

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016年8月28日 第24卷 第24期 (Volume 24 Number 24)



24 / 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
虞必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授

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

| | | | | |
|----------|-----------|----------|----------|----------|
| 张炜副教授 | 范应方主任医师 | 李正荣副教授 | 孙星副教授 | 许洪卫主任医师 |
| 张小晋主任医师 | 范跃祖教授 | 李宗芳教授 | 孙学英教授 | 许建新副主任医师 |
| 张雅丽主任医师 | 方哲平主任医师 | 梁道明副教授 | 孙勇副主任医师 | 许剑民教授 |
| 张艳丽副主任医师 | 房学东教授 | 梁建波教授 | 孙勇伟主任医师 | 许庆文主任医师 |
| 张燕副主任医师 | 傅红副教授 | 梁廷波主任医师 | 孙昀副主任医师 | 薛东波教授 |
| 张志宏副主任医师 | 傅廷亮教授 | 刘宝林教授 | 谭晓冬教授 | 薛英威教授 |
| 郑家驹主任医师 | 傅小云副主任医师 | 刘超教授 | 汤朝晖副主任医师 | 闫峰副教授 |
| 郑培永研究员 | 傅晓辉副教授 | 刘飞德副主任医师 | 汤绍涛教授 | 杨柏霖主任医师 |
| 郑鹏远教授 | 高军副主任医师 | 刘刚主任医师 | 唐南洪教授 | 杨家和主任医师 |
| 郑盛副教授 | 高毅主任医师 | 刘宏斌主任医师 | 唐哲教授 | 杨晓军副主任医师 |
| 郑素军主任医师 | 葛海燕教授 | 刘宏鸣副教授 | 陶凯雄教授 | 姚英民教授 |
| 邹敏副教授 | 耿庆教授 | 刘厚宝主任医师 | 田虎主任医师 | 殷佩浩副主任医师 |
| 钟碧慧教授 | 耿智敏主任医师 | 刘江文主任医师 | 佟立权主任医师 | 殷正丰教授 |
| 钟捷教授 | 宫轲教授 | 刘金钢教授 | 万赤丹教授 | 于则利教授 |
| 钟卫一副主任医师 | 龚建平主任医师 | 刘金华副主任医师 | 汪波主任医师 | 俞富祥副教授 |
| 钟英强教授 | 顾国利副主任医师 | 刘亮副主任医师 | 汪昱主任医师 | 禹正杨副教授 |
| 周国雄主任医师 | 顾晋教授 | 刘权焰教授 | 王从俊副教授 | 喻春钊教授 |
| 周力主任医师 | 顾岩教授 | 刘三光副教授 | 王道荣主任医师 | 元海成主治医师 |
| 周新民教授 | 管小青教授 | 刘尚国副教授 | 王德盛副主任医师 | 袁周副主任医师 |
| 周莹群副主任医师 | 韩天权教授 | 刘逸副主任医师 | 王凤山教授 | 臧璐副主任医师 |
| 朱强教授 | 郝纯毅主任医师 | 刘作金主任医师 | 王刚副研究员 | 翟博副主任医师 |
| 朱小二主治医师 | 何向辉教授 | 卢立春教授 | 王宏副主任医师 | 张安平副教授 |
| 朱元民主任医师 | 何裕隆教授 | 陆才德主任医师 | 王坚教授 | 张丰深主任医师 |
| 左秀丽主任医师 | 侯纯升主任医师 | 禄韶英副教授 | 王健生教授 | 张宏教授 |
| | 胡安斌教授 | 骆成玉教授 | 王蒙副教授 | 张建文主任医师 |
| 消化外科学 | 黄成副主任医师 | 吕云福教授 | 王巍主任医师 | 张进祥副教授 |
| 白日星主任医师 | 黄耿文 副主任医师 | 麻勇副研究员 | 王卫东主任医师 | 张俊副研究员 |
| 白松主任医师 | 计勇教授 | 孟繁杰教授 | 王小明主任医师 | 张力为副教授 |
| 白雪副主任医师 | 英卫东教授 | 孟庆成副教授 | 王晓锋副主任医师 | 张连阳教授 |
| 白雪巍副主任医师 | 贾云鹤教授 | 牟一平教授 | 王晓鹏副主任医师 | 张鹏副研究员 |
| 白玉作教授 | 江艺主任医师 | 倪俊新主任医师 | 王雪峰主任医师 | 张万广副教授 |
| 白玉奎主任医师 | 姜波健教授 | 牛伟新 教授 | 王毅军教授 | 张西波副教授 |
| 卜献民教授 | 姜洪伟主任医师 | 潘光栋主任医师 | 王永兵主任医师 | 张新晨教授 |
| 蔡建春教授 | 蒋小华副教授 | 潘明新主任医师 | 王悦华主任医师 | 张振海副主任医师 |
| 蔡建辉教授 | 焦作义教授 | 彭利教授 | 王长森教授 | 赵宝生主任医师 |
| 蔡金贞教授 | 金黑鹰教授 | 彭南海教授 | 王振军教授 | 赵礼金主任医师 |
| 柴新群主任医师 | 金山主任医师 | 彭松林副教授 | 王征副主任医师 | 赵青川主任医师 |
| 陈炳官教授 | 靖昌庆主任医师 | 齐清会教授 | 王铮副研究员 | 郑虹主任医师 |
| 陈大伟主任医师 | 鞠少卿教授 | 乔世峰主任医师 | 王志明教授 | 郑建勇副教授 |
| 陈光教授 | 康春博副主任医师 | 秦华东教授 | 王忠裕教授 | 郑民华教授 |
| 陈海龙教授 | | 秦建民主任医师 | 尉继伟教授 | 支巧明主治医师 |
| 陈积圣教授 | 依木教授 | 秦仁义教授 | 魏东主任医师 | 智绪亭教授 |
| 陈进宏主任医师 | 孔静副教授 | 邱成志教授 | 魏益平副主任医师 | 周进学副教授 |
| 陈凜教授 | 兰平教授 | 邱江锋主任医师 | 邬林泉教授 | 周平红教授 |
| 陈龙奇主任医师 | 李德宇主任医师 | 邱伟华主任医师 | 吴德全教授 | 周彤教授 |
| 陈平教授 | 李富宇教授 | 邱云峰主任医师 | 吴帆副主任医师 | 周伟平教授 |
| 陈汝福教授 | 李革副教授 | 曲兴龙主任医师 | 吴立胜副主任医师 | 周翔宇副主任医师 |
| 陈思曾教授 | 李海民教授 | 任宁主任医师 | 吴硕东主任医师 | 周志祥教授 |
| 陈晓鹏教授 | 李华教授 | 阮翊主任医师 | 吴伟顶副主任医师 | 朱海宏副主任医师 |
| 陈孝平教授 | 李华山主任医师 | 尚东主任医师 | 吴文川副主任医师 | 朱继业教授 |
| 陈钟教授 | 李江涛主任医师 | 邵万金主任医师 | 吴文溪教授 | 朱建平主任医师 |
| 程树群副教授 | 李靖教授 | 申占龙副教授 | 吴晓峰副主任医师 | 朱建伟教授 |
| 迟天毅副教授 | 李宁主任医师 | 沈世强教授 | 吴学东教授 | 朱世凯副主任医师 |
| 仇毓东教授 | 李胜研究员 | 沈志勇主任医师 | 伍晓汀主任医师 | 朱小朝副主任医师 |
| 褚海波主任医师 | 李涛副主任医师 | 施宝民教授 | 向国安主任医师 | 朱正纲教授 |
| 崔清波副教授 | 李文岗副教授 | 施诚仁教授 | 向进见副主任医师 | 朱志军教授 |
| 崔彦主任医师 | 李小荣教授 | 石毓君副研究员 | 肖江卫主任医师 | 邹小明教授 |
| 崔云甫教授 | 李晓武教授 | 帅晓明副教授 | 肖卫东副教授 | |
| 戴朝六教授 | 李徐奇副教授 | 宋京海主任医师 | 谢斌辉主任医师 | 消化感染病学 |
| 戴冬秋教授 | 李旭副教授 | 宋武教授 | 谢敏主任医师 | 白浪副教授 |
| 单云峰主任医师 | 李汛教授 | 宋新明教授 | 谢义民副主任医师 | 陈国凤主任医师 |
| 丁健华主任医师 | 李勇教授 | 宋振顺教授 | 谢于副主任医师 | 陈红松研究员 |
| 丁义涛教授 | 李幼生教授 | 苏松副教授 | 徐阿曼教授 | 陈建杰教授 |
| 丁永斌主任医师 | 李玉民教授 | 孙诚谊教授 | 徐锋副教授 | 陈良主任医师 |
| 杜国盛主任医师 | 李元新教授 | 孙光副主任医师 | 徐进副教授 | 陈茂伟教授 |
| 杜顺达副教授 | 李云龙副教授 | 孙文兵教授 | 徐迅迪教授 | 程明亮教授 |
| 杜潇副教授 | 李哲夫主任医师 | 孙象军副主任医师 | 徐泱副主任医师 | 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
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全主任医师
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
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
董巧霞主任医师
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
邢丹春教授
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
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
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
祝晨薇教授
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
侯风刚副教授

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
徐完成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张侗主任医师
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
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授
消化内镜及介入治
疗学
陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
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
阴赫宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

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

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

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
李珑主任护师
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
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

述评

3537 肝纤维化诱导急性肝损伤耐受的研究进展

郑庆芬, 李建生, 白丽, 郑素军

3543 基于中医体质学说研究中医药防治胃癌优势人群的作用和意义

吴成亚, 冯颖, 李杰

3550 针灸疗法对情志相关的脾胃功能失调疾病的研究现状与思考

邓雪, 任路

3556 左、右半结肠癌的预后及分子生物学特征差异

杨琦, 孔祥兴, 丁克峰

3564 国内外消化内镜专科护士培养模式的比较与思考

韦键, 宋洋, 李鹏, 张澍田, 冀明

基础研究

3570 精氨酸脱亚胺酶阻断PI3K-AKT通路抑制胰腺癌细胞侵袭

刘江波, 雷亮亮, 杨延辉, 黎群, 马清涌, 刘德纯, 李三强

3580 雷公藤甲素对人结肠癌HCT116细胞Bcl-2/Bax和活性Caspase 3表达的影响

赵林, 吴鹏, 章平贵, 谢大泽, 高典, 周南进

临床研究

3587 食管癌切除术后围术期死亡危险因素的分析及预测模型的建立

图尔霍·麦图松, 张昌明, 朱辉

文献综述

3598 β 2肾上腺素能受体信号通路在肝细胞癌发生发展中的作用

王芳, 王凤梅, 吕洪敏, 韩涛

研究快报

3607 胰岛素联合肝细胞生长因子对肝切除术后肝再生的促进作用

朱晓雯, 卢五昌, 潘光栋

临床经验

3612 经腹体表超声对食管胃结合部腺癌术前评估的应用价值

丁柏成, 徐阿曼, 叶早群, 韩文秀, 韦之见, 陈章明, 袁笑, 刘虎

3618 口服醋酸泼尼松片联合给药治疗SLE肝损害的临床疗效

耿光庆

3622 慢性便秘患者上消化道动力异常及小肠细菌过度生长情况

吴萍, 俞汀, 盛红艳, 林琳

3629 驻渝军队干部肠易激综合征患者健康相关生命质量的影响因素

许玉玲, 顾小红, 戴若以

3635 非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者的血清学指标变化

颜展, 陈飞群

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知

2016年国内国际会议预告

志 谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3542 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 3549 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 3569 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 3579 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 3586 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 3597 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 3606 《世界华人消化杂志》正文要求
- 3628 《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》主编, 党双锁, 教授, 主任医师, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科. 全国重肝与人工肝学组全国委员, 西安医学会肝病专业委员会主任委员, 世界华人消化杂志等13种国内外核心期刊编委. 担任住院医师规范化教材《感染病学》副主编. 目前主持完成国家自然科学基金3项. 主要从事病毒性肝炎、肝硬化、肝癌的基础与临床研究. 发表学术论文100余篇, 发表SCI收录论文40篇. 2014年获陕西省科技成果一等奖. 主编专著3部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 胡珊, 李瑞芳; 组版编辑 胡珊; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2016-08-28
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, 福建医科大学附属医院和医院消化内科
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
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

EDITORIAL

3537 Protective effect of liver fibrosis against acute liver injury

Zheng QF, Li JS, Bai L, Zheng SJ

3543 Understanding the promising role of TCM in gastric cancer treatment and prevention from the perspective of TCM physical constitution theory

Wu CY, Feng Y, Li J

3550 Acupuncture for treatment of gastrointestinal system diseases associated with negative emotions: Research status and prospect

Deng X, Ren L

3556 Differences in prognosis and molecular biological features between left- and right-sided colon cancer

Yang Q, Kong XX, Ding KF

3564 Comparison of training mode of professional gastrointestinal endoscopy nurses between China and foreign countries

Wei J, Song Y, Li P, Zhang ST, JM

BASIC RESEARCH

3570 Arginine deiminase inhibits pancreatic cancer cell invasion by blocking PI3K-AKT signaling pathway

Liu JB, Lei LL, Yang YH, Li W, Ma QY, Liu DC, Li SQ

3580 Effect of triptolide on expression of Bax/Bcl-2 and cleaved Caspase 3 in HCT116 cells

Zhao L, Wu P, Zhang PG, Xie DZ, Gao G, Zhou NJ

CLINICAL RESEARCH

3587 Identification of risk factors for perioperative mortality with esophagectomy and establishment of a prediction model

Turghun Mattursun, Zhang CM, Zhu H

REVIEW

3598 Role of β_2 adrenergic receptor signaling pathway in hepatocellular carcinoma

Wang F, Wang FM, Lv HM, Han T

RAPID COMMUNICATION

3607 Insulin combined with hepatocyte growth factor improves posthepatectomy liver regeneration in rats

Zhu XW, Lu WC, Pan GD

CLINICAL PRACTICE

3612 Value of transabdominal ultrasound in preoperative assessment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Ding BC, Xu AM, Ye ZQ, Han WX, Wei ZJ, Chen ZM, Yuan X, Liu H

3618 Clinical curative effects of oral prednisone acetate combined with total glucosides of peony for treatment of liver injury associated with systemic lupus erythematosus

Geng GQ

3622 Upper gastrointestinal dysmotility and small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional constipation

Wu P, Yu T, Sheng HY, Lin L

3629 Factors influencing health related quality of life in army cadres with irritable bowel syndrome in Chongqing

Xu YL, Gu XH, Dai RY

3635 Variations of serological indexes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

Yan Z, Chen FQ

APPENDIX - Instructions to authors
 Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT - Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shuang-Suo Dang, Professor, Chief Physician, Department of Infection, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi 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: *Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Shan Hu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 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
 Ya-Juan Ma, 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.

肝纤维化诱导急性肝损伤耐受的研究进展

郑庆芬, 李建生, 白丽, 郑素军

郑庆芬, 李建生, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

白丽, 郑素军, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心 北京市 100069

郑素军, 教授, 主任医师, 主要从事肝病相关的临床与基础研究.

基金项目: 北京市科学技术委员会基金资助项目, Nos. Z131107002213019, Z151100004015066.

作者贡献分布: 此文章由郑庆芬与李建生完成写作; 由白丽与郑素军指导修改.

通讯作者: 郑素军, 教授, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心. zhengsjun003@126.com
 电话: 010-63291007

收稿日期: 2016-04-23

修回日期: 2016-05-11

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-08-28

Protective effect of liver fibrosis against acute liver injury

Qing-Fen Zheng, Jian-Sheng Li, Li Bai, Su-Jun Zheng

Qing-Fen Zheng, Jian-Sheng Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Li Bai, Su-Jun Zheng, Artificial Liver Center, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: Beijing Municipal Science and Technology Commission, Nos. Z131107002213019 and Z151100004015066.

Correspondence to: Su-Jun Zheng, Professor, Chief Physician, Artificial Liver Center, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Youwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. zhengsjun003@126.com

Received: 2016-04-23

Revised: 2016-05-11

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-08-28

Abstract

Liver fibrosis is the excessive accumulation of extracellular matrix proteins in liver tissue. Liver fibrosis as the characteristic change of chronic liver injury has the potential to develop into liver cirrhosis, liver failure and hepatic carcinoma, and is considered a devastating pathologic process. However, recent studies demonstrate that liver fibrosis is not only reversible, but also can protect the liver from acute injury. Currently, the mechanisms of hepatoprotective effect of liver fibrosis have become a hot research area, which include promoted regeneration of the remaining normal liver cells and apoptotic resistance. In the present article, we will review the hepatoprotective effect of liver fibrosis and the underlying molecular mechanisms, aiming to provide a theoretical basis for understanding the pathogenesis of acute-on-chronic liver failure and provide new therapeutic targets for this disease.

Key Words: Liver fibrosis; Tolerance; Acute liver injury

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

Zheng QF, Li JS, Bai L, Zheng SJ. Protective effect of liver fibrosis against acute liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3537-3542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3537.htm>
 DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3537>

■背景资料

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)无既往肝病史, 疾病进展迅猛, 病死率极高, 而发生于肝纤维化/肝硬化基础上的慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的肝损伤相对较轻, 疾病进展相对缓慢, 这一有趣的现象提示大家, 可能存在某种关键机制导致了肝纤维化/肝硬化患者对急性打击的耐受性增强, 目前临床和基础研究均证实肝纤维化对肝损伤存在保护作用.

□同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

研究前沿

(1)适当的肝纤维化可诱导机体产生对进一步的肝损伤的抵抗作用, 如何调节从而使肝纤维化反应适度是目前急需解决的问题; (2)临床上ACLF患者的肝病基础可以是肝纤维化或肝硬化, 这种纤维化程度不同的慢性肝病在急性打击时, 其肝纤维化诱导的损伤耐受之间是否存在差异; (3)肝纤维化诱导肝损伤耐受的机制尚未完全阐明, 需要进一步研究.

摘要

肝纤维化是肝组织内细胞外基质蛋白的异常积聚, 是各种慢性肝损伤的特征性改变, 有发展成肝硬化、肝衰竭以及肝癌的潜在可能性, 因此被广泛认为是破坏性的病理学过程. 然而, 相关的研究提示肝纤维化不仅是可逆转的, 而且肝纤维化存在对肝脏损伤的保护作用. 目前肝纤维化发挥保护作用的机制也逐渐成为研究热点, 其核心在于促进剩余的正常肝细胞的再生及凋亡抵抗. 我们就目前肝纤维化损伤耐受现象及其分子机制研究做一述评, 为临床上阐明慢加急性肝衰竭的发病机制及寻找新的治疗靶点提供理论依据.

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

关键词: 肝纤维化; 耐受; 急性肝损伤

核心提要: 肝纤维化是肝组织内细胞外基质蛋白的异常积聚, 相关的研究提示肝纤维化不仅是可逆转的, 而且存在对肝脏损伤的保护作用. 目前肝纤维化发挥保护作用的机制在于促进剩余的正常肝细胞的再生及凋亡抵抗.

郑庆芬, 李建生, 白丽, 郑素军. 肝纤维化诱导急性肝损伤耐受的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3537-3542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3537.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3537>

0 引言

肝纤维化是慢性肝损伤的特征性改变, 在慢性损伤的长期刺激下, 细胞外基质蛋白过度积聚, 最终导致肝硬化、肝衰竭及肝癌的发生. 肝纤维化目前在临床上被视为有害的病理反应. 然而, 近年来的研究显示, 肝纤维化是对损伤刺激的修复反应, 肝纤维化通过促进剩余的正常肝细胞再生及凋亡抵抗发挥肝脏保护效应. 随着研究者对肝纤维化诱导急性肝损伤耐受研究的深入, 将为临床上阐明慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的发病机制及寻找新的治疗方法提供理论依据.

1 肝纤维化的产生及其后果

肝纤维化指肝组织内细胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM)的过多积聚^[1,2]. 其主要的病因包括病毒性肝炎、过量饮酒、非酒精性脂肪肝

以及自身免疫性肝病等^[3]. ECM成分包括胶原蛋白(I, III, IV)、纤连蛋白、粗纤维调节素、弹性蛋白、层黏连蛋白、透明质酸以及蛋白聚糖, 在纤维化肝脏中, 胶原蛋白的类型以I型胶原居多^[4]. 有研究^[5]认为, 肝脏纤维化进程中ECM的过度积聚包括合成增加以及降解减少. 在慢性肝损伤因素的长期刺激下, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)被激活, 激活的HSC迁移并积聚在肝损伤部位, 分泌大量的ECM^[6-8], 除此之外, HSC还能分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs), 而MMPs能够降解ECM, 另一方面, 基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor metalloproteinase, TIMPs)通过和活化的MMPs形成稳定的复合物来抑制MMPs的活性^[9,10], MMPs的减少主要是由于TIMPs的过表达造成的, 而TIMPs主要由枯否细胞释放^[3].

病理情况下, 慢性肝损伤的刺激引起ECM的产生和消融之间的平衡被打破, 过多的ECM蛋白的积聚重塑肝脏的结构, 形成纤维瘢痕, 纤维瘢痕重新分割再生的肝细胞形成假小叶, 也就是肝硬化的形成. 肝硬化不仅影响肝细胞的功能, 还会导致肝内血流阻力增加, 最终引起肝功能不全和门静脉高压. 肝脏结构上的重塑会导致一系列临床症状的出现, 如黄疸、腹水、食道/胃底静脉曲张以及肝性脑病, 还可能会并发肝细胞癌、肝衰竭^[11], 因此临床医生通常把肝纤维化的发生当成一种病理现象. 然而, 对损伤部位的修复是器官组织的一个基本的生物学反应, 新生的组织逐渐取代死亡的以及受损的组织, 这一过程对于机体维持生存非常重要^[12], 同样, 肝纤维化也是肝组织对慢性损伤刺激的修复反应, 是肝组织对自身保护的有利因素^[13]. 目前, 已经有临床数据证明, 当潜在的病因去除以后, 早中期肝纤维化是可以逆转的^[14]. 更重要的是, 研究者发现了肝纤维化损伤耐受现象, 而肝纤维化发挥保护作用的机制也逐渐成为研究热点.

2 肝纤维化诱导的肝损伤耐受现象及其机制

2.1 肝纤维化诱导的肝损伤耐受现象 临床和基础实验均证实肝纤维化对肝损伤存在保护作用. 早在2004年, 就有研究发现基线转氨酶水平升高患者对他汀类药物肝毒性的敏感性并不比转氨酶正常者高^[15], 慢性肝损伤的患者能

相关报道

在胆管结扎的小鼠肝脏中观察到肝细胞再生和存活率增加, 肝细胞凋亡减少, 这一保护性现象是通过蛋白激酶(protein kinase, AKT)的激活及细胞外信号调节激酶介导的信号系统实现的, 而AKT的失活能阻断这种损伤保护作用, 其中, 枯否细胞来源的酸性鞘磷脂酶是AKT信号通路激活的关键因素. 也有研究表明, I型胶原蛋白对肝细胞凋亡的保护作用可能通过ERK1信号通路实现.

够耐受对乙酰氨基酚的肝损伤, 而同等剂量的对乙酰氨基酚却能使正常人转氨酶升高^[16], 以上两个临床研究均提示慢性肝损伤患者可能存在损伤耐受现象. 也有研究^[17,18]发现, 急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)患者中有激活的HSC, 并且其激活程度与肝脏硬度、肝细胞破坏程度呈正相关, 该研究提示肝纤维化是肝脏对损伤的修复反应. 除了临床试验的支持, 体内动物实验及体外细胞实验同样支持存在肝纤维化所致损伤耐受现象. 胆管结扎之后能够引起肝细胞破坏、HSC的激活以及肝纤维化, 是研究慢性肝损伤常见模型^[19-22]. 局部胆管结扎小鼠模型显示, 和未结扎叶相比, 结扎的肝叶显示出对肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)和Fas诱导的肝细胞凋亡有更好的耐受, 并且能够防止小鼠大出血, 预防肝衰竭的发生^[23]. 暴露于I型胶原的原代鼠肝细胞, 以及硫代乙酰胺或CCl₄诱导的纤维化小鼠模型对Fas诱导的细胞死亡耐受性更好^[24]. CCl₄诱导的纤维化小鼠模型能够抵抗D-GalN/LPS诱导的致死性损伤^[25].

临床上, ALF无既往肝病史, 疾病进展迅猛, 病死率极高^[26,27]; 相较而言, 发生于肝纤维化/肝硬化基础上的ACLF的肝损伤常常相对较轻, 疾病进展相对较缓慢, 因而用于治疗干预或者等待肝移植的窗口期较长^[28-30]. 这一有趣的现象提示我们, 可能存在某种关键机制导致了肝纤维化/肝硬化患者对急性打击的耐受性增强.

2.2 肝纤维化诱导的肝损伤耐受机制

2.2.1 肝细胞的再生及凋亡抵抗:

目前, 有关肝纤维化损伤耐受反应的机制研究很多, 而其核心在于促进剩余的正常肝细胞的再生及凋亡抵抗. 其中重要的影响成分包括ECM及活化的枯否细胞.

ECM作为肝纤维化发生过程中最主要的成分, 其对于细胞生长的作用存在争议, 主要集中在促进细胞生长或死亡两个方面. 目前多数倾向于促进细胞存活及再生. 一些研究认为, 肝细胞损伤修复过程中ECM作用复杂, 在多种类型的细胞中作为维持细胞生长的因素存在. 研究证实, 去除了ECM之后, 人内皮细胞很快进入了程序性细胞死亡^[31], ECM可以通过维持组织结构及细胞黏附的稳定性阻止细胞死亡^[32]. 体外和体内实验也证明, ECM通过整合素介导的机制促

进细胞的存活^[33,34], 整合素相关激酶降低后, 能引起原代鼠肝细胞凋亡增加^[35]. ECM能够影响肝细胞对损伤刺激的敏感性和分化程度^[36]. 胶原蛋白对肝细胞促进黏附及贴壁生长的作用已经被大家熟知, 尤其是肝细胞接种于“三明治”夹心的细胞培养板时这种作用更加明显^[37,38]. 在缺血再灌注损伤时, 抑制MMPs, 也能间接体现出ECM对肝细胞损伤保护的作用^[39]. ECM促进细胞存活的作用在肝癌细胞中同样被证实^[40,41]. 而另外一些研究^[42]却发现在上皮细胞顶端使用ECM能引起细胞不稳定甚至凋亡, 而抗 α 2整合素抗体能够清除ECM引起的上皮细胞的形态学变化和凋亡, 提示ECM的这种作用是通过 α 2整合素实现的.

肝脏中的枯否细胞参与维持肝脏的功能及组织的修复, 是机体防御系统的主要成分^[43,44]. 近年来, 研究者更加关注枯否细胞在体内外对肝损伤的保护作用. 部分肝脏切除后诱导激活的枯否细胞能够降低内毒素导致的肝损伤^[45], 枯否细胞的保护作用在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤过程中也有呈现. 在胆管结扎的肝纤维化小鼠模型中, 耗竭枯否细胞后结扎叶对TNF- α 诱导的肝细胞凋亡的敏感性增强, 而再生的肝细胞则明显减少, 从而导致结扎叶的肝脏保护作用消失^[46]. 枯否细胞是ECM重塑过程中重要的调节因素^[47]. 在肝纤维化进展过程中, 枯否细胞能加快纤维化的发生, 然而在纤维化恢复过程中, 枯否细胞能促进ECM的降解, 这一作用主要是通过MMP-13实现的^[48]. 在硫代乙酰胺诱导的肝损伤及随后的肝纤维化模型中, 已经证实存在M1和M2两种极化状态的枯否细胞^[49], M1为经典活化的枯否细胞表型, M2为选择活化的枯否细胞表型, 干扰素- γ 和白介素-4分别促使枯否细胞向M1和M2两种方向活化^[50,51], 但不同极化状态的枯否细胞在肝纤维化损伤耐受现象中所发挥的具体作用并不明确, 这可能是未来的一个研究方向.

2.2.2 分子信号通路:

在胆管结扎的小鼠肝脏中观察到肝细胞再生和存活率增加, 肝细胞凋亡减少, 这一保护性现象是通过蛋白激酶(protein kinase, AKT)的激活及细胞外信号调节激酶介导的信号系统实现的, 而AKT的失活能阻断这种损伤保护作用^[23], 其中, 枯否细胞来源的酸性鞘磷脂酶是AKT信号通路激活的关键因素^[46]. 也有研究^[24]表明, I型胶原蛋白对肝细胞凋亡的保护

创新点
临床上通常把肝纤维化的发生当成一种病理现象. 然而, 肝纤维化是肝组织对慢性损伤刺激的修复反应, 是肝组织对自身保护的有利因素. 目前, 研究者发现了肝纤维化损伤耐受现象.

应用要点

随着研究者对肝纤维化诱导的肝脏保护现象及机制的进一步认知, 将为临床上阐明慢性肝损伤、ACLF的发病机制及寻找新的治疗靶点提供思路和依据。

作用可能通过ERK1信号通路实现, 从缺失ERK1小鼠的肝脏中分离出的原代肝细胞, I型胶原蛋白对肝细胞的这种保护作用变得不明显, 磷酸化的ERK1能够使从野生型肝纤维化小鼠肝脏中分离出的肝细胞耐受Fas诱导的细胞死亡, 而缺失ERK1的肝纤维化小鼠却没有这种保护作用。

3 问题及展望

目前, 随着对肝纤维化损伤耐受现象及机制的研究进展, 研究者逐渐认识到肝纤维化对损伤保护作用的重要性及普遍性。但目前仍存在一些问题: (1)肝纤维化引起的病理后果与肝损伤保护作用的平衡问题: 适当的肝纤维化可诱导机体产生对进一步的肝损伤的抵抗作用, 而过度纤维化则导致门脉高压、肝细胞血供障碍, 加重肝损伤。如何调节从而使肝纤维化反应适度是目前急需解决的问题; (2)临床上ACLF患者的肝病基础可以是肝纤维化或肝硬化, 这种纤维化程度不同的慢性肝病在急性打击时, 其肝纤维化诱导的损伤耐受之间是否存在差异, 以及与预后的相关性也需要研究; (3)肝纤维化诱导肝损伤耐受的机制尚未完全阐明, 需要进一步从免疫、分子生物学、宿主等方向进一步研究。

4 结论

随着研究者对肝纤维化诱导的肝脏保护现象及机制的进一步认知, 将为临床上阐明慢性肝损伤、ACLF的发病机制及寻找新的治疗靶点提供思路和依据。

5 参考文献

- 1 Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53 [PMID: 12591185]
- 2 Su TH, Kao JH, Liu CJ. Molecular mechanism and treatment of viral hepatitis-related liver fibrosis. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 10578-10604 [PMID: 24927147 DOI: 10.3390/ijms150610578]
- 3 Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5442-5460 [PMID: 24833875 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5442]
- 4 Zender L, Hütker S, Mundt B, Waltemathe M, Klein C, Trautwein C, Malek NP, Manns MP, Kühnel F, Kubicka S. NFkappaB-mediated upregulation of bcl-xl restrains TRAIL-mediated apoptosis in murine viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 280-288 [PMID: 15660391 DOI: 10.1002/hep.20566]
- 5 Arthur MJ. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol*

- Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G245-G249 [PMID: 10915630]
- 6 Marra F. Hepatic stellate cells and the regulation of liver inflammation. *J Hepatol* 1999; 31: 1120-1130 [PMID: 10604588]
- 7 Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 311-335 [PMID: 11586463 DOI: 10.1055/s-2001-17550]
- 8 Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69-d77 [PMID: 12456323]
- 9 Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol* 2015; 44-46: 247-254 [PMID: 25805621 DOI: 10.1016/j.matbio.2015.03.005]
- 10 Ramirez Correa GA, Zacchigna S, Arsic N, Zentilin L, Salvi A, Sinagra G, Giacca M. Potent inhibition of arterial intimal hyperplasia by TIMP1 gene transfer using AAV vectors. *Mol Ther* 2004; 9: 876-884 [PMID: 15194054 DOI: 10.1016/j.yjmt.2004.02.020]
- 11 Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654 [PMID: 15084697 DOI: 10.1056/NEJMra035021]
- 12 Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 583-594 [PMID: 15286725 DOI: 10.1038/nri1412]
- 13 Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194 [PMID: 24566915 DOI: 10.1038/nri3623]
- 14 Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 56: 1171-1180 [PMID: 22245903 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.024]
- 15 Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287-1292 [PMID: 15131789]
- 16 Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 87-93 [PMID: 16820551 DOI: 10.1001/jama.296.1.87]
- 17 He Y, Jin L, Wang J, Yan Z, Chen T, Zhao Y. Mechanisms of fibrosis in acute liver failure. *Liver Int* 2015; 35: 1877-1885 [PMID: 25388426 DOI: 10.1111/liv.12731]
- 18 Dechêne A, Sowa JP, Gieseler RK, Jochum C, Bechmann LP, El Fouly A, Schlattjan M, Saner F, Baba HA, Paul A, Dries V, Odenthal M, Gerken G, Friedman SL, Canbay A. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2010; 52: 1008-1016 [PMID: 20684020 DOI: 10.1002/hep.23754]
- 19 Chen Q, Chen L, Kong D, Shao J, Wu L, Zheng S. Dihydroartemisinin alleviates bile duct ligation-induced liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by interfering with the PDGF-βR/ERK signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2016; 34: 250-258 [PMID: 27038258 DOI: 10.1016/

- j.intimp.2016.03.011]
- 20 Hou F, Liu R, Liu X, Cui L, Wen Y, Yan S, Yin C. Attenuation of liver fibrosis by herbal compound 861 via upregulation of BMP-7/Smad signaling in the bile duct ligation model rat. *Mol Med Rep* 2016; 13: 4335-4342 [PMID: 27035233 DOI: 10.3892/mmr.2016.5071]
 - 21 Constandinou C, Henderson N, Iredale JP. Modeling liver fibrosis in rodents. *Methods Mol Med* 2005; 117: 237-250 [PMID: 16118456 DOI: 10.1385/1-59259-940-0: 237]
 - 22 Tsukamoto H, Matsuoka M, French SW. Experimental models of hepatic fibrosis: a review. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 56-65 [PMID: 2110685 DOI: 10.1055/s-2008-1040457]
 - 23 Osawa Y, Hannun YA, Proia RL, Brenner DA. Roles of AKT and sphingosine kinase in the antiapoptotic effects of bile duct ligation in mouse liver. *Hepatology* 2005; 42: 1320-1328 [PMID: 16317686 DOI: 10.1002/hep.20967]
 - 24 Bourbonnais E, Raymond VA, Ethier C, Nguyen BN, El-Leil MS, Meloche S, Bilodeau M. Liver fibrosis protects mice from acute hepatocellular injury. *Gastroenterology* 2012; 142: 130-139.e4 [PMID: 21945831 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.033]
 - 25 白丽, 孔明, 张晓慧, 丁美, 郑素军, 陈煜, 段钟平. 肝纤维化能够保护小鼠抵抗D-GalN/LPS诱导的致死性损伤. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1998-2002
 - 26 Wu Z, Han M, Chen T, Yan W, Ning Q. Acute liver failure: mechanisms of immune-mediated liver injury. *Liver Int* 2010; 30: 782-794 [PMID: 20492514 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02262.x]
 - 27 Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197 [PMID: 15841455 DOI: 10.1002/hep.20703]
 - 28 Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201 [PMID: 20638564 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60274-7]
 - 29 Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? *J Hepatol* 2015; 62: S112-S120 [PMID: 25920080 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.016]
 - 30 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]
 - 31 Meredith JE, Fazeli B, Schwartz MA. The extracellular matrix as a cell survival factor. *Mol Biol Cell* 1993; 4: 953-961 [PMID: 8257797]
 - 32 Kong J, Ringer DP. Quantitative analysis of changes in cell proliferation and apoptosis during preneoplastic and neoplastic stages of hepatocarcinogenesis in rat. *Cancer Lett* 1996; 105: 241-248 [PMID: 8697450]
 - 33 Pinkse GG, Voorhoeve MP, Noteborn M, Terpstra OT, Bruijn JA, De Heer E. Hepatocyte survival depends on beta1-integrin-mediated attachment of hepatocytes to hepatic extracellular matrix. *Liver Int* 2004; 24: 218-226 [PMID: 15189273 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0914.x]
 - 34 Kumaran V, Joseph B, Benten D, Gupta S. Integrin and extracellular matrix interactions regulate engraftment of transplanted hepatocytes in the rat liver. *Gastroenterology* 2005; 129: 1643-1653 [PMID: 16285962 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.006]
 - 35 Gkretsi V, Mars WM, Bowen WC, Barua L, Yang Y, Guo L, St-Arnaud R, Dedhar S, Wu C, Michalopoulos GK. Loss of integrin linked kinase from mouse hepatocytes in vitro and in vivo results in apoptosis and hepatitis. *Hepatology* 2007; 45: 1025-1034 [PMID: 17385211 DOI: 10.1002/hep.21540]
 - 36 Godoy P, Hengstler JG, Ilkavets I, Meyer C, Bachmann A, Müller A, Tuschl G, Mueller SO, Dooley S. Extracellular matrix modulates sensitivity of hepatocytes to fibroblastoid dedifferentiation and transforming growth factor beta-induced apoptosis. *Hepatology* 2009; 49: 2031-2043 [PMID: 19274752 DOI: 10.1002/hep.22880]
 - 37 Hansen LK, Wilhelm J, Fassett JT. Regulation of hepatocyte cell cycle progression and differentiation by type I collagen structure. *Curr Top Dev Biol* 2006; 72: 205-236 [PMID: 16564336 DOI: 10.1016/S0070-2153(05)72004-4]
 - 38 Berthiaume F, Moghe PV, Toner M, Yarmush ML. Effect of extracellular matrix topology on cell structure, function, and physiological responsiveness: hepatocytes cultured in a sandwich configuration. *FASEB J* 1996; 10: 1471-1484 [PMID: 8940293]
 - 39 Defamie V, Laurens M, Patrono D, Devel L, Brault A, Saint-Paul MC, Yiotakis A, Barbry P, Gugenheim J, Crenesse D, Dive V, Huet PM, Mari B. Matrix metalloproteinase inhibition protects rat livers from prolonged cold ischemia-warm reperfusion injury. *Hepatology* 2008; 47: 177-185 [PMID: 18008367 DOI: 10.1002/hep.21929]
 - 40 Hsu SL, Cheng CC, Shi YR, Chiang CW. Proteolysis of integrin alpha5 and beta1 subunits involved in retinoic acid-induced apoptosis in human hepatoma Hep3B cells. *Cancer Lett* 2001; 167: 193-204 [PMID: 11369141]
 - 41 Schaefer KL, Wada K, Takahashi H, Matsushashi N, Ohnishi S, Wolfe MM, Turner JR, Nakajima A, Borkan SC, Saubermann LJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibition prevents adhesion to the extracellular matrix and induces anoikis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2005; 65: 2251-2259 [PMID: 15781638 DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-3037]
 - 42 Tang MJ, Hu JJ, Lin HH, Chiu WT, Jiang ST. Collagen gel overlay induces apoptosis of polarized cells in cultures: disoriented cell death. *Am J Physiol* 1998; 275: C921-C931 [PMID: 9755045]
 - 43 Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010; 32: 593-604 [PMID: 20510870 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007]
 - 44 Stauffer JK, Scarzello AJ, Jiang Q, Wiltrot RH. Chronic inflammation, immune escape, and oncogenesis in the liver: a unique neighborhood for novel intersections. *Hepatology* 2012; 56: 1567-1574 [PMID: 22378061 DOI: 10.1002/hep.25674]
 - 45 Prins HA, Meijer C, Boelens PG, Diks J, Holtz

名词汇释

肝纤维化: 指肝组织内细胞外基质蛋白的过多积聚。

□ 同行评价

本文综述了肝纤维化的产生, 肝纤维化诱导肝损伤耐受及其机制等方面, 条理清楚, 论述简明, 提出新的研究热点和发展方向, 有一定的新意.

R, Masson S, Daveau M, Meijer S, Scotté M, van Leeuwen PA. Kupffer cell-depleted rats have a diminished acute-phase response following major liver resection. *Shock* 2004; 21: 561-565 [PMID: 15167686]

46 Osawa Y, Seki E, Adachi M, Suetsugu A, Ito H, Moriwaki H, Seishima M, Nagaki M. Role of acid sphingomyelinase of Kupffer cells in cholestatic liver injury in mice. *Hepatology* 2010; 51: 237-245 [PMID: 19821528 DOI: 10.1002/hep.23262]

47 Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M, Vuthoori S, Wu S, Lang R, Iredale JP. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest* 2005; 115: 56-65 [PMID: 15630444 DOI: 10.1172/JCI22675]

48 Fallowfield JA, Mizuno M, Kendall TJ, Constandinou CM, Benyon RC, Duffield JS, Iredale JP. Scar-associated macrophages are a major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis. *J Immunol* 2007; 178: 5288-5295 [PMID: 17404313]

49 Wijesundera KK, Juniantito V, Golbar HM, Fujisawa K, Tanaka M, Ichikawa C, Izawa T, Kuwamura M, Yamate J. Expressions of Iba1 and galectin-3 (Gal-3) in thioacetamide (TAA)-induced acute rat liver lesions. *Exp Toxicol Pathol* 2013; 65: 799-808 [PMID: 23265716 DOI: 10.1016/j.etp.2012.11.006]

50 Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol* 2010; 11: 889-896 [PMID: 20856220 DOI: 10.1038/ni.1937]

51 Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology* 2014; 59: 2034-2042 [PMID: 24115204 DOI: 10.1002/hep.26754]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



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.

基于中医体质学说研究中医药防治胃癌优势人群的作用和意义

吴成亚, 冯颖, 李杰

吴成亚, 冯颖, 李杰, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科
北京市 100053

李杰, 主任医师, 主要从事中医药防治肿瘤转移及免疫调节的
机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273946,
81473463; 北京市科技计划重大基金资助项目, No.
D131100002213006; 中药新药临床研究技术平台规范建设
基金资助项目, No. 2013ZX09303301.

作者贡献分布: 本文由吴成亚与冯颖共同完成; 李杰审校。

通讯作者: 李杰, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号,
中国中医科学院广安门医院肿瘤科. drjieli2007@126.com
电话: 010-88001500

收稿日期: 2016-03-14
 修回日期: 2016-05-12
 接受日期: 2016-05-16
 在线出版日期: 2016-08-28

Understanding the promising role of TCM in gastric cancer treatment and prevention from the perspective of TCM physical constitution theory

Cheng-Ya Wu, Ying Feng, Jie Li

Cheng-Ya Wu, Ying Feng, Jie Li, Department of
Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of
Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Supported by: National Natural Science Foundation of
China, Nos. 81273946 and 81473463; Key Project of Beijing
Science and Technology Program, No. D131100002213006;
TCM New Drug Clinical Research Technology Platform
Construction Specification Fund, No. 2013ZX09303301.

Correspondence to: Jie Li, Chief Physician, Department
of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy
of Chinese Medical Sciences, 5 Beixian'ge, Xicheng

District, Beijing 100053, China. drjieli2007@126.com

Received: 2016-03-14
 Revised: 2016-05-12
 Accepted: 2016-05-16
 Published online: 2016-08-28

Abstract

Traditional Chinese medicine (TCM) is an important component of comprehensive therapies in gastric cancer. Previous studies have shown that TCM can reduce the side effects of chemotherapy, and prevent and delay the recurrence and metastasis in gastric cancer patients after surgery. However, the population for which TCM treatment is indicated is still undefined. Recently, the physical constitution has been proved to be closely related to pathogenic factors of the body, therapeutic sensitivity and prognosis. To define the population for which TCM treatment is indicated from the perspective of TCM physical constitution theory will help understand the important role of TCM in the prevention and treatment of gastric cancer.

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

Key Words: Traditional Chinese medicine; Gastric cancer; TCM constitution; Indicated population

Wu CY, Feng Y, Li J. Understanding the promising role of TCM in gastric cancer treatment and prevention from the perspective of TCM physical constitution theory. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3543-3549
 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3543.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd>.

背景资料

近年来研究显示, 中医药是防治胃癌的重要手段之一, 但具体有效的作用靶点和确切的作用机制欠明确, 如何突破自身局限和转变研究方向, 成为提高中医药防治胃癌疗效水平的关键。

同行评议者

季光, 教授, 主任医师, 上海中医药大学脾胃病研究所; 王富春, 教授, 长春中医药大学

研究前沿

体质代表了个体的整体特征; 体质决定发病与否与发病的倾向性, 具有相对的稳定可调性, 基于这些特点, 以中医体质为切入点, 富集优势人群的前瞻性研究意义十分突出。

v24.i24.3543

摘要

中医药是胃癌综合治疗中的重要组成部分之一, 既往的研究显示在减轻化疗期间不良反应、延缓术后复发转移等方面具有一定的作用特点, 但治疗的优势人群仍有待明确。近年来的研究表明中医体质与人体对致病因素、治疗敏感性与预后密切相关。顺应现代医学模式的转变而确定研究方向, 从中医体质的角度出发, 明确中医药防治胃癌优势人群, 可能有助于中医药在胃癌防治领域中发挥更大的作用。

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

关键词: 中医药; 胃癌; 中医体质; 优势人群

核心提要: 中医药是胃癌预后独立的保护因素, 但目前其有效的作用靶点及机制有待明确, 以中医体质为切入点, 筛选中医药防治胃癌的有效人群, 将有助于中医药在胃癌防治领域中发挥更大的作用。

吴成亚, 冯颖, 李杰. 基于中医体质学说研究中医药防治胃癌优势人群的作用和意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3543-3549 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3543.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3543>

0 引言

胃癌是严重危害人类健康的消化道恶性肿瘤之一, 在我国位居癌症死因的第3位^[1]。目前其治疗仍以多学科的综合治疗为主, 而中医、中西医防治胃癌是我国的特色和优势, 大量临床实践显示中医药在胃癌防治中具有积极作用, 特别是在阻止胃癌癌前病变进一步发展、胃癌术后预防复发转移、对化疗的减毒增效等方面显示了一定的优势^[2]。

目前循证医学所提供的研究数据初步证明了中医药在胃癌治疗的不同阶段可以发挥不同的治疗作用, 在依据循证研究数据形成的指南中, 界定了不同阶段的中医治疗大法, 但仍然不能回答的是: 是否所有胃癌患者都能从中医治疗中获益? 究竟哪一类胃癌患者更适合接受中医药的哪种方法治疗? 本文结合目前中医药防治胃癌的进展及中医体质学说与胃癌

之间的研究现状, 阐述中医药防治胃癌可能的优势人群, 为发挥作用优势提供依据, 与同道共商, 以其抛砖引玉。

1 基于循证医学依据的中医药防治胃癌的作用及特点

几十年的临床应用和研究表明: 中医药是治疗胃癌的重要手段之一, 广泛应用于胃癌癌前病变、化疗期间、胃癌术后、老年体弱多病的晚期胃癌及术后并发症等方面, 对提高我国胃癌的临床疗效, 改善患者的生存起到了一定的积极作用。

1.1 癌前病变阶段: 阻止甚至逆转癌前病变 癌前病变是胃癌发生过程中的重要环节^[3], 现代医学已经证实二者的相关性, 且部分癌前病变是可逆的, 因此, 能否有效阻止甚至逆转癌前病变发展对胃癌的二级预防有重要意义^[4,5]。在癌前病变中施以中药干预, 部分肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)和异型增生(dysplasia, Dys)减轻和消失, 使胃癌的药物预防成为可能^[6,7]。益气活血清热法是胃癌癌前病变的重要治疗法则之一, 基于益气活血清热法的仁术健胃颗粒(黄芪、白术、薏苡仁、黄芩、仙鹤草、莪术、半边莲、白花蛇舌草)与胃复春相比较, 结果显示试验组治疗后病理有效率、胃镜有效率、中医证候有效率以及综合疗效总有效率分别为72.2%、86.1%、83.3%以及66.7%, 对照组分别为50.0%、67.7%、63.9%以及47.2%, 差异显著($P<0.05$)^[8]。仁术健胃颗粒治疗后P16、Fas蛋白表达上升、Survivin蛋白表达降低较治疗前差异显著($P<0.05$), 可能通过增强胃黏膜组织中P16、Fas蛋白表达, 降低Survivin蛋白表达发挥逆转癌前病变作用^[9]。化浊解毒法是胃癌癌前病变的另一重要治疗法则, 孟宪鑫^[10]采用化浊解毒法治疗胃癌癌前病变115例, 治疗组给予化浊解毒方(白花蛇舌草15 g、半枝莲15 g、茵陈15 g、黄连15 g、藿香15 g、全蝎9 g以及蜈蚣4 g), 对照组予胃复春, 治疗组临床综合疗效总有效率、内镜总有效率、病理总有效率分别为86.7%、85.0%以及83.3%, 对照组分别为67.2%、56.4%以及65.5%, 增高胃蛋白酶原 I、降低胃蛋白酶原 II 优于对照组, 全血黏度高切值改善优于对照组($P<0.05$), 化浊解毒方通过降低胃蛋白酶 II 表达和降低血黏稠度, 改变胃黏膜环境状态, 阻止癌前病变进一步发展。单味中药方面, 铁

皮石斛通过降低胃组织及血浆中EGF、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) mRNA, 升高Bax mRNA表达, 降低Bcl-2 mRNA表达, 诱导细胞凋亡, 发挥抑制癌前病变作用^[11].

1.2 胃癌术后阶段: 防复发转移 我国早期胃癌确诊率仅约占5%, 超过70%患者就诊时已处于进展期, 进展期胃癌根治术后复发率为50%-70%, 其中超过70%在术后2年内复发, 超过90%在术后5年内复发^[12,13]. 西医在胃癌根治术后行辅助化疗在一定程度上可以提高无复发生存率和总生存率, 但因不良反应明显, 限制了总体防治效果的提高^[14]. 中医通过扶正培本类中药提高术后机体免疫力, 同时改善痰、瘀、毒、虚等所致的机体微环境发挥其防复发转移作用^[15]. 姚良佳^[16]对120例胃癌根治术后患者进行回顾性研究显示: 持续服用中药(66例)、间断服用中药(32例)、未服用中药(22例)患者的中位生存时间分别为53、48、38 mo, 三者差异显著($P<0.05$), 服用中药组5年无病生存率为17.5%, 未服用中药组5年无病生存率6.7%, 认为长期持续服用中药可以延长胃癌术后患者的生存时间. 扶正解毒法是防治胃癌复发转移的重要法则, 我们课题组以615小鼠前胃癌术后复发模型为对象, 分为模型组、中药组、中西结合组、化疗组, 中药组给予扶正解毒方(黄芪、党参、生白术、枸杞子、土茯苓、制何首乌、藤梨根), 化疗组给予5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu), 中西结合组给予扶正解毒方联合5-Fu, 模型组给予安慰剂作空白对照, 结果显示中西结合组、中药组、化疗组、模型组肿瘤复发率分别为14.29%、42.86%、37.50%、75.00%, 中西结合组、中药组、化疗组、模型组肺转移率分别为42.84%、57.14%、62.50%、85.71%, 中西医结合组、中药组、化疗组、模型组淋巴结平均转移等级分别为3.75%、10.75%、9.58%、15.50%, 中西结合组、单纯中药组、单纯化疗组生存期延长率分别为16.91%、7.42%、11.87%, 扶正解毒方对小鼠移植性前胃癌术后局部肿瘤复发及远处肺、淋巴结转移有一定的抑制作用, 并能够延长生存期^[17].

1.3 晚期胃癌化疗期间: 联合化疗, 减毒增效 中医药联合化疗在无手术指征的晚期胃癌综合治疗中具有重要的地位, 中医在扶正培本的

总原则指导下配合活血化瘀、清热解毒等治法发挥对化疗的减毒、增效作用, 从而提高生活质量, 改善预后^[18,19]. 张巍等^[20]将养胃抗癌冲剂联合FORFOX4方案与单纯化疗方案相比, 结果显示治疗组3年生存率56.7%、临床综合疗效总有效率62.2%, 均明显高于对照组48.6%、48.6%($P<0.05$), 而在不良反应方面如骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征、神经毒性等方面低于对照组($P<0.05$); 我们课题组前期基础研究显示: 养胃抗癌冲剂治疗后外周血T淋巴细胞核仁形成区嗜银蛋白(Ag-NORs)升高、凋亡相关蛋白(Fas/FasL)表达降低较治疗前差异显著($P<0.01$), 可能与降低外周血T淋巴细胞的凋亡能力, 增强增殖能力, 提高机体细胞的免疫功能有关^[21]. 马亚丽^[22]将III B-IV期胃癌患者66例随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予参虎半夏汤(生晒参10 g、壁虎6 g、重楼6-15 g、姜半夏10 g、炙甘草6 g)联合CF或DCF化疗方案, 对照组单纯给予CF或DCF化疗方案, 结果显示治疗组KPS评分、症状积分、瘤体稳定率均高于对照组, 而治疗组骨髓抑制程度低于对照组($P<0.05$); 实验室指标方面, 治疗组血浆中E-钙黏蛋白的浓度高于对照组, 血浆中波形蛋白浓度低于对照组, 在一定程度上发挥了抑制肿瘤复发转移的作用.

2 筛选优势人群是提高中医药防治胃癌疗效水平的重要前提

既往的研究显示: 中医药通过多靶点、多途径、多方位作用在胃癌癌前病变、术后化疗后、晚期胃癌中确实有一部分患者获益, 生活质量和生存期分别得到提高, 但确切的作用靶点欠明确, 而且中医药具体对哪部分胃癌人群有效仍有待明确. 目前欠缺中医药治疗受益人群的筛选研究, 给中医治疗胃癌的精准性带来一定的影响, 不可避免的夸大了中医药的疗效, 导致临床一线医生无法更规范应用中医药治疗, 一方面严重影响中医药治疗的临床疗效, 无法提高其在综合治疗中的地位, 另一方面, 也可能因过度治疗造成患者家庭经济负担加重及社会医疗资源的浪费.

近年来, 分子靶向药物因独特的精准作用优势成为目前肿瘤研究领域的热点^[23], 其研究为中医药治疗胃癌优势人群的筛选提供了重

□ 相关报道
本文总结了循证医学依据下中医药防治胃癌的作用及特点, 结合目前体质与胃癌之间的研究现状, 创新性地提出今后的研究方向从中医体质着手, 深入地从胃癌病理类型、分期、性别、年龄、细胞分类、基因分型、蛋白表达、免疫功能等角度进行体质分层研究, 为筛选胃癌治疗优势人群提供科学依据.

创新亮点

本文提出了胃癌优势人群的概念, 首次将体质与优势人群相结合, 创造性地提出通过体质研究来界定优势人群特征。

要依据^[24]。分子靶向药物突破了传统化疗的一线或者二线思维模式, 将研究重点由关注肿瘤本身转向得病的人, 注重个体化治疗, 首选特定人群作为治疗对象, 只“青睐”于患有某种特定肿瘤的特定人群(优势人群), 吉非替尼适用于EGFR突变型非小细胞肺癌人群、甲磺酸伊马替尼适用于Ph染色体阳性的慢性粒细胞白血病和c-Kit阳性的胃肠道基质细胞瘤人群、利妥昔单抗适用于CD20阳性的弥漫性B细胞淋巴瘤人群、曲妥珠单抗适用于Her-2中高度表达的转移性乳腺癌人群^[25]。临床中一种药物治疗某种疾病, 识别出其临床获益特征人群至关重要, 通过筛选优势人群是提高中医药防治胃癌疗效水平的重要前提。

3 以中医体质为切入点是筛选中医药防治胃癌优势人群的重要方面

随着现代分子生物学的发展, 胃癌的治疗越来越趋向个体化、规范化, 其致病因素在人群中的个体差异性也受到越来越多的关注^[26]。人群基因多态性差异表现为个体对疾病的不同易感性及临床表现和治疗反应的多样性, 这与中医体质学说相一致^[27]。中医体质学说作为中医学中一门古老而新兴的学科, 在注重调节人体整体机能的基础上, 更加重视个体之间的差异性, 以人为中心的中医体质学与当今4P医学模式相一致^[28]。

中医体质学说研究的对象是人群中的个体差异性, 以“人”为背景, 从整体和本质上把握疾病, 张景岳曰“当识因人因证之辨。盖人者, 本也; 证者, 标也。证随人见, 成效所由, 故当以人为先, 因证次之”。一方面, 体质是内因, 体质在疾病的发生发展中起决定性作用^[29], 疾病呈现地域、人种分布, 或暴露于同一危险因素中, 有的人发病, 有的人不发病, 这其中的个体差异在于体质; 同时体质因素主导疾病的传变趋势, 影响病机, 叶天氏云: “在阳旺之躯, 胃湿恒多, 在阴盛之体, 脾湿亦不少”。另一方面, 体质是在先后天和环境基础上共同作用形成的人类生命的重要表现形式, 具有相对的稳定可调性, 其中禀赋、遗传、年龄、性别等因素使体质表现出一定的稳定性, 后天内外环境如精神、营养、锻炼、疾病诸多因素使体质发生变化, 使其具有相对的稳定性, 药物及有关治疗方法可纠正机体阴阳失衡, 使其又

具有可调性^[30]。与体质相比, 证指向的目标是“病”, 是对疾病发生和演变过程中某一阶段病理本质的反映, 因疾病是时时刻刻处于动态变化的, 证具有不稳定性, 其疗效也不具有重复性, 且证的主观性大, 受人为因素影响, 目前临床关于胃癌的辨证分型仍不具有统一性。从体质学角度出发, 证候是致病因子作用于人体体质以后形成的临床类型, 即体质是证形成的物质基础, 证候是内在之病变形之于外的“象”, 证的形成主要与体质的个体差异有关^[31]。

在个体化医学发展趋势下, 个体在生理、病理方面的差异错综复杂, 面对错综复杂的现象, 要进行科学研究, 首先必须做出必要的筛选分类^[32]。体质差别是人体结构与机能差异性的体现, 代表了个体的整体特征^[33], 且体质决定发病与否及发病类型的倾向性, 体质较证候的变化速度缓慢, 具有相对的稳定可调性, 正是基于这些特点我们认为以体质为切入点, 富集优势人群, 争取获益最大化的前瞻性研究意义十分突出。

4 中医体质与胃癌之间的研究现状

4.1 体质内虚、脏腑失调决定胃癌的易感性 胃癌属中医“反胃”、“癥瘕”等范畴, 古代文献表明胃癌的发生先由体质内虚所致, “壮人无积, 虚人则有之”。《灵枢经·五变》曰: “人之善病肠中积聚者, 何以候之?” 少俞答曰: “皮肤薄而不泽, 肉不坚而淖泽, 如此则肠胃恶, 恶则邪气留止积聚”。其中脾胃虚弱是体质内虚产生的重要机制, 李杲曰: “元气之充足, 皆由脾胃之气无所伤, 而后能滋养元气, 若胃气本弱, 饮食自倍, 则脾胃之气即伤, 而元气亦不能充, 而诸病之所由生”。脾胃为后天之本, 气血生化之源, 脾胃虚弱引起机体免疫力下降, 而肿瘤的发生与免疫力低下密切相关; 且脾虚是胃癌发生发展的始动因素, 陈静等^[34]从病因病机、辨证分型、方证相应等方面进行胃癌发病的总结, 发现脾虚存在于胃癌癌前疾病、癌前病变到胃癌的整个过程中。

4.2 体质偏颇是胃癌患者的基本特征 体质是疾病发生发展的“共同土壤”, 胃癌的发生就是一种体质性的变化过程^[35]。胃癌病性为本虚标实, 全身属虚, 局部癌肿属实, 癌毒顽固, 正邪斗争中正气逐渐亏虚, 加之手术、放化疗的

损伤, 其体质容易出现偏颇失调. 胃癌的体质在总体上表现为虚中有实, 但仍以虚弱、失调为主. 既往的研究表明以气虚、阳虚为主的虚性体质是胃癌患者常见的体质类型. 郭亚蕾等^[36]对80例胃癌患者的中医体质进行调查, 发现胃癌患者平和质仅占2.5%, 偏颇质占97.5%, 偏颇质中又以阳虚质、气虚质为多见. 张向农等^[37,38]通过对古代文献的总结和结合自身的临床研究, 认为胃癌以气虚质、阳虚质、气郁质为基本特征, 在此三者偏颇体质基础上逐步发展复合有痰湿质、血瘀质、阴虚质. 许海霞等^[39]对86例胃癌患者体质特点进行观察, 结果显示86例中无平和质和特秉质, 以气虚质、阴虚质、阳虚质、痰湿质多见, 共占胃癌患者的85.09%.

4.3 体质与胃癌证型的相关性 体质与证型之间具有相关性^[40], 周微红^[41]对广东岭南地区87例胃癌患者进行中医体质与证型的调查研究, 以体质类型为应变量, 以各证候类型作为自变量, 运用Logistic回归分析方法分析, 结果显示气虚质与气血双亏证相关性大, 阳虚质与脾胃虚寒证相关性大, 阴虚质与胃热伤阴证相关性大, 瘀血质与瘀毒内阻证相关性大, 气郁质与肝胃不和、痰湿凝结、瘀毒内阻证相关性大 ($P<0.05$).

4.4 体质与胃癌治疗、预后的相关性 胃癌的治疗、预后与体质密切相关, 郭秋均^[42]基于中医体质学说, 对85例III期胃肠癌术后患者中西医结合治疗及预后进行分析, 结果显示: 肿瘤组织病理分级、复发转移、生存时间、化疗周期等因素与体质偏颇密切相关. 萧百圆^[43]的研究显示平和质、阳虚质、气虚质的肿瘤患者化疗后更容易出现骨髓抑制、消化系反应、脱发、疲乏等不良反应, 预后较差. 既往相关研究^[44]表明, 100例胃癌术后患者运用三草薏覆汤(仙鹤草60 g, 白花蛇舌草60 g, 凤尾草30 g, 薏苡仁50 g, 覆盆子15 g, 枸杞子15 g, 全蝎5 g, 蜈蚣5 g)配合中医体质辨证法治疗后, 患者的舌质、舌苔、脉象均趋于好转, 5年生存率以气阴两虚质和阴虚质最高, 分别为90%和80%. 纪立秋^[45]的研究显示: 90例恶性肿瘤患者单纯接受中医药治疗3 mo后, 气虚质、气郁质较治疗前明显减少, 以气虚质、气郁质改善最明显($P<0.05$).

