

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 11 月 18 日 第 24 卷 第 32 期 (Volume 24 Number 32)



32/2016

ISSN 1009-3079



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



## 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成。其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位。

### 总顾问

陈可冀教授  
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  
陈明锴教授  
陈其奎教授  
陈伟副主任医师  
陈卫昌教授  
陈卫刚教授  
陈贻胜教授

### 陈源副教授

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



戴二黑教授  
丁惠国教授  
丁向春副教授  
范学工教授  
冯全生教授  
高润平教授  
高泽立副教授  
龚作炯教授  
顾生旺主任医师  
管世鹤教授  
郭永红副主任医师  
胡国信副教授  
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  
刘妍副研究员  
刘正稳教授  
楼宏强副教授  
卢秉久教授  
伦永志副教授  
马丽娜主任医师  
毛德文教授  
孟忠吉教授  
缪梓萍主任医师  
聂青和教授  
彭亮教授  
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  
郭潮潭教授  
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  
马赞副教授  
马增春研究员  
南极星教授  
牛英才研究员  
秦冬梅副教授  
任路教授  
司富春教授  
斯拉甫·艾白教授  
孙学刚教授  
谭周进教授  
唐旭东主任医师  
唐勇研究员  
王兵主任医师  
王富春教授  
王晶副教授  
王来友副教授  
王笑民主任医师  
吴焕淦教授  
谢春娥主任医师  
谢胜主任医师  
徐庆教授  
许玲教授  
严兴科教授  
杨宗保副教授  
袁红霞教授  
张永生副研究员  
周本杰主任药师  
祝晨薇教授  
  
消化肿瘤学  
曹巍教授  
曹秀峰教授  
曹志成院士  
常树建副主任医师  
陈锦飞主任医师  
陈绍勤副教授  
陈淑珍研究员  
陈思宇主任医师  
陈主初教授  
崔杰峰研究员  
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  
聂颢副主任医师  
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  
徐完成教授  
颜兵主治医师  
杨宏强副教授  
杨秋蒙副主任医师  
伊力亚尔·夏合丁教授  
袁媛教授  
张德奎主任医师  
张方信主任医师  
张凤春主任医师  
张静姝研究员  
张侗主任医师  
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  
阴赆宏研究员  
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  
林洁副教授  
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  
王宝根副主任医师  
王金胜教授  
王莉主任医师  
王娅兰教授  
颜宏利教授  
杨勤教授  
余宏宇教授  
张锦生教授  
赵春玲副教授  
郑建明教授  
朱亮教授

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

金凤娟副主任护师  
金爽主任护师  
靳雁副主任护师  
孔德玲副主任护师  
李金娜主任护师  
李俊玲主任护师  
李卡副主任护师  
李丽副主任护师  
李连红主任护师  
李琰主任护师  
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

## 述评

4323 中医药治疗反流性食管炎研究近况

袁红霞, 田晶晶, 闫早兴

4330 胃癌耐药的研究现状及趋势

李勇, 檀碧波

4337 十二指肠镜感染风险与清洗消毒

马久红

4343 肿瘤相关性炎症与结肠癌

崔曼莉, 张明鑫, 张超, 王景杰

4354 肠道微生态在大肠癌精准治疗中作用的研究进展

李豪, 张鹏

## 基础研究

4362 脾虚一号方对脾虚型FD大鼠肝脏异柠檬酸脱氢酶的影响

吕林, 王凤云, 唐旭东, 马祥雪, 尹晓岚, 石啸双

## 临床研究

4370 蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化的疗效观察

戈宏焱, 赵百岁, 张仕华, 王丽萍

## 文献综述

4375 心理干预辅助治疗非糜烂性反流病的概况

陈广文, 谢胜, 廉永红, 陈家坤

4381 胃癌相关基因研究进展

于尚睿, 黄晓俊, 张亚萍

4389 炎性生物标志物在克罗恩病诊断与疾病评估中的作用

张怡, 王培学, 张红杰

4396 我国幽门螺杆菌感染现状和治疗策略的改变

刘爱茹, 杜奕奇

## 临床经验

4404 加强对药物性肝损伤中自身抗体滴度的认识

华静, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 高素纪, 侯宇格

4409 小肠间质瘤的临床特点及误诊因素

常勇生, 王进

## 病例报告

4415 慢性腹泻起病的多发性骨髓瘤1例

张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧, 吴静, 刘红

4419 中医药治疗老年复发性未分化肉瘤的1例报道

孟丹, 朱莹杰

## 附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2016年国内国际会议预告

## 志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 4336 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 4353 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 4361 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 4369 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 4374 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 4403 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 4414 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 4418 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 袁红霞, 教授, 医学博士, 博士生导师, 300193, 天津市南开区玉泉路88号, 天津中医药大学管理学院. 担任中华中医药学会脾胃病分会副主任委员, 天津市中医药学会消化疾病专业委员会主任委员, 荣获首批国家中医药管理局“全国优秀中医临床人才”, “天津市中青年名中医”等称号, 从事中医临床工作30余年, 擅长经方治疗脾胃病及疑难杂症. 主持承担30余项国家及省部级科研课题, 尤其对中药分期论治胃癌前病变有独特见解. 荣获5项省部级科技进步奖, 发表学术论文100余篇, 培养博硕士100余名.

## 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 胡珊; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 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 2016-11-18

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](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](mailto: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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/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.



## Contents

Volume 24 Number 32 November 18, 2016

### EDITORIAL

4323 Advances in management of reflux esophagitis by traditional Chinese medicine

*Yuan HX, Tian JJ, Yan ZX*

4330 Current situation and trend of research for drug resistance in gastric cancer

*Li Y, Tan BB*

4337 Duodenoscopy related infection risk and duodenoscopy cleaning and disinfection

*Ma JH*

4343 Role of cancer-related inflammation in colon cancer

*Cui ML, Zhang MX, Zhang C, Wang JJ*

4354 Role of intestinal microecology in precision treatment of colorectal cancer

*Li H, Zhang P*

### BASIC RESEARCH

4362 Effect of Pixu 1 recipe on isocitrate dehydrogenase expression in liver tissue of functional dyspepsia rats with spleen deficiency

*Ly L, Wang FY, Tang XD, Ma XX, Yin XL, Shi XS*

### CLINICAL RESEARCH

4370 Clinical efficacy of Qinggan Jiuwei San, a Mongolian drug, in treatment of alcoholic liver fibrosis

*Ge HY, Zhao BS, Zhang SH, Wang LP*

## REVIEW

- 4375 Psychological intervention for auxiliary treatment of non-erosive reflux disease

*Chen GW, Xie S, Lian YH, Chen JK*

- 4381 Gastric cancer related genes

*Yu SR, Huang XJ, Zhang YP*

- 4389 Role of biomarkers in diagnosis and evaluation of disease activity of Crohn's disease

*Zhang Y, Wang PX, Zhang HJ*

- 4396 Current status of *Helicobacter pylori* infection and evolution of treatment strategy in China

*Liu AR, Du YQ*

## CLINICAL PRACTICE

- 4404 Clinical significance of serum anti-nuclear antibody level in patients with drug-induced liver injury

*Hua J, Xu Y, Bao J, Liu XM, Gao SJ, Hou YG*

- 4409 Small intestinal stromal tumors: Clinical features and factors related to misdiagnosis

*Chang YS, Wang J*

## CASE REPORT

- 4415 Multiple myeloma presenting with chronic diarrhea: A case

*Zhang MQ, Liu KL, Wang YD, Su H, Wu J, Liu H*

- 4419 Chinese medicine treatment of recurrent undifferentiated sarcoma in an elderly patient

*Meng D, Zhu YJ*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 24 Number 32 November 18, 2016

### APPENDIX

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

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong-Xia Yuan, Professor, College of Management, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 88 Yuquan Road, Nankai District, Tianjin 300193, 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: *Shan Hu*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* 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** November 18, 2016

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <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](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

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

#### PRINT SUBSCRIPTION

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

#### COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at [www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 中医药治疗反流性食管炎研究近况

袁红霞, 田晶晶, 闫早兴

袁红霞, 天津中医药大学管理学院 天津市 300193

田晶晶, 天津市南开医院消化内科 天津市 300100

闫早兴, 天津中医药大学 天津市 300193

袁红霞, 教授, 博士生导师, 从事中医脾胃病研究.

作者贡献分布: 查找文献由闫早兴完成; 述评由田晶晶完成; 校对由袁红霞完成.

通讯作者: 袁红霞, 教授, 医学博士, 博士生导师, 300193, 天津市南开区玉泉路88号, 天津中医药大学管理学院.  
yhx1877@163.com

收稿日期: 2016-04-22

修回日期: 2016-05-30

接受日期: 2016-06-03

在线出版日期: 2016-11-18

### Advances in management of reflux esophagitis by traditional Chinese medicine

Hong-Xia Yuan, Jing-Jing Tian, Zao-Xing Yan

Hong-Xia Yuan, College of Management, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Jing-Jing Tian, Department of Gastroenterology, Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Zao-Xing Yan, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Correspondence to: Hong-Xia Yuan, Professor, College of Management, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 88 Yuquan Road, Nankai District, Tianjin 300193, China. yhx1877@163.com

Received: 2016-04-22

Revised: 2016-05-30

Accepted: 2016-06-03

Published online: 2016-11-18

### Abstract

In recent years, treatment of reflux esophagitis (RE) by traditional Chinese medicine, mainly based on the etiology and pathogenesis, has achieved satisfactory results. RE is often associated with improper diet, emotion disorders, and weary internal injuries, and its onset is due to weakness of the spleen and stomach and adverse rising of stomach Qi. Special prescription treatment and syndrome differentiation are often used clinically. Experimental studies with regard to gastrointestinal hormone, inflammatory factors and proteins, and lower esophageal sphincter calcium channel have been carried out to clarify the mechanisms of RE. In this paper, we make a brief review of the related studies, and summarize our strategy for the treatment of RE, in order to offer reference for clinicians.

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

Key Words: Reflux esophagitis; Etiology and pathogenesis; TCM treatment

Yuan HX, Tian JJ, Yan ZX. Advances in management of reflux esophagitis by traditional Chinese medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4323-4329  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4323.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4323>

### 摘要

近年来, 中医药治疗反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)多从病因病机、临床治疗及实验研究等方面开展, 取得了可喜的成绩,

### ■背景资料

近年来, 随着人们生活习惯的改变, 饮食结构的调整, 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)发病率呈逐年上升的趋势. 在欧洲和北美等发病率可高达15.0%-27.8%, 亚洲相对较低一些, 日本发病率达14.9%, 中国发病率大概在5%-10%之间. 其病情复杂, 迁延不愈, 甚至可导致食管狭窄及食管腺癌等, 给患者带来巨大的经济负担和精神压力, 严重影响患者的生活质量, 成为目前亟待解决的一种消化系统慢性疾病.

### □同行评议者

胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科; 张艳丽, 副主任医师, 中日友好医院消化内科



## ■ 研究前沿

近年来中医药对RE的发病机制、临床治疗及相关实验研究等方面均进行研究,为RE的临床治疗提供了充足的理论指导,在中医理论指导下,从多种不同角度开展中医药对RE的作用机制研究,是探索中医药治疗RE的新思路、新方法、新途径。

认为RE多与饮食不节、情志不畅、劳倦内伤有关,因脾胃虚弱、胃气上逆而发病;临床上采用专方治疗及辨证施治;并且从胃肠道激素、相关炎性因子与蛋白、下食管括约肌钙通道等方面开展RE作用机制的实验研究,本文对相关研究做了简要的述评,同时将我们治疗RE的策略进行详细的总结论述,以供同道参考。

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

关键词: 反流性食管炎; 病因病机; 中医药治疗

**核心提要:** 作者结合三十余年的临床实践,充分发挥中医整体观念及辨证论治的优势,在中医“气机升降”理论指导下,提出反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的病因病机,通过大量的临床研究观察旋覆代赭汤治疗RE的疗效,并从多角度探讨开展旋覆代赭汤治疗RE作用机制的实验研究,取得了一定的成果。

袁红霞, 田晶晶, 闫早兴. 中医药治疗反流性食管炎研究近况. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4323-4329 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4323.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4323>

## 0 引言

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是一种内镜下黏膜损害的胃食管反流病,由于胃和/或十二指肠内容物反流入食管,引起食管黏膜的损伤,进而导致食管糜烂、溃疡等形成,属于消化系统常见病、多发病,临床上以胸骨后不适、烧心反酸、咽部异物感、腹胀等为主要症状。近年来,随着人们生活习惯的改变,饮食结构的调整,RE发病率呈逐年上升的趋势。在欧洲和北美等发病率可高达15.0%-27.8%<sup>[1]</sup>,亚洲相对低一些,日本发病率达14.9%,中国发病率大概在5%-10%之间<sup>[2,3]</sup>。其病情复杂,迁延不愈,甚者可导致食管狭窄及食管腺癌等,给患者带来巨大的经济负担和精神压力,严重影响患者的生活质量,成为目前亟待解决的一种消化系统慢性疾病。现代医学对于RE的治疗以对症以及定期随访为主,在一定程度上可以改善反流等症状,但是复发率较高,尤其是重度RE<sup>[4]</sup>。近年来,中医药在治疗RE方面越来越显示出其优势性,不仅价格低廉,缓解患者经济压力,而且可以有效改善症状,降低复发率,明显提高患者生存质量。故本文将近

年来中医药治疗RE的作用机制及治疗策略总结述评如下。

## 1 中医对RE病因病机的认识

祖国医学并无RE病名,根据症状将其归属于“吞酸”、“噎膈”、“反胃”、“嘈杂”、“痞满”、“梅核气”等范畴。早在《内经》、《伤寒杂病论》中就有关于RE病名的记载,如《素问·至真要大论》记载:“诸呕吐酸,暴注下迫,皆属于热”;《灵枢》曰:“饮食不下,膈塞胃”;《金匱要略·呕吐哕下利病脉证并治》曰:“胃反,吐而渴欲饮水。”但本病作为独立病名最早见于隋·巢元方的《诸病源候论·噎醋候》:“噎醋者,由上焦有停痰,脾胃有宿冷,故不能消谷,谷不消则胀满而气逆,所以好噎而吞酸,气息醋臭。”这些记载可以体现古代医家对本病相关症状病名的初步认识。现代医家大多根据各自的临床经验,对RE的病因病机进行总结并提出自己的观点。

病因方面:冯永华<sup>[5]</sup>认为RE是由于饮食不节,七情失调导致肝胃郁热而发病;王国庆<sup>[6]</sup>认为本病与情志及饮食有关,情志不畅,七情失和,或因饮食不节,致使肝胃失和,气机升降失调,胃气壅塞,郁而化热而发病;沈洪等<sup>[7]</sup>认为RE发病以脾胃虚弱为其本,痰、气、瘀、热为其标。谢艳丽<sup>[8]</sup>认为RE的病因为气、火、痰、瘀,单一或合而交阻胸膈而发病;程华军等<sup>[9]</sup>认为RE发病多与饮食不节、情志不遂及劳欲久病相关,久之则痰淤损伤脾胃,气郁食阻。姜璇等<sup>[10]</sup>认为情致失调、饮食不节,或素体禀赋不足、劳倦内伤、久病不愈等,均可导致脾胃虚弱、胃气因虚上逆而发病。师宁等<sup>[11]</sup>认为本病的发生是因外邪侵袭、情志失调、饮食不节、久病体虚等引起。张平<sup>[12]</sup>认为RE是因感受外邪、情志不畅、饮食积滞等导致脾胃虚弱、胃失和降而发病。可见虽然诸多医家对于RE的病因认识各不相同,但是却有明显的相同之处,均认为饮食不节、情志不畅、劳倦内伤等于RE发病相关。

病机方面:诸多医家认为RE为本虚标实之病,杨毅勇等<sup>[13]</sup>认为本病病机主要为寒热错杂、胃失和降、浊气上逆。肖礼军等<sup>[14]</sup>认为肝胃不和,郁而化热,胃气上逆而致RE的发生。汤建光<sup>[15]</sup>认为本病属本虚标实,虚实夹杂,本虚则脾胃气虚,标实则痰瘀互结于食管,胃气上

逆。潘桂英等<sup>[16]</sup>根据RE的临床表现总结其病机为肝气不舒,脾胃气机升降失常,胃气上逆。戴高中等<sup>[17]</sup>提出,RE主要病机为气机升降失调,胃失和降,胃气上逆。夏东俊等<sup>[18]</sup>认为本病病位在食管、胃,与肝、脾相关。RE的主要病机为饮食及劳倦等损伤脾胃,导致脾胃气虚弱,气机升降失常,胃气上逆所致。王之通等<sup>[19]</sup>认为RE的病因病机主要涉及到瘀血、热毒、肝郁、脾虚、气滞、气逆,以脾失健运、胃气上逆及肝胃不和常见。

总之,诸多医家根据临床症状及经验对RE的病机进行了总结及归纳,但对于脾胃虚弱,胃气上逆此发病机制是一致的。我们在中医理论指导下,依据自己的临床经验提出“脾胃虚弱”为RE的发病基础,“胃虚气逆”为RE的病机关键<sup>[20-22]</sup>,饮食不节、情志不畅、劳倦过度、或久病等因素首先伤及中焦脾胃之气,中焦脾胃气机升降失常,痰随胃气上逆而发为RE。脾胃是气机升降的枢纽。脾主运化,主升清,胃主受纳,主降浊,二者同居中焦,属土。二者相反相成,对立统一。脾胃气机升降失常在RE的发病病机中占有重要的地位,是其病机的关键所在,故提出“脾胃虚弱”为RE的发病基础,“胃虚气逆”为RE的病机关键,食管为胃所主,脾胃共为后天之本,气血生化之源,脾气以升为健,胃气以降为和。此外,二者同居中焦,能够交通上下,斡旋上下气机之升降,相济为用,使全身气机升降协调。饮食不节、情志不畅、劳倦过度、或久病等因素首先伤及中焦脾胃之气,脾气因虚不能健升,胃气因虚而不能降浊,故中焦脾胃气机升降失常,痰随胃气上逆而发为RE。

目前认为RE属于胃肠动力障碍性疾病,下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)压力下降,食管抗反流屏障功能降低、食管廓清能力减弱、胃十二指肠功能失常等上消化道动力障碍,导致胃和/或十二指肠内容物反流进入食管而引起黏膜损伤形成RE。胃肠道节律运动失调,是胃失和降的体现,其主要根源则在于脾失升清。食管通过蠕动将食物团运进胃,其态中空,其气主降,故属胃所主。若胃气虚弱,通降之力下降,反而上逆,则出现恶心、呕吐、嗝气、呃逆、反酸等症,而胃受纳功能失常,胃气上逆,则又使脾之运化乏源,从而影响脾升清的功能,脾胃虚弱更加明显。可见,“脾

胃虚弱”为RE发病基础,“胃虚气逆”为RE的病机关键与现代医学所对于RE发病机制相吻合。

## 2 中医药治疗RE的临床研究

### 2.1 专方治疗

专方治疗即诸位医家根据自己的临床经验结合对RE的认识,制定治法,并选用经方、时方或自拟方剂进行治疗。

经方治疗:王国庆<sup>[6]</sup>采取半夏泻心汤加味治疗RE,结果显示中药组在中医症候疗效总有效率及内镜疗效总有效率方面高于西药组,复发率明显低于西药组。吴丽辉<sup>[23]</sup>运用小柴胡汤加减治疗RE,临床总有效率中药组明显优于西药组,而半年后复发情况比较,中药组则低于西药对照组。廖毅敏<sup>[24]</sup>运用加味四逆散治疗RE,结论为加味四逆散联合针灸疗法治疗RE可以有效缩短患者的治愈时间,提高临床疗效,明显降低不良反应,各方面疗效均显著单纯西药治疗组。高玉杰<sup>[25]</sup>将确诊为RE的128例患者,治疗组用半夏厚朴汤加味治疗,对照组采用西药治疗。结果显示总有效率为92.6%,明显优于西药治疗组。

时方治疗:季艳华<sup>[26]</sup>临床收集RE患者82例,治疗组采用柴胡疏肝散,治疗组胃镜检查的总有效率及临床总有效率均高于西药对照组,认为柴胡疏肝散治疗RE治疗效果显著,且安全可靠。陈思宇等<sup>[27]</sup>运用启膈散加减治疗RE,结果发现中药组GERD-HRQL症状评分明显降低,且总有效率高于西药对照组,可见启膈散加减治疗RE可明显改善临床症状,疗效显著。李虹英<sup>[28]</sup>采用左金丸联合四君子汤治疗RE患者55例,结果显示总有效率为84.54%,明显优于西药治疗组。

自拟方治疗:医家所用自拟方剂多以疏肝理气、和胃降逆为主,许渠等<sup>[29]</sup>采用疏肝清胃汤治疗30例RE患者,结果认为疾病疗效及内镜疗效总有效率中药组均优于西药组,疗效明显。陈静杰<sup>[30]</sup>用自拟四味汤治疗RE患者50例,中药组在临床疗效及胃镜疗效均优于西药对照组,且无不良反应。乔美洁等<sup>[31]</sup>采用舒肝平逆方为基本方辨证加减治疗RE患者76例,结果显示中药组总有效率明显高于西药组,疗效明显。付琳<sup>[32]</sup>采用疏肝和胃降逆汤治疗18例RE患者,中药组临床治疗总有效率及随访6 mo复发率均优于西药对照组。刘云翔<sup>[33]</sup>用疏

**创新盘点**  
本文不仅将近年来中医药治疗RE多从病因病机、临床治疗及实验研究等方面的研究进行了述评,同时将作者采用中医药治疗RE的策略进行详细的总结论述,以供同道参考。

**应用要点**  
作者提出的“脾胃虚弱”为RE的发病基础,“胃虚气逆”为RE的病机关键,临证以旋覆代赭汤为基础方,对RE进行辨证论治,临床疗效显著,可广泛应用于临床。

肝降逆汤治疗RE患者50例,结果显示临床总有效率中药组优于西药组,结果表明疏肝降逆汤治疗RE确有良效。

我们在临床上法宗“脾胃虚弱”之发病基础,谨守“胃虚气逆”之病机关键,选用伤寒论中名方旋覆代赭汤作为基础方加减,治疗各种类型的RE,均取得明显疗效<sup>[34-36]</sup>。

**2.2 辨证论治** 辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则,即把四诊所收集的资料、症状和体征,通过分析概括为某种证,从而确定相应的治疗方法,是中医药治疗的特色。故诸位医家通过辨证论治RE亦取得了明显疗效。刘婷<sup>[37]</sup>临床收集RE病例130例运用SPSS20.0统计软件运用因子分析法统计,得出RE常见的中医证候类型为:类肝气郁滞证、类脾胃虚弱证、类肝胃气滞证、类脾虚湿热证。其中肝胃气滞证(69%)和脾虚湿热证(27.69%)所占比例比较大。禹承伶<sup>[38]</sup>将RE分为六型:(1)饮食内停型,方用左金丸合保和丸加减,消食和胃,行气消痞;(2)痰热中阻型,方用黄连温胆汤加减,清热化痰,行气降逆;(3)肝胃不和型,方用柴胡疏肝散加减,疏肝理气,和胃降逆;(4)脾胃阳虚型,方用香砂六君子汤合理中丸加减,温中散寒,行气降逆;(5)胃阴不足型,方用玉女煎加减以养阴和胃;(6)瘀血内阻型,方用失笑散加减,活血化瘀,行气降逆。刘子丹等<sup>[39]</sup>根据徐景藩的临床经验,总结以下四个证型:(1)肝气郁结型,病机为肝气不畅,气机郁结,治以理气解郁,和胃降逆,方用解郁合欢汤化裁;(2)肝胃郁热型:病机为肝热犯胃,胃失和降,治以清泄肝胃,和胃降逆,方用左金丸合济生橘皮竹茹汤化裁;(3)痰气交阻型,病机为痰气互结,阻于食管,治以理气解郁,化痰散结,方用半夏厚朴汤化裁;(4)气滞血瘀型,病机为气滞血瘀,治以行气化瘀,方用血府逐瘀汤化裁。陈庭明<sup>[40]</sup>认为RE可分为4型:(1)肝胃不和型,治以疏肝理气,和胃降逆;(2)脾胃湿热型,治以清热化湿,和胃降逆;(3)气虚血瘀型,治以宜通补为要,并加入通调气机、活血化瘀之品;(4)胃阴不足型,治以滋阴养胃,和胃降逆。

我们认为RE症状多变,病机复杂,故临床当谨守本病之病机,法宗“脾胃虚弱”之发病基础及“胃虚气逆”之病机关键,临证以旋覆代赭汤为基础方,对RE进行辨证论治,均取得确切的临床疗效<sup>[41]</sup>,辨证分型及治法如下:(1)

胃虚兼寒热错杂型,治以益气和胃,平调寒热,方用旋覆代赭汤合半夏泻心汤加减;(2)胃虚兼少阳不和型,治以益气和胃,和解少阳,方用旋覆代赭汤合小柴胡汤加减;(3)胃虚兼肝胃郁热型,治以益气和胃,疏肝泄热,方用旋覆代赭汤、丹桅逍遥散与左金丸加减;(4)胃虚兼痰热内扰型,治以益气和胃,清热化痰,方用旋覆代赭汤合十一味温胆汤加减;(5)胃虚兼痰瘀交阻型,治以益气和胃,祛痰化瘀,方用旋覆代赭汤合启膈散加减;(6)胃虚兼胃阴不足型,治以益气和胃,养阴生津,方用旋覆代赭汤合沙参麦冬汤加减。

### 3 中医药治疗RE的实验研究

近年来有关中医药治疗RE的实验研究也开展得如火如荼,从胃肠道激素、相关炎症因子及蛋白、LES钙通道等方面入手,进一步探讨中医药治疗RE的作用机制,指导临床研究。

胃肠道激素:赵艳等<sup>[42]</sup>证实了化浊解毒方能够降低大鼠食管黏膜血管活性肠肽表达,升高血清胃泌素和胃动素水平及黏膜P物质表达,修复大鼠食管黏膜,从而说明本方可能通过双向调控机体内正负相关因子,达到治疗RE的效果。王欣<sup>[43]</sup>通过实验研究证明RE患者存在不同程度的胃肠激素分泌水平,运用辛开苦降方对RE患者的临床症状、精神及心理状态均有明显的改善,推断可能的作用机制是通过升高食管黏膜胃肠激素的分泌水平来实现的。

炎症因子及蛋白:叶蔚等<sup>[44]</sup>认为和胃降逆法能明显改善RE患者组织的病理学积分,降低RE患者食管黏膜组织环氧合酶-2的表达,升高黏膜组织E-钙黏蛋白的表达,从而达到治疗RE的目的。赵东梅等<sup>[45]</sup>认为半夏厚朴汤可能通过下调过氧化物酶体增殖物激活受体及低氧诱导因子的表达,改善食管黏膜缺氧微环境,从而缓解RE临床症状,治疗本病。刘炳辉等<sup>[46]</sup>证实六君疏肝汤可以降低RE大鼠模型食管增殖细胞核抗原的高表达,改善胃食管的反流症状,减轻食管黏膜的炎症表现,治疗RE。赵艳等<sup>[47]</sup>观察化浊解毒方对浊毒内蕴型RE大鼠超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)的影响。结果认为化浊解毒方可以改善RE大鼠食管黏膜组织病理变化,提高SOD活性,降低MDA含量,保护食管黏膜,减少炎症反应,治疗RE。叶蔚等<sup>[48]</sup>认为



和胃降逆法能明显缓解RE患者的临床症状,改善其组织病理学积分,同时降低RE患者食管黏膜CyclinD1、CKD4的表达,治疗RE。

**LES钙通道:**张俊杰等<sup>[49]</sup>通过实验研究旋覆代赭汤对RE家兔食管下括约肌受体操纵性钙通道(receptor-operated calcium channel, ROCC)的调控,结果表明该方可以通过调控ROCC,增加胞浆中的钙离子浓度,提高食管下括约肌环形肌张力,改善症状治疗RE。张俊杰等<sup>[50]</sup>认为RE模型家兔LES下级与钙离子通道功能的障碍相关,旋覆代赭汤可以通过调控L型钙通道而提高LES环行肌的张力,在拆方组中以甘升组的作用最明显。

我们从LES压力、食管黏膜屏障功能、胆碱能抗炎通路、线粒体能量代谢等多条途径探讨中医经典方剂旋覆代赭汤治疗RE的作用机制研究,证实了旋覆代赭汤通过调节脾胃气机升降提高LES压力,改善食管黏膜的屏障功能、激活胆碱能抗炎通路功能,增加线粒体能量代谢治疗RE。

#### 4 我们对旋覆代赭汤治疗RE作用机制的认识

旋覆代赭汤是《伤寒论》中治疗胃虚气逆的经典方剂,脾胃气机升降理论在其组方配伍中有很好的诠释,旋覆花下气消痰、降逆除噎,代赭石善镇冲逆;生姜和中降逆,温通化饮,半夏降逆和胃化痰,姜夏二者升降相因,同俱升、降之性,人参、大枣、炙甘草三者相合补益脾气,使脾气得升则健,胃气得降则和。全方标本兼顾,升降兼施,共奏“益气健脾,和胃降逆”之功,与RE病机相吻合,故旋覆代赭汤治疗RE的关键在于对脾胃气机的有效调节。

目前认为RE的发病机制主要是由于食管抗反流防御机制下降和反流物对食管黏膜攻击作用增强所致,因此,我们基于脾胃气机升降理论从LES压力、食管黏膜屏障功能、胆碱能抗炎通路及线粒体能量代谢角度多系统、多指标、多方位地揭示了旋覆代赭汤治疗RE的作用机制:(1)LES压力:旋覆代赭汤通过调节脾胃气机升降改善RE模型大鼠食管黏膜损伤及黏膜病理学表现,提高食管下段黏膜的pH值,调节大鼠离体食管肌条收缩活动,增加胃窦黏膜胃动素和血清胃泌素的水平的表达,降低食管下段一氧化氮(nitric oxide, NO)含量,从而改善LES功能的恢复,增加LES压力,促进

胃排空,防止酸反流,达到治疗RE的目的<sup>[51-55]</sup>;

(2)食管黏膜屏障功能:旋覆代赭汤通过调节脾胃气机升降可抑制RE模型大鼠食管黏膜下端PCNA、CyclinD1的表达,缩小食管黏膜细胞间隙,明显降低食管黏膜的通透性,从而提高RE模型大鼠食管黏膜的屏障功能<sup>[56-58]</sup>;(3)胆碱能抗炎通路:旋覆代赭汤可通过提高RE模型大鼠食管组织中抗炎因子白介素(interleukin, IL)-10的含量,降低促炎因子IL-6及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的含量,抑制食管组织细胞中的环氧合酶-2表达,调节RE模型大鼠延髓神经核团c-fos蛋白含量的表达,改善食管局部及外周炎症反应、激活胆碱能抗炎通路。同时通过调节食管组织及血浆中迷走神经所释放的最主要的兴奋性和抑制性神经递质(NO合成酶及胆碱乙酰转移酶)的活力,影响食管的舒缩功能。综合中枢神经系统、外周炎症细胞因子和神经递质合成酶活性的连锁效应,可以推断旋覆代赭汤可能通过调节脾胃气机升降主动影响胆碱能抗炎通路功能,提高其应急能力和活性,干预机体神经-免疫抗炎机制,对RE起到治疗作用<sup>[59-66]</sup>;(4)线粒体能量代谢:旋覆代赭汤能够通过调节脾胃气机升降上调RE模型大鼠血清T3、T4、FT3、FT4、的含量,降低TSH含量,提高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶及 $\text{Ca}_2^+ - \text{Mg}_2^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,降低食管组织AMPK含量,调节线粒体能量代谢,促进机体细胞新陈代谢和损伤的修复,改善食管下括约肌的舒缩功能,减少胃和十二指肠内容物反流的发生,从而减少炎症因子刺激,促进食管黏膜损伤的恢复<sup>[67-70]</sup>。

上述实验从不同角度揭示了旋覆代赭汤治疗RE的作用机制,可见,旋覆代赭汤治疗RE关键是对脾胃气机升降的有效调节,我们通过拆方研究证实甘补组(即人参、炙大枣、甘草)或全方倍用甘补组(加大甘补组药物用量)在提高LES压力,改善食管黏膜的屏障功能、激活胆碱能抗炎通路功能,增加线粒体能量代谢方面均优于其他组,进一步验证了“脾胃虚弱”为RE的发病基础。

#### 5 结论

总之,近年来中医药对RE的发病机制,临床治疗及相关实验研究等方面均进行了深入的研究,并取得了可喜的成绩,为RE的临床治疗提供了充足的理论指导,为深化RE的研究奠定了

**□ 同行评价**  
本文全面总结了RE的中医病因、病机与治疗,对RE的临床治疗及实验研究具有重要的意义。



坚实的基础及较高的平台, 我们根据临床经验总结RE的基本病机, 选用经方治疗取得了确切的临床疗效, 同时开展多角度的实验研究进行验证, 证实了RE的发病机制主要是脾胃气机升降失常, 中医药治疗要通过调节脾胃气机的升降来达到治疗RE的目的, 同时期望年轻中医学者在以后的RE研究中, 采用中医的思维方式, 结合整体观念及辨证论治, 对RE的病因病机, 辨证分型等进行不断深入的研究, 多发现问题, 解决问题. 在临床研究的基础上, 在中医理论指导下, 从多种不同角度开展中医药对RE的作用机制研究, 并在此基础上不断加深对RE的认识, 探索中医药治疗RE的新思路、新方法、新途径, 为中医药治疗RE提供更有力的理论指导.

## 6 参考文献

- 1 El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
- 2 张小雨, 王发渭. 中医药治疗反流性食管炎研究进展. *中国中医药信息杂志* 2010; 17: 99-101
- 3 Inamori M, Togawa J, Nagase H, Abe Y, Umezawa T, Nakajima A, Saito T, Ueno N, Tanaka K, Sekihara H, Kaifu H, Tsuboi H, Kayama H, Tominaga S, Nagura H. Clinical characteristics of Japanese reflux esophagitis patients as determined by Los Angeles classification. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 172-176 [PMID: 12542602 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02932.x]
- 4 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. *胃肠病学* 2015; 20: 155-168
- 5 冯永华. 半夏厚朴汤加味治疗反流性食管炎的效果观察. *中国中医药* 2014; 12: 141-143
- 6 王国庆. 半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎的疗效探讨. *中外医疗* 2016; 1: 150-151
- 7 沈洪, 周春祥, 李大卓. 孟河医派传人: 单兆伟医疗经验集. 南京: 东南大学出版社, 2011: 26
- 8 谢艳丽. 中西医结合治疗反流性食管炎58例观察. *基层医学论坛* 2015; 19: 74-75
- 9 程华军, 朱恒泉. 中西医结合治疗对反流性食管炎患者临床症状及生活质量的影响. *浙江中西医结合杂志* 2015; 25: 1037-1039
- 10 姜璇, 袁红霞, 丁沛, 张鹏, 贾瑞明. 从“脾胃气机”角度浅探旋覆代赭汤治疗反流性食管炎作用机理. *辽宁中医杂志* 2013; 40: 2460-2462
- 11 师宁, 丁霞, 杭海燕, 刘敏, 陈润花, 陈亮. 反流性食管炎中医证候分布特点的文献研究. *中华中医药杂志* 2012; 27: 1174-1176
- 12 张平. 旋覆代赭汤加味联合西药治疗反流性食管炎40例观察. *实用中医药杂志* 2014; 30: 736-737
- 13 杨毅勇, 陈英群, 吴婷婷. 半夏泻心汤合四逆散治疗反流性食管炎临床观察. *上海中医药杂志* 2015; 49: 34-36
- 14 肖礼军, 郭琳. 栀子甘草豉汤加味治疗肝胃郁热型反流性食管炎临床观察. *湖北中医药大学学报* 2014; 16: 75-76
- 15 宋俊健. 汤建光教授治疗反流性食管炎经验浅析. *实用中医内科杂志* 2007; 21: 23-24
- 16 潘桂英, 马莉. 疏肝和胃降逆法治疗反流性食管炎疗效观察. *世界中西医结合杂志* 2012; 7: 413-414
- 17 戴高中, 沙玲. 中医药治疗胃食管反流病的体会和思考. *江苏中医药* 2012; 44: 10-12
- 18 夏东俊, 李天望. 中西医结合治疗反流性食管炎43例疗效观察. *湖南中医杂志* 2013; 29: 45-46
- 19 王之通, 耿琦, 崔晨, 陈文文, 吴雨, 李敬伟, 蒋健. 蒋健治疗反流性食管炎验案举隅. *成都中医药大学学报* 2015; 38: 108-111
- 20 刘清君, 刘彩梅, 黄霞. 袁红霞辨治反流性食管炎经验初探. *辽宁中医杂志* 2010; 37: 15-16
- 21 张鹏, 于盼盼, 袁红霞. 袁红霞教授治疗反流性食管炎用药特色. *辽宁中医药大学学报* 2013; 15: 92-94
- 22 杜昕, 史业骞, 仇涓蓉, 袁红霞. 袁红霞辨证分型治疗反流性食管炎86例. *辽宁中医杂志* 2011; 38: 111-112
- 23 吴丽辉. 小柴胡汤加减治疗反流性食管炎疗效观察. *陕西中医* 2014; 35: 418-419
- 24 廖毅敏. 加味四逆散联合针灸疗法在反流性食管炎中的应用. *中医药信息* 2016; 33: 92-93
- 25 高玉杰. 半夏厚朴汤加味治疗反流性食管炎68例. *山西中医* 2013; 29: 23-24
- 26 季艳华. 柴胡疏肝散治疗反流性食管炎82例的疗效观察. *中国医药科学* 2015; 5: 26-27
- 27 陈思宇, 鲁宏. 启膈散加减治疗反流性食管炎40例. *河南中医* 2016; 35: 184-185
- 28 李虹英. 左金丸联合四君子汤辨证加减治疗反流性食管炎效果的临床观察. *中国医药指南* 2015; 13: 230-231
- 29 许渠, 朱迪. 疏肝清胃汤治疗反流性食管炎30例临床观察. *湖南中医杂志* 2015; 31: 42-43
- 30 陈静杰. 自拟四味汤治疗反流性食管炎的临床观察. *中国中医药科技* 2015; 22: 84-85
- 31 乔美洁, 唐燕, 朱杰. 舒肝平逆方治疗反流性食管炎76例临床观察. *湖南中医杂志* 2014; 30: 41-42
- 32 付琳. 疏肝和胃降逆汤治疗反流性食管炎的疗效评价. *中国中医药现代远程教育* 2016; 14: 76-77
- 33 刘云翔. 疏肝降逆汤治疗反流性食管炎50例. *福建中医药* 2015; 46: 29-30
- 34 杜昕, 袁红霞, 檀金川. 旋覆代赭汤加味治疗反流性食管炎临床研究. *时珍国医国药* 2013; 24: 162-163
- 35 于强, 袁红霞. 旋覆代赭汤加味治疗反流性食管炎88例疗效观察. *天津中医药* 2006; 23: 82
- 36 施伟东, 赵会银, 袁红霞. 旋覆代赭汤加味治疗反流性食管炎43例. *新中医* 2009; 41: 67-68
- 37 刘婷. 反流性食管炎的中医证候、证素分布特点研究. 北京: 北京中医药大学, 2015
- 38 禹承伶. 金小晶教授治疗反流性食管炎的经验总结. 南京: 南京中医药大学, 2011
- 39 刘子丹, 耿燕楠, 宋红春, 陆为民. 徐景藩诊治反流性食管炎经验. *时珍国医国药* 2014; 25: 956-957
- 40 陈庭明. 反流性食管炎分型辨证论治4例. *成都中医药大学学报* 2011; 34: 15-16, 35
- 41 刘清君, 刘彩梅, 黄霞, 巩婷, 袁红霞. 袁红霞辨治反流性食管炎经验初探. *辽宁中医杂志* 2010; 37: 15-16
- 42 赵艳, 冯玉彦. 化浊解毒方对幽门螺旋杆菌反流性食管炎大鼠黏膜脑肠肽及胃肠激素的影响. *中成药* 2014; 36: 1739-1741
- 43 王欣. 辛开苦降方治疗反流性食管炎与胃肠激素GAS、MOT、SP表达的相关性研究. 北京: 北京中医药大学, 2015
- 44 叶蔚, 刘彬彬, 姚嘉明, 刘庆生, 王小奇. 和胃降逆法对反流性食管炎患者食管黏膜环氧化酶-2、E-钙黏

- 蛋白表达的影响. 中国中医药科技 2015; 22: 128-129
- 45 赵东梅, 赵艳红, 张涛. 反流性食管炎PPAR $\gamma$ , HIF-1 $\alpha$ 表达及半夏厚朴汤干预研究. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 783-784
- 46 刘炳辉, 高焱, 李英奇. 六君疏肝汤对反流性食管炎大鼠模型食管增殖细胞核抗原(PCNA)表达的影响. 中国民族民间医药 2009; 18: 51
- 47 赵艳, 霍永利, 冯玉彦, 张纨. 化浊解毒方对浊毒内蕴型反流性食管炎大鼠超氧化物歧化酶及丙二醛的影响. 河北中医 2015; 37: 1360-1362
- 48 叶蔚, 刘彬彬, 刘庆生, 任兴昌, 王小奇. 和胃降逆法对反流性食管炎患者食管黏膜cyclinD1, CKD4表达的影响. 中国中医药科技 2015; 22: 363-365
- 49 张俊杰, 吴茂申. 旋覆代赈汤对反流性食管炎家兔食管下括约肌受体操纵性钙通道调控作用的研究. 浙江中医杂志 2014; 49: 640-642
- 50 张俊杰, 吴茂申. 旋覆代赈汤对反流性食管炎家兔食管下括约肌L型钙通道的作用研究. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 1007-1011
- 51 杨幼新, 袁红霞, 魏爱勤, 代二庆, 马艳. 旋覆代赈汤对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜组织形态影响的实验研究. 天津中医药 2008; 25: 484-486
- 52 袁红霞, 于强, 崔乃强. 旋覆代赈汤对酸性反流性食管炎模型大鼠食管下段黏膜pH值的影响. 中国中西医结合消化杂志 2003; 11: 197-199
- 53 于强, 袁红霞, 郭世铎. 旋覆代赈汤对酸性反流性食管炎模型大鼠胃窦黏膜胃动素表达的影响. 四川中医 2006; 24: 8-10
- 54 于强, 袁红霞, 崔乃强. 旋覆代赈汤对酸性反流性食管炎模型大鼠血清胃泌素水平的影响. 天津中医药 2003; 20: 45-47
- 55 代二庆, 李海英, 刘子泉, 王义和, 赵占考, 袁红霞. 旋覆代赈汤对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜一氧化氮的影响. 现代中西医结合杂志 2004; 13: 1425-1426
- 56 袁红霞, 于强, 崔乃强. 旋覆代赈汤对酸性反流性食管炎模型大鼠食管黏膜通透性的影响. 北京中医药大学学报 2003; 26: 56-59
- 57 杨幼新, 袁红霞, 马艳, 韩顺平, 魏爱勤, 潘森, 徐军娟. 旋覆代赈汤对混合性反流性食管炎模型大鼠CyclinD1表达的影响. 天津中医药 2010; 27: 50-52
- 58 唐丽明, 曹丽霞, 袁红霞, 杨幼新, 魏爱勤. 旋覆代赈汤对混合性反流性食管炎模型大鼠PCNA表达的影响. 上海中医药杂志 2009; 43: 53-55
- 59 史业骞, 刘清君, 杜昕, 梁新生, 袁红霞. 旋覆代赈汤对混合性反流性食管炎模型大鼠IL-10的影响. 辽宁中医杂志 2011; 38: 2480-2482
- 60 袁红霞, 张鹏, 杨幼新, 贾瑞明, 刘清君. 旋覆代赈汤对反流性食管炎模型大鼠食管及血浆TNF- $\alpha$ 的影响. 辽宁中医药大学学报 2012; 14: 5-6
- 61 袁红霞, 杨胜兰, 史业骞, 刘清君, 杨幼新. 旋覆代赈汤对反流性食管炎模型大鼠IL-6及TNF- $\alpha$ 的影响. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 243-246
- 62 杨幼新, 袁红霞, 韩顺平, 马艳, 曹丽霞, 王志刚. 旋覆代赈汤及其拆方对反流性食管炎模型大鼠COX-2表达的影响. 上海中医药杂志 2011; 45: 63-65
- 63 梁新生, 刘清君, 袁红霞. 旋覆代赈汤及其倍用甘补方对混合性反流性食管炎模型大鼠延髓神经核团c-Fos蛋白表达的影响. 山西中医 2011; 2: 37-39
- 64 赵强, 宋宁, 袁红霞. 旋覆代赈汤对反流性食管炎大鼠食管组织舒缩神经递质的影响. 辽宁中医杂志 2012; 39: 2086-2089
- 65 田晶晶, 胡蓓宝, 袁红霞. 旋覆代赈汤对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜组织及血浆NOS活力的影响. 实用中西医结合临床 2012; 12: 1-4
- 66 袁红霞, 杨幼新, 贾瑞明, 刘清君. 旋覆代赈汤对反流性食管炎模型大鼠神经递质合成酶活力的影响. 辽宁中医杂志 2012; 39: 1439-1440
- 67 崔含, 袁红霞, 杨幼新, 张鹏, 贾瑞明, 于强. 旋覆代赈汤对反流性食管炎大鼠血清FT4、TSH的影响. 辽宁中医杂志 2014; 41: 813-816
- 68 田晶晶, 胡蓓宝, 袁红霞, 贾瑞明. 食管康颗粒对反流性食管炎模型大鼠血清T3、T4的影响. 四川中医 2015; 33: 49-52
- 69 唐丽明, 张鹏, 贾瑞明, 戚经天, 袁红霞. 旋覆代赈汤对RE模型大鼠食管黏膜Na-K-ATP酶及Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATP酶的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 220-224
- 70 田晶晶, 杨幼新, 袁红霞, 马艳, 许云娇. 基于气机升降理论观察旋覆代赈汤及其拆方对RE模型大鼠AMPK的影响. 新中医 2016; 48: 230-234

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



## 胃癌耐药的研究现状及趋势

李勇, 檀碧波

### ■背景资料

胃癌对化疗药物、靶向药物都可以产生抵抗, 这是胃癌治疗效果不理想的重要原因。故本文对胃癌化疗耐药、靶向治疗耐药的机制进行了综述。然后对胃癌耐药的研究现状进行了总结, 并对今后发展的方向进行了预测。

李勇, 檀碧波, 河北医科大学第四医院外三科 河北省石家庄市 050011

李勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究。

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目, No. H2016206173; 河北省科技支撑基金资助项目, No. 14277779D; 河北省卫生和计划生育委员会医学重点研究课题基金资助项目, Nos. 20150340, 20160176。

作者贡献分布: 李勇负责本文的设计、文献收集及论文撰写工作; 檀碧波负责本文的文献收集及英文摘要撰写工作。

通讯作者: 李勇, 教授, 主任医师, 050011, 石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外三科。li\_yong\_hbth@126.com  
电话: 0311-86095678

收稿日期: 2016-04-25  
修回日期: 2016-05-24  
接受日期: 2016-06-03  
在线出版日期: 2016-11-18

### Current situation and trend of research for drug resistance in gastric cancer

Yong Li, Bi-Bo Tan

Yong Li, Bi-Bo Tan, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hebei Province, No. H2016206173; Science and Technology Project of Hebei Province, No. 14277779D; Medical Project of Health Department of Hebei Province, Nos. 20150340 and 20160176.

Correspondence to: Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, 12 Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. li\_yong\_hbth@126.com

Received: 2016-04-25  
Revised: 2016-05-24

Accepted: 2016-06-03

Published online: 2016-11-18

### Abstract

Drug resistance of gastric cancer cells is one of the main reasons that lead to failure of chemotherapy in gastric cancer. Gastric cancer cells can be resistant to chemotherapeutic drugs and targeted drugs, which leads to poor therapeutic effects. Although the mechanisms of drug resistance of gastric cancer cells have long been investigated, no effective drug that can reverse the drug resistance of gastric cancer cells has been found. Therefore, it is important to reverse the drug resistance of gastric cancer cells to improve the prognosis of gastric cancer. In this paper, we review the mechanisms of drug resistance of gastric cancer cells to chemotherapeutic drugs and targeted drugs, summarize current situation for research of drug resistance of gastric cancer cells, and discuss the future development direction in this field.

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

Key Words: Gastric cancer; Drug resistance; Chemotherapeutic drugs; Targeted drugs

Li Y, Tan BB. Current situation and trend of research for drug resistance in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4330-4336 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4330.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4330>

### 摘要

胃癌细胞药物抵抗的存在是导致治疗失败

### □同行评议者

李正荣, 副主任医师, 副教授, 南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区)



的重要原因。胃癌对化疗药物、靶向药物都可以产生抵抗, 导致药物作用效果降低。胃癌耐药的机制已研究多年并已取得很多研究成果, 但迄今没有有效的药物能用于临床对胃癌的耐药特性进行逆转。因此在胃癌化疗药物及靶向药物耐药领域进行深入研究并实现胃癌耐药的有效逆转可能改善胃癌的预后, 有重要的现实意义。为引起本领域研究者的重视, 本文对胃癌化疗耐药、靶向治疗耐药的机制进行了综述。然后对胃癌耐药的研究现状进行了总结, 并对今后发展的方向进行了预测。

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

关键词: 胃癌; 耐药; 化疗药物; 靶向药物

**核心提要:** 多种相关分子参与了胃癌对化疗药物及靶向药物的耐药形成, 深入了解胃癌耐药形成的机制对于改善胃癌药物治疗效果, 从而改善胃癌整体预后有重要意义。

李勇, 檀碧波. 胃癌耐药的研究现状及趋势. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4330-4336 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4330.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4330>

## 0 引言

胃癌是我国高发的恶性肿瘤, 进展快、预后差, 对人民健康危害极大。虽经多年进展, 胃癌的治疗效果一直不能令人满意。胃癌的治疗是综合治疗, 包括手术、化疗、放疗、生物治疗及近年来已逐渐在临床推广的靶向药物治疗。由于胃癌患者就诊时多已处于进展期, 仅依靠手术很难达到根治。因此, 其他治疗措施在胃癌综合治疗中还是有重要意义的。这些治疗措施中最主要的是化疗, 在胃癌治疗中是除了手术之外最重要的措施, 但由于胃癌细胞对化疗药物存在多药耐药性(multiple drug resistance, MDR), 因而化疗的有效率并不理想。近年来随着靶向药物不断应用于肿瘤治疗, 以HER-2等药物靶点检测结果为依据对胃癌进行靶向治疗的工作已在临床开始应用。在应用过程中, 学者们同样发现靶向药物在胃癌治疗中也存在明显的耐药问题。寻找有效措施逆转胃癌对化疗药物及靶向药物的耐药性对改善胃癌治疗效果有重要的意义。本文根据近年来的研究

报道, 对胃癌耐药的机制及相关逆转措施进行了总结及评价, 旨在引起研究者对胃癌耐药的关注并积极参与其中寻找解决问题的对策。

## 1 胃癌常用化疗药物耐药形成的相关机制

有关胃癌对化疗药物耐药形成的机制研究<sup>[1-3]</sup>已开展多年, 对部分耐药分子如P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)<sup>[4]</sup>、多药耐药蛋白-1(multidrug resistance protein-1, MRP-1)<sup>[5]</sup>、肺耐药蛋白<sup>[6]</sup>等的作用机制研究已取得很大进展, 但这些分子在胃癌化疗药物的耐药形成中发挥的作用是有限的。胃癌常用的化疗药物为铂类药物、氟尿嘧啶类药物及紫杉类药物, 这些药物的耐药机制更为复杂, 而目前机制较为明确的耐药分子其相关药物多为蒽环类药物、生物碱类和鬼臼碱类药物, 这些药物在胃癌化疗中并不常用, 因而深入探讨铂类药物、氟尿嘧啶类药物及紫杉类药物的耐药机制对胃癌化疗更具有现实意义。

**1.1 胃癌对铂类药物耐药形成的机制** 胃癌化疗常用的铂类化疗药物有顺铂(Cisplatin, CDDP)及奥沙利铂(Oxaliplatin, L-OHP), 这些药物为胃癌化疗的一线药物, 属于胃癌化疗的主要药物。铂类药物主要作用于癌细胞的DNA, 导致DNA的功能发生故障, 从而引起细胞死亡。铂类药物的作用主要是诱导肿瘤细胞凋亡, 与凋亡有关的基因在铂类药物的作用过程中发挥了重要作用, 这些基因的表达变化在铂类药物耐药形成中发挥了重要作用。在CDDP、L-OHP的作用机制中, 肿瘤细胞对药物诱导凋亡的效果会逐渐产生耐受, 因而出现MDR。在此过程中, 已发现B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关x蛋白(bcl-associated x protein, Bax)、生存素、凋亡抑制蛋白家族等均参与CDDP、L-OHP的耐药形成<sup>[7,8]</sup>, 类似的基因相关报道目前已较为多见。本课题组前期研究<sup>[9]</sup>发现锌指蛋白139(zinc finger protein 139, ZNF139)在胃癌耐药形成中发挥了重要作用。近年来随着微小RNA(microRNA, miRNA)研究进展, 已发现miRNA-101<sup>[10]</sup>、miRNA-103/107<sup>[11]</sup>、miRNA-503<sup>[12]</sup>、miRNA-1271<sup>[13]</sup>、miRNA27a<sup>[14]</sup>等均在胃癌铂类药物耐药形成中发挥了作用。Li等<sup>[10]</sup>研究发现血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)是受miRNA-101直接调控的靶基因, 当miRNA-101

**□ 研究前沿** 胃癌细胞对化疗药物或靶向药物的耐药形成是肿瘤复发转移的重要原因, 而目前还没有有效的措施能预防或逆转胃癌耐药。因此, 探讨胃癌耐药形成的机制并寻找新药用于耐药逆转具有重要意义。



### 创新盘点

本文除了探讨常用化疗药物的耐药形成外, 还对近年来广受关注的靶向药物的耐药形成进行了分析; 在分析耐药形成机制时, 除了分析了耐药相关基因的作用外, 还对miRNA、lncRNA在胃癌耐药形成中的作用进行了分析。这两点在其它文献中不多见。

表达增高时VEGF-C表达明显受到抑制, 此时CDDP作用后引起胃癌细胞株SGC7901的凋亡增多, 增强了CDDP的效果; 反之当miRNA-101表达受到抑制时, CDDP导致胃癌细胞株SGC7901的凋亡也明显减弱, 说明miRNA-101参与了胃癌细胞对CDDP的耐药形成。其他研究也得到了类似结果。Hong等<sup>[15]</sup>还对参与胃肠道癌的miRNA进行了总结综述。miRNA由于分子量小, 功能明确, 易于作为治疗的靶点而受到了关注。最近受到关注的长链非编码RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)也被证实与胃癌对铂类药物的耐药形成有关。lncRNA指不能翻译为蛋白的功能性RNA分子, 其长度超过200个核苷酸, 在多种生命活动中发挥了重要作用<sup>[16]</sup>。研究表明lncRNA在胃癌铂类药物耐药过程中也发挥了重要作用。研究已发现lncRNA PVT1<sup>[17]</sup>、AK022798<sup>[18]</sup>均参与了胃癌铂类药物耐药形成。Zhang等<sup>[17]</sup>的研究发现lncRNA PVT1在对CDDP存在抵抗的患者胃癌组织中及胃癌CDDP耐药细胞株BGC823/DDP和SGC7901/DDP中表达增高, 抑制lncRNA PVT1表达后CDDP对肿瘤细胞的杀伤作用明显增强。这些研究为胃癌对铂类药物耐药形成的机制提供了新的思路及方向, 可能为胃癌铂类药物耐药逆转提供新的治疗靶点。

### 1.2 胃癌对氟尿嘧啶类药物耐药形成的机制

氟尿嘧啶类药物是胃癌化疗的另一类一线药物, 其基本药物为5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)。5-Fu在体内的代谢产物可模拟尿嘧啶核苷酸, 影响蛋白质合成; 也可抑制胸苷酸合成酶, 阻断肿瘤细胞DNA复制而发挥作用。自从20世纪50年代投入临床应用以来, 5-Fu一直是胃癌化疗最常用药物<sup>[19,20]</sup>。在应用过程中, 已有多类同类的改进药物应用于胃癌患者的治疗, 这些药物包括替加氟、卡培他滨、替吉奥(S-1)等<sup>[21,22]</sup>。这些药物延长了作用时间, 减轻了不良反应, 但基本原理与5-Fu是类似的。氟尿嘧啶类药物在胃癌的治疗应用过程中同样也出现了明显的耐药现象。关于氟尿嘧啶类药物耐药形成的机制, 目前发现胃癌细胞对氟尿嘧啶产生耐药的机制与MDR-1/P-gp、MRP-1、Bcl-2/Bax等基因有关<sup>[9]</sup>, 还与环氧合酶-2<sup>[23]</sup>、p53通路<sup>[24]</sup>等多种基因的参与有关。研究也发现胃癌细胞对氟尿嘧啶的耐药形成中miRNA、lncRNA同样发挥了作用。Xiong

等<sup>[25]</sup>研究发现miRNA-197可逆转胃癌细胞株SGC7901对氟尿嘧啶的耐药性。Smid等<sup>[26]</sup>发现miRNA-150、miRNA-192、miRNA-224、miRNA-375、miRNA-342-3p等均与胃癌氟尿嘧啶类药物化疗效果有关。lncRNA HOTAIR、LEIGC被证实与胃癌氟尿嘧啶类药物化疗效果有关<sup>[27,28]</sup>。这些研究表明, 胃癌对氟尿嘧啶类药物产生耐药的机制与铂类药物的耐药形成既有联系又有区别。联系在于一些相同的基因、miRNA、lncRNA在胃癌对氟尿嘧啶类药物和铂类药物的耐药形成中均发挥了作用; 区别在于铂类药物的耐药与凋亡相关的通路关系密切, 而氟尿嘧啶类药物耐药形成的机制则更为复杂, 与经典耐药途径、p53通路、凋亡相关途径均有关系。由于这两类药物常在同一化疗方案中出现, 因此寻找共同的耐药机制有可能对改善化疗效果有益。

### 1.3 胃癌对紫杉类药物耐药形成的机制

紫杉类药物用于胃癌化疗的时间较短, 目前主要用于分期较晚的胃癌化疗<sup>[29]</sup>。紫杉类药物杀伤癌细胞的主要机制在于影响细胞的有丝分裂, 从而对细胞的增殖能力产生抑制作用, 还可促进肿瘤细胞凋亡<sup>[30]</sup>。紫杉类药物主要耐药相关机制已有一些报道。有研究<sup>[31]</sup>发现 $\beta$ -tubulin、MAPT、生存素参与了胃癌细胞对紫杉醇的耐药形成; 还有研究<sup>[32]</sup>表明阻断VEGFR-1、VEGFR-2可以改善胃癌对紫杉醇的敏感性。同样miRNA、lncRNA在胃癌对紫杉类药物的耐药形成中发挥了作用。研究<sup>[14,33-35]</sup>发现miRNA27a、miRNA21、miRNA23a、miRNA-34c-5p都在胃癌紫杉耐药中发挥了作用, 可能成为逆转胃癌紫杉耐药的靶点。对lncRNA的研究<sup>[36]</sup>表明, PVT1与胃癌紫杉醇耐药有关, 但相关研究还不多见, 具体机制也有待深入研究。

### 1.4 胃癌对其他化疗药物耐药形成的机制

虽有许多其他药物用于胃癌化疗, 但目前应用并不广泛。这些药物包括表阿霉素<sup>[37]</sup>、伊立替康<sup>[38]</sup>、丝裂霉素<sup>[39]</sup>、足叶乙甙<sup>[40]</sup>等。这些药物也存在明显的耐药现象, 一些耐药基因参与了胃癌对这些药物耐药的形成。对于这些药物, 许多相关基因发挥了作用。这些耐药机制与铂类药物、氟尿嘧啶类药物及紫杉类药物的耐药机制既有差异也有相同之处。因此, 改善化疗效果的思路应在于确定关键的耐药分子并给予

干预, 从而从根本上改善胃癌耐药情况。

## 2 胃癌常用靶向药物耐药形成的相关机制

近年来靶向药物已用于临床胃癌的治疗并取得了一定效果。用于胃癌治疗的靶向药物主要有以下几类: 针对人类表皮生长因子受体的靶向药物, 这类药物针对Her-2受体发挥作用, 以曲妥珠单抗(赫赛汀)为代表<sup>[41]</sup>; 抗表皮生长因子受体靶向治疗的药物, 此类药物以西妥昔单抗为代表<sup>[42]</sup>; 针对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的靶向药物, 以贝伐单抗为代表<sup>[43]</sup>; 针对VEGF的新型药物还有阿帕替尼<sup>[44]</sup>。研究表明, 这些药物应用于晚期胃癌患者, 对延长生存期有一定效果。另外还有针对c-MET靶向治疗药物(如Rilotumumab)<sup>[45]</sup>、针对mTOR通路的靶向药物(如依维莫司)<sup>[46]</sup>, 但从临床实际来看, 这些药物的预期效果并不令人满意。另外新近研究表明, 在此类药物的应用中同样出现了耐药现象。如Yang等<sup>[47]</sup>研究发现胃癌细胞对曲妥珠单抗的耐药形成与IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch正反馈回路的激活有关, 研究者认为应用Notch或STAT3抑制剂有可能延缓胃癌细胞对曲妥珠单抗的耐药形成。Zhang等<sup>[48]</sup>研究发现PTEN缺陷可作为进展期胃癌对曲妥珠单抗耐药的预测指标。但目前这些研究基本都处于基础研究阶段, 相关成果应用于临床还有大量工作需要完成。

