

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 9 月 8 日 第 24 卷 第 25 期 (Volume 24 Number 25)



25 / 2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
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
陈洪副教授
陈明镨教授
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
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
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
冯志杰教授
傅春彬副教授
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
郝微微教授
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
黄志刚副教授
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
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
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
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授

罗素霞主任医师

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
邵先玉主任医师
沈琳副教授
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

王良静主任医师
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
夏金荣副教授
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
许钟教授
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
张国顺主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

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

庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭湘潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴煥淦教授
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
袁红霞教授
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨陈教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
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
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静姝研究员
张佃主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员

郑丽端教授
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
李德春教授
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
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
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
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授

诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

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

消化基础研究

蔡文品副主任技师
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
邸阜生主任医师
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
王钦红副教授
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
魏继福教授
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
阴赅宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
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
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林浩副教授
刘芳芳副教授

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
王宝根主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

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

金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
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
卢根娣教授
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
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
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
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

目次

2016年9月8日 第24卷 第25期 (总第537期)

述评

- 3641 超声内镜在胃癌TNM分期中的作用

唐雪莲, 蔺蓉, 韩超群, 丁震

- 3647 关注缺血性结肠炎的诊断与治疗

张李霞, 陈凤媛

- 3657 肠胶质细胞在肠稳态调控中的作用机制与研究展望

肖卫东, 彭科, 杨桦

- 3666 消化系恶性肿瘤的肿瘤免疫状态和分子分型: 描述肿瘤特征及影响临床预后及治疗的重要因素

项金峰, 刘亮

- 3673 钠-葡萄糖共转运蛋白1和2的研究新进展

孙静媛, 马丽娜, 高凌

基础研究

- 3683 脂滴在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化

卢华杰, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 乔新杰, 霍旭磊, 李小革, 侯松林

- 3689 紫草素对刀豆蛋白A诱导的急性肝损伤的作用及初步机制

沈森

临床研究

- 3696 加速康复外科在胆道外科围手术期应用的临床研究及体会

魏强, 陈强谱, 欧琨, 张兴元, 管清海, 张帆, 成雨, 吕小芹, 周希环, 卢艳敏, 赵宝磊

研究快报

3705 Fe-NTA诱导的氧应激通过调节Bcl-2家族蛋白及线粒体膜电位影响人肝星状细胞和肝细胞的凋亡

刘梅, 李树杰, 李阳, 解瑞金, 汲书生

临床经验

3712 血必净治疗重症胰腺炎的临床疗效及对凝血功能的影响

邵中一, 苏赛赛, 鲍丽莎

3717 双气囊小肠镜联合腹腔镜诊治儿童梅克尔憩室15例

王宝香, 彭罕鸣

3723 延续护理对炎症性肠病患者自我管理能力及生活质量的影响

朱秀琴, 李荣香, 陈帆

3729 麻醉方式对腹腔镜手术患者消化系统及生活质量的影响

施秀亚, 周培贤

3733 Logistic分析SLE伴消化系统受累的危险因素

耿光庆

病例报告

3737 误诊为克罗恩病的结外NK/T细胞淋巴瘤1例

张莎, 张玉洁, 曹亮, 梁洁, 李增山, 陈玲, 王文

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2016年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3656 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3682 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3688 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3722 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3728 《世界华人消化杂志》正文要求
3732 《世界华人消化杂志》栏目设置
3736 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 周建奖, 教授, 550004, 贵州省贵阳市北京路9号, 贵州医科大学分子生物学重点实验室. 主要从事幽门螺杆菌感染导致胃癌的分子发病机制的研究. 现担任中国生物化学与分子生物学会医学分会理事. 2004年获四川大学生命科学院生物化学与分子生物学理学博士; 主持国家自然科学基金项目4项、贵州省各类省级科研项目10余项; 获贵州省科技进步三等奖1项; 以第一作者或通讯作者在国内、外学术期刊发表科学论文60余篇; 参编医学分子生物学教材1部(副主编); 担任多家国际、国内杂志的编委及审稿人.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 胡珊; 李瑞芳 组版编辑 李瑞芳; 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 2016-09-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@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/wjcd/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

3641 Role of endoscopic ultrasonography in TNM staging of gastric cancer

Tang XL, Lin R, Han CQ, Ding Z

3647 Diagnosis and treatment of ischemic colitis

Zhang LX, Chen FY

3657 Enteric glial cells: An emerging key player in intestinal homeostasis modulation under physiological and pathological conditions

Xiao WD, Peng K, Yang H

3666 Immune contexture and classification in human digestive malignant tumors: A novel way to evaluate tumors and impact on clinical outcome and therapy

Xiang JF, Liu L

3673 New perspectives on research of sodium-glucose cotransporters 1 and 2

Sun JY, Ma LN, Gao L

BASIC RESEARCH

3683 Expression changes of lipid droplets during alcohol-induced liver injury in mice

Lu HJ, Li SQ, Zhang YY, Wang SL, Qiao XJ, Huo XL, Li XP, Hou SL

3689 Effect of shikonin on concanavalin A-induced liver injury and possible mechanisms involved

Shen M

CLINICAL RESEARCH

- 3696 Perioperative application of enhanced recovery after surgery in biliary tract surgery

Wei Q, Chen QP, Ou K, Zhang XY, Guan QH, Zhang F, Cheng Y, Lv XQ, Zhou XH, Lu YM, Zhao BL

RAPID COMMUNICATION

- 3705 Ferric nitrilotriacetate-induced oxidative stress influences apoptosis in human hepatic stellate cells and hepatocytes through regulating Bcl-2 family proteins and mitochondrial membrane potential

Liu M, Li SJ, Li Y, Xie RJ, Ji SS

CLINICAL PRACTICE

- 3712 Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on blood coagulation function

Shao ZY, Su SS, Bao LS

- 3717 Double balloon enteroscopy combined with laparoscopy for diagnosis and treatment of Meckel's diverticulum in children

Wang BX, Peng HM

- 3723 Impact of transitional care on self-management ability and quality of life in patients with inflammatory bowel disease

Zhu XQ, Li RX, Chen F

- 3729 Effect of mode of anesthesia on digestive system and quality of life in patients undergoing laparoscopic surgery

Shi XY, Zhou PX

- 3733 Risk factors for digestive system involvement in systemic lupus erythematosus

Geng GQ

CASE REPORT

- 3737 Extranodal NK/T cell lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report

Zhang S, Zhang YJ, Cao L, Liang J, Li ZS, Chen L, Wang W

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 25 September 8, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Jiang Zhou,
Professor, Department of Key Laboratory of Molecular Biology of Guizhou Medical
University, 9 Beijing Road, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
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 September 8, 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 Gastroe-
nterology, the First Affiliated Hospital of
Zhejiang Chinese Medical University,
Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online
at [http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
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 poli-
cies 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.

超声内镜在胃癌TNM分期中的作用

唐雪莲, 蔺蓉, 韩超群, 丁震

唐雪莲, 蔺蓉, 韩超群, 丁震, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

丁震, 副教授, 副主任医师, 主要从事超声内镜、消化系统疾病的内镜诊治相关研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470039.

作者贡献分布: 唐雪莲负责查阅文献起草文章; 蔺蓉与韩超群负责查阅文献并对文章进行修改; 丁震负责文章设计并审核。

通讯作者: 丁震, 副教授, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. docd720@126.com
电话: 027-87543437

收稿日期: 2016-04-25
修回日期: 2016-05-16
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-09-08

Role of endoscopic ultrasonography in TNM staging of gastric cancer

Xue-Lian Tang, Rong Lin, Chao-Qun Han, Zhen Ding

Xue-Lian Tang, Rong Lin, Chao-Qun Han, Zhen Ding, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470039.

Correspondence to: Zhen Ding, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. docd720@126.com

Received: 2016-04-25
Revised: 2016-05-16
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-09-08

Abstract

Gastric cancer is a common malignancy that has a poor prognosis and high mortality. Cancer staging is the optimal method for evaluating prognosis. Endoscopic ultrasonography (EUS) has been considered the first-choice imaging modality for regional staging of gastric cancer because different structural layers of the gastric wall show remarkable differences in their echogenic appearance. However, the results of recent studies about the accuracy of EUS for staging of gastric cancer are contradictory. The aim of this article is to review the role of EUS in preoperative TNM staging of gastric cancer.

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

Key Words: Endoscopic ultrasonography; Gastric cancer; TNM staging

Tang XL, Lin R, Han CQ, Ding Z. Role of endoscopic ultrasonography in TNM staging of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3641-3646
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3641.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3641>

摘要

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 其预后差, 死亡率高。判断胃癌的预后主要依赖于胃癌的分期。由于超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)能够区分胃壁的各层结构, 所以他被认为是术前判断胃癌原位浸润深度的首选方法。然而, 近年来越来越多的研究认为EUS对胃癌TNM分期准确性和敏感性存在争议。本文将对EUS在胃癌TNM分期中

背景资料

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 其预后差, 死亡率高, 判断胃癌的预后主要依赖于胃癌的分期。由于超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)能够区分胃壁的各层结构, 所以他被认为是术前判断胃癌原位浸润深度的首选方法。然而, 近年来越来越多的研究认为EUS对胃癌TNM分期准确性和敏感性存在争议, 尤其是对胃癌T分期的作用争议较多。

同行评议者

张德奎, 主任医师, 兰州大学第二医院消化科

■ 研究前沿

EUS在消化系统肿瘤中的应用价值、早期胃癌筛查、规范化的消化系早癌内镜下的治疗、胃癌的治疗手段等是该领域研究热点, 早期胃癌的筛查、规范化的消化系早癌内镜下的治疗是亟待研究的问题。

的作用作一综述。

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

关键词: 超声内镜; 胃癌; TNM分期

核心提要: 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)对T1期和T4判断的正确率较高, 对T2期和T3期及早期胃癌浸润深度判断欠佳, 但EUS仍是胃癌术前T分期重要的检查项目, 具有较高的临床应用价值, 但他对术前N和M分期, 特别是M分期存在一定的局限性。

唐雪莲, 蔺蓉, 韩超群, 丁震. 超声内镜在胃癌TNM分期中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3641-3646 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3641.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3641>

0 引言

胃癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 在世界范围内, 其发病率位居癌症第2位, 其预后差、病死率高, 严重威胁着人类的健康^[1,2]. 其预后的主要因素依赖于肿瘤原位浸润深度(T分期), 淋巴结转移情况(N分期)以及远处转移(M分期), 5年生存率5%-95%, 所以准确的胃癌术前分期非常重要^[1-4]. 并且, 过去外科手术治疗是胃癌最主要、最根本的手段, 然而随着新的治疗方法, 如早期胃癌仅限于黏膜层, 可行内镜下黏膜剥离切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 进展期胃癌可以结合新辅助化疗等, 所以, 精确的胃癌术前分期显得更为重要, 合理的胃癌分期对临床治疗决策的制定和判断患者的预后具有重要的意义^[5-9].

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)由于其能清晰地显示消化道管壁结构及其周围邻近脏器的关系, 目前已普遍应用于肿瘤浸润深度的判断、周围淋巴结的转移以及邻近脏器的侵犯情况, 被认为是术前估计病情、选择合理手术方式及评价预后的有效手段^[10]. 然而近几年来, 越来越多的研究认为EUS在胃癌分期中存在分期不足或过度分期的现象, 其对胃癌TNM分期准确性和敏感性存在争议. 本文旨在探讨EUS在胃癌TMN分期中的临床诊断价值。

1 EUS在胃癌T分期中的作用

EUS能够清晰地显示与组织学相对应的胃壁的5个层次结构, 即第1层为高回声带, 代表黏膜界面回声及浅表黏膜; 第2层为低回声带, 相当于其余的黏膜层; 第3层为高回声带, 相当于黏膜下层; 第4层为低回声带, 相当于固有肌层; 第5层为高回声带, 相当于浆膜层及浆膜下层。

在EUS图像中, 黏膜癌(T1a期)累及黏膜肌层, 表现为第1-2层结构模糊、增厚、欠规则、变薄或缺损, 第3层结构完整; 黏膜下癌(T1b期)表现为第1-3层结构模糊、增厚、内部回声不均匀, 边界欠清, 第4层结构完整无增厚; T2期, 表现为第1-4层胃壁结构病变, 表现为从第4层起的不规则突向腔内的低回声肿块, 或呈大面积局限性管壁增厚伴中央凹陷, 伴1-3层结构消失; T3期, 表现5层胃壁结构的破坏、回声带分层不清; T4期, 表现为低回声肿块突破第5层高回声带侵入外周组织等明显向邻近脏器浸润的征象^[11].

以往报道^[12]认为EUS对胃癌T分期诊断具有很高的准确性, 平均准确率在80%以上, 并在各期都保持了较高的敏感性和特异性. 随着对EUS的研究越来越深入, 有关其在胃癌T分期中的作用出现了不同的观点. EUS对胃癌T分期的作用在各个国家的报道中不尽相同. 一项包含116例德国患者的前瞻性研究显示, EUS对胃癌T分期的总准确率为78%, 对T1期、T2期、T3期、T4期胃癌的诊断准确率分别为: 80%、63%、95%、83%^[13], 在各期中, 以T2期准确性最低; 在韩国的一项前瞻性研究中, EUS对胃癌T分期的总准确率为87.5%, 对T1期、T2期、T3期、T4期胃癌的诊断准确率分别为: 87.1%、50.0%、92.2%、100%^[14]; Ang等^[15]认为在新加坡EUS对胃癌T分期的总准确率为77.2%, 对T1期、T2期、T3期、T4期胃癌的诊断准确率分别为: 82.9%、57.0%、57.1%、81.8%, 同样认为EUS对T2期的准确性欠佳; 而在日本EUS对胃癌T分期的总准确率最低, 只有71%^[16]. Meta分析结果显示EUS对胃癌T分期的总准确率为65.0%-92.1%, 并且在判断浆膜层侵犯时其灵敏度和特异度分别为77.8%-100%、67.9%-100%^[17]. 最新一项美国胃癌协会的多中心研究^[18]显示EUS与术后病理结果对比, 其对T分期总的准确性非常低, 仅

有46.2%; 但是当按时间进行亚组分析时发现, EUS对T1期胃癌的诊断敏感性在过去20年里提升明显(1986-1994年为56.3%, 1995-1999年为82.2%, 2000-2006年为84.8%)^[19].

尽管研究显示EUS对T1期胃癌诊断的敏感性有提升, 但目前EUS对早期胃癌浸润深度的判断准确率尚存在很多争议. 在早期胃癌的治疗中, ESD是安全、有效的治疗手段之一, 能够通过ESD手术移除的病变一般要求是黏膜下浸润不深, 无淋巴及血行浸润、转移的病灶^[9,12,20]. 目前, 早期胃癌ESD的适应证: 肿瘤直径 ≤ 20 mm, 无合并溃疡的未分化型黏膜内癌; 无论病灶大小, 无合并溃疡的分化良好的黏膜内癌(M); 直径 ≤ 30 mm, 伴有溃疡的分化良好的黏膜内癌(M); 直径 ≤ 30 mm, 无合并溃疡的分化良好的黏膜下SM1癌^[21]. 所以, 对早期胃癌浸润深度的准确判断很大程度上决定了患者是否可以内镜下微创治疗. 传统观点认为EUS是消化系肿瘤T分级的重要手段, 包括早癌的判断, 但现在有不同观点, 很多学者提出了相反的意见^[12,22-24]. 有研究^[25,26]认为EUS对早癌诊断的准确性低, 仅有70%; Mocellin等^[27]的荟萃分析结果显示EUS对T1-4期的胃癌的检测的准确性高, 尤其是区分T1-2期胃癌和T3-4期胃癌, 敏感度为86%, 特异度为91%, 但是其在早期胃癌黏膜及黏膜下浸润深度的检测中效果不佳, 难以区分T1a和T1b期肿瘤; 甚至有研究^[24,25]提出EUS对早癌的分期并不比普通内镜有优势. 近期有一项Meta分析同样认为EUS对胃早癌浸润深度的判断的准确率较低: EUS对早期胃癌黏膜层(M)病变诊断的敏感度和特异度分别为76%和72%, 对黏膜下层病变(SM)诊断的准确度和特异度分别为62%和78%, 而对M/SM1诊断的敏感度和特异度分别为90%和67%^[25]. 而且, EUS对不同类型的早期胃癌判断能力有所不同, 对隆起型和平坦型早期胃癌浸润深度判断准确率为100%, 对凹陷型的准确率仅为58.6%; 对分化和未分化的早期胃癌浸润深度判断准确率分别为71.4%和57.9%; 对早期胃癌浸润深度判断的准确率随肿瘤直径的增大而降低, 直径 < 10 mm为100%, 10-20 mm为80.0%, > 20 mm仅为41.2%^[28]. 除EUS外, 多层螺旋CT(multislice spiral computed tomography, MSCT)也是胃癌术前分期常用的技术. 他用来判断胃癌分期的准确性也一直被用来与EUS

相比较^[14,29-31], 近期有研究显示: EUS和MSCT对胃癌术前T分期总的准确性分别为76.7%和78.2%, 差别无统计学意义; 但进行分层分析时发现, EUS对T1、T2期胃癌判断的准确性明显高于MSCT, 而对T3、T4期胃癌判断准确性不如MSCT^[32]. 对于早期胃癌, 窄带成像结合放大内镜(magnifying endoscopy with narrow-band imaging, ME-NBI)判断其浸润深度准确率较EUS高^[33-35], 研究^[36]显示ME-NBI对早期胃癌诊断的准确性可达97.8%, 敏感度和特异度分别为87.2%、98.6%.

EUS对胃癌的T分期确实存在一些不足, 尤其是在早期胃癌浸润深度方面的判断. 对T1期和T4判断的正确率较高, 考虑可能因为EUS下黏膜下层与固有肌层分界较清晰, 容易判断, 浆膜外结构紊乱或腹水的形成也易于判断; 对T2期和T3期胃癌诊断正确率较低, 可能是因为浆膜层薄, 且受周边结构和脏器的影响, 其病变深度难以判断; 对早期胃癌浸润深度的判断准确率也较差, 可能是因为黏膜层和黏膜下层内病变较难通过EUS区分病变层次, 且受炎症水肿等多方面因素的影响. EUS判断T分期过浅可能与肿瘤的局部微小浸润或EUS扫描角度不全有关; 而癌旁组织炎性细胞浸润和纤维化可能是导致分期过深的主要原因; 超声探头的不同也会影响判断的准确性. 总的来说, 他仍然是目前现有的评估胃癌浸润深度较为准确的方法, 我们可以将EUS和CT、ME-NBI等其他检查相结合以提高术前胃癌T分期的准确性.

2 EUS在胃癌N分期中的作用

癌周淋巴结转移多表现为直径 > 1 cm的圆形、界限清楚的低回声结节影^[11]. EUS可根据淋巴结回声类型、界限及大小判断转移情况. 关于EUS在判断胃癌淋巴结转移方面, Puli等^[19]研究显示EUS对胃癌N分期的诊断准确率欠佳, 对N1期胃癌诊断的灵敏度和特异度分别为58.2%和87.2%, N2期分别为64.9%和92.4%, 美国胃癌协会的一项研究中认为EUS对N分期的准确率为66.7%, 敏感度和特异度分别为48.6%、83.8%^[37]. 新近的Meta分析认为EUS判断的准确率仅为64%^[38].

EUS对胃癌具体N分期的准确性虽然不高, 但对直径0.5 cm以上的转移淋巴结诊断的准确率仍有较高的准确率, 对直径在0.5-1.0 cm

■创新盘点

本文系统阐述了EUS在胃癌TNM分期中的作用, 并综合大量研究针对近几年争议较多的EUS在胃癌T分期中的作用进行了较为系统的概述.

应用要点

EUS对胃癌T分期仍具有较高的准确性, 对NM分期的价值有限, 因此对胃癌进行术前分期, EUS仍要结合CT、窄带成像结合放大内镜(magnifying endoscopy with narrow-band imaging, ME-NBI)等其他检查综合判断, 以选择最佳的手术方式及治疗方案。

的转移淋巴结判断率为86%, 对1 cm以上的转移淋巴结判断的准确率约为90%, 而对于直径在0.5 cm以下, 尤其是<0.3 cm的小淋巴结不易探及^[39]。

对于胃癌N分期, MSCT也是常用的检查手段, 各项研究中关于两者在胃癌N分期中的作用也不尽相同^[10,12,14,19,31,32,40,41]。近期有研究显示: 以国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)第六版胃癌TNM分期为标准, EUS对胃癌术前N分期中N0、N1、N2、N3判断的准确性分别为75.7%、58.6%、27.8%、6.0%、MSCT判断的准确性分别为61.1%、48.5%、38.9%、8.4%, EUS对N0、N1期胃癌判断的准确性高于MSCT, 对N3期胃癌判断的准确性低于MSCT, 对N4期胃癌判断的准确性虽低于MSCT, 但不具有统计学意义^[32]。总体而言, MSCT和EUS对胃癌N分期的诊断准确性不够高, 但各有可取之处, MSCT对淋巴结转移判断的敏感度较高, 而EUS判断的特异度相对较高^[14-16,23,41-44]。

癌组织的微小浸润不易被EUS发现, 或病灶较大线阵EUS扫描范围较小可能是分期过浅的主要原因。炎症引起的淋巴结改变和肿瘤转移性淋巴结难以区分、超声无法探测距离病变较远处的转移淋巴结等原因使得EUS在胃癌术前N分期中判断的准确性不太令人满意^[12,18,40,43]。

3 EUS在胃癌M分期中的作用

Meta分析认为EUS对远处转移的敏感度为73.2%, 特异度88.6%^[39]。EUS对M0期胃癌判断的准确性与MSCT相当, 但对M1期胃癌诊断准确性(10.6%)明显低于MSCT的准确性(59.1%)^[32]。正电子发射扫描(positron emission tomography, PET)无法判断肿瘤浸润深度, 对胃癌淋巴结转移诊断的正确率也较低, 但可以用于判断肿瘤远处转移情况^[45-49], Seevaratnam等^[47]的Meta分析显示, PET-CT与MSCT对胃癌M分期诊断的准确性无明显差异(分别为88.2%和82.2%)。而对于判断腹膜转移, EUS的灵敏度和特异度分别为34%、96%, 与CT(灵敏度和特异度分别为33%和99%)、PET-CT(灵敏度和特异度分别为28%和97%)无明显差别^[50]。但胃癌腹腔转移形成腹水时, 在胃壁周围形成液性暗区, EUS探查腹水的敏感性(87.1%)明显高于传统体表超声和CT结合的敏感性(16.1%),

也高于术中发现腹水的敏感性(40.9%)^[51]。

EUS虽然可以直接显示邻近脏器的影像, 但由于受到超声穿透性的限制, 不能清晰地探及远处病灶, 故无法对腹膜后及远处脏器是否有转移做出准确的判断, 因此一般认为EUS不能对胃癌进行准确的M分期, 需要结合CT、PET-CT、腹腔镜等其他检查^[30]。

4 结论

EUS对胃癌T分期仍具有较高的准确性, 对NM分期的价值有限, 因此对胃癌进行术前分期, EUS仍要结合CT、ME-NBI、PET-CT等检查综合准确判断, 以选择最佳的手术方式及治疗方案。

5 参考文献

- Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J* 2014; 55: 621-628 [PMID: 25630323 DOI: 10.11622/smedj.2014174]
- de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 219-240 [PMID: 23639638 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.003]
- Oda I, Oyama T, Abe S, Ohnita K, Kosaka T, Hirasawa K, Ishido K, Nakagawa M, Takahashi S. Preliminary results of multicenter questionnaire study on long-term outcomes of curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2014; 26: 214-219 [PMID: 23826719 DOI: 10.1111/den.12141]
- Choi IJ. Endoscopic gastric cancer screening and surveillance in high-risk groups. *Clin Endosc* 2014; 47: 497-503 [PMID: 25505714 DOI: 10.5946/ce.2014.47.6.497]
- Cho JW. Current Guidelines in the Management of Upper Gastrointestinal Subepithelial Tumors. *Clin Endosc* 2016; 49: 235-240 [PMID: 26898512 DOI: 10.5946/ce.2015.096]
- Menges M, Hoehler T. Current strategies in systemic treatment of gastric cancer and cancer of the gastroesophageal junction. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 29-38 [PMID: 18523800 DOI: 10.1007/s00432-008-0425-z]
- Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 561-569 [PMID: 16891890 DOI: 10.1097/01.mog.0000239873.06243.00]
- Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953-3958 [PMID: 16921048 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4840]
- Kume K. Endoscopic therapy for early gastric cancer: standard techniques and recent advances in ESD. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6425-6432

- [PMID: 24914364 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6425]
- 10 Cho JW. The Role of Endosonography in the Staging of Gastrointestinal Cancers. *Clin Endosc* 2015; 48: 297-301 [PMID: 26240802 DOI: 10.5946/ce.2015.48.4.297]
 - 11 金震东, 李兆申. 消化超声内镜学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2011: 285-300
 - 12 Hwang SW, Lee DH. Is endoscopic ultrasonography still the modality of choice in preoperative staging of gastric cancer? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13775-13782 [PMID: 25320515 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13775]
 - 13 Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 2000; 14: 951-954 [PMID: 11080410 DOI: 10.1007/s004640010040]
 - 14 Bhandari S, Shim CS, Kim JH, Jung IS, Cho JY, Lee JS, Lee MS, Kim BS. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 619-626 [PMID: 15114303 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)00169-5]
 - 15 Ang TL, Ng TM, Fock KM, Teo EK. Accuracy of endoscopic ultrasound staging of gastric cancer in routine clinical practice in Singapore. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 191-196 [PMID: 17054580 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2006.00270.x]
 - 16 Shimoyama S, Yasuda H, Hashimoto M, Tatsutomi Y, Aoki F, Mafune K, Kaminishi M. Accuracy of linear-array EUS for preoperative staging of gastric cardia cancer. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 50-55 [PMID: 15229425]
 - 17 Lee YT, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, Chu WC, Sung JJ. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* 2005; 54: 1541-1545 [PMID: 15955787 DOI: 10.1136/gut.2004.055772]
 - 18 Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2107-2116 [PMID: 17513817 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.5224]
 - 19 Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4011-4019 [PMID: 18609685 DOI: 10.3748/wjg.14.4011]
 - 20 Lee WS, Cho JW, Kim YD, Kim KJ, Jang BI. Technical issues and new devices of ESD of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3585-3590 [PMID: 21987604 DOI: 10.3748/wjg.v17.i31.3585]
 - 21 Fernández-Esparrach G, Calderón A, de la Peña J, Díaz Tasende JB, Esteban JM, Gimeno-García AZ, Herreros de Tejada A, Martínez-Ares D, Nicolás-Pérez D, Nogales O, Ono A, Orive-Calzada A, Parra-Blanco A, Rodríguez Muñoz S, Sánchez Hernández E, Sánchez-Yagüe A, Vázquez-Sequeiros E, Vila J, López Rosés L. Endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2014; 46: 361-370 [PMID: 24671864 DOI: 10.1055/s-0034-1364921]
 - 22 Lee HH, Lim CH, Park JM, Cho YK, Song KY, Jeon HM, Park CH. Low accuracy of endoscopic ultrasonography for detailed T staging in gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 190 [PMID: 22978534 DOI: 10.1186/1477-7819-10-190]
 - 23 Repiso A, Gómez-Rodríguez R, López-Pardo R, Lombera MM, Romero M, Aranzana A, Abad S, Rodríguez-Merlo R, López L, Carboles JM. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative gastric cancer staging: diagnostic yield and therapeutic impact. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 413-420 [PMID: 20617861 DOI: 10.4321/S1130-01082010000700003]
 - 24 Mouri R, Yoshida S, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Usefulness of endoscopic ultrasonography in determining the depth of invasion and indication for endoscopic treatment of early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 318-322 [PMID: 19077733 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181775966]
 - 25 Pei Q, Wang L, Pan J, Ling T, Lv Y, Zou X. Endoscopic ultrasonography for staging depth of invasion in early gastric cancer: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1566-1573 [PMID: 26094975 DOI: 10.1111/jgh.13014]
 - 26 Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer. *Endoscopy* 2010; 42: 705-713 [PMID: 20652857 DOI: 10.1055/s-0030-1255617]
 - 27 Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1122-1134 [PMID: 21444080 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.030]
 - 28 严超, 朱正纲, 诸琦, 燕敏, 陈军, 刘炳亚, 尹浩然, 林言箴. 内镜超声检查在早期胃癌术前分期的应用. *中华肿瘤杂志* 2003; 25: 78-81
 - 29 Cho JW. The role of endoscopic ultrasonography in T staging: early gastric cancer and esophageal cancer. *Clin Endosc* 2013; 46: 239-242 [PMID: 23767033 DOI: 10.5946/ce.2013.46.3.239]
 - 30 Hwang SW, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jung SH, Kim NY, Kim YH, Lee KH, Kim HH, Park do J, Lee HS, Jung HC, Song IS. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 512-518 [PMID: 20370729 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06106.x]
 - 31 Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, Zeitze M, Felsenberg D, Stein H, Germer C, Deutschmann C, Riecken EO. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993; 34: 604-610 [PMID: 8504959 DOI: 10.1136/gut.34.5.604]
 - 32 Feng XY, Wang W, Luo GY, Wu J, Zhou ZW, Li W, Sun XW, Li YF, Xu DZ, Guan YX, Chen S, Zhan YQ, Zhang XS, Xu GL, Zhang R, Chen YB. Comparison of endoscopic ultrasonography and multislice spiral computed tomography for the preoperative staging of gastric cancer - results of a single institution study of 610 Chinese patients. *PLoS One* 2013; 8: e78846 [PMID: 24223855 DOI: 10.1371/journal.pone.0078846]

同行评价

本文选题紧跟临床前沿, 文献收集完整, 层次清晰, 综述全面, 有实用价值。

- 33 Maki S, Yao K, Nagahama T, Beppu T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Matsui T, Tanabe H, Iwashita A. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is useful in the differential diagnosis between low-grade adenoma and early cancer of superficial elevated gastric lesions. *Gastric Cancer* 2013; 16: 140-146 [PMID: 22592604 DOI: 10.1007/s10120-012-0160-7]
- 34 Hirata I, Nakagawa Y, Ohkubo M, Yahagi N, Yao K. Usefulness of magnifying narrow-band imaging endoscopy for the diagnosis of gastric and colorectal lesions. *Digestion* 2012; 85: 74-79 [PMID: 22269282 DOI: 10.1159/000334642]
- 35 Tsuji Y, Ohata K, Sekiguchi M, Ohno A, Ito T, Chiba H, Gunji T, Fukushima J, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsuhashi N, Koike K. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging helps determine the management of gastric adenomas. *Gastric Cancer* 2012; 15: 414-418 [PMID: 22252155 DOI: 10.1007/s10120-011-0133-2]
- 36 Yu H, Yang AM, Lu XH, Zhou WX, Yao F, Fei GJ, Guo T, Yao LQ, He LP, Wang BM. Magnifying narrow-band imaging endoscopy is superior in diagnosis of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9156-9162 [PMID: 26290643 DOI: 10.3748/wjg.v21.i30.9156]
- 37 Huntington CR, Walsh K, Han Y, Salo J, Hill J. National Trends in Utilization of Endoscopic Ultrasound for Gastric Cancer: a SEER-Medicare Study. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 154-163; discussion 163-164 [PMID: 26553265 DOI: 10.1007/s11605-015-2988-8]
- 38 Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, Sutradhar R, Lourenco LG, Mahar A, Law C, Yong E, Tinmouth J. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S19-S26 [PMID: 22237654 DOI: 10.1007/s10120-011-0115-4]
- 39 徐国良, 高晓燕, 单宏波, 罗广裕, 黎建军, 张蓉, 李茵, 林世永. 超声内镜检查在胃癌术前分期中的临床应用价值. *中山大学学报(医学科学版)* 2009; 30: 611-614
- 40 Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12: 6-22 [PMID: 19390927 DOI: 10.1007/s10120-008-0492-5]
- 41 Marrelli D, Mazzei MA, Pedrazzani C, Di Martino M, Vindigni C, Corso G, Morelli E, Volterrani L, Roviello F. High accuracy of multislices computed tomography (MSCT) for para-aortic lymph node metastases from gastric cancer: a prospective single-center study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2265-2272 [PMID: 21267792 DOI: 10.1245/s10434-010-1541-y]
- 42 Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, Kim SG, Im JP, Kim SH, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009; 99: 20-27 [PMID: 18937292 DOI: 10.1002/jso.21170]
- 43 Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 43-47 [PMID: 16440415 DOI: 10.3748/wjg.v12.i1.43]
- 44 Xi WD, Zhao C, Ren GS. Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical resectability. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 254-257 [PMID: 12532442 DOI: 10.3748/wjg.v9.i2.254]
- 45 Smyth EC, Shah MA. Role of ^{18}F 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in upper gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5059-5074 [PMID: 22171140 DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5059]
- 46 Yang QM, Kawamura T, Itoh H, Bando E, Nemoto M, Akamoto S, Furukawa H, Yonemura Y. Is PET-CT suitable for predicting lymph node status for gastric cancer? *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 782-785 [PMID: 18613454]
- 47 Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, Law C, Paszat L, Coburn N. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S3-S18 [PMID: 21837458 DOI: 10.1007/s10120-011-0069-6]
- 48 Li B, Zheng P, Zhu Q, Lin J. Accurate preoperative staging of gastric cancer with combined endoscopic ultrasonography and PET-CT. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228: 9-16 [PMID: 22864063 DOI: 10.1620/tjem.228.9]
- 49 Yang QM, Bando E, Kawamura T, Tsukiyama G, Nemoto M, Yonemura Y, Furukawa H. The diagnostic value of PET-CT for peritoneal dissemination of abdominal malignancies. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 1817-1821 [PMID: 17212117]
- 50 Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthi SR, Cashman MD, Estes NC, Pearl RH, Volmar FH, Dillon S, Shekleton MF, Forcione D. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3678-3684 [PMID: 23801872 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3678]
- 51 Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 19 [PMID: 21385469 DOI: 10.1186/1471-230X-11-19]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



关注缺血性结肠炎的诊断与治疗

张李霞, 陈凤媛

张李霞, 陈凤媛, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科 上海市 200240

陈凤媛, 主任医师, 主要从事消化系统疾病诊治方向的研究。

作者贡献分布: 论文写作由张李霞完成; 陈凤媛校审。

通讯作者: 陈凤媛, 主任医师, 200240, 上海市闵行区鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科。
cfy429@163.com
电话: 021-24289561

收稿日期: 2016-04-28

修回日期: 2016-05-16

接受日期: 2016-05-23

在线出版日期: 2016-09-08

Diagnosis and treatment of ischemic colitis

Li-Xia Zhang, Feng-Yuan Chen

Li-Xia Zhang, Feng-Yuan Chen, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China

Correspondence to: Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, 801 Heqing Road, Minxing District, Shanghai 200240, China. cfy429@163.com

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-05-16

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-09-08

Abstract

Ischemic colitis (IC) is a common reason of acute lower gastrointestinal bleeding, and it is frequently seen in elderly people. In recent years, both the incidence and prevalence of IC have been rising. Most episodes of IC are transient and self-limited and only a minority

of cases are severe. IC often has missed and delayed diagnosis. This review mainly focuses on the progress in the understanding of the diagnosis and therapy of IC.

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

Key Words: Ischemic colitis; Diagnosis; Therapy; Advances

Zhang LX, Chen FY. Diagnosis and treatment of ischemic colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3647-3656 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3647.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3647>

摘要

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)是急性下消化道出血的常见病因,近年来的检出率和患病率逐年上升。多见于老年人,大多数IC病例为一过性和自限性,仅有少数病例为重症,容易被误诊或漏诊。为提高对该病的认识,本文着重对IC诊断与治疗的研究进展作一综述。

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

关键词: 缺血性结肠炎; 诊断; 治疗; 进展

核心提要: 缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)可发生于各个年龄段,常见于50岁以上中老年人,多见于女性。许多病例开始时被误诊为炎症性肠病或感染性肠炎,尤其是在50岁以下的年轻患者。由于部分患者一过性病程而未就诊及临床上许多病例被误诊或漏诊,其真实发病率尚不清楚。

背景资料

大部分缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)患者呈自限性,无需治疗或只需内科保守治疗即可痊愈,预后较好。但部分重度缺血患者可出现爆发性穿透性结肠坏疽,引起肠坏死、穿孔、腹膜炎及感染中毒性休克,可导致患者死亡。

同行评议者

霍丽娟, 主任医师, 山西医科大学第一医院消化科

同行评价

IC目前在临床上较为多见, 本文对进一步认识IC有重要的临床意义。

张李霞, 陈凤媛. 关注缺血性结肠炎的诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3647-3656 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3647.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3647>

0 引言

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)又称结肠缺血, 是由各种原因所引起的结肠黏膜供血相对或绝对不足而导致的结肠缺血性疾病, 1963年最早由Boley等^[1]提出, 1966年Marston等^[2]将其命名为缺血性结肠炎。2015年《美国胃肠病学杂志》在线发表了由美国胃肠病协会(American College of Gastroenterology, ACG)制定的《ACG临床指南: 结肠缺血的流行病学、危险因素、临床表现形式、诊断方法和处理》(简称《结肠缺血的临床指南》)^[3], 该指南首次就IC的相关问题提出了明确的推荐建议, 是一个具有权威性的循证指南。该指南将IC定义为由于各种原因引起结肠某肠段血供减少不足以维持细胞正常代谢功能而引起肠壁缺血的疾病状态。不同于以往从肠系膜缺血、缺血性结肠炎等角度讨论缺血性肠病, 该指南直接针对缺血引起的效应器官: 结肠损伤提出诊治建议。本文将结合文献就IC的诊断与治疗现状作一综述。

1 发病情况

IC为下消化道出血的第二大常见病因^[4], 占急性下消化道出血中的8.7%-23.7%^[4-6]。可发生于各个年龄段, 常见于50岁以上中老年人, 多见于女性^[7]。许多病例开始时被误诊为炎症性肠病或感染性肠炎^[8,9], 尤其是在50岁以下的年轻患者。由于部分患者一过性病程而未就诊及临床上许多病例被误诊或漏诊, 其真实发病率尚不清楚。2014年发表的一项基于人群回顾性队列研究^[10]表明, 经年龄和性别因素校正后, IC总体发病率为16.3/10万人年(95%CI: 14.8-17.8), 1976-1980年发病率为6.1/10万人年(95%CI: 3.2-9.1), 2006-2009年发病率为22.9/10万人年(95%CI: 18.6-27.3), 在过去34年间升高约4倍。我国关于IC的文献数量及病例数在2002年以后开始逐渐升高^[7], 90%以上患者>60岁^[11]。

2 发病机制和危险因素

内脏循环正常情况下接受25%的心输出量的血液, 餐后为35%或更多。大约70%的血流进入

黏膜, 这里是肠道新陈代谢最活跃的地方, 绒毛顶端最容易受缺血损伤的影响。供应肠道的血管包括腹主动脉、肠系膜上动脉和肠系膜下动脉。腹腔干血流供给胃和十二指肠, 肠系膜上动脉血流供给起自十二指肠末端的小肠到横结肠中段, 肠系膜下动脉血流供给横结肠至直肠。血管吻合存在于主要血管的分支, 如果一支动脉血流受阻, 一些血流可以通过侧支血管供给。当一支主要动脉闭塞, 侧支循环立即开放以回应阻塞导致的末梢动脉压力下降。结肠脾区Griffith点和直肠乙状结肠交接Sudeck点属于结肠血供的“分水岭流域”, 是缺血常发生的位置。

肠缺血主要由肠道血流减少引起, 常见于血管闭塞、血管痉挛或肠系膜循环灌注不足。结肠缺血的直接病因源于肠道局部灌注不足和再灌注损伤, 体循环变化或肠系膜器质性或功能性病变均可导致IC。IC可无结肠的主干血管的闭塞, 通常发生在突然和短暂的血流减少导致的低流量状态之后, 有血管和肠管的多种因素参与^[3]。大多数患者找不到缺血的明确病因, 为局部血管非闭塞性缺血(小血管病变), 此类患者称之为有I型疾病; 而具有II型疾病的患者病因相对明确, 多继发于全身性低血压、心输出量下降或大动脉手术等情况^[3]。

以往资料^[10,12-14]提示本病常有一定相关基础疾病, 阮水良等^[7]荟萃分析了1982-2013年我国报道的9202例IC患者, 伴随疾病以高血压、心血管疾病、糖尿病、高脂血症和便秘多见。Añón等^[15]报道重症IC患者较轻症发病时有明显的血流动力学改变, 表现为血压下降和心率增快, 说明血液动力学变化越明显, 病情越重。对于年龄<50岁的年轻患者, 需要关注结肠缺血的诱发因素。IC的主要危险因素^[3]有: (1)冠心病和糖尿病导致肠系膜动脉粥样硬化、狭窄、闭塞或微小血栓形成, 致肠壁血液灌流减少或中断; (2)肠易激综合征和便秘病史; (3)心源性栓塞; (4)慢性肾病及慢性阻塞性肺疾病; (5)年轻患者 and 所有复发性IC患者, 均应评估血栓形成风险; (6)腹部手术后, 术中损伤或结扎了肠系膜下动脉, 致肠壁供血不足; (7)使用可导致便秘的相关药物、免疫调节剂和违禁药物。

3 临床表现

典型的IC临床表现为突发的痉挛性腹痛, 多位

于左下腹, 随后出现排便紧迫感, 第一个24 h内出现轻度到中度血性腹泻或便血. 体检发现受累肠管区域有轻度到中度压痛, 多数在左侧. 腹痛、直肠出血/便血、腹泻/频繁便意为常见症状, 其他少见症状有恶心呕吐、厌食、低热等^[7,12]. 孤立性右半结肠缺血(isolated right-colon ischemia, IRCI)患者更多地表现为腹痛, 很少便血或血性腹泻^[13]. 坏疽性IC肠道损伤严重, 表现为急性暴发性缺血伴透壁性梗死, 这类患者最常见的是不伴直肠出血的急性腹痛及非血性腹泻, 突发性进行性加重, 伴有腹膜炎征象, 体检可发现进行性加重的腹部压痛、肌卫、反跳痛、体温升高及麻痹性肠梗阻.

直肠出血或便血的出血量通常为轻度, 患者很少会有休克的表现, 需要输血治疗的患者不足5%^[12,13]. 便血通常为非IRCI的表现^[3], 当IRCI出现便血症状时, 通常提示病情严重. 严重出血的病例见于全结肠IC、爆发性全结肠炎和IRCI^[13].

症状持续的时间因缺血持续的时间和程度而异, 大多数患者病变为可逆性, 症状不严重, 持续2-3 d. 80%的IC病例为自限性, 结肠病变1-2 wk可以愈合, 病变严重的愈合时间可达6 wk, 愈合期患者通常无症状^[13,16]. 仅有少数患者病情严重, 坏疽性结肠炎和爆发性全结肠炎的发生率分别为9.9%和2.5%^[13]. 症状超过2 wk的多为急性并发症或不可逆病变所致, 如肠坏死、肠穿孔、节段性溃疡性结肠炎或狭窄^[13].

按结肠缺血程度, 1966年Marston等^[2]将IC分为一过型、狭窄型和坏疽型, 后为了更准确地反映结肠缺血的严重程度, 又将其分为坏疽型和非坏疽型^[2]. 非坏疽型包括一过性型和狭窄型. 一过性型可以不留任何瘢痕而治愈, 狭窄型的治愈期可见管状狭窄, 溃疡长期迁延伴有明显狭窄的, 坏疽型往往病情严重.

4 诊断

4.1 实验室检查 实验室检查可出现外周血白细胞升高, 血红蛋白不同程度下降、血淀粉酶升高、D-二聚体升高、乳酸脱氢酶升高、血清HCO₃水平下降^[3]. 需要进行粪便检查以排除细菌感染, 包括与出血性肠炎有关的大肠杆菌O157:H17、弯曲杆菌肠炎、产酸克雷伯杆菌、志贺氏菌、难辨梭状芽胞杆菌等. 这些检查结果均为非特异性表现, 但血红蛋白下降、

低蛋白血症、代谢性酸中毒等可有助于预测IC的严重程度^[3].

4.2 影像学检查

4.2.1 腹部平片: 表现为腹胀及积气, 仅见于严重缺血的病例. 当结肠穿孔时, 可见腹内游离气体集聚, 需行急诊剖腹探查术. 腹部平片对IC通常没有诊断性, 主要起到排除急腹症的作用, 目前已被随时可得到且更精确的计算机断层扫描(computed tomography, CT)所取代.

4.2.2 钡剂灌肠: 对于IC、炎症性肠病、肠结核和憩室炎有一定的辅助诊断价值. 20%-25%的IC病例可出现较特异的“拇指压痕征”, 提示黏膜下出血或水肿. 但重症病例, 该项检查有加重病情或诱发中毒性巨结肠的可能, 急性期患者应谨慎选择. 曾是20世纪60年代IC主要的检查手段, 但后来逐渐被结肠镜所取代.

4.2.3 腹部血管超声多普勒检查: IC可以导致结肠节段性病变, 严重时很难与急性肠系膜缺血(acute mesenteric ischemia, AMI)鉴别. 而AMI起病急, 病情进展迅速, 死亡率高, 肠耐受完全缺血的时间为12 h, 故早期诊断、及时治疗、重建血运是降低死亡率的关键, 有必要尽早鉴别这两种疾病. 对于疑似罹患肠系膜动脉疾病的患者, 血管超声多普勒适于作为首选检查, 可以了解肠系膜上动脉主干有无狭窄, 其敏感性、特异性可达80%^[17]. 该技术实际应用与操作人员经验和技术水平关系密切, 且对肠系膜上动脉的分支病变和非阻塞性肠系膜上动脉缺血的诊断价值有限.

4.2.4 腹部CT: 主要表现为肠壁增厚、肠周脂肪间隙模糊、偶尔有肠壁积气. CT因无创、不需做肠道清洁准备, 已较多的用于IC的诊断及鉴别诊断. 急性腹痛患者在急诊就诊时通常需要进行腹部CT检查以评价病情, IC患者可发现结肠壁增厚, 通常是由于上皮下水肿和/或出血所致, 可反应缺血程度和缺血发生的时间^[18,19]. 急性期患者可伴有腹水表现^[18-20]. 有研究^[21]认为IC患者肠壁均匀对称性增厚、增强后黏膜层强化与黏膜出血及炎症相关. 急性期患者表现为黏膜下水肿, 所以肠壁分层、肠周脂肪间隙模糊, 黏膜下层CT值较低. 非急性期间质组织增生及纤维化, 所以肠壁分层改变不明显、肠周脂肪间隙清晰, 黏膜下层CT值较急性期高.

大多数IC患者表现为一过型, 与局限性非

闭塞性缺血有关, 并无大血管闭塞, CT表现可能仅为肠壁增厚. 但结肠壁增厚不是IC的特异性表现, 需要进一步结肠镜检查以明确. Wolff等^[22]随访了107例急诊腹部CT发现结肠壁增厚患者的结肠镜和临床资料提示, 36.4%为IC, 15.0%为肠道感染, 9.3%为新发的炎症性肠病, 7.4%为结肠腺癌.

CT检查的其他表现还包括“拇纹征”、“靶眼征”、“双晕轮征”、肠腔扩张、系膜的条束状影和血管淤血等. 这些表现多数无特异性, 均可出现于结肠缺血的进展阶段, 也可出现于许多其他肠病. 气腹、门静脉积气和结肠气囊肿是IC病情严重的征兆, 提示透壁性结肠缺血^[23-25]. Alturkistany等^[24]报道的一组IC患者不同时期CT表现, 28.1%急性期(发病37 h以内)和86.4%亚急性期(发病37 h-21 d)表现为肠壁增厚, 慢性期(起病21 d后)无肠壁增厚表现.

目前尚无关于IC的CT诊断标准, ACG《结肠缺血的临床指南》^[3]推荐静脉和口服CT造影为可疑IC患者的首选影像学检查方法, 以评估结肠炎的分布和时期(强烈推荐, 中等水平证据). 基于CT检查结果(如肠壁增厚、水肿和“拇纹征”)可提示结肠缺血诊断(强烈推荐, 中等水平证据). CT发现患者结肠气囊肿和门静脉-肠系膜静脉气体, 可预测透壁结肠梗死的发生(强烈推荐, 中等水平证据).

CTA技术及多种后处理重建, 可以判断是否有血管阻塞的存在. 一项Meta分析^[26]表明CTA对于IC患者的血管评估有很高敏感性和特异性, 在这项Meta分析中的3个前瞻性研究和3个回顾性研究显示CTA在诊断肠系膜动脉栓塞和肠系膜静脉栓塞(主要是急性肠系膜缺血)的敏感性和特异性分别是93.3%(95%CI: 82.8%-97.6%)和95.9%(95%CI: 91.2%-98.2%). 故推荐任何可疑IRCI或无法排除AMI患者均应接受CTA检查^[3].

4.2.5 腹部核磁共振检查: 对血管成像作用更大, 尤其是对于肾功能相对受损的患者更为适用. Iacobellis等^[27]进行的一项动物模型的研究显示核磁共振检查(magnetic resonance imaging, MRI)在诊断和评估IC病情方面可能替代有创检查. Mazzei等^[28]的一项小型研究报道了MRI对急性IC的检查结果, 并同结肠镜和CT做了比较, MRI与CT表现相似, 可见结肠壁增厚. 已证实MRI及CT对肠道缺血诊断的敏感

性相当, MRI更大的优点在于没有电离辐射, 在诊断肠壁改变及肠系膜静脉异常方面作用更大^[29]. 但是MRI成像时间较长, 不适合于急诊检查, 目前还缺乏大规模病例的临床资料.

4.2.6 肠系膜血管造影术: 选择性肠系膜动脉造影是诊断AMI金标准, 并能进行血管再通治疗, 当高度怀疑伴有小肠缺血或梗死时应考虑进行肠系膜血管造影术. IC通常没有结肠的主干血管的闭塞, 肠系膜血管造影检查对IC患者并无明显的阳性表现, 在IC的评价中通常不需要行肠系膜血管造影术. 推荐当结肠缺血表现可能为AMI先兆(如IRCI、无出血的严重腹痛、房颤), 并且在经多排CT排除血管闭塞性疾病的患者中, 应考虑用传统的肠系膜血管造影术进一步评估^[3].

4.3 结肠镜检查 结肠镜检查是确诊IC的有效手段, 只要临床怀疑, 就应尽早进行结肠镜检查^[3,11,29]在确定肠黏膜变化方面, 结肠镜较钡剂灌肠敏感性高, 而且能获得活组织进行病理学检查, 可以完全取代钡剂灌肠检查^[3,11,29].

4.3.1 结肠镜表现: 特点是: (1)病变呈节段性分布, 病变与正常肠段之间界限清晰; (2)病变为一过性, 黏膜下出血很快被吸收或上覆黏膜脱落形成溃疡; (3)有迅速痊愈的倾向. 结肠镜下表现取决于缺血持续时间及缺血严重程度. 早期或轻症患者可表现为出血性结节^[13]、黏膜苍白水肿伴瘀点和“单个条纹征”^[30]. 随着缺血时间延长, 表现为不同程度的充血、水肿、黏膜呈暗红色、血管网消失, 局部黏膜由于严重水肿, 皱襞增厚呈隆起性改变, 形态如肿块, 称“假瘤征”. 病变可呈全周性, 病变周边部分多见纵行溃疡, 由于结肠带上的缺血程度最严重, 纵行溃疡多位于结肠带. 纵行溃疡较浅, 有自愈的倾向. 重症患者可表现为青紫黏膜结节和出血性溃疡. 发病2 wk后, 结肠黏膜大多恢复正常, 少数留有慢性炎症, 黏膜呈颗粒状, 可见纵行溃疡瘢痕及肠腔狭窄^[29]. 在结肠镜检查中如果见到肠壁为黑色, 提示肠壁坏疽, 要及时停止肠镜并行剖腹探查. 有腹膜炎体征或不可逆缺血损伤证据(如坏疽或积气)时, 应避免行结肠镜检查.

病变可累及结肠任何节段, 乙状结肠、降结肠和脾区等左半结肠是病变的最好发病部位, 约为32.6%-87.0%^[10,12-14]. 这是因为脾区至乙状结肠是结肠血供的“分水岭流域”, 血管

发育不良, 易缺血; 另外, 左半结肠是肠系膜下动脉供血, 他与腹主动脉呈锐角, 也影响血液灌注. 左半结肠受累时, 病变多为一过型, 病情较轻. 而孤立性右半结肠受累多为坏疽型, 病情较重^[12-14,31], 重症患者的比率明显高于其他受累部位(51.52% vs 32.05%, $P = 0.026$)^[31].

病理改变取决于缺血损伤的时间和程度. 最轻的改变是黏膜和黏膜下出血、水肿, 有时伴黏膜坏死. 中度结肠缺血能发生慢性溃疡, 溃疡间为正常肠管所分开, 这种改变很像炎症性肠病, 有时可见隐窝脓肿和假息肉. 缺血更重或持续更久时, 固有肌层受累, 代之以纤维组织, 从而发生狭窄, 活检可见广泛透壁纤维化形成及黏膜萎缩. 最严重的缺血是发生贯壁梗死、坏疽和穿孔. 这些病理表现通常是非特异性的, IC特征性表现是梗死形成和“鬼影细胞”(即: 有细胞轮廓而无细胞内容物), 但发现率不高^[32]. Montoro等^[13]报道的297例结肠镜活检标本中, 仅7%发现梗死形成和“鬼影细胞”, 25例外科手术切除标本中, 梗死形成和“鬼影细胞”的发现率分别为63%和20%. 尽管IC诊断不能依赖病理活检, 但对于排除其他病变非常有帮助, 因此对于非坏疽性IC患者, 推荐结肠黏膜活检^[3].

4.3.2 早期结肠镜检查的安全性: 发病后48 h内进行结肠镜检查, 对于本病的早期诊断非常重要^[3]. 一项在西班牙进行的包含有364例IC患者的开放性前瞻性多中心研究提示, 48 h内进行结肠镜检查, 47.1%的患者可见典型的出血性结节; 2-5 d进行结肠镜检查, 33.3%的患者有明显表现; 而5 d以后结肠镜检查时, 仅9.7%会有阳性发现^[13]. 此类患者全结肠镜检查是相对安全的, 因为多数IC病例发生在左半结肠^[10,12-14]. 对于疑似IC的患者进行结肠镜检查时, 可不进行肠道准备, 以防止脱水性泻剂引起的低灌注状态. 为预防肠穿孔的发生, 肠镜检查时应尽量少注气. CT已发现异常的患者, 限制性结肠镜检查安全且实用, 发现有病变的肠管即可, 不必完全越过病变肠管^[29].

目前尚无关于IC患者结肠镜检查时肠穿孔率的报道, 在两个较大样本的临床研究所报道的251例和424例IC患者中, 进行结肠镜检查均未见肠穿孔发生^[12,14]. 二氧化碳气已被推荐作为注入气体用于结肠镜检查^[33-37], 肠吸收二氧化碳的速度是普通室内气体的10倍. 除了易

于吸收, 动物试验还表明二氧化碳具有血管扩张、增加血流量的作用. 狗肠腔内充入二氧化碳时, 肠系膜血流量增至109%-155%, 而注入空气时无改变甚至减少^[38]. 尽管目前尚缺乏二氧化碳用于IC患者结肠镜检查的研究, 如果有条件, 疑似IC患者的结肠镜检查时最好使用二氧化碳作为注入气体^[3].

4.3.3 复查结肠镜的依据及时间: IC肠黏膜病变变化快, 短期可恢复正常, 根据此特点在短期内复查结肠镜, 更有助于确诊本病. 治疗1-2 wk复查结肠镜, 大部分IC患者肠黏膜可基本恢复正常, 可进一步确定IC诊断^[25]. 另外, 有些炎症性肠病的病例, 经抗炎治疗后, 短期内肠黏膜病变也可消失, 但以后会有再次发作. 所以起病3-6 mo后仍有症状发作患者, 有必要再次复查结肠镜, 以明确有无炎症性肠病存在^[39,40].

5 治疗

5.1 病情评估 根据病情轻重将IC分为轻、中、重度3型^[3]. 轻度患者具有典型的IC症状, 病变为非孤立性右半结肠的节段性肠炎, 没有中度患者的危险因素. 中度患者是指具备3个危险因素的IC患者, 危险因素指: 男性、低血压(收缩压<90 mmHg)、心动过速(心率>100次/min)、腹痛但不伴有直肠出血、血尿素氮>20 mg/dL、血红蛋白<12 g/dL、LDH>350 U/L、血清钠<136 mmol/L、白细胞>15×10⁹/L、结肠镜发现黏膜溃疡. 重度患者有3个以上中度患者的危险因素, 或者具有以下情况之一: 体格检查发现腹膜刺激征、影像学检查发现结肠气囊肿或门静脉积气、结肠镜检查发现肠坏疽和结肠镜或影像学检查发现全结肠病变或IRCI.

5.2 一般治疗 大部分IC呈自限性, 仅密切观察和对症支持治疗即可^[3,11,29]. 有2个系统综述分别回顾了841例和1049例IC患者的治疗情况^[41,42], 在这些临床报道中, 均没有统一的治疗方案. 非手术治疗患者通常需要“结肠休息”, 禁食可以减少肠道的氧耗, 防止肠黏膜的进一步损伤, 同时给予静脉补液、经验性应用抗生素、稳定血液动力学、停用任何引起血管收缩和加重缺血的药物(如地高辛、血管加压素和利尿剂). 患者需要随访一系列腹部检查, 监测出血、发热、白细胞计数和电解质异常. IC患者的出血量一般不大, 通常不需要输血治疗. 另外, 吸氧有助于减轻肠道的缺氧损伤.

5.3 抗生素应用 目前没有RCT研究提示抗生素可以降低发病率和病死率, 有一些小型的临床报道显示, 在IC时应用广谱抗生素可减轻肠道缺血和病情严重程度^[10,43,44]. 动物实验发现, 肠道缺血时可使肠黏膜失去完整性, 此时应用抗生素有利于减轻内毒素血症, 减少肠损伤的时间和损伤程度, 应用甲硝唑或甲硝唑联合庆大霉素的小鼠, 生存率明显提高^[45-47]. 因此, 推荐使用广谱抗生素用于IC治疗, 尤其是中度和重度患者. 抗生素需要兼顾革兰氏阴性杆菌和厌氧菌, 推荐使用抗厌氧菌抗生素联合喹诺酮类或三代头孢菌素. 一旦应用抗生素, 应连续使用72 h, 如果患者症状改善, 疗程为7 d; 如果患者症状无改善, 需要咨询感染科专家调整抗生素^[3].

