

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016年5月28日 第24卷 第15期 (Volume 24 Number 15)



15/2016

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1040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11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
庾必光教授
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
方学东教授
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
梁力建教授
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
臧潞副主任医师
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
朱正纲教授
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
郭国信主任医师
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
刘妍副研究员
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
袁云庆教授
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
赵春华副主任技师
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
马赞副教授
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
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨藜教授
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
崔杰峰副研究员
代智副研究员
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
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授

胡冰教授
胡兵副研究员
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
聂颺副主任医师
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
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
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·复合丁教授
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
张钰副研究员
郑丽端副教授

周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员
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
王雅隼教授
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
冯对平副主任医师
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
霍介格主任中医师
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
李姝副主任医师
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
汤静副主任药师
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
胥萍主任技师
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
林浩副教授
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
朱亮副教授

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
韦键主管护师
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
周霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

目 次

2016年5月28日 第24卷 第15期 (总第527期)

述评

- 2289 非酒精性脂肪性肝炎治疗的潜在新靶点: 核受体FXR
段兴平, 孟强, 刘克辛
- 2298 重视酒精性肝硬化患者的营养不良问题
王金环, 孟庆华

基础研究

- 2304 小剂量辣椒素对大鼠胃黏膜屏障的影响
徐劲, 彭燕

临床研究

- 2312 PET-CT最大标准摄取值定量评估胃癌组织中HER2的表达情况
张健楠, 刘洋, 高剑波, 谢新立, 郭丹丹, 李佳音
- 2319 COX-2与MT在胃癌组织中的表达及与胃癌的关系
李向阳, 卢文杰

文献综述

- 2324 胃微生态失调与胃恶性肿瘤相互关系的研究进展
李康, 聂玉强
- 2331 胃癌与T淋巴细胞亚群关系的研究进展
黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 关晓辉
- 2336 从“HBF drug watch”看抗HBV药物研制的现状及进展
冷雪君, 颜学兵
- 2347 基于信号转导通路的中药抗肝癌侵袭转移机制的研究进展
贺珊, 廖长秀
- 2355 肠道微生物与其相关疾病
张盼望, 杨长伟, 吉素娜, 王冰
- 2361 肥胖-肠道菌群-Toll样受体交互调控作用的研究进展
司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 王晓芳, 汪弋力, 丁维俊

研究快报

- 2368 电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能的影响
张微, 李瑛, 罗芳丽, 周思远, 郑倩华

目次

临床经验

- 2374 口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断与价值
管建明, 邓中民
- 2379 慢性乙型肝炎患者血清中高尔基体蛋白73水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效的相关性
蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚
- 2384 脾多肽注射液联合TACE治疗原发性肝癌及其对免疫功能的影响
赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊
- 2390 胆囊形态折叠与胆囊结石的关系
梁法生, 张博, 兰云霞, 梁杰, 丁洁
- 2394 复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎患者的效果及对胃肠功能和血清TNF- α 、IL-6水平的影响
王仲征, 应武江, 孟祥娣
- 2400 住院危重症行肠内营养患者腹泻的危险因素
吴梅鹤
- 2406 益生菌预防新生儿坏死性小肠结肠炎的临床效果
王绍强, 王启荣
- 2410 复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用
柴小兵, 罗金键
- 2415 护理干预对重症溃疡性结肠炎患者术后生活质量及心理状态的影响
何金玲, 戴彦成
- 2421 小结直肠癌肝转移: 能谱CT碘定量量化增强特点
冯琴, 李琼, 胡瑶, 王秋霞, 胡道予, 李震
- 2429 维持性血透患者特殊人群消化道肿瘤标志物参考值的建立
赵洪刚, 焦妍, 张遵城
- 2434 腹股沟疝环充填式无张力修补复发疝报告37例
王麦建, 杨燕妮, 陈正权, 杨雪峰, 谢铭

病例报告

- 2438 腹腔上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤临床病理特征
曲利娟, 张惠斌, 高杰, 葛小霞, 王旭洲

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2016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

- 2303 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 2311 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2367 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 2373 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2378 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2399 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2420 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2444 《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, 王道荣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院胃肠外科. 多年来致力于胃肠道肿瘤的临床与基础研究. 现任普通外科、胃肠外科副主任, 江苏省重点专科普通外科学科带头人、江苏省医学重点人才、省卫生拔尖人才、省“333工程”、省“六大人才高峰”培养对象、国家自然科学基金一审评审专家、中国博士后基金评审专家. 担任《世界华人消化杂志》、《中华实验外科杂志》等多家杂志编委. 主持国家自然科学基金2项, 参与省级及以上科研课题11项, 多次获江苏省、扬州市科技进步奖及新技术引进奖, 发表180余篇学术论文, 被SCI收录31篇, MEDLINE收录35篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 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 2016-05-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部
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(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/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

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 24 Number 15 May 28, 2016

EDITORIAL

2289 Nuclear receptor FXR: A potential therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis

Duan XP, Meng Q, Liu KX

2298 Malnutrition in alcoholic cirrhosis patients

Wang JH, Meng QH

BASIC RESEARCH

2304 Effect of intragastric administration of capsaicin on gastric mucosal barrier in rats

Xu J, Peng Y

CLINICAL RESEARCH

2312 Correlation between PET-CT maximum standardized uptake value and HER2 expression in gastric carcinoma

Zhang JN, Liu Y, Gao JB, Xie XL, Guo DD, Li JY

2319 Expression of cyclooxygenase-2 and metallothionein in gastric carcinoma

Li XY, Lu WJ

REVIEW

2324 Relationship between gastrointestinal micro-ecological imbalance and development of gastric cancer

Li K, Nie YQ

2331 Relationship between T-lymphocyte subsets and gastric cancer

Huang XH, Song YG, Liu CL, Guan XH

2336 Status and development of anti-HBV drugs based on "HBF drug watch"

Leng XJ, Yan XB

2347 Discussing mechanisms for Chinese medicine to inhibit invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma based on signal transduction pathways

He S, Liao ZX

2355 Gut microbiota and related diseases

Zhang PW, Yang CW, Ji SN, Wang B

2361 Intricate interactions of obesity, intestinal flora and Toll-like receptors

Si YC, Miao WN, He JY, Wang XF, Wang YL, Ding WJ

RAPID COMMUNICATION

2368 Effect of electro-acupuncture at Back-shu point and Front-mu point on gastrointestinal function in mice with functional constipation

Zhang W, Li Y, Luo FL, Zhou SY, Zheng QH

CLINICAL PRACTICE

- 2374 Value of oral gastric ultrasound contrast agent in diagnosis of gastric submucosal lesions
Guan JM, Deng ZM
- 2379 Correlation between serum levels of Golgi protein 73 and antiviral efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B
Cai JG, Zhu TT, Liu FR, Huang ZG
- 2384 Lial polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization for treating primary hepatic cancer: Curative effect and influence on cellular immune function
Zhao YS, Wen SW, Chang JP, Zhang XQ, Dang ZJ
- 2390 Relationship between folded gallbladder and risk of gallstone formation
Liang FS, Zhang B, Lan YX, Liang J, Ding J
- 2394 Compound Danshen injection combined with somatostatin for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Effect on gastrointestinal function and serum tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels
Wang ZZ, Ying WJ, Meng XD
- 2400 Risk factors for diarrhea in critically ill patients during enteral nutrition
Wu MH
- 2406 Clinical effects of probiotics in prevention of neonatal necrotizing enterocolitis
Wang SQ, Wang QR
- 2410 Application of simethicone combined with compound polyethylene glycol in bowel preparation before colonoscopy
Chai XB, Luo JJ
- 2415 Impact of nursing intervention on quality of life and psychological state in patients with severe ulcerative colitis after surgery
He JL, Dai YC
- 2421 Small colorectal cancer liver metastases: Clinical value of quantitative iodine-based material decomposition images of spectral CT
Feng Q, Li Q, Hu Y, Wang QX, Hu DY, Li Z
- 2429 Reference range determination for gastrointestinal tumor markers in patients on maintenance dialysis
Zhao HG, Jiao Y, Zhang ZC
- 2434 Recurrence after hernia ring filling tension-free repair of inguinal hernia: Analysis of 37 cases
Wang MJ, Yang YN, Chen ZQ, Yang XF, Xie M

CASE REPORT

- 2438 Clinicopathologic characteristics of intra-abdominal epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma
Qu LJ, Zhang HB, Gao J, Ge XX, Wang XZ

APPENDIX I – V Instructions to authors
 I Calendar of meetings and events in 2016

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

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Dao-Rong Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, 98 Nantong West Road, Yangzhou 255001, Jiangsu 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: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* 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 May 28, 2016

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
<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
<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
 © 2016 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. If you do not have web access, please contact the editorial office.

非酒精性脂肪性肝炎治疗的潜在新靶点: 核受体FXR

段兴平, 孟强, 刘克辛

段兴平, 孟强, 刘克辛, 大连医科大学药学院临床药理教研室 辽宁省大连市 116044

刘克辛, 教授, 博士生导师, 主要从事肝脏转运体与肝病药物治疗研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273580, 81473280, 81302826; 辽宁省重点实验室基金资助项目, No. LZ2015027.

作者贡献分布: 本文综述由段兴平与孟强完成; 刘克辛审校。

通讯作者: 刘克辛, 教授, 116044, 辽宁省大连市旅顺口区旅顺南路西段9号, 大连医科大学药学院临床药理教研室. kexinliu@dlmedu.edu.cn
电话: 0411-86110407

收稿日期: 2016-01-20
修回日期: 2016-03-17
接受日期: 2016-03-22
在线出版日期: 2016-05-28

Nuclear receptor FXR: A potential therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis

Xing-Ping Duan, Qiang Meng, Ke-Xin Liu

Xing-Ping Duan, Qiang Meng, Ke-Xin Liu, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81273580, 81473280 and 81302826; Provincial Key Laboratory Project of Liaoning, No. LZ2015027.

Correspondence to: Ke-Xin Liu, Professor, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, 9 Lvshun South Road, Lvshunkou District, Dalian 116044, Liaoning Province, China. kexinliu@dlmedu.edu.cn

Received: 2016-01-20

Revised: 2016-03-17
Accepted: 2016-03-22
Published online: 2016-05-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a very common chronic liver disease all over the world. The high incidence of NAFLD is closely related to obesity, diabetes and metabolic disorders. Insulin resistance and dyslipidemia following the hepatic proinflammatory response and fibrosis are the primary features of NAFLD deterioration. Nuclear receptor farnesoid X receptor (FXR) regulates lipid metabolism and homeostasis. Clarification of FXR function and features can provide a better understanding of the pathophysiological characteristics of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and illuminate the mechanism of NAFLD/NASH potential therapeutic targets. FXR activation can inhibit the de novo hepatic lipogenesis, improve insulin sensitivity and protect against bile acid-induced cytotoxicity. Clinical studies indicated that FXR agonists or modulators are very promising for the clinical treatment of NAFLD and NASH. This review focuses on the important regulatory role of FXR in NASH.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Farnesoid X receptor; Non-alcoholic steatohepatitis; Bile acid; Hepatic steatosis; Hepatic fibrosis

Duan XP, Meng Q, Liu KX. Nuclear receptor FXR: A potential therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016;

背景资料

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)可进一步发展导致肝纤维化、肝硬化、肝衰竭甚至是肝癌。目前, 针对NASH的患者并没有确切有效的药物治疗, 所以针对NASH的特异性治疗药物的研究非常有必要。核受体法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)除维持胆汁酸和胆固醇的体内平衡外, 还具有调节脂质代谢、葡萄糖的体内平衡、改善肝脏炎症、抑制肝纤维化等功能。近来的研究发现, FXR可能是治疗NASH的潜在新靶点。

同行评议者

邢卉春, 教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科; 刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所; 展玉涛, 主任医师, 首都医科大学附属北京同仁医院消化科

■ 研究前沿

FXR作为治疗NASH的潜在作用靶点, 其激动剂治疗NASH是目前肝脏研究的热点. 进一步深入的研究FXR作为NASH的潜在治疗靶点, 通过激活FXR受体, 究竟会产生怎样的临床治疗效果是目前肝脏研究中的新方向.

24(15): 2289-2297 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2289>

摘要

目前, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为全球性的慢性肝脏疾病, 其较高的发病率与肥胖症、糖尿病及代谢紊乱等密切相关. 伴随促炎症反应和肝纤维化而发生的胰岛素耐受、脂质代谢紊乱是NAFLD进一步恶化的标志. 核受体法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)对脂类的代谢和体内平衡过程具有重要的调节作用, 对其功能特性的深入研究, 可为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的病理生理学特征提供更深的认识, 并阐明NAFLD/NASH潜在药物治疗靶点的机制. FXR的激活可以抑制肝脏脂肪的从头合成, 增加胰岛素的敏感性以及避免胆汁酸诱导的细胞毒性. 结合临床研究提示, FXR的激动剂或调节剂有望用来治疗NAFLD和NASH类肝脏疾病. 本文着重对FXR在NASH中的重要调节作用作一综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 法尼酯衍生物X受体; 非酒精性脂肪性肝炎; 胆汁酸; 肝脏脂肪变性; 肝纤维化

核心提示: 本文着重介绍了法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor)在治疗非酒精性脂肪性肝炎中的靶点作用, 包括调节胆汁酸的代谢、改善肝脏的脂肪变性、抑制肝纤维化的作用, 并阐述了其潜在的临床治疗前景.

段兴平, 孟强, 刘克辛. 非酒精性脂肪性肝炎治疗的潜在新靶点: 核受体FXR. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2289-2297 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2289>

0 引言

目前, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为全球关乎公众健康问题的慢性肝脏疾病, 世界范围内NAFLD的发病率约在9%-37%, 近年来我国的NAFLD的发病率也明显上升, 且呈低龄化和逐年上升的趋势^[1]. NAFLD是一种广谱的以原发性肝细胞脂肪变性为主要特征的肝脏类

疾病, 包括单纯的脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), NASH进一步发展可形成肝纤维化、肝硬化、肝衰竭甚至是肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[2](图1). 目前, 针对NASH患者并没有确切有效的药物治疗, 对一般晚期患者采用的有效治疗方案是肝脏移植^[3]. 按目前的发展趋势, 在未来几十年, NASH将很可能成为肝脏移植的首要原因^[4]; 随着我国的经济发展, 民众生活水平的提高, 糖尿病和肥胖的患病率也明显增加, NAFLD/NASH也日渐成为影响人们健康的突出问题. NAFLD/NASH在普通人群中发病率约为20%, 在患有II型糖尿病、肥胖症以及代谢综合征的患者中发病率会明显升高^[5], 尤其是高脂血症患者的发病率高达90%^[6]. 与同时期的患病总人数相比, NAFLD和NASH患者的总体存活率都在逐年下降^[7]. 研究^[8]发现, 糖类和脂质的代谢紊乱是NAFLD进一步发展恶化的主要影响因素. 法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR/NR1H4)属于核受体超家族的一员, 主要在肝脏、小肠、肾脏、肾上腺表达, 脂肪组织中也有少量表达. 最初的命名源于法尼醇较弱的激活作用^[9], 在人染色体上的基因位点是12q23.1^[10], 有4种亚型FXRa1、FXRa2、FXRa3、FXRa4^[11]. 在1999年就有研究^[12]证明FXR与胆汁酸的结合可以激活FXR核受体. 目前已经人工合成出多种FXR的激动剂, 其中非甾体的GW4064已广泛地用于啮齿类动物的体内及体外研究^[13]; 奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)也在II型糖尿病和NAFLD患者身上进行II期临床研究^[7]. 由于FXR激活后能够调节多种控制胆汁酸代谢的基因, 因此FXR也被称为“控制细胞内胆汁酸的感受器”. 临床研究^[14]发现: NASH患者的血浆和肝脏中的胆汁酸水平平均高于正常范围, 暗示该疾病的发展与胆汁酸引起的细胞毒性很可能存在联系^[15]. 敲除FXR基因的小鼠, 在9-12 mo的时候出现明显的肝脏炎症和肝损伤症状, 并可自发地形成HCC, 这与NASH患者的晚期症状相一致^[16]. 近年的研究也表明FXR的激动剂能够改善胆汁淤积导致的慢性肝损伤和纤维化^[17], 通过抑制肝星型细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖和激活而改善肝纤维化^[18]. 本综述主要阐明FXR在肝脏的脂肪变性和纤维化中的重要调控作用以及在NASH中通过对

FXR的药理学调节所产生的潜在治疗意义, 进而为其治疗药物的开发提供重要依据。

1 FXR和胆汁酸代谢

胆汁酸是胆汁的主要成分, 在肝脏中形成后储存在胆囊, 经释放进入小肠而发挥作用。对胆汁酸药理学活性的调节可以为肝脏和代谢类疾病提供潜在的治疗策略^[19]。FXR的激活不仅可以调节多种参与胆汁酸转运的蛋白表达, 而且可以调节在体内维持胆汁酸和脂质平衡方面一些合成酶的表达。胆汁酸的肝肠循环对肝脏内胆胆汁的形成、小肠内脂类和脂溶性维生素的吸收都具有非常重要的生理学意义^[20]。在回肠末端, 参与肝肠循环的胆汁酸约有95%会被重吸收经门静脉转运回肝脏, 进而形成“胆汁酸池”^[21]。肝脏内胆胆汁的过度蓄积与肝纤维化过程密切相关^[22], 高浓度的胆汁酸会产生细胞毒性, 例如在胆汁淤积的情况下, 因细胞内的胆汁酸浓度升高而在激活保护机制的同时, 也会对肝细胞和胆管细胞造成严重的损伤。FXR主要是通过调节胆汁酸的合成、分泌、结合、转运、重吸收以及解毒作用而调节胆汁酸的体内平衡过程^[7]。

图2为FXR在肝肠循环中的调控作用示意图。激活FXR后诱导肝脏中的小分子异源二聚体(small heterodimer partner, SHP)的表达进而抑制CYP7A1和CYP8B1的表达, 促进胆汁酸盐外排泵(bile salt export pump, BSEP)的表达, 抑制钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)的表达^[23]。敲除SHP基因的小鼠, 给予FXR的激动剂后并未抑制CYP7A1的表达^[24], 这说明FXR对CYP7A1的抑制作用是经SHP来实现的。在小肠上皮细胞, FXR激活后可抑制钠依赖性胆汁酸转运体(apical sodium dependent bile acid transporter, ASBT)的表达, 诱导回肠胆汁酸结合蛋白(ileal bile acid binding protein, IBABP)和有机可溶性类固醇转运体 α/β (organic solute and steroid transporters α/β , OST α/β)的表达^[25]。小肠内的胆汁酸激活FXR后诱导纤维母细胞生长因子15/19(fibroblast growth factor 15/19, FGF15/19)的表达, FGF15/19分泌后进入肝脏, 与肝细胞表面受体-4(fibroblast growth factor receptor-4, FGFR-4)相结合, 进而下调CYP7A1和CYP8B1的表达^[26]。

在病态肥胖的NASH患者中的研究^[27]发现, 由于NTCP和BSEP的表达下调使其体内胆汁酸的转运和代谢过程均发生明显改变, 这也间接说明FXR在NASH的形成过程中的重要作用。FXR的激活可阻止胆汁酸浓度过高而对肝细胞造成损伤, 值得提及的是, 小肠内FXR的选择性再激活不仅可以修复胆汁酸的肝肠循环, 而且可以抑制敲除FXR基因的小鼠自发地形成HCC^[28]。总之, FXR作为“控制胆汁酸的感受器”, 不仅抑制胆汁酸的从头合成和重吸收过程, 而且调节胆管内与胆汁酸的结合、解毒、外排有关的酶的表达, 如葡萄糖醛酸转移酶、硫酸基转移酶以及谷胱甘肽-S-转移酶^[29,30]。

2 FXR与脂肪变性

FXR激活后, 主要通过调节肝脏内胰岛素的敏感性和脂肪的代谢过程, 从而对肝脏脂肪变性过程中一些重要的病理生理学过程产生明显的影响。

2.1 FXR与胰岛素敏感性 在代谢综合征、肥胖症、糖尿病患者中经常出现胰岛素耐受现象, 这些均被认为是发展成NASH的关键因素^[31]。FXR的基因缺陷可导致葡萄糖耐量受损和胰岛素抵抗。在糖尿病动物模型中, 肝脏中FXR的表达降低, 给予胰岛素后其表达增加^[19]。Cariou等^[32]在胰岛素的敏感性研究中发现敲除FXR基因的小鼠会发生外周胰岛素耐受现象, 主要表现在外周葡萄糖代谢减少, 低浓度的胰岛素对肝糖原分解的抑制作用减弱^[33]。FXR的基因缺陷与正常肝脏的胰岛素敏感性有关^[32], 有研究^[34]报道GW4064可以明显改善db/db和ob/ob的糖尿病模型小鼠中的胰岛素敏感性, 这表明FXR的激动剂很可能是胰岛素的敏化剂, 可增强胰岛素的敏感性。

目前, FXR增强胰岛素敏感性的分子机制依然知之甚少。在外周胰岛素敏感的脂肪组织中, FXR的基因缺陷促进胰岛素靶组织内的异位脂质蓄积, 加之胰岛素的信号转导被削弱, 进而就产生“脂毒性”^[35]。敲除FXR基因后的小鼠, 游离脂肪酸的循环水平明显升高, 肝脏内的甘油三酯的含量也升高^[33]。过多的游离脂肪酸经肝肠循环进入肝脏, 将使甘油三酯的合成和消除过程失衡导致过量的甘油三酯以脂滴形式在肝脏内蓄积^[36]。

■ 相关报道

Watanabe等研究发现, FXR激活后通过抑制固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)的表达抑制甘油三酯的合成; 促进过氧化物酶体增殖激活受体 α (PPAR α)的表达增加脂肪酸的氧化, 最终都可以抑制甘油三酯在肝脏内的过量蓄积。

创新盘点

本文简要概述了FXR在胆汁酸代谢中的调节作用, 以及FXR激活后对脂肪变性、肝纤维化、肝再生和肝癌变的调节作用, 并在此基础上阐述了FXR作为治疗NASH的潜在靶点的临床研究价值, 对研发治疗NASH的药物有重要的指导意义。

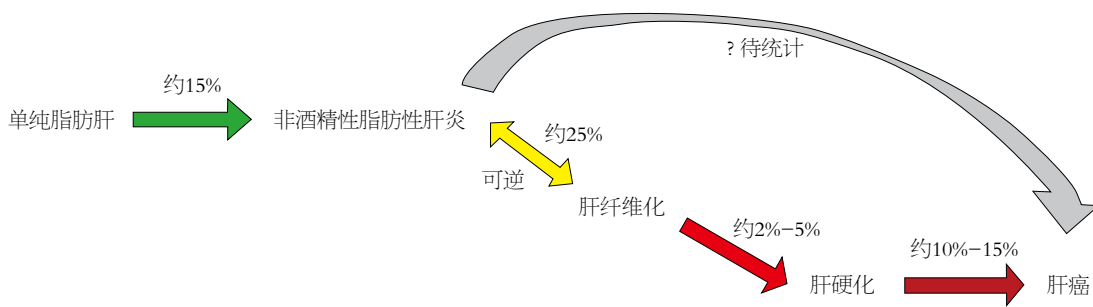


图 1 病理机制特征. 单纯脂肪肝主要是肝脏内的脂质代谢异常、胰岛素信号转导被抑制而导致甘油三酯在肝脏内的过度蓄积; 脂肪性肝炎的主要特征是体内相关的细胞因子失衡、肝细胞凋亡、发生氧化应激等; 肝纤维化的主要病理特征是肝星型细胞被激活、发生纤维化; 肝癌的发生主要是由于细胞的过度增殖、抑癌基因失活、细胞周期失控等。

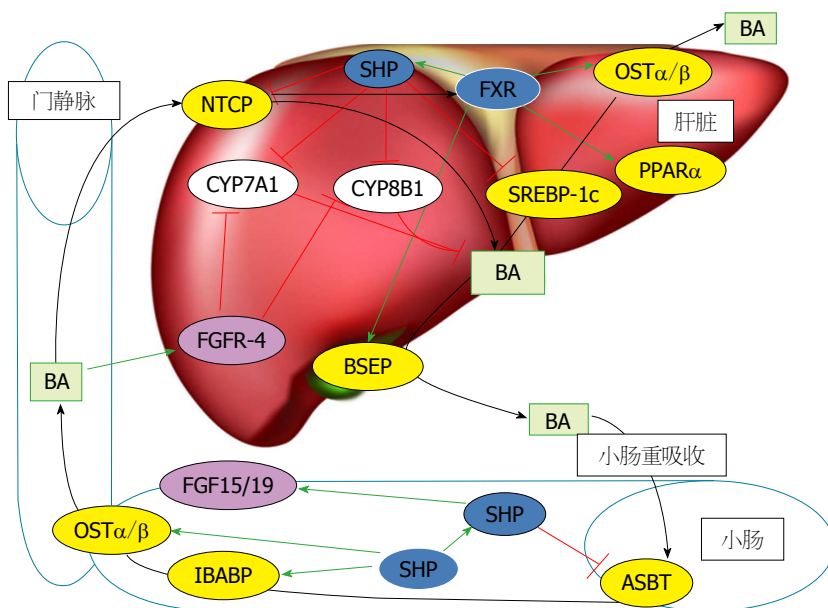


图 2 FXR在肝肠循环中的作用. NTCP: 钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白; SHP: 小分子异源二聚体; ASBT: 钠依赖性胆汁酸转运体; FXR: 法尼酯衍生物X受体; BSEP: 胆汁酸盐外排泵; FGF15/19: 纤维母细胞生长因子15/19; OST α/β : 有机可溶性类固醇转运体 α/β ; PPAR α : 过氧化物酶体增殖激活受体 α ; SREBP-1c: 固醇调节元件结合蛋白1c; FGFR-4: 细胞表面受体-4。

FXR能够增强胰岛素的敏感性主要鉴于其在脂肪组织中作用。在离体小鼠胚胎成纤维细胞(3T3-L1)和胚胎纤维母细胞(mouse embryonic fibroblasts, MEFs)的分化过程中, FXR的表达是逐渐增加的。在MEFs的模型中, FXR的基因缺陷抑制脂肪的形成和甘油三酯的蓄积^[32]; 在3T3-L1分化的脂肪细胞中, GW4064明显改善胰岛素信号传递过程以及胰岛素诱导的葡萄糖摄取过程^[37]。小鼠的FXR基因敲除后, 因脂肪细胞的胰岛素敏感性降低而导致出现了温和的脂肪萎缩。胰岛素调节葡萄糖的摄取主要是通过葡萄糖转运体GLUT4从细胞内转位到质膜上来实现的, 研究^[38]表明FXR的激活可直接刺激葡萄糖转运体GLUT4

的表达, 改善胰岛素耐受现象。上述结果表明, FXR的激活可以增强胰岛素的敏感性, 进而改善甘油三酯在肝脏内的蓄积。

2.2 FXR与脂肪代谢 在NAFLD发病机制中脂质代谢紊乱扮演重要的角色^[39]。通过抑制固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)的转录过程, FXR抑制脂肪的生成和甘油三酯的合成^[40]。在小鼠的肝脏及原代肝细胞中, FXR激活后抑制SREBP-1c以及脂肪形成的靶基因脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FASN)表达, 该过程与SHP的表达成依赖性关系^[41]。甘油三酯是脂肪从头合成后经载脂蛋白B转运以及极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的组

装加工后的产物^[42]. FXR的激动剂诱导脂肪酸氧化酶的表达, 如过氧化物酶体增殖激活受体 α (peroxisome proliferation activated receptor- α , PPAR α)以及其靶基因丙酮酸脱氢酶^[43]. PPAR α 是促进脂肪酸 β 氧化、摄取和清除的酶, 敲除PPAR α 基因的小鼠会出现高脂血症的症状^[44]. 在高脂饮食诱导的NAFLD或蛋氨酸胆碱缺乏饲料诱导的NASH动物模型中, 给予PPAR α 的激动剂(Wy 14643)后肝脏的脂肪变性和炎症症状均得到明显的改善^[45]. 与调节肝脏内甘油三酯的结论一致, FXR与NAFLD的进一步发展有关, 并且激活FXR后可以抑制大鼠和小鼠发生脂肪变性^[46]. 肝脏内脂质的蓄积所导致的脂肪变性是NASH形成的第一次打击.

在高脂血症小鼠模型的研究中发现, 敲除低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)的小鼠, FXR的基因缺陷可诱导产生NASH. FXR的基因缺陷与大泡性脂肪变性, 尤其与发生炎症细胞因子浸润密切相关^[47]. 在啮齿类动物的研究中, 发现FXR激活后会改善肝脏中的脂肪变性. 在KK-A(y)模型小鼠中, 给予胆汁酸后可降低肝脏中甘油三酯的蓄积和VLDL的分泌, 但却升高血清中甘油三酯的浓度; 在db/db模型小鼠中, 给予FXR激动剂GW4064后肝脏中的中性脂质的蓄积明显减少^[34].

上述的结果提示: FXR激活后主要通过减少肝脏内脂肪的从头合成, 促进脂肪酸的氧化而减少甘油三酯在肝脏内的蓄积. 该过程在治疗NAFLD/NASH中具有积极的作用^[48].

3 FXR与肝脏炎症和肝纤维化

肝纤维化是NASH患者的主要组织病理学特征, 也是肝损伤恶化的表现, HSC的激活对肝纤维化的发生具有决定性作用^[49]. FXR的激活能够调节肝脏炎症和纤维化过程^[50]. 促炎症反应和氧化应激是NASH形成的第二次打击, 进一步发展可导致肝炎以及肝纤维化、肝硬化甚至是HCC. “二次打击学说”是目前被广泛接受的NASH发生的经典机制. 在啮齿类动物的急性期反应过程中, 肝脏中FXR的表达下调^[51], 从侧面说明FXR参与调节炎症反应的基因表达. 当给予胆汁酸后, 诱导小鼠的细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、肿瘤坏死因

子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)以及血清淀粉样蛋白A2的表达; 人肝细胞的体外实验也证明FXR增强ICAM-1启动子的转录活性^[52]. 上述结果表明: 肝脏中FXR的激活与有害的促炎症发生的细胞因子有关.

最近研究^[53]表明: 在体外的HCC细胞和原代肝细胞实验中, FXR的激活抑制核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的转录活性, 进而抑制下游的促炎症基因如干扰素 γ , TNF- α 和白介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达. 在均给予脂多糖的情况下, 敲除FXR基因的小鼠比野生型小鼠更易于形成坏死以及较严重的炎症^[54]. 虽然FXR在大鼠和人的HSC中只有少量表达, 但是其作用却非常重大^[55]. 在研究纤维化的过程发现, HSC的激活是细胞外基质沉淀和蓄积的主要原因. 在慢性肝病中, HSC从静息储存脂肪的表型向类似于成肌纤维母细胞的表型进行分化, 该过程与纤维化的关键基因即 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达增加有关. 敲除FXR基因的小鼠给予高脂饮食后更容易出现高脂血症、肝脏脂肪变性、坏死性炎症、肝纤维化, 提示FXR与肝脏生理病理之间存在紧密关系. FXR的激动剂6-乙基鹅去氧胆酸(6E-CDCA)抑制HSC的分化, 从而抑制已发生肝损伤的啮齿类动物进一步发生肝纤维化^[56]; 在硫代乙酰胺诱导的大鼠肝纤维化模型中, 6E-CDCA抑制并逆转肝纤维化和肝硬化症状、明显降低门静脉压^[53]. 上述结果表明, FXR的激活主要通过抑制炎症相关因子和肝星型细胞的激活抑制肝脏炎症和肝纤维化的发生.

4 FXR与肝硬化和肝癌变

将近有25%的NASH患者会发展成肝硬化, 而其中将近10%-15%的肝硬化又会进一步发展成HCC^[57]. 在NASH患者中, 肝硬化是导致其病情进一步恶化形成HCC的关键影响因素. FXR基因的缺失对高血脂、脂肪性肝炎、肝细胞的恶性转化具有促进作用. 在肥胖型HCC的小鼠模型中, 去氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)的浓度与HSC的衰老密切相关, 而HSC的衰老又与促进HCC的形成有关, HSC被激活后就会促进HCC细胞的增殖^[58]. HCC是NAFLD患者的脂肪性肝硬化的严重后果, 有研究^[59]表明有4%-27%的NASH进展的肝硬化病例会发展为恶性的肝细

应用要点

核受体FXR作为治疗NASH的潜在新靶点, 通过药物激活FXR后可以改善NASH患者的胰岛素耐受、肝脏脂肪变性以及肝纤维化, 有望为临床上治疗NASH提供新的思路.

同行评价

本文作为综述性文章, 层次、逻辑、整体把握较好, 并且为NASH的治疗提供新的思路, 具有较好的应用价值。

胞癌。在慢性肝炎中, 肝细胞的坏死和再生之间的反复循环将可能导致不受控制的肝再生, 这也是肝脏癌变的重要因素之一。在敲除FXR基因的大龄小鼠(12-15 mo)中HCC的发病率明显升高, 表明FXR在肝脏功能调节中的重要性^[60]; 在小鼠模型中, 小肠内FXR基因的选择性再激活也可以避免HCC的发生^[28]。目前为止, 虽然已确定FXR与肝硬化和HCC之间存在必然的联系, 但仍需要进一步大量的临床前和临床研究才可以具体阐明。

5 人体研究

到目前为止, 还没有确定FXR的基因突变与人类疾病之间的必然联系。但是定量的特征轨迹分析研究^[61]表明, FXR的基因多态性很可能是胆结石易感性的主要遗传因素。对健康志愿者、肥胖症患者和II型糖尿病患者的研究发现, 血浆中的胆汁酸浓度与胰岛素敏感性成负相关^[62]。很明显胆汁酸代谢与胰岛素的敏感性之间具有关联性, 但胆汁酸在肝肠循环中水平的提高是否是胰岛素耐受形成的一部分或是其标志仍然有待进一步研究。在人体内的研究中给予胆汁酸的螯合剂后胆汁酸的肝肠循环遭到破坏^[63]; 在降脂实验中, 胆汁酸的螯合剂降低血糖和糖化血红蛋白的浓度^[64]。在II期临床研究阶段, 患有II型糖尿病的NAFLD患者体内, OCA使血清中FGF19的水平提高, 表明FXR的激活能够改善胰岛素的敏感性^[65]。其他的FXR激动剂的进一步相关的临床试验, 需要确定其在治疗肥胖、II型糖尿病和NAFLD时的功能相关性。OCA作为FXR的激动剂, 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)已经授予其突破性疗法认定, 并在美国国家糖尿病、消化和肾脏疾病研究所进行为期72 wk的临床研究, 用以评估对NASH的改善及治疗效果; 非甾体激动剂P_x 104在NAFLD患者身上进行II期临床试验以评估其治疗效果^[7]。上述结果表明, 目前的临床研究支持FXR的激动剂类药物对治疗NASH具有潜在的可行性。

6 结论

FXR核受体属于多功能的核受体, 参与调控胆汁酸、脂质、糖类等物质的体内代谢与平衡。FXR作为NASH潜在的治疗靶点主要表现在: (1)FXR激活后调节胆汁酸的体内平衡过程进而

间接调节脂质和胆固醇代谢; (2)FXR激活后改善胰岛素的敏感性、抑制甘油三酯的蓄积、促进脂肪酸的氧化进而改善肝脏的脂肪变性和脂质蓄积; (3)FXR激活后抑制相关炎症因子的表达和肝星型细胞的激活从而抑制肝脏炎症和肝纤维化; (4)对FXR的功能调节可预防因肝损伤而导致的肝硬化和HCC的发生。

FXR作为NASH潜在的治疗靶点, 激活后可降低肝脏脂肪的生成、改善脂肪变性和胰岛素的敏感性、抑制可导致肝硬化或HCC的炎症和纤维化的发生以及发挥肝保护作用等, 有望成为临床上治疗NAFLD和NASH的新靶点。

7 参考文献

- 1 Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 524-530. e1; quiz e60 [PMID: 21440669 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.020]
- 2 Aguilar-Olivos NE, Carrillo-Córdova D, Oria-Hernández J, Sánchez-Valle V, Ponciano-Rodríguez G, Ramírez-Jaramillo M, Chablé-Montero F, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. The nuclear receptor FXR, but not LXR, up-regulates bile acid transporter expression in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2015; 14: 487-493 [PMID: 26019035]
- 3 Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547-555 [PMID: 25461851 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.039]
- 4 Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249-1253 [PMID: 21726509 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.061]
- 5 Leite NC, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR, Salles GF. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from pathophysiological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8377-8392 [PMID: 25024596 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8377]
- 6 Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544-1560 [PMID: 23666091 DOI: 10.3390/nu5051544]
- 7 Ali AH, Carey EJ, Lindor KD. Recent advances in the development of farnesoid X receptor agonists. *Ann Transl Med* 2015; 3: 5 [PMID: 25705637]
- 8 Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés

- D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27: 423-433 [PMID: 17403181 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01483.x]
- 9 Forman BM, Goode E, Chen J, Oro AE, Bradley DJ, Perlmann T, Noonan DJ, Burka LT, McMorris T, Lamph WW, Evans RM, Weinberger C. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites. *Cell* 1995; 81: 687-693 [PMID: 7774010 DOI: 10.1016/0092-8674(95)90530-8]
 - 10 Cariou B, Staels B. FXR: a promising target for the metabolic syndrome? *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 236-243 [PMID: 17412431 DOI: 10.1016/j.tips.2007.03.002]
 - 11 Zhang Y, Kast-Woelbern HR, Edwards PA. Natural structural variants of the nuclear receptor farnesoid X receptor affect transcriptional activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 104-110 [PMID: 12393883 DOI: 10.1074/jbc.M209505200]
 - 12 Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, Hull MV, Lustig KD, Mangelsdorf DJ, Shan B. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; 284: 1362-1365 [PMID: 10334992 DOI: 10.1126/science.284.5418.1362]
 - 13 Maloney PR, Parks DJ, Haffner CD, Fivush AM, Chandra G, Plunket KD, Creech KL, Moore LB, Wilson JG, Lewis MC, Jones SA, Willson TM. Identification of a chemical tool for the orphan nuclear receptor FXR. *J Med Chem* 2000; 43: 2971-2974 [PMID: 10956205 DOI: 10.1021/jm0002127]
 - 14 Dasarathy S, Yang Y, McCullough AJ, Marczewski S, Bennett C, Kalhan SC. Elevated hepatic fatty acid oxidation, high plasma fibroblast growth factor 21, and fasting bile acids in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 382-388 [PMID: 21448070 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328345c8c7]
 - 15 Aranha MM, Cortez-Pinto H, Costa A, da Silva IB, Camilo ME, de Moura MC, Rodrigues CM. Bile acid levels are increased in the liver of patients with steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 519-525 [PMID: 18467911 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f4710a]
 - 16 Yang F, Huang X, Yi T, Yen Y, Moore DD, Huang W. Spontaneous development of liver tumors in the absence of the bile acid receptor farnesoid X receptor. *Cancer Res* 2007; 67: 863-867 [PMID: 17283114 DOI: 10.1158/0008-5472.can-06-1078]
 - 17 Liu Y, Binz J, Numerick MJ, Dennis S, Luo G, Desai B, MacKenzie KI, Mansfield TA, Kliewer SA, Goodwin B, Jones SA. Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1678-1687 [PMID: 14623915 DOI: 10.1172/jci18945]
 - 18 Fiorucci S, Rizzo G, Antonelli E, Renga B, Mencarelli A, Riccardi L, Orlandi S, Pruzanski M, Morelli A, Pellicciari R. A farnesoid x receptor-small heterodimer partner regulatory cascade modulates tissue metalloproteinase inhibitor-1 and matrix metalloproteinase expression in hepatic stellate cells and promotes resolution of liver fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 584-595 [PMID: 15860571 DOI: 10.1124/jpet.105.084905]
 - 19 Mazuy C, Helleboid A, Staels B, Lefebvre P. Nuclear bile acid signaling through the farnesoid X receptor. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 1631-1650 [PMID: 25511198 DOI: 10.1007/s00018-014-1805-y]
 - 20 Fan M, Wang X, Xu G, Yan Q, Huang W. Bile acid signaling and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1849: 196-200 [PMID: 24878541 DOI: 10.1016/j.bbagr.2014.05.021]
 - 21 Li G, L Guo G. Farnesoid X receptor, the bile acid sensing nuclear receptor, in liver regeneration. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5: 93-98 [PMID: 26579433 DOI: 10.1016/j.apsb.2015.01.005]
 - 22 Hayashi H, Sakai T. Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G729-G738 [PMID: 21350186 DOI: 10.1152/ajpgi.00013.2011]
 - 23 孟强, 刘克辛. 核受体FXR在肝再生中的作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3767-3774
 - 24 Yuan L, Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 2811-2818 [PMID: 26668692 DOI: 10.4254/wjh.v7.i28.2811]
 - 25 Boyer JL, Trauner M, Mennone A, Soroka CJ, Cai SY, Moustafa T, Zollner G, Lee JY, Ballatori N. Upregulation of a basolateral FXR-dependent bile acid efflux transporter OSTalpha-OSTbeta in cholestasis in humans and rodents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1124-G1130 [PMID: 16423920 DOI: 10.1152/ajpgi.00539.2005]
 - 26 Uriarte I, Fernandez-Barrena MG, Monte MJ, Latasa MU, Chang HC, Carotti S, Vespasiani-Gentilucci U, Morini S, Vicente E, Concepcion AR, Medina JF, Marin JJ, Berasain C, Prieto J, Avila MA. Identification of fibroblast growth factor 15 as a novel mediator of liver regeneration and its application in the prevention of post-resection liver failure in mice. *Gut* 2013; 62: 899-910 [PMID: 23292666 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302945]
 - 27 Bechmann LP, Kocabayoglu P, Sowa JP, Sydor S, Best J, Schlattjan M, Beilfuss A, Schmitt J, Hannivoort RA, Kilicarslan A, Rust C, Berr F, Tschopp O, Gerken G, Friedman SL, Geier A, Canbay A. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 57: 1394-1406 [PMID: 23299969 DOI: 10.1002/hep.26225]
 - 28 Degirolamo C, Modica S, Vacca M, Di Tullio G, Morgano A, D'Orazio A, Kannisto K, Parini P, Moschetta A. Prevention of spontaneous hepatocarcinogenesis in farnesoid X receptor-null mice by intestinal-specific farnesoid X receptor reactivation. *Hepatology* 2015; 61: 161-170 [PMID: 24954587 DOI: 10.1002/hep.27274]
 - 29 Lee FY, de Aguiar Vallim TQ, Chong HK, Zhang Y, Liu Y, Jones SA, Osborne TF, Edwards PA. Activation of the farnesoid X receptor provides protection against acetaminophen-induced hepatic toxicity. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 1626-1636 [PMID: 20573685 DOI: 10.1210/me.2010-0117]
 - 30 Lee FY, Lee H, Hubbert ML, Edwards PA, Zhang Y. FXR, a multipurpose nuclear receptor. *Trends*

- Biochem Sci* 2006; 31: 572-580 [PMID: 16908160 DOI: 10.1016/j.tibs.2006.08.002]
- 31 Hassan K, Bhalla V, El Regal ME, A-Kader HH. Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12082-12101 [PMID: 25232245 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12082]
- 32 Cariou B, van Harmelen K, Duran-Sandoval D, van Dijk TH, Grefhorst A, Abdelkarim M, Caron S, Torpier G, Fruchart JC, Gonzalez FJ, Kuipers F, Staels B. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice. *J Biol Chem* 2006; 281: 11039-11049 [PMID: 16446356 DOI: 10.1074/jbc.M510258200]
- 33 Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1102-1109 [PMID: 16557297 DOI: 10.1172/jci25604]
- 34 Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1006-1011 [PMID: 16410358 DOI: 10.1073/pnas.0506982103]
- 35 Unger RH, Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 202-212 [PMID: 12531555 DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00342-6]
- 36 Pacana T, Sanyal AJ. Recent advances in understanding/management of non-alcoholic steatohepatitis. *F1000Prime Rep* 2015; 7: 28 [PMID: 25926979 DOI: 10.12703/p7-28]
- 37 Rizzo G, Disante M, Mencarelli A, Renga B, Gioiello A, Pellicciari R, Fiorucci S. The farnesoid X receptor promotes adipocyte differentiation and regulates adipose cell function in vivo. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 1164-1173 [PMID: 16778009 DOI: 10.1124/mol.106.023820]
- 38 Shen H, Zhang Y, Ding H, Wang X, Chen L, Jiang H, Shen X. Farnesoid X receptor induces GLUT4 expression through FXR response element in the GLUT4 promoter. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 1-14 [PMID: 18769028 DOI: 10.1159/000149779]
- 39 Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res* 2013; 52: 175-191 [PMID: 23206728 DOI: 10.1016/j.plipres.2012.11.002]
- 40 陈徐佳, 马岚青. 胆汁酸核受体FXR在非酒精性脂肪性肝病中的作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1258-1265
- 41 Watanabe M, Houten SM, Wang L, Moschetta A, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, Moore DD, Auwerx J. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest* 2004; 113: 1408-1418 [PMID: 15146238 DOI: 10.1172/jci21025]
- 42 Gibbons GF. Assembly and secretion of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem J* 1990; 268: 1-13 [PMID: 2188646]
- 43 Savkur RS, Bramlett KS, Michael LF, Burris TP. Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase expression by the farnesoid X receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 391-396 [PMID: 15721319 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.01.141]
- 44 Rogue A, Renaud MP, Claude N, Guillouzo A, Spire C. Comparative gene expression profiles induced by PPAR γ and PPAR α/γ agonists in rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 254: 18-31 [PMID: 21515302 DOI: 10.1016/j.taap.2011.04.005]
- 45 Larter CZ, Yeh MM, Van Rooyen DM, Brooling J, Ghatora K, Farrell GC. Peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist, Wy 14,643, improves metabolic indices, steatosis and ballooning in diabetic mice with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 341-350 [PMID: 21929649 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06939.x]
- 46 Schmitt J, Kong B, Stieger B, Tschopp O, Schultze SM, Rau M, Weber A, Müllhaupt B, Guo GL, Geier A. Protective effects of farnesoid X receptor (FXR) on hepatic lipid accumulation are mediated by hepatic FXR and independent of intestinal FGF15 signal. *Liver Int* 2015; 35: 1133-1144 [PMID: 25156247 DOI: 10.1111/liv.12456]
- 47 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]
- 48 何道同, 陈璐明, 王兵. 法尼醇X受体对甘油三酯的代谢调节. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3732-3736
- 49 Zhang S, Wang J, Liu Q, Harnish DC. Farnesoid X receptor agonist WAY-362450 attenuates liver inflammation and fibrosis in murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51: 380-388 [PMID: 19501927 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.025]
- 50 Schreuder TC, Marsman HA, Lenicek M, van Werven JR, Nederveen AJ, Jansen PL, Schaap FG. The hepatic response to FGF19 is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G440-G445 [PMID: 20093562 DOI: 10.1152/ajpgi.00322.2009]
- 51 Fang C, Yoon S, Tindberg N, Järveläinen HA, Lindros KO, Ingelman-Sundberg M. Hepatic expression of multiple acute phase proteins and down-regulation of nuclear receptors after acute endotoxin exposure. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 1389-1397 [PMID: 15013855 DOI: 10.1016/j.bcp.2003.12.012]
- 52 Qin P, Borges-Marcucci LA, Evans MJ, Harnish DC. Bile acid signaling through FXR induces intracellular adhesion molecule-1 expression in mouse liver and human hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G267-G273 [PMID: 15817812 DOI: 10.1152/ajpgi.00043.2005]
- 53 Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discov Today* 2012; 17: 988-997 [PMID: 22652341 DOI: 10.1016/j.drudis.2012.05.012]
- 54 Wang YD, Chen WD, Wang M, Yu D, Forman BM, Huang W. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor kappaB in hepatic inflammatory response. *Hepatology* 2008; 48: 1632-1643 [PMID: 18972444 DOI: 10.1002/hep.22519]
- 55 Fickert P, Fuchsichler A, Moustafa T, Wagner M, Zollner G, Halilbasic E, Stöger U, Arrese M, Pizarro M, Solís N, Carrasco G, Caligiuri A, Sombetzki M, Reisinger E, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, Denk H, Jaeschke H, Pinzani

- M, Trauner M. Farnesoid X receptor critically determines the fibrotic response in mice but is expressed to a low extent in human hepatic stellate cells and periductal myofibroblasts. *Am J Pathol* 2009; 175: 2392-2405 [PMID: 19910507 DOI: 10.2353/ajpath.2009.090114]
- 56 Fiorucci S, Antonelli E, Rizzo G, Renga B, Mencarelli A, Riccardi L, Orlandi S, Pellicciari R, Morelli A. The nuclear receptor SHP mediates inhibition of hepatic stellate cells by FXR and protects against liver fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1497-1512 [PMID: 15521018]
- 57 Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285 [PMID: 21623852 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x]
- 58 Shetty K, Chen J, Shin JH, Jogunoori W, Mishra L. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma development in non alcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Rep* 2015; 14: 119-127 [PMID: 26114083 DOI: 10.1007/s11901-015-0260-z]
- 59 Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778 [PMID: 14999696 DOI: 10.1002/hep.20092]
- 60 Kim I, Morimura K, Shah Y, Yang Q, Ward JM, Gonzalez FJ. Spontaneous hepatocarcinogenesis in farnesoid X receptor-null mice. *Carcinogenesis* 2007; 28: 940-946 [PMID: 17183066 DOI: 10.1093/carcin/bgl249]
- 61 Wittenburg H, Lyons MA, Li R, Churchill GA, Carey MC, Paigen B. FXR and ABCG5/ABCG8 as determinants of cholesterol gallstone formation from quantitative trait locus mapping in mice. *Gastroenterology* 2003; 125: 868-881 [PMID: 12949731]
- 62 Cariou B, Chetiveaux M, Zaïr Y, Pouteau E, Disse E, Guyomarc'h-Delasalle B, Laville M, Krempf M. Fasting plasma chenodeoxycholic acid and cholic acid concentrations are inversely correlated with insulin sensitivity in adults. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8: 48 [PMID: 21736725 DOI: 10.1186/1743-7075-8-48]
- 63 Stals B, Kuipers F. Bile acid sequestrants and the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67: 1383-1392 [PMID: 17600387]
- 64 Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the glucose-lowering effect of WelChol study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2007; 29: 74-83 [PMID: 17379048 DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.01.003]
- 65 Puri P, Wiest MM, Cheung O, Mirshahi F, Sargeant C, Min HK, Contos MJ, Sterling RK, Fuchs M, Zhou H, Watkins SM, Sanyal AJ. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2009; 50: 1827-1838 [PMID: 19937697 DOI: 10.1002/hep.23229]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



重视酒精性肝硬化患者的营养不良问题

王金环, 孟庆华

背景资料

近几年, 我国酒精性肝硬化发病率越来越高, 通过进行营养风险筛查和静息能量和物质代谢测定发现, 酒精性肝硬化患者营养不良发生率及能量和物质代谢异常程度重于乙型肝炎肝硬化, 相当于乙型肝炎肝衰竭状态, 因此营养支持治疗非常重要。

王金环, 孟庆华, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病重症医学科北京市 100069

孟庆华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事急慢性肝炎、肝硬化、妊娠期肝病、肝癌、肝衰竭等疾病的临床诊疗和各种肝病营养代谢的基础与临床研究。

作者贡献分布: 孟庆华负责整篇述评的整体设计及修改; 王金环负责整篇述评的撰写。

通讯作者: 孟庆华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病重症医学科. meng_qh@sohu.com
电话: 010-83997135

收稿日期: 2016-01-24
修回日期: 2016-02-23
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-05-28

Malnutrition in alcoholic cirrhosis patients

Jin-Huan Wang, Qing-Hua Meng

Jin-Huan Wang, Qing-Hua Meng, Department of Critical Care Medicine of Liver Disease, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Correspondence to: Qing-Hua Meng, Professor, Chief Physician, Department of Critical Care Medicine of Liver Disease, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, 10 Xitoutiao, Outside the Youanmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. meng_qh@sohu.com

Received: 2016-01-24
Revised: 2016-02-23
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-05-28

Abstract

Cirrhosis is a typical representative of end-stage liver diseases. Cirrhotic patients have

higher nutritional risk and different degrees of malnutrition, which are closely related to the degree of liver injury and seriously affect prognosis. Compared to patients with hepatitis B cirrhosis, the abnormal energy and substance metabolism in patients with alcoholic cirrhosis is more prominent, and even equivalent to the metabolic status of hepatitis B liver failure. This may be related to the role of alcohol in the body's energy and substance metabolism. Therefore, early reasonable individualized nutrition therapy can effectively improve liver function and nutritional status, reduce the incidence of complications, and ultimately improve prognosis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alcoholic cirrhosis; Hepatitis B liver cirrhosis; Malnutrition; Abnormal metabolism; Nutritional support therapy

Wang JH, Meng QH. Malnutrition in alcoholic cirrhosis patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2298-2303 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2298.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2298>

摘要

肝硬化作为终末期肝病的典型代表, 此类患者普遍存在营养风险和不同程度的营养不良, 并与肝脏损伤程度密切相关, 严重影响疾病的预后。相比较乙型肝炎肝硬化患者, 酒精性肝硬化患者机体能量和三大营养物质代谢异常更为突出, 甚至等同于乙型肝炎肝衰竭的代谢状态, 这可能与酒精作为致病因素, 在机体能量和物质代谢过程中

同行评议者

陈小勇, 主任医师, 兰州市第二人民医院肝病科

的多重作用相关, 因此早期、合理的个体化营养支持治疗, 可以有效地改善肝功能及营养状况, 降低并发症的发生, 最终改善疾病预后。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 酒精性肝硬化; 乙型肝炎肝硬化; 营养不良; 代谢异常; 营养支持治疗

核心提示: 相比较乙型肝炎肝硬化患者, 酒精性肝硬化患者机体能量和碳水化合物、脂肪、蛋白质三大营养物质代谢异常更为突出, 严重程度甚至等同于乙型肝炎肝衰竭患者的机体代谢状态, 因此结合代谢状态, 合理有效的营养支持治疗非常重要。

王金环, 孟庆华. 重视酒精性肝硬化患者的营养不良问题. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2298-2303 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2298.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2298>

0 引言

酒精对肝脏有明确的毒性作用. 据估计, 全世界约有1500-2000万人酗酒, 约80%以上的重度饮酒者有不同程度的脂肪肝, 10%-35%可发展成酒精性肝炎, 10%-20%最终发展为肝硬化^[1]. 在西方国家, 酒精是导致肝硬化的头号病因-美国35-44岁的肝硬化人群中, 酒精性肝硬化占60.2%, 其中肝硬化死亡患者中48%是与酒精相关的^[2]; 英国的酒精性肝硬化占据各类肝硬化的80%^[3]; 而我国, 乙型肝炎病毒所致肝硬化占60%的比例^[4], 但随着近几年饮酒消耗的经常化、大量化、普遍化和年轻化, 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)占同期肝病住院患者的比例在不断上升. 据不完全统计, ALD的发病率仅次于病毒性肝炎而居第2位^[5]. 多组数据显示, 我国酒精性肝硬化在肝硬化的病因构成比从1999年的10.8%上升到2003年的24.0%^[6,7]. 单纯在北京, 自2006-2010年的5年间, 酒精作为肝硬化致病因素的比例也增长了33.0%^[8].

1 机体的营养状态与肝功能密切相关

肝作为人体最大的代谢器官, 在糖类、脂类、蛋白质、维生素和微量元素等代谢中起着重要的作用^[9], 当肝脏受到损伤时, 上述物质代谢

即出现异常, 如异常的能量和营养物质代谢得不到及时有效的纠正, 进而会造成能量分解增加, 脂肪、蛋白质动员增加, 导致营养状态进一步恶化^[10,11]. 多项研究^[12-14]均表明, 肝脏疾病与营养相互影响, 并与预后紧密相关. 采用营养风险筛查表(Nutritional Risk Screening 2002, NRS-2002)对不同肝病患者的营养风险评估发现, 肝硬化作为终末期肝病的典型代表, 普遍存在营养风险, 并伴随肝功能Child-Pugh等级的增加, 营养风险发生率逐渐加重^[15,16]. 前期我们通过测量肝硬化患者的人体数据及生化指标也发现, 随着肝硬化程度的加重, 肝脏合成蛋白能力下降, 不仅营养不良发生率逐渐升高, 程度也有所加重^[17]. 据统计, 约80%的肝硬化患者存在不同程度的营养不良^[18], 即使Child-Pugh分级为A级的患者, 营养不良率也高达25%^[19]. 因此疾病状态下的营养状况应同其他并发症, 如腹水和肝性脑病一样作为评价的指标之一, 引起临床医师的重视^[20].

目前普遍认为蛋白质和/或能量营养不良(protein and energy malnutrition, PEM)、多种营养素缺乏和机体代谢状态的改变是肝硬化患者营养不良的主要特点^[21]. 研究^[22]显示PEM是肝硬化患者发生并发症的独立预测因素; 临床主要表现为肝硬化患者的握力、三头肌皮褶厚度、上臂肌围、体质量指数均明显下降, 化验指标如白蛋白、前白蛋白、淋巴细胞计数、血脂的指标低于正常范围, 但是这种异常会随着肝功能指标发生动态变化且易受肝脏疾病严重程度和治疗的影响, 存在一定的局限性, 不能准确反映营养状况^[23]. 近年来通过应用能量代谢测定仪准确测定患者机体能量和物质代谢情况, 可以反映机体代谢状态, 具有操作简单、精确、无创及干扰因素少等优点, 被认为是测定机体能量消耗的“金标准”^[23-26]. 有的学者认为能量和物质代谢异常是肝硬化患者的独立预后因素^[19,27]. 因此了解机体能量和物质代谢状态, 及时予以纠正, 可以改善疾病预后。

2 乙型肝炎肝硬化的营养代谢特点: 蛋白质分解代谢增加

在国内, 乙型肝炎肝硬化患者能量和物质代谢测定的报道众多. 采用实测静息能量消耗(resting energy expenditure, REE)与Harris-

■ 研究前沿

通过应用能量代谢测定仪对酒精性肝硬化患者的静息能量和营养物质的代谢进行准确测量, 了解机体代谢状态, 并结合日常饮食和药物治疗, 对患者进行个体化营养支持治疗, 动态监测治疗效果, 及时进行调整, 以纠正异常的代谢状态, 改善肝功能。

■ 相关报道

随着能量代谢测定仪的广泛推广, 国内外学者不仅用于对各种不同病因急、慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭进行能量和物质代谢测定, 近几年, 对于各种不同系统恶性肿瘤患者、不同项目运动员以及治疗或手术前后进行机体能量和代谢测定, 总结经验。

■ 创新盘点

同为肝硬化状态, 相同的疾病程度, 通过测定两种不同病因肝硬化患者能量和物质代谢发现, 酒精性肝硬化患者能量和物质代谢异常程度明显重于乙型肝炎肝硬化, 等同于肝衰竭状态, 因此对于酒精性肝硬化患者营养支持治疗必须要做到及早、合理、个体化治疗。

Benedict公式预测的能量消耗之比来评价代谢状态。多数学者认为, 乙型肝炎肝硬化患者处于高代谢状态, 但一些学者认为并非都表现为典型高代谢反应, Greco等^[28]研究发现, 12%肝硬化患者为低能量代谢状态, 58%患者能量代谢基本正常, 30%患者为高代谢状态, 并且白天代谢低, 夜间代谢高。而对于三大营养物质代谢比例失衡的报道基本一致, 呼吸商(respiratory quotient, RQ)值均不同程度的低于健康者或慢性肝炎患者, 具体表现在碳水化合物利用障碍, 继而引起早期蛋白质分解代谢增加, 晚期或进展至肝衰竭时脂肪氧化分解增加, 最终势必导致脂肪贮备减少, 蛋白质消耗增加发生低蛋白血症及营养不良, 研究还提示碳水化合物受抑制的程度与肝硬化的严重程度呈正相关, RQ值上升可作为病情恢复的标志^[19,27,29,30]。

3 酒精性肝硬化的营养代谢特点: 以脂肪为主要供能物质

酒精是由多糖发酵而成, 其结构为乙醇。在热能代谢方面, 乙醇与碳水化合物有相似之处。酒精产生的热量可以被机体利用, 每1 g酒精可产生7 kal的热能, 被称之为“液体面包”, 酒精的摄入是否能够弥补肝硬化患者饮食能量摄入不足的欠缺, 改善机体能量和物质代谢呢? 临床实践中酒精性肝硬化患者通常体型消瘦, 突出表现为肌肉萎缩, 因此认为高代谢是其最常见的代谢特点, 但临床实际报道并非全部如此: Campillo等^[31]发现55例患者中19例为高代谢, 30例为正代谢, 其余6例均为低代谢状态; 我们的研究^[32]显示30例酒精性肝硬化患者中17例为低代谢, 11例正代谢, 2例为高代谢, 这与乙型肝炎肝硬化患者的能量代谢状态有所不同。物质代谢与能量代谢过程紧密相连。研究^[32]显示酒精性肝硬化患者RQ值不仅低于健康对照组, 甚至较乙型肝炎肝硬化组还低, 一般波动在0.80以下, 非蛋白质呼吸商(nonprotein respiratory quotient, NPRQ)可降低至0.75^[33]; 能量供给结构则以脂肪为主要供能物质, 伴随碳水化合物利用降低, 无论肝硬化还是肝衰竭这种失衡状态始终存在, 并且随疾病恶化更为突出^[34]。Yamanaka等^[35]研究也提示此类患者因缺乏糖原储备, 清晨能量代谢的这种变化类似于饥

饿状态。由此可见: 酒精性肝硬化患者的能量和物质代谢异常更为显著。

4 酒精性肝硬化代谢异常原因分析

同为肝硬化状态, 能量和物质代谢状态的差异却如此突出, 酒精作为致病因素, 似乎发挥着举足轻重的作用。(1)酒精成分单一, 本身虽然可以提供一定热量, 但饮酒后体内对氧的需要量增加, 能量消耗升高, 致使酒精所产生的热能不能被机体全部利用, 实际为“空热”, 另外, 酒精的摄入干扰营养物质从肠道吸收, 造成各种维生素、微量元素、矿物质等贮存减少、排泄增加, 使得机体无法得到营养成分, 进而加重酒精性肝硬化患者的营养不良状况^[36]; (2)乙醇在肝脏代谢过程中, 线粒体是其攻击的首要对象, 可通过多方面机制直接或间接造成线粒体损伤^[37,38]。线粒体是细胞内氧化磷酸化和合成三磷酸腺苷的主要场所, 为细胞活动提供能量, 细胞生命活动所需能量的95%均来自线粒体, 所以当其受损后, 细胞能量供给受限; (3)乙醇在肝细胞内代谢和乙醛在线粒体内代谢过程均产生大量的还原型辅酶 I, 导致其与辅酶 I 的比值升高, 加速氧化代谢物质的还原, 并而抑制糖生和糖酵解的发生^[39]; (4)乙醇可直接影响糖生生的关键酶, 如增加丙酮酸羧化酶、葡萄糖-6-磷酸酶活性、降低丙酮酸激酶、己糖激酶活性, 减少葡萄糖激酶信使RNA(messenger RNA, mRNA)水平等, 从而影响糖的有效利用^[40]; (5)酒精性肝硬化患者靶组织存在胰岛素受体及受体后水平的抵抗, 造成糖类利用障碍^[41,42]; (6)酒精性肝硬化患者通过白介素-6、肿瘤坏死因子- α 的变化多方面影响机体碳水化合物、蛋白质、脂肪的合成、分解及代谢, 进而影响机体能量代谢^[43]。总之, 酒精性肝硬化患者糖类利用障碍, 脂肪动员增加的代谢现象得不到及时、有效地纠正, 势必会造成能量代谢异常。

5 酒精性肝硬化营养干预现状

鉴于酒精性肝硬化患者存在如此突出的能量和物质代谢异常, 因此有效的药物治疗外, 合理的营养支持也应贯穿于酒精性肝硬化治疗的始终。营养支持治疗的总原则^[21]: 平稳的热量供给, 合理的糖、蛋白质和脂肪分配比例、

充足的维生素, 微量元素和电解质补充, 并随着病情变化做动态调整。

营养治疗方式的选择: 饮食治疗是基本方式, 在提供充足的蛋白质和热量同时, 可以最大程度地降低对肝功能的影响。当正常饮食不能满足能量需求时, 可经口或胃管等途径应用肠内营养支持; 研究发现, 与常规饮食治疗相比, 适当补充肠内营养还可改善患者的Child-Pugh得分和血清白蛋白和胆红素水平^[44]。对于中度或者重度营养不良患者, 肠内营养无法满足需求, 应立即开始肠外营养支持治疗。如果禁食超过72 h, 须给予全胃肠外营养支持。

饮食治疗模式的选择: 许多研究推荐, 肝硬化患者每天进餐4-6次, 并建议睡前加餐(late evening snack, LES), 加餐的种类为200 kcal碳水化合物或210 kcal富含支链氨基酸的复方制剂。研究显示, 睡前加餐可以显著改善患者氧化供能比例, RQ及碳水化合物氧化率明显升高, 脂肪氧化率及蛋白质氧化率降低, 改善蛋白代谢, 提高白蛋白水平^[45]。机体的代谢状态得到有效改善, 且基线RQ值越低, 代谢状态的改善越明显^[46]。2010年美国肝病研究学会与胃肠病学学会ALD指南中也推荐: 酒精性肝硬化患者应该接受较短的时间间隔给食, 强调夜间点心和早餐, 以改善氮平衡^[47]。

肠内营养支持方案: 2006年欧洲临床营养和代谢学会(The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)肠内营养指南^[48]推荐每日总能量摄入为35-40 kcal/kg, 蛋白质摄入量为1.2-1.5 g/kg, 相比于我国代偿期乙型肝炎肝硬化患者的能量供给量25-35 kcal/(kg·d)略高; 同时还要结合患者胃肠功能、并发症的情况进行个体化调整。

肠外营养支持方案: 2009年ESPEN肠外营养指南^[49]推荐每日总能量摄入为1.3×REE, 以葡萄糖作为碳水化合物来源, 每日2-3 g/kg, 热量占非蛋白质热量的50%-60%; 脂肪乳占非蛋白质能量需求的40%-50%, 氨基酸供应量, 无营养不良的代偿性肝硬化患者为1.2 g/(kg·d), 严重营养不良的肝硬化患者则为1.5 g/(kg·d), 同时结合是否存在肝性脑病进行氨基酸结构的调整。

我国ALD诊疗指南^[50]指出: ALD患者需良好的营养支持, 在戒酒的基础上应提供高蛋白、低脂饮食, 并注意补充维生素B、维生素

C、维生素K及叶酸。

6 结论

目前酒精性肝硬化的营养指南均源自国外, 但鉴于人种、基因、饮食习惯的差异, 是否同样适用于中国, 还有待于进一步深入研究。临床工作中, 充分重视酒精的毒性作用以及肝硬化患者的营养代谢问题, 严格戒酒, 并结合具体病因、疾病状态以及代谢测定参数等积极给予早期、合理的个体化营养支持治疗, 可有效改善营养不良状态, 进而增强机体免疫功能, 改善肝脏代谢功能, 促进损伤的肝细胞修复和再生, 减少并发症, 延缓疾病进展。

7 参考文献

- Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 209-219 [PMID: 15535449]
- 厉有名. 酒精性肝病的流行病学特点. *实用肝脏病杂志* 2012; 15: 180-182
- 赵彩彦. 核因子-KB与酒精性肝病. *国外医学·消化系统疾病分册* 2002; 22: 230-232
- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). *中国肝脏病杂志(电子版)* 2015; 7: 1-18
- 庄辉. 酒精性肝病的流行病学. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 698
- 王辉, 王江滨. 肝炎病毒感染与酒精性肝硬化关系的研究(附182例酒精性肝病临床病例报告). *白求恩医科大学学报* 1998; 24: 652-653
- 刘阳, 迟宝荣. 酒精性肝硬化237例临床分析. *吉林医学* 2004; 25: 40-42
- Bao XY, Xu BB, Fang K, Li Y, Hu YH, Yu GP. Changing trends of hospitalisation of liver cirrhosis in Beijing, China. *BMJ Open Gastroenterol* 2015; 2: e000051 [PMID: 26629359 DOI: 10.1136/bmjgast-2015-000051]
- Stickel F, Inderbitzin D, Candinas D. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *Nutr Rev* 2008; 66: 47-54 [PMID: 18254884 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.00005.x]
- Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, von zur Mühlen A, Manns MP. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1194-1201 [PMID: 10357739]
- 李为苏, 黎介寿. 肝硬化患者营养不良与围手术期营养支持. *实用临床医药杂志* 2004; 8: 26-28
- 迟强, 邵升. 肝硬化患者的营养支持. *临床外科杂志* 2006; 14: 194-195
- 郭明, 王东. 慢性肝病患者静息能量消耗监测对营养支持治疗的意义. *中国社区医师·医学专业* 2010; 12: 164
- Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D, Sabin C, Burroughs AK. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 563-572 [PMID: 16827812 DOI: 10.1111/

应用要点

充分重视酒精的毒性作用以及肝硬化患者的营养代谢问题, 严格戒酒, 结合具体病因、疾病状态以及代谢测定参数等积极给予早期、合理的个体化营养支持治疗。

■ 名词解释

呼吸商(respiratory quotient, RQ): 即一定时间内机体CO₂产生量与O₂消耗量的比值. 此比值可以准确的反映机体三大营养物质氧化分解的比例, 推测能量的主要来源. 碳水化合物、蛋白质和脂肪分别进行氧化分解时, 他们的CO₂产量和O₂消耗量各不相同, 因此三者的呼吸商也不同. 当主要依靠碳水化合物氧化供能时, RQ值接近于1.00; 当主要依靠脂肪供能时, RQ可接近0.70; 正常人的能量主要来自混合食物, 呼吸商一般在0.85左右; 在长期饥饿的情况下, 人体的能量主要来自自身蛋白质的分解, 呼吸商接近于0.80.

- j.1365-2036.2006.03003.x]
- 15 王春艳, 纪冬, 邵清, 李冰, 陈松海, 陈国凤. 224例住院肝病患者的营养风险的调查. *肝脏* 2015; 20: 223-225
 - 16 袁媛, 许建明, 李素文. 肝硬化患者的营养状况评估. *安徽医药* 2012; 16: 1122-1124
 - 17 孟庆华, 李玉贤, 王金环, 李娟, 于红卫, 刘姬. 126例乙肝肝硬化患者营养状况评价. *中国临床营养杂志* 2008; 16: 233-237
 - 18 Kalaitzakis E, Simrén M, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Björnsson E. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1464-1472 [PMID: 17101578 DOI: 10.1080/00365520600825117]
 - 19 Guglielmi FW, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C, Conte D, Federico A, Gasbarrini G, Guglielmi A, Loguercio C, Losco A, Martines D, Mazzuoli S, Merli M, Mingrone G, Morelli A, Nardone G, Zoli G, Francavilla A. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the 'Nutritional Problems in Gastroenterology' Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2005; 37: 681-688 [PMID: 15978878]
 - 20 侯维, 孟庆华. 肝病患者的营养代谢特点及营养干预措施. *北京医学* 2012; 34: 208-210
 - 21 黎俊, 韩涛. 酒精性肝病与营养不良. *实用肝脏病杂志* 2012; 15: 191-193
 - 22 Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 982-989 [PMID: 21971339 DOI: 10.1097/MEG.0b013]
 - 23 李玉贤, 孟庆华. 生物电阻抗技术在肝病病人人体成分测量中的应用. *肠外与肠内营养* 2006; 13: 240-242
 - 24 Flancbaum L, Choban PS, Sambucco S, Verducci J, Burge JC. Comparison of indirect calorimetry, the Fick method, and prediction equations in estimating the energy requirements of critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 461-466 [PMID: 10075331]
 - 25 McCarthy MS. Use of indirect calorimetry to optimize nutrition support and assess physiologic dead space in the mechanically ventilated ICU patient: a case study approach. *AACN Clin Issues* 2000; 11: 619-630 [PMID: 11288423]
 - 26 Headley JM. Indirect calorimetry: a trend toward continuous metabolic assessment. *AACN Clin Issues* 2003; 14: 155-167; quiz 266 [PMID: 12819453]
 - 27 Meng QH, Wang JH, Yu HW, Li J, Feng YM, Hou W, Zhang J, Zhang Q, Wang X, Wang X, Liu Y. Resting energy expenditure and substrate metabolism in Chinese patients with acute or chronic hepatitis B or liver cirrhosis. *Intern Med* 2010; 49: 2085-2091 [PMID: 20930434 DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3967]
 - 28 Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 346-350 [PMID: 9462629]
 - 29 范春蕾, 吴燕京, 丁惠国, 张斌, 董培玲, 周莉, 平春霞, 赵春惠. 慢性重型病毒性肝炎的能量代谢及糖、蛋白质、脂肪氧化. *中国临床营养杂志* 2006; 14: 111-114
 - 30 Meng QH, Yu HW, Li J, Wang JH, Ni MM, Feng YM, Jin Y, Hou W, Yu SQ, Wang X, Liu Y. Inadequate nutritional intake and protein-energy malnutrition involved in acute and chronic viral hepatitis Chinese patients especially in cirrhosis patients. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 845-851 [PMID: 21033240]
 - 31 Campillo B, Bories PN, Pornin B, Devanlay M. Influence of liver failure, ascites, and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition* 1997; 13: 613-621 [PMID: 9263252 DOI: 10.1016/S0899-9007(97)83001-8]
 - 32 王金环, 李娟, 于红卫, 孟庆华. 酒精性肝硬化病人能量代谢和临床特点. *肠外与肠内营养* 2014; 21: 201-204
 - 33 Levine JA, Harris MM, Morgan MY. Energy expenditure in chronic alcohol abuse. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 779-786 [PMID: 10998077 DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00708.x]
 - 34 王金环, 李娟, 冯岩梅, 张汾燕, 于红卫, 孟庆华. 酒精性肝衰竭患者能量代谢与临床特点. *北京医学* 2011; 33: 970-973
 - 35 Yamanaka H, Genjida K, Yokota K, Taketani Y, Morita K, Miyamoto KI, Miyake H, Tashiro S, Takeda E. Daily pattern of energy metabolism in cirrhosis. *Nutrition* 1999; 15: 749-754 [PMID: 10501287 DOI: 10.1016/S0899-9007(99)00149-5]
 - 36 Diehl AM. Hepatic complications of obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 57-68 [PMID: 20202579 DOI: 10.1016/j.gtc.2004.12.012]
 - 37 刘红云, 刘丽君, 覃彩芹, 田思思, 李志萍. 急性酒精性肝线粒体损伤和肝MDA及SOD的变化. *湖北工程学院学报* 2013; 33: 53-55
 - 38 许亚男, 卿笃信. 酒精性肝病线粒体损伤分子机制的研究进展. *国际消化病杂志* 2013; 33: 17-20
 - 39 张军. 酒精对糖代谢的影响. *实用预防医学* 2006; 13: 1679-1680
 - 40 Duruibe V, Tejwani GA. The effect of ethanol on the activities of the key gluconeogenic and glycolytic enzymes of rat liver. *Mol Pharmacol* 1981; 20: 621-630 [PMID: 7329404]
 - 41 陈成伟, 茹素娟, 方晓云, 沈稚舟, 徐一甄, 朱禧星, 倪鑫达, 王月兰. 肝脏疾病的糖代谢异常研究. *中华消化杂志* 1995; 15: 295-296
 - 42 de la Monte S, Derdak Z, Wands JR. Alcohol, insulin resistance and the liver-brain axis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 33-41 [PMID: 22320914]
 - 43 王金环, 李娟, 于红卫, 孟庆华. 酒精性肝硬化患者IL-6、TNF- α 与能量代谢的相关性. *北京医学* 2015; 37: 896-898
 - 44 Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, Gattas V, Ugarte G. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 119-124 [PMID: 8455312 DOI: 10.1177/0148607193017002119]
 - 45 Vulcano DS, Carvalhaes MA, Bakonyi Neto A. Evaluation of nutritional indicators and body composition in patients with advanced liver disease enrolled for liver transplantation. *Acta*

- Cir Bras* 2013; 28: 733-739 [PMID: 24114303 DOI: 10.1590/S0102-86502013001000008]
- 46 Takeshita S, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Shibata H, Matsuzaki T, Muraoka T, Honda T, Otani M, Akiyama M, Miura S, Ozawa E, Fujimoto M, Eguchi K. A snack enriched with oral branched-chain amino acids prevents a fall in albumin in patients with liver cirrhosis undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Nutr Res* 2009; 29: 89-93 [PMID: 19285598]
- 47 O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-328 [PMID: 20034030 DOI: 10.1002/hep.23258]
- 48 Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Müller MJ, Nolte W. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285-294 [PMID: 16707194]
- 49 Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, Shenkin A, Wendon J. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Hepatology. *Clin Nutr* 2009; 28: 436-444 [PMID: 19520466 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.019]
- 50 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南. *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 167-170

同行评价

本文重点突出, 结合临床测定结果, 充分证实了文章的观点, 正文递进式论述, 论点明确, 论据充分, 层次分明, 干预及结论部分可操作性强, 对临床有非常大的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

小剂量辣椒素对大鼠胃黏膜屏障的影响

徐劲, 彭燕

背景资料

既往对辣椒素 (capsaicin, CAP) 研究主要集中于胃黏膜损伤后, CAP发挥保护、促进胃黏膜屏障修复的作用, 而CAP安全剂量尚无明确限定, 不同剂量CAP本身对胃黏膜屏障、肝肾功能的影响相关研究较少。

徐劲, 彭燕, 四川医科大学附属第一医院消化内科 四川省泸州市 628000

作者贡献分布: 本文论著由徐劲完成; 彭燕审校。

通讯作者: 彭燕, 教授, 主任医师, 628000, 四川省泸州市太平街25号, 四川医科大学附属第一医院消化内科。
760291440@qq.com

收稿日期: 2016-03-01
修回日期: 2016-04-13
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-05-28

Effect of intragastric administration of capsaicin on gastric mucosal barrier in rats

Jin Xu, Yan Peng

Jin Xu, Yan Peng, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Sichuan Medical University, Luzhou 628000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Yan Peng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital Affiliated to Sichuan Medical University, 25 Taiping Street, Luzhou 628000, Sichuan Province, China. 760291440@qq.com

Received: 2016-03-01
Revised: 2016-04-13
Accepted: 2016-04-20
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To explore the effect of different doses of capsaicin (CAP) given for different durations on gastric mucosal barrier, liver and kidney histopathology, blood tests, and blood biochemistry in rats.

METHODS: Two hundred and forty SD rats were randomly divided into either an experimental group or a control group (group D). The experimental group was further divided into subgroups, which were given 0.1 mg/(kg·d) (group A), 1.0 mg/(kg·d) (group B), or 5.0 mg/(kg·d) CAP (group C) for 1 d, 7 d, 14 d or 28 d. Blood tests and blood biochemistry were measured. Gastric mucosa barrier and liver and kidney histopathology were assessed.

RESULTS: The status of rats in each group was good. The weight of all rats increased, and the weight of rats in group C increased relatively slowly, although there was no significant difference compared with group D. Rats of all groups had smooth gastric mucosa and had no erosion or bleeding. Guth score was 0 points for all rats. HE staining analysis showed that Masude score had no statistical differences among all groups ($P > 0.05$). Routine blood tests, AST, ALT and crea showed no statistical difference among each group. Serum CHOL and TG in groups B and C significantly decreased compared with group D. Liver and kidney histopathology was not affected in all groups.

CONCLUSION: Intragastric administration of low dose capsaicin had no significant impact on gastric mucosa barrier, liver and kidney histopathology, routine blood tests, AST, ALT and crea.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Capsaicin; Gastric mucosa barrier;

同行评议者

许翠萍, 主任医师, 山西医科大学第一医院消化内科

Routine blood; Liver and kidney tissue

Xu J, Peng Y. Effect of intragastric administration of capsaicin on gastric mucosal barrier in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2304-2311 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2304.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2304>

摘要

目的: 给予大鼠不同剂量、不同时期辣椒素(capsaicin, CAP), 检测胃黏膜屏障、肝肾组织及血常规、血生化, 探讨CAP对胃黏膜屏障的影响及肝肾脏器的安全性。

方法: SD大鼠240只, 随机分实验组与对照组, 实验组分别给予0.1 mg/(kg·d)、1.0 mg/(kg·d)、5.0 mg/(kg·d) CAP饲料, 分别于第1、7、14、28天检测血常规、血生化。处死大鼠检测胃黏膜屏障及肝肾组织。

结果: 各组大鼠状态均良好; 大鼠体质量均增加, C组IV期体质量增加较缓慢, 但与对照组D组相比无统计学意义。各组大鼠胃黏膜光滑, 未见糜烂出血, Guth评分均为0分。HE染色光镜下观察实验组与对照组大鼠胃黏膜Masude评分无统计学差异($P>0.05$)。血常规、血生化的检测: 各实验组与对照组血常规、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、肌酐(crea, Cr)检测均无统计学差异。B组、C组血胆固醇(cholesterol, CHOL)及甘油三酯(triglyceride, TG)浓度在III、IV期下降, 与D组相比有统计学意义。各实验组大鼠肝肾组织HE染色均未见异常。

结论: 大鼠摄入CAP 0.1-5mg/(kg·d)饲料, 1-28 d对胃黏膜屏障、肝肾组织无损伤, 对大鼠血常规、AST、ALT、Cr均无影响。大鼠摄入CAP 1.0-5.0 mg/(kg·d)饲料14-28 d可以调节血脂代谢, 降低血脂浓度。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 辣椒素; 胃黏膜屏障; 血常规; 肝肾组织

核心提示: 本文研究中各组血脂的变化说明辣椒素不仅可以作为新型胃黏膜保护用药, 还可以调节体内代谢紊乱、降低血脂, 作为新一代安全有效减肥药。

徐劲, 彭燕. 小剂量辣椒素对大鼠胃黏膜屏障的影响. *世界华*

人消化杂志 2016; 24(15): 2304-2311 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2304.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2304>

0 引言

研究辣椒素(capsaicin, CAP)药理相关的生物活性, 已发现CAP有镇痛、抗癌、抗氧化、降血脂等作用^[1-4]。既往研究主要集中于胃黏膜损伤后, CAP发挥保护、促进胃黏膜屏障修复的作用, 而CAP安全剂量尚无明确限定, 不同剂量CAP本身对胃黏膜屏障、肝肾功能的影响相关研究较少。本文研究不同剂量、不同时间CAP饲料喂食大鼠, 探讨CAP对大鼠胃黏膜屏障、血常规、血生化及肝肾组织学的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级SD成年大鼠160只, 雌雄各半(泸州医学院实验动物中心提供), 体质量160-180 g。用代谢笼饲养, 通风良好, 温度 $24\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, 湿度 $60\%\pm 5\%$ 。大鼠饲养2 wk以适应环境。CAP(99%, Sigma)、血液学分析仪、生化分析仪等。玉米粉(五谷康, 成都), 香油(购自当地市场)。

1.2 方法

1.2.1 CAP饲料配制: 玉米粉0.5 kg+香油0.5 kg+99% CAP 50.0 mg, 即得到浓度为每10 g CAP饲料含有CAP 1.0 mg; 每日根据大鼠体质量计算CAP饲料给予量。

1.2.2 实验分组: 实验组大鼠160只, 根据CAP剂量不同分为A组、B组、C组及对照组D组。每组实验分4期完成, 分期方法: I期为1 d, II期为1 wk, III期为2 wk, IV期为4 wk。每组每期大鼠各10只。具体如下: A、B、C三组分别摄入CAP饲料0.1 mg/kg、1.0 mg/kg和5.0 mg/kg, 完成后给予普通饲料, 自由进食进水; D组: 摄食普通饲料, 自由进食进水。

1.2.3 检测指标: 实验过程中观察大鼠的精神状态、食欲、大小便等一般情况; 每天测量并记录大鼠体质量1次; 在各组实验完成后, 大鼠空腹12 h, 给予氯胺酮全麻后, 心脏穿刺采血。用血液分析仪测定各小组白细胞、红细胞、血小板计数。采用比色法通过生化分析仪测定各小组谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine

■同行评价

本文通过比较在摄入不同剂量辣椒素、不同时期的大鼠胃黏膜组织、肝肾组织及血常规、血生化, 说明辣椒素在一定剂量、一定时期对于胃黏膜、肝肾组织、肝肾功均无影响(具有安全性), 并且可以调节血脂, 为后期辣椒素的药理研发奠定了理论基础, 具有潜在的应用前景。

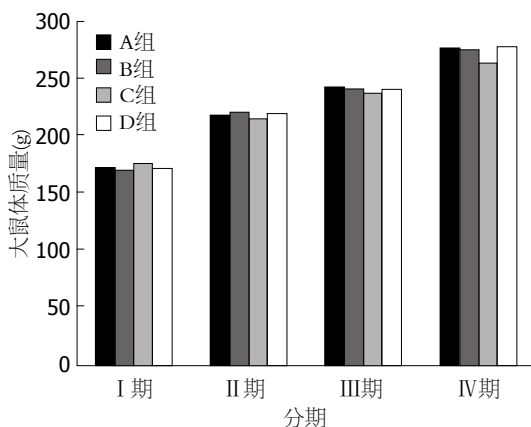


图1 大鼠体质量变化。

transaminase, ALT)、血肌酐(crea, Cr)、血胆固醇(cholesterol, CHOL)、甘油三酯(triglyceride, TG)。胃黏膜屏障的检测: 戊巴比妥钠处死大鼠, 将胃完整取出, 沿胃大弯剪开, 生理盐水冲洗干净, 肉眼观察黏膜情况, 采用Guth标准改良评分标准^[5]评定胃黏膜损伤情况; 取胃底、胃体、胃窦组织各3块, 中性甲醛固定, 石蜡包埋, 行病理组织学检查, 采用Masuda等^[6]标准评定胃黏膜损伤情况。处死大鼠后, 取肝脏、肾脏组织, 中性甲醛固定, 石蜡包埋, 行病理组织学检查。

统计学处理 结果采用SPSS19.0统计软件分析, 计量资料以mean±SD表示, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况 各组大鼠精神状态良好, 行动灵活, 食欲佳, 皮毛光滑, 大小便正常, 无死亡。各组大鼠体质量均呈增加趋势, 各组I期与II期、II期与III期、III期与IV期体质量增加量均有显著性差异($P < 0.05$), 但C组大鼠IV期较III期体质量增加量相对较少。同期比较: I期、II期、III、IV期各组之间体质量没有显著性差; 但是C组IV期大鼠体质量增加较其余各组缓慢(图1)。

2.2 胃黏膜屏障的变化 所有实验组及对照组大鼠胃黏膜光滑, 未见明显出血、糜烂灶。根据Guth改良评分, 均为0分。HE染色镜下观察: 光学显微镜下观察所有标本黏膜层结构完整, 深层腺体排列整齐, 各组各期均可见浅表上皮细胞脱落、黏膜浅层充血、胃小凹及黏膜固有层炎性细胞浸润的个体标本, 但实验组与对照

组大鼠胃黏膜Masude评分差异无统计学意义($P > 0.05$)(图2)。

2.3 生化及血常规变化 实验组及对照组各期血液细胞计数及肝肾功比较如表1。D组大鼠在实验各期白细胞计数较稳定, A组大鼠III期时白细胞计数小于其余各期, B组、C组大鼠IV期时白细胞计数小于其余各期。红细胞计数在整个实验中表现出稳定的增加, 且与剂量有关, 仅D组大鼠IV期红细胞计数有轻微减小。血小板计数在A组III期、C组IV期有轻微减少。但所有实验组与对照组各期血液细胞计数差异均无统计学意义, CAP 0.1-5.0 mg/(kg·d)、1-28 d持续摄入对大鼠血液系统无明显影响。

表2记录的各组各期AST、ALT、Cr血液浓度无统计学差异, 实验组较对照组血脂浓度有所下降。其中A组各期血胆固醇及甘油三酯浓度在II、III、IV期呈缓慢下降的趋势, 与D组相比均无统计学意义。B组IV期血胆固醇及甘油三酯浓度明显下降: 同组比较, B组IV期较I期血脂浓度明显降低($P < 0.05$); 同期比较, B组IV期血脂较A、D组血脂浓度明显降低($P < 0.05$)。C组IV期血胆固醇及甘油三酯浓度明显下降: 同组比较, C组IV期较I期血脂浓度明显降低($P < 0.05$); 同期比较, C组IV期血脂较A、D组血脂浓度明显降低($P < 0.05$)。C组血脂浓度下降较早, 从II、III期开始, 与对照组D组相比有统计学意义。B组与C组相比, 血脂下降差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 大鼠肝脏及肾脏组织学表现 各组大鼠肝脏标本显微镜下结构正常, 可见肝细胞以中央静脉为中心呈索状分布, 门管区小叶间动脉、小叶间静脉、小叶间胆管截面显示清晰(图3A)。实验组大鼠肾脏显微镜下结构与对照组大鼠无明显区别: 肾髓质与肾皮质分界清晰, 近曲小管的嗜酸性上皮细胞排列整齐, 远端小管的嗜酸性上皮细胞排列稍显模糊(图3B)。

3 讨论

辣椒作为香料用于膳食已有7500年历史^[7], CAP是辣椒主要成分。据统计, 欧洲和美国人的CAP平均消耗量是0.77 mg/d^[8], 而在墨西哥、泰国等国家的CAP人均消化量是25.0-200.0

表 1 各组大鼠各期血细胞计数比较 (mean ± SD)

指标	A组	B组	C组	D组
WBC($\times 10^9/L$)				
I	7.45 ± 1.58	7.36 ± 2.27	7.13 ± 1.25	7.17 ± 1.26
II	7.98 ± 1.99	7.38 ± 2.12	7.27 ± 1.64	7.10 ± 1.67
III	7.18 ± 2.03	7.53 ± 1.78	7.55 ± 1.99	7.02 ± 1.32
IV	7.55 ± 1.53	7.02 ± 3.03	7.07 ± 1.33	7.90 ± 2.13
RBC($\times 10^{12}/L$)				
I	7.06 ± 0.53	7.12 ± 0.56	7.09 ± 0.47	7.10 ± 0.59
II	7.37 ± 0.74	7.41 ± 0.95	7.53 ± 0.76	7.84 ± 0.92
III	7.56 ± 0.66	7.72 ± 1.42	7.96 ± 1.26	8.52 ± 2.57
IV	8.19 ± 1.53	8.22 ± 1.65	8.25 ± 2.24	7.36 ± 0.39
PLT($\times 10^9/L$)				
I	661.53 ± 135.42	588.33 ± 95.62	611.22 ± 96.13	598.93 ± 132.51
II	618.63 ± 210.89	623.47 ± 110.13	663.15 ± 144.98	605.87 ± 166.53
III	521.50 ± 168.32	618.53 ± 90.35	608.00 ± 86.48	589.83 ± 46.31
IV	627.20 ± 95.89	632.33 ± 113.98	503.03 ± 139.82	568.00 ± 76.31

WBC: 白细胞; RBC: 红细胞; PLT: 血小板.

mg/d^[9]. 中医讲辣椒有“消宿食、解结气、开胃门、辟邪恶、杀腥气诸毒”的功效. 本研究表明CAP 0.1-5.0 mg/(kg•d)剂量范围、1 d-4 wk持续CAP摄入对大鼠胃黏膜屏障、肝肾组织、血液系统及血生化无明显影响.

