

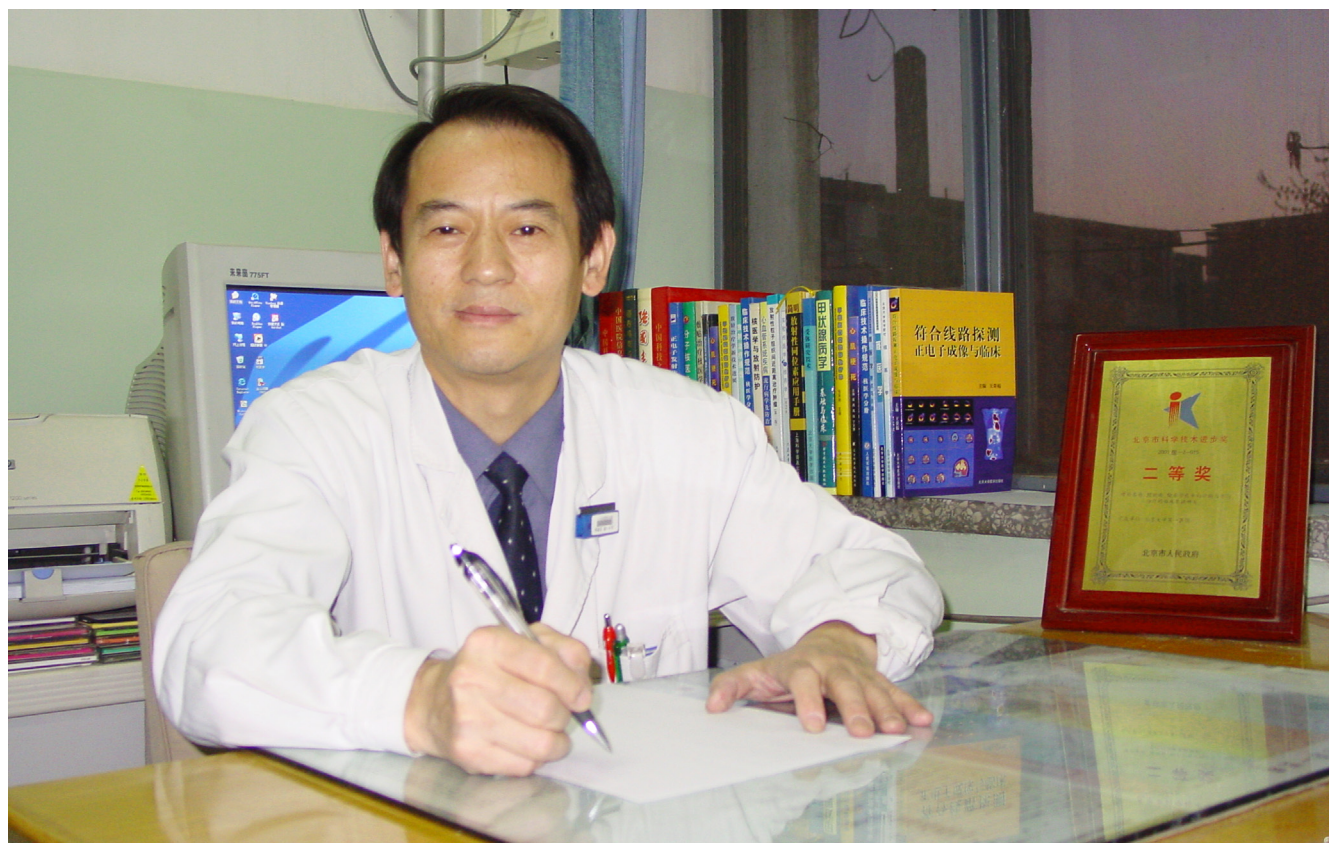
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 12 月 18 日 第 24 卷 第 35 期 (Volume 24 Number 35)



35 / 2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委

消化内科学

白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明镨教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授

陈源副教授

程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授
傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师

黄颖秋教授

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

罗素霞主任医师

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

王江滨教授

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

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

消化外科学

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

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

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

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

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

消化感染病学

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

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

庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

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

郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
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
李琬主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣教授
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师

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

目次

2016年12月18日 第24卷 第35期 (总第547期)

述评

4621 胃癌围手术期治疗现状和新进展

徐玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲

4634 胆囊癌淋巴转移的研究现状与展望

陈晨, 王林, 丛龙龙, 刘德春, 耿智敏

4644 外泌体在消化系统肿瘤诊断中的应用

崔琮, 徐建明, 王友亮

4652 PET/CT在消化系肿瘤应用的现状与进展

王荣福, 陈雪祺

4660 膳食中的植物雌激素、肠道菌群与人类健康

王秀伶, 王烨

基础研究

4677 中国汉族人群慢性胰腺炎的*CPA1*基因突变筛查

朱雨田, 姚伍秀, 汪洋, 陈俊冀, 严茂林, 陈和平

4684 氟尿嘧啶植入剂和注射液在MKN-45裸鼠腹膜移植瘤腹腔化疗中的差异

朱金峰, 曾薇, 葛磊, 王海江

临床研究

4691 BRG1在结直肠癌中的表达与预后和MMP-2的关系

孙晋敏, 郭存存, 王超群, 曹楷, 刘慧, 韩文灿, 郑茂金

研究快报

- 4700 外来手术器械规范化管理在预防消化道手术切口感染的应用

宋健, 宋娜

临床经验

- 4704 慢性乙型肝炎病毒基因分型经不同抗病毒治疗后疗效及预后影响因素

石光英, 潘玉洁, 蒋凯, 谢敬东

- 4710 伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的临床应用

金莎莎

- 4715 FOLFOX6方案对患者结肠癌细胞生物特性影响的研究

何春华, 董来荣

- 4720 不同部位结直肠癌的临床病理参数对比

岳欣, 胡均, 王家仓

- 4725 门静脉高压症合并门静脉血栓患者上消化道出血的外科治疗

刘阳, 李德旭, 金俊硕, 王扬

病例报告

- 4733 胃十二指肠恶性黑色素瘤1例并文献复习

刘莲, 刘聪, 田德安, 黎培员

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
-
- I 2016年国内国际会议预告

志谢

- I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 4643 《世界华人消化杂志》正文要求
4683 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
4690 《世界华人消化杂志》栏目设置
4714 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4732 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院核医学科. 主要从事分子与临床核医学, 肿瘤靶向核素诊治、甲状腺疾病核素诊治, 放射免疫显像与治疗, 受体、反义与基因及肿瘤新生血管显像、放射性药物研发及SPECT、SPECT/CT、PET/CT和PET/MR技术与临床应用研究等. 现任北京大学医学部核医学系主任、北京大学第一医院和北京大学国际医院核医学科主任, 全国高建委名医名院发展促进专业委员会核医学专业主委. 为全国“核技术及应用”重点学科学术带头人, 担任国内外多种学术期刊主编或编委. 承担多项国家和部委级课题, 主编教材15部和专著3部, 发表论文400余篇, 获3项中国发明专利和4项部委级成果奖.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 胡珊; 李瑞芳 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 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 2016-12-18

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

王峻平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/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/wjgd/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 35 December 18, 2016

EDITORIAL

4621 Current situation and new advances in perioperative treatment for gastric cancer

Xu W, Liu WT, Yang QM, Yan M, Zhu ZG

4634 Lymphatic metastasis of gallbladder cancer: Present and future

Chen C, Wang L, Cong LL, Liu DC, Geng ZM

4644 Role of exosomes in diagnosis of digestive system cancers

Cui C, Xu JM, Wang YL

4652 Application of PET/CT in gastrointestinal cancers

Wang RF, Chen XQ

4660 Dietary phytoestrogens, intestinal microflora and human health

Wang XL, Wang Y

BASIC RESEARCH

4677 Screening of *CPA1* gene mutations in a Chinese Han population with chronic pancreatitis

Zhu YT, Yao WX, Wang Y, Chen JJ, Yan ML, Chen HP

4684 Inhibitory effect of intraperitoneal chemotherapy with sustained-release fluorouracil vs fluorouracil injection on peritoneally transplanted MKN-45 tumors in nude mice

Zhu JF, Zeng W, Ge L, Wang HJ

CLINICAL RESEARCH

4691 Expression of BRG1 in colorectal cancer: Correlation with prognosis and MMP-2 expression

Sun JM, Guo CC, Wang CQ, Cao K, Liu H, Han WC, Zheng MJ

RAPID COMMUNICATION

- 4700 Application of integrated standardized management of extraneous surgical instruments for preventing surgical site infection after digestive tract surgery

Song J, Song N

CLINICAL PRACTICE

- 4704 Efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus

Shi GY, Pan YJ, Jiang K, Xie JD

- 4710 Itopride hydrochloride combined with *Bifidobacterium* triple viable capsules for treatment of abdominal distention in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis

Jin SS

- 4715 Effect of neoadjuvant chemotherapy on biological characteristics of colon cancer cells in patients

He CH, Dong LR

- 4720 Comparison of clinicopathological features of right-side colon cancer, left-side colon cancer and rectal cancer

Yue X, Hu J, Wang JC

- 4725 Surgical treatment of upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension and portal vein thrombosis

Liu Y, Li DX, Jin JS, Wang Y

CASE REPORT

- 4733 Gastroduodenal malignant melanoma: A rare case and literature review

Liu L, Liu C, Tian DA, Li PY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 35 December 18, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Rong-Fu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China.

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *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 December 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
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

胃癌围手术期治疗现状和新进展

徐 玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕 敏, 朱正纲

徐玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科 上海消化外科研究所 上海市胃肿瘤重点实验室 上海市 200025

杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 主要从事胃肠道恶性肿瘤综合治疗的研究。

作者贡献分布: 本文题目由杨秋蒙制定; 资料收集与整理由杨秋蒙、刘文韬及徐玮共同完成; 本文撰写由徐玮于朱正纲、燕敏、杨秋蒙及刘文韬指导下完成。

通讯作者: 杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 200025, 上海市黄浦区瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科, 上海消化外科研究所, 上海市胃肿瘤重点实验室。
1228562411@qq.com
电话: 021-64370045

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-06-08
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-12-18

Current situation and new advances in perioperative treatment of gastric cancer

Wei Xu, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu

Wei Xu, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery; Key Laboratory of Shanghai Gastric Neoplasms, Shanghai 200025, China

Correspondence to: Qiu-Meng Yang, Associated Professor, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery; Key Laboratory of Shanghai Gastric Neoplasms, 197 Ruijin 2nd Road, Shanghai 200025, China. 1228562411@qq.com

Received: 2016-04-28

Revised: 2016-06-08
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-12-18

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world, and radical surgery is still the most effective treatment. Since gastric cancer screening is not popular in China and early cases are usually asymptomatic, advanced gastric cancer accounts for the vast majority. The prognosis of patients with advanced gastric cancer after surgery alone is still poor. With regard to improving the long-term survival of patients with advanced gastric cancer, the importance of multimodality therapy has been gradually recognized. Perioperative treatment is an important part of multimodality therapy. Nowadays, the perioperative treatment for advanced gastric cancer consists of preoperative chemotherapy, preoperative chemoradiotherapy, targeted therapy, and immune therapy.

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

Key Words: Gastric cancer; Preoperative chemotherapy; Preoperative chemoradiotherapy; Targeted therapy; Immune therapy

Xu W, Liu WT, Yang QM, Yan M, Zhu ZG. Current situation and new advances in perioperative treatment of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4621-4633 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4621.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4621>

■背景资料

目前, 全球范围内胃癌仍高居恶性肿瘤发病率第5位和死亡率第3位, 而我国胃癌的发病率和死亡率均占恶性肿瘤第3位, 其中以进展期胃癌为主。手术仍然是唯一可能治愈胃癌的方法, 但对于进展期胃癌, 单纯手术疗效仍有限。手术治疗联合围手术期放化疗等辅助治疗是提高进展期胃癌疗效、改善患者预后的重要手段。

■同行评议者

管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科; 刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科

■ 研发前沿

术前化疗和术前放化疗的研究已有一定的积累, 临床上运用较多, 且都取得了较好的效果。然而, 靶向治疗和免疫治疗是近年来迅速发展起来的新型治疗方式, 仍需要大家进一步深入的研究。严密设计和执行的临床试验是检验各种围手术期综合治疗方案的可靠依据, 综合评价已有的临床试验有助于形成胃癌围手术期综合治疗的合理方案。

摘要

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 手术治疗仍然是治愈胃癌的最佳方法。由于早期胃癌缺乏症状以及我国胃癌筛查不普及, 我国胃癌以进展期胃癌为主。进展期胃癌单纯手术治疗效果欠佳, 为了增加胃癌患者的长期生存, 胃癌围手术期的综合治疗已经逐渐被广大学者所接受。胃癌围手术期治疗是综合治疗的一个重要组成部分, 主要包括术前化疗、术前放化疗、靶向治疗和免疫治疗。本文就这几种综合治疗方案进行介绍。

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

关键词: 胃癌; 术前化疗; 术前放化疗; 靶向治疗; 免疫治疗

核心提要: 除了传统的术后辅助化疗外, 进展期胃癌的围手术期治疗主要包括术前化疗、术前放化疗、靶向治疗和免疫治疗。这些治疗补充了手术的局限, 可以达到减少全身肿瘤负荷, 降低肿瘤分期, 提高手术根治度, 降低肿瘤复发风险的作用。

徐玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲. 胃癌围手术期治疗现状和新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4621-4633
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4621.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4621>

0 引言

胃癌一直是全球最常见的恶性肿瘤之一, 虽然发病率和死亡率有逐渐下降趋势, 但最新GLOBOCAN统计显示, 在所有恶性肿瘤中胃癌的发病率仍占第5位、死亡率占第3位^[1]。2012年, 全球约有951000例新发胃癌, 超过70%的新发病例来自发展中国家, 这其中就有近一半的病例发生在东亚地区^[2]。我国作为人口大国, 占据了全球40%的胃癌新发病, 据统计, 我国胃癌的发病率和死亡率均占恶性肿瘤的第3位^[3]。

胃癌不仅严重威胁着人类的健康, 同时给人民和国家都带来了巨大的经济负担。目前, 手术仍然是唯一可能治愈胃癌的方法, 也是胃癌治疗的基石, 但仅靠手术治疗是远远不够的。全球范围内统计, 可切除胃癌患者的5年生存率只有20%-30%。日本由于有完善的胃癌筛查程序, 早期胃癌居多, 胃癌5年生存率可达到

70%^[4,5]。迄今为止我国尚缺乏胃癌的筛查程序, 早期胃癌又缺乏典型的症状而容易引起忽视, 因此我国确诊病例中早期胃癌较少, 以进展期胃癌为主, 手术治疗必须辅以其他综合治疗才能达到改善预后的目的。除了沿用多年的术后辅助化疗外, 越来越多的术前治疗也被应用到胃癌的治疗中, 主要包括化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等, 已有临床数据证明, 综合应用适当的术前治疗可以改善胃癌患者的预后。这些治疗补充了手术的局限, 可以达到减少全身肿瘤负荷, 降低肿瘤分期, 提高手术根治度, 降低肿瘤复发风险的作用。然而, 迄今为止这些治疗方案仍处于临床试验阶段, 不同机构不同方案的效果相差很大, 尚未形成广泛接受的治疗指南。从目前各机构开展的临床试验, 可以对胃癌围手术期治疗的现状和新进展有一全面了解, 并有助于在进展期胃癌病例中选择合理的治疗策略。现代医学迅速发展, 已经逐步进入精准医学的时代。随着多种治疗方式研究的深入以及一些胃癌组织的基因测试, 逐渐实现了对每一个胃癌患者进行个体化治疗, 从而实现真正的精准医疗。

1 术前化疗

1.1 术前化疗现状 术前化疗包括术前新辅助化疗和术前转化治疗。前者的目的是通过肿瘤降期达到提高手术根治性的目的, 而后者则是在晚期病例中努力争取手术切除的机会。

第1个研究术前化疗的前瞻性随机对照临床试验是20世纪90年代初荷兰开展的FAMTX试验^[6,7]。当时5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)、阿霉素和甲氨蝶呤的三药联合化疗方案被认为是最有效的化疗方案和未来临床试验化疗方案的金标准, 研究评估了该方案用于术前化疗的价值。入组临床试验的患者均为75岁以下, 有良好的身体和精神状态同时经过组织学证实为胃腺癌的患者, 此临床试验并未纳入早期胃癌和食管与胃结合部位癌患者。入组的患者被随机分为两组, 分别是术前化疗联合手术组和单一手术组。化疗联合手术组的患者在2个或4个化疗疗程后接受评估。在经过2个疗程化疗后, 对患者进行评估, 若病灶进展, 则不再继续化疗而直接接受手术治疗; 若病灶完全缓解、部分缓解或稳定, 则再继续接受2个疗程的化疗。手术采用了D1淋巴结清扫。然后

术前化疗联合手术组中只有32%的患者病灶得到了完全缓解或部分缓解, 而有36%的患者病灶有所进展^[8]。经过长期的生存随访, 术前化疗联合手术组的中位生存期(median survival time, MST)是18 mo, 而单一手术组的中位生存期是30 mo^[9]。这一临床试验显示出胃癌患者并未从术前FAMTX方案化疗中获益。虽然试验结果并不支持应用术前化疗, 但是对于入选标准和化疗方案选择的争论并未令研究者们放弃这一领域的探索, 不同研究机构开展了越来越多的有关术前化疗的临床试验。其中MAGIC和FNCLCC/FFCD 2个大型的随机对照临床试验均证实围手术期化疗可以增加手术R0切除率和改善患者的总生存期。虽然这两个临床试验使用的化疗方案并不相同, 但是研究结果是相似的。

MAGIC试验研究探索围手术期化疗是否可以改善可切除胃癌患者的预后。采用了联合应用表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶的ECF方案。已有研究^[10,11]显示ECF方案在局部进展期胃癌患者治疗中可以取得49%-56%的反应率。相比于FAMTX方案, 应用ECF方案可以改善进展期胃癌患者的生存和化疗反应率^[10,12]。纳入试验的患者均为可切除胃腺癌、胃食管结合部腺癌或低位食管腺癌患者。患者随机分到围手术期化疗联合手术组和单一手术组, 分别有250例和253例。ECF方案用药具体为: 表柔比星50 mg/m², 第1天静脉滴注; 顺铂60 mg/m², 第1天静脉滴注; 氟尿嘧啶200 mg/m², 第1天到第21天持续性静脉滴注。每一个化疗疗程为3 wk。围手术期化疗联合手术组的患者计划接受3个疗程的ECF术前化疗和3个疗程的ECF术后化疗。术前应用ECF方案化疗可以通过使肿瘤降期、消灭微小转移灶和快速改善肿瘤相关症状从而增加肿瘤根治性切除的可能性, 此外还探索了肿瘤是否对化疗敏感从而指导术后用药。该研究^[13]的结果显示围手术期化疗联合手术组和单一手术组的5年生存率分别是36%和23%。MAGIC研究显示两组的术后并发症发生率并无差异。此研究证实了围手术期ECF方案化疗可以使肿瘤缩小和降期, 同时显著改善患者的无进展生存期(progression-free-survival, PFS)和总生存期。

另外一项证实围手术期化疗价值的随机临床试验是FNCLCC/FFCD试验。这项试验采用的化疗方案联合应用顺铂和氟尿嘧啶, 并

不包括表柔比星。低位食管、胃食管结合部或胃腺癌患者随机分配为围手术期化疗联合手术组和单一手术组, 分别有113例和111例。化疗方案具体为: 顺铂100 mg/m², 第1天静脉滴注; 氟尿嘧啶800 mg/m², 第1天到第5天持续性静脉滴注。每一个化疗疗程为4 wk。围手术期化疗联合手术组的患者计划接受2个或3个术前化疗疗程, 3个或4个术后化疗疗程。围手术期化疗联合手术组和单一手术组的5年生存率分别是38%和24%, 两组的5年无病生存率分别是34%和19%, 此外两组的根治性切除率分别是84%和73%^[14]。虽然化疗方案不同, 但FNCLCC/FFCD试验同样证实围手术期化疗的应用可以增加胃癌患者的手术根治性切除率、无病生存和总生存率。

MAGIC和FNCLCC/FFCD均证实了围手术期化疗对于可切除胃癌的有效性, 但是术前化疗的价值依旧不明。欧洲癌症研究和治疗协作组开展了一项关于胃癌术前化疗联合手术与单一手术对比的随机临床试验, 这项试验简称为EORTC 40954试验。化疗方案联合应用了顺铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶。在这个试验中, 术前化疗联合手术组和单一手术组分别有72例, 手术R0切除率分别是81.9%和66.7%, 淋巴结转移率分别是61.4%和76.5%, 此外胃癌患者的2年生存率分别是72.7%和69.9%^[15]。此试验证实术前化疗可以增加手术R0切除率, 但并未给胃癌患者带来生存获益。不管是MAGIC, FNCLCC/FFCD还是EORTC 40954试验均证实术前化疗可以增加手术R0切除率, 奠定了术前化疗在国际上的地位。在此基础上, 越来越多关于术前化疗的研究开展起来, 术前化疗的价值得到了肯定。

1.2 术前化疗新进展 随着对术前化疗价值的认识越来越深入, 术前化疗逐渐应用到不可切除胃癌患者中, 并且证实了其有效性。当胃癌伴有腹主动脉旁淋巴结转移时, 患者的预后往往较差。为了改善伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者的预后, Oyama等^[16]回顾了44例接受手术治疗的伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者资料, 其中有16名患者接受了多西他赛、顺铂和S-1(DCS)方案的术前化疗, 然后再接受手术治疗。此研究^[16]显示术前DCS方案化疗可以给伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者带来较高的临床反应率(68.8%)和疾病

■ 相关报道

Fushida和Katayama等对远处转移IV期胃癌, Hirakawa和Oki等对局部进展期胃癌应用术前化疗研究, 分别证实了其在转化治疗和新辅助治疗方面的价值。Hagen等研究显示术前放化疗组的R0切除率、中位生存期明显高于单一手术组。Masuzawa等研究VEGFR1和VEGFR2多肽疫苗联合S-1和顺铂化疗对于进展期胃癌治疗的作用, 显示患者对免疫治疗耐受良好总生存期和肿瘤进展时间均有所延长。

■创新盘点

该文章全面介绍了目前国际上开展的胃癌围手术期综合治疗Ⅱ期临床试验的情况, 覆盖了术前化疗、术前放疗、靶向治疗和免疫治疗这四种综合治疗途径, 反映了国际前沿研究动态及未来发展趋势。

控制率(100%), 手术切除标本上病理反应率是87.5%, 经过术前DCS方案化疗的患者术后2年生存率是93.8%, 2年无复发率是75.0%, 而未接受术前化疗的患者2年生存率只有32.9%。由此可见, 对于有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者综合应用术前DCS方案化疗和手术治疗是非常有效和可行的。对于潜在可切除的Ⅳ期胃癌患者的术前化疗研究也逐渐开展, Kinoshita等^[17]回顾性研究了57例接受术前DCS方案化疗的Ⅳ期胃癌患者, 其中34例患者最终接受了胃切除术。此研究^[17]发现术前化疗联合胃切除术组的3年生存率是50.1%, MST是29.9 mo, 相比于未接受胃切除术组生存期有显著的延长。这两个回顾性试验均显示术前化疗联合手术治疗可以应用于晚期的胃癌, 提高可切除机会, 并且可以改善晚期胃癌患者的生存期。由此可见, 术前化疗的应用范围更加广泛。

到目前为止术前化疗的方案并没有金标准, 各研究采用了不同的化疗方案, 为结果评价带来了困难。MAGIC等研究确立了含顺铂、表阿霉素和氟尿嘧啶的术前化疗主流方案的有效性, 以后的研究在此基础上替换使用了多种新型化合物, 以期取得更好临床效果和耐受性。Cunningham等^[18]研究了ECF(表阿霉素+顺铂+5-Fu)、ECX(表阿霉素+顺铂+卡培他滨)、EOF(表阿霉素+奥沙利铂+5-Fu)和EOX(表阿霉素+奥沙利铂+卡培他滨)这四种化疗方案对于胃癌的作用。此研究^[18]显示ECF、ECX、EOF和EOX这4组的中位生存时间分别是9.9、9.9、9.3和11.2 mo, 1年生存率分别是37.7%、40.8%、40.4%和46.8%。认为对于胃癌患者, 卡培他滨和奥沙利铂的效果与氟尿嘧啶和顺铂是相似的。Kang等^[19]研究了XP(卡培他滨+顺铂)和FP(氟尿嘧啶+顺铂)方案对于进展期胃癌患者的有效性, 两组的中位PFS分别是5.6 mo和5.0 mo, 中位总生存期分别是10.5 mo和9.3 mo。此研究认为XP相较于FP更有效。瑞士临床癌症研究组织开展了一项Ⅱ期临床试验, 探索DCF(多西他赛+顺铂+5-Fu), DC(多西他赛+顺铂)和ECF这三种化疗方案的有效性。此研究显示以多西他赛为基础的化疗方案有效性高于ECF方案, 但是不良反应也比ECF方案强。认为DCF是一种很有前途的化疗方案^[20]。

近年来越来越多的不同化疗方案开展Ⅱ期临床试验(表1)。Fushida等^[21]、Katayama等^[22]

和Hirakawa等^[23]前后均研究了DCS(多西他赛+顺铂+S-1)方案对于胃癌术前化疗的有效性, 但3个研究的选择对象是不同的。Fushida研究对象是T4局部进展期胃癌, Katayama研究对象是广泛淋巴结转移的胃癌患者, 例如有腹主动脉旁淋巴结转移(No. 16a2/16b1)或者有较大淋巴结($\geq 3 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$ 或者 $\geq 1.5 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$)沿腹腔、脾脏、肝固有动脉或者肠系膜上静脉的患者, 这2项Ⅱ期临床试验仍在进行中。而Hirakawa研究对象是局部进展期可切除胃癌患者。此研究中共有43例接受了术前DCS方案化疗。术前化疗包括2个疗程, 每个疗程为3 wk, 化疗方案具体为多西他赛 60 mg/m^2 , 第8天静脉滴注; 顺铂 60 mg/m^2 , 第8天静脉滴注; S-1 40 mg/m^2 , 第1天到第14天2次/d口服。此研究^[23]显示化疗反应率为74.4%, 疾病控制率为100%, R0切除率为90.7%, 病理反应率为65.9%。此研究证实对于局部进展期胃癌患者, 通过应用术前的DCS化疗可以得到充分的R0切除率和病理反应率。