肿瘤的预后与体质密切相关^[46,47], 杨小兵等^[48]对151例原发性肝癌进行中医体质辨识

及生存期的观察, 结果显示气虚质是原发性肝癌4种主要体质中预后最差的一种, 其中位生存期为3.7 mo, 而平和质的生存期最长, 13.3 mo($P<0.05$), 认为中医体质与生存期具有一定的相关性; 随后龙顺钦等^[49]的研究进一步表明气虚质是影响原发性肝癌预后的独立危险因素. 吴晓龙^[50]的研究显示, 89例三阴性乳腺癌患者中, 血瘀质无论是在复发比例还是在DFS比较上, 预后最差. 既往体质与肿瘤其他病种预后相关性的研究为筛选中医药治疗胃癌优势人群提供了重要借鉴依据.

5 结论

已有的研究^[51]表明, 中医药是胃癌预后独立的保护因素, 但是目前的研究循证医学证据不充分, 也没有清晰地揭示何种证候或者体质类型在胃癌预后中能够独立发挥作用, 相对于病理类型、浸润程度、手术和放化疗、基因类型等对于预后重要性, 我们还需要直接的证据证实证候/体质的生物学基础, 更多高质量临床研究来支持中医药与胃癌防治体系. 而中医体质学说理论体系的构建, 为中医基础理论的发展与应用拓展了新的学术领域^[52]. 目前体质和胃癌之间的一些研究结果证实了体质与胃癌之间具有相关性、总结出了胃癌常见的病理性质体质及体质与胃癌预后的相关性, 但是关于中医体质与胃癌优势人群这一方面的研究罕有报道. 今后加强对人群个体的中医体质研究, 使中医理论与现代医学治疗手段相结合, 深入地从胃癌病理类型、分期, 性别、年龄、细胞分类、基因分型、蛋白表达、免疫功能等角度进行体质分层研究, 将中医药防治胃癌优势人群进行分层归类, 研究不同体质类型的胃癌患者对不同治疗手段的获益情况, 筛选出中医药防治胃癌的优势人群, 从而更好地帮助临床医师制定治疗方案, 有助于中医药在胃癌防治领域中发挥更大的作用.

6 参考文献

- Jiang T, Li C, Duan B, Liu Y, Wang L, Lu S. Risk factors for and management of ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation: A single center experience. *Ann Hepatol* 2016; 15: 41-46 [PMID: 26626639 DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3813]
- 何萍, 沈克平, 胡兵. 中医药胃癌治疗研究进展. *中华中医药学刊* 2012; 30: 280-282
- Li P, Ma D, Zhu ST, Tang XD, Zhang ST. Serum

应用要点
体质是疾病发生发展的“共同土壤”, 体质与人体对致病因素、治疗敏感性与预后密切相关, 以体质为切入点, 界定中医药防治胃癌优势人群的特征, 将有助于中医药在胃癌防治领域中发挥更大的作用.

□ 名词解释

胃癌优势人群: 即中医药治疗胃癌的有效人群, 通过中医体质研究界定其特点。

peptide mapping in gastric precancerous lesion and cancer. *J Dig Dis* 2014; 15: 239-245 [PMID: 24438315 DOI: 10.1111/1751-2980.12130]

4 范尧夫, 魏睦新. 胃癌癌前病变的防治进展及防治对策. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1807-1812

5 Zhao Z, Fang C, Wang F, Shuang J, Wang G, Hua J, DU J. [Expression and clinical significance of gastric dramatic down-related gene in gastric cancer and precancerous lesions]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2014; 30: 306-308 [PMID: 24606753]

6 Wang P, Tang XD. [Exploration of reversion and Chinese medical treatment of precancerous lesion of gastric cancer]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2013; 33: 1305-1308 [PMID: 24432668]

7 Zhang XC, Gao RF, Li BQ, Ma LS, Mei LX, Wu YZ, Liu FQ, Liao ZL. Clinical and experimental study on therapeutic effect of Weixibaonizhuanwan on gastric precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 1997; 3: 116 [PMID: 27041965 DOI: 10.3748/wjg.v3.i2.116]

8 王长洪, 高文艳, 林一帆, 陈山泉, 陆宇平, 杨卓, 巩阳, 刘杨, 王立新. 仁术健胃颗粒治疗气虚血瘀热郁证慢性萎缩性胃炎. *中国中西医结合消化杂志* 2010; 18: 86-88

9 王立群. 益气活血清热法对萎缩性胃炎癌前病变及MC细胞增殖与凋亡的影响. 南京: 南京中医药大学, 2011

10 孟宪鑫. 基于浊毒学说应用化浊解毒方治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床疗效观察及机制探讨. 石家庄: 河北医科大学, 2014

11 赵益, 刘燕, 蓝希明, 徐国良, 刘红宁. 铁皮石斛提取物对胃癌癌变的抑制作用及机制研究. *中草药* 2015; 46: 3704-3709

12 李军宏. 胃癌根治术后复发临床特点及再次手术治疗的效果分析. 长春: 吉林大学, 2014

13 李景辉. 胃癌根治术后复发的相关临床因素及预后分析. 天津: 南开大学, 2012

14 张利. 胃癌术后辅助化疗疗效及预后因素分析. 大连: 大连医科大学, 2012

15 王晓炜, 秦志丰. 中医药防治胃癌术后复发转移的研究进展. *中国医药导报* 2012; 9: 5-7

16 姚良佳. 中医药影响胃癌术后患者生存时间的临床回顾性研究. 南京: 南京中医药大学, 2015

17 贾程辉, 李杰. 扶正解毒方对小鼠移植性前胃癌术后复发肺淋巴结转移及生存期的影响. *辽宁中医杂志* 2014; 41: 2473-2476

18 朱宇东, 阮旭东. 胃癌中药联合化疗新进展. *现代中西医结合杂志* 2010; 19: 4372-4374

19 金己焮, 徐振晔. 中医药对化疗减毒增效的研究进展. *光明中医* 2011; 26: 645-647

20 张巍, 劳微微. 养胃抗癌冲剂联合新辅助化疗方案治疗中晚期胃癌的临床疗效分析. *中医药导报* 2015; 21: 46-48

21 李杰, 孙桂芝, 祁鑫, 裴迎霞, 闫洪飞, 贺用和. 养胃抗癌冲剂对胃癌患者外周血T淋巴细胞rDNA的转录活性和凋亡相关蛋白影响的研究. *中国中西医结合外科杂志* 2002; 8: 253-255

22 马亚丽. 参虎半夏汤提高III B-IV期胃癌化疗疗效及对E-Cadherin、Vimentin蛋白的临床研究. 郑州: 河南中医学院, 2014

23 Xu W, Yang Z, Lu N. Molecular targeted therapy for the treatment of gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 1 [PMID: 26728266 DOI: 10.1186/s13046-015-0276-9]

24 张虹, 杨志敏. 小分子靶向抗肿瘤药评价的整体考虑. *中国新药杂志* 2014; 23: 265-267

25 Levêque D. Off-label use of targeted therapies in oncology. *World J Clin Oncol* 2016; 7: 253-257 [PMID: 27081648 DOI: 10.5306/wjco.v7.i2.253]

26 Yang GL, Luo TH, Zhang HQ, Ling CQ, Li B. A case report of gastric cancer with brain metastasis: Rare peripheral nervous system symptoms. *Oncol Lett* 2016; 11: 2893-2895 [PMID: 27073571 DOI: 10.3892/ol.2016.4288]

27 苏婉, 徐振晔. 从基因多态性及体质学说探讨肺癌的中医证候. *中西医结合学报* 2010; 8: 15-19

28 王济, 王琦. 中医体质研究与4P医学的实施. *中国中西医结合杂志* 2012; 32: 693-695

29 董福易, 赖仁胜, 薛博瑜. 试论中医体质与疾病的发生. *现代中西医结合杂志* 2012; 21: 1128-1130

30 任国华, 郭增元. 中医体质理论的临床应用研究进展. *内蒙古中医药* 2012; 11: 120-123

31 郑秦, 罗梅宏. 论体质与证的形成、传变及转归的关系. *上海中医药杂志* 2014; 48: 5-7

32 何裕民, 王莉, 石凤亭, 楚更武, 张大凤, 徐云. 体质的聚类研究. *中国中医基础医学杂志* 1996; 2: 7-9

33 魏翠柏, 李光善, 黄丽媛, 李宁, 徐敏, 高利. 论体质与个体化诊疗. *中华中医药杂志* 2012; 27: 10-12

34 陈静, 赵爱光, 曹妮达. 胃癌前疾病、癌前病变、胃癌与脾虚证的研究进展. *中华中医药学刊* 2013; 31: 1654-1657

35 陈杰, 周素芳. 试述体质与胃癌. *实用中医药杂志* 2012; 28: 310

36 郭亚蕾, 徐建杰, 张展洁, 刘新亚. 80例胃癌患者的中医体质类型调查研究. *江西中医药* 2012; 43: 11-13

37 张向农, 王学芬, 王娟萍. 基于古代文献浅析胃癌相关病证患者的体质特点. *江苏中医药* 2010; 42: 55-56

38 张向农, 王欣, 王梅. 355例肿瘤患者中医体质类型流行病学调查研究. *中国中医药信息杂志* 2010; 17: 13-15

39 许海霞, 杨亚平. 胃癌患者体质类型特点观察. 全国第十二次中医诊断学术年会论文集. 银川: 中华中医药学会中医诊断学分会, 2011: 339-340

40 叶银利, 桑晓庆, 熊翡, 许金金. 宫颈HPV感染患者的体质与中医证型分析. *浙江中医杂志* 2016; 51: 168-169

41 周微红. 胃癌患者中医体质与临床证型的调查研究. 杭州: 浙江中医药大学, 2013

42 郭秋均. 基于中医体质学说对III期胃肠癌术后患者中西医结合治疗及预后分析. 北京: 北京中医药大学, 2014

43 萧百圆. 肿瘤患者中医体质与化疗后毒副反应的关系. 北京: 中国中医科学院, 2012

44 黄玘, 黄文富. 三草薏苡汤对胃癌术后的体质辨治. *中国中西医结合肿瘤杂志* 2011; 1: 260-261

45 纪立秋. 中医药对90例恶性肿瘤患者中医体质影响研究. *亚太传统医药* 2016; 12: 96-98

46 王琦. 临床医学丛书(上册). 北京: 人民卫生出版社, 2003: 604

47 孟博, 李杰. 基于中医体质学说对肺癌的认识及预后分析. *辽宁中医杂志* 2015; 42: 1370-1374

48 杨小兵, 胡学军, 吴万垠, 龙顺钦, 邓宏, 柴小妹, 何文峰, 孙良生, 黄鹂, 周宇妹, 廖桂雅, 欧阳育树, 蔡姣芝. 中医体质类型与原发性肝癌预后的相关性. *时珍国医国药* 2011; 22: 992-994

49 龙顺钦, 杨小兵, 吴万银, 邓宏, 河文峰, 周宇妹, 廖桂雅, 欧阳育树, 蔡姣芝, 胡学军. 原发性肝癌的中医体质类型分布及其预后因素分析. *中国肿瘤临床* 2012; 39: 101-104

50 吴晓龙. 三阳性乳腺癌中核因子kB的表达与临床预后及中医体质分型的相关性研究. 福州: 福建中医药大学, 2014

51 Li X, Yang G, Li X, Zhang Y, Yang J, Chang J, Sun X, Zhou X, Guo Y, Xu Y, Liu J, Bensoussan A. Traditional Chinese medicine in cancer care: a review of controlled clinical studies published

in chinese. *PLoS One* 2013; 8: e60338 [PMID: 23560092 DOI: 10.1371/journal.pone.0060338]
52 袁冰. 试论中医体质学的发展趋势及其历史地位. *中华中医药杂志* 2013; 28: 9-11

□ 同行评价
本文从体质的角度出发, 明确中医药防治胃癌优势人群, 立题新颖, 条理清晰.

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



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 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

针灸疗法对情志相关的脾胃功能失调疾病的研究现状与思考

邓雪, 任路

背景资料

在新医学模式下人类疾病谱发生了变化, 医学的现代研究也随之进展, 人们对中医学认识疾病所采用的整体观念及辨证论治思维日趋成为共识。

邓雪, 辽宁中医药大学针灸推拿学院 辽宁省沈阳市 110032

任路, 辽宁中医药大学学科处 辽宁省沈阳市 110032

任路, 教授, 博士生导师, 主要从事中医情志疾病的机制及应用方面的研究。

基金项目: 辽宁省高等学校优秀人才支持计划基金资助项目, No. LR2014027.

作者贡献分布: 本文综述由邓雪与任路共同完成; 任路审校。

通讯作者: 任路, 教授, 博士生导师, 110032, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路79号, 辽宁中医药大学学科处。
lnzyxkc@sina.com

收稿日期: 2016-04-21
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-28

Acupuncture for treatment of gastrointestinal system diseases associated with negative emotions: Research status and prospect

Xue Deng, Lu Ren

Xue Deng, College of Acupuncture and Massage, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

Lu Ren, Department of Discipline Construction, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

Supported by: Universities Talents Support Plan of Liaoning Province, No. LR2014027.

Correspondence to: Lu Ren, Professor, Department of Discipline Construction, Liaoning University of

Traditional Chinese Medicine, 79 Chongshan East Road, Huanggu District, Shenyang 110032, Liaoning Province, China. lnzyxkc@sina.com

Received: 2016-04-21
Revised: 2016-05-10
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-28

Abstract

Diseases of the gastrointestinal system are related to the dysfunction of the spleen and stomach. It has been noted that patients with emotional disorders often have a chief complaint of somatic symptoms and patients with somatic diseases often have emotional disorders. Huang Di Nei Jing established the theory of the relationship between emotion and the five internal organs. Emotion is mastered by the spleen, which is the basis for a variety of emotional activities, and spleen and stomach dysfunction is closely related to the mood related diseases. In this paper we summarize the research status and prospect for acupuncture therapy in diseases of the gastrointestinal system associated with negative emotions, such as irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, chronic gastritis and peptic ulcer.

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

Key Words: Acupuncture and moxibustion; Functional imbalance of spleen-stomach; Negative emotion; Gastrointestinal system diseases

Deng X, Ren L. Acupuncture for treatment of

同行评议者

严兴科, 教授, 甘肃省针灸推拿临床医学中心; 杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院中医系

gastrointestinal system diseases associated with negative emotions: Research status and prospect. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3550-3555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3550.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i24.3550>

摘要

现代医学肠胃系统疾病多与中医辨证脾胃功能失调相关, 而以躯体症状为主诉的情绪障碍性疾病和伴发情绪障碍的躯体疾患已经在临床受到关注。《内经》中运用阴阳五行将情感进行了系统划分, 建立了情感与五脏之间关系学说。脾为中央土, 旁溉他脏, 思由脾所主, 是多种情志活动的基础, 脾胃功能失调与情绪相关疾病密切相关。本文就临床较为常见的几种肠胃系统疾病, 肠易激综合征, 功能性消化不良, 慢性胃炎及消化性溃疡伴不良情绪即中医辨证论治理论中涉及肝郁气滞的肠胃疾病, 将近几年国内针灸治疗研究现状作一综述。

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

关键词: 针灸; 脾胃功能失调; 情志相关; 肠胃系统疾病

核心提要: 情志相关的脾胃功能失调疾病范围包含现代身心医学肠胃系统疾病伴发不良情绪, 在临床治疗此类肠胃系统疾病时针灸疗法应用广泛, 现就针灸治疗及科研现状作一概述。

邓雪, 任路. 针灸疗法对情志相关的脾胃功能失调疾病的研究现状与思考. *世界华人消化杂志* 2016; 24(24): 3550-3555 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3550.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i24.3550>

0 引言

1979年, 联合国世界卫生组织提出了43种推荐针灸治疗的适应病证, 并向全世界推广。其中包括肠胃系统疾病具体如下: 胃下垂、急、慢性胃炎、胃酸增多症、慢性十二指肠溃疡(疼痛缓解)、单纯性急性十二指肠溃疡、急慢性结肠炎、急性菌痢、便秘以及腹泻。1996-11召开的联合国世界卫生组织意大利米兰会议, 提出64种针灸适应证, 肠胃系统疾病包括肠道激惹综合征、便秘、泄泻以及胃下垂, 在采用随机对照试验的针灸法或传统疗法适应证中增

加了抑郁。随着疾病谱的变化及现代研究进展, 医学界对针灸治疗作用的认识已经达到更新的高度。中医的整体观念及辨证论治思维在身心疾病诊疗方面的优势和特色使得在其理论指导下的针灸疗法疗效卓越, 是当前学术研究热点。在现代医学中发展起来的身心医学仅有60余年的历史, 而以躯体症状为主诉的情绪障碍性疾病和伴发情绪障碍的躯体疾患已经在临床得到重视。祖国医学承袭我国古代朴素唯物主义辩证观发展起来, 《内经》中运用阴阳五行将情志进行了系统划分, 建立了情志与五脏之间关系学说, 《素问·阴阳应象大论》云“人有五脏化五气, 以生喜怒悲忧恐”即明确指出情绪的产生以五脏精气为基础, 丰富了中医学形神一体观思想。五脏藏神, 《灵枢·九针论》指出“心藏神”、“肝藏魂”、“肺藏魄”、“脾藏意”、“肾藏志”, 从五脏整体角度阐发了脏腑与神志的关系。《素问·举痛论》“百病生于气”, 而后天气的生成, 依赖脾胃运化水谷精微, 《素问·六节藏象论》云“天食人以五气, 地食人以五味。五气入鼻, 藏于心肺, 上使五色修明, 音声能彰; 五味入口, 藏于肠胃, 味有所藏, 以养五气, 气和而生, 津液相成, 神乃自生”。脾为中央土, 旁溉他脏, 思由脾所主, 为多种情志活动的基础。古代医家认识到情志与脏腑之间的关系, 并用当时最先进的哲学思维加以论证。传统中医学理念与现代科学发展相结合, 古代哲学思维与现代认识论碰撞形成了现在针灸发展模式。

现代医学肠胃系统疾病多与中医脾胃功能失常相关, 而中央脾土与情志关系上古早有所论及, 至于五行学说根据木土亢害承制, 临床着眼于肝郁脾虚证型对消化系统疾病的认识在当今时代背景下也得到进一步发展。中医理论指导下的针灸治疗临床疗效确切, 科研方面也随现代科学技术的发展走向新的局面。现就肠胃系统疾病伴不良情绪的针灸治疗作用及机制研究的现状作如下综述。

1 针灸治疗肠易激综合征的研究现状

现代研究发现, 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的大多数患者伴有焦虑、抑郁症状, 且生活应激事件和心理状态异常可引起病情发作或加重^[1-4]。IBS是一种与情志因素密切相关的身心疾病, 发病及治疗涉及生物-心

研究前沿
肠胃系统疾病常伴发不良情绪, 而不良情绪又可引发肠胃系统疾病, 这样恶性循环存在的情况下, 临床相关疾病呈现出反复发作病情缠绵的特征。

□ 相关报道

常媛媛等研究发现肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的大多数患者伴有焦虑、抑郁症状,且生活应激事件和心理状态异常可引起病情发作或加重。王美峰等研究发现功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者存在明显的焦虑、抑郁心理,其生活质量显著降低,生活质量与焦虑、抑郁情绪密切相关。任路等研究发现抑郁症伴发消化性胃溃疡与脑肠轴联系密切。

理-社会多个层面,针刺“治神”法从脏腑-气机-情志多方面进行调节。

覃海知等^[5]指出情志是IBS发病的主要因素之一,针刺“治神”法在IBS的治疗中具有重要的意义,他在改善IBS患者胃肠道症状的同时,还可以调节情志从而促进疗效^[6]。裴丽霞等^[7]、吴晓亮等^[8]在针灸治疗腹泻型IBS肝郁脾虚证临床研究中指出,患者主要以情志不畅和饮食刺激为主要原因,采用疏肝健脾针法治疗有效改善临床症状。王祖红等^[9]从心神论治腹泻型IBS,选穴上,以调心神为本,选取心经穴位,通调心经经气,配合调理气机,疏肝解郁,通调肠腑,才能达到标本兼治的目的。陈宥伊^[10]在临床针刺治疗IBS伴焦虑方向也有验案。

不仅传统针刺疗法对伴有情绪障碍的IBS有显著疗效,田京立等^[11]通过眼针主穴取下焦区、大肠区、脾区。肝郁脾虚证加肝区;脾胃虚弱证加胃区治疗IBS腹泻型患者,明显提高了患者生活质量,改善了焦虑、抑郁的精神心理状态。储浩然等^[12]、张禹等^[13]通过温针灸和头针对肝郁脾虚型IBS的临床治疗均取得良好疗效。李雪青等^[14]以灵龟八法为主针刺治疗腹泻型IBS疗效确切。特殊针法和时间针法在临床的应用也得到体现。

而针刺联合其他方法多靶点治疗在临床利用率和效果都非常显著。周萍等^[15]用加减逍遥散联合针灸治疗腹泻型IBS,对照组给予蒙脱石散,治疗组总有效率达91.11%,对照组总有效率68.89%,提示治疗组疗效明显优于对照组。针药联合治疗不仅能快速缓解胃肠道症状,还能改善焦虑抑郁情绪。同样在逍遥散加减合针灸治疗腹泻型IBS 50例临床观察一文中表示针药合用疗效良好^[16]。孔素平等^[17]采用针刺配合隔姜灸治疗腹泻型IBS得出针刺加隔姜灸及单纯针刺对腹泻型IBS的临床疗效均优于西药匹维溴胺的结论。另外针刺联合穴位贴敷^[18]、穴位埋线结合隔姜灸^[19]等治疗方法也在临床有一定使用率。

科研方面现代研究发现,IBS发病机制有肠道运动异常、内脏感觉异常、脑-肠作用机制、内分泌机制、神经免疫机制、炎症反应机制等,肠道的神经、免疫、内分泌等是一个网络调控的整体,IBS可能是这个网络调控失常引起的。针灸对IBS临床疗效确切,刘美荣等^[20]针刺“足三里”“太冲”穴对腹泻型

IBS大鼠胃肠激素的影响发现针刺治疗腹泻型IBS可能与抑制肠道SS、VIP、SP的分泌有关,说明针刺“足三里”“太冲”穴主要是调节胃肠神经功能。朱文莲等^[21]在电针足三里和天枢穴对IBS大鼠脑肠轴不同靶点的效应差异发现内外环境的应激刺激持续作用于机体会导致脑-肠轴紊乱,从而导致IBS发病。实验中发现足三里穴有直接的明显抑制内脏高敏的效应,并对丘脑中NPY有明显的调节作用。天枢穴对内脏高敏的抑制作用不明显,天枢穴只对结肠局部的脑肠肽紊乱有调节作用,推测NPY在丘脑中的含量变化可能是两穴作用差异的关键性调节物质。杨帅等^[22]发现针刺“百会”、“足三里”穴位能够降低IBS模型大鼠内脏敏感性,降低海马5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的水平,进而达到缓解疼痛,改善情绪心理行为变化目的。

近十几年来,越来越多的研究开始关注肠道菌群、肠道和脑这三者间进行着的密切信息交流,使得我们对行为和情绪的调控方式有了全新和更全面的认识。肠道菌群是机体的重要组成部分,肠道菌群的作用不仅局限于胃肠道,而且可以通过肠-脑轴的三条途径(免疫、神经内分泌和迷走神经途径)形成肠道菌群-肠-脑轴,能够对脑功能和行为产生重大的影响。临床和流行病学的调查研究发现IBS患者往往会呈现小肠细菌的过度增殖,为肠道菌群失调引发IBS提供了证据。龙泽荣等^[23]针刺加微生态制剂治疗便秘型IBS临床观察。针刺加微生态制剂有广泛的应用前景,利用微生态制剂及针刺对IBS多靶点、全面兼治的优势,疗效显著。康美清^[24]在126例患者随机对照实验中,针刺和耳压联合微生态制剂疗法对IBS多靶点、全面兼治,疗效显著且稳定,复发率低,耳压取穴:神门、交感、脾、肝、大肠穴针刺取穴:太冲(双)、天枢穴(双)、中脘(双)、足三里(双)、上巨虚(双)随访3 mo,联合治疗组保持无复发。

2 针灸治疗功能性消化不良的研究现状

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的消化系统疾病,临床观察表示,FD患者存在明显的焦虑、抑郁心理,其生活质量显著降低,生活质量与焦虑、抑郁情绪密切相关^[25-27]。针灸疗法的治疗过程贯穿了治神的思想,这对于以“形神合一论”为指导治疗心身

疾病具有重要的理论和临床价值.《灵枢·本神》云:“凡刺之法,必先本于神”.突出强调针灸疗法中神的重要性.靳瑞教授将针灸治疗过程中的“治神”顺序归纳为:定神、察神、安神、聚神、入神、进针合神、和神、留针实神以及针后养神^[28].

临床研究方面,刘兆平等^[29]胃经特定穴针刺干预对FD情感障碍的影响,针刺足阳明胃经特定穴与非特定穴对FD患者情感障碍和生活质量均具有改善作用,但针刺足阳明胃经特定穴在减轻或缓解患者的抑郁、焦虑等负面情绪,提高患者的生活质量,改善其预后方面具有更好的疗效,证实了经穴特异性效应的存在.申丽娟^[30]和杨家耀等^[31]针灸穴位刺激对FD患者症状、心理及生活质量的影响,对内关穴及足三里穴进行针灸刺激,能显著改善FD患者症状、心理及生活质量,值得临床推广应用.廖威等^[32]针刺治疗军人难治性FD疗效观察,80例随机对照,芒针治疗军人难治性FD效果较口服多潘立酮联合帕罗西汀治疗要好.王成伟等^[33]针灸对伴情绪障碍FD患者的疗效观察中得出结论:针灸治疗伴有情绪障碍的FD疗效优于中药治疗.相似的临床研究还有袁星星等^[34]在针刺公孙、内关穴对伴心理因素FD患者临床疗效的观察中得出针刺公孙、内关穴对伴心理因素FD,不仅能够显著改善患者焦虑和/或抑郁状态,在症状评分及胃排空率方面明显优于口服多潘立酮片治疗,而且随着治疗疗程的延长,疗效越显著,值得临床推广的结论.针灸可以显著提高FD患者的近端胃动力,降低内脏敏感性^[35].吴巧凤等^[36]表示代谢组学研究结果提示,循经取穴治疗FD的机制与伊托必利不同,这可能是针灸与西药治疗FD在疗效上出现差异的机理所在.

科研究方面,彭随风等^[37]电针改善FD胃动力、自主神经功能及心理状态.电针刺激内关和足三里对FD的治疗作用可能与神经肽Y和胃动素的调节有关.徐派的等^[38]电针对FD肝郁脾虚型大鼠中枢及外周降钙素基因相关肽及受体活性修饰蛋白的影响电针能够显著地降低外周及其受RAMP1的水平,从而达到降低胃肠道的敏感性的作用.同样,对中枢的CGRP及其受体的表达有着显著的影响,提示电针是通过脑-肠轴调节脑肠肽的分泌,从而调节胃肠道的活动,这可能是电针治疗FD的

脑-肠轴机制.肠-脑轴作为由免疫、神经内分泌和迷走神经途径构成的肠道和脑之间的交流系统在近些年的研究中颇受重视.

3 针灸治疗慢性胃炎及消化性溃疡的研究现状

前文已论述针灸调神在肠胃系统疾病治疗中的重要性,慢性胃炎及消化性溃疡归属中医学胃脘痛嘈杂等范畴、病因较多,病机较为复杂.在取穴时,注重以调神为主导思想.在治疗慢性浅表性胃炎时,可选择四神聪、内关、神庭、印堂、三阴交、中脘、天枢、关元、足三里等穴位^[39].而消化性溃疡的对症治疗中,临床多选用公孙、天枢、内关、中脘、足三里等为主穴,根据辨证分型加减配穴的治疗方法^[40-47].

临床治疗中,何爽等^[45]用华佗夹脊穴治疗慢性胃炎的治愈率达到30.39%,得出结论针灸是治疗慢性胃炎的有效手段,张文彩等^[46]“从气论治”针刺法治疗肝胃不和型慢性胃炎疗效观察中得到结论,“从气论治”针刺法是一种治疗肝胃不和型慢性胃炎的有效方法,陈璐等^[47]针刺治疗慢性胃炎有效性的系统评价中指出针刺作为安全、有效的治疗手段,适宜用于慢性胃炎的治疗.任蓉等^[48]在临床研究发现针灸俞募配穴对提高慢性浅表性胃炎患者的生活质量有显著意义,高群等^[49]在针灸治疗肝气郁结型消化性溃疡131例疗效观察中得出针灸加H2受体拮抗剂治疗肝气郁结型消化性溃疡,疗效可靠,不良反应少,值得临床推广的结论.任国平^[40],吴绪荣等^[41],段玉荣^[42],崔旻等^[43],金丹^[44]在针灸治疗消化性溃疡的临床病例研究中,观察到针灸对消化性溃疡的治疗作用不仅能使患者临床症状、体征减轻甚至消失,溃疡面积明显减小,复发率也较他法治疗组有明显下降.

针灸治疗慢性胃炎的实验机制研究,程延安^[50]发现针灸对慢性萎缩性胃炎大鼠胃液总酸度及胃蛋白酶活性有影响,高希等^[51]在实验研究中发现针灸对大鼠胃黏膜的保护作用,近年来关于针灸对慢性胃炎治疗机制的研究已经逐步得到国内学者的重视^[52,53].

电针对胃溃疡抑郁状态生物机制的研究,本研究团队也做了深入探讨,电针对胃溃疡抑郁模型大鼠的镇痛作用主要体现在胃黏膜、下丘脑疼痛因子VR1的调整方面,而抑郁状态的改变与海马5-HT及NE有关^[54].电针对

创新盘点
身心医学在国内的发展相对缓慢,临床治疗过程中对心理、情绪的重视程度体现较为薄弱;中医学一直强调天人合一的整体观念,是先进的治疗理念.本研究提示医学工作者在临床实践中不仅要注重对病的治疗,还应注意对人的调治.

应用要点

本文就临床较为常见的几种肠胃系统疾病: IBS、FD、慢性胃炎及消化性溃疡伴不良情绪即中医辨证论治理论中涉及情志相关的脾胃功能失调疾病, 将近几年国内针灸治疗研究现状作一综述。

胃溃疡溃疡面积的改变体现其在生肌方面的优越性, 而脑肠肽生长抑素在胃黏膜及下丘脑的表达可以从一定程度上解释电针生肌的机理^[55]。肝俞穴体表投影与交感神经的联系性及在研究过程中发现其在解郁及止痛方面的特殊疗效探讨电针对胃溃疡抑郁症的治疗机制^[6]。

4 结论

针灸刺激是一种非特异性刺激, 通过激发或诱导体内固有的调节系统功能, 使失调、紊乱的生理生化过程恢复正常。系统论开放性原理, 系统具有不断与环境交换物质和能量的性质和功能, 系统向环境开放是系统向上发展的前提。系统论稳定性原理, 系统在外界环境下, 开放系统具有自我稳定能力, 一定范围内的自我调节能力, 从而保持恢复原状态、原结构的功能。人体作为开放的系统, 不断与自然界进行物质和能量交换, 并在自然界中具有稳定能力和一定范围内的自我调节能力, 针灸刺激正是利用人体的自我调节能力为激发点, 达到防治疾病的目的, 而临床和科研工作者在探求的是将针灸的治疗作用从非线性耦合关系中找到线性耦合所在, 试图用现代哲学和科学理论解释在祖国古代哲学理论体系指导下发展起来的中医学。针灸治疗肠胃系统疾病历史由来已久, 中医在认识论上将天人合一、整体观念、辨证论治恰当结合, 具有其先进性, 而现代身心医学发展不过60余年历史, 相信在将来不论是认识论的统一还是发展延伸, 殊途同归在临床疗效上取得进展才是民之所向, 中西医结合发展正是在这种情况下应运而生, 更要求中西医结合的发展不仅是在技术上的融合更应着眼于认识论哲学观的完美结合。

哲学思维指导科学发展。西学东渐以来, 以西释中成为主流思想, 针灸研究经过几十年的历程, 至今是走入瓶颈还是走入辉煌要盖棺定论为时尚早, 投身科研工作多年, 就情志病研究方向来看, 现代医学进入身心医学发展阶段, 不能不说是现代医学与祖国医学认识论的部分统一, 因为认识的有限性, 很多用现代医学暂时无法解释清楚的中医学现象及理论仍然存在并蓬勃发展。

5 参考文献

1 裴丽霞, 张新昌, 孙建华, 耿昊, 吴晓亮. 针灸治疗肠易激综合征Meta分析. 中国针灸 2012; 32: 957-960

2 李琳, 张声生. 肠易激综合征中医药治疗机制研究现状. 中国中西医结合消化杂志 2010; 20: 466-470

3 魏晓晶, 王佩蓉. 肠易激综合征各亚型患者的抑郁焦虑状况及其影响因素分析. 中国现代医生 2014; 28: 134-137

4 常媛媛, 王邦茂, 王玉明, 张洁, 苏帅. 肠易激综合征患者的精神心理因素与自主神经功能紊乱. 世界华人消化杂志 2011; 19: 309-313

5 覃海知, 周思远, 陈大师, 刘婷, 苏志维, 石达炜, 李瑛. “治神”法在针刺治疗肠易激综合征中的运用. 上海针灸杂志 2014; 33: 377-380

6 陈果, 骆建兴, 扈晓宇. 调神针法对慢性乙型肝炎患者腹泻型IBS(肝郁脾虚证)疗效及血浆SP、VIP的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1303-1307

7 裴丽霞, 孙建华, 夏晨, 徐陆周, 耿昊, 陈璐, 吴晓亮. 针灸治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证临床研究. 南京中医药大学学报 2012; 28: 27-29

8 吴晓亮, 王烨林, 孙建华, 束彦页, 裴丽霞, 周俊灵, 陈栋, 张佳玮, 占道伟. 针刺治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证临床观察及其对Th1/Th2的影响. 中国针灸 2013; 33: 1057-1060

9 王祖红, 王苏娜, 李绍荣, 易荣, 段晓荣, 李莉. 针灸从心神论治腹泻型肠易激综合征40例. 云南中医药杂志 2013; 34: 52-53

10 陈宥伊. 针刺治疗肠易激综合征伴焦虑案. 中华针灸电子杂志 2014; 3: 30-31

11 田京立, 王鹏琴. 眼针对肠易激综合征腹泻型患者生活质量及精神心理因素的影响. 上海针灸杂志 2012; 31: 213-214

12 储浩然, 李难, 程红亮. 温针灸治疗肝郁脾虚型肠易激综合征疗效观察. 上海针灸杂志 2015; 34: 424-425

13 张禹, 孙忠人, 杨沈秋. “于氏头针”治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的疗效观察. 中国中医药科技 2011; 18: 231

14 李雪青, 穆世英, 陆昕, 陆霞. 灵龟八法为主针刺治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察. 上海针灸杂志 2015; 34: 22-24

15 周萍, 曾志华, 江琼, 苏咏梅, 叶学成. 加减逍遥散联合针灸治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究. 世界科学技术-中医药现代化 2014; 16: 1331-1335

16 李彦欣, 林俊晓. 逍遥散加减联合针灸治疗腹泻型肠易激综合征50例临床观察. 中国民族民间医药 2015; 24: 101, 103

17 孔素平, 王文琴, 肖宁, 谭奇纹. 针刺配合隔姜灸治疗腹泻型肠易激综合征临床研究. 上海针灸杂志 2014; 33: 895-898

18 徐丹, 杨家耀, 石拓. 针刺联合穴位贴敷治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 332-334

19 包连胜, 高燕. 穴位埋线结合隔姜灸治疗腹泻型肠易激综合征. 内蒙古中医药 2012; 31: 36-37

20 刘美荣, 肖瑞飞, 彭芝配, 左和宁, 朱克, 王思明. 针刺“足三里”“太冲”穴对腹泻型肠易激综合征大鼠胃肠激素的影响. 针刺研究 2012; 37: 363-368

21 朱文莲, 李滢, 张露芬, 朱江, 杨佳敏, 沈小雨. 电针足三里和天枢穴对肠易激综合征大鼠脑肠轴不同靶点的效应差异. 中华中医药杂志 2014; 29: 736-738

22 杨帅, 任晓暄, 赵雅芳, 郭孟玮, 陈磊, 孙洁, 杨佳敏, 张玲, 申松希, 朱文莲, 张露芬. 电针“百会”“足三里”穴对慢性内脏痛模型大鼠行为及组织中5-HT水平的影响. 吉林中医药 2013; 33: 400-402

23 龙泽荣, 于存海, 于洋, 王怀宁, 池晓霞. 针刺加微生态制剂治疗便秘型肠易激综合征临床观察. 中国针灸 2006; 26: 403-405

24 康美清. 针刺和耳压联合微生态制剂治疗肠易激综合征及患者胃肠激素水平观察. 中华中医药学刊 2012; 12: 2782-2783

- 25 王美峰, 林琳, 张红杰, 林征, 朱芬芬, 周丽荣. 功能性消化不良患者焦虑、抑郁状况与生活质量的关联性研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2008; 28: 1677-1679
- 26 海晶美, 王垂杰, 李玉锋. 功能性消化不良与焦虑、抑郁关系的调查分析. 甘肃中医学院学报 2010; 27: 32-35
- 27 付朝伟, 徐飏, 陈维清, 栾荣生, 詹思延. 中国大城市肠易激综合征和功能性消化不良患者抑郁、焦虑现状研究. 中华消化杂志 2006; 26: 151-154
- 28 陈采益, 林栋, 张学君. 针灸“调神”论治功能性便秘的思路探讨. 甘肃中医学院学报 2011; 28: 13-15
- 29 刘兆平, 谢辉, 常小荣. 胃经特定穴针刺干预对功能性消化不良情感障碍的影响. 上海针灸杂志 2015; 34: 699-702
- 30 申丽娟. 针灸穴位刺激对功能性消化不良患者症状、心理及生活质量的影响. 亚太传统医药 2013; 9: 88-89
- 31 杨家耀, 陶冬青, 彭随风, 时昭红, 胡伟, 吴玉芳. 电针穴位刺激对功能性消化不良患者的症状、心理状态和生活质量的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 268-271
- 32 廖威, 王洪, 王娟, 葛书翰, 张秀丽. 针刺治疗军人难治性功能性消化不良疗效观察. 人民军医 2012; 55: 1051-1052
- 33 王成伟, 刘梦阅, 闫江华, 文谦, 潘慧, 薛奇明, 李宁. 针灸对伴情绪障碍功能性消化不良患者的疗效观察. 中国针灸 2015; 35: 876-880
- 34 袁星星, 王炳予, 杨磊, 张雅丽. 针刺公孙、内关穴对伴心理因素功能性消化不良患者临床疗效的观察. 针灸临床杂志 2015; 31: 52-55
- 35 姚筱梅, 姚树坤, 张瑞星. 针刺对功能性消化不良患者近端胃动力的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2139-2141
- 36 吴巧凤, 周思远, 刘娟, 颜贤忠, 余曙光, 梁繁荣. 基于代谢组学的电针与伊托必利治疗功能性消化不良的比较研究. 成都中医药大学学报 2010; 33: 1-5
- 37 彭随风, 杨家耀, 时昭红. 电针改善功能性消化不良胃动力、自主神经功能及心理状态. 世界华人消化杂志 2008; 16: 4105-4109
- 38 徐派的, 辛玉, 张红星, 周利, 杨云. 电针对功能性消化不良肝郁脾虚型大鼠中枢及外周降钙素基因相关肽及受体活性修饰蛋白的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3433-3439
- 39 宋莹, 张宏, 曹月红. 调神在针刺治疗慢性浅表性胃炎中的思考. 河北中医 2013; 35: 887-888
- 40 任国平. 针灸治疗消化性溃疡36例. 甘肃中医学院学报 2007; 24: 44-45
- 41 吴绪荣, 曾振秀, 李家康. 针灸治疗胃、十二指肠溃疡50例. 中国中西医结合消化杂志 2001; 9: 175-176
- 42 段玉荣. 针灸治疗消化性溃疡68例. 转化医学电子杂志 2015; 2: 80-80
- 43 崔旻, 刘继霞, 郭春玲, 段焕. 针灸治疗消化性溃疡59例. 中国中医药现代远程教育 2014; 12: 62
- 44 金丹. 针灸治疗66例消化性溃疡临床报告与分析. 中医学临床杂志 2012; 4: 51-52
- 45 何爽, 骆钧梵, 陈竞芬. 华佗夹脊穴治疗慢性胃炎102例临床观察. 上海针灸杂志 2006; 25: 15-16
- 46 张文彩, 谢辉. “从气论治”针刺法治疗肝胃不和型慢性胃炎疗效观察. 上海针灸杂志 2015; 34: 850-851
- 47 陈璐, 李素荷. 针刺治疗慢性胃炎有效性的系统评价. 针灸临床杂志 2013; 29: 17-23
- 48 任蓉, 庄礼兴. 俞募配穴针灸对慢性浅表性胃炎患者生存质量的影响. 针刺研究 2009; 34: 262-266
- 49 高群, 曹曙波, 蔺虹, 刘继芬, 赵永康, 包丽芬, 尹剑文. 针灸治疗肝气郁结型消化性溃疡131例疗效观察. 针灸临床杂志 2004; 20: 13-15
- 50 程延安. 针灸对慢性萎缩性胃炎大鼠胃液总酸度及胃蛋白酶活性影响的研究. 中国中医药科技 2002; 9: 323-324
- 51 高希言, 饶红, 王燕, 孟丹, 魏玉龙. 针灸对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜保护作用的实验研究. 中医杂志 2002; 43: 344-345
- 52 封迎帅. 从eHSP释放与TLR信号转导途径探讨艾灸对Hp胃黏膜炎性损伤的干预机制. 长沙: 湖南中医药大学, 2012
- 53 钟国新. 针刺对慢性萎缩性胃炎模型大鼠NF- κ B转导系统影响的研究. 广州: 广州中医药大学, 2014
- 54 孙剑端, 任路, 李静, 邓雪, 傅沈康. 电针对胃溃疡肝郁证模型大鼠镇痛作用研究. 中国针灸 2015; 35: 361-366
- 55 任路, 邓雪, 李静, 孙剑端, 傅沈康. 电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡大鼠SS及海马BDNFmRNA的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3727-3735
- 56 邓雪, 任路, 李静, 孙剑端, 傅沈康, 赵守彰. 电针“肝俞”穴对抑郁型胃溃疡大鼠胃窦黏膜、下丘脑组织P物质和海马5-羟色胺的影响. 针刺研究 2014; 39: 124-129

□ 阅符评价
本文概述了情志相关的脾胃功能失调疾病即临床较为常见的肠胃系统疾病伴发不良情绪针灸治疗及研究的现状, 对临床和科研工作具有一定的实际指导意义.

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



左、右半结肠癌的预后及分子生物学特征差异

杨琦, 孔祥兴, 丁克峰

背景资料
左、右半结肠具有明显的异质性, 在胚胎起源、解剖生理、癌症的发病率、性别、年龄等人口学特征及组织病理类型上均存在差异, 但目前对于两者的分期与治疗尚未区别对待, 原因在于两者的预后差异及分子生物学差异的临床意义仍存在争议。

杨琦, 孔祥兴, 丁克峰, 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科 浙江省杭州市 310000

丁克峰, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事大肠癌综合诊治、腹腔镜微创治疗及肠癌复发、转移以及耐药的临床与基础研究。

作者贡献分布: 此文由丁克峰指导选题; 杨琦初稿写作; 孔祥兴修改补充。

通讯作者: 丁克峰, 教授, 主任医师, 博士生导师, 310000, 浙江省杭州市上城区解放路88号, 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科. dingkefeng@zju.edu.cn
电话: 0571-87783777

收稿日期: 2016-04-06
修回日期: 2016-05-02
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-08-28

Differences in prognosis and molecular biological features between left- and right-sided colon cancer

Qi Yang, Xiang-Xing Kong, Ke-Feng Ding

Qi Yang, Xiang-Xing Kong, Ke-Feng Ding, Department of Surgical Oncology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ke-Feng Ding, Professor, Chief Physician, Department of Surgical Oncology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, 88 Jiefang Road, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. dingkefeng@zju.edu.cn

Received: 2016-04-06
Revised: 2016-05-02
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-08-28

Abstract

Apart from differences in epidemiologic, pathologic

and symptomatic features, the natural prognosis, therapeutic prognosis, as well as survival after relapse also show great differences between left- and right-sided colon cancer. Those differences in prognosis are noticed to be dependent on tumor stage and also thought to be due to the variant genetic background and molecular biological features. In this review, we summarize the differences in prognosis and molecular biological features between left- and right-sided colon cancer, and discuss the possible connections between clinical and molecular differences. Taking into account the impact that location and differentially expressed molecules may have on prognosis, clinicians could have a more accurate estimate on the prognosis of colon cancer patients.

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

Key Words: Left-sided colon cancer; Right-sided colon cancer; Prognosis; Molecular

Yang Q, Kong XX, Ding KF. Differences in prognosis and molecular biological features between left- and right-sided colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3556-3563 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3556.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3556>

摘要

左、右半结肠癌具有明显的异质性, 除了流行病学、组织病理类型、临床表现上的差异, 其在自然预后、治疗预后和复发后的生存上均存在差异, 且与分期相关, 这些预后差异亦提示了左、右半结肠癌不同的基因背景与分子生物学特征。本文就左、右半结肠癌在临床预后及分子生物学特征方面的

同行评议者
蔡建春, 教授, 主任医师, 厦门大学附属中山医院胃肠外科; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

差异作一综述, 对不同期别的左、右半结肠癌分别论述了肿瘤位置于预后的影响, 同时对一些具有相对明确预后意义的分子与通路进行了总结论述, 初步探究临床与分子差异的联系. 综合考虑位置对结肠癌预后的影响及左、右半结肠癌预后分子的差异, 将有助于更精确地判断结肠癌患者的预后.

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

关键词: 左半结肠癌; 右半结肠癌; 预后; 分子

核心提要: 综合考虑位置对结肠癌预后的影响及左、右半结肠癌预后分子的差异, 有助于更精确地判断患者的预后, 更有效地筛选化疗、靶向或免疫治疗的获益人群, 制定更为个体化的治疗方案.

杨琦, 孔祥兴, 丁克峰. 左、右半结肠癌的预后及分子生物学特征差异. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3556-3563 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3556.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3556>

0 引言

随着人群生活习惯的改变和肠镜筛查的普及, 结直肠癌已跃居为发病率全球第3^[1]、全国第4的高发肿瘤. 就结肠而言, 通常根据不同的胚胎起源, 将其以脾曲为界分为近端的右半结肠, 包括盲肠、升结肠及右2/3的横结肠; 以及远端的左半结肠, 包括左1/3的横结肠、降结肠及乙状结肠. 研究^[2-5]发现左、右半结肠(癌)在胚胎来源、解剖生理、病理类型以及性别、年龄等人口学特征上均存在差异.

右半结肠来源于中原肠, 与空回肠同源, 由肠系膜上动脉供血, 功能以水、钠吸收为主, 腔内胆盐浓度较左半结肠高; 而左半结肠来源于后原肠, 与膀胱尿道同源, 由肠系膜下动脉供血, 水钠吸收功能弱, 腔内胆盐浓度低. 在流行病学上, 左半结肠癌的发病率逐渐下降, 而右半结肠癌的发病率逐年升高^[6]. 据美国国立癌症研究所SEER数据库统计, 右半结肠癌的发病率以0.68%的年均增长率在1976-2005的30年间发病率共增长了25.26%^[7]. 临床上, 右半结肠癌好发于老年女性, 症状隐匿, 以贫血等全身症状为主, 诊断偏晚, 大体多呈浸润型或溃疡型, 黏液成分较多, 分化偏低, 淋巴结与腹膜转移较远处转移多; 左半结肠癌多见大便

性状、习惯改变及腹痛梗阻症状, 诊断偏早期, 大体以肿块型为主, 腺癌比例高, 分化程度相对较高, 肝肺转移为多. 而这些临床特征的差异是否能转化为有意义的预后差异及差异的根本原因尚无定论. 1990年Bufill^[2]首次从胚胎起源与基因背景的角度论述了左、右半结肠癌的差异, 而近年来分子生物学技术及高通量测序技术则进一步推动了对左、右半结肠癌差异本质的研究.

本文旨在对左、右半结肠癌在临床预后及分子生物学特征方面进行综述, 借以初步探究两者的预后差异及机制, 从而有助于临床医师决定是否将位置差异作为结肠癌预后判断及治疗决策的考虑因素, 同时为结肠癌预后相关的研究提供一点思路.

1 左、右半结肠癌的预后差异

上世纪80年代的研究认为左、右半结肠癌的总生存无明显差异^[8]. 1987年的数据显示, 左半结肠癌和右半结肠癌整体的5年生存率相近(68% vs 71%). 而90年代起则有文章指出两者总体生存存在差异, 分别为59.7%和56.3%($P<0.01$)^[9]. 到2000年, 差异则扩大到71%和67%($P<0.01$)^[10]. Pappas等^[11]指出结肠癌患者的中位生存时间是83 mo, 其中右半结肠癌为78 mo, 左半结肠癌为89 mo. Yahagi等^[12]的荟萃分析亦显示右半结肠癌较左半结肠癌总体生存预后差, 但在癌症特异生存上并未观察到显著差异.

目前认为, 左、右半结肠癌生存差异增大的趋势可能与综合治疗手段的发展及不同位置结肠癌对治疗, 尤其是化疗的敏感性相关. 另外, 分期是影响结肠癌预后的重要因素之一, 而右半结肠癌中晚期的比例高于左半, 期别构成比的差异很可能掩盖了两者在不同期别上的预后区别. 近来, 有较多研究对不同期别的左、右半结肠癌做了针对性的比较, 下文将对此进行论述.

1.1 早期及局部进展期左、右半结肠癌的预后差异 早期和局部进展期的结肠癌, 以手术根治为主要治疗手段. Weiss等^[3]分析了美国SEER数据库中1992-2005年 I -III期共53801例根治术后的结肠癌患者, 结果显示所有 I -III期的结肠癌患者的5年死亡率无明显左、右半差异, 而亚组分析显示: I 期患者根治术后预后

□研究前沿
左、右半结肠癌的发病机制、进展与复发、转移途径的差异及其对两者预后与治疗决策的影响是该领域亟待研究的问题.

□ 创新点

本文系统阐述了左、右半结肠癌在临床预后及分子生物学特征方面的差异, 初步探究了临床与分子差异的联系, 有助于临床医师决定是否将位置差异作为结肠癌预后判断及治疗决策的考虑因素, 同时为结肠癌预后相关的基础研究提供一些思路。

相当, 而II期患者中右半结肠癌5年死亡率较低, 而在III期患者中则相反, 右半结肠癌5年死亡率高于左半结肠癌. 德国总结了17000例结肠癌随访数据, 得到了类似结果: 5年的无病生存率所有期别左右半无明显差异, I期和III期右半结肠癌患者的5年生存率不及左半结肠癌, 而II期右半结肠癌显示出了一定的生存优势(74% vs 72%).

左、右半结肠癌在不同期别的化疗预后亦有所区别. Elsaleh等^[13]报道, III期结肠癌患者中, 右半结肠癌接受氟尿嘧啶+亚叶酸钙化疗的化疗获益更高. Missiaglia等^[14]研究了3045例接受FOLFIRI方案化疗的II、III期结肠癌患者, 发现III期患者左右半生存获益相当, 而II期患者中右半结肠癌则显示出更好的生存获益. Sinicrope等^[15]在N0147试验中发现, 接受FOLFOX化疗的III期结肠癌患者中左半结肠癌患者拥有更长的无病生存期, 亚组分析发现错配修复基因正常的患者中左半结肠癌无病生存期更长, 而错配修复基因缺陷的患者中则是右半结肠癌的生存更优.

1.2 晚期左、右半结肠癌的预后差异 对于晚期结肠癌, 右半结肠癌的自然预后及姑息化疗预后均不如左半结肠癌, 但对转移灶可切除的患者, 根治术后两者的预后相当. 在2014年ASCO上, 澳大利亚的一项研究报道左、右半晚期结直肠癌的总生存分别为9.8 mo和19.2 mo. 化疗联合转移灶切除的右半结肠癌总生存较短, 仅行姑息性化疗的患者右半总生存期为10.3 mo, 也明显短于左半结肠癌; 而在168例行肝转移灶切除联合必要时化疗的患者中, 5年生存率左右半无明显区别. 2015年Price等^[16]的研究得到了与此相近的结果. 因此, 手术可切除的晚期左、右半结肠癌预后相当, 而以化疗为主要治疗手段时出现生存差异, 这提示肿瘤位置对晚期结肠癌的预后影响主要与左右半结肠的化疗敏感性相关.

Modest等^[17]研究了晚期左、右半结肠癌对FOLFIRI和mIROX两种姑息性化疗方案的反应率. 结果显示FOLFIRI方案对左半结肠癌进展的延缓更起作用, 无进展生存期左、右半分别为8.7 mo和6.0 mo, 中位总生存期分别为25.0 mo和12.5 mo; 而对于mIROX方案, 左右半获益相当.

靶向治疗中左半结肠癌亦可获得更大的

生存收益. Boisen等^[18]发现, IV期结肠癌应用卡培他滨和贝伐珠单抗联合治疗后, 左半结肠癌的预后明显好于右半结肠癌, 总生存期分别为23.5 mo和13.0 mo; 而单用卡培他滨治疗的IV期肠癌, 位置和预后无明显相关性. 德国一项研究^[19]也发现, 西妥昔单抗联合化疗治疗转移性结肠癌, 左半结肠癌有更好的PFS和中位OS, PFS左、右半分别为7.7 mo和5.2 mo, 中位OS分别为23.6 mo和14.8 mo. 进一步研究发现, 这种预后差异受KRAS基因状态影响: 在接受联合化疗的KRAS基因突变的患者中, 左、右半结肠癌生存获益无明显差异, 而在KRAS基因野生型患者中左半结肠癌患者有更好的生存获益.

1.3 左右半结肠癌复发相关预后差异 左、右半结肠癌在术后复发率、复发时间、复发后生存时间及复发后的靶向药物治疗预后上均存在差异. Park等^[20]回顾性分析了韩国国立癌症中心2001-2009年的1632例非转移性结肠腺癌发现: 根治术后5年的总复发率为5.7%, 其中右半结肠癌为8.5%, 而左半结肠癌为4.1%, 且复发时间右半结肠癌亦显著短于左半. 2013年ASCO上Missiaglia报道III期结肠癌中左、右半的无复发生存时间无明显差异, 但在复发后生存上右半结肠癌表现出明显劣势, 且在接受西妥昔单抗治疗的KRAS基因野生型患者中, 左半结肠癌患者具有高于右半结肠癌2倍的治疗反应率和更长的无进展生存期. 该结果同年在Brulé等^[21]对CO.17试验的报告中得到了验证, 即KRAS基因野生型的复发性转移性结肠癌应用西妥昔单抗治疗后的无进展生存期与结肠内肿瘤位置相关, 左半结肠癌患者的预后较好.

2 左、右半结肠癌预后相关的分子生物学特征差异

随着高通量测序技术的发展和各种在线基因数据库的不断完善, 对比左、右半结肠正常组织和肿瘤组织基因表达差异的研究日渐增多. Slattery等^[22]分析了175例结肠癌患者正常组织与肿瘤组织配对标本的RNA数据, 发现左、右半肿瘤组织差异表达的基因多达320个, 其中包括p53、KRAS、CIMP、MMR等相关基因. 下文将对众多差异表达分子中的几个具有相对明确预后意义的分子与通路分别综述, 讨论

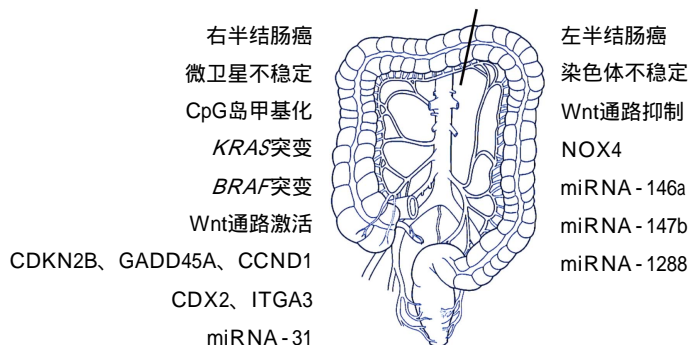


图 1 左、右半结肠癌的不同分子生物学特征.

应用要点
认识结肠内不同肿瘤位置对结肠癌预后的影响以及左、右半结肠癌预后分子的差异,有助于更精确地判断患者的预后,更有效地筛选化疗、靶向或免疫治疗的获益人群,从而来制定更为个性化的治疗方案.

左、右半结肠癌不同的分子生物学特征对预后的影响(图1).

2.1 染色体不稳定 染色体不稳定(chromosome instability, CIN), 即染色体结构或数目的异常, 以非整倍体或染色体杂合性缺失为特征, 可导致诸如*RAS*等原癌基因的激活和*APC*、*p53*等抑癌基因的失活, 这些突变基因的累积推动了Fearon等^[23]所描述的典型的腺瘤-腺癌的发展. 作为结肠癌发生的首要机制, CIN见于约80%的患者, 且在左、右半结肠癌中分别占75%和30%. 因此, CIN在左半结肠癌中相对更多见, 并在其发生发展过程中发挥了更重要的作用.

CIN被认为是结肠癌预后不良的独立因素^[12,24,25], 可引起*p53*等抑癌基因的失活, 后者是目前研究最多的抑癌基因. 秦环龙等^[26]分析了包括Dukes A-D 4期共185例结肠癌患者, 发现大肠癌组织中有较高的*p53*表达率, 其表达程度与肿瘤部位无关, 而与分化程度、浆膜浸润情况及分期和淋巴结转移密切相关. 国外的研究^[27,28]则认为*p53*的突变更多见于左半结肠癌, 特别是在II、III期结肠癌中差异明显, 在T3 N0的结肠癌亚组中^[28], Gervaz等^[28]发现60%的左半结肠癌过表达突变型*p53*, 而右半结肠癌仅16%; 突变型*p53*低表达和过表达的患者5年生存率分别为78%和63%, 提示*p53*基因突变的患者死亡风险增高, 特别是左半结肠癌患者. Russo等^[27]在3583例结直肠癌患者中发现右半结肠癌患者*p53*基因突变率为34%, 而在左半结肠和直肠癌患者中, 该比例高达45%, 研究亦同时指*p53*基因的突变与患者的不良预后相关.

2.2 微卫星不稳定 微卫星不稳定性(microsatellite Instability, MSI), 即因DNA甲基化或基因突变导致的错配修复基因缺失(mismatch repair

deficiency, dMMR)而造成的微卫星重复序列长度的变异. MSI可见于15%-20%的结直肠癌, 包括Lynch综合征和散发性MSI结直肠癌, 前者主要因胚系突变所致, 而后者多为错配修复基因*MLH1*的启动子甲基化失活. MSI在结直肠癌的发生率随分期逐步下降^[29]: II期中占15%-20%左右, III期中<15%, IV期则更少. 在2012年ESMO大会报告的一项纳入来自4个临床试验的3063例晚期结直肠癌患者的荟萃分析中, dMMR的发生率仅为5.0%.

许多研究^[5,28-31]均提示MSI与右半结肠癌相关性更大. 通过对245例II/III期结直肠癌患者的分析, Shin等^[30]发现存在MSI表型的结肠癌多为右半结肠癌. 有研究在更大样本量的II/III期结直肠癌患者中发现右半结肠癌中dMMR基因型所占比例明显较左半结肠癌中dMMR比例高(27% vs 9%). 对PETACC3试验中的结肠癌患者按照解剖位置评估分子特征, 结果也表明右半结肠癌有更多的MSI、过度突变、*BRAF*基因突变、锯齿状特征以及肿瘤浸润性淋巴细胞浸润明显等, 而左半结肠癌更多的表现为CIN、HER1/2扩增、EGFR信号活化和大量非*BRAF*样基因突变, 且结果显示自升结肠至直肠, MSI-H比例逐渐下降.

MSI被证实为准确评估预后的独立因子之一^[32], 其常见病理特征为肿瘤周围淋巴细胞浸润^[33], 反映了活跃的黏膜免疫反应和免疫相关的良好预后^[34,35], 这可部分解释II期右半结肠癌患者的生存获益来自于其MSI, 且与黏膜免疫反应相关.