3.1 CAP与胃黏膜屏障 现有文献关于CAP对胃黏膜屏障的影响, 主要通过观察CAP对胃酸分泌、胃黏膜血流量、胃排空、胃黏膜组织学等的影响. 大量研究显示CAP对胃黏膜屏障有保护作用主要通过抑制胃酸分泌、增加胃黏膜血流量实现. Li等^[10]建立乙醇引起急性胃黏膜损伤的动物模型, 发现用CAP 1.0 mg/kg预处理后, 胃溃疡指数、细胞凋亡蛋白3活性、肿瘤坏死因子- α 均明显降低, 而CGRP和超氧化物歧化酶均明显增多, CAP表现出明显的胃黏膜保护作用. Kato等^[11]研究表明, 小剂量CAP灌注于大鼠胃内产生胃黏膜保护作用, 并在早期加速胃黏膜的修复. Horie等^[12]研究发现予大鼠CAP灌胃能以剂量依赖性的方式抑制由0.6 mol/L HCL引起的胃损伤. Okumi等^[13]研究发现口服1.0-100.0 mg/kg CAP表现出剂量依赖性的抑制胃酸分泌作用. Mózsik等^[14]检测CAP灌胃后大鼠胃液中各种离子浓度的变化, 发现壁细胞来源的氯离子明显减少, 而非壁细胞来源的氯离子增多, 这说明CAP不仅可以抑制胃酸分泌,

还能促进碱性黏液的分泌. Satyanarayana^[15]研究表明CAP能减轻吡啶美辛致胃黏膜损害. Mózsik等^[7]实验中受试者同时服用200 μ g/kg或400 μ g/kg CAP及吡啶美辛, 结果显示与对照组相比受试者急性胃微出血量显著降低, 胃酸分泌减少, 且400 μ g/kg组较200 μ g/kg组出血量及胃酸分泌量减少. Mizuguchi等^[16]发现1.6 mmol/L CAP灌胃抑制胃动力作用与保护胃黏膜的完整性相关. 有动物实验研究发现CAP剂量口服超过154.0 mg/kg或者腹腔内注射超过9.5 mg/kg才表现出典型的中毒症状^[17]. 当CAP灌胃剂量达50.0-100.0 mg/kg时, 大鼠胃溃疡模型组的损伤程度明显加重^[18]. 本实验中大鼠1 d-4 wk持续摄入CAP饲料0.1-5.0 mg/kg, 并未造成胃黏膜的损伤, 提示小剂量CAP对正常大鼠胃黏膜屏障无损伤作用. CAP是否可减轻其他损伤因素对胃黏膜屏障的破坏作用、促进损伤后胃黏膜屏障的修复, 是本实验小组需要继续完善的部分. Mózsik等^[7]提对CAP的研究进入了临床研究阶段, 并发现小剂量CAP可以作为保护胃黏膜的新型口服药, 与非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)类药物同用, 可以减轻NSAIDs药物对胃黏膜的损伤. 但是文中未提及不同剂量CAP是否都有保护作用, 因此探讨CAP剂量范围也是本实验小组要继续

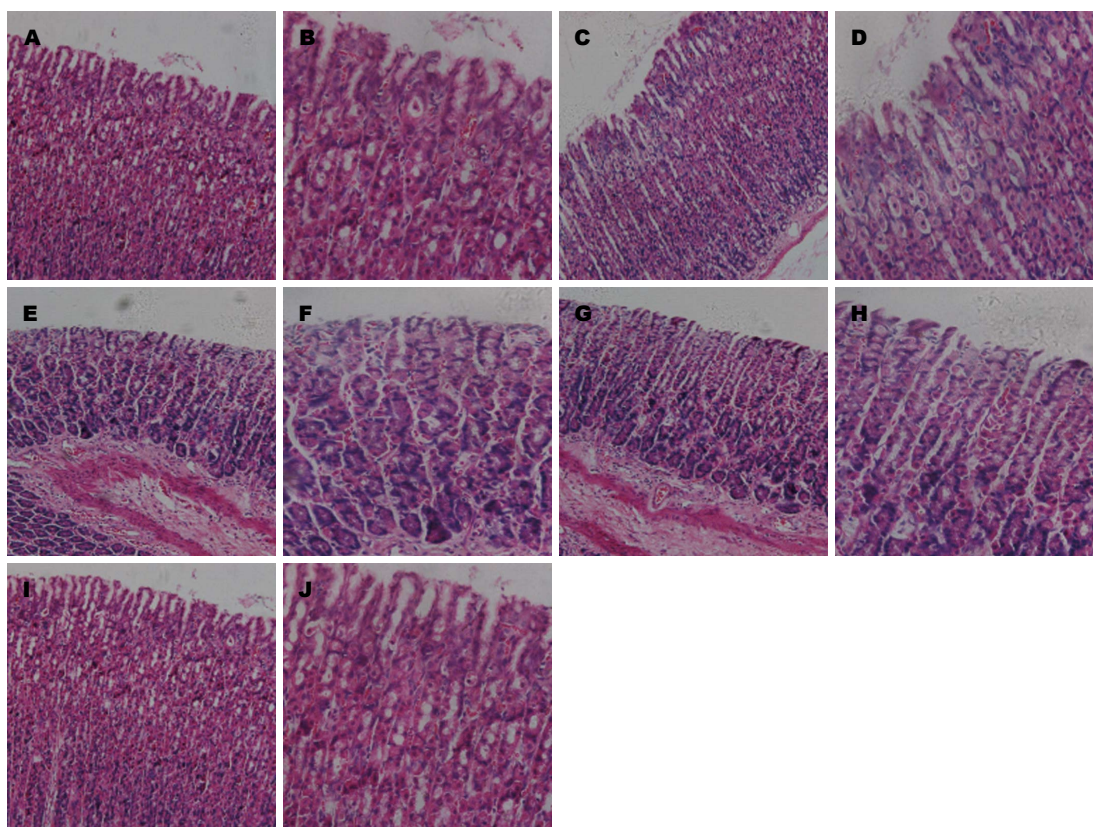


图 2 大鼠胃组织HE染色. A, B: A组IV期黏膜层微血管轻微充血(A×200, B×400); C, D: B组IV期黏膜浅层轻微充血; 上皮细胞少量脱落(C×200, D×400); E, F: C组I期轻微黏膜浅层充血(E×200, F×400); G, H: C组IV期仅见少量黏膜层上皮细胞脱落(G×200, H×400); I, J: 对照组D组IV期仅见黏膜浅层轻微充血及少量淋巴细胞浸润(I×200, J×400).

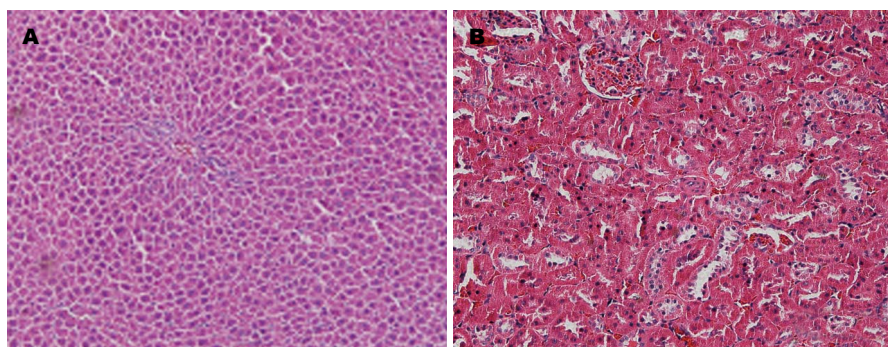


图 3 C组IV期大鼠组织HE染色(×200). A: 肝脏组织; B: 肾脏组织.

续完善的部分.

3.2 CAP对体质量及血脂的影响 过去10年全球范围内的肥胖患者数量猛增, 严重威胁公众健康. 摄入CAP后躯体产热、能量消耗增加, 学者们致力于挖掘CAP作为减肥食品的潜能^[19-22]. Mun等^[19]研究发现CAP灌胃可明显抑制高脂饮食大鼠体质量的增加. Luo等^[23]表明CAP抑制低密度脂蛋白的氧化, 降低大鼠血胆固醇及血脂含量. 临床研究^[21,24]中发现摄

食CAP 10.0 mg增加肾上腺素活性、能量消耗、安静状态下脂质的代谢, 因此认为摄食CAP可以作为除运动及节食外有效的减肥方法. Kang等^[25]研究发现食用CAP通过增加脂联素及其受体的表达, 改善糖尿病肥胖小鼠的新陈代谢, 明显降低空腹血糖、增加胰岛素敏感性、降低血脂等. 本实验研究发现C组大鼠持续摄入CAP 5.0 mg/kg达28 d时, 体质量增加明显减缓, 较对照组D组体质量明显减轻. 实验

表 2 各组大鼠各期血生化比较 (mean ± SD)

指标	A组	B组	C组	D组
ALT(U/L)				
I	45.22 ± 9.98	46.11 ± 8.55	42.98 ± 3.97	49.52 ± 5.64
II	59.50 ± 18.68	51.17 ± 13.59	48.67 ± 9.79	46.33 ± 8.35
III	49.00 ± 8.05	49.69 ± 15.21	53.58 ± 14.81	58.10 ± 16.96
IV	53.27 ± 7.64	48.18 ± 3.66	49.33 ± 9.83	50.10 ± 4.16
AST(U/L)				
I	196.30 ± 64.10	166.12 ± 38.90	169.56 ± 33.52	188.63 ± 33.56
II	177.67 ± 62.28	195.37 ± 54.06	152.33 ± 41.22	197.00 ± 63.11
III	167.63 ± 47.52	182.67 ± 49.96	149.83 ± 24.10	166.50 ± 25.93
IV	172.83 ± 57.72	179.00 ± 14.89	188.67 ± 62.99	179.83 ± 27.88
CHOL(mmol/L)				
I	1.53 ± 0.27	1.45 ± 0.21	1.47 ± 0.15	1.51 ± 0.33
II	1.44 ± 0.35	1.32 ± 0.22	1.39 ± 0.18	1.48 ± 0.13
III	1.41 ± 0.13	1.23 ± 0.36	1.34 ± 0.11	1.46 ± 0.21
IV	1.42 ± 0.08	1.18 ± 0.19 ^a	1.27 ± 0.12 ^a	1.52 ± 0.32
TG(mmol/L)				
I	0.58 ± 0.16	0.54 ± 0.11	0.56 ± 0.13	0.49 ± 0.27
II	0.54 ± 0.11	0.51 ± 0.02	0.43 ± 0.09 ^a	0.53 ± 0.19
III	0.53 ± 0.21	0.48 ± 0.18	0.45 ± 0.07 ^a	0.52 ± 0.12
IV	0.51 ± 0.08	0.46 ± 0.09 ^a	0.42 ± 0.11 ^a	0.54 ± 0.08
Cr(μmol/L)				
I	44.26 ± 11.29	37.55 ± 8.15	51.38 ± 18.27	34.16 ± 2.42
II	40.36 ± 8.34	48.89 ± 15.28	45.24 ± 8.78	43.58 ± 6.61
III	50.21 ± 16.89	43.10 ± 9.36	43.36 ± 5.47	44.88 ± 8.96
IV	48.11 ± 9.73	47.13 ± 12.49	39.25 ± 9.38	37.71 ± 6.50

^a $P < 0.05$ vs D组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; CHOL: 胆固醇; TG: 甘油三酯; Cr: 血肌酐.

组血脂浓度明显较对照组低, 表明CAP可改善体内血脂代谢. 虽然同期比较下 I 期、II 期、III 期、IV 期各组之间体质量没有显著性差, 但是C组IV期大鼠体质量增加比较缓慢. 在高脂饮食的条件下, CAP发挥降脂作用是否更明显, 这是需要深入研究的.

3.3 CAP安全性 本实验选择CAP的小剂量, 研究不同剂量、不同时间CAP对肝肾组织、血液系统的影响, 评估CAP使用风险. 研究发现大鼠1 d、1 wk、2 wk、4 wk摄入CAP饲料0.1-10.0 mg/kg, 所有组血常规、肾功能检测无统计学差异, 各组大鼠肝、肾组织HE染色均未见异常. Golynski等^[26]在实验中给予大鼠不同剂量(折算后: 0.2、0.4、0.6 mg/kg CAP)、不同时间(8 d、28 d)CAP灌胃后, 取胃标本做病理学检测, 各组均未发现任何损伤, 与本实验结果一致. 因此认为CAP 0.1-5.0 mg/(kg·d), 1-28 d对大鼠胃黏膜屏障无损伤, 对

大鼠血常规、肝肾功及肝肾组织均无影响. 因此, 0.1-5.0 mg/(kg·d) CAP可广泛用于药理作用的研究.

本实验从不同剂量、不同时间比较了CAP对正常大鼠胃黏膜、肝肾组织、血液系统的影响, 评估大鼠1 d、1 wk、2 wk、4 wk 0.1-5.0 mg/kg CAP摄入的安全性, 为在动物及临床实验中开展CAP药理研究奠定了基础. 此外, 实验中各组血脂的变化说明CAP不仅可以作为新型胃黏膜保护用药, 还可以调节体内代谢紊乱、降低血脂, 作为新一代安全有效减肥药.

4 参考文献

- 1 Remadevi R, Szallisi A. Adlea (ALGRX-4975), an injectable capsaicin (TRPV1 receptor agonist) formulation for longlasting pain relief. *IDrugs* 2008; 11: 120-132 [PMID: 18240098]
- 2 Thoennissen NH, O'Kelly J, Lu D, Iwanski GB, La DT, Abbassi S, Leiter A, Karlan B, Mehta R, Koeffler HP. Capsaicin causes cell-cycle arrest

- and apoptosis in ER-positive and -negative breast cancer cells by modulating the EGFR/HER-2 pathway. *Oncogene* 2010; 29: 285-296 [PMID: 19855437 DOI: 10.1038/onc.2009.335]
- 3 Joo JI, Kim DH, Choi JW, Yun JW. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet. *J Proteome Res* 2010; 9: 2977-2987 [PMID: 20359164 DOI: 10.1021/pr901175w]
 - 4 Peng J, Li YJ. The vanilloid receptor TRPV1: role in cardiovascular and gastrointestinal protection. *Eur J Pharmacol* 2010; 627: 1-7 [PMID: 19879868 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.10.053]
 - 5 Guth PH, Paulsen G, Nagata H. Histologic and microcirculatory changes in alcohol-induced gastric lesions in the rat: effect of prostaglandin cytoprotection. *Gastroenterology* 1984; 87: 1083-1090 [PMID: 6207071]
 - 6 Masuda E, Kawano S, Nagano K, Tsuji S, Takei Y, Hayashi N, Tsujii M, Oshita M, Michida T, Kobayashi I. Role of endogenous endothelin in pathogenesis of ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Am J Physiol* 1993; 265: G474-G481 [PMID: 8214070]
 - 7 Mózsik G. Capsaicin as new orally applicable gastroprotective and therapeutic drug alone or in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in healthy human subjects and in patients. *Prog Drug Res* 2014; 68: 209-258 [PMID: 24941671 DOI: 10.1007/978-3-0348-0828-6_9]
 - 8 Merle P. DU, GÉRAUD la collaboration tec D. Estimation des niveaux d'infestation passés de la tordeuse du sapin *Choristoneura murinana* (Hb.) (Lép, Tortricidae) par analyse rétrospective des pertes de feuillage et de croissance des arbres. *Ann.Sci.For* 1988; 45: 357-381 [DOI: 10.1051/forest:19880405]
 - 9 Datasheet on Capsaicin. Council of Europe. Committee of Experts on Flavouring Substances, 2001
 - 10 Li NS, Luo XJ, Dai Z, Liu B, Zhang YS, Yang ZC, Peng J. Beneficial effects of capsiate on ethanol-induced mucosal injury in rats are related to stimulation of calcitonin gene-related Peptide release. *Planta Med* 2012; 78: 24-30 [PMID: 21928164 DOI: 10.1055/s-0031-1280217]
 - 11 Kato S, Aihara E, Nakamura A, Xin H, Matsui H, Kohama K, Takeuchi K. Expression of vanilloid receptors in rat gastric epithelial cells: role in cellular protection. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1115-1121 [PMID: 12963499 DOI: 10.1016/S0006-2952(03)00461-1]
 - 12 Horie S, Yamamoto H, Michael GJ, Uchida M, Belai A, Watanabe K, Priestley JV, Murayama T. Protective role of vanilloid receptor type 1 in HCl-induced gastric mucosal lesions in rats. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 303-312 [PMID: 15125461 DOI: 10.1080/00365520310008647]
 - 13 Okumi H, Tashima K, Matsumoto K, Namiki T, Terasawa K, Horie S. Dietary agonists of TRPV1 inhibit gastric acid secretion in mice. *Planta Med* 2012; 78: 1801-1806 [PMID: 23047250 DOI: 10.1055/s-0032-1315387]
 - 14 Mózsik G, Szolcsányi J, Rác I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5180-5184 [PMID: 16127749]
 - 15 Satyanarayana MN. Capsaicin and gastric ulcers. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46: 275-328 [PMID: 16621751 DOI: 10.1080/1040-830491379236]
 - 16 Mizuguchi S, Ohno T, Hattori Y, Kamata K, Arai K, Saeki T, Saigenji K, Hayashi I, Kuribayashi Y, Majima M. Calcitonin gene-related peptide released by capsaicin suppresses myoelectrical activity of gastric smooth muscle. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 611-618 [PMID: 15836712 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03764.x]
 - 17 Saito A, Yamamoto M. Acute oral toxicity of capsaicin in mice and rats. *J Toxicol Sci* 1996; 21: 195-200 [PMID: 8887888 DOI: 10.2131/jts.21.3_195]
 - 18 Mózsik G, Vincze A, Szolcsányi J. Four response stages of capsaicin-sensitive primary afferent neurons to capsaicin and its analog: gastric acid secretion, gastric mucosal damage and protection. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1093-1097 [PMID: 11686834 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02598.x]
 - 19 Mun JM, Ok HM, Kwon O. Corn gluten hydrolysate and capsaicin have complimentary actions on body weight reduction and lipid-related genes in diet-induced obese rats. *Nutr Res* 2014; 34: 458-465 [PMID: 24916560 DOI: 10.1016/j.nutres.2014.04.009]
 - 20 Rohm B, Riedel A, Ley JP, Widder S, Krammer GE, Somoza V. Capsaicin, nonivamide and trans-pellitorine decrease free fatty acid uptake without TRPV1 activation and increase acetyl-coenzyme A synthetase activity in Caco-2 cells. *Food Funct* 2015; 6: 173-185 [PMID: 25422952 DOI: 10.1039/C4FO00435C]
 - 21 Josse AR, Sherriffs SS, Holwerda AM, Andrews R, Staples AW, Phillips SM. Effects of capsinoid ingestion on energy expenditure and lipid oxidation at rest and during exercise. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 65 [PMID: 20682072 DOI: 10.1186/1743-7075-7-65]
 - 22 Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. Food Ingredients as Anti-Obesity Agents. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 585-587 [PMID: 26421678 DOI: 10.1016/j.tem.2015.08.009]
 - 23 Luo XJ, Peng J, Li YJ. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *Eur J Pharmacol* 2011; 650: 1-7 [PMID: 20946891 DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.09.074]
 - 24 Reinbach HC, Smeets A, Martinussen T, Møller P, Westerterp-Plantenga MS. Effects of capsaicin, green tea and CH-19 sweet pepper on appetite and energy intake in humans in negative and positive energy balance. *Clin Nutr* 2009; 28: 260-265 [PMID: 19345452 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.01.010]
 - 25 Kang JH, Tsuyoshi G, Le Ngoc H, Kim HM, Tu TH, Noh HJ, Kim CS, Choe SY, Kawada T, Yoo H, Yu R. Dietary capsaicin attenuates metabolic dysregulation in genetically obese diabetic mice. *J Med Food* 2011; 14: 310-315 [PMID: 21332406 DOI: 10.1002/jmfm.10010]

10.1089/jmf.2010.1367]
26 Golynski M, Balicki I, Lutnicki K, Smiech A, Adamek L, Szczepanik M, Wilkolek P, Brodzki A, Adaszek L. Systemic and local effects of

intra-gastric administration of the habanero fruit (*Capsicum chinense* Jacquin c.v.) in rats. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 259-265 [PMID: 25903956]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)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 Inc, 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)

PET-CT最大标准摄取值定量评估胃癌组织中HER2的表达情况

张健楠, 刘洋, 高剑波, 谢新立, 郭丹丹, 李佳音

■背景资料

人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)与胃癌的生物学特性、治疗方案以及预后密切相关, 可通过正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT得出标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)max值从而间接评价肿瘤的生长、转移过程及分化程度。

张健楠, 刘洋, 高剑波, 郭丹丹, 李佳音, 郑州大学第一附属医院放射科 河南省郑州市 450052

谢新立, 郑州大学第一附属医院核医学科 河南省郑州市 450052

张健楠, 主要从事腹部影像学的研究。

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 81271573。

作者贡献分布: 本文由张健楠进行课题设计、参与研究过程、数据分析及论文写作; 刘洋参与课题设计及研究过程; 高剑波参与课题设计; 谢新立参与试剂的提供; 郭丹丹与李佳音参与研究过程。

通讯作者: 高剑波, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科。

cjr.gaojianbo@vip.163.com
电话: 0371-67967318

收稿日期: 2016-04-07
修回日期: 2016-04-20
接受日期: 2016-04-25
在线出版日期: 2016-05-28

Correlation between PET-CT maximum standardized uptake value and HER2 expression in gastric carcinoma

Jian-Nan Zhang, Yang Liu, Jian-Bo Gao, Xin-Li Xie, Dan-Dan Guo, Jia-Yin Li

Jian-Nan Zhang, Yang Liu, Jian-Bo Gao, Dan-Dan Guo, Jia-Yin Li, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xin-Li Xie, Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271573.

Correspondence to: Jian-Bo Gao, Chief Physician, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jinanshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. cjr.gaojianbo@vip.163.com

Received: 2016-04-07
Revised: 2016-04-20
Accepted: 2016-04-25
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between the maximum standardized uptake value (SUVmax) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in gastric carcinoma.

METHODS: Sixty-one patients who underwent PET-CT at our hospital and had pathologically proven gastric adenocarcinoma were included, and SUVmax was measured. HER2 expression was detected by immunohistochemistry. The correlation between SUVmax and HER2 expression was analyzed statistically.

RESULTS: Of all the patients, 28 were positive for HER2, with a positive rate of 49.12%. The SUVmax for the HER2 positive group was 4.6448 ± 3.18597 , which was significantly higher than that for the HER2 negative group ($P = 0.000$). There was a moderate positive correlation between SUVmax and HER2, and the correlation coefficient was 0.581. According to the ROC analysis, the area under

■同行评议者

管樑, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

the curve of SUVmax was 0.83. Taking 5.800 as the threshold of SUVmax, the corresponding sensitivity and specificity were 82.1% and 79.8%, respectively.

CONCLUSION: There is a moderate correlation between SUVmax and HER2 in gastric adenocarcinoma, and SUVmax can help assess the biological characteristics of gastric cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Computed tomography; Positron emission tomography; Fluorine-18 fluorodeoxyglucose; Human epidermal growth factor receptor 2; Gastric cancer

Zhang JN, Liu Y, Gao JB, Xie XL, Guo DD, Li JY. Correlation between PET-CT maximum standardized uptake value and HER2 expression in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2312-2318 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2312.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2312>

摘要

目的: 探讨人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达程度与正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)max的关系,从而定量评价胃癌组织中HER2表达情况,进而间接评价胃癌的生物学特性。

方法: 回顾性分析57例郑州大学第一附属医院胃腺癌患者的PET-CT扫描资料,测量最大标准摄取值。应用免疫组织化学方法检测胃癌中HER2的表达,用统计学方法分析SUVmax与HER2的相关性。

结果: 所有患者HER2阳性者28例,HER2表达阳性率为49.12%,按照统计学方法分析得出HER2阳性组SUVmax高于阴性组,且差异具有统计学意义(8.9357 ± 4.21375 vs 4.6448 ± 3.18597 , $P = 0.000$)。SUVmax与HER2呈中度正相关,相关系数为0.581。以SUVmax为参考值绘制受试者工作特征曲线,曲线下面积为0.83,根据不同SUVmax值所对应特异度、灵敏度及约登指数可得出,当SUVmax值为5.800时所对应的约登指数越大,灵敏度为82.1%,特异度为79.8%。

结论: 胃癌组织中SUVmax与胃癌病灶中的

HER2的表达具有一定的相关性,能较好的评估胃癌的生物学特性。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 计算机断层扫描; 正电子发射型计算机断层显像; 18氟-氟代脱氧葡萄糖; 人表皮生长因子受体2; 胃腺癌

核心提示: 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)以及正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT最大标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)均可反应肿瘤的血供情况,本研究中胃癌HER2的表达以及SUVmax值呈中度相关,术前通过行PET-CT得到SUVmax,从而定量评价胃癌组织中HER2表达情况,进而间接评价胃癌的生物学特性。

张健楠, 刘洋, 高剑波, 谢新立, 郭丹丹, 李佳音. PET-CT最大标准摄取值定量评估胃癌组织中HER2的表达情况. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2312-2318 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2312.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2312>

0 引言

胃癌是第三大恶性肿瘤,其死亡率居于世界首位^[1]。有学者认为,人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)促进了胃癌的发生及发展,并成为胃癌独立预后的一个指标^[2,3]。正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT既有PET功能显像的优势,又有CT解剖学诊断的特点,一次检查可以获得关于疾病的全身信息,在胃癌术前诊断和术后随访中起着不可替代的作用^[4]。标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)是用以肿瘤组织摄取¹⁸F-FDG示踪剂定量指标,临床通常取SUV值的大小来鉴别良性病变与恶性肿瘤,并可提示肿瘤的恶性程度^[5],可SUVmax在胃癌中的HER2应用报道^[6]并不多,二者之间的相关性尚未十分明确。本研究将主要探讨HER2表达程度与PET-CT SUVmax的关系,从而定量评价胃癌组织中HER2表达情况,进而间接评价胃癌的生物学特性。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2013-05/2015-06于郑州

■ 研究前沿

目前关于HER2的检测局限于免疫组织化学,具有一定的有创性及不可重复性,术前通过PET-CT扫描成像技术得到的SUVmax值可以间接的反应HER2的表达情况。

■ 相关报道

既往研究表明CT强化率、标准化碘浓度比均可间接反映肿瘤的血供情况以及胃癌组织中HER2的相关性,但常规扫描中,由于感兴趣区的大小、位置以及肿瘤情况不同,人为测量且存在的一定误差,而PET-CT SUV值通过后处理工作站将图像融合,相对减小了误差存在的可能。

大学第一附属医院行手术治疗且病理结果行HER2免疫组织化学检测的57例胃腺癌患者,其中男性43例,女14例,年龄25-82岁(中位年龄59.95岁)。所有患者均于术前1 wk行PET-CT(德国西门子Biograph 64 Truepoint PET-CT)检查。

1.2 方法

1.2.1 检查: 显像仪器为德国西门子公司生产的Biograph 64 Truepoint PET-CT。显像剂是由日本住友公司生产的¹⁸F经北京派特科技有限公司生产的PET-FDG-IT-1自动合成模块合成的¹⁸F-FDG, ¹⁸F-FDG经高压液相层析测定放射化学纯度达95%以上。

检查前嘱患者空腹6-8 h, 测量末梢血糖于检查前, 控制血糖低于11.00 mmol/L, 若患者血糖高于11.00 mmol/L, 则通过皮下注射适量胰岛素达到降低血糖浓度的目的。根据患者的身高、体质量, 静脉注射¹⁸F-FDG 296-370 MBq(8-10 mCi), 注射剂量0.12 mCi/kg。注射后嘱患者饮水至少800-1000 mL使胃充盈, 在安静、避光的环境中平卧休息至少1 h, 另检查前需嘱患者排空膀胱。

所有人员均行¹⁸F-FDG PET-CT全部部显像。自患者颅顶到双侧股骨中段, 先行螺旋CT扫描。CT扫描参数: 管电压120 kV, 电流100-250 mA, 球管单圈旋转时间0.8 s。后以2.5 min/床位进行PET三维扫描。

1.2.2 数据采集及分析: 采用CT进行衰减校正, 后行迭代法重建, 重建图像在Syngo工作站上与CT图像进行融合, 分别得到冠状面、矢状面和横断面CT、PET及PET-CT融合图像。由PET-CT中心具有丰富经验的2位高年资核医学科医师阅片, 对结果进行视觉分析和半定量分析。视觉分析评分方法^[7]: 0 = 正常, 1 = 轻微摄取, 2 = 中等摄取(≥纵隔, <肝), 3 = 高摄取(≥肝), 4 = 强摄取(≥脑皮质), 视觉分析后分别在病灶显像剂浓聚处勾画感兴趣区(region of interest, ROI), ROI尽量将病灶完全覆盖, 经软件自动计算获得SUV, 本研究中采用SUVmax作为分析指标。

1.2.3 病理分析: 选取适当癌组织, 通过免疫组织化学染色的方法检测癌组织中的HER2表达情况。评分标准: (1)0: 胞膜无染色或者<10%肿瘤细胞膜染色; (2)1+: ≥10%肿瘤细胞微弱或隐约可见膜染色, 仅有部分细胞膜染色; (3)2+: ≥10%肿瘤细胞有弱到中度的基底侧

膜、侧膜或完全性膜染色; (4)3+: ≥10%肿瘤细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色。由2位经验丰富的病理科医生检测HER2的表达程度。既往研究^[8]表明0和1+为阴性, 2+与3+为阳性。

统计学处理 应用SPSS21.0软件进行数据分析, 年龄、性别等临床资料利用卡方检验分析; 计量资料采用mean±SD表示, 两组数据符合正态分布及方差齐性采用t检验; 胃癌组织SUVmax与HER2之间采用Spearman非参数相关分析, $|r| \geq 0.8$ 为高度相关, $0.5 \leq |r| < 0.8$ 为中度相关, $0.3 \leq |r| < 0.5$ 为低度相关, $|r| < 0.3$ 为极弱相关。检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对有意义的数据进行受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)的绘制, 记录曲线下面积(area under the curve, AUC)、阈值及对应的敏感度和特异度。

2 结果

所有患者HER2阴性者29例, 其中男性21例, 女性8例; <50岁者4例, ≥50岁者25例; 中高分化腺癌19例, 低分化腺癌10例HER2阳性者28例, 其中男性22例, 女性6例; <50岁者5例, ≥50岁者23例; 中高分化腺癌16例, 低分化腺癌12例HER2表达阳性率为49.12%。将此临床资料利用卡方检验分析, 得出P值分别为0.589、0.674、0.516, 均>0.05, 说明胃癌组织中HER2的表达与性别、年龄、分化程度无关(表1)。

按照统计学方法分析所测得胃癌组织的SUVmax得出: HER2阴性组的SUVmax为 4.6448 ± 3.18597 , HER2阳性组的SUVmax为 8.9357 ± 4.21375 , HER2阳性组SUVmax高于阴性组, 且差异具有统计学意义($t = -4.291, P = 0.000$)。SUVmax与HER2呈中度正相关, 相关系数为0.581(图1, 2)。由HER2阴性阳性所对应的SUV值绘制相应的ROC曲线(图3), 一般认为AUC在0.5-0.7之间诊断准确性较低, 0.7-0.9之间诊断准确性中等, >0.9诊断准确性较高。AUC = 0.83>0.70, 说明SUVmax值对于HER2的表达确定具有一定的诊断价值。SUVmax值不同时所对应的灵敏度及特异度不同(表2), 所确定的诊断阈值为5.800。即当SUVmax值>5.800时HER2的灵敏度为82.1%, 特异度为79.8%。

表 1 胃癌组织HER2与临床资料分析

资料	阳性	阴性	χ^2 值	P值
性别			0.292	0.589
男	22	21		
女	6	8		
年龄(岁)			0.177	0.674
<50	5	4		
≥ 50	23	25		
分化程度			0.422	0.516
中高分化	16	19		
低分化	12	10		

HER2: 人表皮生长因子受体2.

3 讨论

胃癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 多数患者在确诊时已处于进展期, 预后较差^[9]. 胃癌患者的预后与TNM分期、病理分化程度、肿瘤相关因子的表达及基因等多种因素密切相关, 手术治疗和化疗是目前主要的治疗方案, 准确评价其肿瘤的生物特征为制定联合治疗方案、判断患者预后、预测术后复发等提供重要的信息^[10]. HER2是与胃癌预后具有一定相关性的原癌基因, 与胃癌的生物学特性及预后密切相关, 是胃癌肿瘤细胞标志性分子靶点之一^[11,12].

HER2在血管生成因子诱导的血管生成中发挥着重要作用, 其通过上调血管内皮生长因子, 促进肿瘤血管的生成^[13,14]. 由此可见, 对于胃癌组织的血管生成情况的术前评估无论在治疗方案的确定与预后情况的评估都起着非常重要的作用. 而研究^[15]表明, 对于胃癌HER2过表达者, 曲妥珠单抗能显著延长其生存期限, 目前其检测已经被纳入新的临床治疗指南. 按照HER2改良评分标准进行分组, 2+以上定义为过表达即阳性, HER2的阳性表达率为8.2%-53.4%^[16], 本文研究的阳性表达率为49.12%与其相符. HER2的过表达与胃癌的Borrmann分型、Lauren分型、肿瘤的分化程度、淋巴结的状态、静脉的浸润等有关^[17]. 本文研究中发现HER2的表达于性别、年龄及分化程度均无关, 与既往研究^[18]结果一致.

目前关于HER2对胃癌影像学表现的影响的研究并不多, 主要研究集中在HER2表达与CT表现征象及相关参数的关系, 研究^[19,20]发现,

HER2过表达的胃癌的CT强化率、标准化碘浓度比越高. 影像学检查在胃癌的诊断和随访中起着不可替代的作用, CT是术前诊断和随访最常用的检查, 在胃癌的T分期、淋巴结转移及化疗疗效评估中的价值得到了肯定^[21]. PET-CT可以做到PET与CT的图像进行融合, 可以对病灶进行准确的定性及定位. PET-CT能够从分子水平反映细胞的活性、代谢等^[22]. 近年来的研究^[23]结果显示, 在临床上恶性肿瘤的分期以及定性方面PET-CT有良好的应用前景. 目前最常用的显像剂是¹⁸F-FDG, PET-CT则是测量肿瘤组织对于¹⁸F-FDG的SUV来表示肿瘤细胞的代谢, 从而达到诊断肿瘤良恶性的目的. 但是由于胃的解剖和生理结构的特殊性, 使PET-CT在胃癌方面的研究结果差异较大, 目前在寻找原发病灶、区域的淋巴结转移及术后评估方面的应用比较多^[24]而关于术前胃癌SUVmax值评估血管生长方式关系的研究较少, 研究^[25]发现低分化腺癌SUVmax值更高.

本文研究主要对胃癌组织中HER2表达以及SUVmax的相关性进行分析, 结果显示: HER2阳性组的SUVmax高于阴性组, SUVmax与HER2表达呈中度相关. 由此可见, 胃癌组织的SUVmax可较好的反映出肿瘤血管的生成状态及情况, 可较好的对其生物学特性进行评估. 主要是由于肿瘤血管的生长速度与肿瘤良恶性程度相关, 而肿瘤恶性程度越高, 其代谢水平相对增高, 当静脉注射¹⁸F-FDG后, 肿瘤对于葡萄糖的需求增高而呈现出高摄取表现, 即SUVmax值增高^[26,27]. 且低分化腺癌的肿瘤的血供较中高分化腺癌的更丰富, ¹⁸F-FDG的摄取度更高^[28], 从而SUVmax值可以定量评价胃癌分化程度, 间接评估了肿瘤的恶性程度, 该研究结果与HER2与SUVmax的相关性研究结果基本一致. 且CT强化率、标准化碘浓度比均可间接反应肿瘤的血供情况, 恶性程度越高的肿瘤强化率、标准化碘浓度比均越高, 与肿瘤PET-CT ¹⁸F-FDG的摄取度对良恶性的评估原理一致. 以SUVmax值绘制的ROC曲线, 其AUC即曲线下面积AUC为0.83>0.70, 说明SUVmax值对于HER2的评估具有一定的诊断价值. SUVmax值不同所对应的灵敏度及特异度不同, 但当SUVmax为5.800时, 约登指数最大, 因此所确定的诊断阈值为5.800, 即当SUVmax值>5.800时HER2的灵敏度为0.8, 特

创新点

SUV值与肿瘤代谢程度相关, 能够反映肿瘤的血供情况, HER2能够促进肿瘤血管的生成, 因此SUV值能够间接反映HER2的表达情况.

应用要点

术前将PET-CT所呈图像通过后处理工作站进行图像融合所得SUV值与周围有无淋巴结、肝转移以及胃镜活检结果结合起来, 可以更准确的评价肿瘤的生物特征。

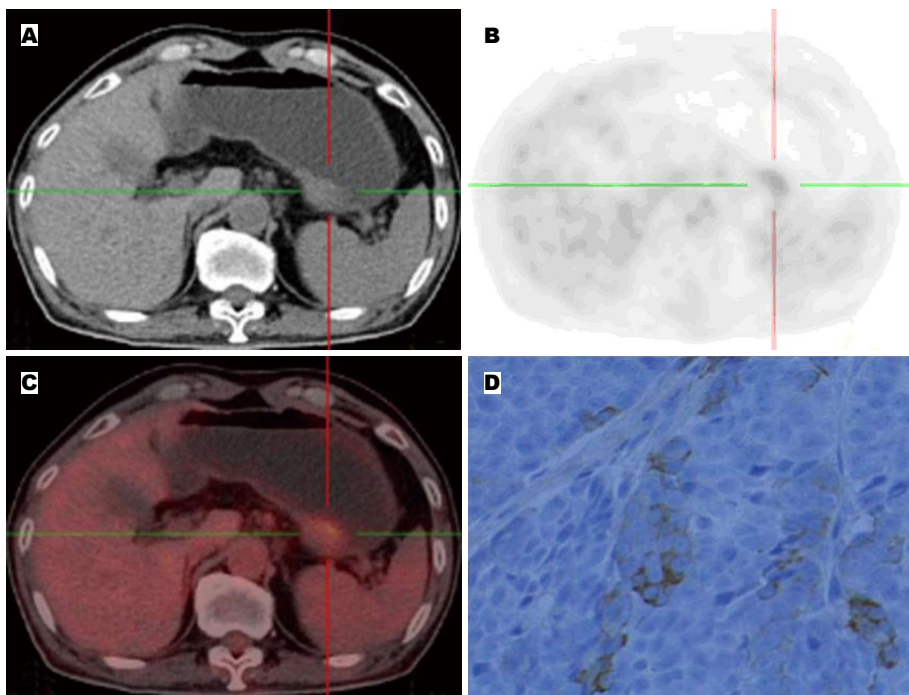


图 1 患者, 男, 65岁, 胃小弯处中低分化腺癌. A: 断层CT成像; B: PET断层成像; C: PET/CT融合成像. 胃充盈可, 胃小弯处局部胃壁增厚, 胃小弯侧局部胃壁结节状增厚放射性分布浓聚, SUVmax约4.3, 大小约2.0 cm×2.6 cm, CT值约为41 HU; D: 免疫组织化学(×400 HP)HER2(0). PET: 正电子发射断层扫描; SUVmax: 最大标准摄取值.

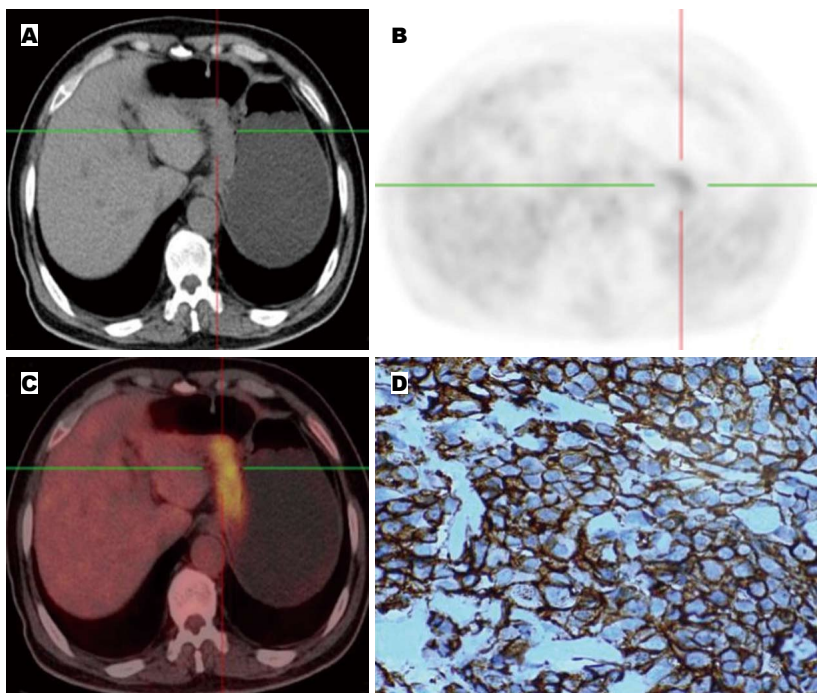


图 2 患者, 男, 77岁, 胃小弯处低分化腺癌. A: 断层CT成像; B: PET断层成像; C: PET/CT融合成像. 胃充盈可, 胃小弯处局部胃壁增厚, 胃小弯侧胃壁放射性分布浓聚, SUVmax约9.1, 最厚处约3.2 cm, CT值约为37 HU; D: 免疫组织化学(×400 HP)HER2(3+). PET: 正电子发射断层扫描; SUVmax: 最大标准摄取值.

异度为0.7. 因此不同的胃腺癌SUVmax值对于HER2的表达的确具有一定的诊断价值. 这与既往研究^[29,30]乳腺癌中HER2表达及SUVmax相关性的结果不一致, 但由于胃的生理结构以

及解剖位置有一定的特殊性, 与以往研究的可比性不大, 故不做进一步讨论.

目前免疫组织化学染色法成为胃癌组织中检测HER2的首选方法, 该方法主要通过

表 2 不同SUVmax对应的灵敏度与特异度 (%)

SUVmax	2.800	3.800	4.800	5.800	6.800	7.800
灵敏度	96.4	89.3	85.7	82.1	64.3	50.0
特异度	27.6	48.3	65.5	79.8	31.0	31.0

SUVmax: 最大标准摄取值.

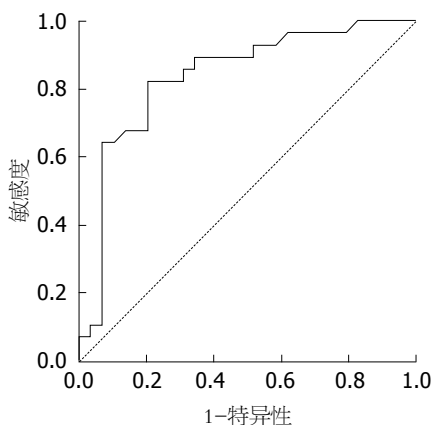


图 3 SUVmax值绘得ROC曲线. SUVmax: 最大标准摄取值; ROC: 受试者工作特征曲线.

活检或者术后所采取的标本, 具有一定的创伤性和不可重复性, 同时缺乏在术前对治疗方案和预后情况的预见性. 总之, 术前行PET-CT检查所测得SUVmax值对于评估肿瘤生长方式具有简便, 直观, 创伤小等优势. 但本研究仍存在许多不足之处: 首先, 采用PET-CT扫描的样本量过少, HER2阳性率虽在范围内, 但仍偏高, 需进一步增加病例数, 另外由于本研究为回顾性分析, 所以结果相对缺乏证据性, 需进一步进行前瞻性研究以证实结果的正确性.

4 参考文献

- 1 Sibertin-Blanc C, Ciccolini J, Norguet E, Lacarelle B, Dahan L, Seitz JF. Monoclonal antibodies for treating gastric cancer: promises and pitfalls. *Expert Opin Biol Ther* 2016 Mar 25; 1-11 [Epub ahead of print] [PMID: 26971395 DOI: 10.1517/14712598.2016.1164137]
- 2 Senoo S, Mannami T, Tamura T, Fujiwara N, Ikeda G, Komoda M, Ohtawa Y, Fujimoto Y, Sato N, Kambara T, Waku T, Kenmotsu M, Kurimoto E, Okada T, Harita S, Sonobe H. [HER2-Positive Advanced Gastric Cancer with Disseminated Intravascular Coagulation and Diffuse Bone Marrow Carcinomatosis Successfully Treated with S-1/Trastuzumab Chemotherapy--A Case Report]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42: 2471-2475 [PMID: 26809307]
- 3 Oh HS, Eom DW, Kang GH, Ahn YC, Lee SJ, Kim JH, Jang HJ, Kim EJ, Oh KH, Ahn HJ. Prognostic

- implications of EGFR and HER-2 alteration assessed by immunohistochemistry and silver in situ hybridization in gastric cancer patients following curative resection. *Gastric Cancer* 2014; 17: 402-411 [PMID: 23955257 DOI: 10.1007/s10120-013-0288-0]
- 4 Cui JX, Li T, Xi HQ, Wei B, Chen L. [Evaluation of (18)F-FDG PET/CT in preoperative staging of gastric cancer: a meta-analysis]. *Zhonghua Weichang Waikexue* 2013; 16: 418-424 [PMID: 23696395]
 - 5 Cui J, Zhao P, Ren Z, Liu B. Evaluation of Dual Time Point Imaging 18F-FDG PET/CT in Differentiating Malignancy From Benign Gastric Disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1356 [PMID: 26287421 DOI: 10.1097/MD.0000000000001356]
 - 6 Chen R, Zhou X, Liu J, Huang G. Relationship between 18F-FDG PET-CT scans and HER2 expression in gastric cancer. *J Nucl Med* 2016 Mar 10. [Epub ahead of print] [PMID: 26966162 DOI: 10.2967/jnumed.115.171165]
 - 7 Cayvarlı H, Bekiş R, Akman T, Altun D. The Role of 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Gastric Cancer Recurrence. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2014; 23: 76-83 [PMID: 25541930 DOI: 10.4274/mirt.83803]
 - 8 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
 - 9 Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo C, Takahari D, Ura T, Tajika M, Ito S, Muro K. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer* 2013; 16: 261-267 [PMID: 22797858 DOI: 10.1007/s10120-012-0179-9]
 - 10 Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 201-209 [PMID: 26932397 DOI: 10.3904/kjim.2016.021]
 - 11 Zhang K, Cui J, Xi H, Bian S, Ma L, Shen W, Li J, Wang N, Wei B, Chen L. Serum HER2 Is a Potential Surrogate for Tissue HER2 Status in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0136322 [PMID: 26292093 DOI: 10.1371/journal.pone.0136322]
 - 12 De Carli DM, Rocha MP, Antunes LC, Fagundes RB. Immunohistochemical expression of HER2 in adenocarcinoma of the stomach. *Arq Gastroenterol*

■名词解释

SUV: 是用以肿瘤组织摄取¹⁸F-FDG示踪剂定量指标, 临床通常取SUV值的大小来鉴别良性病变与恶性肿瘤的病变程度.

同行评价

本文研究中SUVmax值是PET-CT特有的参数,有效的反映了肿瘤的代谢情况及血供,与肿瘤血管生成相关的HER2进行研究,具有一定的创新性,从分子生物学方面解释了肿瘤的影像学表现。

2015; 52: 152-155 [PMID: 26039836 DOI: 10.1590/S0004-28032015000200015]

13 Qiu Z, Sun W, Zhou C, Zhang J. HER2 expression variability between primary gastric cancers and corresponding lymph node metastases. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 231-233 [PMID: 25911901]

14 Matsusaka S, Kobunai T, Yamamoto N, Chin K, Ogura M, Tanaka G, Matsuoka K, Ishikawa Y, Mizunuma N, Yamaguchi T. Prognostic impact of KRAS mutant type and MET amplification in metastatic and recurrent gastric cancer patients treated with first-line S-1 plus cisplatin chemotherapy. *Genes Cancer* 2016; 7: 27-35 [PMID: 27014419]

15 Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes--a systematic review. *Int J Cancer* 2012; 130: 2845-2856 [PMID: 21780108 DOI: 10.1002/ijc.26292]

16 Abrahão-Machado LF, Jácome AA, Wohnrath DR, dos Santos JS, Carnesecca EC, Fregnani JH, Scapulatempo-Neto C. HER2 in gastric cancer: comparative analysis of three different antibodies using whole-tissue sections and tissue microarrays. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6438-6446 [PMID: 24151362 DOI: 10.3748/wjg.v19.i38.6438]

17 Liang JW, Zhang JJ, Zhang T, Zheng ZC. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumour Biol* 2014; 35: 4849-4858 [PMID: 24449506 DOI: 10.1007/s13277-014-1636-3]

18 刘洋, 高剑波, 岳松伟, 梁盼, 高献争, 肖慧娟. 胃癌MSCT表现与HER2基因表达情况的相关性研究. *实用放射学杂志* 2015; 31: 427-430

19 刘洋, 高剑波, 岳松伟, 刘甲, 高献争, 郑琰, 张燕丽. CT强化率、灌注参数与胃癌病灶中HER2表达的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 426-431

20 郭丹丹, 刘洋, 高剑波, 王芳, 李佳音. 标准化碘浓度与胃癌组织中HER2表达的关系. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 573-578

21 Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, Law C, Paszat L, Coburn N. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S3-S18 [PMID: 21837458 DOI: 10.1007/s10120-011-0069-6]

22 崔莹, 张建, 方艺. PET/CT在诊断胃癌与胃良性病灶中的价值. *医学影像学杂志* 2014; 24: 557-561

23 Chen R, Chen Y, Liu L, Zhou X, Liu J, Huang G. The Role of 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Peritoneal Thickening of Undetermined Origin. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3023 [PMID: 27082546 DOI: 10.1097/MD.0000000000003023]

24 Yun M. Imaging of Gastric Cancer Metabolism Using 18 F-FDG PET/CT. *J Gastric Cancer* 2014; 14: 1-6 [PMID: 24765531 DOI: 10.5230/jgc.2014.14.1.1]

25 Sollini M, Calabrese L, Zangheri B, Erba PA, Gramaglia A, Gasparini M. (18)F-FDG PET/CT versus bone scintigraphy in the follow-up of gastric cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016; 35: 121-123 [PMID: 26653282 DOI: 10.1016/j.remnm.2015.10.002]

26 Müller J, Hüllner M, Strobel K, Huber GF, Burger IA, Haerle SK. The value of (18) F-FDG-PET/CT imaging in oral cavity cancer patients following surgical reconstruction. *Laryngoscope* 2015; 125: 1861-1868 [PMID: 25892275 DOI: 10.1002/lary.25326]

27 Kim J, Lim ST, Na CJ, Han YH, Kim CY, Jeong HJ, Sohn MH. Pretreatment F-18 FDG PET/CT Parameters to Evaluate Progression-Free Survival in Gastric Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2014; 48: 33-40 [PMID: 24900136 DOI: 10.1007/s13139-013-0243-3]

28 Altini C, Niccoli Asabella A, Di Palo A, Fanelli M, Ferrari C, Moschetta M, Rubini G. 18F-FDG PET/CT role in staging of gastric carcinomas: comparison with conventional contrast enhancement computed tomography. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e864 [PMID: 25997066 DOI: 10.1097/MD.0000000000000864]

29 Kim JY, Lee SH, Kim S, Kang T, Bae YT. Tumour 18 F-FDG Uptake on preoperative PET/CT may predict axillary lymph node metastasis in ER-positive/HER2-negative and HER2-positive breast cancer subtypes. *Eur Radiol* 2015; 25: 1172-1181 [PMID: 25298170 DOI: 10.1007/s00330-014-3452-y]

30 Koo HR, Park JS, Kang KW, Cho N, Chang JM, Bae MS, Kim WH, Lee SH, Kim MY, Kim JY, Seo M, Moon WK. 18F-FDG uptake in breast cancer correlates with immunohistochemically defined subtypes. *Eur Radiol* 2014; 24: 610-618 [PMID: 24097303 DOI: 10.1007/s00330-013-3037-1]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珠



COX-2与MT在胃癌组织中的表达及与胃癌的关系

李向阳, 卢文杰

李向阳, 卢文杰, 河南医学高等专科学校附属医院消化内科 河南省新郑市 451191

李向阳, 主治医师, 主要从事消化疾病方面的研究.

作者贡献分布: 李向阳负责论文写作; 卢文杰搜集并整理文献资料.

通讯作者: 李向阳, 主治医师, 451191, 河南省新郑市龙湖镇双湖大道中段, 河南医学高等专科学校附属医院消化内科. lixiangyang129@163.com
 电话: 0371-85901281

收稿日期: 2016-03-31

修回日期: 2016-04-11

接受日期: 2016-04-20

在线出版日期: 2016-05-28

Expression of cyclooxygenase-2 and metallothionein in gastric carcinoma

Xiang-Yang Li, Wen-Jie Lu

Xiang-Yang Li, Wen-Jie Lu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of He'nan Medical College, Xinzheng 451191, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiang-Yang Li, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of He'nan Medical College, Shuanghu Middle Road, Longhu Town, Xinzheng 451191, He'nan Province, China. lixiangyang129@163.com

Received: 2016-03-31

Revised: 2016-04-11

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To detect the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and metallothionein (MT) in gastric

carcinoma.

METHODS: Two hundred gastric cancer patients treated at our hospital from August 2012 to August 2014 were selected, and gastric cancer tissue specimens and tumor adjacent specimens were collected from these patients. Immunohistochemistry was then used to detect the expression of COX-2 and MT in the above specimens.

RESULTS: The rate of positive expression of MT was significantly higher in gastric cancer tissue specimens than in tumor adjacent specimens (92.0% vs 24.0%, $P < 0.05$). The rate of positive expression of COX-2 was also significantly higher in gastric cancer tissue specimens than in tumor adjacent specimens (78.0% vs 20.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: COX-2 and MT are highly expressed in gastric cancer, which may be involved in the development of gastric cancer, and related to the metastasis and invasion of gastric cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cyclooxygenase-2; Metallothionein; Gastric cancer tissue; Positive expression

Li XY, Lu WJ. Expression of cyclooxygenase-2 and metallothionein in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2319-2323 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2319.htm>
 DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2319>

背景资料

非甾体类抗炎药可以使结肠癌的发病风险降低, 作用机制就是对环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 加以抑制. 金属硫蛋白 (metallothionein, MT) 可以消除有毒金属的毒性, 确保烷化剂、放射线等不会损伤细胞. 因此, COX-2与MT的表达同肿瘤的发生和发展关系密切.

摘要

目的: 探讨胃癌组织中, 环氧合酶-2

同行评议者

沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科

同行评价

本文探讨了胃癌组织COX-2与MT的表达情况,有一定的研究意义.

(cyclooxygenase-2, COX-2)与金属硫蛋白(metallothionein, MT)的表达情况及和胃癌的关系.

方法: 选取2012-08/2014-08于河南医学高等专科学校附属医院接受治疗的200例胃癌患者, 采集其胃癌组织标本, 设为观察组. 另同步选取患者胃癌切除后的癌旁组织标本, 设为对照组. 对组织标本进行切片, 行免疫组织化学染色, 判断两组样本中COX-2与MT的阳性表达情况.

结果: 观察组样本的MT阳性表达高于对照组(92.0% vs 24.0%), 差异有统计学意义(P<0.05); 观察组样本的COX-2阳性表达率高于对照组(78.0% vs 20.0%), 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 胃癌组织中COX-2与MT呈高表达状态, 影响着胃癌的发展, 并且可能与胃癌细胞的转移、浸润有关, 能够作为诊断胃癌及判断预后效果的重要指标.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 环氧合酶-2; 金属硫蛋白; 胃癌组织; 阳性表达

核心提示: 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)与金属硫蛋白(metallothionein, MT)的表达同肿瘤的发生和发展关系密切, 在胃癌组织中, COX-2与MT呈高表达状态, 影响着胃癌的发生和发展, 并且可能与胃癌细胞的转移、浸润的有关, 能够作为诊断胃癌及判断预后效果的重要指标.

李向阳, 卢文杰. COX-2与MT在胃癌组织中的表达及与胃癌的关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2319-2323 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2319.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2319

0 引言

作为目前常见的消化系统恶性肿瘤之一, 胃癌在进展期的疗效不佳, 且预后效果差, 术后5年的死亡率较高^[1]. 研究^[2]结果显示, 引起患者死亡的一个主要原因就是肿瘤转移. 非甾体类抗炎药可以使结肠癌的发病风险降低, 作用机制就是对环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)加以抑制. 金属硫蛋白(metallothionein, MT)作为一种低分子量蛋白, 对体内金属, 如Cu、

Zn的含量有调节作用, 可以消除有毒金属的毒性, 确保烷化剂、放射线等不会损伤细胞^[3]. COX-2与MT的表达同肿瘤的发生和发展关系密切^[4]. 我们探讨了胃癌组织中, COX-2与MT的表达情况, 现进行如下报道.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-08/2014-08于河南医学高等专科学校附属医院接受治疗的胃癌患者200例, 均经手术和病理检查确诊, 其中男性122例, 女性78例; 年龄35-78岁, 平均57.4岁±3.2岁; 低分化胃癌125例, 中分化胃癌58例, 高分化胃癌17例; 淋巴结未发生转移者82例, 淋巴结转移者118例; 息肉样型78例, 溃疡型84例, 浸润型48例. 采集其胃癌组织标本, 设为观察组, 排除术前曾接受抗肿瘤治疗者. 另外同步选取胃癌切除后的癌旁组织, 设为对照组. 本次研究中采用的主要试剂为北京中杉金桥生物有限公司提供的DAB显色剂、COX-2单克隆一抗与其原液(随用随配, 粉针剂, 浓度比为1:200), 鼠抗人MT单克隆抗体, 采用的仪器为Olympus B202型电子显微镜, 石蜡切片机、晶体管自动恒温箱等.

1.2 方法 采用40 g/L中性甲醛固定所有标本, 进行石蜡包埋, 连续切片, 每份标本共4张切片, 通过免疫组织化学法染色, 严格根据试剂说明书的要求展开操作. 分别采用已知阳性表达的胃组织标本和PBS当作阳性与阴性对照.

于光镜下观片, 采用双盲法对阳性细胞进行计数, 任意选取5个高倍镜视野, 计数肿瘤细胞300个, 以着色细胞数目为依据, 确定染色结果. MT主要表达于细胞浆中, 如果棕黄色细胞数不低于20%, 则判断MT呈阳性, 棕黄色细胞数在20%以下, 则判断MT呈阴性^[5]. 且1%-20%计1分, 26%-50%计2分, 61%-75%计3分, 76%以上4分; 如果有棕黄色颗粒存在于COX-2蛋白胞浆或核膜内, 且阳性染色细胞在10%以上, 则判断COX-2呈阳性, 若阳性染色细胞不高于10%, 则判断COX-2呈阴性. 1%-10%为1分, 11%-25%为2分, 26%-50%为3分, 51%-75%为4分, 76%以上为5分. 以两者乘积为最后得分, ≤5分为(-), 5-7分为(+), 8-10分为(++), ≥11分为(+++). 评分用作病理参数关系.

统计学处理 采用统计学软件SPSS13.0对相

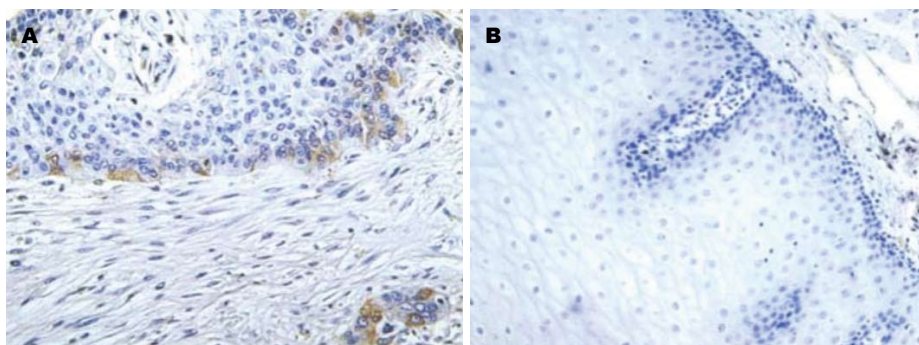


图1 胃癌组织及癌旁组织染色对比($\times 400$)。A: 胃癌组织; B: 癌旁组织。

表1 两组的MT和COX-2阳性表达率对比($n = 200, n(\%)$)

项目	对照组	观察组	χ^2 值	P值
MT				
阳性	16(8.0)	184(92.0)	13.417	0.003
阴性	152(76.0)	48(24.0)	9.627	0.009
COX-2				
阳性	40(20.0)	160(80.0)	10.877	0.012
阴性	156(78.0)	44(22.0)	11.367	0.013

MT: 金属硫蛋白; COX-2: 环氧合酶-2。

关数据进行分析与处理, 计数数据采用百分比的方式表示, 用 χ^2 检验其组间比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的MT和COX-2阳性表达率对比 观察组样本的MT阳性表达高于对照组(92.0% vs 24.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1); 观察组样本的COX-2阳性表达率高于对照组(78.0% vs 20.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。MT的染色对照如图1。

2.2 MT表达与胃癌临床病理参数的关系 如表2所示, 观察组MT表达情况同胃癌患者性别、年龄、分型等参数无统计学意义($P > 0.05$), 但与分化程度有关。

3 讨论

近几年, 随着人们生活节奏的加快与饮食方式的改变, 胃癌发病率呈逐年增高趋势, 成为了威胁人类健康的主要疾病之一^[6]。流行病学的研究^[7]报道显示, 非甾体类药物, 如阿司匹林等, 能够用于肿瘤疾病的治疗, 可以使大肠癌的发病率与患者的死亡率降低, 药物的作用机制是对COX-2进行抑制, 从而引起一系列反应, 起到抗肿瘤的目的。作为一种诱生型酶,

COX-2在正常细胞中呈低表达甚至不表达, 但是当细胞因为肿瘤、炎症等而受到诱导时, 表达的细胞量会大大增加^[8-10]。在胃癌的发生与发展过程中, COX-2会以多种机制或途径参与其中, 比较常见的包括: (1)使肿瘤发生与转移的可能性提高, 使肿瘤细胞具有更强的侵袭力。COX-2在胃癌组织中的过度表达在某种意义上是由淋巴结转移与肿瘤侵袭引起的, 过度表达者通常难以获得理想的预后效果^[11-14]。且COX-2的过度表达和尿激酶型纤溶酶原激活物以及一些蛋白酶的表达型改变和表达都有一定的关联; (2)促进机体生产肿瘤血管。新生血管是肿瘤生长与发生转移的一个重要条件, 而COX-2的过度表达会促使新生血管形成, 从而加快肿瘤细胞的生长速度, 提高转移发生率; (3)导致细胞凋亡与增殖失衡。COX-2过度表达会加快肿瘤细胞的增殖速度, 使其凋亡受到抑制, 打破细胞凋亡与增殖间的平衡状态, 引发肿瘤恶性行为; (4)参与癌细胞代谢; (5)使机体免疫抑制受到抑制。COX-2的过度表达会增加前列腺素E2的含量, 对于淋巴因子的产生起抑制作用, 导致其无法充分发挥调节免疫作用, 降低机体的免疫监视功能与细胞杀伤能力, 最终肿瘤细胞会处于无免疫监视状态; (6)使细胞周期变化受到影响^[15-19]。

MT可以结合大量重金属离子, 其巯基含量高、分子量低, 他广泛存在于大部分哺乳动物的内脏器官中, 特别是肾、肝细胞, 并且能参与功能调节^[6,7,20-22]。其异构体的分布区域主要是神经元细胞、星性胶质细胞等中枢神经系统以及消化道、舌、皮肤等器官的复层鳞状上皮细胞和角质细胞中。作为一种小分子量结合蛋白, MT中的半胱氨酸含量较多, 属于细胞内蛋白, 能够结合铜、锌等多种金属, 其在动物及人体的实质性脏器中分布广泛, 蕴含于分子内的巯基能够结合某些细胞代谢产物。自由基

表 2 MT表达与患者临床病理参数的关系

参数	n	MT表达				χ^2 值	P值
		-	+	++	+++		
性别						3.145	0.064
男	122	30	40	42	10		
女	78	18	24	21	15		
年龄(岁)						4.276	0.068
≥ 60	116	27	40	42	7		
< 60	84	19	32	27	6		
分型						4.187	0.064
息肉样型	78	19	31	10	8		
溃疡型	84	20	35	17	12		
浸润型	48	9	12	22	5		
分化程度						0.334	0.011
高	17	2	3	5	7		
中	58	10	15	25	8		
低	125	55	60	8	2		

MT: 金属硫蛋白.

因与亲电性金属, 在重金属解毒与细胞内微量元素代谢中参与反应, 将自由基清除. 通常情况下MT在体内的含量不多, 应用免疫组化方法是难以检测到的, 然而当机体内存在肿瘤细胞时, MT大量增多, 呈现的检测结果也比较明显. MT能通过多种途径参与肿瘤细胞耐药, 所以在胃癌组织中的阳性表达率高于正常胃组织^[15,23-25].

马丹等^[26]通过检测正常胃黏膜(40例)与胃癌组织(43例)中COX-2的表达, 分析了其与胃癌临床病理特征的关系, 结果显示, COX-2蛋白在胃癌组织中的阳性表达率为76.74%, 高于其在正常胃黏膜中的表达率(22.50%), 并证实COX-2蛋白在胃癌中的表达和病变的远处转移、淋巴结转移与浸润深度有关. 王俊先等^[27]通过免疫组织化学法研究了COX-2与葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase, GCS)在手术切除的非癌性胃组织标本(30例)与胃癌组织标本(63例)中的表达情况. 发现二者在非癌性胃组织中的阳性表达率远低于胃癌组织中, 而且COX-2在淋巴发生结转移的胃癌组织中, 阳性表达率为100%, 高于淋巴结未转移的胃癌组织(69.0%), 且GCS和COX-2在胃癌组织中的表达呈正相关. 而其在后续研究中, 在COX-2表达方面也得到了相同的结果与结论. 上述研究均说明了COX-2蛋白在胃癌组织中呈阳性表达, 且在淋巴结发生阳性转移的组织中表达率更高. 本次研究中, 我们在同样对COX-2

蛋白在胃癌组织中的表达进行了研究, 与相关研究的结果一致. 除此之外, 我们分析了MT和胃癌的关系, 发现MT在胃癌组织中的表达率甚至高于COX-2蛋白的阳性表达率, 表明其是检测胃癌的重要标志物.

总之, 在胃癌组织中, COX-2与MT呈高表达状态, 影响着胃癌的发生和发展, 并且可能与胃癌细胞的转移、浸润的有关, 能够作为诊断胃癌及判断预后效果的重要指标.

4 参考文献

- 1 腾月娥, 李午生, 金峰, 刘云鹏, 徐惠绵. 胃癌组织COX-2、VEGF-C表达与淋巴结转移及预后关系的研究. 中国肿瘤临床 2015; 42: 607-610
- 2 胡端敏, 冯一中, 王少峰. COX-2与MMP-7蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义. 苏州大学学报(医学版) 2008; 28: 82-84, 87, 174
- 3 赫丽杰, 刘云鹏, 侯科佐, 石晶. 胃癌组织中Survivin、COX-2蛋白表达及其与肿瘤血管生成的关系. 现代肿瘤医学 2009; 17: 1722-1725
- 4 魏学明, 顾国利, 王石林, 熊梅, 李德昌. 胃癌组织中EGFR、C-erbB-2、VEGF及COX-2的表达及意义. 中国普外基础与临床杂志 2009; 16: 900-905
- 5 需良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准. 中国癌症杂志 1996; 6: 229-231
- 6 吴平, 陈念平, 黄冰, 何惠娟, 杨展. 环氧酶-2基因和蛋白在人胃癌组织中的表达及临床意义. 中国肿瘤临床 2004; 31: 645
- 7 Almeida PR, Ferreira FV, Santos CC, Rocha-Filho FD, Feitosa RR, Falcão EA, Cavada BK, Lima-Júnior RC, Ribeiro RA. Immunoeexpression of cyclooxygenase-2 in primary gastric carcinomas and lymph node metastases. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 778-784 [PMID: 22371637 DOI: 10.3748/

- wjg.v18.i8.778]
- 8 隋华, 周利红, 刘宣, 殷佩浩, 周宁, 王炎, 孙珏, 范志泽, 李琦. COX-2介导MDR1/P-gp调控人结肠癌细胞多药耐药的研究. 中国癌症杂志 2011; 21: 107
 - 9 Grzeszkiewicz TM, Lindner V, Chen N, Lam SC, Lau LF. The angiogenic factor cysteine-rich 61 (CYR61, CCN1) supports vascular smooth muscle cell adhesion and stimulates chemotaxis through integrin alpha(6)beta(1) and cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Endocrinology* 2002; 143: 1441-1450 [PMID: 11897702]
 - 10 赵峰. 微小RNA与胃癌的关系. 医学分子生物学杂志 2011; 8: 2154-2157
 - 11 汪春福, 江庆萍, 邹桂华. 胃癌中COX-2基因的表达及其与Bcl-2和CyclinD1相关性研究. 江西医学院学报 2013; 46: 3154-3156
 - 12 吕建发, 邹友成, 张纯伟, 毛志福. Cyr61和WISP-3在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义. 中国肺癌杂志 2010; 13: 37-39
 - 13 张彬, 周业江. 胃癌中COX-2的表达及其与胃癌淋巴结转移的关系. 实用医学杂志 2011; 27: 61-63
 - 14 Holloway SE, Beck AW, Girard L, Jaber MR, Barnett CC, Brekken RA, Fleming JB. Increased expression of Cyr61 (CCN1) identified in peritoneal metastases from human pancreatic cancer. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 371-377 [PMID: 15737847 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.10.005]
 - 15 桑海泉, 王强. 胃癌组织中MTA1, PTEN, E-cadherin的表达及其相互关系. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1096-1102
 - 16 王晓英, 屈昌民, 梁淑文. COX-2和PTEN表达与胃癌浸润程度的关系. 中国老年学杂志 2013; 33: 2380-2385
 - 17 石磊, 赖铭裕, 梁志海, 刘诗权, 黄杰安, 唐国都, 姜海行. 胃癌组织中COX-2、VEGF和MVD的表达及其临床意义. 广东医学 2011; 32: 1004-1006
 - 18 Liu H, Huang P, Xu X, Liu J, Guo C. Anticancer effect of celecoxib via COX-2 dependent and independent mechanisms in human gastric cancers cells. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1418-1424 [PMID: 18923901 DOI: 10.1007/s10620-008-0510-9]
 - 19 丁小兵, 贺咏宁, 李玉梅, 刘大全, 王梦龙. 进展期胃癌淋巴结转移规律的探讨. 重庆医学 2010; 39: 58-61
 - 20 翟梅娟, 付琼, 蔡路兵. CDX-2和COX-2在胃癌中的表达及临床意义. 中国中西医结合外科杂志 2013; 19: 133-136
 - 21 孙海兵, 魏永长, 涂宏蕾, 杜宁, 赵阳, 胡丽娟, 任宏. COX-2、PKC- α 和miR-101在胃癌中的表达及相关性. 南方医科大学学报 2013; 33: 559-562
 - 22 马冬, 杨冬阳, 罗少燕, 刘建化, 黎莹, 江韦韦. COX-2和ERCC1在胃癌中的表达及其临床意义. 实用医学杂志 2014; 30: 2585-2587
 - 23 Zhang BG, Li JF, Yu BQ, Zhu ZG, Liu BY, Yan M. microRNA-21 promotes tumor proliferation and invasion in gastric cancer by targeting PTEN. *Oncol Rep* 2012; 27: 1019-1026 [PMID: 22267008]
 - 24 刘少平, 方春华, 常城, 张险峰, 胡亚华. 血清可溶性上皮型钙黏附蛋白与胃癌侵袭转移的关系. 实用医学杂志 2013; 29: 1440-1442
 - 25 丁涤非, 胡凯, 方萍, 韩晓婷, 陆笼辉. 胃癌组织中COX-2与PTEN的表达及临床病理的关系. 淮海医药 2015; (5): 417-420
 - 26 马丹, 刘敏, 梁平, 杨桦. COX-2在人胃癌中的表达及与胃癌临床病理特征的关系. 重庆医学 2014; 22: 290-292, 244
 - 27 王俊先, 张开光, 李祥春, 李祥春, 王晓秋, 丁敏. COX-2与GCS在胃癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2171-2175

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



胃微生态失调与胃恶性肿瘤相互关系的研究进展

李康, 聂玉强

背景资料

胃癌仍然是全球癌症死亡第二大原因, 此前幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染一直被认为是其发生的重要因素, 而近来随着人类微生物组计划的进行, 胃肠道微生态失调与胃部恶性肿瘤关系正在逐渐引起研究者的关注。

李康, 聂玉强, 广州医科大学附属广州市第一人民医院消化科 广东省广州市 510180

李康, 西藏自治区人民医院消化内科 西藏自治区拉萨市 850000

李康, 副主任医师, 医学博士, 主要从事高原胃肠疾病的临床诊治及基础研究。

基金项目: 国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2013BAI05B04; 广东省自然科学基金资助项目, No. 2014A030313679.

作者贡献分布: 李康查阅文献并写作; 聂玉强教授指导校对。

通讯作者: 聂玉强, 教授, 510180, 广东省广州市盘福路1号, 广州医科大学附属广州市第一人民医院消化科。
nieyq@medmail.com.cn
电话: 020-81045106

收稿日期: 2016-03-14
修回日期: 2016-04-06
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Relationship between gastrointestinal micro-ecological imbalance and development of gastric cancer

Kang Li, Yu-Qiang Nie

Kang Li, Yu-Qiang Nie, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Kang Li, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Lhasa 850000, Tibet Autonomous Region, China

Supported by: the National "Twelfth Five-Year" Plan for Science & Technology Support of China, No. 2013BAI05B04; the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2014A030313679.

Correspondence to: Yu-Qiang Nie, Professor, Department of Gastroenterology, Guangzhou First People's Hospital of Guangzhou Medical University, 1 Panfu Road, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China. nieyq@medmail.com.cn

Received: 2016-03-14
Revised: 2016-04-06
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-05-28

Abstract

The human body and microorganisms present in the body form a symbiotic system as the relationship between eukaryotes and prokaryotes. Therefore, it is not enough to study human diseases only in terms of human body. Recent studies have pointed out that microorganisms are involved in the occurrence of a large number of malignant tumors. According to a conservative estimate, at least 15% of cancer cases are associated with infectious agents. Gastric cancer is the second major cause of global cancer deaths. For a long period of time, researchers believe that *Helicobacter pylori* associated with chronic gastritis is the strongest risk factor for the occurrence of gastric cancer. However, with the progress of molecular biology research, it has been found that there is a close interaction between the large microbial flora and *Helicobacter pylori* in the gastrointestinal tract. The changes of microbial community composition have important effects on the formation, development and intervention of gastric cancer. This article will review the occurrence and development of gastrointestinal microorganism and gastric cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者

谭周进, 教授, 湖南中医药大学

Key Words: Gastrointestinal micro-ecology; Microbial dysbiosis; Gastric cancer; *Helicobacter pylori*

Li K, Nie YQ. Relationship between gastrointestinal micro-ecological imbalance and development of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2324-2330 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2324.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2324>

摘要

人体与依附其存在的微生物组成了类似真核生物与原核生物相互作用的共生系统, 因此研究人类的疾病仅着眼于人体自身角度是不够的. 近年来研究发现, 微生物参与了大量恶性肿瘤的发生, 据保守估计, 至少15%的癌症病例与传染性病原体有关. 胃癌是全球癌症死亡的第二大原因, 很长时期内研究者主要认为与慢性胃炎发生相关的幽门螺杆菌是引起胃癌发生的最强风险因素. 但是, 随着分子生物学研究的进展, 人们逐渐发现胃肠道中庞大的微生物菌群与幽门螺杆菌之间同样存在密切的相互作用, 其群落组成变化对胃癌的形成、发展及干预同样具有重要的影响. 本文将就胃肠道微生物与胃部肿瘤的发生发展关系进行综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃微生态; 微生态失调; 胃癌; 幽门螺杆菌

核心提示: 人体存在数量庞大的微生物菌群, 微生态失调与炎症反应及肿瘤的发生密切相关, 之前的研究热点主要集中于单一菌群如幽门螺杆菌与胃癌的关系, 近来, 部分学者注意到胃肠道菌群在消化系肿瘤产生的影响作用.

李康, 聂玉强. 胃微生态失调与胃恶性肿瘤相互关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2324-2330 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2324.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2324>

0 引言

人体依赖于与之共生的微生物进行营养摄取、免疫调节以及新陈代谢以维持健康. 近年来, 大量研究结果表明共生细菌通过营养、免疫反应以及调节代谢等方式发挥作用, 保护宿主健康^[1,2]. 然而机体与共生菌群相互依赖的平衡被打破, 则表现为微生态失调. 已有研究^[3-9]证

明微生态失调将导致人体结肠、胃、食道、胰腺、咽喉、乳腺以及胆囊等部位的肿瘤发生, 并与宿主的炎症反应密切相关. 在健康个体中, 胃肠道微生物可以作为共生体发挥保护作用, 阻止病原体入侵并预防肿瘤发生^[10]. 作为一种常见的恶性肿瘤, 尽管近年来胃癌的发病率和死亡率有所下降, 但他仍然是全球癌症死亡的第二大原因, 约占新诊断病例的10%^[11,12]. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌发生的重要因素, 并且由于在发展中国家 *H. pylori* 的存在更为广泛, 使得胃癌的发病率有所增加^[13]. 特定病原菌与癌症的关系现已经成为广泛研究的课题, 一直以来大多数研究集中在病原菌(*H. pylori*)在胃癌发生发展中的作用, 而胃肠道微生态与胃癌的相互关系关注较少. 本文将就胃肠道微生态失调与胃癌的发生发展关系作一综述.

1 微生态平衡与失调

1.1 微生态平衡的重要意义 人体消化道内约定植有100万亿个微生物, 这个数字是人体内细胞数的10倍, 主要分布在皮肤、口腔、消化道、呼吸道以及泌尿生殖道, 通常对人体是有益且必需的, 称为正常微生物群^[14]. 在长期的自然演化过程中, 正常微生物菌群之间, 菌群与宿主之间, 菌群、宿主与环境之间始终存在一种动态平衡, 相互依存也相互制约. 当微生态体系处于平衡状态时, 正常菌群可以通过空间和营养争夺、刺激宿主免疫应答等抵抗外籍菌群的入侵, 同时参与物质代谢并发挥抗肿瘤作用. Heiman等^[15]指出保持个体健康需要多样性的肠道微生物群落, 而饮食多样性的降低将改变人类肠道菌群的丰富度, 进而引起多种常见疾病. 最近, 研究者通过对狩猎采集者、传统农业生产者以及西方工业化社会中人群肠道的微生物组成测序分析, 发现传统细菌种群丰度在这三种人群中逐渐减少, 提示饮食结构的衍化可能是人类肠道菌群进化的重要驱动力, 也是西方人代谢紊乱相关疾病产生的原因^[16]. 随着人类微生物组计划(Human Microbiome Project)的进行, 人们认识到了在胃肠道的每一个部位都存在着独特的微生物群落, 有必要对这些微生态系统进行深入调查以确定其对健康和疾病的影响^[17].

1.2 微生态失调的定义及分类 健康的人体中,

■ 研究前沿

随着基因组学以及生物信息学分析的广泛应用, 利用分子生物学相关技术对胃肠道微生物组成进行分析及操作将是胃部疾病以及恶性肿瘤的治疗和预防研究令人兴奋的新领域.