Staoh等^[24]、Inoue等^[25]和Iwasak等^[26]则分别研究了CS(顺铂+S-1)方案对于胃癌术前化疗的有效性。Staoh研究对象是Ⅳ期胃癌患者, 采用了术前CS方案化疗后接受手术治疗。一共有51例患者入选, 44例患者完成了术前化疗。术前化疗共2个疗程, 每个疗程化疗方案具体为: S-1 80 mg/m^2 , 第1天到第21天口服; 顺铂 60 mg/m^2 , 第8天静脉滴注。术前化疗完成后接受根治性胃切除术。术后S-1单药口服持续1年, 具体为每3 wk为1疗程, 每个疗程第1天到第14天S-1 80 mg/m^2 口服。此研究^[24]显示患者的2年生存率是43.1%, 无进展生存率为33.3%, R0切除率为51%。而Inoue研究对象是最初无法切除的局部进展期胃癌患者, 可能是严重的淋巴结转移或者侵犯周围脏器。此研究共纳入27例患者, 虽然应用药物与Staoh研究相同, 但是具体用药有些稍微不同, 在此研究中, 术前化疗共有2个疗程, 每个疗程为35 d, 具体方案为: S-1 80 mg/m^2 , 第1天到第21天2次/d口服; 顺铂 60 mg/m^2 , 第8天静脉滴注。此研究^[25]显示化疗反应率为63.0%, R0切除率为48.1%, 3年生存率是31.0%, 中位生存时间为31.4 mo。Iwasak研究对象是临床分型胃4型即皮革胃和 $\geq 8 \text{ cm}$ 的3型胃癌。此研究共纳入49例患者, 术前化疗有2个疗程, 每个疗程共28 d, 具体用药为: S-1 $80\text{--}120 \text{ mg/m}^2$, 第1天到第21天口服; 顺铂

表 1 最新的术前化疗 II 期临床试验

引用来源	n	对象	化疗方案	R0切除率(%)	生存率(%)
Fushida等 ^[21]	55	T4, 局部进展期胃癌	DCS	/	/
Katayama等 ^[22]	50	广泛淋巴结转移的胃癌	DCS	/	/
Hirakawa等 ^[23]	43	可切除的局部进展期胃癌	DCS	90.7	/
Staoth等 ^[24]	51	IV期胃癌	CS	51.0	43.1(2年OS)
Inoue等 ^[25]	27	最初无法切除的局部进展期胃癌	CS	48.1	31.0(3年OS)
Iwasak等 ^[26]	49	临床分型胃4型即皮革胃和≥8 cm的3型胃癌	CS	66.0	24.5(3年OS)
Yahyazadeh-Jabbari等 ^[27]	49	局部进展期胃癌	TOX	/	/
Chen等 ^[28]	19	局部胃癌	改良FOLFOX6	78.9	72.7(5年DFS)
Ok等 ^[29]	47	可切除进展期胃癌	DS	93.6	/
Wang等 ^[30]	48	伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌	XELOX	/	/
Jary等 ^[31]	29	可切除胃食管癌	PET	82.7	/

DCS: 多西他赛、顺铂和S-1; CS: 顺铂+S-1; TOX: 多西他赛+奥沙利铂+卡培他滨; PET: 顺铂+表柔比星+紫杉醇; OS: 总体生存率; DFS: 无病生存率。

60 mg/m², 第8天静脉滴注。此研究^[26]显示MST为17.3 mo, 3年生存率是24.5%, R0切除率为66.0%。Staoth、Inoue和Iwasak这三者的研究均证实了CS方案对于胃癌术前化疗的有效性和安全性。

Yahyazadeh-Jabbari等^[27]研究以TOX(多西他赛+奥沙利铂+卡培他滨)方案为术前化疗对于局部进展期胃癌患者的有效性。49例患者纳入研究, 12.2%患者病理完全缓解, 36.7%患者病理部分缓解, 而在所有手术患者中, 22%的患者病理完全缓解^[27]。此研究显示TOX方案对于局部进展期胃癌来说可能是一种有效且安全的术前化疗方案。Chen等^[28]研究了联合应用术前化疗, 手术治疗和术后放化疗这一综合治疗模式对于局部胃癌的有效性。术前化疗方案为改良FOLFOX6, 术后接受45 Gy放疗和5-Fu化疗。此研究^[28]显示患者的R0切除率为78.9%, 5年无疾病生存率72.7%。Ok等^[29]开展了一项DS(多西他赛+S-1)方案为术前化疗应用于临床可切除胃癌的研究。此研究^[16]证实DS方案耐受良好, 对于可切除胃癌患者, DS方案是一种有前途的术前化疗方案。近期Wang等^[30]研究了XELOX(卡培他滨+奥沙利铂)方案对于有腹主动脉旁淋巴结转移胃癌患者转化治疗的价值。此研究^[30]显示经过平均约4个疗程的XELOX方案化疗, 58.3%患者接受了手术治疗, 此研究中所有患者的中位PFS是10 mo, 中位总生存期是29.8 mo。这项研究证实腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者接受XELOX方案术前化疗后

可以得到较好的反应率和R0切除率。Jary等^[31]开展了一项关于PET(顺铂+表柔比星+紫杉醇)为术前化疗方案对于可切除胃食管癌治疗的有效性和可行性。这项研究^[31]共纳入29例患者, 27例患者在化疗后接受了手术治疗, 手术R0切除率为82.7%。尽管这项研究中R0切除率和病理反应率较高, 但是要证明PET方案的有效性仍然需要进一步的深入研究。关于不同化疗方案对于胃癌术前化疗有效性的研究非常多, 他们都或多或少证实了不同化疗方案的有效性, 但是关于不同化疗方案比较的研究暂时还欠缺, 仍然需要更多有价值的临床试验来验证不同化疗方案的有效性。

2 术前放化疗

2.1 术前放化疗现状 Macdonald等^[32]研究已经证实了术后放化疗的有效性, 并对所有有较高复发风险的胃癌都推荐使用。在此基础上, 胃癌术前放化疗的研究逐渐受到大家的关注。目前基本认为术前放化疗可以提高手术R0切除率和病理反应率, 同时这一治疗方式又是安全可行的。不同的术前放化疗研究中, 所应用的化疗方案各不相同。2001年, Lowy等^[33]发表了一项关于可切除胃癌术前放化疗的研究。入选患者接受术前45 Gy放疗的同时接受5-Fu化疗, 手术过程中再接受10 Gy放疗。此研究显示术前放化疗并没有增加手术的并发症, 对患者是安全的。手术R0切除率和病理完全缓解率分别是75%和11%^[33]。Wydmański等^[34]研究了可切除

应用要点

本文为进展期胃癌围手术期治疗选择提供了临床指导, 有助于临床医生根据患者具体情况选择可行的综合治疗方案。

■名词解释

转化治疗: 初始评估不能手术根治性切除的进展期胃癌患者, 通过药物治疗或结合放化疗后使之降期, 可能会重新获得根治性切除机会;
新辅助治疗: 实施局部治疗方法(如手术或放疗)前所做的全身化疗, 目的是使肿块缩小、及早杀灭看不见的转移细胞, 以利于后续的手术、放疗等治疗。

胃癌患者接受以5-Fu和亚叶酸钙为化疗方案的术前放化疗。此研究^[34]显示手术R0切除率和病理完全缓解率分别是75%和18%。提示增加亚叶酸钙仅能轻微提高病理完全缓解率, 对于手术R0切除率并没有很大的改变。Allal等^[35]和Ajani等^[36]分别研究以5-Fu、亚叶酸钙和顺铂为化疗方案的术前放化疗。两者的研究均证实了术前放化疗的安全性, 但是两者的病理完全缓解率差异较大, 分别是5%和30%。这一差异可能是由于统计样本量较小所致, 为了进一步研究以5-Fu、亚叶酸钙和顺铂为化疗方案的术前放化疗, 需要开展更多大型有说服力的随机对照临床试验。Ajani等^[36-38]研究过多种不同化疗方案的术前放化疗, 其研究结果大致相似。Stahl等^[39]开展了一项III期随机对照临床试验, 旨在比较术前化疗和术前放化疗对于局部进展期胃食管结合部腺癌的价值, 虽然这项研究由于效益较差而被提前终止, 但是仍然发现术前放化疗可以提高病理完全缓解率和改善3年生存率。

2.2 术前放化疗新进展 在上面所有提及的临床研究中均使用了5-Fu, 而S-1作为一种5-Fu的口服制剂, 近年来在胃癌治疗上的作用已经被证实是安全有效的^[40]。Inoue等^[41]和Lee等^[42]分别研究了局部进展期胃癌中应用含S-1的术前放化疗的安全性和可行性。在Lee的研究中, 术前放化疗还加入了奥沙利铂。这两项研究均证实了S-1在胃癌术前放化疗治疗中的安全性和可行性。在局部进展期胃癌的术前放化疗中, 不管是S-1单药还是S-1联合其他药物都值得研究探索。

近年来, 紫杉醇和卡铂这一新化疗方案被应用于术前放化疗, Trip等^[43]和van Hagen等^[44]均对此进行了研究。他们的研究结果是相似的, 而且非常值得深入探索。van Hagen开展了一项III期随机对照临床试验, 旨在探索术前放化疗对于食管或胃食管结合部癌的作用。此项研究一共纳入了366例患者, 这些患者随机分配到两组中, 一组是单一手术组, 另一组是术前放化疗联合手术组。放化疗联合手术组的患者不仅接受放疗同时接受了紫杉醇和卡铂为方案的化疗。研究结果显示术前放化疗组的R0切除率高达92%, 明显高于单一手术组的69%, 此外术前放化疗组的患者有29%达到了病理完全缓解, 在长期生存随访上, 术前放化疗组的MST

为49.9 mo, 同样高于单一手术组的24 mo^[44]。虽然有许多关于术前放化疗的研究都显示术前放化疗可以有效提高手术R0切除率和病理完全缓解率, 但是他们的研究对象大多为胃食管结合部癌或食管癌, 例如上述提及的Stahl和Hagen的III期随机对照临床试验, 但是针对于远端胃癌术前放化疗的随机对照试验仍然欠缺。

目前国际上有一项正在开展的II/III期随机对照临床试验TOPGEAR^[45], 这项试验纳入研究对象均为可切除胃癌或胃食管结合部癌。纳入研究的患者被随机分为两组, 一组围手术期化疗组, 另一组是围手术期化疗联合术前放化疗组。围手术期化疗组的患者将接受3个疗程的ECF或ECX术前化疗和3个疗程的ECF或ECX术后化疗。具体用药为: 表柔比星50 mg/m², 第1天静滴; 顺铂60 mg/m², 第1天静滴; 5-Fu 200 mg/m², 持续21 d静滴, 或者卡培他滨625 mg/m², 持续21 d, 2次/d口服。围手术期化疗联合术前放化疗组将接受2个疗程的ECF或ECX化疗和术前放化疗, 手术后再接受3个疗程的ECF或ECX化疗。放疗具体为: 放射剂量为45 Gy, 分25次放射, 5 d/wk, 共5 wk接受放疗, 同时放疗期间每天接受5-Fu 200 mg/m²化疗或者卡培他滨825 mg/m², 每周5 d和放疗同步。本研究建议行胃切除术的同时至少行D1淋巴结清扫(建议D2淋巴结清扫), 尽可能完整切除原发病灶和相关淋巴结。这项研究最主要的目的是探索术前放化疗联合围手术期化疗是否能比单一围手术期化疗更加改善胃癌患者的总生存。这项研究将分为两部分。第一部分为II期临床试验将会纳入120例患者, 旨在证实术前放化疗的可行性、安全性和有效性。第二部分为III期临床试验, 将会进一步纳入632例患者, 此研究终点是总生存期, PFS, 不良反应和病理反应率。TOPGEAR试验虽然仍然在研究阶段, 但是这项试验研究了一个全球都关注的问题, 若最终能得到令人满意的结果, 相信这将改变目前可切除胃癌的治疗模式。

3 靶向治疗

近年来, 随着现代分子医学的发展, 分子靶向治疗逐渐成为大家研究的热点。胃癌作为全球发病率第5和死亡率第3的恶性肿瘤, 其靶向治疗的研究更显迫切。靶向治疗可以特异性和选

表 2 靶向药物相关临床试验

靶点	药物	相关试验	在胃癌治疗中的价值
EGFR	西妥昔单抗	EXPAND ^[51]	有待进一步研究
	帕尼单抗	REAL3 ^[52]	有待进一步研究
	曲妥珠单抗	ToGA ^[56]	应用于HER-2阳性的胃癌和胃食管结合部癌. 第1个被批准用于胃癌一线治疗的靶向药物
HER-2	帕妥珠单抗	Yamashita-Kashima等 ^[57]	在HER-2阳性的胃癌异种移植瘤模型中联合应用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗可以显著增强抗癌作用
	拉帕替尼	TyTAN ^[59]	拉帕替尼联合紫杉醇在HER2阳性的进展期胃癌中有一定作用
	吉非替尼	/	有待进一步研究
EGFR/HER2-TK	埃罗替尼	Dragovich等 ^[60]	埃罗替尼在胃食管结合部癌治疗中有效
	贝伐单抗	AVAGAST ^[62]	在卡培他滨和顺铂化疗基础上加用贝伐单抗可以显著延长进展期胃癌患者的无进展生存期和总反应率
	雷莫芦单抗	REGARD ^[64]	对于经过一线化疗的进展期胃癌或胃食管结合部癌, 雷莫芦单抗联合最佳支持治疗可以改善患者生存
VEGF	雷莫芦单抗	RAINBOW ^[65]	雷莫芦单抗联合紫杉醇显著延长进展期胃癌患者总生存期
	舒尼替尼	Yi等 ^[66]	西他赛联合舒尼替尼治疗氟尿嘧啶和铂类化疗过的转移性胃癌可以提高缓解率
	索拉非尼	/	有待进一步研究

EGFR: 表皮生长因子受体; VEGF: 血管内皮生长因子; HER-2: 人类表皮生长因子受体2.

择性的与靶点结合, 因此靶向治疗可以避免不必要的非选择不良反应. 目前, 关于胃癌靶向治疗的研究越来越多, 成果也越来越令人期待(表2). 根据靶点的不同, 靶向药物种类也有很多.

3.1 表皮生长因子受体相关靶向药物 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一个巨大的跨膜糖蛋白, 本身具有酪氨酸激酶活性, 一旦与表皮生长因子结合, 可以激活细胞内多条信号通路, 从而影响肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭及转移. EGFR家族包括4个成员, 分别是HER-1(EGFR), HER-2(Neu), HER-3和HER-4. Jácóme等^[46]研究显示在胃癌中EGFR和HER-2表达升高. 有报道^[47,48]显示在27%-55%的胃食管癌患者中, EGFR呈现出高表达, 同时与总生存期下降相关^[47,49]. 下面将详细介绍靶点为EGFR或HER-2的靶向药物.

3.1.1 抗EGFR的单克隆抗体: 西妥昔单抗是一种人源化的IgG1单克隆抗体, 能够特异性的与EGFR结合, 竞争性的抑制EGFR与体内自然配体结合, 从而阻断自然配体所引起的一系列变化. 西妥昔单抗可以下调细胞表面受体的表达和减弱受体相关的细胞内信号传导. Kohrt等^[50]研究表示西妥昔单抗可以通过抗体依赖的细

胞免疫杀死肿瘤细胞. Lordick等^[51]开展了一项3期随机对照临床试验, 称为EXPAND, 旨在研究对于进展期胃癌或胃食管结合部位癌来说, 在卡培他滨和顺铂的基础上加用西妥昔单抗是否可以改善患者的生存. 一共被纳入904例患者, 他们按1:1的比例随机分配为两组, 试验组接受卡培他滨, 顺铂联合西妥昔单抗的药物治疗; 对照组只接受卡培他滨和顺铂的药物治疗. 试验组药物治疗具体为: 1个疗程3 wk, 卡培他滨1000 mg/m², 持续14 d, 每天两次口服; 顺铂80 mg/m², 第1天静脉滴注; 西妥昔单抗每周用药(第1周第1天400 mg/m²静脉滴注; 后2 wk的每周第1天250 mg/m²静脉滴注). 对照组的用药和试验组的区别就是没有使用西妥昔单抗. EXPAND研究^[51]最终显示试验组和对照的中位PFS分别是4.4 mo和5.6 mo, MST分别为9.4 mo和10.7 mo. 两组的PFS和MST统计学上均无差异. 这项试验并未证明西妥昔单抗在胃癌治疗中的作用. 对于西妥昔单抗在胃癌治疗上的安全性和有效性仍然需要进一步的研究.

帕尼单抗是另一种抗EGFR的单克隆抗体, 与西妥昔单抗不同, 他是一种完全人源化的单克隆抗体. 在一项叫做REAL3的III期随机对照临床试验^[52]中, 研究了对于进展期或转移

同符评价

本文结合国内外相关试验对胃癌术前的治疗现状及进展作了较为详细的阐述, 能够反映目前胃癌治疗的现状及未来发展趋势, 有一定的应用价值.

的胃食管癌联合应用表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨和帕尼单抗治疗后的效果。此研究一共纳入553例患者, 随机分为两组, 试验组接受表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨和帕尼单抗联合治疗, 而对照组则不接受帕尼单抗治疗。REAL3最终显示试验组和对照组的MST分别为8.8 mo和11.3 mo, PFS分别为6 mo和7.4 mo, 在EOX化疗的基础上加用帕尼单抗并没有延长患者的生存。不管是EXPAND还是REAL3都没有证实两种抗EGFR的单克隆抗体在胃癌治疗中的作用。不管是试验设计有缺陷, 还是药物对胃癌的治疗无价值, 抗EGFR抗体在胃癌治疗中的作用仍待进一步研究。

3.1.2 抗HER-2的单克隆抗体: HER-2是EGFR家族中的一员, HER-2是胃癌生成过程中重要的生物标志物, 在7%-34%肿瘤中有高表达^[53-55]。有研究^[53,55]显示在胃癌组织中, HER-2阳性与预后差和侵袭性相关的。

ToGA研究是一项III期随机对照临床试验, 旨在研究HER-2阳性的进展期胃癌或胃食管结合部癌患者在化疗基础上加用曲妥珠单抗是否比单一化疗有效。ToGA研究一共纳入594例患者, 他们被随访分配为两组, 试验组曲妥珠单抗联合化疗, 对照组为单一化疗组。此研究^[56]显示试验组和对照组的总生存期分别为13.8 mo和11.1 mo, PFS分别为6.7 mo和5.5 mo, 曲妥珠单抗联合化疗组的总生存期和PFS均显著延长。这项研究奠定了曲妥珠单抗在HER-2阳性胃癌和胃食管结合部癌中应用的地位。曲妥珠单抗是目前第1个被批准用于胃癌一线治疗的靶向药物。在此基础上, 正在进行的HELOISE研究将探索曲妥珠单抗治疗的最佳剂量, 此外还有许多曲妥珠单抗的临床研究正在进行中。这些研究或许会给HER-2阳性的胃癌患者带来更多的希望。

曲妥珠单抗-DM1是由曲妥珠单抗和DM1两者组成的, 是一种抗体-药物偶联物。DM1是一种微管蛋白抑制剂, 可以干扰细胞的有丝分裂和促进细胞凋亡。相关的临床试验也正在研究中。

帕妥珠单抗是一种重组的抗HER-2的单克隆抗体。目前为止, 没有相关的临床试验研究帕妥珠单抗在胃癌治疗中的作用。Yamashita-Kashima等^[57]研究显示, 在HER-2阳性的胃癌异种移植瘤模型中联合应用帕妥珠

单抗和曲妥珠单抗可以显著增强抗癌作用。一项III期随机对照临床试验^[58]正在进行中, 旨在研究在顺铂和卡培他滨化疗的基础上, 联合应用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗对HER-2阳性的转移性胃癌和胃食管结合部癌的治疗作用。

3.1.3 EGFR/HER-2的酪氨酸激酶抑制剂: 拉帕替尼可以同时作用于EGFR和HER-2。Satoh等^[59]在亚洲人群中开展了一项叫做TyTAN的III期随机对照临床试验, 旨在比较拉帕替尼联合紫杉醇和单一紫杉醇对HER-2阳性的进展期胃癌二线治疗效果。此研究显示拉帕替尼联合紫杉醇组和单一紫杉醇组的MST分别是11 mo和8.9 mo, PFS分别是5.4 mo和4.4 mo。TyTAN研究证实了拉帕替尼联合紫杉醇在HER2阳性的进展期胃癌患者二线治疗中的作用, 但是并没有显著改善患者的生存。

吉非替尼是第一种用于治疗肿瘤的酪氨酸激酶抑制剂。但是目前为止暂时没有证据证实其在胃癌治疗中的作用。埃罗替尼是另一种酪氨酸激酶抑制剂。Dragovich等^[60]研究显示, 埃罗替尼在胃食管结合部癌治疗中有效, 但在胃癌治疗中无效。

3.2 血管内皮生长因子相关靶向药物 肿瘤的生长离不开血供, 大多数的肿瘤都具有丰富的血液供应, 因此肿瘤的生长依赖于新生血管的形成。肿瘤生长过程中会释放许多因子促进肿瘤血管形成、生长和侵袭。因此应用相关药物抑制肿瘤血管形成可以达到抑制肿瘤生长的作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是肿瘤血管生成过程中的最重要的因子之一。Grigore等^[61]研究显示在胃癌组织中VEGF大多升高, 且与肿瘤的侵袭性、临床分期和预后相关。因此VEGF相关靶向药物可以用于治疗胃癌。

3.2.1 抗VEGF单克隆抗体: 贝伐单抗是一种抗VEGF的单克隆抗体, 通过与VEGF结合而抑制VEGF与VEGFR的正常结合, 从而阻断正常的信号传导而发挥抗肿瘤作用。AVAGAST研究了在卡培他滨和顺铂为基础的化疗上加用贝伐单抗对于进展期胃癌一线治疗的作用^[62]。此研究显示在化疗基础上加用贝伐单抗虽然未能改善总生存期, 但是显著延长了进展期胃癌患者的无进展生存期和总反应率, 但是不同人种的生存获益不同, 亚洲患者受益不明显。由于AVAGAST试验中纳入的中国患者只有12

例, 故为了针对性的研究贝伐单抗联合化疗对于中国进展期胃癌患者的治疗价值开展了AVATAR研究, 然而这项试验并未显示贝伐单抗对生存获益的改善^[63]。

3.2.2 抗VEGFR单克隆抗体: 雷莫芦单抗是一种抗VEGFR的单克隆抗体。REGARD是一项旨在研究雷莫芦单抗对于经过一线化疗的进展期胃癌或胃食管结合部癌治疗作用的III期随机对照临床试验。总共355例患者纳入研究, 随机分配为两组, 试验组为雷莫芦单抗联合最佳支持治疗, 对照组给予安慰剂。此研究^[64]显示雷莫芦单抗联合最佳支持组的MST 5.2 mo显著长于对照组的3.8 mo。雷莫芦单抗是第1个单一治疗一线化疗后进展期胃癌或胃食管结合部癌后能带来生存获益的生物制剂。另一项关于雷莫芦单抗的III期随机对照临床试验是RAINBOW, 这项试验的目的比较雷莫芦单抗联合紫杉醇与安慰剂联合紫杉醇对于经过一线化疗的进展期胃癌或胃食管结合部癌的治疗效果。此项研究^[65]显示雷莫芦单抗联合紫杉醇组和安慰剂联合紫杉醇组的MST分别是9.6 mo和7.4 mo, 雷莫芦单抗联合紫杉醇显著延长了患者的总生存期, 可以作为进展期胃癌患者的另一种二线治疗方法。

3.2.3 VEGFR的酪氨酸激酶抑制剂: 舒尼替尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂, 他可以抑制VEGF的酪氨酸激酶活性, 从而影响肿瘤生长。Yi等^[66]开展了一项多西他赛联合舒尼替尼治疗氟尿嘧啶和铂类化疗过的转移性胃癌的II期临床试验。此研究显示这一治疗方式虽然没有延长患者的疾病进展时间, 但是提高了缓解率。

索拉非尼也是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂。相关的临床研究正在进行中, 索拉非尼的对于胃癌治疗的作用仍需进一步深入研究。

除了以上列举的一些靶向药物之外, 还有很多新型的靶向药物正在开发研究中, 随着现代医学的发展, 靶向药物的种类和数量会越来越多, 同时我们对靶向药物的了解也会更加深入, 能够更有效的将这些药物应用于患者身上。

4 免疫治疗

免疫治疗是一种新型的治疗方式, 已经在黑色素瘤、乳腺癌和前列腺癌中取得了较好的成果。在胃癌免疫治疗的研究中, 如何使免疫

治疗成为一种可靠有效的治疗方式仍然需要我们不懈的努力。胃癌免疫治疗主要有过继性细胞免疫治疗、肿瘤疫苗和单克隆抗体这3种形式。过继性细胞免疫治疗是将体外的具有抗肿瘤活性的免疫细胞输注到胃癌患者体内, 从而在患者体内发挥抗肿瘤作用。肿瘤疫苗则是通过刺激机体免疫系统产生具有抗肿瘤效应的抗体或T细胞, 从而达到抗肿瘤的作用。Masuzawa等^[67]开展了一项I/II期临床试验, 旨在研究VEGFR1和VEGFR2多肽疫苗联合S-1和顺铂化疗对于进展期胃癌治疗的作用。此研究显示患者对免疫治疗耐受良好, 患者的总生存期和肿瘤进展时间均有所延长。最近, 有关免疫检测点抑制剂的研究逐渐受到重视。程序化死亡受体-1(PD-1)在激活型T细胞表面表达, PD-1与相应的配体(PD-L1)结合使T细胞的活性受到抑制而引起免疫抑制使肿瘤细胞逃脱自身机体的免疫反应。使用相应的单克隆抗体靶向阻断免疫检查点可以解除免疫抑制。近年来, PD-1/PD-L1、PD-L2通路的研究越来越深入, 也越来越引起人们的重视。有研究显示^[68]PD-1的单克隆抗体pembrolizumab治疗进展期胃癌的客观缓解率为33%, 24%的患者在6 mo内肿瘤无进展, 69%的患者在6 mo内仍生存。相关的临床研究正在进行中, 希望能得到令人兴奋的结果。

5 结论

对于进展期胃癌来说, 单一手术治疗并不能带来长期生存, 围手术期综合治疗已成为广泛共识。术前化疗和术前放化疗的研究已有一定的积累, 临床上运用较多, 且都取得了较好的效果。然而, 靶向治疗和免疫治疗是近年来迅速发展起来的新型治疗方式, 仍需要我们进一步深入地研究。

6 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842]
- 3 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X. Report of cancer incidence and mortality in China,