## 3 胃癌耐药研究中存在的问题及展望

胃癌对药物的耐药形成给胃癌的综合治疗带来了很大困难, 严重影响了胃癌的治疗效果。有关胃癌对化疗药物耐药的研究已开展多年, 一直是胃癌研究中的热点领域。胃癌靶向药物耐药的研究在近年来也已受到关注。关于胃癌耐药的机制研究已较为深入, 已发现许多基因及信号通路参与胃癌耐药性的形成, 且已找到一些药物在体外研究及体内实验中都取得了较好的逆转耐药的效果, 如本课题组研究发现粉防己碱能通过抑制ZNF139下调MDR-1、MRP-1的表达, 从而逆转胃癌耐药细胞MDR表型<sup>[49]</sup>。其他研究发现苦参碱<sup>[50]</sup>、白藜芦醇<sup>[51]</sup>等也对逆转胃癌的耐药有效。但迄今还没有在临床应用效果确切的药物对胃癌的耐药性进行逆转。我国传统的中药及提取物在胃癌耐药性

逆转中被证实具有一定效果, 中药用于胃癌耐药逆转已受到关注。但这方面的研究也存在临床效果不确切的问题, 而且中药成分繁多, 作用机制复杂, 因而距临床大规模推广仍有许多工作需要完成。由于种种困难存在, 胃癌的综合治疗效果并没有得到显著改善, 胃癌仍是威胁我国人民健康的主要疾病之一。

从目前胃癌预防及治疗的综合措施来看, 由于我国胃镜检查还不普及, 早期胃癌就诊率一直在总患者数的10%左右, 进展期胃癌达到90%<sup>[52]</sup>。胃癌的手术方式及手术设备在近年来已有很大进步, 切除原发肿瘤已不再是胃癌手术的障碍。但由于大多胃癌在较早的阶段已有转移存在, 手术很难达到彻底根治, 故围手术期药物的应用仍具有重要的意义。因而在胃癌化疗药物及靶向药物耐药领域进行深入研究并实现胃癌耐药的有效逆转可能改善胃癌的预后, 有重要的现实意义。

对于胃癌耐药的逆转大多研究关注于化疗药物的耐药逆转, 迄今已有不少研究成果, 有一些药物已用于临床, 但其效果还不完全肯定。如韩晓鹏等<sup>[53]</sup>应用塞来昔布联合FOL-FOX4方案治疗胃癌根治术后患者, 认为效果较单用化疗方案好, 能提高有效率, 且有助于减少复发转移。但该研究为单中心研究, 入组患者较少, 具体的情况还有待证实。胃癌靶向药物的耐药是近年来新近发现的现象, 对这些药物的耐药研究还不充分。中医药对胃癌耐药的影响也已受到关注, 一些药物已被证实对胃癌耐药表型逆转有效。但实际用于临床对于胃癌耐药逆转有效的药物迄今还没有大规模应用。关于胃癌靶向药物耐药是近年来新出现的问题, 机制研究还不完善, 对耐药逆转的研究也不够深入。中医药在包括胃癌在内的许多肿瘤的综合治疗中发挥了重要作用。中医药治疗胃癌的重要机制在于中药对于胃癌细胞的耐药特征有良好的效果。如已经发现人参皂甙可以通过调控一些与凋亡、耐药均有关的基因而促进胃癌细胞凋亡<sup>[54,55]</sup>, 因而推测人参皂甙对逆转胃癌耐药有效, 但具体情况如何还有待大规模临床研究证实。

## 4 结论

胃癌耐药是治疗中存在的较为棘手的问题, 其机制复杂, 相关研究是本领域的热点。由于一

### 应用要点

本文对胃癌耐药形成的机制进行了较为广泛的分析和总结, 使相关领域的医师对胃癌耐药的现状能有较为全面的认识, 从而为临床应用提供一定理论依据。

# ■名词解释

多药耐药(MDR): MDR是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药产生耐药性的同时, 对其他结构不同、作用靶点相异的抗肿瘤药也产生交叉性耐药的现象。MDR包括原发性(先天性)耐药和继发性耐药。

直没有突破性进展, 所以研究仍在进展中。但胃癌耐药的逆转对该病的综合治疗效果改善有重要意义, 因此深入研究胃癌耐药机制及逆转措施有重大的临床价值。

## 5 参考文献

- Marin JJ, Al-Abdulla R, Lozano E, Briz O, Bujanda L, Banales JM, Macias RI. Mechanisms of Resistance to Chemotherapy in Gastric Cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2016; 16: 318-334 [PMID: 26234359 DOI: 10.2174/1871520615666150803125121]
- Kuo HY, Yeh KH. Molecular-targeted therapy for chemotherapy-refractory gastric cancer: a case report and literature review. *Anticancer Res* 2014; 34: 3695-3699 [PMID: 24982389]
- Pietrantonio F, De Braud F, Da Prat V, Perrone F, Pierotti MA, Gariboldi M, Fanetti G, Biondani P, Pellegrinelli A, Bossi I, Di Bartolomeo M. A review on biomarkers for prediction of treatment outcome in gastric cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 1257-1266 [PMID: 23564763]
- Rocco A, Compare D, Liguori E, Cianflone A, Pirozzi G, Tirino V, Bertoni A, Santoriello M, Garbi C, D'Armiento M, Staibano S, Nardone G. MDR1-P-glycoprotein behaves as an oncofetal protein that promotes cell survival in gastric cancer cells. *Lab Invest* 2012; 92: 1407-1418 [PMID: 22751348 DOI: 10.1038/labinvest.2012.100]
- Ge J, Chen Z, Huang J, Chen J, Yuan W, Deng Z, Chen Z. Upregulation of autophagy-related gene-5 (ATG-5) is associated with chemoresistance in human gastric cancer. *PLoS One* 2014; 9: e110293 [PMID: 25329677 DOI: 10.1371/journal.pone.0110293]
- Zhang KG, Qin CY, Wang HQ, Wang JX, Wang QM. The effect of TRAIL on the expression of multidrug resistant genes MDR1, LRP and GST- $\pi$  in drug-resistant gastric cancer cell SGC7901/VCR. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2672-2676 [PMID: 23178631 DOI: 10.5754/hge11850]
- Li Y, Tan BB, Zhao Q, Fan LQ, Liu Y, Hao YJ, Zhao XF. Tumor chemosensitivity is correlated with expression of multidrug resistance associated factors in variously differentiated gastric carcinoma tissues. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 213-216 [PMID: 22945336]
- Tan B, Li Y, Zhao Q, Fan L, Liu Y, Wang D, Zhao X. Inhibition of Vav3 could reverse the drug resistance of gastric cancer cells by downregulating JNK signaling pathway. *Cancer Gene Ther* 2014; 21: 526-531 [PMID: 25430880 DOI: 10.1038/cgt.2014.59]
- Li Y, Tan BB, Zhao Q, Fan LQ, Liu Y, Wang D. Regulatory mechanism of ZNF139 in multidrug resistance of gastric cancer cells. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 3603-3610 [PMID: 24515389 DOI: 10.1007/s11033-014-3224-4]
- Li G, Yang F, Gu S, Li Z, Xue M. MicroRNA-101 induces apoptosis in cisplatin-resistant gastric cancer cells by targeting VEGF-C. *Mol Med Rep* 2016; 13: 572-578 [PMID: 26573417 DOI: 10.3892/mmr.2015.4560]
- Zhang Y, Qu X, Li C, Fan Y, Che X, Wang X, Cai Y, Hu X, Liu Y. miR-103/107 modulates

multidrug resistance in human gastric carcinoma by downregulating Cav-1. *Tumour Biol* 2015; 36: 2277-2285 [PMID: 25407491 DOI: 10.1007/s13277-014-2835-7]

- Wang T, Ge G, Ding Y, Zhou X, Huang Z, Zhu W, Shu Y, Liu P. MiR-503 regulates cisplatin resistance of human gastric cancer cell lines by targeting IGF1R and BCL2. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 2357-2362 [PMID: 24931256]
- Yang M, Shan X, Zhou X, Qiu T, Zhu W, Ding Y, Shu Y, Liu P. miR-1271 regulates cisplatin resistance of human gastric cancer cell lines by targeting IGF1R, IRS1, mTOR, and BCL2. *Anticancer Agents Med Chem* 2014; 14: 884-891 [PMID: 24875127 DOI: 10.2174/1871520614666140528161318]
- Huang D, Wang H, Liu R, Li H, Ge S, Bai M, Deng T, Yao G, Ba Y. miRNA27a is a biomarker for predicting chemosensitivity and prognosis in metastatic or recurrent gastric cancer. *J Cell Biochem* 2014; 115: 549-556 [PMID: 24122958 DOI: 10.1002/jcb.24689]
- Hong L, Han Y, Yang J, Zhang H, Zhao Q, Wu K, Fan D. MicroRNAs in gastrointestinal cancer: prognostic significance and potential role in chemoresistance. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1103-1111 [PMID: 24707835 DOI: 10.1517/14712598.2014.907787]
- Li J, Meng H, Bai Y, Wang K. Regulation of lncRNA and Its Role in Cancer Metastasis. *Oncol Res* 2016; 23: 205-217 [PMID: 27098144 DOI: 10.3727/096504016X14549667334007]
- Zhang XW, Bu P, Liu L, Zhang XZ, Li J. Overexpression of long non-coding RNA PVT1 in gastric cancer cells promotes the development of multidrug resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 462: 227-232 [PMID: 25956062 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.121]
- Hang Q, Sun R, Jiang C, Li Y. Notch 1 promotes cisplatin-resistant gastric cancer formation by upregulating lncRNA AK022798 expression. *Anticancer Drugs* 2015; 26: 632-640 [PMID: 25763542 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000227]
- Pandey K, Dubey RS, Prasad BB. A Critical Review on Clinical Application of Separation Techniques for Selective Recognition of Uracil and 5-Fluorouracil. *Indian J Clin Biochem* 2016; 31: 3-12 [PMID: 26855482 DOI: 10.1007/s12291-015-0482-4]
- Wang WB, Yang Y, Zhao YP, Zhang TP, Liao Q, Shu H. Recent studies of 5-fluorouracil resistance in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15682-15690 [PMID: 25400452 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15682]
- Hirao A, Oiso N, Tsurutani J, Kimura M, Watatani M, Nakagawa K, Kawada A. Transient effectiveness of an oral 5-Fluorouracil derivative, s-1, for epirubicin, cyclophosphamide and Paclitaxel refractory skin metastases from possible occult breast cancer in a male. *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 42-48 [PMID: 21487460 DOI: 10.1159/000325069]
- Sato Y, Fujiwara T, Mine T, Shomura H, Homma S, Maeda Y, Tokunaga N, Ikeda Y, Ishihara Y, Yamada A, Tanaka N, Itoh K, Harada M, Todo S. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with a



- 5-fluorouracil derivative (TS-1) for advanced gastric or colorectal carcinoma patients. *Cancer Sci* 2007; 98: 1113-1119 [PMID: 17459063 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00498.x]
- 23 Qiu ZQ, Qiu ZR. Sensitivity of gastric cancer cells to chemotherapy drugs in elderly patients and its correlation with cyclooxygenase-2 expression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 3447-3450 [PMID: 25921160 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.8.3447]
  - 24 Endo F, Nishizuka SS, Kume K, Ishida K, Katagiri H, Ishida K, Sato K, Iwaya T, Koeda K, Wakabayashi G. A compensatory role of NF- $\kappa$ B to p53 in response to 5-FU-based chemotherapy for gastric cancer cell lines. *PLoS One* 2014; 9: e90155 [PMID: 24587255 DOI: 10.1371/journal.pone.0090155]
  - 25 Xiong HL, Zhou SW, Sun AH, He Y, Li J, Yuan X. MicroRNA-197 reverses the drug resistance of fluorouracil-induced SGC7901 cells by targeting mitogen-activated protein kinase 1. *Mol Med Rep* 2015; 12: 5019-5025 [PMID: 26151540 DOI: 10.3892/mmr.2015.4052]
  - 26 Smid D, Kulda V, Srbecka K, Kubackova D, Dolezal J, Daum O, Kucera R, Topolcan O, Treska V, Skalicky T, Pesta M. Tissue microRNAs as predictive markers for gastric cancer patients undergoing palliative chemotherapy. *Int J Oncol* 2016; 48: 2693-2703 [PMID: 27081844 DOI: 10.3892/ijo.2016.3484]
  - 27 Zhao W, Dong S, Duan B, Chen P, Shi L, Gao H, Qi H. HOTAIR is a predictive and prognostic biomarker for patients with advanced gastric adenocarcinoma receiving fluorouracil and platinum combination chemotherapy. *Am J Transl Res* 2015; 7: 1295-1302 [PMID: 26328013]
  - 28 Han Y, Ye J, Wu D, Wu P, Chen Z, Chen J, Gao S, Huang J. LEIGC long non-coding RNA acts as a tumor suppressor in gastric carcinoma by inhibiting the epithelial-to-mesenchymal transition. *BMC Cancer* 2014; 14: 932 [PMID: 25496320 DOI: 10.1186/1471-2407-14-932]
  - 29 Izuishi K, Mori H. Recent Strategies for Treating Stage IV Gastric Cancer: Roles of Palliative Gastrectomy, Chemotherapy, and Radiotherapy. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 87-94 [PMID: 27014758 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.rv2]
  - 30 Sakamoto J, Matsui T, Kodera Y. Paclitaxel chemotherapy for the treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12: 69-78 [PMID: 19562460 DOI: 10.1007/s10120-009-0505-z]
  - 31 He W, Zhang D, Jiang J, Liu P, Wu C. The relationships between the chemosensitivity of human gastric cancer to paclitaxel and the expressions of class III  $\beta$ -tubulin, MAPT, and survivin. *Med Oncol* 2014; 31: 950 [PMID: 24722794 DOI: 10.1007/s12032-014-0950-3]
  - 32 Hwang JE, Lee JH, Park MR, Kim DE, Bae WK, Shim HJ, Cho SH, Chung IJ. Blockade of VEGFR-1 and VEGFR-2 enhances paclitaxel sensitivity in gastric cancer cells. *Yonsei Med J* 2013; 54: 374-380 [PMID: 23364970 DOI: 10.3349/ymj.2013.54.2.374]
  - 33 Jin B, Liu Y, Wang H. Antagonism of miRNA-21 Sensitizes Human Gastric Cancer Cells to Paclitaxel. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72: 275-282 [PMID: 27040946 DOI: 10.1007/s12013-014-0450-2]
  - 34 Liu X, Ru J, Zhang J, Zhu LH, Liu M, Li X, Tang H. miR-23a targets interferon regulatory factor 1 and modulates cellular proliferation and paclitaxel-induced apoptosis in gastric adenocarcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e64707 [PMID: 23785404 DOI: 10.1371/journal.pone.0064707]
  - 35 Wu H, Huang M, Lu M, Zhu W, Shu Y, Cao P, Liu P. Regulation of microtubule-associated protein tau (MAPT) by miR-34c-5p determines the chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1159-1171 [PMID: 23423488 DOI: 10.1007/s00280-013-2108-y]
  - 36 Ding J, Li D, Gong M, Wang J, Huang X, Wu T, Wang C. Expression and clinical significance of the long non-coding RNA PVT1 in human gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1625-1630 [PMID: 25258543 DOI: 10.2147/OTT.S68854]
  - 37 Teker F, Yilmaz B, Kemal Y, Kut E, Yucel I. Efficacy and safety of docetaxel or epirubicin, combined with cisplatin and fluorouracil (DCF and ECF), regimens as first line chemotherapy for advanced gastric cancer: a retrospective analysis from Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6727-6732 [PMID: 25169516 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.16.6727]
  - 38 Wang W, Huang J, Tao Y, Lyu X, Yang L, Wu D, Tian Y. Phase II and UGT1A1 Polymorphism Study of Two Different Irinotecan Dosages Combined with Cisplatin as First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer. *Chemotherapy* 2016; 61: 197-203 [PMID: 26872008 DOI: 10.1159/000442787]
  - 39 Kang YK, Chang HM, Yook JH, Ryu MH, Park I, Min YJ, Zang DY, Kim GY, Yang DH, Jang SJ, Park YS, Lee JL, Kim TW, Oh ST, Park BK, Jung HY, Kim BS. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomised phase 3 trial of mitomycin-C plus either short-term doxifluridine or long-term doxifluridine plus cisplatin after curative D2 gastrectomy (AMC0201). *Br J Cancer* 2013; 108: 1245-1251 [PMID: 23449357 DOI: 10.1038/bjc.2013.86]
  - 40 Shulman K, Haim N, Wollner M, Bernstein Z, Abdah-Bortnyak R, Bar-Sela G. Postoperative chemotherapy in gastric cancer, consisting of etoposide, doxorubicin and cisplatin, followed by radiotherapy with concomitant cisplatin: A feasibility study. *Oncol Lett* 2012; 3: 1154-1158 [PMID: 22783410]
  - 41 Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, Wang J, Xu N, Cheng Y, Bai Y, Liu W, Wang L, Shen L. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer* 2016; 16: 68 [PMID: 26857702 DOI: 10.1186/s12885-016-2092-9]
  - 42 Shi M, Ji J, Wu J, Ma T, Liu Y, Zhou CF, Su Y, Ye ZB, Zhang J, Zhu ZG. Cetuximab combined with FOLFOX4 as the first-line treatment for advanced gastric cancer: report of 25 cases from a single institution. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1054-1058 [PMID: 22281975 DOI: 10.5754/hge11874]
  - 43 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J,

□ 同行评价  
本文论述较全面,  
具有一定价值。



- Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-3976 [PMID: 21844504 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236]
- 44 Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 117-122 [PMID: 25420417 DOI: 10.1517/14656566.2015.981526]
- 45 Doshi S, Gisleskog PO, Zhang Y, Zhu M, Oliner KS, Loh E, Perez Ruixo JJ. Rilotumumab exposure-response relationship in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2453-2461 [PMID: 25712685 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1661]
- 46 Shen YC, Li CP, Yen CJ, Hsu C, Lin YL, Lin ZZ, Chen LT, Su WC, Chao Y, Yeh KH, Cheng AL. Phase II multicentered study of low-dose everolimus plus cisplatin and weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2014; 87: 104-113 [PMID: 25011938 DOI: 10.1159/000362671]
- 47 Yang Z, Guo L, Liu D, Sun L, Chen H, Deng Q, Liu Y, Yu M, Ma Y, Guo N, Shi M. Acquisition of resistance to trastuzumab in gastric cancer cells is associated with activation of IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch positive feedback loop. *Oncotarget* 2015; 6: 5072-5087 [PMID: 25669984 DOI: 10.18632/oncotarget.3241]
- 48 Zhang X, Park JS, Park KH, Kim KH, Jung M, Chung HC, Rha SY, Kim HS. PTEN deficiency as a predictive biomarker of resistance to HER2-targeted therapy in advanced gastric cancer. *Oncology* 2015; 88: 76-85 [PMID: 25300346 DOI: 10.1159/000366426]
- 49 李勇, 赵群, 檀碧波, 范立侨, 刘庆伟, 焦志凯, 赵雪峰, 郝英杰. 粉防己碱对人胃癌耐药细胞锌指蛋白139、多药耐药基因表达的影响. *中国中西医结合杂志* 2014; 34: 66-70
- 50 李海龙, 陈兆峰, 刘敏, 杨雅丽, 王晶, 吴红彦. 苦参碱对胃癌SGC7901/DDP细胞耐药相关miRNA表达的影响和靶点分析. *中国老年学杂志* 2015; 35: 4746-4748
- 51 侯魁元, 费洪新, 孙丽慧, 卢勇. 白藜芦醇对人胃癌耐药细胞SGC7901/DDP及亲代细胞作用的研究. *齐齐哈尔医学院学报* 2008; 29: 129-130, 133
- 52 Li Y, Zhao Q, Fan LQ, Tan BB, Zhang ZD, Liu Y. Analysis of lymph node dissection range-related factors for early gastric cancer operation. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 971-974 [PMID: 23321121 DOI: 10.5754/hge12937]
- 53 韩晓鹏, 刘宏斌, 李洪涛, 朱万坤, 苏琳, 周海存. 塞来昔布联合化疗对腹腔镜胃癌根治术患者的临床疗效. *中国现代普通外科进展* 2013; 16: 789-793
- 54 Kim BJ, Nah SY, Jeon JH, So I, Kim SJ. Transient receptor potential melastatin 7 channels are involved in ginsenoside Rg3-induced apoptosis in gastric cancer cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011; 109: 233-239 [PMID: 21443732 DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00706.x]
- 55 Jang HJ, Han IH, Kim YJ, Yamabe N, Lee D, Hwang GS, Oh M, Choi KC, Kim SN, Ham J, Eom DW, Kang KS. Anticarcinogenic effects of products of heat-processed ginsenoside Re, a major constituent of ginseng berry, on human gastric cancer cells. *J Agric Food Chem* 2014; 62: 2830-2836 [PMID: 24666263 DOI: 10.1021/jf5000776]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



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

•消息•

## 《世界华人消化杂志》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.

## 十二指肠镜感染风险与清洗消毒

马久红

马久红, 南昌大学第一附属医院消化内镜中心 江西省南昌市 330006

马久红, 副主任护师, 主要从事内镜感染控制的研究.

作者贡献分布: 本文由马久红完成.

通讯作者: 马久红, 副主任护师, 330006, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内镜中心.  
[majiah@126.com](mailto:majiah@126.com)  
电话: 0791-88694784

收稿日期: 2016-05-02  
修回日期: 2016-05-13  
接受日期: 2016-06-06  
在线出版日期: 2016-11-18

### Duodenoscopy related infection risk and duodenoscope cleaning and disinfection

Jiu-Hong Ma

Jiu-Hong Ma, Digestive Endoscopy Center, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Jiu-Hong Ma, Associate Chief Nurse, Digestive Endoscopy Center, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. [majiah@126.com](mailto:majiah@126.com)

Received: 2016-05-02  
Revised: 2016-05-13  
Accepted: 2016-06-06  
Published online: 2016-11-18

### Abstract

With the development of minimally invasive techniques, duodenoscope, as an instrument for diagnosis and treatment of pancreaticobiliary

diseases, has been gradually applied in clinical practice. Iatrogenic infection caused by duodenoscopy is a well-documented complication, which has gained extensive attention especially in duodenoscope cleaning and disinfecting. It has been postulated that the complexity in design of duodenoscope makes cleaning difficult and poses a risk for nosocomial infections. As such, it is of positive practical significance to analyze the factors that affect cleaning and disinfecting and to take effective measures to do them better, in order to prevent nosocomial infection. This paper briefly reviews the cleaning and sterilizing of duodenoscope and the risk of infection associated with duodenoscopy.

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

Key Words: Duodenoscope; Cleaning; Disinfection; Infection

Ma JH. Duodenoscopy related infection risk and duodenoscope cleaning and disinfection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4337-4342 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4337.htm>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4337>

### 摘要

随着内镜微创技术的发展, 十二指肠镜作为诊断和治疗胆胰疾病不可缺少的设备已广泛应用于临床. 近年来, 关于十二指肠镜引起的感染爆发事件报道, 使得十二指肠镜清洗消毒方面的关注度不断提高. 十二指肠镜由于本身的结构设计复杂, 与其他多个工作部件和管腔相联, 所有的部件与孔道必须经过细致的清洗消毒过程, 否则容易导致清洗消

### ■背景资料

随着内镜微创技术的发展, 十二指肠镜作为诊断和治疗胆胰疾病不可缺少的设备已广泛应用于临床. 近年来尤其在2014-2015年关于十二指肠镜引起的感染爆发事件的不断报道, 使得十二指肠镜清洗消毒方面的关注度不断提高. 分析影响十二指肠镜清洗消毒效果的因素, 采取有效措施, 做好内镜清洗消毒工作, 防止院内感染事件发生, 具有积极的现实意义.

### □同行评议者

蒋波涛, 副主任医师, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

■ 研发前沿  
专门针对十二指肠内镜清洗消毒以及监测方面的研究, 控制相关感染。

毒的失败, 并引发医院感染事件的爆发, 从而威胁患者生命安全。因此分析影响十二指肠镜清洗消毒效果的因素, 采取有效措施, 做好内镜清洗消毒工作, 防止院内感染事件发生, 具有积极的现实意义。本文就十二指肠镜的感染风险与清洗消毒相关问题进行简要论述。

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

关键词: 十二指肠镜; 清洗; 消毒; 感染

核心提要: 十二指肠镜规范的清洗消毒是预防和控制内镜相关感染的关键, 是内镜工作者必须高度重视的问题。

马久红. 十二指肠镜感染风险与清洗消毒. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4337-4342 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4337.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4337>

## 0 引言

十二指肠镜是一种重复性使用的精密器械<sup>[1]</sup>, 属于危险类医疗器械<sup>[2]</sup>。特别是内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗中需突破人体黏膜屏障, 加之其复杂的结构<sup>[3]</sup>及特有的抬钳器腔道<sup>[4,5]</sup>、先端部架构极易导致内镜清洗和消毒不彻底, 造成微生物<sup>[6]</sup>残留, 从而引起医院感染的发生<sup>[7]</sup>。

## 1 有关十二指肠镜感染的报道

从1996-2015年, 根据国外有关感染事件<sup>[8]</sup>报道, 统计有1389例做过ERCP或十二指肠镜检查的患者中发现有32例患者感染克隆株多重耐药性大肠杆菌, 7例者在31 d死亡具体原因被确定, 16例患者致死的确切原因目前还不清楚<sup>[9]</sup>; 其中2013年有9例行ERCP手术史, 且感染细菌<sup>[10]</sup>为同一菌种; 佛罗里达州7例患者都在60 d内于同一家医院进行ERCP手术后发现耐碳青霉烯克雷伯菌<sup>[11]</sup>感染; 伊利诺伊斯州有6例行ERCP术后被感染<sup>[12,13]</sup>; 宾夕法尼亚州一家三级教学医疗中心发生一系列内镜相关的耐碳青霉烯类肠杆菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)感染致患者腹腔内实质性器官的感染发生, 并在十二指肠镜中培养出耐碳青霉烯克雷伯菌; 患者使用的十二指肠

镜抬钳器腔道内检测菌种与患者血培养菌种相同, 感染细菌均来源于十二指肠镜的CRE感染有39例<sup>[14]</sup>; 2014-2015年报道加州大学洛杉矶医疗中心进行ERCP患者发生从污染内镜获得的CRE感染: 2例患者死亡, 7例患者确诊为CRE感染阳性, 超过170例患者因为ERCP诊疗的原因暴露在感染风险下<sup>[14]</sup>。

## 2 十二指肠镜的感染风险因素分析

以上十二指肠镜的感染报道, 据美国有关机构分析十二指肠镜感染的28例报告可能是因为再清洗处理不足引起<sup>[15,16]</sup>。造成这些感染的主要原因有: 十二指肠镜抬钳器腔道的冲洗不足; 十二指肠镜先端部的刷洗不充分; 先端帽的清洗不彻底; 十二指肠镜的消毒时间不足; 十二指肠镜的抬钳器腔道无法充分消毒及干燥<sup>[17]</sup>; 对患者未使用免疫抑制疗法<sup>[18]</sup>; 由于清洗人员对内镜结构的相关知识缺乏<sup>[19]</sup>、人员数量不足、内镜的快速周转需求影响了对十二指肠镜的清洗消毒<sup>[20]</sup>。临床上, 即使严格遵照处理规程进行清洗消毒, 仍有2%立即可用的内镜带菌, 细菌<sup>[21]</sup>生物膜<sup>[6,22]</sup>的形成<sup>[23]</sup>可能是解释这种持续带菌的因素<sup>[24]</sup>。

## 3 应采取有效预防的措施

**3.1 严格遵守十二指肠镜清洗消毒的流程** 中国《内镜清洗消毒技术操作规范》<sup>[25]</sup>, 美国胃肠病学护士学会(Society of Gastroenterology Nurses and Associates, SGNA)在《复杂的消化内镜的再处理指南(2013)》和《SGNA标准的感染预防胃肠病学(2015)》<sup>[20]</sup>指出适当的再处理内窥镜及配件是患者的安全和成功治疗的关键, 其中内镜清洗消毒的流程<sup>[26]</sup>包括: 预清洗、测漏、手工清洗、清洗后冲洗<sup>[27]</sup>、目视检查、高水平消毒或灭菌(手工或自动<sup>[28]</sup>)、高水平消毒后冲洗、干燥(酒精和压缩空气)、存储。

**3.2 重视十二指肠镜的手工清洗和刷洗** 由于十二指肠镜的钳子管路、抬钳器腔道、先端部很难进行常规有效的清洁, 因此需要严格刷洗。所有内窥镜的通道, 内部和外部表面<sup>[1]</sup>及其可拆卸的部件和所有辅助通道, 必须彻底刷洗和清洗。

**3.2.1 选择合适正确的内镜清洗刷:** 清洗刷一般可选择一次性或可重复使用的内镜专用清洗毛刷, 可重复使用清洗刷要做到一用一消, 清洗刷的刷毛必须严密接触管壁以去除污物, 海



绵清洗刷对于内镜生物膜细菌的清除效果并不显著,而塑料片清洗刷对内镜生物膜的清除效果明显优于毛刷和海绵刷。对内镜管道重复清洗2次或3次对内镜生物膜细菌的清除效果都比仅清洗1次更为优异,但是重复清洗2次与3次之间的效果无差异<sup>[29]</sup>。

**3.2.2 重视十二指肠镜先端帽的清洗:**必须拆卸下先端帽进行细致的刷洗,先端帽在流动水下彻底刷洗,然后进入洗涤液清洗,彻底清洗内外表面,最后进行3-5 min超声清洗。

**3.2.3 重视十二指肠镜抬钳器腔道的冲洗:**取20 mL空针抽取适量的清水注入抬钳器的孔道,每次注入的同时需要抬起并放下抬钳器最少3次。

**3.2.4 重视十二指肠镜先端部的刷洗:**手工清洗中使用不同型号的清洗刷对先端部进行刷洗,同时抬起并放下抬钳器。重点洗刷部位:刷洗导丝锁定槽、凹槽及钳子管道出口;刷洗抬钳器两侧和内部凹槽。清洗刷需插入内镜先端部的钳子管道开口来回刷洗抬钳器钢丝及钳子管道开口凹槽,直到清除所有碎屑。

### 3.3 重视十二指肠镜的高水平消毒及灭菌

**3.3.1 十二指肠镜高水平消毒与灭菌:**中国《内镜清洗消毒技术操作规范》<sup>[25]</sup>,美国SGNA在《复杂的消化内镜的再处理指南(2013)》和《SGNA标准的感染预防胃肠病学(2015)》<sup>[20]</sup>均规定,凡是穿破黏膜的内镜必须进行高水平消毒<sup>[30-32]</sup>及灭菌<sup>[31]</sup>。我国采用2%碱性戊二醛<sup>[33-35]</sup>对十二指肠镜浸泡不少于10 h<sup>[36]</sup>行灭菌;目前国内已生产和引进过氧乙酸<sup>[24,37-39]</sup>对十二指肠镜进行灭菌。用消毒剂浸泡的纱布和刷子清洗所有腔道3 min后,再将消毒剂注入各腔道并浸泡5 min<sup>[38]</sup>。根据美国SGNA的消毒灭菌相关指南<sup>[40]</sup>中提到,使用过氧乙酸灭菌具有灭菌周期短及低温浸泡的优点,灭菌只需30-45 min,消毒液温度达到50-55 ℃即可。其次,使用过氧乙酸灭菌可以有效杀灭细菌孢子,清除生物膜<sup>[41]</sup>,避免了耐药菌的产生。同时过氧乙酸作为环保的副产品,在正常的工作状态下对环境及人们的身体健康不存在不良影响<sup>[42]</sup>。

**3.3.2 手工浸泡消毒的要点:**采用全管道灌流器向抬钳器管道注入消毒液,同时确认内镜先端部无气泡冒出,向抬钳器周围注入消毒液,确认所有气泡已排出。

**3.4 重视十二指肠镜的干燥处理**十二指肠镜储存前的干燥也是一个重要的预防疾病传播和院内感染的关键步骤,在干燥的步骤中,十二指肠镜抬钳器通道必须按制造商相关说明进行手动干燥。研究指出,内镜与压缩空气干燥2 min,经过48 h的存储,有超过1000万单位的革兰氏阴性细菌,但内镜在经历了10 min的强制空气干燥,经过48 h后在进行检测则没有微生物的增长。美国疾病控制预防中心的监测临时草案<sup>[42]</sup>提到在干燥这一环节要确保各腔道储存前彻底干燥。

**3.5 重视十二指肠镜的存储**为了保持了内窥镜干燥和无微生物污染,内镜必须存储在洁净、通风良好<sup>[43]</sup>、无尘的环境。目前主要有两类存储方式:传统橱柜和干燥柜。SGNA认为只要按规定进行内镜再加工和存储,存储间隔时间可以达7 d<sup>[20]</sup>。

《中国消化内镜清洗消毒专家共识意见》<sup>[44]</sup>中指出,我国内镜储存内镜清洗消毒后应使用70%-90%的乙醇或异丙醇,对内镜各管道进行灌注,压缩空气吹干后储存保管;当日不再使用的内镜干燥后储存于镜库内;镜体应垂直悬挂<sup>[6]</sup>,弯角固定钮应置于自由位,并将取下的各类按钮和阀门单独储存;镜库每周2次用0.05%(500 mg/L)有效氯溶液对内镜储存库壁进行擦拭,污染时随时处理;经高水平消毒后,一般认为10-14 d的存储期内再次使用是安全的,但尚无充分数据明确软式消化内镜消毒处理后可存储的最长时间。一些指南认为安全的存储时间应更短。推荐存储超过24 h后再次使用时需要重新洗消,每日首次使用前应进行消毒<sup>[22]</sup>、漂洗及干燥;灭菌后的内镜、附件及相关物品应当遵循无菌物品储存要求进行储存。

**3.6 十二指肠的自动清洗消毒的注意要点**严格遵照清洗消毒机的使用要求;正确连接灌流管路,仔细检查;要注意监测洗消阶段的结果。《中国消化内镜清洗消毒专家共识意见》<sup>[44]</sup>中提到内镜自动清洗消毒首先应按照手工清洗消毒流程完成测漏、清洗、漂洗后将内镜装入自动清洗消毒机内进行自动清洗消毒,不能省略手工清洗步骤。如自动清洗消毒机工作过程中断,则消毒效果不能保障,应重新开始新的全过程洗消程序。

**创新盘点**  
对十二指肠镜如何清洗消毒的步骤及程序及相关监测进行研究,使其相关方面更加具有明确性,更加细化。



# 应用要点

十二指肠镜清洗消毒的步骤、程序、注意要点及微生物的监测将对相关诊疗及感染控制具有潜在的应用背景。

## 4 重视十二指肠镜的清洗消毒的相关监测

**4.1 十二指肠镜的目视监测** 美国疾病控制预防中心的监测临时草案<sup>[43]</sup>是关于十二指肠镜再处理后监测细菌的污染情况的协议, 与内镜有关的细菌感染的爆发往往归咎于不正确的内镜再处理。其中提到十二指肠镜再处理的目视监测中十二指肠镜人工清洗的所有步骤都应经过检查: 确保其先端部彻底清洁且无任何可见的杂物。可见检查是必须要做的, 尤其在拾钳器管道及先端部的位置。

依据《中国消化内镜清洗消毒专家共识意见》<sup>[44]</sup>指出首先应采用目测方法对每条内镜及其附件进行检查。内镜、附件的外表面及关节处应光洁, 无血渍、污渍、水垢等残留物质和锈斑, 功能完好无损。清洗质量不合格的, 应重新处理; 内镜有损坏应及时维修或报废, 损坏的附件不应维修, 宜及时弃用。

### 4.2 十二指肠镜的微生物监测

**4.2.1 监测的方法:**《中国消化内镜清洗消毒专家共识意见》<sup>[44]</sup>提到我国使用定期微生物监测法对十二指肠镜进行监测。而国外使用培养法对十二指肠镜经再处理后进行微生物检测, 目前只能使用非常有限的信息用来指导使用培养法监测内镜, 监测培养结果后用来评估内镜的再处理情况。尤其是最近与十二指肠镜相关的疫情已导致美国的相关机构考虑定期监测, 以评估十二指肠镜再处理的充分性。

目前国内可采用2种试验来监测内镜清洗的效果, 可以利用残留组织(血液、蛋白质、各种有机物)检测的“通道检测”试验, 有条件的使用采用ATP生物荧光检测试验<sup>[45]</sup>。

**4.2.2 监测的时间:** 内镜微生物监测的最佳间隔时间尚未确立。国际准则推荐间隔时间从每4 wk到每年。一些设施也可以选择每周进行十二指肠镜的微生物监测, 还可以选择在每次再处理后进行监测。

**4.2.3 监测的部位:** 针对十二指肠再处理(干燥后)的再培养应监测的部位至少应包括器械腔道和十二指肠的先端(即升降部及拾钳器凹槽与密封拾钳器用的钢丝绳腔道, 拾钳器腔道)。

**4.2.4 监测的注意事项:** 应对使用中的消毒剂进行定期生物学检测; 每1或3 mo<sup>[46]</sup>要对消毒的十二指肠镜进行生物学检测, 记录每次微生物监测的结果, 并对其进行分析观察, 对结果进行相应处理<sup>[46]</sup>; 监测时必须对活检腔道、拾钳

器腔道以及先端部进行监测; 对清洗消毒机的出水口进行定期的监测; 并对十二指肠镜使用后的患者进行随访, 并进行相应的跟踪监测<sup>[41]</sup>记录。

## 5 重视人员的培训

重视对从事内镜清洗人员进行专业知识的培训<sup>[32]</sup>, 对十二指肠镜清洗消毒<sup>[47-49]</sup>技术实践能力的培训, 尤其注重责任心的培养。应每年对员工的能力进行评估考核, 并进行相关的专业认证<sup>[50,51]</sup>。

## 6 结论

我国对于由十二指肠镜污染而导致的感染事件报道鲜见, 但国外诸多感染事件报道告诉我们应该高度重视此问题, 必须对十二指肠镜使用前后的患者有无感染进行多中心的跟踪观察和监测, 并使其常规化; 为随后制定十二指肠镜的清洗消毒监测指南提供有力数据基础。

## 7 参考文献

- 楼玉英, 张周娟, 蒋月芳. 加强内镜清洗消毒的规范化管理. 中华医院感染学杂志 2008; 18: 1116-1117
- 刘枫, 何利平. 内镜清洗消毒规范制定及内镜消毒操作技术的历史进程. 2011全国消化内镜学术大会暨第七届中国消化内镜学术研讨会资料汇编, 2011: 4
- Muscarella LF. Risk of transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and related "superbugs" during gastrointestinal endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 457-474 [PMID: 25324917 DOI: 10.4253/wjge.v6.i10.457]
- Petersen BT. Duodenoscope reprocessing: risk and options coming into view. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 484-487 [PMID: 26279349 DOI: 10.1016/j.gie.2015.07.004]
- Alsaffar L, McCrudden PR, Hayter R, Kavanagh M. Duodenoscope decontamination validation study. *J Hosp Infect* 2016; 92: 110-111 [PMID: 26386729 DOI: 10.1016/j.jhin.2015.08.006]
- Kovaleva J, Peters FT, van der Mei HC, Degener JE. Transmission of infection by flexible gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 231-254 [PMID: 23554415 DOI: 10.1128/CMR.00085-12]
- Ofstead CL, Dirlam Langlay AM, Mueller NJ, Tosh PK, Wetzler HP. Re-evaluating endoscopy-associated infection risk estimates and their implications. *Am J Infect Control* 2013; 41: 734-736 [PMID: 23318092 DOI: 10.1016/j.ajic.2012.10.008]
- Armstrong D, Barkun A, Bridges R, Carter R, de Gara C, Dube C, Enns R, Hollingworth R, Macintosh D, Borgaonkar M, Forget S, Leontiadis G, Meddings J, Cotton P, Kuipers EJ. Canadian Association of Gastroenterology consensus guidelines on safety and quality indicators in endoscopy. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 17-31 [PMID: 22308578 DOI: 10.1155/2012/173739]

- 9 Ross AS, Baliga C, Verma P, Duchin J, Gluck M. A quarantine process for the resolution of duodenoscopy-associated transmission of multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 477-483 [PMID: 26092616 DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.036]
- 10 黄加国, 刁兴元, 韩帅. 内镜逆行胰胆管造影患者术后胆道感染的病原学分析及治疗. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 689-691
- 11 Sanderson R, Braithwaite L, Ball L, Ragan P, Eisenstein L. An outbreak of carbapenem-resistant klebsiellapneumoniae infections associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) procedures at a hospital. *Am J Infect Control* 2010; 38: e141 [DOI: 10.1016/j.ajic.2010.04.191]
- 12 Epstein L, Hunter JC, Arwady MA, Tsai V, Stein L, Gribogiannis M, Frias M, Guh AY, Laufer AS, Black S, Pacilli M, Moulton-Meissner H, Rasheed JK, Avillan JJ, Kitchel B, Limbago BM, MacCannell D, Lonsway D, Noble-Wang J, Conway J, Conover C, Vernon M, Kallen AJ. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing carbapenem-resistant *Escherichia coli* associated with exposure to duodenoscopes. *JAMA* 2014; 312: 1447-1455 [PMID: 25291580 DOI: 10.1001/jama.2014.12720]
- 13 Smith ZL, Oh YS, Saeian K, Edmiston CE, Khan AH, Massey BT, Dua KS. Transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae during ERCP: time to revisit the current reprocessing guidelines. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1041-1045 [PMID: 25638508 DOI: 10.1016/j.gie.2014.11.006]
- 14 Martinez M, Lah K, Tamura T. UCLA hospital cites medical scopes in superbug CRE outbreak. CNN, 2015 Available from: <http://whnt.com/2015/02/20/ucla-hospital-cites-medical-scopes-in-superbug-cre-outbreak/>
- 15 Dirlam Langlay AM, Ofstead CL, Mueller NJ, Tosh PK, Baron TH, Wetzler HP. Reported gastrointestinal endoscope reprocessing lapses: the tip of the iceberg. *Am J Infect Control* 2013; 41: 1188-1194 [PMID: 24021660 DOI: 10.1016/j.ajic.2013.04.022]
- 16 李六亿. 内镜医院感染现状、存在问题与管理对策. *中华医院感染学杂志* 2005; 15: 423-425
- 17 Roberts CG. The role of biofilms in reprocessing medical devices. *Am J Infect Control* 2013; 41: S77-S80 [PMID: 23622755 DOI: 10.1016/j.ajic.2012.12.008]
- 18 Orlicka K, Barnes E, Culver EL. Prevention of infection caused by immunosuppressive drugs in gastroenterology. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 167-185 [PMID: 23819020 DOI: 10.1177/2040622313485275]
- 19 Calderwood AH, Chapman FJ, Cohen J, Cohen LB, Collins J, Day LW, Early DS. Guidelines for safety in the gastrointestinal endoscopy unit. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 363-372 [PMID: 24485393 DOI: 10.1016/j.gie.2013.12.015]
- 20 Society of Gastroenterology Nurses and Associates. Standards of infection control in reprocessing of flexible gastrointestinal endoscopes. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36: 293-303 [PMID: 23899491 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31829c6d5b]
- 21 Coelho-Prabhu N, Oxentenko AS, Osmon DR, Baron TH, Hanssen AD, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM, Harmsen WS, Mandrekar J, Berbari EF. Increased risk of prosthetic joint infection associated with esophago-gastro-duodenoscopy with biopsy. *Acta Orthop* 2013; 84: 82-86 [PMID: 23350577 DOI: 10.3109/17453674.2013.769079]
- 22 陆烨, 虞晓珍, 陆龙喜. 内镜中铜绿假单胞菌生物膜对消毒剂抗性研究. *中国卫生检验杂志* 2008; 18: 1348-1349
- 23 Society of Gastroenterology Nurses and Associates, Inc. Guidelines for the use of high-level disinfectants and sterilants for reprocessing of flexible gastrointestinal endoscopes. *Gastroenterol Nurs* 2004; 27: 198-206 [PMID: 15326411 DOI: 10.1097/00001610-200407000-00014]
- 24 Bisset L, Cossart YE, Selby W, West R, Catterson D, O'hara K, Vickery K. A prospective study of the efficacy of routine decontamination for gastrointestinal endoscopes and the risk factors for failure. *Am J Infect Control* 2006; 34: 274-280 [PMID: 16765205 DOI: 10.1016/j.ajic.2005.08.007]
- 25 中华人民共和国卫生部. 内镜清洗消毒技术操作规范. *中国护理管理* 2004; 4: 11-13
- 26 Funk SE, Reaven NL. High-level endoscope disinfection processes in emerging economies: financial impact of manual process versus automated endoscope reprocessing. *J Hosp Infect* 2014; 86: 250-254 [PMID: 24661789 DOI: 10.1016/j.jhin.2014.01.007]
- 27 Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE, Benjamin SB. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 421-427 [PMID: 1833259 DOI: 10.1016/S0016-5107(91)70773-6]
- 28 Alfa MJ. Monitoring and improving the effectiveness of cleaning medical and surgical devices. *Am J Infect Control* 2013; 41: S56-S59 [PMID: 23622750 DOI: 10.1016/j.ajic.2012.12.006]
- 29 黄茜. 软式内镜清洗刷对生物膜清除效果的调查与实验研究. 广州: 南方医科大学, 2012
- 30 Hookey L, Armstrong D, Enns R, Matlow A, Singh H, Love J. Summary of guidelines for infection prevention and control for flexible gastrointestinal endoscopy. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 347-350 [PMID: 23781518 DOI: 10.1155/2013/639518]
- 31 Petersen BT, Chennat J, Cohen J, Cotton PB, Greenwald DA, Kowalski TE, Krinsky ML, Park WG, Pike IM, Romagnuolo J, Rutala WA. Multisociety guideline on reprocessing flexible gastrointestinal endoscopes: 2011. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1075-1084 [PMID: 21628008 DOI: 10.1016/j.gie.2011.03.1183]
- 32 Petersen BT, Adler DG, Chand B, Conway JD, Croffie JM, Disario JA, Mishkin DS, Shah RJ, Somogyi L, Tierney WM, Wong Kee Song LM. Automated endoscope reprocessors. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 771-776 [PMID: 19327470 DOI: 10.1016/j.gie.2008.11.037]
- 33 Brock AS, Steed LL, Freeman J, Garry B, Malpas P, Cotton P. Endoscope storage time: assessment of microbial colonization up to 21 days after reprocessing. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1150-1154 [PMID: 25484321 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.053]

□ 同行评价  
本文就十二指肠的感染风险与清洗消毒相关问题进行简要论述, 具有一定的学术价值。

- 34 叶桂美, 张琼. 4种低温灭菌法在内镜灭菌中的效果探讨. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 995-996
- 35 王书智, 龚彪, 胡冰, 陆蕊, 马建霞. 消化内镜及其附件消毒方法的改进. 护理学杂志: 综合版 2002; 17: 886-888
- 36 孔金艳, 唐平, 张修礼. 82所医疗机构消化内镜清洗消毒现状调查分析. 中华医院感染学杂志 2010; 20: 2795-2797
- 37 Kampf G, Fliss PM, Martiny H. Is peracetic acid suitable for the cleaning step of reprocessing flexible endoscopes? *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 390-406 [PMID: 25228941 DOI: 10.4253/wjge.v6.i9.390]
- 38 Rutala WA, Weber DJ. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. International Labour Review 2008; 148: 93-122. Available from: <http://hica.jp/cdcguideline/dsguide.pdf>
- 39 何献忠. 内窥镜消毒和灭菌方法的调查研究. 长沙: 中南大学, 2010
- 40 SGNA Practice Committee 2013-14. Guideline for use of high-level disinfectants and sterilants for reprocessing flexible gastrointestinal endoscopes. *Gastroenterol Nurs* 2015; 38: 70-80 [PMID: 25636016 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000092]
- 41 Ren W, Sheng X, Huang X, Zhi F, Cai W. Evaluation of detergents and contact time on biofilm removal from flexible endoscopes. *Am J Infect Control* 2013; 41: e89-e92 [PMID: 23663861 DOI: 10.1016/j.ajic.2013.01.027]
- 42 Department of Health and Human Services Centers For Disease Control and Prevention. Interim protocol for healthcare facilities regarding surveillance for bacterial contamination of duodenoscopes after reprocessing. CDC Interim Duodenoscope Sampling Algorithm, 2015 Available from: <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/interim-duodenoscope-surveillance-Protocol.pdf>
- 43 张亚琴. 内镜清洗消毒与持续改进. 消毒供应中心(室)建设与管理高级研修班暨学术会论文集, 2008: 9
- 44 中华医学会消化内镜分会清洗与消毒学组. 中国消化内镜清洗消毒专家共识意见. 中国消化内镜杂志 2014; 31: 617-623
- 45 Mccool S, Querry A, Muto C. 1384 High level disinfection failure in gastrointestinal scopes with elevator channels - is it time to switch to ethylene oxide (ETO) sterilization? IDWeek 2014 Meeting of the Infectious Diseases Society of America, 2014 Available from: <http://myendosite.com/articles/UPMC2.pdf>.
- 46 Beilenhoff U, Neumann CS, Biering H, Blum R, Schmidt V, Rey JF. ESGE/ESGENA guideline for process validation and routine testing for reprocessing endoscopes in washer-disinfectors, according to the European Standard prEN ISO 15883 parts 1, 4 and 5. *Endoscopy* 2007; 39: 85-94 [PMID: 17252467 DOI: 10.1055/s-2006-945191]
- 47 荣秋华, 郭玉玲, 李晶, 张秋成. 内镜消毒剂的研究进展. 中华医院感染学杂志 2010; 20: 1199-1200
- 48 Weber DJ, Rutala WA. Assessing the risk of disease transmission to patients when there is a failure to follow recommended disinfection and sterilization guidelines. *Am J Infect Control* 2013; 41: S67-S71 [PMID: 23622753 DOI: 10.1016/j.ajic.2012.10.031]
- 49 陆烨, 胡国庆, 陆龙喜, 王笑笑. 新型消毒剂对内镜消毒效果的研究. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 2598-2600
- 50 张艳芳. 医院消毒供应室消毒、清洗设备的管理与维护. 中国卫生产业 2013; 17: 169
- 51 黄茜, 马久红, 龚琳, 阳桂红, 刘林林. 模拟训练器在内镜护理临床教学中的应用. 护士进修杂志 2014; 29: 1276-1277

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



## 肿瘤相关性炎症与结肠癌

崔曼莉, 张明鑫, 张超, 王景杰

崔曼莉, 张明鑫, 张超, 王景杰, 第四军医大学唐都医院消化内科 陕西省西安市 710038

张明鑫, 副教授, 副主任医师, 主要从事消化系早癌诊治及基础相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81302055.

作者贡献分布: 崔曼莉主要负责文献的收集与初稿的撰写; 张明鑫负责文献的系统分析与文稿的审校; 张超参与文献的收集与整理; 王景杰负责文稿的审校.

通讯作者: 张明鑫, 副教授, 副主任医师, 710038, 陕西省西安市灞桥区新寺路569号, 第四军医大学唐都医院消化内科. zmx3115@163.com  
电话: 029-84717402

收稿日期: 2016-05-08

修回日期: 2016-06-02

接受日期: 2016-06-06

在线出版日期: 2016-11-18

### Role of cancer-related inflammation in colon cancer

Man-Li Cui, Ming-Xin Zhang, Chao Zhang, Jing-Jie Wang

Man-Li Cui, Ming-Xin Zhang, Chao Zhang, Jing-Jie Wang, Department of Gastroenterology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81302055.

Correspondence to: Ming-Xin Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, 569 Xinsi Road, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. zmx3115@163.com

Received: 2016-05-08

Revised: 2016-06-02

Accepted: 2016-06-06

Published online: 2016-11-18

### Abstract

Chronic inflammation is one of the important mechanisms for the development of colon cancer, and the role of cancer-related inflammation (CRI) in tumor development is a hot research topic in recent years. Therefore, it is very important to clarify the effect and regulation of CRI in colon cancer. Accumulating evidence indicates that transcription factors, cytokines, chemokines, cyclooxygenase-2 and microRNAs play key roles in CRI. This review focuses on the research progress about these molecules in colon cancer.

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

Key Words: Cancer-related inflammation; Colon cancer; Regulation

Cui ML, Zhang MX, Zhang C, Wang JJ. Role of cancer-related inflammation in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4343-4353 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4343.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4343>

### 摘要

慢性炎症是结肠癌发病的重要机制之一, 而肿瘤相关性炎症(cancer related inflammation, CRI)在肿瘤发生发展中的重要作用是近年来研究的热点问题. 因此, 明确CRI在结肠癌中的作用及调控具有重要意义. 转录因子、细胞因子、趋化因子、环氧合酶-2以及微小RNA等是CRI中重要的信号通路. 本文仅就上述信号通路在结肠癌中的研究进展进行述评.

### 背景资料

肿瘤相关性炎症(cancer related inflammation, CRI)既完善了人类对肿瘤特征的认识, 又进一步为改进肿瘤诊断、治疗、预后提供了新的靶点. 而炎症与结肠癌的发生、发展及预后高度相关. 因此, 明确CRI在结肠癌中作用将为结肠癌的诊治提供研究思路和靶点.

### 同行评议者

贾云鹤, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室



## ■ 研究前沿

炎症指标升高的炎症性肠病患者罹患结直肠癌的风险显著增加;而在没有肠道炎症的原发性结肠癌研究中发现,肿瘤组织仍有炎症细胞的浸润,故炎症与结肠癌的关系密切,研究意义重大。

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

关键词: 肿瘤相关性炎症; 结肠癌; 调控

**核心提要:** 慢性炎症是结肠癌发病的重要机制之一,而肿瘤相关性炎症(cancer related inflammation, CRI)在肿瘤发生发展中的重要作用是近年来研究的热点问题。因此,明确CRI在结肠癌中的作用及调控具有重要意义。

崔曼莉, 张明鑫, 张超, 王景杰. 肿瘤相关性炎症与结肠癌. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4343-4353 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4343.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4343>

## 0 引言

结肠癌是威胁人类健康的常见恶性肿瘤之一。随着生活水平的提高、饮食结构的变化,近年我国结直肠癌发病率呈上升趋势,故研究其发病机制对提高生存率、改善预后意义重大<sup>[1]</sup>。众所周知,慢性炎症是结肠癌发病的重要机制之一,而肿瘤相关性炎症(cancer related inflammation, CRI)在肿瘤发生发展中的重要作用是近年来研究的热点问题<sup>[2]</sup>。炎症与肿瘤之间的关系最先由Rudolf Virchow提出,经过一个多世纪的不断研究证实,CRI被认为是长期炎性刺激(炎症因子或炎症细胞)所致细胞内的信号通路异常<sup>[3]</sup>。CRI的揭示及明确意义重大,既完善了人类对肿瘤特征的认知,又进一步为改进肿瘤诊断、治疗、预后提供了新的靶点。CRI在多种肿瘤如食管癌、胃癌、肝癌、乳腺癌发挥重要作用,CRI在结肠癌中研究亦有报道<sup>[4]</sup>。炎症指标升高的炎症性肠病患者罹患结直肠癌的风险显著增加<sup>[5]</sup>;而在没有肠道炎症的原发性结肠癌研究中发现,肿瘤组织仍有炎症细胞的浸润,炎症因子表达水平明显升高,且炎症性肠病明显增加了罹患结肠癌的风险,故炎症与结肠癌的发生、发展及预后高度相关<sup>[6]</sup>。本文对CRI在结肠癌中作用进行综述,以期对结肠癌的诊治提供研究思路和靶点。

## 1 CRI

炎症与肿瘤相互关系的研究始于19世纪,流行病学研究证实25%的肿瘤由炎症发展而来。近年来,越来越多的证据表明炎症与肿瘤的发生具有相关性:(1)炎症性疾病能够增加多种肿瘤的发生风险;(2)非类固醇类抗炎药物可以降低

某些肿瘤的发病率和死亡率;(3)所有早期肿瘤微环境中均可以发现炎症细胞、细胞因子及趋化因子;(4)靶向炎症相关的炎症介质、转录因子可以降低肿瘤的发生及扩散;(5)增加炎症相关因子的表达可以促进肿瘤进展。基于上述发现,2009年Colotta等<sup>[7]</sup>将CRI定义为继自给自足的生长信号、抗生长信号的不敏感、回避凋亡、潜力无限的复制能力、持续的血管生成、组织浸润和转移后等6大特征后,肿瘤的第七个特征。2011年CRI被Hanahan等<sup>[8]</sup>纳入重新定义的肿瘤十大特征之一。

CRI有两个明确的通路,即外源性通路和内源性通路。外源性通路由增加特定器官肿瘤进展发生风险的炎症或感染所介导;内源性通路主要由导致肿瘤的癌基因激活,包括致癌基因突变、染色体重排或扩增、肿瘤抑制基因的失活等(图1)。两种途径均可以导致肿瘤细胞中一系列转录因子的转录激活,进而导致细胞因子、趋化因子以及其他炎症相关因子的表达增加,这些转录因子主要包括核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )。激活的转录因子进一步诱导生长因子、细胞因子、趋化因子、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)。进而募集异常炎症细胞[如肿瘤相关性巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAM);肿瘤浸润性白细胞;肿瘤相关树突状细胞],从而激活炎症细胞、基质细胞和同样在肿瘤细胞中发挥作用的转录因子,进一步引起炎症介质的产生,与上述转录因子相关作用、级联放大,形成肿瘤相关的炎症微环境,发挥促癌作用(图2)<sup>[3]</sup>。

近年来的研究提示,除了炎症细胞和各种炎症因子外,CRI更多的是炎症介质所致的遗传不稳定性,这些炎症介质除了本身就是致癌原外,很多都参与了DNA损伤修复途径和细胞周期检测点途径,导致肿瘤基因组失稳,从而继发的肿瘤信号通路异常。这些异常的信号通路在结肠癌的发生发展中亦发挥重要作用。

## 2 转录因子与结肠癌

转录因子是一组能够调控基因表达的蛋白:活化后从胞质转位至胞核,通过识别和结合基因

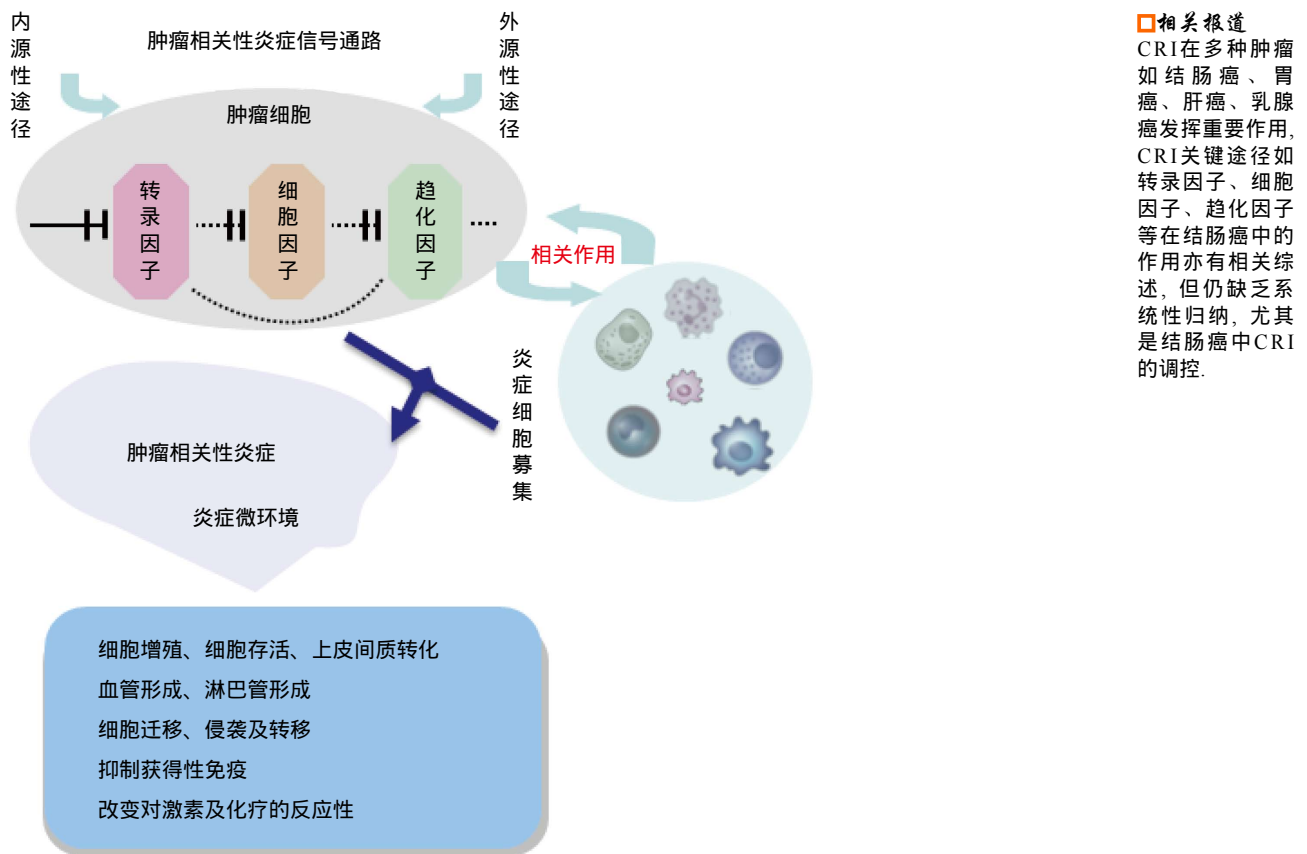


图 1 CRI的信号通路. CRI: 肿瘤相关性炎症.