5.4 抗血小板药物和抗凝治疗 抗血小板药物对于IC无治疗价值, 一般不需使用. 以往对于已证实有高凝状态的患者可使用抗凝药, 但高凝状态在IC发病中的作用尚不明确, 目前也未证实抗凝治疗对IC有益. 如果凝血功能正常, 抗凝药仅用于复发性IC病例, 或缺乏明确病因的年轻重症患者. 对于已证实的心脏梗死患者也应使用抗血小板药物和抗凝药^[29].

5.5 手术治疗 病情严重患者需要手术治疗, O'Neill等^[42]的系统综述共纳入了11个临床研究1049例患者, 80.3%的患者非手术治疗, 死亡率为6.2%, 19.6%的患者手术治疗, 死亡率为39.3%. 所有临床报道均认为有腹膜炎表现和血液动力学不稳定的IC患者需要手术治疗. 急诊手术指征有: (1)腹膜炎; (2)大量出血; (3)伴或不伴中毒性巨结肠的爆发性结肠炎; (4)影像学提示门静脉积气或肠壁气囊肿; (5)临床症状恶化. 亚急性手术指征为: (1)连续治疗2-3 wk无效的节段性IC或蛋白丢失性肠病; (2)IC有愈合表现, 但反复发作脓毒症. 慢性手术指征为: (1)有症状的结肠狭窄; (2)有症状的节段性IC^[3,11].

急诊手术死亡率较高, 约为37%-47%^[48-50]. 这些患者多数有肠坏疽, 61%为IRCI或全结肠病变, 病情通常比较危重^[12]. 缺血性结肠炎死亡风险评分(Ischemic Colitis Mortality Risk Score, ICMR)推荐用于评价IC急诊手术风险^[3]. 围手术期死亡的危险因素有低输出量性心力衰竭(如: 超声心动图提示心射血分数<20%)、急性肾功能衰竭、大部分或全结肠切除、乳酸盐>2.5 mmol/L、术前或术中接受儿茶酚胺

治疗等. ICMR是指每增加一个危险因素, 风险评分从0增加至5, 死亡率从10.5%增加至100%, 分别为10.5%、28.9%、37.1%、50.0%、76.7%和100%^[48].

5.6 介入治疗 选择性肠系膜动脉造影一旦确诊闭塞性肠缺血, 可经造影导管向动脉内灌注血管扩张剂. 罂粟碱是一种安全可靠的药物, 如果灌注给药后, 血管痉挛缓解, 腹痛逐渐减轻或消失, 可逐渐停止给药. 如果灌注给药后病情无缓解, 出现腹膜炎体征, 应行剖腹探查术.

5.7 内镜治疗 经内镜球囊扩张和/或金属支架置入术治疗结肠狭窄, 已取得良好效果, 是手术的替代治疗方法^[51-54]. Solt等^[51]报道了在57例良性狭窄的患者中行气囊扩张术的狭窄, 70%的患者长期预后良好, 避免了手术治疗. 内镜下金属支架置入术在治疗克罗恩病所致的结构性狭窄中已取得了良好效果, 对于首次球囊扩张术失败的患者是可替代的方法^[52,53].

5.8 诊断与治疗流程 ACG《结肠缺血的临床指南》提出不同程度的IC患者临床处理方法不同(图1)^[3], 对临床工作有很大的指导意义. 轻度IC患者可自行恢复, 仅需密切观察和支持治疗, 中度和重度患者需要给予广谱抗生素, 重度患者需要手术治疗. 特别强调对IRCI患者应注意与AMI相鉴别.

6 关于IRCI的特点及处理

关于IC病变呈节段性分布的特征于数十年前即被人们所认识, 但直至近期才发现IRCI患者临床表现与其他结肠节段受累患者不同, 预后差, 死亡率高^[12-14,31,55,56]. Sotiriadis等^[55]连续随访评估了273例经病理证实的IC患者后发现, 与其他肠段受累相比, IRCI的30 d死亡率高(22.5% vs 11.9%, $P = 0.03$), 需要手术治疗者多(54.9% vs 10.9%, $P < 0.001$), 预后不理想者多(59.2% vs 17.3%, $P < 0.001$). Brandt等^[14]在的研究中共纳入了313例IC患者, IRCI住院时间长平均(10 d vs 6 d, $P = 0.003$)、手术治疗者多(44.3% vs 11.5%, $P < 0.0001$), 死亡率高(20.3% vs 9.0%, $P < 0.05$), 不良预后的OR = 2.58(95%CI: 1.27-5.23). Longstreth等^[12]的研究纳入了424例IC患者, 右半结肠或双侧受累是重度IC的危险因素, 其校正的OR = 14.64(95%CI: 4.82-44.50, $P < 0.0001$). Montoro等^[13]的研究纳入了364例IC患者, IRCI与非

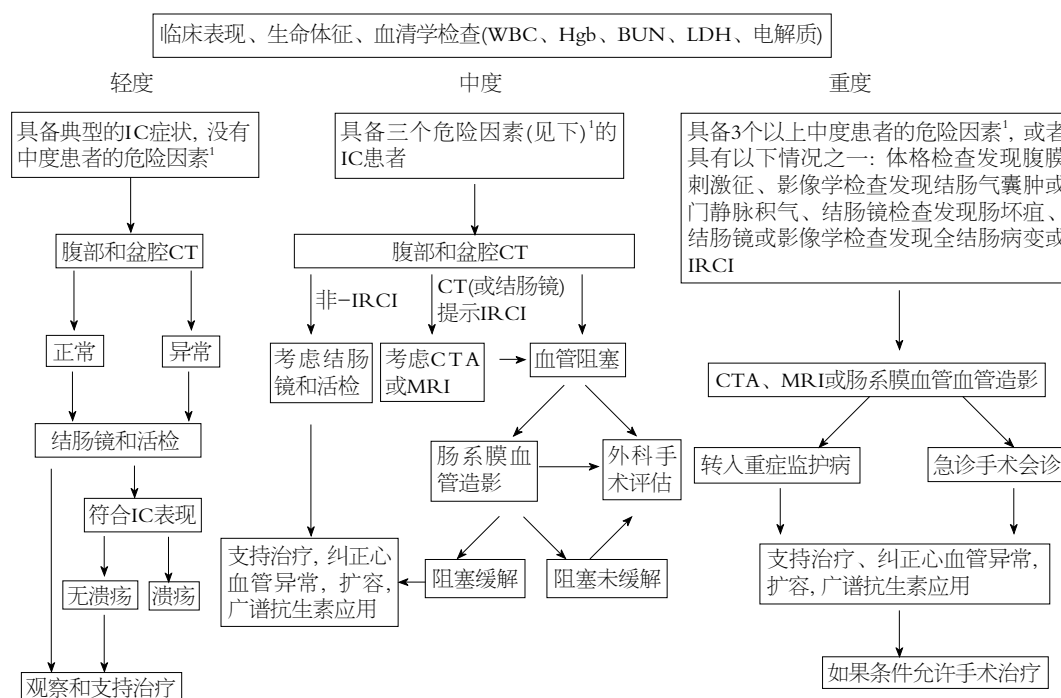


图1 结肠缺血的诊断与治疗。¹危险因素指: 男性、低血压(收缩压<90 mmHg)、心动过速(心率>100次/min)、腹痛但不伴有直肠出血、血尿素氮>20 mg/dL、血红蛋白<12 g/dL、LDH>350 U/L、血清钠<136 mmol/L、白细胞>15×10⁹/L、结肠镜发现黏膜溃疡。WBC: 白细胞; Hgb: 血红蛋白; BUN: 尿素氮; LDH: 乳酸脱氢酶; IC: 缺血性结肠炎; CT: 计算机断层扫描; IRCI: 孤立性右半结肠缺血; MRI: 磁共振成像。

IRCI发生不良预后的比例分别为40.9%、10.3%($P<0.0001$)。

IRCI患者主要表现为不伴有直肠出血的急性严重腹痛^[13]。仅有25%-46%的IRCI患者出现直肠出血^[12,13], 通常为病情进展加重后的表现。多数患者合并房颤、冠心病及慢性肾脏病, 发病与血液透析、脓毒血症、低血流量、凝血功能障碍、心脏受损或者行腹主动脉手术等有关^[12,13,55]。因此当患者出现上述临床表现, 尤其是合并以上相关临床疾病时, 应考虑IRCI^[3]。

IRCI通常与肠系膜上动脉狭窄或闭塞有关, 可能是急性肠系膜缺血的先兆, 病情严重, 死亡率高, 早期诊断和积极治疗尤为重要^[3,56]。当CT或者结肠镜检查提示IRCI时, 需进一步行CTA或MRA检查。若发现血管闭塞, 则行肠系膜血管造影术并行介入治疗使血管再通, 再通之后按轻型IC处理; 若血管未再通, 则考虑外科手术治疗(图1)^[3]。

7 预后

大部分IC患者呈自限性, 无需治疗或只需内科保守治疗即可痊愈, 预后较好。但部分重度缺血患者可出现爆发性穿透性结肠坏疽,

引起肠坏死、穿孔、腹膜炎及感染中毒性休克, 可导致患者死亡。预后不良的因素包括男性、心动过速(心率>100次/min)、低血压(收缩压<90 mmHg)、不伴直肠出血的腹痛、血红蛋白<12 g/dL、低钠血症(血清钠<136 mmol/L)、LDH>450 U/L、BUN>28 mmol/L、WBC>15×10⁹/L、腹膜炎体征、IRCI及全结肠型IC^[3], 其中IRCI是IC不良预后的最强预测因子^[12,13,55]。

8 结论

IC是下消化道出血的常见原因, 多见于老年人, 疑似患者首选静脉或口服CT造影检查, 确诊依赖于早期结肠镜和病理检查。大多数病例为一过性和自限性, 通过保守治疗可缓解, 中度和重度患者需要给予广谱抗生素。仅有少数病例为重症, 需要手术治疗。右半结肠缺血的预后较其他部分的结肠缺血差, 早期发现对于改善预后和降低死亡率有重要意义。

9 参考文献

- Boley SJ, Schwartz S, Lash J, Sternhill V. Reversible vascular occlusion of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 116: 53-60 [PMID: 13968597]
- Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC.

- Ischaemic colitis. *Gut* 1966; 7: 1-15 [PMID: 5906128 DOI: 10.1136/gut.7.1.1]
- 3 Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 18-44; quiz 45 [PMID: 25559486 DOI: 10.1038/ajg.2014.395]
- 4 Hreinsson JP, Gumundsson S, Kalaitzakis E, Björnsson ES. Lower gastrointestinal bleeding: incidence, etiology, and outcomes in a population-based setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 37-43 [PMID: 23013623 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835948e3]
- 5 Arroja B, Cremers I, Ramos R, Cardoso C, Rego AC, Caldeira A, Eliseu L, Silva JD, Glória L, Rosa I, Pedrosa J. Acute lower gastrointestinal bleeding management in Portugal: a multicentric prospective 1-year survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 317-322 [PMID: 21394032 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328344ccb5]
- 6 Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419-424 [PMID: 9068461]
- 7 阮水良, 顾小江, 官俏兵. 缺血性结肠炎流行病学和临床特征国内文献分析. *中华老年医学杂志* 2015; 34: 565-569
- 8 张浩, 田怡, 冯莉, 赵娟, 刘建生, 陈世耀. 缺血性结肠炎与溃疡性结肠炎临床特征、内镜特点比较分析. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 609-611
- 9 仲华, 潘文胜, 陈丽荣, 汪春付, 李青松, 徐翔. 缺血性结肠炎与溃疡性结肠炎的对比分析. *中华消化杂志* 2009; 29: 97-100
- 10 Yadav S, Dave M, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sweetser SR, Melton LJ, Sandborn WJ, Loftus EV. A population-based study of incidence, risk factors, clinical spectrum, and outcomes of ischemic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 731-738.e1-e6; quiz e41 [PMID: 25130936 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.061]
- 11 缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)写作组, 中华医学会老年医学分会, 《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011). *中华老年医学杂志* 2011; 30: 1-6
- 12 Longstreth GF, Yao JF. Epidemiology, clinical features, high-risk factors, and outcome of acute large bowel ischemia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1075-1080.e1-e2; quiz 1023 [PMID: 19500689 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.026]
- 13 Montoro MA, Brandt LJ, Santolaria S, Gomollon F, Sánchez Puértolas B, Vera J, Bujanda L, Cosme A, Cabriada JL, Durán M, Mata L, Santamaría A, Ceña G, Blas JM, Ponce J, Ponce M, Rodrigo L, Ortiz J, Muñoz C, Arozena G, Ginard D, López-Serrano A, Castro M, Sans M, Campo R, Casalots A, Orive V, Loizate A, Titó L, Portabella E, Otazua P, Calvo M, Botella MT, Thomson C, Mundi JL, Quintero E, Nicolás D, Borda F, Martínez B, Gisbert JP, Chaparro M, Jimenez Bernadó A, Gómez-Camacho F, Cerezo A, Casal Nuñez E. Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 236-246 [PMID: 20961178 DOI: 10.3109/00365521.2010.525794]
- 14 Brandt LJ, Feuerstadt P, Blaszkia MC. Anatomic patterns, patient characteristics, and clinical outcomes in ischemic colitis: a study of 313 cases supported by histology. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2245-2252; quiz 2253 [PMID: 20531399 DOI: 10.1038/ajg.2010.217]
- 15 Anón R, Boscá MM, Sanchiz V, Tosca J, Almela P, Amorós C, Benages A. Factors predicting poor prognosis in ischemic colitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4875-4878 [PMID: 16937472 DOI: 10.3748/wjg.v12.i30.4875]
- 16 Glauser PM, Wermuth P, Cathomas G, Kuhnt E, Käser SA, Maurer CA. Ischemic colitis: clinical presentation, localization in relation to risk factors, and long-term results. *World J Surg* 2011; 35: 2549-2554 [PMID: 21882031 DOI: 10.1007/s00268-011-1205-5]
- 17 Tendra M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbaut V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851-2906 [PMID: 21873417 DOI: 10.1093/eurheartj/ehr211]
- 18 Balthazar EJ, Yen BC, Gordon RB. Ischemic colitis: CT evaluation of 54 cases. *Radiology* 1999; 211: 381-388 [PMID: 10228517 DOI: 10.1148/radiology.211.2.r99ma28381]
- 19 Romano S, Romano L, Grassi R. Multidetector row computed tomography findings from ischemia to infarction of the large bowel. *Eur J Radiol* 2007; 61: 433-441 [PMID: 17157468 DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.11.002]
- 20 Iacobellis F, Berritto D, Fleischmann D, Gagliardi G, Brillantino A, Mazzei MA, Grassi R. CT findings in acute, subacute, and chronic ischemic colitis: suggestions for diagnosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 895248 [PMID: 25247191 DOI: 10.1155/2014/895248]
- 21 卢良骥, 杨光钊, 许茂盛, 阳阳, 汪银玉. 多层螺旋CT和CTA在缺血性结肠炎诊断与分期中的价值探讨. *临床放射学杂志* 2014; 33: 1214-1218
- 22 Wolff JH, Rubin A, Potter JD, Lattimore W, Resnick MB, Murphy BL, Moss SF. Clinical significance of colonoscopic findings associated with colonic thickening on computed tomography: is colonoscopy warranted when thickening is detected? *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 472-475 [PMID: 18344892 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31804c7065]
- 23 Milone M, Di Minno MN, Musella M, Maietta P, Iaccarino V, Barone G, Milone F. Computed tomography findings of pneumatosis and portomesenteric venous gas in acute bowel ischemia. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6579-6584 [PMID: 24151384 DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6579]

- 24 Alturkistany S, Artho G, Maheshwari S, Blaichman J, Kao E, Mesurolle B. Transmural colonic ischemia: clinical features and computed tomography findings. *Clin Imaging* 2012; 36: 35-40 [PMID: 22226441 DOI: 10.1016/j.clinimag.2011.02.002]
- 25 Taourel P, Garibaldi F, Arrigoni J, Le Guen V, Lesnik A, Bruel JM. Cecal pneumatosis in patients with obstructive colon cancer: correlation of CT findings with bowel viability. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1667-1671 [PMID: 15547208 DOI: 10.2214/ajr.183.6.01831667]
- 26 Menke J. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2010; 256: 93-101 [PMID: 20574087 DOI: 10.1148/radiol.10091938]
- 27 Iacobellis F, Berritto D, Somma F, Cavaliere C, Corona M, Cozzolino S, Fulciniti F, Cappabianca S, Rotondo A, Grassi R. Magnetic resonance imaging: a new tool for diagnosis of acute ischemic colitis? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1496-1501 [PMID: 22509081 DOI: 10.3748/wjg.v18.i13.1496]
- 28 Mazzei MA, Guerrini S, Cioffi Squitieri N, Imbriaco G, Chieca R, Civitelli S, Savelli V, Mazzei FG, Volterrani L. Magnetic resonance imaging: is there a role in clinical management for acute ischemic colitis? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1256-1263 [PMID: 23483002 DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1256]
- 29 Elder K, Lashner BA, Al Solaiman F. Clinical approach to colonic ischemia. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 401-409 [PMID: 19570972 DOI: 10.3949/ccjm.76a.08089]
- 30 Zuckerman GR, Prakash C, Merriman RB, Sawhney MS, DeSchryver-Kecskemeti K, Clouse RE. The colon single-stripe sign and its relationship to ischemic colitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2018-2022 [PMID: 14499781 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07633.x]
- 31 Choi SR, Jee SR, Song GA, Park SJ, Lee JH, Song CS, Park HU. Predictive Factors for Severe Outcomes in Ischemic Colitis. *Gut Liver* 2015; 9: 761-766 [PMID: 26347510 DOI: 10.5009/gnl15167]
- 32 Mitsudo S, Brandt LJ. Pathology of intestinal ischemia. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 43-63 [PMID: 1731389]
- 33 Memon MA, Memon B, Yunus RM, Khan S. Carbon Dioxide Versus Air Insufflation for Elective Colonoscopy: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 102-116 [PMID: 26841319 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000243]
- 34 Cadoni S, Liggi M, Falt P, Sanna S, Argiolas M, Fanari V, Gallittu P, Mura D, Porcedda ML, Smajstrla V, Erriu M, Leung FW. Evidence to suggest adoption of water exchange deserves broader consideration: Its pain alleviating impact occurs in 90% of investigators. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 113-121 [PMID: 26839651 DOI: 10.4253/wjge.v8.i2.113]
- 35 Xu X, Zhu H, Chen D, Fan L, Lu T, Shen Q, Chen C, Deng D. Carbon dioxide insufflation or warm-water infusion for unsedated colonoscopy: A randomized controlled trial in patients with chronic constipation in China. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22: 18-24 [PMID: 26831602 DOI: 10.4103/1319-3767.173754]
- 36 Chen SW, Hui CK, Chang JJ, Lee TS, Chan SC, Chien CH, Hu CC, Lin CL, Chen LW, Liu CJ, Yen CL, Hsieh PJ, Liu CK, Su CS, Yu CY, Chien RN. Carbon dioxide insufflation during colonoscopy can significantly decrease post-interventional abdominal discomfort in deeply sedated patients: A prospective, randomized, double-blinded, controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 808-813 [PMID: 26421801 DOI: 10.1111/jgh.13181]
- 37 詹磊磊, 周红梅, 张志坚, 程树红. 二氧化碳在常规结肠镜检查中的应用研究. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 111-113
- 38 Lo SK, Fujii-Lau LL, Enestvedt BK, Hwang JH, Konda V, Manfredi MA, Maple JT, Murad FM, Pannala R, Woods KL, Banerjee S. The use of carbon dioxide in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 857-865 [PMID: 26946413 DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.046]
- 39 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州). *中华消化杂志* 2012; 32: 796-813
- 40 薛林云, 欧阳钦. 世界胃肠病组织推荐的IBD全球实践指南. *国际消化病杂志* 2010; 30: 195-199
- 41 Díaz Nieto R, Varcada M, Ogunbiyi OA, Winslet MC. Systematic review on the treatment of ischaemic colitis. *Colorectal Dis* 2011; 13: 744-747 [PMID: 20374265 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02272.x]
- 42 O'Neill S, Yalamarthi S. Systematic review of the management of ischaemic colitis. *Colorectal Dis* 2012; 14: e751-e763 [PMID: 22776101 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03171.x]
- 43 Mosele M, Cardin F, Inelmen EM, Coin A, Perissinotto E, Sergi G, Terranova O, Manzato E. Ischemic colitis in the elderly: predictors of the disease and prognostic factors to negative outcome. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 428-433 [PMID: 20030571 DOI: 10.3109/00365520903513225]
- 44 Matsumoto S, Tsuji K, Shirahama S. Clinical investigation of 41 patients with ischemic colitis accompanied by ulcer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1236-1239 [PMID: 17451205 DOI: 10.3748/wjg.v13.i8.1236]
- 45 Redan JA, Rush BF, McCullough JN, Machiedo GW, Murphy TF, Dikdan GS, Smith S. Organ distribution of radiolabeled enteric Escherichia coli during and after hemorrhagic shock. *Ann Surg* 1990; 211: 663-666; discussion 666-668 [PMID: 2192693 DOI: 10.1097/0000658-199006000-00003]
- 46 Luo CC, Shih HH, Chiu CH, Lin JN. Translocation of coagulase-negative bacterial staphylococci in rats following intestinal ischemia-reperfusion injury. *Biol Neonate* 2004; 85: 151-154 [PMID: 14646338 DOI: 10.1159/000075065]
- 47 Plonka AJ, Schentag JJ, Messinger S, Adelman MH, Francis KL, Williams JS. Effects of enteral and intravenous antimicrobial treatment on survival following intestinal ischemia in rats. *J Surg Res* 1989; 46: 216-220 [PMID: 2921861]
- 48 Castleberry AW, Turley RS, Hanna JM, Hopkins TJ, Barbas AS, Wornni M, Mantyh CR, Migaly J. A 10-year longitudinal analysis of surgical

- management for acute ischemic colitis. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 784-792 [PMID: 23242848 DOI: 10.1007/s11605-012-2117-x]
- 49 Reissfelder C, Sweiti H, Antolovic D, Rahbari NN, Hofer S, Büchler MW, Weitz J, Koch M. Ischemic colitis: who will survive? *Surgery* 2011; 149: 585-592 [PMID: 21247611 DOI: 10.1016/j.surg.2010.11.008]
- 50 Antolovic D, Koch M, Hinz U, Schöttler D, Schmidt T, Heger U, Schmidt J, Büchler MW, Weitz J. Ischemic colitis: analysis of risk factors for postoperative mortality. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 507-512 [PMID: 18286300 DOI: 10.1007/s00423-008-0300-z]
- 51 Solt J, Hertelendy A, Szilágyi K. Long-term results of balloon catheter dilation of lower gastrointestinal tract stenoses. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1499-1505 [PMID: 15486747]
- 52 Keränen I, Lepistö A, Udd M, Halttunen J, Kylänpää L. Outcome of patients after endoluminal stent placement for benign colorectal obstruction. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 725-731 [PMID: 20205505 DOI: 10.3109/00365521003663696]
- 53 Loras Alastruey C, Andújar Murcia X, Esteve Comas M. The role of stents in the treatment of Crohn's disease strictures. *Endosc Int Open* 2016; 4: E301-E308 [PMID: 27014743 DOI: 10.1055/s-0042-101786]
- 54 Kim EJ, Kim YJ. Stents for colorectal obstruction: Past, present, and future. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 842-852 [PMID: 26811630 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.842]
- 55 Sotiriadis J, Brandt LJ, Behin DS, Southern WN. Ischemic colitis has a worse prognosis when isolated to the right side of the colon. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2247-2252 [PMID: 17561968 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01341.x]
- 56 Longstreth GF, Hye RJ. Right-Side Colon Ischemia: Clinical Features, Large Visceral Artery Occlusion, and Long-Term Follow-Up. *Perm J* 2015; 19: 11-16 [PMID: 26263388 DOI: 10.7812/TPP/15-024]

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》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。

肠胶质细胞在肠稳态调控中的作用机制与研究展望

肖卫东, 彭科, 杨桦

肖卫东, 彭科, 杨桦, 第三军医大学附属新桥医院普通外科
重庆市 400037

杨桦, 教授, 主任医师, 教育部“长江学者”特聘教授, 主要从事肠稳态与肠屏障调控的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81470803, 81270451, 81330013; 教育部创新团队发展计划基金资助项目, No. 教技函[2013]59号; 重庆市应用开发合作基金资助项目, No. CSTC2014YYKFA110016.

作者贡献分布: 本文由肖卫东与彭科综述与写作; 杨桦修改并审核.

通讯作者: 杨桦, 教授, 主任医师, 400037, 重庆市沙坪坝区新桥正街183号, 第三军医大学附属新桥医院普通外科.
weidong.xiao@126.com
电话: 023-68774405

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-09-08

Enteric glial cells: An emerging key player in intestinal homeostasis modulation under physiological and pathological conditions

Wei-Dong Xiao, Ke Peng, Hua Yang

Wei-Dong Xiao, Ke Peng, Hua Yang, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital Affiliated to the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81470803, 81270451, and 81330013; Innovation Team Development Program of the Ministry of China Education, No. [2013]59; Application and Development Cooperation Projects of Chongqing, No. CSTC2014YYKFA110016.

Correspondence to: Hua Yang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital Affiliated

to the Third Military Medical University, 183 Xinqiaozheng Street, Shapingba District, Chongqing 400037, China. weidong.xiao@126.com

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-09-08

Abstract

The intestine contains multiple components including epithelial cells, microbiome as well as various neuroendocrine pathways, all of which are essential for maintaining dynamic mucosal homeostasis through complex interactions among different components in the gastrointestinal tract. Beyond the basic neurosupportive and neurotrophic effects, growing evidence reveals the key role of enteric glial cells (EGCs) in the modulation of bowel movement, nutrient absorption and secretion, intestinal immunity as well as barrier function. As well, abnormally activated EGCs are believed to be a vital player in the pathogenesis of a variety of diseases including inflammatory bowel disease, intestinal barrier dysfunction and infections. Here we provide a brief overview of recent research progress about the precise role and the molecule mechanisms of EGCs in modulating intestinal homeostasis, and highlight the critical role of EGC in various intestinal diseases.

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

Key Words: Enteric glial cell; Intestinal homeostasis; Intestinal epithelial barrier; Enteric nerve system

Xiao WD, Peng K, Yang H. Enteric glial cells: An

背景资料

肠稳态是通过肠道内外多种因素参与肠道及机体稳态的一种复杂的动态平衡状态, 其关键调控机制仍不明确. 近年来大量研究显示肠胶质细胞 (enteric glial cell, EGC) 在肠稳态的多个环节调控中发挥着关键作用.

同行评议者

汪昱, 主任医师, 上海市第六人民医院普外科

■ 研究前沿

既往肠稳态研究多关注于肠黏膜屏障、肠道菌群及肠道免疫等领域, 对肠道神经系统特别是EGC在肠稳态调控中的作用机制仍研究较少, 现已逐步认识到EGC可能在肠稳态调控中处于关键地位。

emerging key player in intestinal homeostasis modulation under physiological and pathological conditions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3657-3665 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3657.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3657>

摘要

肠稳态是由包括肠上皮细胞在内的多种肠道成分、肠道内环境以及大量神经内分泌调控通路相互作用所构成的动态平衡状态。近年来研究显示, 作为肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)的核心, 肠胶质细胞(enteric glial cell, EGC)可能通过参与调控肠道运动、营养吸收与分泌、肠道免疫、肠道防御等多种肠道功能在肠稳态调节机制中发挥关键作用。同时, 异常活化的EGC也可能是炎症性肠病、肠道感染、肠道功能紊乱等肠道疾病以及代谢性疾病、帕金森病等肠外疾病的重要致病因素。本文就近年来EGC相关研究进展结合本课题组的研究工作进行简要综述, 以期推动国内在这一领域研究的进一步发展。

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

关键词: 肠胶质细胞; 肠稳态; 肠黏膜屏障; 肠神经系统

核心提要: 肠胶质细胞(enteric glial cell, EGC)在包括营养吸收与分泌、肠道免疫与防御等多种肠道生理机制中发挥着关键作用; EGC异常也是炎症性肠病在内的多种肠道疾病和肠外疾病的重要致病因素。系统阐明EGC的复杂作用机制是当前研究重点。

肖卫东, 彭科, 杨桦. 肠胶质细胞在肠稳态调控中的作用机制与研究展望. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3657-3665 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3657.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3657>

0 引言

稳态是指机体或器官在应对不同环境变化时保持自身生理功能稳定性的能力, 而近年来提出的“肠稳态”概念则主要是指多种肠道组分(肠上皮细胞、肠免疫细胞、血管内皮细胞等)、肠道内环境(肠道菌群、营养和代谢产物)以及大量神经内分泌调节机制等, 通过

复杂的相互作用所构成的动态平衡状态, 是肠道通过肠腔、细胞因素及神经调节机制共同作用展现的一种维持自身功能的能力^[1]。这一概念的提出纠正了既往人们对肠道功能的偏见: 即肠道的主要功能就是消化与吸收, 从而忽视了肠道在机体稳态维持中的关键作用。随着研究对内毒素移位、肠黏膜屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)障碍、肠道菌群、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生机制和肠内营养及代谢失调等领域研究的逐步拓展, 人们已经认识到, 肠稳态失衡不仅是大量急慢性肠道疾病发生发展的关键机制, 也是多种肠外疾病发生的重要原因, 同时还是决定严重感染、休克、大面积烧伤及严重战创伤、多器官功能障碍(multiple organ failure, MOF)等外科疾病预后的关键因素^[2-5]。

作为人体的“第二大脑”, 肠道自身拥有人体第二大神经系统-肠神经系统(enteric nerve system, ENS)^[5]。ENS由纵行肌、环形肌组成的肠肌间神经丛及环形肌、黏膜层之间的黏膜下丛组成, 并以网络结构的形式广泛分布于整个消化道, 机体则通过ENS调节包括肠道运动、营养吸收与分泌、肠道免疫、肠道防御在内的重要肠道功能^[6]。肠道神经元和肠胶质细胞(enteric glial cell, EGC)是构成ENS的两个主要成分。在既往研究中研究人员主要聚焦于肠道神经元对肠道功能的影响, 忽略了EGC在肠稳态调控中的重要作用。而近年来的大量研究已充分表明, EGC在肠稳态调控中发挥着极其重要的作用。EGC的功能并非只是单纯为肠神经元提供结构支撑和营养功能, 还在IEB结构与功能、肠道运动、肠道菌群与微生态的调控中扮演着关键角色, 与肠道炎症及病毒感染、肠道肿瘤以及多种神经退变性疾病等的发生发展关系密切^[2,5-7]。本文就近年来EGC相关研究进展结合本课题组的研究工作进行简要综述, 以期推动国内在这一领域研究的进一步发展。

1 EGC分布、分类与鉴定

作为ENS的主要组分之一, EGC数量大约是肠道神经元的4倍, 但目前对于EGC在消化道生理及病理生理机制中的研究仍远少于对肠神经元的了解^[8,9]。随着近年来研究的逐步深入, 目前认为EGC是ENS的关键组分, 甚至有研究

将之称为肠道的小脑, 以凸显其在自主调节多种肠道功能诸如肠道内外分泌、肠道运动、肠血流调节以及肠免疫/炎症反应中的独特而重要的作用^[5]. 与分布于中枢神经系统(central nerve system, CNS)的星形胶质细胞类似, EGC体积小于肠道神经元, 胞体也带有大量胶质纤维以及不同形状和大小的突触, 用于与肠神经节及神经链上的神经元细胞膜进行直接作用^[5,9]. EGC主要围绕神经节、神经节内纤维束以及神经纤维等肠道神经元结构分布在肠道的所有分层内, 包括肌肉、血管及上皮层内^[10]. 根据EGC的形态及其在肠壁内的分布, 目前将EGC分为4型^[6,11-13]: I型是神经节内型EGC, 也称为原浆型, 与原浆型星形胶质细胞相似; II型是纤维型EGC, 主要分布在纤维束中, 与脑白质中的纤维型星形胶质细胞类似; III型是黏膜型EGC, 主要分布在上皮下方; IV型是肌间型EGC, 这种EGC主要分布于肌肉层的神经纤维附近. 有关这4个EGC亚群的具体功能区分仍不甚清楚, 但目前根据各亚群的所在部位, 大致将其功能作了以下区分: I型EGC通过与周围神经元相互作用来提供神经营养支持以及参与胶质细胞分化和神经元再生, 位于肠上皮区域的III型EGC对于维持IEB功能至关重要, IV型EGC可能与调节肠道运动有关, 而II型EGC的功能仍不甚了解^[6,13-15].

与星形胶质细胞类似, 胶质细胞纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、钙结合蛋白S100 β 等是最常用的成熟EGC标志物^[9]. 除此之外, 还有p75NTR、Sox8/9/10也被用于标记EGC, 特别是EGC发育早期及EGC前体细胞的鉴定^[16]. 目前各种标志物与EGC功能及亚群划分之间的关系仍不明确. 由于Sox10的选择性核分布表达, 多用于EGC定量观察^[16]. 目前研究集中于GFAP与S100 β 两种标志物. 已证实成熟EGC内GFAP表达水平与细胞分化、肠道炎症、外界损伤刺激以及EGC功能状态密切相关^[9]. 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)及溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)在内的IBD患者肠道炎症区域均可观察到GFAP的表达显著上调, 而在非炎症区域则只观察到了CD患者GFAP表达增强^[16-19]. 有研究^[5]认为这可能是与CNS中星形胶质细胞类似的胶质细胞活化现象. 近来还有研究^[20-22]显示, 帕金森病患者结肠活检标本中GFAP表达及其Ser13位

点磷酸化水平平均明显上升, 提示这类患者可能诱导EGC的反应性胶质细胞增生, 这被认为可能是帕金森病患者ENS功能失调以及便秘发生的重要原因. 本课题组也观察到小肠缺血再灌注损伤早期EGC的明显活化: 肠黏膜内EGC活化标志GFAP表达明显增高, GFAP阳性EGC数量明显增多^[23]. 与GFAP不同, S100 β 是一种EGC特异性表达并可释放到肠黏膜的EGC标记蛋白. 近年来有关S100 β 在EGC功能转换中的双重作用(Janes-faced)备受关注: 研究表明, 低浓度S100 β 可协助EGC参与调节肠道微环境稳态, 而在高浓度时却是EGC参与肠道炎症及多种肠道疾病的重要介质; S100 β 可以与晚期糖基化终末产物受体(the receptor for advanced glycation end products, RAGE)作用, 通过诱导下游MAPK磷酸化以及核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化来上调多种促炎症因子及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达上调, 由此导致的NO在肠道过度积聚可能是导致IBD患者肠道炎症及IEB障碍的重要机制^[5,9,24-26]. 需要指出的是, 尽管所有亚群EGC均来源于肠神经嵴祖细胞, 肠道各层独特的微环境可导致不同EGC亚群的表达及典型标志物存在不同程度的变化, 例如已发现只表达GFAP、S100 β 和/或Sox8/9/10的EGC亚群, 但目前对其具体功能区分仍不清楚^[5,27].

2 EGC与IEB功能调控

IEB通常是指由肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)为结构基础构成的消化系屏障. 作为机体最大的与外界环境进行物质及能量交换的界面, IEB拥有两个主要功能: (1)进行肠腔内营养成分吸收; (2)形成屏障抵御肠内的有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入人体内其他组织、器官和血液循环. IEB的屏障功能主要通过紧密连接(tight junction, TJ)、缝隙连接、黏附连接和桥粒组合等形成IEC连接复合体来保持IEC连续性, 从而限制病原体、毒素和外界化学性物质对宿主的侵犯^[28,29].

近年来, 大量研究已经注意到, 作为ENS中分布最丰富的组分, EGC不仅发挥着对肠神经元营养支持、调节神经活动的功能, 还通过多种分泌性介质维护着肠上皮黏膜完整性, 参与修复损伤的肠黏膜屏障结构与功能^[1,13,23,25]. 包括本课题组在内的多项研究已

■ 相关报道

既往有关EGC方面的研究主要关注于EGC在肠神经系统特别是肠道运动中的作用, 近年来EGC在肠稳态调控中的作用机制研究已迅速成为研究重点, 已有多项EGC重要研究在*Neuron*、*Gastroenterology*等核心期刊发表.

■ 创新盘点

本文结合自身研究工作, 较全面地概括性总结了EGC在肠稳态调控机制中的关键作用, 并对下一步的研究方向进行了展望。

充分表明, 无论是在正常生理条件下, 还是在缺氧再复氧、缺血再灌注、内毒素及促炎症因子等多种病理刺激下, EGC均可通过上调IEC occludin、ZO-1等多种TJ蛋白表达, 上调IEC上皮层的跨上皮电阻值, 降低其胞间通透性, 有效维持IEB功能完整性^[23,25,28,30]。条件性敲除GFAP阳性EGC, 可明显增加该转基因小鼠肠黏膜通透性, 影响黏膜完整性, 产生IEB功能障碍及促炎症因子释放, 并诱发暴发性肠道炎症^[31]。还有研究^[2,32]表明, EGC条件培养液(EGC conditioned medium, ECM)也具有与EGC相似的作用, 这说明EGC可通过分泌某些屏障调节因子(barrier-inducing factor, BIF)来增强上皮屏障功能。这也得到后续研究的证实: EGC可通过分泌GSNO(S-nitrosoglutathione)、GDNF等因子参与维持IEB功能^[23,33]。GSNO已被证实可以无论在体内还是体外研究中均具有IEB保护功能: GSNO可通过下调抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)以及白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等多个促炎症因子的表达、上调多个TJ蛋白以及F-actin的表达来增强IEB功能, 避免肠黏膜通透性增加; EGC还可通过释放GSNO来抑制肠道致病菌福氏志贺菌对IEB的损伤破坏^[33,34]。本课题组近来研究也表明, 亚硝基谷胱甘肽还原酶(GSNO reductase, GSNOR)是GSNO代谢过程中的一个关键性还原酶, 能通过还原GSNO成为氧化型GSH(oxidized GSH, GSSG)控制细胞内NO水平, 而外界病理刺激下EGC的IEB保护功能受损可能与EGC细胞GSNOR表达异常有关^[35]。此外, 我们的研究^[23]还显示, GDNF在EGC的IEB保护机制中也扮演着重要角色: 缺血再灌注及缺氧再复氧刺激均可诱导EGC细胞GDNF表达上调, 外源性GDNF可发挥与EGC相似的IEB保护功能, 通过上调IEC细胞TJ蛋白表达而增强IEB功能; 而RNA干扰阻断EGC细胞GDNF表达可显著抑制EGC的这种保护作用。EGC还可通过分泌转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)控制IEC细胞增殖及黏附, 增加IEC细胞的顶端面积^[36]。EGC也参与了肠黏膜的损伤修复机制: 在使用葡聚糖硫酸酯钠和双氯芬酸诱导肠道炎症条件下, 条件性敲除EGC可加剧肠道损伤, 延迟肠道病损的损伤修复^[37]。EGC

可通过分泌表皮生长因子前体(pro-epidermal growth factor, pro-EGF)以及活化黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)信号通路来促进肠上皮的损伤修复^[32]。

3 EGC与肠道炎症

前已述及, EGC敲除小鼠及自身免疫抑制EGC均可诱发严重的致死性出血坏死性肠炎, 充分表明了EGC与肠道炎症发生发展之间的潜在联系^[19,27,31]。已经有多个临床研究发现了EGC与肠道炎症的重要关系: CD患者的肠黏膜内EGC分布密度较正常人明显下降, CD患者术后复发与肠道神经节炎的发生有密切关系, 而肠易激综合征及巨结肠患者均可发现肠肌间神经丛的炎症及淋巴细胞浸润; 此外, 新生儿坏死性肠炎的一个典型特征就是肠道内神经元及EGC明显缺失^[17,19,38-41]。

目前有多个研究^[5]提示: 包括CD和UC在内的IBD发生发展与EGC活化之间存在着密切联系, 但其中的因果关系仍存在着诸多不确定性。与正常对照组相比, UC患者肠道EGC活化标志物GFAP、S100 β 及GDNF均呈现出表达明显上调, 同时伴随着iNOS的活化及NO大量产生, 提示UC病变过程中可诱导EGC活化, 促进肠道炎症进程^[1,17,18,41]。与之对应, 由艰难梭菌感染引发的结肠炎症也可发现肠黏膜GFAP及GDNF的表达上调, 说明EGC活化可能是UC及感染性肠道炎症的一个共同特征^[10,17]。值得注意的是, 与UC不同, CD患者肠黏膜GFAP表达低于正常对照组, 同时其GFAP及GDNF表达均低于UC患者, CD患者的肠道内胶质细胞增生现象也相较UC患者明显降低^[17]。有研究认为在CD与UC的疾病进程中EGC可能发挥着不同的重要作用: CD患者肠道内的持续炎症刺激可能导致EGC功能受损, GFAP表达下降, EGC分泌的保护因子如GDNF减少, 从而抑制了EGC的肠保护功能^[5,10]。

近年来研究还显示, EGC可能通过肠免疫途径来参与肠道炎症进程。EGC具有类似抗原递呈细胞的作用: 与IBD发病机制密切相关的致病性黏附侵袭大肠杆菌(adherent-invasive escherichia coli, AIEC)可激活EGC cFos蛋白及主要组织相容性复合物II(major histocompatibility complex II, MHC II), 提示IBD中EGC可在AIEC诱导下通过表达MHC II

直接介导肠道免疫损伤; 还有研究显示EGC可完全激活抗原特异性T细胞例如肠黏膜CD8⁺细胞^[42,43]。这些实验结果提示EGC与肠黏膜免疫细胞存在直接的作用联系, 而肠黏膜免疫细胞也通过分泌细胞因子等反作用于EGC^[19,37]。此外, EGC还可通过自身分泌的GDNF、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经多肽及多种细胞因子直接作用于肠黏膜免疫细胞: GDNF可抑制TNF- α 、IL-1 β 等促炎症细胞因子的分泌, 导致p38 MAPK信号通路失活、加速IEC更新与成熟以减弱小鼠结肠炎症反应; NGF可增强有丝分裂原诱导的单核细胞增生、诱导外周血单核细胞粒细胞趋化因子和IL-2受体表达等多种免疫相关效应^[33,44,45]。

综合现有研究, 我们认为EGC可能在生理及外界病理刺激下肠黏膜稳态维持中发挥着复杂的双重功能, 一方面EGC扮演着“肠道保护者”的角色: 在生理条件下及内毒素、TNF- α 等炎症刺激、多种病理刺激下EGC可分泌包括GDNF、GSNO、TGF- β 、EGF等大量保护性因子, 参与肠黏膜屏障保护, 促进损伤肠上皮增殖与修复^[23,32,34,36]。而另一方面, 也有大量研究显示EGC也是肠黏膜炎症损伤机制的积极参与者: 在炎性刺激下EGC本身可大量分泌IL-1 β 、TNF- α 、iNOS等促炎症因子参与肠道炎症损伤; 抑制EGC细胞iNOS表达或活性可明显增强EGC的屏障保护功能, EGC活化后可通过EGC特异的S100B-TLR4通路放大炎症反应, 上调趋化因子CCL20表达, 促成炎症性肠病及坏死性小肠炎发生; 近来还有研究^[18,24,25,46]显示EGC可能通过依赖IL-1R-MyD88的IL-1通路参与术后肠梗阻的发生。

4 EGC与肠道菌群

肠道菌群研究已成为近年来肠稳态研究的热点。越来越多的研究已充分证实, 肠稳态的维持依赖于肠道菌群的组成、功能及与宿主之间的动态平衡, 肠道菌群通过形成复杂的肠道微生态系统, 来参与营养物质吸收、能量代谢、肠道屏障与防御以及肠道免疫等几乎所有消化系功能的调节^[4,47]。而肠道菌群紊乱已被证实不仅与IBD、消化系肿瘤、肠易激综合征等消化系统疾病的发生密切相关, 还在包括肥胖症、糖尿病等代谢性疾病以及多种心血管疾病、自身免疫疾病的发生发展中扮演着

非常重要的角色^[48]。

近年来肠道菌群与ENS特别是EGC之间的潜在联系备受关注。有多个研究显示, 肠道菌群可能在ENS的发育进程和功能发挥中起着重要作用: 肠黏膜可通过大量的模式识别受体(pattern-recognition receptor, PRR)来分别识别不同的肠道菌群组分, 这在肠道先天免疫及肠防御屏障形成和功能发挥中起重要作用; 同时, 在这些菌群刺激下, IEC以及先天免疫细胞可分泌不同因子来影响ENS的发育和功能发挥^[49,50]。肠道菌群也可明显影响肠道运动功能: 无菌小鼠肠道环形肌自发性收缩明显异常, 小肠神经密度明显下调, 感觉神经元兴奋性下降, 而给予正常菌群定植后明显恢复^[51]。此外, 通过饮食调理也可恢复肠道菌群组成, 促进肠道蠕动。肠道菌群的代谢产物如丁酸等短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)可通过促使EGC释放5-羟色胺来增强肠神经元的兴奋性, 同时还可促进神经元合成乙酰胆碱来加强肠道运动^[7]。

最近有研究显示了肠道菌群在EGC发育和功能发挥中起关键作用的直接证据: 通过诱导性细胞谱系示踪技术(inducible lineage tracing)发现, 肠黏膜内EGC是从肠黏膜下方的神经丛内通过不断迁移而进行持续更新的; 通过对比无菌小鼠、菌群定植小鼠以及抗菌素处理小鼠, 研究者发现肠道菌群是调节肠黏膜EGC发育和稳态的关键因素, 无菌小鼠的EGC数量与密度显著低于对照组, 而给予无菌小鼠添加菌群饮食后其EGC数量明显恢复, 此外肠道菌群也参与了肠黏膜EGC的更新与维持, 抗菌素可显著破坏EGC沿肠神经丛向肠隐窝及肠绒毛区的移动更新^[7,49,51]。有意思的是, 近来还有研究显示肠道菌群还可促进CNS中小胶质细胞的成熟和功能: 无菌小鼠表现出脑部小胶质细胞未成熟表型比例明显上升, 细胞功能发生显著变化, 先天免疫功能明显受损; 影响肠道菌群组成也可引起明显的小胶质细胞功能缺陷, 而给予重新定植菌群或给予SCFA则可部分恢复小胶质细胞的正常特征和功能^[52,53]。以上表明, 肠道菌群可能对于ENS和CNS的发育和功能发挥均起着重要作用。

5 EGC与肠道功能紊乱

肠道功能紊乱(functional gastrointestinal

应用要点

本文重点强调了EGC在肠道营养吸收与分泌、肠道屏障、肠道免疫及微生态调控等肠稳态调节的多个机制中的关键作用, 对国内学者能更深入地了解肠稳态调控的研究进展有所帮助。

同行评价

本文研究内容紧贴临床实际, 充分综述了EGC在肠道多种复杂情况中发挥的作用及其作用机制, 视角独特, 选题新颖, 引用文献翔实、可靠, 对临床实践具有较好的提示和指导意义。

disorders, FGID)是指因肠道神经系统功能失常而引起的胃肠道综合征, 主要表现为肠道的运动与分泌机制失常, 临床上最常见于慢传输性便秘(slow transit constipation, STC)、巨结肠、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)等多种疾病。近来多项研究显示, EGC功能异常可能与FGID的发生存在密切关系。STC患者结肠切除标本中可以发现肠神经元和EGC形态和分布的明显变化, 同时在先天性巨结肠和憩室病患者均可检测出EGC异常^[54,55]。南美洲锥虫病巨结肠研究发现, 通过对比扩张与非扩张结肠标本发现, GFAP阳性EGC的存在可抑制结肠扩张、抑制肠神经元破坏和肠道炎症^[56]。IBS研究^[5,57]也显示, IBS模型中可以发现GFAP阳性EGC结构变化, EGC异常活化可能是IBS发病过程中应激诱导结肠高收缩力的重要原因, 而高剂量的胶霉毒素(gliotoxin)可以抑制EGC活化和结肠收缩。还有研究^[5,46]显示EGC活化可能也参与腹部术后炎性肠梗阻的发生, 腹部手术操作可能刺激EGC活化, 通过IL-1R-MyD88介导的IL-1通路造成IL-6及单核细胞趋化蛋白1表达上调, 这可能是造成术后肠蠕动减弱的重要机制。此外, 还有研究显示EGC是病毒感染的靶细胞, 这也是造成慢性假性肠梗阻的重要原因: 临床研究发现70%的严重肠动力障碍患者可检测出JV病毒相关T抗原表达, JV病毒可能是造成慢性假性肠梗阻的重要致病因素, JV病毒包膜蛋白VP-1可与EGC特异性结合, 提示JV病毒可能通过感染肠间EGC来抑制肠道运动^[1,58]。

还有研究显示, EGC可能也与代谢性疾病以及帕金森病、朊病毒病等肠外疾病引起的肠道功能紊乱密切相关。已有研究^[59-62]显示饮食构成因素及年龄因素均可影响肠道内EGC分布, 提示肠外环境因素与EGC之间的潜在联系: 高脂饮食诱导糖尿病研究中发现十二指肠黏膜及黏膜下丛EGC密度明显下降, 而对肌间丛EGC无明显影响。此外, 还有研究显示EGC可能也参与了帕金森病的病理进程: 帕金森病患者常伴发肠道功能失调及便秘发生, 帕金森病患者结肠活检标本发现GFAP、S100 β 、Sox10以及多种促炎症因子表达水平明显升高及GFAP丝氨酸13位点磷酸化水平明显下降, 提示帕金森病患者存在EGC活化现象; 同时, 帕金森病患者的CNS及ENS内神经元及胶质细胞

中均发现了帕金森病致病相关蛋白 α -突触核蛋白的聚集表达, 提示EGC异常活化可能是帕金森病导致肠道功能失调的重要机制^[21,63-65]。

6 结论

越来越多的研究已充分表明, 作为ENS的骨干细胞, EGC的作用已远远超过了肠道神经营养与调节的范畴, 而被当作协调肠道运动、肠道营养吸收与分泌、肠道免疫以及屏障防御的核心组分。特别是随着近年来对于肠道稳态研究的逐步深入, EGC在肠稳态调控中的复杂而关键的作用被日益凸显。如前所述, 大量证据支持EGC在生理及外界病理刺激下肠黏膜稳态维持中发挥着复杂的双重功能: 肠道保护者与肠黏膜炎症损伤机制的积极参与者。那么EGC是如何在“肠道保护者”与“炎症损伤参与者”之间进行功能转换的? 其分子或信号转导调控机制是什么? 这也是我们后续研究中着重探讨的问题。下一步研究中, 如何通过体实验、转基因动物、活体显像及示踪技术, 进一步深入观察EGC在生理及不同慢性病理刺激下的复杂作用及其调控机制是EGC研究的重点内容。同时, 站在转化医学角色, 如何基于现有对EGC关键作用的观察及靶点筛选, 为临床防治诸如肠衰竭、炎症性肠病、肠道功能紊乱乃至帕金森病等肠外疾病提供新的治疗思路、新的治疗药物也是EGC研究的当务之急。

7 参考文献

- Neunlist M, Rolli-Derkinderen M, Latorre R, Van Landeghem L, Coron E, Derkinderen P, De Giorgio R. Enteric glial cells: recent developments and future directions. *Gastroenterology* 2014; 147: 1230-1237 [PMID: 25305504 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.040]
- Neunlist M, Van Landeghem L, Mahé MM, Derkinderen P, des Varannes SB, Rolli-Derkinderen M. The digestive neuronal-glial-epithelial unit: a new actor in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 90-100 [PMID: 23165236 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.221]
- Goll R, van Beelen Granlund A. Intestinal barrier homeostasis in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 3-12 [PMID: 25523551 DOI: 10.3109/00365521.2014.971425]
- Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15163-15176 [PMID: 25386066 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15163]

- 5 Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S, Cuomo R, Christofi FL. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 433-449 [PMID: 26689598 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000667]
- 6 Gulbransen BD, Sharkey KA. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 625-632 [PMID: 22890111 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.138]
- 7 Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, Chng SH, Snippet HJ, Clevers H, Pettersson S, Pachnis V. The gut microbiota keeps enteric glial cells on the move; prospective roles of the gut epithelium and immune system. *Gut Microbes* 2015; 6: 398-403 [PMID: 26558327 DOI: 10.1080/19490976.2015.1109767]
- 8 Boesmans W, Lasrado R, Vanden Berghe P, Pachnis V. Heterogeneity and phenotypic plasticity of glial cells in the mammalian enteric nervous system. *Glia* 2015; 63: 229-241 [PMID: 25161129 DOI: 10.1002/glia.22746]
- 9 Rühl A. Glial cells in the gut. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 777-790 [PMID: 16336493 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00687.x]
- 10 Coelho-Aguiar Jde M, Bon-Frauches AC, Gomes AL, Verissimo CP, Aguiar DP, Matias D, Thomasi BB, Gomes AS, Brito GA, Moura-Neto V. The enteric glia: identity and functions. *Glia* 2015; 63: 921-935 [PMID: 25703790 DOI: 10.1002/glia.22795]
- 11 Gulbransen BD, Sharkey KA. Purinergic neuron-to-glia signaling in the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2009; 136: 1349-1358 [PMID: 19250649 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.058]
- 12 Hanani M, Reichenbach A. Morphology of horseradish peroxidase (HRP)-injected glial cells in the myenteric plexus of the guinea-pig. *Cell Tissue Res* 1994; 278: 153-160 [PMID: 7954696 DOI: 10.1007/BF00305787]
- 13 Van Landeghem L, Mahé MM, Teusan R, Léger J, Guisle I, Houlgatte R, Neunlist M. Regulation of intestinal epithelial cells transcriptome by enteric glial cells: impact on intestinal epithelial barrier functions. *BMC Genomics* 2009; 10: 507 [PMID: 19883504 DOI: 10.1186/1471-2164-10-507]
- 14 Boesmans W, Martens MA, Weltens N, Hao MM, Tack J, Cirillo C, Vanden Berghe P. Imaging neuron-glia interactions in the enteric nervous system. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 183 [PMID: 24155689 DOI: 10.3389/fncel.2013.00183]
- 15 Laranjeira C, Sandgren K, Kessaris N, Richardson W, Potocnik A, Vanden Berghe P, Pachnis V. Glial cells in the mouse enteric nervous system can undergo neurogenesis in response to injury. *J Clin Invest* 2011; 121: 3412-3424 [PMID: 21865647 DOI: 10.1172/JCI58200]
- 16 Hoff S, Zeller F, von Weyhern CW, Wegner M, Schemann M, Michel K, Rühl A. Quantitative assessment of glial cells in the human and guinea pig enteric nervous system with an anti-Sox8/9/10 antibody. *J Comp Neurol* 2008; 509: 356-371 [PMID: 18512230 DOI: 10.1002/cne.21769]
- 17 von Boyen GB, Schulte N, Pflüger C, Spaniol U, Hartmann C, Steinkamp M. Distribution of enteric glia and GDNF during gut inflammation. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 3 [PMID: 21235736 DOI: 10.1186/1471-230X-11-3]
- 18 Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Turco F, Steardo L, Cuomo R. S100B protein in the gut: the evidence for enteroglial-sustained intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1261-1266 [PMID: 21455324 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1261]
- 19 Cornet A, Savidge TC, Cabarrocas J, Deng WL, Colombel JF, Lassmann H, Desreumaux P, Liblau RS. Enterocolitis induced by autoimmune targeting of enteric glial cells: a possible mechanism in Crohn's disease? *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13306-13311 [PMID: 11687633 DOI: 10.1073/pnas.231474098]
- 20 Clairembault T, Kamphuis W, Leclair-Visonneau L, Rolli-Derkinderen M, Coron E, Neunlist M, Hol EM, Derkinderen P. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2014; 130: 805-815 [PMID: 24749759 DOI: 10.1111/jnc.12742]
- 21 Blandini F, Balestra B, Levandis G, Cervio M, Greco R, Tassorelli C, Colucci M, Faniglione M, Bazzini E, Nappi G, Clavenzani P, Vigneri S, De Giorgio R, Tonini M. Functional and neurochemical changes of the gastrointestinal tract in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2009; 467: 203-207 [PMID: 19835930 DOI: 10.1016/j.neulet.2009.10.035]
- 22 Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 559-564 [PMID: 22048068 DOI: 10.1016/j.nbd.2011.10.014]
- 23 Xiao W, Wang W, Chen W, Sun L, Li X, Zhang C, Yang H. GDNF is involved in the barrier-inducing effect of enteric glial cells on intestinal epithelial cells under acute ischemia reperfusion stimulation. *Mol Neurobiol* 2014; 50: 274-289 [PMID: 24878766 DOI: 10.1007/s12035-014-8730-9]
- 24 Cirillo C, Sarnelli G, Turco F, Mango A, Grosso M, Aprea G, Masone S, Cuomo R. Proinflammatory stimuli activates human-derived enteroglial cells and induces autocrine nitric oxide production. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: e372-e382 [PMID: 21762414 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01748.x]
- 25 Xiao WD, Chen W, Sun LH, Wang WS, Zhou SW, Yang H. The protective effect of enteric glial cells on intestinal epithelial barrier function is enhanced by inhibiting inducible nitric oxide synthase activity under lipopolysaccharide stimulation. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46: 527-534 [PMID: 21182950 DOI: 10.1016/j.mcn.2010.12.007]
- 26 Esposito G, Cirillo C, Sarnelli G, De Filippis D, D'Armiento FP, Rocco A, Nardone G, Petruzzelli R, Grosso M, Izzo P, Iuvone T, Cuomo R. Enteric glial-derived S100B protein stimulates nitric oxide production in celiac disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 918-925 [PMID: 17678654 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.009]
- 27 Sharkey KA. Emerging roles for enteric glia in gastrointestinal disorders. *J Clin Invest* 2015; 125: 918-925 [PMID: 25689252 DOI: 10.1172/JCI76303]
- 28 Yu YB, Li YQ. Enteric glial cells and their role in the intestinal epithelial barrier. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11273-11280 [PMID: 25170211 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.11273]