2010. *Ann Transl Med* 2014; 2: 61 [PMID: 25333036 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.05]
- 4 Quéro L, Guillermin S, Hennequin C. Neoadjuvant or adjuvant therapy for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 102-110 [PMID: 26306142]
- 5 Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-1018 [PMID: 8402053]
- 6 Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, Niedzwiecki D, Ginn D, Chapman D, Heelan R, Lightdale C, Vinciguerra V, Brennan M. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 541-548 [PMID: 1548519]
- 7 Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, Bleiberg H, Reis H, Korsten F, Conroy T, Fickers M, Leyvraz S, Buyse M. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin--a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 827-831 [PMID: 2016625]
- 8 Songun I, Keizer HJ, Hermans J, Klementsichsch P, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH, van de Velde CJ. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur J Cancer* 1999; 35: 558-562 [PMID: 10492627]
- 9 Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselaar ME, Kranenbarg EK, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 643-649 [PMID: 15256239]
- 10 Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A, Meehan M. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-267 [PMID: 8996151]
- 11 Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, Price T, Anderson H, Iveson T, Hickish T, Lofts F, Norman A. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1996-2004 [PMID: 11956258]
- 12 Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, Joffe JK, Mackean M, Mansi J, Leahy M, Hill A, Oates J, Rao S, Nicolson M, Hickish T. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999; 80: 269-272 [PMID: 10390007]
- 13 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992]
- 14 Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721 [PMID: 21444866]
- 15 Schuhmacher C, Gretscher S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5210-5218 [PMID: 21060024]
- 16 Oyama K, Fushida S, Kinoshita J, Makino I, Nakamura K, Hayashi H, Nakagawara H, Tajima H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Kitagawa H, Tani T, Fujimura T, Ohta T. Efficacy of pre-operative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS therapy) and curative resection for gastric cancer with pathologically positive para-aortic lymph nodes. *J Surg Oncol* 2012; 105: 535-541 [PMID: 22006649]
- 17 Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Okamoto K, Makino I, Nakamura K, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Ohta T. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1354-1360 [PMID: 26028256]
- 18 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46 [PMID: 18172173]
- 19 Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-673 [PMID: 19153121]
- 20 Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, Köberle D, Borner MM, Rufibach K, Maibach R, Wernli M, Leslie M, Glynne-Jones R, Widmer L, Seymour M, de Braud F. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3217-3223 [PMID: 17664469]
- 21 Fushida S, Nashimoto A, Fukushima N,

- Kawachi Y, Fujimura T, Kuwabara S, Musha N. Phase II trial of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 for T4 locally advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 131-133 [PMID: 22167664 DOI: 10.1093/jjco/hyr183]
- 22 Katayama H, Ito S, Sano T, Takahari D, Mizusawa J, Boku N, Tsuburaya A, Terashima M, Sasako M. A Phase II study of systemic chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) followed by surgery in gastric cancer patients with extensive lymph node metastasis: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1002. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 556-559 [PMID: 22525210 DOI: 10.1093/jjco/hys054]
- 23 Hirakawa M, Sato Y, Ohnuma H, Takayama T, Sagawa T, Nobuoka T, Harada K, Miyamoto H, Sato Y, Takahashi Y, Katsuki S, Hirayama M, Takahashi M, Ono M, Maeda M, Takada K, Hayashi T, Sato T, Miyanishi K, Takimoto R, Kobune M, Hirata K, Kato J. A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer: nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 789-797 [PMID: 23338051 DOI: 10.1007/s00280-013-2073-5]
- 24 Satoh S, Okabe H, Teramukai S, Hasegawa S, Ozaki N, Ueda S, Tsuji A, Sakabayashi S, Fukushima M, Sakai Y. Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15: 61-69 [PMID: 21667134 DOI: 10.1007/s10120-011-0066-9]
- 25 Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Okano S, Kwon AH, Kurokawa Y, Shimokawa T, Takiuchi H, Tsujinaka T, Furukawa H. Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 143-149 [PMID: 22154885 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.11.009]
- 26 Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, Nakamura K, Sano T, Katai H, Tsujinaka T, Nashimoto A, Fukushima N, Tsuburaya A. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210). *J Surg Oncol* 2013; 107: 741-745 [PMID: 23400787 DOI: 10.1002/jso.23301]
- 27 Yahyazadeh-Jabbari SH, Malekpour N, Salmanian B, Foodazi H, Salehi M, Noorizadeh F. The Phase 2 Study of "(TOX) Preoperative Chemotherapy" Response Rate and Side Effects in [Locally Advanced Operable Gastric Adenocarcinoma] Patients With Docetaxel, Oxaliplatin and Capecitabine. *Iran J Cancer Prev* 2013; 6: 133-140 [PMID: 25250123]
- 28 Chen SS, Yang XC, Chi F, Yu WZ, Wang ZB, Ning FL, Yu ZS, Hao YZ, Li ML, Wang F, Geng DZ, Liu LH, Dong XJ, Peng XZ, Ji CX. A phase II study of preoperative chemotherapy with modified FOLFOX6 followed by surgery and postoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma. *Oncol Res* 2013; 20: 327-332 [PMID: 23879173]
- 29 Oki E, Emi Y, Kusumoto T, Sakaguchi Y, Yamamoto M, Sadanaga N, Shimokawa M, Yamanaka T, Saeki H, Morita M, Takahashi I, Hirabayashi N, Sakai K, Orita H, Aishima S, Kakeji Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Baba H, Maehara Y. Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2340-2346 [PMID: 24604583 DOI: 10.1245/s10434-014-3594-9]
- 30 Wang Y, Yu YY, Li W, Feng Y, Hou J, Ji Y, Sun YH, Shen KT, Shen ZB, Qin XY, Liu TS. A phase II trial of Xeloda and oxaliplatin (XELOX) neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 1155-1161 [PMID: 24748418 DOI: 10.1007/s00280-014-2449-1]
- 31 Jary M, Ghiringhelli F, Jacquín M, Fein F, Nguyen T, Cleau D, Nerich V, El Gani M, Mathieu P, Valmary-Degano S, Arnould L, Lassabe C, Lamfichek N, Fratté S, Paget-Bailly S, Bonnetain F, Borg C, Kim S. Phase II multicentre study of efficacy and feasibility of dose-intensified preoperative weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel (PET) in resectable gastroesophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 141-150 [PMID: 24824852 DOI: 10.1007/s00280-014-2482-0]
- 32 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741]
- 33 Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, Mansfield PF. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 519-524 [PMID: 11456051]
- 34 Wydmański J, Suwinski R, Poltorak S, Maka B, Miszczyk L, Wolny E, Bielaczyc G, Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol* 2007; 82: 132-136 [PMID: 17287038]
- 35 Allal AS, Zwahlen D, Bründler MA, de Peyer R, Morel P, Huber O, Roth AD. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1286-1289 [PMID: 16137836]
- 36 Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-2780 [PMID: 15254045]
- 37 Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, Janjan N, Feig B, Faust J, Yao JC, Nivers R, Morris J, Pisters PW. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not

- clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1237-1244 [PMID: 15718321]
- 38 Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953-3958 [PMID: 16921048]
 - 39 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856 [PMID: 19139439]
 - 40 Krasniqi E, Pellicori S, Formica V. Emerging role of S-1 in gastric cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2015; 36: 219-228 [PMID: 26811591]
 - 41 Inoue T, Yachida S, Usuki H, Kimura T, Hagiike M, Okano K, Suzuki Y. Pilot feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced gastric cancer featuring adjacent tissue invasion or JGCA bulky N2 lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2937-2945 [PMID: 22466666]
 - 42 Lee DJ, Sohn TS, Lim do H, Ahn HK, Park SH, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi DI, Kim KM, Choi MG, Noh JH, Bae JM, Kim S, Min BH, Kang WK. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 1333-1338 [PMID: 22311161]
 - 43 Trip AK, Poppema BJ, van Berge Henegouwen MI, Siemerink E, Beukema JC, Verheij M, Plukker JT, Richel DJ, Hulshof MC, van Sandick JW, Cats A, Jansen EP, Hospers GA. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol* 2014; 112: 284-288 [PMID: 24856116]
 - 44 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Slangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084 [PMID: 22646630]
 - 45 Jacobi R, Göckeritz D. [Stability and stabilization of enzymes]. *Pharmazie* 1989; 44: 678-685 [PMID: 2694186 DOI: 10.1186/s12885-015-1529-x]
 - 46 Jácome AA, Wohnrath DR, Scapulatempo Neto C, Carneseca EC, Serrano SV, Viana LS, Nunes JS, Martinez EZ, Santos JS. Prognostic value of epidermal growth factor receptors in gastric cancer: a survival analysis by Weibull model incorporating long-term survivors. *Gastric Cancer* 2014; 17: 76-86 [PMID: 23455716 DOI: 10.1007/s10120-013-0236-z]
 - 47 Kim MA, Lee HS, Lee HE, Jeon YK, Yang HK, Kim WH. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology* 2008; 52: 738-746 [PMID: 18397279 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03021.x]
 - 48 Langer R, Von Rahden BH, Nahrig J, Von Weyhern C, Reiter R, Feith M, Stein HJ, Siewert JR, Höfler H, Sarbia M. Prognostic significance of expression patterns of c-erbB-2, p53, p16INK4A, p27KIP1, cyclin D1 and epidermal growth factor receptor in oesophageal adenocarcinoma: a tissue microarray study. *J Clin Pathol* 2006; 59: 631-634 [PMID: 16731604]
 - 49 Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 69-79 [PMID: 17896140]
 - 50 Kohrt HE, Colevas AD, Houot R, Weiskopf K, Goldstein MJ, Lund P, Mueller A, Sagiv-Barfi I, Marabelle A, Lira R, Troutner E, Richards L, Rajapaska A, Hebb J, Chester C, Waller E, Ostashko A, Weng WK, Chen L, Czerwinski D, Fu YX, Sunwoo J, Levy R. Targeting CD137 enhances the efficacy of cetuximab. *J Clin Invest* 2014; 124: 2668-2682 [PMID: 24837434 DOI: 10.1172/JCI73014]
 - 51 Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, Kurteva G, Volovat C, Moiseyenko VM, Gorbunova V, Park JO, Sawaki A, Celik I, Götte H, Melezinková H, Moehler M. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490-499 [PMID: 23594786 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5]
 - 52 Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, Wotherspoon A, Saffery C, Middleton G, Wadsley J, Ferry D, Mansoor W, Crosby T, Coxon F, Smith D, Waters J, Iveson T, Falk S, Slater S, Peckitt C, Barbachano Y. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 481-489 [PMID: 23594787 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2]
 - 53 Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008; 19: 1523-1529 [PMID: 18441328 DOI: 10.1093/annonc/mdn169]
 - 54 Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Rüschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805 [PMID: 18422971 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x]
 - 55 Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, Kapanen AI, Tammola S, Soini Y, Helin H, Salo J, Joensuu

- H, Sihvo E, Elenius K, Isola J. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; 16: 273-278 [PMID: 15668283]
- 56 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 57 Yamashita-Kashima Y, Iijima S, Yoroazu K, Furugaki K, Kurasawa M, Ohta M, Fujimoto-Ouchi K. Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5060-5070 [PMID: 21700765 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2927]
- 58 Oh DY, Bang YJ. Pertuzumab in gastrointestinal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16: 243-253 [PMID: 26619359 DOI: 10.1517/14712598.2016.1126578]
- 59 Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, Tsuji A, Omuro Y, Li J, Wang JW, Miwa H, Qin SK, Chung IJ, Yeh KH, Feng JF, Mukaiyama A, Kobayashi M, Ohtsu A, Bang YJ. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2039-2049 [PMID: 24868024 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6136]
- 60 Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benedetti JK, Baker AF, Hackett CB, Urba SG, Zaner KS, Blanke CD, Abbruzzese JL. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4922-4927 [PMID: 17050876]
- 61 Grigore D, Simionescu CE, Stepan A, Mărgăritescu C, Bălăsoiu M, Georgescu CC, Cernea D, Dumitrescu D. Assessment of CD105, α -SMA and VEGF expression in gastric carcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54: 701-707 [PMID: 24322015]
- 62 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, 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]
- 63 Shen L, Li J, Xu J, Pan H, Dai G, Qin S, Wang L, Wang J, Yang Z, Shu Y, Xu R, Chen L, Liu Y, Yu S, Bu L, Piao Y. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2015; 18: 168-176 [PMID: 24557418 DOI: 10.1007/s10120-014-0351-5]
- 64 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcborg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-39 [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5]
- 65 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-1235 [PMID: 25240821 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6]
- 66 Yi JH, Lee J, Lee J, Park SH, Park JO, Yim DS, Park YS, Lim HY, Kang WK. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 2012; 106: 1469-1474 [PMID: 22460270 DOI: 10.1038/bjc.2012.100]
- 67 Masuzawa T, Fujiwara Y, Okada K, Nakamura A, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Osawa R, Takeda K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y, Mori M, Doki Y. Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer. *Int J Oncol* 2012; 41: 1297-1304 [PMID: 22842485 DOI: 10.3892/ijo.2012.1573]
- 68 de Guillebon E, Roussille P, Frouin E, Tougeron D. Anti program death-1/anti program death-ligand 1 in digestive cancers. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 95-101 [PMID: 26306141 DOI: 10.4251/wjgo.v7.i8.95]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



胆囊癌淋巴转移的研究现状与展望

陈晨, 王林, 丛龙龙, 刘德春, 耿智敏

背景资料

胆囊癌(gall-bladder cancer, GBC)是胆道系统最常见的恶性肿瘤, 近年来调查资料显示, 我国部分地区GBC的发病率呈递增趋势。GBC呈现出恶性程度高、侵袭性强、易于局部浸润和远处转移、预后极差的特征。淋巴转移是GBC最常见的转移方式, 也是影响根治性切除患者预后的最重要的影响因素之一。因此深入了解探索GBC淋巴转移的特征、评价指标、分子机制显得尤为重要。

陈晨, 王林, 丛龙龙, 刘德春, 耿智敏, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科 陕西省西安市 710061

耿智敏, 教授, 主任医师, 主要从事胆道肿瘤的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572420。

作者贡献分布: 本文由耿智敏与陈晨设计; 陈晨、丛龙龙及刘德春共同完成; 王林修改; 耿智敏审校。

通讯作者: 耿智敏, 教授, 主任医师, 710061, 陕西省西安市雁塔区雁塔西路277号, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科。 gengzhimin@mail.xjtu.edu.cn
电话: 029-85323890

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-06-04
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-12-18

Lymphatic metastasis of gallbladder cancer: Present and future

Chen Chen, Lin Wang, Long-Long Cong, De-Chun Liu, Zhi-Min Geng

Chen Chen, Lin Wang, Long-Long Cong, De-Chun Liu, Zhi-Min Geng, Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572420.

Correspondence to: Zhi-Min Geng, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 277 Yanta West Road, Yanta District, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. gengzhimin@mail.xjtu.edu.cn

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-06-04
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-12-18

同行评议者

吴健雄, 教授, 中国医学科学院肿瘤医院腹部外科

Abstract

Lymphatic metastasis is the most common way of metastasis in gallbladder cancer (GBC), and it is also one of the important factors influencing prognosis. Therefore, it is important to elucidate the lymphatic drainage pathways, group the metastatic lymph nodes, assess the extent of lymphadenectomy, and identify relevant predictors of lymphatic metastasis. The development of lymph node tracer technique has greatly improved the surgical procedure, and exploration of the molecular mechanisms of lymphatic metastases may provide new therapeutic targets. In the current review, we discuss the lymphatic drainage pathways as well as the substation, predictors, tracers and mechanisms of lymphatic metastasis of GBC.

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

Key Words: Gallbladder cancer; Lymphatic metastasis; Radical resection; Lymph-vessel marker; Cancer associated fibroblasts

Chen C, Wang L, Cong LL, Liu DC, Geng ZM. Lymphatic metastasis of gallbladder cancer: Present and future. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4634-4643 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4634.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4634>

摘要

淋巴转移是胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)最常见的转移方式, 也是GBC预后的重要影响因素之一。因此明确GBC淋巴引流的途径, 对发生转移的淋巴结进行准确分站, 探讨手

术清扫范围, 寻找相应淋巴转移指标显得尤为重要; 同时淋巴示踪剂的使用极大方便了术中淋巴结清扫; 积极探索GBC淋巴转移的分子机制将可能提供新的GBC治疗靶点. 本文就近年来GBC的淋巴转移途径、分站、相应评估指标、示踪剂和淋巴转移的发生机制等方面的进展进行简要总结.

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

关键词: 胆囊癌; 淋巴转移; 根治性切除; 淋巴管标志物; 肿瘤相关成纤维细胞

核心提要: 本文叙述了胆囊癌淋巴转移重要的预后意义、转移的途径、淋巴结分组、清扫范围、淋巴结转移的评价指标、淋巴结示踪技术的应用以及转移的机制研究等各个方面的研究现状及存在争议之处, 并对相应的研究结果进行评论.

陈晨, 王林, 丛龙, 刘德春, 耿智敏. 胆囊癌淋巴转移的研究现状与展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4634-4643
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4634.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4634>

0 引言

胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)是胆道系统最常见的恶性肿瘤, 居消化道恶性肿瘤发病第6位^[1]. 近年来调查资料显示, 我国部分地区GBC的发病率呈递增趋势, 而国外报道近年发病率无明显变化^[2,3]. GBC呈现出恶性程度高、侵袭性强、易于局部浸润和远处转移的特征, 根治性切除仍然是治愈GBC的唯一手段, 然而由于早期诊断困难, 大多数患者就诊时已失去根治性手术机会, 仅约10%-30%的患者有手术切除机会^[4], 且缺乏有效的综合性治疗手段, 预后极差, 晚期GBC患者中位生存期约6 mo, 5年生存率不足10%^[5].

淋巴转移是GBC最常见的转移方式, 研究^[6-10]显示60%-80%的T3-4期患者出现淋巴结转移. GBC手术的预后效果主要与淋巴转移、肿瘤侵及范围、组织学类型等多种因素有关, 其中淋巴转移是影响根治性切除患者预后的最重要的影响因素之一^[11-13]. 目前对于GBC淋巴转移的具体分子机制仍不清楚, 主要认为淋巴管生成过程在GBC的增殖、侵

袭、转移、复发等方面具有重要作用. 此外, 针对GBC淋巴结转移清扫范围及方式还存在争议, 但行GBC根治性手术包括淋巴清扫能提高患者预后, 控制肿瘤复发, 已达成共识. 本文就GBC淋巴转移的研究现状及进展作一总结.

1 GBC淋巴转移的重要性

由于胆囊浆膜下层有丰富的淋巴管, 肿瘤一旦突破该层面极易发生淋巴结转移^[14], 因此淋巴结转移呈现出随T分期增高而增加的趋势, 在T3-T4期患者中淋巴转移率可高达60%-80%^[6-10]. 我们对西北五省17家医院2379例GBC资料分析显示, 淋巴转移占55.9%, 其中N1转移26.6%, N2转移29.3%^[2]. 淋巴转移同时也是影响根治性切除患者预后的最重要的影响因素之一^[11-13]. 西安交通大学第一附属医院2008-2012年手术治疗的438例GBC患者中, 331例合并淋巴结转移(75.6%), 其中N1转移40.9%, N2转移34.7%, 预后多因素分析结果显示, 手术方式为R1/2切除、有腹腔积液、N1期、N2期及M1期为影响患者预后的独立危险因素, 其中N1及N2淋巴结转移的相对危险度分别为3.801及4.418, 提示淋巴结转移为GBC患者最重要的独立预后影响因素, 而T分期并非为独立影响因素, 可能与T0-2期患者数量较少有关^[15]. Birnbaum等^[16]同样报道在进展期GBC中, N分期决定患者的预后, 而T分期并非相关影响因素. 在我们根治性手术的162例患者中91例(56.2%)患者呈现出淋巴结转移, 其中仅1例为T1期, 其余患者均为T3-4期. 进一步对该162例GBC根治性手术预后分析显示, 是否出现淋巴转移的患者间预后存在显著性差异, N0患者术后5年生存率为73.4%, N1+患者5年生存率为22.6%, 而N2+患者5年生存率仅为11.1%, 证实淋巴结转移对GBC患者预后至关重要(图1).

2 GBC淋巴转移的途径及分组

淋巴受累情况决定着GBC手术方式及预后, 因此了解GBC的淋巴回流途径十分必要. Ito等^[17]提出胆囊的淋巴引流可能有3条途径: (1)胆囊-胰十二指肠后途径: 从肝十二指肠韧带右侧下降至胰腺头后方; (2)胆囊-腹腔动脉途径: 经肝十二指肠韧带走向左侧至肝总动脉

■ 研究前沿

GBC的淋巴转移是GBC治疗的热点问题, 也是争议所在. 针对GBC淋巴结转移分组、清扫范围、相关预后评判指标尚有诸多争议, 同时对于其具体分子机制仍不清楚.

■ 相关报道

阳性淋巴结数(positive lymph nodes count, PLNC)与阳性淋巴结率(lymph nodes ratio, LNR)是近年来在评判淋巴结状态中两项新的指标, Shirai等人的研究指出 $PLNC \geq 4$ 提示不良预后, 此项结果与作者的数据结果相同; 此外Negi等学者首次在GBC中提出了LNR为预后的独立危险因素, 但作者认为LNR取决于PLNC与清扫所获总淋巴结数, 淋巴清扫范围直接影响LNR, 相较而言二者中PLNC可能具有更好的临床应用价值。

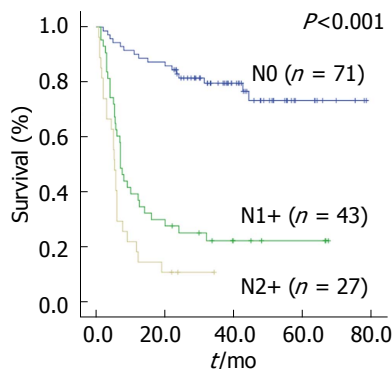


图1 胆囊癌不同N分期患者的术后生存曲线。

周围及腹腔干周围; (3)胆囊-肠系膜上动脉途径: 从肝十二指肠韧带的内在淋巴引流至胰腺后肠系膜上动脉起始部周围淋巴结。3种途径最后均汇合在靠近左肾静脉处的腹主动脉旁淋巴结。Uesaka等^[18]用活体染色法在手术中向GBC及胃癌患者的胆囊颈部注射碳粒子悬液(CH40), 观察淋巴结的染色情况, 将胆囊的淋巴引流分为3个方向, 右侧是沿胆总管旁至胰十二指肠后上方淋巴结或者门静脉后淋巴结而至腹主动脉旁淋巴, 此途径最恒定, 见于95%的患者; 左侧途径见于50%的病例, 是经肝十二指肠韧带左缘至胰头后方的淋巴结, 肝总动脉后淋巴结最常着色, 见于45%的患者; 肝门淋巴结着色者只见于20%的病例。Shimada等^[19]研究GBC淋巴结受累情况同样认为右侧淋巴回流途径是GBC经淋巴道扩散的主要途径, 左侧途径是一种补充途径。两种途径在胰头后方有交叉, 这说明为何胰头周围淋巴结受累是外科治疗进展期GBC预后的重要因素。

按照胆囊的淋巴回流途径, 国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)将与GBC转移有关的淋巴结分为两站: 胆囊颈淋巴结及胆总管周围淋巴结为第1站(N1), 其余淋巴结为第2站(N2)。但日本胆道外科协会(Japanese Society of Biliary Surgery, JSBS)则将淋巴结分为3站: 胆囊颈淋巴结及胆总管周围淋巴结为第1站(N1); 胰十二指肠上后淋巴结、肝总动脉旁淋巴结、门静脉后淋巴结为第2站(N2); 主动脉旁淋巴结、肠系膜上动脉淋巴结、腹腔动脉淋巴结为第3站(N3)^[20]。Chijiwa等^[21]将GBC患者的淋巴结分别按UICC及JSBS标准分类进行对比研究, 发现JSBS标准的N1与UICC标准的N1生存期无显

著差异, 而N2淋巴结局限于肝十二指肠韧带内, 患者可获得根治手术的机会, 生存期明显长于UICC分期的N2患者, 而JSBS分期N3患者5年生存率极低。Kishi等^[20]同样认为JSBS分期可更精确地评估预后。然而, 虽然JSBS的淋巴结分组更为合理, 对GBC手术方式的选择更有临床意义, 但由于大部分欧美等西方学者的反对, 在日本以外很少应用^[22]。我国对GBC分期使用UICC发布的TNM分期, 同时指南中指出胰头后淋巴结(13a组)淋巴结系GBC淋巴转移第1站淋巴结和第2站淋巴结的分界点, 16组淋巴结是GBC淋巴结远处转移的分界点^[23], 术中应注意此2站淋巴结活检结果并进行相应手术。

3 GBC手术淋巴清扫的争议

目前, 针对不同淋巴结转移患者的手术仍存在争议。首先, 不同淋巴结转移状态下的手术方式尚未达成一致意见。根据UICC发布的第7版TNM分期系统, 超越N1的淋巴结被归于第2站(N2)^[24]。有学者的研究^[25-29]指出根治性切除并不能改善伴有N2淋巴结转移的患者的预后, 因此此类患者应进行针对症状的姑息性手术。然而, 近年来Nishio等^[30]和Regimbeau等^[31]的研究表明根治性切除可改善N2转移患者的预后, 日本学者对已转移至腹主动脉旁淋巴结的患者进行了相关研究, 结果表明对此类患者进行根治性切除依然可以延长术后生存时间^[30]。我们对西安交通大学第一附属医院2008-2012年手术治疗的152例N2+ GBC患者进行相应研究, 其中31例达到R0切除, 结果显示R0切除患者1、2、3年生存率(21.7%、13.0%、13.0%)明显高于R1/2切除患者(1.9%、0%、0%)($P=0.004$), 提示N2+并非GBC患者根治性切除的禁忌证。

其次对于N1淋巴结转移患者的淋巴清扫范围, 同样存在争议。根据Kelly等^[32]的报道, 胰头后淋巴结(13a)转移为患者预后的独立危险因素, 同时可作为N2淋巴结转移的前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)。根据中华医学会外科学分会胆道外科学组于2015年发布的GBC诊断和治疗指南, 对于N1阳性的患者, 术中应常规行13a组淋巴结活组织检查, 13a组淋巴结活组织检查结果为阴性, 行肝十二指肠韧带(12组)和肝动脉(8组)淋巴结清扫; 13a组淋巴结活组织检查结果为阳性, 行扩大淋巴结清扫,

包括肝十二指肠韧带(12组)、肝总动脉(8组)、胰头周围(13组)和腹腔干周围(9组)淋巴结^[23]。然而, 国外的部分医疗中心对仅伴有N1转移或者无淋巴结转移的患者同样行扩大的淋巴结清扫, 这些医疗中心的报道^[33]称即使对于N0患者, 扩大淋巴结清扫术亦可改善预后, 因此对所有根治性切除的患者都应行扩大的淋巴结清扫。我们的资料显示, 在51例行扩大淋巴结清扫的患者中, 4例发现跳跃性转移, 因此为了获得更精确的分期以评估预后, 对于所有行根治性切除的患者, 均应行扩大的淋巴结清扫。