2.3 CpG岛甲基化 CpG岛甲基化(CpG island hypermethylation phenotype, CIMP)基因型表现为CpG岛启动子中的胞嘧啶被过度甲基化, 从而导致了抑癌基因沉默和肿瘤发生. CIMP常

□ 同行评价

本文利用分子生物学技术和高通量测序技术等学科进展,对于左半、右半结肠癌相关的分子与通路进行总结,并综述二者在临床预后和分子生物学特征方面的差异,为临床医师以及科研工作者提供了一个新的思路,对于临床科研的转化性研究有较大意义。

发生于右半结肠的散发无蒂锯齿状腺癌,这部分可见*MLH1*基因的过度甲基化;或是发生于左半结肠和直肠的传统的锯齿状腺癌,这部分可见*MGMT*甲基化。在结肠癌中,CIMP有15%左右的发生率,且更多见于右半结肠癌中^[36]。CIMP与结肠癌不良预后相关。Barault等^[37]发现微卫星稳定基因型伴CIMP阳性的患者的5年生存率较阴性患者差。Juo等^[38]的荟萃分析也显示,CIMP是结直肠癌预后不良的独立危险因素,亦有研究^[29,30]报道CIMP在右半结肠癌中与*BRAF*基因突变和MSI相关。

2.4 EGFR-RAS-RAF-MAPK信号通路 EGFR-RAS-RAF-MAPK信号通路一直是结直肠癌基础研究中的热点与重点,该通路中表皮生长因子受体及其下游分子调控着细胞增殖和生长,同时驱动了多种恶性肿瘤的发生发展,其中K-RAS和*BRAF*在结肠癌中具有相对明确的预后意义,并受结肠内肿瘤的位置影响。

2.4.1 K-RAS: RAS(包括K-RAS、N-RAS、H-RAS)是EGFR下游的关键效应分子,在多数结肠癌中被突变激活或过表达。散发性结直肠癌中K-RAS突变的发生率在23.5%-42.5%间,其中右半结肠癌中发生率明显高于左半(57.3% vs 40.4%)^[39]。进一步研究发现,K-RAS的第12和13位密码子在右半结肠癌中的突变率分别为34%和12%,远高于左半结肠癌的28%和6%。K-RAS突变与患者不良预后有关,因K-RAS突变的患者不能从西妥昔单抗的治疗中获益^[40]。Lu等^[41]在接受一线靶向三联方案化疗的转移性结直肠癌亚洲人群中发现,应用西妥昔单抗组左半结肠癌较右半在客观缓解率(70.1% vs 33.3%, $P = 0.024$)、无进展生存(15.0 mo vs 5.3 mo, $P < 0.001$)和总生存(35.8 mo vs 14.4 mo, $P = 0.031$)上具有较为明显的优势。Blons等^[42]发现第13位密码子突变对患者生存的影响与肿瘤位置相关,在接受FOLFOX±cetuximab辅助化疗的III期结肠癌患者中,右半结肠癌患者的K-RAS突变位点不影响TTR和DFS,而左半结肠癌患者的TTR和DFS则均受突变位点影响:K-RAS第12位密码子突变的患者复发风险显著增加,而第13位密码子突变则不增加复发风险。

2.4.2 BRAF: BRAF是RAS-RAF-MAPK信号通路中另一重要分子,文献报道^[43,44]结肠癌中BRAF突变的发生率为2.5%-20.0%。有趣的是Yamauchi等^[45]发现BRAF的突变率与肿瘤位

置呈线性相关,随着肿瘤位置从升结肠到直肠,BRAF的突变率从40%逐渐降至不到2.3%。另有研究^[46]显示右半结肠癌中BRAF突变率为18.4%-22.4%,而左半结肠癌和直肠癌中仅1.3%-7.8%,且BRAF突变型和野生型中右半结肠癌分别占95%和48%,故可认为BRAF突变与右半结肠癌相关。Eklöf等^[47]的荟萃分析结果提示BRAF突变与不良预后相关。亦有研究^[48]认为BRAF突变是腹膜转移和远处淋巴结转移的危险因素,这可部分解释右半结肠癌腹膜转移和淋巴结转移多见的临床病理特征及III、IV期右半结肠癌较差的预后。

此外,BRAF突变与MSI也密切相关^[38],微卫星稳定的患者中BRAF突变率为5%,而MSI患者中则为51.8%,且MSI表型在BRAF突变和野生型患者中分别占76%和12%。总之,BRAF突变多发生在右半,预后较差,且多伴有MSI。

2.5 复发相关通路 左、右半结肠癌在术后复发率、复发时间、复发后生存时间及复发后的靶向药物治疗预后上的差异提示不同部位的结肠癌复发途径可能存在差异。Bauer等^[49]应用NCBI上的基因微阵列数据(GSE14333),对比了102例右半结肠癌和95例左半结肠癌复发切除标本,聚类分析后发现两者的复发相关通路和分子存在差异:右半结肠癌中*CDKN2B*、*GADD45A*、*CCND1*等细胞周期调控相关基因表达增加,Wnt信号通路激活;而左半结肠癌中则是促进基质扩张的基因表达增高,激活Wnt通路的肿瘤抑制基因表达降低,Wnt信号通路受到抑制。

复发相关的单基因预后预测分子NOX4、CDX2和ITGA3在不同部位的结肠癌中存在表达差异且和预后相关^[49,50]。研究发现NOX4的高表达与左半结肠癌5年无复发生存率降低相关;而对于右半结肠,CDX2的高表达提示5年无复发生存率降低。有趣的是,这两种分子在对侧结肠上均不表现出这样的意义。另一研究^[50]则发现NOX4和ITGA3分别与左半和右半结肠癌复发相关。

2.6 MicroRNA MicroRNA为一群作用于转录后调控的非编码小分子RNA,其中有原癌基因也有抑癌基因,在结肠癌中表达差异大,且受肿瘤位置影响。Noshio等^[51]分析了29例结肠癌组织中的760个MicroRNA后,发现miRNA-31在右半结肠癌中表达更高,与*KRAS*和*BRAF*

突变相关, 且这部分患者癌症特异性死亡率更高, 与右半结肠癌预后差的特点相符。Omrane 等^[52]分析了25例结肠癌样本发现miRNA-146a和miRNA-147b在左半结肠癌中的表达率更高, 提示这两种MicroRNA可作为左半结肠癌的标志分子。另有一项122例结肠直肠癌患者的队列研究^[53]发现, 尽管miRNA-1288在76%的患者中低表达甚至缺失, 其在左半和直肠癌中的表达率还是高于右半。

3 结论

左、右半结肠癌在自然预后、治疗预后和复发相关预后上均存在差异, 且呈性别依赖。总体而言: I期患者两者生存差异不明显, 而II期右半结肠癌患者具有生存优势, III、IV期右半结肠癌患者预后较差; 结肠内肿瘤位置对根治术预后无明显影响, 而对化疗预后影响较大, 左半结肠癌整体的生存获益或许主要来自于其对化疗和靶向治疗的较好反应。而这些预后差异提示了左右半结肠癌不同的基因背景, 关于预后相关分子的研究部分解释了临床预后差异的原因, 但还远远不够, 还有待更深入、更全面的基因表达差异的临床预后转化性研究。

作为一种具有明显异质性的疾病, 目前不同位置的结肠癌在分期和治疗上尚未区别对待。相信随着更多左、右半结肠癌预后相关的分子生物学差异被揭示, 我们能够综合不同位置及预后分子的差异, 更精确地判断患者的预后, 更有效地筛选化疗、靶向或免疫治疗的获益人群, 从而制定更为个体化的治疗方案。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
- 2 Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990; 113: 779-788 [PMID: 2240880]
- 3 Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, Smith MA. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results-Medicare data. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4401-4409 [PMID: 21969498 DOI: 10.1200/jco.2011.36.4414]
- 4 Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut* 2011; 60: 116-129 [PMID: 20921207 DOI: 10.1136/gut.2009.206250]
- 5 Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460 [PMID:

- 20018966 DOI: 10.1056/NEJMra0804588]
- 6 Beart RW, Melton LJ, Maruta M, Dockerty MB, Frydenberg HB, O'Fallon WM. Trends in right and left-sided colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 393-398 [PMID: 6851801]
- 7 Cheng L, Eng C, Nieman LZ, Kapadia AS, Du XL. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 573-580 [PMID: 21217399 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181fe41ed]
- 8 Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 33-41 [PMID: 3366023]
- 9 Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2388-2394 [PMID: 18622647 DOI: 10.1245/s10434-008-0015-y]
- 10 Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 57-64 [PMID: 20010352 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4]
- 11 Pappas AV, Lagoudianakis EE, Dallianoudis IG, Kotzadimitriou KT, Koronakis NE, Chrysikos ID, Koukoutsis ID, Markogiannakis HE, Antonakis PT, Manouras AJ. Differences in colorectal cancer patterns between right and left sided colorectal cancer lesions. *J BUON* 2010; 15: 509-513 [PMID: 20941819]
- 12 Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y. The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 648-655 [PMID: 26573851 DOI: 10.1007/s11605-015-3026-6]
- 13 Elsaleh H, Joseph D, Grieco F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355: 1745-1750 [PMID: 10832824 DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02261-3]
- 14 Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, Popovici V, Vecchione L, Gerster S, Yan P, Roth AD, Klingbiel D, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 2014; 25: 1995-2001 [PMID: 25057166 DOI: 10.1093/annonc/mdl275]
- 15 Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnolli MM, Nelson GD, Goldberg RM, Sargent DJ, Alberts SR. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3664-3672 [PMID: 24019539 DOI: 10.1200/jco.2013.48.9591]
- 16 Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D, Townsend AR, Moore J, Roy A, Tomita Y, Karapetis C. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer* 2015; 121: 830-835 [PMID: 25377235 DOI: 10.1002/cncr.29129]

- 17 Modest DP, Schulz C, von Weikersthal LF, Quietzsch D, von Einem JC, Schalhorn A, Vehling-Kaiser U, Laubender RP, Giessen C, Stintzing S, Heinemann V. Outcome of patients with metastatic colorectal cancer depends on the primary tumor site (midgut vs. hindgut): analysis of the FIRE1-trial (FuFIRI or mIROX as first-line treatment). *Anticancer Drugs* 2014; 25: 212-218 [PMID: 24201305 DOI: 10.1097/cad.0000000000000041]
- 18 Boisen MK, Johansen JS, Dehlendorff C, Larsen JS, Osterlind K, Hansen J, Nielsen SE, Pfeiffer P, Tarpgaard LS, Holländer NH, Keldsen N, Hansen TF, Jensen BB, Jensen BV. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 2554-2559 [PMID: 23864097 DOI: 10.1093/annonc/mdt253]
- 19 von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Decker T, Klein S, Held S, Jung A, Kirchner T, Haas M, Holch J, Michl M, Aubele P, Boeck S, Schulz C, Giessen C, Stintzing S, Modest DP. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1607-1614 [PMID: 24816724 DOI: 10.1007/s00432-014-1678-3]
- 20 Park JH, Kim MJ, Park SC, Kim MJ, Hong CW, Sohn DK, Han KS, Oh JH. Difference in Time to Locoregional Recurrence Between Patients With Right-Sided and Left-Sided Colon Cancers. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 831-837 [PMID: 26252844 DOI: 10.1097/dcr.0000000000000426]
- 21 Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Moore MJ, Wong R, Tebbutt NC, Underhill C, Yip D, Zalberg JR, Tu D, Goodwin RA. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1405-1414 [PMID: 25979833 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.015]
- 22 Slattery ML, Pellatt DF, Mullany LE, Wolff RK, Herrick JS. Gene expression in colon cancer: A focus on tumor site and molecular phenotype. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 527-541 [PMID: 26171582 DOI: 10.1002/gcc.22265]
- 23 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767 [PMID: 2188735 DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-1]
- 24 Gonzalez EC, Roetzheim RG, Ferrante JM, Campbell R. Predictors of proximal vs. distal colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 251-258 [PMID: 11227943 DOI: 10.1007/BF02234301]
- 25 Gao P, Song YX, Xu YY, Sun Z, Sun JX, Xu HM, Wang ZN. Does the prognosis of colorectal mucinous carcinoma depend upon the primary tumour site? Results from two independent databases. *Histopathology* 2013; 63: 603-615 [PMID: 23991632 DOI: 10.1111/his.12190]
- 26 秦环龙, 林擎天. p53, nm23-H1和CEA表达与大肠癌术后肝脏转移和局部复发的关系. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 589-590
- 27 Russo A, Bazan V, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, Gebbia N. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7518-7528 [PMID: 16172461 DOI: 10.1200/jco.2005.00.471]
- 28 Gervaz P, Cerottini JP, Bouzourene H, Hahnloser D, Doan CL, Benhattar J, Chaubert P, Secic M, Gillet M, Carethers JM. Comparison of microsatellite instability and chromosomal instability in predicting survival of patients with T3N0 colorectal cancer. *Surgery* 2002; 131: 190-197 [PMID: 11854698 DOI: 10.1067/msy.2002.119816]
- 29 Jernvall P, Mäkinen MJ, Karttunen TJ, Mäkelä J, Vihko P. Microsatellite instability: impact on cancer progression in proximal and distal colorectal cancers. *Eur J Cancer* 1999; 35: 197-201 [PMID: 10448259 DOI: 10.1016/S0959-8049(98)00306-2]
- 30 Shin US, Cho SS, Moon SM, Park SH, Jee SH, Jung EJ, Hwang DY. Is microsatellite instability really a good prognostic factor of colorectal cancer? *Ann Coloproctol* 2014; 30: 28-34 [PMID: 24639968 DOI: 10.3393/ac.2014.30.1.28]
- 31 Corso G, Pascale V, Flauti G, Ferrara F, Marrelli D, Roviello F. Oncogenic mutations and microsatellite instability phenotype predict specific anatomical subsite in colorectal cancer patients. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1383-1388 [PMID: 23572025 DOI: 10.1038/ejhg.2013.66]
- 32 Papat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-618 [PMID: 15659508 DOI: 10.1200/jco.2005.01.086]
- 33 Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V, Bonner JD, Tomsho LP, Ben-Izhak O, Cohen HI, Trougouboff P, Bejhar J, Sova Y, Pinchev M, Rennert G, Gruber SB. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 126-133 [PMID: 18830122 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31817ec2b1]
- 34 Kloor M, Michel S, von Knebel Doeberitz M. Immune evasion of microsatellite unstable colorectal cancers. *Int J Cancer* 2010; 127: 1001-1010 [PMID: 20198617 DOI: 10.1002/ijc.25283]
- 35 Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, Ohtani H. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 3491-3494 [PMID: 9721846]
- 36 Iacopetta B, Heyworth J, Girschik J, Grieu F, Clayforth C, Fritschi L. The MTHFR C677T and DeltaDNMT3B C-149T polymorphisms confer different risks for right- and left-sided colorectal cancer. *Int J Cancer* 2009; 125: 84-90 [PMID: 19326430 DOI: 10.1002/ijc.24324]
- 37 Barault L, Charon-Barra C, Jooste V, de la Vega MF, Martin L, Roinot P, Rat P, Bouvier AM, Laurent-Puig P, Faivre J, Chapusot C, Piard F. Hypermethylator phenotype in sporadic colon cancer: study on a population-based series of 582 cases. *Cancer Res* 2008; 68: 8541-8546 [PMID: 18922929 DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-1171]
- 38 Juo YY, Johnston FM, Zhang DY, Juo HH, Wang H, Pappou EP, Yu T, Easwaran H, Baylin S, van Engeland M, Ahuja N. Prognostic value of CpG island methylator phenotype among colorectal

- cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014; 25: 2314-2327 [PMID: 24718889 DOI: 10.1093/annonc/mdl149]
- 39 Tong JH, Lung RW, Sin FM, Law PP, Kang W, Chan AW, Ma BB, Mak TW, Ng SS, To KF. Characterization of rare transforming KRAS mutations in sporadic colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 768-776 [PMID: 24642870 DOI: 10.4161/cbt.28550]
- 40 Ogura T, Kakuta M, Yatsuoka T, Nishimura Y, Sakamoto H, Yamaguchi K, Tanabe M, Tanaka Y, Akagi K. Clinicopathological characteristics and prognostic impact of colorectal cancers with NRAS mutations. *Oncol Rep* 2014; 32: 50-56 [PMID: 24806883 DOI: 10.3892/or.2014.3165]
- 41 Lu HJ, Lin JK, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, Lan YT, Lin CC, Chang SC, Teng HW. Primary tumor location is an important predictive factor for wild-type KRAS metastatic colon cancer treated with cetuximab as front-line bio-therapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016 Mar 3. [Epub ahead of print] [PMID: 26935130 DOI: 10.1111/ajco.12469]
- 42 Blons H, Emile JF, Le Malicot K, Julié C, Zaanan A, Tabernero J, Mini E, Folprecht G, Van Laethem JL, Thaler J, Bridgewater J, Nørgård-Petersen L, Van Cutsem E, Lepage C, Zawadi MA, Salazar R, Laurent-Puig P, Taieb J. Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann Oncol* 2014; 25: 2378-2385 [PMID: 25294886 DOI: 10.1093/annonc/mdl464]
- 43 Chen D, Huang JF, Liu K, Zhang LQ, Yang Z, Chuai ZR, Wang YX, Shi DC, Huang Q, Fu WL. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e90607 [PMID: 24594804 DOI: 10.1371/journal.pone.0090607]
- 44 Yaeger R, Cercek A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE, Hechtman JF, Ladanyi M, Rosen N, Weiser MR, Capanu M, Solit DB, D'Angelica MI, Vakiani E, Saltz LB. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014; 120: 2316-2324 [PMID: 24737664 DOI: 10.1002/cncr.28729]
- 45 Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, Liao X, Waldron L, Hoshida Y, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs C, Ogino S. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut* 2012; 61: 847-854 [PMID: 22427238 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300865]
- 46 Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S, Peuteman G, Harris R, James MD, Meade A, Jasani B, Adams RA, Kenny S, Kaplan R, Lambrechts D, Cheadle JP. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy ± cetuximab. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4104-4113 [PMID: 23741067 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-2581]
- 47 Eklöf V, Wikberg ML, Edin S, Dahlin AM, Jonsson BA, Öberg Å, Rutegård J, Palmqvist R. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 2153-2163 [PMID: 23660947 DOI: 10.1038/bjc.2013.212]
- 48 Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, Agarwal A, Maru DM, Sieber O, Desai J. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117: 4623-4632 [PMID: 21456008 DOI: 10.1002/cncr.26086]
- 49 Bauer KM, Hummon AB, Buechler S. Right-side and left-side colon cancer follow different pathways to relapse. *Mol Carcinog* 2012; 51: 411-421 [PMID: 21656576 DOI: 10.1002/mc.20804]
- 50 Bauer KM, Watts TN, Buechler S, Hummon AB. Proteomic and functional investigation of the colon cancer relapse-associated genes NOX4 and ITGA3. *J Proteome Res* 2014; 13: 4910-4918 [PMID: 25096929 DOI: 10.1021/pr500557n]
- 51 Noshō K, Igarashi H, Nojima M, Ito M, Maruyama R, Yoshii S, Naito T, Sukawa Y, Mikami M, Sumioka W, Yamamoto E, Kurokawa S, Adachi Y, Takahashi H, Okuda H, Kusumi T, Hosokawa M, Fujita M, Hasegawa T, Okita K, Hirata K, Suzuki H, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of microRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway. *Carcinogenesis* 2014; 35: 776-783 [PMID: 24242331 DOI: 10.1093/carcin/bgt374]
- 52 Omrane I, Kourda N, Stambouli N, Privat M, Medimegh I, Arfaoui A, Uhrhammer N, Bougatef K, Baroudi O, Bouzaïenne H, Marrakchi R, Bignon YJ, Benammar-Elgaaied A. MicroRNAs 146a and 147b biomarkers for colorectal tumor's localization. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 584852 [PMID: 24800242 DOI: 10.1155/2014/584852]
- 53 Gopalan V, Pillai S, Ebrahimi F, Salajegheh A, Lam TC, Le TK, Langsford N, Ho YH, Smith RA, Lam AK. Regulation of microRNA-1288 in colorectal cancer: altered expression and its clinicopathological significance. *Mol Carcinog* 2014; 53 Suppl 1: E36-E44 [PMID: 24009195 DOI: 10.1002/mc.21993]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



国内外消化内镜专科护士培养模式的比较与思考

韦键, 宋洋, 李鹏, 张澍田, 冀明

背景资料

近些年来, 消化内镜诊疗技术得到飞速发展, 各种消化发展内镜微创操作在临床中应用日趋广泛, 已经成为消化领域临床诊疗的必要手段。与此同时, 消化内镜微创事业的高速发展, 也对消化内镜专科护士专业水平提出更高的挑战, 发展并完善消化内镜护士专科化培养模式迫在眉睫。

韦键, 宋洋, 李鹏, 张澍田, 冀明, 国家消化系统疾病临床医学研究中心 北京市消化疾病中心 北京市消化内镜质量控制和改进中心 首都医科大学附属北京友谊医院消化内科 北京市 100050

韦键, 主管护师, 主要从事消化内科疾病护理及消化内镜护理及管理工作。

作者贡献分布: 李鹏进行课题的设计; 宋洋负责检索文献; 论文写作由韦键完成; 张澍田指导写作; 冀明修改论文。

通讯作者: 李鹏, 主任医师, 100050, 北京市西城区永安路95号, 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 北京市消化疾病中心, 北京市消化内镜质量控制和改进中心, 首都医科大学附属北京友谊医院消化内科. lipeng@ccmu.edu.cn
电话: 010-63168650

收稿日期: 2016-03-17
修回日期: 2016-05-01
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-28

Comparison of training mode of professional gastrointestinal endoscopy nurses between China and foreign countries

Jian Wei, Yang Song, Peng Li, Shu-Tian Zhang, Ming Ji

Jian Wei, Yang Song, Peng Li, Shu-Tian Zhang, Ming Ji, National Clinical Research Center for Digestive Diseases; Beijing Digestive Diseases Center; Beijing Digestive Endoscopy Quality Control and Management Center; Department of Digestive Diseases, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to: Peng Li, Chief Physician, National Clinical Research Center for Digestive Diseases; Beijing Digestive Diseases Center; Beijing Digestive Endoscopy Quality Control and Management Center; Department of Digestive Diseases, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, 95 Yong'an Road, Xicheng District,

Beijing 100050, China. lipeng@ccmu.edu.cn

Received: 2016-03-17
Revised: 2016-05-01
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-28

Abstract

In recent years, there is great development in diagnostic and therapeutic gastrointestinal endoscopy, and its wide clinical applications pose new challenges for specific gastrointestinal endoscopic nursing techniques. This paper compares the training system of professional gastrointestinal endoscopy nurses between China and foreign countries according to the training tendency of specialized nurses to discuss the training system, training content and appraisal system in China, in order to improve the level of endoscopic nursing and gastrointestinal endoscopic industries to provide better services for patients.

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

Key Words: Gastrointestinal endoscopic treatment; Professional nurses; Applications

Wei J, Song Y, Li P, Zhang ST, JM. Comparison of training mode of professional gastrointestinal endoscopy nurses between China and foreign countries. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3564-3569 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3564.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3564>

摘要

近年来, 消化内镜诊疗技术飞速发展, 在临

同行评议者

方英, 副主任护师, 浙江大学附属第一医院内镜中心

床中应用广泛, 由此对消化内镜专科护理提出新的挑战. 本文根据护理专科化培养趋势, 对比国外消化内镜专科护士培养体系, 对我国消化内镜专科护士培养模式在培养制度、培养内容、考评体系等方面提出反思, 以期能促进消化内镜专科护理事业的发展, 提高广大消化内镜护理工作专业水平, 更好地为患者服务.

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

关键词: 消化内镜诊疗; 专科护士; 培养模式

核心提要: 本文根据护理专科化培养趋势, 对比国外消化内镜专科护士培养体系. 从培养制度、培养内容、考评体系等方面对我国消化内镜专科护士培养模式提出反思, 探索我国消化内镜专科护士规范化的培养模式, 促进我国消化内镜专科护理水平发展.

韦键, 宋洋, 李鹏, 张澍田, 冀明. 国内外消化内镜专科护士培养模式的比较与思考. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3564-3569 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3564.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3564>

0 引言

近年来, 随着医疗技术的进步, 各种消化内镜微创操作因其创伤小、康复快等优点, 在临床中应用越来越广泛, 已经成为临床诊疗的必要手段^[1-3]. 与此同时, 消化内镜微创事业的高速发展, 也对消化内镜专科护士专业水平提出更高的挑战^[4,5]. 消化内镜专科护士不仅需要完成基础护理工作, 更需具有较强的内镜器械操作能力, 从而更好的配合内镜医师, 进行内镜下各种微创诊疗^[6-8]. 因此, 发展并完善消化内镜护士专科化培养模式迫在眉睫, 本文旨在探讨国内外专科护士的培养现状, 从而对制定我国系统规范化消化内镜专科护士的培养模式提出新思路.

1 专科护士发展趋势

广义上的“专科护士”是指在一定的护理专科领域内从事相应的护理工作的护士. 百年前, 美国在临床医学内部日趋专业化分工的背景下, 为了保证护士专业护理技能和提高护理质量, 提出“专业护士”的概念^[9,10]. 1909年, 最

先开始在麻醉专科开展专科护士的培养. 目前, 已建立了200多个专科系统的专业护士培养模式, 产生了如专科护士(specialty nurse, SN)、临床护理专家(clinical nurse specialist, CNS)、高级专科护士(advanced practice nurses, APN)等多种专科护士类型^[11-13]. SN被定义为具有某一专科领域的护理经验, 并接受相应的继续教育培训, 通过一定机构资格认证的注册护士. 而CNS及APN则是需要完成硕士或博士课程培养, 经过颁发执照, 在专科领域表现出高水平的临床判断能力及护理能力, 并具有领导及管理能力的高级实践护士. 日本将专科护士定义为: 在某一专科护理领域, 具有熟练的理论知识, 并完成所需教育课程, 被特定机构认定为合格的护士^[14,15]. 专科护士这一理念, 自20世纪80年代引入我国以来, 得到了国家政府及护理界的广泛的重视. 《中国护理事业发展规划纲要2011-2015年》^[16]提出: 要进一步完善重点临床护理专科化, 开展专业护士培训. 同时, 随着经济发展及人民生活水平的提高, 我国人民对健康的需求也逐渐增加, 迫切需要高水平的卫生保健服务. 因此, 护理专业化已成为医学发展的策略与方向. 我们需借鉴国外专科护士的培养模式, 结合我国自身情况, 建立和发展专科护士培养制度, 促进我国卫生事业发展.

2 国外消化内镜专科护士培养概况

2.1 申请者资质 美国胃肠病专科护士资格认证委员会(American Board of Certification for Gastroenterology Nurses, ABCGN)规定申请成为消化专科护士者需在消化病或内镜中心全职工作2年, 或在既往5年内, 在消化方向兼职工作满4000 h^[17]. 具有当前有效的美国护士注册证书, 并在临床工作已满2年. 有2位专科从业者证实其工作经历.

2.2 考核指标 委员会规定考核内容分为3部分, 其中常规护理占31.7%, 胃肠病学流程占33.32%, 患者护理干预占34.92%. 所有内容都与消化专科相关. 其考核所涉及的内容, 来源于委员会所规定的30余本消化病学、护理学专业书籍^[18].

2.3 消化内镜专科护士培养模式 美国消化病专科护士协会(Society of Gastroenterology Nurses and Associates)推出了9个标准及实践指南, 制定了关于内镜清洗消毒、感染防控、内镜操

□ 相关报道 专科护士规范化培养一直是国内外护理界关注热点. 目前, 美国、日本等国家已建立了较完善的消化内镜专科护士培养模式, 但国内多篇文章报道, 我国消化内镜专科护士培养在师资水平、培养内容、考核评价等方面的标准并不统一, 亟待建立标准化的消化内镜专科护士培养体系.

应用要点

本文在培养制度、培养内容、考评体系等方面比较了国内外培养专科护士培养模式的不同,旨在探讨完善我国消化内镜专科护士规范化培训的必要性与可行性。

作等标准与规定。其中,既对正确的操作制定了严格的标准管控,也完善了系统化的消化专科护士每项操作系统的培养模式^[19]。例如,在消化专科护士实施结肠镜的指南^[20]中,对能独立完成结肠镜的消化专科护士有以下要求及培养方案,总体要求为能独立完成结肠镜消化专科护士要有一般的消化专科能力,其中包括获得美国胃肠病专科护士资格认证委员会对消化专科护士的认证,具有良好的消化系统,特别是结直肠的解剖学、生理学、病理学等知识的掌握,在其他娴熟操作者指导下完成至少50例结肠镜检查。如细分则是要获得3阶段的专业培训:阶段I为认知性技能培训,包括完成基础解剖、生理、病理课程的学习、参加过洗消及感染控制的培训、具有对患者教育的能力、了解肠道准备的过程及对结肠镜检查异常结果的分析能力;阶段II是实践技能的培养,包括学习如何正确操作结肠镜,器械的构造及保养、结肠镜下活检等技能。阶段III为定期的能力考核及继续教育,包括要参加季度性质量监管考试及每年要参加继续教育与培训^[21,22]。

3 我国消化内镜专科护士培养现状

3.1 消化专科护士的培养的缺乏 目前,各层级护士对内镜专业知识的了解程度仅为蜻蜓点水,在学校及医院的教育体系中,对消化内镜专业知识并未系统传授。而消化专科的临床护士,也只能初步掌握消化内镜下微创技术的术前术后护理知识,检查目的,并发症等,且多停留在理论层面,而不能较好的配合消化内镜医师进行内镜微创治疗的操作,也并不能掌握术中、术后并发症出现时的处理技巧。有文章对北京市46名在内镜工作的专业护士进行调查^[23],成为专业内镜护士前进行过规范化培训所占比例为57.1%,工作过程中参加过进修学习比例为28.2%,比例较低。其他获得培训知识的途径主要为,专业书籍、老护士的言传身教、内镜医师及工作过程中的积累。由此可见,目前,我国消化内镜专业护士专业水平参差不齐,不能匹配内镜专科水平的高速发展。因此,推广消化内镜专科护士规范化培训是十分紧迫及必要的。

3.2 消化内镜专科护士的培养现状 目前,内镜专科护士的培养工作主要由大型三甲医院负

责,消化内镜专科护士的培养尚处于起步阶段,还没有相关制度的支持^[24,25]。各大消化内镜中心在参培人员的选拔、师资的配置、培训教材的选择及考核内容并没有统一的规定,而是根据各培训基地自身的条件及结合国内外培训经验自行设计,未形成统一的培训标准。参培人员多为在消化专科工作的注册护士,但对其年龄、学历、工作年限等未有统一的标准。师资方面,多由各大消化内镜中心护士长、教学组长、高年资护士及内镜医师担任教学工作。但对拥有教学资质的遴选多依赖于主观判断,带教资质的审核缺乏统一标准^[26]。且护士长及部分高年资护士同时担任管理工作,带教上缺乏充足的时间,不能确保带教工作的充分开展。进行培训的时间,则根据各医院的要求、护士的专业水平及资历,安排3-6 mo时间不等,未形成系统培养规划。

3.3 消化内镜专科护士的培训考核标准 对接受过专科培训的护士进行阶段性考核和总体评估。考核内容包括理论内容及实践操作内容。理论考核多为各阶段理论学习内容的汇总,包含内镜清洗消毒、消化内镜基本知识及内镜操作各阶段患者的护理等^[27]。实践操作为内镜下各种操作的配合。各内镜培训基地目前按照自己的标准进行考核,未确定统一的系统化的考核标准。另一方面,参培学员因各自基础水平不同,而内镜下各操作技术又难易有别。目前,专科护士培训及考核未进行明确的分级分层培养,不利于规范化的专科护士人才培养。

4 对我国消化内镜专科护士培养模式的思考

随着我国内镜微创技术的高速发展,诊疗水平已逐渐接近国际标准^[28,29]。因此,加强内镜专科护士的专业理论水平,提高实践技能是确保内镜操作质量及推动学科发展的重要途径。消化内镜专科护士需具备消化内镜及消化病学充分的理论知识、内镜清洗消毒专业知识及娴熟各项内镜微创操作配合技能,才能胜任日新月异的消化内镜护理工作^[30,31]。同时,只有内镜专科护士及内镜操作医师配合默契,才能更好地完成内镜手术操作,减少术中、术后并发症的发生,确保患者的权益^[32,33]。我国内镜专科护士的培养目标与国际先进的护理理念一致,下面将从培养制度、培养内容、考评体系等方面进行反思,同时也要结合我国自身情况,建

设与中国现状相符合的、具有中国特色的消化内镜专科护士培养体系。

4.1 消化内镜专科护士应落实规范化 目前, 我国内镜专科护士在参培人员资质、师资资质、培训时间、培养内容、考核标准等方面都缺乏系统化的统一标准。应借鉴国外培养模式, 尽早由专业机构制定统一的培养标准。此举能提高消化内镜专科护士的培养质量及效率, 加速消化内镜护理学的专科化进程, 使消化内镜专科护士的专业水准早日与国际接轨。

4.2 培训方法应分级分步骤 1984年, Benner提出内镜护理工作是分阶段的, 包括初学者、进阶学习者、熟练者、精通者、专家^[34,35]。大多数培训单位, 都提倡消化内镜护理培养分层、分阶段开展。根据培训内容的难易, 分为初、中、高三级, 每个级别设置相应难度的培训内容^[36,37]。初级培训内容可包括: 熟悉与了解内镜单元结构的布局、内镜护理的历史、不同岗位的基本工作流程, 学习内镜清洗消毒技术规范, 内镜感染控制, 熟悉内镜构造及器械维护的基本知识。中级培训内容可包括: 消化系统基础课程, 消化道解剖结构、功能及疾病分类、消化系统疾病诊断流程、消化系病急救知识、消化系病药理学。常规内镜操作的适应证、禁忌证、内镜检查术前、术后的护理事项。各项内镜操作的配合方法、技巧、标本的规范化处理等。高级培训内容包括: 高级培训内容应侧重于实践操作的提高。实践配合课程应遵循由易到难原则, 分层进行。由内镜检查配合, 到超声内镜、胶囊内镜、小肠镜配合, 逐步进展到胃肠镜下治疗的配合(各种内镜下止血、息肉电切术、食管静脉曲张套扎术、黏膜切除术、黏膜下剥离术等)及ERCP操作的配合。另一方面, 内镜医师培养已启动内镜操作分级培养制度^[38,39], 这也将成为内镜分层护理培训的依据。内镜医师的培养步骤包含内镜知识的理论学习、模拟机训练、动物模拟训练、实际限时训练等步骤^[40,41]。内镜模拟操作系统在内镜医师的培训过程中, 扮演了重要角色, 提高了内镜医师培养效率, 减轻了患者的痛苦^[42,43]。同时, 我们也应当注重培养内镜专科护士与患者交流、沟通的能力, 提高患者就医的满意度^[44,45]。另外, 随着无痛内镜在我国的迅猛开展, 内镜麻醉剂的相关培训也是必要的^[46,47]。消化内镜专科护士的培养, 应借鉴消

化内镜医师的培养步骤, 配合操作的学习应当由内镜模拟系统过渡到真实环境, 这样可以走出传统的手把手带教模式, 提高教学质量与规范性, 按难易程度进行规范教学, 提高消化内镜护士培养效率。

4.3 建立考评体系 形成性评价应贯穿在整个消化内镜专科护士培养的过程之中, 评价的标准就是核心能力的培养与达成^[48,49]。理论学习评价包括: 学习课程的考核, 考试形式包括: 填空、名词解释、选择以及简答等题型。还应进行相应知识综述或论文的撰写。实践学习评价包括: 制定记录手册和考核手册, 模拟实践操作考核通过才允许进行对患者的实践的操作^[50]。结束一阶段的实践考核合格后, 才允许进行进阶的操作学习。此举可以更好的保证临床患者的安全性, 增加内镜专科护士与内镜医师间的配合默契, 减少并发症的发生。考试全部合格后, 专业机构应颁发专科从业资格证明, 规范内镜护理工作的开展。

5 结论

我国护理经历了30年高速发展, 已在护理教育及护理实践取得了长足的进步, 为护士专科化及专科护士培养奠定了坚实的基础。同时, 消化内镜领域的新技术、新理念不断推动着内镜微创诊疗技术的进步。为了更好地适应内镜事业的发展, 护理人员有责任与义务应对挑战, 不断充实与完善现有的消化内镜理论与实践的评价体系, 培养规范化的消化内镜专科护理人才, 努力把新时期消化内镜护理工作提升到新高度, 提高医疗护理质量, 更好地为患者服务!

6 参考文献

- 1 Patel N, Darzi A, Teare J. The endoscopy evolution: 'the superscope era'. *Frontline Gastroenterol* 2015; 6: 101-107 [PMID: 25878767]
- 2 Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fonkalsrud L, Jue T, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-227 [PMID: 25034836 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.023]
- 3 张澍田, 李鹏, 王文海. 消化内镜进展及其诊治早期肿瘤的意义. *中华消化杂志* 2015; 35: 15-17
- 4 Cappell MS. Gastroenterology Endoscopy Nurses as Important Evaluators of Gastroenterology

□名词解释
专科护士(SN): 具有某一专科领域的护理经验, 接受相应的继续教育培训, 通过一定机构资格认证的注册护士;
临床护理专家(CNS): 即高级专科护士, 完成硕士或博士课程培养, 经过颁发执照, 在专科领域表现出高水平的临床判断能力及护理能力, 并具有领导及管理能力的高级实践护士。

□ 同行评价

本文全面阐述了国内外在培养专科护士方面的差距, 尤其是消化内镜专科护士培养落后于欧美国家达二十多年, 文章积极呼吁将对我国相关部门尽快建立消化内镜专科护士培训基地起到了推动作用。

5 Fellow Performance: A Proposed Model Evaluation Form. *Gastroenterol Nurs* 2015; 38: 313-316 [PMID: 26226028 DOI: 10.1097/SGA.000000000000127]

6 Rivera B. The Current Status of Nurse-Administered Propofol Sedation in Endoscopy: An Evidence-Based Practice Nurse Fellowship Project. *Gastroenterol Nurs* 2015; 38: 297-304 [PMID: 25756320 DOI: 10.1097/SGA.000000000000099]

7 Baker KA, Ellett ML, Sharon DB. Evidence-based practices of gastroenterology nurses. *Gastroenterol Nurs* 2010; 33: 263-266 [PMID: 20679777 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181e7bbde]

8 Stretton JG, Currie BK, Chauhan UK. Inflammatory bowel disease nurses in Canada: an examination of Canadian gastroenterology nurses and their role in inflammatory bowel disease care. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 89-93 [PMID: 24501725]

9 SanakaMR, Mullen KD, Super D, NaughtonA, FergusonDR, McCulloughAJ. Assessment of endoscopic skills of gastroenterology trainees by self-evaluation, endoscopy nurses and attendings: Correlation between three sides of the story. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 61: AB121 [DOI: 10.1016/S0016-5107(05)00738-8]

10 Gavin C. Guide to nurse specialty organizations. *Dimens Crit Care Nurs* 2014; 33: 341-346 [PMID: 25280202 DOI: 10.1097/DCC.0000000000000076]

11 C Lynne G. Response. *J Emerg Nurs* 2013; 39: 425 [PMID: 23998215 DOI: 10.1016/j.jen.2013.07.006]

12 Mayo AM, Omery A, Agocs-Scott LM, Khaghani F, Meckes PG, Moti N, Redeemer J, Voorhees M, Gravell C, Cuenca E. Clinical nurse specialist practice patterns. *Clin Nurse Spec* 2010; 24: 60-68 [PMID: 20168140 DOI: 10.1097/NUR.0b013e3181cf5520]

13 McClelland M, McCoy MA, Burson R. Clinical nurse specialists: then, now, and the future of the profession. *Clin Nurse Spec* 2013; 27: 96-102 [PMID: 23392067 DOI: 10.1097/NUR.0b013e3182819154]

14 Wilkerson BL. Specialty nurse certification effects patient outcomes. *Plast Surg Nurs* 2011; 31: 57-59 [PMID: 21633270 DOI: 10.1097/PSN.0b013e31821b5a9c]

15 Onishi M, Kanda K. Expected roles and utilization of specialist nurses in Japan: the nurse administrators' perspective. *J Nurs Manag* 2010; 18: 311-318 [PMID: 20546471 DOI: 10.1111/j.1365-2834.2010.01070.x]

16 Kuwabara T, Chayama K, Tanaka S, Oka S, Hiyama T, Yoshihara M. Compliance with standard precautions among gastrointestinal endoscopists and endoscopy nurses in Japan. *Am J Infect Control* 2012; 40: 80 [PMID: 22154101 DOI: 10.1016/j.ajic.2011.09.004]

17 中华人民共和国卫生部. 中国护理事业发展规划纲要(2011-2015年). 当代护士旬刊 2012; 12: 5-8

18 ABCGN Certification Center. American Board of Certification for Gastroenterology Nurses. Available from: <http://www.abcgcn.org/Certification/Certification-Center>

19 ABCGN Certification Center. Certification Handbook. Available from: <http://www.abcgcn.org/Certification/Certification-Handbook>

20 Kaltenbach T, Rex DK, Wilson A, Hewett DG, Sanduleanu S, Rastogi A, Wallace M, Soetikno R. Implementation of optical diagnosis for colorectal polyps: standardization of studies is needed. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 6-10.e1 [PMID: 25511846 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.009]

21 Limoges-Gonzalez M, Mann NS, Al-Juburi A, Tseng D, Inadomi J, Rossaro L. Comparisons of screening colonoscopy performed by a nurse practitioner and gastroenterologists: a single-center randomized controlled trial. *Gastroenterol Nurs* 2011; 34: 210-216 [PMID: 21637086 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31821ab5e6]

22 Robb KA, Smith SG, Power E, Kralj-Hans I, Vance M, Wardle J, Atkin W. Nurses' experiences of a colorectal cancer screening pilot. *Br J Nurs* 2011; 20: 210, 212, 214 passim [PMID: 21471859]

23 Herron-Rice L, Girard D, Anderson P, Day M, Friis CM, Juan MR, Malone MA, Schaeublin T, Strohmeyer L. SGNA Guideline. Guideline for performance of flexible sigmoidoscopy by registered nurses for the purpose of colorectal cancer screening. *Gastroenterol Nurs* 2009; 32: 427-430 [PMID: 20010239 DOI: 10.1097/SGA.0b013e318c39943]

24 傅增军, 王宪, 季倪蕾, 刘晶晶, 丁文霞, 席惠君. 消化内镜专科护士培养方案的建立. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2671-2676

25 韦键, 孟凡冬, 李鹏, 张澍田. 内镜护士规范化培训机制的探讨. 中国医刊 2014; 49: 102-103

26 李桃. 我国专科护士核心能力培养现状. 卫生职业教育 2014; 32: 59-61

27 朱帆黎. 规范化带教模式在消化内镜科护理带教中的应用评价. 中国高等医学教育 2015; 49: 100

28 韦键, 李鹏, 张澍田. 建立内镜护士规范化培训机制. 2014中华医学会北京分会消化系病学学术年会, 2014

29 王洛伟, 辛磊, 林寒, 王伟, 钱维, 樊静, 马旭东, 慎利亚, 李方. 中国消化内镜技术发展现状. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 501-515

30 李兆申. 中国消化内镜的过去、现状与展望. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 81-83

31 Calderwood AH, Chapman FJ, Cohen J, Cohen LB, Collins J, Day LW, Early DS. Guidelines for safety in the gastrointestinal endoscopy unit. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 363-372 [PMID: 24485393 DOI: 10.1016/j.gie.2013.12.015]

32 Koornstra JJ, Corporaal S, Giezen-Beintema WM, de Vries SE, van Dullemen HM. Colonoscopy training for nurse endoscopists: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 688-695 [PMID: 19251011 DOI: 10.1016/j.gie.2008.09.028]

33 Wu J, Zheng CF, Huang Y, Shao CH, Leung YK. Coordination and nursing care of pediatric patients undergoing double balloon enteroscopy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3049-3053 [PMID: 21799652 DOI: 10.3748/wjg.v17.i25.3049]

34 王英梅. 谈内镜室护士的工作特点. 中国医药指南 2015; 13: 285-286

35 Benner PE. From novice to expert: excellence and power in clinical nursing practice. Upper Saddle River: Prentice Hall Inc, 2001

36 Nilsson MS, Pilhammar E. Professional approaches in clinical judgements among senior and junior doctors: implications for medical education. *BMC Med Educ* 2009; 9: 25 [PMID: 19460139 DOI: 10.1186/1472-6920-9-25]

37 Patel SG, Keswani R, Elta G, Saini S, Menard-Katcher P, Del Valle J, Hosford L, Myers A, Ahnen D, Schoenfeld P, Wani S. Status of Competency-Based Medical Education in Endoscopy Training: A Nationwide Survey of US ACGME-Accredited

- Gastroenterology Training Programs. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 956-962 [PMID: 25803401 DOI: 10.1038/ajg.2015.24]
- 37 林鹤, 林鹿, 高淑荣. 护理人力资源分层培训与使用效果评价. *中国医药科学* 2013; 3: 153-154
- 38 葛长青. 内镜专科医师培养与准入制度的实施研究. 长沙: 中南大学, 2013
- 39 Martin P, Allen JI. Maintenance of Certification for Gastroenterologists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1893-1898 [PMID: 26478100 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.01.028]
- 40 Jones RP, Stylianides NA, Robertson AG, Yip VS, Chadwick G. National survey on endoscopy training in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97: 386-389 [PMID: 26264093 DOI: 10.1308/003588415X14181254790400]
- 41 Cooper MA, Tinmouth JM, Yong E, Walsh CM, Carnahan H, Grover SC, Ritvo P. Surgical residents' perceptions on learning gastrointestinal endoscopy: more hours and more standardization wanted. *J Surg Educ* 2014; 71: 899-905 [PMID: 25168711 DOI: 10.1016/j.jsurg.2014.05.016]
- 42 King N, Kunac A, Merchant AM. A Review of Endoscopic Simulation: Current Evidence on Simulators and Curricula. *J Surg Educ* 2014; 73: 12-23 [PMID: 26699281 DOI: 10.1016/j.jsurg.2015.09.001]
- 43 Jirapinyo P, Thompson CC. Current status of endoscopic simulation in gastroenterology fellowship training programs. *Surg Endosc* 2015; 29: 1913-1919 [PMID: 25303910 DOI: 10.1007/s00464-014-3884-0]
- 44 Griffiths B. Enhanced communication performance improvement and patient satisfaction in an endoscopy/ambulatory surgery unit. *Gastroenterol Nurs* 2015; 38: 194-200 [PMID: 26035776 DOI: 10.1097/SGA.000000000000116]
- 45 Vuorinen R, Heino E, Meretoja R. Endoscopy nurse as a patient care coordinator: the expanded role of the competent nurse in the gastroenterology setting. *Gastroenterol Nurs* 2009; 32: 410-413 [PMID: 20010234 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181c53799]
- 46 Jensen JT, Hornslet P, Konge L, Møller AM, Vilmann P. High efficacy with deep nurse-administered propofol sedation for advanced gastroenterologic endoscopic procedures. *Endosc Int Open* 2016; 4: E107-E111 [PMID: 26793779 DOI: 10.1055/s-0041-107899]
- 47 Khan HA, Umar M, Tul-Bushra H, Nisar G, Bilal M, Umar S. Safety of non-anaesthesiologist-administered propofol sedation in ERCP. *Arab J Gastroenterol* 2014; 15: 32-35 [PMID: 24630512 DOI: 10.1016/j.ajg.2014.01.011]
- 48 Jirapinyo P, Imaeda AB, Thompson CC. Endoscopic training in gastroenterology fellowship: adherence to core curriculum guidelines. *Surg Endosc* 2015; 29: 3570-3578 [PMID: 25801105 DOI: 10.1007/s00464-015-4110-4]
- 49 Jensen JT, Konge L, Møller A, Hornslet P, Vilmann P. Endoscopy nurse-administered propofol sedation performance. Development of an assessment tool and a reliability testing model. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1014-1019 [PMID: 24989064 DOI: 10.3109/00365521.2014.896411]
- 50 Rex DK, Overley CA, Walker J. Registered nurse-administered propofol sedation for upper endoscopy and colonoscopy: Why? When? How? *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 70-80 [PMID: 12776004]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



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. 文稿应具有科学性、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.

精氨酸脱亚胺酶阻断PI3K-AKT通路抑制胰腺癌细胞侵袭

刘江波, 雷亮亮, 杨延辉, 黎鞞, 马清涌, 刘德纯, 李三强

背景资料
胰腺癌预后极差, 研究胰腺癌治疗新方法迫在眉睫。肿瘤细胞需要较多的精氨酸供应维持其增殖和侵袭。精氨酸剥夺已在某些肿瘤显示出抗肿瘤效应。胰腺癌缺乏利用瓜氨酸合成精氨酸的关键酶精氨酸琥珀酸合成酶, 为精氨酸营养缺陷型肿瘤。精氨酸脱亚胺酶能将精氨酸转换成瓜氨酸而达到精氨酸剥夺, 阻断胰腺癌细胞对精氨酸的利用, 有可能作为胰腺癌潜在的治疗制剂。

刘江波, 雷亮亮, 杨延辉, 刘德纯, 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院普通外科 河南省洛阳市 471000

黎鞞, 马清涌, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科 陕西省西安市 710061

李三强, 河南科技大学医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室 河南省洛阳市 471003

刘江波, 主治医师, 主要从事胰腺及乳腺肿瘤的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. U1504815, 81301846。

作者贡献分布: 本文由刘江波与马清涌设计; 研究过程由刘江波、雷亮亮、杨延辉及黎鞞完成; 数据分析由刘江波、雷亮亮、黎鞞及刘德纯完成; 论文写作由刘江波、黎鞞、马清涌及李三强完成。

通讯作者: 刘江波, 主治医师, 471000, 河南省洛阳市景华路24号, 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院普通外科. jiangboliuxing@163.com

收稿日期: 2016-07-11

修回日期: 2016-07-25

接受日期: 2016-08-07

在线出版日期: 2016-08-28

Arginine deiminase inhibits pancreatic cancer cell invasion by blocking PI3K-AKT signaling pathway

Jiang-Bo Liu, Liang-Liang Lei, Yan-Hui Yang, Wei Li, Qing-Yong Ma, De-Chun Liu, San-Qiang Li

Jiang-Bo Liu, Liang-Liang Lei, Yan-Hui Yang, De-Chun Liu, College of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Luoyang 471000, He'nan Province, China

Wei Li, Qing-Yong Ma, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

San-Qiang Li, Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair, Medical College, He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. U1504815 and 81301846.

Correspondence to: Jiang-Bo Liu, Attending Physician, College of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, 24 Jinghua Road, Luoyang 471000, He'nan Province, China. jiangboliuxing@163.com

Received: 2016-07-11

Revised: 2016-07-25

Accepted: 2016-08-07

Published online: 2016-08-28

Abstract AIM

To investigate the impact of arginine deiminase (ADI) on the migration and invasion of human pancreatic cancer cells and the possible mechanism involved.

METHODS

The pancreatic cancer cell lines PANC-1 expressing defective argininosuccinate synthase (ASS) and BxPC-3 expressing ASS protein were chosen for the ADI treatment experiments, and they were cultured in the medium containing ADI (experimental group) or the common medium without ADI (control group). The impact of ADI on the migration and invasion of the two pancreatic cancer cell lines was examined by scratch assay and transwell invasion assay. The mRNA and protein expression of invasion-related genes in pancreatic cancer cells treated with ADI was detected by real-time quantitative PCR and/or Western blot. The expression of

同行评议者

江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰脾外科; 刘亮, 副主任医师, 复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院肝胆胰脾外科; 郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科。

signal transduction proteins and invasion-related proteins in PANC-1 cell treated with ADI in combination with PI3K signaling inhibitor LY294002 was also analyzed.

RESULTS

ADI significantly inhibited cell migration and invasion ($P < 0.05$), down-regulated the mRNA and protein levels of urokinase plasminogen activator, matrix metalloproteinases (MMP)-2, as well as MMP-9, and elevated the levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and E-Cadherin ($P < 0.05$) in ASS deficient pancreatic cancer cell line PANC-1; while there were no obvious changes for ASS-positive pancreatic cancer cell line BxPC-3. ADI reduced the expression levels of p-AKT and p-p65, which are involved in the PI3K/AKT/nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling, in PANC-1 cells, and PI3K inhibitor LY294002 can synergize the effect of ADI on reducing the levels of phosphorylation of the signaling protein and MMP-2. Furthermore, in combination with ADI, LY294002 synergistically inhibited the invasion ability of pancreatic cancer PANC-1 cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ADI inhibits the invasion of pancreatic cancer cells by regulating the expression of invasion-related genes *via* blocking the PI3K-AKT signaling pathway.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Argininosuccinate synthase; Arginine deprivation; Invasion and metastasis; PI3K signaling

Liu JB, Lei LL, Yang YH, Li W, Ma QY, Liu DC, Li SQ. Arginine deiminase inhibits pancreatic cancer cell invasion by blocking PI3K-AKT signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3570-3579 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3570.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3570>

摘要

目的

研究精氨酸脱亚胺酶(arginine deiminase, ADI)对胰腺癌细胞株迁移、侵袭能力的影响及可能的分子机制。

方法

选取精氨酸琥珀酸合成酶表达缺陷和表达阳性的胰腺癌细胞株PANC-1和BxPC-3接受

含ADI培养基或普通培养基培养干预。细胞划痕及Transwell试验检测细胞迁移和侵袭能力; 实时定量PCR技术及Western blot检测侵袭相关基因mRNA和蛋白的改变。Western blot和Transwell试验检测ADI联合PI3K信号抑制剂LY29400对PANC-1细胞侵袭行为及分子的影响。

结果

ADI可抑制PANC-1细胞的迁移、侵袭($P < 0.05$), 下调PANC-1细胞尿激酶型纤溶酶原激活因子、基质蛋白金属酶(matrix metalloproteinases, MMP)-2、MMP-9, 和上调金属蛋白酶类组织抑制剂-2和E-Cadherin的mRNA和/或蛋白表达水平($P < 0.05$); 而对BxPC-3细胞侵袭能力影响不明显。ADI可下调PANC-1细胞PI3K/AKT/核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路蛋白p-AKT、p-p65的表达水平, 而LY294002则协同ADI的这种作用, 并协同下调MMP-2水平; Transwell侵袭试验也显示LY294002可协同ADI抑制胰腺癌细胞的侵袭能力($P < 0.05$)。

结论

ADI通过阻断PI3K-AKT信号通路调控侵袭相关基因表达抑制胰腺癌细胞侵袭。

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

关键词: 胰腺肿瘤; 精氨酸琥珀酸合成酶; 精氨酸剥夺; 侵袭转移; PI3K信号

核心提要: 本研究探讨了精氨酸脱亚胺酶(arginine deiminase, ADI)对胰腺癌细胞侵袭行为的影响及侵袭相关基因mRNA及蛋白表达的改变, 并联合应用PI3K通路抑制剂干预观察胰腺癌细胞侵袭行为和分子的变化, 验证ADI通过阻断PI3K-AKT信号通路抑制胰腺癌细胞侵袭的分子机制, 为ADI精氨酸剥夺及联合PI3K抑制剂作为胰腺癌的治疗策略提供理论依据。

刘江波, 雷亮亮, 杨延辉, 黎犇, 马清涌, 刘德纯, 李三强. 精氨酸脱亚胺酶阻断PI3K - AKT通路抑制胰腺癌细胞侵袭. *世界华人消化杂志* 2016; 24(24): 3570-3579 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3570.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3570>

0 引言

胰腺癌恶性程度高、进展迅速, 早期即发生局

□ 研究前沿
胰腺癌预后极差, 死亡率几乎与发病率相等, 研究早期诊断和治疗新方法是目前胰腺癌研究的热点。精氨酸脱亚胺酶(arginine deiminase, ADI)通过精氨酸剥夺阻断癌细胞对精氨酸的利用, 有可能作为胰腺癌潜在的治疗制剂, 但ADI精氨酸剥夺对胰腺癌细胞的侵袭转移影响及其相关的分子机制未明。

□ 相关报道

Bowles等的研究及本课题组前期研究发现人胰腺癌组织及胰腺癌细胞株精氨酸琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthetase, ASS)表达缺陷率较高, 即胰腺癌为精氨酸缺陷性肿瘤; ADI通过精氨酸剥夺可改变胰腺癌细胞的增殖和克隆能力. 本课题组前期研究进一步发现ASS表达缺陷与胰腺癌淋巴结转移、局部浸润相关, 提示ADI可能通过精氨酸剥夺抑制ASS表达缺陷型胰腺癌的侵袭转移.

表 1 qRT-PCR引物列表

| 引物名称 | 序列 | 扩增大小(bp) |
|-------------------|--------------------------------|----------|
| <i>uPA</i> | F: 5'-GTGAGATCACTGGCTTTGGA-3' | 220 |
| | R: 5'-CCTTGGAGGGAACAGACGAG-3' | |
| <i>MMP-2</i> | F: 5'-GACGGTAAGGACGGACTC-3' | 172 |
| | R: 5'-TGCCATTGAACAAGAAGGG-3' | |
| <i>MMP-9</i> | F: 5'-TTGACAGCGACAAGAAGTGG-3' | 207 |
| | R: 5'-CAGGGCGAGGACCATAGA-3' | |
| <i>TIMP-2</i> | F: 5'-GAACATCAACGGGCACCAG-3' | 299 |
| | R: 5'-TCCCTCCAGACCCACAACC-3' | |
| <i>E-Cadherin</i> | F: 5'-TCCCATCAGCTGCCAGAAA-3' | 500 |
| | R: 5'-TGACTCCTGTGTTCTGTTA-3' | |
| <i>GAPDH</i> | F: 5'-CTCTGATTTGGTCGTATTGGG-3' | 209 |
| | R: 5'-TGGAAGATGGTGATGGGATT-3' | |

F: 上游引物; R: 下游引物.

部浸润和转移, 且对化疗和放射治疗耐受, 因此预后极差, 死亡率几乎与发病率相等^[1-3]. 因此, 研究胰腺癌治疗的新方法迫在眉睫. 精氨酸是一种半必需氨基酸, 参与人体多种生理功能^[4]. 人类细胞可以利用瓜氨酸经尿素循环关键酶精氨酸琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthetase, ASS)合成精氨酸^[5,6]. 研究^[7,8]显示恶性肿瘤患者的血清精氨酸水平通常比健康人低, 提示肿瘤细胞可能需要较多的精氨酸供应才可维持持续的生长及侵袭转移. 一些恶性肿瘤细胞, 如黑色素瘤、胰腺癌和肝细胞癌等ASS表达缺陷, 不能利用瓜氨酸合成精氨酸, 称为精氨酸营养缺陷型肿瘤^[6,9-13]. 靶向精氨酸可用性的干预方法已受到广泛的关注, 且已在某些肿瘤显示出抗肿瘤效应^[14,15]. 精氨酸脱亚胺酶(arginine deiminase, ADI), EC3.5.3.6能将精氨酸转换成瓜氨酸而达到精氨酸剥夺, 阻断癌细胞对精氨酸的利用, 有可能作为ASS表达缺陷肿瘤的潜在治疗制剂^[11,16]. 我们以前的研究显示, ADI可改变胰腺癌细胞的增殖和克隆能力^[17], 因此, 本研究拟通过应用ADI干预胰腺癌细胞株观察其对癌细胞迁移、侵袭能力的改变, 以及探讨这种改变的分子机制.

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺癌细胞株PANC-1和BxPC-3均购自中科院上海细胞所, 由西安交通大学医学院第一附属医院中心实验室保存. 细胞培养器皿及Transwell小室均购自Corning公司. ADI由

北京天宇祥达生物技术有限公司合成. DMEM液体培养基、胎牛血清购自Hyclone公司; 胰蛋白酶购自GIBCO公司; 细胞总蛋白抽提试剂盒、BCA蛋白浓度测定试剂盒购自Pierce公司; 蛋白质预染Marker购自美国Fermentas(MBI)公司; PVDF膜购自美国Millipore公司; 基质蛋白金属酶(matrix metalloproteinases, MMP)-2, MMP-9, 尿激酶纤维蛋白溶酶原激活因子(urokinase plasminogen activator, uPA)、核转录因子-κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB)p65、β-actin抗体购自Santa Cruz公司; p-p65、ERK、p-ERK、AKT、p-AKT抗体购自Bioworld公司; E-Cadherin, PI3KCA抗体购自Proteintech公司; Anti-rabbit IgG及Anti-mouse IgG二抗购自Santa Cruz公司; 总RNA提取试剂TRIzol购自Invitrogen公司; 逆转录试剂盒购自Fermentas公司; 实时定量PCR检测(realtime quantitative PCR, qRT-PCR)试剂盒及检测的*uPA*、*MMP-2*、*MMP-9*、*TIMP-2*、*E-Cadherin*和*GAPDH*基因的特异性引物由TaKaRa宝生物工程(大连)有限公司提供(表1).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: PANC-1和BxPC-3细胞株接种于含10%胎牛血清的经改良的DMEM培养液中传代培养. 根据培养要求添加和1%青霉素/链霉素双抗液, 在37℃、50 mL/L CO₂恒湿培养箱培养. 用0.25%胰蛋白酶进行消化传代, 选用对数生长期的细胞进行实验.

