RT Buffer 2 μL, Super Pure dNTPs 1 μL, RNasin (40 U/μL)1 μL, Quant RTase 0.5 μL, RNase-Free ddH<sub>2</sub>O 11.5 μL. 混匀, 短暂离心后37 °C反应60 min. 合成的cDNA用于qRT-PCR, 20 μL体系包括2×miRcute miRNA Premix(with SYBR)10 μL, Forward Primer 2 μL(自备), Reverse Primer(10 μmol/L)0.4 μL, miRNA第一链cDNA 2 μL, ddH<sub>2</sub>O 5.6 μL. 其中Reverse Primer由miRcute miRNA qRT-PCR Detection Kit试剂盒提供, miRNA122及内参U6上游引物购自GeneCopoeia公司, miRNA122上游引物序列为5'-GGGTGGAGTGTGACAATGG-3', U6上游引物序列为5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAT-3'. 反应条件: 起始模板变性94 °C 2 min, 变性和退火、延伸94 °C 20 s, 60 °C 34 s, 45个循环. 所得结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行结果分析, 将不同样本的 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行比较.  $\Delta Ct = Ct_{mi122} - Ct_{u6}$ ,  $\Delta\Delta Ct = Ct_{实验组} - Ct_{对照组}$ .

1.2.4 免疫组织化学检测: 采用免疫组织化学PV6001两步法. 结果判断: ADAM10以细胞质出现棕黄色颗粒为阳性; SRF以细胞核和/或细胞质出现棕黄色颗粒为阳性. 在400倍显微镜下选择染色最强的5个视野, 每个视野计数100个细胞, 高倍镜下计数阳性细胞比例, 以>20%为阳性表达.

统计学处理 采用SPSS19.0软件程序进行统计学分析, 其定量资料以mean±SD形式表示, 两样本均数用t检验, 多样本均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 采用单因素方差分析法中的LSD法对多组样本均数间的两两比较进行分析, 有序多分类资料采用秩

### ■ 相关报道

Rager等的研究发现甲醛可以使人类细胞中miRNA的表达受到影响. 通过分析这些发生改变miRNA的下游靶基因可以发现, miRNA的改变最终可与癌症发生关联. 即甲醛可能会通过影响miRNA而致癌.



■ 创新盘点

本研究通过观察甲醛对小鼠肝脏miRNA122的影响来探讨甲醛导致肝癌的可能性,并进一步检测了与肝癌相关的两种蛋白:解离素-金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10)和血清应答因子(serum response factor, SRF),在多个层次上探讨甲醛导致肝癌的可能机制。

和检验,相关性分析采用Pearson法,处理结果以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RNA纯度及完整性分析 总RNA经紫外分光光度计测定 $A_{260/280}$ 的比值,选择 $A_{260/280}$ 值于1.8-2.0的RNA样品进行逆转录。用琼脂糖凝胶电泳鉴定RNA质量,琼脂糖凝胶电泳显示28S、18S条带清晰可见(图1),说明总RNA无明显降解,完整性好。

2.2 miRNA122在各组中的表达情况 对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组中的miRNA122相对表达量分别是 $0.99\pm0.005$ 、 $0.94\pm0.074$ 、 $0.72\pm0.062$ 、 $0.38\pm0.091$ ,组间有明显差异( $F=22.988$ ,  $P<0.01$ )。其中, LSD法研究各组间miRNA122表达差异可发现高浓度组与中浓度组、低浓度组、对照组相比, miRNA122均明显下降,有统计学意义( $P=0.001$ ,  $P=0.000$ ,  $P=0.000$ );中浓度组与低浓度组、对照组比较, miRNA122明显下降,有统计学意义( $P=0.013$ ,  $P=0.006$ );低浓度组与对照组比较, miRNA122表达无统计学差异( $P=0.511$ )。与对照组相比,低浓度组miRNA122表达量有轻微下调趋势,统计学分析显示这种下调并无统计学意义,然而随着染毒浓度的增加,中浓度组、高浓度组miRNA122在肝细胞中的表达呈明显阶梯状下降趋势,表达差异有统计学意义。

2.3 小鼠肝脏组织中ADAM10和SRF的表达 如图2所示, ADAM10主要在细胞质表达,阳性染色表现为细胞质中出现棕黄色颗粒;随着染毒浓度的增加,阳性表现逐渐增强,中浓度组、高浓度组与对照组相比阳性表现尤为明显,并且高浓度组肝脏细胞出现排列紊乱,异型性增加的现象。 SRF主要在细胞核与细胞质中表达,以细胞核为主,阳性染色表现为细胞核及胞质中出现棕黄色颗粒;随着染毒浓度的增加,阳性细胞核数量逐渐增多,染色逐渐增强,并且高浓度组肝脏细胞出现排列紊乱,胞膜消失的现象。染毒组中ADAM10和SRF的表达均明显高于对照组, ADAM10和SRF的阳性表达率在对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组间差异均有统计学意义( $H=21.484$ ,  $P=0.000$ ;  $H=31.566$ ,  $P=0.000$ )(表1)。

2.4 miRNA122相对表达量与ADAM10及SRF

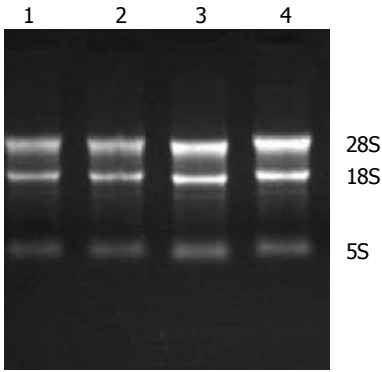


图1 小鼠肝脏总RNA凝胶电泳图。1: 正常肝组织; 2: 低浓度组肝组织; 3: 中浓度组肝组织; 4: 高浓度组肝组织。

表1 不同组中ADAM10和SRF的表达  $n=10$ ,  $n(\%)$

分组	ADAM10阳性率	SRF阳性率
对照组	1(10)	2(20)
低浓度组	3(30)	7(70)
中浓度组	6(60)	9(90)
高浓度组	9(90)	10(100)
H值	21.484	31.566
P值	0.000	0.000

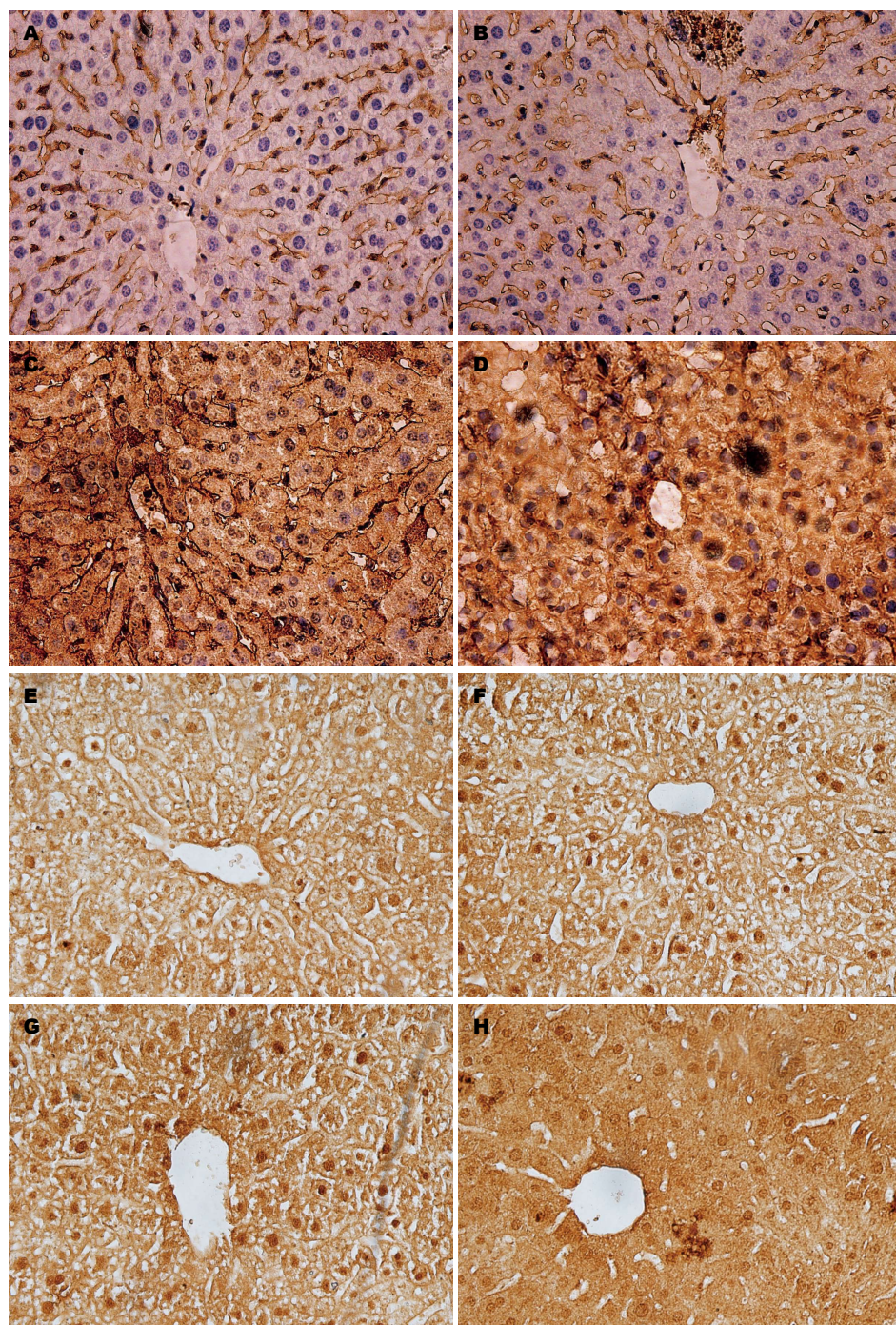
ADAM10: 解离素-金属蛋白酶10; SRF: 血清应答因子。

阳性表达率的相关性 随着染毒浓度的增加, miRNA122相对表达量与ADAM10阳性表达率呈负相关( $r=-0.975$ ,  $P=0.025$ ), 与SRF阳性表达率亦呈负相关( $r=-0.799$ ,  $P=0.02$ )(图3)。

3 讨论

甲醛作为一种常见的化学性室内空气污染物,对人体呼吸系统、消化系统及神经内分泌系统均有损害作用,世界卫生组织已将甲醛列为人类致癌物<sup>[11]</sup>。其中,甲醛对人类呼吸系统的危害是最早被发现和研究的<sup>[12,13]</sup>,在研究甲醛对呼吸系统损伤的各种机制中,人们已将目光重点放在甲醛对呼吸系统miRNA的扰乱作用上,并取得了丰硕的成果<sup>[14]</sup>。例如,有人曾将灵长类动物暴露于不同浓度的甲醛气体中,取实验动物鼻黏膜上皮细胞提取miRNA,通过qRT-PCR检测其表达量。结果发现在中浓度和高浓度染毒组中,分别有3种和13种miRNA表达紊乱。人类肺细胞暴露于 $1\times10^{-6}$ 甲醛气体中4 h后,提取miRNA并收集相关蛋白,发现在气态甲醛的影响下,人类肺细胞中miRNA的表达受到了影响<sup>[15,16]</sup>。基于以上研究,甲醛对呼





#### 应用要点

本研究证实甲醛扰乱了肝脏miRNA122这一关键抑癌因子的表达,同时增加了下游致癌基因的表达,证实了miRNA122的抑癌作用,也进一步验证了甲醛可导致肝细胞肝癌的假说.对避免接触过量甲醛,预防肝癌提供了理论依据.

图2 肝组织中ADAM10及SRF的表达( $\times 400$ ). A-D: 对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组ADAM10表达; E-H: 对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组SRF表达. ADAM10: 解离素-金属蛋白酶10; SRF: 血清应答因子.

吸道miRNA干扰作用的研究成果为其对肝脏miRNA的干扰的研究提供了依据和参考.目前,已有多方面文献从生物化学及病理学角度证明了甲醛对肝脏确实存在损害作用,并有提高肝癌发生率的可能.如有专家用不同浓度甲醛持续灌胃5 d后检测肝细胞超氧化物歧化酶性能及丙二醛量来研究甲醛对肝脏的影响.结果发现高浓度组小鼠肝细胞中超氧化物歧化

酶明显低于对照组;而丙二醛量则明显高于对照组;高浓度组的肝脏系数也高于对照组,说明一定量的甲醛可以破坏小鼠脂质过氧化的平衡状态,明显减弱其抗氧化的能力,引起肝脏代偿性肥大.另一部分专家则采用了腹腔注射的方法来研究甲醛对小鼠肝脏的毒性作用,获得了与上述实验相同的结果.同时,在甲醛染毒组中,还能观察到细胞染色质变性、线粒



# 同行评价

甲醛对健康的影响是需要极为关注的卫生问题, 本文探讨了甲醛对小鼠肝脏miRNA122及其下游蛋白ADAM10和SRF的影响, 发现甲醛可以降低肝细胞中miRNA122的表达, 同时甲醛可以增加ADAM10和SRF蛋白的表达. 该研究有助于理解甲醛对肝脏的损伤机制.

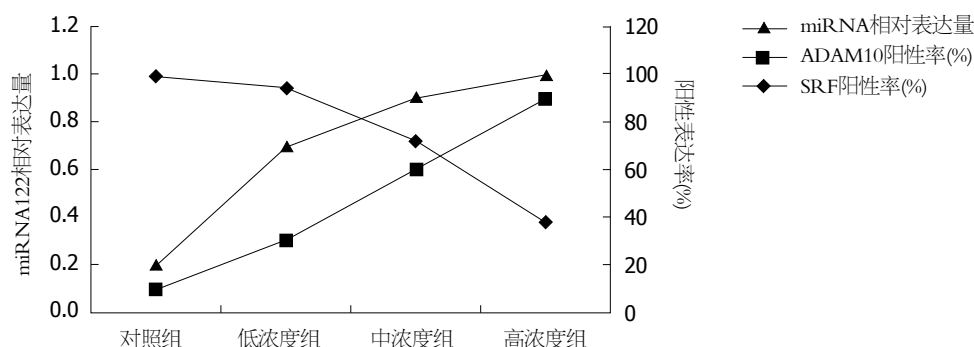


图3 miRNA122相对表达量与ADAM10及SRF阳性表达率的相关性. ADAM10: 解离素-金属蛋白酶10; SRF: 血清应答因子.

体膜损害以及线粒体嵴的消失等毒性损害<sup>[17,18]</sup>. 尽管如此, 甲醛对肝脏中miRNA的影响尚未见到相关文献报道. 本研究着眼于肝脏miRNA水平, 旨在通过研究肝脏miRNA及相关下游蛋白的扰乱, 在新的层次上阐释甲醛对肝脏的损害及可能诱发肝癌的机制.

大量研究表明, miRNA122是一种肝脏特异性的miRNA, 在肝脏中高度表达, 在肝癌细胞中表达量明显下降<sup>[19]</sup>, 在肝细胞生长、应激反应、脂质代谢、病毒感染、细胞增殖、基因表达、肝细胞表型维持以及肝细胞肝癌等多种生物学过程方面起调控作用<sup>[20-23]</sup>, 是肝脏重要的调控因子之一, 与肝癌和多种急慢性肝脏疾病关系密切<sup>[24,25]</sup>. 目前已发现miRNA122致癌机制与ADAM10、SRF、IGF-1R、cyclin D1等多种因子关系密切<sup>[26]</sup>. ADAM10是一种跨膜金属蛋白, 通过调节Notch、上皮细胞型钙黏蛋白、表皮生长因子、表皮生长因子受体2和炎性细胞因子, 参与肿瘤的形成和炎症疾病的发病. 研究<sup>[27]</sup>表明, ADAM10在肝癌组织中高表达, 并在肿瘤的形成过程中起重要作用, 可能是肿瘤和炎症疾病的一个潜在治疗靶点<sup>[28]</sup>. SRF是一个重要的转录因子, 涉及调控细胞增殖、迁移、分化、血管发生和凋亡多种基因的表达, 在肝细胞癌的发生发展中起重要作用<sup>[29]</sup>.

ADAM10与SRF均是miRNA122的靶蛋白, 被miRNA122所抑制, 在肝癌组织中, 由于miRNA122的下调, ADAM10与SRF会有上调的表现, 可以促进肿瘤的生长. 本研究首先采用qRT-PCR技术检测对照组和不同浓度染毒(甲醛)组小鼠肝脏miRNA122的表达量, 结果显示低浓度组与对照组相比, 表达量略有下降, 但并无统计学差异, 说明低浓度组与对照组相比miRNA122表达量并无明显变化. 然

而, 随着染毒浓度增加, 中浓度组与高浓度组miRNA122量与对照组相比出现了明显的下降趋势, 且染毒浓度越高, 下降趋势越明显, 在高浓度给药的情况下, miRNA122的表达量只有对照组的0.38倍. 这说明甲醛确实可以干扰肝脏miRNA122的表达, 使其表达量下降, 并且其下降程度与甲醛浓度有关. 这一点与甲醛对呼吸道miRNA的扰乱情况也是相符合的. miRNA122表达量的下降无疑会造成其抑癌机制的减弱, 导致肿瘤的发生<sup>[30,31]</sup>. 在随后的研究中, 用免疫组织化学的方法测定小鼠肝脏组织中相关蛋白的表达. 发现ADAM10在对照组、低浓度组、中浓度组、高浓度组的胞质中阳性率呈逐渐上升的趋势, 染色程度也逐渐强化, 其中在中浓度组、高浓度组尤为明显. SRF在胞核与胞质中显色, 在由低到高4个组中阳性率也呈上升趋势, 而且, 在高倍镜下观察均可发现高浓度组组织出现了细胞膜消失, 细胞正常结构形态发生改变的现象. ADAM10与SRF蛋白在4个实验组组织中表达率的逐渐升高与miRNA122在4组中表达量的逐步减低能较好的相对应, 说明甲醛扰乱了肝脏miRNA122这一关键抑癌因子的表达, 同时增加了ADAM10、SRF两种miRNA122下游致癌因子的表达, 进一步证实了miRNA122的抑癌作用, 也从miRNA水平上阐释了甲醛导致肝癌发生的可能机制, 在一定程度上证实了甲醛可导致肝细胞肝癌的假说.

## 参考文献

- 1 汤其宁, 郝敬贡, 夏青, 茹建国, 李新凌, 韩建平. 甲醛染毒对大鼠子代脏器及血液细胞的影响. 环境与职业医学 2006; 23: 56-58
- 2 闫丹丹, 白剑英, 梁瑞峰, 王幼萍, 雷佩玉. 甲醛对HepG2细胞脂肪代谢的影响. 癌变·畸变·突变 2013; 25: 416-421



- 3 李玲, 姜虹, 栗学军, 张黎明, 李铁骥, 于光艳, 范洪学. 甲醛对小鼠血清和肝脏丙二醛及超氧化物歧化酶的影响. *吉林大学学报(医学版)* 2004; 30: 733-735
- 4 Ye X, Ji Z, Wei C, McHale CM, Ding S, Thomas R, Yang X, Zhang L. Inhaled formaldehyde induces DNA-protein crosslinks and oxidative stress in bone marrow and other distant organs of exposed mice. *Environ Mol Mutagen* 2013; 54: 705-718 [PMID: 24136419 DOI: 10.1002/em.21821]
- 5 骆明勇, 杨戎, 张亮, 王应雄. MicroRNA 122对肝癌细胞基因表达谱的影响. *中国生物化学与分子生物学报* 2007; 23: 644-651
- 6 Köberle V, Kronenberger B, Pleli T, Trojan J, Imelmann E, Peveling-Oberhag J, Welker MW, Elhendawy M, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Serum microRNA-1 and microRNA-122 are prognostic markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3442-3449 [PMID: 23810247 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.002]
- 7 陈文生. microRNA与原发性肝细胞癌发生机制相关性的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1218-1223
- 8 Yuan S, Lei S, Wu S. ADAM10 is overexpressed in human hepatocellular carcinoma and contributes to the proliferation, invasion and migration of HepG2 cells. *Oncol Rep* 2013; 30: 1715-1722 [PMID: 23912592 DOI: 10.3892/or.2013.2650]
- 9 Kwon CY, Kim KR, Choi HN, Chung MJ, Noh SJ, Kim DG, Kang MJ, Lee DG, Moon WS. The role of serum response factor in hepatocellular carcinoma: implications for disease progression. *Int J Oncol* 2010; 37: 837-844 [PMID: 20811705]
- 10 Nakao K, Miyaaki H, Ichikawa T. Antitumor function of microRNA-122 against hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2014; 49: 589-593 [PMID: 24531873 DOI: 10.1007/s00535-014-0932-4]
- 11 李亚琳. 甲醛对小鼠肝脏毒性作用的研究. *动物医学进展* 2013; 34: 125-129
- 12 Wang W, Yan Y, Li CW, Xia HM, Chao SS, Wang de Y, Wang ZP. Live human nasal epithelial cells (hNECs) on chip for in vitro testing of gaseous formaldehyde toxicity via airway delivery. *Lab Chip* 2014; 14: 677-680 [PMID: 24356185 DOI: 10.1039/c3lc51208h]
- 13 Lino-dos-Santos-Franco A, Gimenes-Júnior JA, Ligeiro-de-Oliveira AP, Breithaupt-Faloppa AC, Acceturi BG, Vitoretti LB, Machado ID, Oliveira-Filho RM, Farsky SH, Moriya HT, Tavares-de-Lima W. Formaldehyde inhalation reduces respiratory mechanics in a rat model with allergic lung inflammation by altering the nitric oxide/cyclooxygenase-derived products relationship. *Food Chem Toxicol* 2013; 59: 731-738 [PMID: 23871789 DOI: 10.1016/j.fct.2013.07.027]
- 14 Rager JE, Moeller BC, Miller SK, Kracko D, Doyle-Eisele M, Swenberg JA, Fry RC. Formaldehyde-associated changes in microRNAs: tissue and temporal specificity in the rat nose, white blood cells, and bone marrow. *Toxicol Sci* 2014; 138: 36-46 [PMID: 24304932 DOI: 10.1093/toxsci/kft267]
- 15 Rager JE, Smeester L, Jaspers I, Sexton KG, Fry RC. Epigenetic changes induced by air toxics: formaldehyde exposure alters miRNA expression profiles in human lung cells. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 494-500 [PMID: 21147603 DOI: 10.1289/ehp.1002614]
- 16 Rager JE, Moeller BC, Doyle-Eisele M, Kracko D, Swenberg JA, Fry RC. Formaldehyde and epigenetic alterations: microRNA changes in the nasal epithelium of nonhuman primates. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 339-344 [PMID: 23322811 DOI: 10.1289/ehp.1205582]
- 17 Liu Y, Xu Q, Ma Y. [Effects of intragastric administration of formaldehyde on superoxide dismutase activities and malondialdehyde contents in liver of mice]. *Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi* 2014; 32: 376-377 [PMID: 25169097]
- 18 Bakar E, Ulucam E, Cerkezayabekir A. Investigation of the protective effects of proanthocyanidin and vitamin E against the toxic effect caused by formaldehyde on the liver tissue. *Environ Toxicol* 2015; 30: 1406-1415 [PMID: 24930571 DOI: 10.1002/tox.22010]
- 19 Jin JC, Zhang X, Jin XL, Qian CS, Jiang H, Ruan Y. MicroRNA-122 regulation of the morphology and cytoarchitecture of hepatoma carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1376-1380 [PMID: 24504483 DOI: 10.3892/mmr.2014.1930]
- 20 El-Garem H, Ammer A, Shehab H, Shaker O, Anwer M, El-Akel W, Omar H. Circulating microRNA, miR-122 and miR-221 signature in Egyptian patients with chronic hepatitis C related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2014; 6: 818-824 [PMID: 25429320 DOI: 10.4254/wjh.v6.i11.818]
- 21 Kishikawa T, Otsuka M, Tan PS, Ohno M, Sun X, Yoshikawa T, Shibata C, Takata A, Kojima K, Takehana K, Ohishi M, Ota S, Noyama T, Kondo Y, Sato M, Soga T, Hoshida Y, Koike K. Decreased miR122 in hepatocellular carcinoma leads to chemoresistance with increased arginine. *Oncotarget* 2015; 6: 8339-8352 [PMID: 25826076 DOI: 10.18632/oncotarget.3234]
- 22 Yoshikawa T, Takata A, Otsuka M, Kishikawa T, Kojima K, Yoshida H, Koike K. Silencing of microRNA-122 enhances interferon- $\alpha$  signaling in the liver through regulating SOCS3 promoter methylation. *Sci Rep* 2012; 2: 637 [PMID: 22957141 DOI: 10.1038/srep00637]
- 23 Hsu SH, Wang B, Kota J, Yu J, Costinean S, Kutay H, Yu L, Bai S, La Perle K, Chivukula RR, Mao H, Wei M, Clark KR, Mendell JR, Caligiuri MA, Jacob ST, Mendell JT, Ghoshal K. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J Clin Invest* 2012; 122: 2871-2883 [PMID: 22820288 DOI: 10.1172/JCI63539]
- 24 Tsai WC, Hsu SD, Hsu CS, Lai TC, Chen SJ, Shen R, Huang Y, Chen HC, Lee CH, Tsai TF, Hsu MT, Wu JC, Huang HD, Shiao MS, Hsiao M, Tsou AP. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2012; 122: 2884-2897 [PMID: 22820290 DOI: 10.1172/JCI63455]
- 25 Shah N, Nelson JE, Kowdley KV. MicroRNAs in Liver Disease: Bench to Bedside. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 231-242 [PMID: 25755505 DOI: 10.1016/j.jceh.2013.09.001]
- 26 Chu R, Mo G, Duan Z, Huang M, Chang J, Li X, Liu P. miRNAs affect the development of

- hepatocellular carcinoma via dysregulation of their biogenesis and expression. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 45 [PMID: 25012758 DOI: 10.1186/s12964-014-0045-y]
- 27 石磊, 邵渊, 王作仁. 肝癌中ADAM10、EGFR和E-cadherin的表达分析及其与临床病理关系的研究. *昆明医学院学报* 2011; 32: 23-29
- 28 孟群, 赵仲生. 解离素-金属蛋白酶10在胃癌组织中的表达及其与浸润转移及预后的关系. *中华内科杂志* 2011; 50: 512-513
- 29 周新木, 徐少杰, 陈丽荣. SRF、E-cadherin和 $\beta$ -catenin在肝细胞癌中的表达及其临床意义. *温州医学院学报* 2013; 43: 526-529
- 30 Wang L, Zhang Z, Wang FS. The efficacy of miRNA122, a novel therapeutic target, for predicting the progression of hepatocellular carcinoma (HCC). *Cell Mol Immunol* 2012; 9: 103-104 [PMID: 21983871 DOI: 10.1038/cmi.2011.43]
- 31 Wang B, Hsu SH, Wang X, Kutay H, Bid HK, Yu J, Ganju RK, Jacob ST, Yuneva M, Ghoshal K. Reciprocal regulation of microRNA-122 and c-Myc in hepatocellular cancer: role of E2F1 and transcription factor dimerization partner 2. *Hepatology* 2014; 59: 555-566 [PMID: 24038073 DOI: 10.1002/hep.26712]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•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.

## 消化不良患者口腔和胃黏膜白色念珠菌多位点序列分型状况

齐贺, 宫雁冰, 黄竹青, 刘颖, 郑剑玲, 张秀英, 车颖, 赵同香, 张蓉

齐贺, 黄竹青, 刘颖, 郑剑玲, 辽宁省基础医学研究所免疫研究室 辽宁省沈阳市 110101

宫雁冰, 车颖, 赵同香, 北京大学首钢医院科研处 北京市 100144

张秀英, 北京大学首钢医院病案室 北京市 100144

张蓉, 北京大学首钢医院口腔科 北京市 100144

齐贺, 讲师, 主要从事免疫微生物学研究。

辽宁省教育厅科学技术研究基金资助项目, No. L2012499  
辽宁省科技厅自然科学基金资助项目, No. 201202102

**作者贡献分布:** 齐贺与宫雁冰对此文所作贡献均等; 此课题由郑剑玲设计; 研究过程由齐贺、宫雁冰、车颖及张蓉操作完成; 样本采集研究所用试剂及分析工具由黄竹青与刘颖提供; 数据分析由张秀英与赵同香完成; 本论文写作由齐贺与宫雁冰完成。

**通讯作者:** 郑剑玲, 教授, 110101, 辽宁省沈阳市苏家屯区乔松路2号, 辽宁省基础医学研究所免疫研究室。  
[shenyangzheng@hotmail.com](mailto:shenyangzheng@hotmail.com)  
电话: 010-57830167

收稿日期: 2015-08-21  
修回日期: 2015-10-30  
接受日期: 2015-11-09  
在线出版日期: 2015-12-08

### Multilocus sequence typing of *Candida albicans* isolates from oral and gastric mucosa of dyspeptic patients

He Qi, Yan-Bing Gong, Zhu-Qing Huang, Ying Liu, Jian-Ling Zheng, Xiu-Ying Zhang, Ying Che, Tong-Xiang Zhao, Rong Zhang

He Qi, Zhu-Qing Huang, Ying Liu, Jian-Ling Zheng, Department of Immunology, Medical Science Institute of Liaoning, Shenyang 110101, Liaoning Province, China

Yan-Bing Gong, Ying Che, Tong-Xiang Zhao, Research Department, Shougang Hospital of Peking University, Beijing 100144, China

Xiu-Ying Zhang, Medical Record Department, Shougang Hospital of Peking University, Beijing 100144, China

Rong Zhang, Department of Oral Medicine, Shougang Hospital of Peking University, Beijing 100144, China

Supported by: Science and Technology Research Project of Liaoning Provincial Education Department, No. L2012499; Nature Science Foundation of Liaoning Provincial Science and Technology Department, No. 201202102

Correspondence to: Jian-Ling Zheng, Professor, Department of Immunology, Medical Science Institute of Liaoning, 2 Qiaosong Road, Sujiatun District, Shenyang 110101, Liaoning Province, China. [shenyangzheng@hotmail.com](mailto:shenyangzheng@hotmail.com)

Received: 2015-08-21  
Revised: 2015-10-30  
Accepted: 2015-11-09  
Published online: 2015-12-08

### Abstract

**AIM:** To detect the genetic profiles of *Candida albicans* (*C. albicans*) strains in the digestive tract of dyspeptic patients by multilocus sequence typing (MLST), and to explore whether lesion of the gastric mucosa is closely related to the genotype of *C. albicans*.

**METHODS:** A total of 111 oral swab samples and 102 gastric mucosa samples were collected from patients with gastritis or gastric ulcer. In addition, 162 oral swab samples collected from healthy volunteers were used as a control group. *Candida species* isolates from separate samples were identified by amplifying the ITS1-

### 背景资料

念珠菌被认为是人类的常见菌群, 但越来越多的报道发现念珠菌与慢性胃炎和胃溃疡有密切的关系。因白色念珠菌具有高度的遗传多样性, 所以必须深入了解其基因型及变异和进化方向, 以便更精确了解其流行病学意义。

### 同行评议者

牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所; 彭宗根, 研究员, 博士生导师, 中国医学科学院医药生物技术研究所病毒室



## ■ 研究前沿

现今对病原菌进化分支研究多采用多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)方法, 用于研究细菌的流行病学、致病性和进化, 为传染病的临床诊断和流行病学监测提供依据, 对临床和公共卫生有重要意义。

5.8S-ITS2 region sequence. *C. albicans* isolates were characterized and analyzed by multilocus sequence typing, and submitted to the *C. albicans* MLST database. The phylogenetic tree was constructed by the method of unweighted-pair group method using average linkages (UPGMA) to analyze the relationship between the evolutionary clades and gastric mucosal inflammation lesion.

**RESULTS:** In the oral mucosa swab samples of the control group and patient group, the positive rates of *Candida spp.* were 29.6% vs 36.0%, and the constitute ratios of *C. albicans* were 64.6% vs 95%, respectively. In the gastric samples of the patient group, the positive rate of *Candida spp.* was 41.4%, and the constituent ratio of *C. albicans* was 97.8%. Both the positive rate and constituent ratio of *C. albicans* in the patient group were significantly higher than those in the control group ( $\chi^2 = 4.071, P < 0.01$ ;  $\chi^2 = 7.650, P = 0.006$ ). In *C. albicans* MLST detection, the positive rate of genotype ST1593 was significantly higher in the patient group than in the control group (60% vs 14.8%;  $\chi^2 = 12.815, P < 0.001$ ). The different evolutionary clades of *C. albicans* strains were closely related to the inflammatory lesion of the gastric mucosa (Kendall's tau-b  $r = 0.591, P < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** *C. albicans* could be detected in the gastric mucosa of patients with dyspepsia, and its special genotype is closely related to the inflammatory lesion of the gastric mucosa.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Dyspepsia; Gastritis; Gastric ulcer; *Candida albicans*; Multilocus sequence typing

Qi H, Gong YB, Huang ZQ, Liu Y, Zheng JL, Zhang XY, Che Y, Zhao TX, Zhang R. Multilocus sequence typing of *Candida albicans* isolates from oral and gastric mucosa of dyspeptic patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5443-5451 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5443.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5443>

## 摘要

**目的:** 本研究通过检测消化不良患者胃黏膜白色念珠菌多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)状况, 探寻是否有胃黏膜炎症损伤密切相关的白色念珠菌基因型, 为研究胃黏膜炎症损伤的提供微生物学基础。

**方法:** 用胃镜钳取胃炎、胃溃疡患者的病变区胃黏膜标本102例, 并采集口腔黏膜拭子样本111例, 为患者组。采集健康志愿者口腔黏膜拭子样本162例, 为正常对照组。样本用念珠菌显示培养基进行分离培养, 初步菌种鉴定。分离培养的念珠菌菌株样本提取DNA, ITS1-5.8S-ITS2序列检测, 进一步菌种鉴定。将白色念珠菌菌株样本进行MLST检测, 并向MLST数据库申报ST序列号, 用UPGMA法构建进化树, 分析进化分支方向与胃黏膜炎症损伤的关系。

**结果:** 对照组和患者组的口腔黏膜拭子样本, 念珠菌阳性率分别为29.6%和36.0%, 白色念珠菌构成比分别为64.6%和95.0%。患者组的胃黏膜样本中, 念珠菌阳性率为41.4%, 白色念珠菌构成比为97.8%。患者组的念珠菌阳性率及白色念珠菌构成比均高于正常对照组( $\chi^2 = 4.071, P < 0.01$ ;  $\chi^2 = 7.650, P = 0.006$ )。白色念珠菌MLST检测, ST1593基因型在患者组中检出率高于对照组(60.0% vs 14.8%;  $\chi^2 = 12.815, P < 0.001$ )。菌株所在的不同进化分支与胃黏膜炎症损伤关系密切(Kendall's tau-b  $r = 0.591, P < 0.001$ )。

**结论:** 在消化不良患者中, 可以检出与胃黏膜炎症损伤密切相关的白色念珠菌基因型。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 消化不良; 胃炎; 胃溃疡; 白色念珠菌; 多位点序列分型

**核心提示:** 本研究通过检测胃炎、胃溃疡患者胃黏膜和口腔黏膜的白色念珠菌多位点序列分型(multilocus sequence typing)状况, 发现ST1593基因型是胃黏膜炎症损伤密切相关的白色念珠菌基因型, 这为研究胃黏膜炎症损伤的研究提供微生物学基础。

齐贺, 宫雁冰, 黄竹青, 刘颖, 郑剑玲, 张秀英, 车颖, 赵同香, 张蓉. 消化不良患者口腔和胃黏膜白色念珠菌多位点序列分型状况. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5443-5451 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5443.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5443>

## 0 引言

念珠菌被认为是人类的常见菌群, 但越来越多的报道发现念珠菌与慢性胃炎和胃溃疡有密切的关系<sup>[1-3]</sup>。在胃溃疡活动期, 白色念珠菌的检出率达30%-50%, 并使溃疡症状加重,

并延长愈合时间<sup>[4-9]</sup>. 常有报道单一的抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗不能愈合的胃溃疡, 需经抗真菌治疗后, 溃疡才能愈合<sup>[10-12]</sup>. 甚至, 有真菌炎症性肉芽肿被误诊为胃癌的报道<sup>[13-15]</sup>. 由此, 本研究采集分析了消化不良患者口腔和胃黏膜的白色念珠菌多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)状况, 探索是否有与胃黏膜炎症损伤密切相关的基因型, 及其在病理损伤过程中的变异和进化方向, 以便了解其流行病学和致病性, 为消化不良的诊断、治疗和预防研究, 提供微生物学基础.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 在2008-05-01/10-29在辽宁中医药大学的学生中采集健康志愿者的口腔黏膜拭子样本, 作为正常对照组. 得到162例口腔黏膜拭子样本, 包括92例女性, 70例男性, 年龄范围4-81岁(平均年龄39.55岁±19.16岁). 在2008-07-10/09-12在辽宁中医药大学附属第一医院消化科, 采集消化不良患者及其家属的样本. 得到111例消化不良患者的口腔黏膜拭子样本( $n = 111$ )和胃黏膜样本( $n = 102$ ), 其中39例女性, 72例男性, 年龄范围18-80岁(平均年龄47.59岁±14.94岁). 包括77例慢性胃炎, 29例消化性溃疡, 5例胃癌患者. 用胃镜采集胃黏膜样本用于病理检查、*H. pylori*和真菌检查. 检查前进行过化疗、糖皮质激素、抗生素治疗的患者被排除. 液体沙氏培养基、念珠菌显色培养基, 北京奥博星生物技术有限责任公司; DNA提取试剂盒, 北京艾比根生物技术有限公司; PCR Super Mix试剂盒, 北京全式金生物技术有限公司; 测序, 北京擎科新业生物技术有限公司.

## 1.2 方法

**1.2.1 念珠菌分离培养:** 口腔拭子样本接种于液体沙氏培养基中, 37 °C 150 r/min振荡培养24 h, 菌液浑浊者为真菌培养阳性. 将菌液接种于念珠菌显色培养基中, 30 °C培养48 h, 根据菌落颜色进行菌种初步鉴定, 绿色菌落为白色念珠菌<sup>[16]</sup>. 每个平皿挑取2个菌落, 增菌保存.

**1.2.2 菌种鉴别:** 每个菌株用3 mL液体沙氏培养基, 37 °C 150 r/min振荡培养24 h增菌, 根据厂家说明书提取DNA. 进行ITS1-5.8S-ITS2序列PCR扩增<sup>[17]</sup>, 用PCR SuperMix试剂盒进行扩增,

引物序列(ITS1: TCCGTAGGTGAACCTGCGG; ITS4: TCCTCCGCTTATTGATATGC). PCR产物进行测序. ITS1-5.8S-ITS2序列检测结果提交到GenBank网站, 注册序列号, 做菌种鉴定.

**1.2.3 MLST检测及进化树构建:** 鉴定为白色念珠菌的菌株DNA, 进行MLST检测, 方法参照文献<sup>[18]</sup>. DNA序列检测结果提交到MLST database 网站(<http://pubmlst.org/calbicans/>), 注册基因型(sequence type, ST)序列号<sup>[19]</sup>. 用MLSTest软件(<http://www.ipe.unsa.edu.ar/software>)构建unweighted-pair group method using average linkages(UPGMA)进化树<sup>[20]</sup>, 分析白色念珠菌菌株的进化分支关系.

**统计学处理** 用SPSS11.5软件进行 $\chi^2$ 检验和双因素相关分析,  $P < 0.05$ 为有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 正常对照组口腔黏膜拭子样本的念珠菌阳性率情况** 正常对照组中的口腔黏膜拭子样本中, 29.6%(48/162)为念珠菌阳性. 在念珠菌阳性者中, 白色念珠菌构成比为64.6%(31/48), 近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*)为20.8%(10/48), 热带念珠菌(*Candida tropicalis*)为10.4%(5/48), 季也蒙毕赤念珠菌(*Meyerozyma guilliermondii*)为6.3%(3/48), 其他念珠菌菌种为6.3%(包括*C. metapsilosis*, *Pichia kudriavzevii*, *C. ethanolica*).

**2.2 消化不良患者组的念珠菌阳性率情况** 消化不良患者的口腔黏膜拭子样本中, 36.0%(40/111)为念珠菌阳性. 在念珠菌阳性者中, 白色念珠菌的构成比为95%(38/40), 近平滑念珠菌为5%(2/40). 正常对照组与患者组口腔黏膜样本中, 念珠菌阳性率和白色念珠菌阳性率情况如表1.

消化不良患者的胃黏膜样本中, 41.4%(46/111)为念珠菌阳性. 在念珠菌阳性者中, 白色念珠菌构成比为97.8%(45/46), 光滑念珠菌(*Candida glabrata*)为2.2%(1/46). 消化不良患者的念珠菌阳性率, 高于正常对照组( $\chi^2 = 4.071$ ,  $P < 0.01$ ). 消化不良患者口腔拭子样本的白色念珠菌阳性率及构成比, 均高于正常对照组( $\chi^2 = 11.206$ ,  $P < 0.01$ ;  $\chi^2 = 7.650$ ,  $P = 0.006$ ).

**2.3 白色念珠菌的MLST检测分析** 27例消化不良患者的胃黏膜样本, 65例口腔黏膜拭子样本(38例消化不良患者, 27份健康志愿者)分离

## ■ 相关报道

在胃溃疡活动期, 白色念珠菌的检出率达30%-50%, 并使溃疡症状加重, 并延长愈合时间. 常有报道单一的抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗不能愈合的胃溃疡, 需经抗真菌治疗后, 溃疡才能愈合. 甚至, 有真菌炎症性肉芽肿被误诊为胃癌的报道.

创新点

已有大量研究报道白色念珠菌与胃炎、胃溃疡密切相关,但不能解释白色念珠菌作为正常菌群成员,广泛存在于消化系中。本研究发现ST1593基因型是胃黏膜炎症损伤密切相关的白色念珠菌基因型,这明确了致病性白色念珠菌与正常菌群白色念珠菌的区别。

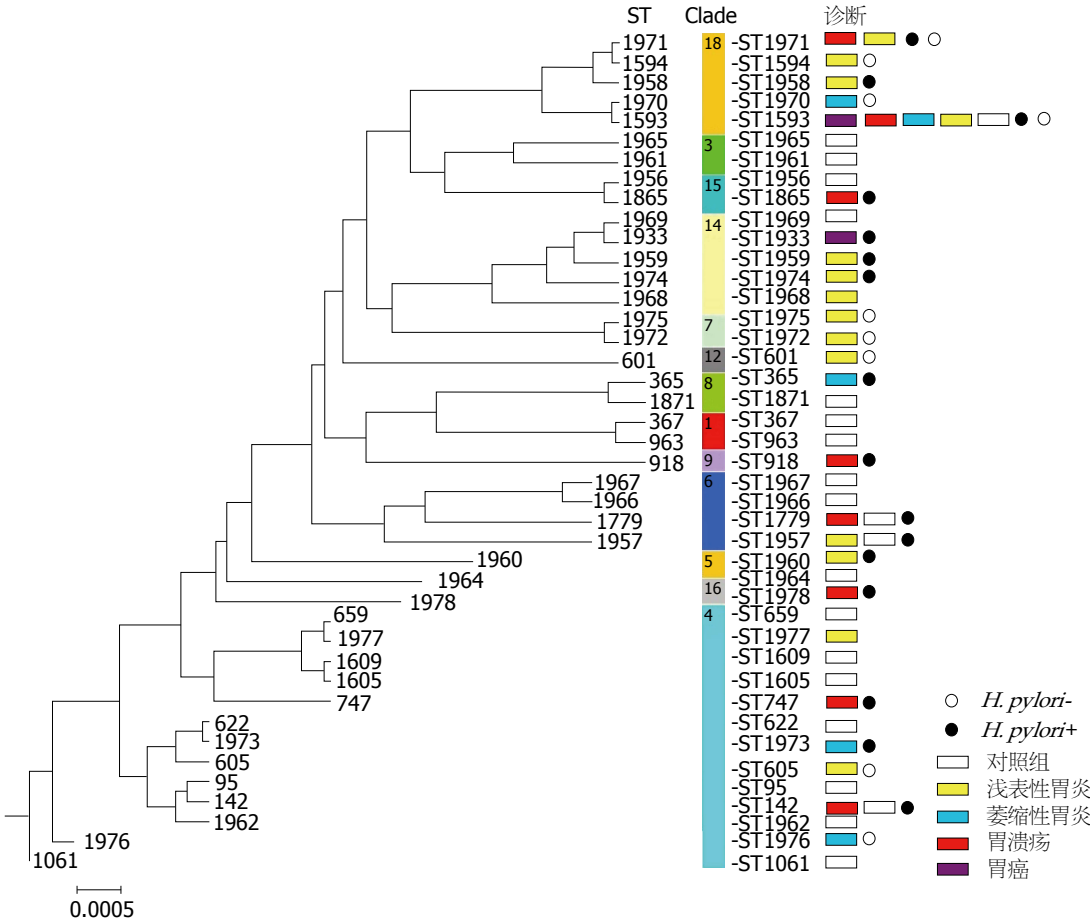


图 1 消化不良组和正常对照组检出的白色念珠菌ST基因型, 构建UPGMA进化树. 图中显示胃黏膜病理损伤密切程度与菌株的进化分支有密切关系. Clade 14和Clade 18的菌株多有胃黏膜病理损伤. Clade 1和Clade 3的菌株未见胃黏膜病理损伤和幽门螺杆菌阳性. *H. pylori*-: 幽门螺杆菌阴性; *H. pylori*+: 幽门螺杆菌阳性.

表 1 念珠菌在消化不良患者组和正常对照组口腔黏膜拭子样本的阳性率

分组	<i>n</i>	念珠菌阳性率 <i>n</i> (%)	白色念珠菌阳性率 <i>n</i> (%)	白色念珠菌构成比 (%)
患者组	111	40(36.0)	38(34.2)	95.0
正常对照组	162	48(29.6)	31(19.1)	64.6
总计	273	88(32.2)	69(25.3)	78.4

培养出白色念珠菌菌株, 进行MLST检测. 各ST基因型在正常对照组和消化不良患者组检出数量情况(表2). 检出44个ST基因型, 其中有8个ST基因型在多个样本中检出(ST142、ST367、ST601、ST656、ST1593、ST1594、ST1779、ST1971).

建立UPGMA进化树, 分析白色念珠菌的ST进化分支(Clade)情况(图1). 在UPGMA进化树中, ST基因型被分为18个大进化分支<sup>[21]</sup>. 本研究中, 最常见的白色念珠菌进化分支是Clade 18, 可在35个人中检出(46.1%), 其次是

Clade 4(25%). 正常对照组的大部分菌株位于Clade 4(48.1%), 消化不良患者组的大部分菌株位于Clade 18(66.7%). 在消化不良患者组中未检出Clade 1和Clade 3的菌株; 在正常对照组中未检出Clade 7、Clade 8、Clade 9、Clade 12、Clade 14、Clade 16分支的菌株. 菌株所在的不同进化分支Clade与胃黏膜炎症损伤关系密切(Kendall's tau-*b* *r* = 0.591, *P* < 0.001).

在进化分支Clade 18中的基因型ST1593, 是消化不良患者组的最主要基因型, 在26例患者中检出(57.8%, 26/45); 而在正常对照组中,



表 2 白色念珠菌各ST基因型在正常对照组、患者组检出数量情况

Clade	ST	检出数量			总计
		正常对照组口腔黏膜	患者组口腔黏膜	患者组胃黏膜	
1	367	2	0	0	2
1	766	1	0	0	1
1	1963	1	0	0	1
3	1961	1	0	0	1
3	1965	1	0	0	1
4	95	1	0	0	1
4	142	6	1	0	7
4	144	1	0	0	1
4	605	0	1	0	1
4	622	1	0	0	1
4	656	3	0	0	3
4	659	1	0	0	1
4	1061	1	0	0	1
4	1605	1	0	0	1
4	1609	1	0	0	1
4	1962	1	0	0	1
4	1973	0	1	0	1
4	1976	0	1	0	1
4	1977	0	1	0	1
5	1960	0	1	0	1
5	1964	1	0	0	1
6	1779	1	0	2	3
6	1957	0	1	0	1
6	1966	1	0	0	1
6	1967	1	0	0	1
7	1972	0	1	0	1
7	1975	0	1	0	1
8	365	0	1	0	1
9	918	0	1	0	1
12	601	0	1	1	2
14	677	0	1	0	1
14	747	0	1	0	1
14	1933	0	1	0	1
14	1959	0	1	0	1
14	1968	0	1	0	1
14	1974	0	1	0	1
15	1865	0	1	0	1
15	1956	1	0	0	1
16	1978	0	1	0	1
18	1593	4	17	21	42
18	1594	0	0	2	2
18	1958	0	1	0	1
18	1970	0	1	0	1
18	1971	0	2	3	5
总计		32	41	29	102

## 应用要点

本研究发现的ST1593基因型是胃黏膜炎症损伤密切相关的白色念珠菌基因型, 可以作为胃炎、胃溃疡预防诊断的指征, 也可用于相关特异性药物研发。

ST1593只在4个样本中检出(14.8%, 4/27), 两组间差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.815$ ,  $P < 0.001$ ). Clade 18的其他ST基因型(ST1594、ST1958、

ST1970、ST1971) 均来自消化不良患者组. 位于Clade 4的ST142基因型, 是第2检出率最高的基因型, 也是正常对照组中的最常见基因型,

### 同行评价

本文研究结果对基础和临床深入研究具有重要的参考意义。研究方法先进, 讨论条理分明, 实验设计合理, 研究结论可信, 研究具有一定的科学价值。

可见于6名健康志愿者, 1例消化不良患者。

### 3 讨论

本研究目的是检测消化不良患者的口腔和胃黏膜中, 白色念珠菌的阳性率和基因型状况。经过对111例消化不良患者和162名健康志愿者的检查发现, 消化不良患者携带的念珠菌菌种非常单一, 白色念珠菌是主要菌种, 在念珠菌阳性者中占97.8%; 而健康志愿者的菌种则更加多样性, 白色念珠菌在念珠菌阳性者中仅占56.3%。在正常对照组与消化不良患者组间, 这种念珠菌菌种分布的差异, 可能与宿主不同的内环境相关。白色念珠菌为胃黏膜的主要菌种, 可能受胃内较低的pH值影响, 因白色念珠菌可以在pH = 2的环境下生长良好, 而其他菌种不能<sup>[22,23]</sup>。但在pH值接近中性的口腔黏膜中, 消化不良患者组中白色念珠菌仍占绝对优势地位, 这值得我们进一步研究, 消化不良患者的黏膜上, 是否存在白色念珠菌更易黏附的黏附分子。

对白色念珠菌菌株进行MLST检测, 发现二组间白色念珠菌ST基因型分布, 也有较大差异。消化不良患者组的念珠菌阳性者中, 基因型ST1593占57.8%, 来自Clade 18的菌株为优势菌株(66.7%); 正常对照组中, 来自Clade 18的菌株仅占14.8%, 而来自Clade 4的菌株是优势菌株(48.1%)。在本研究相关操作中未能检出ST1593, 排除该基因型来自院内感染的可能。本研究显示宿主不同的内环境影响念珠菌菌种多样性的分布, 及白色念珠菌基因型多态性的分布。

Sampaio等<sup>[24]</sup>的研究认为白色念珠菌会根据宿主内环境的变化而发生基因变异, 以适应宿主的环境。白色念珠菌的黏附素能否黏附于宿主的上皮细胞黏附分子上<sup>[25]</sup>, 以及是否能被宿主的免疫系统相容<sup>[26]</sup>, 是决定白色念珠菌是否能定植的关键因素。亦有研究认为白色念珠菌有可能作为自身免疫或炎症反应的诱发因子, 参与胃炎、胃溃疡的炎症过程<sup>[27]</sup>。同时, 白色念珠菌与胃黏膜菌群有复杂的共生关系, 甚至在白色念珠菌中可以检出*H. pylori*的毒性因子(如空泡毒素VacA、尿素酶UreA)<sup>[28-31]</sup>。由图1可见, 患者组多见的Clade 18和Clade 14分支的菌株, 多伴生*H. pylori*; 正常组多见的Clade 1、Clade 3、Clade 4分支的菌株, 较少伴生

*H. pylori*。由此推测, Clade 18分支的ST1593基因型菌株可能是最适合于黏附在消化不良患者的黏膜上皮细胞上, 能被消化不良患者的免疫系统相容, 甚至与*H. pylori*协同参与胃黏膜的炎症损伤过程。由此, 白色念珠菌基因型ST1593可以成为消化不良易感者的信号指征。

Wrobel等<sup>[32]</sup>认为的传播主要是人间传播, 由环境到人的传播极少见。随着经济全球化, 人类旅行的日益方便和频繁, 白色念珠菌分化分支的地域差异会逐渐缩小<sup>[33]</sup>, 白色念珠菌分布的地域、种族和民族差异还是要被考虑的<sup>[34-37]</sup>。在白色念珠菌MLST数据库中显示, 第2、6、10分支在大中国区未见报道。本研究中, 健康志愿者的71.9%菌株来自Clade 1、Clade 3、Clade 4分支, 这几个分支分布缺乏明显的种族和地域差异。而消化不良患者组的78.6%菌株来自Clade 14和Clade 18, 这2个分支主要被报道分布在东亚地区(中国、日本、韩国)。似乎种族和地域的差异, 不影响白色念珠菌基因型在健康志愿者中的分布; 而在消化不良患者中, 却成为重要的影响因素。目前尚未见其他地区消化不良患者的白色念珠菌MLST基因型的报道, ST1593基因型是仅分布于亚裔的消化不良患者中, 还是在其他地区和种族的患者也有分布, 尚需更多的研究报道。

目前针对某种疾病与某些进化分支Clade关系的报道较少, 尚不能明确疾病、种族、地域对Clade分布的影响<sup>[38]</sup>。Bougnoux等<sup>[39]</sup>在比利时采集分析溃疡性结肠炎(Crohn's disease)患者及家属粪便的白色念珠菌, 发现Clade 4为主要分支, 并存在家庭传播。同样, 他们的研究也缺乏该病种在其他地区的研究报道, 难以明确疾病、种族、地域对基因型的影响。McManus等<sup>[40]</sup>采集分析爱尔兰自体免疫病自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-外胚层营养不良(autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, APECED)患者口腔黏膜的白色念珠菌, 发现Clade 1是主要分支(35.7%), 其次是Clade 4(21.4%)和Clade 15(14.3%), 因其缺乏正常对照组, 难以判断影响因素。Da Matta等<sup>[41]</sup>在巴西采集分析血液感染的白色念珠菌, 发现Clade 1为主要分支, 但其没有区分病种, 只是判断地域可能是其主要影响因素。同在巴西, McManus等<sup>[42]</sup>采集分析口腔白色念珠菌对牙周炎的影响, 发现牙周炎

患者中Clade 1是主要分支(67.7%), 而健康对照组中Clade 2是主要分支(31.3%), 其次是Clade 1和4(25%). Jacobsen等<sup>[43]</sup>在英国采集分析普通志愿者的口腔白色念珠菌, 发现Clade 1为主要分支, 其次是Clade 2. 由此看来, Clade 1的分布似乎更多与高加索人种相关, 而Clade 1中是否存在与某种疾病相关的基因型, 目前缺乏报道.

Shin等<sup>[44]</sup>在韩国采集分析血液感染的白色念珠菌, 发现Clade 18为主要分支(18.6%), 其次是Clade 4(15.4%)、Clade 1(14.7%)、Clade 12(11.5%). 他们没有区分病种, 因其地理位置及种族都与本研究相似, 且都是Clade 18为主要分支, 可能疾病、种族、地域对本研究中的Clade 18都有重要影响. Wu等<sup>[45]</sup>在上海采集分析痰和尿液的白色念珠菌, 发现 Clade 6(37.5%)为主要分支, 其次是Clade 17(15.0%)和Clade 1(15.0%). 他们也没有区分病种, 但Clade分布与Shin等<sup>[44]</sup>的报道差异较大, 可能是地域影响. 与本研究相似的是, 他们也发现Clade 18目前只在东亚地区有报道, 只是在他们的研究中检出率很低(5.0%). Ge等<sup>[46]</sup>采集分析中国多个城市的阴道和龟头黏膜的白色念珠菌, 发现Clade 1在阴道炎(71.6%)和龟头炎(92.3%)患者中为主要分支, 而在健康自愿者中较少检出(40.6%的阴道黏膜, 7.8%口腔). 在健康自愿者口腔中Clade 1检出率较低, 这与我们的研究结果是一致的. 而且, Wu等<sup>[45]</sup>与Ge等<sup>[46]</sup>的报道说明Clade 18并非在东亚地区人群口腔中, 检出率普遍高, Clade 18的分布是有疾病特异性的. 只是缺乏其他地区对消化不良患者白色念珠菌的研究报道, 目前不清楚在其他地区胃黏膜炎症是否也与Clade 18相关.

总之, 本研究发现消化不良患者与正常对照组间, 念珠菌菌种多样性和白色念珠菌基因型多态性分布, 都有较大的差异. 白色念珠菌Clade 18分支的ST1593基因型与消化不良有密切关系, 可以作为消化不良易感者的候选指征, 做进一步研究.

**志谢:** 感谢沈阳市口腔医院口腔内科赵英姿与梁宝刚医生; 辽宁中医药大学附属第一医院消化科王垂杰与傅纪婷医生; 辽宁中医药大学职业技术学院师生, 在本实验中给予的大力帮助.

#### 4 参考文献

1 易佳丽, 刘亚莉, 刘剑辉, 刘轶群. 白色念珠菌胃溃

疡分离株和胃癌分离株的毒力及磷脂酶活性差异的实验研究. *中国医药科学* 2014; 4: 24-26

2 Gupta N. A rare cause of gastric perforation-Candida infection: a case report and review of the literature. *J Clin Diagn Res* 2012; 6: 1564-1565 [PMID: 23285460 DOI: 10.7860/JCDR/2012/4632.2563]

3 Joo MK, Park JJ, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Bak YT. A case of stenotic change from gastric candidiasis managed with temporary stent insertion. *Gut Liver* 2011; 5: 238-241 [PMID: 21814608 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.238]

4 黄竹青, 郑剑玲, 齐贺, 傅纪婷, 王垂杰. 真菌作为消化性溃疡的内痼“毒热”因子的检测分析. *中华中医药学刊* 2012; 30: 1225-1228

5 郑剑玲, 王垂杰, 齐贺, 傅纪婷, 李玉峰, 段薇. 胃病患者胃黏膜真菌感染的检测. *微生物学杂志* 2010; 30: 100-105

6 王垂杰, 郑剑玲, 宫雁冰, 傅纪婷, 齐贺, 耿薇, 李玉峰, 段薇. 胃病患者胃黏膜真菌基因的多样性. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2050-2054

7 Zwolińska-Wcisło M, Budak A, Bogdał J, Trojanowska D, Stachura J. Effect of fungal colonization of gastric mucosa on the course of gastric ulcers healing. *Med Sci Monit* 2001; 7: 266-275 [PMID: 11257734]

8 Kalogeropoulos NK, Whitehead R. Campylobacter-like organisms and Candida in peptic ulcers and similar lesions of the upper gastrointestinal tract: a study of 247 cases. *J Clin Pathol* 1988; 41: 1093-1098 [PMID: 3056979]

9 Hirasaki S, Koide N, Ogawa H, Tsuji T. Benign gastric ulcer associated with Candida infection in a healthy adult. *J Gastroenterol* 1999; 34: 688-693 [PMID: 10588185]

10 Sasaki K. Candida-associated gastric ulcer relapsing in a different position with a different appearance. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4450-4453 [PMID: 22969213 DOI: 10.3748/wjg.v18.i32.4450]

11 Karczewska E, Wojtas I, Sito E, Trojanowska D, Budak A, Zwolińska-Wcisło M, Wilk A. Assessment of co-existence of *Helicobacter pylori* and Candida fungi in diseases of the upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 6: 33-39 [PMID: 20224149]

12 Zwolińska-Wcisło M, Brzozowski T, Mach T, Budak A, Trojanowska D, Konturek PC, Pajdo R, Drozdowicz D, Kwiecień S. Are probiotics effective in the treatment of fungal colonization of the gastrointestinal tract? Experimental and clinical studies. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 9: 35-49 [PMID: 17242486]

13 李彬, 吉六舟, 汤素琼. 胃念珠菌病误诊为胃癌一例. *中华内科杂志* 2007; 46: 980

14 Rajablou M, Ganz RA, Batts KP. Candida infection presenting as multiple ulcerated masses. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 164-166 [PMID: 17137861 DOI: 10.1016/j.gie.2006.05.024]

15 Mansueto P, Pisciotto G, Tomasello G, Cabibi D, Seidita A, D'Alcamo A, Patti AM, Sprini D, Carroccio A, Rini GB, Fede GD. Malignant tumor-like gastric lesion due to *Candida albicans* in a diabetic patient treated with cyclosporin: a case report and review of the literature. *Clin Exp Med* 2012; 12: 201-205 [PMID: 21904834 DOI: 10.1007/s10238-011-0158-1]

16 Odds FC, Bernaerts R. CHROMagar Candida, a



- new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1923-1929 [PMID: 7989544]
- 17 Schoch CL, Seifert KA, Huhndorf S, Robert V, Spouge JL, Levesque CA, Chen W. Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for Fungi. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 6241-6246 [PMID: 22454494 DOI: 10.1073/pnas.1117018109]
- 18 Bounoux ME, Tavanti A, Bouchier C, Gow NA, Magnier A, Davidson AD, Maiden MC, D'Enfert C, Odds FC. Collaborative consensus for optimized multilocus sequence typing of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5265-5266 [PMID: 14605179 DOI: 10.1128/JCM.41.11.5265]
- 19 Gong YB, Zheng JL, Jin B, Zhuo DX, Huang ZQ, Qi H, Zhang W, Duan W, Fu JT, Wang CJ, Mao ZB. Particular *Candida albicans* strains in the digestive tract of dyspeptic patients, identified by multilocus sequence typing. *PLoS One* 2012; 7: e35311 [PMID: 22536371 DOI: 10.1371/journal.pone.0035311]
- 20 Tomasini N, Lauthier JJ, Llewellyn MS, Diosque P. MLSTest: novel software for multi-locus sequence data analysis in eukaryotic organisms. *Infect Genet Evol* 2013; 20: 188-196 [PMID: 24025589 DOI: 10.1016/j.meegid.2013.08.029]
- 21 McManus BA, Coleman DC. Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of *Candida albicans*. *Infect Genet Evol* 2014; 21: 166-178 [PMID: 24269341 DOI: 10.1016/j.meegid.2013.11.008]
- 22 Zwolinska-Wcislo M, Budak A, Bogdał J, Trojanowska D, Stachura J. Fungal colonization of gastric mucosa and its clinical relevance. *Med Sci Monit* 2001; 7: 982-988 [PMID: 11535946 DOI: 10.1007/s12539-015-0277-6]
- 23 O'May GA, Reynolds N, Macfarlane GT. Effect of pH on an in vitro model of gastric microbiota in enteral nutrition patients. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 4777-4783 [PMID: 16085875 DOI: 10.1128/AEM.71.8.4777-4783.2005]
- 24 Sampaio P, Santos M, Correia A, Amaral FE, Chavéz-Galarza J, Costa-de-Oliveira S, Castro AG, Pedrosa J, Pais C. Virulence attenuation of *Candida albicans* genetic variants isolated from a patient with a recurrent bloodstream infection. *PLoS One* 2010; 5: e10155 [PMID: 20405013 DOI: 10.1371/journal.pone.0010155]
- 25 Moreno-Ruiz E, Galán-Díez M, Zhu W, Fernández-Ruiz E, d'Enfert C, Filler SG, Cossart P, Veiga E. *Candida albicans* internalization by host cells is mediated by a clathrin-dependent mechanism. *Cell Microbiol* 2009; 11: 1179-1189 [PMID: 19416270 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2009.01319.x]
- 26 马耀辉, 王刚生, 邓洁华, 张晓光, 王爱学, 四荣联. 小鼠胃白念珠菌感染动物模型的建立. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 303-306
- 27 Kumamoto CA. Inflammation and gastrointestinal *Candida* colonization. *Curr Opin Microbiol* 2011; 14: 386-391 [PMID: 21802979 DOI: 10.1016/j.mib.2011.07.015]
- 28 Siavoshi F, Saniee P. Vacuoles of *Candida* yeast as a specialized niche for *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5263-5273 [PMID: 24833856 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5263]
- 29 Salmanian AH, Siavoshi F, Akbari F, Afshari A, Malekzadeh R. Yeast of the oral cavity is the reservoir of *Helicobacter pylori*. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 324-328 [PMID: 18266659 DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00632.x]
- 30 Mason KL, Erb Downward JR, Falkowski NR, Young VB, Kao JY, Huffnagle GB. Interplay between the gastric bacterial microbiota and *Candida albicans* during postantibiotic recolonization and gastritis. *Infect Immun* 2012; 80: 150-158 [PMID: 21986629 DOI: 10.1128/IAI.05162-11]
- 31 Saniee P, Siavoshi F, Nikbakht Broujeni G, Khormali M, Sarrafnejad A, Malekzadeh R. Immunodetection of *Helicobacter pylori*-specific proteins in oral and gastric *Candida* yeasts. *Arch Iran Med* 2013; 16: 624-630 [PMID: 24206402 DOI: 10.13161/1/ AIM.003]
- 32 Wrobel L, Whittington JK, Pujol C, Oh SH, Ruiz MO, Pfaller MA, Diekema DJ, Soll DR, Hoyer LL. Molecular phylogenetic analysis of a geographically and temporally matched set of *Candida albicans* isolates from humans and nonmigratory wildlife in central Illinois. *Eukaryot Cell* 2008; 7: 1475-1486 [PMID: 18621922 DOI: 10.1128/EC.00162-08]
- 33 Takakura S, Ichiyama S, Bain JM, Davidson AD, Jacobsen MD, Shaw DJ, Gow NA, Odds FC. Comparison of *Candida albicans* strain types among isolates from three countries. *Int J Med Microbiol* 2008; 298: 663-668 [PMID: 18165151 DOI: 10.1016/j.ijmm.2007.11.002]
- 34 MacCallum DM, Castillo L, Nather K, Munro CA, Brown AJ, Gow NA, Odds FC. Property differences among the four major *Candida albicans* strain clades. *Eukaryot Cell* 2009; 8: 373-387 [PMID: 19151328 DOI: 10.1128/EC.00387-08]
- 35 Chen KW, Chen YC, Lo HJ, Odds FC, Wang TH, Lin CY, Li SY. Multilocus sequence typing for analyses of clonality of *Candida albicans* strains in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2172-2178 [PMID: 16757617 DOI: 10.1128/JCM.00320-06]
- 36 Tavanti A, Davidson AD, Fordyce MJ, Gow NA, Maiden MC, Odds FC. Population structure and properties of *Candida albicans*, as determined by multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5601-5613 [PMID: 16272493 DOI: 10.1128/JCM.43.11.5601-5613.2005]
- 37 Chavéz-Galarza J, Pais C, Sampaio P. Microsatellite typing identifies the major clades of the human pathogen *Candida albicans*. *Infect Genet Evol* 2010; 10: 697-702 [PMID: 20348035 DOI: 10.1016/j.meegid.2010.03.007]
- 38 Bai FY. Association of genotypes with infection types and antifungal susceptibilities in *Candida albicans* as revealed by recent molecular typing strategies. *Mycology* 2014; 5: 1-9 [PMID: 24772369 DOI: 10.1080/21501203.2014.899525]
- 39 Bounoux ME, Diogo D, François N, Sendid B, Veirmeire S, Colombel JF, Bouchier C, Van Kruiningen H, d'Enfert C, Poulain D. Multilocus sequence typing reveals intrafamilial transmission and microevolutions of *Candida albicans* isolates from the human digestive tract. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1810-1820 [PMID: 16672411 DOI: 10.1128/JCM.44.5.1810-1820.2006]

- 40 McManus BA, McGovern E, Moran GP, Healy CM, Nunn J, Fleming P, Costigan C, Sullivan DJ, Coleman DC. Microbiological screening of Irish patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy reveals persistence of *Candida albicans* strains, gradual reduction in susceptibility to azoles, and incidences of clinical signs of oral candidiasis without culture evidence. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1879-1889 [PMID: 21367996 DOI: 10.1128/JCM.00026-11]
- 41 Da Matta DA, Melo AS, Colombo AL, Frade JP, Nucci M, Lott TJ. Candidemia surveillance in Brazil: evidence for a geographical boundary defining an area exhibiting an abatement of infections by *Candida albicans* group 2 strains. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3062-3067 [PMID: 20592158 DOI: 10.1128/JCM.00262-10]
- 42 McManus BA, Maguire R, Cashin PJ, Claffey N, Flint S, Abdulrahim MH, Coleman DC. Enrichment of multilocus sequence typing clade 1 with oral *Candida albicans* isolates in patients with untreated periodontitis. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3335-3344 [PMID: 22875886 DOI: 10.1128/JCM.01532-12]
- 43 Jacobsen MD, Duncan AD, Bain J, Johnson EM, Naglik JR, Shaw DJ, Gow NA, Odds FC. Mixed *Candida albicans* strain populations in colonized and infected mucosal tissues. *FEMS Yeast Res* 2008; 8: 1334-1338 [PMID: 18795958 DOI: 10.1111/j.1567-1364.2008.00438.x]
- 44 Shin JH, Bougnoux ME, d'Enfert C, Kim SH, Moon CJ, Joo MY, Lee K, Kim MN, Lee HS, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Genetic diversity among Korean *Candida albicans* bloodstream isolates: assessment by multilocus sequence typing and restriction endonuclease analysis of genomic DNA by use of BssHII. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 2572-2577 [PMID: 21562112 DOI: 10.1128/JCM.02153-10]
- 45 Wu K, Luo T, Li L, Zhang Q, Zhu J, Gao Q, Chen M, Zhu M. Multilocus Sequence Typing of Pathogenic *Candida albicans* Isolates Collected from a Teaching Hospital in Shanghai, China: A Molecular Epidemiology Study. *PLoS One* 2015; 10: e0125245 [PMID: 25919124 DOI: 10.1371/journal.pone.0125245]
- 46 Ge SH, Xie J, Xu J, Li J, Li DM, Zong LL, Zheng YC, Bai FY. Prevalence of specific and phylogenetically closely related genotypes in the population of *Candida albicans* associated with genital candidiasis in China. *Fungal Genet Biol* 2012; 49: 86-93 [PMID: 22079546 DOI: 10.1016/j.fgb.2011.10.006]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



## 29例轻微型肝性脑病患者血清中特异性代谢物

钟宇, 姚春, 姚凡, 黄国初, 王萌, 杨小微

### ■背景资料

轻微型肝性脑病 (minimal hepatic encephalopathy, MHE) 发病机制至今仍未阐明, 因此探讨MHE发病机制是目前需要解决的关键问题。代谢组学是一门用于研究生命体代谢物变化的新兴学科, 将此项技术应用于MHE发病机制研究已成为新的研究方向。

钟宇, 杨小微, 广西中医药大学 广西壮族自治区南宁市 530000

姚春, 姚凡, 黄国初, 王萌, 广西中医药大学第一附属医院肝病科 广西壮族自治区南宁市 530000

钟宇, 在读硕士, 主要从事肝性脑病中医药防治的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81160439

**作者贡献分布:** 姚春为课题总负责人; 此课题由姚春与姚凡设计; 病例收集由钟宇、王萌及杨小微完成; 实验过程由钟宇与黄国初依附上海交通大学第六人民医院转化医学中心贾伟代谢组学课题组完成; 数据分析、论文撰写由钟宇与黄国初完成; 论文修改及审阅由姚春、姚凡及黄国初完成。

**通讯作者:** 姚春, 主任医师, 530000, 广西壮族自治区南宁市青秀区东葛路89-9号, 广西中医药大学第一附属医院肝病科。1099464287@qq.com

收稿日期: 2015-09-21

修回日期: 2015-10-27

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

### Serum metabolic profiling in 29 patients with minimal hepatic encephalopathy

Yu Zhong, Chun Yao, Fan Yao, Guo-Chu Huang, Meng Wang, Xiao-Hui Yang

Yu Zhong, Xiao-Hui Yang, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Chun Yao, Fan Yao, Guo-Chu Huang, Meng Wang, Department of Liver Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

**Supported by:** the National Nature Science Foundation of China, No. 81160439

**Correspondence to:** Chun Yao, Chief Physician, Department of Liver Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi

University of Chinese Medicine, 89-9 Dongge Road, Qingxiu District, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1099464287@qq.com

Received: 2015-09-21

Revised: 2015-10-27

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

### Abstract

**AIM:** To screen the specific biomarkers for minimal hepatic encephalopathy (MHE).

**METHODS:** Serum samples were collected from 50 normal volunteers and 29 MHE patients from February 2014 to August 2014 and tested using gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry. Principal components analysis and orthogonal partial least square discriminant analysis were performed to detect the specific metabolites of MHE.

**RESULTS:** Sixty different metabolites were found between MHE patients and normal volunteers, including homocysteine, taurine, docosahexaenoic acid, tyrosine, phenylalanine, valine, isoleucine, allo-isoleucine, etc.

**CONCLUSION:** Compared with normal controls, different serum metabolites were found in MHE patients. These metabolites might be specific biomarkers for MHE.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Minimal hepatic encephalopathy; Normal volunteers; Metabolite; Gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry

### ■同行评议者

毛德文, 教授, 主任医师, 广西中医药大学第一附属医院肝病科; 徐洪, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院



Zhong Y, Yao C, Yao F, Huang GC, Wang M, Yang XH. Serum metabolic profiling in 29 patients with minimal hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5452-5457 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5452.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5452>

患者血清中特异性代谢物. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5452-5457 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5452.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5452>

## ■ 研究前沿

近年来MHE越来越受到国内外学者的关注, MHE的代谢组学研究刚刚兴起, 其发病机制也尚不统一.

## 摘要

**目的:** 以正常人群(normal crowd, NC)为参照, 探索轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)患者血清中的差异性代谢物.

**方法:** 纳入于2014-02/2014-08间收集的50名NC和29例MHE患者血清样本, 采用气相色谱-飞行时间质谱仪(gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry, GC-TOFMS)代谢组学方法对所有样本进行检测, 并采用主成份分析(principal components analysis, PCA)和偏最小二乘分析(orthogonal partial least square discriminant analysis, OPLS-DA)方法来进行建模分析, 结合单维 $t$ 检验进行组间比较, 最终确定MHE组血清代谢谱特异性代谢物.

**结果:** 在MHE组血清中有60个与NC组血清相差异的代谢物中, 上调36种, 下调24种, 并且MHE组与NC组的代谢物具有显著差异. 上调的物质包括: 同型半胱氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、去氧胆酸、别苏氨酸、焦谷氨酸等. 下调的物质包括: 二十二碳六烯酸、牛磺酸、维生素E、神经酸、缬氨酸、别异亮氨酸、异亮氨酸、草酸、甘露糖、4-氨基丁酸等.

**结论:** 与NC组比, MHE组血清中存在差异性代谢物, 这些代谢物可能为MHE患者的特异性生物标志物, 可有助于早期诊断MHE.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 轻微型肝性脑病; 正常人群; 代谢物; 气相色谱-飞行时间质谱

**核心提示:** 本研究通过比较正常人群和轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)患者血清中的代谢物, 发现MHE患者血清中存在差异性代谢物, 这些代谢物可能是MHE患者的特异性代谢物, 此有助于早期诊断MHE, 且佐证了血浆氨基酸失衡学说.

## 0 引言

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的一个特殊类型, 过去叫亚临床HE<sup>[1]</sup>, 通常无明显HE症状及体征, 需用精细智力或神经电生理检查才可见智力或神经、精神缺陷. MHE患者虽形似正常, 从事高空作业、机械或驾驶等工作时容易发生意外, 增加了道路交通及其他危险事故的发生率<sup>[2,3]</sup>. MHE在肝硬化中患病率为60%-70%, 如不进行治疗10%-30%可发展为HE<sup>[4,5]</sup>, 这将大大增加患者死亡率<sup>[6,7]</sup>. 目前没有单一的测验方法或一组测验方法能精确地排除非MHE患者及诊断MHE患者<sup>[8]</sup>, MHE发病机制迄今也尚未阐明, 因此探讨MHE认知功能障碍机制, 同时为早期临床诊断MHE提供有效可靠的工具, 是目前MHE研究中亟待解决的关键问题. 代谢组学是对某一生物或细胞所有代谢产物进行定性和定量分析的新兴学科, 其技术手段可用于研究生命体所有代谢物及其中间体种类、数量及其变化规律<sup>[9]</sup>. Jiménez等<sup>[10]</sup>运用<sup>1</sup>H-NMR对健康人、肝硬化及HE患者进行血清代谢组学检测, 通过对代谢物谱差异鉴别可以鉴定患者是否患MHE. 雷荣辉等<sup>[11]</sup>研究发现代谢组学分析技术在鉴别药物诱导代谢成分改变方面较传统技术更精确. 张宁等<sup>[12]</sup>运用代谢组学方法探讨逍遥散对大鼠肝纤维化保护作用的机制发现逍遥散抗肝纤维化的机制可能与改善肝功能、调节脂肪酸代谢等有关. 故将代谢组学技术应用于MHE发病机制及其防治作用机制研究已成为新的研究策略. 本文旨在对MHE患者血清中代谢谱的改变进行研究, 寻找出引起MHE的关键性差异代谢物, 从而为MHE认知功能障碍及其机制的阐明提供可能的依据, 同时也为MHE的早期诊断提供一种新的手段. 现将结果报道如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究共收集79例受试者空腹血清样本, 其中29例是来源于广西中医药大学第一附属医院肝病科2014-02/2014-08住院期间符合纳入标准MHE<sup>[13]</sup>患者. MHE纳入的患者

钟宇, 姚春, 姚凡, 黄国初, 王萌, 杨小微. 29例轻微型肝性脑病

### ■ 相关报道

本研究结果表明MHE患者存在认知功能障碍, 这与之前关于MHE患者形似正常但从事驾驶等工作时容易发生意外而增加交通事故的发生率相一致, 提示MHE患者存在认知功能障碍, 需引起重视。

为乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级为A或B级且NCT及DST同时异常者(乙型肝炎肝硬化诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[14]</sup>, 肝硬化诊断及其分期标准参考《肝硬化中西医结合诊疗共识》<sup>[15]</sup>); 正常人群(normal crowd, NC)组50例为同期由广西中医药大学第一附属医院体检中心提供的健康人群。两组间(NC组和MHE组)性别、年龄等基线条件差异无统计学意义, 具可比性。气相色谱-飞行时间质谱仪(gas chromatography-time-of-flight mass spectrometry, GC-TOFMS)购自EI公司; 低温冷冻冰箱购自青岛海尔; Thermo超低温冷冻冰箱购自美国Thermo Fisher Scientific公司; 低温高速离心机购自德国Eppendorf公司; 微型漩涡混合器来自江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司; 电子分析天平购自德国Startorius公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 样本处理:** MHE患者与NC均为早晨(6:30-7:30)空腹抽血。获取的全血立即送去广西中医药大学第一附属医院实验室离心(3000 r/min, 离心15 min)获取血清, 取得血清后均第一时间储存于-80 °C冰箱待用。运输过程中以干冰作为冷链。血清溶解, 涡旋混匀后移取100  $\mu$ L, 加入甲醇溶解的1 mg/mL的十七酸10  $\mu$ L和水溶解的0.3 mg/mL氯苯丙氨酸10  $\mu$ L, 混匀后加入混合溶剂(氯仿: 甲醇 = 1: 3)300  $\mu$ L, 涡旋混匀, -20 °C静置10 min, 4 °C离心(10000 r/min, 离心15 min), 取300  $\mu$ L上清液于1.5 mL高回收进样瓶中, 室温下真空干燥抽干后用氮气对样品再次干燥, 氮气吹干后加入15 mg/mL吡啶溶解的甲氧胺80  $\mu$ L, 密封后振荡30 s, 30 °C摇床(220 r/min)反应90 min, 反应结束后, 在反应瓶中加入80  $\mu$ L的BSFTA(含1%TMCS), 密封后振荡30 s, 70 °C反应60 min。反应结束后, 振荡10 s, 室温下放置1 h后进样分析。样本制备方法与上海交通大学第六人民医院转化医学中心贾伟代谢组学课题组已发表的文章基本一致<sup>[16-18]</sup>。

**1.2.2 样本质量控制与进样:** 本实验所有样本采用混合样本、内标等方式进行质量控制。进样过程中每100针换1次隔垫, 每10针插入1针混合样本, 并频繁插入若干空白, 以监控仪器状态并减少检测误差。

**1.2.3 代谢物质的鉴定:** 所有样本均采用GC-TOFMS平台进行检测, 利用上海交通大学自建的标准代谢物库和商用或公共数据代谢物

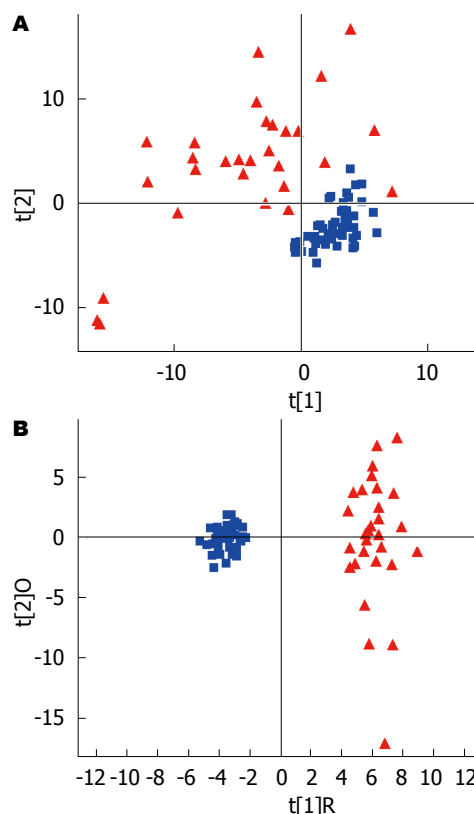


图1 Score的模型。A: PCA模型; B: OPLS-DA模型。PCA: 主成份分析; OPLS-DA: 偏最小二乘分析。

库相结合进行代谢物质鉴定, 利用可鉴定物质对NC组和MHE组, 分别进行两两比对, 采用主成份分析(principal components analysis, PCA)和偏最小二乘分析(orthogonal partial least square discriminant analysis, OPLS-DA)来进行建模分析。

**统计学处理** 采用单维和多维统计方法相结合的方式对数据进行多角度分析。单维统计方法包括Fold Change(FC)指标、假设检验类等方法; 多维统计方法包括PCA、OPLS-DA等方法, 使用的软件主要有: SPSS(SPSS, Chicago, IL)、SIMCA-P12.0.1+(Umetrics, Umea, Sweden)、Excel(Microsoft, USA)以及上海交通大学自主开发的软件包等。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 NC组和MHE组的建模分析** 基于NC组和MHE组两两比建模分析, 得出各个模型的score图(图1)。其中PCA: 相同形状的符号代表同一症状实验组, 各点越集中说明同一症状个体差异小, 越分散表明个体差异大; OPLS-DA: 不同形状符号在这种建模中分散的特别开, 说

表 1 NC组和MHE组血清中的差异代谢物(60种)

代谢物	VIP	FC	P值
同型半胱氨酸	1.29	2.34	$4.47 \times 10^{-4}$
酪氨酸	2.07	2.17	$1.41 \times 10^{-9}$
苯丙氨酸	1.97	1.59	$1.29 \times 10^{-8}$
腺嘌呤	2.48	2.00	$7.20 \times 10^{-15}$
甘氨酸去氧胆酸	2.44	15.47	$3.85 \times 10^{-14}$
海藻糖	2.34	2.00	$9.45 \times 10^{-13}$
鼠李糖	1.63	3.27	$5.67 \times 10^{-6}$
别苏氨酸	2.33	1.54	$1.31 \times 10^{-12}$
柠檬酸	1.45	1.64	$7.20 \times 10^{-5}$
牛磺胆酸	1.74	7.53	$9.86 \times 10^{-7}$
羟基乙酸	1.84	1.94	$1.66 \times 10^{-7}$
甘氨酸猪胆酸	2.19	11.25	$7.88 \times 10^{-11}$
异亮氨酸-脯氨酸-赖氨酸	1.22	6.16	$1.01 \times 10^{-3}$
牛磺熊去氧胆酸	1.62	8.30	$6.59 \times 10^{-6}$
牛磺鹅脱氧胆酸	2.00	10.38	$7.65 \times 10^{-9}$
甘氨酸熊脱氧胆酸	2.14	15.22	$2.67 \times 10^{-10}$
... <sup>1</sup>	...	...	...
二十二碳六烯酸	1.93	0.51	$2.83 \times 10^{-8}$
鞘氨醇	1.98	0.28	$1.12 \times 10^{-8}$
牛磺酸	1.46	0.57	$6.03 \times 10^{-5}$
神经酸	1.47	0.83	$5.57 \times 10^{-5}$
缬氨酸	2.22	0.61	$3.63 \times 10^{-11}$
异亮氨酸	1.83	0.66	$1.92 \times 10^{-7}$
别异亮氨酸	1.82	0.70	$2.66 \times 10^{-7}$
维生素E	1.53	0.48	$2.51 \times 10^{-5}$
草酸	2.16	0.57	$1.61 \times 10^{-10}$
甲状腺素	1.66	0.25	$3.84 \times 10^{-6}$
肌苷	1.29	0.39	$4.81 \times 10^{-4}$
2-氨基丁酸	1.06	0.72	$4.60 \times 10^{-3}$
4-氨基丁酸	1.14	0.57	$2.21 \times 10^{-3}$
亮氨酸-甘氨酸	1.45	0.52	$7.37 \times 10^{-5}$
... <sup>2</sup>	...	...	...