- 10.3748/wjg.v20.i32.11273]
- 29 Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]
 - 30 Cheadle GA, Costantini TW, Lopez N, Bansal V, Eliceiri BP, Coimbra R. Enteric glia cells attenuate cytomix-induced intestinal epithelial barrier breakdown. *PLoS One* 2013; 8: e69042 [PMID: 23840906 DOI: 10.1371/journal.pone.0069042]
 - 31 Bush TG, Savidge TC, Freeman TC, Cox HJ, Campbell EA, Mucke L, Johnson MH, Sofroniew MV. Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice. *Cell* 1998; 93: 189-201 [PMID: 9568712 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81571-8]
 - 32 Van Landeghem L, Chevalier J, Mahé MM, Wedel T, Urvil P, Derkinderen P, Savidge T, Neunlist M. Enteric glia promote intestinal mucosal healing via activation of focal adhesion kinase and release of proEGF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G976-G987 [PMID: 21350188 DOI: 10.1152/ajpgi.00427.2010]
 - 33 Meir M, Flemming S, Burkard N, Bergauer L, Metzger M, Germer CT, Schlegel N. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes barrier maturation and wound healing in intestinal epithelial cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G613-G624 [PMID: 26294673 DOI: 10.1152/ajpgi.00357.2014]
 - 34 Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, Hurst R, Sofroniew MV. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 2007; 132: 1344-1358 [PMID: 17408650 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.051]
 - 35 许彭科, 于敏, 孙力华, 肖卫东, 杨桦. S-亚硝基谷胱甘肽对小鼠肠急性缺血再灌注损伤后肠屏障功能的影响. *重庆医学* 2015; 6: 724-726
 - 36 Neunlist M, Aubert P, Bonnaud S, Van Landeghem L, Coron E, Wedel T, Naveilhan P, Ruhl A, Lardeux B, Savidge T, Paris F, Galmiche JP. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF-beta1-dependent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G231-G241 [PMID: 16423922 DOI: 10.1152/ajpgi.00276.2005]
 - 37 Aubé AC, Cabarrocas J, Bauer J, Philippe D, Aubert P, Doulay F, Liblau R, Galmiche JP, Neunlist M. Changes in enteric neurone phenotype and intestinal functions in a transgenic mouse model of enteric glia disruption. *Gut* 2006; 55: 630-637 [PMID: 16236773 DOI: 10.1136/gut.2005.067595]
 - 38 Sigge W, Wedel T, Kühnel W, Krammer HJ. Morphologic alterations of the enteric nervous system and deficiency of non-adrenergic non-cholinergic inhibitory innervation in neonatal necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8: 87-94 [PMID: 9617607 DOI: 10.1055/s-2008-1071128]
 - 39 Wedel T, Krammer HJ, Kühnel W, Sigge W. Alterations of the enteric nervous system in neonatal necrotizing enterocolitis revealed by whole-mount immunohistochemistry. *Pediatr Pathol Lab Med* 1998; 18: 57-70 [PMID: 9566283]
 - 40 Sokol H, Polin V, Laverigne-Slove A, Panis Y, Treton X, Dray X, Bouhnik Y, Valleur P, Marteau P. Plexitis as a predictive factor of early postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1218-1225 [PMID: 19625280 DOI: 10.1136/gut.2009.177782]
 - 41 De Giorgio R, Giancola F, Boschetti E, Abdo H, Lardeux B, Neunlist M. Enteric glia and neuroprotection: basic and clinical aspects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G887-G893 [PMID: 22878122 DOI: 10.1152/ajpgi.00096.2012]
 - 42 Rolhion N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1277-1283 [PMID: 17476674 DOI: 10.1002/ibd.20176]
 - 43 Turco F, Sarnelli G, Cirillo C, Palumbo I, De Giorgi F, D'Alessandro A, Cammarota M, Giuliano M, Cuomo R. Enteroglial-derived S100B protein integrates bacteria-induced Toll-like receptor signalling in human enteric glial cells. *Gut* 2014; 63: 105-115 [PMID: 23292665 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302090]
 - 44 Zhang DK, He FQ, Li TK, Pang XH, Cui de J, Xie Q, Huang XL, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor regulates intestinal epithelial barrier function and inflammation and is therapeutic for murine colitis. *J Pathol* 2010; 222: 213-222 [PMID: 20632386 DOI: 10.1002/path.2749]
 - 45 von Boyen GB, Steinkamp M, Reinshagen M, Schäfer KH, Adler G, Kirsch J. Nerve growth factor secretion in cultured enteric glia cells is modulated by proinflammatory cytokines. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 820-825 [PMID: 17026531]
 - 46 Stoffels B, Hupa KJ, Snoek SA, van Bree S, Stein K, Schwandt T, Vilz TO, Lysson M, Veer CV, Kummer MP, Hornung V, Kalff JC, de Jonge WJ, Wehner S. Postoperative ileus involves interleukin-1 receptor signaling in enteric glia. *Gastroenterology* 2014; 146: 176-187.e1 [PMID: 24067878 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.030]
 - 47 Gagliani N, Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Inflammasomes and intestinal homeostasis: regulating and connecting infection, inflammation and the microbiota. *Int Immunol* 2014; 26: 495-499 [PMID: 24948595 DOI: 10.1093/intimm/ixu066]
 - 48 Koboziev I, Reinoso Webb C, Furr KL, Grisham MB. Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radic Biol Med* 2014; 68: 122-133 [PMID: 24275541 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.008]
 - 49 Kabouridis PS, Pachtis V. Emerging roles of gut microbiota and the immune system in the development of the enteric nervous system. *J Clin Invest* 2015; 125: 956-964 [PMID: 25729852 DOI: 10.1172/JCI76308]
 - 50 Muller PA, Koscsó B, Rajani GM, Stevanovic K, Berres ML, Hashimoto D, Mortha A, Leboeuf M, Li XM, Mucida D, Stanley ER, Dahan S, Margolis KG, Gershon MD, Merad M, Bogunovic M. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. *Cell* 2014; 158: 300-313 [PMID: 25036630 DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.050]

- 51 Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, Chng SH, Snippet HJ, Clevers H, Pettersson S, Pachnis V. Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria. *Neuron* 2015; 85: 289-295 [PMID: 25578362 DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.037]
- 52 Cryan JF, Dinan TG. Gut microbiota: Microbiota and neuroimmune signalling-Metchnikoff to microglia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 494-496 [PMID: 26215386 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.127]
- 53 Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mhalhakeiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18: 965-977 [PMID: 26030851 DOI: 10.1038/nn.4030]
- 54 Bassotti G, Villanacci V, Cathomas G, Maurer CA, Fisogni S, Cadei M, Baron L, Morelli A, Valloncini E, Salerni B. Enteric neuropathology of the terminal ileum in patients with intractable slow-transit constipation. *Hum Pathol* 2006; 37: 1252-1258 [PMID: 16949932 DOI: 10.1016/j.humpath.2006.04.027]
- 55 Iantorno G, Bassotti G, Kogan Z, Lumi CM, Cabanne AM, Fisogni S, Varrica LM, Bilder CR, Munoz JP, Liserre B, Morelli A, Villanacci V. The enteric nervous system in chagasic and idiopathic megacolon. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 460-468 [PMID: 17325489 DOI: 10.1097/01.pas.0000213371.79300.a8]
- 56 da Silveira AB, Freitas MA, de Oliveira EC, Neto SG, Luquetti AO, Furness JB, Correa-Oliveira R, Reis Dd. Glial fibrillary acidic protein and S-100 colocalization in the enteroglial cells in dilated and nondilated portions of colon from chagasic patients. *Hum Pathol* 2009; 40: 244-251 [PMID: 18835625 DOI: 10.1016/j.humpath.2008.04.025]
- 57 Fujikawa Y, Tominaga K, Tanaka F, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Enteric glial cells are associated with stress-induced colonic hyper-contraction in maternally separated rats. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1010-1023 [PMID: 25960044 DOI: 10.1111/nmo.12577]
- 58 Selgrad M, De Giorgio R, Fini L, Cogliandro RF, Williams S, Stanghellini V, Barbara G, Tonini M, Corinaldesi R, Genta RM, Domiati-Saad R, Meyer R, Goel A, Boland CR, Ricciardiello L. JC virus infects the enteric glia of patients with chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2009; 58: 25-32 [PMID: 18593810 DOI: 10.1136/gut.2008.152512]
- 59 Baudry C, Reichardt F, Marchix J, Bado A, Schemann M, des Varannes SB, Neunlist M, Moriez R. Diet-induced obesity has neuroprotective effects in murine gastric enteric nervous system: involvement of leptin and glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Physiol* 2012; 590: 533-544 [PMID: 22124147 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219717]
- 60 McClain JL, Grubišić V, Fried D, Gomez-Suarez RA, Leininger GM, Sévigny J, Parpura V, Gulbransen BD. Ca²⁺ responses in enteric glia are mediated by connexin-43 hemichannels and modulate colonic transit in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 497-507.e1 [PMID: 24211490 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.061]
- 61 Stenkamp-Strahm C, Patterson S, Boren J, Gericke M, Balemba O. High-fat diet and age-dependent effects on enteric glial cell populations of mouse small intestine. *Auton Neurosci* 2013; 177: 199-210 [PMID: 23726157 DOI: 10.1016/j.autneu.2013.04.014]
- 62 Kujala P, Raymond CR, Romeijn M, Godsaver SF, van Kasteren SI, Wille H, Prusiner SB, Mabbott NA, Peters PJ. Prion uptake in the gut: identification of the first uptake and replication sites. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002449 [PMID: 22216002 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002449]
- 63 Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, Bruley des Varannes S, Naveilhan P, Nguyen JM, Neunlist M, Derkinderen P. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2013; 50: 42-48 [PMID: 23017648 DOI: 10.1016/j.nbd.2012.09.007]
- 64 Braga CA, Follmer C, Palhano FL, Khattar E, Freitas MS, Romão L, Di Giovanni S, Lashuel HA, Silva JL, Foguel D. The anti-Parkinsonian drug selegiline delays the nucleation phase of α -synuclein aggregation leading to the formation of nontoxic species. *J Mol Biol* 2011; 405: 254-273 [PMID: 21050861 DOI: 10.1016/j.jmb.2010.10.027]
- 65 Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord* 2012; 27: 716-719 [PMID: 22550057 DOI: 10.1002/mds.25020]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



消化系恶性肿瘤的肿瘤免疫状态和分子分型: 描述肿瘤特征及影响临床预后及治疗的重要因素

项金峰, 刘亮

背景资料

消化系恶性肿瘤是危害人类健康最主要的因素之一。尽管治疗策略不断进步, 使生存期有了很大改善。但仍有部分患者无法获益。癌症诊治将进入到精准治疗时代, 肿瘤免疫状态检测和免疫治疗将成为研究、治疗肿瘤的新手段。

项金峰, 刘亮, 复旦大学附属肿瘤医院胰腺癌研究所 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科 上海市 200032

刘亮, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事胰腺癌及肝癌的转移复发机制与干预的临床转化型研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81472670.

作者贡献分布: 项金峰参与相关研究工作, 负责本述评拟题目、提纲设计及文字部分的撰写; 刘亮主持了本文的选题、提纲决策、指导及修订文稿。

通讯作者: 刘亮, 副教授, 副主任医师, 200032, 上海市徐汇区东安路270号, 复旦大学附属肿瘤医院胰腺癌研究所; 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科. liuliang@fudanpci.org

收稿日期: 2016-05-03
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-09-08

Immune contexture and classification in human digestive malignant tumors: A novel way to evaluate tumors and impact on clinical outcome and therapy

Jin-Feng Xiang, Liang Liu

Jin-Feng Xiang, Liang Liu, Institute of Pancreatic Cancer, Shanghai Cancer Center, Fudan University; Department of Pancreatic Surgery, Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472670.

Correspondence to: Liang Liu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Institute of Pancreatic Cancer, Shanghai Cancer Center, Fudan University; Department of Pancreatic Surgery, Shanghai Cancer

Center, Fudan University, 270 Dong'an Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. liuliang@fudanpci.org

Received: 2016-05-03
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-09-08

Abstract

Digestive malignant tumors have become a major threat to human health. In recent years, the advances in surgical technique, radiation and chemotherapy strategies have greatly improved the prognosis of tumor patients. However, some patients are still unable to benefit from current treatments. The classification of tumors has relied on the molecular biological features of tumors more than histopathological characteristics. Analysis of the human immune microenvironment offers a novel paradigm by which the immune response affects clinical outcome. Immunotherapy may be a meaningful treatment in the development of novel cancer therapies.

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

Key Words: Tumor immunity; Immune classification; Immunoscore; Prognosis; Immunotherapy

Xiang JF, Liu L. Immune contexture and classification in human digestive malignant tumors: A novel way to evaluate tumors and impact on clinical outcome and therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3666-3672 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3666.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3666>

同行评议者

许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

摘要

消化系统恶性肿瘤目前已成为威胁人类健康最主要的因素之一。近年来, 随着手术技术、放化疗策略的不断进步, 患者的生存期得到了很大改善。但仍有部分患者无法从目前的治疗方案中获益。癌症诊治已逐步从单纯的组织病理分类时代进入到依靠分子生物学手段分型的精准治疗时代。随着对于肿瘤及其对机体影响的研究的深入, 肿瘤免疫状态可能成为认识肿瘤, 描述肿瘤, 判断预后的新手段。免疫治疗也可能成为继手术、化疗、放疗之后, 肿瘤治疗策略的第四大治疗方式。

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

关键词: 肿瘤免疫; 免疫分型; 免疫评分; 预后; 免疫治疗

核心提要: 目前, 癌症诊治已逐步从单纯的组织病理分类时代进入到依靠分子生物学手段分型的精准治疗时代。随着免疫研究的深入和技术的发展, 肿瘤免疫状态将成为描述肿瘤, 判断预后的新手段。免疫治疗也将成为肿瘤治疗新选择。

项金峰, 刘亮. 消化系统恶性肿瘤的肿瘤免疫状态和分子分型: 描述肿瘤特征及影响临床预后及治疗的重要因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3666-3672 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3666.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3666>

0 引言

消化系统恶性肿瘤主要包括胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌及胆管癌等, 目前占据恶性肿瘤的前10位。针对早期消化系统恶性肿瘤, 外科手术切除仍是主要的治疗方式, 而对于那些不能手术的患者, 传统放化疗及新兴靶向药物的出现为这类患者带来了生机。尽管如此, 仍有部分患者无法从目前的治疗策略或治疗方案中获益。究其原因, 肿瘤异质性及其特殊的生物学性状起到了决定性的作用。以往临床是依据细胞和组织类型等传统病理分类进行癌症差异性治疗; 随着测序技术的出现, 进一步揭示出不同肿瘤之间, 甚至同类肿瘤的不同“亚

群”之间存在重要的基因组、转录组以及表观遗传学异质性, 据此可对肿瘤进行再分类, 开启了以分子靶向治疗为代表的癌症精准治疗时代。

继手术、化疗、放疗之后, 免疫治疗成为肿瘤治疗策略的第四大主流治疗。近年来无论在研究领域或是临床应用上, 均突飞猛进。免疫治疗疗效与肿瘤异质性, 免疫治疗靶点及特异性药物的研发, 免疫治疗与传统肿瘤治疗的有效协同是目前关注的焦点。

1 肿瘤免疫与消化系统肿瘤的发生、发展

前期许多研究揭示了免疫状态低下或者年龄相关的免疫衰退与恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[1,2]。然而, 异常或增强的免疫效应途径与肿瘤发生的关联和机制却知之甚少, 有许多问题亟待阐明: 免疫系统如何识别组织特异性介质触发点和维持慢性炎症反应? 肿瘤细胞如何在效应T细胞的免疫攻击下生存下来? 免疫平衡精细而迅速调节的生理机制是什么? 什么样的致癌事件及相关的代谢改变会导致新抗原(neo-antigens)的产生, 进而刺激T细胞应答? 宿主微生物是否会影响肿瘤免疫应答?

体内研究表明, 肿瘤细胞依靠自身多样性和招募辅助细胞以促进自身的发展^[3]。肿瘤体系中辅助细胞目前被认为是“肿瘤细胞的外源性癌症特征”, 这类细胞包括形成血液和淋巴脉管的内皮细胞, 组织间质支持细胞以及髓系和淋巴系免疫细胞。辅助细胞结合入动态的可溶或非溶基质, 从而最终参与形成复杂的“肿瘤间质”, 滋养并促进肿瘤进展。辅助细胞与细胞外基质的特殊结构, 以及肿瘤细胞间的相互作用调节了致癌性的各个方面^[4,5]。事实上, 肿瘤在发生之初完全暴露于宿主免疫监视下的^[6], 但整个免疫调控包括监视、消除、平衡在内一系列动态演进的过程, 并且这一过程似乎本身具有“两面性”和“阶段性”: 一方面, 在持续的免疫压力下, 肿瘤抗原被反复不断呈递给T细胞反而最终促成一种“脱敏感”状态, 致使肿瘤细胞免疫逃逸, 并不断增殖^[6,7]; 另一方面, 组织中淋巴细胞集落的存在与预后改善密切相关^[8], 免疫系统对于肿瘤的影响似乎还具有“阶段性”, 如以抗原特异性T细胞为代表的免疫效应细胞通过对初始高突变负荷肿瘤细胞产生细胞毒作用以“消除”肿瘤,

■ 研究前沿

肿瘤免疫分型很可能是继TNM分期、分子生物分型后新的肿瘤分型方法。免疫分型在结直肠癌中初现价值, 但在更多肿瘤类型中应用的意义需研究明确, 相关机制及药物研究仍然有待探索。

■ 相关报道

欧洲一系列免疫分型的研究为我们提供了除TNM分期、分子生物分型以外新的分型思路。Galon等量化组织中肿瘤相关免疫应答是这一领域先驱性的探索, 由此提出的免疫评分的概念更是为大家提供了一个很好的研究范例。

但是这一“消除”过程将会刺激新抗原(neo-antigens)的产生^[9], 从而刺激新生大量免疫效应细胞的繁殖。随着肿瘤浸润过程的发生发展, 肿瘤微环境中特征性存在的部分慢性炎症组织中会出现大量特殊类型的淋巴细胞(II型细胞因子活化的髓样细胞, 抑制性T细胞, B细胞亚群), 逆转了T细胞介导的免疫清除效应。这种新建的以免疫抑制效应为主的“促瘤免疫状态”同时伴随新生血管, 淋巴管以及间质重构, 最终构建起肿瘤生长的温床^[10]。宿主免疫局部以及系统性的动态演进、免疫应答的错误歧化在影响肿瘤异质性从而促进克隆存活以及耐药性的产生中发挥重要作用^[11]。

由此可见, 如果加以更好的利用, 宿主免疫系统将会是一个强大的工具, 能够显著提高细胞毒性疗法的有效性, 改善癌症治疗的结果。为了实现这一愿景, 有大量的研究工作正在或即将进行, 包括开发中和肿瘤诱导炎症反应的策略, 扩大T细胞库, 阐明免疫肿瘤微环境调节T细胞活性的机制。这些研究方向将为开发新的靶点铺平道路, 推动联合疗法的发展。

2 消化系肿瘤免疫分子分型与预后

目前, 临床上仍然主要通过TNM分期来判断肿瘤进展的状态, 用来指导治疗模式的选择。然而, 即使是同一分期的不同患者的预后也存在显著差异, 这说明传统TNM分期只是描述了肿瘤的浸润范围而忽视了机体应答对于癌症的影响。癌症是一种复杂的疾病, 涉及肿瘤与机体免疫系统之间的相互作用^[12]。先前有研究报道, 在人类结直肠癌组织中心及侵袭边缘组织中大量协调性Th1细胞和细胞毒性免疫细胞的浸润与良好的临床预后相关联。相对应的, 组织中较低的T细胞分布密度与肿瘤不良预后相关^[13,14]。实际上, 目前已有不少来自消化系肿瘤的人群研究发现, 以T细胞为主的免疫细胞浸润与临床预后密切相关^[15,16]。生存周期与免疫特征的相关性在动物学试验中同样获得有力佐证^[17,18]。然而, 在消化系肿瘤中, 癌及癌旁组织中浸润的细胞成分是具有高度异质性的, 浸润的免疫细胞中除T细胞外尚包括其他类型的髓性和淋巴细胞成分。但是这些复杂的免疫细胞成分与临床预后的相关性却在不同类型研究中获得彼此矛盾的结果。一个崭新的观点指出, 宿主的“免疫应答网络”和肿瘤进展是

会在基因和蛋白水平上反映出微妙的扰动, 相关调节网络随着时间的推移而改变, 并与肿瘤临床预后密切相关^[19,20]。基于此, 以Fridman为首的一批国外科学家尝试在以结直肠癌为代表的消化系肿瘤中建立一套以肿瘤免疫应答为基础的新分型手段。在对105例结直肠癌患者中主要的固有免疫和适应性免疫细胞亚群的mRNA转录谱的概况分析, 研究者建立了一套名为“免疫组学”的新型肿瘤免疫预后分型手段^[21]。发现包括Th细胞(Th1、Th2、Th17)、B细胞、T细胞(特别是CD8⁺CD45RO⁺T cells)Treg细胞等大多数免疫细胞的瘤内及瘤旁浸润状态对结直肠癌患者生存产生影响: 在TNM分期为I-III期的结直肠癌患者中, 以细胞毒性T细胞、记忆性T细胞和Th1细胞为代表的免疫细胞在癌组织或癌旁组织的高分布密度是一项独立于TNM分期的强预后预测因子, 而其他一些淋巴细胞如Treg细胞、NK细胞、Th2细胞等于组织中的密度与癌症预后的关系尚未十分明确^[22]。并且, 不同类型免疫细胞在不同种消化系肿瘤中与预后的相关性也具有差异, 如Th17细胞在结直肠癌中与不良预后相关^[23], 但在胃癌或食管癌中却预示着更长的生存期^[24,25]。Treg细胞在结直肠癌中与较好预后有关^[26], 而在胰腺癌中却与不良预后关系密切^[27]。与此同时, 相关研究还对免疫网络中出现的大量趋化因子和趋化因子受体与癌细胞的染色体不稳定性进行了相关性分析, 阐明了主要免疫细胞浸润与结直肠癌进展的机制联系, 并指出肿瘤免疫在结直肠癌进展过程特有的“空间”和“时间”动态变迁的特点^[21,22]。随着研究的深入, 更多的实验发现在肿瘤发生的不同时期, 不同类型的细胞占据“阶段性”优势并具有与预后相关的分布特点, 而部分免疫细胞在癌症发生早期的出现能够帮助人们更早的监视肿瘤发生发展^[28,29]。为了推进肿瘤免疫状态的概念实用化的进程, Galon等^[14]量化了组织中肿瘤相关免疫应答反应, 并由此提出了免疫评分(immunoscore, IS)的概念。在该项评分体系中, 研究者在结直肠癌及癌旁组织中, 通过计数CD3⁺T细胞及CD45RO⁺T细胞(高密度者1分, 低密度者0分)最终得到5个免疫评分等级(IS 0-4级)。并且发现此分级可以很好的区分开患者预后(IS = 4分者, 5年RFS为95.2%, 而IS-0者仅为25%)^[30]。此评价系统颇具创新意

义及应用前景, 很有可能改变未来以结直肠癌为代表的消化系肿瘤分型分期的模式, 相关验证试验也在积极开展^[31]. 由此可见, 通过对肿瘤免疫分“成分”、分“时相”, 分“空间相”的系统分析, 可以形成一整套颇具应用前景的新型肿瘤分型模式, 而对于伴随肿瘤发生进展演变的免疫应答网络的动态分析, 能够方便我们更好地认知肿瘤、监测肿瘤、预测预后及评估治疗.

3 多种模式的免疫治疗在消化系肿瘤中的应用

3.1 肿瘤疫苗在消化系肿瘤的应用 目前, 许多肿瘤疫苗或抗体免疫药物是以消化系肿瘤高表达的蛋白(如CEA、K-ras、BRAF和PI3K等)作为靶点发挥作用. 全细胞疫苗是指肿瘤细胞经过特殊处理, 使其丧失增殖能力而保留其免疫原性, 从而能够被抗原提呈细胞摄取, 诱导抗肿瘤免疫反应. 肿瘤细胞的全细胞蛋白为免疫系统提供了全面、丰富和特异性的肿瘤信息, 避免了很多传统疫苗特异性差, 效能低的缺点. 可以高效而特异性地激活免疫系统发挥抗肿瘤效应. 此类疫苗细胞可以是自体肿瘤细胞, 也可以是同种异体肿瘤细胞. 而一种被使用在胰腺癌中的GM-CSF修饰的全细胞抗肿瘤疫苗(GM-CSF gene modified tumor vaccine, GVAX)近期显示出很好的治疗效果. 一项关于CRS-207联合GVAX的II期临床试验显示患者生存时间可显著延长, CRS-207是经基因工程修饰能够表达间皮素的减毒李斯特菌疫苗. 90例转移性胰腺癌患者随机分为2组, 分别接受2次CY/GVAX(GVAX前1 d给予环磷酰胺)治疗后序贯4次CRS-207疫苗治疗或者6次CY/GVAX治疗. 中期分析的结果显示两种疫苗的联合使用能够延长患者的中位生存时间(6.1 mo vs 3.9 mo, $P = 0.011$), 特别对于既往接受2线及以上治疗的转移性胰腺癌患者总生存的改善更为明显(5.1 mo vs 3.7 mo, $P = 0.011$)^[32]. 而对于术前给予患者GVAX+低剂量环磷酰胺的胰腺癌患者, 术后的标本分析显示这类患者的癌及癌旁组织伴有大量淋巴细胞浸润, 提示其机制可能是通过免疫治疗将如胰腺癌这样的低免疫原性肿瘤转变为免疫原性肿瘤, 诱导T细胞浸润, 改变肿瘤微环境从而提高辅助治疗的疗效. 此外, 一种名为

algenpantucel-L的免疫疫苗也在最近的临床试验中显示出可喜的结果, 该免疫疫苗制剂来源于经基因工程修饰的低分化胰腺癌细胞系, 在对70例接受根治性手术的胰腺癌患者进行术后化疗联合免疫治疗的II期临床试验中, 患者术后接受以吉西他滨和5-Fu为主的辅助放化疗以及algenpantucel-L免疫治疗后, 其中位随访时间, 1年无病生存率, 1年生存率都得到了显著改善. 提示在标准辅助放化疗基础上联合应用algenpantucel-L免疫治疗可能改善胰腺癌患者预后^[33].

3.2 免疫抗体

3.2.1 靶向免疫监测点抗体: 自从抗CTLA-4抗体ipilimumab在2011年被批准用于晚期黑色素瘤的治疗后, 诱导机体免疫系统抗肿瘤就成为癌症治疗的新兴手段^[34]. 另外两种抗PD-1抗体药物pembrolizumab和nivolumab也于近期获得批准用于治疗转移性黑色素瘤^[35]. 与此同时, 抗PD-1抗体用于治疗包括肺癌、乳腺癌、膀胱癌和肾癌在内的多种肿瘤的研究正在积极开展^[36-39]. 针对其他一些免疫监测点的抗体药物, 如阻断LAG-3、TIM-3等负性免疫调节分子的药物即将进入临床^[40]. 此外, 这类靶向免疫监测点的药物联合传统化疗、放疗、小分子抑制剂以及其他免疫疗法的疗效还有待进一步阐明. 遗憾的是, 此类靶向免疫监测点抗体药物在消化系肿瘤中没有获得期望的同样显著的疗效. 一项纳入27例患者的应用ipilimumab治疗晚期胰腺癌的II期临床实验结果显示, 肿瘤对治疗并无反应^[41]. 在另一项应用PD-L1抗体(BMS-936559)治疗207例实体瘤患者(其中包括18例结直肠癌、14例胰腺癌、7例胃癌)的临床试验中, 尽管其他类型肿瘤均有影像学缓解, 但消化系肿瘤却无显著的疗效获益^[42]. 这可能归因于大多数消化系肿瘤并不诱导T细胞免疫. 另一方面, 消化系肿瘤中往往存在大量间质成分, 其产生“阻挡效应”抑制了杀伤性T细胞的浸润. 因此, 诱导T细胞反应并同时联合免疫检测点抗体治疗(如拮抗因IFN- γ 上调的肿瘤PD-L1), 成为消化系肿瘤免疫治疗的新思路^[40].

3.2.2 靶向共刺激分子抗体: 共刺激因子是一类参与免疫反应的辅助性分子, 存在于T、B细胞、抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)及靶细胞表面. 主要包括: APC上的: CD80、

■ 创新盘点

以往, 肿瘤免疫的研究往往着眼于特定通路或分子靶点药物的研究. 肿瘤免疫综合状态与肿瘤系统性关联的研究却十分缺乏. 以免疫状态为基础提出的免疫分型突显了宿主免疫对肿瘤应答反应对于肿瘤检测、预后判断的价值.

应用要点

免疫分子分型集中反映除了宿主免疫应答与肿瘤的关系, 以“免疫评分”为代表的新型免疫分型方法的提出将极大拓展人们描述肿瘤、评价肿瘤的方式。肿瘤免疫研究的深入也将使大家对于癌症治疗的把握和信心进一步加强。

CD86; T细胞表面的CD28, CD152(CTLA-4), CD40L; B细胞上的CD40。在细胞对抗原的识别中通过细胞表面共刺激因子的特异结合, 可有效增强T细胞与其他细胞的黏附, 传导抗原刺激信息, 参与细胞的免疫活化过程, 在细胞抗原识别及免疫应答过程中起着重要作用^[43-46]。最近的临床试验结果显示通过联合使用增强共刺激信号或者下调抑制信号的抗体能够使GVAX发挥更好的抗肿瘤效果^[47]。经典的共刺激因子如CD40能够招募抗原递呈细胞、上调MHC、协同刺激T细胞激活等, 并且联合使用CD40共刺激因子激动剂辅助治疗实体肿瘤的多项临床试验正在开展^[48,49]。

3.3 淋巴细胞过继治疗 新兴的淋巴细胞过继治疗是通过分离肿瘤浸润T细胞进行体外扩增培养, 体外识别肿瘤抗原或转染重组DNA使T细胞获得靶向肿瘤抗原能力后重新回输至患者体内进行的免疫疗法。有证据表明人类机会对上皮源性肿瘤产生特殊突变的T细胞免疫反应。基于全外显子测序的方法, 证明转移性胆管癌患者的肿瘤浸润淋巴细胞中包含有能够识别癌症表达的突变蛋白(ERBB2IP)的CD4⁺TH1细胞。该患者接受过继免疫治疗后, 疾病稳定期获得了延长。即使在肿瘤发生进展后, 该患者通过接受>95%纯度突变活化TH1细胞过继治疗, 仍然使肿瘤发生了退缩。这些证据表明, 针对变异抗原的CD4⁺T细胞免疫过继疗法在消化系转移性上皮癌中具有极好的应用前景^[50]。

4 结论

肿瘤免疫在消化系肿瘤发生发展中起着非常重要的作用。各阶段免疫状态的分析甚至可能为我们提供除传统肿瘤学分型以外崭新的分类分析模型。免疫微环境状态与癌细胞的相互作用更是为新治疗手段的建立提供新思路。依托免疫分型分析所建立的新型肿瘤监测模型为我们更好的发现肿瘤, 预测预后, 个体化治疗, 疗效判断提供了崭新而丰富的平台。

5 参考文献

- de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 24-37 [PMID: 16397525 DOI: 10.1038/nrc1782]
- Campisi J, Andersen JK, Kapahi P, Melov S. Cellular senescence: a link between cancer and

- age-related degenerative disease? *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 354-359 [PMID: 21925603 DOI: 10.1016/j.semcancer.2011.09.001]
- Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012; 21: 309-322 [PMID: 22439926 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022]
- Kerbel R. Anti-angiogenesis in cancer; met and unmet goals - an interview with Robert Kerbel by Francesco Bertolini. *Int J Dev Biol* 2011; 55: 395-398 [PMID: 21858765 DOI: 10.1387/ijdb.103217fb]
- Gore J, Korc M. Pancreatic cancer stroma: friend or foe? *Cancer Cell* 2014; 25: 711-712 [PMID: 24937454 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.05.026]
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 329-360 [PMID: 15032581 DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803]
- Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005; 7: 211-217 [PMID: 15766659 DOI: 10.1016/j.ccr.2005.02.013]
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27: 450-461 [PMID: 25858804 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001]
- Gros A, Parkhurst MR, Tran E, Pasetto A, Robbins PF, Ilyas S, Prickett TD, Gartner JJ, Crystal JS, Roberts IM, Trebska-McGowan K, Wunderlich JR, Yang JC, Rosenberg SA. Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients. *Nat Med* 2016; 22: 433-438 [PMID: 26901407 DOI: 10.1038/nm.4051]
- Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science* 2013; 339: 286-291 [PMID: 23329041 DOI: 10.1126/science.1232227]
- Thun MJ, Henley SJ, Gansler T. Inflammation and cancer: an epidemiological perspective. *Novartis Found Symp* 2004; 256: 6-21; discussion 22-28, 49-52, 266-269 [PMID: 15027481]
- Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med* 2008; 358: 2704-2715 [PMID: 18565863 DOI: 10.1056/NEJMra072739]
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pagès F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964 [PMID: 17008531 DOI: 10.1126/science.1129139]
- Galon J, Fridman WH, Pagès F. The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective. *Cancer Res* 2007; 67: 1883-1886 [PMID: 17332313 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4806]
- Bindea G, Mlecnik B, Fridman WH, Pagès F, Galon J. Natural immunity to cancer in humans. *Curr Opin Immunol* 2010; 22: 215-222 [PMID: 20207124 DOI: 10.1016/j.coi.2010.02.006]
- Atreya I, Neurath MF. Immune cells in colorectal cancer: prognostic relevance and therapeutic

- strategies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 561-572 [PMID: 18402523 DOI: 10.1586/14737140.8.4.561]
- 17 Koebel CM, Vermi W, Swann JB, Zerafa N, Rodig SJ, Old LJ, Smyth MJ, Schreiber RD. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007; 450: 903-907 [PMID: 18026089 DOI: 10.1038/nature06309]
- 18 Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570 [PMID: 21436444 DOI: 10.1126/science.1203486]
- 19 Wang E, Worschech A, Marincola FM. The immunologic constant of rejection. *Trends Immunol* 2008; 29: 256-262 [PMID: 18457994 DOI: 10.1016/j.it.2008.03.002]
- 20 Mlecnik B, Sanchez-Cabo F, Charoentong P, Bindea G, Pagès F, Berger A, Galon J, Trajanoski Z. Data integration and exploration for the identification of molecular mechanisms in tumor-immune cells interaction. *BMC Genomics* 2010; 11 Suppl 1: S7 [PMID: 20158878 DOI: 10.1186/1471-2164-11-S1-S7]
- 21 Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, Waldner M, Obenauf AC, Angell H, Fredriksen T, Lafontaine L, Berger A, Bruneval P, Fridman WH, Becker C, Pagès F, Speicher MR, Trajanoski Z, Galon J. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity* 2013; 39: 782-795 [PMID: 24138885 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.003]
- 22 Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 298-306 [PMID: 22419253 DOI: 10.1038/nrc3245]
- 23 Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fredriksen T, Mauger S, Bindea G, Berger A, Bruneval P, Fridman WH, Pagès F, Galon J. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 1263-1271 [PMID: 21303976 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907]
- 24 Chen JG, Xia JC, Liang XT, Pan K, Wang W, Lv L, Zhao JJ, Wang QJ, Li YQ, Chen SP, He J, Huang LX, Ke ML, Chen YB, Ma HQ, Zeng ZW, Zhou ZW, Chang AE, Li Q. Intratumoral expression of IL-17 and its prognostic role in gastric adenocarcinoma patients. *Int J Biol Sci* 2011; 7: 53-60 [PMID: 21234303]
- 25 Lv L, Pan K, Li XD, She KL, Zhao JJ, Wang W, Chen JG, Chen YB, Yun JP, Xia JC. The accumulation and prognosis value of tumor infiltrating IL-17 producing cells in esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2011; 6: e18219 [PMID: 21483813 DOI: 10.1371/journal.pone.0018219]
- 26 Frey DM, Droezer RA, Viehl CT, Zlobec I, Lugli A, Zingg U, Oertli D, Kettelhack C, Terracciano L, Tornillo L. High frequency of tumor-infiltrating FOXP3(+) regulatory T cells predicts improved survival in mismatch repair-proficient colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2010; 126: 2635-2643 [PMID: 19856313 DOI: 10.1002/ijc.24989]
- 27 Hiraoka N, Onozato K, Kosuge T, Hirohashi S. Prevalence of FOXP3+ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5423-5434 [PMID: 17000676 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0369]
- 28 Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, Nakajo A, Che X, Iwashige H, Aridome K, Hokita S, Aikou T. Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 577-583 [PMID: 10649250]
- 29 Zhu LY, Zhou J, Liu YZ, Pan WD. [Prognostic significance of natural killer cell infiltration in hepatocellular carcinoma]. *Aizheng* 2009; 28: 1198-1202 [PMID: 19895742]
- 30 Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, Lagorce C, Wind P, Marliot F, Bruneval P, Zatloukal K, Trajanoski Z, Berger A, Fridman WH, Galon J. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5944-5951 [PMID: 19858404 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6147]
- 31 Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, Lugli A, Zlobec I, Hartmann A, Bifulco C, Nagtegaal ID, Palmqvist R, Masucci GV, Botti G, Tatangelo F, Delrio P, Maio M, Laghi L, Grizzi F, Asslaber M, D'Arrigo C, Vidal-Vanaclocha F, Zavadova E, Chouchane L, Ohashi PS, Hafezi-Bakhtiari S, Wouters BG, Roehrl M, Nguyen L, Kawakami Y, Hazama S, Okuno K, Ogino S, Gibbs P, Waring P, Sato N, Torigoe T, Itoh K, Patel PS, Shukla SN, Wang Y, Kopetz S, Sinicrope FA, Scripcariu V, Ascierto PA, Marincola FM, Fox BA, Pagès F. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol* 2014; 232: 199-209 [PMID: 24122236 DOI: 10.1002/path.4287]
- 32 Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, Greten TF, Crocenzi T, Springett G, Morse M, Zeh H, Cohen D, Fine RL, Onners B, Uram JN, Laheru DA, Lutz ER, Solt S, Murphy AL, Skoble J, Lemmens E, Grous J, Dubensky T, Brockstedt DG, Jaffee EM. Safety and survival with GVAX pancreas prime and Listeria Monocytogenes-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1325-1333 [PMID: 25584002 DOI: 10.1200/JCO.2014.57.4244]
- 33 Coveleer AL, Rossi GR, Vahanian NN, Link C, Chiorean AG. Algenpantucel-L immunotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Immunotherapy* 2016; 8: 117-125 [PMID: 26787078 DOI: 10.2217/imt.15.113]
- 34 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JL, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723 [PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466]
- 35 Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ,

■名词解释

肿瘤免疫分型: 通过系统检测肿瘤患者癌及癌周围组织中免疫细胞成分、时间/空间分布、型别、功能状态的差异, 刻画宿主免疫系统对肿瘤应答的状态, 同时评价不同免疫状态下患者瘤荷及生存的差异所建立的分型模式。

同行评价

本文结合国际上研究前沿及热点问题, 从肿瘤免疫的角度阐释了消化系肿瘤的发生机制, 介绍了肿瘤免疫分型对患者预后评价的探索, 概括了当前免疫治疗在消化系肿瘤中的应用进展, 能给临床提供有益的启示。

- 36 Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, Dronca R, Gangadhar TC, Patnaik A, Zarour H, Joshua AM, Gergich K, Ellassaiss-Schaap J, Algazi A, Mateus C, Boasberg P, Tumei PC, Chmielowski B, Ebbinghaus SW, Li XN, Kang SP, Ribas A. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-144 [PMID: 23724846 DOI: 10.1056/NEJMoa1305133]
- 37 Harvey RD. Immunologic and clinical effects of targeting PD-1 in lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 214-223 [PMID: 24690569 DOI: 10.1038/clpt.2014.74]
- 38 Schalper KA. PD-L1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes: Revisiting the antitumor immune response potential in breast cancer. *Oncimmunology* 2014; 3: e29288 [PMID: 25083339 DOI: 10.4161/onci.29288]
- 39 Mangsbo SM, Sandin LC, Anger K, Korman AJ, Loskog A, Tötterman TH. Enhanced tumor eradication by combining CTLA-4 or PD-1 blockade with CpG therapy. *J Immunother* 2010; 33: 225-235 [PMID: 20445343 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181c01fcb]
- 40 Tykodi SS. PD-1 as an emerging therapeutic target in renal cell carcinoma: current evidence. *Oncotargets Ther* 2014; 7: 1349-1359 [PMID: 25114573 DOI: 10.2147/OTT.S48443]
- 41 Shin DS, Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next? *Curr Opin Immunol* 2015; 33: 23-35 [PMID: 25621841 DOI: 10.1016/j.coi.2015.01.006]
- 42 Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, Sherry RM, Topalian SL, Yang JC, Lowy I, Rosenberg SA. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother* 2010; 33: 828-833 [PMID: 20842054 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181e1ec14c]
- 43 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]
- 44 Depoil D, Dustin ML. Force and affinity in ligand discrimination by the TCR. *Trends Immunol* 2014; 35: 597-603 [Epub ahead of print] [PMID: 25466309 DOI: 10.1016/j.it.2014.10.007]
- 45 Zhu Y, Yao S, Chen L. Cell surface signaling molecules in the control of immune responses: a tide model. *Immunity* 2011; 34: 466-478 [PMID: 21511182 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.04.008]
- 46 Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev* 2009; 229: 152-172 [PMID: 19426221 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x]
- 47 Jacquot S, Boyer O. [Heterogeneity and function of human B lymphocytes]. *Med Sci (Paris)* 2006; 22: 1075-1080 [PMID: 17156729 DOI: 10.1051/medsci/200622121075]
- 48 Gerritsen WR. The evolving role of immunotherapy in prostate cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 8: viii22-viii27 [PMID: 22918924 DOI: 10.1093/annonc/mds259]
- 49 Chiorean EG, Covelev AL. Pancreatic cancer: optimizing treatment options, new, and emerging targeted therapies. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3529-3545 [PMID: 26185420 DOI: 10.2147/DDDT.S60328]
- 50 Kondo E, Gryschock L, Klein-Gonzalez N, Rademacher S, Weihrauch MR, Liebig T, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M, Draube A, von Bergwelt-Baildon MS. CD40-activated B cells can be generated in high number and purity in cancer patients: analysis of immunogenicity and homing potential. *Clin Exp Immunol* 2009; 155: 249-256 [PMID: 19040609 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03820.x]
- 51 Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, Wunderlich JR, Somerville RP, Hogan K, Hinrichs CS, Parkhurst MR, Yang JC, Rosenberg SA. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014; 344: 641-645 [PMID: 24812403 DOI: 10.1126/science.1251102]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



钠-葡萄糖共转运蛋白1和2的研究新进展

孙静媛, 马丽娜, 高凌

孙静媛, 马丽娜, 高凌, 武汉大学人民医院内分泌科 湖北省武汉市 430060

高凌, 副教授, 副主任医师, 主要从事2型糖尿病方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81170767, 81571376; 中国糖尿病英才基金和中华医学会临床医学科研专项基金资助项目, No. 13060906481.

作者贡献分布: 本文由高凌构思; 撰写由孙静媛完成; 文献查询由孙静媛与马丽娜完成; 修改指导由高凌完成.

通讯作者: 高凌, 副教授, 副主任医师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院内分泌科.
ling.gao@whu.edu.cn
电话: 027-88041911
传真: 027-88042292

收稿日期: 2016-05-19
修回日期: 2015-07-09
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-09-08

New perspectives on research of sodium-glucose cotransporters 1 and 2

Jing-Yuan Sun, Li-Na Ma, Ling Gao

Jing-Yuan Sun, Li-Na Ma, Ling Gao, Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81170767 and 81571376; Special Scientific Research Fund of Clinical Medicine of Chinese Diabetes and Chinese Medical Association Excellence Fund, No. 13060906481.

Correspondence to: Ling Gao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. ling.gao@whu.edu.cn

Received: 2016-05-19

Revised: 2016-07-09
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-09-08

Abstract

Sodium-glucose cotransporters (SGLTs) are a family of glucose transporters located in the mucosa of the small intestine and the proximal tubule of the nephron. They are important mediators of glucose uptake across cell membranes. According to recent basic studies and clinical trials, SGLT2 controls renal glucose reabsorption and its inhibitors not only act as antihyperglycemia agents *via* increment of urinary glucose excretion but also decrease blood pressure to exert a cardioprotective effect. When SGLT2 is inhibited, SGLT1 compensates for the function of SGLT2 in renal glucose reabsorption, weakening the hypoglycemic action of SGLT2 inhibitors. In the small intestine, SGLT1 also mediates almost the whole sodium-dependent glucose uptake. As a result, SGLT1 inhibitors have therapeutic potential for diabetes. In addition, the expression of SGLT1 is associated with gastrointestinal hormones such as glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and taste receptors. Therefore, it can have an impact on human feeding behaviors and appetite and be involved in the pathogenesis of obesity. This review focuses on the physiological functions of SGLT1 and SGLT2, their interaction with taste receptors and intestinal hormone, and their prospects as new therapeutic targets for diabetes management.

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

Key Words: Diabetes; Sodium-glucose cotransporters;

■背景资料

钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)是一类表达于小肠和肾脏中的葡萄糖转运蛋白,其功能是介导葡萄糖的跨膜转运.除了SGLT2,近几年研究发现SGLT1在吸收葡萄糖过程中同样发挥重要作用,SGLT2抑制后肾脏SGLT1可以代偿前者对葡萄糖的重吸收作用,肠道中SGLT1对人的摄食行为和食欲产生影响,SGLT1抑制剂可能成为糖尿病治疗新靶点和方向.

■同行评议者

李玲,副教授,副主任医师,东南大学附属中大医院内分泌科

■ 研发前沿

SGLT2抑制剂在糖尿病治疗中作用成为近几年研究热点, 今后对于肾脏中SGLT1对于SGLT2代偿作用, 肠道SGLT1的表达水平的调节以及肠道味觉与SGLT1关系的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调控作用, 为糖尿病以及代谢失调等相关疾病的治疗提供新的切入点。

Enteroendocrine cells; Taste receptors

Sun JY, Ma LN, Gao L. New perspectives on research of sodium-glucose cotransporters 1 and 2. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3673-3682 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3673.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3673>

摘要

钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)是一类在小肠黏膜和肾近曲小管中发现的葡萄糖转运蛋白家族, 其功能是介导肾脏和肠道中葡萄糖的跨膜转运。近几年研究表明, SGLT2是控制葡萄糖在肾脏重吸收的重要转运子, 其抑制剂不仅可以增加尿糖的排泄从而控制糖尿病患者血糖, 而且可以降低血压进而起到保护心血管的作用。而SGLT1在SGLT2抑制后, 可以代偿肾脏对葡萄糖的重吸收而削弱SGLT2抑制剂的降糖疗效, 同时SGLT1也是肠道吸收葡萄糖的主要转运子, 因此SGLT2抑制剂对糖尿病也有治疗前景。另外, SGLT1的表达受到胃肠激素如胰高血糖素样肽-1的调控, 并与味觉受体相互作用, 从而对人的摄食行为和食欲产生影响, 参与肥胖的发病机制。本文主要综述了SGLTs的生理功能, 及其与味觉受体、肠道激素相互作用, 并对其作为糖尿病治疗的新靶点进行展望。

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

关键词: 糖尿病; 钠-葡萄糖共转运蛋白; 肠内分泌细胞; 味觉受体

核心提要: 钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)是表达于小肠黏膜和肾近曲小管中介导葡萄糖转运的蛋白家族, SGLT2抑制剂已应用于糖尿病治疗。近年来研究发现SGLT1在肾脏和肠道中对葡萄糖转运也发挥了重要作用, 有望成为糖尿病治疗的新靶点。

孙静媛, 马丽娜, 高凌. 钠-葡萄糖共转运蛋白1和2的研究新进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3673-3682 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3673.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3673>

0 引言

正常生理状态下血糖稳态的维持需要肝脏、肌肉、脂肪组织、胰腺和内分泌系统共同参

与^[1]。近些年发现, 肾脏在生理和病理状态下对维持血糖稳态也发挥了重要作用。肾脏对血糖稳态调控包括摄取血液中的葡萄糖满足自身的能量供给, 同时进行糖异生释放糖进入血液循环, 正常情况下肾糖的释放约占人内源性糖输出的20%^[2]。糖尿病患者与非糖尿病患者相比, 肾脏和肝脏葡萄糖输出都增多, 其肾糖的释放增加了近3倍, 而肝糖的释放只增加了30%。肾脏还负责对血浆进行过滤以及随后在近曲小管水平重吸收超滤液中的葡萄糖, 糖尿病患者对于葡萄糖的摄取也显著增多, 造成肾脏中糖原聚积^[3]。健康受试者血浆葡萄糖浓度达到200-250 mg/dL时, 肾葡萄糖转运体的重吸收能力达到饱和, 多余的葡萄糖从尿中排出, 此时的血浆葡萄糖浓度就是肾糖阈, 即达到肾脏最大转运能力(maximum renal glucose reabsorptive capacity, TmG)范围是260-350 mg/(min·1.73 m²)^[4]。正常成年人每天产生180 L原尿, 血浆中葡萄糖全部滤过进入原尿, 没有超过肾糖阈的情况下全部由肾脏近曲小管管腔面的钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)(SGLT1和SGLT2)重吸收进入近曲小管细胞胞浆, 随后葡萄糖被上皮细胞基底膜侧的葡萄糖转运蛋白(glucose transporters, GLUTs)转运至周围毛细血管网中^[5]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的TmG和肾糖阈显著增加^[6,7], 肾脏重吸收的葡萄糖多于正常人, TmG升高与SGLT2基因表达和SGLT2转运能力增加有关^[6-8]。因糖尿病患者体内存在慢性高血糖状态, 机体为了减少尿糖排出和葡萄糖的丢失, SGLT2和基底膜侧的GLUT2的表达适应性上调, 使肾小管对葡萄糖重吸收增加了20%, 这进一步促进高血糖的发生和发展^[9]。因此, 对肾糖阈的纠正如抑制SGLT2可以起到对糖尿病的治疗作用。SGLT2负责90%葡萄糖的重吸收, 但使用SGLT2抑制剂后, 每天从尿中排泄的葡萄糖不超过肾小球滤过葡萄糖的50%^[10,11]。除了SGLT2没能完全被抑制外, 其原因可能是SGLT1对SGLT2功能代偿的结果^[12]。SGLT2单基因敲除的小鼠尿中葡萄糖排出量仅是SGLT1/SGLT2双基因敲除小鼠的60%(vs 90%), 而SGLT1基因敲除的小鼠是2%(vs 10%)^[13], 均提示两者之一受抑, 另一种重吸收功能会有一定程度的提高。

SGLT1在小肠吸收葡萄糖过程中发挥重

要作用, SGLT1的表达受到胃肠激素的调控, 并与味觉受体相互作用, 对人的摄食行为和食欲产生影响. SGLT1的表达水平的调节对于人体能量供给以及体内葡萄糖平衡的维持有重要意义, T2DM患者肾脏过表达 SGLT2同时胃肠道也过表达SGLT1, 肠道味觉的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调控作用.

1 SGLT1和SGLT2结构和分布

1960年Bob Crane提出钠葡萄糖共转运假说, 后来发现兔肾脏近曲小管的近段和远段对葡萄糖的吸收率和亲和性都不同, 随后证实这种异质性是源于两种不同的转运体, 即SGLT1和SGLT2^[14]. 钠葡萄糖共转运蛋白现已发现有12个成员, 6个命名为SGLTs, 其中对SGLT1和SGLT2转运子研究较多. *SGLT1*位于22号染色体的q13.1处, *SGLT2*位于16号染色体p12-p11处, 编码的两种转运体59%的氨基酸具有同源性^[14]. 有研究者^[14]建立了SGLT1二级结构的新模型, SGLT1是分子量约为75 kDa的膜蛋白, 其二级结构由14个跨膜的 α 螺旋(transmembrane segments, TMS1-TMS14)组成. N末端位于TMS1的细胞外, C末端位于TMS14的胞质边缘, 靠近C末端有5个连续的跨膜 α 螺旋, 是葡萄糖结合与转运的结构域(称为C5结构域). 在TMS4(Cys255)和TMS7(Cys511)间的外部环中分别有两个半胱氨酸残基, 他们形成了一个二硫键, 这个二硫键对载体空载时的构象变化起着重要作用^[15].

SGLT1主要分布于小肠和肾单位近端小管. SGLT1在小肠吸收葡萄糖过程中发挥重要作用, 肠道中SGLT1表达于小肠上皮细胞刷状缘^[14,16], 以2:1的比率协同转运钠离子和葡萄糖或者半乳糖. 肾脏中SGLT1是高亲和力、低转运力的转运蛋白, 位于近曲小管较远段(S3段), 负责10%葡萄糖的重吸收. 除此之外, SGLT1表达于肠道内分泌细胞、肝胆管细胞、二型肺泡上皮和Clara细胞、心肌细胞以及脑内. *SGLT1*基因突变会引起葡萄糖-半乳糖吸收不良症, 引起严重腹泻, 而尿中仅有少量葡萄糖.

同SGLT1相比, SGLT2是肾脏最主要的葡萄糖转运蛋白, 其为低亲和力、高转运力的转运蛋白, 主要分布于近端小管S1、S2段, 以钠-葡萄糖(1:1)的比率转运, 承担了90%以上的葡萄糖重吸收^[14,16,17]. 家族性肾性糖尿(familial renal

glycosuria, FRG)是由于*SGLT2*基因突变, 导致血糖浓度正常或低于正常肾糖阈时, 尿中出现葡萄糖. 根据葡萄糖滴定曲线FRG可分为A和B两型, A型肾糖阈及TmG均降低, 是由于因突变而导致正常功能性SGLT2减少, B型肾糖阈降低而TmG仍正常, 是由于个别肾单位对葡萄糖的重吸收功能减低, 其原因可能是突变降低了SGLT2对葡萄糖亲和性. 后又发现有少数个体肾脏对葡萄糖转运能力完全缺失, 被定义为O型^[18]. FRG患者血糖维持在正常范围内, 没有明显的临床症状, 并且肾脏以及其他器官系统没有因此有明显病变^[19].

2 SGLT1和SGLT2在肾脏中的作用机制及应用前景

最初研究人员从苹果树皮中分离出的根皮苷是天然的非选择性SGLTs抑制剂, 在动物中有平衡血糖的作用. 根皮苷有严重胃肠道不良反应限制了其临床使用, 因此许多研究以SGLT2作为分子靶点特异性抑制SGLT2, 成为不依赖胰岛素治疗糖尿病的新途径. 随后研究发现正常情况下肾脏重吸收葡萄糖过程中SGLT1对葡萄糖的转运是次要因素, 但是使用SGLT2抑制剂后, 因机体代偿作用SGLT1对葡萄糖转运能力增强. 并且实验中*SGLT1*基因敲除的纯合子小鼠, 饮食中含有葡萄糖会出现葡萄糖-半乳糖吸收不良症, 而杂合子小鼠则不会出现严重的胃肠道不良反应^[20], 提示部分抑制SGLT1机体可以耐受. 相对于仅仅抑制SGLT2, 如果抑制剂可以同时抑制30%的SGLT1, 尿中葡萄糖可以增加80%^[12]. SGLT1还是肠道吸收葡萄糖的主要转运子, 与肾脏过表达 SGLT2 相似, T2DM患者胃肠道也过表达SGLT1, 抑制SGLT1还可以减少肠道葡萄糖吸收. 因此抑制SGLT2同时部分抑制SGLT1, 可以增加尿中葡萄糖排出并且抑制胃肠对葡萄糖的吸收, 不增加严重的不良反应基础上更好的控制血糖, 成为治疗T2DM的又一新希望.

3 SGLT1与肠促胰素

胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)是由肠道内分泌L细胞合成、分泌的一种肠促胰岛素, 以葡萄糖依赖性方式促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 并减少胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素. 葡萄糖是促进GLP-1分泌的重要因素之一,

■ 相关报道

Powell等发现*SGLT1*基因敲除小鼠给予葡萄糖负荷后总GLP-1及PYY水平显著升高, 而*SGLT2*基因敲除小鼠无现象, 说明此结果是通过抑制肠道中SGLT1而产生. 与选择性SGLT2抑制剂相比, 双靶点抑制剂控制血糖方面的作用更佳原因主要是抑制了肠道中SGLT1对葡萄糖转运.