启动子区的顺式作用元件, 启动和调控基因表达. 在CRI中, NF- $\kappa$ B、STAT3、HIF1 $\alpha$ 是最为重要的转录因子, 通过调控一系列炎症相关基因的表达, 调控CRI信号通路.

**2.1 NF- $\kappa$ B** 作为调控炎症反应的关键转录因子, NF- $\kappa$ B在炎症相关性肿瘤中的作用也十分明确. 在肿瘤细胞中, NF- $\kappa$ B调控的一系列基因发挥促进增殖、抑制凋亡、增加转移以及诱导耐药的作用<sup>[9]</sup>. 在慢性结肠炎及炎症性肠病中, NF- $\kappa$ B的表达上调<sup>[10]</sup>, 从息肉到结肠腺癌的进展过程中, NF- $\kappa$ B的表达水平持续上调, 且通过抑制凋亡参与了结肠癌的发展<sup>[11]</sup>. 此外, NF- $\kappa$ B还和结肠癌的治疗反应相关, 其既可降低结肠癌细胞对化疗药物的敏感性, 还可以介导对肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor-necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )诱导凋亡的耐受<sup>[12-14]</sup>. 同时, 抑制NF- $\kappa$ B的激活可抑制结肠癌的转移, 还可以影响TAMs由促癌的M2型向抑癌的M1型转化, 并在动物实验中抑制了结肠癌的腹膜转移; 而激活NF- $\kappa$ B则可以促进基质金属蛋白酶的表达式及结肠癌的转移<sup>[15-17]</sup>. 在对炎症相关性结肠癌研究中发现, 通过不同物质抑制炎症反应后炎症因子表达

下降, 而NF- $\kappa$ B失活, 最终抑制肿瘤细胞的生长<sup>[18,19]</sup>; 而抑制NF- $\kappa$ B活化后, 观察到细胞凋亡启动, 明显减低结肠炎向结肠癌转换的概率<sup>[20]</sup>.

**2.2 STAT3** STAT3是STAT家族的一员, 在细胞对细胞因子及生长因子的反应中发挥重要作用. 常规情况下, STAT3定位于细胞质, 一旦激活, 磷酸化的STAT3移位至细胞核, 激活一系列靶基因的表达参与多种生物学过程, 主要包括细胞周期(如CyclinD1/D2)、细胞存活(如Survivin)、血管生成(如血管内皮生长因子)以及细胞凋亡(如B淋巴细胞瘤-2)<sup>[21]</sup>. STAT3还是肿瘤诱导的免疫耐受中的关键调控因子, 一方面调控一系列基因表达参与免疫耐受, 另一方面负性调节Th1细胞介导的炎症反应<sup>[22]</sup>. STAT3在结肠癌中持续激活, 并能够促进细胞增殖, 且是不良预后的独立风险因子<sup>[23-25]</sup>. 抑制STAT3活性可以抑制结肠癌细胞的细胞活力、克隆形成及迁徙能力, 调控STAT3/白介素(interleukin, IL)-6信号途径可以抑制结肠炎相关的结肠癌发生<sup>[26,27]</sup>. 结肠癌中STAT3调控的炎症指标主要有IL-6、ROS、IL-22等, 但STAT3在结肠炎相关的肿瘤中的精确作用还

### 创新盘点

本文就CRI中重要信号通路如转录因子、细胞因子、趋化因子、Cox2以及miRNAs等在结肠癌中的研究进展进行总结和综述。

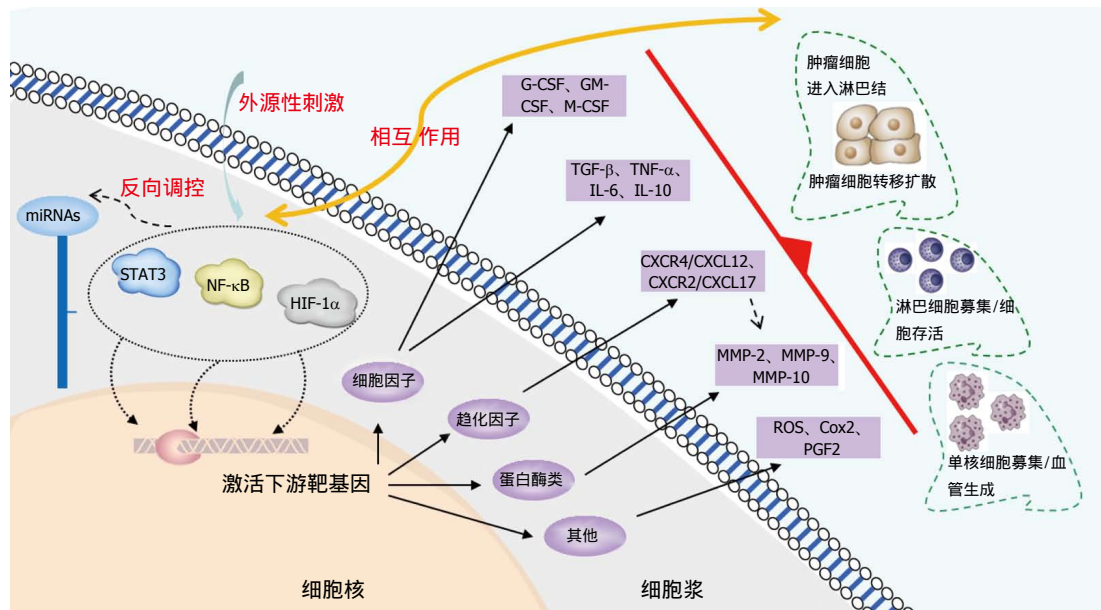


图 2 结肠癌中的CRI的信号通路. 外源性刺激可激活转录因子(如NF- $\kappa$ B、STAT3、HIF-1 $\alpha$ )异位至细胞核, 激活下游靶基因如细胞因子、趋化因子、蛋白酶类及其他, 从而形成炎症微环境, 募集肿瘤相关的淋巴细胞、单核细胞, 可促进肿瘤细胞的扩散、存活及血管生成, 也反过来与转录因子发生cross-talk; 而miRNAs可转录后调控转录因子或者其关键信号途径因子的表达, 从而调控CRI, 已有研究证实, CRI信号通路亦可调控一些miRNAs的表达. CRI: 肿瘤相关性炎症; NF- $\kappa$ B: 核因子- $\kappa$ B; STAT3: 信号传导与转录激活因子3; HIF-1 $\alpha$ : 低氧诱导因子-1 $\alpha$ ; TGF- $\beta$ : 转化生长因子- $\beta$ ; COX-2: 环氧合酶-2; IL: 白介素.

有待进一步的研究<sup>[28-30]</sup>. 而且, STAT3与NF- $\kappa$ B相互作用, 在结肠癌中发挥重要作用<sup>[31,32]</sup>.

2.3 HIF-1 $\alpha$  乏氧是肿瘤最常见的特征, 常激活HIF-1的过度表达, 从而激活一系列下游基因表达, 使肿瘤适应乏氧环境, 进一步增殖、生长、转移及化疗耐受<sup>[33]</sup>. 乏氧和肠道炎症关系密切, 而肠道炎症可以促进结肠癌, 故HIF-1在炎症与结肠癌中发挥桥梁作用, 通过调控代谢、血管发生、上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)、侵袭、治疗耐受参与CRI<sup>[34,35]</sup>. HIF1是由氧调节的 $\alpha$ 亚基和非氧调节的 $\beta$ 亚基组成的异二聚体, 人类共有三种 $\alpha$ 亚基成员(HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 、HIF-3 $\alpha$ ), 各自在肿瘤中的功能因肿瘤类型各异<sup>[36]</sup>. HIF-1 $\alpha$ 可以促进结肠癌细胞株SW480的生长, 而HIF-2 $\alpha$ 则抑制其生长<sup>[37]</sup>. 研究<sup>[38,39]</sup>发现, 在结肠癌发生早期便有HIF-1 $\alpha$ 的表达, 在侵袭阶段表达达到顶峰, 且参与了炎症调控, 而HIF-1 $\alpha$ 缺乏鼠结肠癌模型中炎症水平明显下调, 均说明了HIF-1 $\alpha$ 参与了CRI的调控. HIF-1 $\alpha$ 参与了结肠癌的化疗耐药、增殖、转移, 且能够调控TAMs发挥促癌作用<sup>[40-42]</sup>. 越来越多的研究发现, HIF-1 $\alpha$ 、STAT3以及NF- $\kappa$ B在肿瘤中相关联, 共同发挥作用, 尤其是在CRI中, 一方面

是因为他们可能有共同的下游靶基因, 或者下游靶基因相关作用; 另外一方面可能是因为他们有共同的上游调控机制. 我们将在下面进一步阐述.

### 3 细胞因子与结肠癌

细胞因子分为促炎细胞因子和抗炎细胞因子, 在CRI中均发挥重要的作用. 在结肠癌中研究较为广泛的细胞因子, 又大致分为两类, 一类是集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)家族, 主要包括粒细胞CSF(G-CSF)、巨噬细胞CSF(M-CSF)以及粒细胞-巨噬细胞CSF(GM-CSF), 另外一类是其他细胞因子, 主要有TNF- $\alpha$ 、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )以及IL家族(IL-6、IL-10、IL-17等). CSF可在部分结肠癌中高表达, 并通过调控骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的迁徙、增殖及分化<sup>[43]</sup>; 通过免疫抑制在结肠炎相关的结肠癌中发挥促癌作用, 抗CSF治疗可诱导抗肿瘤免疫反应, 降低了AOM/DSS结肠癌造模的成瘤数量及大小<sup>[44]</sup>. 有关TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 以及IL在结肠癌细胞增殖、转移、EMT等发生发展中的作用已有过详细



综述<sup>[45-47]</sup>. 这些细胞因子或为上述转录因子的下游靶基因, 或与上述转录因子相互作用, 在CRI中发挥重要的调节作用. 大量研究尝试通过抑制上述细胞因子(如抗TNF单抗、抗IL-6R抗体以及IL-23、IL-17A抗体)抑制炎症反应, 从而抑制肿瘤的发生<sup>[48-50]</sup>. 尤其是抗TNF单抗, 在IBD中的作用已明确且应用广泛, 但是他们在肿瘤中的作用却较弱, 应与化疗药物或者抗VEGF抗体、抗EFG抗体联合应用.

#### 4 趋化因子与结肠癌

趋化因子受体及配体在炎症环境下大量表达, 越来越多的证据表明, 趋化因子在CRI参与了肿瘤增殖、血管生成、凋亡、转移等的调控, 并可作为治疗靶点. 在众多趋化因子中, 以CXCR4/CXCL12和CXCR2/CXCL17在结肠癌中研究最为广泛. CXCR4/CXCL12参与了淋巴细胞的募集, 因此, 其在结肠癌微转移中的发挥作用<sup>[51]</sup>. CXCR4/CXCL12的表达比例以及CXCL12的表达水平是TNM分期II期结肠癌5年无进展生存期的独立预后因子; 低分子肝素可通过作用于CXCR4/CXCL12降低结肠癌肝转移的发生率<sup>[52,53]</sup>. 此外, LPS可诱导CXCR4的表达上调, 进一步通过NF- $\kappa$ B途径诱导结肠癌细胞EMT, 进而促进转移; 而化疗药物则可通过降低结肠癌细胞表面CXCR4的表达, 抑制CXCL12依赖的转移<sup>[54,55]</sup>. 下调CXCR4/CXCL12可通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin途径抑制结肠癌的生长及转移<sup>[56]</sup>. 与CXCR4/CXCL12一样, CXCR2/CXCL7在结肠癌具有预测预后的价值, 结肠癌肝转移中CXCR2/CXCL7高表达患者无病生存期及总生存期均缩短<sup>[57]</sup>. 表达CXCR2的MDSCs在结肠炎相关的结肠进展中起关键作用, 可通过抑制CD8<sup>+</sup> T细胞的细胞毒性促进结肠癌生长<sup>[58]</sup>.

#### 5 CRI其他因子与结肠癌

5.1 COX-2 在正常结肠上皮中, COX-2并不是持续表达的, 但是研究<sup>[59,60]</sup>发现, 在90%的结肠癌以及40-90%的结肠腺瘤息肉中COX-2过表达. COX-2的抑制使结肠息肉的产生减少, 应用COX-2选择性抑制剂, 还可以改变结肠息肉到结肠癌转变过程中一系列基因的表达, 从而可能发挥化学防癌的作用<sup>[61,62]</sup>. 应用姜黄素可通过抑制COX-2的表达而化学预防结肠癌的发

生, 并与NF- $\kappa$ B密切相关<sup>[63]</sup>. 进一步的研究<sup>[64]</sup>发现, COX-2和NF- $\kappa$ B均在结肠癌中同时表达上调, 此外, COX-2与STAT3、HIF1 $\alpha$ 信号通路均有一定的相关性, 但在结肠癌CRI中的作用及调控仍待进一步研究.

5.2 PGE2 PGE2是在结肠癌CRI中发挥重要作用, 且与COX-2关系密切的一种因子, 他的产生依赖于COX-2, 所以常常和COX-2共同研究<sup>[65]</sup>. PGE2可激活结肠上皮细胞以及结肠癌中一系列细胞因子的表达, 从而调控炎症; 其与IL-6的相互作用可调控TAMs的M1与M2的相关转化, 在结肠炎相关性结肠癌中发挥作用<sup>[66,67]</sup>. PGE2在结肠癌组织中的含量与肿瘤细胞及基质细胞的生长关系密切<sup>[68]</sup>, 并且参与了谷胱甘肽还原酶X2、Toll样受体4等介导的结肠炎相关性结肠癌的发生<sup>[69,70]</sup>; 还能够促进结肠癌干细胞的扩增与转移, 而选择性抑制PGE2可以抑制结肠癌并且调控黏膜免疫<sup>[71,72]</sup>. 近期Montrose等<sup>[73]</sup>详细探讨了PGE2在肠道炎症及结肠癌发生中的机制, 明确了其在肠道稳态中的意义, 进一步证实了CRI在结肠癌中的调控作用.

#### 6 CRI的调控

微小RNA(microRNAs, miRNAs)是近来发现的能够在转录后水平调控基因表达的非编码小分子RNA, miRNAs可以靶向多个靶基因, 因此在一系列生物过程及疾病中发挥重要作用, 尤其是在肿瘤中研究更为广泛, 发挥抑癌基因及癌基因功能. 如果miRNAs可以靶向CRI中多个重要的信号通路分子, 则可以实现对CRI的调控. Zhang等<sup>[74]</sup>探讨了miRNAs和炎症结直肠癌的最新进展, 但不够全面. 表1是不同miRNAs通过靶向多个基因通过影响不同的CRI信号通路在IBD相关性结肠癌、炎症相关性结肠癌、炎症细胞调控中发挥多种功能<sup>[75-92]</sup>. 而且, 进一步的研究还发现, CRI中的炎症因子或者转录因子亦可以影响miRNAs来进一步调控炎症在结肠癌发生发展发挥作用<sup>[76]</sup>. 所以miRNAs在肿瘤CRI中的调控是研究的热点和难点问题, 也是我们课题组研究的方向之一. 除此之外, 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度>200个核苷酸的非编码RNA<sup>[93]</sup>. 研究<sup>[94]</sup>表明, lncRNA在表观遗传调控、细胞周期调控和细胞分化调控等众多生命活动中发挥重要作用: BC012900作为溃疡性结肠炎特异性

#### 应用要点

本文揭示了CRI中重要信号通路在结肠癌发生、发展、诊断、预后中的作用、意义及可能机制, 为结肠癌的诊治提供研究思路和靶点.



□ 同行评价

文章述评了肠道慢性炎症与结肠癌发病之间的关系。肿瘤相关性炎症在结肠癌中的作用和调控机制。文章内容详实，全面系统地讲述了CRI的发生与发展和结肠癌的相关性。选题科学，具有一定前瞻性，逻辑清晰，语言表达明确。

表 1 结肠癌中CRI相关的miRNAs

miRNAs	结肠癌中的表达变化	功能/作用	可能/明确的炎症靶基因	CRI通路	参考文献
miRNA - 21	高表达	预测预后	IL - 12A	/	[74]
miRNA - 21/miRNA - 181b - 1	/	炎症相关性结肠癌死亡率	PETN/CYLD	STAT3/NF - κB	[75]
miRNA - 31	高表达	IBD相关性肿瘤	FIH1	HIF - 1α	[76]
miRNA - 215/miRNA - 708/	低/高/高/高表达	结肠上皮细胞的恶性转化	/	MAPK/PI3K/	[77]
miRNA - 31/miRNA - 135b				WNT/TGF - β	
miRNA - 143/miRNA - 145	低表达	溃疡性结肠炎中调控炎症及癌基因	IRS - 1/K - RAS/	/	[78]
			API5/MEK - 2		
miRNA - 21/miRNA - 155	高表达	促进结肠癌生长	PTEN/SOCS1	NF - κB	[79]
miRNA - 224	高表达	IBD相关性癌症	p21	/	[80]
miRNA - 126	/	抗炎抑制结肠癌发生	VCAM - 1/PI3K	NF - κB	[81]
miRNA - 133a/miRNA - 143/	低表达	调控炎症向结肠癌的转化	PI3K/Akt	/	[82]
miRNA - 145					
miRNA - 223	高表达	调控炎症向结肠癌的转化	IGF - 1R	/	[83]
miRNA - 101b/miRNA - 455	/	抗炎并抑制结肠癌发生	/	IL - 6/TNF - α/	[83]
				COX - 2	
miRNA - 324 - 5p	高表达	巨噬细胞功能	CUEDC2	IL - 4	[84]
miRNA - 138/miRNA - 145/	低表达	调控结肠炎的恶性转化	/	细胞因子	[85]
miRNA - 146a/miRNA - 150					
miRNA - 1297	低表达	抑制增殖、侵袭及转移	COX - 2	COX - 2	[86]
miRNA - 128/miRNA - 134/	/	抑制增殖、侵袭及转移	MMP - 3/MMP - 10/	/	[87]
miRNA - 330			MMP - 13		
miRNA - 124	高表达	促进溃疡性结肠炎向结肠癌进展	PTEN/PDLIM2	STAT3/NF - κB	[88]
miRNA - 26b	高表达	促进溃疡性结肠炎向结肠癌进展	DIP1/MDM2/	/	[89]
			CREBBP/BRCA1		
miRNA - 155	高表达	炎症相关性结肠癌的发生	RPS6KA3/SGK3/	TGF - β/SMAD	[90]
			RHEB/KRAS		
miRNA - 34a	/	炎性刺激诱导的结肠癌干细胞分化	Numb	/	[91]

CRI: 肿瘤相关性炎症; NF - κB: 核因子 - κB; TNF - α: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素; STAT3: 信号传导与转录激活因子3; HIF - 1α: 低氧诱导因子 - 1α; COX - 2: 环氧合酶 - 2; TGF - β: 转化生长因子 - β; IGF - 1: 胰岛素样生长因子1。

的lncRNA, 可调控肠道上皮细胞的凋亡, 提示lncRNA在结肠癌CRI中亦可能发挥调控作用, 值得进一步研究。

7 结论

结肠癌是炎症相关性肿瘤, 无论是从腺瘤到结肠癌的转变还是IBD到结肠癌的转变, CRI中的转录因子、细胞因子、趋化因子等均发挥重要作用, 涉及到结肠癌增殖、凋亡、侵袭、耐药, 还牵涉到信号通路的交互作用, 研究方法和作用模式已日渐清晰。随着miRNAs研究的不断深入, 越来越多的miRNAs被发现参与了CRI的调控, miRNAs通过靶向多个参与CRI信号通路的靶基因, 实现对CRI的全面调

控, 从而成为结肠癌CRI研究中的热点问题, 而lncRNA的研究也将不断深入, CRI中的信号通路又反过来影响miRNAs或者lncRNA的表达。明确CRI在结肠癌中的作用、意义及调控, 将有助于结肠炎和IBD的药物选择、结肠癌的化学预防、结肠癌的早期筛查及治疗靶点选择, 从而改善不良预后。

8 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

2 Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014; 15: e493-e503 [PMID:

- 25281468 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3]
- 3 Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-444 [PMID: 18650914 DOI: 10.1038/nature07205]
- 4 Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 33-40 [PMID: 22210179 DOI: 10.1016/j.semcancer.2011.12.005]
- 5 Ananthakrishnan AN, Cheng SC, Cai T, Cagan A, Gainer VS, Szolovits P, Shaw SY, Churchill S, Karlson EW, Murphy SN, Kohane I, Liao KP. Serum inflammatory markers and risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1342-1348.e1 [PMID: 24407106 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.030]
- 6 Ning Y, Manegold PC, Hong YK, Zhang W, Pohl A, Lurje G, Winder T, Yang D, LaBonte MJ, Wilson PM, Ladner RD, Lenz HJ. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models. *Int J Cancer* 2011; 128: 2038-2049 [PMID: 20648559 DOI: 10.1002/ijc.25562]
- 7 Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1073-1081 [PMID: 19468060 DOI: 10.1093/carcin/bgp127]
- 8 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 9 Schmid RM, Adler G. NF-kappaB/rel/IkappaB: implications in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2000; 118: 1208-1228 [PMID: 10833496 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70374-X]
- 10 Atreya I, Atreya R, Neurath MF. NF-kappaB in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2008; 263: 591-596 [PMID: 18479258 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01953.x]
- 11 Hardwick JC, van den Brink GR, Offerhaus GJ, van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. NF-kappaB, p38 MAPK and JNK are highly expressed and active in the stroma of human colonic adenomatous polyps. *Oncogene* 2001; 20: 819-827 [PMID: 11314016 DOI: 10.1038/sj.onc.1204162]
- 12 Han SY, Choung SY, Paik IS, Kang HJ, Choi YH, Kim SJ, Lee MO. Activation of NF-kappaB determines the sensitivity of human colon cancer cells to TNFalpha-induced apoptosis. *Biol Pharm Bull* 2000; 23: 420-426 [PMID: 10784420 DOI: 10.1248/bpb.23.420]
- 13 Chen Y, Wang Z, Chang P, Xiang L, Pan F, Li J, Jiang J, Zou L, Yang L, Bian Z, Liang H. The effect of focal adhesion kinase gene silencing on 5-fluorouracil chemosensitivity involves an Akt/NF-kappaB signaling pathway in colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 2010; 127: 195-206 [PMID: 19904749 DOI: 10.1002/ijc.25025]
- 14 Kim SM, Lee SY, Yuk DY, Moon DC, Choi SS, Kim Y, Han SB, Oh KW, Hong JT. Inhibition of NF-kappaB by ginsenoside Rg3 enhances the susceptibility of colon cancer cells to docetaxel. *Arch Pharm Res* 2009; 32: 755-765 [PMID: 19471891]
- 15 Scaife CL, Kuang J, Wills JC, Trowbridge DB, Gray P, Manning BM, Eichwald EJ, Daynes RA, Kuwada SK. Nuclear factor kappaB inhibitors induce adhesion-dependent colon cancer apoptosis: implications for metastasis. *Cancer Res* 2002; 62: 6870-6878 [PMID: 12460901]
- 16 Ryan AE, Collieran A, O'Gorman A, O'Flynn L, Pindjicova J, Lohan P, O'Malley G, Nosov M, Mureau C, Egan LJ. Targeting colon cancer cell NF-kB promotes an anti-tumour M1-like macrophage phenotype and inhibits peritoneal metastasis. *Oncogene* 2015; 34: 1563-1574 [PMID: 24704833 DOI: 10.1038/onc.2014.86]
- 17 Zhang XW, Bu P, Liu L, Zhang XZ, Li J. Overexpression of long non-coding RNA PVT1 in gastric cancer cells promotes the development of multidrug resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 462: 227-232 [PMID: 25956062 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.121]
- 18 Qian Z, Wu Z, Huang L, Qiu H, Wang L, Li L, Yao L, Kang K, Qu J, Wu Y, Luo J, Liu JJ, Yang Y, Yang W, Gou D. Mulberry fruit prevents LPS-induced NF-kB/pERK/MAPK signals in macrophages and suppresses acute colitis and colorectal tumorigenesis in mice. *Sci Rep* 2015; 5: 17348 [PMID: 26615818 DOI: 10.1038/srep17348]
- 19 Lin L, Sun Y, Wang D, Zheng S, Zhang J, Zheng C. Celastrol Ameliorates Ulcerative Colitis-Related Colorectal Cancer in Mice via Suppressing Inflammatory Responses and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Front Pharmacol* 2015; 6: 320 [PMID: 26793111 DOI: 10.3389/fphar.2015.00320]
- 20 Kim SL, Liu YC, Seo SY, Kim SH, Kim IH, Lee SO, Lee ST, Kim DG, Kim SW. Parthenolide induces apoptosis in colitis-associated colon cancer, inhibiting NF-kB signaling. *Oncol Lett* 2015; 9: 2135-2142 [PMID: 26137027 DOI: 10.3892/ol.2015.3017]
- 21 Hirao A, Oiso N, Tsurutani J, Kimura M, Watatani M, Nakagawa K, Kawada A. Transient effectiveness of an oral 5-Fluorouracil derivative, s-1, for epirubicin, cyclophosphamide and Paclitaxel refractory skin metastases from possible occult breast cancer in a male. *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 42-48 [PMID: 21487460 DOI: 10.1159/000325069]
- 22 Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 41-51 [PMID: 17186030 DOI: 10.1038/nri1995]
- 23 Corvinus FM, Orth C, Moriggl R, Tsareva SA, Wagner S, Pfitzner EB, Baus D, Kaufmann R, Huber LA, Zatloukal K, Beug H, Ohlschlager P, Schütz A, Halbhauer KJ, Friedrich K. Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia* 2005; 7: 545-555 [PMID: 16036105 DOI: 10.1593/neo.04571]
- 24 Endo F, Nishizuka SS, Kume K, Ishida K, Katagiri H, Ishida K, Sato K, Iwaya T, Koeda K, Wakabayashi G. A compensatory role of NF-kB to p53 in response to 5-FU-based chemotherapy for gastric cancer cell lines. *PLoS One* 2014; 9: e90155 [PMID: 24587255 DOI: 10.1371/journal.pone.0090155]
- 25 Artaş G, Ozercan HI. The expression of STAT3, BCL-

- XL and MMP-2 proteins in colon adenocarcinomas and their relationship with prognostic factors. *Turk Patoloji Derg* 2014; 30: 178-183 [PMID: 25110240 DOI: 10.5146/tjpath.2014.01269]
- 26 Zhao C, Hwang W, Yu W, Jou D, Wang Y, Ma H, Xiao H, Qin H, Zhang C, Lü J, Li S, Li C, Lin J, Lin L. A novel small molecule STAT3 inhibitor, LY5, inhibits cell viability, colony formation, and migration of colon and liver cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 12917-12926 [PMID: 26883202 DOI: 10.18632/oncotarget.7338]
- 27 Do EJ, Hwang SW, Kim SY, Ryu YM, Cho EA, Chung EJ, Park S, Lee HJ, Byeon JS, Ye BD, Yang DH, Park SH, Yang SK, Kim JH, Myung SJ. Suppression of colitis-associated carcinogenesis through modulation of IL-6/STAT3 pathway by balsalazide and VSL#3. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1453-1461 [PMID: 26711554 DOI: 10.1111/jgh.13280]
- 28 Kim DH, Park KW, Chae IG, Kundu J, Kim EH, Kundu JK, Chun KS. Carnosic acid inhibits STAT3 signaling and induces apoptosis through generation of ROS in human colon cancer HCT116 cells. *Mol Carcinog* 2016; 55: 1096-1110 [PMID: 26152521 DOI: 10.1002/mc.22353]
- 29 Jiang R, Wang H, Deng L, Hou J, Shi R, Yao M, Gao Y, Yao A, Wang X, Yu L, Sun B. IL-22 is related to development of human colon cancer by activation of STAT3. *BMC Cancer* 2013; 13: 59 [PMID: 23379788 DOI: 10.1186/1471-2407-13-59]
- 30 Han J, Theiss AL. Stat3: friend or foe in colitis and colitis-associated cancer? *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2405-2411 [PMID: 25185686 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000180]
- 31 Fan Y, Mao R, Yang J. NF- $\kappa$ B and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer. *Protein Cell* 2013; 4: 176-185 [PMID: 23483479 DOI: 10.1007/s13238-013-2084-3]
- 32 De Simone V, Franzè E, Ronchetti G, Colantoni A, Fantini MC, Di Fusco D, Sica GS, Sileri P, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G, Stolfi C. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF- $\alpha$  synergistically activate STAT3 and NF- $\kappa$ B to promote colorectal cancer cell growth. *Oncogene* 2015; 34: 3493-3503 [PMID: 25174402 DOI: 10.1038/ncr.2014.286]
- 33 Monti E, Gariboldi MB. HIF-1 as a target for cancer chemotherapy, chemosensitization and chemoprevention. *Curr Mol Pharmacol* 2011; 4: 62-77 [PMID: 20958262 DOI: 10.2174/1874467211104010062]
- 34 Liu X, Ru J, Zhang J, Zhu LH, Liu M, Li X, Tang H. miR-23a targets interferon regulatory factor 1 and modulates cellular proliferation and paclitaxel-induced apoptosis in gastric adenocarcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e64707 [PMID: 23785404 DOI: 10.1371/journal.pone.0064707]
- 35 Balamurugan K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer. *Int J Cancer* 2016; 138: 1058-1066 [PMID: 25784597 DOI: 10.1002/ijc.29519]
- 36 Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 $\alpha$  and HIF2 $\alpha$ : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer* 2011; 12: 9-22 [PMID: 22169972 DOI: 10.1038/nrc3183]
- 37 Imamura T, Kikuchi H, Herraiz MT, Park DY, Mizukami Y, Mino-Kenduson M, Lynch MP, Rueda BR, Benita Y, Xavier RJ, Chung DC. HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  have divergent roles in colon cancer. *Int J Cancer* 2009; 124: 763-771 [PMID: 19030186 DOI: 10.1002/ijc.24032]
- 38 Simiantonaki N, Taxeidis M, Jayasinghe C, Kurzik-Dumke U, Kirkpatrick CJ. Hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$  expression increases during colorectal carcinogenesis and tumor progression. *BMC Cancer* 2008; 8: 320 [PMID: 18983642 DOI: 10.1186/1471-2407-8-320]
- 39 Mladenova DN, Dahlstrom JE, Tran PN, Benthani F, Bean EG, Ng I, Panton L, Currey N, Kohonen-Corish MR. HIF1 $\alpha$  deficiency reduces inflammation in a mouse model of proximal colon cancer. *Dis Model Mech* 2015; 8: 1093-1103 [PMID: 26183215 DOI: 10.1242/dmm.019000]
- 40 Krishnamachary B, Berg-Dixon S, Kelly B, Agani F, Feldser D, Ferreira G, Iyer N, LaRusch J, Pak B, Taghavi P, Semenza GL. Regulation of colon carcinoma cell invasion by hypoxia-inducible factor 1. *Cancer Res* 2003; 63: 1138-1143 [PMID: 12615733]
- 41 Mu L, Wang J, Chen Y, Li L, Guo X, Zheng S, Jing C. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and semaphorin4D genes involved with tumor-associated macrophage-induced metastatic behavior and clinical significance in colon cancer. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 3568-3575 [PMID: 25316231]
- 42 Chen J, Ding Z, Peng Y, Pan F, Li J, Zou L, Zhang Y, Liang H. HIF-1 $\alpha$  inhibition reverses multidrug resistance in colon cancer cells via downregulation of MDR1/P-glycoprotein. *PLoS One* 2014; 9: e98882 [PMID: 24901645 DOI: 10.1371/journal.pone.0098882]
- 43 Li W, Zhang X, Chen Y, Xie Y, Liu J, Feng Q, Wang Y, Yuan W, Ma J. G-CSF is a key modulator of MDSC and could be a potential therapeutic target in colitis-associated colorectal cancers. *Protein Cell* 2016; 7: 130-140 [PMID: 26797765 DOI: 10.1007/s13238-015-0237-2]
- 44 Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 117-122 [PMID: 25420417 DOI: 10.1517/14656566.2015.981526]
- 45 Wang K, Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv Cancer Res* 2015; 128: 173-196 [PMID: 26216633 DOI: 10.1016/bs.acr.2015.04.014]
- 46 Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Cytokines, IBD, and colitis-associated cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 409-418 [PMID: 25563695 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000236]
- 47 Antoniou E, Margonis GA, Angelou A, Zografos GC, Pikoulis E. Cytokine networks in animal models of colitis-associated cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 19-24 [PMID: 25550530]
- 48 Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, Moldawer LL. Anti-TNF- $\alpha$  therapies: the next generation. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 736-746 [PMID: 12951580 DOI: 10.1038/nrd1175]
- 49 Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 763-776 [PMID: 23023676 DOI: 10.1038/nrd3794]

- 50 Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 2010; 22: 347-352 [PMID: 20410258 DOI: 10.1093/intimm/dxq030]
- 51 Zeelenberg IS, Ruuls-Van Stalle L, Roos E. The chemokine receptor CXCR4 is required for outgrowth of colon carcinoma micrometastases. *Cancer Res* 2003; 63: 3833-3839 [PMID: 12839981]
- 52 Stanisavljević L, Aßmus J, Storli KE, Leh SM, Dahl O, Myklebust MP. CXCR4, CXCL12 and the relative CXCL12-CXCR4 expression as prognostic factors in colon cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 7441-7452 [PMID: 26678887]
- 53 Ma L, Qiao H, He C, Yang Q, Cheung CH, Kanwar JR, Sun X. Modulating the interaction of CXCR4 and CXCL12 by low-molecular-weight heparin inhibits hepatic metastasis of colon cancer. *Invest New Drugs* 2012; 30: 508-517 [PMID: 21080209 DOI: 10.1007/s10637-010-9578-0]
- 54 Liu WT, Jing YY, Yan F, Han ZP, Lai FB, Zeng JX, Yu GF, Fan QM, Li R, Zhao QD, Wu MC, Wei LX. LPS-induced CXCR4-dependent migratory properties and a mesenchymal-like phenotype of colorectal cancer cells. *Cell Adh Migr* 2016; 10: 1-11 [PMID: 26745593 DOI: 10.1080/19336918.2015.1134404]
- 55 Cutler MJ, Lowthers EL, Richard CL, Hajducek DM, Spagnuolo PA, Blay J. Chemotherapeutic agents attenuate CXCL12-mediated migration of colon cancer cells by selecting for CXCR4-negative cells and increasing peptidase CD26. *BMC Cancer* 2015; 15: 882 [PMID: 26552750 DOI: 10.1186/s12885-015-1702-2]
- 56 Song ZY, Gao ZH, Chu JH, Han XZ, Qu XJ. Downregulation of the CXCR4/CXCL12 axis blocks the activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in human colon cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2015; 71: 46-52 [PMID: 25960214 DOI: 10.1016/j.biopha.2015.01.020]
- 57 Desurmont T, Skrypek N, Duhamel A, Jonckheere N, Millet G, Leteurtre E, Gosset P, Duchene B, Ramdane N, Hebbat M, Van Seuninghen I, Pruvot FR, Huet G, Truant S. Overexpression of chemokine receptor CXCR2 and ligand CXCL7 in liver metastases from colon cancer is correlated to shorter disease-free and overall survival. *Cancer Sci* 2015; 106: 262-269 [PMID: 25580640 DOI: 10.1111/cas.12603]
- 58 Katoh H, Wang D, Daikoku T, Sun H, Dey SK, Dubois RN. CXCR2-expressing myeloid-derived suppressor cells are essential to promote colitis-associated tumorigenesis. *Cancer Cell* 2013; 24: 631-644 [PMID: 24229710 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.10.009]
- 59 Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-1188 [PMID: 7926468 DOI: 10.1016/0016-5085(94)90246-1]
- 60 Chapple KS, Cartwright EJ, Hawcroft G, Tisbury A, Bonifer C, Scott N, Windsor AC, Guillou PJ, Markham AF, Coletta PL, Hull MA. Localization of cyclooxygenase-2 in human sporadic colorectal adenomas. *Am J Pathol* 2000; 156: 545-553 [PMID: 10666384 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64759-1]
- 61 Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-809 [PMID: 8945508 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81988-1]
- 62 Galamb O, Spisák S, Sipos F, Tóth K, Solymosi N, Wichmann B, Krenács T, Valcz G, Tulassay Z, Molnár B. Reversal of gene expression changes in the colorectal normal-adenoma pathway by NS398 selective COX2 inhibitor. *Br J Cancer* 2010; 102: 765-773 [PMID: 20087348 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605515]
- 63 Plummer SM, Holloway KA, Manson MM, Munks RJ, Kaptein A, Farrow S, Howells L. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF-kappaB activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene* 1999; 18: 6013-6020 [PMID: 10557090 DOI: 10.1038/sj.onc.1202980]
- 64 Abdullah M, Rani AA, Sudoyo AW, Makmun D, Handjari DR, Hernowo BS. Expression of NF-kB and COX2 in colorectal cancer among native Indonesians: the role of inflammation in colorectal carcinogenesis. *Acta Med Indones* 2013; 45: 187-192 [PMID: 24045388]
- 65 Xue X, Shah YM. Hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  is essential in activating the COX2/mPGES-1/PGE2 signaling axis in colon cancer. *Carcinogenesis* 2013; 34: 163-169 [PMID: 23042097 DOI: 10.1093/carcin/bgs313]
- 66 Yu Y, Chadee K. Prostaglandin E2 stimulates IL-8 gene expression in human colonic epithelial cells by a posttranscriptional mechanism. *J Immunol* 1998; 161: 3746-3752 [PMID: 9759900]
- 67 Zhao H, Zhang X, Chen X, Li Y, Ke Z, Tang T, Chai H, Guo AM, Chen H, Yang J. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, blocks M2 macrophage polarization in colitis-associated tumorigenesis through downregulating PGE2 and IL-6. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 279: 311-321 [PMID: 25026504 DOI: 10.1016/j.taap.2014.07.001]
- 68 Cahlin C, Lönnroth C, Arvidsson A, Nordgren S, Lundholm K. Growth associated proteins in tumor cells and stroma related to disease progression of colon cancer accounting for tumor tissue PGE2 content. *Int J Oncol* 2008; 32: 909-918 [PMID: 18360718 DOI: 10.3892/ijo.32.4.909]
- 69 Banning A, Florian S, Deubel S, Thalmann S, Müller-Schmehl K, Jacobasch G, Brigelius-Flohé R. GPx2 counteracts PGE2 production by dampening COX-2 and mPGES-1 expression in human colon cancer cells. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 1491-1500 [PMID: 18479189 DOI: 10.1089/ars.2008.2047]
- 70 Hernandez Y, Sotolongo J, Breglio K, Conduah D, Chen A, Xu R, Hsu D, Ungaro R, Hayes LA, Pastorini C, Abreu MT, Fukata M. The role of prostaglandin E2 (PGE 2) in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated colitis-associated neoplasia. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 82 [PMID: 20637112 DOI: 10.1186/1471-230X-10-82]
- 71 Nakanishi M, Menoret A, Tanaka T, Miyamoto S, Montrose DC, Vella AT, Rosenberg DW. Selective PGE(2) suppression inhibits colon carcinogenesis



- and modifies local mucosal immunity. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 1198-1208 [PMID: 21576350 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0188]
- 72 Wang D, Fu L, Sun H, Guo L, DuBois RN. Prostaglandin E2 Promotes Colorectal Cancer Stem Cell Expansion and Metastasis in Mice. *Gastroenterology* 2015; 149: 1884-1895.e4 [PMID: 26261008 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.064]
- 73 Montrose DC, Nakanishi M, Murphy RC, Zarini S, McAleer JP, Vella AT, Rosenberg DW. The role of PGE2 in intestinal inflammation and tumorigenesis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 116-117: 26-36 [PMID: 25460828 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2014.10.002]
- 74 Zhang L, Fan XM. The pathological role of microRNAs and inflammation in colon carcinogenesis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 174-179 [PMID: 25154001 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.06.013]
- 75 Schetter AJ, Nguyen GH, Bowman ED, Mathé EA, Yuen ST, Hawkes JE, Croce CM, Leung SY, Harris CC. Association of inflammation-related and microRNA gene expression with cancer-specific mortality of colon adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5878-5887 [PMID: 19737943 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0627]
- 76 Iliopoulos D, Jaeger SA, Hirsch HA, Bulyk ML, Struhl K. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer. *Mol Cell* 2010; 39: 493-506 [PMID: 20797623 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.07.023]
- 77 Olaru AV, Selaru FM, Mori Y, Vazquez C, David S, Paun B, Cheng Y, Jin Z, Yang J, Agarwal R, Abraham JM, Dassopoulos T, Harris M, Bayless TM, Kwon J, Harpaz N, Livak F, Meltzer SJ. Dynamic changes in the expression of MicroRNA-31 during inflammatory bowel disease-associated neoplastic transformation. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 221-231 [PMID: 20848542 DOI: 10.1002/ibd.21359]
- 78 Necela BM, Carr JM, Asmann YW, Thompson EA. Differential expression of microRNAs in tumors from chronically inflamed or genetic (APC(Min/+)) models of colon cancer. *PLoS One* 2011; 6: e18501 [PMID: 21532750 DOI: 10.1371/journal.pone.0018501]
- 79 Pekow JR, Dougherty U, Mustafi R, Zhu H, Kocherginsky M, Rubin DT, Hanauer SB, Hart J, Chang EB, Fichera A, Joseph LJ, Bissonnette M. miR-143 and miR-145 are downregulated in ulcerative colitis: putative regulators of inflammation and protooncogenes. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 94-100 [PMID: 21557394 DOI: 10.1002/ibd.21742]
- 80 Bakirtzi K, Hatziaepostolou M, Karagiannides I, Polytarchou C, Jaeger S, Iliopoulos D, Pothoulakis C. Neurotensin signaling activates microRNAs-21 and -155 and Akt, promotes tumor growth in mice, and is increased in human colon tumors. *Gastroenterology* 2011; 141: 1749-1761.e1 [PMID: 21806946 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.038]
- 81 Olaru AV, Yamanaka S, Vazquez C, Mori Y, Cheng Y, Abraham JM, Bayless TM, Harpaz N, Selaru FM, Meltzer SJ. MicroRNA-224 negatively regulates p21 expression during late neoplastic progression in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 471-480 [PMID: 23399735 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827e78eb]
- 82 Banerjee N, Kim H, Talcott S, Mertens-Talcott S. Pomegranate polyphenolics suppressed azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci and inflammation: possible role of miR-126/VCAM-1 and miR-126/PI3K/AKT/mTOR. *Carcinogenesis* 2013; 34: 2814-2822 [PMID: 23996930 DOI: 10.1093/carcin/bgt295]
- 83 Josse C, Bouznad N, Geurts P, Irrthum A, Huynh-Thu VA, Servais L, Hego A, Delvenne P, Bours V, Oury C. Identification of a microRNA landscape targeting the PI3K/Akt signaling pathway in inflammation-induced colorectal carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G229-G243 [PMID: 24464560 DOI: 10.1152/ajpgi.00484.2012]
- 84 Altamemi I, Murphy EA, Catroppo JF, Zumbun EE, Zhang J, McClellan JL, Singh UP, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of microRNAs in resveratrol-mediated mitigation of colitis-associated tumorigenesis in Apc(Min/+) mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350: 99-109 [PMID: 24817032 DOI: 10.1124/jpet.114.213306]
- 85 Chen Y, Wang SX, Mu R, Luo X, Liu ZS, Liang B, Zhuo HL, Hao XP, Wang Q, Fang DF, Bai ZF, Wang QY, Wang HM, Jin BF, Gong WL, Zhou T, Zhang XM, Xia Q, Li T. Dysregulation of the miR-324-5p-CUEDC2 axis leads to macrophage dysfunction and is associated with colon cancer. *Cell Rep* 2014; 7: 1982-1993 [PMID: 24882011 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.05.007]
- 86 Bao Y, Guo Y, Li Z, Fang W, Yang Y, Li X, Li Z, Xiong B, Chen Z, Wang J, Kang K, Gou D, Yang W. MicroRNA profiling in Muc2 knockout mice of colitis-associated cancer model reveals epigenetic alterations during chronic colitis malignant transformation. *PLoS One* 2014; 9: e99132 [PMID: 24941171 DOI: 10.1371/journal.pone.0099132]
- 87 Chen P, Wang BL, Pan BS, Guo W. MiR-1297 regulates the growth, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting cyclooxygenase-2. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 9185-9190 [PMID: 25422199 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.21.9185]
- 88 Ai F, Zhang X, Li X, Qin Z, Ye Q, Tian L, Tang A, Li N, Li G, Ma J, Shen S. Up-regulation of matrix metalloproteinases in a mouse model of chemically induced colitis-associated cancer: the role of microRNAs. *Oncotarget* 2015; 6: 5412-5425 [PMID: 25742789 DOI: 10.18632/oncotarget.3027]
- 89 Polytarchou C, Hommes DW, Palumbo T, Hatziaepostolou M, Koutsoumpa M, Koukos G, van der Meulen-de Jong AE, Oikonomopoulos A, van Deen WK, Vorvis C, Serebrennikova OB, Birli E, Choi J, Chang L, Anton PA, Tschlis PN, Pothoulakis C, Verspaget HW, Iliopoulos D. MicroRNA214 Is Associated With Progression of Ulcerative Colitis, and Inhibition Reduces Development of Colitis and Colitis-Associated Cancer in Mice. *Gastroenterology* 2015; 149: 981-992.e11 [PMID: 26055138 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.057]
- 90 Benderska N, Dittrich AL, Knaup S, Rau TT, Neufert C, Wach S, Fahlbusch FB, Rauh M, Wirtz

- RM, Agaimy A, Srinivasan S, Mahadevan V, Rümmele P, Rapti E, Gazouli M, Hartmann A, Schneider-Stock R. miRNA-26b Overexpression in Ulcerative Colitis-associated Carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2039-2051 [PMID: 26083618 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000453]
- 91 Velázquez KT, Enos RT, McClellan JL, Cranford TL, Chatzistamou I, Singh UP, Nagarkatti M, Nagarkatti PS, Fan D, Murphy EA. MicroRNA-155 deletion promotes tumorigenesis in the azoxymethane-dextran sulfate sodium model of colon cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G347-G358 [PMID: 26744471 DOI: 10.1152/ajpgi.00326.2015]
- 92 Bu P, Wang L, Chen KY, Srinivasan T, Murthy PK, Tung KL, Varanko AK, Chen HJ, Ai Y, King S, Lipkin SM, Shen X. A miR-34a-Numb Feedforward Loop Triggered by Inflammation Regulates Asymmetric Stem Cell Division in Intestine and Colon Cancer. *Cell Stem Cell* 2016; 18: 189-202 [PMID: 26849305 DOI: 10.1016/j.stem.2016.01.006]
- 93 Yang G, Lu X, Yuan L. LncRNA: a link between RNA and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839: 1097-1109 [PMID: 25159663 DOI: 10.1016/j.bbagr.2014.08.012]
- 94 Wu F, Huang Y, Dong F, Kwon JH. Ulcerative Colitis-Associated Long Noncoding RNA, BC012900, Regulates Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 782-795 [PMID: 26937624 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000691]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、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。

## 肠道微生物在大肠癌精准治疗中作用的研究进展

李豪, 张鹏

### ■背景资料

目前, 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 在全世界恶性肿瘤发病率中排在第3位, 全世界每年有超过140万新发病例。近来, 大量研究揭示了肠道微生物在CRC发生发展中的作用。同时也有部分研究发现在CRC相关精准治疗中, 肠道微生物起到了关键作用, 但机制仍未完全厘清。

李豪, 南京医科大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

李豪, 张鹏, 同济大学附属第十人民医院普外科 上海市 200072

张鹏, 副研究员, 主治医师, 硕士生导师, 主要从事大肠癌诊治的临床与基础研究。

基金项目: 国家自然科学基金青年项目, No. 81302066; 上海市科委自然科学基金青年项目, No.13ZR1459500; 高等学校博士学科点专项科研基金, No. 20130072120047。

作者贡献分布: 本文由李豪在张鹏指导下完成; 张鹏审校。

通讯作者: 张鹏, 副研究员, 主治医师, 硕士生导师, 200072, 上海市延长中路301号, 同济大学附属第十人民医院普外科。  
ppcon@126.com  
电话: 021-66301362

收稿日期: 2016-05-09  
修回日期: 2016-05-30  
接受日期: 2016-06-06  
在线出版日期: 2016-11-18

### Role of intestinal microecology in precision treatment of colorectal cancer

Hao Li, Peng Zhang

Hao Li, First Clinical Medical College, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Hao Li, Peng Zhang, Department of General Surgery, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81302066; Natural Science Foundation of Shanghai Science and Technology Commission, No. 13ZR1459500; Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education, No. 20130072120047.

### □同行评议者

邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

Correspondence to: Peng Zhang, Associate Researcher, Department of General Surgery, Tenth People's Hospital of Tongji University, 301 Middle Yanchang Road, Shanghai 200072, China. ppcon@126.com

Received: 2016-05-09

Revised: 2016-05-30

Accepted: 2016-06-06

Published online: 2016-11-18

### Abstract

Recently, the role of intestinal microecology in diseases has attracted increasing attention. Some progress has been achieved in the study of the colorectum, which is the carrier of intestinal microecology, and the role of intestinal microecology in colorectal cancer (CRC) formation and progression has been clarified gradually. More and more studies show that intestinal microecology plays a key role in CRC related precision treatments, such as tumor immunotherapy, chemotherapy and probiotic intervention, which have achieved certain curative effects in clinical treatment, although the mechanism still needs further study. This review briefly discusses the intestinal microecology related precision treatments for CRC and their potential mechanisms.

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

Key Words: Colorectal cancer; Intestinal microecology; Precision treatment

Li H, Zhang P. Role of intestinal microecology in precision treatment of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4354-4361 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4354.htm>

## 摘要

近年来, 肠道微生态在疾病中的作用日益得到关注, 尤其是在作为肠道微生态载体的结直肠(大肠)中的研究, 更是取得了一定进展, 肠道微生态在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生、发展过程中的作用逐步被阐明. 越来越多的研究表明肠道微生态在临床已取得一定疗效的CRC相关精准治疗方式如肿瘤免疫疗法、肿瘤化学疗法、肿瘤益生菌干预等方法中发挥关键作用, 其机制仍有待进一步探索. 本文就CRC中与微生态相关的精准治疗方式及其潜在机制进行简要综述.

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

关键词: 大肠癌; 肠道微生态; 精准治疗

**核心提要:** 近来研究表明肠道微生态在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)相关精准治疗方式如肿瘤免疫疗法、肿瘤化学疗法、肿瘤益生菌干预等方法中发挥关键作用, 其机制有待进一步探索. 本文就CRC中与微生态相关的精准治疗方式及其潜在机制进行简要综述.

李豪, 张鹏. 肠道微生态在大肠癌精准治疗中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4354-4361 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4354.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4354>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)目前在全世界恶性肿瘤发病率中排在第3位, 全世界每年有超过140万新发病例<sup>[1]</sup>. 随着患者对术后生活质量的要求越来越高, 对CRC的研究也一直是医学热点. 近年来, 大量研究揭示了肠道微生态在CRC发生发展中的作用<sup>[2-5]</sup>, 同时也有部分研究发现在CRC相关精准治疗中, 肠道微生态起到了关键作用<sup>[6-11]</sup>, 但机制仍未完全理清. CRC的精准治疗包括免疫疗法、化学疗法、益生菌疗法等<sup>[12-14]</sup>. 近来有研究报道抗肿瘤免疫疗法中免疫哨卡抑制剂效用的发挥有赖于肠道微生态. 而化学疗法中常用药物铂类化疗药物的抗癌疗效受到肠道菌群的调节. 另外, 5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)在肠道菌

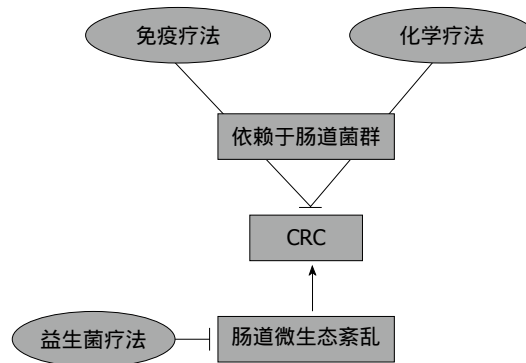


图1 大肠癌微生态相关精准治疗. CRC: 结直肠癌.

群代谢产物的影响下, 能加强对CRC细胞的杀灭作用. 益生菌的使用则通过多种途径防治CRC(图1). 本文就上述微生态相关精准治疗方式及相关机制进行一综述, 旨在引起读者对该领域的兴趣.

## 1 肠道微生态在CRC免疫疗法中的作用研究

现代肿瘤免疫疗法主要包括非特异性的免疫调节剂治疗、肿瘤疫苗治疗、过继性免疫治疗以及免疫结合点阻断治疗等方法<sup>[15-20]</sup>. 而经由微生物治疗癌症的免疫治疗早在19世纪末就有研究报道: 用热灭活活化脓性链球菌和沙雷氏菌的混合物治疗肉瘤患者能有效增加其生存率, 1000例患者中80%患者5年生存率增加. 研究者猜测该混合物诱导了持久免疫反应从而发挥抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>. 最近则有研究表明肠道菌群的组成可以很好地预测同种异体干细胞移植的疗效<sup>[21]</sup>, 证实肠道微生物在形成全身免疫应答过程中扮演了重要角色<sup>[22-24]</sup>. 以上研究皆显示, 通过微生物来调控患者的免疫系统从而治疗肿瘤是肿瘤免疫疗法的关键机制途径之一.

目前的肿瘤免疫研究治疗研究更多聚焦在免疫结合点阻断治疗, 较为成熟的干预机制包括针对细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)的抗体, 以及针对CD8<sup>+</sup> T细胞程序性死亡因子PD-1/PD-L1的抗体, 两者常被称为免疫哨卡抑制剂<sup>[25]</sup>. 虽然已经确认微生物在肿瘤免疫中存在有利影响, 但对于共生微生物是否会影响自发免疫反应来抵抗肿瘤, 从而影响诸如免疫哨卡抑制剂此类免疫干预物治疗活性的问题直到最近才逐渐被阐明. 近日, *Science*

## □ 研发前沿

热点、重点: 抗肿瘤免疫疗法中免疫哨卡抑制剂效用的发挥有赖于肠道微生态; 化学疗法中常用药物如铂类化疗药物的抗癌疗效受到肠道菌群的调节; 益生菌的使用则通过多种途径防治CRC. 亟待研究的问题: 是否可以通过针对诸如具核梭杆菌等肠道致病菌的干预从而防治CRC, 以及如何进行干预.



# □ 相关报道

2015年*Science*上报道了Ayelet Sivan的研究. 研究发现在小鼠中, 双歧杆菌与抗肿瘤效果有关: 单独口服双歧杆菌就能达到相当于使用PD-L1抑制剂的肿瘤控制效果, 联合双歧杆菌及PD-L1抑制剂治疗则几乎完全抑制肿瘤生长. 这对益生菌在CRC肿瘤免疫疗法中的作用作了新的探索.

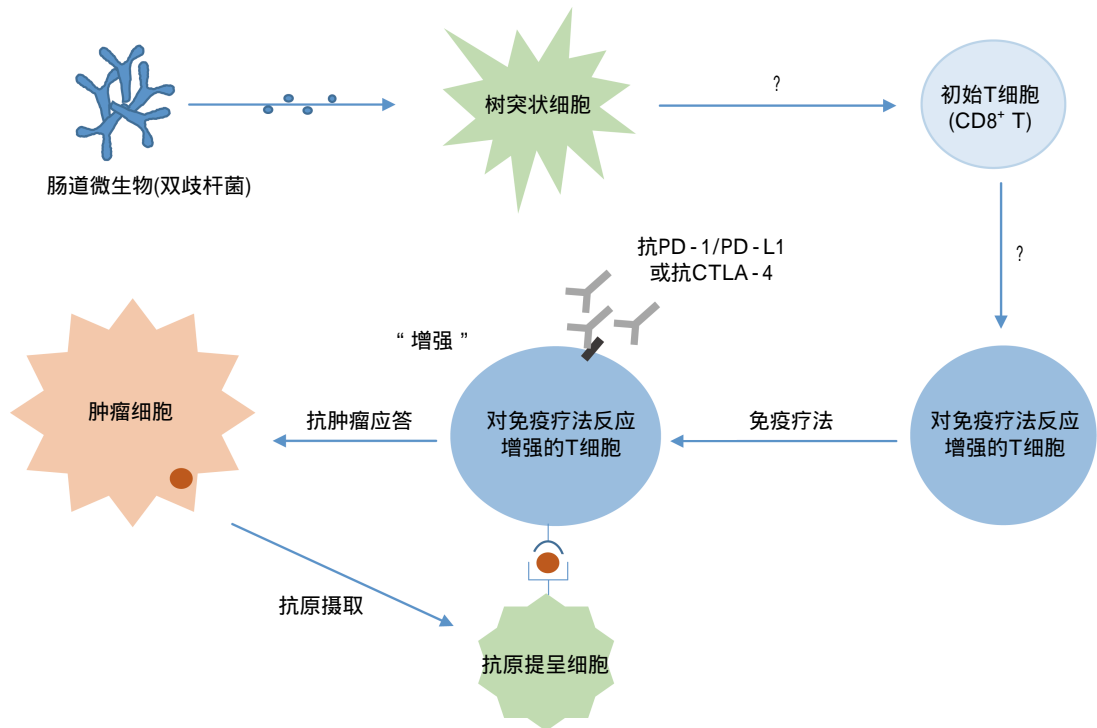


图2 肠道微生物影响免疫疗法效果. CTLA-4: 细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4.

上的两篇研究从不同角度给出了类似答案.

Sivan等<sup>[26]</sup>研究发现在小鼠中, 双歧杆菌与抗肿瘤效果有关: 单独口服双歧杆菌就能达到相当于使用PD-L1抑制剂的肿瘤控制效果, 联合双歧杆菌及PD-L1抑制剂治疗则几乎完全抑制肿瘤生长. 进一步研究发现是功能增强的树突状细胞提高了CD8<sup>+</sup> T细胞的启动以及在肿瘤微环境聚集从而介导了上述效果(图2), 但其中的具体机制仍有待探索. 本研究证实了双歧杆菌能增强抗肿瘤免疫力, 促进抗PD-L1免疫疗法的效率. 研究者进一步提出假设: 实体瘤中, 增强T细胞渗透的一个可能要素是肠道菌群.

Vétizou等<sup>[27]</sup>研究证实CTLA-4抑制剂抗肿瘤作用依赖拟杆菌. 在小鼠和人类中, T细胞对于多形拟杆菌或脆弱拟杆菌的响应同CTLA-4抑制剂的抗癌效率有关. 另外, 用抗生素处理过的小鼠或者无菌鼠体内的肿瘤对CTLA-4抑制剂不响应, 而填喂脆弱类拟杆菌、使用多糖免疫或移植特异性T细胞后, 肿瘤对CTLA-4抑制剂恢复响应. 最后, 研究者将黑色素瘤患者粪菌移植给小鼠, 证明CTLA-4抑制剂促进脆弱类拟杆菌生长. 本研究说明了肠道菌之一拟杆菌在CTLA-4抑制剂疗法中的免疫刺激作用.

以上研究皆显示肠道微生物在免疫哨卡抑制剂治疗癌症中作用关键, 但我们认为仍有值得商榷改进之处. 首先, 研究未讨论其他除双歧杆菌和拟杆菌之外的肠道菌群对于抗肿瘤免疫是否具有调节作用, 相似的研究可以在PD-1/PD-L1及CTLA-4通路中展开. 其次, 小鼠模型中的实验结果无法直接应用于临床治疗, 相关结论有待在临床试验中加以验证并逐步过渡至临床实际应用. 最后, 以上研究目标肿瘤多为黑色素瘤, 而非本文关注焦点CRC, 究其原因是因为一直以来都认为CRC对免疫治疗不敏感. 但近来, Lee等<sup>[28]</sup>的研究证实有基因错配修复缺陷的癌症对PD-1抑制剂有良好反应, 其中就包括CRC: 基因错配修复缺陷的CRC患者使用PD-1抑制剂肿瘤控制率达到62%, 相比之下, 基因错配修复完善的CRC患者只有16%. 因此, 以上研究确实为利用肠道微生物进行癌症治疗提供思路-改变肠道菌群的组成可能提升肿瘤免疫疗法的疗效, 为含有基因错配修复缺陷的CRC患者的免疫精准治疗打下基础, 显示良好前景.