■ 相关报道

人们对胃肠道微生物的研究, 从最初与消化健康、肥胖之间的关联, 正在逐渐延伸到免疫系统以及癌症, McKenney等在*Cell*杂志撰文指出, 抵抗病原体在肠道中的侵占是人体胃肠道微生物的重要功能之一, 因此重建微生物群将是一种胃肠道疾病治疗很有前途的方法。

微生物菌群作为一个共生体, 可以阻止病原体入侵和防止肿瘤的发生, 而当这种共生的微妙平衡被中断, 表现为微生态失调则将导致机体的疾病过程, 其中也包括癌症^[10,18]。微生态失调是正常微生物菌群之间, 微生物与宿主之间的平衡被破坏, 由生理性组合变为病理性组合的状态。一般区分为菌群失调, 定位转移以及宿主转换^[4,19]。

1.3 引起微生态失调的可能因素 引起微生态失调的原因主要有以下几个方面: (1) 抗生素治疗过程中对致病菌抑制的同时也影响了正常菌群的存活^[20]; (2) 宿主的不同生理状态引起的菌群防御屏障被破坏, 可能引起正常菌群比例失调、转移至其他非正常部位等^[21,22]; (3) 胃肠道动力的异常可能导致进菌群失调的形成^[23]; (4) 饮食结构单一或无纤维食物可能影响菌群的生态平衡, 导致菌群发生变化^[24]; (5) 胃肠道免疫屏障受损可能引起需氧菌及厌氧菌大量繁殖, 破坏菌群平衡^[25]。

2 微生态失调对胃部肿瘤的影响

*H. pylori*的发现推翻了传统对胃的认知, 他并非一个无菌器官。而现在, 经过鉴定我们已经知道人类的胃部存在着上百种细菌组成的微生物群落, 多属于厚壁菌门(包括乳酸杆菌、链球菌、梭状芽孢杆菌、韦荣菌属)、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门(如双歧杆菌)、梭杆菌等, 发挥维持胃稳态的作用^[26,27]。最常见的菌群包括链球菌, 乳酸杆菌, 类杆菌, 大肠杆菌, 金黄色葡萄球菌以及其他生存于此的细菌, 可能通过制造活性氧或者调节炎症反应等影响*H. pylori*相关的胃部疾病。

2.1 胃肠道菌群在胃部疾病组织、胃癌组织及正常组织中的区别 *H. pylori*是一种革兰氏阴性菌病原体, 与胃炎、胃酸过少、十二指肠溃疡、胃癌相关。尽管*H. pylori*全球感染率在下降, 但仍感染着世界50%的人口。在正常的酸性胃组织中的微生物菌群, 一般以少量非*H. pylori*为主, 多为韦荣氏球菌属, 乳杆菌属和梭菌属^[28]。与消化不良患者胃内菌群比较, 胃癌患者胃内细菌数量有所增加, *H. pylori*数量相对减少, 优势菌群主要包括链球菌、乳酸菌、韦荣球菌等, 这可能与胃酸减少、pH升高, 产生有利于细菌生长的微环境有关, 进而破坏胃内微环境平衡, 并产生过量代谢产物损伤胃部黏膜以及

诱发癌变^[29]。

2.2 *H. pylori*对胃癌的可能影响 在自发性胃癌INS-GAS小鼠模型中, *H. pylori*感染加速了胃上皮内癌变的发展, 而对小鼠感染早期进行抗生素处理根除*H. pylori*能够显著抑制肿瘤的进展^[30]。研究发现在*H. pylori*黏膜相关感染者中出现了黏膜相关淋巴组织感染向胃淋巴瘤的进展, 而当*H. pylori*被根除后, 患者的胃部肿瘤以及促肿瘤增殖淋巴组织逐渐消失, 这成为*H. pylori*对胃癌转化的关键证据^[31]。目前研究表明, *H. pylori*的两个毒力因子VacA及CagA, 具有一定的致癌潜能。VacA在所有*H. pylori*菌株中都存在, 他们存在一定的DNA序列变异, 导致细胞毒性以及引起疾病的严重程度存在差异^[32]。Cag致病基因岛作为一组基因簇, 并不在所有*H. pylori*菌株中表达, Cag致病岛基因编码的蛋白能够形成IV型细菌分泌系统(type IV secretion system, T4SS)作为进入宿主细胞的细菌成分, 而CagA是其中一种主要组成成分, 进入胃上皮细胞后能够被磷酸化, 并引起细胞形态畸变^[33]。对小鼠进行过表达CagA操作能够导致其胃黏膜上皮细胞增殖及癌化, 因此, 将CagA定义为细菌癌蛋白^[34]。当幽门螺旋杆菌持续感染胃黏膜引发炎症级联反应, 疾病进展为萎缩性胃炎, 进一步降低胃酸分泌能力, 并增加患胃癌的几率^[13]。

2.3 *H. pylori*与其他菌群在胃癌进展中的作用关系 胃腺癌是*H. pylori*引起的胃萎缩、组织化生、癌变的最终阶段, 黏膜萎缩似乎是胃癌发生的重要环节, 虽然目前针对*H. pylori*感染的治疗方案某些时候能够限制癌症的发展, 但是仍有很多病变频繁进展为癌症^[1]。与严重萎缩性胃炎类似, 在胃癌发展过程中, 胃环境的pH上升, 引起细菌数量的增加, 双歧杆菌和乳酸杆菌、韦荣氏球菌和链球菌显著增加^[35]。那么, 胃肠道微生物群与*H. pylori*存在怎样的相互作用, 或者说, 胃肠道微生物群是否促进了*H. pylori*的恶性作用以及*H. pylori*是否通过影响微生物菌群发挥致癌作用, 值得讨论^[36]。最近大量的动物实验结果显示长期的*H. pylori*感染将破坏胃肠道菌群, 与未感染组比较, *H. pylori*阴性沙鼠体内双歧杆菌、球形梭菌、柔嫩梭菌大量减少, 而阿托波氏菌群相对增加, 提示在*H. pylori*长期感染下, 胃内原生菌群可能受到干扰, 并应激产生变化以抑制*H. pylori*^[37]。

Lertpiriyapong等^[38]对无菌的INS-GAS小鼠移植梭状芽胞杆菌、乳酸菌以及拟杆菌三种菌群, 与对照组小鼠比较, 被移植相关菌群的小鼠表现明显的胃部病理变化, 如胃部炎症、上皮增生以及发育不良等, 而且, 感染7 mo后, 其中43%的小鼠发展为胃部肿瘤。关于微生物群落对胃癌的影响研究仍需要借助测序技术以及生物信息学系统分析胃组织内的菌群组成进行深入分析。

3 微生态调节在胃癌治疗方面的作用

3.1 微生态制剂 近年来针对*H. pylori*感染多采用标准三联以及其他抗生素, 这也导致*H. pylori*耐药性增加, 而微生态制剂能够抑制*H. pylori*与黏膜上皮细胞之间的吸附作用, 抑制炎症反应, 起到很好的辅助治疗效果^[39]。微生态制剂主要包括益生菌、益生元及合生元。益生菌主要包括乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌、酵母菌、地衣芽孢杆菌等; 益生元是指促进体内益生菌生长的不被人体消化的食物成分; 合生元是两者混合的成分^[40-43]。其中在成人及儿童中, 对乳杆菌的研究较为广泛。

3.2 益生菌预防胃黏膜癌变 体外实验验证了三种乳杆菌(罗伊氏乳杆菌、约氏乳杆菌及鼠乳杆菌)组合能够抑制*H. pylori*生长, 表明一些肠道微生物能够有助于预防*H. pylori*感染^[44]。目前, 临床上已使用益生菌预防及治疗肠易激综合征、炎症性肠病、细菌或病毒性腹泻以及结肠肿瘤等胃肠疾病, 但关于益生菌对于胃部肿瘤的治疗研究的报道较为少见^[45]。研究认为益生菌对胃黏膜癌变的影响可能与以下机制相关: 保护胃黏膜并稳定胃肠道的屏障功能, 两种益生菌混合物处理能够上调表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等细胞因子水平加速胃溃疡愈合^[6]; 与病原菌竞争生存环境, 如乳酸杆菌能够抑制*H. pylori*生长以及感染胃上皮细胞^[7]; 代谢降解潜在的致癌物质, 体外实验验证乳酸菌能够代谢或吸附芳香胺等物质^[8]; 抗炎反应, 乳酸菌通过抑制Smads家族蛋白7/核因子- κ B(SMAD family member 7/nuclear factor κ B, smad7/NF- κ B)信号途径减轻了*H. pylori*引起的胃部炎症反应^[44]; 能够合成抗肿瘤或抗诱变化合物, 双歧杆菌能够生成针对*H. pylori*的抗菌肽, 发挥生物学抑制作用^[37]; 影响胃黏膜细胞增殖以及多胺代谢, 丙酸杆菌

发酵的牛奶能够诱导胃癌细胞系HGT-1的细胞凋亡^[4]。

3.3 其他生物学手段 通过mRNA及miRNA表达谱对*H. pylori*阳性及阴性的原发性胃弥漫大B细胞淋巴瘤(primary gastric diffuse large B-cell lymphomas, PG-DLBCL)分析发现, 在*H. pylori*阳性的PG-DLBCL中, 转录因子E盒结合锌指蛋白1(zinc finger E-box-binding protein 1, ZEB1)的表达受到miR-200的抑制, 而ZEB1能够抑制B细胞生发中心主要转录因子BCL的表达, 这提示我们通过分子生物学手段抑制*H. pylori*阳性的弥漫性大B细胞淋巴瘤中miR-200的表达, 能够解除对ZEB1的表达抑制, 进而降低BCL水平并抑制*H. pylori*阳性的PG-DLBCL的扩散^[45]。另外, 基于基因水平操作进行某些特定酶的表达或敲除的转基因微生物结合饮食干预, 能够帮助机体产生更高水平的抑癌物质, 或者降低促肿瘤物质或细菌的水平^[46]。Whary等^[47]首次报道了对INS-GAS小鼠进行蠕虫共感染能够抑制*H. pylori*引起的胃萎缩等胃癌前病变, 并阻止*H. pylori*引起的胃部菌群的变化, 虽然内在机制并不明确, 但该结果提示了一种抑制慢性胃炎进展为胃癌的潜在策略。

4 结论

微生物与癌症的发生及进展过程的关系不应再简单视为病原体-疾病的关系。证据表明, 胃肠道菌群能够通过促进细胞凋亡、抑制细胞增殖以及炎症发生等方面发挥促进健康、预防疾病等作用^[48,49]。而机体产生炎症反应则可能破坏平衡, 难以抵抗病原微生物入侵。当病原微生物在胃肠道发生定植, 则将进一步产生炎症以及毒性蛋白或致癌代谢产物。因此, 胃肠道微生态失调可能导致病原微生物的入侵而增加胃癌发生的可能。重建胃肠微生态菌群, 维持胃肠的微生态平衡状态有助于维持人体健康^[50]。深入研究胃肠微生态平衡与失调状态的具体差异及关系, 将有助于开发利用胃肠微生态相关资源维护健康的手段。比如, 通过对胃肠道微生物组成的详细分析可能对一些具有特异性微生物模式的肿瘤预后及鉴定提供一定指示作用^[51]。这其中, 研究者可能需要对相关因素及影响进行深入调查, 如针对某些特定微生物在前瞻性实验中进行改变或消除, 进而对癌症的发生及进展影响进行评估, 分

■ 创新盘点

针对*H. pylori*的治疗多采用抗生素干预, 容易导致病原菌耐药性增加, 本文从恢复微生态平衡角度, 探讨抑制炎症反应及肿瘤恶性转化的可能机制。

■应用要点

对胃肠道微生物系统的深入了解, 有助于在胃癌等消化系统肿瘤的诊断及干预治疗等方面拓展新的视野。

析其对胃癌进展的影响作用及潜在价值。另外, 对于微生物群落的操作具有广阔的治疗前景, 比如利用微生物工程表达特定的基因或产生特定的代谢物并传递到特定的生态位可能治疗或预防胃部相关疾病进展为肿瘤; 也可以基于患者的胃肠道菌群组成确定某些药物、剂量或方案, 或根据微生物的变化监测评估治疗反应。总之, 胃肠微生态研究是一个令人兴奋且大有可为的胃恶性肿瘤预防与治疗的新领域。

5 参考文献

- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
- Thomas LV, Ockhuizen T. New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report. *Br J Nutr* 2012; 107 Suppl 1: S1-13 [PMID: 22260731 DOI: 10.1017/S0007114511006970]
- Jobin C. Colorectal cancer: looking for answers in the microbiota. *Cancer Discov* 2013; 3: 384-387 [PMID: 23580283 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0042]
- Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 149-173 [PMID: 22224779 DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075001]
- Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovinsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature* 2012; 491: 254-258 [PMID: 23034650 DOI: 10.1038/nature11465]
- Farrell JJ, Zhang L, Zhou H, Chia D, Elashoff D, Akin D, Paster BJ, Joshipura K, Wong DT. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* 2012; 61: 582-588 [PMID: 21994333 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300784]
- Gong HL, Shi Y, Zhou L, Wu CP, Cao PY, Tao L, Xu C, Hou DS, Wang YZ. The Composition of Microbiome in Larynx and the Throat Biodiversity between Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Patients and Control Population. *PLoS One* 2013; 8: e66476 [PMID: 23824228 DOI: 10.1371/journal.pone.0066476]
- Sharma V, Chauhan VS, Nath G, Kumar A, Shukla VK. Role of bile bacteria in gallbladder carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1622-1625 [PMID: 18019679]
- Xuan C, Shamonki JM, Chung A, Dinome ML, Chung M, Sieling PA, Lee DJ. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS One* 2014; 9: e83744 [PMID: 24421902 DOI: 10.1371/journal.pone.0083744]
- Yang Y, Wang X, Huycke T, Moore DR, Lightfoot SA, Huycke MM. Colon Macrophages Polarized by Commensal Bacteria Cause Colitis and Cancer through the Bystander Effect. *Transl Oncol* 2013; 6: 596-606 [PMID: 24151540]
- Bornschein J, Rokkas T, Selgrad M, Malfertheiner P. Gastric cancer: clinical aspects, epidemiology and molecular background. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 45-52 [PMID: 21896085 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00880.x]
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Sheh A, Fox JG. The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Gut Microbes* 2013; 4: 505-531 [PMID: 23962822 DOI: 10.4161/gmic.26205]
- Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977; 31: 107-133 [PMID: 334036 DOI: 10.1146/annurev.mi.31.100177.000543]
- Heiman ML, Greenway FL. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Molecular Metabolism* 2016; 5: 317-320 [DOI: 10.1016/j.molmet.2016.02.005]
- Gomez A, Petrzalkova KJ, Burns MB, Yeoman CJ, Amato KR, Vlckova K, Modry D, Todd A, Jost Robinson CA, Remis MJ, Torralba MG, Morton E, Umaña JD, Carbonero F, Gaskins HR, Nelson KE, Wilson BA, Stumpf RM, White BA, Leigh SR, Blehman R. Gut Microbiome of Coexisting BaAka Pygmies and Bantu Reflects Gradients of Traditional Subsistence Patterns. *Cell Rep* 2016; 14: 2142-2153 [PMID: 26923597 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.013]
- Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449: 811-818 [PMID: 17943117 DOI: 10.1038/nature06245]
- Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 800-812 [PMID: 24132111 DOI: 10.1038/nrc3610]
- Sheflin AM, Whitney AK, Weir TL. Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis. *Curr Oncol Rep* 2014; 16: 406 [PMID: 25123079 DOI: 10.1007/s11912-014-0406-0]
- Aguilera M, Cerdà-Cuellar M, Martínez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes* 2015; 6: 10-23 [PMID: 25531553 DOI: 10.4161/19490976.2014.990790]
- Sánchez-Cuén JA, Cabrales AB, Magaña GB, Garay FJ. [*Helicobacter pylori* infection and its association with alcohol consumption: a case-control study]. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78: 144-150 [PMID: 23932770 DOI: 10.1016/j.rgmx.2013.06.003]
- Gómez-Hurtado I, Santacruz A, Peiró G, Zapater P, Gutiérrez A, Pérez-Mateo M, Sanz Y, Francés R. Gut microbiota dysbiosis is associated with inflammation and bacterial translocation in mice

- with CCl₄-induced fibrosis. *PLoS One* 2011; 6: e23037 [PMID: 21829583 DOI: 10.1371/journal.pone.0023037]
- 23 Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R, Viñado B, Riba J, Cabré E, Santos J, Luque T, Ausina V, Gassull MA. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 858-863 [PMID: 10733540 DOI: 10.1053/he.2000.5746]
- 24 Lane JA, Mehra RK, Carrington SD, Hickey RM. The food glycome: a source of protection against pathogen colonization in the gastrointestinal tract. *Int J Food Microbiol* 2010; 142: 1-13 [PMID: 20580113 DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.05.027]
- 25 Zeitouni NE, Chotikatum S, von Köckritz-Blickwede M, Naim HY. The impact of hypoxia on intestinal epithelial cell functions: consequences for invasion by bacterial pathogens. *Mol Cell Pediatr* 2016; 3: 14 [PMID: 27002817 DOI: 10.1186/s40348-016-0041-y]
- 26 Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F, Perez-Perez G, Blaser MJ, Relman DA. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 732-737 [PMID: 16407106 DOI: 10.1073/pnas.0506655103]
- 27 Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One* 2008; 3: e2836 [PMID: 18665274 DOI: 10.1371/journal.pone.0002836]
- 28 Zilberstein B, Quintanilha AG, Santos MA, Pajewski D, Moura EG, Alves PR, Maluf Filho F, de Souza JA, Gama-Rodrigues J. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62: 47-54 [PMID: 17334549]
- 29 Dicksveld J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol* 2009; 58: 509-516 [PMID: 19273648 DOI: 10.1099/jmm.0.007302-0]
- 30 Lee CW, Rickman B, Rogers AB, Ge Z, Wang TC, Fox JG. Helicobacter pylori eradication prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice. *Cancer Res* 2008; 68: 3540-3548 [PMID: 18441088 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6786]
- 31 Gisbert JP, Calvet X. Review article: common misconceptions in the management of Helicobacter pylori-associated gastric MALT-lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1047-1062 [PMID: 21919927 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04839.x]
- 32 Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, Atherton JC. A new Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 926-936 [PMID: 17854597 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.056]
- 33 Murata-Kamiya N. Pathophysiological functions of the CagA oncoprotein during infection by Helicobacter pylori. *Microbes Infect* 2011; 13: 799-807 [PMID: 21477660 DOI: 10.1016/j.micinf.2011.03.011]
- 34 Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, Sawa H, Miura M, Matsui A, Higashi H, Musashi M, Iwabuchi K, Suzuki M, Yamada G, Azuma T, Hatakeyama M. Transgenic expression of Helicobacter pylori CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 1003-1008 [PMID: 18192401 DOI: 10.1073/pnas.0711183105]
- 35 Engstrand L, Lindberg M. Helicobacter pylori and the gastric microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 39-45 [PMID: 23768551 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.016]
- 36 Wang ZK, Yang YS. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1541-1550 [PMID: 23539678 DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1541]
- 37 Osaki T, Matsuki T, Asahara T, Zaman C, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Woo TD, Nomoto K, Kamiya S. Comparative analysis of gastric bacterial microbiota in Mongolian gerbils after long-term infection with Helicobacter pylori. *Microb Pathog* 2012; 53: 12-18 [PMID: 22783557]
- 38 Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, Lofgren JL, Gamazon ER, Feng Y, Ge Z, Wang TC, Fox JG. Gastric colonisation with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the Helicobacter pylori INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis. *Gut* 2014; 63: 54-63 [PMID: 23812323 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305178]
- 39 Patel A, Shah N, Prajapati JB. Clinical application of probiotics in the treatment of Helicobacter pylori infection—a brief review. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47: 429-437 [PMID: 23757373 DOI: 10.1016/j.jmii.2013.03.010]
- 40 Ljungh A, Wadström T. Lactic acid bacteria as probiotics. *Curr Issues Intest Microbiol* 2006; 7: 73-89 [PMID: 16875422]
- 41 Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, van den Bogaard A, Russel M, Stockbrügger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; (239): 15-23 [PMID: 14743878]
- 42 Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009; 136: 2015-2031 [PMID: 19462507]
- 43 Andrews JM, Tan M. Probiotics in luminal gastroenterology: the current state of play. *Intern Med J* 2012; 42: 1287-1291 [PMID: 23252997 DOI: 10.1111/imj.12015]
- 44 Zaman C, Osaki T, Hanawa T, Yonezawa H, Kurata S, Kamiya S. Analysis of the microbial ecology between Helicobacter pylori and the gastric microbiota of Mongolian gerbils. *J Med Microbiol* 2014; 63: 129-137 [PMID: 24164959 DOI: 10.1099/jmm.0.061135-0]
- 45 Huang WT, Kuo SH, Cheng AL, Lin CW. Inhibition of ZEB1 by miR-200 characterizes

■ 名词解释

人类微生物组计划: 人类微生物组计划是人类基因组计划的延伸, 他研究的重点是通过基因组学的方法研究人体内或体表的微生物菌群结构变化与人体健康的关系。

■同行评价

本文比较深入的综述了胃微生态失调的产生原因及对胃部肿瘤的影响, 展望了对微生态平衡的调节开展肿瘤治疗的前景, 脉络清晰, 跟踪研究热点, 为胃癌的诊断及治疗研究提供新的思路.

- Helicobacter pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphoma with a less aggressive behavior. *Mod Pathol* 2014; 27: 1116-1125 [PMID: 24390222 DOI: 10.1038/modpathol.2013.229]
- 46 Khazaie K, Zadeh M, Khan MW, Bere P, Gounari F, Dennis K, Blatner NR, Owen JL, Klaenhammer TR, Mohamadzadeh M. Abating colon cancer polyposis by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 10462-10467 [PMID: 22689992 DOI: 10.1073/pnas.1207230109]
- 47 Whary MT, Muthupalani S, Ge Z, Feng Y, Lofgren J, Shi HN, Taylor NS, Correa P, Versalovic J, Wang TC, Fox JG. Helminth co-infection in *Helicobacter pylori* infected INS-GAS mice attenuates gastric premalignant lesions of epithelial dysplasia and glandular atrophy and preserves colonization resistance of the stomach to lower bowel microbiota. *Microbes Infect* 2014; 16: 345-355 [PMID: 24513446 DOI: 10.1016/j.micinf.2014.01.005]
- 48 Megna BW, Carney PR, Kennedy GD. Intestinal inflammation and the diet: Is food friend or foe? *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 115-123 [PMID: 26981185 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i2.115]
- 49 Haag LM, Siegmund B. Intestinal microbiota and the innate immune system - A crosstalk in crohn's disease pathogenesis. *Front Immunol* 2015; 6: 489 [PMID: 26441993 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00489]
- 50 McKenney PT, Pamer EG. From hype to hope: The gut microbiota in enteric infectious disease. *Cell* 2015; 163: 1326-1332 [PMID: 26638069 DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.032]
- 51 Nosho K, Sukawa Y, Adachi Y, Ito M, Mitsuhashi K, Kurihara H, Kanno S, Yamamoto I, Ishigami K, Igarashi H, Maruyama R, Imai K, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 557-566 [PMID: 26811607 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.557]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



胃癌与T淋巴细胞亚群关系的研究进展

黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 关晓辉

黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 关晓辉, 北华大学附属医院消化内科 吉林省吉林市 132001

黄旭宏, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的早期诊治研究。

作者贡献分布: 论文写作由黄旭宏完成; 文献检索、资料筛选与整理由黄旭宏、宋玉国及刘春雷完成; 关晓辉指导、审校。

通讯作者: 关晓辉, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 132001, 吉林省吉林市解放中路12号, 北华大学附属医院消化内科。 guanxiaohuixl@163.com
电话: 0432-62166402

收稿日期: 2016-03-31
修回日期: 2016-04-20
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Relationship between T-lymphocyte subsets and gastric cancer

Xu-Hong Huang, Yu-Guo Song, Chun-Lei Liu, Xiao-Hui Guan

Xu-Hong Huang, Yu-Guo Song, Chun-Lei Liu, Xiao-Hui Guan, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132001, Jilin Province, China

Correspondence to: Xiao-Hui Guan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, 12 Jiefang Middle Road, Jilin 132001, Jilin Province, China. Guanxiaohuixl@163.com

Received: 2016-03-31
Revised: 2016-04-20
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-05-28

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China. The occurrence

and development of gastric cancer are closely related to the body's immune status. T-lymphocytes are not only the main effector cells of the body's immune system, but also important immunoregulatory cells, playing important roles in maintaining normal immune function, killing tumor cells and inhibiting tumor growth. When the number or function of peripheral T-lymphocyte subsets is abnormally altered, disorders of the body's immune system and some pathological changes may occur, which can lead to the occurrence and development of tumors. T-lymphocyte subsets have been gradually recognized to play an important role in the pathogenesis of malignant tumors. The purpose of this review is to summarize the relationship between gastric cancer and T-lymphocyte subsets.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: T-lymphocyte; Gastric cancer; Research progress; Immunotherapy

Huang XH, Song YG, Liu CL, Guan XH. Relationship between T-lymphocyte subsets and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2331-2335 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2331.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2331>

摘要

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。胃癌的发生、发展与机体免疫状态有密切的关系。T淋巴细胞不仅是人体细胞免疫的主要效应细胞,而且是重要的免疫调节细胞,维持机体正常免疫功能,在杀伤肿瘤细胞、控制肿

背景资料

胃癌是严重危害全世界人类健康的恶性肿瘤之一。我国是胃癌的高发地区,发病率与死亡率均占全世界胃癌病例的40%。抗肿瘤免疫的免疫治疗是基于传统手术、化学药物、放射治疗之后的第四种抗肿瘤疗法,已经成为肿瘤生物治疗的热点。对胃癌患者的免疫学状态进行个体化评估并设计更为切实可行的免疫治疗方案将成为必然趋势。

同行评议者

张新晨, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

■ 研究前沿

近年来, 肿瘤的免疫治疗越来越热, 目前, 了解在胃癌、肺癌、乳腺癌等不同恶性肿瘤患者免疫微环境中, 均存在T淋巴细胞亚群表达的变化, 如何设计更为切实可行的免疫治疗方案来干预胃癌的发生发展进程仍需要进一步研究。

瘤生长中起重要作用. 当外周T淋巴细胞亚群在数量和功能发生异常时, 可导致免疫系统紊乱并发生一系列的病理变化, 进而可导致肿瘤的发生、发展. T淋巴细胞亚群在恶性肿瘤发病机制中的作用日益受到人们重视. 本文就胃癌与T淋巴细胞亚群关系的研究进展进行综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: T淋巴细胞亚群; 胃癌; 研究进展; 免疫治疗

核心提示: T淋巴细胞是人体细胞免疫的主要效应细胞, 也是重要的免疫调节细胞. T淋巴细胞亚群在胃癌的发生发展中起着重要作用, 本文从胃癌患者T淋巴细胞亚群表达的变化来阐述胃癌发生发展的免疫学机制, 为胃癌患者设计更为切实可行的免疫治疗提供理论依据.

黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 关晓辉. 胃癌与T淋巴细胞亚群关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2331-2335
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2331.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2331>

0 引言

胃癌是严重危害全人类健康的疾病, 我国是胃癌的高发国, 发病率与死亡率均占全世界胃癌病例的40%^[1]. 在我国, 胃癌分布具有明显的地域性, 在西北部与东部沿海地区发病率较南方地区明显增高; 在农村, 胃癌位于恶性肿瘤发病率之首^[2]. 随着国内外学者对胃癌病因研究的不断深入, 胃癌的免疫学因素受到广泛关注, 取得了许多重要进展. 人体的免疫功能状态与肿瘤的关系密不可分, 当宿主免疫功能减弱或丧失时, 可导致肿瘤的发生、发展; 反之, 肿瘤的进展又可抑制机体免疫功能的恢复^[3].

机体防御肿瘤免疫应答效应是细胞免疫和体液免疫综合作用的结果, 细胞免疫起主要作用, 体液免疫起协同作用. T淋巴细胞亚群是人体重要的抗肿瘤细胞免疫系统. 当机体T淋巴细胞亚群的数量和功能发生异常时, 机体免疫微环境发生改变从而促进肿瘤的发生、发展^[4-6]. 所以, 监测机体T细胞亚群的变化有助于了解胃癌患者免疫微环境特征, 从而为判断患者预后及设计更完善的免疫治疗方案提供理论依据.

■ 相关报道

黄梅淑等对胃部疾病发生、发展的免疫学变化做了总结性、翔实的报道.

1 T淋巴细胞亚群

T淋巴细胞来源于骨髓多能干细胞(胚胎期则来源于卵黄囊和肝). 在人体胚胎期和出生期, 骨髓中的一部分多能干细胞或前T细胞经血液循环进入胸腺, 在胸腺分化成为成熟的T细胞, 赋予免疫活性, 再由胸腺迁移至外周血, 继而定居于外周淋巴组织^[7]. T细胞在胸腺中发育成熟的早期即表达CD3分子, 随后表达CD4或CD8分子^[8]. 这些T细胞活化后分化成不同功能的效应细胞即辅助T细胞(helper T cell, Th)、细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg). Th均表达CD4, 通常所称的Th即指CD4⁺ T细胞. CTL大多表达CD8, 通常所称的CTL即指CD8⁺ T细胞^[9]. Treg是具有免疫负调节作用的T淋巴细胞亚群, 其表面标志为CD4⁺CD25⁺, 叉头状螺旋转录因子(forkhead box p3, Foxp3)是CD4⁺CD25⁺Treg的转录因子, 直接参与了CD4⁺ T细胞向Treg细胞的分化, 是目前定义CD4⁺CD25⁺Treg的最佳标志物^[10,11].

1.1 CD4⁺ T细胞的抗肿瘤免疫机制 CD4⁺ T细胞属于辅助性T细胞, 他们不能直接识别肿瘤细胞, 而是通过识别主要组织相容性复合体-II(major histocompatibility complex-II, MHC-II)类分子递呈的多肽抗原被激活, 活化后的T细胞分泌细胞因子激活CTL、NK细胞和B淋巴细胞等发挥其作用^[12]. 根据CD4⁺ T细胞产生的细胞因子和生物学功能的不同, 将其分为Th1细胞和Th2细胞^[13], Th1细胞主要由白介素-12(interferon-12, IL-12)和γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ)诱导产生, 主要分泌IL-2、IFN-γ、淋巴细胞活化基因-3分子(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等介导细胞免疫, 使CTL得到增殖, 增强NK细胞的细胞毒性, 起到抗肿瘤作用; Th2细胞主要分泌IL-4、IL-5、IL-10、IL-13, 介导体液免疫应答, 辅助B细胞增殖分化, 同时抑制Th1增殖^[14]. 在正常生理状态下, Th细胞在抗原刺激下, 按一定比例向Th1和Th2分化, Th1、Th2之间维持着动态平衡. 当机体免疫环境发生变化时, Th1和Th2亚群比例失衡, Th1/Th2发生偏移^[15-17].

1.2 CD8⁺ T细胞的抗肿瘤免疫机制 CD8⁺ T细

胞属于CTL, 具有特异性杀伤活性, 在机体防御肿瘤免疫中CTL的免疫功能起决定作用. 给荷瘤宿主注射这种CTL可使肿瘤缩小, 甚至消退. CTL不能直接识别游离抗原或细胞表面的抗原片段, CTL的诱导需要肿瘤抗原经加工后与MHC-I类抗原结合成复合物而提呈于细胞表面, T细胞通过其受体(TCR)对其识别^[18,19]. 故CTL受MHC-I类抗原限制, 具有特异性杀伤活性. 其主要通过两条途径对突变细胞或肿瘤细胞进行特异性杀伤作用, 一是穿孔素-颗粒酶途径, 即通过穿孔素使靶细胞膜穿孔, 蛋白溶解酶活化尚介导靶细胞凋亡的Caspase酶; 二是死亡受体途径, 即CTL可通过Fas配体结合到靶细胞的Fas分子上, 在靶细胞内活化Caspase酶最终诱导凋亡^[20,21].

1.3 CD4⁺CD25⁺Treg的抗肿瘤免疫机制 McGeachy等^[22]发现成年鼠中近10%的外周CD4⁺T细胞表达IL-2受体 α 链CD25. 同时发现去除这种细胞后, 机体的抗肿瘤免疫效应得到增强但确患有自身免疫性疾病. 故将这群细胞称之为CD4⁺CD25⁺Treg. CD4⁺CD25⁺Treg作为一种专职的Treg亚群, 主要发挥免疫抑制功能, 起到免疫的负调节作用. 在癌症患者的外周血和肿瘤微环境中发现有大量的CD4⁺CD25⁺Treg存在^[23-26]. 肿瘤组织对CD4⁺CD25⁺Treg招募和活化是一个多步骤和多信号的过程, 其中趋化因子如CCL17和CCL22发挥了向肿瘤微环境中招募CD4⁺CD25⁺Treg的作用^[27]; APC则利用MHC-II依赖的方式向CD4⁺CD25⁺Treg提呈肿瘤相关抗原, 在APC发挥的抗原提呈及共刺激信号的作用下, CD4⁺CD25⁺Treg被活化, 进而发挥免疫抑制功能^[28,29].

2 胃癌患者外周血T淋巴细胞亚群的特点

浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌是目前世界上多数学者所公认的胃癌发展模式^[30]. 这是一个长时间的发展过程, 机体的免疫状态也随之发生改变. 黄梅淑^[31]研究表明, 从慢性浅表性胃炎发展到胃癌, 人体外周血中CD4⁺T细胞逐渐降低、CD8⁺T细胞及CD4⁺CD25⁺Treg逐渐升高. 侯婧瑛等^[32]利用流式细胞仪分析了胃癌患者和健康体检者外周血T淋巴细胞亚群的表达. 研究发现, 胃癌组患者外周血CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞比例较健康组降低, 而CD8⁺T淋巴细胞比例升

高, 且随着胃癌TNM分期的进展, 上述变化更为显著. 近年来多项研究发现, 胃癌患者的CD4⁺CD25⁺Treg在外周血及肿瘤微环境中均为高表达, 并且其增高水平与临床病理分期密切相关^[10,32-36]. 总之, 随着胃部疾病的进展, 机体的免疫功能下降, 免疫功能逐渐被抑制.

目前随着健康知识的普及, 接受胃镜检查的人群越来越多, 大多患者关注胃镜病理检查结果, 尤其是肠上皮化生及不典型增生者, 如进行肿瘤免疫指标的检测, 将进一步评估患者的抗肿瘤免疫功能, 进而为判断患者预后及设计更为切实可行的治疗方案提供理论依据, 且方法简便易行, 今后有望在基层医院得到深入开展.

3 胃癌患者的免疫治疗

抗肿瘤免疫的免疫治疗是基于传统手术、化学药物、放射治疗之后的第4种抗肿瘤疗法, 已经成为肿瘤生物治疗的热点. 根据肿瘤免疫治疗所针对的对象和机制的不同, 可将肿瘤免疫治疗分为主动免疫治疗和被动免疫治疗^[37,38]. 主动免疫治疗具体是指给荷瘤宿主注射具有免疫原性的瘤苗. 目前, 采用化学合成或基因重组的方法制备的个体化多肽疫苗、负载的树突细胞(dendritic cell, DC)疫苗以及个体化肿瘤抗原高表达肽疫苗等已在胃癌免疫治疗的临床转化研究中取得很多成果^[39-42]. 被动免疫治疗是指给机体输注外源性的免疫效应物质包括抗体、细胞因子、免疫效应细胞等. 曲妥单抗联合化疗可延长人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor, HER-2)阳性的进展期胃癌患者无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)^[43,44]; CIK细胞是利用IL-2、INF- γ 等细胞因子诱导患者外周血中分离出来的单核细胞所生成的一群异质性的淋巴细胞, 用CIK细胞联合手术、化疗的治疗方法可明显提高胃癌患者5年存活期和无病生存期, 且实验证实了治疗的安全性^[45,46]; 将OK-432和云芝多糖作为免疫调节剂注射瘤块内或注射入腹腔, 与化疗和手术相联合来治疗进展期胃癌, 可以明显提高胃癌患者免疫力, 延长存活期^[47,48]. 由diphtheria toxin和人IL-2组成的重组融合蛋白Ontak能够选择性地造成Treg细胞的毒性, 在肺癌、卵巢癌、血液肿瘤患者中能够产生有

■创新亮点

本文从T淋巴细胞亚群、胃癌患者T淋巴细胞亚群特点的介绍及胃癌患者的免疫治疗等方面, 结合国内外最新研究动态进行综述, 使读者更为全面、系统的了解胃癌患者的免疫学状态, 同时阐述了目前尚需解决的问题.

■应用要点

通过了解T淋巴细胞亚群在胃癌患者发生发展过程中变化, 可以了解胃癌患者的免疫功能状态, 为临床医生的诊断及免疫治疗提供借鉴.

■ 名词解释

调节性T细胞(regulatory cells, Tregs): 是一类控制体内自身免疫反应性的T细胞亚群。调节性T细胞主要分为天然产生的自然调节性T细胞和诱导产生的适应性调节性T细胞(aTreg或iT-reg)。

益的临床效果, 有望在今后得到更广泛的临床应用^[49,50]。

4 结论

通过监测胃癌患者T淋巴细胞亚群的表达, 可以评估患者机体抗肿瘤免疫功能, 进而去判断患者的预后情况、设计具有切实意义的免疫治疗方案, 研究具有重要的临床意义。目前, 尽管肿瘤的免疫治疗已经取得了一些进展, 但是有许多方面尚待进一步的研究探索。例如, 无论是通过流式细胞仪分选高表达CD25的T细胞还是用磁珠阳性选择CD25⁺ T细胞, 所得到的Treg细胞的纯度仍成问题; 选择性地清除Treg细胞或者抑制其功能的同时也可能同时诱导自身免疫病的发生, 如何个体化调整生物制剂的剂量与应用频率也是我们需要进一步研究的课题。临床工作者及科研人员应加强对肿瘤免疫学方向的研究与应用, 不断发展更具临床意义的诊断新方法、治疗新技术, 使更多的恶性肿瘤患者受益。

5 参考文献

- 1 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 408-409
- 2 董颖, 杨文君. 消化道恶性肿瘤流行病学特征与发病现状分析. 医学综述 2014; 20: 429-431
- 3 Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 156-169 [PMID: 22844547 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i7.156]
- 4 李军, 石殿鹏. 肺癌与T淋巴细胞亚群相关性研究. 中华肺部疾病杂志(电子版) 2015; 8: 110-111
- 5 Woodland DL. Cell-mediated immunity to respiratory virus infections. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 430-435 [PMID: 12900275 DOI: 10.1016/S0952-7915(03)00067-0]
- 6 Wei WZ, Morris GP, Kong YC. Anti-tumor immunity and autoimmunity: a balancing act of regulatory T cells. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 73-78 [PMID: 14610619 DOI: 10.1007/s00262-0030444-1]
- 7 Hiraoka N. Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma: molecular biology. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 544-551 [PMID: 20924634 DOI: 10.1007/s10147-010-0130-1]
- 8 Colombo MP, Piconese S. Regulatory-T-cell inhibition versus depletion: the right choice in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 880-887 [PMID: 17957190 DOI: 10.1109/48.338381]
- 9 Liu G, Ren H, Sun XJ, Shi JS. Distribution of natural killer cells and T-lymphocyte subsets in peripheral blood, gallbladder cancer and surrounding tissue. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 81-86 [PMID: 17287172]
- 10 Wang L, Shen Y. Imbalance of circulating

- T-lymphocyte subpopulation in gastric cancer patients correlated with performance status. *Clin Lab* 2013; 59: 429-433 [PMID: 23724636 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2012.120625]
- 11 王志浩, 沈立松. Treg和Th17细胞及其在胃癌发展中的作用研究进展. 国际检验医学杂志 2012; 33: 567-569
 - 12 Xu XD, Lu XH, Ye GX, Hu XR. Immunohistochemical analysis and biological behaviour of gastric glomus tumours: a case report and review of the literature. *J Int Med Res* 2010; 38: 1539-1546 [PMID: 20926029 DOI: 10.1109/41.753772]
 - 13 梁颖, 刘双. T淋巴细胞亚群与常见呼吸系统疾病关系的研究进展. 中国全科医学 2010; 13: 1480-1483
 - 14 Agarwal A, Agrawal U, Verma S, Mohanty NK, Saxena S. Serum Th1 and Th2 cytokine balance in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder pre- and post-intravesical combination immunotherapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010; 32: 348-356 [PMID: 20105083 DOI: 10.3109/08923970903300151]
 - 15 孔琦, 朱家胜, 芮景. Th1/Th2偏移与肿瘤免疫研究进展. 现代肿瘤医学 2010; 18: 1653-1656
 - 16 侯敏, 王凯国. Th1/Th2偏移与胃癌关系的研究进展. 山东医药 2016; 56: 96-98
 - 17 叶旭星, 何钦, 徐斌, 滕卫军. Th1/Th2平衡与胃癌前病变危险因素及病理积分相关性分析. 中国现代医生 2016; 54: 34-38
 - 18 Wieder T, Braumüller H, Kneilling M, Pichler B, Röcken M. T cell-mediated help against tumors. *Cell Cycle* 2008; 7: 2974-2977 [PMID: 18838866]
 - 19 Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 108-117 [PMID: 10891520 DOI: 10.1056/NEJM200007133430207]
 - 20 Vivier E, Ugolini S, Blaise D, Chabannon C, Brossay L. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 239-252 [PMID: 22437937 DOI: 10.1038/nri3174]
 - 21 吴映娥, 李康生. 恶性肿瘤患者免疫状态研究进展. 中国校医 2008; 22: 730-731
 - 22 McGeachy MJ, Stephens LA, Anderton SM. Natural recovery and protection from autoimmune encephalomyelitis: contribution of CD4⁺CD25⁺ regulatory cells within the central nervous system. *J Immunol* 2005; 175: 3025-3032 [PMID: 16116190 DOI: 10.4049/jimmunol.175.5.3025]
 - 23 Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 295-307 [PMID: 16557261 DOI: 10.1038/nri1806]
 - 24 Wang RF. Functional control of regulatory T cells and cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 106-114 [PMID: 16423537 DOI: 10.1016/j.semcancer.2005.11.004]
 - 25 Yoshii M, Tanaka H, Ohira M, Muguruma K, Iwauchi T, Lee T, Sakurai K, Kubo N, Yashiro M, Sawada T, Hirakawa K. Expression of Forkhead box P3 in tumour cells causes immunoregulatory function of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Cancer* 2012; 106: 1668-1674 [PMID: 22569001 DOI: 10.1038/bjc.2012.141]
 - 26 Chattopadhyay S, Chakraborty NG, Mukherji B. Regulatory T cells and tumor immunity. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 1153-1161 [PMID: 15868167 DOI: 10.1007/s00262-005-0699-9]

- 27 Mizukami Y, Kono K, Kawaguchi Y, Akaike H, Kamimura K, Sugai H, Fujii H. CCL17 and CCL22 chemokines within tumor microenvironment are related to accumulation of Foxp3+ regulatory T cells in gastric cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 2286-2293 [PMID: 18224687 DOI: 10.1002/ijc.23392]
- 28 Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, Parcellier A, Schmitt E, Solary E, Kroemer G, Martin F, Chauffert B, Zitvogel L. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation. *J Exp Med* 2005; 202: 919-929 [PMID: 16186184 DOI: 10.1084/jem.200050463]
- 29 Wu AA, Drake V, Huang HS, Chiu S, Zheng L. Reprogramming the tumor microenvironment: tumor-induced immunosuppressive factors paralyze T cells. *Oncimmunology* 2015; 4: e1016700 [PMID: 26140242 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1016700]
- 30 陆威, 李永翔, 张尚鑫, 闫强. 胃癌患者外周血及癌组织中CD4+CD25+调节性T细胞、转录因子Foxp3的表达及临床意义. *安徽医科大学学报* 2013; 48: 790-793
- 31 黄梅淑. 外周血T淋巴细胞及其相关细胞因子检测在胃部疾病发生、进展中的价值初探. 石家庄: 河北医科大学, 2012
- 32 侯婧瑛, 向仍运, 陈淑芬, 于钟, 吴淑云, 王林, 王凌云. Foxp3+Tregs和PD1在胃癌组织中的表达及其临床病理意义. *中国病理生理杂志* 2015; 31: 1744-1749
- 33 王凌云, 陈映波, 冯炼强, 彭辉, 吴长有, 朱兆华. 胃癌患者外周血CD4~+CD25~+调节性T细胞的检测及临床意义. *中国免疫学杂志* 2005; 21: 932-937
- 34 卢芹, 俞婷, 张有珍, 陈霞. 胃癌患者外周血及癌组织中调节性T细胞和Foxp3的表达意义. *中国老年学杂志* 2014; 34: 5140-5144
- 35 Liu K, Yang K, Wu B, Chen H, Chen X, Chen X, Jiang L, Ye F, He D, Lu Z, Xue L, Zhang W, Li Q, Zhou Z, Mo X, Hu J. Tumor-Infiltrating Immune Cells Are Associated With Prognosis of Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1631 [PMID: 26426650 DOI: 10.1097/MD.0000000000001631]
- 36 Li Q, Li Q, Chen J, Liu Y, Zhao X, Tan B, Ai J, Zhang Z, Song J, Shan B. Prevalence of Th17 and Treg cells in gastric cancer patients and its correlation with clinical parameters. *Oncol Rep* 2013; 30: 1215-1222 [PMID: 23807713 DOI: 10.3892/or.2013.2570]
- 37 Dredge K, Marriott JB, Todryk SM, Dalglish AG. Adjuvants and the promotion of Th1-type cytokines in tumour immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 521-531 [PMID: 12384803 DOI: 10.1007/s00262-002-0309-z]
- 38 王俞, 崔书中. 恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展. *中国肿瘤临床* 2014; 13: 876-879
- 39 杜鹃, 刘宝瑞. 胃癌免疫治疗新趋势: 个体化肽疫苗. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2015; 22: 514-518
- 40 吴凤丽, 李国华. 树突状细胞疫苗在胃癌免疫治疗中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 46-52
- 41 Schuler G, Steinman RM. Dendritic cells as adjuvants for immune-mediated resistance to tumors. *J Exp Med* 1997; 186: 1183-1187 [PMID: 9379142 DOI: 10.1084/jem.186.8.1183]
- 42 陈婷, 汤旭东, 万瑛, 房殿春, 杨仕明. CTL表位多肽疫苗抗肿瘤研究进展. *实用临床医药杂志* 2008; 12: 38-42
- 43 周宁, 周洋, 唐勇. 曲妥珠单抗联合紫杉醇替吉奥二线治疗HER-2阳性转移性晚期胃癌的疗效. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2016; 23: 79-82
- 44 Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, Macdonald JS, Baranda JC, Levin WJ, Blanke CD, Elatre W, Weng P, Zhou JY, Lenz HJ, Press MF. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1754-1761 [PMID: 23524864 DOI: 10.1093/annonc/mdt106]
- 45 Jäkel CE, Vogt A, Gonzalez-Carmona MA, Schmidt-Wolf IG. Clinical studies applying cytokine-induced killer cells for the treatment of gastrointestinal tumors. *J Immunol Res* 2014; 2014: 897214 [PMID: 24741629 DOI: 10.1155/2014/897214]
- 46 张燕, 刘继斌, 杨磊. 化疗联合CIK细胞治疗中晚期胃癌的临床疗效评价. *肿瘤基础与临床* 2009; 22: 346-349
- 47 Choi JH, Kim YB, Lim HY, Park JS, Kim HC, Cho YK, Han SW, Kim MW, Joo HJ. 5-fluorouracil, mitomycin-C, and polysaccharide-K adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: the prognostic significance of frequent perineural invasion. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 290-297 [PMID: 17419278 DOI: 10.1159/000349957]
- 48 Tanaka H, Muguruma K, Ohira M, Kubo N, Yamashita Y, Maeda K, Sawada T, Hirakawa K. Impact of adjuvant immunotherapy using protein-bound polysaccharide-K on overall survival of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 3427-3433 [PMID: 22843926]
- 49 Dannull J, Su Z, Rizzieri D, Yang BK, Coleman D, Yancey D, Zhang A, Dahm P, Chao N, Gilboa E, Vieweg J. Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 3623-3633 [PMID: 16308572]
- 50 Duvic M, Talpur R. Optimizing denileukin diftitox (Ontak) therapy. *Future Oncol* 2008; 4: 457-469 [PMID: 18684057]

同行评价
本文初步探讨了胃癌与T淋巴细胞亚群的相关性, 能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平, 具有一定科学性 & 临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



从“HBF drug watch”看抗HBV药物研制的现状及进展

冷雪君, 颜学兵

背景资料

由于抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)直接抗病毒药物陆续上市, 国外大的制药公司将逐渐转向加上抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)药物的研制, 为此, 在抗HBV药物研制 drug watch 网站上更新更快, 有鉴于此, 对于抗HBV药物研制的最新进展作一总结. 随着抗HBV药物研制进展, 各类新药将陆续上市, 如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂.

冷雪君, 颜学兵, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

冷雪君, 主要从事病毒性肝炎诊断及治疗方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371867; 江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033; 江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117; 江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. NO2011-WS-068.

作者贡献分布: 冷雪君进行综述; 颜学兵负责审校.

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科. yxbxuzhou@126.com

收稿日期: 2016-03-24
修回日期: 2016-04-08
接受日期: 2016-04-25
在线出版日期: 2016-05-28

Status and development of anti-HBV drugs based on “HBF drug watch”

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan

Xue-Jun Leng, Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program, No. RC2011117; Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. NO2011-WS-068.

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2016-03-24
Revised: 2016-04-08

Accepted: 2016-04-25
Published online: 2016-05-28

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major public health threat globally. Present therapies can only suppress viral replication instead of viral elimination. With the application of direct anti-viral agents (DAAs) to hepatitis C virus (HCV) infection, many pharmaceutical industries pay their attention to investigating anti-HBV drugs. As a result, the update of anti-HBV drugs at the website http://www.hepb.org/professionals/hbf_drug_watch.htm speeds up. In this review, we summarize all the drugs available in the market and those in clinical trials based on this website.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Therapy; Drug; Development; Non-nucleoside anti-virals; Non-interferon immune enhancers

Leng XJ, Yan XB. Status and development of anti-HBV drugs based on “HBF drug watch”. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2336-2346 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2336.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2336>

摘要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是全球公众健康的首要危险因素, 目前现有的抗病毒治疗方案只能抑制HBV复制, 不能完全根除HBV. 由于抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的直接抗病毒药物(direct anti-viral agents, DAAs)陆续上市, 国外许多大

同行评议者

明赅宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

的制药公司转向投入抗HBV药物研制. 近两年登陆http://www.hepb.org/professionals/hbf_drug_watch.htm网站, 抗HBV药物研制更新较以前明显增快. 本文将在上述网站上可以查证到的已上市和在研究的抗HBV药物种类、作用机制及未来市场前景进行简要述评及总结.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒; 治疗; 药物; 进展; 非核苷类抗病毒药物; 非干扰素类免疫增强剂

核心提示: 各大制药公司重新高度重视抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)药物的研发, 通过各类新药的研发与上市, 改变现有抗HBV治疗方案效果欠佳的局面, 对HBV感染者从预防至治疗阶段全面指导治疗, 提高治愈率.

冷雪君, 颜学兵. 从“HBF drug watch”看抗HBV药物研制的现状及进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2336-2346
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2336.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2336>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球公众健康的首要危险因素, 目前现有的抗病毒治疗方案均只能抑制HBV复制, 不能完全根除HBV感染, 抗病毒效果欠佳^[1]. 随着近年抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)直接抗病毒药物(direct anti-viral agents, DAAs)陆续上市, 国外大的制药公司继而投入抗HBV的治疗药物的研制, 以前登陆http://www.hepb.org/professionals/hbf_drug_watch.htm网站, 药物研制的pipeline更新较慢, 但近两年该网站上抗HBV药物更新较以前明显增快. 最近一次更新于2015-11-12. 根据网站上pipeline, 目前抗HBV药物分为4大类: (1)干扰素类(interferon, IFN); (2)核苷类似物(nucleoside analogues, NAs); (3)非核苷类抗病毒药物(non-nucleoside antivirals, NNAs); (4)非IFN的免疫增强剂(non-interferon immune enhancers). 本文将在上述网站上可以查证到的已上市和在研的抗HBV药物的种类、作用机制及未来市场前景进行简要述评及总结.

1 HBV生存周期及相应致病机制

HBV在细胞内的生命周期大致包括: 病毒与

受体结合, 进入细胞并释放核衣壳, 病毒转入进细胞核, 转录并翻译合成共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA), 在内质网中形成核衣壳包膜, 多泡小体形成且最后分泌亚病毒颗粒和病毒颗粒. 抗HBV药物研制靶点主要是针对HBV复制各期的抑制剂, 如: HBV进入抑制剂, 抑制HBV cccDNA形成, 抑制聚集, HBV聚合酶抑制和目标基因编辑及针对细胞表面受体的免疫调节, 增加免疫血清球蛋白(immune serum globulin, ISG)表达^[2](图1). 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)感染的动态自然过程涉及到宿主免疫系统和病毒之间的复杂相互作用. 慢性HBV感染者部分发展为肝硬化, 发展为肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)风险比正常人高出100倍^[3-5].

2 目前抗HBV治疗最佳选择

HBV疾病进展的临床表现多样, 从亚临床非活动携带状态, 到进展性慢性肝炎、失代偿性肝硬化, 并最终发展为HCC. 约超过5亿人口持续感染HBV或HCV, 并且最终极有可能发展为慢性肝脏疾病、肝硬化和HCC. 美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了一些抗病毒药物, 如IFN- α 和NAs用于抗HBV. 仅2015年1年, 国外共更新了4版关于抗HBV治疗的指南^[6-9], 而国内也于2015-10更新了关于HBV防治指南^[10]. 在这些指南中, 因良好的抑制病毒效果与低耐药性风险, 恩替卡韦(entecavir, ETV)和富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)均被推荐为一线抗HBV药物^[11].

2.1 IFN-非特异性治疗 在FDA目前只批准Interon A和Pegasys两种IFN用于抗HBV治疗, 其他公司生产的IFN[包括Wellferon、Roferon和Intergen及在此HBF drug watch上没有聚乙二醇IFN-2b(polyethylene glycol interferon 2b, PEG-IFN-2b)]可以用于抗HCV治疗, 而没有被FDA批准用于抗HBV治疗.

2.2 NAs-特异性治疗 上市的5个药物, 按照上市的时间顺序分别拉米夫定(lamivudine, LAM)(1998年)、阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)(2002年)、ETV(2005年)、替比夫定(telbivudine, LdT)(2006年)、TDF(2008年), 2006年在韩国国内上市的1个为(L-FMAU,

■ 研发前沿

由于抗HBV新药多处于临床试验阶段, 仍有许多问题尚未解决, 如果对各类药物作用机制及其相应特点不熟悉, 盲目用药可能会给患者以后的治疗带来众多问题, 同时也不利于未来HBV治疗的发展.

■ 相关报道

鉴于抗HBV药物研制进展迅速, 针对抗HBV治疗的指南更新也非常迅速. 仅2015年一年, 国外共更新了4版关于抗HBV治疗的指南, 而国内也于2015-10更新了HBV防治指南. 多种抗HBV新药的产生为患者提供了新的治疗方案.

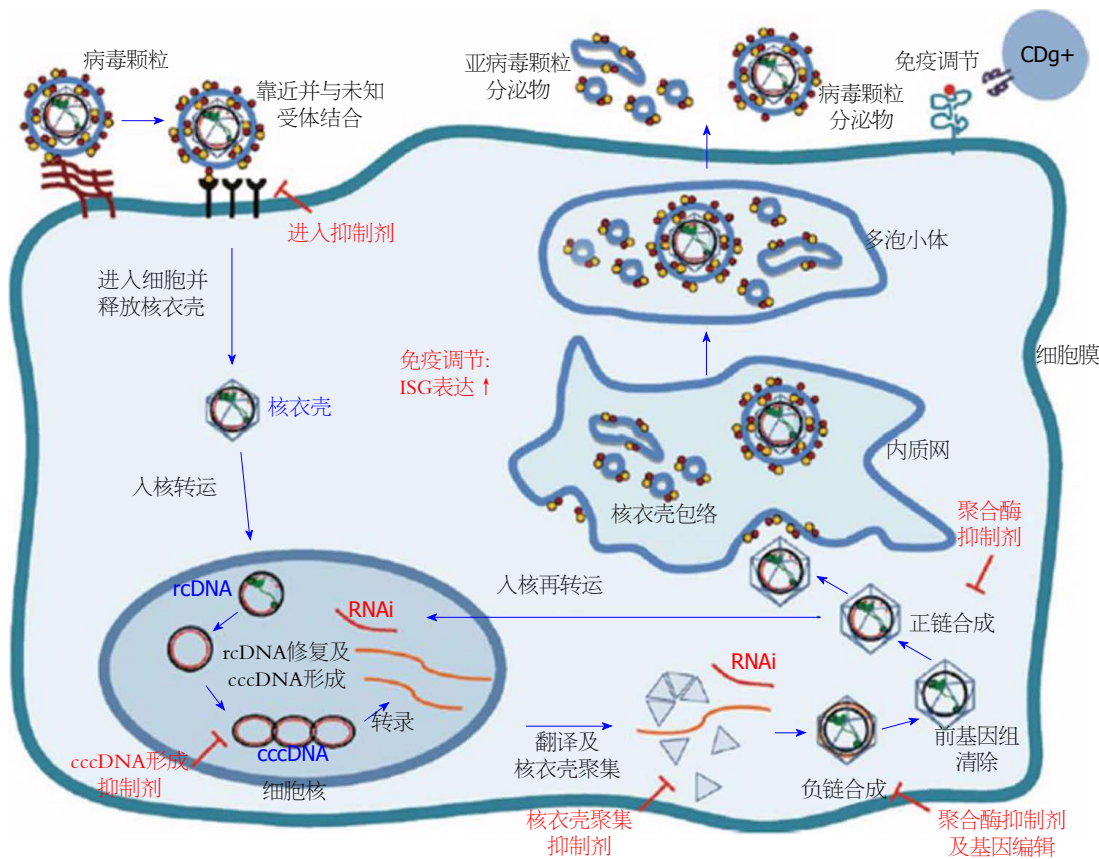


图 1 HBV生命周期以及针对病毒生命周期各期的抑制剂. HBV: 乙型肝炎病毒; cccDNA: 共价闭环环状DNA; RNAi: RNA干扰; ISG: 免疫血清球蛋白.

clevudine, levovir).

还有3个分别处于临床 I、II 和 III 不同研制周期的药物均为替诺福韦的前体药物, 分别为来自不同的研制公司的替诺福韦艾拉酚胺富马酸(tenofovir alafenamide, TAF, GS7340)、CMX157和AGX-1009, 最早出现在pipeline中在中国进行的 I 期临床试验的AGX-1009, 目前网站上标注停留在 I 期, 但实际上已经步入了 III 期, 研制公司为澳大利亚Agenix. Gilead 公司研制的TAF已于2015-11-05被批准与恩曲赛他滨等药联合, 即Genvoya, 主要是TAF替代其中的TDF用于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的暴露前预防(pre-exposure prophylaxis, PrEP), 即在抗HIV预防治疗中TAF已经替代了TDF. TAF与TDF相比, TAF具有更小的肾脏和骨骼毒性^[12]. Gilead 公司预计今年第一季度申请TAF单药用于抗HBV的治疗.

纵观这类药物研制的历史和进程, 预计将来出现新药物的可能性不大. 我们在以往的研究^[13]中描述了在模拟4种碱基的NAs均有药物

上市后, 抗HBV治疗就已经步入后NAs时代了. 模拟腺嘌呤(A)的药物(上市的有ADV、TDF及TAF, 还有2个在研的: CMX157和AGX-1009)一直存在程度不同的肾脏及骨骼损伤, 主要是肾近端小管的损害, 导致磷、钙重吸收减少, 骨生成和密度减低, 长期运用后还会导致体内的肉毒碱减少, 模拟U的核苷酸类似物抗HCV的索非布韦可能也有类似的不良反应^[14].

在2014-10以前的抗HBV药物研制pipeline可以见到LB80380(为韩国LG生物科学公司研制), 后更名为Besifovir. 在2013年亚太肝病研究学会中报道该药物的抗HBV作用可以与ETV媲美, 但目前该药物在完成III期临床试验的pipeline中消失, 药物研制已被终止, 或许是因其肾毒性和易致肉毒碱减少所致.

我们也曾将NAs类药物据其模拟碱基的基本结构分为第一代、第二代和第三代, 其实每一代更新的目的有两个, 即抗病毒作用增强和不良反应降低. 只有模拟鸟嘌呤(G)的ETV没有更新的产品, 可能有两方面的原因: (1)ETV的抗HBV作用已很强, 不良反应也比较

表 1 上市和在研的NAs的分类

模拟碱基	嘧啶类		嘌呤类	
	C	T	G	A
第一代	拉米夫定(LAM)	替比夫定(LdT)	恩替卡韦(ETV)	阿德福韦酯(ADV)
第二代	恩曲鲁他滨(F基化的LAM)	克拉夫定(F基化的LdT)	无	替诺福韦酯(TDF)
第三代	无	无	无	TAF、CMX157和AGX-1009

NAs: 核苷类似物.

■ 创新盘点

抗HBV新药种类繁多, 建议对于新的指南在还没有十分明确的情况下, 加上大部分药物目前仍处于临床试验阶段, 详细了解各类药物的作用机制, 掌握未来抗HBV治疗前沿技术.

表 2 NNAs在研的抗HBV药物

序号	药物	靶点	研制分期
1	Myrcludex B	病毒入侵: NTCP	II a-III
2	ARC-520	HBV逆转录前, 基因沉默法	II/III
3	NVR-1221(NVR 3-778)	核心蛋白抑制剂	II a
4	SB 9200	SMNH小分子核酸杂交	II
5	Rep2139(REP 9AC)	HBsAg释放抑制剂	II
6	Birinapant(TL32711)	SMAC抑制剂	II
7	Bay 41-4109	抑制病毒核心蛋白	I
8	TKM-HBV	HBsAg抑制剂	I
9	Alinia(Nitazoxanide)	小分子病毒入侵	临床前期
10	dd-RNAi compound	基因沉默	临床前期
11	BIBS-25	cccDNA抑制剂	临床前期
12	CpAMS	核心蛋白	临床前期
13	NVP018	亲环素抑制剂	临床前期
14	ALN-HBV	RNAi基因沉默	临床前期
15	CPI-431-32	亲环素抑制剂	临床前期

NNAs: 非核苷类抗病毒药物; NTCP: 钠离子/牛磺胆酸共转运蛋白; HBV: 乙型肝炎病毒; SMNH: 小分子核苷酸杂交; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; SMAC: 胱天蛋白酶激活剂; cccDNA: 共价闭合环状DNA; RNAi: RNA干扰.

低, 故没有必要进一步研制新的替代产品; (2) 目前各大指南推荐的一线抗HBV药物均为嘌呤类似物, 即ETV和TDF, 而模拟A的NA上市药物不良反应较大且在研药物多处于临床试验阶段, 故首选ETV作为抗HBV一线药物更为可靠和安全(表1).

3 NNAs-特异性治疗

其抗HBV的机制为干扰病毒复制中病毒蛋白的生成. NNAs是CHB未来特异性治疗的重要基石, 且在目前临床试验中取得了巨大的成功. 至2015-06-22在pipeline中可见15种药物, 具体分期: II-III期的有6种, I期的2种, 临床前期的有7种(表2).

3.1 处于II期及以上的药物有如下6种

3.1.1 Myrcludex B: Myrcludex B属于针对HBV

病毒黏附及侵入抑制剂或称为病毒入侵的新型阻断剂(entry inhibitors), 可灭活HBV/HDV受体中的钠离子/牛磺胆酸共转运蛋白(sodium taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP)^[15]. 血液循环中的HBV进入肝脏间隙, 首先经由病毒L蛋白的前S区和S蛋白的抗原环介导, 与肝细胞表面的硫酸乙酰蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPG)相互作用^[16,17]. 然后, HBV与肝细胞膜上的NTCP结合, 后者被认为是介导HBV特异性感染肝细胞的功能性受体^[18-21]. 在经历临床前期及临床I期的成功后, Myrcludex B已顺利完成临床II a期, 且目前有证据显示, 抑制HBV肝内传播或许成为未来治疗HBV的重要机制.

3.1.2 ARC-520: ARC-520通过RNA干扰(RNA interference, RNAi)阻断肝细胞中HBV的某些

应用要点

本文对已上市和在研的抗HBV药物的种类、作用机制及未来市场前景进行简要述评及总结, 同时为HBV研究者或从事卫生保健工作的专家提供最新的HBV治疗进展。

蛋白表达进而抑制HBV增殖, 利用人体免疫系统对剩余病毒进行清除, 实现免疫清除状态。其作用特征为乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)血清学转阴或血清学转换。Arrowhead公司有3种基于RNAi的药物处于临床开发阶段, 其中ARC-520是进度较快的一个项目, 目前, 临床IIa期试验相关数据显示, 该药物能够大幅降低CHB患者血液HBsAg水平, 具有功能性治愈CHB的潜力, 是最有希望先上市的药物之一^[22]。

3.1.3 NVR-1221(NVR 3-778): NVR-1221(NVR 3-778)为HBV核心蛋白合成阻断剂, 是一种小分子复合物, 可以与HBV核心蛋白的寡聚体(如二聚体)结合, 从而影响120二聚体核心蛋白的合成, 由Novira公司研发且目前正在开展IIa临床试验。相关研究显示, 在研的4种核心蛋白抑制剂即使在高浓度的情况下, 也无细胞毒性作用, 而与HBV核心蛋白的疏水结合位点具有高度的亲和力。该药物对HBV所有基因型均有效, 且对NA耐药患者亦有效, 可以单独运用或者联合NA及pegylated interferon治疗CHB。

3.1.4 SB 9200: SB 9200属于免疫调节剂, 通过激活机体先天性的细胞免疫反应, 激发体内IFN产生, 调控宿主免疫反应, 致受感染肝细胞死亡从而清除病毒, 同时使未感染肝细胞建立抗病毒状态。该药物是从Spring Bank制药公司的小分子核苷酸杂交(small molecule nucleic hybrids, SMNH)技术平台筛选获得的, 为口服的二核苷酸前体药物, 属新型免疫调节剂抗病毒制剂。SB 9200独特的抗病毒机制是通过激活宿主细胞内抗病毒应答蛋白, 即胞浆病毒应答器, 前卫蛋白RIG-I和NOD2, 他们对调节宿主先天性免疫应答和激活细胞对病毒RNA发出的IFN信号通路非常重要。SB 9200作为可联合NA或其他在研的抗病毒制剂的新兴药物, 初期研究^[23]显示其抗病毒效果与IFN相似, 但无IFN类流感样综合征等系统性不良反应。SB 9200对HCV、HBV及其他病毒均有作用, 在治疗HCV时可与抗HCV的直接抗病毒药物联用。

3.1.5 Rep 2193(REP 9CA): Rep 2193(REP 9CA)是一种核酸聚合物(nucleic acid polymers, NAPs), 影响HBsAg装配。在以感染HBV的鸭及人为研究对象的临床前期研究中显示, Rep 2193与免疫调节剂, 如PEG-IFN- α -2a或胸腺素

α -1联用可协同恢复宿主免疫进而控制HBV感染。HBsAg是丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)的重要组成部分, REP2139可以去除血清HBsAg, 与PEG-IFN- α -2a联用可协同增强抗HDV感染的疗效。NAPs利用硫代磷酸酯寡核苷酸的非依赖特性与HBsAg的载脂蛋白相互作用, 而载脂蛋白与HBV亚病毒颗粒(subviral particles, SVPs)形成密切相关, SVPs是组成HBsAg的主要成份, 故NAPs可阻止感染肝细胞里SVPs的形成及分泌, 最终影响HBsAg形成。HBsAg有重要的免疫抑制作用, 能够阻止机体的先天及获得性免疫。前期研究证明利用REP 2139可快速有效的清除HBV感染者血液中HBsAg, 而迅速恢复机体的抗HBV免疫应答。因此, 清除血液中的HBsAg能够大大提高的免疫治疗。

3.1.6 Birinapant(TL32711): Birinapant(TL32711)为胱天蛋白酶激活剂(second mitochondria-derived activator of caspases, SMAC)类似物, 通过模仿内源性SMAC功能, 从而拮抗细胞凋亡抑制蛋白(cellular inhibitor of apoptosis proteins, cIAPs), 可以迅速降低HBV DNA和HBsAg水平, 并促使HBV感染肝细胞的清除。目前cIAPs抑制剂类药物研制主要用于肿瘤治疗, 可促使肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)介导的肿瘤细胞清除作用。与单药相比, Birinapant与ETV联用后能更加迅速清除HBV DNA, 且在动物试验中耐受性良好。目前研究提示, Birinapant及其他SMAC类似物有可能作为CHB治疗的新药物, 且能够与现有抗HBV药物联合使用从而增强疗效。

3.2 处于I期的临床试验的药物

3.2.1 GLS4: 近期发现了一种针对HBV核衣壳的新型化合物, 其原型即BAY 41-4109, 基于大量研究结果, 目前发展了一系列BAY 41-4109类似物, 而GLS4作为一种BAY 41-4109类似物, 在体外培养中发现其能够在HepG2.2.15细胞内产生抗病毒效应, 且一项临床前期研究的体外培养数据显示较原型化合物BAY 41-4109相比, GLS4在HBV治疗方面更有效且毒性更低。所有的化合物均为含杂环嘧啶成分的药物, 由HBV核心蛋白二聚体以及干扰HBV核酸功能及合成的成分组成。与传统的核苷酸类似物相比, GLS4在抑制HBV复制上更高效。I期临床实验研究^[24]表明: GLS4安全有效, 无明显药物

间的相互作用, 是理想的临床抗HBV候选药物. 包括BAY 41-4109或GLS4的联合治疗方案能够抑制HBV DNA体内复制, 进而减少HCC的发生风险.

3.2.2 TKM-HBV: 由Tekmira公司采用RNAi方法作用于HBV基因组的三个靶点, 从而使所有病毒mRNA转录模板降解. 这三个独特且高度保守的靶点, 对于所有基因型的HBV病毒抗原编码表达均有影响, 实现在CHB患者基因型A到H的所有HBV病毒株都有效的“万能”药物, 从而导致HBV对其发生耐药的门槛明显提高, 同时还可以减少其他抗HBV药物耐药的产生. 脂质纳米颗粒转运技术(Tekmira's lipid nanoparticle, LNP)是当今最为广泛接受的RNAi转运技术, Tekmira公司的两个在研产品的LNP成分不同, 其中一个采用第三代LNP, 另一个采用新的第四代LNP, 参入了新的脂质化学成分因而增强了抗HBV的能力. 运用TKM-HBV治疗HBV可致肝组织和血清中HBV DNA, cccDNA及HBsAg、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)和乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)迅速明显减少. 通过抑制HBsAg和亚病毒颗粒的组件, TKM-HBV也能通过激活体液和T细胞免疫机制进而减轻免疫系统对HBV和cccDNA的再激活^[25].

3.3 处于临床前期的药物

3.3.1 Thiazolides: 是新一类治疗HBV和HCV的药物. 硝唑尼特(nitazoxanide, NTS)是新型Thiazolide类抗感染药物^[26]. NTS起初是用于治疗隐孢子虫感染, 在治疗获得性免疫缺乏综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)合并HBV和HCV感染引起的隐孢子腹泻时意外发现其具有抗病毒作用. 在初期开放性临床试验中发现NTS具有抑制血清HBV DNA水平, 且在CHB患者中发现了多数的e抗原转换和1/4的s抗原转换. 用NTS联合PEG-IFN- α -2a及利巴韦林(ribavirin, RBV), 可增加基因4型HCV感染持久应答率至79%-80%, 而对照组联合PEG-IFN及RBV的标准化治疗方案持久应答率仅为50%. NTS对LAM和ADV耐药变异株有一定作用, 且能够与LMV或ADV协同抑制HBV.

3.3.2 dd-RNAi复合物: 即DNA-directed RNAi, 通过机体自身产生RNAi与直接转运设计构造

一个iRNA. 原始RNAi的缺点是转运过程中易被降解, 而不能有效通过体内到达靶细胞, 如果加以修饰而使其在转运过程中不降解, 其选择性和整合等效能也会同时降低. 使RNAi到达特定靶组织和细胞具有一定困难, 尤其是如何使其到达具有吸取功能细胞表面的合适位置. 小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)穿透细胞能力与剂量成正比, 但剂量越高对人体产生的毒性越大. RNAi扭曲转运技术设计能够运用一个转载体或者将RNAi复合物装入另一药物, 借助另一药物将其转运到靶细胞或靶点. 由此Benitec设计了ddRNAi, 短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)与DNA编码同时直接运送到细胞核. 当设计的ddRNAi成份被转运到靶细胞核后, 利用细胞自身产生siRNA分子. 这种设计构造iRNA机制, 只需要小剂量的下调基因(封闭基因), 例如小到5拷贝的DNA分子可以持续表达数年. 故dd-RNAi即使用一次小剂量药物, 可以持续发挥数年作用, 从而治愈疾病.

3.3.3 BSBI-25: 属HBV的cccDNA的阻滞剂, 目的是在治疗结束后能够通过去除cccDNA的保护, 阻止HBV复发. 该药物目前由Baruch S Blumberg集团正在研制. 通常肝细胞受感染后, 会在肝细胞内形成cccDNA, 后者作为病毒转录模板使HBV感染持续存在. 现有抗病毒药物虽可抑制HBV复制, 但很难清除cccDNA. 研究发现TNF超家族成员-淋巴毒素 β (lymphotoxin- β , LT β)是淋巴细胞受抗原或有丝分裂等刺激活化后及某些肿瘤、自身免疫病的情况下产生分泌的蛋白, 研究显示, 刺激LT β 受体(LT β receptor, LT β R)不仅能抑制HBsAg、HBeAg及HBV DNA的释放, 还能促进细胞内cccDNA的降解, 彻底清除体内病毒. 但遗憾的是在最新的pipeline中没有BSBI-25的报道, 是否已经被终止有待于进一步证实.

3.3.4 CpAMS: 核心蛋白变构调节剂(core protein allosteric modulators, CpAMS)属于小分子抗病毒的种类, 可改变对HBV生存至关重要的核心蛋白的活性. 通过对HBV核心蛋白装组机制的研究, 发现了多种能够有效选择性降低HBV病毒载量和病毒主要抗原的同族小分子CpAMS. CpAMS也可通过干扰HBV复制的多个环节包括cccDNA发挥抗病毒作用, 而HBV cccDNA隐藏在HBV感染者肝细胞核内, 作为

同行评价

本文对目前在研的抗乙型肝炎药物进行了综述, 内容新颖, 较为前沿. 按照四大类抗病毒药物: 干扰素类、核苷(酸)类似物、非核苷类抗病毒药物及非干扰素的免疫增强剂进行分类具体阐述, 并就未来药物研制进展方向提出个人见解.

病毒库为HBV病毒蛋白的组装和病毒基因组复制提供模板, 导致HBV持续感染, 而目前可用的抗HBV治疗都不影响cccDNA. CPAMs通过引起衣壳蛋白突变, 使HBV抑制得以实现, 进而影响HBV分子组装、逆转录和包装. 目前公司正在为选择第一代CpAMs而努力.

3.3.5 NVP018: 又名OCB-030, 与其他亲环蛋白抑制剂相比, NVP018是一种临床前期分化良好的, 基于Sangamide(是天然产生的萨菲菌素A聚酮化合物类似物, 且由新型特殊的聚酮作用机制分化而来)的第二代口服型亲环蛋白抑制剂. 亲环素是一组负责控制病毒感染后先天免疫反应的蛋白. 亲环素与干扰素信号通路相互作用的机制之一是阻断病毒控制宿主天然免疫应答. OCB-030在体外通过2个机制抑制HBV的复制: (1)OCB-030可直接抑制肝细胞内病毒复制的几个阶段; (2)他能通过干扰素调节因子(interferon regulatory factors, IRFs)来增强宿主的免疫反应从而间接的起到抗病毒作用. 与目前其他抗HBV治疗易发生耐药相比, OCB-030治疗HBV的耐药发生率较低. Tekmira公司计划向FDA提供一份临床研究申请文件, 或者2015年在另一国家的同等机构启动该药物的I期临床试验.

3.3.6 ALN-HBV: 采用RNAi的方法作用于HBV基因组, 从而阻止HBV复制周期中所有步骤, 包括装配、病毒复制、病毒颗粒的分泌. 一个候选的目标是发展ALnylam制药公司Chemistry-GaINA共轭技术, 这项技术能够通过升级效能、安全性、持久性及广泛的药物治疗指数来监控皮下注射剂量^[27]. 这项技术在HBV的RNA靶向治疗中得到很好的运用. 该药的前期临床实验表明该药物治疗能够大幅降低HBV病毒滴度及HBsAg水平. ALnylam制药公司希望在2015年创建一个以ALN-HBV为基础的候选药物或创建一个IND或与其等同的药物项目. ALN-HBV可介导强力持久的HBV沉默并以HBV基因组为靶点的RNAi, 有望通过降低所有病毒基因产物, 包括HBsAg等病毒抗原表达, 实现HBV感染的“功能性治愈”^[28]. 同样研究^[29]发现, 针对肝细胞siRNA偶联物: ALN-HBV以HBV基因组内的高度保守区为靶点, 可介导特异、强力和持久的HBV病毒转录沉默和HBsAg表达沉默. ALN-HBV的化学稳定性强, 其靶点为乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B

virus X protein, HBx)开放阅读框(open reading frame, ORF)的一个位点, 因此, 可针对所有4种HBV RNA转录体, 通过RNA干扰发挥降解作用.

3.3.7 CPI-431-32: 是由Ciclofilin制药研制的一种能够抑制宿主亲环素A(cyclophilin A, CyPA)的新型药物. CyPA对激活HCV、HIV-1、HBV病毒蛋白起关键作用. 为了更好地理解亲环素类如何抑制病毒复制, 该公司已经研制出宿主靶向抗病毒药物: CPI-431-32, 该药物可用于HCV、HIV-1、HBV及一种以上病毒的联合感染. CPI-431-32是Ciclofilin制药公司用于难治性肝炎的领先医药候选人. 与许多抗病毒剂直接针对病毒(直接作用的抗病毒剂DAA)不同, CPI-431-32靶向宿主亲环, 因此具有较高的屏障耐药性. CPI-431-32还显示出对所有HCV基因型均高度有效, 包括HCV基因3型优势.

3.4 小结 根据作用机制或靶标可以分为7小类: (1)病毒入侵的阻断剂1种: Myrcludex B; (2)针对HBsAg的HBsAg释放抑制剂、HBsAg抑制剂2种: Rep 2193(REP 9AC)、TKM-HBV; (3)针对核心蛋白的3种: 衣壳蛋白抑制剂[NVR-1221(NVR 3-778)]、Bay 41-4109和CpAMS; (4)针对HBV cccDNA抑制剂1种(BSBI-25); (5)RNAi、小分子核酸杂交剂SMNH、基因沉默dd-RNAi复合物、RNAi的4种: ARC-520、SB 9200、dd-RNAi compound、ALN-HBV; (6)SMAC模拟剂1种: Birinapant(TL32711); (7)亲环素阻断剂小分子2种、Alinia(Nitazoxanide)1种, 在抗HCV非特异性治疗中也有. 在pipeline中归于这类的药物中其实也有属于非特异性药物, 即将来也可能用于抗其他病毒的感染, 也有属于免疫调节的药物. 但为何drug watch为何将其归于此类有待于进一步探讨.

4 非干扰素类免疫增强剂-免疫调节的非特异性治疗

其作用机制为通过增强机体内抗感染的免疫细胞和天然IFN的产生. 列出的药物6种, 分别为ABX 203、GS-4774、GS-9620、INO-1800、CYT107和TG 1050. 目前各种免疫调节策略仍处于研究阶段, 有待进一步优化和评估^[30](表3).

4.1 ABX 203 ABX 203是法国ABIVAX和古巴CIGB的第一个合作成果. 为了缩短目前抗HBV治疗疗程, ABX 203被认为是能够提供

表 3 非IFN的免疫增强剂

药物	作用机制	研制分期
ABX 203	治疗性疫苗	II b/III
GS-4774	治疗性疫苗	II
GS-9620	TLR-7激动剂	II
CYT107(Interleukin-7)	免疫调节剂	I / II a
TG 1050	免疫治疗剂	I
INO-1800	治疗性疫苗	I

IFN: 干扰素; TLR-7: Toll样受体-7.

持久控制HBV病毒载量的治疗性疫苗. 他由HBsAg和HBcAg共同组成, 即两种病毒蛋白的混合物. 该疫苗已进入一个多中心临床II/III期试验, 预计能够在2017年完成^[31,32]. ABX 203已被设计为中和血清抗体及诱导机体产生强效细胞应答. 该药物可配制成鼻喷雾溶液, 或作为皮下注射溶液. 已有试验研究表明, ABX 203具有较好的耐受性, 其与PEG-IFN- α 具有类似的抗病毒效果, 但抗病效果与PEG-IFN- α 相比, 可持续至停药后6 mo, 这就意味着ABX 203可提供优于现有CHB标准治疗的疗效.

4.2 GS-4774 GS-4774是一种治疗性疫苗, 主要通过联合其他抗HBV治疗, 激发针对含HBV抗原细胞的T细胞免疫反应, 旨在提高CHB患者治疗的应答率. GS-4774是一种能够对HBV表达的特异性抗原进行灭活、重组、基于酵母菌的免疫疗法. GS-4774利用包含世界范围内4个主要HBV基因型的HBV序列, 来表达融合蛋白, 目的是确保该产品在多个地区的市场均具有一定的适用性. GS-4774是GlobeImmune和Gilead公司合作开发的药物, 含有热灭活的酵母细胞, 可以表达HBsAg的高度保守区域、HBcAg和HBx^[33]. Gilead在2014-07对目前未行治疗的CHB患者进行了GS-4774的II期临床试验研究. 初步试验表明GS-4774在健康受试者中是安全且可耐受的. 每周和每月的GS-4774使用方案都能提供HBV特异性免疫反应. 因此, GS-4774在抗HBV治疗中可能具有一定的前景. GS-4774是一种基于酵母的疫苗(Tarmogen), 表达嵌合蛋白, 其包含来自X蛋白的60个氨基酸以及整个L型HBsAg和核心蛋白^[34]. 目前, GlobeImmune宣布GS-4774在治疗CHB感染患者的II期临床试验中未能到达目标终点, 这表明GS-4774未能有效减少HBsAg的血清水平.

4.3 GS-9620 GS-9620是Toll样受体-7(Toll-like receptor 7, TLR-7)的口服激动剂, 目前正处于针对CHB个体治疗的临床II期试验阶段. 在先前进行的临床前期研究中, 在HBV动物模型中GS-9620能够持久抑制HBV抗原和HBV DNA血清学水平. 在CHB临床前模型中, 由GS-9620建立的抗病毒反应可增强CD8⁺ T细胞杀伤活性. 肝内强烈的B细胞反应可能在HBsAg血清学转换中起了至关重要的作用. TLR-7是由浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)和B淋巴细胞表达的一种模式识别受体, 刺激TLR-7可以诱导pDCs分泌IFN- α 和其他淋巴细胞^[35]. 临床前期的研究^[36]提示, 在黑猩猩身上3次/wk的应用剂量为1 mg/kg的GS-9620, 连续应用4 wk, 间隔1 wk后再连续应用4 wk剂量为2 mg/kg, 病毒载量和HBV感染的肝细胞数量都明显减少. 平均病毒最大减少2.2 logs, 同时病毒减少>1 log持续数月. 目前Gilead已经启动II期临床试验进一步评估GS-9620的安全性和有效性.

4.4 CYT-107 重组人白介素-7(CYT-107)是免疫T细胞的恢复及扩增的免疫调节剂. 白介素-7(interleukin 7, IL-7)是由胸腺和骨髓基质细胞及其他上皮细胞产生的生长因子和细胞因子. IL-7能够通过来自下游功能性胸腺产生的T淋巴细胞精确而不重复的刺激T淋巴细胞增殖从而扩增外周T细胞^[37]. 第一代rhIL-7的重复剂量试验在临床前期和I期研究中显示, 肿瘤学和HIV感染患者的复发性剂量试验均有良好耐受性, 且能够长期增加CD4和CD8 T细胞数量. CYT-107是第二代rhIL-7, 由Cytheris公司生产, 该公司是处于临床阶段的生物制药公司. 一项在欧洲、台湾和北美招募超过120例患者的临床试验已证实了IL-7对CD4⁺和CD8⁺ T细胞的增殖及保护能力^[38,39]. 在通过初步安全性评估后, 目前CYT-107已成功进入临床试验I/IIa期评估阶段, 评估CYT-107联合标准化抗病毒治疗及疫苗针对e抗原阴性CHB患者的功效.

4.5 TG-1050 TG-1050是以腺病毒为基础的CHB靶向免疫疗法的候选. TG-1050的临床前期包装是能够支持TG-1050诱导产生大量有活力的、持久的具有类似于在受感染者体内发现的具有抗感染、抗病毒活性的T细胞. 重要的是, 受诱导的TG-1050 T细胞有能力识别来自于所有HBV基因型的免疫因子, 包括基因B

型和C型^[40,41]. 此外, 一项联合研究显示CHB患者和健康人群其产生的腺病毒抗体数量相类似. 预计该公司在未来数月将计划启动首次人类临床评估.

4.6 INO-1800 INO-1800是一个多抗原SynCon DNA免疫治疗性疫苗, 针对HBV分支的表面抗原(基因型为A和C)及HBcAg. Inovio制药已协议与罗氏公司合作开发INO-1800. 临床前期试验数据成功报道, INO-1800通过诱导T细胞和抗体激活, 产生强效的免疫应答而清除小鼠体内目标肝细胞. 这些结果显示了该DNA疫苗在治疗HBV感染和肝癌进展预防方面的真正潜能. 目前公司计划在2015年启动INO-1800的I期临床试验^[42,43].