■ 创新盘点

本文将重点放在肠道激素和肠道味觉受体对SGLT1表达的调控作用上, 探讨前两者分别与后者之间的关系, 并对SGLT1对SGLT2在肾脏中代偿作用以及双靶点抑制剂作用机制进行了综述。

目前认为由葡萄糖介导的GLP-1分泌主要有3条途径: (1)胰岛中 β 细胞的葡萄糖应答与ATP敏感型K离子(K_{ATP})通道关闭有关^[21]; (2)味觉受体通路, 实验发现分泌GLP-1的肠道内细胞同样表达甜味受体; (3)由SGLT1介导来实现, 这条途径得到较多认可但其作用机制仍存在争议。

L细胞中表达SGLT1^[22], 在GLUTag和原代培养的小鼠肠道内分泌L细胞的实验中发现^[23,24], L细胞分泌GLP-1的过程是一种电生理活动。SGLT1介导钠离子和葡萄糖分子以2:1比例同向转运进胞内, 钠离子内流引起细胞去极化, 电压门控钙通道开放, 细胞内钙离子聚集, 引起GLP-1分泌, 而ATP敏感型K离子通道的关闭可能会进一步促进GLP-1分泌^[25]。GLP-1的分泌依赖SGLT1, 抑制其功能会减少钠离子内流从而降低L细胞动作电位的频率, 抑制葡萄糖介导的GLP-1的分泌。喂食葡萄糖5 min后, 正常小鼠GLP-1分泌增加, *SGLT1*基因敲除小鼠没有增加^[26,27]。另外, 非营养性的糖甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷其作为特异的SGLT1底物, 也可以促进GLP-1的分泌并且都可以被SGLT1抑制剂阻断。

然而近几年动物实验^[13,28,29]发现*SGLT1*基因敲除或者SGLT1功能被抑制后小鼠体内GLP-1分泌水平却是增加的。Powell等^[13]认为葡萄糖介导GLP-1分泌有早晚两时相性, 进食葡萄糖5-10 min后*SGLT1*基因敲除的小鼠或者SGLT1功能被抑制的小鼠相对于对照组GLP-1分泌水平是下降的, 这一短时间的分泌过程需要通过SGLT介导; 进食葡萄糖几小时后SGLT1被抑制的小鼠GLP-1分泌水平升高, 其分泌不依赖于SGLT1对葡萄糖的转运, 而由其他传导信号通路的激活来介导。近端小肠对葡萄糖吸收减少会使到达结肠的葡萄糖增多, 结肠中细菌的发酵作用葡萄糖分解为短链脂肪酸作用于游离脂肪酸受体2(free fatty acid receptor 2, FFAR2)和FFAR3^[30,31], 可引起血浆中GLP-1水平升高。于此相一致的实验中*FFAR2*和*FFAR3*基因敲除小鼠中, 由此途径介导的GLP-1分泌是减少的^[32,33]。还有观点认为, 使用了SGLT1抑制剂餐后血糖浓度波动减小且血糖的高峰也有延迟, SGLT1抑制剂一过性的抑制了上段小肠葡萄糖的吸收, 更多的小肠到达了下端小肠从而促进GLP-1分泌^[34]。

对于T2DM患者, GLP-1作用未受影响, 主要是分泌受损, 外源性输入GLP-1能显著增加胰岛素分泌、降低血糖。糖尿病患者和糖尿病鼠的肠道上皮细胞中SGLT1表达增多^[35,36], 但是SGLT1上调后糖尿病患者GLP-1分泌却没有增加。因此GLP-1分泌机制中SGLT1发挥的作用需要进一步的研究来明确。

4 SGLT-1和味觉受体

人类和哺乳动物味觉受体基因家族有两个: 味觉受体第一家族(taste receptor family 1 members, T1Rs)和T2Rs, 其中T1R2和T1R3结合形成甜味受体, 属于G蛋白偶联受体超家族。甜味受体不仅存在于口腔中, T1R2、T1R3以及下游信号分子 α -gustducin在肠道内分泌K、L细胞中也有表达^[37,38], 并且可以直接被肠道中营养物质激活, 调控肠道激素如GLP-1和葡萄糖依赖性促胰岛素激素(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)的分泌以及肠道中糖转运体SGLT1和GLUT2的表达, 对人的摄食和食欲产生影响。SGLT1的表达水平的调节对于人体能量供给以及体内葡萄糖平衡的维持有重要意义, T2DM患者肾脏过表达SGLT2同时胃肠道也过表达SGLT1, 肠道味觉的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调控作用, 为糖尿病以及代谢失调等相关疾病的治疗提供新的切入点。

近几年研究^[27,39-41]发现葡萄糖和人工甜味剂等可以增加SGLT1表达水平和肠道葡萄糖吸收, 提示甜味受体的激活可以上调SGLT1。 α -gustducin或者*T1R3*基因缺失的小鼠甜味受体信号转导障碍, 观察不到高糖饮食导致的SGLT1表达水平提高^[42]。实验同时观察到不管高糖还是低糖饮食, 基因敲除的小鼠的SGLT1表达水平和低糖饮食的野生型小鼠相同。表明体内基础水平SGLT1的表达不依赖于葡萄糖激活肠道中甜味受体或者 α -gustducin, 甜味受体的激活后上调SGLT1的表达需要依赖肠道中的甜味受体转导通路。高糖低脂饮食可以增加组蛋白H3和H4乙酰化水平, 组蛋白修饰后促使转录因子结合到增强子和启动子上启动转录, 从而上调目标基因*SGLT1*表达^[43,44]。但是高糖低脂饮食上调SGLT1的途径是因为糖类、脂类还是因为高糖环境下的炎症反应还需进一步研究证实。

内分泌细胞中甜味受体激活后上调吸收

细胞中SGLT1,可能是通过肠道中神经系统的参与来完成.实验^[39]发现,夹闭空肠前端向十二指肠灌入葡萄糖,没有直接接触葡萄糖的空肠段的肠上皮细胞中同样检测到SGLT1上调,且使用神经阻滞剂和5-HT₃受体抑制剂后观察不到SGLT1上调.实验发现葡萄糖、果糖或者人工甜味剂可以激动肠道中T1R2/T1R3促进GLP-2分泌^[38],并且这一效应可以被gurmarin(小鼠甜味受体抑制剂)抑制.肠道中甜味受体激活后L细胞分泌GLP-2, GLP-2可以上调SGLT1表达,增加肠道葡萄糖的吸收^[45-47],于此相一致的GLP-2受体主要位于感觉神经末梢和肠道神经系统中,肠上皮细胞中没有表达^[48].所以这一过程是L细胞中甜味受体激活,分泌GLP-2作用于神经元上的GLP-2受体产生动作电位,释放神经递质,增加肠上皮细胞内cAMP浓度,提高mRNA稳定性, mRNA稳定性在SGLT1转录后水平的调节起了重要作用^[49-51],从而增加SGLT1表达水平.

5 SGLT1/SGLT2双靶点抑制

前期研究发现非选择性的SGLTs抑制剂根皮苷会产生严重腹泻、脱水等不良反应,随后发现不良反应产生是由根皮苷转化成的根皮素引起,根皮素会抑制多种蛋白包括GLUTs并且使线粒体氧化磷酸化解偶联.抑制部分SGLT1机体可以耐受,动物实验中杂合子的*SGLT1*基因敲除小鼠不会出现葡萄糖乳糖吸收不良症,但肠道中葡萄糖会吸收延迟, GLP-1、肽YY(peptideYY, PYY)水平会升高^[13].于此相一致临床研究表明,一些抑制剂比如卡格列净或者LX4211,抑制SGLT2同时抑制部分SGLT1可以有效降低血糖而不出现腹泻或者其他胃肠道反应. SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂可以减少肾脏对葡萄糖重吸收增加尿糖,还可以抑制肠道SGLT1而减少经胃肠道入血的葡萄糖,且增加GLP-1和PYY,从而有效地降低血糖. SGLT2被抑制后近端小管SGLT1转运能力会增强,所以猜测同时抑制近端小管上皮细胞的SGLT1可能会有更多葡萄糖从尿中排除.但是给予最大剂量SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂,其促进尿糖的排泄能力并没有高于选择性SGLT2抑制剂^[29].原因可能是双靶点抑制剂减少了经肠道入血的葡萄糖,肾小球滤过的葡萄糖减少,尿中葡萄糖排出量也降低.所以与选择性SGLT2

抑制剂相比,双靶点抑制剂控制血糖方面的作用更佳原因主要是抑制肠道中SGLT1对葡萄糖转运.

SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂可以抑制肠道SGLT1增加餐后GLP-1和PYY水平, Powell等^[13]发现*SGLT1*基因敲除小鼠给予葡萄糖负荷后总GLP-1及PYY水平显著升高,而*SGLT2*基因敲除小鼠无此现象.与此相一致, LX4211给予小鼠葡萄糖负荷3 h后,总GLP-1,活性GLP-1及PYY水平显著增加. GLP-1和PYY能促进胰岛素释放,降低食欲,抑制胰高血糖素释放和促进胰岛β细胞再生、成长.而且由胃肠道L细胞正常部位释放的GLP-1和PYY可能比通过GLP-1类似物或DPP-4抑制剂诱导的GLP-1更有益^[52].

SGLT2抑制剂可以干预多重心血管危险因素,诸如降低餐后血糖,降低血压,减轻体重,降低三酰甘油等,其中降压效果明显.糖尿病患者肾小管重吸收葡萄糖增多,同时也增加了钠离子的重吸收,细胞外液扩增血压升高. SGLT2被抑制后单个肾的排钠量增加了2-3倍^[53],减少了血容量和降低血压.除了利尿作用降低血压外, SGLT2被抑制后近端小管前段钠离子吸收减少,到达球旁器的钠增多,所以肾素-血管紧张素系统被抑制,缩血管物质的释放也减少^[54,55].研究^[56]显示,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)中重度降低的T2DM患者,使用LX4211后尽管尿糖排泄量较低,但收缩压依然显著降低.另外,抑制SGLT1也会使血压下降,这一作用可能与排钠和GLP-1水平升高有关.实验^[57]发现, GLP-1激动剂可以作用于心房的受体增加心房钠利尿肽释放,舒张血管从而降低血压.

选择性SGLT2抑制剂用于肾功能损伤患者有效性会降低,甚至无效.因为SGLT2抑制剂降低血糖的作用机制依赖于肾功能.一旦GFR下降,经肾小球滤过的葡萄糖减少,抑制SGLT2降低血糖的效果就会降低. GFR<45 mL/min的患者不能使用SGLT2抑制来控制血糖,其降糖效果因GFR降低而减弱,而SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂降低餐后血糖、空腹血糖及升高GLP-1水平的作用依然存在且不明显减弱,而其24 h尿糖排泄仅仅比安慰剂组高20 g/24 h^[56].并且抑制肾脏钠和葡萄糖的重吸收对肾脏还有保护作用.糖尿病患者SGLT2的表达增多,近端

应用要点

本文详述肾脏SGLT1和SGLT2分布及相关作用,为SGLTs抑制剂临床使用提供依据,进一步揭示肠道中SGLT1对于GLP-1分泌的影响,以及甜味受体对于SGLT1表达调控,为糖尿病以及其他代谢性疾病治疗提供了新方向.

■名词解释

家族性肾性糖尿 (FRG): 是由于 *SGLT2* 基因突变而导致血糖浓度正常或低于正常肾糖阈时, 尿中出现葡萄糖。FRG 患者血糖维持在正常范围内, 没有明显的临床症状, 并且肾脏以及其他器官系统没有因此有明显病变。

小管钠重吸收作用加强, 使下游致密斑中钠离子和氯离子的浓度降低, 通过管球反馈作用, 引起早期糖尿病患者肾小球高滤过现象。其次减少了到达球旁器中钠, 激活了肾素血管紧张素系统, 也造成了肾小球高压高滤过。SGLTs 被抑制后, 近端小管对钠离子重吸收减少, 肾小球内的高压和高滤过状态得到改善。提示提示 SGLT1/SGLT2 双重抑制剂可应用于肾功能损伤 T2DM 患者并对肾脏有一定保护作用。

6 SGLT2抑制剂的临床应用

SGLT2 抑制剂可以降低 2 型糖尿病患者的 HbA1c、空腹血糖和体质量。临床研究中糖尿病患者分别服用卡格列净 100、300 mg/d 或安慰剂, 结果 3 组患者的 HbA1c 均呈现有临床意义的降低, 分别为 -0.77%、-1.03% 及 0.14%; 治疗 1、2 组有更多的患者实现 HbA1c ≤ 7% (分别为 45% 和 62%, 安慰剂组仅有 21%, $P < 0.001$); 治疗组患者 FPG 显著降低, 与安慰剂组相比, 分别下降 36 mg/dL 和 43 mg/dL; 且治疗组患者体质量显著下降, 与安慰剂组比, 分别下降 2.2 kg 和 3.3 kg^[58]。对二甲双胍单药控制不良的糖尿病患者合用 SGLT2 抑制剂后 HbA1c、空腹血糖、体质量的下降也优于安慰剂组, 且患者发生低血糖的危险性并未增加^[59]。SGLT2 抑制剂可以增加尿钠, 降低血压, 改善血流动力学和减少心血管并发症。临床研究结果显示恩格列净可以减少心血管事件, 在常规治疗基础上应用恩格列净治疗可使因心衰引起的住院相对危险度降低 35%, 心血管死亡的相对风险降低 38%, 任何原因死亡的相对风险降低 32%^[60]。

SGLT2 抑制剂对 β 细胞具有保护作用, 这可能与不依赖 β 细胞分泌胰岛素、减弱高血糖毒性有关, SGLT2 抑制可改善胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能^[58,61]。胰岛功能改善后可促进胰岛素分泌, 但也有可能因胰岛 β 细胞功能改善后减少了对胰岛素分泌的需求, 进而减少胰岛 β 细胞凋亡、延缓胰岛功能衰退。由于排糖增加, 造成能量的损失, 因此对患者应该有明显的减重作用。但是之后患者的防御性进食抵消了一部分效应。另外, 实验发现使用 SGLT2 抑制剂后内源性糖产生增多并伴随着胰高血糖素水平升高。因胰高血糖素不调节肾脏糖异生, 所以增加的内源性糖主要来自肝脏。推测其原因可能是 SGLT2 也存在于胰岛细胞, 其中

α 细胞上 SGLT2 的抑制引起胰高血糖素水平升高, 胰高血糖素与胰岛素比值增加, 这是增加肝脏输出葡萄糖的重要调控因素。因而胰高血糖素增高会抵消一部分 SGLT2 抑制剂排出尿糖增多来控制血糖的作用^[62]。胰岛素绝对缺乏的 I 型糖尿病患者如果 SGLT2 抑制剂使用不当 (胰岛素减量过快), 大量糖分从尿液丢失, 机体动员脂肪分解, 升高的胰高血糖素会增加糖异生, 使肝脏中游离脂肪酸在线粒体中发生氧化反应变成酮体, 所以 I 型糖尿病患者中发生酮症酸中毒风险增高^[63,64]。

SGLT2 转运葡萄糖被抑制后引起尿糖增加而不会损坏肾功能, 因为家族性 *SGLT2* 基因突变造成的 SGLT2 缺失的患者没有明显的肾功能受损。家族性肾性糖尿患者除了多尿, 尿糖排出外, 增加大都健康状况良好, 血糖、血压正常, 终生不出现严重的肾功能不全^[65], 而 SGLT2 抑制剂是否会损害 GFR 目前没有定论。因 T2DM 本身会伴有一定肾功能受损, 但 SGLT2 抑制对肾功能轻中度受损的患者因其增加尿钠、降压、降血容量、降低蛋白尿和改善肾小球高滤过甚至有一定的获益, 但严重肾功能不全的患者不建议使用。常见并发症包括生殖系统感染和泌尿系统感染, 以生殖系统感染率略高。而有泌尿系统感染病史者感染发生率显著增加, 且女性发生率高于男性^[66]。但是在个人卫生习惯良好的患者, 其感染发生率并没有显著增加。低血糖是口服降糖药常见的不良反应, SGLT2 抑制剂由于不通过促进胰岛素分泌或增加胰岛素敏感性来发挥降糖作用, 故 SGLT2 抑制剂单用其低血糖发生率较低^[67]。达格列净曾因其膀胱癌和乳腺癌风险而被食品药品监督管理局拒绝批准, 临床试验^[64]与安慰剂相比服用达格列净患膀胱癌和乳腺癌几率有所增加, 所以高危患者仍应谨慎使用。该类药物因其独特的作用机制而拥有良好的应用前景, 但临床研究观察期限尚短, 仍需长期临床观察以评估其有效性及安全性。SGLT1 抑制剂由于胃肠道严重的不良反应以及易引起营养不良, 其临床应用还在进一步探索中。

7 结论

糖尿病患者有效控制血糖可以延缓疾病的进展并且降低并发症风险。糖尿病患者肾脏

上SGLT2表达增多葡萄糖重吸收增加, 因此抑制SGLT2可以不依赖胰岛素途径降低血糖. SGLTs抑制剂可用于T2DM各阶段而且对T1DM患者同样有效. 肾脏中SGLT2功能被抑制后揭示了SGLT1对于葡萄糖重吸收的作用, 加上肠道葡萄糖吸收作用, 为SGLT1/SGLT2双重抑制剂最大限度降低血糖提供了理论依据. SGLT1在体内多种细胞组织中表达, SGLTs抑制剂是否会影响这些功能, 以及尿中葡萄糖排出增加对肾脏功能是否有影响等问题还需进一步研究证实. GLP-1能促进胰岛素释放, 降低食欲, 抑制胰高血糖素释放等作用, 肠道中SGLT1对于GLP-1分泌的影响, 以及甜味受体对于SGLT1表达进一步揭示, 为糖尿病治疗提供了新的切入点.

8 参考文献

- Meyer C, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E419-E427 [PMID: 11788375 DOI: 10.1152/ajpendo.00032.2001]
- Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001; 24: 382-391 [PMID: 11213896]
- Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998; 102: 619-624 [PMID: 9691098 DOI: 10.1172/JCI2415]
- Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 875-883 [PMID: 19324482 DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.031]
- Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev* 1994; 74: 993-1026 [PMID: 7938229]
- Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 230-238 [PMID: 22528597 DOI: 10.1007/s11892-012-0275-6]
- DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, Morrow LA, Leslie BR, Boulton DW, Ching A, LaCreta FP, Griffen SC. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 3169-3176 [PMID: 23735727 DOI: 10.2337/dc13-0387]
- Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011; 32: 515-531 [PMID: 21606218 DOI: 10.1210/er.2010-0029]
- Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 28: 101-109 [PMID: 5093515 DOI: 10.3109/00365517109090668]
- List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650-657 [PMID: 19114612 DOI: 10.2337/dc08-1863]
- Devineni D, Morrow L, Hompesch M, Skee D, Vandeboosch A, Murphy J, Ways K, Schwartz S. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 539-545 [PMID: 22226086 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01558.x]
- Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes* 2013; 62: 3324-3328 [PMID: 24065789 DOI: 10.2337/db13-0604]
- Powell DR, DaCosta CM, Gay J, Ding ZM, Smith M, Greer J, Doree D, Jeter-Jones S, Mseeh F, Rodriguez LA, Harris A, Buhning L, Platt KA, Vogel P, Brommage R, Shadoan MK, Sands AT, Zambrowicz B. Improved glycemic control in mice lacking Sglut1 and Sglut2. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E117-E130 [PMID: 23149623 DOI: 10.1152/ajpendo.00439.2012]
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; 91: 733-794 [PMID: 21527736 DOI: 10.1152/physrev.00055.2009]
- Gagnon DG, Bissonnette P, Lapointe JY. Identification of a disulfide bridge linking the fourth and the seventh extracellular loops of the Na⁺/glucose cotransporter. *J Gen Physiol* 2006; 127: 145-158 [PMID: 16446504 DOI: 10.1085/jgp.200509439]
- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007; 261: 32-43 [PMID: 17222166 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x]
- Dominguez JH, Song B, Maianu L, Garvey WT, Qulali M. Gene expression of epithelial glucose transporters: the role of diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: S29-S36 [PMID: 7873742]
- Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 133-141 [PMID: 19965550 DOI: 10.2215/CJN.04010609]
- Scholl-Bürgi S, Santer R, Ehrich JH. Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2394-2396 [PMID: 15299100 DOI: 10.1093/ndt/gfh366]
- Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, Brodehl J, Daschner M, Ehrich JH, Kemper M, Li Volti S, Neuhaus T, Skovby F, Swift PG, Schaub J, Klaerke D. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2873-2882 [PMID: 14569097]
- Reimann F. Molecular mechanisms underlying nutrient detection by incretin-secreting cells. *Int Dairy J* 2010; 20: 236-242 [PMID: 20204054 DOI: 10.1016/j.idairyj.2009.11.014]
- Vrhovac I, Balen Eror D, Klessen D, Burger C,

同行评价

本文选题新颖, 内容丰富, 总结了SGLTs的生理学特征及作用, 为糖尿病治疗提供了新的切入点, 临床指导意义重大, 总体很好.

- Breljak D, Kraus O, Radović N, Jadrijević S, Aleksic I, Walles T, Sauvants C, Sabolic I, Koepsell H. Localizations of Na(+)-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflugers Arch* 2015; 467: 1881-1898 [PMID: 25304002 DOI: 10.1007/s00424-014-1619-7]
- 23 Reimann F, Habib AM, Tolhurst G, Parker HE, Rogers GJ, Gribble FM. Glucose sensing in L cells: a primary cell study. *Cell Metab* 2008; 8: 532-539 [PMID: 19041768 DOI: 10.1016/j.cmet.2008.11.002]
- 24 Gribble FM, Williams L, Simpson AK, Reimann F. A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes* 2003; 52: 1147-1154 [PMID: 12716745]
- 25 Kuhre RE, Frost CR, Svendsen B, Holst JJ. Molecular mechanisms of glucose-stimulated GLP-1 secretion from perfused rat small intestine. *Diabetes* 2015; 64: 370-382 [PMID: 25157092 DOI: 10.2337/db14-0807]
- 26 Moriya R, Shirakura T, Ito J, Mashiko S, Seo T. Activation of sodium-glucose cotransporter 1 ameliorates hyperglycemia by mediating incretin secretion in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E1358-E1365 [PMID: 19808907 DOI: 10.1152/ajpendo.00412.2009]
- 27 Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Friedrich A, Scherneck S, Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepaj R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 2012; 61: 187-196 [PMID: 22124465 DOI: 10.2337/db11-1029]
- 28 Dobbins RL, Greenway FL, Chen L, Liu Y, Breed SL, Andrews SM, Wald JA, Walker A, Smith CD. Selective sodium-dependent glucose transporter 1 inhibitors block glucose absorption and impair glucose-dependent insulinotropic peptide release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G946-G954 [PMID: 25767259 DOI: 10.1152/ajpgi.00286.2014]
- 29 Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, Ruff D, Shadoan M, Banks P, Mseeh F, Rawlins DB, Goodwin NC, Mabon R, Harrison BA, Wilson A, Sands A, Powell DR. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 158-169 [PMID: 22739142 DOI: 10.1038/clpt.2012.58]
- 30 Powell DR, Smith M, Greer J, Harris A, Zhao S, DaCosta C, Mseeh F, Shadoan MK, Sands A, Zambrowicz B, Ding ZM. LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated absorption of intestinal glucose. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 250-259 [PMID: 23487174 DOI: 10.1124/jpet.113.203364]
- 31 Nøhr MK, Pedersen MH, Gille A, Egerod KL, Engelstoft MS, Husted AS, Sichlau RM, Grunddal KV, Poulsen SS, Han S, Jones RM, Offermanns S, Schwartz TW. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. *Endocrinology* 2013; 154: 3552-3564 [PMID: 23885020 DOI: 10.1210/en.2013-1142]
- 32 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]
- 33 Wu T, Zhao BR, Bound MJ, Checklin HL, Bellon M, Little TJ, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 78-83 [PMID: 22158727 DOI: 10.3945/ajcn.111.021543]
- 34 Oguma T, Nakayama K, Kuriyama C, Matsushita Y, Yoshida K, Hikida K, Obokata N, Tsuda-Tsukimoto M, Saito A, Arakawa K, Ueta K, Shiotani M. Intestinal Sodium Glucose Cotransporter 1 Inhibition Enhances Glucagon-Like Peptide-1 Secretion in Normal and Diabetic Rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 354: 279-289 [PMID: 26105952 DOI: 10.1124/jpet.115.225508]
- 35 Dyer J, Wood IS, Palejwala A, Ellis A, Shirazi-Beechey SP. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G241-G248 [PMID: 11804845 DOI: 10.1152/ajpgi.00310.2001]
- 36 Burant CF, Flink S, DePaoli AM, Chen J, Lee WS, Hediger MA, Buse JB, Chang EB. Small intestine hexose transport in experimental diabetes. Increased transporter mRNA and protein expression in enterocytes. *J Clin Invest* 1994; 93: 578-585 [PMID: 8113395 DOI: 10.1172/JCI117010]
- 37 Dyer J, Salmon KS, Zibrik L, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 302-305 [PMID: 15667333 DOI: 10.1042/BST0330302]
- 38 Daly K, Al-Rammahi M, Arora DK, Moran AW, Proudman CJ, Ninomiya Y, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet receptor components in equine small intestine: relevance to intestinal glucose transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 303: R199-R208 [PMID: 22552794 DOI: 10.1152/ajpregu.00031.2012]
- 39 Stearns AT, Balakrishnan A, Rhoads DB, Tavakkolizadeh A. Rapid upregulation of sodium-glucose transporter SGLT1 in response to intestinal sweet taste stimulation. *Ann Surg* 2010; 251: 865-871 [PMID: 20395849 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d96e1f]
- 40 Dyer J, Vayro S, King TP, Shirazi-Beechey SP. Glucose sensing in the intestinal epithelium. *Eur J Biochem* 2003; 270: 3377-3388 [PMID: 12899695]
- 41 Moran AW, Al-Rammahi MA, Arora DK, Batchelor DJ, Coulter EA, Ionescu C, Bravo D, Shirazi-Beechey SP. Expression of Na⁺/glucose co-transporter 1 (SGLT1) in the intestine of piglets weaned to different concentrations of dietary carbohydrate. *Br J Nutr* 2010; 104: 647-655 [PMID: 20395849 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d96e1f]

- 20385036 DOI: 10.1017/S0007114510000954]
- 42 Margolske RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, Maillet EL, Ninomiya Y, Mosinger B, Shirazi-Beechey SP. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15075-15080 [PMID: 17724332 DOI: 10.1073/pnas.0706678104]
 - 43 Kishi K, Tanaka T, Igawa M, Takase S, Goda T. Sucrase-isomaltase and hexose transporter gene expressions are coordinately enhanced by dietary fructose in rat jejunum. *J Nutr* 1999; 129: 953-956 [PMID: 10222385]
 - 44 Inoue S, Mochizuki K, Goda T. Jejunal induction of SI and SGLT1 genes in rats by high-starch/low-fat diet is associated with histone acetylation and binding of GCN5 on the genes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2011; 57: 162-169 [PMID: 21697636]
 - 45 Ramsanahie AP, Berger UV, Zinner MJ, Whang EE, Rhoads DB, Ashley SW. Effect of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) on diurnal SGLT1 expression. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1731-1737 [PMID: 15628694]
 - 46 Ramsanahie A, Duxbury MS, Grikscheit TC, Perez A, Rhoads DB, Gardner-Thorpe J, Ogilvie J, Ashley SW, Vacanti JP, Whang EE. Effect of GLP-2 on mucosal morphology and SGLT1 expression in tissue-engineered neointestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1345-G1352 [PMID: 12919941 DOI: 10.1152/ajpgi.00374.2002]
 - 47 Cheeseman CI. Upregulation of SGLT-1 transport activity in rat jejunum induced by GLP-2 infusion in vivo. *Am J Physiol* 1997; 273: R1965-R1971 [PMID: 9435650]
 - 48 Bjerknes M, Cheng H. Modulation of specific intestinal epithelial progenitors by enteric neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12497-12502 [PMID: 11572941 DOI: 10.1073/pnas.211278098]
 - 49 Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolske RF, Egan JM. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15069-15074 [PMID: 17724330 DOI: 10.1073/pnas.0706890104]
 - 50 Sato S, Hokari R, Kurihara C, Sato H, Narimatsu K, Hozumi H, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G708-G714 [PMID: 23370677 DOI: 10.1152/ajpgi.00282.2012]
 - 51 Loflin P, Lever JE. HuR binds a cyclic nucleotide-dependent, stabilizing domain in the 3' untranslated region of Na⁽⁺⁾/glucose cotransporter (SGLT1) mRNA. *FEBS Lett* 2001; 509: 267-271 [PMID: 11741601]
 - 52 Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P, Sands A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12: 101-110 [PMID: 25690134 DOI: 10.1177/1479164114563304]
 - 53 Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, Singh P. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302: R75-R83 [PMID: 21940401 DOI: 10.1152/ajpregu.00357.2011]
 - 54 Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, Lonn EM, Sager PT, Brunelle R, Jiang HH, Threlkeld RJ, Robertson KE, Geiger MJ. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2014; 64: 731-737 [PMID: 24980665 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03062]
 - 55 Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2569-2576 [PMID: 10589696]
 - 56 Zambrowicz B, Lapuerta P, Strumph P, Banks P, Wilson A, Ogbaa I, Sands A, Powell D. LX4211 therapy reduces postprandial glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment despite low urinary glucose excretion. *Clin Ther* 2015; 37: 71-82.e12 [PMID: 25529979 DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.10.026]
 - 57 Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, Simpson JA, Drucker DJ. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013; 19: 567-575 [PMID: 23542788 DOI: 10.1038/nm.3128]
 - 58 Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 372-382 [PMID: 23279307 DOI: 10.1111/dom.12054]
 - 59 Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 2223-2233 [PMID: 20609968 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2]
 - 60 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128 [PMID: 26378978 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720]
 - 61 Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 499-508 [PMID: 24463454 DOI: 10.1172/JCI72227]
 - 62 Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, Xiong J, Perez Z, Norton L, Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014; 124: 509-514 [PMID: 24463448 DOI: 10.1172/JCI70704]
 - 63 Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner

- JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687-1693 [PMID: 26078479 DOI: 10.2337/dc15-0843]
- 64 Burki TK. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. *Lancet* 2012; 379: 507 [PMID: 22334883]
- 65 Calado J, Sznajder Y, Metzger D, Rita A, Hogan MC, Kattamis A, Scharf M, Tasic V, Greil J, Brinkert F, Kemper MJ, Santer R. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3874-3879 [PMID: 18622023 DOI: 10.1093/ndt/gfn386]
- 66 Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab* 2014; 40: S28-S34 [PMID: 25554069 DOI: 10.1016/S1262-3636(14)72693-X]
- 67 Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-274 [PMID: 24026259 DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007]

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》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T₁, 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*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *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。

脂滴在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化

卢华杰, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 乔新杰, 霍旭磊, 李小苹, 侯松林

卢华杰, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 乔新杰, 霍旭磊, 李小苹, 侯松林, 河南科技大学医学院 肝损伤与修复分子医学重点实验室 河南省洛阳市 471003

卢华杰, 在读硕士, 主要从事肝损伤与修复的研究.

基金项目: 河南省高校科技创新人才支持计划资助项目, No. 13HASTIT025; 河南科技大学创新团队资助项目, No. 2015XTD003.

作者贡献分布: 实验研究与论文初稿由卢华杰完成; 实验设计、指导及论文定稿由李三强完成; 研究过程由卢华杰、张勇勇、王善龙、乔新杰、霍旭磊、李小苹及侯松林操作完成.

通讯作者: 李三强, 教授, 471003, 河南省洛阳市涧西区安徽路31号, 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. sanqiangli2001@163.com
电话: 0379-64820863

收稿日期: 2016-07-22
修回日期: 2016-07-29
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-09-08

Expression changes of lipid droplets during alcohol-induced liver injury in mice

Hua-Jie Lu, San-Qiang Li, Yong-Yong Zhang, Shan-Long Wang, Xin-Jie Qiao, Xu-Lei Huo, Xiao-Ping Li, Song-Lin Hou

Hua-Jie Lu, San-Qiang Li, Yong-Yong Zhang, Shan-Long Wang, Xin-Jie Qiao, Xu-Lei Huo, Xiao-Ping Li, Song-Lin Hou, Medical College, Henan University of Science and Technology, Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Supported by: Innovative Science and Technology Talent Support Project of Colleges and Universities of He'nan Province, No. 13HASTIT025; Innovative Team Project of He'nan University of Science and Technology, No. 2015XTD003.

Correspondence to: San-Qiang Li, Professor, Key

Laboratory of Molecular Medicine of Liver Injury and Repair, Medical College, He'nan University of Science and Technology, 31 Anhui Road, Jianxi District, Luoyang 471003, He'nan Province, China. sanqiangli2001@163.com

Received: 2016-07-22
Revised: 2016-07-29
Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-09-08

Abstract AIM

To investigate the pathological changes in the process of alcoholic liver injury.

METHODS

Thirty healthy male Kunming mice were randomly divided into a control group ($n = 10$) and a model group ($n = 20$). The control group was executed to take the liver tissue at 0 wk. The model group was treated with alcohol of 56 degrees (0.15 mL/20 g•d) for 8 wk, and then executed to take the liver tissue at four and 8 wk. The expression changes of lipid droplets during alcoholic liver injury were assessed by hematoxylin and eosin staining and oil red O staining. The integral optical density of histology samples was analyzed with Image-ProPlus6.0 software.

RESULTS

The content of lipid drops began to increase at 4 wk (20.29 ± 7.07 vs 8.06 ± 2.06 , $P < 0.01$), and significantly increased at 8 wk (34.88 ± 15.33 vs 8.06 ± 2.06 , $P < 0.01$). Compared to that at 4 wk, the amount of expression of lipid droplets showed a rising trend at 8 wk (34.88 ± 15.33 vs 20.29 ± 7.07 , $P < 0.05$).

背景资料

近年来随着经济社会发展, 人们生活压力增加, 酗酒的人数越来越多, 因而由酒精造成的肝损伤也在不断增多. 酒精性肝病已经成为继病毒性肝炎之后导致肝硬化肝癌的第二大病因. 肝细胞损伤是酒精性肝病的病理基础, 因此研究慢性酒精性肝损伤中的病理变化可为临床用药打下基础.

同行评议者

迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院 消化内科

■ 研发前沿

酒精性肝损伤的发病机制、细胞凋亡、治疗与预后是研究的热点, 但关于酒精性肝损伤后肝细胞的脂肪变及肝细胞的自我修复机制尚待研究。

CONCLUSION

The levels of lipid droplets show a growing trend along with the aggravation of hepatic steatosis during alcoholic liver injury in mice.

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

Key Words: Mice; Alcoholic liver injury; Oil red O staining; Hematoxylin and eosin staining

Lu HJ, Li SQ, Zhang YY, Wang SL, Qiao XJ, Huo XL, Li XP, Hou SL. Expression changes of lipid droplets during alcohol-induced liver injury in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3683-3688 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3683.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3683>

摘要

目的

探究小鼠酒精性肝损伤中的病理表现。

方法

健康昆明小鼠♂30只, 随机分为对照组($n=10$), 模型组($n=20$), 对照组于0 wk处死, 取肝脏; 模型组进行适应性喂养1 wk后, 给予56度白酒灌胃($0.15\text{ mL}/20\text{ g}\cdot\text{d}$), 连续8 wk, 于4 wk和8 wk, 颈椎脱臼处死小鼠, 取其肝脏待用, 制备石蜡切片和冰冻切片, 采用HE染色和油红O染色, 观察酒精性肝损伤中的脂滴表达变化, 采用Image-ProPlus6.0对病理切片样本进行累计光密度(integral optical density, IOD)定量分析。

结果

与对照组比较, 第4周脂滴含量开始增加(20.29 ± 7.07 vs 8.06 ± 2.06 , $P<0.01$), 第8周末脂滴含量明显增多(34.88 ± 15.33 vs 8.06 ± 2.06 , $P<0.01$), 8 wk与4 wk相比, 脂滴的表达量呈上升趋势(34.88 ± 15.33 vs 20.29 ± 7.07 , $P<0.05$)。

结论

8 wk末成功建立了酒精性脂肪肝模型, 可以用来评估酒精性脂肪肝治疗药物的预后作用; 在小鼠酒精性肝损伤中, 随着脂肪变性的发生, 脂滴含量不断增加。

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

关键词: 小鼠; 酒精性肝损伤; 油红染色; 苏木素-伊红染色

核心提要: 小鼠酒精性肝损伤过程中肝组织脂滴的变化与肝细胞的凋亡有密切关系。实验通过酒精诱导的慢性肝脏损伤动物模型, 观察并分析得出脂滴的表达变化, 随着脂肪变性的发生呈上升趋势, 并与肝脏的损伤修复密切相关, 对今后研究酒精性肝病的发生发展有一定理论意义。

卢华杰, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 乔新杰, 霍旭磊, 李小苹, 侯松林. 脂滴在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3683-3688 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3683.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3683>

0 引言

酒精依赖被认为是一个世界性的公共卫生问题, 与酒精性肝病的发生发展有直接因果关系。随着社会的发展, 酒精性肝病成为世界范围内发病率和死亡率持续攀升的主要原因之一, 临床上主要包括: 脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。大约60%-90%的人, 每天饮酒超过60 g, 已经被证实有脂肪变性^[2]。近年来人们生活水平提高, 在国内, 酒精性肝脏疾病的发病率呈现年轻化及上升趋势^[3]。其发病原因比较复杂, 包括炎症反应、氧自由基、凋亡等。其中, 细胞凋亡在慢性肝病的发病机制中扮演重要角色^[4]。脂肪肝变性是酒精性肝病的最早最普遍的表现, 最终可能进展为脂肪肝。本实验主要通过小鼠酒精灌胃来模拟人类酒精性肝损伤, 并对肝组织进行油红O染色和定量分析, 旨在观察在肝脏损伤的各个阶段发展过程中, 肝细胞内脂滴表达的变化规律。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级昆明小鼠♂30只, 体质量 $20\text{ g}\pm5\text{ g}$, 河南省实验动物科研中心提供, 许可证号: SCXK(豫)2015-0004。56度北京红星二锅头(生产于北京红星股份有限公司); 油红O(北京索莱宝科技有限公司); 伊红(北京索莱宝科技有限公司); 多聚赖氨酸(北京索莱宝科技有限公司); 载玻片(江苏世泰实验器材有限公司); 石蜡切片机(德国Leica); 切片石蜡(上海标本模型厂); Motic 102M光学显微镜, Moticam Pro 285A显微照相机(生产于麦克奥迪中国实业有

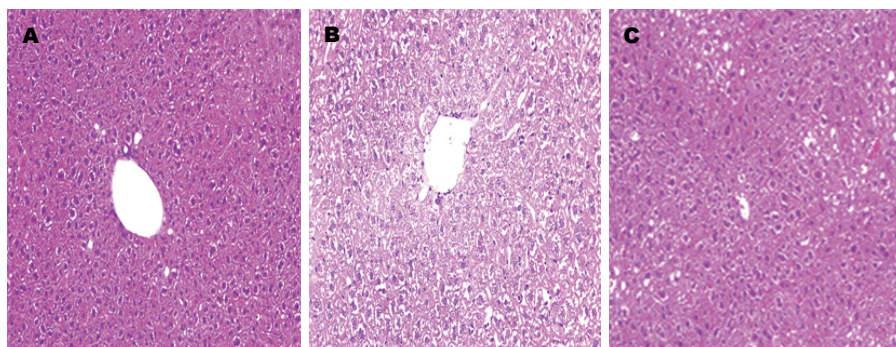


图1 不同阶段小鼠酒精性肝损伤中HE染色结果($\times 200$). A: 对照组; B: 模型组(4 wk); C: 模型组(8 wk).

■ 相关报道

王东风在D-柠檬烯对大鼠酒精性肝损伤脂质代谢紊乱的影响, 一文中提出“脂质代谢紊乱及脂肪变性是酒精性肝损伤的早期特征, 研究表明肿瘤坏死因子- α 在酒精性肝损伤发病中起到促进作用”, 为本文的研究提供了理论依据。

限公司); DW-HW50 -80 $^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱(购自中科美菱低温科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 小鼠酒精性肝损伤模型的建立及取材: 健康♂小鼠30只, 随机分为对照组($n = 10$), 模型组($n = 20$), 每天给予正常饮食饮水, 0 wk颈椎脱臼处死对照组, 取肝脏备用; 饲养1 wk后, 模型组进行酒精灌胃, 每日1次, 每次0.15 mL/20 g, 分别于第4周和第8周取材, 备用.

1.2.2 HE染色观察各组小鼠酒精性肝损伤过程中肝组织的病理学变化: 取各组肝组织于10%中性甲醛固定, 常规步骤制作石蜡切片; 切片厚度5 μm , 捞片, 烤片; 常规脱蜡至水, 并进行苏木素染液2 min, 盐酸酒精分化30 s, 自来水返蓝, 伊红染液1 min, 蒸馏水洗3 min, 乙醇梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 拍照.

1.2.3 油红染色检测各组小鼠酒精性肝损伤过程中脂滴的表达变化: 取各组小鼠肝组织于液氮环境固定, 并制作冰冻切片, 厚度10 μm , 将切片置于涂有多聚赖氨酸的载玻片上, 并放入10%的甲醛固定液中, 固定10 min; 用蒸馏水稍洗, 待切片干燥, 将切片置于油红工作液中浸染8-10 min; 用60%乙醇分化; 蒸馏水稍洗; 苏木素淡染细胞核30 s; 自来水泛蓝; 用滤纸把周围水分吸干, 甘油明胶封片; 在光学显微镜下观察各组肝组织中脂滴含量的变化, 并按照照相软件统一参数进行拍照, 运用Image-ProPlus6.0软件对图片进行分析.

统计学处理 运用SPSS16.0软件对数据进行分析, 资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 多组间的比较用ANOVA分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异具有显著统计学意义.

2 结果

2.1 酒精对实验过程中小鼠存活情况的影响 对照组小鼠精神状态良好, 皮毛有光泽, 行动轻便灵活, 进食量及大便正常; 模型组小鼠表现精神萎靡、活动量减少、消瘦、皮毛粗糙和缺少光泽, 到第4周共有5只死亡, 其中4只死于夜间, 1只于灌胃后表现呼吸急促、眼球放大, 最终死亡, 到第8周又有3只死亡, 1只死于晚上, 有被撕咬痕迹, 另外2只于灌胃后, 次日早上出现腹部膨隆, 呼吸困难而死.

2.2 小鼠酒精性肝损伤中的病理学改变

2.2.1 HE染色结果: 对照组在光学显微镜下, 肝脏形态结构完整, 肝小叶清晰可见, 肝细胞核排列整齐, 位于细胞中央, 肝索围绕中央静脉呈放射状排列(图1A); 模型组分为4 wk和8 wk, 其中4 wk时可见肝细胞核固缩, 并且排列紊乱, 胞质和胞核间空隙增大, 出现水样变, 部分可见炎症细胞浸润, 有局部灶状坏死, 并有脂肪空泡的形成(图1B); 当造模到第8周时, 可见肝细胞内出现大量的圆形脂肪空泡, 与4 wk相比明显增多, 肝小叶轮廓不清晰, 胞核被挤到一侧, 部分区域可见肝细胞核的再生和气球样变(图1C).

2.2.2 油红染色结果: 对照组在光学显微镜下观察可见肝细胞轮廓清晰, 肝索排列整齐, 呈射线状, 细胞内呈现的红色脂肪颗粒极少(图2A); 模型组(4 wk)可见红色脂肪颗粒有所增多, 汇管区出现炎症细胞浸润(图2B), 模型组(8 wk)可见肝细胞核出现明显水肿, 围绕中央静脉有炎细胞的浸润, 出现较多的红色脂肪颗粒聚集(图2C).

2.3 各组小鼠肝组织中油红染色的定量分析及统计学结果 油红染色是反应肝细胞内脂

■创新盘点

本文着重研究脂滴在酒精性肝损伤中的含量表达变化, 实验结果表明脂滴的含量变化与肝脏组织的损伤与修复密切相关, 但具体分子机制尚需进一步研究。

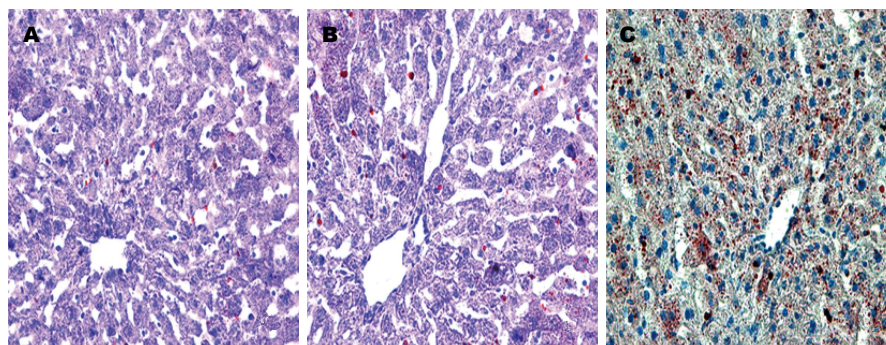


图 2 不同阶段小鼠酒精性肝损伤中脂滴的表达($\times 400$). A: 对照组; B: 模型组(4 wk); C: 模型组(8 wk).

肪含量高低的常用指标. 通过运用Image-Pro-Plus16.0软件对其表达的红色颗粒的累计光密度的测量, 并用SPSS16.0对其数据进行统计分析. 在小鼠酒精性肝损伤中, 对照组脂滴含量极低, 在第4周和第8周脂滴表达开始增多(20.29 ± 7.07 , 34.88 ± 15.33 vs 8.06 ± 2.06 , $P < 0.01$), 模型组8 wk与4 wk相比, 脂滴的表达量呈上升趋势.

3 讨论

酒精性肝病是长期饮酒导致的肝脏疾病, 生理条件下, 仅有一部分乙醇(10%)通过细胞色素P4502E1(CYP2E1)氧化为乙醛^[4-8], 细胞的抗氧化能力, 是可以与产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)相抗衡的, 但长期酒精滥用, 可使CYP2E1表达增多, 从而使ROS产生增多, 一方面加速酒精的消除, 另外也破坏肝细胞的组织结构, 导致肝细胞损伤, 进而引起肝细胞脂肪变性^[9,10]. 脂肪变性可能进展为脂肪肝, 脂肪肝的特点是肝细胞损伤, 炎症和纤维化. 并且随着脂肪变性加重, 细胞凋亡和肝纤维化程度也会增加^[11]. 本实验采用56度白酒灌胃, 这种造模方式更符合人类的饮酒习惯, 能更好地模拟人类酒精性肝损伤.

酒精性肝病是一种进展性疾病, 在早期病理变化为肝细胞氧化损伤, 进一步可进展为酒精性脂肪肝, 到晚期则无法治愈, 因而在氧化损伤之前干预有重要作用^[12-14]. 另外, 酒精过量摄入可造成肝细胞线粒体功能受损, 过氧化物酶增殖体的表达被抑制, 进一步抑制肝脏脂类的氧化利用, 最终导致肝脏TG沉积, 诱发脂代谢紊乱, 发生脂肪变性^[15-17]. 该实验中采用HE染色和制作冰冻切片进行油红染色来观察及分析酒精性肝损伤中的脂滴变化规律, 显微镜

下观, 模型组可见大量的圆的脂肪颗粒聚集, 并有大量炎细胞浸润, 肝细胞形态不规整. 而且冰冻切片制作方便, 可以节省时间, 病理切片也能更直观反映肝细胞的病理变化. 乙醇可能诱导了相关肝细胞炎症因子的表达增多, 促进了脂肪变性的发生, 该实验结果也与国内外的文献一致^[18-22].

在酒精诱导的肝损伤模型中, LPS通过激活TLR-4表达, 激活下游信号通路, 最终激活转录因子, 如: 核因子- κ B, 激活子蛋白-1, 进而诱发肝细胞炎症, 主要表现为肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-6、单核细胞趋化蛋白-1的释放^[23-25]; TNF- α 是酒精性肝损伤发生和发展的重要因素, 已有文献报道^[26] TNF- α 诱导了ROS的增加, 促使氧化应激发生, 在酒精性脂肪肝的发病过程中起到促进作用^[27-29]; 在正常肝脏组织中, 脂质代谢保持一种稳定的平衡状态, 当肝脏长期遭受酒精的刺激, 就会打破这种平衡状态, 导致肝细胞内过多的脂肪积累, 增加肝脏负荷, 最终引起脂肪变性和酒精性肝损伤. 在该实验中, 肉眼观察可见对照组肝脏呈现鲜红色, 肝脏边缘较锐, 表面光滑; 模型组肝脏出现肿大, 颜色呈现暗红色, 肝脏边缘较钝, 表面出现白点, 缺少光泽. 油红染色结果提示, 模型组出现肝组织结构疏松和脂肪沉积, 提示随着脂肪变性的发生发展, 脂滴含量呈上升趋势, 并在第8周成功建立酒精性脂肪肝模型. 也有文献报道, 酒精刺激使小鼠肝细胞内磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)及骨桥蛋白(osteopontin, OPN)表达增多, 而OPN和PI3K可能在肝组织脂肪变的发生发展中扮演重要角色^[30,31]; 脂肪变性也可能与CYP2E1表达增多有关, 但具体影响机制尚

■应用要点

酒精性肝损伤早期变性出脂肪变性, 最终进展为脂肪肝, 而脂肪肝的特点是肝细胞损伤, 炎症和纤维化. 并且随着脂肪变性加重, 细胞凋亡和肝纤维化程度也会增加. 因此研究肝损伤早期脂滴的变化规律对于临床上及时阻断酒精性肝病的进展有重要参考价值.

需要进一步研究.

总之, 本实验通过酒精诱导的小鼠酒精性肝损伤模型, 观察分析得出随着脂肪变性发生, 脂滴含量呈现上升趋势, 并与肝脏的损伤修复密切相关, 对今后研究酒精性肝损伤的预防与治疗的关系有一定理论意义.

4 参考文献

- 1 Miller AM, Horiguchi N, Jeong WI, Radaeva S, Gao B. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 787-793 [PMID: 21284667 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01399.x]
- 2 Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23: 1025-1029 [PMID: 8621128 DOI: 10.1002/hep.510230513]
- 3 魏红涛, 薛晓伟, 刘冰, 杨立沛, 王俐. 探讨干预小鼠急性酒精性肝损伤细胞凋亡的时间窗. *中华急诊医学杂志* 2014; 20: 11-17
- 4 Miranda-Mendez A, Lugo-Baruqui A, Armendariz-Borunda J. Molecular basis and current treatment for alcoholic liver disease. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1872-1888 [PMID: 20622998 DOI: 10.3390/ijerph7051872]
- 5 Bruha R, Dvorak K, Petrtyl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol* 2012; 4: 81-90 [PMID: 22489260 DOI: 10.4254/wjh.v4.i3.81]
- 6 Bell LN, Temm CJ, Saxena R, Vuppalaanchi R, Schauer P, Rabinovitz M, Krasinskas A, Chalasani N, Mattar SG. Bariatric surgery-induced weight loss reduces hepatic lipid peroxidation levels and affects hepatic cytochrome P-450 protein content. *Ann Surg* 2010; 251: 1041-1048 [PMID: 20485142 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181dbb572]
- 7 Jaeschke H. Inflammation in response to hepatocellular apoptosis. *Hepatology* 2002; 35: 964-966 [PMID: 11915046 DOI: 10.1053/jhep.2002.0350964]
- 8 谭靛, 李珊平, 吴梦茹, 李明进, 向家勇, 袁才佳. 丹参注射液对小鼠急性酒精性肝损伤保护作用研究. *现代医药卫生* 2013; 29: 2276-2277
- 9 Kong L, Ren W, Li W, Zhao S, Mi H, Wang R, Zhang Y, Wu W, Nan Y, Yu J. Activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha ameliorates ethanol induced steatohepatitis in mice. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 246 [PMID: 22208561 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.02.246]
- 10 Larter CZ, Yeh MM, Van Rooyen DM, Brooling J, Ghatara K, Farrell GC. Peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist, Wy 14, 643, improves metabolic indices, steatosis and ballooning in diabetic mice with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 341-350 [PMID: 21929649 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06939.x]
- 11 韩刚, 姚国贤, 原海忠, 董月. 姜黄素固体分散体对酒精性肝损伤大鼠氧化应激的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 500-503

- 12 雷红伟, 杨伟峰. 葛花对酒精性肝损伤保护作用的研究. *时珍国医国药* 2010; 21: 489-490
- 13 Wang Y, Liu Y, Kirpich I, Ma Z, Wang C, Zhang M, Suttles J, McClain C, Feng W. Lactobacillus rhamnosus GG reduces hepatic TNF α production and inflammation in chronic alcohol-induced liver injury. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1609-1615 [PMID: 23618528 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.02.001]
- 14 Bertola A, Park O, Gao B. Chronic plus binge ethanol feeding synergistically induces neutrophil infiltration and liver injury in mice: a critical role for E-selectin. *Hepatology* 2013; 58: 1814-1823 [PMID: 23532958 DOI: 10.1002/hep.26419]
- 15 Xu R, Huang H, Zhang Z, Wang FS. The role of neutrophils in the development of liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2014; 11: 224-231 [PMID: 24633014 DOI: 10.1038/cmi.2014.2]
- 16 Meadows GG, Zhang H. Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival. *Alcohol Res* 2015; 37: 311-322 [PMID: 26695753]
- 17 韩向晖, 陈珺明, 张莉, 王淼, 王磊, 郑培永, 季光. 清肝活血方对酒精性肝损伤大鼠内质网应激反应性凋亡基因表达的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1279-1285
- 18 田维毅, 王庆学, 王文佳, 杨柱. 葛根散对急性酒精性肝损伤小鼠肝微粒体CYP450含量及CYP2E1活性的影响. *中国实验方剂学杂志* 2012; 13: 37-38
- 19 Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 30-36 [PMID: 25447847 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.042]
- 20 Bala S, Marcos M, Gattu A, Catalano D, Szabo G. Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. *PLoS One* 2014; 9: e96864 [PMID: 24828436 DOI: 10.1371/journal.pone.0096864]
- 21 Byun JS, Jeong WI. Involvement of hepatic innate immunity in alcoholic liver disease. *Immune Netw* 2010; 10: 181-187 [PMID: 21286378 DOI: 10.4110/in.2010.10.6.181]
- 22 Sahai A, Pan X, Paul R, Malladi P, Kohli R, Whittington PF. Roles of phosphatidylinositol 3-kinase and osteopontin in steatosis and aminotransferase release by hepatocytes treated with methionine-choline-deficient medium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G55-G62 [PMID: 16439472 DOI: 10.1152/ajpgi.00360.2005]
- 23 张频, 龚作炯. 甜菜碱对酒精性肝损伤大鼠凋亡基因caspase-12表达的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2437-2440
- 24 李伟平, 任浩洋, 张宝阳, 虞朝辉, 厉有名. VEGF在大鼠慢性酒精性肝损伤中的表达. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1766-1770
- 25 顾芳, 周艳, 杨浩然, 魏彩, 唐宜桂, 李小勤, 秦宜德. β -酪啡肽-7对小鼠酒精性肝损伤防治作用的研究. *中国药理学通报* 2013; 29: 397-400
- 26 王东风, 梁惠, 王文成. D-柠檬烯对大鼠酒精性肝损伤脂质代谢紊乱的影响. *食品科学* 2015; 5: 163-167
- 27 Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 387-400 [PMID: 26055245 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.94]
- 28 Wang HJ, Gao B, Zakhari S, Nagy LE. Inflammation in alcoholic liver disease. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 343-368 [PMID: 22524187 DOI: 10.1146/annurev-

■名词解释

脂肪变性: 指除脂肪细胞外的实质细胞内出现脂滴或脂滴明显增多的现象, 脂滴主要是中性脂肪, 也可有磷脂或胆固醇等.

■ 同行评价

本文成功建立了酒精性脂肪肝的小鼠模型, 试验设计合理, 书写规范, 图文并茂, 通过病理学的分析, 在一定程度上可反映脂滴在慢性酒精性肝损伤过程中的变化规律。

- 29 nutr-072610-145138]
Donohue TM. Alcohol-induced steatosis in liver
cells. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4974-4978
[PMID: 17854140 DOI: 10.3748/wjg.v13.i37.4974]
30 李素婷, 张子俊, 杜超, 吴淑彦, 齐天林, 山楂叶总黄

- 31 酩对酒精性肝损伤小鼠脂质过氧化水平的影响. 中
国老年学杂志 2014; 34: 1012-1014
曹丹, 刘仲华, 黄建安, 蔡淑嫻, 吴香兰, 金莉莎, 林
勇. 不同时间给予大红袍水提物对小鼠急性酒精性
肝损伤的影响. 茶叶科学 2013; 33: 289-294

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》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)

紫草素对刀豆蛋白A诱导的急性肝损伤的作用及初步机制

沈淼

沈淼, 浙江省人民医院消化内科 浙江省杭州市 310014

沈淼, 住院医师, 主要从事急性肝损伤及肝硬化方面的研究.

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程、试剂的提供及数据分析均由沈淼完成.

通讯作者: 沈淼, 住院医师, 310014, 浙江省杭州市下城区上塘路158号, 浙江省人民医院消化内科.
sm19871104@163.com

收稿日期: 2016-07-03

修回日期: 2016-07-28

接受日期: 2016-08-07

在线出版日期: 2016-09-08

Effect of shikonin on concanavalin A-induced liver injury and possible mechanisms involved

Miao Shen

Miao Shen, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Miao Shen, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital, 158 Shangtang Road, Xiacheng District, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China. sm19871104@163.com

Received: 2016-07-03

Revised: 2016-07-28

Accepted: 2016-08-07

Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of shikonin on concanavalin A (Con A)-induced acute liver injury in mice and explore the underlying mechanisms.

METHODS

Acute liver injury was induced by Con A in Balb/c mice through tail injection. The mice were randomly divided into five groups of fourteen mice as follows: (1) normal group; (2) Con A-induced model group; (3) low-dose (12.5 mg/kg) shikonin + Con A group; (4) medium-dose (25 mg/kg) shikonin + Con A group; (5) high-dose (50 mg/kg) shikonin + Con A group. Histological grading and the measurement of the levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), nitric oxide (NO), inducible nitric oxide synthase (iNOS), nuclear factor- κ B (NF- κ B), I κ B α and I κ B β were performed.

RESULTS

Compared to the normal group, the histological grade as well as the levels of ALT, AST, NO, iNOS and NF- κ B significantly increased in the model group, but the levels of I κ B α and I κ B β were decreased. After shikonin (50 mg/kg) treatment, the histological grade and the levels of ALT, AST, NO, iNOS and NF- κ B significantly were decreased, and the levels of I κ B α and I κ B β were increased. The doses of 12.5 mg/kg and 25 mg/kg worked inefficiently.

CONCLUSION

Shikonin (50 mg/kg) protects against Con A-induced liver injury by decreasing the level of NO, which may correlate with the amelioration of NF- κ B activity.

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

Key Words: Shikonin; Liver injury; NO; Nuclear factor- κ B

背景资料

紫草素, 提取于紫草, 是一种脂溶性很强的萘醌类色素, 具有多种特性, 包括抗、抗氧化、抗肿瘤、抗细菌和组织修复等. 近几年来, 紫草素的抗炎效果在多种炎症动物模型中被证实, 但在急性肝损伤中的作用及相关机制尚未有报道. 本实验主要针对不同浓度紫草素对刀豆蛋白A(concanavalin A, Con A)诱导的急性肝损伤的作用及可能机制进行研究.