<sup>1</sup>只列出部分上调代谢物, 其余没有列出; <sup>2</sup>只列出部分下调代谢物, 其余没有列出. NC: 正常人群; MHE: 轻微型肝性脑病.

明两者有明显差异.

2.2 代谢组学技术检测MHE血清 运用GC-TOFMS平台的代谢组学技术, 基于PCA、OPLS-DA模型, 结合 $t$ 检验方法, 血清中可检测到200多种代谢物. 从OPLS-DA模型中获得VIP值, MHE组和正常组血清代谢物质的比值为FC,  $FC \geq 1$ 表明MHE组患者物质上调,  $FC < 1$ 表明MHE组患者物质下调,  $P$ 值从 $t$ 检验中获得, 其中 $4.47 \times 10^{-4} < 0.05$ , VIP值 $> 1$ ,  $P < 0.05$ , 说明对应的成分是差异性成分. 以NC组为参照, 基于GC-TOFMS平台的血清代谢组学技术可检测到MHE血清中60种差异性代谢物(表1),

其中上调36种, 下调24种, 并且MHE组与NC组的代谢物具有显著差异. 上调的物质包括: 同型半胱氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸去氧胆酸、别苏氨酸、焦谷氨酸等. 下调的物质包括: 二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)、牛磺酸、维生素E、神经酸、缬氨酸、别异亮氨酸、异亮氨酸、草酸、甘露糖、4-氨基丁酸等.

### 3 讨论

本研究结果表明, MHE患者存在特异性代谢物, 此有助于研究MHE的发病机制, 可能为MHE的

### 创新盘点

本文通过对MHE患者血清中代谢物检测, 进行分析, 并与NC进行比较, 寻找MHE相关的代谢生物标志物, 观点较新颖.



# 名词解释

**主成份分析:** 将多个变量通过线性变换以选出较少个数重要变量的一种多元统计分析方法;  
**偏最小二乘分析:** 是一种有监督的模式识别方法, 本文用于确定正常人群和MHE血清中的差异性代谢物。

早期诊断提供一种新的手段。例如上调的同型半胱氨酸, 目前已有研究表明同型半胱氨酸水平过高即所谓的高半胱氨酸血症, 可能为认知功能障碍的独立危险因素<sup>[19]</sup>, 通过其神经毒性作用和对脑血管的损害<sup>[20]</sup>, 引起或促进患者认知功能障碍的发展<sup>[21]</sup>。体内同型半胱氨酸主要通过两条途径代谢即甲基化途径和转硫途径, 甲基化途径维生素B12和叶酸是辅酶, 转硫途径维生素B6是辅酶<sup>[22]</sup>。肝脏可储存脂溶性的维生素, 而肝功能障碍时, 肝脏储存的脂溶性维生素代谢发生异常, 从而可能引起血清中同型半胱氨酸代谢发生障碍。其成分在MHE患者血清中上调, 可能与其肝功能受损后脂溶性维生素代谢异常引起患者认知功能障碍有关。再如下调的DHA, 他是目前比较公认大脑神经细胞膜的重要构成成分, 参与许多大脑功能调节的认知功能, 如神经传递和调节信号转导途径<sup>[23,24]</sup>。Fontani等<sup>[25]</sup>研究发现DHA补充剂在年轻健康成人中可以改善大脑高级功能, 例如: 幸福感(活力)、反应、注意力、认知能力和情绪。而DHA人体是不能自行合成的, 只能从食物中获取<sup>[26]</sup>。而肝功能障碍的患者往往会因为胃肠道淤血、消化吸收障碍、肠道菌群失调等因素引起消化不良, 使患者血清中其含量会下降, MHE患者血清中其成分下调, 有可能与其肝功能减退后消化不良造成有关, 而出现记忆力及其反应速度下降。JiLu等<sup>[27]</sup>研究表明在锰积聚引起的慢性神经毒性大鼠动物实验研究中发现, 牛磺酸可提高其学习与记忆能力。在人体内, 牛磺酸主要是由半胱氨酸等含硫氨基酸在肝脏合成<sup>[28,29]</sup>, 而之前提到的同型半胱氨酸在肝功能障碍时代谢发生异常, 使体内分解产生的半胱氨酸减少导致合成牛磺酸减少。MHE患者血清中牛磺酸的含量降低, 可能与MHE患者会出现计算力、记忆力下降和认知功能障碍有关。而代谢物中有很多脂类、糖类上调下调暗示MHE患者肝功能受损时血清中糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱。同时在本次研究的MHE患者血清中, 缬氨酸、别异亮氨酸和异亮氨酸水平降低, 而苯丙氨酸及酪氨酸水平升高, 提示MHE患者血清中芳香族氨基酸(aromatic amino acid, AAA)水平增加, 而支链氨基酸(branched chain amino acid, BCAA)水平降低, 导致MHE患者血清中BCAA/AAA比值明显降低, 佐证了MHE的“血浆氨基酸失衡学说<sup>[30]</sup>”。

**志谢:** 非常感谢上海交通大学第六人民医院转化医学中心贾伟代谢组学课题组提供的热情帮助。

## 参考文献

- 1 Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721 [PMID: 11870389 DOI: 10.1053/jhep.2002.31250]
- 2 Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Gibson DP, Hoffmann RG, Stravitz RT, Heuman DM, Sterling RK, Shiffman M, Topaz A, Boyett S, Bell D, Sanyal AJ. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology* 2009; 50: 1175-1183 [PMID: 19670416 DOI: 10.1002/hep.23128]
- 3 Wang JY, Zhang NP, Chi BR, Mi YQ, Meng LN, Liu YD, Wang JB, Jiang HX, Yang JH, Xu Y, Li X, Xu JM, Zhang G, Zhou XM, Zhuge YZ, Tian DA, Ye J, Liu YL. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4984-4991 [PMID: 23946605 DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4984]
- 4 Abram SE, Marsala M, Yaksh TL. Analgesic and neurotoxic effects of intrathecal corticosteroids in rats. *Anesthesiology* 1994; 81: 1198-1205 [PMID: 7978478 DOI: 10.1097/00132586-199510000-00050]
- 5 Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3609-3615 [PMID: 18595126 DOI: 10.3748/wjg.14.3609]
- 6 Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 Suppl 1: 3-9 [PMID: 17295846 DOI: 10.1111/j.1746-6342.2006.03215.x]
- 7 Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2381-2390 [PMID: 20508990 DOI: 10.1007/s10620-010-1249-7]
- 8 Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 135-139 [PMID: 21484318 DOI: 10.1007/s11011-011-9242-1]
- 9 MacIntyre DA, Jiménez B, Lewintre EJ, Martín CR, Schäfer H, Ballesteros CG, Mayans JR, Spraul M, García-Conde J, Pineda-Lucena A. Serum metabolome analysis by 1H-NMR reveals differences between chronic lymphocytic leukaemia molecular subgroups. *Leukemia* 2010; 24: 788-797 [PMID: 20090781 DOI: 10.1038/leu.2009.295]
- 10 Jiménez B, Montoliu C, MacIntyre DA, Serra MA, Wassel A, Jover M, Romero-Gomez M, Rodrigo JM, Pineda-Lucena A, Felipe V. Serum metabolic

- signature of minimal hepatic encephalopathy by (1)H-nuclear magnetic resonance. *J Proteome Res* 2010; 9: 5180-5187 [PMID: 20690770 DOI: 10.1021/pr100486e]
- 11 雷荣辉, 王青秀, 颜贤忠, 吴纯启, 廖明阳, 肖小河, 王全军. 利用1H-NMR技术研究大霉素染毒后大鼠内源性代谢物的改变. *药物评价研究* 2015; 38: 29-35
  - 12 张宁, 方衡, 王雪, 张春胜, 刘斌, 赵旭, 耿放. 逍遥散对实验性肝纤维化大鼠模型干预作用的代谢组学研究. *药物分析杂志* 2014; 34: 588-594
  - 13 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学会. 中国肝性脑病诊治共识意见. *中华消化杂志* 2013; 9: 581-592
  - 14 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 1-16
  - 15 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗共识. *中国中西医结合消化杂志* 2011; 19: 277-279
  - 16 郑海生, 蒋健, 贾伟, 贺敏, 蒋梅先, 阮小芬, 苏明明, 吴建兵. 慢性心力衰竭肾阳虚证患者代谢组学研究. *中华中医药杂志* 2010; 25: 198-201
  - 17 Liu Y, Chen T, Qiu Y, Cheng Y, Cao Y, Zhao A, Jia W. An ultrasonication-assisted extraction and derivatization protocol for GC/TOFMS-based metabolite profiling. *Anal Bioanal Chem* 2011; 400: 1405-1417 [PMID: 21448603 DOI: 10.1007/s00216-011-4880-z]
  - 18 Dai G, Jia W, Hu X, Xu LX. Study of thermal effect on breast tumor metabolism and growth using metabolomics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013: 1899-1902 [PMID: 24110083 DOI: 10.1109/EMBC.2013.6609896]
  - 19 Kim G, Kim H, Kim KN, Son JI, Kim SY, Tamura T, Chang N. Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey. *J Alzheimers Dis* 2013; 33: 853-862 [PMID: 23042212 DOI: 10.3233/JAD-2012-121345]
  - 20 Karamoysoyli E, Burnand RC, Tomlinson DR, Gardiner NJ. Neuritin mediates nerve growth factor-induced axonal regeneration and is deficient in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2008; 57: 181-189 [PMID: 17909094 DOI: 10.2337/db07-0895]
  - 21 朱阿娣, 周俊山, 张颖冬. 脑小血管病患者认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸的关系. *中华全科医学* 2014; 12: 1745-1747
  - 22 马晓茜, 高允生, 周延萌, 宋立群. 同型半胱氨酸的体内代谢及测定方法. *泰山医学院学报* 2009; 30: 75-77
  - 23 Dyll SC, Michael-Titus AT. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med* 2008; 10: 219-235 [PMID: 18543124 DOI: 10.1007/s12017-008-8036-z]
  - 24 Nilsson A, Radeborg K, Salo I, Björck I. Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. *Nutr J* 2012; 11: 99 [PMID: 23173831 DOI: 10.1186/1475-2891-11-99]
  - 25 Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Migliorini S, Lodi L. Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 691-699 [PMID: 16269019 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2005.01570.x]
  - 26 Calderon F, Kim HY. Docosaheaxaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem* 2004; 90: 979-988 [PMID: 15287904 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02520.x]
  - 27 jiLu CL, Tang S, Meng ZJ, He YY, Song LY, Liu YP, Ma N, Li XY, Guo SC. Taurine improves the spatial learning and memory ability impaired by sub-chronic manganese exposure. *J Biomed Sci* 2014; 21: 51 [PMID: 24885898 DOI: 10.1186/1423-0127-21-51]
  - 28 Park E, Park SY, Dobkin C, Schuller-Levis G. Development of a novel cysteine sulfinic Acid decarboxylase knockout mouse: dietary taurine reduces neonatal mortality. *J Amino Acids* 2014; 2014: 346809 [PMID: 24639894 DOI: 10.1155/2014/346809]
  - 29 赵丽芳, 李芳, 刘敬, 卢祖琳. 牛磺酸及其对中枢神经系统的保护作用. *中华实用儿科临床杂志* 2015; 30: 635-637
  - 30 Ghosh S, van Heel D, Playford RJ. Probiotics in inflammatory bowel disease: is it all gut flora modulation? *Gut* 2004; 53: 620-622 [PMID: 15082574 DOI: 10.1136/gut.2003.034249]

#### 同行评价

本文提出通过对“轻微型肝性脑病患者血清中代谢物”检测, 进行分析, 并与正常人群进行比较, 寻找MHE相关的代谢生物标志物. 观点较新颖, 该文章选题较好, 目的性强, 数据详实, 有一定的科学价值.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



# miR216a及其靶基因JAK2、CSK在胰腺癌中的表达及临床意义

赵银瑞, 张连峰, 赵萍, 周琳

## 背景资料

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化系统肿瘤, 发病率与病死率相当。microRNA近年来逐渐成为肿瘤研究的热点, miR216a通过调控JAK2、CSK的表达参与一些肿瘤的发生、发展, 但在胰腺癌中鲜有报道。

赵银瑞, 张连峰, 赵萍, 周琳, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

赵银瑞, 硕士, 主要从事胰腺癌的临床及基础研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81001103, 81472325  
河南省卫生科技创新型人才工程基金资助项目, No. 4107

作者贡献分布: 此课题立项由赵银瑞、张连峰及周琳完成; 设计由赵银瑞、张连峰及周琳完成; 研究过程由赵银瑞、周琳及赵萍完成; 数据分析与论文撰写由赵银瑞完成; 实验指导与论文修改由周琳完成。

通讯作者: 周琳, 副教授, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。  
zl372@126.com

收稿日期: 2015-08-24  
修回日期: 2015-11-03  
接受日期: 2015-11-09  
在线出版日期: 2015-12-08

## Clinical significance of expression of miR216a, CSK and JAK2 in pancreatic cancer

Yin-Rui Zhao, Lian-Feng Zhang, Ping Zhao, Lin Zhou

Yin-Rui Zhao, Lian-Feng Zhang, Ping Zhao, Lin Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos.81001103 and 81472325; Health Science and Technology Innovative Talent Project of He'nan Province, No. 4107

Correspondence to: Lin Zhou, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zl372@126.com

Received: 2015-08-24

Revised: 2015-11-03

Accepted: 2015-11-09

Published online: 2015-12-08

## Abstract

**AIM:** To detect the expression of miR216a and the protein expression of its target genes JAK2 and CSK in pancreatic cancer, and to analyze their correlation with clinicopathological factors.

**METHODS:** The expression of miR216a in pancreatic cancer and paracancerous tissues was measured by the locked nucleic acid *in situ* hybridization. The protein expression of its target genes JAK2 and CSK was determined by immunohistochemistry. The correlations between miR216a and JAK2/CSK expression, and their relationship with clinicopathological parameters of pancreatic cancer were analyzed.

**RESULTS:** The positive expression rate of miR216a in pancreatic cancer was 37.8%, significantly lower than that in the adjacent tissues 71.1% ( $\chi^2 = 10.080$ ,  $P < 0.05$ ). The positive expression rate of JAK2 was significantly higher (60% vs 35.6%,  $\chi^2 = 5.388$ ,  $P < 0.05$ ), but that of CSK was significantly lower (17.3% vs 73.3%,  $\chi^2 = 27.999$ ,  $P < 0.05$ ) in pancreatic cancer than in tumor adjacent tissues. The expression of miR216a in pancreatic cancer was significantly related to TNM stage ( $P < 0.05$ ), but not to age, sex, tumor differentiation, lymph node metastasis or distant metastasis ( $P > 0.05$ ). The expression of CSK and JAK2 was related to tumor differentiation ( $P < 0.05$ ), but not to age, sex,

## 同行评议者

李淑德, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科; 夏时海, 教授, 主任医师, 行政主任, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)



TNM stage, lymph node metastasis or distant metastasis ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The expression of miR216a is reduced in pancreatic cancer. The protein expression of JAK2 is increased, but that of CSK is reduced in pancreatic cancer. miR216a may suppress the development of pancreatic cancer by regulating the expression of CSK and JAK2.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; miR216a; JAK2; CSK

Zhao YR, Zhang LF, Zhao P, Zhou L. Clinical significance of expression of miR216a, CSK and JAK2 in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5458-5464 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5458.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5458>

## 摘要

**目的:** 分析45例胰腺癌及其配对癌旁正常石蜡包埋组织中miR216a的表达情况, 检测miR216a的作用靶基因JAK2、CSK的蛋白表达水平, 并分析miR216a及JAK2、CSK蛋白表达水平与临床病理特征的关系, 及其相关性。

**方法:** 锁定核酸原位杂交法测定胰腺癌及癌旁正常组织中miR216a的表达, 免疫组织化学法测定JAK2、CSK蛋白的表达, 并分析miR-216a与JAK2、CSK之间的相关性, 及其与胰腺癌临床病理指标的关系。

**结果:** 锁定核酸原位杂交法测定的miR216a在胰腺癌组织中的阳性表达率为37.8%(17/45), 癌旁正常组织的阳性表达率为71.1%(32/45), 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 10.080$ ,  $P < 0.05$ ); 免疫组织化学法测定胰腺癌组织中JAK2蛋白的阳性表达率为60%(27/45), 癌旁正常组织为35.6%(16/45), 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.388$ ,  $P < 0.05$ ); CSK在胰腺癌中的阳性表达率为17.8%(8/45), 癌旁正常组织为73.3%(33/45), 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 27.999$ ,  $P < 0.05$ )。miR216a的表达水平与胰腺癌的TNM分期有关, 而与患者年龄、性别、肿瘤分化程度、局部淋巴结转移、远处转移无关( $P > 0.05$ ); JAK2、CSK的表达均与胰腺癌的分化程度有关, 而与患者年龄、性别、TNM分期、局部淋巴结转移、远处转移无关

( $P > 0.05$ )。

**结论:** miR216a在胰腺癌组织中表达下调, JAK2在胰腺癌组织中表达上调, CSK在胰腺癌组织中表达下调, miR216a可能通过靶向调节JAK2、CSK的表达, 对胰腺癌的发病起到抑制作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胰腺癌; miR216a; JAK2; CSK

**核心提示:** 胰腺癌组织中miR-216a表达显著下调, 导致胰腺癌中JAK2蛋白明显高表达, CSK蛋白低表达, miR216a的表达水平与胰腺癌的TNM分期有关。提示miR216a在胰腺癌的发病过程中可能影响癌细胞的恶性生物学行为, 我们可以通过上调或下调JAK2、CSK基因, 干扰蛋白质的合成, 从而通过靶向治疗来改善胰腺癌的预后。

赵银瑞, 张连峰, 赵萍, 周琳. miR216a及其靶基因JAK2、CSK在胰腺癌中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5458-5464 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5458.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5458>

## 0 引言

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化系肿瘤, 中位生存期约为2-8 mo<sup>[1]</sup>, 5年死亡率高达97%-98%, 近年来在中国的发病率呈上升趋势, 患者发现时大部分已处于中晚期, 预后极差<sup>[2-5]</sup>。越来越多的研究证实, 靶向治疗对于战胜胰腺癌具有重要意义。MicroRNA(miRNA)是一种小的非编码性RNA, 通常由19-25个核苷酸片段组成, 具有癌基因和抑癌基因的双向作用, 其机制为: 完全或部分结合到信使RNA的3'非编码区, 抑制mRNA的翻译活动, 从而抑制蛋白的表达或者起到促使RNA降解的作用<sup>[6,7]</sup>。miR216a定位于基因组2p16.1, 有研究<sup>[8]</sup>发现JAK2、CSK为其靶基因, miR216a通过调控JAK2、CSK的表达参与一些肿瘤的发生、发展, 但在胰腺癌中鲜有报道。为探讨miR216a、JAK2、CSK在胰腺癌发病中的作用, 本研究采用锁定核酸原位杂交法检测胰腺癌组织中miR216a的表达, 采用免疫组织化学方法检测JAK2、CSK蛋白的表达, 并分析其与胰腺癌临床病理特征的关系。

## ■ 研究前沿

大量研究提示miR216a与胰腺癌的病情发展有关, 但miR216a及其靶基因JAK2、CSK在胰腺癌中的表达, 三者在胰腺癌发展中的关系及三者与胰腺癌临床病理特征的关系需要进一步探究。

■ 相关报道

目前已有研究报道miR216a与胃癌、乳腺癌、肝癌、肺癌等恶性肿瘤密切相关,而miR216a及其靶基因在胰腺癌中的研究报道较少。

表 1 miR216a、JAK2、CSK在胰腺癌及癌旁正常组织中的表达比较

组织类型	miR216a		$\chi^2$ 值	P值	JAK2		$\chi^2$ 值	P值	CSK		$\chi^2$ 值	P值
	+	-			+	-			+	-		
胰腺癌组织	17	28	10.08	0.001	27	18	5.388	0.02	8	37	27.999 <sup>1</sup>	0
癌旁正常组织	32	13			16	29			33	12		

<sup>1</sup>确切概率法。

1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院2011-03/2014-11因胰腺癌行手术切除的石蜡包埋组织及癌旁正常组织各45例。切片厚度3  $\mu$ m, HE染色, 病理组织学诊断均为胰腺导管腺癌, 所有病例术前均未接受放、化疗。45例胰腺癌患者中男31例, 女14例, 年龄43-81岁, 中位年龄62岁。胰头癌29例, 胰体癌13例, 胰尾癌3例; 组织学分级: 高分化5例, 中分化29例, 低分化11例; 无淋巴结转移6例, 有淋巴结转移39例; 神经浸润: 无神经浸润3例, 有神经浸润42例。根据国际抗癌联合会的肿瘤分类法TNM分期: I期6例, II期17例, III期20例, IV期2例。试剂采用兔抗人JAK2、CSK多克隆抗体, DAB显色试剂盒、NBT/BCIP显色剂、SP免疫组织化学试剂盒(PV-9000), 购自博奥森生物技术有限公司, 原位杂交miR216a探针购自丹麦EXIQON公司。

1.2 方法

1.2.1 核酸锁定原位杂交法: 石蜡切片脱蜡水化、热修复(预杂交、杂交、杂交后处理、免疫组织化学检测及显色), 以细胞胞浆呈蓝色颗粒为阳性细胞的判断标准, 每张切片随机选取10个200倍视野, 每个视野计数100个细胞, 取其平均值。按照阳性细胞的百分数, 阴性: 阳性细胞<1%; 弱阳性: 阳性细胞介于1%-5%; 强阳性: 阳性细胞>5%。

1.2.2 免疫组织化学染色法: 采用免疫组织化学超敏两步法(SP法)染色, 一抗均采用工作液(JAK2、CSK均以1:200稀释), 用PBS代替一抗作对照, 在同一条件下进行SP染色。所有标本按照既定步骤进行脱蜡水化、高压修复、SP染色、DAB显色、苏木素复染、脱水、透明、封片后在显微镜下观察, 结果判断以细胞胞浆呈淡黄色、棕黄色到棕褐色的颗粒为阳性细胞。判定标准均按照公认有效免疫组织化学图像统计<sup>[9-11]</sup>的方法。每个视野100个细胞, 综合阳性染色的强度及数量, 无阳性细

胞为0分, 阳性细胞 $\leq$ 25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分。着色强度无色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分。着色强度积分与数量积分相加: 0分为(-), 2-3分为( $\pm$ ), 4-5分为(+), 6-7分为(++), 其中(+)(++)均为阳性。

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计分析, JAK2、CSK蛋白阳性率的比较采用 $\chi^2$ 检验; miR216a、JAK2、CSK之间的相关性采用Spearman相关分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 核酸锁定原位杂交法检测miR216a在胰腺癌及癌旁正常组织中的表达情况 miR216a染色定位于细胞浆或细胞核, 呈蓝色, 在胰腺癌组织中多为弱阳性, 在癌旁正常组织中多为阳性或强阳性(图1A-C), miR216a在胰腺癌及癌旁正常组织中的阳性表达率分别为37.8%、71.1%(表1), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。JAK2蛋白染色定位于胞浆, 阳性染色呈棕黄色或棕褐色(图1D-F), CSK蛋白染色定位于胞浆, 阳性染色为呈棕黄色或棕褐色(图1G-I)。JAK2在胰腺癌及癌旁正常组织中的阳性表达率分别为60.0%、35.6%, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); CSK在胰腺癌及癌旁正常组织中的阳性表达率分别为17.8%、73.3%, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

2.2 miR216a、JAK2、CSK的表达与胰腺癌临床病理特征之间的关系 miR216a在TNM I - II期胰腺癌中的阳性表达率为34.8%(8/23)(表2), 在TNM III-IV期的阳性表达率为9.1%(2/22), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); miR216a的表达与患者的性别、年龄、分化程度、门静脉或腹腔神经侵犯、有无淋巴结转移无关。JAK2在高、中、低分化胰腺癌细胞中的阳性表达率分别为20%(1/5)、68.9%(20/29)、



■ 创新盘点

本文采用锁定核酸原位杂交法测定胰腺癌及癌旁正常组织中miR216a的表达, 免疫组织化学法测定JAK2、CSK蛋白的表达, 并分析miR-216a与JAK2、CSK之间的相关性, 及其与胰腺癌临床病理指标的关系。

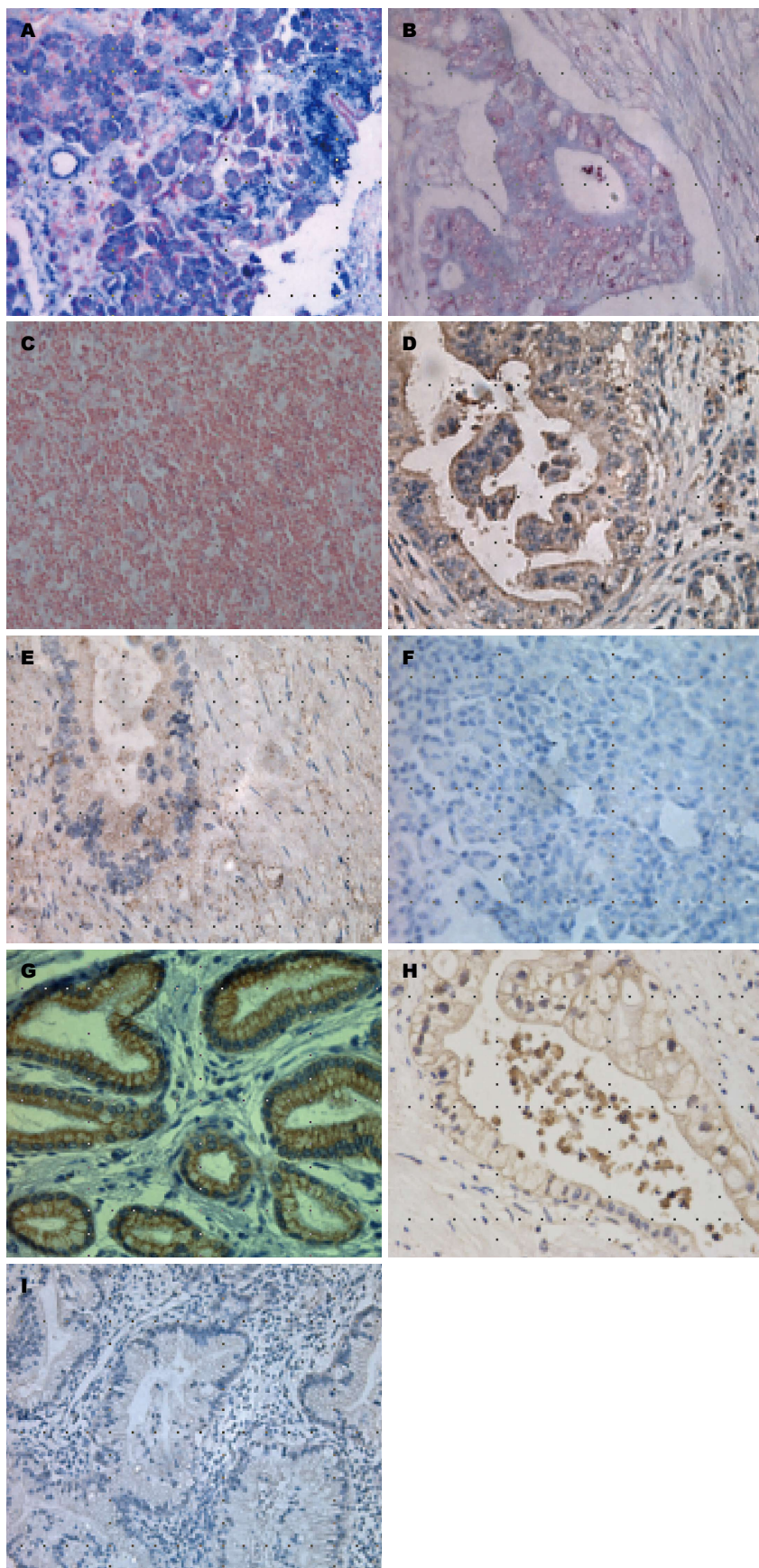


图 1 miR216a、JAK2及CSK的表达(IHC × 200). A—C: miR216a的表达(A: 癌旁正常组织表达强阳性; B: 胰腺癌组织表达弱阳性; C: 胰腺癌组织中表达阴性); D—F: JAK2的表达(D: 胰腺癌组织中表达强阳性; E: 癌旁正常组织中表达弱阳性; F: 癌旁正常组织中表达阴性); G—I: CSK的表达(G: 癌旁正常组织中表达阳性; H: 胰腺癌组织中表达弱阳性; I: 胰腺癌组织中表达阴性).



应用要点

miR216a与JAK2蛋白呈负相关,而与CSK呈正相关。提示可以通过上调或下调JAK2、CSK基因,干扰蛋白质的合成,从而通过靶向治疗来改善胰腺癌的预后。

表 2 miR216a、JAK2、CSK的表达水平与胰腺癌临床病理特征的关系

分组	n	miR216a		$\chi^2$ 值	P值	JAK2		$\chi^2$ 值	P值	CSK		$\chi^2$ 值	P值
		+	-			+	-			+	-		
性别				0.010	0.920			0.433	0.511			1.855	0.173
男	31	15	16			12	19			20	11		
女	14	7	7			4	10			6	8		
年龄(岁)				3.602	0.580			2.186	0.139			2.409	0.121
≤60	26	11	15			8	18			17	9		
>60	19	3	16			10	9			8	11		
肿瘤直径(cm)				1.074	0.300			0.192	0.661			2.702	0.100
<3	22	10	12			11	11			8	14		
≥3	23	14	9			13	10			14	9		
分化程度				1.194	0.551			6.1051	0.047			7.321 <sup>1</sup>	0.026
高	5	3	2			1	4			4	1		
中	29	10	19			20	9			6	23		
低	11	4	7			9	2			3	8		
TNM分期				4.294	0.038 <sup>1</sup>			0.982	0.322			3.513	0.061
I-II期	23	8	15			18	15			19	14		
III-IV期	22	2	20			9	13			7	15		
门静脉或腹腔神经侵犯				0.230	0.632			0.787	0.375			0.517	0.472
无	42	22	20			17	25			19	23		
有	3	2	1			2	1			2	1		
淋巴结转移				0.440	0.507			3.740	0.053			0.288	0.591
无	6	3	3			5	1			3	3		
有	39	25	14			16	23			15	24		

<sup>1</sup>确切概率法。

81.8%(9/11)(表2); CSK在高、中、低分化胰腺癌细胞中的阳性表达率分别为80.0%(4/5)、20.7%(6/29)、27.2%(3/11), 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。JAK2、CSK与胰腺癌患者的性别、年龄、TNM分期、门静脉或腹腔神经侵犯、有无淋巴结转移无关(表2)。

2.3 miR216a与JAK2、CSK之间的相关性分析 采用Spearman相关性分析, miR216a在胰腺癌组织中的表达水平与JAK2呈负相关( $r = -0.436$ ,  $P<0.05$ ), 与CSK呈正相关( $r = -0.223$ ,  $P<0.05$ ), JAK2与CSK在胰腺癌组织中的表达呈正相关( $r = 0.443$ ,  $P<0.05$ )。

### 3 讨论

胰腺癌的发生、发展是一个多阶段、由多个基因调控的过程, 包括抑癌基因的失活或相关基因的表达失常等, 如 $kras$ 基因的突变、抑癌基因 $p53$ 的失活。miRNA参与调控个体发育、细胞凋亡和细胞分化等生命活动, 及包括肿瘤在内的多种疾病的进展, 近年来成为逐渐成为

肿瘤研究的热点。研究报道, miRNA在胰腺癌的发病过程中扮演重要角色, 涉及到细胞的增殖、凋亡、转移和耐药等。

miR216a属于miR216家族的一员, 其作用涉及到许多物种。动物研究<sup>[12]</sup>显示miR216a在胰腺炎大鼠的血清中高表达; 在乳腺癌、胃癌、胶质瘤等恶性肿瘤中表达下调<sup>[13-15]</sup>; miR216a通过转化生长因子 $\beta$ 诱导磷酸酶和张力蛋白同源酶致使AKT活化, 作用于肾小球系膜细胞导致肾脏疾病<sup>[16]</sup>; miR216a调控目标蛋白YB-1, 介导转化生长因子- $\beta$ 诱导基因-22转录后, 在糖尿病肾病的发病机制中具有重要意义<sup>[17]</sup>。通过调控3'-UTR CD44, 抑制血管生成和肿瘤的生长<sup>[18]</sup>。因此miR216a在不同的条件下的各种生物中具有不同的生物效应。有研究<sup>[19]</sup>提示miR216a在胰腺癌的发展中可能起到抑癌基因的作用, 但miR216a及其主要靶基因对胰腺癌发病的影响及临床意义研究较少。锁定核苷酸的寡核苷酸监测miRNA敏感性较高<sup>[20,21]</sup>, miRNA分子比mRNA短, 因此更

能耐受核糖核酸酶的降解,且石蜡包埋组织中的miRNA材料可靠.本研究采用锁定核酸原位杂交方法结合NBT/BCIP显色系统,分析了miR216a在胰腺癌组织及癌旁组织中的定位表达情况,发现阳性信号主要位于细胞浆.结果显示:miR216a在胰腺癌组织中的表达率明显低于癌旁组织;进一步结合临床资料研究发现,miR216a的表达水平与胰腺癌的TNM分期有关,胰腺癌TNM分期越高,miR216a表达越低.我们因此推测miR216a在胰腺癌中的表达下调及功能缺失导致下游的靶基因表达异常,进而影响胰腺癌细胞的恶性生物学行为,促进胰腺癌的进展与转移.

JAK2属于非受体型JAK酪氨酸激酶家族,具有酪氨酸激酶活性,许多研究表明,JAK2-Stat3信号通路的异常活化与肿瘤的发生发展有关,如乳腺癌、肺癌、结肠癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等.有研究显示在肝癌、乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤中JAK2为miR216a的靶基因,miR216a显著干扰JAK2/Stats信号通路;JAK2/Stats信号通路的激活,被公认为显著涉及到肿瘤的发生<sup>[22-25]</sup>.有报道<sup>[26]</sup>提示JAK2可能为miR216a的靶基因,为进一步探讨JAK2-Stat3信号通路是否参与胰腺癌的发病,本研究采用免疫组织化学方法,检测了胰腺癌组织中JAK2蛋白的表达,发现其主要表达于细胞浆中,且在胰腺癌组织中表达水平明显高于癌旁正常组织.通过与临床病理特征分析,发现JAK2与胰腺癌的分化程度有关,胰腺癌的分化程度越低,JAK2蛋白表达水平越高,恶性程度越高,因此我们推测JAK2在胰腺癌的发病过程中可能通过影响癌细胞的恶性生物学行为,进而起了促进胰腺癌发展的作用.

CSK是SRC的天然抑制剂,又被称为C-SRC激酶,包括CSK及CHK,三者都可以使致癌性的SRC激酶磷酸化并失活.SRC是非受体蛋白酪氨酸激酶家族成员之一,属于原癌基因,他的主要表型是C-SRC,C-SRC的表达失常往往会引起乳腺癌、结肠癌、前列腺癌等某些肿瘤的发展<sup>[27-31]</sup>,但在胰腺癌中鲜有报道.有研究提示CSK在胰腺癌中可能为miR216a的靶基因,因此我们进一步采用免疫组织化学方法检测了CSK蛋白.结果显示,CSK在胰腺癌组织中表达低于癌旁正常组织,并与胰腺癌的分化程度有关,CSK蛋白表达越低,胰腺癌的分

化程度越低.我们推测miR216a在胰腺癌中表达下调,致使CSK表达下调,进而减少了CSK对C-SRC的抑制,致使C-SRC高表达,从而促进胰腺癌的发展.

miR216a与JAK2、CSK的相关性研究结果提示,miR216a与JAK2蛋白呈负相关,而与CSK呈正相关.研究结果提示,胰腺癌组织中miR-216a表达显著下调,对JAK2 mRNA翻译的抑制作用减弱,导致胰腺癌中JAK2蛋白明显高表达,促进胰腺癌的发展.miR216a与CSK蛋白呈正相关,胰腺癌中miR216a的低表达,引起CSK的低表达,进而促进胰腺癌的发展.上述结果提示我们可以通过上调或下调JAK2、CSK基因,从而干扰蛋白质的合成,从而通过靶向治疗来改善胰腺癌的预后.

由于胰腺癌发现时大多处于中晚期,本研究搜集的标本均为进展期胰腺癌组织,至于miR216a在早期胰腺癌中的作用以及miR216a是否参与了癌前病变到癌的转变,还需进一步的探索.由于胰腺癌发病时多处于中晚期,合适的动物模型的构建对进一步的研究是十分必要的.

#### 4 参考文献

- 1 Lin QJ, Yang F, Jin C, Fu DL. Current status and progress of pancreatic cancer in China. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7988-8003 [PMID: 26185370 DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.7988]
- 2 Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, Hruban RH. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 318-348 [PMID: 23856911 DOI: 10.3322/caac.21190]
- 3 Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620 [PMID: 21620466 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0]
- 4 Xu Z, Pothula SP, Wilson JS, Apte MV. Pancreatic cancer and its stroma: a conspiracy theory. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11216-11229 [PMID: 25170206 DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11216]
- 5 李慧超, 王宁, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2010年胰腺癌发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2015; 24: 163-169
- 6 许振华, 谢传晓. 植物microRNA与逆境响应研究进展. *遗传* 2010; 32: 1018-1030
- 7 王春生, 张志人, 朴善花, 安铁洙. microRNA在诱导体细胞重编程中的作用. *遗传* 2012; 34: 1545-1550
- 8 崔鹏, 侯宝华. 胰腺癌中hsa-miR-216与细胞增殖有关的靶基因. *实用医学杂志* 2011; 27: 701-70
- 9 薄立华, 杨绍娟, 郭志良, 张玉成, 张桂珍. 免疫组化图像计算机定量分析中若干问题的探讨. *中国电视学与图像分析* 2012; 17: 180-184
- 10 周洲, 张军锋, 陈建, 赖娅娜. Photoshop软件在免疫组化图像分析中的应用. *安徽农业科学* 2012; 40: 11963-11965

#### ■名词解释

免疫组织化学: 是应用免疫学基本原理-抗原抗体反应,即抗原与抗体特异性结合的原理,通过化学反应使标记抗体的显色剂(荧光素、酶、金属离子、同位素)显色来确定组织细胞内抗原(多肽和蛋白质),对其进行定位、定性及定量的研究,称为免疫组织化学技术.

# ■ 同行评价

本文探讨miR216a及其靶基因JAK2、CSK表达与胰腺癌临床生物学行为之间的关系,有一定临床指导意义。

- 11 姜洋, 金晓明, 屠康. 平均阳性染色面积百分比法分析免疫组化结果初探. 生物医学工程学杂志 2007; 24: 650-653
- 12 王春全, 陈景祥, 杨进军, 唐小卿, 简华刚. miR-216a在急性胰腺炎患者外周血的表达及临床意义. 免疫学杂志 2013; 29: 47-49
- 13 张雁磊, 张吉强. 微RNA在乳腺癌发生发展中的作用. 中华乳腺病杂志(电子版) 2012; 6: 668-674
- 14 张雪梅, 兰辉, 刘方, 邓敏, 梁晓秋. miR-216a通过靶向调控PKC $\alpha$ 促进胃癌细胞凋亡的研究. 重庆医学 2013; 42: 4051-4052, 4055
- 15 赵文健, 杨亮, 唐伟军. miR-216a通过靶向调控蛋白激酶C $\alpha$ 抑制胶质瘤细胞增殖和侵袭. 中国癌症杂志 2013; 23: 420-424
- 16 Wang S, Chen X, Tang M. MicroRNA-216a inhibits pancreatic cancer by directly targeting Janus kinase 2. *Oncol Rep* 2014; 32: 2824-2830 [PMID: 25220761 DOI: 10.3892/or.2014.3478]
- 17 Weinberg DV, Kolodny NH, Kohler SJ, Burr TA, Celi A, D'Amico DJ, Gragoudas ES. Dynamic sodium chemical shift imaging for the study of aqueous humor flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2212-2218 [PMID: 2071335 DOI: 10.1074/jbc.M110.165027]
- 18 Jeyapalan Z, Deng Z, Shatseva T, Fang L, He C, Yang BB. Expression of CD44 3'-untranslated region regulates endogenous microRNA functions in tumorigenesis and angiogenesis. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 3026-3041 [PMID: 21149267 DOI: 10.1093/nar/gkq1003]
- 19 李少杰, 侯宝华, 区金锐. miRNA-216a与胰腺癌的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 625-628
- 20 Denys B, El Housni H, Nollet F, Verhasselt B, Philippé J. A real-time polymerase chain reaction assay for rapid, sensitive, and specific quantification of the JAK2V617F mutation using a locked nucleic acid-modified oligonucleotide. *J Mol Diagn* 2010; 12: 512-519 [PMID: 20431031 DOI: 10.2353/jmoldx.2010.090137]
- 21 Yamamoto T, Fujii N, Yasuhara H, Wada S, Wada F, Shigesada N, Harada-Shiba M, Obika S. Evaluation of multiple-turnover capability of locked nucleic acid antisense oligonucleotides in cell-free RNase H-mediated antisense reaction and in mice. *Nucleic Acid Ther* 2014; 24: 283-290 [PMID: 24758560 DOI: 10.1089/nat.2013.0470]
- 22 蒋树龙, 花宝金. JAK2/STAT3/SOCS3信号通路与肿瘤转移. 中国肿瘤生物治疗杂志 2014; 21: 698-702
- 23 汤欣, 韩凤娟, 李威, 王龙, 蔡冬燕, 吴效科. 莪术醇对人卵巢癌SKOV3细胞株JAK2/STAT3信号通路影响的研究. 中国妇产科临床杂志 2013; 14: 43-46
- 24 张斌, 钟德珩, 王群伟, 苗雄鹰, 戴卫东, 刘春, 潘凯华. JAK/STAT信号通路与肝细胞性肝癌的肿瘤进展和预后的相关性研究. 细胞与分子免疫学杂志 2010; 26: 368-370, 373
- 25 赵美, 刘峰, 王炯轶, 张文颖, 高丰厚, 姜斌. JAK2/STAT3信号通路对非小细胞肺癌血管生成的影响. 中华医学杂志 2011; 91: 375-381
- 26 Wang X, Qiu W, Zhang G, Xu S, Gao Q, Yang Z. MicroRNA-204 targets JAK2 in breast cancer and induces cell apoptosis through the STAT3/BCI-2/survivin pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 5017-5025 [PMID: 26191195]
- 27 瞿紫薇, 王晓燕, 魏欣, 曾红玲, 吴彪, 黄洋, 李晓辉, 肖新波. SRC激酶抑制剂对前列腺癌细胞侵袭与增殖的影响. 现代肿瘤医学 2011; 19: 2178-2180
- 28 王永辉, 陈敬, 沈朋, 毛卫波, 周月芬. 胃癌组织中Src激酶激活和HER2、Ki-67的表达及相关性研究. 中国组织化学与细胞化学杂志 2012; 21: 389-395
- 29 张凌云, 滕月娥, 曲秀娟, 刘云鹏, 侯科佐. c-Src表达在转移性乳腺癌中的预后价值. 中国肿瘤临床 2012; 39: 245-248
- 30 Chellappa K, Jankova L, Schnabl JM, Pan S, Brelivet Y, Fung CL, Chan C, Dent OF, Clarke SJ, Robertson GR, Sladek FM. Src tyrosine kinase phosphorylation of nuclear receptor HNF4 $\alpha$  correlates with isoform-specific loss of HNF4 $\alpha$  in human colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2302-2307 [PMID: 22308320 DOI: 10.1073/pnas.1106799109]
- 31 Lien GS, Wu MS, Bien MY, Chen CH, Lin CH, Chen BC. Epidermal growth factor stimulates nuclear factor- $\kappa$ B activation and heme oxygenase-1 expression via c-Src, NADPH oxidase, PI3K, and Akt in human colon cancer cells. *PLoS One* 2014; 9: e104891 [PMID: 25122478 DOI: 10.1371/journal.pone.0104891]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





## MicroRNA-499-5P在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达及其临床意义

杨燕楠, 朱海杭, 董晓耘, 俞文秀, 乐安君

杨燕楠, 朱海杭, 俞文秀, 乐安君, 扬州大学医学院临床医院 江苏省苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

董晓耘, 扬州大学医学院 江苏省扬州市 225001

杨燕楠, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

**作者贡献分布:** 杨燕楠与朱海杭对此文所作贡献均等; 此课题由杨燕楠、朱海杭及董晓耘设计; 研究过程由杨燕楠、董晓耘、俞文秀及乐安君操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由朱海杭与董晓耘提供; 数据分析由杨燕楠与董晓耘完成; 本论文写作由杨燕楠与朱海杭完成。

**通讯作者:** 朱海杭, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 扬州大学医学院临床医院, 江苏省苏北人民医院消化内科。 [zhuhaihang@medmail.com.cn](mailto:zhuhaihang@medmail.com.cn)  
电话: 0514-87373385

收稿日期: 2015-09-17  
修回日期: 2015-10-28  
接受日期: 2015-11-09  
在线出版日期: 2015-12-08

### Clinical significance of microRNA-499-5P expression in colorectal cancer and colorectal polyps

Yan-Nan Yang, Hai-Hang Zhu, Xiao-Yun Dong, Wen-Xiu Yu, An-Jun Yue

Yan-Nan Yang, Hai-Hang Zhu, Wen-Xiu Yu, An-Jun Yue, Clinical Medical College of Yangzhou University, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Xiao-Yun Dong, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hai-Hang Zhu, Professor, Chief Physician, Clinical Medical College of Yangzhou University, Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, 98 Nantong West Road,

Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. [zhuhaihang@medmail.com.cn](mailto:zhuhaihang@medmail.com.cn)

Received: 2015-09-17  
Revised: 2015-10-28  
Accepted: 2015-11-09  
Published online: 2015-12-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the expression of microRNA-499-5p (miR-499-5p) and its association with clinicopathological features in colorectal cancer and colorectal polyps.

**METHODS:** The expression levels of miR-499-5p in colorectal cancer, colorectal polyps and normal colorectal tissues were detected by stem-loop real-time quantitative PCR (qRT-PCR), and its correlation with clinicopathologic features of colorectal cancer was analyzed.

**RESULTS:** The miR-499-5p expression levels in colon cancer and colorectal polyps were significantly higher than that in normal colorectal tissues ( $P = 0.01$ ,  $P < 0.001$ ). The expression of miR-499-5p was associated with TNM stage ( $P < 0.016$ ), depth of invasion ( $P < 0.001$ ), tumor differentiation ( $P < 0.001$ ) and lymph node metastasis ( $P = 0.008$ ).

**CONCLUSION:** The miR-499-5p expression level is increased significantly in colon cancer and colorectal polyps compared with normal colorectal tissues. MiR-499-5p expression is related to clinical stage, depth of invasion, tumor differentiation and lymph node metastasis in colon cancer.

### ■背景资料

结肠癌作为消化系统恶性肿瘤, 其发病率和死亡率呈上升趋势, 手术治疗依然是结肠癌的主要治疗方式之一, 侵袭转移及化疗耐药仍为结肠癌患者的主要死亡原因。结肠癌侵袭转移机制复杂, 与多种癌基因及抑癌基因的表达异常有关, 而microRNA表达异常也是其中的重要环节。

### ■同行评议者

周晓武, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普外科

## ■ 研究前沿

miR-499-5p在结肠癌、结肠腺瘤中高表达, miR-499-5p通过靶向FOXO4和PDCD4促进大肠癌细胞侵袭和肿瘤转移。本文作者在后续实验将会在细胞学及体外实验中进一步探讨miR-499-5p原癌基因的具体分子机制。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** MicroRNA-499-5p; Colorectal cancer; Colorectal polyps; Diagnosis

Yang YN, Zhu HH, Dong XY, Yu WX, Yue AJ. Clinical significance of microRNA-499-5P expression in colorectal cancer and colorectal polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5465-5471 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5465.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5465>

## 摘要

**目的:** 探讨microRNA-499-5p(miR-499-5p)在结肠癌、结肠腺瘤中的表达水平及其与临床病理特征的相关性。

**方法:** 分别提取40例结肠癌组织、结肠腺瘤组织和正常结肠黏膜组织标本的总RNA, 采用逆转录实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)方法检测miR-499-5p的表达量, 并分析其与临床分期、分化程度、淋巴结转移等临床病理特征的关系。

**结果:** miR-499-5P在结肠癌组织中、结肠腺瘤组织中相对表达水平均高于正常结肠黏膜组织( $P < 0.001$ ), 其表达与TNM分期( $P = 0.016$ )、分化程度( $P < 0.001$ )、浸润深度( $P < 0.001$ )、淋巴结转移( $P = 0.008$ )相关。

**结论:** 相对于正常结肠黏膜组织, miR-499-5P在结肠癌、结肠腺瘤组织中表达明显上调, 且在结肠癌中的表达水平与临床分期、浸润深度、分化程度及是否有淋巴结转移有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** MicroRNA-499-5p; 结肠癌; 结肠腺瘤; 诊断

**核心提示:** 本研究提示microRNA-499-5p(miR-499-5p)在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达量均增高, 并且结肠癌中的表达水平与结肠腺瘤中的表达水平有统计学意义, 其增长趋势贯穿于癌前病变至病程晚期的全过程, 这意味着miR-499-5p可能在结肠癌的发生、发展和转归过程中发挥着重要作用。

杨燕楠, 朱海杭, 董晓耘, 俞文秀, 乐安君. microRNA-499-5P在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5465-5471 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5465.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5465>

[wjgnet.com/1009-3079/23/5465.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5465.asp) DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5465>

## 0 引言

结肠癌是全球范围内常见的恶性肿瘤。2015年, 美国癌症协会发布的统计报告指出, 在美国男性和女性肿瘤患者中, 结肠癌的发病率和病死率呈上升趋势, 均已位列第3位<sup>[1]</sup>。在我国, 结肠癌已成为仅次于肺癌和胃癌的第三大恶性肿瘤, 是消化系常见的恶性肿瘤之一。MicroRNA(miRNA)在真核生物中发现的一类具有调控功能的内源性的非编码RNA, 其大小长约21-25个核苷酸<sup>[2]</sup>, 具有高度保守性、时序性和组织特异性<sup>[3]</sup>。近年的研究表明, miRNA在肿瘤的演进过程中发挥着癌基因或抑癌基因的作用。MicroRNA-499(miR-499)是一种近年来新发现的microRNA的家族成员, 研究表明miR-499在肿瘤中异常表达, 可作为肺癌、乳腺癌的预后指标。但是, microRNA-499-5p(miRNA-499-5p、miR-499-5p)在结肠癌、结肠腺瘤中表达研究甚少。本实验通过检测miR-499-5p在结肠癌及其结肠腺瘤组织中的表达, 探讨其与结肠癌临床病理指标的关系, 以期有助于结肠癌的发病机制及结肠癌诊断治疗和预后指标的后续研究。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集江苏省苏北人民医院病理科2013-2014年期间石蜡包埋结肠癌组织40例、结肠腺瘤40例及正常结肠组织标本40例。所有肿瘤患者均未接受化疗、放疗及其他针对肿瘤的特殊治疗。在40例结肠癌患者中, 男性25例, 女性15例; 年龄在36-80岁, 中位年龄63岁。结直肠癌组织参照全国结直肠癌协作组结直肠癌诊治规范及AJCC/UICC的TNM分期标准进行诊断、分级和分期。石蜡包埋组织切片总RNA提取试剂盒, FastQuant cDNA第一链合成试剂盒, SuperReal荧光定量预混试剂盒等购自北京TIANGEN公司, miR-499-5p、U6snRNA引物由上海Invitrogen生物技术有限公司合成, 实时定量荧光PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)仪7500(美国ABI公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 RNA的提取:** 利用石蜡包埋组织切片总RNA提取试剂盒(RNAPrep Pure FFPE Kit,

表 1 miR-499-5p、U6snRNA的qRT-PCR引物序列

引物名称	序列
miR-499-5p	上游: 5'-ACTGCTTAAGACTTGGAGTGA-3' 下游: 5'-TACATTGGTGTCTGTCGGAGTCGGCAA-3'
U6snRNA	上游: 5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3' 下游: 5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'

## ■ 相关报道

在结直肠癌组织中miR-499-5p异常升高表达,可能与负性抑制肿瘤抑癌基因和/或控制细胞的分化或凋亡有关,通过靶向作用FOXO4和PDCD4促进癌细胞侵袭和肿瘤转移。

DP439, TIANGEN公司), 按总RNA提取说明书提取RNA, 在检测RNA纯度时,  $A_{260/280}$  比值是衡量蛋白质污染程度的指标(高质量的RNA,  $A_{260/280}$  读数在1.8-2.1之间, 比值为2.0是高质量RNA的标志), 同时, 取一定量的RNA提取物, 用RNase-Free ddH<sub>2</sub>O稀释 $n$ 倍, 用RNase-Free ddH<sub>2</sub>O将分光光度计调零, 取稀释液进行 $A_{260}$ 、 $A_{280}$ 测定, 按照以下公式进行RNA浓度的计算: 终浓度(ng/ $\mu$ L) = ( $A_{260}$ ) $\times$ 稀释倍数( $n$ ) $\times$ 40。

1.2.2 RNA的逆转录: 利用FastQuant cDNA第一链合成试剂盒[FastQuant RT Kit (with gDNase), KR106, TIANGEN公司], 根据说明书进行第一条链的合成。将模板RNA在冰上解冻; 5 $\times$ gDNA Buffer、FQ-RT Primer Mix、10 $\times$ Fast RT Buffer、RNase-Free ddH<sub>2</sub>O在室温(15 $^{\circ}$ C-25 $^{\circ}$ C)解冻, 解冻后迅速置于冰上。使用前将每种溶液涡旋振荡混匀, 简短离心以收集残留在管壁的液体。配制基因组DNA的去除体系(10  $\mu$ L): 5 $\times$ g DNA Buffer 2  $\mu$ L、Total RNA 5  $\mu$ L、RNase-Free ddH<sub>2</sub>O 3  $\mu$ L, 彻底混匀, 简单离心, 并置于42 $^{\circ}$ C, 孵育3 min。配制反转录反应体系(10  $\mu$ L): 10 $\times$ Fast RT Buffer 2  $\mu$ L、RT Enzyme Mix 1  $\mu$ L、FQ-RT Primer Mix 2  $\mu$ L、RNase-Free ddH<sub>2</sub>O补足到10  $\mu$ L, 将反转录反应中的Mix, 加到gDNA去除步骤的反应液中, 充分混匀。42 $^{\circ}$ C, 孵育15 min。95 $^{\circ}$ C, 孵育3 min之后放于冰上, 得到的cDNA用于后续实验或低温保存。

1.2.3 qRT-PCR扩增miR-499-5p: 利用SuperReal荧光定量预混试剂盒[SuperReal PreMix Plus (SYBR Green), FP205, TIANGEN公司], 根据说明书法进行qRT-PCR。于冰上进行qRT-PCR反应液的配制(20  $\mu$ L体系): 2 $\times$ SuperReal PreMix Plus 10  $\mu$ L、正向引物(10  $\mu$ mol/L)0.6  $\mu$ L、反向引物(10  $\mu$ mol/L)0.6  $\mu$ L、50 $\times$ ROX Reference Dye 0.4  $\mu$ L、cDNA模板1  $\mu$ L、

RNase-free ddH<sub>2</sub>O 7.6  $\mu$ L。进行qRT-PCR反应: 95 $^{\circ}$ C预变性15 min、95 $^{\circ}$ C变性15 s、60 $^{\circ}$ C退火/延伸30 s, 循环40次。同时进行内参U6的PCR扩增(miR-499-5p、U6snRNA引物序列详如表1)。实验以U6snRNA为内参,  $\Delta$ Ct指标的测定:  $\Delta$ Ct指在同一个样品中, 目的基因与内参基因平均Ct值的差值, 即 $\Delta$ Ct = miR-499-5p平均Ct值-U6平均Ct值,  $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示的是实验组目的基因表达/对照组目的基因表达变化的倍数。

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行统计学分析。数据以mean $\pm$ SD表示, 研究对象的基本资料进行 $\chi^2$ 检验。  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究对象的基本资料 所有标本总RNA电泳检测结果运用紫外线吸收法测定总RNA的浓度及纯度, 得到RNA溶液 $A_{260/280 \text{ nm}}$ 的比值范围为1.8-2.1, 琼脂糖凝胶电泳结果表明总RNA样品完整性好, 符合qRT-PCR的要求。纳入研究对象, 结肠癌组男性25例, 女性15例, 年龄 $\geq 60$ 岁的25例,  $< 60$ 岁的15例。结肠腺瘤组男性29例, 女性11例, 年龄 $\geq 60$ 岁的17例,  $< 60$ 岁的23例。正常对照组男性22例, 女性18例, 年龄 $\geq 60$ 岁的15例,  $< 60$ 岁的25例。经 $\chi^2$ 检验, 结肠癌组、结肠腺瘤组和正常对照组的性别( $\chi^2 = 1.292$ ,  $P = 0.524$ )和年龄( $\chi^2 = 4.200$ ,  $P = 0.122$ )无统计学意义。

## 2.2 miR-499-5p的表达

2.2.1 结肠癌、结肠腺瘤组织及正常结肠黏膜组织中的miR-499-5p的表达情况: qRT-PCR结果显示结肠癌组织、结肠腺瘤组的miR-499-5p的 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 的值高于正常结肠黏膜组织, 表明miR-499-5p在结肠癌组织、结肠腺瘤组织中表达上调。40例癌结肠癌组织与结肠腺瘤、正常结肠黏膜组织的相对表达量( $1.12 \times 10^{-4} \pm 0.65 \times 10^{-4}$  vs  $0.36 \times 10^{-4} \pm 0.23 \times 10^{-4}$ ,  $0.10 \times 10^{-4} \pm 0.04 \times$



■ 创新盘点

前期报道大肠腺瘤组织中存在miR-499-5p的表达增高, 与大肠癌预后不良有关。本研究通过检测miR-499-5p在结肠癌及其结肠腺瘤组织中的表达, 并分析其与结肠癌临床分期、分化程度、淋巴结转移等病理特征的关系, 以期有助于结肠癌发病机制及结肠癌诊断治疗和预后指标的后续研究。

表 2 结肠癌、结肠腺瘤组织及正常结肠黏膜组织中的miR-499-5p的表达情况

分组	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
结肠癌	1.12 ± 0.65	12.15 ± 5.83	80.143	0.01
结肠腺瘤	0.36 ± 0.23	3.63 ± 0.93	8.346	<0.001
正常黏膜组织	0.10 ± 0.04	1.00 ± 0.00		

表 3 结肠癌组织中miR-499-5p表达水平与病理参数的关系

分组	<i>n</i>	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	<i>t</i> / <i>F</i> 值	<i>P</i> 值
性别			0.530	0.599
男	25	10.86 ± 6.64		
女	15	11.93 ± 6.65		
年龄(岁)			0.638	0.527
≥60	25	12.31 ± 6.01		
<60	15	13.68 ± 7.51		
分化程度			26.300	<0.001
高	5	9.22 ± 2.10		
中	27	11.24 ± 4.06		
低	8	21.33 ± 3.89		
浸润深度			4.439	<0.001
T1+T2	10	9.10 ± 1.73		
T3+T4	30	14.46 ± 6.05		
淋巴结转移			-2.783	0.008
无	22	11.11 ± 4.06		
有	18	15.87 ± 6.12		
TNM分期			3.954	0.016
I	5	8.36 ± 1.30		
II	15	11.21 ± 4.78		
III	16	15.80 ± 5.78		
IV	4	16.83 ± 6.92		

10<sup>-4</sup>), 差异有统计学意义(*P*<0.001)(表2)。

2.2.2 结肠癌组织中miR-499-5p表达与临床病理特征的关系: 结肠癌组织中miR-499-5p的表达与肿瘤的分化程度相关, 高分化组的表达量低于中、低分化组的表达量, 中分化组表达量低于低分化组的表达量(*P*<0.001); 结肠癌组织中miR-499-5p的表达水平与临床TNM分期有显著相关性, I - II 期结肠癌组织中miR-499-5p表达量低于III-IV期(*P* = 0.016); 结肠癌组织中miR-499-5p的表达水平与肿瘤组织浸润深度有关, T1-T2的结肠癌组织中miR-499-5p表达量低于T3-T4(*P*<0.001); 结肠癌组织中miR-499-5p的表达与淋巴结的转移情况有显著相关性(*P* = 0.008),伴有淋巴结转移的结肠癌组织中miR-499-5p的表达水平高于无淋巴结转移的结肠癌组织; 结肠癌组织中miR-499-5p的表达量与其他临床病理因素如性别、年龄无明显相关性

(*P*>0.05)(表3)。

3 讨论

miRNA作为一类内源性表达的非编码小分子RNA, 主要通过与靶基因3'端非编码区的mRNA(3'-UTR)结合而抑制转录进而影响基因的表达<sup>[4]</sup>, 参与调控个体发育、细胞凋亡、细胞增殖和分化等生命活动, 与肿瘤的发生、转移、耐药等病理进程密切相关<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>证实, miRNA可调控至少30%的人类的蛋白编码基因的表达, 发挥着比蛋白编码基因更庞大的影响<sup>[7,8]</sup>。在多种人类肿瘤中, miRNA因存在基因移位活化或基因脆性位点的基因突变而导致其表达异常<sup>[9]</sup>。结肠癌作为临床上最常见的恶性肿瘤之一, 尽管近年随着抗表皮生长因子受体和抗血管内皮生长因子的分子靶向治疗的应用及化疗的进展<sup>[10,11]</sup>, 晚期结肠癌患者的中

位生存期已经由6 mo增高至2年<sup>[12]</sup>, 但侵袭转移及化疗耐药仍为结肠癌患者的主要死亡原因<sup>[13]</sup>. 结肠癌侵袭转移机制复杂, 与多种癌基因及抑癌基因的表达异常有关, 而miRNA表达异常也是其中的重要环节<sup>[14,15]</sup>.

miR-499是一种新发现的microRNA的家族成员. 人类miR-499由20号染色体上肌球蛋白重链7b/14基因(*Myh7b/14*)的内含子20所编码的<sup>[16]</sup>. 目前对于miR-499的研究主要集中在心血管循环系统, miR-499在心肌祖细胞阶段抑制细胞增殖, 促进细胞分化<sup>[17]</sup>. Wang等<sup>[18]</sup>发现miR-499在正常人血浆中浓度极低, 但在急性心肌梗死后1-3 h内, 便可在患者血浆中检测到显著升高的miR-499, 并在3-12 h达到峰值. Olivieri等<sup>[19]</sup>发现miR-499-5p在非ST段抬高型的心肌梗塞早期评估中发挥着重要的作用.

近年随着研究深入, miR-499的单核苷酸多态性影响已在乳腺癌<sup>[20]</sup>、胃癌<sup>[21]</sup>、膀胱癌<sup>[22]</sup>等多种癌症中得到证实. 同时, Li等<sup>[23]</sup>研究分析显示, miR-499在非小细胞肺癌组织(non-small cell lung cancer, NSCLC)中表达上调, 可作为其早期诊断与评估患者预后的生物标志物. Hu等<sup>[24]</sup>对243例非小细胞肺癌患者的研究发现, 血清miR-499的含量与患者的存活率有密切关系, 存活期长的患者比存活期短的患者血清miR-499含量高出5倍以上, 使得血清miR-499含量有望成为NSCLC患者存活期的评估标准, 便于指导临床治疗.

miR-499-5p作为miR-499簇的重要成员, 在结肠癌患者、结肠腺瘤组织中的表达情况国内外文献报道甚少. 李新华等<sup>[25]</sup>采用miRCUR基因芯片(v.14.0)分析直肠癌组织和邻近非肿瘤组织之间差异表达的miRNA, 设定平均上升或下降倍数>2倍和 $P<0.05$ 为差异标准, 发现在直肠癌组织标本中miR-499-5p异常升高表达, 可能其通过负性抑制肿瘤抑癌基因和/或控制细胞的分化或凋亡途径来促进肿瘤的发展. 因此本课题选miR-499-5p作为研究对象. 本研究显示miR-499-5p在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达量均增高, 在分析miR-499-5p表达与结肠癌临床病理因素的相关性中发现, miR-499-5p表达水平与结肠癌组织的分化程度相关, 而且与结肠癌患者的TNM分期相关. miR-499-5p在中低分化组中的表达水平高于高分化组, 提示miR-499-5p主要在结肠癌的进

展阶段起作用, 而在结肠癌的发生起始阶段可能以其他因素起作用为主. 同时, miR-499-5p表达水平与结肠癌组织的淋巴结转移相关, 提示miR-499-5p可能在结肠癌肿瘤细胞的浸润与转移中发挥着一定作用, 并在一定程度上调控着癌细胞的行为.

在结肠癌相关的研究中, 国内外多项miRNA表达谱相关研究<sup>[26,27]</sup>表明: 不但多种miRNA在结直肠癌组织中异常, 且在结直肠癌的发生过程中不同的miRNA通过不同途径发挥着不同的重要作用, 甚至在结直肠癌发生的腺瘤阶段即有差异<sup>[28]</sup>. Kamatani等<sup>[29]</sup>采用RT-PCR技术检测家族性腺瘤息肉病、结直肠腺瘤和结直肠癌以及配对的非肿瘤组织中miR-143和miR-145的表达水平, 结果发现miR-143和miR-145表达下调与*APC*基因突变有关, 是结直肠肿瘤发病的起始步骤. 本研究提示miR-499-5p在结肠癌、结肠腺瘤组织中的表达量均增高, 并且结肠癌中的表达水平与结肠腺瘤中的表达水平有统计学意义, 其增长趋势贯穿于癌前病变至病程晚期的全过程, 这意味着miR-499-5p可能在结肠癌的发生、发展和转归过程中发挥着重要作用.

目前miR-499-5p对结肠癌的发生发展的调控机制尚不明确, Liu等<sup>[30]</sup>在2011年运用来自大肠癌患者原发病灶的低转移潜能细胞系SW480和来自同一患者1年后转移淋巴结组织的高转移潜能细胞系SW620鉴定出参与肿瘤转移的miRNA分子, miR-499-5p通过靶向FOXO4和PDCD4促进大肠癌细胞侵袭和肿瘤转移. miR-499-5p对结肠癌的调控机制有待于进一步的研究. 据此提示, 我们后续实验也将会在细胞学及体外实验上去进一步探讨miR-499-5p原癌基因的具体分子机制. 对于miR-499-5p在肿瘤生物学中的研究只是处于初级阶段, 尤其在结直肠癌的演进、侵袭的作用中有待进一步研究. 血清/血浆或者组织中的miR-499-5p的水平是否成为结直肠癌的早期诊断血清的指标, 以及对于miR-499-5p在结肠癌中作用机制, 判断其分期、预后有待进一步研究. 对于结直肠癌患者的血清/血浆中miR-499-5p水平变化情况, 在结肠息肉、炎症性肠病等变化亦需进一步探究. miRNA作为肿瘤研究的热点已越来越受到关注, 可望作为新的临床标志物, 对肿瘤的发生、发展、转归、治疗

#### 应用要点

miRNA在肿瘤的演进中发挥癌基因或抑癌基因的作用. miR-499-5p是一种近年来新发现的miR-499簇的重要成员, 研究表明miR-499在肿瘤中异常表达, 可作为非小细胞肺癌的预后指标. miR-499-5p在大肠癌组织中的高表达, 通过靶向FOXO4和PDCD4促进大肠癌细胞侵袭和肿瘤转移, 为阐明miR-499-5p的促肿瘤发展的分子机制、信号通路奠定了基础.

# ■名词解释

单核苷酸多态性 (SNP): 是指基因组DNA中某一特定核苷酸位置上存在转换、插入、缺失等变化, 而且其中最少数1种等位基因在群体中的频率不小于1%。

等研究具有重要的临床意义。

## 4 参考文献

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]
- Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med* 2012; 4: 143-159 [PMID: 22351564 DOI: 10.1002/emmm.201100209]
- Wu J, Ji X, Zhu L, Jiang Q, Wen Z, Xu S, Shao W, Cai J, Du Q, Zhu Y, Mao J. Up-regulation of microRNA-1290 impairs cytokinesis and affects the reprogramming of colon cancer cells. *Cancer Lett* 2013; 329: 155-163 [PMID: 23142292 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.038]
- Lee I, Ajay SS, Yook JI, Kim HS, Hong SH, Kim NH, Dhanasekaran SM, Chinnaiyan AM, Athey BD. New class of microRNA targets containing simultaneous 5'-UTR and 3'-UTR interaction sites. *Genome Res* 2009; 19: 1175-1183 [PMID: 19336450 DOI: 10.1101/gr.089367.108]
- Ohtsuka M, Ling H, Doki Y, Mori M, Calin GA. MicroRNA Processing and Human Cancer. *J Clin Med* 2015; 4: 1651-1667 [PMID: 26308063 DOI: 10.3390/jcm4081651]
- Huang Y, Shen XJ, Zou Q, Wang SP, Tang SM, Zhang GZ. Biological functions of microRNAs: a review. *J Physiol Biochem* 2011; 67: 129-139 [PMID: 20981514 DOI: 10.1007/s13105-010-0050-6]
- Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: D68-D73 [PMID: 24275495 DOI: 10.1093/nar/gkt1181]
- Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 597-610 [PMID: 20661255 DOI: 10.1038/nrg2843]
- Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866 [PMID: 17060945]
- Chin CC, Li JM, Lee KF, Huang YC, Wang KC, Lai HC, Cheng CC, Kuo YH, Shi CS. Selective  $\beta$ 2-AR Blockage Suppresses Colorectal Cancer Growth Through Regulation of EGFR-Akt/ERK1/2 Signaling, G1-Phase Arrest, and Apoptosis. *J Cell Physiol* 2016; 231: 459-472 [PMID: 26189563 DOI: 10.1002/jcp.25092]
- Giordano G, Febbraro A, Tomaselli E, Sarnicola ML, Parcesep P, Parente D, Forte N, Fabozzi A, Remo A, Bonetti A, Manfrin E, Ghasemi S, Ceccarelli M, Cerulo L, Bazzoni F, Pancione M. Cancer-related CD15/FUT4 overexpression decreases benefit to agents targeting EGFR or VEGF acting as a novel RAF-MEK-ERK kinase downstream regulator in metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 108 [PMID: 26427914 DOI: 10.1186/s13046-015-0225-7]
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-4705 [PMID: 20921465 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860]
- Tomida C, Aibara K, Yamagishi N, Yano C, Nagano H, Abe T, Ohno A, Hirasaka K, Nikawa T, Teshima-Kondo S. The malignant progression effects of regorafenib in human colon cancer cells. *J Med Invest* 2015; 62: 195-198 [PMID: 26399347 DOI: 10.2152/jmi.62.195]
- Chen WY, Zhao XJ, Yu ZF, Hu FL, Liu YP, Cui BB, Dong XS, Zhao YS. The potential of plasma miRNAs for diagnosis and risk estimation of colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 7092-7101 [PMID: 26261602]
- Shivapurkar N, Weiner LM, Marshall JL, Madhavan S, Deslattes Mays A, Juhl H, Wellstein A. Recurrence of early stage colon cancer predicted by expression pattern of circulating microRNAs. *PLoS One* 2014; 9: e84686 [PMID: 24400111 DOI: 10.1371/journal.pone.0084686]
- Tao L, Bei Y, Zhou Y, Xiao J, Li X. Non-coding RNAs in cardiac regeneration. *Oncotarget* 2015 Oct 10. [Epub ahead of print] [PMID: 26462179 DOI: 10.18632/oncotarget.6073]
- Sluijter JP, van Mil A, van Vliet P, Metz CH, Liu J, Doevendans PA, Goumans MJ. MicroRNA-1 and -499 regulate differentiation and proliferation in human-derived cardiomyocyte progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 859-868 [PMID: 20081117 DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.197434]
- Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, Qin YW, Jing Q. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J* 2010; 31: 659-666 [PMID: 20159880 DOI: 10.1093/eurheartj/ehq013]
- Olivieri F, Antonicelli R, Spazzafumo L, Santini G, Rippo MR, Galeazzi R, Giovagnetti S, D'Alessandra Y, Marcheselli F, Capogrossi MC, Procopio AD. Admission levels of circulating miR-499-5p and risk of death in elderly patients after acute non-ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014; 172: e276-e278 [PMID: 24461971 DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.203]
- Omrani M, Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Hasani SS, Mashhadi MA, Arbabi F, Taheri M. hsa-mir-499 rs3746444 gene polymorphism is associated with susceptibility to breast cancer in an Iranian population. *Biomark Med* 2014; 8: 259-267 [PMID: 24521023 DOI: 10.2217/bmm.13.118]
- Gu YP, Yuan QY, Zhang H, Wang CJ, Zhou F. Association between five common polymorphisms in microRNA genes and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015; 14: 8375-8387 [PMID: 26345764 DOI: 10.4238/2015.July.28.4]
- Deng S, Wang W, Li X, Zhang P. Common genetic polymorphisms in pre-microRNAs and risk of bladder cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 297 [PMID: 26458899 DOI: 10.1186/s12957-015-0683-6]
- Li M, Zhang Q, Wu L, Jia C, Shi F, Li S, Peng A, Zhang G, Song X, Wang C. Serum miR-499 as a novel diagnostic and prognostic biomarker



- in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 1961-1967 [PMID: 24549225 DOI: 10.3892/or.2014.3029]
- 24 Hu Z, Chen X, Zhao Y, Tian T, Jin G, Shu Y, Chen Y, Xu L, Zen K, Zhang C, Shen H. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1721-1726 [PMID: 20194856 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9342]
  - 25 李新华, 张桂英, 李乾, 徐美华, 冯德云, 吴畏. 直肠癌组织异常表达miRNAs的鉴定. *中南大学学报(医学版)* 2012; 37: 662-668
  - 26 Schetter AJ, Okayama H, Harris CC. The role of microRNAs in colorectal cancer. *Cancer J* 2012; 18: 244-252 [PMID: 22647361 DOI: 10.1097/PPO.0b013e318258b78]
  - 27 Hollis M, Nair K, Vyas A, Chaturvedi LS, Gambhir S, Vyas D. MicroRNAs potential utility in colon cancer: Early detection, prognosis, and chemosensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8284-8292 [PMID: 26217080 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8284]
  - 28 Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 882-891 [PMID: 14573789]
  - 29 Kamatani A, Nakagawa Y, Akao Y, Maruyama N, Nagasaka M, Shibata T, Tahara T, Hirata I. Downregulation of anti-oncomirs miR-143/145 cluster occurs before APC gene aberration in the development of colorectal tumors. *Med Mol Morphol* 2013; 46: 166-171 [PMID: 23397547 DOI: 10.1007/s00795-013-0020-5]
  - 30 Liu X, Zhang Z, Sun L, Chai N, Tang S, Jin J, Hu H, Nie Y, Wang X, Wu K, Jin H, Fan D. MicroRNA-499-5p promotes cellular invasion and tumor metastasis in colorectal cancer by targeting FOXO4 and PDCD4. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1798-1805 [PMID: 21934092 DOI: 10.1093/carcin/bgr213]

#### 同行评价

本文通过检测结肠癌组织、结肠腺瘤组织中的miR-499-5p表达, 分析此基因表达与结肠癌临床病理参数的关系. 该文研究内容文献报道较少, 研究本身具有科学意义, 有一定创新性.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



## 放射性胃、十二指肠损伤的研究进展

郭小陪, 魏华琳, 张夏璐, 周平

### ■背景资料

随着放疗技术的发展, 越来越多的证据证明对放疗敏感的肿瘤已显示出较好的存活率, 胃及十二指肠放射性损伤的有关研究对于放疗后生活质量的评估具有重大意义。近年来, 越来越多的文献报道了其影响因素, 医源性损伤已引起了众多学者的关注。

郭小陪, 魏华琳, 张夏璐, 周平, 中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科 北京市 100142

郭小陪, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的临床研究。

首都卫生发展科研专项基金资助项目, No. 2011-5041-04

**作者贡献分布:** 此文章选题由周平设计并完成文章审阅; 文献收集及资料查阅由郭小陪、魏华琳及张夏璐共同完成; 撰写由郭小陪完成。

**通讯作者:** 周平, 主任医师, 博士生导师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科。  
zhouping4946@163.com  
电话: 010-68410099-6354

收稿日期: 2015-07-25

修回日期: 2015-10-21

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

### Research status of radiation induced gastroduodenal injury

Xiao-Pei Guo, Hua-Lin Wei, Xia-Lu Zhang, Ping Zhou

Xiao-Pei Guo, Hua-Lin Wei, Xia-Lu Zhang, Ping Zhou, Department of Radiotherapy, Air Force General Hospital, Beijing 100142, China

Supported by: Capital Health Development Research Fund, No. 2011-5041-04

Correspondence to: Ping Zhou, Chief Physician, Department of Radiotherapy, Air Force General Hospital, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. zhouping4946@163.com

Received: 2015-07-25

Revised: 2015-10-21

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

### Abstract

With the development of modern radiotherapy

techniques, such as three dimensional conformal radiotherapy, Gamma-knife treatment, and tomotherapy, patients who have abdominal tumors like liver cancer, pancreatic cancer, and colon cancer can live longer. The wide use of radiation therapy increases the incidence of gastroduodenal radioactive injury. This article reviews the pathogenesis and pathological characteristic of radiation induced gastroduodenal injury, factors influencing the injury, and the diagnosis and treatment of radiation induced gastroduodenal injury. Currently, there have been few studies on the mechanism of radiation induced gastroduodenal injury. The optimal timing of endoscopic examination after radiotherapy is still inconclusive. V25 for the stomach, V35 for the duodenum and aV55 Gy for the duodenum are predictive factors for gastroduodenal toxicity (>grade 2, CTCAE3.0). There has been no treatment standard for curing radiation induced gastroduodenitis. Traditional Chinese medicine has unique advantages in the prevention and control of radiation induced gastroduodenal injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastroduodenal; Radiation injury; Mechanisms; Predictors; Electric endoscope; Treatment; Literature review

Guo XP, Wei HL, Zhang XL, Zhou P. Research status of radiation induced gastroduodenal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5472-5478  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5472.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5472>

### ■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院;  
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院;  
李宁, 主任医师, 中国人民解放军南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科

## 摘要

随着三维适形、伽马刀、螺旋断层放疗等现代放疗技术的发展, 肝癌、胰腺癌、肠癌等腹部肿瘤患者显示出更多的生存时间. 腹部肿瘤放疗的广泛应用使胃、十二指肠放射性损伤越来越引起临床医生的重视, 现有关放射性胃、十二指肠损伤发生机制的研究较少. 本文对放射性胃、十二指肠损伤的发生机制及病理特点、影响因素、诊疗进展等进行总结, 指出放疗后行内镜检查的最佳时间仍无定论, 胃V25、十二指肠V35、十二指肠aV55 Gy等物理因素与大于2级(CTCAE3.0)胃、十二指肠损伤相关, 放射性胃、十二指肠炎现在无确定的诊断、治疗标准, 而祖国医学在防治放射性胃、十二指肠损伤中具有独特的地位.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 胃十二指肠; 放射性损伤; 机制; 预测因素; 电子内镜; 治疗; 综述文献

**核心提示:** 胃及十二指肠作为腹部放疗的主要剂量限制器官往往会发生不同程度的放射性损伤, 严重影响了患者的生活质量. 本文旨在描述放射性胃、十二指肠损伤的临床表现, 总结影响放射性胃、十二指肠损伤的危险因素及诊疗技术.

郭小陪, 魏华琳, 张夏璐, 周平. 放射性胃、十二指肠损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5472-5478 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5472.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5472>

## 0 引言

在腹部肿瘤的放疗中, 照射野内的胃、十二指肠难免会受到一定的放射剂量, 患者可表现为恶心、呕吐、腹痛、便血等症状. 放射相关的胃、十二指肠黏膜损伤、溃疡被定义为: 在放射区域新发生, 或在原有胃、十二指肠疾病基础上加重的黏膜损伤, 在放射性炎症基础上发生的溃疡. 具有如下情况之一称之为放射性胃、十二指肠并发症: (1)放疗后内镜检查可见胃、十二指肠黏膜破损、放射性溃疡直径>3 mm, 破损深度明显可见; (2)照射区域因黏膜损伤, 并出现自发的、活动性出血, 需要内镜下止血治疗; (3)放疗后行内镜检查或X线片、螺旋断层摄影发现的放射相关的胃肠穿孔<sup>[1,2]</sup>. 如出现大量出血或者穿孔, 需立即介

入、外科手术治疗, 或其症状相当于3-4级的胃、十二指肠毒性, 为严重的放射性胃、十二指肠并发症<sup>[3,4]</sup>. 当前肝癌、胰腺癌的常规放疗处方剂量在60-70 Gy<sup>[5-7]</sup>, 因往往受胃、十二指肠的毒性限制, 肿瘤局控与后期并发症成为治疗矛盾之一. 因此, 及时的内镜下诊断及胃肠动力检查可对药物支持治疗及内镜下治疗提供可靠依据, 致损伤相关因素分析对放射防治同样关键.