4.7 小结 此类抗HBV药物的分类如下: (1)治疗性疫苗3种: ABX 203、GS-4774、INO-1800; (2)免疫治疗、免疫调节剂2种: CYT-107、TG-1050; (3)TLR-7激动剂1种: GS-9620. 且该类药物大多数作用于机体T细胞, 通过直接或间接作用于T细胞, 而对机体免疫反应进行调节^[44,45].

5 结论

目前市场上在研的抗HBV药物种类繁多, 且已经对这些药物进行了大量试验研究^[46-48], 一旦药物上市之后, 有希望改变当前抗HBV治疗效果欠佳的僵局^[49,50]. 在这四类药物中, 最有值得期待的是第三大类药物, 因为第一大类IFN没有在研的新的药物, 而第二大类的NAs, 即使TAF近期获批单药用于抗HBV治疗, 也只是减少ADV、TDF这类核苷酸类似物在肾及骨骼方面的不良反应. 而非IFN的免疫增强剂第四大类药物, 是针对于T淋巴细胞, 导致体内天然IFN的产生增加, 这类药物上市后治疗作用能否超过体外直接给与IFN还有待于进一步验证, 且多数属于非特异性的抗HBV的药物, 故这类药物不良反应可能会比特异性作用于HBV复制周期的药物高.

对于慢性HBV感染, 理论上理想的抗HBV的治疗方案可能是: (1)不同靶点的联合, 以病毒成分关键靶点为主的联合, 如在研的抗HBV药物将来可能都基于与现有的抗HBV的NUC的联合; (2)对于病毒构成必需的成分的同靶点的不同方法的联合, 如针对HBV核心蛋白的基因治疗、直接抑制及免疫治疗; (3)特异性抗HBV药物与非特异性的联合. 对于慢性HBV

感染, 要彻底清除病毒, 需要依赖于细胞内的HBV清除, 同时也需要没有被HBV病毒侵犯的细胞(主要是肝细胞)建立抗病毒状态, 即最佳的抗HBV病毒方案应该是既要含有相对特异性作用于HBV复制环节的药物, 也要含有带有免疫增强作用及非特异性的抗病毒药物(如IFN及非特异性针对病毒入侵的药物), 理论上可能含有IFN的方案更有利于彻底控制或清除体内HBV.

6 参考文献

- 1 Pérez-Cameo C, Pons M, Esteban R. New therapeutic perspectives in HBV: when to stop NAs. *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 146-153 [PMID: 24373092 DOI: 10.1111/liv.12398]
- 2 Manzoor S, Saalim M, Imran M, Resham S, Ashraf J. Hepatitis B virus therapy: What's the future holding for us? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12558-12575 [PMID: 26640332 DOI: 10.3748/wjg.v21.i44.12558]
- 3 Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 493-496 [PMID: 3371868 DOI: 10.1002/hep.1840080310]
- 4 Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50 [PMID: 15508101 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.014]
- 5 Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 123-135 [PMID: 23344543 DOI: 10.1038/nrc3449]
- 6 Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 261-283 [PMID: 26566064 DOI: 10.1002/hep.28156]
- 7 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10: 1-98 [PMID: 26563120 DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4]
- 8 WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection(EB/OL). Available from: <http://www.who.int/topics/hepatitis/en/>
- 9 World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Hepatitis B(Version 2.0)(EB/OL). Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/hepatitis-b/hepatitis-b-english>
- 10 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(2015年更新版). 临床肝

- 胆病杂志 2015; 31: 1941-1958
- 11 Wang YJ, Yang L, Zuo JP. Recent developments in antivirals against hepatitis B virus. *Virus Res* 2016; 213: 205-213 [PMID: 26732483]
 - 12 Tawada A, Kanda T, Yokosuka O. Current and future directions for treating hepatitis B virus infection. *World J Hepatol* 2015; 7: 1541-1552 [PMID: 26085913 DOI: 10.4254/wjh.v7.i11.1541]
 - 13 颜学兵, 石银月, 武桂萍, 孔玮晶. 从核苷(酸)类似物的基本结构及分类探讨联合应用的合理性. *中华实验和临床感染病杂志* 2011; 5: 364-371
 - 14 颜学兵, 徐娟, 周培培, 郝俊贵, 李胜开, 侯先存. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎后多处骨痛、骨密度降低伴血清肌酐升高、血磷降低1例. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 383-384
 - 15 Watashi K, Urban S, Li W, Wakita T. NTCP and beyond: opening the door to unveil hepatitis B virus entry. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 2892-2905 [PMID: 24557582 DOI: 10.3390/ijms15022892]
 - 16 Barrera A, Guerra B, Notvall L, Lanford RE. Mapping of the hepatitis B virus pre-S1 domain involved in receptor recognition. *J Virol* 2005; 79: 9786-9798 [PMID: 16014940 DOI: 10.1128/JVI.79.1.9786-9798.2005]
 - 17 Glebe D, Urban S, Knoop EV, Cag N, Krass P, Grün S, Bulavaite A, Sasnauskas K, Gerlich WH. Mapping of the hepatitis B virus attachment site by use of infection-inhibiting preS1 lipopeptides and tupaia hepatocytes. *Gastroenterology* 2005; 129: 234-245 [PMID: 16012950 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.090]
 - 18 Petersen J, Dandri M, Mier W, Lütgehetmann M, Volz T, von Weizsäcker F, Haberkorn U, Fischer L, Pollok JM, Erbes B, Seitz S, Urban S. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope protein. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 335-341 [PMID: 18297057 DOI: 10.1038/nbt1389]
 - 19 Schulze A, Schieck A, Ni Y, Mier W, Urban S. Fine mapping of pre-S sequence requirements for hepatitis B virus large envelope protein-mediated receptor interaction. *J Virol* 2010; 84: 1989-2000 [PMID: 20007265]
 - 20 Volz T, Allweiss L, Ben MBarek M, Warlich M, Lohse AW, Pollok JM, Alexandrov A, Urban S, Petersen J, Lütgehetmann M, Dandri M. The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus. *J Hepatol* 2013; 58: 861-867 [PMID: 23246506 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.008]
 - 21 张伟, 贾继东, 陈立元. 乙型肝炎抗病毒治疗2014年国内外进展. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 2-4
 - 22 Gish RG, Yuen MF, Chan HL, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Wooddell CI, Schlupe T, Lewis DL. Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent. *Antiviral Res* 2015; 121: 97-108 [PMID: 26129970 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.06.019]
 - 23 Spring Bank Pharmaceuticals, Inc. Press Release: Spring Bank Pharmaceuticals Completes \$22 Million Financing-Proceeds to Support Phase II Clinical Development of SB 9200 Against Hepatitis B 2015. Available from: URL: <http://springbankpharm.com/press-releases/>
 - 24 Wu G, Liu B, Zhang Y, Li J, Arzumanyan A, Clayton MM, Schinazi RF, Wang Z, Goldmann S, Ren Q, Zhang F, Feitelson MA. Preclinical characterization of GLS4, an inhibitor of hepatitis B virus core particle assembly. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5344-5354 [PMID: 23959305 DOI: 10.1128/AAC.01091-13]
 - 25 Gagnon KT, Watts JK. 10th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society: San Diego, California; October 12-15, 2014; Session Summaries. *Nucleic Acid Ther* 2014; 24: 428-434 [DOI: 10.1089/nat.2014.1502]
 - 26 Keeffe EB, Rossignol JF. Treatment of chronic viral hepatitis with nitazoxanide and second generation thiazolidines. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1805-1808 [PMID: 19370775 DOI: 10.3748/wjg.15.1805]
 - 27 Sepp-Lorenzino L, Abrams M, Carayannopoulos L, Koser M, Ludmerer S, Charisse KB, Freedman D, Jadhav V, Rajeev KG, Hinkle G. ALN-HBV, a GalNAc-siRNA Enhanced Stabilization Chemistry RNAi Therapeutic for the Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. Proceedings of the HEPATOLOGY, 2014. Available from: <http://investors.alnylam.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=847055>
 - 28 Lin D, Nguyen NH, Hoang J, Vu VD, Trinh HN, Li J, Zhang JQ, Nguyen HA, Nguyen K, Nguyen MH. Incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in a US cohort of chronic hepatitis B (CHB) patients by age, gender, cirrhosis and antiviral treatment status. *Hepatology* 2014; 60: 315A
 - 29 Alnylam Pharmaceuticals Inc. Investors 2015. Available from: <http://investors.alnylam.com/>
 - 30 Minami M. Future therapy for hepatitis B virus infection. *Clin J Gastroenterol* 2015; 8: 167-171 [PMID: 26265385 DOI: 10.1007/s12328-015-0590-y]
 - 31 ABIVAX, ABX 203 2015. Available from: <http://www.Abivax.com/en/com-abivax-title-medias/development-products/abx203.html>
 - 32 US National Institutes of Health. Clinical Efficacy of ABX203 Therapeutic Vaccine in HBeAg Negative Patients with Chronic Hepatitis B, 2013. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02249988>
 - 33 van Campenhout MJ, Janssen HL. How to achieve immune control in chronic hepatitis B? *Hepatol Int* 2015; 9: 9-16 [PMID: 25788374 DOI: 10.1007/s12072-014-9571-3]
 - 34 Gaggar A, Coeshott C, Apelian D, Rodell T, Armstrong BR, Shen G, Subramanian GM, McHutchison JG. Safety, tolerability and immunogenicity of GS-4774, a hepatitis B virus-specific therapeutic vaccine, in healthy subjects: a randomized study. *Vaccine* 2014; 32: 4925-4931 [PMID: 25045824 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.07.027]
 - 35 Lanford RE, Guerra B, Chavez D, Giavedoni L, Hodara VL, Brasky KM, Fosdick A, Frey CR, Zheng J, Wolfgang G, Halcomb RL, Tumas DB. GS-9620, an oral agonist of Toll-like receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees. *Gastroenterology* 2013; 144: 1508-1517, 1508-1517 [PMID: 23415804 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.003]

- 36 Menne S, Tumas DB, Liu KH, Thampi L, AlDeghaither D, Baldwin BH, Bellezza CA, Cote PJ, Zheng J, Halcomb R, Fosdick A, Fletcher SP, Daffis S, Li L, Yue P, Wolfgang GH, Tennant BC. Sustained efficacy and seroconversion with the Toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in the Woodchuck model of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2015; 62: 1237-1245 [PMID: 25559326 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.026]
- 37 Perales MA, Goldberg JD, Yuan J, Koehne G, Lechner L, Papadopoulos EB, Young JW, Jakubowski AA, Zaidi B, Gallardo H, Liu C, Rasalan T, Wolchok JD, Croughs T, Morre M, Devlin SM, van den Brink MR. Recombinant human interleukin-7 (CYT107) promotes T-cell recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012; 120: 4882-4891 [PMID: 23012326 DOI: 10.1182/blood-2012-06-437236]
- 38 Reimann J, Schirmbeck R. Alternative pathways for processing exogenous and endogenous antigens that can generate peptides for MHC class I-restricted presentation. *Immunol Rev* 1999; 172: 131-152 [PMID: 10631943 DOI: 10.1111/j.1600-065X.1999.tb01362.x]
- 39 Hellström UB, Madalinski K, Sylvan SP. PreS1 epitope recognition in newborns after vaccination with the third-generation Sci-B-Vac vaccine and their relation to the antibody response to hepatitis B surface antigen. *Virology* 2009; 6: 7 [PMID: 19154574 DOI: 10.1186/1743-422X-6-7]
- 40 Yang HC, Kao JH. Viral hepatitis. HBV cure--can we pin our hopes on immunotherapy? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 129-131 [PMID: 25623202 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.8]
- 41 Martin P, Dubois C, Jacquier E, Dion S, Mancini-Bourgine M, Godon O, Kratzer R, Lelu-Santolaria K, Evlachev A, Meritet JF, Schlesinger Y, Villeval D, Strub JM, Van Dorsselaer A, Marchand JB, Geist M, Brandely R, Findeli A, Boukhebbaz H, Menguy T, Silvestre N, Michel ML, Inchauspé G. TG1050, an immunotherapeutic to treat chronic hepatitis B, induces robust T cells and exerts an antiviral effect in HBV-persistent mice. *Gut* 2015; 64: 1961-1971 [PMID: 25429051 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308041]
- 42 Cartwright H. Roche Looks to Combination Immunotherapies with Inovio DNA Vaccine Collaboration. *PharmaDeals Review* 2013; 2013(9). Available from: <http://ojs.pharmadeals.net:5555/index.php/pdr/article/viewFile/1979/pdf>
- 43 Inovio Pharmaceuticals Inc. HBV 2014. Available from: <http://ir.inovio.com/news/news-releases/news-releasesdetails/2015/Inovio-Pharmaceuticals-and-Roche-Initiate-Clinical-Trial-for-Inovios-DNA-Immunotherapy-to-Treat-Chronic-Hepatitis-B-Infection/default.aspx>
- 44 Phyo WW, Soh AY, Lim SG, Lee GH. Search for a cure for chronic hepatitis B infection: How close are we? *World J Hepatol* 2015; 7: 1272-1281 [PMID: 26019743 DOI: 10.4254/wjh.v7.i9.1272]
- 45 Orlando R, Foggia M, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, Tosone G. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1059-1070 [PMID: 25678010 DOI: 10.1007/s10096-015-2341-x]
- 46 Liang TJ, Block TM, McMahon BJ, Ghany MG, Urban S, Guo JT, Locarnini S, Zoulim F, Chang KM, Lok AS. Present and future therapies of hepatitis B: From discovery to cure. *Hepatology* 2015; 62: 1893-1908 [PMID: 26239691 DOI: 10.1002/hep.28025]
- 47 Kang L, Pan J, Wu J, Hu J, Sun Q, Tang J. Anti-HBV Drugs: Progress, Unmet Needs, and New Hope. *Viruses* 2015; 7: 4960-4977 [PMID: 26389937 DOI: 10.3390/v7092854]
- 48 Bhat M, Ghali P, Deschenes M, Wong P. Prevention and Management of Chronic Hepatitis B. *Int J Prev Med* 2014; 5: S200-S207 [PMID: 26622990]
- 49 Lin CL, Yang HC, Kao JH. Hepatitis B virus: new therapeutic perspectives. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 85-92 [PMID: 26725903 DOI: 10.1111/liv.13003]
- 50 Koumbi L. Current and future antiviral drug therapies of hepatitis B chronic infection. *World J Hepatol* 2015; 7: 1030-1040 [PMID: 26052392 DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1030]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



基于信号转导通路的中药抗肝癌侵袭转移机制的研究进展

贺珊, 廖长秀

贺珊, 廖长秀, 右江民族医学院药学院药理学教研室 广西高校右江流域特色民族药研究重点实验室 广西壮族自治区百色市 533000

贺珊, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的发生机制和防治研究。

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118252; 广西高校科学技术研究基金资助项目, No. KY2015ZD093.

作者贡献分布: 本文综述由贺珊完成; 廖长秀审核。

通讯作者: 廖长秀, 教授, 533000, 广西壮族自治区百色市城郊路98号, 右江民族医学院药学院药理学教研室, 广西高校右江流域特色民族药研究重点实验室. liao Zhangxiu@163.com
 电话: 0776-2849483

收稿日期: 2016-03-29
 修回日期: 2016-04-18
 接受日期: 2016-04-23
 在线出版日期: 2016-05-28

Discussing mechanisms for Chinese medicine to inhibit invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma based on signal transduction pathways

Shan He, Zhang-Xiu Liao

Shan He, Zhang-Xiu Liao, Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Youjiang Medical University of Nationalities; Guangxi Colleges and Universities Key Laboratory of Geothermalism of the Youjiang Valley (Ethnic Medicine), Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2014GXNSFAA118252; Science and Technology Research Project of Guangxi Colleges and Universities, No. KY2015ZD093.

Correspondence to: Zhang-Xiu Liao, Professor, Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Youjiang Medical University of Nationalities; Guangxi Colleges and Universities Key Laboratory of Geothermalism of the Youjiang Valley (Ethnic Medicine), 98 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liao Zhangxiu@163.com

Received: 2016-03-29
 Revised: 2016-04-18
 Accepted: 2016-04-23
 Published online: 2016-05-28

Abstract

The invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma, as well as their speed and extent, are the important factors affecting curative effects in many patients with hepatocellular carcinoma, and they are also effective indicators for evaluating the prognosis and survival time of patients. Therefore, how to inhibit the metastasis of hepatocellular carcinoma cells is one of the hot research topics in the treatment of liver cancer. Chinese medicine is a group of effective agents for liver cancer treatment by inhibiting invasion and metastasis. They can, directly or indirectly, inhibit the growth of tumor microvessels and regulate the activities of matrix metalloproteinases, the expression of adhesion molecules and tumor microenvironment by modulating signaling pathways associated with the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. This article will review the current progress in understanding the mechanisms for traditional Chinese medicine to inhibit the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma from

背景资料

肝癌是否存在侵袭转移以及侵袭转移速度和范围, 是影响许多肝癌患者治疗效果的重要因素, 也是患者预后和生存期长短的有效评价指标。目前一些体内外的实验研究均发现, 中药可以通过调控与转移相关的信号通路, 抑制肝癌细胞微血管生成、调控金属基质蛋白酶和黏附分子及肿瘤缺氧微环境, 有效抑制肝癌的侵袭转移。

同行评议者

鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学院

■ 研究前沿

目前研究发现中药可通过多条信号通路抑制肝癌细胞的侵袭转移, 而这些信号通路彼此间亦可互相影响, 但目前未能系统的将基因-信号通路-整体之间的相关网络联系在一起, 进一步深入研究以凸显其全面作用机制。

the perspective of signal transduction pathways.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chinese medicine; Hepatocellular carcinoma; Invasion and metastasis; Mechanisms; Progress

He S, Liao ZX. Discussing mechanisms for Chinese medicine to inhibit invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma based on signal transduction pathways. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2347-2354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2347.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2347>

摘要

肝癌是否存在侵袭转移以及侵袭转移速度和范围, 是影响许多肝癌患者治疗效果的重要因素, 也是患者预后和生存期长短的有效评价指标。因此如何能抑制肝癌细胞侵袭和转移是肝癌治疗的研究热点之一。许多中药能调控肝癌转移相关信号通路, 直接或间接抑制微血管生成、调控金属基质蛋白酶、黏附分子以及肿瘤缺氧微环境进而抑制肝癌细胞的侵袭和转移, 是目前治疗肝癌的有效措施之一。本文将从信号转导通路角度综述中药抗肝癌侵袭转移的机制研究进展。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中药; 肝癌; 侵袭转移; 机制; 进展

核心提示: 信号转导通路异常是肝癌侵袭转移的重要分子机制, 中药可通过调控这些异常的信号通路而抑制肝癌侵袭转移。本文综合国内外相关研究文献将此机制的研究进展做一综述, 通过研究相关机制, 寻找针对肝癌更为有效的治疗靶点以及提供新的治疗研究思路。

贺珊, 廖长秀. 基于信号转导通路的中药抗肝癌侵袭转移机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2347-2354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2347.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2347>

0 引言

肝癌严重危害人类健康, 是最常见的恶性肿瘤之一。2015年, 据世界癌症研究基金会有关全世界肝癌患者的统计, 仅在2012年就有78.2万新诊断肝癌病例^[1]。肝癌是一种易转移

复发的肿瘤, 一旦肝癌开始转移到其他器官, 将会引发新的肿瘤, 产生新的症状, 给患者的治疗带来诸多困难, 是导致患者高复发和死亡的重要因素。经研究发现, 许多中药可通过调控肝癌转移相关信号通路, 改变肝癌细胞特性或者是阻断新生血管生成来抑制肝癌细胞的转移(表1)。本文将从信号转导通路方面综述中药抗肝癌侵袭转移的机制进展。

1 调控肝癌黏附和肿瘤血管生成信号通路

肝癌在侵袭和转移过程中, 需要脱离与周围细胞的附着, 侵袭细胞外基质而进行转移, 或者是使入血的肝癌细胞黏附于血管内皮细胞而进行转移。细胞黏附分子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)可调节此过程, 在肝癌细胞的侵袭转移过程中发挥着极其重要作用。此外, 肝癌在侵袭和转移过程中需要依赖新生成的血管提供肿瘤生长必需的营养成分, 抑制肝癌微血管的生成, 切断其营养来源, 可有效阻断肝癌的侵袭和转移。因此, 现有的中药如能直接调控黏附分子、MMPs/TIMPs平衡、抑制肿瘤微血管生成即可抑制肝癌的侵袭转移。

1.1 调控黏附分子 常见的与肝癌侵袭与转移密切相关的黏附分子包括钙黏素(钙黏蛋白)、免疫球蛋白超家族、整合素、透明质酸黏素及选择素等。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程, 可使上皮细胞失去细胞极性而失去与基底膜的连接, 获得较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力。其分子标志物主要有E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白、转录因子Snail、Twist等^[2]。调控以上黏附分子和蛋白等可有效的抑制上皮细胞的EMT过程进而降低肝癌的侵袭转移能力。研究发现, E-钙黏素在各类上皮细胞中均有表达, 可维持正常上皮细胞形态、细胞极性及其组织结构完整性, 同时介导同型细胞之间的黏连, 一旦E-钙黏素表达下降、缺失或失活, 其介导的黏附系统便会遭到破坏, 由此将诱发肿瘤从非浸润性转化为浸润性。N-钙黏素在新生血管成熟及肿瘤细胞与间

表 1 中药抗肝癌侵袭转移机制

机制	具体作用层面	中药
调控肝癌黏附和肿瘤血管生成信号通路	(1)黏附因子; (2)MMPs; (3)VEGF及其受体VEGFR; (4)bFGF	皂荚提取物; 红景天皂苷; 桑白皮提取物; β -榄香烯; 丹参; 苦参碱; 芍药软肝合剂; 松友饮; 乌骨藤制剂; 健脾柔肝汤; 柴胡皂苷等
调控肝癌侵袭转移相关其他信号通路	(1)Ras/Raf/MAPK信号通路; (2)Wnt/ β -catenin信号通路; (3)NF- κ B信号通路; (4)PTEN/PI3K/Akt通路; (5)JAK/STAT信号通路; (6)肿瘤缺氧微环境	葫芦巴碱; 人参皂苷Rh2; 雷公藤甲素; 蟾毒灵; 鳖甲煎丸; 姜黄素; 华蟾素; 丹参酮IIA; 黄连素; 白藜芦醇苷; 丹参; 表没食子儿茶素没食子酸酯; 雷公藤红素等

■ 相关报道

李星卓等总结了中药影响肝癌细胞侵袭转移的因素, 如调控转移相关基因、信号通路转导、血管生成和黏附运动等方面的实验性研究成果。

MMPs: 基质金属蛋白酶; VEGF: 血管内皮生长因子; bFGF: 碱性成纤维细胞生长因子; NF- κ B: 核因子- κ B; PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶。

充质细胞如血管内皮及成纤维细胞黏附中具有重要作用, 可促进肝癌细胞侵袭转移。E-钙黏蛋白可通过其抑制因子Snail影响N-钙黏蛋白表达, 二者通常呈负相关。在EMT过程中, E-钙黏蛋白表达降低。郭晨旭等^[3]发现藏药翼首草正丁醇提取物通过上调E-钙黏素的表达, 下调N-钙黏素和纤维连接蛋白的表达, 可抑制肝癌细胞的侵袭转移。钱亚云等^[4]发现南蛇藤提取物可明显抑制与肝癌血管生成相关的mTOR信号通路关键分子的表达, 可增强E-钙黏蛋白的表达, 降低波形蛋白的表达, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移。

细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)又称为CD54, 是最早发现的免疫球蛋白超家族黏附分子之一, 通过与其受体的特异性结合, 介导细胞与细胞间或细胞与基质间的结合, 参与细胞信号转导、免疫反应、血管生成和肿瘤转移等生理病理活动。Zhu等^[5]研究发现ICAM-1可作为血清学标志物, 为肝癌内部转移和肝外转移提供有效依据。王金果等^[6]发现甲乙煎通过杀伤癌细胞、调整机体免疫功能、降低肝癌组织CD54的表达而抑制肝癌的侵袭转移。刘燕燕等^[7]发现消癌平体外可抑制小鼠肝癌细胞Hep1-6的增殖及运动能力, 同时降低H22荷瘤小鼠血清中可溶性ICAM-1(soluble ICAM-1, sICAM-1)的表达以达到抑制肝癌细胞侵袭转移的作用。

整合素可介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质之间的黏附, 在肝癌的发生发展过程中参与血管生成和侵袭转移。朱宏波等^[8]发现

氧化苦参碱处理后的人肝癌细胞QG Y-7703, 整合素 β 1的mRNA和蛋白表达水平明显下降, 细胞-基质黏附能力被抑制, 肝癌细胞的转移程度明显降低。Huang等^[9]在牛樟芝中提取活性成分antcin K能降低整合素 β 1、 β 3、 α 5和 α V蛋白的表达, 并能抑制黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、Src、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、Akt、MEK、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和JNK的磷酸化水平, 表明antcin K能够通过抑制整合素介导的黏附, 抑制人肝癌细胞的迁移和侵袭转移。Yao等^[10]发现虫草素显著抑制整合素 α 3、 β 6和 β 1的表达, 上皮性标志物的表达增加, FAK磷酸化水平明显降低, 表明虫草素可能是通过整合素/FAK信号通路抑制EMT和肝癌侵袭转移。

CD44蛋白是透明质酸黏素中重要成员, 可介导细胞与细胞间及细胞与细胞外基质间的相互作用, 在肝癌细胞中的表达高于正常肝细胞, 与肝癌细胞侵袭转移密切相关。Gao等^[11]发现CD44基因敲除可使肝癌细胞的转移降低, CD44的低表达可通过抑制ERK/Snail信号通路逆转MET的表型而抑制肝癌细胞的侵袭能力。纤维连接蛋白(fibronectin, FN)能促进细胞与基质间的连接, 当FN在肝癌细胞中表达被抑制时, 肝癌的侵袭能力降低。尹天翔等^[12]发现人参皂苷Rg3可使肝癌HepG2和QG Y细胞中CD44和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白

■ 创新点

通过与肝癌侵袭转移最相关黏附分子、基质金属蛋白酶和肿瘤微血管生成因子, 逐级引出调控这些最基础相关因子或基因的信号通路, 整体概括了目前中药抗肝癌侵袭转移最新研究中相关的信号通路, 使其作用机制有一个清晰明确的关系网络。

表达显著下调, 并可降低肝癌细胞与FN的黏附, 特异性抑制肝癌侵袭转移。同时汪增秀^[13]发现人参皂苷Rg3通过降低肝癌SMMC-7721细胞中CD44V6及MMP-9表达, 对肝癌细胞与FN和Matrigel(人工基底膜)的黏附抑制随作用时间延长增强, 从而抑制肝癌细胞的侵袭和迁移能力。此外, CD44也受Wnt/ β -catenin信号通路调控(见下文)。

选择素属于Ca²⁺依赖性的细胞黏附分子, 主要参与白细胞与血管内皮细胞之间的识别与黏着。主要有P-选择素、E-选择素、L-选择素。目前研究发现选择素在肝癌侵袭转移过程中都起着重要作用^[14,15], 抑制其表达可降低肝癌侵袭转移水平, 但目前中药抗肝癌侵袭转移机制中, 对选择素的研究较少。

1.2 抑制MMPs及增强TIMPs 蔡岳等^[16]发现皂荚提取物作用于肝癌小鼠, 通过增强TIMP表达, 抑制MMP-2、MMP-9表达来抑制肝癌的生长和侵袭。吕红梅等^[17]发现不同浓度的红景天苷均可降低细胞中MMP-1 mRNA的表达而抑制肝癌HepG2细胞与基质的黏附能力, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移。余丽芳等^[18]发现不同浓度桑白皮提取物在肝癌HepG2细胞划痕实验中, 均可降低HepG2细胞的迁移面积, 而且可下调细胞中MMP-9蛋白的表达, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移。李学农等^[19]发现 β -榄香烯具有抑制肝癌HepG2细胞与基质的黏附、侵袭和转移的能力, 同时发现其机制可能是通过下调MMP-2和MMP-9蛋白的表达, 减少细胞外基质和基底膜的降解。王海生等^[20]发现丹参1 g/kg作用于肝癌模型小鼠可降低肝癌组织内MMP-9的表达, 抑制细胞基质的降解, 降低微血管密度(microvessel density, MVD), 从而抑制微血管的生成, 抑制肝癌细胞的移行。

1.3 抑制VEGF及其受体 丹参酮II A^[21]可以抑制VEGF受体1(VEGF receptor 1, VEGFR1)和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)的表达, 抑制相关血管的生长, 从而减少肝癌细胞的转移。孙燕等^[22]发现芍药软肝合剂可减少小鼠肝癌移植瘤VEGF及PCNA的表达, 从而在一定程度上抑制肝癌新生血管生成和肿瘤细胞活性, 抑制肿瘤细胞增殖和迁移, 且以中等剂量组0.4 mL/d效果最为明显。王艳丽等^[23]发现柴胡皂苷d 1 mg/kg

作用于肝癌荷瘤小鼠18 wk, 可明显降低肝癌组织和血清中促血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)和VEGF蛋白表达水平, 抑制肝癌血管再生迁移, 进而抑制荷瘤小鼠中肝癌瘤体的生长。Huang等^[24]发现中药复方松友饮作用于肝癌MHCC97H细胞, 可降低VEGF的表达进而下调MMP-2表达, 减少MVD从而抑制肿瘤生长和转移, 使肝癌的肺转移程度明显降低。山广志等^[25]与史国军等^[26]研究发现健脾柔肝汤通过下调荷瘤小鼠肿瘤组织VEGF和MVD的表达, 抑制肿瘤组织新生血管生成, 实现其抗肿瘤及预防其转移的作用。

1.4 抑制碱性成纤维细胞生长因子 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)具有促进细胞分裂增殖活性和诱导血管生成的作用, 在肝癌细胞的增殖以及侵袭转移的过程中起着重要作用。中药可通过抑制bFGF的活性, 抑制肝癌细胞侵袭转移。

王雅楠等^[27]发现夏枯草硫酸多糖可抑制肝癌HepG2细胞中bFGF的分泌, 抑制血管内皮细胞生长, 减少肝癌组织中微血管的生成, 降低肝癌细胞侵袭能力。且随夏枯草硫酸多糖浓度升高, 抑制bFGF分泌的作用逐渐增强。华东等^[28]通过研究发现不同浓度独角莲提取物对H22荷瘤小鼠均有明显抑瘤作用, 同时可使细胞中bFGF的表达明显降低, 肿瘤血管生长被抑制, 从而抑制肿瘤转移发展。左小东等^[29]发现乌骨藤制剂作用于肝癌Bel-7402细胞后, 细胞中bFGF的表达量随着药物浓度增高而明显降低, 抑制肿瘤血管生成, 降低肝癌的侵袭转移。

2 调控肝癌侵袭转移相关其他信号通路

2.1 调控Ras/Raf/MAPK信号通路 MAPK信号通路在肝癌发生发展以及转移等多方面的进展过程起着重要的作用, 通过调控细胞基质, 细胞运动以及肿瘤微血管等多方面的因素, 调控肝癌的侵袭转移过程。中药通过调控其上游基因表达抑制MAPK信号通路, 进而影响其下游与侵袭转移相关基因和蛋白的表达, 可明显降低肝癌细胞的侵袭转移能力。

*ras*癌基因在肿瘤的侵袭转移过程中起着重要作用, 当*ras*基因被激活时, 可分别通过Ras/Raf通路和Rho/Rac通路介导调控MAPK信号通路。高建芝等^[30]发现姜黄素通过调控

miR-21, 使miR-21靶控的信号转导蛋白k-ras表达降低, 抑制肝癌的转移. 黄春龙等^[31]研究发现槲皮素通过抑制RhoC蛋白的表达来抑制肝癌SMC-7721细胞的侵袭转移, 且具有明显的时间和浓度依赖性. Liao等^[32]发现葫芦巴碱在75-100 μmol/L的浓度范围能抑制肝癌细胞的迁移, Raf/ERK/Nrf2信号通路下游蛋白质含量明显减少, 同时葫芦巴碱也调节MMP-7基因的表达, 从而降低肝癌细胞的迁移能力. 冯子强等^[33]发现人参皂苷Rh2通过降低p-ERK蛋白表达, 升高p38和JNK蛋白的表达, 从而抑制API转录因子, 进而降低MMP3的表达来有效抑制肝癌细胞的侵袭能力. 陈永安等^[34]发现雷公藤甲素可明显抑制肝癌MHCC97H细胞的迁移, 其作用机制与人参皂苷Rh2作用机制相同.

2.2 调控Wnt/β-catenin信号通路 Wnt/β-catenin信号通路是生物进化中高度保守的信号通路, 通过调控细胞的黏附、细胞基质降解以及微血管新生等因素, 在肝癌的侵袭转移过程中起着重要作用.

Gai等^[35]发现蟾毒灵通过调节Wnt/β-catenin信号通路的表达, 抑制糖原合成酶激酶-3β (glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)磷酸化, 降低β-catenin调控的MMP-7和环氧酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达, 增加E-钙黏蛋白的表达, 加强对EMT的调控, 逆转EMT的恶性表型, 从而抑制肝癌细胞的侵袭和转移. 层黏连蛋白(laminin, LN)是构成细胞基底膜的重要成分, 在细胞表面形成网络结构并将细胞固定在基膜上. 程咏等^[36]前期发现鳖甲煎丸含药血清可抑制肝癌HepG2细胞与FN、LN和Matrigel三种基质黏附, 同时明显降低肝癌细胞侵袭能力. 进一步研究其机制发现^[37,38]经鳖甲煎丸药物作用后的肝癌HepG2细胞Wnt/β-catenin信号通路中的信号分子β-catenin水平和GSK-3β磷酸化降低, β-catenin/TCF4复合物的活性被抑制, 并有效降低靶基因CD44v6、VEGF和下游信号分子CyclinD1和MMP-2的基因转录及其所调控蛋白的表达水平, 说明鳖甲煎丸是通过以上作用机制抑制肝癌细胞与基底膜之间的黏附从而抑制肝癌细胞侵袭转移. 赵琳琳等^[39]发现姜黄素作用后的肝癌Bel-7402细胞、QCY-7703细胞Wnt/β-catenin信号通路被抑制, β-catenin蛋白的表达明显降低, 同时测得Wnt信号通路下游靶基因*c-myc*、*VEGF*、

CyclinD1 mRNA的表达降低, 进而抑制肝癌的增殖和转移.

2.3 抑制核因子-κB信号通路 研究表明核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)在肝癌细胞的侵袭转移过程起着重要作用, 中药通过抑制NF-κB信号通路调控相应的基因和蛋白, 抑制肝癌细胞的转移.

Hu等^[40]发现姜黄素不仅抑制肝癌细胞株体外增殖和侵袭, 而且还在很大程度上抑制体内肿瘤生长和肺转移. 此外, 姜黄素和索拉非尼协同通过抑制NF-κB/p65信号通路抑制MMP9的表达, 诱导肝癌细胞凋亡、阻滞细胞周期和抑制转移. Yuxian等^[41]发现丹参酮II A通过阻断NF-κB信号转导通路的激活, 降低MMP2和MMP9的表达, 在体内外均能有效的抑制肝癌细胞的侵袭和转移. 董云巧等^[42]发现不同浓度华蟾素作用于肝癌HepG2细胞, 均可抑制NF-κB的活性和其亚基蛋白p65的表达, 引起NF-κB下游靶基因*ICAM-1*的表达降低, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移, 抑制肝癌进一步发展. 李井彬等^[43]发现黄连素可通过抑制NF-κB通路, 下调由TNF-α诱导而升高的VEGF mRNA和蛋白质表达, 从而抑制肝癌细胞的转移.

2.4 调控PTEN/PI3K/Akt通路 *PTEN*是一种抑癌基因, 可与酪氨酸激酶竞争共同的底物, 在肿瘤的发生、发展中起重要作用, 参与细胞生长调节、肿瘤侵袭、血管生成和转移. 同时PTEN可作用于PI3K下游靶分子PIP3, 使其去磷酸化, 阻断PI3K/Akt信号通路, 在抑制肝癌细胞转移和抑制肿瘤血管生成方面起着重要作用. 当PTEN缺乏或PI3K/Akt过度活化, 可促进肝癌进一步发展.

孙海榕等^[44]发现白藜芦醇作用于肝癌细胞系SMC7721和HepG2, 可使肝癌细胞中miRNA-21表达降低, 其靶基因*PTEN*表达升高, 细胞增殖及侵袭能力明显下降. 章尤权等^[45]发现白花蛇舌草6 g/(kg·d)作用于荷瘤小鼠4 wk, 能显著抑制PI3K、Akt和p-Akt的蛋白表达水平, 可能通过调控PI3K/Akt信号通路的转导, 抑制血管内皮生长因子表达水平, 达到抗肝癌血管新生的作用从而抑制肝癌转移. 林跃虹等^[46]发现大黄素可通过上调*PTEN*基因和蛋白、下调PI3K/AKT基因和蛋白, 抑制MMP-2和MMP-9基因和蛋白的表达, 显著抑制肝癌细胞SMC-7721的侵袭

应用要点

通过中药调控细胞转移相关信号通路而抑制肝癌细胞侵袭转移的相关机制研究, 为将来寻找更多的有效药物、治疗靶点和治疗方法提供新思路.

同行评价

本文综述了中药抗肝癌侵袭转移的部分机制, 有一定参考价值。

转移能力。

2.5 STAT信号通路 JAK/STAT信号通路是目前研究较多的信号通路之一, 能够调节细胞的增殖、凋亡、侵袭转移和血管生成。研究表明JAK/STAT信号通路可以通过调控MMPs、EMT的表达以及微血管生成等来抑制肝癌细胞的侵袭转移^[47-49]。

Jiang等^[50]发现砒霜有效成分三氧化二砷(As₂O₃)可通过DNA去甲基化提高miR-491表达, 降低Smad3表达, 导致NF-κB/IL-6/STAT3信号通路失活, 抑制VEGF表达和血管生成, 抑制肝癌细胞侵袭转移。叶之华^[51]研究表明地五养肝胶囊可以调节肝癌大鼠EMT/MET失衡、抑制JAK2/STAT3通路, 抑制VEGF的表达, 明显抑制肝癌的进一步进展和转移。

2.6 调控肿瘤缺氧微环境相关信号通路 缺氧是中晚期实体肿瘤的普遍特征。缺氧将激发肿瘤血管新生、增强转移能力等适应性应答反应。缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)是肿瘤在缺氧条件下所形成的核转录因子, 与细胞的增殖、迁移、侵袭及EMT的变化密切相关, 因此降低机体细胞中HIF-1α水平, 可有效抑制肝癌细胞的侵袭转移。

Duan等^[52]与常远鸿等^[53]研究发现缺氧诱导肝癌细胞HepG2增殖和迁移能力的增强可被姜黄素逆转, 姜黄素通过转录后水平促使缺氧HepG2细胞的HIF-1α降解失活, 继而抑制HIF-1α下游通路激活造成的EMT转变, 抑制肿瘤增殖和迁移侵袭能力。同时李帅帅等^[54]研究发现姜黄素抑制肿瘤的血管新生可能是通过COX-2/PGE2/HIF-1α/VEGF途径来实现。周薇等^[55]发现表没食子儿茶素没食子酸酯可呈剂量依赖性抑制HIF-1α和VEGF的蛋白表达, 从而抑制肝癌中肿瘤的缺氧反应, 进而抑制肿瘤血管的生长。谢永财等^[56]发现不同剂量丹参干预后, 肝癌大鼠血清和肝癌组织中的HIF-1α表达逐渐降低, 肝癌组织MVD亦随着丹参干预逐渐降低。说明丹参是通过降低HIF-1α的表达, 抑制微血管的生成, 达到抑制肝癌细胞的生长和转移。

3 结论

如今对中药抗肝癌侵袭转移机制已经研究到分子生物学水平, 也已取得较大成就。但中药的有效成分比较复杂, 针对侵袭转移相关方面

的研究相对单一, 未能系统的将基因-信号通路-整体之间的相关网络联系在一起, 进一步深入研究以凸显其全面作用机制。有待进一步利用系统生物学的方法, 从基因组学、蛋白质组学和代谢组学等层面对其进行研究, 构建中药有效成分调控机体各层面联系图谱, 进一步应用到成分更为复杂的中药复方上, 有望为抑制肝癌侵袭转移相关方面研究做出更进一步的发展。

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 王浩, 顾劲扬, 丁义涛. 上皮间质转化的分子标志物研究进展. *中华实验外科杂志* 2013; 30: 1781-1782
- 3 郭晨旭, 吴迎春, 朱元章, 田雨莉, 陆怡, 韩聪, 朱国福. 藏族药翼首草正丁醇部位提取物体外抑制人肝癌Hep3B细胞增殖和侵袭转移. *中国实验方剂学杂志* 2015; 21: 100-105
- 4 钱亚云, 金凤, 曹玲, 史有阳, 陆松花, 姜馨, 吉兰芳, 严妍, 李丹, 雍军, 刘延庆. 南蛇藤提取物对人肝癌细胞HepG2上皮间质转化的影响. *世界科学技术-中医药现代化* 2014; 22: 2647-2651
- 5 Zhu PP, Yuan SG, Liao Y, Qin LL, Liao WJ. High level of intercellular adhesion molecule-1 affects prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7254-7263 [PMID: 26109813 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7254]
- 6 王金果, 刘亚娴. 甲乙煎影响H22小鼠肝癌组织黏附分子CD54表达的实验研究. *河北中医* 2009; 31: 756-758
- 7 刘燕燕. 消癌平对肝癌细胞侵袭转移的体内外实验研究. 太原: 山西医科大学, 2011
- 8 朱宏波, 杨伟. 氧化苦参碱对人肝癌细胞QGY-7703粘附能力和整合素β1表达的影响. *宁夏医科大学学报* 2015; 37: 84-86
- 9 Huang YL, Chu YL, Ho CT, Chung JG, Lai CI, Su YC, Kuo YH, Sheen LY, Antcin K, an Active Triterpenoid from the Fruiting Bodies of Basswood-Cultivated Antrodia cinnamomea, Inhibits Metastasis via Suppression of Integrin-Mediated Adhesion, Migration, and Invasion in Human Hepatoma Cells. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 4561-4569 [PMID: 25911944 DOI: 10.1021/jf5059304]
- 10 Yao WL, Ko BS, Liu TA, Liang SM, Liu CC, Lu YJ, Tzean SS, Shen TL, Liou JY. Cordycepin suppresses integrin/FAK signaling and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2014; 14: 29-34 [PMID: 23855336]
- 11 Gao Y, Ruan B, Liu W, Wang J, Yang X, Zhang Z, Li X, Duan J, Zhang F, Ding R, Tao K, Dou K. Knockdown of CD44 inhibits the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma both in vitro and in vivo by reversing epithelial-mesenchymal transition. *Oncotarget* 2015; 6: 7828-7837 [PMID: 25797261]

- 12 尹天翔, 王燕燕. 人参皂苷R93对人肝癌细胞增殖、迁移、黏附和凋亡的影响及其作用机制. 基础医学与临床 2015; 35: 303-307
- 13 汪增秀. 人参皂苷Rg3、索拉非尼、奥沙利铂不同联合方案抗人肝癌细胞株侵袭与转移的实验研究. 南京: 南京中医药大学, 2012
- 14 Borentain P, Carmona S, Mathieu S, Jouve E, El-Battari A, Gérolami R. Inhibition of E-selectin expression on the surface of endothelial cells inhibits hepatocellular carcinoma growth by preventing tumor angiogenesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 847-856 [PMID: 26988221]
- 15 崔灿. L-选择素及其配体在HepG2细胞中的表达及其介导肿瘤转移作用的研究. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2012
- 16 蔡岳, 王晓东, 张赤志, 陆定波, 程良斌, 许汉林. 皂荚提取物对肝癌大鼠基质金属蛋白酶抑制因子/基质金属蛋白酶蛋白的影响. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 224-226
- 17 吕红梅, 张庆江. 红景天苷对人肝癌HepG2细胞MMP-1的表达及粘附能力的影响. 中医药学报 2015; 43: 65-66
- 18 余丽芳, 饶智国, 章必成, 王伟星, 刘健. 桑白皮提取物对HepG2细胞增殖和迁移的抑制作用. 华南国防医学杂志 2014; 28: 1057-1060
- 19 李学农, 庄将协. β -榄香烯对人肝癌细胞侵袭转移及相关机制的实验研究. 福建医药杂志 2012; 34: 70-73
- 20 王海生, 谢永财, 张谷风. 活血化瘀药丹参对大鼠肝癌模型MMP-9及MVD的影响. 山西中医 2011; 27: 46-48
- 21 Wang WQ, Liu L, Sun HC, Fu YL, Xu HX, Chai ZT, Zhang QB, Kong LQ, Zhu XD, Lu L, Ren ZG, Tang ZY. Tanshinone IIA inhibits metastasis after palliative resection of hepatocellular carcinoma and prolongs survival in part via vascular normalization. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 69 [PMID: 23137165 DOI: 10.1186/1756-8722-5-69]
- 22 孙燕, 张爱琴, 郜宇宇. 芍药软肝剂对荷H22肝癌小鼠免疫功能及VEGF、PCNA表达的影响. 中国中医急症 2015; 24: 590-592
- 23 王艳丽, 宋涛, 胡雅楠, 卢新兰, 张雅欣, 刘恩岐, 和水祥. 柴胡皂苷d对实验性大鼠肝癌Ang-2及VEGF表达的影响. 西安交通大学学报 2013; 34: 664-668
- 24 Huang XY, Wang L, Huang ZL, Zheng Q, Li QS, Tang ZY. Herbal extract "Songyou Yin" inhibits tumor growth and prolongs survival in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenograft with high metastatic potential. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1245-1255 [PMID: 19277711 DOI: 10.1007/s00432-009-0566-8]
- 25 山广志, 邱慧颖, 史国军, 叶循雯. 健脾柔肝汤对荷肝癌H22小鼠肿瘤组织VEGF表达的影响. 中华中医药学刊 2014; 32: 2465-2468
- 26 史国军, 山广志, 邱慧颖. 健脾柔肝汤对肝癌小鼠瘤组织VEGF及MVD表达影响的研究. 中国中医药科技 2014; 21: 627-629
- 27 王雅楠, 曹蕊, 朱聪, 吴雄志. 夏枯草硫酸多糖对肝癌血管生成的作用及机制研究. 中国肿瘤临床 2014; 41: 758-761
- 28 华东, 客蕊, 刚宏林, 王志国. 独角莲提取物对H22肝癌小鼠移植瘤bFGF表达影响的研究. 中医药信息 2011; 28: 97-100
- 29 左小东, 崔永安, 秦叔逵, 张锐. 乌骨藤制剂对人肝癌细胞株VEGF和bFGF表达的影响. 临床肿瘤学杂志 2010; 15: 1062-1065
- 30 高建芝, 王永玲, 李佳, 姬祥, 韦立新. 姜黄素对miR-21靶控的信号转导蛋白K-ras的影响. 临床与实验病理学杂志 2014; 12: 1409-1411
- 31 黄春龙, 张继红, 毛帅, 邓量, 许峰峰, 韩明. 槲皮素调节RhoC表达抑制肝癌细胞侵袭转移的研究. 中国实验外科杂志 2015; 32: 1888-891
- 32 Liao JC, Lee KT, You BJ, Lee CL, Chang WT, Wu YC, Lee HZ. Raf/ERK/Nrf2 signaling pathway and MMP-7 expression involvement in the trigonelline-mediated inhibition of hepatocarcinoma cell migration. *Food Nutr Res* 2015; 59: 29884 [PMID: 26699938 DOI: 10.3402/fnr.v59.29884]
- 33 冯子强, 左国伟, 石庆强, 赵绿翠, 罗念, 游智梅, 夏菁, 李丹阳, 李静, 陈地龙. 人参皂苷Rh2抑制肝癌HepG2细胞迁移的实验研究. 中国免疫学杂志 2015; 31: 61-65
- 34 陈永安, 程蕾, 苗洁琼, 汪晨, 凌昌全. 雷公藤甲素抑制人肝癌MHCC97H细胞侵袭转移的实验研究. 福建中医药大学学报 2012; 22: 22-24
- 35 Gai JQ, Sheng X, Qin JM, Sun K, Zhao W, Ni L. The effect and mechanism of bufalin on regulating hepatocellular carcinoma cell invasion and metastasis via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Int J Oncol* 2016; 48: 338-348 [PMID: 26648168 DOI: 10.3892/ijo.2015.3250]
- 36 程旸, 贺松其, 朱云, 范钦, 杨爽, 陈瑞. 鳖甲煎丸抑制肝癌细胞增殖、黏附及侵袭作用的实验研究. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 664-667
- 37 孙海涛, 贺松其, 文彬, 贾文燕, 樊尔艳, 郑艳. 鳖甲煎丸对肝癌细胞中Wnt信号分子Wnt/ β -catenin、GSK-3 β 及靶基因CD44v6、VEGF的影响. 南方医科大学学报 2014; 34: 1454-1458
- 38 文彬, 孙海涛, 贺松其, 程旸, 贾文燕, 樊尔艳, 庞杰. 鳖甲煎丸对Wnt信号通路中 β -catenin/TCF4复合物活性及信号分子cyclinD1、MMP-2的影响. 南方医科大学学报 2014; 34: 1758-1762
- 39 赵琳琳, 陈剑群, 徐学军. 姜黄素对肝癌细胞Bel7402、QGY7703增殖凋亡及Wnt/ β -catenin信号通路的影响. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 4902-4906
- 40 Hu B, Sun D, Sun C, Sun YF, Sun HX, Zhu QF, Yang XR, Gao YB, Tang WG, Fan J, Maitra A, Anders RA, Xu Y. A polymeric nanoparticle formulation of curcumin in combination with sorafenib synergistically inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 468: 525-532 [PMID: 26482853 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.031]
- 41 Yuxian X, Feng T, Ren L, Zhengcai L. Tanshinone II-A inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *Tumori* 2009; 95: 789-795 [PMID: 20210245]
- 42 董云巧, 马文丽, 顾金保, 郑文岭. 华蟾素注射液对HepG2细胞NF- κ B通路的影响. 南方医科大学学报 2010; 30: 137-142
- 43 李井彬, 柯善栋, 胡少明. 黄连素通过NF- κ B信号通路对TNF- α 诱导的VEGF表达的影响. 华中科技大学学报 2014; 43: 386-390
- 44 孙海榕, 王璐瑜, 王忠鑫. 白藜芦醇苷通过抑制microRNA-21表达抑制肝癌细胞增殖和迁移. 中国生物化学与分子生物学报 2015; 31: 1220-1226
- 45 章尤权, 王清泰, 陈旭征, 魏建成. 白花蛇舌草对人肝癌HepG2细胞裸鼠皮下移植瘤PI3K/Akt信号通

- 路的影响. 肿瘤基础与临床 2015; 28: 277-280
- 46 林跃虹, 倪建新. 大黄素基于PTEN-PI3K/AKT信号转导通路对SMMC-7721细胞侵袭的影响. 中国中医药科技 2014; 21: 87
- 47 祝普利, 王德盛, 周亮, 苟泽鹏, 张勇, 孙伟, 何勇, 窦科峰. STAT3通过调控基质金属蛋白酶参与肝癌的侵袭. 现代生物医学进展 2013; 13: 2001-2004
- 48 舒宝莲, 郑新平, 王晓洋, 伍友兴, 桂若虎. TGF- β 1诱导人肝癌细胞HepG2上皮间质转化及对JAK-STAT3信号通路的影响. 肿瘤药学 2014; 4: 336-340
- 49 庞林宾, 王洪林, 王晔飞, 李洪涛, 宋立文, 刘波. JAK2/STAT3通路在肝癌细胞侵袭及血管生成拟态中的作用. 第三军医大学学报 2012; 34: 1862-1865
- 50 Jiang F, Wang X, Liu Q, Shen J, Li Z, Li Y, Zhang J. Inhibition of TGF- β /SMAD3/NF- κ B signaling by microRNA-491 is involved in arsenic trioxide-induced anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma cells. *Toxicol Lett* 2014; 231: 55-61 [PMID: 25196641 DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.08.024]
- 51 叶之华. 地五养肝胶囊对Solt-Farber二步法肝癌大鼠模型的肝癌发生发展的影响及其机制. 武汉: 湖北中医药大学, 2015
- 52 Duan W, Chang Y, Li R, Xu Q, Lei J, Yin C, Li T, Wu Y, Ma Q, Li X. Curcumin inhibits hypoxia inducible factor-1 α -induced epithelial-mesenchymal transition in HepG2 hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2014; 10: 2505-2510 [PMID: 25216080 DOI: 10.3892/mmr.2014.2551]
- 53 常远鸿, 江梅, 刘凯歌, 李徐奇. 姜黄素对缺氧诱导的人原发性肝癌细胞HepG2上皮细胞间充质转化的影响. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 1102-1106
- 54 李帅帅, 孙军. 姜黄素对人肝癌细胞BEL-7402中环氧合酶-2表达影响的研究. 中国医科大学学报 2014; 43: 222-225
- 55 周薇, 戴奇刚, 邓鑫, 荣李君, 王英桂. EGCG对人肝癌SMMC-7721细胞增殖抑制作用及对缺氧反应的影响. 中国医药指南 2013; 15: 92-95
- 56 谢永财, 王海生, 张谷风. 丹参对肝癌大鼠模型缺氧诱导因子-1 α 及微血管密度的影响. 福建中医药大学学报 2012; 22: 14-17

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



肠道微生物与其相关疾病

张盼望, 杨长伟, 吉素娜, 王冰

张盼望, 杨长伟, 吉素娜, 王冰, 厦门大学医学院 福建省厦门市 361102

张盼望, 主要从事饮食干预对肠道免疫及肠道菌群影响方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81441047.

作者贡献分布: 本文综述由张盼望、杨长伟及吉素娜共同完成; 王冰审校.

通讯作者: 王冰, 教授, 博士生导师, 361102, 福建省厦门市翔安区翔安南路, 厦门大学医学院. biwang@csu.edu.au

收稿日期: 2016-03-28

修回日期: 2016-04-25

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-05-28

Gut microbiota and related diseases

Pan-Wang Zhang, Chang-Wei Yang, Su-Na Ji, Bing Wang

Pan-Wang Zhang, Chang-Wei Yang, Su-Na Ji, Bing Wang, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81441047.

Correspondence to: Bing Wang, Professor, School of Medicine, Xiamen University, Xiang'an South Road, Xiang'an District, Xiamen 361102, Fujian Province, China. biwang@csu.edu.au

Received: 2016-03-28

Revised: 2016-04-25

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-05-28

Abstract

Gut microbiota is the normal flora in the human

body, has a great effect on gut digestion and metabolism, and plays an important role in human health and diseases. Advances in research of gut microbiota has led to a better understanding of the relationship between gut microbiota and host immunity and diseases. This article aims to review the association of gut microbiota with the host immunity and related diseases, emphasizing the importance of gut microbiota.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Toll-like receptor; Type 1 diabetes

Zhang PW, Yang CW, Ji SN, Wang B. Gut microbiota and related diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2355-2360 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2355.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2355>

摘要

肠道微生物是人类体内的正常菌群, 对肠道的消化与代谢起着重要的作用, 与人类的健康和疾病有着密切关系. 随着研究的深入, 肠道微生物与机体的免疫, 疾病越来越多地被人们所了解. 本综述通过肠道微生物与肠道微生物相关疾病的研究进展来阐述微生物的重要性.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道微生物; Toll样受体; 1型糖尿病

核心提示: 迄今为止, 人们对肠道微生物的作用认识还很有限, 本综述从肠道微生物与肠道微

背景资料

随着研究的发展, 人们对肠道微生物的认识有所深入, 更多的实验也证明了肠道微生物与机体的健康息息相关, 本文从肠道微生物与其相关疾病的研究热点入手, 探讨微生物在机体中的作用.

同行评议者

王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心; 曲芬, 教授, 主任医师, 中国人民解放军302医院临床检验医学中心

■ 研究前沿

目前关于肠道微生物与疾病的研究前沿主要集中在肥胖, 炎症性肠病 (inflammatory bowel diseases, IBD) 和 1 型糖尿病 (type 1 diabetes, T1D) 上面, 比如目前的研究就是探究饮食干预对肠道微生物的影响及身体健康的评估。

生物相关的疾病入手, 探讨肠道微生物与肥胖, 炎症性肠病, 1 型糖尿病的关系, 进而为研究肠道微生物与疾病的发生机制提供支持。

张盼望, 杨长伟, 吉素娜, 王冰. 肠道微生物与其相关疾病. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2355-2360 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2355.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2355>

0 引言

众所周知, 肠道中分布着大量的微生物: 约 10^{14} 个, 是正常成年人体的10倍, 这些微生物所蕴含的巨大基因组, 是人类自身基因的近100倍^[1,2], 因此, 有文章称肠道微生物为“被遗忘的器官”^[3]. 肠道微生物由大量的厌氧微生物组成, 目前鉴别出来的已经有50多门, 1000多种^[4]. 人类肠道微生物主要是由拟杆菌门和厚壁菌门组成, 另外变形菌门、疣微菌门、放线菌门、梭菌门、蓝藻门也是肠道微生物的重要组成部分^[5]. 虽然微生物的门种在不同的研究中略有差异, 但是随着研究的深入, 肠道微生物的种类将会进一步增加。

在人类生长发育过程中, 新生儿体内几乎没有微生物. 在婴儿出生之后, 由于接触到复杂的微生物环境, 体内的微生物数量开始急剧增长^[6,7]. 在婴幼儿发育早期, 机体随着微生物的刺激, 形成重要的微生态平衡. 研究^[8]表明, 在新生儿的出生早期, 如果菌群失调, 则易导致婴儿腹泻. 另外, 特定的微生物菌种对肠道健康有特定的影响, 这在疾病研究方面有着很重要的启示, 比如, 幽门螺杆菌引起胃溃疡的发现^[9], 使我们对肠道微生物与疾病的研究有了新的认识. 因此, 肠道微生物的研究已经越来越引起人们的重视。

1 肠道微生物与宿主免疫

肠道作为消化吸收器官, 与外界环境直接接触, 在漫长的进化过程中形成了独特的防御保护机制. 首先, 肠道分泌的黏性物质形成黏液层, 黏液层中广泛分布着各种生物活性物质如: 黏液素、sIgA、细胞因子和溶菌酶, 这些物质能够固定并杀灭大量的有害微生物^[10,11]. 其次, 在肠道表面分布着大量的固有免疫细胞, 能够受外界环境调控, 将信号转导进细胞内, 进而启动相应的防护机制, 保护机体的健康. 脂多糖

(lipopolysaccharide, LPS)是微生物, 尤其是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分, 在LPS脱落, 或者细菌菌体死亡后, 成为内毒素, 进而激活体内的相应免疫机制. 目前研究最透彻的是LPS激活Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路^[12], 主要有两条经典途径: 一条是髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖的信号通路; 另一条MyD88非依赖的信号通路. 在细胞外, LPS与TLR4结合形成复合物, 并使信号转导至胞内. 在细胞内, TLR4蛋白的胞内TIR区域与MyD88的羧基端结合, 促使MyD88再与IL-1受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK)结合, 激活IRAK, 再激活肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF-receptor association factor 6, TRAF-6), TRAF-6激活NF- κ B抑制物的激酶(inhibitor of NF- κ B kinases, IKKs)复合物. IKKs降解NF- κ B复合物并激活NF- κ B, 进而转入细胞核中诱导特定基因的表达. 另外, MyD88非依赖的信号通路是由LPS刺激MyD88缺陷的巨噬细胞表达干扰素诱导蛋白10, 表达干扰素诱导基因需要依赖TLR4, 但不依赖MyD88, 而是通过干扰素调节因子3和NF- κ B发生的. 最后, 肠道黏膜层也分布着适应性免疫B细胞和T细胞, 能够分泌抗体或直接杀死入侵的病原微生物个体. 正是由以上的保护机制, 使得肠道菌群能够长期保持平衡与稳定, 保证机体健康。

2 肠道微生物与疾病

2.1 微生物介导肠道炎症反应 定植在黏膜上的肠道病原微生物能够介导肠道的炎症反应, 这种炎症反应并不是如预期的那样能够减少病原菌, 而是允许这些病原菌占据原来的空余位置^[13,14]. 一系列的病原菌通过这种方式来攻击其他微生物, 将自己的潜在危害发挥到最大. 从变形菌门到鼠类的柠檬酸杆菌以及常见的大肠杆菌、沙门氏菌等. 这些细菌都能够通过介导炎症, 减少微生物的总数, 提高他们在胃肠道存活几率^[15,16]. 最近有学者提出, 侵入性病原微生物能够比正常菌群更好的利用炎症时肠道内的营养^[17], 比如, 在机体发生炎症时, 鼠伤寒沙门氏菌能够通过自身的运动从黏液素释放的过程中获益, 提高自身生存和生长. 另外, 有学者通过对小鼠进行高浓度链霉素处

理发现, 高浓度链霉素能够改变小鼠盲肠的脂肪酸组成, 进而提高介导肠道疾病效率^[18].

2.2 肠道微生物与炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一组持续或间歇发作, 以腹痛、腹胀、排便习惯和/或大便性状改变为临床表现, 而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病. 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 有一种观点认为宿主对胃肠道微生物应答的缺失是导致这一疾病主要原因^[19]. 这一观点的支持依据是, 无论是在人类临床试验还是动物模型中, 一定程度的抗生素能够阻止和治疗结肠炎, 而存在一定量的微生物或者微生物成分又能导致肠道的损伤. 有研究^[19]证实, 回肠黏膜上皮黏膜侵袭性大肠埃希菌、副结核分枝杆菌与CD关系密切, 沙门菌属、空肠弯曲菌属等相关致病菌感染可能增加IBD发生或复发的风险. 病原微生物持续不断的刺激肠道免疫应答, 导致宿主免疫屏障和免疫调节基因的缺陷, 促进肠道发生IBD. 另外, 研究发现, 肠道微生物代谢产物在IBD中也发挥着重要作用. 例如: 给予大鼠产丁酸菌的培养上清液可改善肠道炎症反应, 说明产丁酸菌产生丁酸能改善大鼠模型肠道炎症情况^[20]. 有研究^[21]证实IBD患者肠道内柔嫩梭菌、球形梭菌等产丁酸菌含量减少, 同时对丁酸的利用率降低. 诸多研究^[22]已经证实IBD患者与健康个体的肠道微生物及微生物代谢产物存在差异, 且患者肠道微生物多样性较健康人群也显著降低. 但是究竟是哪种微生物或者微生物群落导致IBD的发生目前仍不清楚.

2.3 肠道微生物与肥胖症 肠道微生物在肠道营养代谢和吸收, 合成维生素和生物活性小分子过程中扮演着重要作用. 肠道微生物的改变必然容易导致肠道的吸收和代谢功能的紊乱, 因此, 肠道微生物与肥胖的关系就不难理解了. Ley等^[23]证明了肠道微生物能够直接调控人类和动物宿主的能量代谢. 他们通过分析了5000条16S rRNA序列的核酸信息, 从基因水平上揭示了肥胖小鼠肠道微生物的变化, 其中拟杆菌门微生物的数量减少了50%, 而厚壁菌门细菌却大幅增加. 对比肥胖和正常人体以及小鼠的直肠微生物可以发现, 在不同的分类水平上肠道菌群组成十分相似. 另外, 在研究微生物与肥胖关系的过程中, 研究人员发

现存在某种微生物能够促使机体吸收能量, 从而使机体从食物中获得过剩能量, 导致肥胖^[24]. 肠道微生物产生特定的生物分子也是引发肥胖的重要原因^[25], 作为革兰氏阴性菌细胞壁重要成分, LPS内毒素在高脂肪的条件下能够通过LPS/CD14系统降低机体对胰岛素的敏感性, 进而导致肥胖症^[26,27]; 比如, 阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)能够产生LPS内毒素介导肥胖并且在高脂肪条件下产生胰岛素耐受性^[28]. 通过无菌小鼠模型对肠道微生物与肥胖关系进行验证发现, 无菌小鼠移植肥胖或消瘦小鼠体内的微生物, 同样也表现出肥胖或者消瘦^[29]. 最新的研究^[30,31]表明, 情绪的变化能够改变肠道微生物的组成, 并通过肠-脑互动影响动物进食, 发生肥胖. 因此, 肠道微生物和肥胖症的关系越来越受到重视.

2.4 肠道微生物与1型糖尿病 1型糖尿病(type 1 diabetes, T1D), 又叫胰岛素依赖型糖尿病. 目前已知的一种机制认为T1D是一种自身免疫病, 主要是因为自身的T细胞摧毁了产生胰岛素的胰岛β细胞, 但具体的机制尚不清楚. 有研究发现T1D与肠道菌群密切相关, 饮食调节减少肠道微生物总数, 进而减少肠道微生物的种类, 能够有效抑制T1D的发生. 在两种啮齿类动物模型中, 生物喂养有糖尿病倾向的大鼠^[32], 和没有糖尿病的小鼠^[33], 研究表明, 与那些健康的大鼠相比, 有糖尿病倾向的大鼠在形成糖尿病的过程中伴随着拟杆菌门细菌的大量增长. 如果给予糖尿病大鼠抗生素和标准饮食, T1D的发生率下降了50%; 如果给予抗生素和高酪蛋白喂养处理, T1D的发生率几乎降到了0. 相似的结果也在小鼠的实验中证实, 对没有糖尿病的小鼠饮食添加强力霉素处理, T1D的发病率下降20%-75%. 随着研究的深入, 有研究认为T1D发生过程与MYD88相关, MYD88在T1D的发生过程扮演着重要的信号传递作用; 也有研究认为T1D发生是MYD88非依赖性的, MYD88对T1D的作用主要是通过大量的微生物实现的; 而另外的观点认为T1D的发生过程是与拟杆菌与厚壁杆菌比值变化显著相关的, 他们认为基因的改变导致了T1D对多种因素的敏感而不仅仅是对饮食变化的敏感^[34,35]. 关于T1D形成的研究方向主要集中在β细胞的损伤是导致T1D的关键因素, 过去很多研究都是围绕病毒感染导致T1D而展开^[36,37], 最新研究^[38]表明微生物感染和

■创新盘点

本文主要总结新近几年的文献, 较为客观地分析肠道微生物与IBD及肥胖的关系, 提出了饮食治疗的观点, 并展望了前景和提出了自己的观点.

应用要点

本文提出了不同微生物与相关疾病的关系, 为筛查特定肠道微生物和探讨肝损伤的靶向干预提供了理论基础和新的思路。

机体的免疫反应是导致T1D的重要原因。Kostic等^[39]调查发现, 新生儿T1D患者的肠道微生物 α 多样性显著下降, 并且能够利用这一特征来提前预测和区分T1D患者。Hansen等^[40]研究证实, 新生儿发育早期是微生物阻止T1D发生的关键时期, 溶解性肠杆菌(*bacterium A. muciniphila*)能够保护组织免受自生免疫、减少T1D的发生, 尤其是在哺乳期。虽然, 微生物对于T1D的自身免疫机制是通过饮食方式还是通过免疫调节方式进行调节仍存在争论, 但是肠道微生物与肠道先天免疫系统的相互作用, 在T1D的发生和发展中起着重要作用^[41]。

3 饮食干预与肠道菌群的关系

饮食控制对肠道微生物有着严格的影响, 不同的饮食能够改变肠道菌群组成, 并影响肠道微生物与宿主的相互作用, 改变肠道的代谢及免疫。有研究^[42]表明, 饮食结构的变化能够为肠道微生物提供不同的代谢物质, 改变肠道菌群结构, 在IBD发生的过程中扮演着重要作用。另外有研究^[43]表明, 高脂肪饮食摄入能够降低拟杆菌门微生物, 增加厚壁菌门微生物。比较东西方饮食差异与肠道菌群的组成结构发现, 西式的高脂肪和高糖摄入减少拟杆菌门微生物数量增加厚壁菌门微生物数量, 而非洲和亚洲的高植物纤维和高植物多糖摄入, 能够增加拟杆菌门微生物数量, 减少厚壁菌门微生物数量^[44,45]。在肠道免疫研究中, 饮食添加精氨酸能够增加拟杆菌门微生物数量, 降低小鼠空肠和回肠的厚壁菌门的微生物数量^[46]; 饮食添加高剂量的乳铁蛋白能够降低仔猪结肠中的大肠杆菌数量^[47]。这些细菌组成的改变显著的影响着肠道免疫功能, 而肠道菌群的组成又与肥胖和糖尿病有着重要关系^[48]。种种研究^[49,50]表明, 饮食结构的不同深刻影响肠道微生物组成, 进而影响肠道的功能和免疫, 最终影响身体的健康。因此, 健康的饮食对于身体的健康显得尤为重要。

4 结论

肠道菌群作为一个复杂的群体, 与人类的健康和疾病有着千丝万缕的联系。随着对肠道微生物认识的深入, 人们对肠道微生物在人体内的作用越来越清晰, 对肠道微生物与人类的健康疾病的关系也有了更深层面的认识。随着

分子生物学的发展, 尤其是高通量测序的兴起, 从分子水平上去认识和解读肠道微生物与IBD、肥胖症、T1D的关系也越来越成熟, 进而为我们日常生活中通过饮食改善肠道环境和菌群结构, 促进人类的身体健康提供重要的指导作用。

5 参考文献

- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359 [PMID: 16741115 DOI: 10.1126/science.1124234]
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7: 688-693 [PMID: 16819463 DOI: 10.1038/sj.embor.7400731]
- Schloss PD, Handelsman J. Status of the microbial census. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68: 686-691 [PMID: 15590780 DOI: 10.1128/MMBR.68.4.686-691.2004]
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718 DOI: 10.1126/science.1110591]
- Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 856-872 [PMID: 2237129 DOI: 10.1093/clinids/12.5.856]
- Mändar R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 1996; 69: 30-35 [PMID: 8777246 DOI: 10.1159/000244275]
- Buccigrossi V, Nicastrò E, Guarino A. Functions of intestinal microflora in children. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 31-38 [PMID: 23196853 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835a3500]
- Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142: 439-444 [PMID: 3982346]
- Croix JA. Clinical and Molecular Analyses of Intestinal Goblet Cell Acidomucins and Cysteine Metabolism. University of Illinois at Urbana-Champaign, 2011
- Baos SC, Phillips DB, Wildling L, McMaster TJ,

- Berry M. Distribution of sialic acids on mucins and gels: a defense mechanism. *Biophys J* 2012; 102: 176-184 [PMID: 22225812 DOI: 10.1016/j.bpj.2011.08.058]
- 12 Anderson KV. Toll signaling pathways in the innate immune response. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 13-19 [PMID: 10679407 DOI: 10.1016/S0952-7915(99)00045-X]
- 13 Pédrón T, Sansonetti P. Commensals, bacterial pathogens and intestinal inflammation: an intriguing ménage à trois. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 344-347 [PMID: 18541210 DOI: 10.1016/j.chom.2008.05.010]
- 14 Stecher B, Hardt WD. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol* 2008; 16: 107-114 [PMID: 18280160 DOI: 10.1016/j.tim.2007.12.008]
- 15 Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, Finlay BB. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 204 [PMID: 18030708 DOI: 10.1016/j.chom.2007.06.010]
- 16 Stecher B, Robbiani R, Walker AW, Westendorf AM, Barthel M, Kremer M, Chaffron S, Macpherson AJ, Buer J, Parkhill J, Dougan G, von Mering C, Hardt WD. Salmonella enterica serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5: 2177-2189 [PMID: 17760501 DOI: 10.1371/journal.pbio.0050244]
- 17 Stecher B, Barthel M, Schlumberger MC, Haberli L, Rabsch W, Kremer M, Hardt WD. Motility allows S. Typhimurium to benefit from the mucosal defence. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1166-1180 [PMID: 18241212 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2008.01118.x]
- 18 Garner CD, Antonopoulos DA, Wagner B, Duhamel GE, Keresztes I, Ross DA, Young VB, Altier C. Perturbation of the small intestine microbial ecology by streptomycin alters pathology in a Salmonella enterica serovar typhimurium murine model of infection. *Infect Immun* 2009; 77: 2691-2702 [PMID: 19433544 DOI: 10.1128/IAI.01570-08]
- 19 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]
- 20 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangeot S, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
- 21 Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 684-695 [PMID: 19774643 DOI: 10.1002/ibd.21108]
- 22 Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13780-13785 [PMID: 17699621 DOI: 10.1073/pnas.0706625104]
- 23 Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
- 24 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- 25 Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, Paek KS, Lee Y, Park JH. Human originated bacteria, Lactobacillus rhamnosus PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 736-744 [PMID: 16807088 DOI: 10.1016/j.bbali.2006.05.007]
- 26 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772 [PMID: 17456850 DOI: 10.2337/db06-1491]
- 27 Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-1481 [PMID: 18305141 DOI: 10.2337/db07-1403]
- 28 Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J* 2013; 7: 880-884 [PMID: 23235292 DOI: 10.1038/ismej.2012.153]
- 29 Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 213-223 [PMID: 18407065 DOI: 10.1016/j.chom.2008.02.015]
- 30 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16050-16055 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]
- 31 沈定树. 肠道微生态与肥胖. 中国微生态学杂志 2012; 24: 91-93
- 32 Scott FW. Food-induced type 1 diabetes in the BB rat. *Diabetes Metab Rev* 1996; 12: 341-359 [PMID: 9013075 DOI: 10.1002/(SICI)1099-0895(199612)12:4<341::AID-DMR173>3.0.CO;2-O]
- 33 Hansen AK, Ling F, Kaas A, Funda DP, Farlov H, Buschard K. Diabetes preventive gluten-free diet decreases the number of caecal bacteria in non-obese diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 220-225 [PMID: 16355418 DOI: 10.1002/

■ 名词解释

肠道微生物: 是存在于肠腔内的正常菌群, 在正常情况下对宿主健康有利, 但是当肠道屏障功能出现异常或免疫功能下降时, 正常菌群又会参与疾病的发生和发展, 有害机体健康。

同行评价

本文总结了肠道微生物与人体相互作用的相关研究成果, 可引起人们对肠道微生物的进一步关注, 对相关慢性病的预防和治疗有一定的启示作用, 进而对保持人体健康具有一定的指导意义。

- dmrr.609]
- 34 Brugman S, Klatter FA, Visser JT, Wildeboer-Veloo AC, Harmsen HJ, Rozing J, Bos NA. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia* 2006; 49: 2105-2108 [PMID: 16816951 DOI: 10.1007/s00125-006-0334-0]
- 35 Palmer C, Bik EM, Eisen MB, Eckburg PB, Sana TR, Wolber PK, Relman DA, Brown PO. Rapid quantitative profiling of complex microbial populations. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: e5 [PMID: 16407321 DOI: 10.1093/nar/gnj007]
- 36 Hyöty H. Enterovirus infections and type 1 diabetes. *Ann Med* 2002; 34: 138-147 [PMID: 12173683 DOI: 10.1080/ann.34.3.138.147]
- 37 Jaeckel E, Manns M, Von Herrath M. Viruses and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958: 7-25 [PMID: 12021080 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02943.x]
- 38 Lammi N, Karvonen M, Tuomilehto J. Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med Sci Monit* 2005; 11: RA63-RA69 [PMID: 15735577]
- 39 Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hämäläinen AM, Peet A, Tillmann V, Pöhö P, Mattila I, Lähdesmäki H, Franzosa EA, Vaarala O, de Goffau M, Harmsen H, Ilonen J, Virtanen SM, Clish CB, Orešič M, Huttenhower C, Knip M, Xavier RJ. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 260-273 [PMID: 25662751 DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.001]
- 40 Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, Vogensen FK, Hansen LH, Sørensen SJ, Buschard K, Hansen AK. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia* 2012; 55: 2285-2294 [PMID: 22572803 DOI: 10.1007/s00125-012-2564-7]
- 41 Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, Gordon JI, Chervonsky AV. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008; 455: 1109-1113 [PMID: 18806780 DOI: 10.1038/nature07336]
- 42 Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, de Vos WM, Manichanh C, Golic N, Enck P, Philippou E, Iraqi FA, Clarke G, Spiller RC, Penders J. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 278-287 [PMID: 25623659 DOI: 10.1038/ajg.2014.427]
- 43 Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, Knight R, Ahima RS, Bushman F, Wu GD. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009; 137: 1716-1724.e1-e2 [PMID: 19706296 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.042]
- 44 Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6ra14 [PMID: 20368178 DOI: 10.1126/scitranslmed.3000322]
- 45 De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14691-14696 [PMID: 20679230 DOI: 10.1073/pnas.1005963107]
- 46 Ren W, Chen S, Yin J, Duan J, Li T, Liu G, Feng Z, Tan B, Yin Y, Wu G. Dietary arginine supplementation of mice alters the microbial population and activates intestinal innate immunity. *J Nutr* 2014; 144: 988-995 [PMID: 24670969 DOI: 10.3945/jn.114.192120]
- 47 Yang C, Zhu X, Liu N, Chen Y, Gan H, Troy FA, Wang B. Lactoferrin up-regulates intestinal gene expression of brain-derived neurotrophic factors BDNF, UCHL1 and alkaline phosphatase activity to alleviate early weaning diarrhea in postnatal piglets. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 834-842 [PMID: 24824862 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.03.015]
- 48 Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med* 2011; 62: 361-380 [PMID: 21226616 DOI: 10.1146/annurev-med-012510-175505]
- 49 Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011; 12: 5-9 [PMID: 21169997 DOI: 10.1038/ni0111-5]
- 50 朱莹莹, 李春保, 周光宏. 饮食, 肠道微生物与健康的关系研究进展. *食品科学* 2015; 36: 234-239

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



肥胖-肠道菌群-Toll样受体交互调控作用的研究进展

司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 王晓芳, 汪弋力, 丁维俊

司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 王晓芳, 汪弋力, 丁维俊, 成都中医药大学基础医学院 四川省成都市 610072

司原成, 主要从事中医防治代谢性疾病的基础及应用方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81273899.

作者贡献分布: 本文由司原成、苗维纳、何嘉悦、王晓芳及汪弋力共同完成; 丁维俊审核.

通讯作者: 丁维俊, 教授, 610072, 四川省成都市十二桥路37号, 成都中医药大学基础医学院. dingwj123@163.com
 电话: 028-61800158

收稿日期: 2016-02-14

修回日期: 2016-04-04

接受日期: 2016-04-11

在线出版日期: 2016-05-28

Intricate interactions of obesity, intestinal flora and Toll-like receptors

Yuan-Cheng Si, Wei-Na Miao, Jia-Yue He, Xiao-Fang Wang, Yi-Li Wang, Wei-Jun Ding

Yuan-Cheng Si, Wei-Na Miao, Jia-Yue He, Xiao-Fang Wang, Yi-Li Wang, Wei-Jun Ding, College of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273899.

Correspondence to: Wei-Jun Ding, Professor, College of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shierqiao Road, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. dingwj123@163.com

Received: 2016-02-14

Revised: 2016-04-04

Accepted: 2016-04-11

Published online: 2016-05-28

Abstract

The rapidly increasing incidence of obesity has resulted in a severe public problem globally. Obesity is associated with subclinical inflammation, causing elevated levels of inflammatory cytokines, as well as disorders of the immune function, which are involved in the dysfunction of intestinal flora. Intestinal flora maintains a dynamic equilibrium with intestinal mucosal immunity. Obesity-related inflammation is mainly triggered by endoplasmic reticulum stress, Toll-like receptor 4 (TLR4) activation and changes of gut flora. Among them, TLR4 plays a central role in sensing intestinal pathogens and inducing mucosal immunity. On the other hand, metabolism, genetics, gut flora and immune state are integrally regulating the TLR function. In the present paper we explore the intricate interactions of obesity, intestinal flora and TLRs, in order to find novel targets for the treatment of obesity.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Obesity; Intestinal flora; Mucosal immunity; Subclinical inflammation; Toll-like receptors

Si YC, Miao WN, He JY, Wang XF, Wang YL, Ding WJ. Intricate interactions of obesity, intestinal flora and Toll-like receptors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2361-2367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2361.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2361>

摘要

肥胖发病率逐年上升, 已经成为全球性公共

背景资料

肥胖-肠道菌群-Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)三者之间存在紧密的生理病理联系. 肥胖引起肠道菌群结构与功能紊乱, 肠黏膜免疫异常; 肠道菌群、肠道免疫异常又反过来促进肥胖进程.

同行评议者

吴军, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 杜潇, 副教授, 四川大学华西医院胃肠外科; 王道荣, 主任医师, 江苏省苏北人民医院胃肠外科

■ 研究前沿

以往研究肥胖多关注于脂质代谢方面, 缺乏肥胖-肠道菌群-免疫功能交互作用的整合性研究. 本文基于TLRs探究三者之间的关系, 有助于更完整揭示肥胖发生发展的整体性病理机制.

健康问题. 肥胖的发生常伴有亚临床炎症表现, 引起炎症水平升高与免疫功能紊乱, 而这又与肠道菌群紊乱密切相关. 肠道菌群与肠黏膜免疫构成动态平衡, 其结构及功能异常均可引起机体免疫紊乱. 肥胖性炎症反应的启动途径, 涉及Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)活化、内质网应激与肠道菌群改变. 其中, TLR4在感应肠道病原菌、诱导炎症与胰岛素抵抗进程中, 扮演中心角色. 另一方面, 代谢、遗传与免疫等因素, 整合性调控TLR功能. 因此, 我们从肥胖-肠道菌群-TLRs的复交互作用着手, 阐释肠道菌群、肠道免疫与肥胖等代谢性疾病的高度相关性, 以期发现这类疾病的新治疗靶点.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肥胖; 肠道菌群; 肠黏膜免疫; 亚临床炎症反应; Toll样受体

核心提示: 肥胖是全球性公共卫生难题, 其形成和进展与肠道菌群紊乱, 以Toll样受体为代表的肠道黏膜免疫异常直接相关. 三者交互作用机制的研究, 可望深化肥胖病理认识, 提高肥胖疗效.

司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 王晓芳, 汪弋力, 丁维俊. 肥胖-肠道菌群-Toll样受体交互调控作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2361-2367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2361.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2361>

0 引言

肥胖发病率逐年上升, 已经成为全球性的公共健康问题^[1]. 众多因素参与肥胖发展进程, 如能量代谢失衡、棕色脂肪减少、长期低水平炎症刺激等^[2]. 近年研究^[3]发现, 肠道菌群与机体的消化、免疫、能量代谢等紧密联系. 在免疫功能紊乱或者降低时, 病原微生物大量繁殖, 引起肥胖、糖尿病等多种疾病. 近期研究发现, 肠道菌群与机体免疫功能异常, 同肥胖发生发展高度相关, 但其具体作用机制与关键环节仍不十分清楚^[4-6]. 因此, 本文综述相关研究进展, 以期阐释肠道菌群、肠道免疫与肥胖等代谢性疾病的高度相关性, 发现这类疾病的新治疗靶点.

1 肠道微生物与肥胖进程密切相关

人体肠道中寄生着大量的微生物, 种类超过10000种, 总量达 10^{14} 数量级, 是肠道微生态平

衡的重要组成部分^[7,8]. 肠道菌群与宿主具有复杂的交互作用关系. 在物质代谢方面, 机体供给肠道微生物生长所需养分, 而肠道微生物则合成维生素K等机体不能合成的营养物质, 并帮助机体消化纤维素^[9]. 在免疫方面, 部分肠道细菌保持肠黏膜的完整性, 激活宿主免疫系统, 阻止有害病原体通过黏膜进入体内^[10]. 但是, 肠道菌群也含有部分有害菌, 可以产生内毒素等物质, 引起炎症反应、糖尿病、肥胖及部分癌症.

肠道菌群在肥胖发生发展中起到重要作用. Harley等^[11]发现肥胖患者肠道厚壁菌门/拟杆菌属的比值与患者肥胖程度呈正相关. 肠道菌群能够通过慢性炎症状态影响肥胖^[12]. Zarrinpar等^[13]发现饮食和进食方式的改变, 可引起肥胖患者肠道菌群的结构改变, 造成壁厚菌门和变形菌门水平升高, 拟杆菌门降低. 肠道菌群通过其代谢产物来调节脑-肠-菌轴, 促进肥胖进程. 短链脂肪酸中的丁酸和丙酸通过互补机制积极参与糖代谢. 丁酸通过增加肠上皮细胞cAMP的含量直接增加糖质新生基因的表达; 丙酸作为FFAR3激动剂, 通过脑-肠-菌轴诱导糖新生, 促进食物的吸收和糖代谢^[14]. 超重者肠道丙酸呈显著性升高^[15-18]. Poutahidis等^[19]给予肥胖鼠口服PL60不仅可以降低肥胖鼠的腹部脂肪含量, 还能显著改变CD4⁺ T细胞和白介素-10(interleukin 10, IL-10)依赖的免疫细胞功能. Walker等^[20]也发现, 拟杆菌门具有明显的抑制脂肪细胞增长的作用. Ridaura等^[21]通过大范围筛选出体质量差异明显的双胞胎, 将肥胖患者的肠道菌群植入到无菌小鼠体内, 发现小鼠的体质量相对植入不肥胖的正常组小鼠显著增加. 因此, 以肠道菌群为治疗肥胖靶点, 可望为减肥新药的研发提供新的思路.