同行评议者

沈世强, 教授, 武汉大学人民医院普外科; 苏松, 副教授, 四川医科大学附属医院肝胆外科; 王晓鹏, 副主任医师, 甘肃省人民医院普外科; 张卓, 副教授, 沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

■ 研究前沿

一氧化氮是急性肝损伤发生发展过程中的重要损伤因子。一氧化氮的合成取决于一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的调控和表达。同时,在急性肝损伤的炎症反应中,核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路起着重要作用,调控多种炎症因子,如白介素(interleukin, IL)-2, IL-6, iNOS等的表达。

Shen M. Effect of shikonin on concanavalin A-induced liver injury and possible mechanisms involved. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3689-3695 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3689.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3689>

摘要 目的

探索紫草素对刀豆蛋白A(concanavalin A, Con A)诱导的急性肝损伤的保护作用及其可能机制。

方法

通过尾静脉注射Con A建立急性肝损伤模型。小鼠随机分为正常组、肝损伤模型组、紫草素低剂量组(12.5 mg/kg)、紫草素中剂量组(25 mg/kg)、紫草素高剂量组(50 mg/kg), 共计5个分组。检测不同分组之间的谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平; HE染色比较不同分组之间的病理改变; 一氧化氮检测试剂盒检测不同分组之间的一氧化氮水平; Western blot测定一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、I κ B α 和I κ B β 的表达。

结果

与正常组相比, 模型组中血清中的ALT和AST水平显著升高($P < 0.05$); 模型组肝组织坏死明显, 坏死率差异具有统计学意义; 模型组肝组织中NO的合成增多($P < 0.05$); 模型组肝组织中iNOS和NF- κ B表达增多, I κ B α 和I κ B β 的表达减少。与模型组相比, 紫草素(50 mg/kg)显著降低小鼠血清中的ALT和AST水平, 并减少肝细胞坏死率; 同时减少iNOS和NF- κ B表达, I κ B α 和I κ B β 的表达则增多。低剂量组(12.5 mg/kg)和中剂量组(25 mg/kg)与模型组比较无统计学差异。

结论

紫草素(50 mg/kg)可以显著改善Con A诱导的急性肝损伤, 且可能是通过抑制NF- κ B信号通路激活, 进而减少NO合成来实现的。

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

关键词: 紫草素; 肝损伤; 一氧化氮; NF- κ B

核心提要: 紫草素可能是通过抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路激活, 进而减少一氧化氮合酶表达和一氧化氮合成来改善

刀豆蛋白A(concanavalin A, Con A)诱导的急性肝损伤。

沈淼. 紫草素对刀豆蛋白A诱导的急性肝损伤的作用及初步机制. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3689-3695 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3689.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3689>

0 引言

急性肝损伤可以由各种原因导致, 包括药物、病毒、酒精、高脂饮食和射线等等。目前来说, 肝脏疾病仍然是一个全球性的问题, 因急性肝损伤所引起的死亡率仍然较高^[1,2]。因此, 迫切需要寻求更多的药物来改善各种原因引起的肝损伤。同时在发病机制方面, 大量研究表明, 多种炎症因子和调控通路在急性肝损伤的进展中起着重要的角色, 如白介素(interleukin, IL)-1, IL-2, IL-6, 一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)分子和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路等^[3-7]。紫草素, 提取于紫草, 是一种脂溶性很强的萘醌类色素, 分子式为C₁₆H₁₆O₅, 具有多种特性, 包括抗、抗氧化、抗肿瘤、抗细菌和组织修复等^[8,9]。近几年来, 紫草素的抗炎效果在多种炎症动物模型中被证实, 同时其可能的抗炎机制也通过体外模型逐步被发现^[10-13]。这些动物模型包括有关节炎、胰腺炎、急性肺损伤和脑缺血再灌注损伤等, 比如在2009年, Dai等^[14]发现紫草素可以改善自身免疫性关节炎。内毒素所诱导的急性肺损伤可以被紫草素改善, 这一作用也在2013年被科学家证实^[15]。同样的, 也有研究指出紫草素可以通过抑制NF- κ B途径来改善雨蛙素所诱导的急性胰腺炎^[16]。总而言之, 紫草素的抗炎作用被越来越多的人所熟知, 但其在急性肝损伤中的作用及相关机制尚未有报道。本实验主要针对不同浓度紫草素对刀豆蛋白A(concanavalin A, Con A)诱导的急性肝损伤的作用及可能机制进行研究。

1 材料和方法

1.1 材料 ♂ Balb/c小鼠(6-8 wk, 20-21 g)均购自上海斯莱克动物实验有限公司(上海, 中国)。自由饮食, 饲养环境温度控制在25 °C。12 h光照周期。紫草素(纯度>95%)和Con A购自Sigma-Aldrich(St. Louis, MO, United States)。紫草素和Con A均被保存在4 °C。小鼠天冬氨酸氨基

表 1 紫草素对小鼠血清ALT和AST水平的影响 ($n = 7$, mean $\pm$ SD, U/mL)

分组	ALT	AST
3 h		
正常组	161.33 $\pm$ 12.33	120.35 $\pm$ 11.21
Con A模型组	1143.67 $\pm$ 65.11	1040.65 $\pm$ 125.31
Con A+紫草素(12.5 mg/kg)	1114.67 $\pm$ 92.17	948.86 $\pm$ 116.76
Con A+紫草素(25 mg/kg)	1296.25 $\pm$ 89.63	902.17 $\pm$ 210.16
Con A+紫草素(50 mg/kg)	299.54 $\pm$ 15.63	299.84 $\pm$ 19.10
6 h		
正常组	123.58 $\pm$ 11.21	119.44 $\pm$ 10.56
Con A模型组	1900.33 $\pm$ 186.31	1753.36 $\pm$ 226.33
Con A+紫草素(12.5 mg/kg)	1848.13 $\pm$ 251.41	1738.24 $\pm$ 211.77
Con A+紫草素(25 mg/kg)	1870.53 $\pm$ 200.56	1618.21 $\pm$ 209.98
Con A+紫草素(50 mg/kg)	928.11 $\pm$ 126.37	820.11 $\pm$ 190.19

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ConA: 刀豆蛋白A.

转移酶(aspartate transaminase, AST)ELISA试剂盒、小鼠谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)ELISA试剂盒和一氧化氮检测试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司. 相关抗体包括NF- κ B、I κ B α 、I κ B β 、iNOS和 β -actin均购自Cell Signaling Technology Inc.(Beverly, MA, United States).

1.2 方法

1.2.1 动物处理: 小鼠随机分为以下5组, 每组14只. 分组如下, 第1组: 正常组(saline组); 第2组: Con A模型组; 第3组: 紫草素(12.5 mg/kg)+Con A组; 第4组: 紫草素(25 mg/kg)+Con A组; 第5组: 紫草素(50 mg/kg)+Con A组. 实验前2 wk开始将紫草素溶解在花生油中, 设定3个剂量浓度, 分别为12.5、25和50 mg/kg, 通过灌胃的方式预保护小鼠, 每天1次. 正常组和Con A模型组给予同等剂量花生油灌胃. 灌服14 d结束后1 h除正常对照组外各组小鼠均尾静脉注射Con A溶液, 剂量为20 mg/kg, 正常对照组小鼠尾静脉注射同剂量生理盐水. 小鼠分别在Con A注射后3和6 h后进行去眼球采血, 静置2 h后, 3000 r/min, 离心15 min, 取血清保存于-20 $^{\circ}$ C冰箱中, 以备测定ALT、AST; 各组小鼠均处死并取肝左叶以液氮速冻后保存于-80 $^{\circ}$ C冰箱中, 以备NF- κ B、I κ B- α 、I κ B- β 和iNOS检测. 取肝右叶置于40 g/L多聚甲醛4 $^{\circ}$ C下固定, 用于HE染色.

1.2.2 生化分析: 取小鼠血清, 按试剂盒说明测定血清中AST、ALT含量. NO的测定也按照试

剂盒说明书进行操作, 简言之, 精确称取肝组织100 g, 提取总蛋白, 定蛋白含量后, 测定NO水平, 并以每个样品蛋白含量进行含量校正.

1.2.3 病理学检测: 小鼠肝脏组织分离得到后在40 g/L甲醛中固定24 h. 完成的组织蜡块用切片机切成5 μ m厚的切片. 切片经HE染色后在光镜下观察. 其中坏死区域面积用Image-pro Plus6.0软件进行定量分析.

1.2.4 Western blot分析: 将储存在-80 $^{\circ}$ C的肝组织解冻, 使用蛋白提取试剂盒获得总蛋白. 通过BCA法检测蛋白浓度, 将不同分组间等量的蛋白量加入胶孔内, 经浓缩胶和分离胶分离后, 转膜至PVDF膜上. 转膜完毕后, 非结合位点用5%牛奶进行封闭1 h, 后用相应抗体孵育过夜, 浓度分别为NF- κ B(1 : 500), I κ B α (1 : 500), I κ B β (1 : 500)和iNOS(1 : 500). 在第2天, 所有膜用PBST清洗3次, 每次5 min. 洗毕后, 所有膜用PBST清洗3次, 然后用对应二抗孵育1 h. 洗去二抗后, 予曝光. 用凝胶成像分析系统对NF- κ B、I κ B α 、I κ B β 和iNOS蛋白条带与相应得内参 β -actin条带进行灰度扫描, 以两者扫描强度比值作为各目标蛋白的相对表达量.

统计学处理 实验数据利用SPSS17.0软件分析. 实验结果均以mean $\pm$ SD表示. 各组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 紫草素对Con A诱导急性肝损伤的影响 如表1, 图1所显示, 在3 h和6 h两个时间点上, 模

■ 相关报道

有报道指出, 在Con A诱导的急性肝损伤模型中, NF- κ B信号通路可以调控HMGB1的合成和释放, 进一步调控自噬的发生发展, 这一机制同样在该疾病模型中起着重要作用.

■ 创新亮点

本实验首次证明紫草素可以通过抑制NF-κB信号通路激活,使iNOS表达和NO合成减少,从而改善Con A诱导的急性肝损伤。

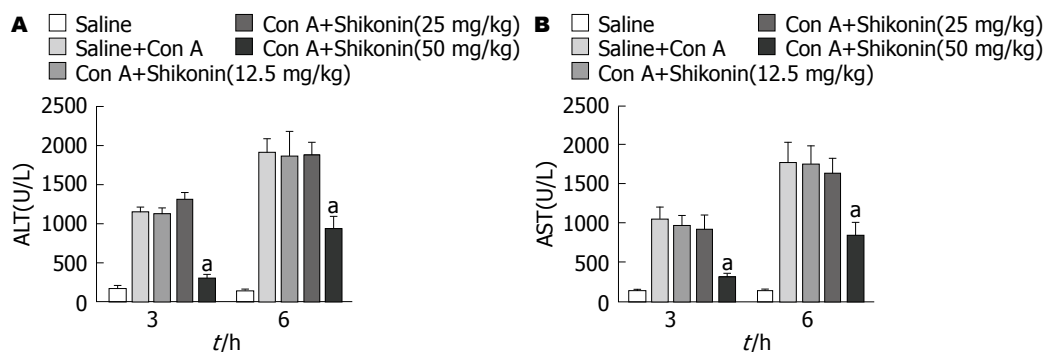


图 1 紫草素对不同分组血清中ALT和AST的作用. A: 紫草素对ALT的作用; B: 紫草素对AST的作用. ^a $P<0.05$ vs Saline+Con A. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

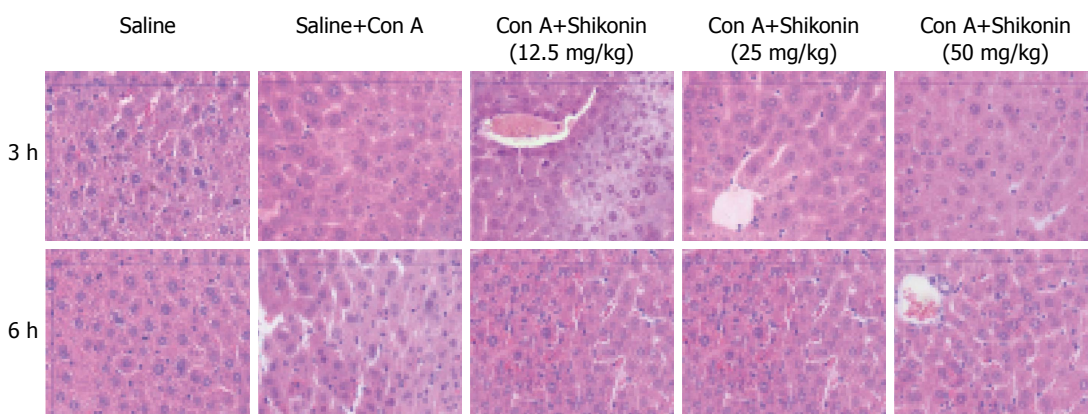


图 2 紫草素对不同分组的病理变化影响(×200).

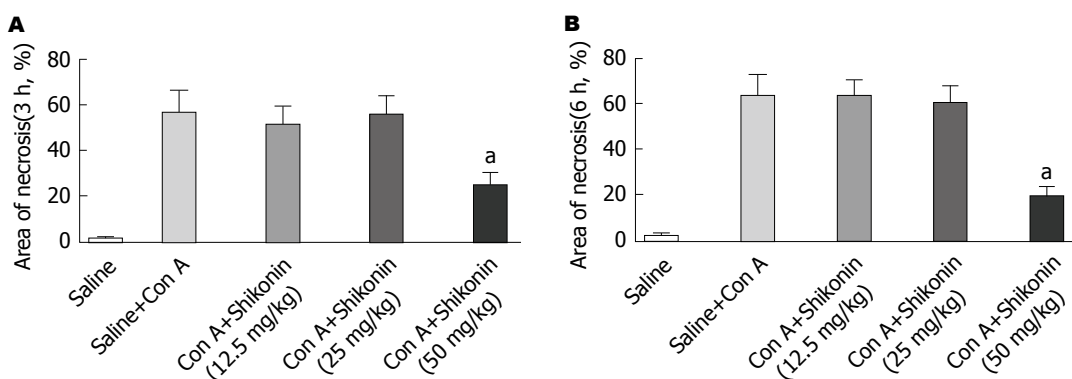


图 3 紫草素对不同分组肝组织坏死率的影响. A: 3 h肝组织坏死率; B: 6 h肝组织坏死率. ^a $P<0.05$ vs Saline+Con A.

型组的ALT和AST水平较正常组明显升高,表明Con A诱导的急性肝损伤模型建立成功.同时,我们发现在紫草素(50 mg/kg)处理分组中,两个时间点的ALT和AST水平较模型组有明显下降($P<0.05$),但在12.5 mg/kg和25 mg/kg两个分组中则不明显.其次我们通过HE染色的方式比较不同分组的病理表现,如图2.我们发现在正常组中,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,细胞界限清晰,细胞核明显,结构正常。

在模型组中,肝细胞肿胀明显并且散乱分布,存在大量炎性细胞浸润,小叶中可见大面积片状坏死.而在紫草素(50 mg/kg)处理组中,这些表现明显改善,坏死面积较正常组显著减少,具有统计学意义.但在12.5 mg/kg和25 mg/kg两个分组中,该差异无统计学意义(图3).

2.2 紫草素对小鼠肝组织中iNOS表达和NO合成的影响 我们发现在模型组中,NO的水平较正常组明显上升,具有统计学意义.但在两个

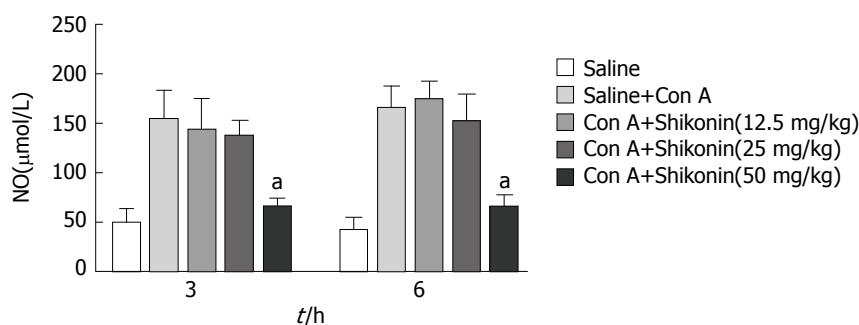


图4 紫草素对不同分组NO水平的影响。^a $P < 0.05$ vs Saline+Con A.

应用要点

本文为临床上应用紫草素治疗急性肝损伤提供了一定的实验基础, 探讨紫草素改善急性肝损伤的作用机制, 为后续研究提供了方向.

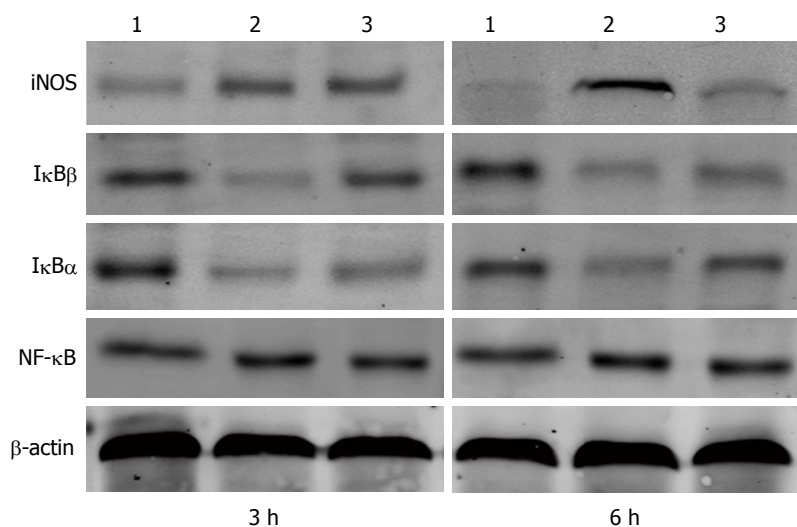


图5 紫草素对不同分组iNOS, NF-κB, IκBα和IκBβ表达的影响. 1: Saline; 2: Saline+Con A; 3: Con A+Shikonin. iNOS: 一氧化氮合酶; NF-κB: 核因子-κB.

低剂量紫草素组中, NO水平无明显改变(图4). 同样的, 我们用Western bolt的方法检测iNOS在肝组织中的表达, 发现经紫草素(50 mg/kg)后, 肝组织中的iNOS水平被明显下调, 具有统计学差异, 两个低剂量组则不明显(图5, 6).

2.3 紫草素对NF-κB信号通路的影响 我们发现在模型组中NF-κB的表达显著上升, IκBα和IκBβ的表达则受到抑制, 表明NF-κB通路在模型组中被激活. 通过紫草素(50 mg/kg)干预后, 发现NF-κB的表达较模型组有降低, IκBα和IκBβ的表达则增多, 表明NF-κB信号通路被抑制, 差异具有统计学意义. 低剂量组无统计学意义(图5, 6).

3 讨论

作为一种传统中草药紫草的提取物, 紫草素具有抗炎活性. 其抗炎活性已在多种疾病模型中得到证实^[17,18], 但其在Con A诱导的急性肝损伤疾病模型中的作用尚未被报道. 本实验中, 通

过检测不同分组中血清ALT和AST水平及观察病理改变, 发现紫草素(50 mg/kg)可以显著降低ALT和AST水平, 同时减少肝细胞坏死比例, 由此可见, 紫草素可以有效地改善Con A诱导的急性肝损伤.

NO是一个多功能分子, 在炎症性损伤中起着重要作用^[19-22]. 正常情况下, 肝脏仅由结构型NOS即eNOS诱导产生低水平NO, 作为肝脏微循环功能调节的重要信使; 但是, 在氧化应激状态下, 诱生型NOS即iNOS激活, 持续大量的NO被合成、释放, 具有显著肝细胞毒作用, 是使肝细胞产生氧化应激的关键分子之一, 是多种类型肝损伤炎症、感染发生、发展过程的重要促进和效应因子^[23-25]. 近来, Koerber等^[26]通过Con A来诱导急性肝损伤, 发现敲除*iNOS*基因的小鼠相较于正常小鼠有显著好转. 同时, 多种药物或者复合物已被证实可以通过这条途径来改善急性肝损伤, 比如甘草苷和水飞蓟宾^[27]. 可见, 通过抑制一氧化氮的合成或

■名词解释

NF- κ B信号通路: 在细胞因子诱导的基因表达中起关键性的调控作用, 他调控的基因编码急性期反应蛋白、细胞因子、细胞黏附因子、免疫调节分子、病毒瘤基因、生长因子、转录和生长调控因子等。通过调控多种基因的表达, NF- κ B参与免疫反应、炎症反应、细胞凋亡、肿瘤发生等多种生物进程。

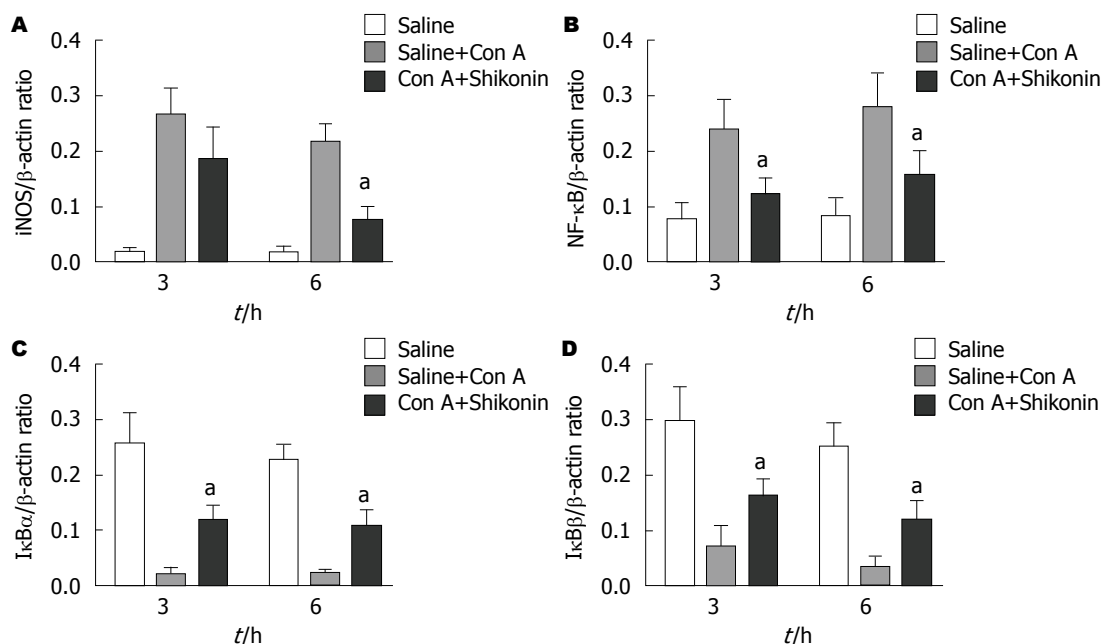


图 6 不同分组iNOS, NF- κ B, I κ B α 和I κ B β 与 β -actin比值之间的比较. A: iNOS与 β -actin的比值; B: NF- κ B与 β -actin的比值; C: I κ B α 与 β -actin的比值; D: I κ B β 与 β -actin的比值. ^a $P < 0.05$ vs Saline+Con A.

许是改善Con A诱导的急性肝损伤的一条重要途径. 因此, 我们设想紫草素作为一种抗炎药物, 是否可以通过抑制iNOS表达, 从而减少NO合成, 达到改善肝损伤的作用. 在本实验中, 如前文所述结果, Con A诱导的肝损伤模型中, 小鼠肝脏iNOS水平和NO合成较正常小鼠明显上升, 但经紫草素后, iNOS水平和NO合成均有所下降, 初步证实了我们的设想.

那么紫草素是如何调控iNOS的表达的呢? 大量研究表明, NF- κ B信号通路在各种原因造成的肝损伤中起着重要的作用. 他通过对多种炎症因子转录的调节而参与肝损伤的发生、发展. 有学者研究证明, NF- κ B活化可引起TNF- α 、iNOS和内皮素的生成增加, 并认为这在Con A引发肝损伤的动态发展过程中起着重要的作用^[26,28,29]. 本实验中, 我们设想紫草素是否可以抑制iNOS上游调控通路即NF- κ B信号通路来调控iNOS的表达. 结果表明, NF- κ B信号通路中的相关蛋白即I κ B α 和I κ B β 经紫草素处理后, 两者的表达较模型组均有所上升, 表明其对NF- κ B分子的降解作用被增强, 使NF- κ B分子表达降低, 从而NF- κ B信号通路被抑制.

总之, 本实验中我们证实紫草素(50 mg/kg)对Con A诱导的急性肝损伤有明显的保肝降酶作用, 且可能是通过抑制NF- κ B信号通路激活,

进而降低iNOS表达, 减少NO合成来实现的.

4 参考文献

- Bremer L, Schramm C, Tiegs G. Immunology of hepatic diseases during pregnancy. *Semin Immunopathol* 2016 Jun 20. [Epub ahead of print] [PMID: 27324237 DOI: 10.1007/s00281-016-0573-1]
- Wang S, Pacher P, De Lisle RC, Huang H, Ding WX. A Mechanistic Review of Cell Death in Alcohol-Induced Liver Injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2016; 40: 1215-1223 [PMID: 27130888 DOI: 10.1111/ACER.13078]
- Greuter T, Shah VH. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *J Gastroenterol* 2016; 51: 511-519 [PMID: 26939970 DOI: 10.1007/s00535-016-1190-4]
- Bedossa P. Histological Assessment of NAFLD. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1348-1355 [PMID: 26874689 DOI: 10.1007/S10620-016-4052-0]
- Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1294-1303 [PMID: 26841783 DOI: 10.1007/s10620-016-4049-x]
- Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in ALD/AAH and NAFLD/NASH. *Hepatology* 2016 Jan 16. [Epub ahead of print] [PMID: 26773297 DOI: 10.1002/hep.28456]
- de Andrade KQ, Moura FA, dos Santos JM, de Araújo OR, de Farias Santos JC, Goulart MO. Oxidative Stress and Inflammation in Hepatic Diseases: Therapeutic Possibilities of N-Acetylcysteine. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 30269-30308 [PMID: 26694382 DOI: 10.3390/ijms161226225]
- Chen X, Yang L, Oppenheim JJ, Howard MZ. Cellular pharmacology studies of shikonin derivatives. *Phytother Res* 2002; 16: 199-209 [PMID: 12000000]

- 12164262 DOI: 10.1002/ptr.1100]
- 9 Wang R, Yin R, Zhou W, Xu D, Li S. Shikonin and its derivatives: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2012; 22: 977-997 [PMID: 22834677 DOI: 10.1517/13543776.2012.709237]
- 10 Shindo S, Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Matsuo T. Shikonin Inhibits Inflammatory Cytokine Production in Human Periodontal Ligament Cells. *Inflammation* 2016; 39: 1124-1129 [PMID: 27072015 DOI: 10.1007/S10753-016-0344-0]
- 11 Yang KY, Chen DL. Shikonin Inhibits Inflammatory Response in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts via lncRNA-NR024118. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 631737 [PMID: 26640499 DOI: 10.1155/2015/631737]
- 12 Gan L, Wang ZH, Zhang H, Zhou R, Sun C, Liu Y, Si J, Liu YY, Wang ZG. Protective effects of shikonin on brain injury induced by carbon ion beam irradiation in mice. *Biomed Environ Sci* 2015; 28: 148-151 [PMID: 25716567 DOI: 10.3967/bes2015.019]
- 13 Yang Y, Wang J, Yang Q, Wu S, Yang Z, Zhu H, Zheng M, Liu W, Wu W, He J, Chen Z. Shikonin inhibits the lipopolysaccharide-induced release of HMGB1 in RAW264.7 cells via IFN and NF- κ B signaling pathways. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 81-87 [PMID: 24447680 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.01.003]
- 14 Dai Q, Fang J, Zhang FS. Dual role of shikonin in early and late stages of collagen type II arthritis. *Mol Biol Rep* 2009; 36: 1597-1604 [PMID: 18781399 DOI: 10.1007/S11033-008-9356-7]
- 15 Bai GZ, Yu HT, Ni YF, Li XF, Zhang ZP, Su K, Lei J, Liu BY, Ke CK, Zhong DX, Wang YJ, Zhao JB. Shikonin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *J Surg Res* 2013; 182: 303-311 [PMID: 23158409 DOI: 10.1016/j.jss.2012.10.039]
- 16 Xiong J, Ni J, Hu G, Shen J, Zhao Y, Yang L, Shen J, Yin G, Chen C, Yu G, Hu Y, Xing M, Wan R, Wang X. Shikonin ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *J Ethnopharmacol* 2013; 145: 573-580 [PMID: 23201088 DOI: 10.1016/j.jep.2012.11.032]
- 17 Andújar I, Ríos JL, Giner RM, Recio MC. Pharmacological properties of shikonin - a review of literature since 2002. *Planta Med* 2013; 79: 1685-1697 [PMID: 24155261 DOI: 10.1055/s-0033-1350934]
- 18 Ghosh N, Ghosh R, Bhat ZA, Mandal V, Bachar SC, Nima ND, Sunday OO, Mandal SC. Advances in herbal medicine for treatment of ischemic brain injury. *Nat Prod Commun* 2014; 9: 1045-1055 [PMID: 25230523]
- 19 Abu-Amara M, Yang SY, Seifalian A, Davidson B, Fuller B. The nitric oxide pathway--evidence and mechanisms for protection against liver ischaemia reperfusion injury. *Liver Int* 2012; 32: 531-543 [PMID: 22316165 DOI: 10.1111/J.1478-3231.2012.02755.x]
- 20 Toda N, Toda H, Hatano Y. Anesthetic modulation of immune reactions mediated by nitric oxide. *J Anesth* 2008; 22: 155-162 [PMID: 18500613 DOI: 10.1007/s00540-007-0590-2]
- 21 Payen D, Bernard C, Beloucif S. Nitric oxide in sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 17: 333-350 [PMID: 8792070]
- 22 Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol* 2013; 59: 583-594 [PMID: 23567086 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.033]
- 23 Iwakiri Y, Kim MY. Nitric oxide in liver diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 524-536 [PMID: 26027855 DOI: 10.1016/j.tips.2015.05.001]
- 24 Pan MH, Chiou YS, Tsai ML, Ho CT. Anti-inflammatory activity of traditional Chinese medicinal herbs. *J Tradit Complement Med* 2011; 1: 8-24 [PMID: 24716101 DOI: 10.1016/S2225-4110(16)30052-9]
- 25 Solís Herruzo JA, García Ruiz I, Pérez Carreras M, Muñoz Yagüe MT. Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 844-874 [PMID: 17198477 DOI: 10.4321/S1130-01082006001100006]
- 26 Koerber K, Sass G, Kierner AK, Vollmar AM, Tiegs G. In vivo regulation of inducible nitric oxide synthase in immune-mediated liver injury in mice. *Hepatology* 2002; 36: 1061-1069 [PMID: 12395315 DOI: 10.1053/jhep.2002.36155]
- 27 Cho BO, Ryu HW, So Y, Jin CH, Baek JY, Park KH, Byun EH, Jeong IY. Hepatoprotective effect of 2,3-dehydrosilybin on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Food Chem* 2013; 138: 107-115 [PMID: 23265463 DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.10.026]
- 28 Ma XL, Li YH, Gao JX, Li J, Guo L, Wu CZ. Expression of inducible nitric oxide synthase in the liver is under the control of nuclear factor kappa B in concanavalin A-induced hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e231-e235 [PMID: 17683476 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05083.x]
- 29 Taylor BS, Alarcon LH, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function. *Biochemistry (Mosc)* 1998; 63: 766-781 [PMID: 9721329]

同行评价

本文以NF- κ B信号通路中的分子表达水平为切入点,从病理学和生化分析的角度,研究了紫草素对Con-A诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用。本研究内容较为新颖,具有较好的科研性和参考价值。

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



加速康复外科在胆道外科围手术期应用的临床研究及体会

魏 强, 陈强谱, 欧 琨, 张兴元, 管清海, 张 帆, 成 雨, 吕小芹, 周希环, 卢艳敏, 赵宝磊

■背景资料

加速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 首先在结直肠外科中发展起来, 逐步发展到胃切除手术、妇产科手术及骨科手术, 但是在胆道外科中的发展缓慢, 这与胆道手术的特殊性相关, 因此加速康复措施的实施需要有据可循、全面考虑。

魏强, 陈强谱, 欧琨, 张兴元, 管清海, 张帆, 成雨, 吕小芹, 周希环, 卢艳敏, 赵宝磊, 滨州医学院附属医院肝胆外科与临床营养支持中心 山东省临床营养与代谢实验室 山东省滨州市 256600

魏强, 在读硕士, 主要从事肝胆外科及临床营养支持的研究。

基金项目: 山东省科学技术发展计划基金资助项目, No. 2009GG10002047。

作者贡献分布: 本研究设计由陈强谱提出; 临床实施及资料收集由魏强、欧琨、张兴元、管清海、张帆、成雨、吕小芹、周希环、卢艳敏及赵宝磊完成; 数据统计与分析由魏强完成; 论文撰写由魏强与陈强谱完成; 审校由陈强谱、周希环及赵宝磊共同完成。

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256600, 山东省滨州市滨城区黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科与临床营养支持中心, 山东省临床营养与代谢实验室。drcqp@263.net 电话: 0543-3258597

收稿日期: 2016-07-09
修回日期: 2016-07-30
接受日期: 2016-08-07
在线出版日期: 2016-09-08

Perioperative application of enhanced recovery after surgery in biliary tract surgery

Qiang Wei, Qiang-Pu Chen, Kun Ou, Xing-Yuan Zhang, Qing-Hai Guan, Fan Zhang, Yu Cheng, Xiao-Qin Lv, Xi-Huan Zhou, Yan-Min Lu, Bao-Lei Zhao

Qiang Wei, Qiang-Pu Chen, Kun Ou, Xing-Yuan Zhang, Qing-Hai Guan, Fan Zhang, Yu Cheng, Xiao-Qin Lv, Xi-Huan Zhou, Yan-Min Lu, Bao-Lei Zhao, Department of Hepatobiliary Surgery and Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Clinical Nutrition and Metabolism Laboratory of Shandong Province, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Supported by: Science and Technology Development Project of Shandong Province, No. 2009GG10002047.

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery and Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Clinical Nutrition and Metabolism Laboratory of Shandong Province, 661 Huanghe Er Road, Bincheng District, Binzhou 256600, Shandong Province, China. drcqp@263.net

Received: 2016-07-09
Revised: 2016-07-30
Accepted: 2016-08-07
Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To evaluate the safety and clinical effects of enhanced recovery after surgery (ERAS) in the perioperative period of biliary tract surgery.

METHODS

Clinical data for patients who underwent selective biliary surgery at Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University from October 2014 to April 2016 were collected. The patients were divided into either a control group ($n = 312$) to receive traditional perioperative management or an ERAS group ($n = 304$) to receive fast-track surgical intervention. Each group was divided into subgroups according to the different operative methods used (laparoscopic cholecystectomy, common bile duct exploration and drainage, and cholangioenterostomy) and compared. The differences in preoperative fasting time, indwelling rate and duration of gastric tube and catheter, indwelling duration of abdominal cavity drainage tube, T tube cholangiography time, continuous postoperative ECG monitoring time, postoperative opioid drug use rate, postoperative complications rate, time to

■同行评议者

陈晓鹏, 教授, 主任医师, 皖南医学院附属弋矶山医院肝胆外科; 耿智敏, 主任医师, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科

first postoperative ambulation, time to first postoperative exhaust, length of hospital stay, and hospitalization expenses as well as the readmission rate and mortality during 30 d after discharge between groups were compared.

RESULTS

Compared with the control group, the ERAS group had significantly shortened preoperative fasting time, decreased indwelling rates of gastrointestinal decompression tube and catheter, shortened indwelling durations of gastrointestinal decompression tube, catheter, and peritoneal cavity drainage tube, shortened time for postoperative T tube cholangiography and duration of postoperative continuous ECG monitoring, decreased postoperative opioid drug use rate, shortened time to postoperative ambulation and exhaust, decreased incidence of postoperative complications, shortened total hospital stay and postoperative hospitalization time, and decreased hospitalization expenses ($P < 0.05$). No readmission or death was found during 30 d after discharge.

CONCLUSION

The application of ERAS concept and measures in the perioperative period of biliary tract surgery reduces postoperative pain, accelerates the recovery of gastrointestinal function, promotes postoperative early ambulation, reduces the incidence of postoperative complications, shortens hospital stay, decreases the cost of hospitalization, and enhances the early recovery of the patients.

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

Key Words: Enhanced recovery after surgery; Perioperative period of biliary tract surgery; Postoperative pain; Early postoperative diet; Postoperative ambulation

Wei Q, Chen QP, Ou K, Zhang XY, Guan QH, Zhang F, Cheng Y, Lv XQ, Zhou XH, Lu YM, Zhao BL. Perioperative application of enhanced recovery after surgery in biliary tract surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3696-3704 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3696.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3696>

摘要

目的

评价加速康复外科在胆道手术围手术期应用的安全性及临床效果。

方法

收集2014-10-01/2016-04-30于滨州医学院附属医院肝胆外科行择期胆道手术的616例患者资料,依据是否应用加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)措施分为两组:对照组($n = 312$)行传统围手术期处理,ERAS组($n = 304$)实施加速康复外科措施。各组又依据不同术式(腹腔镜胆囊切除术、胆总管切开探查引流术和胆肠吻合术)分成亚组进行比较。分析患者的术前禁食时间、胃管和尿管的留置率、胃管和尿管留置时间、腹腔引流管留置时间、T管造影时间、术后持续心电监护时间、术后阿片类药物使用率、术后并发症发生率、术后首次下床活动时间、首次排气时间、住院时间、住院费用、出院30 d再入院率及死亡率的差异。

结果

总体及各亚组内比较表明,与对照组相比,ERAS组患者术前禁食时间缩短,胃肠减压管及导尿管留置率明显降低,胃肠减压管、导尿管及腹腔引流管留置时间缩短,术后T管造影时间提前,术后持续心电监护时间缩短,术后阿片类药物使用率下降,术后下床活动时间提前,术后排气时间提前,术后并发症发生率降低,总住院时间缩短,术后住院时间缩短,各指标差异均有统计学意义($P < 0.05$),且住院费用有所减少,出院后30 d均无再入院及死亡患者。

结论

胆道手术围手术期应用加速康复外科理念和措施,减轻了患者术后疼痛、加快了胃肠功能恢复、促进了术后早期下床活动,从而减少了术后并发症发生率、缩短了住院时间,减少了住院费用,促进了患者尽早康复。

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

关键词: 加速康复外科; 胆道手术围手术期; 术后疼痛; 术后早期饮食; 术后活动

核心提要: 本文重点介绍了加速康复外科措施在腹腔镜胆囊切除术、胆总管切开探查引流术和胆肠吻合术围手术期中的应用情况,证明加速康复外科措施安全、有效,可应用于胆道外科围手术期。

创新盘点

本文提出了胆道外科中加速康复外科的相关措施,这些措施的效果得到了临床的验证。提出“止住痛、管好吃、做好动”的胆道外科加速康复核心理念,能抓住重点,有推广实施价值。

魏强, 陈强谱, 欧琨, 张兴元, 管清海, 张帆, 成雨, 吕小芹, 周

应用要点

本文提出的胆道手术ERAS措施可应用于临床, 相关措施有据可循, 在饮食营养管理、镇痛措施、各种引流管管理及个体化活动方案等方面有诸多可借鉴之处。

希环, 卢艳敏, 赵宝磊. 加速康复外科在胆道外科围手术期应用的临床研究及体会. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3696-3704 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3696.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3696>

0 引言

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)是由Henrik于1997年提出的一种新的围手术期处理理念, 旨在通过一系列有循证医学证据的围手术期优化处理措施, 以减少手术和医疗操作给患者生理及心理带来的不良应激, 降低患者的负效应反应, 达到有利于术后患者加速恢复的目的^[1-4]。

目前ERAS理念在结直肠外科、骨科手术、妇科手术、胃癌手术及胸心外科中得到较广泛应用^[5-13], 并且有相关研究证明其临床效果较好^[14-17]。目前, ERAS理念及措施在胆道外科的临床应用刚刚起步, 临床效果评价的研究也较少。为此, 我们回顾性分析了本中心开展胆道外科ERAS的资料, 旨在评价其临床应用的安全性和临床价值。

1 材料和方法

1.1 材料 自2014-10-01/2016-04-30, 滨州医学院附属医院肝胆外科共行胆道手术693例, 其中616例患者符合以下纳入标准: (1)择期手术; (2)无严重心肺并发症, ASA分级 I 或 II 级; (3)初次胆道手术。依据是否应用加速康复外科措施分为两组: 对照组($n = 312$)自2014-10-01/2015-06-30, 行传统围手术期管理; ERAS组($n = 304$)自2015-07-01/2016-04-30, 行加速康复外科措施。两组患者依据不同术式又分为3个亚组, 腹腔镜胆囊切除术组($n = 444$)、胆总管切开探查引流术组($n = 128$)和胆肠吻合术组($n = 44$)。纳入患者年龄、性别比例、疾病分布、手术时间、术中失血量等无明显差别(表1), 两组具有可比性。

1.2 方法 对照组采取传统围手术期管理措施, ERAS组采取优化的围手术期处理措施, 具体措施如表2。观察两组患者术前禁饮时间、术前禁食时间、胃肠减压管及导尿管留置率、胃肠减压管及导尿管留置时间、腹腔引流管留置时间、T管造影时间、术后持续心电监护时间、术后阿片类药物使用率、术后首次下床活动时间、术后首次排气时间、术后并发

症(肺部感染、肺不张等肺部并发症: 恶心、呕吐等并发症: 切口感染、切口裂开等切口并发症: 深静脉血栓等血栓并发症: 胆瘘或继发性胆管结石等并发症)发生率、住院时间、术后住院时间、住院费用、出院后30 d内再入院率以及死亡率的差异。

统计学处理 数据采用SPSS18.0统计软件分析, 计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计量资料满足方差齐性采用两独立样本 t 检验, 不满足方差齐性采用两独立样本校正的 t 检验(t' 检验), 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与ERAS组患者比较 与对照组相比, ERAS组患者术前禁饮时间缩短($t = 47.129, P < 0.05$), 术前禁食时间缩短($t = 28.286, P < 0.05$), 胃肠减压管及导尿管留置率明显降低($P < 0.05$), 胃肠减压管留置时间缩短($t = 9.940, P < 0.05$), 尿管留置时间缩短($t = 12.466, P < 0.05$), 腹腔引流管留置时间缩短($t = 5.010, P < 0.05$), 术后T管造影时间提前($t = 8.539, P < 0.05$), 术后持续心电监护时间缩短($t = 35.907, P < 0.05$), 术后阿片类药物使用率下降($P < 0.05$), 术后下床活动时间提前($t = 23.756, P < 0.05$), 术后排气时间提前($t = 6.136, P < 0.05$), 术后并发症发生率降低($P < 0.05$), 总住院时间缩短($t = 3.645, P < 0.05$), 术后住院时间缩短($t = 2.961, P < 0.05$), 住院费用有所减少($t = 0.784, P = 0.433$), 除住院费用外, ERAS组各指标的下降率较为明显(表3), 出院随访, 所有患者出院后30 d内无再入院及死亡, 均未发生胆瘘、继发性胆管结石或血栓性并发症。

2.2 腹腔镜胆囊切除术组比较 行腹腔镜胆囊切除术的患者, ERAS组与对照组相比, 术前禁饮食时间缩短($P < 0.05$), 腹腔引流管使用率降低($P < 0.05$), 腹腔引流管留置时间缩短($t = 4.829, P < 0.05$), 持续心电监护时间缩短($t = 38.371, P < 0.05$), 术后阿片类药物使用率下降($P < 0.05$), 术后下床活动时间提前($t = 61.080, P < 0.05$), 术后排气时间提前($t = 8.102, P < 0.05$), 术后并发症发生率降低($P < 0.05$), 总住院时间缩短($t = 26.429, P < 0.05$), 术后住院时间缩短($t = 19.691, P < 0.05$), 住院费用降低($t = 3.638, P < 0.05$)(表4)。

2.3 胆总管切开探查引流术组比较 行胆总管切

表 1 两组患者一般情况比较

项目	对照组 (<i>n</i> = 312)	ERAS组 (<i>n</i> = 304)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	54.91 ± 14.37	55.75 ± 13.91	0.458
性别(男/女)	141/171	129/175	0.516
按疾病分类(例)			
胆囊结石伴胆囊炎	179	154	0.106
急性胆囊炎	20	24	0.533
胆囊息肉样病变	24	22	0.879
胆囊腺肌病	11	5	0.205
胆囊结石伴胆囊息肉	1	4	0.211
胆总管结石	56	72	0.091
胆管癌	11	14	0.545
胰腺癌	2	3	0.683
先天性胆管扩张症	4	5	0.749
胆管末段狭窄	4	1	0.373
按手术类型分类(例)			
腹腔镜胆囊切除术	235	209	0.073
胆总管切开探查术	56	72	0.091
开腹胆总管切开探查引流术	50	62	0.175
腹腔镜胆总管切开探查引流术	6	10	0.32
胆肠吻合术	21	23	0.755
Roux-en-Y式胆总管-空肠吻合术	13	17	0.457
囊肿切除, 肝管空肠Roux-en-Y吻合术	4	5	0.749
胆总管十二指肠吻合术	4	1	0.373
手术时间(min)	99.34 ± 50.41	98.82 ± 53.09	0.901
术中出血量(mL)	23.53 ± 26.38	22.96 ± 26.56	0.791

■名词解释

加速康复外科(ERAS): 是一种新的围手术期处理理念, 通过一系列围手术期优化处理措施, 减少手术和医疗操作给患者生理及心理带来的不良应激, 降低患者的负效应反应, 达到有利于术后患者加速恢复的目的。

ERAS: 加速康复外科。

开探查引流术患者, ERAS组与对照组相比, 术前禁饮食时间缩短($P<0.05$), 胃肠减压管及导尿管留置率明显降低($P<0.05$), 胃肠减压管留置时间缩短($t = 16.827, P<0.05$), 尿管留置时间缩短($t = 5.877, P<0.05$), 腹腔引流管留置时间缩短($t = 7.549, P<0.05$), 术后T管造影时间提前($t = 8.845, P<0.05$), 持续心电监护时间缩短($t = 21.250, P<0.05$), 术后阿片类药物使用率下降($P<0.05$), 术后下床活动时间提前($t = 6.583, P<0.05$), 术后排气时间提前($t = 5.827, P<0.05$), 术后并发症发生率无显著改变($P = 0.128$), 总住院时间缩短($t = 6.302, P<0.05$), 术后住院时间缩短($t = 2.961, P<0.05$), 住院费用无显著改变($t = 1.443, P = 0.151$)(表5)。

2.4 胆肠吻合术组患者比较 行胆肠吻合术的患者, ERAS组与对照组相比, 术前禁饮食时间缩短($P<0.05$), 胃肠减压管及导尿管留置率降低($P<0.05$), 胃肠减压管留置时间缩短($t = 6.467, P<0.05$), 导尿管留置时间缩短($t = 5.295,$

$P<0.05$), 腹腔引流管留置时间缩短($t = 2.718, P = 0.010$), 术后T管造影时间提前($t = 1.993, P<0.05$), 持续心电监护时间缩短($t = 3.653, P<0.05$), 术后阿片类药物使用率降低($P<0.05$), 术后下床活动时间提前($t = 7.112, P<0.05$), 术后排气时间缩短($t = 2.912, P<0.05$), 并发症发生率无显著改变($P = 0.365$), 总住院时间缩短($t = 2.167, P<0.05$), 术后住院时间无显著改变($t = 0.649, P = 0.520$), 住院费用无显著改变($t = 1.175, P = 0.247$)(表6)。

3 讨论

加速康复外科理念及措施在结直肠手术、胃癌手术中已得到较广泛的应用, 且取得良好的临床效果。李益萍等^[8]对127例腹腔镜胃癌根治术的患者进行了前瞻性对照研究, 发现应用加速康复外科措施的患者比对照组患者胃管放置时间缩短、术后首次下床活动时间提前、术后疼痛评分减少、术后并发症减少及

同行评价

本文针对ERAS在胆道外科围手术期应用的临床研究进行探讨, 选题较新, 是本领域的热点问题, 有一定的临床意义和应用价值.

表 2 对照组与加速康复组围手术期的处理措施

措施	对照组	ERAS组
术前宣教	常规住院宣教	针对住院、手术前后疼痛及营养等内容宣教
术前禁饮食情况	禁食≥8 h, 禁饮≥6 h	术前6–8 h口服匀浆膳400–600 mL, 术前2 h口服250–500 mL 10%葡萄糖或木糖醇
术前肠道准备	是	不作为常规
胃肠减压管及导尿管	常规放置	必要时麻醉后放置
术前30 min肌注阿托品和苯巴比妥钠	是	否
麻醉前预防性镇痛	否	麻醉前静脉注射帕瑞昔布
术中输液控制	不限制	术中控制性输液4–6 mL/(kg·h)
消毒液、冲洗液温度	室温	加温至37 ℃左右后应用
术中监测患者体温	否	测量患者核心体温, 及时调整室温及保温毯温度, 避免患者体温<36 ℃
腹腔引流管的使用	常规放置	必要时放置, 选择细口径导管
T管的使用	胆道探查后均放置	尝试一期缝合胆管, 必须使用时选择细口径
术后活动管理	下床活动时间视患者意愿而定	术后3 h后可取半卧位, 6 h后在护理人员陪同下床旁活动, 记录活动量, 逐步过渡到自主活动
术后胃肠减压管管理	排气后拔除	尽早拔除
术后饮食管理	排气后逐渐恢复饮食	术后3 h可饮水, 术后6 h可进食流质饮食, 逐步恢复饮食
导尿管留置时间	≥16 h	术后4–6 h
术后腹腔引流管管理	术后3–6 d或直至无液体引出后拔除	术后2–3 d行腹部超声检查, 如腹腔内无积液等情况, 早期拔除腹腔引流管
T管造影时间	术后7–10 d	术后3–5 d
术后镇痛措施	仅使用PCA镇痛	术后4 h进行疼痛评分, 多模式超前镇痛方案, 应用PCA联合帕瑞昔布或塞来昔布(选择性Cox-2抑制剂)镇痛, 优化术后镇痛措施
出院随访	出院后30 d随访, 观察患者恢复以及有无再入院、死亡等情况	电话随访7 d, 关注患者疼痛、饮食等情况, 出院后30 d随访, 观察患者恢复以及有无再入院、死亡等情况

ERAS: 加速康复外科.

术后住院时间缩短, 证实了加速康复外科措施有利于患者早日康复. Gustafsson等^[19,20]对953例结肠癌患者进行了研究, 发现加速康复外科措施的有效执行率从<50%增长为≥70%时, 患者的术后并发症发生率从43.8%降低为33.7%, 中位住院天数由9.4 d下降为7.4 d, 再次手术率、再入院率及30 d内死亡率没有显著变化, 证实了加速康复外科的安全、有效. 进一步的长期随访发现ERAS有效执行率≥70%的患者术后5年癌症相关死亡率<42%, 表明ERAS措施不仅改善了患者的近期临床效果, 也改善了肿瘤患者的远期生存率.