1.2.2 划痕试验: 每孔以1×10⁵个细胞接种于6

孔培养板, 每组2个复孔, 培养4 h或过夜至细胞贴壁后弃去原培养基, 加入无(Control)或含药物(ADI)的干预培养基2 mL培养24 h; 细胞经干预培养后, 沿培养孔正中垂直培养板长轴处用10 μ L枪头划一直线(约500 μ m), PBS轻洗2次, 然后每组分别加入2 mL培养基, 照0 h划痕像, 继续培养至24 h并照相分析。

1.2.3 Transwell细胞侵袭试验: 每孔以 1×10^5 个细胞接种于6孔培养板, 培养4 h或过夜至细胞贴壁后, 弃去原培养基, 每组分别加入干预培养基2 mL, 继续干预培养24 h; 无血清培养基重悬干预后细胞, 加入Transwell小室上室100 μ L, 细胞数目为 8×10^4 , Transwell小室下室为20% FBS培养基, 每组两个复孔, 继续培养48 h; 取出Transwell小室, 观察下室有无细胞, 然后用PBS轻洗小室上室和膜面, 甲醇固定, 结晶紫染色, 用湿棉签轻轻擦除上室内未穿过的细胞, PBS轻洗; 倒置显微镜下随机观察膜中心、周围5个视野的细胞数并照相。

1.2.4 qRT-PCR检测: 采用TRIzol试剂盒提取ADI干预12 h后胰腺癌细胞的总RNA, TaKaRa反转录试剂盒将总RNA反转录成cDNA. 使用TaKaRa公司SYBR Premix Ex Taq II进行qRT-PCR, 分别加入2 μ L cDNA, 10 μ L SYBRGreen, 0.8 μ L目标引物(以GAPDH为内参照), 加入无菌无酶水至总反应体积20 μ L, 轻轻混匀后上机进行PCR扩增. 每组样本相同条件下重复3孔, 得到每个PCR反应的循环域(Ct)值, 通过GAPDH基因水平校正, 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值计算各组目标RNA产物的相对表达量。

1.2.5 Western blot检测: 收集ADI干预12 h后的胰腺癌细胞, 按照试剂盒说明提取总蛋白并定量. 取蛋白质样品40 μ g, 12%SDSPAGE电泳, 转膜, 5%脱脂奶粉封闭1 h, 加入按比例稀释的一抗MMP-2、E-Cadherin、uPA、NF- κ B p65、p-p65、ERK、p-ERK、AKT、p-AKT、PI3KCA及 β -actin, 4 $^{\circ}$ C孵育过夜, HRP标记二抗(1:5000)室温摇床孵育2 h, ECL曝光显影, GeneBox(SynGene, United Kingdom)凝胶成像仪扫描, Quantity One软件分析结果. 以 β -actin作为内参照, 目标蛋白表达量用其蛋白灰度值与内参蛋白灰度值的比值表示. 试验重复两遍。

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件进行分析. 数据均采用mean \pm SD表示, 两组间均数比较采用独立样本t检验(student非配对t-检

验), 检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ADI干预对胰腺癌细胞迁移和侵袭的影响 经0-3 mU/mL ADI培养干预PANC-1和BxPC-3细胞, 发现与对照组相比, 24 h后ADI呈浓度依赖性抑制PANC-1细胞迁移(图1A), 而对BxPC-3细胞迁移能力抑制不明显(图1B). 经0-3 mU/mL ADI预先培养干预两株胰腺癌细胞24 h后, 按 8×10^4 /孔接种于Transwell小室上室, 48 h后计数穿过小室基质胶膜的细胞. 结果显示ADI依浓度梯度明显降低ASS低表达PANC-1胰腺癌细胞株的侵袭能力($P < 0.05$)(图2A), 而ASS表达阳性的BxPC-3细胞的侵袭能力则仅在ADI达到3 mU/mL时受到影响($P < 0.05$)(图2B)。

2.2 ADI干预对胰腺癌细胞侵袭相关基因的影响 我们以前研究显示1 mU/mL ADI对PANC-1干预48 h的增殖抑制约为20%, 而对ASS高表达的BxPC-3细胞增殖活性几无抑制^[17]. 因此本研究选用1 mU/mL ADI对两株细胞进行干预研究. qRT-PCR结果发现, 与对照组相比, 1 mU/mL ADI可明显上调PANC-1细胞的E-Cadherin和TIMP-2的mRNA水平, 及下调uPA、MMP-2、MMP-9的mRNA水平($P < 0.05$), 而这种改变在BxPC-3细胞株则不明显(图3). 相似, Western blot结果也发现ADI可上调PANC-1细胞的E-Cadherin蛋白表达, 下调MMP-2、uPA的蛋白表达(图4)。

2.3 ADI干预胰腺癌细胞侵袭能力的相关分子机制 为明确ADI影响胰腺癌细胞侵袭能力的分子机制, 我们检测了细胞侵袭重要信号途径PI3K-AKT通路的蛋白表达及蛋白磷酸化水平, 结果显示, 与对照组相比, ADI(1 mU/mL)可下调PANC-1细胞株的p-AKT和p-p65水平, 而PI3K抑制剂LY294002(20 μ mol/L)可协同这种作用, 并能协同ADI下调PANC-1细胞的MMP-2水平(图5)。

2.4 PI3K抑制剂LY294002协同ADI抑制胰腺癌细胞侵袭 PI3K抑制剂LY294002可协同ADI对p-AKT、p-p65的影响, 进而下调侵袭相关蛋白, 我们进一步检测了ADI联合应用LY294002后胰腺癌细胞侵袭能力的改变. Transwell试验结果显示ADI(1 mU/mL)联合PI3K抑制剂

创新点
精氨酸代谢关键酶ASS表达缺陷与胰腺癌淋巴结转移、局部浸润相关. 本研究通过应用ADI干预胰腺癌细胞株观察其对癌细胞迁移、侵袭行为及侵袭相关基因转录表达的改变, 以及影响改变可能的分子机制. 本研究发现ADI可通过阻断PI3K-AKT信号通路抑制ASS表达缺陷胰腺癌细胞的侵袭。

应用要点

本研究揭示了ADI通过阻断PI3K-AKT信号通路下调侵袭相关基因的转录与表达而抑制胰腺癌细胞的侵袭转移, 为ADI联合PI3K抑制剂作为胰腺癌治疗新策略提供理论依据. ADI精氨酸剥夺有望成为不可切除胰腺癌的潜在治疗方法.

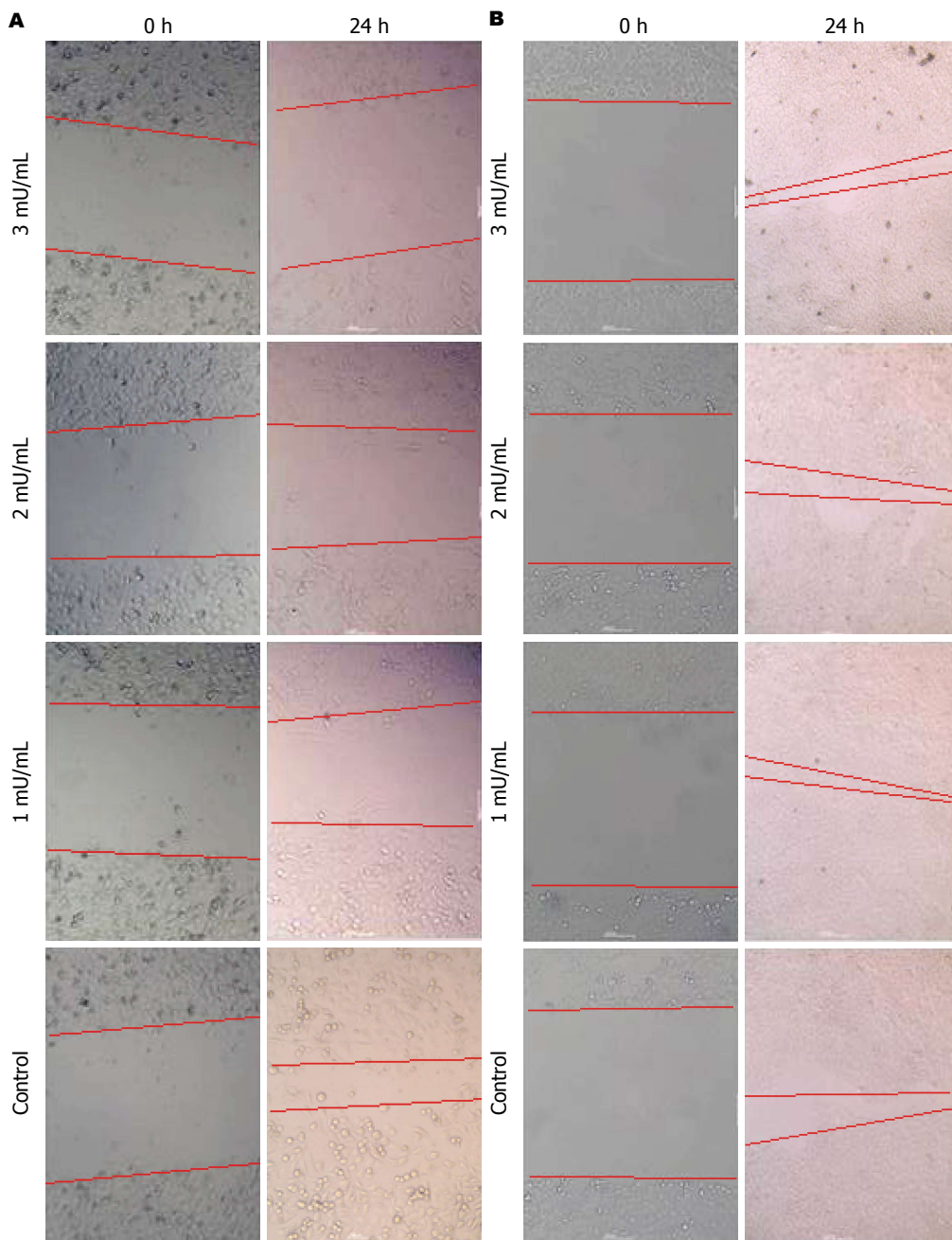


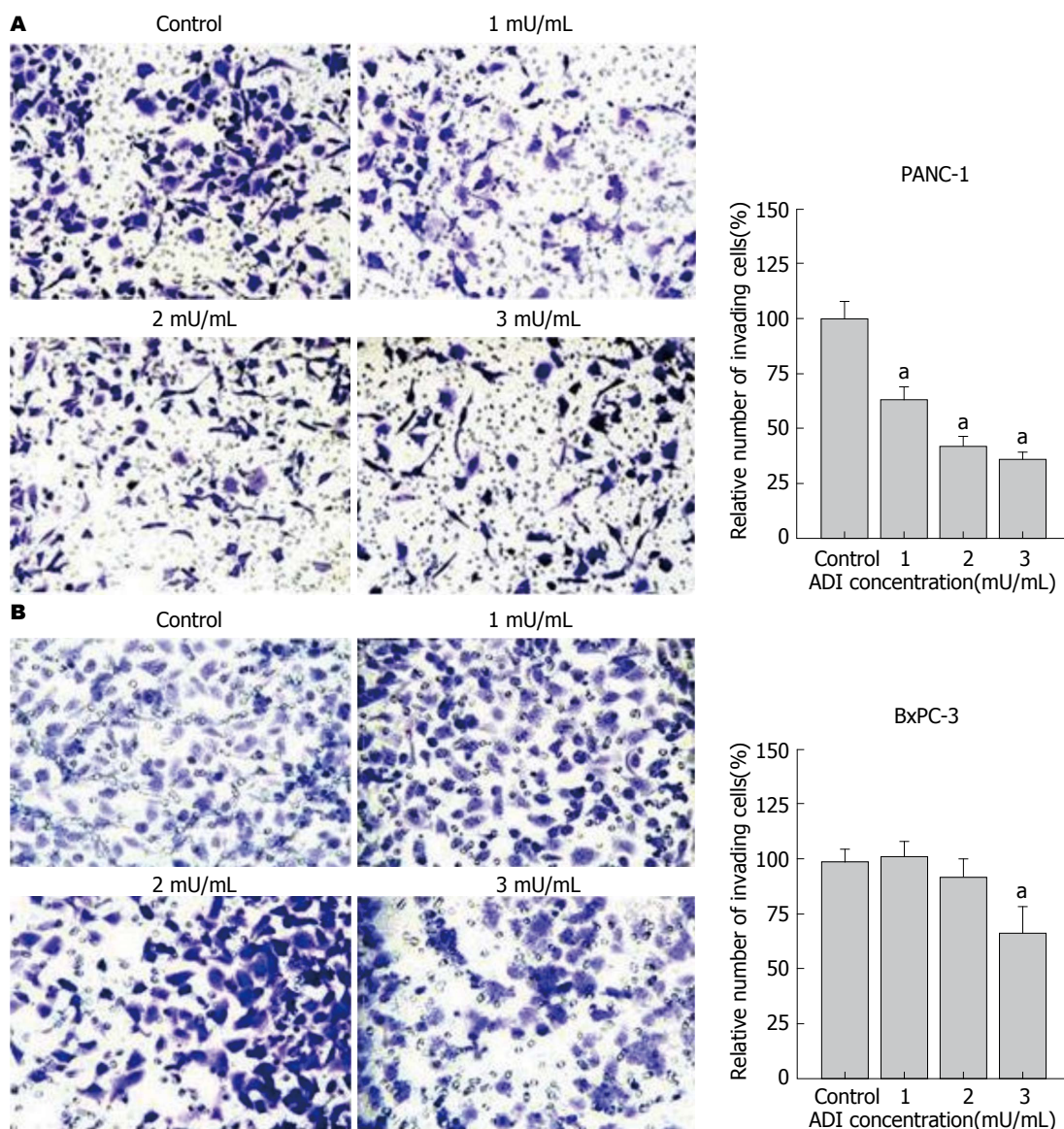
图 1 ADI干预对胰腺癌细胞株迁移能力的影响($\times 100$). A: ADI(0-3 mU/mL)干预PANC-1细胞株的迁移; B: ADI(0-3 mU/mL)干预BxPC-3细胞株的迁移.

LY294002(20 $\mu\text{mol/L}$)明显降低ASS低表达PANC-1胰腺癌细胞株的侵袭能力, LY294002能协同ADI抑制PANC-1胰腺癌细胞的侵袭($P < 0.05$)(图6).

3 讨论

精氨酸参与人体细胞多种生理功能, 对于保持快速增殖阶段的恶性肿瘤细胞生存更为重要^[18,19]. 研究^[14,20]证明精氨酸参与恶性肿瘤发生发展的多个步骤. 肿瘤细胞代谢需要更多的

精氨酸参与以维持其增殖等侵袭性生物学行为, 而如清除细胞内精氨酸剥夺癌细胞的精氨酸供应, 有可能抑制或协同其他药物抑制肿瘤细胞的生长及侵袭^[8,21,22]. 因此, 精氨酸剥夺可在体外和体内通过各种机制干预肿瘤细胞的增殖和癌症的进展^[14-16,23]. ADI为通过将精氨酸转换成瓜氨酸而清除细胞内精氨酸的一种精氨酸剥夺剂^[24,25]. ADI清除细胞精氨酸后, 由于精氨酸营养缺陷型肿瘤不表达ASS, 不能重新利用瓜氨酸合成精氨酸, 即可达到精氨酸剥夺



名词解释
 精氨酸剥夺: 指应用精氨酸脱亚胺酶或精氨酸酶等精氨酸剥夺剂清除细胞生存环境的精氨酸, 降低精氨酸的可用性, 使需精氨酸参与的各种细胞代谢等生理活动受损或终止, 产生精氨酸剥夺相关的病理状态. 精氨酸剥夺可使精氨酸缺陷型肿瘤细胞造成精氨酸缺乏的代谢压力, 使其产生细胞毒性反应, 如增殖活性受抑, 发生凋亡等.

图 2 ADI干预对胰腺癌细胞株侵袭能力的影响($\times 100$). A: ADI(0-3 mU/mL)干预影响PANC-1细胞株侵袭能力(右为Transwell侵袭试验图, 左为相对侵袭细胞数目比较); B: ADI(0-3 mU/mL)干预影响BxPC-3细胞株的迁移(右为Transwell侵袭试验图, 左为相对侵袭细胞数目比较). $^{\#}P < 0.05$ vs control 组.

而影响肿瘤细胞的增殖侵袭行为^[6,9]. 既往研究发现ADI作为精氨酸剥夺剂可抑制多种肿瘤细胞的增殖等生物学行为^[21,22]. 因此, ADI精氨酸剥夺有可能作为多种ASS表达缺陷肿瘤的治疗策略^[11,17,23].

我们在体外对胰腺癌细胞株进行ADI精氨酸剥夺干预可抑制ASS缺陷胰腺癌细胞株的增殖; 而对ASS阳性表达的BxPC-3细胞的增殖几无明显影响, 提示ASS表达是ADI对胰腺癌细胞产生精氨酸剥夺作用的关键因子^[17]. 本研究进一步探讨了ADI对胰腺癌细胞侵袭转移行为的影响及可能的分子机制. 我们的研究结果显示ADI仅可抑制ASS缺陷表达的PANC-1

胰腺癌细胞株迁移和侵袭能力, 而对ASS表达BxPC-3细胞株影响极小; 而这种对PANC-1细胞侵袭转移生物学行为的抑制可能由ADI阻断肿瘤细胞PI3K-AKT信号活化调节侵袭相关基因的转录表达所介导.

胰腺癌细胞的迁移与侵袭涉及多种侵袭相关因子和黏附蛋白. 既往研究中未见报道ADI改变胰腺癌细胞侵袭能力的分子机制研究^[10,22]. MMPs、TIMPs、细胞黏附分子等侵袭相关蛋白均参与了胰腺癌细胞的侵袭转移过程. 本研究发现ADI可下调ASS缺陷胰腺癌细胞PANC-1的MMP-2、MMP-9、uPA mRNA和/或蛋白水平, 上调*E-Cadherin*、*TIMP-2*基因的转

同行评价
本文选题新颖, 研究方法得当, 结果可靠, 结论可信, 具有一定的学术价值.

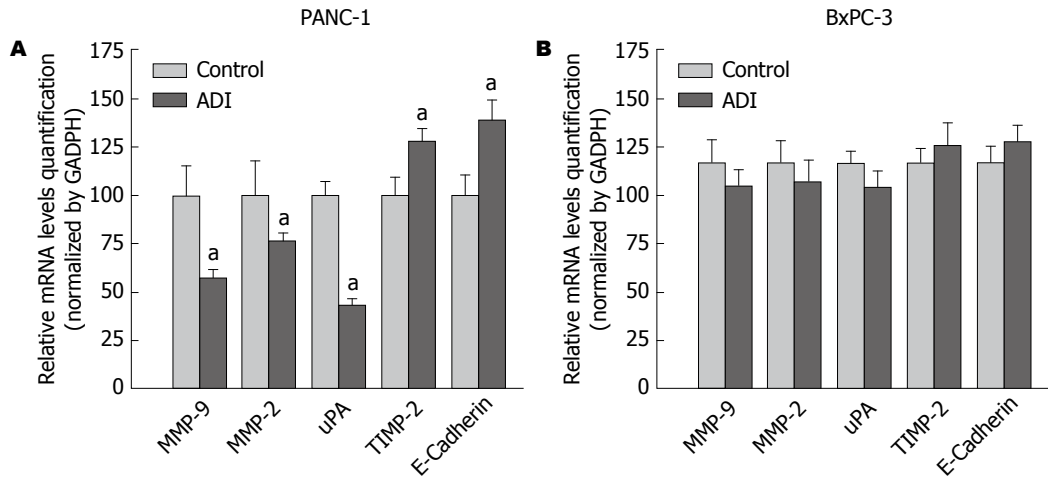


图 3 ADI干预对胰腺癌细胞株侵袭相关基因转录水平的影响. A: ADI(1 mU/mL)对PANC-1细胞uPA、MMP-2、MMP-9、TIMP-2以及E-Cadherin mRNA水平的影响; B: ADI(1 mU/mL)对BxPC-3细胞uPA、MMP-2、MMP-9、TIMP-2以及E-Cadherin mRNA水平的影响. ^a*P*<0.05 vs control 组.

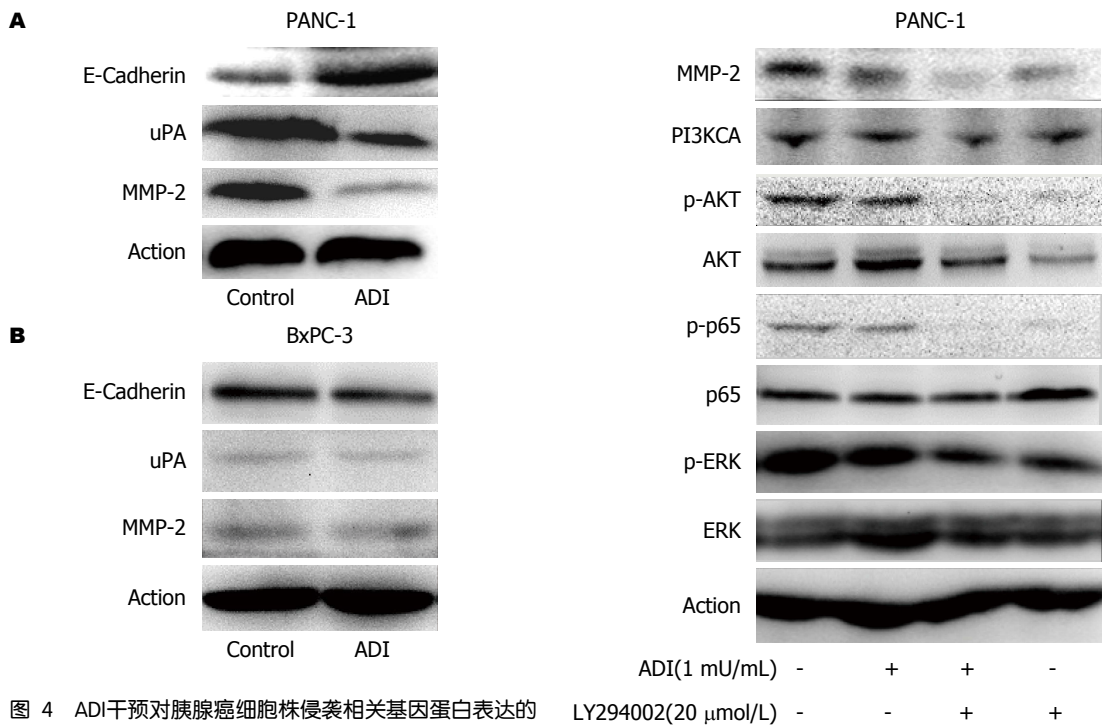


图 4 ADI干预对胰腺癌细胞株侵袭相关基因蛋白表达的影响. A: ADI(1 mU/mL)下调PANC-1 uPA、MMP-2表达水平, 上调E-Cadherin水平; B: ADI(1 mU/mL)对BxPC-3胰腺癌细胞株的侵袭相关基因蛋白表达无明显影响.

图 5 ADI干预对胰腺癌细胞株侵袭相关信号通路蛋白磷酸化的影响. ADI: 精氨酸脱亚胺酶.

录和/或蛋白表达水平. 提示ADI干预影响胰腺癌侵袭转移生物学行为与调控侵袭相关基因的转录表达有关.

胰腺癌侵袭转移与多种分子机制有关, 如PI3K、STAT3、MAPK等信号通路^[26-28]. ADI可调节胰腺癌细胞侵袭相关的基因表达水平, 但具体的分子机制尚不清楚. 既往研究提示精氨酸剥夺可阻断PI3K/AKT信号通路, 继而抑制肿瘤细胞的生长^[17]. 而且, 根据胰腺癌易对化

放疗产生耐受, 而这些治疗耐受的产生多涉及NF-κB信号的激活^[22,29,30]. 因此, 我们假设ADI可能通过阻断PI3K-AKT信号通路而改变胰腺癌侵袭转移特性. 本研究通过应用ADI及联合PI3K通路小分子抑制剂LY294002对PANC-1胰腺癌细胞进行干预, 结果发现ADI可阻断AKT、p65的磷酸化, 下调p-AKT、p-p65的表达水平, 而PI3K抑制剂LY294002可进一步协同这种作用. 此外, LY294002联合干预可协同

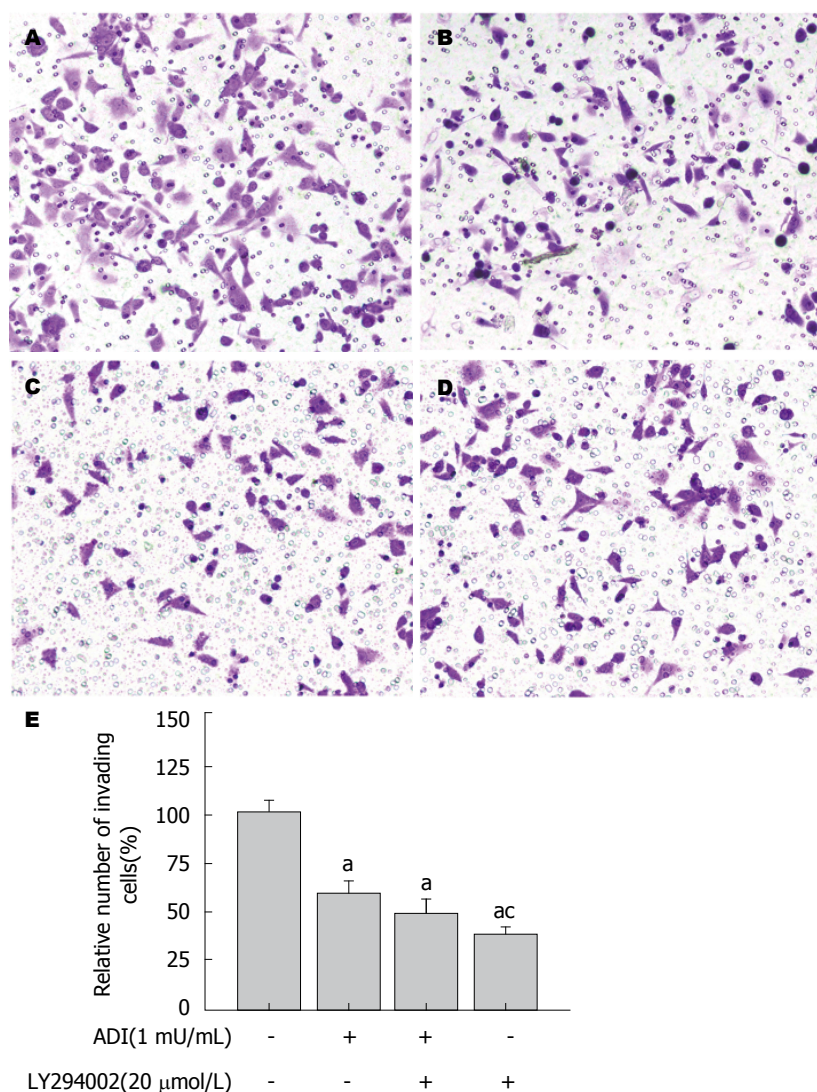


图 6 ADI联合PI3K抑制剂对PANC-1胰腺癌细胞株侵袭能力的影响. A: control组($\times 100$); B: ADI(1 mU/mL)组($\times 100$); C: LY294002(20 $\mu\text{mol/L}$)组($\times 100$); D: ADI(1 mU/mL)组+LY294002(20 $\mu\text{mol/L}$)组($\times 100$); E: 各组相对侵袭细胞数目比较. ^a $P < 0.05$ vs control组; ^c $P < 0.05$ vs ADI或LY294002单独干预.

ADI下调侵袭相关蛋白MMP-2的表达水平, 与p-AKT、p-p65下调一致. 通过Transwell细胞侵袭试验进一步验证了LY294002联合ADI干预胰腺癌细胞PANC-1后侵袭能力的改变. 因此, 根据本研究结果, 可推测ADI精氨酸剥夺通过下调AKT、p65的磷酸化阻断PI3K-AKT信号通路, 进一步调控侵袭相关基因转录表达而影响胰腺癌细胞的侵袭转移行为.

总之, ADI可通过精氨酸剥夺抑制ASS表达缺陷胰腺癌细胞株迁移及侵袭的能力; 而ADI对胰腺癌细胞的这种侵袭抑制可能通过阻断PI3K-AKT信号通路活化而调控侵袭相关基因的转录表达所介导. PI3K/AKT信号通路介导肿瘤的多种生物学行为, 如细胞生存、侵袭、耐药等. PI3K抑制剂可协同ADI影响胰

腺癌细胞的侵袭能力, 从而阻止胰腺癌侵袭转移, 提示ADI精氨酸剥夺及联合PI3K抑制剂的治疗策略可作为晚期和复发胰腺癌的一种治疗选择.

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]
- 4 马秀玲, 蒋与刚. 精氨酸和一氧化氮合成的关系及其在免疫调节中的作用. *氨基酸和生物资源* 2002; 24: 46-50

- 5 Barbul A. Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 227-238 [PMID: 3514981]
- 6 Wheatley DN, Kilfeather R, Stitt A, Campbell E. Integrity and stability of the citrulline-arginine pathway in normal and tumour cell lines. *Cancer Lett* 2005; 227: 141-152 [PMID: 16112417 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.01.004]
- 7 Wu L, Li L, Meng S, Qi R, Mao Z, Lin M. Expression of argininosuccinate synthetase in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 365-368 [PMID: 23339388 DOI: 10.1111/jgh.12043]
- 8 Vissers YL, Dejong CH, Luiking YC, Fearon KC, von Meyenfeldt MF, Deutz NE. Plasma arginine concentrations are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency? *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1142-1146 [PMID: 15883440]
- 9 Dillon BJ, Prieto VG, Curley SA, Ensor CM, Holtsberg FW, Bomalaski JS, Clark MA. Incidence and distribution of argininosuccinate synthetase deficiency in human cancers: a method for identifying cancers sensitive to arginine deprivation. *Cancer* 2004; 100: 826-833 [PMID: 14770441 DOI: 10.1002/cncr.20057]
- 10 Bowles TL, Kim R, Galante J, Parsons CM, Virudachalam S, Kung HJ, Bold RJ. Pancreatic cancer cell lines deficient in argininosuccinate synthetase are sensitive to arginine deprivation by arginine deiminase. *Int J Cancer* 2008; 123: 1950-1955 [PMID: 18661517 DOI: 10.1002/ijc.23723]
- 11 Kelly MP, Jungbluth AA, Wu BW, Bomalaski J, Old LJ, Ritter G. Arginine deiminase PEG20 inhibits growth of small cell lung cancers lacking expression of argininosuccinate synthetase. *Br J Cancer* 2012; 106: 324-332 [PMID: 22134507 DOI: 10.1038/bjc.2011.524]
- 12 Yoon CY, Shim YJ, Kim EH, Lee JH, Won NH, Kim JH, Park IS, Yoon DK, Min BH. Renal cell carcinoma does not express argininosuccinate synthetase and is highly sensitive to arginine deprivation via arginine deiminase. *Int J Cancer* 2007; 120: 897-905 [PMID: 17096330 DOI: 10.1002/ijc.22322]
- 13 Ensor CM, Holtsberg FW, Bomalaski JS, Clark MA. Pegylated arginine deiminase (ADI-SS PEG20,000 mw) inhibits human melanomas and hepatocellular carcinomas in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2002; 62: 5443-5450 [PMID: 12359751]
- 14 Kuo MT, Savaraj N, Feun LG. Targeted cellular metabolism for cancer chemotherapy with recombinant arginine-degrading enzymes. *Oncotarget* 2010; 1: 246-251 [PMID: 21152246 DOI: 10.18632/oncotarget.135]
- 15 Feun L, You M, Wu CJ, Kuo MT, Wangpaichitr M, Spector S, Savaraj N. Arginine deprivation as a targeted therapy for cancer. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1049-1057 [PMID: 18473854]
- 16 Lam TL, Wong GK, Chong HC, Cheng PN, Choi SC, Chow TL, Kwok SY, Poon RT, Wheatley DN, Lo WH, Leung YC. Recombinant human arginase inhibits proliferation of human hepatocellular carcinoma by inducing cell cycle arrest. *Cancer Lett* 2009; 277: 91-100 [PMID: 19138817 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.11.031]
- 17 Liu J, Ma J, Wu Z, Li W, Zhang D, Han L, Wang F, Reindl KM, Wu E, Ma Q. Arginine deiminase augments the chemosensitivity of argininosuccinate synthetase-deficient pancreatic cancer cells to gemcitabine via inhibition of NF- κ B signaling. *BMC Cancer* 2014; 14: 686 [PMID: 25240403 DOI: 10.1186/1471-2407-14-686]
- 18 Chiaviello A, Paciello I, Veneziani BM, Palumbo G, Aloj SM. Cells derived from normal or cancer breast tissue exhibit different growth properties when deprived of arginine. *Med Oncol* 2012; 29: 2543-2551 [PMID: 22183716 DOI: 10.1007/s12032-011-0130-7]
- 19 Szende B, Tyihák E, Trézsl L. Role of arginine and its methylated derivatives in cancer biology and treatment. *Cancer Cell Int* 2001; 1: 3 [PMID: 11983027]
- 20 Vynnytska-Myronovska B, Bobak Y, Garbe Y, Dittfeld C, Stasyk O, Kunz-Schughart LA. Single amino acid arginine starvation efficiently sensitizes cancer cells to canavanine treatment and irradiation. *Int J Cancer* 2012; 130: 2164-2175 [PMID: 21647872 DOI: 10.1002/ijc.26221]
- 21 Kim JE, Kim SY, Lee KW, Lee HJ. Arginine deiminase originating from *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* American Type Culture Collection (ATCC) 7962 induces G1-phase cell-cycle arrest and apoptosis in SNU-1 stomach adenocarcinoma cells. *Br J Nutr* 2009; 102: 1469-1476 [PMID: 19624867 DOI: 10.1017/S0007114509990432]
- 22 Daylami R, Muilenburg DJ, Virudachalam S, Bold RJ. Pegylated arginine deiminase synergistically increases the cytotoxicity of gemcitabine in human pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 102 [PMID: 25499121 DOI: 10.1186/s13046-014-0102-9]
- 23 Glazer ES, Piccirillo M, Albino V, Di Giacomo R, Palaia R, Mastro AA, Beneduce G, Castello G, De Rosa V, Petrillo A, Ascierio PA, Curley SA, Izzo F. Phase II study of pegylated arginine deiminase for nonresectable and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2220-2226 [PMID: 20351325 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7765]
- 24 Zhang L, Liu M, Jamil S, Han R, Xu G, Ni Y. PEGylation and pharmacological characterization of a potential anti-tumor drug, an engineered arginine deiminase originated from *Pseudomonas plecoglossicida*. *Cancer Lett* 2015; 357: 346-354 [PMID: 25462857 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.042]
- 25 Shen LJ, Beloussow K, Shen WC. Modulation of arginine metabolic pathways as the potential anti-tumor mechanism of recombinant arginine deiminase. *Cancer Lett* 2006; 231: 30-35 [PMID: 16356828 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.01.007]
- 26 Cao L, Chen X, Xiao X, Ma Q, Li W. Resveratrol inhibits hyperglycemia-driven ROS-induced invasion and migration of pancreatic cancer cells via suppression of the ERK and p38 MAPK signaling pathways. *Int J Oncol* 2016; 49: 735-743 [PMID: 27278736 DOI: 10.3892/ijo.2016.3559]
- 27 Wang MC, Jiao M, Wu T, Jing L, Cui J, Guo H, Tian T, Ruan ZP, Wei YC, Jiang LL, Sun HF, Huang LX, Nan KJ, Li CL. Polycomb complex protein BMI-1 promotes invasion and metastasis of pancreatic cancer stem cells by activating PI3K/AKT signaling, an ex vivo, in vitro, and in

- vivo study. *Oncotarget* 2016; 7: 9586-9599 [PMID: 26840020 DOI: 10.18632/oncotarget.7078]
- 28 Huang L, Hu B, Ni J, Wu J, Jiang W, Chen C, Yang L, Zeng Y, Wan R, Hu G, Wang X. Transcriptional repression of SOCS3 mediated by IL-6/STAT3 signaling via DNMT1 promotes pancreatic cancer growth and metastasis. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 27 [PMID: 26847351 DOI: 10.1186/s13046-016-0301-7]
- 29 Weng CJ, Chau CF, Hsieh YS, Yang SF, Yen GC. Lucidenic acid inhibits PMA-induced invasion of human hepatoma cells through inactivating MAPK/ERK signal transduction pathway and reducing binding activities of NF-kappaB and AP-1. *Carcinogenesis* 2008; 29: 147-156 [PMID: 18024477 DOI: 10.1093/carcin/bgm261]
- 30 Arlt A, Gehrz A, Mürköster S, Vorndamm J, Kruse ML, Fölsch UR, Schäfer H. Role of NF-kappaB and AKT/PI3K in the resistance of pancreatic carcinoma cell lines against gemcitabine-induced cell death. *Oncogene* 2003; 22: 3243-3251 [PMID: 12761494 DOI: 10.1038/sj.onc.1206390]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



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, 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)

雷公藤甲素对人结肠癌HCT116细胞Bcl-2/Bax和活性Caspase 3表达的影响

赵林, 吴鹏, 章平贵, 谢大泽, 高典, 周南进

■背景资料

结肠癌是临床最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 在国内随着人们生活水平和饮食结构的不断改变, 其发病率和死亡率呈逐年升高的趋势。结肠癌的治疗, 目前仍以外科手术为主的综合治疗, 但是临床效果尚不理想, 故进一步寻求有效的干预阻断结肠癌发生发展的线索和有效的天然植物药物具有重要的理论及实用意义。

赵林, 江西省医学科学院实验中心 江西省南昌市 330006

吴鹏, 章平贵, 谢大泽, 高典, 周南进, 江西省医学科学院分子医学研究所 江西省南昌市 330006

赵林, 高级实验师, 主要从事医学实验方面的研究。

基金项目: 江西省自然科学基金资助项目, No. 20142BAB205079.

作者贡献分布: 吴鹏与赵林对此文所作贡献均等; 此课题设计、研究过程由周南进、吴鹏、赵林、章平贵、谢大泽及高典完成; 数据分析与本文写作由吴鹏与周南进完成。

通讯作者: 周南进, 研究员, 330006, 江西省南昌市八一大道461号, 江西省医学科学院分子医学研究所. jxznj@163.com
电话: 0791-86362745

收稿日期: 2016-06-24
修回日期: 2016-07-19
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-08-28

Effect of triptolide on expression of Bax/Bcl-2 and cleaved Caspase 3 in HCT116 cells

Lin Zhao, Peng Wu, Ping-Gui Zhang, Da-Ze Xie, Gian Gao, Nan-Jin Zhou

Lin Zhao, Experiment Center, Jiangxi Academy of Medical Sciences, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Peng Wu, Ping-Gui Zhang, Da-Ze Xie, Gian Gao, Nan-Jin Zhou, Institute of Molecular Medicine, Jiangxi Academy of Medical Sciences, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Jiangxi Province, No. 20142BAB205079.

Correspondence to: Nan-Jin Zhou, Researcher, Institute of Molecular Medicine, Jiangxi Academy of Medical

Sciences, 461 Bayi Avenue, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jxznj@163.com

Received: 2016-06-24

Revised: 2016-07-19

Accepted: 2016-08-01

Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To investigate the effect of triptolide (TP) on the expression of Bax/B cell lymphoma/leukmia-2 (Bcl-2) and cleaved Caspase 3 in HCT116 cells and the mechanism of TP induced apoptosis.

METHODS

HCT116 cells were divided into six groups and treated with 5, 10, 20, 30, 40, and 80 nmol/L TP, respectively. HCT116 cells treated with PBS were used control cells. After HCT116 cells were exposed to TP for 24 h, 48 h or 72 h, MTT assay was used for estimating the survival rates of HCT116 cells, flow cytometry (FCM) was applied to test the effects of TP on cell apoptosis, and Western blot was used for testing the expression of Bcl-2, Bax, Caspase 3, and activated Caspase 3.

RESULTS

TP could inhibit the proliferation of HCT116 cells. The survival rates of HCT116 cells decreased with the increase in the concentration and treatment time of TP. The survival rates were 4.25%, 13.6%, 34.4%, 43.8% and 44.5%, respectively, for cells exposed to 5, 10, 20, 30, and 40 nmol/L TP for 48h. The expression of Bcl-2 was decreased with the increase in the concentration of TP. Additionally, the level

□同行评议者

李树德, 副教授, 云南省昆明市昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系; 周建奖, 教授, 贵州省贵阳市贵阳医学院分子生物学重点实验室

of Bax was decreased in the cytoplasm but increased in mitochondria, indicating that TP can promote Bax translocation from the cytoplasm to mitochondria. TP reduced the level of Caspase 3 in a concentration dependent manner; however, cleaved Caspase 3 level was increased.

CONCLUSION

TP can induce apoptosis of HCT116 cells by inhibiting the expression of Bcl-2, increasing the expression of Bax, and promoting the activation of Caspase 3.

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

Key Words: Triptolide; Colon carcinoma; Cell apoptosis; Bcl; Bax; Cleaved Caspase 3

Zhao L, Wu P, Zhang PG, Xie DZ, Gao G, Zhou NJ. Effect of triptolide on expression of Bax/Bcl-2 and cleaved Caspase 3 in HCT116 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3580-3586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3580.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3580>

摘要

目的

研究雷公藤甲素(triptolide, TP)对人结肠癌HCT116细胞中B细胞淋巴瘤/白血病-2相关X蛋白(B cell lymphoma/leukemia-2 associated X protein, Bax)/B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)和活性Caspase 3表达的影响, 从而研究TP对结肠癌细胞增殖的抑制作用及其可能的机制。

方法

用不同浓度的TP(5、10、20、30、40、80 nmol/L)和空白对照组(0 nmol/L)处理HCT116细胞24、48、72 h, 用MTT法检测TP对结肠癌细胞增殖的抑制作用。流式细胞仪检测细胞凋亡率, Western blot检测蛋白Bcl-2、Bax和Caspase 3、cleaved Caspase 3蛋白表达水平的变化。

结果

TP可显著抑制HCT116细胞的增殖, 且细胞的存活率随着TP浓度和作用时间的增加而下降, 呈浓度和时间效应。5、10、20、30、40 nmol/L浓度的TP分别作用HCT116细胞48 h, 细胞凋亡率分别为4.25%、13.6%、34.4%、43.8%、44.5%, 呈剂量依赖关系($P<0.01$)。10、20、30、40 nmol/L TP处理

T116细胞48h, 随TP浓度的增加, Bcl-2的蛋白水平不断降低, Bax在细胞质的蛋白水平下降, 而在线粒体的蛋白水平升高, 呈剂量依赖关系; Caspase 3的蛋白水平不断降低, 促进cleaved Caspase 3的蛋白水平升高, 呈剂量依赖关系。

结论

TP可显著抑制HCT116细胞的增殖, 可能通过抑制Bcl-2表达水平, 促进cleaved Caspase 3表达水平, 使其诱导人结肠癌HCT116细胞凋亡抵抗能力减弱。

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

关键词: 雷公藤甲素; 结肠癌; 细胞凋亡; Bcl; Bax; 活性Caspase 3

核心提要: 本研究采用流式细胞仪及Western blot检测雷公藤甲素(triptolide, TP)处理后的结肠癌细胞凋亡及Bcl-2和Caspase-3蛋白表达。提示TP可能是通过调节Bcl-2表达和线粒体内外的Bax表达, 改变Bcl-2/Bax比例, 以及Caspase 3和cleaved Caspase 3蛋白表达, 最终诱导结肠癌细胞凋亡的机制。

赵林, 吴鹏, 章平贵, 谢大泽, 高典, 周南进. 雷公藤甲素对人结肠癌HCT116细胞Bcl-2/Bax和活性Caspase 3表达的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(24): 3580-3586 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3580.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3580>

0 引言

自上世纪80年代首个中药雷公藤制剂-雷公藤多苷片上市, 他已经世界卫生组织认定为治疗关节炎的“中国首创植物新药制剂”, 其意义不亚于抗疟药“青蒿素”的开发上市^[1]。雷公藤制剂是目前国内用于治疗类风湿疾病、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的最主要免疫抑制剂之一^[2]。雷公藤甲素(triptolide, TP)是雷公藤的主要活性成分, 具有广谱、高效的抗肿瘤活性^[3], TP对多种肿瘤均有抑制作用等^[4,5]。细胞凋亡是细胞在一定的生理或病理条件下, 受多种基因精确调控的主动的、程序化的死亡过程, 是机体重要的自稳调节机制。近年来研究^[6]表明, 线粒体参与很多凋亡信号通路, 在细胞存亡机制中起着至关重要的作用, 起着起始、放大的中枢作用。功能完好的线粒体可

研究前沿

雷公藤甲素(triptolide, TP)具有抗肿瘤活性。细胞凋亡是受多种基因精确调控的主动的、程序化的死亡过程, 有研究表明B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)/B细胞淋巴瘤/白血病-2相关X蛋白(B cell lymphoma/leukemia-2 associated X protein, Bax)以及Caspase 3是决定细胞凋亡的重要因素, 而TP对癌细胞增殖具有明显的抑制、促进凋亡及控制转移的作用, 但关于其是否可影响Bcl-2/Bax以及Caspase 3蛋白还没有报道, 因此研究其可填补这方面的内容。

□ 相关报道

Oliveira研究发现, 在大鼠乳腺肿瘤中Bax表达下降、Bcl-2表达升高, 且Bcl-2/Bax的比例升高; Caspase 3表达随乳腺肿瘤病变程度的加深而不断降低, 且Caspase 3的表达与Bcl-2的表达呈负相关。毛等检测TP处理后的胰腺癌AsPC-1细胞, 发现p-GSK-3 β 的高表达诱导胰腺癌细胞凋亡。

以抑制细胞凋亡的发生^[7], 反之可导致细胞出现衰老和凋亡, 乃至疾病的发生^[8-11]。而在众多的凋亡调控基因中, B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)蛋白家族和Caspase家族最受关注。Bcl-2和B细胞淋巴瘤/白血病-2相关X蛋白(B cell lymphoma/leukemia-2 associated X protein, Bax)是重要胞内蛋白质及平衡体系^[12], 两者在肿瘤的发生和发展中具有重要作用^[13]。细胞凋亡可分为受体依赖的外源性途径和线粒体损伤的内源性途径以及内质网途径等。外源性途径导致Caspase 8的活化^[14], 内源性途径导致Caspase 9的活化^[15]; 最终是Caspase 3被激活导致细胞凋亡。Caspase 3是凋亡过程中关键的凋亡执行蛋白酶, 他和Bcl-2/Bax在细胞凋亡过程中的关系已成为凋亡研究中的热点^[16,17]。cleaved Caspase 3是Caspase 3切割的活化形式, 促凋亡作用。本研究以人结肠癌HCT116细胞为研究对象, 通过TP在体外对其进行干预, 观察TP调节Bcl-2、Bax和Caspase 3、cleaved Caspase 3促细胞凋亡作用, 以期为结肠癌的临床治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 TP购自上海融禾制药; RPMI 1640、MTT试剂盒购自Solarbio; 胎牛血清购自杭州四季青; Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒购自BD; PMSF购自Amresco; 线粒体蛋白和胞浆蛋白提取试剂盒购自上海索莱宝生物公司; Bcl-2、Bax、cleaved Caspase 3和 β -actin抗体均购自CellSignaling; Caspase 3抗体购自Affinity; 二抗购自中杉金桥, 增强化学发光试剂盒购自Pierce; 其余试剂均为国产AR级分析纯。细胞培养箱购自ESCO; Western blot电泳仪购自BIO-RAD; 流式细胞仪购自BD。

1.2 方法

1.2.1 药液配制: TP用DMSO配成5.5 mmol/L贮液, -20 °C保存。临用前以RPMI 1640细胞培养液稀释成5、10、20、30、40、80 nmol/L。

1.2.2 细胞培养: 人结肠癌HCT116细胞株, 购自中国医学科学院, 由江西省医学科学院保存。细胞复苏后, 培养在RPMI 1640细胞培养液(含10%FBS, 100 U/L青霉素和100 U/L链霉素)中, 置37 °C、50 mL/L CO₂的细胞培养箱中培养, 隔2-3 d消化传代。选取对数生长期细胞进行实验。

1.2.3 MTT检测细胞增殖: 胰酶消化HCT116细

胞, 接种于96孔板中, 过夜培养后加入不同剂量的TP(5、10、20、30、40、80 nmol/L)处理HCT116细胞, 对照组加入PBS, 培养24、48、72 h。终止培养前4 h, 加20 μ L MTT(5 g/L)于各个孔中。吸去培养基, 加入150 μ L DMSO, 室温振荡10 min, 490 nm波长下测定各孔吸光度值。

1.2.4 FCM检测细胞凋亡: 制备单细胞悬液, 细胞计数调整细胞浓度为 1×10^5 /mL, 加入6孔板中, 1 mL/孔, 再加1 mL细胞培养液, 37 °C 50 mL/L CO₂细胞培养箱中过夜; 次日分别加不同浓度TP(0、5、10、20、30、40 nmol/L)处理HCT116细胞, 继续培养48 h。采用Annexin V-FITC/PI双标法检测HCT116细胞凋亡, 操作方法参照试剂盒说明书, 根据荧光强度计算细胞凋亡百分率。

1.2.5 Western blot检测Bax蛋白水平: 以不加TP处理的细胞为对照组, 实验组为不同浓度TP(10、20、30、40 nmol/L)处理HCT116细胞48 h。收集经过处理的细胞, 线粒体蛋白和胞浆蛋白提取: 配制100 mmol/L PMSF溶液1.5 mL。取线粒体分离试剂与裂解液, 向线粒体裂解液中加入PMSF, 使PMSF的最终浓度为1 mmol/L, 并加入样品; 依据试剂盒说明书操作。

1.2.6 Western blot检测Bcl-2和活性Caspase 3蛋白水平: 以不加TP处理的细胞为对照组, 实验组为不同浓度TP(10、20、30、40 nmol/L)处理HCT116细胞48 h。收集经过处理的细胞, 用预冷的RIPA蛋白裂解液冰上裂解20 min, 然后4 °C 12000 r/min离心20 min, 收集上清, 用BCA试剂盒测定蛋白水平, 经SDS-PAGE分离蛋白, 将凝胶上的蛋白质电转至硝酸纤维素膜上。用5%脱脂奶粉封闭2 h, 加入稀释的抗Bcl-2、Bax和活性Caspase 3抗体和抗 β -actin抗体(内参), 4 °C反应过夜; TBST洗膜3次, 加入稀释的相应二抗, 室温反应1 h; TBST洗膜3次, 增强化学发光试剂显色。采用Image Pro Plus软件进行灰度值分析, 以各目的条带与内参条带的平均灰度值的比值作为目的蛋白的相对表达水平。

统计学处理 实验均重复3次, 统计分析SPSS16.0软件。计量数据采用mean \pm SD表示, 定量资料采用t检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MTT法检测TP对HT116细胞增殖的抑制

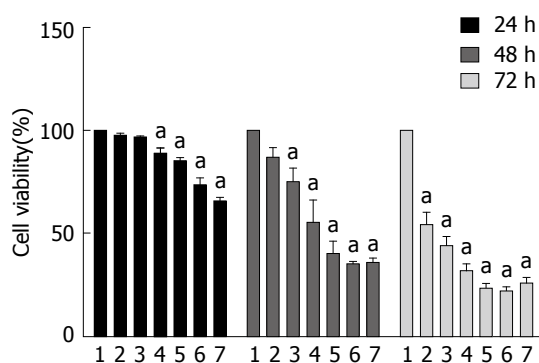


图1 相同时间不同浓度TP作用HCT116细胞的存活率。1: 对照组; 2: 5 nmol/L组; 3: 10 nmol/L组; 4: 20 nmol/L组; 5: 30 nmol/L组; 6: 40 nmol/L组; 7: 80 nmol/L组。* $P < 0.05$ vs 对照组。TP: 雷公藤甲素。

TP作用HCT116细胞24 h, 20 nmol/L TP可诱导细胞存活率下降; 作用48 h后, 结果显示, 10 nmol/L TP即可引起HCT116细胞的存活率明显降低, 此时, 40、80 nmol/L TP组的细胞存活率分别为35.18%、35.68%, 表明TP剂量再增加, 对HCT116细胞的存活率影响已不再明显(图1)。

2.2 流式细胞仪检测TP对HCT116细胞凋亡的影响 5、10、20、30以及40 nmol/L浓度的TP分别作用HCT116细胞48 h, 细胞凋亡率分别为4.25%、13.6%、34.4%、43.8%以及44.5%(图2), 提示TP可诱导HCT116细胞发生凋亡, 并呈现出浓度依赖关系。

2.3 Western blot检测TP对HCT116细胞中凋亡相关蛋白水平的影响 经10、20、30、40 nmol/L TP处理T116细胞48 h后, TP对Bcl-2蛋白水平的影响, 与空白对照组相比, β -actin的表达水平不受TP的影响, 随着TP浓度的增加, Bcl-2的表达不断降低, 呈剂量依赖性(图3A)。TP对Bax蛋白水平的影响, 与空白对照组相比, β -actin的表达水平不受TP的影响, 随着TP浓度的增加, Bax在细胞质的表达水平下降, 而在线粒体的表达水平升高(图3B)。表明TP能够促进胞质中的Bax向线粒体内转移。TP对Caspase 3和cleaved Caspase 3蛋白水平的影响, 与空白对照组相比, β -actin的表达水平不受TP的影响, 随着TP浓度增加Caspase 3表达逐渐下降; 相反, 剪切蛋白cleaved Caspase 3随着TP浓度增加蛋白水平逐渐增加, 呈剂量依赖性(图3C), 提示其促凋亡增加。

3 讨论

结肠癌是临床最常见的消化系恶性肿瘤之一,

在发达国家每年影响人数超过一百万人^[18]。2012年, 美国的结肠癌发病率及病死率均居癌症发病率和病死率的第3位^[19], 在国内结肠癌的发病率和病死率均较高^[20]。结肠癌的治疗, 目前仍以外科手术为主的综合治疗。而传统植物来源的天然药物毒副作用小, 具有靶向杀伤肿瘤细胞的特点, 在治疗各种肿瘤中发挥着重要作用, 是目前抗肿瘤研究的热点^[21-23]。已有研究表明TP可通过不同途径抑制肿瘤细胞的增殖并诱导凋亡, 如TP处理对胰腺癌AsPC-1细胞活性有显著的抑制作用^[5], TP可诱导人胰腺癌细胞凋亡^[24], TP联合吉西他滨或/和紫杉醇治疗可使胰腺癌小鼠生存率提高、减少转移和恶性腹水^[22,23]。TP处理结肠癌细胞株HCT116和HT29降低细胞活性呈剂量和时间依赖性, TP能通过抑制转录因子E2F1活性引起细胞周期G₁阻滞^[25]。本研究结果表明, TP可以抑制HCT116细胞的增殖, 且细胞的存活率随着TP浓度和作用时间的增加而下降, 呈浓度和时间效应。

细胞凋亡的发生和发展分为凋亡诱导、调控执行和效应阶段, 现已证明至少有死亡受体途径、线粒体途径和内质网途径参与凋亡的发生。其中死亡受体通路是比较成熟的信号传导途径^[26]。线粒体参与很多凋亡信号通路, 起着起始、放大的中枢作用^[6]。目前认为, 在凋亡信号的诱导下线粒体内外膜之间通透性转运孔开放, 线粒体渗透转换孔大量开启能引起膜电位崩解并导致细胞凋亡^[27]。Bcl-2家族蛋白广泛分布在线粒体外膜, 是重要的线粒体凋亡调节因子, 对线粒体介导的细胞凋亡起调控作用^[28]。我们的研究表明, TP处理T116细胞48 h, 随TP浓度的增加, Bcl-2的蛋白水平不断降低, Bax在细胞质的蛋白水平下降, 而在线粒体的蛋白水平升高; 表明Bcl-2家族蛋白成员间的相互作用对线粒体介导的细胞凋亡起调控作用。有学者将Bcl-2和Bax的比值称作“凋亡开关”, Bax蛋白占优时细胞凋亡, Bcl-2蛋白占优时则细胞存活^[29]。研究^[25]发现, 在大鼠自发性乳腺肿瘤中Bax蛋白及mRNA的表达量均呈下降趋势、Bcl-2蛋白及mRNA的表达量则升高, 且Bcl-2/Bax的比例不断升高。Bcl-2、Bax结合可形成Bcl-2/Bax异二聚体, 这一比值决定了细胞接受调控信号后细胞凋亡与否的状态。冯俊伟等^[30]研究结果显示, Bcl-2在结直肠癌中的

创新点
本研究显示TP处理结肠癌T116细胞后, 降低Bcl-2的蛋白水平, 线粒体内的Bax较体外的蛋白水平增高, 表明Bcl-2家族蛋白成员间的相互作用对线粒体介导的细胞凋亡起调控作用; TP可能通过抑制Bcl-2表达、促进Caspase 3而导致结肠癌细胞凋亡抵抗能力减弱。

应用要点

本研究显示TP可在体外诱导结肠癌T116细胞的凋亡, 并呈剂量和时间依赖性, 提示调节凋亡相关蛋白Bcl-2和Caspase 3表达是其可能作用机制, 但对TP是否还有其他介导途径及Caspase家族的作用均需进一步深入研究.

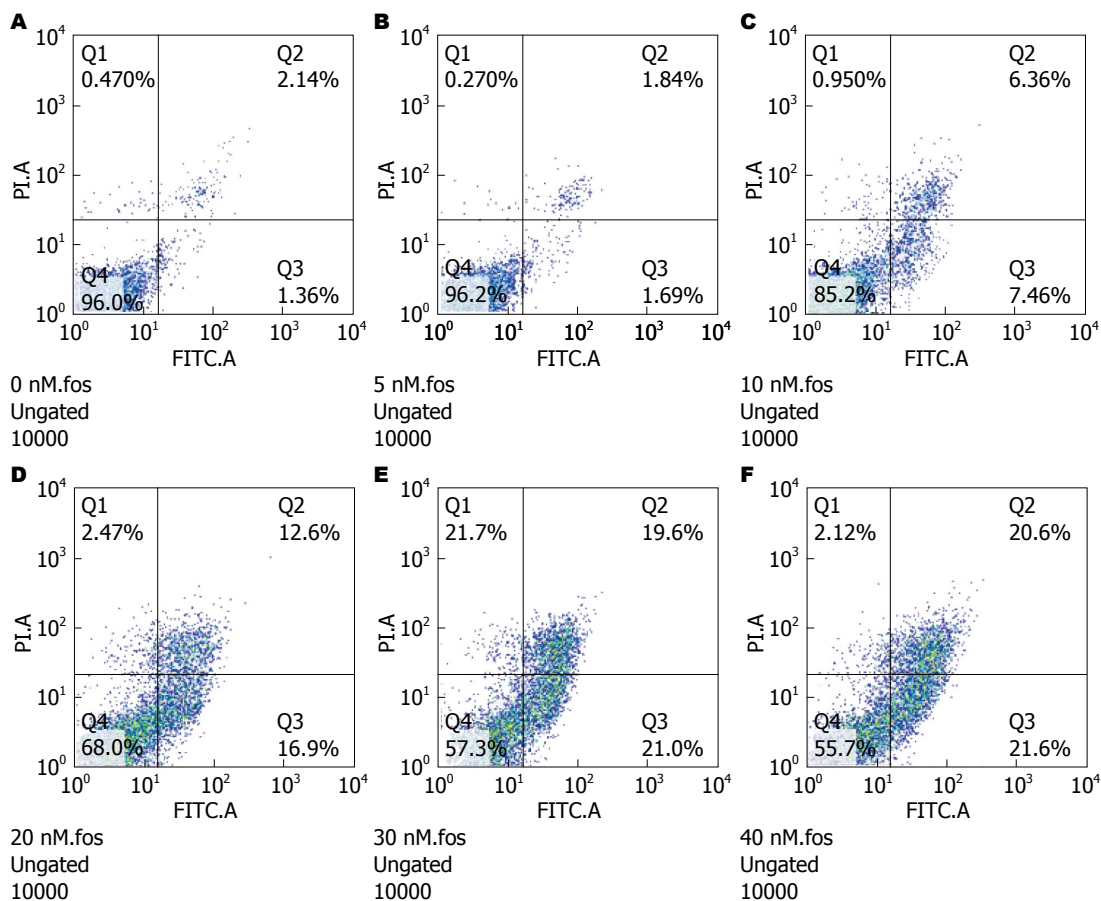


图 2 不同浓度TP作用HCT116细胞的凋亡率. A: 对照组; B-F: 5、10、20、30、40 nmol/L组. TP: 雷公藤甲素.

表达强于癌旁组织, 而Bax表达在两种组织中无明显差异; 结肠直肠癌中Bcl-2与Bax存在负相关. 我们的研究显示, TP处理HCT116细胞后, Bax在细胞质的表达下降, 而在线粒体的表达升高, TP能够促进胞质中的Bax向线粒体内转移. 表明Bax二聚体在膜上打开通道, 增加通透性, 所以, 蛋白Bcl-2水平的降低和Bax的水平升高, HCT116细胞对凋亡的抵抗性下降, TP发挥抗肿瘤效应. 这认同了何双艳等^[31]研究, 细胞凋亡调节蛋白Bax、Bcl-2表达上调, 二者表达的相对比例发生异常, 可能是大鼠非酒精性脂肪性肝病中肝细胞发生凋亡的重要原因之一.

崔雨婷等^[32]对雌性SD大鼠乳腺癌的研究认为, Caspase 3参与了一系列与凋亡相关的细胞变化过程, 且与Bcl-2共同参与了细胞凋亡的调节机制, 在乳腺癌的发生和发展过程中发挥重要作用. 姜辉等^[33]研究发现, 给予新风胶囊干预后, 可显著降低佐剂性关节炎大鼠滑膜组织中Bcl-2蛋白和mRNA的表达, 增加Bax、Caspase 3蛋白和mRNA的表达, 提示新风胶囊

可通过调节Bcl-2、Bax、Caspase 3的表达, 增加细胞凋亡来对抗滑膜细胞的过度增殖. 线粒体外膜通透性的改变, 引起凋亡相关因子的释放, 激活caspase 9, 最后激活效应器caspase 3, 进入内源性线粒体凋亡通路, 最终引起细胞凋亡. 崔雨婷等^[32]还发现, Caspase 3蛋白和mRNA的表达量随乳腺肿瘤病变程度的加深而不断降低, 且Caspase 3的表达与Bcl-2的表达呈负相关; 说明当发生乳腺肿瘤时, 细胞凋亡功能被抑制, 从而使癌细胞不断增殖. Caspase 3切割(cleaved)活化之后就会变成cleaved Caspase 3, 后者是前者的活化形式. 我们的研究表明, TP呈浓度依赖抑制Caspase 3的蛋白水平, 促进cleaved Caspase 3的蛋白水平; 与Zhou等^[24]在人胰腺癌细胞的研究结果相一致, 表明TP可能通过抑制Bcl-2表达、促进Caspase 3活化, 进而导致结肠癌细胞凋亡抵抗能力减弱.