2 肥胖常伴发亚临床炎症反应

炎症是机体对有害刺激做出的应激性反应, 以维持机体稳态. 肥胖患者存在明显慢性亚临床炎症反应^[5,6], 其不仅涉及诸多经典炎症途径^[22], 同时亦有其特殊性^[23]. 肥胖性炎症源于过剩的营养物质堆积而引起的慢性炎症, 涉及长期能量代谢紊乱引起的固有免疫功能异常. 当体质量下降后, 脂肪细胞功能趋于正常, 慢性代谢炎症得以缓解甚至消除^[24]. 肥胖进程中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α ,

TNF- α)、IL-1 β 、CCK等炎症细胞因子起到主要作用^[25]。巨噬细胞、肥大细胞及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞等免疫细胞,亦明显增加,进而加重炎症反应^[26]。

脂肪组织是肥胖性炎症启动和产生的重要场所,其分泌的炎性细胞因子可直接引发胰岛素抵抗。如Guilherme等^[27]发现肥胖患者TNF- α 水平升高,伴有胰岛素分泌和糖摄取降低。Solinas等^[28]揭示, JNK、IKK、PKR等炎症反应之上游信号分子,在炎症过程中起主要作用。Lu等^[29]进一步阐明,引起肥胖促进炎症因子释放的炎症激酶,通过调节AP-1、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、IRF等炎症反应的下游信号通路,维持慢性炎症反应。此外,在肥胖亚临床炎症中促炎症因子IL-6异常增高,抑炎症信号过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ)活性显著下调,亦有助于维持慢性炎症反应^[30,31]。

3 Toll样受体在调节肠道菌群引起的炎症反应中起重要作用

肥胖脂肪组织的慢性低水平的炎症,是长期双向刺激产生的恶性循环。这一刺激过程与肠道病原微生物密切相关。健康状态下,肠道菌群的各种细菌数量、结构达到一个相互制约、相互协同的平衡状态。一旦菌群紊乱,益生菌减少而病原菌相对增加,肠道菌群产生的致炎因子增多,遂引起机体低水平的炎症反应。其中, Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)家族在调节肠道菌群引起的炎症反应中起重要作用。

TLRs是模式识别受体家族中的一种重要受体,能够激活NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶等炎症相关信号通路,在肠道菌群介导的炎症反应中起着重要的桥梁作用^[4]。TLRs最早发现在果蝇体内,随后在无脊椎动物、脊椎动物及植物中陆续被发现。不同物种的TLRs具有高度同源性,均承担识别致病菌和启动防御机制等功能^[32]。TLRs广泛存在于细胞膜、细胞质及细胞核内,参与机体各种免疫应答过程,尤其在诱导、促进炎症方面作用突出^[33]。在树突状细胞、B细胞、T细胞中发现大量TLRs,在识别有害物质、启动免疫应答过程中起到关键作用^[34]。除开免疫细胞,TLRs还分布在成纤维细胞及黏膜上皮细胞^[35],参与慢性炎症等病理过程。TLR2主要检测细菌肽聚糖、脂多糖及磷

壁酸的含量变化^[36,37],通过NF- κ B通路诱导炎症反应^[38]。TLR1、TLR6与TLR2是同源异构体,均能识别LPS及脂肽^[39]。TLR2与TLR6均能与支原体二酰基脂蛋白结合,产生生物学效应^[40]。TLR4是革兰阴性细菌脂多糖的重要结合配体^[41],其在肥胖鼠肠黏膜上皮细胞中呈现过度表达状态;激活的TLR4可诱导多种促炎症细胞因子的产生,引起并维持肥胖型低水平炎症^[42]。细菌鞭毛蛋白可激活TLR5信号通路,产生炎症效应^[43]。TLR3、TLR7、TLR8、TLR9存在于细胞质中,参与病原体核酸等识别。其中,TLR3识别肠道病原微生物中存在的大量病毒,这些病毒在肥胖形成、发展进程中,起到促进作用^[44]。

4 肥胖-肠道菌群-TLRs三者间的交互作用关系

4.1 肥胖对肠黏膜免疫功能造成多层次病理损伤

肠黏膜是人体最大的免疫器官,监管着 10^{14} 数量级的肠道微生物^[45-48]。其包含的各种免疫细胞以及分泌的多种免疫因子协同作用,构成对正常菌群与致病菌的精确辨别能力。但是,该能力容易受到饮食、肥胖等因素干扰。免疫细胞同神经元一样,均属于高能耗细胞,对机体脂代谢及葡萄糖浓度极为敏感。因此,肥胖或其他代谢性疾病,理论上都可引起免疫学功能改变^[45-48]。大量研究发现,肥胖对肠道黏膜免疫系统、免疫细胞、免疫分子与免疫相关基因表达,构成多层次的干扰。如Mantovani等^[46]发现,肥胖鼠肝脏脂肪样变性源于肥胖诱导的淋巴细胞高反应性,而减肥可以逆转该病理过程。肥胖患者脂肪细胞所分泌的超量Leptin,作为神经-内分泌-免疫系统之间的重要连接者,通过多个信号轴调控免疫与炎症反应^[47,48]。肥胖患者脂肪细胞合成的大量炎症细胞因子,导致炎症、自身免疫病及其他肥胖继发症的发病率增加^[49]。

4.2 肠道菌群失调在肥胖及肠黏膜免疫功能紊乱中扮演重要角色

肠道正常菌群参与机体代谢、营养、免疫等功能,对维持黏膜免疫功能、肠壁稳定性与营养吸收等十分重要^[49]。例如,脆弱类杆菌等益生菌,合成两性离子多糖(zwitterionic polysaccharides, ZPS)、多糖A(polysaccharides A, PSA)等免疫调节多糖,指导免疫系统发育^[47]。但是,肥胖等代谢性疾病使患者肠道益生菌明显减少,肠黏膜免疫功能发育与维持受到明显影响。肠道菌群可直接影

■ 相关报道

目前,关于肥胖的研究还局限在某种方法干预下肠道菌群相关细菌种属升高或者降低,进而推断该种属与肥胖的形成有关系,如Zarrinpar等研究饮食及喂养方式对肠道菌群的动态变化的影响。

■ 创新盘点

本文归纳和总结了近5年来研究肥胖的最新进展, 阐述肥胖-肠道菌群-TLRs之间的相互关系, 揭示TLRs在三者之间的桥梁作用, 为进一步深入探究肥胖成因, 寻找治疗肥胖的最佳治疗方法, 提供新的思路和研究平台。

响机体胆固醇、脂蛋白与胆盐代谢^[45], 调整机体免疫防御功能与炎症水平。肥胖患者胃肠道功能失调、高脂食物、胆盐代谢异常等, 均是肠道菌群失调的重要病因。Burcelin等^[50]提出, 失调的肠道菌群产生炎症细胞因子、毒素等, 导致内毒素血症, 诱导肠黏膜上皮细胞免疫基因表达亢进, 进而引起慢性炎症、胰岛素抵抗与肥胖。实际上, 失调的肠道菌群影响黏膜免疫功能, 黏膜免疫功能紊乱又通过改变肠道微环境加重肠道菌群失调, 从而构成恶性循环, 造成肥胖患者肠道黏膜免疫功能进一步紊乱。基于其与肥胖、糖尿病等代谢性疾病高度相关, 肠道菌群与肠道免疫可望成为这类疾病新的治疗靶点^[51]。

4.3 TLRs是肠道黏膜免疫系统识别与清除病原菌的关键性整合分子 TLRs等固有免疫系统的病原菌感应分子, 是肠黏膜屏障、肠道菌群、免疫系统之间的交互作用界面^[52-55]。主要由肠道病原菌激活的TLRs通路, 与多种类型感染及炎症反应相关^[52]。另一方面, 肠道糖脂代谢环境、机体及肠道菌群遗传调控模式、宿主免疫状态等因素, 整合性调控TLR功能^[52-55]。因此, TLRs处于肥胖、肠道菌群失调与肠黏膜免疫的交互调控界面, 其基本功能包括: (1)识别不同病原成分: TLRs是识别肠道病原菌的主要受体, 是调控肠黏膜免疫的关键分子。不同TLR识别不同的病原模板, 如TLR2识别革兰阳性细菌, TLR3识别双链RNA病毒, TLR5识细菌鞭毛, TLR8识别单链RNA病毒。不同肠黏膜细胞的TLR谱, 实际上是其功能谱的基本体现^[53-55]; (2)协调肠道免疫功能: TLRs是肠道微生物与肠壁黏膜免疫细胞之间的重要信使, 通过诱生抗菌肽、促进黏膜上皮细胞增殖等途径, 稳定肠黏膜免疫功能。TLRs广泛分布在多种肠壁细胞, 对维持肠道免疫功能稳定至关重要^[55]; (3)维持肠黏膜结构完整: 如TLR2促进紧密连接蛋白产生, 维持肠黏膜完整。TLR4通过诱生IL-10调控多种肠道炎症反应, 维持肠黏膜免疫功能可塑性^[54]; (4)促进免疫细胞成熟与抗体类别转换: IgA2对细菌合成消化酶的耐受性较强。He等^[56]发现, TLRs感应肠道病原菌后, 诱导IgM抗体转换为IgA2抗体类型; (5)TLR具有重要诊断学意义: 在炎症性肠炎、肥胖等病理状况下, TLR的异常表达是重要的致病因子, 同时也具有重要的诊断学意义^[4,57,58]; (6)TLR与肥胖性炎症反应直接相关:

肥胖导致肠道菌群改变, 降低肠壁完整性, 使得细菌脂多糖与脂肪酸渗漏入血增加, 激活TLR4与系统性炎症应答。同时, 脂肪酸也通过启动内质网应急而激活TLR4。因此, TLR4等与肥胖性炎症反应直接相关, 居于肥胖-肠道菌群-TLRs三者间的关键调控节点。

5 结论

肥胖的发生发展, 与肠道菌群及其以TLRs为代表的肠道黏膜免疫直接相关。肥胖-肠道菌群-TLRs三者间的复杂交互作用机制, 正逐渐被揭示。肥胖是引起肠道菌群失调与肠道黏膜免疫紊乱的重要因素, 肠道菌群与肠黏膜免疫构成动态平衡, 持续地受到肥胖等代谢性疾病的冲击, 进而出现恶性循环。TLRs作为肠道固有免疫反应中最主要的病原菌感受分子, 居于肥胖-肠道菌群-肠道黏膜免疫之间的关键调控节点。因此, 通过肥胖-肠道菌群-TLRs的复杂交互作用研究, 可望阐释肠道菌群、肠道免疫与肥胖等代谢性疾病的高度相关性, 进而发现肥胖等代谢性疾病的新治疗靶点。

6 参考文献

- 1 Speakman JR. Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: adaptive, maladaptive, and neutral viewpoints. *Annu Rev Nutr* 2013; 33: 289-317 [PMID: 23862645 DOI: 10.1146/annurev-nutr-071811-150711]
- 2 Ding S, Chi MM, Scull BP, Rigby R, Schwerbrock NM, Magness S, Jobin C, Lund PK. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One* 2010; 5: e12191 [PMID: 20808947 DOI: 10.1371/journal.pone.0012191]
- 3 Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 7493-7519 [PMID: 25849657 DOI: 10.3390/ijms16047493]
- 4 Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation. *Endocr Rev* 2015; 36: 245-271 [PMID: 25811237 DOI: 10.1210/er.2014-1100]
- 5 闫美玲, 夏丽莎. 代谢炎症与肥胖相关研究进展. *中国动脉硬化杂志* 2015; 23: 634-638
- 6 Okun E, Barak B, Saada-Madar R, Rothman SM, Griffioen KJ, Roberts N, Castro K, Mughal MR, Pita MA, Stranahan AM, Arumugam TV, Mattson MP. Evidence for a developmental role for TLR4 in learning and memory. *PLoS One* 2012; 7: e47522 [PMID: 23071817 DOI: 10.1371/journal.pone.0047522]
- 7 Kamada N, Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology* 2014; 146: 1477-1488 [PMID: 24503128]

- DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.060]
- 8 Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr* 2011; 6: 209-240 [PMID: 21617937 DOI: 10.1007/s12263-011-0229-7]
 - 9 Maier E, Anderson RC, Roy NC. Understanding how commensal obligate anaerobic bacteria regulate immune functions in the large intestine. *Nutrients* 2015; 7: 45-73 [PMID: 25545102 DOI: 10.3390/nu7010045]
 - 10 Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr* 2011; 141: 769-776 [PMID: 21430248 DOI: 10.3945/jn.110.135657]
 - 11 Harley IT, Karp CL. Obesity and the gut microbiome: Striving for causality. *Mol Metab* 2012; 1: 21-31 [PMID: 24024115 DOI: 10.1016/j.molmet.2012.07.002]
 - 12 Cluny NL, Reimer RA, Sharkey KA. Cannabinoid signalling regulates inflammation and energy balance: the importance of the brain-gut axis. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 691-698 [PMID: 22269477 DOI: 10.1016/j.bbi.2012.01.004]
 - 13 Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab* 2014; 20: 1006-1017 [PMID: 25470548 DOI: 10.1016/j.cmet.2014.11.008]
 - 14 Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 585-597 [PMID: 25194177 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.07.005]
 - 15 齐可民. 肠道菌群与肥胖发生. *中国儿童保健杂志* 2015; 23: 337-339
 - 16 Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, Hubert JA, Szeto D, Yao X, Forrest G, Marsh DJ. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One* 2012; 7: e35240 [PMID: 22506074 DOI: 10.1371/journal.pone.0035240]
 - 17 Gorissen L, Raes K, Weckx S, Dannenberger D, Leroy F, De Vuyst L, De Smet S. Production of conjugated linoleic acid and conjugated linolenic acid isomers by Bifidobacterium species. *Appl Microbiol Biotechnol* 2010; 87: 2257-2266 [PMID: 20556602 DOI: 10.1007/s00253-010-2713-1]
 - 18 Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Riche H, Carrieri P, Valero R, Raccach D, Vialettes B, Raoult D. Obesity-associated gut microbiota is enriched in Lactobacillus reuteri and depleted in Bifidobacterium animalis and Methanobrevibacter smithii. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 817-825 [PMID: 21829158 DOI: 10.1038/ijo.2011.153]
 - 19 Poutahidis T, Kleinewietfeld M, Smillie C, Levkovich T, Perrotta A, Bhela S, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, Kearney SM, Chatzigiagkos A, Hafler DA, Alm EJ, Erdman SE. Microbial reprogramming inhibits Western diet-associated obesity. *PLoS One* 2013; 8: e68596 [PMID: 23874682 DOI: 10.1371/journal.pone.0068596]
 - 20 Walker AW, Parkhill J. Microbiology. Fighting obesity with bacteria. *Science* 2013; 341: 1069-1070 [PMID: 24009379 DOI: 10.1126/science.1243787]
 - 21 Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henricat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241-1244 [PMID: 24009397 DOI: 10.1126/science.1241214]
 - 22 Spencer M, Yao-Borengasser A, Unal R, Rasouli N, Gurley CM, Zhu B, Peterson CA, Kern PA. Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E1016-E1027 [PMID: 20841504 DOI: 10.1152/ajpendo.00329.2010]
 - 23 Butler AA, Kozak LP. A recurring problem with the analysis of energy expenditure in genetic models expressing lean and obese phenotypes. *Diabetes* 2010; 59: 323-329 [PMID: 20103710 DOI: 10.2337/db09-1471]
 - 24 卓鈺, 乐颖影. Toll样受体与代谢及代谢相关疾病. *生命科学* 2013; 25: 158-168
 - 25 秦会平, 王学红. 小肠菌群与肠道及代谢性疾病. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 375-381
 - 26 Ilich JZ, Kelly OJ, Kim Y, Spicer MT. Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2014; 65: 139-148 [PMID: 24945416 DOI: 10.2478/10004-1254-65-2014-2541]
 - 27 Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 367-377 [PMID: 18401346 DOI: 10.1038/nrm2391]
 - 28 Solinas G, Karin M. JNK1 and IKKbeta: molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *FASEB J* 2010; 24: 2596-2611 [PMID: 20371626 DOI: 10.1096/fj.09-151340]
 - 29 Lu JC, Chang YT, Wang CT, Lin YC, Lin CK, Wu ZS. Trichostatin A modulates thiazolidinedione-mediated suppression of tumor necrosis factor α -induced lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One* 2013; 8: e71517 [PMID: 23951179 DOI: 10.1371/journal.pone.0071517]
 - 30 Floyd ZE, Gawronska-Kozak B, Tam CS, Gimble JM. Mechanisms of metabolism, aging and obesity. *Biochimie* 2016; 124: 1-2 [PMID: 26995405 DOI: 10.1016/j.biochi.2016.03.005]
 - 31 Basu S, Haghiaç M, Surace P, Challier JC, Guerre-Millo M, Singh K, Waters T, Minium J, Presley L, Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S. Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 476-482 [PMID: 20930711 DOI: 10.1038/oby.2010.215]
 - 32 Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2010; 11: 373-384 [PMID: 20404851 DOI: 10.1038/ni.1863]

■应用要点

本文对肥胖-肠道菌群-TLRs三者关系做了深入的探讨, 对进一步研究肥胖的治疗有重要意义, 为搭建新的肥胖研究平台, 新的治疗肥胖药物靶点的探究意义非凡, 在接下来的肥胖研究中, 这三者的关系不容忽视。

■ 名词解释

TLRs: Toll样受体, 位于细胞膜表面或者细胞核内, 是进化中比较保守的一个受体家族, 至少包括10个成员, 能特异地识别病原相关的分子模式, 承担识别致病菌和启动防御机制的功能。

- 33 Lorenz G, Anders HJ. Neutrophils, Dendritic Cells, Toll-Like Receptors, and Interferon- α in Lupus Nephritis. *Semin Nephrol* 2015; 35: 410-426 [PMID: 26573544 DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.003]
- 34 Jang JH, Shin HW, Lee JM, Lee HW, Kim EC, Park SH. An Overview of Pathogen Recognition Receptors for Innate Immunity in Dental Pulp. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 794143 [PMID: 26576076 DOI: 10.1155/2015/794143]
- 35 Kabelitz D, Wesch D, Oberg HH. Regulation of regulatory T cells: role of dendritic cells and toll-like receptors. *Crit Rev Immunol* 2006; 26: 291-306 [PMID: 17073555 DOI: 10.1615/CritRevImmunol.v26.i4.10]
- 36 Husebye H, Doyle SL. Using Confocal Microscopy to Investigate Intracellular Trafficking of Toll-Like Receptors. *Methods Mol Biol* 2016; 1390: 65-77 [PMID: 26803622 DOI: 10.1007/978-1-4939-3335-8_4]
- 37 Keller JF, Carrouel F, Colomb E, Durand SH, Baudouin C, Msika P, Bleicher F, Vincent C, Staquet MJ, Farges JC. Toll-like receptor 2 activation by lipoteichoic acid induces differential production of pro-inflammatory cytokines in human odontoblasts, dental pulp fibroblasts and immature dendritic cells. *Immunobiology* 2010; 215: 53-59 [PMID: 19250704 DOI: 10.1016/j.imbio.2009.01.009]
- 38 Baik JE, Ryu YH, Han JY, Im J, Kum KY, Yun CH, Lee K, Han SH. Lipoteichoic acid partially contributes to the inflammatory responses to *Enterococcus faecalis*. *J Endod* 2008; 34: 975-982 [PMID: 18634930 DOI: 10.1016/j.joen.2008.05.005]
- 39 da Silva RA, Ferreira PD, De Rossi A, Nelson-Filho P, Silva LA. Toll-like receptor 2 knockout mice showed increased periapical lesion size and osteoclast number. *J Endod* 2012; 38: 803-813 [PMID: 22595116 DOI: 10.1016/j.joen.2012.03.017]
- 40 Woodman S, Gibson AJ, García AR, Contreras GS, Rossen JW, Werling D, Offord V. Structural characterisation of Toll-like receptor 1 (TLR1) and Toll-like receptor 6 (TLR6) in elephant and harbor seals. *Vet Immunol Immunopathol* 2016; 169: 10-14 [PMID: 26827833 DOI: 10.1016/j.vetimm.2015.11.006]
- 41 Patra S, Muthuraman MS, Meenu M, Priya P, Pemaiah B. Anti-inflammatory effects of royal poinciana through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2016; 34: 199-211 [PMID: 26971223 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.02.027]
- 42 Zhang W, Hartmann R, Tun HM, Elson CO, Khafipour E, Garvey WT. Deletion of the Toll-Like Receptor 5 Gene Per Se Does Not Determine the Gut Microbiome Profile That Induces Metabolic Syndrome: Environment Trumps Genotype. *PLoS One* 2016; 11: e0150943 [PMID: 26950299 DOI: 10.1371/journal.pone.0150943]
- 43 Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2111-2117 [PMID: 21633179 DOI: 10.1172/JCI57132]
- 44 Maimaitiyiming H, Norman H, Zhou Q, Wang S. CD47 deficiency protects mice from diet-induced obesity and improves whole body glucose tolerance and insulin sensitivity. *Sci Rep* 2015; 5: 8846 [PMID: 25747123 DOI: 10.1038/srep08846]
- 45 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- 46 Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 519-531 [PMID: 21785456 DOI: 10.1038/nri3024]
- 47 Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-1481 [PMID: 18305141]
- 48 Lago R, Gómez R, Lago F, Gómez-Reino J, Gualillo O. Leptin beyond body weight regulation--current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunol* 2008; 252: 139-145 [PMID: 18289518 DOI: 10.1016/j.cellimm.2007.09.004]
- 49 Halmos T, Suba I. [Physiological patterns of intestinal microbiota. The role of dysbacteriosis in obesity, insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome]. *Orv Hetil* 2016; 157: 13-22 [PMID: 26708682 DOI: 10.1556/650.2015.30296]
- 50 Burcelin R, Luche E, Serino M, Amar J. The gut microbiota ecology: a new opportunity for the treatment of metabolic diseases? *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009; 14: 5107-5117 [PMID: 19482607 DOI: 10.2741/3589]
- 51 Yamashita T, Kasahara K, Emoto T, Matsumoto T, Mizoguchi T, Kitano N, Sasaki N, Hirata K. Intestinal Immunity and Gut Microbiota as Therapeutic Targets for Preventing Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Circ J* 2015; 79: 1882-1890 [PMID: 26212124 DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0526]
- 52 Frosali S, Pagliari D, Gambassi G, Landolfi R, Pandolfi F, Cianci R. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. *J Immunol Res* 2015; 2015: 489821 [PMID: 26090491 DOI: 10.1155/2015/489821]
- 53 Corr SC, Gahan CC, Hill C. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 52: 2-12 [PMID: 18081850 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2007.00359.x]
- 54 Lundin A, Bok CM, Aronsson L, Björkholm B, Gustafsson JA, Pott S, Arulampalam V, Hibberd M, Rafter J, Pettersson S. Gut flora, Toll-like receptors and nuclear receptors: a tripartite communication that tunes innate immunity in large intestine. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1093-1103 [PMID: 18088401 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2007.01108.x]
- 55 Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is

required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-241 [PMID: 15260992 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002]

- 56 He B, Xu W, Santini PA, Polydorides AD, Chiu A, Estrella J, Shan M, Chadburn A, Villanacci V, Plebani A, Knowles DM, Rescigno M, Cerutti A. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity* 2007; 26: 812-826 [PMID: 17570691 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.04.014]

- 57 Fukata M, Abreu MT. TLR4 signalling in the intestine in health and disease. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1473-1478 [PMID: 18031248 DOI: 10.1042/BST0351473]

- 58 Rosenstiel P, Derer S, Till A, Häsler R, Eberstein H, Bewig B, Nikolaus S, Nebel A, Schreiber S. Systematic expression profiling of innate immune genes defines a complex pattern of immunosenescence in peripheral and intestinal leukocytes. *Genes Immun* 2008; 9: 103-114 [PMID: 18216864 DOI: 10.1038/sj.gene.6364454]

同行评价

TLRs是介导肠道菌群与肥胖之间的关键信号蛋白, 本文将三者进行综述分析, 揭示肥胖形成的内在机制, 为肥胖症的深入研究有重要意义, 为肥胖的治疗搭建新的平台有着指导意义。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能的影响

张微, 李瑛, 罗芳丽, 周思远, 郑倩华

背景资料

功能性便秘是临床常见病、多发病, 大肠俞配天枢这一经典的俞募配穴法, 是针灸治疗该病最常用的配穴方法, 但其作用机制研究还相对较少。

张微, 李瑛, 罗芳丽, 周思远, 郑倩华, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610072

张微, 实验师, 博士生, 主要从事针灸治疗肠神经系统疾病的效应及其机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目, No. 81273853.

作者贡献分布: 本课题由张微与李瑛共同设计; 研究过程及试剂的购买由罗芳丽、周思远及郑倩华完成; 数据分析由罗芳丽与周思远完成; 论文写作由张微完成。

通讯作者: 李瑛, 教授, 610072, 四川省成都市金牛区十二桥路37号, 成都中医药大学针灸推拿学院。
1251615100@qq.com
电话: 028-86125270

收稿日期: 2016-03-24
修回日期: 2016-04-05
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-05-28

Effect of electro-acupuncture at Back-shu point and Front-mu point on gastrointestinal function in mice with functional constipation

Wei Zhang, Ying Li, Fang-Li Luo, Si-Yuan Zhou, Qian-Hua Zheng

Wei Zhang, Ying Li, Fang-Li Luo, Si-Yuan Zhou, Qian-Hua Zheng, Institute of Acupuncture and Massage, Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273853.

Correspondence to: Ying Li, Professor, Institute of Acupuncture and Massage, Chengdu University of TCM, 37 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. 1251615100@qq.com

Received: 2016-03-24

Revised: 2016-04-05
Accepted: 2016-04-20
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To explore the effect of electro-acupuncture (EA) at Back-shu point and Front-mu point on gastrointestinal function in functional constipation (FC) mice.

METHODS: Fifty-six mice were randomly divided into the following seven groups: blank control, model, EA, drug, EGC control, EGC acupuncture, and blank acupuncture. A mouse model of FC was developed by compound diphenoxylate lavage. After modelling, three of the groups underwent EA stimulation at points "Tianshu (ST25)" and "Dachangshu (BL25)" with one of the groups received cisapride by gavage once a day. Five treatments comprised a course and there was a 2-day interval between two courses. Gastric emptying, small intestinal transit rate, intestinal permeability, as well as the amplitude of the colon contraction were assessed after two courses of treatment.

RESULTS: Gastric emptying and small intestinal transit rate in the model group were significantly reduced ($P < 0.01$), but intestinal permeability was increased ($P < 0.01$). EA at Back-shu point and Front-mu point can improve gastric emptying and small intestinal transit rate ($P < 0.01$, $P < 0.01$), reduce intestinal permeability ($P < 0.05$) and increase the amplitude of the colon contraction ($P < 0.05$). Compared with the EA group, gastric emptying and small intestinal transit rate were reduced in the EGC control

同行评议者

杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院 中医学

group ($P < 0.05$, $P < 0.01$) and EGC acupuncture group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), but no significant differences were observed in the drug group. Compared with the EGC control group, There were also no significant differences between the EGC control group and EGC acupuncture group. The change of each index was not obvious in the blank acupuncture group.

CONCLUSION: Electro-acupuncture at Back-shu point and Front-mu point has no significant impact on gastrointestinal function in normal mice; however, it may improve gastrointestinal function by regulating the function of EGC cells in FC mice.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Electro-acupuncture; Back-shu point and Front-mu point; Functional constipation; Gastrointestinal function

Zhang W, Li Y, Luo FL, Zhou SY, Zheng QH. Effect of electro-acupuncture at Back-shu point and Front-mu point on gastrointestinal function in mice with functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2368-2373 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2368.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2368>

摘要

目的: 探讨电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能的影响。

方法: 56只小鼠随机分为空白对照组、模型组、电针组、药物组、肠神经胶质细胞(enteric glial cell, EGC)对照组、EGC针刺组、对照针刺组。采用复方地芬诺酯灌胃造模,电针刺刺激“天枢”、“大肠俞”、药物组采用西沙比利灌胃,1次/d,5 d一个疗程,疗程之间休息2 d,共治疗2个疗程。治疗结束后观察胃排空、小肠推进率、肠道通透性及结肠平滑肌收缩张力变化情况。

结果: 与空白对照组比较,模型组小鼠胃排空率、小肠推进率减慢($P < 0.01$, $P < 0.01$),肠道通透性增加($P < 0.01$),结肠平滑肌收缩张力呈下降趋势;与模型组相比,针刺组和药物组小鼠胃排空率、小肠推进率增强($P < 0.01$, $P < 0.01$),肠道通透性降低($P < 0.05$),针刺组结肠平滑肌收缩张力增强($P < 0.05$);与针刺组比较,EGC对照组、EGC针刺组小鼠胃排空率减慢($P < 0.05$, $P < 0.05$),小肠推进率降低

($P < 0.01$, $P < 0.01$),而药物组各指标变化不明显;与EGC对照组比较,EGC针刺组各指标变化不明显;与空白对照组比较,对照针刺组小鼠针刺后各指标变化不明显。

结论: 在健康状态下,电针俞募穴对胃肠传输功能的作用不明显;在疾病状态下,电针俞募穴可能通过调节EGC的功能进而改善功能性便秘小鼠的胃肠传输功能。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 电针; 俞募穴; 功能性便秘; 胃肠传输功能

核心提示: 在健康状态下,电针俞募穴对小鼠胃肠传输功能的作用不明显;在疾病状态下,电针俞募穴可能通过调节肠神经胶质细胞的功能进而改善功能性便秘小鼠的胃肠传输功能。

张微, 李瑛, 罗芳丽, 周思远, 郑倩华. 电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2368-2373 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2368.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2368>

0 引言

功能性便秘是临床常见病、多发病,以大便便秘不通,排便时间延长或欲大便而艰涩不畅,或日久无便意为主要临床特征^[1],严重影响患者生活质量^[2]。药物治疗易产生耐受性,且不良反应多,容易复发。临床研究结果证实,针灸治疗功能性便秘效果显著^[3];其中大肠俞配天枢这一经典的俞募配穴法,是针灸治疗该病最常用、最具特色的方法^[4]。肠神经胶质细胞(enteric glial cell, EGC)对维护肠神经系统(enteric nervous system)的完整性,调节肠道内环境稳定发挥重要作用。EGC分泌的胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)可促进神经元存活,抗肠上皮细胞凋亡^[5,6],促进神经元增殖和存活,改善胃肠传输功能,可能是针刺治疗功能性便秘的重要作用机制。因此,本研究以针刺俞募穴临床疗效确切的功能性便秘为研究对象,以功能性便秘小鼠模型为研究载体,从影响胃肠动力的重要因素EGC入手,探讨电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能的影响及作用机制。

■ 研究前沿

肠神经系统(enteric nervous system, ENS)被称为“肠脑”,其功能异常被认为是便秘形成的主要原因之一。而肠神经胶质细胞(enteric glial cell, EGC)对维护肠神经系统的完整性、调节胃肠动力发挥着重要作用。

■ 相关报道

肠道菌群是影响胃肠动力的重要因素,某些菌群异常可减慢胃肠传输速度,导致功能性便秘的发生。最新研究提出EGC是肠道菌群发挥主要靶细胞,在调控胃肠动力中起到重要作用。

■ 创新盘点

本研究从影响胃肠动力的关键环节-EGC入手, 探讨生理、病理不同状态下针刺俞募穴对胃肠传输功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级昆明小鼠56只, 体质量30 g±5 g, 购自成都达硕实验动物技术有限公司, 动物生产许可证号: scxk(川)2013-24. 适应性喂养3 d后开始实验. 按照性别、体质量用随机数字表法将小鼠分为空白对照组、模型组、针刺组、EGC对照组、EGC针刺组、药物组、对照针刺组, 每组8只. BL-420F生物机能实验系统, 四川成都泰盟科技电子有限公司; CW-3型恒温平滑肌浴槽, 上海继德教学实验器械厂; FT-100生物张力传感器, 北京航天医学工程研究所; F-1000电子天平, 上海精密科学仪器有限公司天平仪器厂; 多功能酶标仪, 美国Thermo公司; SDZ-II型华佗牌电针治疗仪, 苏州医疗用品厂有限公司. 复方地芬诺酯片, 批号: 20130708, 规格: 2.5 mg/片, 100片/瓶, 江苏常州康普制药厂; 氟代柠檬酸钡盐, F9634, 美国Sigma公司; FITC-Dextran, 46944, 美国Sigma公司; 西沙比利片, H20020345, 浙江京新药业股份有限公司.

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备: 复方地芬诺酯混悬液以10 mg/(kg·d)的剂量进行灌胃, 灌胃容量为0.1 mL/10 g, 持续14 d; 空白对照组和对照针刺组小鼠给予0.9%生理盐水以相同剂量和容量进行灌胃, 1次/d, 持续14 d^[7]. 模型成功的判定标准: 造模结束后动物禁食12 h, 经口灌入浓度为100 g/L的活性炭混悬液0.1 mL/10 g, 从活性炭灌胃完毕开始计时, 记录从灌胃到首粒黑便排出时间, 以与对照组小鼠数据差异具有统计学意义($P < 0.05$)为判定模型成功的标准^[8].

1.2.2 EGC抑制剂腹腔注射: EGC对照组和EGC针刺组小鼠在造模成功后进行EGC抑制剂腹腔注射, 注射剂量为0.2 mL/10 g, 2次/d, 操作时间为每日9:00及18:00, 持续7 d.

1.2.3 针刺治疗: (1)穴位选择与定位: 选用大肠俞募配穴的两个腧穴: “大肠俞”、“天枢”, 小鼠穴位定位及针刺深度均参照以往相关实验研究的报道^[9]. 天枢穴: 相当于小鼠脐中(腹部正中)旁开5 mm, 或耻骨联合上20 mm处; 大肠俞: 在腰部, 当第4腰椎棘突下, 旁开5 mm; (2)针具及电针仪选择: 针具选用华佗牌针灸针Φ0.25×13 mm; 电针仪选用SDZ-II型华佗牌电针治疗仪; (3)处理: 电针操作: 针刺

组、EGC针刺组和对照针刺组小鼠用特制固定板固定后, 交替针刺同侧天枢和大肠俞. 天枢穴进针直刺2 mm, 大肠俞穴进针直刺4 mm左右, 捻转有紧滞感后针柄接SDZ-II型华佗牌电针治疗仪. 刺激参数: 疏密波(疏波4 Hz, 密波50 Hz), 以小鼠肢体末端轻微抖动为宜. 留针30 min, 1次/d, 5 d一个疗程, 疗程之间间隔2 d. 空白对照组、模型组、药物组、EGC对照组同法固定, 但不接受任何治疗. 每组动物接受2 wk的治疗. 药物治疗: 药物组小鼠用0.7 mg/mL的西沙比利按照0.1 mL/10 g的剂量进行灌胃. 余组小鼠用等剂量生理盐水灌胃. 1次/d, 5 d一个疗程, 疗程之间间隔2 d, 共治疗2个疗程.

1.2.4 观察指标: (1)胃排空和小肠推进率: 小鼠禁食12 h, 活性炭以0.1 mL/10 g的剂量进行灌胃, 30 min后处死小鼠, 取胃, 称质量, 沿胃大弯剪开胃体, 洗去胃内容物, 拭干后称胃净质量, 计算胃排空率, 胃排空率 = $[1 - (\text{胃全质量} - \text{胃净质量}) / \text{胃全质量}] \times 100\%$. 剪取肠管, 测小肠总长度(幽门-回盲部), 从幽门至活性炭前沿的距离为活性炭在肠管内推进距离, 计算小肠推进率, 小肠推进率 = $\text{活性炭黑染肠管长度} / \text{小肠全长} \times 100\%$ ^[10,11]; (2)肠道通透性检测^[12]: 小鼠禁食12 h, FITC-Dextran(浓度50 mg/mL)以6 mg/10 g的剂量进行灌胃, 1 h后眼眶取血, 4 °C下10000 r/min高速离心5 min, 取上层血浆, 与等体积PBS混合, 多功能酶标仪检测样本中FITC-Dextran的浓度, 激发波长为485 nm, 发射波长为528 nm; (3)结肠平滑肌收缩张力检测: 实验小鼠采用颈椎脱臼法处死, 迅速取出远端结肠2 cm, 将肠管固定于多导生理仪上37 °C恒温灌流浴槽内Krebs液中温浴, 持续通入95%O₂和5%CO₂混合气体. 肠管一端与张力传感器相连, 张力传感器给予1 g负荷. 用0.01%乙酰胆碱0.1 mL作为刺激剂, 以给药前5 min肠管的张力和收缩平均振幅为对照值, 给药后5 min肠管的张力和收缩波平均振幅为效应值. 结肠张力变化值 = 效应值 - 正常值.

统计学处理 数据以mean±SD表示, 采用SPSS17.0统计软件包进行数据分析处理. 各组数据经过正态检验和方差齐性分析后, 组间比较用单因素方差分析, 方差齐选用LSD法, 方差不齐选用Tamhane's T2检验. $P < 0.05$ 为差异

表1 各组小鼠胃排空率和小肠推进率比较 (mean ± SD)

分组	胃排空	小肠推进率
空白对照组	0.763 ± 0.157	0.636 ± 0.058
模型组	0.592 ± 0.141 ^b	0.460 ± 0.034 ^b
针刺组	0.801 ± 0.073 ^d	0.721 ± 0.135 ^d
药物组	0.809 ± 0.045 ^d	0.735 ± 0.074 ^d
EGC对照组	0.666 ± 0.090 ^e	0.548 ± 0.021 ^f
EGC针刺组	0.683 ± 0.118 ^e	0.566 ± 0.029 ^f
对照针刺组	0.786 ± 0.065	0.649 ± 0.074

^b $P < 0.01$ vs 空白对照组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组; ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ vs 针刺组。

有统计学意义。

2 结果

2.1 造模情况 造模结束后,对各组小鼠进行活性炭灌胃测首粒黑便排出时间,与空白对照组首粒黑便排出时间进行比较,各组造模成功情况如下:模型组8只、针刺组8只、药物组8只、EGC对照组6只、EGC针刺组6只。

2.2 胃排空和小肠推进率 如表1所示,与空白对照组相比,模型组小鼠胃排空率和小肠推进率降低($P < 0.01$, $P < 0.01$);与模型组相比,针刺组和药物组小鼠胃排空率和小肠推进率增强($P < 0.01$, $P < 0.01$);与针刺组比较,药物组两指标变化不明显($P > 0.05$, $P > 0.05$),而EGC对照组和EGC针刺组小鼠胃排空率和小肠推进率降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与EGC对照组比较,EGC针刺组两指标变化不明显($P > 0.05$, $P > 0.05$);与空白对照组相比,对照针刺组小鼠两指标变化不明显($P > 0.05$, $P > 0.05$)。

2.3 肠道通透性实验 如图1所示,与对照组比较,模型组小鼠血清中FITC-Dextran的含量升高($P < 0.01$);与模型组比较,针刺组和药物组小鼠血清中FITC-Dextran的含量降低($P < 0.01$, $P < 0.01$);与针刺组比较,药物组血清中FITC-Dextran的含量变化不明显($P > 0.05$),而EGC对照组和EGC针刺组小鼠血清中FITC-Dextran的含量呈升高趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$, $P > 0.05$);与EGC对照组比较,EGC针刺组血清中FITC-Dextran的含量变化不明显($P > 0.05$);与空白对照组相比,对照针刺组小鼠血清中FITC-Dextran的含量变化不明显($P > 0.05$)。

2.4 各组小鼠结肠平滑肌收缩张力变化值 如图2所示,乙酰胆碱给药前后各组小鼠结肠平滑肌张力变化幅度比较如下:与对照组相比,模型组小鼠结肠平滑肌张力变化幅度降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$);与模型组相比,针刺组小鼠结肠平滑肌张力变化幅度增强($P < 0.05$);与针刺组比较,药物组结肠平滑肌收缩张力幅度变化不明显($P > 0.05$),而EGC对照组和EGC针刺组小鼠结肠平滑肌张力变化幅度呈下降趋势,但差异无统计学意义;与EGC对照组比较,EGC针刺组结肠平滑肌张力变化不明显($P > 0.05$);与空白对照组相比,对照针刺组小鼠结肠张力幅度变化不明显($P > 0.05$)。

3 讨论

俞穴、募穴均属特定穴,是脏腑之气输注和汇聚的部位,临床上主要用于治疗相关脏腑的病变。《素问·阴阳应象大论》曰:“从阴引阳,从阳引阴”,《难经·六十七难》亦载:“阴病行阳,阳病行阴。故令募在阴,俞在阳。”滑伯仁在《难经本义》曰“阴阳经络,气相交贯,脏腑腹背,气相通应”。脏腑之气通过气街与其相对应的俞募穴相联系,两者一前一后,一阴一阳共同发挥调节脏腑经络的虚实盛衰、平衡人体一身之气血阴阳的作用,因此临床上常将两者配合运用,以发挥其协同效应。在胃肠道疾病中,如功能性消化不良^[13]、肠易激综合征^[14]、便秘^[15]等的临床治疗方案中,俞募配伍是临床最常用的配穴方法。有研究对近年来发表的针灸治疗便秘的临床文献进行分析^[4],使用频次最高的穴位为天枢、足三里和大肠俞,使用最多的配穴方法为俞募配穴。目前对针刺俞募穴治疗功能性便秘的机制研究主要集中在神经节段的分布上,并未从本质上阐释其作用机制。

肠神经系统被称为“肠脑”,可分泌多种神经递质来调控胃肠功能,其功能异常被认为是便秘形成的主要原因之一。EGC是胃肠道感觉神经和交感神经的卫星细胞,具有维持肠神经系统以及调节神经活动的作用^[16]。成熟的EGC可以产生GDNF,在肠神经的生长、分化及发育、损伤修复中起到重要作用^[17-19]。

本实验中,我们应用最为经典的地芬诺酯灌胃法制作便秘小鼠模型,造模成功后进行2

应用要点

研究生理、病理不同状态下针刺俞募穴对胃肠传输功能的影响以及EGC在针刺治疗功能性便秘中的作用,为临床上针灸疗法治疗本病的应用提供理论依据。

■ 名词解释

EGCs: 是胃肠道感觉神经和交感神经的卫星细胞, 在肠道全层均有分布, 但在ENS中含量最多、分布最广, 具有维持肠神经系统以及调节神经活动的作用。破坏EGC后, 小鼠的肠道动力和传输减慢, 渗透功能也会发生相应的变化, 可以反证EGC在维护ENS功能中的作用。

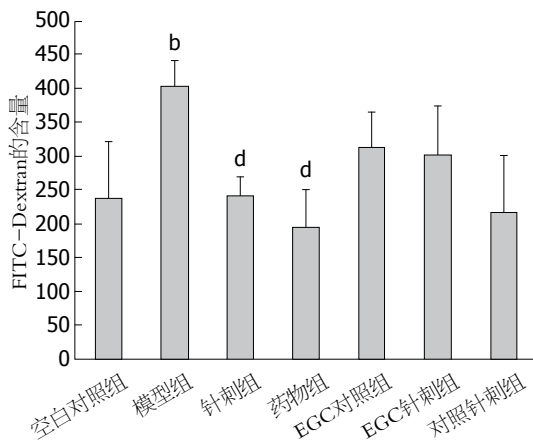


图 1 各组小鼠血清中FITC-Dextran的含量。^b $P < 0.01$ vs 空白对照组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组。

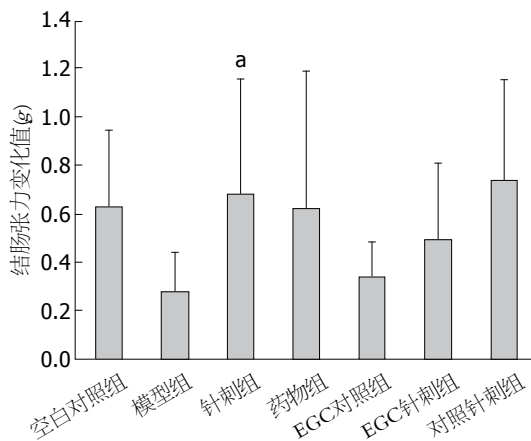


图 2 各组小鼠给药前后结肠平滑肌张力变化值。^a $P < 0.05$ vs 模型组。

wk的电针刺激治疗。研究结果显示, 与空白对照组比较, 模型组小鼠胃排空率、小肠推进率降低, 肠道通透性增加, 结肠平滑肌收缩张力降低; 与模型组相比, 针刺组和药物组小鼠胃排空率、小肠推进率增强, 肠道通透性降低, 针刺组结肠平滑肌收缩张力增强。上述结果从正面论证了EGC在电针治疗功能性便秘中的作用。同时, 本课题应用EGC抑制剂氟代柠檬酸钡盐, 研究发现EGC功能被抑制后再针刺大肠俞募穴, 对小鼠胃排空、小肠推进率、肠道通透性及结肠平滑肌张力变化幅度的改善作用不明显。从反面论证了EGC在针刺大肠俞募穴改善功能性便秘小鼠胃肠道传输功能中的作用。此外, 我们对健康小鼠进行针刺后发现, 针刺大肠俞募穴对调节健康小鼠胃肠传输功能的作用不明显。

总之, 本研究表明, 在健康状态下, 电针俞募穴对胃肠传输功能的作用不明显; 在疾病状态下, 电针俞募穴可能通过调节EGC的功能进而改善功能性便秘小鼠的胃肠传输功能。而对于EGC分泌产生的GDNF及其下游信号通路磷脂酰肌醇3激酶-AKT在电针治疗功能性便秘中的作用机制, 我们在今后的研究中将进一步深入阐释。

4 参考文献

- 张丹, 夏志伟. 功能性便秘的罗马III标准. 中国医刊 2008; 43: 63-64
- 丁美红, 林征, 王美峰, 林琳, 周丽荣, 王燕. 功能性便秘患者症状、精神心理状况、自主神经功能相关性研究. 护理学报 2010; 17: 4-7
- 杜文菲, 于璐, 严兴科, 王富春. 针灸治疗便秘随机对照临床研究文献Meta分析. 中国针灸 2012; 32: 92-96

- 邱学梅, 杜帅, 陈少宗. 针灸治疗便秘取穴规律文献分析. 山东中医药大学学报 2014; 38: 113-115
- Kordower JH, Bjorklund A. Trophic factor gene therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: 96-109 [PMID: 23390096 DOI: 10.1002/mds.25344]
- Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 155-175 [PMID: 23348013 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.004]
- 姚景春, 冯芹, 孙宝存. 己酮可可碱对慢传输型便秘模型大鼠的结肠黏液分泌和结肠肌电活动的影响. 中国药理学通报 2011; 12: 1749-1752
- 范一宏, 徐国萍, 冯雯, 吕宾. 枳术通便汤对慢传输型便秘大鼠结肠墨汁推进率、GDNF及NOS mRNA表达的影响. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 486-489
- 崔常香. 针刺对特定基因敲除小鼠肠运动的影响及其外周神经机制研究. 武汉: 湖北中医药大学, 2014: 12
- Ngwainmbi J, De DD, Smith TH, El-Hage N, Fitting S, Kang M, Dewey WL, Hauser KF, Akbarali HI. Effects of HIV-1 Tat on enteric neuropathogenesis. *J Neurosci* 2014; 34: 14243-14251 [PMID: 25339738 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2283-14.2014]
- Troy-Fioramonti S, Demizieux L, Grest J, Muller T, Vergès B, Degrace P. Acute activation of cannabinoid receptors by anandamide reduces gastrointestinal motility and improves postprandial glycemia in mice. *Diabetes* 2015; 64: 808-818 [PMID: 25281429 DOI: 10.2337/db14-0721]
- 石沈长. 微小RNA-21调控肠道屏障功能及炎症相关性结肠癌的机制研究. 上海: 上海交通大学, 2014: 25
- 谢惺, 朱欢, 吴曦, 陈勤, 梁繁荣. 针灸治疗功能性消化不良临床对照文献用穴规律评析. 成都中医药大学学报 2008; 31: 1-3
- 黄史乐, 马婷婷, 胡玲香. 针灸治疗肠易激综合征古代处方分析. 成都中医药大学学报 2009; 32: 95
- 王成伟, 李宁, 毛兵. 针灸治疗慢性功能性便秘文献计量学研究及评价. 华西医学 2010; 25: 484-486

- 16 孔文成, 任乐乐, 李幼生. 肠神经胶质细胞-肠黏膜屏障构成家族的新成员. 肠外与肠内营养 2013; 20: 371-374
- 17 Uesaka T, Nagashimada M, Enomoto H. GDNF signaling levels control migration and neuronal differentiation of enteric ganglion precursors. *J Neurosci* 2013; 33: 16372-16382 [PMID: 24107967 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2079-13.2013]
- 18 Liu GX, Yang YX, Yan J, Zhang T, Zou YP, Huang XL, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor reduces inflammation and improves delayed colonic transit in rat models of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 145-152 [PMID: 24462388 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.01.008]
- 19 Goto A, Sumiyama K, Kamioka Y, Nakasyo E, Ito K, Iwasaki M, Enomoto H, Matsuda M. GDNF and endothelin 3 regulate migration of enteric neural crest-derived cells via protein kinase A and Rac1. *J Neurosci* 2013; 33: 4901-4912 [PMID: 23486961 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4828-12.2013]

■同行评价

本文通过电针大肠俞募穴对功能性便秘小鼠胃肠传输功能进行探讨, 认为在疾病状态下, 电针俞募穴可能通过调节EGC的功能进而改善功能性便秘小鼠的胃肠传输功能, 具有一定的研究意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断与价值

管建明, 邓中民

背景资料

胃黏膜下病变发病率相对较高, 对患者的生活质量具有重要的影响, 且临床上诊断方法相对较多, 如何更好的选择适合胃黏膜下病变患者诊断方法在临床中具有重要的意义。

管建明, 湖州师范学院附属第一医院超声科 浙江省湖州市 313000

邓中民, 湖州师范学院附属第一医院消化内科 浙江省湖州市 313000

管建明, 副主任医师, 主要从事肝肿瘤微波凝固治疗与胃肠道疾病超声诊断方面的研究。

作者贡献分布: 此文主要由管建明完成; 研究过程由管建明与邓中民完成; 试剂提供和数据分析由管建明与邓中民完成; 本文写作由管建明完成。

通讯作者: 管建明, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州师范学院附属第一医院超声科。
guanjianingsude@163.com
电话: 0572-2023728

收稿日期: 2016-03-12
修回日期: 2016-04-14
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Value of oral gastric ultrasound contrast agent in diagnosis of gastric submucosal lesions

Jian-Ming Guan, Zhong-Min Deng

Jian-Ming Guan, Department of Ultrasonography, the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Zhong-Min Deng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

同行评议者

马苏美, 主任医师, 兰州大学第一医院超声科; 危安, 主任医师, 硕士生导师, 湖南省人民医院超声科

Correspondence to: Jian-Ming Guan, Associate Chief Physician, Department of Ultrasonography, the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College, 158 Guangchanghou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. guanjianingsude@163.com

Received: 2016-03-12

Revised: 2016-04-14
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To assess the value of oral gastric ultrasound contrast agent in the diagnosis of gastric submucosal lesions.

METHODS: Two hundred and eighty-five patients who were diagnosed with gastric submucosal lesions and treated at the First Affiliated Hospital of Huzhou Teachers College from February 2005 to February 2015 were included. The patients initially underwent ordinary ultrasonic examination, and then the patients were given an oral gastric ultrasound contrast agent to undergo ultrasonic examination again. Ultrasonic examination results were compared with surgical results.

RESULTS: There were many types of gastric lesions, with gastric cyst (127 cases), leiomyoma (58 cases), and ectopic pancreas (46 cases) being the top three. Ultrasonic imaging with an oral gastric ultrasound contrast agent had a significantly higher accuracy in diagnosing gastric cyst, leiomyoma, stromal tumor, ectopic pancreas, gastric varices, inflammatory mucosal hyperplasia, lipoma, and chamber oppression than ordinary ultrasound ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Oral gastric ultrasound contrast agent can help improve the accuracy of ultrasound in the diagnosis of gastric submucosal lesions.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

Key Words: Oral gastric ultrasound contrast agent; Gastric submucosal lesions; Ultrasound; Diagnosis; Value

Guan JM, Deng ZM. Value of oral gastric ultrasound contrast agent in diagnosis of gastric submucosal lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2374-2378 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2374.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2374>

摘要

目的: 研究口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断效果及价值, 为临床提供依据。

方法: 选取2005-02/2015-02湖州师范学院附属第一医院诊治的胃黏膜下病变患者285例, 患者先行超声进行检查, 然后口服胃超显像剂检查, 将超声检查结果与手术病例进行对比。

结果: 胃黏膜下病变患者疾病类型较多, 排在前三位的分别为: 胃囊肿127例, 间质瘤58例, 异位胰腺46例; 服用显像剂后胃黏膜下病变患者胃囊肿、平滑肌瘤、间质瘤、异位胰腺、静脉曲张、类癌及胃癌、黏膜炎性增生、脂肪瘤、腔外压迫诊断符合率, 显著高于未服用显像剂($P < 0.05$)。

结论: 胃黏膜下病变患者口服胃超显像剂效果理想, 能消除诊断时胃及十二指肠内气体干扰, 易于显示胆道病变, 实现多切面、多角度检查, 提高超声诊断确诊率, 值得推广应用。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 口服胃超显像剂; 胃黏膜下病变; 超声; 诊断效果; 价值

核心提示: 胃黏膜下病变患者发病率较高, 传统检测方法存在的缺点较多, 为了探讨口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断效果及价值, 本研究选取205例胃黏膜下病变患者资料进行分析, 得出采用口服胃超显像剂能避免气体感染, 具有较高的临床应用价值。

管建明, 邓中民. 口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断与价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2374-2378 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2374.htm>

0 引言

胃黏膜下病变是一种形态学改变, 起源于黏膜下组织肿瘤引起的隆起性病变, 包括^[1]: 平滑肌瘤、间质瘤、异位胰腺、血管瘤等, 且疾病多起源于黏膜层以下组织. 目前, 临床上对于胃黏膜下病变尚缺乏理想的诊断方法, 普通内镜检查仅能看到黏膜下隆起改变, 难以作出准确的诊断, 并且普通内镜下的活检也难以获得病变组织, 患者诊断时容易引起出血等^[2]. 近年来, 胃超显像剂在胃黏膜下病变患者中得到应用, 该方法能清除胃肠道内气体, 消除黏液干扰, 提高确诊率^[3]. 为了探讨口服胃超显像剂对胃黏膜下病变的超声诊断效果及价值, 选取2005-02/2015-02湖州师范学院附属第一医院诊治的205例胃黏膜下病变患者资料进行分析, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2005-02/2015-02湖州师范学院附属第一医院诊治的胃黏膜下病变患者285例, 男178例, 女107例, 年龄10-86岁, 平均56.4岁±2.3岁. 患者均符合胃黏膜下病变临床诊断标准, 入院后伴有不同程度的吞咽不适、胸部闷胀、中上腹部不适、反酸、烧心等, 患者进行胃镜检查时发现胃黏膜下病变, 或行超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查. 采用飞利浦HDI5000, 百胜Mylab90, 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率为3.5-7.0 MHz, 胃超声显像剂采用湖州东亚的天下牌速溶胃肠超声助影剂(规格50 g/袋). 患者及家属对治疗方案、护理方法等知情同意, 且自愿签知情同意书, 患者性别等临床资料差异不具有统计学意义, 具有可比性。

1.2 方法 入选患者均先行超声进行检查, 口服胃超显像剂检查方法: 入选患者检查前1 d叮嘱患者饮食清淡食物, 晚上8点后开始禁食, 且在第2天上午进行超声检查. 检查过程中保持平卧姿势, 患者先行上腹部超声常规检查, 重点观察感兴趣区域胃壁及其周围解剖情况. 然后, 口服胃超显像剂后再行超声检查, 即取1袋胃超显像剂倒入500 mL开水, 搅拌冷却后一次性口服, 进行超声检查, 观察胃壁隆起状况及与胃壁黏膜层的关系. 根据需要患者可以

■ 研究前沿

胃黏膜下病变的临床诊断、治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其是对于胃黏膜下病患者诊断方法的选择存在众多问题, 临床上选择何种诊断方法、制定相应的治疗方案提高临床治愈率均是临床治疗过程中需要考

■ 相关报道

胃黏膜下病变的临床诊断与治疗已经有相关的报道, 多数研究均以单一的彩色超声诊断为主, 这些方法虽然能帮助患者确诊, 但是临床误诊率较高. 相关研究显示: 胃黏膜下病变患者口服胃超显像剂效果理想, 能消除诊断时胃及十二指肠内气体干扰, 提高临床确诊率。

创新亮点

本研究对胃黏膜下病变患者口服胃超显像剂诊断效果进行分析, 并且认为胃黏膜下病变患者诊断时口服胃超显像剂效果理想, 与单一的超声诊断相比具有其优越性。

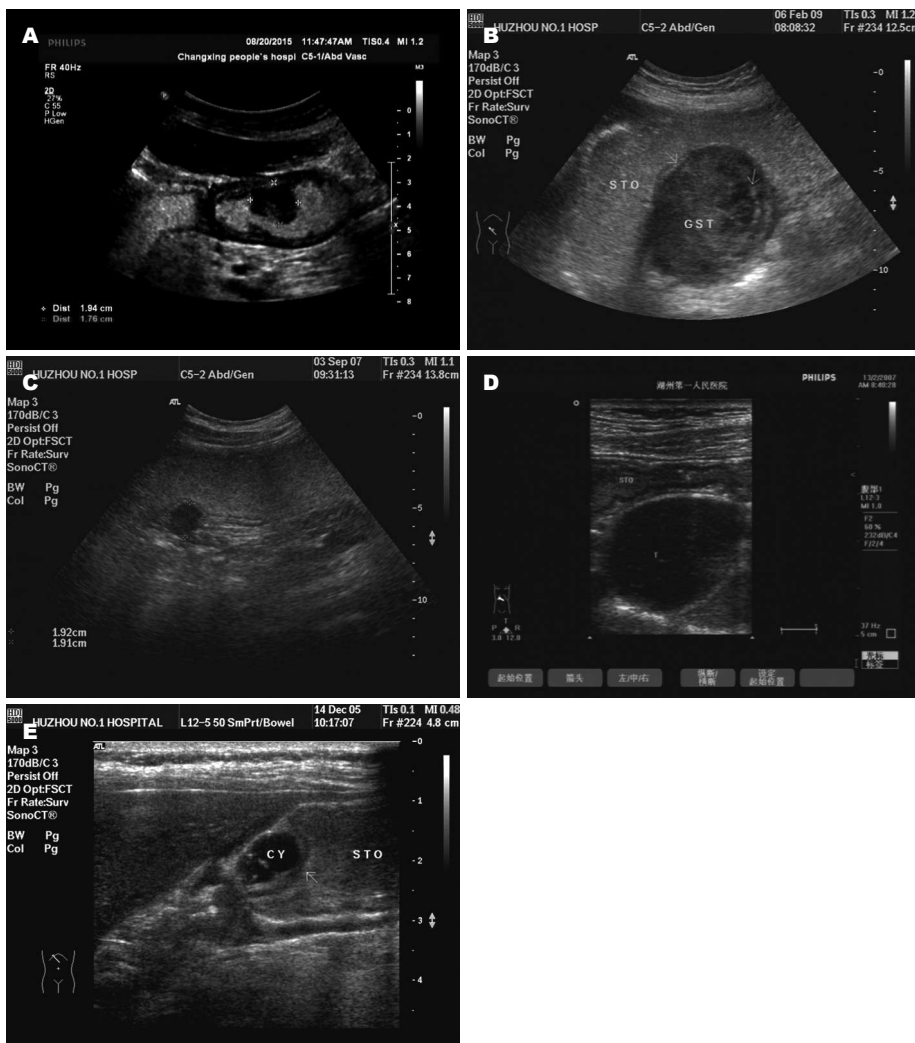


图 1 胃黏膜下病变患者服用显像剂超声图像. A: 胃窦部间质瘤; B: 胃底间质瘤; C: 胃体后壁间质瘤; D: 胃体大弯侧间质瘤; E: 胃窦部囊肿.

双手向后撑住检查床保持半卧姿势检查, 由于胃内气体密度比助显剂密度相对较小, 所以患者半坐位或右侧卧位时胃内气体会移动到上方, 更加有利于观察胃大弯、胃后壁、胃角的病变及幽门管处有无狭窄及增厚. 患者检查时获得的超声造影图片、胃镜检查图片以及相关数据存储到工作站中, 并由医院2位超声医师进行阅片, 将结果与病理检查结果进行对比. 对于存在异议结果, 由第3位医师介入, 诊断结果遵循少数服从多数原则^[4-6].

统计学处理 采集数据采用SPSS18.0进行统计学处理, 计数资料采用n(%)表示, 行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

胃黏膜下病变患者疾病类型较多, 排在前三位的分别为: 胃囊肿127例, 间质瘤58例, 异位

胰腺46例; 服用显像剂后胃黏膜下病变患者胃囊肿、平滑肌瘤、间质瘤、异位胰腺、静脉曲张、黏膜炎性增生、脂肪瘤、腔外压迫诊断符合率, 显著高于未服用显像剂, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表1). 胃黏膜下病变患者口服胃超显像剂效果理想, 能动态了解患者病情变化, 帮助患者确定病灶部位、病灶类型(图1).

3 讨论

胃黏膜病变是以胃黏膜发生不同程度糜烂、浅溃疡和出血等特征为主的病变, 以急性黏膜糜烂病变为主要特征的急性糜烂性胃炎; 以黏膜出血改变为主称之为急性出血性胃炎^[7]. 由于胃黏膜病变类型相对较多, 临床表现以及治疗均十分相似, 导致临床误诊率或漏诊率较高^[8]. 常规方法更多的以B超、计算机断层

应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对胃黏膜下病变患者的临床用药有显著的指导作用, 且口服胃超显像剂效果理想, 能消除诊断时胃及十二指肠内气体干扰, 易于显示胆道病变, 实现多切面、多角度检查, 临床应用前景也比较广泛.

表 1 285例胃黏膜下病变患者超声检查结果比较 $n(\%)$

病种	n	未服用显像剂	服用显像剂	χ^2 值	P 值
胃囊肿	127	109(85.8)	119(93.7)	5.03	<0.05
平滑肌瘤	58	47(81.1)	52(89.6)	6.23	<0.05
间质瘤	9	5(55.6)	7(77.8)	5.77	<0.05
异位胰腺	46	33(71.7)	39(84.7)	7.35	<0.05
胃癌	32	23(72.8)	26(81.3)	4.52	<0.05
静脉瘤	5	4(80.0)	5(100.0)	6.42	<0.05
黏膜炎性增生	3	0(0.0)	1(33.3)	6.38	<0.05
脂肪瘤	2	2(100.0)	2(100.0)	0.15	>0.05
腔外压迫	3	1(33.3)	3(100.0)	5.73	<0.05

■ 名词解释

胃黏膜病变: 胃黏膜病变是以胃黏膜发生不同程度糜烂、浅溃疡和出血等特征为主的病变, 以急性黏膜糜烂病变为主要特征的急性糜烂性胃炎; 以黏膜出血改变为主称之为急性出血性胃炎。

扫描(computed tomography, CT)诊断为主, 该方法虽然能帮助患者确诊, 但是诊断创伤较大, 难以为临床提供准确的诊断方法^[9]。

近年来, 口服胃超显像剂在胃黏膜下病变患者诊断中得到应用, 且效果理想。口服胃超显像剂和未服用胃超显像剂相比优势较多, 口服胃超显像剂后能在较短的时间内及时清除胃肠道内气体, 消除黏液等干扰, 改变声阻抗的对比条件, 为胃肠提供良好的透声窗^[10]。同时, 通过口服胃超显像剂对胃黏膜下病变患者进行诊断时能显示病灶的形态结构、位置、大小以及病灶的范围和程度^[11]。此外, 超声检查可以观察胃周围脏器, 如: 肝、胆、胰、脾的形态结构及胃周围有无肿大淋巴结等, 诊断方法操作相对简单、易行, 适用于年龄过大及小儿患者, 为患者后续临床治疗提供依据^[12,13]。文献报道显示^[14]: 口服造影剂能使胃腔得到充盈, 诊断时敏感性较高, 不仅可以观察到胃黏膜表面改变, 还能观察到黏膜下层甚至黏膜肌层的改变, 能有效的弥补胃镜的不足, 是一种安全、无创的检出方法。但是, 患者采用口服造影剂进行检查时不能直接取得活检组织, 不能对疾病进行定性。对于较小范围病灶, 容易引起误诊或漏诊。因此, 临床上对于口服胃超显像剂检查胃黏膜下病变患者效果不理想者, 则可以联合其他方法诊断, 发挥不同诊断方法优势, 达到优势互补, 提高临床确诊率^[15]。

总之, 胃黏膜下病变患者口服胃超显像剂效果理想, 能消除诊断时胃及十二指肠内气体干扰, 易于显示胆道病变, 实现多切面、多角度检查, 提高超声诊断确诊率, 值得推广应用。

4 参考文献

- 刘涛, 杜平, 梁仲惠, 苏莉雅, 彭丽琼. 超声内镜对上消化道黏膜下病变的诊断及治疗价值. 中国医药导刊 2015; 17: 453-454
- 张飞雄, 阮继刚, 杨力, 任学云, 苗雨, 孟祥坤, 冯丽丹, 卜爱. 超声内镜对上消化道隆起性病变的诊断价值. 宁夏医科大学学报 2013; 35: 817-818
- 郭花, 盛剑秋, 赵晓军. 消化道黏膜下肿物的内镜及超声内镜下特点分析. 胃肠病学和肝病杂志 2012; 21: 719-723
- 郑立平, 刘弋. 伊马替尼治疗晚期胃肠间质瘤的临床疗效分析. 安徽医药杂志 2012; 16: 666-668
- 周柱玉, 陈亚青, 沈理, 张海兵, 陆殿元, 蔡建荣. 多平面三维超声诊断胃癌及术前T分期应用价值. 重庆医学 2012; 41: 2237-2239
- 汤莹, 黄品同, 张毅, 张超, 杨琰, 郑志强, 王宗敏, 朱雪丽. 声触诊组织量化技术对进展期胃癌 Lauren 分型的初步研究. 中华超声影像学杂志 2012; 21: 31-34
- 姚礼庆, 钟芸诗, 时强. 早期胃癌行内镜黏膜下剥离术指征及评价. 中国实用外科杂志 2011; 31: 656-659
- Kanda T, Ishikawa T, Hirota S, Yajima K, Kosugi S, Ohashi M, Suzuki S, Mashima Y, Ajioka Y, Hatakeyama K. Prospective observational study of imatinib therapy in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up and second malignancy. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 578-585 [PMID: 22523393 DOI: 10.1093/jco/hys056]
- 张鑫, 冯义朝, 李晓丽. 口服超声造影剂对上消化道疾病诊断的研究. 延安大学学报(医学科学版) 2014; 12: 53-56
- 李晓丽, 冯义朝, 张鑫. 窄带成像结合放大内镜在早期胃癌及癌前病变诊断中的应用价值评估口服超声造影剂对上消化道疾病诊断的研究. 延安大学学报(医学科学版) 2015; 13: 26-29
- Reddymasu SC, Oropeza-Vail M, Pakseresht K, Moloney B, Esfandyari T, Grisolano S, Buckles D, Olyaei M. Are endoscopic ultrasonography imaging characteristics reliable for the diagnosis of small upper gastrointestinal subepithelial lesions? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 42-45 [PMID: 21778894 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318226af8e]
- Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou XB, He SQ, Chen JY, Jin X. Submucosal tunnelling endoscopic resection for the treatment of

同行评价

本文研究内容具有一定先进性和科学性, 具有一定研究价值.

esophageal submucosal tumours originating from the muscularis propria layer: an analysis of 15 cases. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 119-123 [PMID: 22989470 DOI: 10.1016/j.dld.2012.08.010]

13 蒋廷宠, 毛晓明, 林坚. 上消化道异位胰腺的CT诊断. *现代实用医学* 2012; 24: 929-930

14 杜文龙, 姚庆东, 殷薇薇, 陈永华, 吴恩福. 消化道异位胰腺误诊的CT误诊分析. *实用放射学杂志* 2012; 28: 1910-1913

15 Ito H, Inoue H, Ryozaawa S, Ikeda H, Odaka N, Eleftheriadis N, Maselli R, Sando N, Kimura S, Kudo SE. Fine-needle aspiration biopsy and endoscopic ultrasound for pretreatment pathological diagnosis of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 139083 [PMID: 23056038 DOI: 10.1155/2012/139083]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040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.

慢性乙型肝炎患者血清中高尔基体蛋白73水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效的相关性

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚, 武警浙江省总队医院嘉兴分院传染科 浙江省嘉兴市 314000

蔡建刚, 主治医师, 主要从事传染病方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由黄志刚设计; 研究过程及数据分析由蔡建刚、刘芙蓉及朱婷婷共同实施完成; 本论文写作由蔡建刚完成。

通讯作者: 蔡建刚, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖路16号, 武警浙江省总队医院嘉兴分院传染科。
 3056127164@qq.com
 电话: 0573-82852851-34550

收稿日期: 2016-04-08
 修回日期: 2016-04-18
 接受日期: 2016-04-25
 在线出版日期: 2016-05-28

Correlation between serum levels of Golgi protein 73 and antiviral efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B

Jian-Gang Cai, Ting-Ting Zhu, Fu-Rong Liu, Zhi-Gang Huang

Jian-Gang Cai, Ting-Ting Zhu, Fu-Rong Liu, Zhi-Gang Huang, Department of Infectious Diseases, Zhejiang Armed Police Hospital Jiaxing Branch, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Gang Cai, Attending Physician, Department of Infectious Diseases, Zhejiang Armed Police Hospital Jiaxing Branch, 16 Nanhua Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. 3056127164@qq.com

Received: 2016-04-08
 Revised: 2016-04-18
 Accepted: 2016-04-25
 Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To investigate the correlation between serum levels of Golgi protein 73 (GP73) and antiviral efficacy of entecavir (ETV) in patients with chronic hepatitis B (CHB) to evaluate the value of GP73 in monitoring the progression and outcome of CHB.

METHODS: A total of 483 CHB patients were included, and 63 healthy persons were used as controls. Serum levels of GP73 were detected by ELISA, and liver tissues were collected from 51 CHB patients for detecting GP73 expression by immunohistochemical staining. The correlation between serum GP73 concentrations and GP73 expression in liver tissues was examined. One hundred and eighty-three CHB patients received ETV antiviral treatment for more than 1 year, and serum GP73 concentrations were determined before treatment and 1, 3, 6, 9, and 12 after treatment.

RESULTS: In patients with chronic HBV infection, serum GP73 level was significantly higher than that of the healthy control group ($F = 191.60, P = 0.000$). With the progression of the disease, serum GP73 concentration continued to significantly rise ($P = 0.000$). Serum GP73 levels were positively correlated with severity of chronic HBV infection ($r = 0.576, P = 0.000$). With the increase of GP73 expression in liver tissue, serum GP73 concentrations also increased simultaneously ($F = 7.285, P = 0.01$). Serum GP73 concentration was positively correlated with the expression of GP73 in liver tissues ($r = 0.592, P = 0.00$). In 186 CHB

背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染作为引起慢性乙型肝炎 (chronic viral hepatitis B, CHB)、乙型肝炎肝硬化 (liver cirrhosis, LC) 及原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的起始因素, 已成为世界性健康问题。

同行评议者

丁向春, 副教授, 主任医师, 宁夏医科大学总医院感染性疾病科

■ 研究前沿

高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)是一种II型高尔基体跨膜糖蛋白, 近年来研究发现, 发生HCC时血清GP73蛋白显著升高。

patients treated with ETV for more than 1 years, with the recovery of the disease, serum GP73 concentrations significantly decreased, and there was a significant difference between before and after treatment ($P = 0.005$).

CONCLUSION: Serum GP73 levels are closely related to the disease progression of chronic HBV infection. The decrease of serum GP73 concentration in the course of ETV antiviral therapy suggests that the liver inflammatory injury is relieved. Serum GP73 can be used to monitor the prognosis of patients with chronic liver disease.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis virus B; Chronic hepatitis; Golgi protein 73; Entecavir

Cai JG, Zhu TT, Liu FR, Huang ZG. Correlation between serum levels of Golgi protein 73 and antiviral efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2379-2383 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2379.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2379>

摘要

目的: 通过对慢性乙型肝炎患者血清中高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效相关性研究, 探讨血清GP73对慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者病情变化的临床价值。

方法: 选取2013-01/2015-06在武警浙江省总队医院嘉兴分院就诊的CHB患者483例. 选择同期健康体检者63例作为对照. 采用ELISA法检测血清GP73浓度, 同时对483例CHB患者行肝组织免疫组织化学染色检查. 183例CHB患者接受恩替卡韦(entecavir, ETV)抗病毒治疗1年以上, 观察治疗前及治疗后1、3、6、9、12 mo的血清GP73浓度变化。

结果: 慢性CHB患者血清GP73水平明显高于健康对照组($F = 191.60, P = 0.000$), 且随着患者病情进展, 血清GP73水平亦显著升高, 组间对比差异有统计学意义; 在慢性CHB患者中, 随着肝组织GP73表达的增强, 血清中GP73浓度亦同步升高, 组间对比差异有统计学意义($P = 0.01$); CHB患者中, 经ETV抗病毒治疗组患者血清GP73浓度显著低于未接受治疗组, 高于健康对照组, 组间对比差异有统计学意义($P = 0.01$); 相关性分析结果

显示: CHB患者血清中GP73浓度与肝组织GP73表达水平呈正相关; 与ETV抗病毒治疗程呈负相关($P < 0.05$).

结论: 血清GP73水平与慢性CHB感染者疾病进展密切相关, 可作为慢性CHB患者抗病毒治疗临床疗效评估的参考指标。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒; 慢性肝炎; 高尔基体蛋白73; 恩替卡韦

核心提示: 通过对慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者血清中高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效相关性研究, 探讨血清GP73对CHB患者病情变化的临床价值。

蔡建刚, 朱婷婷, 刘芙蓉, 黄志刚. 慢性乙型肝炎患者血清中高尔基体蛋白73水平变化与恩替卡韦抗病毒疗效的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2379-2383 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2379.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2379>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染作为引起慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)、乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)及原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的起始因素, 已成为世界性健康问题. 高尔基体蛋白73(Golgi protein 73, GP73)是一种II型高尔基体跨膜糖蛋白, 近年来研究^[1]发现, 发生HCC时血清GP73蛋白显著升高, GP73被认为是一种潜在的新的HCC血清标志物, GP73蛋白在各种急性和慢性肝脏疾病中过度表达, 其血清GP73浓度与慢性肝病的病情进展相关. 本研究采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清GP73浓度, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2015-06在武警浙江省总队医院嘉兴分院接诊的CHB 483例, 健康体检者63例作为对照组. 纳入标准^[2]: (1)所有患者血清乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)均为阳性, 且HBsAg阳性超过

6 mo; (2)血清HBV DNA $>1.0 \times 10^4$ copies/mL; (3)失代偿期LC患者Child-Pugh评分为B或C级, 代偿期LC患者Child-Pugh评分为A级; (4)HCC患者同时具备慢性HBV感染背景以及血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)升高等三大因素. HBV-C、CHB和LC的诊断符合CHB诊断标准, 而HCC的诊断符合原发性肝癌诊断标准^[3]. 排除标准: (1)有妊娠、先天性心血管疾病及精神障碍疾病; (2)年龄18岁以下; (3)筛选前6 mo内有服用过核苷(酸)类似物、干扰素或其他免疫调节剂; (4)合并有其他肝炎及感染者; (5)肝损伤患者. 选择同期健康体检者63例作为对照组, 其中男性36例, 女性27例, 年龄32.45岁 \pm 10.87岁, 所有研究对象签署知情同意书. 恩替卡韦(entecavir, ETV)药物购自中美上海施贵宝制药有限公司; 第一抗体(GP73鼠单克隆抗体)购自北京热景生物科技有限公司; 第二抗体(GP73 HRP标记的羊抗鼠抗体)购自福州迈新生物技术开发有限公司; DAB购自北京中杉金桥生物科技有限公司; Elivision Plus免疫组织化学试剂盒由福州迈新生物技术公司提供. 血清GP73检测试剂盒由北京热景生物技术有限公司提供, 伯乐860酶标仪购自美国.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 符合抗病毒治疗适应症的CHB患者, 根据患者知情同意后选择ETV抗病毒治疗, 0.5 mg, 1次/d, 空腹服用(用餐前后应间隔至少2 h).

1.2.2 检测: 血清GP73含量的检测^[4]: 所有研究对象均在治疗前和治疗后1、3、6、9和12 mo空腹抽血5 mL, 分离血清, -80°C 保存. 血清GP73含量采用ELISA法检测. 简要步骤如下: 每孔加入20 μL 血清标本和50 μL 稀释液, 轻轻振荡混匀, 封板后置 37°C 温育60 min, 每孔加入酶标试剂100 μL , 封板后置 37°C 温育30 min, 甩干并充分洗涤5遍后扣干. 每孔加入显色剂A、B液各50 μL , 37°C 避光显色15 min, 每孔加50 μL 终止液, 10 min内上酶标仪检测. 肝组织免疫组织化学染色^[5]: 肝组织切片的免疫组织化学法采用Elivision Plus二步法进行. 具体步骤: 制备3 μm 的肝组织切片, 常规二甲苯脱蜡, 通过分级醇系列水化; 采用高压加热法EDTA修复抗原, 在Tris-NaCl缓冲液(pH值7.6)冲洗后, 切片浸在3%过 H_2O_2 溶液中以阻断内源性过氧化物酶的活性; PBS冲洗后, 在切片上滴加第一抗体, 室温下孵育60 min. PBS冲洗后,

在切片上滴加第二抗体, 室温下孵育30 min. PBS冲洗后, 在切片上滴加新鲜配制的DAB显色剂显色. 自来水冲洗终止显色, 苏木素复染. PBS替代第一抗体作为空白对照.

1.2.3 评价指标: 免疫组织化学染色的评价^[6]: 肝组织GP73表达阳性细胞: 细胞质内出现棕褐色颗粒. 根据免疫组织化学染色强度, 肝组织GP73表达的半定量评价分为4级: 0(阴性)、+(弱阳性)、++(中度阳性)、+++ (强阳性). 弱阳性: 棕褐色细颗粒; 中度阳性: 棕褐色粗颗粒; 强阳性: 深棕褐色粗块状颗粒. 以GP73表达浓度来判断其阳性程度. 诊断弱阳性的最佳临界值为57.00 ng/mL, 中度阳性为73.00 ng/mL, 强阳性为94.00 ng/mL^[7].

统计学处理 采用GraphPad Prism5.0进行统计分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用方差分析法和 t 检验进行处理, 采用SNK- q 检验进行组间差异的比较; 用秩和转换的方差分析进行组间差异的比较; 变量间的相关性分析采用Pearson相关系数 r 及线性回归分析来评价, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 血清GP73浓度在慢性HBV感染者中的变化 研究结果表明, 慢性CHB感染者血清GP73浓度显著高于健康体检对照组($F = 191.60, P = 0.000$), 且随着CHB病情进展, 血清GP73浓度亦持续升高. 疾病的进展, 血清GP73浓度在HBV-C(46.88 ng/mL \pm 16.84 ng/mL)、CHB(100.77 ng/mL \pm 65.93 ng/mL)、HCC(193.016 ng/mL \pm 103.55 ng/mL)、LC(224.87 ng/mL \pm 98.93 ng/mL)患者中持续升高, 各组间比较, 血清GP73含量差异具有统计学意义($P = 0.000$)(图1). 经过相关性分析, 血清GP73含量与慢性HBV感染者病情的严重程度呈正相关($r = 0.576, P = 0.000$). 失代偿期LC患者血清GP73浓度为(236.78 ng/mL \pm 97.15 ng/mL), 显著高于代偿期LC患者的(166.075 ng/mL \pm 93.38 ng/mL)($P = 0.006$).

2.2 血清GP73水平与肝细胞GP73表达的相关性 GP73主要在肝细胞浆内表达, 在肝组织内浸润的炎症细胞和纤维隔中无表达. 51例CHB肝组织标本中, 肝组织GP73表达呈弱阳性、中度阳性和强阳性的分别为11例(21.57%)、27例(52.94%)和13例(25.49%), 其血清GP73浓度分别为(67.03 ng/mL \pm 22.97 ng/mL)、(103.02

■ 相关报道

GP73被认为是一种潜在的新的HCC血清标志物, GP73蛋白在各种急性和慢性肝脏疾病中过度表达, 其血清GP73浓度与慢性肝病的病情进展相关.

同行评价

本文对483例CHB患者行肝组织免疫组织化学染色检查和血清检测, 同时观察了183例接受ETV抗病毒治疗1年以上CHB患者治疗前及治疗后1、3、6、9、12 mo的血清GP73浓度变化, 获得了血清GP73水平与慢性CHB感染者疾病进展密切相关, 可作为慢性CHB患者抗病毒治疗临床疗效评估的参考指标的结论, 有一定的临床应用价值。

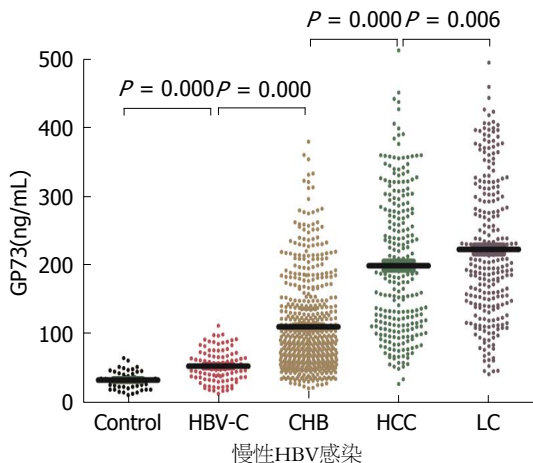


图1 血清GP73水平在慢性HBV感染者中的变化. Control: 对照组; HBV-C: 慢性HBV携带者; CHB: 慢性乙型肝炎; HCC: 原发性肝癌; LC: 肝硬化. GP73: 高尔基体蛋白73.

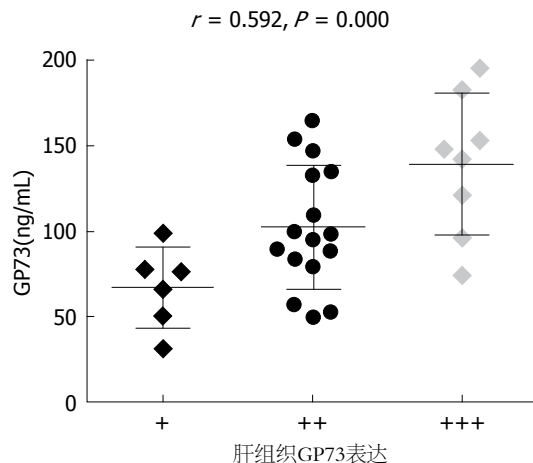


图2 血清GP73浓度与肝组织GP73表达的相关性. 肝组织GP73表达程度: +: 弱阳性; ++: 中度阳性; +++: 强阳性. GP73: 高尔基体蛋白73.

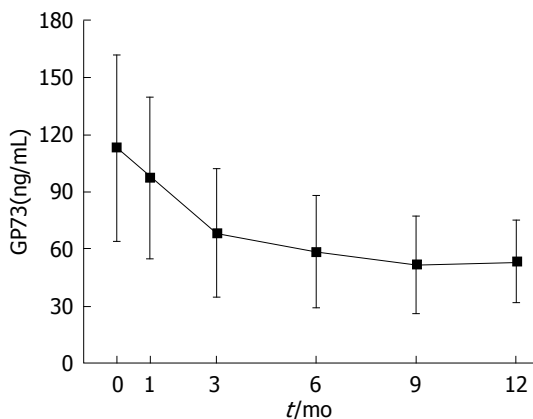


图3 慢性乙型肝炎患者恩替卡韦抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化. GP73: 高尔基体蛋白73.

ng/mL ± 36.01 ng/mL)和(138.99 ng/mL ± 41.16 ng/mL). 随着肝组织GP73表达由弱阳性、中度阳性到强阳性的加重, 其血清GP73浓度亦同步升高($F = 7.285, P = 0.005$). 经过相关性分析, 血清GP73浓度与肝组织GP73表达的程度呈正相关($r = 0.592, P = 0.000$)(图2).

2.3 ETV抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化 将483例CHB患者随机分为ETV抗病毒治疗+传统保肝治疗组、传统保肝治疗组, 与健康对照组三组间行GP73水平的组间比较, 我们观察ETV治疗前、治疗后(1、3、6、9和12 mo)血清GP73浓度的变化. 研究结果发现, 随着CHB病情的恢复, 血清GP73浓度在ETV抗病毒治疗1、3、6、9和12 mo后逐渐下降, 分别为(96.98 ng/mL ± 41.82 ng/mL)、(67.89 ng/mL ± 32.95 ng/mL)、(58.63 ng/mL ± 29.49 ng/mL)、

(51.83 ng/mL ± 25.50 ng/mL)和(53.53 ng/mL ± 21.77 ng/mL), 与治疗前血清GP73浓度(113.09 ng/mL ± 48.91 ng/mL)比较, 均具有显著性差异($P < 0.01$). 血清GP73浓度以ETV抗病毒治疗3 mo后下降幅度最大, 与病情缓解及丙氨酸氨基转移酶的正常化相符合, 之后血清GP73浓度维持在较小的区间内波动(图3).

3 讨论

GP73在正常人体很多组织中表达, 通过免疫组织化学方法测定发现GP73蛋白在人体的结肠、胰腺、胃、前列腺等上皮细胞中高表达. 在正常肝脏组织, GP73主要表达于胆管上皮细胞, 在肝细胞中表达甚微, 而在肝脏疾病的肝细胞中表达明显上调. 近年来研究^[7,8]发现, GP73在HCC患者的肝细胞中表达明显上调, 血清GP73浓度显著升高的患者HCC发生的危险性显著高于血清GP73较低的患者. 因此, GP73被视为有潜力的HCC血清标志物^[9]. 近年来研究^[10]还发现, GP73蛋白不仅与HCC密切相关, 而且与良性肝脏疾病密切相关. GP73在各种急性和慢性肝脏疾病中均有一定程度的表达, 血清GP73的浓度与慢性肝脏疾病的进展相关^[11].