## 1 放射性胃、十二指肠损伤的发病机制

万芝清等<sup>[8]</sup>首次建立了小鼠的放射性十二指肠炎模型, 利用<sup>60</sup>Co对小鼠上腹部进行一次性照射, 在照射3.5 d后处死小鼠发现, >12 Gy的照射组小鼠肠管与未照射组小鼠肠管相比较, 大体观察呈暗红色、肠腔扩张、充血, 镜下见十二指肠绒毛高度降低( $P<0.05$ )、稀疏, 隐窝深度变浅、数目减少( $P<0.05$ )、隐窝腔变大, 上皮不完整、腺体裸露, 形成糜烂, 并有大量炎性细胞浸润, 照射组白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎性因子较对照组明显升高( $P<0.05$ ), 参与炎症反应. 射线对黏膜细胞、血管上皮细胞的损伤机制考虑辐射致DNA损伤、DNA链断裂、细胞膜破坏, 使细胞增殖、分化受影响, 细胞裂解、死亡<sup>[9-11]</sup>. 在临床中, 胃、十二指肠接受>40 Gy的照射剂量便会出现不同程度的胃肠道反应, 胃肠黏膜的机械屏障、免疫屏障、化学屏障及生物屏障均可能受射线的影响而受到破坏, 发生如下改变: 组织渗出、水肿; 血管通透性改变、硬化, 致黏膜供血不足, 进而发生糜烂、纤维化; 胃肠道微环境改变致细菌、病毒侵入等<sup>[12-15]</sup>.

## 2 症状及内镜下表现

放射性胃、十二指肠损伤的症状可表现为厌食、恶心、呕吐、腹痛、便血等, 需要与原发肿瘤相关症状相鉴别, 胃镜检查、药物干预的时机建立在临床医生潜心观察患者症状、体征的基础上. 在一项研究<sup>[16]</sup>中, 156例局部进展期胰腺癌放射性胃肠损伤的患病率达57.7%, 19.2%的患者表现出不同程度的腹痛或者消化不良, 3.2%的患者表现出厌食, 恶心、呕吐发生率为2.5%, 25.6%的患者有胃肠道出血, 其中, 22.5%表现为呕血, 52.5%表现为黑便, 共有11.5%发生了3-4级的胃肠道出血, 5.1%的患者

## ■ 研究前沿

目前国内外有关放射性胃、十二指肠损伤的机制研究较少, 缺乏统一的内镜下诊断标准, 严重的并发症仅限于个案报道. 因此, 有关其机制、内镜下表现及诊疗需要大样本量的前瞻性研究, 以尽力改善腹部肿瘤放疗后患者的生活质量.



## ■ 相关报道

Yoon等对90例肝癌行放疗的研究对象均行放疗前后胃镜检查, 将胃、十二指肠受照剂量做ROC曲线分析, 得出胃V25>6.3%、十二指肠V35>5.4%与>2级(CTCAE3.0)胃、十二指肠毒性损伤有关, 进一步Logistic分析显示其为有意义的预测因素, 提出有必要通过减少胃、十二指肠受量来提高患者的生活质量。

因大量出血而终末。

放射性胃炎多在接受放疗后2-9 mo产生, 急性期(3 mo)多表现为黏膜的急性渗出性炎症, 或形成动脉内膜炎, 使血管闭塞, 导致黏膜缺血、溃疡形成, 晚期则表现出黏膜僵硬、纤维化、瘢痕形成。Yoon等<sup>[17]</sup>所分析的90例胰腺癌放疗患者出现放射性胃、十二指肠损伤的中位时间为3 mo(1-6 mo), 侵蚀性胃炎、胃溃疡的发生率分别为16%、9%, 侵蚀性十二指肠、十二指肠溃疡发生率分别为17%、16%。Takatori等<sup>[2]</sup>研究认为胰腺癌放疗出现的放射性溃疡多位于胃远端(51%)与十二指肠水平段(39%)。另一项研究<sup>[18]</sup>统计了31例肝癌放疗后不同时期的放射性胃炎的内镜下表现: (1)22例患者发展为胃、十二指肠溃疡, 13例同时表现出放射性十二指肠炎, 30例患者的炎症位于胃窦; (2)有8例患者在急性期(<3 mo)行内镜检查, 提示4例出现红色征, 4例有暗红色出血, 其中1例有毛细血管扩张; (3)后期(>3 mo)内镜显示出不同程度、形态各异的黏膜损伤; (4)急性期主要表现为黏膜淤血、活动性炎症, 后期以闭塞性动脉内膜炎的继发改变为主。

发表在《New Zealand Medical Journal》一篇文章<sup>[19]</sup>报道了1例新的医源性疾病-钇微球体诱发的放射性胃炎: 1例不能手术的结肠癌肝转移患者接受了选择性介入放射治疗, 治疗过程中患者出现了上腹部不适、恶心、呕吐等症状, 2 mo后胃镜下示胃远端浅表溃疡形成, 17 mo后胃镜下进一步活检提示胃窦黏膜溃疡、活动性慢性炎症、多个紫色的钇-90微球体位于黏膜固有层。作者认为钇-90微球体通过变异的肝右动脉进入胃右动脉异位致黏膜固有层, 成为放射源, 进一步说明了活检的必要性。

### 3 放射性胃、十二指肠损伤的影响因素

3.1 化疗与放射性胃、十二指肠损伤 Didolkar等<sup>[20]</sup>有关胰腺癌放疗的研究中, 图像引导下立体定向放疗对大于3级胃肠道损伤与前期有无化疗无关。Takatori等<sup>[2]</sup>在吉西他滨联合质子放疗治疗胰腺癌的研究中证实, 放疗前是否行化疗(吉西他滨或S-1)与发生放射相关性溃疡差异无统计学意义( $P = 0.174$ )。在一项放疗联合吉西他滨、5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)、吉西他滨和5-Fu治疗胰腺癌的研究中<sup>[16]</sup>,

3组的胃、十二指肠溃疡总发生率为45%, 此3组放射性损伤发病率差异无统计学意义。当前尚无大样本研究证实化疗与胃、十二指肠放射性损伤有关联, 并缺乏将不同的化疗药物进行对比的研究, 放射性胃、十二指肠损伤的严重程度与化疗药物的种类及化疗药物的使用方式、剂量的相关性不甚清楚。

3.2 靶向治疗与放射性胃、十二指肠损伤 1例个案<sup>[21]</sup>报道了放射性出血性十二指肠炎与服用靶向药物索拉菲尼有关, 在停药后7 wk后, 患者的出血症状改善, 内镜下黏膜损伤、出血消失, 考虑索拉菲尼通过抑制细胞内多种丝/苏氨酸激酶和酪氨酸激酶的活性, 在抑制肿瘤细胞生长和血管生成的同时, 使胃肠道黏膜的损伤修复能力减弱, 增加了出血的风险。也有研究<sup>[22]</sup>报道了1例厄洛替尼所致的辐射召回效应: 胰腺癌患者在放疗后服用厄洛替尼2 mo时出现了与放射性胃炎表现一致的胃体、胃窦渗血, 建议若观察到放射性、出血性胃炎时应及时停药。此处辐射召回效应指由放疗后化疗、靶向治疗激发的相关性炎症, 该类药物还包括蒽环类、紫杉烷类及抗代谢类药物, 如吉西他滨、卡培他滨等。

3.3 放疗剂量、体积等物理因素与放射性胃、十二指肠损伤 物理因素与放射性胃、十二指肠损伤的相关研究主要包括: 超过某剂量照射的体积百分数(the percentage of volume receiving more than the indicated dose, Vdose)、超过某剂量照射的绝对体积(absolute volume receiving more than the indicated dose, aVdose)、平均剂量(mean dose, Dmean)、最高剂量(maximum dose, Dmax)等。Yoon等<sup>[17]</sup>在90例肝癌放疗中, 以每5 Gy为剂量等级分别设置了胃、十二指肠V10-V40的7个剂量参数, 并进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析, 得出胃的V25>6.3%、十二指肠V35>5.4%与大于2级(CTCAE3.0)胃、十二指肠损伤有关, 进一步Logistic回归分析显示其为有意义的预测因素, 提出有必要通过减少胃、十二指肠受量来提高患者的生活质量。Huang等<sup>[23]</sup>也认为最有价值的预测指标为十二指肠的V35, 当其<20%时可明显减少大于3级的胃肠毒性。一项研究<sup>[24]</sup>中,  $\gamma$ -刀治疗胰腺癌剂量分别为51 Gy(10例)、48 Gy(3例)、45 Gy(2例), 发生胃、十二指肠总病变率为90%

vs 100% vs 100%, 3组结果分别比较 $P < 0.0167$ , 认为随着病灶放疗剂量的增加, 胃、十二指肠黏膜出现了不同程度的损伤. 另一项结果<sup>[25]</sup>来自对106例局部进展期胰腺癌行放疗致十二指肠损伤的多因素研究, 证明超过55 Gy照射的绝对体积(aV 55 Gy) $> 1 \text{ cm}^3$ 为十二指肠损伤大于2级(CTCAE4.0)的唯一预测因素( $P = 0.002$ ). 也有研究<sup>[26]</sup>建议全胃的受照剂量应 $< 45 \text{ Gy}$ , 将Dmax作为迟发性放射胃炎的最佳预测因素. 因此在腹部肿瘤放射治疗中, 尽量采用图像引导调强放射治疗, 减少胃、十二指肠的受照剂量, 避免因摆位、肿瘤变化、饮食因素等带来的误差, 降低其发生严重并发症的风险.

**3.4 肿瘤相关因素与胃、十二指肠放射性损伤** Chon等<sup>[27]</sup>将123例肝癌放疗同步化疗后的胃、十二指肠损伤做多因素分析发现, 肝硬化与放射性胃、十二指肠溃疡的发生相关( $P = 0.043$ ), 原因考虑门静脉高压致胃远端、十二指肠局部血管扩张、黏膜脆性增加. 在另一项对156例局部进展期胰腺癌同步放化疗致胃肠出血的研究中<sup>[16]</sup>, 作者认为, 最常见的3-5级胃肠毒性为出血(发生率为65%), 原因多为: 胃溃疡(37.5%)、十二指肠溃疡(37.5%)、放射性胃炎(15%), 单变量分析相关危险因素, 有意义的独立预测因素为肿瘤位置-位于胰体部( $P = 0.007$ )和肿瘤大小-直径 $> 3 \text{ cm}$ ( $P = 0.042$ ), 但胃肠出血患者的中位生存时间与无出血患者无差异性.

**3.5 其他** 文献<sup>[28]</sup>报道了1例腹膜后髓外浆细胞瘤放疗在4 mo后出现了胃远端毛细血管扩张, 无活动性出血, 接下来的1、5 mo后内镜检查可见弥漫的、活动性出血、部分黏膜及血管修复性改变, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染呈阳性. 考虑致出血的因素不仅为迟发性放疗反应, 还包括*H. pylori*感染、既往慢性萎缩性胃炎病史、口服非甾体类抗炎药、反复的内镜下活检操作相关. Bae等<sup>[29]</sup>对40例放射性胃、十二指肠损伤中6例严重的放射性损伤患者做单因素分析, 得出放疗前溃疡病史为有意义的临床预测因素. 进一步认为, 放疗有关的某种因素往往不能说明一切问题, 多方面的临床因素综合考虑将提高放射性出血性胃、十二指肠损伤的风险评估.

## 4 放射性胃、十二指肠的治疗

**4.1 药物治疗** 研究<sup>[24]</sup>表明, 放疗期间预防使用抑酸剂(奥美拉唑、雷贝拉唑或泮托拉唑等)+

胃肠黏膜保护剂(康复新液、硫糖铝或胶体果胶铋等)的患者与未预防用药的患者相比, 胃、十二指肠黏膜损伤的总病变率为68.7% vs 100%( $P = 0.04$ ). 氨磷汀是一种有机硫化磷酸化合物, 因巯基具有清除组织中自由基的作用, 从理论上可以成为正常细胞保护剂预防放射性胃、十二指肠炎, 但现有研究证实氨磷汀对其保护作用仍不确定<sup>[24]</sup>.

中医认为辐射线具有“火热毒邪”的特点, 放疗后热毒伤阴, 耗气伤血, 以致肝肾亏损, 脾胃失调, 治疗以补正为主. 在范丽华对60例放射性胃炎疗效观察中<sup>[30]</sup>, 中药组(麦冬、南沙参、天花粉、玉竹等)比常规组(胃复安、吗丁啉、氢氧化铝凝胶等)对放射性胃炎疗效更显著( $P < 0.05$ ), 中药组患者均能坚持到放疗结束, 很少需静脉滴注抗生素、营养液, 而且精神状态好、痛苦小、费用少. 同样在刘永新<sup>[31]</sup>的研究中, 将 $\gamma$ 刀所致的58例急性放射性胃损伤患者分为对照组与观察组, 对照组给予胃复安+蒙脱石散, 观察组在对照组的基础上加用清胃散合芍药甘草汤, 观察组II级、III级胃损伤发生率显著低于对照组( $P < 0.05$ ), 观察组发生放射性胃损伤的中位时间为11 d, 对照组为8 d( $P < 0.01$ ). 另一项小鼠十二指肠放射性损伤模型的实验<sup>[32]</sup>表明: 六君子汤合左金丸治疗急性放射性十二指肠炎除能调节机体免疫、抑制急性损伤、促进局部组织修复外, 还具有抗辐射导致的肠道纤维化等不良反应潜力, 其中调节炎性因子释放是疗效产生机制之一.

泼尼松龙作为肾上腺皮质激素类抗炎药物被广泛应用于炎症性疾病的治疗, 普遍认为低剂量维持治疗更有利于控制炎症. 在1例肝癌腹膜后淋巴结转移灶放疗致出血性胃炎的治疗中<sup>[33]</sup>, 静脉给予泼尼松龙每日40 mg, 3 d后患者呕血和便血得到改善, 随后改为口服25 mg/d, 并逐渐减量至5 mg/3 d, 服用15 d后停药. 但是, 在停药2 wk后患者再次出现黑便, 内镜下仍表现为胃窦部弥漫的、多发的出血点, 经再次静脉给药3 d后, 患者症状改善, 巩固治疗每日口服10 mg, 30 d后复查内镜下示残余的病变无出血征象时才予停药. 另有研究<sup>[34]</sup>报道了1例胆管癌术后根治性放疗的放射性出血性胃炎, 因水肿、渗血区域广泛, 氩离子凝固术不可实现, 肾上腺素局部注射治疗失败, 经给予口服泼尼松龙, 并逐渐减量维持2 mo治疗后取得了满意

## ■ 创新盘点

本文对胃、十二指肠放射性损伤的研究进展做了多方面的总结, 对肿瘤放疗研究人员认识该损伤及相关诊疗具有一定的指导意义, 望对读者有所启发.

## 应用要点

目前, 祖国医学在防治该疾病中具有疗效好、费用少的特点, 激素治疗、氩离子凝固术、内镜下结扎治疗、高压氧疗, 必要时手术治疗对出血、穿孔等严重并发症的治疗效果较理想。

疗效。因此在内镜下治疗不理想时, 可将泼尼松龙作为首选, 治疗存在致命性出血风险的放射性胃、十二指肠炎。

最新的研究<sup>[35]</sup>表明, 特别的益生菌及其分泌物、细菌衍生物对胃肠道黏膜有着独一无二的防辐射作用。放、化疗诱导的胃肠炎患者往往显示出肠道菌群失调, 特别是双歧杆菌属、梭状芽孢杆菌属、柔嫩梭菌群等明显减少, 间接增加了黏膜炎、腹泻、菌血症的发生率, 部分临床实验证明了调节肠道菌群治疗放、化疗相关性消化系黏膜损伤取得了令人满意的结果<sup>[36-38]</sup>。Ki等<sup>[39]</sup>的小鼠实验也证明, 剂量<15 Gy的放射性肠黏膜损伤在益生菌的治疗下表现出形态学上的症状减轻。

**4.2 内镜下治疗 氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)**作为非接触性电凝技术应用用于放射性胃肠炎的治疗已较成熟, 凝固深度的限制(2-3 mm)在一定程度上降低了穿孔的风险, 可有效治疗血管损伤。Toyoda等<sup>[40]</sup>成功治疗了1例肝癌淋巴结转移灶放疗致出血性十二指肠炎的患者, 该患者在放疗后9 mo出现黑便, 内镜下证实为十二指肠球部及降部多发的毛细血管扩张、破裂, 于第1、2、4、6、8、11周给予APC治疗(氩气流量为1.5 L/min, 高频电功率为50 W), 3次治疗后黑便消失, 6次治疗结束复查内镜示毛细血管扩张基本消除, 随后8 mo的生存期血红蛋白处于稳定状态。另1例食管癌术后行放疗同步化疗的患者在治疗几周后出现放射性胃炎, 内镜下示黏膜弥漫性充血、水肿伴多发毛细血管扩张, 在高压氧疗治疗失败后给予广泛受损处黏膜APC治疗(氩气流量为2 L/min, 高频电功率为60 W), 2 mo后再次重复, 3 mo后充血、水肿消失, 黏膜部分萎缩, 较少毛细血管扩张<sup>[41]</sup>。同样在另1例胰腺癌放疗致广泛、弥漫的胃出血中, APC取得了甚好的效果<sup>[42]</sup>。

Staiano等<sup>[43]</sup>第1次报道了1例在胃-空肠吻合术后行放疗致出血性胃炎的内镜下结扎治疗, 该患者胃镜下示多发的毛细血管扩张、闭塞、出血。因考虑残余胃反常的黏膜、黏膜下脉管系统, 作者应用多频带结扎器对6根血管进行结扎, 结扎深度控制在7 mm内以避免穿孔, 3 mo后复查胃镜见极少数的扩张血管残留, 并无出血征象, 修复组织被纤维瘢痕所替代。在之前有对照研究<sup>[44,45]</sup>证实了内镜下结扎比电

凝疗法治疗上消化道出血更安全、简单、有效。当前, 内镜止血夹作为损伤小、止血成功率和安全性高的治疗方法已被广泛应用于急性上消化道大出血。

**4.3 高压氧疗 高压氧疗(hyperbaric oxygen therapy, HBO)**对血管有收缩作用, 可减少血管渗出, 同时刺激组织新的血管生成, 在迟发性放射损伤中, 10次治疗后即可有新的微、小血管生成, 20-30次治疗后血管基本可完全生成<sup>[46]</sup>。Kernstine等<sup>[47]</sup>报道了2例经内镜下证实的出血性、放射性胃炎给予30次高压氧疗, 2例患者分别在2 wk、3 d后停止活动性出血, 并分别保持了6、18 mo的无出血征象期, HBO被认为安全有效的治疗出血性胃炎的方法。

**4.4 预防性胃、十二指肠动脉栓塞**在结、直肠癌肝转移瘤内照射的治疗中, 预防性胃十二指肠动脉、胃右动脉栓塞因可有效阻止微球沉积, 被认为是减少放射性胃、十二指肠损伤的安全、有效方法之一<sup>[48,49]</sup>。1例个案报道了直肠癌肝转移瘤进行了选择性内照射, 在预防性栓塞之后仍出现胃局部缺血、穿孔, 但作者并不否认预防性栓塞的有效性, 考虑该严重并发症与伊立替康、贝伐珠单抗的应用相关不排除<sup>[50]</sup>。

## 5 结论

胃及十二指肠作为上腹部放疗的主要剂量限制器官, 放射性胃、十二指肠损伤一直是腹部放疗的主要并发症, 图像引导下放疗使减少胃、十二指肠损伤成为可能。现有关放射性损伤的机制有待进一步去研究, 更有必要建立放射性胃、十二指肠损伤的内镜下分级, 协助临床医生诊疗。严重的放射性、出血性胃、十二指肠损伤虽少见, 但其防治值得每个放疗科医生牢记在心, 药物防治、内镜下治疗, 必要时外科治疗可降低致命性出血的风险, 是我们的重要对策。

## 6 参考文献

- Yeomans ND, Naesdal J. Systematic review: ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 465-472 [PMID: 18194499 DOI: 10.1111/j.1365-2036]
- Takatori K, Terashima K, Yoshida R, Horai A, Satake S, Ose T, Kitajima N, Kinoshita Y, Demizu Y, Fuwa N. Upper gastrointestinal complications associated with gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for inoperable pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1074-1080 [PMID: 23846547]



- DOI: 10.1007/s00535-013-0857-3]
- 3 Breiter N, Trott KR, Sassy T. Effect of X-irradiation on the stomach of the rat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 779-784 [PMID: 2777667 DOI: 10.1016/0360-3016(89)90066-7]
  - 4 Sell A, Jensen TS. Acute gastric ulcers induced by radiation. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1966; 4: 289-297 [PMID: 5920641 DOI: 10.3109/02841866609133149]
  - 5 费振乐, 胡宗涛, 芦东徽. 伽马刀治疗肝转移癌患者疗效与临床剂量学的关系研究. *实用肝脏病杂志* 2014; 17: 420-421
  - 6 任刚, 王竞, 夏廷毅. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)放射治疗部分的解读. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 1249-1252
  - 7 吴伟章, 朱夫海, 常冬姝. 胰腺癌伽马刀和螺旋断层放疗治疗计划剂量学比较. *中国医疗器械杂志* 2013; 37: 232-233
  - 8 万芝清, 陈晓, 周平, 韩根成, 王济东, 夏廷毅. 小鼠放射性十二指肠炎模型的建立. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2267-2274
  - 9 Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 165-167
  - 10 Bismar MM, Sinicrope FA. Radiation enteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 361-365 [PMID: 12228037 DOI: 10.1007/s11894-002-0005-3]
  - 11 Nguyen NP, Antoine JE, Dutta S, Karlsson U, Sallah S. Current concepts in radiation enteritis and implications for future clinical trials. *Cancer* 2002; 95: 1151-1163 [PMID: 12209703 DOI: 10.1002/cncr.10766]
  - 12 李荣富, 李欣, 吴珊珊. 伽马刀放疗腹膜后淋巴结转移癌对肠道菌群的影响. *东南大学学报: 医学版* 2012; 31: 72-78
  - 13 Wang H, Zhang W, Zuo L, Dong J, Zhu W, Li Y, Gu L, Gong J, Li Q, Li N, Li J. Intestinal dysbacteriosis contributes to decreased intestinal mucosal barrier function and increased bacterial translocation. *Lett Appl Microbiol* 2014; 58: 384-392 [PMID: 24354719 DOI: 10.1111/lam.12201]
  - 14 Geuking MB, McCoy KD, Macpherson AJ. The function of secretory IgA in the context of the intestinal continuum of adaptive immune responses in host-microbial mutualism. *Semin Immunol* 2012; 24: 36-42 [PMID: 22138187 DOI: 10.1016/j.smim.2011.11.005]
  - 15 Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 603-611 [PMID: 21975936 DOI: 10.1038/mi.2011.41]
  - 16 Lee KJ, Kim HM, Jung JW, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Lee WJ, Seong JS, Song SY. Gastrointestinal hemorrhage after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic cancer. *Gut Liver* 2013; 7: 106-111 [PMID: 23423146 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.1.106]
  - 17 Yoon H, Oh D, Park HC, Kang SW, Han Y, Lim DH, Paik SW. Predictive factors for gastroduodenal toxicity based on endoscopy following radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 541-546 [PMID: 23703401 DOI: 10.1007/s00066-013-0343-0]
  - 18 Chao CJ, Shin JS, Hsu WC, Wang PM. Endoscopic features of radiation gastritis after irradiation of hepatocellular carcinoma. *Endoscopy* 2013; 45 Suppl 2 UCTN: E280-E281 [PMID: 24008466 DOI: 10.1055/s-0033-1344421]
  - 19 Stiven P, Frizelle FA. The importance of anatomy in a new iatrogenic disease: yttrium microsphere-induced gastritis. *N Z Med J* 2013; 126: 65-66 [PMID: 23831879]
  - 20 Didolkar MS, Coleman CW, Brenner MJ, Chu KU, Olexa N, Stanwyck E, Yu A, Neerchal N, Rabinowitz S. Image-guided stereotactic radiosurgery for locally advanced pancreatic adenocarcinoma results of first 85 patients. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1547-1559 [PMID: 20839073 DOI: 10.1007/s11605-010-1323-7]
  - 21 Yanai S, Nakamura S, Ooho A, Nakamura S, Esaki M, Azuma K, Kitazono T, Matsumoto T. Radiation-induced hemorrhagic duodenitis associated with sorafenib treatment. *Clin J Gastroenterol* 2015; 8: 116-119 [PMID: 25832768 DOI: 10.1007/s12328-015-0566-y]
  - 22 Graziani C, Hegde S, Saif MW. Radiation recall gastritis secondary to erlotinib in a patient with pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 7339-7343 [PMID: 25503169]
  - 23 Huang J, Robertson JM, Ye H, Margolis J, Nadeau L, Yan D. Dose-volume analysis of predictors for gastrointestinal toxicity after concurrent full-dose gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1120-1125 [PMID: 22099048 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.022]
  - 24 薛安静, 周平, 王济东, 夏廷毅. 胰腺癌放疗对胃、十二指肠黏膜损伤的胃镜观察31例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2023-2030
  - 25 Kelly P, Das P, Pinnix CC, Beddar S, Briere T, Pham M, Krishnan S, Delclos ME, Crane CH. Duodenal toxicity after fractionated chemoradiation for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: e143-e149 [PMID: 23200173 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.035]
  - 26 Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, Miften M. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S101-S107 [PMID: 20171503 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.071]
  - 27 Chon YE, Seong J, Kim BK, Cha J, Kim SU, Park JY, Ahn SH, Han KH, Chon CY, Shin SK, Kim do Y. Gastroduodenal complications after concurrent chemoradiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma: endoscopic findings and risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1343-1351 [PMID: 20934268 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1986]
  - 28 Abrunhosa-Branquinho A, Barata P, Vitorino E, Oliveira E, Bujor L, Jorge M. A case of post-radiotherapy gastritis: radiation does not explain everything. *Case Rep Oncol* 2015; 8: 9-14 [PMID: 25759654 DOI: 10.1159/000371653]
  - 29 Bae SH, Kim MS, Cho CK, Kang JK, Lee SY, Lee KN, Lee DH, Han CJ, Yang KY, Kim SB. Predictor of severe gastroduodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for abdominopelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e469-e474 [PMID: 23078899 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.005]

## 同行评价

放射性胃、十二指肠损伤是肿瘤腹部放疗的主要并发症,随着放疗技术的发展,多种腹部肿瘤显示出更多的生存时间。如何在治疗过程中尽可能减少相关的后期并发症成为放射治疗经常必须面对的问题。本文对这一问题的综述对临床有较好的借鉴参考意义。

- 30 范丽华. 口服中药治疗放射性胃炎30例疗效观察. 基层医学论坛 2011; 15: 945
- 31 刘永新. 清胃散合芍药甘草汤防治伽玛刀所致急性放射性胃损伤29例. 河南中医 2014; 34: 709-710
- 32 陈晓, 万芝清, 周平, 王济东, 赵智, 韩根成. 六君子汤合左金丸治疗小鼠急性放射性十二指肠炎的疗效及机制研究. 中国中药杂志 2014; 39: P278-P284
- 33 Zhang L, Xie XY, Wang Y, Wang YH, Chen Y, Ren ZG. Treatment of radiation-induced hemorrhagic gastritis with prednisolone: a case report. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7402-7404 [PMID: 23326152 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7402]
- 34 Yun HG, Kim HY, Kim do Y, Lim YJ. Successful treatment of intractable bleeding caused by radiation-induced hemorrhagic gastritis using oral prednisolone: a case report. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 334-338 [PMID: 25327495 DOI: 10.4143/crt.2013.114]
- 35 Toucheffeu Y, Montassier E, Nieman K, Gastinne T, Potel G, Bruley des Varannes S, Le Vacon F, de La Cochetière MF. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 409-421 [PMID: 25040088 DOI: 10.1111/apt.12878]
- 36 Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9: e95968 [PMID: 24788761 DOI: 10.1371/journal.pone.0095968]
- 37 Johansson ME, Gustafsson JK, Sjöberg KE, Petersson J, Holm L, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the inner mucus layer before inflammation in the dextran sulfate colitis model. *PLoS One* 2010; 5: e12238 [PMID: 20805871 DOI: 10.1371/journal.pone.0012238]
- 38 Larsen A, Bjørge B, Klements B, Helgeland L, Wentzel-Larsen T, Fagerhol MK, Hovdenak N, Dahl O. Time patterns of changes in biomarkers, symptoms and histopathology during pelvic radiotherapy. *Acta Oncol* 2007; 46: 639-650 [PMID: 17562440 DOI: 10.1080/02841860601099241]
- 39 Ki Y, Kim W, Cho H, Ahn K, Choi Y, Kim D. The effect of probiotics for preventing radiation-induced morphological changes in intestinal mucosa of rats. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1372-1378 [PMID: 25368490 DOI: 10.3346/jkms.2014.29.10.1372]
- 40 Toyoda H, Jaramillo E, Mukai K, Saito T, Imai N, Naota H, Sase T, Mizuno T, Shiku H, Imoto I, Adachi Y. Treatment of radiation-induced hemorrhagic duodenitis with argon plasma coagulation. *Endoscopy* 2004; 36: 192 [PMID: 14765324]
- 41 Ross A, Kuppusamy M, Low D. Endoscopic management of postesophagectomy hemorrhagic radiation gastritis with radiofrequency ablation and argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1285-1286 [PMID: 21821253 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.004]
- 42 Shukuwa K, Kume K, Yamasaki M, Yoshikawa I, Otsuki M. Argon plasma coagulation therapy for a hemorrhagic radiation-induced gastritis in patient with pancreatic cancer. *Intern Med* 2007; 46: 975-977 [PMID: 17603236 DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0076]
- 43 Staiano T, Grassia R, Iiritano E, Bianchi G, Dizioli P, Buffoli F. Treatment of radiation-induced hemorrhagic gastritis with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 452-453 [PMID: 20226458 DOI: 10.1016/j.gie.2009.11.018]
- 44 Wada S, Tamada K, Tomiyama T, Yamamoto H, Nakazawa K, Sugano K. Endoscopic hemostasis for radiation-induced gastritis using argon plasma coagulation. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1215-1218 [PMID: 12974916 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03149.x]
- 45 Matsui S, Kamisako T, Kudo M, Inoue R. Endoscopic band ligation for control of nonvariceal upper GI hemorrhage: comparison with bipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 214-218 [PMID: 11818925 DOI: 10.1067/mge.2002.121337]
- 46 Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 379-390 [PMID: 3477756]
- 47 Kernstine KH, Greensmith JE, Johlin FC, Funk GF, De Armond DT, Van Natta TL, Berg DJ. Hyperbaric oxygen treatment of hemorrhagic radiation-induced gastritis after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1115-1117 [PMID: 16122506 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.102]
- 48 Cosin O, Bilbao JL, Alvarez S, de Luis E, Alonso A, Martinez-Cuesta A. Right gastric artery embolization prior to treatment with yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 98-103 [PMID: 17031727 DOI: 10.1007/s00270-006-0028-5]
- 49 Yamagami T, Terayama K, Yoshimatsu R, Matsumoto T, Miura H, Nishimura T. Embolisation of the right gastric artery in patients undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy using two possible approach routes. *Br J Radiol* 2010; 83: 578-584 [PMID: 20442280 DOI: 10.1259/bjr/51736762]
- 50 Shukla PA, Ahuja J, Kurli V, Patel RI, Kozuch PS. Gastric Perforation Following Prophylactic Embolization of Right Gastric and Gastroduodenal Arteries Prior to Selective Internal Radiation Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 1645-1648 [PMID: 26071106 DOI: 10.1007/s00270-015-1139-7]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



## HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究进展

邹其远, 吕晓丹, 陈 兰, 詹灵凌, 吕小平

邹其远, 陈兰, 吕小平, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

吕晓丹, 詹灵凌, 广西医科大学第一附属医院临床医学实验部 广西壮族自治区南宁市 530021

邹其远, 在读硕士, 主要从事肝硬化的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81460114  
广西自然科学基金资助项目, No. 2012GXNSFAA053143  
广西科学研究与技术开发计划资助项目, No. 1355005-3-2

作者贡献分布: 本文文献资料由邹其远、吕晓丹、陈兰及詹灵凌搜集、整理; 综述由邹其远完成; 吕小平审校。

通讯作者: 吕小平, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。  
lxxp58@hotmail.com

收稿日期: 2015-10-01  
修回日期: 2015-10-22  
接受日期: 2015-11-03  
在线出版日期: 2015-12-08

### HGF gene modified bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of hepatic fibrosis

Qi-Yuan Zou, Xiao-Dan Lv, Lan Chen, Ling-Ling Zhan, Xiao-Ping Lv

Qi-Yuan Zou, Lan Chen, Xiao-Ping Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Dan Lv, Ling-Ling Zhan, Department of Clinical Experimental Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China,

No. 81460114; the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2012GXNSFAA053143; the Scientific Research and Technology Development Project of Guangxi, No. 1355005-3-2

Correspondence to: Xiao-Ping Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lxxp58@hotmail.com

Received: 2015-10-01  
Revised: 2015-10-22  
Accepted: 2015-11-03  
Published online: 2015-12-08

### Abstract

Hepatic fibrosis is a reversible pathological change caused by liver cell inflammation, necrosis, or abnormal hyperplasia of connective tissue. It has been proved that hepatocyte growth factor (HGF) gene modified bone marrow mesenchymal stem cells can reduce or inhibit liver fibrosis, with better effects than those of unmodified bone marrow mesenchymal stem cells. Thus, HGF gene modified bone marrow mesenchymal stem cells represent a promising method for anti-hepatic fibrosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocyte growth factor; Bone marrow mesenchymal stem cells; Hepatic fibrosis; Gene modification

Zou QY, Lv XD, Chen L, Zhan LL, Lv XP. HGF gene modified bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua*

### ■背景资料

自体骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)移植已经被认为可以改善临床慢性肝病患者的肝功能。但移植后容易受到异常分化、增殖缓慢等限制。而肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)基因修饰骨髓间充质干细胞治疗能够有效避免单纯移植治疗的不足, 成为抗纤维化的新思路。

### ■同行评议者

施光峰, 教授, 复旦大学附属华山医院感染病科



## ■ 研究前沿

HGF与BMSCs能“协同”发挥抗肝纤维化作用,其效果优于单纯骨髓间充质干细胞的移植,对肝纤维化治疗提供了新的思路,但其具体的作用机制尚未阐明。

Zazhi 2015; 23(34): 5479-5484 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5479.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5479>

## 摘要

肝纤维化是肝脏慢性损伤导致肝细胞炎症、坏死,肝脏内结缔组织异常增生的一种可逆性的病理变化。越来越多的研究表明,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, *HGF*)基因修饰骨髓间充质干细胞可减轻或抑制肝纤维化,其效果要好于单纯的骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stromal cells)移植,被认为是一种非常有前景的抗肝纤维化的细胞疗法。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肝细胞生长因子; 骨髓间充质干细胞; 肝纤维化; 基因修饰

**核心提示:** 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor)基因修饰骨髓间充质干细胞可减轻或抑制肝纤维化,其效果要好于单纯的骨髓间充质干细胞移植,被认为是一种非常有前景的抗肝纤维化的细胞疗法。

邹其远, 吕晓丹, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平. *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5479-5484 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5479.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5479>

## 0 引言

骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)属于成体多功能干细胞,其来源丰富,取材方便容易。归功于其具有分化为肝细胞的潜能、低免疫原性,骨髓间充质干细胞是目前干细胞抗肝纤维化研究的热点<sup>[1-5]</sup>。而单纯的骨髓干细胞移植后容易受到异常分化、增殖缓慢等限制<sup>[6,7]</sup>。BMSCs作为良好的基因载体,易于接受肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, *HGF*)基因的导入和表达<sup>[8]</sup>;在体外传代和体内移植后仍保留多向分化的潜力,且分化后仍可保持*HGF*基因的表达<sup>[9,10]</sup>。因此,*HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗成为抗纤维化的新思路。下面就目前*HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞抗肝纤维化进展作一综述。

## 1 *HGF*基因移植抗纤维化的作用及机制

**1.1 保护肝细胞 抑制肝细胞凋亡, 促肝卵圆细胞再生:** Nishino等<sup>[11]</sup>发现: 对行部分肝切除术的肝纤维化大鼠,肝细胞生长因子基因移植能够在早期改善大鼠生存,其机制可能通过上调Bcl-xl的表达而抑制肝细胞凋亡有关。Oe等<sup>[12]</sup>表明: 对行部分肝切除术的solt-farlder大鼠,*HGF*或血管内皮生长因子基因注射有效地促进肝再生,主要与肝卵圆细胞的增殖增加有关。

**1.2 促进活化肝星状细胞的凋亡, 抑制肝星状细胞活化** Shen等<sup>[13]</sup>表明: 激活的HGF与其特异性的c-met受体结合后发挥促进HSC凋亡和减少RhoA mRNA和RhoA蛋白表达的作用;当Rho通路被抑制后,激活的HGF未能发挥其作用,说明激活的HGF能够通过Rho通路引起HSC凋亡的增加。Narmada等<sup>[14]</sup>表明: 对肝星状细胞靶向递送*HGF*基因,通过逆行胆管内输入肝纤维化大鼠,成功地降低了肝纤维化标志物 $\alpha$ -SMA和胶原蛋白,伴随着在导入的*HGF*基因在纤维化病灶的表达增加。

**1.3 调控蛋白酶 调控基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的活性,**降解已形成的胶原纤维。宋刘来等<sup>[15]</sup>表明: *HGF*对肝纤维化有明显的防治作用,并可能通过促进MMP-1的活性或抑制TIMP-1活性而促进肝纤维化降解。*HGF*基因移植能够抑制二甲基亚硝胺(DMN)诱导的肝纤维化大鼠转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)的表达<sup>[16]</sup>;减少前胶原的产生,降解已形成的胶原纤维<sup>[17]</sup>。

## 2 *HGF*修饰骨髓间充质干细胞协同发挥抗纤维化作用

**2.1 *HGF*修饰骨髓间充质干细胞能更好发挥抗肝纤维化作用** 有研究报道<sup>[18-22]</sup>: 自体BMSCs移植可以改善临床慢性肝病患者的肝功能。骨髓间充质干细胞移植治疗能有效改善肝病患者的肝功能,被认为主要是基于以下能力<sup>[23-25]</sup>: (1)改善肝脏炎症微环境; (2)抑制肝星状细胞活化或诱导肝星状细胞的凋亡; (3)更换受损的肝细胞; (4)促进残存肝细胞再生。然而,最近研究报告<sup>[26]</sup>: 骨髓间充质干细胞通过分化为肝细胞,进而取代受损的肝细胞不足以发挥有效的

## ■ 相关报道

Yu等提出: *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞移植不仅可以在移植早期参与肝再生的调控以及改善生存,而且在移植后的时期还可以预防肝纤维化;移植后,*HGF*/BMSCs两者协同发挥抗肝纤维化的作用;此外,*HGF*/BMSCs移植能够有效控制肝脏炎症。Shams等发现: 移植预处理HGF和FGF4的骨髓间充质干细胞有助于改善肝功能和降低CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化小鼠肝纤维化。Kim等表明: *HGF*修饰骨髓间充质干细胞能显著改善DMN诱导的肝纤维化大鼠的肝功能,抑制肝纤维化,其治疗效果要优于单纯的BMSCs移植。王莎莎等认为: *HGF*修饰骨髓间充质干细胞通过静脉输注可以定居到损伤肝脏局部,分泌HGF,发挥抗纤维化和促进肝再生的作用。

抗纤维化作用. 随着越来越深入的研究, 在促进组织修复的方面, 骨髓间充质干细胞的旁分泌机制被认为起到更重要的作用<sup>[27-29]</sup>. 其中旁分泌的白介素(interleukin, IL)-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、HGF被认为是参与调控肝星状细胞活化的最主要因子<sup>[30]</sup>. HGF则可以介导肝星状细胞的凋亡<sup>[31]</sup>. 而活化的肝星状细胞是参与肝纤维化的关键效应细胞, 国内外学者认为通过调控其活化及介导凋亡等途径, 可能是治疗肝纤维化的有效途径<sup>[32-34]</sup>. 此外, 在肝细胞再生方面, di Bonzo等<sup>[35]</sup>把BMSCs视为一把“双刃剑”, 因为BMSCs能向肝细胞分化的同时(改善肝功能), 还具有向肌纤维母细胞分化(加重肝纤维化)的潜能. 而HGF修饰骨髓间充质干细胞在受损的肝组织部位形成局部“高浓度”HGF能够与骨髓间充质干细胞发生一系列协同效应. 正是这样, HGF修饰骨髓间充质干细胞疗法被认为具有更广阔的前景: 一方面, 植入的HGF基因能够稳定表达, 发挥一系列抗纤维化作用. 另一方面, HGF与BMSCs之间能够协同发挥作用, 体内外研究表明HGF能够促进BMSCs向肝样细胞分化, 弥补BMSCs移植向肝细胞分化的不足; 而植入的HGF体内通过PI3K通路促进骨髓间充质干细胞的迁移并抑制anoikis诱导的骨髓间充质干细胞凋亡, 加强BMSCs的效应. 值得注意的是: HGF修饰骨髓间充质干细胞能够降解已形成的胶原纤维及无需考虑受体的免疫表形, 具有更好临床前景. 同时, 骨髓间充质干细胞上调HGF的表达<sup>[36]</sup>, 并通过分泌尿激酶型纤溶酶原激活物, 增加HGF的生物效应, 抑制肝星状细胞的活化<sup>[37]</sup>及促进肝星状细胞凋亡<sup>[38]</sup>. 总之, 与单纯BMSCs移植相比较, HGF修饰骨髓间充质干细胞移植能够协同地发挥抗肝纤维化作用. 而国内外学者一系列的HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的体内研究证实这一观点.

**2.2 HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的体内研究** Yu等<sup>[39]</sup>首次提出: HGF基因修饰骨髓间充质干细胞移植不仅可以在移植早期参与肝再生的调控以及改善生存, 而且在移植后的时期还可以预防肝纤维化; 移植后, HGF/BMSCs两者协同发挥抗肝纤维化的作用; 此外, HGF/BMSCs移植能够有效控制肝脏炎症的控制, 其机制可能在于能够调节HSCs的

凋亡和活化, 提高HGF的表达水平, 并降低活化肝星状细胞的TGF- $\beta$ 1的分泌. Shams等<sup>[40]</sup>发现: 移植预处理HGF和FGF4的骨髓间充质干细胞有助于改善肝功能和降低CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化小鼠肝纤维化. 其机制可能在于HGF和FGF4能够在体内外增强骨髓间充质干细胞向肝细胞样细胞分化的潜能. Kim等<sup>[41]</sup>表明: HGF修饰骨髓间充质干细胞能显著改善DMN诱导的肝纤维化大鼠的肝功能, 抑制肝纤维化, 其治疗效果要优于单纯的BMSCs移植. 王莎莎等<sup>[42]</sup>认为: HGF修饰骨髓间充质干细胞通过静脉输注可以定居到损伤肝脏局部, 分泌HGF, 发挥抗纤维化和促进肝脏再生的作用.

总之, HGF/BMSCs两者“协同”作用能够增强单纯BMSCs移植的抗纤维化的效果. 而HGF亦被认为在动员骨髓间充质干细胞的迁移和归巢起着至关重要的作用<sup>[43]</sup>, 表明局部高分泌的HGF使得骨髓间充质干细胞“停留”在受损的肝组织局部, 有效发挥抗纤维化作用. 最近的临床实验证实<sup>[44]</sup>: 剂量为0.6 mg/(m<sup>2</sup>·d)的重组人肝细胞生长因子(rh-HGF)在暴发型肝炎和迟发性肝功能衰竭患者身上耐受良好. 这无疑为HGF基因移植治疗肝纤维化提供更多的临床依据.

### 3 目前存在的问题及展望

总的来说, HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗在动物研究被认为是有效的, 能够增强单纯BMSCs移植的抗肝纤维化的作用的, 是一种潜在的抗肝纤维化方案. 该研究尚处于动物研究阶段, 目前没有BMSCs联合基因治疗的相关临床实验报道; 亦存在一些问题: BMSCs联合基因移植的时机、移植的途径及移植的数量缺乏统一的标准; 而多数研究中, 大鼠肝纤维化模型由CCl<sub>4</sub>皮下诱导或二甲基亚硝胺腹腔注射诱导; 研究只能说明联合基因治疗抑制了这种模型的肝纤维化的形成, 而临床上的肝纤维化是一种长期慢性的病理过程, 短期的实验无法确定该方案是否确切逆转肝纤维化. 而且这种模型并不适用于研究各种类型的肝纤维化, 例如: 胆汁型肝硬化及自身免疫性肝炎. 在多数研究中, 基因的载体选择为腺病毒或质粒介导, 而载体移植入体内的安全性仍需要考虑. 对于临床的终末期的肝病患者, 自体骨髓取材往往依赖骨髓穿刺术, 穿刺术的安全性亦需要

### ■创新盘点

HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗能够有效避免单纯基因治疗或者单纯骨髓间充质干细胞移植治疗的不足, 更加有效发挥抗肝纤维化作用.

## 应用要点

动物实验证实: HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗可以减轻或抑制肝纤维化, 甚至逆转肝纤维化, 这将为临床应用HGF基因移植治疗肝纤维化提供更多的理论依据。

考虑; 基于这样的考虑, 其他来源的干细胞包括脂肪来源间充质干细胞、人脐带血来源间充质干细胞成为近年的干细胞治疗肝纤维化的研究热点<sup>[45-50]</sup>。

## 4 结论

HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的效果要优于单纯的BMSCs的移植, 这种“协同”抗纤维化作用体现在: 不仅仅单纯意义上增加HGF基因的表达, HGF能够发挥自身抗纤维化作用的同时, 进一步协助骨髓间充质干细胞迁移和归巢, 抑制BMSCs的凋亡及增加其向肝样细胞分化的潜能, 使移植的BMSCs更好发挥肝纤维化作用。反过来, 作为工程细胞的BMSCs能够旁分泌HGF, 形成局部“高浓度”HGF; 并能分泌尿激酶型纤溶酶原激活物增强HGF的生物效应。总之, BMSCs联合基因治疗有望成为一种新的或者更加有效的抗肝纤维化的方法。

## 5 参考文献

- Ahmed SK, Mohammed SA, Khalaf G, Fikry H. Role of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of CCL4 Induced Liver Fibrosis in Albino Rats: A Histological and Immunohistochemical Study. *Int J Stem Cells* 2014; 7: 87-97 [PMID: 25473446 DOI: 10.15283/ijsc.2014.7.2.87]
- Eom YW, Kim G, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for cirrhosis: Present and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10253-10261 [PMID: 26420953 DOI: 10.3748/wjg.v21.i36.10253]
- Baligar P, Mukherjee S, Kochat V, Rastogi A, Mukhopadhyay A. Molecular and Cellular Functions Distinguish Superior Therapeutic Efficiency of Bone Marrow CD45 Cells Over Mesenchymal Stem Cells in Liver Cirrhosis. *Stem Cells* 2015 Sep 21. [Epub ahead of print] [PMID: 26389810 DOI: 10.1002/stem.2210]
- Lukashyk SP, Tsyrukunov VM, Isaykina YI, Romanova ON, Shymanskiy AT, Aleynikova OV, Kravchuk RI. Mesenchymal Bone Marrow-derived Stem Cells Transplantation in Patients with HCV Related Liver Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 217-221 [PMID: 26356872 DOI: 10.14218/JCTH.2014.00027]
- Jang YO, Jun BG, Baik SK, Kim MY, Kwon SO. Inhibition of hepatic stellate cells by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in hepatic fibrosis. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 141-149 [PMID: 26157751 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.2.141]
- Eom YW, Shim KY, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 580-589 [PMID: 26354051 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.580]
- 杨鹏飞, 颜炳柱, 杨宝山. 骨髓间充质干细胞治疗急

- 性肝衰竭的研究进展. *肝脏* 2014; 19: 60-63
- 段海峰 吴祖泽, 陆颖, 刘红军, 哈小琴, 吴丹莉, 王立生. 腺病毒介导的人HGF转染大鼠骨髓间充质干细胞及其作用研究. *军事医学科学院院刊* 2003; 27: 246-250
- 哈小琴, 董芳, 吕同德. 肝细胞生长因子基因对BMSCs的修饰及活性观察. *中国修复重建外科杂志* 2010; 24: 613-617
- 朱德星, 宋莉. 肝细胞生长因子基因修饰骨髓间充质干细胞的研究进展. *南昌大学学报(医学版)* 2012; 52: 91-94
- Nishino M, Iimuro Y, Ueki T, Hirano T, Fujimoto J. Hepatocyte growth factor improves survival after partial hepatectomy in cirrhotic rats suppressing apoptosis of hepatocytes. *Surgery* 2008; 144: 374-384 [PMID: 18707036 DOI: 10.1016/j.surg.2008.04.011]
- Oe H, Kaido T, Mori A, Onodera H, Imamura M. Hepatocyte growth factor as well as vascular endothelial growth factor gene induction effectively promotes liver regeneration after hepatectomy in Solt-Farber rats. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1393-1397 [PMID: 16201081]
- Shen YH, Jiang HX, Qin SY, Wei LP, Meng YC, Luo W. [Activation of hepatocyte growth factor promotes apoptosis of hepatic stellate cells via the Rho pathway]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2014; 22: 136-141 [PMID: 24735597 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.013]
- Narmada BC, Kang Y, Venkatraman L, Peng Q, Sakban RB, Nugraha B, Jiang X, Bunte RM, So PT, Tucker-Kellogg L, Mao HQ, Yu H. Hepatic stellate cell-targeted delivery of hepatocyte growth factor transgene via bile duct infusion enhances its expression at fibrotic foci to regress dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis. *Hum Gene Ther* 2013; 24: 508-519 [PMID: 23527815 DOI: 10.1089/hum.2012.158]
- 宋刘来, 罗和生, 余保平. 肝细胞生长因子抗肝纤维化作用及对MMP-1, TIMP-1表达的影响. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 209-213
- Kim WH, Matsumoto K, Bessho K, Nakamura T. Growth inhibition and apoptosis in liver myofibroblasts promoted by hepatocyte growth factor leads to resolution from liver cirrhosis. *Am J Pathol* 2005; 166: 1017-1028 [PMID: 15793283 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62323-1]
- Iimuro Y, Fujimoto J. Strategy of gene therapy for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 45-47 [PMID: 12918455 DOI: 10.1007/s10534-002-0790-z]
- Margini C, Vukotic R, Brodosi L, Bernardi M, Andreone P. Bone marrow derived stem cells for the treatment of end-stage liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9098-9105 [PMID: 25083082 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9098]
- AlAhmari LS, AlShenafi JY, AlAnazi RA, Abdo AA. Autologous bone marrow-derived cells in the treatment of liver disease patients. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 5-10 [PMID: 25672232 DOI: 10.4103/1319-3767.151211]
- Vainshtein JM, Kabarriti R, Mehta KJ, Roy-Chowdhury J, Guha C. Bone marrow-derived stromal cell therapy in cirrhosis: clinical evidence, cellular mechanisms, and implications for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 786-803 [PMID: 24969793 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.02.017]



- 21 Xu L, Gong Y, Wang B, Shi K, Hou Y, Wang L, Lin Z, Han Y, Lu L, Chen D, Lin X, Zeng Q, Feng W, Chen Y. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1620-1628 [PMID: 24942592 DOI: 10.1111/jgh.12653]
- 22 Salama H, Zekri AR, Medhat E, Al Alim SA, Ahmed OS, Bahnassy AA, Lotfy MM, Ahmed R, Musa S. Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells in Egyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5: 70 [PMID: 24886681 DOI: 10.1186/scrt459]
- 23 Liu WH, Song FQ, Ren LN, Guo WQ, Wang T, Feng YX, Tang LJ, Li K. The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 511-520 [PMID: 25534251 DOI: 10.1111/jcmm.12482]
- 24 Hang HL, Xia Q. Role of BMSCs in liver regeneration and metastasis after hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 126-132 [PMID: 24415865 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.126]
- 25 Lukashik SP, Aleinikova OV, Tsykunov VM, Isaikina IaI, Romanova ON, Shimanskiy AT, Kravchuk RI. [Mesenchymal stem cells as perspective method of fibrosis/cirrhosis treatment]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2013; (12): 3-7 [PMID: 24933982]
- 26 Kantarcioglu M, Demirci H, Avcu F, Karslioglu Y, Babayigit MA, Karaman B, Öztürk K, Gürel H, Akdoğan Kayhan M, Kaçar S, Kubar A, Öksüzoglu G, Ural AU, Bağcı S. Efficacy of autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with liver cirrhosis. *Türk J Gastroenterol* 2015; 26: 244-250 [PMID: 26006200 DOI: 10.5152/tjg.2015.0074]
- 27 Wu Y, Wang J, Scott PG, Tredget EE. Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review. *Wound Repair Regen* 2007; 15 Suppl 1: S18-S26 [PMID: 17727462 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00221.x]
- 28 罗庆, 张晨. 骨髓间充质干细胞旁分泌作用在组织损伤修复中的研究进展. *生物医学工程学杂志* 2013; 29: 999-1001
- 29 Fox JM, Chamberlain G, Ashton BA, Middleton J. Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking. *Br J Haematol* 2007; 137: 491-502 [PMID: 17539772 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06610.x]
- 30 Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, Kobayashi N, Tilles AW, Berthiaume F, Yarmush ML. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 247-252 [PMID: 17869217 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.150]
- 31 Matsuda-Hashii Y, Takai K, Ohta H, Fujisaki H, Tokimasa S, Osugi Y, Ozono K, Matsumoto K, Nakamura T, Hara J. Hepatocyte growth factor plays roles in the induction and autocrine maintenance of bone marrow stromal cell IL-11, SDF-1 alpha, and stem cell factor. *Exp Hematol* 2004; 32: 955-961 [PMID: 15504551 DOI: 10.1016/j.exphem.2004.06.012]
- 32 Mann J, Mann DA. Transcriptional regulation of hepatic stellate cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 497-512 [PMID: 19393271 DOI: 10.1016/j.addr.2009.03.011]
- 33 Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact* 2011; 193: 225-231 [PMID: 21803030 DOI: 10.1016/j.cbi.2011.07.001]
- 34 柳长柏 张吴. 肝星状细胞的可塑性及其对肝纤维化的意义. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3415-3419
- 35 di Bonzo LV, Ferrero I, Cravanzola C, Mareschi K, Rustichell D, Novo E, Sanavio F, Cannito S, Zamara E, Bertero M, Davit A, Francica S, Novelli F, Colombatto S, Fagioli F, Parola M. Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential. *Gut* 2008; 57: 223-231 [PMID: 17639088 DOI: 10.1136/gut.2006.111617]
- 36 Li T, Zhu J, Ma K, Liu N, Feng K, Li X, Wang S, Bie P. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes liver regeneration after portal vein embolization in cirrhotic rats. *J Surg Res* 2013; 184: 1161-1173 [PMID: 23809154 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.054]
- 37 Wang PP, Xie DY, Liang XJ, Peng L, Zhang GL, Ye YN, Xie C, Gao ZL. HGF and direct mesenchymal stem cells contact synergize to inhibit hepatic stellate cells activation through TLR4/NF-kB pathway. *PLoS One* 2012; 7: e43408 [PMID: 22927965 DOI: 10.1371/journal.pone.0043408]
- 38 宁琳, 姜海行, 覃山羽, 张君红, 杨文, 孟云超. 骨髓间充质干细胞调控尿激酶型纤溶酶原激活物表达及其对大鼠肝星状细胞凋亡的影响. *中国组织工程研究* 2012; 16: 3427-3432
- 39 Yu Y, Lu L, Qian X, Chen N, Yao A, Pu L, Zhang F, Li X, Kong L, Sun B, Wang X. Antifibrotic effect of hepatocyte growth factor-expressing mesenchymal stem cells in small-for-size liver transplant rats. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 903-914 [PMID: 20025519 DOI: 10.1089/scd.2009.0254]
- 40 Shams S, Mohsin S, Nasir GA, Khan M, Khan SN. Mesenchymal Stem Cells Pretreated with HGF and FGF4 Can Reduce Liver Fibrosis in Mice. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 747245 [PMID: 25685159 DOI: 10.1155/2015/747245]
- 41 Kim MD, Kim SS, Cha HY, Jang SH, Chang DY, Kim W, Suh-Kim H, Lee JH. Therapeutic effect of hepatocyte growth factor-secreting mesenchymal stem cells in a rat model of liver fibrosis. *Exp Mol Med* 2014; 46: e110 [PMID: 25145391 DOI: 10.1038/emmm.2014.49]
- 42 王莎莎, 段海峰, 张群伟. 肝细胞生长因子基因修饰骨髓间充质细胞对四氯化碳所致慢性肝损伤的治疗作用. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 934-936
- 43 Forte G, Minieri M, Cossa P, Antenucci D, Sala M, Gnocchi V, Fiaccavento R, Carotenuto F, De Vito P, Baldini PM, Prat M, Di Nardo P. Hepatocyte growth factor effects on mesenchymal stem cells: proliferation, migration, and differentiation. *Stem Cells* 2006; 24: 23-33 [PMID: 16100005 DOI: 10.1634/stemcells.2004-0176]
- 44 Hayakawa M, Morise K, Oka Y, Saito H. [Combination chemotherapy of UFT, etoposide and CDDP in advanced gastric cancer]. *Gan No Rinsho* 1987; 33: 793-798 [PMID: 3112439]
- 45 Wang Y, Lian F, Li J, Fan W, Xu H, Yang X, Liang

## ■名词解释

肝细胞生长因子 (HGF): 肝细胞生长因子是一种具有多种生物活性的细胞因子, 其在促进肝细胞增殖、抑制肝星状细胞活化等方面有重要作用; 促进骨髓间充质干细胞向肝细胞的分化, 在骨髓间充质干细胞的迁移和归巢方面起着至关重要的作用。

#### ■同行评价

本文就目前*HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞抗肝纤维化进展作了综述, 对肝纤维化治疗提供了潜在的新路径, 具有一定参考意义。但目前该研究还处于动物研究阶段, 尚无临床试验报道, 其间还有许多问题需要解决。

- 46 L, Chen W, Yang J. Adipose derived mesenchymal stem cells transplantation via portal vein improves microcirculation and ameliorates liver fibrosis induced by CCl<sub>4</sub> in rats. *J Transl Med* 2012; 10: 133 [PMID: 22735033 DOI: 10.1186/1479-5876-10-133]
- 47 Yu F, Ji S, Su L, Wan L, Zhang S, Dai C, Wang Y, Fu J, Zhang Q. Adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit activation of hepatic stellate cells in vitro and ameliorate rat liver fibrosis in vivo. *J Formos Med Assoc* 2015; 114: 130-138 [PMID: 25678175 DOI: 10.1016/j.jfma.2012.12.002]
- 48 Seo KW, Sohn SY, Bhang DH, Nam MJ, Lee HW, Youn HY. Therapeutic effects of hepatocyte growth factor-overexpressing human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on liver fibrosis in rats. *Cell Biol Int* 2014; 38: 106-116 [PMID: 24115681 DOI: 10.1002/cbin.10186]
- 49 Jung KH, Uhm YK, Lim YJ, Yim SV. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in rats with liver cirrhosis. *Int J Oncol* 2011; 39: 137-143 [PMID: 21537835 DOI: 10.3892/ijo.2011.1016]
- 50 Okura H, Soeda M, Morita M, Fujita M, Naba K, Ito C, Ichinose A, Matsuyama A. Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells in liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 860-865 [PMID: 25490388 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.122]
- 51 Tang WP, Akahoshi T, Piao JS, Narahara S, Murata M, Kawano T, Hamano N, Ikeda T, Hashizume M. Basic fibroblast growth factor-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cell infusion to ameliorate liver cirrhosis via paracrine hepatocyte growth factor. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1065-1074 [PMID: 25639333 DOI: 10.1111/jgh.12893]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

#### • 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)

## 恶性梗阻性黄疸的治疗策略新进展

黄治曙, 于聪慧

黄治曙, 山西医科大学第二临床医学院 山西省太原市 030100

黄治曙, 于聪慧, 北京军区总医院肝胆外科 北京市 100700

黄治曙, 硕士, 主要从事良恶性梗阻性黄疸鉴别方向的研究。

作者贡献分布: 本文综述由黄治曙完稿; 于聪慧负责审校。

通讯作者: 于聪慧, 教授, 硕士生导师, 100700, 北京市东城区东四十条南门仓5号, 北京军区总医院肝胆外科。  
ychst@sina.com  
电话: 010-84008090

收稿日期: 2015-08-31

修回日期: 2015-10-27

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

### Choosing the appropriate strategy in managing malignant biliary obstruction

Zhi-Shu Huang, Cong-Hui Yu

Zhi-Shu Huang, the Second Clinical Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030100, Shanxi Province, China

Zhi-Shu Huang, Cong-Hui Yu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Military General Hospital of Beijing PLA, Beijing 100700, China

Correspondence to: Cong-Hui Yu, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Military General Hospital of Beijing PLA, 5 Dongshishitiao Street Nanmencang, Dongcheng District, Beijing 100700, China. ychst@sina.com

Received: 2015-08-31

Revised: 2015-10-27

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

### Abstract

Most patients with pancreatic cancer develop

malignant biliary obstruction. Treatment of obstruction is generally indicated to relieve symptoms and improve morbidity and mortality. First-line therapy consists of endoscopic biliary stent placement. Recent data comparing plastic stents to self-expanding metallic stents (SEMS) have shown improved patency with SEMS. The decision of whether to treat obstruction and the means for doing so depend on the clinical scenario. For patients with resectable disease, preoperative biliary decompression is only indicated when surgery will be delayed or complications of jaundice exist. For patients with locally advanced disease, self-expanding metal stents are superior to plastic stents for long-term patency. For patients with advanced disease, the choice of metallic or plastic stent depends on life expectancy. When endoscopic stent placement fails, EUS guided biliary drainage, percutaneous transhepatic biliary drainage or surgical treatments are appropriate.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Malignant biliary obstruction; Preoperative biliary drainage; Self-expanding metallic stent

Huang ZS, Yu CH. Choosing the appropriate strategy in managing malignant biliary obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5485-5492 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5485.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5485>

### 摘要

大多数胰腺癌及壶腹周围癌可以表现出恶性梗阻性黄疸, 治疗主要包括缓解症状, 改善并发症发病率及死亡率。首选的治疗方案是内镜下胆道支架置入。最近, 使用塑料支

### 背景资料

恶性梗阻性黄疸可以起患者肝、肾、胃肠、凝血、心脏功能紊乱, 增加感染风险, 术前胆道引流(preoperative biliary drainage PBD)是否对患者有益, 历来争议颇多, 所以恶性梗阻性黄疸的术前管理至关重要。

### 同行评议者

刘金钢, 教授, 博士生导师, 中国医科大学附属第四医院普通外科



## ■ 创新盘点

本文不仅回答了“可切除的肿瘤患者是否需行术前胆道引流、以何种方式引流”这个问题, 而且全面系统地介绍了恶性梗阻性黄疸患者肿瘤各个阶段时对于黄疸的处理办法。

架和自费的金属支架的研究数据表明金属支架的开放时间更长, 是否需要治疗梗阻性黄疸及使用何种方法治疗主要根据临床情况而定。对于肿瘤可切除的患者, 术前胆道引流仅仅适用于手术会被推迟和存在黄疸并发症的患者; 对于局部浸润化疗后可手术切除的患者, 使用自费的金属支架更优于塑料支架; 对于不可手术的侵袭性的患者, 支架的使用类型根据患者的生存预期而定。当内镜放置支架失败时, 超声引导下的胆道引流, 经皮肝穿胆道引流或行旁路手术都是合适的治疗方案。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 恶性梗阻性黄疸; 术前胆道引流; 金属支架

**核心提示:** 除外存在胆管炎、严重营养不良和低蛋白血症、黄疸引起肝肾衰竭、手术延迟黄疸恶化, 或者化疗期间为了改善肝功能等情况, 术前胆道引流需谨慎使用于可切除的胰腺癌及壶腹周围癌。

黄治曙, 于聪慧. 恶性梗阻性黄疸的治疗策略新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5485-5492 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5485.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5485>

## 0 前言

恶性梗阻性黄疸是胰腺癌、壶腹周围癌等患者最常见的临床表现<sup>[1]</sup>, 梗阻性黄疸常见的临床表现为: 皮肤巩膜黄染、瘙痒、恶心、尿黄和陶土样便, 长期的胆汁淤积可导致肝功能损害、甚至肝功能衰竭, 病理生理改变主要包括肝功能损害、胃肠道功能紊乱、凝血功能障碍、感染、肾功能障碍和一些其他的需要全面评估和术前控制良好的不良反应, 梗阻性黄疸对心血管功能的抑制是值得关注的<sup>[2,3]</sup>。大多数患者确诊时已有局部浸润不能手术, 或者已有远处转移, 仅有15%-20%的患者可行根治性切除<sup>[4]</sup>。然而, 梗阻性黄疸患者行手术治疗会增加手术风险和术后并发症。虽然, 术前行胆道引流可以降低黄疸, 减少发病率和死亡率, 但是他的作用仍有争议, 很多研究<sup>[5,6]</sup>表明术前胆道引流会增加术后严重并发症发病率。

## 1 肿瘤可切除患者术前胆道引流

恶性梗阻性黄疸患者术前是否需要胆道引流

历来争议颇多。早期的研究表明术前胆道引流(preoperative biliary drainage, PBD)可以降低胆红素水平<sup>[7]</sup>、减少并发症发病率和死亡率<sup>[8-11]</sup>。然而, 最近的研究显示不同的观点。有研究<sup>[12-15]</sup>报道, 用PBD作为可切除肿瘤引起梗阻性黄疸的常规退黄治疗, 对术后的疗效没有益处, PBD应该有选择性的应用。

Fang等<sup>[14]</sup>最近的一项Meta分析旨在研究PBD对于梗阻性黄疸的患者是否有益。6个试验组(4组经皮经肝胆道引流, 2组经内镜括约肌切开胆道引流)包括520例良恶性梗阻性黄疸的患者, PBD组(265例), 没有行PBD组(255例)进行对比, 两组死亡率没有显著差异( $t = 1.12$ , 95%CI: 0.73-1.71,  $P = 0.60$ )。PBD组的严重并发症(Clavien-Dindo分级, III或者IV级)发病率(0.599%)明显高于直接手术组(0.361%)( $t = 1.66$ , 95%CI: 1.28-2.16,  $P < 0.001$ ), 两组住院时间也没有显著差异( $P = 0.12$ )。由上数据可知, 术前胆道引流组和直接手术组有相近的死亡率, 但可增加严重并发症发病率, 不建议作为术前常规治疗。这项研究的局限性在于所有的试验都有一定的偏倚, 并且, 任何一项试验都没有术后生活质量和费用的评估。在2014年, 一项基于模型的成本效益分析, 从英国国家服务中心6 mo以内的视角, 评估了每个患者平均费用和质量调整生命年。Morris等<sup>[16]</sup>得出: 对于可切除的人壶腹周围癌, 术前避免使用胆道引流术可以显著降低患者费用。

一项较大的多中心随机对照研究, 将胰头癌早期手术和PBD的患者进行对比, 发现早期手术组和PBD组的严重并发症发病率分别为39%、74%( $P \leq 0.001$ ), 死亡率和住院日没有显著差异<sup>[17]</sup>。随后的一项研究<sup>[18]</sup>报道: PBD组显著延长了住院时间(1 wk vs 5 wk), 术后生存时间没有显著影响, 对生存率没有益处。术内经内镜放置胆道支架增加了术后感染率, 术前胆道支架引流的不利影响多是由于支架的置入引起了胆道的细菌的繁殖。术前胆道引流需要选择性的使用, 而且胆道引流的合适时机仍不明确<sup>[19]</sup>。最近Arkadopoulos等<sup>[20]</sup>的研究表明: 即使是严重的梗阻性黄疸的患者, 也不应在胰十二指肠切除术前使用胆道引流, 因为术前胆道引流可以增加感染和术后发病率, 从而延误了一些确切的治疗。

总结以上的研究数据可知, 除外一些经典

的适应证如: (1)治疗胆管炎; (2)有严重营养不良和低蛋白血症; (3)治疗黄疸引起的肝脏衰竭或肾衰竭; (4)手术延迟时, 为防止黄疸进一步恶化; (5)化疗期间改善患者肝功能. PBD需谨慎使用于可切除的胰腺癌及壶腹周围癌, 尤其是施行较大损伤的胰十二指肠切除术的病例, 尽量避免使用, PBD引流的合适时间和发病率仍不明确, 需要更多的前瞻性随机对照试验来进一步研究.

## 2 肿瘤局部浸润和化疗患者胆道引流

### 2.1 塑料支架和金属支架

胰腺癌手术切除的远期预后较差, 近年来的研究<sup>[21]</sup>显示化疗直接提高胰腺癌患者生存率. 对有局部浸润的病例, 化疗可能会使最终获得手术切除的机会. 接受以吉西他滨为基础的化疗方案的患者, 需要先进行退黄治疗, 以确保使用化疗药物的安全<sup>[22]</sup>. 胆道支架置入引流已成为了化疗期间最常用的一种减黄方法.

一项回顾性研究<sup>[23]</sup>指出: 在行胆道支架植入引流时, 使用塑料支架和金属支架在成功率, 减低胆红素, 胆汁细菌感染水平和术后并发症方面没有显著差异. 然而, Ge等<sup>[24]</sup>的回顾性分析却有不同观点, 他指出塑料支架的中位开放时间是53 d, 比预期的开放时间要短, 很多患者随后还需要再次更换支架. 最近, 一种新型的抗十二指肠内容物反流的塑料支架应用于胆道引流. 一项前瞻性随机对照研究<sup>[25]</sup>表明: 对于恶性梗阻性黄疸的退黄治疗, 抗反流胆道塑料支架的开放时间显著短于正常塑料支架 ( $P < 0.003$ ). 这项研究的局限性在于样本量较小. 在化疗期间, 超过1/2的使用塑料支架的患者, 因为支架的再次梗阻或者胆管炎, 需要更换支架<sup>[26]</sup>.

为了延长支架开放的时间, 金属支架的研究逐渐取代了塑料支架. 研究<sup>[27-31]</sup>表明, 在化疗期间金属支架的使用有很好的益处. Adams等<sup>[27]</sup>的研究指出, 塑料支架的并发症发生率比金属支架高出7倍, 总的住院日高出3倍. 另一项Meta分析<sup>[32]</sup>表明: 与塑料支架相比, 金属支架通畅时间更长, 再次梗阻率和需要再次更换导管频率更低, 不良反应更少; 同时他还指出高位肝门部梗阻时, 放置双边支架并不优于单边, 因为支架梗阻率或者治疗失败比率没有显著差异, 但是增加了不良反应的风险.

### 2.2 金属支架的类型

最近, 人们越来越关注不同的金属支架(self-expanding metallic stents, SEMS)类型在化疗或姑息治疗的患者中的运用. SEMS的种类主要包括无覆盖型金属支架(USEMSs)和全覆盖型金属支架(CSEMSs). USEMSs有一个网状的设计使得支架植入胆管壁不易移位, 同时, 也使得组织容易向内生长导致约20%的患者出现支架阻塞; CSEMSs的设计解决了组织向内生长的问题, 但是却增加了支架移位风险<sup>[33-35]</sup>. 就USEMSs的组织内生长和CSEMSs的移位问题, 很多专家进行了研究.

Saleem等<sup>[36]</sup>的一项Meta分析指出CSEMSs保持开放的时间更长, 比USEMSs平均多出61 d, 同时也指出了CSEMSs高移位、肿瘤生长和沉积形成率的弊端. 并且, CSEMSs和USEMSs有相似的胆管炎发病率. Almadhi等<sup>[37]</sup>却认为CSEMSs更易移位, 但并不能证明CSEMSs保持开放的时间更长. Kullman等<sup>[38]</sup>的一项多中心随机对照研究和Lee等<sup>[39]</sup>的一项回顾性队列研究也有同样的观点, 他们认为, 对于胆道远端梗阻的恶性黄疸者, CSEMSs和USEMSs在开放时间、生存时间、并发症发病率方面没有显著性差异, CSEMSs更易移位, USEMSs更易发生肿瘤向内生长.

为了降低金属支架的移位率, 而保持全覆盖金属支架的开放时间, 部分覆盖的金属支架被运用于实践. 通过少量数据的分析得出: 与CSEMSs对比部分覆盖的金属支架移位率和支架开放时间没有显著差异<sup>[36]</sup>. Telford等<sup>[40]</sup>的一项多中心随机对照研究将部分覆盖的金属支架和USEMSs进行对比, 发现两组在梗阻发生率和生存时间上没有显著差异, 部分覆盖的金属支架显著增加了不良反应( $62\% \text{ vs } 44\%, P = 0.046$ )和支架移位( $12\% \text{ vs } 0\%, P = 0.0061$ )的发生率. 最近, 一项关于部分覆盖金属支架和具有抗移位特性的USEMSs对比的随机对照研究<sup>[41]</sup>指出: 对于缓解恶性梗阻性黄疸, 两组在支架开放时间, 患者的生存时间和并发症(包括胰腺炎和胆管炎)发生率方面没有显著差异. 部分覆盖的金属支架并没有能够延长支架的开放时间和减少支架的移位. 由以上研究可知, 部分覆盖的金属支架并没有很好的临床使用价值.

### 2.3 支架的选择

#### 2.3.1 肿瘤局部浸润患者支架的选择:

由以上

### 应用要点

本文可以指导临床工作者了解恶性梗阻性黄疸患者肿瘤各个阶段时对于黄疸的处理办法.