本研究发现, 在胆道外科围手术期应用加速康复外科措施后患者术后并发症发生率下降了48.69%, 与对照组相比有明显差异. 进一步分析, 在腹腔镜胆囊切除、胆总管切开探查术及胆肠吻合术这3种胆道外科常见术式中,

ERAS组并发症发生率下降分别了66.86%、61.11%、31.52%, 表明加速康复外科措施降低了术后并发症发生率, 增加了手术的安全性. 与对照组相比, ERAS组患者术前禁饮时间缩短了79.02%, 禁食时间缩短了48.06%, 术后阿片类药物使用率下降了78.63%, 术后开始下床活动时间提前了59.14%, 术后排气时间提前了14.04%, 总住院时间缩短了18.43%, 术后住院时间缩短了17.08%, 住院费用下降了3.08%. 在3个亚组的比较中, ERAS组的各项指标也均有下降或缩短. 患者的术后排气时间分别提前了16.88%、13.73%、14.62%, 总住院时间分别缩短了34.65%、19.09%、14.32%, 术后住院时间分别缩短了37.58%、19.12%、5.57%, 住院费用分别下降了8.41%、6.14%、8.66%. 以上结果表明应用加速康复外科理措施后, 减轻了患者术后疼痛、加快了胃肠功能恢复、促进

表 3 对照组与ERAS组患者住院情况比较

项目	对照组(<i>n</i> = 312)	ERAS组(下降率) ¹ (<i>n</i> = 304)	<i>t</i> 或 χ^2 值	<i>P</i> 值
总住院时间(d)	7.26 ± 4.70	5.92 ± 4.45(18.43%)	3.645	<0.05
术后住院时间(d)	5.14 ± 3.72	4.26 ± 3.64(17.08%)	2.961	<0.05
费用(元)	17922.63 ± 8937.18	17370.37 ± 8531.36(3.08%)	0.784	0.433
术前禁饮时间(h)	12.87 ± 3.61	2.70 ± 1.22(79.02%)	47.129	<0.05
术前禁食时间(h)	13.16 ± 3.49	6.84 ± 1.82(48.06%)	28.286	<0.05
胃肠减压管留置率	77/312	33/304(55.99%)	—	<0.05
导尿管留置率	77/312	17/304(77.35%)	—	<0.05
胃肠减压管留置时间(h)	37.27 ± 26.83	6.82 ± 1.13(79.03%)	9.940	<0.05
导尿管留置时间(h)	22.52 ± 10.63	7.06 ± 1.09(62.65%)	12.466	<0.05
腹腔引流管留置时间(d)	4.75 ± 2.09	3.39 ± 1.58(28.59%)	5.010	<0.05
术后T管造影时间(d)	8.27 ± 2.03	5.97 ± 1.31(28.62%)	8.539	<0.05
持续心电监护时间(h)	19.77 ± 6.89	4.58 ± 2.87(76.86%)	35.907	<0.05
术后阿片类药物使用率	24/312	5/304(78.63%)	—	<0.05
术后开始下床活动时间(h)	30.49 ± 9.67	12.46 ± 9.17(59.14%)	23.756	<0.05
术后排气时间(h)	33.21 ± 8.54	28.55 ± 10.23(14.04%)	6.136	<0.05
并发症发生率	36/312	18/304(48.69%)	—	<0.05
肺部并发症	3	3	—	—
恶心、呕吐	25	9	—	—
切口并发症	8	6	—	—
血栓并发症	0	0	—	—
胆瘘	0	0	—	—
继发性胆管结石	0	0	—	—
出院后30 d内再入院	0/312	0/304	—	—
死亡率	0/312	0/304	—	—

¹各指标ERAS组与对照组相比的下降率。

表 4 LC组患者住院情况比较

项目	对照组(<i>n</i> = 235)	ERAS组(下降率)(<i>n</i> = 209)	<i>t</i> 或 χ^2 值	<i>P</i> 值
总住院时间(d)	4.82 ± 0.85	3.15 ± 0.45(34.65%)	26.429	<0.05
术后住院时间(d)	3.25 ± 0.83	2.03 ± 0.44(37.58%)	19.691	<0.05
费用(元)	14059.28 ± 4060.95	12876.51 ± 2508.66(8.41%)	3.638	<0.05
术前禁饮时间(h)	13.50 ± 3.04	2.54 ± 1.16(81.15%)	51.249	<0.05
术前禁食时间(h)	13.59 ± 3.02	6.90 ± 1.96(49.21%)	28.000	<0.05
腹腔引流管使用率	16/235	4/209(71.91%)	—	<0.05
腹腔引流管留置时间(d)	2.86 ± 0.369	1.91 ± 0.241(33.39%)	4.829	<0.05
持续心电监护时间(h)	19.71 ± 5.75	3.85 ± 2.52(80.47%)	38.371	<0.05
术后阿片类药物使用率	11/235	2/209(79.56%)	—	<0.05
术后开始下床活动时间(h)	27.28 ± 4.39	7.09 ± 2.39(74.00%)	61.080	<0.05
术后排气时间(h)	29.97 ± 4.11	24.92 ± 8.15(16.88%)	8.102	<0.05
并发症发生率	16/235	5/209(64.86%)	—	<0.05
肺部并发症	0	0	—	—
恶心、呕吐	16	5	—	—
切口并发症	0	0	—	—

了术后早期下床活动,从而减少了术后并发症发生率、缩短了住院时间,促进了患者尽早康

复,符合应用加速康复外科所预期的临床效果^[21-23]。但本研究发现患者的住院费用下降并

表 5 胆总管切开探查引流术组患者住院情况比较

项目	对照组(<i>n</i> = 56)	ERAS组(下降率)(<i>n</i> = 72)	<i>t</i> 或 χ^2 值	<i>P</i> 值
总住院天数(d)	13.57 ± 2.68	10.98 ± 1.71(19.09%)	6.302	<0.05
术后住院时间(d)	10.29 ± 2.60	8.32 ± 1.69(19.12%)	4.915	<0.05
费用(元)	26011.37 ± 6136.44	24413.73 ± 6272.41(6.14%)	1.443	0.151
术前禁饮时间(h)	10.89 ± 4.77	3.04 ± 1.17(72.09%)	12.031	<0.05
术前禁食时间(h)	11.36 ± 4.35	6.72 ± 1.19(40.80%)	7.744	<0.05
胃肠减压管留置率	56/56	27/72(62.50%)	—	<0.05
导尿管留置率	56/56	6/72(91.67%)	—	<0.05
胃肠减压管留置时间(h)	26.59 ± 8.65	6.78 ± 1.16(74.51%)	16.827	<0.05
导尿管留置时间(h)	19.95 ± 5.27	7.17 ± 1.33(64.06%)	5.877	<0.05
腹腔引流管留置时间(d)	4.29 ± 1.49	2.72 ± 0.45(36.43%)	7.549	<0.05
T管留置率	56/56	65/72(9.72%)	—	<0.05
术后T管造影时间(d)	8.50 ± 2.05	5.69 ± 1.29(33.04%)	8.845	<0.05
持续心电监护时间(h)	18.91 ± 4.56	5.28 ± 2.87(71.69%)	21.250	<0.05
术后阿片类药物使用率	9/56	2/72(82.71%)	—	<0.05
术后开始下床活动时间(h)	38.14 ± 12.78	26.36 ± 4.53(30.89%)	6.583	<0.05
术后排气时间(h)	37.79 ± 3.54	32.60 ± 6.40(13.73%)	5.827	<0.05
并发症发生率	8/56	4/72(61.11%)	—	0.093
肺部并发症	1	1	—	—
恶心、呕吐	3	1	—	—
切口并发症	4	2	—	—

表 6 胆肠吻合术组患者住院情况比较

项目	对照组(<i>n</i> = 21)	ERAS组(下降率)(<i>n</i> = 23)	<i>t</i> 或 χ^2 值	<i>P</i> 值
总住院时间(d)	17.81 ± 4.21	15.26 ± 3.58(14.32%)	2.167	<0.05
术后住院时间(d)	12.52 ± 3.88	11.83 ± 3.24(5.57%)	0.649	0.520
费用(元)	39585.28 ± 9706.79	36157.87 ± 9631.87(8.66%)	1.175	0.247
术前禁饮时间(h)	11.10 ± 3.53	3.04 ± 1.67(72.54%)	9.521	<0.05
术前禁食时间(h)	13.19 ± 4.47	6.61 ± 2.15(49.90%)	6.135	<0.05
胃肠减压管留置率	21/21	6/23(73.91%)	—	<0.05
导尿管留置率	21/21	11/23(52.17%)	—	<0.05
胃肠减压管留置时间(h)	65.56 ± 36.84	12.50 ± 4.37(80.99%)	6.467	<0.05
导尿管留置时间(h)	29.38 ± 16.89	9.09 ± 3.48(69.06%)	5.295	<0.05
腹腔引流管留置时间(d)	7.24 ± 1.97	5.74 ± 1.69(20.70%)	2.718	<0.05
术后T管造影时间(d)	7.67 ± 1.88	6.74 ± 1.05(12.10%)	1.993	0.055
持续心电监护时间(h)	22.76 ± 16.81	9.00 ± 4.09(60.47%)	3.653	<0.05
术后阿片类药物使用率	6/21	1/23(84.78%)	—	<0.05
术后开始下床活动时间(h)	46.05 ± 15.50	17.74 ± 10.06(61.47%)	7.112	<0.05
术后排气时间(h)	57.24 ± 10.60	48.87 ± 8.42(14.62%)	2.912	<0.05
并发症发生率	12/21	9/23(31.52%)	—	0.365
肺部并发症	2	2	—	—
恶心、呕吐	6	3	—	—
切口并发症	4	4	—	—

不明显, 考虑为多模式超前镇痛花费升高、围手术期检查费用有所上升所致。
胆道外科手术有其特殊性, 我们根据加速

康复外科基本理念, 借鉴结直肠手术、胃切除术等加速康复外科指南中的部分措施^[24,25], 制定一套符合胆道外科的加速康复策略, 并提

出“止住痛、管好吃、做好动”的ERAS核心理念。“止住痛”是指采用多模式超前镇痛,为患者充分止痛。术前口服塞来昔布或注射帕瑞昔布(选择性Cox-2抑制剂)预防性镇痛,术后应用PCA联合选择性Cox-2抑制剂取得了较好的镇痛效果,结果表明ERAS组术后阿片类药物使用率明显下降,多数患者NRS评分均 ≤ 2 分,说明术后疼痛明显减轻。“管好吃”是指对患者的营养饮食采取更合理的管控。对此我们采取了一系列措施:对患者进行营养筛查,及时发现存在营养不良的患者,早期、合理予以营养支持;术前不常规胃肠道准备,术前6-8 h指导口服匀浆膳,以改善患者应激^[26,27];术后尽早恢复经口进食:对术后需要肠内营养的患者,早期、合理的予以肠内营养,并适当添加免疫营养制剂,以促进肠道功能、免疫功能恢复,减少术后并发症^[28-31]。“做好动”是指合理为患者制定术后早期下床活动的时间和活动量。术后长期卧床会导致胰岛素抵抗、肌肉萎缩、肌肉强度下降、肺功能降低、血栓栓塞几率增高等危害^[32],因此,我们在有效镇痛的基础上,为患者制定个体化的活动指导,术后早期即指导患者活动,在护理人员陪同下床旁活动,逐步增加活动量,促进患者胃肠功能恢复,减少了肌肉减少症及深静脉血栓等并发症的发生,同时没有增加患者术后出血、跌倒、坠床等风险。胆道手术引流管的管理有其特殊之处。在T管的使用及选择上,我们尝试一期缝合胆管,减少留置T管,必须使用时选择细口径T管,术后3-5 d即行T管造影,确定无胆瘘、结石残留及胆道狭窄等异常后,及早夹闭T管,减少了胆汁的流失。腹腔引流管是影响患者活动、导致疼痛的重要原因,Alexander等^[33]指出闭合性引流不能预防感染,切口处放置引流管所致的感染率与留置时间呈正相关,所以,我们在术后2-3 d行床旁超声检查,证实无明显液体残余后,尽早拔除。

总之,胆道手术围手术期应用加速康复外科措施是安全的,且能减少术后并发症、促进胃肠道功能,减少平均住院日。但本研究为回顾性研究,尚有一定局限性。今后应进行前瞻性随机对照研究,选择更多的指标,如HLA-DR、CRP、IL-6、皮质醇等,来评价加速康复外科措施对免疫功能、炎症反应的影响。

4 参考文献

- 1 Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236: 643-648 [PMID: 12409671 DOI: 10.1097/01.SLA.0000032942.79841.ED]
- 2 Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591 DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00866-8]
- 3 黎介寿. 对fast-track surgery(快速通道外科)内涵的认知. *中华医学杂志* 2007; 87: 515-517
- 4 Steenhagen E. Enhanced Recovery After Surgery: It's Time to Change Practice! *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 18-29 [PMID: 26703956 DOI: 10.1177/0884533615622640]
- 5 Wang G, Jiang ZW, Xu J, Gong JF, Bao Y, Xie LF, Li JS. Fast-track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: a randomized clinical trial. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 671-676 [PMID: 21350719 DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.671]
- 6 Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010; 29: 434-440 [PMID: 20116145 DOI: 10.1016/j.clnu.2010.01.004]
- 7 Specht K, Kjaersgaard-Andersen P, Kehlet H, Wedderkopp N, Pedersen BD. High patient satisfaction in 445 patients who underwent fast-track hip or knee replacement. *Acta Orthop* 2015; 86: 702-707 [PMID: 26109124 DOI: 10.3109/17453674.2015.1063910]
- 8 de Groot JJ, Ament SM, Maessen JM, Dejong CH, Kleijnen JM, Slangen BF. Enhanced recovery pathways in abdominal gynecologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 382-395 [PMID: 26613531 DOI: 10.1111/aogs.12831]
- 9 Abdikarim I, Cao XY, Li SZ, Zhao YQ, Taupyk Y, Wang Q. Enhanced recovery after surgery with laparoscopic radical gastrectomy for stomach carcinomas. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13339-13344 [PMID: 26715818 DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13339]
- 10 Madani A, Fiore JF, Wang Y, Bejjani J, Sivakumaran L, Mata J, Watson D, Carli F, Mulder DS, Sirois C, Ferri LE, Feldman LS. An enhanced recovery pathway reduces duration of stay and complications after open pulmonary lobectomy. *Surgery* 2015; 158: 899-908; discussion 908-910 [PMID: 26189953 DOI: 10.1016/j.surg.2015.04.046]
- 11 Findlay JM, Gillies RS, Millo J, Sgromo B, Marshall RE, Maynard ND. Enhanced recovery for esophagectomy: a systematic review and evidence-based guidelines. *Ann Surg* 2014; 259: 413-431 [PMID: 24253135 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000349]
- 12 Zaouter C, Imbault J, Labrousse L, Abdelmoumen Y, Coiffic A, Colonna G, Jansens JL, Ouattara A. Association of Robotic Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass Graft Surgery Associated With a Preliminary Cardiac Enhanced Recovery After Surgery Program: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 1489-1497

- [PMID: 26119408 DOI: 10.1053/j.jvca.2015.03.003]
- 13 Schatz C. Enhanced Recovery in a Minimally Invasive Thoracic Surgery Program. *AORN J* 2015; 102: 482-492 [PMID: 26514705 DOI: 10.1016/j.aorn.2015.09.006]
- 14 Pędziwiatr M, Pisarska M, Kisieleski M, Major P, Mydlowska A, Rubinkiewicz M, Winiarski M, Budzyński A. ERAS protocol in laparoscopic surgery for colonic versus rectal carcinoma: are there differences in short-term outcomes? *Med Oncol* 2016; 33: 56 [PMID: 27154634 DOI: 10.1007/s12032-]
- 15 Tiefenthal M, Askild D, Hjern F, Matthiessen P, Gustafsson UO. Laparoscopic and open right-sided colonic resection in daily routine practice. A prospective multicentre study within an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol. *Colorectal Dis* 2016; 18: 187-194 [PMID: 26260304 DOI: 10.1111/codi.13082]
- 16 Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF, Gerhards MF, van Wagenveld BA, van der Zaag ES, van Geloven AA, Sprangers MA, Cuesta MA, Bemelman WA. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LFAA-study). *Ann Surg* 2011; 254: 868-875 [PMID: 21597360 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821fd1ce]
- 17 Pędziwiatr M, Kisielewski M, Wierdak M, Stanek M, Natkaniec M, Matłok M, Major P, Małczak P, Budzyński A. Early implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol - Compliance improves outcomes: A prospective cohort study. *Int J Surg* 2015; 21: 75-81 [PMID: 26231994 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.087]
- 18 李益萍, 邱江峰, 曹晖. 加速康复外科在腹腔镜胃癌根治术围手术期中的应用. *中华胃肠外科杂志* 2016; 19: 269-273
- 19 Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Arch Surg* 2011; 146: 571-577 [PMID: 21242424 DOI: 10.1001/archsurg.2010.309]
- 20 Gustafsson UO, Oppelstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg* 2016; 40: 1741-1747 [PMID: 26913728 DOI: 10.1007/s00268-016-3460-y]
- 21 余阳艳, 孙明伟, 蔡斌, 刘婕, 张薇, 江华, 曾俊. 加速康复外科对胃肠道恶性肿瘤术后病人临床结局的影响. *肠外与肠内营养* 2013; 20: 199-204
- 22 Stone AB, Grant MC, Pio Roda C, Hobson D, Pawlik T, Wu CL, Wick EC. Implementation Costs of an Enhanced Recovery After Surgery Program in the United States: A Financial Model and Sensitivity Analysis Based on Experiences at a Quaternary Academic Medical Center. *J Am Coll Surg* 2016; 222: 219-225 [PMID: 26774492 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.11.021]
- 23 陈少华, 陈鹏, 吴哲, 慕宁, 陈永标. 快速康复外科理论在胆道外科围手术期的应用. *福建医药杂志* 2014; 36: 34-35
- 24 Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, MacFie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012; 31: 783-800 [PMID: 23099039 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.013]
- 25 Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, Carli F, Demartines N, Griffin SM, Lassen K. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg* 2014; 101: 1209-1229 [PMID: 25047143 DOI: 10.1002/bjs.9582]
- 26 Bozzetti F, Mariani L. Perioperative nutritional support of patients undergoing pancreatic surgery in the age of ERAS. *Nutrition* 2014; 30: 1267-1271 [PMID: 24973198 DOI: 10.1016/j.nut.2014.03.002]
- 27 Mariette C. Role of the nutritional support in the ERAS programme. *J Visc Surg* 2015; 152 Suppl 1: S18-S20 [PMID: 26315575 DOI: 10.1016/S1878-7886(15)30006-0]
- 28 管清海, 张长习, 陈强谱. 免疫营养制剂的临床应用. *临床药物治疗杂志* 2013; 11: 32-36
- 29 陈强谱, 黄桢. 临床肠内营养的研究进展手术、创伤后的早期肠内营养. *山东医药* 2008; 53: 104
- 30 Yang D, He W, Zhang S, Chen H, Zhang C, He Y. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and immunity after elective surgery for colorectal carcinoma: randomized controlled clinical trial. *World J Surg* 2012; 36: 1874-1880 [PMID: 22526050 DOI: 10.1007/s00268-012-1606-0]
- 31 陈强谱, 管清海, 张帆, 林旭涛, 黄桢, 张兴元. 梗阻性黄疸术后早期肠内营养对全身炎症反应综合征的影响. *中华普通外科学文献* 2009; 3: 392-396
- 32 Truong AD, Fan E, Brower RG, Needham DM. Bench-to-bedside review: mobilizing patients in the intensive care unit--from pathophysiology to clinical trials. *Crit Care* 2009; 13: 216 [PMID: 19664166 DOI: 10.1186/cc7885]
- 33 Alexander JW, Edwards M, Solomkin J. Reply to letter: "Updated recommendations for control of surgical site infections". *Ann Surg* 2015; 261: e65-e66 [PMID: 25371128 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821175f8]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



Fe-NTA诱导的氧应激通过调节Bcl-2家族蛋白及线粒体膜电位影响人肝星状细胞和肝细胞的凋亡

刘梅, 李树杰, 李阳, 解瑞金, 汲书生

刘梅, 李阳, 解瑞金, 汲书生, 山东省济宁市第一人民医院
消化内科 山东省济宁市 272100

李树杰, 山东省济宁市第一人民医院风湿免疫科 山东省
济宁市 272100

刘梅, 主治医师, 主要从事肝纤维化及肝炎方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由刘梅与李树杰设计; 细胞培养、指标检测由刘梅、李阳及李树杰完成; 数据分析由刘梅与解瑞金完成, 论文写作由刘梅、汲书生及李树杰完成.

通讯作者: 李树杰, 主治医师, 272100, 山东省济宁市健康路6号, 济宁市第一人民医院风湿免疫科. liumei_lsj@163.com

收稿日期: 2016-07-09

修回日期: 2016-07-26

接受日期: 2016-08-07

在线出版日期: 2016-09-08

Province, China. liumei_lsj@163.com

Received: 2016-07-09

Revised: 2016-07-26

Accepted: 2016-08-07

Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To investigate the influence of ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA)-induced oxidative stress on apoptosis in human hepatic stellate cells (HSCs) and hepatocytes and investigate the role for Bcl-2 family proteins and mitochondrial membrane potential in this process.

METHODS

Human hepatic stellate cell line LX-2 and Chang liver cells were used. Fe-NTA of different concentrations was used to induce oxidative stress, and superoxide dismutase (SOD) and methanedicarboxylic aldehyde (MDA) were then measured. After the two types of cells were treated with Fe-NTA, the apoptosis rates were determined by Annexin V-FITC + PI double staining. The change in the activity of intracellular Caspase-3 was detected by colorimetry and the change of mitochondrial membrane potential was detected by JC-1 staining. Real-time PCR was applied to evaluate the mRNA expression of anti-apoptotic gene Bcl-2 and apoptosis gene Bax, and Western blot was used to detect the protein expression of Bcl-2 and Bax.

RESULTS

For both human HSCs and hepatocytes, the

背景资料

在各种不同病因导致的慢性肝病中, 肝纤维化是病情发展的必经之路, 想要避免肝病进展为肝硬化甚至肝癌, 必须在肝纤维化阶段就采取有效的治疗, 但是目前对肝纤维化仍没有十分有效的治疗手段.

同行评议者

范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院

Ferric nitrilotriacetate-induced oxidative stress influences apoptosis in human hepatic stellate cells and hepatocytes through regulating Bcl-2 family proteins and mitochondrial membrane potential

Mei Liu, Shu-Jie Li, Yang Li, Rui-Jin Xie, Shu-Sheng Ji

Mei Liu, Yang Li, Rui-Jin Xie, Shu-Sheng Ji, Department of Gastroenterology, Ji'ning First People's Hospital, Ji'ning 272100, Shandong Province, China

Shu-Jie Li, Department of Rheumatology, Ji'ning First People's Hospital, Ji'ning 272100, Shandong Province, China

Correspondence to: Shu-Jie Li, Attending Physician, Department of Rheumatology, Ji'ning First People's Hospital, 6 Jiankang Road, Ji'ning 272100, Shandong

■ 研究背景

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝纤维化发病机制中的重要细胞, 肝纤维化的治疗有以下3个研究方向: 抑制HSC的增殖、抑制HSC的激活、诱导活化的HSC凋亡。

oxidative stress generated by iron load gave rise to a decrease in SOD level and an increase in MDA level, which, compared with the control group, were statistically significant. The oxidative stress induced by Fe-NTA could not initiate apoptosis of HSCs and also failed to decrease the mitochondrial membrane potential of HSCs. However, the activity of intracellular Caspase 3 was reduced, the mRNA and protein expression of anti-apoptotic gene Bcl-2 elevated, and the mRNA and protein expression of apoptotic gene Bax declined. In contrast, the oxidative stress induced by Fe-NTA increased the apoptosis rate of hepatocytes, with Caspase 3 activity gradually rising and mitochondrial membrane potential decreasing. The mRNA and protein expression of anti-apoptotic gene Bcl-2 declined and the mRNA and protein expression of apoptotic gene Bax rose.

CONCLUSION

Fe-NTA-induced oxidative stress can exert an impact on apoptosis in human HSCs and hepatocytes by regulating Bcl-2 family proteins and mitochondrial membrane potential. Specifically, to inhibit apoptosis of HSCs, Fe-NTA-induced oxidative stress up-regulates Bcl-2 expression, down-regulates Bax expression, maintains mitochondrial membrane potential and reduces the activity of Caspase 3. However, Fe-NTA-induced oxidative stress has an opposite effect on hepatocytes, which initiates apoptosis of hepatocytes.

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

Key Words: Liver fibrosis; Fe-NTA-induced oxidative stress; Hepatic stellate cells; Mitochondrial membrane potential; Apoptosis

Liu M, Li SJ, Li Y, Xie RJ, Ji SS. Ferric nitrilotriacetate-induced oxidative stress influences apoptosis in human hepatic stellate cells and hepatocytes through regulating Bcl-2 family proteins and mitochondrial membrane potential. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3705-3711 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3705.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3705>

摘要

目的

研究Fe-NTA诱导的氧应激对人肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)和人肝细胞凋亡的影响, 并明确其机制与Bcl-2家族蛋白及细胞线粒体膜电位变化的关系。

方法

采用人肝星状细胞株及人肝细胞株张氏肝, 取不同浓度的次氨基三乙酸铁(Fe-NTA)处理产生氧应激, 测定超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和丙二醛(malondialdehyde, MDA); 用Annexin V-FITC+PI双染色法测定Fe-NTA作用后两种细胞的凋亡率; 用比色法检测细胞内Caspase 3活性的改变; 用阳离子荧光染料JC-1染色, 检测细胞内线粒体膜电位的改变; 用RT-PCR检测抗凋亡基因Bcl-2和凋亡基因Bax的mRNA表达情况; 用免疫印迹技术检测Bcl-2和Bax的蛋白表达情况。

结果

铁负载产生氧应激后, 两种细胞中SOD水平均下降, MDA含量均升高, 与对照组比较有显著差异; Fe-NTA诱导的氧应激不能使HSC发生凋亡, 亦未能使HSC线粒体膜电位下降, 反而使细胞内Caspase 3活性逐渐降低, 抗凋亡基因Bcl-2的mRNA与蛋白表达水平升高, Bax的mRNA与蛋白表达水平降低; Fe-NTA诱导的氧应激使肝细胞发生凋亡增多, 肝细胞内Caspase 3活性逐渐升高, 同时线粒体膜电位下降, 抗凋亡基因Bcl-2的mRNA与蛋白表达水平降低; Bax的mRNA与蛋白表达水平升高。

结论

Fe-NTA诱导的氧应激通过调节Bcl-2家族蛋白及线粒体膜电位影响人肝星状细胞和肝细胞的凋亡, 通过上调Bcl-2表达及下调Bax表达、维持线粒体膜电位不致崩溃、降低Caspase 3活性而抑制肝星状细胞的凋亡, 而对人肝细胞起到相反的作用, 诱导肝细胞凋亡。

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

关键词: 肝纤维化; 氧应激; 肝星状细胞; 线粒体膜电位; 凋亡

核心提要: 诱导肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)发生凋亡是肝纤维化治疗的重要方法之一。本文研究作为肝纤维化的重要发病机制之一的氧应激, 对肝纤维化发生发展的重要细胞-HSC凋亡的影响, 并明确其作用机制。

刘梅, 李树杰, 李阳, 解瑞金, 汲书生. Fe-NTA诱导的氧应激通过调节Bcl-2家族蛋白及线粒体膜电位影响人肝星状细胞和肝细胞的凋亡. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3705-3711

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3705.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3705>

0 引言

肝纤维化发病机制的研究中, 不同病因包括病毒、酒精、肥胖、糖尿病、药物及其他代谢异常等引起的肝纤维化都可以通过增加氧应激作为发病的基础机制, 使反应性氧化物(reactive oxygen species, ROS)形成增多和脂肪酸化障碍, 导致肝细胞脂肪贮积及肝纤维化的发生^[1]. 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化是形成肝纤维化的主要因素^[2], 活化的HSC转化为肌纤维母细胞样细胞表型, 产生大量胶原蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分, 同时通过各种途径阻碍ECM的降解, 加重肝纤维化的程度^[3]. 氧应激可引起HSC活化, 进而出现ECM的合成和分泌增加、降解减少. 线粒体是氧应激和ROS产生的最大来源, 也是ROS作用的首要靶点.

目前肝纤维化尚无十分有效的治疗手段, 通过诱导细胞凋亡使HSC减少是治疗的策略之一^[4]. 但是氧应激及脂质过氧化对HSC的凋亡起到何种作用及其内在机制尚不清楚. 目前在临床上保肝药物中, 抗氧化剂的使用较为普遍, 但抗氧化剂对细胞凋亡方面是否有作用尚未见相关报道. 本文在细胞水平研究Fe-NTa诱导的氧应激对人HSC凋亡的影响, 同时以人肝细胞为对照, 明确其作用机制是否与线粒体膜电位的变化及调节Bcl-2家族有关, 为抗氧化剂在治疗肝纤维化和保护肝细胞等方面有更广泛的应用提供新的理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人肝星状细胞株LX-2细胞, 由美国Freidman教授提供, 其表型为活化的HSC; 人肝细胞株张氏肝由中科院上海生命科学研究细胞资源中心提供; 高糖DMEM培养液购自美国GIBCOL公司; BRL PRMI 1640培养基购自美国Gibco公司; 胎牛血清购自美国Hyclone公司; 小牛血清购自北京鼎国生物技术有限公司; 胰蛋白酶购自美国SIGMA公司; 细胞上清液丙二醛检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 细胞裂解液超氧化物歧化酶检测试剂盒-WST购自日本株式会社同仁化学研究

所; MitoCapture™线粒体凋亡检测试剂盒购自美国BioVision公司; Annexin V-FITC+PI凋亡检测试剂盒购自北京宝赛生物技术有限公司; Caspase 3/CPP32比色测定试剂盒购自美国BioVision公司; TRIzol总RNA抽提液购自Invitrogen公司; Oligo dT 18、10 mmol/L dNTP购自Takara公司; M-MLV逆转录酶、RNasin购自美国Promega公司; SYBR Green Realtime PCR试剂盒购自日本东洋纺生物科技有限公司; Bcl-2小鼠抗人、Bax兔抗人单克隆抗体购自Santa Cruz公司; Fe-NTa溶液用0.1 mol/L的FeNO₃(Sigma公司)和Na₂NAC(Fluka公司)两种母液混合配制而成, NaHCO₃调节pH至7.4, 0.22 μmol/L的微孔滤器过滤, 现配现用.

1.2 方法

1.2.1 药物干预: 取处于对数生长期的肝星状细胞株LX-2细胞和肝细胞株张氏肝细胞, 经胰蛋白酶消化后, 用含10%胎牛血清的高糖DMEM培养液和含10%小牛血清的1640培养液调至调终浓度为 2.5×10^5 /mL的单细胞悬液接种于25 cm²的细胞培养瓶中(检测MDA含量用24孔细胞培养板), 置于37 °C、50 mL/L CO₂培养箱中培养过夜. 24 h后细胞贴壁良好, 换用含0.2%胎牛血清和小牛血清的高糖DMEM培养, 使其生长同步化. 再培养24 h后更换培养液并加入不同浓度的Fe-NTa产生氧应激, 取低、中、高3个浓度, 分别为0.5、1.0、1.5 mmol/L, 同时设空白对照组, 培养24 h后进行以下实验.

1.2.2 氧应激指标的测定: (1)检测细胞裂解液中SOD活性: 用刮刀刮下细胞, 冻溶法破碎细胞膜, 制成样品溶液, 用试剂盒检测细胞裂解液中的SOD活性. 本实验重复3次; (2)检测细胞上清液中MDA含量: 细胞接种于24孔细胞培养板, 药物干预24 h后检测细胞上清液中MDA含量. 本实验重复3次.

1.2.3 细胞凋亡的检测: 消化细胞移入试管中, 在4 °C 500 g离心10 min沉淀细胞, 弃上清后用冷的PBS洗涤2次. 将收集的细胞重悬于200 μL结合缓冲液中, 加入10 μL Annexin V-FITC和5 μL PI, 轻轻混匀后避光室温反应15 min. 反应结束后再加入200 μL结合缓冲液, 流式细胞仪上样检测. 本实验重复3次.

1.2.4 Caspase 3活性的检测: 制成单细胞悬液, 取适量细胞500 g离心10 min, 弃掉上清液. 用50 μL冷的细胞裂解缓冲液重悬细胞, 并置于

■ 相关报道

有相关研究表明, 一些临床应用多年的老药, 如黄连素、维生素D、还原性谷胱甘肽等可通过不同的途径和机制影响HSC, 产生抑制肝纤维化的作用.

■ 创新亮点

氧应激是肝纤维化的重要发病机制之一,可激活HSC,促进纤维化的发生,但氧应激对HSC凋亡的影响和机制却鲜有报道。本研究建立氧应激模型,着重研究氧应激与人HSC凋亡之间的关系,并旨在阐明其内在机制。

表 1 定量PCR引物序列

基因	正向引物 (5'→3')	反向引物 (3'→5')	GenBank Number
<i>Bcl-2</i>	GGGAGAACAGGGTACGATAA	GCTGGGAGGAGAAGATGC	NM_000657
<i>Bax</i>	CGCTCACCATCTGGAAGAA	TGTCCCGAAGGAGGTTTATT	NM_138764
<i>β-actin</i>	CTGGCACCCAGCACAAATG	GGACAGCGAGGCCAGGAT	BC016045

冰上孵育30 min, 每5 min振荡1次。10000 g离心1 min, 将上清液转移至新试管中并置于冰上。加50 μL细胞裂解缓冲液稀释蛋白, 再加50 μL 2X反应缓冲液, 最后加底物DEVD-pNA, 使其终浓度为200 mol/L, 置于37 °C反应2 h。用酶联免疫检测仪测量样品在405 nm的吸光度。各测定A值减去背景的A值, 再除以空白对照的A值, 即得到各加药组相对于空白对照组Caspase 3活性升高或降低的倍数。

1.2.5 线粒体膜电位检测: 制成单细胞悬液, 取适量细胞500 g离心10 min, 弃掉上清液。用1 mL稀释为1%的MitoCapture溶液使细胞重悬, 在37 °C、50 mL/L CO₂的孵育箱中孵育15-20 min。500 g离心10 min沉淀细胞并弃上清, 用1 mL预热的孵育液重悬细胞, 立即用流式细胞仪检测细胞线粒体膜电位。本实验重复3次。

1.2.6 实时荧光定量PCR检测Bcl-2和Bax mRNA表达: 抽提细胞总RNA并用紫外分光光度仪检测RNA纯度和浓度, RNA A_{260/280}>1.8。根据GenBank中的基因序列, 采用Primer 5.0引物设计软件设计Bcl-2和Bax的PCR扩增引物(表1), 由上海生工生物工程技术有限公司合成。将得到的RNA逆转录为cDNA, 再以cDNA为模板进行PCR扩增。根据SYBR Green Realtime PCR试剂盒说明书, 扩增条件为95 °C 60 s, 95 °C 15 s, 60 °C 60 s, 共40个循环。结果处理采用相对定量法即以β-actin作为内参照, 同时以对照组作为基准, 用药物干预组目的基因表达量与对照组的比值来表示。

1.2.7 Western bolt检测蛋白水平表达: 抽提细胞总蛋白, 并取少量在分光光度计上测定蛋白浓度, 其余准备Western bolt分析。取蛋白质等量样品与等体积2×加样缓冲液混合, 煮沸变性5 min, 10%浓度的SDS-PAGE 120 V电泳45 min及160 V电泳80 min, 0.65 mA/cm²膜面积的电流强度转移至硝酸纤维素滤膜上。加封闭液4 °C过夜封闭, 弃去封闭液后加一抗(各抗体应用浓度: Bcl-2为1 : 3000, Bax为

1 : 3000, GAPDH为1 : 10000, 一抗稀释液为TTBS+5%BSA)室温下孵育2 h。TTBS振荡洗膜3次, 每次15 min。与辣根过氧化物酶标记的二抗(二抗稀释浓度为1 : 5000, 二抗稀释液为TTBS+50 mL/L BSA)室温孵育1 h。TTBS振荡洗膜3次, 每次15 min, 再用TBS漂洗1次。硝酸纤维素膜与配好的ECL试剂反应5 min, 胶片曝光, 显影^[5]。

统计学处理 所有数据用SAS6.12统计软件进行统计, 数据以mean±SD表示, 采用单因素方差分析, 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 氧应激指标SOD和MDA检测 Fe-NTa干预后使LX-2和张氏肝的SOD活力均较其对照组明显降低, LX-2对照组为0.616 U/mL±0.024 U/mL, Fe-NTa干预组浓度由低到高SOD活力依次为0.487 U/mL±0.016 U/mL, 0.401 U/mL±0.012 U/mL, 0.343 U/mL±0.008 U/mL(与对照组比较P<0.05); 张氏肝对照组为0.525 U/mL±0.012 U/mL, Fe-NTa干预组浓度由低到高SOD活力依次为0.346 U/mL±0.015 U/mL, 0.273 U/mL±0.013 U/mL, 0.198 U/mL±0.006 U/mL(与对照组比较P<0.05)。MDA含量均较对照组明显升高, LX-2对照组为3.648 nmol/mL±0.196 nmol/mL, Fe-NTa干预组浓度由低到高MDA含量依次为5.409 nmol/mL±0.196 nmol/mL, 9.277 nmol/mL±0.303 nmol/mL, 11.406 nmol/mL±0.766 nmol/mL(与对照组比较P<0.05); 张氏肝对照组为1.864 nmol/mL±0.197 nmol/mL, Fe-NTa干预组浓度由低到高MDA含量依次为3.374 nmol/mL±0.142 nmol/mL, 6.271 nmol/mL±0.239 nmol/mL, 9.624 nmol/mL±0.197 nmol/mL(与对照组比较P<0.05)。

2.2 氧应激对两种细胞凋亡的影响 Fe-NTa干预肝细胞后可诱导其凋亡明显增多, 凋亡细胞占全部细胞的百分比在对照组为8.333%±

1.050%, Fe-NTa干预组浓度由低到高凋亡细胞百分数依次20.600%±0.800%, 47.400%±0.702%, 65.400%±0.900%, 各干预组与对照组比较均有统计学意义($P<0.05$). Fe-NTa干预LX-2后不能诱导其发生早晚期凋亡及死亡. 正常细胞占全部细胞的百分比在各干预组与对照组比较无统计学意义($P>0.05$).

2.3 氧应激对两种细胞Caspase 3活性的影响 结果发现Fe-NTa诱导的氧应激使LX-2细胞内Caspase 3活性与对照组比较明显下降, 且随Fe-NTa剂量的增加而下降的越明显, 呈现一定的剂量依赖性. 1.5 mmol/L的Fe-NTa使Caspase 3活性降到最低, 为对照组的0.588倍(与对照组比较 $P<0.05$). 对比而言, 肝细胞内Caspase 3活性与对照组比较明显升高, 且随Fe-NTa剂量的增加而升高的越明显, 呈现一定的剂量依赖性. 在所选的加样量中, 1.5 mmol/L的Fe-NTa使Caspase 3活性升到最高, 为对照组的3.28倍(与对照组比较 $P<0.05$).

2.4 氧应激对线粒体膜电位的影响 正常电位的线粒体会吸收荧光染料JC-1, 使其聚集在线粒体内部呈现红色点状荧光, 如线粒体膜电位下降, 则JC-1染料分散在电位较低的细胞质和被破坏的线粒体中, 呈绿色荧光. 用流式细胞仪的FITC通道和PI通道分别可区分发出绿色荧光和红色荧光的细胞. 本研究发现, Fe-NTa干预肝细胞后可引起肝细胞线粒体膜电位下降, 并随着Fe-NTa浓度的增加, 发生线粒体膜电位下降的肝细胞数也增加, 呈现一定的量效关系. 发出绿色荧光的细胞数(即发生线粒体膜电位下降的细胞)占细胞总数的比例分别为10.100%±1.808%、11.430%±1.222%、40.030%±3.233%、73.33%±3.073%, 中、高加药组与对照组比较有显著差异($P<0.05$). Fe-NTa干预后未能引起LX-2的线粒体膜电位下降, 各干预组与对照组比较无统计学意义($P>0.05$).

2.5 氧应激影响抗凋亡基因Bcl-2和凋亡基因Bax的表达 实时荧光定量PCR结果发现Fe-NTa诱导的氧应激可升高LX-2抗凋亡基因Bcl-2 mRNA表达的水平, 降低凋亡基因Bax mRNA表达的水平; Western blot检测蛋白表达水平, 发现Bcl-2蛋白表达升高, Bcl-2与GAPDH灰度值的比值分别为0.350±0.014、0.529±0.010、0.660±0.011、0.826±0.007, Bax蛋白

表达降低, Bax与GAPDH灰度值的比值分别为1.145±0.027、0.892±0.025、0.967±0.017、0.729±0.017(与对照组比较 $P<0.05$). 相对而言, Fe-NTa诱导的氧应激可降低肝细胞抗凋亡基因Bcl-2 mRNA表达的水平, 升高凋亡基因Bax mRNA表达的水平; Western blot检测蛋白表达水平, 发现Bcl-2蛋白表达降低, Bcl-2与GAPDH灰度值的比值分别为0.547±0.024、0.325±0.007、0.094±0.002、0.025±0.003, Bax蛋白表达升高, Bax与GAPDH灰度值的比值分别为1.222±0.017、1.467±0.007、2.090±0.064、1.634±0.012(与对照组比较 $P<0.05$).

3 讨论

最近的研究表明肝纤维化和肝硬化是一个可逆的过程^[6]. 减少炎症因子和诱导活化的HSC发生凋亡可减轻肝纤维化^[4]. 在肝损伤修复的动物模型中也发现了HSC的凋亡, 由激活的HSC分泌的金属蛋白酶组织抑制剂的表达减少, 解除了对胶原酶活性的抑制使胶原降解增加, 再加上HSC的减少使细胞外基质的分泌减少, 两个原因使细胞外基质降解^[7,8]. 因此, 抑制HSC活化和增殖、诱导激活的HSC发生凋亡对治疗和预防肝纤维化是重要的^[9]. 最近有研究证明fas配体^[10]、内质网应激^[11]、肿瘤坏死因子相关性凋亡配体^[12]、激活的库普弗细胞^[13]等都可引起大鼠HSC发生凋亡. 由慢性肝病引起的人类肝纤维化发生逆转也有少数报道^[14]. 但是作为脂肪肝和肝纤维化最重要的发病机制之一, 氧应激对HSC凋亡的影响及作用机制尚不甚清楚. 同时, 在正常情况下肝细胞增殖与凋亡维持在动态平衡, 而在病理情况下, 细胞增殖凋亡平衡破坏, 过度凋亡使肝细胞数量减少, 肝脏缩小. 在急性、慢性、病毒性肝炎及肝硬化的研究中也提示肝细胞凋亡导致肝细胞的数目减少是肝脏体积缩小的原因之一^[15]. 因此我们建立Fe-NTa诱导的氧应激模型, 着重研究氧应激与人肝星状细胞和肝细胞凋亡之间的关系, 并旨在阐明其内在机制.

我们采用铁负载的方法建立氧应激模型, 用Fe-NTa干预细胞^[16], 检测SOD和MDA. 通过研究发现所选浓度的Fe-NTa干预细胞后使两种细胞的SOD活力较对照组明显降低, 而MDA含量较对照组明显升高, 并且随药物浓度的增加其变化愈加显著, 呈现出明显的剂量

应用要点

氧应激对人HSC存在抗凋亡作用, 机制是通过调节线粒体凋亡途径的Bcl-2家族蛋白、维持线粒体膜电位和降低Caspase 3活性. 由此, 本文作者推测具有抗氧化作用的药物可能通过调节这一通路来达到诱导HSC凋亡, 从而达到治疗肝纤维化的目的.

■名词解释

线粒体膜电位: 线粒体在呼吸氧化过程中, 将所产生的能量贮存于线粒体内膜, 形成质子及其他粒子浓度的不对称分布而形成线粒体膜电位。线粒体膜电位下降被认为是细胞凋亡级联反应过程中早期发生的事件, 线粒体膜电位一旦崩溃则细胞的凋亡将不可逆转。

依赖性。这表明我们采用Fe-NTa与两种细胞在体外共同培养引起铁超载, 是较为理想的细胞氧应激模型。氧应激在细胞凋亡中的作用是复杂的, 可通过不同的途径与凋亡的发生有关。另外, 在某些环境下氧应激有抗凋亡的作用, 可能与ROS抑制Caspase的活性或抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)激活以及Bcl-2的表达增多有关。可见, 氧应激在细胞凋亡中的作用是有两面性的^[17,18]。我们的研究发现所选浓度的Fe-NTa不能诱导HSC发生早晚期凋亡及死亡, 但却可以诱导肝细胞发生凋亡。Novo等^[19]的研究也发现氧应激不能使完全活化的人星状细胞发生凋亡, 得出与本研究相类似的结果。至于氧应激对细胞凋亡的影响为何会得出互相矛盾的结果, 是否与细胞种类的不同或氧应激的程度轻重存在某种关联有待于更深入的研究^[20]。

线粒体是氧应激作用的主要靶点。线粒体不但是真核细胞生存不可缺少的细胞器, 他在细胞死亡途径中也起到重要作用^[21]。在依赖线粒体的凋亡途径中线粒体的膜电位在凋亡早期就会发生明显下降, 释放出线粒体内的细胞色素c, 与Caspase 9共同作用后进一步激活Caspase 3, 导致凋亡的发生。线粒体的膜电位一旦崩溃则细胞的凋亡将不可逆转^[22]。我们发现各浓度组Fe-NTa干预LX-2后均未能引起HSC的线粒体膜电位下降, 包括对照组在内的各组发生线粒体膜电位下降的细胞数都很少, 不到细胞总数的2%。这表明氧应激抑制了HSC线粒体膜电位下降这一凋亡早期事件。同时发现氧应激使HSC细胞内Caspase 3活性与对照组比较明显下降, 且随Fe-NTa剂量的增加而下降的越明显, 呈现一定的剂量依赖性。这表明氧应激抑制了HSC中凋亡效应酶Caspase 3的活性。氧应激使HSC并未发生线粒体膜电位的下降, 也没有发生Caspase 3活性的增加, 反而氧应激使Caspase 3的活性呈下降趋势, 由此我们认为氧应激对于HSC有抗凋亡作用, 并且推测此抗凋亡作用是通过维持HSC的线粒体膜电位产生的。相反, Fe-NTa诱导产生的氧应激可使人肝细胞线粒体膜电位下降、Caspase 3活性增加, 从而凋亡增多。

为了解氧应激对细胞凋亡影响的上游事件, 我们进一步检测Bcl-2家族蛋白表达情况的变化。Bcl-2家族的凋亡蛋白由抑制凋亡蛋白和

促进凋亡蛋白两类蛋白质所组成, 其中Bcl-2主要分布在线粒体膜与细胞质中, 阻止细胞凋亡一切早期征象的发生, 包括 $\Delta\Psi$ m下降, Caspase蛋白激活等; 而Bax则分布于细胞质中, 具有促进细胞凋亡的作用^[23]。有人发现Bcl-2基因沉默的细胞对TNF诱导的凋亡敏感性增加, 在丙肝导致的肝硬化患者的肝星状细胞中发现Bcl-2显著表达^[19], 这表明Bcl-2是调节线粒体途径凋亡的主要抗凋亡蛋白。本研究发现Fe-NTa诱导的氧应激可升高HSC中Bcl-2 mRNA表达和蛋白表达水平, 同时降低凋亡基因Bax的mRNA表达和蛋白表达, 而对人肝细胞起到相反的影响。因此认为, 氧应激维持HSC正常的线粒体膜电位但却使肝细胞线粒体膜电位下降是通过调节线粒体凋亡途径的Bcl-2家族蛋白起作用的。

由此我们证明了Fe-NTa诱导的氧应激对人HSC存在抗凋亡作用的同时可促使人肝细胞凋亡增加, 并且其内在机制是通过调节线粒体凋亡途径的Bcl-2家族蛋白来阻止人肝星状细胞凋亡征象的发生, 包括维持HSC线粒体膜电位和降低Caspase 3活性, 同时通过下调Bcl-2表达上调Bax表达、诱使线粒体膜电位下降、升高Caspase 3活性来促使人肝细胞凋亡增加。由此, 我们推测抗氧化剂类药物可能具有通过调节Bcl-2家族蛋白和影响细胞的线粒体膜电位的途径来达到诱导肝星状细胞凋亡增加, 保护肝细胞凋亡减少的作用, 从而达到治疗肝纤维化的目的, 为我们下一步的研究奠定了理论基础, 并为临床上更好的治疗肝纤维化提供了理论依据。

4 参考文献

- Shiha G, Sarin SK, Ibrahim AE, Omata M, Kumar A, Lesmana LA, Leung N, Tozun N, Hamid S, Jafri W, Maruyama H, Bedossa P, Pinzani M, Chawla Y, Esmat G, Doss W, Elzanaty T, Sakhuja P, Nasr AM, Omar A, Wai CT, Abdallah A, Salama M, Hamed A, Yousry A, Waked I, Elshahar M, Fateen A, Mogawer S, Hamdy H, Elwakil R. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 323-333 [PMID: 19669358 DOI: 10.1007/s12072-008-9114-x]
- Kukla M. Angiogenesis: a phenomenon which aggravates chronic liver disease progression. *Hepatol Int* 2013; 7: 4-12 [PMID: 26201617 DOI: 10.1007/s12072-012-9391-2]
- Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 425-456

- [PMID: 21073339 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130246]
- 4 Kisseleva T, Brenner DA. Hepatic stellate cells and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S84-S87 [PMID: 16958681 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04584.x]
 - 5 Wang SY, Tseng CP, Tsai KC, Lin CF, Wen CY, Tsay HS, Sakamoto N, Tseng CH, Cheng JC. Bioactivity-guided screening identifies pheophytin a as a potent anti-hepatitis C virus compound from *Lonicera hypoglauca* Miq. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 385: 230-235 [PMID: 19450556 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.043]
 - 6 Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis -- fact or fantasy? *Hepatology* 2006; 43: S82-S88 [PMID: 16447275 DOI: 10.1002/hep.20974]
 - 7 Issa R, Williams E, Trim N, Kendall T, Arthur MJ, Reichen J, Benyon RC, Iredale JP. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001; 48: 548-557 [PMID: 11247901]
 - 8 Murphy FR, Issa R, Zhou X, Ratnarajah S, Nagase H, Arthur MJ, Benyon C, Iredale JP. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition: implications for reversibility of liver fibrosis. *J Biol Chem* 2002; 277: 11069-11076 [PMID: 11796725 DOI: 10.1074/jbc.M111490200]
 - 9 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
 - 10 Cariers A, Reinehr R, Fischer R, Warskulat U, Häussinger D. c-Jun-N-terminal kinase dependent membrane targeting of CD95 in rat hepatic stellate cells. *Cell Physiol Biochem* 2002; 12: 179-186 [PMID: 12297723]
 - 11 De Minicis S, Candelaresi C, Agostinelli L, Taffetani S, Saccomanno S, Rychlicki C, Trozzi L, Marzoni M, Benedetti A, Svegliati-Baroni G. Endoplasmic Reticulum stress induces hepatic stellate cell apoptosis and contributes to fibrosis resolution. *Liver Int* 2012; 32: 1574-1584 [PMID: 22938186 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02860.x]
 - 12 Taimr P, Higuchi H, Kocova E, Rippe RA, Friedman S, Gores GJ. Activated stellate cells express the TRAIL receptor-2/death receptor-5 and undergo TRAIL-mediated apoptosis. *Hepatology* 2003; 37: 87-95 [PMID: 12500193 DOI: 10.1053/jhep.2003.50002]
 - 13 Fischer R, Cariers A, Reinehr R, Häussinger D. Caspase 9-dependent killing of hepatic stellate cells by activated Kupffer cells. *Gastroenterology* 2002; 123: 845-861 [PMID: 12198711]
 - 14 Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol* 2004; 40: 860-867 [PMID: 15094237 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.03.007]
 - 15 Alarifi S, Ali D, Al-Doaiss AA, Ali BA, Ahmed M, Al-Khedhairy AA. Histologic and apoptotic changes induced by titanium dioxide nanoparticles in the livers of rats. *Int J Nanomedicine* 2013; 8: 3937-3943 [PMID: 24143098 DOI: 10.2147/IJN.S47174]
 - 16 Ye SF, Hou ZQ, Zhang QQ. Protective effects of *Phellinus linteus* extract against iron overload-mediated oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Phytother Res* 2007; 21: 948-953 [PMID: 17602436 DOI: 10.1002/ptr.2182]
 - 17 Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57-69 [PMID: 11296697]
 - 18 Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84 [PMID: 16978905 DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001]
 - 19 Novo E, Marra F, Zamara E, Valfrè di Bonzo L, Monitillo L, Cannito S, Petrai I, Mazzocca A, Bonacchi A, De Franco RS, Colombatto S, Autelli R, Pinzani M, Parola M. Overexpression of Bcl-2 by activated human hepatic stellate cells: resistance to apoptosis as a mechanism of progressive hepatic fibrogenesis in humans. *Gut* 2006; 55: 1174-1182 [PMID: 16423888 DOI: 10.1136/gut.2005.082701]
 - 20 Lin HJ, Tseng CP, Lin CF, Liao MH, Chen CM, Kao ST, Cheng JC. A Chinese Herbal Decoction, Modified Yi Guan Jian, Induces Apoptosis in Hepatic Stellate Cells through an ROS-Mediated Mitochondrial/Caspase Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 459531 [PMID: 20976079 DOI: 10.1155/2011/459531]
 - 21 Orrenius S, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 143-183 [PMID: 17029566 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105122]
 - 22 Halestrap AP, Doran E, Gillespie JP, O'Toole A. Mitochondria and cell death. *Biochem Soc Trans* 2000; 28: 170-177 [PMID: 10816121]
 - 23 Volkmann N, Marassi FM, Newmeyer DD, Hanein D. The rheostat in the membrane: BCL-2 family proteins and apoptosis. *Cell Death Differ* 2014; 21: 206-215 [PMID: 24162659 DOI: 10.1038/cdd.2013.153]

同行评价

本文立意较新颖, 有一定的学术意义, 实验设计比较科学、精密, 结论较可靠, 讨论较深入, 有一定的学术价值。

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



血必净治疗重症胰腺炎的临床疗效及对凝血功能的影响

邵中一, 苏赛赛, 鲍丽莎

■背景资料

脓毒症时凝血系统的活化, 可促进炎症反应的加重; 炎症也可引起凝血系统活化, 引起凝血功能紊乱, 二者相互影响, 共同促进脓毒症的进一步加重, 抑制凝血系统的活化及炎症反应, 有助于改善脏器功能, 改善脓毒症患者的预后. 研究显示血必净可通过保护血管内皮细胞、扩张小动脉、抑制血小板聚集, 继而增加胰腺循环血量, 改善胰腺微循环, 减轻胰腺炎症反应.

邵中一, 苏赛赛, 宁波鄞州人民医院中药房 浙江省宁波市 315016

鲍丽莎, 宁波鄞州人民医院重症医学科 浙江省宁波市 315016

邵中一, 主管中药师, 主要从事中药治疗急腹症的临床研究.

作者贡献分布: 此课题由邵中一、苏赛赛及鲍丽莎设计; 临床资料由鲍丽莎收集整理; 数据分析与论文写作由邵中一与苏赛赛完成; 文章修改及审阅由邵中一完成.

通讯作者: 邵中一, 主管中药师, 315016, 浙江省宁波市江东区百丈东路251号, 宁波鄞州人民医院中药房.
 shaozy2001@163.com

收稿日期: 2016-06-16
 修回日期: 2016-07-18
 接受日期: 2016-07-31
 在线出版日期: 2016-09-08

Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on blood coagulation function

Zhong-Yi Shao, Sai-Sai Su, Li-Sha Bao

Zhong-Yi Shao, Sai-Sai Su, Department of TCM Pharmacy, Yinzhou People's Hospital, Ningbo 315016, Zhejiang Province, China

Li-Sha Bao, Intensive Care Unit, Yinzhou People's Hospital, Ningbo 315016, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhong-Yi Shao, Traditional Chinese Pharmacist, Department of TCM Pharmacy, Yinzhou People's Hospital, 251 Baizhang East Road, Jiangdong District, Ningbo 315016, Zhejiang Province, China. shaozy2001@163.com

Received: 2016-06-16
 Revised: 2016-07-18
 Accepted: 2016-07-31

Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of Xuebijing injection in the treatment of severe acute pancreatitis (SAP) and its influence on blood coagulation function.

METHODS

Seventy-six SAP patients treated at our hospital from January 2012 to January 2016 were randomly divided into a control group and an observation group ($n = 38$ each). The control group was routinely treated, and the Xuebijing group was additionally treated with Xuebijing injection 100 mL twice a day for 10 d. White blood cell count (WBC), amylase (AMY), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), platelet count (PLT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fib), activated partial thromboplastin time (APTT), and D-dimer in the two groups were compared before and after treatment. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score was also compared.

RESULTS

In the observation group, the levels of WBC, AMY, CRP, TNF- α , IL-6 and APACHE II were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The overall efficacy rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (94.7% vs 84.2%, $P < 0.05$). In the observation group, PT, APTT, TT and D-dimer levels were significantly lower than those of the control group, while PLT was

■同行评议者
 王富春, 教授, 长春中医药大学

significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Xuebijing injection can reduce serum levels of amylase and inflammatory factors and improve blood coagulation function in SAP patients, thereby increasing clinical therapeutic efficacy.

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; Xuebijing; Curative effect; Blood coagulation function

Shao ZY, Su SS, Bao LS. Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on blood coagulation function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3712-3716 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3712.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3712>

摘要

目的

探讨血必净注射液治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的疗效及对凝血功能的影响。

方法

2012-01/2016-01期间宁波鄞州人民医院急诊科、消化科及重症医学科收治的76例SAP患者按随机数字表分为观察组和对照组, 每组各38例。对照组患者接受常规治疗, 观察组患者在对照组治疗的基础上接受血必净注射液100 mL, 2次/d, 两组的疗程均为10 d。比较两组患者的比较治疗后血清中白细胞(white blood cell, WBC)、淀粉酶(amylase, AMY)、C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin, IL-6)及APACHE II评分及临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后凝血指标。

结果

观察组患者治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF- α 水平及APACHE II评分均低于对照组(均 $P < 0.05$); 观察组治疗总有效率高于对照组(94.7% vs 84.2%, $P < 0.05$); 观察组患者在治疗后凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间及D-二聚体均低于对照组(均 $P < 0.05$), 观察组患者治疗后血清中PLT增加较对照组明显。

结论

血必净辅助治疗SAP能较好降低血淀粉酶及炎症因子水平, 提高临床疗效, 同时可改善患者的凝血功能。

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

关键词: 重症急性胰腺炎; 血必净; 临床疗效; 凝血功能

核心提要: 本研究采用血必净辅助治疗重症急性胰腺炎能较好降低血淀粉酶及炎症因子水平, 同时可改善患者的凝血功能, 减轻胰腺炎症反应, 进而提高临床疗效。

邵中一, 苏赛赛, 鲍丽莎. 血必净治疗重症胰腺炎的临床疗效及对凝血功能的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3712-3716 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3712.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3712>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上较为常见的危重症之一, 其以发病急、病情危重、并发症多、预后差以及病死率高等为主要特点, 患者的死亡率可高达30%左右^[1,2]. 近年来中西医结合治疗急性胰腺炎疗效确切, 可有效降低病死率. 本研究旨在探讨血必净辅助治疗SAP的临床疗效及凝血功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-01/2016-01期间宁波鄞州人民医院消化内科、急诊科、重症医学科收治的76例重症急性胰腺炎患者, 入选标准: (1)患者年龄 ≥ 18 周岁; (2)所有患者经诊断符合急性重症胰腺炎诊断标准^[3], 即急性胰腺炎入院24 h内伴有脏器功能障碍, 或出现坏死、脓肿或假性囊肿等局部并发症者, 或两者兼有. SAP的Ranson标准符合3项或3项以上, APACHE II评分在8分或8分以上, Balthazar CT分级在II级或II级以上. 排除标准: (1)伴发其他疾病, 如肿瘤等其他慢性病终末期; (2)免疫功能低下或者免疫功能缺陷者; (3)胃肠切除术后, 或者发病前有胃肠道疾病. 数字表法随机将76例患者分成对照组和血必净治疗组, 每组各38例, 其中血必净治疗组(观察组)男25例, 女13例, 年龄39.5

■研究前沿

血必净主要成分为赤芍、川芎、丹参、红花、当归, 具有活血化瘀、清热解毒、行气止痛的作用, 现代医学研究显示血必净可高效拮抗内毒素和炎症介质, 保护血管内皮细胞, 改善凝血功能障碍, 扩张血管, 改善微循环和组织灌注, 促进纤维组织重吸收, 保护组织器官功能, 调节免疫等。

■相关报道

本研究显示血必净可能通过抑制核因子- κ B的表达和活化, 减轻炎症因子过度释放, 提高抑炎因子的水平, 继而阻断“瀑布样”级联反应, 抑制炎症反应, 同时研究结果显示血必净对凝血酶、PAI-1、TXA₂R、凝血因子IXa等凝血靶点均具有一定的拮抗作用, 继而抑制炎症反应与凝血功能障碍的相互促进作用, 从而减轻胰腺组织损伤。

■ 创新亮点

本文采用血必净辅助治疗重症胰腺炎, 发现血必净通过降低炎症因子过度释放, 阻断“瀑布样”级联反应, 抑制炎症反应, 同时发现可改善患者的凝血功能, 继而阻断炎症反应与凝血功能障碍的相互促进作用, 从而减轻胰腺组织损伤, 提高临床治疗效果。

岁±8.2岁(23-69岁), 病因: 胆源性17例, 酒精性8例, 其他13例; 观察组患者男22例, 女16例, 年龄42.1岁±8.2岁(25-71岁), 病因: 胆源性19例, 酒精性7例, 其他12例。两组患者在性别、年龄、发病原因、Ranson评分、Balthazar CT分级、APACHE II 评分等一般资料方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者在入院后均给予禁食、胃肠减压、纠正水、电解质紊乱、抑制胃酸、抗感染、奥曲肽抑制胰酶分泌等常规治疗, 血必净治疗组在常规治疗的基础上, 静脉滴注血必净注射液100 mL, 2次/d, 疗程10 d。

1.2.2 观察指标: 比较两组患者的比较治疗后血清中白细胞(white blood cell, WBC)、淀粉酶(amylase, AMY)、C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin, IL-6)水平及APACHE II 评分及临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后外周血中血小板(platelet, PLT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)及D-二聚体的变化。

统计学处理 采用SPSS15.0统计分析软件。计量资料采用mean±SD表示, 组间计量资料均数的比较采用独立样本 t 检验, 计数资料率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清淀粉酶及炎症因子等指标的比较 两组患者治疗前外周血中WBC、AMY、CRP、TNF- α 、IL-6水平及APACHE II 评分差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 观察组和对照组在治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF- α 、IL-6及APACHE II 评分均较治疗前明显降低(均 $P<0.05$), 同时观察组患者治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF- α 及APACHE II 评分均低于对照组(均 $P<0.05$)(表1)。

2.2 两组患者治疗疗效的比较 本研究发现观察组患者的总有效率为94.7%高于对照组患者的84.2%, $P<0.05$, 差异具有统计学意义(表2)。

2.3 两组患者治疗前后凝血指标的比较 两组患者治疗前外周血中PLT、Fib、PT、APTT、

TT及D-二聚体差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 观察组和对照组在治疗后血清中PLT、Fib均较前增加, PT、APTT、TT、D-二聚体均较治疗前明显降低(均 $P<0.05$), 同时观察组患者治疗后血清中PLT增加较对照组明显, 而治疗后两组患者Fib差异无统计学意义, 同时观察组患者PT、APTT、TT、D-二聚体降低较对照组明显(均 $P<0.05$)(表3)。

3 讨论

中医认为急性胰腺炎属于“腹痛、脾脏痛、厥心痛”的范畴。其病因病机主要为酒食不节、虫石内积、感受外邪等导致湿、热、瘀、毒蕴结而致脾胃升降传导失司, 肝失疏泄, 继而出现阳明腑实证的相关临床表现, 重症胰腺炎进一步出现邪从热化, 热从燥化的症状^[4]。目前重症急性胰腺炎的发病机制尚未完全明确, 多认为是由于多种原因导致胰腺内的酶异常激活, 继而破坏正常的胰腺腺泡细胞, 并释放大量的TNF- α 、IL-6等炎症因子, 不仅加重胰腺组织损伤和损伤肠道黏膜屏障, 导致发生全身炎症反应综合征及DIC等严重并发症^[5]。血必净主要成分为赤芍、川芎、丹参、红花、当归, 具有活血化瘀、清热解毒、行气止痛的作用, 现代医学研究^[6-9]显示血必净可高效拮抗内毒素和炎症介质, 保护血管内皮细胞, 改善凝血功能障碍, 扩张血管, 改善微循环和组织灌注, 促进纤维组织重吸收, 保护组织器官功能, 调节免疫等。郑蕊等^[10]荟萃分析发现血必净可明显降低重症胰腺炎的病死率, 提高临床治疗效果, 同时血必净的不良反应较少。因此本文采用了常规治疗的基础上加用血必净的中西医结合的治疗方法, 观察联合治疗对SAP患者血清淀粉酶、炎症因子、临床疗效及凝血功能的影响。

马世堂等^[11]研究显示血必净与炎症靶点COX-2、5-LOX、IKK-2之间存在较好的结合和抑制效应, 揭示了血必净复方防治脓毒症在炎症方面的作用机制, 体现了中药多层次、多途径、多靶点效应。郭敬妹等^[12]研究发现血必净可降低重症胰腺炎患者血TNF- α 、IL-6的水平, 进而减轻炎症水平。马登超等^[13]研究发现血必净组CRP、TNF- α 、IL-6水平, 同时可降低胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿、MODS的发生率转手术发生率及病死率。陈

表 1 两组患者白细胞、血清淀粉酶及炎症因子指标的比较 ($n = 38$, mean $\pm$ SD)

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
WBC($10^9/L$)	16.76 $\pm$ 5.93	6.67 $\pm$ 3.87 ^{ac}	17.12 $\pm$ 6.08	9.54 $\pm$ 3.23 ^a
AMY(U/L)	997.87 $\pm$ 316.14	205.14 $\pm$ 37.52 ^{ac}	989.95 $\pm$ 322.45	272.28 $\pm$ 42.36 ^a
CRP(mg/L)	110.59 $\pm$ 34.45	18.67 $\pm$ 4.85 ^{ac}	108.98 $\pm$ 31.24	34.43 $\pm$ 6.65 ^a
TNF- α (ng/L)	40.78 $\pm$ 14.12	11.78 $\pm$ 3.34 ^{ac}	41.34 $\pm$ 12.67	19.52 $\pm$ 4.84 ^a
IL-6(ng/L)	91.72 $\pm$ 22.53	42.52 $\pm$ 15.43 ^{ac}	92.25 $\pm$ 23.18	60.43 $\pm$ 18.76
APACHE II 评分	18.93 $\pm$ 4.98	5.96 $\pm$ 1.67 ^{ac}	19.17 $\pm$ 5.05	8.97 $\pm$ 2.22 ^a

^a $P < 0.05$ vs 本组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. WBC: 白细胞; AMY: 淀粉酶; CRP: C-反应蛋白; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6.