此外, 本文研究观察慢性CHB感染者疾病不同阶段血清GP73变化, 结果表明, 随着慢性CHB感染者的疾病进展, 血清GP73浓度逐渐升高. 能够较好地反映慢性HBV感染者的疾病进展情况.

众所周知, 肝活检是评价肝脏炎症坏死及纤维化程度的“金标准”, 它能够准确反映肝

脏炎症损伤和肝纤维化的程度^[12]。然而, 肝活检是一种有创伤性侵入性检查, 以及伴随着不可忽视的潜在并发症的风险, 患者依从性差, 肝活检受到限制, 肝组织GP73表达的检测并不能作为常规检查^[13]。本文研究通过CHB患者肝组织免疫组织化学染色发现, 肝组织GP73的表达程度与血清GP73浓度呈正相关的关系, 血清GP73水平能够准确反映肝组织GP73的表达程度。血清GP73有可能成为评估肝脏炎症损伤的一个重要指标^[14,15]。临床上慢性HBV感染者开展血清GP73水平检测, 有助于简便地判定肝脏损害的状态和严重程度^[16]。

此外, 本文研究通过观察CHB患者ETV抗病毒治疗前后血清GP73浓度的变化及抗病毒治疗1年的随访观察发现, CHB患者ETV抗病毒治疗3 mo内血清GP73浓度显著下降, 病毒性肝炎、自身免疫性肝炎患者分别经抗病毒或免疫抑制治疗后, 其血清GP73水平显著下降, 表明GP73在一定程度上可作为CHB患者抗病毒治疗疗效评估的一个参考指标。

总之, 血清GP73水平与慢性HBV感染者疾病进展密切相关, 接受ETV抗病毒治疗后血清GP73浓度下降, 在一定程度上或可作为CHB患者抗病毒治疗临床疗效评估的参考指标之一。

4 参考文献

- 1 许正锯, 潘兴南, 魏开鹏, 魏梅娟, 刘立飞, 杨环文, 刘钊. 血清高尔基体蛋白73与慢性乙型肝炎病毒感染者肝脏炎症损伤的相关性. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2014; 8: 598-604
- 2 Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M, Díaz-Sánchez A, Jiménez M, Arenas J, Canós AP. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2013; 12: 205-212 [PMID: 23396731]
- 3 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 929-946
- 4 Wei H, Li B, Zhang R, Hao X, Huang Y, Qiao Y, Hou J, Li X, Li X. Serum GP73, a marker for evaluating progression in patients with chronic HBV infections. *PLoS One* 2013; 8: e53862 [PMID: 23418424 DOI: 10.1371/journal.pone.0053862]
- 5 费迎明, 许文芳, 周建康, 吴新娟, 王建忠, 陈雪芳. 高尔基体蛋白73与乙型肝炎病毒感染后肝病转归的

- 6 相关性. 国际流行病学传染病学杂志 2014; 41: 183-185
- 7 王少扬, 刘海周, 马卫闻, 王贤, 谢丽平, 谢志红. 恩替卡韦联合细胞因子诱导的杀伤细胞序贯治疗慢性乙型肝炎患者树突状细胞相关功能观察. 现代免疫学 2015; 35: 285-288
- 8 程海军, 成军, 王兰舟, 唐晓勇. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者血清IL-4和IL-10水平变化. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 114-115
- 9 Huang LH, Qiu YW, Hua HY, Niu XH, Wu PF, Wu HY, Zhu HY, Yang XJ, Yao SZ, Li YG. The efficacy and safety of entecavir in patients with advanced schistosomiasis co-infected with hepatitis B virus. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e606-e609 [PMID: 23490092 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.01.023]
- 10 韩海英, 叶迎宾, 安西全. 恩替卡韦联合康艾注射液治疗HNV相关性中晚期肝癌的疗效分析. 安徽医学 2013; 34: 212-213
- 11 Coffin CS, Osiowy C, Gao S, Nishikawa S, van der Meer F, van Marle G. Hepatitis B virus (HBV) variants fluctuate in paired plasma and peripheral blood mononuclear cells among patient cohorts during different chronic hepatitis B (CHB) disease phases. *J Viral Hepat* 2015; 22: 416-426 [PMID: 25203736 DOI: 10.1111/jvh.12308]
- 12 Sundquist K, Sundquist J, Ji J. Risk of hepatocellular carcinoma and cancers at other sites among patients diagnosed with chronic hepatitis B virus infection in Sweden. *J Med Virol* 2014; 86: 18-22 [PMID: 24038002 DOI: 10.1002/jmv.23754]
- 13 Tunccan OG, Tufan A, Telli G, Akyürek N, Pamukçuoğlu M, Yılmaz G, Hızal K. Visceral leishmaniasis mimicking autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and systemic lupus erythematosus overlap. *Korean J Parasitol* 2012; 50: 133-136 [PMID: 22711924 DOI: 10.3347/kjp.2012.50.2.133]
- 14 罗杰, 李向永, 吴元凯, 林国莉, 庞毅华, 张潇, 崇雨田. 恩替卡韦初治及核苷酸类似物经治慢性乙型肝炎患者5年的疗效分析. 中华实验和临床感染病杂志 2013; 7: 19-26
- 15 Geng X, Harry BL, Zhou Q, Skeen-Gaar RR, Ge X, Lee ES, Mitani S, Xue D. Hepatitis B virus X protein targets the Bcl-2 protein CED-9 to induce intracellular Ca²⁺ increase and cell death in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 18465-18470 [PMID: 23091037 DOI: 10.1073/pnas.1204652109]
- 16 Chen J, Wang J, Yang J, Zhang W, Song X, Chen L. Concurrent infection of hepatitis B virus negatively affects the clinical outcome and prognosis of patients with non-Hodgkin's lymphoma after chemotherapy. *PLoS One* 2013; 8: e69400 [PMID: 23861969 DOI: 10.1371/journal.pone.0069400]
- 17 张超, 沈艾, 吴忠均. 恩替卡韦联合苦参片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效分析. 重庆医科大学学报 2013; 38: 294-296

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



脾多肽注射液联合TACE治疗原发性肝癌及其对免疫功能的影响

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊

■背景资料

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤, 80%-90%一经发现就已失去手术切除等根治机会, 经导管动脉化疗栓塞术是非手术治疗的首选治疗方法, 但其对肝功能有所损害, 对术后全身状况和免疫力水平造成一定影响, 尽量减少手术损害及术后免疫低下对提高术后生活质量和降低肿瘤术后复发非常重要。

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊, 山西省肿瘤医院介入科 山西省太原市 030001

赵玉山, 住院医师, 硕士, 主要从事肿瘤介入治疗方面研究。

作者贡献分布: 本文章写作由赵玉山完成; 温树伟负责校审; 研究治疗过程由赵玉山、温树伟、畅俊平、张晓前及党之俊操作完成。

通讯作者: 温树伟, 主任医师, 030001, 山西省太原市杏花岭区职工新街3号, 山西省肿瘤医院介入科。
ganmuren006@163.com
电话: 0351-4651293

收稿日期: 2016-03-29
修回日期: 2016-04-27
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-05-28

Lienal polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization for treating primary hepatic cancer: Curative effect and influence on cellular immune function

Yu-Shan Zhao, Shu-Wei Wen, Jun-Ping Chang, Xiao-Qian Zhang, Zhi-Jun Dang

■同行评议者

陈小勇, 主任医师, 兰州市第二人民医院肝病科; 程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科

Yu-Shan Zhao, Shu-Wei Wen, Jun-Ping Chang, Xiao-Qian Zhang, Zhi-Jun Dang, Department of Interventional Therapy, Shanxi Tumor Hospital, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Shu-Wei Wen, Chief Physician, Department of Interventional Therapy, Shanxi Tumor Hospital, 3 Zhigong New Street, Xinghualing District, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. ganmuren006@163.com

Received: 2016-03-29

Revised: 2016-04-27

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the curative effect of lienal polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization (TACE) in treating patients with primary hepatic cancer and the effect on cellular immune function.

METHODS: Sixty patients with primary liver cancer who would receive TACE treatment were randomly divided into an observation group and a control group, with 30 cases in each group. The observation group was additionally given lienal polypeptide injection. The patients' condition, toxic and side effects, and changes in T cell subset and natural killer (NK) cells in the peripheral blood were compared between the two groups after treatment.

RESULTS: After operation, tumor size and α -fetoprotein (AFP) value decreased in both groups, but the differences in the tumor remission rate and AFP value had no statistical significance ($P > 0.05$). Average KPS score was significantly higher in the observation group than in the control group (80.7 ± 9.2 vs 79.3 ± 8.4 , $P < 0.05$), while the incidence of side effects was lower than that of the control group ($P < 0.05$). $CD3^+$ and $CD4^+$ lymphocyte percentages, $CD4^+/CD8^+$ ratio and NK cell percentage were significantly higher, and $CD8^+$ lymphocyte

percentage was significantly lower in the observation group than in the control group ($CD3^+$: $63.37\% \pm 8.38\%$ vs $59.02\% \pm 8.41\%$, $P < 0.05$; $CD4^+$: $38.20\% \pm 5.60\%$ vs $35.30\% \pm 5.80\%$, $P < 0.05$; $CD4^+/CD8^+$: 1.92 ± 0.47 vs 1.57 ± 0.23 , $P < 0.01$; NK: $20.34\% \pm 5.46\%$ vs $17.62\% \pm 3.10\%$, $P < 0.05$; $CD8^+$: $24.17\% \pm 4.05\%$ vs $26.23\% \pm 4.26\%$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: In primary liver cancer, the application of lienal polypeptide injection together with TACE treatment can effectively improve the patient's condition and immune function.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lienal polypeptide injection; Primary liver cancer; Transcatheter arterial embolization; Immune function

Zhao YS, Wen SW, Chang JP, Zhang XQ, Dang ZJ. Lienal polypeptide injection combined with transcatheter hepatic arterial chemoembolization for treating primary hepatic cancer: Curative effect and influence on cellular immune function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2384-2389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2384.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2384>

摘要

目的: 探讨原发性肝癌患者应用脾多肽注射液联合经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗的疗效及其对细胞免疫功能的影响。

方法: 将60例原发性肝癌行TACE治疗的患者随机分为观察组30例和对照组30例, 观察组在治疗同时加用脾多肽注射液。观察两组患者治疗后的全身状况、不良反应, 并检测外周血T细胞亚群及天然杀伤(natural killer cell, NK)细胞变化。

结果: 术后两组肿瘤体积及甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)值均有所下降, 但肿瘤缓解率及AFP值差异无统计学意义($P > 0.05$), 观察组患者的平均KPS评分明显高于对照组, 差异有统计学意义(80.7 分 ± 9.2 分 vs 79.3 分 ± 8.4 分, $P < 0.05$), 而不良反应发生率亦低于对照组($P < 0.05$)。术后观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 淋巴细胞百分率、 $CD4^+/CD8^+$ 比值及NK细胞百分率均明显升高, $CD8^+$ 淋巴细胞百分率数量显著下降, 与对照组术后比较

差异有统计学意义($CD3^+$: $63.37\% \pm 8.38\%$ vs $59.02\% \pm 8.41\%$, $P < 0.05$; $CD4^+$: $38.20\% \pm 5.60\%$ vs $35.30\% \pm 5.80\%$, $P < 0.05$; $CD4^+/CD8^+$: 1.92 ± 0.47 vs 1.57 ± 0.23 , $P < 0.01$; NK: $20.34\% \pm 5.46\%$ vs $17.62\% \pm 3.10\%$; $CD8^+$: $24.17\% \pm 4.05\%$ vs $26.23\% \pm 4.26\%$, $P < 0.05$)。

结论: 在原发性肝癌TACE治疗过程中, 应用脾多肽注射液能够有效改善患者的全身状况和细胞免疫功能。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脾多肽注射液; 原发性肝癌; 动脉化疗栓塞; 免疫功能

核心提示: 为研究能否改善原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗不良反应及免疫功能, 给以部分TACE手术患者联合应用脾多肽注射液, 通过观察治疗后反应、外周血T细胞亚群及天然杀伤细胞变化, 发现联合应用脾多肽注射液可明显改善术后全身状况, 提高术后近期免疫功能, 进而带来增强疗效抑制肿瘤复发的希望。

赵玉山, 温树伟, 畅俊平, 张晓前, 党之俊. 脾多肽注射液联合TACE治疗原发性肝癌及其对免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2384-2389 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2384.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2384>

0 引言

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤, 起病隐匿, 发展迅速, 大多患者发现时已失去了手术切除的机会, 此时, 经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是非手术治疗的首选治疗方法^[1], 可明显提高患者的生存周期, 但是TACE不可避免地带来一些负面影响, 如对肝功的损害、一定程度上抑制机体免疫功能等, 会对术后患者的全身状况和免疫力水平造成不同程度的损害, 进而影响患者的生活质量和治疗效果。为了缓解TACE可能带来的不良反应, 维持患者的全身状况和免疫状态, 我们对部分患者使用了脾多肽注射液, 对比观察该药对患者治疗期间的的作用, 探讨其临床效果, 现报告如下。

■ 研究前沿

肝癌的免疫逃逸机制复杂多样, 仍未确切阐明, 目前免疫治疗是其研究的新方向, 多种免疫治疗方案已用于临床并表现出一定的效果, 已成为肝癌综合治疗的重要组成部分。新的免疫调节剂的改进有望进一步提高敏感性和特异性, 在临床上发挥更重要的作用。

■ 相关报道

武春涛等研究显示恶性肿瘤患者化疗对细胞免疫功能抑制持久, 联合使用脾多肽注射液可保护患者细胞免疫功能, 并促进其恢复。

■ 创新亮点

原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter hepatic arterial chemoembolization, TACE)治疗期间联合应用脾多肽注射液治疗尚未见文献报道, 本文通过监测术后反应及免疫学指标探讨了其疗效及免疫功能的影响。

表 1 两组患者一般情况 ($n = 30$)

项目	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
性别			0.417	0.519
男	25	23		
女	5	7		
年龄(岁)			0.271	0.602
30-60	16	18		
>60	14	12		
Child分期			0.287	0.592
A级	18	20		
B级	12	10		
肿瘤大小(cm)			0.863	0.650
<5	4	6		
5-10	14	15		
>10	12	9		
AFP(ng/mL)			0.341	0.559
<400	7	9		
≥ 400	23	21		

AFP: 甲胎蛋白。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-10/2015-10山西省肿瘤医院介入科所收治原发性肝癌患者60例, 其中男性占80%, 共48例, 女性12例, 年龄范围32-76岁, 平均53岁。所有患者均为不宜或不愿行手术切除及局部消融治疗, 并于治疗前签署知情同意书。入组标准: 通过临床或病理检查确诊的原发性肝癌, 病灶 ≥ 3 cm或多发结节性病灶, Child分级A或B级; 近期末接受过可能影响免疫功能的其他药物, 既往没有接受过任何局部治疗(如局部消融、介入化疗栓塞术)或外科手术等治疗。排除弥漫型肝癌、门脉主干浸润、肝外远处转移, 严重心、肝、肾功能不全, 活动性胃肠道出血, 有肝性脑病或难以消除的腹水症状, 已知门体分流术, 凝血功能显著异常。

所有患者采用随机数字法随机分为观察组和对照组: 观察组30例, 在TACE术同时给予脾多肽注射液; 对照组30例, 仅给予TACE术。患者的一般情况、临床病理特征如表1, 两组比较差异无统计学意义, 具有可比性。治疗期间采用药物包括: 注射用丝裂霉素(浙江海正药业有限公司, 2 mg/支), 氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司, 0.25 g/支), 顺铂注射液(南京制药有限公司, 2 mg/支), 脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司, 2 mL/支)。检测T淋巴细胞亚

群所用FACSAria型流式细胞仪及试剂盒均购自美国BD公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者采用改良式Seldinger技术经皮穿刺右侧股动脉, 穿刺成功后置入5 F导管鞘, 送入5 F肝动脉导管常规行腹腔干动脉造影, 观察肝动脉走行、肿瘤供血血管情况以及肿瘤染色, 对肿瘤供血动脉显示不清, 选择靶血管困难时可采用同轴微导管技术, 将3 F微导管送入肿瘤供血动脉内进行造影。怀疑有异常供血血管的, 给予肠系膜上动脉、膈动脉、右肾动脉等造影, 尽量找到所有肿瘤供血动脉并予以栓塞。明确肿瘤供血动脉后, 先行灌注化疗药物, 包括丝裂霉素16 mg, 氟尿嘧啶1 g, 顺铂80 mg, 然后将导管选择至肿瘤供血动脉, 透视下缓慢注入超液化碘油进行栓塞, 对肿瘤供血动脉分流量仍较大的病灶, 给予明胶海绵(1/3-1/2块)栓塞。观察组患者在手术前3 d开始接受脾多肽注射液治疗, 用法为10 mL脾多肽注射液溶于500 mL的5%葡萄糖注射液中静脉滴注, 1次/d, 2 wk为一疗程。

1.2.2 观察指标: 观察两组患者的术后不良反应以及并发症, 包括术后的一般临床症状, 如肝区疼痛、发热、恶心呕吐情况。另外所有入组患者均于术前1 wk内及术后4 wk抽取空腹外周静脉血采用流式细胞计数仪检测T淋巴细胞亚群指标, 包括CD3⁺ T淋巴细胞、CD4⁺ 淋巴细胞、CD8⁺ 淋巴细胞、天然杀伤(natural killer cell, NK)细胞及CD4⁺/CD8⁺比值。

术前1 wk内检查甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)值及上腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT), 术后4 wk复查AFP值并行上腹部增强CT测量肿瘤体积大小, 肿瘤反应根据mRECIST评价标准统一标准评估。以测量病灶增强区域为准, 按照肿瘤治疗疗效分为完全缓解(complete response, CR): 目标病灶动脉期增强显影均消失; 部分缓解(partial response, PR): 动脉期增强显影病灶直径总和缩小 $\geq 30\%$; 稳定(stable disease, SD): 缩小未达PR或增大未达PD; 进展(progressive disease, PD): 动脉期增强显影病灶直径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。

统计学处理 应用SPSS15.0统计软件对数据进行数据分析, 两组病例计量数据以mean \pm SD表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料的比较

表 2 两组治疗后不良反应对比 $n(\%)$

分组	发热	恶心呕吐	食欲减退	疼痛	乏力
观察组	6(20)	12(40)	16(53)	18(60)	15(50)
对照组	8(27)	20(67)	24(80)	17(57)	23(77)
P 值	0.542	0.038	0.028	0.793	0.032

表 3 两组治疗后瘤体变化 ($n = 30$)

分组	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
观察组	5	14	8	3	63.3
对照组	6	10	10	4	53.3

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展.

采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术后反应 两组患者术后均有不同程度的疼痛、发热、恶心呕吐等反应, 对症处理后逐渐缓解. 术后均予保肝、补液支持治疗, 均无感染、肝肾功能损害加重等情况出现. 两组术后反应行 χ^2 检验进行分析(表2), 两组间发热、恶心呕吐、食欲减退、乏力差异有统计学意义($P < 0.05$), 可以认为两组患者术后总体不良反应发生率有差异, 观察组均较对照组发生率低. 治疗前观察组KPS评分为 80.7 ± 9.2 分, 对照组 79.3 ± 8.4 分, 两组差异无统计学意义, 治疗后观察组患者KPS评分平均 89.3 ± 6.8 分, 对照组平均 84.7 ± 5.9 分, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$).

2.2 肿瘤反应 TACE治疗术后两组患者肿瘤体积发生了不同程度的变化, 其中观察组的缓解率(CR+PR)为63%, 高于对照组的53%, 但采用 χ^2 检验对两组的缓解率进行检验得出: $\chi^2 = 1.123$, $P = 0.772 > 0.05$; 认为两组间差异无统计学意义(表3). 观察组术前检测AFP值 $988.74 \mu\text{g/L} \pm 182.32 \mu\text{g/L}$, 术后AFP值 $336.34 \mu\text{g/L} \pm 152.15 \mu\text{g/L}$, 对照组术前术后AFP值分别为 $1042.81 \mu\text{g/L} \pm 145.52 \mu\text{g/L}$, $402.34 \mu\text{g/L} \pm 197.23 \mu\text{g/L}$, 两组术后AFP值均下降, 但两组术前比较及术后比较均 $P > 0.05$, 差异无统计学意义.

2.3 免疫指标 两组治疗前T细胞亚群及NK细胞比较差异无统计学意义, 治疗后比较, 观察组患者的 $\text{CD}3^+$ 淋巴细胞、 $\text{CD}4^+$ 淋巴细胞、

$\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 比值及NK细胞均明显高于对照组, 而 $\text{CD}8^+$ 淋巴细胞数量显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表4).

3 讨论

TACE术是治疗中晚期肝癌常用的治疗方法, 其疗效和价值已获得广泛认可^[2], 但多次TACE术对肝功能的损害以及化疗药物的不良反应, 都会对术后患者的全身状况和免疫力水平造成不同程度的损害^[1,3], 这些损害不同程度的影响到患者的耐受性和依从性, 进而影响患者的生活质量和治疗效果. 而TACE术后效果与患者的免疫状态关系密切, 良好的免疫功能状态可增强治疗效果, 减少复发^[4]. 因此这些都提示我们在原发性肝癌TACE术治疗期间应适时对免疫功能低下者给予免疫增强剂, 改善机体的免疫状态, 提高疗效. 目前结合免疫治疗的综合治疗方法已经是肝癌治疗的重要研究方向^[5-7].

恶性肿瘤的发生发展与机体免疫能力有重要关联, 其中T淋巴细胞介导的细胞免疫是肿瘤免疫的主要方面^[8], 研究表明原发性肝癌患者机体免疫能力均有不同程度降低^[9-11], 而TACE手术创伤可使其进一步受到抑制. 相比健康人群, 原发性肝癌患者 $\text{CD}3^+$ 细胞、 $\text{CD}4^+$ 细胞和 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 明显降低, $\text{CD}8^+$ 细胞升高, NK细胞数量明显下降, 并存在Th1/Th2漂移现象, 外周血中Th2型细胞占优势, 抑制了Th1型细胞抗肿瘤免疫效应^[12]. 这对肿瘤的发生、发展、治疗及预后有着直接影响^[13], 可能导致癌细胞逃避机体免疫系统的监控而得以存活. $\text{CD}4^+$ 细胞和 $\text{CD}8^+$ 细胞分别是辅助性T细胞(T_H)和抑制性T细胞(T_S)的前体, NK细胞是机体免疫监视功能的主要细胞, 本身既是杀伤肿瘤细胞的效应细胞, 能够调节骨髓干细胞、胸腺细胞和B细胞的分化, 其产生的白介素-2(interleukin 2, IL-2)和干扰素等细胞因子可有效杀伤肿瘤细胞. 而IL-2是所有T细胞亚群的生长因子, 能够保证T细胞的存活和增殖,

应用要点

脾多肽注射液联合TACE治疗原发性肝癌是一种新的综合治疗方法, 可以明显改善术后一般状况和免疫异常, 为延长生存期、减少肿瘤复发提供了新的希望和思路.

■ 名词解释

TACE: 是将导管选择性插入到肿瘤供血靶动脉后, 注入适量的栓塞剂及抗癌药物或药物微球, 使靶动脉闭塞, 达到肿瘤组织缺血坏死的作用, 称之为TACE.

表 4 两组治疗后T淋巴细胞亚群变化 (n = 30, mean ± SD)

分组	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK(%)
观察组	治疗前	59.03 ± 10.5	34.33 ± 4.20	25.47 ± 4.20	1.73 ± 0.37	17.98 ± 3.64
	治疗后	63.37 ± 8.38 ^{ac}	38.20 ± 5.60 ^{bc}	24.17 ± 4.05 ^c	1.92 ± 0.47 ^{cd}	20.34 ± 5.46 ^{bc}
对照组	治疗前	58.55 ± 10.2	35.17 ± 4.90	25.43 ± 3.67	1.62 ± 0.34	17.65 ± 2.98
	治疗后	59.02 ± 8.41	35.30 ± 5.80	26.23 ± 4.26	1.57 ± 0.23	-

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 观察组术前; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 对照组术后. NK: 天然杀伤细胞.

增强活化的T细胞产生干扰素-γ(interferon γ, IFN-γ)和IFN-β等细胞因子, 还能诱导或促进NK等多种细胞毒性细胞活性, 共同发挥抗肿瘤作用.

本研究观察组联合使用脾多肽以增强患者免疫功能, 并通过观察T细胞亚群变化观察其对原发性肝癌免疫功能的作用. 脾多肽是由健康小牛脾脏提取物所制成, 脾脏是哺乳动物的外周免疫器官, 其中含有丰富的细胞营养成分及细胞因子, 特别是细胞中的免疫调节因子等小分子多肽. 研究证实脾多肽能够使小鼠脾脏及胸腺增重, 刺激淋巴细胞增殖, 具有明显增强免疫力的作用^[14]. 可见脾多肽具有天然生物活性, 对机体免疫功能有调节作用, 能够激活免疫系统, 增强机体非特异性免疫功能, 促进T淋巴细胞成熟, 还可增强NK细胞的细胞活性, 调节淋巴细胞和巨噬细胞功能, 从而提高整体免疫能力及抗癌能力, 现于食管癌、肺癌、胰腺癌等肿瘤辅助治疗获得了不错的临床疗效^[15-17].

原发性肝癌患者TACE术后出现显著的T淋巴细胞亚群功能减退, 并由病灶大小及治疗情况减少程度轻重不一, 但在术后4 wk均逐渐恢复或接近术前水平^[18-20], 此时监测T淋巴细胞亚群及NK细胞变化可以清楚反映出联合应用脾多肽注射液对TACE术后患者近期免疫功能改善作用. 本研究对照组T细胞亚群及NK细胞变化同文献报道一致, 而应用脾多肽治疗的观察组患者在术后4 wk时显著高于对照组患者, CD4⁺、CD3⁺细胞, CD4⁺/CD8⁺比值和NK细胞都有明显提高, CD8⁺细胞明显降低, 差异有显著的统计学意义. 这一结果充分说明脾多肽具有维护机体细胞免疫功能的作用, 与TACE术联合应用可提高患者近期T淋巴细胞亚群功能并促进其恢复. 本研究结果还显示, 研究组的体力状态也优于对照组, 研究组的不良反应

少于对照组, P均<0.05. 观察组患者的KPS评分显著高于对照组, 表明脾多肽注射液对改善由化疗不良反应导致的全身状况下降有一定作用. 另外, 肝癌患者往往伴有脾功能亢进症状, 白细胞、血小板计数低下, 近年来, 脾多肽注射液改善和提高血小板的治疗性作用也被证实^[21], 而于恶性肿瘤化疗后, 给予小剂量脾多肽治疗可刺激骨髓细胞增殖, 提高造血功能, 有效缩短血小板恢复的时间, 提高化疗后血小板的最低值, 从而提高患者全身状况.

机体的免疫系统具有清除肿瘤的作用, TACE术后肿瘤细胞大部分被清除后, 机体对肿瘤的负荷明显降低, 这时增强机体的抗肿瘤免疫功能则能清除微小残留病灶或明显抑制残留肿瘤细胞的增殖. 本研究结果提示, TACE联合脾多肽注射液治疗不可切除性原发性肝癌患者, 肿瘤控制率较单纯TACE治疗高(63.3% vs 53.3%), 但可能是由于样本量不够大, 术后肿瘤控制率及AFP值统计分析显示差异无统计学意义, 有待进一步大样本研究探讨.

总之, 在原发性肝癌介入治疗期间, 联合应用脾多肽注射液, 可以显著改善患者的全身状况, 有效提高原发性肝癌患者TACE术后近期的免疫功能, 进而增强疗效抑制肿瘤复发.

4 参考文献

- 1 廖娟, 王春晖, 李肖, 孟文彤. 经导管肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者细胞免疫及调节T细胞的影响. 肝脏 2011; 16: 198-201
- 2 Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-469 [PMID: 16890600]
- 3 张雁, 康骅, 李非, 罗斌. 辅助化疗对肿瘤患者体液免疫的影响. 中国医药 2013; 8: 818-820
- 4 周伟平, 吴孟超, 陈汉, 姚小平, 钱光相, 杨甲梅, 屠

- 振兴, 崔贞福. 肝癌切除加免疫化疗对术后复发的影响. 中华外科杂志 1995; 33: 35-37
- 5 Korangy F, Höchst B, Manns MP, Greten TF. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 345-353 [PMID: 20528121]
 - 6 蔡秀军, 沈柏用. 原发性肝癌免疫治疗进展. 中国实用外科杂志 2011; 31: 742-747
 - 7 李艳丽. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对原发性肝癌TACE术前术后T淋巴细胞亚群的影响. 实用癌症杂志 2009; 24: 512-513
 - 8 陈复兴, 刘军权, 周忠海, 张南征, 张国龙, 李晓洲. 癌症患者T细胞亚群的临床意义. 细胞与分子免疫学杂志 2002; 18: 55
 - 9 刘尚梅, 赵建军, 杨晓洁, 胡敬群. 肝细胞肝癌对机体细胞免疫的影响. 实用癌症杂志 2005; 20: 68-70, 74
 - 10 Shen X, Li N, Li H, Zhang T, Wang F, Li Q. Increased prevalence of regulatory T cells in the tumor microenvironment and its correlation with TNM stage of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1745-1754 [PMID: 20221638]
 - 11 Zhao F, Korangy F, Greten TF. Cellular immune suppressor mechanisms in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2012; 30: 477-482 [PMID: 23108303]
 - 12 黄萍, 陈铭声, 牛杰, 安银东, 顾娟玲. 原发性肝癌患者Th1/Th2亚群研究. 现代生物医学进展 2012; 12: 2901-2903
 - 13 Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, Shimazaki T, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Doi H, Uozumi S, Omori R, Matsumura T, Yanagawa T, Ito T, Imawari M. Strong CD8(+) T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2010; 45: 451-458 [PMID: 19936602]
 - 14 李茂辉, 卢桂华, 赵卓夫, 江宁, 徐立民. 羊脾多肽对小鼠免疫功能的影响. 中国公共卫生 2005; 21: 1099-1100
 - 15 谢小卫, 李卫玲, 赵金, 南永刚, 杨怡萍, 石雪芹. 脾多肽联合放疗治疗中晚期食管癌近期疗效观察及其对免疫功能的影响. 现代肿瘤医学 2015; 23: 326-328
 - 16 武春涛, 刘亮, 徐永峰, 王文权, 徐华祥, 项金峰, 徐近, 倪泉兴, 虞先滢. 脾多肽对胰腺癌根治术后化疗患者细胞免疫功能的影响. 中国癌症杂志 2014; 24: 906-913
 - 17 宋伟安, 查鹏, 李学昌, 刘军强, 文锋, 李军, 岳彩迎, 王伟. 脾多肽注射液在非小细胞肺癌术后辅助化疗中的临床应用观察. 北京医学 2015; 37: 188-190
 - 18 杨茂, 郭志, 司同国, 邢文阁, 刘方, 李保国, 于海鹏. 动脉化疗栓塞联合CIK细胞过继免疫治疗对中晚期肝癌患者免疫功能的影响. 介入放射学杂志 2011; 20: 116-119
 - 19 李虎子, 郭志, 王海涛, 司同国, 刘长富, 于海鹏. 肝细胞癌患者TACE后外周血调节性T细胞水平对预后的影响. 介入放射学杂志 2012; 12: 998-1001
 - 20 张功霖, 赵卫. 介入治疗肝癌对免疫功能影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3225-3230
 - 21 王虹, 赵德, 李峰, 周景. 脾多肽注射液治疗特发性血小板减少性紫癜临床研究总结. 中国社区医师(医学专业) 2010; 12: 99

■同行评价

作者对部分TACE治疗患者使用脾多肽注射液, 并对治疗前后T淋巴细胞亚群及天然杀伤(natural killer, NK)细胞进行FACS分析, 证实脾多肽注射液可提高TACE治疗患者的CD3⁺淋巴细胞、CD4⁺淋巴细胞及NK细胞, 降低CD8⁺淋巴细胞, 具有一定的临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



胆囊形态折叠与胆囊结石的关系

梁法生, 张博, 兰云霞, 梁杰, 丁洁

背景资料

胆囊结石的形成机制比较复杂, 目前研究较多的是与代谢紊乱(高脂血症、高胆固醇血症、糖尿病)、胆囊动力学异常、遗传基因、寄生虫、细菌感染等因素; 在临床工作中常发现胆囊结石的患者伴有胆囊形态的折叠。

梁法生, 兰云霞, 梁杰, 丁洁, 大连医科大学附属大连市友谊医院肝胆外科 辽宁省大连市 116001

张博, 大连医科大学附属大连市中心医院超声科 辽宁省大连市 116003

梁法生, 主任医师, 医学博士, 主要从事肝胆微创外科的工作与研究。

作者贡献分布: 梁法生进行课题设计; 资料收集由梁法生与张博完成; 临床研究过程由丁洁、张博、兰云霞及梁法生完成; 论文数据统计学处理由梁杰完成; 论文写作由梁法生完成。

通讯作者: 梁法生, 主任医师, 116001, 辽宁大连市中山区五五路61号, 大连医科大学附属大连市友谊医院肝胆外科。lfs82666@126.com
电话: 0411-82718822-3308

收稿日期: 2016-04-05
修回日期: 2016-04-15
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Relationship between folded gallbladder and risk of gallstone formation

Fa-Sheng Liang, Bo Zhang, Yun-Xia Lan, Jie Liang, Jie Ding

Fa-Sheng Liang, Yun-Xia Lan, Jie Liang, Jie Ding, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Dalian Friendship Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116001, Liaoning Province, China

Bo Zhang, Department of Ultrasound, the Affiliated Dalian Central Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116003, Liaoning Province, China

Correspondence to: Fa-Sheng Liang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Dalian Friendship Hospital, Dalian Medical University, 61 Wuwu Road, Zhongshan District, Dalian 116001, Liaoning Province, China. lfs82666@126.com

Received: 2016-04-05

Revised: 2016-04-15
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To explore the relationship between morphologically folded gallbladder and gallstone formation.

METHODS: A case-control study was performed in 169 patients with cholecystolithiasis who underwent laparoscopic cholecystectomy (stone group) and 200 healthy persons without cholecystolithiasis who underwent physical examination (control group) from January 2013 to December 2014 in the Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Dalian Friendship Hospital, Dalian Medical University. Criteria for the diagnosis of folded gallbladder included: (1) ultrasonography showed separation of the gallbladder in the control group, while CT and laparoscopic examinations showed that the angle between the long axis of the gallbladder and the folded part was $\geq 60^\circ$ in the observation group; and (2) adenomyoma of the gallbladder was excluded pathologically. According to the proportion of the cube of the affected gallbladder, the morphologic folding was classified as 1/4, 1/3, 1/2, and 2/3. The type of cholecystolithiasis was also classified.

RESULTS: There were 54 (32%) cases of folded gallbladder in the stone group and 14 (7%) cases in the control group, and there was a significant difference between the two groups. There were 6 cases with 1/4 folding, 18 cases with 1/3, 13 cases with 1/2, and 17 cases with

同行评议者

郭林泉, 教授, 主任医师, 南昌大学第二附属医院肝胆外科

2/3. There were 52 cases of folding towards the right and 2 cases of folding towards the left. According to the type of cholecystolithiasis, there were 32 ($n = 54$, 59.3%) cases of bile pigment calculus in the folded gallbladder group and 46 ($n = 115$, 40%) cases in the non-folded group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Folded gallbladder has a high incidence rate in patients with gallstones and is one of major risk factors for gallstone formation. The rate of bile pigment calculi is high in patients with folded gallbladder.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Folded gallbladder; Gallstone; Gallstone formation

Liang FS, Zhang B, Lan YX, Liang J, Ding J. Relationship between folded gallbladder and risk of gallstone formation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2390-2393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2390.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2390>

摘要

目的: 探讨胆囊形态折叠与形成胆囊结石的关系。

方法: 随机将2013-01/2014-12大连市友谊医院肝胆外科169例因胆囊结石行腹腔镜胆囊切除的病例进行了分析(结石组), 观察胆囊形态的变化, 有无胆囊折叠, 并与同期健康体检无胆囊结石人群200名(对照组随机)对比。胆囊折叠诊断标准: (1)对照组术前胆囊超声检查评估, 可见胆囊内有分隔; 结石组术前超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)结合术中腹腔镜检查: 胆囊折叠部分纵轴与胆囊纵轴交角 $\geq 60^\circ$; (2)病变处除外胆囊腺肌症(结合术后病理)。根据病变占胆囊的体积分折叠1/4, 1/3, 1/2, 2/3, 并对其结石类型进行了分析。

结果: 在结石组发现有胆囊折叠54例, 占32%, 与对照组(14例, 7%)相比有统计学意义($\chi^2 = 37.94, P < 0.05$)。折叠占胆囊1/4者6例, 1/3者18例, 1/2者13例, 2/3者17例。向左折叠2例, 余为向右折叠。结石类型: 折叠病例中胆色素及胆色素为主的结石32例($n = 54$, 占59.3%), 而非折叠胆囊结石患者胆色素及胆色素为主的结石46例($n = 115$, 占40.0%), 相比有统计学意义($\chi^2 = 5.49, P < 0.05$)。

结论: 胆囊形态折叠在胆囊结石患者中占较高的比例, 是形成胆囊结石的重要因素之一, 并且胆色素结石比例高于胆固醇结石。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆囊形态折叠; 胆囊结石; 结石成因

核心提示: 在胆囊结石患者中, 胆囊形态折叠发病率高于同期体检患者, 且折叠患者胆囊结石成分以胆色素为主, 因此本研究认为胆囊形态折叠是形成胆囊结石的重要因素之一。

梁法生, 张博, 兰云霞, 梁杰, 丁洁. 胆囊形态折叠与胆囊结石的关系. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2390-2393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2390.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2390>

0 引言

近年来日益重视胆囊形态结构在结石形成中的病理意义, 认为胆囊结石的形成并不完全依赖于胆汁物理化学方面的改变, 胆囊本身也起着非常重要的作用。我们在对169例胆囊结石患者行胆囊切除术, 发现胆囊形态变化者即胆囊折叠54例, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 随机对2013-01/2014-12大连市友谊医院肝胆外科169例胆囊结石行腹腔镜胆囊切除的病例进行了分析(结石组), 并与同期健康体检无胆囊结石人群200名(对照组随机)对比, 观察胆囊形态的变化, 有无折叠。结石组: 女性103例, 男性66例; 年龄16-92岁, 平均51岁 ± 15 岁。所有患者有右上腹痛症状, 术前检查: 肝胆超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT), 部分病例行磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查。对照组: 女性108例, 男性92例; 年龄22-78岁, 平均47岁 ± 12 岁, 常规行胆囊超声检查。

1.2 方法

1.2.1 胆囊形态变化折叠诊断标准: (1)对照组术前胆囊超声检查评估, 可见胆囊内有分隔, 胆囊折叠部分纵轴与胆囊纵轴交角 $\geq 60^\circ$; 结石组术前超声、CT结合术中腹腔镜检查; (2)病变处除外胆囊腺肌症(结合术后病理); (3)根据病变占胆囊的体积分折叠1/4, 1/3, 1/2, 2/3。

1.2.2 分析指标: (1)将结石组和对照组胆囊折

■ 相关报道

Park等报道了胆囊纵轴与胆总管成角 $>90^\circ$ 、胆总管直径 <5 mm时结石发病率显著增加。因此, 胆囊形态的异常与结石形成的关系应得到重视和研究。

应用要点

发现有折叠而未形成结石的患者, 预防和积极治疗由于折叠引起的慢性胆囊炎, 可以预防结石的形成. 已形成胆囊结石的患者行保胆取石胆囊部分切除术即针对病因治疗(严格适应症), 有可能降低术后结石的复发率.

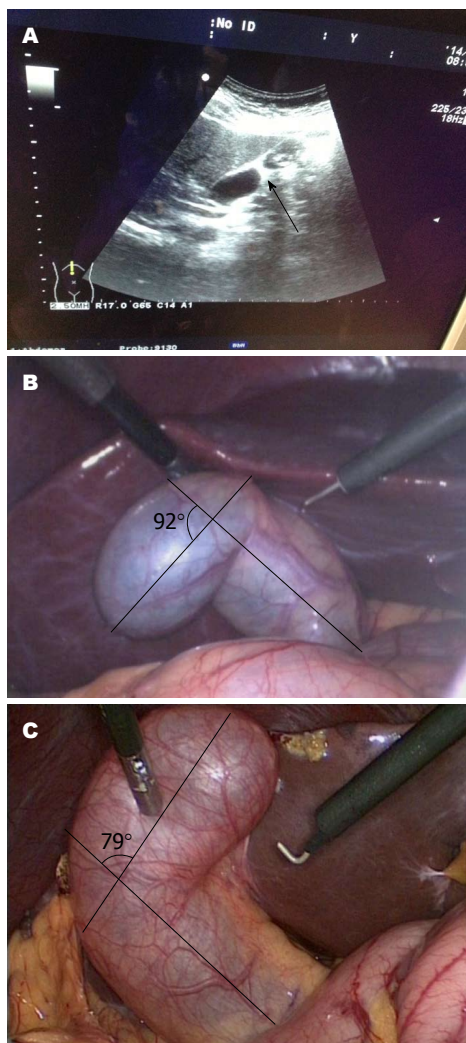


图1 胆囊折叠情况. A: 术前超声示胆囊体二分之一处有分隔(箭头示分隔); B: 术中腹腔镜下可见胆囊向右折叠92°远端有结石; C: 腹腔镜下胆囊体二分之一处向左折叠79°.

叠的阳性率对比; (2)对胆囊折叠组与非折叠组胆囊结石其类型进行了分析和对比.

统计学处理 采用SPSS13.0进行统计学分析, 计数资料采用卡方检验, 计量资料采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组胆囊折叠发生率比较 结石组中发现有胆囊折叠54例($n = 169$, 占32%), 与对照组14例($n = 200$, 占7%)相比($\chi^2 = 37.94, P < 0.05$)有明显差异, 结石组折叠占胆囊1/4者6例, 1/3者18例, 1/2者13例, 2/3者17例; 向左折叠2例, 占3.7%, 余为向右折叠畸形(图1).

2.2 结石类型 胆囊折叠组以胆色素和胆色素为主的结石32例($n = 54$, 胆色素占59.3%, 胆固醇和胆固醇为主的结石22例, 占40.7%), 与非折

叠组胆囊结石患者相比($n = 115$, 胆色素结石46例, 占40%, 胆固醇结石69例, 占60%)差异有统计学意义($P < 0.05$).

3 讨论

在多年的临床工作中发现胆囊结石常伴有胆囊形态的变化即折叠, 为了研究其二者关系, 对本治疗组近两年来胆结石手术的患者进行了研究, 发现术前超声或CT检查表现为胆囊内分隔明显者, 术中腹腔镜下可见胆囊折叠. 我们观察到正常情况下胆囊底部向右游离折叠, 但很少 $> 45^\circ$, 当其病变部位与胆囊纵轴的交角 $\geq 60^\circ$ 以上, 其发生率高达32%, 与体检对照组7%有明显差异, 说明其与结石的形成密切相关. 目前胆囊形态的变化与结石形成的关系研究较少, Park等^[1]发现胆囊管与胆囊纵轴交角 $> 90^\circ$ 且胆囊管直径 $< 5\text{ mm}$ 时胆囊内结石数量明显增加, 证实了胆道形态改变与结石形成的关系.

胆囊折叠与局限性胆囊腺肌症区别有二, 一是胆囊形态, 前者病变胆囊以折叠为主, 大多病变处伴有胆囊慢性炎症, 后者则以胆囊局限性增厚为主, 折叠不明显; 二是病理变化, 前者主要是胆囊壁纤维化和慢性炎细胞浸润, 后者则以胆囊上皮和平滑肌的增生为主. 二者术前超声检查区别: (1)前者折叠部与胆囊纵轴折叠成角, 后者无折叠不成角; (2)后者以胆囊壁增厚为主, 前者以折叠部慢性炎症为主. 至于折叠形成的原因可能与遗传有关; 以下是其形成结石的主要病理变化和因素.

3.1 胆囊折叠导致胆汁淤积 从胆汁流变特性的角度, 可知胆汁淤积在胆囊结石发病学上的意义. 胆汁淤积后, 黏度增高, 有利于糖蛋白分子间的拟网状结构作用, 对胆红素、胆固醇和卵磷脂等小分子束缚网络以及微泡的限制和直接作用, 从而促进结石的形成^[1,2].

3.2 胆囊折叠导致胆囊收缩功能减弱 胆囊收缩功能减弱, 其原因与胆囊折叠后胆汁淤积有直接关系. 在成石过程中, 胆囊收缩功能减弱是结石形成的因素而不是结果. 正常胆囊具有完备的功能调节, 构成了对胆石形成的自我防御机制, 其中包括了胆囊收缩可排出液体及收缩形成的结晶物. 反言之, 一些晶体物长时间与上皮膜接触, 引起胆囊腔功能紊乱, 更易形成结石^[2,3].

3.3 胆囊折叠导致慢性胆囊炎后者是形成结石的因素之一 折叠导致胆汁淤积, 可以引起细菌感染以及胆汁物理化学性刺激, 均可以导致慢性胆囊炎的形成, 后者是形成结石的重要因素之一^[4,5]. 感染胆汁中的细菌产生大量 β -葡萄糖醛酸苷酶, 将胆汁中的结合胆红素水解为非结合胆红素和葡萄糖醛酸, 前者的羧基与胆汁中的钙离子结合, 而析出胆红素钙, 感染胆汁中的糖蛋白, 再将胆红素钙及沉淀颗粒凝聚在一起而形成胆色素结石. 此外, 炎症可刺激胆囊上皮过度分泌黏蛋白, 后者在感染条件下是一种有效的促成核因子, 他们和坏死脱落的黏膜、细菌、病毒等构成一个核心, 促成了胆红素的结晶或沉淀, 在结石形成过程中起重要作用^[6-9]. 在本组病例中, 以胆色素结石为主, 有别于以胆固醇结石为主的胆囊结石.

3.4 胆囊解剖特点导致胆囊以及底部最易病变以至形成结石 在胆囊折叠中, 胆囊底部与部分体部呈游离状, 仅颈部及部分体部经系膜与肝脏相连, 由于系膜的存在, 加大了胆囊与肝脏间的距离, 结果不论是站位或是卧位, 因重力的作用, 胆囊底部常常处于相对于颈部较低的位置^[10], 导致底部的成核及成石物质淤积不易引流^[1,7]. 另外, 底部属于神经、血管束末端的位置, 因其血供少、收缩功能减弱^[10], 易形成慢性炎症及结石, 因此, 临床上见到折叠的胆囊, 病变在底部且慢性炎症较重, 而近端胆囊往往较好.

未来外科发展是微创化、功能化, 强调保护器官的功能. 发现有折叠而未形成结石的患者, 预防和积极治疗由于折叠引起的慢性胆囊炎, 可以预防结石的形成, 为胆囊结石的预防和正确治疗提供理论依据. 作者正在尝试腹腔镜胆囊部分切除术保胆治疗胆囊结石, 针对形成结石的病因治疗, 即切除折叠部分, 保留胆囊的正常部分, 来降低保胆术后结石复发率, 近期取得了较好的结果, 需较长时间随访.

胆囊结石的形成与多种因素有关, 如遗传、饮食、性别、年龄、胆道感染、胆道寄生虫、胆汁淤积、胆道动力学异常、胆道异物等^[11-15]. 在我们的研究中, 证实了其于胆囊形态变化即折叠有着密切的关系, 而在对照组虽有胆囊折叠, 但没有形成结石, 说明折叠不是

形成结石的唯一因素; 但随着年龄的增长, 这些患者形成结石的概率可能会增加, 需长期随访观察.

4 参考文献

- 1 Park JS, Lee DH, Lim JH, Jeong S, Jeon YS. Morphologic factors of biliary trees are associated with gallstone-related biliary events. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 276-282 [PMID: 25574102 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.276]
- 2 Chen Y, Kong J, Wu S. Cholesterol gallstone disease: focusing on the role of gallbladder. *Lab Invest* 2015; 95: 124-131 [PMID: 25502177 DOI: 10.1038/labinvest.2014.140]
- 3 Wang B, Ding YM, Wang CT, Wang WX. Role of ROCK expression in gallbladder smooth muscle contraction. *Mol Med Rep* 2015; 12: 2907-2911 [PMID: 25955570 DOI: 10.3892/mmr.2015.3726]
- 4 宗春辉, 吴尚为, 张辰, 李东华, 刘洪斌. 胆囊结石患者主要感染病原菌谱分析. *中国中西医结合外科杂志* 2014; 20: 467-470
- 5 周辉芳, 张晓玲, 史美媛. 胆囊结石病因与致石疾病研究进展. *河北医科大学学报* 2010; 31: 1029-1032
- 6 王炜, 朱建华, 韩江, 吴衍, 丁佩芬. 胆囊结石与胆囊壁黏膜幽门螺杆菌定植的关系. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2064-2068
- 7 Peng Y, Yang Y, Liu Y, Nie Y, Xu P, Xia B, Tian F, Sun Q. Cholesterol gallstones and bile host diverse bacterial communities with potential to promote the formation of gallstones. *Microb Pathog* 2015; 83-84: 57-63 [PMID: 25959528 DOI: 10.1016/J.micpath.2015.05.002.00258-13]
- 8 李帅, 张东. 胆囊结石的外科治疗进展. *医学综述* 2015; 21: 1625-1627
- 9 Gonzalez-Escobedo G, Gunn JS. Gallbladder epithelium as a niche for chronic Salmonella carriage. *Infect Immun* 2013; 81: 2920-2930 [PMID: 23732169 DOI: 10.1182/IAI.00258-13]
- 10 金绍岐, 夏穗生. 实用外科解剖学. 西安: 世界图书出版公司, 2007: 366
- 11 de Bari O, Wang TY, Liu M, Paik CN, Portincasa P, Wang DQ. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment. *Ann Hepatol* 2014; 13: 728-745 [PMID: 25332259]
- 12 Zamani F, Sohrabi M, Alipour A, Motamed N, Saeedian FS, Pirzad R, Abedi K, Maadi M, Ajdarkosh H, Hemmasi G, Khonsari M. Prevalence and risk factors of cholelithiasis in Amol city, northern Iran: a population based study. *Arch Iran Med* 2014; 17: 750-754 [PMID: 25365614 DOI: 0141711/AIM.006]
- 13 乔铁, 罗小兵, 马瑞红, 郑培明, 罗振亮, 杨柳青. 华支睾吸虫卵的形态变化、存活状况与胆囊结石形成的关系. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 35-43
- 14 古应超, 何小东, 于健春, 康维民, 陶连元, 武峤. 北京地区代谢因素与胆囊结石患病风险的病例对照研究. *中国医学科学报* 2012; 34: 38-40
- 15 Lee JY, Keane MG, Pereira S. Diagnosis and treatment of gallstone disease. *Practitioner* 2015; 259: 15-19, 2 [PMID: 26455113]

同行评价

文章主要从胆囊折叠形态对于胆囊结石形成作用, 从统计分析和病理生理上分别阐述, 证实了胆囊结石与胆囊形态变化即折叠有着密切的关系, 具有一定的临床和教学意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎患者的效果及对胃肠功能和血清TNF- α 、IL-6水平的影响

王仲征, 应武江, 孟祥娣

背景资料

重症急性胰腺炎病情发展迅速, 预后差, 较易出现器官功能障碍等症, 且病死率高。该病在急性胰腺炎患者所占比例约为25%, 而死亡率高达25%以上, 并且有80%的患者会出现器官功能衰竭症状, 给其生命安全带来严重威胁。

王仲征, 应武江, 孟祥娣, 奉化市中医医院消化内科 浙江省奉化市 315500

王仲征, 副主任中医师, 主要从事消化内科的研究。

作者贡献分布: 此课题由王仲征设计; 研究过程及数据分析由王仲征、应武江和孟祥娣共同实施完成; 本论文写作由王仲征完成。

通讯作者: 王仲征, 副主任中医师, 315500, 浙江省奉化市中山路22号, 奉化市中医医院消化内科。www.tttttwt@sina.com
电话: 0574-88510502

收稿日期: 2016-03-31
修回日期: 2016-04-12
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-05-28

Received: 2016-03-31

Revised: 2016-04-12

Accepted: 2016-04-20

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To explore the effect of compound Danshen injection combined with somatostatin in the treatment of patients with severe acute pancreatitis as well as their effect on gastrointestinal function and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) levels.

METHODS: Ninety patients with severe acute pancreatitis treated at Traditional Chinese Medicine Hospital of Fenghua City were selected and randomly divided into an observation group and a control group. All patients received routine treatment. The control group was additionally given somatostatin, and the observation group was additionally treated with somatostatin combined with compound Danshen injection. Clinical effects, recovery of gastrointestinal function, serum TNF- α and IL-6 levels, complications, adverse reactions and mortality were compared between the two groups.

RESULTS: Serum TNF- α and IL-6 levels in the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment, and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate was significantly higher and the improvement of gastrointestinal

Compound Danshen injection combined with somatostatin for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Effect on gastrointestinal function and serum tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels

Zhong-Zheng Wang, Wu-Jiang Ying, Xiang-Di Meng

Zhong-Zheng Wang, Wu-Jiang Ying, Xiang-Di Meng, Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Fenghua City, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhong-Zheng Wang, Associate Chief Traditional Chinese Medicine Physician, Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Fenghua City, 22 Zhongshan Road, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China. www.tttttwt@sina.com

同行评议者

郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

function was significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rates of complications and adverse reactions in the observation group were 8.89% and 5.67%, respectively, which were significantly lower than those in the control group (22.22% and 20.00%, respectively, $P < 0.05$). The mortality rate in the observation group was slightly lower than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Compound Danshen injection combined with somatostatin in the treatment of patients with severe acute pancreatitis can effectively reduce serum TNF- α and IL-6 levels, improve gastrointestinal function, and reduce adverse reactions and complications.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Compound Danshen injection; Somatostatin; Severe acute pancreatitis; Gastrointestinal function; Serum factors

Wang ZZ, Ying WJ, Meng XD. Compound Danshen injection combined with somatostatin for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Effect on gastrointestinal function and serum tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2394-2399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2394.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2394>

摘要

目的: 探究复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎患者的效果及对胃肠功能和血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平的影响。

方法: 选择在奉化市中医医院接受治疗的重症急性胰腺炎患者中选取90例作为研究对象, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 所有患者先进行一般治疗, 对照组在一般治疗的基础上行生长抑素治疗, 观察组行生长抑素联合复方丹参注射液治疗, 观察两组患者临床疗效、胃肠功能恢复情况和血清TNF- α 、IL-6水平、并发症和不良反应和死亡率。

结果: 两组患者治疗后血清TNF- α 、IL-6水平均比治疗前有下降, 其中观察组下降幅度比较明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组临床总有效率95.56%明显高于对照组

80.00%, 且肠胃功能改善情况明显优于对照组, 两组各项数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组并发症发生率和不良反应发生率分别为8.89%和5.67%, 显著低于对照组22.22%和20.00%($P < 0.05$); 观察组死亡率稍低于对照组($P > 0.05$)。

结论: 复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎能够有效降低血清TNF- α 、IL-6表达水平, 改善胃肠功能, 减少不良反应和并发症状况, 临床综合疗效显著。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 复方丹参注射液; 生长抑素; 重症急性胰腺炎; 胃肠功能; 血清因子

核心提示: 本研究采用复方丹参注射液联合生长抑素对重症急性胰腺炎患者进行治疗, 并和单纯生长抑素治疗对比临床疗效和对胃肠功能及肿瘤坏死因子- α 、白介素-6水平的影响, 旨在为临床重症急性胰腺炎治疗提供一种全新可靠方案。

王仲征, 应武江, 孟祥瑞. 复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎患者的效果及对胃肠功能和血清TNF- α 、IL-6水平的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2394-2399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2394.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2394>

0 引言

急性胰腺炎是临床上常见的一种急腹症, 是由于外界致病因素以及自身免疫失调引起的胰腺酶激活导致胰腺组织出现自身消化和水肿现象, 严重者会出现出血和坏死等炎症反应^[1]. 根据病情可以分为轻症急性胰腺炎以及重症急性胰腺炎两种, 前者具有自限性, 因此治疗预后好, 能够治愈, 而后者因为病情发展比较快, 容易出现器官功能障碍等症, 所以死亡率极高^[2]. 据统计^[3], 重症急性胰腺炎占急性胰腺炎的25%左右, 其死亡率高达20%以上, 大约80%的患者会出现器官功能衰竭症状, 严重威胁患者生命安全. 目前针对重症急性胰腺炎常采用胃肠减压、补液、抑酸等一般治疗. 在一般治疗基础上采用生长抑素治疗效果比较明确, 但是容易出现并发症和不良反应. 基于此, 很多学者提出^[4], 中西医结合治疗重症急性胰腺炎, 能够提高治疗效果, 降

■ 研发前沿

采用复方丹参注射液联合生长抑素对重症急性胰腺炎患者进行治疗充分利用中西医结合优势, 安全高效改善治疗效果和胃肠功能, 且对炎症反应也有显著改善作用, 具有深入研究和推广应用价值。

■ 相关报道

复方丹参注射液中主要成分为丹参酮和丹参素, 具有多重应用价值, 不仅能够扩张微血管, 保护机体毛细血管内皮细胞, 还可活血化瘀、改善微循环等作用, 又能降低血液黏稠度, 阻止炎症反应。

低不良反应。本研究为了分析复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的效果及其对胃肠功能恢复情况和血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平的影响, 特对奉化市中医医院收治的90例患者进行分析, 为临床提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取奉化市中医医院2013-12/2014-12接收的重症急性胰腺炎患者90例作为研究对象, 其中男43例, 女47例, 年龄25-74岁, 平均年龄47.64岁 \pm 4.13岁, 急性生理与慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)评分为12-25分, 平均评分为17.64分 \pm 4.22分。按照随机数字表法分为观察组($n = 45$)和对照组($n = 45$), 观察组男20例, 女25例, 年龄26-74岁, 平均年龄48.56岁 \pm 5.04岁, APACHE评分为12-24分, 平均评分为16.88分 \pm 4.03分。对照组男23例, 女22例, 年龄25-73岁, 平均年龄46.66岁 \pm 4.22岁, APACHE评分为12-25分, 平均评分为18.06分 \pm 4.52分。两组重症急性胰腺炎患者临床基本资料相对比差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。所有患者及其家属均同意参加本研究, 且经过本院伦理学会批准。西医诊断标准: 参照2004中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组在《中国急性胰腺炎诊断指南》^[5]中制定的重症急性胰腺炎相关诊断标准: 突发性、急性上腹胀痛、血清淀粉酶检测超出正常值3倍以上、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和超声检查显示急性胰腺炎病变, 符合上述三项标准者为急性胰腺炎, 同时伴有持续性器官功能障碍者可以诊断为重症急性胰腺炎。中医诊断标准: 参照2008年周仲瑛等主编的《中医内科学》^[6]中制定的重症胰腺炎中医证候诊断标准: (1)主症: 上腹剧痛、烦渴引饮、腹胀拒按、痛引腰背; (2)次症: 口干且黏、纳呆、大便秘结、呕恶、小便短黄; (3)舌脉象: 舌质红赤、苔黄腻、脉滑且涩。符合上述主症2项、次症1项、舌脉象1项者可确诊为重症胰腺炎中医病症。纳入及排除标准: 纳入标准: (1)符合上述重症急性胰腺炎西医诊断标准者; (2)年龄在24-75岁之内; (3)自愿接受治疗且愿意配合调

查者; (4)发病后2 d之内入院治疗者。排除标准: (1)对生长抑素或者复方丹参过敏者; (2)治疗依从性比较差者; (3)合并有严重心脑血管、肝肾等器官原发病者; (4)近期进行腹部外科手术者; (5)合并有晚期恶性肿瘤病变者。生长抑素, 成都天台山制药有限公司, 批准文号: 国药准字H20053010, 规格: 0.25 mg/支; 复方丹参注射液, 浙江康恩贝制药股份有限公司, 批准文号: 国药准字Z33020529, 规格: 10 mL/支。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 临床对本组患者先实施基础治疗, 主要包括有禁食24 h、胃肠减压、营养支持、抑酸治疗、补液和纠正电解质平衡等, 必要时可以使用止痛药物和广谱抗生素。在上述治疗的基础上, 对照组给予生长抑素治疗, 具体方法为: 静脉滴注生长抑素0.25 mg/d, 1次/d, 1 wk为1个疗程, 连续治疗2个疗程; 而观察组在对照组基础上进行复方丹参注射液治疗, 具体方法为: 将20 mL复方丹参注射液混入250 mL 5%的葡萄糖注射液中, 静脉滴注, 1次/d, 1 wk为1个疗程, 连续治疗2个疗程。

1.2.2 观察指标: 观察两组患者胃肠功能恢复情况、临床治疗效果和治疗前后血清TNF- α 、IL-6表达水平, 同时统计两组患者并发症和不良反应情况。其中血清TNF- α 、IL-6表达水平利用ELISA酶联免疫吸附试验进行检测, 严格按照试剂盒操作步骤进行检测。胃肠功能恢复情况主要通过肛门首次排气时间、胃肠减压引流量、肠鸣音恢复时间、首次自主排便时间四项指标进行分析; 记录并对比两组死亡率。

1.2.3 疗效评定标准: 参照2006年李乾构等主编的《中医消化病诊疗指南》^[7]中制定的相关疗效标准: 痊愈: 临床主要症状消失、身体体征检查恢复正常、CT等检查显示病变部位正常; 显效: 临床主要症状基本消失、身体体征检查基本恢复正常、CT等检查显示病变部位明显改善; 有效: 临床主要症状减轻、身体体征检查正在恢复、CT等检查显示病变部位好转; 无效: 临床主要症状、身体体征、CT等检查显示没有改善, 甚至更加严重。总有效率 = (痊愈+显效+有效)/总数 \times 100%。

统计学处理 本次研究所有数据均采用统计学软件SPSS16.0进行处理。计数资料

表 1 两组患者临床疗效对比 [$n = 45, n(\%)$]

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	24(53.33)	10(22.22)	19(42.22)	2(4.44)	43(95.56) ^a
对照组	15(33.33)	7(15.56)	15(33.33)	9(20.00)	36(80.00)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 2 两组患者治疗前后血清TNF- α 、IL-6表达水平分析 (mean \pm SD, ng/L)

分组	TNF- α		IL-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100.56 \pm 10.64	25.88 \pm 5.69 ^{bd}	122.66 \pm 11.45	34.07 \pm 6.64 ^{bd}
对照组	102.55 \pm 11.33	36.56 \pm 5.98 ^b	123.86 \pm 12.73	45.76 \pm 7.01 ^b

^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 对照组. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6.表 3 两组患者胃肠功能恢复情况对比 (mean \pm SD)

分组	肛门首次排气	胃肠减压引流	肠鸣音恢复	首次自主排便
	时间(h)	量(mL/d)	时间(d)	时间(d)
观察组	15.43 \pm 3.64	650.24 \pm 40.56	2.14 \pm 0.84	2.06 \pm 0.66
对照组	24.49 \pm 5.48	544.87 \pm 32.14	3.32 \pm 1.14	3.54 \pm 0.82
t 值	9.24	13.60	5.59	9.43
P 值	0.00	0.00	0.29	0.00

用百分数(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料用mean \pm SD来表示, 先进行方差齐性检验, 符合齐性检验者利用 t 检验, 不符合方差齐性检验采用非参数秩和检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床治疗效果及治疗前后血清TNF- α 、IL-6表达水平对比 观察组治疗总有效率为95.56%, 比对照组80.00%高($P < 0.05$)(表1). 两组患者血清TNF- α 、IL-6表达水平平均比治疗前有明显下降, 观察组下降幅度相对更显著($P < 0.05$)(表2).

2.2 两组患者胃肠功能恢复情况对比 观察组肛门首次排气时间、肠鸣音恢复时间、首次自主排便时间均比对照组短, 胃肠减压引流量较高, 胃肠功能恢复情况明显比对照组好($P < 0.05$)(表3).

2.3 两组患者并发症和不良反应状况分析 观察组中有2例肾功能衰竭, 1例胰腺感染, 1例

急性呼吸窘迫, 总并发症率为8.89%, 对照组出现5例肾功能衰竭, 2例胰腺感染, 3例急性呼吸窘迫, 总并发症率为22.22%, 对照组并发症发生率明显高于观察组($P < 0.05$); 对照组出现3例恶心, 2例呕吐, 4例红斑, 总不良反应率为20.00%, 观察组出现1例恶心, 2例呕吐, 总不良反应率为5.67%, 观察组不良反应明显低于对照组($P < 0.05$).

2.4 死亡率对比 观察组治疗过程中有2例死亡, 死亡率为4.44%(2/45), 对照组有4例死亡, 死亡率为8.89%(4/45), 两组死亡率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.179, P = 0.673$).

3 讨论

重症急性胰腺炎是由于自身胰腺消化障碍引起的器官功能异常疾病, 主要临床特征有腹痛腹胀、大便黏结、胰腺弥漫性出血和水肿、CT等影像检查胰腺病变、肠鸣音消失、胰腺组织坏死等, 常常伴有器官功能障碍, 致死率极高^[8]. 其病因多种多样, 与遗传、环境、生活

创新亮点

本研究将中成药复方丹参注射液和西医生长抑素联合用于重症急性胰腺炎患者治疗中, 具有较高学术价值, 且从胃肠功能、炎症因子、临床疗效、并发症、不良反应以及病死率等多方面指标全面探究此种治疗方案价值.

应用要点

本研究采用复方丹参注射液和生长抑素联合治疗, 着重观察对胃肠功能、炎症因子水平及对临床疗效和预后的影响, 对于传统医学在现代医疗中的综合应用具有较好的推广意义。

饮食、感染等有关。目前对于其发病机制还没有明确说法, 主要包括胰腺自身消化学说、细胞凋亡机制、微循环障碍、肠道细菌易位、炎症因子级联反应等学说, 大多数学者认为与炎症因子有关, 血清炎症因子能够触发人体炎症介质级联反应, 促进胰腺炎从局部病变延伸到全身性炎症反应以及器官功能障碍^[9,10]。血清TNF- α 是人体促炎细胞因子, 重症急性胰腺炎患者体内TNF- α 含量会明显升高, 影响纤溶反应, 促进毛细血管内形成血栓, 导致微循环障碍; IL-6属于IL的一种, 能够介导急性炎症反应, 机体IL-6分泌量过多会引起组织细胞损伤, 而且TNF- α 能够促进IL-6的释放^[11]。

祖国中医中没有急性胰腺炎这一病名, 但是对于其临床症状已有记载, 属于腹痛、胃脘痛、厥病等症范畴^[12]。《灵枢》中有云: “厥心痛, 腹胀满满, 胃心痛也”和“厥心痛, 痛如以锥针刺其心”, 指出胃心痛主要症状是腹胀腹痛。另外《素问》^[13]中也有记载: “民病胃脘当心之痛, 上支两肋”说明胃脘痛症状为心腹痛, 延伸至左右。其发病机制在于酒食不节、情志不畅、外邪入体、胆石虫积等原因引起肝气郁结、热郁中焦、内传阴阳、肝胆蕴积化热, 在后期由于正气受损、气血两虚、肝胆气机不畅、脾胃失健等导致脏腑失调、气滞血瘀、肝胆湿热、胃肠热结等症, 不通则痛^[14]。

目前治疗重症急性胰腺炎主要采用胃肠减压、抑酸等常规治疗, 对于轻度患者效果比较好, 但是重症患者基本上只起到缓解作用。因此临床上大多结合生长抑素进行治疗, 生长抑素主要作用在于抑制机体胰腺分泌和炎症因子释放, 同时还可以降低胰管压力, 促进胆汁排出等作用, 从而达到缓解病情的目的。但是有研究发现^[15], 利用生长抑素治疗并发症和不良反应较多, 因此很多人提出中西医结合治疗, 临床效果明显得到改善。复方丹参注射液中主要成分为丹参酮和丹参素, 具有通行血脉、活血化瘀之功效, 能够行气止痛、祛瘀补虚, 有血中气药之称, 其现代药理作用有能够扩张微血管, 保护机体毛细血管内皮细胞, 具有活血化瘀、改善微循环等作用^[16]。此外, 另有重症急性胰腺炎小鼠模型实验证实^[17], 复方丹参注射液可通过改善胃肠功能促进机体快

速恢复, 还可抑制炎症反应, 减低血清TNF- α 和IL-6等因子水平, 以增强疗效, 同时降低病死率, 改善预后疗效。本研究最终结果也证实, 复方丹参注射液联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎不仅可以有效降低血清TNF- α 、IL-6表达水平, 有效促进胃肠功能恢复, 还能够减少不良反应、并发症和死亡情况, 综合疗效明显提高。

4 参考文献

- 1 刘补报, 李得溪. 重症急性胰腺炎并发胰腺脑病的发病机制研究进展. 中华临床医师杂志(电子版) 2015; 9: 304-308
- 2 宋新苗, 杜奕奇, 陈燕, 董元航, 于齐宏, 湛先保, 郭晓榕, 李兆申. 重症急性胰腺炎新分类再评价的单一中心临床研究. 中华胰腺病杂志 2014; 14: 8-11
- 3 Hawatmeh A, Alkhateeb A, Arqoub AA, Jumean K, Shaaban H. Gastrostomy tube migration complicated with acute pancreatitis: Two case reports with review of literature. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2016; 6: 48-50 [PMID: 27051623 DOI: 10.4103/2229-5151.177360]
- 4 薛萌, 刁云辉. 生长抑素联合复方丹参注射液治疗重症急性胰腺炎疗效研究. 中国医学工程 2015; 23: 182
- 5 王春友, 李非, 赵玉沛, 苗毅, 杨尹默. 急性胰腺炎诊治指南(2014). 中国实用外科杂志 2015; 35: 4-7
- 6 周仲瑛. 中医内科学. 北京: 中国医药出版社, 2008: 241
- 7 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南. 北京: 中国医药出版社, 2006: 175-180
- 8 高德鹏. 重症急性胰腺炎诊断与分类的临床研究. 临床医药文献电子杂志 2015; 2: 3265
- 9 Nikkola J, Rinta-Kiikka I, Rätty S, Laukkanen J, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, Seppänen H, Nordback I, Sand J. Pancreatic morphological changes in long-term follow-up after initial episode of acute alcoholic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 164-170; discussion 170-171 [PMID: 24002755 DOI: 10.1007/s11605-013-2279-1]
- 10 韩海军, 朱利飞. 急性胰腺炎63例血浆炎症因子的变化特点及临床意义. 陕西医学杂志 2014; 43: 1235-1237
- 11 Yokoi Y, Kikuyama M, Kurokami T, Sato T. Early dual drainage combining transpapillary endotherapy and percutaneous catheter drainage in patients with pancreatic fistula associated with severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2016 Mar 19. [Epub ahead of print] [PMID: 27053007 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.007]
- 12 张声生, 李乾构, 李慧臻, 王红, 唐艳萍. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. 中华中医药杂志 2013; 28: 1826-1831
- 13 苗彬, 崔乃强, 赵二鹏, 马涛, 赵光, 王心. 重症急性胰腺炎自然病程与中医辨证. 中国中西医结合外科杂志 2010; 16: 141-148
- 14 王成喜, 陈立梅, 张译文, 朱崇晖. 早期应用通里攻下法对重症急性胰腺炎患者血清细胞因子的影响. 中国中医急症 2015; 24: 426-427, 435
- 15 王先坤, 李培武, 宴波, 王秉钧. 生长抑素联合加味

16 大黄承气汤治疗重症急性胰腺炎. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 15-17
臧泽林, 祝瑞, 黄文炼. 复方丹参注射液辅助治疗重症急性胰腺炎的临床疗效研究. 世界中医药 2015;

10: 520-522
17 陈卫红, 王欣, 李瀚, 袁卫东, 程风华, 刘大基. 复方丹参注射液对重症急性胰腺炎大鼠的作用机制. 长春中医药大学学报 2012; 28: 204-205

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



同行评价
复方丹参注射液联合生长抑素在重症急性胰腺炎患者治疗中应用具有多种作用和较高的推广价值, 且本研究设计合理, 实用性强, 临床指标观察全面, 为此种治疗方案推广应用打下坚实基础。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿件

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

住院危重症行肠内营养患者腹泻的危险因素

吴梅鹤

背景资料

肠内营养是通过胃肠道提供代谢机体所需要的营养物质及其他各种营养素的一种营养支持方式,在临床上常作为危重症患者的首选营养支持方式,但部分患者可发生腹泻现象,其影响了肠内营养的应用效果,延缓了病情的康复,不利于其预后。

吴梅鹤, 龙泉市人民医院重症医学科 浙江省龙泉市 323700

吴梅鹤, 主管护师, 主要从事重症医学科临床护理的研究。

作者贡献分布: 本文由吴梅鹤独立完成。

通讯作者: 吴梅鹤, 主管护师, 323700, 浙江省龙泉市中山西路23号, 龙泉市人民医院重症医学科。
wumeihe661@163.com

收稿日期: 2016-04-05
修回日期: 2016-04-20
接受日期: 2016-04-25
在线出版日期: 2016-05-28

Risk factors for diarrhea in critically ill patients during enteral nutrition

Mei-He Wu

Mei-He Wu, Intensive Care Unit, the People's Hospital of Longquan, Longquan 323700, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Mei-He Wu, Nurse-in-Charge, Intensive Care Unit, the People's Hospital of Longquan, 23 Zhongshan West Road, Longquan 323700, Zhejiang Province, China. wumeihe661@163.com

Received: 2016-04-05
Revised: 2016-04-20
Accepted: 2016-04-25
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for diarrhea in critically ill patients during enteral nutrition.

METHODS: One hundred and eighty-five critically ill patients treated at our intensive care unit (ICU) from January 2014 and

December 2015 were enrolled for the study and divided into either an observation group (diarrhea) or a control group (non-diarrhea) according to the Hart diarrhea scoring method. General information, enteral nutrition and treatment data were compared between the two groups. Multivariate logistics regression analysis was performed to screen out risk factors for diarrhea.

RESULTS: Diarrhea occurred in 105 (56.8%) cases, most of which occurred in the first and second days after enteral nutrition and lasted 1-2 d. Hospital stay, the incidence of hypoalbuminemia, enteral nutrition infusion time, infusion volume, the rate of fasting before enteral nutrition, time of using antibiotics, application of a variety of antibiotics, the rates of using acid-inhibitory drug and oral potassium preparation in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the rate of gradually increasing enteral nutrition preparations in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was a significant difference in the infusion speed between the two groups ($P < 0.05$). Hypoalbuminemia, fasting before enteral nutrition, application of acid-inhibitory drug and oral potassium preparation were independent risk factors for diarrhea ($P < 0.05$), and gradually increasing enteral nutrition preparations was an independent protective factor ($P < 0.05$).

CONCLUSION: For critically ill patients given enteral nutrition, hypoalbuminemia, fasting before enteral nutrition, application

同行评议者

陈大伟, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

of acid-inhibitory drug and oral potassium preparation could significantly increase the risk of diarrhea. Gradual increasing of enteral nutrition preparations is recommended to reduce the risk of diarrhea.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea; Enteral nutrition; Intensive care unit; Risk factors

Wu MH. Risk factors for diarrhea in critically ill patients during enteral nutrition. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2400-2405 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2400.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2400>

摘要

目的: 探讨住院危重症行肠内营养患者腹泻的危险因素。

方法: 选取2014-01/2015-12于龙泉市人民医院重症监护室收治的185例危重患者为研究对象, 根据Hart腹泻计分法分为观察组(发生腹泻)和对照组(未发生腹泻)。比较两组患者的一般资料、肠内营养输注情况及治疗情况, 采用多因素Logistics回归分析筛选出患者出现腹泻的危险因素。

结果: 总共185例患者中有105例(56.8%)符合腹泻的诊断标准, 且多数发生在肠内营养开始第1-2天, 多持续1-2 d。观察组的住院时间、低蛋白血症发生率、肠内营养输注时间、输注量、肠内营养前禁食的比例、应用抗生素的时间、是否应用多种抗生素、应用抑酸药、口服钾制剂的比例均显著高于对照组, 肠内营养逐渐增量的比例显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组的输注速度比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂是患者出现腹泻的独立危险因素($P < 0.05$), 肠内营养逐渐增量是其独立保护因素($P < 0.05$)。

结论: 对于行肠内营养的危重症患者而言, 合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂可显著增加腹泻风险, 对此建议在肠内营养时逐渐增量, 以降低其风险。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹泻; 肠内营养; 重症监护室; 影响因素

核心提示: 本文研究发现肠内营养逐渐增量是腹泻发生的独立保护因素, 而肠内营养前禁食是其独立危险因素。

吴梅鹤. 住院危重症行肠内营养患者腹泻的危险因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2400-2405 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2400.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2400>

0 引言

肠内营养是通过胃肠道提供代谢机体所需要的营养物质及其他各种营养素的一种营养支持方式, 包括口服与经导管输入两种方式, 后者包括鼻胃管、鼻空肠管、鼻十二指肠管、胃空肠造瘘管等。与肠外营养不同, 肠内营养更符合机体代谢的生理特性, 安全性更高, 在临床上常作为首选的营养支持方式^[1], 尤其是对于危重患者而言, 其容易合并意识障碍、吞咽障碍等临床表现, 常难以自主正常进食, 而机体处于高消耗状态, 营养状况较差, 需要提供足够多的营养物质来维持体内代谢, 故多需要进行肠内营养来改善全身营养状况。但进行肠内营养患者可发生喂养不耐受(feed intolerance, FE)^[2], 出现不同程度的腹泻现象, 其不仅影响了肠内营养的应用效果, 加大了医务工作者的工作量, 还增加了患者的肛门、肛周皮肤的感染风险, 延缓了病情的康复, 不利于其预后^[3,4]。因此, 探讨行肠内营养的危重患者出现腹泻的危险因素, 为临床的早期防治提供参考依据, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2015-12于龙泉市人民医院重症监护室收治的185例危重患者为研究对象, 其中男104例, 女81例, 年龄18-90岁, 平均62.1岁±19.6岁。纳入标准: (1)所有经导管输入的患者均采用统一的输液泵进行输注; (2)进行肠内营养前每日排便次数正常; (3)临床资料完整可靠。排除标准: (1)合并炎症性肠病、慢性肠炎、伤寒、副伤寒、短肠综合征、肠易激综合征、农药中毒、甲亢等与腹泻相关的疾病; (2)进行放疗或化疗的恶性肿瘤患者; (3)年龄<18岁。本研究中所有患者均签署知情同意书, 符合医学伦理学原则, 已通过龙泉市人民

■ 研究前沿

营养状况是临床上危重症者的主要关注点, 目前通过鼻胃管或空肠管为主的肠内营养已经是ICU患者主要的营养支持方式, 与肠外营养相比, 其不仅能促进胃泌素、生长激素等的分泌, 保护胃肠道的结构和功能, 还在提高患者的人体内蛋白含量、增强免疫力等方面具有优势, 临床应用非常广泛。

■ 相关报道

陆文妍等研究报道对于进行肠内营养的ICU患者而言,合并低蛋白血症者的腹泻发生率高达60%,显著高于无低蛋白血症者的22.6%,是腹泻发生的一个重要因素。

表 1 Hart腹泻评分法 (分)

粪便量(mL)	成型便	半固体便	液体样便
<200	1	3	5
200-250	2	6	10
>250	3	9	15

医院伦理委员会批准。

1.2 方法 记录所有患者的性别、年龄、入住科室、住院时间、是否存在低蛋白血症、糖尿病史等基线资料,输注途径、方式、种类、时间、每日平均用量、速度、是否逐渐增量、肠内营养前是否禁食等肠内营养情况,应用抗生素的时间、是否应用多种抗生素、呼吸机、灌肠、抑酸药、口服钾制剂及肠道益生菌等治疗情况。根据Hart腹泻计分法^[5]来评估腹泻状况,其总分是当天每次排便的分数之和,每次排便均按表1进行评分,若当天总分 ≥ 12 分则判断患者存在腹泻,归为观察组,记录其腹泻次数、开始时间、持续时间等,若患者给予肠内营养后每日总分均 < 12 分,则判断患者未发生腹泻,归为对照组。比较两组患者的一般资料、肠内营养输注情况及治疗情况。

统计学处理 所有资料均采用SPSS19.0统计学软件进行统计分析,计数资料若呈无序分布则采用 χ^2 检验,若为等级资料则采用秩和检验。计量资料以mean \pm SD表示,两组比较用t检验。采用Logistics回归分析筛选出患者出现腹泻的危险因素, $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组中患者的腹泻状况 结果表明,总共185例患者中有105例符合腹泻的诊断标准,发生率为56.8%,归为观察组,其余80例患者归为对照组。观察组中多数患者是在肠内营养开始第1-2天出现腹泻,多持续1-2 d, Hart腹泻总分为12-20分者居多(表2)。

2.2 两组基线资料、肠内营养状况及治疗情况比较 结果表明,观察组的住院时间和低蛋白血症发生率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。观察组的输注时间、输注量、肠内营养前禁食的比例显著高于对照组,逐渐增量的比例显著低于对照组,差异有统计

表 2 观察组中患者的腹泻状况

特征	n	比例(%)
肠内营养开始第几日出现腹泻		
1-2	46	43.8
3-5	28	26.7
6-8	20	19.0
≥ 9	11	10.5
持续腹泻时间(d)		
1-2	64	61.0
3-4	23	21.9
≥ 5	18	17.1
腹泻总时间(d)		
1-3	58	55.2
4-6	30	28.6
≥ 7	17	16.2
Hart腹泻总分(分)		
12-20	38	36.2
21-30	31	29.5
31-40	26	24.8
≥ 41	10	9.5

学意义($P < 0.05$)。两组的输注速度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。观察组的应用抗生素的时间、是否应用多种抗生素、应用抑酸药、口服钾制剂的比例显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表5)。

2.3 多因素Logistic回归分析结果 以是否出现腹泻为因变量y,将表3、表4及表5中的各因素进行多因素Logistic回归分析,结果表明,合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂是患者出现腹泻的独立危险因素($P < 0.05$),肠内营养逐渐增量是其独立保护因素($P < 0.05$)(表6)。

3 讨论

营养状况是临床上危重患者的主要关注点,目前通过鼻胃管或空肠管为主的肠内营养已经是ICU患者主要的营养支持方式^[6],与肠外营养相比,其不仅能促进胃泌素、生长激素等的分泌,保护胃肠道的结构和功能,还在提高患者的人体内蛋白含量、增强免疫力等方面具有优势,临床应用非常广泛^[7]。但腹泻一直是肠内营养的主要并发症,据报道^[8]进行肠内营养的ICU患者中腹泻的发生率高达78%,本研究根据Hart腹泻计分法作为诊断依据,结果表明腹泻总体发生率为56.8%,且多发生在刚开始肠内营养,与以往国内报道^[9]结果类似。虽然持

表 3 两组基线资料比较

项目	观察组(n = 105)	对照组(n = 80)	χ^2 /t值	P值
性别(男(%))	57(54.3)	47(58.8)	0.368	0.533
年龄(岁)	63.6 ± 18.4	60.1 ± 16.2	1.349	0.179
入住科室[n(%)]			1.348	0.510
内科ICU	60(57.1)	52(65.0)		
外科ICU	30(28.6)	20(25.0)		
冠心病ICU	15(14.3)	8(10.0)		
住院时间(d)	13.6 ± 4.0	8.3 ± 2.6	10.305	<0.001
合并低蛋白血症[n(%)]	38(36.2)	15(18.8)	6.756	0.009
合并糖尿病史[n(%)]	33(31.4)	17(21.3)	2.385	0.123

■ 创新亮点

为了提高结果可靠性, 本文研究采用单因素和多因素Logistics回归分析来筛选出患者出现腹泻的影响因素, 发现合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂是患者出现腹泻的独立危险因素($P < 0.05$), 肠内营养逐渐增量是其独立保护因素($P < 0.05$)。

表 4 两组肠内营养状况比较

项目	观察组(n = 105)	对照组(n = 80)	χ^2 /t值	P值
输注途径[n(%)]			0.235	0.628
鼻饲	95(90.5)	74(92.5)		
口服	10(9.5)	6(7.5)		
输注方式[n(%)]			2.629	0.105
连续	92(87.6)	63(78.8)		
间断	13(12.4)	17(21.3)		
输注种类[n(%)]			3.748	0.154
非要素制剂	59(56.2)	35(43.8)		
要素制剂	23(21.9)	27(33.8)		
特殊制剂	23(21.9)	18(22.5)		
输注时间(d)	7.6 ± 2.1	6.2 ± 1.6	4.964	<0.001
输注量(mL/d)	688.6 ± 125.3	613.5 ± 80.8	4.670	<0.001
输注速度(mL/h)			7.137	0.028
<50	20(19.0)	26(32.5)		
50-100	66(62.9)	48(60.0)		
>100	19(18.1)	6(7.5)		
逐渐增量[n(%)]	27(25.7)	36(45.0)	7.520	0.006
肠内营养前禁食[n(%)]	59(56.2)	27(33.8)	9.191	0.002

表 5 两组治疗情况比较

治疗情况	观察组(n = 105)	对照组(n = 80)	χ^2 /t值	P值
应用抗生素的时间(d)	12.6 ± 4.0	8.1 ± 2.5	8.831	<0.001
应用多种抗生素[n(%)]	82(78.1)	45(56.3)	10.068	0.002
应用呼吸机[n(%)]	75(71.4)	50(62.5)	1.125	0.289
给予灌肠[n(%)]	15(14.3)	11(13.8)	0.011	0.917
应用抑酸药[n(%)]	84(80.0)	51(63.8)	6.079	0.014
口服钾制剂[n(%)]	53(50.5)	22(27.5)	12.336	<0.001
口服肠道益生菌[n(%)]	57(54.3)	54(67.5)	3.304	0.069

续时间不长, 程度也以轻者居多, 但腹泻仍然可对危重症患者的营养状况和疾病康复产生不利影响。更重要的是, 目前临床上对肠内营养

带来腹泻问题较为棘手, 其影响因素颇多^[10,11], 早期防治较为困难, 故为了提高结果可靠性, 本研究采用单因素和多因素Logistics回归分

名词解释

肠内营养: 是通过胃肠道提供代谢机体所需要的营养物质及其他各种营养素的一种营养支持方式, 包括口服与经导管输入两种方式, 后者包括鼻胃管、鼻空肠管、鼻十二指肠管、胃空肠造瘘管等。

表 6 多因素Logistic回归分析结果

因素	回归系数	标准误	OR值	95%CI	Wald χ^2 值	P值
合并低蛋白血症	0.638	0.281	1.892	1.091-3.282	5.149	0.023
逐渐增量	-0.127	0.046	0.881	0.805-0.964	0.805	0.006
肠内营养前禁食	1.442	0.423	4.228	1.845-9.687	11.617	<0.001
应用抑酸药	0.743	0.340	2.103	1.080-4.095	4.780	0.029
口服钾制剂	1.377	0.528	3.962	1.408-11.152	6.799	0.009

析来筛选出患者出现腹泻的影响因素, 发现合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂是患者出现腹泻的独立危险因素($P<0.05$), 肠内营养逐渐增量是其独立保护因素($P<0.05$)。

血清白蛋白水平一直被认为是反映机体营养状况的重要指标, 也与肠内营养相关性腹泻有关。Jack等^[8]研究表明血清白蛋白水平是腹泻发展的重要因素。陆文妍等^[12]研究报道对于进行肠内营养的ICU患者而言, 合并低蛋白血症者的腹泻发生率高达60%, 显著高于无低蛋白血症者的22.6%, 是腹泻发生的一个重要因素。本文研究中合并低蛋白血症的患者发生腹泻的风险是白蛋白正常者的1.892倍, 是独立危险因素之一, 这一方面可能与患者的病情较重, 胃肠道更容易出现不耐受现象, 另一方面可能是由于低蛋白血症患者的营养状况较差, 需要补充更多、更快的营养物质, 但同时也增加了腹泻的风险, 故临床上对于合并有低蛋白血症患者可先进行肠外营养, 通过外源性的静脉补充将血清白蛋白水平升至正常后再开始鼻饲或口服进食, 并多补充富含肽类的营养素。

肠内营养方式方面, 本文研究发现肠内营养逐渐增量是腹泻发生的独立保护因素, 而肠内营养前禁食是其独立危险因素, 与王琳等^[13]的报道结果类似。这主要是由于肠内营养制剂的渗透压多较高, 如果突然大量输注到消化道可在短期内升高肠腔内的渗透压, 不利于水及电解质的吸收, 尤其是对于长期禁食的患者其肠道功能较为薄弱, 长期没有食物刺激可引起肠内黏膜逐渐萎缩, 绒毛细胞增殖能力降低, 且禁食时间越长, 萎缩更剧烈, 若此时进行肠内营养则容易出现胃肠道不耐受, 导致腹泻。朱琳等^[14]研究表明危重症患者禁食时间 ≥ 7 d是肠内营养相关性腹泻的危险因素之一。故临

床上对危重症患者要尽可能采用由少到多、由慢到快的原则进行肠内营养^[15], 尤其是对于危重患者而言, 须尽可能缩短禁食时间, 早期进行肠内营养。

治疗方面, 本文研究发现应用抑酸药是患者出现腹泻的独立危险因素($P<0.05$), 这可能是由于质子泵抑制剂、 H_2 受体阻滞剂等抑酸药可升高胃内的pH值, 改变胃肠道的环境, 更加有利于菌群的移位和繁殖, 最终导致肠源性感染, 从而引起或加重腹泻。汤友珍等^[5]采用多因素Logistic回归分析结果表明应用抗酸剂、贾志吉、胃肠动力药是肠内营养支持相关性腹泻发生的危险因素。本研究中口服钾制剂患者出现腹泻的风险是未口服者的3.962倍, 这可能是由于钾制剂属于高渗性溶液, 其进入消化道可促进液体滞留在肠道内, 当其超过胃肠道的自身吸收能力则出现腹泻, 并且对于危重症患者而言, 其多有禁食经历及机体多处于应激状态, 消化道功能欠佳, 对钾制剂更容易出现不耐受现象^[9]。因此, 在临床上要尽可能在空腹状态下对危重症患者避免口服钾制剂, 预防腹泻的发生。

总之, 对于行肠内营养的危重症患者而言, 合并低蛋白血症、肠内营养前禁食、应用抑酸药、口服钾制剂可显著增加腹泻风险, 对此建议在肠内营养时逐渐增量, 以降低其风险。

4 参考文献

- 1 Dudrick SJ, Palesty JA. Historical highlights of the development of enteral nutrition. *Surg Clin North Am* 2011; 91: 945-964, x [PMID: 21787977 DOI: 10.1016/j.suc.2011.05.002]
- 2 孙晋洁, 徐旭娟. 肠内营养的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1525-1530
- 3 Halmos EP. Role of FODMAP content in enteral nutrition-associated diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 4: 25-28 [PMID: 24251699 DOI: 10.1111/jgh.12272]
- 4 Thibault R, Graf S, Clerc A, Delieuvain N, Heidegger CP, Pichard C. Diarrhoea in the ICU: respective

- contribution of feeding and antibiotics. *Crit Care* 2013; 17: R153 [PMID: 23883438 DOI: 10.1186/cc12832]
- 5 汤友珍, 吴文辉, 谭妙莲, 刘霞. 肠内营养支持治疗相关性腹泻的危险因素调查. *中国现代医生* 2011; 49: 48-49
 - 6 王红玉, 晏东波, 刘威威, 段美玲. 胃液回输对住院ICU患者肠内营养支持效果的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 947-951
 - 7 Hall BT, Englehart MS, Blaseg K, Wessel K, Stawicki SP, Evans DC. Implementation of a dietitian-led enteral nutrition support clinic results in quality improvement, reduced readmissions, and cost savings. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 649-655 [PMID: 25606646 DOI: 10.1177/0884533614538285]
 - 8 Jack L, Coyer F, Courtney M, Venkatesh B. Diarrhoea risk factors in enterally tube fed critically ill patients: a retrospective audit. *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26: 327-334 [PMID: 21087731 DOI: 10.1016/j.iccn.2010.08.001]
 - 9 危娟, 林凤英, 莫红平, 冯燕英. ICU患者肠内营养期间腹泻的相关因素分析. *中华护理杂志* 2015; 50: 954-959
 - 10 Luft VC, Beghetto MG, de Mello ED, Polanczyk CA. Role of enteral nutrition in the incidence of diarrhea among hospitalized adult patients. *Nutrition* 2008; 24: 528-535 [PMID: 18417321 DOI: 10.1016/j.nut.2008.02.004]
 - 11 Huang HH, Hsu CW, Kang SP, Liu MY, Chang SJ. Association between illness severity and timing of initial enteral feeding in critically ill patients: a retrospective observational study. *Nutr J* 2012; 11: 30 [PMID: 22554240 DOI: 10.1186/1475-2891-11-30]
 - 12 陆文妍, 杨柳枝, 黎伟燕, 苏小妹. ICU患者肠内营养相关性腹泻原因分析. *现代医院* 2011; 11: 96-97
 - 13 王琳, 翁峰霞, 黄昉芳. 危重症病人肠内营养支持治疗并发腹泻的护理. *全科护理* 2015; 13: 151-152
 - 14 朱琳, 刘可, 张利峰. ICU患者肠内营养期间腹泻影响因素病例对照研究. *护理学报* 2015; 22: 46-49
 - 15 宋敏, 王春亚. 危重患者肠内营养期间腹泻原因探讨. *现代诊断与治疗* 2013; 14: 3121-3123

同行评价
 本文研究设计合理, 结果可靠, 有一定的实用性。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



益生菌预防新生儿坏死性小肠结肠炎的临床效果

王绍强, 王启荣

背景资料

坏死性小肠结肠炎是新生儿中常见的疾病, 对新生儿的生长发育和身体健康均有严重的影响, 甚至会引起死亡。因此, 临床中积极的预防和治疗坏死性小肠结肠炎对改善新生儿的结局有着重要的作用。

王绍强, 天津市泰达医院儿科 天津市 300457

王启荣, 天津市滨海新区妇产医院儿科 天津市 300450

王绍强, 主治医师, 主要从事儿科急症方面的研究。

作者贡献分布: 此文主要由王绍强完成; 研究过程由王绍强和王启荣作完成; 试剂提供和数据分析由王绍强与王启荣完成; 本论文写作由王绍强完成。

通讯作者: 王绍强, 主治医师, 300457, 天津市经济技术开发区第三大街65号, 天津市泰达医院儿科。
wangshao1382191@sina.com
电话: 022-65202000

收稿日期: 2016-03-30
修回日期: 2016-04-09
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-05-28

Clinical effects of probiotics in prevention of neonatal necrotizing enterocolitis

Shao-Qiang Wang, Qi-Rong Wang

Shao-Qiang Wang, Department of Pediatrics, TEDA Hospital of Tianjin, Tianjin 300457, China

Qi-Rong Wang, Department of Pediatrics, Binhai Maternity Hospital of Tianjin City, Tianjin 300450, China

Correspondence to: Shao-Qiang Wang, Attending Physician, Department of Pediatrics, TEDA Hospital of Tianjin, 65 3rd Avenue, Economic& Development Area, Tianjin 300457, China. wangshao1382191@sina.com

Received: 2016-03-30
Revised: 2016-04-09
Accepted: 2016-04-20
Published online: 2016-05-28

同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of

probiotics in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis.