4 GBC淋巴转移的相关指标

对于判定淋巴结转移的相关指标一向存在争议。在淋巴结状态的三个相关指标, 即阳性淋巴结位置(即淋巴结分站)、阳性淋巴结数(positive lymph nodes count, PLNC)、阳性淋巴结率(lymph nodes ratio, LNR)中, 依据阳性淋巴结解剖学位置对患者进行淋巴结状态的评估为现行较为广泛接受的指标, 然而此系统对于评判淋巴结状态仍具有一定的局限性, 原因在于淋巴结位置的评估依赖于淋巴结清扫的范围, 仅考虑了最远转移的淋巴结位置而忽略了转移的淋巴结数量。同时由于针对部分淋巴结(胰周淋巴结、腹腔干淋巴结)归属、JSBS分期系统与TNM分期系统中针对淋巴结分站划分等的争议^[34,35], 此评判系统对于预后的估算价值并未受到所有研究者的认可, 部分研究甚至认为阳性淋巴结位置对于预后并无指导意义^[16]。

因此, 近年来提出了PLNC、LNR这两项指标用于评判淋巴结状态, 与传统的淋巴结位置相比, 此二者考虑到了转移的淋巴结的数量。Sakata等^[36-38]的研究证实PLNC为影响根治性切除患者预后的独立危险因素。在Shiral等^[36]针对135例根治性切除患者的研究中, PLNC的截点与我们的结果相同, 同样为PLNC ≥ 4 提示不良预后。我们对西安交通大学第一附属医院2008-2012年间行根治性切除的162例GBC患者进行相应分析, 结果确认PLNC为患者预后的独立危险因素, RR值为2.81, 提示除阳性淋巴结位置外, PLNC也可作为评判患者淋巴结状态的有效参数。

LNR是近年来广泛用于部分胃肠道肿瘤的预后评估参数^[39,40], 为解决淋巴结数量过少

引起的对PLNC的错误评估而导致的错误分期, 引入了LNR这一概念, 即PLNC除以清扫所得总淋巴结数。Negi等学者^[41]通过对57例GBC患者的研究, 首次在GBC中提出了LNR为预后的独立危险因素。随后Birnbaum^[42]的研究也证实了此观点。然而, 我们通过对更大数据量的患者(162例)进行研究, 结果证实虽然LNR影响患者预后, 却并不是预后的独立危险因素。LNR取决于PLNC与清扫所获总淋巴结数, 淋巴清扫范围直接影响LNR, 因此对于N1+患者进行D1清扫, 可能获得较高的LNR数值, 而此类患者往往预后较好, 因此限制了LNR在评估预后中的价值, 此类观点同样在Murakami等^[43]、Lee等^[44]、Sierzega等^[45]学者对其他肿瘤的研究中证实, 因此我们认为在PLNC与LNR二者中, PLNC对预后具有更好的指导意义。

5 GBC淋巴示踪技术应用

GBC外科手术治疗的重点、难点以及争论点均集中于淋巴结清扫, 然而, 由于不同个体淋巴引流途径的不确定性、快速冰冻病理的局限性, 难以在术中获得准确的淋巴结分站、PLNC、LNR等指标, 因此如何在手术中明确肿瘤淋巴结转移途径、范围, 并对转移淋巴结予以清楚显示、对周围组织加以颜色区分、辅助术中淋巴结清扫, 对于肿瘤能否达到R0切除至关重要。目前淋巴示踪技术在多种肿瘤手术过程中已广泛应用, 通过染色可以实现肿瘤区域引流淋巴结的活体染色, 指导合理的切除和彻底的淋巴结清扫, 同时可减少组织损伤, 缩短手术时间并减少复发概率, 在胰腺癌、乳腺癌、甲状腺癌、胃癌、结直肠癌、GBC等多种肿瘤已得到应用^[46]。目前常用的淋巴示踪剂包括亚甲蓝、纳米活性炭及吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)。

亚甲蓝注射液为深蓝色的澄明液体, 其相对分子质量较小, 扩散较快, 蓝染效果好。柯孔亮等^[47]报道亚甲蓝应用于胃癌术中SLN清扫, SLN检出率可达98%, 检出的SLN平均为4.4枚。Eitan等^[48]的研究证实亚甲蓝进行淋巴示踪SLN阳性率明显高于普通蓝色染色剂, 但阳性率容易受到体质量指数及淋巴管和血管的空间侵袭能力影响。同时Cozzaglio等^[49]报道亚甲蓝对于跳跃转移或存在淋巴管

■创新盘点

本文首次全面地叙述了PLNC、LNR在GBC预后评判的意义, 同时综合性地介绍了亚甲蓝、纳米碳及吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)在术中淋巴示踪中的应用及GBC淋巴结转移机制相关基础研究进展。

应用要点

本文阐述了GBC淋巴结转移在评判预后的重要意义, 推荐所有根治性切除的GBC患者进行扩大的淋巴结清扫, 同时指出PLNC作为评价淋巴结转移指标的价值, 对比亚甲蓝、纳米碳及ICG在术中淋巴示踪中的优劣, 提出了ICG在淋巴结示踪的应用前景。

堵塞的肿瘤其染色效果欠佳, 敏感性波动较大(61.1%-100.0%), 因此亚甲蓝的临床广泛应用受到限制。

纳米活性炭是将活性炭经过特殊加工, 加悬剂、生理盐水制成平均直径为150 nm的炭团混悬液。纳米炭淋巴示踪剂具有淋巴组织吸收快、能清楚显示淋巴管和淋巴结、在淋巴结中聚集并停留较长时间、使用简便、价格适中、无不良反应的特点。通过纳米炭混悬注射液淋巴示踪技术可以清楚显示肿瘤淋巴转移途径, 并及时发现跳跃式转移淋巴结, 可帮助外科医生清扫更多的淋巴结, 对重点部位进行更精细彻底的清扫; 还可以提供术者视觉上的提示, 避免重要血管的损伤^[46,50]。Wu等^[50]在关于早期乳腺癌淋巴结碳纳米示踪的研究发现碳纳米管淋巴结示踪的敏感性、准确性明显高于亚甲蓝。Li等^[51]在碳纳米应用于头颈外科淋巴结示踪的Meta分析中报道, 应用碳纳米进行淋巴结示踪, 患者平均清扫所得淋巴结数增加2.7个, 同时对甲状旁腺的损伤风险降低了23%, 且手术时间明显缩短。在GBC中, 兰良军等^[52]研究报道应用碳纳米在术中对淋巴结示踪显示, 可增强术者对淋巴结的识别, 清扫出更多阳性淋巴结。但颜博等^[53]报道应用纳米碳检测阳性淋巴结受到肿瘤分期、患者年龄、肿瘤位置关系、示踪剂注射位置不同等因素的影响。同亚甲蓝相比碳纳米淋巴结示踪剂在淋巴清扫中有一定的优势, 但同时仍具有一定的局限性。

ICG静脉注射后和血浆蛋白结合, 随血液循环迅速分布于全身血管内, 高效率、选择性的被肝细胞摄取, 从肝细胞以游离形式排泄到胆汁中, 随粪便排出体外。当肝脏病变时, 血浆ICG清除率明显降低, 因此目前广泛应用于肝脏功能测定、肝功能储备、血管造影等检查^[54]。目前多项研究发现, ICG应用经近红外激发显示出荧光特性, 因此将其应用于肿瘤示踪、淋巴结显影。How等^[55]在子宫内膜癌淋巴结示踪研究中, 应用ICG、亚甲蓝对淋巴结显影, ICG的总检出率、双边检测率均明显高于亚甲蓝。另外研究证明ICG显色效果明显好于碳纳米。在肝脏原发性肿瘤及转移肿瘤中ICG能够良好显示肿瘤轮廓, 且在不同类型的肝转移瘤中其肿瘤显示轮廓各异, 在一定程度上能够帮助手术医师准确规划手术范围及切

缘^[56,57]。目前ICG在肝胆外科手术中应用仍局限于对于肝脏轮廓的显示, 在GBC淋巴结清扫中的价值尚未见相关报道。

6 GBC淋巴转移机制研究

胆道外科医师在关注GBC的淋巴转移时, 不仅应从外科医师的角度出发去改善外科治疗手段, 更应从转化医学的角度去探索新的治疗方式。转化医学包含从实验室到临床和从临床到实验室两个方面, 二者双向循环方可更大程度地促进疾病的治疗, 如上文所述, 淋巴结示踪剂在GBC中的应用正是转化医学促进胆道外科发展的成功案例, 因此, 胆道外科医师也应了解GBC发生淋巴转移的具体机制, 以探索新的治疗方法。肿瘤淋巴转移的机制包括两个方面: (1)淋巴管密度增加导致肿瘤细胞有更多的机会侵入淋巴管, 从而促进了肿瘤转移; (2)淋巴管内皮细胞分泌趋化因子及类似物, 趋化肿瘤细胞进入淋巴管^[58]。肿瘤淋巴转移过程中, 肿瘤细胞需先侵入淋巴管然后到达引流淋巴结。以往对肿瘤淋巴管生成的研究主要集中在肿瘤生长部位及其邻近组织, 称作肿瘤淋巴管生成(lymphangiogenesis)。同样在区域淋巴结也能发现淋巴管的生成, 尤其是肿瘤首先转移的淋巴结(即SLN), 这种现象被称为淋巴结的淋巴管生成。淋巴结淋巴管生成和淋巴液的增加启动了淋巴转移过程^[59]。

淋巴管生成过程是一个与血管生成过程类似的、十分复杂的、多功能协调的过程, 包括增殖、萌出及管状结构形成等。目前认为, GBC的淋巴转移主要通过新的淋巴管的生成以及改造现有的淋巴管来完成。目前大量研究^[58]正在试图找出淋巴转移的具体机制、不同的淋巴管亚型的不同作用, 以便于为早期诊断及治疗肿瘤提供新的机会。淋巴管生成的过程是在原有淋巴管的基础上生成新的淋巴管, 这一过程在胚胎发育、创伤、修复、各种病理环境(包括肿瘤)等状况下都是存在的, 肿瘤细胞及其微环境产生各种生长因子均在促进初始淋巴管生成新的淋巴管中发挥了作用。

目前多项研究^[60]表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-C和VEGF-D可能与淋巴管生成有关, 其酪氨酸激酶受体家族中的特异性受体VEGFR-3表达于淋巴管内皮细胞, 在淋巴管生成中起重要作用。

用,是目前应用最多的淋巴管内皮细胞标志物之一。VEGF-C/-D、VEGFR-3信号传导通路是调控淋巴管形成的主要途径之一^[61],通过VEGFR-3信号传导以诱导淋巴管形成。肿瘤细胞分泌的VEGF-C/-D与淋巴管内皮细胞上的受体VEGFR-3结合作用后,促进淋巴管内皮细胞生长、迁移,促进肿瘤内以及癌周的毛细淋巴管形成,肿瘤细胞与毛细淋巴管的接触机会增加,导致肿瘤细胞淋巴转移。神经菌毛素-2是一种多功能、单链非酪氨酸激酶跨膜糖蛋白,通过与VEGFR-3形成受体复合物,共同提高VEGF-C的活性,参与淋巴管的生成过程^[62]。VEGF-D通过影响淋巴管内皮细胞前列腺素代谢途径,促进肿瘤淋巴管的生成和扩张^[63]。在GBC中,已有研究^[64]证实VEGF-C在GBC的淋巴转移及淋巴管生成中发挥了重要作用,并能促进肿瘤的淋巴结转移。在裸鼠皮下及原位种植瘤模型中,沉默肿瘤细胞的VEGF-D分泌可抑制肿瘤的生长及淋巴管形成^[65]。此外Du等^[66]证实了TNF- α 能够通过NF- κ B与VEGF-C启动子的结合上调GBC中VEGF-C表达从而促进GBC淋巴管新生。

淋巴管标志物是淋巴管内皮细胞表面用于标记并便于检测的受体或抗体,对研究肿瘤淋巴转移的具体机制具有重要作用。目前研究较为广泛的包括VEGFR-3、淋巴管内皮透明质酸受体-1^[67]、肾小球足细胞表面蛋白(podoplanin)^[68]、Podoplanin相关的同源基因-1^[69]及D2-40^[70]等。D2-40是一种抗Podoplanin单克隆抗体,是一种仅在淋巴组织表达而不在血管组织中表达的一种高度选择性淋巴管内皮细胞标志物。近几年国内外报道表明D2-40可用于宫颈癌^[71]、乳腺癌^[72]等肿瘤淋巴管形成、浸润和转移及临床病理关系的研究。张斌斌等^[73]以D2-40单克隆抗体应用组织微阵列、免疫组织化学技术检测了GBC、癌旁组织和正常胆囊中微淋巴管密度的表达情况,发现癌周的微淋巴管密度明显高于癌中心和正常组织,提示癌周边区淋巴管的新生对GBC淋巴转移可能具有重要作用。我们通过D2-40标记淋巴管发现,低分化GBC癌周的淋巴管密度明显高于高、中分化型GBC,且瘤周淋巴管密度高的GBC预后更差。

除肿瘤细胞外,肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)在淋巴结

转移中同样扮演了重要的角色。CAFs是肿瘤间质里最主要的细胞成分,通过分泌多种细胞因子及生长因子促进肿瘤的侵袭、转移、血管新生、淋巴管新生^[74-76]。Garmy-Susini等^[77]对结直肠癌淋巴转移研究发现,转移淋巴结中表达大量活化的肌成纤维细胞,并且与转移淋巴结大小相关,表明CAFs的活化与招募参与了肿瘤淋巴转移的形成。此外,淋巴管生长需要ECM作用,活化的CAF可产生多种ECM成分如胶原、层黏连蛋白和纤连蛋白,可提供结构支撑和调节淋巴管形成信号。GBC亦有明显的间质纤维化反应,我们已从GBC组织中成功分离出CAF^[78],目前初步研究证实CAF能够促进淋巴管内皮细胞的增殖、迁移及小管形成,进一步的相关机制尚待研究。

此外,缺氧是肿瘤物理微环境的基本特征之一^[79]。低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是肿瘤细胞对抗缺氧的环境而生成的核转录调控因子蛋白,在肿瘤的发生、发展、浸润、转移和凋亡等方面起着十分重要的作用^[80]。在GBC中,HIF-1 α 的表达与VEGF-C的表达、癌组织微淋巴管密度显著相关^[81,82],HIF-1 α 高表达与GBC的侵袭、转移及预后不良等密切相关^[83]。

7 结论

近年来关于GBC淋巴转移的途径、手术治疗、淋巴转移相关预测指标、术中淋巴示踪、分子机制等知识不断增加。深入认识GBC淋巴转移的途径,进行合理的分站、分期以指导外科治疗,术中应用示踪剂规划淋巴清扫范围,同时探索肿瘤细胞、CAFs等与淋巴管内皮细胞的相互作用以明确发生淋巴转移的机制可为GBC的治疗提供新的机遇和途径。

8 参考文献

- 1 Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 99-109 [PMID: 24634588 DOI: 10.2147/CLEP.S37357]
- 2 慎浩鑫, 宋虎伟, 王林, 徐新建, 焦作文, 逯振宇, 李昭宇, 邓勇, 陈晨, 马丽, 赵亚玲, 张冠军, 马建仓, 耿西林, 张小弟, 石景森, 耿智敏. 西北五省17家医院2379例胆囊癌临床分析. *中华外科杂志* 2015; 53: 747-751
- 3 慎浩鑫, 宋虎伟, 陈晨, 马丽, 赵亚玲, 马建仓, 耿西林, 张小弟, 王钢, 姬乐, 郝琪伟, 杨瑞, 唐洪涛, 刘安选, 杨成林, 董山潮, 王林, 耿智敏. 陕西省2009-2013年胆囊癌临床流行病学调查报告. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 5-8

■名词解释

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN): 是指首先收纳某器官、区域组织淋巴液的1个或数个淋巴结或某器官、组织原发肿瘤转移的第1站淋巴结,其病理学状态可以代表其收纳区域整个淋巴结状态;
阳性淋巴结率(LNR): 即PLNC除以清扫所得总淋巴结数;
跳跃性转移: 指原发肿瘤临近淋巴结无转移而远处淋巴结发生转移。

同行评价

本文叙述了GBC淋巴结转移重要的预后意义、转移的途径、淋巴结分组、清扫范围、淋巴结转移的评价指标、淋巴结示踪技术的应用以及转移的机制研究等各个方面的研究现状及存在争议之处, 内容比较充实, 层次分明, 逻辑清晰, 有较好的学术价值。

- 4 Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 695-706 [PMID: 15343276]
- 5 Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4: 167-176 [PMID: 12623362]
- 6 Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades--an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 827-832 [PMID: 17109082]
- 7 Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A, Takada T, Miyazaki M, Nagakawa T. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 1-7 [PMID: 19110652 DOI: 10.1007/s00534-008-0015-0]
- 8 Fong Y, Wagman L, Gonen M, Crawford J, Reed W, Swanson R, Pan C, Ritchey J, Stewart A, Choti M. Evidence-based gallbladder cancer staging: changing cancer staging by analysis of data from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2006; 243: 767-771; discussion 771-774 [PMID: 16772780]
- 9 Shirai Y, Wakai T, Hatakeyama K. Radical lymph node dissection for gallbladder cancer: indications and limitations. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 221-232 [PMID: 17336245]
- 10 Kondo S, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Yamamoto M, Kayahara M, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Hirano S, Amano H, Miura F. Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 41-54 [PMID: 18274843 DOI: 10.1007/s00534-007-1279-5]
- 11 Jensen EH, Abraham A, Jarosek S, Habermann EB, Al-Refaie WB, Vickers SA, Virnig BA, Tuttle TM. Lymph node evaluation is associated with improved survival after surgery for early stage gallbladder cancer. *Surgery* 2009; 146: 706-711; discussion 711-713 [PMID: 19789030 DOI: 10.1016/j.surg.2009.06.056]
- 12 Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, Sakabe R, Kobayashi H, Sueda T. Prognostic factors of patients with advanced gallbladder carcinoma following aggressive surgical resection. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1007-1016 [PMID: 21547707 DOI: 10.1007/s11605-011-1479-9]
- 13 Zaydfudim V, Feurer ID, Wright JK, Pinson CW. The impact of tumor extent (T stage) and lymph node involvement (N stage) on survival after surgical resection for gallbladder adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 420-427 [PMID: 19088928 DOI: 10.1080/13651820802320057]
- 14 Kim WS, Choi DW, You DD, Ho CY, Heo JS, Choi SH. Risk factors influencing recurrence, patterns of recurrence, and the efficacy of adjuvant therapy after radical resection for gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 679-687 [PMID: 20094817 DOI: 10.1007/s11605-009-1140-z]
- 15 耿智敏, 王林, 陈晨, 慎浩鑫, 宋虎伟, 石磊, 王作仁, 赵亚玲, 刘青光. 438例胆囊癌外科治疗及预后因素分析. *中华消化外科杂志* 2016; 15: 346-352
- 16 Birnbaum DJ, Viganò L, Ferrero A, Langella S, Russolillo N, Capussotti L. Locally advanced gallbladder cancer: which patients benefit from resection? *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1008-1015 [PMID: 24246608 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.014]
- 17 Ito M, Mishima Y, Sato T. An anatomical study of the lymphatic drainage of the gallbladder. *Surg Radiol Anat* 1991; 13: 89-104 [PMID: 1925922]
- 18 Uesaka K, Yasui K, Morimoto T, Torii A, Yamamura Y, Kodera Y, Hirai T, Kato T, Kito T. Visualization of routes of lymphatic drainage of the gallbladder with a carbon particle suspension. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 345-350 [PMID: 8843263]
- 19 Shimada H, Endo I, Togo S, Nakano A, Izumi T, Nakagawara G. The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 892-899 [PMID: 9041150]
- 20 Kishi Y, Shimada K, Hata S, Oguro S, Sakamoto Y, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Kosuge T. Definition of T3/4 and regional lymph nodes in gallbladder cancer: which is more valid, the UICC or the Japanese staging system? *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3567-3573 [PMID: 22890597 DOI: 10.1245/s10434-012-2599-5]
- 21 Chijiwa K, Noshiro H, Nakano K, Okido M, Sugitani A, Yamaguchi K, Tanaka M. Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using western and Japanese classification systems. *World J Surg* 2000; 24: 1271-1276; discussion 1277 [PMID: 11071474]
- 22 梁廷波, 白雪莉. 胆囊癌分期临床意义及评价. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 194-197
- 23 中华医学会外科分会胆道外科学组. 胆囊癌诊断和治疗指南(2015版). *中华消化外科杂志* 2015; 14: 881-890
- 24 Oh TG, Chung MJ, Bang S, Park SW, Chung JB, Song SY, Choi GH, Kim KS, Lee WJ, Park JY. Comparison of the sixth and seventh editions of the AJCC TNM classification for gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 925-930 [PMID: 23299221 DOI: 10.1007/s11605-012-2134-9]
- 25 Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, Huitzil D, Jarnagin W, Fong Y, D'Angelica M, Dematteo RP, Blumgart LH, O'Reilly EM. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol* 2008; 98: 485-489 [PMID: 18802958 DOI: 10.1002/jso.21141]
- 26 Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 418-422 [PMID: 10759735]
- 27 Sikora SS, Singh RK. Surgical strategies in patients with gallbladder cancer: nihilism to optimism. *J Surg Oncol* 2006; 93: 670-681 [PMID: 16724356]
- 28 Sasaki R, Itabashi H, Fujita T, Takeda Y, Hoshikawa K, Takahashi M, Funato O, Nitta H, Kanno S, Saito K. Significance of extensive surgery including resection of the pancreas head for the treatment of gallbladder cancer--from the perspective of mode of lymph node involvement and surgical outcome. *World J Surg* 2006; 30: 36-42 [PMID: 16369715]
- 29 Kai M, Chijiwa K, Ohuchida J, Nagano M, Hiyoshi M, Kondo K. A curative resection

- improves the postoperative survival rate even in patients with advanced gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1025-1032 [PMID: 17508256]
- 30 Nishio H, Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Nimura Y. Aggressive surgery for stage IV gallbladder carcinoma; what are the contraindications? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 351-357 [PMID: 17653632]
 - 31 Regimbeau JM, Fuks D, Bachellier P, Le Treut YP, Pruvot FR, Navarro F, Chiche L, Farges O. Prognostic value of jaundice in patients with gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 study group. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 505-512 [PMID: 21514090 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.03.135]
 - 32 Kelly KJ, Dukleska K, Kuk D, Kingham TP, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Allen PJ, Jarnagin WR, Fong Y. Prognostic significance of the highest peripancreatic lymph node in biliary tract adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 979-985 [PMID: 24212720 DOI: 10.1245/s10434-013-3352-4]
 - 33 Tran TB, Nissen NN. Surgery for gallbladder cancer in the US: a need for greater lymph node clearance. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 452-458 [PMID: 26487937 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.062]
 - 34 Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsuhashi N, Takeuchi D, Suda K, Yoshioka I, Miyazaki M. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 358-365 [PMID: 17653633]
 - 35 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474 [PMID: 20180029 DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4]
 - 36 Shirai Y, Sakata J, Wakai T, Ohashi T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Assessment of lymph node status in gallbladder cancer: location, number, or ratio of positive nodes. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 87 [PMID: 22594526 DOI: 10.1186/1477-7819-10-87]
 - 37 Endo I, Shimada H, Tanabe M, Fujii Y, Takeda K, Morioka D, Tanaka K, Sekido H, Togo S. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 999-1007 [PMID: 16843870]
 - 38 Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Number of positive lymph nodes independently determines the prognosis after resection in patients with gallbladder carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1831-1840 [PMID: 20077022 DOI: 10.1245/s10434-009-0899-1]
 - 39 Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, Wolfgang C, Hruban RH, Schulick RD, Yeo CJ, Choti MA. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007; 141: 610-618 [PMID: 17462460]
 - 40 Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 775-784 [PMID: 12374661]
 - 41 Negi SS, Singh A, Chaudhary A. Lymph nodal involvement as prognostic factor in gallbladder cancer: location, count or ratio? *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1017-1025 [PMID: 21487831 DOI: 10.1007/s11605-011-1528-4]
 - 42 Birnbaum DJ, Viganò L, Russolillo N, Langella S, Ferrero A, Capussotti L. Lymph node metastases in patients undergoing surgery for a gallbladder cancer. Extension of the lymph node dissection and prognostic value of the lymph node ratio. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 811-818 [PMID: 25201500 DOI: 10.1245/s10434-014-4044-4]
 - 43 Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakashima A, Yuasa Y, Kondo N, Ohge H, Sueda T. Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 196-204 [PMID: 20670857 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.037]
 - 44 Lee JH, Lee KG, Ha TK, Jun YJ, Paik SS, Park HK, Lee KS. Pattern analysis of lymph node metastasis and the prognostic importance of number of metastatic nodes in ampullary adenocarcinoma. *Am Surg* 2011; 77: 322-329 [PMID: 21375845]
 - 45 Sierzega M, Nowak K, Kulig J, Matyja A, Nowak W, Popiela T. Lymph node involvement in ampullary cancer: the importance of the number, ratio, and location of metastatic nodes. *J Surg Oncol* 2009; 100: 19-24 [PMID: 19384907 DOI: 10.1002/jso.21283]
 - 46 穆森茂, 李德宇, 王连才. 纳米炭淋巴示踪技术在肿瘤手术治疗中的应用. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 209-213
 - 47 柯孔亮, 戴永平, 郭宇, 殷科, 史东波. 亚甲蓝示踪技术在胃癌前哨淋巴结活检中的应用. *现代实用医学* 2015; 27: 623-625
 - 48 Eitan R, Sabah G, Krissi H, Raban O, Ben-Haroush A, Goldschmit C, Levavi H, Peled Y. Robotic blue-dye sentinel lymph node detection for endometrial cancer - Factors predicting successful mapping. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1659-1663 [PMID: 26433709 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.09.006]
 - 49 Cozzaglio L, Bottura R, Di Rocco M, Gennari L, Doci R. Sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: possible applications and limits. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 55-59 [PMID: 21115231 DOI: 10.1016/j.ejso.2010.10.012]
 - 50 Wu X, Lin Q, Chen G, Lu J, Zeng Y, Chen X, Yan J. Sentinel Lymph Node Detection Using Carbon Nanoparticles in Patients with Early Breast Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0135714 [PMID: 26296136 DOI: 10.1371/journal.pone.0135714]
 - 51 Li Y, Jian WH, Guo ZM, Li QL, Lin SJ, Huang HY. A Meta-analysis of Carbon Nanoparticles for Identifying Lymph Nodes and Protecting Parathyroid Glands during Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: 1007-1016 [PMID: 25897006 DOI: 10.1177/0194599815580765]
 - 52 兰军良, 许其威, 董晓勇. 纳米碳混悬液在胆囊癌淋巴结清扫中的应用. *肿瘤研究与临床* 2015; 27: 192-194
 - 53 颜博, 葛洁, 张斌, 董旭晨. 纳米碳在乳腺癌前哨淋巴结活检中的临床应用. *中国肿瘤临床* 2011; 38: 1335-1337
 - 54 Handgraaf HJ, Verbeek FP, Tummers QR, Boogerd LS, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL,