总之, 大量研究显示Bcl-2家族和Caspase家族在细胞凋亡转导通路尤其是线粒体途径中发挥了极为重要的调控作用, 本实验通过动态结肠癌HCT116细胞凋亡百分数、Bcl-2/

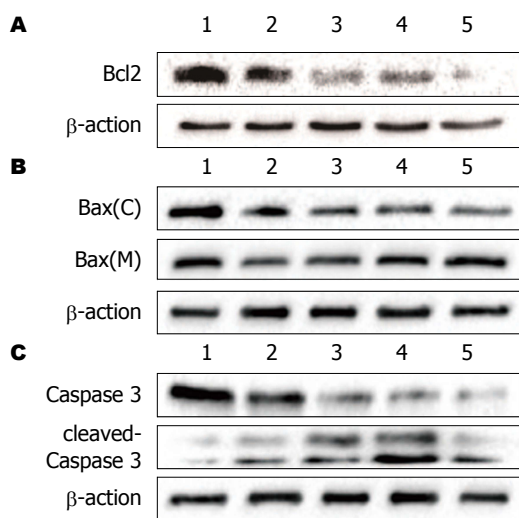


图 3 不同浓度TP对HCT116细胞Bcl-2、Bax和Caspase 3、cleaved Caspase 3表达的影响。A: Bcl-2结果; B: Bax在细胞质的蛋白水平(C)、线粒体的蛋白水平(M)结果; C: Caspase 3和cleaved Caspase 3结果。1: 对照组; 2: 10 nmol/L组; 3: 20 nmol/L组; 4: 30 nmol/L组; 5: 40 nmol/L组。TP: 雷公藤甲素。

Bax、Caspase 3的表达, 为细胞凋亡运用于结肠癌的诊治提供有力的理论依据, 然而对Caspase家族的认识还有待更进一步深入, 研究也日益受到关注, 如Caspase 9、Caspase 8和Caspase 2, 奥曲肽在人肝癌细胞HepG2能显著增加Caspase 8和Caspase 2的活性^[34]。这都要求我们进一步揭示结肠癌细胞凋亡的复杂的分子机制, 给临床的诊断、治疗、及预后判定开辟一条新的途径。

4 参考文献

- 1 斯金平. 雷公藤醌未来植物新药. 今日科技 2008; 2: 42
- 2 刘为萍, 刘素香, 唐慧珠, 白梅, 王丽兰, 刘艳. 雷公藤研究新进展. 中草药 2010; 41: 1215-1218
- 3 Liu Q. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 377-383 [PMID: 21255694 DOI: 10.1016/j.intimp.2011.01.012]
- 4 Li XJ, Jiang ZZ, Zhang LY. Triptolide: progress on research in pharmacodynamics and toxicology. *J Ethnopharmacol* 2014; 155: 67-79 [PMID: 24933225 DOI: 10.1016/j.jep.2014.06.006]
- 5 毛振江, 李国庆, 黄靛. GSK-3β在雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 256-260
- 6 Penninger JM, Kroemer G. Mitochondria, AIF and caspases--rivaling for cell death execution. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 97-99 [PMID: 12563272 DOI: 10.1038/ncb0203-97]
- 7 Scarabelli TM, Stephanou A, Pasini E, Gitti G, Townsend P, Lawrence K, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Latchman D, Knight R, Gardin J. Minocycline inhibits caspase activation and

- reactivation, increases the ratio of XIAP to smac/DIABLO, and reduces the mitochondrial leakage of cytochrome C and smac/DIABLO. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 865-874 [PMID: 14998631 DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.050]
- 8 Tocchi A, Quarles EK, Basisty N, Gitari L, Rabinovitch PS. Mitochondrial dysfunction in cardiac aging. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1847: 1424-1433 [PMID: 26191650 DOI: 10.1016/j.bbabi.2015.07.009]
- 9 Wang CH, Tsai TF, Wei YH. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca(2+) homeostasis in insulin insensitivity of mammalian cells. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1350: 66-76 [PMID: 26214798 DOI: 10.1111/nyas.12838]
- 10 崔海宏, 黄平, 赵婷, 张振华, 徐伟, 王小鹏, 韩英. 结肠癌线粒体基因组的微卫星不稳定性. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3811-3815
- 11 Seydi E, Motallebi A, Dastbaz M, Dehghan S, Salimi A, Nazemi M, Pourahmad J. Selective Toxicity of Persian Gulf Sea Cucumber (*Holothuria parva*) and Sponge (*Haliclona oculata*) Methanolic Extracts on Liver Mitochondria Isolated from an Animal Model of Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* 2015; 15: e33073 [PMID: 26977167 DOI: 10.5812/hepatmon.33073]
- 12 Fan H, Li X, Wang W, Lai Q, Tang X, Gao D, Yin X, Xu T. Effects of NMDA-Receptor Antagonist on the Expressions of Bcl-2 and Bax in the Subventricular Zone of Neonatal Rats with Hypoxia-Ischemia Brain Damage. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73: 323-330 [PMID: 27352318 DOI: 10.1007/s12013-015-0586-8]
- 13 Moazami-Goudarzi M, Farshdousti-Hagh M, Hoseinpour-Feizi A, Talebi M, Movassaghpour-Akbari AA, Shams-Asanjan K, Eyvazi-Ziyae J, Seifi M. The acute lymphoblastic leukemia prognostic scoring whether it is possible by BCL-2, BAX gene promoter genotyping. *Caspian J Intern Med* 2016; 7: 105-113 [PMID: 27386062]
- 14 Helmke C, Raab M, Rödel F, Matthes Y, Oellerich T, Mandal R, Sanhaji M, Urlaub H, Rödel C, Becker S, Strebhardt K. Ligand stimulation of CD95 induces activation of Plk3 followed by phosphorylation of caspase-8. *Cell Res* 2016; 26: 914-934 [PMID: 27325299 DOI: 10.1038/cr.2016.78]
- 15 Zhu Q, Yang J, Zhu R, Jiang X, Li W, He S, Jin J. Dihydroceramide-desaturase-1-mediated caspase 9 activation through ceramide plays a pivotal role in palmitic acid-induced HepG2 cell apoptosis. *Apoptosis* 2016; 21: 1033-1044 [PMID: 27364952 DOI: 10.1007/s10495-016-1267-9]
- 16 Teshima TH, Ianez RC, Coutinho-Camillo CM, Tucker AS, Lourenço SV. Apoptosis-associated protein expression in human salivary gland morphogenesis. *Arch Oral Biol* 2016; 69: 71-81 [PMID: 27270224 DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.05.013]
- 17 Huang WH, Liao WR, Sun RX. Astragalus polysaccharide induces the apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells by decreasing the expression of Notch1. *Int J Mol Med* 2016; 38: 551-557 [PMID: 27279598 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2632]
- 18 DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal

□ 同符评价
本文用不同浓度的TP处理结肠癌HCT116细胞不同的时间, 检测了细胞增殖、凋亡及凋亡相关蛋白的表达, 探讨TP引起结肠癌细胞凋亡的机制, 因此该文有一定的科学意义和实用价值。

A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 252-271 [PMID: 24890451 DOI: 10.3322/caac.21235]

19 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]

20 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2016; 25: 1-8

21 宋金莲, 马中良, 迟晓伟, 陈艳萍, 侯琳. 天然活性分子isatin经p53介导的线粒体途径诱导乳腺癌细胞MCF-7凋亡. *中国药理学通报* 2016; 32: 773-778

22 Dudeja V, Modi S, Giri B, Majumder K, Banerjee S, Saluja A. Synergy of water soluble prodrug triptolide (minnelide) with gemcitabine and nab-paclitaxel in pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 259

23 Qiao Z, He M, He MU, Li W, Wang X, Wang Y, Kuai Q, Li C, Ren S, Yu Q. Synergistic antitumor activity of gemcitabine combined with triptolide in pancreatic cancer cells. *Oncol Lett* 2016; 11: 3527-3533 [PMID: 27123146 DOI: 10.3892/ol.2016.4379]

24 Zhou GX, Ding XL, Huang JF, Zhang H, Wu SB, Cheng JP, Wei Q. Apoptosis of human pancreatic cancer cells induced by Triptolide. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1504-1509 [PMID: 18330938]

25 Oliveira AR, Beyer G, Chugh R, Skube SJ, Majumder K, Banerjee S, Sangwan V, Li L, Dawra RK, Subramanian S, Saluja AK, Dudeja V. Triptolide abrogates growth of colon cancer and induces cell cycle arrest by inhibiting transcriptional activation of E2F. *Lab Invest* 2015; 95: 648-659 [PMID: 25893635 DOI: 10.1038/labinvest.2015.46]

26 赵美玲, 季宇彬, 毕明刚. 细胞凋亡的死亡受体途径. *黑龙江医药* 2013; 26: 196-199

27 王新, 陈凤玲. 线粒体的功能及检测方法. *医学综述* 2011; 17: 12-15

28 Tischner D, Woess C, Ottina E, Villunger A. Bcl-2-regulated cell death signalling in the prevention of autoimmunity. *Cell Death Dis* 2010; 1: e48 [PMID: 21364654 DOI: 10.1038/cddis.2010.27]

29 Panasiuk A, Dzieciol J, Panasiuk B, Prokopowicz D. Expression of p53, Bax and Bcl-2 proteins in hepatocytes in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6198-6202 [PMID: 17036395]

30 冯俊伟, 张志勇, 王爱军, 王红钰, 徐晋珩, 吴肖, 程健, 张超, 郑宝军, 施华. 结直肠癌组织中TAZ表达与Bcl-2、Bax、Caspase-3的关系及临床意义. *中国老年学杂志* 2014; 34: 5419-5420

31 何双艳, 李昌平, 李鹏, 钟晓琳. Fas/FasL、Bcl-2/Bax、Caspase-8在大鼠非酒精性脂肪性肝病中的作用机制. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3761-3766

32 崔雨婷, 张睿, 陈正礼, 罗启慧, 祝春梅, 孙凤娇, 陈梦鹿. 大鼠自发性乳腺肿瘤中Bax、Bcl-2和Caspase-3的表达. *江大学学报(业与生命科学版)* 2016; 42: 119-126

33 姜辉, 刘健, 高家荣, 孟楣, 秦秀娟, 王婷. 新风胶囊上调佐剂性关节炎大鼠滑膜组织Bax和caspase-3表达并下调Bcl-2表达. *细胞与分子免疫学杂志* 2016; 32: 457-461

34 Sun KW, Ma YY, Guan TP, Xia YJ, Shao CM, Chen LG, Ren YJ, Yao HB, Yang Q, He XJ. Oridonin induces apoptosis in gastric cancer through Apaf-1, cytochrome c and caspase-3 signaling pathway. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7166-7174 [PMID: 23326121 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7166]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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;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.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.

食管癌切除术后围术期死亡危险因素的分析及预测模型的建立

图尔霍·麦图松, 张昌明, 朱辉

图尔霍·麦图松, 张昌明, 朱辉, 新疆医科大学第一附属医院胸外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

图尔霍·麦图松, 在读硕士, 主要从事胸外科方面的研究。

作者贡献分布: 图尔霍·麦图松负责临床资料收集、整理材料、原始数据处理、统计分析及撰写论文; 张昌明负责课题设计, 总体指导; 朱辉负责统计结果分析与加工。

通讯作者: 张昌明, 主任医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院胸外科. zhangchangming@163.com

收稿日期: 2016-05-18

修回日期: 2016-07-19

接受日期: 2016-07-31

在线出版日期: 2016-08-28

Identification of risk factors for perioperative mortality with esophagectomy and establishment of a prediction model

Turghun Mattursun, Chang-Ming Zhang, Hui Zhu

Turghun Mattursun, Chang-Ming Zhang, Hui Zhu, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Chang-Ming Zhang, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zhangchangmingxj@163.com

Received: 2016-05-18

Revised: 2016-07-19

Accepted: 2016-07-31

Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To identify the risk factors for perioperative mortality in patients with esophageal cancer, and establish a logistics regression model.

METHODS

From January 2002 to December 2015, the clinical data for 850 patients who were diagnosed with esophageal cancer and underwent esophagectomy at our hospital were divided into a non-death group and a death group according to the presence of perioperative mortality or not. Sixty-four factors that may have an effect on surgical mortality in esophageal cancer were analyzed retrospectively. The risk factors for surgical death were then identified by univariate and multivariate analyses. A logistics regression model was finally established based on the identified risk factors.

RESULTS

Of 850 cases of esophageal cancer included, perioperative death occurred in 39 (4.59%) cases. Univariate logistics regression analysis showed that 25 of 64 factors were significantly related with perioperative death, including ethnicity, age, preoperative comorbidities, preoperative hemoglobin, surgical resection, anastomosis, anastomosis level, operative time, postoperative albumin, enteral nutrition time, ICU treatment time, arrhythmia, pneumonia, lung infection, severe pneumonia, unilateral pleural effusion, bilateral pleural effusion, septic shock, MODS, anastomotic fistula, chylothorax, respiratory failure, circulatory failure, respiratory

背景资料

本研究资料为新疆医科大学第一附属医院原医院从2002-01/2015-12食管癌手术切除患者的实际临床资料, 内容客观真实, 涵盖了不同民族、不同年龄段食管癌患者临床数据和资料。

同行评议者

耿庆, 教授, 主任医师, 武汉大学人民医院胸外科, 湖北省人民医院; 周福有, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 安阳市肿瘤医院胸外科

研究前沿
本文重点研究食管癌围术期术后死亡原因及危险因素, 旨在减少危险因素, 提高保护性因素, 减少围术期死亡率。

and circulatory failure, ischemia and hypoxia syndrome ($P < 0.05$). Multivariate regression analysis showed that operative time, arrhythmia, postoperative albumin, enteral nutrition time, MODS, chylothorax, and respiratory failure were independent risk factors for perioperative mortality ($P < 0.05$). Based on these identified risk factors, we obtained a prediction model: $P = 1/1 + e^{(2.951X_{25} + 1.922X_{27} + 0.445X_{30} - 2.066X_{32} + 4.313X_{50} + 2.333X_{55} - 2.689X_{58} - 8.999)}$ ($0 \leq P \leq 1$).

CONCLUSION

Operative time, arrhythmia, postoperative albumin, enteral nutrition time, MODS, chylothorax, and respiratory failure are independent risk factors for perioperative mortality in esophageal cancer. To reduce perioperative mortality in esophageal cancer, it needs to improve the medical environment and enhance surgical techniques, enhance preoperative, intraoperative and postoperative evaluation of postoperative albumin, start enteral nutrition carefully and scientifically, prevent the occurrence of postoperative arrhythmia, MODS, chylothorax, respiratory failure and other complications, and give treatment as soon as possible.

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

Key Words: Esophageal cancer; Risk factors; Perioperative mortality; Univariate analysis; Logistic regression analysis

Turghun Mattursun, Zhang CM, Zhu H. Identification of risk factors for perioperative mortality with esophagectomy and establishment of a prediction model. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3587-3597 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3587>

摘要

目的

探讨食管癌围术期死亡原因及危险因素, 建立Logistics回归模型。

方法

收集2002-01/2015-12于新疆医科大学第一附属医院进行食管癌切除术患者临床资料, 食管癌850例, 根据围术期及住院期间结局分为死亡和非死亡各1组, 将64个可能对食管癌手术死亡有相关影响的常见因素进行回顾性分析, 通过计算机用Logistics回归模型研究食管癌围术期与死亡原因相关的危

险因素, 进行单因素、多因素分析, 建立回归方程, 总结实际意义。

结果

850例食管癌中手术死亡39例, 手术死亡率4.59%。单因素Logistics回归分析, 64个因素中, 25个因素与食管癌切除术后围术期死亡有关, 分别为民族、年龄、术前合并症、术前血红蛋白值、手术切除方式、吻合方式、吻合水平、手术年代、术后白蛋白值、肠内营养时间、ICU治疗时间、心律失常、肺炎、肺部感染、重症肺炎、单侧胸腔积液、双侧胸腔积液、感染性休克、MODS、吻合口瘘、乳糜胸、呼吸衰竭、循环衰竭、呼吸循环衰竭、缺血缺氧综合征等, 统计学差异有意义($P < 0.05$)。多因素Logistics回归分析提示手术年代, 术后白蛋白值, 肠内营养时间, 心律失常, MODS, 乳糜胸, 呼吸衰竭等因素($P < 0.05$), 有统计学意义, 为本研究食管癌围术期死亡原因独立危险因素并进入回归方程, 获得预测模型为: $P = 1/1 + e^{(2.951X_{25} + 1.922X_{27} + 0.445X_{30} - 2.066X_{32} + 4.313X_{50} + 2.333X_{55} - 2.689X_{58} - 8.999)}$ ($0 \leq P \leq 1$)。

结论

食管癌围术期死亡原因分析中, 手术年代、术后白蛋白值、心律失常、MODS、乳糜胸、呼吸衰竭等为本研究食管癌围术期死亡原因独立危险因素并进入回归方程, 并获得预测模型; 欲降低食管癌围术期死亡, 需改善医疗环境, 提高医疗技术, 并在围术期严密观察和评估血清白蛋白值, 科学并谨慎开始肠内营养时间, 积极预防术后发生心律失常、MODS、乳糜胸以及呼吸衰竭等并发症, 并尽早处理。

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

关键词: 食管癌; 危险因素; 围术期死亡率; 单因素分析; Logistic回归分析

核心提要: 食管癌为常见消化道恶性肿瘤, 首选手术治疗, 但手术创伤较大, 术后并发症发生率高及术后围术期死亡率较高, 本文收集大量临床资料研究分析食管癌围术期死亡原因及危险因素, 以指导临床工作者减少危险因素, 提高保护性因素, 减少围术期死亡风险, 提高手术疗效, 改善预后。

图尔霍·麦图松, 张昌明, 朱辉. 食管癌切除术后围术期死

亡危险因素的分析及预测模型的建立. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3587-3597 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3587.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3587>

0 引言

食管癌在我国属高发疾病, 大部分患者就诊时一旦确诊就已经属中、晚期. 在新疆维吾尔自治区食管癌也属于高发疾病, 而且具有明显的民族、地理区域等流行病学特征, 维吾尔族与哈萨克族发病率分别居第1位和第2位^[1]. 食管癌虽主张内外科治疗结合的综合治疗, 但目前外科手术是治疗食管癌的首要方法^[2], 但是食管癌围术期死亡率较高, 据报道, 食管癌手术死亡率在2.30%-12.50%^[3], 而且大多数患者死因并非单一, 多数由多个严重并发症而死亡^[4], 亦有报道称食管癌手术死亡率在2.50%-10.00%^[5], 存在轻微的差异. 研究食管癌围术期死亡危险因素的相关研究不多, 本次研究纳入研究的食管癌患者共850例, 围术期死亡39例, 死亡率4.59%. 因此, 我们为了探讨我区食管癌手术死亡率相关危险因素, 通过计算机建立Logistic回归模型, 对850例食管癌切除术后患者资料进行回顾性分析, 并对围术期死亡原因及主要可能的危险因素分别进行单因素、多因素相关性分析, 并建立预测模型.

1 材料和方法

1.1 材料 通过回顾性调阅并搜集既往病例, 获取新疆医科大学第一附属医院2002-01/2015-12行食管癌手术的患者有1037例, 其中行食管癌切除术930例, 切除率89.70%, 我们选取具有完整临床资料的食管癌切除术患者850例进行回顾性分析. 病例入选标准: 经食管内镜组织活检并诊断为食管恶性肿瘤, 术后切除病理亦符合食管恶性肿瘤. 剔除标准: 经食管内镜组织活检为非恶性肿瘤或诊断为恶性肿瘤但因分期较晚仅剖胸、胃造瘘、空肠造瘘, 或食管内植入支架、食管扩张、内镜下病灶切除或破坏等, 而未能切除肿瘤者未纳入本组研究. 本研究民族、年龄分布特征如表1. 我国河南省林县地区食管癌发病率最高, 其男性死于食管癌者占肿瘤性死亡原因的64.58%, 女性中占63.18%^[6]. 本组研究病例术前合并基础疾病情况如图1. 在临床上食管癌患者因吞咽困难等

多呈现消瘦体质, 其体质量指数(kg/m²)如图2.

1.2 方法

1.2.1 基本方法: 850例食管癌中, 2002-2009年围术期死亡22例, 死亡率(3.59%), 2010-01/2016-01围术期死亡死亡17例, 死亡率(3.27%). 其中男21例, 平均年龄61.50岁±0.71岁, 年龄为50-83岁; 女12例, 平均年龄69.00岁±5.66岁, 年龄为53-73岁, 整体平均年龄61.50岁±0.71岁, 年龄为50-83岁; 死亡时间术后1-33 d, 平均15 d±5.66 d, 其中有1例接受二次剖腹探查, 并术后第1天死亡. 有6例食管癌术后尚未给予肠内营养而发生死亡. 根据围术期预后将食管癌患者分为死亡和非死亡2组(二分类), 并根据相关特征通过计算机对围术期死亡危险因素进行单因素、多因素分析及建立Logistic回归预测模型, 具体过程如下: 食管癌为常见消化系统恶性肿瘤, 国内外对食管癌围术期死亡原因及术后并发症单因素、多因素分析的相关研究不多, 参阅文献[7-11]并结合临床实践观察结果, 选择可能影响食管癌手术死亡率的64个因素, 即X1: 性别, X2: 民族, X3: 年龄, X4: BMI, X5: 症状持续病史, X6: 术前长期吸烟史, X7: 术前肺功能, X8: 术前糖尿病史、冠心病史、高血压史, X9: 术前白蛋白值, X10: 术前血红蛋白值, X11: 肿瘤部位, X12: 肿瘤长度, X13: 手术切除方式, X14: 重建器官, X15: 吻合方式, X16: 吻合水平, X17: 肿瘤TNM分期, X18: 手术时长, X19: 手术切除范围, X20: 脉管瘤栓, X21: 手术残端, X22: 病理分型, X23: 分化程度, X24: 淋巴结清扫个数, X25: 手术年代, X26: 术中输血情况, X27: 术后白蛋白值, X28: 术后血红蛋白值, X29: 术中出血量, X30: 肠内营养时间, X31: ICU治疗时间, X32-X64为术后并发症, 具体赋值如下: X32: 心律失常; X33: 肺炎、肺部感染, X34: 尿路感染, X35: 哮喘持续状态, X36: 重症肺炎, X37: 单侧胸腔积液, X38: 胸腔感染, X39: 肺不张, X40: 双侧胸腔积液, X41: 气胸, X42: 液气胸, X43: 肺栓塞, X44: 腹腔感染、腹水, X45: 感染性休克, X46: 心源性休克, X47: 心脏猝死, X48: 上消化道出血, X49: 失血性休克, X50: MODS, X51: 肾功能衰竭, X52: 电解质紊乱, X53: 脓胸, X54: 吻合口瘘, X55: 乳糜胸, X56: 腹腔脓肿, X57: 神经系统功能衰竭, X58: 呼吸衰竭, X59: 循环衰竭, X60: 呼吸循环衰竭, X61: 心肌梗死, X62: 缺

□ 相关报道

有研究者研究食管癌围术期死亡原因及术后并发症发生相关因素的文章亦提出手术年代、吻合方式、手术时间等因素与食管癌围术期死亡有关, 本组研究得出的结论与部分作者观点一致, 与另一部分作者论点有不同, 可能的因素有病例特点及手术技术、医疗环境等, 值得探讨.

创新亮点

本文参阅其他相关文献中,增加了实际临床工作中观察到的可能的几项因素,包括民族、体质指数及将合并多种基础疾病的患者降维因子分析进行单因素、多因素分析,最终建立预测模型,预测模型的建立适用于临床上估测具有不同危险因素的患者术后围术期死亡风险概率,据此可建立危险评分系统或评分表,到风险评估较大时需谨慎考虑手术治疗或术区需要降低危险因素,减少围术期死亡风险.

表 1 民族及年龄分布

| 民族 | n | 百分比(%) | 备注 |
|----------|-----|--------|----------------------------------|
| 汉族 | 394 | 46.35 | |
| 哈萨克族 | 225 | 26.47 | |
| 维吾尔族 | 193 | 22.71 | |
| 回族 | 21 | 2.47 | |
| 蒙古族 | 12 | 1.41 | |
| 俄罗斯族 | 2 | 0.24 | |
| 朝鲜族 | 1 | 0.12 | |
| 柯尔克孜族 | 1 | 0.12 | |
| 锡伯族 | 1 | 0.12 | |
| 合计 | 850 | 100.00 | |
| 性别分布特征 | | | |
| 男 | 584 | 68.70 | 平均年龄(岁): 59.97 ± 9.45(32 - 81) |
| 女 | 266 | 31.30 | 平均年龄(岁): 60.10 ± 8.44(31 - 83) |
| 年龄(岁) | | | |
| <40 | 12 | 1.41 | |
| 40-59 | 362 | 42.59 | |
| 60-69 | 359 | 42.24 | |
| ≥70 | 117 | 13.76 | |
| 合计 | 850 | 100.00 | 整组平均年龄(岁): 60.01 ± 9.14(31 - 83) |
| 吸烟年数≥20年 | 239 | 28.10 | 肺功能中至重度损害或障碍22例(2.59%) |

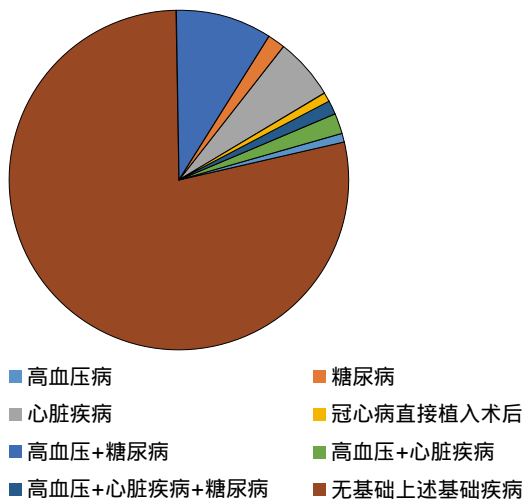


图 1 术前合并基础疾病分布情况.

血缺氧综合征, X63: 低蛋白血症、营养不良, X64: 切口感染.

1.2.2 肿瘤特征: 根据围术期术后预后将食管癌患者分为死亡和非死亡2组. 胸上段(包括中上段)87例(10.24%), 胸中段(包括中下段)566例(66.59%), 胸下段(包括下中段、下段侵及贲门)191例(22.47%), 双源发肿瘤6例(包括中段、贲门2例, 中段、上段2例, 中段、下段2例)(0.71%), 病变长度(cm)分布具

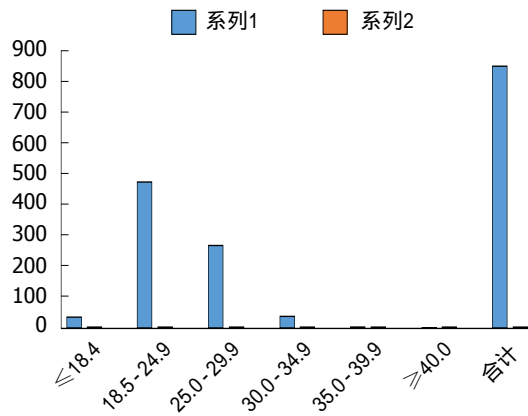


图 2 研究对象术前身高/体重指数分布. ≤18.4: 偏低; 18.5-24.9: 正常范围; 25.0-29.9: ° 肥胖; 30.0-34.9: ° 肥胖; 35.0-39.9: ° 肥胖; ≥40.0: ° 肥胖.

体如下: <3.0 cm 83例(9.76%), 3.0-5.9 cm 517例(60.82%), 6.0-7.9 cm 176例(20.71%), ≥8.0 cm 74例(8.71%). 临床分型: (中晚期)髓质型92例(10.82%), 溃疡型516例(其中4例伴隆起型, 1例隐伏型)(60.71%), 蕈伞型73例(8.59%), 狭窄性12例(1.41%), 不能分型或未定型93例(10.94%), (早期)斑块型1例(0.12%), 隆起型61例(7.18%), 糜烂型2例(0.24%). 病理分型: 鳞癌797例(93.7%), 腺癌28例(3.29%), 腺鳞癌3例(0.35%), 原位癌1例(0.12%), 其他恶性肿瘤

21例[其中, 小细胞癌4例(0.47%), 癌肉瘤7例(0.82%), 类癌1例(0.12%), 恶性黑色素细胞瘤1例(0.12%), 神经内分泌癌2例(0.24%), 小细胞内分泌癌1例(0.12%), 其他恶性肿瘤5例(0.59%)]. 分化程度(G): G₁(高分化)120例, G₂(中分化)336例, G₁-G₂(高-中分化)185例, G₂-G₁(中-高分化)1例, G₂-G₃(中-低分化)109例, G₃(低分化)60例, G₃-G₂(低-中分化)2例, G₄(未分化)2例, G_x(不能确定或资料不全)35例. (2010AJCC第七版)TNM分期: T_{1s}N₀M₀ 5例(0.59%), T_{1a}N₀M₀ 7例(0.82%), T_{1b}N₀M₀ 38例(4.47%), T_{1b}N₁₋₂M₀ 2例(0.24%), T_{1b}N₃M₀ 1例(0.12%), T₂N₀M₀ 287例(33.76%), T₂N₁M₀ 78例(9.18%), T₂N₂M₀: 23例(2.71%), T₂N₃M₀ 6例(0.71%), T₃N₀M₀ 205例(24.12%), T₃N₁M₀ 111例(13.06%), T₃N₂M₀54例(6.35%), T₃N₃M₀ 13例(1.53%), T_{4a}N₁M₀ 1例(0.12%), T_{4b}N₀₋₁M₀ 10例(1.18%), T-N-M₁ 9例(1.06%).

1.2.3 手术特征情况: 2002-01/2009-12行食管癌切除手术612例(72.00%), 术中输血率(85.62%), 2010-01/2015-12行食管癌切除术238例(28.00%), 术中输血率(24.37%), 有研究显示, 术中失血量与术后并发症相关, 包括肺部并发症和吻合口瘘的发生^[12,13]. 手术切口: 左后外侧切口682例(80.24%), 3切口(颈胸腹)100例(11.76%), 开腹切除食管下段癌1例(0.12%), 全胸腔镜(VATS 3切口)6例(0.71%), 胸腔镜联合腹腔镜(VATS+LAPS)4例(其中2切口2例, 占0.24%, 3切口2例, 占0.24%), 左颈左胸2切口1例(0.12%), 右胸腹正中2切口8例(0.94%), 胸腹联合切口48例(5.65%). 重建器官: 胃848例(99.76%), 残胃2例(0.24%); 吻合方式: 手工吻合5例(0.59%), 器械吻合845例(99.41%); 吻合部位: 弓上507例(59.65%), 弓下215例(25.29%), 颈部123例(14.47%), 右胸吻合5例(0.59%).

统计学处理 将上述各指标进行量化赋值, X1-X64如表2. 全部数据输入计算机, 并逐步进行单因素分析, 相关性分析, 共线性诊断及多因素Logistics回归分析等及建立回归模型分析及解释相关指标的实际临床意义. 统计学分析采用SPSS22.0软件. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 死亡率及死亡原因 850例食管癌中手术死亡39例(术后住院期间或30 d以内死亡), 手

术死亡率4.59%. 2002-2009年行食管癌切除手术612例, 围术期死亡22例, 死亡率(3.59%), 2010-01/2016-01行食管癌切除手术238例, 围术期死亡17例, 死亡率(3.27%). 从数据宏观显示结果可见食管癌手术死亡率随年代演变而有所下降, 说明随着时代的变化, 医学技术、医疗水平及医疗环境、患者意识等多方面均有进步. 死亡原因: 食管癌-循环系统并发症7例(心源性猝死3例, 其中合并循环呼吸衰竭1例, 心源性休克1例); 心血管循环衰竭2例, 恶性心律失常1例, 急性心肌梗死1例, 共占死亡组的17.95%, 呼吸系统并发症9例(包括肺部感染, 重症肺炎, 肺不张等引起的呼吸衰竭8例, ARDS 1例, 占死亡组的23.08%), 呼吸衰竭与循环衰竭并存2例(其中中枢性呼吸循环衰竭1例, 占死亡组的5.13%); MODS 13例(其中合并感染性休克2例, 合并呼吸衰竭1例, 占死亡组的33.33%); 缺血缺氧综合征1例(2.56%), 急性肾衰竭1例(2.56%), 合并循环衰竭、呼吸衰竭、中枢神经系统功能衰竭1例(2.56%); 术后消化道出血并失血性休克2例(5.56%). 术后并发症中死亡组吻合口瘘发生12例(30.77%), 乳糜胸5例(12.82%).

2.2 影响食管癌手术死亡的单因素Logistic回归分析 X2: 民族, X3: 年龄(2)(3)(4), X8: 合并症, X10: 术前血红蛋白(1)(2), X13: 手术切除方式, X15: 吻合方式(1), X16: 吻合水平, X25: 手术年代(1), X27术后白蛋白(1)(2), X30: 肠内营养时间, X31: ICU治疗时间(1)(2), X32心律失常(1), X33肺炎、肺部感染(1), X36重症肺炎(1), X37单侧胸腔积液(1), X40: 双侧胸腔积液, X45感染性休克(1), X50: MODS(1), X54: 吻合口瘘(1), X55: 乳糜胸(1), X58呼吸衰竭(1), X59循环衰竭(1), X60呼吸循环衰竭(1), X62缺血缺氧综合征(1)等25个变量因素对食管癌围术期死亡率有影响, 差异有显著统计学意义($P<0.05$, 表2). 其余各个变量即指标均无统计学差异, 上述单因素分析有显著性的指标经进行相关性检验均符合标准(Spearman双尾检验), 无超过0.8, 自变量间不存在自相关性、负相关性, 进一步共线性诊断检验-容差和膨胀因子(VIF)检验, 结果提示容差均 >0.1 , VIF均 <10 , 说明自变量间直接不存在多重共线性现象.

2.3 影响食管癌手术死亡的多因素Logistic回归分析 将上述通过单因素分析、相关性检验

应用要点

本文在临床上的实际作用可认为是评估食管癌患者围术期死亡风险, 将具有显著性差异的几项风险因素重点评估并减少围术期死亡率发生的消极作用, 积极加强保护性因素, 提高外科手术疗效.

名词解释

缺血缺氧综合征: 由各种原因引起的部分或完全缺氧、脑血流减少、或暂停致使脑损害而引起一系列神经精神异常表现的一种综合征, 成为HIE. 严重者可造成永久性损害.

表 2 影响食管癌手术死亡率的因素及量化赋值结果

| 变量 | 因素 | 赋值 |
|-----|---|--|
| X1 | Sex | Male(1), female(2) |
| X2 | Nationality | Han(1), Kazak(2), Uyghur(3), Hui(4), Mongolian(5), other(6) |
| X3 | Age | <40 yr(1), 40 - 49 yr(2), 50 - 59 yr(3), 60 - 69 yr(4)>70 yr(5) |
| X4 | BMI | ≤18.4(1), 18.5 - 24.9(2), 25.0 - 29.9(3), 30.0 - 34.0(4), 35.0 - 39.9(5) |
| X5 | Duration of symptom | <3 mo(1), 4 - 12 mo(2), >12 mo(3) |
| X6 | History of long term severe smoking | No smoking(0), <5 yr(1), 5 - 10 yr(2), 10 - 15 yr(3), >15 yr(4) |
| X7 | Preoperative pulmonary function | Normal(0), mild damaged(1), middle damaged(2), severe damaged(3) |
| X8 | History of diabetes or coronary heart disease or hypertention | Without(0), HBP(1), DM(2), HD(3), Coronary artery disease and Stent implantation state(4), HBP and DM(5), HBP and HD(6), withHD、DM、HBP(7) |
| X9 | Preoperative albumin | <35.0 g/L(1), 35.0 - 50.0 g/L(2), >50.0 g/L(3); |
| X10 | Preoperative hemoglobin | male <60 g/L(1), 60 - 90 g/L(2), 90 - 120(3), 120 - 160 g/L(4), >160 g/L(5); female <60g/L(1), 60 - 90 g/L(2), 90 - 110(3), 110 - 150 g/L(4), >150 g/L(5) |
| X11 | Position of tumor | lower segment thorax(1), middle segment in thorax(2), superior segment in thorax(3); Double primary cancer(4) |
| X12 | Length of lesion | <3 cm(1), 3 - 5 cm(2), >5 cm(3) |
| X13 | Fashion of resect | left posteroiateral incision(1), right thoracic and abdomen incision(2), Cervix, thoracic and abdominal incision(3), Thoracoabdominal approach(4), VATS(5), VATS + Laparoscope(6), laparotomy(7); The left carotid left chest(8) |
| X14 | Organ reconstructed | stomach(1), Jejunum(2) |
| X15 | Fashion of anastomose | Machanical(1), handwork(2) |
| X16 | Position of anastomose | cervix(1), Superior to aortic arch(2), inferior to aortic arch(3), Right thorax(4) |
| X17 | TNM stages of tumor | TisN0M0(0), T1aN0M0(1), T1bN0M0(2), T1bN1 - 2M0(3), T1bN3M0(4), T2N0M0(5), T2 N1M0(6), T2 N2 M0(7), T2 N3 M0(8), T3 N0M0(9), T3 N1M0(10), T3 N2M0(11), T3 N3M0(12), T4aN1M0(13),T4bN0 - 1M0(14), T - N - M1(15); |
| X18 | Duration of operation | <3 h(1), >3 h(2) |
| X19 | Range of Surgical resection | <4 cm(1), 4 - 6 cm(2), 7 - 8 cm(3), >8 cm(4) |
| X20 | Vascular tumor thrombus | Negative(1), positive(2) |
| X21 | Surgical stump | Negative(1), upper stump positive(2), lower stump positive(3) |
| X22 | Pathological type | Squamous Cells Carcinoma - SqCa(1), adenocarcinoma(2), adenosquamous carcinoma (3), undifferentiated carcinoma or carcinosarcoma(4), other therioma(5) |
| X23 | Degree of differentiation | Well - differentiated(G1)(1), moderately differentiated(G2)(2); poorly differentiated(G3)(3); undifferentiation(G4)(4);G1 - G2(5), G2 - G1(6), G3 - G2(7), G2 - G3(8), G2 - G3/G1 - G2(9), Gx(10) |
| X24 | Extent of lymphnode dissection | 0(1), 1 - 2(1), 3 - 6(2), >6(3) |
| X25 | Year of operation | 2002 - 2009年(1), 2010/2015 - 12(2) |
| X26 | Intraoperative blood transfusion | Yes(1), No(2) |
| X27 | Postoperative albumin | <35.0 g/L (1), 35.0 - 50.0 g/L(2), >50.0 g/L(3) |
| X28 | Postoperative albumin | male <60 g/L(1), 60 - 90 g/L(2), 90 - 120(3), 120 - 160 g/L(4), >160 g/L(5); female <60 g/L(1), 60 - 90 g/L(2), 90 - 110(3), 110 - 150 g/L(4), >150 g/L(5) |
| X29 | Amount of bleeding during operation | 100 - 300 mL(1), 300 - 500 mL(2), 500 - 800 mL(3), 800 - 1000 mL(4), >1000 mL(5) |
| X30 | Enteral nutrition time(the day after the operation | No(1); first day(2); 2 nd day(3); 3 th day(4); 4 th day(5); 5 th day(6); 6 th day(7); 7 th day(8); >7 th day(9) |
| X31 | ICU treatment time | No(1); 1 d(2); 2 d(3); 3 d(4); 4 d(5); 5 d(6); 6 d(7); 7 d(8); >7 d(9) |
| X32 | arhythmia | Yes(1), No(2) |

| | | |
|-----|---|---------------|
| X33 | Pneumonia、pulmonary infection | Yes(1), No(2) |
| X34 | Urinary tract infections | Yes(1), No(2) |
| X35 | Status asthmaticus | Yes(1), No(2) |
| X36 | Severe pneumonia | Yes(1), No(2) |
| X37 | Unilateral pleural effusion | Yes(1), No(2) |
| X38 | Chest infection | Yes(1), No(2) |
| X39 | Atelectasis | Yes(1), No(2) |
| X40 | Bilateral pleural effusion | Yes(1), No(2) |
| X41 | Pneumothorax | Yes(1), No(2) |
| X42 | Hydropneumothorax | Yes(1), No(2) |
| X43 | Pulmonary embolism | Yes(1), No(2) |
| X44 | Abdominal infection、ascites | Yes(1), No(2) |
| X45 | Infectious shock | Yes(1), No(2) |
| X46 | Cardiogenic shock | Yes(1), No(2) |
| X47 | Sudden cardiac death | Yes(1), No(2) |
| X48 | Upper gastrointestinal bleeding | Yes(1), No(2) |
| X49 | Hemorrhagic shock | Yes(1), No(2) |
| X50 | MODS | Yes(1), No(2) |
| X51 | Renal Failure | Yes(1), No(2) |
| X52 | Electrolyte imbalance | Yes(1), No(2) |
| X53 | Pyothorax | Yes(1), No(2) |
| X54 | Anastomotic fistu | Yes(1), No(2) |
| X55 | Chylopleura | Yes(1), No(2) |
| X56 | Abdominal abscess | Yes(1), No(2) |
| X57 | Central system failure | Yes(1), No(2) |
| X58 | Failure of respiration | Yes(1), No(2) |
| X59 | Circulatory failure | Yes(1), No(2) |
| X60 | Respiratory failure and circulatory failure | Yes(1), No(2) |
| X61 | Myocardial infarction | Yes(1), No(2) |
| X62 | Hypoxic - ischemic syndrome | Yes(1), No(2) |
| X63 | Innutrition、Hypoproteinem | Yes(1), No(2) |
| X64 | Surgical wound infection | Yes(1), No(2) |

□ 同行评价
本文研究有一定新颖性,对食管癌围术期术后死亡危险因素进行回顾性分析及建立预测模型,有一定的临床指导意义。

及共线性检验的各个指标通过Logistic回归模型进行多因素分析, X25: 手术年代, X27: 术后白蛋白值, X30: 肠内营养时间, X32: 心律失常(1), X50: MODS, X55: 乳糜胸, X58: 呼吸衰竭等7个变量即指标 $P < 0.05$, 最终经分析后进入Logistic回归方程的变量有X25、X27、X30、X32、X50、X55、X58(表3)。

2.4 建立预测模型 经上述单因素、多因素Logistic回归分析后, 获得食管癌围术期死亡原因多因素Logistic回归预测模型为: $P = 1/1 + e^{(2.951X_{25} + 1.922X_{27} + 0.445X_{30} - 2.066X_{32} + 4.313X_{50} + 2.333X_{55} - 2.689X_{58} - 8.999)}$, 其中 P 为本研究食管癌围术期死亡发生的概率, P 值取值范围0-1, 越趋向于1, 死亡发生的概率越大, 越趋向于0, 死亡发生概率越小, 减少围术期危险因素, 提高保护性因素, 可减少围术期死亡风险, 降低围术期死亡率, 提高手术疗

效, 改善预后(表4)。

3 讨论

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤, 食管癌典型的症状为进行性咽下困难, 如不干预, 最后可发展至“滴水不漏”而危及生命。在过去的30年间食管癌一直稳居国内肿瘤死因第4位, 世界各国统计, 食管癌的发病率在各肿瘤排名第8位^[14]。食管癌治疗原则是以手术治疗为主的综合性治疗, 手术是食管癌治疗的首要选择。食管癌手术方法多种多样, 手术途径及方式、吻合方式、重建器官、淋巴结清扫范围等不尽相同, 各有其优缺点。目前, 随着技术的进步, 食管癌的外科治疗不断有新的进展, 但是食管癌手术创伤大, 术后并发症发生率高, 围术期死亡率高等特定未发生明显变化, 故食管癌围术期死亡原因分析在食管癌治疗及提高预后等

表 3 单因素Logistic回归模型分析结果

| 编号 | 变量名 | B | S.E | Wald | df | sig | Exp(B)OR = OD1/OD2 = Exp(B) |
|----|---------------|--------|-------|---------|----|-------|-----------------------------|
| 1 | X2民族 | -0.488 | 0.210 | 5.367 | 1 | 0.021 | 0.614 |
| 2 | X3年龄 | | | 18.272 | 4 | 0.001 | |
| | X3年龄(2) | -2.657 | 1.043 | 6.496 | 1 | 0.011 | 0.070 |
| | X3年龄(3) | -1.224 | 0.414 | 8.745 | 1 | 0.003 | 0.294 |
| | X3年龄(4) | -1.452 | 0.403 | 12.943 | 1 | 0.000 | 0.234 |
| 3 | X8合并症 | -3.033 | 0.164 | 342.391 | 1 | 0.000 | 0.048 |
| 4 | X10术前血红蛋白 | | | 5.756 | 4 | 0.022 | |
| | X10(1) | 2.708 | 1.506 | 3.235 | 1 | 0.042 | 15.000 |
| | X10(2) | 2.708 | 1.506 | 3.235 | 1 | 0.042 | 15.000 |
| 5 | X13手术切除方式 | 0.365 | 0.115 | 10.167 | 1 | 0.001 | 1.441 |
| 6 | X15吻合方式(1) | -4.076 | 0.713 | 32.663 | 1 | 0.000 | 0.017 |
| 7 | X16吻合水平 | -0.747 | 0.301 | 6.171 | 1 | 0.013 | 0.536 |
| 9 | X25手术年代(1) | -0.787 | 0.348 | 5.124 | 1 | 0.024 | 0.455 |
| 10 | X27术后白蛋白 | | | 9.736 | 2 | 0.008 | |
| | X27术后白蛋白(1) | 1.911 | 0.733 | 6.795 | 1 | 0.009 | 6.760 |
| | X27术后白蛋白(2) | 2.661 | 0.854 | 9.709 | 1 | 0.002 | 14.312 |
| 11 | X30肠内营养时间 | -0.443 | 0.127 | 12.153 | 1 | 0.000 | 0.642 |
| 12 | X31ICU治疗时间 | | | 58.252 | 8 | 0.000 | |
| | X31ICU治疗时间(1) | -2.729 | 0.547 | 24.855 | 1 | 0.000 | 0.065 |
| | X31ICU治疗时间(2) | -2.340 | 0.561 | 17.390 | 1 | 0.000 | 0.096 |
| 13 | X32心律失常(1) | -2.492 | 0.377 | 43.601 | 1 | 0.000 | 0.083 |
| 14 | X33肺炎、肺部感染(1) | -2.179 | 0.605 | 12.970 | 1 | 0.000 | 0.113 |
| 15 | X36重症肺炎(1) | -1.691 | 0.808 | 4.378 | 1 | 0.036 | 0.184 |
| 16 | X37单侧胸腔积液(1) | -0.657 | 0.332 | 3.910 | 1 | 0.048 | 0.519 |
| 17 | X40双侧胸腔积液 | 2.444 | 0.559 | 19.097 | 1 | 0.000 | 312.765 |
| 18 | X45感染性休克(1) | -2.678 | 0.928 | 8.325 | 1 | 0.004 | 0.069 |
| 19 | X50MODS(1) | -5.310 | 0.785 | 45.718 | 1 | 0.000 | 0.005 |
| 20 | X54吻合口瘘(1) | -1.306 | 0.421 | 9.610 | 1 | 0.002 | 0.271 |
| 21 | X55乳糜胸(1) | -1.424 | 0.477 | 8.911 | 1 | 0.003 | 0.241 |
| 22 | X58呼吸衰竭(1) | -2.412 | 0.525 | 21.151 | 1 | 0.000 | 0.090 |
| 23 | X59循环衰竭(1) | -1.826 | 0.819 | 4.968 | 1 | 0.026 | 0.161 |
| 24 | X60呼吸循环衰竭(1) | -3.779 | 1.236 | 9.346 | 1 | 0.002 | 0.023 |
| 25 | X62缺血缺氧综合征(1) | 3.059 | 1.424 | 4.617 | 1 | 0.032 | 21.316 |

方面颇有实际临床意义^[15,16]。不同学者研究食管癌围术期死亡原因, 研究的相关指标大致相似, 但是分析结果及论点有所不同, 这种情况的出现可能与不同地区、不同种族及不同时间背景下的食管癌患者疾病特征、手术特点及围术期治疗、护理等存在差异有关, 新疆维吾尔自治区也是食管癌高发地区之一, 并具有流行病学地域性特点^[17,18]。国外研究者报道, 手术切除502例食管鳞状细胞癌患者, 回顾性研究术后并发症对预后影响的关系, 结果显示术后并发症(\geq Clavien-Dindo分类等级2)发生率43%, 发生肺部并发症患者总生存期比那些没有肺部并发症差(log rank $P = 0.0002$; univariate

HR = 1.51, 95%CI: 1.20-1.88, $P = 0.0006$; multivariate HR = 1.60, 95%CI: 1.05-2.38, $P = 0.029$), 肺部并发症的影响没有被临床或病理特征明显改良($P > 0.05$)^[19]。

食管癌围术期死亡影响因素较多, 参阅相关文献并结合实际临床观察结果, 从食管癌患者基本特征开始, 纳入新疆维吾尔自治区食管癌疾病与区域、种族等特征有关的指标作为研究因素, 既参考了既往相关研究, 又纳入了我们认为可能相关的新的因素, 综合分析食管癌围术期死亡危险因素, 主旨在于初步明确危险因素与保护性因素, 并将运用于临床。若干研究结果显示食管癌术后并发症发生率为

表 4 多因素Logistic回归模型分析结果

| 编号 | 变量名 | B | S.E. | Wald | df | sig | Exp(B) OR = OD1/OD2 = Exp(B) | 95%CI | |
|----|------------|--------|-------|--------|----|-------|------------------------------|-------|--------|
| | | | | | | | | 下限 | 上限 |
| 1 | X25手术年代(1) | -2.951 | 0.815 | 13.113 | 1 | 0.000 | 0.052 | 0.011 | 0.258 |
| 2 | X27术后白蛋白 | -1.922 | 0.484 | 15.802 | 1 | 0.000 | 0.146 | 0.057 | 0.377 |
| 3 | X30肠内营养 | -0.445 | 0.209 | 4.509 | 1 | 0.034 | 0.641 | 0.425 | 0.966 |
| 4 | X32心律失常(1) | 2.066 | 0.497 | 17.255 | 1 | 0.000 | 7.891 | 2.977 | 20.914 |
| 5 | X50MODS(1) | -4.313 | 1.213 | 12.631 | 1 | 0.000 | 0.013 | 0.001 | 0.145 |
| 6 | X55乳糜胸(1) | -2.333 | 0.744 | 9.823 | 1 | 0.002 | 0.097 | 0.023 | 0.417 |
| 7 | X58呼吸衰竭(1) | 2.689 | 0.703 | 14.625 | 1 | 0.000 | 14.723 | 3.710 | 58.427 |
| 8 | 常数 | 8.999 | 2.293 | 15.403 | 1 | 0.000 | 8097.677 | | |

28%-36%, 其中肺炎、心律失常、吻合口瘘、乳糜胸、脓胸等发生率较高, 也是导致食管癌围术期死亡的主要影响因素^[9,12,13]。淋巴结转移及术中淋巴结清扫、肿瘤分化程度、浸润深度等对食管癌预后影响明显^[20-22], 这种特征在本次研究围术期死亡原因中进一步证实。综上所述, 结合区域、患者、医疗水平、医疗环境等多种因素, 本研究总结归纳64个可能影响食管癌围术期死亡原因的指标, 并进行了单因素、相关性、共线性检验及多因素Logistic回归分析和探讨。

本组研究中, 食管癌切除术后围术期死亡主要原因是MODS、循环及肺部并发症。民族差异对围术期死亡率有影响。患者年龄也是围术期死亡影响因素, 单因素回归结果显示40-69岁的影响显著。术前合并高血压、糖尿病、心脏病等对围术期死亡率亦有影响, 与其他相关研究结果基本一致, 故术前合并症的评估、控制及手术禁忌证、适应证的把握更为重要。术前血红蛋白在食管癌患者的诊治期间较为重要的指标, 本研究显示术前血红蛋白、术后白蛋白值对围术期死亡率有影响, 血红蛋白值在正常范围内对围术期死亡因素中起保护作用, 提示术前补充血红蛋白、术后注意白蛋白的补充对减少围术期风险有积极作用。手术切除方式影响整个围术期相关指标, 创伤大、手术时间长、出血量多等增加围术期死亡风险。故发展手术技术, 减少创伤, 缩短手术时间, 减少出血对减少围术期并发症的发生具有正面作用。吻合水平的高低影响吻合口瘘的发生, 吻合口位置愈高, 受压愈大, 风险愈大。吻合技术为关键因素^[23-25], 本研究显示吻合方式对围术期死亡率有影响, 器械吻合技术及质

量的对于吻合口发生率及相关并发症的发生有影响。手术年代一定程度上反映医疗环境的医疗水平, 前后2段时间相比, 2010-2015的手术死亡率较前下降, 提示医疗环境和水平有发展和提高。术后白蛋白值越趋于正常对围术期死亡率的减少其保护作用, 故围术期动态观察血清白蛋白也很重要。肠内营养时间对围术期死亡率的影响主要是与肠内营养后是否引起并发症有关, 首先考虑吻合口瘘的发生, 所以肠内营养时间的选择一方面应结合患者具体病情, 一方面应结合相关科学研究, 多数学者认为肠内营养时间越早越好, 本组研究中有多数患者, 特别是围术期死亡患者因病病情危重尚未开始肠内营养而死亡。ICU治疗时间一定程度上能够反映患者术后病情的轻重, 围术期病情严重需重症监护治疗, 时间越长提示病情持续时间越长, 能否转回普通病房一方面是与病情有关, 另一方面与ICU治疗环境和条件有关, 本组研究显示ICU治疗时间越短或未进行重症监护者围术期死亡风险较高, 所以根据病情重症监护对于减少围术期死亡风险有积极作用, 并提示重症监护治疗的优越性。术后并发症为围术期死亡风险因素之一, 众多术后并发症中心律失常、肺部并发症、胸腔积液、感染性休克、MODS、吻合口瘘、乳糜胸、呼吸衰竭、循环衰竭、缺血缺氧综合征等均为围术期死亡风险因素, 其中吻合口瘘和乳糜胸是食管癌术后围术期常见且最危险的2种并发症, 吻合口瘘一旦发生, 死亡率可高达50%左右^[13,26,27]。食管癌手术外科技术及经验对食管癌术后发生吻合口瘘、乳糜胸等具有明显影响^[9,28,29]。如果围术期发生上述并发症的一种或多种则围术期死亡风险相应增加, 故术后

并发症的预防, 早发现、早诊断、早处理对减少围术期死亡颇为重要. Logistic回归模型得出结论为定性结论, 非定量, 手术年代, 发生心律失常、肠内营养时间、术后白蛋白、MODS、乳糜胸、呼吸衰竭等7个变量为统计学检验后具有显著性的影响因素, 结合OR值及预测模型进一步分析, X25: 手术年代, 手术年代背景下的医疗环境及医疗技术、患者对健康知识的意识、疾病健康宣传范围等均可多方面影响围术期死亡率, 医疗环境及条件愈发达, 能减少围术期死亡风险, 结合预测模型认为2002-2009行食管癌切除术患者围术期术后死亡风险为2010-2015/12的2.951倍. X27: 术后白蛋白值, 术后白蛋白值处于正常范围内, 能减少围术期死亡风险, 因为血清白蛋白对术后患者组织修复及恢复, 减少水肿等有保护作用, 结合回归分析可见食管癌术后血清白蛋白越低, 围术期死亡风险愈高, 比白蛋白值正常患者风险高于1.922倍. X30: 肠内营养时间, 术后肠内营养时间的时机选择非常重要, 科学对待肠内营养时间及观察能减少围术期死亡风险, 结合本组研究术后第二天给予鼻饲肠内营养可减少围术期并发症发生及围术期死亡风险. X32: 心律失常(1), 即术后发生心律失常为围术期死亡风险因素, 高龄患者更易出现, 并增加住院费用及住院时间^[30,31], 比围术期不发生心律失常的患者死亡风险高2.066倍, 故术前及术中、术后动态评估心功能极为重要, 如发现心律失常及时处理, 有效减少围术期死亡. X50: MODS, X55: 乳糜胸, X58: 呼吸衰竭等为食管癌术后常见并发症, 也是围术期死亡风险因素, 死亡风险较其他未发生这些并发症的患者相比明显增加, 如食管癌患者具有多项危险因素则围术期死亡率相对较高, 故减少及预防这些术后并发症有利于减少围术期死亡风险.

本研究使用通用的Logistic回归分析方法进行多因素分析, 并获取预测模型, 符合多重危险因素的流行病学分析, 此结论为通过本研究案例特征所得, 病例背景具有医疗环境、疾病区域、种族类别等特征, 并分别分析了各个指标的作用效应和意义, 对于临床上指导食管癌围术期减少手术死亡率有一定帮助.

4 参考文献

1 张昌明, 张建龙, 张铸, 张海平, 孙清超, 丁旭, 刘钰莉, 伊力亚尔·夏合丁. 新疆汉族、维吾尔族及哈萨

- 克族食管癌血清蛋白质指纹图谱. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1773-1779
- 2 钟丽, 廖家智, 王颖, 程斌. 内镜超声在食管癌术前TNM分期中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2258-2261
- 3 曾伟. 贲门癌、食管癌围术期死亡原因分析. 经验交流-医学信息 2011; 24: 0346-02
- 4 Schieman C, Wigle DA, Deschamps C, Nichols Iii FC, Cassivi SD, Shen KR, Allen MS. Patterns of operative mortality following esophagectomy. *Dis Esophagus* 2012; 25: 645-651 [PMID: 22243561]
- 5 赫捷. 食管癌综合治疗的现状与展望. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 657-659
- 6 孙衍庆. 现代胸心外科学. 北京: 人民军医出版社, 2000: 860-890
- 7 冯滨, 蒋耀光, 范士志, 王如文, 曾庆. 食管癌切除术后死亡原因及危险因素的多因素logistic回归分析. 第三军医大学学报 2001; 23: 526-528
- 8 Lindner K, Palmes D, Grübener A, Senninger N, Haier J, Hummel R. Esophageal Cancer Specific Risk Score Is Associated with Postoperative Complications Following Open Ivor-Lewis Esophagectomy for Adenocarcinoma. *Dig Surg* 2016; 33: 58-65 [PMID: 26600155 DOI: 10.1159/000439442]
- 9 于善海, 李德生, 伊力亚尔·夏合丁, 伊地力斯·阿吾提, 阿不都艾尼·吐尔洪, 居来提·安尼瓦尔, 张力为. 食管癌切除术后并发症多因素logistics回归分析及风险模型建立. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3508-3513
- 10 龚太乾, 蒋耀光, 王如文, 周景海, 赵云平, 谭群友, 马铮. 食管癌术后早起并发症及死亡原因分析. 中国胸心血管外科临床杂志 2005; 12: 173-176
- 11 郝娜娜, 邹明雷, 贺新爱. 食管癌术后预后的相关因素. 中国伤残医学 2014; 22: 59-61
- 12 杨讯, 吴捷, 陈奇勋, 周星明. 70岁以上食管癌患者术后肺部并发症危险因素分析. 中华老年医学杂志 2009; 28: 33-36
- 13 Tabatabai A, Hashemi M, Mohajeri G, Ahmadinejad M, Khan IA, Haghdani S. Incidence and risk factors predisposing anastomotic leak after transhiatal esophagectomy. *Ann Thorac Med* 2009; 4: 197-200 [PMID: 19881165 DOI: 10.4103/1817-1737.56012]
- 14 Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004; 23: 6329-6340 [PMID: 15322508 DOI: 10.1038/sj.onc.1207726]
- 15 江俊伟, 葛林虎. 器械吻合应用于胸中下段食管癌手术的临床研究. 实用医学杂志 2013; 29: 3705-3706
- 16 王冬滨, 王凤奎, 赵锡江, 金庆文, 张照曾. 食管胃主动脉弓上吻合与弓下吻合治疗胸中下段食管癌的对比研究. 天津医学 2010; 38: 142-143
- 17 Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 729-735 [PMID: 19646015 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05824.x]
- 18 Paul S, Bueno R. Section VI: complications following esophagectomy: early detection, treatment, and prevention. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 15: 210-215 [PMID: 12838491]
- 19 Baba Y, Yoshida N, Shigaki H, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Watanabe M, Baba H. Prognostic Impact of Postoperative Complications in 502 Patients With Surgically Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Single-institution Study. *Ann Surg* 2016; 264: 305-311 [PMID: 26670288 DOI:

- 10.1097/SLA.0000000000001510]
- 20 王祥, 李强, 庄祥, 杨晓军, 谢天鹏, 肖平, 马克, 胡彬. 侧俯卧位胸腔镜食管癌根治术与开胸食管癌根治术的围手术期结果及淋巴结清扫的比较. 中华肿瘤杂志 2014; 36: 863-866
- 21 王圣应, 鲁智. 食管癌淋巴结清扫的进展. 淮海医学 2004; 22: 343-344
- 22 黄斌, 纪勇, 陈国强, 吴松. 胸段食管癌淋巴结转移规律和淋巴结清扫方式探讨. 中华临床医师杂志 2011; 5: 1289-1293
- 23 林济红, 康明强, 林江波, 陈舒晨, 邓帆, 韩雾, 林若柏. 胸腹腔镜联合食管癌Ivor-Lewis与Mckewon术近期疗效比较. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 888-891
- 24 仲熙奎. 食管癌切除术中不同吻合方法的比较. 中国医药导报 2009; 6: 22-23
- 25 冯明祥, 王群, 谭黎杰, 葛隶, 徐正浪. 管状胃在微创食管外科中的应用. 中华胸心血管外科杂志 2010; 17: 92-94
- 26 朱殷, 梁帮强, 陈剑英. 食管癌术后并发症及死亡原因探讨. 临床心身疾病杂志 2014; 11: 84-85
- 27 闰宇博, 崔键, 张凯, 周琪, 刘成, 辛衍忠, 赵桂彬, 韩敬泉, 董庆, 张翔. 食管癌术后早期并发房颤的危险因素分析. 中国医刊 2010; 45: 58-60
- 28 郭伟, 龚太乾, 蒋耀光, 王如文, 马铮, 牛会军, 刘学海, 杨帆, 孟胜蓝. 366例电视胸腔镜食管癌切除术中及术后并发症分析. 中华胸外科杂志 2014; 30: 145-148
- 29 田焯, 周凌霄, 任光国. 1208例食管癌患者术后吻合口瘘风险因素分析. 重庆医学 2014; 43: 1924-1926
- 30 魏俊飞. 食管癌术后心律失常的临床研究. 中国民康医学 2007; 19: 368-369
- 31 李锐凯, 洪瑞, 方伟群, 吴华祥, 方瑶纯, 杨彬. 高龄食管癌、贲门癌围手术期心律失常的临床分析. 海南医学 2009; 20: 236-237

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



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t_{1/2}或T², V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, 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.

β2肾上腺素能受体信号通路在肝细胞癌发生发展中的作用

王芳, 王凤梅, 吕洪敏, 韩涛

□背景资料

β2肾上腺素能受体信号通路参与肿瘤的生长和转移, 与多种肿瘤的发生和发展密切相关。β2肾上腺素能受体在肝细胞癌中上调表达。使用β受体阻滞剂联合常规治疗对于抑制肿瘤的进展和转移具有积极的作用。

王芳, 王凤梅, 吕洪敏, 韩涛, 天津市第三中心医院消化肝病科 天津市人工细胞重点实验室 天津市 300170

王芳, 主治医师, 在读博士, 主要从事肝脏疾病的研究。

基金项目: 十二五科技重大专项基金资助项目, No. 2012ZX10002004-011; 天津市卫生局科技基金, No. 2014KY03.

作者贡献分布: 本文综述由王芳与吕洪敏完成; 王凤梅与韩涛审核。

通讯作者: 韩涛, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化肝病科, 天津市人工细胞重点实验室。hantaomd@126.com
电话: 022-84112298

收稿日期: 2016-06-25
修回日期: 2016-07-21
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-08-28

Role of β2 adrenergic receptor signaling pathway in hepatocellular carcinoma

Fang Wang, Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv, Tao Han

Fang Wang, Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv, Tao Han, Department of Hepatology and Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Tianjin 300170, China

Supported by: the National 12th 5-year Plan for Hepatitis Research, No. 2012ZX10002004-011; Science and Technology Fund of Tianjin Municipal Health Bureau, No. 2014KY03.