### ■名词解释

恶性梗阻性黄疸: 是指由恶性肿瘤导致的直接或者间接胆道梗阻所引起的以高胆红素血症、组织和体液黄染、胆管扩张为主要临床表现的一类疾病。

数据可知, 对于局部浸润化疗后可获得手术机会的肿瘤患者是不建议使用塑料支架的。但是, 使用经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)不能确诊恶性肿瘤的时候, 也不建议使用金属支架, 而选择塑料支架。超声内镜引导的定点细针穿刺细胞学检查对于中心明确的肿物, 和特异性的胆总管远端梗阻效果较好。特异性的胆总管远端梗阻包括慢性胰腺炎、自身免疫性硬化性胆管炎, 在这些情况下放置可移除的塑料支架是最好的选择。最近的很多研究表明CSEMSs和USEMSs在开放时间、生存时间、并发症发病率方面没有显著性差异, 但USEMSs更易发生肿瘤向内生长引起再次梗阻。所以, 对于怀疑恶性可能性大, 化疗后可能获得手术机会, 生存预期超过4 mo的患者, 建议使用全覆盖金属支架。

**2.3.2 不可切除肿瘤患者支架的选择:** 对于有远处转移不可手术切除的恶性侵袭性肿瘤所致的梗阻性黄疸, 放置胆道支架的作用包括: 缓解黄疸和皮肤瘙痒、恢复胆红素水平后性缓解性化疗、预防一些不良反应如胆管炎、频繁的住院等。对于这些恶性侵袭性肿瘤, 生存预期短, 使用金属支架具有更长的开放时间, 已不再是追求的目标。Moss等<sup>[42]</sup>的一项Meta分析表明: 使用金属支架的费用是使用塑料支架的15-40倍, 而且只有用于的生存时间超过4 mo的患者才有成本效益。Soderlund等<sup>[43]</sup>得出了相似的结论, 他指出: 有远处转移的患者的生存时间和塑料支架的开放时间相近, 建议使用塑料支架, 金属支架只能用于没有远处转移的患者。

## 3 其他胆道引流方式

**3.1 经皮经肝穿刺胆道引流** 对于不能使用ERCP或重新置换胆道内支架的患者, 经皮经肝穿刺引流(percutaneous transhepatic catheter drainage, PTCD)就成为了胆道引流的一个很好的选择。PTCD同样可以起到胆道引流、减低黄疸、改善患者情况和减少不良反应的效果<sup>[44,45]</sup>。Zhang等<sup>[46]</sup>的研究表明: 使用PTCD可以安全有效的缓解恶性侵袭性肿瘤引起的梗阻性黄疸。现在大多数病例使用胆道内外引流的方式, 支架通过梗阻的部位进入十二指肠, 如此重建内引流和正常的肝肠循环。许多专家倾

向于尝试停止使用外引流, 但外引流量较大, 或者存在败血症的病例除外, 因为这些情况下内引流的形成是延迟的。在以上的一些情况, 或者单独使用外引流的病例, 是因为导管不能通过梗阻的部位, 持续外引流会给患者带来很多的不适和不便。胆道外引流需要持续的护理, 包括排空和冲洗导管, 以防止导管的堵塞<sup>[47]</sup>。PTCD可以引起细菌感染, 胆管炎及胆道出血, 内外引流或外引流都可能出现胆漏, 导管移位或再次梗阻。最近的一项研究<sup>[48]</sup>表明: 经皮肝穿胆道内外引流可能会增加胆道感染率、降低胆道引流的有效率和患者的长期预后; 而胆道外引流对于恶性梗阻性黄疸的退黄治疗具有更好的疗效。综上可知, 对于不能使用ERCP的患者, 经皮肝穿胆道引流是一个很合适的选择, 除外存在败血症或外引流量较大的病例, 经皮肝穿胆道内引流具有更大的优势。

**3.2 经皮穿刺放置支架** 经皮肝穿胆道支架放置是缓解恶性梗阻性黄疸的又一个选择, 但在支架不易通过梗阻部位或有败血症的情况避免使用。Speer等<sup>[49]</sup>一项很早的研究, 将两组随机分配的患者, 分别进行经皮肝穿和经内镜放置支架, 结果表明: 内镜下胆道支架放置具有更好的疗效和更低的死亡率, 经皮肝穿胆道支架放置具有更高的风险和发病率, 包括胆汁漏、出血等。以至于一直以来, 将内镜下胆道支架放置作为首先的治疗方案。然而最近的研究<sup>[50,51]</sup>表明: 运用新的技术, 包括经皮肝穿胆道内金属支架的放置, 同样安全、有效。Lawson等<sup>[52]</sup>最近的一项研究表明, 经皮肝穿胆道内金属支架植入对于缓解恶性梗阻性黄疸是一项安全有效的方法, 可以很好的缓解黄疸, 具有较低的并发症发病率, 对于不能使用内镜或者手术治疗的患者, 可以有效地改善生活质量。

**3.3 超声内镜引导的胆道引流** 目前, ERCP是用于各种胰腺胆道疾病引的黄疸患者胆道引流的首选方案, ERCP术的成功率约为90%。近10年来, EUS引导的胆道引流术(EUS-biliary drainage, EUS-BD)广泛的引用于ERCP失败的患者。众多回顾性分析和前瞻性分析表明EUS-BD是一种安全有效的选择<sup>[53]</sup>, EUS-BD首先由Giovannini等<sup>[54]</sup>报道, EUS-BD主要包括EUS引导的经肝内肝外导丝十二指肠乳头会师支架植入术, EUS引导的经十二指肠胆道支架成型术和EUS引导的经胃经肝胆道支架成型术。目



前, EUS引导的顺行支架植入术和EUS引导的胆囊引流术也有所报道。

很多研究<sup>[55,56]</sup>报道, EUS-BD是一项操作灵活、安全、有效的技术。在使用ERCP失败或者不能使用ERCP的情况下, 比较PTCD及旁路手术减黄, EUS-BD是一项安全、有效的手段<sup>[57-60]</sup>。使用金属支架有更长的通畅时间和更低的胆管炎发病率<sup>[61]</sup>, 然而, 需要更多的前瞻性、多中心随机对照研究来比较EUS-BD和其他胆道引流方式, 在适应证、并发症、选择的时机、成功率及术后疗效等发面的差异。

**3.4 手术胆道引流** 最后, 胆道旁路手术也是胆道引流的一种选择。Glazer等<sup>[62]</sup>进行的一项旁路手术和内镜下支架放置治疗不可切除的胰腺癌方面的Meta分析。研究表明: 两组的手术成功率、并发症发生率、死亡率没有显著性差异; 中位生存时间超过4 mo的患者, 旁路手术组的患者术后再次梗阻的发生率和住院时间明显低于内镜放置支架组。但是大多数这些研究采用的是金属支架运用之前的较早的数据。另一项Meta分析<sup>[63]</sup>表明: 内镜下放置塑料支架组较旁路手术组有更低的并发症发病率、更高的再次梗阻发生率; 金属支架可以显著降低再次梗阻发生率, 和塑料支架的成功率没有显著差异, 内镜下放置金属支架是治疗恶性梗阻性黄疸的一个不错的选择。尽管如此, 对于生存预期超过6 mo的患者, 胆道旁路手术仍是一种合适的治疗方案。

## 4 结论

除外一些经典的适应证如: (1)治疗胆管炎; (2)有严重营养不良和低蛋白血症; (3)治疗黄疸引起的肝脏衰竭或肾衰竭; (4)手术延迟时, 为防止黄疸进一步恶化; (5)化疗期间改善患者肝功能, PBD需谨慎使用于可切除的胰腺癌及壶腹周围癌, PBD引流的合适时间和发病率仍不明确, 需要更多的前瞻性随机对照试验来进一步研究。对于局部侵袭性肿瘤和接受化疗的患者不建议使用塑料支架的, 而是金属支架, 金属支架通畅时间更长, 再次梗阻率和需要再次更换导管频率更低, 不良反应更少。对于CSEMSs和USEMSs, 两者在开放时间、患者生存时间、并发症发病率方面没有显著性差异, CSEMSs更易移位, USEMSs更易发生肿瘤向内生长。对于不能使用ERCP或者使用ERCP

失败者, EUS-BD是一项安全有效的选择。

## 5 参考文献

- 1 van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijl JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362: 129-137 [PMID: 20071702 DOI: 10.1056/NEJMoa0903230]
- 2 Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2014; 52: 22-29 [PMID: 24999215 DOI: 10.1016/j.aat.2014.03.002]
- 3 Iacono C, Ruzzenente A, Campagnaro T, Bortolasi L, Valdegamberi A, Guglielmi A. Role of preoperative biliary drainage in jaundiced patients who are candidates for pancreatoduodenectomy or hepatic resection: highlights and drawbacks. *Ann Surg* 2013; 257: 191-204 [PMID: 23013805 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31826f4b0e]
- 4 Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010; 7: e1000267 [PMID: 20422030 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000267]
- 5 Lin SC, Shan YS, Lin PW. Adequate preoperative biliary drainage is determinative to decrease postoperative infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 698-705 [PMID: 21033213]
- 6 Bonin EA, Baron TH. Preoperative biliary stents in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 621-629 [PMID: 21667055 DOI: 10.1007/s00534-011-0403-8]
- 7 van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 814-820 [PMID: 18726134 DOI: 10.1007/s11605-008-0618-4]
- 8 Denning DA, Ellison EC, Carey LC. Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstructive jaundice. *Am J Surg* 1981; 141: 61-65 [PMID: 6779653]
- 9 Gundry SR, Strodel WE, Knol JA, Eckhauser FE, Thompson NW. Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. *Arch Surg* 1984; 119: 703-708 [PMID: 6428380]
- 10 Lygidakis NJ, van der Heyde MN, Lubbers MJ. Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 665-668 [PMID: 3434110]
- 11 Marcus SG, Dobryansky M, Shamamian P, Cohen H, Gouge TH, Pachter HL, Eng K. Endoscopic biliary drainage before pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancies. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 125-129 [PMID: 9563924]
- 12 Alamo JM, Marín LM, Suarez G, Bernal C, Serrano J, Barrera L, Gómez MA, Muntané J, Padillo FJ.

## 同行评价

本文作者阅读了大量文献, 介绍了新进展, 内容较全。

- Improving outcomes in pancreatic cancer: key points in perioperative management. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14237-14245 [PMID: 25339810 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14237]
- 13 Wang C, Xu Y, Lu X. Should preoperative biliary drainage be routinely performed for obstructive jaundice with resectable tumor? *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013; 2: 266-271 [PMID: 24570957 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2013.09.01]
- 14 Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, Wang C. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg* 2013; 100: 1589-1596 [PMID: 24264780 DOI: 10.1002/bjs.9260]
- 15 di Mola FF, Tavano F, Rago RR, De Bonis A, Valvano MR, Andriulli A, di Sebastiano P. Influence of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy: single centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399: 649-657 [PMID: 24682374 DOI: 10.1007/s00423-014-1184-8]
- 16 Morris S, Gurusamy KS, Sheringham J, Davidson BR. Cost-effectiveness of preoperative biliary drainage for obstructive jaundice in pancreatic and periampullary cancer. *J Surg Res* 2015; 193: 202-209 [PMID: 25172090 DOI: 10.1016/j.jss.2014.07.060]
- 17 Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, Kuipers EJ, Coene PP, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijn JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg* 2010; 252: 840-849 [PMID: 21037440 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fd36a2]
- 18 Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 356-361 [PMID: 15672425]
- 19 Lai EC, Lau SH, Lau WY. The current status of preoperative biliary drainage for patients who receive pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma: a comprehensive review. *Surgeon* 2014; 12: 290-296 [PMID: 24650759 DOI: 10.1016/j.surge.2014.02.004]
- 20 Arkadopoulos N, Kyriazi MA, Papanikolaou IS, Vasiliou P, Theodoraki K, Lappas C, Oikonomopoulos N, Smyrniotis V. Preoperative biliary drainage of severely jaundiced patients increases morbidity of pancreaticoduodenectomy: results of a case-control study. *World J Surg* 2014; 38: 2967-2972 [PMID: 24952079 DOI: 10.1007/s00268-014-2669-x]
- 21 Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, Ellenhorn JD, Kim J. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2011; 117: 2044-2049 [PMID: 21523715 DOI: 10.1002/cncr.25763]
- 22 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-1825 [PMID: 21561347 DOI: 10.1056/NEJMoa1011923]
- 23 Haapamäki C, Seppänen H, Udd M, Juuti A, Halttunen J, Kiviluoto T, Sirén J, Mustonen H, Kylänpää L. Preoperative biliary decompression preceding pancreaticoduodenectomy with plastic or self-expandable metallic stent. *Scand J Surg* 2015; 104: 79-85 [PMID: 25028410 DOI: 10.1177/1457496914543975]
- 24 Ge PS, Hamerski CM, Watson RR, Komanduri S, Cinnor BB, Bidari K, Klapman JB, Lin CL, Shah JN, Wani S, Donahue TR, Muthusamy VR. Plastic biliary stent patency in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma receiving downstaging chemotherapy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 360-366 [PMID: 25442083 DOI: 10.1016/j.gie.2014.08.020]
- 25 Leong QW, Shen ML, Au KW, Luo D, Lau JY, Wu JC, Chan FK, Sung JJ. A prospective, randomized study of the patency period of the plastic antireflux biliary stent: an interim analysis. *Gastrointest Endosc* 2015 May 27. [Epub ahead of print] [PMID: 26024583 DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.027]
- 26 Boulay BR, Gardner TB, Gordon SR. Occlusion rate and complications of plastic biliary stent placement in patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer with malignant biliary obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 452-455 [PMID: 20179612 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181d2ef06]
- 27 Adams MA, Anderson MA, Myles JD, Khalatbari S, Scheiman JM. Self-expanding metal stents (SEMS) provide superior outcomes compared to plastic stents for pancreatic cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 309-313 [PMID: 23205306 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.050]
- 28 Siddiqui AA, Mehendiratta V, Loren D, Kowalski T, Fang J, Hilden K, Adler DG. Self-expanding metal stents (SEMS) for preoperative biliary decompression in patients with resectable and borderline-resectable pancreatic cancer: outcomes in 241 patients. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1744-1750 [PMID: 23179157 DOI: 10.1007/s10620-012-2482-z]
- 29 Kubota K, Sato T, Watanabe S, Hosono K, Kobayashi N, Mori R, Taniguchi K, Matsuyama R, Endo I, Nakajima A. Covered self-expandable metal stent deployment promises safe neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with borderline resectable pancreatic head cancer. *Dig Endosc* 2014; 26: 77-86 [PMID: 23551230 DOI: 10.1111/den.12049]
- 30 Singh A, Lee JH. Self-expanding metal stents for preoperative biliary drainage in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 304-305 [PMID: 23205304 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.048]
- 31 Boulay BR. Biliary stents for pancreas cancer with obstruction: the problem with plastic. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 306-308 [PMID: 23205305 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.047]
- 32 Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, Vargo JJ. Self-

- expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 256-267.e7 [PMID: 25982849 DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1980]
- 33 Kahaleh M, Tokar J, Conaway MR, Brock A, Le T, Adams RB, Yeaton P. Efficacy and complications of covered Wallstents in malignant distal biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 528-533 [PMID: 15812404]
- 34 Yoon WJ, Lee JK, Lee KH, Lee WJ, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB. A comparison of covered and uncovered Wallstents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 996-1000 [PMID: 16733115]
- 35 Park do H, Kim MH, Choi JS, Lee SS, Seo DW, Kim JH, Han J, Kim JC, Choi EK, Lee SK. Covered versus uncovered wallstent for malignant extrahepatic biliary obstruction: a cohort comparative analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 790-796 [PMID: 16716757]
- 36 Saleem A, Leggett CL, Murad MH, Baron TH. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 321-327.e1-e3 [PMID: 21683354 DOI: 10.1016/j.gie.2011.03.1249]
- 37 Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 27-37. e1 [PMID: 23103324 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.019]
- 38 Kullman E, Frozanpor F, Söderlund C, Linder S, Sandström P, Lindhoff-Larsson A, Toth E, Lindell G, Jonas E, Freedman J, Ljungman M, Rudberg C, Ohlin B, Zacharias R, Leijonmarck CE, Teder K, Ringman A, Persson G, Gözen M, Eriksson O. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 915-923 [PMID: 21034892 DOI: 10.1016/j.gie.2010.07.036]
- 39 Lee JH, Krishna SG, Singh A, Ladha HS, Slack RS, Ramireddy S, Raju GS, Davila M, Ross WA. Comparison of the utility of covered metal stents versus uncovered metal stents in the management of malignant biliary strictures in 749 patients. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 312-324 [PMID: 23591331 DOI: 10.1016/j.gie.2013.02.032]
- 40 Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, Poneros JM, Bounds BC, Kelsey PB, Schapiro RH, Huang CS, Lichtenstein DR, Jacobson BC, Saltzman JR, Thompson CC, Forcione DG, Gostout CJ, Brugge WR. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 907-914 [PMID: 21034891 DOI: 10.1016/j.gie.2010.08.021]
- 41 Yang MJ, Kim JH, Yoo BM, Hwang JC, Yoo JH, Lee KS, Kang JK, Kim SS, Lim SG, Shin SJ, Cheong JY, Lee KM, Lee KJ, Cho SW. Partially covered versus uncovered self-expandable nitinol stents with anti-migration properties for the palliation of malignant distal biliary obstruction: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1490-1499 [PMID: 26133200 DOI: 10.3109/00365521.2015.1057219]
- 42 Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 1119-1124 [PMID: 17998839]
- 43 Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 986-995 [PMID: 16733114]
- 44 Garcarek J, Kurcz J, Guziński M, Janczak D, Sasiadek M. Ten years single center experience in percutaneous transhepatic decompression of biliary tree in patients with malignant obstructive jaundice. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21: 621-632 [PMID: 23356199]
- 45 van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008; 18: 448-456 [PMID: 17960388]
- 46 Zhang GY, Li WT, Peng WJ, Li GD, He XH, Xu LC. Clinical outcomes and prediction of survival following percutaneous biliary drainage for malignant obstructive jaundice. *Oncol Lett* 2014; 7: 1185-1190 [PMID: 24944690]
- 47 Robson PC, Heffernan N, Gonen M, Thornton R, Brody LA, Holmes R, Brown KT, Covey AM, Fleischer D, Getrajdman GI, Jarnagin W, Sofocleous C, Blumgart L, D'Angelica M. Prospective study of outcomes after percutaneous biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2303-2311 [PMID: 20358300 DOI: 10.1245/s10434-010-1045-9]
- 48 Xu C, Lv PH, Huang XE, Sun L, Wang SX, Wang FA. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for patients with malignant obstructive jaundice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 9391-9394 [PMID: 25422230]
- 49 Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, MacRae KD, Houghton J, Lennon CA. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2: 57-62 [PMID: 2439854]
- 50 Briggs CD, Irving GR, Cresswell A, Peck R, Lee F, Peterson M, Cameron IC. Percutaneous transhepatic insertion of self-expanding short metal stents for biliary obstruction before resection of pancreatic or duodenal malignancy proves to be safe and effective. *Surg Endosc* 2010; 24: 567-571 [PMID: 19609609 DOI: 10.1007/s00464-009-0598-9]
- 51 Mahgerefteh S, Hubert A, Klimov A, Bloom AI. Clinical Impact of Percutaneous Transhepatic Insertion of Metal Biliary Endoprostheses for Palliation of Jaundice and Facilitation of Chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 489-494 [PMID: 24064748 DOI: 10.1097/COC.0b013e3182a5341a]
- 52 Lawson AJ, Beningfield SJ, Krige JE, Rischbieter P, Burmeister S. Percutaneous transhepatic self-expanding metal stents for palliation of malignant biliary obstruction. *S Afr J Surg* 2012; 50: 54, 56, 58



- passim [PMID: 22856436]
- 53 Iwashita T, Doi S, Yasuda I. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: a review. *Clin J Gastroenterol* 2014; 7: 94-102 [PMID: 24765215 DOI: 10.1007/s12328-014-0467-5]
- 54 Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delpero JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001; 33: 898-900 [PMID: 11571690]
- 55 Kahaleh M, Artifon EL, Perez-Miranda M, Gaidhane M, Rondon C, Itoi T, Giovannini M. Endoscopic ultrasonography guided drainage: summary of consortium meeting, May 21, 2012, San Diego, California. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 726-741 [PMID: 25624708 DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.726]
- 56 Tarantino I, Barresi L, Fabbri C, Traina M. Endoscopic ultrasound guided biliary drainage. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 306-311 [PMID: 22816011 DOI: 10.4253/wjge.v4.i7.306]
- 57 Bapaye A, Dubale N, Aher A. Comparison of endosonography-guided vs. percutaneous biliary stenting when papilla is inaccessible for ERCP. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 285-293 [PMID: 24917973 DOI: 10.1177/2050640613490928]
- 58 Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E, Singh VK, Kumbhari V, Messallam A, Saxena P, El Zein M, Lennon AM, Canto MI, Kalloo AN. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 557-565 [PMID: 25081224 DOI: 10.1007/s10620-014-3300-6]
- 59 Sarkaria S, Lee HS, Gaidhane M, Kahaleh M. Advances in endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: a comprehensive review. *Gut Liver* 2013; 7: 129-136 [PMID: 23560147 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.2.129]
- 60 Prachayakul V, Aswakul P. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage as an alternative to percutaneous drainage and surgical bypass. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 37-44 [PMID: 25610532 DOI: 10.4253/wjge.v7.i1.37]
- 61 Kedia P, Gaidhane M, Kahaleh M. Endoscopic guided biliary drainage: how can we achieve efficient biliary drainage? *Clin Endosc* 2013; 46: 543-551 [PMID: 24143319 DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.543]
- 62 Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 307-314 [PMID: 23830531 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.03.013]
- 63 Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 213-221 [PMID: 17157990]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



## 内质网应激信号分子PERK在溃疡性结肠炎肠黏膜损伤中的研究进展

郑烈, 戴彦成, 张亚利, 陈璇, 方晨晔, 唐志鹏

郑烈, 戴彦成, 陈璇, 方晨晔, 唐志鹏, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032

张亚利, 唐志鹏, 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032

郑烈, 博士, 主要从事中医药防治胃肠疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81573892, 81403355

**作者贡献分布:** 本文由唐志鹏指导完成; 文献查阅、分析及综述写作由郑烈完成; 资料筛选由戴彦成、张亚利、陈璇及方晨晔完成。

**通讯作者:** 唐志鹏, 教授, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学脾胃病研究所。  
zhipengtang@sohu.com  
电话: 021-33324000

收稿日期: 2015-09-08

修回日期: 2015-10-29

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

### Role of endoplasmic reticulum stress signaling molecule PERK in bowel mucosal injury in ulcerative colitis

Lie Zheng, Yan-Cheng Dai, Ya-Li Zhang, Xuan Chen, Chen-Ye Fang, Zhi-Peng Tang

Lie Zheng, Yan-Cheng Dai, Xuan Chen, Chen-Ye Fang, Zhi-Peng Tang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Ya-Li Zhang, Zhi-Peng Tang, Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81573892 and 81403355

**Correspondence to:** Zhi-Peng Tang, Professor, Chief Physician, Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. zhipengtang@sohu.com

Received: 2015-09-08

Revised: 2015-10-29

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

### Abstract

Endoplasmic reticulum stress (ERS) is the main focus in the study of the pathogenesis of ulcerative colitis, and it protects and repairs the intestinal epithelial cell (IEC) injury through unfolded protein response (UPR). Protein kinase R-like ER kinase (PERK) is an endoplasmic reticulum-localized type I transmembrane protein, with serine/threonine protein kinase activity. IECs are one of cell populations with the most vigorous metabolism and have abundant endoplasmic reticulum. Early ERS can activate PERK-eIF2 alpha channel and inhibit the synthesis of proteins to protect cells. However, sustained severe ERS promotes cell damage and death, activates nuclear factor-kappa B in IECs, causes the secretion of a variety of inflammatory cytokines, and promotes the occurrence of inflammatory lesions.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Endoplasmic reticulum stress; Ulcerative colitis; PERK signal pathway; Intestinal epithelial cells; Nuclear factor- $\kappa$ B

Zheng L, Dai YC, Zhang YL, Chen X, Fang CY, Tang ZP.

### ■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性黏膜炎症、组织破坏的非特异性炎症性疾病, 发病机制较为复杂。内质网作为细胞内最大的膜网络结构, 当肠黏膜上皮细胞内质网受到体内、外因素破坏时, 内质网功能受到影响, 出现大量未折叠蛋白或错误折叠蛋白, 发生内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)。由于 ERS 通过多条通路对 UC 患者表达不同的炎症因子, 而不同的炎症因子可以反作用于 ERS 的多种信号通路, 也可激活体内获得性免疫促进细胞因子的表达。因此 ERS 已成为探索治疗 UC 肠道黏膜损伤作用的新机制。

### ■同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科; 王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

## ■ 研发前沿

正常情况下, 肠黏膜claudin-1和ZO-1蛋白通过紧密链接来维持肠道屏障功能的完整性。而肠道黏膜上皮细胞(intestinal mucosa epithelial cells, IEC)代谢最旺盛, 内质网结构和功能最为发达。过度ERS时, claudin-1和ZO-1蛋白异常表达, 肠黏膜损害, 肠屏障功能紊乱。ERS中的PERK通路对UC肠黏膜损害有着决定性作用, 目前尚无文献报道, 已经成为大家所关注的重要问题。

Role of endoplasmic reticulum stress signaling molecule PERK in bowel mucosal injury in ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(34): 5493-5498 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5493.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5493>

## 摘要

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是研究溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病机制的主要热点, 通过启动未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)来保护和修复肠道黏膜上皮细胞的损伤。内质网应激主要通过三种信号通路来介导炎症因子的分泌, 其中蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)通路与UC发病关系最为密切。肠道黏膜上皮细胞(intestinal mucosa epithelial cells, IEC)具有发达的内质网结构, 是代谢最为旺盛的细胞群之一。持续严重的ERS促使细胞损伤、死亡, 导致肠黏膜上皮细胞激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB), 引起多种炎症因子的分泌, 促进炎症病变的发生。中药治疗UC疗效显著, 有其独特优势, 可通过信号通路抑制NF-κB炎症因子分泌, 保护肠道屏障功能。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 内质网应激; 溃疡性结肠炎; PERK-eIF2α信号通路; 肠道黏膜上皮细胞; 核因子-κB

**核心提示:** 内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病的主要原因, 深入研究ERS和肠道黏膜上皮细胞炎症因子之间的作用机制已经成为关注的热点, 对于探讨UC发病有着重要意义。

郑烈, 戴彦成, 张亚利, 陈璇, 方晨晔, 唐志鹏. 内质网应激信号分子PERK在溃疡性结肠炎肠黏膜损伤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5493-5498 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5493.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5493>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性黏膜炎症、组织破坏的非特异性肠道炎症性疾病, 发病的根本原因和复发因素尚未完全明确, 主要是由环境因素、免疫因素、微生物因素和遗传因素等多种因素相互作用所致<sup>[1]</sup>。近年来, UC在我国的患病率约为11.62/100万<sup>[2,3]</sup>, 有明显增高趋势。作为细胞内最大的膜网络结

构-内质网(endoplasmic reticulum, ER), 具有完成蛋白质的合成及新生肽链的折叠、组装和运输的重任。当肠黏膜上皮细胞内质网稳态受到体内、外因素破坏时, 内质网功能受到影响, 蛋白加工受阻, 出现大量未折叠蛋白或错误折叠蛋白, 发生内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。最近有研究<sup>[4]</sup>表明, ERS被认为是UC中导致肠道炎症病变的主要原因, 过度ERS可能导致肠黏膜屏障功能受损, 继而参与UC发病, 这一机制已经为学者所关注<sup>[5,6]</sup>。因此, 深入研究ERS和肠道黏膜上皮细胞炎症因子之间的作用机制已经成为关注的热点, 对于探讨UC发病有着重要意义, 也进一步为临床指导用药奠定重要基础。本文就关于ERS及其信号分子蛋白激酶相关的内质网激酶(protein kinase-related ER kinase, PERK)导致的核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)在肠道黏膜上皮细胞中的促炎作用作一综述。

## 1 ERS的发生及其三种主要信号通路

多项研究<sup>[7-9]</sup>表明, ERS是由于在蛋白质合成中, 受到病原微生物、营养底物缺乏、脂肪超载、炎症因子、缺血缺氧等应激原严重持续性刺激后出现过多未折叠或错误折叠蛋白, 从而引起多条信号通路反应, 称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR), 其主要通过降解细胞内过多未折叠蛋白或错误折叠蛋白, 恢复细胞内稳态环境。UPR主要通过蛋白激酶R样内质网激酶-活化转录因子4(protein kinase related endoplasmic reticulum kinase- activating transcription factor 4, PERK-ATF4), 活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)和肌醇需求酶1α-X盒式链接蛋白-1(inositol requiring kinase 1α- X box binding protein 1, IRE1-XBP1)三种信号通路与其相关的转录因子进行复杂的反应<sup>[10-14]</sup>, 这些网络信号表达了多种基因以恢复细胞稳态。未发生UPR时, 内质网三种跨膜感受器IRE1、PERK和ATF6都与热休克蛋白A5(heat shock protein A5, HSPA5)链接保持无活性状态。当发生ERS时, HSPA5从内质网感受器上解离, 与未折叠或错误折叠蛋白结合, 导致内质网激活, 从而诱发以上3种信号通路和UPR目标基因的激活, 其中与UC发病最为关键的是PERK信号通路。严重持续性ERS可引起应激细胞和局部炎症

## ■ 相关报道

Kaser等表明, 肠上皮UPR途径缺陷可引起黏膜屏障损害和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。新的一项研究也支持ERS与肠黏膜屏障破坏的密切关系。



细胞的细胞凋亡<sup>[15]</sup>.

## 2 ERS介导的PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4信号通路

关于ERS和UPR引起炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病的结果显示, 克罗恩病和UC活动期患者回肠和结肠上皮细胞均有ERS信号标志<sup>[16-19]</sup>. ERS是由于错误折叠蛋白或未折叠蛋白过多聚集而被激活的, UPR就是通过增加帮助蛋白折叠, 阻止mRNA翻译, 恢复内质网正常功能. 最关键就是刺激PERK-真核翻译起始因子2a(translational initiation factor 2 in eukaryotes, eIF2 $\alpha$ )-ATF4信号通路发生<sup>[20,21]</sup>, 通过激活PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4信号通路<sup>[22-27]</sup>, 催化底物eIF2 $\alpha$ 发生磷酸化, eIF2 $\alpha$ 磷酸化后一方面抑制蛋白质的翻译和合成, 降低内质网中错误折叠蛋白的积累, 减轻内质网压力; 另一方面选择性的促进ATF-4的翻译, 增加伴侣分子的合成, 上调与氨基酸代谢、蛋白分泌相关的基因表达而促进细胞生存<sup>[15]</sup>.

ATF4是cAMP反应元件结合转录因子家族成员之一, 他的mRNA包含位于5'-非翻译序列的上游开放阅读框架和内部核糖体进入位点. ATF-4还可激活CHOP及GADD34蛋白的表达, GADD34可促进eIF2 $\alpha$ 脱磷酸化, 恢复内质网蛋白合成<sup>[28]</sup>. 然后P-eIF2 $\alpha$ 通过一个含有丝氨酸/苏氨酸磷酸酶(PP1)复合物发生去磷酸化, 研究<sup>[29]</sup>表明PP1复合物能被小分子物质salubrinal抑制, 该物质能选择性阻断P-eIF2 $\alpha$ 的去磷酸化. Salubrinal已经证明在多种细胞中研究ERS和PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4通路关系是有意义的<sup>[30,31]</sup>. PERK信号通路可通过磷酸化的BAD, 减少未折叠蛋白或错误蛋白的合成, 减轻内质网负担, 维持平衡稳态<sup>[32]</sup>.

近年的研究<sup>[33]</sup>发现UPR通路既可促进细胞生存又可诱导细胞凋亡, UPR的多条通路与蛋白翻译、过氧化物产生、Bcl-2蛋白表达、钙离子浓度、microRNA表达及JNK通路等的精确调节有关.

## 3 ERS对肠黏膜屏障的损伤作用

肠道屏障功能障碍被认为是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的主要病因之一, 肠黏膜损伤具有增加细胞间渗透性的特征<sup>[34,35]</sup>. 正常情况下, 肠黏膜通过claudin-1和ZO-1蛋白紧密链接来维持肠道屏障功能和完整性. 而肠道黏膜上皮细胞(intestinal mucosa

epithelial cells, IEC)代谢最旺盛, 内质网结构和功能最为发达. IEC中分泌黏液蛋白功能最强的是Paneth细胞和杯状(Goblet)细胞, 当UPR功能正常时, 对于维持ER稳态极其重要. 然而过度ERS时, 肠黏膜claudin-1和ZO-1蛋白异常表达, 肠黏膜屏障损害, 上皮细胞发生ERS, 肠屏障功能紊乱. Kaser等<sup>[36]</sup>表明, 肠上皮UPR途径缺陷可引起黏膜屏障损害和IBD. 新的一项研究<sup>[16]</sup>也支持ERS与肠黏膜屏障破坏的密切关系. 各种原因导致IEC内未折叠蛋白过度产生和蓄积, 易于出现ERS过度而引起炎症, 损伤肠黏膜屏障, 使细胞更新修复能力下降, 肠黏膜结构发生改变, 从而导致UC的发生.

## 4 PERK信号分子激活NF- $\kappa$ B, 导致大量促炎因子分泌

ERS和炎症反应在多种疾病病理过程表现复杂, 如神经退行性病变、呼吸系统、心血管系统、肿瘤、糖尿病和其他代谢性疾病<sup>[37,38]</sup>. UPR通过PERK、IRE1和ATF6三种途径引起炎症反应, 进而诱导激活NF- $\kappa$ B<sup>[20]</sup>. 正常情况下, NF- $\kappa$ B通常位于细胞浆中, 与NF- $\kappa$ B抑制蛋白(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)蛋白呈无活性形式结合, 从而防止其激活和核移位. 急性或慢性应激通过降解I $\kappa$ B的蛋白酶体导致NF- $\kappa$ B的激活. IRE1a降解I $\kappa$ B引起NF- $\kappa$ B的激活和核移位, 而PERK激活NF- $\kappa$ B通过平移I $\kappa$ B的抑制.

NF- $\kappa$ B是细胞内一种重要的核转录因子, 当肠道黏膜上皮细胞损伤后增加了有毒物质和多种微生物对肠壁的渗透性<sup>[39-42]</sup>, 肠道黏膜上皮细胞受到外界持续刺激后发生ERS, PERK被激活后通过多种下游细胞内信号传导导致NF- $\kappa$ B的激活, 然后刺激促炎因子的分泌, 包括白介素-1(interleukin, IL-1)、IL-6、IL-8、环氧化物酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导的一氧化氮合成酶(induced nitric oxide synthase, iNOS), 促进炎症细胞的聚集<sup>[42,43]</sup>. Altavilla等<sup>[44]</sup>研究发现NF- $\kappa$ B是一个快速反应的转录因子, 在炎症反应中通过表达炎症介质、黏附分子和酶等起作用.

ERS时内质网蛋白折叠负荷增加, 通过PERK-eIF2 $\alpha$ 介导的翻译减缓, 直接促进NF- $\kappa$ B激活. 研究<sup>[45]</sup>发现钙耦合剂和抗氧化剂有助于ERS时激活NF- $\kappa$ B激活, 由此推测NF- $\kappa$ B激活可能与氧化应激和钙渗漏有关. 在UC患者结肠炎症区域NF- $\kappa$ B活性增加, 多种炎症细胞因

## ■创新盘点

目前ERS对UC的发病机制尚无文献报道. 那么, ERS中PERK通路是如何介导核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)致炎因子作用于肠道黏膜上皮细胞导致UC发病是大家研究的主要热点. 同时多项研究表明, 中药具有通过信号通路抑制NF- $\kappa$ B炎性因子的优势, 对大家今后采用中药方治疗UC提供重要依据.

## 应用要点

UC的发病机制一直以来都是研究的热点和难点, 如果能从ERS找到突破口, 将为阐明UC的发病机制提供重要依据。

子和黏附分子表达上调。

## 5 中药具有通过信号通路抑制NF-κB炎症因子的优势

中医药在治疗UC有独特优势, 研究<sup>[46]</sup>表明, 芍药黄安肠汤对UC有较好的疗效, 其作用机制可能是抑制TLR4的表达, 影响MyD88信号通路下游的基因表达, 从而抑制NF-κB的活化, 最终减轻机体炎症反应。汉黄芩素<sup>[47]</sup>在体外通过TLR4-MyD88-TAK1介导的NF-κB信号通路来降低IL-1、IL-6、IL-8、COX-2、iNOS等炎症介质来抑制炎症反应和保护肠道屏障功能。黄芩汤<sup>[48]</sup>对UC的治疗作用可能是通过抑制NF-κB p65通路活化, 进而下调促炎细胞因子NO、IL-6、TNF-α和PGE2表达实现的。痛泻要方<sup>[49]</sup>对TNBS/乙醇法UC大鼠模型结肠黏膜NF-κB p65基因和蛋白的表达量有下调作用, 提示痛泻要方治疗UC的作用机制之一可能是与NF-κB信号通路被激活有关。芍药汤<sup>[50]</sup>能明显降低胃肠湿热型UC大鼠模型结肠黏膜NF-κB相对活性, 可能是其治疗UC作用的机制之一。

## 6 结论

目前, ERS研究较多的是在2型糖尿病、脂肪肝、神经性病变、各种肿瘤等慢性疾病, 但在IBD方面报道极少, 而且随着分子通路研究的深入, ERS在UC发病机制中成为人们研究的重点。由于ERS通过多条通路对UC患者表达不同的炎症因子, 而不同的炎症因子可以反作用于ERS的多种信号通路, 也可激活体内获得性免疫促进细胞因子的表达。因此, ERS已成为探索治疗UC肠道黏膜损伤作用的新机制。

## 7 参考文献

- Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]
- Zhao J, Ng SC, Lei Y, Yi F, Li J, Yu L, Zou K, Dan Z, Dai M, Ding Y, Song M, Mei Q, Fang X, Liu H, Shi Z, Zhou R, Xia M, Wu Q, Xiong Z, Zhu W, Deng L, Kamm MA, Xia B. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: the emergence of "western" disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1839-1845 [PMID: 23669403 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828a6551]
- Ye L, Cao Q, Cheng J. Review of inflammatory bowel disease in China. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013: 296470 [PMID: 24348149 DOI: 10.1155/2013/296470]
- Hosomi S, Kaser A, Blumberg RS. Role of

- endoplasmic reticulum stress and autophagy as interlinking pathways in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 81-88 [PMID: 25426970 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000144]
- Koh SJ, Kim JW, Kim BG, Lee KL, Chun J, Kim JS. Fexofenadine regulates nuclear factor-κB signaling and endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cells and ameliorates acute and chronic colitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 352: 455-461 [PMID: 25538104 DOI: 10.1124/jpet.114.217844]
  - Negroni A, Prete E, Vitali R, Cesi V, Aloï M, Civitelli F, Cucchiara S, Stronati L. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response are involved in paediatric inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 788-794 [PMID: 24953208 DOI: 10.1016/j.dld.2014.05.013]
  - Shkoda A, Ruiz PA, Daniel H, Kim SC, Rogler G, Sartor RB, Haller D. Interleukin-10 blocked endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cells: impact on chronic inflammation. *Gastroenterology* 2007; 132: 190-207 [PMID: 17241871]
  - Hu S, Ciancio MJ, Lahav M, Fujiya M, Lichtenstein L, Anant S, Musch MW, Chang EB. Translational inhibition of colonic epithelial heat shock proteins by IFN-gamma and TNF-alpha in intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2007; 133: 1893-1904 [PMID: 18054561]
  - Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, Thornton DJ, Png CW, Crockford TL, Cornall RJ, Adams R, Kato M, Nelms KA, Hong NA, Florin TH, Goodnow CC, McGuckin MA. Aberrant mucin assembly in mice causes endoplasmic reticulum stress and spontaneous inflammation resembling ulcerative colitis. *PLoS Med* 2008; 5: e54 [PMID: 18318598 DOI: 10.1371/journal.pmed.0050054]
  - Ribeiro CM, O'Neal WK. Endoplasmic reticulum stress in chronic obstructive lung diseases. *Curr Mol Med* 2012; 12: 872-882 [PMID: 22697344]
  - Morito D, Nagata K. ER Stress Proteins in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Front Immunol* 2012; 3: 48 [PMID: 22566930 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00048]
  - Hosoi T, Ozawa K. Endoplasmic reticulum stress in disease: mechanisms and therapeutic opportunities. *Clin Sci (Lond)* 2010; 118: 19-29 [PMID: 19780718 DOI: 10.1042/CS20080680]
  - Doyle KM, Kennedy D, Gorman AM, Gupta S, Healy SJ, Samali A. Unfolded proteins and endoplasmic reticulum stress in neurodegenerative disorders. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2025-2039 [PMID: 21722302 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01374.x]
  - Wang S, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease. *J Cell Biol* 2012; 197: 857-867 [PMID: 22733998 DOI: 10.1083/jcb.201110131]
  - Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 89-102 [PMID: 22251901 DOI: 10.1038/nrm3270]
  - Kaser A, Adolph TE, Blumberg RS. The unfolded protein response and gastrointestinal disease.

- Semin Immunopathol* 2013; 35: 307-319 [PMID: 23588234]
- 17 Bogaert S, De Vos M, Olievier K, Peeters H, Elewaut D, Lambrecht B, Pouliot P, Laukens D. Involvement of endoplasmic reticulum stress in inflammatory bowel disease: a different implication for colonic and ileal disease? *PLoS One* 2011; 6: e25589 [PMID: 22028783 DOI: 10.1371/journal.pone.0025589]
  - 18 McGuckin MA, Eri RD, Das I, Lourie R, Florin TH. ER stress and the unfolded protein response in intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G820-G832 [PMID: 20338921 DOI: 10.1152/ajpgi.00063.2010]
  - 19 Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, Ko HJ, Böck J, Martinez-Naves E, Glickman JN, Tschurtschenthaler M, Hartwig J, Hosomi S, Flak MB, Cusick JL, Kohno K, Iwawaki T, Billmann-Born S, Raine T, Bharti R, Lucius R, Kweon MN, Marciniak SJ, Choi A, Hagen SJ, Schreiber S, Rosenstiel P, Kaser A, Blumberg RS. Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 2013; 503: 272-276 [PMID: 24089213 DOI: 10.1038/nature12599]
  - 20 Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature* 2008; 454: 455-462 [PMID: 18650916 DOI: 10.1038/nature07203]
  - 21 Ron D. Translational control in the endoplasmic reticulum stress response. *J Clin Invest* 2002; 110: 1383-1388 [PMID: 12438433]
  - 22 Saito A, Ochiai K, Kondo S, Tsumagari K, Murakami T, Cavener DR, Imaizumi K. Endoplasmic reticulum stress response mediated by the PERK-eIF2(alpha)-ATF4 pathway is involved in osteoblast differentiation induced by BMP2. *J Biol Chem* 2011; 286: 4809-4818 [PMID: 21135100 DOI: 10.1074/jbc.M110.152900]
  - 23 Ye J, Koumenis C. ATF4, an ER stress and hypoxia-inducible transcription factor and its potential role in hypoxia tolerance and tumorigenesis. *Curr Mol Med* 2009; 9: 411-416 [PMID: 19519398]
  - 24 Koromilas AE, Mounir Z. Control of oncogenesis by eIF2α phosphorylation: implications in PTEN and PI3K-Akt signaling and tumor treatment. *Future Oncol* 2013; 9: 1005-1015 [PMID: 23837763]
  - 25 Mounir Z, Krishnamoorthy JL, Wang S, Papadopoulou B, Campbell S, Muller WJ, Hatzoglou M, Koromilas AE. Akt determines cell fate through inhibition of the PERK-eIF2α phosphorylation pathway. *Sci Signal* 2011; 4: ra62 [PMID: 21954288]
  - 26 Kusio-Kobialka M, Podrzywalow-Bartnicka P, Peidis P, Glodkowska-Mrowka E, Wolanin K, Leszak G, Seferynska I, Stoklosa T, Koromilas AE, Piwocka K. The PERK-eIF2α phosphorylation arm is a pro-survival pathway of BCR-ABL signaling and confers resistance to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia cells. *Cell Cycle* 2012; 11: 4069-4078 [PMID: 23095523]
  - 27 Atkins C, Liu Q, Minthorn E, Zhang SY, Figueroa DJ, Moss K, Stanley TB, Sanders B, Goetz A, Gaul N, Choudhry AE, Alsaid H, Jucker BM, Axten JM, Kumar R. Characterization of a novel PERK kinase inhibitor with antitumor and antiangiogenic activity. *Cancer Res* 2013; 73: 1993-2002 [PMID: 23333938]
  - 28 Harding HP, Novoa I, Zhang Y, Zeng H, Wek R, Schapira M, Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. *Mol Cell* 2000; 6: 1099-1108 [PMID: 11106749]
  - 29 Boyce M, Bryant KF, Jousse C, Long K, Harding HP, Scheuner D, Kaufman RJ, Ma D, Coen DM, Ron D, Yuan J. A selective inhibitor of eIF2α phosphorylation protects cells from ER stress. *Science* 2005; 307: 935-939 [PMID: 15705855]
  - 30 Zhang P, Hamamura K, Jiang C, Zhao L, Yokota H. Salubrinal promotes healing of surgical wounds in rat femurs. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 568-579 [PMID: 22610062 DOI: 10.1007/s00774-012-0359-z]
  - 31 He L, Lee J, Jang JH, Sakchaisri K, Hwang J, Chamolstad HJ, Kim KA, Ryoo IJ, Lee HG, Kim SO, Soung NK, Lee KS, Kwon YT, Erikson RL, Ahn JS, Kim BY. Osteoporosis regulation by salubrinal through eIF2α mediated differentiation of osteoclast and osteoblast. *Cell Signal* 2013; 25: 552-560 [PMID: 23178987 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.11.015]
  - 32 宋洋, 袁宜勤, 郁洁. 内质网应激PERK凋亡通路研究进展. *中华中医药学刊* 2013; 31: 1009-1112
  - 33 杨方万, 穆茂媛, 肖娟娟, 林世德. 内质网应激诱导细胞凋亡机制的研究进展. *医学研究杂志* 2014; 43: 176-177
  - 34 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]
  - 35 Su L, Shen L, Clayburgh DR, Nalle SC, Sullivan EA, Meddings JB, Abraham C, Turner JR. Targeted epithelial tight junction dysfunction causes immune activation and contributes to development of experimental colitis. *Gastroenterology* 2009; 136: 551-563 [PMID: 19027740 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.081]
  - 36 Kaser A, Lee AH, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, Nieuwenhuis EE, Higgins DE, Schreiber S, Glimcher LH, Blumberg RS. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 2008; 134: 743-756 [PMID: 18775308 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.021]
  - 37 Garg AD, Kaczmarek A, Krysko O, Vandenabeele P, Krysko DV, Agostinis P. ER stress-induced inflammation: does it aid or impede disease progression? *Trends Mol Med* 2012; 18: 589-598 [PMID: 22883813 DOI: 10.1016/j.molmed.2012.06.010]
  - 38 Chaudhari N, Talwar P, Parimisetty A, Lefebvre d'Hellencourt C, Ravanan P. A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 213 [PMID: 25120434 DOI: 10.3389/fncel.2014.00213]
  - 39 Bhattacharyya S, Gill R, Chen ML, Zhang F, Linhardt RJ, Dudeja PK, Tobacman JK. Toll-like receptor 4 mediates induction of the Bcl10-NFκB-interleukin-8 inflammatory pathway by carrageenan in human intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 10550-10558 [PMID: 18252714 DOI: 10.1074/jbc.M708833200]
  - 40 Chiu YH, Lu YC, Ou CC, Lin SL, Tsai CC, Huang CT, Lin MY. *Lactobacillus plantarum* MYL26

## ■名词解释

未折叠蛋白反应: 指各种原因引起错误折叠及未折叠蛋白质在内质网中积蓄, 致使ERS蛋白转录增加、其他蛋白翻译减少、蛋白质降解增多的一种反应, 能恢复细胞内稳态环境。



# ■ 同行评价

本文就关于ERS及其信号分子PERK导致的NF-κB炎症因子在肠道黏膜上皮细胞中的可能促炎作用作了综述,并进一步提出中药通过信号通路抑制NF-κB炎症因子的优势,ERS有可能成为探索治疗UC肠道黏膜损伤作用的新机制。

- induces endotoxin tolerance phenotype in Caco-2 cells. *BMC Microbiol* 2013; 13: 190 [PMID: 23937116 DOI: 10.1186/1471-2180-13-190]
- 41 McElroy SJ, Hobbs S, Kallen M, Tejera N, Rosen MJ, Grishin A, Matta P, Schneider C, Upperman J, Ford H, Polk DB, Weitkamp JH. Transactivation of EGFR by LPS induces COX-2 expression in enterocytes. *PLoS One* 2012; 7: e38373 [PMID: 22675459 DOI: 10.1371/journal.pone.0038373]
- 42 Dou W, Zhang J, Li H, Kortagere S, Sun K, Ding L, Ren G, Wang Z, Mani S. Plant flavonol isorhamnetin attenuates chemically induced inflammatory bowel disease via a PXR-dependent pathway. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 923-933 [PMID: 24913217 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.04.006]
- 43 郑仲谨, 李磊. 核转录因子NF-κB在全身炎症反应综合征中的作用. *免疫学杂志* 2001; 17: 314-317
- 44 Altavilla D, Saitta A, Squadrito G, Galeano M, Venuti SF, Guarini S, Bazzani C, Bertolini A, Caputi AP, Squadrito F. Evidence for a role of nuclear factor-kappaB in acute hypovolemic hemorrhagic shock. *Surgery* 2002; 131: 50-58 [PMID: 11812963]
- 45 Deniaud A, Sharaf el dein O, Maillier E, Poncet D, Kroemer G, Lemaire C, Brenner C. Endoplasmic reticulum stress induces calcium-dependent permeability transition, mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis. *Oncogene* 2008; 27: 285-299 [PMID: 17700538]
- 46 李晨, 俞媛, 范尧夫, 刘皓, 张前德. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的影响. *中国实验方剂学杂志* 2014; 20: 151-154
- 47 王怡薇, 张会会, 王彦礼. 黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠NF-κB p65调控作用研究. *药理学报* 2015; 50: 21-27
- 48 朱向东, 曹燕飞, 王燕. 痛泻要方对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织中NF-κB p65基因和蛋白表达的影响. *中国老年学杂志* 2014; 34: 1288-1232
- 49 Wang W, Xia T, Yu X. Wogonin suppresses inflammatory response and maintains intestinal barrier function via TLR4-MyD88-TAK1-mediated NF-κB pathway in vitro. *Inflamm Res* 2015; 64: 423-431 [PMID: 25917044 DOI: 10.1007/s00011-015-0822-0]
- 50 罗敏, 李帅军, 胡响当, 王晓艳, 林仁敬, 杨周玉. 芍药汤对胃肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜核因子-κB DNA结合活性的影响. *中国医药导报* 2015; 12: 4-7

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



## CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的研究进展

刘梅, 吴会超

刘梅, 吴会超, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563099

刘梅, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的研究。

贵州省科技厅、遵义医学院、遵义市科技局联合基金资助项目, No. LKZ[2013]-13号

作者贡献分布: 本文综述由刘梅整理、撰写; 吴会超审核。

通讯作者: 吴会超, 教授, 主任医师, 563099, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院消化内科。  
wuhuichao985@163.com

收稿日期: 2015-09-08

修回日期: 2015-09-29

接受日期: 2015-10-26

在线出版日期: 2015-12-08

### Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in gastrointestinal carcinomas

Mei Liu, Hui-Chao Wu

Mei Liu, Hui-Chao Wu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099, Guizhou Province, China

Supported by: Guizhou Provincial Department of Science, Zunyi Medical College, and Zunyi Technology Bureau Jointly Funded Projects, No. [2013]LKZ-13

Correspondence to: Hui-Chao Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Zunyi 563099, Guizhou Province, China. wuhuichao985@163.com

Received: 2015-09-08

Revised: 2015-09-29

Accepted: 2015-10-26

Published online: 2015-12-08

### Abstract

Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules 6 (CEACAM6) belongs to the immunoglobulin superfamily, is overexpressed in 70% of solid tumors, and strikingly correlates with prognosis in gastrointestinal tumors. CEACAM6 participates in the development of tumors mainly by promoting tumor invasion and metastasis, resisting tumor cell anoikis, enhancing tumor drug resistance, and facilitating tumor cells to escape from the immune mechanism. In recent years, studies show that CEACAM6 has a great application potential in the diagnosis of gastrointestinal carcinomas. In this paper, we summarize the research progress of CEACAM6 in gastrointestinal carcinomas and discuss some related hot issues, with an aim to provide a theoretical foundation for the future clinical application of CEACAM6.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Carcinoembryonic antigen related adhesion molecule 6; Tumor; Diagnosis; Treatment

Liu M, Wu HC. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in gastrointestinal carcinomas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5499-5506  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5499.aspx>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5499>

### 摘要

癌胚抗原相关黏附分子6(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules 6, CEACAM6)属于免疫球蛋白超家族成员之

### 背景资料

目前全世界消化系统恶性肿瘤发病率高, 预后差, 研究发现癌胚抗原相关黏附分子6(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules 6, CEACAM6)在70%的实体肿瘤中表达高于正常组织, 在胃肠道肿瘤中的表达程度与患者预后显著相关, 有望成为新的肿瘤标志物并用于肿瘤的治疗。

### 同行评议者

黄杰安, 主任医师, 广西医科大学第一附属医院

## ■ 研究前沿

目前CEACAM6参与肿瘤发生、发展的机制研究主要集中在CEACAM6促进肿瘤的侵袭、转移, 以及抗凋亡, 而相关信号通路及其是否受到miRNA及肿瘤干细胞的调控等尚待进一步研究。

一, 在70%的实体肿瘤中表达高于正常组织, 在胃肠道肿瘤中的表达程度与患者预后显著相关。CEACAM6主要通过促进肿瘤的侵袭、转移, 抗肿瘤细胞失巢凋亡, 增强肿瘤药物抗性以及逃避肿瘤免疫等多方面机制参与到肿瘤的发生、发展中。不断有研究显示CEACAM6在临床肿瘤的诊断与治疗上有较大的应用潜力。本文就近年来国内外关于CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的研究现状作一综述, 并提出下一步研究中的相关热点问题, 以期为CEACAM6的临床应用提供理论依据。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 癌胚抗原相关黏附分子6; 肿瘤; 诊断; 治疗

**核心提示:** 癌胚抗原相关黏附分子6(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules 6, CEACAM6)属于免疫球蛋白超家族成员之一, 在胃肠道肿瘤中的表达程度与患者预后显著相关。本文就CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的作用机制及最新研究现状作一综述, 以期为CEACAM6的进一步研究及临床应用提供可能的方向。

刘梅, 吴会超. CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5499-5506 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5499.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5499>

## 0 引言

1965年, Gold等<sup>[1]</sup>首次发现在正常胚胎肠及结直肠癌中广泛存在一种分子量大小为18000的糖蛋白, 而健康人肠道并不表达, 随后的研究证实, 在胃肠道肿瘤、胰腺癌、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中亦有表达, 故将此种蛋白命名为“癌胚抗原”(carcino-embryonic antigen, CEA)。迄今为止, CEA的概念已从一种糖蛋白扩展为一个基因家族, 包含两大类: 一是癌胚抗原相关黏附分子(carcinoembryonic antigen related adhesion molecules, CEACAMs), 包括CEACAM1、CEACAM3、CEACAM4、CEACAM5、CEACAM6、CEACAM7等共12种蛋白; 另一类为妊娠特异性糖蛋白(pregmancy-specific glycoprotein, PSG)<sup>[2]</sup>。CEACAMs在细胞黏附、细胞间信号传导, 炎症以及肿瘤的侵袭、转移、凋亡上发挥作用, 目前普遍认为CEACAM1, CEACAM5(即通常

所说的CEA), CEACAM6是肺癌、大肠癌、胰腺癌、胃癌可靠的生物标志物和未来可能的治疗靶点<sup>[3]</sup>。CEACAM1在多种肿瘤中呈现低表达或表达缺失, 被认为是抑癌基因, 而CEACAM6在大多数的实体性肿瘤中均表达上调, 在肿瘤的发生发展-尤其是消化系恶性肿瘤中起着重要的作用<sup>[4]</sup>。

## 1 CEACAM6蛋白的结构与生物学功能

**1.1 CEACAM6蛋白的结构** CEACAM6又称CD66c、NCA-90, 是一种表达于细胞膜表面的糖蛋白, 定位于19号染色体q13.2, 编码一条由266个氨基酸残基组成的免疫球蛋白(Ig)区域<sup>[5]</sup>, 其蛋白质分子N端由108个氨基酸组成的免疫球蛋白可变区样结构域(IgV)以及6个免疫球蛋白恒定区(IgC)2型样结构域组成, 通过糖基磷脂酰肌醇A(glycosyl phosphatidyl inositol-A, GPI-A)锚定在细胞膜上, 且不能被磷脂酰肌醇特异性磷脂酶c裂解脱离<sup>[6]</sup>。GPI锚定的CEACAM6蛋白虽然缺乏跨膜或细胞内结构域, 但可通过细胞膜上的“脂质筏”结构调节细胞内的信号事件, 从而对细胞的生物学行为产生影响<sup>[7]</sup>。

**1.2 CEACAM6蛋白的功能** CEACAM6蛋白在正常上皮细胞、血管内皮细胞、粒细胞, T细胞、NK细胞中低表达, 通过促进细胞与细胞、细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的黏附发挥生物学功能。然而在恶性上皮细胞肿瘤(如胃肠道肿瘤、胰腺癌、肺癌、乳腺癌)中普遍表达增高<sup>[3,8]</sup>, 有研究显示增高的CEACAM6可通过相互交联增加c-Src活性, 在细胞质膜微囊蛋白(caveolin-1)的参与下诱导p125FAK酪氨酸磷酸化<sup>[7]</sup>, 同时, CEACAM6与整合蛋白 $\alpha_{v\beta_3}$ 还可形成一个信号的交互网络实现信号的传递, 从而增加细胞与细胞外基质的黏附, 影响细胞的生物学行为<sup>[9]</sup>。目前的研究<sup>[10]</sup>表明, 在肿瘤组织中, CEACAM6主要通过打破组织结构, 影响细胞极性及分化, 抗肿瘤细胞失巢凋亡, 增加肿瘤侵袭、转移能力和药物抗性从而促进肿瘤的发生、发展。

## 2 CEACAM6在常见消化系恶性肿瘤中的表达情况

CEACAM6在胰腺癌、胃癌、结直肠癌、肝细胞癌、胆管癌中的表达均高于正常组



组织, 且与肿瘤的分期、浸润深度及淋巴结转移密切相关. 有研究<sup>[11]</sup>表明, 在胰腺癌组织中, CEACAM6蛋白的检出率高达82%. CEACAM6高表达与淋巴结转移、高疾病分期和较短的手术后生存率有关, 而与肿瘤的大小、浸润深度无明显相关性, 并可作为淋巴结转移的唯一独立决定因素. 在对75例胃癌患者研究<sup>[12]</sup>中发现, CEACAM6在胃癌组织中的表达与淋巴结转移、肿瘤分期、术后生存时间密切相关, 然而Zhao等<sup>[13]</sup>用RT-PCR检测CEACAM6在外周血中的表达发现其表达情况与胃癌分期相关, 但与淋巴结转移无关. Kim等<sup>[5]</sup>在结直肠癌的研究中发现, CEACAM6蛋白的表达与肿瘤的分期、淋巴结转移相关, 并可根据其表达程度将结直肠癌患者术后复发风险划分为高危组、低危组, CEACAM6可作为独立的指标预测预后. 肝细胞癌组织中CEACAM6蛋白的表达与肿瘤包膜、肿瘤分期、静脉癌栓和肿瘤分化程度显著相关, 而与HBV感染无关, 提示CEACAM6可能与肝细胞癌的发生、发展相关<sup>[14]</sup>. 同样, 在肝内胆管癌中<sup>[15]</sup>, CEACAM6与淋巴结转移、肿瘤分期及生存期有关. CEACAM6在消化系恶性肿瘤中的表达与患者的年龄、性别均无相关性.

### 3 CEACAM6促进肿瘤的发生、发展

3.1 CEACAM6促进肿瘤的侵袭、转移  
CEACAM6不仅在消化系肿瘤组织中被证明与肿瘤的分期、淋巴结转移密切相关, 在胃癌、胰腺癌、结直肠癌、胆管癌等肿瘤细胞系中, CEACAM6均可促进肿瘤细胞侵袭、转移, 而沉默该基因表达可逆转上述作用. Zhang等<sup>[16]</sup>和Zang等<sup>[17]</sup>构建过表达CEACAM6的胃癌细胞株SGC7901、MKN45, 发现肿瘤细胞的侵袭能力显著增强, 而沉默该基因后侵袭力则下降. 动物实验进一步证明了这一现象: 小鼠注射过表达CEACAM6的胃癌细胞后, 4/5出现了肺或肝脏转移灶, 甚至出现恶病质表现, 而对照组则无转移灶. 研究还发现该作用是通过诱导非受体酪氨酸激酶磷酸化实现的, 同时, CEACAM6可通过增加FAK磷酸化从而促进肿瘤血管生成, 这提示C-SRC及FKA信号可能是CEACAM6促进肿瘤侵袭转移的两大重要机制. 除此之外, 有研究<sup>[18]</sup>显示CEACAM6还可影响VEGF的表达促血管形成, 以重组人血管内

皮素抑制剂可有效降低血清中CEACAM6的表达, 提高晚期胃癌治疗效果.

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)就是上皮细胞失去细胞极性及细胞间连接的过程, 肿瘤细胞可通过EMT增强侵袭、迁移能力, 肿瘤的抗药性亦与之相关<sup>[19]</sup>. Chen等<sup>[20]</sup>在胰腺癌的研究中发现, 过表达CEACAM6的细胞株SW1990-CEACAM6在形态学上倾向于向间质细胞转化, 上皮标志物E-cadherin表达降低, 而间质标志物Vimentin表达明显上调, 功能实验证明过表达CEACAM6具有促进SW1990胰腺癌细胞株侵袭, 增加耐药性, 证明CEACAM6能够通过介导EMT促进胰腺癌的发生、发展, 在进一步的动物实验中也应证了这一点<sup>[21]</sup>. 同样, 在胃癌的研究中也得出了相似的结论<sup>[22]</sup>, 沉默胃癌细胞中CEACAM6蛋白表达, 检测N-cadherin、Vimentin表达下调, 而E-cadherin表达增加, CEACAM6过表达后则相反, 表明CEACAM6与EMT的发生相关, 进一步实验发现: CEACAM6增加了金属基质蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)的活性, 用特异性抗MMP-9抗体能够逆转CEACAM6介导的细胞侵袭和转移, 而金属基质蛋白酶被认为有促进EMT形成的作用; 同时, 研究还发现CEACAM6可增加AKT磷酸化的水平并能被PI3K的阻断剂逆转产生间质向上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)改变. 以上这些研究表明CEACAM6可能通过MMP-9、PI3K/AKT信号通路促进了EMT的发生, 从而增强了肿瘤侵袭和转移. 除此之外, Duxbury等<sup>[23]</sup>认为CEACAM6还可通过MMP-2、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor I, IGF-I)及其受体发挥作用. 而关于其上游的调控机制研究甚少, Chen等<sup>[20]</sup>在胰腺癌的研究中发现, miR-29a/b/c能对CEACAM6转录后水平产生调控作用, 从而促进EMT的发生, 在肺癌细胞中发现, 生长抑制因子-5(inhibitor of growth 5, ING5)可通过增加CEACAM6从而促进EMT的发生<sup>[24]</sup>, 然而胃肠道肿瘤中暂未见相关研究.

3.2 CEACAM6抗肿瘤细胞分化与失巢凋亡  
上皮细胞和内皮细胞之间通常需要细胞-细胞或是细胞-基质的接触才能生存和繁殖, 当这种接触不充分或黏附在不适当的基质上则可启

### ■ 相关报道

CEACAM6主要通过促进肿瘤的侵袭、转移, 抑制分化, 抗肿瘤细胞失巢凋亡, 增强肿瘤药物抗性以及逃避肿瘤免疫等多方面机制参与肿瘤的发生、发展中. 本文对以上机制做出了系统全面的阐述.

# ■ 创新盘点

目前对于CEACAM6的分子调控机制以及其他肿瘤相关因子相互作用网络仍不清楚,因此本文在文献综述的基础上总结出了未来研究中的几个热点问题,望对研究者有所助益。

动细胞的失巢凋亡。失巢凋亡是一种程序性的细胞死亡,而肿瘤细胞拥有抵抗失巢凋亡的特性,从而获得侵袭、转移的能力<sup>[25]</sup>。CEACAM6是免疫球蛋白超家族成员,发挥细胞间黏附分子的作用,曾经被认为是一种“分化标记”,原因在于CEACAM6在肿瘤发生,包括组织结构、细胞极性、分化及失巢凋亡上发挥重要作用。其过表达在许多人类肿瘤上存在且促进了抗失巢凋亡及抑制分化<sup>[26]</sup>。

在人结肠癌细胞SW-1222, Caco-2中内源性CEACAM6的表达与细胞的极性、分化程度呈正相关性,过表达CEACAM6后细胞3D培养可见形态欠规则,发育不全,极化小管的数量明显低于对照组,动物实验得出了同样的结论<sup>[27]</sup>。Duxbury等<sup>[28]</sup>及Ordoñez等<sup>[29]</sup>研究小组证明了CEACAM6能抑制肿瘤细胞凋亡与失巢凋亡,从而参与恶性肿瘤的生长过程。CEACAM6通过与整联蛋白配体结合增多,干扰整联蛋白受体-配体的结合,从而抑制失巢凋亡及细胞分化,而纤连蛋白及整联蛋白 $\alpha_5\beta_1$ 的特异性抗体可逆转这一改变。在胰腺癌的研究中发现: *AKT*和*c-src*是CEACAM6的下游靶基因,CEACAM6通过*c-src*激酶依赖的方式调控AKT的活性从而发挥作用,其过表达可能发挥着使细胞免于细胞色素C诱导后Caspase3活性增强而导致的细胞凋亡<sup>[28]</sup>。

**3.3 CEACAM6增强药物抗性** 目前研究认为,过表达CEACAM6能使胰腺癌细胞避免吉西他滨诱导的细胞不良反应。相反,敲除该基因能增强化疗敏感性。CEACAM6促进肿瘤细胞药物抗性的形成可能与其抗失巢凋亡相关,即可能与*AKT*和*c-src*等下游靶基因相关。Duxbury等<sup>[26]</sup>研究发现BxPC-3胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性和CEACAM6基因表达量呈负相关,进一步在Capan2胰腺癌细胞中过表达CEACAM6基因可增加吉西他滨抗性,而特异性siRNA抑制其表达后可通过一种Src依赖的方式调节AKT活性从而恢复对药物的敏感性。在对胃癌肿瘤干细胞侧群细胞(SP)的研究<sup>[30]</sup>表明,SP细胞通过表达CEACAM6增加了对阿霉素、5-氟尿嘧啶以及吉西他滨的化学抗性,同时,在SP中还可见上皮细胞及间质细胞标志物的表达变化,这些指标亦与药物抗性相关。结直肠癌肿瘤干细胞中亦有类似报道<sup>[31]</sup>。究竟CEACAM6、EMT在抗肿瘤药物抗性的形

成过程中是否存在关联性? 陈建敏等<sup>[32]</sup>研究表明CEACAM6可通过介导EMT增加肿瘤的抗药性,其机制是否亦与PI3K/AKT信号通路相关尚有待进一步研究证实。许春红等<sup>[33]</sup>以microRNA沉默*Snail*基因表达后发现耐药基因*ERCC1*表达下调,而*Ecadherin*表达上调,达到了逆转人胃癌细胞株SGC7901/DDP对DDP的耐药性,由此说明转录因子*Snail*在EMT促进胃癌耐药中发挥着作用。而CEACAM6与该转录因子,或是参与EMT的其他重要转录因子有无相关关系尚未见研究。

**3.4 CEACAM6抗肿瘤免疫** 免疫学家认为体内经常发生细胞的恶变,而免疫系统可以控制这种恶变,2002年Dunn等<sup>[34]</sup>提出了“免疫编辑理论”,指出机体免疫系统在抗肿瘤的同时又可对肿瘤重新塑形,具体包括免疫消除、免疫均衡、免疫逃逸三阶段。免疫消除即免疫监视,免疫均衡指的是肿瘤尚未被免疫系统完全杀灭,彼此处于相持阶段,而免疫逃逸是肿瘤被免疫系统“重塑和编辑”之后突破免疫防线,进入临床肿瘤期<sup>[35]</sup>。

肿瘤细胞可通过多种途径逃避机体的免疫监视,如低表达肿瘤相关抗原、抗原提呈异常、缺乏共刺激信号、T细胞无能以及细胞因子表达异常等。机体内抗肿瘤以T细胞免疫为主,特别是CD8<sup>+</sup>T发挥着重要作用。德国研究者<sup>[36]</sup>在对骨髓瘤的研究中发现,骨髓瘤细胞表面的CEACAM6通过与细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)捆绑、交联,减弱了T细胞的活性,造成T细胞无反应性,利用特异性单克隆抗体或si-RNA敲除CEACAM6基因后可恢复T细胞对肿瘤细胞的正常免疫反应。同样,在对结肠癌的研究中也发现,CEA可诱导无功能性幼稚CD8<sup>+</sup>T细胞,从而不能诱导有效抗肿瘤细胞因子[白介素(interleukin, IL)-2、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 等]产生,在体内不能执行抗肿瘤效应,研究还表明这种无功能CD8<sup>+</sup>T的产生可能与某些共刺激分子的表达相关<sup>[37]</sup>。

## 4 CEACAM6临床应用前景

**4.1 CEACAM6作为临床肿瘤标志物** 随着对CEA家族成员的研究不断深入,人们发现除了经典的CEACAM5(常称CEA)外,CEACAM6

在胰腺癌、结直肠癌、胃癌中均有潜力成为新的肿瘤标志物应用于临床, 对于评价肿瘤的转移与患者的预后十分有意义。在胰腺癌<sup>[38]</sup>的研究中也发现, CEACAM6阴性的患者肿瘤的分期更早, 无淋巴结转移, 术后生存期更长。同样, Jantscheff等<sup>[39]</sup>用COX比例风险模型分析结直肠癌的预后发现, CEACAM6可作为独立危险因素用于预测预后, 提示未来有希望成为一个新的肿瘤标志物应用于临床。CEACAM6在高分期(III-IV期)胃癌患者中表达较高, 分期为IV期的表达明显高于I-III期的表达, 这提示我们CEACAM6在肿瘤早期转移的判断上有重要的价值, 同时, Zhao等<sup>[13]</sup>通过对82例胃癌患者外周血CEACAM6、ITGB1、CYR61等可能的肿瘤标志物检测发现, CEACAM6对于胃癌转移的早期诊断与预测预后的敏感性均高于CEA(CEACAM5), 在结直肠癌中的表达比CEA的特异性更高, 可作为复发的生物学标志物<sup>[6]</sup>, 但上述结论尚待更大样本研究结果的支撑。总之, 未来CEACAM6作为恶性肿瘤标志物或是联合其他标志物共同用于消化系恶性肿瘤的诊断价值较大, 但尚需更进一步研究证实。

#### 4.2 CEACAM6作为治疗靶点的研究

4.2.1 基因疫苗: 肿瘤基因疫苗的研究是基于人体免疫系统对肿瘤发生、发展的抵制作用。人为地将编码外源性抗原的基因插入到真核表达质粒中, 然后将质粒导入人体内, 诱导机体产生免疫应答从而达到治疗肿瘤的目的。1994年, 研究者首次构建了重组痘苗rv-CEA并成功诱导机体产生针对CEA特异性的免疫应答, 可有效抑制肿瘤细胞的生长, 表明CEA可作为有效的肿瘤免疫靶点<sup>[40]</sup>。然而, 随后的研究证明, CEA在激发特异性CTL上效果有限, 可能与其免疫原性较差有关, 目前已有研究人员将眼光转向了新的治疗靶点CEACAM6, 同时试图构建其他不同的基因疫苗载体, 如单克隆抗体、共注射黏附分子、细胞因子表达质粒, 使用免疫佐剂等方法以增强基因疫苗的免疫原性。Riley等<sup>[41]</sup>运用抗CEACAM6单克隆抗体成功地增加了胰腺癌细胞移植瘤对吉西他滨的敏感性, 并认为该过程可能是通过抑制MMP-9活性实现的<sup>[42]</sup>。同时抗CEACAM6抗体scFv可通过分子结构中的D1-D1同嗜二聚体促使肿瘤细胞的凋亡。Jin等<sup>[43]</sup>构建同时表达CEACAM6及4-1BBL的双表达质粒载体pIRES-CEACAM6-

4-1BBL, 动物体内转染抗原递呈细胞, 发现可促进T细胞活化, 有效诱导CD8<sup>+</sup> CTL的产生和细胞因子IFN- $\gamma$ 的分泌, 发挥抗肿瘤作用, 并且这种抗肿瘤作用比单表达质粒载体pIRES-CEACAM6更有效。另外, 除了治疗方面, 一种新的CEACAM6单克隆抗体-AP11目前被认为在肝细胞癌等11种CEACAM6阳性的恶性肿瘤中亦有着重要的诊断价值<sup>[44]</sup>。在未来, 特异性肿瘤抗原(诱导特异性抗肿瘤免疫反应)联合应用共刺激分子(增强抗肿瘤免疫反应的强度)以及细胞因子(能激活多信号途径拮抗肿瘤)的基因疫苗将是肿瘤治疗的新策略; 除此之外, 抗CEACAM6单克隆抗体结合药物的治疗也被证明为抗肿瘤的可行之策<sup>[45]</sup>。

4.2.2 基因治疗: 基因治疗指的是把某些遗传物质转移到活体内, 通过蛋白的表达达到治疗某种疾病的目的。CEACAM6可促进肿瘤的发生、发展, 而人为地敲除该基因可逆转这一改变。Wang等<sup>[10]</sup>、Kalinina等<sup>[46]</sup>及Blumenthal等<sup>[47]</sup>研究小组以siRNA敲除胰腺癌大鼠模型中CEACAM6的表达, 发现可减少微血管形成、抑制肿瘤生长和转移, 使肿瘤细胞避免失巢凋亡进而降低肿瘤细胞的侵袭转移能力, 提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。以siRNA-CEACAM6为基础的靶向基因治疗特异性强, 对原发及转移瘤都有良好疗效, 且不易产生耐药性, 是目前肿瘤临床治疗的一个全新领域, 而以siRNA/shRNA结合其他抗肿瘤基因被认为效果可能更优。Long等<sup>[48]</sup>成功构建出了新型靶向CEACAM6-shRNA及双自杀基因yCDglyTK的联合基因载体, 转染胰腺癌细胞SW1990可显著抑制细胞生长及侵袭、转移。然而其不良反应及实际应用价值尚有待进一步实验证实。

## 5 结论

CEACAM6在大多数消化系恶性肿瘤中呈现高表达, 通过促进肿瘤的侵袭、转移, 抑制细胞分化与失巢凋亡、增加药物抗性以及抗肿瘤免疫等多种途径促进肿瘤的发生、发展。CEACAM6对检测肿瘤的转移与预测预后有着重要的价值, 有望成为未来肿瘤标志物之一。针对CEACAM6设计的肿瘤疫苗与相关基因治疗在肿瘤细胞与动物实验中都表现出了较好的疗效, 提示CEACAM6有望成为未来抗肿瘤

## 同行评价

本文系统的阐述了CEACAM6在肿瘤的侵袭、转移, 失巢凋亡, 药物抗性, 免疫逃逸等多方面机制, 分析其在消化系肿瘤的发生发展中发挥的重要作用, 并引用较多文献证据证明, 较全面地分析了其作用机制及临床应用前景。



治疗的有效靶点之一。

但是, 目前对于CEACAM6的分子调控机制以及CEACAM6与其他肿瘤相关因子相互作用网络的研究仍不是很清楚, 因此未来研究的热点问题可能集中在以下几个方面: (1)CEACAM6能否通过其他信号途径如TGF- $\beta$ /Smads、Ras/MAPK、Wnt/catenin诱导EMT, 从而促进肿瘤的侵袭、转移与耐药, 通过沉默CEACAM6的基因表达能否实现MET的逆转; 同时, 对该基因上游的靶点研究甚少, 如纤维连接蛋白、整合素 $\alpha_v\beta_3$ 等是否可通过调节CEACAM6的表达而促进胃癌的侵袭转移尚有待进一步研究; (2)CEACAM1、CEACAM5、CEACAM6、CEACAM7被认为是CEA家族中与肿瘤密切相关的蛋白, 且常表达于相同组织和细胞中, 这几种蛋白之间是否存在相互交叉作用或是形成共同表达体参与肿瘤发生、发展值得探索; (3)CEACAM6属于癌胚抗原, 最初在胚胎发育中出现, 未来的一个研究方向是该蛋白对肿瘤干细胞的影响, 以及沉默后肿瘤干细胞的生物学行为改变; (4)目前miRNAs作为肿瘤发展与侵袭的标志物越来越重要<sup>[49]</sup>, 非小细胞肺癌中 miR-149、miR-205、miR-494、miR-708都可调节CEACAM6的表达<sup>[50]</sup>。在胃肠道肿瘤中miRNA与CEACAM6的研究甚少, 同时越来越多的研究证明miRNAs与EMT的发生也是密切相关的, 这三者之间有无相关性及其机制也是下一步研究的方向之一; (5)以CEACAM6为靶点的疗法有望成为未来肿瘤治疗的新希望, 包括肿瘤疫苗、单克隆抗体以及敲除该基因或是联合其他基因的治疗方式可能为未来肿瘤治疗带来新的希望。同时, 联合抗肿瘤药物的使用可有效降低药物的耐药性也为目前消化系肿瘤化疗耐药率高的问题找到了可能的突破口。但以上研究目前尚不成熟, 有待未来更进一步实验佐证。

## 6 参考文献

- Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122: 467-481 [PMID: 4953873 DOI: 10.1084/jem.122.3.467]
- Czepczyńska-Krężel H, Krop-Wątorek A. [Human carcinoembryonic antigen family proteins, structure and function]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2012; 66: 521-533 [PMID: 22922152]
- Beauchemin N, Arabzadeh A. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAMs) in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32: 643-671 [PMID: 23903773 DOI: 10.1007/s10555-013-9444-6]
- Chapin C, Bailey NA, Gonzales LW, Lee JW, Gonzalez RF, Ballard PL. Distribution and surfactant association of carcinoembryonic cell adhesion molecule 6 in human lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302: L216-L225 [PMID: 22037359 DOI: 10.1152/ajplung.00055.2011]
- Kim KS, Kim JT, Lee SJ, Kang MA, Choe IS, Kang YH, Kim SY, Yeom YI, Lee YH, Kim JH, Kim KH, Kim CN, Kim JW, Nam MS, Lee HG. Overexpression and clinical significance of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2013; 415: 12-19 [PMID: 22975528 DOI: 10.1016/j.cca.2012.09.003]
- Pańczyszyn A, Wiczeorek M. [Role of CEACAM in neutrophil activation]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2012; 66: 574-582 [PMID: 22922158 DOI: 10.5604/17322693.1008194]
- Duxbury MS, Ito H, Ashley SW, Whang EE. CEACAM6 cross-linking induces caveolin-1-dependent, Src-mediated focal adhesion kinase phosphorylation in BxPC3 pancreatic adenocarcinoma cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 23176-23182 [PMID: 15047698 DOI: 10.1074/jbc.M402051200]
- Balk-Møller E, Kim J, Hopkinson B, Timmermans-Wielenga V, Petersen OW, Villadsen R. A marker of endocrine receptor-positive cells, CEACAM6, is shared by two major classes of breast cancer: luminal and HER2-enriched. *Am J Pathol* 2014; 184: 1198-1208 [PMID: 24655379 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.12.013]
- Duxbury MS, Ito H, Ashley SW, Whang EE. c-Src-dependent cross-talk between CEACAM6 and  $\alpha_5\beta_1$  integrin enhances pancreatic adenocarcinoma cell adhesion to extracellular matrix components. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317: 133-141 [PMID: 15047158 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.03.018]
- Wang Y, Gangeswaran R, Zhao X, Wang P, Tysome J, Bhakta V, Yuan M, Chikkanna-Gowda CP, Jiang G, Gao D, Cao F, Francis J, Yu J, Liu K, Yang H, Zhang Y, Zang W, Chelala C, Dong Z, Lemoine N. CEACAM6 attenuates adenovirus infection by antagonizing viral trafficking in cancer cells. *J Clin Invest* 2009; 119: 1604-1615 [PMID: 19411761 DOI: 10.1172/JCI37905]
- Strickland LA, Ross J, Williams S, Ross S, Romero M, Spencer S, Erickson R, Sutcliffe J, Verbeke C, Polakis P, van Bruggen N, Koeppen H. Preclinical evaluation of carcinoembryonic cell adhesion molecule (CEACAM) 6 as potential therapy target for pancreatic adenocarcinoma. *J Pathol* 2009; 218: 380-390 [PMID: 19334050 DOI: 10.1002/path.2545]
- Deng X, Liu P, Zhao Y, Wang Q. Expression profiling of CEACAM6 associated with the tumorigenesis and progression in gastric adenocarcinoma. *Genet Mol Res* 2014; 13: 7686-7697 [PMID: 25299082 DOI: 10.4238/2014.September.26.6]
- Zhao ZS, Li L, Wang HJ, Wang YY. Expression and prognostic significance of CEACAM6, ITGB1, and CYR61 in peripheral blood of patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104: 525-529

- [PMID: 21618249 DOI: 10.1002/jso.21984]
- 14 李科, 刘明华. 癌胚抗原相关细胞黏附分子6蛋白在肝细胞癌组织中的表达及临床意义. 第三军医大学学报 2011; 33: 1883-1884
  - 15 Ieta K, Tanaka F, Utsunomiya T, Kuwano H, Mori M. CEACAM6 gene expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2006; 95: 532-540 [PMID: 16868542 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603276]
  - 16 Zhang Y, Zang M, Li J, Ji J, Zhang J, Liu X, Qu Y, Su L, Li C, Yu Y, Zhu Z, Liu B, Yan M. CEACAM6 promotes tumor migration, invasion, and metastasis in gastric cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2014; 46: 283-290 [PMID: 24492534 DOI: 10.1093/abbs/gmu001]
  - 17 Zang M, Zhang Y, Zhang B, Hu L, Li J, Fan Z, Wang H, Su L, Zhu Z, Li C, Yan C, Gu Q, Liu B, Yan M. CEACAM6 promotes tumor angiogenesis and vasculogenic mimicry in gastric cancer via FAK signaling. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 1020-1028 [PMID: 25703140 DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.02.005]
  - 18 贾长河, 王文玉, 任颖, 张昊, 兰玲, 刘博伟, 于静. 重组人血管内皮抑制素注射液佐治晚期胃癌的疗效及对血清中血管内皮生长因子、S100A4和癌胚抗原相关细胞黏附分子的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 208-209
  - 19 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
  - 20 Chen J, Li Q, An Y, Lv N, Xue X, Wei J, Jiang K, Wu J, Gao W, Qian Z, Dai C, Xu Z, Miao Y. CEACAM6 induces epithelial-mesenchymal transition and mediates invasion and metastasis in pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2013; 43: 877-885 [PMID: 23857344 DOI: 10.1016/j.pan.2013.04.084]
  - 21 Gebauer F, Wicklein D, Horst J, Sundermann P, Maar H, Streichert T, Tachezy M, Izbicki JR, Bockhorn M, Schumacher U. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEACAM) 1, 5 and 6 as biomarkers in pancreatic cancer. *PLoS One* 2014; 9: e113023 [PMID: 25409014 DOI: 10.1371/journal.pone.0113023]
  - 22 Zang M, Zhang B, Zhang Y, Li J, Su L, Zhu Z, Gu Q, Liu B, Yan M. CEACAM6 promotes gastric cancer invasion and metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition via PI3K/AKT signaling pathway. *PLoS One* 2014; 9: e112908 [PMID: 25398131 DOI: 10.1371/journal.pone.0112908]
  - 23 Duxbury MS, Ito H, Benoit E, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. Overexpression of CEACAM6 promotes insulin-like growth factor I-induced pancreatic adenocarcinoma cellular invasiveness. *Oncogene* 2004; 23: 5834-5842 [PMID: 15208677 DOI: 10.1038/sj.onc.1207775]
  - 24 Zhang F, Zhang X, Meng J, Zhao Y, Liu X, Liu Y, Wang Y, Li Y, Sun Y, Wang Z, Mei Q, Zhang T. ING5 inhibits cancer aggressiveness via preventing EMT and is a potential prognostic biomarker for lung cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 16239-16252 [PMID: 25938545 DOI: 10.18632/oncotarget.3842]
  - 25 Sakamoto S, Ichikawa T. [Mechanism of prostate cancer invasion and metastasis]. *Nihon Rinsho* 2014; 72: 2086-2089 [PMID: 25518338]
  - 26 Duxbury MS, Ito H, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. CEACAM6 gene silencing impairs anoikis resistance and in vivo metastatic ability of pancreatic adenocarcinoma cells. *Oncogene* 2004; 23: 465-473 [PMID: 14724575 DOI: 10.1038/sj.onc.1207036]
  - 27 Ilantzis C, DeMarte L, Screaton RA, Stanners CP. Deregulated expression of the human tumor marker CEA and CEA family member CEACAM6 disrupts tissue architecture and blocks colonocyte differentiation. *Neoplasia* 2002; 4: 151-163 [PMID: 11896570]
  - 28 Duxbury MS, Ito H, Benoit E, Waseem T, Ashley SW, Whang EE. A novel role for carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 as a determinant of gemcitabine chemoresistance in pancreatic adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2004; 64: 3987-3993 [PMID: 15173012 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0424]
  - 29 Ordoñez C, Screaton RA, Ilantzis C, Stanners CP. Human carcinoembryonic antigen functions as a general inhibitor of anoikis. *Cancer Res* 2000; 60: 3419-3424 [PMID: 10910050]
  - 30 Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Barnard GF, Mori M. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells* 2006; 24: 506-513 [PMID: 16239320 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0282]
  - 31 Gemei M, Mirabelli P, Di Noto R, Corbo C, Iaccarino A, Zamboli A, Troncone G, Galizia G, Lieto E, Del Vecchio L, Salvatore F. CD66c is a novel marker for colorectal cancer stem cell isolation, and its silencing halts tumor growth in vivo. *Cancer* 2013; 119: 729-738 [PMID: 23027178 DOI: 10.1002/cncr.27794]
  - 32 陈建敏, 安勇, 吕楠, 薛晓峰, 张烨, 卫积书, 苗毅. Ceacam6介导上皮间质转化增强胰腺癌细胞侵袭能力和耐药性的研究. 南京医科大学学报·自然科学版 2012; 32: 1675-1679
  - 33 许春红, 郭慧敏, 王军, 李建琦, 陈敏, 邹晓平. amiRNA-Snai1逆转人胃癌细胞株SGC7901/DDP对顺铂的耐药性及其机制研究. 胃肠病学 2012; 17: 146-150
  - 34 Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3: 991-998 [PMID: 12407406 DOI: 10.1038/ni1102-991]
  - 35 Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol* 2014; 5: 197 [PMID: 24860567 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00197]
  - 36 Witzens-Harig M, Hose D, Jünger S, Pfirschke C, Khandelwal N, Umansky L, Seckinger A, Conrad H, Brackertz B, Rème T, Gueckel B, Meißner T, Hundemer M, Ho AD, Rossi JF, Neben K, Bernhard H, Goldschmidt H, Klein B, Beckhove P. Tumor cells in multiple myeloma patients inhibit myeloma-reactive T cells through carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule-6. *Blood* 2013; 121: 4493-4503 [PMID: 23603913 DOI: 10.1182/blood-2012-05-429415]
  - 37 Höchst B, Schildberg FA, Böttcher J, Metzger C, Huss S, Türler A, Overhaus M, Knoblich A, Schneider B, Pantelis D, Kurts C, Kalff JC, Knolle P, Diehl L. Liver sinusoidal endothelial cells contribute to CD8 T cell tolerance toward circulating carcinoembryonic antigen in mice.