## 2 肠道微生物在CRC化学疗法中的作用研究

CRC化学疗法常用于术后辅助治疗或CRC晚

期患者的治疗, 常用药物包括铂类药物、氟尿嘧啶及其衍生物等。近来, 越来越多研究证明各类化疗药物的抗肿瘤活性受到肠道微生物影响。如Viaud等<sup>[29]</sup>及Iida<sup>[30]</sup>近期在*Science*杂志分别发表的两个研究证明在癌症环境中, 肠道微生物可对常用于其他肿瘤化疗的烷基化抗癌剂环磷酰胺和CRC常用铂类化疗药物奥沙利铂产生应答从而介导免疫激活影响药物抗肿瘤活性。另有González-Sarrias等<sup>[31]</sup>研究则提示, 肠道菌群代谢产物能加强5-Fu对CRC细胞的杀灭作用。

化学药物环磷酰胺通过刺激抗肿瘤免疫应答来介导其抗肿瘤活性<sup>[32]</sup>, 其通过诱导免疫源性癌症细胞死亡<sup>[33,34]</sup>、破坏免疫抑制性T细胞<sup>[35]</sup>、促进Th1和Th17细胞<sup>[36]</sup>来控制肿瘤生长。Viaud等<sup>[29]</sup>进一步研究了环磷酰胺对小肠菌群的影响以及对抗肿瘤免疫反应的后续影响。通过老鼠模型实验, 研究者证实环磷酰胺能够改变小鼠小肠中菌群的组成并诱导某些革兰氏阳性菌向次级淋巴器官转移, 而这些在次级淋巴器官处的细菌能够刺激宿主产生一群特殊的“致病性”的Th17细胞(pTh17)以及Th1记忆细胞的免疫应答。最后, 在无菌小鼠或用抗生素杀死革兰氏阳性菌的小鼠中, 研究者发现存在pTh17反应减弱现象, 同时这些小鼠的肿瘤对环磷酰胺治疗产生抵抗, 而当研究者将pTh17过继转移到这些小鼠中则改善了环磷酰胺的抗肿瘤疗效。以上研究<sup>[29]</sup>表明肠道菌群有助于化疗药物环磷酰胺的抗肿瘤免疫应答。

Noriho Iida的研究则显示破坏肠道菌群会导致奥沙利铂治疗皮下肿瘤的疗效受损。奥沙利铂的作用机制虽然尚未完全阐明, 但有研究<sup>[37]</sup>表明, 奥沙利铂通过作用于DNA形成加合物和链内交联, 从而抑制DNA合成, 产生细胞毒作用和抗肿瘤活性。另外, 在奥沙利铂使用后, 活性氧产物的生成也是DNA损伤和细胞凋亡的原因之一<sup>[38]</sup>。通过小鼠实验, 研究者发现抗生素鸡尾酒疗法能在已经形成部分DNA加合物后, 通过减少活性氧产物阻止奥沙利铂诱发的DNA损伤和细胞凋亡, 需要指出的是, 实验数据表明: 在体内, 奥沙利铂的基因毒性所需的活性氧大多是来自肿瘤相关炎性细胞。这表明, 肠道菌群通过影响相关炎性细胞, 进一步影响活性氧的生成, 从而影响奥沙利铂的抗肿瘤活

性。除了铂类化疗药物, 研究者推测, 以生成活性氧作为部分抗肿瘤活性的其他化疗药物, 如蒽环类化疗剂、烷化剂类药物、足叶草毒素、喜树碱等可能受到同样的调控。因此, 本研究得出结论: 共生菌通过调节肿瘤微环境以控制癌症对治疗响应<sup>[30]</sup>。

González-Sarrias等<sup>[31]</sup>发现由人体肠道菌群分解膳食中多酚鞣花酸产生的尿石素A能增强5-Fu对CRC细胞的影响。这表明, 使用更低剂量的5-Fu就能达到相似的疗效, 减少了可能产生的不良反应。

上述研究虽然有许多机制仍未阐明, 但从不同角度阐述了肠道菌群在癌症化学精准治疗中的可能作用。值得注意的是, 对于环磷酰胺和奥沙利铂, 其疗效都是通过免疫途径与肠道微生物相关联, 与上文已经提到的肠道菌群在免疫疗法中的作用有相似之处, 即“肠道菌群-免疫应答-相关干预(如使用化疗药物、免疫哨卡抑制剂等)抑癌效应增强”这一通路。这提示免疫可能在肠道微生态与各种癌症干预手段之间起到桥梁作用。另外, 鉴于5-Fu、奥沙利铂是CRC临床治疗常用化疗药物, 肠道微生态稳定在使用化疗药物过程中所起的作用需引起临床医生的关注, 并由此加强扰乱肠道微生态药物如抗生素的规范使用。

### 3 益生菌疗法在CRC治疗中的应用

益生菌及益生元国际科学协会将益生菌定义为“活的微生物, 适量服用给予宿主健康益处”<sup>[39]</sup>。服用益生菌的益处包括抵抗肠道病原微生物、调节免疫系统、降低血液胆固醇水平、减少肠道炎症、预防CRC、调节宿主能量代谢等<sup>[11,40]</sup>。相比于免疫及化学疗法, 益生菌疗法更多侧重于CRC的预防。其预防CRC作用可以总结于以下几点: (1)使突变剂或致癌剂失活; (2)降低肠道pH; (3)免疫调节效应; (4)肠道微生物调节; (5)细胞凋亡和分化的调节; (6)抑制酪氨酸激酶信号通路<sup>[41]</sup>(图3)。

益生菌疗法防治CRC的效用已在相关试验中得到证实。Ishikawa等<sup>[42]</sup>证实口服活代田菌(*L. casei* Shirota, LcS)能抑制CRC患者肿瘤异型性。同时, Aso等<sup>[43]</sup>的研究证实LcS能够阻止表浅性膀胱癌的复发。Hatakka等<sup>[44]</sup>则报道了使用*L. rhamnosus* LC705和*P. freudenreichii* sp.

#### 创新盘点

本文较为全面的总结了近年来与肠道微生态相关的精准治疗方式, 结合全世界最新的研究进展, 对各类治疗方式的潜在机制进行了简要综述, 在同类文章中尚有较好的创新性和可读性。

#### 应用要点

临床医生在诊疗CRC患者时,可尝试将评估患者肠道微生态情况纳入诊疗范围;在治疗过程中谨慎、严格用药;规范使用可能破坏、影响肠道微生态正常平衡的药物,如抗生素;可使用益生菌制剂维护和改善肠道微生态从而防治CRC。

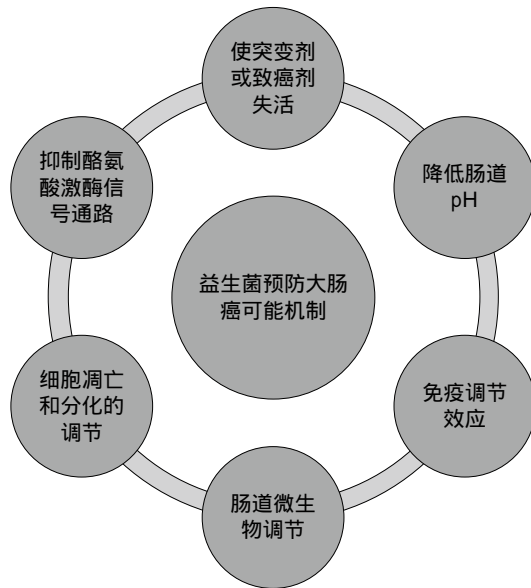


图3 益生菌预防大肠癌可能机制。

*shermanii* JS能降低粪便中 $\beta$ -葡萄糖苷酶活性并调控肠道微生态,有利于防治CRC。

此外,最新研究<sup>[45-48]</sup>表明肠道致病菌具核梭杆菌(*fusobacterium nucleatum*, *Fn*)同CRC发生发展乃至预后都息息相关,但关于是否可以通过针对*Fn*进行干预从而防治CRC的研究暂时还未见报道,同时,如何进行*Fn*干预也是难点之一。*Fn*作为口腔常见致病菌会导致口臭问题,运用益生菌对其进行干预从而防治口臭的研究国内外均已报道。研究者<sup>[49,50]</sup>研究发现运用益生菌*Weissella cibaria*可以减少*Fn*所产生的挥发性硫化物,而可能原因就是*Weissella cibaria*产生的过氧化氢产物能有效抑制*Fn*。另外,杨雯洁等<sup>[51]</sup>发现益生菌*Lactobacillus delbrueckii subsp*和*Streptococcus salivarius*对*Fn*的生长有显著拮抗作用,能有效抑制口臭。以上研究提示:针对*Fn*进行益生菌干预是CRC防治的可能措施之一,显示了益生菌在CRC防治中潜在机制的多样性。

免疫疗法和化学疗法是部分抗肿瘤效果依赖于肠道微生态,不同的是,益生菌疗法本身就是对肠道微生态的直接改变。在健康人群中,益生菌的服用在CRC中主要起到预防效果,但在CRC患者中,直接补充益生菌一方面能调节肠道微生态,另一方面能促进CRC相关治疗方式的效果,如双歧杆菌的摄入能加强PD-L1抑制剂的肿瘤控制功效。因此,益生菌疗法也是CRC微生态相关精准治疗方式之一。

## 4 结论

经典的临床指南已明确CRC的肿瘤本身治疗方式以手术治疗为主,而肿瘤的全身治疗方案不一而足。本文主要讨论肠道微生态在CRC精准治疗方法中作用及应用。纵观目前研究,肠道微生态在CRC的常见相关精准治疗作用机制中起到关键作用,肠道微生态的失调会影响到免疫疗法、化学疗法等主要精准治疗手段及药物的疗效,导致免疫制剂、或者化学药物用量的增加,不仅会增加患者出现不良反应的可能,更会加重患者经济负担,降低患者依从性,甚至导致治疗失败。因此,肠道微生态在CRC及其他肿瘤治疗过程中发挥的关键作用及机制研究不仅提示临床医生在诊疗CRC患者时,可尝试将充分评估患者的肠道微生态情况纳入诊疗范围,并且在治疗过程中谨慎、严格用药,包括规范使用抗生素等辅助治疗手段,避免使用可能破坏、影响肠道微生态正常平衡的药物;而且进一步提示临床医师尝试使用益生菌制剂等维护和改善肠道微生态,以期通过多种作用机制途径预防CRC,同时可能通过免疫、细菌代谢产物这些桥梁对免疫疗法、化学疗法起到推波助澜的功效,甚至可能直接在肠道黏膜癌变过程中起消灭肿瘤细胞的效用。此外,针对诸如*Fn*等肠道致病菌的微生态精准治疗有望成为CRC防治手段之一。

## 5 参考文献

- Hold GL. Gastrointestinal Microbiota and Colon Cancer. *Dig Dis* 2016; 34: 244-250 [PMID: 27028619 DOI: 10.1159/000443358]
- Zitvogel L, Galluzzi L, Viaud S, Vétizou M, Daillère R, Merad M, Kroemer G. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. *Sci Transl Med* 2015; 7: 271ps1 [PMID: 25609166 DOI: 10.1126/scitranslmed.3010473]
- Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science* 2015; 348: 80-86 [PMID: 25838377 DOI: 10.1126/science.aaa4972]
- Nakatsu G, Li X, Zhou H, Sheng J, Wong SH, Wu WK, Ng SC, Tsoi H, Dong Y, Zhang N, He Y, Kang Q, Cao L, Wang K, Zhang J, Liang Q, Yu J, Sung JJ. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat Commun* 2015; 6: 8727 [PMID: 26515465 DOI: 10.1038/ncomms9727]
- Flemer B, Lynch DB, Brown JM, Jeffery IB, Ryan FJ, Claesson MJ, O'Riordain M, Shanahan F, O'Toole PW. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. *Gut* 2016 Mar 18. [Epub ahead of print] [PMID: 26992426 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309595]



- 6 Ohtani N. Microbiome and cancer. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 65-72 [PMID: 25404117 DOI: 10.1007/s00281-014-0457-1]
- 7 Zhong L, Zhang X, Covasa M. Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7878-7886 [PMID: 24976724 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7878]
- 8 Underwood MA. Intestinal dysbiosis: novel mechanisms by which gut microbes trigger and prevent disease. *Prev Med* 2014; 65: 133-137 [PMID: 24857830 DOI: 10.1016/j.ypmed.2014.05.010]
- 9 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]
- 10 Irrazábal T, Belcheva A, Girardin SE, Martin A, Philpott DJ. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. *Mol Cell* 2014; 54: 309-320 [PMID: 24766895 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.039]
- 11 Raman M, Ambalam P, Kondepudi KK, Pithva S, Kothari C, Patel AT, Purama RK, Dave JM, Vyas BR. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. *Gut Microbes* 2013; 4: 181-192 [PMID: 23511582 DOI: 10.4161/gmic.23919]
- 12 Ciombor KK, Wu C, Goldberg RM. Recent therapeutic advances in the treatment of colorectal cancer. *Annu Rev Med* 2015; 66: 83-95 [PMID: 25341011 DOI: 10.1146/annurev-med-051513-102539]
- 13 Amin M, Lockhart AC. The potential role of immunotherapy to treat colorectal cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24: 329-344 [PMID: 25519074 DOI: 10.1517/13543784.2015.985376]
- 14 Dinu D, Birla R, Caragui A, Constantinoiu S. Therapeutic strategies in colonic cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2014; 109: 741-746 [PMID: 25560495]
- 15 Wang L, Ren F, Wang Q, Baldrige LA, Monn MF, Fisher KW, Sheng W, Zhou X, Du X, Cheng L. Significance of Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Immunohistochemical Expression in Colorectal Cancer. *Mol Diagn Ther* 2016; 20: 175-181 [PMID: 26891728 DOI: 10.1007/s40291-016-0188-1]
- 16 Morita R, Hirohashi Y, Torigoe T, Ito-Inoda S, Takahashi A, Mariya T, Asanuma H, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kubo T, Kutomi G, Mizuguchi T, Terui T, Ishitani K, Hashino S, Kondo T, Minagawa N, Takahashi N, Taketomi A, Todo S, Asaka M, Sato N. Olfactory Receptor Family 7 Subfamily C Member 1 Is a Novel Marker of Colon Cancer-Initiating Cells and Is a Potent Target of Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3298-3309 [PMID: 26861454 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-1709]
- 17 Xiao Y, Freeman GJ. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov* 2015; 5: 16-18 [PMID: 25583798 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-14-1397]
- 18 Suri A, Jagadish N, Saini S, Gupta N. Targeting cancer testis antigens for biomarkers and immunotherapy in colorectal cancer: Current status and challenges. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 492-502 [PMID: 26691579 DOI: 10.4251/wjgo.v7.i12.492]
- 19 Stern C, Kasnitz N, Kocijancic D, Trittel S, Riese P, Guzman CA, Leschner S, Weiss S. Induction of CD4(+) and CD8(+) anti-tumor effector T cell responses by bacteria mediated tumor therapy. *Int J Cancer* 2015; 137: 2019-2028 [PMID: 25868911 DOI: 10.1002/ijc.29567]
- 20 Singh PP, Sharma PK, Krishnan G, Lockhart AC. Immune checkpoints and immunotherapy for colorectal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3: 289-297 [PMID: 26510455 DOI: 10.1093/gastro/gov053]
- 21 Snyder A, Pamer E, Wolchok J. IMMUNOTHERAPY. Could microbial therapy boost cancer immunotherapy? *Science* 2015; 350: 1031-1032 [PMID: 26612936 DOI: 10.1126/science.aad7706]
- 22 Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273 [PMID: 22674334 DOI: 10.1126/science.1223490]
- 23 Ivanov II, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe* 2012; 12: 496-508 [PMID: 23084918 DOI: 10.1016/j.chom.2012.09.009]
- 24 McAleer JP, Kolls JK. Maintaining poise: commensal microbiota calibrate interferon responses. *Immunity* 2012; 37: 10-12 [PMID: 22840839 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.07.001]
- 25 Hoos A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 235-247 [PMID: 26965203 DOI: 10.1038/nrd.2015.35]
- 26 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]
- 27 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharef S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquelot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbone F, Chamaillard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-1084 [PMID: 26541610 DOI: 10.1126/science.aad1329]
- 28 Lee V, Le DT. Efficacy of PD-1 blockade in tumors with MMR deficiency. *Immunotherapy* 2016; 8: 1-3 [PMID: 26643016 DOI: 10.2217/imt.15.97]
- 29 Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, Enot DP, Pfirschke C, Engblom C, Pittet MJ, Schlitzer A, Ginhoux F, Apetoh L, Chachaty E, Woerther PL, Eberl G, Bérard M, Ecobichon C, Clermont D, Bizet C, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Opolon P, Yessaad N, Vivier E, Ryffel B, Elson CO, Doré J, Kroemer G, Lepage P, Boneca IG, Ghiringhelli F, Zitvogel L. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of

# ■名词解释

精准治疗: 精准治疗属于精准医疗的一部分。常包括分子靶向药物、抗体药物和抗体偶联药物等。本文精准治疗指与CRC治疗相关的肿瘤免疫疗法、肿瘤化学疗法、肿瘤益生菌干预等治疗方法。



## □ 同行评价

本文对肠道微生物的变化影响CRC的免疫治疗、化学治疗效果及机制进行专题综合描述,具有一定的深度,能反映出该课题的研究现状和发展趋势,具有较高的学术价值,有助于临床医生提高CRC治疗的理论水平。

- cyclophosphamide. *Science* 2013; 342: 971-976 [PMID: 24264990 DOI: 10.1126/science.1240537]
- 30 Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, Molina DA, Salcedo R, Back T, Cramer S, Dai RM, Kiu H, Cardone M, Naik S, Patri AK, Wang E, Marincola FM, Frank KM, Belkaid Y, Trinchieri G, Goldszmid RS. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013; 342: 967-970 [PMID: 24264989 DOI: 10.1126/science.1240527]
- 31 González-Sarrias A, Tomé-Carneiro J, Bellesia A, Tomás-Barberán FA, Espín JC. The ellagic acid-derived gut microbiota metabolite, urolithin A, potentiates the anticancer effects of 5-fluorouracil chemotherapy on human colon cancer cells. *Food Funct* 2015; 6: 1460-1469 [PMID: 25857357 DOI: 10.1039/c5fo00120j]
- 32 Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 51-72 [PMID: 23157435 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008]
- 33 Schiavoni G, Sistigu A, Valentini M, Mattei F, Sestili P, Spadaro F, Sanchez M, Lorenzi S, D'Urso MT, Belardelli F, Gabriele L, Proietti E, Bracci L. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis. *Cancer Res* 2011; 71: 768-778 [PMID: 21156650 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-2788]
- 34 Sistigu A, Viaud S, Chaput N, Bracci L, Proietti E, Zitvogel L. Immunomodulatory effects of cyclophosphamide and implementations for vaccine design. *Semin Immunopathol* 2011; 33: 369-383 [PMID: 21611872 DOI: 10.1007/s00281-011-0245-0]
- 35 Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, Chauffert B, Solary E, Bonnotte B, Martin F. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol* 2004; 34: 336-344 [PMID: 14768038 DOI: 10.1002/eji.200324181]
- 36 Viaud S, Flament C, Zoubir M, Pautier P, LeCesne A, Ribrag V, Soria JC, Marty V, Vielh P, Robert C, Chaput N, Zitvogel L. Cyclophosphamide induces differentiation of Th17 cells in cancer patients. *Cancer Res* 2011; 71: 661-665 [PMID: 21148486 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-1259]
- 37 Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene* 2003; 22: 7265-7279 [PMID: 14576837 DOI: 10.1038/sj.onc.1206933]
- 38 Ozben T. Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy. *J Pharm Sci* 2007; 96: 2181-2196 [PMID: 17593552 DOI: 10.1002/jps.20874]
- 39 Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514 [PMID: 24912386 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66]
- 40 Liévin-Le Moal V, Servin AL. Anti-infective activities of lactobacillus strains in the human intestinal microbiota: from probiotics to gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agents. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 167-199 [PMID: 24696432 DOI: 10.1128/cmr.00080-13]
- 41 Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 119-131 [PMID: 27048903 DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.009]
- 42 Ishikawa H, Aakedo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura T, Takeyama I, Ishiguro S, Miyaoka E, Sobue T, Kakizoe T. Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer* 2005; 116: 762-767 [PMID: 15828052 DOI: 10.1002/ijc.21115]
- 43 Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naito S. Preventive effect of a Lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. The BLP Study Group. *Eur Urol* 1995; 27: 104-109 [PMID: 7744150]
- 44 Hatakka K, Holma R, El-Nezami H, Suomalainen T, Kuisma M, Saxelin M, Poussa T, Mykkänen H, Korpela R. The influence of Lactobacillus rhamnosus LC705 together with Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii JS on potentially carcinogenic bacterial activity in human colon. *Int J Food Microbiol* 2008; 128: 406-410 [PMID: 18945506 DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.09.010]
- 45 Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, Kim SA, Masuda A, Nowak JA, Noshio K, Kostic AD, Giannakis M, Watanabe H, Bullman S, Milner DA, Harris CC, Giovannucci E, Garraway LA, Freeman GJ, Dranoff G, Chan AT, Garrett WS, Huttenhower C, Fuchs CS, Ogino S. Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015; 1: 653-661 [PMID: 26181352 DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1377]
- 46 Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, Yang J, Dou R, Masugi Y, Song M, Kostic AD, Giannakis M, Bullman S, Milner DA, Baba H, Giovannucci EL, Garraway LA, Freeman GJ, Dranoff G, Garrett WS, Huttenhower C, Meyerson M, Meyerhardt JA, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* 2015 Aug 26. [Epub ahead of print] [PMID: 26311717 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310101]
- 47 Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, Clancy TE, Chung DC, Lochhead P, Hold GL, El-Omar EM, Brenner D, Fuchs CS, Meyerson M, Garrett WS. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 207-215 [PMID: 23954159 DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.007]
- 48 Bashir A, Miskeen AY, Bhat A, Fazili KM, Ganai BA. Fusobacterium nucleatum: an emerging bug in colorectal tumorigenesis. *Eur J Cancer Prev*

- 2015; 24: 373-385 [PMID: 25569450 DOI: 10.1097/cej.0000000000000116]
- 49 Kang MS, Kim BG, Chung J, Lee HC, Oh JS. Inhibitory effect of *Weissella cibaria* isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 226-232 [PMID: 16489950 DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.00893.x]
- 50 Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diogo M. Probiotic treatment in the oral cavity: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15: e677-e680 [PMID: 20173706]
- 51 杨雯洁, 叶玮. 2种益生菌对口臭致病菌抑菌作用的体外研究. *口腔医学* 2015; 35: 179-182

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》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿信件

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

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 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.

## 脾虚一号方对脾虚型FD大鼠肝脏异柠檬酸脱氢酶的影响

吕林, 王凤云, 唐旭东, 马祥雪, 尹晓岚, 石啸双

### ■背景资料

自从出现中医脾虚证与线粒体能量代谢相关学说后, 脾虚证处于功能性疾病阶段的研究尚未见有报道, 因此采用病证结合的方式对三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)的关键酶-异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)在病证结合动物模型中的表达及健脾中药的影响进行观察。

吕林, 中国中医科学院西苑医院博士后流动站 北京市 100091

王凤云, 唐旭东, 中国中医科学院西苑医院消化科 北京市 100091

马祥雪, 北京中医药大学研究生院 北京市 100029

尹晓岚, 石啸双, 中国中医科学院研究生院 北京市 100700

吕林, 在站博士后, 医师, 主要从事中医药治疗功能性胃肠病的研究。

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2013CB531703; 国家自然科学基金资助项目, No. 81503567; 中国博士后科学基金资助项目, Nos. 2015M1227, 2016T90195。

作者贡献分布: 吕林负责研究过程、数据分析及论文写作; 马祥雪、尹晓岚及石啸双负责研究过程; 王凤云与唐旭东负责课题设计。

通讯作者: 唐旭东, 教授, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院消化科. [txdly@sina.com.cn](mailto:txdly@sina.com.cn)  
电话: 010-62835678

收稿日期: 2016-08-05

修回日期: 2016-08-30

接受日期: 2016-09-14

在线出版日期: 2016-11-18

### Effect of Pixu 1 recipe on isocitrate dehydrogenase expression in liver tissue of functional dyspepsia rats with spleen deficiency

Lin Lv, Feng-Yun Wang, Xu-Dong Tang, Xiang-Xue Ma, Xiao-Lan Yin, Xiao-Shuang Shi

Lin Lv, Post-Doctoral Research Center, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Feng-Yun Wang, Xu-Dong Tang, Department of

Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Xiang-Xue Ma, Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Xiao-Lan Yin, Xiao-Shuang Shi, Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Supported by: National Key Basic Research Program of China (973 Program), No. 2013CB531703; National Natural Science Foundation of China, No. 81503567; China Postdoctoral Science Foundation, Nos. 2015M1227 and 2016T90195.

Correspondence to: Xu-Dong Tang, Professor, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, 1 Xiyuan Playground, Haidian District, Beijing 100091, China. [txdly@sina.com.cn](mailto:txdly@sina.com.cn)

Received: 2016-08-05

Revised: 2016-08-30

Accepted: 2016-09-14

Published online: 2016-11-18

### Abstract

#### AIM

To investigate the expression of isocitrate dehydrogenase (IDH) protein and mRNA in liver tissue of functional dyspepsia (FD) rats with spleen deficiency after intervention with Pixu 1 recipe.

#### METHODS

Seventy 10-day-old male SD rat pups were randomly divided into a normal control group ( $n = 10$ ), an FD model group ( $n = 10$ ), and an FD with spleen deficiency model group ( $n = 50$ ). The normal control group was gavaged with 0.2 mL of 2% sucrose, and the FD model group and FD with spleen deficiency model group were gavaged with 0.2 mL of 0.1%

### □同行评议者

郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科

iodacetamide in 2.0% sucrose, for 6 d. From the postnatal age of 43 d, the FD with spleen deficiency model group was given modified multiple platform method (MMPM), 14 h every day, for 14 d. The FD with spleen deficiency model group was then randomly divided into an FD with spleen deficiency model group ( $n = 10$ ), a western medicine group ( $n = 10$ ), a low-dose Chinese herbs group ( $n = 10$ ), a medium-dose Chinese herbs group ( $n = 10$ ), and a high-dose Chinese herbs group ( $n = 10$ ), which were gavaged with 1 mL/100 g·d of distilled water, 0.3125 mg/100 g·d of domperidone, 0.1275 g/100 g·d of Pixu 1 recipe, 0.255 g/100 g·d of Pixu 1 recipe, and 0.51 g/100 g·d of Pixu 1 recipe, for 14 d, respectively. IDH protein and mRNA expression in liver tissues was detected by Western blot, immunohistochemistry and RT-PCR.

## RESULTS

Compared with the FD with spleen deficiency model group, IDH protein expression detected by immunohistochemistry was significantly higher in the normal group, FD model group, domperidone group, low-, medium-, and high-dose Pixu 1 recipe groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); IDH protein expression detected by Western blot was significantly higher in the normal group, domperidone group, high-dose Pixu 1 recipe group and FD model group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); IDH mRNA expression detected by RT-PCR was significantly higher in the normal group, FD model group, domperidone group, high-dose Pixu 1 recipe group ( $P < 0.01$ ).

## CONCLUSION

FD rats with spleen deficiency have reduced energy metabolism, and Pixu 1 recipe improves spleen deficiency probably by increasing the expression of IDH protein and mRNA in FD rats with spleen deficiency.

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

Key Words: Spleen deficiency syndrome; Functional dyspepsia; Isocitrate dehydrogenase; Traditional Chinese medicine

Lv L, Wang FY, Tang XD, Ma XX, Yin XL, Shi XS. Effect of Pixu 1 recipe on isocitrate dehydrogenase expression in liver tissue of functional dyspepsia rats with spleen deficiency. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4362-4369 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4362.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4362>

## 摘要

### 目的

探讨脾虚型功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠肝组织异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)蛋白、mRNA表达及脾虚一号方干预。

### 方法

70只10日龄♂SD大鼠随机分为正常对照组( $n = 10$ )、FD模型组( $n = 10$ )、脾虚型FD模型组( $n = 50$ )。正常组给予2%蔗糖溶液灌胃, 0.2 mL/只·d, 连续6 d; FD模型组、脾虚证FD模型组给予0.1%蔗糖碘乙酰胺蔗糖溶液灌胃, 0.2 mL/只·d, 连续6 d。脾虚证FD模型组正常饲料喂养至6周龄后叠加改良小平台站立, 连续14 d。造模结束后随机分为脾虚证FD模型组( $n = 10$ )、多潘立酮组( $n = 10$ )、中药低、中、高剂量组(各10只), 连同正常组、FD模型组, 分别给予蒸馏水1 mL/100 g·d、多潘立酮0.3125 mg/100 g·d、脾虚一号方0.1275 g/100 g·d、0.255 g/100 g·d、0.51 g/100 g·d, 灌胃14 d。采用RT-PCR、Western blot和免疫组织化学方法检测肝脏组织IDH蛋白、mRNA表达量。

### 结果

与双模型组相比, 免疫组织化学中正常组、多潘立酮组、脾虚一号方低、中、高剂量组IDH蛋白平均光密度值均明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); Western-blot方法检测中正常组、多潘立酮组、脾虚一号方高剂量组、单模型组IDH蛋白表达量升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); RT-PCR方法检测正常组、多潘立酮组、脾虚一号方高剂量组IDH mRNA升高最显著, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

### 结论

脾虚型FD大鼠存在能量代谢降低现象, 脾虚一号方改善脾虚情况可能是通过提高IDH蛋白及mRNA的表达, 增加脾虚证大鼠能量代谢。

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

关键词: 脾虚证; 功能性消化不良; 异柠檬酸脱氢酶; 中医

核心提要: 中医脾与线粒体关系密切, 脾虚涉及能量代谢, 异柠檬酸脱氢酶(isocitrate

## 研究前沿

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的发病机制涉及胃动力障碍, 胃平滑肌收缩需要能量三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 而中医脾与线粒体物质能量代谢密切相关, 涉及TCA, 因此有必要明确IDH在脾虚型FD大鼠中的表达及健脾中药干预情况。



### □ 相关报道

既往研究发现FD患者存在胃排空延迟现象, 脾胃气虚患者较正常人血清IDH水平降低, 给予香砂六君子汤治疗后能够较之前升高. 补肾填精中药和健脾中药对骨骼及骨骼肌中IDH的表达都有不同程度的影响.

dehydrogenase, IDH)是三羧酸循环的关键酶, 中医健脾方治疗脾虚型功能性消化不良大鼠可能是通过增加IDH蛋白及基因表达发挥作用.

吕林, 王凤云, 唐旭东, 马祥雪, 尹晓岚, 石啸双. 脾虚一号方对脾虚型FD大鼠肝脏异柠檬酸脱氢酶的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4362-4369 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4362.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4362>

## 0 引言

中医学认为“脾为后天之本”, 是气血生化之源、人体赖以生存的仓廪, 脾虚证的现代研究一直是学术界所瞩目的热点. 脾主运化, 主要体现在纳运水谷和化生精微, 这一过程就伴随着不断的消耗能量和产生能量; 脾主肌肉, 主要依靠脾主运化的功能来实现, 现代医学认为肌肉的舒缩功能正常与否与能量代谢密切相关<sup>[1]</sup>. 上世纪八十年代, 刘友章教授首次提出了“中医脾-线粒体相关”学说, 认为线粒体的功能特点与脾的生理功能有着多方面的共通之处<sup>[2-4]</sup>. 线粒体是细胞内氧化磷酸化和形成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的主要场所<sup>[5]</sup>, 中医“气”的物质属性可能是线粒体<sup>[6]</sup>. 线粒体产生ATP, 推动机体的生命活动, 是整个细胞乃至生命体进行各项生命功能活动的枢纽和核心, 中医脾与线粒体的功能在某种程度上是协调一致的<sup>[7]</sup>. 机体三大营养物质糖、脂肪和蛋白质在分解代谢过程都先生成乙酰辅酶A, 乙酰辅酶A与草酰乙酸结合进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)而彻底氧化, 最终产生ATP, 提供能量, 因此TCA是人体获取能量的重要途径. 由于异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是TCA中的关键限速酶, 本研究以脾虚型功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠模型为研究对象, 从物质能量角度对脾虚一号方对IDH蛋白及基因水平的影响进行了研究.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** (1)实验动物: SPF级SD $\delta$ 乳鼠70只, 7日龄, 带母鼠, 每只母鼠带10只幼鼠, 为其提供母乳. 母鼠与所带幼鼠为一笼, 饲养于清洁级动物房, 12 h节律, 室温22 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, 湿度: 60%-70%. 母鼠以全价颗粒饲料喂养, 自由饮水. 实验动物均由斯贝福(北京)实验科技有限

公司提供. 许可证号: SYXK(京)2013-0012, 合格证号: 11401500004829; (2)试剂及仪器: 兔抗IDH单克隆抗体, 型号: ab172964, 艾博抗(上海)贸易有限公司; HRP标记的山羊抗兔IgG 型号: Sc-2004, 圣克鲁斯生物技术公司; 超纯RNA提取试剂盒, 型号: Cat# CW0581, CWbio.Co.Ltd; HiFi-MMLV cDNA第一链合成试剂盒, 型号: Cat# CW0744, CWbio.Co.Ltd; UltraSYBR Mixture(With ROX), 型号: Cat# CW0956, CWbio.Co.Ltd; DNase 1, 型号: Cat# CW2090, CWbio.Co.Ltd; 5x RNA Loading Buffer, 型号: Cat# CW0611A, CWbio.Co.Ltd; 涡旋振荡仪, 型号: QL-902, 海门市其林贝尔仪器制造有限公司; 分光光度计, 型号: NANODROP 2000, 赛默飞世尔科技公司; 荧光定量PCR仪, 型号: ABI7500, 美国应用生物系统公司; 酶标仪, 型号: MULTISKAN MK3, 赛默飞世尔科技公司; 电泳仪, 型号: VE-180, 上海天能科技有限公司; 转膜仪, 型号: VE-186, 上海天能科技有限公司; 凝胶成像仪, 型号: 6100, 赛智科技(杭州)有限公司. Image-pro Plus 6图形处理软件; (3)实验药物: 碘乙酰胺, 批号: 1001437587, 西奥格玛公司; 蔗糖, 拜尔迪公司, 批号: 0552C003; 多潘立酮片批号: 141124263, 西安杨森制药有限公司; 脾虚一号方(香砂六君子汤加减), 由中国中医科学院西苑医院药剂科制作.

### 1.2 方法

**1.2.1 分组与造模:** (1)取清洁级 $\delta$  SD大鼠70只, 根据体质量随机分成正常组( $n = 10$ )、FD模型组(单模型组,  $n = 10$ )、脾虚型FD模型组(双模型组,  $n = 50$ ). 造模结束后, 将脾虚型FD大鼠随机分为双模型组( $n = 10$ )、多潘立酮组( $n = 10$ )、中药低剂量组( $n = 10$ )、中药中剂量组( $n = 10$ )、中药高剂量组( $n = 10$ ); (2)健康 $\delta$  SD大鼠(乳鼠)70只, SPF级, 出生7 d, 带母鼠, 每只母鼠带10只乳鼠<sup>[8]</sup>. 购进动物先进行3 d适应性饲养. 40 W日光灯照射(8:00-20:00), 室内温度控制在22-24 $^{\circ}$ C, 保持安静, 每只笼内放一只母鼠带10只乳鼠. 常规鼠类饲料喂养母鼠. 实验分组: (1)正常组( $n = 10$ ): 出生10 d SD $\delta$ 乳鼠, 每日2%蔗糖溶液灌胃, 每只0.2 mL, 连续灌胃6 d; (2)碘乙酰胺组加小平台站立组(双模型组,  $n = 50$ ); (3)碘乙酰胺组(单模型组,  $n = 10$ ): 出生10 d SD $\delta$ 乳鼠, 每日0.1%蔗糖碘乙酰胺溶液灌胃, 每只0.2 mL, 连续灌胃6 d; 大鼠3周龄时, 剔除母鼠,

分笼, 每笼5只, 正常鼠饲料喂养, 至大鼠6周龄后. 出生第43 d, 正常组( $n = 10$ ): 之前蔗糖溶液灌胃大鼠, 继续给予正常鼠饲料喂养; 碘乙酰胺组( $n = 10$ ): 之前给予碘乙酰胺蔗糖溶液灌胃大鼠, 继续给予正常鼠饲料喂养; 碘乙酰胺加小平台站立组( $n = 50$ ): 之前给予碘乙酰胺蔗糖溶液灌胃大鼠, 继续给予正常鼠饲料喂养, 同时叠加改良小平台法; (4)改良小平台法<sup>[9]</sup>: 向小平台站立箱水槽中注水, 水温控制在 $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 注水量以水面达到小平台台面下 $2.0\text{ cm}$ 为宜. 大鼠在小平台上可以自由活动, 一旦进入睡眠状态就会因为肌肉舒张、松弛而落入水中, 不能休息, 以此造成大鼠劳倦. 每日17:00-7:00进行小平台站立, 持续14 h, 连续14 d.

**1.2.2 给药与取材:** 脾虚一号方高、中、低剂量组按照大鼠用药剂量 =  $\text{g}/60\text{ kg} \times 6.25$ 公式计算,  $60\text{ kg}$ 成人使用脾虚一号方的原生药量为 $125\text{ g}$ , 对应大鼠生药用量为:  $125\text{ g}/60\text{ kg} \times 6.25 = 1.3\text{ g}/100\text{ g}$ , 按照 $1\text{ g}$ 颗粒剂含有 $5.1\text{ g}$ 生药计算, 每只大鼠灌胃给药量为 $0.255\text{ g}/100\text{ g}$ , 按照每只大鼠 $100\text{ g}$ 灌胃 $1\text{ mL}$ 溶液计算, 中剂量每只大鼠灌胃 $0.255\text{ g}/100\text{ g} \cdot \text{d}$ 、低剂量为 $0.1275\text{ g}/100\text{ g} \cdot \text{d}$ 、高剂量为 $0.51\text{ g}/100\text{ g} \cdot \text{d}$ ,  $1\text{次}/\text{d}$ ; 按照多潘立酮成人每次 $1\text{片}$ ,  $3\text{次}/\text{d}$ ,  $60\text{ kg}$ 成人使用量是 $30\text{ mg}/60\text{ kg}$ , SD大鼠使用量为:  $30\text{ mg}/60\text{ kg} \times 6.25 = 0.3125\text{ mg}/100\text{ g} \cdot \text{d}$ ; 正常组、双模型组、单模型组灌服蒸馏水量为 $1\text{ mL}/100\text{ g} \cdot \text{d}$ , 每日上午灌胃给药 $1\text{次}$ , 连续用药 $14\text{ d}$ . 在末次给药禁食不禁水 $12\text{ h}$ , 麻醉前 $1\text{ h}$ 称质量,  $7\%$ 水合氯醛( $0.5\text{ mL}/100\text{ g}$ )麻醉开腹, 剪取肝脏组织约 $2.0\text{ cm} \times 1.5\text{ cm}$ 长度,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 生理盐水冲洗, 滤纸吸干, 放入液氮中, 然后转移到 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存待测. 另剪取肝脏组织约 $1.0\text{ cm} \times 1.5\text{ cm}$ 大小, 以 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 生理盐水冲洗, 滤纸吸干后, 置入 $4\%$ 多聚甲醛固定液中, 脱水, 石蜡包埋, 切片, 备用.

**1.2.3 RT-PCR法检测IDH mRNA表达:** 从 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱取出肝脏组织, 在研磨器中研磨裂解后, 离心. 肝脏组织总RNA的提取严格按试剂盒说明进行, 所提总RNA经核酸测定仪测定样品RNA含量和纯度. 根据总RNA的含量逆转录为cDNA, 以此cDNA为模板进行PCR扩增, IDH及GAPDH特异性引物由北京亿鸣复兴生物科技有限公司设计合成, 引物序列: 上游引物:

5'-AGATGGTAAGACGGTAGAAGCAGAG-3', 下游引物: 5'-CAAGCAGCCAAGTCCTTAGTCATAA-3', 扩增片段长度 $243\text{ bp}$ ; GAPDH的上游引物: 5'-TGGAGTCTACTGGCGTCTT-3', 下游引物为5'-TGTCATATTTCTCGTGGTTCA-3', 扩增片段长度 $138\text{ bp}$ . 反应条件如下: 先 $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性 $5\text{ min}$ , 后 $94\text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性 $30\text{ s}$ ,  $57\text{ }^{\circ}\text{C}$ 退火 $30\text{ s}$ ,  $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸 $10\text{ s}$ , 总共 $36$ 个循环, 最后 $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 延长 $5\text{ min}$ .  $2\%$ 琼脂糖凝胶电泳后采用Tanon 1600凝胶成像分析软件分析, 记录每条扩增条带的灰度值, 将目的基因扩增条带的灰度值与参照基因GAPDH扩增条带灰度值的比值作为目的基因mRNA的半定量指标.

**1.2.4 Western blot检测IDH蛋白表达:** 将肝脏样本低温研磨, 加入RIPA裂解液, 碧云天BCA工作液于紫外分光光度仪上测定蛋白浓度. 样品上样, 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 半干电转膜仪转膜. 封闭后按照一抗: 封闭液 =  $1:10000$ 的比例配置一抗孵育液,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 过夜. 洗膜 $3\text{次}$ , 加入HRP标记的山羊抗兔抗体, 振荡. 将PVDF膜于室温下振荡温育. ECL显色, X线胶片曝光, 经显影、定影、扫描后观察结果. 应用Quantity one软件对扫描图像的目的条带进行吸光度分析, 各目的条带与GAPDH的吸光度比值为目的蛋白的相对表达量.

**1.2.5 免疫组织化学法测定大鼠肝脏组织中IDH1表达量:** 取肝脏组织石蜡切片常规脱蜡水化, PBS( $\text{pH } 7.4$ )冲洗 $3\text{ min} \times 3\text{次}$ ; 滴加 $50\text{ }\mu\text{L}$ 过氧化酶阻断溶液, 室温孵育 $10\text{ min}$ ; PBS冲洗 $3\text{ min} \times 3\text{次}$ ; 滴加 $50\text{ }\mu\text{L}$ 一抗,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 过夜, PBS冲洗 $3\text{ min} \times 3\text{次}$ ; 滴加 $50\text{ }\mu\text{L}$ 生物素标记的二抗, 室温孵育 $10\text{ min}$ , PBS冲洗 $3\text{ min} \times 3\text{次}$ ; 滴加 $5\text{ }\mu\text{L}$ 链霉素抗生物素-过氧化物酶溶液, 室温孵育 $10\text{ min}$ , PBS冲洗 $3\text{ min} \times 3\text{次}$ ; DAB显色, 苏木素复染, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片. Image-pro Plus 6图形处理软件分析, 高倍显微镜( $200\times$ )下观察肝脏组织横断面单位面积上IDH的表达量, 每张切片随机观察 $5$ 个视野, 分别统计, 然后求取每组大鼠IDH表达量的平均值.

**统计学处理** 应用SPSS20.0统计软件, 数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 数据分析时先进行正态性检验, 然后进行单因素方差分析. 若满足方差齐性, 用 $LSD$ 法和Dunnett进行分析; 若方差不齐, 则用Tamhane's  $T^2$ 进行分析.  $P < 0.05$ 表示差

**创新点**  
本文采用处于功能性疾病阶段脾虚证病证结合动物模型, 从TCA角度对FD的胃动力障碍、脾虚证与线粒体物质能量代谢以及健脾中药对IDH的影响进行了研究.



#### 应用要点

健脾中药能够改善脾虚、提高FD胃肠动力。本文发现中药健脾方能够从改善能量代谢的角度发挥治疗FD作用, 丰富了中医脾胃学说, 并为临床运用提供了实验依据。

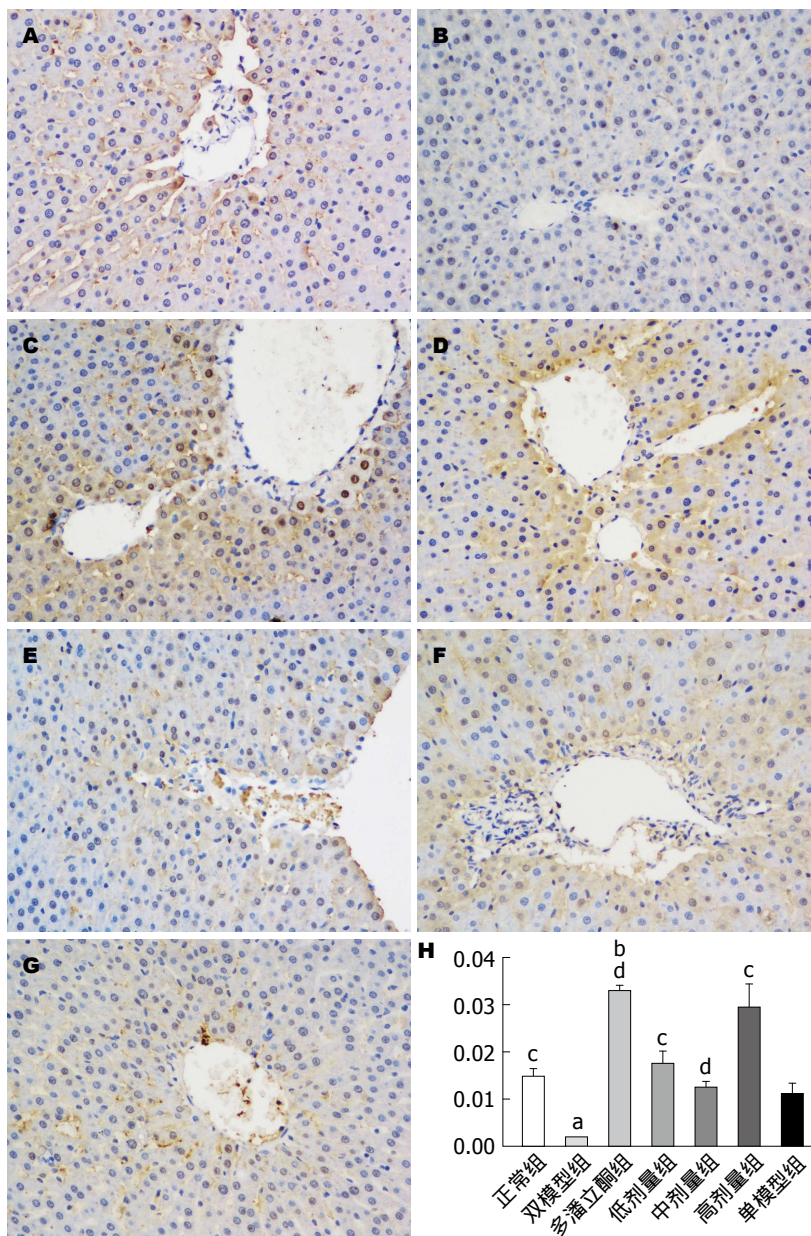


图1 大鼠肝脏组织IDH免疫组织化学( $\times 200$ )。A: 正常组对照组; B: 双模型组(脾虚型FD模型组); C: 多潘立酮组; D: 脾虚一号方低剂量组; E: 脾虚一号方中剂量组; F: 脾虚一号方高剂量组; G: 单模型组(FD模型组); H: 各组IDH蛋白平均光密度值的比较。<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 双模型组。IDH: 异柠檬酸脱氢酶; FD: 功能性消化不良。

异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 免疫组织化学结果** 各组大鼠肝细胞胞浆可见棕黄色颗粒, 与对照组相比, 双模型组、脾虚一号方中剂量组、单模型组IDH蛋白平均光密度值降低, 而多潘立酮组、脾虚一号方低、高剂量组则升高, 其中模型组和多潘立酮组有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。与双模型组相比, 各组IDH蛋白平均光密度值均有不同程度升高, 其中以正常组、多潘立酮组、脾虚一号方

低、中、高剂量组最显著, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ , 图1)。

**2.2 Western blot检测IDH蛋白表达量** 与对照组相比, 双模型组、脾虚一号方低、中、高剂量组、单模型组IDH蛋白表达量有所降低, 其中脾虚一号方低、中剂量组、单模型组差异有统计学意义( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), 多潘立酮组则IDH蛋白表达量明显升高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与双模型组相比, 正常组、多潘立酮组、脾虚一号方低、中、高剂量组IDH蛋白表达量均有不同程度升高, 其中脾虚一号方

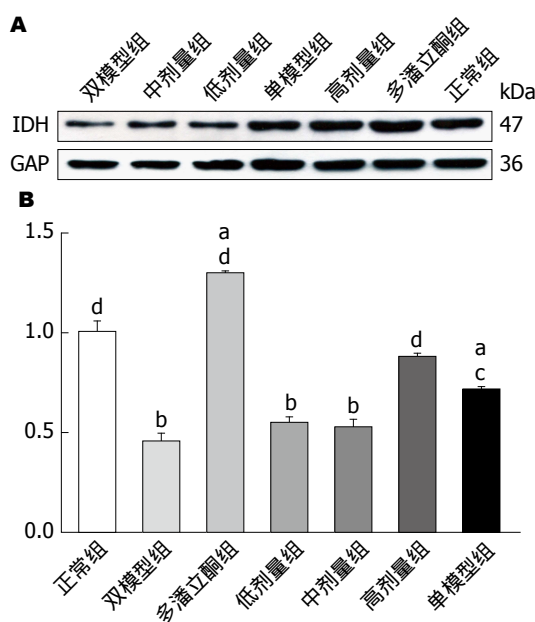


图2 大鼠肝脏组织IDH表达Western blot检测结果。A: 各组IDH蛋白电泳; B: 各组IDH蛋白灰度值比较。<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 双模型组。IDH: 异柠檬酸脱氢酶。

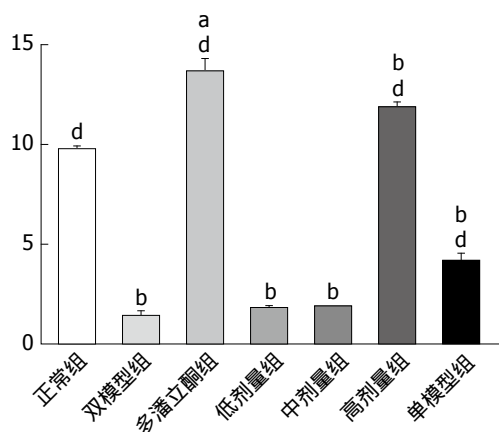


图3 大鼠肝脏组织IDH表达mRNA检测结果。<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 对照组; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 双模型组。IDH: 异柠檬酸脱氢酶。

低、中剂量组差异无统计意义( $P<0.05$ ), 而正常组、多潘立酮组、脾虚一号方高剂量组、单模型组差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ , 图2)。

**2.3 PCR检测IDH mRNA表达量** 与对照组相比, 多潘立酮组、脾虚一号方高剂量组IDH mRNA表达量升高, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ), 脾虚一号方低、中剂量组、单模型组IDH mRNA表达量则明显降低, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。与双模型组相比, 正常组、多潘立酮组、脾

虚一号方低、中、高剂量组、单模型组IDH mRNA表达量均有不同程度升高, 其中正常组、多潘立酮组、脾虚一号方高剂量组最显著, 差异有统计学意义( $P<0.01$ , 图3)。

### 3 讨论

TCA是生物体内普遍存在的代谢途径, 是由一系列酶促反应构成的循环反应系统。由于乙酰辅酶A进入线粒体与草酰乙酸缩合成含有3个羧基的柠檬酸, 该步骤为TCA最重要的不可逆反应, 因此TCA又称为柠檬酸循环。IDH是细胞质中的一种酶, 辅酶II的参与下, 它催化来自线粒体的异柠檬酸氧化脱羧生成草酰琥珀酸, 后者立即转化为 $\alpha$ -酮戊二酸, 进而进入线粒体继续氧化释放能量(ATP), 供机体需要, 同时生成的还原型辅酶II供机体合成脂肪酸用。“脾主运化”是脾的主要生理功能, “脾主运”是指脾对水谷精微的消化、吸收和转运过程, 即营养物质的吸收; “脾主化”是指脾将吸收的水谷精微, 通过气化作用, 化生精、气、血、津液以利于营养全身的过程, 即物质间的转化及物质转变为能量的过程<sup>[10]</sup>。由于能量代谢是在细胞线粒体中完成, 因此作为细胞生物氧化的主要场所、与能量代谢密切相关的线粒体, 与中医“脾”存在一定的相关性<sup>[11]</sup>。已有研究<sup>[12]</sup>显示脾气虚患者或模型鼠心肌、肝、胃黏膜、骨骼肌和小肠细胞线粒体含量减少, 形状结构异常(肿胀、缩小、嵴断裂、嵴突消失、膜破裂), 基质改变(变淡)或成空泡样变。

FD是一种常见的临床慢性疾病, FD患者约占普通内科门诊的10%, 占消化内科门诊的50%<sup>[13]</sup>。病理机制主要涉及胃动力障碍占23%, 内脏高敏感占35%, 胃容受性舒张障碍为40%<sup>[14-16]</sup>。FD亚型餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)患者胃电节律紊乱可能与腹胀、腹部不适、早饱等消化不良症状有关, 其机制可能是胃电节律紊乱引起胃部肌肉收缩异常、胃排空障碍或胃动力低下<sup>[17,18]</sup>。部分FD患者存在胃排空和/或胃内食物分布异常, 其中胃内食物分布异常与消化不良症状的严重程度之间存在一定的关系<sup>[19]</sup>。我们先前研究也发现PDS患者液体食物分布在最大饱腹感时远端胃容积>近端胃容积, 这可能是导致其近端胃排空率下降的原因, 近端胃对PDS

### 名词解释

异柠檬酸脱氢酶(IDH): TCA是三大营养素的最终代谢通路, 又称为柠檬酸循环。IDH是细胞质中的一种酶, 在柠檬酸循环中起到限速酶作用, 进入体内的营养成分在糖酵解→柠檬酸循环→电子传递等一系列呼吸作用下得到分解, 产生能量(ATP)。



### □ 同行评价

本文采用病症结合模型, 对脾虚证功能性疾病阶段从能量代谢角度进行了研究, 研究了肝脏组织中IDH在蛋白及基因层面的表达情况, 并观察中药健脾方的干预作用, 对提高中医脾虚证的认识具有一定的意义。

患者胃动力影响较大<sup>[20]</sup>。FD归属于中医“痞满”、“嘈杂”、“胃脘痛”范畴, 其病机均不外乎中焦脾胃升降失常所致。无论寒热虚实, 均需以调理中焦为主, 然脾胃同居中焦, 尤以脾脏功能最为重要, 故从脾论治FD可取得事半功倍的效果<sup>[21-23]</sup>。在对中药健脾方治疗FD的研究中发现四君子汤是通过调节PDS患者液体食物在胃中分布来促进胃排空发挥健脾促胃动力作用<sup>[24]</sup>。为了进一步明确中药健脾方治疗FD的作用机制, 以脾虚型FD动物模型为研究对象, 从线粒体物质能量角度进行研究。

本次研究发现脾虚型FD模型(双模型)和FD疾病模型(单模型)不论在IDH蛋白和基因水平均较正常组降低, 其中以脾虚型FD模型最明显, 并且在RT-PCR和Western blot检测中两者差异有统计意义, 提示FD存在能量代谢缓慢现象, FD患者存在胃动力障碍可能是由于ATP供应不足导致平滑肌收缩减弱, 中医脾虚则更明显地降低能量代谢, 导致疲倦、乏力等症状产生。正如《素问·太阴阳明论》“今脾病不能为胃行其津液, 四肢不得禀水谷气, 气日以衰, 脉道不利, 筋骨肌肉, 皆无气以生, 故不用焉”。临床上常见脾虚患者乏力、四肢倦怠、形体消瘦, 而健脾益气药能够增强脾虚患者肌力, 同时也能增强肌肉的抗疲劳能力<sup>[25]</sup>。一项Meta分析<sup>[26]</sup>发现中医为主要治疗措施治疗FD的复发率较西药治疗组低。王清云等<sup>[27]</sup>发现脾胃气虚患者较正常人血清IDH水平降低, 给予香砂六君子汤治疗后能够较之前升高, 尽管尚未恢复到正常水平。本次使用的脾虚一号方是在六君子汤的基础上加延胡索、神曲、枳壳等药物组成, 临床上治疗脾虚气滞证FD治疗有很好的疗效。在一项随机对照实验<sup>[28]</sup>中发现中医辨证治疗FD具有良好的安全性、依从性和满意度, 存在复发率低及成本-效益优势。本次研究各模型组给予药物干预后, 多潘立酮组在IDH蛋白定位、定量、定性中均有明显升高。这可能是因为其是一种具有抗呕吐作用的多巴胺受体拮抗剂, 不易通过血脑屏障进入大脑, 选择性阻断多巴胺2受体, 后者是胃肠道的主要受体, 因此可减少多巴胺介导的胃平滑肌松弛有关。研究<sup>[29]</sup>表明多潘立酮可以通过促进胃上皮细胞能量代谢治疗FD。脾虚一号方干预后, 虽然IDH蛋白和基因水平均较双模型组有所升高, 但是在RT-PCR和Western blot检测中, 仅脾

虚一号方高剂量组存在统计学差异; 在蛋白定位免疫组织化学中, 脾虚一号方低、中、高剂量均出现了统计学差异, 提示脾虚一号方具有改善脾虚证FD大鼠能量代谢。也有研究<sup>[30]</sup>发现补肾填精中药和健脾中药对骨骼及骨骼肌中IDH的表达都有不同程度的影响, 进而调节骨的代谢状态。这些都支持中药健脾方健脾促动力的作用机制可能是通过改善机体能量代谢来发挥作用。

本研究表明, 尽管FD属于功能性疾病, 但是FD动物模型中存在能量代谢降低现象, 并且中医脾虚证能够进一步降低能量代谢, 这些情况可能导致了FD患者胃平滑肌收缩减弱, 胃动力障碍, 胃排空延迟, 产生诸多FD临床症状, 并且脾虚证则进一步导致患者纳差、乏力、疲倦症状。多潘立酮和中药健脾方能够从改善能量代谢的角度发挥治疗FD作用, 丰富了中医脾胃学说, 并为临床运用提供了实验依据。

## 4 参考文献

- 1 刘友章, 刘江凯, 弓淑珍, 侯丽颖. 中医“脾主肌肉”与骨骼肌舒缩运动中能量代谢关系的探讨. 江苏中医药 2009; 41: 5-7
- 2 刘友章, 宋雅芳, 劳绍贤, 邓铁涛, 王建华. 胃脘痛患者胃黏膜超微结构研究及中医“脾-线粒体相关”理论探讨. 中华中医药学刊 2007; 25: 2439-2442
- 3 侯丽颖, 刘友章, 贺松其, 黄晓燕, 阮氏秋河. 中医脾与线粒体功能相关性探讨. 上海中医药杂志 2008; 42: 3-4
- 4 刘友章, 王昌俊, 周俊亮, 刘静, 刘兆周, 欧志穗, 金友. 长期脾虚模型大鼠细胞线粒体的研究. 中华中医药学刊 2006; 24: 391-394
- 5 van der Giezen M, Tovar J. Degenarate mitochondria. *EMBO Report* 2005; 6: 525-530 [DOI: 10.1038/sj.embor.7400440]
- 6 林飞, 郭丽丽, 王阶. 基于线粒体的功能性阐释中医“气”的作用. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 903-906
- 7 胡奇, 宋雅芳, 孙莹. 中医“脾主肌肉”与线粒体生物合成中能量代谢的相关性探讨. 时珍国医国药 2014; 25: 1018-1020
- 8 Liu LS, Winston JH, Shenoy MM, Song GQ, Chen JD, Pasricha PJ. A rat model of chronic gastric sensorimotor dysfunction resulting from transient neonatal gastric irritation. *Gastroenterology* 2008; 134: 2070-2079 [PMID: 18448102 DOI: 10.1053/j.gastro]
- 9 Suchecki D, Tufik S. Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat. *Physiol Behav* 2000; 68: 309-316 [PMID: 10716540]
- 10 刘毅, 冯晓桃, 王文健. “脾主运化”理论再认识——“脾主运”与“脾主化”之辨析. 中医杂志 2011; 15: 1264-1266
- 11 郑敏麟, 阮诗玮. 中医藏象实质细胞生物学假说之一——“脾”与线粒体. 中国中医基础医学杂志 2002; 8: 10-12

- 12 宋雅芳, 王晓燕, 刘友章, 王汝俊, 徐升. 健脾益气中药对脾虚大鼠骨骼肌、胃黏膜线粒体超微结构的影响. 中药药理与临床 2009; 25: 6-8
- 13 刘文忠. 幽门螺旋杆菌感染与非溃疡性消化不良. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 91-97
- 14 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479 [PMID: 16678560 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059]
- 15 邓莉, 柯美云, 姚树坤, 王智凤, 孙晓红, 方秀才, 朱丽明. 功能性消化不良及其不同亚型近端胃功能评估. 中华消化杂志 2014; 34: 374-378
- 16 Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Geeraerts B, Vos R, Persoons P, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J. Relationship between anxiety and gastric sensorimotor function in functional dyspepsia. *Psychosom Med* 2007; 69: 455-463 [PMID: 17556644 DOI: 10.1097/PSY.0b013e3180600a4a]
- 17 俞媛洁, 陈继红, 于文葵, 谭诗云, 罗和生. 功能性消化不良餐后不适综合征患者体表胃慢波信号特征. 武汉大学学报(医学版) 2014; 35: 787-800
- 18 Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2012; 47: 862-871 [DOI: 10.1007/s00535-012-0625-9]
- 19 唐海英, 王英德, 张廷军, 解静慧. 功能性消化不良患者的胃排空和胃内食物分布. 世界华人消化杂志 2006; 14: 350-353
- 20 吕林, 王静, 唐旭东, 黄穗平, 王凤云, 康楠, 陈婷, 朱恩林, 王晓鸽. 功能性消化不良餐后不适综合征患者52例胃中液体食物分布特点. 中华消化杂志 2015; 35: 455-458
- 21 吕林, 黄穗平, 唐旭东, 王凤云, 王静, 罗仕娟, 康楠. 功能性消化不良从脾论治理论探讨. 中医杂志 2014; 55: 383-385
- 22 王俊, 张翼宙. 基于量化分析的功能性消化不良中医病因病机研究. 中华中医药学刊 2014; 32: 300-302
- 23 廖建良. 功能性消化不良中医病因病机探析. 实用中医内科杂志 2012; 26: 66-67
- 24 吕林, 唐旭东, 王静, 黄穗平, 王凤云, 康楠, 陈婷, 朱恩林, 王晓鸽. 四君子汤对功能性消化不良餐后不适综合征患者胃中液体食物分布的影响. 中华中医药杂志 2015; 30: 4318-4323
- 25 侯丽颖, 季幸妹, 曾常春. 从脾功能不同角度探讨脾虚病证线粒体改变意义. 北京中医药大学学报 2011; 34: 92-94
- 26 陈苏宁, 史亚东, 马丽, 高宪新. 中医为主要措施治疗功能性消化不良复发率的Meta分析. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2938-2941
- 27 王清云, 孙红光, 赵君玫, 张亚冰. 脾胃气虚与异柠檬酸脱氢酶和肾上腺髓质激素的关系. 中国中西医结合杂志 1987; 7: 426
- 28 范一宏, 蔡利军, 徐国萍, 冯雯, 金曼, 吕宾, 姜宁, 乔樵. 中医辨证治疗功能性消化不良的随机对照研究. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 1592-1597
- 29 刘燕君, 佟丽, 鲁思凡, 刘亭亭, 常玉娟, 张平, 刘涛, 史海霞, 周Aimin, 魏茹涵, 陈建德, 李搏灵, 魏玮. 胃康宁对人胃黏膜上皮细胞电压依赖性阴离子通道沉默与过表达后细胞能量代谢的作用. 中医杂志 2016; 57: 332-336
- 30 李佳, 杨芳, 郑洪新, 王拥军. 补肾健脾中药对骨质疏松症小鼠骨骼、骨骼肌异柠檬酸脱氢酶影响的研究. 中国中医基础医学杂志 2014; 20: 1341-1343

编辑: 闫晋利 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》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)

## 蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化的疗效观察

戈宏焱, 赵百岁, 张仕华, 王丽萍

### ■背景资料

我国酒精性肝病的发病率逐年增加, 在部分地区已成为仅次于病毒性肝病的第二大肝病。由各种原因引起的肝病在转变为肝硬化之前, 都要经历肝纤维化这一病理过程, 而肝纤维化早期是可逆的, 是阻止其发展为肝硬化过程中唯一可靠的治疗时机。因此, 临床中加强肝纤维化阶段的治疗具有重要的意义。

戈宏焱, 赵百岁, 内蒙古民族大学附属医院消化内科 内蒙古自治区通辽市 028000

戈宏焱, 赵百岁, 内蒙古民族大学附属医院 内蒙古自治区通辽市 028000

张仕华, 内蒙古民族大学 内蒙古自治区通辽市 028000

王丽萍, 内蒙古医科大学附属医院消化内科 内蒙古自治区呼和浩特市 010050

戈宏焱, 主任医师, 主要从事肝脏疾病的诊断与治疗研究。

基金项目: 内蒙古自然科学基金面上项目, No. 2015MS0805。

作者贡献分布: 此课题设计、研究过程及审阅由戈宏焱完成; 临床病例收集、数据处理由张仕华与赵百岁共同完成; 论文修改由戈宏焱与张仕华共同完成。

通讯作者: 王丽萍, 主治医师, 010050, 内蒙古呼和浩特市回民区通道北街1号, 内蒙古医科大学附属医院消化内科。  
gehongyan\_1999@126.com  
电话: 0471-3451751

收稿日期: 2016-09-05

修回日期: 2016-09-23

接受日期: 2016-10-08

在线出版日期: 2016-11-18

Shi-Hua Zhang, Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 02800, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Li-Ping Wang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Supported by: Inner Mongolia Natural Science Foundation Surface Project, No. 2015MS0805.