METHODS: One hundred and forty neonates born at TEDA Hospital of Tianjin from January 2014 to December 2015 were included and randomly divided into either a research group or a routine group, with 70 cases in each group. The routine group was given routine breast milk and mixed nutritional support, and the research group was given probiotics on the basis of routine nutritional support. The incidence of neonatal necrotizing enterocolitis was compared between the two groups.

RESULTS: The incidence of necrotizing enterocolitis was significantly lower in the research group than in the routine group (2.9% vs 14.3%, $P < 0.05$). After treatment, the total numbers of overall bacteria and bacilli increased significantly compared with those before treatment, and the effect was significantly better in the research group than in the routine group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Probiotics support for newborns is effective in preventing the development of neonatal necrotizing enterocolitis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Newborns; Necrotizing enterocolitis; Probiotics; Prevention

Wang SQ, Wang QR. Clinical effects of probiotics in prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2406-2409 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2406.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2406>

摘要

目的: 探讨益生菌在预防新生儿坏死性小肠结肠炎的临床效果, 为临床中预防新生儿坏死性小肠结肠炎提供指导。

方法: 选取天津市泰达医院2014-01/2015-12的140例新生儿作为研究对象, 将其按照随机数字表法分为研究组与常规组, 各70例。常规组新生儿给予常规的母乳与混合营养支持, 而研究组在常规营养支持上给予益生菌支持, 观察两组预防新生儿坏死性小肠结肠炎的效果。

结果: 研究组坏死性小肠结肠炎发生率为2.9%, 低于常规组坏死性小肠结肠炎发生率为14.3%(10/70), 两组数据比较差有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患儿细菌总数、球菌总数和杆菌总数均较治疗前明显的提高, 且研究组提高程度优于常规组, 两组数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 临床中对于新生儿给予益生菌支持在预防新生儿坏死性小肠结肠炎有效显著的作用, 值得临床中应用推广。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新生儿; 坏死性小肠结肠炎; 益生菌; 预防

核心提示: 坏死性小肠结肠炎是新生儿常见的一种疾病, 加强对该病的预防有着重要的作用。益生菌可以调节新生儿胃肠菌群状况, 从而对预防新生儿坏死性小肠结肠炎有着重要的作用。

王绍强, 王启荣. 益生菌预防新生儿坏死性小肠结肠炎的临床效果. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2406-2409 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2406.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2406>

0 引言

新生儿坏死性小肠结肠炎属于新生儿常见的消化系统疾病, 在临床中具有较高的发病率, 患儿常常表现为腹胀和便血等临床症状, 且预后并不佳, 严重的危及新生儿的生命^[1]。新生儿坏死性小肠结肠炎的发病机制尚未完全明确, 多数研究认为感染和肠道喂养以及胃肠道局部损伤等因素在该病的发生中起到一定的作用^[2]。资料显示, 新生儿坏死性小肠结肠炎主要

在出生后的3-10 d内, 积极的预防该病的发生在临床中具有重要的意义^[3]。相关研究^[4]显示, 新生儿坏死性小肠结肠炎经常会表现为正常肠道菌群的失调, 且革兰阴性菌也会过度的增加。因此, 临床中可以通过调整肠道正常菌群进行预防新生儿坏死性小肠结肠炎的发生。此次的临床研究对益生菌在预防新生儿坏死性小肠结肠炎的发生方面效果进行探讨, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取天津市泰达医院儿科2014-01/2015-12的140例新生儿作为研究对象, 均依据临床与影像学的检查确诊为坏死性小肠结肠炎, 并符合《实用新生儿学》中关于该病的诊断标准^[5], 将其按照随机数字表法分为研究组与常规组, 各70例。研究组与常规组患儿临床基本资料比较无统计学意义($P > 0.05$)。数据分析如表1。枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒剂, 注册证号: 国药准字J20100161, 分装企业: 北京韩美药品有限公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 常规组给予常规的母乳与混合营养支持, 对于吞咽功能较好的新生儿在其出生后5 h进行喂养5.0%葡萄糖进行试喂养, 若可以耐受应在出生48 h内进行母乳或者配方奶粉进行喂养, 若不能够耐受应经胃管进行母乳喂养或者配方奶粉喂养, 1次/3 h, 1.0 mL/次。每日逐渐地增加营养量, 应低于20.0 mL/kg。研究组在常规治疗组上给予益生菌进行营养支持, 枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒剂, 依据不同体质量进行调整剂量, 体质量<1.5 kg, 1袋/次, 2次/d。体质量1.5-2.0 kg, 1-2袋/次, 2次/d。体质量>2.0 kg, 2袋/次, 2次/d。两组新生儿均连续治疗2 wk, 观察其预防效果。

1.2.2 观察指标及评定: 坏死性小肠结肠炎发生率, 主要依据《Avery新生儿病学》中关于该病的诊断标准, 做好详细的统计; 预防治疗前后肠道菌群变化, 主要包括细菌总数、球菌总数和杆菌总数以及杆菌比值方面。

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 χ^2 进行检验,

■ 研究前沿

本次研究重点对新生儿坏死性小肠结肠炎的预防工作进行展开讨论, 着重分析坏死性小肠结肠炎的切入点, 并从益生菌预防的角度进行深入, 了解益生菌在预防坏死性小肠结肠炎的作用。

■ 相关报道

临床中对于坏死性小肠结肠炎的发病情况也有相关的报道, 但是对于如何防治的研究并不多见, 多以调节胃肠菌群平衡治疗为主。而此次的研究也从该角度入手分析, 说明肠道菌群调节在预防坏死性小肠结肠炎的作用。

创新盘点

本次研究重点探讨了益生菌在预防坏死性小肠结肠炎的作用, 并且从肠道菌群调节的角度进行分析, 这种观点在临床中具有一定的指导性, 且文章的出发点也具有明确性, 对控制坏死性小肠结肠炎有一定的作用。

表 1 研究组与常规组患儿临床基本资料对比

指标	研究组	常规组	χ^2 /t值	P值
性别(男/女)	38/32	36/34	0.318	>0.05
日龄(d)	5.6 ± 1.2	5.8 ± 1.3	0.246	>0.05
体质量(kg)	1.7 ± 0.2	1.8 ± 0.2	0.307	>0.05
胎龄(wk)	32.7 ± 3.5	33.1 ± 3.3	0.117	>0.05
1 min Apgar评分(分)	8.9 ± 1.4	9.0 ± 1.3	0.259	>0.05
剖宫产[n(%)]	50(71.4)	48(68.6)	0.345	>0.05

表 2 研究组与常规组患儿预防治疗前后肠道菌群变化指标对比 (n = 70, mean ± SD)

分组	时间	细菌总数	杆菌总数	球菌总数	杆菌菌比值
研究组	治疗前	102.4 ± 12.7	78.5 ± 9.6	25.3 ± 4.7	3.4 ± 0.5
	治疗后	299.7 ± 15.3 ^a	225.7 ± 13.7 ^a	73.1 ± 7.5 ^a	3.2 ± 0.5
常规组	治疗前	101.6 ± 12.8	77.9 ± 9.9	24.8 ± 4.8	3.3 ± 0.6
	治疗后	132.5 ± 11.8 ^{ac}	102.2 ± 10.5 ^{ac}	46.9 ± 8.3 ^{ac}	3.1 ± 0.5

^aP<0.05 vs 治疗前; ^cP<0.05 vs 研究组。

P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者坏死性小肠结肠炎发生率对比 研究组坏死性小肠结肠炎发生率为2.9%(2/70), 常规组坏死性小肠结肠炎发生率为14.3%(10/70), 研究组明显的低于常规组, 两组数据比较差有统计学意义($\chi^2 = 5.982$, P<0.05)。

2.2 两组患者预防治疗前后肠道菌群变化 治疗前研究组与常规组细菌总数、球菌总数和杆菌总数以及杆菌菌比值的数据比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后两组患儿细菌总数、球菌总数和杆菌总数均较治疗前明显的提高, 且研究组提高程度优于常规组, 两组数据比较差异有统计学意义(P<0.05)(表2)。

3 讨论

坏死性小肠结肠炎是新生儿时期比较常见的一种肠道急症, 患儿多以腹部疼痛和呕吐以及便血等临床表现, 而腹部的X线检查表现肠壁囊样积气特征。研究^[6,7]显示, 坏死性小肠结肠炎很容易引起短肠综合征和神经发育损伤以及肠外营养相关性肝损伤等临床症状, 甚至严重的影响新生儿的生长发育, 甚至危及到患儿的生命。临床研究显示, 坏死性小肠结肠炎的危险因素表现为人工喂养、缺氧和早产以及

细菌定植等方面^[8]。这一结论说明, 加强对胃肠道菌群的调节对预防和治疗新生儿坏死性小肠结肠炎具有一定的优越性。

经过此次的临床研究分析, 临床中应用益生菌在预防新生儿坏死性小肠结肠炎有着显著的效果, 能够改善患者肠道菌群。数据显示, 研究组坏死性小肠结肠炎发生率为2.9%, 显著的低于常规组的14.3%, 差异有统计学意义。由此说明, 益生菌在预防新生儿坏死性小肠结肠炎有着显著的优越性。临床中使用的枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒剂可以较好的抑制肠道病原微生物的定植, 并产生保护性的营养, 且依据其他的细菌生长, 从而达到预防坏死性小肠结肠炎的效果^[9,10]。临床数据还显示, 治疗后两组患儿细菌总数、球菌总数和杆菌总数均较治疗前明显的提高, 且研究组提高程度优于常规组。进一步说明, 益生菌在预防新生儿坏死性小肠结肠炎方面是改善患者的胃肠道菌群状况, 应用的枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒剂可以刺激胃肠道进行释放胃肠激素, 从而更好的刺激胆汁的分泌和促进肠黏膜的快速生长, 并便于胃肠道的蠕动, 降低了坏死性小肠结肠炎的发生^[11-13]。临床中相关研究^[14,15]也显示, 益生菌在预防坏死性小肠结肠炎有着显著的作用。

总之, 新生儿给予益生菌支持在预防新生

应用要点

本次研究对新生儿坏死性小肠结肠炎的预防情况进行分析, 着重了解益生菌在该病预防中的应用价值。同时, 文章中对益生菌的应用及作用机制进行分析, 对预防坏死性小肠结肠炎具有较好的指导作用, 对临床控制新生儿坏死性小肠结肠炎有着重要的意义。

儿坏死性小肠结肠炎有效显著的作用, 值得临床中应用.

4 参考文献

- 1 陆妹, 刘登礼, 陆亚东, 李源斌. 早产儿坏死性小肠结肠炎影响因素的回顾性分析. *中国妇幼保健* 2015; 30: 2397-2400
- 2 王文辉, 王庆华, 缪金剑. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病的危险因素分析. *中国医师进修杂志* 2013; 36: 59-61
- 3 官学. 新生儿坏死性小肠结肠炎危险因素与临床分析. *深圳中西医结合杂志* 2015; 25: 26-27
- 4 林燕. 益生菌防治新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展. *国际儿科学杂志* 2015; 42: 514-518
- 5 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学(第三版). 北京: 人民卫生出版社, 2001: 508-511
- 6 Luo LJ, Li X, Yang KD, Lu JY, Li LQ. Broad-spectrum Antibiotic Plus Metronidazole May Not Prevent the Deterioration of Necrotizing Enterocolitis From Stage II to III in Full-term and Near-term Infants: A Propensity Score-matched Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1862 [PMID: 26496340 DOI: 10.1097/MD.0000000000001862]
- 7 张晋雷. 早期预防性应用肠道益生菌在早产儿坏死性小肠结肠炎的疗效观察. *中国医药指南* 2014; 12: 123-124, 125
- 8 李莹莹, 黄启凌, 朱峰, 柴彦艳, 刘祥蕾. 口服益生菌预防极低出生体质量儿坏死性小肠结肠炎的临床观察. *安徽医学* 2014; 35: 1210-1212
- 9 余金晶. 莫沙必利联合不同益生菌对早产儿胃肠功能及早期生长发育的影响. 合肥: 安徽医科大学, 2014
- 10 滑心恬, 唐军, 母得志. 口服益生菌对早产儿肠道耐药菌定植的影响. *中国当代儿科杂志* 2014; 16: 606-609
- 11 Nguyen DN, Fuglsang E, Jiang P, Birck MM, Pan X, Kamal SB, Pors SE, Gammelgaard PL, Nielsen DS, Thymann T, Levy O, Frøkiær H, Sangild PT. Oral antibiotics increase blood neutrophil maturation and reduce bacteremia and necrotizing enterocolitis in the immediate postnatal period of preterm pigs. *Innate Immun* 2016; 22: 51-62 [PMID: 26561386 DOI: 10.1177/1753425915615195]
- 12 任晓莉, 刘薇. 益生菌治疗早产儿坏死性小肠结肠炎的作用机制. *江苏预防医学* 2014; 25: 51-52
- 13 胡波, 罗菲菲, 李燕琼. 金双歧预防新生儿坏死性小肠结肠炎的效果探讨. *中国微生态学杂志* 2015; 27: 446-448
- 14 毛文瑶. 益生菌联合早期微量喂养预防新生儿坏死性小肠结肠炎的临床分析. *深圳中西医结合杂志* 2014; 24: 106-107
- 15 李美雪. 肠道微生态和新生儿坏死性小肠结肠炎. *国际儿科学杂志* 2013; 40: 575-578

同行评价

本文立意新颖, 观点明确, 对临床中预防新生儿坏死性小肠结肠炎的发生有着较好的指导作用. 同时, 文章的可读性强、方法可行, 结果真实可信, 结论明确, 值得临床中推广应用.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用

柴小兵, 罗金键

■背景资料

电子结肠镜检查是诊断结肠各段病变的最佳手段, 大量研究表明, 内镜下的视野是否清晰对于内镜医师的诊断和治疗病变至关重要。目前, 临床上多采用复方聚乙二醇电解质散、磷酸钠盐、硫酸镁等作为结肠镜检查术前肠道准备药物, 以确保能够达到良好的肠道清洁度。

柴小兵, 罗金键, 郑州大学附属郑州中心医院消化内科 河南省郑州市 450000

柴小兵, 主治医师, 主要从事消化内科疾病的临床及内镜诊治研究。

作者贡献分布: 本研究由柴小兵与罗金键设计; 研究过程由柴小兵与罗金键共同完成; 研究所用分析工具、相关参考文献由柴小兵提供; 数据分析由柴小兵完成; 本论文写作由柴小兵完成。

通讯作者: 罗金键, 主任医师, 450000, 郑州市中原区桐柏路195号, 郑州大学附属郑州中心医院消化内科。
kao20006yan@163.com
电话: 0371-86520935

收稿日期: 2016-04-06
修回日期: 2016-04-22
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To assess the application value of simethicone combined with compound polyethylene glycol in bowel preparation before colonoscopy.

METHODS: Six hundred and eighty-two patients who underwent colonoscopy at our hospital from January 2014 to December 2015 were selected. They were randomly divided into either an observation group or a control group according to the order of treatment. Patients in the control group were orally administered with polyethylene glycol electrolyte powder 6 h before colonoscopy, and patients in the observation group were orally administered with simethicone 4 h before colonoscopy and polyethylene glycol electrolyte powder 6 h before colonoscopy. Intestinal cleanliness, bubble-removing effect, duration of colonoscopy, abdominal pain, abdominal distension and other adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS: The rate of satisfying intestinal cleanliness were high in both groups, and there was no significant difference between the two groups (observation group 93.3% vs control group 90.0%, $\chi^2 = 2.316$, $P = 0.128$). The rates of satisfying bubble removal and acceptable bubble removal and the rate of severe bubbles were 90%, 8.2%, and 2.8%, respectively, in the observation group, and the corresponding

Application of simethicone combined with compound polyethylene glycol in bowel preparation before colonoscopy

Xiao-Bing Chai, Jin-Jian Luo

Xiao-Bing Chai, Jin-Jian Luo, Department of Gastroenterology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin-Jian Luo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, 195 Tongbai Road, Zhongyuan District, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. kao20006yan@163.com

Received: 2016-04-06
Revised: 2016-04-22
Accepted: 2016-04-23

■同行评议者

毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心

percentages in the control group were 86.5%, 7%, and 6.5%, and there were significant differences between the two groups ($\chi^2 = 9.690, P = 0.008$). The average duration of colonoscopy was $11.6 \text{ min} \pm 3.1 \text{ min}$ in the observation group, which was significantly lower than that of the control group ($12.3 \text{ min} \pm 3.8 \text{ min}, t = 2.636, P = 0.009$). The rate of abdominal pain did not differ significantly between the two groups ($\chi^2 = 1.951, P = 0.163$); but the incidence of abdominal distension was 10.6% in the observation group, which was significantly lower than that in the control group ($\chi^2 = 5.491, P = 0.019$).

CONCLUSION: Application of simethicone combined with compound polyethylene glycol in bowel preparation for colonoscopy could obviously remove intestinal bubbles, improve the visualization, shorten the examination time, and reduce the incidence of abdominal distension.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colonoscopy; Bowel preparation; Simethicone; Compound polyethylene glycol

Chai XB, Luo JJ. Application of simethicone combined with compound polyethylene glycol in bowel preparation before colonoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2410-2414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2410.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2410>

摘要

目的: 探讨复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用价值。

方法: 选取2014-01/2015-12于郑州大学附属郑州中心医院消化内科内镜中心行结肠镜检查的682例患者作为研究对象, 根据其就诊次序进行编号, 并随机分为观察组和对照组。对照组患者于术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散; 观察组患者在术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散的基础上, 于术前4 h口服二甲硅油乳剂30 mL。比较两组患者的肠道清洁度、祛泡效果、检查操作时间及术后腹痛、腹胀等不良反应情况差异。

结果: 两组患者的肠道清洁度满意率均较高, 其中观察组为93.3%, 对照组为90.0%, 两组间的差异无统计学意义($\chi^2 = 2.316, P =$

0.128); 观察组患者的祛泡满意率、祛泡一般率、严重气泡率分别为90.0%、8.2%及2.8%, 对照组患者的祛泡满意率、祛泡一般率、严重气泡率分别为86.5%、7.0%、6.5%, 观察组的祛泡效果明显优于对照组, 且两组间的差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.690, P = 0.008$); 观察组患者接受结肠镜检查的平均时间为 $11.6 \text{ min} \pm 3.1 \text{ min}$, 低于对照组患者接受结肠镜检查的时间($12.3 \text{ min} \pm 3.8 \text{ min}$), 且两组间的差异具有统计学意义($t = 2.636, P = 0.009$)。在术后不良反应方面, 两组患者的腹痛发生率间的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.951, P = 0.163$); 但观察组患者的腹胀发生率为10.6%, 明显低于对照组的16.7%, 且差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.491, P = 0.019$)。

结论: 复方聚乙二醇联合西甲硅油应用于结肠镜检查术前肠道准备工作中, 可明显祛除肠道气泡, 提高视野清晰度, 利于检查者的操作, 缩短检查时间, 同时也可降低术后患者腹胀的发生率, 适合应用于结肠镜检查的术前肠道准备。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠镜检查; 肠道准备; 西甲硅油; 复方聚乙二醇

核心提示: 本文探讨复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的效果, 结果显示, 术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散可达到良好的肠道清洁度, 而术前4 h加服二甲硅油乳剂可有效祛除肠道气泡, 提高视野清晰度, 缩短检查操作时间, 降低术后腹胀的发生率, 在临床中有实用价值。

柴小兵, 罗金键. 复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2410-2414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2410.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2410>

0 引言

电子结肠镜检查是结、直肠相关疾病诊治中最为直观、有效的方法, 在临床工作中应用广泛, 而肠道的清洁程度是影响检查结果的关键因素之一^[1,2]。肠道内的食物残渣、附着于肠道黏膜的大量泡沫均会严重影响到内镜

■ 研发前沿

肠道黏膜表层附着大量泡沫时, 严重影响到对黏膜的观察, 操作者需要反复冲洗、抽吸, 从而大大延长了操作时间, 并降低患者的耐受性, 给患者带来额外的痛苦。而肠腔内气泡的严重程度与肠道内黏液及胆汁浓度、肠道蠕动速度以及操作过程中注入的气体量有关, 有效的肠道准备至关重要。

■ 相关报道

消化道内镜检查前口服二甲硅油可有效降低肠道泡沫程度、改善成像清晰度, 提高微小病变检出率。同时, 在2006年由美国消化内镜协会、美国结肠直肠外科医师协会以及美国胃肠内镜外科医师学会三个机构联合发布的结肠镜肠道准备共识文件中明确指出二甲硅油等辅助方法可有效提高肠道准备质量。

下观察与操作的准确性, 是造成漏诊、误诊的重要原因之一^[3]。临床上多采用复方聚乙二醇电解质散、磷酸钠盐、硫酸镁等作为结肠镜检查术前肠道准备药物, 但在检查操作过程中, 仍会产生大量泡沫附着于肠黏膜, 严重影响检查视野, 不利于病灶检出。西甲硅油是一种表面活性制剂, 通过改变泡沫的表面张力使气泡破裂消失, 从而达到良好的肠道清洁效果, 缩短检查时间, 提高病灶检出率, 并可减轻术后腹胀发生率。目前, 西甲硅油乳剂已广泛应用于肠镜检查的术前准备工作中, 并发挥了良好的祛泡效果。郑州大学附属郑州中心医院消化内科内镜中心自2014年开始将复方聚乙二醇和西甲硅油乳剂联合应用于结肠镜检查前的肠道准备工作中, 效果显著, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2015-12于郑州大学附属郑州中心医院消化内科内镜中心行结肠镜检查的682例患者作为研究对象, 根据其就诊次序进行编号, 并随机进行分组, 即观察组和对照组。其中, 观察组341例, 男性217例, 女性124例, 年龄52.7岁±11.6岁; 对照组341例, 男性196例, 女性145例, 年龄53.9岁±10.9岁。经统计学分析, 两组患者在年龄、性别等方面差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。排除标准: (1)孕期或哺乳期妇女; (2)既往消化道手术史; (3)既往行结肠镜检查发现病灶并已行镜下治疗者; (4)严重心、肺功能障碍者。

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: 所有患者术前均签署知情同意书。术前1 d进食少渣半流食, 忌食蔬菜水果, 检查当日禁食早餐和午餐。对照组患者于术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散2袋(2袋复方聚乙二醇电解质散加于温水中配制成2000 mL溶液, 于1.5 h内分次口服); 观察组患者在术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散的基础上, 于术前4 h口服二甲硅油乳剂30 mL。两组患者均于排泄液至透明时行结肠镜检查。

1.2.2 观察指标: 所有结肠镜检查操作均由两名资质相同的内镜中心医生完成, 在退镜过程中, 由术者对升结肠、横结肠、降结肠以及乙状结肠内的残渣情况、泡沫情况、肠黏膜清晰度等肠道清洁度相关指标情况分别进行评

分、记录。肠道清洁程度评分标准^[4]: (1)0分, 90%以上的肠道黏膜清晰可见, 肠道内主要残余液体粪水, 但吸引少许后即可看清肠黏膜; (2)1分, 90%以上的肠道黏膜清晰可见, 肠道内主要残余液体粪水, 但需要吸引较多后方可看清肠黏膜; (3)2分, 90%以上的肠道黏膜清晰可见, 肠道内主要残余固体粪便及液体粪水混合物, 需通过冲洗及吸引后方可看清肠黏膜; (4)3分, <90%的肠道黏膜可见, 肠道内充满糊状及固体粪便混合物, 无法通过冲洗及吸引清除。肠道内泡沫情况分级标准^[5]: (1)0级, 肠黏膜无泡沫附着; (2)1级, 肠黏膜少量泡沫附着, 对镜下图像观察无影响; (3)2级, 肠黏膜附着泡沫较多, 对镜下图像观察中等影响; (4)3级, 肠黏膜泡沫大量附着, 严重影响镜下图像观察。根据波士顿肠道准备标准(boston bowel preparation scale, BBPS)^[6]: 将不同肠段的评分相加, 清洁度总分≤4分者为清洁满意, 总分>4分者为清洁不满意; 不同肠段气泡分级均为0级者为祛泡满意, 任一肠段气泡分级为2级或3级者为存在严重气泡; 其余情况为祛泡一般。比较两组患者的肠道清洁度、祛泡效果、检查操作时间及术后腹痛、腹胀等不良反应情况差异。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计检验。一般计量资料以mean±SD的形式表示。两组间计量资料比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的结肠镜检查时间情况比较 观察组患者接受结肠镜检查的平均时间为11.6 min±3.1 min, 而对照组患者接受结肠镜检查的平均时间为12.3 min±3.8 min, 且两组间的差异具有统计学意义($t=2.636, P=0.009$)。

2.2 两组患者肠道清洁度及肠道气泡情况比较 两组患者的肠道清洁度满意率均较高。其中, 观察组为93.3%(318/341), 对照组为90.0%(307/341), 两组间的差异无统计学意义($\chi^2=2.316, P=0.128$)。观察组患者的祛泡满意率、祛泡一般率、严重气泡率分别为90.0%、8.2%及2.8%, 对照组患者的祛泡满意率、祛泡一般率、严重气泡率分别为86.5%、7.0%、6.5%, 且两组间的差异具有统计学意义($\chi^2=9.690, P=0.008$)(表1)。

表 1 两组患者肠道清洁度、祛泡效果及术后不良反应情况比较 ($n = 341$)

项目	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
清洁度			2.316	0.128
满意	318	307		
不满意	23	34		
气泡程度			9.690	0.008
祛泡满意	307	295		
祛泡一般	28	24		
严重气泡	6	22		
不良反应				
腹痛			1.951	0.163
是	29	40		
否	312	301		
腹胀			5.491	0.019
是	36	57		
否	305	284		

2.3 两组患者术后不良反应发生情况比较 观察组患者的腹痛发生率为8.5%，对照组患者的腹痛发生率为11.7%，两组间的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.951, P = 0.163$)；但观察组患者的腹胀发生率为10.6%，对照组患者的腹胀发生率为16.7%，两组间的差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.491, P = 0.019$)(表1)。

3 讨论

电子结肠镜检查是诊断结肠各段病变的最佳手段，而肠腔的清洁程度是影响进镜是否顺利、肠壁黏膜是否清晰、能否准确活检及切除息肉等操作过程的基本条件。大量研究表明^[7-9]，内镜下的视野是否清晰对于内镜医师的诊断和治疗病变至关重要。目前，临床上多采用复方聚乙二醇电解质散、磷酸钠盐、硫酸镁等作为结肠镜检查术前肠道准备药物，以确保能够达到良好的肠道清洁度。然而，肠道气泡的存在仍是影响内镜医师准确诊治的难题，极易造成漏诊或误诊。肠道黏膜表层附着大量泡沫时，严重影响到对黏膜的观察，操作者需要反复冲洗、抽吸，从而大大延长了操作时间，并降低患者的耐受性，给患者带来额外的痛苦。而肠腔内气泡的严重程度与肠道内黏液及胆汁浓度、肠道蠕动速度以及操作过程中注入的气体有关^[10-12]。近年来，原本用于治疗腹胀、嗝气的西甲硅油乳剂逐渐应用于术前肠道准备工作中，并取得了不错的祛泡效果。西甲硅油是活化的硅油与二氧化硅的复合物，其通过改变气泡的

表面张力使之分解，从而达到消除气泡的效果。此外，西甲硅油无生理活性，口服后不会被胃肠道吸收，无任何不良反应^[13]。国内外众多研究表明^[12,14,15]，消化道内镜检查前口服二甲硅油可有效降低肠道泡沫程度、改善成像清晰度，提高微小病变检出率。同时，在2006年由美国消化内镜协会、美国结直肠外科医师协会以及美国胃肠内镜外科医师学会三个机构联合发布的结肠镜肠道准备共识文件中明确指出二甲硅油等辅助方法可有效提高肠道准备质量^[16]。

本次研究中，对照组患者仅于术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散，而观察组患者在口服复方聚乙二醇电解质散的基础上，于术前4 h加服二甲硅油乳剂30 mL。结果表明，两组患者的肠道清洁度满意率均较高，其中观察组为93.3%，对照组为90.0%，两组间的差异无统计学意义；同时，观察组的祛泡效果明显优于对照组，且两组间的差异具有统计学意义；观察组患者接受结肠镜检查的平均时间低于对照组，且两组间的差异具有统计学意义。在术后不良反应方面，两组患者的腹痛发生率的差异无统计学意义；但观察组患者的腹胀发生率明显低于对照组的，且差异具有统计学意义。说明术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散可达到良好的肠道清洁度，而术前4 h加服二甲硅油乳剂可有效祛除肠道气泡，提高视野清晰度，缩短检查操作时间，降低术后腹胀的发生率。

总之，复方聚乙二醇联合西甲硅油应用于结肠镜检查术前肠道准备工作中，可明显祛除肠道气泡，提高视野清晰度，利于检查者的操作，缩短检查时间，同时也可降低术后患者腹胀的发生率，适合应用于结肠镜检查的术前肠道准备。

4 参考文献

- 1 兰丽, 兰春慧, 曹艳, 李平, 赵敦勇, 陈东风. 3种肠道准备剂用于结肠镜检查的效果分析. 重庆医学 2011; 40: 1519-1521
- 2 Matro R, Shnitser A, Spodik M, Daskalakis C, Katz L, Murtha A, Kastenber D. Efficacy of morning-only compared with split-dose polyethylene glycol electrolyte solution for afternoon colonoscopy: a randomized controlled single-blind study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1954-1961 [PMID: 20407434 DOI: 10.1038/ajg.2010.160]
- 3 杨叶, 刘央央. 单剂量磷酸钠盐口服溶液联合西甲硅油乳剂在结肠镜检查肠道准备中的应用. 胃肠病学 2013; 18: 237-240

应用要点

术前6 h口服复方聚乙二醇电解质散可达到良好的肠道清洁度，而术前4 h加服二甲硅油乳剂可有效祛除肠道气泡，提高视野清晰度，缩短检查操作时间，降低术后腹胀的发生率。

同行评价

本文对结肠镜诊疗操作的肠道准备具有较好的参考价值.

4 Byrne MF. The curse of poor bowel preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1587-1590 [PMID: 12135005]

5 Wei W, Ge ZZ, Lu H, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. Purgative bowel cleansing combined with simethicone improves capsule endoscopy imaging. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 77-82 [PMID: 18005366]

6 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]

7 陈旭, 李鹏, 王拥军, 宗晔, 吴咏冬, 于中麟, 张澍田. 硫酸镁溶液联合复方聚乙二醇电解质散在胶囊内镜检查前肠道准备中的价值. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 137-140

8 Rosa BJ, Barbosa M, Magalhães J, Rebelo A, Moreira MJ, Cotter J. Oral purgative and simethicone before small bowel capsule endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 67-73 [PMID: 23424190 DOI: 10.4253/wjge.v5.i2.67]

9 孙昕, 邹瑞珍, 王颖. 西甲硅油在结肠镜检查前肠道准备中的应用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 218-220

10 张海, 余力群, 方春华, 胡亚华. 二甲硅油散在结肠镜检查术前准备中的作用研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2011; 20: 260-262

11 李静娴, 侯俊, 路海云, 何远琴, 赖敏莉, 王丽萍. 西甲硅油联合糜蛋白酶对提高胃镜检查祛泡效果的影响. *实用医学杂志* 2014; 30: 3342-3343

12 Keeratichananont S, Sobhonslidsuk A, Kitiyakara T, Achalanan N, Soonthornpun S. The role of liquid simethicone in enhancing endoscopic visibility prior to esophagogastroduodenoscopy (EGD): A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 892-897 [PMID: 20718163]

13 姜利佳. 西甲硅油乳剂在超声肠镜检查术中的应用. *海峡药学* 2014; 26: 112-113

14 张优萍, 楼杰. 不同剂量西甲硅油在胶囊内镜检查前肠道准备的效果比较. *现代实用医学* 2011; 23: 1279-1280

15 武育卫, 冯霞, 彭贵勇, 李向红. 二甲硅油散在上消化道内镜检查中的作用. *中华消化内镜杂志* 2009; 26: 95-96

16 American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS); American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE); Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a Task Force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc* 2006; 20: 1161 [PMID: 16799744]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



护理干预对重症溃疡性结肠炎患者术后生活质量及心理状态的影响

何金玲, 戴彦成

何金玲, 浙江省义乌市中心医院手术室 浙江省义乌市 322000

戴彦成, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032

何金玲, 护师, 主要从事手术室护理的研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 81403355.

作者贡献分布: 本课题设计和研究过程由戴彦成指导完成; 文献查阅、分析写作由何金玲完成.

通讯作者: 戴彦成, 主治医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科.
 492688049@qq.com
 电话: 021-33324000

收稿日期: 2016-03-07

修回日期: 2016-04-26

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-05-28

Impact of nursing intervention on quality of life and psychological state in patients with severe ulcerative colitis after surgery

Jin-Ling He, Yan-Cheng Dai

Jin-Ling He, Operation Room, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Yan-Cheng Dai, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81403355.

Correspondence to: Yan-Cheng Dai, Attending

Physician, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. 492688049@qq.com

Received: 2016-03-07

Revised: 2016-04-26

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To evaluate the effect of nursing intervention on quality of life and psychological state in patients with severe ulcerative colitis after surgery.

METHODS: Sixty patients with severe ulcerative colitis after surgery treated at the Central Hospital of Yiwu City were randomly and equally divided into a control group and an intervention group. The control group was given routine nursing, and the intervention group was additionally given nursing intervention on the basis of routine nursing. The quality of life and psychological state were compared between the two groups.

RESULTS: There were no significant differences in surgical location between the intervention group and control group (left half colon, 60.0% vs 53.33%; right-side colon, 23.33% vs 33.33%; whole colon, 16.67% vs 13.34%, $P > 0.05$). Anemia was improved more significantly in the intervention group than in the control group (73.33% vs 56.67%, $P < 0.05$). The quality of life score was significantly better in the intervention

背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 属于难治性、反复发作性肠道疾病, 治疗比较棘手, 对患者的生活质量有很大影响. 对重症患者术后行护理干预能明显改善临床症状、提高生活质量等有重要作用. 如何进行护理干预也是医护人员关注的重点.

同行评议者

谷敏, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院护理部; 李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部; 杨会, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院消化内科

■ 研究前沿

UC患者术后的治疗不仅是医护关注的重点,而且如何护理在临床中也受到极大的关注.中医情志护理是护理中的一种新型方法,主要强调的是情志调理,能改善患者的情绪,达到护理的效果.

group than in the control group ($P < 0.05$). Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS) scores in the intervention group were significantly lower than those of the control group 2 and 3 mo after intervention (2 mo: 22.4 ± 3.6 vs 36.3 ± 4.8 , 21.2 ± 2.3 vs 25.6 ± 3.9 ; 3 mo: 21.2 ± 3.4 vs 35.6 ± 3.9 , 20.6 ± 3.6 vs 27.5 ± 4.3 ; $P < 0.05$). SAS and SDS scores at 3 mo were significantly lower than those at 2 mo ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Nursing intervention can obviously improve the quality of life and reduce anxiety, depression and anemia in patients with severe ulcerative colitis after surgery.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Quality of life; Anxiety score; Depression score; Anemia

He JL, Dai YC. Impact of nursing intervention on quality of life and psychological state in patients with severe ulcerative colitis after surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2415-2420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2415>

摘要

目的: 探讨护理干预对重度溃疡性结肠炎患者术后生活质量和心理状态的影响分析.

方法: 选取2012-02/2015-08住院患者60例作为研究对象,随机分为对照组和干预组,分别在术前和术后2、3 mo进行生活质量和心理状态评分比较.

结果: 干预组和对照组患者手术切除部位比较,差异无统计学意义(左半结肠60.00% vs 53.33%、右半结肠23.33% vs 33.33%、全结肠16.67% vs 13.34%, $P > 0.05$); 干预后干预组贫血程度明显好转,主要以轻度为主,与对照组比较,差异有统计学意义(73.33% vs 56.67%, $P < 0.05$); 干预后生活质量评分两组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$); 干预组术后明显优于对照组. 干预后干预组焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分在2、3 mo时为均低于对照组(2 mo: 22.4 分 ± 3.6 分 vs 36.3 分 ± 4.8 分、 21.2 分 ± 2.3 分 vs 25.6 分 ± 3.9 分; 3 mo: 21.2 分 ± 3.4 分 vs 35.6 分 ± 3.9 分、 20.6 分 ± 3.6 分 vs 27.5 分 ± 4.3 分),差异有统计学意义($P < 0.05$); 且在3 mo时SAS、SDS评分均低于2 mo时,差异有统计学意义($P < 0.05$).

4.3分),差异有统计学意义($P < 0.05$); 且在3 mo时SAS、SDS评分均低于2 mo时,差异有统计学意义($P < 0.05$).

结论: 护理干预提高溃疡性结肠炎患者术后生活质量,降低焦虑和抑郁程度,减轻贫血程度.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 生活质量; 焦虑评分; 抑郁评分; 贫血

核心提示: 护理干预能从饮食、肠道动力学、康复训练及提肛训练等多方面改善重症溃疡性结肠炎术后生活质量,尤其是心理和中医情志护理对降低焦虑和抑郁程度有重要意义.

何金玲, 戴彦成. 护理干预对重症溃疡性结肠炎患者术后生活质量及心理状态的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2415-2420 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2415>

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性疾病^[1]. 近年来, UC在我国的患病率约为11.62/10^{5[2,3]},有明显增高趋势,与人们的饮食结构变化有着密切关系. 在一定程度上已经影响了UC患者的生活质量,尤其在季节变化时,症状反复加重,长期以来一直成为困扰患者和医生的主要问题. 因此,我们通过采用护理干预对义乌市中心医院行结肠手术患者的生活质量和心理状态进行了总结分析,效果明显,现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-02/2015-08住院手术UC患者60例,按照随机原则分为对照组和干预组,对照组中30例,男18例,女12例,年龄38-65岁,平均年龄46.5岁 ± 8.2 岁;病程6-18年,平均病程10.1年 ± 5.2 年;其中重度贫血15例,中度贫血10例,轻度贫血5例. 干预组中男20例,女10例,年龄35-68岁,平均年龄47.4岁 ± 8.6 岁;病程5-20年,平均病程11.1年 ± 5.4 年;其中重度贫血16例,中度贫血11例,轻度贫血3例. 2组患者性别、年

■ 相关报道

UC术后的护理方法在临床中有较多的报道,针对性的护理对改善术后生活质量、焦虑抑郁等方面有较好的作用. 其中,高纤维饮食护理报道较少,对改善肠道症状有良好作用. 中医情志护理在UC术后护理中也有相关的报道,对改善患者焦虑抑郁情绪具有重要作用.

龄、并发症等一般资料经统计学分析,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。诊断标准:参照2007年中华医学会消化病学分会推荐重度UC诊断标准^[4]及美国医师协会《溃疡性结肠炎外科治疗指南》^[5]手术适应证。排除标准:合并严重心、肝、肾、脑等疾病者;有精神障碍者;妊娠及哺乳期妇女,中途退出研究者。

1.2 方法

1.2.1 治疗:

两组患者均行手术,术后对照组给予常规治疗和护理。治疗上给予抗生素和改善贫血药物硫酸亚铁口服对症治疗。护理具体如下:(1)基础护理:护理人员要求患者术后注意保暖,保持病房空气清新,每天保证通风一次。注意休息,尽量减少家属及亲友的探访。还要讲究卫生,防治感染。护理人员要做好生命体征的观测,要求患者及时服药;(2)心理护理:心理护理要求具有良好心理素质和医德医风的护理人员能从职业角度、家庭角度、人生观角度等方面和患者进行交流,主动接近患者,耐心开导和尊重患者,关心患者的生活起居,帮助疏导患者心理阴影,解除心理担忧和恐惧等不良情绪,调整积极心态面对疾病的治疗。尤其对于性情急躁患者,要用和蔼可亲的态度耐心热情的去开导;(3)饮食护理:护理人员要求患者每天加强营养,饮食宜少,忌暴饮暴食,食物中的品种和烹饪要精细,少吃粗糙食物,食物温度要温暖适宜,忌吃冷冰食物,不吃不清洁、变质及过期食物;饮食要清淡,松软宜消化;进食速度要缓慢,细嚼慢咽有助消化;(4)疼痛护理:术后有的患者痛阈较低,所有会有不同程度的疼痛,尤其是在手术伤口部位,所以护理人员要遵医嘱执行患者口服疼痛药物;(5)术后伤口部位的护理:UC患者术后伤口最容易在48 h内出血,护理人员要加强对伤口渗血情况的观察,并记录。出血量大时要及时更换辅料,使伤口部位保持干燥,避免细菌滋生。对于有引流管留置的患者,也要及时观察引流量,颜色等,并注意观察患者的面色和脉搏等变化。

干预组在对照组基础上行护理干预,具体如下:(1)肠动力监测护理:术后患者肠道功能紊乱,如果不及时仔细护理会有肠梗阻等并发症出现。护理人员在早晚时间听诊肠鸣音及次数,5 min/次。同时观察患者肠鸣音恢复时间、排气、排便时间等,详细记录,对了

解病情有重要意义,并及时对患者的饮食结构作出调整;(2)饮食干预:护理人员要求患者每天饮食宜少,忌暴饮暴食,食物中的品种和烹饪要精细,少吃粗糙食物,食物温度要温暖适宜,忌吃冷冰食物,不吃不清洁、变质及过期食物;饮食要清淡,松软宜消化;进食速度要缓慢,细嚼慢咽有助消化。研究表明,高纤维饮食能改善肠道菌群,调节肠道免疫力。因此观察组患者术后要求每天增加高纤维饮食摄入量,如传统富含纤维的食物有麦麸、玉米、糙米、大豆、燕麦、荞麦、茭白、芹菜、苦瓜、水果等,具体摄入量根据自身情况定,但是每天都必须要求摄入高纤维饮食不少于500 g;(3)中医情志护理:情志护理是临床护理工作中的一个难点,因患者角色各种各样,心理状态千变万化,错综复杂,施护过程中难度相对较大。正如《素问·经脉别论》中说的:“当是之时,勇者气行则已;怯者则著而为病也。”易怒病位在肝、惊恐病位在肾、忧悲病位在肺、思虑病位在脾。UC是慢性非特异性疾病,发病原因复杂,病史缠绵,病情反复发作,对患者的身心健康产生很大影响,使患者容易产生焦虑、抑郁等情绪,特别是对自己所患“不治之症”的恐惧忧虑心理,往往能促使或加速病情向坏的方向发展。反之,保持开朗乐观的思想情绪,对战胜自己疾病充满信心和意志顽强的人,将有利抗邪能力的提高,促进疾病向好的方向转化。说明情志护理在疾病预防治疗中的重要作用和意义;(4)按摩康复和咀嚼训练护理:术后患者肠功能恢复较差,护理人员可叮嘱家属协助患者在伤口周围进行顺时针按摩,5 min/次,3次/d,可以帮助促进肠道功能恢复。除此之外,护理人员可要求患者咀嚼口香糖,3次/d,通过咀嚼可以刺激吞咽反射,提高血浆胃泌素水平,能促进肠道功能的恢复,减少术后腹胀的发生;(5)提肛动作训练:护理人员要求患者每天进行收腹提肛训练,可刺激肠蠕动活跃功能,防止便秘发生。每次提肛时间为20 min,每一次提肛动作要适度,频率不能过快,约5 s,可在任意姿势状态下进行训练,也可以通过增强肠道运动功能,刺激刺激胃肠激素分泌。

1.2.2 调查问卷:

采用问卷调查方法,两组均由护理人员进行一对一问卷调查,包括生活质量

■创新盘点

本文重点阐述了中医情志护理的应用优越性,从缓解UC术后患者焦虑抑郁角度进行分析,并通过临床针对性指标的观察,了解中医情志护理的作用。

应用要点

本研究在实际中具有较好的应用价值, 对UC术后患者护理具有较好的指导作用, 并为临床中推广中医情志护理提供可靠的参考依据, 中医情志护理在未来的应用前景也比较广泛。

表 1 2组手术切除部位及贫血程度变化比较 (n = 30, n(%))

分组	结肠切除部位			贫血程度		
	左半	右半	全结肠	轻度	中度	重度
对照组	16(53.33)	10(33.33)	4(13.34)	17(56.67)	11(36.67)	2(6.66)
干预组	18(60.00)	7(23.33)	5(16.67)	22(73.33) ^a	8(26.67)	0 ^a

^aP<0.05 vs 对照组.

表 2 2组生活质量评分变化比较 (n = 30, mean ± SD, 分)

分组	时间	肠道症状	全身症状	情感功能	社会功能
对照组	术前	41.8 ± 6.7	19.2 ± 3.5	49.5 ± 6.2	18.5 ± 3.4
	术后	52.3 ± 5.2 ^a	25.6 ± 3.4 ^a	62.4 ± 5.8 ^a	27.6 ± 4.5 ^a
干预组	术前	41.5 ± 6.8	18.8 ± 3.6	48.3 ± 6.4	18.4 ± 3.2
	术后	61.3 ± 3.4 ^{ad}	27.9 ± 2.7 ^{ad}	68.7 ± 6.3 ^{ad}	30.5 ± 2.8 ^{ad}

^aP<0.05 vs 术前; ^dP<0.01 vs 对照组术后.

表 3 2组SAS、SDS评分2、3 mo各量表评分变化比较 (n = 30, mean ± SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	2 mo	3 mo	2 mo	3 mo
对照组	36.3 ± 4.8	25.6 ± 3.9 ^c	35.6 ± 3.9	27.5 ± 4.3 ^c
干预组	22.4 ± 3.6 ^a	21.2 ± 2.3 ^{bc}	21.2 ± 3.4 ^a	20.6 ± 3.6 ^{bc}

^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs 2 mo. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

评分和心理状态评分. 每位研究对象的问卷调查均由同一位护理人员进行调查, 在调查时要注意调查方式、态度及密切关注研究对象神情等情况.

1.2.3 评分标准: 生活质量评分采用炎症肠病问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)^[6], 得分越高生活质量越好. 心理状态评分采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分越低焦虑、抑郁程度越轻. 观察2组患者生活质量评分、心理状态评分及贫血变化情况.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件处理数据, 计量资料采用t检验, 以mean ± SD表示; 计数资料采用χ²检验, 以百分数(%)表示, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者手术切除部位及贫血程度比较 两

组患者手术切除部位比较差异无统计学意义(P>0.05); 干预后干预组贫血程度明显好转, 主要以轻度为主, 与对照组比较差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 2组生活质量评分变化比较 干预后生活质量评分两组间比较差异有统计学意义(P<0.05); 干预组术后明显优于对照组(P<0.01)(表2).

2.3 2组患者SAS、SDSL评分在干预后2、3 mo变化比较 干预后干预组在2、3 mo时, SAS、SDS评分均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 且在3 mo时SAS、SDS评分均低于2 mo时, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

UC是慢性非特异性疾病, 属于世界卫生组织难治性疾病之一, 难以治愈, 对患者的生存质量有很大影响. 尽管目前有很多治疗方法, 但是疗效不一, 在一定程度上也极大困扰着患者.

本次研究主要通过护理干预来改善患者生活质量和降低抑郁焦虑心理. 表1结果表明, 贫血程度经过治疗和护理干预后干预组有了明显改善, 可能与护理干预肠道动力检测及提肛训练等有密切关系. 这也是及早预防术后并发症的发生必不可少的. 此外, 按摩康复和咀嚼训练对刺激胃泌素, 调节胃肠动力方面也发挥了很大优势, 可以改善肠道吸收功能. 同时, 使患者精力充沛, 能积极调整心态, 参与社会娱乐活动, 提高生活幸福指数. 所以, 生活质量评分是评价患者的生活状态, 通过该量表能反映出患者与其生存的目的、期望、标准等关系. 本研究对60例UC患者术后的生活质量进行了分析, 结果表明, 护理干预后干预组生活质量得分均高于对照组($P<0.05$), 可见疾病对患者的生存质量有很大影响, 尤其是肠道症状和全身症状对生存质量有着重要作用.

中医心理和情志护理也有很大优势^[7-10], 情志护理是临床护理工作中的一个难点, 因患者性情差异较大, 心理变化复杂, 施护过程难度较大, 能有效辨证施护对术后恢复有着重要意义. 饮食干预也有很大优势, 如高纤维饮食, 因为膳食纤维^[11]是人体不能代谢的复杂碳水化合物, 然而肠道中的微生物利用这些物质作为能量来源, 通过发酵产生包括短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAS)等中间代谢物, 如醋酸、丙酸等. SCFAS有利于促进机体自稳态, 并有全身抗炎作用. 熊玲等^[12]研究表明, UC患者极易出现焦虑、紧张等消极情绪, 加重病情. 情志护理和饮食护理在很大程度上降低了术后患者焦虑抑郁程度. 研究表明^[13-15], IBD患者随着病情的严重表现出焦虑样行为, 而且这种行为和肠道微生物组成有很大关系, 通过高纤维饮食处理后会缓解焦虑症状. 这项研究证实了脑-肠轴在疾病的病理和临床表现有密切关系. 本结果表明, 干预后生活质量评分两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$); 干预组术后明显优于对照组($P<0.01$). 手术治疗重症UC患者后, 合理的饮食能明显改善腹泻、腹痛、脓血便等症状, 也进一步减轻贫血程度, 干预后干预组贫血程度明显好转, 主要以轻度为主, 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$). 有研究^[11]表明, 高纤维饮食能降低UC患者的发病率, 主要是高纤维饮食能改变肠道微生物的组成结构, 从而调整肠上

皮细胞的功能, 对降低和改善脓血便有重要作用.

总之, 护理干预能提高UC患者术后生活质量, 降低焦虑和抑郁程度, 减轻贫血程度. 对于治疗UC有重要意义.

4 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. *Scientific World Journal* 2013; 2013: 296470 [PMID: 24348149 DOI: 10.1155/2013/296470]
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见(2007年, 济南). *中华消化杂志* 2007; 27: 545-550
- Cohen JL, Strong SA, Hyman NH, Buie WD, Dunn GD, Ko CY, Fleshner PR, Stahl TJ, Kim DG, Bastawrous AL, Perry WB, Cataldo PA, Rafferty JF, Ellis CN, Rakinic J, Gregorcyc S, Shellito PC, Kilkenny JW, Ternent CA, Koltun W, Tjandra JJ, Orsay CP, Whiteford MH, Penzer JR. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1997-2009 [PMID: 16258712 DOI: 10.1097/DCR.000000000000030]
- 周璐, 陆星华. 炎症性肠病病人的健康相关生存质量. *中华内科杂志* 2004; 43: 392-394
- 席玉红, 党中勤, 李严生. 中医综合疗法联合辨证施护治疗溃疡性结肠炎60例观察. *医药导报* 2014; 20: 110-112
- 黎军, 许珊珊. 临床中医护理路径在溃疡性结肠炎患者中的应用. *护理学报* 2013; 20: 60-61
- 季姗姗, 喜新, 黄俭, 赵亚. 中医护理干预对慢性结肠炎伴抑郁焦虑症患者的影响. *贵阳中医学院学报* 2012; 34: 171-172
- 陈兆辉. 中医护理干预对溃疡性结肠炎治疗效果的影响. *齐鲁护理杂志* 2012; 14: 19-20
- Silveira AL, Ferreira AV, de Oliveira MC, Rachid MA, da Cunha Sousa LF1, Dos Santos Martins F, Gomes-Santos AC, Vieira AT, Teixeira MM. Preventive rather than therapeutic treatment with high fiber diet attenuates clinical and inflammatory markers of acute and chronic DSS-induced colitis in mice. *Eur J Nutr* 2015 Oct 12. [Epub ahead of print] [PMID: 26458966]
- 熊玲, 王芬. 中医情志护理对慢性溃疡性结肠炎患者的心理状态和症状积分的影响. *辽宁中医杂志* 2015; 42: 1337-1339
- 李冰冰, 韩洪秋, 刘刚. 溃疡性结肠炎病人术后生活质量及其影响因素研究. *中国实用外科杂志* 2015;

■名词解释

情志护理: 通过语言、表情、姿势、态度、行为及气质等来影响和改善患者的情绪, 解除其顾虑和烦恼, 提高抗病信心的方法.

同行评价

文章总体选题新颖, 思路清楚, 结构合理规范, 有一定的学术价值.

34: 441-443

14 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523; quiz 524 [PMID: 20068560 DOI: 10.1038/ajg.2009.727]

15 Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, Koopman HM, Derkx HH. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease measured by a generic and a disease-specific questionnaire. *Acta Paediatr* 2002; 91: 348-354 [PMID: 12022311]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

消息

《世界华人消化杂志》正文要求

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

小结直肠癌肝转移: 能谱CT碘定量量化增强特点

冯琴, 李琼, 胡瑶, 王秋霞, 胡道予, 李震

冯琴, 湖北省广水市第一人民医院放射科 湖北省广水市 432700

冯琴, 李琼, 胡瑶, 王秋霞, 胡道予, 李震, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科 湖北省武汉市 430030

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81271529; 湖北省自然科学基金资助项目, No. 2014CFB298.

作者贡献分布: 此课题由李震与胡道予设计; 研究过程由冯琴、李琼及胡瑶操作完成; 数据分析由冯琴、李琼及王秋霞完成; 本论文写作由冯琴与李震完成。

通讯作者: 李震, 副教授, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科, zhenli@hust.edu.cn
 电话: 027-83663738

收稿日期: 2016-04-05
 修回日期: 2016-04-23
 接受日期: 2016-05-03
 在线出版日期: 2016-05-28

Small colorectal cancer liver metastases: Clinical value of quantitative iodine-based material decomposition images of spectral CT

Qin Feng, Qiong Li, Yao Hu, Qiu-Xia Wang, Dao-Yu Hu, Zhen Li

Qin Feng, Department of Radiology, Guangshui First People's Hospital, Guangshui 432700, Hubei Province, China

Qin Feng, Qiong Li, Yao Hu, Qiu-Xia Wang, Dao-Yu Hu, Zhen Li, Department of Radiology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271529; the Hubei Provincial Natural Science Foundation of China, No. 2014CFB298.

Correspondence to: Zhen Li, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Radiology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhenli@hust.edu.cn

Received: 2016-04-05
 Revised: 2016-04-23
 Accepted: 2016-05-03
 Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To retrospectively assess the diagnostic value of quantitative iodine-based material decomposition images of spectral CT in evaluating small liver metastases (<3 cm) from colorectal cancer.

METHODS: Nine hundred and fifteen consecutive patients with liver lesions were recruited, and 140 of them were confirmed to have metastatic liver cancer. All the patients underwent double-phase [arterial phase (AP) and portal venous phase (PVP)] spectral CT scans and the best single energy images were obtained at the workstation. Fifteen different sources of small metastatic liver lesions (<3 cm) were analyzed, and the diagnosis rate was compared between the best single energy images and traditional images. The final study group included 41 patients with hepatic metastases from colorectal cancer. Iodine concentrations and CT values of normal liver parenchyma and metastatic lesions were derived from iodine-based material-decomposition CT or conventional CT images. The differences in iodine concentration and CT values between the AP and PVP were recorded and the lesion-to-normal liver parenchyma

背景资料

结直肠癌肝转移是临床上常见的疾病, 对于<3 cm的肝转移性肿瘤, 传统CT容易发生漏诊和误诊. 能谱CT具有的单能量成像、碘定量和能谱曲线等多个参数, 能为诊断提供新的手段, 可能在一定程度上提高微小的结直肠癌肝转移灶的检出率, 对其定性评估有一定的临床价值。

同行评议者

丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科

■ 研究前沿

本文通过能谱CT碘的定量分析对<3 cm的结直肠癌转移病灶的研究, 有利于提高对转移性病灶诊断的准确率和小病灶的检出率。由于GSI中感兴趣区受主观因素选择, 其CT值、碘值及能谱曲线的斜率变化很大, 所以今后需要扩大样本量, 辅助以能谱CT其他参数共同研究探讨结论。

differences were calculated. The paired *t*-test was employed to compare CT value and iodine concentrations between AP and PVP. Two readers qualitatively assessed lesion types on the basis of conventional CT characteristics. The two-sample *t*-test was performed to compare the iodine concentrations and CT values changes between AP and PVP in normal liver parenchyma and metastatic lesions (central and marginal).

RESULTS: Compared with traditional CT hybrid energy images, the detection rate of small metastases was much higher by spectral CT images (Wilcoxon signed-rank test $Z = 3.306, P = 0.001$). In the AP, comparing the marginal with the central parts of the lesions, the CT values increased by 37.65% while the iodine value increased by 65.95%, and there was a significant difference between them ($P < 0.001$). Comparing normal liver tissues with the marginal parts of the lesions, the CT values increased by 22.99% while the iodine value increased by 17.96%, and there was no significant difference between them ($P = 0.225$). In the PVP, comparing the marginal with the central parts of the lesions, the CT values increased by 32.13% while the iodine value increased by 40.01%, and the difference was significant ($P < 0.001$). Comparing normal liver tissues with the marginal parts of the lesions, the CT values increased by 34.47% while the iodine value increased by 40.92%, and the difference was significant ($P = 0.033$).

CONCLUSION: Quantitative CT iodine value analysis may be able to improve the detection rate of small lesions, and it can display the enhancement features of colorectal cancer liver metastases. This technique may help to improve the diagnostic accuracy of small metastatic lesions.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Liver metastasis; Spectral imaging CT; Iodine base value

Feng Q, Li Q, Hu Y, Wang QX, Hu DY, Li Z. Small colorectal cancer liver metastases: Clinical value of quantitative iodine-based material decomposition images of spectral CT. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2421-2428 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2421.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2421>

摘要

目的: 探讨宝石能谱CT碘定量量化分析在结直肠癌肝脏小转移(<3 cm)中的临床价值。

方法: 所有915例肝占位患者采用宝石能谱CT行双期增强扫描, 140例诊断为肝转移。在工作站上重建为最佳单能量图像, 分析<3 cm的转移性肝肿瘤的病灶检出率。对其中41例结直肠癌的106个病灶进行回顾性分析, 分别在CT图和碘基图上测量病灶中心、病灶边缘、正常肝组织的动脉期和静脉期的CT值和碘基值。比较分析病灶边缘、病灶中心及正常肝组织的CT值和碘基值的差异, 探讨能谱CT碘定量量化分析的临床价值。

结果: 对于小转移瘤的病灶检出率上, 最佳单能量图像优于传统CT混合能量图像($Z = 3.306, P = 0.001$)。动脉期病灶边缘部分较中心部分CT值升高37.65%, 而碘值升高65.95%, 差异具有显著地统计学意义($P < 0.001$)。正常肝组织较病灶边缘部分CT值升高22.99%, 而碘值升高17.96%, 无明显统计学意义($P = 0.225$)。静脉期病灶边缘部分较中心部分CT值升高32.13%, 而碘值升高40.01%, 具有显著地统计学差异($P < 0.001$)。正常肝组织较病灶边缘部分CT值升高34.47%, 而碘值升高40.92%, 差异具有显著地统计学意义($P < 0.001$)。

结论: 能谱CT的碘定量分析可能有利于提高小病灶的检出率, 有助于显示结直肠癌转移性肝肿瘤强化特征, 有利于提高对转移性病灶诊断的准确率。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 转移性肝肿瘤; 能谱CT; 碘基值

核心提示: 通过能谱CT碘的定量分析对微小结直肠癌转移病灶的特点分析, 能谱CT碘的定量分析能在很大程度上直观和全面体现结直肠癌转移性肝肿瘤强化特征, 有利于提高对转移性病灶诊断的准确率和病灶的检出率。

冯琴, 李琼, 胡瑶, 王秋霞, 胡道予, 李震. 小结直肠癌肝转移: 能谱CT碘定量量化增强特点. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2421-2428 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2421.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2421>

0 引言

结直肠癌肝转移是肝脏最常见的转移性肿瘤之一, 对于转移灶的定性及定量的评估对于病变的分期和疗效评估具有重要的临床价值^[1,2]. CT是目前临床上常用的诊断手段, 对于较大的典型肝转移诊断一般多无问题^[3-5]. 对于小转移瘤的发现和鉴别目前临床上尚有一定的困难, 有文献报道对于小转移瘤的敏感性只有68%^[6,7]. 因此, 提高CT对小转移瘤的诊断和鉴别能力具有重要的临床意义.

CT能谱技术的出现为肝转移的诊断和鉴别提供了新的手段和可能^[6-8]. 有研究^[9,10]表明, 能谱CT可以提高肿瘤病灶的检出率, 单能量图像和碘基图上的病灶显示率高于普通增强CT混合能量图像. 而碘基值和能谱曲线能够为肿瘤的诊断提供更多的参数和依据, 例如有研究表明碘定量分析有利于区别纵膈、颈部、前列腺等肿瘤的良好性^[11-14]以及鉴别肝占位和其他良性病变^[15], 还有应用于甲状腺与病理对照、肺栓塞的评估及胃癌的分期^[16,17]等. 但是, 目前碘基值和能谱曲线对于<3 cm的肝转移瘤的研究目前尚未见报道. 本研究选择结直肠癌肝转移患者, 进行能谱CT扫描, 探讨单能量图像、碘基值和能谱曲线对结直肠癌肝转移的诊断价值, 并与常规CT扫描结果相比较, 探讨宝石能谱CT在结直肠癌肝转移小转移瘤中的临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2012-02/2013-12在华中科技大学同济医学院附属同济医院行能谱CT(Discovery CT 750HD, GE Healthcare, Milwaukee, USA)行肝脏双期增强检查的患者, 这些患者中具有<3 cm的肝占位结节者915例, 其中140例确诊为肝转移性肿瘤, 最终通过手术穿刺病理或者随访证实41例为结直肠癌肝转移(其中男21例, 女20例, 年龄范围在36-72岁, 平均年龄为55.8岁), 共106个病灶. 该研究获得了医院伦理委员会的批准和患者的知情同意. 患者的构成状况如图1.

1.2 方法

1.2.1 CT检查: 所有患者均在宝石能谱CT行上腹部CT扫描, 先行常规上腹部平扫, 增强扫描采用能谱扫描模式(GSI), 螺旋扫描速度0.6 s/r, 螺距为0.983, 探测器宽度为0.625 mm×64, 电

压为高低能量(140 kVp和80 kVp)瞬时高速切换, 管电流约为600 mA. 增强扫描为双期动态扫描, 对比剂为碘普胺(370 mgI/mL), 对比剂剂量范围为90-120 mL(每kg体质量使用剂量1.5 mL), 注射流率为3-4 mL/s, 采用高压注射器肘静脉注射. 动脉期扫描开始时间采用腹腔干水平腹主动脉内CT值监测(Smart Prep技术)触发扫描, 监测阈值为100 HU, 达到阈值后延迟8 s开始扫描, 门静脉期扫描开始时间为动脉期结束后30 s. 所有患者都行能谱平扫双期增强扫描^[6,7], 将层厚为1.25 mm、层距为1.25 mm的动脉期和门静脉期的图像应用GSI viewer分析软件进行处理, 从扫描的能谱成像中可以重建出最佳单能量图像, 应用能谱分析软件进行分析.

1.2.2 图像分析及测量: 图像分析与测量均在工作站ADW 4.6上完成. 通过GSI viewer软件获得GSI能谱参数, 并自动重建出最佳单能量图像, 由两位影像医生(CT诊断经验分别为15年和8年)分别独立测量转移病灶数目, 并与混合能量图像比较, 两位医生意见不一致时协商解决. 分别在动脉期和静脉期的GSI图像上测量转移病灶中心和边缘、相对正常肝组织的CT值和碘基值, 比较他们之间的差异, 测量时ROI避开血管、钙化、坏死区域所有数据在同一层面不同位置均测量3次, 取平均值.

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行处理. 采用Wilcoxon带符号秩检验比较单能量图像和混合能量对小转移灶的检出率. 采用配对样本 t 检验比较单能量图像和混合能量图像对病灶和肝脏之间CT值、碘基值以及病灶的中心部分和边缘部分的CT值和碘基值及其变化百分比的差异. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 单能量图像对于病灶数目的检测价值 表1中14种不同来源的<3 cm的转移性肝肿瘤患者, 传统CT混合能量和最佳单能量显示小病灶分别为330个和425个, 两个经Wilcoxon带符号秩检验($Z = 3.306, P = 0.001$), 两者具有显著的统计学意义(表1).

2.2 转移病灶中心和边缘的CT值和碘基值 分别在动脉期和静脉期的GSI图像上测量转移病灶中心和边缘的CT值和碘基值(图2, 3), 比

■ 相关报道

Lv等深入研究了能谱CT碘基值和能谱曲线对肝癌与肝血管瘤的鉴别意义, 同时分析了小肝癌的能谱CT特点. Yu等重点关注了肝癌和肝脏结节样增生的能谱CT特点, 肝癌的CT碘基值和能谱曲线的诊断与鉴别诊断的意义. 这些研究对于肝肿瘤的诊断与鉴别具有重要临床价值.

创新盘点

本研究创新性的采用能谱CT碘的定量分析结肠直肠癌肝小转移的特点, 发现该方法的诊断的意义优于传统CT, 有利于提高病灶的检出率, 同时更能准确全面反映病灶的情况, 有利于提高对微小转移性肝肿瘤诊断的准确性, 降低漏诊误诊率.

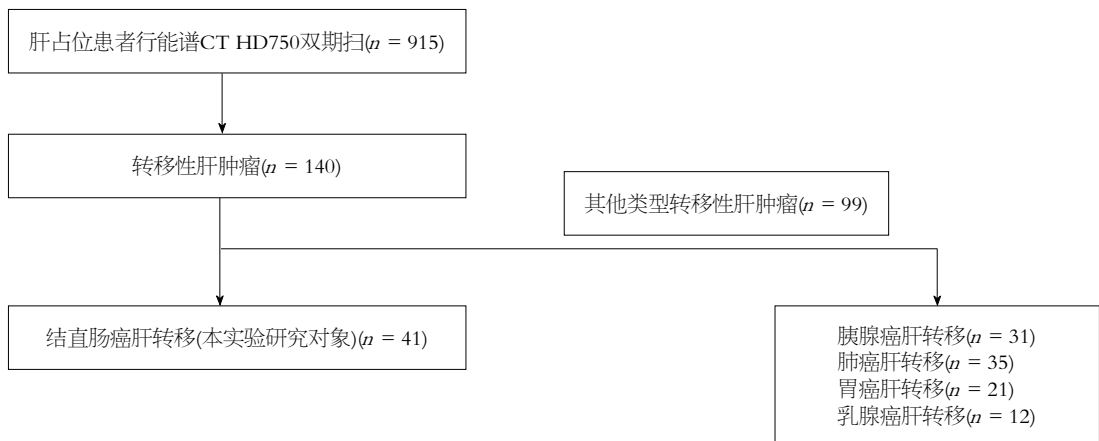


图 1 患者的构成状况.

表 1 各种不同来源肝转移性肿瘤混合能量及最佳单能量病灶个数(个)的比较

病种	混合能量显示病灶个数	最佳单能量显示病灶个数
胰腺癌肝转移	62	73
胃癌肝转移	46	58
肺癌肝转移	63	82
乳腺癌肝转移	27	35
肝癌肝内转移	19	24
食管癌肝转移	10	15
宫颈癌肝转移	3	6
鼻咽癌肝转移	1	4
卵巢癌肝转移	6	12
膀胱癌肝转移	0	2
肾癌肝转移	2	3
恶性黑色素瘤肝转移	0	1
十二指肠腺癌肝转移	2	3
蝶窦癌肝转移	0	1
共计	330	425
Z值	3.306	
P值	0.001	

较碘基值和CT值在检测肿瘤结节强化百分比的差异(表2): 动脉期边缘CT值较肿瘤中心高37.65%, 碘基值高65.95, $t = 3.936$, $P = 0.000$, 碘基值升高的百分比明显高于CT值升高的百分比, 差异有统计学意义; 静脉期边缘CT值较肿瘤中心高32.13%, 碘基值高40.01%, $t = 5.553$, $P = 0.000$, 同样碘基值升高的百分比明显高于CT值升高的百分比.

2.3 转移病灶边缘相对正常肝组织的CT值和碘基值 分别在动脉期和静脉期的GSI图像上测量转移病灶边缘相对正常肝组织的CT值和碘基值(图2, 3), 比较他们之间的变化值的百分比间的差异(表2): 动脉期肝组织CT值较肿

瘤边缘高22.99%, 碘基值高17.96%, $t = 1.144$, $P = 0.225$, 差异没有明显统计学意义. 静脉期肝组织CT值较肿瘤边缘高34.47%, 碘基值高40.92%, $t = 2.161$, $P = 0.033$, 差异有明显统计学意义.

2.4 小转移瘤的能谱曲线特点 能谱曲线图的下降趋势的特点代表病灶的性质. 以图4为例, 其主要的特点是, 3E中显示动脉期病灶中心为低平曲线(红色), 病灶边缘为稍高的平直曲线(蓝色), 正常肝组织为较好的“抬头”样弧形曲线(粉色), 差别明显. 图3F为能谱柱状分布图, 显示动脉期病灶中心(红色), 病灶边缘(蓝色)和正常肝组织(粉色)的组织分布图差异明显.

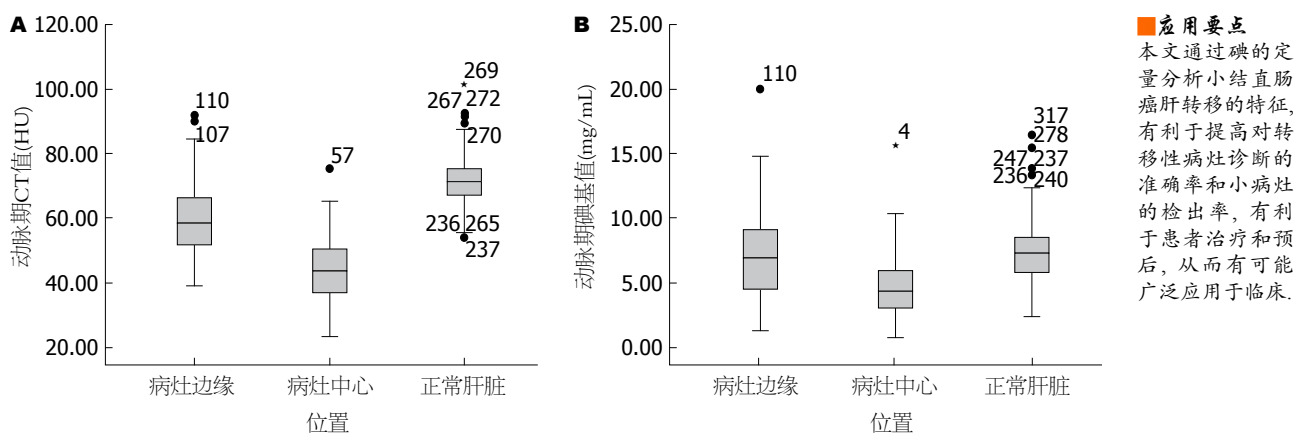


图 2 结直肠癌肝脏小转移动脉期的不同部位CT值和碘基值比较箱型图. A: 动脉期肿瘤中心、肿瘤边缘和正常肝组织间CT值, 分别为 $44.30 \text{ HU} \pm 9.90 \text{ HU}$ 、 $59.70 \text{ HU} \pm 11.10 \text{ HU}$ 和 $71.57 \text{ HU} \pm 8.05 \text{ HU}$; B: 动脉期肿瘤中心、肿瘤边缘和正常肝组织碘值, 分别为 $4.75 \text{ mg/mL} \pm 2.39 \text{ mg/mL}$ 、 $7.21 \text{ mg/mL} \pm 3.41 \text{ mg/mL}$ 和 $7.45 \text{ mg/mL} \pm 2.74 \text{ mg/mL}$.

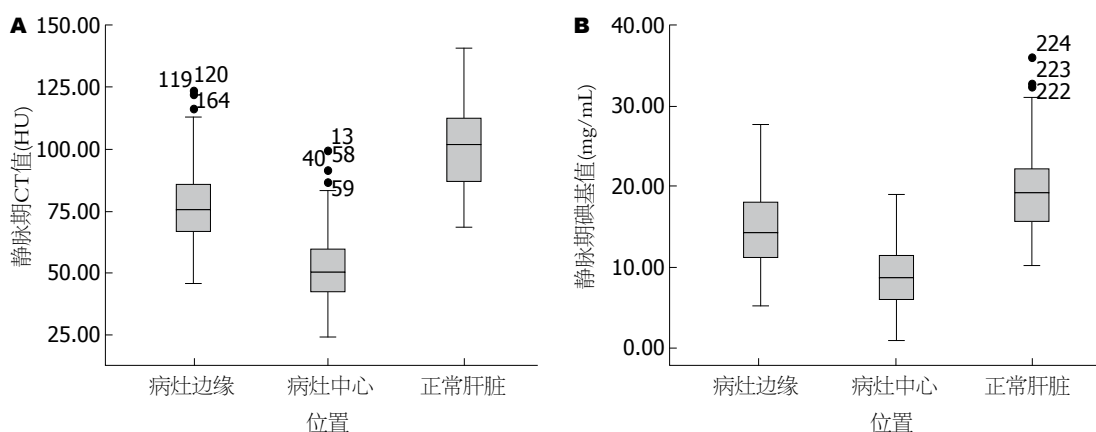


图 3 结直肠癌肝脏小转移静脉期的CT值和碘基值比较箱型图. A: 静脉期肿瘤中心、肿瘤边缘CT值分别为 $51.85 \text{ HU} \pm 14.68 \text{ HU}$ 、 $76.48 \text{ HU} \pm 16.05 \text{ HU}$ 和 $100.66 \text{ HU} \pm 15.59 \text{ HU}$; B: 静脉期肿瘤中心、肿瘤边缘和正常肝组织碘值分别为 $8.71 \text{ mg/mL} \pm 3.80 \text{ mg/mL}$ 、 $14.66 \text{ mg/mL} \pm 4.76 \text{ mg/mL}$ 和 $19.59 \text{ mg/mL} \pm 5.26 \text{ mg/mL}$.

3 讨论

本文研究结果发现, 在181例 $<3 \text{ cm}$ 转移瘤的患者中, 混合能量和最佳单能量图像对肝脏小转移灶的检出率比较发现, 传统CT混合能量和最佳单能量显示小病灶分别为330个、425个($Z = 3.306$, $P = 0.001$)(表1), 可见在最佳单能量图像的肿瘤检出率高于常规混合能量图像. 这与前人的研究的结果相类似^[10,11]. 这一现象可能是因为常规混合能量图像由于“硬化伪影”和“CT值漂移”的影响, 导致其CT值的不准确性的缘故. 也可能的因为最佳单能量图像能优化图像质量, 有利于小病灶的检出的缘故^[9,17]. 能谱CT成像对于肝小转移灶的诊断可能较常规CT增强具有更大的优势.

对于较大的典型的结直肠癌肝转移, 表现为典型的“牛眼征”或者“靶征”, 诊断多无

困难. 但是, 小的转移癌常常缺乏这些典型征象, CT强化的边缘不明显, 或者病灶中心密度稍低, 与囊肿或者其他肝结节鉴别困难^[18]. 本研究力图采用量化分析的方式, 定量研究CT值和碘基值在病灶边缘和中心区域的变化, 分析病变特点, 对动静脉期病灶边缘、病灶中心和正常肝组织间的CT值和碘基值之间的差异进行比较, 探讨小结直肠癌转移灶的病变变化特点.