- Gaarenstroom KN. Real-time near-infrared fluorescence guided surgery in gynecologic oncology: a review of the current state of the art. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 606-613 [PMID: 25124160 DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.08.005]
- 55 How J, Gotlieb WH, Press JZ, Abitbol J, Pelmus M, Ferenczy A, Probst S, Gotlieb R, Brin S, Lau S. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 436-442 [PMID: 25870917 DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.004]
 - 56 van der Vorst JR, Schaafsma BE, Hutteman M, Verbeek FP, Liefers GJ, Hartgrink HH, Smit VT, Löwik CW, van de Velde CJ, Frangioni JV, Vahrmeijer AL. Near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases. *Cancer* 2013; 119: 3411-3418 [PMID: 23794086 DOI: 10.1002/cncr.28203]
 - 57 Miyata A, Ishizawa T, Kamiya M, Shimizu A, Kaneko J, Ijichi H, Shibahara J, Fukayama M, Midorikawa Y, Urano Y, Kokudo N. Photoacoustic tomography of human hepatic malignancies using intraoperative indocyanine green fluorescence imaging. *PLoS One* 2014; 9: e112667 [PMID: 25379674 DOI: 10.1371/journal.pone.0112667]
 - 58 Stacker SA, Williams SP, Karnezis T, Shayan R, Fox SB, Achen MG. Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 159-172 [PMID: 24561443 DOI: 10.1038/nrc3677]
 - 59 Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell* 2010; 140: 460-476 [PMID: 20178740 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.045]
 - 60 Longatto Filho A, Martins A, Costa SM, Schmitt FC. VEGFR-3 expression in breast cancer tissue is not restricted to lymphatic vessels. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 93-99 [PMID: 15901129]
 - 61 Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, Thornton GE, Williams RA, Prevo R, Jackson DG, Nishikawa S, Kubo H, Achen MG. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 2001; 7: 186-191 [PMID: 11175849]
 - 62 Xu Y, Yuan L, Mak J, Pardanaud L, Caunt M, Kasman I, Larrivée B, Del Toro R, Suchting S, Medvinsky A, Silva J, Yang J, Thomas JL, Koch AW, Alitalo K, Eichmann A, Bagri A. Neuropilin-2 mediates VEGF-C-induced lymphatic sprouting together with VEGFR3. *J Cell Biol* 2010; 188: 115-130 [PMID: 20065093 DOI: 10.1083/jcb.200903137]
 - 63 Karnezis T, Shayan R, Caesar C, Roufail S, Harris NC, Ardipradja K, Zhang YF, Williams SP, Farnsworth RH, Chai MG, Rupasinghe TW, Tull DL, Baldwin ME, Sloan EK, Fox SB, Achen MG, Stacker SA. VEGF-D promotes tumor metastasis by regulating prostaglandins produced by the collecting lymphatic endothelium. *Cancer Cell* 2012; 21: 181-195 [PMID: 22340592 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.12.026]
 - 64 Nakashima T, Kondoh S, Kitoh H, Ozawa H, Okita S, Harada T, Shiraishi K, Ryozaawa S, Okita K. Vascular endothelial growth factor-C expression in human gallbladder cancer and its relationship to lymph node metastasis. *Int J Mol Med* 2003; 11: 33-39 [PMID: 12469214]
 - 65 Lin W, Jiang L, Chen Y, She F, Han S, Zhu J, Zhou L, Tang N, Wang X, Li X. Vascular endothelial growth factor-D promotes growth, lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in gallbladder cancer. *Cancer Lett* 2012; 314: 127-136 [PMID: 22071224 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.09.004]
 - 66 Du Q, Jiang L, Wang X, Wang M, She F, Chen Y. Tumor necrosis factor- α promotes the lymphangiogenesis of gallbladder carcinoma through nuclear factor- κ B-mediated upregulation of vascular endothelial growth factor-C. *Cancer Sci* 2014; 105: 1261-1271 [PMID: 25154789 DOI: 10.1111/cas.12504]
 - 67 Kato S, Shimoda H, Ji RC, Miura M. Lymphangiogenesis and expression of specific molecules as lymphatic endothelial cell markers. *Anat Sci Int* 2006; 81: 71-83 [PMID: 16800291]
 - 68 Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E, Diem K, Weninger W, Tschachler E, Alitalo K, Kerjaschki D. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1999; 154: 385-394 [PMID: 10027397]
 - 69 Wilting J, Papoutsi M, Christ B, Nicolaidis KH, von Kaisenberg CS, Borges J, Stark GB, Alitalo K, Tomarev SI, Niemeyer C, Rössler J. The transcription factor Prox1 is a marker for lymphatic endothelial cells in normal and diseased human tissues. *FASEB J* 2002; 16: 1271-1273 [PMID: 12060670]
 - 70 Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol* 2002; 15: 434-440 [PMID: 11950918]
 - 71 Xiong Y, Cao LP, Rao HL, Cai MY, Liang LZ, Liu JH. Clinical significance of peritumoral lymphatic vessel density and lymphatic vessel invasion detected by D2-40 immunostaining in FIGO Ib1-IIa squamous cell cervical cancer. *Cell Tissue Res* 2012; 348: 515-522 [PMID: 22492093 DOI: 10.1007/s00441-012-1384-x]
 - 72 Wahal SP, Goel MM, Mehrotra R. Lymphatic vessel assessment by podoplanin (D2-40) immunohistochemistry in breast cancer. *J Cancer Res Ther* 2015; 11: 798-804 [PMID: 26881521 DOI: 10.4103/0973-1482.146123]
 - 73 张斌斌, 陈义钢, 丁厚中. 胆囊癌组织中微淋巴管密度的检测意义. *江苏大学学报(医学版)* 2014; 24: 169-171
 - 74 Shimoda M, Mellody KT, Orimo A. Carcinoma-associated fibroblasts are a rate-limiting determinant for tumour progression. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21: 19-25 [PMID: 19857592 DOI: 10.1016/j.semcdb.2009.10.002]
 - 75 Zhang Y, Tang H, Cai J, Zhang T, Guo J, Feng D, Wang Z. Ovarian cancer-associated fibroblasts contribute to epithelial ovarian carcinoma metastasis by promoting angiogenesis, lymphangiogenesis and tumor cell invasion.

- Cancer Lett* 2011; 303: 47-55 [PMID: 21310528 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.01.011]
- 76 Folgueira MA, Maistro S, Katayama ML, Roela RA, Mundim FG, Nanogaki S, de Bock GH, Brentani MM. Markers of breast cancer stromal fibroblasts in the primary tumour site associated with lymph node metastasis: a systematic review including our case series. *Biosci Rep* 2013; 33: pii e00085 [PMID: 24229053 DOI: 10.1042/BSR20130060]
- 77 Garay-Susini B, Avraamides CJ, Schmid MC, Foubert P, Ellies LG, Barnes L, Feral C, Papayannopoulou T, Lowy A, Blair SL, Cheresh D, Ginsberg M, Varner JA. Integrin $\alpha 4 \beta 1$ signaling is required for lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Cancer Res* 2010; 70: 3042-3051 [PMID: 20388801 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3761]
- 78 Chen C, Shen H, Tao J, Song H, Ma L, Wang L, Geng Z. [Effect of cancer-associated fibroblasts on proliferation and invasion of gallbladder carcinoma cells]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2015; 35: 1149-1154 [PMID: 26277512]
- 79 Marx J. Cell biology. How cells endure low oxygen. *Science* 2004; 303: 1454-1456 [PMID: 15001751]
- 80 Anam MT, Ishika A, Hossain MB. A meta-analysis of hypoxia inducible factor 1- α (HIF1A) gene polymorphisms: association with cancers. *Biomark Res* 2015; 3: 29 [PMID: 26715988 DOI: 10.1186/s40364-015-0054-z]
- 81 Giatromanolaki A, Sivridis E, Simopoulos C, Polychronidis A, Gatter KC, Harris AL, Koukourakis MI. Hypoxia inducible factors 1 α and 2 α are associated with VEGF expression and angiogenesis in gallbladder carcinomas. *J Surg Oncol* 2006; 94: 242-247 [PMID: 16900513]
- 82 谢小铭, 吕宝军, 苟新敏, 王晓鸿. 胆囊癌中微淋巴管密度与HIF-1 α 表达的相关性. *中国医学创新* 2011; 8: 15-16
- 83 Wu W, Pan C, Yu H, Gong H, Wang Y. Heparanase expression in gallbladder carcinoma and its correlation to prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 491-497 [PMID: 17524042]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

外泌体在消化系统肿瘤诊断中的应用

崔琮, 徐建明, 王友亮

■背景资料

外泌体最初被发现时, 曾被人们一直认为只是一种细胞的废弃物。然而, 随着近几年的研究深入, 人们发现这种膜泡含有细胞特异性的核酸、蛋白质等多种生物活性成分, 并能够作为细胞间通信分子, 在人体中发挥调节作用。这些发现, 引起了人们对细胞分泌外泌体, 尤其是肿瘤来源外泌体的兴趣。

崔琮, 王友亮, 军事医学科学院生物工程研究所细胞工程研究室 北京市 100071

崔琮, 徐建明, 军事医学科学院附属解放军307医院消化肿瘤科 北京市 100071

王友亮, 副研究员, 主要从事外泌体介导的信号传导在肿瘤发生中的作用和靶向药物的耐药机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573458.

作者贡献分布: 本文选题设计由王友亮完成; 审校由王友亮与徐建明完成; 写作由崔琮完成。

通讯作者: 王友亮, 副研究员, 100071, 北京市丰台区东大街20号, 军事医学科学院生物工程研究所. wang_you_liang@aliyun.com
电话: 010-66948820

收稿日期: 2016-04-27

修回日期: 2016-06-13

接受日期: 2016-06-21

在线出版日期: 2016-12-18

Received: 2016-04-27

Revised: 2016-06-13

Accepted: 2016-06-21

Published online: 2016-12-18

Abstract

Exosomes are nanovesicles that are secreted by their host cells and distributed in the blood, saliva, urine, and other body fluids. Exosomes have emerged as a novel important mediator in facilitating intercellular communication by virtue of regulatory molecules in its cargo (nucleic acids and proteins) and inducing physiological and genetic changes in targeted cells. Exosomes can be released in many and perhaps all biological fluids, and tumor-derived or -associated exosomes are emerging as key players in intercellular communication between cancer cells and their microenvironment through horizontal transfer of information *via* their cargo. Exosomes could be serving as a novel means for tumor genetic detection and potential biomarkers for cancer diagnostics and prognostics. This article reviews recent progress in the understanding of the role of exosomes in diagnosis of digestive system cancers.

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

Key Words: Digestive system cancers; Exosomes; Biomarkers; Clinical diagnosis

Role of exosomes in diagnosis of digestive system cancers

Cong Cui, Jian-Ming Xu, You-Liang Wang

Cong Cui, You-Liang Wang, Laboratory of Cell Engineering, Institute of Biotechnology, Military Academy of Medical Sciences, Beijing 100071, China

Cong Cui, Jian-Ming Xu, Department of Gastrointestinal Oncology, People's Liberation Army 307 Hospital Affiliated to Military Academy of Medical Sciences, Beijing 100071, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573458.

Correspondence to: You-Liang Wang, Associate Researcher, Laboratory of Cell Engineering, Institute of Biotechnology, Military Academy of Medical Sciences, 20 Dongda Street, Fengtai District, Beijing 100071, China. wang_you_liang@aliyun.com

■同行评议者

贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科

Cui C, Xu JM, Wang YL. Role of exosomes in diagnosis of digestive system cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4644-4651 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4644.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4644>

摘要

外泌体是细胞分泌的一种纳米级囊泡结构, 在血液、唾液、尿液等多种体液中均有分布。作为一类重要的细胞间通信分子, 外泌体含有核酸和蛋白质等多种具有生物活性的成分, 可通过多种方式在人体中发挥调节作用。在多种类型的细胞中均发现外泌体的存在, 肿瘤来源或肿瘤相关的外泌体是调控肿瘤发生发展的重要机制, 对肿瘤外泌体的分析和检测可以辅助肿瘤的早期诊断、疗效评价和预后分析, 已成为肿瘤领域的研究热点。本文将就近年来外泌体在消化系统肿瘤诊断中的作用进行简要综述。

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

关键词: 消化道肿瘤; 外泌体; 生物标志物; 临床诊断

核心提要: 外泌体中蛋白质和核酸等内容物可以近似真实地反映其源细胞的特征和状态, 因此可用于肿瘤辅助诊断、疗效检测以及预后预测, 靶向肿瘤的外泌体的标志物可为疾病的治疗提供新的指标和途径。

崔琮, 徐建明, 王友亮. 外泌体在消化系统肿瘤诊断中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4644-4651 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4644.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4644>

0 引言

“外泌体”这一术语第一次出现在公众视野中是在1981年, 由Trams等^[1]在研究细胞核酸外切酶活性时发现并加以描述的。Johnstone等^[2]发现外泌体是细胞分泌的一种双层膜的囊状小体, 几乎所有的真核细胞均分泌这种纳米级的双层膜囊泡^[3]。外泌体的大小不一, 一般认为是一种30-150 nm的囊泡, 密度为1.13-1.21 ng/mL, 成球形或杯状^[4,5]。外泌体广泛存在于各种体液, 如血液、淋巴液、唾液、尿液、精液、脑脊液、乳汁、腹水、羊水、眼泪、鼻腔黏液、精液和支气管肺泡灌洗液等^[6]。外泌体携带有细胞来源相关的多种蛋白质、脂类和多种核酸, 参与细胞间通讯、细胞增殖、细胞迁移、细胞分化、血管新生和免疫调节等过程。在糖尿病、心血管疾病、艾滋病、慢性炎症疾病以及肿瘤中都发现细胞外囊泡水平的升高, 很

有可能成为这类疾病的诊断标志物^[7]。在肿瘤中, 由于肿瘤细胞与周围支持细胞间需要大量的信号交流, 随着需求的增加, 外泌体的分泌量明显提高, 参与肿瘤微环境的调解、肿瘤的转移, 并可能在其中发挥着关键性的作用, 对肿瘤外泌体的分析和检测可以辅助肿瘤的早期诊断、疗效评价和预后分析^[8]。

1 外泌体的生物特性

1.1 外泌体的生物合成 外泌体起源于多泡体, 以细胞管腔内囊泡的形式存在。细胞的胞吞形成带有外源性抗体的内体小泡, 在高尔基体等细胞器的作用下形成早期核内体, 早期核内体的囊膜内陷、突入形成多个小囊泡, 并选择性的接受细胞内的蛋白质、核酸、脂类等成分, 最终形成晚期核内体, 晚期核内体与细胞膜融合, 并将外泌体排出胞外^[9]。这是一个连续而又复杂的过程, 从内体小泡到成熟外泌体, 需要在各细胞器间传递并包装, 包括: TSG101、Alix蛋白、CD63、CD81、神经酰胺、胆固醇等^[10]。外泌体的排出跟其他胞内小泡大致相同, 受到Rab家族蛋白的调控, 敲除细胞的Rab 27a和Rab 27b蛋白后, 外泌体不能排出, 且从高尔基体到晚期核内体的囊泡运输不受影响^[11]。

1.2 外泌体的组成成分 外泌体中含有的生物大分子丰富而复杂, 主要为蛋白质、酯类和核酸, 据统计, 已经确定有27000种蛋白质、1100种脂质、19000种mRNA和2838种微小RNA(microRNA, miRNA)存在于不同组织和细胞来源的外泌体中。外泌体所含生物大分子与其来源细胞、组织有着一致性, 如: 抗原提呈细胞来源的外泌体中富含MCH II, T淋巴细胞来源的外泌体富含CD3^[9]。外泌体中携带许多细胞内特异性的标志性蛋白, 如: 与细胞膜转运和融合相关的GTP酶家族蛋白Rab27、Rab11和Rab35; 调节膜动态性的膜联蛋白(I、II、III、IV)以及跨膜蛋白(CD63、CD81和CD9)^[3,12]。同时也携带许多细胞内特定的胞质辅助蛋白, 如: 微管蛋白、膜联蛋白、MCH I/II和热休克蛋白(HSP70和HSP90)^[10]。尽管起源于细胞核, 但外泌体通常不含有内质网、线粒体和细胞核的蛋白。外泌体也富含核酸(包括: DNA、miRNA、mRNA和lnRNA)^[8], 外泌体中的mRNA可以参与细胞周期、血管生成及组蛋白修饰等进程^[13]。外泌体中的miRNA

■ 研究前沿

外泌体在肿瘤的发生、生长与迁移、肿瘤转移前微环境的改变中的机制, 以及在肿瘤早诊、疗效评估、预后分析中的应用价值是目前研究的热点问题。

■ 创新盘点

本文对外泌体在消化系统各肿瘤诊断的近期研究进行了简要总结, 外泌体作为一个新型的研究热点, 已成为了消化系统肿瘤诊断治疗的潜在有效方式。

可参与干细胞分化、器官形成、血细胞生成和肿瘤的发生及转移^[14]。外泌体也含有大量的双链DNA, 这些双链DNA的碱基序列与其源细胞的DNA高度一致。肿瘤患者血清外泌体DNA基因突变的检出率与肿瘤组织DNA基因突变的检出率高度一致^[15-17]。外泌体丰富的内含物及广泛的存在, 使外泌体检测成为一种非常有吸引力的巨大潜在价值的无创诊断方法。

2 外泌体与肿瘤

肿瘤细胞有以下特点: 持续增殖、细胞凋亡逃避、免疫逃避、促进血管生成以及高侵袭、高代谢。外泌体对细胞的调节机制均可与肿瘤的各个特点相关联, 肿瘤细胞分泌的外泌体通过对大分子物质的转移和传递调节临近或远处肿瘤生长的微环境, 对促肿瘤生成及肿瘤增生、转移发挥着不同的调节作用^[15,18,19]。肿瘤细胞分泌的外泌体还可以通过诱导耐药和免疫抑制来促进肿瘤的发展^[12]。肿瘤在生长过程中会不断地将外泌体释放到周围环境中去, 存在于患者的血液, 也可经血液循环到达腹水和胸膜积液等恶性病变体液中, 从而更易获得临床标本, 检测的灵敏性和特异性可以更好。外泌体含有的信号分子能反映分泌细胞的生理状态和功能状态, 甚至还会包含细胞病态相关的分子信息, 从而提供了丰富的潜在的生物标志物分子源。外泌体能在4℃保存96 h, 或是在-70℃下保存更长时间, 这些特点使得外泌体可应用于肿瘤的早期诊断和预后判断。靶向肿瘤的外泌体的标志物可能为肿瘤疾病的诊断和治疗提供新的指标和途径, 对肿瘤高危人群早期诊断和早期治疗以降低或减缓肿瘤病例的发生发挥重要的作用。

3 外泌体与消化道肿瘤的诊断

3.1 胰腺癌 胰腺癌恶性程度高、死亡率高, 近年发病率在全球也呈上升趋势。因其早期体征不明显, 临床应用的肿瘤标志物如CA19-9等缺乏特异性, 确诊时往往为晚期, 导致胰腺癌患者预后较差。胰腺癌的早期诊断已成为医学界面临的一大难题。最新的研究发现, 对外泌体的检测也许可以使这一难题得以解决。Glypican-1(GPC1)被发现富含于外泌体外膜, 通过对外泌体GPC1的检测, 可鉴别早期胰腺癌、晚期胰腺癌、良性胰腺疾病与健康人群,

并显示出了100%的特异性与敏感性。此外, 对血清中GPC1⁺的外泌体进行定量, 可间接反映胰腺癌患者体内瘤体的大小, 且对GPC1⁺外泌体的检测, 更可早于核磁共振发现胰腺上皮细胞的改变^[20]。虽然还需要大规模的临床试验来验证GPC1⁺外泌体作为肿瘤生物标志物的效果, 但这个发现确实为外泌体成为一种微创的癌症检测生物标志物奠定了基础。

在另一项筛查性的实验中, 研究者进行了胰腺癌患者与健康人血清外泌体的蛋白质和miRNA差异比较分析。发现胰腺癌患者外泌体中CD44v6、Tspan8、EpCAM和CD104 4种表面蛋白明显高于健康、良性胰腺疾病患者群, 可达到区分胰腺肿瘤与良性胰腺疾病的目的。miR-1246、miR-4644、miR-3976和miR-4306等四种miRNA也在胰腺癌患者外泌体中特异性高表达^[21]。另一项研究^[22]发现胰腺癌患者中miR-17-5p和miR-21的含量显著升高, 这些血清外泌体中的miRNA可作为胰腺癌潜在的生物标志物, 尤其是高水平的miR-17-5p与胰腺癌的转移和分期较晚有显著关系。胰腺癌细胞可分泌分子量为110 kD的可溶形式EGFR蛋白, 外泌体则含有分子量为170 kD的完整EGFR蛋白和分子量为64 kD截短EGFR蛋白, 不同形式的EGFR蛋白在体内可能承担着不同的功能, 可以作为诊断用血清生物标志物和治疗靶点^[23]。

3.2 结直肠癌 结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在全球男、女性中均位居第3位, 且女性发病率逐年呈逐年增高趋势。结直肠癌目前的诊断主要依靠内窥镜, 但其效率低, 准备程序复杂, 且是一种高成本的侵入性检查, 不易被人们接受。尽管治疗手段不断进步, 但肿瘤复发仍是导致治疗失败的主要原因之一, 也是增加患者病死率的重要因素。因此, 结直肠癌诊疗技术仍需提高, 寻找早期诊断及预测预后的生物标志并研究其机制具有重要的意义。*KRAS*基因在结肠癌患者的突变率为30%-40%, *KRAS*基因突变导致EGFR信号通路持续激活, 加速肿瘤细胞的增殖, 促进肿瘤细胞的生长和扩散。研究^[18]发现, 在突变型*KRAS*基因结肠癌细胞分泌的外泌体中含有突变表达的蛋白, 外泌体将突变表达的蛋白转移至野生型*KRAS*基因的结肠癌细胞, 促进野生型*KRAS*基因结肠癌细胞的生长。随着血液为基础的肿瘤标志物的开发, 发

现EpCAM、CLDN7和CD44等分子高表达于结直肠癌患者外泌体表面,与肿瘤的进展密切相关^[24,25]。日本的研究者^[26]近期开发了一种新的高敏感的荧光方法(Exo Screen),定量外泌体表面膜蛋白,并使用该方法对结直肠癌外泌体进行了CD147(用于鉴定结直肠癌细胞的表面抗原)的定量,CD147的定量可替代CEA和CA19-9成为新的结直肠癌肿瘤标志物。外泌体中miRNA在结直肠癌患者中存在特异性的高表达,miRNA-17-19集群的高表达与结直肠癌的复发相关,miRNA-19a在结直肠癌患者外泌体中同样表达量显著增加,且miRNA-19a高表达的患者预后较差^[27]。此外,结直肠癌细胞分泌的外泌体含有27种细胞周期相关的mRNA,可有效促进内皮细胞的生长以及血管形成,从而促进肿瘤的生长和转移^[28]。

3.3 胃癌 胃癌作为一种常见的恶性肿瘤,在亚洲具有较高的发病率。胃癌的临床诊断方法与结肠癌相同,主要依靠内窥镜,早期胃癌的症状并不明显,且临床常用的肿瘤标志物对胃癌患者特异性与敏感性均较差,因此,胃癌往往发现于晚期,并伴有不同程度的转移。研究者^[29]发现胃癌细胞高表达CD97并可经外泌体分泌的方式调节肿瘤细胞的MAPK信号通路,促进肿瘤细胞的增殖与侵袭。外泌体中CD97的检测或许能成为一种有潜在价值的胃癌诊疗工具。胃癌细胞能选择性地将在let-7包装到外泌体中,并释放至周围环境中,促进胃癌的恶性进展^[30]。胃癌细胞外泌体的Cbl-b和Cbl-c,可作用于抗肿瘤的T细胞,抑制AKT的活性以及Caspase3、Caspase8和Caspase9的激活。外泌体与免疫细胞之间的相互作用揭示了肿瘤抑制免疫功能的潜在机制^[31]。在另一项被认为有潜在胃癌诊断价值的lncRNA的研究中,通过对胃癌患者、胃上皮异型增生与健康人的比较发现,LINC00152在胃癌患者的血液中被检测到高表达,且手术前后有明显变化。血清LINC00152主要存在于外泌体中,在外泌体的保护下,可以稳定保存,血清外泌体LINC00152具有胃癌标志物的潜能^[32]。

3.4 肝癌 肝癌在中国的发病人数占世界发病人数的一半以上,具有恶性程度高、病情进展快和发病隐匿等特点。虽然甲胎蛋白已普遍用于筛查工作,但其仍具有敏感度偏低(40%-65%)、特异性不足(76%-96%)的缺陷,

不能成为一种理想型的肿瘤生物标志物。寻找一种新型的生物标志物应用于肝癌的早期诊断,是临床中急需解决的问题。在研究肝癌细胞侵袭的过程中,发现高侵袭性的肝癌细胞所分泌的外泌体,对周围非侵袭性肝癌细胞的侵袭能力有着明显的诱导作用,非侵袭性的肝癌细胞摄取其外泌体后,PI3K/AKT和MAPK信号通路被激活,MMP-2和MMP-9分泌增加,侵袭能力增强^[33]。多种蛋白被检出在侵袭性肝癌细胞外泌体中高表达,如:MET蛋白,S100A4,CAV1和CAV2。特别是MET蛋白的高表达,在肝癌的侵袭中可能发挥了重要作用。这使得预测肝癌是否有转移成为一种可能。研究者对肝炎、肝硬化、肝癌三种患者血清外泌体的miRNA进行检测,发现miR-18a、miR-221、miR-222和miR-224在肝癌患者中表达显著增高,而miR-101、miR-106b、miR-122和miR-195在肝癌患者中表达降低。miRNA在外泌体中明显的差异,或许会成为诊断肝癌新的生物标志物^[34]。肝癌外泌体中lncRNA(HOTAIR和MALAT1)被认为可用来预测肝癌患者肝移植后的复发情况^[34,35]。

3.5 其他消化系统肿瘤 对外泌体的检测,在其他消化道系统肿瘤的诊疗中,也存在着巨大的潜在价值。如:食管鳞状细胞癌的研究中发现,miRNA-21在外泌体中的高表达,表达水平可100%反应肿瘤水平,外泌体miRNA-21的高表达往往预示着广泛浸润与复发^[36]。十二指肠癌的研究中,发现转移性十二指肠癌细胞分泌的外泌体富含PABP1蛋白,细胞不能耐受PABP在胞内的大量囤积,通过外泌体PABP1蛋白排出胞外是转移性十二指肠癌细胞所具有的特性,外泌体PABP1是转移性十二指肠癌的标志物,此发现不仅在转移性十二指肠癌的诊断上提供了价值,也为转移性十二指肠癌的治疗提供了新的思路^[37]。