Correspondence to: Li-Ping Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huiming District, 1 Tongdao North Street, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China. gehongyan\_1999@126.com

Received: 2016-09-05

Revised: 2016-09-23

Accepted: 2016-10-08

Published online: 2016-11-18

### Abstract

#### AIM

To evaluate the clinical efficacy of Qinggan Jiuwei San, a Mongolian drug, in the treatment of patients with alcoholic liver fibrosis.

#### METHODS

Sixty-seven male patients with alcoholic liver fibrosis treated at the Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities from June 2013 to May 2016 were divided into either an experimental group ( $n = 34$ ) or a control group ( $n = 33$ ). The experimental group was given oral Qinggan Jiuwei San (3 g each time, once a day) for a total of 12 wk. The control group was given reduced glutathione tablets (0.4 g each time, 3 times/d) for the same duration. Both groups abstained alcohol and other drugs during the experimental period. There was no statistically significant difference

### Clinical efficacy of Qinggan Jiuwei San, a Mongolian drug, in treatment of alcoholic liver fibrosis

Hong-Yan Ge, Bai-Sui Zhao, Shi-Hua Zhang, Li-Ping Wang

Hong-Yan Ge, Bai-Sui Zhao, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Hong-Yan Ge, Bai-Sui Zhao, Clinical Medicine College of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

### □同行评议者

秦冬梅, 副教授, 石河子大学药学院; 金海燕, 教授, 延边大学附属医院消化内科; 顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科; 张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系



in general data ( $P > 0.05$ ) between the two groups.

## RESULTS

Qinggan Jiuwei San was superior to reduced glutathione in improving the FibroTest (FT) value and reducing collagen IV (CIV) and laminin (LN) indexes. Both Qinggan Jiuwei San and reduced glutathione showed good efficacy in reducing serum liver fibrosis indexes hyaluronan (HA) and procollagen III peptide (PIIIP). Qinggan Jiuwei San was significantly better than reduced glutathione in reducing HA, PC II, CIV and LN.

## CONCLUSION

Qinggan Jiuwei San can improve the FT value of patients with alcoholic liver fibrosis, and reduce the degree of hepatic fibrosis.

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

Key Words: Liver fibrosis; Mongolian drug; FibroTest

Ge HY, Zhao BS, Zhang SH, Wang LP. Clinical efficacy of Qinggan Jiuwei San, a Mongolian drug, in treatment of alcoholic liver fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4370-4374 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4370.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4370>

## 摘要

### 目的

研究蒙药清肝九味散对酒精性肝纤维化患者的治疗作用。

### 方法

收集内蒙古民族大学附属医院消化内科2013-06/2016-05门诊治疗的酒精性肝纤维化患者67例。实验组34例, 均为男性, 给予蒙药清肝九味散3 g/次, 1次/d, 口服, 共治疗12 wk; 对照组33例, 均为男性, 给予还原型谷胱甘肽片0.4 g/次, 3次/d, 口服, 共治疗12 wk。实验组和对照组患者在治疗期间均严格戒酒且不予其他药物治疗, 两组患者一般资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 结果

蒙药清肝九味散改善FT值、降低IV型胶原(collagen IV, CIV)、层粘连蛋白(laminin, LN)指标优于常规西药还原型谷胱甘肽片; 在降低血清中肝纤维化指标透明质酸(hyaluronan, HA)、III型前胶原(procollagen III peptide,

PIIIP)两组患者均有较好疗效; 组间比较, 治疗后蒙药组较常规西药还原型谷胱甘肽在减低HA、PC II、CIV、LN血清学指标均较明显, 差异有统计学意义。

## 结论

蒙药清肝九味散可以明显改变酒精性肝纤维化患者的FT值, 降低肝纤维化血清学指标。

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

关键词: 肝纤维化; 蒙药; FibroTest

核心提要: 酒精性肝病导致的肝硬化逐年增加, 肝纤维化阶段是其治疗的关键时机, 临床中应用蒙药清肝九味散治疗效果显著, 可以改善肝功能及肝纤维化程度, 对于酒精性肝纤维化的治疗有着重要的临床意义, 值得进一步的探索研究。

戈宏焱, 赵百岁, 张仕华, 王丽萍. 蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化的疗效观察. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4370-4374 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4370.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4370>

## 0 引言

在我国, 虽然病毒性肝炎所致的各种肝病仍然占主要地位, 但是随着人们生活水平的提高、饮食结构的改变, 酒精消耗不断量增加, 近年来我国酒精性肝病患者日益增多<sup>[1]</sup>。酒精性肝纤维化(alcoholic liver fibrosis, ALF)是酒精性肝病向肝硬化发展的一个重要病理过程, 在该阶段积极有效的治疗是阻断其向肝硬化发展的关键。目前对肝纤维化的诊断主要靠病理穿刺, 但因其为有创检查, 常并发出血、疼痛, 甚至可能会损伤体内重要脏器, 不易被患者接受。瞬时弹性成像(transient elastography, FibroScan)是目前比较推崇的诊断肝纤维化的无创检查之一。近年来, 也有新的研究<sup>[2]</sup>表明, 根据患者年龄、性别、载脂蛋白A1(apolipoprotein A I, apoA I)、α<sub>2</sub>-巨球蛋白(α<sub>2</sub>-macroglobulin, α<sub>2</sub>-MG)、结合珠蛋白(haptoglobin, HP)、胆红素(total bilirubin, TBil)值计算出FT值作为评价肝纤维化诊疗的疗效, 被多数学者认为是较为可靠的检测指标, 已逐渐被应用于临床, 并作为治疗肝纤维化疗效的

## ■ 研究前沿

各种原因引起的肝病在转变为肝硬化之前, 都要经历肝纤维化这一病理过程, 大量研究表明如在酒精性肝纤维化时期及早干预则可以延缓向肝硬化转变的进程。近年酒精性肝纤维化病例日益增多, 引起了临床医生们的高度关注, 酒精性肝病在肝纤维化阶段及早的治疗至关重要。

## ■ 相关报道

蒙药治疗非酒精性脂肪性肝病在临床中已经有相关的报道, 但在酒精性肝纤维中的应用还未有更深入的探讨。本文就蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维的效果进行探讨, 旨在更好的研究其临床疗效及作用机制。



### 创新点

本文对蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化的疗效进行探讨, 重点分析其与目前常用西药还原型谷胱甘肽相比较在治疗酒精性肝纤维化中的优越性, 从血清学指标进行分析, 说明蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化患者有较好的疗效。

### 应用要点

本文发现蒙药清肝九味散对酒精性肝纤维化患者的肝功能、肝纤维化血清学指标均有明显的改善, 在临床中有较高的实用价值, 为该药物的进一步开发和应用提供了理论依据。

评估指标。此次研究, 我们通过观察蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化前后FibroTest及肝纤维化血清学指标的变化, 对该药物治疗该病进行临床评估。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集内蒙古民族大学附属医院消化内科2013-06/2016-05酒精性肝纤维化患者67例(均为门诊患者, 已排除不遵医嘱及脱落病例), 所选取的患者日饮酒量为80-500 g, 平均160 g, 饮酒年限5-20年, 平均16年。按照随机数字表法将所选取患者分为实验组和对照组, 实验组34例, 均为男性, 年龄38-52岁, 平均年龄为44.2岁 $\pm$ 4.7岁, 给予清肝九味散3 g/次, 1次/d, 口服, 共治疗12 wk。蒙药清肝九味散(批准文号: 哲卫准字9804-76号)处方为: 牛黄、瞿麦、五灵脂各50 g, 蓝盆花、木香、木鳖子或波棱瓜子(制)各25 g, 地格达35 g, 川木通4.5 g, 西红花2.5 g。以上9味药物, 除牛黄、西红花各自另研细末外, 其余7味药物共研细末, 加牛黄、西红花粉末, 混匀, 制成散剂。对照组33例, 均为男性, 年龄37-49岁, 平均年龄为43.1岁 $\pm$ 4.4岁, 给予还原型谷胱甘肽片0.4 g/次, 3次/d, 口服, 共治疗12 wk。实验组和对照组患者在治疗期间均严格戒酒且不予其他药物治疗, 实验组和对照组一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 病例选择:** 诊断标准: (1)有长期饮酒史, 一般超过5年<sup>[3]</sup>, 折合酒精量男性 $>40$  g/d; (2)出现肝损伤的临床表现且影像学检查FibroScan的检测值 $>10.6$  kPa(提示显著性肝纤维化)以上者<sup>[4]</sup>; (3)超声检查: 肝外形和体积明显改变; 肝实质回声增强; 门静脉主干内径 $>13$  mm, 脾静脉内径 $>8$  mm且排除测量时的影响因素外有门脉高压者<sup>[5]</sup>。

排除标准: (1)血清HBsAg阳性, HBV-DNA阳性者; (2)血清学检测证实有HCV感染、自身免疫性肝炎、淤胆性肝炎或隐源性肝炎者; (3)合并肝癌、肝性脑病、水电解质及酸碱平衡紊乱、消化道出血、感染等严重并发症者; (4)已经明确诊断为肝硬化的患者; (5)原发性/或继发性心脑血管、肺、肾、内分泌、神经和血液系统疾病者; (6)精神异常不能表达自身感受者; (7)合并有其他系统严重的疾病

者; (8)谷丙转氨酶过高可能对血清学检测和FibroScan检测造成影响者。

**1.2.2 血清纤维化指标:** 肝纤维化的早期阶段无特征性的临床改变, 可通过血清肝纤维化指标(肝纤4项)包括透明质酸(hyaluronan, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、III型前胶原(procollagen III peptide, PIIIP)、IV型胶原(collagen IV, CIV)等纤维化指标反映<sup>[6]</sup>。分别在患者治疗前后留取不抗凝血液5 mL, 4000 r/min, 5 min分离血清, 对于可能影响检测结果的标本如黄疸、溶血等剔除或重新采血, 所有标本均严格按照质量管理手册留取。采用化学发光法(化学发光仪郑州安图生物LUMO, 检测过程中所使用的试剂、校正液和质控品均由郑州安图生物配套提供)检测HA、LN、PIIIP、CIV的表达水平。观察两组患者治疗前后各指标的变化情况及各项指标之间的差异。

**1.2.3 FibroTest值测定:** FT值计算: 患者于治疗前后分别采集血液, 分离血清。采用德国西门子公司生产BNP生化分析仪检测apoA I、 $\alpha$ 2-MG、HP的值。TBIl和GGT检测采用全自动生化分析仪贝克曼(AU5800)。同时收集患者年龄和性别数据, 计算公式:  $FT值 = 4.467 \times \log(\alpha 2-MG) - 1.357 \times \log(HP) + 1.017 \times \log(\gamma-GGT) + 0.0281 \times (年龄) + 1.737 \times \log(TBIl) - 1.184 \times (apoA I) + 0.301 \times (性别, 男 = 1、女 = 0) - 5.540$ 。观察两组患者治疗前后FT值的变化及组间差异。

**统计学处理** 采用SPSS17.0进行统计学分析, 对正态分布的计量资料进行分析, 以 $mean \pm SD$ 表示, 采用 $t$ 检验, 以 $P<0.05$ 界值作为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者治疗前后FT值和血清肝纤维化指标的比较: 实验组患者治疗前后FT值比较差异有显著性意义( $P<0.01$ ), 对照组患者治疗前后FT值改变无统计学意义。

两组患者治疗前后血清中肝纤维化指标HA、PIIIP均较治疗前明显改善( $P<0.01$ , 表1); CIV、LN对照组患者治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表1); 治疗组患者治疗前后比较改善有显著性差异( $P<0.01$ , 表1);

组间比较, 治疗后两组患者FT值改变有显著性意义( $P<0.01$ , 表1); 实验组患者HA、PIIIP

表 1 两组患者治疗前后FT值与HA、PIIIP、LN、CIV之间的比较

分组	FT	HA	PIIIP	LN	CIV
对照组					
治疗前	2.59 ± 0.94	354.2 ± 128.7	179.3 ± 89.5	168.6 ± 53.9	149.3 ± 45.8
治疗后	2.18 ± 1.19	127.3 ± 38.9 <sup>b</sup>	109.5 ± 41.3 <sup>b</sup>	141.2 ± 51.7 <sup>a</sup>	132.7 ± 49.8 <sup>a</sup>
实验组					
治疗前	2.67 ± 0.95	361.2 ± 138.5	184.7 ± 101.5	164.8 ± 49.5	157.4 ± 56.7
治疗后	0.46 ± 1.01 <sup>bd</sup>	98.7 ± 32.1 <sup>bc</sup>	93.7 ± 50.4 <sup>bc</sup>	91.8 ± 30.8 <sup>bd</sup>	96.5 ± 34.6 <sup>bd</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 对照组. FT: FibroTest; HA: 透明质酸; PIIIP: III型前胶原; LN: 层黏连蛋白; CIV: IV型胶原.

血清学指标与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表1); 实验组患者CIV、LN血清学指标改善与对照组比较, 有显著性差异( $P < 0.01$ , 表1).

### 3 讨论

随着社会的发展, 人们生活水平的提高, 饮酒量的增加, 我国酒精性肝病的发病率逐渐升高, 部分地区已经成为终末期肝病的首要原因<sup>[7]</sup>. 酒精性肝病患者因长期摄入大量乙醇, 肝脏在乙醇代谢产物刺激下, 肝组织内弥漫性细胞外基质(特别是胶原)过度沉积, 使肝内皮细胞窗孔直径减小, 导致肝毛细血管化, 主要病变是不同程度的窦周纤维化和终末静脉纤维化加重肝中央小静脉缺氧并加速肝纤维化的形成<sup>[8]</sup>. 虽然肝活体组织病理学检查仍是目前诊断肝纤维化和肝硬化的“金标准”, 但该技术尚存在可重复性差、有创检查、取材范围小、不同观察者之间存在差异、价格昂贵等局限性, 使得其很难在临床上普遍开展<sup>[9]</sup>. 加之酒精性肝病患者依从性往往比较差, 因此, 临床实践中迫切要求开展无创性检查判断肝纤维化程度, FT值和血清肝纤维化指标就是其中的代表项目, 其中血清肝纤维化4项指标检测常常被用来判断患者肝纤维化的程度, 评价诊疗的疗效, 被多数学者认为是较为可靠的检测指标<sup>[10]</sup>. FibroTest通过 $\alpha 2$ -MG、HP、GGT、TbIL和apoA I 5项联合检测, 再通过年龄和性别进行调整, 通过计算公式可得FT数值, 该值可预示肝纤维化的程度和发展过程, 明显提高诊断的准确性<sup>[11]</sup>. FT值能通过无创性诊断肝纤维化, 更容易被多数患者所接受<sup>[12]</sup>. 两项指标联合检测能更好地为临床对肝纤维化患者进行诊断和疗效评价, 此次研究我们即采取了上述两种方法来评估治疗前后患者肝纤维改善程度. 由各种原因引起

的肝病在发展成肝硬化之前, 都要经历肝纤维化这一病理过程, 目前研究<sup>[13]</sup>表明, 肝纤维化早期经积极有效的治疗, 肝纤维化这一病理过程是可逆的, 而这些治疗药物大多是中药或植物类药物. 因此, 在酒精性肝纤维化阶段寻求积极有效的治疗是阻断酒精性肝炎向肝硬化发展的关键<sup>[14]</sup>. 目前西药对肝纤维化的治疗主要针对纤维化过程的某个或某些重要环节用药物进行干预, 虽然获得了一定的疗效, 但不能完全逆转肝纤维化, 且目前大多数化学药物仍处在动物实验或临床试验阶段, 尚缺乏理想的药物和方法<sup>[8]</sup>. 在长期的临床工作中我们发现蒙药清肝九味散在治疗酒精性肝病中有较好的疗效. 为此我们对相关酒精性肝纤维化患者应用蒙药清肝九味散进行了入组分析, 发现应用清肝九味散治疗后患者的FT值和肝纤四项均有较好的改善而对照组应用还原型谷胱氨肽治疗后FT值改变无统计学意义. 与目前其他研究结果相一致, 说明常规保肝药物还原型谷胱氨肽对逆转肝纤维化作用不理想. 与对照组相比较FT值改变有显著性差异( $P < 0.01$ ); 在改善患者血清肝纤维指标HA、PIIIP、CIV、LN治疗组优于对照组, 且治疗组患者较对照组血清学指标(CIV、LN)改善有显著性差异( $P < 0.01$ ). 上述实验结果表明蒙药清肝九味散有助于酒精性肝炎患者肝细胞的修复, 有较好的保肝作用, 在一定程度上降低患者血清HA、PIIIP、CIV、LN水平, 为该药治疗酒精性肝纤维化提供一定的实验基础.

### 4 参考文献

- 赵洁, 雷金艳. 酒精性肝病的研究进展. 北京中医药 2009; 28: 907-908
- 周文策, 王芳红, 李莹. 肝纤维化诊疗方法的研究进展. 中国普通外科杂志 2015; 24: 1032-1037

### ■名词解释

肝纤维化: 肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变, 主要是由于细胞外基质, 特别是胶原的沉积与降解失衡导致的一种病理状态; 蒙药: 蒙药和中药一样有着悠久的历史, 其种类繁多, 资源丰富, 分布广, 为蒙医所常用, 主要来源于自然界的植物、动物和矿物, 且以植物药为主, 在蒙古族聚集地区应用广泛, 治疗各种系统疾病也有显著的效果.

## □ 同行评价

本文内容能较好的反映抗肝纤维化临床治疗, 有一定新意.

- 3 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 167-170
- 4 张世雄. 彩色多普勒超声及FibroScan技术对慢性肝纤维化疾病评价. 辽宁省: 大连医科大学, 2014
- 5 陈国凤, 李冰, 陈松海. 肝纤维化无创性诊断的研究进展. 医学研究杂志 2011; 4: 15-18
- 6 Roth N, Kanel G, Kaplowitz N. Alcoholic foamy degeneration and alcoholic fatty liver with jaundice: Often overlooked causes of jaundice and hepatic decompensation that can mimic alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2015; 6: 145-148 [DOI: 10.1002/cld.520]
- 7 张岱, 王炳元. 酒精性肝病常见临床综合征. 临床肝胆病杂志 2014; 2: 121-128
- 8 潘洁, 万德芬, 吴小友, 胡红丁, 冯耀, 万莉萍.  $\beta$ -胡萝卜素对酒精性肝纤维化的防治效果. 世界华人消化杂志 2011; 19: 800-806
- 9 郭争捷, 常建东, 王卫民, 陈洁, 张力, 张艳平, 许梅娜. 声触诊组织量化技术诊断肝纤维化. 中国介入影像与治疗学 2012; 9: 718
- 10 申晓敏, 王春妍, 程晓静. FibroTest与肝纤维化 4项指标评价慢性乙型肝炎纤维化的研究. 天津医科大学学报 2015; 21: 507-509
- 11 Patel K, Bedossa P, Castera L. Diagnosis of liver fibrosis: present and future. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 166-183 [PMID: 25974902 DOI: 10.1055/s-0035-1550059]
- 12 纪冬, 陈国凤. 肝纤维化无创诊断研究进展及其临床应用. 传染病信息 2013; 26: 190-194
- 13 Hong M, Li S, Tan HY, Wang N, Tsao SW, Feng Y. Current Status of Herbal Medicines in Chronic Liver Disease Therapy: The Biological Effects, Molecular Targets and Future Prospects. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 28705-28745 [PMID: 26633388 DOI: 10.3390/ijms161226126]
- 14 李严严, 姜颖. 肝星型细胞分离方法和功能研究进展. 生物医学学报 2014; 7: 1059-1072

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》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub>, V<sub>max</sub>不能写Vmax,  $\mu$ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-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),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L),  $\phi$ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.



## 心理干预辅助治疗非糜烂性反流病的概况

陈广文, 谢胜, 廉永红, 陈家坤

陈广文, 陈家坤, 广西中医药大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530001

谢胜, 廉永红, 广西中医药大学第一附属医院 广西壮族自治区南宁市 530001

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460723.

作者贡献分布: 本文综述写作由陈广文完成; 谢胜与廉永红指导论文写作方向及思路; 文献查阅由陈家坤完成.

通讯作者: 谢胜, 教授, 主任医师, 530001, 广西壮族自治区南宁市园湖路2号, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科.  
xsh6566@163.com  
电话: 0771-5862003

收稿日期: 2016-08-13  
修回日期: 2016-09-06  
接受日期: 2016-09-13  
在线出版日期: 2016-11-18

### Psychological intervention for auxiliary treatment of non-erosive reflux disease

Guang-Wen Chen, Sheng Xie, Yong-Hong Lian, Jia-Kun Chen

Guang-Wen Chen, Jia-Kun Chen, Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Sheng Xie, Yong-Hong Lian, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460723.

Correspondence to: Sheng Xie, Professor, Chief Physician, Department of Spleen-Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, 2 Yuanhu Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xsh6566@163.com

Received: 2016-08-13  
Revised: 2016-09-06

Accepted: 2016-09-13  
Published online: 2016-11-18

### Abstract

Non-erosive reflux disease (NERD) is an independent subtype of gastroesophageal reflux disease, and it is often concomitant with anxiety and/or depression, which seriously influence the patient's quality of life. This article summarizes the research progress of NERD with regard to the pathogenesis of NERD and NERD with anxiety and/or depression, the effect of common treatments on NERD, and psychological intervention for auxiliary treatment of NERD (including establishing a good relationship between doctors and patients, psychological hints, health education, social support and so on). Some deficiencies in the understanding and treatment of NERD are pointed out. In addition, the following suggestions are put forward: more attention should be paid to the psychological factors of patients and psychological intervention should be adopted in the clinical practice and study of NERD; further research should be made on the mechanism of psychological intervention so as to form a unified understanding; epidemiological research and evidence-based medicine research should be carried out to explore the psychological intervention norms on NERD with anxiety and/or depression, in order to improve the curative effect of NERD and the quality of life of patients.

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

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Psychological status; Anxiety and/or depression; Psychological intervention

■背景资料  
非糜烂性反流病 (non-erosive reflux disease, NERD) 常合并焦虑和/或抑郁状态, 对目前常规药物仍以抑酸药和胃肠动力药物为主的治疗疗效并不理想, 在实际的临床工作中, 尤其是在综合医院非心理专业科室, 仍然重视的是患者疾病的躯体症状而忽略患者的心理问题, 重视药物治疗而忽略心理疏导治疗.

□同行评议者  
牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 谢义民, 副主任医师, 重庆三峡中心医院二外儿科

# ■ 研发前沿

本文所研究的NERD患者常合并焦虑和/或抑郁的状况的发病机制及心理干预对NERD的可能作用机制是功能性胃肠病研究的热点、难点。精神心理因素和胃肠功能及通过脑-肠轴相互影响的机制还有待进一步深入研究。

Chen GW, Xie S, Lian YH, Chen JK. Psychological intervention for auxiliary treatment of non-erosive reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4375-4380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4375.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4375>

## 摘要

非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)是胃食管反流病的一个独立亚型, 常合并焦虑和/或抑郁状态, 严重影响NERD患者的生活质量。本文从NERD的发病机制、NERD伴焦虑和/或抑郁状态的发病及治疗情况、心理干预辅助治疗(包括建立良好的治疗关系、心理暗示、健康教育、社会支持等方法)等方面总结了NERD的研究概况, 并指出目前对NERD的认识及治疗存在的不足, 提出在对NERD的临床及研究中, 应注意患者的精神心理因素并进行干预; 对心理干预的作用机制深入研究, 形成统一认识; 进行必要流行病学及循证医学研究以探讨NERD伴焦虑和/或抑郁状态心理辅助干预规范, 从而提高NERD治疗效果, 改善患者生活质量。

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

关键词: 胃食管反流病; 心理状况; 焦虑和/或抑郁状态; 心理干预

**核心提要:** 非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)患者常伴有焦虑、抑郁等负面情绪, 心理行为因素是影响患者症状严重程度和就诊频率的重要因素, 进而影响卫生资源的利用和患者的生活质量。心理干预辅助治疗NERD, 能帮助患者达到生理、心理和情绪的统一, 有效缓解焦虑、抑郁等心理状态, 提高生活质量。

陈广文, 谢胜, 廉永红, 陈家坤. 心理干预辅助治疗非糜烂性反流病的概况. *世界华人消化杂志* 2016; 24(32): 4375-4380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4375.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4375>

# ■ 相关报道

袁媛等发现, 甘丙肽与5-羟色胺存在负相关, 焦虑、抑郁症状越严重, 5-羟色胺越低, 甘丙肽越高。Koloski等认为精神心理因素是影响NERD患者症状严重程度和就诊频率的重要因素。

## 0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是以反流、反酸、烧心、胸骨后疼痛等症状为主的症候群, 严重影响患者的生活质量<sup>[1,2]</sup>。非糜烂性反流病(non-erosive reflux

disease, NERD)是GERD一个独立亚型, 其发病由多种因素引起, 但食管动力学的改变、酸反流、食管高敏感性、食管黏膜的损伤等都不能完全有效地解释其有症状而无黏膜损伤<sup>[3-5]</sup>。近年来研究<sup>[6]</sup>发现NERD占GERD的50%-81%。亚太地区, NERD约占GERD的50%-70%<sup>[7]</sup>。

## 1 NERD的发病机制及治疗

NERD病理生理机制复杂, 普遍认为其属于食管动力障碍性疾病, 食管动力异常(包括LES压力低下、TLESR和食管持久收缩等)、食管内脏高敏感性、HP感染、食管黏膜屏障异常和食管黏膜细胞间隙增宽的超微结构改变可能在NERD的发病中起着一定的作用<sup>[8,9]</sup>, 但85%的NERD患者无食管动力异常<sup>[10]</sup>, 40%-65%无病理性酸反流<sup>[11-13]</sup>。近年来研究发现精神心理因素在NERD发病过程中的作用更为突出, 但临床上缺乏足够的重视。

目前, GERD诊治共识主张采用抑制胃酸分泌、促动力抗反流等药物进行治疗, 但大量的临床研究发现, NERD患者对抑酸治疗的疗效并不理想, 并不能有效缓解所有的反流症状<sup>[14]</sup>, 几乎50%的NERD患者对其无治疗反应<sup>[15]</sup>, 且治愈后极易复发。对于PPI治疗失败的患者可行腹腔镜下Nissen胃底折叠术治疗, 其可通过加强抗反流的解剖机制, 可减少酸反流<sup>[16,17]</sup>, 但目前尚存较多争议, 且有研究表明手术的远期疗效并不乐观, 因此是否行手术治疗NERD需要谨慎考虑。

近年来国内外学者对NERD患者合并焦虑和/或抑郁的状况越来越多的重视, 将各种精神心理量表应用到对NERD的研究, 发现NERD并非完全由食管反流所致, 其还与患者的焦虑、抑郁等心理应激状态密切相关。张艳丽等<sup>[18]</sup>选取门诊符合入选标准的GERD患者278例, 接受问卷调查, 结合胃镜检查结果诊断并对所有患者进行生活质量评价及精神心理状态评定, 结果278例GERD患者中, NERD患者169例(60.8%), NERD组患者生活质量所有维度和综合评分均显著下降, 合并精神心理异常的比例达71.0%, 有明显的抑郁倾向、更易合并抑郁状态。陈仕武等<sup>[19]</sup>对727例NERD患者应用综合医院焦虑、抑郁量表(HADS)进行心理测评, 727例患者中, 单纯抑郁症状136例, 单纯焦虑症状129例, 抑郁症状并有焦

虑症状118例, 抑郁和或焦虑症状的患病率为52.68%(383/727).

## 2 心理干预辅助治疗

目前国内外学者普遍认识到本病是一种多因素的身心疾病. Koloski等<sup>[20]</sup>认为精神心理因素是影响患者症状严重程度和就诊频率的重要因素. 因此对NERD患者在抑制胃酸分泌、促动力抗反流的同时进行心理干预治疗的重要性也得到了国内外学者的认可<sup>[21,22]</sup>. 心理干预治疗是以临床心理学理论为指导, 以良好医患关系为桥梁, 运用临床心理学的技术和方法诊疗患者的过程. 具体方法为医生与患者建立良好的医患关系, 主动关心患者, 积极与患者沟通, 引导患者及其家属倾吐心声, 共同探讨产生负性情绪的根源, 并深入浅出疏导不良情绪, 引导患者对自己进行客观的分析评判, 并改善日常不良生活习惯, 安慰疏导、鼓励患者, 激发其战胜疾病的斗志, 以乐观的态度面对疾病.

**2.1 心理干预辅助常规药物治疗** 目前治疗NERD常规药物仍以抑酸药和胃肠动力药物为主, 然只能改善患者部分消化道症状, 对食管外症状, 特别是心理、睡眠障碍改善作用不明显<sup>[23]</sup>. 随着健康理念和生物医学模式的转变, NERD患者的情志症状和心理问题受到越来越多临床医生的关注. 林丽媛等<sup>[24]</sup>将40例NERD患者随机分成观察组和对照组各20例, 对照组用埃索美拉唑和多潘立酮治疗, 按照一般护理常规进行护理, 观察组在此基础上实行心理、认知、行为护理干预. 治疗后评估结果显示: 观察组显效率52%, 总有效率87%. 陶楠<sup>[25]</sup>将64例伴有焦虑的NERD患者随机分为对照组及实验组, 对照组予常规护理, 实验组在对照组基础上予针对性的护理干预, 治疗2 wk后, 实验组汉密尔顿焦虑量表评分均较对照组明显降低. 潘莉萍<sup>[26]</sup>将NERD患者62例, 按入院先后顺序分为干预组和对照组. 对照组采取常规治疗, 干预组在常规治疗的基础上应用认知、情绪、行为、社会支持等方法进行心理干预, 干预组治疗后SAS、SDS低于对照组, GQOLI中的躯体功能、心理功能、社会功能、物质功能和总分明显高于对照组. 祁丽丽等<sup>[27]</sup>为探讨心理干预辅助治疗NERD伴心理精神障碍的临床疗效, 选择90项症状自评量表评分高于正常模式的82例NERD患者, 随机分为两组, 两组均

口服奥美拉唑, 治疗组在此基础上对患者进行心理干预, 疗程8 wk, 治疗组显效率52%, 总有效率87%. 陈小燕等<sup>[28]</sup>应用埃索美拉唑联合心理干预治疗伴有焦虑症的NERD患者, 结果显示患者胃食管反流症状明显缓解, 疗效明显优于单独应用埃索美拉唑治疗. 别小芹等<sup>[29]</sup>采用心理暗示联合音乐疗法治疗NERD伴焦虑抑郁患者, 结果显示心理暗示联合音乐疗法能有效改善胃食管反流症状, 缓解焦虑、抑郁等心理状态, 提高患者生活质量.

通过对上述临床观察结果分析, 心理干预包括建立良好的治疗关系、心理暗示、健康教育、社会支持等有助于NERD患者改变不良生活方式、饮食习惯、消除恐惧心理, 帮助患者达到生理、心理和情绪的统一, 有效改善患者的焦虑、抑郁状态, 并使治疗作用持续存在, 使NERD患者在停药以后长期缓解.

**2.2 心理干预结合抗抑郁药物辅助治疗** NERD患者往往伴有抑郁、焦虑症状, 抗焦虑和抗抑郁药物辅助治疗NERD有助于缓解患者焦虑或抑制症状, 故越来越多学者主张在常规抑酸干预的基础上, 应用抗焦虑、抑郁药物进行治疗<sup>[30]</sup>. 赵昌东等<sup>[31]</sup>等观察确诊为NERD合并不同程度的精神心理学障碍的患者84例, 将其随机分为干预组、对照组, 干预组予心理干预、黛力新、雷贝拉唑钠肠溶片治疗, 对照组予雷贝拉唑钠肠溶片治疗. 结果显示: 干预组治疗总有效率显著高于对照组, 心理干预联合黛力新治疗NERD合并精神心理障碍患者能够显著提高治疗效果, 降低复发率. 刘勇等<sup>[32]</sup>抽取120例NERD伴抑郁和/或焦虑状态患者随机分成治疗组和对照组, 对照组单纯予雷贝拉唑、枸橼酸莫沙比利、黛力新治疗, 治疗组在对照组用药基础上给予心理干预, 治疗组NERD总有效率达到95%, 其抑郁、焦虑等状态也均得到显著的改善. 张淑芹等<sup>[33]</sup>收集在消化内科门诊就诊符合NERD诊断标准者152例进行回顾性分析, 随机分为对照组和治疗组. 对照组予奥美拉唑、吗丁啉药物治疗, 治疗组在此基础上予氟西汀治疗并同时进行心理干预. 结果显示: 治疗组的有效率及抑郁状态改善率在治疗4、8 wk及停药周后均明显高于对照组.

通过以上临床观察分析, 均证实心理干预结合抗抑郁药物治疗NERD伴焦虑和/或抑郁状态患者, 能明显缓解其临床症状, 改善生活

### 创新盘点

NERD的治疗目标是缓解症状, 提高患者的生存质量. 本文在前人研究基础上, 提出在治疗NERD时, 应注意患者的精神心理因素, 首先予以心理干预, 对于常规治疗无效的顽固性患者, 可合理应用抗焦虑抑郁药.



### 应用要点

文章在前人研究基础上, 总结NERD及NERD伴焦虑和/或抑郁状态的发病机制及治疗概况, 提出除本病还需进一步深入研究外, 尚可进行必要流行病学及循证医学研究以探讨NERD伴焦虑和/或抑郁状态心理辅助干预规范。

质量, 但随着抗焦虑抑郁药物的广泛使用<sup>[34]</sup>, 而目前国内临床医生对焦虑、抑郁等情绪障碍的识别率不足15%<sup>[35]</sup>, 从而会造成药物滥用, 此类药物的不良反应不容忽视, 且长期反复使用可出现耐受性和依赖性<sup>[36]</sup>。因此, 大部分学者<sup>[37,38]</sup>认为, 心理治疗和抗抑郁药对NERD有疗效。心理干预医疗成本低, 效果明显且无不良反应应广泛推广, 而抗抑郁药的适应证目前仅限于常规治疗无效的顽固性患者。

**2.3 心理干预对NERD的可能作用机制** 临床观察显示心理干预辅助治疗NERD的疗效肯定, 然心理干预究竟通过什么机制来影响NERD患者的症状, 并无定论。脑-肠轴概念的提出为认识精神心理因素对胃肠道病理生理的影响提供了理论基础。多数国内外学者<sup>[39-41]</sup>认为中枢与神经内分泌、肠神经系统和免疫系统的联系是双向通路, 外在刺激与内在信息通过神经链接与高级神经中枢相连, 胃肠功能与内脏感知皆受大脑皮质调控。焦虑、抑郁等负性情绪通过下丘脑-垂体-肾上腺轴使脑区活跃程度异常增强, 刺激中枢神经系统影响内分泌系统分泌(胃肠激素)或直接释放一些神经递质(甘丙肽、5-羟色胺等), 使交感神经兴奋, 迷走神经张力降低, 食管运动功能改变, 食管敏感度异常增高, 内脏敏感度放大, 从而产生烧心、反酸及胸骨后疼痛的病态反应<sup>[42-48]</sup>。

心理干预(包括疏导、鼓励、同情、解释、安慰、支持等正性刺激)通过脑-肠途径将NERD患者胃肠道功能与情感认知中枢联系, 对中枢神经系统中的大脑边缘系统和脑干网状结构产生直接或间接作用, 以影响胃肠感觉、动力和分泌, 促进胃的排空, 减少酸反流, 降低食管的酸敏感性。临床研究证实抗抑郁药物治疗可明显改善NERD的焦虑或抑制症状, 目前研究较多的新型抗抑郁药物氟哌噻吨美利曲辛片其可同时提高突触间隙多巴胺、去甲肾上腺素及5-羟色胺三种神经递质的含量, 调节中枢痛觉传导通路及提高内脏感觉阈值, 同时也有助于改善食管下段括约肌功能, 有效改善精神感知异常<sup>[30,49,50]</sup>。

### 3 结论

NERD是一种身心疾病, 易反复发作。大多数NERD患者常伴有严重的心理精神异常及生活质量损害, NERD患者中焦虑、抑郁情绪与

生活质量具有相关性, 而且NERD患者的焦虑、抑郁情绪越重, 生活质量越差。国外研究显示, 心理因素对NERD患者康复及生活质量的影响较其他慢性疾病, 如冠心病、糖尿病等更为严重<sup>[51]</sup>。目前临床研究充分肯定了心理干预辅助治疗NERD的疗效, 能全面改善患者临床症状, 提高其生活质量。然仍存在以下不足: (1)NERD患者有较高的抑郁和/或焦虑症状, 但缺乏相关诊断及治疗指南; (2)缺乏严格设计、大样本、多中心的临床试验评价精神心理治疗的疗效及其机制; (3)精神心理因素和胃肠功能及通过脑-肠轴相互影响的机制需进一步探讨; (4)NERD合并焦虑或抑郁状态患者, 精神专科就诊率低; (5)在实际的临床工作中, 尤其是在综合医院非心理专业科室, 仍然重视的是患者疾病的躯体症状而忽略患者的心理问题, 重视药物治疗而忽略心理疏导治疗。

现代医学模式已经转化为“生物-心理-社会医学模式”, 期望在今后的工作中临床工作者能加大对心理干预的研究及应用力度, 在治疗NERD时, 应首先注意患者的精神心理状况, 把心理干预作为一种常规的辅助治疗手段, 对于常规治疗无效的顽固性患者, 可合理应用抗焦虑抑郁药物。

### 4 参考文献

- Kulich KR, Malfertheiner P, Madisch A, Labenz J, Bayerdörffer E, Miehlke S, Carlsson J, Wiklund IK. Psychometric validation of the German translation of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in patients with reflux disease. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 62 [PMID: 14613560 DOI: 10.1186/1477-7525-1-62]
- Madisch A, Kulich KR, Malfertheiner P, Ziegler K, Bayerdörffer E, Miehlke S, Labenz J, Carlsson J, Wiklund IK. Impact of reflux disease on general and disease-related quality of life - evidence from a recent comparative methodological study in Germany. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 1137-1143 [PMID: 14661122 DOI: 10.1055/s-2003-45277]
- Takeshima F, Hashiguchi K, Onitsuka Y, Tanigawa K, Minami H, Matsushima K, Akazawa Y, Shiozawa K, Yamaguchi N, Taura N, Ohnita K, Ichikawa T, Isomoto H, Nakao K. Clinical Characteristics of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Refractory to Proton Pump Inhibitors and the Effects of Switching to 20 mg Esomeprazole on Reflux Symptoms and Quality of Life. *Med Sci Monit* 2015; 21: 4111-4121 [PMID: 26719012 DOI: 10.12659/MSM.895346]
- Hershcovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) - An Update. *J Neurogastroenterol Motil*

- 2010; 16: 8-21 [PMID: 20535321 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.8]
- 5 Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GN, Tack J, Heading RC, Holtman G, Moss SF. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease--the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 2009; 80: 74-88 [PMID: 19546560 DOI: 10.1159/000219365]
  - 6 Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 131-137 [PMID: 17245209 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225631.07039.6d]
  - 7 Goh KL. Changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the Asian-Pacific region: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 Suppl 3: S22-S25 [PMID: 15324378 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03591.x]
  - 8 陈文科, 邹兵, 郑爱萍, 郭海. 光学显微镜下非糜烂性反流病食管远端上皮细胞间隙的变化. *中国实用医药* 2016; 7: 19-20
  - 9 李仁君, 侯晓华. NERD患者症状与食管鳞状上皮细胞间隙关系的研究. *胃肠病学* 2012; 10: 601-604
  - 10 Hong SJ, Ko BM, Jung IS, Ryu CB, Moon JH, Cho JY, Kim JO, Lee JS, Lee MS, Shim CS, Kim BS. Relevance of ineffective esophageal motility and hyperactive acid sensitization in patients with gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1662-1665 [PMID: 17559356 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04987.x]
  - 11 Conchillo JM, Schwartz MP, Selimah M, Samsom M, Sifrim D, Smout AJ. Acid and non-acid reflux patterns in patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): a study using intraluminal impedance monitoring. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1506-1512 [PMID: 17934853 DOI: 10.1007/s10620-007-0059-z]
  - 12 Gutschow CA, Bludau M, Vallböhmer D, Schröder W, Bollschweiler E, Hölscher AH. NERD, GERD, and Barrett's esophagus: role of acid and non-acid reflux revisited with combined pH-impedance monitoring. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3076-3081 [PMID: 18438712 DOI: 10.1007/s10620-008-0270-6]
  - 13 王凡, 丁燕, 钱冬梅, 万晓萍, 谢新纪, 展玉涛. 非糜烂性反流病与反流性食管炎症状及食管酸暴露情况. *胃肠病学和肝病杂志* 2011; 6: 557-560
  - 14 Weijenberg PW, Cremonini F, Smout AJ, Bredenoord AJ. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 747-757, e350 [PMID: 22309489 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01888.x]
  - 15 Kasugai K, Funaki Y, Ebi M, Ogasawara N, Sasaki M. [Non-erosive reflux disease: NERD]. *Nihon Rinsho* 2015; 73: 1105-1109 [PMID: 26165065]
  - 16 刘晋黎, 陈顾委, 李元红, 段万明, 李新明. 腹腔镜Nissen胃底折叠术治疗胃食管反流病的长期效果. *腹腔镜外科杂志* 2009; 9: 654-659
  - 17 吴继敏, 汪忠镐, 季锋, 张普德, 来运钢, 刘永飞, 申海涛, 高翔, 陈秀. 腹腔镜Nissen胃底折叠术治疗胃食管反流病. *中国普通外科杂志* 2009; 10: 1055-1058
  - 18 张艳丽, 孙晓红, 陈春晓, 柯美云, 王智凤, 方秀才. 反流性食管炎和非糜烂性反流病患者症状谱、生活质量和精神心理状态调查. *胃肠病学* 2008; 2: 82-86
  - 19 陈仕武, 黄海燕, 崔桂林, 殷先锋. 抑郁、焦虑症状对非糜烂性胃食管反流病生活质量影响及治疗效果观察. *实用预防医学* 2010; 6: 1074-1077
  - 20 Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1340-1349 [PMID: 11374666 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03789.x]
  - 21 Maradey-Romero C, Kale H, Fass R. Nonmedical therapeutic strategies for nonerosive reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 584-589 [PMID: 25000345 DOI: 10.1097/MCG.000000000000125]
  - 22 Feng Z, Huang J, Xu Y, Zhang M, Hu S. Dissociative disorder induced by clarithromycin combined with rabeprazole in a patient with gastritis. *J Int Med Res* 2013; 41: 239-243 [PMID: 23569151 DOI: 10.1177/030060513475384]
  - 23 周晓玲, 谢胜, 侯秋科, 韦金秀, 张越, 刘园园, 税典奎, 梁谊深, 徐宏, 颜春艳. 背俞指食针疗法对GERD伴心理、睡眠障碍的治疗探讨. *辽宁中医药大学学报* 2014; 8: 106-108
  - 24 林丽嫚, 杨婷, 杨清秀, 汤红玲, 李佩. 护理干预对非糜烂性反流病患者生活质量的影响. *齐鲁护理杂志* 2011; 15: 15-17
  - 25 陶楠. 护理干预在非糜烂性反流病伴焦虑症状中的作用. *内蒙古中医药* 2014; 33: 113
  - 26 潘莉萍. 心理行为干预对胃食管反流病患者心理状况和生活质量的影响. *中国康复理论与实践* 2012; 11: 1091-1092
  - 27 祁丽丽, 董世光. 心理干预辅助治疗非糜烂性胃食管反流病疗效观察. *吉林医学* 2011; 1: 36-37
  - 28 陈小燕, 闫峻, 裴继华, 夏宣平, 郑君杰, 薛战雄. 心理疏导辅助治疗伴有焦虑症的胃食管反流病的疗效. *新医学* 2010; 6: 400-402
  - 29 别小芹, 刘红. 心理暗示联合音乐疗法对胃食管反流病患者症状及焦虑抑郁情绪的影响. *现代医学* 2015; 7: 854-857
  - 30 徐杲, 华娴, 徐希, 龚菲. 氟哌噻吨美利曲辛联合质子泵抑制剂对伴焦虑抑郁的非糜烂性胃食管反流病的临床疗效. *医学研究杂志* 2016; 1: 138-140
  - 31 赵昌东, 张小节, 张辉, 曹金霞. 心理干预联合黛力新治疗非糜烂性反流病伴精神心理障碍的临床研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2014; 10: 1152-1154
  - 32 刘勇, 王斌, 陈思思. 心理疏导联合抗抑郁及焦虑治疗伴焦虑及抑郁症状的NERD的疗效. *中国老年保健医学* 2012; 5: 13-15
  - 33 张淑芹, 严宏彬, 房体静. 心理干预联合抗抑郁药治疗非糜烂性反流病疗效观察. *河北医药* 2011; 19: 2981-2982
  - 34 王映辉, 张俊芳, 佃少娜. 某“三甲”医院2006-2011年抗抑郁药应用分析. *中国药房* 2013; 6: 500-502
  - 35 黄耀星, 贾林. 心身疾病的研究概况及广州地区诊治现状. *广州医药* 2005; 3: 4-5
  - 36 Mahtani-Chugani V, Sanz EJ. Users perception of risk and benefits of mood modifying drugs. *Curr Clin Pharmacol* 2011; 6: 108-114 [PMID: 21592064]
  - 37 Reed-Knight B, Claar RL, Schurman JV, van Tilburg MA. Implementing psychological therapies for functional GI disorders in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 981-984 [PMID: 27356273 DOI: 10.1080/17474124.2016.1207524]
  - 38 Palsson OS, Whitehead WE. Psychological treatments in functional gastrointestinal disorders: a primer for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 208-216; quiz e22-e23 [PMID: 23103907 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.031]

# □名词解释

焦虑和/或抑郁状态: 患者常反复陈述躯体不适症状, 或即使存在某些身体疾病, 但其症状的性质和严重程度并不能以此来解释。患者常反复就医, 各种医学检查阴性和医生的解释均不能打消其疑虑, 常伴有紧张、不安、恐惧、失眠等症状。

□ 同行评价

该文章作者阅读量较大, 从胃食管反流病的一个独立亚型阐述其发病机制、治疗方法及效果, 具有新颖性和可读性。

- 39 Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 738-748 [PMID: 27090305 DOI: 10.1038/mp.2016.50]
- 40 Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 667-672 [PMID: 23041079 DOI: 10.1016/j.coph.2012.09.010]
- 41 Keightley PC, Koloski NA, Talley NJ. Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 207-214 [PMID: 25710826 DOI: 10.1177/0004867415569801]
- 42 Jansson C, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 21-29 [PMID: 19961344 DOI: 10.3109/00365520903401967]
- 43 Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K, Lagergren J. Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 58-65 [PMID: 17919274 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03537.x]
- 44 Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 21-43 [PMID: 21333899 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.004]
- 45 Siwiec RM, Babaei A, Kern M, Samuel EA, Li SJ, Shaker R. Esophageal acid stimulation alters insular cortex functional connectivity in gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 201-211 [PMID: 25367277 DOI: 10.1111/nmo.12464]
- 46 Liu HN, Ohya S, Nishizawa Y, Sawamura K, Iino S, Syed MM, Goto K, Imaizumi Y, Nakayama S. Serotonin augments gut pacemaker activity via 5-HT<sub>3</sub> receptors. *PLoS One* 2011; 6: e24928 [PMID: 21949791 DOI: 10.1371/journal.pone.0024928]
- 47 Zhang Z, Sheng S, Guo L, Li G, Zhang L, Zhang L, Shi M, Bo P, Zhu Y. Intracerebroventricular administration of galanin antagonist sustains insulin resistance in adipocytes of type 2 diabetic trained rats. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 361: 213-218 [PMID: 22564511 DOI: 10.1016/j.mce.2012.04.012]
- 48 袁媛, 刘恒咏, 陈阳, 肖茹萍, 卜平. 胃食管反流病患者甘丙肽、5-羟色胺的表达及其与精神心理因素的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 8: 1247-1251
- 49 李彩虹, 沙正凯, 孙国胜. 黛力新与奥美拉唑及莫沙比利联合治疗顽固性胃食管反流病疗效观察. *中国误诊学杂志* 2008; 6: 1326-1327
- 50 郭林林, 唐捷. 氟哌噻吨美利曲辛治疗伴焦虑或抑郁的非糜烂性胃食管反流病的疗效观察. *中国执业药师* 2016; 3: 9-12
- 51 Pace F, Molteni P, Bollani S, Sarzi-Puttini P, Stockbrügger R, Bianchi Porro G, Drossman DA. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 1031-1038 [PMID: 14621276 DOI: 10.1080/00365520310004524]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





## 胃癌相关基因研究进展

于尚睿, 黄晓俊, 张亚萍

于尚睿, 黄晓俊, 张亚萍, 兰州大学第二医院消化科 甘肃省兰州市 730030

于尚睿, 主要从事消化系统肿瘤方面的研究.

作者贡献分布: 本文由于尚睿与张亚萍完成; 黄晓俊审校.

通讯作者: 黄晓俊, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门80号, 兰州大学第二医院消化内科. [huangxj62@163.com](mailto:huangxj62@163.com)  
电话: 0931-8942731

收稿日期: 2016-09-01

修回日期: 2016-09-13

接受日期: 2016-09-25

在线出版日期: 2016-11-18

### Gastric cancer related genes

Shang-Rui Yu, Xiao-Jun Huang, Ya-Ping Zhang

Shang-Rui Yu, Xiao-Jun Huang, Ya-Ping Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, 80 Cuiying Door, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. [huangxj62@163.com](mailto:huangxj62@163.com)

Received: 2016-09-01

Revised: 2016-09-13

Accepted: 2016-09-25

Published online: 2016-11-18

### Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors. In addition to environmental, socioeconomic, and dietary factors, hereditary factors also play an important role in the development of gastric cancer. Although some

driver genes have been identified in gastric cancer, the molecular compositions of gastric cancer have not been fully understood. Genome-wide association studies, copy number variations and next-generation sequencing provide systematic methods to identify all genetic alterations in the cancer genome, especially in the field of mutation detection. Here we make a brief review of the current status of research on gastric cancer genetics.

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

Key Words: Gastric cancer; Genetic studies; Genome-wide association studies; Copy number variations; Next-generation sequencing

Yu SR, Huang XJ, Zhang YP. Gastric cancer related genes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4381-4388 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4381.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4381>

### 摘要

胃癌是世界最常见恶性肿瘤之一,除了与环境、饮食、社会经济等因素有关外,遗传因素也起着重要的作用. 尽管有些基因在胃癌中已经确定,但胃癌的遗传因素尚未得到充分的认识. 全基因组关联分析、拷贝数变异分析、二代基因测序技术提供了系统化的方法来识别癌症基因组所有的基因变异,特别是在突变检测领域. 本文就胃癌目前遗传学研究现状作一简要综述.

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

■背景资料  
胃癌是世界最常见恶性肿瘤之一,每年新发人数约为952000人(占所有恶性肿瘤的7%),死亡人数约为723000(占所有恶性肿瘤9%),70%-85%的患者死于诊断的5年内. 研究胃癌的相关发病基因对胃癌的诊断、治疗、预防有重大意义.

■同行评议者  
李正荣,副教授,副主任医师,南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区);邱江锋,主任医师,上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

## 研究前沿

胃癌的发生是一个多因素参与的过程, 目前除已经明确部分基因与胃癌的发病有关, 胃癌的遗传相关性仍未阐明, 通过对其相关基因研究, 有助于提高对胃癌发病机制的认识, 进而其诊断与治疗也将迈上新台阶。

**关键词:** 胃癌; 遗传学研究; 全基因组关联分析; 拷贝数变异分析; 二代基因测序技术

**核心提要:** 胃癌的遗传因素在胃癌的发生中起着重要的作用。尽管有些基因在胃癌中已经确定, 但胃癌的遗传因素尚未得到充分的认识。全基因组关联分析、拷贝数变异分析、二代基因测序技术提供了系统化的方法来识别癌症基因组的基因变异, 特别是在突变检测领域。

于尚睿, 黄晓俊, 张亚萍. 胃癌相关基因研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4381-4388 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4381.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4381>

## 0 引言

胃癌是世界最常见恶性肿瘤之一, 每年新发人数约为952000人(占有恶性肿瘤的7%), 死亡人数约为723000(占有恶性肿瘤9%), 70%-85%的患者死于诊断的5年内<sup>[1,2]</sup>。幽门螺杆菌是胃癌的明确危险因素, 吸烟、盐渍饮食也可增加胃癌风险, 与此同时遗传因素已经被视为胃癌发病的重要组成部分。到目前为止, 与胃癌相关的确切遗传因素一直没能完全明确。在过去几年中, 通过易感基因研究、全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)、拷贝数变异分析(copy number variations, CNVs)、二代基因测序技术(next-generation sequencing, NGS)等方法, 我们对胃癌研究有了更进一步的认识。

## 1 常见易感基因

**1.1 E-钙粘蛋白基因** 1998年, Guilford等<sup>[3]</sup>研究了3个新西兰毛利血统家系共98人, 其中28人患有胃癌, 通过遗传学分析首次揭示遗传性弥漫性胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)呈现常染色体显性遗传且与E-钙粘蛋白(E-cadherin, CDH1)基因突变密切相关。CDH1基因位于16号染色体的长臂上, 即16q22.1, 其全长约100 kb, 包含16个外显子, 转录生成4.5 kb mRNA, 最终编码E-钙黏蛋白<sup>[4]</sup>。E-钙黏蛋白是一种钙依赖性蛋白, 是I型钙黏蛋白超家族的跨膜糖蛋白分子, 主要是表达在上皮细胞基底外侧膜, 由3部分组成: 胞内区、跨膜区以及胞外区, 其主要功能是介导细胞间黏连和抑制入侵<sup>[5]</sup>。该基因的突变主要影响胞内与胞外蛋白质, 进而影响蛋白质完整性, 导

致上皮组织细胞-细胞黏连受到干扰, 增加细胞运动性并对肿瘤浸润与转移能力起到加强作用<sup>[6]</sup>。2010年国际胃癌联合会证实, 对数百位满足HDGC的诊断标准的先证者进行了CDH1突变测试, 其中大约40%被发现携带的遗传基因发生改变。目前已明确CDH1基因突变与HDGC相关。

**1.2 MAP3K6基因** 促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联由一个激酶模块构成: MAPK、MAPK激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MKK)及MKK激酶(mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAP3K)。MAPK级联中信号从细胞表面到达细胞核, 从而形成基因转录。MAP3K6是c-Jun氨基末端激酶(c-jun n-terminal kinase, JNK)与p38信号级联的组成部分, 主要表达于皮肤、胃肠道及肺<sup>[7,8]</sup>。MAP3K6与其同源的MAP3K5形成异聚复合体, 通过他们的卷曲螺旋域, 阻止MAP3K6降解并促进其自身磷酸化和活化<sup>[7]</sup>。在氧化应激与活性氧诱导下, 活化磷酸化的MAP3K6激活JNK和p38信号级联并促进细胞凋亡, MAP3K6的促凋亡、抑制肿瘤的作用和MAP3K5的促炎/抗凋亡作用保持严格的平衡<sup>[7-9]</sup>。所以MAP3K6突变可能使个体易患胃癌<sup>[10]</sup>。虽然MAP3K6突变在胃癌中作用尚不十分明确, 但越来越多的研究证明MAP3K6在癌症发病机制中起重要作用。

**1.3 SMAD4基因** 1996年Hahn等<sup>[11]</sup>发现SMAD4基因, 其位于18号染色体, 即18q22.1, 包括11个外显子, 其功能在调节转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)转录活性中起着关键作用。SMAD4是TGF-β信号转录所需的常见SMAD蛋白<sup>[12]</sup>。SMAD4的突变失活可导致TGF-β反应迟钝, Kim等<sup>[13]</sup>指出, 在T细胞中的SMAD4依赖性信号的选择性丧失导致小鼠胃肠道自发上皮癌, 而结肠、直肠、十二指肠、胃及口腔肿瘤与大量浆细胞浸润相关。SMAD4可能参与HDGC, Takaku等<sup>[14]</sup>敲除位于小鼠SMAD4上的一个等位基因, 从而在小鼠的胃黏膜组织中可见印戒细胞癌巢, Caspase 10为胃癌的另一候选基因, 其突变可能导致凋亡功能的丧失。有报告<sup>[15]</sup>表明在HDGC患者中发现该基因编码区突变以及杂合性缺失分别为3%和15%。上述结果提示SMAD4与Caspase 10可能与胃癌存在一定相关性。

**1.4 其他相关基因** 家族性胃癌除了可能与

上述基因相关外, 有报道表明 $\beta$ -环连蛋白基因、*HPPI*基因、*BRCA2*基因、*MET*基因、*RUNX3*基因的改变也与胃癌相关<sup>[16]</sup>.