- Hepatology* 2012; 56: 1924-1933 [PMID: 22610745 DOI: 10.1002/hep.25844]
- 38 Duxbury MS, Matros E, Clancy T, Bailey G, Doff M, Zinner MJ, Ashley SW, Maitra A, Redston M, Whang EE. CEACAM6 is a novel biomarker in pancreatic adenocarcinoma and PanIN lesions. *Ann Surg* 2005; 241: 491-496 [PMID: 15729073 DOI: 10.1097/01.sla.0000154455.86404.e9]
- 39 Jantschke P, Terracciano L, Lowy A, Glatz-Krieger K, Grunert F, Micheel B, Brümmer J, Laffer U, Metzger U, Herrmann R, Rochlitz C. Expression of CEACAM6 in resectable colorectal cancer: a factor of independent prognostic significance. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3638-3646 [PMID: 14512395 DOI: 10.1200/JCO.2003.55.135]
- 40 Bei R, Kantor J, Kashmiri SV, Abrams S, Schlom J. Enhanced immune responses and anti-tumor activity by baculovirus recombinant carcinoembryonic antigen (CEA) in mice primed with the recombinant vaccinia CEA. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1994; 16: 275-282 [PMID: 7881636 DOI: 10.1097/00002371-199411000-00003]
- 41 Riley CJ, Engelhardt KP, Saldanha JW, Qi W, Cooke LS, Zhu Y, Narayan ST, Shakalya K, Croce KD, Georgiev IG, Nagle RB, Garewal H, Von Hoff DD, Mahadevan D. Design and activity of a murine and humanized anti-CEACAM6 single-chain variable fragment in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 1933-1940 [PMID: 19244123 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2707]
- 42 Cheng TM, Murad YM, Chang CC, Yang MC, Baral TN, Cowan A, Tseng SH, Wong A, Mackenzie R, Shieh DB, Zhang J. Single domain antibody against carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (CEACAM6) inhibits proliferation, migration, invasion and angiogenesis of pancreatic cancer cells. *Eur J Cancer* 2014; 50: 713-721 [PMID: 22918079 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.07.019]
- 43 Jin C, Liu Y, Zhu J, Xia T, Zhang B, Fei Y, Ma B, Ye J, Chen W. Recombinant Salmonella-based CEACAM6 and 4-1BBL vaccine enhances T-cell immunity and inhibits the development of colorectal cancer in rats: In vivo effects of vaccine containing 4-1BBL and CEACAM6. *Oncol Rep* 2015; 33: 2837-2844 [PMID: 25872647 DOI: 10.3892/or.2015.3901]
- 44 Lee OJ, Son SM, Hong KP, Lee YM, Kim MY, Choi JW, Lee SJ, Song YJ, Kim HS, Kim WJ, Shin SO, Song HG. CEACAM6 as detected by the AP11 antibody is a marker notable for mucin-producing adenocarcinomas. *Virchows Arch* 2015; 466: 151-159 [PMID: 25427744 DOI: 10.1007/s00428-014-1688-1]
- 45 Govindan SV, Cardillo TM, Sharkey RM, Tat F, Gold DV, Goldenberg DM. Milatuzumab-SN-38 conjugates for the treatment of CD74+ cancers. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 968-978 [PMID: 23427296 DOI: 10.1158/1535-7163]
- 46 Kalinina T, Gungör C, Thielges S, Möller-Krull M, Penas EM, Wicklein D, Streichert T, Schumacher U, Kalinin V, Simon R, Otto B, Dierlamm J, Schwarzenbach H, Effenberger KE, Bockhorn M, Izbicki JR, Yekebas EF. Establishment and characterization of a new human pancreatic adenocarcinoma cell line with high metastatic potential to the lung. *BMC Cancer* 2010; 10: 295 [PMID: 20553613 DOI: 10.1186/1471-2407-10-295]
- 47 Blumenthal RD, Leon E, Hansen HJ, Goldenberg DM. Expression patterns of CEACAM5 and CEACAM6 in primary and metastatic cancers. *BMC Cancer* 2007; 7: 2 [PMID: 17201906]
- 48 Long H, Li Q, Wang Y, Li Q, Liu T, Peng J. Effective combination gene therapy using CEACAM6-shRNA and the fusion suicide gene yCDglyTK for pancreatic carcinoma in vitro. *Exp Ther Med* 2013; 5: 155-161 [PMID: 23251258]
- 49 Profumo V, Gandellini P. MicroRNAs: cobblestones on the road to cancer metastasis. *Crit Rev Oncog* 2013; 18: 341-355 [PMID: 23614620 DOI: 10.1615/CritRevOncog.2013007182]
- 50 Molina-Pinelo S, Gutiérrez G, Pastor MD, Hergueta M, Moreno-Bueno G, García-Carbonero R, Nogal A, Suárez R, Salinas A, Pozo-Rodríguez F, Lopez-Rios F, Agulló-Ortuño MT, Ferrer I, Perpiñá A, Palacios J, Carnero A, Paz-Ares L. MicroRNA-dependent regulation of transcription in non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014; 9: e90524 [PMID: 24625834 DOI: 10.1371/journal.pone.0090524]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





## 电针丰隆穴对高脂血症大鼠肝脏SR-BI、PPAR $\gamma$ 的调控及炎症相关因子的影响

乐薇, 张红星, 田佳玉, 金恒, 王琼, 马威

乐薇, 张红星, 王琼, 武汉市中西医结合医院针灸科 湖北省武汉市 430022

田佳玉, 武汉市普仁医院康复科 湖北省武汉市 430081

金恒, 武汉市中西医结合医院康复科 湖北省武汉市 430022

马威, 武汉市中西医结合医院中心实验室 湖北省武汉市 430022

湖北省武汉市卫生局科研基金资助项目, No. WZ11B01  
国家自然科学基金资助项目, No. 30873309

作者贡献分布: 此课题由乐薇与张红星设计; 动物模型制作与血脂分析由乐薇、田佳玉、金恒及王琼完成; PCR与流式细胞仪检测由马威完成; 论文写作由乐薇与田佳玉完成。

通讯作者: 乐薇, 主治医师, 博士, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市中西医结合医院针灸科。  
iamlewei@126.com  
电话: 027-85332926

收稿日期: 2015-09-14

修回日期: 2015-11-01

接受日期: 2015-11-09

在线出版日期: 2015-12-08

of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Jia-Yu Tian, Department of Rehabilitation, Wuhan Puren Hospital, Wuhan 430081, Hubei Province, China

Heng Jin, Department of Rehabilitation, Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Wei Ma, Central Laboratory, Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Scientific Research Project of Wuhan Health Bureau, No. WZ11B01; National Natural Science Foundation of China, No. 30873309

Correspondence to: Wei Le, Attending Physician, Department of Acupuncture and Moxibustion, Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, 215 Zhongshan Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. iamlewei@126.com

Received: 2015-09-14

Revised: 2015-11-01

Accepted: 2015-11-09

Published online: 2015-12-08

### ■背景资料

高脂血症的发病率随现代社会生活水平的提高、人口老龄化呈逐年上升趋势, 并有年轻化倾向, 是动脉粥样硬化、冠心病等独立且主要的危险因素之一。本研究从分子、细胞学多角度对高脂血症模型大鼠针刺治疗前后进行对比研究, 近几年非药物治疗治疗高脂血症受到重视, 尤其是临床应用针刺疗法治疗高脂血症, 但以胆固醇转运通路为切入点来探讨电针丰隆穴对高脂血症的相关作用机制的报道极少。

### ■同行评议者

吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所

### Effect of electroacupuncture at Fenglong on hepatic scavenger receptor class B type I and peroxisome proliferator-activated receptor expression and inflammatory factors in rats with hyperlipidemia

Wei Le, Hong-Xing Zhang, Jia-Yu Tian, Heng Jin, Qiong Wang, Wei Ma

Wei Le, Hong-Xing Zhang, Qiong Wang, Department of Acupuncture and Moxibustion, Wuhan Hospital

### Abstract

**AIM:** To investigate the effect of electroacupuncture (EA) at Fenglong on blood lipids, mRNA expression of scavenger receptor class B type I (SR-BI) and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in the liver, and inflammatory factors in a rat model of hyperlipidemia.

**METHODS:** Forty SD rats were randomly and equally divided into four groups: a blank control group (GA), a model group (GB), and two electroacupuncture groups (GC and GD).

**■创新盘点**

近年来不少研究针灸对于高脂血症的治疗作用, 但从胆固醇逆转运通路为切入点, 探讨电针丰隆穴对高脂血症的相关作用机制的报道尚不多见, 本研究观察各组大鼠的血脂水平、通过PCR检测清道夫受体BI(scavenger receptor class B type I, SR-BI)、过氧化物酶体增殖物激活型受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )的mRNA相对表达量、巨噬细胞提取及流式细胞仪检测腹腔炎症相关因子细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-10的含量, 以胆固醇逆转运通路为切入点, 探讨电针丰隆穴对高脂血症的相关作用机制。

After treatment, blood lipids were determined. The mRNA expressional levels of SR-BI and PPAR $\gamma$  in the liver were detected by RT-PCR. Next, the macrophages were isolated. Flow cytometry (FCM) was applied to test the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10.

**RESULTS:** Compared with GA, total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly higher and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was significantly lower in GB ( $P < 0.01$ ). Compared with GB, the contents of TC and LDL-C were significantly decreased in GC and GD ( $P < 0.01$ ). Compared with GC, the contents of TC and LDL-C were significantly decreased in GD ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ). Compared with GA, SR-BI and PPAR $\gamma$  were significantly decreased in GB and GC ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ). Compared with GB, SR-BI and PPAR $\gamma$  were significantly increased in GC and GD ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ). Compared with GA, ICAM-1 and IL-1 $\beta$  were significantly increased in GB and GC ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ), while anti-inflammatory factor IL-10 decreased significantly ( $P < 0.01$ ). Compared with GB, ICAM-1 and IL-1 $\beta$  were significantly increased in GC and GD ( $P < 0.01$ ), while anti-inflammatory factor IL-10 was increased significantly ( $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Electroacupuncture at Fenglong can decrease TC and LDL-C, increase HDL-C and the mRNA expression of SR-BI and PPAR $\gamma$  in the liver, reduce the contents of ICAM-1 and IL-1 $\beta$ , but increase the content of IL-10, thus achieving a therapeutic effect on hyperlipidemia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Hyperlipemia; Scavenger receptor class B type I; Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ; Intercellular adhesion molecule-1

Le W, Zhang HX, Tian JY, Jin H, Wang Q, Ma W. Effect of electroacupuncture at Fenglong on hepatic scavenger receptor class B type I and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  expression and inflammatory factors in rats with hyperlipidemia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5507-5512 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5507.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5507>

**摘要**

**目的:** 探讨电针丰隆穴对高脂血症大鼠血脂水平、肝脏组织的清道夫受体BI(scavenger receptor class B type I, SR-BI)、过氧化物酶体增殖物激活型受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )的mRNA相对表达量及腹腔巨噬细胞炎症相关因子细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-10含量的影响及其相关作用机制。

**方法:** 将SD大鼠随机分为空白对照组、模型对照组、电针1组、电针2组这4组, 每组10只。治疗结束后检测各组血脂含量, 肝脏组织中SR-BI、PPAR $\gamma$ 的mRNA相对表达量。最后分离出大鼠腹腔中的巨噬细胞, 应用流式细胞仪检测炎症相关因子ICAM-1、IL-1 $\beta$ 、IL-10的含量。

**结果:** 与空白对照组比较, 模型对照组TG变化并不明显( $P > 0.05$ ), 而总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)明显上升( $P < 0.01$ ), 高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)明显下降( $P < 0.01$ ); 与模型对照组比较, 电针1组及电针2组的TG和HDL-C变化并不明显( $P > 0.05$ ), 大鼠血清TC、LDL-C均有显著下降( $P < 0.01$ ); 与电针1组比较, 电针2组TC、LDL-C均有降低( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。与空白对照组比较, 除了电针2组外, 其余两组SR-BI、PPAR $\gamma$ 均有显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 与模型对照组比较, 电针1组和电针2组的SR-BI、PPAR $\gamma$ 均有显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 其中电针2组更为显著( $P < 0.01$ )。与空白对照组比较, 除电针2组外, 模型对照组和电针1组的炎症因子ICAM-1、IL-1 $\beta$ 均有显著性升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 而模型对照组的抗炎因子IL-10有显著下降( $P < 0.01$ ); 与模型对照组比较, 电针1组和电针2组的炎症因子ICAM-1、IL-1 $\beta$ 均有非常显著性减少( $P < 0.01$ ), 而抗炎因子IL-10的含量有非常显著性升高( $P < 0.01$ )。

**结论:** 通过电针丰隆穴治疗能降低高脂血症模型大鼠的TC、LDL-C水平, 升高HDL-C水平, 增加肝脏SR-BI、PPAR $\gamma$  mRNA相对表达量, 减少大鼠巨噬细胞内炎症因子ICAM-1、IL-1 $\beta$ 并增加抗炎因子IL-10的含

量, 达到治疗高脂血症的目的。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 高脂血症; 清道夫受体BI; 过氧化物酶体增殖物激活型受体 $\gamma$ ; 细胞间黏附分子-1

**核心提示:** 本文通过电针丰隆穴治疗高脂血症, 可以增加高脂血症模型小鼠肝脏的清道夫受体BI(scavenger receptor class B type I)及过氧化物酶体增殖物激活型受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ )的mRNA相对表达, 减少大鼠巨噬细胞内炎症因子细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1)、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )并增加抗炎因子IL-10的含量, 降低高脂血症模型大鼠的总胆固醇(total cholesterol)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol)水平, 升高高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein cholesterol)水平, 为治疗高脂血症提供研究基础。

乐薇, 张红星, 田佳玉, 金恒, 王琼, 马威. 电针丰隆穴对高脂血症大鼠肝脏SR-BI、PPAR $\gamma$ 的调控及炎症相关因子的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5507-5512 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5507.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5507>

## 0 引言

高脂血症是指机体内脂肪代谢或转运异常, 动脉粥样硬化的脂质如高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低, 而导致血液中致动脉粥样硬化的脂质如总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)增高, 这些脂质在血管内皮沉积而引起动脉粥样硬化导致冠心病和周围血管病变, 进而对整个人体系统产生严重危害。高脂血症的发病率随现代社会生活水平的提高、人口老龄化呈逐年上升趋势, 并有年轻化倾向, 是动脉粥样硬化、冠心病等独立且主要的危险因素之一。本研究采用电针丰隆穴治疗高脂血症模型大鼠, 通过观察大鼠血脂、肝脏清道夫受体BI(scavenger receptor class B type I, SR-BI)、过氧化物酶体增殖物激活型受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) mRNA相对表达量、巨噬细胞内炎症相关因子细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1,

ICAM-1)、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-10的含量, 探讨电针治疗高脂血症的作用及机制, 为针刺治疗本病提供客观的科学依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 40只 $\delta$  SD大鼠, SPF级, 体质量200 g $\pm$  50 g, 生产许可证号为SCXK(鄂)2008-0004(购自湖北省动物实验中心), 在标准饲养条件下进行饲养。韩氏穴位治疗仪, 南京济生科技有限公司; 华佗牌一次性1寸无菌针灸针, 苏州医疗用品厂有限公司; AU2700型全自动生化分析仪, 日本OLYMPUS; 抗CD11b抗体, 美国eBioscience公司; ICAM-1、IL-1 $\beta$ 、IL-10抗体, 英国ABCAM公司; BSA, 瑞士Roche公司; 荧光定量PCR仪, 美国ABI公司; 流式分析仪, Epics Altra II, 美国Beckman Coulter公司。以中华人民共和国卫生部2003年颁布的《保健食品检验与评价技术规范》为基础并结合文献[1], 高脂饲料具体配方如下: 基础饲料78.3%, 胆固醇1%, 猪油10%, 蛋黄粉5%, 丙基硫氧嘧啶0.2%, 脱氧胆酸钠0.5%, 蔗糖5%<sup>[2]</sup>。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组及模型建立:** 空白对照组( $n = 10$ ), 普通饲料喂养60 d, 期间不予任何治疗。模型对照组( $n = 10$ ), 高脂饲料喂养30 d造模成功后再普通饲料30 d, 期间不予任何治疗。电针1组( $n = 10$ ), 高脂饲料喂养30 d造模成功后再以高脂饲料喂养+电针丰隆穴治疗30 d。电针2组( $n = 10$ ), 高脂饲料喂养30 d造模成功后以普通饲料喂养+电针丰隆穴治疗30 d。

**1.2.2 电针治疗:** 取穴参照《实验针灸学》<sup>[3]</sup>, 具体定位: 大鼠膝关节外侧后三里下1 mm处即为丰隆穴。针刺治疗方法: 用32#1寸针灸针, 直刺5 mm后接韩式穴位治疗仪, 频率: 2/100 Hz; 电流强度: 2 mA; 治疗时间: 30 min; 治疗周期: 30 d。

**1.2.3 血液采集与处理:** 第61天, 大鼠禁食12 h后经颈动脉采血5-10 mL, 全自动生化分析仪检测TC、TG、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、LDL-C的含量。

**1.2.4 巨噬细胞提取及流式细胞仪检测:** 巨噬细胞提取方法参照兰青等<sup>[4]</sup>的实验方法: 先引颈处死大鼠, 将鼠体全部浸泡在700 mL/L乙醇溶液中5 min, 将1640培养液注入腹腔, 量约为30-50 mL, 轻柔大鼠腹部3 min待其与腹液

## ■名词解释

胆固醇逆转运: 新生的圆盘状高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)从外周细胞(包括动脉壁细胞)中摄取过剩的胆固醇, 在血浆中经卵磷脂胆固醇酰基转移酶酯化后, 游离胆固醇转变为胆固醇酯并向HDL的内核转移, 最终形成球状的成熟HDL, 将胆固醇转运至肝脏, 再通过生成胆汁酸的形式排出体外的过程。



同行评价

本实验以胆固醇逆转运通路为切入点, 通过PCR检测SR-BI、PPAR $\gamma$ 的mRNA相对表达量, 采用巨噬细胞提取及流式细胞仪检测腹腔炎症相关因子ICAM-1、IL-1 $\beta$ 、IL-10的含量, 探讨电针丰隆穴对高脂血症的相关作用机制, 具有很好的参考价值。

表 1 各组大鼠血脂测定结果的比较 ( $n = 10$ , mean  $\pm$  SD, mmol/L)

分组	TC	TG	HDL-C	LDL-C
空白对照组	1.56 $\pm$ 0.33	0.58 $\pm$ 0.25	0.90 $\pm$ 0.22	0.39 $\pm$ 0.10
模型对照组	11.03 $\pm$ 3.02 <sup>b</sup>	0.66 $\pm$ 0.23	0.64 $\pm$ 0.13 <sup>b</sup>	5.50 $\pm$ 1.12 <sup>b</sup>
电针1组	4.99 $\pm$ 0.65 <sup>bd</sup>	0.64 $\pm$ 0.19	0.68 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>	1.29 $\pm$ 0.44 <sup>bd</sup>
电针2组	3.04 $\pm$ 0.48 <sup>bdf</sup>	0.61 $\pm$ 0.20	0.71 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	0.82 $\pm$ 0.51 <sup>ade</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白对照组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 模型对照组; <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs 电针1组。  
TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。

表 2 RT-PCR测定大鼠肝脏SR-BI、PPAR $\gamma$ 的mRNA相对表达量 ( $n = 10$ , mean  $\pm$  SD)

分组	SR-BI	PPAR $\gamma$
空白对照组	1.41 $\pm$ 0.06	0.48 $\pm$ 0.07
模型对照组	0.89 $\pm$ 0.14 <sup>b</sup>	0.24 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>
电针1组	1.11 $\pm$ 0.21 <sup>bc</sup>	0.36 $\pm$ 0.12 <sup>ac</sup>
电针2组	1.45 $\pm$ 0.11 <sup>d</sup>	0.41 $\pm$ 0.16 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 模型对照组。SR-BI: 清道夫受体BI; PPAR $\gamma$ : 过氧化物酶体增殖物激活型受体 $\gamma$ 。

充分融合后, 用无菌滴管吸取量约10 mL左右的腹腔液体, 使用1200 r/min的离心机大约8 min后取出离心管底部白色沉淀物, 将巨噬细胞液加至96孔U型板, 0.2 mL  $\times$  10<sup>7</sup>/mL, 置37  $^{\circ}$ C、50 mL/L CO<sub>2</sub>孵箱同时加入PMA和ionomycin(剂量分别为5 ng/mL和500 ng/mL), 最后加入2  $\mu$ mol/L的莫能霉素进行细胞培养, 4 h后进行流式细胞仪检测<sup>[5]</sup>。

1.2.5 定量聚合酶连反应(PCR)检测大鼠肝脏组织SR-BI、PPAR $\gamma$ 的mRNA表达: 采用SYBR Green荧光染料法针对的SR-BI、PPAR $\gamma$  mRNA进行实时PCR检测, 吸取逆转录反应产物10  $\mu$ L引物上下游各2  $\mu$ L, 缓冲液10  $\mu$ L、ddH<sub>2</sub>O 4  $\mu$ L、ROX荧光燃料1  $\mu$ L, 50  $^{\circ}$ C 2 min, 95  $^{\circ}$ C 10 min, 然后95  $^{\circ}$ C 15 s, 退火1 min, 95  $^{\circ}$ C 15 s, 60  $^{\circ}$ C 15 s, 95  $^{\circ}$ C 15 s, 进行45个循环, 4  $^{\circ}$ C延伸10 min。设置阴性对照和 $\beta$ -actin内参照, 引物序列: SR-BI: F: 5'-CCCCATGAACTGTTCCGTGA-3'; R: 5'-CACAGCAATGGCAGGACTA-3'; PPAR $\gamma$ : F: 5'-AGAAGGCTGCAGCGCTAAAT-3'; R: 5'-CGAAGTTGGTGGGCCAGAAT-3'; 内参 $\beta$ -actin: F: 5'-GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA-3'; R: 5'-GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG-3'。在

退火时收集荧光信号, 并记录每个反应管内荧光信号到达阈值时所经历的循环数, 并计算SR-BI、PPAR $\gamma$ 的相对表达量, 基因相对表达量 = 目的基因/内参基因。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包完成, 数据以mean  $\pm$  SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间分析采用 $t$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠血脂的比较 与空白对照组比较, 模型对照组TG变化并不明显( $P > 0.05$ ), 而TC、LDL-C明显上升( $P < 0.01$ ), HDL-C明显下降( $P < 0.01$ ); 与模型对照组比较, 电针1组及电针2组的TG和HDL-C变化并不明显( $P > 0.05$ ), 大鼠血清TC、LDL-C均有显著下降( $P < 0.01$ ); 与电针1组比较, 电针2组TC、LDL-C均有降低( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )(表1)。

2.2 大鼠肝脏SR-BI、PPAR $\gamma$  mRNA的比较 与空白对照组比较, 除了电针2组外, 其余两组SR-BI、PPAR $\gamma$ 均有显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 与模型对照组比较, 电针1组和电针2组的SR-BI、PPAR $\gamma$ 均有显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 其中电针2组更为显著( $P < 0.01$ )(表2)。

2.3 大鼠腹腔炎症相关因子ICAM-1、IL-1 $\beta$ 、IL-10的比较 与空白对照组比较, 除电针2组外, 模型对照组和电针1组的炎症因子ICAM-1、IL-1 $\beta$ 均有显著性升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 而模型对照组的抗炎因子IL-10有显著下降( $P < 0.01$ ); 与模型对照组比较, 电针1组和电针2组的炎症因子ICAM-1、IL-1 $\beta$ 均有非常显著性减少( $P < 0.01$ ), 而抗炎因子IL-10的含量有非常显著性升高( $P < 0.01$ )(表3)。

3 讨论

针灸疗法对脂质及脂蛋白的代谢具有良性的

表 3 各组大鼠腹腔炎症相关因子ICAM-1、IL-1 $\beta$ 、IL-10含量的比较 ( $n = 10$ , mean  $\pm$  SD,  $\mu\text{g/g}$ )

分组	ICAM-1	IL-1 $\beta$	IL-10
空白对照组	8.92 $\pm$ 2.73	117.52 $\pm$ 51.45	168.32 $\pm$ 12.55
模型对照组	47.21 $\pm$ 17.37 <sup>b</sup>	359.66 $\pm$ 68.36 <sup>b</sup>	23.26 $\pm$ 10.05 <sup>b</sup>
电针1组	13.19 $\pm$ 3.95 <sup>ad</sup>	187.25 $\pm$ 61.57 <sup>ad</sup>	149.58 $\pm$ 25.33 <sup>d</sup>
电针2组	11.09 $\pm$ 1.99 <sup>d</sup>	141.25 $\pm$ 60.42 <sup>d</sup>	150.26 $\pm$ 34.97 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白对照组; <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 模型对照组. ICAM-1: 细胞间黏附因子-1; IL: 白介素.

双向调节作用, 丰隆穴是经过临床检验的能调节血脂水平的有效用穴<sup>[6]</sup>. HDL的作用是将胆固醇从全身各个组织转运至肝脏, 他被称为“好的胆固醇”; 低密度脂蛋白的作用是将胆固醇从肝脏运送到全身组织, 他被称为“坏的胆固醇”<sup>[7]</sup>. 胆固醇的逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)是HDL代谢的主要机制, 该机制通过HDL从外周细胞(包括动脉壁细胞)中摄取过剩的胆固醇, 再经卵磷脂胆固醇酰基转移酶酯化后转变为胆固醇脂, 最终形成球状的成熟HDL将胆固醇转运至肝脏, 以生成胆汁酸的形式将其排出体外的过程<sup>[8]</sup>. 而SR-BI作为RCT过程中的两个重要的功能蛋白之一<sup>[9]</sup>, 可以通过增加SR-BI的mRNA相对表达量来增强RCT<sup>[10]</sup>过程, 加速清除体内多余脂质蓄积. PPAR $\gamma$ 的主要表达在脂肪组织和肝脏, 通过PPAR $\gamma$ 的活化能促进脂肪细胞的分化和转移<sup>[11]</sup>. 易光辉等<sup>[12]</sup>在研究中指出PPAR $\gamma$ 在糖和脂代谢、泡沫细胞形成及炎症反应中发挥着重要作用: PPAR $\gamma$ 激活物可诱导SR-BI的表达, 促进巨噬细胞内胆固醇的流出, 从而可以阻止细胞的泡沫化. “脂质/炎症学说”认为血脂代谢异常与炎症因子、炎症反应这三者之间存在紧密联系, 高脂血症存在慢性炎症过程, 而慢性炎症也会加重血脂代谢障碍<sup>[13]</sup>. 当机体发生炎症反应时, IL-1 $\beta$ 可引起白细胞聚集并刺激ICAM-1的表达、介导中性粒细胞的浸润, 加重损伤部位的炎症反应<sup>[14]</sup>. 相关研究<sup>[15]</sup>指出IL-1 $\beta$ 在动脉粥样硬化斑块的形成、2型糖尿病中的致病作用, 证明了该炎症介质在这些代谢性疾病中的重要性. 刘时武等<sup>[16]</sup>研究发现高胆固醇血症患者给予瑞舒伐他汀和阿托伐他汀治疗后, 血清中炎症因子IL-6和TNF- $\alpha$ 水平显著降低, 而IL-10水平显著升高, 说明调节血脂药物能改善抗炎细胞因子和致炎细胞因子之间的失衡状态, 从而达到抗动脉粥样硬化的目的.

该实验中造模成功的大鼠为高胆固醇-低密度脂蛋白型, 与电针1组比较, 电针2组TC、LDL-C均有降低( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 这充分体现了“饮食控制是高脂血症治疗的基础”<sup>[17]</sup>这一观点. 针刺丰隆穴可以增加高脂血症模型小鼠肝脏的SR-BI及PPAR $\gamma$ 的mRNA相对表达, 这一降脂作用机制可能是通过上调SR-BI的表达而实现的, 在此过程中PPAR $\gamma$ 也发挥了积极的作用. 与此同时, 通过炎症因子的比较, 可以发现高脂血症模型大鼠处于炎症状态, 表明炎症因子的表达与血脂水平呈正相关. 通过电针治疗后, 电针1组和电针2组炎症因子均有显著性减少( $P < 0.01$ ), 而抗炎因子IL-10含量较模型对照组有显著性升高( $P < 0.01$ ). 说明电针“丰隆”穴能有效抑制促炎症因子的释放, 促进抗炎因子的表达, 通过影响促炎与抗炎因子之间的平衡从而改善高脂血症大鼠机体炎症反应的状态, 而关于炎症反应的上游基因表达是如何发挥其作用的, 值得我们进一步研究.

#### 4 参考文献

- 吕建敏, 应华忠, 徐孝平, 王德军, 周为民, 王辉. 高脂血症动物模型研究进展. 浙江中医学院学报 2005; 29: 87-89
- 王琼, 乐薇, 覃鹏飞, 黄浩, 张红星. 三种高脂血症实验性大鼠模型的比较. 中国康复 2010; 25: 330-331
- 邓春雷, 殷克敬. 实验针灸学. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 147-148
- 兰青, 尹美珍, 李世普. 大鼠腹腔巨噬细胞的分离培养与鉴定. 武汉理工大学学报 2009; 31: 41-42
- 乐薇, 肖颖, 田佳玉, 陈盈芳, 金恒, 马威. 电针丰隆穴对高脂血症模型大鼠巨噬细胞炎症因子表达的影响. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 1361-1366
- 张红星, 张唐法, 蔡国伟. 中医学对高脂血症病因病机及针刺丰隆穴治疗高脂血症的认识. 中国老年病杂志 2006; 26: 138-139
- 陆再英, 钟南山. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 267-274
- Acton SL, Kozarsky KF, Rigotti A. The HDL receptor SR-BI: a new therapeutic target for atherosclerosis? Mol Med Today 1999; 5: 518-524 [PMID: 10562717]
- 许竹梅, 赵水平. ATP结合盒转运子调节细胞内胆固醇

- 醇流出及对动脉粥样硬化的影响. 中国动脉硬化杂志 2002; 10: 449
- 10 罗丹. ATP结合框转运子A1的结构、功能及调控的研究进展. 国外医学·临床生物化学与检验学分册 2003; 24: 252-253
- 11 曾芬, 曾庆乐. PPAR $\alpha/\gamma$ 双重激动剂的研究新进展. 海峡药学 2011; 23: 11-14
- 12 易光辉, 唐朝克, 莫中成, 杨永宗. PPAR在动脉粥样硬化发生与发展中的作用. 生命的化学 2004; 24: 240-242
- 13 刘时武, 丁世芳, 蒋桔泉, 卢青. 高胆固醇血症患者白介素-6、白介素-10及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 含量的变化及意义. 实用医学杂志 2008; 24: 2089-2091
- 14 刘长江, 毕文超, 张晨, 时志斌, 王坤正. 白藜芦醇对大鼠脊髓损伤后炎症反应的影响. 西安交通大学学报(医学版) 2013; 34: 780-796
- 15 Wen H, Ting JP, O'Neill LA. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases--did Warburg miss inflammation? *Nat Immunol* 2012; 13: 352-357 [PMID: 22430788 DOI: 10.1038/ni.2228]
- 16 刘时武, 王喜玉, 马建林, 李斌. 瑞舒伐他汀对高胆固醇血症患者炎症细胞因子的影响. 实用医学杂志 2010; 26: 2419-2421
- 17 胡荣, 吴学思, 贾士杰, 韩智红, 马宏, 陈韵岱, 张娟. 饮食控制对高脂血症的治疗. 心肺血管病杂志 1998; 17: 256

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 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.



## 燕窝对手术绝经大鼠肝脏抗氧化能力的影响

何培元, 马立新, 何文静, 李文萍, 李炳庆, 侯志平

何培元, 马立新, 李炳庆, 承德医学院附属医院消化内科  
河北省承德市 067000

何文静, 李文萍, 承德市宽城县医院 河北省承德市 067600

侯志平, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

何培元, 主治医师, 主要从事消化病学研究。

**作者贡献分布:** 本课题设计由侯志平与何培元完成; 研究过程由何培元、侯志平及马立新完成; 数据统计分析由何文静与李文萍完成; 论文写作由何培元与侯志平完成; 论文审修由侯志平与李炳庆完成。

**通讯作者:** 侯志平, 讲师, 博士, 067000, 河北省承德市上二道河子, 承德医学院病理教研室. zhipinghou@163.com  
电话: 0314-2279514  
传真: 0314-2279514

收稿日期: 2015-09-18  
修回日期: 2015-11-01  
接受日期: 2015-11-09  
在线出版日期: 2015-12-08

### Anti-oxidant effect of edible bird's nest in the liver of ovariectomized rats

Pei-Yuan He, Li-Xin Ma, Wen-Jing He, Wen-Ping Li, Bing-Qing Li, Zhi-Ping Hou

Pei-Yuan He, Li-Xin Ma, Bing-Qing Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China

Wen-Jing He, Wen-Ping Li, Kuancheng County Hospital, Chengde 067600, Hebei Province, China

Zhi-Ping Hou, Department of Pathology, Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Ping Hou, Lecture, Department of Pathology, Chengde Medical University, Shang Erdaohezi, Chengde 067000, Hebei Province, China. zhipinghou@163.com

Received: 2015-09-18  
Revised: 2015-11-01  
Accepted: 2015-11-09  
Published online: 2015-12-08

### Abstract

**AIM:** To evaluate the anti-oxidant effect of edible bird's nest in the liver of ovariectomized rats and the underlying mechanism.

**METHODS:** A rat model of surgical menopause rat model was developed by bilateral ovariectomy. The rats were randomly divided into five experimental groups ( $n = 8$ ); an ovariectomy (OVX) group had the ovaries surgically removed, a sham group underwent a sham operation, edible bird's nest treatment groups received 6% and 1.5% edible bird's nest, respectively, and a control group did not undergo ovariectomy. After 12 wk of intervention, alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) were measured. ELISA was performed to detect the presence of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT). The level of malonaldehyde (MDA) was measured by thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) method. Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was performed to detect the mRNA expression levels of SOD1/2/3 and poly ADP-ribose polymerase 1, which are key genes involved in the anti-oxidation pathway.

**RESULTS:** There were no significant differences in ALT or GGT between rats after menopause and before menopause, but ALP was significantly increased in the OVX group. SOD

### ■背景资料

燕窝是一种药食同源之传统补品, 其抗衰老增强免疫力之功效已被收录进《本草逢源》, 现代医学研究发现燕窝具有较强的抗氧化功效; 肝功能减退与衰老密切相关, 同时也是氧化应激敏感器官, 因此本文想通过燕窝调节衰老肝组织的氧化还原状态发挥抗衰老功效。

### ■同行评议者

王江滨, 教授, 主任医师, 吉林大学中日联谊医院消化内科, 吉林大学白求恩医学部内科学系; 刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

## ■ 研究前沿

氧化应激是导致肝细胞损伤的重要发病机制, 多种自由基和抗氧化系统参与构成了一个较为复杂的网络式反应体系, 各种不同的组分在整个氧化应激体系中的地位及其相互关系成为研究的热点. 如何应用药物对抗氧化应激保护肝细胞是研究的重点.

and CAT levels were significantly lower in the OVX group than in the sham group ( $5.43 \pm 0.50$  vs  $9.96 \pm 0.39$ ,  $3.93 \pm 0.33$  vs  $6.06 \pm 0.79$ , respectively). Edible bird's nest intervention significantly improved redox status as evidenced by the levels of oxidative damage (malondaldehyde content) and enzymatic antioxidants (superoxide dismutase and catalase). Furthermore, expression of genes associated with anti-oxidation was upregulated in the liver homogenate after edible bird's nest intervention.

**CONCLUSION:** Surgical menopause induces liver oxidative stress and edible bird's nest plays a role as an antioxidant by regulating the expression of genes involved in anti-oxidant pathways.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Edible bird's nest; Oxidative stress; Surgical menopause; Liver; Anti-oxidant

He PY, Ma LX, He WJ, Li WP, Li BQ, Hou ZP. Anti-oxidant effect of edible bird's nest in the liver of ovariectomized rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5513-5520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5513.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5513>

## 摘要

**目的:** 探讨燕窝在手术绝经大鼠肝细胞氧化应激中的抗氧化作用, 揭示燕窝抗氧化作用的机制.

**方法:** 手术摘除大鼠双侧卵巢制备手术绝经大鼠模型, 并通过观察大鼠动情周期确定模型是否成立; 大鼠被随机分为5组(每组8只): 卵巢切除组、假手术组、1.5%燕窝处理组、6%燕窝处理组及正常对照组. 用不同浓度燕窝干预处理手术绝经大鼠12 wk后, 检测大鼠肝功能[谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)]; ELISA试剂盒检测不同实验组的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性, 丙二醛(malondaldehyde, MDA)法检测肝组织脂质过氧化水平; 采用实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)方法检测抗氧化通路中关键基因SOD1/2/3和多(ADP-核糖)聚合酶1[poly

(ADP-ribose) polymerase 1, PARP1]的mRNA表达水平.

**结果:** 肝功能结果显示, 绝经后ALT和GGT与绝经前无明显变化, 但是ALP水平明显高于假手术组. 手术对照组SOD表达量低于假手术组表达量( $5.43 \pm 0.50$  vs  $9.96 \pm 0.39$ ), 手术对照组CAT表达量也低于假手术组表达量( $3.93 \pm 0.33$  vs  $6.06 \pm 0.79$ ), 但是经过燕窝干预12 wk后, 可以显著提高SOD和CAT表达水平, 并能够显著提高SOD/CAT的比值. 并且燕窝干预处理可以削弱绝经后引起的脂质过氧化损伤, 6%燕窝处理组与1.5%燕窝处理组相比, MDA水平明显下降( $1.37 \pm 0.03$  vs  $1.45 \pm 0.04$ ). qRT-PCR结果显示, 与手术对照组比较, 6%燕窝处理组和1.5%燕窝处理组均可上调SOD1 mRNA相对表达量( $3.99 \pm 0.27$  vs  $3.21 \pm 0.17$ ); SOD2 mRNA相对表达量( $3.56 \pm 0.21$  vs  $3.23 \pm 0.16$ ); SOD3 mRNA相对表达量( $9.45 \pm 0.81$  vs  $8.02 \pm 0.92$ )和PARP1 mRNA的相对表达量( $4.31 \pm 0.53$  vs  $3.11 \pm 0.36$ ).

**结论:** 本研究揭示手术摘除大鼠卵巢可诱导肝脏氧化应激的产生, 而燕窝可通过调节肝细胞抗氧化通路中相关基因的表达发挥抗氧化作用, 从而发挥肝细胞保护作用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 燕窝; 氧化应激; 手术绝经; 肝脏; 抗氧化

**核心提示:** 肝脏疾病在老年人中的致死率最高, 绝经期后由于雌激素的缺失使女性饱受肝脏相关疾病的困扰. 燕窝自唐朝就被国人用作抗衰老之补品, 现代研究报道其具有改善氧化应激功能, 因此本文旨在探讨燕窝在手术绝经大鼠肝细胞中的抗氧化作用.

何培元, 马立新, 何文静, 李文萍, 李炳庆, 侯志平. 燕窝对手术绝经大鼠肝脏抗氧化能力的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5513-5520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5513.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5513>

## 0 引言

慢性肝病大多会逐渐发展到不可逆的肝硬化阶段, 这是困扰全世界健康的一大难题<sup>[1]</sup>. 目前肝硬化已成为世界范围内排名第12的致死凶手, 并且致死人数随着时间的推移迅速增加,

表 1 SOD, PARP1及GAPDH基因引物序列

基因	GenBank	上游引物序列	下游引物序列
GAPDH	NM_017008	CTGAGGACCAGGTTGTCTCC	GAGGGCCTCTCTCTTGCTCT
SOD1	NM_017050	TCAATATGGGGACAATACAC	TACTTTCTTCATTTCACCTT
SOD2	NM_017051	TGTATGAAAGTGCTCAAGAT	GCCCTCTTGAGTATAAGT
SOD3	NM_012880	CGAACTACTTTATGCCC	GAAGACAAACGAGGTCTCTA
PARP1	NM_001618	TATCGAGTCGAGTACGCCAA	GTGTGGGACTTTTCCATCAA

SOD: 超氧化物歧化酶; PARP1: 多(ADP-核糖)聚合酶1.

据统计, 在2010年肝硬化导致的死亡人数比1990年增加了33%<sup>[2]</sup>. 更值得关注的是, 肝脏相关性疾病和肝硬化在老年人中的致死率最高, 45-54岁年龄段死亡率位居第4位, 在55-64岁年龄段死亡率位居第7位<sup>[3]</sup>. 文献报道<sup>[1]</sup>, 雌激素的缺失使绝经女性饱受肝脏相关疾病的困扰. 自然绝经的年龄在45-55岁, 美国平均绝经年龄为51岁, 据估计到2020年每天都会有约6000位女性进入绝经期, 从而失去雌激素的保护<sup>[4]</sup>. 因此, 如何在更年期这一自然的历史过程中保护肝脏功能变得尤为重要.

燕窝为雨燕科金丝燕属分泌出的唾液与其羽绒混合凝结于悬崖峭壁上的窝. 自唐朝燕窝就被中国人用作抗衰老、增强免疫力之补品<sup>[5-7]</sup>, 并且现在还被西方人评为“东方鱼子酱”<sup>[8]</sup>. 但是燕窝的使用依然沿袭着传统方法而缺少科学实验的支持. 前期实验证实, 燕窝水提物具有较强的抗氧化活性<sup>[9]</sup>, 并且燕窝在更年期衰老大鼠模型中, 通过调节脑组织氧化应激状态, 抑制神经细胞凋亡发挥延缓和减轻神经系统退行性变的保护作用<sup>[10]</sup>. 我们继续从肝组织氧化还原状态角度探讨燕窝对肝组织的保护作用.

## 1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠40只, ♀, 12周龄, 体质量160-180 g, 河北医科大学实验动物中心提供. 模型制备过程中使用的营养补充剂-燕窝, 由马来西亚婆罗洲友情赠送. 全自动生化检测仪(日本OLYMPUS640), 实时定量PCR检测仪(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)(德国Eppendorf Realplex)总RNA和蛋白提取试剂盒、反转录试剂盒及qRT-PCR购自德国凯杰公司(分类号: 80004、205311、204054). qRT-PCR反应中所需上下游引物由上海生工合成,

引物序列如表1所列.

### 1.2 方法

1.2.1 手术绝经大鼠模型制备与处理: 大鼠饲养于标准环境中(12 h灯光照射/12 h黑暗, 20 ℃-22 ℃, 40%-50%湿度), 前2 wk自由饮食水以适应环境. 动物使用已通过承德医学院动物伦理委员会论证, 并且动物饲养标准完全按照伦理委员会的要求进行干预处理. 手术绝经大鼠模型的制作按照参考文献操作, 具体方法如下: 大鼠双侧腹部备皮, 10 mg/60(mg•kg)甲苯噻嗪/氯胺酮腹腔注射麻醉手术大鼠, 双侧腹部切开, 输卵管处结扎, 切除卵巢, 关闭腹腔.

1.2.2 分组: 实验大鼠根据随机对照表随机分为5组, 每组8只. 正常对照组, 给予基础饲料喂养, 不施加任何干预因素; 假手术组, 麻醉后大鼠只切开双侧腹部, 找到卵巢后即关闭腹腔, 给予基础饲料喂养; 手术对照组: 切除双侧卵巢后, 给予基础饲料喂养; 燕窝处理组: 切除双侧卵巢后, 以含有6%和1.5%燕窝的基础饲料喂养12 wk. 以手术对照组前1 d的食量为参照而控制燕窝组食量, 并且记录各组食物摄入量. 每周记录体质量. 各组大鼠食物组成如表2.

1.2.3 标本采集与预处理: 燕窝干预12 wk后, 各组大鼠均以腹腔注射10 mg/60(mg•kg)甲苯噻嗪/氯胺酮麻醉, 心脏取血, 置于EDTA抗凝管, 离心后取上层血浆, 分离后置于-20 ℃冰箱保存. 大鼠处死后腹腔内迅速取出大鼠肝组织, 生理盐水冲洗后, 投入液氮中暂存, 操作结束后置于-80 ℃冰箱冷冻保存, 用于分子生物学检测.

1.2.4 发情周期的观察: 在处死大鼠前7-8 d通过阴道拭子涂片法观察大鼠发情周期, 以确定假手术组大鼠处于动情期. 观察周期包括: 动情间期(大约2 d), 主要以白细胞为主, 少量有核细胞和黏液; 动情前期(大约1 d), 只出现有

### ■ 相关报道

燕窝作为传统中药材其应用都沿袭民族传统使用方法, 近几年, 随着燕窝的广泛应用, 已有科学数据证实燕窝水提物具有较强的抗氧化活性, 并且证实手术去卵巢衰老大鼠中, 燕窝具有骨保护作用 and 神经退行性保护作用.



创新点

本文用燕窝喂食去卵巢大鼠12 wk后, 首次检测并报道了肝功能及肝细胞氧化还原状态, 并应用实时定量PCR检测技术检测了相关基因水平, 从而对燕窝抗衰老的作用及机制有了新的认识, 并为后续的科研工作提供了有价值的参考.

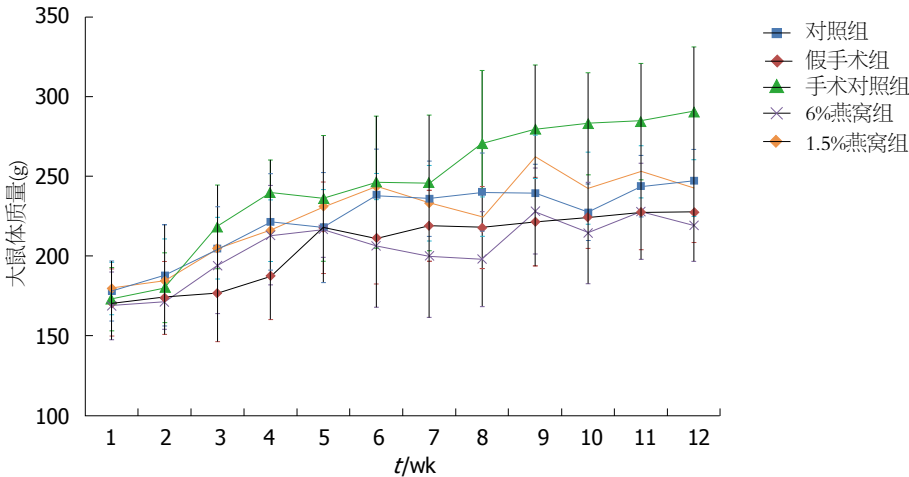


图 1 不同时间各实验组大鼠体重变化.

表 2 食物组成及动物分组(g)

动物分组	食物组成(计1000 g)		
	鼠粮	淀粉	燕窝
正常对照组	1000	50	—
假手术组	950	50	—
手术对照组	950	50	—
6%燕窝处理组	890	50	60
1.5%燕窝处理组	935	50	15

核细胞; 动情期(大约1 d), 只有角化细胞; 动情后期(大约1-2 d), 可观察到白细胞、角化细胞和有核细胞. 以上观察结果与报道<sup>[10]</sup>相一致.

1.2.5 大鼠肝功能检测: 各组大鼠冷冻血浆室温解冻后, 于全自动生化仪中测定血浆中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)活性, 并比较各大鼠组间差异.

1.2.6 肝细胞抗氧化能力检测: 商品化ELISA试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)检测肝组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性. 操作步骤严格按照说明书进行, 最后荧光酶标仪在490 nm处读取SOD和CAT数值, 根据标准曲线计算各组大鼠SOD和CAT浓度.

1.2.7 肝细胞脂质过氧化水平检测: 取20 mg肝组织溶于50  $\mu$ L PBS中制作裂解液, 分别加入0.25 mol/L盐酸, 15% 2,4,6-三氯苯甲醚(2,4,6-trichloroanisole, TCA)和0.375% 2,4,6-三溴苯甲醚(2,4,6-tribromoanisole, TBA), 100  $^{\circ}$ C孵育10 min, 3000 g离心15 min, 最后荧

光酶标仪在540 nm处读数, 根据标准曲线计算各实验组丙二醛(malonaldehyde, MDA)浓度<sup>[10]</sup>. 1.2.8 总RNA提取、反转录及qRT-PCR检测 SOD1/2/3和PARP1表达水平: 按照试剂盒说明书步骤提取肝脏总RNA, 用紫外分光光度计检测RNA的纯度及浓度, 所得RNA保存于-80  $^{\circ}$ C冰箱. 每次反转录以1  $\mu$ g总RNA为模版, 反应体系20  $\mu$ L, 步骤完全按照试剂盒说明书进行, 所得1  $\mu$ g cDNA保存于-20  $^{\circ}$ C冰箱. qRT-PCR反应于96孔板中进行, 以GAPDH为内参基因, 每个样本设3个复孔, 每孔中依次加入2 $\times$ SYBR Green PCR Master Mix 12.5  $\mu$ L, cDNA 1  $\mu$ L, 上下游引物各1  $\mu$ L, 双蒸水9.5  $\mu$ L, 总体积25  $\mu$ L. PCR仪参数设定: 95  $^{\circ}$ C预变性5 min, 再于95  $^{\circ}$ C变性10 s, 复性温度60  $^{\circ}$ C, 延伸30 s, 循环35次, 最终温度于20 min内匀速上升至95  $^{\circ}$ C以绘制溶解曲线. 所得结果由 $\Delta\Delta$ Ct算法得出.

统计学处理 采用SPSS20.1软件进行分析, 统计结果以mean $\pm$ SD表示, 计量资料采用方差分析.  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠一般情况 如图1所示, 实验开始前, 所有实验组大鼠具有相同的体质量, 干预处理的12 wk内各组大鼠体质量呈持续增长, 第3周后, 各组大鼠体质量出现差异, 但在第5周又趋于一致. 但是, 手术对照组自第8周后增长速度明显高于假手术组, 在第12周(处死前)两组间差异具有统计学差异( $t = 2.653$ ,  $P = 0.0189$ ). 6%燕窝处理组在第12周与手术对照组比较, 体质量明显减轻( $t = 4.269$ ,  $P = 0.0008$ ); 1.5%燕窝处理组体质量

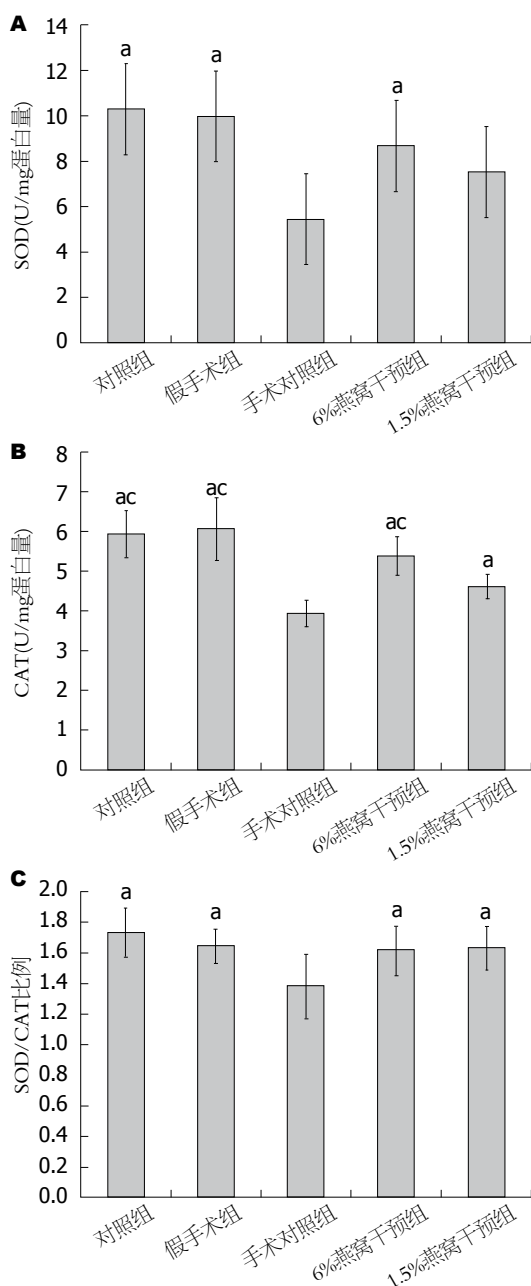


图 2 不同实验组大鼠肝细胞SOD与CAT的表达。A: SOD的表达; B: CAT的表达; C: SOD/CAT的表达变化。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 手术对照组; <sup>ac</sup> $P<0.05$  vs 1.5%燕窝处理组。SOD: 超氧化物歧化酶; CAT: 过氧化氢酶。

量也明显轻于手术对照组( $t=2.981$ ,  $P=0.0099$ )。然而, 与假手术组相比, 燕窝处理组大鼠体质量与其无统计学差异( $F=2.874$ ,  $P=0.0788$ )。

2.2 各组大鼠肝功能的变化 ALT水平在手术绝经后及燕窝干预后与假手术组或正常对照组比较没有明显差异( $F=2.343$ ,  $P=0.0739$ , 表3)。手术对照组大鼠ALP水平明显高于假手术组( $t=3.423$ ,  $P=0.0041$ ); 同样, 6%燕窝处理组ALP水平也高于假手术组( $t=4.714$ ,  $P=0.0003$ )。GGT水平各组间无统计学差异, 均处于正常范

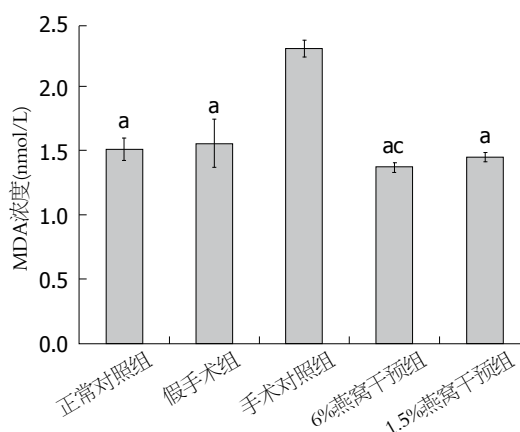


图 3 不同实验组大鼠肝细胞MDA的表达。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 手术对照组; <sup>ac</sup> $P<0.05$  vs 假手术组。MDA: 丙二醛。

围( $<2$ )。

2.3 各组大鼠肝脏抗氧化酶活性 除了1.5%燕窝处理组外, 其他实验组SOD活性明显高于手术对照组( $R^2=0.9302$ ,  $P<0.0001$ , 图2A), 其他实验组CAT活性也明显高于手术对照组( $R^2=0.7278$ ,  $P<0.0001$ , 图3)。1.5%燕窝处理组CAT活性低于假手术组和6%燕窝处理组( $P<0.05$ , 图2B)。然而, 通过计算SOD/CAT比例发现, 所有实验组与假手术组比较, 其抗氧化活性均明显增加( $R^2=0.3813$ ,  $P=0.0017$ , 图2C)。

2.4 各组大鼠脂质过氧化活性的表达变化 各实验组MDA表达水平如图3所示, 手术对照组明显高于其他实验组( $F=114.5$ ,  $P<0.0001$ ); 6%燕窝处理组低于假手术组( $P=0.0043$ )。

2.5 各组大鼠肝细胞中SOD1/2/3及PARP1 mRNA表达水平的变化 与假手术组相比, 手术对照组中SOD1( $t=33.24$ ), SOD2( $t=36.12$ ), SOD3( $t=21.94$ )及PARP1( $t=17.96$ )mRNA表达量均显著下降( $P<0.0001$ )。6%燕窝处理组和1.5%燕窝处理组的SOD1表达量均低于假手术组( $P<0.001$ )。6%燕窝处理组SOD2和SOD3表达量与假手术组间相比, 差异无统计学意义( $P>0.0572$ ), 但1.5%燕窝处理组SOD2和SOD3表达量低于假手术组( $P<0.05$ )。6%燕窝处理组和1.5%燕窝处理组的PARP1表达量均低于假手术组, 差异有统计学意义( $P<0.0001$ ) (图4)。

### 3 讨论

手术摘除大鼠双侧卵巢使大鼠性激素分泌减少或消失从而使大鼠进入绝经期这一模型是被研究者广泛接受和应用于更年期及更年期相关疾病的研究中<sup>[11]</sup>。我们在卵巢摘除术后通过阴道

#### 应用要点

本研究通过燕窝干预处理手术绝经大鼠12 wk后, 检测肝肾, 氧化应激和抗氧化活性, 证实了燕窝可以明显改善绝经后大鼠肝脏的氧化损伤, 提供了一种有潜在研发价值的老年性肝功能减退的治疗药物, 并为其可能的临床应用提供理论基础。

■名词解释

氧化应激：指因氧化作用强于抗氧化作用而出现的失衡状态，分为氧化和抗氧化两大方面。人体在新陈代谢过程中及遇到各种有害刺激时产生多种有氧化作用的高活性分子称为自由基，其中包括超氧阴离子、羟自由基和过氧化氢等多种分子，这些分子可氧化脂质等多种重要机体组分而造成细胞损伤。人体内抗氧化系统包括酶类(超氧化物歧化酶，过氧化氢酶)和非酶类抗氧化物(还原型谷胱甘肽)。

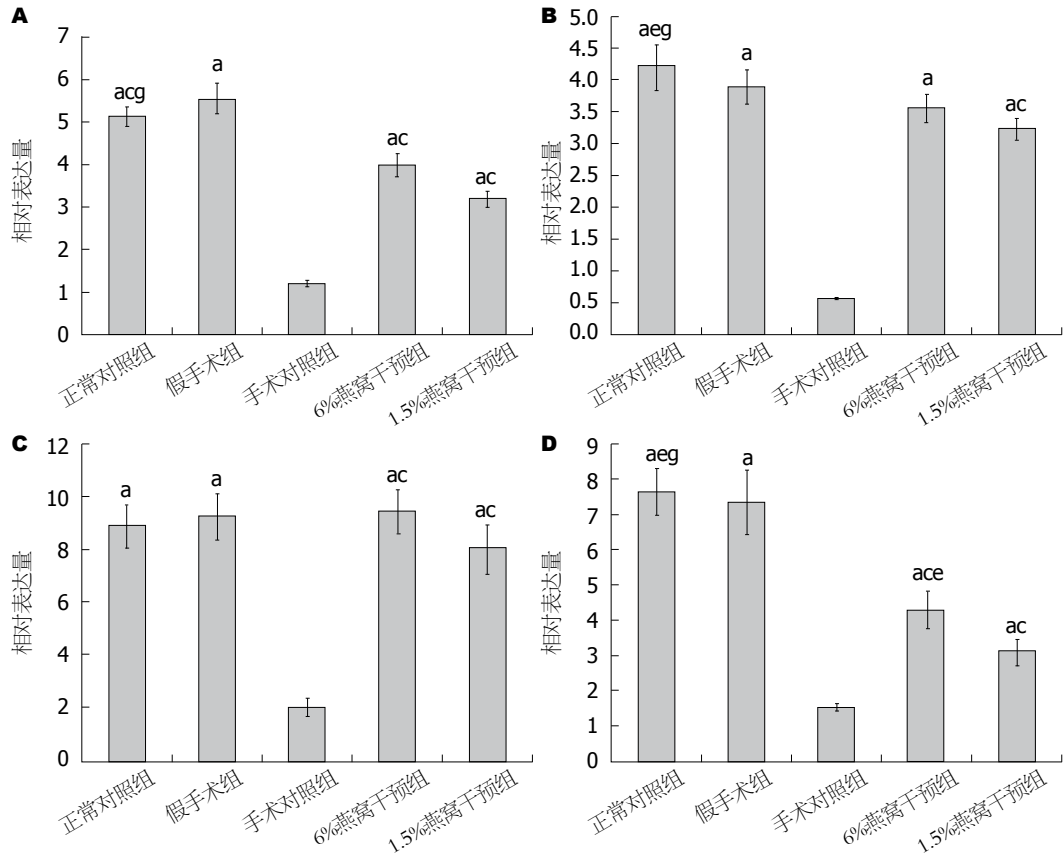


图 4 SOD与PARP1在不同实验组肝组织中mRNA的表达. A: SOD1 mRNA的表达; B: SOD2 mRNA的表达; C: SOD3 mRNA的表达; D: PARP1 mRNA的表达. \**P*<0.05 vs 手术对照组; <sup>a</sup>*P*<0.05 vs 假手术组; <sup>ac</sup>*P*<0.05 vs 1.5%燕窝处理组; <sup>ace</sup>*P*<0.05 vs 6%燕窝处理组. SOD: 超氧化物歧化酶; PARP1: 多(ADP-核糖)聚合酶1.

表 3 各组大鼠肝功能变化(mean ± SD, U/L)

分组	ALT	ALP	GGT
正常对照组	36.63 ± 6.70	63.67 ± 16.89 <sup>a</sup>	<2
假手术组	31.73 ± 1.18	41.33 ± 8.50 <sup>ac</sup>	<2
手术对照组	34.93 ± 7.98	73.33 ± 19.73	<2
6%燕窝处理组	29.82 ± 5.30	71.80 ± 11.97	<2
3%燕窝处理组	28.30 ± 8.21	52.67 ± 9.24 <sup>ac</sup>	<2

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 手术对照组; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 6%燕窝处理组. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转氨酶.

拭子涂片观察阴道脱落上皮细胞而证实了模型制备的成功并保证对照组和假手术组大鼠在处死前处于低雌激素水平. 同时通过体质量观察, 发现手术对照组体质量增加明显高于其他组, 这一特征符合绝经后女性体质量的改变.

已有研究<sup>[12-14]</sup>表明, 在更年期转换阶段或绝经期后, 女性罹患非酒精性肝病率大大提升, 在更年期前, 男性非酒精性肝病患病率明显高于女性, 但是在女性进入更年期后, 肝脏相关性疾病患病率高于同年龄段男性<sup>[15,16]</sup>. 临床问

卷调查结果显示更年期女性非酒精性肝病患病率比更年期前妇女患病率高33%<sup>[17]</sup>, 同样的, 横断面调查研究也同样支持以上结论<sup>[18]</sup>. 我们对手术绝经大鼠肝功能检测中, ALT、GGT各实验组均处于正常值范围, 虽然手术对照组中ALP水平与假手术组比较具有统计学意义, 但是各组ALP水平均处于正常范围内<sup>[19]</sup>. 由于肝脏代偿能力很强, 目前尚无特异性强、敏感性高、包括范围广的肝功能检测方法, 因此即使肝功能检查结果正常也不能排除肝脏功能的



减退。特别是在肝脏损害早期, 肝功能往往表现为正常值。

肝脏是人体的“加工厂”, 承担着解毒、代谢、分泌胆汁、免疫防御等功能, 是最易受氧化应激损伤的脏器, 因此在肝脏疾病早期就可表现为氧化还原状态的失衡<sup>[20]</sup>。我们同时检测影响氧化还原“天平”的两侧: 氧化损伤与抗氧化水平。抗氧化物SOD和CAT可以清除自由基的产生避免氧化损伤<sup>[21]</sup>, 在实验中我们发现, 手术对照组大鼠抗氧化物SOD和CAT水平明显低于假手术组的对照组, 表明绝经后抗氧化酶减少, 自由基清除能力下降, 肝脏的氧化损伤加强。而肝脏的氧化损伤是引起肝脏相关性疾病的主要发病机制之一, 比如肝硬化、肝癌<sup>[22-24]</sup>。另一方面, MDA作为脂质过氧化标志物, 在手术对照组中明显升高, 意味着绝经后肝脏脂质过氧化水平过高。高反应活性的脂自由基可破坏DNA和分子结构, 导致机体损伤, 细胞破坏, 人体衰老等<sup>[25]</sup>。

燕窝主要成分为蛋白质和糖蛋白, 总量达到67%<sup>[26]</sup>, Yida等<sup>[27]</sup>报道燕窝水提物及酶解产物具有很强的抗氧化能力。其他实验小组也提供了一些证据, 表明燕窝不但具有抗氧化能力, 还具有激素样功能<sup>[28]</sup>。我们继续研究发现燕窝在更年期衰老大鼠模型中, 通过抑制晚期糖基化终末产物调节脑组织氧化应激状态, 抑制神经细胞凋亡发挥神经退行性保护作用; 并且报道了燕窝水提物及其生物标志物乳铁蛋白、唾液酸、卵转铁蛋白均具有较强的抗氧化活性<sup>[9]</sup>。根据我们前期的研究, 研究采用2种剂量燕窝(6%和1.5%)干预处理手术绝经大鼠12 wk, 通过对其氧化应激状态的观察发现, 燕窝可以削弱绝经引起的氧化应激失衡, 维护肝脏的氧化还原状态。一方面, 高浓度和低浓度燕窝均可提高肝脏抗氧化酶活性, 尤其是6%燕窝处理组表现了更高的抗氧化酶活性。脂质过氧化反应标志物(MDA)结果证明了燕窝具有抗脂质过氧化能力, 这与以前的报道相一致。

同时, 为了进一步研究燕窝抗肝脏氧化的机制, 我们检测了与抗氧化相关基因的mRNA水平。SOD1/2/3及PARP1四个抗氧化基因在燕窝组均表现为升高, 可以抵抗绝经引起的抗氧化酶表达量低的现象, 并且燕窝的抗氧化作用表现为剂量依赖性表现, 即高剂量燕窝抗氧化活性高, 较低剂量燕窝抗氧化水平低于高剂量

燕窝抗氧化能力。

总之, 燕窝干预处理手术绝经大鼠12 wk后, 可明显改善绝经后大鼠肝脏的氧化损伤状态, 并且在转录水平探讨了其相关机制。但是, 因为氧化应激状态的复杂性, 我们仍然需要进一步研究燕窝通过哪种通路影响的氧化还原水平, 以及燕窝中的哪种成分发挥了主要作用。

#### 4 参考文献

- 1 Brady CW. Liver disease in menopause. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7613-7620 [PMID: 26167064 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7613]
- 2 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

#### 同行评价

本研究具有一定的创新点, 实验结果对提示燕窝作为肝病特别是绝经后肝病相关疾病的辅助治疗提供了一定的实验依据, 有一定的可读性和科学性。

2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128 [PMID: 23245604 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0]
- 3 Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WR. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology* 2013; 145: 375-382.e1-e2 [PMID: 23583430 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.005]
- 4 The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Women's health stats and facts 2011. Available from: URL: <http://www.acog.org/-/media/NewsRoom/MediaKit.pdf>
- 5 Guo CT, Takahashi T, Bukawa W, Takahashi N, Yagi H, Kato K, Hidari KI, Miyamoto D, Suzuki T, Suzuki Y. Edible bird's nest extract inhibits influenza virus infection. *Antiviral Res* 2006; 70: 140-146 [PMID: 16581142]
- 6 Wong RS. Edible bird's nest: food or medicine? *Chin J Integr Med* 2013; 19: 643-649 [PMID: 23975128 DOI: 10.1007/s11655-013-1563-y]
- 7 Matsukawa N, Matsumoto M, Bukawa W, Chiji H, Nakayama K, Hara H, Tsukahara T. Improvement of bone strength and dermal thickness due to dietary edible bird's nest extract in ovariectomized rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011; 75: 590-592 [PMID: 21389609]
- 8 Marccone MF. Characterization of the Edible bird's nest the "Caviar of the East". *Food research international* 2005; 38: 1125-1134 [DOI: 10.1016/j.foodres.2005.02.008]
- 9 Hou Z, Imam MU, Ismail M, Azmi NH, Ismail N, Ideris A, Mahmud R. Lactoferrin and ovotransferrin contribute toward antioxidative effects of Edible Bird's Nest against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human SH-SY5Y cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2015; 79: 1570-1578 [PMID: 26057702 DOI: 10.1080/09168451.2015.1050989]
- 10 Zhiping H, Imam MU, Ismail M, Ismail N, Yida Z, Ideris A, Sarega N, Mahmud R. Effects of edible bird's nest on hippocampal and cortical neurodegeneration in ovariectomized rats. *Food Funct* 2015; 6: 1701-1711 [PMID: 25920003]
- 11 Høegh-Andersen P, Tankó LB, Andersen TL, Lundberg CV, Mo JA, Heegaard AM, Delaissé JM, Christgau S. Ovariectomized rats as a model of postmenopausal osteoarthritis: validation and application. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R169-R180 [PMID: 15059281]
- 12 Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, Sung IK, Sohn CI, Keum DK, Kim BI. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 138-143 [PMID: 16706825]
- 13 Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology* 2007; 133: 1814-1820 [PMID: 18054554]
- 14 Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2006; 26: 856-863 [PMID: 16911469]
- 15 Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, Chen MH, Hu PJ. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6419-6424 [PMID: 18081233]
- 16 Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 2003; 38: 954-961 [PMID: 14614602]
- 17 Völzke H, Schwarz S, Baumeister SE, Wallaschofski H, Schwahn C, Grabe HJ, Kohlmann T, John U, Dören M. Menopausal status and hepatic steatosis in a general female population. *Gut* 2007; 56: 594-595 [PMID: 17369390]
- 18 Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, posmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Ann Hepatol* 2010; 9: 402-409 [PMID: 21057159]
- 19 郭建生, 胡还甫, 郭璇. Wistar大鼠血液生化指标正常参考值范围的研究. *中医药导报* 2008; 14: 7-8
- 20 Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochem J* 2012; 441: 523-540 [PMID: 22187934 DOI: 10.1042/BJ20111451]
- 21 Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9: 526-533 [PMID: 7737461]
- 22 Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2009; 3: 73-80 [PMID: 19149749]
- 23 Jüngst C, Cheng B, Gehrke R, Schmitz V, Nischalke HD, Ramakers J, Schramel P, Schirmacher P, Sauerbruch T, Caselmann WH. Oxidative damage is increased in human liver tissue adjacent to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 39: 1663-1672 [PMID: 15185308]
- 24 Rua RM, Ojeda ML, Nogales F, Rubio JM, Romero-Gómez M, Funuyet J, Murillo ML, Carreras O. Serum selenium levels and oxidative balance as differential markers in hepatic damage caused by alcohol. *Life Sci* 2014; 94: 158-163 [PMID: 24157457 DOI: 10.1016/j.lfs.2013.10.008]
- 25 Sawada M, Carlson JC. Changes in superoxide radical and lipid peroxide formation in the brain, heart and liver during the lifetime of the rat. *Mech Ageing Dev* 1987; 41: 125-137 [PMID: 2828774]
- 26 Wu Y, Chen Y, Wang B, Bai L, Ge Y, Yuan F. Application of SYBR green PCR and 2DGE methods to authenticate Edible bird's nest food. *Food research international* 2010; 43: 2020-2026 [DOI: 10.1016/j.foodres.2010.05.020]
- 27 Yida Z, Imam MU, Ismail M. In vitro bioaccessibility and antioxidant properties of edible bird's nest following simulated human gastro-intestinal digestion. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 468 [PMID: 25475744 DOI: 10.1186/1472-6882-14-468]
- 28 Ma F, Liu D, Dai M. The effects of the Edible bird's nest on sexual function of male castrated rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2012; 6: 2875-2879 [DOI: 10.5897/AJPP12.307]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



## 胃蛋白酶原与胃癌单克隆抗体联合检测在胃癌前病变诊断中的应用

刘华一, 王秀娟, 张莎, 杨阔, 于磊

刘华一, 王秀娟, 杨阔, 天津市中医药研究院附属医院脾胃科 天津市 300120

张莎, 天津市和平区中医医院中医科 天津市 300050

于磊, 天津中医药大学金匱教研室 天津市 300193

刘华一, 教授, 主任医师, 研究员, 博士生导师, 主要从事脾胃病的科研与临床研究。

天津市卫生局科技基金重点资助项目, No. 13KG137

作者贡献分布: 此课题由刘华一与王秀娟设计; 病例搜集由杨阔与于磊完成; 血清学检测由张莎与杨阔操作完成; 论文写作由刘华一与张莎完成。

通讯作者: 刘华一, 教授, 主任医师, 300120, 天津市红桥区北马路354号, 天津市中医药研究院附属医院脾胃科。  
15900369830@163.com

收稿日期: 2015-09-07

修回日期: 2015-10-26

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Supported by: Science and Technology Fund of Tianjin Public Health Bureau, No. 13KG137

Correspondence to: Hua-Yi Liu, Professor, Chief Physician, Department of Spleen and Stomach, Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, 354 Beima Road, Hongqiao District, Tianjin 300120, China. 15900369830@163.com

Received: 2015-09-07

Revised: 2015-10-26

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

### Abstract

**AIM:** To assess the value of combined detection of serum pepsinogen (PG) and MG-Antigen7-Ag (MG7-Ag) in the diagnosis of precancerous lesions of gastric cancer (PLGC).

**METHODS:** The study included 102 patients with digestive tract symptoms who sought medical treatment at Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital. According to endoscopic and pathological results, the patients were divided into two groups, 65 patients with PLGC and 37 with benign lesions. Additionally, 30 healthy volunteers were included in a normal control group. These three groups were subjected to PG I, PG II, PGR and MG7-Ag detection tests. Using endoscopic and pathology results as a standard, the correlation of PG and MG7-Ag with gastric lesions was determined.

**RESULTS:** Compared with the normal control group and benign gastric lesion group, serum

### 背景资料

近年来研究发现, 早期胃癌术后存活率高, 且有诸多肿瘤标志物(tumor marker, TM)的改变可以提示胃癌的发生发展, 故找出针对胃癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)高敏感度与特异度的TM, 以便进行广泛筛查是研究关键。

### 同行评议者

朱永良, 副研究员, 浙江大学医学院附属第二医院门诊楼1104室消化实验室; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

### Combined detection of pepsinogen and gastric cancer monoclonal antibody for diagnosis of precancerous lesions of gastric cancer

Hua-Yi Liu, Xiu-Juan Wang, Sha Zhang, Kuo Yang, Lei Yu

Hua-Yi Liu, Xiu-Juan Wang, Kuo Yang, Department of Spleen and Stomach, Affiliated Hospital of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China

Sha Zhang, Department of Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital of Tianjin Heping District, Tianjin 300050, China

Lei Yu, Jingui Teaching and Research Office, Tianjin



## ■ 研发前沿

本文提示了PLGC患者血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)与胃癌单克隆抗体(MG-Antigen7-Ag, MG7-Ag)含量较正常对照组和胃良性病变组含量有所改变, 但是PG、MG7-Ag与PLGC相关症状是否存在一定关系, 且本研究范围仅在中国北方地区, 其他地区未包含在本研究内, 这些问题都值得进一步研究。

PG I and PGR levels were significantly reduced ( $P < 0.05$ ), and PG II and MG7-Ag levels were significantly increased ( $P < 0.05$ ) in the PLGC group. The sensitivity of combined detection of serum PG and MG7-Ag in the diagnosis of PLGC was 92.3%, which was significantly higher than those of single tumor marker (TM) detection; and the specificity was 90.0%, which was not significantly different from those of single TM detection.