Correspondence to: Tao Han, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology and Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. hantaomd@126.com

Received: 2016-06-25

Revised: 2016-07-21

Accepted: 2016-08-01

Published online: 2016-08-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies characterized by insidious onset and poor prognosis. Studies have shown that β adrenergic receptor signaling, especially β2 adrenergic receptor (β2-AR) signaling, regulates multiple cellular processes that contribute to the initiation and progression of cancer, including differentiation, proliferation and apoptosis. β2-AR signaling is also involved in tumor angiogenesis, progression and metastasis in HCC. Therefore, understanding of the role of the β2 adrenergic receptor signaling pathway in HCC progression and metastasis will be of great value in developing therapeutic strategies for this malignancy. In this paper, we will discuss the role of β2 adrenergic receptor signaling pathway in HCC.

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

Key Words: β2 adrenergic receptors; Signaling pathway; Hepatocellular carcinoma

Wang F, Wang FM, Lv HM, Han T. Role of β2 adrenergic receptor signaling pathway in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3598-3606 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3598.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3598>

□同行评议者

代智, 副研究员, 上海市复旦大学附属中山医院肝癌研究所; 朱小三, 主治医师, 福建省厦门市厦门大学附属成功医院消化内科

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)因发病隐匿、预后极差而严重影响患者生存期, 是常见的恶性肿瘤之一。研究发现 β 肾上腺素能受体信号通路与多种肿瘤的发生和发展密切相关, 尤其以 β_2 肾上腺素能受体(β_2 -adrenergic receptor, β_2 -AR)信号通路为主参与的肿瘤细胞的分化、增殖和凋亡, 参与肿瘤的血管生成、肿瘤的生长和转移。本综述拟探讨 β_2 -AR信号通路在HCC发生与发展的调控机制, 为进一步开展HCC相关的发病机制、诊断、治疗方面的研究提供新思路和方法。

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

关键词: β_2 肾上腺素能受体; 信号通路; 肝细胞癌

核心提要: β_2 肾上腺素能受体(β_2 -adrenergic receptor, β_2 -AR)信号通路参与肝细胞癌发生与发展的血管生成、肿瘤细胞的增殖、凋亡、细胞自噬等过程, 阻断 β_2 -AR信号通路可能为肝细胞癌的诊断和治疗提供新思路。

王芳, 王凤梅, 吕洪敏, 韩涛. β_2 肾上腺素能受体信号通路在肝细胞癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3598-3606 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3598.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3598>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 居男性肿瘤相关死亡率的第2位, 2012年约有782500个新增肝癌病例和745500个肝癌死亡病例, 这些病例中约有50%来自中国^[1], 因此积极寻找新的治疗方向是目前我国乃至全球HCC诊治中的重要任务。研究表明, β 肾上腺素能受体(β -adrenergic receptor, β -AR)信号通路, 尤其以 β_2 肾上腺素能受体(β_2 -adrenergic receptor, β_2 -AR)为主, 参与了肿瘤发生和发展的多个过程, 包括炎症、血管生成、细胞凋亡及失巢凋亡、细胞免疫应答、细胞的运动及细胞自噬等, 与肿瘤的发生和发展密切相关^[2]。本文拟就 β_2 -AR在HCC发生及发展过程中的多方面作用展开综述, 分析近年来 β_2 -AR信号通路在HCC诊

治方面的研究进展。

1 β_2 肾上腺素能受体及其通路

美国药理学家Ahlquist在1948年首次将肾上腺素能受体(adrenergic receptor, AR)分为 α 受体和 β 受体两大类。研究表明 β -AR与多种肿瘤的发生发展密切相关, 尤其以 β_2 -AR信号通路为主, 主要参与了肿瘤细胞的增殖、凋亡, 参与肿瘤生长和血管生成过程和转移进展。

AR为肽链7次跨膜受体, 属于G蛋白偶联受体(guanosine-binding protein coupled receptor, GPCR)超家族。GPCR蛋白只有一条肽链, 由疏水的跨膜区和易变的亲水环构成。跨膜区有7个长度相近的 α 螺旋, 肽链氨基端(N端)在胞外, 羧基端(C端)在胞内(多包含磷酸化位点), 还有3个胞内环、3个胞外环。几乎所有的GPCR在跨膜螺旋区的氨基酸序列都比较保守, 而C端、N端和回环区域的氨基酸序列则有显著差异, 因此会形成不同种类和功能的GPCR。环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)依赖的蛋白激酶A(cAMP dependent protein kinase A, PKA)的磷酸化位点位于胞内的第三个环。在细胞内GPCR的羧基端和连接第5、第6个跨膜螺旋的胞内环上都有G蛋白的结合位点。G蛋白由3个亚单位($G\alpha$ 、 $G\beta$ 、 $G\gamma$)组成, 易与GPCR蛋白结合或分开, 也可解离成3个独立亚单位。

人类 β_2 -AR是参与肿瘤形成过程的最常见的AR, 由 $ADRB2$ 基因编码, 位于染色体5q31, 全长为1.8 kb。该基因结构中无内含子, 其开放读码框编码的蛋白由413个氨基酸残基组成。 $ADRB2$ 通常有三种单核苷酸多态性: $G-1023A$ 、 $G-654A$ 和 $A46G$ (Gly 16 Arg), 这些 $ADRB2$ 基因的多态性与多种疾病相关, 包括哮喘、肥胖和肿瘤^[3]。人皮肤、肾、胃肠的血管平滑肌以 α 受体为主, 肝脏、心脏及骨骼肌的血管平滑肌以 β 受体为主。在急性应激反应时, 分布在肝和骨骼肌上的 β_2 -AR的激活对于血流的重新分布和能量的流动起了非常重要的作用。

β_2 -AR-AC-cAMP-PKA/EPAC信号通路为经典通路。 β_2 -AR结合到Gs或Gi蛋白上会分别激活或抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC), 调节细胞内cAMP的水平并激活cAMP

研究前沿

有效的乙型肝炎抗病毒治疗后仍有一定数量的肝硬化患者进展为肝癌, 肝癌切除术后患者仍有一定比例的复发, 如何减少肝癌术后患者的复发、转移, 是当前肝癌研究领域的热点问题和重点问题。

□ 相关报道

压力性生活环境和肿瘤的进展多数情况下是一致的, 交感神经对肿瘤细胞生物学和肿瘤微环境的调节有清楚的分子基础, 抑制交感神经递质儿茶酚胺类的活性, 可能作为一种临床肿瘤学中新的辅助治疗方案。

依赖的效应蛋白, 包括PKA和cAMP直接激活的交换蛋白(exchange protein directly activated by cAMP, EPAC). 具体的过程为: 当 β 2-AR激活后, 可催化Gs蛋白耦联受体的GDP与GTP交换, 导致Gs蛋白的 α 亚基与 $\beta\gamma$ 亚基解离, 释放出G α -GTP. G α -GTP能使AC活化, AC将ATP转化为cAMP, 使细胞内cAMP浓度增高, 并通过下游效应系统进一步调节细胞活动. 一方面, cAMP可特异性活化PKA, PKA被cAMP激活后, cAMP与PKA调节亚基结合并改变其构象, 使PKA调节亚基与催化亚基解离, 释放出催化亚基, 活化的PKA催化亚基可使细胞内cAMP反应单元结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)、GATA转录因子以及 β -AR激酶(β -AR kinase, BARK)等相关蛋白的丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化, 从而完成信息传递, 改变蛋白活性及相关基因的表达^[4]. 另一方面, 由于鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)含有cAMP结合位点, 受cAMP调控, 也称为EPAC. EPAC可激活Ras样鸟苷三磷酸酶Rap1A, 后者进一步激活B-Raf基因、MAPK/ERK1/2, 从而对细胞形态、移动等发挥重要的作用^[5]. 研究发现, 炎症、肿瘤血管生成以及细胞侵袭的作用主要是通过 β -AR-cAMP-PKA通路发挥作用^[6], 而 β -AR-cAMP-EPAC则从不同方面对细胞形态学和移动性产生影响。

β 2-AR的信号通路除了经典的由GPCR启动的通路外, 还存在非G蛋白依赖的信号通路, 即由 β -arrestin介导的信号通路. β -arrestin是GPCRs信号通路的重要负调节因子, 与G蛋白耦联受体激酶(G-protein-coupled receptor kinases, GRK)联合作用, 可以使GPCR对激动剂的敏感性下降, 发生受体的脱敏反应, 调节受体内吞、信号转导及细胞凋亡等. β -arrestin不只参加 β 2-AR的减弱和受体的内化, 也有信号转导的功能, 连接肾上腺素能受体和多条信号通路, 如p38和MAPK/ERK1/2和NF- κ B. β -arrestin也有调控GPCR信号通路和MAPK信号通路的作用^[7]. 使用 β 2-AR阻滞剂可阻断Ras和Src酪氨酸激酶依赖的MAPK和PI3K-AKT通路, 抑制ERK及AKT磷酸化, 促使细胞色素C释放, 从而激活Caspase 3和Caspase 9, 诱导凋亡^[8].

2 β 2肾上腺素受体在肝脏中的表达

肝脏接受交感神经和副交感神经的支配, 其中交感神经成分约占80%, 与肝脏的关系最为密切. 支配肝脏的交感神经是由脊髓发出到腹腔神经节, 再发出神经纤维经肝神经丛进入肝脏. 进入肝脏后的交感神经广泛分布于小叶间和肝实质内, 肝细胞和窦状隙细胞周围, 肝门区血管和中央静脉周围. 肝脏的交感神经参与了肝脏的各种病理生理过程, 如肝脏的血液循环, 糖代谢和酮体的生成, 以及肝损伤、肝再生和肝纤维化等^[9]. 交感神经节后纤维释放的神经递质主要以去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)为主, 作用于 α 和 β 肾上腺素能受体发挥调控作用. 交感神经系统入肝脏的血管平滑肌以 β 受体分布为主. β -AR存在于许多肿瘤生长和转移的部位, 如肝、肾、肺、乳腺、卵巢、前列腺等, 并在肺、乳房、卵巢、胰腺等肿瘤组织中广泛表达, 与肿瘤的发生发展有着密切的关系. 交感神经递质能够作为配体并激活表达在肿瘤细胞表面上的 β 2-AR, 从而促进肿瘤的生长^[10].

肝细胞是肝脏的实质细胞, 是组成肝脏的主要细胞, 占肝脏体积及数量的80%. 人肝细胞癌中, β 2-AR的表达上调^[11,12]. 比较人肝癌细胞系HepG2和MHCC97H和正常肝细胞系HL-7702(L-02)细胞表面肾上腺素能受体的表达^[13], 只有 β 2-AR在HCC中明显升高, β 2-AR mRNA的表达在HepG2中上升3.9倍, 在MHCC97H上升3.1倍, 而 β 2-AR蛋白表达在HepG2中上升3.3倍, 在MHCC97H上升3.1倍; 其余 β 1-AR及 β 3-AR未检测到相应的变化; α 1A-AR和 α 1B-AR在肝癌细胞系和正常细胞系中均有表达, 且 α 1B-AR的表达在HCC中是减低的. 郭福全等^[14]通过检索一个包含有247例人肝细胞癌样本的数据库, 发现在8种不同的肾上腺素能受体中, 肝细胞癌特异性地高表达 β 2-AR; 并分析了HepG2、MHCC-LM3、SMC-7721及PVT1这4种不同的肝癌细胞系发现 β 2-AR在这4种肝癌细胞系当中均特异性地高表达。

肝脏的非实质细胞中, Kupffer细胞表面分布有肾上腺素能受体, 交感神经激动释放NE时, 作用于Kupffer细胞的肾上腺素能受体, 调控炎症因子的释放, 在肝脏形成炎症微

环境^[15], 促进了肝癌的形成^[16]; 肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC)可表达 β 1-AR、 β 2-AR、 β 3-AR mRNA和相对应的蛋白^[17], 活化HSC是肝癌微环境中主要的间质细胞, 在体内外促进肝癌的增殖和进展^[18].

3 基础研究

β 2-AR信号通路参与调节多种肿瘤发生和进展的细胞过程, 激活后广泛调节肿瘤相关的通路, 一方面可以直接作用于含 β 2-AR的肿瘤细胞, 另一方面可以调节肿瘤微环境中含 β 2-AR的其他类型细胞, 如Kupffer细胞、HSC和血管内皮细胞。

3.1 心理应激 心理因素与肿瘤的发生发展密切相关, 恶性肿瘤患者抑郁和焦虑的发生率可高达60%, 并直接影响到疗效和疾病的预后^[19]. 2015年台湾国民健康保险研究数据库的研究表明^[20], 在HCC患者中抑郁症的发病率是2.5%, 为6.13每千人每年, 而同期台湾普通人群则为1.89-2.58每千人每年, HCC患者中抑郁症的发病率明显升高. 紧张的心理因素及不良情绪会使人体肾上腺和交感神经末端释放大量儿茶酚胺类物质, 正常人循环血浆中NE的水平仅为1 nmol/L, 应激情况下可升至100 nmol/L, 而在肿瘤微环境中, 儿茶酚胺的浓度可高达10000 nmol/L, 儿茶酚胺类物质可刺激肿瘤细胞增殖, 并提高肿瘤细胞的侵袭转移及促血管生成能力^[21].

长期慢性应激可导致DNA损伤, 并诱发肿瘤; 慢性应激产生的儿茶酚胺类物质与 β 2-AR结合, 促进Gs蛋白依赖的PKA的活化, 并进一步募集 β -arrestin至细胞膜表面, 从而削弱DNA的损伤修复功能并降低p53的表达水平^[22,23]. 随着肝纤维化进展, β 2-AR mRNA及蛋白的含量均明显增加, 慢性应激通过 β 2-AR的介导, 能加速慢性肝炎和肝硬化病程, 促进实验动物肝癌的形成^[24]. 慢性行为应激可使组织儿茶酚胺的水平增高, 主要通过 β 2-AR-cAMP-PKA信号通路介导, 促进肿瘤生长^[25].

3.2 促进血管生成 β 2-AR-cAMP-PKA信号通路是慢性应激时主要的肿瘤血管生成机制, 使血管生成明显增加, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、金属基质蛋白(matrix metalloproteinase 2, MMP 2)和MMP 9的表达增强; 而 β 2-AR阻滞剂能有效逆

转在此基础上的血管形成, 提示 β 2-AR介导的信号通路与肿瘤血管生成密切相关^[25]. 儿茶酚胺通过 β 2-AR刺激肿瘤细胞释放促血管生成因子或作用于肿瘤微环境从而诱导肿瘤新生血管形成^[26]. 新近研究表明, 儿茶酚胺激活 β 2-AR-PKA-mTOR信号通路, 诱导乳腺癌细胞Jagged-1表达上调, 进而激活与肿瘤细胞相邻的血管内皮细胞中Notch信号通路活化, 从而促进了肿瘤新生血管生成^[27].

VEGF是促进肿瘤血管生成的重要因子, HCC中主要的分泌类型为VEGF 165和VEGF 121. 在HCC患者中VEGF表达明显增加^[28]. VEGF可以促进HCC的血管生成, 肝癌组织中VEGF的表达与术后复发、肝外转移、临床分期、门静脉癌栓、肿瘤直径有关, 且其表达水平与肝癌组织的微血管密度正相关^[29]. VEGF的水平与HCC预后相关, 过表达VEGF的HCC死亡率升高^[30]. 在黑色素瘤肝转移的模型中也检测到由肿瘤细胞激活的HSC高表达VEGF, 促进转移瘤的生长发展^[31]. 晚期肝癌的靶向治疗药物索拉非尼是多激酶抑制剂, 可以通过VEGFR抑制肿瘤血管生成, 发挥抗肿瘤作用.

3.3 促进细胞增殖 NE和肾上腺素(epinephrine, E)以 β -AR依赖的方式刺激肿瘤细胞增殖, 上调VEGF、MMP-9水平^[32]. β -AR促进细胞增殖作用中, β 2-AR发挥了主要作用. 研究发现安替洛尔(β 1-AR阻滞剂)和ICI 118551(β 2-AR阻滞剂)能阻断NE、异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)促进HT-29细胞株增殖的作用, 当ISO作用于细胞后, 激活AC, 使cAMP浓度升高, 而这一作用能被ICI 118551阻断^[33].

HCC中, E通过激活 β 2-AR能够促进DEN诱导的HCC的发生及进展; 阻断 β 2-AR信号通路能够在体外抑制肝癌细胞系的增殖和存活^[14]. 研究显示, 肾上腺素显著促进人肝癌细胞HepG2和MHCC97H的增殖, 癌细胞中 β 2-AR表达明显增高, 使用ISO可以通过 β 2-AR激活MAPK/ERK1/2通路, 通过类似有丝分裂的方式促进肝癌细胞增殖; 这种促细胞增殖作用可以被 β 2-AR特异性的阻断剂ICI 118551阻断^[13,34].

Oben等^[35]发现肾上腺素活性降低可以抑制HSC的活化, 而给予NE后HSC活化增加, NE对体外培养的HSCs具有明显的促增殖、促

创新盘点
 β 2-肾上腺素能信号通路与肝癌的发生、发展的密切相关, β 2-肾上腺素能受体有望成为肝癌诊断、判断预后、监测治疗效果等方面的生物标志物之一, 阻断 β 2-肾上腺素能受体可能为肝癌的治疗提供新的思路和方法.

应用要点

我国肝癌多是在肝硬化基础上发展而来, 长期以来 β 受体阻滞剂已经用于肝硬化伴食管胃静脉曲张破裂出血的一线治疗, 同时 β 受体阻滞剂也是抗血管源性的, 有可能作为抗肝硬化患者肿瘤生成药物以降低肝癌的发生率。

活化作用; 而加入 β 受体抑制剂普萘洛尔可使HSC数量下降20%, 抑制HSC增殖. 国内刘娜等^[36]的研究与Oben结论一致, 不同浓度的NE均对HSCs增殖均具有明显的促进作用; NE作用于HSCs 24、48和72 h检测, 发现NE的促增殖作用亦呈时间依赖性。

3.4 抑制细胞凋亡 凋亡参与肿瘤的发病机制. ISO通过与 β 2-AR的相互作用减少了肿瘤细胞对凋亡的敏感性, 这种抗凋亡效应包括通过cAMP依赖的蛋白激酶作用的前凋亡蛋白BAD的磷酸化和失活^[37]. 儿茶酚胺能够通过激活 β 2-AR诱导肝细胞癌的侵袭和凋亡抑制, 同时激活EGFR信号通路^[38]. 国内刘娜等^[36]使用 β 2-AR特异性阻滞剂ICI 118551可以明显拮抗NE对HSCs的凋亡抑制作用, 证实了NE通过 β 2-AR实现抗凋亡作用. 分离肝癌的瘤内肝星状细胞(intratumoral HSC, tHSC), 并在体外与T淋巴细胞进行相互作用研究, tHSC通过促进凋亡抑制T细胞反应^[39].

3.5 促进肿瘤转移 结肠癌肝转移时^[40]肝脏的 β 2-AR-cAMP通路受损, 通过放射性配基结合和竞争性结合分析方法, 研究肝转移灶组织、转移灶癌旁组织以及正常肝脏组织和结肠癌组织以及正常结肠组织, 结果发现 β 2-AR在肝转移组织较转移灶癌旁组织以及正常肝脏组织的最大结合能力明显降低, 在结肠癌组织以及正常结肠组织中也得到相同的结论, 并且ICI-118551的抑制浓度曲线与 β 2-AR分布呈现相关性。

NE可以驱动肿瘤细胞转移, 而 β -AR阻滞剂具有抗肿瘤侵袭转移的作用^[41]. 研究^[42]发现 β -AR在SW480结肠癌细胞中表达, 用NE治疗将肿瘤细胞的自发移动从25%增加到65%; 使用普萘洛尔可以增强抑制, 而使用 β 1受体的阻滞剂阿替洛尔则没有这样的效果. 这也说明了 β 2受体在肿瘤中的重要作用。

3.6 细胞自噬 细胞自噬对维持细胞稳态及代谢应激下细胞的存活至关重要; 自噬的异常调节与许多病理状态密切相关, 包括肿瘤^[43]. 细胞自噬对肿瘤具有抑制作用, Beclin 1是一个很重要的自噬相关基因, 在自噬诱导和肿瘤生长抑制过程中起了非常重要的作用^[44]. 最近的研究也显示通过EGFR通路或PI3K-AKT通路介导Beclin 1的磷酸化和肿瘤的抑制相关联^[45,46].

在肝细胞癌中, 通过Hedgehog信号通路

或Toll样受体2激活均可通过细胞自噬对于HCC发挥抑制作用^[47,48]. 郭福全^[14]研究证实, ADRB2信号通路能够依赖AKT的激活促进Beclin 1同源二聚体的形成, 从而负调控自噬. 而自噬活性的抑制又进一步导致HIF 1A表达的稳定, 进而引起肿瘤的生长和进展。

4 临床研究

临床流行病学观察可知, 压力性生活环境和肿瘤的进展多数情况下是一致的. 交感神经对肿瘤细胞生物学和肿瘤微环境的调节有清楚的分子基础, 可考虑作为肿瘤辅助治疗干预的目标. 在HCC患者 β 2-AR表达升高, 研究表明仅仅 β 2-AR单独激活对于肿瘤的进展可能就已经足够^[3]. 王美冰等^[49]对138例肝癌组织及癌旁组织检测发现 β 2-AR阳性表达率为63.8%, 肝癌组织中 β 2-AR蛋白的表达高于癌旁组织, 且 β 2-AR蛋白的表达与患者术前AFP水平、肝癌中主瘤大小、卫星结节、缺乏肿瘤包膜、侵犯血管及肿瘤分化程度有关, 提示 β 2-AR蛋白的表达与肿瘤发展、转移和复发相关; β 2-AR表达水平是肝癌患者术后总生存期与无复发生存期的独立危险因素之一. 通过选择性抑制 β 2-AR, 抑制肝癌细胞的生长及转移, 从而延长HCC患者的生存期和减少复发率。

在对使用 β 受体阻滞剂(Beta blockers, BB)与减少肿瘤进展的临床流行病学研究中, 人们发现BB减少乳腺癌^[50]、肺癌^[51]、直肠癌^[52]、前列腺癌^[53]的进展、转移、复发及肿瘤相关的死亡率, BB联合常规治疗对抑制肿瘤的进展和转移具有积极的作用^[54], 为BB作为一种临床肿瘤学的新的辅助治疗奠定了基础. 在这些研究中, 以对非选择性 β 受体阻滞剂(non-selective beta blocker, NSBB)普萘洛尔研究为主. 除了传统的治疗高血压、心律失常、缺血性心脏病等疾病外, 近来研究发现普萘洛尔有阻断血管生成过程^[55]、诱导微血管内皮细胞的凋亡^[56]等作用机制, 对处于增殖期与消退期的婴幼儿血管瘤均有显著疗效^[57], 已被国内外指南推荐为婴幼儿血管瘤治疗的一线药物^[58]. 40多年临床实践证实普萘洛尔安全、耐受性好, 因其对 β -AR尤其是 β 2-AR的阻断作用, 在肿瘤的治疗中应有进一步的发展。

我国的HCC多是在肝硬化尤其是乙型肝炎肝硬化基础上发展而来, 而肝硬化患者交感

神经系统活性升高、NE及E的含量明显升高, 存在儿茶酚胺代谢紊乱^[59], NSBB可能作为抗肝硬化患者肿瘤生成药物有独到之处. 肝脏炎症促进肿瘤生成, NSBB减少细菌异位, 因此减少来自于肠道的前炎症细胞因子进入肝脏. NSBB抑制驱动肿瘤细胞的迁移、肿瘤血管生成、侵袭和增生的儿茶酚胺. NSBB是抗血管源性的, 因此可以抑制HCC生长. 一项Meta分析也显示NSBB减少肝硬化患者的死亡率, 不仅仅是通过减少胃肠道出血率可以解释的, 一部分好处可能在于降低HCC的发生率^[60].

目前在HCC中的临床研究多为回顾性研究. 回顾分析291例代偿期丙肝相关肝硬化患者, 在使用和未使用普萘洛尔治疗组HCC的3年和5年发生率分别为4%和4%, 10%和20%; 普萘洛尔的治疗减少了HCC的发生率(HR = 0.25; 95%CI: 0.09-0.65; $P = 0.004$), 是伴有食管静脉曲张患者发生HCC唯一独立的预测因素^[61]. 新近的一个Meta分析纳入在肝硬化患者中评价NSBB的23个随机实验, 694例随机实验使用NSBB患者中有47例进展为HCC, 而对照组697例中有65例发展为HCC, 得出结论NSBB可能预防肝硬化患者的HCC^[62]. 我们可以看出, 目前针对 β_2 -AR信号通路及NSBB如普萘洛尔在HCC中的研究急需大规模的前瞻性临床研究来证实.

5 结论

肾上腺素能信号通路与HCC的发生、发展的密切相关, 基础研究和临床研究初步揭示了 β -AR尤其是 β_2 -AR, 参与了促进HCC血管生成、细胞增殖、凋亡、自噬和细胞转移等多个过程. β_2 -AR有望成为HCC诊断、判断预后、监测治疗效果等方面的生物标志物之一. HCC的治疗虽然近年来有了长足的进展, 但是目前的治疗方案包括手术等仍面临着肝癌复发率高、生存期短等问题; 且HCC发病隐匿, 多数患者就诊时已为进展期, 治疗方案有限. 而是否可以以 β_2 -AR及其通路为治疗靶向, 使用临床应用多年、药理机制清楚、安全性高、耐受良好的BB如普萘洛尔等药物作为HCC辅助治疗的药物, 尚需进一步深入研究, 但也有望成为HCC治疗上的新的方向.

6 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 Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1201-1206 [PMID: 22186256 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0641]
- 3 Wang H, Hao B, Chen X, Zhao N, Cheng G, Jiang Y, Liu Y, Lin C, Tan W, Lu D, Wei Q, Jin L, Lin D, He F. Beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) polymorphism and risk for lung adenocarcinoma: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Lett* 2006; 240: 297-305 [PMID: 16289313 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.09.018]
- 4 Zhang X, Odom DT, Koo SH, Conkright MD, Canettieri G, Best J, Chen H, Jenner R, Herbolsheimer E, Jacobsen E, Kadam S, Ecker JR, Emerson B, Hogenesch JB, Unterman T, Young RA, Montminy M. Genome-wide analysis of cAMP-response element binding protein occupancy, phosphorylation, and target gene activation in human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4459-4464 [PMID: 15753290 DOI: 10.1073/pnas.0501076102]
- 5 de Rooij J, Zwartkruis FJ, Verheijen MH, Cool RH, Nijman SM, Wittinghofer A, Bos JL. Epac is a Rap1 guanine-nucleotide-exchange factor directly activated by cyclic AMP. *Nature* 1998; 396: 474-477 [PMID: 9853756 DOI: 10.1038/24884]
- 6 Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle* 2007; 6: 430-433 [PMID: 17312398]
- 7 Luttrell LM, Ferguson SS, Daaka Y, Miller WE, Maudsley S, Della Rocca GJ, Lin F, Kawakatsu H, Owada K, Luttrell DK, Caron MG, Lefkowitz RJ. Beta-arrestin-dependent formation of beta2 adrenergic receptor-Src protein kinase complexes. *Science* 1999; 283: 655-661 [PMID: 9924018]
- 8 Hirsch E, Ciralo E, Ghigo A, Costa C. Taming the PI3K team to hold inflammation and cancer at bay. *Pharmacol Ther* 2008; 118: 192-205 [PMID: 18420279 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.02.004]
- 9 Chida Y, Sudo N, Takaki A, Kubo C. The hepatic sympathetic nerve plays a critical role in preventing Fas induced liver injury in mice. *Gut* 2005; 54: 994-1002 [PMID: 15951548 DOI: 10.1136/gut.2004.058818]
- 10 Tilan J, Kitlinska J. Sympathetic Neurotransmitters and Tumor Angiogenesis-Link between Stress and Cancer Progression. *J Oncol* 2010; 2010: 539706 [PMID: 20508839 DOI: 10.1155/2010/539706]
- 11 Kassahun WT, Guenl B, Ungemach FR, Jonas S, Abraham G. Expression and functional coupling of liver β_2 - adrenoceptors in the human hepatocellular carcinoma. *Pharmacology* 2012; 89: 313-320 [PMID: 22584966 DOI: 10.1159/000337381]
- 12 Bevilacqua M, Norbiato G, Chebat E, Baldi G, Bertora P, Regalia E, Colella G, Gennari L, Vago T. Changes in alpha-1 and beta-2 adrenoceptor density in human hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2543-2551 [PMID: 1849789]
- 13 Yuan A, Li Z, Li X, Yi S, Wang S, Cai Y, Cao H. The mitogenic effectors of isoproterenol in human

名词解释

普萘洛尔的应用: 除了传统的治疗高血压、心律失常等疾病外, 近来研究发现普萘洛尔有阻断血管生成过程、诱导血管内皮细胞的凋亡等作用机制, 被国内外指南推荐为婴幼儿血管瘤治疗的一线药物.

□ 同行评价

本文抓住当前肝癌研究领域的热点问题, 从基础研究和临床实验研究阐明了 β 2肾上腺素受体在肝癌发生发展中的作用, 选题很好, 有一定的新颖性, 组织结构合理, 为肝癌的研究提供更具价值的方案。

- hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Rep* 2010; 23: 151-157 [PMID: 19956875]
- 14 邬福全. ADRB2信号通路调控肝癌发生及发展的机制研究. 上海: 第二军医大学, 2015: 1-100
- 15 Aravalli RN. Role of innate immunity in the development of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7500-7514 [PMID: 24282342 DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7500]
- 16 Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 512-527 [PMID: 23313965 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.002]
- 17 盛尧慧. COX-2 shRNA对大鼠肝星状细胞肾上腺素受体表达的影响. 湖南: 南华大学, 2011: 1-50
- 18 Zhao W, Zhang L, Yin Z, Su W, Ren G, Zhou C, You J, Fan J, Wang X. Activated hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma development in immunocompetent mice. *Int J Cancer* 2011; 129: 2651-2661 [PMID: 21213212 DOI: 10.1002/ijc.25920]
- 19 Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 269-282 [PMID: 12893103]
- 20 Chang CH, Chen SJ, Liu CY. Risk of Developing Depressive Disorders following Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One* 2015; 10: e0135417 [PMID: 26295711 DOI: 10.1371/journal.pone.0135417]
- 21 Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, MacRae JH, Martin M, Pelletier G, Robinson J, Simpson JS, Specia M, Tillotson L, Bultz BD. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 90: 2297-2304 [PMID: 15162149 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601887]
- 22 Hara MR, Kovacs JJ, Whalen EJ, Rajagopal S, Strachan RT, Grant W, Towers AJ, Williams B, Lam CM, Xiao K, Shenoy SK, Gregory SG, Ahn S, Duckett DR, Lefkowitz RJ. A stress response pathway regulates DNA damage through β 2-adrenoreceptors and β -arrestin-1. *Nature* 2011; 477: 349-353 [PMID: 21857681 DOI: 10.1038/nature10368]
- 23 Hara MR, Sachs BD, Caron MG, Lefkowitz RJ. Pharmacological blockade of a β (2)AR- β -arrestin-1 signaling cascade prevents the accumulation of DNA damage in a behavioral stress model. *Cell Cycle* 2013; 12: 219-224 [PMID: 23287463 DOI: 10.4161/cc.23368]
- 24 Refsnes M, Sager G, Sandnes D, Sand TE, Jacobsen S, Christoffersen T. Increased number of beta-adrenoreceptors in hepatocytes from rats treated with 2-acetylaminofluorene. *Cancer Res* 1986; 46: 2285-2288 [PMID: 3008984]
- 25 Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, Bankson JA, Ravoori M, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Kim TJ, Coleman RL, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM, Newman RA, Lloyd M, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006; 12: 939-944 [PMID: 16862152 DOI: 10.1038/nm1447]
- 26 Shi M, Liu D, Duan H, Qian L, Wang L, Niu L, Zhang H, Yong Z, Gong Z, Song L, Yu M, Hu M, Xia Q, Shen B, Guo N. The β 2-adrenergic receptor and Her2 comprise a positive feedback loop in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 351-362 [PMID: 20237834 DOI: 10.1007/s10549-010-0822-2]
- 27 陈泓宇. 肾上腺素能信号调控肿瘤血管生成的机制研究. 上海: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014: 1-60
- 28 Moon WS, Rhyu KH, Kang MJ, Lee DG, Yu HC, Yeum JH, Koh GY, Tarnawski AS. Overexpression of VEGF and angiotensin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma? *Mod Pathol* 2003; 16: 552-557 [PMID: 12808060 DOI: 10.1097/01.MP.0000071841.17900.69]
- 29 李丽萍, 杨春, 刘会英, 曹骥, 陈军, 段小娴, 李璟, 苏建家. CD146与VEGF在人肝细胞癌组织中的表达及其临床意义. *中华肝胆外科杂志* 2008; 14: 310-313
- 30 Huang GW, Yang LY, Lu WQ. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: Impact on neovascularization and survival. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1705-1708 [PMID: 15786555]
- 31 Olaso E, Salado C, Egilegor E, Gutierrez V, Santisteban A, Sancho-Bru P, Friedman SL, Vidal-Vanaclocha F. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis. *Hepatology* 2003; 37: 674-685 [PMID: 12601365 DOI: 10.1053/jhep.2003.50068]
- 32 Guo K, Ma Q, Wang L, Hu H, Li J, Zhang D, Zhang M. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. *Oncol Rep* 2009; 22: 825-830 [PMID: 19724861]
- 33 Wu WK, Wong HP, Luo SW, Chan K, Huang FY, Hui MK, Lam EK, Shin VY, Ye YN, Yang YH, Cho CH. 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone from cigarette smoke stimulates colon cancer growth via beta-adrenoreceptors. *Cancer Res* 2005; 65: 5272-5277 [PMID: 15958573 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0205]
- 34 袁爱华, 李宗芳, 王书奎, 曹红勇, 卞建民. 应激激素肾上腺素激活ERK1/2促进人肝癌细胞生长. *中华实验外科杂志* 2010; 27: 1828-1831
- 35 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Torbenson M, Smedh U, Moran TH, Li Z, Huang J, Thomas SA, Diehl AM. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut* 2004; 53: 438-445 [PMID: 14960531]
- 36 刘娜, 张晓岚, 姚冬梅, 田晓鹏. 去甲肾上腺素对体外肝星状细胞系凋亡的影响. *基础医学与临床* 2008; 1: 66-69
- 37 Sastry KS, Karpova Y, Prokopovich S, Smith AJ, Essau B, Gersappe A, Carson JP, Weber MJ, Register TC, Chen YQ, Penn RB, Kulik G. Epinephrine protects cancer cells from apoptosis via activation of cAMP-dependent protein kinase and BAD phosphorylation. *J Biol Chem* 2007; 282: 14094-14100 [PMID: 17353197 DOI: 10.1074/jbc.M611370200]
- 38 Li J, Yang XM, Wang YH, Feng MX, Liu XJ, Zhang YL, Huang S, Wu Z, Xue F, Qin WX, Gu

- JR, Xia Q, Zhang ZG. Monoamine oxidase A suppresses hepatocellular carcinoma metastasis by inhibiting the adrenergic system and its transactivation of EGFR signaling. *J Hepatol* 2014; 60: 1225-1234 [PMID: 24607627 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.025]
- 39 Xia Y, Chen R, Ye SL, Sun R, Chen J, Zhao Y. Inhibition of T-cell responses by intratumoral hepatic stellate cells contribute to migration and invasion of hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 661-674 [PMID: 21717117 DOI: 10.1007/s10585-011-9399-3]
- 40 Kassahun WT, Ungemach FR, Gottschalk J, Hauss J, Abraham G. Colorectal cancer metastases affect the biochemical characteristics of the human liver beta-adrenoceptor-G-protein-adenylate cyclase system. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760: 259-266 [PMID: 16300899 DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.10.006]
- 41 Palm D, Lang K, Niggemann B, Drell TL, Masur K, Zaenker KS, Entschladen F. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *Int J Cancer* 2006; 118: 2744-2749 [PMID: 16381019 DOI: 10.1002/ijc.21723]
- 42 Masur K, Niggemann B, Zanker KS, Entschladen F. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by beta-blockers. *Cancer Res* 2001; 61: 2866-2869 [PMID: 11306460]
- 43 Ávalos Y, Canales J, Bravo-Sagua R, Criollo A, Lavandero S, Quest AF. Tumor suppression and promotion by autophagy. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 603980 [PMID: 25328887 DOI: 10.1155/2014/603980]
- 44 Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H, Levine B. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature* 1999; 402: 672-676 [PMID: 10604474 DOI: 10.1038/45257]
- 45 Wei Y, Zou Z, Becker N, Anderson M, Sumpter R, Xiao G, Kinch L, Koduru P, Christudass CS, Veltri RW, Grishin NV, Peyton M, Minna J, Bhagat G, Levine B. EGFR-mediated Beclin 1 phosphorylation in autophagy suppression, tumor progression, and tumor chemoresistance. *Cell* 2013; 154: 1269-1284 [PMID: 24034250 DOI: 10.1016/j.cell.2013.08.015]
- 46 Wang RC, Wei Y, An Z, Zou Z, Xiao G, Bhagat G, White M, Reichelt J, Levine B. Akt-mediated regulation of autophagy and tumorigenesis through Beclin 1 phosphorylation. *Science* 2012; 338: 956-959 [PMID: 23112296 DOI: 10.1126/science.1225967]
- 47 Wang Y, Han C, Lu L, Magliato S, Wu T. Hedgehog signaling pathway regulates autophagy in human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2013; 58: 995-1010 [PMID: 23504944 DOI: 10.1002/hep.26394]
- 48 Lin H, Hua F, Hu ZW. Autophagic flux, supported by toll-like receptor 2 activity, defends against the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *Autophagy* 2012; 8: 1859-1861 [PMID: 22996042 DOI: 10.4161/auto.22094]
- 49 王美冰, 陈东泰, 畅易, 欧阳汉栋, 曾维安. 肝癌组织 β 2肾上腺素受体表达与临床意义. *广东医学* 2012; 33: 1425-1429
- 50 Sørensen GV, Ganz PA, Cole SW, Pedersen LA, Sørensen HT, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Christiansen PM, Lash TL, Ahern TP. Use of β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and risk of breast cancer recurrence: a Danish nationwide prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2265-2272 [PMID: 23650417 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.9190]
- 51 Aydiner A, Ciftci R, Karabulut S, Kilic L. Does beta-blocker therapy improve the survival of patients with metastatic non-small cell lung cancer? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 6109-6114 [PMID: 24289634]
- 52 Jansen L, Hoffmeister M, Arndt V, Chang-Claude J, Brenner H. Stage-specific associations between beta blocker use and prognosis after colorectal cancer. *Cancer* 2014; 120: 1178-1186 [PMID: 24415516 DOI: 10.1002/cncr.28546]
- 53 Grytli HH, Fagerland MW, Fosså SD, Taskén KA. Association between use of β -blockers and prostate cancer-specific survival: a cohort study of 3561 prostate cancer patients with high-risk or metastatic disease. *Eur Urol* 2014; 65: 635-641 [PMID: 23351721 DOI: 10.1016/j.jeururo.2013.01.007]
- 54 Ji Y, Chen S, Xiao X, Zheng S, Li K. β -blockers: a novel class of antitumor agents. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 391-401 [PMID: 23226026 DOI: 10.2147/OTT.S38403]
- 55 Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649-2651 [PMID: 18550886 DOI: 10.1056/NEJMc0708819]
- 56 Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2002; 38: 298-304 [PMID: 12418927 DOI: 10.1290/1071-2690(2002)038<0298:BBIAIC>2.0.CO;2]
- 57 Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1168-1172 [PMID: 19481268 DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.04.025]
- 58 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会脉管性疾病学组. 口腔颌面部血管瘤治疗指南. *中国口腔颌面外科杂志* 2011; 9: 61-67
- 59 朱继业, 杜如昱, 冷希圣, 赵华, 韩建德. 肝硬变门静脉高压症患者血肾上腺素、去甲肾上腺素浓度测定. *中华外科杂志* 1996; 3: 17-19
- 60 Thiele M, Wiest R, Glud LL, Albillos A, Krag A. Can non-selective beta-blockers prevent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis? *Med Hypotheses* 2013; 81: 871-874 [PMID: 24060485 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.08.026]
- 61 Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, Roulot D, Bourcier V, Grando-Lemaire V, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, Vicaut E, Beaugrand M. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 1007-1014 [PMID: 22525582 DOI:

10.1158/1940-6207.CAPR-11-0450]
62 Thiele M, Albillos A, Abazi R, Wiest R, Gluud LL, Krag A. Non-selective beta-blockers may reduce

risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2015; 35: 2009-2016 [PMID: 25581713 DOI: 10.1111/liv.12782]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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 ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为 ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

胰岛素联合肝细胞生长因子对肝切除术后肝再生的促进作用

朱晓雯, 卢五昌, 潘光栋

朱晓雯, 卢五昌, 潘光栋, 柳州市人民医院重症医学科 广西壮族自治区柳州市 545006

朱晓雯, 主治医师, 主要从事重症医学, 尤其是外科重症的监护与治疗研究.

作者贡献分布: 朱晓雯负责课题实施与论文撰写; 卢五昌负责课题实施与资料收集; 潘光栋负责课题设计与组织协调.

基金项目: 广西青年科学基金资助, No. 0728102; 广西自然科学基金资助, No. 0832276; 柳州市应用技术与开发技术项目资助, No. 2008031424.

通讯作者: 潘光栋, 主任医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市文昌路8号, 柳州市人民医院重症医学科. pgdhx@126.com
 电话: 0772-2662012

收稿日期: 2016-06-30
 修回日期: 2016-07-20
 接受日期: 2016-08-01
 在线出版日期: 2016-08-28

Insulin combined with hepatocyte growth factor improves posthepatectomy liver regeneration in rats

Xiao-Wen Zhu, Wu-Chang Lu, Guang-Dong Pan

Xiao-Wen Zhu, Wu-Chang Lu, Guang-Dong Pan, Intensive Care Unit, Hospital of Liuzhou City, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Science Foundation for Young Scholars of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 0728102; Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 0832276; Applied Technology Research and Development Foundation of Liuzhou City, No. 2008031424.

Correspondence to: Guang-Dong Pan, Chief Physician, Intensive Care Unit, Hospital of Liuzhou City, 8 Wenchang Road, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang

Autonomous Region, China. pgdhx@126.com

Received: 2016-06-30
 Revised: 2016-07-20
 Accepted: 2016-08-01
 Published online: 2016-08-28

Abstract

To investigate whether portal infusion of insulin combined with hepatocyte growth factor improves posthepatectomy liver regeneration in rats.

METHODS

Rats that underwent partial hepatectomy were assigned into an insulin group, a hepatocyte growth factor group, an insulin plus hepatocyte growth factor group, and a control group, which were treated with insulin alone, hepatocyte growth factor alone, insulin plus hepatocyte growth factor, and 0.9% sodium chloride via the portal vein, respectively. Liver volume, speed of liver regeneration, liver function, serum tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were measured after operation.

RESULTS

Recovery of liver function in the insulin plus hepatocyte growth factor group was faster than that in the insulin group and hepatocyte growth factor group ($P < 0.01$). The speed of liver regeneration was slower in the control group than in hepatocyte growth factor group and insulin group, but was faster in the hepatocyte growth factor than in the insulin

■背景资料
 影响肝切除术后肝再生的因素, 包括药物的促再生效应、用药途径、联合用药、并存肝硬化等. 肝细胞生长因子和胰岛素是目前促肝再生作用确切的药物, 通过门静脉联合用药直接作用于肝细胞, 可能有高效的促进肝再生作用.

□同行评议者
 李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院; 张达矜, 副研究员, 北京市海军总医院基础医学中心

研究前沿

寻找具有高效促肝再生的药物是肝切除术后肝功能恢复的关键, 经门静脉用药较周围静脉用药作用显著, 但需经门静脉置管. 因此, 促肝再生因子促肝再生的分子途径及其调控是研究其促肝再生效应的关键.

group and hepatocyte growth factor group. Serum levels of TNF- α and IL-6 were higher in the three treatment groups than in the control group, and in the hepatocyte growth factor and insulin group than in the hepatocyte growth factor group and insulin group.

CONCLUSION

Infusion of insulin and hepatocyte growth factor via the portal vein can significantly improve posthepatectomy liver regeneration.

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

Key Words: Hepatocyte growth factor; Insulin; Liver regeneration; Hepatectomy; Portal

Zhu XW, Lu WC, Pan GD. Insulin combined with hepatocyte growth factor improves posthepatectomy liver regeneration in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3607-3611 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3607.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3607>

摘要

目的

观察经门静脉联合灌注胰岛素和肝细胞生长因子是否比单一用药显著促进肝切除术后肝再生.

方法

将实验用新西兰兔随机分为胰岛素(insulin, INS)治疗组、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)治疗组、联合用药组(INS+HGF)、对照组, 行肝脏部分切除、门静脉置管, 测定残肝体积, 术后分别经门静脉置管微泵胰岛素、肝细胞生长因子、胰岛素和肝细胞生长因子、生理盐水, 治疗结束时处死动物, 测定肝脏体积, 计算肝脏再生速度. 术后监测肝功能、血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6).

结果

联合治疗组较对照组及胰岛素组、肝细胞生长因子组肝功能恢复快($P<0.01$), 肝细胞生长因子组和胰岛素组较对照组肝功能恢复快($P<0.05$). 术后残肝再生速度, 胰岛素组和肝细胞生长因子组均较对照组快($P<0.05$), 联合用药组较对照组和单一用药组显著增快($P<0.01$). 实验组TNF- α 、IL-6均较对照组升高, 联合用药组较对照组和单一用药组统

计学比较有显著性差异.

结论

经门静脉联合灌注胰岛素和肝细胞生长因子能显著促进肝切除术后肝再生.

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

关键词: 肝细胞生长因子; 胰岛素; 肝再生; 肝切除; 门静脉

核心提要: 肝切除术后肝再生是影响肝功能恢复的重要因素, 多数文献只局限于周围静脉用药促肝细胞再生, 促再生效应有限. 通过门静脉联合灌注肝细胞生长因子和胰岛素显著促进肝切除术后肝再生可能成为高效促肝再生途径.

朱晓雯, 卢五昌, 潘光栋. 胰岛素联合肝细胞生长因子对肝切除术后肝再生的促进作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3607-3611 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3607.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3607>

0 引言

临床实践中, 常常遇到需要促进肝细胞再生的挑战, 比如极限肝切除术后、急性肝功能衰竭、肝硬化需要行肝切除术等. 但目前尚无有效的促进肝细胞再生的措施, 肝部分切除术后余肝获得更多的门静脉血流灌注和门静脉血流中所携带的营养因子及相关激素, 可能是肝再生的原因^[1], 经门静脉补充相关激素和营养因子促肝再生对肝切除术后患者有着更为重要的意义. 胰岛素是肝细胞再生的必要因子, 肝细胞生长因子能促进肝细胞再生. 本研究探讨经门静脉灌注胰岛素和肝细胞生长因子是否能显著促进肝切除术肝再生.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组: δ 新西兰兔120只(由广西医科大学医学动物中心、桂林医学院实验动物中心提供), 体质量接近、健康, 采用复合饲料和水喂养. 随机分为4组, 分别为胰岛素治疗组、肝细胞生长因子组、胰岛素和肝细胞生长因子联合治疗组、空白对照组各30只.

1.2 方法

1.2.1 实验方法: 实验前禁食8 h, 将兔固定在手

相关报道

近年来, 肝切除术后肝再生促进药物的报道多为周围静脉用药, 且多为单一用药, 促再生效应有限. 肝切除术后经门静脉联合用药具有高效的促进肝再生作用, 门静脉置管可以术中实施, 具有可行性.

表 1 4组动物的资料 ($n = 30$)

| 资料 | 胰岛素组 | HGF组 | 联合组 | 对照组 | P值 |
|-----------|----------|----------|----------|----------|------|
| 体质量(kg) | 4.7±0.6 | 4.7±0.5 | 4.8±0.8 | 4.9±0.7 | 0.06 |
| 失血量(mL) | 11.2±2.3 | 12.0±2.5 | 12.5±2.8 | 12.4±2.7 | 0.07 |
| 手术时间(min) | 27.8±3.6 | 20.2±3.1 | 19.7±2.9 | 20.3±3.0 | 0.21 |
| 切肝质量(g) | 26.6±5.5 | 30.9±6.3 | 0.6±7.1 | 30.9±6.9 | 0.15 |

术台上, 2.5%硫喷妥钠按照3 mg/kg腹腔内注射麻醉. 剪去腹部手术野长毛, 并用脱毛剂(8%硫化钠)脱毛, 消毒后铺无菌巾. 取上腹正中切口, 显露肝脏, 测量肝脏各叶径线, 以便计算肝脏体积. 切除肝左叶, 称质量, 残端用园针4号线缝扎止血. 各组显露门静脉下段, 切肝后置入介入造影用微导管(强生公司生产)约2 cm, 结扎固定, 并引出体外固定在兔子耳后. 关腹后给予流质饮食, 2 d后恢复正常饮食, 继续饲养.

1.2.2 药物治疗: 各组接受相应药物治疗, 对照组接受生理盐水治疗, 均为经门静脉插管微泵注入, 胰岛素2 U/h, 肝细胞生长因子2 mg/kg, 生理盐水2 mL/h, 连用7 d, 监测血糖在7-8 mmol/L.

1.2.3 动物处理及观察指标测定: 治疗期间每天外周静脉抽血测定炎症细胞因子白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α). 药物治疗后1 wk, 开始在B超引导下肝脏断面肝活检, 每1次病理切片观察肝细胞核分裂情况, Proplus-image软件对各组进行比较, 评价肝细胞再生. 药物治疗后1、2 wk检测肝功能, 评价肝功能恢复情况. 术后1、2以及4 wk分别处死每组动物10只, 并立即将肝脏切除, 测量肝脏体积, 计算肝脏再生体积和相对质量, 根据公式计算肝脏再生速度. 肝再生速度 = (治疗后肝脏体积-治疗前肝脏体积)/治疗前肝脏体积 \times 100%.

统计学处理 数据以mean \pm SD差表示, 采用非配对t检验作统计学分析.

2 结果

2.1 动物模型建立 均能成功建立新西兰兔门静脉置管模型, 无动物死亡.

2.2 相关资料比较 4组相关资料比较如表1. 分别统计了体质量、失血量、手术时间、切除肝脏质量等指标, 各组在体质量、失血量、手术时间、切除肝脏质量等均无统计学差异. 说明各组有可比性.

2.3 肝功能变化比较 各组肝功能变化的比较如表2. 分别统计了各组术前0 d、术后3、7以及14 d的肝功能指标. 术前各组肝功能指标比较无统计学差异, 术后3 d的肝功能指标差别也不大; 术后14 d复查肝功能指标, 胰岛素组和肝细胞生长因子组肝功能指标比较无统计学差异, 联合治疗组较对照组及胰岛素组、肝细胞生长因子组肝功能恢复快($P < 0.01$), 肝细胞生长因子组和胰岛素组较对照组肝功能恢复快($P < 0.05$).

2.4 残肝再生速度比较 各组残肝再生速度比较如表3和4. 术后残肝再生速度, 胰岛素组和肝细胞生长因子组均较对照组快($P < 0.05$), 联合用药组较对照组和单一用药组显著增快($P < 0.01$).

2.5 术后血清TNF- α 、IL-6浓度比较 各组术后血清TNF- α 、IL-6浓度比较如表5. TNF- α 、IL-6作为肝再生的刺激因子, 实验组TNF- α 、IL-6均较对照组升高, 联合用药组较对照组和单一用药组统计学比较有显著性差异, 说明联合用药组的肝再生比较活跃.

3 讨论

肝切除术后残肝体积不足是限制肝肿瘤根治性切除的主要因素, 部分患者失去手术治疗机会. 正常肝脏可以耐受70%的切除量, 合并肝硬化的肝脏只能耐受50%的切除量, 与肝硬化的程度及肝功能储备情况也有关联^[2]. 在我国, 原发性肝癌的患者往往合并肝硬化, 肿瘤切除术后残肝量不足时易发生小肝综合征, 导致急性肝功能衰竭.

为了寻求促进肝切除术后肝细胞的再生, 实验室及临床实践中均有探讨, 但成熟的报道不多. 研究^[1,3]表明, 肝部分切除术后余肝获得更多的门静脉血流灌注和门静脉血流中所携带的营养因子和相关激素, 可能是肝细胞得以再生的原因. 结扎一侧的门静脉后, 对侧肝脏

创新盘点 经门静脉联合应用高效促肝再生的药物, 具有比周围静脉用药更显著的促再生效应. 对于肝癌患者还可以术后经门静脉化疗, “一管二用”. 门静脉置管术中即可实现, 将门静脉化疗泵的使用赋予更有用的价值.

应用要点

原发性肝癌行肝切除术后即可完成门静脉植入化疗泵, 术后经门静脉联合灌注肝细胞生长因子和胰岛素, 利用其显著促进肝细胞再生的效应, 促进肝切除术后肝功能恢复。后期还可以经门静脉泵行门静脉化疗。

表 2 4组肝功能资料 (n = 10)

| 检测指标 | 胰岛素组 | HGF组 | 联合组 | 对照组 | t值 | P值 |
|--------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------|------|
| 术前1 d | | | | | | |
| 总胆红素 | 16.5 ± 5.2 | 11.0 ± 6.5 | 12.3 ± 5.6 | 15.3 ± 8.2 | 224 | 0.06 |
| 谷草转氨酶 | 26.1 ± 10.2 | 28.2 ± 13.3 | 25.6 ± 12.3 | 28.2 ± 11.8 | 235.3 | 0.15 |
| 谷丙转氨酶 | 21.4 ± 8.6 | 26.1 ± 12.8 | 32.3 ± 15.6 | 25.1 ± 12.5 | 258 | 0.08 |
| 白蛋白 | 41.2 ± 20.6 | 38.9 ± 18.9 | 37.2 ± 18.9 | 36.4 ± 17.2 | 0.952 | 0.09 |
| 术后7 d | | | | | | |
| 总胆红素 | 21.3 ± 11.2 | 26.7 ± 12.5 | 20.6 ± 9.8 | 18.9 ± 8.8 | 224 | 0.07 |
| 谷草转氨酶 | 101.4 ± 52.3 | 98.6 ± 45.7 | 58.3 ± 29.4 | 59.3 ± 28.1 | 165.3 | 0.04 |
| 谷丙转氨酶 | 308.7 ± 89.1 | 97.1 ± 60.0 | 120.6 ± 52.0 | 68.4 ± 31.2 | 165.4 | 0.04 |
| 白蛋白 | 36.9 ± 11.8 | 37.1 ± 22.3 | 32.1 ± 14.5 | 31.8 ± 16.3 | 154.8 | 0.12 |
| 术后14 d | | | | | | |
| 总胆红素 | 14.0 ± 6.8 | 18.1 ± 8.9 | 10.6 ± 4.2 | 14.2 ± 6.2 | 154.8 | 0.02 |
| 谷草转氨酶 | 43.3 ± 20.8 | 58.9 ± 30.1 | 40.3 ± 19.8 | 26.4 ± 12.5 | 236.4 | 0.04 |
| 谷丙转氨酶 | 47.8 ± 23.6 | 59.3 ± 29.1 | 28.5 ± 14.2 | 22.3 ± 10.8 | 118.2 | 0.03 |
| 白蛋白 | 37.4 ± 19.9 | 37.1 ± 18.7 | 36.3 ± 16.8 | 35.2 ± 16.8 | 115.4 | 0.18 |

HGF: 肝细胞生长因子。

表 3 4组残肝体积变化 (n = 10)

| 肝脏体积(cm ³) | 术后0 d | 术后7 d | 术后14 d | 术后1 mo |
|------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 胰岛素组 | 81.6 ± 33.6 ^a | 90.4 ± 40.3 ^a | 120.1 ± 56.3 ^a | 150.2 ± 51.2 ^a |
| HGF组 | 78.9 ± 38.2 ^a | 89.3 ± 36.8 ^a | 109.3 ± 45.8 ^a | 145.1 ± 45.9 ^a |
| 联合组 | 80.2 ± 35.1 ^{bc} | 115.6 ± 50.2 ^{bc} | 131.5 ± 62.1 ^{bc} | 160.3 ± 72.1 ^{bc} |
| 对照组 | 75.3 ± 36.8 | 81.8 ± 38.1 | 98.4 ± 45.3 | 130.1 ± 53.4 |

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组比较; ^cP<0.05 vs 联合组(胰岛素组、HGF组)。HGF: 肝细胞生长因子。

表 4 各组肝再生速度 (n = 10, %)

| 肝再生速度 | 术后7 d | 术后14 d | 术后1 mo |
|-------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 胰岛素组 | 10.7 ^a | 47.1 ^a | 84.1 ^a |
| HGF组 | 13.1 ^a | 38.5 ^a | 83.9 ^a |
| 联合组 | 44.1 ^{bc} | 63.9 ^{bc} | 99.8 ^{bc} |
| 对照组 | 8.6 | 30.6 | 72.7 |

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组比较; ^cP<0.05 vs 联合组(胰岛素组、HGF组)。HGF: 肝细胞生长因子。

代偿性肥大的原因也是门静脉所供应的激素。

目前有部分药物和激素可以促进肝细胞再生, 包括胰岛素、胰高血糖素、肝细胞生长因子、肝细胞刺激物质、甲强龙、前列腺素E1和某些中药等, 其中以胰岛素和肝细胞生长因子的作用较为肯定。胰岛素被认为是肝脏的营养因子, 肝部分切除术后经门静脉灌注胰岛

素较经周围静脉用药的促肝细胞再生效应更显著。经门静脉用药能维持较高的胰岛素浓度, 持续灌注的药物浓度较稳定, 促肝细胞再生作用明显, 对血糖影响也小^[4,5]。联合应用肝细胞生长因子和胰岛素是否能更有效促进肝细胞再生, 是本研究的重点。其他的可能促进肝切除术后肝再生的物质和因子还有VEGF、转化生长因子-β1、IL-10、左旋谷氨酸单钠以及成纤维细胞生长因子15等^[6-9], 但在不同的研究有不同的促进肝细胞再生作用, 甚至是负促进作用。

本研究结果显示, 经门静脉灌注胰岛素和肝细胞生长因子能显著促进肝切除术后肝再生, 表现在术后肝功能更快恢复、残肝再生速度更快。分别测定术后当时、术后1、2 wk、1 mo的残肝体积, 计算残肝再生速度, 胰岛素组和肝细胞生长因子组均较对照组快(P<0.05), 联合用药组较对照显著增快(P<0.01)。术前各组肝

表 5 各组血清TNF- α 、IL-6浓度

| 项目 | 分组/时间 | 1 d | 3 d | 5 d | 7 d |
|---------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| TNF- α | 胰岛素组($n = 20$) | 42.9 \pm 20.1 ^a | 40.4 \pm 18.6 ^a | 31.2 \pm 14.8 ^a | 16.9 \pm 6.8 ^a |
| | HGF组($n = 10$) | 39.3 \pm 26.3 ^a | 41.2 \pm 20.4 ^a | 29.6 \pm 16.3 ^a | 18.3 \pm 7.5 ^a |
| | 联合组($n = 10$) | 48.9 \pm 20.8 ^{bc} | 52.6 \pm 26.1 ^{bc} | 39.8 \pm 22.7 ^{bc} | 29.2 \pm 12.9 ^{bc} |
| | 对照组($n = 10$) | 33.0 \pm 16.2 | 32.98 \pm 14.8 | 29.2 \pm 13.5 | 17.9 \pm 7.9 |
| IL-6 | 胰岛素组($n = 10$) | 62.7 \pm 28.6 ^a | 60.7 \pm 29.4 ^a | 31.8 \pm 15.2 ^a | 26.9 \pm 11.5 ^a |
| | HGF组($n = 10$) | 57.3 \pm 25.7 ^a | 56.8 \pm 25.7 ^a | 29.6 \pm 22.6 ^a | 27.2 \pm 13.1 ^a |
| | 联合组($n = 10$) | 65.2 \pm 30.8 ^{bc} | 76.4 \pm 32.1 ^{bc} | 45.5 \pm 21.8 ^{bc} | 39.8 \pm 22.8 ^{bc} |
| | 对照组($n = 10$) | 44.9 \pm 22.1 | 46.5 \pm 22.6 | 23.4 \pm 12.4 | 16.6 \pm 7.2 |

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组比较; ^c $P < 0.05$ vs 联合组(胰岛素组、HGF组)。HGF: 肝细胞生长因子; IL-6: 白介素-6; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α 。

功能指标比较无统计学差异, 术后3 d的肝功能指标差别也不大; 术后14 d复查肝功能指标, 胰岛素组和肝细胞生长因子组肝功能指标比较无统计学差异, 联合治疗组较对照组肝功能恢复快($P < 0.01$), 肝细胞生长因子组和胰岛素组较对照组肝功能恢复快($P < 0.05$)。说明联合用药较单一用药的促肝细胞再生作用显著。

研究报道, 肝切除术后肝再生的启动刺激因子包括等^[10,11]。IL-6、TNF- α 通过激活不同的转录因子(NF- κ B、STAT3等)促进肝细胞的DNA合成, 虽然这些多功能细胞因子并不具有特异性^[12,13]。术后6 h即启动肝细胞再生, 因此早期用药促进肝细胞再生有其理论依据。本组研究测定的IL-6、TNF- α 也反映了相似的结果, 不同组别间术后的浓度比较均有统计学差异。

总之, 经门静脉联合应用促肝细胞再生因子较单一用药和外周血管用药能更明显促进肝切除术后肝再生。

4 参考文献

- Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. *Br J Surg* 2002; 89: 1089-1095 [PMID: 12190672]
- Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005; 54: 289-296
- 张雪峰, 陈宪英, 蒋会勇, 金红旭, 吴国强, 宗修银, 景在平. 肝再生时经门静脉营养对胰岛素和高血糖素的影响. *肠内与肠外营养* 2003; 10: 18-20
- 徐明清, 严律南, 李波, 曾勇, 文天夫, 赵纪春, 王文涛, 杨家印, 马玉奎, 程哲宇, 张中伟. 胰岛素经门静脉灌注促进活体肝移植术后肝再生的临床研究. *中华外科杂志* 2009; 47: 821-825
- 蒋鹏, 赵景明, 张忠涛. 门腔分流术后经门静脉输入肝营养因子对肝功能的保护作用. *中华医学杂志* 2010; 90: 3440-3448
- 赵闯, 王维, 曹阳, 戴朝六. 外源性白细胞介素-10对梗阻性黄疸大鼠肝再生的作用. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 452-455
- 潘斌杰, 焦作义, 张冬红, 张有成. 血管内皮生长因子和转化生长因子- β 1在再生过程中的表达. *中华肝胆外科杂志* 2013; 19: 767-770
- 李佳, 彭创. 成纤维细胞生长因子15与肝再生. *医学综述* 2014; 20: 1567-1570
- Vergnes L, Lee JM, Chin RG, Auwerx J, Reue K. Diet1 functions in the FGF15/19 enterohepatic signaling axis to modulate bile acid and lipid levels. *Cell Metab* 2013; 17: 916-928 [PMID: 23747249 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.04.007]
- 李存占, 张智, 段斐. LED-蓝光对大鼠肝再生TNF- α 、IL-6的影响. *医学研究与教育* 2013; 30: 20-22
- 陈峰, 王学浩, 华志元, 黄蓬. IL-6和TNF- α 在大鼠部分肝移植术后肝再生的作用. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2007; 27: 1267-1230
- Zaret KS, Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science* 2008; 322: 1490-1494 [PMID: 19056973 DOI: 10.1126/science.1161431]
- Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol* 2007; 213: 286-300 [PMID: 17559071 DOI: 10.1002/icp.21172]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



经腹体表超声对食管胃结合部腺癌术前评估的应用价值

丁柏成, 徐阿曼, 叶早群, 韩文秀, 韦之见, 陈章明, 袁笑, 刘虎

背景资料

近年来, 食管胃结合部腺癌 (adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG) 的发病率逐年升高, 目前对AEG的分型仍存在争议, 且AEG缺乏独立的TNM分期系统, 学者们对AEG处于深入研究阶段. 本研究立足于临床, 希望借助简单、方便的诊断对AEG的术前评估提供有效方案, 达到有利于患者的效果.