## 2 全基因组关联发现的有意义的胃癌易感位点和/或区域

**2.1 染色体8q24的SNP位点rs6983267以及rs2294008** 染色体8q24是一个已经被确认与包括胃癌在内的多器官癌症相关的风险基因位点, 其与前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肾细胞癌、葡萄胎、胰腺癌、结肠直肠癌的发病相关<sup>[17,18]</sup>. 研究<sup>[19]</sup>表明, 染色体8q24的一个功能性SNP位点rs6983267和MYC之间存在功能链接, 其影响Wnt信号调节转录因子7-like 2(transcription factor 7-like 2, TCF7L2), 且rs6983267变体是一个转录增强子, 其不仅能差异结合TCF7L2, 而且该危险区域可以与MYC原癌基因相互作用. 染色体8q24上的增强子可以与MYC形成一个染色质环. MYC增强区域可以与非编码RNA *CARLO-5*启动子的活性调节区相互作用, 从而调控*CARLO-5*的表达<sup>[20]</sup>, 上述研究表明rs6983267等位基因与癌症易感性的增加相关. 此外, 前列腺干细胞抗原 (prostate stem cell antigen, *PSCA*)基因定位于常染色体8q24上, 其编码的*PSCA*多肽是一种含123个氨基酸残基的糖基磷脂酰肌醇锚定的细胞表面蛋白. GWAS研究<sup>[21]</sup>发现*PSCA*基因的一个功能性SNP位点rs2294008(C/T)影响*PSCA*的转录活性, 该rs2294008决定翻译起始密码子的位置, 基因突变导致起始密码子位置的变化. 研究<sup>[22]</sup>表明, rs2294008的T等位基因与胃癌相关, 而C等位基因增加十二指肠溃疡风险. 此外, 有研究<sup>[23]</sup>表明*PSCA*基因rs2294008多态性与白种人胃癌发病风险无统计学意义, 但与亚洲胃癌发病明显相关.

**2.2 染色体1q22的SNP位点rs12904** *EFNA1*是糖基磷脂酰肌醇锚定的配体, 定位于染色体1q22上, 由205个氨基酸构成, 其细胞-细胞接触时优先结合到受体酪氨酸激酶(the receptor tyrosine kinase, RTK)的EphA2上, 他们在发育过程中发挥重要作用, 并且参与许多不同类型的肿瘤的发生、发展<sup>[24]</sup>. GWAS研究<sup>[25]</sup>发现*EFNA1*基因的一个功能性SNP位点rs12904(G/A)与胃癌发病风险密切相关. 研究<sup>[25]</sup>表明, rs12904位于*EFNA1*基因的3'UTR, 从G到A的

突变可导致在荧光素酶表达下的miR-200c(是miR-200家族中最重要组成部分, 在抑制在上皮-间充质转化与肿瘤细胞的黏附、侵袭、转移中发挥关键作用)的调控改变, 并且基因表达分析表明胃癌组织中, rs12904基因型突变改变了*EFNA1*的表达水平. 此外, ICSNPPathway分析表明, *EFNA1*基因与肝配蛋白受体结合途径可能在增加胃癌易感性上发挥重要作用<sup>[26]</sup>. 这些研究结果为研究癌症发病机制及*EFNA1*的生理病理功能开辟了新的道路.

**2.3 染色体1q21的SNP位点rs4072037** 全基因组关联研究报道定位于染色体1q21上*MUC1*基因的一个功能性SNP位点rs4072037与胃癌发生密切相关. *MUC1*基因编码的MUC1多肽是黏蛋白家族中的一种膜结合蛋白, 可分为N-末端和C-末端两个亚基, 两个亚单位由非共价结合并定位于细胞膜顶侧上皮细胞, 他可以阻挡外源损伤, MUC1-N存在于细胞表面上具有多个糖基化位点, 对细胞起保护作用, MUC1-C具有跨膜结构域和胞质尾, 其涉及细胞信号转导, 目前MUC1一直被认为是一个癌蛋白<sup>[27]</sup>. 该SNP rs4072037位于MUC1第二外显子, 并且A等位基因与MUC1的生理功能减低有关, 其引起第二外显子5'区的选择性剪接, 从而导致胃黏膜的生理保护功能降低, 胃癌易感性增加<sup>[28,29]</sup>.

**2.4 其他相关位点** 近年来通过GWAS和高通量遗传分析已经确定了与胃癌相关的几个位点, 如3q13.31、5p13.1、10q23及20p13等.

## 3 基因CNVs下发现的有意义的常见基因

**3.1 染色体8q24上MYC及TNFRSF11B** 最近的研究<sup>[30]</sup>显示位于染色体8q24上的基因拷贝数增加是胃癌多级发病的早期事件, 并且与胃癌患者低生存率相关. 研究<sup>[31]</sup>表明使用基于芯片的比较基因组杂交技术加上患者的临床资料发现染色体8q24的MYC和TNFRSF11B在胃癌患者中出现明显扩增. MYC是某些原发性肿瘤发生的原癌基因<sup>[32]</sup>, 且与迟发性肠型晚期肿瘤和胃癌远处转移相关<sup>[33]</sup>. TNFRSF11B位于染色体8q24, 其编码的骨保护素(osteoprotegerin, OPG), 是肿瘤坏死因子受体超家族的一员, OPG已被认为是多种癌症的一个预后标志物. 大量的研究<sup>[34]</sup>表明, OPG保护肿瘤细胞免受肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体影响, 并且可

**□相关报道** 近年来随着分子生物学发展, 全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)、拷贝数变异分析(copy number variations, CNVs)、二代基因测序技术(next-generation sequencing, NGS)等技术越来越多地应用于肿瘤突变基因检测上, 与胃癌相关的许多位点被发现, 为胃癌遗传学的进一步研究提供了方向.



**创新视点**  
本文综述了GWAS、CNVs、NGS等不同检测方式下的常见突变基因。

以通过Wnt/ $\beta$ -联蛋白途径驱动OPG的表达促进癌变和肿瘤细胞产生. 此外统计分析表明, MYC和TNFRSF11B的共同增益与肿瘤深度浸润、淋巴结转移和TNM分期密切相关<sup>[31]</sup>.

**3.2 染色体7q21上MET** 定位于7q21染色体的MET编码肝细胞生长因子受体, 肝细胞生长因子/MET途径在胃癌及其他癌症中可见功能障碍, MET通路的激活主要是由于MET扩增, 从而增强的肿瘤细胞的生长、入侵<sup>[35,36]</sup>. 此外, 最近的报告<sup>[37]</sup>显示MET基因扩增与mRNA过表达以及胃癌患者低生存率显著相关. MET基因拷贝数扩增也与肿瘤的浸润、转移相关, 表明其可以作为预后指标比蛋白质过表达更有价值<sup>[38]</sup>. MET扩增的临床影响与MET作为胃癌的功能性驱动基因相关. MET CNVs可以用作选择标记, 作为MET抑制剂治疗, 但仍需进一步探索<sup>[35]</sup>.

**3.3 染色体17p13.1上TP53** TP53基因是目前研究最为广泛的抑癌基因之一, 位于17p13.1上, 通过影响细胞的应激调控机制以诱导细胞周期阻滞、细胞凋亡、衰老、DNA修复或代谢变化<sup>[39]</sup>. 在胃癌致癌过程中, TP53基因座的缺失是这一基因功能障碍最常见的机制, 其频繁见于胃癌组织中<sup>[40,41]</sup>. 有研究<sup>[32]</sup>表明, 胃癌组织样本相比非肿瘤性胃样本, TP53 mRNA水平大幅下降, 杂合性丢失和突变可能导致Tp53功能的丧失. 此外研究表明, TP53缺失和胃癌癌前病变显著相关, 上述研究表明TP53 CNV可以是胃癌的早期分子事件<sup>[42]</sup>.

**3.4 染色体20q13上AURKA与20q13上C20orf11** 中心体相关极光激酶A(aurora kinase A, AURKA)基因位于20q13染色体基因座上, 其编码的AURKA蛋白被广泛表达, 具有调节细胞周期(S期晚期-M期)的功能<sup>[43]</sup>. 此外, AURKA过度表达可以激活多个致癌途径, 包括PI3K/AKT、 $\beta$ -catenin、NF- $\kappa$ B及JAK2-STAT3<sup>[44]</sup>. 多项研究<sup>[45,46]</sup>表明, AURKA基因拷贝数增加及过表达常见于胃癌组织中且其与恶性程度相关. AURKA扩增和肿瘤发展相关表明AURKA可能具有预后意义<sup>[35]</sup>. 研究<sup>[35,47]</sup>表明位于20q13.33染色体上的C20orf11基因的扩增可区分低分化胃癌和中度分化胃癌, 其在中分化胃癌中过表达, 并且C20orf11 CNV与TNM分期和胃癌的组织学亚型相关.

**3.5 其他与胃癌相关基因** 有报道表明染色体

1q、5p、7、8、13、20的扩增和染色体1p、3p、4、5q、9p、17p、18q、19p、21、22.41的缺失与胃癌相关, 同时, 许多基因的扩增或缺失也与胃癌相关, 如PIK3CA、TNK2、APC、HER2、KRAS、FGFR2等基因<sup>[40,48-55]</sup>.

## 4 NGS发现的胃癌相关基因或途径

**4.1 RTK** RTK超家族对生长发育的调节至关重要, RTK信号通路的异常激活涉及到包括胃癌在内的许多癌症的发展, PLK通路是RTK通路的一主要下游通路, PI3K蛋白是激活配体和下游信号的关键分子<sup>[56]</sup>. PI3K蛋白由两个亚基构成: 催化亚基主要由PIK3CA编码, 调节亚基主要由PIK3R1编码<sup>[57]</sup>. PIK3CA突变广泛存在于多种人类癌症<sup>[58]</sup>. 谷氨酸542赖氨酸, 谷氨酸545赖氨酸, 和组氨酸1047精氨酸是三种最常见的突变, 比野生型PIK3CA具有更强的激酶活性和致癌性<sup>[57,59]</sup>. 人第10号染色体缺失的磷酸酶(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)是PIK通路的负性调节因子. PTEN基因失活突变常见于胃癌<sup>[58,60]</sup>. 研究<sup>[61]</sup>表明, PIK通路抑制剂对于癌症有一定缓解作用.

**4.2 RHOA** RHOA属于的Rho GTP酶家族, 该家族几乎参与每一个生物学过程, 最主要的是调控肌动蛋白骨架<sup>[62,63]</sup>. RHOA编码小GTP酶能加速肌动蛋白聚合, 促进细胞周期<sup>[63]</sup>. 在胃癌相关研究中, 发现存在RHOA基因突变, 其突变率为6.5%-25.3%<sup>[48,62,64]</sup>. RHOA被报道参与包括胃癌在内的许多肿瘤的发生和发展<sup>[63]</sup>. 在胃癌中RHOA的突变热点主要为精氨酸5、甘氨酸17、缬氨酸42和亮氨酸57, 这些突变分布在RHOA与GTP结合区<sup>[48,62]</sup>. RHOA野生型细胞不影响细胞的生长, 而在RHOA突变细胞中RHOA的基因沉默显著抑制细胞增殖<sup>[62]</sup>. 此外, 细胞RHOA缬氨酸42缬氨酸或亮氨酸57缬氨酸突变多表达有较强的抗失巢凋亡能力<sup>[48]</sup>. 有研究发现野生型RHOA抑制增殖和Jurkat细胞的G<sub>1</sub>-S期细胞周期, 而RHOA甘氨酸17缬氨酸突变型则无此作用, 并且有研究还发现, 与RHOA甘氨酸17缬氨酸, 缬氨酸42缬氨酸, 或亮氨酸57缬氨酸突变型与GTP结合能力比野生型RHOA更弱, 说明存在RHOA信号缺陷<sup>[62,65-67]</sup>. 但RHOA如何参与胃癌发生和发展有待进一步研究.

4.3 其他与胃癌相关基因 DNA的甲基化, JAK2、PD-L1和PD-L2的扩增, PKHD1、CTNNA2、BRCA2均有报道与胃癌相关<sup>[68-71]</sup>.

## 5 结论

目前除已经明确部分基因与胃癌的发病有关, 胃癌的遗传相关性仍未阐明, 其发病机制还需进一步研究. 所以通过对其相关基因进行研究, 以期能够达到早期诊断及早期治疗的目的. 相信随着分子生物学的发展, 胃癌遗传学基础及具体发病机制终将被揭示, 其诊断与治疗也将迈上新台阶.

## 6 参考文献

- 1 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-1403 [PMID: 23485231 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027]
- 2 Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015; 16: e60-e70 [PMID: 25638682 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2]
- 3 Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scouler R, Miller A, Reeve AE. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-405 [PMID: 9537325 DOI: 10.1038/32918]
- 4 Bex G, Staes K, van Hengel J, Molemans F, Bussemakers MJ, van Bokhoven A, van Roy F. Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1). *Genomics* 1995; 26: 281-289 [PMID: 7601454 DOI: 10.1016/0888-7543(95)80212-5]
- 5 Vermeulen S, Van Marck V, Van Hoorde L, Van Roy F, Bracke M, Mareel M. Regulation of the invasion suppressor function of the cadherin/catenin complex. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 694-707 [PMID: 8880870 DOI: 10.1016/S0344-0338(96)80091-4]
- 6 Mateus AR, Simões-Correia J, Figueiredo J, Heindl S, Alves CC, Suriano G, Lubert B, Seruca R. E-cadherin mutations and cell motility: a genotype-phenotype correlation. *Exp Cell Res* 2009; 315: 1393-1402 [PMID: 19268661 DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.02.020]
- 7 Takeda K, Shimozono R, Noguchi T, Umeda T, Morimoto Y, Naguro I, Tobiume K, Saitoh M, Matsuzawa A, Ichijo H. Apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 2 functions as a mitogen-activated protein kinase kinase kinase in a heteromeric complex with ASK1. *J Biol Chem* 2007; 282: 7522-7531 [PMID: 17210579 DOI: 10.1074/jbc.M607177200]
- 8 Iriyama T, Takeda K, Nakamura H, Morimoto Y, Kuroiwa T, Mizukami J, Umeda T, Noguchi T, Naguro I, Nishitoh H, Saegusa K, Tobiume K, Homma T, Shimada Y, Tsuda H, Aiko S, Imoto I, Inazawa J, Chida K, Kamei Y, Kozuma S, Taketani Y, Matsuzawa A, Ichijo H. ASK1 and ASK2 differentially regulate the counteracting roles of apoptosis and inflammation in tumorigenesis. *EMBO J* 2009; 28: 843-853 [PMID: 19214184 DOI: 10.1038/emboj.2009.32]
- 9 Eto N, Miyagishi M, Inagi R, Fujita T, Nangaku M. Mitogen-activated protein 3 kinase 6 mediates angiogenic and tumorigenic effects via vascular endothelial growth factor expression. *Am J Pathol* 2009; 174: 1553-1563 [PMID: 19246638 DOI: 10.2353/ajpath.2009.080190]
- 10 Gaston D, Hansford S, Oliveira C, Nightingale M, Pinheiro H, Macgillivray C, Kaurah P, Rideout AL, Steele P, Soares G, Huang WY, Whitehouse S, Blowers S, LeBlanc MA, Jiang H, Greer W, Samuels ME, Orr A, Fernandez CV, Majewski J, Ludman M, Dyack S, Penney LS, McMaster CR, Huntsman D, Bedard K. Germline mutations in MAP3K6 are associated with familial gastric cancer. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004669 [PMID: 25340522 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004669]
- 11 Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, Weinstein CL, Fischer A, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271: 350-353 [PMID: 8553070 DOI: 10.1126/science.271.5247.350]
- 12 Shioda T, Lechleider RJ, Dunwoodie SL, Li H, Yahata T, de Caestecker MP, Fenner MH, Roberts AB, Isselbacher KJ. Transcriptional activating activity of Smad4: roles of SMAD hetero-oligomerization and enhancement by an associating transactivator. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9785-9790 [PMID: 9707553 DOI: 10.1073/pnas.95.17.9785]
- 13 Kim BG, Li C, Qiao W, Mamura M, Kasprzak B, Anver M, Wolfrum L, Hong S, Mushinski E, Potter M, Kim SJ, Fu XY, Deng C, Letterio JJ. Smad4 signalling in T cells is required for suppression of gastrointestinal cancer. *Nature* 2006; 441: 1015-1019 [PMID: 16791201 DOI: 10.1038/nature04846]
- 14 Takaku K, Miyoshi H, Matsunaga A, Oshima M, Sasaki N, Taketo MM. Gastric and duodenal polyps in Smad4 (Dpc4) knockout mice. *Cancer Res* 1999; 59: 6113-6117 [PMID: 10626800]
- 15 Park WS, Lee JH, Shin MS, Park JY, Kim HS, Lee JH, Kim YS, Lee SN, Xiao W, Park CH, Lee SH, Yoo NJ, Lee JY. Inactivating mutations of the caspase-10 gene in gastric cancer. *Oncogene* 2002; 21: 2919-2925 [PMID: 11973654 DOI: 10.1038/sj/onc/1205394]
- 16 Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *J Clin Pathol* 2008; 61: 25-30 [PMID: 17513507 DOI: 10.1136/jcp.2006.043679]
- 17 Taeb J, Asgari M, Abolhasani M, Farajollahi MM, Madjd Z. Expression of prostate stem cell antigen (PSCA) in prostate cancer: a tissue microarray study of Iranian patients. *Pathol Res Pract* 2014; 210: 18-23 [PMID: 24183365 DOI: 10.1016/j.prp.2013.09.012]
- 18 Tarleton HP, Chang SC, Park SL, Cai L, Ding B, He N, Hussain SK, Jiang Q, Mu LN, Rao J, Wang H, You NC, Yu SZ, Zhao JK, Zhang ZF. Genetic variation at 8q24, family history of cancer, and

**应用要点**  
本文就近年来常见胃癌基因进行归纳, 使读者在胃癌基因研究方面有进一步的了解。

# ■名词解释

单核苷酸多态性 (SNP): 是分子遗传标记; 全基因组关联分析(GWAS): 是应用基因组中数以百万计的SNP, 进行全基因组水平上的对照分析或相关性分析, 通过比较发现影响复杂性状的基因变异的一种新策略。

- upper gastrointestinal cancers in a Chinese population. *Fam Cancer* 2014; 13: 45-56 [PMID: 24030569 DOI: 10.1007/s10689-013-9673-4]
- 19 Pomerantz MM, Ahmadiyeh N, Jia L, Herman P, Verzi MP, Doddapaneni H, Beckwith CA, Chan JA, Hills A, Davis M, Yao K, Kehoe SM, Lenz HJ, Haiman CA, Yan C, Henderson BE, Frenkel B, Barretina J, Bass A, Tabernero J, Baselga J, Regan MM, Manak JR, Shivdasani R, Coetzee GA, Freedman ML. The 8q24 cancer risk variant rs6983267 shows long-range interaction with MYC in colorectal cancer. *Nat Genet* 2009; 41: 882-884 [PMID: 19561607 DOI: 10.1038/ng.403]
- 20 Kim T, Cui R, Jeon YJ, Lee JH, Lee JH, Sim H, Park JK, Fadda P, Tili E, Nakanishi H, Huh MI, Kim SH, Cho JH, Sung BH, Peng Y, Lee TJ, Luo Z, Sun HL, Wei H, Alder H, Oh JS, Shim KS, Ko SB, Croce CM. Long-range interaction and correlation between MYC enhancer and oncogenic long noncoding RNA CARLo-5. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 4173-4178 [PMID: 24594601 DOI: 10.1073/pnas.1400350111]
- 21 Saeki N, Ono H, Sakamoto H, Yoshida T. Genetic factors related to gastric cancer susceptibility identified using a genome-wide association study. *Cancer Sci* 2013; 104: 1-8 [PMID: 23057512 DOI: 10.1111/cas.12042]
- 22 Cho SJ, Choi IJ, Kim CG, Kook MC, Lee JY, Kim BC, Ryu KH, Nam SY, Kim YW. Risk factors associated with gastric cancer in patients with a duodenal ulcer. *Helicobacter* 2010; 15: 516-523 [PMID: 21073608 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00805.x]
- 23 Gu X, Zhang W, Xu L, Cai D. Quantitative assessment of the influence of prostate stem cell antigen polymorphisms on gastric cancer risk. *Tumour Biol* 2014; 35: 2167-2174 [PMID: 24146278 DOI: 10.1007/s13277-013-1287-9]
- 24 Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signalling and beyond. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 165-180 [PMID: 20179713 DOI: 10.1038/nrc2806]
- 25 Li Y, Nie Y, Cao J, Tu S, Lin Y, Du Y, Li Y. G-A variant in miR-200c binding site of EFNA1 alters susceptibility to gastric cancer. *Mol Carcinog* 2014; 53: 219-229 [PMID: 23065816 DOI: 10.1002/mc.21966]
- 26 Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. Genetic variants and risk of gastric cancer: a pathway analysis of a genome-wide association study. *Springerplus* 2015; 4: 215 [PMID: 25992311 DOI: 10.1186/s40064-015-1005-8]
- 27 Gendler SJ. MUC1, the renaissance molecule. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6: 339-353 [PMID: 11547902]
- 28 Zheng L, Zhu C, Gu J, Xi P, Du J, Jin G. Functional polymorphism rs4072037 in MUC1 gene contributes to the susceptibility to gastric cancer: evidence from pooled 6,580 cases and 10,324 controls. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 5791-5796 [PMID: 24072653 DOI: 10.1007/s11033-013-2682-4]
- 29 Kupcinskas J, Wex T, Link A, Bartuseviciute R, Dedelaite M, Kevalaite G, Leja M, Skieceviciene J, Kiudelis G, Jonaitis L, Kupcinskas L, Malfertheiner P. PSCA and MUC1 gene polymorphisms are associated with gastric cancer and pre-malignant gastric conditions [corrected]. *Anticancer Res* 2014; 34: 7167-7175 [PMID: 25503145]
- 30 Kang JU. Chromosome 8q as the most frequent target for amplification in early gastric carcinoma. *Oncol Lett* 2014; 7: 1139-1143 [PMID: 24944681 DOI: 10.3892/ol.2014.1849]
- 31 Wang X, Liu Y, Shao D, Qian Z, Dong Z, Sun Y, Xing X, Cheng X, Du H, Hu Y, Li Y, Li L, Dong B, Li Z, Wu A, Wu X, Bu Z, Zong X, Zhu G, Ji Q, Wen XZ, Zhang LH, Ji JF. Recurrent amplification of MYC and TNFRSF11B in 8q24 is associated with poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19: 116-127 [PMID: 25618371 DOI: 10.1007/s10120-015-0467-2]
- 32 Calcagno DQ, Freitas VM, Leal MF, de Souza CR, Demachki S, Montenegro R, Assumpção PP, Khayat AS, Smith Mde A, dos Santos AK, Burbano RR. MYC, FBXW7 and TP53 copy number variation and expression in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 141 [PMID: 24053468 DOI: 10.1186/1471-230X-13-141]
- 33 de Souza CR, Leal MF, Calcagno DQ, Costa Sozinho EK, Borges Bdo N, Montenegro RC, Dos Santos AK, Dos Santos SE, Ribeiro HF, Assumpção PP, de Arruda Cardoso Smith M, Burbano RR. MYC deregulation in gastric cancer and its clinicopathological implications. *PLoS One* 2013; 8: e64420 [PMID: 23717612 DOI: 10.1371/journal.pone.0064420]
- 34 De Toni EN, Thieme SE, Herbst A, Behrens A, Stieber P, Jung A, Blum H, Göke B, Kolligs FT. OPG is regulated by beta-catenin and mediates resistance to TRAIL-induced apoptosis in colon cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4713-4718 [PMID: 18676739 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5019]
- 35 Liang L, Fang JY, Xu J. Gastric cancer and gene copy number variation: emerging cancer drivers for targeted therapy. *Oncogene* 2016; 35: 1475-1482 [PMID: 26073079 DOI: 10.1038/onc.2015.209]
- 36 An X, Wang F, Shao Q, Wang FH, Wang ZQ, Wang ZQ, Chen C, Li C, Luo HY, Zhang DS, Xu RH, Li YH. MET amplification is not rare and predicts unfavorable clinical outcomes in patients with recurrent/metastatic gastric cancer after chemotherapy. *Cancer* 2014; 120: 675-682 [PMID: 24804300 DOI: 10.1002/cncr.28454]
- 37 Ha SY, Lee J, Kang SY, Do IG, Ahn S, Park JO, Kang WK, Choi MG, Sohn TS, Bae JM, Kim S, Kim M, Kim S, Park CK, Ignatius Ou SH, Kim KM. MET overexpression assessed by new interpretation method predicts gene amplification and poor survival in advanced gastric carcinomas. *Mod Pathol* 2013; 26: 1632-1641 [PMID: 23807774 DOI: 10.1038/modpathol]
- 38 Teng L, Lu J. cMET as a potential therapeutic target in gastric cancer (Review). *Int J Mol Med* 2013; 32: 1247-1254 [PMID: 24141315 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1531]
- 39 Wang J, Qian J, Hu Y, Kong X, Chen H, Shi Q, Jiang L, Wu C, Zou W, Chen Y, Xu J, Fang JY. ArhGAP30 promotes p53 acetylation and function in colorectal cancer. *Nat Commun* 2014; 5: 4735 [PMID: 25156493 DOI: 10.1038/ncomms5735]
- 40 Sonoda A, Mukaisho K, Nakayama T, Diem VT, Hattori T, Andoh A, Fujiiyama Y, Sugihara H. Genetic lineages of undifferentiated-type gastric carcinomas analysed by unsupervised clustering



- of genomic DNA microarray data. *BMC Med Genomics* 2013; 6: 25 [PMID: 23866769 DOI: 10.1186/1755-8794-6-25]
- 41 Fassin M, Simbolo M, Bria E, Mafficini A, Pilotto S, Capelli P, Bencivenga M, Pecori S, Luchini C, Neves D, Turri G, Vicentini C, Montagna L, Tomezzoli A, Tortora G, Chilosi M, De Manzoni G, Scarpa A. High-throughput mutation profiling identifies novel molecular dysregulation in high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancers. *Gastric Cancer* 2014; 17: 442-449 [PMID: 24272205 DOI: 10.1007/s10120-013-0315-1]
  - 42 Karaman A, Kabalar ME, Binici DN, Öztürk C, Pirim I. Genetic alterations in gastric precancerous lesions. *Genet Couns* 2010; 21: 439-450 [PMID: 21290973]
  - 43 Dar AA, Goff LW, Majid S, Berlin J, El-Rifai W. Aurora kinase inhibitors--rising stars in cancer therapeutics? *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 268-278 [PMID: 20124450 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0765]
  - 44 Katsha A, Arras J, Soutto M, Belkhiri A, El-Rifai W. AURKA regulates JAK2-STAT3 activity in human gastric and esophageal cancers. *Mol Oncol* 2014; 8: 1419-1428 [PMID: 24953013 DOI: 10.1016/j.molonc.2014.05.012]
  - 45 Katsha A, Soutto M, Sehdev V, Peng D, Washington MK, Piazzuelo MB, Tantawy MN, Manning HC, Lu P, Shyr Y, Ecsedy J, Belkhiri A, El-Rifai W. Aurora kinase A promotes inflammation and tumorigenesis in mice and human gastric neoplasia. *Gastroenterology* 2013; 145: 1312-1322.e1-e8 [PMID: 23993973 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.050]
  - 46 Özdemir M, Öznur M, Çiftçi E, Durak Aras B, Aslan H, Saygili H, Öner KS, Erkasap SM, Özakyol A, Paşaoğlu Ö, Çilingir O, Artan S. Detection of kinase amplifications in gastric adenocarcinomas. *Turk J Med Sci* 2014; 44: 461-470 [PMID: 25558650 DOI: 10.3906/sag-1303-139]
  - 47 Cheng L, Wang P, Yang S, Yang Y, Zhang Q, Zhang W, Xiao H, Gao H, Zhang Q. Identification of genes with a correlation between copy number and expression in gastric cancer. *BMC Med Genomics* 2012; 5: 14 [PMID: 22559327 DOI: 10.1186/1755-8794-5-14]
  - 48 Wang K, Yuen ST, Xu J, Lee SP, Yan HH, Shi ST, Siu HC, Deng S, Chu KM, Law S, Chan KH, Chan AS, Tsui WY, Ho SL, Chan AK, Man JL, Foglizzo V, Ng MK, Chan AS, Ching YP, Cheng GH, Xie T, Fernandez J, Li VS, Clevers H, Rejto PA, Mao M, Leung SY. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet* 2014; 46: 573-582 [PMID: 24816253 DOI: 10.1038/ng.2983]
  - 49 Tsai PC, Huang SW, Tsai HL, Ma CJ, Hou MF, Yang IP, Wang YS, Juo SH, Wang JY. The association between DNA copy number aberrations at chromosome 5q22 and gastric cancer. *PLoS One* 2014; 9: e106624 [PMID: 25210923 DOI: 10.1371/journal.pone.0106624]
  - 50 Takahashi N, Yamada Y, Taniguchi H, Fukahori M, Sasaki Y, Shoji H, Honma Y, Iwasa S, Takashima A, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Clinicopathological features and prognostic roles of KRAS, BRAF, PIK3CA and NRAS mutations in advanced gastric cancer. *BMC Res Notes* 2014; 7: 271 [PMID: 24774510 DOI: 10.1186/1756-0500-7-271]
  - 51 Das K, Gunasegaran B, Tan IB, Deng N, Lim KH, Tan P. Mutually exclusive FGFR2, HER2, and KRAS gene amplifications in gastric cancer revealed by multicolour FISH. *Cancer Lett* 2014; 353: 167-175 [PMID: 25086186 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.07.021]
  - 52 Shinmura K, Kiyose S, Nagura K, Igarashi H, Inoue Y, Nakamura S, Maeda M, Baba M, Konno H, Sugimura H. TNK2 gene amplification is a novel predictor of a poor prognosis in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2014; 109: 189-197 [PMID: 24178904 DOI: 10.1002/jso.23482]
  - 53 Yang Q, Shao Y, Shi J, Qu Y, Wu K, Dang S, Shi B, Hou P. Concomitant PIK3CA amplification and RASSF1A or PAX6 hypermethylation predict worse survival in gastric cancer. *Clin Biochem* 2014; 47: 111-116 [PMID: 24505629 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.10.014]
  - 54 Sheng WQ, Huang D, Ying JM, Lu N, Wu HM, Liu YH, Liu JP, Bu H, Zhou XY, Du X. HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four Chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance. *Ann Oncol* 2013; 24: 2360-2364 [PMID: 23788757 DOI: 10.1093/annonc/mdt232]
  - 55 Matsuoka T, Yashiro M. Recent advances in the HER2 targeted therapy of gastric cancer. *World J Clin Cases* 2015; 3: 42-51 [PMID: 25610849 DOI: 10.12998/wjcc.v3.i1.42]
  - 56 Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10: 789-799 [PMID: 15286780 DOI: 10.1038/nm1087]
  - 57 Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Yan H, Gazdar A, Powell SM, Riggins GJ, Willson JK, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004; 304: 554 [PMID: 15016963 DOI: 10.1126/science.1096502]
  - 58 Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, Sun Y, Jacobsen A, Sinha R, Larsson E, Cerami E, Sander C, Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal* 2013; 6: p11 [PMID: 23550210 DOI: 10.1126/scisignal.2004088]
  - 59 Bader AG, Kang S, Vogt PK. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1475-1479 [PMID: 16432179 DOI: 10.1073/pnas.0510857103]
  - 60 Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, Jacobsen A, Byrne CJ, Heuer ML, Larsson E, Antipin Y, Reva B, Goldberg AP, Sander C, Schultz N. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov* 2012; 2: 401-404 [PMID: 22588877 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095]
  - 61 Janku F, Hong DS, Fu S, Piha-Paul SA, Naing A, Falchook GS, Tsimberidou AM, Stepanek VM, Moulder SL, Lee JJ, Luthra R, Zinner RG, Broaddus RR, Wheler JJ, Kurzrock R. Assessing PIK3CA and PTEN in early-phase trials with PI3K/AKT/mTOR inhibitors. *Cell Rep* 2014; 6: 377-387 [PMID: 24440717 DOI: 10.1016/

□ 同符评价  
本文综述了近年来发现的部分基因在胃癌发生发展中的作用, 有一定的参考意义。

- j.celrep.2013.12.035]
- 62 Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, Yamamoto S, Tatsuno K, Katoh H, Watanabe Y, Ichimura T, Ushiku T, Funahashi S, Tateishi K, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Koike K, Seto Y, Fukayama M, Aburatani H, Ishikawa S. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet* 2014; 46: 583-587 [PMID: 24816255 DOI: 10.1038/ng.2984]
  - 63 Karlsson R, Pedersen ED, Wang Z, Brakebusch C. Rho GTPase function in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1796: 91-98 [PMID: 19327386 DOI: 10.1016/j.bbcan.2009.03.003]
  - 64 Wong SS, Kim KM, Ting JC, Yu K, Fu J, Liu S, Cristescu R, Nebozhyn M, Gong L, Yue YG, Wang J, Ronghua C, Loboda A, Hardwick J, Liu X, Dai H, Jin JG, Ye XS, Kang SY, Do IG, Park JO, Sohn TS, Reinhard C, Lee J, Kim S, Aggarwal A. Genomic landscape and genetic heterogeneity in gastric adenocarcinoma revealed by whole-genome sequencing. *Nat Commun* 2014; 5: 5477 [PMID: 25407104 DOI: 10.1038/ncomms6477]
  - 65 Yoo HY, Sung MK, Lee SH, Kim S, Lee H, Park S, Kim SC, Lee B, Rho K, Lee JE, Cho KH, Kim W, Ju H, Kim J, Kim SJ, Kim WS, Lee S, Ko YH. A recurrent inactivating mutation in RHOA GTPase in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 2014; 46: 371-375 [PMID: 24584070 DOI: 10.1038/ng.2916]
  - 66 Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R, Miyake Y, Muto H, Tsuyama N, Sato-Otsubo A, Okuno Y, Sakata S, Kamada Y, Nakamoto-Matsubara R, Tran NB, Izutsu K, Sato Y, Ohta Y, Furuta J, Shimizu S, Komeno T, Sato Y, Ito T, Noguchi M, Noguchi E, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Suzukawa K, Nanmoku T, Hasegawa Y, Nureki O, Miyano S, Nakamura N, Takeuchi K, Ogawa S, Chiba S. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 2014; 46: 171-175 [PMID: 24413737 DOI: 10.1038/ng.2872]
  - 67 Palomero T, Couronné L, Khiabani H, Kim MY, Ambesi-Impiomato A, Perez-Garcia A, Carpenter Z, Abate F, Allegretta M, Haydu JE, Jiang X, Lossos IS, Nicolas C, Balbin M, Bastard C, Bhagat G, Piris MA, Campo E, Bernard OA, Rabadan R, Ferrando AA. Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas. *Nat Genet* 2014; 46: 166-170 [PMID: 24413734 DOI: 10.1038/ng.2873]
  - 68 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
  - 69 Lin Y, Wu Z, Guo W, Li J. Gene mutations in gastric cancer: a review of recent next-generation sequencing studies. *Tumour Biol* 2015; 36: 7385-7394 [PMID: 26364057 DOI: 10.1007/s13277-015-4002-1]
  - 70 Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, Schrader KA, Schaeffer DF, Shumansky K, Zogopoulos G, Santos TA, Claro I, Carvalho J, Nielsen C, Padilla S, Lum A, Talhouk A, Baker-Lange K, Richardson S, Lewis I, Lindor NM, Pennell E, MacMillan A, Fernandez B, Keller G, Lynch H, Shah SP, Guilford P, Gallinger S, Corso G, Roviello F, Caldas C, Oliveira C, Pharoah PD, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23-32 [PMID: 26182300 DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.168]
  - 71 Chen K, Yang D, Li X, Sun B, Song F, Cao W, Brat DJ, Gao Z, Li H, Liang H, Zhao Y, Zheng H, Li M, Buckner J, Patterson SD, Ye X, Reinhard C, Bhatena A, Joshi D, Mischel PS, Croce CM, Wang YM, Raghavakaimal S, Li H, Lu X, Pan Y, Chang H, Ba S, Luo L, Cavenee WK, Zhang W, Hao X. Mutational landscape of gastric adenocarcinoma in Chinese: implications for prognosis and therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 1107-1112 [PMID: 25583476 DOI: 10.1073/pnas.1422640112]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



## 炎性生物标志物在克罗恩病诊断与疾病评估中的作用

张怡, 王培学, 张红杰

张怡, 王培学, 张红杰, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化内科 江苏省南京市 210029

张怡, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的临床与基础研究。

作者贡献分布: 本文综述由张怡与王培学完成; 张红杰审校。

通讯作者: 张红杰, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化内科. [hjzhang06@163.com](mailto:hjzhang06@163.com)  
电话: 025-68136255

收稿日期: 2016-08-27

修回日期: 2016-09-14

接受日期: 2016-09-25

在线出版日期: 2016-11-18

### Role of biomarkers in diagnosis and evaluation of disease activity of Crohn's disease

Yi Zhang, Pei-Xue Wang, Hong-Jie Zhang

Yi Zhang, Pei-Xue Wang, Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Provincial People's Hospital), Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Jie Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Provincial People's Hospital), 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. [hjzhang06@163.com](mailto:hjzhang06@163.com)

Received: 2016-08-27

Revised: 2016-09-14

Accepted: 2016-09-25

Published online: 2016-11-18

### Abstract

Crohn's disease (CD) is a group of chronic, relapsing inflammatory gastrointestinal diseases

with unknown etiology. The goals of treatment are to induce the transition from active stage into inactive stage and to maintain remission. Therefore, it is important to diagnose and assess disease activity in patients with CD. Recently, noninvasive markers for intestinal inflammation have been widely adopted in clinical practice in order to differentiate CD from other diseases, to grade inflammation, to assess the response to therapy, and to demonstrate recurrent inflammation after medical or surgically-induced remission. Fecal and serum calprotectins are among the best-studied noninvasive biomarkers of inflammation in CD which have attracted clinicians' attention. This paper gives an overview of the clinical implications of biomarkers for diagnosing and monitoring disease activity of CD.

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

Key Words: Crohn's disease; Biomarkers; Diagnosis; Disease activity; Evaluation

Zhang Y, Wang PX, Zhang HJ. Role of biomarkers in diagnosis and evaluation of disease activity of Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4389-4395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4389.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4389>

### 摘要

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是炎症性肠病的主要临床表型之一, 慢性、反复发作性是其临床特征表现, 治疗目的在于诱导疾病由活动期进入缓解期, 并维持疾病长期缓解。因此, 做好疾病的诊断与活动性评估有重要

### ■背景资料

近十年来克罗恩病(Crohn's disease, CD)在我国呈逐步增长趋势, 已然成为消化系统常见疾病。对CD进行及时诊断与正确活动性及严重程度评估有利于全面评估病情和估计预后, 制定治疗方案。

### ■同行评议者

缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科; 郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科



# 研究前沿

非侵入性、方便快速、准确有效及可重复性强的炎性生物标志物为CD诊断与治疗提供方便。目前, 炎性生物标志物作为反映肠道炎症的标志物已被广泛研究, 其中一些标志物已初具特色, 但仍未广泛投入临床使用。

意义. 随着非侵入性炎性生物标志物在CD诊断、临床疾病活动评估及药物或手术治疗后疾病复发监测中的应用研究, 炎性生物标志物尤其是血及粪钙卫蛋白在CD中的应用价值已引起人们的关注。本文对现有非侵入性炎性生物标志物在CD诊断、分型、疾病活动监测及复发预测等方面的应用及临床意义作一总结概括。

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

关键词: 克罗恩病; 炎性生物标志物; 诊断; 疾病活动; 评估

核心提要: 本文将对现有非侵入性炎性生物标志物在克罗恩病(Crohn's disease, CD)诊断、疾病活动监测等方面的应用及临床意义作一综述, 拟为临床医生正确认识CD及优化治疗方案提供有益指导。

张怡, 王培学, 张红杰. 炎性生物标志物在克罗恩病诊断与疾病评估中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4389-4395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4389.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4389>

## 0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)为炎症性肠病主要临床表型之一, 慢性、反复发作性是其临床特征表现。CD活动指数(CD activity index, CDAI)是临床上常用评估CD活动及疾病严重程度的指标之一, 然而这种主要基于症状的评分无法准确反映肠道炎症程度。内镜及影像学技术是评估CD活动性较客观的指标, 但内镜为有创检查, 且检查前需肠道准备, 患者不易接受。小肠CT造影及小肠核磁检查需注射造影剂, 且小肠CT造影有放射性, 在临床应用中受到限制<sup>[1-3]</sup>。多项研究显示除血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)外, 血及粪钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)等非侵入性炎性生物标志物可用于疾病诊断、疾病活动及严重程度评估、疾病预后的预测及疗效评估, 从而指导CD临床诊治。本文将对现有用于CD诊断、疾病活动及疗效评估的非侵入性炎性生物标志物作一综述。

## 1 用于CD诊断、分型及疾病行为预测的血生生物标志物

### 1.1 病原体相关抗体

1.1.1 病原体相关抗体与CD诊断的建立: 有研究显示CD患者血抗酿酒酵母菌抗体(anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, ASCA)-IgG及-IgA水平较健康对照者增高, 当ASCA阳性且核周型抗中性粒细胞胞浆抗体(perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, p-ANCA)阴性时诊断CD的敏感性为54.6%, 特异性达92.8%<sup>[4]</sup>。当ASCA及p-ANCA均阴性时, 联合抗大肠杆菌外膜蛋白C抗体(antibody to *Escherichia Coli* outer membrane porin, anti-OmpC)可提高ASCA及p-ANCA阴性CD患者的诊断率<sup>[5]</sup>。另有研究提示胰腺自身抗体(antibodies against exocrine pancreatic tissue, PAB)是诊断CD的特异性指标, PAB联合ASCA或抗多聚糖抗体可提高CD诊断<sup>[6]</sup>。抗多聚糖抗体家族除上述的ASCA-IgG, ASCA-IgA外, 还包括抗乙糖苷昆布糖抗体(anti-laminaribioside carbohydrate IgG antibodies, ALCA)、抗乙糖苷壳糖抗体(anti-chitobioside carbohydrate IgA antibodies, ACCA)及抗乙糖苷甘露醇抗体(anti-mannobioside carbohydrate IgG antibodies, AMCA)等, 上述抗体滴度CD患者高于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者, 提示可用于CD的鉴别诊断。虽然ASCA、ALCA、ACCA及AMCA用于CD诊断特异性高, 但其敏感性低, ALCA为上述四者中敏感性最高, 但仅达52.8%<sup>[7,8]</sup>。

1.1.2 病原体相关抗体与CD亚型的建立及疾病行为预测: 研究显示抗CBiR1鞭毛蛋白抗体(antibodies against bacterial flagellin, anti-CBiR1)可用于诊断CD复杂亚型, 该抗体与小肠型CD、肠穿孔、纤维狭窄等疾病行为独立相关<sup>[9]</sup>。有学者对ASCA、anti-OmpC、anti-CBiR1及抗荧光假单胞菌CD相关蛋白抗体在预测CD并发症及手术风险方面进行研究, 发现ASCA敏感性最高, 而anti-OmpC特异性最高, 将这些抗体联合应用可提高预测价值<sup>[10]</sup>。PAB可用于CD亚型诊断, 尤其是结肠型CD的诊断, 此外, PAB与CD疾病行为(穿孔、肛周病变)及肠外表现(关节、眼部及皮肤改变)相关<sup>[6]</sup>。

ALCA及AMCA与小肠型病变有关<sup>[7]</sup>. ASCA和ALCA升高的CD患者发生狭窄及穿孔风险增高, 需手术的概率增高<sup>[8]</sup>.

## 2 用于CD疾病活动监测、复发及预后评估的血生物标志物

### 2.1 血清CRP、血沉

**2.1.1 血清CRP、血沉与疾病活动评估:** 血清CRP是机体受到炎症刺激时由肝脏合成的急性相蛋白, 是评估CD疾病活动及严重程度的一项重要指标<sup>[11]</sup>. 研究<sup>[12]</sup>证实CD活动期患者CRP较缓解期升高, 且在中重度活动期CD、回结肠型及结肠型CD患者中升高明显. CRP用于评估CD内镜下活动程度的敏感性和特异性为49%及92%. 低敏感性限制了CRP用于内镜下炎症活动程度评估<sup>[13,14]</sup>. CRP与反映疾病活动的FC、CDAI等具有较好的相关性, 有研究显示: CRP与FC及CDAI间密切相关( $r_{FC}=0.65$ ,  $r_{CDAI}=0.51$ ,  $P<0.0001$ )<sup>[15]</sup>. 但研究也指出, 有25%的CD患者虽处于疾病活动期, 但CRP不升高<sup>[16]</sup>.

炎症反应时血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)加快. ESR在活动期CD患者较缓解期患者增高<sup>[17]</sup>. 但ESR不仅受炎症反应影响, 贫血、红细胞增多症等影响红细胞比容的疾病, ESR会升高, 甚至生理状态下ESR也会出现波动, 这些降低了其评估CD疾病活动的准确性及特异性<sup>[18]</sup>.

**2.1.2 血清CRP、血沉与疾病复发及预后评估:** CRP可预测CD复发<sup>[15,19]</sup>. 对缓解期CD患者每6 wk进行评估, 以CRP>20 mg/L和ESR>15 mm/h来预测复发, 两者之中至少有一个阳性的患者比全阴性的患者复发风险高8倍<sup>[16]</sup>. 另有学者对英夫利昔单抗治疗14 wk后处于临床缓解的CD患者进行随访发现, 这部分患者在第22周时CRP>5 mg/L、英夫利昔谷底浓度>5.5  $\mu\text{g/mL}$ 及英夫利昔单抗抗体滴度>20 ng/mL提示疾病复发, 需要更换治疗方案<sup>[20]</sup>. CRP持续高表达(>45 mg/L)预示CD预后较差, 手术风险增高, 存在更为严重的临床疾病进程<sup>[16]</sup>.

**2.2 血小板及血小板活化因子** 血小板除了维持止血功能外, 还保留了原始炎症细胞的特性, 直接或间接地参与炎症反应<sup>[21]</sup>. 研究表明活动期CD患者血小板计数(platelet count, PLT)、血小板压积(plateletcrit, PCT)升高而平均小

板体积(mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)降低. PLT、PCT、MPV及PDW与CDAI显著相关( $P<0.05$ ). 在这些指标中, PCT被认为最能反映CD疾病活动. 在CRP正常的活动期CD患者中, PCT监测疾病活动的敏感性为71%, 特异性达85%<sup>[18]</sup>. 在预测疾病复发方面, 多因素分析发现, 在CRP不升高的CD患者中, CDAI评分>100且PLT>330 $\times 10^9/\text{L}$ 提示肠道病变活动<sup>[22]</sup>. 另有研究显示在英夫利昔单抗诱导治疗第14周, MPV>10.3 fL及 $\Delta\text{MPV}>0.4$  fL预示患者维持期治疗能保持疗效并维持疾病缓解<sup>[23]</sup>. 近年研究表明血小板活化标志物可以反映CD炎症活动. 在CRP正常的CD患者中, 血小板因子-4(platelet factor 4, PF-4)、血小板球蛋白- $\beta$ ( $\beta$ -thromboglobulin,  $\beta$ -TG)与CDAI相关( $r_{PF-4}=0.4202$ ,  $P=0.0033$ ;  $r_{\beta-TG}=0.4321$ ,  $P=0.0024$ ). ROC曲线分析发现两者诊断活动期CD具有较好的敏感性与特异性, 可用于评估CRP正常的CD患者的疾病活动性<sup>[24]</sup>.

**2.3 血清钙卫蛋白** 血清钙卫蛋白在CD患者中显著高于正常对照者(8892 ng/mL vs 1318 ng/mL,  $P<0.0001$ ), 且活动期患者高于缓解期患者(19584 ng/mL vs 8353 ng/mL,  $P<0.0001$ ). 其与CRP密切相关( $r=0.4091$ ,  $P<0.0001$ ), 与CDAI相关( $r=0.4442$ ,  $P<0.0001$ ), 但与CD内镜严重程度指数(CD endoscopic index of severity, CDEIS)无相关性. 在预测英夫利昔单抗治疗后CD疾病复发方面, 血清钙卫蛋白>5675 ng/mL与FC(>250  $\mu\text{g/g}$ )及hsCRP(>5 mg/L)具有相近的价值<sup>[15]</sup>.

**2.4 其他血清炎症指标** 研究发现活动期CD患者血清 $\beta 2$ -微球蛋白( $\beta 2$ -microglobulin, B2-M)高于缓解期患者. B2-M与CRP及ESR有良好相关性( $r_{CRP}=0.79$ ,  $r_{ESR}=0.76$ ,  $P=0.001$ ). B2-M>1.84 mg/L诊断CD活动的敏感性及其特异性分别为78%和75%<sup>[25]</sup>. 另有研究发现血清降钙素原(serum procalcitonin, SPL)可反映CD活动及严重程度, 其与CRP、CDAI评分、简化CD内镜评分(Simplified Endoscopic Activity Score for CD, SES-CD)呈强相关( $r_{CRP}=0.625$ ,  $P=0.0002$ ;  $r_{CDAI}=0.545$ ,  $P=0.002$ ;  $r_{SES-CD}=0.797$ ,  $P=0.0006$ ), SPL与CRP联合诊断CD活动或重度活动效能优于单用CRP<sup>[26]</sup>.

**相关报道** 粪钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)是一种来源于中性粒细胞和巨噬细胞的含钙蛋白, 其表达具有组织或细胞特异性, 可作为急性炎症细胞活化的标志物. FC可反映CD患者肠道炎症程度, 与内镜下表现具有较好的一致性.

### 创新盘点

本文为一综述性报道, 系统介绍了炎症生物标志物在CD诊断与疾病评估中的作用, 其中重点介绍了血液及粪便标志物在CD诊断、分型、疾病活动监测及复发预测等方面中的作用。

## 3 用于CD疾病活动监测、复发及预后评估的血生物标志物

### 3.1 FC

**3.1.1 FC与疾病活动评估:** FC及粪S100A12(fecal S100A12, FS)同属于S100蛋白家族, 在肠道黏膜炎症时通过对钙离子的调节及与靶蛋白的相互作用起促进白细胞聚集作用。FC与CDEIS及SES-CD密切相关( $r_{CDEIS} = 0.66, P < 0.001$ ;  $r_{SES-CD} = 0.76; P < 0.0001$ ), 与内镜下炎症活动有较好一致性, 可有效评估CD疾病活动严重程度<sup>[27,28]</sup>。FC与磁共振小肠造影活动指数相关( $r = 0.56, P < 0.001$ ), 且与用于评估手术标本病理炎症活动分级的Chiorean's评分具有较好的一致性( $P < 0.05$ )<sup>[29]</sup>。

**3.1.2 FC与疾病复发及预后评估:** FC预测回结肠或结肠病变复发的准确性高, 但对病变仅累及小肠的患者预测复发的能力受限<sup>[30]</sup>。小肠型CD患者FC水平显著低于回结肠或结肠型CD患者( $297 \mu\text{g/g} \pm 81 \mu\text{g/g}$  vs  $1523 \mu\text{g/g} \pm 97 \mu\text{g/g}$ ,  $P < 0.0001$ )<sup>[28]</sup>。另外, FC可用于监测空回肠节段切除术后无症状CD患者炎症状态<sup>[14,31]</sup>, 以 $100 \mu\text{g/g}$ 为临界值判别术后内镜下缓解与复发, 敏感性95%, 特异性54%, 阳性预测值69%, 阴性预测值93%, 总体准确性77%<sup>[14]</sup>。其预测疾病复发的准确性优于粪乳铁蛋白(fecal lactoferrin, FL)、血清CRP及CDAI评分<sup>[32]</sup>。考虑到其阴性预测值高, FC对CD术后随访是否需行内镜检查提供有益参考<sup>[14,32]</sup>。此外, 有研究显示FC能较好反映使用生物制剂治疗的CD患者诱导期治疗效果, 且在第14周检测FC $< 82 \mu\text{g/g}$ 用于预测维持期治疗CD患者处临床缓解的敏感性为93%, 特异性为68%<sup>[33]</sup>。停用生物制剂的CD患者, 当合并有贫血、高CRP及FC状态, 其复发风险显著增高<sup>[34]</sup>。

**3.2 FS** FS活动期CD患者显著高于缓解期患者( $1.5 \text{ mg/kg}$  vs  $0.7 \text{ mg/kg}$ ,  $P < 0.01$ ), 且病变仅累及结肠者FS水平高于回肠病变及回结肠病变患者( $1.0, 0.5, 0.5 \text{ mg/kg}$ ;  $P < 0.05$ )。FS与CDAI中度相关( $r = 0.401, P < 0.0001$ ), 与CRP、ESR及PLT低度相关( $r_{CRP} = 0.270$ ;  $r_{ESR} = 0.251$ ;  $r_{PLT} = 0.234$ ;  $P < 0.0001$ )。在预测疾病复发方面, 研究<sup>[35]</sup>显示, FS升高早于临床复发至少6 mo。以 $0.43 \text{ mg/kg}$ 作为FS临界值, 预测复发的敏感性70%, 特异性83%。另有研究指出, CD患者术

后6 mo复查FS $> 10.5 \mu\text{g/g}$ 提示内镜下复发(敏感性91%, 特异性81%, 阴性预测值71%)<sup>[36]</sup>。

**3.3 FL** FL是一种在白细胞内表达的铁结合性糖蛋白, 在肠道急性炎症时表达增高。研究<sup>[13]</sup>表明, FL可有效监测CD患者的肠道炎症情况。FL与CRP、CDAI评分及SES-CD相关( $r_{CRP} = 0.5, P < 0.0001$ ;  $r_{CDAI} = 0.3, P = 0.001$ ;  $r_{SES-CD} = 0.5, P < 0.0001$ )。FL以 $145.82 \mu\text{g/mL}$ 为临界值, 预测内镜下活动的敏感性及特异性分别为42%及92%<sup>[37]</sup>。在对静止期CD患者进行随访观察时发现, 初始FL阴性的患者中有5.5%复发, 阳性患者中有29%复发。可见FL阳性的CD患者临床复发的风险增高<sup>[38]</sup>。对于行手术治疗的CD患者, FL $> 140 \mu\text{g/g}$ 亦可有效评估术后复发情况(敏感性67%, 特异性71%)<sup>[39]</sup>。

**3.4 粪新喋呤及粪 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶** 研究<sup>[40,41]</sup>发现粪新喋呤(neopterin, NP)浓度在活动期CD患者中高于缓解期患者, 可用于监测疾病活动。粪NP与反映CD临床活动的Harvey和Bradshaw标准相关( $r = 0.41, P < 0.001$ ), 与反映CD内镜下活动的SES-CD相关( $r = 0.47, P < 0.001$ ), 以 $200 \text{ pmol/g}$ 设为临界值, 预测CD内镜下活动的准确性与FC相近<sup>[40]</sup>。研究发现粪 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶(fecal alpha1-antitrypsin,  $\alpha 1$ -AT)在活动期CD患者及CD术后早期复发患者中浓度升高。粪 $\alpha 1$ -AT $> 120 \text{ mL/d}$ 可用于预测CD临床复发(敏感性为75%, 特异性为85%)<sup>[42,43]</sup>。

**3.5 其他粪炎症相关标志物** 粪便中M2型丙酮酸激酶、粪溶菌酶、嗜酸粒细胞阳离子蛋白、嗜酸性粒细胞X、中性粒细胞弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-9及粪髓过氧化物酶均与炎症性肠病活动相关<sup>[43-45]</sup>, 但缺少其与CD关系的进一步研究及更多大规模研究加以认证。

## 4 用于CD诊断及疾病活动评估的尿液标志物

研究<sup>[46]</sup>发现尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)与CD重度活动( $r = 0.797, P = 0.0002$ )及CD肠外症状的出现( $r = 0.625, P = 0.0096$ )密切相关。MAU在缓解期CD患者中普遍存在, 但不能用于预测缓解期CD患者疾病复发<sup>[47]</sup>。除此之外, MMP<sup>[48]</sup>,  $\alpha 1$ -酸性糖蛋白、锌- $\alpha 2$ -糖蛋白<sup>[49]</sup>和NP<sup>[50]</sup>认为与CD活动相关, 但相关研究较少且CD缺乏大样本研究证实。



## 5 结论

血液及粪便炎性标志物在CD诊断、病情评估及疾病复发预测等方面具有较好的临床应用价值。但也存在问题, 如各研究对标志物临界值设定不一, 且结论存在不一致性, 需要多中心、大样本的临床研究进一步评估其临床应用价值。

## 6 参考文献

- 1 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
- 2 Eugene C. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease (part 3). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 516-517 [PMID: 21816700 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.06.009]
- 3 Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskis L, Mantzaris G, Travis S, Stange E. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27 [PMID: 21122488 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.12.003]
- 4 Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, Tekkis PP. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2410-2422 [PMID: 16952282 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00840.x]
- 5 Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, Targan SR. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123: 689-699 [PMID: 12198693 DOI: 10.1053/gast.2002.35379]
- 6 Lakatos PL, Altorjay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp M. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 365-374 [PMID: 18972554 DOI: 10.1002/ibd.20778]
- 7 Dotan I, Fishman S, Dgani Y, Schwartz M, Karban A, Lerner A, Weishauss O, Spector L, Shtevi A, Altstock RT, Dotan N, Halpern Z. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 366-378 [PMID: 16890590 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.030]
- 8 Koutroubakis IE, Drygiannakis D, Tsirogiani A, Oustamanolakis P, Karmiris K, Papamichael K, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA. Antigliadin antibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 845-852 [PMID: 20632100 DOI: 10.1007/s10620-010-1328-9]

- 9 Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, Vasiliauskas E, Elson CO, Hershberg RM. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 2020-2028 [PMID: 15940634 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.046]
- 10 Xiong Y, Wang GZ, Zhou JQ, Xia BQ, Wang XY, Jiang B. Serum antibodies to microbial antigens for Crohn's disease progression: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 733-742 [PMID: 24901819 DOI: 10.1097/MEG.000000000000102]
- 11 Magro F, Sousa P, Ministro P. C-reactive protein in Crohn's disease: how informative is it? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 393-408 [PMID: 24635486 DOI: 10.1586/17474124.2014.893821]
- 12 Yang DH, Yang SK, Park SH, Lee HS, Boo SJ, Park JH, Na SY, Jung KW, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ. Usefulness of C-reactive protein as a disease activity marker in Crohn's disease according to the location of disease. *Gut Liver* 2015; 9: 80-86 [PMID: 25170056 DOI: 10.5009/gnl13424]
- 13 Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 802-819; quiz 820 [PMID: 25964225 DOI: 10.1038/ajg.2015.120]
- 14 Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, Cotte E, Passot G, Francois Y, Drai J, Del Tedesco E, Bouhnik Y, Flourie B, Nancey S. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 865-872 [PMID: 25781366 DOI: 10.1038/ajg.2015.30]
- 15 Meuwis MA, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Piver E, Seidel L, Colombel JF, Louis E. Serum calprotectin as a biomarker for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e678-e683 [PMID: 23845231 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.06.008]
- 16 Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-665 [PMID: 15472532 DOI: 10.1097/00054725-20040900-00026]
- 17 Sajjadi M, Gholamrezaei A, Daryani NE. No association between serum adenosine deaminase activity and disease activity in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1755-1760 [PMID: 25652144 DOI: 10.1007/s10620-014-3510-y]
- 18 Tang J, Gao X, Zhi M, Zhou HM, Zhang M, Chen HW, Yang QF, Liang ZZ. Plateletcrit: a sensitive biomarker for evaluating disease activity in Crohn's disease with low hs-CRP. *J Dig Dis* 2015; 16: 118-124 [PMID: 25565427 DOI: 10.1111/1751-2980.12225]
- 19 Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, Varga E, Szathmari M, Lakatos PL. High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease:

### 应用要点

本文系统介绍了各类非侵入性炎性生物标志物在CD诊断、分型、疾病活动监测及复发预测等方面的应用及临床价值。为临床诊治提供了新的理论依据与指导。

# ■名词解释

克罗恩病(CD): 一种慢性、反复发作的肠道非特异性炎症性疾病, 好发于青年期。腹痛、腹泻及体重减轻是CD的常见症状, 少部分CD患者以肛周脓肿和肛周瘘管为首诊表现。