**CONCLUSION:** The combined detection of PG and MG7-Ag in the diagnosis of PLGC has high sensitivity, good specificity, and can be used as a good index for screening of PLGC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PLGC; Pepsinogen; MG7-Ag

Liu HY, Wang XJ, Zhang S, Yang K, Yu L. Combined detection of pepsinogen and gastric cancer monoclonal antibody for diagnosis of precancerous lesions of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5521-5526 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5521.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5521>

## 摘要

**目的:** 探讨血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)与胃癌单克隆抗体(MG-Antigen7-Ag, MG7-Ag)联合检测在胃癌前病变诊断中的应用价值。

**方法:** 对因上消化道症状就诊于天津市中医药研究院附属医院, 并行胃镜和病理检查的102例患者, 依据结果分为胃癌前病变组65例和胃良性病变组37例, 另取体检中心健康体检者30例作为正常对照组。对3组人员进行胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II) 及PGR和胃癌单克隆抗体(MG7-Ag)检测。得出结果后结合胃镜及病理综合分析两项血清学指标与胃黏膜状态的相关性。

**结果:** 与正常对照组和胃良性病变组比较, 胃癌前病变组血清PG I、PGR水平均明显降低( $P < 0.05$ ), 而PG II和MG7-Ag水平明显增高( $P < 0.05$ )。PG、MG7-Ag联合检测胃癌前病变的灵敏度为92.3%, 高于单项肿瘤标志物检测的敏感度; 其特异性为90.0%, 较单项指标无明显差别。

**结论:** PG与MG7-Ag联合检测对胃癌前病变

的诊断敏感性高, 特异性佳, 可以作为胃癌前病变筛查的良好指标, 值得向临床进一步推广。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃癌前病变; 胃蛋白酶原; 胃癌单克隆抗体

**核心提示:** 本文采用酶联免疫吸附法检测血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)与胃癌单克隆抗体(MG-antigen7-Ag, MG7-Ag), 发现两者联合检测对胃癌前病变的诊断敏感性高, 特异性佳, 可以作为胃癌前病变筛查的良好指标, 值得向临床进一步推广。

刘华一, 王秀娟, 张莎, 杨阔, 于磊. 胃蛋白酶原与胃癌单克隆抗体联合检测在胃癌前病变诊断中的应用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5521-5526 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5521.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5521>

## 0 引言

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 据不完全统计, 中国胃癌死亡率25.2/10万(男性32.8/10万、女性17/10万), 约占全部肿瘤死亡的23.2%。目前, 国内外专家一致认为, 胃癌的发生模式为“正常胃黏膜-浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-不典型增生-胃癌”。慢性萎缩性胃炎伴异型增生、肠腺化生被世界卫生组织列为胃癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)<sup>[1]</sup>, 若能及早识别和控制则可能抑制其向胃癌发展, 则对胃癌二级预防的开展具有重要的意义。目前, 对PLGC的确诊一般采用纤维胃镜配合病理活检, 此方法被誉为“金标准”, 是最可靠的诊断方法。但由于此种方法需要具备先进仪器和专门的操作人员, 价格较贵, 而且检查时患者有一定的痛苦, 不适宜大规模普查时使用。由此可知, 人们更希望能找到一种简便、快捷、非侵入性, 且可反复监测的检查方法, 这一方法可配合胃镜对PLGC进行辅助诊断, 甚或取代胃镜对大面积人群进行筛查, 以达到早期诊断的目的。血清肿瘤标志物(tumor marker, TM)具有简便、快捷、非侵入性, 且可反复监测的特性, 可配合胃镜对PLGC进行辅助诊断, 甚或取代胃镜对大面积人群进行筛查, 以达到早期诊断的目的。近几年, 针对PLGC相关TM的研究大量涌现, 血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)含量在一定

## ■ 相关报道

吴瑾等通过研究发现, 从浅表性胃炎、胃黏膜糜烂溃疡、萎缩性胃炎/异型增生到胃癌, 血清MG7-Ag、PGA、PGC含量会呈现递增或递减的趋势, 提示检测结果与胃黏膜状态有关, 联合检测可以作为胃癌早期诊断的有效指标。

表 1 研究对象基本信息、各组血清PG I、PG II、PGR和MG7-Ag水平

项目	正常对照组	胃良性病变组	胃癌前病变组
<i>n</i>	30	37	65
性别			
男	17	23	35
女	13	14	30
平均年龄(岁)	51.60 ± 10.57	51.57 ± 10.94	55.77 ± 12.40 <sup>ac</sup>
PG I (ng/mL)	93.67 ± 12.10	95.59 ± 11.42	67.85 ± 21.23 <sup>ac</sup>
PG II (ng/mL)	10.67 ± 2.14	11.09 ± 2.43	12.78 ± 3.10 <sup>ac</sup>
PGR	9.05 ± 1.48	8.77 ± 1.91	5.53 ± 1.71 <sup>ac</sup>
MG7-Ag(U/mL)	1.48 ± 0.69	1.62 ± 0.66	2.83 ± 1.30 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 正常对照组, <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 胃良性病变组. PG: 胃蛋白酶原; MG7-Ag: 胃癌单克隆抗体.

程度上可以反映胃黏膜的形态和功能<sup>[2,3]</sup>, 胃癌单克隆抗体(MG-antigen7-Ag, MG7-Ag)也对胃癌诊断具有特异性<sup>[4]</sup>, 是胃癌诊断的良好指标. 本研究目的是探讨PG与MG7-Ag联合检测在胃癌前病变诊断中的应用价值.

## 1 材料和方法

1.1 材料 2013-09/2015-01因上消化道症状就诊于天津市中医药研究院附属医院脾胃科门诊和病房患者共102例, 以及同期体检中心健康体检者30例. PG试剂盒购自北京美康生物公司, MG7-Ag试剂盒购自武汉华美生物公司.

### 1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 参考1996年《胃炎新分类悉尼系统》慢性萎缩性胃炎诊断标准, 2004年中华医学会消化内镜分会《慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗试行意见》中内镜分级标准以及2013年中华医学会消化病学分会《中国慢性胃炎共识意见》中病理诊断标准制定PLGC的西医诊断标准. 参考2013年《中国慢性胃炎共识意见》中有关慢性非萎缩性胃炎(即慢性浅表性胃炎)的相关内容制定胃良性病变诊断标准.

1.2.2 分组: 102例患者行胃镜检查及病理活检, 并依据内镜和病理结果分为2组, 符合PLGC西医诊断标准的分为胃癌前病变组, 共65例; 符合胃良性病变诊断标准的分为胃良性病变组, 共37例. 另选天津市中医药研究院附属医院同期体检中心健康体检者30例作为正常对照组, 均证实无胃、肠、心、肝、肾等疾病. 表1为纳入本次研究的所有研究对象的性别构成与平

均年龄. 各组性别及年龄构成均无统计学差异(*P*>0.05).

1.2.3 血清胃蛋白酶原与胃癌单克隆抗体的检测: 取受检者空腹静脉血5 mL, 分离血清后迅速冷冻, 存于-80 °C冰箱中待测. 采用酶联免疫吸附法检测血清PG I、PG II和MG7-Ag, 计算PG I/PG II的比值PGR.

1.2.4 评价方法与标准: PG I <67 ng/mL且PGR<7.5为阳性, MG7-Ag>3 U/mL为阳性, 分别计算PG与MG7-Ag以及联合检测胃癌前病变的灵敏度、特异度, 比较其表达效果, 筛选出最佳表达的检测方式.

**统计学处理** 采用Epidata3.1软件双人双轨录入调查表资料, 核查无误后转入SPSS16.0统计学软件进行数据分析, 计量数据以mean ± SD表示, 2组间数据行独立样本*t*检验, 多组间数据采用方差分析, 率的比较采用 $\chi^2$ 检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 各组血清PG I、PG II水平和PGR变化 各组血清PG I、PG II水平和PGR(表1). 与正常对照组比较, 胃癌前病变组血清PG I、PGR均明显降低(*P*<0.05), 而PG II明显增高(*P*<0.05), 胃良性病变组血清PG I、PG II和PGR差异无统计学意义(*P*>0.05); 与胃良性病变组比较, 胃癌前病变组血清PG I、PGR均明显降低(*P*<0.05), 而PG II明显增高(*P*<0.05).

2.2 各组血清MG7-Ag水平变化 各组血清MG7-Ag水平如表1. 与正常对照组比较, 胃癌前病变组血清MG7-Ag明显升高(*P*<0.05), 胃

### ■ 创新点

胃镜配合病理活检被誉为胃癌前病变诊断的“金标准”, 血清PG与MG7-Ag检测与此方法相比具有简便、快捷、非侵入性, 且可反复监测的优点, 有望对大面积人群进行筛查, 以达到早期诊断的目的.

应用要点

本研究结果显示PLGC患者血清PG I、PGR水平降低, PG II、MG7-Ag水平增高, 联合检测具有高灵敏度和特异性, 对PLGC具有诊断价值。

表 2 不同胃黏膜病变患者血清PG、MG7-Ag单独检测的灵敏度 %*n*/*n*

分组	<i>n</i>	PG	MG7-Ag
正常对照组	30	10.00(3/30)	6.67(2/30)
胃良性病变组	37	8.11(3/37)	5.41(2/37)
胃癌前病变组	65	86.15(56/65)	43.08(28/65)

PG: 胃蛋白酶原; MG7-Ag: 胃癌单克隆抗体。

表 3 血清PG、MG7-Ag联合检测胃癌前病变的灵敏度与特异度 (%)

联合方式	检测指标	灵敏度	特异度
并联	PG I <67且PGR<7.5或MG7-Ag>3	92.3 <sup>ac</sup>	90.0
串联	PG I <67且PGR<7.5且MG7-Ag>3	40.0	93.3

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs PG单独检测组; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs MG7-Ag单独检测组。PG: 胃蛋白酶原; MG7-Ag: 胃癌单克隆抗体。

良性病变组血清MG7-Ag差异无统计学意义(*P*>0.05); 与胃良性病变组比较, 胃癌前病变组血清MG7-Ag明显升高(*P*<0.05)。

2.3 不同胃黏膜病变患者血清PG、MG7-Ag单独及联合检测的灵敏度和特异性 胃癌前病变组患者血清PG、MG7-Ag的阳性率明显高于正常对照组(*P*<0.01)。PG、MG7-Ag诊断胃癌前病变的灵敏度分别为86.15%、43.08%(表2), 特异性分别为90.00%、93.33%。两项肿瘤标志物联合检测(并联法)的灵敏度为92.3%, 高于单项肿瘤标志物检测的敏感度(*P*<0.05); 其特异性为90.0%, 较单项指标无明显差别。两项肿瘤标志物联合检测(串联法)的灵敏度为40.0%, 低于单项肿瘤标志物检测的敏感度(*P*<0.05); 其特异性为93.3%, 较单项指标无明显差别(表3)。

3 讨论

PG是一种具有消化功能的内切蛋白酶前体, 属于天冬氨酸蛋白水解酶, 根据生化特征和免疫活性可将胃蛋白酶原分为两种不同的亚群: PG I 和PG II<sup>[5]</sup>。PG I 主要由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌, PG II除由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌外, 贲门腺和胃窦的幽门腺的黏液颈细胞以及十二指肠Brunner腺分泌, 前列腺和胰腺也能产生少量PG II<sup>[6]</sup>。正常情况下, 胃黏膜合成的PG大部分进入胃腔, 经胃酸作用水解活化成为胃蛋白酶, 发挥消化蛋白质的作用, 仅约1%的PG透过胃黏膜毛细血管扩散进入血循环, 因此可以在血中检测, 故血清PG浓

度可反映胃黏膜PG分泌水平<sup>[7]</sup>。

本研究中胃癌前病变患者血清PG I 水平明显低于胃良性病变组和正常对照组(*P*<0.05), 说明胃黏膜在萎缩时, 主细胞和黏液颈细胞数量减少, 且发生假幽门腺化生和肠腺化生, 使PG I 分泌减少, 故血清PG I 水平也随之下降。胃良性病变患者血清PG I 水平稍高于正常对照组, 也许与浅表性胃炎或胃黏膜糜烂时胃泌酸腺细胞功能增强有关, 胃酸分泌增多则PG I 相应升高。胃癌前病变患者血清PG II 水平明显高于胃良性病变组和正常对照组(*P*<0.05), 可能与胃窦炎症刺激、假幽门腺化生有关。但当胃黏膜发生严重萎缩形成多灶性萎缩性胃炎或伴肠腺化生、不典型增生时, 胃所有腺体的分泌功能均受损, 血清PG I、PG II 及PG I/PG II (PGR)均下降。通过本研究结果可以发现, 检测血清PG可以间接反映不同部位胃黏膜的病理形态和功能特征, 具有胃底腺黏膜“血清学活检”的作用, 从而对胃黏膜状态进行动态监测与管理。这一结论与许多专家的看法一致, Sun等<sup>[8]</sup>在中国北部的流调显示, 萎缩性胃炎组(AG)和胃癌组(GC)的血清PG I 水平及PGR比值明显低于正常组, 但AG与GC组间差异不明显。张丽<sup>[9]</sup>研究发现慢性浅表性胃炎组、慢性萎缩性胃炎组及胃癌组中血清PG I 与PGR逐渐降低, 以胃癌组最明显, 而各组血清PG II 无明显变化。凌鑫等<sup>[10]</sup>通过胃镜病理分组研究表明不同胃黏膜病变PG组织学表达程度及血清PG I/PG II 值测定均可以作为胃良、恶性病变



筛查的可靠指标, 且对胃黏膜疾病的大规模筛查具有实用价值。

胃癌相关抗原(MG7-Ag)是于20世纪80年代由我国著名教授樊代明等<sup>[11]</sup>采用胃癌细胞株MKN24629作为免疫原来免疫小鼠而制备的胃癌单克隆抗体, 通过免疫组织化学证实MG7-Ag主要在胃癌组织中表达, 而正常的消化系统组织中表达不明显。MG7-Ag属于一种非特异性的膜表面抗原, 在正常人血液中含量极低, 人体内的相关抗体不会对其产生免疫应答反应或仅发生微量的免疫耐受, 这些轻微的反应对机体不会产生损伤。若肿瘤一旦发生, 在机体内外各种致癌因子的作用下, 正常组织细胞便会发生改变, 首先表现在膜表面糖蛋白结构上, 相应的抗原决定簇随即表达出量和质方面的变异, 变异之后的抗原分泌入血后微量的相应抗体便会与之发生作用, 即出现抗原-抗体特异性结合反应。若此时测定抗原-抗体结合率便可以反映出机体肿瘤相关抗原量的多少, 以便可以对肿瘤的发生和发展进行评估判断。李小平等<sup>[12]</sup>通过研究发现胃癌、胃癌前病变组血清MG7-Ag检测阳性率分别为88.33%和47.05%, 明显高于胃炎病变组和正常对照组( $P<0.05$ ), 血清MG7-Ag作为早期胃癌的预警标志物, 适宜向临床大规模推广。黄立群等<sup>[13]</sup>发现胃癌前期病变患者血清MG7-Ag阳性率明显高于慢性胃炎( $P<0.01$ ), 提示癌变过程异常增生的胃上皮具有的抗原性质发生了改变, 继之出现了MG7-Ag的表达。

本研究中胃癌前病变组血清MG7-Ag的表达水平显著高于胃良性疾病组和正常对照组( $P<0.05$ ), 而良性疾病组与正常对照组之间MG7-Ag的表达水平无显著差异( $P>0.05$ ); 结果显示患者胃黏膜在由良性疾病向癌前病变发展的过程中血清MG7-Ag的表达水平呈递增趋势, 提示在癌变过程中胃黏膜上皮的抗原性质发生变化, 随即出现MG7-Ag表达的改变。对这一阶段的患者进行定期随访, 持续观察其含量变化, 有望提高早期胃癌的检出率。

分子生物学认为, 肿瘤细胞在增殖的过程中遗传基因容易发生变异, 因此每个肿瘤实体中都可能存在着生物学特性有很大不同的细胞, 其表面的受体、抗原表位、表达的基因产物、生长速度等方面都可能相去甚远, 故单个肿瘤细胞产生的标志物也不尽相同。胃癌前

病变在向胃癌转化的过程中会逐步产生多种标志物, 这些标志物对胃癌诊断的敏感性和特异性也有所差别, 单独诊断具有一定的局限性, 而联合检测可以取长补短, 提高准确率, 以达到早期胃癌筛查和诊断的目的。吴瑾等<sup>[14]</sup>通过研究发现, 胃癌患者血清MG7-Ag、PGA、PGC三者联合检测阳性率为93.55%, 萎缩性胃炎患者阳性率为53.33%、异型增生患者阳性率为54.55%, 且均较单一指标检测阳性率高。王云峰等<sup>[15]</sup>通过分组检测血清PG I、PGR和MG7-Ag后得出结论: 三者联合检测对胃癌的检出率为90%, 对萎缩性胃炎的检出率为55%, 明显高于单独检测MG7-Ag或PG I +PGR的阳性率( $P<0.05$ ), 且三者在健康人和良性疾病患者血清中呈低表达, 具备区别肿瘤良恶性的能力, 具有诊断价值。

本研究根据试剂盒要求, 将PG I  $<67$  ng/mL且PGR $<7.5$ 定为血清PG阳性, 将MG7-Ag $>3$  U/mL定为血清MG7-Ag阳性。以此标准计算胃癌前病变患者两者联合检测阳性率为92.3%, 较单独一项检测阳性率高( $P<0.05$ ), 这可能与MG7-Ag和PG产生和分泌的机制不同有关。此种联检方式提高了诊断胃癌前病变的敏感度, 有望应用于临床, 提升早期胃癌的检出水平。

## 名词解释

胃癌前病变: 目前国内外公认的胃癌一般发生模式为“正常胃黏膜-浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-非典型增生-胃癌”, 其中慢性萎缩性胃炎伴不典型增生、肠上皮化生称为PLGC, 是病理概念。

## 参考文献

- 1 Venerito M, Nardone G, Selgrad M, Rokkas T, Malfertheiner P. Gastric cancer--epidemiologic and clinical aspects. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 32-37 [PMID: 25167943 DOI: 10.1111/hel.12164]
- 2 Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13842-13862 [PMID: 25320521 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13842]
- 3 李红涛, 吴开春, 李彩宁, 乔泰东, 郝志明, 王新, 苗继延, 丁杰, 樊代明. 血清胃蛋白酶原诊断胃体黏膜萎缩的研究. *中华内科杂志* 2004; 43: 141-142
- 4 郭冬丽, 宁佩芳, 王兰, 袁媛. 胃癌及癌前状态MG7表达的动态观察及分析. *中华流行病学杂志* 2003; 24: 494-497
- 5 Gritti I, Banfi G, Roi GS. Pepsinogens: physiology, pharmacology pathophysiology and exercise. *Pharmacol Res* 2000; 41: 265-281 [PMID: 10675278]
- 6 Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc* 2009; 21: 78-81 [PMID: 19691778 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00839.x]
- 7 Kageyama T. Pepsinogens, progastricsins, and prochymosins: structure, function, evolution, and development. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 288-306

■ 同行评价

慢性萎缩性胃炎伴异型增生、肠腺化生被世界卫生组织列为胃癌前病变,若能及早识别和控制则可能抑制其向胃癌发展。该临床实验研究探讨了血清胃蛋白酶原(PG)与胃癌单克隆抗体(MG7-Ag)联合检测在胃癌前病变诊断中的应用价值,有望应用于临床,提升早期胃癌的检出水平。

- [PMID: 11915945]
- 8 Sun LP, Gong YH, Wang L, Yuan Y. Serum pepsinogen levels and their influencing factors: a population-based study in 6990 Chinese from North China. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6562-6567 [PMID: 18161928]
- 9 张丽. 胃蛋白酶原 I、II 在早期胃癌普查中的价值. *中国实用医药* 2014; 9: 95
- 10 凌鑫, 汤金海, 沈国荣, 沈昊, 杨鸿林. 血清胃蛋白酶原 I、II 在萎缩性胃炎和早期胃癌诊断中的价值. *临床军医杂志* 2012; 40: 336-338
- 11 樊代明, 张学庸, 陈希陶, 牟震先, 胡家露, 乔太东, 陈宝军, 王俊义, 张贞乾, 高志清. 抗低分化胃癌细胞系 MKN24629 单克隆抗体的制备及免疫组化鉴定. *解放军医学杂志* 1988; 13: 12-15
- 12 李小平, 岑志恒. 血清 MG7-Ag 对胃癌诊断的应用价值. *现代检验医学杂志* 2007; 22: 37-38
- 13 黄立群, 郭光华, 黄杰雄, 彭秀芸, 任军. 血清肿瘤标志物 MG7-Ag 在胃癌诊断中的意义. *中国医师杂志* 2002; 4: 691-692
- 14 吴瑾, 刘丹, 吴华星, 赵宁. 血清 MG7-Ag 与 PG 联合检测对胃癌早期诊断的临床应用价值. *现代肿瘤医学* 2008; 16: 390-393
- 15 王云峰, 高美华. 血清 PG 和 MG7-Ag 联合检测在胃癌诊断中的应用研究. *免疫学杂志* 2011; 27: 1074-1077

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



## 十二指肠乳头异位的内镜诊断与应对措施

宋聪华, 周小江, 刘丕, 曾皓, 朱勇, 刘志坚, 郭贵海, 李国华, 陈幼祥, 吕农华

宋聪华, 周小江, 刘丕, 曾皓, 朱勇, 刘志坚, 郭贵海, 李国华, 陈幼祥, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

宋聪华, 硕士, 医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

**作者贡献分布:** 此课题由周小江设计; 临床内镜工作主要由周小江、刘丕、曾皓、朱勇、刘志坚、郭贵海、李国华、陈幼祥及吕农华主持完成; 数据整理、提取及分析由宋聪华与周小江共同完成; 本文由宋聪华起草; 周小江对全文的重要知识内容进行分析、解读及批评性修改。

**通讯作者:** 周小江, 副教授, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. [yfyzxj1970@163.com](mailto:yfyzxj1970@163.com)  
电话: 0791-88692505

收稿日期: 2015-09-26

修回日期: 2015-11-01

接受日期: 2015-11-09

在线出版日期: 2015-12-08

### Endoscopic diagnosis and management of ectopic duodenal papilla

Cong-Hua Song, Xiao-Jiang Zhou, Pi Liu, Hao Zeng, Yong Zhu, Zhi-Jian Liu, Gui-Hai Guo, Guo-Hua Li, You-Xiang Chen, Nong-Hua Lv

Cong-Hua Song, Xiao-Jiang Zhou, Pi Liu, Hao Zeng, Yong Zhu, Zhi-Jian Liu, Gui-Hai Guo, Guo-Hua Li, You-Xiang Chen, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

**Correspondence to:** Xiao-Jiang Zhou, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. [yfyzxj1970@163.com](mailto:yfyzxj1970@163.com)

Received: 2015-09-26

Revised: 2015-11-01

Accepted: 2015-11-09

Published online: 2015-12-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the endoscopic diagnosis and management of ectopic duodenal papilla.

**METHODS:** Clinical data for 8869 consecutive patients who underwent endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) from May 2007 to May 2015 at the First Affiliated Hospital of Nanchang University were reviewed. Of these patients, 43 cases of ectopic duodenal papilla were identified and analyzed retrospectively to summarize the location of ectopic papilla, related disease, and key points of ERCP diagnosis and management.

**RESULTS:** Among the 43 cases, 36 had obvious ectopic orifice and 7 did not. Ectopic papilla were located in the duodenal bulb in 7 cases, in the junction of the bulb and the descending portion of the duodenum in 34 cases, and in the horizontal portion of the duodenum in 2 cases. The related diseases were choledocholithiasis without complications in 27 cases, acute obstructive suppurative cholangitis in 5 cases, biliary pancreatitis in 7, simple bile duct cystic dilatation in 3, and choledochectasia with pancreatic divisum in 1. Ultimately, 36 patients underwent ERCP and 30 (83.33%) were succeeding in biliary cannulation. There was 1 case of cholangitis, 1 case of mild acute pancreatitis and 2 cases of hyperamylasemia. No hemorrhage or perforation occurred.

**CONCLUSION:** The location of ectopic duodenal papilla is diverse, with the junction of the bulb and the descending portion of the duodenum being the most common site. Skilled operations

### 背景资料

十二指肠乳头异位虽然少见, 但可引起一系列病理生理变化, 是胆管炎、胆总管结石、急性胰腺炎、难治性消化性溃疡以及不明原因的腹痛、黄疸或消化系出血的致病因素。

### 同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科; 丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科



## ■ 研发前沿

目前经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是诊治胆胰疾病的重要手段, 十二指肠乳头异位的存在将使选择性插管诊治胆胰疾病的难度和风险增加, 因此掌握此类疾病有助于提高内镜诊治水平, 然而关于这方面的研究报道仍较少。

may contribute to improving the success rate and decreasing complications of ERCP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ectopic duodenal papilla; ERCP; Pancreaticobiliary disease

Song CH, Zhou XJ, Liu P, Zeng H, Zhu Y, Liu ZJ, Guo GH, Li GH, Chen YX, Lv NH. Endoscopic diagnosis and management of ectopic duodenal papilla. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5527-5532 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5527.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5527>

## 摘要

**目的:** 探讨十二指肠乳头异位的内镜下特点与经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)应对措施。

**方法:** 回顾性分析2007-05/2015-05南昌大学第一附属医院消化内科8869例经ERCP诊治的患者临床资料, 其中确诊为十二指肠乳头异位43例, 总结十二指肠乳头异位部位、相关胆胰疾病及ERCP诊治要点。

**结果:** 十二指肠乳头异位开口显露36例, 未见明确开口7例; 异位于十二指肠球部7例, 球降交界处34例, 水平部2例; 诊断胆总管结石27例, 胆总管结石伴胆管炎5例, 急性胆源性胰腺炎7例, 单纯性胆总管扩张3例, 胆总管扩张合并胰腺分裂症1例; 行ERCP胆管插管36例, 成功30例, 插管成功率83.33%; 术后并发胆管炎、轻症急性胰腺炎各1例, 高淀粉酶血症2例, 无出血和穿孔等其他并发症。

**结论:** 十二指肠乳头异位部位呈多样性, 且以球部和球降交界处多见, 对此熟练采取相应措施有助于提高ERCP的成功率和减少并发症的发生。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 十二指肠乳头异位; 经内镜逆行胰胆管造影术; 胆胰疾病

**核心提示:** 本研究显示内镜下十二指肠乳头异位的部位呈多样性, 且乳头异位部位以球部和球降交界处多见, 对此熟练采取相应措施将有助于提高经内镜逆行性胰胆管造影术的成功率和减少并发症的发生。

宋聪华, 周小江, 刘丕, 曾皓, 朱勇, 刘志坚, 郭贵海, 李国华, 陈幼祥, 吕农华. 十二指肠乳头异位的内镜诊断与应对措施. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5527-5532 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5527.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5527>

## 0 引言

十二指肠乳头异位(duodenal papilla ectope, DPE)是指胆胰管共同开口位于十二指肠降部中段背内侧壁以外的其他部位, 亦称胆胰管开口异位<sup>[1]</sup>。十二指肠乳头异位可引起一系列病理生理变化, 是胆管炎、胆总管结石、急慢性胰腺炎、难治性消化性溃疡以及不明原因的腹痛、黄疸或消化系出血的致病因素<sup>[2]</sup>。此外, 还有十二指肠乳头异位合并胆管囊肿、胆胰管汇流异常或消化系肿瘤的报道<sup>[3,4]</sup>。可见, 十二指肠乳头异位在胆胰疾病中的作用和意义不可忽视。目前经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是诊治十二指肠乳头异位的重要手段, 实践表明后者的存在将使选择性插管诊治胆胰疾病的难度增加<sup>[5]</sup>, 然而关于这方面的研究报道仍较少。因此, 本文通过回顾性分析南昌大学第一附属医院消化内科43例十二指肠乳头异位的ERCP诊治资料, 旨在探讨内镜下十二指肠乳头异位的内镜下特点及应对措施。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2007-05/2015-05南昌大学第一附属医院消化内科8869例经ERCP诊治的患者临床资料, 确诊为十二指肠乳头异位有43例。其中, 男性37例, 女性6例, 年龄22-86岁, 男性平均年龄49.2岁±14.6岁, 女性平均年龄66.3岁±12.5岁。这些患者均无胆肠吻合术史, 主要存在腹痛、发热、黄疸或呕吐等症状, 多数伴有血象及肝功能异常, 术前经完善腹部超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)或磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)等检查拟诊为胆(胰)管疾病, 无ERCP禁忌证。所用主要器械为内窥镜(主要选择OLYMPUS TJF 240或TJF 260 V型十二指肠镜), ERCP插管造影套件(包括切开刀、高频电发生器、造影导管、Boston公司黄斑马导丝、三通连接管、带压力表的注射器及造影剂等), ERCP治

## ■ 相关报道

Lindner等研究发现十二指肠乳头异位于十二指肠降部远端与水平部之间最常见, 少部分异位于十二指肠降部上段、球部, 而胃、空肠等其他部位则极为罕见。

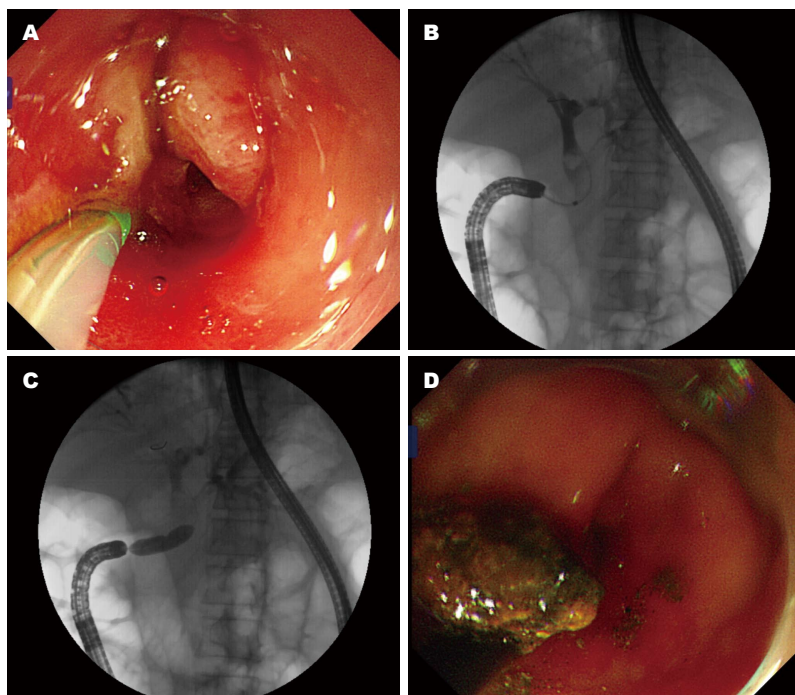


图1 诊疗操作。A: 所见十二指肠乳头异位于球降交界处; B: 选择性胆管插管造影见一大约1.0 cm×1.0 cm的结石影; C: 内镜下行十二指肠乳头球囊扩张术; D: 内镜下使用网篮和取石球囊取出结石。

#### ■ 创新盘点

虽然十二指肠乳头异位较罕见, 但其与胆胰疾病密切相关, 因此掌握此类疾病和熟练运用相应措施对提高ERCP诊治水平具有重要意义。目前对十二指肠乳头异位的研究多散见于病例报道类文献, 由于样本量少和临床资料有限, 因此未能把十二指肠乳头异位内镜下特点和应对措施进行完善的归纳。本研究基于长期的病例收集和临床的经验积累对此类情况进行了探讨。

疗设备(Wilson Cook公司QBD 1.0 cm×3.0 cm、1.4 cm×5.0 cm扩张球囊、Olympus取石篮或球囊、碎石器、鼻胆引流管和双猪尾塑料支架等)。

#### 1.2 方法

1.2.1 诊疗过程: 术前常规禁食12 h, 禁饮6 h。取左侧俯卧体位, 建立静脉通道, 丙泊酚静脉麻醉下进行ERCP。插入十二指肠镜, 首先寻找十二指肠乳头。如在十二指肠降部中段背内侧壁反复寻找而未见十二指肠乳头时, 则提示胆胰管开口异位。根据视频资料和操作记录, 对操作过程中遇到十二指肠乳头异位时所采取的应对措施进行分析和归纳。

1.2.2 术后处理: 术后平卧休息, 暂禁食1-2 d, 观察鼻胆管引流是否通畅, 注意腹痛、发热、黄疸、呕吐及大小便等变化情况, 监测生命体征、3、24 h血淀粉酶和24 h血常规等。

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计学软件, 对计数资料行 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, 当 $P < 0.05$ 时表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 镜下特点 所见异位胆胰管开口显露36例, 未见明确开口7例; 开口异位于十二指肠球部7

例, 球降交界处(降部入口、降部高位)34例, 水平部2例(图1A); 诊断考虑胆总管结石27例, 胆总管结石伴胆管炎5例, 急性胆源性胰腺炎7例, 单纯性胆总管扩张3例, 胆管扩张合并胰腺分裂症1例(图1B)。在34例乳头开口异位于球降交界处的患者中, 共有31例出现肠腔狭窄, 而异位于其他部位的9例患者中仅见1例肠腔狭窄发生, 分析显示球降交界处的乳头异位与其他部位相比, 肠腔狭窄的发生率具有显著统计学差异( $P < 0.01$ )。

2.2 应对措施 仔细观察十二指肠降部皱襞黏膜并缓慢退镜, 甚至到胃腔内寻找异位开口, 必要时还可进镜至十二指肠水平部。对无明显开口的乳头状结构可尝试用切开刀或造影导管联合导丝轻轻拨弄顶端黏膜或能暴露开口, 对高度可疑的开口行轻插管和低剂量造影观察, 若球降部狭窄或胃肠道术后解剖改变则可改用胃镜观察。找到乳头开口后用造影导管或切开刀沿乳头11-12点方向行选择性胆管插管后造影以确定进入胆总管, 并能排除十二指肠重复畸形、双胆管、胆瘘、胆囊管开口等非观察对象。乳头开口异位行内镜下取石时, 主要采用球囊扩张, 其中结石直径 $\leq 1$  cm者选用直径1.0 cm的气囊,  $> 1.0$  cm用直径1.4 cm气囊, 其余诊疗同操作常规(图1C)。结果43例乳头异位

**应用要点**

掌握内镜下十二指肠乳头异位的表现特点将有助于提高内镜诊断水平, 对此若能准确判断并熟练运用有效的应对措施对ERCP选择性插管治疗胆胰疾病具有重要指导意义。

患者经行选择性胆管插管36例, 成功30例, 插管成功率83.33%(图1D)。术后并发胆管炎、轻症急性胰腺炎各1例, 高淀粉酶血症2例, 无出血和穿孔等其他并发症。

**3 讨论**

十二指肠乳头异位是一种先天性的解剖异常, 总体发病率为5.6%-23.0%<sup>[6]</sup>。相较于消化道X线造影、MRCP、PTC、超声内镜、术中胆道造影以及腹部超声、CT或MRI等检查方法而言, ERCP是目前诊断十二指肠乳头异位最为可靠的手段<sup>[3,7-9]</sup>。需要注意的是, 诊断十二指肠乳头异位时应当与胆肠瘘、医源性胆肠重建以及其他类型的胆肠先天性异常连接相鉴别<sup>[10]</sup>。随着诊疗水平的提高, 越来越多的十二指肠乳头异位病例被发现和报道。但由于各地区医疗条件不同, 内镜下十二指肠乳头异位的诊断率尚无法完全统计。研究期间在南昌大学第一附属医院行ERCP诊治的8869例患者中, 共发现十二指肠乳头异位43例, 所占比例(0.48%)与同类研究报道基本一致<sup>[5]</sup>。Disibeyaz等<sup>[5]</sup>还注意到十二指肠乳头异位患者中以男性为主, 本组男性37例, 女性6例, 非乳头异位患者中男性4693例, 女性4133例, 统计显示十二指肠乳头异位存在显著性别差异( $P<0.01$ ), 其原因尚不清楚, 可能与胆石症的性别差异有关。Lindner等<sup>[11]</sup>研究表明十二指肠乳头异位位于十二指肠降部远端与水平部之间最常见, 少部分异位位于十二指肠降部上段、球部, 而胃、空肠等其他部位则极为罕见。本组开口异位位于球部7例, 球降交界处(降部入口、降部高位)34例, 水平部2例, 也显示出十二指肠乳头异位部位的多样性, 但不同的是本组结果以球部和球降交界处多见, 究其原因可能是开口异位位于这些部位容易形成溃疡和梗阻, 终因所致的疾病症状明显而就诊率高。

十二指肠乳头作为胰胆管的共同出口, 寻找他进入胰胆管是ERCP诊治的前提。因此行ERCP操作时, 若在正常位置未发现十二指肠乳头, 则要高度怀疑乳头异位可能。此时, 更应耐心、细致地观察管壁皱襞黏膜颜色、走行变化情况以及有无胆汁流出, 对高度可疑的开口可试行插管造影加以确诊。若因十二指肠变形狭窄、胃大部切除术后改变等可改用胃镜直视下观察可能视野更佳。如常规胃镜手法仍无

法通过狭窄处, 可尝试对狭窄处行球囊扩张后再插入内镜继续寻找胆管开口。由于乳头可异位位于十二指肠降部远端或水平部, 甚至亦有异位位于胃、空肠近段的报道<sup>[3,12,13]</sup>, 故结合术前检查结果必要时可继续进镜至十二指肠水平部远端, 然后再缓慢退镜观察。可见, 在术前完善相关影像学检查尤其是MRCP结果对内镜下诊断十二指肠乳头异位具有重要参考意义。本组资料中确诊乳头异位位于球降交界处共34例, 其中有31例出现球降交界处狭窄, 与其他部位狭窄的发生率相比具有显著统计学差异( $P<0.01$ )。其原因分析可能是异位位于十二指肠降部上段或球部的开口由于距球部和幽门较近, 在胆汁、胃酸或胰液(酶)等混合因素作用下更容易发生炎症、溃疡及变形狭窄, 因此行内镜检查发现溃疡时更需要仔细观察其内是否有异常开口。

十二指肠乳头异位与多种胆胰疾病相关, 本组43例患者中胆总管结石27例, 胆总管结石伴胆管炎5例, 急性胆源性胰腺炎7例, 单纯性胆总管扩张3例, 胆管扩张合并胰腺分裂症1例。研究认为这可能是异位开口的胆总管与十二指肠之间成锐角畸形连接导致胆汁引流不畅继而出现胆汁淤积、结石形成有关<sup>[2]</sup>。十二指肠乳头异位的治疗目前仍存在争议, 主要包括ERCP和手术2种方法。胆道改建手术是根治乳头异位开口的唯一方法, 但在长期的随访观察中, 10%-30%经胆道改建手术治疗的患者常伴随术后吻合口狭窄而产生不良后果<sup>[14]</sup>。随着内镜技术的发展, ERCP在诊治乳头异位相关性胆胰疾病中发挥的作用日益突出。由于十二指肠乳头异位开口的位置及形态等情况因人而异, 故ERCP的操作难易程度不尽相同。本组行ERCP胆管插管36例, 失败6例, 成功率仅为83.33%。有时由于乳头开口异位位于十二指肠球部或球降交界处狭窄段背侧或病变严重, 这种情况下观察难度和插管风险更大, 故本组另外7例虽经MRCP和内镜检查考虑为乳头异位, 但在行ERCP时却因胆管插管困难最终导致无法操作。可见, 十二指肠乳头异位也是导致选择性胆管插管困难不可忽视的原因之一<sup>[15]</sup>。本组取石时主要采用球囊扩张术22例, 取出结石22例, 效果满意。36例ERCP术后发生胆管炎、轻症急性胰腺炎各1例, 高淀粉酶血症2例, 无出血及穿孔等其他并发症情况, 且分别与南昌大



学第一附属医院同期ERCP术后总体并发症的发生率(6.7%)相比要低, 故临床效果可以接受。本组采用球囊扩张术的原则是对于结石直径 $\leq 1$  cm者选用直径1.0 cm的气囊, 开口 $>1.0$  cm用直径1.4 cm气囊, 总之所选用的气囊直径应当小于胆总管直径, 以免损伤胆管括约肌和胰腺从而导致并发症的发生。十二指肠乳头异位的内镜诊断与应对措施体会概要如下。

诊断: (1)行ERCP时, 如出现球降部溃疡狭窄, 内镜无法通过, 在拟诊胆胰疾病的基础上应高度考虑存在胆管异位开口的可能, 而不能简单地判定为十二指肠溃疡; (2)此时可改用胃镜操作, 并仔细甄别皱襞黏膜走形及色泽变化, 甚至可通过流出的胆汁逆向寻找胆管开口; (3)若肠腔狭窄内镜通过困难, 在充分评估狭窄周围条件尚可后尝试气囊扩张后可使得内窥镜顺利通过, 但需注意有出血、穿孔等风险; (4)因胆管与肠道夹角较大或十二指肠球部变形、狭窄, 内镜位置不易固定且容易脱出, 故亦可改用普通胃镜或可获取较好的视野和操作空间。

治疗: (1)由于没有正常的乳头壶腹部, 若行乳头切开则风险极大, 故可试用柱状球囊扩张, 另外在操作过程中应尽量保留导丝以便于网篮和取石球囊进入胆管, 本组所有经球囊扩张器扩张后结石 $<1.4$  cm均能取出, 且术后均无出血、穿孔及胰腺炎等严重并发症发生; (2)但内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)并非绝对禁忌, 若异位胆总管开口处有乳头结构、括约肌或较长的壁内段, 此时行EST应当亦是安全的; (3)取石常用动作和进镜较平时更易损伤胆管和肠壁, 因此动作要格外轻柔、熟练; (4)乳头异位易引起球部炎症、溃疡及变形狭窄, 合并胆管狭窄、胆管结石、胆道感染等可危及生命健康, 部分患者无法行ERCP最终仍需外科手术治疗。

不足之处在于本研究为临床资料的回顾性分析, 且十二指肠乳头异位较为少见, 故还需要更多的临床积累和对比研究以评价十二指肠乳头异位胆胰疾病中的作用、意义及针对此类情况采取ERCP联合球囊扩张取石的有效性和安全性。

总之, 十二指肠乳头异位的存在不可忽视, 其部位呈多样性, 内镜诊断对胆胰疾病的病因分析和治疗具有重要意义, 此时ERCP操作存在一定的难度, 内镜医师应准确判别异位开口

部位、形态、周围黏膜特征, 充分地掌握此类情况和熟练地采取应对措施有助于提高插管成功率及减少并发症的发生。

志谢: 衷心感谢南昌大学第一附属医院消化内镜中心医护人员的大力支持, 使得课题的开展和数据的采集顺利进行。

#### 4 参考文献

- Rosario MT, Neves CP, Ferreira AF, Luis AS. Ectopic papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 606-607 [PMID: 2279654 DOI: 10.1016/S0016-5107]
- Lee SS, Kim MH, Lee SK, Kim KP, Kim HJ, Bae JS, Kim HJ, Seo DW, Ha HK, Kim JS, Kim CD, Chung JP, Min YI. Ectopic opening of the common bile duct in the duodenal bulb: clinical implications. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 679-682 [PMID: 12709696]
- Guerra I, Rábago LR, Bermejo F, Quintanilla E, García-Garzón S. Ectopic papilla of Vater in the pylorus. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5221-5223 [PMID: 19891024 DOI: 10.3748/wjg.15.5221]
- Kim SK, Jeong YJ, Kim JC. Choledochal cyst with ectopic distal location of the papilla of Vater. *J Korean Surg Soc* 2011; 81 Suppl 1: S85-S88 [PMID: 22319748 DOI: 10.4174/jkss.2011.81]
- Disibeyaz S, Parlak E, Cicek B, Cengiz C, Kuran SO, Oguz D, Güzel H, Sahin B. Anomalous opening of the common bile duct into the duodenal bulb: endoscopic treatment. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 26 [PMID: 17610747 DOI: 10.1186/1471-230]
- Keddie NC, Taylor AW, Sykes PA. The termination of the common bile duct. *Br J Surg* 1974; 61: 623-625 [PMID: 4855115 DOI: 10.1002/bjs.1800610808]
- Lee HJ, Ha HK, Kim MH, Jeong YK, Kim PN, Lee MG, Kim JS, Suh DJ, Lee SG, Min YI, Auh YH. ERCP and CT findings of ectopic drainage of the common bile duct into the duodenal bulb. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 517-520 [PMID: 9242767 DOI: 10.2214/ajr.169.2.924276]
- Krstic M, Stimec B, Krstic R, Ugljesic M, Knezevic S, Jovanovic I. EUS diagnosis of ectopic opening of the common bile duct in the duodenal bulb: a case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5068-5071 [PMID: 16124069]
- Sezgin O, Altıntaş E, Uçbilek E. Ectopic opening of the common bile duct into various sites of the upper digestive tract: a case series. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 198-203 [PMID: 20493479 DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.012]
- Pereira-Lima J, Pereira-Lima LM, Nestrowski M, Cuervo C. Anomalous location of the papilla of Vater. *Am J Surg* 1974; 128: 71-74 [PMID: 4834898 DOI: 10.1016/0002-9610(74)90237-2]
- Lindner HH, Peña VA, Ruggeri RA. A clinical and anatomical study of anomalous terminations of the common bile duct into the duodenum. *Ann Surg* 1976; 184: 626-632 [PMID: 984933 DOI: 10.1097/0000658-197611000-00017]
- Fukatsu H, Kawamoto H, Harada R, Fujii M, Tsutsumi K, Ogawa T, Ishida E, Okada H,

#### ■名词解释

十二指肠乳头异位: 指胆胰管共同开口位于十二指肠降部中段背内侧壁以外的其他部位, 亦称胆胰管开口异位。

# ■ 同行评价

本文回顾性研究了十二指肠乳头异位的内镜诊断与应对措施(单中心、大样本), 不仅分析了内镜下十二指肠乳头异位的表现特点, 而且在应对十二指肠乳头异位时所采取的措施也有较多可供参考的经验, 因此该研究具有很好的临床价值和较好的创新性。

- Sakaguchi K, Yagi T, Matsukawa H, Sadamori H, Ohmori M. Cholesterosis of the common bile duct with anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ductal system. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1172-1173; discussion 1173 [PMID: 18329025 DOI: 10.1016/j.gie.2007.12.031]
- 13 Dacha S, Wang XJ, Qayed E. A Case of an Ectopic Ampulla of Vater in the Pyloric Channel. *ACG Case Rep J* 2014; 1: 161-163 [PMID: 26157861 DOI: 10.14309/crj.2014.37]
- 14 Tocchi A, Mazzone G, Liotta G, Costa G, Lepre L, Miccini M, De Masi E, Lamazza MA, Fiori E. Management of benign biliary strictures: biliary enteric anastomosis vs endoscopic stenting. *Arch Surg* 2000; 135: 153-157 [PMID: 10668872 DOI: 10.1001/archsurg.135.2.153]
- 15 Farrell RJ, Khan MI, Noonan N, O'Byrne K, Keeling PW. Endoscopic papillectomy: a novel approach to difficult cannulation. *Gut* 1996; 39: 36-38 [PMID: 8881805 DOI: 10.1136/gut.39.1.36]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 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tl/2或T<sub>1/2</sub>, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-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>, Vd, 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。

## 急诊十二指肠镜诊治老年急性胆管炎并胆总管结石的临床疗效评价

张超, 蔡旺, 董晓萌, 秦鸣放

张超, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

蔡旺, 秦鸣放, 天津市中西医结合医院(南开医院)微创外科  
天津市 300100

董晓萌, 天津中医药大学研究生院 天津市 300073

天津市卫生局科技基金资助项目, No. 2013KZ054

作者贡献分布: 此课题由蔡旺设计; 研究过程及数据分析由张超、蔡旺及董晓萌完成; 本论文写作由张超、蔡旺及秦鸣放共同完成。

通讯作者: 蔡旺, 副主任医师, 硕士生导师, 300100, 天津市南开区长江道6号, 天津市中西医结合医院(南开医院)微创外科。  
[caiwangmd@163.com](mailto:caiwangmd@163.com)  
电话: 022-27435268

收稿日期: 2015-10-11  
修回日期: 2015-10-29  
接受日期: 2015-11-03  
在线出版日期: 2015-12-08

### Emergency duodenoscopy for diagnosis and treatment of acute cholangitis with choledocholithiasis in elderly patients

Chao Zhang, Wang Cai, Xiao-Meng Dong, Ming-Fang Qin

Chao Zhang, Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Wang Cai, Ming-Fang Qin, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of ITCWM (Nankai Hospital), Tianjin 300100, China

Xiao-Meng Dong, Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China

Supported by: Science and Technology Fund of Tianjin Municipal Health Bureau, No. 2013KZ054

Correspondence to: Wang Cai, Associate Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Hospital of ITCWM (Nankai Hospital), 6 Changjiang Street, Nankai District, Tianjin 300100, China. [caiwangmd@163.com](mailto:caiwangmd@163.com)

Received: 2015-10-11  
Revised: 2015-10-29  
Accepted: 2015-11-03  
Published online: 2015-12-08

### Abstract

**AIM:** To assess the efficacy of emergency duodenoscopy in the diagnosis and treatment of acute cholangitis with common bile duct stones in elderly patients.

**METHODS:** A retrospective analysis was performed of 291 patients aged over 80 years with acute cholangitis and common bile duct stones from May 2013 to August 2014, including 210 cases who underwent early conservative treatment (conservative group) and 81 cases who underwent emergency duodenoscopic treatment within 12 h of hospitalization (endoscopic group). White blood cell (WBC), serum total bilirubin (STB), conjugated bilirubin (CB), alkaline phosphatase (ALP),  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT), and C-reactive protein (CRP) before treatment and 1, 4 d after treatment, the time required for body temperature to return to normal, the time to disappearance of abdominal tenderness and the total number of days of hospitalization were compared between the two groups.

**RESULTS:** Compared with the conservative group, STB, CB, ALP and GGT levels on 1 d

### 背景资料

近些年老年重症急性胆管炎已超过了急性阑尾炎位列老年急腹症首位, 具有起病急、病情重、进展迅猛、并发症多、死亡率高等特点, 因此高龄也成为急性胆管炎患者死亡的危险因素之一, 故而探究治疗老年急性胆管炎的安全有效的方法尤为重要。

### 同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办



## ■ 研究前沿

随着社会老龄化日益加重, 针对高龄患者的临床特点, 越来越多的学者正在探究治疗急性胆管炎安全有效的方法, 内镜治疗作为能显著提高不耐受手术的高龄患者的治愈率, 降低因病死亡率的重要措施, 越来越受到广泛关注, 并逐渐成为临床诊疗的首选方法。

after treatment decreased more significantly in the endoscopic group ( $66.81 \mu\text{mol/L} \pm 36.96 \mu\text{mol/L}$  vs  $18.36 \mu\text{mol/L} \pm 31.39 \mu\text{mol/L}$ ,  $49.06 \mu\text{mol/L} \pm 23.24 \mu\text{mol/L}$  vs  $14.41 \mu\text{mol/L} \pm 19.69 \mu\text{mol/L}$ ,  $40.57 \text{ U/L} \pm 29.43 \text{ U/L}$  vs  $16.21 \text{ U/L} \pm 34.47 \text{ U/L}$ ,  $36.44 \text{ U/L} \pm 27.01 \text{ U/L}$  vs  $14.97 \text{ U/L} \pm 29.70 \text{ U/L}$ ;  $P < 0.05$  for all). On 4 d, WBC, STB, CB, ALP, GGT and CRP levels decreased more significantly in the endoscopic group than in the conservative group ( $5.77 \times 10^9/\text{L} \pm 1.74 \times 10^9/\text{L}$  vs  $3.58 \times 10^9/\text{L} \pm 1.33 \times 10^9/\text{L}$ ,  $90.78 \mu\text{mol/L} \pm 55.93 \mu\text{mol/L}$  vs  $55.75 \mu\text{mol/L} \pm 86.94 \mu\text{mol/L}$ ,  $60.61 \mu\text{mol/L} \pm 31.27 \mu\text{mol/L}$  vs  $53.07 \mu\text{mol/L} \pm 63.55 \mu\text{mol/L}$ ,  $88.91 \text{ U/L} \pm 40.26 \text{ U/L}$  vs  $21.59 \text{ U/L} \pm 39.76 \text{ U/L}$ ,  $96.53 \text{ U/L} \pm 76.62 \text{ U/L}$  vs  $33.34 \text{ U/L} \pm 59.47 \text{ U/L}$ ,  $10.67 \text{ mg/L} \pm 17.19 \text{ mg/L}$  vs  $5.43 \text{ mg/L} \pm 10.21 \text{ mg/L}$ ;  $P < 0.05$  for all). The time required for body temperature to return to normal, time to disappearance of abdominal tenderness and the total number of days of hospitalization in the endoscopic group were significantly shorter than those in the conservative group ( $3.65 \text{ d} \pm 1.21 \text{ d}$  vs  $4.14 \text{ d} \pm 1.58 \text{ d}$ ,  $1.67 \text{ d} \pm 0.86 \text{ d}$  vs  $2.40 \text{ d} \pm 1.17 \text{ d}$ ,  $11.41 \text{ d} \pm 4.90 \text{ d}$  vs  $14.65 \text{ d} \pm 6.68 \text{ d}$ ;  $P < 0.05$  for all).

**CONCLUSION:** Emergency duodenoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic nasobiliary drainage (ENBD) within 12 h of admission, compared with drug therapy alone, relieve symptoms more significantly and shorten treatment cycles.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Emergency; Duodenoscopy; Elderly patients; Acute cholangitis; Choledocholithiasis

Zhang C, Cai W, Dong XM, Qin MF. Emergency duodenoscopy for diagnosis and treatment of acute cholangitis with choledocholithiasis in elderly patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5533-5538  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5533.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v23.i34.5533>

## 摘要

**目的:** 探讨入院12 h内急诊十二指肠镜诊治老年急性胆管炎并胆总管结石的疗效及临床意义。

**方法:** 回顾性分析2013-05/2014-08天津市中西医结合医院(南开医院)内镜中心80岁以上老年急性胆管炎并胆总管结石患者291例, 其中入院早期药物保守治疗组(保守

组)210例, 入院12 h内急诊十二指肠镜治疗组(内镜组)81例。比较治疗前与治疗1、4 d白细胞(white blood cell, WBC)、血清总胆红素(serum total bilirubin, STB)、结合胆红素(conjugated bilirubin, CB)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、γ-谷氨酰转移酶(γ-glutamyl transferase, GGT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平变化程度, 体温恢复正常、腹部压痛明显消失所需时间及住院总天数等指标。

**结果:** 两组相比较, 在入院早期治疗后1 d内镜组STB、CB、ALP、GGT水平比保守组下降程度更明显( $66.81 \mu\text{mol/L} \pm 36.96 \mu\text{mol/L}$  vs  $18.36 \mu\text{mol/L} \pm 31.39 \mu\text{mol/L}$ ,  $49.06 \mu\text{mol/L} \pm 23.24 \mu\text{mol/L}$  vs  $14.41 \mu\text{mol/L} \pm 19.69 \mu\text{mol/L}$ ,  $40.57 \text{ U/L} \pm 29.43 \text{ U/L}$  vs  $16.21 \text{ U/L} \pm 34.47 \text{ U/L}$ ,  $36.44 \text{ U/L} \pm 27.01 \text{ U/L}$  vs  $14.97 \text{ U/L} \pm 29.70 \text{ U/L}$ ; 均 $P < 0.05$ ), 在入院早期治疗后4 d内镜组WBC、STB、CB、ALP、GGT、CRP水平比保守组均显著降低( $5.77 \times 10^9/\text{L} \pm 1.74 \times 10^9/\text{L}$  vs  $3.58 \times 10^9/\text{L} \pm 1.33 \times 10^9/\text{L}$ ,  $90.78 \mu\text{mol/L} \pm 55.93 \mu\text{mol/L}$  vs  $55.75 \mu\text{mol/L} \pm 86.94 \mu\text{mol/L}$ ,  $60.61 \mu\text{mol/L} \pm 31.27 \mu\text{mol/L}$  vs  $53.07 \mu\text{mol/L} \pm 63.55 \mu\text{mol/L}$ ,  $88.91 \text{ U/L} \pm 40.26 \text{ U/L}$  vs  $21.59 \text{ U/L} \pm 39.76 \text{ U/L}$ ,  $96.53 \text{ U/L} \pm 76.62 \text{ U/L}$  vs  $33.34 \text{ U/L} \pm 59.47 \text{ U/L}$ ,  $10.67 \text{ mg/L} \pm 17.19 \text{ mg/L}$  vs  $5.43 \text{ mg/L} \pm 10.21 \text{ mg/L}$ ; 均 $P < 0.05$ )。内镜组的体温恢复正常、腹部压痛明显消失所需时间及住院总天数比保守组更短( $3.65 \text{ d} \pm 1.21 \text{ d}$  vs  $4.14 \text{ d} \pm 1.58 \text{ d}$ ,  $1.67 \text{ d} \pm 0.86 \text{ d}$  vs  $2.40 \text{ d} \pm 1.17 \text{ d}$ ,  $11.41 \text{ d} \pm 4.90 \text{ d}$  vs  $14.65 \text{ d} \pm 6.68 \text{ d}$ ; 均 $P < 0.05$ )。

**结论:** 入院12 h内急诊十二指肠镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)并放置鼻胆管(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)进行早期治疗, 与入院早期单纯药物治疗后再一次性内镜取石相比较, 前者症状缓解更显著, 疗效更可靠, 治疗周期更短, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 急诊; 十二指肠镜; 老年患者; 急性胆管炎; 胆总管结石

**核心提示:** 本文回顾性分析80岁以上老年急性胆管炎并胆总管结石病历资料291例, 通过比较入院12 h内急诊十二指肠镜治疗与保守治疗后

## ■ 相关报道

据报道, 高龄患者急诊传统手术治疗并发症发生率与死亡率更高, 分别达到39.3%与5.6%, 而Katsinelos等调查显示即使90岁高龄患者行经十二指肠镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗, 术后并发症发生率仅为6.3%, 死亡率仅为1.6%。

相关指标水平变化值的差异, 说明针对高龄患者特点进行入院12 h内急诊十二指肠镜治疗具有明确诊断, 快速缓解症状, 减少并发症, 降低死亡率, 缩短治疗周期等特殊临床意义。

张超, 蔡旺, 董晓萌, 秦鸣放. 急诊十二指肠镜诊治老年急性胆管炎并胆总管结石的临床疗效评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5533-5538 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5533.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5533>

## 0 引言

老年急性胆管炎是临床常见疾病, 大部分由胆道系统结石梗阻引起, 具有起病急、病情较重、进展迅速、并发症多、死亡率高等特点<sup>[1]</sup>. 针对老年患病特点, 采取安全有效的胆道减压引流措施是治疗急性胆管炎的基本原则<sup>[2]</sup>. 经临床实践证明, 经十二指肠镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为当前诊治胰胆管疾病最常用的有效方法之一<sup>[3,4]</sup>. 自1974年Classen等<sup>[5]</sup>和Kawai等<sup>[6]</sup>首次采用十二指肠镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)治疗胆总管结石以来, 十二指肠镜逐渐成为国际外科界公认的治疗胆总管原发、继发、复发结石的首选方法. 本文选择2013-05/2014-08天津市中西医结合医院(南开医院)内镜中心80岁以上老年急性胆管炎并胆总管结石病历资料进行回顾性分析, 旨在探讨针对老年急性胆管炎并胆总管结石患者, 入院12 h内急诊十二指肠镜诊治的疗效及临床意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择2013-05/2014-08天津市中西医结合医院(南开医院)内镜中心80岁以上老年急性胆管炎并胆总管结石患者, 其中男137例, 女154例, 年龄80-98岁(平均84.12岁±3.46岁). 入选标准: (1)均符合急性胆管炎的诊断标准; (2)均能耐受内镜治疗, 无内镜绝对禁忌证; (3)影像学检查明确诊断为胆总管结石或内镜前高度怀疑胆总管结石; (4)影像学检查所有患者均不合并肝内胆管结石、胆管狭窄; (5)急诊十二指肠镜不进行碎石、取石治疗. 排除标准: (1)入院时即出现休克等危重症不能耐受内镜治疗; (2)经十二指肠镜治疗未成功或最终未完全取石或中转手术治疗; (3)早期药物保守治疗症

状无明显缓解而进一步行胆道穿刺治疗; (4)既往有十二指肠镜检查及治疗病史; 出院前死亡病例. 分组: 将患者按标准分为入院早期药物保守治疗组(保守组)、入院12 h内急诊十二指肠镜治疗组(内镜组); 其中保守组210例, 内镜组81例; 两组患者一般资料(包括年龄、性别及入选标准)比较无统计学差异( $P>0.05$ ).

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** (1)内镜组于入院时即予抗休克、抗感染、维持水电解质及酸碱平衡等支持治疗, 并于入院12 h内急诊行ERCP检查, 治疗过程中持续吸氧, 行氧饱和度及心电监测, 同时备有抢救设备, 因十二指肠乳头狭窄、憩室、结石嵌顿等原因插管困难时行EST, 内镜组全部患者均成功放置鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD), 其中55例行EST(67.90%). 内镜成功后继续予以抗感染、维持水电解质及酸碱平衡、对症及支持治疗, 同时积极治疗内科并发症. 待患者症状明显缓解、病情相对平稳后, 再进行第二次十二指肠镜取石治疗; (2)保守组入院后即予禁食, 中药灌肠、胃肠减压、缓解胆道平滑肌痉挛、抑制胰酶分泌、保护肝脏、抗休克、抗感染、维持水电解质及酸碱平衡、对症及支持治疗, 同时积极治疗内科并发症. 待患者症状明显缓解、病情相对平稳后, 进行十二指肠镜取石治疗。

**1.2.2 综合评价指标:** 根据病历记录、采集治疗前与治疗1、4 d白细胞(white blood cell, WBC)、血清总胆红素(serum total bilirubin, STB)、结合胆红素(conjugated bilirubin, CB)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 体温恢复正常、腹部压痛明显消失所需时间及住院总天数等指标。

**统计学处理** 应用SPSS21.0软件进行分析. 计量资料应用mean±SD表示, 计数资料以百分比表示. 两组之间比较, 符合正态分布应用独立样本 $t$ 检验, 非正态分布采用非参数检验.  $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 实验室指标变化比较** 根据病历记录、采集内镜组与保守组治疗前与治疗1、4 d各项实验室指标平均水平(表1), 两组相比较, 在入院早期治疗后1 d内镜组STB、CB、ALP、

### ■ 创新盘点

本文评价了80岁以上老年急性胆管炎并胆总管结石入院12 h内急诊十二指肠镜治疗的可靠疗效及对后续治疗的积极作用, 总结了针对老年患者特点行急诊ERCP的必要性和其在临床实际操作中存在的特殊问题。

应用要点

本文为老年急性胆管炎并胆总管结石患者的治疗提供了可靠经验, 急诊ERCP应该作为无内镜治疗禁忌证的老年急性胆管炎患者入院后的首选诊疗方法。

表 1 两组治疗前与治疗后第1、4天各项实验室指标平均水平 (mean ± SD)

指标	内镜组			保守组		
	治疗前	治疗后第1天	治疗后第4天	治疗前	治疗后第1天	治疗后第4天
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	12.59 ± 5.93	10.20 ± 3.16	7.32 ± 2.31	11.45 ± 5.48	10.77 ± 3.91	8.64 ± 3.15
	178.63 ± 94.79	111.82 ± 63.35	87.84 ± 43.99	198.16 ± 81.02	179.79 ± 79.14	114.15 ± 64.43
STB(μmol/L)	123.31 ± 72.46	75.04 ± 51.11	57.15 ± 32.19	139.56 ± 67.98	121.13 ± 69.97	78.95 ± 59.16
	252.75 ± 197.29	214.62 ± 169.75	173.51 ± 158.33	234.67 ± 158.73	201.16 ± 141.11	194.26 ± 132.99
CB(μmol/L)	416.04 ± 274.31	388.60 ± 247.09	289.81 ± 229.30	386.59 ± 298.63	361.08 ± 277.43	305.22 ± 244.90
	71.62 ± 39.76	78.49 ± 41.37	60.93 ± 55.62	69.10 ± 69.85	75.84 ± 57.96	65.41 ± 39.96
ALP(U/L)						
GGT(U/L)						
CRP(mg/L)						

WBC: 白细胞; STB: 总胆红素; CB: 结合胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转氨酶; CRP: C反应蛋白。

表 2 两组治疗前与治疗后第1、4天各项指标变化值平均水平 (mean ± SD)

指标	第1天 <sup>1</sup>		第4天 <sup>2</sup>	
	内镜组	保守组	内镜组	保守组
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	2.80 ± 2.29	2.13 ± 1.76	5.77 ± 1.74 <sup>a</sup>	3.58 ± 1.33
STB(μmol/L)	66.81 ± 36.96 <sup>a</sup>	18.36 ± 31.39	90.78 ± 55.93 <sup>a</sup>	55.75 ± 86.94
CB(μmol/L)	49.06 ± 23.24 <sup>a</sup>	14.41 ± 19.69	60.61 ± 31.27 <sup>a</sup>	53.07 ± 63.55
ALP(U/L)	40.57 ± 29.43 <sup>a</sup>	16.21 ± 34.47	88.91 ± 40.26 <sup>a</sup>	21.59 ± 39.76
GGT(U/L)	36.44 ± 27.01 <sup>a</sup>	14.97 ± 29.70	96.53 ± 76.62 <sup>a</sup>	33.34 ± 59.47
CRP(mg/L) <sup>3</sup>	-9.98 ± 4.96	-7.41 ± 12.16	10.67 ± 17.19 <sup>a</sup>	5.43 ± 10.21

<sup>1</sup>治疗前与治疗后第1天指标差值的平均水平; <sup>2</sup>治疗前与治疗后第4天指标差值的平均水平; <sup>3</sup>临床实际治疗过程中存在保守治疗无效而病情持续加重的情况, 因此在表中存在相关指标差值为负, 即个别指标数值不降反升的情况。\**P*<0.05 vs 保守组。WBC: 白细胞; STB: 总胆红素; CB: 结合胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转氨酶; CRP: C反应蛋白。

GGT水平下降程度比保守组显著, 两组治疗前后指标变化值差异有统计学意义(*P*<0.05); 在入院早期治疗后4 d内镜组WBC、STB、CB、ALP、GGT、CRP水平下降程度均比保守组更显著, 两组治疗前后指标变化值差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2)。

2.2 临床情况比较 两组在治疗过程中体温恢复正常、腹部压痛明显消失所需时间及住院总天数比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。入院12 h内急诊十二指肠镜逆行胰胆管造影并放置鼻胆管引流进行早期治疗后, 患者体温恢复正常、腹部压痛明显消失更快, 住院治疗周期更短(表3)。

3 讨论

近些年老年重症急性胆管炎已成为老年急腹

症的常见原因之一, 其发病率已经超过了急性阑尾炎, 在部分医院急腹症中位列首位。老年急性胆管炎临床特点包括: 对急性炎症的应激反应迟钝, 部分患者临床表现不典型, 容易出现误诊、漏诊等情况; 老年并存的基础疾病较多, 且具有隐匿性, 增加了治疗难度, 尤其是会明显增加围手术期的死亡率; 机体器官储备能力下降, 免疫功能减退, 重要的脏器功能均处于边缘状态, 对传统手术的耐受性较差; 病情发展有时非常迅猛, 一旦发生休克后病死率显著提高<sup>[7]</sup>。因此, 探究针对老年患病特点的安全有效的治疗方法尤为重要。ERCP技术简便易行, 可迅速降低胆道内压力, 充分引流胆道内脓性胆汁, 并可进一步碎石、取石治疗, 达到和传统手术同样的治疗效果, 同时可明显降



表 3 两组组治疗前后临床表现比较 (mean  $\pm$  SD, d)

分组	体温恢复正常时间	腹部压痛明显消失时间	住院总时间
内镜组	3.65 $\pm$ 1.21 <sup>a</sup>	1.67 $\pm$ 0.86 <sup>a</sup>	11.41 $\pm$ 4.90 <sup>a</sup>
保守组	4.14 $\pm$ 1.58	2.40 $\pm$ 1.17	14.65 $\pm$ 6.68

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 保守组.

低老年患者的并发症发生率和死亡率. 在老年急性胆管炎诸多病因中, 胆总管结石是引起急性胆管炎发生的最主要、最常见原因, 多由胆囊结石掉入胆总管内形成, 部分在胆囊切除术后或胆管探查术后形成, 亦有与十二指肠乳头旁憩室有关<sup>[8]</sup>, 其中继发的胆总管结石发生率约6.0%-19.5%<sup>[9]</sup>. 因此, 胆道系统结石详细而准确的诊断就显得尤为重要. 一直以来, 用B超和CT等诊断肝外胆管结石不尽人意, B超检查只有近一半的胆道系统中结石能明确诊断<sup>[10,11]</sup>, 而ERCP对胆道系统结石的诊断明显优于前两者, 其诊断准确率为96.9%<sup>[12]</sup>, 因此ERCP在早期明确老年急性胆管炎病因方面同样具有临床必要性.

通过天津市中西医结合医院(南开医院)内镜中心对既往病历的分析总结, 入院12 h内行ERCP+ENBD具有以下优点: (1)入院早期行ERCP, 可明确诊断胆道系统结构, 结石大小、位置, 为进一步针对老年患者采取有效治疗措施提供可靠依据; (2)入院早期及时放置鼻胆管, 可充分进行胆道减压和胆汁引流, 减轻胆道感染, 降低梗阻性黄疸程度, 促进肝功能恢复, 同时可迅速明显改善老年患者临床症状及全身情况; (3)入院早期即行ERCP+ENBD, 可显著降低重症胆管炎并发症的发生率, 有效降低因急性胆管炎进一步加重而行急诊手术的几率, 显著提高不耐受手术的老年患者的治愈率. 据报道, 高龄患者急诊传统手术治疗并发症发生率与死亡率更高, 分别达到39.3%与5.6%<sup>[13]</sup>, 而Katsinelos等<sup>[14]</sup>调查显示即使90岁高龄患者行ERCP治疗, 术后并发症发生率仅为6.3%, 死亡率仅为1.6%; (4)入院早期行ERCP+ENBD可迅速显著改善胆道系统高压、高度水肿等病理状态, 减少二次内镜取石时间, 提高一次性完全取石成功率, 明显缩短治疗周期.

当然, 在临床实际诊疗过程中, 针对老年急性胆管炎并胆总管结石患者, 入院早期即行十二指肠镜检查及治疗也存在一些困难和问题: (1)临床上, 内镜下行ERCP复杂并且具有较

高风险, 尤其是在急诊情况下, 麻醉较浅, 在检查及治疗过程中对咽部、胃肠道机械刺激会产生恶心、呕吐、疼痛等不适, 因而其广泛应用受到了更大的限制<sup>[15,16]</sup>; (2)ERCP、EST是比较安全可靠诊疗方法, 但他毕竟有创伤性, 术后出现急性胰腺炎、肠穿孔、出血及急性胆道感染等的发生率约为5.1%<sup>[17]</sup>. 因此, 这就需要我们的内镜医师不断提高内镜操作技术, 尽可能做到操作规范、精准, 坚持解除梗阻, 引流通畅, 操作轻柔, 缩短时间的原则, 尽量减少对患者不必要的刺激, 针对高危患者术中及术后可能出现的并发症积极采取有效预防措施, 尽量减少ERCP或EST并发症的发生.

总之, 对无内镜绝对禁忌证的老年急性胆管炎并胆总管结石患者, 入院12 h内急诊十二指肠镜逆行胰胆管造影并放置鼻胆管进行早期治疗, 待病情平稳后再二次取石, 具有症状缓解更显著, 疗效更可靠, 治疗周期更短的优势, 值得临床推广.

#### 4 参考文献

- Yang J, Zhang X, Zhang X. Therapeutic efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography among pregnant women with severe acute biliary pancreatitis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 437-440 [PMID: 23452176 DOI: 10.1089/lap.2012.0497]
- 徐周伟, 方茂勇, 刘雷, 方征, 张剑林. 重症急性胆管炎诊治的研究进展. *中国普通外科杂志* 2011; 20: 292-294
- 边伦, 顾俊平, 刘胜利. 经内镜逆行性胰胆管造影术后并发症的危险因素和预防. *中国中西医结合外科杂志* 2015; 21: 99-103
- 姚谦, 黄强, 刘臣海, 谢放, 林先盛, 刘磊. ERCP技术在高龄胆总管结石患者中的应用及疗效. *肝胆外科杂志* 2012; 20: 176-178
- Classen M, Demling L. [Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater and extraction of stones from the choledochal duct (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 496-497 [PMID: 4835515]
- Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974; 20: 148-151 [PMID: 4825160]
- 李春生, 王勇, 邹奇, 刘进军, 闵志钧. 80岁以上老年急性重症胆管炎的个体化治疗体会. *实用老年医学*

#### ■ 名词解释

急诊: 指入院早期, 即无论病情轻重, 对无内镜禁忌证患者尽可能将内镜治疗时间提前.

# 同行评价

文章文笔流畅, 切入点新颖, 论据充分, 论点明确, 评价客观, 对老年患者这一特殊人群的治疗具有一定的临床指导意义.

- 2013; 27: 251-253
- 8 Li X, Zhu K, Zhang L, Meng W, Zhou W, Zhu X, Li B. Periapillary diverticulum may be an important factor for the occurrence and recurrence of bile duct stones. *World J Surg* 2012; 36: 2666-2669 [PMID: 22911215 DOI: 10.1007/s00268-012-1716-8]
- 9 张敬坡, 冯雷, 张传宝, 张海涛, 孙江义, 秦静, 郑韬. “三镜”联合治疗胆囊合并胆总管结石75例临床分析. *肝胆外科杂志* 2015; 23: 27-29
- 10 Itoi T, Wang HP. Endoscopic management of bile duct stones. *Dig Endosc* 2010; 22 Suppl 1: S69-S75 [PMID: 20590776 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.00953.x]
- 11 Jeong S, Ki SH, Lee DH, Lee JI, Lee JW, Kwon KS, Kim HG, Shin YW, Kim YS. Endoscopic large-balloon sphincteroplasty without preceding sphincterotomy for the removal of large bile duct stones: a preliminary study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 915-922 [PMID: 19647241 DOI: 10.1016/j.gie.2009.04.042]
- 12 谢佳平, 赵景润, 任晓燕, 马清珠. 经内镜逆行胰胆管造影与超声、多排螺旋CT、磁共振胰胆管造影对梗阻性黄疸诊断价值的比较. *临床肝胆病杂志* 2012; 28: 121-123
- 13 王雪峰, 周学平, 李松岗, 张文杰, 顾钧, 李济宇. 80岁以上患者急性梗阻性化脓性胆管炎合理治疗方式的选择. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3005-3008
- 14 Katsinelos P, Paroutoglou G, Kountouras J, Zavos C, Beltsis A, Tzovaras G. Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients 90 years of age and older. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 417-423 [PMID: 16500389]
- 15 Davey PT, Epanomeritakis E, Moorehead A. Common bile duct stones: an unusual case of diarrhoea through a mucous fistula. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94: e221-e222 [PMID: 23031755 DOI: 10.1308/003588412X13373405384936]
- 16 王蒙, 王广义, 张平, 冯秋实. 诊断性ERCP在胆胰疾病中应用价值. *中国现代医学杂志* 2012; 22: 95-98
- 17 陈涛, 张炳印, 汤礼军, 田伏洲, 庞勇, 刘丹青. 治疗性ERCP术后相关并发症的防治. *中国普通外科杂志* 2011; 20: 245-248

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



## 特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效比较

杨晓艳, 孙长宇, 袁翔, 崔小敏

杨晓艳, 孙长宇, 郑州大学第一附属医院感染科 河南省郑州市 450052

袁翔, 郑州大学第一附属医院肛肠科 河南省郑州市 450052

崔小敏, 河南省新乡市长垣县第一人民医院感染科 河南省长垣县 453400

杨晓艳, 在读硕士, 主要从事病毒性肝炎的诊治研究。

**作者贡献分布:** 此研究项目由孙长宇与杨晓艳共同设计; 研究过程由杨晓艳、孙长宇、袁翔及崔小敏操作完成; 数据分析由杨晓艳与袁翔完成; 本论文写作由杨晓艳与孙长宇完成。

**通讯作者:** 孙长宇, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院感染科。  
[changyu8188@163.com](mailto:changyu8188@163.com)  
电话: 0371-67966922

收稿日期: 2015-09-20

修回日期: 2015-10-28

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

### Comparison of efficacy of terlipressin and somatostatin in treatment of hepatogenic diarrhea

Xiao-Yan Yang, Chang-Yu Sun, Xiang Yuan,  
Xiao-Shu Cui

Xiao-Yan Yang, Chang-Yu Sun, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xiang Yuan, Department of Anorectal Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xiao-Shu Cui, Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Changyuan County, Changyuan 453400, He'nan Province, China

Correspondence to: Chang-Yu Sun, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First

Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. [changyu8188@163.com](mailto:changyu8188@163.com)

Received: 2015-09-20

Revised: 2015-10-28

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

### Abstract

**AIM:** To observe the correlation of the Child-Pugh grade with diarrhea frequency in hepatogenic diarrhea patients and evaluate the curative efficacy of terlipressin and somatostatin in hepatogenic diarrhea patients.

**METHODS:** A total of 52 hepatogenic diarrhea patients were enrolled in this study and divided into two groups according to different medications, including 22 patients who received terlipressin (1 mg q8h), and 30 patients who were treated with somatostatin (250 µg/h, continuous intravenous drip), and the treatment course was 7 d. Diarrhea was assessed daily before and after treatment, and Child-Pugh grade and the width of the portal vein were assessed before treatment.

**RESULTS:** Higher Child-Pugh grade and greater width of portal vein were associated with more times of diarrhea per day in hepatogenic diarrhea patients. Among all hepatogenic diarrhea patients, 20 in each group showed a response. The difference in the effective rate between the two groups was statistically significant (91% vs 67%,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Terlipressin can effectively reduce portal hypertension and treat hepatogenous diarrhea, and the curative effect of terlipressin

### ■背景资料

肝源性腹泻会导致重度脱水, 进而引起内环境紊乱, 甚至死亡。临床上给予收敛、止泻、调节肠道菌群等治疗, 大部分是无效的, 近年来研究发现肝源性腹泻的发生与肝硬化门脉高压引起的肠道菌群紊乱有必然关系, 如何更安全有效地降低门静脉高压成为治疗肝源性腹泻的研究热点。

### ■同行评议者

阴赧宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学



## ■ 研究前沿

特利加压素和生长抑素可以降低门静脉高压, 改善肠道菌群紊乱, 治疗腹泻。而特利加压素可以更持久地降低门静脉高压, 治疗腹泻, 效果优于生长抑素。

is better than that of somatostatin.