4 结论

尽管消化系统肿瘤临床的诊疗依然以组织活检为金标准,外泌体作为生物标志物在消化肿瘤的各项研究^[20,21,24-64]中均显示出了积极的意义(表1),与肿瘤的发生、进展、转移密切相关。目前对肿瘤外泌体的研究正处于早期阶段,外泌体中丰富的内容物展示出了巨大的研究空间,已发现的标志物需要临床的验证,未知

应用要点

随着人们对外泌体等细胞囊泡系统及其功能的日渐重视,基础研究领域,特别是关于细胞外分泌、跨膜分泌等途径机制相关研究的突破,将会加深人类对外泌体的全面认识,其间各种高灵敏度、高通量和高内涵的分析手段也会发挥至关重要的作用,外泌体的临床应用可能会有良好的前景,将会在肿瘤的诊断与评估中开创新纪元。此外,外泌体的潜在治疗价值也不容忽视。外泌体以其双层膜结构为基础,可以在体内稳定的循环,以外泌体为载体进行靶向治疗也许会成为可能。

■名词解释

外泌体: 是由细胞内的多泡小体与细胞膜融合后以外分泌的形式释放到细胞外的纳米级小囊泡, 直径在30-150 nm 之间, 在电镜下呈现球形或杯状的形态, 拥有稳定的双层膜结构, 通过胞吐作用排出细胞外, 并随之进入血液或其他体液系统中, 携带有细胞来源相关的多种蛋白质、脂类、DNA、mRNA、miRNA等, 参与细胞间通讯、细胞增殖、细胞迁移、细胞分化、血管新生和免疫调节等过程。

表 1 消化系统肿瘤相关的外泌体标志物

肿瘤类型	标志物类型	外泌体标志物
胰腺癌	蛋白质	GPC1, CD44v6, Tspan8, EpCAM, CD104, MIF ^[20,21,38]
	核酸	miR-18a, miR-20a, miR-21, miR-24, miR-25, miR-26, miR-99a, miR-155, miR-185, miR-191, miR-196a, miR-210, miR-1290, miR-1246, miR-3976, miR-4306 miR-4644 ^[21,39-43]
结直肠癌	蛋白质	CD9, CD44, D62L, CD97, EpCAM, CDH 17, CLDN7, HSP70, CD147 ^[24-26,44,45]
	核酸	Let-7, miR-10b, miR-15b, miR-17, mir-19a, mir-19b, miR-21, mir-23a, miR-29a, mir-92a, miR-142-3p, miR-195, mir-320a, miR-331, miR-332, miR-335, miR-339-3p, miR-375, miR-532, miR-532-3p, miR-652, miR-4437, ΔNp73 ^[27,39,46-52]
胃癌	蛋白质	CD97, Cbl-b, Cbl-c ^[29-31]
	核酸	Let-7a, miR-17-5p, miR-21, miR-106a, miR-106b, miR-214, miR-218, miR-221, miR-222, miR-223, LINC00152 ^[28,32,46,53-55]
肝癌	蛋白质	MET, integrin α _v β ₃ , S100A4, CAV1, CAV2 ^[33,56]
	核酸	miR-9, miR-10b, miR-18a, miR-19a, miR-21, miR-22, miR-25, miR-101, miR-106b, miR-107, miR-122, miR-124, miR125a-5p, miR-125b, miR129-5p, miR-195, miRNA-200a, miR-203, miR-210, miR-216a, miR217, miR-221, miR-222, miR-320a, miR-335, miR-370, miR-486-5p, miR-718, H19, HOTAIR, MALAT1 ^[34,35,46,57-60]
其他消化系统肿瘤	蛋白质	PABP1 ^[37]
	核酸	Let-7c, miR-18a, miR-21, miR-145, miR-155, miR-183, miR-184, miR-223-5p, miR-375, miR-200c, miR-483-5p ^[36,61-64]

的标志物需要在研究中继续探索。

5 参考文献

1

Trams EG, Lauter CJ, Salem N, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1981; 645: 63-70 [PMID: 6266476 DOI: 10.1016/0005-2736(81)90512-5]

2

Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417]

3

Urbanelli L, Magini A, Buratta S, Brozzi A, Sagini K, Polchi A, Tancini B, Emiliani C. Signaling pathways in exosomes biogenesis, secretion and fate. *Genes* (Basel) 2013; 4: 152-170 [PMID: 24705158 DOI: 10.3390/genes4020152]

4

Li XB, Zhang ZR, Schluesener HJ, Xu SQ. Role of exosomes in immune regulation. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 364-375 [PMID: 16796805]

5

Colombo M, Moita C, van Niel G, Kowal J, Vigneron J, Benaroch P, Manel N, Moita LF, Théry C, Raposo G. Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles. *J Cell Sci* 2013; 126: 5553-5565 [PMID: 24105262 DOI: 10.1242/jcs.128868]

6

Testa JS, Apcher GS, Comber JD, Eisenlohr LC. Exosome-driven antigen transfer for MHC class II presentation facilitated by the receptor binding activity of influenza hemagglutinin. *J Immunol* 2010; 185: 6608-6616 [PMID: 21048109 DOI: 10.4049/jimmunol.1001768]

7

Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 2013; 200: 373-383 [PMID: 23420871 DOI: 10.1083/jcb.201211138]

8

Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, Conrad R. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 940-948 [PMID: 22503788 DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.03.017]

9

Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2014; 30: 255-289 [PMID: 25288114 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326]

10

Frydrychowicz M, Koleccka-Bednarczyk A, Madejczyk M, Yasar S, Dworacki G. Exosomes - structure, biogenesis and biological role in non-small-cell lung cancer. *Scand J Immunol* 2015; 81: 2-10 [PMID: 25359529 DOI: 10.1111/sji.12247]

11

Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 195-208 [PMID: 24566916 DOI: 10.1038/nri3622]

12

Bobrie A, Colombo M, Raposo G, Théry C. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic* 2011; 12: 1659-1668 [PMID: 21645191 DOI: 10.1111/j.1600-0854.2011.01225.x]

13

Zöller M. Pancreatic cancer diagnosis by free and exosomal miRNA. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013; 4: 74-90 [PMID: 24340225 DOI: 10.4291/wjgp.v4.i4.74]

14

Corrado C, Raimondo S, Chiesi A, Ciccia F, De

- Leo G, Alessandro R. Exosomes as intercellular signaling organelles involved in health and disease: basic science and clinical applications. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 5338-5366 [PMID: 23466882 DOI: 10.3390/ijms14035338]
- 15 Kahlert C, Melo SA, Protopopov A, Tang J, Seth S, Koch M, Zhang J, Weitz J, Chin L, Futreal A, Kalluri R. Identification of double-stranded genomic DNA spanning all chromosomes with mutated KRAS and p53 DNA in the serum exosomes of patients with pancreatic cancer. *J Biol Chem* 2014; 289: 3869-3875 [PMID: 24398677 DOI: 10.1074/jbc.C113.532267]
 - 16 Thakur BK, Zhang H, Becker A, Matei I, Huang Y, Costa-Silva B, Zheng Y, Hoshino A, Brazier H, Xiang J, Williams C, Rodriguez-Barrueco R, Silva JM, Zhang W, Hearn S, Elemento O, Paknejad N, Manova-Todorova K, Welte K, Bromberg J, Peinado H, Lyden D. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection. *Cell Res* 2014; 24: 766-769 [PMID: 24710597 DOI: 10.1038/cr.2014.44]
 - 17 Lázaro-Ibáñez E, Sanz-García A, Visakorpi T, Escobedo-Lucea C, Siljander P, Ayuso-Sacido A, Yliperttula M. Different gDNA content in the subpopulations of prostate cancer extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles, and exosomes. *Prostate* 2014; 74: 1379-1390 [PMID: 25111183 DOI: 10.1002/pros.22853]
 - 18 Demory Beckler M, Higginbotham JN, Franklin JL, Ham AJ, Halvey PJ, Imasuen IE, Whitwell C, Li M, Liebler DC, Coffey RJ. Proteomic analysis of exosomes from mutant KRAS colon cancer cells identifies intercellular transfer of mutant KRAS. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12: 343-355 [PMID: 23161513 DOI: 10.1074/mcp.M112.022806]
 - 19 Al-Nedawi K, Meehan B, Micallef J, Lhotak V, May L, Guha A, Rak J. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 619-624 [PMID: 18425114 DOI: 10.1038/ncb1725]
 - 20 Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnica-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature* 2015; 523: 177-182 [PMID: 26106858 DOI: 10.1038/nature14581]
 - 21 Madhavan B, Yue S, Galli U, Rana S, Gross W, Müller M, Giese NA, Kalthoff H, Becker T, Büchler MW, Zöller M. Combined evaluation of a panel of protein and miRNA serum-exosome biomarkers for pancreatic cancer diagnosis increases sensitivity and specificity. *Int J Cancer* 2015; 136: 2616-2627 [PMID: 25388097 DOI: 10.1002/ijc.29324]
 - 22 Que R, Ding G, Chen J, Cao L. Analysis of serum exosomal microRNAs and clinicopathologic features of patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 219 [PMID: 24007214 DOI: 10.1186/1477-7819-11-219]
 - 23 Adamczyk KA, Klein-Scory S, Tehrani MM, Warnken U, Schmiegeler W, Schnölzer M, Schwarte-Waldhoff I. Characterization of soluble and exosomal forms of the EGFR released from pancreatic cancer cells. *Life Sci* 2011; 89: 304-312 [PMID: 21763319 DOI: 10.1016/j.lfs.2011.06.020]
 - 24 Tauro BJ, Greening DW, Mathias RA, Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Two distinct populations of exosomes are released from LIM1863 colon carcinoma cell-derived organoids. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12: 587-598 [PMID: 23230278 DOI: 10.1074/mcp.M112.021303]
 - 25 Dai S, Wan T, Wang B, Zhou X, Xiu F, Chen T, Wu Y, Cao X. More efficient induction of HLA-A*0201-restricted and carcinoembryonic antigen (CEA)-specific CTL response by immunization with exosomes prepared from heat-stressed CEA-positive tumor cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7554-7563 [PMID: 16243831 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0810]
 - 26 Yoshioka Y, Kosaka N, Konishi Y, Ohta H, Okamoto H, Sonoda H, Nonaka R, Yamamoto H, Ishii H, Mori M, Furuta K, Nakajima T, Hayashi H, Sugisaki H, Higashimoto H, Kato T, Takeshita F, Ochiya T. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat Commun* 2014; 5: 3591 [PMID: 24710016 DOI: 10.1038/ncomms4591]
 - 27 Matsumura T, Sugimachi K, Iinuma H, Takahashi Y, Kurashige J, Sawada G, Ueda M, Uchi R, Ueo H, Takano Y, Shinden Y, Eguchi H, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, Ochiya T, Mimori K. Exosomal microRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 113: 275-281 [PMID: 26057451 DOI: 10.1038/bjc.2015.201]
 - 28 Hong BS, Cho JH, Kim H, Choi EJ, Rho S, Kim J, Kim JH, Choi DS, Kim YK, Hwang D, Gho YS. Colorectal cancer cell-derived microvesicles are enriched in cell cycle-related mRNAs that promote proliferation of endothelial cells. *BMC Genomics* 2009; 10: 556 [PMID: 19930720 DOI: 10.1186/1471-2164-10-556]
 - 29 Li C, Liu DR, Li GG, Wang HH, Li XW, Zhang W, Wu YL, Chen L. CD97 promotes gastric cancer cell proliferation and invasion through exosome-mediated MAPK signaling pathway. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6215-6228 [PMID: 26034356 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6215]
 - 30 Ohshima K, Inoue K, Fujiwara A, Hatakeyama K, Kanto K, Watanabe Y, Muramatsu K, Fukuda Y, Ogura S, Yamaguchi K, Mochizuki T. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line. *PLoS One* 2010; 5: e13247 [PMID: 20949044 DOI: 10.1371/journal.pone.0013247]
 - 31 Qu JL, Qu XJ, Qu JL, Qu XJ, Zhao MF, Teng YE, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH, Yang XH, Liu YP. The role of cbl family of ubiquitin ligases in gastric cancer exosome-induced apoptosis of Jurkat T cells. *Acta Oncol* 2009; 48: 1173-1180 [PMID: 19863226 DOI: 10.3109/02841860903032817]
 - 32 Li Q, Shao Y, Zhang X, Zheng T, Miao M, Qin L, Wang B, Ye G, Xiao B, Guo J. Plasma long noncoding RNA protected by exosomes as a potential stable biomarker for gastric cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 2007-2012 [PMID: 25391424 DOI: 10.1007/s13277-014-2807-y]
 - 33 He M, Qin H, Poon TC, Sze SC, Ding X, Co NN, Ngai SM, Chan TF, Wong N. Hepatocellular

同行评价

消化系统肿瘤临床的诊疗依然以组织活检为金标准, 此综述阐述了外泌体作为生物标志物在消化肿瘤的积极意义, 与肿瘤的发生、进展、转移密切相关。目前对肿瘤外泌体的研究正处于早期阶段, 外泌体中丰富的内容物展示出了巨大的研究空间, 本文为一质量不错, 紧跟医学前沿的较好综述。

- carcinoma-derived exosomes promote motility of immortalized hepatocyte through transfer of oncogenic proteins and RNAs. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1008-1018 [PMID: 26054723 DOI: 10.1093/carcin/bgv081]
- 34 Sohn W, Kim J, Kang SH, Yang SR, Cho JY, Cho HC, Shim SG, Paik YH. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med* 2015; 47: e184 [PMID: 26380927 DOI: 10.1038/emmm.2015.68]
- 35 He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
- 36 Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, Tsujiura M, Morimura R, Nagata H, Kosuga T, Iitaka D, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011; 105: 104-111 [PMID: 21673684 DOI: 10.1038/bjc.2011.198]
- 37 Ohshima K, Kanto K, Hatakeyama K, Ide T, Wakabayashi-Nakao K, Watanabe Y, Sakura N, Terashima M, Yamaguchi K, Mochizuki T. Exosome-mediated extracellular release of polyadenylate-binding protein 1 in human metastatic duodenal cancer cells. *Proteomics* 2014; 14: 2297-2306 [PMID: 25065644 DOI: 10.1002/pmic.201300477]
- 38 Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
- 39 Morimura R, Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, Tsujiura M, Nagata H, Konishi H, Shiozaki A, Ikoma H, Okamoto K, Ochiai T, Taniguchi H, Otsuji E. Novel diagnostic value of circulating miR-18a in plasma of patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2011; 105: 1733-1740 [PMID: 22045190 DOI: 10.1038/bjc.2011.453]
- 40 Wang J, Chen J, Chang P, LeBlanc A, Li D, Abbruzzesse JL, Frazier ML, Killary AM, Sen S. MicroRNAs in plasma of pancreatic ductal adenocarcinoma patients as novel blood-based biomarkers of disease. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2: 807-813 [PMID: 19723895 DOI: 10.1158/1940-6207.capr-09-0094]
- 41 Kong X, Du Y, Wang G, Gao J, Gong Y, Li L, Zhang Z, Zhu J, Jing Q, Qin Y, Li Z. Detection of differentially expressed microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 602-609 [PMID: 20614181 DOI: 10.1007/s10620-010-1285-3]
- 42 Liu J, Gao J, Du Y, Li Z, Ren Y, Gu J, Wang X, Gong Y, Wang W, Kong X. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 683-691 [PMID: 21913185 DOI: 10.1002/ijc.26422]
- 43 Liu R, Chen X, Du Y, Yao W, Shen L, Wang C, Hu Z, Zhuang R, Ning G, Zhang C, Yuan Y, Li Z, Zen K, Ba Y, Zhang CY. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clin Chem* 2012; 58: 610-618 [PMID: 22194634 DOI: 10.1373/clinchem.2011.172767]
- 44 Guo L, Guo N. Exosomes: Potent regulators of tumor malignancy and potential bio-tools in clinical application. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95: 346-358 [PMID: 25982702 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.002]
- 45 Belov L, Matic KJ, Hallal S, Best OG, Mulligan SP, Christopherson RI. Extensive surface protein profiles of extracellular vesicles from cancer cells may provide diagnostic signatures from blood samples. *J Extracell Vesicles* 2016; 5: 25355 [PMID: 27086589 DOI: 10.3402/jev.v5.25355]
- 46 Cheng G. Circulating miRNAs: roles in cancer diagnosis, prognosis and therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 81: 75-93 [PMID: 25220354 DOI: 10.1016/j.addr.2014.09.001]
- 47 Choi DS, Park JO, Jang SC, Yoon YJ, Jung JW, Choi DY, Kim JW, Kang JS, Park J, Hwang D, Lee KH, Park SH, Kim YK, Desiderio DM, Kim KP, Gho YS. Proteomic analysis of microvesicles derived from human colorectal cancer ascites. *Proteomics* 2011; 11: 2745-2751 [PMID: 21630462 DOI: 10.1002/pmic.201100022]
- 48 Giráldez MD, Lozano JJ, Ramírez G, Hijona E, Bujanda L, Castells A, Gironella M. Circulating microRNAs as biomarkers of colorectal cancer: results from a genome-wide profiling and validation study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 681-688.e3 [PMID: 23267864 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.009]
- 49 Kanaan Z, Roberts H, Eichenberger MR, Billeter A, Ocheretner G, Pan J, Rai SN, Jorden J, Williford A, Galandiuk S. A plasma microRNA panel for detection of colorectal adenomas: a step toward more precise screening for colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 258: 400-408 [PMID: 24022433 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a15bcc]
- 50 Cha DJ, Franklin JL, Dou Y, Liu Q, Higginbotham JN, Demory Beckler M, Weaver AM, Vickers K, Prasad N, Levy S, Zhang B, Coffey RJ, Patton JG. KRAS-dependent sorting of miRNA to exosomes. *Elife* 2015; 4: e07197 [PMID: 26132860 DOI: 10.7554/eLife.07197]
- 51 Zaharie F, Muresan MS, Petrushev B, Berce C, Gafencu GA, Selicean S, Jurj A, Cojocneanu-Petric R, Lisencu CI, Pop LA, Pileczki V, Eniu D, Muresan MA, Zaharie R, Berindan-Neagoe I, Tomuleasa C, Irimie A. Exosome-Carried microRNA-375 Inhibits Cell Progression and Dissemination via Bcl-2 Blocking in Colon Cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 435-443 [PMID: 26697569 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.244.375]
- 52 Soldevilla B, Rodríguez M, San Millán C, García V, Fernández-Periañez R, Gil-Calderón B, Martín P, García-Grande A, Silva J, Bonilla F, Domínguez G.

- Tumor-derived exosomes are enriched in $\Delta Np73$, which promotes oncogenic potential in acceptor cells and correlates with patient survival. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 467-478 [PMID: 24067531 DOI: 10.1093/hmg/ddt437]
- 53 Wang M, Zhao C, Shi H, Zhang B, Zhang L, Zhang X, Wang S, Wu X, Yang T, Huang F, Cai J, Zhu Q, Zhu W, Qian H, Xu W. Deregulated microRNAs in gastric cancer tissue-derived mesenchymal stem cells: novel biomarkers and a mechanism for gastric cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 1199-1210 [PMID: 24473397 DOI: 10.1038/bjc.2014.14]
 - 54 Wang B, Zhang Q. The expression and clinical significance of circulating microRNA-21 in serum of five solid tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1659-1666 [PMID: 22638884 DOI: 10.1007/s00432-012-1244-9]
 - 55 Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, Konishi H, Morimura R, Deguchi K, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer* 2010; 102: 1174-1179 [PMID: 20234369 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605608]
 - 56 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, Molina H, Kohsaka S, Di Giannatale A, Ceder S, Singh S, Williams C, Slop N, Uryu K, Pharmed L, King T, Bojmar L, Davies AE, Ararso Y, Zhang T, Zhang H, Hernandez J, Weiss JM, Dumont-Cole VD, Kramer K, Wexler LH, Narendran A, Schwartz GK, Healey JH, Sandstrom P, Labori KJ, Kure EH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, de Sousa M, Kaur S, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Brady MS, Fodstad O, Muller V, Pantel K, Minn AJ, Bissell MJ, Garcia BA, Kang Y, Rajasekhar VK, Ghajar CM, Matei I, Peinado H, Bromberg J, Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015; 527: 329-335 [PMID: 26524530 DOI: 10.1038/nature15756]
 - 57 Sugimachi K, Matsumura T, Hirata H, Uchi R, Ueda M, Ueo H, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Shirabe K, Ochiya T, Maehara Y, Mimori K. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Cancer* 2015; 112: 532-538 [PMID: 25584485 DOI: 10.1038/bjc.2014.621]
 - 58 Liu WH, Ren LN, Wang X, Wang T, Zhang N, Gao Y, Luo H, Navarro-Alvarez N, Tang LJ. Combination of exosomes and circulating microRNAs may serve as a promising tumor marker complementary to alpha-fetoprotein for early-stage hepatocellular carcinoma diagnosis in rats. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1767-1778 [PMID: 25724413 DOI: 10.1007/s00432-015-1943-0]
 - 59 Eldh M, Olofsson Bagge R, Lässer C, Svanvik J, Sjöstrand M, Mattsson J, Lindner P, Choi DS, Gho YS, Lötvall J. MicroRNA in exosomes isolated directly from the liver circulation in patients with metastatic uveal melanoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 962 [PMID: 25510783 DOI: 10.1186/1471-2407-14-962]
 - 60 Conigliaro A, Costa V, Lo Dico A, Saieva L, Buccheri S, Dieli F, Manno M, Raccosta S, Mancone C, Tripodi M, De Leo G, Alessandro R. CD90+ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA. *Mol Cancer* 2015; 14: 155 [PMID: 26272696 DOI: 10.1186/s12943-015-0426-x]
 - 61 Hirajima S, Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, Konishi H, Shiozaki A, Morimura R, Tsujiura M, Nagata H, Kawaguchi T, Arita T, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Clinical impact of circulating miR-18a in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013; 108: 1822-1829 [PMID: 23579215 DOI: 10.1038/bjc.2013.148]
 - 62 Liu R, Liao J, Yang M, Shi Y, Peng Y, Wang Y, Pan E, Guo W, Pu Y, Yin L. Circulating miR-155 expression in plasma: a potential biomarker for early diagnosis of esophageal cancer in humans. *J Toxicol Environ Health A* 2012; 75: 1154-1162 [PMID: 22891887 DOI: 10.1080/15287394.2012.699856]
 - 63 Tanaka K, Miyata H, Yamasaki M, Sugimura K, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Circulating miR-200c levels significantly predict response to chemotherapy and prognosis of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S607-S615 [PMID: 23838916 DOI: 10.1245/s10434-013-3093-4]
 - 64 Warnecke-Eberz U, Chon SH, Hölscher AH, Drebber U, Bollschweiler E. Exosomal onco-miRs from serum of patients with adenocarcinoma of the esophagus: comparison of miRNA profiles of exosomes and matching tumor. *Tumour Biol* 2015; 36: 4643-4653 [PMID: 25631748 DOI: 10.1007/s13277-015-3112-0]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



PET/CT在消化系统肿瘤应用的现状与进展

王荣福, 陈雪祺

■背景资料

近十余年正电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)在临床的应用取得了较大的发展, 尤其是氟代脱氧葡萄糖(fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose, ^{18}F -FDG)作为“世纪分子”在恶性肿瘤患者中的多个阶段的应用为临床提供了丰富的功能及解剖信息。我国为胃肠道肿瘤的高发地区之一, 大家对包括食管癌、胃癌及结直肠癌在内的肿瘤患者进行 ^{18}F -FDG PET/CT显像检查的临床相关进展作一系统性的回顾。

■同行评议者

陈天武, 教授, 川北医学院附属医院放射科CT与MRI室; 饶圣祥, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院放射科

王荣福, 陈雪祺, 北京大学第一医院核医学科 北京市 100034

王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事临床核医学与分子核医学应用与研究。

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项资助项目, No. 2011YQ03011409; 十二五国家支撑计划基金资助项目, No. 2014BAA03B03。

作者贡献分布: 本文由王荣福与陈雪祺完成。

通讯作者: 王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院核医学科。
rongfu_wang@163.com
电话: 010-83572594

收稿日期: 2016-05-08

修回日期: 2016-05-27

接受日期: 2016-06-21

在线出版日期: 2016-12-18

Application of PET/CT in gastrointestinal cancers

Rong-Fu Wang, Xue-Qi Chen

Rong-Fu Wang, Xue-Qi Chen, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Supported by: National Special Fund for the Development of Major Research Equipment and Instruments, No. 2011YQ03011409; Science & Technology Support Program during the "Twelfth Five-Year Plan" Period, No. 2014BAA03B03.

Correspondence to: Rong-Fu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. rongfu_wang@163.com

Received: 2016-05-08

Revised: 2016-05-27

Accepted: 2016-06-21

Published online: 2016-12-18

Abstract

Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET) is an imaging tool which reflects tumor metabolism. The integration of PET with computed tomography (CT) can provide precise anatomical information along with metabolic data. Here, we review the application and potential role of ^{18}F -FDG PET/CT imaging in staging, evaluation of chemoradiation therapy, and detection of recurrence in gastrointestinal cancers.