- 20 Roblin X, Marotte H, Leclerc M, Del Tedesco E, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, Paul S. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 525-531 [PMID: 25895875 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv061]
- 21 Hottz ED, Lopes JF, Freitas C, Valls-de-Souza R, Oliveira MF, Bozza MT, Da Poian AT, Weyrich AS, Zimmerman GA, Bozza FA, Bozza PT. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation. *Blood* 2013; 122: 3405-3414 [PMID: 24009231 DOI: 10.1182/blood-2013-05-504449]
- 22 Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Inokuchi T, Takei D, Morito Y, Akita M, Takahashi S, Hori K, Harada K, Okada H, Yamamoto K. Slight increases in the disease activity index and platelet count imply the presence of active intestinal lesions in C-reactive protein-negative Crohn's disease patients. *Intern Med* 2014; 53: 1905-1911 [PMID: 25175121 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2627]
- 23 Sobolewska A, Włodarczyk M, Stec-Michalska K, Fichna J, Wiśniewska-Jarosnińska M. Mean Platelet Volume in Crohn's Disease Patients Predicts Sustained Response to a 52-Week Infliximab Therapy: A Pilot Study. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 542-549 [PMID: 26441277 DOI: 10.1007/s10620-015-3894-3]
- 24 Takeyama H, Mizushima T, Iijima H, Shinichiro S, Uemura M, Nishimura J, Hata T, Takemasa I, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. Platelet Activation Markers Are Associated with Crohn's Disease Activity in Patients with Low C-Reactive Protein. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3418-3423 [PMID: 26077975 DOI: 10.1007/s10620-015-3745-2]
- 25 Yilmaz B, Köklü S, Yüksel O, Arslan S. Serum beta 2-microglobulin as a biomarker in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10916-10920 [PMID: 25152594 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10916]
- 26 La Montagna G, Parenti M, Oliani C, Filippi F, Tirri G. [Beta-cyclodextrin-piroxicam in the treatment of the active phase of osteoarthritic pathology]. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1990; 12: 265-272 [PMID: 2103967 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04459.x]
- 27 Goutorbe F, Goutte M, Minet-Quinard R, Boucher AL, Pereira B, Bommelaer G, Buisson A. Endoscopic Factors Influencing Fecal Calprotectin Value in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 1113-1119 [PMID: 26351383 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv150]
- 28 Gece KB, Brandse JF, van Wilpe S, Löwenberg M, Ponsioen C, van den Brink G, D'Haens G. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 841-847 [PMID: 25636819 DOI: 10.3109/00365521.2015.1008035]
- 29 Cerrillo E, Beltrán B, Pous S, Echarri A, Gallego JC, Iborra M, Pamies J, Nos P. Fecal Calprotectin in Ileal Crohn's Disease: Relationship with Magnetic Resonance Enterography and a Pathology Score. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1572-1579 [PMID: 26052967 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000404]
- 30 Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, Hu PJ, Chen MH. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1894-1899 [PMID: 22238138 DOI: 10.1002/ibd.22861]
- 31 Qiu Y, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Xue L, Song XM, Li ZP, Chen MH. Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 315-322 [PMID: 25569739 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000262]
- 32 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Leach S, Gorelik A, Liew D, Prideaux L, Lawrance IC, Andrews JM, Bampton PA, Jakobovits SL, Florin TH, Gibson PR, Debinski H, Macrae FA, Samuel D, Kronborg I, Radford-Smith G, Selby W, Johnston MJ, Woods R, Elliott PR, Bell SJ, Brown SJ, Connell WR, Day AS, Desmond PV, Geary RB. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015; 148: 938-947.e1 [PMID: 25620670 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.026]
- 33 Boschetti G, Garnero P, Moussata D, Cuerq C, Préaudat C, Duclaux-Loras R, Mialon A, Drai J, Flourié B, Nancey S. Accuracies of serum and fecal S100 proteins (calprotectin and calgranulin C) to predict the response to TNF antagonists in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 331-336 [PMID: 25625487 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000273]
- 34 Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 391-405 [PMID: 26075832 DOI: 10.1111/apt.13276]
- 35 Däbritz J, Langhorst J, Lügering A, Heidemann J, Mohr M, Wittkowski H, Krummnerl T, Foell D. Improving relapse prediction in inflammatory bowel disease by neutrophil-derived S100A12. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1130-1138 [PMID: 23377171 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280b1cd]
- 36 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Keenan JI, Leach S, Burgess L, Aitchison A, Gorelik A, Liew D, Day AS, Geary RB. Comparison of Fecal Inflammatory Markers in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1086-1094 [PMID: 26818420 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000671]
- 37 Klimczak K, Lykowska-Szuber L, Eder P, Krela-Kazmierczak I, Stawczyk-Eder K, Szymczak A, Michalak M, Studniarek A, Linke K. The diagnostic usefulness of fecal lactoferrin in the assessment of Crohn's disease activity. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 623-627 [PMID: 26198785 DOI: 10.1016/j.ejim.2015.06.015]
- 38 Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, Algaba A, López P, López-Palacios N, Calvo M, González-Lama Y, Carneros JA, Velasco M, Maté J. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1190-1198 [PMID: 19291780 DOI: 10.1002/

- ibd.20933]
- 39 Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM, Mansfield JC. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009; 96: 663-674 [PMID: 19384912 DOI: 10.1002/bjs.6593]
  - 40 Nancey S, Boschetti G, Moussata D, Cotte E, Peyras J, Cuerq C, Haybrard J, Charlois AL, Mialon A, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Kaiserlian D, Drai J, Flourie B. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1043-1052 [PMID: 23511035 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182807577]
  - 41 Husain N, Tokoro K, Popov JM, Naides SJ, Kwasny MJ, Buchman AL. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 246-251 [PMID: 23269308 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182582cdb]
  - 42 Biancone L, Fantini M, Tosti C, Bozzi R, Vavassori P, Pallone F. Fecal alpha 1-antitrypsin clearance as a marker of clinical relapse in patients with Crohn's disease of the distal ileum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 261-266 [PMID: 12610321]
  - 43 Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009; 58: 859-868 [PMID: 19136508 DOI: 10.1136/gut.2008.170019]
  - 44 Czub E, Nowak JK, Szaflarska-Poplawska A, Grzybowska-Chlebowczyk U, Landowski P, Moczko J, Adamczak D, Mankowski P, Banasiewicz T, Plawski A, Walkowiak J. Comparison of fecal pyruvate kinase isoform M2 and calprotectin in assessment of pediatric inflammatory bowel disease severity and activity. *Acta Biochim Pol* 2014; 61: 99-102 [PMID: 24649481]
  - 45 Day AS, Judd T, Lemberg DA, Leach ST. Fecal M2-PK in children with Crohn's disease: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2166-2170 [PMID: 22736014 DOI: 10.1007/s10620-012-2215-3]
  - 46 Stepina EA, Koposova KA, Khlynova OV, Tuev AV, Vasilets LV. Systemic inflammation markers and microalbuminuria in inflammatory bowel diseases. *Eksp Klin Gastroenterol* 2016; (3): 15-19 [PMID: 27301137]
  - 47 Horjus CS, van Oijen MG, Davids AH, Naber AH, de Jong DJ. Microalbuminuria is not a valuable marker for relapse in Crohn's disease. *Digestion* 2011; 83: 41-45 [PMID: 20847562 DOI: 10.1159/000315898]
  - 48 Manfredi MA, Zurkowski D, Rufo PA, Walker TR, Fox VL, Moses MA. Increased incidence of urinary matrix metalloproteinases as predictors of disease in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1091-1096 [PMID: 18338781 DOI: 10.1002/ibd.20419]
  - 49 Markó L, Szigeti N, Szabó Z, Böddi K, Takátsy A, Ludány A, Koszegi T, Molnár GA, Wittmann I. Potential urinary biomarkers of disease activity in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1440-1448 [PMID: 20653491 DOI: 10.3109/00365521.2010.505658]
  - 50 Nancey S, Perret-Liaudet A, Moussata D, Graber I, Boschetti G, Renaud B, Kaiserlian D, Reimund JM, Flourie B. Urinary neopterin is a valuable tool in monitoring Crohn's disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1548-1554 [PMID: 18521928 DOI: 10.1002/ibd.20510]

□ 同行评价  
非侵入性生物标志物对CD的诊断及疾病活动度评估是一种无创性检查方法,可重复性高,可推广度高,结果准确可靠,在临床上有应用价值。

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊





## 我国幽门螺杆菌感染现状和治疗策略的改变

刘爱茹, 杜奕奇

### ■背景资料

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 被认为与胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织瘤、胃癌等疾病密切相关, 根除 *H. pylori* 对上述疾病的治愈、逆转及延缓均有着重要作用。不同地区 *H. pylori* 感染率存在明显差异。抗生素的广泛耐药、*H. pylori* 菌株毒力改变、宿主细胞色素P450 2C19基因多态性、患者依从性以及环境等多因素的影响, 导致 *H. pylori* 根除失败率逐渐升高。

刘爱茹, 杜奕奇, 第二军医大学附属长海医院消化内科上海市 200433

刘爱茹, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 本综述由刘爱茹写作完成; 杜奕奇审校。

通讯作者: 杜奕奇, 教授, 200433, 上海市长海路168号, 第二军医大学长海医院消化内科。duyiqi@hotmail.com  
电话: 021-31161344

收稿日期: 2016-08-26  
修回日期: 2016-09-12  
接受日期: 2016-09-25  
在线出版日期: 2016-11-18

### Current status of *Helicobacter pylori* infection and evolution of treatment strategy in China

Ai-Ru Liu, Yi-Qi Du

Ai-Ru Liu, Yi-Qi Du, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Yi-Qi Du, Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. duyiqi@hotmail.com

Received: 2016-08-26  
Revised: 2016-09-12  
Accepted: 2016-09-25  
Published online: 2016-11-18

### Abstract

Infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has become a common digestive disease and the prevalence of *H. pylori* infection remains high in the Chinese population. Recently, the Kyoto global consensus report on *H. pylori* gastritis and the Toronto consensus for the

treatment of *H. pylori* infection in adults were issued. Therefore, it is essential to discuss the prevention and control of *H. pylori* infection in China. Due to severe resistance to antibiotics, toxic and host factors, the eradication rate in China has currently become lower than before. Therefore, whether to intervene *H. pylori* infection in the asymptomatic population and enlarge the indication for eradication and the cost-effect for this new strategy should be discussed. In addition, the implementation of the "test and treat" policy or not in China is debatable. Developing optimal treatment strategy has become a major challenge that clinicians face. This review focuses on the current *H. pylori* infection situation and the evolution of treatment strategies in China.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Infection; Antibiotics resistance; Eradication; Test and treat

Liu AR, Du YQ. Current status of *Helicobacter pylori* infection and evolution of treatment strategy in China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4396-4403  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4396.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4396>

### 摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是消化道的常见病, 我国的 *H. pylori* 感染率依然处于高位水平。随着近期 *H. pylori* 与慢性胃炎关系的京都共识、*H. pylori* 治疗策略的多伦多共识两部指南的推出, 对我国 *H. pylori* 的防控策略值得开展进一步的思考。而目前随着抗生素的广泛耐药、宿主和

### □同行评议者

谢会忠, 教授, 主任医师, 海南省农垦总医院消化科; 褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科

菌株毒力等因素的影响, *H. pylori*的根除成功率逐渐降低, 对于无症状人群是否开展*H. pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题需要讨论, 是否在我国也施行“检测即治疗”的策略引起争论. 本文就我国目前*H. pylori*的感染流行现状及相关治疗策略的改变作一综述, 以期今后我国*H. pylori*防治策略的制定提供相关思路.

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

关键词: 幽门螺杆菌; 感染; 耐药; 根除治疗; 检测即治疗

**核心提要:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是消化道的常见病, 我国的*H. pylori*感染率依然处于高位水平, 随着抗生素的广泛耐药、宿主和菌株毒力等因素的影响, *H. pylori*的根除成功率逐渐降低, 本文就我国目前*H. pylori*的感染流行现状及相关治疗策略的改变作一综述.

刘爱茹, 杜奕奇. 我国幽门螺杆菌感染现状和治疗策略的改变. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4396-4403 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4396.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4396>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自从被发现后, 被认为与胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织瘤、胃腺癌等疾病密切相关<sup>[1]</sup>. *H. pylori*感染还与结肠癌、特发性血小板减少性紫癜、缺铁性贫血、维生素B12缺乏, 以及近期被证实的神经退行性病变和代谢综合征有关<sup>[2]</sup>, 根除*H. pylori*对上述疾病的治愈、逆转及延缓均有着重要作用. 目前对*H. pylori*的根除治疗已经有30年的经验历史, 不同国家、不同地区*H. pylori*感染率存在明显差异. 抗生素的广泛耐药、*H. pylori*菌株毒力改变、宿主细胞色素P450 2C19(cytochrome P450 2C19, CYP2C19)基因多态性、患者依从性以及环境等多因素的影响, 导致*H. pylori*根除失败率逐渐升高<sup>[3]</sup>. 针对目前*H. pylori*的感染治疗现状, 寻找最佳治疗策略是临床医生面临的一项极大的挑战. 是否需要在我国也施行“检测即治疗的策略”、对于无症状人群是否开展*H.*

*pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题也需要讨论.

## 1 我国*H. pylori*感染现状

1.1 *H. pylori*感染率居高不下 *H. pylori*感染率约占世界人口的50%<sup>[4]</sup>, 不同国家、不同地区*H. pylori*的感染率存在明显差异. 大量流行病学调查显示, 发达国家的*H. pylori*感染率为30%-50%, 发展中国家可高达80%. 2002-2004年期间, 张万岱等<sup>[5]</sup>在全国19多个省市对我国人群的*H. pylori*感染情况进行调查, 发现*H. pylori*的总感染率为56.22%, 广东地区*H. pylori*感染率最低为42.01%, 西藏*H. pylori*的感染率最高为84.62%. 在*H. pylori*感染患者中, 100%存在活动性胃炎, 8%-10%发展为十二指肠溃疡和胃溃疡, <1%发生胃癌或胃黏膜相关淋巴组织瘤<sup>[6]</sup>. 基于*H. pylori*与胃癌的关系, 1994年, *H. pylori*被世界卫生组织认定为I级致癌物. 目前大量研究表明, 根除*H. pylori*可以显著降低胃癌的发生. 近期, 2015年京都共识意见<sup>[7]</sup>将*H. pylori*感染定义为一种传染性疾病. *H. pylori*可以通过口-口和粪-口途径在人-人之间传播, 前者主要通过唾液在母亲至儿童和夫妻间传播, 后者主要通过感染者粪便污染水源传播. *H. pylori*的这一传播途径又促进了其感染发病率的增加. 我国尚处于发展中国家, 尤其农村等偏远地区经济卫生条件较差, *H. pylori*感染率较高, 因此提高经济水平, 改善卫生环境, 注意个人卫生, 可以从根本上减少*H. pylori*感染的发生. 一项包含25项中国研究和11项美国研究的流行病学调查显示, 中国*H. pylori*感染率较前显著下降( $P = 0.00018$ ), 中国农村*H. pylori*平均感染率66%, 城市47%, 城市人口*H. pylori*感染率呈现明显下降趋势. 这一结论很可能由于农村-城市化发展, 生活环境及卫生条件的提高导致*H. pylori*感染率下降<sup>[8]</sup>. 总之, 我国人口基数大, 感染发病率高, 亟须制定相关预防策略, 从根本上减少*H. pylori*感染的发生.

1.2 *H. pylori*根除成功率逐步降低 我国一项荟萃分析显示, 2004年以前*H. pylori*根除成功率可达88.54%, 2005-2009年下降至77.66%, 2010-2013年下降至71.30%<sup>[9]</sup>. *H. pylori*根除率的下降与多种因素有关, 其中抗生素耐药为主要影响因素, 也与首次根除的不规范有关.

1.2.1 抗生素耐药性: 克拉霉素的耐药率在不同

**研究前沿**  
针对目前*H. pylori*的感染治疗现状, 寻找最佳治疗策略是临床医生面临的一项极大的挑战. 是否需要在我国也施行“检测即治疗的策略”、对于无症状人群是否开展*H. pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题也需要讨论.

### □ 相关报道

2015年京都共识意见已经将*H. pylori*感染定义为一种感染性疾病,*H. pylori*感染,尽管患者年纪尚轻,也没有症状,但其胃黏膜已经存在炎症改变,且一个患者的*H. pylori*可能传染给其他人,造成*H. pylori*感染率居高不下。因此2015年京都共识意见明确提出*H. pylori*阳性即需根除治疗。

国家存在明显差异,2009年几项研究<sup>[10]</sup>显示克拉霉素在美国和欧洲的耐药率分别是29.30%和11.10%。2007年我国流行病学调查结果显示克拉霉素平均耐药率为23.90%<sup>[11]</sup>。克拉霉素通过与23SrRNA的V区结合阻碍氨基酸的转肽和移位,从而抑制细菌蛋白质合成。23SrRNA的V区基因的点突变(最常见的是A2143G)可以降低克拉霉素的亲和力,导致抗生素耐药,克拉霉素的耐药80%-90%是由基因的突变引起的<sup>[12,13]</sup>。甲硝唑是最早用于*H. pylori*根除治疗的药物。我国甲硝唑平均耐药率为73.7%<sup>[11]</sup>。而日本甲硝唑的耐药率只有3.3%-12.9%<sup>[14]</sup>,可能与甲硝唑的限制使用有关。甲硝唑的耐药机制相对较复杂,目前已发现与多个不同的rdxA基因突变有关。随着经典三联疗法根除率的降低,左氧氟沙星作为二线用药被广泛使用,耐药率也在逐渐增加。我国研究显示左氧氟沙星的耐药率为20.6%<sup>[15]</sup>。氟喹诺酮类药物作用于细菌DNA螺旋酶发挥杀菌作用。DNA螺旋酶是由gyrA和gyrB基因编码组成的四聚体,相应基因决定区域的点突变可以引起抗生素与螺旋酶的结合障碍,导致耐药的发生<sup>[16]</sup>。目前,我国阿莫西林、四环素、呋喃唑酮的耐药率依然较低,治疗失败后不易产生耐药。现*H. pylori*多重耐药率正逐渐升高,2008-2012年我国一项研究<sup>[17]</sup>显示*H. pylori*对两种抗生素耐药率约27%,对3种抗生素耐药率约16.8%,对4种耐药率达4.7%。多重耐药可能与细菌外排泵机制有关,添加泵抑制剂苯丙氨酸-精氨酸-β-萘胺(phenylalanine-arginine-beta-naphthylamine, PAβN)可以明显降低最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)<sup>[18]</sup>。抗生素的耐药机制复杂多样,明确具体机制,靶向治疗,将会明显提高*H. pylori*根除率。

**1.2.2 宿主CYP2C19基因多态性:** 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)是*H. pylori*根除方案中常用的药物,其在血液中的MIC受肝脏CYP2C19代谢酶的影响。强代谢型患者(野生纯合子, wt/wt)PPI的清除率较快,血药浓度显著低于弱代谢型(突变纯合子, mt/mt),所以野生型等位基因CYP2C19的患者*H. pylori*根除效果相对较差。研究<sup>[19]</sup>表明由于奥美拉唑和兰索拉唑的代谢均依赖于CYP2C19相关代谢酶,所以包含有奥美拉唑或兰索拉唑的方案中,在弱代谢型患者中的根除率明显高于强代谢型患

者。而埃索美拉唑和雷贝拉唑的代谢几乎不受CYP2C19基因型的影响,所以使用这些PPIs可能有助于提高*H. pylori*根除率。此外,PPI与外排泵抑制剂PAβN具有相似的结构,因此不仅可以抑制酸分泌,还可以抑制*H. pylori*外排泵系统,提高抗生素的敏感性<sup>[20]</sup>。

**1.2.3 *H. pylori*菌株的基因多样性:** *H. pylori*菌株具有高度遗传多样性,*H. pylori*基因型与抗生素治疗效果密切相关,研究数据<sup>[21]</sup>显示S1/M1、S1/M2菌株[大部分毒素相关蛋白(CagA)+]对抗生素敏感性较S2/M2菌株[大部分(CagA)-]高。定植在胃底、胃体处的*H. pylori*对抗生素敏感性较差<sup>[22]</sup>,且由于胃体与胃窦连接处结构的特殊性,*H. pylori*可以构建一个特殊的定植环境,逃离抗生素效应,而抑酸剂的长期使用可以导致*H. pylori*的定植部位从胃窦迁移到胃体,增加根除治疗的失败率。体外实验<sup>[23]</sup>发现*H. pylori*菌株可以在胃黏膜表面产生生物菌膜,从而增加一层自我保护屏障减少对抗生素的敏感性。此外,*H. pylori*在不利环境中可能会转变成对抗生素不敏感的球菌体,该球菌体可能为*H. pylori*感染流行复发的主要形式<sup>[24]</sup>。以上*H. pylori*菌株的特点均为根除治疗失败的可能原因,但缺乏充足的证据,尚需对*H. pylori*菌株特点进行深入探究。此外,患者的依从性、环境、吸烟等因素均会影响*H. pylori*根除治疗的结果。

## 2 我国*H. pylori*治疗策略的改变

基于上述我国*H. pylori*感染现状,感染发病率高、治疗根除率降低的特点,标准三联疗法已不能满足临床医生和患者的需要。寻找最佳治疗策略,达到理想的根除效果是临床医生面临的一项重大任务。

**2.1 标准三联方案** 治疗*H. pylori*感染的标准三联方案包括PPI,克拉霉素和甲硝唑或阿莫西林。在标准疗法中加入大剂量PPI可以提高治愈率6%-10%<sup>[25]</sup>,14 d给药疗程较7 d疗程可以明显提高根除率5%-6%,而并不会明显增加不良反应<sup>[26-28]</sup>,2016年多伦多共识意见中明确提出将*H. pylori*治疗疗程延长至14 d<sup>[29]</sup>。Maastricht-4共识中<sup>[30]</sup>,当地克拉霉素耐药率>15%-20%,不推荐标准三联疗法的使用,应选择含铋剂四联方案作为一线治疗。国际上推荐的含左氧氟沙星的三联疗法在我国并未显示出明显优势,可



能与我国喹诺酮类药物高耐药率有关。利福布丁通过抑制RNA聚合酶发挥杀菌作用, *H. pylori*对其耐药率非常低, 大约1%。利福布丁与大剂量PPI、阿莫西林合用14 d可以使根除有效率超过90%<sup>[31]</sup>, 2012年一项系统评价结果显示含利福布丁方案的平均根除率可达73%, 由于利福布丁的广泛使用可能产生分枝杆菌潜在的耐药性以及骨髓的不良反应, 故利福布丁只用于解救疗法<sup>[32]</sup>。目前我国对于利福布丁使用的研究较少, 尚缺乏大量循证医学的依据。

**2.2 含铋剂四联方案** 在克拉霉素高耐药地区, 选择含铋剂四联方案作为一线治疗, 标准铋剂四联包含PPI、铋剂、甲硝唑和四环素, 理想疗程14 d, 可以明显提高治疗效应<sup>[33,34]</sup>。标准铋剂四联方案的扩展<sup>[35]</sup>: (1)铋剂+PPI+阿莫西林+克拉霉素; (2)铋剂+PPI+阿莫西林+呋喃唑酮; (3)铋剂+PPI+阿莫西林+氟喹诺酮类药物。 (1)、(2)方案与非铋剂对照组相比, 根除率可提高8%-14%<sup>[36,37]</sup>。研究<sup>[38]</sup>表明将阿莫西林代替铋剂标准四联中的四环素作为一线方案显示出较好的疗效, 并且也可以克服甲硝唑和克拉霉素的高耐药性。14 d含左氧氟沙星铋剂四联根除率>80%, 若左氧氟沙星耐药率<15%, 含左氧氟沙星的三联疗法可保持较高的有效率, 若耐药率>25%, 将铋剂加入左氧氟沙星三联, 仍可以保持较高的根除率<sup>[39]</sup>。而对于青霉素过敏患者, 可选择抗生素方案<sup>[35]</sup>: (1)克拉霉素+左氧氟沙星; (2)克拉霉素+呋喃唑酮; (3)四环素+甲硝唑或呋喃唑酮; (4)克拉霉素+甲硝唑。 *H. pylori*对铋剂的耐药目前尚无报道, 铋剂的作用机制尚未清楚, 既往研究证明铋剂通过沉积在细菌的表面以及细胞壁和胞浆膜之间, 而破坏细菌的功能<sup>[40,41]</sup>。较多的体外研究<sup>[42]</sup>表明铋剂可以阻碍质子进入细菌, 上调增殖基因表达, 从而提高细胞周期依赖性抗生素的杀菌作用。铋剂作为非抗生素成分具有长期持久效应, 因此不用担心耐药性的出现。复方枸橼酸铋钾是一种包含铋剂、四环素、甲硝唑的复方胶囊, 第一疗程治疗失败的患者, 使用该复方胶囊补救治疗的根除率可达80%-93%, 并且可以克服甲硝唑的耐药性<sup>[43]</sup>。我国一项多中心随机临床试验<sup>[44]</sup>结果显示与枸橼酸铋钾片/替硝唑片/克拉霉素片联合奥美拉唑治疗*H. pylori*方案相比, 复方枸橼酸铋钾胶囊联合奥美拉唑肠溶胶囊*H. pylori*根除率更高、更经济、更安全。可

见该复方胶囊可能成为*H. pylori*根除治疗的主要的用药方式。

**2.3 非铋剂四联方案** 我国在克拉霉素高耐药地区, 首选铋剂四联疗法, 若存在铋剂禁忌证, 可选用非铋剂四联疗法, 如序贯疗法、伴同疗法、混合疗法。10 d疗程的序贯疗法, 先5 d PPI和阿莫西林(如果青霉素过敏选用左氧氟沙星), 后续5 d PPI、克拉霉素、甲硝唑。一项研究分析显示, 在克拉霉素高耐药菌株中, 序贯疗法的有效率可达到75%<sup>[45]</sup>。我国一项最近的荟萃分析结果显示, 序贯疗法明显优于7 d或10 d标准三联疗法, 但与14 d标准三联疗法相比并未显示出优势<sup>[46]</sup>。伴同疗法即非铋剂四联疗法, 包括一种PPI和3种抗生素, 克拉霉素、阿莫西林和甲硝唑, 14 d疗程。一项随机对照试验和多个荟萃分析结果显示该方案优于标准三联疗法<sup>[47-49]</sup>。该方案在克拉霉素或甲硝唑高耐药的地区显示出较好的疗效, 但是在克拉霉素和甲硝唑耐药率均超过15%的地区, 如拉丁美洲、土耳其、韩国, 有效率显著降低<sup>[50]</sup>。我国的最近一项单中心RCT研究结果显示伴同疗法的根除率可达90%, *CYP2C19*基因多态性和方案中克拉霉素、甲硝唑的高耐药率均会影响该方案的疗效<sup>[51]</sup>。混合疗法是伴同疗法和序贯疗法的结合, 前7 d PPI和阿莫西林, 后7 d加入克拉霉素和甲硝唑。我国最近的3项荟萃分析表明混合疗法、伴同疗法、序贯疗法均表现出相似的疗效、安全性和依从性<sup>[52-54]</sup>。最新多伦多共识<sup>[29]</sup>尚不推荐序贯法用作一线治疗或后续补救治疗。基于现有的文献, 选择何种替代方案应该结合当地的耐药情况、患者既往抗生素的使用情况以及患者的依从性综合考虑。

**2.4 非抗生素疗法** 随着抗生素耐药率的增加, 根除率降低, 寻求非抗生素疗法成为目前的一项热点。目前对于益生菌的使用尚存在争论。我国最近的一项荟萃分析显示将益生菌加入标准三联方案中, 与安慰剂对照组相比, 根除率并未提高<sup>[55]</sup>。国外两项最近的RCT研究报道, 在四联疗法中加入益生菌并没有显示出较高的根除率, 腹泻症状减少, 但腹胀增加, 患者依从性下降<sup>[56,57]</sup>。多伦多共识中, 基于目前益生菌作用机制及生物活性的不确定性尚不推荐为减少抗生素相关副反应而加入益生菌<sup>[29]</sup>。在发展中国家, 儿童时期接种*H. pylori*疫苗可以

**创新盘点**  
本文就我国目前*H. pylori*的感染流行现状及相关治疗策略的改变作一综述, 及是否需要在我国也施行“检测即治疗的策略”、对于无症状人群是否开展*H. pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题也进行相关讨论。

#### 应用要点

本文通过对我国 *H. pylori* 感染现状,相关抗生素耐药情况,我国目前 *H. pylori* 根除治疗策略的进展及 *H. pylori* 的扩大根除适应证的讨论等方面进行阐述,以期今后我国 *H. pylori* 防治策略的制定提供相关思路。

从根本上较少 *H. pylori* 感染率,但 *H. pylori* 菌株高度遗传多样性及宿主对病原体复杂的免疫反应为疫苗的研制提出了巨大的挑战。沃诺拉赞是一种 H-K-ATP 酶的钾离子竞争性抑制剂,其具有强烈而持久的抑酸作用,并且不受 CYP2C19 酶的影响<sup>[58]</sup>。日本的一项研究显示,一线治疗方案(雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素)失败的患者使用二线治疗方案(沃诺拉赞、阿莫西林、克拉霉素),其根除率可达 70.2%,若使用沃诺拉赞、阿莫西林、克拉霉素作为一线治疗方案,其根除成功率可达 92.7%<sup>[59]</sup>,可见以细菌在胃内增殖的酸适应环境为靶向目标寻求非抗生素疗法可能成为未来治疗 *H. pylori* 感染的理想方案。

**2.5 *H. pylori* 根除的适应证选择** 传统观念认为,大部分 *H. pylori* 阳性不需要治疗。因为只有一小部分人会患胃癌或消化性溃疡,只需要中年后定期进行内镜检查,或在有上消化道不适时进行内镜检查即可。据推测,我国至少有 7 亿人群是 *H. pylori* 阳性,若都服用抗生素根治 *H. pylori*,那引起的抗生素耐药问题将是非常严峻的。但是,现在认为,上述观点需要修正。目前建议, *H. pylori* 阳性者均应根除,除非患者有其他不可抗拒的理由,比如经济原因、药物过敏或个人意愿。在欧美发达国家,治疗 *H. pylori* 的策略是“检测即治疗”,也就是,查出 *H. pylori* 阳性就要予以根除,而不管患者是否有症状或内镜检查是否发现其他问题。

2015 年京都共识意见<sup>[7]</sup>已经将 *H. pylori* 感染定义为一种感染性疾病,一方面,只要有 *H. pylori* 感染,尽管患者年纪尚轻,也没有症状,但其胃黏膜已经存在炎症改变;另一方面,一个患者的 *H. pylori* 可能传染给其他人,造成 *H. pylori* 感染率居高不下。如果不采取积极措施,降低我国整体人群 *H. pylori* 感染率,那胃癌的发生率还会居高不下。这点已经得到两项验证:一是我国消化性溃疡的发生率已经显著下降, *H. pylori* 被发现后的这 30 年里,溃疡病发病的确在减少,而且根除 *H. pylori*,对于预防溃疡病复发意义重大。有数据显示,溃疡病治疗过程中 *H. pylori* 阳性,3 年内复发率高达 90%,根除后 3 年内复发率 < 10%。二是我国胃癌发生率也在下降,从 1990 年的 38/10 万下降到目前的 22/10 万左右,下降了几乎一半,这与开展 *H. pylori* 根除有很大关系。日本经过主动开

展内镜普查和 *H. pylori* 根除,胃癌发生率已经从 1980 年的 80/10 万下降至今日的 50/10 万。最新的一项荟萃分析结果显示, *H. pylori* 阳性患者中,行 *H. pylori* 根除治疗后胃癌发生率下降 0.2%<sup>[60]</sup>。可见实施“检测即治疗”策略可以显著降低 *H. pylori* 感染发病率。而结合我国国情,开展内镜普查尚存在一定的困难,而对就诊患者实施“检测即治疗”策略,是否具有较好的费用-效应比尚需进一步研究。

### 3 结论

我国处于发展中国家,人口基数大,经济卫生水平较差, *H. pylori* 感染发病率高,胃癌发病率高,抗生素使用广泛, *H. pylori* 耐药菌株逐渐增加,导致 *H. pylori* 根除的难度越来越大。因此,是否在我国应该实施“检测即治疗”策略、寻找更为理想的治疗方案、开展广泛根除 *H. pylori* 的费用-效果研究,是今后研究的重点。此外,提高我国的经济卫生条件,加强健康教育,可以从根本上预防 *H. pylori* 感染,减少 *H. pylori* 感染发病率。

### 4 参考文献

- 1 Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275 [PMID: 6134060]
- 2 Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 608-614 [PMID: 23010682 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835918a7]
- 3 Kim SY, Choi DJ, Chung JW. Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 183-198 [PMID: 26558152 DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.183]
- 4 Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 1-7 [PMID: 26372818 DOI: 10.1111/hel.12250]
- 5 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. *现代消化及介入诊疗* 2010; 15: 265-270
- 6 Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 8-16 [PMID: 26372819 DOI: 10.1111/hel.12251]
- 7 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 8 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]

- 9 Wang B, Lv ZF, Wang YH, Wang H, Liu XQ, Xie Y, Zhou XJ. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14973-14985 [PMID: 25356059 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14973]
- 10 De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 409-414 [PMID: 21188333]
- 11 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 胡品津, 王吉耀, 吕农华, 张建中, 张桂英, 周曾芬, 吴克利, 张玲霞, 彭孝伟, 戴宁, 唐国都, 姜葵, 李岩, 侯晓华, 白文元, 王明春, 叶红军, 刘玉兰, 许乐. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药药对治疗的影响-全国多中心临床研究. *胃肠病学* 2007; 12: 525-530
- 12 Ghaith D, Elzahry M, Mostafa G, Mostafa S, Elsherif R, Ramzy I. Mutations affecting domain V of the 23S rRNA gene in *Helicobacter pylori* from Cairo, Egypt. *J Chemother* 2016; 28: 367-370 [PMID: 26358218 DOI: 10.1179/1973947815Y.0000000067]
- 13 Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK, Tanaka SK, Graham DY, Go MF. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 477-480 [PMID: 8834903]
- 14 Kobayashi I, Murakami K, Kato M, Kato S, Azuma T, Takahashi S, Uemura N, Katsuyama T, Fukuda Y, Haruma K, Nasu M, Fujioka T. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 4006-4010 [PMID: 17942652 DOI: 10.1128/JCM.00740-07]
- 15 Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]
- 16 Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit JC, Soussy CJ. Single and double mutations in *gyrA* but not in *gyrB* are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3942-3944 [PMID: 14638505 DOI: 10.1128/AAC.47.12.3942-3944.2003]
- 17 Song Z, Zhang J, He L, Chen M, Hou X, Li Z, Zhou L. Prospective multi-region study on primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Chinese patients. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 1077-1081 [PMID: 25220697 DOI: 10.1016/j.dld.2014.08.038]
- 18 Hirata K, Suzuki H, Nishizawa T, Tsugawa H, Muraoka H, Saito Y, Matsuzaki J, Hibi T. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S75-S79 [PMID: 20586871 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06220.x]
- 19 Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, Huang Z, Zhang G. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 532-541 [PMID: 19166419 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00643.x]
- 20 Zhang Z, Liu ZQ, Zheng PY, Tang FA, Yang PC. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1279-1284 [PMID: 20222174 DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1279]
- 21 van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, Plaisier AP, Quint WG, de Boer WA. Importance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut* 2000; 46: 321-326 [PMID: 10673291 DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1279]
- 22 Selgrad M, Tammer I, Langner C, Bornschein J, Meißle J, Kandulski A, Varbanova M, Wex T, Schlüter D, Malfertheiner P. Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16245-16251 [PMID: 25473179 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16245]
- 23 Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Biofilm Formation by *Helicobacter pylori* and Its Involvement for Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1-9 [PMID: 26078970 DOI: 10.1155/2015/914791]
- 24 Bode G, Mauch F, Malfertheiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 483-490 [PMID: 8270008 DOI: 10.1017/S0950268800057216]
- 25 Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection?. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 546-547 [PMID: 18928760 DOI: 10.1157/13127103]
- 26 Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 603-609 [PMID: 10792124 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00744.x]
- 27 Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15: 233-238 [PMID: 20557366 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x]
- 28 Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147: 553-562 [PMID: 17938394 DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00008]
- 29 Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.e14 [PMID: 27102658 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006]
- 30 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]

# □名词解释

检测即治疗: *H. pylori*检测阳性即开始治疗, 扩大了 *H. pylori*根除治疗适应证;  
费用-效应比: *H. pylori*检测阳性即开始治疗, 无论患者有无症状, 从长远来看, 这一策略所消耗的费用与预期效应的比值即费用-效应比。



## □ 同行评价

本文综述了 *H. pylori* 的感染现状及目前治疗研究进展, 引用文献量大、基本包含了该领域的最新研究进展, 对临床医生选择根除 *H. pylori* 感染方案具有参考意义。手稿新颖, 科学性、创新性、可读性强。

- 31 Lim HC, Lee YJ, An B, Lee SW, Lee YC, Moon BS. Rifabutin-based high-dose proton-pump inhibitor and amoxicillin triple regimen as the rescue treatment for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014; 19: 455-461 [PMID: 25231089 DOI: 10.1111/hel.12147]
- 32 Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209-221 [PMID: 22129228 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04937.x]
- 33 Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343-357 [PMID: 17635369 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x]
- 34 Xu MH, Zhang GY, Li CJ. [Efficacy of bismuth-based quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection]. *Zhejiang Daxue Xuebao Yixueban* 2011; 40: 327-331 [PMID: 21671496]
- 35 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 张丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国荣, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 358-363
- 36 Alboraie M, Saad M, Al-Ali J, Malik M, Asem N, Schmidt I, Alfadhli AA. Quadruple therapy versus standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Kuwait. *Arab J Gastroenterol* 2015; 16: 131-135 [PMID: 26611765 DOI: 10.1016/j.ajg.2015.09.007]
- 37 Mokhtare M, Hosseini V, Tirgar Fakheri H, Maleki I, Taghvaei T, Valizadeh SM, Sardarian H, Agah S, Khalilian A. Comparison of quadruple and triple Furazolidone containing regimens on eradication of *helicobacter pylori*. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29: 195 [PMID: 26157713]
- 38 Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut* 2015; 64: 1715-1720 [PMID: 26338726 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309900]
- 39 Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18: 373-377 [PMID: 23581720 DOI: 10.1111/hel.12052]
- 40 Armstrong JA, Wee SH, Goodwin CS, Wilson DH. Response of *Campylobacter pyloridis* to antibiotics, bismuth and an acid-reducing agent in vitro—an ultrastructural study. *J Med Microbiol* 1987; 24: 343-350 [PMID: 3694664 DOI: 10.1099/00222615-24-4-343]
- 41 Marshall BJ, Armstrong JA, Francis GJ, Nokes NT, Wee SH. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion* 1987; 37 Suppl 2: 16-30 [PMID: 3622946 DOI: 10.1159/000199555]
- 42 Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 922-933 [PMID: 26238858 DOI: 10.1111/apt.13346]
- 43 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]
- 44 蒋建霞, 施瑞华, 张红杰, 陈隆典, 刘顺英, 陈卫昌, 许建明, 韩真. 复方枸橼酸铋钾胶囊联合奥美拉唑根除幽门螺杆菌临床研究. *第二军医大学学报* 2007; 28: 973-977
- 45 Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 313-325 [PMID: 20054285 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c8a1a3]
- 46 Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther* 2016; 23: e880-e893 [PMID: 25569598 DOI: 10.1097/MJT.0000000000000191]
- 47 Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 23-34 [PMID: 22457599 DOI: 10.2147/CEG.S25419]
- 48 Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, Laoudi F, Ligos P, Spiliadi C, Papantoniou N, Karatapanis S. Nonbismuth quadruple “concomitant” therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 228-232 [PMID: 22858517 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826015b0]
- 49 Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14: 109-118 [PMID: 19298338 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00671.x]
- 50 Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 177-86.e3; Discussion e12-3 [PMID: 23751282 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.028]
- 51 Hong J, Shu X, Liu D, Zhu Y, Xie C, Xie Y, Zhang K, Wang A, Xiong H, Zeng H, Yu H, Ma J, Chen Y, Zhu X, Lu N. Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection: an open-label, randomized, single-centre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2280-2285 [PMID: 27107097 DOI: 10.1093/jac/dkw118]
- 52 Wang B, Wang YH, Lv ZF, Xiong HF, Wang H, Yang Y, Xie Y. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; 20: 79-88 [PMID: 25381839 DOI: 10.1111/hel.12180]
- 53 Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4766-4775

- [PMID: 27217708 DOI: 10.3748/wjg.v22.i19.4766]
- 54 Song ZQ, Liu J, Zhou LY. Hybrid Therapy Regimen for *Helicobacter Pylori* Eradication. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 992-999 [PMID: 27064046 DOI: 10.4103/0366-6999.179803]
  - 55 Lu C, Sang J, He H, Wan X, Lin Y, Li L, Li Y, Yu C. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 23522 [PMID: 26997149 DOI: 10.1038/srep23522]
  - 56 Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, De'Angelis GL. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter* 2012; 17: 254-263 [PMID: 22759324 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00944.x]
  - 57 Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, Hashemi H, Tabesh F, Khodadoostan M, Minakari M, Shavakhi S, Gholamrezaei A. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized placebo-controlled triple-blind study. *Helicobacter* 2013; 18: 280-284 [PMID: 23433200 DOI: 10.1111/hel.12047]
  - 58 Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, Nishimura A, Komura E, Araki T, Shiramoto M. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects--a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 719-730 [PMID: 26193978 DOI: 10.1111/apt.13325]
  - 59 Inaba T, Iwamuro M, Toyokawa T, Okada H. Letter: promising results of *Helicobacter pylori* eradication with vonoprazan-based triple therapy after failure of proton pump inhibitor-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 179-180 [PMID: 26638943 DOI: 10.1111/apt.13462]
  - 60 Doorackers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 [PMID: 27416750 DOI: 10.1093/jnci/djw132]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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

## •消息•

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

## 加强对药物性肝损伤中自身抗体滴度的认识

华 静, 徐 芸, 保 洁, 刘香漫, 高素纪, 侯宇格

### ■背景资料

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 伴抗核抗体 (anti-nuclear antibody, ANA) 滴度增高是临床上非常常见的一种现象, 也是国内外肝病领域研究的热点。DILI 伴自身免疫现象与自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 的关系十分复杂, 其发病机制及诊疗目前尚无统一意见。

华静, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 高素纪, 侯宇格, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

华静, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由徐芸、保洁及华静设计; 研究过程由华静、刘香漫及高素纪操作完成; 研究所用试剂及分析工具由徐芸提供; 数据分析由华静、保洁及侯宇格完成; 本论文写作由华静完成; 徐芸负责审核。

通讯作者: 徐芸, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。  
[xuyun@medmail.com.cn](mailto:xuyun@medmail.com.cn)

收稿日期: 2016-09-08

修回日期: 2016-09-22

接受日期: 2016-09-25

在线出版日期: 2016-11-18

### Clinical significance of serum anti-nuclear antibody level in patients with drug-induced liver injury

Jing Hua, Yun Xu, Jie Bao, Xiang-Man Liu, Su-Ji Gao, Yu-Ge Hou

Jing Hua, Yun Xu, Jie Bao, Xiang-Man Liu, Su-Ji Gao, Yu-Ge Hou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Yun Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. [xuyun@medmail.com.cn](mailto:xuyun@medmail.com.cn)

Received: 2016-09-08

Revised: 2016-09-22

Accepted: 2016-09-25

Published online: 2016-11-18

### □同行评议者

张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

### Abstract

#### AIM

To analyze the clinical characteristics of serum anti-nuclear antibody (ANA) in patients with drug-induced liver injury (DILI).

#### METHODS

This analysis was performed on the clinical data of 44 patients who were admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from 2012 to 2015 and diagnosed with DILI by liver puncture. The participants were divided into a low-titer ANA group, a high-titer ANA group, and an ANA-negative group. Comparisons were made for laboratory parameters such as alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), globulin (GLB), and immunoglobulin G (IgG), age, clinical features and pathological characteristics, and therapeutic effects. Comparisons of normally distributed continuous data between groups were performed by one-way analysis of variance, comparisons of non-normally distributed continuous data between groups were made by rank-sum test, and comparisons of categorical data between groups were performed by chi-square test.

#### RESULTS

Among the 44 patients, 16 had low-titer ANA, 11 had high-titer ANA, and 17 were negative for ANA. There were no significant differences in ALT, AST, ALP, GGT, age or clinical features between the three groups ( $P > 0.05$ ). GLB, IgG, pathological characteristics,



and therapeutic effects differed significantly between the three groups ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

As serum ANA titer increases, liver autoimmune phenomenon becomes prominent in patients with DILI. Liver biopsy pathology is of great significance for the diagnosis and disease evaluation.

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

Key Words: Drug-induced liver injury; Anti-nuclear antibody; Auto-immunity; Hepatic pathology

Hua J, Xu Y, Bao J, Liu XM, Gao SJ, Hou YG. Clinical significance of serum anti-nuclear antibody level in patients with drug-induced liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4404-4408 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4404.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4404>

## 摘要

### 目的

探讨药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)患者血清中抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)的临床特点, 总结临床经验, 以期望为临床工作提供一定的帮助。

### 方法

收集并回顾性分析郑州大学第一附院2012-09/2015-09经肝穿刺确诊的DILI患者44例; 根据ANA阳性与否及其滴度的高低水平分组, 比较各组的年龄、临床表现、实验室指标[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、球蛋白(globulin, GLB)]、病理学表现及保肝治疗效果。呈正态分布的定量资料采用单因素方差分析, 非正态分布的定量资料采用Wilcoxon秩和检验, 计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验。

### 结果

44例DILI患者中, ANA阴性者17例, ANA低滴度(1:100)16例, ANA中滴度(1:320)11例, 其中一般情况(临床表现、年龄)、肝脏生化学指标(ALT、AST、GGT、ALP)差异方面均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而GLB、IgG、肝脏组织病理学、2 wk临床保肝治疗肝脏生化指标恢复情况方面表现为统计学

差异( $P < 0.05$ )。

## 结论

随着血清中ANA滴度的增高, DILI患者肝脏中自身免疫现象更加突出, 肝穿刺病理学检验在诊断与评估病情中至关重要。

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

关键词: 药物性肝损伤; 抗核抗体; 自身免疫; 肝脏病理学

**核心提要:** 本文对44例药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)患者进行生化指标、抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)滴度、肝脏组织活检对比分析, 发现界面炎、淋巴细胞、CD38半定量评分存在显著的统计学差异, DILI伴高滴度ANA的患者肝脏生化指标转归差, 必要时给予激素及免疫抑制剂治疗。

华静, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 高素纪, 侯宇格. 加强对药物性肝损伤中自身抗体滴度的认识. *世界华人消化杂志* 2016; 24(32): 4404-4408 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4404.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4404>

## 0 引言

免疫机制在药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的发病机制中占有十分重要的地位<sup>[1]</sup>, DILI合并自身免疫现象甚至最终发展为自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)在临床上较常见, 单纯DILI与DILI伴自身免疫现象之间的临床表现、肝脏生化指标十分相似, 然而二者治疗、预后相差较大, 为临床工作带来一定的困扰, 但是目前国内外相关研究报道较少. 本研究通过回顾性分析单纯性DILI与伴有自身免疫现象的DILI的临床特点, 为临床工作提供可值得借鉴的经验。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 纳入2012-09/2015-09郑州大学第一附属医院住院诊治并行肝穿刺确诊的DILI 44例, 并对其行AIH简易化评分, 均 $<7$ 分; 其中男18例, 平均年龄45.35岁; 女26例, 平均年龄49.62岁; DILI诊断标准参考美国胃肠病学院制定的DILI诊疗指南<sup>[2]</sup>. 排除不符合国际标准的患者, 除外病毒性肝炎、酒精性及非酒精性脂

## 研究前沿

现阶段对DILI的研究多集中在ANA阳性与否的临床特点、治愈情况的方面, 对ANA滴度的高低与其临床转归、肝脏组织活检方面尚缺乏进一步研究。

## 相关报道

廖惠钰教授指出, 免疫介导的DILI、药物介导的AIH或者合并DILI的AIH既存在相同又有不同之处, 鉴别十分困难, 建议应用AIH简易化评分及肝脏组织活检。

创新盘点

本课题对44例经过肝组织活检确诊的DILI患者的临床生化、肝组织病理及治疗效果等方面进行研究, 内容及观点新颖.

表 1 3种分组方式临床指标的比较(mean ± SD)

项目	ANA低滴度( <i>n</i> = 16)	ANA中滴度( <i>n</i> = 11)	ANA阴性( <i>n</i> = 17)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	41.19 ± 18.94	54.64 ± 18.38	48.94 ± 10.91	2.370	0.106
ALT(U/L)	325.69 ± 155.23	365.91 ± 135.09	445.65 ± 142.62	2.887	0.067
AST(U/L)	386.44 ± 126.16	385.09 ± 88.24	493.00 ± 166.58	2.793	0.073
ALP(U/L)	169.69 ± 79.66	169.09 ± 34.04	169.09 ± 34.04	0.182	0.084
GGT(U/L)	164.06 ± 58.46	184.91 ± 61.64	237.34 ± 145.12	2.242	0.119
GLB(g/L)	23.89 ± 4.91	28.33 ± 3.85	20.38 ± 4.93	7.930	0.001
IgG	10.40 ± 1.60	14.06 ± 1.51	9.80 ± 1.52	27.68	0.000

ANA: 抗核抗体; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT:  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶; GLB: 球蛋白; IgG: 免疫球蛋白G.

肪性肝炎、遗传性肝病等, 本研究经过医院医学伦理委员会审批, 所有研究对象均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 肝组织活检: 使用法国Supersonic Imagine公司生产AixPlore全数字化彩色多普勒超声波诊断仪, 嘱患者左侧卧位, 于感兴趣部位进行定位及穿刺, 肝活检3条标本, 每条长度1.5-2.0 cm, 每条至少包括10个以上汇管区. 肝活检标本用40 g/L中性甲醛固定后, 其中2条进行石蜡包埋, 进行HE、网状纤维、Masson纤维及CD38、CD138、CK7染色, 另1条备用.

1.2.2 血清抗体滴度的测定: 晨起抽取患者2 mL静脉血放入肝素锂管中应用标准试剂进行检测; 取1 : 100为阳性结果, 其中1 : 100为低滴度, 1 : 320为中滴度.

1.2.3 观察指标: 发病年龄、性别、临床表现及血清学指标[抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)滴度、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、球蛋白(globulin, GLB)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)]病理表现: 根据ISHAK评分对界面炎、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞/淋巴细胞浸润程度进行半定量评分; 血清中ANA滴度的高低与2 wk临床保肝治疗效果.

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行统计学分析. 首先对资料进行正态性检验, 呈正态性分布的计数资料采用mean ± SD, 组间比较采用单因素方差分析, 非正态分布的计数资料采用中位数与四分位间距M(P25-P75), 组间比

较采用Wilcoxon秩和检验; 计数资料采用百分位数, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验; *P* < 0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 收集经肝穿刺确诊的DILI 44例, 其中男18例, 女26例, 年龄9-81岁, 平均年龄47.56岁 ± 16.6岁; 主要表现为乏力(35/44), 其次为消化系统症状(如食欲减退、腹胀等)(28/44), 临床表现方面差异无统计学意义(*P* > 0.05).

2.2 实验室指标 按照ANA滴度的高低分为ANA阴性组(17例)、ANA低滴度组(16例)、ANA中滴度组(11例); 3组分类方式的年龄、肝脏生化学指标(ALT、AST、GGT、ALP)之间对比结果提示差异方面均不具有统计学意义(*P* > 0.05); 而免疫学相关指标GLB、IgG均有统计学意义; 2 wk临床保肝治疗肝脏生化学指标恢复情况: ANA阴性组(3/17)显著优于ANA低滴度组(6/16)及ANA中滴度(8/11), 且具有统计学差异(表1).

2.3 肝脏组织病理 ANA中滴度组界面炎、浆细胞/淋巴细胞浸润显著高于ANA阴性组及ANA低滴度组, 且3组之间差异具有统计学意义; 3组共44例患者肝脏组织病理中均未见玫瑰花结及穿入现象等经典AIH病理学表现(表2, 图1).

3 讨论

DILI是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所致的肝损伤<sup>[3-5]</sup>. DILI目前发病机制不明, 大多数学者认为包括药物的直接肝损伤及特异体质所致

表 2 肝脏组织病理各种炎细胞半定量评分的比较(mean ± SD)

分组	ANA低滴度	ANA中滴度	ANA阴性	F值	P值
嗜酸性粒细胞	1.00 ± 0.730	1.09 ± 0.701	1.06 ± 0.748	0.055	0.946
中性粒细胞	0.94 ± 0.772	0.91 ± 0.701	0.88 ± 0.781	0.022	0.978
淋巴细胞	0.88 ± 0.719	1.36 ± 0.674	0.53 ± 0.624	5.145	0.010
CD38阳性	1.06 ± 0.680	1.36 ± 0.674	0.35 ± 0.606	9.228	0.000
界面炎	0.75 ± 0.577	1.55 ± 0.522	0.65 ± 0.606	9.078	0.001

ANA: 抗核抗体.

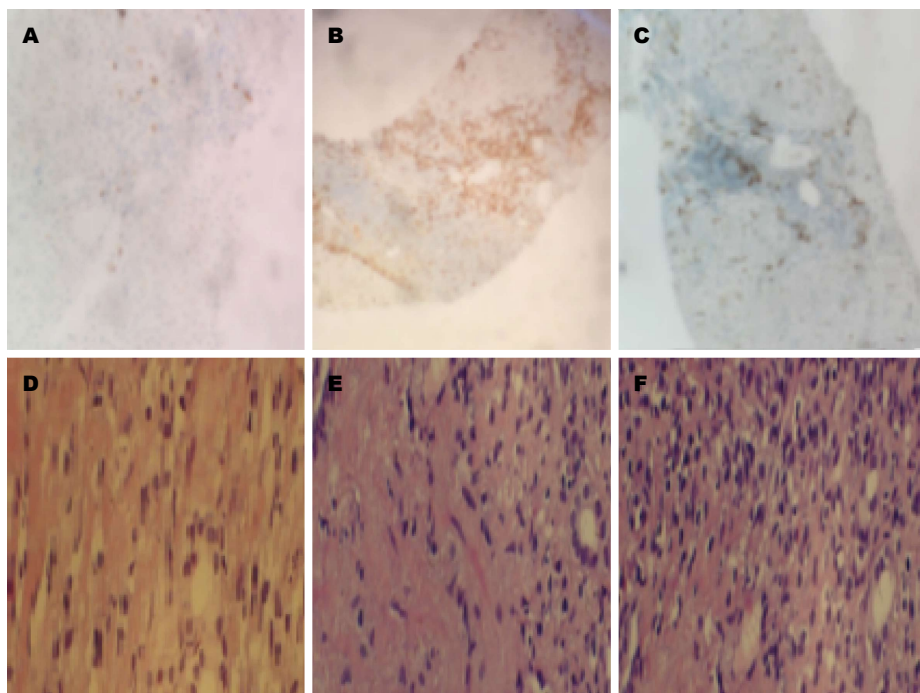


图 1 DILI患者肝脏组织学表现. A: DILI伴ANA阴性患者少量浆细胞浸润(HE × 20), 半定量评分为1分; B: DILI伴ANA 1 : 100患者较多浆细胞浸润(× 20), 半定量评分为2分; C: DILI伴ANA 1 : 320患者大量浆细胞浸润(× 20), 半定量评分为3分; D: DILI伴ANA阴性患者少量淋巴细胞浸润(HE × 20), 半定量评分为1分; E: DILI伴ANA 1 : 100患者较多淋巴细胞浸润(× 20); 半定量评分为2分; F: DILI伴ANA 1 : 320患者大量淋巴细胞浸润(× 20), 半定量评分为3分. DILI: 药物性肝损伤; ANA: 抗核抗体.

的肝损伤, 临床工作中DILI患者自身抗体(以ANA为主)阳性十分常见, 但是ANA滴度的高低与疾病的临床特点、预后及转归之间的关系目前国内外较少报道, 本研究通过收集经过肝脏穿刺病理检验确诊的DILI患者的临床指标, 观察DILI患者的血清ANA滴度及其临床特点、实验室指标以及疾病转归, 以期临床工作提供一定的帮助.

本研究收集2012-2015年间郑州大学第一附属医院经肝穿刺病理确诊的44例DILI患者, 其中ANA阳性率61.4%, 与大多数文献报道<sup>[6,7]</sup>相近; 本实验中所有患者AIH简化评分均<7分, 但多集中于5-6分之间, 虽未达到AIH诊断

标准, 但这一结果进一步说明自身免疫现象、DILI、AIH之间关系错综复杂, 有学者将这一现象称为“免疫介导的DILI、药物介导的AIH或者合并DILI的AIH”<sup>[8-10]</sup>, 但目前尚无统一论.

纳入本研究的44例患者, 在临床表现方面, 3种不同分组之间差异均未表现出统计学差异; 在肝脏生化学指标方面, ALT、AST、ALP、GGT无统计学差异, 表明初步的肝脏生化检验不能鉴别单纯的DILI与伴有自身免疫现象的DILI. 在自身免疫性指标方面, 3组之间GLB、IgG表现出显著的统计学差异, 这一现象可能与自身免疫性疾病发病机制相关, 免疫介导的

#### 应用要点

DILI伴ANA滴度阳性的患者临床十分常见, 但是目前尚缺乏统一的诊疗标准及相关文献报道. 本文分析郑州大学第一附属医院收治的44例DILI患者临床治疗, 提供了大量有价值的信息, 以期提高大家对此类疾病的重视并为临床工作提供一定的帮助.



# □ 同行评价

本文为临床医生规范化诊疗、避免误诊、漏诊提供了依据, 有较好的临床意义, 结论客观, 显示了治疗的困境。

DILI的发病机制中包括通过MHC-II途径激活B淋巴细胞, 进而促进分泌免疫球蛋白等<sup>[11]</sup>, 说明随着ANA滴度的增高, 自身免疫现象也更加突出。肝脏组织病理学方面, 中性粒细胞、嗜酸性粒细胞半定量评分未表现出统计学差异, 界面炎、淋巴细胞、CD38半定量评分存在显著的统计学差异, 表明随着ANA滴度增高, 肝脏的自身免疫现象更加突出。2 wk保肝治疗效果方面, 3组不同分组间差异具有统计学意义, ANA滴度较高的患者肝脏生化指标恢复差, 表明在解除了药物对肝脏的直接损伤后, ANA滴度增高的患者仍存在自身免疫介导的肝脏损伤。但是, DILI又分为肝细胞型、胆管细胞型及混合型, 本研究仅仅收集了肝细胞型为主的DILI, 存在一定局限性。

另外, 本研究在收集资料过程中发现两例ANA 1:1000患者, 这2例患者肝脏穿刺病理学示中度界面炎、小叶内浆细胞/淋巴细胞浸润, 但无玫瑰花结、穿入现象等, AIH简化化评分均为6分, 给予常规保肝药物(天晴甘美)应用, 1年后再次肝穿刺确诊为AIH。

ANA<sup>[12,13]</sup>是一组将自身真核细胞的各种成分: 脱氧核糖蛋白、DNA、可提取核抗原、RNA等作为靶抗原的总称, 是自身免疫性疾病的重要诊断指标之一。ANA阳性可见于多种自身免疫性疾病, 在部分DILI及几乎所有AIH患者中均可出现<sup>[14,15]</sup>, 其血清中滴度的高低虽然不能完全作为DILI和AIH的诊断及鉴别诊断的标准, 但仍可给临床工作提供一定的指向性, 伴有高滴度ANA的DILI患者, 我们往往不能确诊其单单是DILI伴自身免疫现象或者是AIH前驱阶段, 二者临床诊疗及预后大不相同, 此时, 需密切随访其病情演变过程, 在常规保肝治疗效果欠佳或是病情反复时肝穿刺病理学检验是诊断并评估病情的重要手段。

## 4 参考文献

- Ju C, Reilly T. Role of immune reactions in drug-induced liver injury (DILI). *Drug Metab Rev* 2012; 44: 107-115 [PMID: 22235834 DOI: 10.3109/036025

- 32.2011.645579]
- Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, Lucena MI, Castiella A, Lindor K, Björnsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; 54: 931-939 [PMID: 21674554 DOI: 10.1002/hep.24481]
- 黄春洋, 刘燕敏, 黄云丽, 韩莹, 张小丹, 廖慧钰. 药物性肝损伤患者伴自身免疫现象的临床特点分析. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1303-1306
- Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol* 2009; 50: 511-517 [PMID: 19155082 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.021]
- 李健, 程香普, 崔静, 段芳龄. 36例药物性肝病的临床分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2009; 9: 216-217, 220
- Ohira H, Takahashi A. Current trends in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in Japan. *Hepatol Res* 2012; 42: 131-138 [PMID: 22044759 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00904.x]
- Liu YM, Yan HP, Han Y, Zhang LJ, Liu Y, Liao HY, Chen YS, Huang YL, Zhao GQ, Ding HG. [Clinical significance of liver function and autoantibodies in patients with acute or chronic drug-induced liver injury]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 37-40 [PMID: 20128967]
- Yang JX, Yan HP, Tan YF, Liu Y, Ma DM, Zhao Y, Zhang HP. Analysis on autoantibodies of patients with drug-induced liver disease. *Clin Focus* 2008; 23: 992-995
- Castiella A, Lucena MI, Zapata EM, Otazua P, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis: a diagnostic challenge. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2501-2502; author reply 2502-2503 [PMID: 21674172 DOI: 10.1007/S10620-011-1787-7]
- Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2396-2404 [PMID: 20648003 DOI: 10.1038/ajg.2010.287]
- Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 747-749 [PMID: 21396413 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.024]
- Liu FF, Duan XZ, Zang H, Shen LJ, Zhao P, Hu JH, Guo XD, Xin SJ. Analysis of clinical and pathologic features of drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Ganzang* 2013; 18: 444-447
- 中国免疫学会临床免疫分会. 自身抗体检测在自身免疫疾病中的临床应用专家建议. *中华风湿病学杂志* 2014; 18: 437-443
- 江宇泳. 药物诱导的自身免疫性肝炎. *药物不良反应杂志* 2008; 10: 199-204
- 陈成伟. 药物诱导的自身免疫性肝损害. *药品评价* 2008; 5: 68-70

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



## 小肠间质瘤的临床特点及误诊因素

常勇生, 王进

常勇生, 王进, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

常勇生, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病研究.