**Key Words:** Hepatogenic diarrhea; Portal hypertension; Somatostatin; Terlipressin

Yang XY, Sun CY, Yuan X, Cui XS. Comparison of efficacy of terlipressin and somatostatin in treatment of hepatogenic diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5539-5543 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5539>

## 摘要

**目的:** 观察Child-Pugh分级与肝源性腹泻患者腹泻次数的关系, 评价特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻患者的临床疗效。

**方法:** 入选52例肝源性腹泻患者, 根据用药不同分为2组, 特利加压素治疗组22例以1 mg q8h静脉滴注; 生长抑素治疗组30例以250 μg/h微量泵入, 2组治疗疗程均为7 d。评估治疗前后患者每天腹泻的次数及治疗前Child-Pugh分级、门静脉宽度。

**结果:** Child-Pugh分级越高的肝源性腹泻患者, 门静脉宽度越大, 每天腹泻次数越多。治疗肝源性腹泻, 特利加压素组有效20例, 有效率为91%, 生长抑素组有效20例, 有效率为67%。2组有效率差异有统计学意义(91% vs 67%,  $P < 0.05$ )。

**结论:** 特利加压素能更有效持久地降低门静脉高压, 治疗肝源性腹泻效果优于生长抑素。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肝源性腹泻; 门静脉高压; 生长抑素; 特利加压素

**核心提示:** 肝硬化门静脉高压导致的肠道菌群紊乱是腹泻发生的必备因素, 特利加压素和生长抑素可以降低门静脉高压, 改善肠道菌群紊乱, 治疗腹泻。本研究比较两种药物的疗效, 发现特利加压素能更有效持久地降低门静脉高压, 治疗肝源性腹泻, 效果优于生长抑素。

杨晓艳, 孙长宇, 袁翔, 崔小数. 特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5539-5543 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5539>

## 0 引言

肝源性腹泻<sup>[1]</sup>为肝脏的器质性病变导致的慢

性腹泻, 除外原发肠道及感染等其他因素, 可诊断为肝源性腹泻。肝源性腹泻的发病率高, 达10.0%-43.8%<sup>[2]</sup>, 其临床表现<sup>[3]</sup>为腹泻, 伴有里急后重, 无明显腹痛, 长期粪便不成形, 多为糊样便, 也可为水样便, 3-20次不等, 无明显时间规律, 无黏液脓血便。长期腹泻会导致重度脱水, 循环血量严重不足, 进而引起水、电解质、酸碱失衡, 内环境的紊乱进一步破坏损伤肝细胞, 形成的恶性循环甚至会导致患者死亡。目前肝源性腹泻的治疗, 临床上主要给予收敛、止泻、调节肠道菌群等对症治疗, 效果较差, 甚至大部分患者是无效的, 因此如何从病因上治疗肝源性腹泻成为亟待解决的难题。研究<sup>[4,5]</sup>显示肝硬化患者腹泻的发生与肠道菌群紊乱有必然关系, 特利加压素和生长抑素不仅可以减少门静脉入肝血流, 而且可以扩张门静脉及肝动脉血管平滑肌, 有效地降低长期肝硬化导致的门静脉高压, 进而改善菌群紊乱, 治疗腹泻。为了指导临床应用, 本研究旨在相同疗程下评价特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效, 研究结果报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 采用回顾性研究的方法, 收集2014-03/2015-07就诊于郑州大学第一附属医院的肝源性腹泻患者。所有患者除外原发肠道及感染等其他因素并符合肝源性腹泻的诊断标准<sup>[6]</sup>。共收集52例患者, 其中男性39例, 女性13例, 平均年龄为45岁。52例肝源性腹泻患者中分别有肝炎肝硬化49例、酒精性肝硬化3例。将患者随机分为2组, 特利加压素治疗组共有22例, 男17例, 女5例; 生长抑素治疗组30例, 男22例, 女8例。所有应用特利加压素及生长抑素患者无明显消化系及其他不良反应。2组病例在性别、年龄、病种分布、肝功能分级及腹泻严重程度等方面差异无统计学意义。本研究已通过郑州大学第一附属医院伦理委员会的批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 特利加压素组: 给予特利加压素1 mg q8h静脉滴注。生长抑素组: 给予生长抑素250 μg/h微量泵持续泵入。2组疗程均为7 d。各组同时给予必要的抗病毒、保肝、营养支持、纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱、双歧

## ■ 相关报道

肝源性腹泻门静脉高压的患者, 在进行经颈静脉肝内分流术后, 患者的门静脉压力降低, 肠道充血、水肿、糜烂减轻, 腹泻缓解。

表 1 2组肝源性腹泻治疗效果对比  $n(\%)$ 

分组	$n$	显效	有效	无效
特利加压素组	22	17(0.77)	20(0.91)	2(0.09)
生长抑素组	30	14(0.47)	20(0.67)	10(0.33)
$\chi^2$ 值		4.14	4.20	4.20
$P$ 值		0.42	0.40	0.40

杆菌三联活菌散调节肠道菌群等治疗。

**1.2.2 观察指标:** 观察治疗前后腹泻的改善情况及治疗前患者门静脉宽度、肝性脑病程度、总胆红素、腹水含量、白蛋白量、凝血酶原延长时间。根据脑病程度、总胆红素、腹水含量、白蛋白量、凝血酶原延长时间评估患者治疗前Child-Pugh<sup>[7]</sup>分级, A级为 $\leq 6$ 分, B级为7-9分, C级为 $\geq 10$ 分。腹泻的疗效判断标准: 显效: 每天腹泻次数每天 $< 3$ 次, 粪便基本成形, 无明显水样便及糊样便, 腹泻状况明显改善。有效: 每天患者腹泻次数 $< 15$ 次, 大便基本成形, 糊样便或水样便较前好转, 腹泻腹泻状况有所改善。无效: 患者每天腹泻次数、大便量较前无差别。

**统计学处理** 运用SPSS19统计学软件处理所有数据, 定量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 多组定量资料均数的比较用单因素方差分析, 定性资料率的比较用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组治疗前患者Child-Pugh分级情况** 特利加压素治疗组22例腹泻患者中, Child-Pugh分级为A级有1例、B级有8例、C级有13例; 生长抑素治疗组30例患者中, Child-Pugh分级为A级有1例、B级有9例、C级有20例; 两组患者的Child-Pugh分级差异无统计学意义。

**2.2 治疗前Child-Pugh分级与患者每天腹泻次数、门静脉宽度的关系** Child-Pugh分级A、B、C三级每天腹泻的次数分别为 $4.00 \pm 0.00$ 次、 $8.06 \pm 2.70$ 次、 $15.42 \pm 2.23$ 次, 患者每天腹泻的次数差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 肝源性腹泻患者Child-Pugh分级级别越高, 每天腹泻越严重。Child-Pugh分级A、B、C三级门静脉宽度分别为 $13.00 \text{ mm} \pm 1.41 \text{ mm}$ 、 $13.41 \text{ mm} \pm 1.12 \text{ mm}$ 、 $15.56 \text{ mm} \pm 1.64 \text{ mm}$ , 患者的门静脉宽度差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 肝源

性腹泻患者Child-Pugh分级越高, 门静脉越宽。

**2.3 特利加压素组与生长抑素组治疗肝源性腹泻疗效比较** 生长抑素治疗组30例中有效的有20例, 腹泻的有效率为67%; 特利加压素治疗组22例中有效的有20例, 腹泻的有效率91%; 特利加压素治疗组的有效率高于生长抑素治疗组, 2组治疗腹泻的有效率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。生长抑素治疗组30例中显效的有14例, 治疗腹泻的显效率47%, 特利加压素治疗组22例中显效的有17例, 治疗腹泻的显效率为77%, 特利加压素治疗组的显效率高于生长抑素治疗组, 2组治疗腹泻的显效率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表1)。

## 3 讨论

本研究纳入52例就诊于郑州大学第一附属医院肝源性腹泻的患者, 评估治疗前后患者腹泻的次数和治疗前患者的门静脉宽度、肝性脑病分级、总胆红素、腹水含量、白蛋白量、凝血酶原延长时间, 根据上述指标对患者进行Child-Pugh评分并分级。分析结果发现肝源性腹泻患者Child-Pugh分级越高, 患者的门静脉宽度越大, 门静脉压力越高, 腹泻程度越严重, 腹泻的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 可见大部分肝源性腹泻发生于Child-Pugh分级高的肝硬化失代偿期患者。可能的原因为Child-Pugh高的腹泻患者, 门静脉压力越高<sup>[8]</sup>, 由于长期的门静脉高压, 引起肠道充血、水肿、糜烂、肠道血管的通透性增加, 导致肠道屏障损伤<sup>[9,10]</sup>, 肠道细胞的破坏, 引起消化酶分泌减少, 吸收能力减低, 分泌功能紊乱, 导致腹泻发生。与Montani等<sup>[11]</sup>的研究门静脉高压导致的肠道屏障损伤是肝源性腹泻的必备机制一致。Siramolpiwat<sup>[12]</sup>的研究发现肝源性腹泻门静脉高压的患者, 在进行经颈静脉肝内分流术后, 患者的门静脉压力降低, 肠道充血、水肿、糜烂减轻, 腹泻缓解,

### ■ 创新盘点

既往治疗肝源性腹泻临床上主要给予收敛、止泻、调节肠道菌群等治疗, 本研究从病因上降低门静脉高压、治疗腹泻, 并比较了特利加压素和生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效。

### ■ 应用要点

本研究应用回顾性研究的方法, 得出结论特利加压素能更有效持久地降低门静脉高压, 治疗肝源性腹泻, 效果优于生长抑素, 指导临床治疗肝源性腹泻。

# ■名词解释

肝源性腹泻: 肝脏的器质性病变导致的慢性腹泻, 除外原发肠道及感染等其他因素; 经颈静脉肝内分流术: 采用特殊的介入治疗器械, 在X线透视引导下, 经颈静脉入路, 建立肝内的位于肝静脉及门静脉主要分支之间的人工分流通道, 并以金属内支架维持其永久通畅。

支持降低门静脉压力可治疗腹泻。可见如何更持久地降低门静脉压力成为肝源性腹泻治疗的研究热点。

生长抑素<sup>[13]</sup>为人工合成的环状十四氨基酸肽, 与天然生长抑素在化学结构和药理作用一致, 可以收缩肠道及肝动脉血管平滑肌减少入肝血流、降低门静脉去甲肾上腺素等缩血管激素的浓度而扩张门静脉血管等作用降低门静脉高压。但由于其半衰期较短, 只有3 min, 需持续泵入, 导致患者应用及实验研究存在诸多不便。与此同时, 特利加压素(即三甘氨酸赖氨酸)应运产生, 特利加压素是人工合成血管加压素类似物, 特利加压素给药几分钟内可减少肝血流量和门静脉血流约30%, 门静脉压力梯度可减少20%, 其主要机制为收缩肠道及肝动脉血管平滑肌减少入肝血流、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 减轻水钠潴留, 改善全身循环状态, 降低门静脉压力<sup>[14]</sup>。特利加压素半衰期为6 h, 可维持脾脏、肝脏、肠系膜血管平滑肌收缩长达10 h, 且对水电解质影响极其微弱, 且能改善肾脏灌注、减轻水钠潴留, 总体改善患者预后, 研究显示特利加压素<sup>[15]</sup>素可更持久有效地降低门静脉高压, 治疗肝源性腹泻。

因此, 本研究将52例肝源性腹泻患者作为观察对象, 其中特利加压素治疗组22例, 生长抑素治疗组30例。研究显示特利加压素治疗腹泻有效20例, 有效率为91%, 生长抑素治疗腹泻有效20例, 有效率为67%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。特利加压素治疗腹泻显效17例, 显效率为77%, 生长抑素治疗腹泻显效14例, 显效率为47%, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。这与Bari等<sup>[16]</sup>的研究发现对应用生长抑素的治疗腹泻效果欠佳的患者, 特利加压素可以更有效持久的降低门静脉压力, 治疗腹泻一致。可见特利加压素对肝源性腹泻的治疗效果优于生长抑素。

目前治疗肝源性腹泻, 临床上主要给予收敛、吸附、调节肠道菌群等治疗。本研究将着重点放在病因上, 给予抗病毒、保肝、维持内环境平衡的同时, 进一步降低门静脉压, 腹泻得到有效的控制, 并得出结论特利加压素能更有效持久地降低门静脉压, 治疗肝源性腹泻, 便于指导临床用药。但本研究应用回顾性研究的方法, 部分肝源性腹泻患者由于不能耐受特

利加压素及生长抑素引起的腹部痉挛、里急后重、恶心等不良反应, 而未纳入观察对象, 且由于样本例数少, 2组样本例数存在一定差别, 使得本研究存在一定偏倚, 因此仍需后来学者进行大规模的临床观察。

## 4 参考文献

- 1 Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14686-14695 [PMID: 25356031 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14686]
- 2 UEG Week 2014 Poster Presentations. *United European Gastroenterol J* 2014; 2(1 Suppl): A132-A605 [DOI: 10.1177/2050640614548980]
- 3 Pedersen KS, Johansen M, Angen O, Jorsal SE, Nielsen JP, Jensen TK, Guedes R, Ståhl M, Bækbo P. Herd diagnosis of low pathogen diarrhoea in growing pigs - a pilot study. *Ir Vet J* 2014; 67: 24 [PMID: 25392732 DOI: 10.1186/2046-0481-67-24]
- 4 Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 223-231 [PMID: 23997926 DOI: 10.1177/2040622313496126]
- 5 Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2482-2491 [PMID: 24627585 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2482]
- 6 Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013; 4: 51-63 [PMID: 23772273 DOI: 10.4239/wjd.v4.i3.51]
- 7 陆再英, 钟南山. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 446-456
- 8 马维娟, 许建明, 胡静, 刘晓昌, 梅俏. 肝硬化患者肠道黏膜通透性及其与Child-Pugh分级相关性的研究. *中华疾病控制杂志* 2015; 19: 411-414
- 9 Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 320-331 [PMID: 25755579 DOI: 10.1016/j.jceh.2013.12.003]
- 10 Sauerbruch T, Trebicka J. Future therapy of portal hypertension in liver cirrhosis - a guess. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 95 [PMID: 25374673 DOI: 10.12703/P6-95]
- 11 Montani D, Günther S, Dorfmueller P, Perros F, Girerd B, Garcia G, Jaïs X, Savale L, Artaud-Macari E, Price LC, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 97 [PMID: 23829793 DOI: 10.1186/1750-1172-8-97]
- 12 Siramolpiwat S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and portal hypertension-related complications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16996-17010 [PMID: 25493012 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16996]
- 13 Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Bosch J, Fernandez M. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1690-1699 [PMID: 18194463 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00218.x]
- 14 Zaki SA. Terlipressin-induced hyponatremic seizure in a child. *Indian J Pharmacol* 2013; 45:



403-404 [PMID: 24014921 DOI: 10.4103/0253-7613.114995]

- 15 Garbuzenko DV. Contemporary concepts of the medical therapy of portal hypertension under liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6117-6126

- 16 [PMID: 26034348 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6117]  
Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1166-1175 [PMID: 22468079 DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1166]

#### 同行评价

本文从病因角度出发治疗肝源性腹泻, 为治疗肝源性腹泻研发了新途径, 对临床有较好的应用指导价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

#### • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

### 1 修回稿信件

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

### 2 稿件修改

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

### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《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。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。

## 综合肠道刺激方案对住院机械通气危重患者消化功能的影响

王玉青

### ■背景资料

机械通气的重症患者往往处于缺氧状态,此时机体会自发的保护心、脑、肾等重要脏器,重新分布血流,往往会引起胃肠黏膜缺血,是导致危重症患者易发生胃肠功能障碍的重要原因。因此对此类患者采取早期的胃肠道干预可以达到对患者胃肠道功能障碍预防作用,但目前临床所采用的干预措施较为单一,本研究采用综合肠道刺激的方案,对患者的肠道进行逐步的干预,并根据患者的具体情况制定下一步干预措施,取得了较好的临床效果。

### ■同行评议者

王承党,教授,福建医科大学附属第一医院消化内科

王玉青,天津医科大学第二医院重症医学科 天津市 300211

王玉青,护师,主要从事临床护理的研究。

作者贡献分布: 本文由王玉青独立完成。

通讯作者: 王玉青,护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院重症医学科。  
[tianjingwangyuqing@126.com](mailto:tianjingwangyuqing@126.com)

收稿日期: 2015-09-15  
修回日期: 2015-10-14  
接受日期: 2015-10-19  
在线出版日期: 2015-12-08

### Impact of comprehensive intestinal irritation on digestive function in mechanically ventilated critically ill patients

Yu-Qing Wang

Yu-Qing Wang, Department of ICU, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Yu-Qing Wang, Nurse, Department of ICU, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. [tianjingwangyuqing@126.com](mailto:tianjingwangyuqing@126.com)

Received: 2015-09-15  
Revised: 2015-10-14  
Accepted: 2015-10-19  
Published online: 2015-12-08

### Abstract

**AIM:** To apply preventive comprehensive intestinal irritation in mechanically ventilated critically ill patients, and observe its impact on

patients' gastrointestinal function.

**METHODS:** One hundred mechanically ventilated critical patients were randomly divided into an intervention group and a control group, with 50 patients in each group. The control group underwent conventional treatment, and the intervention group was additionally given comprehensive intestinal irritation on the basis of conventional treatment. The incidence of gastrointestinal dysfunction, gastrin levels and intra-abdominal pressure were compared between the two groups. Gastrointestinal dysfunction was classified using the acute gastric injury classification system.

**RESULTS:** The incidence of gastrointestinal dysfunction in the intervention group was 32.0% (16/50), significantly lower than that in the control group [54.0% (27/50);  $\chi^2 = 4.937$ ,  $P = 0.026$ ]. The rates of diarrhea, bloating, toxic intestinal paralysis and stress ulcer bleeding in the intervention group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Gastrin levels and intra-abdominal pressure in gastrointestinal dysfunction patients of the intervention group were significantly lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The rate of grade III acute gastric injury in the intervention group was 6.25% (1/16), significantly lower than that in the control group [33.33% (9/27);  $P < 0.05$ ].

**CONCLUSION:** Comprehensive preventive intestinal irritation applied in mechanically ventilated critically ill patients can effectively

reduce the incidence of gastrointestinal dysfunction and the extent of gastrointestinal injury.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastrointestinal dysfunction; Intestinal irritation; Mechanical ventilation; Critically ill

Wang YQ. Impact of comprehensive intestinal irritation on digestive function in mechanically ventilated critically ill patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5544-5548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5544.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5544>

## 摘要

**目的:** 对行机械通气的危重患者预防性实施综合肠道刺激, 观察其对患者胃肠功能的影响。

**方法:** 将100例行机械通气的危重患者按随机数字表法分为干预组和对照组, 每组各50例, 对照组患者采用常规的治疗方案, 干预组在对照的基础上给予综合肠道刺激。比较两组患者胃肠功能障碍的发生率、胃泌素水平及腹腔内压力, 对两组发生胃肠功能障碍的患者进行急性胃损伤分级。

**结果:** 干预组胃肠功能障碍发生率为32.0% (16/50), 显著低于对照组54.0% (27/50), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.937$ ,  $P = 0.026$ )。干预组腹泻、腹胀、中毒性肠麻痹及应激性溃疡出血的发生率均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。干预组发生胃肠功能障碍的患者胃泌素水平及腹腔内压力均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。干预组Ⅲ级急性胃损伤的比例为6.25% (1/16), 显著低于对照组33.33% (9/27) ( $P < 0.05$ )。

**结论:** 对于机械通气的危重患者预防性的实施综合肠道刺激, 可有效降低胃肠功能障碍的发生率, 减轻胃肠功能损伤的程度。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃肠功能障碍; 肠道刺激; 机械通气; 危重症

**核心提示:** 本研究给予行机械通气的危重患者在常规治疗的基础上采用腹部按摩、直肠刺激及灌肠等综合肠道刺激方案, 结果显示改干预

方案可有效降低患者腹泻、腹胀、中毒性肠麻痹及应激性溃疡出血的发生率, 减轻腹腔内压力增加的幅度及胃损伤的程度。

王玉青. 综合肠道刺激方案对住院机械通气危重患者消化功能的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5544-5548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5544.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5544>

## 0 引言

即使不存在肠道解剖组织缺陷和消化功能障碍的危重患者, 在缺血、缺氧、循环障碍等多种应激刺激下均可引发肠屏障功能受损, 对危重患者治疗所采用的机械通气、镇痛镇静和儿茶酚胺等药物的应用均可诱发或加剧胃肠功能障碍<sup>[1]</sup>。多项研究<sup>[2-4]</sup>表明重症监护室患者胃肠道功能障碍的发生率高, 重症患者胃肠道障碍病情的进展与不良预后密切相关。

机械通气可有效改善危重症患者的通气、降低呼吸功消耗, 但易导致胃胀、应激性溃疡、肠道动力障碍等胃肠功能障碍<sup>[5]</sup>。有研究<sup>[6]</sup>证明50%的重症患者机械通气期间会出现不同程度的胃肠功能障碍。因此探讨一种可行有效的预防机械通气危重患者胃肠功能障碍的方案, 对保护患者的胃肠功能、提高治疗效果有着重要的意义。本研究对行机械通气的危重患者在常规治疗的基础上采用腹部按摩、直肠刺激及灌肠等综合肠道刺激方案改善患者的胃肠道功能, 现将结果报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2011-03/2015-06于天津医科大学第二医院重症医学科治疗的100例有创机械通气危重患者为研究对象, 其中男性59例, 女性41例, 年龄35-65岁, 平均年龄41.2岁±5.1岁。本研究得到天津医科大学第二医院伦理委员会的批准。纳入标准: (1)患者均采用有创机械通气辅助呼吸; 通气时间≥3 d; (2)入组前患者无胃肠功能障碍及多器官衰竭; (3)患者家属对本研究知情同意, 签署知情同意书。排除标准: (1)排除胃肠道创伤或外科手术史的患者; (2)排除合并腹泻、腹部外伤或切口未愈合等腹部按摩禁忌证的患者; (3)排除合并有灌肠禁忌证、肠鸣音亢进或急腹症的患者; (4)排除妊娠期的女性患者; (5)排除生命体征不稳定的

## ■ 研究前沿

50%的重症患者机械通气期间会出现不同程度的胃肠功能障碍, 重症患者胃肠道障碍病情的进展与不良预后密切相关, 因此探讨一种可行有效的预防机械通气危重患者胃肠功能障碍的方案, 对保护患者的胃肠功能、提高治疗效果有着重要的意义。

## ■ 相关报道

汪华学等在对3321例ICU重症患者胃肠功能的研究中发现急性胃损伤的发病率为68.08%, 其发病率高, 且与患者的预后密切相关。杨梅等报道早期肠道干预能有效预防有创机械通气患者肠内营养期间胃肠功能障碍发生。



■ 创新亮点

本研究所采用的综合肠道刺激方案主要分为3个阶段逐步进行,并根据患者的对前一阶段的干预效果,制定下一步的干预措施,取得了较好的疗效,降低了患者胃肠道并发症的发生,减轻了患者胃损伤的程度。

表 1 两组患者临床资料比较 (n = 50)

分组	年龄 (岁)	男/女 (n)	插管原因				APACHE II 评分 (分)	便秘史 (n)
			呼吸衰竭	神经科疾病	恶性肿瘤	心肺复苏后		
干预组	40.7 ± 4.9	27/23	19	17	8	6	25.3 ± 3.4	14
对照组	41.6 ± 5.3	32/18	21	15	7	7	25.1 ± 3.1	12
χ <sup>2</sup> /t值	0.882	1.033		0.369			0.307	0.208
P值	0.190	0.309		0.947			0.380	0.648

表 2 两组患者胃功能障碍发生情况比较 (n = 50)

分组	腹泻	腹胀	中毒性 肠麻痹	应激性 溃疡出血
干预组	4	3	7	7
对照组	14	15	17	18
χ <sup>2</sup> 值	6.775	9.756	5.482	6.453
P值	0.009	0.002	0.019	0.011

患者。根据随机数字表法将纳入研究的100例患者分为干预组和对照组,每组50例患者。两组患者在年龄、性别构成、病因构成、治疗前急性生理与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE II)、便秘史方面无明显差异( $P < 0.05$ )(表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者遵照原发疾病的诊疗原则进行治疗,均在插管进行机械呼吸同时采用经鼻胃管营养泵持续泵入肠内营养,均给予促胃肠动力药(莫沙必利)和微生物(双歧杆菌)改善胃肠道功能。

干预组患者在对照组的基础上给予综合肠道刺激方案,方案内容主要包括以下几个阶段: (1)腹部按摩,按摩者单手握拳,以指背侧沿结肠走行方向环形按摩患者腹部,按压深度为3-4 cm,持续15-20 min。若患者无排便则给予第二阶段的刺激; (2)直肠刺激,实施者戴硅胶手套,以清洁石蜡油润滑食指、中指,缓慢探入肛门约2个指节的长度,顺时针按摩周围肠壁5-6圈,直肠刺激同时持续进行腹部按摩。未排便者,第2天重复上述步骤; (3)若采取了腹部按摩及直肠刺激2 d后仍未排便者,采用开塞露深部灌肠。对灌肠后0.5 h仍未排便或排便量不足的患者,予以第2次开塞露深部灌肠。所有干预的实施均在每天首次肠内营养开始后30 min进行,1次/d。实施者均在研究开始前给予系统的培训,操作手法经过检验和考核。

■ 应用要点

本研究综合肠道刺激方案中所采用腹部按摩、直肠刺激及灌肠等干预措施可操作性强,成本低,简单易行,易在临床推广。

1.2.2 观察指标: 观察两组患者胃肠功能障碍的发生情况,患者出现以下4种情况之一则诊断为胃肠功能障碍<sup>[7]</sup>: (1)进行性腹部胀气、肠鸣音减弱,食物不耐受 $\geq 5$  d; (2)胃肠蠕动消失; (3)出现中毒性肠麻痹; (4)出现应激性溃疡。根据ESICM建议<sup>[8]</sup>对急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)分级: I级患者存在明确的胃肠道功能障碍和衰竭的危险因素,胃肠道功能受到部分损害; II级指患者消化和吸收功能受损,无法满足机体对营养物质和水的需求; III级指干预处理后,患者的胃肠功能仍未得到改善; IV级是患者胃肠功能障碍病情进展迅速,患者发生多器官功能障碍综合征,随时有生命危险。

患者于入院时及撤掉机械通气时分别抽取静脉血2 mL,采用放射免疫法检测血清胃泌素水平(试剂盒由中国科学院原子能研究所提供)。采用间接测定法检测两组患者的腹腔内压力<sup>[9]</sup>。

统计学处理 采用SPSS17.0软件对本研究中的数据进行分析,计量资料以mean ± SD表示,计数资料用率表示。两组计数资料比较采用t检验,计数资料采用χ<sup>2</sup>检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者胃功能障碍发生情况比较 干预组共16例患者发生胃肠功能障碍,发生率为32.0%; 对照组共27例患者发生胃肠功能障碍,发生率为54.0%; 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.937$ ,  $P = 0.026$ )。对照组腹泻、腹胀、中毒性肠麻痹及应激性溃疡出血的发生率均显著高于干预组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

2.2 两组发生胃肠功能障碍的患者胃泌素水平及腹腔压力比较 干预组与对照组发生胃肠功能障碍的患者在干预前,胃泌素水平及腹腔内压力水平无明显差异( $P > 0.05$ ); 诊断胃肠功能障碍

表 3 两组患者干预前及撤机时胃泌素水平及腹腔压力比较 (mean ± SD)

分组	n	干预前		胃肠功能障碍诊断后	
		胃泌素(ng/L)	腹腔压力(mmHg)	胃泌素(ng/L)	腹腔压力(mmHg)
干预组	16	52.4 ± 9.8	0.7 ± 0.4	71.3 ± 11.4 <sup>b</sup>	2.6 ± 0.5 <sup>b</sup>
对照组	27	53.2 ± 11.3	0.6 ± 0.4	82.9 ± 12.1 <sup>b</sup>	3.8 ± 0.7 <sup>b</sup>
t值		0.378	1.250	4.934	9.863
P值		0.353	0.107	0.000	0.000

<sup>b</sup>P<0.01 vs 干预前。

表 4 两组发生胃肠功能障碍的患者急性胃损伤分级比较

分组	n	I 级	II 级	III 级	IV 级
干预组	16	9	6	1	0
对照组	27	10	8	9	0

碍后, 两组胃泌素水平及腹腔内压力均显著升高, 但干预组胃肠功能障碍患者的胃泌素水平及腹腔内压力均显著低于对照组( $P<0.05$ )(表3)。

2.3 两组发生胃肠功能障碍的患者急性胃损伤分级比较 两组患者均为发生引起多器官功能衰竭或休克的IV级急性胃损伤, 干预组III级急性胃损伤的比例为6.25%(1/16), 显著低于对照组33.33%(9/27)( $P<0.05$ )(表4)。

### 3 讨论

机械通气是改善危重症患者缺氧状态的有效手段, 患者处于缺氧状态时, 机体自发的保护心、脑、肾等重要脏器, 重新分布血流, 往往会引起胃肠黏膜缺血, 是导致危重症患者易发生胃肠功能障碍的主要病理基础。此外, 机械通气的危重患者, 常采用肠内营养为患者提供机体所需的能量和营养物质<sup>[10]</sup>。若患者发生胃肠功能障碍将会导致患者不能够摄取足够的营养物质, 不利于疾病的康复, 严重者可诱发多器官功能障碍的发生。因此, 预防危重症患者胃肠功能障碍的发生受到越来越多的重视<sup>[11]</sup>。

本研究对行机械通气的危重患者在常规治疗的基础上将腹部按摩、直肠刺激及灌肠等综合肠道刺激方案用于危重症患者胃肠道功能障碍的预防, 结果发现干预组胃肠功能障碍的发生率为32.0%; 对照组发生率为54.0%; 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。且干预组腹泻、腹胀、中毒性肠麻痹及应激性溃疡出血的发

生率均显著低于对照组( $P<0.05$ )。可见综合肠道刺激可有效促进胃肠运动, 减少粪便在肠道的蓄积, 从而减少了肠源性内毒素的蓄积及移位, 有效预防了胃肠功能障碍的发生。

胃泌素是胃酸分泌的主要调节激素<sup>[12]</sup>, 在过渡应激时大量肾上腺素能促进胃泌素的过渡释放, 造成急性胃肠黏膜病变。近期研究报道患者胃泌素水平与急诊重症患者疾病严重程度相关, 其水平可以早期提示胃肠功能障碍的存在和判定胃肠功能障碍严重程度<sup>[13]</sup>。腹腔压力升高能造成胃肠道灌注减少, 进而导致肠系膜缺血、小肠上皮细胞的显著损害和细胞间紧密连接的显著肿胀, 导致肠黏膜通透性增加, 进一步加重原发病的病情, 导致胃肠道功能障碍, 甚至诱发多器官功能障碍、全身炎症反应综合征等<sup>[14,15]</sup>。本研究发现干预组诊断为胃肠功能障碍的患者胃泌素水平及腹腔内压力均显著低于对照组( $P<0.05$ ), 这说明综合肠道刺激有效降低了患者发生严重胃肠功能障碍的风险。

既往对胃肠功能障碍缺乏统一的评价标准, 有学者在2012年欧洲危重病学会首次提出了急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)分级标准, 该标准根据患者的粪便或内容物中是否出现肉眼可见性出血、腹泻次数、大便次数、患者是否出现下消化道麻痹、胃潴留、恶心呕吐等临床症状对患者的胃肠功能障碍的病情进行分级, 使临床医生能够对不同程度胃肠功能障碍的患者采取合理的治疗措施<sup>[16,17]</sup>。近期研究<sup>[6]</sup>表明AGI分级与危重症患者的早期肠内营养的治疗效果有良好的相关性, 可作为危重症患者胃肠道功能的评价指标。本研究对两组患者采用AGI分级标准评价两组发生胃肠障碍患者的病情, 结果发现干预组III级急性胃损伤的比例为6.25%, 显著低于对照组

### ■名词解释

急性胃肠损伤 (AGI): 重患者由于急性疾病引起的胃肠道功能障碍, 常见的临床症状包括呕吐与返流、胃潴留、腹泻、消化系出血、下消化道瘫痪、肠管扩张及异常肠鸣音等。

# ■ 同行评价

本文探讨对机械通气危重症患者在发生胃肠道功能障碍前给予个性化的综合肠道刺激方案, 观察其对患者消化系功能障碍发生的影响。研究发现综合肠道刺激方案可降低机械通气重症患者胃肠道功能障碍的发生, 减轻患者胃泌素水平及腹腔内压力上升的水平, 对患者的消化系功能有一定的保护作用。

33.33%( $P<0.05$ )。

总之, 综合肠道刺激对机械通气危重症患者的消化功能有一定的保护作用, 有效减少了胃肠功能障碍的发生。

## 4 参考文献

- 1 汪华学, 赵士兵, 吴强, 邓晰明, 郑胜永, 何先弟. 3321例ICU重症患者急性胃肠功能障碍的发生及其预后. 中华解剖与临床杂志 2014; 19: 126-128
- 2 马晓春. 欧洲危重病学会(2012)急性胃肠损伤共识解读. 临床外科杂志 2013; 21: 159-161
- 3 Miao L, Song Q, Liu H, Zhou F, Kang H, Pan L, Hu J, Chen J, Zhang T, Wu Z, Zhao J, Zhou J. [Correlation between gastrointestinal dysfunction and both severity and prognosis in patients suffering from heatstroke]. *Zhonghua Weizhongbing Jijiu Yixue* 2015; 27: 635-638 [PMID: 26255009 DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.003]
- 4 Reintam Blaser A, Poeze M, Malbrain ML, Björck M, Oudemans-van Straaten HM, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 899-909 [PMID: 23370829 DOI: 10.1007/s00134-013-2831-1]
- 5 王宏飞, 王勇强, 李寅, 高红梅, 陈洁, 伊学军, 常文秀. 中医辨证治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征机械通气患者胃肠功能障碍的临床研究. 中国中西医结合急救杂志 2014; 21: 416-419
- 6 李华, 申亚晖. AGI分级标准对胃肠功能障碍评估价值及其在早期EN中的应用效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4668-4673
- 7 岳茂兴. 胃肠道功能障碍及衰竭的诊断和治疗. 世界华人消化杂志 2002; 10: 3-6
- 8 王吉文, 张茂. 欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤的定义和处理指南. 中华急诊医学杂志 2012; 21: 812-814
- 9 Sugrue M, De Waele JJ, De Keulenaer BL, Roberts DJ, Malbrain ML. A user's guide to intra-

- abdominal pressure measurement. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 241-251 [PMID: 25973661 DOI: 10.5603/AIT.a2015.0025]
- 10 Saez de la Fuente I, Saez de la Fuente J, Quintana Estelles MD, Garcia Gigorro R, Terceros Almanza LJ, Sanchez Izquierdo JA, Montejo Gonzalez JC. Enteral Nutrition in Patients Receiving Mechanical Ventilation in a Prone Position. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014 Oct 1. [Epub ahead of print][PMID: 25274497 DOI: 10.1177/0148607114553232]
- 11 Chapman MJ, Deane AM. Gastrointestinal dysfunction relating to the provision of nutrition in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 207-212 [PMID: 25603226 DOI: 10.1097/MCO.000000000000149]
- 12 Dimaline R, Varro A. Novel roles of gastrin. *J Physiol* 2014; 592: 2951-2958 [PMID: 24665102 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.272435]
- 13 段宝民, 李兵, 王纪东. 急诊重症患者的胃肠功能障碍与胃泌素水平. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3584-3587
- 14 Gao H, Yao J, Lu L, Dou L, Chang W. [Clinical study of acute gastrointestinal injury classification in early enteral nutrition in patients under intensive care]. *Zhonghua Weizhongbing Jijiu Yixue* 2014; 26: 214-218 [PMID: 24709490 DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.003]
- 15 Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, Braun JP, Poeze M, Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012; 38: 384-394 [PMID: 22310869 DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y]
- 16 赵晓琴, 陈英, 卢晓聪, 陈强, 覃桦, 蒙永毅, 叶永康. 腹内高压对肠黏膜屏障功能损伤的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3790-3798
- 17 须欣, 黄曼, 王鹏飞, 徐秋萍. 持续性血液净化治疗对腹腔内高压患者的胃肠功能障碍的影响. 中华急诊医学杂志 2014; 23: 1138-1142

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





# 护理路径在提高结直肠癌患者行FOLFOX化疗方案的依从性中的应用

胡菲, 吴燕, 王芳

胡菲, 吴燕, 王芳, 丽水市中心医院胃肠外科 浙江省丽水市 323000

胡菲, 护师, 主要从事胃肠外科护理的研究。

作者贡献分布: 此课题由胡菲与王芳设计; 研究过程及数据分析由吴燕与王芳共同实施完成; 论文写作由胡菲完成。

通讯作者: 胡菲, 护师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 丽水市中心医院胃肠外科. 3119510136@qq.com  
电话: 0578-2285212

收稿日期: 2015-09-29  
修回日期: 2015-10-24  
接受日期: 2015-11-03  
在线出版日期: 2015-12-08

## Nursing pathway improves compliance in colorectal cancer patients undergoing FOLFOX chemotherapy

Fei Hu, Yan Wu, Fang Wang

Fei Hu, Yan Wu, Fang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fei Hu, Nurse, Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui Central Hospital, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 3119510136@qq.com

Received: 2015-09-29  
Revised: 2015-10-24  
Accepted: 2015-11-03  
Published online: 2015-12-08

## Abstract

**AIM:** To explore the application of nursing pathway in colorectal cancer patients on FOLFOX

chemotherapy, and to observe its effect on patient compliance.

**METHODS:** One hundred and twenty colorectal cancer patients who underwent FOLFOX chemotherapy at Lishui Central Hospital from January 2012 to December 2013 were divided into either a research group or a control group, with 60 cases in each group. The control group was given conventional nursing care, and the research group received nursing pathway. Nursing effects and patient compliance were compared between the two groups.

**RESULTS:** The care satisfaction score and compliance were significantly higher in the research group than in the control group ( $87.4 \pm 6.3$  vs  $69.2 \pm 7.2$ ,  $96.7\%$  vs  $80.0\%$ ,  $P < 0.05$ ). The rate of adverse reactions was significantly lower in the research group than in the control group ( $11.7\%$  vs  $30.0\%$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The application of clinical nursing pathway in patients on FOLFOX chemotherapy is feasible and can improve the patient compliance and nursing satisfaction.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Colorectal cancer; FOLFOX regimen; Nursing pathway; Compliance

Hu F, Wu Y, Wang F. Nursing pathway improves compliance in colorectal cancer patients undergoing FOLFOX chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5549-5553 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5549.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5549>

## ■背景资料

FOLFOX化疗方案是治疗的结直肠癌的重要方法之一, 且临床中具有较好的应用效果, 但是这种化疗方案中很容易出现骨髓抑制和肝肾脏损害等情况, 导致患者治疗依从性降低。因此, 提高患者治疗依从性在临床中具有重要的意义。

## ■同行评议者

王春英, 副主任护师, 山东省肿瘤医院外三病区

## ■ 研究前沿

本文重点分析在FOLFOX化疗治疗结直肠癌过程中推广临床护理路径的效果, 并对其实施是否可以提高患者的临床治疗依从性和护理满意度等问题进行深入探讨。

org/10.11569/wjcd.v23.i34.5549

## 摘要

**目的:** 探讨护理路径在结直肠癌患者FOLFOX化疗方案护理中的应用, 并观察其治疗依从性的影响。

**方法:** 选取丽水市中心医院2012-01/2013-12接受FOLFOX化疗方案治疗的120例结直肠癌患者作为研究对象, 将其依据不同护理方法分为研究组与对照组, 各60例。对照组给予常规护理模式护理, 研究组给予护理路径模式护理, 观察两组的临床护理效果与治疗依从性。

**结果:** 研究组的护理满意度评分、治疗依从性较对照组高(87.4分 $\pm$ 6.3分 *vs* 69.2分 $\pm$ 7.2分, 96.7% *vs* 80.0%)( $P<0.05$ )。研究组的不良反应发生率低于对照组(11.7% *vs* 30.0%)( $P<0.05$ )。

**结论:** 临床中对于FOLFOX化疗方案治疗的结直肠癌患者护理中实施临床护理路径模式是可行的, 能够提高患者的化疗治疗依从性与护理满意度, 值得临床中应用推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 结直肠癌; FOLFOX方案; 护理路径; 依从性

**核心提示:** 本研究重点对护理路径模式在直肠癌患者行FOLFOX化疗治疗中的应用效果进行分析, 并采取随机对照的方法对其进行分析, 阐述了护理路径模式可以提高患者的化疗治疗依从性与护理满意度, 并降低不良反应。

胡菲, 吴燕, 王芳. 护理路径在提高结直肠癌患者行FOLFOX化疗方案的依从性中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5549–5553 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5549.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5549>

## ■ 相关报道

临床中对于临床护理路径模式的护理已经有相关的报道, 均认为这种护理模式属于一种新型模式, 且对规范护理方案和提高患者的临床护理满意度具有重要的意义。

化疗治疗的结直肠癌患者在常规化疗的过程中实施针对性的护理, 对改善其治疗依从性具有重要的意义<sup>[2,3]</sup>。本次研究重点探讨结直肠癌患者在FOLFOX化疗方案治疗中实施临床护理路径模式的应用效果, 并观察其是否对提高患者的治疗依从性产生影响, 具体的分析如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取丽水市中心医院2012-01/2013-12接受FOLFOX化疗方案治疗的120例结直肠癌患者作为研究对象, 将其依据不同护理方法分为研究组与对照组, 各60例。研究组与对照组的性别、年龄和临床分期以及病理类型与文化程度等基本资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1), 具有可比性。纳入标准: KPS评分在60分以上, 且术后完成6个周期的化疗; 均采取FOLFOX(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟脲嘧啶)化疗方案治疗; 患者的意识清晰, 且无认知功能障碍; 患者知情同意, 且经过医院伦理委员会批准; 排除标准: KPS评分不足60分, 且自行延期化疗的患者; 伴有交流和感觉功能障碍患者; 不同意此次临床研究对象。

### 1.2 方法

**1.2.1 护理:** 对照组患者实施常规的护理模式进行护理, 患者入院之后进行详细的介绍医院情况, 包括医院环境和规章制度以及护士状况等, 并且依据医嘱对其进行化疗, 回答患者的相关问题, 及时的处理化疗期间的不良反应。同时, 做好患者的出院指导, 并告诉患者下次的化疗时间和计划。研究组患者实施针对性的护理路径模式护理, 具体的方法如下: (1)临床护理路径表制定: 依据结直肠癌疾病化疗特点和临床护理路径的特点进行制定临床护理路径表, 收集相关资料, 并提出结直肠癌患者在FOLFOX化疗护理中面临的问题和注意的事项, 从而确定临床护理路径的内容, 制定护理路径的表格。以时间作为临床护理路径表的横轴, 以临床护理内容作为纵轴, 并且制定标准化的护理流程, 临床护理路径表主要包括入院的常规检查指导、化疗前准备、临床用药治疗、化疗后的不良反应、饮食指导、肢体功能锻炼和健康教育以及出院后的计划等, 护理人员应对每日的完成情况进行做好相应的记录<sup>[4]</sup>; (2)临床护理路径的实施: 实施前医院的专家小组应对临床护理路径小组的成员进行针对性培训, 使其

## 0 引言

结直肠癌是临床中常见疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 多数患者临床诊断发现为中晚期, 手术治疗的作用效果并不是很理想。临床中常常采取化疗或者放疗治疗, 但是这种疗法的治疗周期长, 且不良反应比较大, 导致患者的治疗依从性大大降低<sup>[1]</sup>。因此, 临床中对于

表 1 研究组与对照组一般资料对比

项目	研究组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	35/25	36/24	0.703	>0.05
年龄(岁)	47.9±6.4	48.5±5.9	0.711	>0.05
病理类型[n(%)]			0.316	>0.05
结肠癌	33(55.0)	34(56.7)		
直肠癌	27(45.0)	26(43.3)		
TNM分期[n(%)]			0.407	>0.05
II期	28(46.7)	29(48.3)		
III期	32(53.3)	31(51.7)		
文化程度[n(%)]			0.225	>0.05
高中及以下文化	20(33.3)	25(41.7)		
高中以上文化	40(66.7)	35(58.3)		

表 2 研究组与对照组患者化疗治疗依从性对比 (*n* = 60)

分组	优	良	差	依从性[n(%)]
研究组	40	18	2	58(96.7)
对照组	28	20	12	48(80.0)
$\chi^2$ 值				3.063
<i>P</i> 值				<0.05

能够充分的了解临床护理路径的具体内容和实施方法以及注意事项. 责任护士应先向患者进行发放临床护理路径表, 全面的讲解实施的内容和时间点以及注意事项, 并取得患者的积极配合. 同时, 护理人员应严格地按照路径表的内容进行实施, 且对于每天已经实行的应做好签名标记. 另外, 路径小组应详细的分析和处理相关问题, 并在整个护理过程中不断修改和完善护理路径表<sup>[5]</sup>.

1.2.2 临床护理路径表评定: (1)临床护理满意度: 采取医院自制临床护理满意度调查表进行评估, 并参考卫生部相关临床路径管理试点进行综合评估, 量表分值为0-100分, 分值越高则表示患者的临床护理满意度越高. 低于60分为不满意, 而分值在60-69分为较不满意, 而分值在70-79分为一般满意, 分值在80-89分为比较满意, 分值在90分以上为满意; (2)化疗治疗依从性: 化疗治疗依从性主要分为3个等级, 优: 患者能够完全的接受治疗方案, 并顺利完成治疗, 且较好的配合临床护理路径实施; 良: 患者部分接受化疗治疗方案, 且对临床护理路径的实施部分给予配合; 差: 患者偶尔或者不接受化疗方案, 并且对临床护理路径的实施不予以配合. 临床治疗依从性 = 优%+良%; (3)化疗不

良反应状况: 依据世界卫生组织制定的抗癌药物毒性急性反应的标准进行评估, 密切的观察不良反应.

**统计学处理** 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean±SD进行表示, 独立样本采取*t*进行检验, 计数资料采取 $\chi^2$ 进行检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 临床护理满意度评分与治疗依从性观察 研究组患者临床护理满意度评分、显著地高于对照组(87.4分±6.3分 *vs* 69.2分±7.2分)(*t* = 5.177, *P*<0.05). 治疗依从性明显高于对照组(96.7% *vs* 80.0%)(*P*<0.05)(表2).

2.2 两组不良反应发生率观察 研究组不良反应发生率11.7%, 对照组不良反应发生率30.0%, 研究组明显地高于对照组, 两组数据比较差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

## 3 讨论

结直肠癌在临床中具有较高的发病率, 严重的影响患者的生活质量. 临床中结直肠癌患者在治疗的过程中, 经常面临各个方面的压力, 导

### ■创新盘点

本次研究对FOLFOX化疗治疗结直肠癌过程中实施临床护理路径模式进行分析, 并从临床治疗依从性和临床护理满意度以及化疗期间不良反应等情况进行了了解, 更好的了解临床护理路径的应用优越性.

### ■应用要点

本研究在临床实际工作中的应用价值高, 且对以后推广临床护理路径的实施具有重要的作用. 同时, 临床护理路径模式属于新型护理模式, 在以后的临床应用中具有广泛的前景.



■名词解释

依从性: 称顺从性、顺应性,指患者按医生规定进行治疗、与医嘱一致的行为,习惯称患者“合作”,反之则称为非依从性;  
临床路径: 是由临床路径发展小组内的一组成员,根据某种诊断、疾病或手术而制定的一种治疗护理模式,按照临床路径表的标准治疗护理流程。

表 3 研究组与对照组不良反应发生率对比 (n = 60)

分组	消化系反应	白细胞减少	血小板减少	发生率n(%)
研究组	2	2	3	7(11.7)
对照组	5	7	6	18(30.0)
χ <sup>2</sup> 值	6.024			
P值	<0.05			

致其临床治疗依从性也逐渐降低。尤其在化疗治疗的过程中,经常伴随不同程度的不良反应,导致患者的治疗依从性降低<sup>[6]</sup>。因此,临床中提高结直肠癌患者的临床治疗依从性对改善其预后具有重要的意义。

FOLFOX化疗方案是治疗结直肠癌的常见方法之一,且对延长患者的生存期具有重要的作用。但是,临床中应用这种治疗方法会增加骨髓抑制和肝肾脏的损害作用。FOLFOX化疗期间加强针对性的护理很有必要。随着护理模式的不断转变,临床护理路径模式得到临床中广泛的应用,且每一项护理均有相应的文献作为支撑,使得临床护理更加规范化和科学化<sup>[7,8]</sup>。经过此次的临床研究分析,临床中对于FOLFOX化疗治疗的结直肠癌患者实施临床护理路径模式护理是可行的,能够极大地提高患者的临床护理满意度和化疗治疗依从性,并进一步降低化疗出现的不良反应。由此说明,临床护理路径的实施可以更完善临床护理,使得患者得到更全面、更优质、更科学化的护理<sup>[9]</sup>。入院时护理人员对临床护理路径表进行全面的向患者结石,从而使得患者更好的了解护理内容,并最大情况的配合。化疗治疗的过程中加强了针对性的交流,使得患者对医护人员有更深入的了解,提高其信任度,从而提高患者的临床护理满意度<sup>[10]</sup>。临床研究<sup>[11,12]</sup>还显示,研究组患者治疗依从性达到96.7%,明显地高于对照组的80.0%,差异有统计学意义。主要是由于临床路径的实施将整个护理流程科学化和系统化,更好的满足患者的临床需求。同时,护理中可以提高护理质量,对患者的临床用药进行针对性的指导,让患者更好的配合,提高临床治疗依从性。临床护理路径的实施可以有效地降低治疗不良反应,且数据也显示研究组不良反应发生率11.7%,明显的低于对照组的30.0%,差异具有显著性。路径表的实施让FOLFOX化疗方案治疗更加流程化,尤其针对治疗中出现的

不良反应进行制定治疗措施,最终大大地降低了不良反应的发生<sup>[13,14]</sup>。同时,对化疗期间出现的不良反应及时的进行处理,更好的提高患者的满意度与治疗依从性。临床护理路径的实施使得整个护理工作更加协调,并且护理流程更加规范化,从而使得护理人员的目标明确,操作行为更加规范,最终确保了整个护理的质量,大大提高患者的临床护理满意度<sup>[15]</sup>。

总之,临床中对于FOLFOX化疗方案治疗的结直肠癌患者护理中实施临床护理路径模式护理效果显著,能够提高患者的化疗治疗依从性与护理满意度,并且进一步降低化疗间的不良反应,值得临床中应用。

4 参考文献

- 何媛年. 临床护理路径对提高结直肠癌患者FOLFOX化疗依从性的效果. 中国医药导报 2015; 12: 165-168
- 房敏, 梁晓燕, 贾海英, 蔡宏宇, 苏玉梅, 魏胜男. 临床护理路径对结直肠癌病人FOLFOX化疗依从性的影响. 护理研究 2014; 28: 2211-2213
- 杨婕, 冯金华, 李卡. 结直肠癌患者术后1年内非计划性再入院影响因素分析. 护士进修杂志 2015; 30: 551-552
- 丁瑛, 方琦, 袁媛, 梁静琰. 临床护理路径在腹腔镜结直肠癌快速康复手术中的应用. 新乡医学院学报 2013; 30: 587-589
- 付婷, 王芳, 郑玲玲, 汤庆超. 临床护理路径在结直肠癌患者快速康复的应用. 实用肿瘤学杂志 2011; 25: 469-471
- 高永红, 李柳英. 结直肠癌患者应用奥沙利铂联合卡培他滨辅助化疗的护理. 广东医学 2012; 33: 1521-1522
- 王玉珍. 临床快速康复外科护理路径在快速康复外科结直肠癌患者围手术期的应用探讨. 现代中西医结合杂志 2010; 19: 4628-4629
- 朱明兰, 李菁媛. 临床护理路径模式减少白血病房骨髓抑制期患者并发症的应用研究. 实用临床医药杂志 2015; 19: 20-22
- Yan YH, Chen Y, Kung CM, Peng LJ. Continuous quality improvement of nursing care: case study of a clinical pathway revision for cardiac catheterization. J Nurs Res 2011; 19: 181-189 [PMID: 21857325 DOI: 10.1097/JNR.0b013e318228cf46]
- 王晓燕, 郝凤花, 明秀峰, 谢丽娟. 不同肠道准备法对结直肠癌病人肠道屏障功能影响的研究. 护士进修杂志 2012; 27: 2024-2025
- 安慧玲, 刘玉芳, 王蓓蓓, 郭爱霞. 临床护理路径对

- 直肠癌根治术患者健康教育的应用研究. 河北医药 2010; 32: 1961-1963
- 12 朱州, 倪秉强, 陈日新, 徐艺安, 李敏. FOLFOX-6与 FOLFILI方案治疗转移性结直肠癌的效果比较. 山东医药 2012; 52: 49-50
- 13 房敏, 张红弟, 蔡宏宇, 张景娣, 苏玉梅, 苏晓霞, 李甜. 以循证护理为基础的临床护理路径在结直肠癌

- FOLFOX化疗中的应用. 护理学杂志 2012; 27: 13-16
- 14 房敏, 梁晓燕, 张红弟, 贾海英, 魏胜男, 蔡宏宇. 实施临床护理路径降低奥沙利铂神经毒性. 护理学杂志 2013; 28: 27-28
- 15 张颜, 芦桂芝, 曲晓菊, 徐娜, 黄卉, 仰曙芬. 国内临床护理路径在结直肠癌病人中实施效果的Meta分析. 循证护理 2015; 1: 26-31

#### 同行评价

本文的临床实际应用价值高, 为以后临床中推广临床护理路径提供指导作用. 文章的观点鲜明, 观察指标可行, 可读性强, 值得推广.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



# 卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性的Meta分析

张晓勇, 艾梅芳, 胡斌

## ■背景资料

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤,也是治疗方法争议最大的疾病之一,近年来发病率呈持续上升趋势。对于中晚期患者行单纯手术、放疗或化疗的疗效均不理想,因此综合治疗日益受到重视。

张晓勇, 胡斌, 新余市人民医院普外一科 江西省新余市 338000

艾梅芳, 新余市人民医院胃肠镜室 江西省新余市 338000

张晓勇, 副主任医师, 主要从事胃肠肿瘤方向研究。

作者贡献分布: 张晓勇负责文献检索、数据资料提取、整理、数据分析及论文撰写; 艾梅芳与胡斌负责文献质量评价。

通讯作者: 张晓勇, 副主任医师, 338000, 江西省新余市新欣北大道369号, 新余市人民医院普外一科。kylw2014@163.com

收稿日期: 2015-09-07

修回日期: 2015-10-27

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

## Meta-analysis of efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in Chinese patients with advanced rectal cancer

Xiao-Yong Zhang, Mei-Fang Ai, Bin Hu

Xiao-Yong Zhang, Bin Hu, Department of General Surgery, Xinyu People's Hospital, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China

Mei-Fang Ai, Department of Gastroenterology, Xinyu People's Hospital, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Yong Zhang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Xinyu People's Hospital, 369 Xinxin North Avenue, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China. kylw2014@163.com

Received: 2015-09-07

Revised: 2015-10-27

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

## ■同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

## Abstract

**AIM:** To perform a systematic review of the clinical efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in advanced rectal cancer.

**METHODS:** MEDLINE, the China Biological Medicine Disc (CBM), the China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang databases were searched to retrieve studies evaluating the clinical efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in advanced rectal cancer. In accordance with evidence-based medicine (Cochrane) systematic overview methods, the quality of the included studies was assessed and valid data were extracted. Meta-analysis was performed using RevMan5.3 software.

**RESULTS:** Thirty-two trials involving 1876 patients were analyzed in this meta-analysis. The results of Meta-analysis showed that the experimental group had significantly higher overall response rate, radical resection rate, anus-saving rate, one- and two-year survival rates, as compared with the control group ( $P < 0.01$ ). The anastomotic leakage rate and local recurrence (LR) rate after treatment in the experimental group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). Furthermore, the rates of adverse reactions were also higher in the experimental group than those in the control group. No difference in the remission rate of pain was found between the experimental and control groups ( $P > 0.01$ ).



**CONCLUSION:** In Chinese patients with advanced rectal cancer, short-term efficacy and long-term survival rates associated with capecitabine combined with radiotherapy are significantly better than those with other therapies, but the combination therapy causes more adverse reactions. The remission rate of pain does not significantly differ in the two groups.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Rectal cancer; Chemotherapy; Capecitabine; Radiotherapy; Meta-analysis

Zhang XY, Ai MF, Hu B. Meta-analysis of efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in Chinese patients with advanced rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5554-5565 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5554.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5554>

## 摘要

**目的:** 评价卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性。

**方法:** 计算机检索MEDLINE、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据(Wanfang)、中国期刊全文数据库(CNKI)获取至2014-10与研究相关的文献。按照循证医学(Cochrane)系统评价的方法, 评价纳入研究的质量, 提取有效数据, 采用RevMan5.3软件进行Meta分析。

**结果:** 最终共纳入32篇文献, 共有1876例患者。Meta分析显示, 卡培他滨联合同步放疗在总有效率、手术根治性切除率、保肛率、1年生存率、2年生存率等方面明显高于其他治疗方式( $P<0.01$ ), 在术后吻合口瘘发生率、局部复发率等方面明显低于其他治疗方式( $P<0.01$ ), 不良反应高于其他治疗方式( $P<0.05$ ), 在疼痛缓解率方面无差别( $P>0.01$ )。

**结论:** 对国内晚期直肠癌患者, 卡培他滨联合同步放疗在近期疗效和远期生存率等指标明显优于其他治疗方式, 但不良反应发生率较高, 而在疼痛缓解率方面并无太大区别。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 直肠癌; 化疗; 卡培他滨; 放疗; Meta分析

**核心提示:** 本文结果提示卡培他滨联合同步放

疗用于低位晚期直肠癌患者的术前辅助治疗, 对提高总有效率(完全缓解+部分缓解)、手术根治性切除率、保肛成功率和降低术后吻合口瘘发生率、局部复发率等近期疗效均具有良好的效果, 并且能够提高术后远期1、2年生存率, 依从性较好, 但在疼痛缓解率方面并无太大区别。

张晓勇, 艾梅芳, 胡斌. 卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5554-5565 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5554.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5554>

## 0 引言

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤, 也是治疗方法争议最大的疾病之一, 近年来发病率呈持续上升趋势<sup>[1]</sup>。对于中晚期患者行单纯手术、放疗或化疗的疗效均不理想, 因此综合治疗日益受到重视<sup>[2,3]</sup>。随着外科手术水平的不断改进, 放射治疗技术的进步, 化疗药物的研究开发, 新辅助治疗作为手术的重要补充, 被越来越多地应用于直肠癌治疗中, 多项研究表明<sup>[4,5]</sup>, 术前采用放疗联合氟尿嘧啶为基础的化疗, 可以降低肿瘤分期, 提高根治性切除率和保肛率以及减少术后局部复发率。然而, 由于中国人群对于化疗药物和放射治疗的剂量用法不一, 其与欧美人群在同一治疗方案的敏感性不同, 国内临床上尽管已开展了大量的对照试验, 但报道质量参差不齐, 存在诸多不足, 目前也缺少对中国人群晚期直肠癌联合治疗的综合评价。所以, 我们选择近期疗效和远期生存率作为评价指标, 对国内晚期直肠癌患者相关治疗文献的比较, 以期国内临床直肠癌治疗提供决策依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 所有涉及国内卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌的对照试验。计算机检索国内卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌的相关文献, 检索关键词包括: 直肠癌、卡培他滨、希罗达、同步放疗。入选截止时间至2014-10。检索范围: (1)MEDLINE; (2)中国生物医学文献数据库(CBM); (3)中国期刊全文数据库(CNKI); (4)万方数据(Wanfang)。纳入标准: (1)治疗组采用卡培他滨联合同步放疗, 对照组采用单用手术、单用卡培他滨、单用放疗等方式中的任一种; (2)患有局部进展期直肠癌,

## ■ 研究前沿

由于中国人群对于化疗药物和放射治疗的剂量用法不一, 其与欧美人群在同一治疗方案的敏感性不同, 国内临床上尽管已开展了大量的对照试验, 但报道质量参差不齐, 存在诸多不足, 目前也缺少对中国人群晚期直肠癌联合治疗的综合评价。

# ■ 相关报道

多项研究表明, 术前采用放疗联合氟尿嘧啶为基础的化疗, 可以降低肿瘤分期, 提高根治性切除率和保肛率以及减少术后局部复发率。

并经结肠镜、组织病理学得到确诊, 符合国际上关于直肠癌诊断的标准; (3)癌变组织无远处转移, 未同时罹患其他肿瘤或合并其他严重疾病; (4)患者均为中国人群。排除标准: (1)动物实验; (2)重复发表文献; (3)无对照的临床病例报告和综述; (4)原始文献试验设计不严谨(如基本数据不全、失访过多等)。

## 1.2 方法

**1.2.1 质量评价:** 在所检索到的文献中筛选卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌的文章, 由2名研究者独立阅读文献并按照确立的标准提取试验资料, 如遇不同意见则讨论解决。文献质量评价根据Jadad评分标准<sup>[6]</sup>, 主要对随机方案及其隐匿、是否实施盲法、是否描述退出或失访例数及原因来进行质量评价, 记分为0-5分, 2分及以下属于低质量研究, 3分及以上属于高质量研究。

**1.2.2 评价指标:** 总有效率[完全缓解率(complete response, CR)+部分缓解率(partial response, PR)]、手术根治性切除率(实际可行TME手术切除的患者比例)、保肛率、术后吻合口瘘发生率、疼痛缓解率、局部复发率(即随访结束时局部复发或转移的患者比例)、1、2年生存率、不良反应(按照WHO抗癌药急性及亚急性毒性分级标准或NCI常见毒性事件毒性评价标准, 取1-4级为研究对象)。

**统计学处理** 采用Cochrane协作网提供的专用软件Review Manager5.3进行Meta分析。用比值比(odds ratio, OR)作为计数资料的效应量, 计算95%可信区间(confidence intervals, CI)。采用 $\chi^2$ 检验对纳入的研究进行异质性检验。若纳入的各研究无异质性( $P \geq 0.10$ 、 $I^2 < 50\%$ ), 采用固定效应模型进行Meta分析, 反之则用随机效应模型。若各临床试验提供的数据不能进行Meta分析, 则只对其进行描述性的定性分析。用敏感性分析来判断结果的稳定性和可靠性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献筛选结果** 初检出有关文献245篇。通过阅读标题、摘要、全文后, 剩余73篇文献, 根据研究目的、纳入标准和排除标准, 从中进一步排除文献41篇。最后共纳入32篇文献(表1)<sup>[7-38]</sup>, 各文献纳入人数从30-128例不等, 其中试验组989例, 对照组887例, 共计1876例。

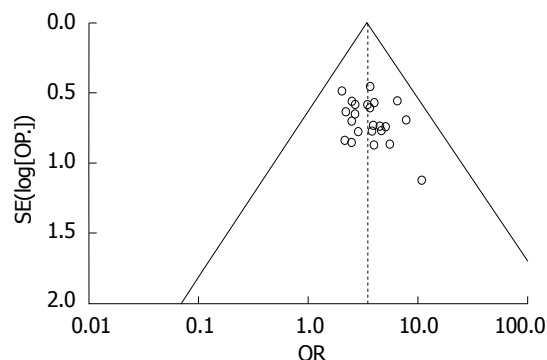


图1 纳入研究文献的漏斗图分析。

**2.2 发表性偏倚分析** 以表1中各研究的OR为横坐标、OR对数的标准误差的倒数为纵坐标绘制成倒漏斗图(图1)。以合并OR(图中虚线)为中心, 纳入的文献分布较好。小样本研究结果大致分布在总体效应周围, 围绕中心线对称排列, 说明本研究纳入文献的偏倚较小。可认为倒漏斗图是对称的, 纳入的文献可以进行Meta分析。

## 2.3 结果比较

**2.3.1 总有效率:** 26项研究<sup>[7,10-17,19-30,32,33,37,38]</sup>报道了总有效率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.99$ ,  $I^2 = 0\%$ (图2), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌总有效率有差异, 差异具有显著性意义( $OR = 3.35$ , 95%CI: 2.61-4.31,  $P < 0.00001$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的总有效率明显高于其他治疗方式。

**2.3.2 手术根治性切除率:** 6项研究<sup>[8-9,16,31,35,38]</sup>报道了手术根治性切除率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.46$ ,  $I^2 = 0\%$ (图3), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌手术根治性切除率有差异, 差异具有显著性意义( $OR = 4.93$ , 95%CI: 2.22-10.96,  $P < 0.0001$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的手术根治性切除率明显高于其他治疗方式。

**2.3.3 保肛率:** 13项研究<sup>[7-9,13,14,16,20,31,33-36,38]</sup>报道了保肛率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.22$ ,  $I^2 = 22\%$ (图4), 表明各研究间具有统计学上的

表 1 纳入研究的一般特征

作者及发表时间	观察对象	n	化疗(mg/m <sup>2</sup> )	放疗(总剂量Gy/次/单次剂量Gy)	手术	随访时间	文献质量评价
王飞等 <sup>[7]</sup> 2011	试验组	26	1300/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	45-50/25/1.8-2.0	TME	14 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
郑伯安等 <sup>[8]</sup> 2004	对照组	24			TME		
	试验组	35	1500/连续3 wk 休息1 wk 为1周 期, 共2周期	40/20/2.0	TME	18 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
庄潮平等 <sup>[9]</sup> 2003	对照组	35			TME		
	试验组	30	1000/连续3 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	40/20/2.0	TME	20 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
程晓磊等 <sup>[10]</sup> 2013	对照组	30			TME		
	试验组	23	825/连续2 wk休 息1 wk 为1周期, 共2周期	50-55/25-27/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
余娴等 <sup>[11]</sup> 2008	对照组	27		50-55/25-27/2.0			
	试验组	17	825/连续2 wk休 息1 wk 为1周期, 共2周期	50-70/25/2.0-2.5		18 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
赵坚祥等 <sup>[12]</sup> 2011	对照组	21		50-70/25/2.0-2.5			
	试验组	24	1650/wk, 5次, 连续5 wk	50/25/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
张红生等 <sup>[13]</sup> 2011	对照组	24		50/25/2.0			
	试验组	23	750/连续5 wk	25/5/5.0	TME	3年	未实施随机分组 和盲法,完整随访, Jadad评分1分
贺赛奇等 <sup>[14]</sup> 2014	对照组	17		25/5/5.0	TME		
	试验组	33	1300/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	45-50/25/1.8-2.0	TME	18 mo	未实施随机分组 和盲法,完整随访, Jadad评分1分
林少民 <sup>[15]</sup> 2011	对照组	33		45-50/25/1.8-2.0	TME		
	试验组	35	1250/连续5 wk	30/10/3.0	TME	5年	未实施随机分组 和盲法,完整随访, Jadad评分1分
刘秀兰等 <sup>[16]</sup> 2010	对照组	30		30/10/3.0	TME		
	试验组	22	1500/连续5 wk	50/25/2.0	TME	2年	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
赵德辉等 <sup>[17]</sup> 2011	对照组	22			TME		
	试验组	42	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	46-50/20-25/2.0		2年	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
帖晓静等 <sup>[18]</sup> 2013	对照组	40	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期				
	试验组	27	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	46-50/20-25/2.0	TME	2年	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	25		46-50/20-25/2.0	TME		

#### 创新亮点

本文纳入了国内的32篇研究, 共1876例患者, 经Meta分析的方法, 评价卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性, 为国内临床直肠癌治疗提供了一定的依据。



# 应用要点

随着外科手术水平的不断改进, 放射治疗技术的进步, 化疗药物的研究开发, 新辅助治疗作为手术的重要补充, 被越来越多地应用于直肠癌治疗中。本文结果提示卡培他滨联合同步放疗对晚期直肠癌的近期疗效和远期生存率有一定的提高和改善。

周志华 <sup>[19]</sup> 2014	试验组	20	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	63-70/35/1.8-2.0	TME	-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	20	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期		TME		
张东峰等 <sup>[20]</sup> 2013	试验组	39	1250/连续5 wk	38-45/25/1.5-1.8	TME	-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	39	1250/连续5 wk		TME		
杜伟等 <sup>[21]</sup> 2010	试验组	59	825/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	50/25/2.0	TME	-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	32		50/25/2.0	TME		
王力军等 <sup>[22]</sup> 2011	试验组	30	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共4周期	40-44/20-22/2.0		2年	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	22		40-44/20-22/2.0			
王衡 <sup>[23]</sup> 2013	试验组	27	825/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	-		1年	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	27		-			
杜凯 <sup>[24]</sup> 2013	试验组	33	825/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	60-65/-/-		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	33		60-65/-/-			
刘佳 <sup>[25]</sup> 2013	试验组	35	825/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	40/20/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	35		40/20/2.0			
刘丽霞 <sup>[26]</sup> 2013	试验组	30	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	60-70/30-35/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	30		60-70/30-35/2.0			
向作林等 <sup>[27]</sup> 2006	试验组	20	825/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	60-65/-/-		18 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	32		60-65/-/-			
刘杰等 <sup>[28]</sup> 2009	试验组	64	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	60-70/30-35/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	64		60-70/30-35/2.0			
娄云峰 <sup>[29]</sup> 2013	试验组	30	625/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	-		-	随机数字表RCT, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分2分
	对照组	30		-			
罗锦洪 <sup>[30]</sup> 2013	试验组	20	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	45-50/25/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	20	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期				
李勇 <sup>[31]</sup> 2008	试验组	30	1000/连续3 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	40/20/2.0	TME	20 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	30			TME		

马晓鹏等 <sup>[32]</sup> 2012	试验组	21	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周期, 共2周期	46-50/23-25/2.0	-		RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	20	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周期, 共2周期				
冯春晖 <sup>[33]</sup> 2012	试验组	43	1250/连续10 wk	35-40/16-19/2.0	TME	20 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	7	2500/连续2 wk 休息1 wk为1周期, 共3周期	35-40/16-19/2.0	TME		
曾庆安等 <sup>[34]</sup> 2006	试验组	31	1500/连续3 wk 休息1 wk为1周期, 共2周期	46/23/2.0	TME	3年	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	31			TME		
邢涛等 <sup>[35]</sup> 2008	试验组	33	1250/连续10 wk	40/20/2.0	TME	2年	入院顺序CCT, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分1分
	对照组	31			TME		
罗琪等 <sup>[36]</sup> 2006	试验组	42	1250/连续10 wk	40-46/20-23/2.0	TME	18 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	21			TME		
蔡怡 <sup>[37]</sup> 2014	试验组	26	1250/连续2 wk	45-50/22-25/2.0	TME	1年	未实施随机分组和盲法, 完整随访, Jadad评分1分
	对照组	24		45-50/22-25/2.0	TME		
郁宝铭等 <sup>[38]</sup> 2003	试验组	19	1250/连续10 wk	40/20/2.0	TME	-	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	11	2500/连续2 wk 休息1 wk为1周期, 共3周期	40/20/2.0	TME		

#### 名词解释

卡培他滨: 是一种可以在体内转变成5-Fu的抗代谢嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯类药物, 由罗氏公司研制, 商品名称为希罗达, 能够抑制细胞分裂和干扰RNA和蛋白质合成。

同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌保肛率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 5.06, 95%CI: 3.59-7.14,  $P < 0.00001$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的保肛率明显高于其他治疗方式。

**2.3.4 术后吻合口瘘发生率:** 5项研究<sup>[7,13,14,16,35]</sup>报道了术后吻合口瘘发生率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.26$ ,  $I^2 = 24\%$ (图5), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌术后吻合口瘘发生率有差异, 差异具有统计学意义(OR = 0.39, 95%CI: 0.16-0.97,  $P = 0.04$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于恶性结局合并后菱形

位于中线左侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的术后吻合口瘘发生率低于其他治疗方式。

**2.3.5 疼痛缓解率:** 3项研究<sup>[11,21,27]</sup>报道了疼痛缓解率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.99$ ,  $I^2 = 0\%$ (图6), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌疼痛缓解率无统计学意义(OR = 1.71, 95%CI: 0.82-3.58,  $P = 0.15$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线, 说明卡培他滨联合同步放疗与其他治疗方式对晚期直肠癌后的疼痛缓解率无差异。

**2.3.6 局部复发率:** 10项研究<sup>[7-9,14,16,31,33-36]</sup>报道了局部复发率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.95$ ,  $I^2 = 0\%$ (图7), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结

同行评价

本文综合评价了卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性, 为国内直肠癌治疗提供了依据. 研究目标明确, 论文撰写好, 结论可靠, 有一定的参考价值.

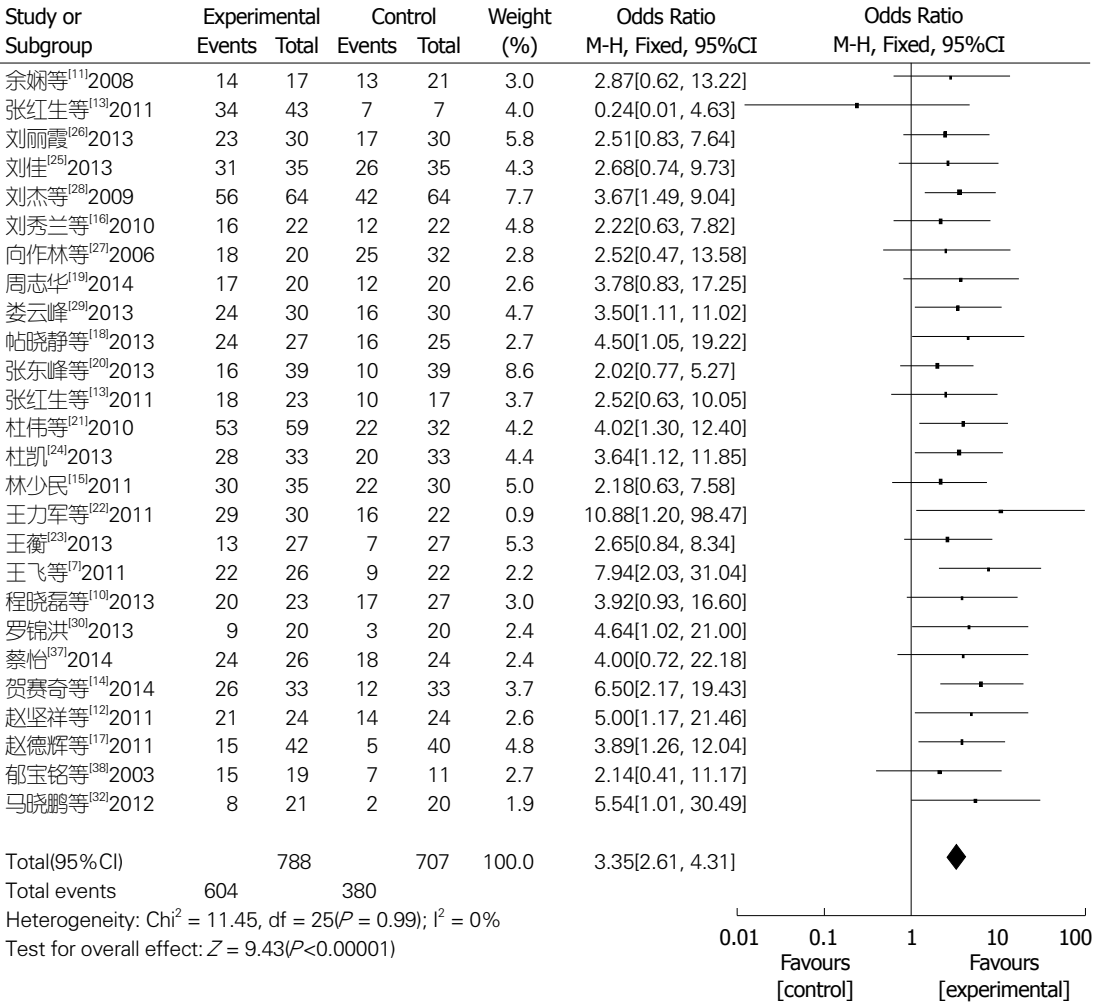


图 2 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌总有效率的比较.

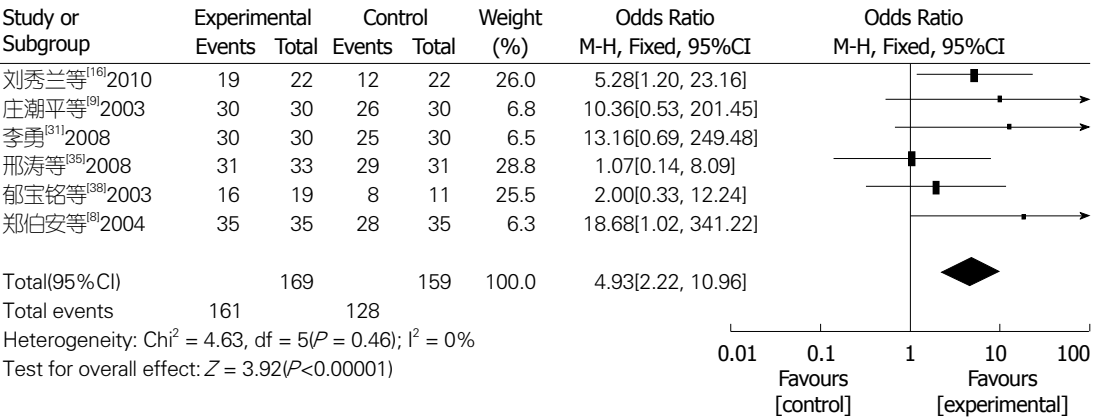


图 3 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌手术根治性切除率的比较.

果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌局部复发率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 0.23, 95%CI: 0.12-0.43,  $P < 0.00001$ ). 在森林图中, 结合OR值, 对于恶性结局合并后菱形位于中线左侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的局部复发

率明显低于其他治疗方式. 2.3.7 1年生存率: 5项研究<sup>[7,14,17,36,37]</sup>报道了1年生存率. 森林图显示: 异质性检验 $P = 0.53$ ,  $I^2 = 0\%$ (图8), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方



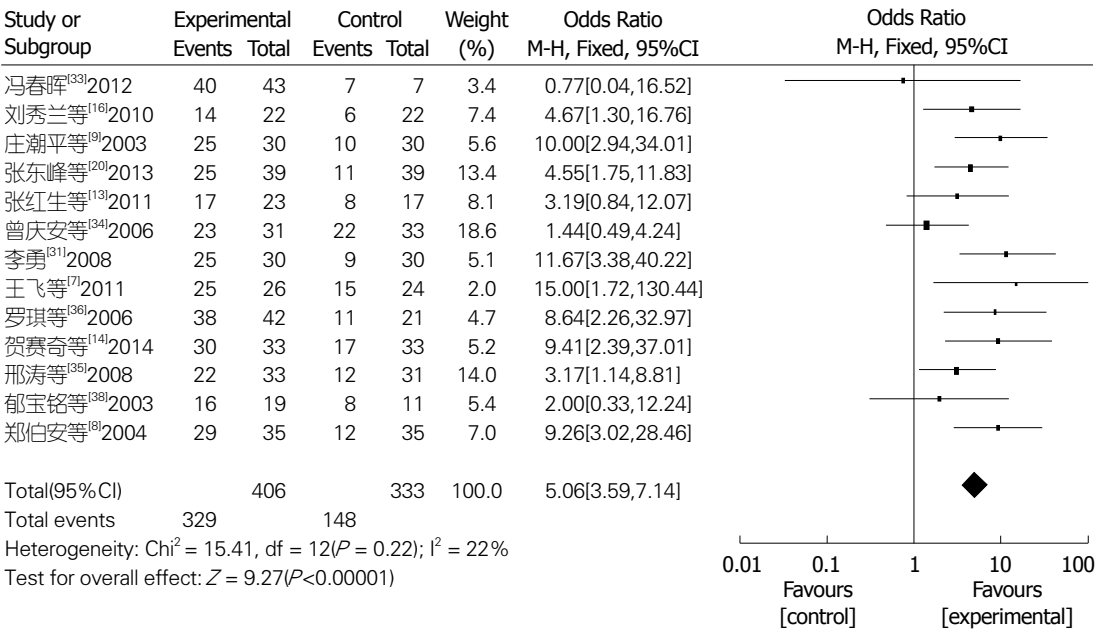


图 4 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌保肛率的比较.

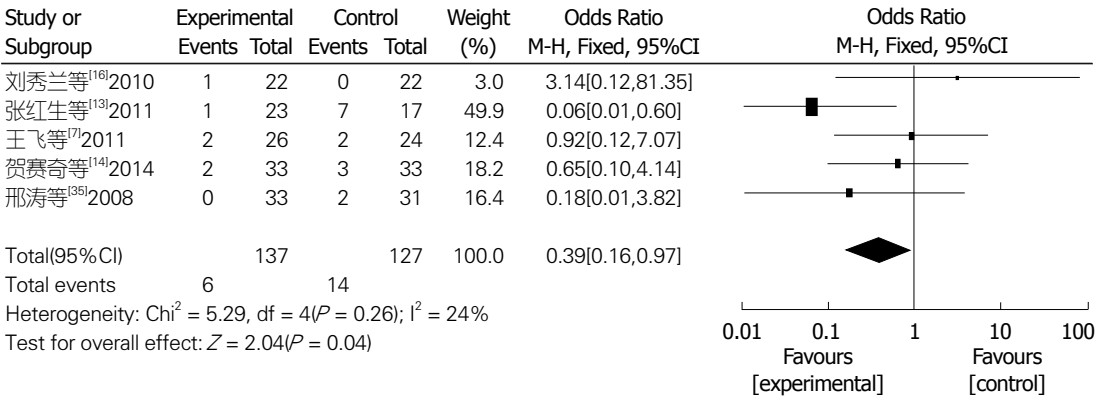


图 5 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌术后吻合口瘘发生率的比较.

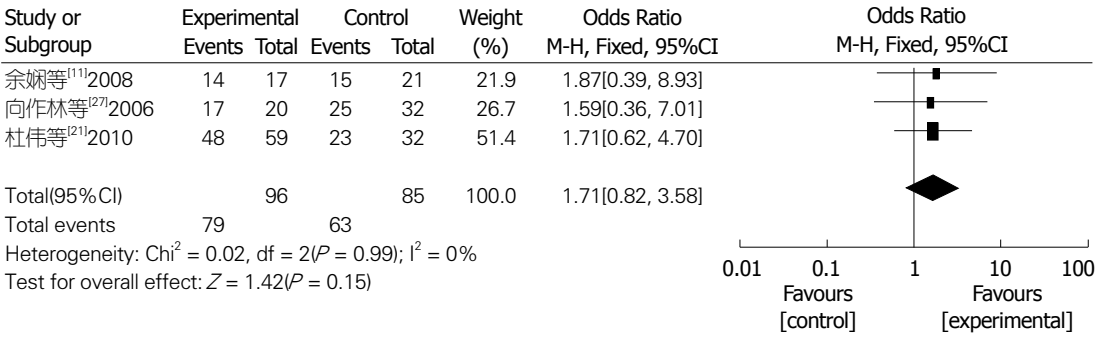


图 6 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌疼痛缓解率的比较.