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

Key Words: Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose; Positron emission tomography/computed tomography; Gastrointestinal tumors; Tumor staging; Evaluation of efficacy

Wang RF, Chen XQ. Application of PET/CT in gastrointestinal cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4652-4659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4652.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4652>

摘要

将正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)与计算机断层扫描(computed tomography, CT)相结合的PET/CT显像是功能显像及解剖显像的有机结合, 可实现PET与CT的优势互补, 提高临床诊断的准确率。本文将重点对氟代脱氧葡萄糖PET/CT显像在胃肠道肿瘤中的应用现状及进展进行综述。

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

关键词: 氟代脱氧葡萄糖; 正电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描; 胃肠道肿瘤; 肿瘤分期及监测; 疗效评估

核心提要: 电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)显像将功能显像与解剖显像有机结合, 实现二者的优势互补。反映葡萄糖代谢情况的氟代脱氧葡萄糖PET/CT显像在消化系肿瘤的分期、治疗疗效评估、预后分析及肿瘤复发监测中都有所应用。

王荣福, 陈雪祺. PET/CT在消化系肿瘤应用的现状与进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4652-4659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4652.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4652>

0 引言

正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)是一种非侵入性的核医学显像仪器, 可从分子水平对脏器或组织的血流、细胞功能、细胞数量、代谢活性等进行显像, 具有可定量及高灵敏度的特点。正电子放射性核素氟(^{18}F)标记的氟代脱氧葡萄糖(fluorine- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose, ^{18}F -FDG)是目前临床应用最广的PET显像剂, ^{18}F -FDG为葡萄糖类似物, 其摄取和聚集可反映体内葡萄糖代谢情况。由于大部分肿瘤组织异常增殖、处于乏氧状态、其肿瘤组织主要通过糖酵解途径利用葡萄糖, 因此恶性肿瘤组织病变部位可在 ^{18}F -FDG PET/CT显像时表现为对 ^{18}F -FDG的高摄取, 肿瘤标准摄取值(standard uptake value, SUV)明显高于正常参考值范围^[1]。目前PET/CT主要应用于肿瘤、神经精神和心血管等相关疾病。目前大部分应用中, PET显像仪器可与计算机断层扫描(computed tomography, CT)相结合, 将代谢图像与解剖图像结合, 进一步提高了肿瘤的诊断准确率^[2]。 ^{18}F -FDG PET/CT现已显示出应用于多种肿瘤的分期、治疗评估及监测复发中的重要优势^[3]。本述评将重点阐述其在胃肠道肿瘤, 如食管癌、胃癌及结直肠癌中的应用进展。

1 食管癌

食管癌是高度恶性疾病, 目前约占胃肠道肿瘤的10%, 现居恶性肿瘤死亡率的第6位, 我国亦

为食管癌高发地区。即使目前的研究在食管癌的诊断和治疗方面已取得一定进展, 其总体5年生存率仍低至10%-25%^[4]。PET/CT显像在食管癌患者中的作用不仅在于早期诊断、分期, 也有助于监测放疗和/或化疗的疗效并进一步指导治疗。

1.1 肿瘤分期 目前研究普遍认为, 在超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、PET/CT及胸部、腹部、盆腔的CT成像中, EUS和CT在评估原发肿瘤对食管壁浸润深度时最为有效, 而单独的 ^{18}F -FDG PET显像尚不足以实现准确的T分期, 而PET/CT应用则会在一定程度上提高单独应用 ^{18}F -FDG PET时的不足。目前认为 ^{18}F -FDG PET探测原发食管癌病灶时, T分期的检测灵敏度不高可能是受到分辨率的限制, PET检测<1 cm的肿瘤时灵敏度常较低。Schreurs等^[5]对216例食管癌患者进行分析的结果显示, 在食管癌术前的分期中, EUS分期的价值只略优于 ^{18}F -FDG PET/CT。

在使用PET/CT进行N分期, 即评估淋巴结转移时, 淋巴结的位置及原发肿瘤摄取 ^{18}F -FDG的程度常可影响PET/CT的诊断准确率。当局部淋巴结与原发病灶距离较近或原发肿瘤高摄取 ^{18}F -FDG时, 部分容积效应(partial volume effect, PVE)的存在一定程度上增加了PET/CT评估局部淋巴结摄取 ^{18}F -FDG的难度。虽然Shi等^[6]的研究中显示, ^{18}F -FDG PET/CT检测局部淋巴结转移时的灵敏度不高(55%), 特异性亦中等(76%)。但在实际临床工作中, 由于局部的淋巴结一般会在手术中与肿瘤一起切除, 或是包括在肿瘤放疗照射的照射野内, 因此局部淋巴结转移的临床意义相对重要性较小^[7]。

在局部淋巴结的N分期中, ^{18}F -FDG PET检查的假阳性结果一般与炎症相关。但与EUS和CT相比, ^{18}F -FDG PET/CT在探测远处转移时诊断更具优势, 尤其是对于纵隔外淋巴结。研究^[7]显示 ^{18}F -FDG PET/CT检查的结果使约1/3患者调整了治疗方案。

食管癌中20%-30%的患者可能在初诊时已有远处转移^[8], 而PET/CT在M分期中的价值对于治疗方案的选择十分重要, 常见的远处转移区域包括肝、肺及骨等。最近一项系统回顾研究^[9]显示PET/CT与增强CT探测转移性病变时的特异性类似(93% vs 91%), 但灵敏度明显高于增强CT(71% vs 52%)。Purandare等^[10]进行

■ 创新盘点

除临床常规应用的半定量参数标准摄取值外, 与代谢信息相关的多个参数指标如全部病灶糖酵解、肿瘤代谢体积等也已应用于 ^{18}F -FDG PET/CT患者的临床研究及工作中, 辅助诊断分析。

应用要点

本文为常规临床工作中, 将¹⁸F-FDG PET/CT应用于不同目的的不同肿瘤患者检查提供参考和指导。

的156例食管腺癌病例研究中, PET/CT探测到其中25例患者(16%)的M1b转移, 继而调整了这些患者的治疗方案。

有研究认为¹⁸F-FDG PET及PET/CT在食管癌分期中的主要作用是识别那些明显局部病灶的隐匿性转移, 也可监测同时性多原发癌。Chen等^[11]回顾性研究了376例在初始分期时即行¹⁸F-FDG PET/CT显像的局部晚期食管癌患者, 显像发现17例患者存在同时性多原发癌, 这17例患者组织学类型均为鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC), 头颈部肿瘤为最常见的多原发癌(76.4%)。另一项Malik等^[12]的研究也显示, 在591例活检证实的食管癌患者中进行¹⁸F-FDG PET/CT分期, 在9.3%的患者中诊断出可疑的同时性多原发癌, 多发于结肠及头颈部区域, 进一步检查的患者中, 确认18.6%为同时性多原发癌。

1.2 治疗疗效评估及预后分析 PET/CT显像有助于治疗方案的选择及评估化疗或新辅助放化疗(neo-adjuvant chemo-radiation therapy, CRT)后的疗效, PET/CT显像中呈现的功能信息改变也有助于早期区分对治疗有缓解或应答者及无应答者, 避免了低效或无效的治疗。

Kauppi等^[13]在67例食管癌患者的回顾性研究中发现, SUV在治疗后下降67%与组织学缓解及更长的无病生存时间(disease free survival, DFS)、总生存时间(overall survival, OS)相关。此外, 研究者认为对疗效进行评估的时机同样重要, 新辅助治疗后2 wk时行PET/CT发现的代谢改变会进一步提高判断的准确率。荟萃分析中,¹⁸F-FDG PET/CT在评估食管癌患者新辅助治疗疗效时的灵敏度为70.3%, 特异性为70.1%^[14]。研究者认为治疗前后的PET/CT显像(间隔时间在2 wk内)中SUV减少50%可作为预测有无缓解的最佳临界值。Zhu等^[15]还针对食管胃交界部癌患者行PET/CT时的SUV预测CRT疗效进行了评估, 荟萃分析结果显示早期的代谢改变(治疗前至开始治疗后2 wk时)预测疗效的准确率与晚期的代谢改变(治疗前至新辅助治疗结束)类似, 反映出PET/CT代谢改变对于疗效的预测并不会受到显像时间的明显影响。

在一项45例局部晚期食管癌患者的研究^[16]中, 患者在入组时、CRT后及后期随访时均行PET/CT显像, 结果显示新辅助治疗后的标准瘦

体质量SUV(lean body mass normalized SUV, SUL)在肿瘤与肝的比值、CRT前后的SUL改变(%)与临床缓解之间均存在正相关关系。虽然早期行¹⁸F-FDG PET/CT可以预测治疗反应, 但其综合用于术前评估中的价值仍需要进一步的研究探索。

近期的研究显示¹⁸F-FDG PET/CT显像的相关参数也可提供有价值的食管癌患者预后信息。Foley等^[17]研究表明, 治疗前的全部病灶糖酵解(total lesion glycolysis, TLG)、PET/CT上提示的局部淋巴结转移个数等指标均与生存率具有独立的统计学相关性。但值得注意的是, 可能由于PVE及标准摄取值最大值(maximum of standard uptake value, SUV_{max})受肿瘤大小影响, 治疗前的SUV尚不能作为确定的生存率预测指标。在15项独立研究的综合分析^[18]中, 虽然其中12项的研究者进行单因素分析时认为治疗前SUV可预测生存率, 但只有2项研究确认了多因素分析中SUV的预测价值。

1.3 肿瘤复发监测 一般说来, 由于手术和/或放疗引起的组织学或形态改变, 使得通过影像技术来监测肿瘤复发具有一定挑战性, 但也因此使得¹⁸F-FDG PET/CT反应的功能信息更具有应用潜力。Goense等^[19]进行了¹⁸F-FDG PET及PET/CT用于近500例食管癌术后复发监测的荟萃分析, 分析结果显示单独的¹⁸F-FDG PET与PET/CT诊断肿瘤复发的准确率并无统计学差异, 二者诊断的灵敏度及特异性分别为96%和78%。

1.4 指导放疗方案 为了使放射治疗控制局部肿瘤的效益最大化, 准确地对肿瘤体积进行勾画具有十分重要的价值, 既可优化靶区的照射剂量, 同时也可减少辐射相关的并发症。CT成像是目前临床最常用的食管癌靶区勾画方法, 但CT上呈现的食管癌范围并不能反映组织病理学上肿瘤的范围。相对比而言, PET/CT可用于勾画生物学意义上有活性的肿瘤大小, 因此可为放疗方案的制定提供有价值的信息。

为了增强PET/CT对于放疗的指导作用, 应使进行PET/CT显像与放疗开始之间的时间差尽可能短。Muijs等^[20]在食管癌患者行PET/CT诊断疾病和用于放疗方案指导的PET/CT显像之间的间隔期内(中位间隔时间3 wk), 已观察到31%的患者出现肿瘤的增长, 27%的患者TNM分期进展及67%的患者中SUV_{max}的改变。

研究者^[21]发现, 使用¹⁸F-FDG PET/CT改变了一定比例患者的靶区勾画及后续治疗方案. 但值得思考的是, 虽然¹⁸F-FDG PET上显示的肿瘤大小与病理结果之间存在明显正相关, 但目前仍缺乏证据支持PET/CT在精确肿瘤勾画中的有效性. 我们仍需要进一步的研究来探索是否相较于单独使用CT, 将PET/CT应用于放疗方案的指导能显著提高局部的肿瘤控制或延长生存期.

2 胃癌

从全球范围来看, 胃癌目前的发病率为第4位, 现居恶性肿瘤死亡率第2位. 虽然在过去50年, 胃癌的发生率呈现出下降的趋势, 但由于其非特异的临床表现, 早期症状常不明显甚至无症状, 导致往往在诊断时疾病已发展至较晚期, 因此胃癌的5年生存率仍较低.

由于近年来胃肠内窥镜检查的普及性提高, 胃癌的诊断已经得到较大提升, 但常规的检查手段, 如CT及EUS并不足以实现准确分期及对肿瘤的定量评估. ¹⁸F-FDG PET显像对于胃癌的诊断及良恶性肿瘤的鉴别有一定的临床应用价值, 但目前PET及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)都尚未用于临床常规胃癌的诊断中. 美国国立综合癌症网络认为当临床上可疑转移癌存在时推荐行PET/CT显像^[22]. 但总体来说, 胃部疾病的PET/CT相关研究报道仍相对较少, 其在诊断和评估胃癌时的能力仍然需要进一步探索.

我们曾对北京大学第一医院临床可疑、并最终经病理证实的49例胃部疾病的患者进行PET/CT显像评估, 结果发现通过PET/CT测量的胃部良、恶性病变的早期相SUV_{max}及厚度均存在统计学差异; 且在对早期-延迟双时相PET/CT显像的评估中, 胃癌组延迟相SUV_{max}显著高于早期相($P = 0.002$), 而良性病变组的双时相间无显著差异, 因此PET/CT在胃部良恶性疾病鉴别方法具有一定价值, 对于早期病灶形态或代谢不特异的患者行延迟显像有助于进一步的鉴别诊断^[23].

2.1 肿瘤分期 原发胃癌的诊断和分期目前主要通过EUS和CT完成. ¹⁸F-FDG PET/CT诊断原发胃癌的检出率相对较低(约55%), 尤其是对于早期胃癌(early gastric cancer, EGC)、印戒细胞癌(signet-ring cell carcinoma, SRC)、黏

液腺癌和低分化腺癌, 这些肿瘤类型代谢相对不活跃^[24]. 此外, 胃壁的生理学摄取十分常见, 可能会掩盖原发肿瘤的¹⁸F-FDG摄取. 有国内研究^[25]通过结合EUS和¹⁸F-FDG PET/CT, 实现99.2%的原发肿瘤检出率, EUS单独应用的检出率97.6%($P = 0.62$), 但是单独使用PET时的检出率明显较低(90.3%).

为了明确筛选出适用于PET/CT分期的胃癌患者, Kaneko等^[26]制定了一个临床可用的PET评分系统, 评价指标包括以下与胃癌摄取¹⁸F-FDG能力相关的临床病理参数: 肿瘤分期[EGC或进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)], 肿瘤部位(近端1/3或远端2/3)、肿瘤大小[小(<3 cm)或大(>3 cm)], Lauren分型(肠型或弥漫型)、世界卫生组织分期(SRC或非SRC)及葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)状态(GLUT1-阳性或GLUT1-阴性). 研究者发现AGC(85.6%, 752/878)呈现出比EGC(26.8%, 99/370)更高的¹⁸F-FDG摄取能力; 同样地, 更大的肿瘤、非SRC肿瘤、近端肿瘤及GLUT1-阳性肿瘤也与更高的¹⁸F-FDG摄取能力相关. 在最终筛选出的16种不同的参数组合方式构成的模型中, 研究者发现¹⁸F-FDG摄取程度较高的患者平均得分明显高于摄取较低的患者(6.67分 vs 3.56分, $P < 0.0001$), 得分在4.41分以上可作为是否适合用于¹⁸F-FDG PET/CT显像进行肿瘤分期的患者区分, 其灵敏度和特异性分别为85%和71%($P < 0.001$).

在78例术前进行了CT和¹⁸F-FDG PET/CT分期的胃癌病例中, PET/CT对局部淋巴结转移的检出灵敏度高于CT, 但CT的整体准确率更高^[27]. 国内研究者^[25]将¹⁸F-FDG PET/CT与EUS相结合时局部淋巴结转移的检出率为67.7%, 明显高于单独应用的EUS(52.4%)或PET/CT(43.5%).

PET/CT的主要优势为检测远处转移, 如肝、肺和骨的转移. 一项胃癌患者的前瞻性研究^[28]中, 研究者对CT、腹腔镜、EUS中未见肿瘤远处转移的110例患者行¹⁸F-FDG PET/CT, 结果发现10%的患者中存在隐匿性远处转移. 另一方面, ¹⁸F-FDG PET/CT在检测腹膜转移时的诊断准确率相对有限, ¹⁸F-FDG PET/CT的低分辨率会导致小的腹膜转移病灶易被漏诊, 因此临床上CT仍是最常用的检测腹膜转移的显像技术, 有数据显示CT在检测腹膜转移时灵敏

同行评价

本文综述了¹⁸F-FDG PET/CT显像在胃肠道肿瘤中的应用现状, 介绍其在食管癌、胃癌和结直肠癌的分期、治疗疗效评估和复发的监测等方面的价值, 对于临床治疗有重要的意义.

度明显高于 ^{18}F -FDG PET(80% vs 50%)^[25].

2.2 治疗疗效评估 术前应用CRT可在一定程度上改善胃癌患者的预后, 组织病理学缓解是疗效良好的指标.

国内有研究^[29]回顾性分析了35例肠型胃癌患者新辅助治疗前后行 ^{18}F -FDG PET/CT检查的情况, 发现肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)在治疗前后的降低率与病理反应显著相关($P < 0.05$), 以MTV降低49.4%作为评价化疗有效的阈值时的预测灵敏度为88.2%, 特异性为88.9%. Lee等^[30]研究发现33例AGC患者中, CT上肿瘤体积减少35.6%作为临界值时判断新辅助化疗缓解者的灵敏度为100%, 特异性为58.8%, 然而肿瘤直径和SUV改变率与治疗缓解无显著相关. 因而 ^{18}F -FDG PET在评价患者放疗化的疗效方面仍需要更多的研究来明确其作用.

2.3 肿瘤复发监测 胃癌进行手术切除后, 患者的长期生存率仍不佳, 5年生存率约35%, 且80%的患者死于局部复发^[31]. 术后手术部位解剖结构的改变, 使得CT图像对术后肿瘤复发的诊断有一定难度, 而在PET及PET/CT中, 葡萄糖代谢在瘢痕组织明显较低, 在复发肿瘤部位明显升高. ^{18}F -FDG PET已经显示出对于监测胃癌复发的优势, 但其表现是否明显好于CT仍不明确.

共纳入8项研究中的500例胃癌患者的一项荟萃分析^[32]发现, PET/CT诊断术后胃癌复发的总灵敏度、特异性、诊断优势比分别为86%、88%及44.1, PET/CT监测复发的灵敏度和特异性均为中等程度. 但Bilici等^[33]的研究则给出了相对积极的评价, 研究者比较了 ^{18}F -FDG PET/CT和多层螺旋CT在探测胃癌复发时的表现, 认为 ^{18}F -FDG PET/CT的灵敏度、特异性、准确率、阴性预测值、阴性预测值都明显高于多层螺旋CT, PET/CT结果改变了约半数患者的后续治疗方案.

3 结直肠癌

结直肠癌统称为大肠癌, 是欧美国家常见且发病率仍在升高的肿瘤之一, 在我国的发病率位列第5位. 在局部晚期直肠癌中, 术前CRT与手术相结合已经作为标准的治疗方案之一. 与术后的放化疗相比, 术前的放化疗不良反应较低, 可提高局部复发的控制和DFS. 在 ^{18}F -FDG

PET/CT检查过程中, 常出现偶发的结直肠异常 ^{18}F -FDG代谢灶, 约75%-80%的偶发结肠局灶性摄取与内镜下的恶性或癌前病变有关^[34].

3.1 肿瘤分期 在结直肠癌分期中, PET/CT并不是最适宜的确定原发肿瘤浸润深度的显像方法, 多层螺旋CT可以提供比PET更准确的解剖和结构信息, 因此结直肠癌PET/CT的T分期几乎完全依赖于CT. 生理性胃肠道对 ^{18}F -FDG的摄取会一定程度掩盖病灶对 ^{18}F -FDG的摄取或表现出类似肿瘤的存在, 从而导致结果的误判. 由于PET/CT的空间分辨率有限, 其很难有效探测小的淋巴结转移, 但 ^{18}F -FDG PET/CT提供的代谢信息可显著增加淋巴结转移的检出率, 荟萃分析的数据显示结直肠癌患者中, PET/CT的淋巴结检出灵敏度和特异性分别为42.9%、87.9%^[35]. 目前虽然还缺少明确的证据来支持PET/CT常规用于临床诊断淋巴结转移, 但PET/CT可用于辅助其他显像技术诊断不明朗的淋巴结监测, 如果该淋巴结的 SUV_{max} 为2或3, 则一般病理学上也可证实转移^[36].

结直肠癌的远处转移中, 肝脏是最常见的转移部位之一, 发生率约为50%-60%, 在原发肿瘤诊断的同时约1/3患者可同时发现肝转移的存在^[37]. Lu等^[38]进行的荟萃分析表明, CT、MRI和PET基于每个病灶检测的灵敏度分别为74.4%、80.3%和81.4%, 基于每个患者检测的灵敏度为83.6%、88.2%和94.1%(PET与CT的灵敏度差异 $P = 0.025$).

3.2 治疗疗效评估及预后分析 ^{18}F -FDG PET/CT在结直肠癌患者的治疗反应评估中的应用近年来呈增加趋势, 研究者也提出了多种可用于研究分析的 ^{18}F -FDG PET/CT参数, 如平均 $\text{SUV}(\text{SUV}_{\text{mean}})$ 、 SUV_{max} 、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}(\text{SUV}_{\text{max-pre}} \text{与} \text{SUV}_{\text{max-post}} \text{的差值})$ 、反应指数(response index, RI) = $(\text{SUV}_{\text{pre}} - \text{SUV}_{\text{post}}) / \text{SUV}_{\text{pre}}$ 、MTV、 $\Delta\text{MTV}\%$ 、TLG等, 其中 SUV_{max} 是最常用的葡萄糖代谢半定量指标^[39].

在原发性直肠癌中, ^{18}F -FDG PET的改变程度常与病理类型相关, 其相关性明显高于其他形态学的显像方法, 研究^[40]已证实PET可识别CRT完全缓解的患者, 而有助于筛选出临床适合于“观察等待”策略(watch and wait)的患者, 避免激进的直肠切除手术治疗.

有研究^[41,42]显示 ^{18}F -FDG PET/CT可监测放化疗的早期病理学缓解, 放化疗前的 SUV_{max}

预测病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的特异性及总准确率分别为35%和44%。Goldberg等^[43]发现在治疗后1 wk时, SUV_{max} 减少超过32%可预测pCR, 预测的灵敏度为75%, 特异性为100%。此外, 也有多篇研究报道^[44]将治疗后 SUV 作为评估pCR的半定量参数, 治疗后 SUV_{max} 在无残留肿瘤的患者中明显较低, 区分患者是否达到pCR的临界值为3.35-5.4之间。Maffione等^[45]共采用了8个参数来预测肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG), 结果发现 SUV_{max} 、MTV、放化疗后的TGL、RI、 $\Delta TLG\%$ 等指标都与病理缓解相关($P<0.01$), 其中 $SUV_{max-post}$ 预测TRG的灵敏度最高。

3.3 肿瘤复发监测 结直肠癌术后复发率较高, 约为30%-40%, 且多数可发生在术后2年内^[46]。我们曾对北京大学第一医院64例结肠癌术后、血清CEA升高的患者进行 ^{18}F -FDG PET/CT显像评估, 并与病理结果进行比较。结果发现PET/CT监测复发的灵敏度为96.5%, 特异性为85.7%, 准确率为93.8%, 证实PET/CT显像监测血清CEA升高患者的肿瘤复发时具有较高的灵敏度及特异性^[46]。

4 结论

代表着细胞葡萄糖代谢情况的 ^{18}F -FDG现已广泛应用于PET及PET/CT胃肠道肿瘤的显像中, 从以上回顾中可知PET/CT在临床应用中的进展情况。但由于 ^{18}F -FDG在某些肿瘤类型中的显像效果并不令人满意, 且正常的生理性或良性病变的 ^{18}F -FDG摄取常混淆临床的诊断^[47], 因此近年来对新型PET示踪剂的研发逐渐增多, 以期实现更敏感、特异地肿瘤检测和评估。目前胃肠道肿瘤中应用较多的示踪剂还包括 ^{18}F 标记的胸腺嘧啶(3-deoxy-3- ^{18}F -fluorothymidine, ^{18}F -FLT), ^{18}F -FLT可用于活体评估和观察、定量肿瘤细胞增殖情况; ^{18}F -甲基酪氨酸是另一种用于PET显像的氨基酸示踪剂, 可通过氨基酸转运系统聚集在肿瘤细胞内, 尤其在SCC的肿瘤增殖中具有重要作用^[48]。我们期待将这些新型示踪剂与 ^{18}F -FDG PET/CT联合的研究, 可进一步提高PET/CT的临床应用价值^[49,50]。

5 参考文献

1 王荣福. 核医学. 第3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 79-93

- 2 王荣福. PET/CT肿瘤诊断学. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 3-93
- 3 王荣福. PET/CT-分子影像学新技术应用. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 145-299
- 4 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 5 Schreurs LM, Janssens AC, Groen H, Fockens P, van Dullemen HM, van Berge Henegouwen MI, Sloof GW, Pruim J, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, Plukker JT. Value of EUS in Determining Curative Resectability in Reference to CT and FDG-PET: The Optimal Sequence in Preoperative Staging of Esophageal Cancer? *Ann Surg Oncol* 2011 May 6. [Epub ahead of print] [PMID: 21547703 DOI: 10.1245/s10434-011-1738-8]
- 6 Shi W, Wang W, Wang J, Cheng H, Huo X. Meta-analysis of ^{18}F FDG PET-CT for nodal staging in patients with esophageal cancer. *Surg Oncol* 2013; 22: 112-116 [PMID: 23478047 DOI: 10.1016/j.suronc.2013.02.003]
- 7 Barber TW, Duong CP, Leong T, Bressel M, Drummond EG, Hicks RJ. ^{18}F -FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of esophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *J Nucl Med* 2012; 53: 864-871 [PMID: 22582047 DOI: 10.2967/jnumed.111.101568]
- 8 Fuster D, Mayoral M, Rubello D, Pineda E, Fernández-Esparrach G, Pagès M, Colletti PM, Pons F. Is there a role for PET/CT with esophagogastric junction adenocarcinoma? *Clin Nucl Med* 2015; 40: e201-e207 [PMID: 25546207 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000661]
- 9 van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98: 547-557 [PMID: 18212745 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604200]
- 10 Purandare NC, Pramesh CS, Karimundackal G, Jiwnani S, Agrawal A, Shah S, Kulkarni M, Laskar SG, Rangarajan V. Incremental value of ^{18}F -FDG PET/CT in therapeutic decision-making of potentially curable esophageal adenocarcinoma. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 864-869 [PMID: 24751701 DOI: 10.1097/MNM.0000000000000137]
- 11 Chen SH, Chan SC, Chao YK, Yen TC. Detection of synchronous cancers by fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography during primary staging workup for esophageal squamous cell carcinoma in Taiwan. *PLoS One* 2013; 8: e82812 [PMID: 24312435 DOI: 10.1371/journal.pone.0082812]
- 12 Malik V, Johnston C, Donohoe C, Claxton Z, Lucey J, Ravi N, Reynolds JV. (^{18}F)-FDG PET-detected synchronous primary neoplasms in the staging of esophageal cancer: incidence, cost, and impact on management. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 1152-1158 [PMID: 23154472 DOI: 10.1097/RLU.0b013e31827083ba]
- 13 Kauppi JT, Oksala N, Salo JA, Helin H, Karhumäki L, Kempainen J, Sihvo EI, Räsänen JV. Locally advanced esophageal adenocarcinoma: response to neoadjuvant chemotherapy and survival predicted by (^{18}F)-FDG-PET/CT. *Acta*