作者贡献分布: 本文数据收集、分析及写作由常勇生完成; 课题设计与审校由王进完成.

通讯作者: 王进, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.  
[wangjin3@medmail.com.cn](mailto:wangjin3@medmail.com.cn)  
电话: 0371-66862072

收稿日期: 2016-09-01

修回日期: 2016-09-12

接受日期: 2016-09-25

在线出版日期: 2016-11-18

### Small intestinal stromal tumors: Clinical features and factors related to misdiagnosis

Yong-Sheng Chang, Jin Wang

Yong-Sheng Chang, Jin Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. [wangjin3@medmail.com.cn](mailto:wangjin3@medmail.com.cn)

Received: 2016-09-01

Revised: 2016-09-12

Accepted: 2016-09-25

Published online: 2016-11-18

### Abstract

#### AIM

To analyze the clinical characteristics of small

intestinal stromal tumors (SISTs) and identify factors related to their misdiagnosis.

#### METHODS

Clinical data of 104 patients with pathologically proved SISTs were retrospectively analyzed at our hospital from January 2010 to January 2015, with regard to clinical features, tumor location, tumor size, diagnostic methods, and risk classification.

#### RESULTS

Common clinical symptoms included abdominal mass (67/104, 64.5%), gastrointestinal bleeding (47/104, 52.8%), and abdominal pain (47/104, 52.8%). The lesions were seen mainly in the jejunum (45.2%), followed by the ileum (29.8%) and duodenum (25%). The misdiagnosis rate was as high as 34.6%, and SISTs were often misdiagnosed as gynecological tumors (15/36), digestive tract leiomyomas (6/36) and other diseases. The misdiagnosis was related, to a certain extent, to clinical manifestations, tumor location, tumor size, growth mode, examination methods and other factors, but had nothing to do with sex, age of onset, risk classification, or metastasis.

#### CONCLUSION

SISTs frequently occur in the jejunum, with gastrointestinal bleeding and abdominal mass being common clinical manifestations. Its clinical misdiagnosis rate is high. Therefore, for patients with recurrent gastrointestinal bleeding and abdominal mass that cannot be clearly diagnosed by color Doppler ultrasound, CT and digestive endoscopy, timely surgical biopsy and immunohistochemistry examination should be

#### ■背景资料

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是一种胃肠道的间叶组织肿瘤, 发病率约为1/10万. 小肠作为常见发病部位之一, 国内外对小肠间质瘤(small intestine stromal tumors, SIST)研究较少, 尤其在误诊方面研究更少. 相关文献表明SIST发病率逐年上升, 所以探究其误诊因素以期减少误诊率有重要意义.

#### ■同行评议者

陈洪, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 东南大学附属中大医院消化科

#### 研究前沿

SIST的误诊受多种因素的影响。国内外相关研究主要考虑其发病率较低导致医师及患者对该疾病认识不足等因素, 关于间质瘤自身临床特点对误诊的影响分析较少, 且影响机制仍需要大规模的临床随机研究。

performed to achieve early diagnosis and avoid misdiagnosis.

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

Key Words: Small intestinal stromal tumors; Clinical characteristics; Misdiagnosis

Chang YS, Wang J. Small intestinal stromal tumors: Clinical features and factors related to misdiagnosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4409-4414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4409.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4409>

#### 摘要

##### 目的

探讨小肠间质瘤(small intestine stromal tumors, SIST)的临床特点及误诊因素。

##### 方法

回顾性分析郑州大学第一附属医院2010-01/2015-01收治的104例经病理证实为SIST患者的临床表现、病变部位、肿瘤大小、诊断方法、危险度分级等临床资料。

##### 结果

临床常见症状主要包括腹部包块67例(64.5%)、消化道出血47例(52.8%)、腹痛47例(52.8%)。病变部位以空肠多见, 占45.2%, 其次是回肠(29.8%)、十二指肠(25.0%)。本研究中该病误诊率高达34.6%, 极易误诊为妇科肿瘤(15/36)、消化系平滑肌瘤(6/36)等疾病, 其误诊与临床表现、肿瘤部位、肿瘤大小、生长方式、检查方法等因素有关。

##### 结论

SIST是多发于空肠且以腹部包块、消化道出血等为常见临床表现的胃肠道间质瘤, 其临床误诊率较高, 故对于彩超、CT及消化内镜不能明确诊断的反复消化道出血、腹部包块患者及时行手术活检及免疫组化等检查, 以便早期诊断, 避免误诊。

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

关键词: 小肠间质瘤; 临床特点; 误诊

核心提要: 小肠间质瘤由于其解剖部位隐匿、早期的临床症状及体征缺乏特异性, 故临床误诊率高, 本文主要分析其自身临床特点对临床误诊率的影响。

常勇生, 王进. 小肠间质瘤的临床特点及误诊因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4409-4414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4409.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4409>

## 0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)产生于胃肠道壁卡哈尔间质细胞或与其同源的间叶干细胞, 两者均表达III型酪氨酸激酶受体。酪氨酸激酶受体c-KIT或相关的酪氨酸激酶受体的突变导致细胞生长失控和间质瘤形成<sup>[1]</sup>。GIST是胃肠道中最常见的间叶源性肿瘤, 过去多被误诊为平滑肌瘤、平滑肌肉瘤和神经鞘膜瘤等, 其中小肠间质瘤(small intestine stromal tumors, SIST)占胃肠道肿瘤的0.1%-0.3%, 占GIST的20%-30%, 由于其解剖部位隐匿、早期的临床症状及体征缺乏特异性, 故临床工作中很容易被忽略<sup>[2]</sup>, 目前国内外对于SIST误诊因素分析的报道较少。本文拟对104例SIST患者的临床资料进行回顾性分析, 研究SIST的临床特点及误诊的危险因素, 以期提高对SIST的认识和诊断水平, 从而降低临床误诊率。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院2010-01/2015-01收治的104例经病理证实为SIST患者, 其中男50例, 女54例, 发病年龄21-79岁, 平均年龄为54.9岁±11.0岁, 病程为17 d至11年, 平均4.7年。

1.2 方法 回顾性分析104例SIST的临床资料, 包括性别、发病年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、生长方式、检查方法、是否转移等项目。

统计学处理 数据统计分析应用SPSS17.0统计软件, 将纳入患者分成确诊组和误诊组进行统计描述。将计量资料用mean±SD描述, 两组间比较采用独立样本t检验, 计数资料以例数(百分比)的形式进行表示, 双向无序联列表检验方法为 $\chi^2$ 检验。将肿瘤部位、临床表现和生长方式纳入二分类Logistic回归模型, 评估每个变量与误诊发生之间的关系。P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 SIST临床误诊特点 104例患者中共被误诊36例, 其中被误诊男性为17例, 女性为19例, 男

#### 相关报道

马丽娜等通过检索国内外发表的相关文献得出GIST被误诊成的疾病高达28种, 误诊原因主要由于其临床表现缺乏特异性有关, 临床表现与肿瘤的部位、大小、性质、生长类型等有关。



表 1 影响SIST误诊的单因素分析

	确诊	误诊	P值
	68	36	
年龄(岁)	55.3±11.9	54.2±9.0	0.604
男	33(66.0%)	17(34.0%)	0.899
肿瘤部位			0.007
十二指肠	22	4	
空肠	32	15	
回肠	14	17	
临床症状			
消化道出血	25	22	0.018
腹部包块	54	13	<0.001
腹痛	31	16	0.911
生长方式			<0.001
腔内型	7	15	
腔外型	32	6	
壁内型	19	5	
腔内腔外肠系膜型	10	10	
检查方式			
彩超	24	15	0.013
CT	25	6	0.036
MRI	27	4	0.251
消化系统造影	22	7	0.722
消化内镜	16	5	0.613
危险度分级			0.329
极低度	6	5	
低度	21	12	
中度	22	9	
高度	19	10	
肿瘤大小(cm)			0.027
<5	28	21	
5-10	27	11	
>10	13	4	
有无转移			0.613
转移	24	12	

创新盘点

既往文章多较为关注SIST的诊断、治疗及新的靶向药物的研究,很少去探究临床上引起SIST误诊的原因,本文着重分析104例患者的临床表现、肿瘤大小、肿瘤生长类型等多方面与误诊的关系。

SIST: 小肠间质瘤。

女误诊比例为1:1.2。其中,被误诊为卵巢肿瘤11例、消化系平滑肌瘤6例、神经纤维瘤及子宫肌瘤各3例,肝癌、肠易激综合征、阑尾炎及胃息肉各2例,十二指肠恶性肿瘤、腹腔软组织肉瘤、宫浆膜下肌瘤、前列腺平滑肌瘤、结肠癌等疾病各1例,与段绍毅等<sup>[3]</sup>研究结果基本一致。SIST的最终诊断要依靠组织学及免疫组化指标的联合检测,部分可能还需要基因突变检测。本组在免疫组化方面主要检测指标CD117阳性率为96.1%和DOG1阳性率92.3%,且两者具有高度一致性,其次CD34、SAM、S-100、Desmin的阳性率分别

为84.6%、33.6%、11.5%、6.7%。

**2.2 不同临床特点对SIST误诊的影响** 根据104例SIST患者临床资料:包括性别、发病年龄、肿瘤部位、临床症状、生长方式、检查方式、危险度分级、肿瘤大小、是否转移,统计患者误诊影响因素。单因素分析显示SIST患者的临床表现、肿瘤部位、肿瘤大小、生长方式、检查方式等因素与其误诊有关( $P<0.05$ );性别、发病年龄、危险度分级、有无转移等因素与其误诊无关( $P>0.05$ ,表1)。其中临床表现中的腹部包块及消化道出血,肿瘤发生部位是SIST误诊的独立危险因素(表2)。

应用要点

SIST患者早期可无任何症状, 中晚期症状及体征多与消化系常见病、多发病的相似, 往往难以鉴别。对于临床上遇到腹部包块, 持续贫血或消化道出血患者不能明确诊断时要考虑到SIST的可能。同时对于临床上怀疑SIST的患者要首选腹部CT及MRI检查。

表 2 影响SIST误诊的独立危险因素分析

	RR	95%CI	P值
肿瘤部位			0.003
空肠	11.416	2.430-50.759	0.001
回肠	4.549	1.510-50.594	0.011
临床表现: 包块	8.104	2.090-20.549	0.000
临床表现: 消化道出血	0.430	0.054-0.240	0.019
生长方式	1.056	-0.840-40.512	0.822

SIST: 小肠间质瘤。



图 1 42岁患者, 女, 空肠间质瘤的超声下呈均匀低回声改变。

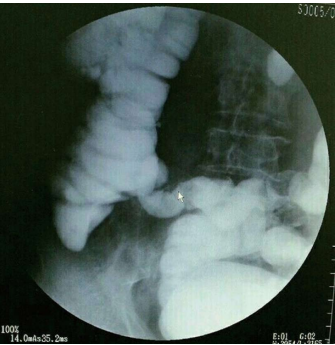


图 2 66岁患者, 男, 回肠间质瘤的造影下类圆形改变, 黏膜受压改变。

3 讨论

GIST是近年来随着免疫组化及电镜技术的发展而提出的新的病理学概念, 是胃肠道间叶组织中多向分化潜能细胞来源的一种肿瘤。国外报道GIST发病率约1-2/10万, 多发于胃(60%-70%)和小肠(20%-30%), 其次是直肠(10%)和食管(<5%), 原发于网膜、肠系膜、腹膜后的偶见报道<sup>[4,5]</sup>。男女发病率基本相似, 发病年龄集中在50-70岁<sup>[6]</sup>。由于SIST由于其发病率较低, 早期患者缺乏典型的症状及体征, 临床医师对SIST认识不足, 极易出现误诊及漏诊情况, 影响患者预后。且目前关于肿瘤本身特征对该病误诊率的影响国内外鲜见报道, 因此

本研究回顾性分析104例SIST患者的病例资料, 探究其临床特点及导致误诊的因素, 以期降低SIST的误诊率, 改善其预后。

本研究单因素分析显示SIST患者的临床表现、肿瘤部位、肿瘤大小、生长方式、检查方式等因素与其误诊有关( $P<0.05$ )。SIST患者早期可无任何症状, 中晚期症状呈多样性, 且症状及体征与消化系常见病、多发病的表现相似, 往往难以鉴别。该组病例中出现消化道出血47例, 误诊22例(46.8%); 腹部包块67例, 其中误诊13例(19.4%)。以消化道出血为首发症状或主要症状的患者最易发生误诊。不同发病部位误诊率不同, 本组发生在回肠的间质瘤误诊率明显高于十二指肠部位, 可能与回肠位置较低, 较接近子宫及卵巢等器官, 且普通的胃肠镜多不能观察到肿瘤的形态及生长情况有关, 多误诊成妇科肿瘤, 与周立学等<sup>[7,8]</sup>研究大致相符。肿瘤大小对SIST的误诊也有一定的影响, 本研究显示瘤体直径越小误诊率越高, 可能由于早期SIST患者肿瘤直径较小, 且生长较为缓慢, 临床工作中容易忽略有关。随着肿瘤的进展, 肿瘤体积不断增大, 并出现腹部包块、腹痛、消化道出血等一系列症状后临床医师多考虑到SIST的可能, 从而提高诊断率。

本组病例中各种诊断方法的误诊率依次是彩超(38.5%)、消化系统造影(24.1%)、消化内镜(23.8%)、CT(19.4%)、MRI(12.9%)。彩超在诊断SIST上误诊率明显高于其他诊断方法。彩超下SIST大致呈均匀低回声改变(图1), 但瘤体过小彩超下很难与软组织瘤区别, 瘤体过大彩超不能探测全貌, 这可能是彩超误诊率高的一个重要因素。造影显示瘤体呈圆形或类圆形改变(图2), 瘤体区黏膜受压或弧形充盈缺损表现, 对于腔内型患者诊断率较高, 但对于其他生长类型的诊断率低。内镜下能清晰观察病变的形态及范围(图3), 同时能取组织行病理检测以明确诊断, 但普通胃肠镜因消化道检查范围有限, 对于部位较深的瘤体无法探及, 故阳性检出率相对较低CT下瘤体成边界清晰、密度大致均匀的低密度影(图4), 且在良恶性肿瘤表现上区别不大, 但增强后良性肿瘤大致成均匀性强化, 恶性肿瘤强化不均匀, 可见片状低密度坏死灶或不规则钙化影。MRI下T1WI呈稍低信号, T2WI呈高信号, 增强后大多均匀强化, 以恶性肿瘤强化较明显。CT和MRI在肿瘤的起



图 3 53岁患者, 男, 回肠近空肠段间质瘤的内镜下表现。



图 4 37岁患者, 男, 空肠间质瘤CT下呈边界清晰、密度大致均匀的低密度影。

源、形态结构、瘤体大小、与周围组织有无黏连及有无周围脏器及淋巴结转移等方面较其他检查方法有明显的优势, 故诊断率相对较高, 是当前考虑间质瘤患者的首选检查方式<sup>[9]</sup>。有文献统计血管造影可精确定位肿瘤的动脉血供, 客观反映瘤体血管变化情况<sup>[10]</sup>, 对肿瘤直径<2.5 cm的SIST有较高的敏感性, 因为间质瘤的瘤体血管丰富, 即使在非活动性出血期, 也能清楚显示病变所在, 尤其是对出血的SIST患者血管造影是较为精确的诊断方法<sup>[11]</sup>, 但血管造影检查血管造影属于有创操作, 此外小肠镜尚未普及且对操作者要求较高, 胶囊内镜和PET-CT检查费用较高, 临床尚未广泛开展, 这些原因在一定程度上也增加了SIST误诊的几率。国内外流行病学调查提示每年临床新发病例数呈逐渐增多趋势, 且预后相对较差<sup>[12]</sup>, 所以临床医生需提高对该病的警惕性。在治疗上, SIST对放射治疗及化学疗法不敏感, 手术切除是治疗的主要手段<sup>[13,14]</sup>。近年来, 分子靶向药物伊马替尼在GIST治疗中取得较大的成功, 他能选择性地抑制间质瘤C-kit酪氨酸激酶受体的活性, 从而对抗酪氨酸激酶的激活, 阻止肿瘤

的发展<sup>[15]</sup>。以往伊马替尼主要用于肿瘤无法切除、复发、转移的C-kit阳性的患者, 现也用于肿瘤过大无法切除时的术前治疗后切除以及中、高危患者的术后辅助治疗<sup>[16]</sup>。

总之, SIST发病率相对较低, 临床医师往往认识不足, 各种原因导致其误诊率较高。关于误诊的预防首先要提高临床医师对本病的认识、注意积累该病的临床经验。对于临床上遇到腹部包块, 持续贫血或消化道出血患者, 要仔细询问病史综合分析病情, 不要仅仅满足于常见病、多发病的诊断, 应考虑GIST的可能, 必要时行穿刺活检或手术病理及免疫组化检查。

#### □名词解释

酪氨酸激酶受体: 由细胞外、跨膜及细胞内三部分组成, 细胞外侧与配体结合, 由此接受外部信息, 与之相连的是一段跨膜结构, 细胞内侧为酪氨酸激酶活性区域, 能促进自身酪氨酸残基的磷酸化而增强此酶活性, 再催化细胞内各种底物蛋白磷酸化, 激活胞内蛋白激酶, 从而将细胞内信息传递到细胞外。

## 4 参考文献

- 1 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465 [PMID: 12094370 DOI: 10.1053/hupa.2002.123545]
- 2 Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3898-3905 [PMID: 12228211 DOI: 10.1200/jco.2002.03.095]
- 3 段绍毅, 段于峰, 金玲. 我国胃肠间质瘤误诊126例分析. *临床合理用药杂志* 2015; 29: 172-173
- 4 Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13: 265-274 [PMID: 22153892 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6]
- 5 Kim KH, Nelson SD, Kim DH, Choi KU, Kim SJ, Min KW, Jang KS, Paik SS, Oh YH, Chae SW, Sohn JH, Kim HJ, Cho YK, Kim BI, Park DI, Sohn CI, Oh S, Choi SH, Choi YJ, Woo HY, Park YL, Park SJ, Lee SH, Ryu S, DO SI, Kang G, Kim K, Cho YH, Pyo JS. Diagnostic relevance of overexpressions of PKC-θ and DOG-1 and KIT/PDGFRα gene mutations in extragastrointestinal stromal tumors: a Korean six-centers study of 28 cases. *Anticancer Res* 2012; 32: 923-937 [PMID: 22399613]
- 6 Quek R, George S. Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 69-78, viii [PMID: 19248971 DOI: 10.1016/j.hoc.2008.11.006]
- 7 周力学, 李艳, 黎淑芬. 女性低位小肠间质瘤9例误诊分析. *实用妇产科杂志* 2006; 12: 752-753
- 8 马丽娜, 冯明, 汤哲. 我国胃肠间质瘤误诊68例分析. *中国误诊学杂志* 2008; 31: 7658
- 9 胡其欣, 高青. 胃肠间质瘤的临床特点及治疗进展.



#### □ 同行评价

本文从SIST自身临床特点出发来研究其对临床误诊率的影响, 立意新颖, 选角独特, 分析了不同临床特点与临床误诊的关系, 在临床实践工作中具有一定的指导意义。

- 世界华人消化杂志 2012; 20: 2050-2057
- 10 蒋晓珺, 钟捷. 影像学检查在胃肠间质瘤诊断与疗效评估中的应用比较. 国际消化病杂志 2011; 4: 204-205
- 11 贺敬会, 李岩松, 李承杰. 数字减影血管造影对小肠间质瘤的诊断价值. 中国医药指南 2013; 13: 97-98
- 12 白月奎, 邵永孚, 石素胜, 高燕宁, 孙耘田, 万玉良. 小肠间质瘤预后因素分析. 中华胃肠外科杂志 2005; 3: 213-216
- 13 Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, Benevento A, Dionigi R. Outcome and long term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Scand J Surg* 2003; 92: 195-199 [PMID: 14582540]
- 14 Parfitt JR, Streutker CJ, Riddell RH, Driman DK. Gastrointestinal stromal tumors: a contemporary review. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 837-847 [PMID: 17064855 DOI: 10.1016/j.prp.2006.08.006]
- 15 盛远见, 于吉人. 酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗胃肠道间质瘤临床研究进展. 浙江医学 2006; 1: 76-78
- 16 Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, Chang HM, Kim TW, Kim HC, Kim KH, Yook JH, Kim BS, Kang YK. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Surg Oncol* 2008; 98: 27-33 [PMID: 18452195 DOI: 10.1002/jso.21065]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](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)

## 慢性腹泻起病的多发性骨髓瘤1例

张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧, 吴静, 刘红

张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧, 吴静, 刘红, 首都医科大学  
附属北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

张梦巧, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由张梦巧与刘揆亮共同撰写; 张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧及刘红共同收集资料; 吴静审校。

通讯作者: 吴静, 教授, 博士生导师, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化科。  
wujing36@163.com  
电话: 010-63926370

收稿日期: 2016-08-09

修回日期: 2016-09-03

接受日期: 2016-09-13

在线出版日期: 2016-11-18

### Multiple myeloma presenting with chronic diarrhea: A case

Meng-Qiao Zhang, Kui-Liang Liu, Ya-Dan Wang, Hui Su, Jing Wu, Hong Liu

Meng-Qiao Zhang, Kui-Liang Liu, Ya-Dan Wang, Hui Su, Jing Wu, Hong Liu, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Correspondence to: Wu Jing, Professor, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, 10 Tieyi Road, Yangfangdian, Haidian District, Beijing 100038, China. wujing36@163.com

Received: 2016-08-09

Revised: 2016-09-03

Accepted: 2016-09-13

Published online: 2016-11-18

### Abstract

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by abnormal clonal hyperplasia of plasma cells in the bone

marrow. MM can present with a diversity of atypical clinical symptoms and signs, making this entity be prone to misdiagnosis. Here we report a case of MM presenting with chronic diarrhea, for which no valuable findings were found in a variety of laboratory examinations. The diagnosis of MM was finally established until bone marrow aspiration and biopsy were performed, which revealed aberrant hyperplasia of bone marrow plasma cells. Clinicians should be more aware of MM presenting with symptoms not restricted to the primary site of the disease to avoid misdiagnosis.

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

Key Words: Chronic diarrhea; Multiple myeloma; Multiple myeloma amyloidosis

Zhang MQ, Liu KL, Wang YD, Su H, Wu J, Liu H. Multiple myeloma presenting with chronic diarrhea: A case. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4415-4418 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4415>

### 摘要

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性增殖性疾病。MM起病时表现多样, 临床症状体征不典型。本文报道一例患者, 以不明原因慢性腹泻起病, 各种化验多无特异性提示, 在排除了多种因素后, 因骨髓穿刺及活检提示浆细胞增生, 可见浆细胞及浆母细胞, 血清M蛋白阳性而确诊MM。临床医师应提高对此类病例的认识, 及时完

### 背景资料

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓克隆性浆细胞异常增生, 并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白), 导致相关器官或组织损伤的一种血液系统肿瘤。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等。

### 同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

# ■ 研发前沿

腹泻的鉴别诊断较为复杂, 有时诊断相当困难。在考虑慢性腹泻的病因时, 特别是存在全身多系统损害的患者, 应充分注意不典型的MM可能。MM合并消化道损害可能存在多种机制: (1)骨髓瘤细胞浸润; (2)凝血机制障碍及血管受损; (3)MM继发淀粉样变性。

善相关检查, 避免漏诊、误诊。

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

关键词: 慢性腹泻; 多发性骨髓瘤; 淀粉样变性

**核心提要:** 本文报道一例不明原因慢性腹泻起病患者, 各种化验多无特异性提示, 曾长期考虑为功能性腹泻, 给予对症支持治疗效果不佳, 在排除了多种因素后, 最终依靠骨髓穿刺和活检, 血清蛋白电泳明确诊断多发性骨髓瘤。

张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧, 吴静, 刘红. 慢性腹泻起病的多发性骨髓瘤1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4415-4418 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4415.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjdv24.i32.4415>

## 0 引言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓克隆性浆细胞异常增生, 并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白), 导致相关器官或组织损伤的一种血液系统肿瘤。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等。以慢性腹泻起病的MM, 临床上少有报道。现将首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的一例以慢性腹泻起病的MM病例报道如下。

## 1 病例报告

患者男, 78岁, 主因“大便习惯改变1年余”于2015-05-06入首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科。患者1年余前进凉食后解黄色水样便, 1-2次/d, 伴有纳差、无黏液、脓血便、无腹痛、发热, 后排便次数逐渐增加, 伴有腥臭味。于首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科行肠镜示结肠多发直径约0.3 cm小息肉, 病理示管状腺瘤 I 级。血常规、便常规、便找优势菌、甲功、肿瘤标志物、食物过敏原检测均正常。给予对症支持治疗后大便转为黄色软便。后上述症状仍反复出现, 伴有头晕、乏力, 行胃镜示慢性浅表性胃炎伴出血、糜烂、胃潴留; 全消化系统造影示口服造影剂约4 h到达升结肠; 颅脑核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)未见明显异常。仍给予对症支持治疗。2 mo余前

患者出现腹泻后短暂晕厥, 无大小便失禁、口吐白沫, 半月来患者发作次数较前增加, 为进一步诊治收入首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科。患者自发病精神差, 体质量下降25 kg。查体心肺腹均未见明显异常。既往有高血压病、2型糖尿病病史, 已停用降压、降糖药2年。2年前因肛周脓肿行肛周脓肿根治术治疗。

入院后血常规: WBC  $6.03 \times 10^9/L$ , NE  $3 \times 10^9/L$ , HGB 98 g/L, Plt  $123 \times 10^9/L$ ; 便常规、便找真菌、便找阿米巴滋养体均未见明显异常。便找优势菌: 革兰氏阳性球菌及阴性杆菌各50%。血生化: TP 48.1 g/L, ALB 29.6 g/L, GLB 18.5 g/L, 血钙2.05 mmol/L, ALT、AST、BUN、Cr均正常, 肿瘤标志物CA125 116 U/mL, CA199, CEA正常, CRP、凝血大致正常, 糖化血红蛋白5.8%, 铁蛋白346 ng/mL, ESR 16 mm/h, 结核杆菌抗体IgG(-), ANA、ENA全项、免疫球蛋白IgE均大致正常, 脑电图及视频眼震电图均未见异常。超声心动图: 左室壁增厚, 左室舒张功能减低。上腹部增强CT: 双肾盏结石, 双肾囊肿, 腹腔及双侧胸腔积液、心包少量积液。胃镜: 胃石, 行圈套器碎石。胶囊内镜: 小肠散在小片状及点状糜烂与陈旧性出血点。肠镜未见异常, 回肠末段活检于固有层内见胶原沉积, 苦味酸-酸性品红(VG)染色阳性。全身骨显像示部分骨代谢增高灶, 考虑良性病变可能。生长抑素显像(奥曲肽显像)未见异常。行骨髓穿刺示骨髓浆细胞比例升高(骨髓浆细胞比例6.6%, 幼稚浆细胞比例3.0%)。考虑为浆细胞病, 进一步查血清免疫固定电泳+蛋白电泳:  $\alpha 1$ 带5.53%, M蛋白阳性(+), IgA  $\lambda$ 阳性(+). 血 $\beta 2$ -微球蛋白4.71 mg/L, 补体C3 0.8 g/L, C4正常, 尿 $\alpha 1$ -微球蛋白15 mg/L, 再次行骨髓穿刺并活检: 骨髓片可见成熟红细胞轻度缙钱状, 幼稚浆细胞占8.2%, 偶见双核浆细胞, 活检可见浆细胞及浆母细胞。免疫组化: CD38<sup>+</sup>, MPO<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>。考虑患者MM诊断明确, 收入血液科进一步治疗, 由于患者老年男性, 全身状况差, 故未行标准方案化疗, 化疗方案多柔比星脂质体20 mg d1+长春地辛2 mg d1+地塞米松10 mg d1-4, 但化疗后仍出现骨髓抑制和机会性感染, 各种并发症难以控制, 最终因重症肺炎、心力

# ■ 相关报道

夏骏等报道的病例当中, 血清蛋白电泳对诊断起到重要提示。这也提醒大家, 对于不明原因的慢性腹泻患者, 怀疑MM时, 在骨髓穿刺之前行血清蛋白电泳对于发现单克隆免疫球蛋白, 指引诊断方向具有重要价值。



衰竭死亡。

## 2 讨论

MM是骨髓中克隆性浆细胞异常增生, 并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白), 导致相关器官或组织损伤的一种血液系统肿瘤, 发病年龄多在50-60岁之间, 常见临床表现有骨痛、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等。MM起病时表现多样, 患者往往就诊于血液科以外的科室, 临床医师对其认识不足, 容易误诊<sup>[1]</sup>。詹俊等<sup>[2]</sup>人分析168例MM患者中, 以消化道症状为首表现者21例(12.5%), 其中12例(57%)有腹痛、腹泻表现。仅以腹泻起病, 无腹痛表现的MM, 国内外文献仅有散在个案报道<sup>[3]</sup>。

本例患者以慢性腹泻起病, 骨髓涂片浆细胞比例未高于10%, 但骨髓活检可见浆细胞及浆母细胞, 血清M蛋白阳性, IgA $\lambda$ 阳性, HGB<100 g/L, 血 $\beta$ 2-微球蛋白 4.71 mg/L, ALB 29.6 g/L, 免疫组化示CD38<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, 故MM(IgA $\lambda$ 型)诊断明确, 分期为II期(ISS分期)。本例患者腹泻起病时间较长, 既往查血常规、便常规、胃肠镜、胶囊内镜等均未见明显异常提示, 门诊长期考虑为功能性腹泻, 但对症支持治疗效果不佳, 此后逐渐出现贫血、晕厥等表现, 在排除感染性、非感染性炎症、自身免疫病等各种因素后终依靠骨髓穿刺和活检, 血清蛋白电泳确诊。

MM合并消化道损害可能存在多种机制: (1)骨髓瘤细胞浸润。骨髓瘤髓外浸润多见于骨、肝、脾、肾及淋巴结, 但也可见于胃肠道。Alexiou等<sup>[4]</sup>报道髓外浆细胞瘤占所有浆细胞肿瘤的4%, 且主要为消化道受累。Chim等<sup>[5]</sup>报道骨髓瘤细胞侵及消化道可出现腹痛、腹泻和消化道出血等症状, 结肠镜下表现不典型, 活检病理标本有时可见骨髓瘤细胞; (2)凝血机制障碍及血管受损。MM时恶性骨髓瘤细胞增殖替代了骨髓中正常造血细胞, 产生大量的M蛋白, 使凝血功能受损, 并可损害胃肠道黏膜毛细血管导致出血; (3)MM继发淀粉样变性: MM时单克隆性免疫球蛋白与多糖的复合物可沉积在消化道黏膜, 即淀粉样变性。据统计, 欧美国家报道淀粉样变性在MM的发生率为10%-15%, 而我国的发生率为1.6%-5.6%<sup>[6]</sup>。MM继发淀粉样变性肠道受累时小肠、结肠可

有溃疡、糜烂等黏膜损害表现<sup>[3,7,8]</sup>, 可引起腹痛、腹泻、消化不良、消化道出血等症状。淀粉样物质还可沉积在小肠绒毛影响营养物质吸收引起吸收不良综合征<sup>[9]</sup>。本例患者大便量比较多, 腥臭味明显, 后期给予禁食、放置空肠营养管, 营养支持后腹泻停止, 提示存在吸收不良综合征。胃肠道内沉积的淀粉样物质还可累及肠壁神经丛和神经节, 引起胃肠道自主神经功能障碍<sup>[10]</sup>。本例患者除慢性腹泻外, 有胃潴留、胃轻瘫表现, 提示与自主神经受累导致胃肠功能紊乱有关, 患者胃内食物潴留进而导致小肠细菌过度生长, 肠道菌群失调加重腹泻。另外, 淀粉样物质亦常累及皮肤, 表现为皮肤自发出血倾向, 如皮肤出血点、瘀斑<sup>[11]</sup>。患者住院期间曾因左眼周围瘙痒不适, 自行搓揉后出现眶周瘀斑(又称熊猫眼), 即考虑为淀粉样物质沉积在皮肤真皮及皮下组织血管壁所致。本患者完善胃肠镜及胶囊内镜检查, 全消化道未见明确黏膜损害表现。且回肠末端所行活检标本中, 黏膜固有层内见胶原沉积, 因无淀粉样物质沉积表现, 未行刚果红染色。考虑活检标本较小, 未取到病变组织, 综合患者表现, 仍考虑其胃肠道损害为MM继发淀粉样变性所致可能性大。

本患者起病隐匿, 各种化验多无特异性提示, 且肠镜及胶囊内镜检查均无明显黏膜损害表现, 更是增大了诊断难度。不过, 待诊断明确后再行总结, 患者病程当中多种表现均可能与MM有关, 如患者在病程中出现头晕、晕厥, 多于腹泻后发生, 既往查颅脑MRI、经颅多普勒超声、颈部血管超声、脑电图、视频眼震电图均未见明显异常, 故头晕、晕厥原因可能为MM引起高黏滞综合征所致。患者腹泻后脱水, 有效循环容量减少, 进一步加重高黏滞综合征, 导致体位性低血压、后循环缺血。该病例提示我们, 腹泻的鉴别诊断较为复杂, 有时诊断相当困难。在考虑慢性腹泻的病因时, 应充分注意不典型的MM可能, 对于存在全身多系统损害的患者, 更应想到该疾病。夏骏等<sup>[3]</sup>报道的病例当中, 血清蛋白电泳对诊断起到重要提示。这也提醒我们, 对于不明原因的慢性腹泻患者, 怀疑MM时, 在骨髓穿刺之前行血清蛋白电泳对于发现单克隆免疫球蛋白, 指引诊断方向具有重要价值。

### 创新盘点

MM起病时表现多样, 临床症状体征不典型, 而以慢性腹泻起病的MM, 临床上少有报道, 临床医师应提高对此类病例的认识, 及时完善相关检查, 避免漏诊、误诊。

### 应用要点

慢性腹泻的患者往往就诊于消化科, 但是临床医师不应仅局限于消化系统疾病, 应该考虑到多系统疾病累及消化系统, 特别是注意不典型MM的可能。

### □名词解释

淀粉样变性: 淀粉样变性是由多种原因造成的淀粉样物质在体内各脏器细胞间的沉积, 致使受累脏器功能逐渐衰竭的一种临床综合征, 包括一组疾病。

### □同行评价

MM临床表现多样, 以慢性腹泻起病少见, 本文报道病例资料详细, 诊断依据充分, 分析合理, 对临床有较好的借鉴意义。

### 3 参考文献

- 1 吴弘英, 戴红艳, 郝鲁梅, 刘波. 多发性骨髓瘤32例首发症状分析. 慢性病学杂志 2010; 12: 268-269
- 2 詹俊, 常建星, 马丽萍, 于钟, 吴小玲. 以消化系统症状为首发表现的多发性骨髓瘤21例临床分析. 中国实用内科杂志 2002; 22: 403-404
- 3 夏骏, 徐菲, 杨建民, 蓝建平, 许励, 周永列. 以“腹泻”为主要临床表现的IgA型多发性骨髓. 中华检验医学杂志 2013; 36: 372-374
- 4 Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, Arnold W. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 1999; 85: 2305-2314 [PMID: 10357398 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990601)85:11<2305::AID-CNCR2>3.0.CO;2-3]
- 5 Chim CS, Wong WM, Nicholls J, Chung LP, Liang R. Extramedullary sites of involvement in hematologic malignancies: case 3. Hemorrhagic gastric plasmacytoma as the primary presentation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 344-347 [PMID: 11773190]
- 6 邓家栋, 杨崇礼, 杨天楹. 邓家栋临床血液学. 上海: 上海科技出版社, 2001: 1092
- 7 万璐, 李玥, 麦毓麟, 周炜洵, 曹欣欣, 钱家鸣. 以腹泻为首发表现的原发性系统性淀粉样变性并多发性骨髓瘤一例. 中华内科杂志 2016; 2: 143-144
- 8 朱蓉, 林勇, 杨秀疆, 谢渭芬. 以腹痛、腹泻为首发表现的多发性骨髓瘤1例. 胃肠病学 2004; 9: 185
- 9 Chakraborty SK, Chowdhury A, Kar S, Mondal S, Basu S, Ahmed AA. Multiple myeloma presenting as malabsorption syndrome due to amyloidosis. *J Assoc Physicians India* 2000; 48: 931-932 [PMID: 11198801]
- 10 Narváez J, Hernández MV, Ruiz JM, Vaquero CG, Juanola X, Nollaa JM. Rituximab therapy for AA-amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 101-103 [PMID: 21067952 DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.09.020]
- 11 王洁, 韩晓宁, 孟磊, 丁文惠. 蛋白尿2年、腹胀、便秘、气短半年、发作性意识丧失3个月. 中国医刊 2016; 51: 20-23

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》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则<sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ , <sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

## 中医药治疗老年复发性未分化肉瘤的1例报道

孟丹, 朱莹杰

孟丹, 朱莹杰, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科  
上海市 200032

孟丹, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治消化系统恶性肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文由孟丹完成; 朱莹杰审校。

通讯作者: 朱莹杰, 副主任医师, 硕士生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科。  
yjzz1998@126.com  
电话: 021-64385700

收稿日期: 2016-08-17

修回日期: 2016-09-06

接受日期: 2016-09-14

在线出版日期: 2016-11-18

### Chinese medicine treatment of recurrent undifferentiated sarcoma in an elderly patient

Dan Meng, Ying-Jie Zhu

Dan Meng, Ying-Jie Zhu, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Ying-Jie Zhu, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. yjzz1998@126.com

Received: 2016-08-17

Revised: 2016-09-06

Accepted: 2016-09-14

Published online: 2016-11-18

### Abstract

Undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) is the most common soft tissue sarcoma in

elderly patients, which belongs to the category of sarcoma according to the traditional Chinese medicine theory. Due to the high degree of malignancy and the difficulty in treatment, there have been few reports about the use of traditional Chinese medicine in treating this disease. According to the theory of dialectical treatment and the principles of strengthening spleen and nourishing kidney, nourishing Shen-yin, and benefiting Qi and blood, we used Sijunzi decoction and Erxiantang subtraction, combined with topical agents to treat an elderly female patient with recurrent UPS. The result showed that traditional Chinese medicine has a significant therapeutic effect in treating advanced UPS.

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

**Key Words:** Traditional Chinese medicine; Undifferentiated pleomorphic sarcoma; Case report

Meng D, Zhu YJ. Chinese medicine treatment of recurrent undifferentiated sarcoma in an elderly patient. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(32): 4419-4422  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4419.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4419>

### 摘要

多形性未分化肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)是老年人最常见的软组织肉瘤。中医学属于“肉瘤”范畴。因为本病恶性程度高, 治疗难度高, 因此中医药对于此病的报告很少。利用辨证论治, 以健脾益肾

### ■背景资料

多形性未分化肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)以前被称为恶性纤维组织细胞瘤, 2013年世界卫生组织软组织与骨肿瘤分类中称之为UPS。近年来, 得益于免疫组织化学及分子病理学技术的进步, UPS病理诊断特征、组织来源及分化方向的探讨更加深入。UPS一般恶性程度高, 复发和转移常见, 预后较差, 其形态学具有多形性且分化差, 误诊率高等特点。目前, 手术切除肿瘤仍是肉瘤的首选治疗方法, 复发仍很常见, 而且复发及转移并不随着时间推移而减少。

### ■同行评议者

李子禹, 教授, 主任医师, 北京大学肿瘤医院肿瘤外科; 郭炜, 教授, 河北医科大学第四医院, 河北省肿瘤研究所病理研究室



# 研究前沿

通过对1例老年女性病例进行追踪分析, 主要是对其中医药的治疗原则、治疗方法、遣方用药进行论述, 为临床用药提供治疗方法. 中医中药的运用也为解决这一治疗难题提供新的手段.

法、滋肾阴、补气血为治疗原则, 采用四君子汤合二仙汤加减, 结合外用制剂治疗1例老年女性晚期UPS患者. 提示中医药对于晚期UPS有显著的治疗效果.

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

关键词: 中医药; 多形性未分化肉瘤; 个案报道

**核心提要:** 多形性未分化肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)在临床观察中发现其恶性程度高, 治疗难度大, 中医药对于此病的报告很少. 利用辨证论治, 以健脾益肾法、滋肾阴、补气血为治疗原则, 结合外用制剂对1例临床病例观察, 提示中医药对于晚期UPS有显著的治疗效果.

孟丹, 朱莹杰. 中医药治疗老年复发性未分化肉瘤的1例报道. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4419-4422 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4419.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i32.4419>

## 0 引言

多形性未分化肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)是老年人最常见的软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS), 其恶性程度高, 复发和转移常见, 预后较差. 现代医学主要采用手术治疗, 化疗不太敏感, 放疗是局部治疗, 有一定局限性, 部分患者在缓解症状后仍然有很高的复发率. 针对老年晚期患者采用中医药治疗往往可以取得一定疗效, 吾师朱莹杰医师以中医药治疗老年复发性UPS 1例取得满意疗效, 现报道如下.

## 1 病例报告

患者, 女, 84岁, 2013-04发现右前臂肿块, 伴压痛, 于2013-11在外院行手术切除肿块, 术后病理: 未分化多形性肉瘤. 术后未行放化疗. 至2014-11, 手术部位新发肿块, 手术医院复诊后诊断为: 右前臂未分化肉瘤术后复发, 建议再次手术. 因年事已高, 考虑再次手术将影响患肢功能, 故拒绝再次手术和化疗, 遂来吾师朱莹杰医师处寻求中医药治疗.

2015-01-28患者诉右侧前臂隐痛, 体检: 右侧前臂内侧近肘关节处可见大小约5 cm×5 cm及2.5 cm×2.5 cm的二枚肿块, 高出皮肤, 质地

较硬, 固定不移, 肿块与周围边界尚清, 触之疼痛, 肿块表面皮肤温度略高于周围皮肤. 患者食欲一般, 大便近利, 精神欠振, 舌偏红, 苔薄滑, 脉细弦.

结合患者症状、体征以及舌苔、脉象, 中医辨证当属脾虚肾亏, 痰热互结, 治拟健脾益肾法为主, 并辅以清热解毒, 化痰散结法, 方药组成四君子汤合二仙汤化裁为君, 药用生黄芪、茯苓、白术、仙灵脾、知母、黄柏等; 以化痰软坚散结药为臣, 白芥子、生牡蛎、夏枯草、天龙等, 佐以清热凉血解毒之丹皮、丹参、蛇舌草、芙蓉叶等, 并以郁金、香附、陈皮、谷芽等理气调和. 内服中药汤剂的同时, 予龙华医院自制的中药制剂金黄膏局部外敷以加强清热散结之功.

2015-04复诊时, 患肢右前臂肿块较前稍增大, 按之坚硬伴触痛, 胃纳可, 大便利, 舌淡红, 苔薄白, 脉细. 调整治疗原则, 拟滋肾阴, 补气血的基础上, 辅以温阳化痰消积之法, 方中以熟地、山茱萸等滋阴补肾, 生黄芪、当归等补益气血, 制南星、制半夏、蛇六谷、山豆根等配合熟附子以达温阳化痰之功, 加强抗肿瘤治疗.

上药服用2 mo余, 2015-06患者出现左前臂肿块热痛明显缓解, 伴肉眼所见的肿块缩小. 2015-07-06查前臂CT示: 右前臂桡侧3.4 cm×2.5 cm×6.5 cm, 尺侧2.0 cm×1.4 cm×5.0 cm的肿块. 肿块较前缩小, 考虑治疗有效, 以补肾益气、化痰温阳法续进治疗. 患者精神状态好转, 治疗期间一度血糖控制不佳, 予冬瓜子、玉米须利尿, 石膏、知母清热生津为治.

上述药物随证加减服用近半年, 患者右侧前臂肿块逐渐缩小, 只触及一枚约1.5 cm×1.5 cm肿块, 边界清楚, 无明显触痛, 另一枚肿块未触及. 患者精神良好, 生活自理, 并于2016-02-24复查CT示: 右前臂STS手术后, 桡骨侧软组织内(旋前圆肌旁)边界不清稍低密度影(1.9 cm×1.6 cm). 影像学显示: 肿块较前缩小(图1). 治疗期间一直在社区医院定期行血常规、肝肾功能等常规检查, 指标基本正常. 患者持续门诊口服中药, 病情稳定.

## 2 讨论

2.1 UPS的概念及临床认识 UPS以前被称为恶

# 相关报道

临床中对于本病的报道并不多见, 主要是由于该病的恶性程度高, 治疗难度大, 因此西医治疗的最有效的方法是手术切除.

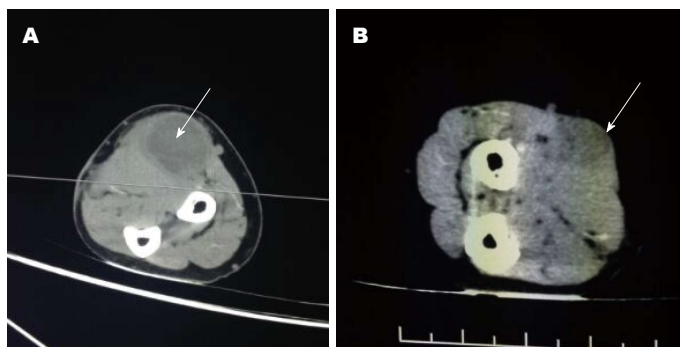


图 1 UPS治疗过程中影像学变化. A: 2015-07-06, 前臂CT: 右前臂桡侧肿块3.4 cm × 2.5 cm × 6.5 cm; B: 2016-02-24, 前臂CT: 右前臂桡骨侧软组织内(旋前圆肌旁)边界不清晰, 阴影密度稍低 (大小1.9 cm × 1.6 cm). UPS: 多形性未分化肉瘤.

#### 创新盘点

目前临床研究中, UPS治疗方法单一, 仅手术切除肿瘤, 对于其余治疗方法报道很少. 中医中药的价值及适用性的探讨十分必要.

性纤维组织细胞瘤<sup>[1]</sup>, 是由组织细胞分化而来的一种软组织肿瘤. 2013年世界卫生组织软组织与骨肿瘤分类中称之UPS. 近年来, 得益于免疫组织化学及分子病理学技术的进步, UPS病理诊断特征、组织来源及分化方向的探讨更加深入. UPS一般恶性程度高, 复发和转移常见, 预后较差, 其形态学具有多形性且分化差, 误诊率高等特点<sup>[2]</sup>. 目前, 手术切除肿瘤仍是肉瘤的首选治疗方法<sup>[3]</sup>, 但即使手术广泛切除, 术区复发可能仍很常见, 而且复发及转移并不随着时间推移而减少, 有的患者甚至20年后复发<sup>[4]</sup>. UPS复发转移可能大, 且缺乏完善的研究表明西医放化疗有效性. 因此西医治疗难度较大.

**2.2 UPS的中医认识** UPS属中医“肉瘤”范畴, 其发病原因主要是正气不足, 抗邪无力, 外邪乘虚而入. 中医理论认为肉瘤其性属阴, 其形成乃阳气不足、阴邪结聚体内而成有形之邪所致. 《景岳全书》曰: “脾肾不足及虚弱失调之人, 多有积聚之病.” “肾主水”、“脾主运化水液”, 脾肾两亏, 则阳气虚弱, 水液输布失常, 滞而成痰湿之邪, 痰凝气阻、郁而化热、气滞血瘀, 痰瘀互结, 疾病乃成. 是故, 脾肾亏虚, 痰湿内聚是本病形成的重要病理机制. 治当扶正祛邪并举.

**2.3 本病例用药分析** 本例为老年患者, 病程年余, 历经手术, 本已年迈体虚, 复因手术伤及气血, 因而, 脾肾不足乃致病之本. 肾为先天之本, 脾乃后天之本, 补肾健脾法是扶正治疗的基础. 选用四君子汤合二仙汤化裁, “二仙汤”始见于《上海赤脚医生手册》及《中医方剂临床手册》, 程士德教授曾在20世纪80年代发表文章以示其临床妙用<sup>[5]</sup>. 其中仙灵脾脾肾双补为

主药, 温燥之性较强, 可补命门之火, 黄柏、知母是临床常用的药对之一, 同具清热泻火之功. 实验研究发现: 仙茅、仙灵脾等补肾健脾类药物单味药或与熟地、女贞子等组成的小复方具有较强的反突变作用<sup>[6]</sup>, 起到了较好的防治肿瘤作用, 并经过多年的临床实践检验有效的用药经验.

中医认为怪病属痰, 《金匱要略》始有“痰饮”之称, 并提出“病痰饮者, 当以温药和之”的治则. 该患者初治时予白芥子、生牡蛎、夏枯草、天龙等化痰散结药3 mo余, 肿块不缩反大, 后采用温阳化痰法, 白芥子、蛇六谷、山豆根等化痰药配合熟附子、桂枝等辛热通阳之药共奏温阳化痰之功, 《神农本草经》记载: “皆阴寒之邪, 乘虚客犯所致”. 肯定了附子的温阳散寒之力<sup>[7]</sup>. 并以制南星、制半夏等燥湿化痰软坚药物配合使用, 增加化痰去湿功效. 白芥子, 善除“皮里膜外”之疾. 研究表明白芥子中主要化学成分为硫代葡萄糖苷类和芥子碱类, 且硫代葡萄糖苷类成分及其降解产物具有抗癌功效. 吴圣曦等<sup>[8]</sup>现代实验研究表明白芥子挥发油能够显著延长H<sub>22</sub>荷瘤小鼠生存期并抑制其肿瘤生长.

经上述扶正祛邪并举的合力治疗, 该患者局部肿块退缩明显, 症状改善, 病情好转. 由此, 我们体会到: 恶性肿瘤是正虚和邪实共同作用的结果, 合理扶正、有效祛邪是最基本的治疗原则, 是取得疗效的基本保障之一. 但是, 我们也应认识到, 中医药抗肿瘤作用的发挥是需要一定时间的. 当病情有所反复时, 只要辨证论治准确, 我们就必须坚持中医药的治疗, 假以时日, 疗效凸显.

#### 应用要点

本文对1例老年女性病例进行口服中药追踪分析, 为日后遣方用药积累了经验, 提供方便.

#### □名词解释

多形性未分化肉瘤(UPS): 老年人最常见的软组织肉瘤, 其恶性程度高, 复发和转移常见, 预后较差。现代医学主要采用手术治疗, 化疗不太敏感, 放疗是局部治疗, 有一定局限性, 部分患者在缓解症状后仍然有很高的复发率。

#### □同行评价

本文有一定的科学价值, 体现中医中药的特色, 值得广大临床医师阅读。

本例患者治疗后上臂肿块缩小, 吾师采用单纯中医中药治疗, 除了口服汤剂外, 外敷膏药, 起到内外同治、化痰消积之效。亦是中医药抗肿瘤治疗的特色之一。此例目前不能说治愈, 但是从肿瘤缩小, 缓解病症等方面算是治疗成功的病例。患者目前仍坚持口服中药, 门诊长期随访中, 为日后遣方用药积累经验。

### 3 参考文献

- 1 杨小秋, 谈顺. 多形性未分化肉瘤的临床病理诊断及分子病理学进展. 医学综述 2015; 21: 2741-2747
- 2 O'brien JE, Stout AP. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964; 17: 1445-1455 [PMID: 14223761 DOI: 10.1002/1097-0142(196411)17:11<1445::AID-CNCR2820171112>3.0.CO;2-G]
- 3 Wolf PS, Flum DR, Tanas MR, Rubin BP,

- Mann GN. Epithelioid sarcoma: the University of Washington experience. *Am J Surg* 2008; 196: 407-412 [PMID: 18436180 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.029]
- 4 Baratti D, Pennacchioli E, Casali PG, Bertulli R, Lozza L, Olmi P, Collini P, Radaelli S, Fiore M, Gronchi A. Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3542-3551 [PMID: 17909905 DOI: 10.1245/s10434-007-9628-9]
- 5 张艳霞, 郭霞珍. 郭霞珍教授二仙汤的临床应用体会. 中国当代药 2015; 22: 109-110
- 6 邱佳信, 唐莱娣, 左建平, 高卫平, 杨金坤. 中药的反突变作用研究. 上海中医药杂志 1985; 31: 46-49
- 7 清·张璐. 本经逢原. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 95
- 8 吴圣曦, 吴国欣, 何珊, 林清强. 白芥子挥发油对小鼠肝癌H22移植性肿瘤的抑制作用及其机制研究. 中草药 2013; 44: 3024-3029

编辑: 闫晋利 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<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 $T_2$ ,  $V_{max}$ 不能写成 $V_{max}$ ,  $\mu$ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-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),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径),  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $V_d$ ,  $T_{1/2}$  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( $M_r$ 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 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 45.6岁 $\pm 24$ 岁,  $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$ ,  $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$ . BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$ , WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$ , 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 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$ . 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU=16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5%CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1:1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm=45×10<sup>-6</sup>; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

**2.5 统计学符号** (1) $t$ 检验用小写 $t$ ; (2) $F$ 检验用英文大写 $F$ ; (3)卡方检验用希文小写 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (6)样本数用英文小写 $n$ ; (7)概率用英文斜体大写 $P$ . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ , 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$ . 统计学显著性用 $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP < 0.05$ ,  $^dP < 0.01$ ; 第三套为 $^eP < 0.05$ ,  $^fP < 0.01$ 等.

**2.6 数字用法** 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L  $\pm$  0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g  $\pm$  420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg  $\pm$  0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm  $\pm$  0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48  $\rightarrow$  23.5  $\rightarrow$  24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 $\leq 100$ , 百分数到个位;  $101 \leq$  分母 $\leq 1000$ , 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

**2.7 标点符号** 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

### 3 稿件格式

**3.1 题名** 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

**3.2 作者** 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

**3.3 单位** 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

**3.4 第一作者简介** 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

**3.5 作者贡献分布** 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

**3.6 同行评议者** 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

□ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com



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

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

**3.8 通讯作者** 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

**作者** 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

**单位** 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

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

**通讯作者** 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

**收稿及修回日期** 格式如: Received: Revised: 摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

**3.10 中文摘要** 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 $P$ ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

**3.11 正文标题层次** 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

**0 引言** 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

**1 材料和方法** 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

**2 结果** 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

**3 讨论** 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ 。 $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达。

**志谢** 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

**4 参考文献** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

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

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

### 4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

### 4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

### 4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

### 4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

### 4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

### 4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

## 5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.wjgnet.com>

[baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx](http://baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx). 无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com), 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

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

**6.2 稿件修改** 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

**6.3 版权** 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话: 010-5908-0035  
传真: 010-8538-1893  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

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

2016年国内国际会议预告

- |   |  |
|---|--|
| 2016-01-21/23<br>2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)<br>会议地点: 美国<br>联系方式: <a href="http://gicasymp.org/">http://gicasymp.org/</a>                                    | 2016-06-03/07<br>2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)<br>会议地点: 美国<br>联系方式: <a href="http://am.asco.org/">http://am.asco.org/</a>                        |
| 2016-02-20/24<br>第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)<br>会议地点: 日本<br>联系方式: <a href="http://www.apasl2016.org/">http://www.apasl2016.org/</a>                     | 2016-06-09/12<br>2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)<br>会议地点: 美国<br>联系方式: <a href="http://www.io-central.org/">http://www.io-central.org/</a>            |
| 2016-03-04/05<br>第16届肠胃病学教育年会(AEMG)<br>会议地点: 美国<br>联系方式: <a href="http://aemg.unige.ch/">http://aemg.unige.ch/</a>                                  | 2016-06-14/17<br>2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)<br>会议地点: 捷克<br>联系方式: <a href="http://www.esgar.org/">http://www.esgar.org/</a>          |
| 2016-03-09/11<br>2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)<br>会议地点: 西班牙<br>联系方式: <a href="http://www.aihcc.com/">http://www.aihcc.com/</a>                    | 2016-06-15/18<br>2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)<br>会议地点: 荷兰<br>联系方式: <a href="http://eaes.info/">http://eaes.info/</a>                         |
| 2016-03-10/12<br>2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)<br>会议地点: 瑞士<br>联系方式: <a href="http://www.ncgicc.com/">http://www.ncgicc.com/</a>                    | 2016-09-14/17<br>2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)<br>会议地点: 加拿大<br>联系方式: <a href="http://www.caro-acro.ca/">http://www.caro-acro.ca/</a>       |
| 2016-03-16/19<br>2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)<br>会议地点: 美国<br>联系方式: <a href="http://www.sages.org/">http://www.sages.org/</a>                          | 2016-09-23/25<br>2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)<br>会议地点: 印度<br>联系方式: <a href="http://www.isucrs.org/">http://www.isucrs.org/</a>             |
| 2016-04-13/17<br>第51届欧洲肝病学会年会(EASL)<br>会议地点: 西班牙<br>联系方式: <a href="http://www.easl.eu/">http://www.easl.eu/</a>                                     | 2016-10-05/08<br>2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)<br>会议地点: 加拿大<br>联系方式: <a href="http://www.aihcc.com">http://www.aihcc.com</a>       |
| 2016-04-16/20<br>2016年美国癌症研究协会大会(AACR)<br>会议地点: 美国<br>联系方式: <a href="http://www.aacr.com.cn/">http://www.aacr.com.cn/</a>                           | 2016-10-07/11<br>2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)<br>会议地点: 丹麦<br>联系方式: <a href="http://www.esmo.org/">http://www.esmo.org/</a>                        |
| 2016-04-30/05-04<br>2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)<br>会议地点: 美国<br>联系方式: <a href="http://www.ascrs.org/">http://www.ascrs.org/</a>                        | 2016-10-15/19<br>2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)<br>会议地点: 奥地利<br>联系方式: <a href="http://www.ueg.eu/">http://www.ueg.eu/</a>                           |
| 2016-05-21/24<br>2016年美国消化疾病周(DDW)<br>会议地点: 美国<br>联系方式: <a href="http://www.ddw.org/">http://www.ddw.org/</a>                                       | 2016-11-02/05<br>2016年亚太消化病周(APDW)<br>会议地点: 日本<br>联系方式: <a href="http://www.apdw2016.org/">http://www.apdw2016.org/</a>                  |
| 2016-05-25/28<br>第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)<br>会议地点: 希腊<br>联系方式: <a href="http://www.espghancongress.org/">http://www.espghancongress.org/</a> | 2016-11-14/16<br>2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)<br>会议地点: 美国<br>联系方式: <a href="http://www.aicr-congress.com/">http://www.aicr-congress.com/</a> |



白日星 主任医师  
首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

陈海龙 教授  
大连医科大学附属第一医院

陈卫刚 教授  
新疆石河子大学医学院第一附属医院

程书权 教授  
桂林医学院第三附属医院肝病科

邓安梅 教授  
长海医院

丁建华 主任医师  
火箭军总医院结直肠肛门外科

丁向春 副教授  
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

杜奕奇 副教授  
第二军医大学长海医院

段义农 教授  
南通大学医学院病原生物学系

范辉 副教授  
江苏省南通市第二人民医院消化科

范学工 教授  
中南大学湘雅医院感染病科

方哲平 主任医师  
浙江省台州医院肝胆外科

房学东 教授  
吉林大学中日联谊医院普通外科

高道键 副教授  
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高林波 副研究员  
四川大学华西第二医院

郭卉 主任医师  
天津中医药大学第一附属医院肝胆科

郭会敏 主管护师  
首都医科大学附属北京佑安医院

郭顺林 教授  
兰州大学第一医院

韩双印 主任医师  
郑州大学人民医院消化内科

韩天权 教授  
上海交通大学医学院瑞金医院

胡兵 副研究员  
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

黄颖秋 教授  
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

季倩 副主任医师  
天津市第一中心医院

贾国葆 副教授  
温州医科大学附属第一医院消化内科

贾云鹤 教授  
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

江萍 主任护师  
上海市浦东新区人民医院

姜春萌 教授  
大连医科大学附属第二医院

孔静 副教授  
中国医科大学附属盛京医院

李靖 教授  
第三军医大学第二附属医院肝胆外科

李勇 教授  
河北医科大学第四医院

## 志谢

刘凤斌 教授  
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘鹏飞 主任医师  
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

芦永福 副教授  
青海大学附属医院消化科

梅武轩 教授  
湖北科技学院

牛春燕 教授  
西安医学院第一附属医院

潘秀珍 教授  
福建省立医院消化科

齐向秀 主管护师  
中国医科大学附属盛京医院

钱福初 副主任技师  
湖州市中心医院中心实验室

宋艳燕 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

王刚 副研究员  
哈尔滨医科大学附属第一医院

王劲 主任医师  
中山大学附属第三医院放射科

王良静 主任医师  
浙江大学医学院附属第二医院

王玉娟 主任护师  
首都医科大学电力教学医院

邬林泉 教授  
南昌大学第二附属医院肝胆外科

姚定康 教授  
第二军医大学附属长征医院内科

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

张庆瑜 教授  
天津医科大学总医院

张一 教授  
南昌大学第一附属医院感染科

钟英强 教授  
中山大学孙逸仙纪念医院消化内科



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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