式对晚期直肠癌1年生存率有差异, 差异具有显著性意义( $OR = 2.94$ ,  $95\%CI: 1.65-5.23$ ,  $P = 0.0003$ ). 在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联

合同步放疗治疗晚期直肠癌后的1年生存率明显高于其他治疗方式.  
2.3.8 2年生存率: 6项研究<sup>[7,14,16-18,22]</sup>报道了2年生存率. 森林图显示: 异质性检验 $P = 0.80$ ,  $I^2 =$

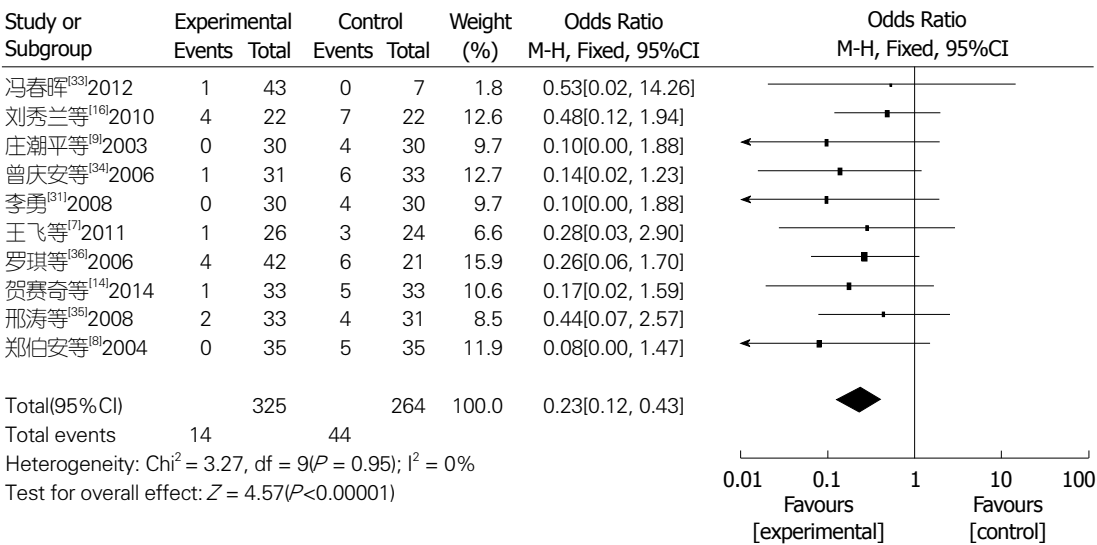


图 7 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌局部复发率的比较.

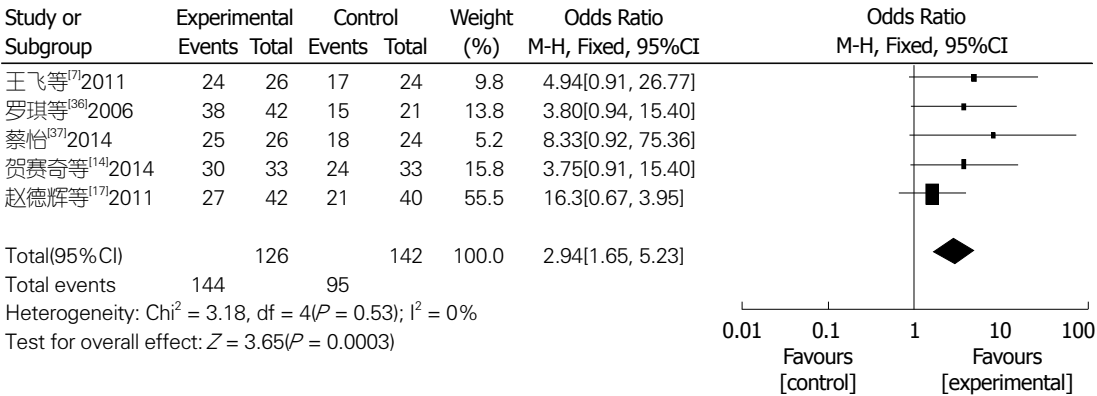


图 8 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌1年生存率的比较.

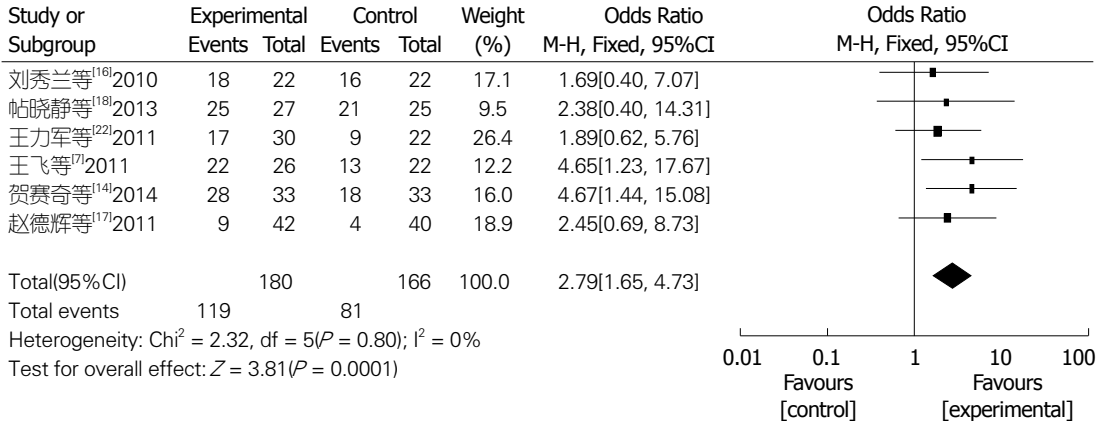


图 9 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌2年生存率的比较.

0%(图9), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌2年生存率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 2.79, 95%CI: 1.65-4.73,  $P = 0.0001$ ). 在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的2年生存率明

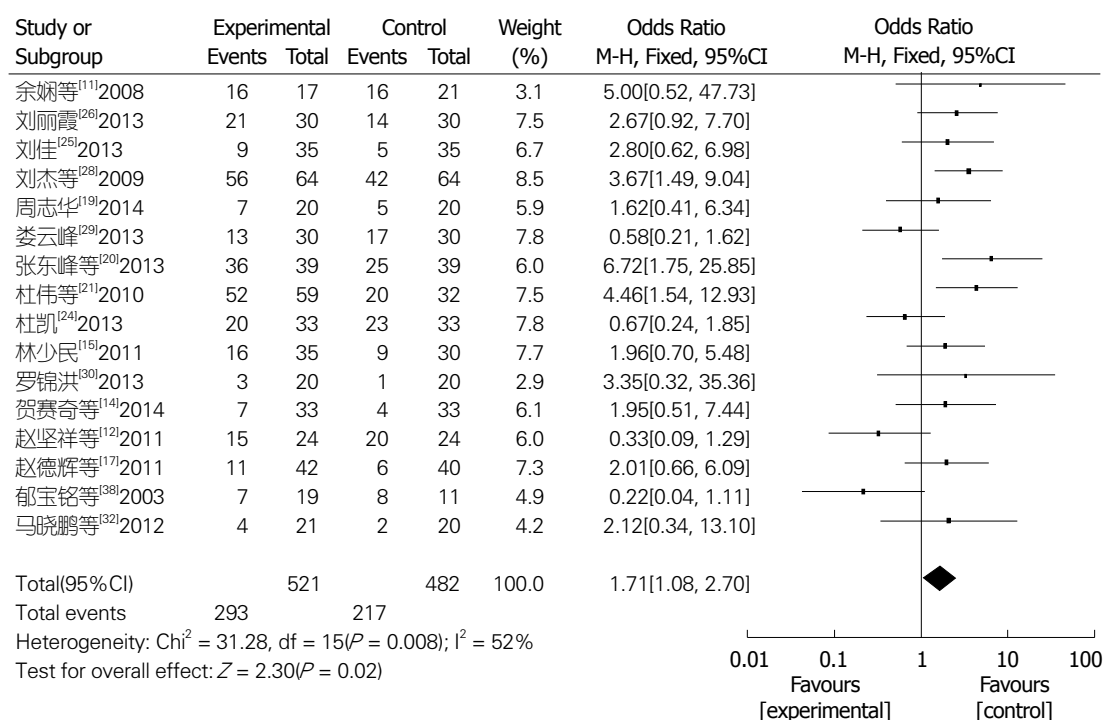


图 10 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌不良反应的比较。

显高于其他治疗方式。

**2.3.9 不良反应:** 16项研究<sup>[11-12,14-15,17,19-21,24-26,28-30,32,38]</sup>报道了不良反应。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.008$ ,  $I^2 = 52\%$ (图10), 表明各研究间无统计学上的同质性, 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌不良反应有差异, 差异具有显著性意义( $OR = 1.71$ ,  $95\%CI: 1.08-2.70$ ,  $P = 0.02$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的不良反应高于其他治疗方式。

### 3 讨论

多数直肠癌患者就诊时为中晚期, 错过了最佳治疗时机, 预后均较差, 常规治疗手段疗效不佳。当前, 放化疗综合已成为治疗直肠癌的有效手段之一<sup>[39]</sup>。氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)作为直肠癌的首选化疗药物, 单用其治疗晚期或术后复发的直肠癌患者有效率低, 效果不甚理想。卡培他滨是一种对肿瘤细胞产生毒性的靶向性制剂, 因其本身无毒性, 在体内可通过肿瘤细胞内高浓度的胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)下转化为5-Fu, 从而最大程度的降低了5-Fu对正常人体细胞的损害。研究

<sup>[40]</sup>证明, 单用卡培他滨的疗效与5-Fu/LV相同, 使用更方便, 不良反应更轻, 疗效明显等特点而替代氟尿嘧啶广泛应用于临床直肠癌的治疗。而联合同期放化疗作为一种全身治疗手段, 能够提高患者的生存率, 改善患者的生存质量。

化疗能杀灭循环肿瘤细胞并消除可能存在的微转移灶, 而放疗仅能使肿瘤局部得到控制, 若放疗后停止化疗, 残留的肿瘤细胞可能出现远处转移, 势必影响之后的治疗<sup>[3,41]</sup>。因此, 我们认为放疗结束后化疗不能停止, 应该继续服用至手术, 这样才能发挥放化疗联合的最大疗效, 并尽量防止肿瘤发生复发和远处转移。在方案的选择和用法上, 我们主张化疗药物小剂量间歇服用, 应用卡培他滨 $1250 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 从放疗第1天起2次/d, 口服, 连续服用2 wk, 休息1 wk, 为1个周期, 共进行3个周期化疗, 配合小剂量放疗2 Gy/d, 4-5 wk完成, 总剂量45-50 Gy, 放疗结束后休息6 wk进行手术, 取得了理想疗效的同时, 患者更能耐受不良反应, 依从性好, 临床上更为可取。

对纳入的33个试验的Meta分析显示, 卡培他滨联合同步放疗对晚期直肠癌的近期疗效和远期生存率有一定的提高和改善, 但总体研究方法学质量不佳, 均未实施盲法, 部分研究未报告具体的随机序列产生方法, 未进行或提



到意向性分析, 对退出与失访等报道较少, 降低了结论的可靠性. 本文所用的资料均为已发表的文献, 缺乏灰色文献, 如阴性结果资料、专题学术报道等. 并且本评价纳入大部分文献<sup>[7-38]</sup>所用化疗药物和放射治疗的剂量、周期不一, 也不能表明当前临床的同一性. 因此, 在今后的临床研究中应注意选择适合中国人群的放疗化疗方案, 从而提高总体研究质量. 因而, 此Meta分析所获得的结论会受到这些研究上的偏倚和缺陷的影响<sup>[42]</sup>.

总之, 与其他治疗方式相比, 卡培他滨联合同步放疗用于低位晚期直肠癌患者的术前辅助治疗, 对提高总有效率、手术根治性切除率、保肛成功率和降低术后吻合口瘘发生率、局部复发率等近期疗效均具有良好的效果, 并且能够提高术后远期1、2年生存率, 依从性较好, 但在疼痛缓解率方面并无太大区别. 虽然引起骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、肝肾损害、手足综合征等不良反应比其他治疗方式更严重, 但患者可以耐受, 均能顺利完成疗程. 由于受到纳入研究的质量和数量所限, 总体研究质量不高, 因此尚需更多的高质量研究提供更加可靠的证据对其疗效予以证实.

#### 4 参考文献

- Li L, Ma BB. Colorectal cancer in Chinese patients: current and emerging treatment options. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1817-1828 [PMID: 25336973 DOI: 10.2147/OTT.S48409]
- 曲利国, 王亚东, 王贵齐, 王芮, 彭德银, 何晓丽, 张凤珍, 张建东, 郑春燕, 关丽征, 吴优, 尹娜. 国内外大肠癌筛查现状分析及对我国大肠癌筛查的建议. *中国全科医学* 2007; 10: 1584
- Cambray i Amenós M, Navarro García M, Martí Ragué J, Pareja Fernández L, Pera Fábregas J. Preoperative radio-chemotherapy (RT-CT) in rectal cancer. Prospective study with postoperative RT-CT control group. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 183-191 [PMID: 17403630]
- Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123 [PMID: 16971718]
- Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223 [PMID: 16983741]
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797]
- 王飞, 疏云, 张国平, 徐刚, 付敬忠, 周林平, 卢彦达. II / III 期低位直肠癌术前同步放化疗对于保肛的意义. *中国医药指南* 2011; 9: 89-90
- 郑伯安, 邹寿椿, 邓高里, 董全进, 张成武. 低位直肠癌术前放疗联合化疗的疗效观察. *中华胃肠外科杂志* 2004; 7: 378-380
- 庄潮平, 李廷汉, 吴俊伟, 蔡高阳. 低位直肠癌术前希罗达联合放疗的疗效观察. *中华肿瘤杂志* 2003; 25: 602-603
- 程晓磊, 刘武, 王栾秋, 宋春燕. 放疗联合希罗达治疗局部晚期直肠癌近期疗效. *肿瘤基础与临床* 2013; 26: 498-500
- 余娴, 王阁, 杨镇洲, 马俊刚, 杨晓霞, 刘岩海, 倪蓉晖. 放疗配合希罗达口服治疗直肠癌术后复发38例疗效观察. *现代肿瘤医学* 2008; 16: 1009-1011
- 赵坚祥, 石璐, 陈军刚, 梁焯. 放疗同步希罗达化疗治疗局部晚期或术后复发直肠癌24例疗效观察. *肿瘤学杂志* 2011; 17: 397-398
- 张红生, 杨斌. 局部晚期低位直肠癌术前不同放疗模式疗效观察. *现代肿瘤医学* 2011; 19: 2057-2059
- 贺赛奇, 谭曙光. 局部晚期低位直肠癌术前放化疗的临床效果观察. *中南医学科学杂志* 2014; 42: 74-76
- 林少民. 局部晚期直肠癌术前放疗的临床研究. *山东医药* 2011; 51: 89-90
- 刘秀兰, 孙晓革. 局部晚期直肠癌术前同步放化疗的临床研究. *内蒙古医学杂志* 2010; 42: 1070-1071
- 赵德辉, 唐瑜琦, 郭丽霞, 单彬. 卡培他滨联合放疗对直肠癌的疗效影响. *现代预防医学* 2011; 38: 392-393
- 帖晓静, 田永巍, 高岭, 李宁, 刘培杰, 徐志巧. 卡培他滨联合放疗治疗局部进展期直肠癌的疗效观察. *中国全科医学* 2013; 16: 1301-1303
- 周志华. 卡培他滨与放疗同步治疗复发性直肠癌疗效观察. *基层医学论坛* 2014; 18: 2066-2067
- 张东峰, 赵学红, 张艳明. 口服希罗达联合放疗提高直肠癌切除患者肛门保留率临床分析. *亚太传统医药* 2013; 9: 193-194
- 杜伟, 雷勇, 李爽, 苏小岩, 徐云华, 童涛, 罗斐, 杨继元. 全程三维适形放疗同步口服希罗达治疗局部晚期及术后复发直肠癌的疗效分析. *现代肿瘤医学* 2010; 18: 969-971
- 王力军, 冯济龙. 全盆腔放疗联合三维适形放疗配合口服希罗达治疗老年晚期直肠癌. *中国民康医学* 2011; 23: 2624-2626
- 王衡. 三维适形放疗同步卡培他滨化疗治疗直肠癌局部复发效果分析. *中外医疗* 2013; 15: 118-119
- 杜凯. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗 II、III 期直肠癌术后疗效探讨. *当代医学* 2013; 19: 80-81
- 刘佳. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗 II、III 期直肠癌术后的临床疗效及不良反应分析. *中国实用医药* 2013; 8: 74-75
- 刘丽霞. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗 II、III 期直肠癌术后的临床疗效及不良反应观察. *中国实用医药* 2013; 8: 147-148
- 向作林, 吴铮, 曾昭冲, 陈刚, 李文如, 王健, 刘天舒, 金文. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗局部晚期和术后复发性直肠癌. *中国临床医学* 2006; 13: 338-341
- 刘杰, 孙希彩, 李青. 三维适形放疗同步希罗达化疗治疗直肠癌术后复发的临床观察. *中国现代医生* 2009; 47: 142-143
- 娄云峰. 调强放疗同步口服卡培他滨治疗 II、III 期直肠癌临床疗效观察. *中国医学工程* 2013; 21: 21-23
- 罗锦洪. 希罗达联合放疗治疗40例晚期直肠癌的疗效分析. *吉林医学* 2013; 34: 2966

- 31 李勇. 希罗达联合放疗治疗低位直肠癌术前的疗效观察. 中国医药指南 2008; 6: 6-8
- 32 马晓鹏, 惠艳. 希罗达联合放疗治疗晚期直肠癌疗效观察. 中国社区医师 2012; 14: 93
- 33 冯春晖. 新辅助放化疗联合手术治疗局部进展期低位直肠癌的疗效探究. 中国保健营养 2012; 12: 4974-4975
- 34 曾庆安, 杨光伟, 刘星. 伟新辅助放化疗治疗低位直肠癌的疗效评价. 中山大学学报论丛 2006; 26: 197-200
- 35 邢涛, 张友文, 张玺. 新辅助放化疗治疗直肠癌33例分析. 中国民康医学 2008; 20: 39-40
- 36 罗琪, 张颂恩, 魏黎煌. 新辅助化放疗在局部进展期低位直肠癌保留肛门括约肌的作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2247-2250
- 37 蔡怡. 卡培他滨联合放疗治疗局部进展期直肠癌临床效果. 中外医疗 2014; 25: 129-130
- 38 郁宝铭, 吴唯勤, 鄢宇飞. 卡培他滨在低位直肠癌新辅助治疗中的应用. 外科理论与实践 2003; 8: 184-186
- 39 Coco C, Valentini V, Manno A, Mattana C, Verbo A, Cellini N, Gambacorta MA, Covino M, Mantini G, Miccichè F, Pedretti G, Petito L, Rizzo G, Cosimelli M, Impiombato FA, Picciocchi A. Long-term results after neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced resectable extraperitoneal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 311-318 [PMID: 16456636]
- 40 Sun PL, Li B, Ye QF. Effect of neoadjuvant cetuximab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a phase II study. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1325-1332 [PMID: 22430888]
- 41 Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 665-677 [PMID: 15708244]
- 42 王吉耀. 循证医学与临床实践(第2版). 北京: 科学技术出版社, 2006: 14

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



## 慢性便秘临床疗效评价的现状

袁庆延, 丁曙晴, 谭妍妍, 丁义江, 刘嫒

### 背景资料

逐年升高的便秘发病率成为很多临床科室的研究热点。便秘的研究中治疗方法多样, 所使用的疗效评价方法各有不同。对便秘患者治疗前后做出正确全面的疗效评价, 是便秘临床研究中的重要方面。

袁庆延, 刘嫒, 南京中医药大学 江苏省南京市 210029

丁曙晴, 谭妍妍, 丁义江, 南京中医药大学第三附属医院  
全国中医肛肠医疗中心 江苏省南京市 210001

袁庆延, 在读硕士, 主要从事便秘疗效评价方法的研究。

南京市重大公共卫生专项“排便功能障碍性疾病系列诊治技术的研究和推广”基金资助项目, No. 2100409

作者贡献分布: 此课题由袁庆延、丁曙晴及丁义江设计; 文献检索由袁庆延完成; 数据分析由袁庆延与刘嫒完成; 本论文写作由袁庆延、丁曙晴及谭妍妍完成。

通讯作者: 丁曙晴, 副主任中医师, 210001, 江苏省南京市秦淮区金陵路1号, 南京中医药大学第三附属医院。  
[njgczx@gmail.com](mailto:njgczx@gmail.com)

收稿日期: 2015-09-25

修回日期: 2015-10-23

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

Medicine, 1 Jingling Road, Qinhuan District, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. [njgczx@gmail.com](mailto:njgczx@gmail.com)

Received: 2015-09-25

Revised: 2015-10-23

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

### Abstract

**AIM:** To summarize the current status of efficacy evaluation in chronic constipation in China.

**METHODS:** Using “constipation” as a key word, the papers published between 2006 and 2015 in the CNKI full text database index system were searched. The methods of efficacy evaluation, therapeutic method and follow-up duration were analyzed.

**RESULTS:** A total of 370 papers were identified from 5610 papers selected. There were four methods of efficacy evaluation: classification assessment in 348 (94.1%) papers (94.1%), main symptom comparison in 82 (21.6%), clinical symptom scoring in 53 (14.3%), and laboratory result comparison in 41 (11.1%). These methods were used separately or in combination. 168 (45.4%) papers used the self-made clinical efficacy evaluation standard or the self-made symptom scoring questionnaire only. 83 (22%) papers involved the follow-up. Only 4 papers used the Patient Reported Outcomes (PRO).

**CONCLUSION:** Now in China, the methodologies of efficacy evaluation in chronic constipation vary greatly. Self-made clinical efficacy evaluation standards or the self-made integral

### Current status of efficacy evaluation in chronic constipation

Qing-Yan Yuan, Shu-Qing Ding, Yan-Yan Tan, Yi-Jiang Ding, Yi Liu

Qing-Yan Yuan, Yi Liu, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Shu-Qing Ding, Yan-Yan Tan, Yi-Jiang Ding, National Center for Colorectal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Supported by: Public Hygiene Key Project of Nanjing City: the Research and Application of Diagnostic and Therapeutic Technology in Defecation Dysfunction Diseases, No. 2100409

Correspondence to: Shu-Qing Ding, Associate Chief Physician of TCM, National Center for Colorectal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese

### 同行评议者

李卫强, 副教授, 副主任医师, 宁夏医科大学中医学



questionnaires are widely used. Follow-up rate is low. PRO use should be strengthened in later clinical practice.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Chronic constipation; Methodology; Efficacy evaluation; Patient reported outcomes; Symptoms; Follow-up

Yuan QY, Ding SQ, Tan YY, Ding YJ, Liu Y. Current status of efficacy evaluation in chronic constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5566-5572 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5566.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5566>

## 摘要

**目的:** 了解国内慢性便秘疗效评价的现状。

**方法:** 以“便秘”为关键词检索2006-01/2015-07中国知网期刊全文数据库, 统计纳入研究文献中使用的疗效评价方法, 以及相关治疗方式、随访时间等。

**结果:** 检索共获得文献5610篇, 依据标准筛选后共有370篇文献纳入研究。使用疗效评价方法情况包括: 使用分级疗效判定法348篇(94.1%)、主要症状对比法82篇(21.6%)、症状总体积分法53篇(14.3%)、实验室检查对比法41篇(11.1%)。上述疗效评价方法单独或结合使用; 参照公认疗效判定标准或公认的评分标准文献202篇(53.6%), 仅用自拟疗效判定标准或自拟症状积分标准文献168篇(45.4%), 但逐年下降; 纳入文献中涉及随访方法评价疗效83篇(22%)。使用基于患者临床报告结局(Patient Reported Outcomes, PRO)方法的文献4篇(1.1%)。

**结论:** 国内慢性便秘的疗效评价中, 常用疗效评价方法多使用自拟疗效判定标准和自拟症状积分, 文献随访率低。需要重视使用基于PRO评价疗效。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 慢性便秘; 疗效; 评价方法; 患者报告临床结局; 症状; 随访

**核心提示:** 本文检索国内慢性便秘相关文献并进行统计分析, 发现国内慢性便秘的疗效评价中, 常用疗效评价方法多使用自拟疗效判定标准和自拟症状积分, 文献随访率低, 缺乏循证依据。

袁庆延, 丁曙晴, 谭妍妍, 丁义江, 刘嫫. 慢性便秘临床疗效评价的现状. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5566-5572 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5566.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5566>

## 0 引言

便秘主要表现为排便次数减少, 粪便干硬和/或排出困难<sup>[1]</sup>。慢性便秘的病程至少为6 mo。随着生活方式的改变, 便秘的发病率在逐年升高, 在我国, 便秘的发生率为3%-17%<sup>[2]</sup>。查看近年来关于便秘的文献可知, 便秘为临床常见症状, 为消化科、肛肠科、脑病科、针灸科等多个临床科室的研究热点。能够真实敏感的反应便秘患者病情, 对便秘患者在治疗前后做出正确全面的疗效评价, 是便秘临床研究中的重要方面。对于便秘诊治的标准化研究也是重要一环。因此本文对国内近年来关于便秘临床研究的文献进行检索, 对于文献中便秘的疗效评价方法进行统计总结和分析, 以了解现在国内关于便秘疗效评价的应用现状, 探讨其中存在的问题, 为更好的便秘疗效评价方法的研究做基础。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 以“便秘”为关键词, 检索2006-01/2015-07中国知网期刊全文数据库(<http://www.cnki.net/>), 共检索出相关文献5610篇。入选标准: 文献纳入标准: (1)关于便秘的临床疗效研究的论著; (2)对研究对象诊断为慢性便秘, 或便秘病程≥6 mo的文献; (3)研究例数≥30例的文献。排除标准: (1)对继发于药物及其他疾病所致便秘的研究文献; (2)对妊娠导致便秘的研究文献; (3)儿童便秘的研究文献(由于对儿童便秘的疗效评价主要靠其监护人); (4)关于护理研究的文献; (5)会议论文, 综述及无关文献。

**1.2 方法** 根据标准筛选后共有370篇文献纳入研究。文献的发表年份和数量如图1, 文献中对慢性便秘的主要治疗方法如表1。

**1.2.1 疗效评价:** 通过对纳入文献的疗效评价进行分析, 疗效评价方法可以分为以下4类: (1)分级疗效判定法: 本文提及的分级疗效判定法指对于治疗后的患者进行“治愈、好转、未愈”三级疗效判定。或者对治疗效果进行“治愈、显效、有效、无效”四级疗效判定。如其中一篇对于一种中成药的临床疗效观

## ■ 研究前沿

患者临床报告结局(Patient Reported Outcomes, PRO)作为一种新型的疗效评价方法, 近年来被广泛应用于临床。国内的PRO研究近年也在迅速发展, 已对多种疾病研制了相应的PRO量表。国内学者研制了对于慢性便秘的PRO量表: CC-PRO, 此量表需推广使用并与其他疗效评价方法进行对比, 来验证其对便秘疗效评价的价值。

■ 相关报道

周思远等对临床常用的便秘疗效评价量表的特征进行了总结,共筛选出便秘相关量表11个,简述了每个量表的特点,为后续研究者选择合适的便秘量表提供了参考。

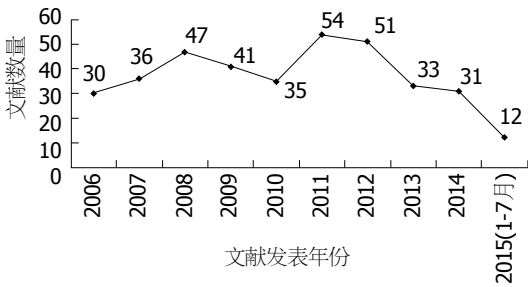


图 1 2006–2015所纳入的文献发表时间及数量。

表 1 对慢性便秘的主要治疗方法

治疗方法	文献数量(篇)	所占比例(%)
中药或中成药	173	46.8
西药	41	11.9
针灸	29	7.6
手术	28	7.6
中药配合西药	19	5.1
生物反馈	10	2.7

察的文献<sup>[3]</sup>,所用的疗效判定标准为《中医病症诊断疗效标准》<sup>[4]</sup>,为三级疗效判定,分别为治愈:2 d以内排便1次,便质转润,解时通畅,短期无复发;好转:3 d以内排便,便质转润,排便欠畅;未愈:症状无改善;(2)主要症状对比法:对比患者单项或某几项症状的改善情况,来评价疗效;(3)症状总体积分法:评分需要根据便秘的症状所制定的评分表,应用此评分表分别对患者治疗前后进行考评得分,以观察疗效。如其中一篇关于针刺治疗慢传输便秘的文献<sup>[5]</sup>所用的便秘评分系统(Constipation Scoring System, CSS)量表<sup>[6]</sup>,用患者治疗前后此表的得分来对比观察治疗效果。(此处所讲的便秘评分是指对于便秘患者整体严重度进行评分的方法,有文献中有对于单个症状的严重度进行评分对比的疗效评价方法,此种方法归于“主要症状对比法”中);(4)实验室检查对比法:对比患者治疗前后的实验室检查结果进行疗效评价,统计文献中所用的主要实验室检查为治疗前后的结肠传输试验、肛管直肠压力测定、排粪造影等。

1.2.2 观察指标: (1)对文献所用的疗效评价方法分析; (2)疗效评价方法中只有自拟的疗效判定标准或者积分标准的为自拟疗效评价方法,对只用自拟疗效评价方法的文献进行统计分析; (3)文献的随访率和随访时间分析。

统计学处理 所有数据资料采用Excel软件进行汇总,做频数统计。

2 结果

2.1 文献所用疗效评价方法的分类统计 用到分级疗效评价法的文献最多有348篇占比94.1%。所用的疗效判定标准中最多为自拟标准,参照的公认标准较多的为《中医病症诊断疗效标准》、《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>等;用到主要症状对比法的文献共82篇,占比

21.6%。多配合其他方法共同使用,单用此方法的为3篇。用到的便秘症状中,最多的为粪便性状、排便费力情况、排便次数、腹部不适、排便时间等。用到症状总体积分法的文献共53篇,占比14.3%。也多配合其他方法共同使用,单用此方法的文献只有2篇。所用便秘评分标准最多的为自拟评分标准;参照公认评分标准中用到最多的为CSS量表。用到实验室检查来进行疗效评价的文献共41篇,占比11.1%。全部为配合其他方法使用,每篇文献用1到2种实验室检查。文中用到检查最多的为结肠传输试验,其次为肛管直肠测压、排粪造影等(表2)。

用症状总体积分法的文献所用的便秘评分表中,只有便秘患者生存质量问卷(patient assessment of constipation quality of life questionnaire, PAC-QOL)<sup>[8]</sup>属于PRO量表,用到此量表的文献只有4篇。

2.2 仅用自拟疗效评价方法的文献统计 仅用自拟疗效评价的文献共168篇,按占当年文献的比率统计,2006-2015呈整体下降的趋势(图2)。

2.3 随访时间统计 所纳入的文献中提及随访时间的为83篇,占22%。平均随访时间为5.87 mo ± 5.1 mo。这其中用手术为主要治疗方式的文献占85%,药物和其他治疗方法治疗的文献,提及随访率的比例比较低,占16%。

3 讨论

四类便秘疗效评价方法各有特点,分级疗效判定法简洁明确,可以快速评价出临床研究中最重要的指标:治疗效果。用到此种疗效评价方法的文献占纳入文献的94%,甚至只用到此1种疗效评价方法的文献占比70%,可见研究者对于疗效的关注程度。但统计文献所用的疗效判定标准发现,缺乏统一的疗效判定标准,自拟的标准甚至占比47%,接近一半。而公认标准应用较多的为《中医病症诊断疗效标

表 2 对慢性便秘疗效评价方法的分类统计

所用疗效评价方法	<sup>1</sup> 篇数	所占比例(%)	<sup>2</sup> 篇数	所占比例(%)
分级疗效判定法	348/370	94.1	参照疗效判定标准	
			自拟疗效判定标准	164/348 47.1
			《中医病症诊断疗效标准》(1994)	98/348 28.1
			《中药新药临床研究指导原则》(2002)	48/348 13.8
			《便秘诊疗暂行标准》(2000)	7/348 2.0
			《便秘的诊断及治疗》(2003)	4/348 1.1
主要症状对比法	82/370	21.6	所用便秘症状	
			粪便性状	56/82 68.3
			排便费力	51/82 62.2
			排便次数	38/82 46.3
			腹部不适	36/82 43.9
			排便时间	26/82 31.7
			排便不尽感	20/82 24.4
			肛门坠胀不适	16/82 19.5
症状总体积分法	53/370	14.3	排便间隔时间	15/82 18.3
			参照评分标准	
			自拟评分标准	25/53 47.2
			CSS评分	10/53 18.9
			便秘症状及疗效评估问卷	7/53 13.2
			PAC-QOL量表	4/53 7.5
实验室检查对比法	41/370	11.1	Longo ODS评分	3/53 5.7
			所用实验室检查	
			结肠传输试验	27/41 65.9
			肛管直肠测压	9/41 22.0
			排粪造影	7/41 17.1
			肌电图	3/41 7.3

**■创新盘点**  
文章以“便秘”为关键词,检索2006-01/2015-07中国知网期刊全文数据库,统计纳入研究文献中使用的疗效评价方法,以及相关治疗方式、随访时间等,为读者了解目前便秘的临床疗效评价现状及其方法提供了较好的文献资料。

<sup>1</sup>篇数: 所用该疗效评价方法的文献数/总文献数. 有文献用两种及两种以上疗效评价方法. <sup>2</sup>篇数: 为所用疗效判定标准、便秘症状、评分标准、实验室检查的文献数/用该疗效评价方法的文献数.

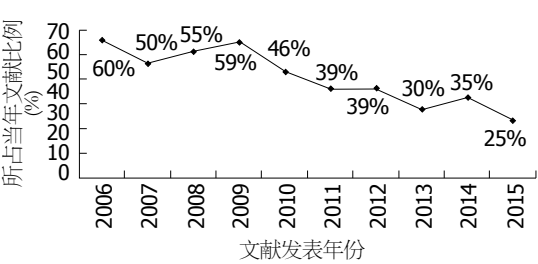


图 2 只用自拟疗效评价方法的文献所占当年文献比例.

准》(28%)和《中药新药临床研究指导原则》(14%). 虽然这些疗效评价标准主要通过便秘主要症状如排便时间、便质等来判定,但不同标准中所提及的症状并不一致,如有的标准提到排便间隔时间,有的标准中所用排便所需时间;有的标准提及排便不尽感,有的标准未提示. 对于不同标准中所提及的相同症状,如排便困难,所用的评估方式也不尽相同. 有的

标准的评估方式为排便欠畅和通畅,有的分为用力排便、需费力努挣和需要手助排便. 也有学者对现用便秘的疗效判定标准进行分析后提出其缺乏量化指标的缺点<sup>[9]</sup>: 便秘疗效评价指标的描述大多过于笼统,如“便秘明显改善”、“间隔时间及便质接近正常”、“大便稍干”等,而且疗效评价多由临床医生估计,在判断时很难避免医生主观因素的影响.

主要症状对比法用主要症状治疗前后的对比来评价疗效,可以对比患者的单项或某几项症状的改善情况,客观的反映便秘症状的改善情况. 症状对比也是分级疗效判定法和症状总体积分总体积分法的基础. 对于单型便秘的疗效判定,可以根据该型便秘的特点,对比其最主要的症状. 如对于慢传输型的便秘可以主要对比患者的便意情况,排便间隔时间、便质等主要症状. 对于出口梗阻型便秘可以对比患



### 应用要点

本文对目前国内慢性便秘的疗效评价现状进行了总结: 常用疗效评价方法多使用自拟疗效判定标准和自拟症状积分, 文献随访率低, 缺乏循证依据, 为新型的便秘疗效评价方法的提出和临床疗效评价国家标准的制定提出了需求。

者的排便费力情况, 排便不尽感等主要症状。但慢性便秘患者的病程较长, 所表现的症状也较为复杂, 主要症状的对比不能涵盖到患者所关心的所有主要症状。单用该法不能从总体上对疗效进行评估。需与其他方法配合使用。

症状总体积分法, 主要靠相关的积分量表实现, 应用量表评分可以对患者治疗前的便秘严重程度做出一个量化分度。在临床对照研究中, 在治疗前可以靠症状积分进行便秘严重程度基线的对比分析, 来确定两组基线无统计学差异。这样可以提高临床研究的客观准确性。如在一篇对于便秘的多中心、双盲、随机研究的文献<sup>[10]</sup>中, 治疗前就进行了两组间便秘症状积分的基线对比分析。相对于大多只有三级之分(治愈、好转、未愈)的疗效判定标准, 便秘症状评分对于便秘疗效的评价, 更为精细, 可以从分数的不同来比较出疗效不同等级的差别。所以积分法有准确和精细的优点, 也有国内学者表示便秘相关积分量表能够真实敏感的反应患者病情, 在诊疗中的价值很大<sup>[11]</sup>。用到此疗效评价方法的文献有53篇, 仅占总纳入文献的14%。但存在的问题也是自拟便秘积分量表较多, 占比53%, 无统一标准。所用较多的症状评分为CSS量表、便秘症状及疗效评估问卷和Longo ODS评分<sup>[12]</sup>。此三个量表均围绕便秘的主要症状制定, 所含条目分别为8条、6条、9条。并不能涵盖便秘的主症。且无生活质量方面的评分。

用到实验室检查对比法来进行疗效评价的文献共41篇, 所统计的文献中也没有用实验室检查来进行便秘的疗效判定。应用最多的检查为结肠传输试验、肛管直肠测压、排粪造影。这些检查虽然不是便秘临床诊断和治疗所必需的资料, 但对肠道和肛门直肠功能的科学评估、便秘分型、治疗方法选择、疗效评估是必要的<sup>[13]</sup>。对于便秘的疗效评价也有一定的作用。实验室检查对比法在便秘疗效评价的应用中对于便秘的不同分型要有针对性。本次研究的文献中: 检查只用到结肠传输试验的文献22篇, 其中12篇中便秘患者明确诊断为慢传输型便秘。检查只用到肛管直肠测压的文献5篇, 其中3篇便秘患者诊断为盆底功能障碍型便秘。检查只用到排粪造影的文献6篇, 全部是对出口梗阻型便秘的研究, 其中3篇便秘患者诊断为直肠前突。这说明结肠传输试验主要是对于慢传输便

秘患者进行疗效评价的、肛管直肠压力测定主要是对盆底功能障碍型便秘的、排粪造影主要是对出口梗阻型便秘中的直肠前突患者的。根据罗马III功能性便秘的诊断标准<sup>[14]</sup>, 便秘患者的诊断主要靠症状, 患者的症状和自身感觉才是疗效评价更重要的指标, 而且实验室检查的阳性率并不高, 由Satish统计的结肠传输试验的阳性检查率为38%-80%, 肛管直肠压力测定的阳性检查率为20%-75%<sup>[15]</sup>。也有国内学者的研究中表明, 结肠传输试验阳性率为64%<sup>[16]</sup>。所以实验室检查在便秘的疗效评价中不是必要的, 应该以症状为主。

近10年来, 仅用自拟的疗效评价标准或疗效评分标准的文献自占比率整体上处于下降的趋势。自拟的标准, 研究者可以根据自己的研究预期结果或者研究目的自行定制, 比较方便灵活。但所根据临床证据水平的分级<sup>[17]</sup>, 自拟的疗效判定标准和自拟的症状积分, 属于较低级别的证据级别。而且自拟的疗效评价方法, 导致评价标准更为多样无法统一, 研究结果无法进行比较分析。所以在临床研究中并不推荐使用, 建议多参照公认的标准, 其比率总体下降的趋势也说明临床研究者对于自拟疗效评价方法的态度转变。

提到随访的研究仅占纳入总文献数的22%, 说明目前便秘的疗效评价现状还是缺乏远期的疗效评价。对于治疗方法的不同, 随访的比率差别较大, 对于手术患者的随访率为85%, 且随访时间最长。相对于此, 药物和其他治疗方法的远期随访比较欠缺。慢性便秘作为一种慢性病, 症状易反复, 其远期疗效是必不可少临床观察指标, 也是疗效评价中很重要的一个相关方面。在临床证据水平的分级中, 随访率的高低也是判定推荐级别和证据水平的重要指标。所以在便秘的临床研究中, 随访应该得到更多的重视。

PRO是直接来自于患者的、对于健康状况各个方面的测量报告<sup>[18]</sup>, 近年来被广泛应用于临床。在国外PRO发展很快, 已经越来越多的取代传统疗效评价方法<sup>[19]</sup>。国内的PRO研究近年也在迅速发展, 已对多种疾病研制了相应的PRO量表<sup>[20]</sup>。关于便秘的PRO量表中, 比较常用的是国外的PAC-QOL。PAC-QOL中文版经过国内学者的考评显示具有良好的信度、效度、反应度, 可以作为国内一种良好疗效评

价工具<sup>[21]</sup>. 国内学者严格按照PRO量表制作指南自行研制了慢性便秘患者报告临床结局评估量表(Chronic Constipation Patient Reported Outcomes, CC-PRO), 也已经进行过全面的科学考评, 可以在临床上推广应用<sup>[9]</sup>. 慢性便秘有典型的身心疾病特点, 治疗需重视患者心理状态和社会关系这些生活质量. 便秘所表现的症状较多且复杂, 每种类型的便秘都有各自的表现特点及诊断标准<sup>[1]</sup>. PRO量表要直接由患者填写, 以患者为中心, 真实客观反应患者的感受. 量表的条目主要来自: 查阅文献、访谈患者、临床观察三方面<sup>[22]</sup>, 条目的内容包括了与疾病有关的症状、体征、功能(活动限制)、健康相关生命质量及患者期望等各个层面的内容<sup>[23]</sup>. 所以PRO更能接近全面细致的反应出慢性便秘的疗效. PRO对于整体及个体感受的注重与中医的整体观和以人为本的理念十分相似. 与传统中医有着强烈的内在相关性<sup>[24]</sup>. 在CC-PRO量表中, 合理筛选了中医证候效应指标, 关注中医药治疗的有效作用点<sup>[9]</sup>, 在临床使用中可以体现出中医药治疗的优势. 但根据所统计的文献数据, 用到PRO这种疗效评价方法的文献数量较少, 只有4篇, 所用的PRO量表都为PAC-QOL. 该量表为国外引入, 在国人的使用当中仍有一些问题<sup>[9]</sup>. 所以需要提高使用PRO评价疗效的意识, 而且推荐选择使用更适合国人的CC-PRO.

总之, 国内慢性便秘的疗效评价中, 常用疗效评价方法仍有缺陷: 缺乏统一标准、多使用自拟疗效判定标准和自拟症状积分、文献随访率低等. 而PRO更接近慢性便秘疗效评价的本质, 在以后便秘的临床研究中, PRO可以发挥出越来越重要的作用, 现在也需要予以重视, 并提高使用PRO的意识.

#### 4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013, 武汉). 胃肠病学 2013; 18: 605-611
- 叶飞, 王巧民. 慢性便秘的流行病学研究进展. 中国临床保健杂志 2010; 13: 665-667
- 邓惠英, 许碧云, 黄赛花. 芪蓉润肠口服液治疗虚证便秘的临床观察. 内蒙古中医药 2014; 8: 20-21
- 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 10-11, 136
- 段锦绣, 彭唯娜, 刘志顺, 杨德莉, 郭郡, 蔡姮婧. 深刺天枢穴改善结肠慢传输型便秘临床观察. 上海针灸杂志 2010; 10: 631-633
- McMillan SC, Williams FA. Validity and reliability of the Constipation Assessment Scale. *Cancer Nurs*

- 1989; 12: 183-188 [PMID: 2743302]
- 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 131
- Marquis P, De La Loge C, Dubois D, McDermott A, Chassany O. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 540-551 [PMID: 16036506 DOI: 10.1080/00365520510012208]
- 金洵. 慢性便秘患者报告临床结局(PRO)评估量表的研制和考评. 南京: 南京中医药大学, 2011
- 郭佳, 张瑞明, 黄宗文, 王蕾, 刘松山, 刁军成, 胡思源, 林炳辉. 运肠胶囊治疗功能性便秘的多中心随机、双盲、阳性药对照Ⅱ期临床研究. 中西医结合学报 2009; 12: 1123-1129
- 周恩远, 刘婷, 覃海知, 李瑛. 临床常用便秘诊断和疗效评价量表的特征. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2611-2616
- Altomare DF, Spazzafumo L, Rinaldi M, Dodi G, Ghiselli R, Piloni V. Set-up and statistical validation of a new scoring system for obstructed defaecation syndrome. *Colorectal Dis* 2008; 10: 84-88 [PMID: 17441968 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01262.x]
- 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘的诊治指南(2007, 扬州). 中华消化杂志 2007; 27: 619-622
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
- Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1605-1615 [PMID: 15984989 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41845.x]
- 罗金燕, 王学勤, 戴菲, 朱有玲. 慢传输型便秘结肠动力学研究. 中华消化杂志 2002; 22: 117-119
- 杨学宁, 吴一龙. 临床证据水平分级和推荐级别. 循证医学 2003; 3: 111-113
- U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 79 [PMID: 17034633 DOI: 10.1186/1477-7525-4-79]
- Søreide K, Søreide AH. Using patient-reported outcome measures for improved decision-making in patients with gastrointestinal cancer - the last clinical frontier in surgical oncology? *Front Oncol* 2013; 3: 157 [PMID: 23785670 DOI: 10.3389/fonc.2013.00157]
- 曹阳, 余小萍. PRO量表国内外研究近况. 中医杂志 2014; 55: 710-714
- 金洵, 丁义江, 丁曙晴, 江滨, 张华, 黄新, 王丽雯, 王静. 便秘患者生存质量自评量表PAC-QOL中文版的信度、效度及反应度. 世界华人消化杂志 2011; 19: 209-213
- Alrubaiy L, Hutchings HA, Williams JG. Assessing patient reported outcome measures: A practical guide for gastroenterologists. *United European*

#### ■名词解释

患者临床报告结局: 指由患者报告反映其健康状况的临床结局指标, 所有信息均直接来源于患者, 而不受临床医生和研究者的影响. 其核心内容是“以人为本”, 从患者角度反映疾病对其健康状况和功能状态的影响.

#### ■同行评价

便秘为临床常见病症, 治疗方法多样, 疗效层次不齐, 评价方法亦不统一, 良莠不齐, 本文通过综述, 便于读者了解便秘临床评价现状, 具有一定的学术性、创新性.

- 23 *Gastroenterol J* 2014; 2: 463-470 [PMID: 25452841 DOI: 10.1177/2050640614558345]
- Doward LC, Gnanasakthy A, Baker MG. Patient reported outcomes: looking beyond the label

- 24 *claim. Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 89 [PMID: 20727176 DOI: 10.1186/1477-7525-8-89]
- 舒忻, 韩振蕴. 患者报告的临床结局在中医临床研究中的应用进展. *中华中医药学刊* 2013; 31: 772-774

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 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.



## 品管圈降低消化内科患者医院感染率的效果评价

冯秀娟, 蔡惠芳, 唐学萍

冯秀娟, 蔡惠芳, 唐学萍, 嘉善县第一人民医院消化内科  
浙江省嘉兴市 314100

冯秀娟, 主管护师, 主要从事消化内科疾病的护理工作。

**作者贡献分布:** 冯秀娟主要负责课题的设计及管理工作; 蔡惠芳主要负责研究过程的组织及试剂的提供; 唐学萍主要负责论文的写作及数据的处理。

**通讯作者:** 冯秀娟, 主管护师, 314100, 浙江省嘉兴市嘉善县罗星街道体育南路1218号, 嘉善县第一人民医院消化内科。  
[chenyuhua2009@126.com](mailto:chenyuhua2009@126.com)  
电话: 0573-84289636

收稿日期: 2015-09-28

修回日期: 2015-11-03

接受日期: 2015-11-09

在线出版日期: 2015-12-08

### Application of Quality Control Circle reduces nosocomial infections in gastroenterology patients

Xiu-Juan Feng, Hui-Fang Cai, Xue-Ping Tang

Xiu-Juan Feng, Hui-Fang Cai, Xue-Ping Tang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jiashan, Jiashan 314100, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Xiu-Juan Feng, Nurse-in-Charge, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jiashan, 1218 Tiyu South Road, Luoxing Street, Jiashan County, Jiashan 314100, Zhejiang Province, China. [chenyuhua2009@126.com](mailto:chenyuhua2009@126.com)

Received: 2015-09-28

Revised: 2015-11-03

Accepted: 2015-11-09

Published online: 2015-12-08

### Abstract

**AIM:** To explore the preventive effect of Quality Control Circle (QCC) on nosocomial infections

in gastroenterology patients.

**METHODS:** A total of 4612 gastroenterology patients hospitalized at Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Jiashan from January 2011 to December 2014 were randomly divided into an observation group (2422 cases) and a control group (2190 cases). The control group received conventional care and guidance, and the observation group was given QCC on the basis of conventional care and guidance. The hand-washing compliance and patients' satisfaction to nursing were compared between the two groups.

**RESULTS:** The number of cases of nosocomial infections in the observation group (28 cases, 1.16%) was significantly lower than that of the control group (2.47%). The hand-washing compliance and patients' satisfaction to nursing were significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** QCC can significantly reduce nosocomial infections and improve hand-washing compliance and patients' satisfaction to nursing in gastroenterology patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Quality Control Circle; Gastroenterology; Nosocomial infection; Preventive effect

Feng XJ, Cai HF, Tang XP. Application of Quality Control Circle reduces nosocomial infections in gastroenterology patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5573-5577 URL: <http://www.wjgnet.com>

### ■背景资料

消化内科疾病包括肠、胃、肝等消化器官的各种疾病,常见的有慢性胃炎、肝硬化、胃溃疡和十二指肠溃疡等,会对患者消化系统的正常运行产生影响,营养吸收能力下降,使人体抗病能力减弱,甚至导致其他严重疾病的发生。国内外大量研究发现,消化内科患者免疫力低下,易发生感染症状,对患者的治疗和康复产生了很大的影响。

### ■同行评议者

郭巧珍, 主管护师, 湖北省武汉市同济医院消化内镜中心, 华中科技大学同济医学院附属同济医院; 沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

#### ■ 创新亮点

本研究将利用常用于解决工作现场、管理、文化等方面所发生的问题及课题的品管圈工具, 对医护人员进行品管圈活动管理, 旨在通过对医护人员的管理降低消化内科患者的医院感染率。

com/1009-3079/23/5573.asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5573>

## 摘要

**目的:** 探究品管圈对消化内科患者医院感染的预防效果, 避免消化内科患者发生医院感染的情况。

**方法:** 选取2011-01/2014-12浙江省嘉善县第一人民医院消化内科住院患者共2422例为观察组, 2013-01/2014-12共2190例消化内科住院患者为对照组, 对照组给予传统常规护理和指导, 观察组患者在给予传统常规护理和指导的基础上进行品管圈活动, 调查两组患者发生医院感染及观察组患者进行品管圈活动前后护理人员的洗手依从性的情况和两组患者对护理的满意度, 并对两组结果进行比较。

**结果:** 观察组患者发生医院感染的例数为28例(1.16%), 明显低于对照组患者发生医院感染的例数54例(2.47%), 两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 进行品管圈活动后患者对护理人员的洗手依从性明显提高, 进行品管圈活动的患者对护理的满意度明显高于传统常规护理的患者( $P<0.05$ )。

**结论:** 品管圈活动能明显减少消化内科患者医院感染情况的发生, 提高护理人员的洗手依从性和患者对护理的满意度, 值得推广应用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 品管圈; 消化内科; 医院感染; 预防效果

**核心提示:** 本文品管圈对消化内科患者医院感染的预防效果在于提高工作效率和质量。研究显示利用品管圈工具可以降低消化内科患者发生医院感染比例, 提高患者的护理满意度, 从而有效避免消化内科患者发生医院感染的情况。

冯娟娟, 蔡惠芳, 唐学萍. 品管圈降低消化内科患者医院感染率的效果评价. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5573-5577  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5573.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5573>

## 0 引言

消化内科疾病包括肠、胃、肝等消化器官的

各种疾病, 常见的有慢性胃炎、肝硬化、胃溃疡和十二指肠溃疡等, 会对患者消化系统的正常运行产生影响, 营养吸收能力下降, 使人体抗病能力减弱, 甚至导致其他严重疾病的发生<sup>[1-3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现, 消化内科患者免疫力低下, 易发生感染症状, 对患者的治疗和康复产生了很大的影响, 而品管圈活动能有效提高医护人员的工作效率及质量。品管圈(Quality Control Circle, QCC)是指由工作人员组成小圈团体, 集思广益、全体合作, 按照一定的活动程序来解决课题及问题, 目的在于提高工作效率和质量<sup>[5,6]</sup>。本文旨在探究品管圈对消化内科患者医院感染的预防效果, 现报道如下。

## 1 材料和方法

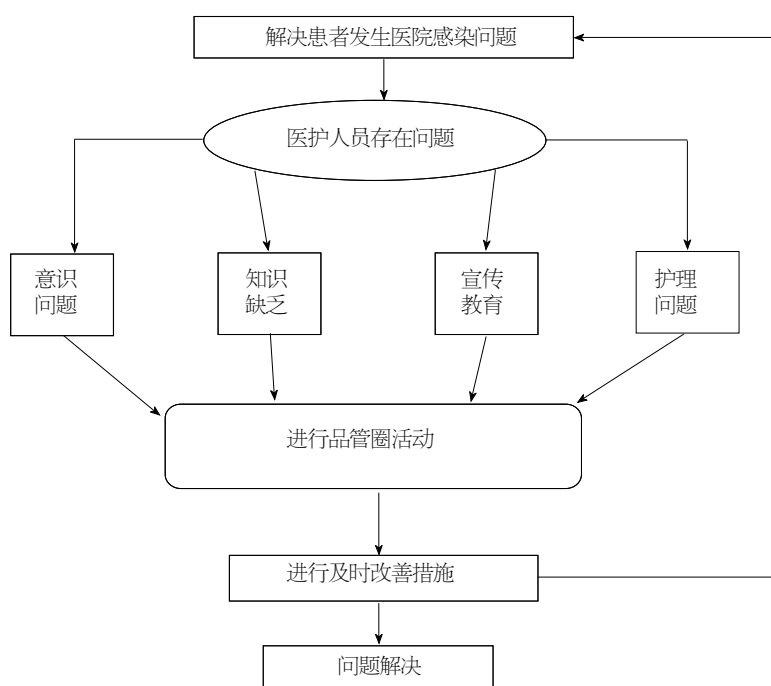
**1.1 材料** 选取浙江省嘉善县第一人民医院2011-01/2014-12共2422例消化内科住院患者为观察组, 2013-01/2014-12共2190例消化内科住院患者为对照组, 两组患者的性别、年龄和原发疾病种类等基础资料比较(表1), 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 护理:** 对照组给予传统常规护理和指导。护理包括: (1)饮食护理, 对消化内科患者指导食用高蛋白、低脂肪、少盐且易消化的治疗膳食; (2)手术护理, 当患者需要进行手术治疗时, 护理人员应做好术后对患者护理工作; (3)心理护理, 对患者进行心理辅导和心理安慰, 减少不良因素对患者的心理刺激; (4)准备齐全患者所必需的各种抢救药品及物品。

指导包括: (1)指导并提醒患者进行禁烟禁酒; (2)指导患者认识到坚持进行长期服药的重要性; (3)教导患者学习各种与自身疾病有关的医疗知识, 帮助患者掌握疾病的发病规律性, 减少并发症及病情加重等情况的出现; (4)指导患者保持积极乐观的情绪。

观察组在传统常规护理和指导的基础上, 进行品管圈活动, 由消化内科医师及护理人员中的17人组成品管圈活动小组, 针对消化内科患者易发生医院感染的情况提出“减少患者发生医院感染情况”的目标, 并由小组成员针运用柏拉图分析法<sup>[7]</sup>对该目标进行特性关键因素分析。关键因素主要包括: (1)护士自身卫生保持意识不强; (2)护士自身缺乏消化内科相关知识; (3)护士未对患者进行系统的消化内科疾



#### 应用要点

对医护人员进行品管圈活动管理能明显减少消化内科患者医院感染情况的发生, 提高护理人员的洗手依从性和患者对护理满意度, 是一种合理有效的管理方式, 值得推广应用。

图1 品管圈活动流程图。

病相关的宣传教育; (4) 护士未对患者采取因人而异的护理措施; (5) 患者缺乏消化内科疾病的相关知识。针对以上分析得出的关键因素每周1次对品管圈活动小组成员召开讨论会议, 对医护人员进行专门的教育与指导并进行组内讨论, 对检查人员发现的问题进行整改并讨论解决问题的方法, 并使用六合分析法(5W1H)<sup>[8]</sup>对解决问题的方法进行主动性、效果性和可行性三方面的分析, 最终确定本品管圈活动主题: 规范和提高医护人员正确洗手次数。由检查人员对品管圈活动小组每日进行检查, 检查品管圈活动小组成员的不洗手等不卫生行为及患者发生感染的情况。品管圈活动流程如图1所示。

**1.2.2 观察指标:** 调查并统计两组患者的性别、年龄和原发疾病种类等基础资料。由检查人员统计两组患者住院期间发生医院感染的例数; 由检查人员检查并统计品管圈活动小组进行品管圈活动前后成员实际洗手及正确洗手次数。通过问卷调查的形式调查两组患者出院后对护理的满意度。

**统计学处理** 采用SPSS16.0软件对本次研究数据进行统计分析, 计数资料用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者发生医院感染情况** 观察组2422例

患者发生医院感染的例数为28例(1.16%), 明显低于对照组2190例患者发生医院感染的例数54例(2.47%)( $P < 0.05$ )。

**2.2 进行品管圈活动前后医护人员洗手依从性** 品管圈活动小组的医护人员应洗手次数为600次, 在进行品管圈活动后实际洗手583次(97.17%)及正确洗手548次(91.33%), 均明显高于进行品管圈活动之前实际洗手295次(49.17%)及正确洗手249次(41.50%), 前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 两组患者对护理的满意度** 观察组进行品管圈活动的患者对护理的满意度明显高于观察组( $P < 0.05$ )(表2)。

## 3 讨论

品管圈活动是日本的石川馨博士在1962年创立, 在我国内多称品管圈为质量管理小组<sup>[9]</sup>。品管圈活动常用于企业管理中, 当不知道主要的问题出在哪里的时候, 由品管圈成员分析并列出可能的主要问题清单, 再从清单之中找出真正的问题, 从而找出解决问题的方法<sup>[10]</sup>。所有品管圈成员均可以在讨论会议中在其他成员面前讲话, 发表自己的意见和建议, 有利于问题的解决和营造愉快的工作氛围<sup>[11]</sup>。国内外大量研究结果显示, 品管圈活动可用于医院护士的管理中, 能够显著提高护士的工作效率和工作质量, 使护士意识到本身的职责与自身工作



同行评价

本文探讨了品管圈活动对降低消化内科患者医院感染情况的发生、护理人员的手卫生依从性和患者对护理满意度的影响,具有一定的临床应用价值。

表 1 两组患者基础资料比较

项目	观察组(n = 2422)	对照组(n = 2190)	$\chi^2$ /t值	P值
男性n(%)	1365(56.36)	1233(56.30)	0.67	2.485
年龄(岁)	48.60 ± 4.62	46.86 ± 4.26	0.93	1.952
慢性胃炎n(%)	227(9.37)	202(9.22)	1.08	1.563
肝硬化n(%)	378(15.61)	342(15.62)	1.36	1.357
胃溃疡n(%)	124(5.12)	103(4.70)	1.93	0.964
十二指肠溃疡n(%)	137(5.66)	109(4.98)	2.35	0.928
其他疾病n(%)	1556(64.24)	1434(65.48)	2.41	0.901

表 2 两组患者对护理满意度比较

分组	n	满意(n)	较满意(n)	不满意(n)	总满意率n(%)
观察组	2422	2035	307	80	2342(96.70)
对照组	2190	1065	247	878	1312(59.91)
$\chi^2$ 值					5.980
P值					0.024

的重要性,改善护士个性,养成专心处理问题的能力,使护士对自己的工作自我肯定并感到自豪<sup>[10]</sup>。本研究通过对消化内科患者进行传统常规护理及指导和进行品管圈活动的对比,旨在探究品管圈对消化内科患者医院感染的预防效果。

3.1 品管圈活动使患者发生医院感染情况明显减少 本研究结果显示:观察组患者发生医院感染的例数为28例(1.16%),明显低于对照组患者发生医院感染的例数54例(2.47%),两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结果表明进行品管圈活动能明显减少消化内科患者发生医院感染的情况。品管圈活动不同于传统的管理模式中的管理者制定标准、护士执行,而是共同发现问题并讨论解决方法,提高了护士的主观能动性,使护士的个人价值得到体现并增强了团队合作<sup>[12,13]</sup>。护士在品管圈活动中获得自主权和参与权,能更加准确的发现护理中存在的问题并参与讨论进行解决,使患者发生医院感染的情况得到明显减少。

3.2 品管圈活动使医护人员洗手依从性明显提高 本研究结果显示:品管圈活动小组的医护人员在进行品管圈活动后实际洗手及正确洗手次数均明显高于进行品管圈活动之前,前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。有研究<sup>[14,15]</sup>报道,医护人员的手部为大部分引起住院患者发生医院感染的病原菌的传播途径,医护人员在

工作中对洗手的执行率较低,大量医护人员认为戴手套能有效隔绝病菌,代替洗手,使得患者住院期间发生医院感染的几率大大增加。而进行品管圈活动之后,医护人员的工作热情得到了明显的激发,能够更加清楚地认识到卫生的重要性,从而明显提高医护人员对洗手的依从性,使实际洗手和正确洗手人数明显增加,改善了患者的环境卫生状况,有利于医院感染的预防。

3.3 进行品管圈活动的患者对护理满意度明显提高 本研究结果显示:观察组患者对护理的满意度明显高于对照组( $P<0.05$ ),即品管圈活动能提高患者对于护理的满意度。通过品管圈活动,使护士对于工作的热情和积极性大大提高,对于患者的护理更加认真细致,可以明显提高患者对于护理的满意程度<sup>[16]</sup>。

总之,品管圈活动能明显减少消化内科患者医院感染情况的发生,提高护理人员的洗手依从性和患者对护理满意度,是一种合理有效的管理方式,值得推广应用。

4 参考文献

1 潘海燕, 颜波儿. 品管圈活动在ICU医护人员手消毒管理中的应用. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 2154-2155  
2 王鹏, 徐劲松. 呼吸内科呼吸机相关肺炎发生的危险因素分析. 中国医药导报 2014; 11: 14-16  
3 皋文君, 叶旭春, 吴菁, 崔静, 邓娟. 品管圈活动及其在国内护理研究中的应用进展. 解放军护理杂志

- 2014; 31: 26-28 32
- 4 马灵亚, 朱亚珍. 品管圈活动对住院精神患者降低医院感染的效果观察. *中华医院感染学杂志* 2012; 22: 5087-5088
- 5 李喜元, 尹吉东, 王东信, 李灯凯, 马加贵, 张晶, 佟静, 路坤, 刘目群, 周莹, 申小敏. 品管圈活动在降低呼吸机相关性肺炎的应用效果. *临床荟萃* 2014; 29: 812-814
- 6 王春英, 黄淑群, 房君, 陈琳, 王锡唯. 应用品管圈活动提高ICU医务人员洗手正确率. *中华医院感染学杂志* 2013; 23: 2408-2409
- 7 黄丽玉, 赵丽霞, 戴小明, 徐宇红, 杨乐, 王小飞. 品管圈活动在ICU多重耐药菌病人护理管理中的应用. *护理研究* 2014; 28: 3916-3918
- 8 刘萍, 袁慧. 品管圈活动在肺癌患者围术期呼吸功能训练中的应用. *实用临床医药杂志* 2014; 15: 160-162
- 9 韩军. 综合护理干预减少内科院内感染的作用评估. *河北医药* 2015; 37: 148-149
- 10 窦英茹, 王加凤, 闫坤丽, 潘春芳, 谢金兰, 朱庆捷, 史甜, 郭凌翔. 品管圈活动在提高医护人员中心静脉导管集束预防策略依从性中的应用. *护理管理杂志* 2014; 8: 597-598, 608
- 11 李秀川, 崔琢. 品管圈在降低实习护生针刺伤发生率中的应用. *蚌埠医学院学报* 2014; 39: 1711-1713
- 12 Autar R. The management of deep vein thrombosis: The Autar DVT risk assessment scale re-visited. *Journal of Orthopaedic Nursing* 2003; 7: 114-124 [DOI: 10.1016/S1361-3111(03)00051-7]
- 13 Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK, Garcia DA, Crowther M, Murad MH, Kahn SR, Falck-Ytter Y, Francis CW, Lansberg MG, Akl EA, Hirsh J. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e185S-e194S [PMID: 22315260]
- 14 Müller G, Fritz E, Them C. [Translation of the "Autar Deep Vein Thrombosis Scale" to assess the risk of thrombosis]. *Pflege Z* 2008; 61: 94-99 [PMID: 18386688]
- 15 Van Ness PH, Peduzzi PN, Quagliarello VJ. Efficacy and effectiveness as aspects of cluster randomized trials with nursing home residents: methodological insights from a pneumonia prevention trial. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 1124-1131 [PMID: 22917599 DOI: 10.1016/j.cct.2012.08.004]
- 16 Huang W, Anderson FA, Spencer FA, Gallus A, Goldberg RJ. Risk-assessment models for predicting venous thromboembolism among hospitalized non-surgical patients: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35: 67-80 [PMID: 22826096 DOI: 10.1007/s11239-012-0780-0]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



## Caroli病合并慢性乙型病毒性肝炎及肾囊肿1例

卢殿强, 王修锋

### ■背景资料

Caroli病为一种遗传性疾病, 发病早, 病程长, 临床少见, 缺乏特异性, 常易误诊为胆囊炎、胆管炎、肝炎等疾病。有报道认为胆管炎、肝硬化和胆管上皮癌是其潜在的并发症, 合并有并发症及反复胆道感染者多预后不良。由于本病缺乏特异的临床症状, 常为临床医生所忽略, 合并有乙型肝炎者则更易漏诊。

卢殿强, 王修锋, 淮安市淮阴医院肝胆科 江苏省淮安市 223300

卢殿强, 住院医师, 主要从事肝胆疾病的研究。

作者贡献分布: 卢殿强与王修锋共同完成材料的收集整理、资料的查询及文章的书写。

通讯作者: 王修锋, 主任医师, 223300, 江苏省淮安市淮阴区北京西路38号, 淮安市淮阴医院肝胆科. [gandan666@163.com](mailto:gandan666@163.com)

收稿日期: 2015-10-08

修回日期: 2015-10-19

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

### One case of Caroli disease complicated with chronic hepatitis B and renal cyst

Dian-Qiang Lu, Xiu-Feng Wang

Dian-Qiang Lu, Xiu-Feng Wang, Department of Hepatobiliary Diseases, Huaiyin Hospital of Huai'an City, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiu-Feng Wang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Diseases, Huaiyin Hospital of Huai'an City, 38 Beijing West Road, Huaiyin District, Huai'an 223300, Jiangsu Province, China. [gandan666@163.com](mailto:gandan666@163.com)

Received: 2015-10-08

Revised: 2015-10-19

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

### Abstract

Caroli disease is a rare congenital disease characterized by cystic dilatation of the intrahepatic bile ducts. Caroli disease with hepatitis B is even rarer. For hepatitis B patients, antiviral therapy is

effective. For patients with recurrent bilirubin abnormality, clinicians should raise their awareness to rule out Caroli disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Caroli disease; Hepatitis B; Magnetic resonance imaging

Lu DQ, Wang XF. One case of Caroli disease complicated with chronic hepatitis B and renal cyst. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5578-5580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5578.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5578>

### 摘要

Caroli病即先天性肝内胆管囊状扩张症, 临床少见, 合并乙型肝炎者更是少见。对于乙型肝炎患者, 抗病毒治疗有效, 但反复胆红素异常者, 临床医生要拓宽思路, 需排除本病。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Caroli病; 乙型肝炎; 磁共振

核心提示: Caroli病临床少见, 常缺乏特异性, 可表现为反复发作性的胆管炎, 临床可有腹痛、黄疸等表现。若合并有乙型肝炎, 这些症状常被误以为肝炎所致, 易漏诊。因此对于乙型肝炎抗病毒治疗效果良好, 反复胆红素异常者, 需扩展思路, 排除本病。

卢殿强, 王修锋. Caroli病合并慢性乙型病毒性肝炎及肾囊肿1例. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5578-5580 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5578.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5578>

### ■同行评议者

杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科; 王凯, 教授, 山东大学齐鲁医院肝病科



## 0 引言

Caroli病是一种常染色体遗传性疾病, 可见于各个年龄段, 儿童及青少年多发, 临床表现各异, 常因狭窄和扩张的胆管引发肝内胆管胆汁淤积, 可有反复发作的右上腹痛、发热、黄疸等表现。而乙型肝炎活动期与上述表现类似, 易于漏诊。而Caroli病可累及整个肝脏, 有癌变可能, 且内科治疗效果差, 治疗上以手术切除为主, 因此早发现有利于改善预后。淮安市淮阴医院发现了1例Caroli病合并乙型肝炎的老年患者, 以反复黄疸为表现, 现报道如下。

## 1 病例报告

患者, 男, 61岁, 农民, 因“反复乏力、尿黄5年, 加重7 d”入院。于2010-07查诊为慢性乙型肝炎, 一直行拉米夫定联合阿德福韦酯抗病毒治疗, 2014-05-20患者劳累后出现乏力加重, 尿黄, 伴有上腹部不适; 入院查体见: 慢肝面容, 巩膜略黄染, 无肝掌、蜘蛛痣, 腹平, 无腹壁静脉曲张, 腹软, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, Murphy's征阴性, 肝区叩击痛阴性, 腹水征阴性; 实验室检查: 肝功能: 谷丙转氨酶: 28 U/L、谷草转氨酶20 U/L、直接胆红素: 17.9  $\mu\text{mol/L}$ 、总胆红素: 50.8  $\mu\text{mol/L}$ 、谷氨酰转移酶16 U/L、碱性磷酸酶56 U/L, 白/球蛋白1.7; 乙型肝炎5项: 乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎核心抗体、乙型肝炎e抗原均阳性; HBV DNA定量 $9.56 \times 10^4$  copies/mL。甲、丙、戊型肝炎抗体均阴性; 耐药检测显示对阿德福韦酯、拉米夫定均敏感; 上腹部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP): 肝实质内见多发大小不等的类圆形长T1长T2信号, DWI示部分高信号, 动态增强后未见明显强化, 与肝内胆管末端似是相连, 肝内胆管未见明显扩张; 胆囊体积不大, 壁稍厚, 腔内未见明显异常信号, 脾脏未见异常; 双肾见类圆形长T1长T2无强化灶, 最大约4.6 cm, 位于右肾下极。MRCP: 胆总管下端狭窄, 上游胆管明显扩张, 最大管径约1.5 cm, 肝内胆管末端见类圆形信号, 主胰管扩张。考虑为Caroli病, 胆总管下端炎性狭窄考虑, 并上游胆管轻度扩张, 主胰管轻度扩张; 双肾囊肿(图1); 诊断为: Caroli病 I 型; 病毒性肝炎(乙型, 慢性); 胆管

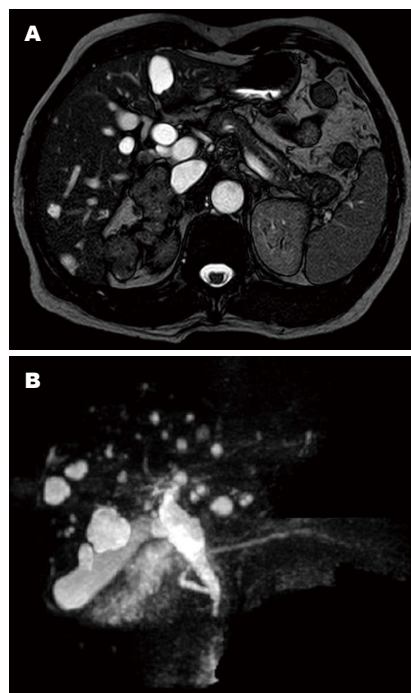


图1 MRI及MRCP结果。A: MRI显示肝实质内见多发大小不等的类圆形长T1信号, DWI示部分高信号, 动态增强后未见明显强化, 与肝内胆管末端似是相连; B: MRCP显示胆总管下端狭窄, 上游胆管明显扩张, 肝内胆管末端见类圆形信号。MRI: 磁共振成像; MRCP: 磁共振胰胆管成像。

炎; 肝囊肿; 肾囊肿。予抗病毒、保肝退黄后好转出院, 随访1年虽间断胆红素异常, 但未见病情进展至肝硬化及发生癌变。

## 2 讨论

Caroli病即先天性肝内胆管囊状扩张症, 又称交通性海绵状胆管扩张症。其病因不明, 可见于任何年龄段, 儿童及青少年好发, 典型的临床表现为腹痛、黄疸和腹部肿块三联征。成人型症状不典型, 常与胆道结石、胆系感染等难分辨, 常呈现反复发作的胆管炎、胰腺炎、结石<sup>[1]</sup>。病情进展可致肝硬化出现门脉高压、脾大、上消化道出血等并发症<sup>[2]</sup>。此外尚可合并胆管癌, 其发病率近7%<sup>[3]</sup>。其发病机制可能与门脉血管分支周围的肝内胆管胚芽结构发育不良有关<sup>[2]</sup>。Caroli病可分为I、II型。I型即单纯型, 只有肝内胆管扩张, 无纤维化和门静脉高压, 常伴有胆囊炎、胆结石, 少数可有胆总管囊肿, 临床表现上可表现为右上腹反复发作性疼痛, 进行性加重, 继发感染者可有发热。II型即弥漫型, 除肝内末端胆管扩张, 合并有肝纤维化和门脉高压, 不伴有结石或胆管炎, 可继发肝硬化<sup>[4]</sup>。本病的诊断主要依靠CT、

## ■ 相关报道

Caroli病由法国医生于1958年报道, 随着对本病认识的加深, 目前认为本病是一种少见的常染色体隐性遗传性疾病。临床表现缺乏特异性, 可通过磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)及磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、超声、经皮肝穿刺胆管造影(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)及经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)等影像学检查协助诊断。内科治疗效果差, 对于局限性Caroli病患者, 肝段或肝叶切除可获得治愈性长期疗效; 而对于弥漫性Caroli病患者, 扩大的肝切除或肝移植也能获得很好的远期效果。

## ■ 创新点

目前报道中与本文不同之处在于, 患者乙型肝炎多年, 长期服用抗病毒药物, 反复胆红素异常才行磁共振检查证实为本病, 经对症处理后随访至今未见进一步进展。

# 应用要点

对于反复胆红素异常的患者, 临床上可通过MRI+MRCP排除本病; 对于Caroli I型的患者, 在积极治疗合并症的同时, 辅以利胆退黄可以改善症状, 是否能改善预后仍有待长期观察。

# 同行评价

本文对乙型肝炎患者的肝功能异常原因提供新的视角。

MRI及MRCP、超声、经皮肝穿刺胆管造影(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)及ERCP等影像学检查。MRI及MRCP不仅显示肝内外胆道改变清晰、可以显示肾内T1WI高信号的小囊肿和低信号的结石<sup>[5]</sup>。本例患者有乙型肝炎病史多年, 服用拉米夫定联合阿德福韦酯抗病毒治疗, 长期乏力、尿黄, 抗病毒治疗效果良好, 但反复胆红素异常, 经磁共振检查诊断合并有Caroli病, 其原因考虑为肝内胆管囊状扩张伴相对狭窄, 狭窄和扩张的胆管引发肝内胆管胆汁淤积导致继发胆管炎症所致。因此临床上对于肝功能正常, 反复胆红素异常者, 需要排除本病。对于本病的治疗, 大多数学者认为对有症状者主张切除扩张的胆管, 解除胆管梗阻。对于弥漫性病变, 可以保守治疗为主, 晚期可考虑行肝移植<sup>[6]</sup>。本病预后

多较差, 后期病死率达23.5%<sup>[7]</sup>。本例患者经抗病毒保肝退黄等治疗后, 症状逐步改善出院, 随访1年未见病情进展。

# 参考文献

- 1 李吉, 李玉华. 成人型胆管囊肿及其合并症的超声与核磁及胰胆管水成像诊断. 中国超声诊断杂志 2004; 5: 841-842
- 2 Fulcher AS, Turner MA, Sanyal AJ. Case 38: Caroli disease and renal tubular ectasia. *Radiology* 2001; 220: 720-723 [PMID: 11526273 DOI: 10.1148/radiol.2203000825]
- 3 傅福来, 印洪林, 周晓军, 张泰和. Caroli病的临床病理学观察. 临床与实验病理学杂志 2001; 17: 185-187
- 4 王延庆, 张丹瑛, 董玲, 沈锡中, 赵越, 黄亮. Caroli病11例诊治分析. 中华消化杂志 2011; 31: 54-56
- 5 徐云科, 冯华松, 闫晓梅. Caroli病的影像诊断(附8例分析). 中国临床医学影像杂志 2006; 17: 656-657
- 6 何强, 梁力健, 沈顺利, 彭宝岗, 汤地. 68例Caroli病的外科治疗. 中华外科杂志 2006; 44: 1617-1619
- 7 陈洁, 许春娣, 黄志华. 儿童胃肠肝胆胰疾病. 北京: 中国医药科技出版社, 2006: 441-443

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



## 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(open access, OA)期刊, 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1039位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 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学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 Inc, 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。OA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43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

《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。本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录。

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 RNA, AFP, CEA,

■《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。



■《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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

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, 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、尿酸、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, 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 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (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1000-1500 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 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 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;  $101 \leq \text{分母} \leq 1000$ , 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1486800.475 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

■ 《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: wcjd@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。

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。

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: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

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。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[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。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、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。

## 2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17  
 2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)  
 会议地点: 美国  
 联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07  
 欧洲癌症研究协会大会(EACR)  
 会议地点: 德国  
 联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15  
 2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)  
 会议地点: 土耳其  
 联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13  
 2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)  
 活动地点: 西班牙  
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-06-08/21  
 2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)  
 会议地点: 新加坡  
 联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28  
 2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)  
 会议地点: 美国  
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19  
 2015中国超声医学学术大会(CCUM)  
 会议地点: 中国  
 联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22  
 2015年美国癌症研究协会大会(AACR)  
 会议地点: 美国  
 联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25  
 第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)  
 会议地点: 法国  
 联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26  
 2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)  
 会议地点: 奥地利  
 联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09  
 2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)  
 会议地点: 美国  
 联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08  
 欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)  
 会议地点: 荷兰  
 联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19  
 美国消化疾病周(DDW)  
 会议地点: 美国  
 联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02  
 2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)  
 会议地点: 美国  
 联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28  
 2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)  
 会议地点: 德国  
 联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04  
 第17届世界胃肠癌大会(WGIC)  
 会议地点: 西班牙  
 联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29  
 第18届欧洲癌症大会(ECCO)  
 会议地点: 奥地利  
 联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29  
 第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)  
 会议地点: 奥地利  
 联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02  
 世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)  
 会议地点: 澳大利亚  
 联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21  
 第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)  
 会议地点: 美国  
 联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28  
 第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)  
 会议地点: 西班牙  
 联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06  
 亚太消化病周(APDW)  
 会议地点: 台湾  
 联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

陈其奎 教授  
中山大学附属第二医院

陈卫刚 教授  
新疆石河子大学医学院第一附属医院

戴菲 主任医师  
西安交通大学医学院第二附属医院

丁向春 主任医师  
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

董蕾 教授  
西安交通大学第二附属医院

杜群 副研究员  
广州中医药大学

葛海燕 教授  
同济大学附属第十人民医院

顾国利 副主任医师  
中国人民解放军空军总医院

贾云鹤 教授  
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

姜相君 主任医师  
青岛市市立医院消化内科

蒋敬庭 教授  
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

蓝宇 教授  
北京积水潭医院

雷招宝 主任药师  
江西省丰城市人民医院

李苏宜 教授  
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

李瑜元 教授  
广州市第一人民医院

李兆申 教授  
上海长海医院消化科

梁国刚 教授  
大连医科大学附属第一医院

刘丽江 教授  
江汉大学医学院

刘云鹏 教授  
中国医科大学附属第一医院

马欣 主任医师  
甘肃省人民医院

潘秀珍 教授  
福建省立医院消化科

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

汤朝晖 主任医师  
上海交大医学院附属新华医院普外科

王富春 教授  
长春中医药大学

王阁 教授  
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王学美 研究员  
北京大学第一医院

王玉娟 主任护师  
首都医科大学电力教学医院

王跃东 主任医师  
浙江大学医学院附属第二医院腹部腔镜外科

吴君 主任医师  
贵阳医学院附属医院感染科

吴文溪 教授  
南京医科大学第一附属医院



## 志谢

肖恩华 教授  
中南大学湘雅二医院

谢敏 主任医师  
南京大学医学院附属鼓楼医院

许钟 副主任医师  
贵州省人民医院消化内科

颜宏利 教授  
中国人民解放军第二军医大学

杨柏霖 副主任医师  
南京中医药大学附属医院

杨金娥 副教授  
中山大学生命科学学院

杨秋蒙 副主任医师  
上海交通大学医学院附属瑞金医院

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

于珮 主任医师  
天津医科大学代谢病医院

袁红霞 教授  
天津中医药大学

袁晓青 副主任护师  
首都医科大学附属北京佑安医院

袁周 副主任医师  
上海交通大学附属第六人民医院

张侗 主任医师  
天津医科大学肿瘤医院

张宗明 教授  
首都医科大学北京电力医院普外科

智绪亭 教授  
山东大学齐鲁医院普外科

周南进 研究员  
江西省医学科学研究院

朱传武 主任医师  
苏州市第五人民医院

朱小三 主治医师  
厦门大学附属成功医院消化内科

朱颖 副主任护师  
开滦总医院

庄林 主任医师  
昆明市第三人民医院



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