表 2 两组患者治疗疗效的比较 ($n = 38$, $n(\%)$)

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	23(60.5)	5(13.2)	8(21.0)	2(5.3)	36(94.7) ^a
对照组	19(50.0)	4(10.5)	9(23.7)	6(15.8)	58(84.2)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 3 两组患者治疗前后凝血指标的比较 ($n = 38$, mean $\pm$ SD)

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PLT($10^9/L$)	86.76 $\pm$ 18.16	139.67 $\pm$ 22.87 ^{ac}	87.45 $\pm$ 17.57	112.54 $\pm$ 21.23 ^a
Fib(g/L)	2.21 $\pm$ 0.43	3.54 $\pm$ 0.62 ^a	2.32 $\pm$ 0.51	2.95 $\pm$ 0.54 ^a
PT(s)	20.14 $\pm$ 2.34	12.67 $\pm$ 1.96 ^{ac}	21.02 $\pm$ 2.53	16.43 $\pm$ 2.89 ^a
APTT(s)	19.78 $\pm$ 2.23	11.78 $\pm$ 1.98 ^{ac}	20.34 $\pm$ 2.67	15.42 $\pm$ 2.25 ^a
TT(s)	46.78 $\pm$ 8.72	37.62 $\pm$ 7.45 ^{ac}	47.45 $\pm$ 9.05	40.34 $\pm$ 8.12 ^a
D-二聚体(mg/L)	4.53 $\pm$ 1.26	2.36 $\pm$ 0.67 ^{ac}	4.67 $\pm$ 1.18	3.47 $\pm$ 0.86 ^a

^a $P < 0.05$ vs 本组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. PLT: 血小板; Fib: 纤维蛋白原; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; TT: 凝血酶时间.

彩霞等^[14]研究发现血必净组患者WBC、血和尿淀粉酶、TNF- α 、CPR、LPS、IL-6水平均低于常规治疗组($P < 0.01$),同时腹胀、腹痛缓解时间,体温恢复时间也均较常规治疗组缩短($P < 0.05$).本研究发现观察组和对照组在治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF- α 、IL-6及APACHE II评分均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$),观察组患者治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF- α 及APACHE II评分均低于对照组(均 $P < 0.05$),观察组治疗总有效率高于对照组(94.7% vs 84.2%, $P < 0.05$).上述结果表明,血必净能降低白细胞及淀粉酶水平,同时抑制炎症因子的释放进而减轻SAP病情的

严重程度,提高临床治疗效果.

研究^[15,16]证实,凝血系统异常在脓毒症发生、发展过程中发挥了重要作用.脓毒症时凝血系统的活化,可促进炎症反应的加重;炎症也可引起凝血系统活化,引起凝血功能紊乱,二者相互影响,共同促进脓毒症的进一步加重,抑制凝血系统的活化及炎症反应,有助于改善脏器功能,改善脓毒症患者的预后.研究^[17-19]显示血必净可通过保护血管内皮细胞、扩张小动脉、抑制血小板聚集,继而增加胰腺循环血量,改善胰腺微循环,减轻胰腺炎症反应.由于重症胰腺炎患者同时存在不同程度的炎症反应及凝血功能障碍,因此血必净联合基础

创新盘点

本文采用血必净辅助治疗重症胰腺炎,发现血必净通过降低炎症因子过度释放,阻断“瀑布样”级联反应,抑制炎症反应,同时发现可改善患者的凝血功能,继而阻断炎症反应与凝血功能障碍的相互促进作用,从而减轻胰腺组织损伤,提高临床治疗效果.

■同行评价

本文研究对血必净治疗SAP的疗效进行临床观察, 具有一定意义与创新性, 重点明确突出, 数据充实可信。

治疗有助于控制重症胰腺炎的疾病进展。本研究显示血必净联合治疗组患者治疗后血清中PLT增加较对照组明显, 而血必净联合治疗组患者PT、APTT、TT、D-二聚体降低较对照组明显(均 $P<0.05$), 同时该研究结果显示血必净联合治疗组患者血清中CRP、TNF- α 、IL-6较对照组低, 观察组治疗总有效率高于对照组(94.7% vs 84.2%, $P<0.05$), 上述结果显示血必净可改善重症胰腺炎患者的凝血功能障碍, 并且可降低炎症因子, 抑制重症胰腺炎患者病情的进展, 从而改善患者的预后, 这与付素珍等的研究结果一致^[20]。

血必净治疗组患者1例患者出现皮疹及皮肤瘙痒, 未见过敏性休克等严重不良反应发生, 上述结果说明血必净安全较好, 值得临床推广使用, 但由于该研究样本量较少, 需进一步扩大研究样本。

总之, 血必净联合常规治疗重症胰腺炎, 可抑制患者的体内的炎症反应, 同时可改善患者的凝血功能障碍, 降低炎症反应和凝血功能相互促进, 继而阻断重症胰腺炎的病情进展, 改善患者的预后。

4 参考文献

- Baron TH. Managing severe acute pancreatitis. *Cleve Clin J Med* 2013; 80: 354-359 [PMID: 23733900 DOI: 10.3949/ccjm.80gr.13001]
- Popa CC. Prognostic biological factors in severe acute pancreatitis. *J Med Life* 2014; 7: 525-528 [PMID: 25713614]
- 中国中西医结合普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南常规(草案). *中国中西医结合外科杂志* 2007; 13: 232-237
- 张声生, 李乾构, 李慧臻, 王红, 唐艳萍. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. *中华中医药杂志* 2013; 28: 1826-1831
- Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266 [PMID: 12960727 DOI: 10.1097/00004836-200309000-00013]
- 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究. *中华危重病急救医学* 2002; 14: 489-491
- 姚咏明. 深化对血必净注射液治疗脓毒症新机制的认识. *中国中西医结合急救杂志* 2013; 20: 193-194
- 陈云霞, 李春盛. 血必净治疗脓毒症的随机对照多中心临床研究. *中华急诊医学杂志* 2013; 22: 130-135
- 高洁, 孔令博, 刘斯, 冯志乔, 沈洪, 刘清泉. 血必净注射液治疗脓毒症及多器官功能障碍综合征的前瞻性多中心临床研究. *中华危重病急救医学* 2015; 27: 465-470
- 郑蕊, 张莉, 田然, 李楠, 雷翔, 景立, 刘斯, 冯志乔, 寿松涛, 商洪才. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的Meta分析. *中华危重病急救医学* 2015; 27: 682-686
- 马世堂, 刘培勋, 龙伟, 禹洁, 徐阳. 血必净抗炎作用药效物质基础和靶点作用效应. *物理化学学报* 2009; 25: 2080-2086
- 郭敬妹, 王颖. 血必净注射液对重症急性胰腺炎患者血清TNF- α 、IL-6及IL-10的影响. *中国现代医生* 2013; 51: 52-53
- 马登超, 李永. 血必净注射液对重症急性胰腺炎血清炎症细胞因子和血液流变学指标的影响. *中国中医急症* 2015; 24: 353-354
- 陈彩霞, 谢萍. 血必净注射液联合西医常规治疗重症急性胰腺炎的临床研究. *国际中医中药杂志* 2015; 37: 405-408
- Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med* 2000; 28: S4-S8 [PMID: 11007189 DOI: 10.1097/00003246-200009001-00002]
- Doshi SN, Marmur JD. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. *Crit Care Med* 2002; 30: S241-S250 [PMID: 12004243 DOI: 10.1097/00003246-200205001-00012]
- 郑贵军, 武子霞, 李银平, 姚咏明. 脓毒症大鼠血小板膜糖蛋白的表达变化及血必净的干预作用. *中华危重病急救医学* 2008; 20: 758-760
- 余德刚, 庄宝雄, 赵鹏, 蔡治方, 简祖寿. 血必净注射液对重症急性胰腺炎时血浆内皮素浓度影响的临床研究. *中华危重病急救医学* 2006; 18: 187
- 滕勇生, 孙发律, 张玮, 尚东. 血必净注射液治疗急性胰腺炎作用机制的研究进展. *中国中西医结合急救杂志* 2015; 22: 663-665
- 付素珍. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎凝血功能障碍临床观察. *中国中西医结合急救杂志* 2009; 16: 252-253

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



双气囊小肠镜联合腹腔镜诊治儿童梅克尔憩室15例

王宝香, 彭罕鸣

王宝香, 彭罕鸣, 武汉市妇女儿童医疗保健中心(武汉市儿童医院)消化内科 湖北省武汉市 430016

王宝香, 副主任医师, 主要从事儿童消化内镜方向的研究。

作者贡献分布: 王宝香对本文贡献最大; 此课题由王宝香设计; 研究过程由王宝香与彭罕鸣操作完成; 数据分析由王宝香完成; 本论文写作由王宝香完成。

通讯作者: 王宝香, 副主任医师, 430016, 武汉市江岸区香港路100号, 武汉市妇女儿童医疗保健中心(武汉市儿童医院)消化内科。2578912186@qq.com
电话: 027-82308751

收稿日期: 2016-06-24

修回日期: 2016-07-21

接受日期: 2016-08-01

在线出版日期: 2016-09-08

Double balloon enteroscopy combined with laparoscopy for diagnosis and treatment of Meckel's diverticulum in children

Bao-Xiang Wang, Han-Ming Peng

Bao-Xiang Wang, Han-Ming Peng, Department of Gastroenterology, Wuhan Medical and Health Care Center for Women and Children (Children's Hospital of Wuhan City), Wuhan 430016, Hubei Province, China

Correspondence to: Bao-Xiang Wang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuhan Medical and Health Care Center for Women and Children (Children's Hospital of Wuhan City), 100 Xianggang Road, Jiang'an District, Wuhan 430016, Hubei Province, China. 2578912186@qq.com

Received: 2016-06-24

Revised: 2016-07-21

Accepted: 2016-08-01

Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To explore the value of double-balloon enteroscopy (DBE) combined with laparoscopy for diagnosis and treatment of Meckel's diverticulum (MD) in children.

METHODS

Clinical data for 15 children with agnogenic hematochezia treated at our department from October 2013 to October 2015 were retrospectively analyzed. Despite recurrent bleeding, no bleeding lesions were found by conventional gastroscopy, colonoscopy, radionuclide ^{99m}Tc scanning imaging and blood biochemical examination. MD was confirmed by anal DBE examination under tracheal intubation and intravenous anesthesia. Resection of Meckel's diverticulum and intestinal anastomosis were performed with the assistance of laparoscopy.

RESULTS

By anal DBE, 15 children with unexplained bleeding were found to have ileal MD about 30-90 cm away from the ileocecal valve, 5 of which had diverticulum ulcer. MD resection and intestinal anastomosis were performed immediately with the assistance of laparoscopy, and postoperative pathological diagnosis was in accordance with clinical diagnosis.

CONCLUSION

DBE examination is safe and reliable for diagnosis of MD in children. DBE combined with laparoscopy can overcome the difficulty of preoperative diagnosis to avoid blind laparotomy and lead to small trauma. Therefore, double-balloon

■背景资料

双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)是小肠疾病新的检查手段,尤其是对小肠出血具有独特的诊断价值;腹腔镜手术具有创伤小、胃肠功能恢复快等优点,在儿童的应用越来越成熟。双镜联合技术诊治儿童梅克尔憩室(Meckel's diverticulum, MD)是该技术在儿科领域应用中新的拓展。

■同行评议者

毛高平,教授,主任医师,博士生导师,中国人民解放军空军总医院消化内科

■ 研究前沿

双镜联合技术在成人中已是较为成熟的微创手术方式,但在儿科报道不多。儿童内镜内科医师和腔镜外科医师之间应进一步加强合作,促进儿科微创技术的发展。

enteroscopy combined with laparoscopic treatment has important clinical value in the diagnosis and treatment of MD in children.

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

Key Words: Double-balloon enteroscopy; Laparoscopy; Children; Meckel's diverticulum

Wang BX, Peng HM. Double balloon enteroscopy combined with laparoscopy for diagnosis and treatment of Meckel's diverticulum in children. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3717-3722 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3717.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3717>

摘要

目的

探讨双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)联合腹腔镜在儿童梅克尔憩室(Meckel's diverticulum, MD)中的诊治价值。

方法

回顾性分析武汉市儿童医院消化内科2013-10/2015-10 15例不明原因血便患儿的临床资料,这些患儿均经常规胃镜、结肠镜、放射性核素^{99m}Tc扫描显像及血液生化检查未发现病灶但出血反复而住我科,在气管插管+静脉麻醉下经肛DBE检查从而明确诊断“MD”,联合腹腔镜进行MD切除、肠吻合术。

结果

经肛DBE检查发现15例不明原因血便患儿距回盲瓣约30-90 cm回肠“MD”,其中5例憩室内可见溃疡,立刻联合在腹腔镜下进行“MD切除、肠吻合术”,术后病理诊断与临床符合。

结论

DBE检查对儿童MD的诊断安全可靠,联合腹腔镜治疗改变了术前诊断困难的局面,避免盲目地剖腹探查,创伤小;具有重要的临床价值。

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

关键词: 双气囊小肠镜; 腹腔镜; 儿童; 梅克尔憩室

核心提要: 双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)与腹腔镜双镜联合技术诊治

儿童梅克尔憩室,改变了术前诊断困难的局面,避免了手术的盲目性;DBE给腹腔镜手术提供一个相对准确的定位,缩短了手术时间;检查治疗同时进行,创伤小;具有很重要的临床价值。

王宝香, 彭罕鸣. 双气囊小肠镜联合腹腔镜诊治儿童梅克尔憩室15例. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3717-3722 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3717.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3717>

0 引言

梅克尔憩室(Meckel's diverticulum, MD)是胚胎期卵黄管退化不完全所形成的一种常见小肠发育畸形,临床并发症主要表现为出血、感染和/或扭转及肠梗阻,是儿童不明原因的消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)常见原因之一。儿童MD临床上多表现为反复发作的急剧大量便血导致贫血严重影响患儿的身体健康甚至失血性休克危及生命,及时明确其诊断临床上往往颇为困难。本文回顾性分析武汉市儿童医院消化内科2013-10/2015-10 15例不明原因血便患儿的临床资料,我们在气管插管+静脉麻醉下经肛双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)检查从而明确诊断“MD”,联合腹腔镜行MD切除、肠吻合术。过去对于儿童不明原因的血便通常是外科手术剖腹探查寻找病因,诊断明确后行MD切除、肠吻合术;而今,在DBE检查的帮助下,诊断治疗同时进行,避免盲目剖腹探查对患儿的创伤,缩短了住院时间,具有很重要的临床价值。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 仪器: DBE(型号Fujinon EN 450T5/20),包括内镜及外套管两部分,其镜身管长200 cm,外径8.5 mm,视角140°,钳道直径2.8 mm;带气囊的外套管长145 cm,外径13.2 mm,气囊充气后直径5 cm,充气后气囊压力5.6-8.2 kPa;专用气泵控制气囊充气及放气。

1.1.2 研究对象: 武汉市儿童医院消化内科2013-10/2015-10收治不明原因血便患儿15例,男9例,女6例,年龄4岁3 mo-13岁,病程2 mo-2年。临床资料15例血便患儿中,柏油样便3例,果酱样便5例,暗红色成形血便7例。15例患儿均有不同程度的中重度贫血;8例患儿伴腹痛。

15例患儿均因反复血便住院3-4次,每次出血量大、贫血严重需要输血治疗。所有患儿在外院或本院经常规胃镜、结肠镜、放射性核素^{99m}Tc扫描显像未发现病灶,血液生化检查排除了血液系统疾病,入院后均行直肠指检排除肛周疾病所致便血。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: DBE均在气管插管+丙泊酚静脉全麻下进行。患者术前均常规检查血常规、大小便常规、凝血4项、肝肾功能、心电图、胸腹平片,确定无消化内镜检查及静脉麻醉的禁忌症。患者术前3 d进食半流质饮食、口服乳果糖,术前1 d进食流质饮食,检查前10 h开始2 h内口服博叶(口服补液盐III散剂20 mL/kg·h),检查前8 h禁食水,检查前12 h及1 h各结肠透析一次清洁肠道(结肠灌注透析治疗机由长沙市雄飞科技实业有限公司生产,灌洗液为NaCl 20 g+NaHCO₃ 20 g+MgCl₂ 1 g加蒸馏水1000 mL配成,每次治疗时间30 min)。

1.2.2 DBE操作: 结合15例患儿病史特点,高度怀疑出血来源于小肠中下段,均经肛DBE检查。检查前先将10 mL橄榄油注入内镜和外套管之间,起润滑作用。患儿取左侧卧位,内镜至回盲部后尽可能拉直镜身,进入外套管,外套管气囊充气,内镜至回肠,镜身通过回盲瓣后尽量向内插入,将内镜前端气囊充气并固定于回肠内,外套管气囊放气并沿镜身插入,将外套管气囊充气并固定于回肠内,慢慢同时回拉镜身和外套管,然后镜身前端气囊放气,镜身推进,通过镜身和外套管依次反复充气、放气、钩拉、滑行等动作,将肠管不断套在DBE镜身上,直至发现病灶后仍然继续进镜至回肠中上段,进镜困难遂退镜。整个检查过程60-80 min。

1.2.3 手术方法: 15例患儿DBE检查过程中发现病灶后,立即邀请普外科医生会诊,由外科医生继续在气管插管+丙泊酚静脉全麻下进行腹腔镜行“MD切除、肠吻合术”。仰卧位,脐环上下侧分别作5 mm切口,常规建立CO₂人工气腹(压力8-12 mmHg),分别置入相应大小穿刺套管(Troca),内置腹腔镜目镜、无创血管钳或抓钳,右下腹横纹切口,置5 mm Troca;腹腔镜找到回盲部后逆行探查小肠寻找MD,根据DBE检查可知憩室距回盲部距离很容易找到憩室,术中发现MD与周围肠管黏连或形成索带,先松解黏连或切除索带。探查MD后,延

长脐部切口至2.5 cm,取消气腹,将憩室拖出腹腔,超声刀切断憩室系膜,于根部横行切除憩室,以5-0可吸收线全层缝合憩室基底切口,并封闭系膜。重新建立气腹,检查吻合口通畅、血运好且无渗漏,再次检查腹腔无异常后撤除气腹套管,对合伤口皮肤,医用胶黏合并包扎,手术结束。

2 结果

2.1 DBE检查结果 15例不明原因血便患儿均在距回盲瓣约30-90 cm回肠可见双腔征(图1A),回肠系膜对侧憩室12例,系膜侧3例,呈圆锥形,憩室大小约1.5 cm×1.5 cm×1.2 cm-6.0 cm×2.5 cm×2.5 cm,其中5例憩室内可见溃疡,但均未见活动性出血,均考虑诊断“MD”。15例患儿术后均诉肛门不适外无其他并发症,考虑由于反复牵拉外套管摩擦肛门所致。

2.2 腹腔镜手术结果 15例患儿均腹腔镜手术成功,手术时间40-50 min,MD在距回盲部100 cm以内,最近25 cm,最远95 cm,与DBE检查结果最大相差5-10 cm;回肠系膜对侧憩室11例,系膜侧4例,呈圆锥形,憩室大小在2.0 cm×1.5 cm×1.5 cm-6.0 cm×3.0 cm×2.5 cm,其中5例憩室黏膜充血水肿并可见溃疡,4例索带压迫回肠。术后第5天开始进食流质饮食,术后第7天痊愈出院。图1B为腹腔镜术中拖出腹腔外的MD。

2.3 病理结果 15例病理报告MD,憩室大小1.0 cm×1.0 cm×0.7 cm-6.5 cm×2.5 cm×2.6 cm,其中14例憩室内黏膜可见异位胃黏膜(2例可见异位胰腺组织),5例可见溃疡形成,6例可见不同程度的以中性粒细胞为主的炎性细胞浸润、黏膜下水肿。图1C为切除的MD固定标本大体观,图1D镜下图像显示被覆异位胃黏膜的MD壁。

3 讨论

不明原因的OGIB指通过常规的消化内镜(包括胃镜、结肠镜)和X线钡造影等检查仍未找到出血来源的、持续的、反复发作的OGIB^[1]。而MD是儿童不明原因的OGIB常见原因之一。MD是胚胎期卵黄管退化不完全所形成的一种常见小肠发育畸形,是由于卵黄管的不全性闭锁引起,卵黄管脐侧端已闭锁成条索,近回肠的卵黄管未消失,形成憩室^[2]。临床并发症主要表现为出血、感染和/或扭转及肠梗阻;其

■ 相关报道

胡伟国等报道腹腔镜联合双气囊小肠镜在小肠出血中具有很高的诊治价值及良好的应用前景。

创新盘点

双镜联合技术在儿科鲜有报道. 本文较为全面地分析DBE如何提高病变检出率, 并客观的阐述了双镜联合技术诊治儿童MD的优点.

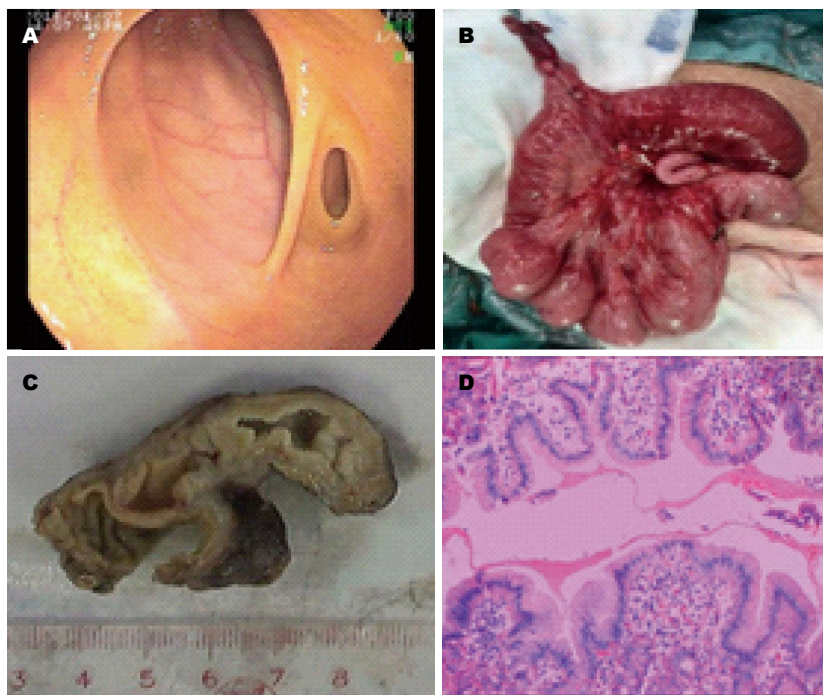


图1 术前、术后检查及病理结果检查. A: 双气囊小肠镜检查, 距回盲瓣30 cm回肠可见双腔征, 右侧为梅克尔憩室; B: 腹腔镜术中拖出腹腔外的梅克尔憩室; C: 切除的梅克尔憩室固定标本大体观; D: 镜下图像显示被覆异位胃黏膜的梅克尔憩室壁.

中OGIB比较常见, 主要是由异位的胃黏膜或胰腺组织引起溃疡性病变所致, 表现为急性大量便血并休克或慢性小量多次出血并缺铁性贫血. 过去, MD的诊断主要是依赖于腹部放射性核素 ^{99m}Tc 扫描, 腹部放射性核素 ^{99m}Tc 扫描是一种无创、简便、可靠、对小儿OGIB有重要诊断价值的检查手段. 据报道在有临床症状的MD患者中异位胃黏膜的出现率为60%, 而在合并出血的患者中异位胃黏膜的出现率则高达98%^[3], 对“异位胃黏膜”诊断具有极高的灵敏度和特异性而成为该病的首选检查方法. 虽然本检查是MD的最佳检查手段, 然而出血量 $<0.05\text{ mL/min}$ 不易检出; 检查过程中, 无活动性出血, 无法检出; 出血量小而胃肠蠕动增强时易漏诊. 放射性核素 ^{99m}Tc 扫描结果受很多因素影响, 可因肠炎、肠黏膜充血水肿、肠套叠、克罗恩病、血供丰富的肿瘤(如血管瘤、肾盂、输尿管积水等)影响, 使示踪剂堆积, 有假阳性结果; 也可因MD表面无或仅有少量的异位胃黏膜, 或因局部出血冲淡示踪剂, 黏膜缺血、坏死、纤维化等影响导致假阴性^[4]. 此外, 还有一部分反复发作的急剧大量便血的患儿在反复找不到出血来源时, MD的诊断是在剖腹探查后确诊并行“MD切除、肠吻合

术”, 但是胃肠道术后并发症是临床经常遇见的问题, 术后腹部并发症包括腹腔内感染、消化道和腹腔内大出血、胃肠道运动障碍和伤口延时愈合等^[5].

DBE是小肠疾病新的检查手段, 我国于2003年引进了DBE并用于临床, DBE的临床应用填补了深部小肠疾病内镜诊疗的空白, 加速了人们对小肠疾病的认识^[6], 目前已逐渐成为小肠疾病诊断和治疗的最有价值的手段, 尤其是对小肠出血具有独特的诊断价值, 钟捷等^[7]报道DBE诊断小肠出血病因阳性诊断率达87.5%, 智发朝报道DBE对不明原因OGIB的病因确诊率达91.3%^[8]. DBE为高度疑似“MD”的患者提供了一个安全、有效、可靠的术前诊断手段^[9], 他改变了术前诊断困难的局面, 对Meckel憩室的确诊率近100%, 其内镜表现是在回肠远端可以见到特征性的“双腔结构”, 有时憩室周边黏膜可见溃疡^[10]. 武汉市儿童医院15例不明原因血便的患儿行DBE检查均在距回盲瓣约30-90 cm回肠可见双腔征, 与腹腔镜手术及术后病理诊断“MD”相符合, DBE检查避免了手术的盲目性, 在儿童MD的诊断方面有很大的应用价值. 尽管文献报道DBE检查常见的并发症有出血、穿孔、

急性胰腺炎、麻醉意外等, 但汪姝君等^[11]通过对DBE诊断成人小肠疾病的十年来大样本的回顾性分析, 证实DBE是一种安全可靠地诊断小肠疾病的检查方法; 且武汉市儿童医院15例患儿术后均诉肛门不适外, 无操作相关严重不良反应和并发症发生, 说明DBE检查在儿童也是安全、可靠的, 与国外文献报道相符^[12]. 通过这15例患儿DBE检查, 如何提高病变检出率, 我们几点体会: (1)儿童小肠出血的病因诊断比较困难, 检查前必须同家长做好充分的沟通, 得到家长的理解, 只有家长的配合, 患儿的肠道才能准备充分; (2)DBE检查前肠道准备工作对于顺利完成检查、寻找病灶、后续腹腔镜手术治疗及术后肠道功能的恢复十分关键; (3)检查前要仔细询问病史, 根据患者临床表现及相应辅助检查判断小肠疾病部位非常重要, 临床症状对DBE进镜方式的选择很有指导意义, 可提高诊断率^[13]; MD一般位于回肠末段, 距回盲部10-100 cm以内的回肠系膜对侧, 因此高度怀疑MD所致血便的患儿采取经肛进镜方式有助于提高检出率; (4)DBE操作中内镜尽量少充气, 遵循循腔进镜原则, 及时解攀, 动作要轻柔, 要使内镜走形自然形成同心圆状, 方能顺利完成检查, 并避免操作相关严重不良反应和并发症发生; (5)不管是进镜还是退镜的过程中, 都要仔细观察寻找病灶, 肠腔的急拐弯处要反复观察, MD合并溃疡时其表面常常覆盖粪质, 肠腔有粪质的地方要吸干净, 必要时冲洗, 以免遗漏病灶. 目前DBE检查美中不足的是: (1)受年龄的影响, 目前国内缺乏适合5岁以下小年龄儿童的小口径DBE, 武汉市儿童医院目前行该检查的最小年龄4岁3月; (2)检查费用较昂贵, 受家庭经济情况的影响, 很多有检查适应证的患儿没有经济条件进行该项检查. 以后随着经济的迅速发展, 越来越多的患儿将有条件进行该检查.

MD的传统治疗为开腹手术行“MD切除、肠吻合术”, 对腹壁各层组织创伤较大, 术后肠道功能恢复慢, 同所有的胃肠道手术一样存在胃肠道术后并发症. 随着医学日新月异的快速发展, 微创外科发展迅速, 腹腔镜手术的发展突飞猛进, 而腹腔镜手术具有创伤小、患者下床活动早、胃肠功能恢复快等优点, 术后再形成粘连的机会明显减少^[14]. 对于诊断明确的“MD”的治疗, 腹腔镜手术是不二选择.

腹腔镜手术仅2个小切口, 对腹壁各层组织损伤轻、创伤小、出血少, 术后疼痛轻、腹部切口美观; 将MD拖出腹腔外行憩室切除术, 减少了对腹腔的干扰, 避免大量肠管较长时间暴露在腹腔外, 减少了术后腹腔内感染、肠粘连、肠梗阻等并发症的发生; 创伤小, 病人进食时间早、下床活动时间早, 促进了胃肠蠕动, 减少了并发症的发生.

而DBE联合腹腔镜诊治儿童MD, 使术前诊断明确, 连台手术, 优点颇多: (1)儿童的肠道准备较成人困难, 一次肠道准备, 可以同时完成检查和达到治疗的目的; (2)避免了患儿二次麻醉, 减少了麻醉药物的用量及麻醉的不良反应; (3)改变了术前诊断困难的局面, 诊断明确, 避免了手术的盲目性; (4)DBE检查可以初步估计病灶至距回盲瓣的距离, 这15例患儿DBE检查与腹腔镜结果最大相差5-10 cm, 给腹腔镜手术提供一个相对准确的定位, 缩短了手术时间; (5)检查治疗同时进行, 且创伤小, 患儿恢复快, 缩短了住院时间. 近年来随着腹腔镜外科、内镜外科等微创外科技术的不断发展和成熟, 以及外科理念的不断更新, “安全、有效、合理、微创”的外科手术已成为现代外科发展的主流. 经过腔镜外科和内镜内科医师的共同探索, 双镜联合技术-腹腔镜与软镜内镜联合技术已逐渐发展成为较为成熟的微创手术方式^[15]. 胡伟国等^[16]报道腹腔镜联合DBE在小肠出血中具有很高的诊治价值, 但双镜联合技术在儿科鲜有报道. 我们采用DBE联合腹腔镜诊治儿童MD, 是双镜联合技术在儿科领域应用中新的拓展. 双镜联合技术的不断发展及成熟, 使手术变得更简单, 术中定位更精准, 手术更加安全可靠, 具有很重要的临床应用价值; 内外科及麻醉的多科协作的多学科的联合方式, 一次解决患者的多个问题, 使患儿的创伤最小化, 也将是未来医学的发展趋势.

应用要点

使用双镜联合技术诊治儿童MD, 使患儿的创伤最小化, 使手术变得更加“安全、有效、合理、微创”.

4 参考文献

- 林三仁, 钱家鸣, 周丽雅. 消化内科学高级教程. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2009: 64
- 胡亚美, 江载芳, 诸福棠实用儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1332-1333
- 李少林, 王荣福, 张永学. 核医学. 第八版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 231-232
- 胡兰, 刘铭. 小儿小肠出血的诊断和治疗策略探讨. 重庆医学 2010; 39: 1561-1563
- 王鹏志, 刘彤. 重视胃肠道术后并发症诊断和治疗. 中国实用外科杂志 2013; 33: 267-269
- 熊震, 林鸿. 双气囊小肠镜临床应用进展. 世界华人

■ 同行评价

本文临床资料完整、分析客观、结论清晰, 技术有一定的先进性, 为双气囊小肠在儿科的应用有一定的参考借鉴意义。

- 7 钟捷, 张晨莉, 马天乐, 金承荣, 吴云林, 江石湖. DBE与胶囊内镜诊断小肠出血病因比较. 中华消化杂志 2004; 24: 741-744
- 8 智发朝. 小肠疾病的内镜诊断与治疗. 中国实用内科杂志 2005; 25: 206-208
- 9 He Q, Zhang YL, Xiao B, Jiang B, Bai Y, Zhi FC. Double-balloon enteroscopy for diagnosis of Meckel's diverticulum: comparison with operative findings and capsule endoscopy. *Surgery* 2013; 153: 549-554 [PMID: 23305600 DOI: 10.1016/j.surg.2012.09.012]
- 10 智发朝, 山本博德. 双气囊内镜学. 第一版. 北京: 科学出版社, 2008: 81-82
- 11 汪姝君, 毛高平, 唐杰, 宁守斌, 金晓维, 朱鸣. 双气囊小肠镜诊断小肠疾病的十年回顾性分析. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1427-1431
- 12 Gurkan OE, Karakan T, Dogan I, Dalgic B, Unal S. Comparison of double balloon enteroscopy in adults and children. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4726-4731 [PMID: 23922469 DOI: 10.3748/wjg.v19.i29.4726]
- 13 刘洁, 罗和生, 丁一娟, 刘军. 临床症状对双气囊小肠镜进镜方式选择的指导. 世界华人消化杂志 2009; 17: 623-626
- 14 胡三元, 李峰. 腹腔镜技术在胃肠疾病诊治中的合理应用. 腹部外科 2008; 21: 10-12
- 15 双镜联合胃肠道手术技术专家共识. 中国实用外科杂志 2010; 30: 667-668
- 16 胡伟国, 马君俊, 钟捷, 陆爱国, 臧璐, 宗亚萍, 王明亮, 李健文, 董峰, 毛志海, 郑民华, 李宏为. 腹腔镜联合双气囊小肠镜在小肠出血中的诊断和治疗. 腹部外科 2006; 19: 141-143

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》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)所有作者均阅读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

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

3 版权

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

延续护理对炎症性肠病患者自我管理能力及生活质量的影响

朱秀琴, 李荣香, 陈帆

朱秀琴, 李荣香, 陈帆, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

朱秀琴, 副主任护师, 主要从事消化内科疾病的护理管理方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助, No. 81470807.

作者贡献分布: 朱秀琴负责课题设计及书写文章; 李荣香负责实验执行及总结; 陈帆负责数据统计与分析.

通讯作者: 李荣香, 副主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. lrx200497@qq.com
电话: 027-83663208

收稿日期: 2016-06-22

修回日期: 2016-07-29

接受日期: 2016-08-01

在线出版日期: 2016-09-08

Impact of transitional care on self-management ability and quality of life in patients with inflammatory bowel disease

Xiu-Qin Zhu, Rong-Xiang Li, Fan Chen

Xiu-Qin Zhu, Rong-Xiang Li, Fan Chen, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470807.

Correspondence to: Rong-Xiang Li, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. lrx200497@qq.com

Received: 2016-06-22

Revised: 2016-07-29

Accepted: 2016-08-01

Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To assess the effect of transitional nursing on self-management ability and quality of life in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

METHODS

A nursing care team was established to give transitional nursing to 245 IBD patients. The knowledge of transitional nursing was taught *via* multiple means, including in-hospital instruction, home visits, QQ group, telephone follow-up, and WeChat group. Intervention measures included psychological guidance, diet guidance, nursing intervention of symptoms and complications, and medical monitoring. The chronic disease self-management inventory (CDSMS) score and the Chinese version of inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) were used to assess the self-management ability and life quality in IBD patients on admission and after 6 mo of intervention, respectively.

RESULTS

After 6 mo of intervention, the CDSMS scores of IBD patients were significantly increased (89.45 ± 12.02 *vs* 80.78 ± 11.54 , 29.14 ± 2.37 *vs* 16.62 ± 2.18 , $P < 0.05$), the IBDQ scores of IBD patients were significantly increased (178.36 ± 20.73 *vs* 162.03 ± 22.69 , $P < 0.05$).

背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel diseases, IBD)是一组病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 易复发, 患者一般有持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便并伴有不同程度不同部位的腹痛等症状, 生活质量普遍降低. 在我国的发病率不断增高, 如何在有限医疗资源环境下, 提高患者的自我管理能力和降低疾病的复发频率, 减少并发症, 提高患者生活质量, 是近年来研究的热点.

同行评议者

尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部; 袁晓青, 副主任护师, 首都医科大学附属北京佑安医院护理部

■ 研究前沿

我国对IBD的长期护理模式研究较少,对慢病管理的模式也在摸索阶段,本文旨在采取护理干预措施减轻患者症状、减少并发症,降低住院费用,减轻患者的经济压力。

CONCLUSION

Transitional care can significantly improve the self-management ability and quality of life in IBD patients.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Transitional care; Self-management; Quality of life

Zhu XQ, Li RX, Chen F. Impact of transitional care on self-management ability and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3723-3728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3723.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3723>

摘要

目的

探讨延续护理对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者自我管理能力和生活质量的影响及效果。

方法

组建延续护理团队,对245例IBD患者实施延续护理,建立患者疾病档案,采取院内多途径宣教,院外电话随访、居家访视、QQ群及微信群等网络互动等方式,实施干预措施:包括心理指导、饮食指导、症状及并发症护理干预、医学监测等,在患者入院时及干预6 mo分别采用慢性病自我管理研究测量表(chronic disease self-management study measures, CDSMS)评分、中文版IBD生活质量问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)进行评价。

结果

干预6 mo后患者CDSMS评分比较后发现,干预6 mo后自我管理行为评分(89.45 ± 12.02 vs 80.78 ± 11.54)与自我管理效能评分(29.14 ± 2.37 vs 16.62 ± 2.18)均比入院时高,差异有统计学意义($P < 0.05$);干预6 mo后患者IBDQ评分均比入院时高,差异有统计学意义(178.36 ± 20.73 vs 162.03 ± 22.69 , $P < 0.01$)。

结论

延续护理可显著提高IBD患者自我管理能力和,改善患者生活质量。

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

关键词: 炎症性肠病; 延续护理; 自我管理能力和, 生活质量

核心提要: 对炎症性肠病的患者开展延续护理的慢病管理模式,显著提高了炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)患者自我管理能力和,提高了患者的生活质量,拓展护理工作的外延,丰富了护理工作的内涵。

朱秀琴, 李荣香, 陈帆. 延续护理对炎症性肠病患者自我管理能力和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3723-3728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3723.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3723>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一组病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病^[1],包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是一种易复发的慢性病,一般有持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便并伴有不同程度不同部位的腹痛、里急后重和不同程度的全身症状,使患者的疾病不确定感增强,生活质量普遍降低.近年来随着我国IBD的发病率不断提高^[2],在有限医疗资源环境下,提高患者的自我管理能力,降低疾病的复发频率,减少并发症,提高患者生活质量,是近年来研究的热点.本研究通过改变护理模式,对IBD患者应用延续护理,取得良好效果,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2015-12在同济医院住院治疗的IBD患者245例为研究对象.纳入标准:(1)根据2012年中华医学会制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》诊断标准确诊为IBD的患者^[3];(2)年满18周岁;(3)具有基本的读写及独立沟通能力;(4)患者知情同意;(5)在我院首次住院治疗的患者.排除标准:(1)伴有严重心、肺、脑、血液系统疾病,恶性肿瘤,精神疾病者或者不愿配合的患者;(2)合并肠瘘、穿孔、消化道出血等严重并发症;(3)半年内使用过抗抑郁或抗焦虑药物者;(4)妊娠、哺乳期患者.其中,男114例(46.5%),女131例(53.5%);年龄16-68岁(38.67 ± 14.12 岁).UC患者110例(44.9%);CD患者65例(26.5%);病因

尚未确诊的CD患者70例(28.6%); 病程: 2 mo-15年(5.15年 $\pm$ 1.34年); 文化程度: 初中及以下文化程度51例(20.8%), 高中或中专76例(31.0%), 大专及以上学历118例(48.2%); 职业: 学生21例(8.6%), 农民32例(13.1%), 普通员工102例(41.6%), 知识分子90例(36.7%); 个人年收入: 1万元以下45例(18.4%), 1-3万元102例(41.6%), 3万元以上98例(40.0%); 常住地区: 农村38例(15.5%), 县城67例(27.3%), 城市140例(57.2%).

1.2 方法

1.2.1 组建延续护理小组: 延续护理团队由7人组成, 主要包括2名专病医师, 负责患者的诊治; 1名护士长, 负责延续护理方案的制定及质量管理; 1名专职研究员和3名护士, 负责患者资料的收集、随访和延续护理措施的执行. 在实施延续护理前对团队所有成员进行统一培训, 考核合格后成为小组成员.

1.2.2 建立患者疾病管理档案: 从患者第1次入院开始, 经知情同意后对其进行评估并建立疾病管理档案, 内容包括患者的姓名、年龄、职业、文化程度、经济状况、主要生活方式及饮食习惯、精神及营养状况等一般资料, 临床症状、体征、实验室及影像检查结果、历次肠镜及病检结果、病程、病变部位、诊疗详细方案等专科资料, 同时对患者行相应高危风险因素的评估: 压疮、跌倒/坠床、管路滑脱、疼痛评估等. 并以此作为依据, 制定延续护理方案.

1.2.3 干预方法: 对所有入组的245例患者实施干预方法如下: 在患者住院期间利用病区小广播每天3次播放疾病的饮食原则; 每月集中当时的住院患者举行1次该疾病的知识讲座并现场答疑; 病区电视定时播放IBD相关知识的宣教片; 走廊张贴健康宣教海报; 为患者发放我院自制的《炎症性肠病患者健康指导手册》供空闲时间翻阅学习. 患者出院后采取的主要方法包括电话随访、居家访视、QQ群、微信群等网络互动等. 一般电话追踪回访每月1次, 特殊情况增加追踪次数, 每次通话时间在15-20 min; 在本市区内的患者居家访视每月1次, 每次指导时间不少于1 h, 了解患者的饮食情况、病情程度、用药依从性及一些特殊治疗操作的执行情况, 并逐项记录, 提醒患者复诊时间等; 专职研究人员每日11:00-21:00网络在线, 以群聊的方式为患者答疑解惑, 并定期

推送疾病相关的视频、文档、图片等资料供患者学习. 为患者发放专用名片卡, 卡上印制有IBD患者QQ群及微信群号, 指导患者加入, 也作为IBD门诊的专用挂号凭据.

1.2.4 心理指导: IBD 病程长, 易反复发作, 焦虑、抑郁等不良情绪是诱发IBD发作的危险因素之一, 发生率高^[4], 且焦虑、抑郁程度越高, IBD复发的倾向越高^[5], 因此需密切关注患者的情绪变化. 多采取共情法、移情法、放松法等进行心理疏导. 安慰体贴患者, 鼓励其畅所欲言, 了解真实想法及感受; 通过网络平台为患者提供舒缓精神压力的方法及相互交流、共同学习的机会和场所; 定期举办IBD患者联谊会, 引导其疏泄不良情绪. 同时鼓励患者的单位、家属、朋友从情感和实际行动上多关心、安慰、理解患者, 使其充分感受到社会和家庭的支持和理解. 指导患者在焦虑、抑郁时通过听音乐、养花草、与人聊天、看喜剧片等方式转移情感; 也可通过冥想、瑜伽等锻炼方式放松紧张的心理.

1.2.5 饮食指导: 饮食习惯的差异是导致IBD患病原因之一^[6], 国内外的研究显示大量摄入肉类、牛奶、甜食、油炸及高脂肪食品、辛辣的食物、水果、坚果、绿叶蔬菜、汽水、爆米花、乳制品、酒精、高纤维食物、玉米、咖啡等食物及食物中的防腐剂、添加剂、污染物等能导致IBD症状加重, 也可增加患病率^[7]. 须告知患者及家属, 合理饮食是IBD患者康复的关键. 尊重患者饮食习惯, 急性期进无刺激的流质或半流质饮食, 严重时禁食, 给予静脉高营养补充; 病情稳定后食用易消化、少纤维素、质软、高热量的饮食, 烹调原则以蒸、煮、焖、炖为主, 要求少油(烹调油<30 g/d)、适量盐(<6 g/d), 谷类: 200-400 g/d, 肉、鱼、蛋类: 125-225 g/d, 选择米饭、馒头、面条、粥等饮食. 指导患者记录饮食日记, 识别导致胃肠道过敏的食物, 避免摄入不耐受饮食. 需行肠内营养的患者, 指导患者自行留置胃管及注入肠内营养液的操作及维护方法. 每周检测体质量, 定期监测血清蛋白、电解质、血红蛋白等指标, 了解营养状况.

1.2.6 症状及并发症护理干预: IBD是一种慢性疾病, 据报道, 约有80%的患者因为腹泻、腹痛和无力而使得正常社会生活受限, 缓解期仍有22%-40%的患者因疾病不适感到疲乏, 疾病

■ 相关报道

对IBD的致病原因、诊断方法及治疗方式的研究较多, 但长期疗效及安全性待进一步研究; 杨霞和刘华平在《炎症性肠病患者生活质量的研究现状》中提出探索如何提高IBD患者的生活质量是未来研究中关注的重点.

■ 创新盘点

本文通过对245例建档患者的住院期间的疾病指导及出院后长期指导干预后,应用国内外文献中使用的自我管理能力和生活质量评分,通过干预前后的分值对照,反映的有效性,对该病的临床护理干预进一步深入研究有一定的借鉴意义。

表 1 干预前后患者CDSMS得分比较 (mean ± SD, n = 245)

分组	自我管理行为评分	自我管理效能评分
入院时	80.78 ± 11.54	16.62 ± 2.18
干预后6 mo	89.45 ± 12.02	29.14 ± 2.37
t值	3.12	22.42
P值	<0.05	<0.01

CDSMS: 慢性病自我管理研究测量表。

严重者甚至会出现肠穿孔、大出血等并发症,严重影响了患者的工作和生活^[8,9]。全身症状明显的患者应卧床休息,注意腹部保暖。每次排便后用温水清洗肛周皮肤,软毛巾擦干,外涂鞣酸软膏;若肛周皮肤出现糜烂破损,需用高锰酸钾溶液坐浴,局部涂氧化锌油或造口粉,喷伤口皮肤保护膜。伴有腹痛者,可通过暖水袋热敷腹部,听音乐、相声等转移注意力,不能缓解时遵医嘱给予镇静止痛剂。部分UC患者需用激素类(地塞米松)药物或中药溃结方(徐长卿、金雀根、丹参、白芨、生地榆、马齿苋、生槐花等达到止血止痛、清热生肌作用)灌肠。指导患者灌肠液温度在38℃-40℃,量为100 mL左右,睡前30 min排空大小便后灌肠,根据病变部位选择不同体位:病变在乙状结肠及直肠者,取左侧卧位;病变在全结肠者,需左侧、俯卧、右侧、仰卧各15 min,抬高臀部10 cm,使灌肠液保留时间在1 h以上。在患者出院前教会患者及家属操作方法,以便回家后自行实施。

1.2.7 医学监测: 主要包括: (1)用药指导,向患者及家属反复强调规范用药的重要性,用药必须严格遵医嘱,不得随意增减药物或停药。告知所用药物的作用及可能发生的不良反应,出现异常情况如发热、头痛、疲乏、恶心、呕吐、皮疹和血便等及时告知医师; (2)指标监测,定期监测血、尿、粪常规、肝肾功能、电解质、血沉和C反应蛋白等,注意观察大便的颜色、形状及量,尤其是黏液、脓血的情况,做好记录,并将每次的结果与之前进行对照,发现异常及时告知医师。

1.2.8 患者测评: (1)采用慢性病自我管理研究测量表(chronic disease self-management study medasures, CDSMS)^[10]对患者进行测评,该量表包括自我管理行为和自我管理效能2个分量表,共21个条目。自我管理行为量表包含运动

锻炼、认知性症状管理实践、与医生沟通3个维度共15个条目,自我效能6个条目,该量表的Cronbach'a系数为0.72-0.75,重测相关系数为0.56-0.89^[11],得分越高,自我效能感越强; (2)采用中文版IBD患者生活质量问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)^[12]量表包括4个维度32个条目,即肠道症状(10个条目)、全身症状(5个条目)、情感功能(12个条目)、社会功能(5个条目),总分范围32-224分,该量表的Cronbach'a系数为0.986^[12],分值越高,表示生活质量越好。

1.2.9 资料收集: 分别在患者入院时和干预后6 mo复诊时发放调查问卷,采取统一的指导语言解释调查目的和填写要求,患者独立填写后回收进行分析,共发放问卷245份,有效回收率100%。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计分析,将干预前后比较采用配对t检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

延续护理可显著改善IBD患者自我管理能力和生活质量。通过CDSMS比较两组患者自我管理行为,我们发现,延续护理显著提高IBD患者自我管理行为评分(89.45 ± 12.02 vs 80.78 ± 11.54, $P<0.05$)与自我管理效能评分(29.14 ± 2.37 vs 16.62 ± 2.18, $P<0.01$)(表1);此外,通过IBDQ评分比较两组患者生活质量,我们又发现,延续护理可显著提高IBD患者IBDQ得分(178.36 ± 20.73 vs 162.03 ± 22.69, $P<0.001$)(表2)。

3 讨论

3.1 延续护理对IBD患者自我管理能力的影 响 IBD是一种慢性病,难根治,治疗效果不理想,需要终生治疗和管理,还面临着许多情感、社

表 2 干预前后患者IBDQ得分比较 ($n = 245$)

项目	生活质量评分(mean $\pm$ SD)		t值	P值
	入院时	干预后6 mo		
肠道症状	53.81 $\pm$ 8.34	62.31 $\pm$ 6.21	6.778	<0.001
全身症状	23.34 $\pm$ 4.53	29.03 $\pm$ 6.48	6.963	<0.001
情感功能	58.73 $\pm$ 9.96	60.13 $\pm$ 7.48	1.135	<0.050
社会功能	26.48 $\pm$ 6.72	32.36 $\pm$ 4.58	7.486	<0.001
IBDQ总分	162.03 $\pm$ 22.69	178.36 $\pm$ 20.73	5.613	<0.001

IBDQ: 炎症性肠病生活质量问卷.

交和经济问题, 给患者带来躯体痛苦和精神负担. 但国内对该人群的研究较少, 相关知识的信息资源较贫乏, 以往对该类患者的护理方式多为被动地接受治疗, 出院时短暂、简单的健康宣教为主, 尤其出院后缺乏持续追踪, 患者不能积极参与疾病的管理. 延续护理是从医院到家庭护理照护的延续, 其核心是在患者疾病康复过程中建立有效的自我管理机制, 通过有效的健康教育和居家随访, 提高患者健康知识水平, 提高自我管理能力^[13]. 本研究对比了245例IBD延续护理前后的自我管理得分情况, 结果显示, 出院后6 mo较入院时得分明显提高($P < 0.05$), 即延续护理可显著提高IBD患者自我管理能力. 本研究中的延续护理关键点为患者最关注的疾病症状护理、饮食、用药、生活方式、情绪管理等, 进行规范化的指导, 立足于家庭, 实现了由从院内到院外连续性的护理, 在居家访视的过程中持续接受护理技能督导, 进一步促进患者自我管理能力的提高.

3.2 延续护理对IBD患者生活质量的影响 IBD易反复发作, 且有并发肠梗阻、肠穿孔、肠癌等危险, 发病诱因与患者的情绪、饮食、生活习惯、药物等密切相关, 从而导致患者产生紧张、焦虑、悲观等不良心理反应, 而持续的不良情绪反应又可加重症状, 影响正常的社会功能, 使生活质量大大降低. 评价IBD的治疗效果, 患者的生活质量是可靠指标^[14]. 表2结果显示, 通过延续护理干预后, IBD患者的肠道症状、全身症状、情感功能、社会功能和生活质量总分均显著提高($P < 0.05$, $P < 0.001$), 表示延续护理有效改善患者的生活质量. 分析原因: (1)通过开展形式多样的健康教育并定期随访, 提高了患者的知识水平, 增强了对疾病的

自我管理能力的, 养成良好的健康生活方式; (2)患者通过微信、QQ等网络平台与医护人员沟通, 避免了特殊情况下面对面交流的不自在感, 也可通过医护人员的解答疑惑与相应的心理指导, 缓解患者的焦虑、抑郁情绪, 使不良情绪及时释放; (3)通过及时的沟通交流, 有利于调整日常生活方式及用药, 正确处理并发症, 减轻患者症状, 提高了患者的生活质量.

总之, 随着社会的进步, 对于IBD患者, 不仅要提高他们的生存率, 更重要的是要提高他们的生活质量, 使其达到最佳的健康状态^[15]. 延续护理不仅显著提高了IBD患者自我管理能力, 提高了患者的生活质量, 而且拓展了护理工作的外延, 也正是进一步深化优质护理服务的新举措, 丰富了护理工作的内涵. 但由于本研究的样本量不够大, 干预时间不够长, 且IBD是一种终生性疾病, 这种护理模式开展的长期影响, 有待进一步的研究.

4 参考文献

- 林三仁. 实用临床消化病学. 第2版. 北京: 科学技术文献出版社, 2007: 370
- Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-161 [PMID: 11833094 DOI: 10.3748/WJG.v8.i1.158]
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州). *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831
- 孙晋洁, 翟晓峰. 心理社会因素与炎症性肠病患者生存质量的关系. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4695-4700
- 陈晨, 戴新娟. 炎症性肠病病人生活质量与自我效能、焦虑、抑郁水平的相关性研究. *护理研究* 2016; 30: 556-559
- Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, O'Morain C, Moum B, Colombel JF. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 630-649 [PMID: 23335431 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303661]

应用要点

本文通过建立延续护理团队, 制定延续护理计划, 对患者进行心理、饮食、症状及并发症的护理方法、医学指标的监测等方面开展指导, 以提高炎症性肠病患者的自我管理能力和生活质量, 也可向临床护士提供方法借鉴.

名词解释

延续护理: 将住院护理服务延伸至社区或家庭的一种新的护理模式, 运用“整合性医疗团队资源”持续关注与照顾患者出院后的健康问题与需求. 生活质量是不同文化和价值体系中的个体对于他们的目标、期望、标准及所关心事情有关的生存状况的体验.

■同行评价

本文准确反映了
研究工作内容,
简明而有特色.

- 7 Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 154-163 [PMID: 15677909 DOI: 10.1097/00054725-2]
- 8 Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum BA. Chronic fatigue is more prevalent in patients with inflammatory bowel disease than in healthy controls. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1564-1572 [PMID: 21674713 DOI: 10.1002/ibd.21530]
- 9 Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, Glasgow KW, Fernandes A, Ghosh S. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 811-817 [PMID: 23166905 DOI: 10.1155/2012/984575]
- 10 Lorig KR, Sobel DS, Ritter PL, Laurent D, Hobbs M. Effect of a self-management program on patients with chronic disease. *Eff Clin Pract* 2001; 4: 256-262 [PMID: 11769298 DOI: 10.1186/isrctn48085815]
- 11 刘晓, 吴燕妮, 李金秀, 赵秋利. 国内外常用慢性病患者自我管理量表研究及展望. *护理学报* 2011; 18: 20-22
- 12 孙晋洁, 孙永强. 简体中文版炎症性肠病生存质量量表的信度及效度研究. *护理研究* 2015; 29: 2581-2584
- 13 毕春晖, 刘素莲, 谭霞, 马兆玲. 延续护理对经皮冠状动脉支架植入术后患者自我护理能力和健康行为的影响. *中华护理杂志* 2013; 48: 503-506
- 14 周璐, 陆星华. 炎症性肠病患者的健康相关生存质量. *中华内科杂志* 2004; 43: 392-394
- 15 杨霞, 刘华平. 炎症性肠病患者生活质量的研究现状. *中国护理管理* 2013; 13: 106-108

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*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/°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 cm×4.5 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.

麻醉方式对腹腔镜手术患者消化系统及生活质量的影响

施秀亚, 周培贤

施秀亚, 浙江省宁海县妇幼保健院麻醉科 浙江省宁海县 315600

周培贤, 浙江省宁海县中医院消化内科 浙江省宁海县 315600

施秀亚, 副主任医师, 主要从事麻醉方面的工作.

作者贡献分布: 此文主要由施秀亚完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由施秀亚与周培贤共同完成; 本论文写作由施秀亚完成

通讯作者: 施秀亚, 副主任医师, 315600, 浙江省宁海县兴海路365号, 宁海县妇幼保健院麻醉科.
nhfbshixiuya@163.com
电话: 0574-67058559
传真: 0574-65583243

收稿日期: 2016-06-30
修回日期: 2016-07-23
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-09-08

Effect of mode of anesthesia on digestive system and quality of life in patients undergoing laparoscopic surgery

Xiu-Ya Shi, Pei-Xian Zhou

Xiu-Ya Shi, Department of Internal Medicine, Ninghai County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China

Pei-Xian Zhou, Department of Anesthesia, Maternal and Child Health Care Hospital of Ninghai County, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiu-Ya Shi, Associate Chief Physician, Department of Anesthesia, Maternal and Child Health Care Hospital of Ninghai County, 365 Xinghai Road, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China. nhfbshixiuya@163.com

Received: 2016-06-30
Revised: 2016-07-23

Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To observe the effect of different anesthesia methods on the digestive system and quality of life in patients undergoing laparoscopic surgery (LS).