丁柏成, 徐阿曼, 袁笑, 刘虎, 安徽医科大学第四附属医院普外科 安徽省合肥市 230000

徐阿曼, 韩文秀, 韦之见, 陈章明, 安徽医科大学第一附属医院普外科 安徽省合肥市 230000

叶早群, 安徽医科大学第一附属医院超声科 安徽省合肥市 230022

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572350.

作者贡献分布: 丁柏成与徐阿曼对此文所作贡献均等; 此课题由丁柏成、徐阿曼及叶早群设计; 研究过程由叶早群、韩文秀、韦之见、袁笑及刘虎操作完成; 数据分析由丁柏成与陈章明完成; 论文写作由丁柏成与徐阿曼完成.

通讯作者: 徐阿曼, 主任医师, 230000, 安徽省合肥市屯溪路372号, 安徽医科大学第四附属医院普外科. xuaman166@sina.com

收稿日期: 2016-07-03
修回日期: 2016-07-22
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2016-08-28

Value of transabdominal ultrasound in preoperative assessment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Bai-Cheng Ding, A-Man Xu, Zao-Qun Ye, Wen-Xiu Han, Zhi-Jian Wei, Zhang-Ming Chen, Xiao Yuan, Hu Liu

Bai-Cheng Ding, A-Man Xu, Xiao Yuan, Hu Liu, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui Province, China

A-Man Xu, Wen-Xiu Han, Zhi-Jian Wei, Zhang-Ming Chen, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui Province, China

Zao-Qun Ye, Department of Ultrasonography, the First

Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572350.

Correspondence to: A-Man Xu, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 372 Tunxi Road, Hefei 230000, Anhui Province, China. xuaman166@sina.com

Received: 2016-07-03
Revised: 2016-07-22
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To assess the value of transabdominal ultrasound (TUS) in the preoperative assessment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG).

METHODS

A total of 65 patients who underwent TUS and computed tomography (CT) preoperatively and were pathologically diagnosed with AEG after surgery from December 2014 to May 2016 were included in this study. The TUS or CT results were compared with pathological findings.

RESULTS

With regard to Siewert's classification, the diagnostic accuracy of TUS in AEG was 90.8% (85.7% for type I and 92.2% for non-type I). The accuracy of TUS and CT in T-staging of AEG was 33.8% and 63.1%, respectively, and there was a significant difference between the two diagnostic modalities ($P < 0.05$),

同行评议者

郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科; 危安, 主任医师, 湖南省人民医院超声科

although there was no significant difference in accuracy of N-staging and M-staging between CT and TUS ($P > 0.05$). For those who were preoperatively diagnosed with poorly differentiated adenocarcinoma, there was no significant difference in the accuracy of T-staging of AEG between TUS and CT ($P > 0.05$).

CONCLUSION

TUS is an available tool for the typing of AEG, which is useful for deciding surgical approaches. TUS has high value in preoperative N- and M-staging, and for patients who are preoperatively diagnosed with poorly differentiated adenocarcinoma, both TUS and CT can be used in preoperative TNM-staging.

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

Key Words: Transabdominal ultrasound; AEG; Type; TNM staging; Degree of differentiation

Ding BC, Xu AM, Ye ZQ, Han WX, Wei ZJ, Chen ZM, Yuan X, Liu H. Value of transabdominal ultrasound in preoperative assessment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3612-3617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3612.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3612>

摘要

目的

探究经腹体表超声(transabdominal ultrasound, TUS)在食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)术前评估的临床应用价值。

方法

2014-12/2016-05接受手术切除的65例经胃镜初诊的AEG患者, 所有研究对象均于术前行TUS和电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 结合术后病理进行分析对比。

结果

参照Siewert分型, TUS对AEG临床分型诊断正确率为90.8%, 其中Ⅰ型85.7%, Ⅱ型92.2%。TUS及CT对AEG T分期的诊断准确率分别为33.8%、63.1%, 其中T₁₋₃ 29.4%、52.9%; T₄ 35.4%、66.7%, 两者在T分期诊断中差异有统计学意义($\chi^2 = 10.85, P = 0.001$), 但在术前诊断为低分化的腺癌的AEG患者

中, TUS与CT在T分期诊断中差异无统计学意义($\chi^2 = 0.26, P = 0.61$)。TUS及CT对AEG N分期的诊断准确率分别为38.5%、50.8%, 其中N₀ 87.5%、91.7%; N₊ 9.8%、26.8%, 两者在N分期诊断中差异无统计学意义($\chi^2 = 0.07, P = 0.79$)。TUS及CT对AEG M分期的诊断一致。

结论

术前TUS能准确判断AEG的分型, 有助于临床制定手术路径; TUS对AEG的N、M分期有较高的临床应用价值; 当AEG患者术前胃镜初诊为低分化腺癌时, TUS和CT均可用于术前TNM分期。

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

关键词: 经腹体表超声; 食管胃结合部腺癌; 分型; TNM分期; 分化程度

核心提要: 经腹体表超声(transabdominal ultrasound, TUS)作为廉价、无创、无风险的检查方法可作为食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)临床分型的一种有效补充手段从而对部分病例术前制定出手术路径, 且对N、M分期有较高的临床价值, 当AEG患者术前胃镜初诊为低分化的腺癌时, TUS诊断术前TNM分期价值与CT相当。

丁柏成, 徐阿曼, 叶早群, 韩文秀, 韦之见, 陈章明, 袁笑, 刘虎. 经腹体表超声对食管胃结合部腺癌术前评估的应用价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(24): 3612-3617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3612.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3612>

0 引言

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)是有别于食管癌和胃癌的独立疾病, 发病率呈现逐年上升趋势^[1-3]。目前AEG仍以手术治疗为主^[4], 术前影像学检查可以对AEG进行分型和TNM分期, 有助于制定手术方案、判断预后。术前对AEG分型诊断意见尚不统一, 且多使用CT对AEG进行TNM分期诊断^[5], 但CT在患者胃肠道内残存钡剂、碘过敏以及危重患者的诊断上有局限性^[6]。AEG位于食管和胃交界的特殊相对固定部位, 经腹体表超声(transabdominal ultrasound, TUS)诊断时受胃内气体影响较小, 并具有廉价、快速、非侵入性、安全等优势。本研究以

研究前沿

临床对AEG的术前评估常用CT。本研究从AEG的分型、分期和分化三方面介绍经腹体表超声(transabdominal ultrasound, TUS)对AEG进行术前评估, 希望可以弥补CT的不足之处, 使两者可以共同应用于临床。

创新盘点

既往鲜有报道TUS和CT对AEG术前TNM分期的比较, 另外TUS对AEG的诊断价值也少有研究. 本研究系统介绍了TUS在AEG术前评估中的应用价值.

表 1 患者临床基本特征

| 临床特征 | I 型(n = 14) | II 型(n = 35) | III型(n = 16) | P值 |
|-------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------|
| 男/女 | 9/5 | 27/8 | 13/3 | - |
| 年龄(岁) | 68 ± 8 | 65 ± 6 | 61 ± 10 | 0.032 |
| CEA(ng/mL) | 3.5(1.9, 8.1) | 3.4(1.8, 8.2) | 4.1(1.5, 24.0) | 0.917 |
| CA199(U/mL) | 7.83(4.43, 23.66) | 9.45(3.92, 21.36) | 16.68(6.93, 22.98) | 0.431 |
| 胸骨下角(°) | 77 ± 13 | 80 ± 12 | 82 ± 12 | 0.557 |
| 手术方式[n(%)] | | | | |
| 食管次全切除术 | 7(50) | 0 | 0 | - |
| 全胃+远端食管切除术 | 2(14) | 27(77) | 14(88) | - |
| 近端胃+远端食管切除术 | 5(36) | 8(23) | 2(13) | - |
| 经胸手术 | 11(79) | 0 | 0 | - |
| 胸腹联合手术 | 3(21) | 2(6) | 0 | - |
| 经腹手术 | 0 | 33(94) | 16(100) | - |

术后病理为金标准, 分析TUS和CT对AEG的术前诊断, 探讨TUS在AEG术前评估的临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-12/2016-05安徽医科大学第一附属医院AEG患者102例, 纳入标准: (1)胃镜活检病理初诊为AEG; (2)拟行根治性切除或姑息性切除手术; (3)无CT检查禁忌证(如目前患有甲状腺功能亢进或重症肌无力; 曾有对含碘对比剂过敏的病史; 妊娠等); (4)肾功能正常(肾小球滤过率 ≥ 30 mL/min). 排除标准: (1)术后病理证实非AEG; (2)术前未同时行TUS及CT; (3)术前行化、放疗. 剔除无效数据后, 余65例纳入研究. 其中男49例, 女16例, 年龄35-80岁, 平均65岁 ± 8 岁. 患者术前均签署知情同意书, 术后均有病理证实. 日本东芝Sario超声诊断仪, 凸阵探头, 频率3.0-5.0 MHz; 德国西门子Siemens Sensation 64层螺旋CT机, 扫描参数: 200 mAs, 120 kv, 层厚0.625 mm.

1.2 方法 TUS扫描前受检者禁食、水12 h并经排便后检查, 先观察空腹腹腔有无腹腔淋巴结肿大及周围脏器转移情况, 然后饮水500-800 mL检查胃部, 发现肿瘤后, 观察肿瘤形态、大小、内部血流分布, 病灶处胃壁厚度、浸润深度等^[7]; CT检查时所有病例检查前空腹8 h, 扫描前10 min肌注盐酸山莨菪碱20 mg, 饮水800-1000 mL, 先平扫, 然后注射对比剂碘海醇80 mL扫描. 分型根据肿瘤的解剖位置进行Siewert分型^[8]; 临床TNM分期根据1987年国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)公布的胃癌

TNM分期法^[9]; 术后病理TNM分期采用2010年美国癌症联合委员会及UICC共同颁布的胃癌TNM分期(第七版)^[10].

统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件, 连续型变量采用Kolmogorov-Smirnov正态性检验. 定性资料多组间比较采用配对样本 χ^2 检验, 配对资料的差值分析采用Wilcoxon符号秩和检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者临床基本特征 AEG各型的临床基本特征如. 65例AEG患者, 参照Siewert分型, I型14例(21.6%), II型35例(53.8%), III型16例(24.6%). 在手术方式的选择上, I型多采用食管次全切除术和近端胃切除术+远端食管切除术, II型和III型多采用全胃切除+远端食管切除术. I型AEG手术入路主要经胸, II型和III型多经腹(表1).

2.2 TUS对AEG分型的诊断价值 TUS对AEG患者分型诊断的总正确率为90.8%, I型诊断正确率为85.7%, 非I型诊断正确率为92.2%. 其中2例I型误诊为非I型, 4例非I型误诊为I型(表2). 图1展示了TUS诊断AEG分型且和术后标本进行比较.

2.3 TUS及CT检查TNM分期正确率的比较 TUS对AEG T分期的诊断准确率为33.8%; CT对AEG T分期诊断准确率为63.1%, 两者在T分期诊断中差异有统计学意义($P < 0.05$). TUS对AEG N分期的诊断准确率为38.5%; CT对AEG N分期的诊断准确率为50.8%, 两者在N分期诊断中差异无统计学意义. TUS及CT对AEG M

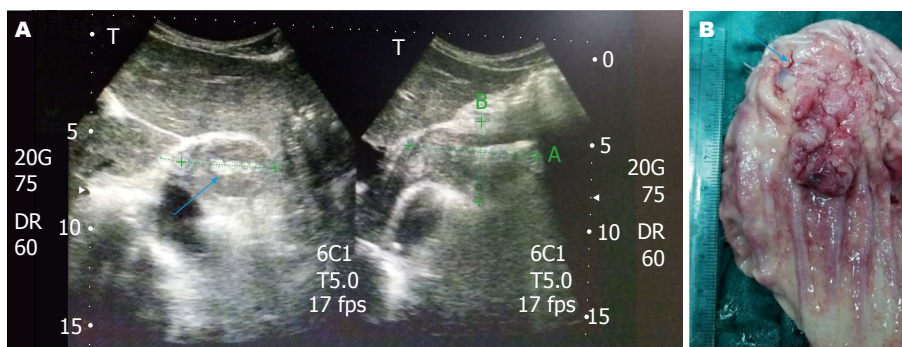


图 1 TUS术前诊断AEG和术后标本. A: TUS术前诊断AEG; B: 术后标本. 箭头指向处为贲门. AEG: 食管胃结合部腺癌; TUS: 经腹体表超声.

应用要点

CT在患者胃肠道内残存钡剂、碘过敏以及危重患者的诊断上有局限性, TUS弥补了这些不足, 且对于分化程度差的AEG诊断TNM分期与CT相当.

表 2 TUS诊断临床分型与病理结果对照

| 病理分型 | n | TUS | | 正确率(%) |
|------|----|-----|-----|--------|
| | | I型 | 非I型 | |
| I型 | 14 | 12 | 2 | 85.7 |
| 非I型 | 51 | 4 | 47 | 92.2 |
| 合计 | 65 | 16 | 49 | 90.8 |

TUS: 经腹体表超声.

分期的诊断准确率均为98.5%(表3, 4).

2.4 不同分化程度的肿瘤T分期中TUS及CT检查准确性比较 65例AEG患者, 其中8例高级别上皮内瘤变, 24例中分化腺癌, 26例低分化腺癌, 2例差分化腺癌, 4例中分化腺癌伴部分黏液腺癌, 1例印戒细胞癌. 表4提示术前进行TUS及CT检查在低分化组腺癌(低分化腺癌、差分化腺癌、印戒细胞癌)患者的T分期诊断上差异无统计意义, 在非低分化组腺癌(高级别上皮内瘤变、中分化腺癌)当中差异有统计学意义($P<0.05$).

3 讨论

近年来, AEG的发病率以每年5%-10%增长速度逐年升高, AEG的治疗仍然是以手术为主的综合治疗, 预后也与肿瘤大小、TNM分期密切相关. 因此, 术前准确的了解肿瘤分型、大小、浸润深度、局部淋巴结转移和远处转移情况对于指导手术和评估预后具有重大意义. 目前多采用CT行术前评估, 但TUS作为廉价、快速、非侵入性、安全的诊断方法, 可以补充CT在胃肠道内残存钡剂、碘过敏以及危重患者诊断上的局限性.

AEG的分型还存在争议^[11-13], 本研究采用

Siewert分型. TUS在诊断AEG分型时, 患者取仰卧位或头低脚高位加压腹部动态观察肿瘤, 凸阵探头探查垂直于剑突水平或斜向下(凸阵探头与前正中线向下水平呈钝角)可见肿瘤上缘时, 定义为II型、III型(非I型); 凸阵探头在剑突水平斜向上(凸阵探头与前正中线向下水平呈锐角)观察到肿瘤上缘, 则定义为I型. 本研究2例I型误诊为非I型当中, 胸骨下角为 90° 、 86° ; 4例非I型误诊为I型当中, 胸骨下角为 70° 、 70° 、 75° 以及 68° . 分析原因可能是胸骨下角越大, 食管胃交界部(esophagogastric junction, EGJ)偏离了剑突水平越往下, 导致误差, 反之亦然. 另外, TUS观察到AEG肿瘤上缘与右侧膈肌位置关系: 如肿瘤上缘在右侧膈肌上方, 则指导术者可能需经胸手术, 如肿瘤上缘在右侧膈肌下方, 则术者应综合考虑各种因素决定手术方式^[14-18].

肿瘤是否侵犯浆膜层直接影响患者术后五年生存率, 故将 T_1 、 T_2 、 T_3 纳入一组研究, 表3、4比较提示CT在T分期诊断的正确率高于TUS, TUS对T分期的总体诊断正确率为33.8%, 较张艳华等^[19]的研究略低, 原因可能为超声在T分期的诊断中仍然存在着过深或者过浅的现象, 过深判断因癌肿周围炎症水肿和疤痕形成所致; 过浅可能与病变侵犯程度、病变部位、扫查的切面有关. 廖盛日等^[20]研究也表明: TUS在对胃壁浸润深度的判断中, T_1 的符合率最低, 而对 T_2 、 T_3 、 T_4 的总符合率较高. 另外, 淋巴结的诊断决定着手术清扫范围^[14,21-23], TUS和CT的正确率分别为38.5%、50.8%, 差异无统计学意义. 两种检查方法对M分期的诊断正确率均较高.

肿瘤分化程度越差, 浸润程度越深, 伴随

■名词解释

食管胃结合部腺癌(AEG): 介于贛门齿状线上下5 cm的肿瘤; Siewert分型: 是单纯基于肿瘤中心的解剖位置, 该肿瘤中心可以应用纵向胃黏膜皱襞的近端作为镜下贛门(零点)的有效参考来确定. 远端食管腺癌(>1到+5 cm)是指起源于专门的肠化生区域(Barrett食管)的肿瘤, 被归类为Ⅱ型; Ⅰ型肿瘤是指直接起源于胃食管交界部的贛门癌(+1到-2 cm); Ⅲ型肿瘤(-2到-5 cm)是指贛门下胃癌从下方侵犯到食管胃交界部或远端食管.

表 3 AEG术前TUS及CT检查TNM分期正确率 [n(%)]

| 分组 | T分期 | | | N分期 | | | M分期 | |
|-----|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | T _总 | T ₁₋₃ | T ₄ | N _总 | N ₀ | N ₊ | M ₀ | M ₁ |
| 病理 | 65 | 17 | 48 | 65 | 24 | 41 | 63 | 2 |
| TUS | 22(33.8) | 5(29.4) | 17(35.4) | 25(38.5) | 21(87.5) | 4(9.8) | 63(100) | 1(50) |
| CT | 41(63.1) | 9(52.9) | 32(66.7) | 33(50.8) | 22(91.7) | 11(26.8) | 63(100) | 1(50) |

AEG: 食管胃结合部腺癌; CT: 电子计算机断层扫描; TUS: 经腹体表超声.

表 4 不同分化程度的腺癌TUS及CT检查诊断T分期差异性比较

| 分化程度 | TUS | CT | | 合计 | χ ² 值 | P值 |
|----------|------------------|------------------|----------------|----|------------------|-------|
| | | T ₁₋₃ | T ₄ | | | |
| 低分化 | T ₁₋₃ | 7 | 12 | 19 | 0.26 | >0.05 |
| | T ₄ | 2 | 8 | 10 | | |
| | 合计 | 9 | 20 | 29 | | |
| 非低分化 | T ₁₋₃ | 20 | 5 | 25 | 13.02 | <0.05 |
| | T ₄ | 1 | 10 | 11 | | |
| | 合计 | 21 | 15 | 36 | | |
| 低分化+非低分化 | T ₁₋₃ | 27 | 17 | 44 | 10.85 | <0.05 |
| | T ₄ | 3 | 18 | 21 | | |
| | 合计 | 30 | 35 | 65 | | |

TUS: 经腹体表超声; CT: 电子计算机断层扫描.

着预后也越差^[23]. 其机理可能是肿瘤分化程度差, 缺乏细胞连接, 一般不形成腺管, 癌细胞广泛和弥散地浸润胃壁各层. 本组资料将患者按照胃镜病理分为低分化腺癌组和非低分化腺癌组, 在非低分化腺癌组, CT在T分期的诊断正确率要高于TUS. 而在低分化的腺癌组, TUS及CT在T分期诊断中差异无统计学意义, 提示此时TUS和CT均可以进行T分期检查.

TUS对AEG术前评估是具有局限性的. 首先, 本研究是一个小样本量的研究; 其次, 本研究的超声由2名高年资副主任医师进行TNM分期, 存在一定主观性差异.

总之, TUS作为廉价, 无创, 无风险的检查方法可作为AEG临床分型的一种有效补充手段从而对部分病例术前制定出手术路径, 且对N、M分期有较高的临床价值, 当AEG患者术前胃镜初诊为低分化的腺癌时, TUS诊断术前TNM分期价值与CT相当.

4 参考文献

1 Yamashita H, Seto Y. [Optimal surgical approach for esophagogastric junction carcinoma]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2015; 116: 40-44 [PMID: 25842812]

2 Sehdev A, Catenacci DV. Gastroesophageal cancer: focus on epidemiology, classification, and staging. *Discov Med* 2013; 16: 103-111 [PMID: 23998446]

3 Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23: 3-9 [PMID: 23207041 DOI: 10.1016/j.semradonc.2012.09.008]

4 Lerut T, Decker G, Coosemans W, De Leyn P, Decaluwé H, Nafteux P, Van Raemdonck D. Quality indicators of surgery for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Recent Results Cancer Res* 2010; 182: 127-142 [PMID: 20676877 DOI: 10.1007/978-3-540-70579-6_11]

5 Kim JW, Shin SS, Heo SH, Choi YD, Lim HS, Park YK, Park CH, Jeong YY, Kang HK. Diagnostic performance of 64-section CT using CT gastrography in preoperative T staging of gastric cancer according to 7th edition of AJCC cancer staging manual. *Eur Radiol* 2012; 22: 654-662 [PMID: 21965037 DOI: 10.1007/s00330-011-2283-3]

6 Rossi C, Reginelli A, D'Amora M, Di Grezia G, Mandato Y, D'Andrea A, Brunese L, Grassi R, Rotondi A. Safety profile and protocol prevention of adverse reactions to uroangiographic contrast media in diagnostic imaging. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014; 28: 155-165 [PMID: 24750802]

7 王会宝, 刘百灵. 自然或空腹状态下胃的显示方法及其常见病变的超声表现. *中国现代医生* 2010; 48: 72-73

- 8 Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-1459 [PMID: 9823902 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x]
- 9 吴在德, 吴肇汉, 郑树, 安洪, 汪建平. 外科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 439
- 10 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474 [PMID: 20180029 DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4]
- 11 Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Besh S, Chao J, Das P, Denlinger C, Fanta P, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, Jasperson K, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Leong S, Lockhart AC, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Poultides GA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK, Washington MK, Willett CG, Wright CD, Zelman D, McMillian N, Sundar H. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 194-227 [PMID: 25691612]
- 12 Suh YS, Han DS, Kong SH, Lee HJ, Kim YT, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. *Ann Surg* 2012; 255: 908-915 [PMID: 22504190 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824beb95]
- 13 Kim HI, Cheong JH, Song KJ, An JY, Hyung WJ, Noh SH, Kim CB. Staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: comparison of AJCC 6th and 7th gastric and 7th esophageal staging systems. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2713-2720 [PMID: 23456315 DOI: 10.1245/s10434-013-2898-5]
- 14 Huang L, Xu AM. Adenocarcinoma of esophagogastric junction: controversial classification, surgical management, and clinicopathology. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 226-230 [PMID: 25035645 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.06.14]
- 15 Xiao JW, Liu ZL, Ye PC, Luo YJ, Fu ZM, Zou Q, Wei SJ. Clinical comparison of antrum-preserving double tract reconstruction vs roux-en-Y reconstruction after gastrectomy for Siewert types II and III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9999-10007 [PMID: 26379405 DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.9999]
- 16 Nai C, Liu Z, Lian X, Liu S, Guo M, Xiao S, Liu J, Yang X, Zhang H. [Survival rate of proximal and total gastrectomy in treatment of esophagogastric junction adenocarcinoma (Siewert II(Types)). *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2016; 19: 195-199 [PMID: 26831885]
- 17 Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Daiko H, Nishimura M, Katsumata K, Sugiyama Y, Kinoshita T. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 677-683 [PMID: 21822549 DOI: 10.1245/s10434-011-1983-x]
- 18 Wang W, Chen XL, Zhao SY, Xu YH, Zhang WH, Liu K, Chen XZ, Yang K, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK. Prognostic significance of preoperative serum CA125, CA19-9 and CEA in gastric carcinoma. *Oncotarget* 2016 Apr 16. [Epub ahead of print] [PMID: 27097114 DOI: 10.18632/oncotarget.8770]
- 19 张艳华, 郭存丽, 顾秀娟, 潘丽霞. 体表超声判定胃癌生物学行为的意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2098-2101
- 20 廖盛日, 陈敏华, 霍苓, 严昆, 张晖, 张琳. 体表超声对胃癌浸润深度的判断. *中国超声医学杂志* 2003; 19: 601-605
- 21 Mine S, Sano T, Hiki N, Yamada K, Kosuga T, Nunobe S, Shigaki H, Yamaguchi T. Thoracic lymph node involvement in adenocarcinoma of the esophagogastric junction and lower esophageal squamous cell carcinoma relative to the location of the proximal end of the tumor. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1596-1601 [PMID: 24531703 DOI: 10.1245/s10434-014-3548-2]
- 22 Turkington RC, Parkes E, Kennedy RD, Eatock MM, Harrison C, McCloskey P, Purcell C. Clinical tumor staging of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1088 [PMID: 25646194 DOI: 10.1200/JCO.2014.59.2402]
- 23 Zhang WH, Chen XZ, Liu K, Anil K, Yang K, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK. Comparison of the clinicopathological characteristics and the survival outcomes between the Siewert type II/III adenocarcinomas. *Med Oncol* 2014; 31: 116 [PMID: 25023054 DOI: 10.1007/s12032-014-0116-3]

□ 同符评价
本文探讨了经腹体表超声对食管胃结合部腺癌术前评估的价值, 选题新型, 具有一定的临床价值。

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



口服醋酸泼尼松片联合给药治疗SLE肝损害的临床疗效

耿光庆

背景资料

系统性红斑狼疮在临床中属于常见的免疫性系统疾病,经常会因为疾病的发展而累及其他脏器功能的损害,尤其肝功能损害相对比较严重.因此,临床中加强对系统性红斑狼疮肝损害的临床治疗在临床中具有重要的意义.

耿光庆, 青海省中医院皮肤科 青海省西宁市 810000

耿光庆, 主治医师, 主要从事皮肤病学方面工作.

作者贡献分布: 本文由耿光庆独立完成.

通讯作者: 耿光庆, 主治医师, 810000, 青海省西宁市城中区七一路338号, 青海省中医院皮肤科. 2849289005@qq.com
电话: 0971 - 8456222

收稿日期: 2016-06-30
修回日期: 2016-07-23
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2016-08-28

Clinical curative effects of oral prednisone acetate combined with total glucosides of peony for treatment of liver injury associated with systemic lupus erythematosus

Guang-Qing Geng

Guang-Qing Geng, Department of Dermatology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Guang-Qing Geng, Attending Physician, Department of Dermatology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 338 Qiyi Road, Chengzhong District, Xining 810000, Qinghai Province, China. 849289005@qq.com

Received: 2016-06-30
Revised: 2016-07-23
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2016-08-28

同行评议者

张西波, 副教授, 副主任医师, 天津市南开医院肝胆胰外科; 程明亮, 教授, 博士生导师, 贵州医科大学附属医院感染科

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of oral prednisone

acetate combined with total glucosides of peony (TGP) for treatment of liver injury associated with systemic lupus erythematosus.

METHODS

Ninety-two systemic lupus erythematosus patients with liver injury treated at our hospital from June 2013 to June 2015 were included and randomly divided into either a study group or a control group, with 46 cases in each group. The control group received conventional prednisone acetate therapy, and the study group received TGP and prednisone acetate. The efficacy, liver function status and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the study group than in the control group (93.5% vs 73.9%, $P < 0.05$). After treatment, serum ALT, γ -GT and AST were significantly lower in the study group than in the control group (31.7 ± 7.4 vs 62.4 ± 10.5 ; 21.7 ± 4.8 vs 35.7 ± 5.8 ; 88.4 ± 9.1 vs 121.6 ± 10.7 , $P < 0.05$). The incidence of adverse events was significantly lower in the study group than in the control group (8.7% vs 23.9%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with conventional glucocorticoid therapy, oral prednisone acetate combined with TGP has better curative effect, can significantly improve liver function and is associated with fewer adverse reactions in patients with liver injury associated with systemic lupus erythematosus.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Systemic lupus erythematosus; Liver injury; Glucocorticoids; Total glucosides of peony; Efficacy

Geng GQ. Clinical curative effects of oral prednisone acetate combined with total glucosides of peony for liver injury associated with systemic lupus erythematosus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3618-3621 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3618.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i24.3618>

摘要

目的

探讨白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗系统性红斑狼疮肝损害的临床疗效, 为提高该病治疗效果提供参考。

方法

收集医院2013-06/2015-06 92例系统性红斑狼疮肝损害患者作为研究对象, 依据随机对照组表法分为联合组与对照组, 各46例。对照组给予常规糖皮质激素治疗, 联合组给予白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗, 观察两组患者治疗总有效率、肝功能改善状况以及不良反应。

结果

联合组总有效率高于对照组(93.5% vs 73.9%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后联合组ALT、 γ -GT、AST均明显的低于对照组, (31.7 ± 7.4 vs 62.4 ± 10.5)、(21.7 ± 4.8 vs 35.7 ± 5.8)、(88.4 ± 9.1 vs 121.6 ± 10.7)。组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组治疗不良反应发生率明显的低于对照组(8.7% vs 23.9%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

系统性红斑狼疮肝损害患者在常规糖皮质激素治疗上加用白芍总苷片治疗效果明显, 显著改善患者肝功能, 且不良反应少, 安全性高, 值得应用推广。

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

关键词: 系统性红斑狼疮; 肝损害; 糖皮质激素; 白芍总苷片; 疗效

核心提要: 系统性红斑狼疮肝损害在临床中具有较高的发病率, 临床中应用白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗效果显著, 不仅可以改善其

肝功能, 还可以降低治疗中的不良反应, 用药安全性高, 值得临床中应用。

耿光庆. 口服醋酸泼尼松片联合给药治疗SLE肝损害的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(24): 3618-3621 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3618.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i24.3618>

0 引言

系统性红斑狼疮是临床中常见的免疫系统疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 且女性多于男性。患者常常表现为自身免疫功能异常, 常常会累及皮肤和内脏以及结缔组织等器官组织, 而多数患者合并肝损伤的情况, 表现为肝脏功能异常, 加重病情恶化^[1,2]。临床中常常采取糖皮质激素药物进行抑制患者自身免疫反应, 但是治疗中不良反应相当比较明显, 导致整体效果并不是很理想。因此, 本次研究拟定白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗系统性红斑狼疮肝损害的临床疗效, 具体分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 临床资料收集2013-06/2015-06 92例系统性红斑狼疮肝损害患者, 符合美国风湿病协会(American Rheumatism Association, ARA)制定的系统性红斑狼疮肝损害诊断标准, 且均经过医院伦理委员会批准同意, 将其按照随机数字表法分为联合与对照两组, 各46例。性别、年龄和病程时间以及系统性红斑狼疮疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)分级等方面两组数据比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性(表1)。纳入标准: (1)符合临床中系统性红斑狼疮的诊断标准, 且伴有肝损害; (2)患者病毒肝炎标志检查为阴性; (3)患者知情同意, 愿意参加此次研究。排除标准: (1)伴有严重的心肝肾等器官疾病; (2)出现精神功能障碍患者; (3)伴有其他的风湿性疾病; (4)妊娠期与哺乳期女性患者; (5)出现对此次研究实验中药物过敏的患者; (6)不同意此次临床研究。口服醋酸泼尼松片(生产批号: 20100930, 生产单位: 江苏鹏鹞药业有限公司); 甘草酸二铵注射液(生产批号: 20100805, 生产单位: 浙江普洛康裕天然药物有限公司); 白芍总苷片(生产批号: 20050518, 生产单位: 宁波立华制药有限公司)。

□ 研究前沿

系统性红斑狼疮肝损害一直以来是临床医师们关注的重要问题, 加强对该病的治疗对提高患者生活质量有着显著的优越性。但是, 长期使用糖皮质激素治疗会导致不良反应的发生, 如何提高该病的治疗效果是临床中急需解决的问题。

□ 相关报道

系统性红斑狼疮肝损害的治疗在临床中已经相关的报道, 多数研究治疗中以糖皮质激素药物进行治疗, 但是总体效果并不是很理想。本次研究中对白芍总苷片与糖皮质激素联合用药效果进行探讨, 旨在更好的了解其临床治疗效果及作用。

创新亮点

本文研究对白芍总苷片与糖皮质激素药物联合治疗方案进行探讨, 重点分析其在系统性红斑狼疮肝损害治疗中的应用优越性, 从主客观指标进行分析, 从而了解白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗的效果, 对该病治疗有较好的作用。

表 1 联合组与对照组患者临床资料对比

| 项目 | 联合组 | 对照组 | χ^2/t 值 | P值 |
|----------|----------|----------|--------------|-------|
| 性别(男/女) | 16/30 | 14/32 | 0.308 | >0.05 |
| 年龄(岁) | 34.6±4.6 | 35.1±4.1 | 0.128 | >0.05 |
| 病程(年) | 2.4±0.4 | 2.5±0.3 | 0.547 | >0.05 |
| SLEDAI分级 | | | 0.216 | >0.05 |
| 轻度 | 16 | 15 | | |
| 中度 | 20 | 22 | | |
| 重度 | 10 | 9 | | |

表 2 联合组与对照组临床治疗总有效率对比 (n = 46)

| 治疗效果 | 联合组 | 对照组 | χ^2 值 | P值 |
|------------|----------|----------|------------|-------|
| 痊愈 | 24 | 16 | | |
| 显效 | 8 | 10 | | |
| 有效 | 8 | 8 | | |
| 无效 | 3 | 12 | | |
| 总有效率[n(%)] | 43(93.5) | 34(73.9) | 5.371 | <0.05 |

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予糖皮质激素治疗, 口服醋酸泼尼松片, 15.0 mg/次, 3次/d。待患者病情稳定之后调整剂量为30.0-40.0 mg/d, 静脉滴注150.0 mg甘草酸二铵注射液+10.0%葡萄糖注射液250.0 mL, 1次/d, 连续治疗3 mo。联合组在此基础上口服白芍总苷片, 0.6 g/次, 2次/d, 连续治疗3 mo^[1]。

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗总有效率[依据《中药新药临床研究指导原则》(试行)中疗效标准进行评估^[4], 将其分为4个等级: 痊愈: 治疗后临床症状与体征均消失, 且肝功能指标检查也达到标准范围; 显效: 治疗后临床症状与体征均明显的改善, 肝功能指标检查也基本达到标准范围; 有效: 治疗后临床症状与体征有所改善, 肝功能指标检查也逐渐趋于标准; 无效: 治疗后临床症状与体征未见改善, 肝功能指标检查也未见改善, 甚至加重。临床治疗总有效率为痊愈、显效和有效比例之和]; (2)治疗前后肝功能变化, 包括谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl trans peptidase, γ -GT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST), 主要采取酶速率法-IFCC法进行测定^[5], 做好详细的记录; (3)不良反应。

统计学处理 应用SPSS17.0软件对数据处理, 用mean±SD表示, t检验, 计数资料(%)表

表 3 联合与对照两组患者治疗前后肝功能指标变化对比 (n = 46, mean ± SD)

| 时间 | ALT(U/L) | AST(U/L) | γ -GT(U/L) |
|-----|---------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 联合组 | | | |
| 治疗前 | 254.5 ± 32.7 | 55.2 ± 7.4 | 208.6 ± 28.5 |
| 治疗后 | 31.7 ± 7.4 ^a | 21.7 ± 4.8 ^a | 88.4 ± 9.1 ^a |
| 对照组 | | | |
| 治疗前 | 255.6 ± 35.1 | 54.1 ± 8.3 | 214.5 ± 27.9 |
| 治疗后 | 62.4 ± 10.5 ^{ac} | 35.7 ± 5.8 ^{ac} | 121.6 ± 10.7 ^{ac} |

^aP<0.05 vs 治疗前; ^bP<0.05 vs 联合组。ALT: 谷丙转氨酶; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶。

表 4 联合与对照两组患者治疗不良反应发生率对比 (n = 46)

| 分组 | 血压升高 | 血糖升高 | 低血钾 | 消化道溃疡 | 发生率 [n(%)] |
|------------|------|------|-----|-------|------------|
| 联合组 | 2 | 1 | 1 | 0 | 4(8.7) |
| 对照组 | 4 | 3 | 2 | 2 | 11(23.9) |
| χ^2 值 | | | | | 4.805 |
| P值 | | | | | <0.05 |

示, χ^2 检验, P<0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床治疗总有效率对比 联合组患者总有效率显著高于对照组(93.5% vs 73.9%), 组间数据差异有统计学意义(P<0.05, 表2)。

2.2 两组治疗前后肝功能指标变化 治疗前联合与对照两组肝功能指标对比无统计学意义(P>0.05); 治疗后两组患者肝功能指标ALT、 γ -GT、AST均较治疗前明显的改善, 组间差异有统计学意义(P<0.05, 表3)。

2.3 两组患者治疗中不良反应观察 联合组治疗不良反应发生率显著低于对照组的(8.7% vs 23.9%), 组间数据差异有统计学意义(P<0.05, 表4)。

3 讨论

系统性红斑狼疮在临床中具有较高的发病率, 对患者的身体健康具有重要的影响。该病经常会累及肝脏损害, 加强对该病的治疗在临床中具有重要的意义^[6]。系统性红斑狼疮在中医中属于“阴阳毒”和“日晒疮”病症, 主要是由于先天禀赋不足和精血不足以及肝肾阴亏所导致的, 加之情志内伤和劳倦过度引

应用要点

本研究在临床中的实际应用价值相对比较高, 且对系统性红斑狼疮肝损害的治疗有较好的指导作用。同时, 白芍总苷片与糖皮质激素联合用药方案在临床中的应用具有可行性, 且更值得未来临床大范围的使用。

起血脉不通和皮肤受损, 逐渐累及关节和筋骨以及脏腑而引发该病^[7-9]. 临床研究^[10]中认为, 以提高机体免疫和改善肝功能为主. 临床中常常给予糖皮质激素药物进行治疗, 但是这种治疗药物会随着患者用药时间的增加, 从而引起不同程度的不良反应, 影响整体治疗效果. 临床研究^[11]显示, 糖皮质激素的长期使用会引起口干和盗汗以及潮热等不良反应. 经过此次的临床研究也显示, 临床中对于系统性红斑狼疮合并肝损害患者给予白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗效果明显的优于单一糖皮质激素治疗效果. 数据显示, 联合组患者的临床治疗总有效率达到93.5%, 显著优于对照组的73.9%. 进一步说明, 联合用药方案在该病治疗的优越性, 二者协同作用加强. 白芍总苷片在系统性红斑狼疮合并肝损害治疗中的作用. 其中, 白芍总苷片的主要成分为白芍总苷, 这种药物具有较强的补血养血和通络止痛以及柔肝的作用, 尤其在自身免疫性疾病和风湿类疾病以及肝硬化等疾病中的应用相对比较广泛^[12]. 研究^[13,14]显示, 白芍总苷在免疫细胞增殖与分泌的过程中发挥着重要的作用, 可以较好的改善系统性红斑狼疮患者的临床症状, 从而提高临床疗效. 临床数据还显示, 联合组患者治疗后肝功能改善程度优于对照组, 且不良反应也相对较低. 进一步说明, 白芍总苷片联合糖皮质激素可以有效地改善患者肝功能状况, 并通过调节肝脏功能, 减轻其损害, 并促进坏死肝细胞的修复作用, 大大提高患者临床疗效, 降低糖皮质激素治疗中的不良反应, 提高临床用药安全. 临床中相关研究^[15]也显示, 白芍总苷片联合糖皮质激素在系统性红斑狼疮肝损害中的应用优越性, 提高患者用药安全性.

总之, 临床中对于系统性红斑狼疮肝损害患者应用白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗效果显著, 改善其肝功能, 且不良反应少, 临床

用药安全, 值得临床中应用推广.

4 参考文献

- 1 李青, 李雪, 张欣. 系统性红斑狼疮消化系统受累临床特点分析. 中国现代医学杂志 2015; 25: 80-82
- 2 王立, 杨云娇, 张烜, 永哲, 张奉春. 原发性胆汁性肝硬化合并系统性红斑狼疮的临床特点. 中华临床免疫和变态反应杂志 2013; 7: 36-40
- 3 刘笑芬, 孔耀中, 叶佩仪. 系统性红斑狼疮性肝损害临床分析. 中国实用医药 2013; 8: 127
- 4 万琦兵, 杨惠琴. 白芍总苷联合甲强龙片治疗系统性红斑狼疮肝损害62例. 中西医结合肝病杂志 2009; 19: 181-182
- 5 姚月蓉, 王晗敏, 黄洁, 朱炜敏, 赵婕. 中西药联合治疗系统性红斑狼疮并发双重度干眼1例体会. 中国中医眼科杂志 2014; 24: 396-397
- 6 张洪峰, 肖卫国, 侯平. 白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的临床研究. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 476-479
- 7 磨红, 陈雅迪. 白芍总苷治疗并发血白细胞减少系统性红斑狼疮患者的临床研究. 中国中西医结合急救杂志 2014; 21: 104-107
- 8 赵明, 梁和平, 罗双艳, 陆前进. 白芍总苷对系统性红斑狼疮CD4+ T细胞ITGAL基因表达和启动子甲基化修饰的影响. 中南大学学报(医学版) 2012; 37: 463-468
- 9 王丹, 王上上. 白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的疗效及对CD11 a表达的影响. 中国麻风皮肤病杂志 2015; 31: 659-661
- 10 钟益萍, 米向斌, 张苑, 张堂德, 孙乐栋. 白芍总苷辅助治疗系统性红斑狼疮的Meta分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 10186-10191
- 11 王健, 刘国强, 王信, 陈琳洁, 李志军. 白芍总苷对系统性红斑狼疮患者外周血B细胞内TLR9表达的影响. 医药导报 2015; 34: 589-593
- 12 徐芳. 环磷酰胺结合白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的临床效果研究. 陕西医学杂志 2015; 44: 1081-1082
- 13 钟益萍, 米向斌, 张堂德, 孙乐栋. 白芍总苷辅助治疗SLE对患者外周血CD4+ CD25+ T细胞表达的影响. 重庆医学 2014; 43: 4311-4313
- 14 王振杰, 王菁, 刘丽萍. 白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的临床效果分析. 浙江临床医学 2013; 15: 369-371
- 15 Jarrot PA, Chiche L, Hervier B, Daniel L, Vuiblet V, Bardin N, Bertin D, Terrier B, Amoura Z, Andrés E, Rondeau E, Hamidou M, Pennaforte JL, Halfon P, Daugas E, Dussol B, Puéchal X, Kaplanski G, Jourde-Chiche N. Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome in Patients With Biopsy-Proven Glomerulonephritis. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3748 [PMID: 27258503 DOI: 10.1097/MD.0000000000003748]

□名词解释

系统性红斑性狼疮是一种机转类似风湿性关节炎的炎性疾病, 是因人体之免疫系统失调导致人体自己形成抗体来对抗自己的器官或组织; 肝损害: 指在肾损害的同时由于各种致病因素所致肝细胞变性坏死引起肝功能异常.

□同行评价

本文观点鲜明、可行性强, 具有较好的指导作用. 同时, 文章的摘要清晰, 目的明确, 方法可行, 结果真实可信, 结论正确, 值得临床中应用推广.

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



慢性便秘患者上消化道动力异常及小肠细菌过度生长情况

吴萍, 俞汀, 盛红艳, 林琳

背景资料

功能性便秘 (functional constipation, FC) 患者多伴有排便次数减少, 粪便干硬, 排便困难及腹痛、腹胀等腹部症状。研究表明, FC患者不仅存在结肠动力障碍, 还可能伴有上消化道动力异常。小肠动力异常可诱发小肠细菌过度生长 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)。SIBO是指小肠内细菌数量增加和/或结肠型细菌移位引起的小肠内厌氧菌过度生长, 可导致营养吸收不良、腹胀、腹痛等症状。

吴萍, 俞汀, 林琳, 南京医科大学第一附属医院消化科江苏省南京市 210029

吴萍, 盛红艳, 南京市青龙山精神病院 江苏省南京市 210029

吴萍, 主治医师, 主要从事慢性便秘的临床研究。

作者贡献分布: 此课题由吴萍与林琳设计; 研究过程、数据分析由吴萍与俞汀操作完成; 本论文写作吴萍与盛红艳完成。

通讯作者: 林琳, 教授, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化科. lin9100@aliyun.com
电话: 025-68136255

收稿日期: 2016-06-15
修回日期: 2016-07-14
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2016-08-28

Upper gastrointestinal dysmotility and small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional constipation

Ping Wu, Ting Yu, Hong-Yan Sheng, Lin Lin

Ping Wu, Ting Yu, Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Ping Wu, Hong-Yan Sheng, Qinglongshan Mental Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Lin Lin, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. lin9100@aliyun.com

Received: 2016-06-15
Revised: 2016-07-14
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2016-08-28

同行评议者

张宏, 教授, 中国医科大学附属盛京医院外科

Abstract

AIM

To explore the association between upper and lower gastrointestinal (GI) motility, as well as that between small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and abdominal symptoms in patients with functional constipation (FC).

METHODS

Consecutive patients with FC who met Rome III criteria were enrolled. The symptoms of constipation were assessed by the patient assessment of constipation symptom (PAC-SYM) questionnaire. All subjects underwent lactulose hydrogen breath test (LHBT) and colonic transit test. The association between delayed colonic transit time (CTT) and delayed orocecal transit time (OCTT), as well as that between delayed OCTT and SIBO were investigated. Abdominal symptom scores were compared between the SIBO positive and negative groups.

RESULTS

Forty-five patients were enrolled. Twenty-five patients had delayed CTT and 19 had delayed OCTT. The SIBO positive rate in FC patients was 44.4%. The frequency of delayed OCTT was significantly higher in the delayed CTT group than in the normal CTT group ($P = 0.036$). The delayed OCTT group rated more occurrence of SIBO ($P < 0.001$). There was a significant difference in bloating symptom score between the SIBO positive and negative groups ($P = 0.043$).

CONCLUSION

FC patients may also have upper GI dysmotility.

SIBO may be associated with delayed OCTT and may aggravate the bloating symptom in FC patients.

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

Key Words: Functional constipation; Colonic transit time; Orocecal transit time; Small intestinal bacterial overgrowth; Bloating

Wu P, Yu T, Sheng HY, Lin L. Upper gastrointestinal dysmotility and small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3622-3628 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3622.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3622>

摘要

目的

探索功能性便秘(functional constipation, FC)患者结肠动力障碍与上消化道动力障碍的关系, 小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)发生率及其与腹部症状的关系。

方法

纳入符合功能性胃肠病罗马III标准的FC患者, 利用便秘患者症状自评量表(Patient Assessment of Constipation Symptom, PAC-SYM)评估其便秘症状, 通过乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)检测其SIBO情况及口盲传输时间(orocecal transit time, OCTT), 并利用结肠转运实验检测其结肠传输时间(colonic transit time, CTT)。比较CTT延长组与正常组之间OCTT延长比例, OCTT延长组与正常组之间SIBO阳性率, 及SIBO阳性组与阴性组之间的腹部症状评分。

结果

45例FC患者CTT延长25例, OCTT延长19例, SIBO阳性20例。CTT延长组OCTT延长比例显著高于CTT正常组($P = 0.036$); OCTT延长组SIBO阳性率显著高于OCTT正常组($P < 0.001$); SIBO阳性组腹部胀满评分显著高于SIBO阴性组($P = 0.043$)。

结论

FC患者多伴有小肠动力障碍, 小肠动力异常可能导致SIBO发生, SIBO可能与FC患者的腹胀症状相关。

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

关键词: 功能性便秘; 结肠传输; 口盲传输; 小肠细菌过度生长; 腹胀

核心提要: 本研究提示伴有结肠传输延缓的功能性便秘(functional constipation, FC)患者多同时伴有小肠动力障碍, 小肠动力异常可能导致小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)发生, SIBO可能与FC患者的腹胀症状相关。

吴萍, 俞汀, 盛红艳, 林琳. 慢性便秘患者上消化道动力异常及小肠细菌过度生长情况. *世界华人消化杂志* 2016; 24(24): 3622-3628 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3622.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3622>

0 引言

便秘是最常见的消化系统疾病之一, 表现为排便次数减少, 粪便干硬和/或排便困难, 症状持续6 mo称为慢性便秘(chronic constipation, CC)^[1]。我国CC总体患病率约8.2%, 60岁以上老年人群中则高达18.1%^[2], 多数为功能性便秘(functional constipation, FC)。近年来的流行病学资料表明, FC患者除有排便症状外, 还伴有严重的腹痛、腹部不适、腹胀等腹部症状^[3,4]。南京医科大学第一附属医院2007-2011就诊的151例FC患者中, 腹胀发生率为70.9%, 高于排便次数减少、肛门坠胀、排便费时等症状^[5]。

结肠动力障碍是FC的机制之一^[6], 研究^[7,8]表明, FC患者不仅存在结肠动力障碍, 可能还伴有小肠、胃, 乃至食管动力异常。小肠动力障碍易诱发小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), SIBO是指小肠内细菌数量增加和/或结肠型细菌移位引起的小肠内厌氧菌过度生长, 可导致营养吸收不良、腹胀、腹痛等症状^[9]。目前, 已有大量研究^[10]表明, SIBO与肠易激综合征、功能性腹胀、功能性腹泻等功能性胃肠道疾病相关, SIBO可能是此类患者出现腹部不适的重要原因。然而, FC患者中SIBO的研究较少。因此, 本研究旨在探索FC患者结肠动力与上消化道动力; 上消化道动力与SIBO及SIBO与腹部症状的关系。

□研究前沿
伴有结肠传输延缓的FC患者是否同时伴有口盲传输时间(orocecal transit time, OCTT)延长? OCTT延长是否会导致SIBO发生, 从而引起或加重FC患者的腹痛、腹胀等腹部症状? 目前尚未见研究报道。

□ 相关报道

Penning等观察13例FC患者的口盲肠传输时间与对照组比有显著延长. 周红梅等发现FC患者SIBO发生率显著高于健康对照组. Shimura等发现SIBO阳性的功能性胃肠病患者腹胀更加严重.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2015-12于南京医科大学第一附属医院消化内科胃肠动力中心就诊的FC患者. 纳入标准: (1)年龄 ≥ 18 岁; (2)FC诊断需符合功能性胃肠病罗马III标准; (3)既往无胃肠道或其他腹部外科手术史者; (4)无影响胃肠道动力和功能的疾病, 如: 心肺疾病、肾功能不全、慢性肝病、糖尿病、甲状腺疾病以及硬皮病等; (5)无精神类疾病及抗精神病药物服用史. 排除标准: (1)确诊或者疑诊乳糖不耐受症患者; (2)近4 wk内有使用抗菌素、益生菌制剂、泻剂或促胃肠动力药物史者; (3)近4 wk内有结肠镜检查、钡餐造影以及灌肠史者; (4)妊娠及哺乳期妇女.

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 患者一般资料(姓名、性别、年龄等)、便秘症状评估: (1)平均每周自发排便(spontaneous complete bowel movement, SCBM)次数; (2)便秘患者症状自评量表PAC-SYM, 从腹部症状、直肠症状、粪便症状三个方面评估, 共12个问题, 每个问题得分为0-4分, 该量表信效度较高^[11]、便秘病程、服用泻剂史.

1.2.2 乳果糖呼气试验: 患者于试验前14 h开始禁食(或隔夜), 试验前1 d不吃粗粮, 不喝牛奶果汁, 禁烟酒, 不吃葱、韭菜、大蒜、白菜、酸菜或豆类制品, 试验当日晨起刷牙, 排便后饮温水一杯, 不做剧烈运动. 试验采用EC60Gastrolyzer手持式氢呼气检测仪(英国Bedfont公司产品, 测定 H_2 浓度范围为0-500 ppm, 灵敏度为1 ppm, 精度 $\pm 5\%$)校准后, 收集基础呼气 H_2 浓度, 然后快速饮服40 g/L乳果糖溶液250 mL(即10 g乳果糖)之后2.5 h内每10 min测定呼气氢浓度, 每个时间点连续测2次, 取最高值. 操作者在呼气试验结束后描绘时间-呼气 H_2 浓度曲线, 以时间为横坐标, H_2 浓度为纵坐标. 本实验规定 H_2 浓度的本底值为0-12 ppm. 符合下面1项者判为SIBO阳性: (1)基础呼气浓度 > 12 ppm. 若试验者基础呼气浓度超过12 ppm, 则暂不服用乳果糖, 30 min后复测基础呼气浓度, 如果仍 > 12 ppm则可直接诊断SIBO, 若差异较大, 则需改日检查; (2)基础呼气浓度在0-12 ppm的患者, 60 min以内出现较小的波峰, 并且60 min以后出现较大的波峰, 双峰之间有波谷, 或者双峰在早期出现融合, 可判定为SIBO. 口盲传输时间(orocecal transit time,

OCTT)延长诊断标准: 以第一次出现 H_2 持续升高的时间即为OCTT, 出现双峰的受试者, 以第二峰出现的时间为准. OCTT > 120 min则定义为OCTT延长.

1.2.3 结肠传输实验: 患者于检查前3 d停用影响胃肠动力的药物和刺激性食物. 检查当日8:00吞服20枚不透X线标志物, 分别于服用后48、72 h摄腹部X线平片. 检查期间生活习惯和饮食习惯正常. 采用Prokesch等的读片方法^[12]: 从胸椎棘突到第五腰椎棘突作连线, 再从第五腰椎棘突向骨盆出口两侧作切线, 将结肠分为右侧结肠区、左侧结肠区、直肠乙状结肠区. 记录右、左半结肠及直肠乙部的标志物残留个数. 结果判断: 结肠排空率 = (20-肠道内剩余标志物数目)/20, 72 h排出80%以上的标志物为结肠传输时间正常, 否则为结肠传输时间延长.

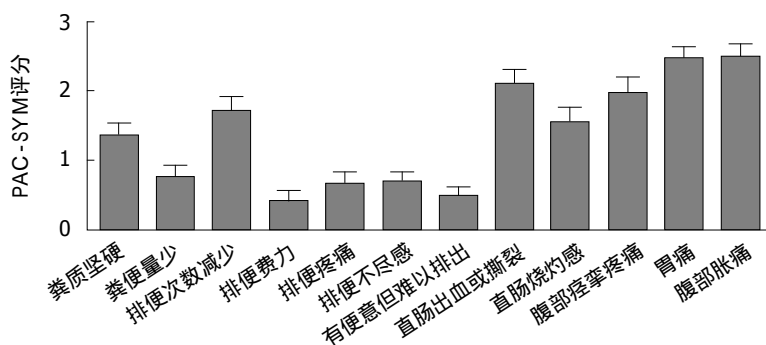
1.2.4 高分辨率肛门直肠测压: 患者保持正常的生活和饮食习惯, 检查前排空粪便. 设备采用ManoScanTM高分辨率肛门直肠测压系统(美国Given公司), 检查时取左侧屈膝卧位, 经肛门插入测压电极, 当导管进入肛门括约肌高压带时, 常规记录肛管静息压, 缩榨压(用力紧缩肛门时的最大肛管压力), 排便压(模拟用力排便时最大直肠内压力), 力排时肛管剩余压(模拟用力排便时最低肛管压力)以及试图排便时是否存在不协调排便. 从10 mL开始, 先后向气囊内按每次10 mL梯度注气, 检测直肠最初感觉阈值, 排便感觉阈值和最大耐受容量.

统计学处理 采用SPSS21.0统计软件包进行统计学分析. 符合正态分布的定量资料采用mean \pm SD表示并行成组比较 t 检验, 非正态分布的定量资料采用中位数(极值)表示并行Mann-Whitney U 检验; 计数资料用频数(率)表示, 比较采用 χ^2 检验. 采用Spearman相关系数行相关性分析. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入45例FC患者, 其中女性31例, 男性14例, 平均年龄53.4岁 \pm 18.4岁, 病程3.0年(0.6-15.0)年. FC患者中, 28例(62.2%)在近2年内完全失去便意, SCBM为0; 35例(77.8%)有泻剂服用史, 其中, 21(46.7%)例长期服用大黄、酚酞、蒽醌类等刺激性泻剂辅助排便.

45例FC患者PAC-SYM问卷胃痛、腹部



创新点
本研究证实了伴有结肠传输延缓的FC患者多同时伴有小肠动力障碍, OCTT延长与SIBO密切相关, 并首次发现FC患者SIBO可能与腹胀症状相关, 为FC患者腹胀治疗提供靶点。

图 1 FC患者PAS-SYM量表各症状评分. FC: 功能性便秘.

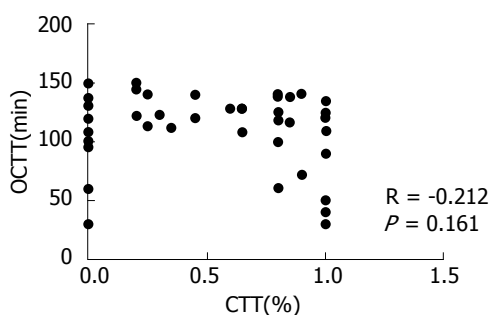


图 2 FC患者结肠排空率与OCTT之间的相关性分析. FC: 功能性便秘; OCTT: 口盲传输时间.

表 1 纳入FC患者HR-ARM参数

| 参数 | FC患者 |
|--------|---------------------|
| 肛管静息压 | 80.22 ± 28.4 |
| 缩榨压 | 234.29 ± 65.63 |
| 直肠排便压 | 49.67 ± 20.10 |
| 肛门残余压 | 83.20 ± 25.73 |
| 初始感觉阈值 | 60.0(20.0 - 220.0) |
| 排便感觉阈值 | 100.0(40.0 - 350.0) |
| 最大耐受容量 | 150.0(80.0 - 350.0) |

HR-ARM: 高分辨率肛门直肠测压; FC: 功能性便秘.

痉挛疼痛、腹部胀满评分分别为2.0(0-4.0)、3.0(0-4.0)、3.0(1.0-4.0), 高于多数直肠症状及粪便症状评分(图1).

2.2 CTT与OCTT, HR-ARM与OCTT, OCTT与SIBO的关系 45例FC患者72 h结肠排空率平均为43.46%±39.83%, 结肠传输实验(colonic transit test, CTT)延长25例(55.6%), CTT正常20例(44.4%); 根据高分辨率肛门直肠测压(high resolution anorectal manometry, HR-ARM)结果, 31例(68.9%)患者存在不协调排便, 18例(40%)存在直肠推进力不足, 具体参数如表1; OCTT平均为113.51 min±32.23 min, OCTT延长19例(42.2%), OCTT正常26例(57.8%); SIBO阳性20例(44.4%), SIBO阴性25例(55.6%). 结肠排空率与OCTT之间无显著相关性(图2), 但CTT延长组OCTT延长例数显著多于CTT正常组患者($P<0.05$)(表2). 不协调排便组与正常组OCTT延长例数无显著差异, 直肠推进力不足组与正常组OCTT延长例数亦无显著差异(表2). OCTT延长组SIBO阳性例数显著多于OCTT正常组患者($P<0.05$)(表2).

将FC患者分为长期服用刺激性泻剂及未长期服用泻剂两亚组, 各组内CTT延长患者伴

有OCTT延长可能性均显著多于CTT正常患者($P<0.05, P<0.05$)(表2).

2.3 SIBO与腹部症状的关系 45例FC患者中, SIBO阳性与SIBO阴性组患者的年龄、性别、便秘病程及SCBM均无显著差异(表3). SIBO阳性组患者腹部胀满评分显著高于SIBO阴性组($P<0.05$), 腹部痉挛疼痛评分高于SIBO阴性组, 但无显著差异, 胃痛评分无显著差异(表3).

3 讨论

本研究结果显示, FC患者胃痛、腹部痉挛疼痛、腹部胀满等腹部症状严重度高于直肠、粪便症状; CTT延长组OCTT延长比例显著高于CTT正常组, 提示FC患者同时伴有上消化道动力异常; OCTT延长组SIBO阳性率显著高于OCTT正常组, 提示小肠蠕动减弱是SIBO的重要原因; SIBO阳性组腹部胀满评分显著高于SIBO阴性组, 提示SIBO可能是FC患者出现腹部症状的原因之一.

目前, FC的发病机制尚不明确, 以往研究多局限于结肠、肛门直肠部分, 并认为结肠慢传输及肛门直肠不协调排便是FC的主要病理

应用要点

慢传输型便秘患者治疗前应该行乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)上消化道动力检查, 对同时伴有上消化道动力异常的患者予以相应治疗, 并积极治疗SIBO阳性的患者, 以减轻腹胀症状.