本研究对碘基值和CT值在检测肿瘤结节强化率的差异比较发现, 在 $<3 \text{ cm}$ 的转移瘤中, 从表2中可以看出, 病灶边缘部分与病灶中心部分相比, 强化更加明显均升高, 这与前人的研究结果相同^[2,9]. 但是本研究发现不论是动脉期还是静脉期, 中心对边缘的碘基值升高的百分比要明显高于CT值升高的百分比(均 $P < 0.001$), 碘

名词解释

能谱CT: 就是利用物质在不同X射线能量下产生的不同的吸收系数, 来提供比常规CT更多的影像信息的CT成像技术; 单能量图像: 能谱CT扫描时, 获得的单个千伏值的X线图像信息得到的图像(例如100 kV的单个能量的X线获得的图像); 碘基值: 能谱CT的碘基分布图上获得的局部碘含量测量值。

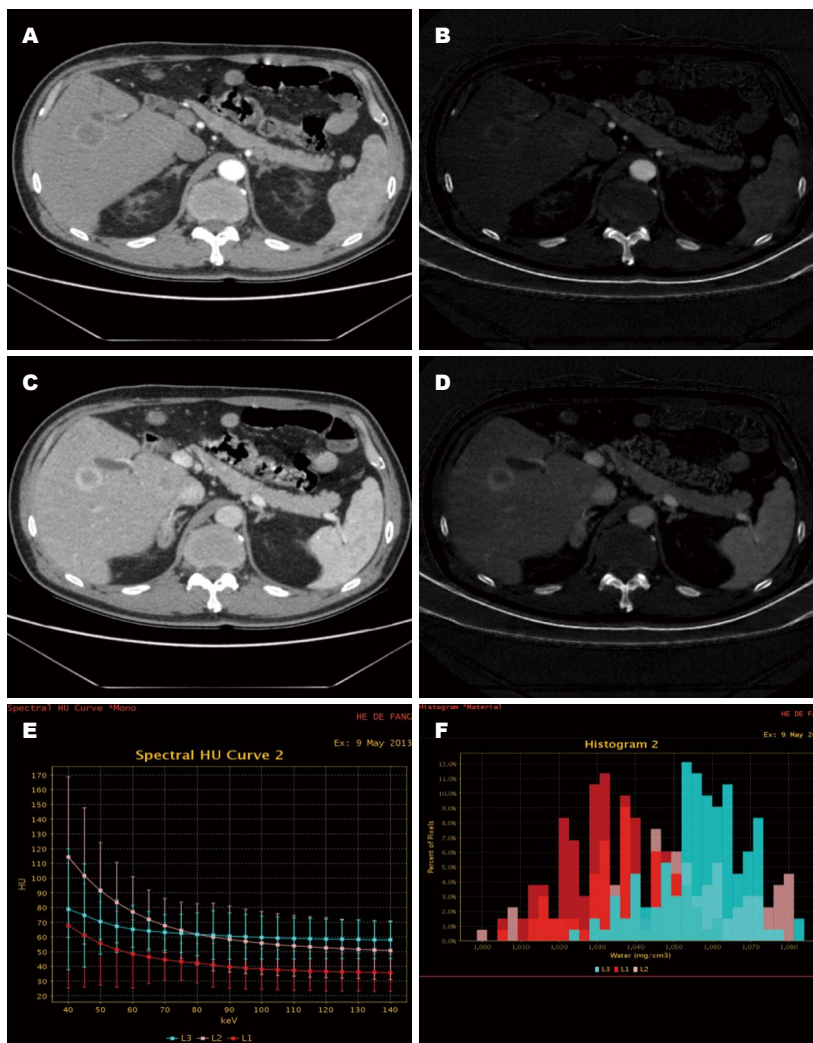


图 4 直肠癌肝转移患者, 男, 61岁, 腹痛. A: 常规CT图, 动脉期病灶中心、边缘和正常肝组织的CT值分别为: 49.34 HU、64.7 HU、68.02 HU; B: 碘基图显示动脉期病灶中心、边缘部分和正常肝组织的碘值分别为4.83 mg/mL、7.24 mg/mL、14.62 mg/mL; C: 静脉期病灶中心、边缘和正常肝组织的CT值分别为: 56.94 HU、81.52 HU、94.78 HU; D: 碘基图显示静脉期期肿瘤中心、边缘部分和正常肝组织的碘值分别为8.98 mg/mL、14.79 mg/mL和18.24 mg/mL; E: 能谱曲线图可见动脉期病灶中心为低平曲线(红色), 病灶边缘为稍高的平直曲线(蓝色), 正常肝组织为较好的“抬头”样弧形曲线(粉色), 差别明显; F: 为能谱柱状分布图, 显示动脉期病灶中心(红色), 病灶边缘(蓝色)和正常肝组织(粉色)的组织分布图差异明显。

表 2 结直肠癌肝脏小转移(<3 cm)肿瘤病灶中心、病灶边缘及正常肝组织间动脉期的CT值和碘基值之间的差异百分比比较 (%)

项目	CT值差异百分比	碘基值差异百分比	t值	P值
动脉期病灶中心 vs 边缘	37.65	65.95	3.936	0.000
动脉期病灶边缘 vs 肝组织	22.99	17.96	1.144	0.255
静脉期病灶中心 vs 边缘	32.13	40.01	5.553	0.000
静脉期病灶边缘 vs 肝组织	34.47	40.92	2.161	0.033

基值可能对小的转移性肿瘤强化变化的显示更好. 虽然动脉期正常肝组织较病灶边缘部分CT值升高22.99%, 而碘值升高17.96%, 无明显统计学意义($P = 0.225$), 但是静脉期两者间还是

具有显著的统计学差异($t = 2.161, P = 0.033$)(表 2). 这表明碘基值对于肿瘤边缘和正常肝组织的变化显示还是有一定的意义。

碘基值对于转移的效果更好的原因可能

是: CT值反映的是局部体素范围内所有物质的平均密度值, 且受到多种技术的影响. 而碘基值反应的是局部组织的实际碘含量, 就是代表了增强的物质吸收, 碘浓度可能能够更好的直接反应病灶的强化特征. 碘浓度越高, 就吸收的越多, 从而增强的就越明显^[19,20]. 由于不典型的转移性肝肿瘤, 以常规组织密度差异来检测病灶可能较为困难, 从而导致肝脏的小转移灶的强化方式的显示上, 碘基值的定量分析差异性较CT值更大, 对于病变的增强变化可能更加敏感. 碘基值的定量分析可能更能精确体现组织强化特征的差异, 具有更显著的临床意义, 能够给临床提供更多的帮助.

本研究的不足之处是: (1)病例数较少, 没有对不同类型的病例的肝转移性肿瘤的能谱特点分别进行分析, 且不是前瞻性研究; (2)没有深入利用能谱其他分析工具, 例如能谱曲线、散点图、立方图等深入分析总结其特点; (3)由于病灶较小, 手工测量上可能造成能谱结果测量的误差; (4)由于GSI中感兴趣区的受主观因素选择, 其CT值、碘值及能谱曲线的斜率变化很大; (5)增强时, 根据患者增强的情况, 不同的单能量水平的最佳CNR也不同, 导致测量图像的选择也受影响. 今后我们加大样本, 增加转移性肝肿瘤的病理类型, 通过分析比较, 总结经验, 提高对转移性肝肿瘤性质的诊断准确率, 给临床带来有价值的参考信息.

本文的意义和结果是: GSI碘的定量分析在结直肠肝小转移的诊断的意义优于传统CT, 一方面增加了转移性病灶与正常肝组织之间的对比度, 优化了图像质量, 碘基图的变化传统CT明显, 有利于提高病灶的检出率; 另一方面, 病灶的强化特征在碘基图上量化显示较常规CT有优越性, 更能准确全面反映病灶的情况, 同时显示病灶的解剖和血供信息, 有利于提高对微小转移性肝肿瘤诊断的准确性, 降低漏诊误诊率.

4 参考文献

- 1 Devun F, Biau J, Huerre M, Croset A, Sun JS, Denys A, Dutreix M. Colorectal cancer metastasis: the DNA repair inhibitor Dbait increases sensitivity to hyperthermia and improves efficacy of radiofrequency ablation. *Radiology* 2014; 270: 736-746 [PMID: 24475822 DOI: 10.1148/radiol.13130805]
- 2 Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor

- AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16964-16975 [PMID: 25493009 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16964]
- 3 Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Cartocci G, Saba L, Menichini G, Cavallo Marincola B, Marotta E, Di Mare L, Catalano C, Passariello R. Liver metastases from colorectal cancer treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy: evaluation with liver computed tomography perfusion and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 690-696 [PMID: 22082538 DOI: 10.1097/RCT.0b013e318230d905]
- 4 Padman S, Padbury R, Beeke C, Karapetis CS, Bishnoi S, Townsend AR, Maddern G, Price TJ. Liver only metastatic disease in patients with metastatic colorectal cancer: impact of surgery and chemotherapy. *Acta Oncol* 2013; 52: 1699-1706 [PMID: 24102180 DOI: 10.3109/0284186X.2013.831473]
- 5 O'Donnell C, Hislop-Jambrich J, Woodford N, Baker M. Demonstration of liver metastases on postmortem whole body CT angiography following inadvertent systemic venous infusion of the contrast medium. *Int J Legal Med* 2012; 126: 311-314 [PMID: 22270048 DOI: 10.1007/s00414-012-0669-7]
- 6 Lv P, Lin XZ, Chen K, Gao J. Spectral CT in patients with small HCC: investigation of image quality and diagnostic accuracy. *Eur Radiol* 2012; 22: 2117-2124 [PMID: 22618521 DOI: 10.1007/s00330-012-2485-3]
- 7 Lv P, Lin XZ, Li J, Li W, Chen K. Differentiation of small hepatic hemangioma from small hepatocellular carcinoma: recently introduced spectral CT method. *Radiology* 2011; 259: 720-729 [PMID: 21357524 DOI: 10.1148/radiol.11101425]
- 8 周悦, 王明月, 高剑波, 董军强, 许瀚, 侯平. 宝石CT能谱成像及灌注成像评价兔VX2肝癌抗血管生成的治疗疗效. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4726-4733
- 9 王贵生, 高建华, 赵帅. 能谱CT对提高肝占位性结节检出率的应用价值. *中国医学计算机成像杂志* 2013; 19: 43-46
- 10 Zhang XF, Lu Q, Wu LM, Zou AH, Hua XL, Xu JR. Quantitative iodine-based material decomposition images with spectral CT imaging for differentiating prostatic carcinoma from benign prostatic hyperplasia. *Acad Radiol* 2013; 20: 947-956 [PMID: 23830601 DOI: 10.1016/j.acra.2013.02.011]
- 11 Lee SH, Hur J, Kim YJ, Lee HJ, Hong YJ, Choi BW. Additional value of dual-energy CT to differentiate between benign and malignant mediastinal tumors: an initial experience. *Eur J Radiol* 2013; 82: 2043-2049 [PMID: 23820175 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.040]
- 12 Srinivasan A, Parker RA, Manjunathan A, Ibrahim M, Shah GV, Mukherji SK. Differentiation of benign and malignant neck pathologies: preliminary experience using spectral computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 666-672 [PMID: 24045238 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3182976365]

同行评价

本文通过宝石能谱CT双期扫描915例结直肠癌患者进行定量分析, 样本量大, 课题设计合理, 结果可信, 有较好的科学性和可重复性. 在一定程度上提高了结直肠癌肝脏微小转移的检出率, 具有很好的临床实用性.

- 13 Ahmed S, Johnson PT, Hruban R, Fishman EK. Metastatic disease to the pancreas: pathologic spectrum and CT patterns. *Abdom Imaging* 2013; 38: 144-153 [PMID: 22349804 DOI: 10.1007/s00261-012-9856-8]
- 14 Yu Y, He N, Sun K, Lin X, Yan F, Chen K. Differentiating hepatocellular carcinoma from angiomyolipoma of the liver with CT spectral imaging: a preliminary study. *Clin Radiol* 2013; 68: e491-e497 [PMID: 23702491 DOI: 10.1016/j.crad.2013.03.027]
- 15 Wu HW, Cheng JJ, Li JY, Yin Y, Hua J, Xu JR. Pulmonary embolism detection and characterization through quantitative iodine-based material decomposition images with spectral computed tomography imaging. *Invest Radiol* 2012; 47: 85-91 [PMID: 22107805 DOI: 10.1097/RLI.0b013e31823441a1]
- 16 Pan Z, Pang L, Ding B, Yan C, Zhang H, Du L, Wang B, Song Q, Chen K, Yan F. Gastric cancer staging with dual energy spectral CT imaging. *PLoS One* 2013; 8: e53651 [PMID: 23424614 DOI: 10.1371/journal.pone.0053651]
- 17 Yu Y, Lin X, Chen K, Chai W, Hu S, Tang R, Zhang J, Cao L, Yan F. Hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver: differentiation with CT spectral imaging. *Eur Radiol* 2013; 23: 1660-1668 [PMID: 23306709 DOI: 10.1007/s00330-012-2747-0]
- 18 Wolberink SV, Beets-Tan RG, de Haas-Kock DF, van de Jagt EJ, Span MM, Wiggers T. Multislice CT as a primary screening tool for the prediction of an involved mesorectal fascia and distant metastases in primary rectal cancer: a multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 928-934 [PMID: 19502858 DOI: 10.1007/DCR.0b013e318194f923]
- 19 Li M, Zheng X, Li J, Yang Y, Lu C, Xu H, Yu B, Xiao L, Zhang G, Hua Y. Dual-energy computed tomography imaging of thyroid nodule specimens: comparison with pathologic findings. *Invest Radiol* 2012; 47: 58-64 [PMID: 21788907 DOI: 10.1097/RLI.0b013e318229fef3]
- 20 Zhang Y, Cheng J, Hua X, Yu M, Xu C, Zhang F, Xu J, Wu H. Can Spectral CT Imaging Improve the Differentiation between Malignant and Benign Solitary Pulmonary Nodules? *PLoS One* 2016; 11: e0147537 [PMID: 26840459 DOI: 10.1371/journal.pone.0147537]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



维持性血透患者特殊人群消化道肿瘤标志物参考值的建立

赵洪刚, 焦妍, 张遵城

赵洪刚, 焦妍, 张遵城, 天津医科大学第二医院核医学科
 天津市 300211

赵洪刚, 副主任技师, 主要从事肿瘤的实验室诊断研究。

作者贡献分布: 此课题由焦妍设计; 研究过程由赵洪刚操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由张遵城提供; 数据分析由焦妍完成; 本论文写作由赵洪刚、焦妍及张遵城完成。

通讯作者: 张遵城, 教授, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院核医学科. zhangzuncheng@sina.com
 电话: 022-88329303

收稿日期: 2016-03-10
 修回日期: 2016-04-25
 接受日期: 2016-05-03
 在线出版日期: 2016-05-28

Reference range determination for gastrointestinal tumor markers in patients on maintenance dialysis

Hong-Gang Zhao, Yan Jiao, Zun-Cheng Zhang

Hong-Gang Zhao, Yan Jiao, Zun-Cheng Zhang, Department of Nuclear Medicine, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Zun-Cheng Zhang, Professor, Department of Nuclear Medicine, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. zhangzuncheng@sina.com

Received: 2016-03-10
 Revised: 2016-04-25
 Accepted: 2016-05-03
 Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To identify the reference range of

carcinoembryonic antigen (CEA), α -fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 199 (CA199) and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) in patients on maintenance hemodialysis.

METHODS: A total of 397 patients (203 males and 194 females) on maintenance hemodialysis were recruited at the Second Hospital of Tianjin Medical University between January 2014 and February 2016. Meanwhile, 272 healthy adult volunteers (139 males and 133 females) were included in a control group. Serum levels of CEA, CA199 and AFP were detected by chemiluminescence assay. Serum level of CA72-4 was detected by electrochemiluminescence assay. The reference ranges of CEA, CA199, AFP and CA72-4 were evaluated by Wilcoxon Mann-Whitney test and Chi-squared test.

RESULTS: Serum levels of CEA, CA199 and CA72-4 in patients on maintenance hemodialysis were significantly higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$). Positive rates of the above three markers were also higher in patients on maintenance hemodialysis compared to the normal control group. Serum AFP levels did not differ significantly between patients on maintenance hemodialysis and the control group. The 95th percentile for CEA, CA199 and CA72-4 was identified to be 8.1 ng/mL, 135.8 U/mL and 11.2 ng/mL, respectively.

CONCLUSION: We identified the 95th percentile values of CEA, CA199 and CA72-4 in patients on maintenance hemodialysis,

背景资料

国内外多项研究提到, 维持性透析患者体内肿瘤标志物的浓度存在与肿瘤无关的升高, 造成维持性血透患者肿瘤标志物阳性率明显升高, 影响临床使用。

同行评议者

田华, 副研究员, 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所; 邓安梅, 教授, 主任医师, 第二军医大学长海医院实验诊断科

■ 研究前沿

据文献分析, 影响维持性血液透析患者体内肿瘤标志物的浓度的因素较多, 导致体内无肿瘤状态下肿瘤标志物浓度升高, 检测假阳性率增高, 影响了肿瘤标志物在此类人群的使用价值。

which were higher than those of the control group.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Maintenance hemodialysis; α -fetoprotein; Carbohydrate antigen 199; Carbohydrate antigen 72-4

Zhao HG, Jiao Y, Zhang ZC. Reference range determination for gastrointestinal tumor markers in patients on maintenance dialysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2429-2433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2429.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i15.2429>

摘要

目的: 确定维持性血液透析透患者癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA72-4等消化系相关肿瘤标志物的特殊人群参考值范围。

方法: 选择天津医科大学第二医院2014-01/2016-02血液净化科维持性血液透析6 mo以上的终末期肾病患者共397例, 其中男203例, 女194例, 健康查体者272例, 男139例, 女133例, 采用化学发光法检测CEA、AFP、CA199, 采用电化学发光法检测CA72-4, 建立维持性血液透析患者消化道肿瘤标志物的特殊人群参考值。

结果: 维持性透析患者肿瘤标志物CEA、CA199、CA72-4检测值和阳性率均高于正常对照组。AFP的检测值和正常人群无统计学差异。维持性血液透析患者95分位检测值分别为: CEA8.1 ng/mL、CA199 135.8 U/mL、CA72-4 11.2 ng/mL。

结论: 维持性血透患者特殊人群消化道肿瘤标志物参考范围如下: CEA \leq 8.1 ng/mL, CA199 \leq 135.8 U/mL、CA72-4 \leq 11.2 ng/mL, 均高于正常人群参考值范围。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 维持性血液透析; 甲胎蛋白; 糖类抗原199; 糖类抗原72-4

核心提示: 维持性血液透析患者应用肿瘤标志

物时应特别注意使用特殊人群参考值, 可以有效减低假阳性率, 提高指标的使用效率和准确率, 根据本研究结果, 维持性血液透析患者糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原、CA72-4应分别采用8.1 ng/mL、135.8 U/mL、11.2 U/mL作为参考值上限。

赵洪刚, 焦妍, 张遵城. 维持性血透患者特殊人群消化道肿瘤标志物参考值的建立. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2429-2433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2429.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i15.2429>

0 引言

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA72-4等消化系相关肿瘤标志物已经广泛应用于临床进行肿瘤早期诊断、疗效观察和复发监测。国内外多项研究提到^[1-6], 终末期肾病维持性透析患者体内肿瘤标志物的浓度存在与肿瘤无关的升高, 造成维持性血透患者肿瘤标志物阳性率明显升高, 影响临床使用。本研究希望建立维持性透析患者这一特殊人群消化系相关肿瘤标志物的参考值, 提高肿瘤标志物的使用价值和诊断准确性。

1 材料和方法

1.1 材料 选择天津医科大学第二医院2014-06/2016-02血液净化科维持性血液透析6 mo以上的终末期肾病患者共397例, 其中男203例, 女194例, 年龄57.5岁 \pm 11.4岁, 所有患者均采用每周3次, 每次4 h的透析方案。综合营养评估法(Subjective Global Assessment, SGA)评估无重度营养不良(C级), 经体检、胸片、痰涂片、部分患者经计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查、排除炎症、肿瘤占位症状, 无吸烟史, 经随访证实无慢性肝病、结核及其他消化道疾病病史。所有患者采用费森尤斯4008S血液透析机, 尼普洛130G或150G三醋酸纤维素膜, 低分子肝素抗凝。正常对照组选取天津医科大学第二医院2015年健康查体者272例, 男139例, 女133例, 年龄54.1岁 \pm 15.1岁, 两组间性别年龄无统计学差异。维持性血液透析患者肌酐(creatinine, Cr)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的均值

■ 相关报道

Tong等报道指出在临床工作中, 在解读维持性血液透析患者的肿瘤标志物时, 应综合考虑肾功能和营养状态可能造成的影响, 以避免对于维持性血透患者肿瘤标志物假阳性的误判。

分别为 $818.6 \mu\text{mol/L} \pm 98.4 \mu\text{mol/L}$ 和 $18.4 \text{mmol/L} \pm 3.7 \text{mmol/L}$, 正常对照组肌酐(crea, Cr)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的均值分别为 $63.5 \mu\text{mol/L} \pm 4.1 \mu\text{mol/L}$ 和 $4.6 \text{mmol/L} \pm 2.1 \text{mmol/L}$, 本实验室所使用的正常参考值分别为: Cr: $58-110 \mu\text{mol/L}$, BUN: $2.86-8.20 \text{mmol/L}$. 所有入选的维持性血液透析患者和正常对照组的肝功能指标均在正常参考范围内.

1.2 方法 透析当日清晨空腹抽取肘静脉血, 3000r/min 离心 10min , 血清 4h 内上机检测, CEA、AFP、CA199使用Abbott ARCHITECT i2000全自动化学发光检测仪进行检测, 采用Abbott公司提供的商品化化学发光试剂盒及配套定标、质控品. CA72-4用ROCHE cobas E411全自动电化学发光检测仪进行检测, 采用ROCHE公司提供的商品化化学发光试剂盒及配套定标、质控品. 以上厂家出品试剂盒均具备合格证书, 有质量保证. 正常人群参考范围如下: CEA $\leq 5.0 \text{ng/mL}$ 、AFP $\leq 10.9 \text{ng/mL}$ 、CA199 $\leq 37 \text{U/mL}$ 、CA72-4 $\leq 6.9 \text{U/mL}$.

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件, 正态性检验采用Shapiro-Wilk法, $P < 0.05$ 表明资料不符合正态分布. 检验肿瘤标志物数据用中位数(25分位, 75分位)表示, 数据比较采用Wilcoxon Mann-Whitney秩和检验, 阳性率的比较采用卡方检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. 采用百分位数法计算各项肿瘤标志物的参考范围, 以 $< 95\%$ 分位点为 95% 参考范围.

2 结果

2.1 肿瘤标志物检测值及秩和检验结果 如表1可知, Shapiro-Wilk法检测结果显示各项肿瘤标志物检测结果均为非正态分布, 维持性透析组和正常对照组秩和检验 P 值均 < 0.05 , 两组间差异有统计学意义, 维持性透析患者肿瘤标志物检测值高于正常对照组.

2.2 维持性透析组和正常对照组阳性率 两组患者CEA, CA199, CA72-4的阳性率比较, P 值均 < 0.05 , 阳性率差异有统计学意义(表2).

2.3 各项肿瘤标志物维持性血液透析患者参考值范围 CEA、CA199、CA72-4的95分位分别为 8.1ng/mL 、 135.8U/mL 、 11.2ng/mL , 据此确定维持性血透患者肺癌肿瘤标志物参考范围如下: CEA $\leq 8.1 \text{ng/mL}$, CA199 $\leq 135.8 \text{U/}$

mL , CA72-4 $\leq 11.2 \text{ng/mL}$ (表3).

3 讨论

有文献指出^[7], 联合使用CEA、CA199、CA72-4诊断胃癌具有较好的灵敏度和特异性. CA199在胰腺肿瘤筛查、诊断、预后判断和术后检测中都起重要作用^[8]. CEA为腺癌、尤其是结直肠癌的诊断标志物^[1]. AFP为诊断原发性肝癌的公认标志物^[9]. CA72-4对胃癌的诊断具有特异性^[10]. 这些肿瘤标志物在消化道恶性肿瘤的诊断和治疗过程中都起到非常重要的作用. 维持性血液透析患者由于体内炎症状态的影响, 或是免疫抑制剂的使用, 发生恶性肿瘤的风险增高^[11], 肿瘤标志物在此类人群的应用需求较高, 但据文献分析, 维持性血液透析患者体内肿瘤标志物的浓度可能受到以下三方面的影响^[2,11,12]: (1)肾小球滤过率降低可导致大多数肿瘤标志物的排泄受损; (2)终末期肾病的慢性炎症状态会影响血浆和尿中的某些肿瘤标志物水平; (3)蛋白尿可能影响体内蛋白质的代谢及排泄, 而很多肿瘤标志物本质就是蛋白质^[3]. 三者单一或共同作用导致体内无肿瘤状态下肿瘤标志物浓度升高, 检测假阳性率增高, 影响了肿瘤标志物在此类人群的使用价值.

CA199是分子量为 72.2kDa 的肿瘤相关抗原, 最初发现于结肠癌和胰腺癌的患者. 根据文献报道^[13], 胆管或肝脏的良性疾病CA199也会轻度升高, 本研究选取病例时排除了患有胆结石、肝炎、胰腺炎病史的患者. 现有研究对于维持性血液透析患者CA199浓度是否升高存在不一致的结果^[11], 推测是由于选取研究样本肾功能减低的程度不一致, 造成结果的不同. 本研究结果认为维持性血液透析患者CA199浓度高于正常人, 95分位患者测定值为 135.8U/mL , 是正常值范围的3倍以上, 75分位患者测定浓度接近正常人群参考值, 如果维持性血液透析患者使用正常人的参考值范围会造成接近 25% 的假阳性, 大大影响该检测项目的使用价值.

CA72-4是分子量 $> 106 \text{kDa}$ 的黏液糖蛋白抗原, 是诊断胃癌的可靠指标, 特异性达 $95\%-100\%$ ^[14]. 本研究结果说明维持性血液透析患者CA72-4浓度高于正常人, 397例患者的中位数为 6.4U/mL , 接近半数超过正常人群参考

■ 创新点

国内外多篇文章均得出维持性血液透析患者肿瘤标志物存在假性增高, 但仅本文建立了维持性透析患者这一特殊人群消化系相关肿瘤标志物的参考值, 可以提高肿瘤标志物的使用价值和诊断准确性.

■ 应用要点

临床医师可以根据本文建立的参考值来判断是否对患者进行深入检查来判断是否存在恶性肿瘤.

■ 名词解释

维持性血液透析: 是指利用血液透析或腹膜透析挽救患者的生命, 是延长尿毒症患者生命的过渡方法。

表 1 肿瘤标志物检测值及秩和检验结果

标志物	正常对照组P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅)	维持性透析组P ₅₀ (P ₂₅ , P ₇₅)	Z值	P值
CEA(ng/mL)	1.47(0.97, 1.88)	3.32(2.31, 5.08)	-12.4	0.00
CA199(U/mL)	7.27(4.69, 12.83)	14.36(6.37, 32.79)	-5.0	0.00
AFP(ng/mL)	2.11(1.50, 1.83)	3.08(2.07, 5.76)	-0.3	0.72
CA72-4(U/mL)	3.57(1.03, 1.73)	6.40(1.97, 8.90)	-4.9	0.00

CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199; AFP: 甲胎蛋白; CA72-4: 糖类抗原72-4.

表 2 维持性透析组和正常对照组阳性率

标志物	正常对照组%(阳性数/总数)	维持性透析组%(阳性数/总数)	χ ² 值	P值
CEA	2.2(6/272)	40.1(159/397)	124.420	0.00
CA199	1.8(5/272)	21.4(85/397)	53.110	0.00
CA72-4	0.7(2/272)	43.1(171/397)	216.776	0.00

CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199; CA72-4: 糖类抗原72-4.

表 3 肿瘤标志物维持性血液透析患者参考值范围 (n = 397)

项目	中位数	百分位数法		
		P ₂₅	P ₇₅	P ₉₅
CEA(ng/mL)	3.32	2.31	5.08	8.1
CA199(U/mL)	14.36	6.37	32.79	135.8
CA72-4(U/mL)	6.40	1.97	8.90	11.2

CEA: 癌胚抗原; CA199: 糖类抗原199; CA72-4: 糖类抗原72-4.

值上限, 严重影响该标志物的使用价值. 有研究认为维持性血液透析患者CA72-4浓度不高于正常人, 推测是由于标本例数较少(23例)造成的偏差^[5].

CEA是一种分子量为180 kDa的糖蛋白, 广泛应用于肿瘤的诊断、随访和疗效观察^[15]. 本研究认为维持性血液透析患者CEA浓度高于正常人群, 与文献[16]结论相同.

AFP是分子量为64-70 kDa的糖蛋白, 对诊断原发性肝癌有重要参考价值. 本研究在选取病例时排除了肝炎、肝硬化的患者, 选用肝功能正常的患者, 以排除良性肝脏疾病导致的肿瘤标志物升高. 最终我们得出结论维持性血液透析患者AFP浓度与正常人群差异无统计学意义, 与文献[16]结论一致, 无需建立特殊人群参考值.

本研究所选患者均进行低通量透析, 能够

通过分子量<5000的分子, 上述肿瘤标志物分子量均高于5000, 理论上无法通过透析膜, 推测本研究所选取的患者体内肿瘤标志物浓度不受透析影响.

由此可见, CA199、CEA、CA72-4使用正常人群参考值都会造成大量的假阳性, 影响该项目的使用价值, 干扰临床医师判断. 所以根据本研究结果, 维持性血液透析患者CA199、CEA、CA72-4应分别采用8.1 ng/mL、135.8 U/mL、11.2 U/mL作为参考值上限. 本研究所采用检测方法为电化学发光法和化学发光法, 为目前三级甲等医院所使用的主流检测方法, 且检测稳定, 重复性好, 批间差小, 有比较广泛的参考意义.

总之, 临床医师在解读维持性血液透析这一特殊人群肿瘤标志物时应特别注意使用特殊人群参考值, 可以有效减低假阳性率, 提高指标的使用效率和准确率, 更加有效的帮助临床医师进行正确诊断, 减少误判. 每个医疗机构的检验中心也应建立本实验室的特殊人群参考值以更好的服务临床.

4 参考文献

- 1 Tong HL, Dong ZN, Wen XY, Gao J, Wang B, Tian YP. Impact of chronic kidney disease on serum tumor markers concentrations. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 274-279 [PMID: 23324276]
- 2 Trapé J, Filella X, Alsina-Donadeu M, Juan-Pereira L, Bosch-Ferrer Á, Rigo-Bonnin R. Increased plasma concentrations of tumour markers in the

- absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1605-1620 [PMID: 21892908 DOI: 10.1515/CCLM.2011.694]
- 3 Tzitzikos G, Saridi M, Filippopoulou T, Makri A, Goulioti A, Stavropoulos T, Stamatiou K. Measurement of tumor markers in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 50-53 [PMID: 20061692]
 - 4 Xiaofang Y, Yue Z, Xialian X, Zhibin Y. Serum tumour markers in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 661-667 [PMID: 17852811 DOI: 10.1080/00365510701282326]
 - 5 陈辉乐, 金领微, 毛朝鸣. 肾功能及血透对慢性肾脏疾病患者血清肿瘤标志物的影响. *山东医药* 2007; 47: 552-554
 - 6 俞小芳, 徐夏莲, 叶志斌, 吴兆龙. 肾功能及血液透析对慢性肾脏疾病患者血清肿瘤标志物的影响. *上海医学* 2007; 30: 81-85
 - 7 Jing JX, Wang Y, Xu XQ, Sun T, Tian BG, Du LL, Zhao XW, Han CZ. Tumor markers for diagnosis, monitoring of recurrence and prognosis in patients with upper gastrointestinal tract cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 10267-10272 [PMID: 25556459 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.23.10267]
 - 8 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-119 [PMID: 22811878 DOI: 10.1002/ijc.20037]
 - 9 王刚. 肿瘤标志物CEA、AFP、CA50、CA19-9和CA72-4在消化道恶性肿瘤诊断中应用价值. 大连: 大连医科大学, 2012
 - 10 王梦啸, 孙洁, 周云. CEA、AFP、CA50和CA72-4在消化道恶性肿瘤诊断中应用价值. *中国实验诊断学* 2015; 19: 1352-1354.
 - 11 Coppolino G, Bolignano D, Rivoli L, Mazza G, Presta P, Fuiano G. Tumour markers and kidney function: a systematic review. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 647541 [PMID: 24689048 DOI: 10.1155/2014/647541]
 - 12 Weng PH, Hung KY, Huang HL, Chen JH, Sung PK, Huang KC. Cancer-specific mortality in chronic kidney disease: longitudinal follow-up of a large cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1121-1128 [PMID: 21511834 DOI: 10.2215/CJN.09011010]
 - 13 Waanders E, van Keimpema L, Brouwer JT, van Oijen MG, Aerts R, Sweep FC, Nevens F, Drenth JP. Carbohydrate antigen 19-9 is extremely elevated in polycystic liver disease. *Liver Int* 2009; 29: 1389-1395 [PMID: 19515221 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02055.x]
 - 14 刘汐盈. 测定血清CA72-4、CA19-9、CEA水平在胃癌诊治中的价值和意义. 长春: 吉林大学, 2010
 - 15 李岩. 胃癌肿瘤标志物及临床意义. *实用医院临床杂志* 2011; 8: 11-15
 - 16 张家明, 王文, 姚孝明, 施建丰. 肝硬化患者血清AFP、TNF- α 、IL-6、IL-10检测的临床意义. *放射免疫学杂志* 2007; 20: 221-223

■同行评价

本文比较了正常人群和维持性血透患者的消化系肿瘤指标的差异, 并给出了维持性血透患者的具体参考值范围, 有一定的临床指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



腹股沟疝环充填式无张力修补复发疝报告37例

王麦建, 杨燕妮, 陈正权, 杨雪峰, 谢铭

背景资料

腹股沟疝是普通外科的常见病多发病, 虽然手术种类多, 但任何一种方法都未能完全地防止疝复发, 在临床上复发疝仍然很多。无张力疝修补的原理是加强腹壁薄弱点, 提高抗张力强度, 从而达到治愈的目的。

王麦建, 杨燕妮, 陈正权, 杨雪峰, 谢铭, 遵义医学院附属医院胃肠外科 贵州省遵义市 563003

王麦建, 主治医师, 主要从事腹外疝、胃肠道肿瘤方面的研究。

作者贡献分布: 王麦建与杨燕妮对此文所作贡献均等; 此报告由王麦建、陈正权、杨雪峰及谢铭设计; 手术过程由王麦建、陈正权及杨雪峰完成; 患者详细资料的收集由杨燕妮完成; 资料统计由王麦建与谢铭完成; 本论文写作由王麦建、杨燕妮、陈正权、杨雪峰及谢铭完成。

通讯作者: 谢铭, 教授, 主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路149号, 遵义医学院附属医院胃肠外科。
xiaomaijian200178@163.com

收稿日期: 2016-03-29
修回日期: 2016-04-25
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-05-28

Recurrence after hernia ring filling tension-free repair of inguinal hernia: Analysis of 37 cases

Mai-Jian Wang, Yan-Ni Yang, Zheng-Quan Chen, Xue-Feng Yang, Ming Xie

Mai-Jian Wang, Yan-Ni Yang, Zheng-Quan Chen, Xue-Feng Yang, Ming Xie, Department of Gastrointestinal Surgery, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Ming Xie, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Zunyi Medical College Affiliated Hospital, 149 Dalian Road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. xiaomaijian200178@163.com

Received: 2016-03-29
Revised: 2016-04-25
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-05-28

Abstract

AIM: To analyze the causes of recurrence

after hernia ring filling tension-free repair of inguinal hernia from the perspective of operation.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 37 patients with recurrence after hernia ring filling tension-free repair of inguinal hernia from January 2011 to December 2015. The hospitals that first operation was conducted were not restricted.

RESULTS: All patients underwent hernia ring filling tension-free repair again at our hospital. Reoperation revealed that the reasons of recurrence included patch curling, patch migration, too large stitch, as well as too big hernia ring.

CONCLUSION: Properly fixed patch, suitable stitch, and repairing abdominal transverse fascia can effectively reduce the recurrence of hernia.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inguinal hernia; Tension-free repair; Recurrence

Wang MJ, Yang YN, Chen ZQ, Yang XF, Xie M. Recurrence after hernia ring filling tension-free repair of inguinal hernia: Analysis of 37 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2434-2437 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2434>

摘要

目的: 从手术操作角度找寻腹股沟疝环充填式无张力修补术后复发的原因。

同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

方法: 回顾性分析2011-01/2015-12腹股沟疝环充填式无张力修补术后复发37例患者。所选取的患者均为环充填式无张力修补术后, 第一次手术地点不分本院及外院, 性别、年龄、手术时间均无差别统计。

结果: 针对这37例患者, 遵义医学院附属医院均给与二次手术, 再次手术的方式为环充填式无张力修补术。经过再次手术中证实, 复发的原因与上次手术过程中补片卷曲、补片移位、针距过大以及疝环口过大等相关。

结论: 妥善固定补片、合适的针距、修补腹横筋膜可有效降低疝的复发。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹股沟疝; 无张力疝修补; 复发

核心提示: 腹股沟疝的最大特点为容易复发, 本文主要针对疝环充填式术后复发的患者, 根据第二次手术中的发现从手术操作的角度总结并分析其复发的原因。

王麦建, 杨燕妮, 陈正权, 杨雪峰, 谢铭. 腹股沟疝环充填式无张力修补复发疝报告37例. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2434-2437 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2434.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i15.2434>

0 引言

腹股沟疝是普通外科的常见病多发病, 随着医学技术的发展, 腹股沟疝的修补方法依次出现有张力的疝修补术、开放无张力的疝修补术及腹腔镜下的无张力的疝修补术^[1]。虽然手术种类多, 但任何一种方法都未能完全地防止疝复发, 在临床上复发疝仍然很多。腹股沟疝的最大特点为容易复发^[2], 即使使用无张力修补术, 仍不能完全阻止腹股沟疝的复发。无张力疝修补的原理是加强腹壁薄弱点, 提高抗张力强度, 从而达到治愈目的^[3]。由于疝环充填式无张力疝修补术采用了疝环充填和腹股沟管后壁修补的双重加固方式(图1A), 因此是一种更加符合人体解剖结构的无张力修补术。他从生理学和生物力学的角度来解决外科问题^[4], 因此在无张力修补的方法中疝环充填式最为普及^[5], 本文主要针对疝环充填式术后复发的患者, 共收集了37例, 在遵义医学院附属医院

再次进行手术, 根据第二次手术中的发现从手术操作的角度总结并分析其复发的原因, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 遵义医学院附属医院自2011-01/2015-12共收治腹股沟疝环充填式无张力修补术后复发疝37例, 其中外院术后复发者28例, 本院术后复发者9例。本次分析仅针对腹股沟疝无张力修补术后患者, 对于传统疝修补、股疝以及急诊嵌顿疝手术后复发者不包含在内, 均选取疝环充填式无张力修补术进行分析。在这37例患者中, 最年轻者21岁, 最长者84岁。男性24例, 女性13例。复发时间术后即刻复发者4例, 术后1年以内复发者8例, 术后2年复发者10例, 术后3年复发者9例, >3年者6例。再次手术后, 术中证实斜疝25例, 直疝10例, 直疝和斜疝共存者2例。真性复发疝有28例, 再发疝有9例。

1.2 方法 这37例患者于遵义医学院附属医院再次进行手术, 手术方式仍为无张力修补术, 其中有25例为疝环充填式无张力修补术, 在手术过程中进行探查上次手术方式、补片和网塞的位置等。另外的12例患者进行了腹腔镜经腹腹膜外张力修补术(transabdominal preperitoneal prosthetic, TAPP)。观察网塞与疝囊的关系, 并且总结第一次手术后复发的原因。

2 结果

手术中发现补片严重卷曲者有9例, 其中由内向外卷曲者有2例, 有外向内卷曲者有4例, 由下向上卷曲者有1例, 补片卷成一团者2例。补片移位者有11例, 均呈不同程度的半卷曲形态。复发的疝囊从网塞旁突出然后经耻骨结节外侧间隙突出者有6例, 原因为耻骨结节固定处与腹股沟韧带最远端固定处缝线针距过大。疝环口过大者有5例, 包括2例直疝、斜疝共存者。有6例手术中未发现补片。

3 讨论

无张力疝修补术概念是美国医师Lichtenstein首先于1986年提出的。修补以人工生物材料作为补片用以加强腹股沟管的后壁。1997年以来, 无张力疝修补术在我国逐步得到推广应用; 1998年报道了3000多例无张力疝修补术的疗效, 结果表明术后复发率<1%^[6], 与传统疝修补相比复发率明显降低。可以说, 无张力修补

■同行评价

本文从手术操作角度找寻腹股沟疝环充填式无张力修补术后复发的原因, 发现补片卷曲、针距过大、疝环口过大为复发主要原因, 并总结妥善固定补片、合适的针距、修补腹横筋膜可有效降低疝的复发。有一定的临床意义。

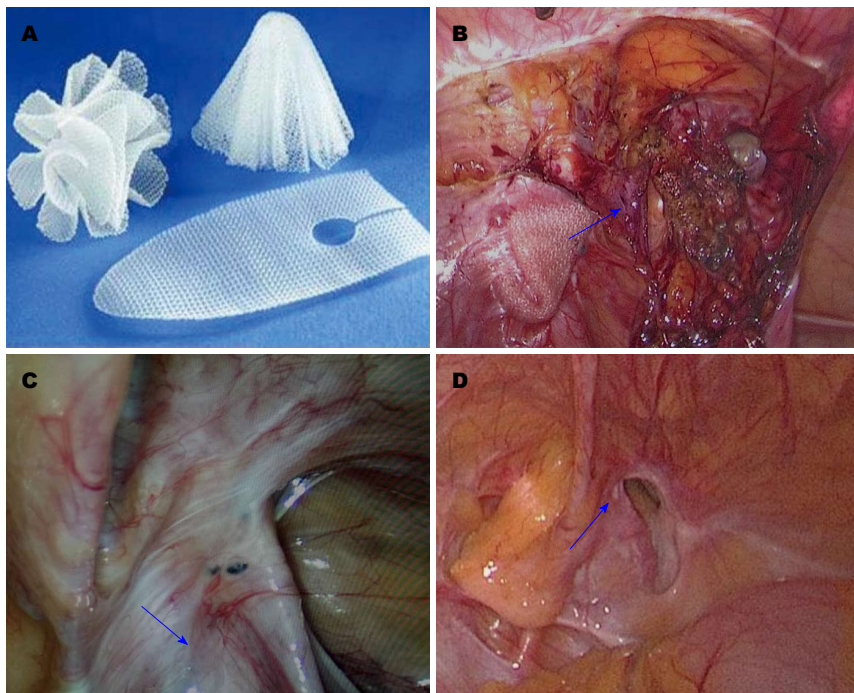


图 1 补片相关图片. A: 修补片和网塞; B: 卷曲的补片(箭头所示处); C: 耻骨结节未见固定痕迹(箭头所示处); D: 未固定的补片(箭头所示处).

是疝手术的一次伟大的革命, 其中疝环充填式无张力修补术运用最为广泛. 但是仍然有将近1%的患者复发, 复发疝再次手术不仅增加了手术难度, 也增加了患者的痛苦和经济负担. 李江海等^[7]对23例复发疝进行分析后认为其复发与手术操作有关. 彭成友^[8]通过对121例腹股沟疝患者手术后认为手术医师技术的熟练程度和治疗技巧在预防疝修补术后复发中意义重大.

补片的放置与缝合不够平整和严密是复发的重要原因^[9]. 从我们的第二次手术中可以发现, 补片移位和补片卷曲(图1B)所占比例最高, 二者占54%, 在这其中第一次手术于遵义医学院附属医院者有5例. 补片卷曲和移位的原因因为第一次手术时补片固定欠佳或未铺平整, 手术中我们发现, 有3例患者未发现补片与耻骨结节固定的缝合痕迹(图1C), 有4例患者用不可吸收丝线固定, 针距过大, 固定不良(图1D). 目前, 遵义医学院附属医院常规补片固定方法为先用不可吸收丝线进行三角形固定, 分别为耻骨结节、腹股沟韧带中点、联合肌腱中点. 然后用2-0可吸收线间断缝合, 将补片均匀缝合于腹股沟韧带和联合肌腱上, 针距约1.0-1.5 cm, 先缝合腹股沟韧带侧, 后固定联合肌腱侧, 这样有利于补片铺平. 补片的平整性十分重要^[10], 因此我们在四周固定结束后, 在补片中心缝合数针, 将补片与腹横筋膜紧密贴合.

杨林栋等^[11]认为网塞与疝内环口间隙太大和网塞没有固定在疝环口周围坚韧致密的组织是诱发腹股沟疝复发的主要原因. 在手术中我们发现5例患者疝环口过大, 其中2例斜疝、1例直疝, 还有2例直疝与斜疝并存. 复发的疝囊经先网塞旁薄弱处突出, 再经过耻骨结节外侧间隙突出. 李丹等^[12]认为疝环口过大或疝环网塞过小可导致术后疝复发, 因此对于疝环口过大、巨大疝的患者, 在遵义医学院附属医院, 在置入网塞时先进行疝囊成型, 疝囊离断后远端旷置或切除远端疝囊, 将大疝囊变为小疝囊, 长度约3 cm, 将成型的疝囊底与网塞尖部缝合一针进行固定, 再用4#丝线缝合腹横筋膜1-2针, 缩小内环口至3 cm以内, 然后再将网塞置入疝环内, 我们认为网塞也要间断缝合于腹横筋膜和弓状缘上进行固定一周, 针距约0.5 cm.

对于无张力修补, 部分人认为无必要修补腹横筋膜, 我们认为对于腹股沟管后壁薄弱、巨大疝者即使进行无张力修补, 最好亦修补腹横筋膜, 将腹横筋膜间断折叠缝合数针, 既能达到缩小疝环口的作用, 又能将腹股沟管后壁张力适当增高, 为下一步补片铺放平整打下基础.

从理论上讲补片和网塞在位, 特别是补片, 起到直接阻挡腹膜突出的作用, 进行无张力修补后复发的几率极低. 但是在手术中我们发现仍然有4例复发直疝直接从耻骨结节外侧间隙

突出, 其原因为耻骨结节固定处固定线与腹股沟韧带最远端固定线之间的针距过大, 其原因可能为精索远端未充分游离, 未完全覆盖薄弱的腹股沟后壁, 出现将补片置于精索远端之外, 担心缝合过紧会导致精索血管卡压。我们认为, 在固定补片之前应充分游离耻骨结节, 补片尖端位置达到耻骨结节下^[13]1-2 cm为宜, 精索远端需游离充分, 将精索周结缔组织, 特别是与腹横筋膜之间的结缔组织充分游离, 精索与腹横筋膜之间有一到数支血管吻合支, 可给予离断, 将精索彻底游离并提起, 然后再置入补片, 进行固定。

37例患者于遵义医学院附属医院再次进行手术, 手术方式仍为无张力修补术^[14], 其中有25例为疝环充填式无张力修补术, 在这25例中有18例取出上次残留的补片。另外的12例患者进行了TAPP, 术后随访至今, 未见复发。

腹股沟疝的复发有很多因素, 不能片面的认定为手术操作不规范, 本次报道的37例中有高龄患者, 也有部分患者有便秘、肺气肿、慢性支气管炎等病史, 这些因素也可能导致疝的复发。

腹股沟复发疝因原有的生理解剖结构已经破坏, 局部缺损严重故而再次手术难度大且复发率更高。有报道^[15]其再复发率为2.2%-33.1%, 且复发率与手术次数呈正相关^[16], 所以我们必须高度重视每一位疝患者, 在手术时一定注意手术方式及手术技巧, 尽量减少复发, 减轻患者的痛苦。

4 参考文献

- 1 刘飞德, 李基业, 姚胜. 脱细胞真皮基质修补腹股沟疝. 中国组织工程研究与临床康复 2011; 15: 4743-4746
- 2 李鹏胜, 王汉宁, 向国安. 脐襻在成人腹股沟疝腹腔镜修补术中应用的临床研究. 中国内镜杂志 2012; 18: 154-156
- 3 黎介寿, 吴孟超, 黄志强. 腹股沟疝修补术. 手术学全集-普通外科手术学. 北京: 人民军医出版社, 2012: 107-109
- 4 彭勃, 尚宏清, 白月奎. 疝环充填式无张力修补术在腹股沟复发斜疝治疗中的应用. 中华临床医师杂志 2012; 6: 8057
- 5 杜晓辉, 郑伟. 疝环充填式疝修补术在腹股沟疝中的应用. 解放军医学杂志 2001; 26: 931
- 6 肖乾虎, 张跃天. 无张力疝修补术后复发与患者相关因素的分析. 临床外科杂志 2006; 14: 693-694
- 7 李江海, 王京立, 华玉明. 无张力疝修补术后复发23例分析. 交通医学 2014; 28: 381-383
- 8 彭成友. 预防疝气修补术后复发的临床体会. 吉林医学 2014; 35: 7406-7407
- 9 张凯, 陈刚, 郑黎明. 网塞修补术与Lichtenstein无张力修补术治疗腹股沟复发疝的临床观察. 中华疝和腹壁外科杂志 2015; 4: 23-25
- 10 田强. 无张力疝修补术治疗腹股沟复发疝27例随访分析. 中国实用医药 2011; 6: 120-121
- 11 杨林栋, 杨玉龙. 腹股沟疝无张力修补术后复发的原因及再处理分析. 深圳中西医结合杂志 2015; 25: 35-36
- 12 李丹, 孙宏伟. 疝环充填式无张力疝修补术治疗复发性腹股沟疝36例. 人民军医 2015; 58: 681-682
- 13 赵云青. Kugel疝修补术在腹股沟疝无张力修补术后复发再手术中的应用. 医学伦理与实践 2015; 6: 719-720
- 14 周太成, 陈双, 周军. 无张力疝修补术后腹股沟疝复发原因及再手术探讨. 临床外科杂志 2006; 14: 707
- 15 唐健雄. 疝修补术后复发的手术治疗. 中国实用外科杂志 2002; 22: 205-207
- 16 陈双, 朱亮明, 傅玉如. 成人腹股沟区腹横筋膜胶原含量变化与腹股沟疝发病及复发的关系. 外科理论与实践 2002; 7: 423-425

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



腹腔上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤临床病理特征

曲利娟, 张惠斌, 高杰, 葛小霞, 王旭洲

背景资料

上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤(epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma, EIMS)是炎性肌纤维母细胞肿瘤的罕见特殊亚型,迄今国内外文献报道不足20例,可能与该病新近报道、对其认识不足有关。

曲利娟, 张惠斌, 高杰, 葛小霞, 王旭洲, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科 福建省福州市 350025

曲利娟, 张惠斌, 高杰, 葛小霞, 王旭洲, 福建医科大学福总临床医学院病理科 福建省福州市 350025

曲利娟, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统肿瘤方面的研究。

作者贡献分布: 本课题由曲利娟设计; 研究过程由曲利娟、张惠斌、葛小霞及王旭洲操作完成; 数据整理分析由曲利娟与高杰完成; 本论文写作由曲利娟完成。

通讯作者: 曲利娟, 主任医师, 350025, 福建省福州市西二环北路156号, 中国人民解放军南京军区福州总医院病理科。qlijuan6516@sina.com.cn
电话: 0591-83717703

收稿日期: 2016-04-13
修回日期: 2016-04-27
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-05-28

Clinicopathologic characteristics of intra-abdominal epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma

Li-Juan Qu, Hui-Bin Zhang, Jie Gao, Xiao-Xia Ge, Xu-Zhou Wang

Li-Juan Qu, Hui-Bin Zhang, Jie Gao, Xiao-Xia Ge, Xu-Zhou Wang, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Li-Juan Qu, Hui-Bin Zhang, Jie Gao, Xiao-Xia Ge, Xu-Zhou Wang, Department of Pathology, Clinical Medical School, Fuzhou General Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Correspondence to: Li-Juan Qu, Chief Physician, Department of Pathology, Fuzhou General Hospital

of Nanjing Military Command of Chinese PLA, 156 Xierhuan North Road, Fuzhou 350025, Fujian Province, China. qlijuan6516@sina.com.cn

Received: 2016-04-13
Revised: 2016-04-27
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-05-28

Abstract

Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma (EIMS) is a rare subtype of inflammatory myofibroblastic tumor (IMT), and its clinicopathologic characteristics, immune phenotypes and molecular genetics are particular. Here we report a case of intra-abdominal EIMS. A male patient, aged 46 years, was admitted due to recurrent pain and distension in the abdomen for more than 10 days. Grossly, a nodular mass measuring 17 cm × 12 cm × 8 cm was observed, and it was grayish yellow and solid, had a fish-like cut surface, and tended to be well circumscribed with medium consistency. Microscopically, round to epithelioid cells were scattered in a mucinous and neutrophil-predominant inflammatory background, and the tumor cells had vacuolated nuclei, prominent nucleoli, and amphophilic or eosinophilic cytoplasm. Immunohistochemically, the tumor cells showed typical nuclear membrane staining for ALK, diffuse and strong cytoplasmic staining for CD30 and Vimentin. Split signals were detected by FISH using break-apart probes to ALK. The aggressive biological behavior of EIMS increases the risk of recurrence and metastasis, and thus the prognosis is poor. Surgical resection is the main treatment for EIMS, with radiation

同行评议者

耿明, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

therapy or chemotherapy as a postoperative adjunct.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma; Inflammatory myofibroblastic tumor; ALK; Diagnosis; Prognosis

Qu LJ, Zhang HB, Gao J, Ge XX, Wang XZ. Clinicopathologic characteristics of intra-abdominal epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2438-2444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2438.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2438>

摘要

上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤(epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma, EIMS)是炎性肌纤维母细胞肿瘤(inflammatory myofibroblastic tumor)的罕见特殊亚型,其临床病理特征、免疫表型及分子遗传学均有特殊性。本文报道1例腹腔EIMS,患者男性,46岁,因反复腹痛腹胀10余天入院。肉眼:肿物结节状不规则,大小17 cm×12 cm×8 cm,切面灰白灰黄色,实性,鱼肉样,质中,包膜似完整。镜下:以中性粒细胞为主的炎症性黏液样背景中圆形至上皮样细胞散在分布,肿瘤细胞泡状核,核仁明显,胞质嗜双色性或嗜酸性。免疫组织化学:肿瘤细胞ALK特征性核膜阳性,CD30、Vimentin胞质弥漫强阳性;Fish检测ALK基因信号分离。EIMS生物学行为侵袭性强,肿瘤易快速复发转移,预后很差,临床主要治疗方法为手术切除辅以放、化疗。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤; 炎性肌纤维母细胞肿瘤; ALK; 诊断; 预后

核心提示: 上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤(epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma)是炎性肌纤维母细胞肿瘤的罕见特殊亚型,其临床病理特征、免疫表型及分子遗传学等均有特殊性,且生物学行为更具侵袭性,肿瘤易快速复发、甚至发生转移,预后很差。迄今国内外文献报道不足20例,可能与该病新近报道、对其认识不足有关。

曲利娟, 张惠斌, 高杰, 葛小霞, 王旭洲. 腹腔上皮样炎

性肌纤维母细胞肉瘤临床病理特征. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2438-2444 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2438.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2438>

0 引言

炎性肌纤维母细胞肿瘤(inflammatory myofibroblastic tumor, IMT)是一种好发于儿童和青年的低度恶性潜能的中间型间叶性肿瘤,部分病例可局部复发但几乎不发生远处转移,炎性黏液样变及玻璃样变的间质中梭形肿瘤细胞浸润是经典IMT的特征性病理学改变^[1,2]。上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤(epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma, EIMS)是IMT的特殊亚型,2011年由Mariño-Enríquez等^[3]首先报道。与经典IMT相比,EIMS的临床病理特征、免疫表型及分子遗传学等均有其特殊性,且生物学行为更具侵袭性,肿瘤易快速复发、甚至发生转移,预后很差。EIMS较罕见,迄今国内外文献报道不足20例^[3-9],可能与该病新近报道、对其认识不足有关。本文报道1例腹腔内EIMS,并结合文献进行复习。

1 病例报告

男性患者,46岁,因反复腹痛腹胀10余天入院。无明显诱因出现中上腹闷胀痛,疼痛呈阵发性,无放射痛,无恶心、呕吐、腹泻、发热、黄疸等。查体:腹部饱满,腹肌稍紧,中上腹部轻度压痛,无反跳痛,右侧季肋区可触及一约15 cm×10 cm×10 cm包块,质稍硬,界不清,活动度尚可,直肠指检无异常。实验室检查:癌胚抗原125(cancer antigen 125, CA125):178.30 U/mL,血尿粪常规、生化全套正常。腹部彩超示:腹盆腔内实性占位,其周边腹水少量。腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示:中下腹占位,考虑间叶源性恶性肿瘤。全麻下行“腹腔肿物切除+黏连松解术”,术中探查:肿物位于大网膜,大小17 cm×12 cm×10 cm,实性不规则,包膜较完整,与盆壁略有黏连,未与肠管黏连。

手术标本经40 g/L中性甲醛溶液固定,常规石蜡包埋,4 μm厚连续切片,行常

■ 研究前沿

与经典炎性肌纤维母细胞肿瘤相比,EIMS的临床病理特征、免疫表型及分子遗传学等均有其特殊性,生物学行为更具侵袭性,肿瘤易快速复发、甚至发生转移,预后很差。

■ 相关报道

2011年由Mariño-Enriquez等首先报道, 因肿瘤细胞呈明显的上皮样、细胞异型性显著, 生物学行为更具侵袭性、预后更差而命名。EIMS好发于青年男性, 肿瘤几乎只发生于腹腔内大网膜、肠系膜等, 最近有报道发生于胸膜腔内的EIMS。

规HE染色及免疫组织化学染色, 光镜观察。免疫组织化学染色: 采用EliVision两步法, 实验步骤参照试剂盒说明书, DAB显色。一抗选用ALK、CD30、Vimentin、CKpan、HHF35、SMA、Desmin、CD68、CD34、CD117、Dog-1、HMB45、S-100、calretinin、CD21、CD35、D2-40、CD3、CD20、LCA、Ki-67等, 所用抗体和EliVision试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。荧光原位杂交检测*ALK*基因: Fish试剂盒及LSI *ALK*双色分离探针购自美国雅培公司, 具体实验步骤按照试剂盒说明书进行。结果判断: 细胞核内红、绿分离信号及单一红色信号均为阳性; 红、绿融合信号和单一绿色信号为阴性。

巨检: 送检为大网膜及肿物, 总体积30 cm×22 cm×10 cm, 肿物附于大网膜上, 结节状不规则, 大小17 cm×12 cm×8 cm, 切面灰白灰黄色, 实性, 鱼肉样, 质中, 包膜似完整。光镜检查: 低倍镜下见炎症细胞背景中瘤细胞松散排列, 细胞密度不高(图1A)。高倍镜见肿瘤细胞形态多样, 主要由上皮样细胞组成, 部分瘤细胞呈圆形、多边形(图1B); 瘤细胞核大、卵圆形或圆形, 泡状核, 核仁明显, 可见核分裂像; 胞质丰富、偏侧, 嗜双色性或嗜酸性(图1C), 部分瘤细胞胞质突起似神经元细胞(图1D)。有的区域瘤细胞排列稍密集, 细胞境界不清, 呈“R-S样”或多核巨细胞(图1E); 仔细寻找局灶总是能看见梭形或短梭形瘤细胞呈束状排列(图1F)。绝大部分肿瘤间质明显水肿及黏液样变性, 少数区域间质玻璃样变; 间质可见大量炎症细胞浸润, 以中性粒细胞为主, 伴有少量淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞。免疫组织化学: 肿瘤细胞弥漫表达Vimentin、ALK及CD30, 其中ALK特征性核膜阳性(图2A), CD30(图2B)及Vimentin胞质弥漫阳性; 肿瘤细胞局灶表达Desmin, 表达部位聚集于核旁胞质(图2C); CD68、HHF35、SMA弱阳性, Ki-67增殖指数30%。肿瘤细胞不表达CKpan、CD34、CD117、Dog-1、HMB45、S-100、calretinin、D2-40、CD21、CD35、CD3、CD20及LCA等。荧光原位杂交: Fish检测结果显示, 计数100个细胞, 其中超过40%瘤细胞核内红、绿分离信号(图2D), 表明有*ALK*基因的重排。

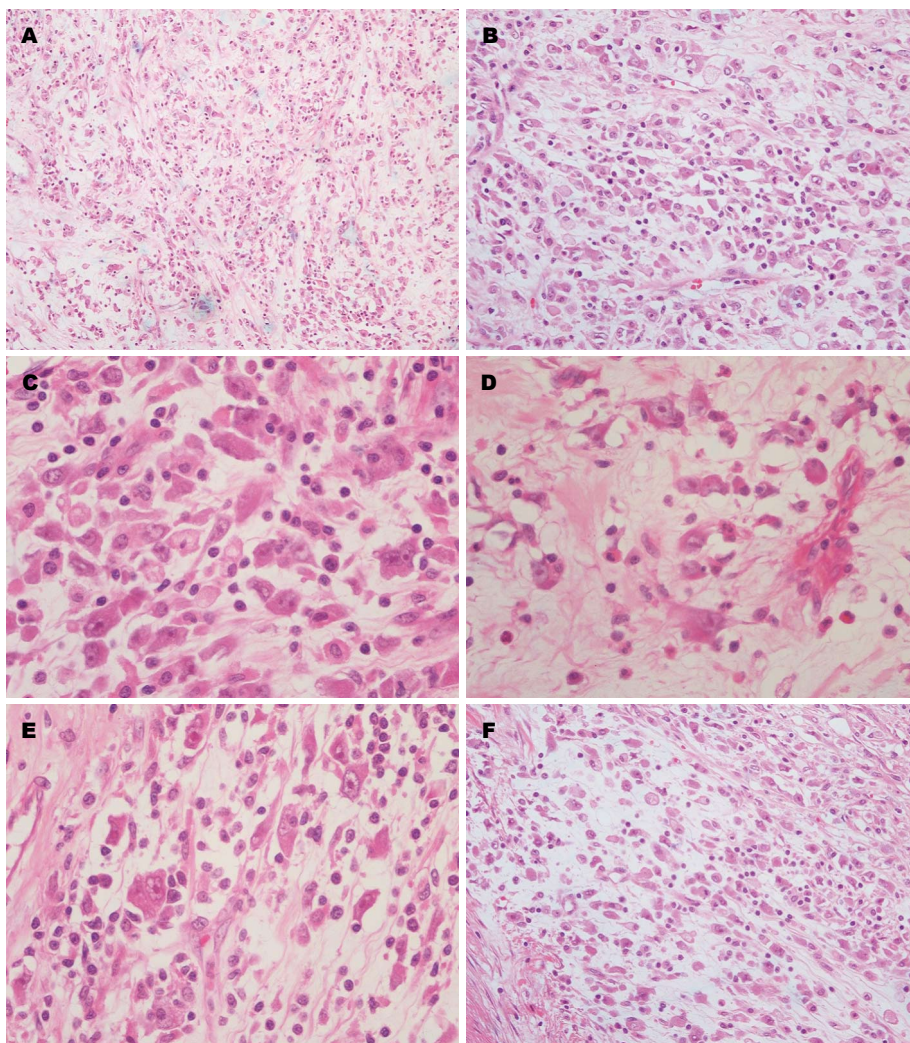
病理诊断: 腹腔上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤。术后随访6 mo无瘤生存。

2 讨论

IMT是胶原、炎细胞和细胞学常显示肌纤维母细胞分化的温和的混合性梭形细胞肿瘤, 是“炎性假瘤”大类中的一个中间型亚群。过去认为该病是一种反应性炎性增生性病变, 命名也较混乱, 如炎性假瘤、浆细胞肉芽肿、假肉瘤样肌纤维母细胞增生等, 后经分子遗传学证实IMT系一种真性肿瘤^[10-12]。IMT好发于儿童及青少年, 发生部位常见于腹腔内大网膜、肠系膜、腹膜后及肺; 临床生物学行为较为惰性, 预后较好, 偶见复发和转移。新近报道的发生于腹腔内的EIMS是IMT特殊亚型, 因肿瘤细胞呈上皮样、生物学行为更具侵袭性、预后更差而命名的^[3]。

2.1 临床特点 EIMS很罕见, 迄今文献报道不足20例, 男性多见, 发病年龄从7 mo-63岁, 中位年龄39岁; 几乎只发生于腹腔内(大网膜、肠系膜、腹膜等)^[4-6], 偶见于胸膜腔内^[7]。因肿物较大, 平均直径15 cm, 故临床常表现腹痛、腹胀、肠梗阻, 甚至腹水等。

2.2 病理学特征 在大体、组织学、免疫表型上, EIMS有其特征性改变。大体上: 肿瘤巨大, 呈结节状, 局部质地较韧, 常伴有明显黏液样变区域。组织学上有以下特点^[3-9]: (1)低倍镜下表现肿瘤低细胞密度, 炎症细胞背景中瘤细胞松散排列; (2)高倍镜见肿瘤细胞形态多样, 主要由圆形到上皮样细胞组成, 泡状核, 核仁明显, 胞质嗜双色性, 核分裂象常见; (3)可以见到少量梭形细胞成分; (4)常伴有大量黏液样间质; (5)炎症细胞以中性粒细胞为主, 伴有少量淋巴细胞、浆细胞及嗜酸性粒细胞。此外, 有时瘤细胞排列密集, 细胞境界不清, 可呈“R-S样”或多核巨细胞; 有时瘤细胞胞质突起似神经元细胞, 有时可见瘤细胞胞质内吞噬的中性粒细胞。部分病例间质显著黏液样变性, 但仔细寻找总是能找到经典型IMT的梭形细胞束状排列区域。EIMS免疫表型极具特征性: 肿瘤细胞弥漫表达ALK, 绝大多数病例表达模式位于核膜上, 有时核旁胞质阳性^[12]; CD30及Vimentin胞质弥漫阳性; Desmin总是核旁胞质强阳性, 尽管只有小部分瘤细胞表达。



■ 创新盘点

本文对1例腹腔内EIMS进行临床病理特征、免疫表型、分子遗传学检测及观察,并结合文献进行复习. EIMS镜下以中性粒细胞为主的炎症性黏液样背景中圆形至上皮样细胞松散分布,肿瘤细胞泡状核,核仁明显,胞质嗜双色性;免疫表型ALK特征性核膜阳性,CD30胞质阳性,Desmin核旁胞质局灶强阳性;Fish示ALK基因信号分离.

图 1 EIMS组织学表现. A: 炎症性黏液样背景中瘤细胞松散排列, 细胞密度低(HE×40); B: 肿瘤细胞形态多样, 主要由上皮样细胞组成(HE×100); C: 瘤细胞核大、泡状核, 核仁明显, 胞质嗜双色性(HE×400); D: 瘤细胞胞质突起似神经元细胞(HE×400); E: 瘤细胞呈“R-S样”(HE×400); F: 局灶梭形细胞束状排列(HE×100). EIMS: 上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤.

2.3 分子遗传学特征 研究^[11]表明, EIMS具有特征性*RANBP2-ALK*基因融合. ALK即间变性淋巴瘤激酶是一种跨膜酪氨酸激酶, 最早是在间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)中发现, 他是一种特征性易位t(2;5)(*NPM-ALK*)所产生的融合蛋白的一部分^[13]. 在正常组织中, ALK表达仅限于中枢神经系统^[14]. 在肿瘤组织中ALK表达也并不多见, 除了部分淋巴瘤^[15,16], 40%-60%的IMT可出现*ALK*基因重排^[6,8,9,17,18]. 另外, 横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、尤文肉瘤、未分化肉瘤等间叶性肿瘤也可表达ALK蛋白^[15,16]. ALK可与多种基因融合形成不同的染色体重排, 并且依据融合蛋白部位的不同, 其阳性表达模式亦不相同. *RANBP2-ALK*基因表达产物是

定位于核膜的大分子蛋白, 因此ALK在EIMS中阳性定位于核膜. 在ALCL和经典型IMT中, *ALK*基因可与*TPM3*、*TPM4*、*CLTC*、*NPM*、*1 RANBP2*、*CARS*和*11ATIC12*等多种基因融合, 而呈现胞质细颗粒状、胞膜/胞质、胞膜下堆积及胞核和/或胞质等不同的阳性表达模式^[18-22].

2.4 诊断 本例男性患者, 大网膜结节样巨大肿物; 镜下以中性粒细胞为主的炎症性水肿黏液样背景中圆形至上皮样细胞松散分布, 肿瘤细胞泡状核, 核仁明显, 胞质嗜双色性或嗜酸性; 免疫组织化学示ALK核膜、CD30胞质弥漫强阳性, Desmin核旁胞质局灶强阳性; Fish示*ALK*基因信号分离. 以上临床病理特征与文献报道^[11,12]相符, 最后诊断EIMS.

应用要点

大部分炎性肌纤维母细胞肿瘤可检测到 *ALK* 基因重排, 具有多种不同的融合基因类型, 包括 *TPM3*、*TPM4*、*CLTC*、*NPM*、*I* *RANBP2*、*CARS* 和 *IIATIC12* 等。依据融合部位不同, *ALK* 阳性表达模式亦不相同。EIMS 中融合基因为 *RANBP2-ALK*, 其蛋白表达产物是定位于核膜的大分子蛋白, 因此 *ALK* 在 EIMS 中阳性定位于核膜。

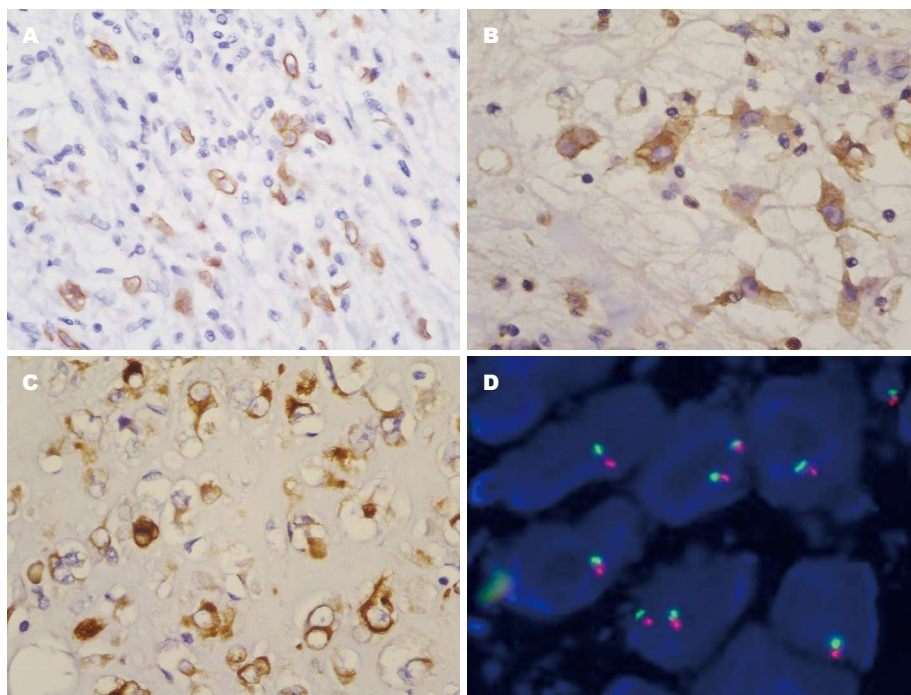


图 2 EIMS免疫组织化学(EliVision法)及Fish(荧光原位杂交)结果。A: 瘤细胞ALK特征性核膜阳性(EliVision × 200); B: 瘤细胞CD30胞质阳性(EliVision × 400); C: 部分瘤细胞Desmin核旁胞质阳性(EliVision × 400); D: *ALK* 基因信号分离。EIMS: 上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤。

2.5 鉴别诊断 EIMS需要与以下肿瘤进行鉴别^[23-25]。(1) *ALK* 阳性ALCL: 特别是肉瘤样型ALCL镜下炎症性黏液样背景中上皮样瘤细胞松散分布, 且免疫组织化学 *ALK* 及 *CD30* 阳性, 很难与EIMS鉴别。但后者 *ALK* 呈胞核和/或胞质颗粒状、胞膜和胞质等表达模式, 不会出现核膜阳性的表达模式; 而 *EIMSRANBP2-ALK* 基因融合及表达 *Desmin* 均可以与ALCL相鉴别;(2) 黏液炎症性纤维母细胞肉瘤(myxoinflammatory fibroblastic sarcoma, AMIFS): 炎症性黏液样背景中散在大而异型的肌纤维母细胞, 形态学不易与前者鉴别, 虽然AMIFS好发肢端, 但已有腹腔内AMIFS的病例报道, 免疫组织化学不表达 *ALK* 及 *CD30* 有助于鉴别;(3) 滤泡树突细胞肉瘤(follicular dendritic cell sarcoma, FDSC): 少数病例瘤细胞呈上皮样、间质富于黏液样变性、炎症细胞浸润, 但表达 *CD21*、*CD23* 或 *CD35*, 而不表达 *ALK*、*CD30* 及 *Desmin* 可以鉴别;(4) 炎性上皮样平滑肌肉瘤: 平滑肌肉瘤的一种罕见亚型, 肿瘤细胞有时呈圆形或上皮样, 间质以淋巴细胞为主, 偶尔为中性粒细胞, 可以发生黏液样变, 表达 *Desmin*、*SMA* 等肌源性标志物, 尽管有的病例表达 *ALK*, 但不会出现核膜阳

性的表达模式, 且 *CD30* 阴性;(5) 胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST): 尽管炎症性黏液样背景的上皮样GIST很罕见, 但腹腔内间叶性肿瘤首先要排除GIST, 免疫组织化学 *CD117*、*CD34*、*Dog-1* 可以鉴别;(6) 横纹肌肉瘤: 尽管也表达 *ALK* 及 *Desmin*, 但无EIMS的 *ALK* 核膜表达模式, 且其肿瘤细胞形态较为一致, 间质罕见炎症性黏液样背景;(7) 黏液样型纤维肉瘤及低级别纤维黏液样肉瘤: 常发生四肢皮下, 低倍镜下呈细胞稀少的黏液样、纤维样区域相互移行过渡的多结节样结构, 但肿瘤细胞形态温和, 通常为梭形或星形, 不表达 *ALK*、*Desmin* 及 *CD30*。

2.6 治疗及预后 EIMS的治疗方法主要是手术切除后辅以放、化疗^[6,17,26]。最近有文献报道^[27] 一些患者术后接受实验性 *ALK* 抑制剂化疗, 获得了较长的生存期。经典型IMT生物学行为呈低度恶性潜能, 与IMT相比, EIMS侵袭性及恶性度较高, 预后很差, 肿瘤常快速进展, 易复发, 可以发生远处转移, 迄今已报告的病例中63% 死于该病^[3]。

3 参考文献

1 Palaskar S, Koshti S, Maralingannavar M, Bartake

A. Inflammatory myofibroblastic tumor. *Contemp Clin Dent* 2011; 2: 274-277 [PMID: 22346151 DOI: 10.4103/0976-237X.91787]

2 Leuschner I. [Inflammatory myofibroblastic tumor]. *Pathologie* 2010; 31: 106-108 [PMID: 20063099 DOI: 10.1007/s00292-009-1262-9]

3 Mariño-Enríquez A, Wang WL, Roy A, Lopez-Terrada D, Lazar AJ, Fletcher CD, Coffin CM, Hornick JL. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: An aggressive intra-abdominal variant of inflammatory myofibroblastic tumor with nuclear membrane or perinuclear ALK. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 135-144 [PMID: 21164297 DOI: 10.1097/PAS.0b013e318200cfd5]

4 Sarmiento DE, Clevenger JA, Masters GA, Bauer TL, Nam BT. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: a case report. *J Thorac Dis* 2015; 7: E513-E516 [PMID: 26623133 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.55]

5 Wu H, Meng YH, Lu P, Ning HY, Hong L, Kang XL, Duan MG. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma in abdominal cavity: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 4213-4219 [PMID: 26097614]

6 Liu Q, Kan Y, Zhao Y, He H, Kong L. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma treated with ALK inhibitor: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 15328-15332 [PMID: 26823889]

7 Kozu Y, Isaka M, Ohde Y, Takeuchi K, Nakajima T. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma arising in the pleural cavity. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 191-194 [PMID: 23345154 DOI: 10.1007/s11748-013-0204-x]

8 Kimbara S, Takeda K, Fukushima H, Inoue T, Okada H, Shibata Y, Katsushima U, Tsuya A, Tokunaga S, Daga H, Okuno T, Inoue T. A case report of epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma with RANBP2-ALK fusion gene treated with the ALK inhibitor, crizotinib. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 868-871 [PMID: 25028698 DOI: 10.1093/jjco/hyu069]

9 Lee JC, Wu JM, Liao JY, Huang HY, Lo CY, Jan IS, Hornick JL, Qian X. Cytopathologic features of epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma with correlation of histopathology, immunohistochemistry, and molecular cytogenetic analysis. *Cancer Cytopathol* 2015; 123: 495-504 [PMID: 26139079 DOI: 10.1002/cncy.21558]

10 Hirsch MS, Dal Cin P, Fletcher CD. ALK expression in pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the genitourinary tract. *Histopathology* 2006; 48: 569-578 [PMID: 16623783 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02376.x]

11 Tsuzuki T, Magi-Galluzzi C, Epstein JI. ALK-1 expression in inflammatory myofibroblastic tumor of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1609-1614 [PMID: 15577680 DOI: 10.1097/00000478-200412000-00009]

12 Freeman A, Geddes N, Munson P, Joseph J, Ramani P, Sandison A, Fisher C, Parkinson MC. Anaplastic lymphoma kinase (ALK 1) staining and molecular analysis in inflammatory

myofibroblastic tumours of the bladder: a preliminary clinicopathological study of nine cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2004; 17: 765-771 [PMID: 15105807 DOI: 10.1038/modpathol.3800078]

13 Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer K, Shapiro DN, Look AT, Saltman DL. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1995; 267: 316-317 [PMID: 7824924 DOI: 10.1126/science.267.5196.316-b]

14 Pulford K, Lamant L, Espinos E, Jiang Q, Xue L, Turturro F, Delsol G, Morris SW. The emerging normal and disease-related roles of anaplastic lymphoma kinase. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2939-2953 [PMID: 15583856 DOI: 10.1007/s00018-004-4275-9]

15 Cessna MH, Zhou H, Sanger WG, Perkins SL, Tripp S, Pickering D, Daines C, Coffin CM. Expression of ALK1 and p80 in inflammatory myofibroblastic tumor and its mesenchymal mimics: a study of 135 cases. *Mod Pathol* 2002; 15: 931-938 [PMID: 12218210 DOI: 10.1097/01.MP.0000026615.04130.1F]

16 Li XQ, Hisaoka M, Shi DR, Zhu XZ, Hashimoto H. Expression of anaplastic lymphoma kinase in soft tissue tumors: an immunohistochemical and molecular study of 249 cases. *Hum Pathol* 2004; 35: 711-721 [PMID: 15188137 DOI: 10.1016/j.humpath.2003.12.004]

17 Fujiya M, Kohgo Y. ALK inhibition for the treatment of refractory epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma. *Intern Med* 2014; 53: 2177-2178 [PMID: 25274227 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.3038]

18 Cook JR, Dehner LP, Collins MH, Ma Z, Morris SW, Coffin CM, Hill DA. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the inflammatory myofibroblastic tumor: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1364-1371 [PMID: 11684952 DOI: 10.1097/00000478-200111000-00003]

19 Bridge JA, Kanamori M, Ma Z, Pickering D, Hill DA, Lydiatt W, Lui MY, Colleoni GW, Antonescu CR, Ladanyi M, Morris SW. Fusion of the ALK gene to the clathrin heavy chain gene, CLTC, in inflammatory myofibroblastic tumor. *Am J Pathol* 2001; 159: 411-415 [PMID: 11485898 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61711-7]

20 Kinoshita Y, Tajiri T, Ieiri S, Nagata K, Taguchi T, Suita S, Yamazaki K, Yoshino I, Maehara Y, Kohashi K, Yamamoto H, Oda Y, Tsuneyoshi M. A case of an inflammatory myofibroblastic tumor in the lung which expressed TPM3-ALK gene fusion. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 595-599 [PMID: 17063337 DOI: 10.1007/s00383-006-1821-6]

21 杨菁, 赵晓曦, 金铃, 段彦龙, 黄爽, 张梦, 张蕊, 周春菊, 张永红. 间变性大细胞淋巴瘤患者骨髓及外周血 NPM-ALK 融合基因表达与预后的关系. *中华血液学杂志* 2013; 34: 700-703

22 Ma Z, Hill DA, Collins MH, Morris SW, Sumegi J, Zhou M, Zuppan C, Bridge JA. Fusion of ALK to the Ran-binding protein 2 (RANBP2) gene in inflammatory myofibroblastic tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37: 98-105 [PMID: 12661011]

■名词解释

ALK: 即间变性淋巴瘤激酶是一种跨膜酪氨酸激酶, 最早是在间变性大细胞淋巴瘤中发现, 他是一种特征性易位t(2;5)(NPM-ALK)所产生的融合蛋白的一部分. 在正常组织中ALK表达仅限于中枢神经系统. 在肿瘤组织中除了部分淋巴瘤、炎性肌纤维母细胞肿瘤外, 一些软组织肿瘤如横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、尤文肉瘤、未分化肉瘤等间叶性肿瘤也可表达ALK蛋白.

同行评价

本文通过对1例腹腔上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤的临床病理学特征、免疫组织化学及分子遗传学特征的分析, 并结合文献, 较系统的对上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤进行介绍和讨论. 设计合理, 思路清晰, 语言流畅.

DOI: 10.1002/gcc.10177]

23 Minoo P, Wang HY. ALK-immunoreactive neoplasms. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 397-410 [PMID: 22808292]

24 Alaggio R, Coffin CM, Dall'igna P, Bisogno G, Olivotto A, Di Venosa B, Fassina A. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: report of a case and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15: 254-258 [PMID: 22372507 DOI: 10.2350/11-09-1090-CR.1]

25 Grogg KL, Macon WR, Kurtin PJ, Nascimento AG. A survey of clusterin and fascin expression in sarcomas and spindle cell neoplasms: strong clusterin immunostaining is highly specific for follicular dendritic cell tumor. *Mod Pathol* 2005; 18: 260-266 [PMID: 15467709 DOI: 10.1038/modpathol.3800294]

26 Kurihara-Hosokawa K, Kawasaki I, Tamai A, Yoshida Y, Yakushiji Y, Ueno H, Fukumoto M, Fukushima H, Inoue T, Hosoi M. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma responsive to surgery and an ALK inhibitor in a patient with panhypopituitarism. *Intern Med* 2014; 53: 2211-2214 [PMID: 25274232 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2546]

27 Zhou J, Jiang G, Zhang D, Zhang L, Xu J, Li S, Li W, Ma Y, Zhao A, Zhao Z. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma with recurrence after extensive resection: significant clinicopathologic characteristics of a rare aggressive soft tissue neoplasm. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 5803-5807 [PMID: 26191301]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 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.

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1040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^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T, V_{max} 不能写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_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

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_r 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_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 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、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、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^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 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% CO₂, 50 mL/L CO₂; 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^{-6} ; 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)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希腊文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数±标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^a P < 0.05$, $^b P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^c P < 0.05$, $^d P < 0.01$; 第三套为 $^e P < 0.05$, $^f P < 0.01$ 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1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 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: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

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

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 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, 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出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 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
<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.

- 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasym.org/>
- 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.apasl2016.org/>
- 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: <http://aemg.unige.ch/>
- 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.aihcc.com/>
- 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.ncgicc.com/>
- 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.sages.org/>
- 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.easl.eu/>
- 2016-04-16/20
2016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.com.cn/>
- 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ascrs.org/>
- 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>
- 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>
- 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <http://am.asco.org/>
- 2016-06-09/12
2016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/>
- 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: <http://www.esgar.org/>
- 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://eaes.info/>
- 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.caro-acro.ca/>
- 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: <http://www.isucrs.org/>
- 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.aihcc.com>
- 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: <http://www.esmo.org/>
- 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.ueg.eu/>
- 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.apdw2016.org/>
- 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aicr-congress.com/>

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

陈大伟 主任医师
上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

韩安家 教授 主任医师
中山大学附属第一医院病理科

陈国忠 主任医师
广西中医学院第一附属医院消化内科

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

胡国清 教授
华中科技大学附属同济医院肿瘤科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

季光 教授 主任医师
上海中医药大学脾胃病研究所

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

蒋益 主任医师
温州医科大学附属第二医院消化内科

高道键 副教授 副主任医师
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

季国忠 教授
南京医科大学第二附属医院消化科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

卡世全 副主任医师
甘肃省兰州市第一人民医院消化科

耿明 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

谷敏 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院护理部

李元新 教授 主任医师
中国人民解放军第309医院普通外科

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

李兆申 教授 主任医师
上海长海医院消化科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

刘德良 教授 主任医师
中南大学湘雅二医院消化内科

志谢

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属第四医院普外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

马丽娜 主任医师
首都医科大学附属北京佑安医院

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

毛华 教授 主任医师
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

孟立娜 教授 主任医师
浙江中医药大学附属第一医院消化科

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

欧希龙 副教授
东南大学中大医院消化科

潘光栋 主任医师
柳州市人民医院肝胆外科

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

裘云庆 教授 主任医师 博士生导师
浙江大学医学院附属一院感染科

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

时永全 教授 主任医师
第四军医大学西京医院消化内科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

孙丽娟 副主任护师
延边大学附属医院普外一科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部/医学影像科

谭晓冬 教授
中国医科大学附属盛京医院

王道荣 主任医师
江苏省苏北人民医院胃肠外科

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

危安 主任医师
湖南省人民医院超声科

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

谢斌辉 主任医师
赣南医学院第一附属医院普外科

谢会忠 教授 主任医师
海南省农垦总医院消化科



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