METHODS

Sixty patients undergoing LS at our hospital from January 2015 to June 2016 were divided into either a control group ($n = 30$) or an observation group ($n = 30$) according to the mode of anesthesia. The control group was anesthetized with sevoflurane, and the observation group was anesthetized with propofol and remifentanyl. Digestive system adverse events were compared between the two groups. The quality of life was assessed using a questionnaire.

RESULTS

The percentage of patients with digestive system adverse reactions after anesthesia was 13.33% in the observation group, significantly lower than the percentage (30.00%) in the control group ($P < 0.05$). Postoperative quality of life scores including physiological, psychological, social relations, environment and quality of life scores were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Anesthesia using propofol with remifentanyl during LS has ideal effects with regards to low

背景资料

患者腹腔镜手术(laparoscopic surgery, LS)治疗时需要选择麻醉药物, 常影响患者消化、呼吸及神经系统功能, 影响患者术后生活质量, 如何选择合适的麻醉药物, 降低消化不良反应发生率具有重要的意义.

同行评议者

许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科;
朱小朝, 副主任医师, 江苏省宿迁市第一人民医院普外科

■ 研究前沿

腹腔镜患者围术期消化系统不良反应发生率及术后生活质量一直是临床中关注的重点, 如何正确选择合适的麻醉药物是腹腔镜手术过程中需要考虑的问题。

incidence of digestive system adverse reactions and high quality of life.

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

Key Words: Anesthesia; Laparoscopic surgery; Digestive system; Quality of Life

Shi XY, Zhou PX. Effect of mode of anesthesia on digestive system and quality of life in patients undergoing laparoscopic surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3729-3732 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3729.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3729>

摘要

目的

观察不同麻醉方式对腹腔镜手术(laparoscopic surgery, LS)患者消化系统及生活质量的影响。

方法

选取2015-01/2016-06医院诊治的LS患者60例, 根据麻醉方式不同分为对照组($n=30$)和观察组($n=30$)。对照组采用七氟醚麻醉, 观察组采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉, 比较两组消化系统不良反应发生率, 采用综合生活质量的健康状况问卷了解患者麻醉后生活质量。

结果

观察组患者麻醉后消化系统不良反应发生率为, 显著低于对照组(13.33% vs 30.00%, $P<0.05$); 观察患者术后生活质量评分, 如: 生理方面、心理方面、社会关系、环境方面及生活质量总分, 显著低于对照组($P<0.05$)。

结论

LS患者采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉消化系统不良反应发生率较低, 能提高患者术后生活质量, 值得推广应用。

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

关键词: 麻醉方式; 腹腔镜手术; 消化系统; 生活质量

核心提要: 异丙酚联合瑞芬太尼麻醉在临床应用相对较多, 该麻醉药物能保证患者顺利完成手术, 提高手术成功率。同时, 异丙酚联合瑞芬

太尼麻醉的联合使用药物不良反应发生率较低, 能提高患者生活质量, 提高临床治愈率, 具有显著的优越性, 临床应用价值高。

施秀亚, 周培贤. 麻醉方式对腹腔镜手术患者消化系统及生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3729-3732 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3729.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3729>

0 引言

腹腔镜手术(laparoscopic surgery, LS)是临床上常见的手术治疗方法, 该手术与传统手术相比具有手术创伤小、术后恢复快、并发症发生率低等特点, 已经在不同科室中广泛应用^[1]。但是, 患者手术时需要建立人工气腹, 不免对患者生理产生一些改变, 对循环系统、神经内分泌系统等产生不同程度的影响^[2]。同时, 患者采用LS治疗时需要选择麻醉药物, 常影响患者消化、呼吸及神经系统功能, 影响患者术后生活质量。因此, 研究LS患者不同麻醉方式下对消化系统及生活质量的影响具有重要的意义^[3,4]。为了探讨不同麻醉方式对LS患者消化系统及生活质量的影响。选取2015-01/2016-06医院诊治的LS患者60例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2016-06医院诊治的LS患者60例, 根据麻醉方式不同分为对照组和观察组。对照组30例, 年龄为22-68岁, 平均年龄为45.3岁 $\pm$ 2.6岁, 体质量为40-68 kg, 平均为47.3 kg $\pm$ 2.8 kg。患者中, 8例卵巢肿瘤剥除术, 4例原发性不孕症探查术, 10子宫肌瘤切除术, 8例宫外孕手术。观察组30例, 年龄为21-69岁, 平均为44.9岁 $\pm$ 2.5岁, 体质量为41-69 kg, 平均为46.9 kg $\pm$ 2.7 kg。患者中, 7例卵巢肿瘤剥除术, 3例原发性不孕症探查术, 9例子宫肌瘤切除术, 11例宫外孕手术。本次临床诊断试验均经患者、家属同意, 试验通过医院伦理会批准, 患者一般资料差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法: 2组患者麻醉前采用0.08 mg/kg咪唑安定、2 μ g/kg瑞芬太尼、2 mg/kg异丙酚及0.1 mg/kg维库溴铵麻醉诱导。对照组采用七氟醚麻醉方法: 麻醉诱导后呼出浓度在1.5%的剂量, 吸入异氟醚维持麻醉, 在切片

■ 相关报道

相关研究显示, 腹腔镜患者手术过程中采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉效果理想, 能降低消化系统不良反应发生率, 提高患者生活质量。

表 1 2组患者消化系统不良反应发生率比较 ($n = 30, n(\%)$)

组别	恶心	呕吐	腹痛	厌食	发生率
观察组	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	0(0.00)	4(13.33)
对照组	3(10.00)	3(10.00)	2(6.67)	1(3.33)	9(30.00)
χ^2 值					6.01
P 值					<0.05

表 2 2组患者术后生活质量评分比较 ($n = 30$)

组别	生理方面	心理方面	社会关系	环境方面	生活质量总分
观察组	15.8 ± 3.3	18.6 ± 4.1	19.2 ± 3.1	19.5 ± 6.7	76.31 ± 4.76
对照组	14.7 ± 1.3	16.6 ± 2.9	17.2 ± 1.8	18.9 ± 4.1	67.31 ± 6.42
t 值	19.42	20.44	18.25	16.31	22.51
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

前、术中每30 min追加1 $\mu\text{g/kg}$ 芬太尼. 对于术中出血麻醉浅表现者, 增加0.5%呼气末七氟醚(江苏恩华药业股份有限公司, 国药准字H20143314)浓度^[5,6].

观察组采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉: 麻醉诱导生效后根据5 min按10 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$; 6-10 min按7 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$; 10 min后按4 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 剂量泵注异丙酚(广东嘉博制药有限公司, 国药准字H20051842)维持麻醉, 在切皮前及术中每30 min追加1 $\mu\text{g/kg}$ 瑞芬太尼(国药集团工业有限公司廊坊分公司, 国药准字H20123422). 对于术中出血麻醉浅者, 静脉推注0.5 mg/kg 异丙酚^[7,8].

1.2.2 观察指标: (1)观察2组患者消化系统不良反应发生率, 如恶心、呕吐、腹痛、厌食等; (2)观察2组患者术后生活质量评分. 按照Mikelsaar等^[9]研究结果为参考依据与规范, 采用综合生活质量监控状况问卷对患者术后生活质量进行评分, 包括: 生理方面、心理方面、社会关系、环境四大方面, 36小题, 每项0-100分之间, 得分越高, 生活质量越高^[9,10].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 χ^2 检验, 采用 $n(\%)$ 表示, 计量资料行 t 检验, 采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, $P < 0.05$ 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者消化系统不良反应发生率比较 观察组患者麻醉后消化系统不良反应发生率显著低于对照组(13.33% vs 30.00%, $P < 0.05$)(表1).

2.2 2组患者术后生活质量评分比较 观察患者术后生活质量评分, 如: 生理方面、心理方面、社会关系、环境方面及生活质量总分, 显著低于对照组($P < 0.05$)(表2).

3 讨论

消化系统是接受食物、吸收营养的重要系统, 是人体最大的系统, 正常情况下能维持人体各项机能. 近年来, 随着腹腔镜微创手术技术的发展, 该疾病在临床上得到应用, 手术具有创伤小、并发症发生率低、术后恢复快等特点. 但是, 患者手术时需要建立人工气腹, 容易对患者消化系统产生明显的影响, 常表现为恶心、呕吐等消化道反应^[11,12].

近年来, 异丙酚联合瑞芬太尼麻醉在LS患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组患者麻醉后消化系统不良反应发生率显著低于对照组(13.33% vs 30.00%, $P < 0.05$). 瑞芬太尼属于是一种新型短效麻醉性镇痛药物, 属于芬太尼类药品, 患者用药后药物能迅速在组织、血液中水解, 药物起效相对较快, 维持时间短, 消除也比较快, 具有良好的可控性, 患者麻醉后苏醒相对较快. 同时, 瑞芬太尼麻醉时药物半衰期相对恒定, 并不会在人体内产生蓄积, 能有效的降低药物不良反应发生率, 降低了对消化系统的影响^[13,14]. 异丙酚也是常用的麻醉药物, 药物能更好地抑制心血管系统的应急反应, 保证患者整个手术过程中具有相对稳定的血流动力学. 临床上, LS患者采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉效果理想, 能发挥不同镇痛

■创新亮点

本研究对异丙酚联合瑞芬太尼麻醉在LS患者中的应用进行分析, 认为根据患者实际情况选择合适的麻醉药物能降低消化系统不良反应发生率, 提高患者生活质量.

■应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对合理使用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉具有临床指导作用, 能降低消化系统不良反应, 提高患者生活质量, 临床应用前景也比较广泛.

■名词解释

生活质量(QOL): 又被称为生存质量或生命质量, 全面评价生活优劣的概念。通常指社会政策与计划发展的一种结果。生活质量有别于生活水平的概念, 生活水平回答的是为满足物质、文化生活需要而消费的产品和劳务的多与少, 生活质量回答的是生活得“好不好”。

■同行评价

本研究内容实用性强, 对临床医学工作者有一定的参考价值。

麻醉药物优势, 达到优势互补, 保证患者顺利完成手术, 提高患者术后生活质量^[15]。本研究中, 观察患者术后生活质量评分, 如: 生理方面、心理方面、社会关系、环境方面及生活质量总分, 显著低于对照组($P<0.05$)。

总之, LS患者采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉效果理想, 消化系统不良反应发生率较低, 能提高患者术后生活质量, 值得推广应用。

4 参考文献

- 袁友红, 刘永峰, 周翠云, 邢祖民, 林春水. 不同剂量乌司他丁对腹腔镜结直肠癌手术患者细胞免疫和肝肾功能的影响. 广东医学 2013; 34: 1262-1266
- 杨坤淘, 胡颖, 李扬, 彭承旭. 不同麻醉方法对腹腔镜结肠癌根治术患者细胞免疫及细胞因子的影响. 临床和实验医学杂志 2016; 15: 174-176
- 宋菁华, 鲁桦, 张军, 李斌. 腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂治疗内异症的临床研究. 中华妇产科杂志 2013; 48: 584-588
- 钟亚娟, 张蔚, 张文婷, 程静, 吕琼莹. 促性腺激素释放激素激动剂联合腹腔镜手术治疗中、重度内异症的疗效观察. 中华妇产科杂志 2013; 48: 180-182
- 胡晓军, 刘玉玲, 党群. 重度子宫内膜异位症腹腔镜术后应用GnRHa及反向添加疗法的临床效果. 实用医学杂志 2014; 4: 557-560
- Ramachandran A, Dhulkhed S, Bhakta R, Bhat RG, Rao AC, Vasudeva A, Vishalakshi A, Kumar P. Influence of endometriotic cyst diameter and the severity of endometriosis on the ovarian parenchyma excised during laparoscopic cystectomy. J Clin Diagn Res 2013; 7: 2241-2243 [PMID: 24298486 DOI: 10.7860/JCDR/2013/5730.3481]
- 葛春晓, 朱湘虹, 汤晓秋. 腹腔镜保守性手术联合戈舍瑞林治疗重度卵巢内异症206例近远期疗效分析. 中华妇产科杂志 2012; 47: 603-607
- 李灵花, 史秀丽. 促性腺激素释放激素激动剂与口服避孕药联合治疗子宫内膜异位症的效果观察. 中国综合临床 2014; 30: 350-352
- Mikelsaar R, Paves H, Org K, Mikelsaar AV. Chromosome variant 1qh- and its influence on the 3D organization of chromosome 1 heterochromatin in interphase nucleus of patients with endometriosis. J Genet 2014; 93: 219-223 [PMID: 24840844]
- Li J, Zhou YM, Hu MH, Sun WL, Xue ZZ. Impact of cyclosporine A on the expression of T-bet, GATA-3, relevant signal transduction molecules, cytokine and Th1/Th2 balance in patients with chronic aplastic anemia. Zhongguo Shiyao Xueyexue Zazhi 2014; 18: 1211-1219
- 魏兵华, 李长科, 徐明清, 詹潮勇. 盐酸右美托咪定对老年胃肠手术后患者早期认知功能的影响. 中国医师杂志 2013; 15: 660-662
- 张彦, 张秀山, 王亚欣, 刘刚. 地佐辛与芬太尼对老年患者神经外科术后镇痛效果比较. 中华老年医学杂志 2012; 31: 860-862
- 张晓栋, 朴美花, 王艳姝, 冯春生. 亚麻醉剂量氯胺酮与右美托咪定对老年骨科全麻患者早期术后认知功能障碍的影响. 吉林大学学报(医学版) 2013; 39: 133-137
- Akagi I, Miyashita M, Takahashi K, Matsutani T, Matsuda A, Nomura T, Makino H, Hagiwara N, Uchida E. Determination of urinary trypsin inhibitor provides insight into postoperative complications in patients following esophagectomy. Exp Ther Med 2012; 4: 84-88 [PMID: 23060927 DOI: 10.3892/etm.2012.554]
- 庞芸, 钟海星, 王强, 汪晨, 董海龙. 乌司他丁对老年患者下肢关节置换术后认知功能障碍的影响. 现代生物医学进展 2013; 14: 2726-2729

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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

Logistic分析SLE伴消化系统受累的危险因素

耿光庆

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: 本文主要由耿光庆独立完成.

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: 2016-07-28

接受日期: 2016-08-07

在线出版日期: 2016-09-08

Risk factors for digestive system involvement in systemic lupus erythematosus

Guang-Qing Geng

Guang-Qing Geng, Department of Dermatology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'ning 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, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China. 2849289005@qq.com

Received: 2016-06-30

Revised: 2016-07-28

Accepted: 2016-08-07

Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To investigate the risk factors for digestive system involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) in order to provide reference for the prevention of this disease.

METHODS

Clinical data for 130 patients with SLE treated from June 2013 to December 2015 were retrospectively analyzed to identify risk factors for digestive system involvement using Logistic regression analysis.

RESULTS

Of 130 patients with SLE, 42 (32.3%) had digestive system involvement. Respiratory system involvement and SLE disease activity index (SLEDAI) score ≥ 12 points were identified as risk factors for digestive system involvement in SLE (OR > 1.0 and $P < 0.05$).

CONCLUSION

Respiratory system involvement and SLEDAI score are risk factors for digestive system involvement in SLE.

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

Key Words: Systemic lupus erythematosus; Digestive system involvement; Risk factors

Geng GQ. Risk factors for digestive system involvement in systemic lupus erythematosus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3733-3736 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3733.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3733>

摘要

目的

探讨系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)合并消化系统受累的危险因素, 为预防该病提供参考.

背景资料

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)在临床中属于常见的免疫性系统疾病, 经常会累及其他脏器官功能的损害, 尤其消化系统受累比较常见, 如何加强对该病的危险因素分析具有重要的意义.

同行评议者

钦丹萍, 教授, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科; 阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

■ 研究前沿

SLE消化系统受累在临床中受到了高度的关注, 如何准确的了解该病的影响因素对指导该病的治疗有着重要的作用。但是, 临床中对于SLE消化系统受累的影响因素报道并不多见, 积极的解决该问题在临床中有显著的作用。

方法

采取回顾性方法对医院2013-06/2015-12的130例SLE患者的临床资料进行分析, 分析SLE合并消化系统受累的临床资料差异性, 并应用Logistic分析其危险因素。

结果

130例SLE患者中42例患者伴消化系统受累, 比例为32.3%。SLE合并消化系统受累患者中呼吸系统受累、SLE疾病活动指数(SLE disease activity index, SLEDAI)评分的比例差异有统计学意义($P<0.05$); 呼吸系统受累、SLEDAI评分 ≥ 12 分均是SLE合并消化系统受累的危险因素(OR均 >1.0 , 且均 $P<0.05$)。

结论

SLE合并消化系统受累的影响因素较多, 而呼吸系统受累、SLEDAI评分均是其影响的危险因素, 临床中应引起足够的重视。

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

关键词: 系统性红斑狼疮; 消化系统受累; 危险因素

核心提要: 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)合并消化系统受累具有较高的发病率, 其影响的危险因素主要体现在呼吸系统受累、SLE疾病活动指数(SLE disease activity index)评分两个方面, 临床中可依据影响因素进行制定干预措施, 改善预后。

耿光庆. Logistic分析SLE伴消化系统受累的危险因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3733-3736 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3733.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3733>

0 引言

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)在临床中属于自身免疫性疾病, 在临床中具有较高的发病率, 常常会累及血液系统和肾脏以及消化系统。SLE累及消化系统在临床中对患者的影响相对比较大, 严重影响患者的生活质量^[1,2]。因此, 临床中加强对该病的控制与预防有着重要的作用。本次研究重点探讨SLE合并消化系统受累患者的临床特点及危险因素, 旨在降低SLE患者的消化系统受累, 改善病情状态, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集医院2013-06/2015-12的130例SLE患者作为研究对象, 且均符合美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)的诊断标准。男20例, 女110例, 年龄16-70岁, 平均 37.9 ± 3.5 岁。病程时间20 d-22年, 平均 3.5 ± 1.0 年。依据其是否消化系统受累进行分组, 即消化系统受累组和非消化系统受累组。**1.2 方法** 采取回顾性的方法对患者的临床资料进行分析, 包括一般资料(性别、年龄和病程时间以及合并其他疾病等)、临床指标[包括免疫学的指标和SLE疾病活动指数(SLE disease activity index, SLEDAI)等资料], 做好详细的记录, 并分析其SLE合并消化系统受累的影响因素与危险因素。

统计学处理 应用SPSS18.0软件对数据进行处理, 单因素资料 χ^2 检验, 计量数据 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, t 检验, 多因素资料Logistic回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 系统性红斑狼疮合并消化系统受累单因素分析 130例SLE患者中42例患者伴消化系统受累, 比例为32.3%。88例SLE患者无消化系统受累, 比例为67.7%。SLE合并消化系统受累患者中呼吸系统受累、SLEDAI评分的比例差异有统计学意义($P<0.05$); SLE合并消化系统受累患者在性别、年龄、病程时间、发热、合并基础疾病、肾脏受累、神经系统受累、心血管系统受累、血液系统受累和关节受累中的比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 系统性红斑狼疮合并消化系统受累的多因素分析 通过对SLE合并消化系统受累多因素的Logistic回归分析, 呼吸系统受累、SLEDAI评分 ≥ 12 分均是SLE合并消化系统受累的危险因素(OR均 >1.0 , 且均 $P<0.05$)(表2)。

3 讨论

SLE属于一种累及多器官的疾病, 患者常常具有多重表现, 在临床中具有比较高的发病率^[3,4]。患者消化系统受累是临床中比较常见的受累系统, 对患者的预后具有重要的影响^[5]。研究显示, SLE合并消化系统受累患者常常表现多种临床表现, 主要有急性肠胃炎、胰腺炎和肝损害以及肠梗阻等, 对患者生活影响比较大^[6,7]。

■ 相关报道

临床中对于SLE的研究相对比较多, 认为该病经常会累及到其他脏器官, 而消化系统受累的影响因素研究并不多见。本次的临床研究对SLE合并消化系统受累的危险因素进行分析, 旨在全面的预防和治疗该病。

表 1 42例系统性红斑狼疮合并消化系统受累的单因素分析

单因素	n	消化系统受累例数	比例	χ^2 值	P值
性别				0.149	>0.05
男	20	6	30.0		
女	110	36	32.7		
年龄(岁)				0.328	>0.05
≥35	70	21	30.0		
<35	60	21	35.0		
病程时间(年)				0.553	>0.05
≥2	72	22	30.6		
<2	58	20	34.5		
合并基础疾病				0.563	>0.05
有	50	15	30.0		
无	80	27	33.8		
肾脏受累				0.723	>0.05
有	30	10	33.3		
无	100	32	32.0		
神经系统受累				0.152	>0.05
有	40	13	32.5		
无	90	29	32.2		
呼吸系统受累				6.712	<0.05
有	50	28	56.0		
无	80	14	17.5		
心血管系统受累				0.208	>0.05
有	45	15	33.3		
无	85	27	31.8		
血液系统受累				0.127	>0.05
有	35	11	31.4		
无	95	31	32.6		
关节受累				0.461	>0.05
有	30	9	30.0		
无	100	33	33.0		
SLEDAI评分(分)				4.253	<0.05
≥12	60	26	43.3		
<12	70	16	22.9		
发热				0.308	>0.05
有	38	12	31.6		
无	92	30	32.6		

■创新亮点

本文对SLE合并消化系统受累的危险因素进行全面的分析,从单因素与多因素进行了解.通过危险因素的分析,从而可以更好的了解影响SLE患者发生消化系统受累的因素,可以准确的采取干预措施.

表 2 系统性红斑狼疮合并消化系统受累多因素的Logistic分析

危险因素	β	SE	Wald χ^2	P值	OR	95%CI
呼吸系统受累	1.216	1.033	6.329	0.003	1.364	0.734-3.125
SLEDAI评分≥12分	0.782	0.427	5.361	0.008	1.103	0.528-2.691

■应用要点

本文在临床中的实际应用价值相对较高,尤其对预防和治疗SLE消化系统受累有较强的指导作用.同时,SLE消化系统受累的危险因素分析对填补国内医学上的空白.

因此,临床中加强对SLE合并消化系统受累的早期预防与诊断,在临床中具有重要的意义.

本次研究显示,临床中SLE合并消化系统受累在临床中具有较高的发病率,且影响因素的也比较多,具体体现在呼吸系统受累、

SLEDAI评分两个方面.临床数据显示,SLE合并消化系统受累患者中其性别、年龄、病程时间、是否发热、是否合并基础疾病、是否肾脏受累、是否神经系统受累、是否心血管系统受累、是否血液系统受累和是否关节受

■名词解释

系统性红斑性狼 (SLE): 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。

累等方面的差异性并无统计学意义。这一结论与临床中相关报道认为一致, SLE合并消化系统与患者的临床基础资料并无相关性^[8]。临床其他研究显示也说明, SLE合并消化系统的影响因素多数受到自身因素的影响并不多见^[9]。另外, 临床数据还显示, 呼吸系统受累、SLEDAI评分 ≥ 12 分均是SLE合并消化系统受累的危险因素。这一结论与国外研究报道相同, 临床中应加强对SLE合并消化系统受累患者的呼吸系统受累、SLEDAI评分的评估, 从而准确的判断患者是否并发消化系统受累^[10-12]。其中, SLEDAI评分是临床中评估SLE患者病情状况的重要指标, 且消化系统受累也常常与SLEDAI评分有着紧密的联系。临床研究显示, SLEDAI评分越高的SLE患者很容易加重病情, 从而会经常累及到其他的脏器官损害^[13-15]。呼吸系统受累会影响患者的呼吸功能受阻, 使得食物不能够有效的进入消化道, 导致消化功能也受到影响。因此, 临床中应加强对SLE合并消化系统受累的危险因素分析, 从而依据其进行制定针对性的干预措施。

总之, SLE合并消化系统受累在临床中具有较高的发病率, 其影响因素较多, 主要体现在呼吸系统受累、SLEDAI评分两个方面, 可依据影响因素进行干预。

■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, 文章的整体思路相对比较清晰, 文章科学性强, 结果也真实可信, 在临床中具有较好的指导作用。

4 参考文献

- 1 徐东, 杨红, 张焯, 张奉春, 曾小峰, 钱家鸣. 系统性红斑狼疮消化系统受累患者实验室指标的多因素分析. 北京医学 2011; 33: 9-11
- 2 王海英, 李吴萍, 朱彩侠, 鱼云霞. 影响系统性红斑狼疮疾病预后的临床因素分析. 现代预防医学 2013; 40: 2358-2361

- 3 唐晓艳, 李正红, 宋红梅, 何艳燕, 魏珉, 董梅. 儿童系统性红斑狼疮的消化系统表现及急重症分析. 中华实用儿科临床杂志 2014; 29: 1451-1454
- 4 郑可弟. 消化系统受累的系统性红斑狼疮临床分析. 中国当代医药 2015; 22: 43-45
- 5 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
- 6 张磊. 少见消化道部位受累的系统性红斑狼疮临床特点分析. 山东医药 2013; 53: 107-108
- 7 徐东, 杨红, 张焯, 李攀, 张奉春, 曾小峰, 钱家鸣. 系统性红斑狼疮消化系统受累的临床分析. 第15次全国风湿病学学术会议论文集 2010: 133
- 8 Lim SY, Kijirichareanchai K, Winn R. Progressive disseminated histoplasmosis in systemic lupus erythematosus-an unusual presentation of acute tenosynovitis and a literature review. Clin Rheumatol 2013; 32: 135-139 [PMID: 23065146 DOI: 10.1007/s10067-012-2102-5]
- 9 Cuervo A, Hevia A, López P, Suárez A, Sánchez B, Margolles A, González S. Association of polyphenols from oranges and apples with specific intestinal microorganisms in systemic lupus erythematosus patients. Nutrients 2015; 7: 1301-1317 [PMID: 25690419 DOI: 10.3390/nu7021301]
- 10 熊理守, 伍晓剑, 任明, 詹钟平, 杨岫岩, 陈晏湖. 以消化系统症状为首表现的系统性红斑狼疮临床特征分析. 中华消化杂志 2010; 30: 737-740
- 11 吴胜兰, 汤绍辉. 以消化系统症状为主要表现的系统性红斑狼疮1例. 山东医药 2013; 53: 109-110
- 12 Zhen J, Ling-Yun S, Yao-Hong Z, Xiang-Dang W, Jie-Ping P, Miao-Jia Z, Juan T, Yu Z, Kui-Lin T, Jing L, Zhi-Wei C, Xiang D, Xian Q, Zhan-Yun D, Mei-Mei W, Wen-You P. Death-related factors of systemic lupus erythematosus patients associated with the course of disease in Chinese populations: multicenter and retrospective study of 1,958 inpatients. Rheumatol Int 2013; 33: 1541-1546 [PMID: 23263494 DOI: 10.1007/s00296-012-2605-z]
- 13 汲泓, 孙明伟, 卞蓉. 系统性红斑狼疮合并消化系统病变病例分析. 全国第十二届中西医结合风湿病学学术会议论文集 2014: 145-147
- 14 蒋彩凤, 施斌, 谢渭芬. 以消化系统症状为首表现的系统性红斑狼疮15例临床分析. 临床内科杂志 2010; 27: 65
- 15 郭爱华, 刘劲松. 以消化系统症状为首表现的系统性红斑狼疮1例报告. 临床消化病杂志 2011; 23: 192

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)

误诊为克罗恩病的结外NK/T细胞淋巴瘤1例

张莎, 张玉洁, 曹亮, 梁洁, 李增山, 陈玲, 王文

张莎, 曹亮, 王文, 第四军医大学西京医院中医科 陕西省
西安市 710032

张玉洁, 梁洁, 第四军医大学西京医院消化内科 陕西省
西安市 710032

李增山, 陈玲, 第四军医大学西京医院消化病理科 陕西省
西安市 710032

张莎, 主要从事中西医结合防治心脾病的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本文撰写、投稿由张莎完成; 文献查阅与翻译
由曹亮完成; 肠镜诊断及病例提供由张玉洁与梁洁完成; 病理
诊断由李增山与陈玲完成; 指导修改由王文完成.

通讯作者: 王文, 副教授, 710032, 陕西省西安市新城区长乐
西路169号, 第四军医大学西京医院中医科.
jinzhou@fmmu.edu.cn
电话: 029-84775517

收稿日期: 2016-06-21
修回日期: 2016-08-01
接受日期: 2016-08-15
在线出版日期: 2016-09-08

Extranodal NK/T cell lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report

Sha Zhang, Yu-Jie Zhang, Liang Cao, Jie Liang,
Zeng-Shan Li, Ling Chen, Wen Wang

Sha Zhang, Liang Cao, Wen Wang, Department of
Traditional Chinese Medicine, Xijing Hospital, Fourth
Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi
Province, China

Yu-Jie Zhang, Jie Liang, Department of Gastroenterology,
Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an
710032, Shaanxi Province, China

Zeng-Shan Li, Ling Chen, Department of Gastrointestinal
Pathology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical
University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Wen Wang, Associate Professor,

Department of Traditional Chinese Medicine, Xijing
Hospital, Fourth Military Medical University, 169
Changle West Road, Xincheng District, Xi'an 710032,
Shaanxi Province, China. jinzhou@fmmu.edu.cn

Received: 2016-06-21
Revised: 2016-08-01
Accepted: 2016-08-15
Published online: 2016-09-08

Abstract

Extranodal NK/T cell lymphoma is a rare clinical entity. Due to the atypical clinical manifestations, extranodal NK/T cell lymphoma is easy to be misdiagnosed. Herein, we report a male patient who had been misdiagnosed with appendicitis and colon cancer with hepatic metastases at other hospitals. He was admitted to our hospital due to recurrent abdominal pain. The patient was initially diagnosed with Crohn's disease or lymphoma, after colonoscopic examination, pathological evaluation and immunohistochemical study. He was then given glucocorticoid and mesalazine treatment. However, his abdominal pain appeared again after the hormonal level was reduced. After re-biopsy and immunohistochemistry, he was finally diagnosed with extranodal NK/T-cell lymphoma. This case suggests that clinicians should raise their awareness of this disease, and it should be diagnosed using multiple means, among which repeated colonoscopic biopsy may reduce misdiagnosis and the preferred method of definite diagnosis is immunohistochemistry.

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

■背景资料

结外NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, ENKTL)是2001年世界贸易组织发布的淋巴瘤造血组织肿瘤新分类中的一个独立类型, 中年男性高发, 极具侵略性, 预后较差, 存活率较低, 临床病例较少, 亚洲多见. 由于本病发病率低, 早期临床表现不典型, 肿瘤细胞变异较大, 因此, 临床上容易漏诊.

■同行评议者

刘刚, 主任医师,
天津医科大学总医院普通外科

■ 研究前沿

ENKTL具有显著的人群和地理分布差异, 缺乏共识, 无标准的治疗方法, 且预后较差. 其发病机制尚不完全清楚, 免疫组织化学和细胞遗传学揭示其与EB病毒感染密切相关. 该病具有NK细胞及T细胞相关免疫表型, 所以免疫组织化学对该病的诊断有较好的指导意义.

Key Words: Extranodal NK/T-cell lymphoma; Crohn's disease; Misdiagnosis

Zhang S, Zhang YJ, Cao L, Liang J, Li ZS, Chen L, Wang W. Extranodal NK/T cell lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(25): 3737-3742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3737.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3737>

摘要

结外NK/T细胞淋巴瘤发病率低, 临床表现不典型, 易被误诊, 本例患者曾因反复腹痛在外院被误诊为“阑尾炎”、“结肠癌”、“肝转移癌”, 入院后经肠镜检查、病理诊断及免疫组织化学等综合诊断为“克罗恩病可能、淋巴瘤不排除”, 并给予激素及艾迪沙治疗后病情平稳, 激素减量后腹痛再次出现, 最终再次取活检行免疫组织化学确诊为结外NK/T细胞淋巴瘤. 临床医生需提高对该病的认识及鉴别诊断水平, 多次肠镜取活检减少漏诊, 免疫组织化学检查为确诊的首选方法.

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

关键词: 结外NK/T细胞淋巴瘤; 克罗恩病; 误诊

核心提要: 临床上遇到结肠镜及其他影像学检查提示恶性病变可能, 而病理活检找不到恶性依据, 在按炎症性疾病治疗的同时, 一定要反复复查相关检查, 观察治疗效果, 必要时多次活检, 以排除恶性疾病的可能.

张莎, 张玉洁, 曹亮, 梁洁, 李增山, 陈玲, 王文. 误诊为克罗恩病的结外NK/T细胞淋巴瘤1例. *世界华人消化杂志* 2016; 24(25): 3737-3742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3737.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i25.3737>

0 引言

结外NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, ENKTL)属非霍奇金淋巴瘤一种较少见的特殊类型, 其恶性细胞大部分来源于成熟的NK细胞, 少部分来源于NK样T细胞, 因此称之为NK/T细胞淋巴瘤. 由于本病发病率低, 早期临床表现不典型, 肿瘤细胞变异较大, 并发感染时病理诊断很容易与坏死组织伴炎性浸润混淆, 因此, 误诊率较高. 本文

报道1例成年男性最初诊断为阑尾炎、继而诊断为肠癌、克罗恩病(Crohn's disease, CD), 最后确诊为结外NK/T细胞淋巴瘤的病例, 旨在提高对本病的认识, 提高早期诊断率.

1 病历报告

男, 45岁. 以“反复腹痛、腹胀2年, 再发1 mo”于2015-03-18就诊于西京医院. 患者2年前无明显诱因出现间断右下腹痛, 伴腹胀, 曾在当地县医院就诊, 诊断为阑尾炎, 给予抗感染等对症治疗后症状好转. 1 mo后患者要求行阑尾切除术. 术后3 mo再次出现腹胀、腹痛, 以右下腹为著, 伴大便次数减少, 腹痛呈进行性加重, 就诊于当地市医院, 消化系造影及结肠镜均提示“结肠癌”, 病理提示炎性改变. 拟行回-结肠吻合术, 术中见肿物较大, 与周围组织器官黏连较重, 考虑无法全部切除, 故行减瘤手术. 部分肿物活检结果提示: 回盲部慢性化脓性肉芽肿性炎(图1). 术后患者腹胀较前明显好转, 大便正常.

为进一步治疗, 于2013-08就诊于当地省医院, 查结肠镜提示: 回盲瓣可见黏膜隆起, 表面呈溃疡性改变, 覆有浊苔, 活检质硬. 升结肠、横结肠等均未见明显异常, 提示CD可能. 腹部超声及磁共振提示: 结肠病变, 肝占位性病变. 诊断为结肠癌、肝转移癌. 于2013-11-16行右半结肠根治性切除术+肝脏结节切除术. 术后病理: 肿物为疏松结缔组织, 新生毛细血管, 大量淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞、纤维母细胞构成的炎性肉芽肿. 免疫组织化学结果: Vimentin+, CK8/18-, CD68+, LCA散在+, ALK-, CgA-, Syn-, SMA+, CK20-, 送检肠系膜淋巴结均为淋巴组织反应性增生. 肝右叶结节镜下肝细胞水肿, 间质出血, 少量炎性细胞浸润, 未见明显肿瘤组织, 考虑肝脏病变为单独病变, 与肠道病变无关. 出院后多次复查肠镜未见明显异常.

2015-03无明显诱因再次出现腹痛、腹胀, 就诊于上级医院, 查肠镜提示: 结肠黏膜改变, CD可能(图2). 活检病理提示: (横结肠)小块黏膜重度慢性炎伴急性及大片坏死, 肉芽组织形成, 建议治疗后复查.

为求进一步治疗, 于2015-03-18就诊于西京医院. 入院后化验白蛋白: 29.1 g/L; 血沉: 22 mm/h和CRP: 17.4 mg/L; D-二聚体:

■ 相关报道

冉文斌等在2011年报道了1例结肠原发NK/T细胞淋巴瘤误诊炎症性肠病的案例, 得出ENKTL临床表现及影像学表现均无特异性, 治疗方面亦无专门治疗方案, 活检很难取到病变组织, 易造成漏诊.

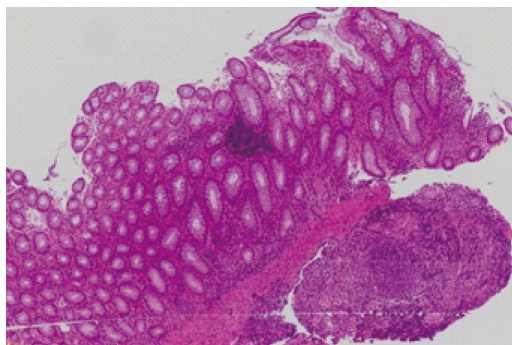


图1 患者回结肠吻合术中病理结果. 结肠旁肿块, 炎性肉芽肿, 肿块中央大量中性粒细胞, 淋巴细胞, 组织细胞及泡沫细胞、纤维母细胞及新生的毛细血管, 周围结缔组织增生、玻变, 其内血管扩张充血。

620 $\mu\text{g/L}$ (正常值 <500); 大便潜血弱阳性、转铁蛋白阳性; 肠道菌群分布 I 度失调; 产气荚膜梭菌阳性; 血常规、尿常规、感染4项、肾功、肿瘤标志物、T-spot、病毒系列、自身抗体系列、G试验、GM试验、艰难梭菌毒素检测、大便真菌涂片均无明显异常。小肠CT提示: 结肠全程炎性增厚。超声肠镜可见吻合口肛侧约5-10 cm处结肠管腔狭窄, 黏膜呈灰白色, 覆白苔; 此处以下至距肛门20 cm黏膜充血水肿, 散在溃疡; 20 cm以下乙状结肠及直肠大致正常。内镜诊断: 结肠病变结合病理CD不排除, 局部缺血性改变不排除。病理提示: 黏膜慢性炎急性活动伴溃疡形成, 黏膜腺体潘氏细胞增多, 腺体排列欠规则, 淋巴样细胞浸润, 伴少量细胞轻度异型, 建议待免疫组织化学进一步协诊除外淋巴增生性疾病。组织化学结果提示: 免疫表型提示以T细胞增殖为主, 局部CD56少量阳性, EBER杂交显示个别细胞阳性, 少量淋巴细胞伴有异型, 病变细胞过于局限, 淋巴增殖性疾病不能除外。建议结合临床必要时进一步复查。西京医院病理科医生调取外院术后病理切片, 反复读片, 均未发现明确恶性病变证据, 可见炎性纤维组织增生, 炎性细胞浸润, 多灶性化脓性炎伴坏死, 病变破坏肠壁全层, 送检淋巴结呈反应性增生。综上考虑多为炎性病变, 未见明确病因学因素。综合上述检查结果西京医院初步诊断为: CD可能, 淋巴瘤不排除。给予激素及艾迪沙治疗后病情平稳。出院后激素减量, 再次出现腹痛, 以脐周为著, 间断发作, 呈绞痛, 10次/d, 腹痛与进食无关, 便后缓解。

于2015-05-09再次入西京医院。入院查血

常规提示感染; C反应蛋白: 45.9 g/L; 大便常规: 潜血弱阳性; 肠道菌群分布 I 度失调; 余无异常。结肠镜提示: 结肠黏膜改变, 结合病理(图3)。病理提示: 符合CD改变, 伴淋巴组织显著增生, 溃疡坏死显著, 残余增生淋巴组织少, 建议待试做免疫组织化学评估淋巴增生活性。免疫组织化学结果显示: (距肛门约45 cm处、降结肠)结外NK/T细胞淋巴瘤, 免疫组织化学提示: CD10(-), CD2(+), CD20(-), CD21(-), CD3(+), CD4较多(+), CD5(-), CD56(+), CD7(+), CD8少量(+), Ki-67(约85%), EBER(原位杂交)(+)(图4)。转至血液科给予 MESA方案化疗, 症状好转。出院1 mo后, 患者对化疗反应不敏感, 病情持续恶化, 出现恶液质, 经当地医院抢救无效死亡。

2 讨论

2.1 临床表现与病理特点 结外NK/T细胞淋巴瘤是一种极具侵略性的非霍奇金淋巴瘤, 预后较差, 存活率较低^[1,2]; 目前认为其发病与EB病毒感染密切相关^[3,4]。大部分患者原发于鼻腔及咽喉部以上部位, 少数原发于皮肤、胃肠道、睾丸等鼻外部位。其临床表现根据原发部位不同而表现多样, 症状亦无特异性。结肠淋巴瘤与相应部位结肠癌的临床表现极为相似, 主要有腹痛、腹泻、肠穿孔、肠梗阻、腹膜炎、出血等, 全身症状的发热、体质量减轻等。肠镜下可见单发或多发不规则的浅表糜烂及溃疡, 伴或不伴周围黏膜充血、水肿, 好发于升结肠部位。组织学上有少量细胞伴有异型, 局部淋巴细胞增生、浸润, 黏膜急性活动性炎伴充血糜烂或局部腺体低级别上皮内瘤变。该病一般具有NK细胞和T细胞的相关免疫表型CD56, CD45RO, CD3, TIA-1, Granzyme B, Perforin等阳性, 尤其NK细胞相关抗原表型CD56是其典型的免疫表型, 若CD56为阴性则需要结合细胞毒性抗原表型, 如TIA-1+, Granzyme B+, Perforin+等标记及EBV相关抗原表型来综合判断, 若后者为阳性, 亦可以诊断。原位杂交中EBER1/2阳性是NK/T细胞淋巴瘤的常规病理诊断^[5,6]。

2.2 误诊原因分析 本案患者以反复腹痛、腹胀为主诉, 外院曾诊断为“阑尾炎”, 此后做结肠镜检查提示“结肠癌”、“肝转移癌”, 给予手术治疗, 继后经肠镜及病理结果诊断

■创新盘点

纵观国内外文献, ENKTL报道较少, 原发于胃肠道的更是少见。本病例确诊前曾被外院诊断为“阑尾炎”、“结肠癌”、“肝转移癌”, 在作者们医院曾诊断为克罗恩病(Crohn's disease, CD)且治疗有效, 作者考虑慢性炎症与ENKTL是否有相关性。

应用要点

ENKTL发病率低, 早期临床症状不典型, 镜下表现与肿瘤、CD易混淆。该肿瘤细胞变异较大, 并发感染时病理诊断很容易与坏死组织伴炎性浸润混淆, 因此, 误诊率较高。如果临床遇到疑似病例, 一定要反复活检, 行病理及免疫组织化学检测, 必要时行基因重排, 以排除NK/T细胞淋巴瘤可能。

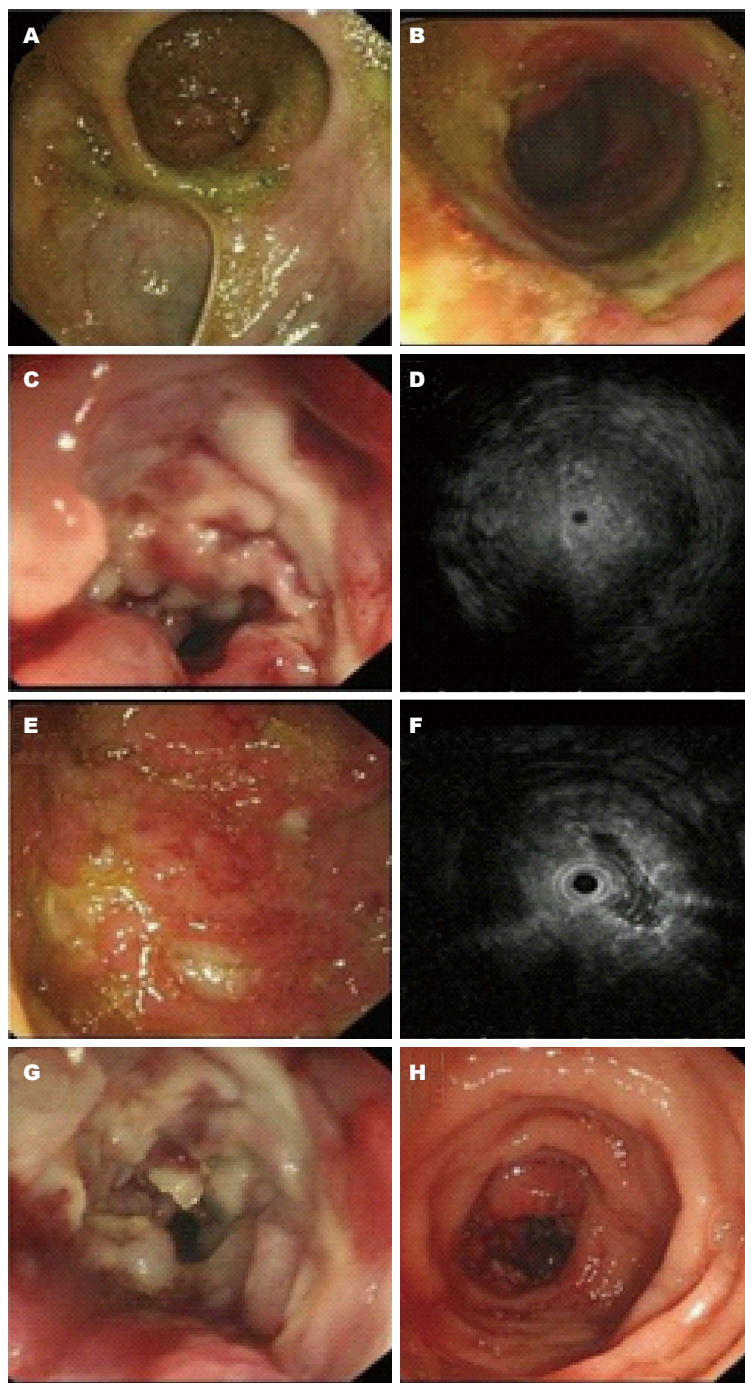
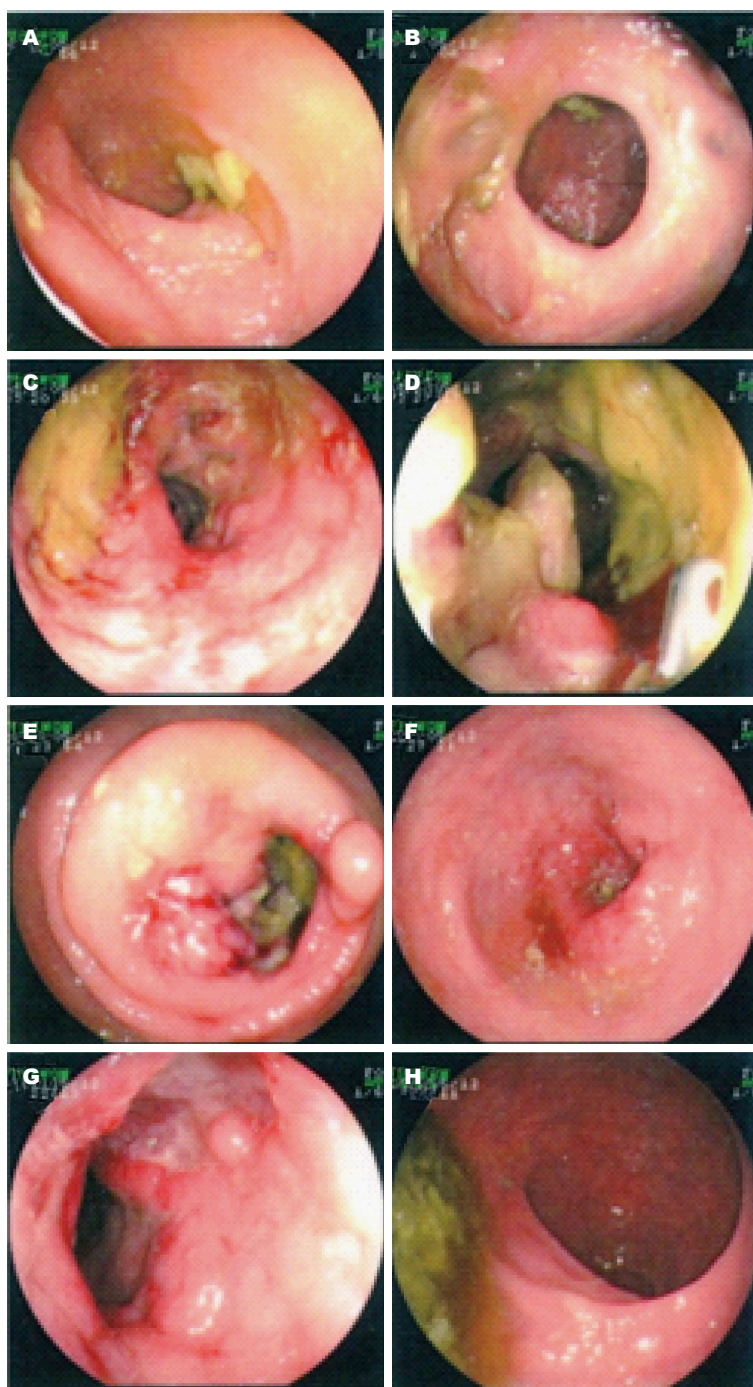


图 2 超声肠镜结果: A: 回结肠吻合口, 黏膜光滑柔软, 未见明显异常; B, E: 横结肠黏膜表面覆着黄色稀便, 局部可见黏膜凹陷, 覆白苔; C, G: 横结肠吻合口肛侧黏膜糜烂, 覆白苔, 病变致管腔狭窄; D, F: 吻合口超声内镜表现, 狭窄处黏膜显著增厚, 呈等回声, 表面回声增强, 黏膜下层及肌层可见, 未见明确增厚; H: 降结肠以下黏膜光滑柔软, 未见明显隆起及凹陷性病变。

为“CD可能, 淋巴瘤不排除”, 给予激素及艾迪沙治疗后病情平稳。病情进展后于2015-05再次行结肠镜下活检, 确诊为(距肛门约45 cm处、降结肠)结外NK/T细胞淋巴瘤。从发病过程看, 患者腹痛、腹胀症状反复发作, 病变诊治过程, 曾考虑过恶性病变及淋巴增殖性病变,

但多次手术、黏膜活检未见恶性肿瘤及淋巴瘤证据。镜下所见很容易与CD混淆, 予以激素及艾迪沙治疗有效, 而淋巴瘤用激素治疗短期也有效, 加大诊断难度。由此可见该病临床表现及内镜下表现多样化, 很难与感染、炎症、肉芽肿及肿瘤等区别开而导致误诊^[7]。另外, 该



■名词解释

克罗恩病(CD): 一种慢性肉芽肿性炎症, 病变累及消化道各部位的肠壁全层, 多为节段性、非对称性分布; 末端回肠受累最常见, 同时伴有右半结肠受累, 累及结肠的患者可仅有结肠受累, 或为结肠加上其他部位受累, 常伴有肛周病变和瘘管。

图3 肠镜结果. A: 回肠末端黏膜未见异常; B: 吻合口黏膜光滑, 未见明显隆起及凹陷病变; C: 横结肠距吻合口肛侧约3 cm黏膜大致正常, 以下约5 cm(距肛门约60 cm)黏膜粗糙, 凹凸不平, 充血水肿, 广泛分布黏膜凹陷, 覆白苔; D, E: 横结肠距肛门约45 cm处肠腔环形狭窄, 可见巨大环周黏膜凹陷, 底覆污苔, 中央可见结节样增生, 边缘黏膜不规则隆起; F, G: 降结肠可见散在黏膜凹陷, 底覆白苔, 周围黏膜充血水肿; H: 直肠黏膜光滑柔软, 未见明显异常。

病一般活检时很难取到病变组织, 也是造成漏诊的重要原因之一。

2.3 防范误诊措施 由本案我们可以发现, 结外NK/T细胞淋巴瘤早期临床症状不典型, 镜下表现与CD易混淆, 该患者多次肠镜及腹部CT提示结肠癌, 但活检及术后病理均提示慢性炎

症改变, 故误诊为CD。然而我们可以发现, 虽然该病早期病理表现不典型, 但始终伴随淋巴结增殖样改变, 提示该类患者诊断一定不能拘泥于一次病理诊断, 而是应该随着病情的变化, 多次、多部位、深挖活检^[8], 及进一步超声内镜下大块黏膜活检, 以获得明确病理诊断。对

同行评价

本文报道了少见的结外NK/T细胞淋巴瘤的病例, 患者诊治过程中多次误诊, 对于结外淋巴瘤的鉴别诊断和临床参考具有一定的借鉴价值。

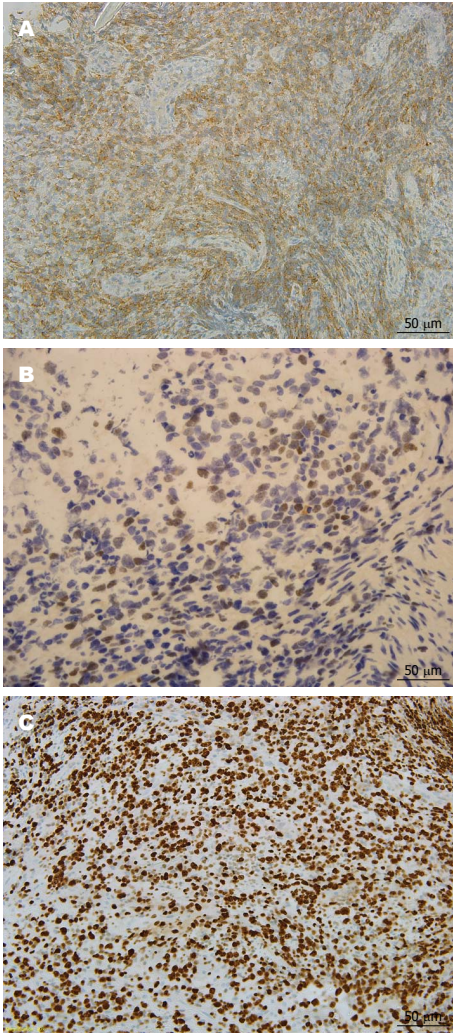


图 4 免疫组织化学结果. A: CD56(+); B: EBER(原位杂交)(+); C: Ki-67(约85%).

于可疑病理加做免疫组织化学进行染色排除及基因重排, 排除淋巴瘤的可能。

总之, 通过本例患者的诊疗过程, 提示我们如果临床上遇到结肠镜及其他影像学检查

提示恶性病变可能, 而病理活检找不到恶性依据, 在按炎症性疾病治疗的同时, 一定要反复复查相关检查, 观察治疗效果, 必要时多次活检, 以排除恶性疾病的可能。

参考文献

- 1 Meng W, Zhou Y, Zhang H, Jiang L, Wang Z, Li X, Zhou H, Chen Q, Zeng X. Nasal-type NK/T-cell lymphoma with palatal ulcer as the earliest clinical manifestation: a case report with literature review. *Pathol Oncol Res* 2010; 16: 133-137 [PMID: 19590983 DOI: 10.1007/s12253-009-9183-8]
- 2 Paik YS, Liess BD, Scheidt TD, Ingram EA, Zitsch RP. Extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma masquerading as recalcitrant sinusitis. *Head Neck* 2010; 32: 268-273 [PMID: 19360743 DOI: 10.1002/hed.21068]
- 3 Kanavaros P, Lescs MC, Brière J, Divine M, Galateau F, Joab I, Bosq J, Farcet JP, Reyes F, Gaulard P. Nasal T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993; 81: 2688-2695 [PMID: 8387835]
- 4 Mishima K, Horiuchi K, Kojya S, Takahashi H, Ohsawa M, Aozasa K. Epstein-Barr virus in patients with polymorphic reticulosis (lethal midline granuloma) from China and Japan. *Cancer* 1994; 73: 3041-3046 [PMID: 8200002 DOI: 10.1002/1097-0142(19940615)73:12<3041::AID-CNCR2820731224>3.0.CO;2-K]
- 5 陆明深, 李凡彩, 侯巧燕. 鼻型NK/T细胞淋巴瘤23例临床病理分析. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志* 2009; 2: 57-60
- 6 陈志喜, 周文芳, 张金平, 罗许勇, 叶雪萌, 熊奇斌. 结外鼻型细胞淋巴瘤的临床病理研究. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志* 2014; 22: 266-268
- 7 Sitthinamsuwan P, Pongpruttipan T, Bunyaratavej S, Karopongse E, Kummalue T, Sukpanichnant S. Cutaneous involvement by colonic extranodal NK/T-cell lymphoma mimicking mycosis fungoides: a case report*. *J Cutan Pathol* 2011; 38: 1004-1008 [PMID: 21883363 DOI: 10.1111/j.1600-0560.2011.01758.x]
- 8 冉文斌, 欧阳钦. 结肠原发NK/T细胞淋巴瘤误诊炎症性肠病1例. *西部医学* 2011; 10: 2070

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

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

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-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 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L $\pm$ 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$, 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$, 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$, 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 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

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

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

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

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近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>

baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/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、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<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

- | | |
|--|--|
| <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> | <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>2016-09-23/25
 2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
 会议地点: 印度
 联系方式: http://www.isucrs.org/</p> <p>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</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> <p>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/</p> |
|--|--|

陈龙奇 主任医师
四川大学华西医院

陈平 教授
扬州苏北人民医院外科

陈伟 副主任医师
中国医学科学院北京协和医院肠外肠内营养科

陈卫刚 教授
新疆石河子大学医学院第一附属医院

崔清波 副教授
华北理工大学附属医院

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

范辉 副教授
南通第二人民医院消化科

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

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

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

黄培 副主任医师
无锡第二人民医院中医科

姜卫东 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

孔德润 教授
安徽医科大学第一附属医院消化科

李革 副教授
延边大学附属医院

李苏宜 教授
安徽肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗

李卫强 副教授
宁夏医科大学

李勇 教授
河北医科大学第四医院

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘金华 副主任医师
大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

刘尚国 副教授
新乡医学院第一附属医院胸外二科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗素霞 主任医师
河南省肿瘤医院消化内科二病区

毛华 教授
南方医科大学珠江医院消化内科

孟庆成 副教授
航天中心医院普通外科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

宁守斌 主任医师
空军总医院消化内科

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院

志谢

石毓君 副研究员
四川大学华西医院

石振东 副主任医师
沈阳医学院附属第四医院老年病科

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

王蓉 主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

王学美 研究员
北京大学第一医院

王艳红 主治医师
河北医科大学附属邢台人民医院内镜室

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

王长森 教授
大连医科大学附属第一医院

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

郑建勇 副教授
第四军医大学西京消化病医院消化外科



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



ISSN 1009-3079