表 2 CTT与OCTT, HR-ARM与OCTT, OCTT与SIBO的关系

| 项目 | OCTT正常 | OCTT延长 | P值 |
|--------------------------|--------|--------|---------|
| CTT | | | 0.036 |
| 正常 | 15 | 5 | |
| 延长 | 11 | 14 | |
| 不协调排便 | | | 0.478 |
| 阴性 | 7 | 7 | |
| 阳性 | 19 | 12 | |
| 直肠推进力 | | | 0.139 |
| 足 | 8 | 10 | |
| 不足 | 18 | 9 | |
| SIBO阳性 | 23 | 2 | <0.0001 |
| SIBO阴性 | 3 | 17 | |
| 长期服用泻剂组(<i>n</i> = 21) | | | 0.045 |
| CTT正常 | 6 | 1 | |
| CTT延长 | 4 | 10 | |
| 未长期服用泻剂组(<i>n</i> = 24) | | | 0.014 |
| CTT正常 | 12 | 1 | |
| CTT延长 | 4 | 7 | |

OCTT: 口盲传输时间; CTT: 结肠传输时间; SIBO: 小肠细菌过度生长.

表 3 SIBO阳性组与阴性组资料比较

| 项目 | SIBO阳性(<i>n</i> = 20) | SIBO阴性(<i>n</i> = 25) | P值 |
|------------|------------------------|------------------------|-------|
| 年龄(岁) | 56.5 ± 22.4 | 52.3 ± 19.6 | 0.328 |
| 性别(女/男) | 13/7 | 18/7 | 0.082 |
| 病程(年) | 3.0(1.0 - 15.0) | 4.0(0.6 - 10.0) | 0.625 |
| SCBM(次/wk) | 1.0(0 - 3.0) | 1.0(0 - 3.0) | 0.744 |
| 胃痛 | 2.0(0 - 4.0) | 2.0(0 - 4.0) | 0.820 |
| 腹部痉挛疼痛 | 3.0(0 - 4.0) | 2.0(1.0 - 4.0) | 0.215 |
| 腹部胀满 | 3.0(2.0 - 4.0) | 2.0(1.0 - 4.0) | 0.043 |

SIBO: 小肠细菌过度生长; SCBM: 平均每周自发排便.

生理机制^[1,13]. 近年来有研究表明, FC患者同时存在食管、胃、小肠动力障碍. Penning等^[14]观察13例FC患者的口盲肠传输时间与对照组比有显著延长; van der Sijp等^[15]观察12例重度FC女性患者, 发现胃、小肠的排空时间与对照组比延长; 动物实验也证实便秘模型小鼠的胃液体排空率下降、小肠推进率、结肠推进率下降, 提示整个胃肠道动力下降. 本研究结果与文献报道结果相一致, CTT延长的FC患者同时可能伴有OCTT延长, 提示FC可能是全消化道动力障碍性疾病. 国内外CC诊治指南均表明, 如果所有的保守疗法都对慢传输型CC患者不起作用, 手术疗法就成为一种重要的

治疗手段^[1,16]. 手术疗法的实施要严格地选择病例, 排除盆底功能障碍以及食管、胃、和小肠的动力失常. 如果上述类型的便秘患者选择手术治疗, 有报道仍有50%的患者便秘症状复发或出现其他腹部症状^[17]. 因此, 慢传输型便秘患者手术治疗前应该行乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)等上消化道动力检查.

SIBO是一种由于各种原因引起的小肠内细菌种类及数量异常而导致的一组临床综合征. 本研究发现, OCTT延长患者多伴有SIBO, 阳性率显著高于OCTT正常的患者, 这与文献所报道的小肠蠕动减慢是SIBO最主要的病因

之一相符^[18]。既往研究多集中于探索SIBO与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的关系, 并发现: 与健康者相比, IBS患者更易发生SIBO; 利用抗生素治疗SIBO后, 超过1/3的IBS患者不适症状能够获得缓解^[19], 因此认为SIBO可能是IBS的重要病因之一。近年来国内外研究发现: 除IBS外, 功能性腹胀、功能性腹泻等其他功能性胃肠病患者SIBO发生率也显著高于健康人^[10,20]。然而, 同样伴有腹痛、腹胀症状的FC患者中, SIBO研究较少。Ojetti等^[8]的前瞻性研究纳入脊髓脊膜膨出所致便秘的患儿, 发现该类患儿SIBO发生率高于健康儿童; 周红梅等^[21]发现FC患者SIBO发生率为41.1%, 而健康对照组SIBO全为阴性。本研究所纳入FC患者SIBO发生率为44.4%, 高于采用同类型LHBT检测仪的国内研究中健康对照者的SIBO发生率(3.3%-33.3%)^[22,23]。同时, 本研究发现SIBO阳性的FC患者PAC-SYM量表中腹部胀满评分显著高于SIBO阴性者, 提示: FC患者的腹胀可能是SIBO导致的。

SIBO导致腹胀发生的可能机制有: (1)SIBO减慢小肠动力。两餐之间上消化道存在特征性的周期性蠕动波, 即主要移行性复合波(MMC)。其中主要移行性复合波III相(MMC III)是从胃或十二指肠移行到末端回肠的功能主要收缩波, 具有“清道夫”作用, 可将小肠内残留物和致病菌向前推动。SIBO阳性患者消化间期MMCIII的频率和持续时间均低于健康对照组, 导致小肠动力减弱; 抗菌治疗后患者口-盲传输时间能够恢复正常; (2)SIBO产生过量气体: SIBO阳性的患者小肠内产生较多的氢气、甲烷和二氧化碳等气体, 而小肠动力减弱导致肠道菌群发酵产生的气体转运发生障碍, 肠道气体清除减慢, 最终出现腹胀等症状。本研究利用PAC-SYM量表发现FC患者胃痛、腹部痉挛疼痛、腹部胀满等腹部症状严重度高于直肠、粪便症状; Johanson等^[24]的研究纳入了557例CC患者, 结果发现71%的患者认为腹胀是降低其生活质量的首要症状, 与本文的结果一致。因此, 从治疗SIBO从而减少FC患者的腹胀症状入手, 可能是提高FC患者生活质量的重要手段。

SIBO的诊断方法较多, 其中抽取小肠液进行细菌培养曾作为诊断SIBO的金标准。但是该方法需要插管检查, 耐受性较差, 部分患者

无法配合; 同时小肠液标本在获取或储存过程中均可能受到人体口腔或其他部位细菌的污染, 故直接细菌培养诊断SIBO并不准确。而氢气呼吸试验作为一种无创检查, 具有准确、简便、无污染的优势。研究证实LHBT诊断SIBO的其敏感性及特异性均较高, 分别为85.7%和90.9%^[25]。但是, 也有研究证实LHBT中氢气峰值出现的时机受肠传输速度影响较大, 因此建议联用LHBT和核素闪烁扫描检测患者^[26], 这也是本研究的缺陷之一。

总之, SIBO可能与FC患者的腹胀症状相关, 需要更多大样本研究来证实SIBO在FC患者腹部症状发生发展中的意义。

□同行评价
本文立意较新颖,
研究内容有一定
临床应用价值。

4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 33: 291-297
- 2 Chu H, Zhong L, Li H, Zhang X, Zhang J, Hou X. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in china. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 532734 [PMID: 25386187 DOI: 10.1155/2014/532734]
- 3 Cremonini F, Lembo A. IBS with constipation, functional constipation, painful and non-painful constipation: e Pluribus...Plures? *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 885-886 [PMID: 24896758 DOI: 10.1038/ajg.2014.119]
- 4 Baker J, Eswaran S, Saad R, Menees S, Shifferd J, Erickson K, Barthelemy A, Chey WD. Abdominal Symptoms Are Common and Benefit from Biofeedback Therapy in Patients with Dyssynergic Defecation. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e105 [PMID: 26225863 DOI: 10.1038/ctg.2015.30]
- 5 李苗苗, 汤玉蓉, 王美峰, 林琳. 功能性便秘患者的症状与生活质量的相关性分析. 国际消化病杂志 2013; 33: 273-275, 287
- 6 Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 18-25; quiz 26 [PMID: 21989145 DOI: 10.1038/ajg.2011.349]
- 7 Soares AC, Tahan S, Morais MB. Effects of conventional treatment of chronic functional constipation on total and segmental colonic and orocecal transit times. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85: 322-328 [PMID: 19668908 DOI: 10.2223/JPED.1912]
- 8 Ojetti V, Bruno G, Paolucci V, Triarico S, D'aversa F, Ausili E, Gasbarrini A, Rendeli C. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth and methane production in patients with myelomeningocele and constipation. *Spinal Cord* 2014; 52: 61-64 [PMID: 24247567 DOI: 10.1038/sc.2013.131]
- 9 Gupta A, Chey WD. Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Means to Enrich Rifaximin Responders in IBS Patients? *Am*

- J Gastroenterol* 2016; 111: 305-306 [PMID: 26925880 DOI: 10.1038/ajg.2016.32]
- 10 Shimura S, Ishimura N, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Tamagawa Y, Aimi M, Oshima N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 60-68 [PMID: 26554916 DOI: 10.5056/jnm15116]
- 11 宋玉磊, 林征, 林琳, 王美峰. 中文版便秘患者症状自评量表的信度与效度研究. *护理学杂志* 2012; 27: 73-76
- 12 Prokesch RW, Breitenseher MJ, Kettenbach J, Herbst F, Maier A, Lechner G, Mahieu P. Assessment of chronic constipation: colon transit time versus defecography. *Eur J Radiol* 1999; 32: 197-203 [PMID: 10632558 DOI: 10.1016/S0720-048X(99)00037-6]
- 13 Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1582-191; quiz 1581, 1592 [PMID: 21606976 DOI: 10.1038/ajg.2011.164]
- 14 Penning C, Gielkens HA, Hemelaar M, Delemarre JB, Bemelman WA, Lamers CB, Masclee AA. Prolonged ambulatory recording of antroduodenal motility in slow-transit constipation. *Br J Surg* 2000; 87: 211-217 [PMID: 10671930 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01349.x]
- 15 van der Sijp JR, Kamm MA, Nightingale JM, Britton KE, Granowska M, Mather SJ, Akkermans LM, Lennard-Jones JE. Disturbed gastric and small bowel transit in severe idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 837-844 [PMID: 8482182 DOI: 10.1007/BF01295909]
- 16 刘宝华. 慢性便秘手术治疗的适应证和注意事项. *中华内科杂志* 2015; 54: 590-593
- 17 Redmond JM, Smith GW, Barofsky I, Ratyck RE, Goldsborough DC, Schuster MM. Physiological tests to predict long-term outcome of total abdominal colectomy for intractable constipation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 748-753 [PMID: 7733081]
- 18 Miazga A, Osiński M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci* 2015; 60: 118-124 [PMID: 25657082 DOI: 10.1016/j.advms.2014.09.001]
- 19 Pimentel M. Evaluating a bacterial hypothesis in IBS using a modification of Koch's postulates: part 1. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 718-721 [PMID: 20372119 DOI: 10.1038/ajg.2009.678]
- 20 张靖娟, 王承党. 功能性肠病患者小肠细菌过度生长及其预测因素分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 148-150
- 21 周红梅, 王为. 功能性肠病患者小肠细菌过度生长情况的研究. *湖南师范大学学报(医学版)* 2013; 10: 34-36
- 22 李苏宁, 王智凤, 费贵军, 朱丽明, 陈伟光, 李晓青, 郑家驹, 柯美云, 方秀才. 氦气结合甲烷气呼气试验检测肠易激综合征患者小肠细菌过度生长. *中华医学会北京分会消化系病学术年会*, 2013
- 23 郁立菲, 徐克群, 薛乐宁. 小肠细菌过度生长与糖尿病的关系. *实用临床医药杂志* 2014; 18: 172-173
- 24 Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 599-608 [PMID: 17305761 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03238.x]
- 25 Mendoza E, Crismatt C, Matos R, Sabagh O, Campo M, Cepeda J, Villanueva D. [Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in children: the use of lactulose in the breath hydrogen test as a screening test]. *Biomedica* 2007; 27: 325-332 [PMID: 18320098]
- 26 Zhao J, Zheng X, Chu H, Zhao J, Cong Y, Fried M, Fox M, Dai N. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 794-802 [PMID: 24641100 DOI: 10.1111/nmo.12331]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



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)

驻渝军队干部肠易激综合征患者健康相关生命质量的影响因素

许玉玲, 顾小红, 戴若以

许玉玲, 顾小红, 戴若以, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所健康管理科 重庆市 400042

许玉玲, 护士, 主要从事重庆市民健康相关生命质量研究.

基金项目: 解放军总后勤部卫生部保健专项科研基金资助项目, No. 14BJZ53.

作者贡献分布: 此课题由顾小红与许玉玲设计; 研究过程由顾小红与许玉玲操作完成; 数据分析由戴若以完成; 本论文写作由许玉玲完成.

通讯作者: 顾小红, 副主任医师, 400042, 重庆市渝中区大坪长江支路10号, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所健康管理科. 286628359@qq.com
 电话: 023-68757891

收稿日期: 2016-06-29
 修回日期: 2016-07-11
 接受日期: 2016-07-19
 在线出版日期: 2016-08-28

Factors influencing health related quality of life in army cadres with irritable bowel syndrome in Chongqing

Yu-Ling Xu, Xiao-Hong Gu, Ruo-Yi Dai

Yu-Ling Xu, Xiao-Hong Gu, Ruo-Yi Dai, Department of Health Management, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Supported by: Special Foundation of health care of the General Logistics Department of People's Liberation Army, No. 14BJZ53.

Correspondence to: Xiao-Hong Gu, Associate Chief Physician, Department of Health Management, Daping Hospital, Third Military Medical University, 10 Changjiang River Road, Yuzhong District, Chongqing 400042, China. 286628359@qq.com

Received: 2016-06-29

Revised: 2016-07-11

Accepted: 2016-07-19

Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To assess the depressive state and health related quality of life (HRQOL) in army cadres with irritable bowel syndrome (IBS) in Chongqing, and to identify the factors influencing health related quality of life.

METHODS

The Self-rating Depression Scale (SDS) was used to assess the degree of depression in Army cadres with IBS in Chongqing, and the SF-36 scale was used to assess the HRQOL. One-way analysis of variance and stepwise regression analysis were used to identify the factors influencing HRQOL.

RESULTS

Analysis of SDS scores showed that there were 125 persons with depressive symptoms (60.1%), including mild depression in 69 (33.1%) patients, moderate depression in 39 (18.7%), and severe depression 17 (8.1%). Stepwise regression analysis showed that SDS score, spicy diet, age, sex, treatment, education, administrative level, physical exercise, smoking and alcohol consumption significantly influenced the HRQOL scores of patients with IBS. Treatment, SDS score, physical exercise, age and spicy diet were main influencing factors with unstandardized partial coefficients of 19.34,

背景资料

随着医务工作者对肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 的认识从单一的生物学模式转变为生物-心理-社会医学模式, 治疗目标也从单纯缓解症状到同时重视症状指标和生活质量的改善. 而且由于IBS目前还没有客观的检验、影像学方面的诊断和评价疗效的指标, 肠镜检查也一般为阴性, 因此对IBS生活质量进行测评能为判断病情严重程度及评价治疗效果提供依据.

同行评议者

杨会, 副主任医师, 西安交通大学医学院第二附属医院消化内科

研究前沿

IBS是一个多因素决定的症候群。其病因和发病中涉及生物学、社会心理学等因素。与结肠的动力和敏感性的改变、不良的饮食生活方式以及精神心理状态有关。越来越多的研究显示精神心理因素在其发生与发展中密切相关。SF-36量表应用于IBS人群具有良好的信度和效度,且SF-36的重复性好,能适用我国IBS患者生活质量评价,有助于综合评价患者生活质量。与正常人群相比IBS患者生活质量显著下降,主要表现在多个方面,其中又以躯体疼痛、总体健康和由于身体健康问题引起的活力及疲劳、角色限制等方面的影响最为突出。

-17.22, 15.74, -12.24 and -10.65, respectively.

CONCLUSION

Most of army cadres with IBS in Chongqing suffered from depressive symptoms, and their HRQOL scores were not satisfactory. More attention must be paid to elderly persons, those with higher education, leaders and women. Quitting spicy food, quitting smoking and drinking, pharmaceutical treatment, psychological counseling and physical exercise can improve patients' HRQOL.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Quality of life; Army cadres; Depression

Xu YL, Gu XH, Dai RY. Factors influencing health related quality of life in army cadres with irritable bowel syndrome in Chongqing. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3629-3634 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3629.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3629

摘要

目的

分析驻渝军队干部肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者抑郁状况和健康相关生命质量(health related quality of life, HRQOL)结果,并研究患者健康相关生命质量的影响因素。

方法

使用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评估军队干部IBS患者抑郁状况,使用生活质量评价量表(Short Form 36 Questionnaire, SF-36)量表测量军队干部IBS患者的HRQOL分数,并使用单因素方差分析和多元逐步线性回归统计方法对HRQOL的影响因素进行分析。

结果

SDS评分结果显示抑郁症状125例(60.1%),其中轻度抑郁69例(33.1%),中度抑郁39例(18.7%),重度抑郁17例(8.1%)。统计结果显示SDS评分、辛辣饮食、年龄、性别、治疗处理、文化程度、行政级别、锻炼、吸烟、饮酒可影响健康相关生命质量评分,其中治疗处理、SDS评分、锻炼、年龄、辛辣饮食是主要影响因素,偏回归系数分别为19.34、-17.22、15.74、-12.24、-10.65。

结论

驻渝军队干部IBS患者大部分有抑郁症状,整体健康相关生命质量不容乐观。重视中老年、高学历、领导和女性的防治、戒除辛辣饮食、戒烟、戒酒、对症药物治疗、加强锻炼、心理疏导可以改善患者健康相关生命质量。

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

关键词: 肠易激综合征; 生命质量; 军队干部; 抑郁

核心提要: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)在军队干部群体中发病较常见,且由于部队工作繁重,压力较大,症状较普通人群重,对生活质量造成明显影响,并导致心理障碍。过去对IBS病情的判断仅依据腹部不适及排便习惯改变程度,忽略了对患者自身主观感觉和心理舒适度的观察。而健康相关生命质量是对人群的健康状况和主观感受的综合评价,主要分为角色活动、生理功能、社会适应能力、心理功能以及对自身健康状况的总体感觉等维度,可全方位的评估IBS对患者的影响,并分析其影响因素。

许玉玲, 顾小红, 戴若以. 驻渝军队干部肠易激综合征患者健康相关生命质量的影响因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3629-3634 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3629.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3629

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一组持续或间歇的发作,以腹痛、腹胀、大便性状改变或者排便习惯为主要临床表现,但是缺乏胃肠道器质性和生化异常的肠道功能紊乱性疾病,目前认为本病是一种功能性肠道疾病^[1]。Ljótsson等^[2]报道在西方国家IBS的发病率为10%-15%,赵靖等^[3]报道在北京地区IBS的发病率为0.82%,广州地区则为5.6%。IBS的病因和发病因素目前尚未明确,张鸣鸣等^[4]认为可能和神经免疫、感染、内脏神经感觉异常、遗传以及精神心理因素等方面相关。IBS在军队干部群体中发病较常见,且由于部队工作繁重,压力较大,症状较普通人群重,对生活质量造成明显影响,并导致心理障碍。这亟需对军队干部IBS患者生活质量、抑

郁程度进行量化和分析影响因素, 以助于防治和改善生活质量. 世界卫生组织针对病患对机体生命质量的影响提出了健康状态的量化指标-健康相关生命质量(health related quality of life, HRQOL), 他是对人群的健康状况和主观感受的综合评价, 主要分为角色活动、生理功能、社会适应能力、心理功能以及对自身健康状况的总体感觉等维度, 可全方位的评估某种疾病或者医疗手段对患者的影响^[5]. 抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)则可以直观地反映患者心理状态. 本研究中采用SDS量表评估重庆地区军队干部IBS患者抑郁状况, 使用生活质量评价量表(Short Form 36 Questionnaire, SF-36)量表测量HRQOL分数, 并对HRQOL的影响因素进行分析, 从而为IBS的防治提供参考, 改善军队干部IBS患者生活质量.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究对2013-01/2015-05在大坪医院健康管理科体检的1967名重庆地区在职军队干部体检结果进行回顾, 内科检查共确诊213例IBS, 患病率为10.8%. 对患者进行问卷调查. 依据罗马III诊断标准确定IBS纳入标准: 在最近的3 mo内每月至少有3 d具有反复发作的腹痛或不适, 并有下列症状中的2个或以上: (1)排便后症状改善; (2)伴随排便频率的改变; (3)伴随粪便性状的改变. 且钡剂灌肠或纤维结肠镜检查排除肠道器质性疾病, 腹部B超等排除肝、胆、胰、甲状腺疾病及其他全身疾病者. 排除标准: 有确定的器质性肠道疾病、身体原因无法参与调查及拒绝接收问卷调查的患者. 本次调查共发放问卷213份, 回收有效问卷187份, 有效回收率为87.8%.

1.2 方法

1.2.1 调查工具: (1)SF-36量表:用于相关检测人群的生命质量评估、临床治疗效果评价以及卫生政策的反馈评价. SF-36作为简明健康调查问卷, 包括有36个条目, 8个维度, 包括生理机能(physical function, PF)、生理职能(role physical, RP)、躯体疼痛(bodily pain, BP)、一般健康状况(general health, GH)、精力(vitality, VT)、社会功能(social function, SF)、情感职能(role emotional, RE)、精神健康(mental health, MH)^[6]. 各维度得分在0-100分之间, 总分800分.

得分越高说明生活质量越好, 反之生活质量越差; (2)SDS量表^[7]: 直观地反映抑郁患者的主观感受. 含有20个项目, 分为4级评分的自评量表, 包括4个部分: 精神病性情感症状(2个项目), 躯体性障碍(8个项目), 精神运动性障碍(2个项目), 抑郁的心理障碍(8个项目). 其中50-59分为轻度抑郁, 60-69分为中度抑郁, 70分以上为重度抑郁.

1.2.2 资料收集: 经大坪医院伦理委员会批准, 征得本人同意后以上门向调查者发放SF-36量表和SDS量表并交代填写注意事项, 须患者本人填写, 填写好后即回收; 同时询问记录患者的一般情况, 包括年龄(划分为<35岁、35-50岁、≥50岁)、行政级别(划分为正副连级、正副营级、正副团级、副师级以上)、性别、饮食是否辛辣、是否吸烟、饮酒史、是否锻炼、文化程度(划分为初中及以下、高中及中专、专科及本科、硕士及以上)、婚姻状况、是否曾接受治疗处理、身体质量指数(body mass index, BMI)、居住地(主城或区县)、是否晚睡.

统计学处理 使用SPSS13.0统计软件进行统计分析, 数据以mean±SD表示, 相关分析采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 多重比较采用LSD法(least significant difference), HRQOL影响因素分析采用多元逐步线性回归法. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 SDS抑郁量表结果 结果显示SDS平均评分为57.4分±15.6分. 其中无抑郁情绪(SDS评分<50分)为68例, 占36.4%, 平均得分为48.1分±7.7分; 轻度抑郁情绪(SDS评分介于50-59分)为87例, 占46.5%, 平均得分为53.5分±5.4分; 中度抑郁情绪(SDS评分介于60-69分)为25例, 占13.3%, 平均得分为63.6分±6.1分; 重度抑郁情绪(SDS评分≥70分)为7例, 占3.8%, 平均得分为75.1分±4.5分. 将SDS评分结果作为HRQOL的影响因素进行下一步分析.

2.2 HRQOL总分与各影响因素的方差分析 方差分析结果(表1)显示: 是否结婚、不同居住地区、是否晚睡的患者HRQOL总分差异无统计学意义($P>0.05$); 是否规则锻炼、不同BMI值的患者HRQOL总分差异具有统计学意义($P<0.05$); 年龄、性别、文化程度、行政级

□ 相关报道
在侯煜等研究中, IBS患者的多个方面的生活质量受症状影响明显下降, 特别是健康忧虑和饮食限制2个方面表现最为严重. 根据患者的一般特征进行单因素分析结果显示, 性别、年龄、病程、居住状态、婚姻状态、医疗费用等因素对于IBS患者生活质量均有不同程度的影响. 男性、独居、无配偶、医疗自费的IBS患者生活质量更差. 提示对于这部分患者, 应当给予更多的关注, 加强健康教育、药物治疗及心理干预等措施.

创新亮点

本文除了常规统计IBS患者SF-36评分评判生活质量, 还运用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)量表了解IBS患者心理抑郁程度, 并采用多元线性回归分析法对可能影响因素进行相关性分析, 并按相关性大小进行排列。研究可见IBS患者生活质量降低, 大多伴发抑郁心理。治疗处理、SDS评分、锻炼、年龄、辛辣饮食这五个因素同生活质量相关性最大。

表 1 IBS患者生活质量单因素方差分析

| 因素 | n(%) | HRQOL总分 | F值 | P值 |
|-------------------------|-----------|-----------------|------|------|
| 年龄(岁) | | | 4.69 | 0.00 |
| <35 | 46(24.6) | 514.85 ± 114.14 | | |
| 35-50 | 83(44.4) | 495.14 ± 101.34 | | |
| 50 | 58(31.0) | 478.66 ± 114.75 | | |
| 性别 | | | 3.63 | 0.01 |
| 男 | 114(60.9) | 498.53 ± 120.31 | | |
| 女 | 73(39.1) | 485.19 ± 94.00 | | |
| 文化 | | | 4.85 | 0.00 |
| 初中及以下 | 27(14.4) | 521.46 ± 117.31 | | |
| 高中及中专 | 57(30.5) | 500.35 ± 97.45 | | |
| 专科及本科 | 79(42.2) | 491.61 ± 103.17 | | |
| 硕士及以上 | 24(12.9) | 474.15 ± 87.68 | | |
| 婚姻状况 | | | 3.33 | 0.25 |
| 无配偶 | 38(20.3) | 501.53 ± 95.41 | | |
| 有配偶 | 149(79.7) | 502.24 ± 106.24 | | |
| 行政级别 | | | 4.13 | 0.00 |
| 正副连级 | 85(45.5) | 513.52 ± 123.62 | | |
| 正副营级 | 53(28.3) | 503.75 ± 100.35 | | |
| 正副团级 | 37(19.8) | 489.54 ± 86.24 | | |
| 副师级以上 | 12(6.4) | 471.10 ± 76.41 | | |
| 居住地区 | | | 3.25 | 0.31 |
| 主城 | 145(77.5) | 504.16 ± 107.81 | | |
| 区县 | 42(22.5) | 501.77 ± 108.37 | | |
| 吸烟与否 | | | 4.43 | 0.00 |
| 吸烟 | 86(45.9) | 477.46 ± 85.14 | | |
| 不吸烟 | 101(54.1) | 519.36 ± 121.62 | | |
| 饮酒与否 | | | 4.09 | 0.00 |
| 经常饮酒 | 59(31.5) | 467.63 ± 86.13 | | |
| 偶尔饮酒 | 85(45.5) | 503.75 ± 93.96 | | |
| 不饮酒 | 43(23.0) | 511.24 ± 110.38 | | |
| 辛辣饮食 | | | 4.45 | 0.00 |
| 经常食用 | 98(52.4) | 471.45 ± 75.46 | | |
| 偶尔食用 | 46(24.6) | 503.54 ± 91.31 | | |
| 不食用 | 43(23.0) | 514.21 ± 102.24 | | |
| 规律锻炼 | | | 3.97 | 0.02 |
| 是 | 82(43.8) | 514.64 ± 86.42 | | |
| 否 | 105(56.2) | 492.53 ± 95.31 | | |
| 是否晚睡 | | | 2.76 | 0.76 |
| 是 | 86(45.9) | 505.75 ± 99.54 | | |
| 否 | 101(54.1) | 501.31 ± 86.17 | | |
| BMI(kg/m ²) | | | 3.78 | 0.01 |
| <18.5 | 54(28.9) | 495.35 ± 108.52 | | |
| 18.5-28.0 | 67(35.8) | 512.54 ± 125.25 | | |
| 28.0 | 66(35.3) | 485.90 ± 106.45 | | |
| SDS评分(分) | | | 5.01 | 0.00 |
| <50 | 68(36.4) | 522.64 ± 125.00 | | |
| 50-59 | 87(46.5) | 496.36 ± 98.36 | | |
| 60-69 | 25(13.3) | 488.09 ± 86.75 | | |
| 70 | 7(3.8) | 473.86 ± 70.54 | | |
| 是否治疗处理 | | | 4.74 | 0.00 |
| 是 | 79(42.2) | 522.14 ± 123.42 | | |

否 108(57.8) 481.35 ± 111.34

HRQOL: 健康相关生命质量; BMI: 体质量指数; SDS: 抑郁自评量表。

别、是否吸烟、是否饮酒、食用辛辣饮食、SDS分数、是否治疗处理这些因素的不同维度导致患者HRQOL总分差异有显著统计学意义($P<0.01$)。其中35-50岁、 ≥ 50 岁者HRQOL总分低于35岁以下者; 专科及本科、硕士及以上者HRQOL总分低于初中及以下和高中及中专者; 团级和师级患者HRQOL总分低于连级和营级患者; SDS抑郁评分 >50 分者的HRQOL低于SDS抑郁评分 <50 分者; 男性HRQOL总分高于女性; 吸烟、饮酒、常吃辛辣食物会降低HRQOL总分; 锻炼、接受治疗处理会改善提高HRQOL总分; BMI过高或者过低均会降低HRQOL总分, 体质量适中者HRQOL总分较高。

2.3 HRQOL相关因素多元逐步线性回归分析

根据单因素方差分析结果筛选出有统计学意义的变量, 以这些变量作为自变量, 将HRQOL总分作为因变量进行赋值: 年龄(<35 岁 = 1, 35-50岁 = 2, ≥ 50 岁 = 3); 性别(男性 = 1, 女性 = 2); 文化程度(初中及以下 = 1, 高中及中专 = 2, 专科及本科 = 3, 硕士及以上 = 4); 行政级别(正副连级 = 1, 正副营级 = 2, 正副团级 = 3, 副师级以上 = 4); 吸烟情况(不吸烟 = 1, 吸烟 = 2); 饮酒情况(不饮酒 = 1, 偶尔饮酒 = 2, 经常饮酒 = 3); 辛辣饮食(不食用 = 1, 偶尔食用 = 2, 经常食用 = 3); 锻炼(未规律锻炼 = 1, 规律锻炼 = 2); 治疗处理(未接受治疗 = 1, 接受治疗 = 2); SDS评分(<50 岁 = 1, 50-59岁 = 2, 60-69岁 = 3, ≥ 70 岁 = 4)(对以上数据采用多元逐步线性回归法分析, 结果显示影响HRQOL总分的5个最主要因素为治疗处理、SDS评分、锻炼、年龄、辛辣饮食, 其中治疗处理和锻炼和HRQOL总分呈正相关($P<0.05$)(表2)。SDS评分、年龄和辛辣饮食和HRQOL总分呈负相关($P<0.05$)。多元线性回归方程: $HRQOL = 645.42 + 19.34 \times \text{治疗处理} - 17.22 \times \text{SDS评分} + 15.74 \times \text{锻炼} - 12.24 \times \text{年龄} - 10.65 \times \text{辛辣饮食}$ 。

3 讨论

军队干部作为部队战备训练及行政管理的承担者, 在从严治军和军队改革的大背景下, 工作压力较大, 从而导致IBS之类的心身疾病处

表 2 健康相关生命质量相关因素多元逐步线性回归分析

| 因素 | 回归系数 | 标准误 | 标准回归系数 | t值 | P值 |
|-------|--------|------|--------|-------|------|
| 常数 | 645.42 | 3.96 | | 12.24 | 0.00 |
| 治疗处理 | 19.34 | 1.40 | 0.38 | 5.24 | 0.00 |
| SDS评分 | -17.22 | 1.35 | -0.31 | -4.85 | 0.00 |
| 锻炼 | 15.74 | 1.20 | 0.23 | 4.54 | 0.01 |
| 年龄 | -12.24 | 1.08 | -0.19 | -4.19 | 0.00 |
| 辛辣饮食 | -10.65 | 0.85 | -0.12 | -3.54 | 0.01 |

SDS: 抑郁自评量表.

于高发状态^[8]. IBS属于一种功能性的胃肠疾病, 他的特点为反复发作的腹痛和肠道功能的改变, 且缺乏生化或器质性病理变化^[9]. 目前对IBS的发病机制还不清楚, 可能的发病机制包括蠕动障碍、内脏高敏感性、基因和环境因素、社会心理学因素、脑-肠轴紊乱以及肠内细菌改变等^[10]. 本研究可见驻渝军队干部IBS患病率为10.8%, 这一数据高于广州和北京普通人群患病率^[3]. 较高的IBS患病率会严重影响患者生命质量和心理健康, 降低工作效能. 这亟需我们对驻渝军队干部IBS患者健康相关生命质量和心理状态进行量化评估. 而HRQOL采用整体的、综合的指标来评估健康, 更强调个体、社会适应能力在健康中的作用, 更注重个体的主观感受^[11], 故特别适合IBS的病情观察. 本研究选择SF-36及SDS量表全方位评估驻渝军队干部IBS患者的生命质量、心理状态及各因素对患者主观感受的影响, 从而协助患者康复、指导临床治疗.

本研究对患者一般资料进行分析可见, 驻渝军队干部IBS患者年龄越大、职务越高、文化程度越高, 其HRQOL总分越低. 这可能与年龄越大, 患者身体机能和抵抗力下降, 导致生命质量下降有关. 而职务和文化程度越高, 在单位承担的责任和担子越重, 同时面临的各方面压力和工作量也更大, 这客观上也会减低生命质量. 所以在医疗工作中应该重点关注大龄、高学历、领导岗位的IBS患者, 在治疗处理同时也应建议患者适当工作减负. 男性HRQOL总分高于女性, 可能与体质和内分泌的性别差异导致, 所以在医疗工作中应对女性IBS患者投入更多的关注. 吸烟、饮酒、常吃辛辣食物均会大幅降低HRQOL总分, 而锻炼、接受治疗处理会改善提高HRQOL总分,

同时BMI过高或者过低均会降低HRQOL总分, 体质量适中者HRQOL总分较高. 由于工作繁忙, 缺乏锻炼, 且重庆地区饮食习惯以辛辣为主, 吸烟、喝酒均较普遍, 同时患病后医院就诊率低, 这些因素可能是军队干部群体IBS的发病率偏高的原因之一, 所以在今后医疗工作中应该重点教育患者戒除以上不良生活习惯, 尤其是良好的饮食习惯对于控制IBS的症状有显著意义^[12]. 积极锻炼, 同时要指导BMI过轻或过重的患者调节自身体质量, 提高就医意识, 这些措施都能大幅改善患者生命质量. SDS评分可见仅39.9%的IBS患者抑郁评分正常, 大多数IBS患者均有不同程度的抑郁症状, 特别是8.1%的患者处于重度抑郁状态. 这说明IBS与精神心理因素密切相关, 患者大多伴发心理抑郁情绪. 瞿勇等^[13]研究发现IBS患者焦虑、抑郁发生率高于正常人, 负性生活事件对IBS患者精神心理有重要影响. IBS患者具有内向、神经质、易于焦虑等心理特征, 心理因素与肠道功能紊乱互相影响, 导致恶性循环, 严重降低生活质量^[14]. 在临床治疗中我们应充分考虑患者心理状况, 可采取恰当的心理干预和抗抑郁药物治疗改善生命质量^[15].

HRQOL相关影响因素结果可见, 治疗处理、SDS评分、锻炼、年龄、辛辣饮食这五个因素相关性最大, 治疗和锻炼是正性影响因素, 而SDS评分、年龄、辛辣饮食是负性影响因素. 这提示我们在对军队干部IBS患者进行治疗的过程中, 对伴发抑郁情绪者、大龄、喜食辛辣菜品的患者应愈加重视. 同时消除患者“讳疾忌医”心理, 让患者认识到IBS是可治可防, 通过治疗可以明显改善病情. 并劝导患者养成锻炼的习惯, 增强体质.

本研究结果对驻渝军队干部IBS患者一般

应用要点

本研究选择SF-36及SDS量表全方位评估驻渝军队干部IBS患者的生命质量、心理状态及各因素对患者主观感受的影响, 从而协助IBS患者康复、指导临床治疗, 促进部队整体健康水平.

同行评价
本文结构完整,
思路严谨, 层次
明确, 讨论清楚.

状况、抑郁状态、HRQOL总分进行统计分析, 可见驻渝军队干部IBS患者发病率偏高, 普遍伴发抑郁症状, 整体健康相关生命质量不容乐观. 医疗保健中应重视中老年、高学历、高行政级别者和女性的防治、戒除辛辣饮食、吸烟、饮酒、积极治疗处理, 重视心理疏导, 加强锻炼, 以上措施可显著改善军队干部IBS患者健康相关生命质量.

4 参考文献

- 1 Chey WD, Eswaran S, Kurlander J. JAMA patient page. Irritable bowel syndrome. *JAMA* 2015; 313: 982 [PMID: 25734751 DOI: 10.1001/jama.2015.0958]
- 2 Ljótsson B, Andersson G, Andersson E, Hedman E, Lindfors P, Andréewitch S, Rück C, Lindfors N. Acceptability, effectiveness, and cost-effectiveness of internet-based exposure treatment for irritable bowel syndrome in a clinical sample: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 110 [PMID: 21992655 DOI: 10.1186/1471-230X-11-110]
- 3 赵靖, 郑驰, 刘曦, 许贲. 肠易激综合症药物治疗的研究进展. *西南军医* 2012; 14: 134-137
- 4 张鸣鸣, 姜敏. 肠易激综合征发病机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2484-2490
- 5 Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, Petrucci MT. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia* 2013; 27: 1959-1969 [PMID: 23783393 DOI: 10.1038/leu.2013.185]
- 6 胡彩平, 林毅, 李秋萍. SF-36量表与QLQ-C30量表在老年癌症病人生活质量评估中的应用及其相关性

- 7 研究. *护理研究* 2015; 29: 2968-2972
- 8 林雁娟, 许乐, 黄惜珍, 江菲, 郭元, 林健玲. 社会支持和认知行为干预对心脏移植患者等待期生存质量的影响. *第三军医大学学报* 2014; 36: 1416-1420
- 9 范欣欣, 陈立明, 许军. 公务员亚健康健康状况影响因素的有序多分类logistic回归分析. *中国卫生统计* 2014; 31: 770-773
- 10 Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11353-11361 [PMID: 26525775 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11353]
- 11 Rusu F, Dumitrascu DL. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the former communist countries from Eastern Europe: a systematic review. *Clujul Med* 2015; 88: 146-151 [PMID: 26528063 DOI: 10.15386/cjmed-449]
- 12 Blakemore A, Dickens C, Guthrie E, Bower P, Kontopantelis E, Afzal C, Coventry PA. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 501-512 [PMID: 24876770 DOI: 10.2147/COPD.S58136]
- 13 贺星, 崔立红, 王晓辉, 闫志辉, 李超, 弓三东. 饮食习惯与肠易激综合征相关性调查. *解放军医药杂志* 2014; 26: 14-17
- 14 瞿勇, 李敏丽, 缪应雷. 肠易激综合征与精神心理因素的相关性. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1029-1034
- 15 陈丽娜, 夏亮, 哈琳琳, 郭建英, 张瑶. 肠易激综合症的人格特征及心理健康影响因素. *中国健康心理学杂志* 2013; 21: 1165-1167
- 16 Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Moayyedi P. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1350-165; quiz 1366 [PMID: 24935275 DOI: 10.1038/ajg.2014.148]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者的血清学指标变化

颜展, 陈飞群

颜展, 陈飞群, 永康市第一人民医院检验科 浙江省永康市 321300

作者贡献分布: 此课题设计、文章修改及审阅由颜展完成; 临床资料收集整理、数据分析及论文写作由颜展与陈飞群完成。

通讯作者: 颜展, 主管检验师, 321300, 浙江省永康市金山西路599号, 永康市第一人民医院检验科. bingoyz@gmail.com

收稿日期: 2016-05-10

修回日期: 2016-06-26

接受日期: 2016-07-19

在线出版日期: 2016-08-28

Variations of serological indexes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

Zhan Yan, Fei-Qun Chen

Zhan Yan, Fei-Qun Chen, Clinical Laboratory, Yongkang People's Hospital, Yongkang 315040, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhan Yan, Laboratorian-in-Charge, Clinical Laboratory, Yongkang People's Hospital, Yongkang 315040, Zhejiang Province, China. bingoyz@gmail.com

Received: 2016-05-10

Revised: 2016-06-26

Accepted: 2016-07-19

Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To investigate the variations of serological indexes in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) and discuss the influencing

factors.

METHODS

Three hundred and sixty patients with NAFLD were included in an observation group, and they were divided them into 196 patients with NAFLD accompanied by T2DM and 164 patients with NAFLD alone. One hundred and seventy healthy people were included as a control group. Serological indexes were compared among the three groups.

RESULTS

The levels of serum total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low-density lipoprotein (LDL), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), and hemoglobin A1c (HbA1c) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while serum total protein (TP) and albumin (ALB) were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of TC, TG, LDL, ALT, AST, GGT, HbA1c and UA in patients with NAFLD and T2DM were significantly higher than those in patients with NAFLD alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Obesity, lipid metabolic disorder, insulin resistance and so on have a close relationship with the pathogenesis of NAFLD combined with (or not) T2DM. Changing the life style reasonably, reducing weight, correcting abnormal blood lipids and improving insulin resistance have important clinical significance

背景资料

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)与肥胖、T2DM、高血压、高脂血症等代谢综合征密切相关。糖尿病患者脂肪肝的发病风险显著增高, 大多数T2DM患者合并有非酒精性脂肪肝。NAFLD发病机制仍未阐明, 临床上也缺乏可靠的特异性治疗方法。

同行评议者

郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系; 邱阜生, 主任医师, 天津市第三中心医院内分泌科

研究前沿

目前, NAFLD临床上给予降脂药物治疗, 而忽视了其他可能的致病因素。本文分析了NAFLD合并与未合并T2DM患者的某些临床特征及血清学指标, 以初步探讨NAFLD合并/不合并T2DM的发病机制, 为其防治提供依据。

for prevention and treatment of NAFLD combined with (or not) T2DM.

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

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Type 2 diabetes mellitus; Serological index

Yan Z, Chen FQ. Variations of serological indexes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3635-3640 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3635.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3635>

摘要

目的

分析非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的临床特征及血清学指标变化, 以初步探讨NAFLD合并T2DM的发病机制。

方法

收集2014-01/2016-01于永康市第一人民医院接受治疗的NAFLD患者360例(其中合并T2DM 196例, 单纯NAFLD患者164例)和健康体检者170例(对照组), 比较3组患者血脂、肝肾功能、血糖、尿酸(uric acid, UA)等血清学检验指标的差异。

结果

NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组的总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、血红蛋白A1c(hemoglobin A1c, HbA1c)、UA水平均高于健康对照组, 总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)均明显低于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); NAFLD合并T2DM组TC、TG、LDL、ALT、AST、GGT、HbA1c、UA水平均高于单纯NAFLD组的, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

肥胖、脂代谢紊乱和胰岛素抵抗等与NAFLD合并/不合并T2DM患者的发病密切

相关。合理改变NAFLD患者的生活方式、减轻体质量、纠正血脂异常、改善胰岛素抵抗等措施, 对于防治NAFLD合并T2DM具有重要的临床意义, 应积极倡导并实施。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 2型糖尿病; 血清学指标

核心提要: 肥胖、脂代谢紊乱和胰岛素抵抗等与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和NAFLD合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的发病密切相关。因此, 合理改变NAFLD患者的生活方式、减轻体质量、控制血压、纠正血脂异常、改善胰岛素抵抗等措施, 对于防治NAFLD合并T2DM具有重要的临床意义, 应积极倡导并实施。

颜展, 陈飞群. 非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者的血清学指标变化. *世界华人消化杂志* 2016; 24(24): 3635-3640 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3635.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3635>

0 引言

近年来, 由于人们生活水平的提高、饮食结构的变化及生活习惯的改变, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在全球范围内发病率逐年上升, 目前已是危害公众健康的一种主要疾病^[1]。据报道^[2,3], 该病已经成为西方社会最常见的慢性肝脏疾病, 调查显示在美国约750-1000万可能患有NAFLD^[4], 而其他国家有更高的比例^[5]。据相关调查资料显示^[6], NAFLD与肥胖、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高血压、高脂血症等代谢综合征密切相关。糖尿病患者脂肪肝的发病风险显著增高, 大多数T2DM患者合并有NAFLD^[7]。目前, NAFLD发病机制仍未阐明, 也缺乏可靠的特异性治疗方法, 临床上一律给予降脂药物治疗, 而忽视了其他可能的致病因素。本文分析了NAFLD合并与未合并T2DM患者的某些临床特征及血清学指标, 以初步探讨NAFLD合并/不合并T2DM的发病机制, 为其防治提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2016-01于永康市第一

表 1 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组一般资料比较

| 指标 | NAFLD合并T2DM组(n = 196) | 单纯NAFLD组(n = 164) | 健康对照组(n = 170) |
|-------------------------|-----------------------|-------------------|----------------|
| 男性 | 99 | 96 | 91 |
| 女性 | 97 | 68 | 79 |
| 年龄(岁) | 57.10 ± 15.01 | 55.93 ± 13.86 | 45.93 ± 13.86 |
| NAFLD病程(年) | 6.39 ± 3.14 | 6.43 ± 3.27 | - |
| BMI(kg/m ²) | 28.27 ± 1.72 | 28.72 ± 1.95 | 23.05 ± 1.38 |

BMI: 体质质量指数; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T2DM: 2型糖尿病。

人民医院就诊的NAFLD患者360例和健康体检者170例, 其中, NAFLD患者中男性205例, 女性155例, 年龄26-80岁, 平均年龄50.5岁±13.21岁; NAFLD病程29 d-38年, 中位数病程6.9年。根据是否合并T2DM分为NAFLD合并T2DM组196例, 单纯NAFLD组(不合并任何其他疾病)164例。NAFLD合并T2DM组男性99例、女性97例; 平均年龄57.10岁±15.01岁; 中位数病程3.9年。单纯NAFLD组中男性96例、女性68例; 平均年龄55.93岁±13.86岁, 中位数病程4.2年。3组性别、年龄、病程比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)(表1)。T2DM均符合世界卫生组织(World Health Organization, WHO)1999年糖尿病诊断标准; NAFLD诊断符合中华医学会肝脏病学会的NAFLD肝病诊疗指南(2010年修订版)^[8]。排除病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病、酒精性肝炎、胆道梗阻、妊娠及肝癌、急性心脑血管意外、临床肾病、急性感染、胆道疾病、甲亢以及其他明确病因引起肝功能异常者和肾功能不全者等。被调查对象均知情同意。全自动生化分析仪, 德国SIEMENS公司, 型号advia2400; Nycocardreader II 仪器BIO-RAD, 型号: D-10; 全自动化学发光免疫分析仪, 德国SIEMENS公司, 型号: advia2400。

1.2 方法 指标检测: 生化指标包括甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL-C)、肝功能: 总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶

(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、肾功能、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1C)、血清尿酸(uric acid, UA)。FPG、肝功能、肾功能和血脂用全自动生化分析仪测定; HbA1C应用Nycocardreader II 仪器通过干化学法测定; FINS采用全自动化学发光免疫分析仪通过化学发光法测定, 由专业的影像医师对所有患者进行腹部B超检查。

统计学处理 采用SPSS19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以mean±SD表示, 组间比较用t检验。计数资料以百分率表示, 计数资料的比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组血脂的比较 NAFLD合并T2DM组、NAFLD组与健康对照组的血脂相比, NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组的TC、TG、LDL水平均高于健康对照组, HDL均低于健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而NAFLD合并T2DM组的TC、TG、LDL水平明显高于NAFLD组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而两组的HDL相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.2 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组肝功能的比较 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组与健康对照组的肝功能相比, NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组的TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT水平均高于健康对照组, TP、ALB均低于健康对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); NAFLD合并T2DM组的ALT、AST水平均高于单纯NAFLD组的, 差异具有统计学意义

相关报道 腹型肥胖、脂代谢紊乱是中心性胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的标志, 总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)增高与肝脏脂肪沉积有关, 也增加了肝脏的IR。糖尿病患者血糖水平与TG水平呈现平行增高趋势, 其可能间接反映患者体内脂质代谢紊乱情况趋势。高胰岛素血症患者常常伴有高尿酸血症, 并伴有糖、脂代谢紊乱。

■ 创新亮点

与健康人相比, 所有NAFLD患者血脂水平、肝功能指标、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、血红蛋白A1c(hemoglobin A1c, HbA1c)及尿酸(uric acid, UA)水平均会明显升高, 且NAFLD合并T2DM组的血脂水平、肝功能指标、HbA1c和UA水平变化更大, 说明NAFLD和T2DM分别或联合对人体的各项指标均有着一定的影响。

表 2 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组血脂的比较(mean±SD)

| 指标 | NAFLD合并T2DM组(n = 196) | 单纯NAFLD组(n = 164) | 健康对照组(n = 170) |
|---------|---------------------------|--------------------------|----------------|
| TC | 5.96 ± 1.35 ^{ac} | 4.82 ± 1.05 ^a | 3.90 ± 1.60 |
| TG | 2.96 ± 1.21 ^{ac} | 1.89 ± 1.01 ^a | 1.09 ± 1.03 |
| LDL - C | 2.92 ± 1.23 ^{ac} | 2.01 ± 0.83 ^a | 1.02 ± 0.91 |
| HDL - C | 1.01 ± 0.41 ^a | 1.34 ± 0.35 ^a | 2.19 ± 0.64 |

^aP<0.05 vs 健康对照组; ^cP<0.05 vs 单纯NAFLD组. HDL - C: 高密度脂蛋白 - 胆固醇; LDL - C: 低密度脂蛋白 - 胆固醇; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T2DM: 2型糖尿病; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油。

表 3 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组肝功能的比较(mean±SD)

| 指标 | NAFLD合并T2DM组(n = 196) | 单纯NAFLD组(n = 164) | 健康对照组(n = 170) |
|------|-----------------------------|----------------------------|----------------|
| TBIL | 21.96 ± 1.61 ^a | 20.59 ± 1.03 ^a | 15.84 ± 2.05 |
| DBIL | 7.96 ± 1.01 ^a | 6.54 ± 1.43 ^a | 4.52 ± 1.06 |
| TP | 55.84 ± 5.05 ^a | 56.53 ± 4.35 ^a | 70.72 ± 3.52 |
| ALB | 29.91 ± 3.39 ^a | 28.59 ± 4.15 ^a | 37.96 ± 2.45 |
| ALT | 47.41 ± 16.73 ^{ac} | 29.32 ± 15.95 ^a | 14.28 ± 10.99 |
| AST | 55.46 ± 16.14 ^{ac} | 34.21 ± 15.25 ^a | 17.25 ± 13.29 |
| GGT | 36.01 ± 12.19 ^{ac} | 34.04 ± 10.91 ^a | 27.05 ± 15.01 |

^aP<0.05 vs 健康对照组; ^cP<0.05 vs 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T2DM: 2型糖尿病; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶。

(P<0.05), 而两组的TBIL、DBIL、TP、ALB水平相比, 差异无统计学意义(P>0.05)(表3)。

2.3 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组FBG、INS、HbA1c的比较
NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组与健康对照组的相比, NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组的FBG、INS、HbA1c水平均高于健康对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05); NAFLD合并T2DM组HbA1c水平高于单纯NAFLD组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 而两组的FBG、FINS水平相比, 差异无统计学意义(P>0.05)(表4)。

2.4 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组肾功能的比较
NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组与健康对照组的相比, NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组的UA水平均高于健康对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05); NAFLD合并T2DM组UA水平高于单纯NAFLD组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 而两组的BUN、Cr水平相比, 差异无统计学意义(P>0.05)(表5)。

3 讨论

NAFLD是一种明确排除乙醇和其他原因肝损伤的脂肪肝病, 是一组与遗传、环境以及代谢应激相互作用的临床代谢综合征, 病理特点是弥漫性大细胞性肝细胞脂肪变^[9]。根据肝组织脂肪变性、炎症和纤维化的程度, NAFLD被分为非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝硬化三个病理阶段, 且各病理阶段的发病机制各不相同, 目前被大多数学者所认可的“二次打击学说”可以解释其颇为复杂的病理机制。“第一次打击”主要是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和高胰岛素血症, 导致肝细胞脂质沉积, 并诱导肝脏对各种内外源性损害因子的敏感性增高。“第二次打击”为活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多, 导致脂质过氧化伴线粒体损伤及炎症性细胞因子活化, 导致肝细胞发生炎症、坏死, 持续存在的肝细胞炎症-坏死的恶性循环诱导进展性肝纤维化、肝硬化, 而IR正是T2DM的基本特征之一。

表 4 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组及健康对照组FPG、INS、HbA1c的比较(mean±SD)

| 指标 | NAFLD合并T2DM组(n = 196) | 单纯NAFLD组(n = 164) | 健康对照组(n = 170) |
|-------------|----------------------------|---------------------------|----------------|
| FPG(mmol/L) | 8.97 ± 1.28 ^a | 8.42 ± 1.19 ^a | 5.72 ± 1.20 |
| FINS(μIU/L) | 13.31 ± 3.61 ^a | 12.91 ± 3.59 ^a | 10.02 ± 3.51 |
| HbA1c(%) | 11.02 ± 0.64 ^{ac} | 9.13 ± 0.71 ^a | 6.91 ± 0.72 |

^aP<0.05 vs 健康对照组; ^bP<0.05 vs 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T2DM: 2型糖尿病; FPG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; HbA1c: 血红蛋白A1c.

表 5 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组肾功能的比较(mean±SD)

| 指标 | NAFLD合并T2DM组(n = 196) | 单纯NAFLD组(n = 164) | 健康对照组(n = 170) |
|-------------|------------------------------|-----------------------------|----------------|
| BUN(mmol/L) | 5.12 ± 1.05 | 5.19 ± 1.02 | 4.98 ± 1.23 |
| Cr(μmol/L) | 80.64 ± 17.99 | 79.98 ± 21.04 | 66.94 ± 19.52 |
| UA(μmol/L) | 354.65 ± 66.13 ^{ac} | 317.68 ± 64.98 ^a | 156.86 ± 68.61 |

^aP<0.05 vs 健康对照组; ^bP<0.05 vs 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T2DM: 2型糖尿病; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐; UA: 尿酸.

T2DM患者易于发生肝脏的TG沉积, 并通过某些途径促使损伤因素的产生, 促进NAFLD病情的发展^[10].

研究^[11]指出, 腹型肥胖、脂代谢紊乱是中心性IR的标志, TC、TG、LDL增高与肝脏脂肪沉积有关, 也增加了肝脏的IR. 本文研究显示, NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组BMI、TC、TG、LDL等指标水平明显高于健康对照组, 说明以肥胖、脂代谢紊乱为标志的中心性IR, 可能是导致NAFLD的原因; 而合并T2DM组的TC、TG、LDL水平均高于单纯NAFLD组, 说明NAFLD合并T2DM更易出现脂代谢紊乱和IR.

NAFLD患者的肝脏会有不同程度的损害, 而ALT、AST、GGT升高可反映肝脏脂肪的变化, 当脂肪在肝内堆积过多时, 会损害肝细胞功能, 导致ALT、AST、GGT水平的升高. 本文调查结果显示, NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组的血清ALT、AST、GGT水平较健康对照组明显升高(P<0.05), 这与边树伟等^[12]、王昌璧^[13]报道相一致. 本文结果显示, NAFLD合并T2DM组的血清ALT、AST、GGT水平较单纯NAFLD组也显著升高(P<0.05), 说明合并有T2DM会加重NAFLD患者的肝细胞损害, T2DM与NAFLD可能会对肝脏损害产生协同作用, 肝功能指标变化(升高)更加显著.

本研究中, NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组与健康对照组的相比, NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组的FBG、INS、HbA1c水平均显著高于健康对照组(P<0.05), FBG与INS水平可反映机体胰岛素的分泌能力, NAFLD患者有较高的胰岛素分泌水平, 但存在IR, 胰岛素降血糖作用下降, FBG水平升高, 因此两组NAFLD患者的FBG、INS、HbA1c水平均显著高于健康对照组; NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组HbA1c水平相比, 前者显著高于后者(P<0.05), 而两组的FBG、FINS水平相比, 两者水平并无差异(P>0.05), 与边树伟^[12]报道一致, 而罗惠辛等^[14]报道NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组HbA1c水平并无差异, 可能原因是T2DM与NAFLD尽管对肝脏损害有协同作用, 但对空腹血糖和INS并未产生明显变化. HbA1c能够反映患者较长时间内的血糖水平, 既往研究结果显示, 糖尿病患者血糖水平与TG水平呈现平行增高趋势, 其可能间接反映患者体内脂质代谢紊乱情况趋势.

本研究显示, NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组与健康对照组的相比, NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组的UA水平均显著高于健康对照组(P<0.05); NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组UA水平相比, 前者明显高于后者(P<0.05). 出现这一结果的原因可能是NAFLD患者经常摄取高热量、高蛋白和高脂

应用要点
合理改变NAFLD患者的生活方式、减轻体重、控制血压、纠正血脂异常、改善IR等措施, 对于防治NAFLD合并T2DM具有重要的临床意义, 应积极倡导并实施.

□ 同行评价
本研究通过检测其血清学指标, 旨在探讨NAFLD合并T2DM患者其水平的变化, 为NAFLD合并T2DM的临床诊断和早期治疗提供一定依据。

肪饮食超出人体代谢能力造成的营养过剩有关, 导致UA升高. 李明珍等^[15]研究认为对于T2DM患者, 血清UA升高的程度与发展成为NAFLD的概率, 二者呈正相关. 赵莹莹等^[16]研究证明高胰岛素血症患者常常伴有高尿酸血症, 并伴有糖、脂代谢紊乱, 这和本研究结果一致。

总之, 与健康人相比, 肥胖、脂代谢紊乱和IR、尿酸水平增高等与NAFLD和NAFLD合并T2DM患者的发病密切相关. 因此, 合理改变NAFLD患者的生活方式、减轻体质量、控制血压、纠正血脂异常、改善IR等措施, 对于防治NAFLD合并T2DM具有重要的临床意义, 应积极倡导并实施。

4 参考文献

- 1 Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 392-407 [PMID: 27134667 DOI: 10.1177/1756283X16638830]
- 2 Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelas ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-1922 [PMID: 21109302 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X]
- 3 Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol* 2016 Jun 1. [Epub ahead of print] [PMID: 27091791 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.005]
- 4 Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 2263-2273

- 5 Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142: 711-725.e6 [PMID: 22326434 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003]
- 6 Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 575-594, ix [PMID: 15331065]
- 7 Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. *Diabetologia* 2016; 59: 1112-1120 [PMID: 27101131 DOI: 10.1007/s00125-016-3952-1]
- 8 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 163-166
- 9 陈祎, 厉有名. 非酒精性脂肪肝病与果糖. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 383-384
- 10 Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005; 36: 197-209 [PMID: 15925010]
- 11 Souza-Mello V, Gregório BM, Cardoso-de-Lemos FS, de Carvalho L, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Comparative effects of telmisartan, sitagliptin and metformin alone or in combination on obesity, insulin resistance, and liver and pancreas remodelling in C57BL/6 mice fed on a very high-fat diet. *Clin Sci (Lond)* 2010; 119: 239-250 [PMID: 20415664 DOI: 10.1042/CS20100061]
- 12 边树伟, 周志安, 张杰, 贺宇. 2型糖尿病非酒精性脂肪性肝病患者血清脂联素及内脂素的变化及其临床意义的研究. *中国糖尿病杂志* 2015; 23: 131-134
- 13 王昌璧. 脂肪肝与血脂、血糖、血清酶的关系. *职业与健康* 2007; 23: 922-923
- 14 罗惠辛, 王瑶. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的危险因素及其与下肢血管病变的相关性. *中国慢性病预防与控制* 2016; 24: 54-55
- 15 李明珍, 郝久营, 孙丽荣. 2型糖尿病患者尿酸水平与非酒精性脂肪肝的相关性研究. *中华内分泌代谢杂志* 2012; 28: 215-216
- 16 赵莹莹, 郝久营, 李凤敏, 刘春梅, 李明珍, 孙丽荣. 伴非酒精性脂肪肝的2型糖尿病患者的临床特点与血清尿酸水平的关系. *中国慢性病预防与控制* 2011; 19: 57-59

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由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。

□《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。

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》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t_{1/2}或T_{1/2}¹, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, 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 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/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分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 \leq 100, 百分数到个位; 101 \leq 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”的右上角注角号码; 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。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/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

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.wjgnet.com>

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。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/bpg/GerInfo/222>。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: wjgd@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年国内国际会议预告

- 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/>

白日星 主任医师
首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

陈龙奇 主任医师
四川大学华西医院

陈平 教授
江苏省苏北人民医院外科

陈卫刚 教授
新疆石河子大学医学院第一附属医院

陈贻胜 教授
福建省立医院

迟雁 副教授
北京大学第一医院

崔清波 副高职
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

韩安家 教授
中山大学附属第一医院病理科

黄培 副主任医师
江苏省无锡市第二人民医院中医科

黄培 副主任医师
江苏省无锡市第二人民医院中医科

霍介格 主任中医师
江苏省中西医结合医院

英卫东 教授
安徽省立医院肝脏外科

金博 主任医师
解放军第309医院消化内科

康春博 副主任医师
航天中心医院

孔德润 教授
安徽医科大学第一附属医院消化科

梁道明 副教授
昆明医科大学第二附属医院胃肠外科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗茂 副研究员
西南医科大学药物研究中心

罗素霞 主任医师
河南省肿瘤医院消化内科二病区

麻勇 副主任医师
哈尔滨医科大学附属第一医院

毛华 教授
南方医科大学珠江医院消化内科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

牛伟新 教授
复旦大学附属中山医院普外科

饶圣祥 副主任医师
复旦大学附属中山医院放射科

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院

石毓君 副研究员
四川大学华西医院

志谢

孙莉 副主任护师
大连医科大学附属第一医院

谭周进 教授
湖南中医药大学

陶然 主管护师
上海市第一人民医院

王宝根 副主任医师
山西省晋城市第三人民医院肝病科

王兵 主任医师
上海交通大学附属第六人民医院中医科

王成锋 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院腹部肿瘤外科

王阁 教授
第三军医大学第三附属医院

王学美 研究员
北京大学第一医院

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

王玉娟 主任护师
首都医科大学电力教学医院

王志荣 教授
同济大学附属同济医院消化内科

吴晓玲 副主任医师
成都军区总医院消化内科

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院

袁红霞 教授
天津中医药大学

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

朱继业 教授
北京大学人民医院肝胆外科

朱秀琴 副主任护师
华中科技大学同济医学院附属同济医院



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



ISSN 1009-3079