- Oncol* 2012; 51: 636-644 [PMID: 22208782 DOI: 10.3109/0284186X.2011.643822]
- 14 Chen YM, Pan XF, Tong LJ, Shi YP, Chen T. Can ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2011; 32: 1005-1010 [PMID: 21886014 DOI: 10.1097/MNM.0b013e32834a8366]
- 15 Zhu W, Xing L, Yue J, Sun X, Sun X, Zhao H, Yu J. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with localised oesophagogastric junction cancer receiving neoadjuvant chemotherapy/chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2012; 85: e694-e701 [PMID: 22337686 DOI: 10.1259/bjr/29946900]
- 16 Metser U, Rashidi F, Moshonov H, Wong R, Knox J, Guindi M, Darling G. (18)F-FDG-PET/CT in assessing response to neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially resectable locally advanced esophageal cancer. *Ann Nucl Med* 2014; 28: 295-303 [PMID: 24474598 DOI: 10.1007/s12149-014-0812-2]
- 17 Foley KG, Fielding P, Lewis WG, Karran A, Chan D, Blake P, Roberts SA. Prognostic significance of novel ^{18}F -FDG PET/CT defined tumour variables in patients with oesophageal cancer. *Eur J Radiol* 2014; 83: 1069-1073 [PMID: 24794862 DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.03.031]
- 18 Omloo JM, van Heijl M, Hoekstra OS, van Berge Henegouwen MI, van Lanschot JJ, Sloof GW. FDG-PET parameters as prognostic factor in esophageal cancer patients: a review. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3338-3352 [PMID: 21537872 DOI: 10.1245/s10434-011-1732-1]
- 19 Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, Lam MG, Meijer GJ, van Vulpem M, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Diagnostic Performance of ^{18}F -FDG PET and PET/CT for the Detection of Recurrent Esophageal Cancer After Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2015; 56: 995-1002 [PMID: 25952733 DOI: 10.2967/jnumed.115.155580]
- 20 Muijs CT, Pruim J, Beukema JC, Baveling MJ, Plukker JT, Langendijk JA. Oesophageal tumour progression between the diagnostic ^{18}F -FDG-PET and the ^{18}F -FDG-PET for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 2013; 106: 283-287 [PMID: 23199654 DOI: 10.1016/j.radonc.2012.10.015]
- 21 Muijs CT, Beukema JC, Pruim J, Mul VE, Groen H, Plukker JT, Langendijk JA. A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2010; 97: 165-171 [PMID: 20541273 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.04.024]
- 22 Strong VE, D'Amico TA, Kleinberg L, Ajani J. Impact of the 7th Edition AJCC staging classification on the NCCN clinical practice guidelines in oncology for gastric and esophageal cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 60-66 [PMID: 23307982]
- 23 邸丽娟, 王荣福, 范岩, 王鹤, 赵光宇. ^{18}F -FDG PET/CT在胃部疾病诊断中的应用. *肿瘤学杂志* 2013; 19: 136-140
- 24 Oh HH, Lee SE, Choi IS, Choi WJ, Yoon DS, Min HS, Ra YM, Moon JI, Kang YH. The peak-standardized uptake value (P-SUV) by preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) is a useful indicator of lymph node metastasis in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104: 530-533 [PMID: 21618250 DOI: 10.1002/jso.21985]
- 25 Li B, Zheng P, Zhu Q, Lin J. Accurate preoperative staging of gastric cancer with combined endoscopic ultrasonography and PET-CT. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228: 9-16 [PMID: 22864063]
- 26 Kaneko Y, Murray WK, Link E, Hicks RJ, Duong C. Improving patient selection for ^{18}F -FDG PET scanning in the staging of gastric cancer. *J Nucl Med* 2015; 56: 523-529 [PMID: 25745094 DOI: 10.2967/jnumed.114.150946]
- 27 Kim EY, Lee WJ, Choi D, Lee SJ, Choi JY, Kim BT, Kim HS. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol* 2011; 79: 183-188 [PMID: 20226612 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.02.005]
- 28 Smyth E, Schöder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, Shah MA. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012; 118: 5481-5488 [PMID: 22549558 DOI: 10.1002/cncr.27550]
- 29 王康, 赵园园, 何信佳, 张碧媛, 于丽. 肿瘤代谢体积对肠型胃癌新辅助化疗效果评价的价值. *齐鲁医学杂志* 2013; 28: 121-123
- 30 Lee SM, Kim SH, Lee JM, Im SA, Bang YJ, Kim WH, Kim MA, Yang HK, Lee HJ, Kang WJ, Han JK, Choi BI. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Abdom Imaging* 2009; 34: 430-440 [PMID: 18546037 DOI: 10.1007/s00261-008-9420-8]
- 31 Kim DW, Park SA, Kim CG. Detecting the recurrence of gastric cancer after curative resection: comparison of FDG PET/CT and contrast-enhanced abdominal CT. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 875-880 [PMID: 21738339 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.7.875]
- 32 Zou H, Zhao Y. ^{18}F -FDG PET-CT for detecting gastric cancer recurrence after surgical resection: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2013; 22: 162-166 [PMID: 23747134 DOI: 10.1016/j.suronc.2013.05.001]
- 33 Bilici A, Ustaalioglu BB, Seker M, Kefeli U, Canpolat N, Tekinsoy B, Ozugur S, Gumus M. The role of ^{18}F -FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent gastric cancer after initial surgical resection: can the results of FDG PET/CT influence patients' treatment decision making? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 64-73 [PMID: 20838995 DOI: 10.1007/s00259-010-1611-1]
- 34 Gauthé M, Richard-Molard M, Cacheux W, Michel P, Jouve JL, Mitry E, Alberini JL, Lièvre A. Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in gastrointestinal cancers. *Dig Liver Dis* 2015;

- 47: 443-454 [PMID: 25766918 DOI: 10.1016/j.dld.2015.02.005]
- 35 van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013; 269: 101-112 [PMID: 23801777 DOI: 10.1148/radiol.13122833]
 - 36 Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16964-16975 [PMID: 25493009 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16964]
 - 37 Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 152-163 [PMID: 25319712 DOI: 10.1007/s00259-014-2930-4]
 - 38 Lu YY, Chen JH, Ding HJ, Chien CR, Lin WY, Kao CH. A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by 18F-FDG PET or PET/CT. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 1127-1133 [PMID: 23000829 DOI: 10.1097/MNM.0b013e328357b2d9]
 - 39 俞建华, 王荣福. 正电子发射断层代谢显像标准摄取值及定量分析的问题与对策. *中国医学影像技术* 2005; 21: 791-794
 - 40 Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Bailão Aguilar P, Nadalin W, Perez RO. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1109-1117 [PMID: 24022527 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a25c4e]
 - 41 Palma P, Conde-Muñoz R, Rodríguez-Fernández A, Segura-Jiménez I, Sánchez-Sánchez R, Martín-Cano J, Gómez-Río M, Ferrón JA, Llamas-Elvira JM. The value of metabolic imaging to predict tumour response after chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol* 2010; 5: 119 [PMID: 21159200 DOI: 10.1186/1748-717X-5-119]
 - 42 Martoni AA, Di Fabio F, Pinto C, Castellucci P, Pini S, Ceccarelli C, Cuicchi D, Iacopino B, Di Tullio P, Giaquinta S, Tardio L, Lombardi R, Fanti S, Cola B. Prospective study on the FDG-PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 650-656 [PMID: 20847032 DOI: 10.1093/annonc/mdl433]
 - 43 Goldberg N, Kundel Y, Purim O, Bernstine H, Gordon N, Morgenstern S, Idelevich E, Wasserberg N, Sulkes A, Groshar D, Brenner B. Early prediction of histopathological response of rectal tumors after one week of preoperative radiochemotherapy using 18 F-FDG PET-CT imaging. A prospective clinical study. *Radiat Oncol* 2012; 7: 124 [PMID: 22853868 DOI: 10.1186/1748-717X-7-124]
 - 44 Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014; 113: 158-165 [PMID: 25483833 DOI: 10.1016/j.radonc.2014.11.026]
 - 45 Maffione AM, Ferretti A, Grassetto G, Bellan E, Capirci C, Chondrogiannis S, Gava M, Marzola MC, Rampin L, Bondesan C, Colletti PM, Rubello D. Fifteen different 18F-FDG PET/CT qualitative and quantitative parameters investigated as pathological response predictors of locally advanced rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 853-864 [PMID: 23417501 DOI: 10.1007/s00259-013-2357-3]
 - 46 张旭初, 王荣福, 张建华, 范岩, 付占立, 张春丽, 赵光宇, 陈立新. (18)~F-FDGPET/CT与血清CEA测定联合应用对结直肠癌术后复发与转移的临床诊断价值. *肿瘤学杂志* 2014; 20: 300-304
 - 47 王荣福主编. 符合线路探测正电子成像与临床. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 129-143
 - 48 王荣福, 邵武国. 肿瘤PET药物研究应用进展. *中国肿瘤* 2007; 16: 155-158
 - 49 王荣福, 于明明. PET/CT在肿瘤临床中的应用价值. *肿瘤学杂志* 2009; 15: 73-75
 - 50 霍焱, 王荣福. ¹⁸F标记正电子药物研究现状与进展. *核化学与放射化学* 2015; 37: 376-380

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



膳食中的植物雌激素、肠道菌群与人类健康

王秀伶, 王 烨

■背景资料

“植物雌激素”概念的首次提出是1926年, 而人类对植物雌激素生理活性的报道最早出现在20世纪40年代, 是始于由植物雌激素引发的动物生殖能力的下降。然而, 随着人类对植物雌激素研究的不断深入, 报道更多的则是植物雌激素对人类的有益调节作用, 目前有关植物雌激素以及植物雌激素在机体内的代谢已成为国内外研究的热点。

王秀伶, 王烨, 河北农业大学生命科学学院 河北省保定市 071001

王秀伶, 教授, 主要从事微生物药物的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 31670057; 河北省应用基础研究计划(重点基础研究)基金资助项目, No. 16962504D。

作者贡献分布: 本文由王秀伶写作完成; 王烨参与结构绘制、图表及文献整理。

通讯作者: 王秀伶, 教授, 071001, 河北省保定市乐凯南大街2596号, 河北农业大学生命科学学院。
wxling2000@hebau.edu.cn
电话: 0312-7528257

收稿日期: 2016-05-16
修回日期: 2016-06-03
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-12-18

Dietary phytoestrogens, intestinal microflora and human health

Xiu-Ling Wang, Ye Wang

Xiu-Ling Wang, Ye Wang, College of Life Sciences, Hebei Agricultural University, Baoding 071001, Hebei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31670057; Applied and Fundamental Research Plan of Hebei Province of China (Key Basic Research), No. 16962504D.

Correspondence to: Xiu-Ling Wang, Professor, College of Life Sciences, Hebei Agricultural University, 2596 Lekai South Street, Baoding 071001, Hebei Province, China. wxling2000@hebau.edu.cn

Received: 2016-05-16
Revised: 2016-06-03
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-12-18

■同行评议者

谭周进, 教授, 湖南中医药大学

Abstract

With the growth of age, the amount of estrogens produced by the human body will get less and less. Studies have shown that estrogen deficiency may cause many kinds of diseases, such as cardiovascular diseases, osteoporosis, and syndrome of menopause. Estrogens are also distributed extensively in numerous types of plants. Since there is a trace amount of natural estrogen in plants, our body can achieve continuous phytoestrogen supplementation while our health will not be influenced or damaged by the absorbed phytoestrogens in diets. After being absorbed, the phytoestrogens in diets may be converted by intestinal microflora to different metabolites with higher estrogenic activity. This review summarizes the types and distributions of phytoestrogens in diets, their metabolism, metabolites and bioactivities, with an aim to provide some guidelines for further study and utilization of microbial biotransforming metabolites of phytoestrogens.

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

Key Words: Phytoestrogen; Intestinal microflora; Microbial biotransformation; Bioactivity; Health

Wang XL, Wang Y. Dietary phytoestrogens, intestinal microflora and human health. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4660-4676 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4660.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4660>

摘要

随着年龄增长, 人体分泌的雌激素的量会逐

渐降低。人体雌激素水平不足, 可引发心血管、骨质疏松以及更年期综合征等多种疾病。事实上, 植物体内也广泛分布着雌激素成分。由于植物中的天然雌激素含量较低, 选择含有天然雌激素的膳食不仅可使体内雌激素得到源源不断的微量补充, 同时又不会给机体健康带来影响或损伤。摄入机体的膳食中的植物雌激素还可被肠道菌群转化为活性更高的雌激素成分。本文对膳食中的植物雌激素种类与资源分布、体内代谢以及代谢产物的种类和生理功能等进行综述, 旨在为植物雌激素微生物转化产物的研究和利用提供參考。

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

关键词: 植物雌激素; 肠道菌群; 微生物生物转化; 生物活性; 健康

核心提要: 植物中广泛存在具有雌激素活性的天然成分。存在于膳食中的天然植物雌激素被人或其他哺乳动物摄入体内后, 可被肠道菌群转化为活性更高的雌激素成分。本文对膳食中的植物雌激素种类与分布、体内代谢以及代谢产物的种类和生理功能等进行综述。

王秀伶, 王烨. 膳食中的植物雌激素、肠道菌群与人类健康. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4660–4676 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4660.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4660>

0 引言

雌激素是由内分泌系统分泌的类固醇化合物, 雌激素水平与人体健康, 尤其是与女性健康有着密切联系。随着年龄增长, 人体分泌的雌激素水平会逐渐下降, 导致雌激素水平不足, 进而引发心血管、骨质疏松以及更年期综合征等多种疾病, 目前报道的与雌激素相关的疾病多达上百种。现有研究表明, 服用化学合成的雌激素药物对治疗骨质疏松、更年期综合征等内分泌代谢疾病有较好疗效, 几十年来雌激素替代疗法一直是许多雌激素分泌不足妇女的首选治疗方案。然而, 化学合成的雌激素有严格的适应证和禁忌证, 长期不正确地通过化学雌激素药物来补充体内雌激素, 会大大增加患子宫内膜癌^[1]、乳腺癌^[2]以及心血管等疾病的风险^[3]。因此, 如何安全有效地补充体内

雌激素已成为国内外研究的新热点。

植物雌激素(phytoestrogens)是一类在结构和功能上与动物雌激素类似, 但本身并非由动物分泌产生的一类天然活性物质。

“Phytoestrogen”一词最早出现在1926年, 其中的“Phyto-”来自希腊语, 含义为“植物”。存在于植物中的天然雌激素通常含量低且不良反应小, 选用含有天然植物雌激素的植物作为膳食来补充体内雌激素, 不会对机体内分泌或其他功能造成冲击, 有目的选用含有植物雌激素的膳食来补充雌激素具有重要的现实意义。

尽管具有雌激素活性的天然产物在植物中广泛存在, “植物雌激素”这一概念的首次提出则仅仅是在90年前, 且当时人们并不清楚该类化合物是否对人类有益。最近30年植物雌激素逐渐引起学术界的重视, 研究报道逐年增加, 植物雌激素的种类和功效也逐渐为人们所熟知。然而, 值得一提的是, 人们目前对膳食中的植物雌激素被摄入体内后是否被代谢、代谢后生成哪些代谢产物以及这些代谢产物的活性如何了解得较少。事实上, 植物雌激素被人体摄入体内后将面临被肠道微生物菌群代谢的命运^[4]。现有研究结果证实, 一些存在于植物体内具有弱雌激素活性的天然产物经肠道菌群代谢后, 生成了雌激素活性显著提高的新型微生物转化产物, 这些新型微生物转化产物大多在自然界中并不存在, 属非天然的同系物, 他们继承了其亲本化合物原有的天然产物的优点, 具有极大的研究和开发利用价值。

1 膳食中植物雌激素的资源分布、种类及生理功能

自1926年首次从植物中提取分离了雌激素类物质以来, 迄今已发现的植物雌激素有400多种, 其中以异黄酮、木脂素、二苯乙烯和香豆素类植物雌激素研究报道最多。尽管异黄酮、木脂素、二苯乙烯和香豆素类植物雌激素在许多植物中均有分布, 但异黄酮以大豆中含量最为丰富, 木脂素在油料作物亚麻种子中以及药食两用植物牛蒡中含量最为丰富, 白藜芦醇是二苯乙烯类植物雌激素的代表性化合物, 在葡萄中含量最为丰富, 香豆素在大豆中含量较为丰富。大豆、食用油、蔬菜和水果均为人类日常膳食种类, 以下将从膳食中的异黄酮和木脂素等植物雌激素的种类与资源分布、体内

■ 研究前沿

新型植物雌激素的发现及其在体内的代谢、已知天然植物雌激素在体内的代谢以及具有转化功能的特定微生物菌株的分离、已知天然植物雌激素微生物转化产物的药理、毒理和药代动力学等是该领域亟待研究的问题。

■ 相关报道

2010年美国学者Patisaul HB和Jefferson W从植物雌激素的摄入水平、体内代谢以及在体内发挥作用的方式等方面, 对植物雌激素的利与弊进行了报道。

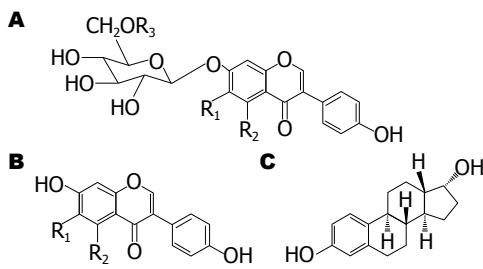


图1 大豆异黄酮糖苷、大豆异黄酮苷元和雌二醇的化学结构。A: 大豆异黄酮糖苷; B: 大豆异黄酮苷元; C: 雌二醇。

代谢以及代谢产物的种类和生理功能展开综述, 以期对植物雌激素微生物转化产物的研究与利用提供参考。

1.1 异黄酮类植物雌激素的分布、种类及生理功能 与黄酮类化合物的广泛分布不同, 异黄酮类化合物分布范围较窄, 仅分布于豆科植物蝶形花亚科的一些属中^[5]。异黄酮在大豆、葛根、苜蓿和三叶草中含量较高, 人体摄入的异黄酮则几乎全部来自大豆^[6], 存在于大豆中的异黄酮又常被称为“大豆异黄酮”(soy isoflavones)。据报道, 大豆及大豆制品中异黄酮的含量为0.1%-0.5%, 其中以青豆中的含量最高, 其次是豆酱、豆芽、豆腐和豆奶等, 而在酱油中的含量则很低。此外, 不同大豆品种其异黄酮含量相差较大, 相同大豆品种也会因为种植年份和种植区域的不同而导致异黄酮含量有所不同^[7]。异黄酮在大豆胚芽中含量最高, 是子叶中含量的6-10倍^[8]。目前已得到分离和结构鉴定的大豆异黄酮共12种, 包括游离型苷元和结合型糖苷两大类。以游离形式存在的大豆异黄酮主要包括黄豆苷原(daidzein)、染料木素(genistein)和黄豆黄素(glycitein); 结合型糖苷包括葡萄糖苷、乙酰化糖苷和丙二酰化的糖苷(图1)。

大豆异黄酮具有与人体雌激素雌二醇相似的化学结构(图1), 尤其表现为官能团4'-OH与7-OH之间极为相近的空间距离(11.5 Å), 因此又被称为具有雌激素活性的植物雌激素(phytoestrogens)。1986年美国科学家首先发现大豆中的异黄酮具有抑制癌细胞生长的作用, 1990年大豆异黄酮被确定为具有抗癌效果的最佳天然物质, 尤其对女性乳腺癌和男性前列腺癌具有很好的预防和治疗作用。此后又证实, 大豆异黄酮具有减轻更年期不适症、减少骨质流失和降低心脑血管发病率等功效^[9]。流行

病学研究表明, 东方人(尤其日本人和中国人)乳腺癌和前列腺癌的发病率远低于西方人, 这与东方人经常食用大豆制品有关, 特别是与大豆中含有的具有抗癌活性的大豆异黄酮有关。据调查, 中国人和日本人平均每人每天从大豆及大豆制品中摄取的大豆异黄酮的含量约为40 mg/d, 韩国人每天从豆腐、豆酱、豆奶及豆芽中摄取的大豆异黄酮大约15 mg/d; 在西方多数国家, 大豆只被当作油制品或奶制品的原料, 平均每人每天摄取的大豆异黄酮的含量不足5 mg^[10,11]。根据美国著名营养学家Setchell^[12]教授1999年报道, 美国人的日常饮食中异黄酮含量不足1 mg/d。近年来, 随着大豆异黄酮的生理功能逐渐被阐明, 大豆被加工为西方人容易接受的大豆蛋白人造肉等, 在西方也悄悄兴起了豆制品消费热。此外, 美国食品药品监督管理局还正式批准大豆为健康食品, 并建议其国民每人每天至少消费20-30 g大豆食品。

1.2 木脂素的分布、种类及生理功能 除大豆中分布的异黄酮类植物雌激素外, 在多数水果、蔬菜和谷物等膳食中均含有微量的木脂素类植物雌激素, 尽管含量不高, 但该类物质在日常保健中的作用却不容忽视。木脂素又被称为木酚素, 在自然界中的分布非常广泛, 在许多油料作物种子(如亚麻籽、葵花子、芝麻籽等)、谷物(如小麦、黑麦、大麦、玉米、燕麦等)、蔬菜(如扁豆、茴香、洋葱等)和水果(如杏、黑莓、草莓等)中均有木脂素, 但以亚麻籽中的含量最高。亚麻籽中的木脂素主要为开环异落叶松树脂酚二葡萄糖苷(secoisolariciresinol diglucoside, SDG)。SDG除具有雌激素效应外, 还具有抗癌^[13]、预防糖尿病^[14,15]、降低体内脂质过氧化水平^[16]、防止冠心病和动脉粥样硬化^[17,18]等生理活性。Eliasson等^[19]2003年通过高效液相色谱检测发现, 亚麻籽中的SDG含量为1.19%-2.59%。SDG经糖苷酶水解后可生成开环异落叶松树脂醇(secoisolariciresinol, SECO)。此外, 分布于罗汉松科、松科、菊科、夹竹桃科等植物中的罗汉松树脂素(matairesinol)、分布于十字花科、毛茛科、茜草科中的落叶松树脂醇(lariciresinol, LAR)以及分布于杜仲科、瑞香科中的松树脂醇(pinoresinol, PINO)均为含量较为丰富的木脂素化合物, 由于这些物质的化学结构与雌激素肠二醇或肠内酯相似, 因此, 人们在检测存在

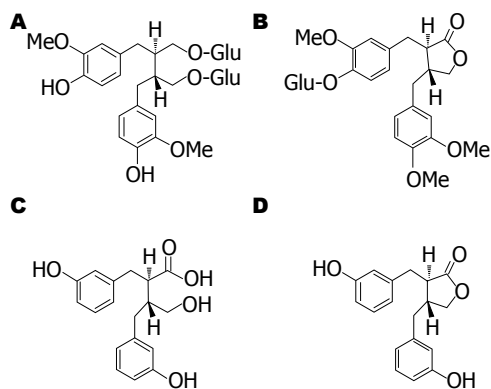


图2 木脂素类化合物肠二醇和肠内酯的化学结构. A: 开环异落叶松脂酚-葡萄糖; B: 牛蒡苷; C: 肠二醇; D: 肠内酯.

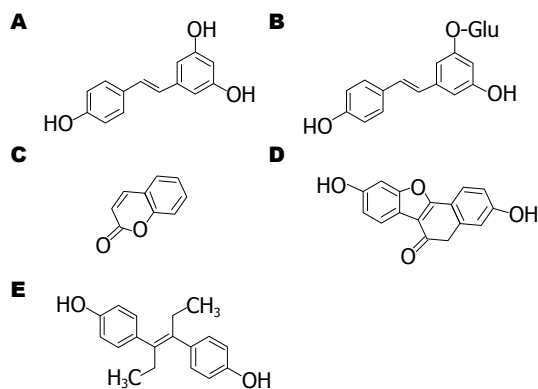


图3 二苯乙烯类化合物香豆素类和己烯雌酚的化学结构. A: 白藜芦醇; B: 白藜芦醇苷; C: 香豆素; D: 香豆雌酚; E: 己烯雌酚.

创新亮点

本文系统阐述了膳食中的植物雌激素种类、含量与资源分布、植物雌激素在机体内的代谢、转化菌株种类及代谢途径以及植物雌激素主要代谢产物的生理功能。

于膳食中的木脂素类植物雌激素时,除SECO外,LAR和PINO等也通常作为检测指标。

除了分布于亚麻种子中的SDG外,木脂素还大量分布于药食两用植物牛蒡(*Arctiumlappa* L.)中。牛蒡为菊科牛蒡属草本植物,在全国各地均有分布。牛蒡根、茎叶、果实均可供药用,牛蒡的根和叶还可作为蔬菜食用,有“东洋参”的美誉^[20]。牛蒡的干燥果实(即牛蒡子)是一种传统中药,具有疏散风热、宣肺透疹、消肿解毒等功效。牛蒡中的主要活性成分是牛蒡子苷(arctiin)和牛蒡苷元(arctigenin)^[21],其中牛蒡苷是牛蒡苷元与葡萄糖的结合型,在体内葡萄糖苷酶^[22]或酸水解下牛蒡苷可脱去葡萄糖生成牛蒡苷元^[23]。由于牛蒡苷元的化学结构与雌激素肠二醇和肠内酯相似(图2),牛蒡苷元具有类似雌激素的活性。此外,现有研究结果证实,牛蒡苷元还具有抗炎^[24,25]、抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)^[26,27]、抗癌^[28-30]、抗热休克反应^[31]以及神经保护^[32]等多种功效。

1.3 二苯乙烯和香豆素类植物雌激素的分布、种类及生理功能 二苯乙烯类植物雌激素典型代表是白藜芦醇(resveratrol)和白藜芦醇苷(polydatin)。白藜芦醇1940年首次从毛叶藜芦根中分离得到,广泛存在于葡萄科、百合科、蓼科、山毛榉科、桑科、豆科等70多种植物中,其中以葡萄中的含量尤为丰富^[33]。白藜芦醇苷最早从传统中药虎杖中分离得到,在虎杖、葡萄以及葡萄酒中,白藜芦醇苷的含量远高于白藜芦醇。白藜芦醇的化学结构与雌性激素己烯雌酚非常相似(图3),可以竞争其受体的结合空间,发挥雌激素效应。此外,白藜芦醇还

具有抗菌^[34,35]、抗癌^[36,37]、抗氧化^[38,39]、抗衰老^[40,41]以及阻止血小板凝聚^[42,43]等生理功能。

香豆素(coumarin)是一类结构中含有苯并 α -吡喃酮母核(图3)的天然化合物的总称,广泛存在于自然界中。香豆素类化合物具有抗氧化^[44,45]、抗HIV^[46-48]、抗癌^[49]以及降血压^[50]等多种生理活性,具有雌激素活性的香豆素类化合物则较少。现有研究^[51,52]结果证实,香豆雌酚(coumestrol)是具有雌激素活性的香豆素类化合物,膳食中的香豆素主要分布在豆科植物中,其中以三叶草和豆芽中的含量最高。香豆雌酚的化学结构与己烯雌酚相似,表现为类似雌激素^[53]或抗雌激素活性^[54]。此外,香豆雌酚还具有抗癌^[55]、预防骨质疏松症^[56,57]、降血糖^[58,59]、缓解由 β -雌二醇引起的内皮组织依赖性冠状动脉舒张^[60]和抑制SR12813对人体孕烷X受体活性的拮抗^[61]等生理功能。

1.4 膳食中的植物雌激素含量与资源分布 植物雌激素除存在于大豆及其制品中外,还广泛存在于谷物、油料种子、坚果、蔬菜和水果中。为了解植物雌激素的含量,许多学者对不同植物以及来自不同植物的食物中的雌激素进行了定量分析^[62,63]。美国加州大学的Reinli和Block教授1996年对食物中的植物雌激素进行了很好的综述,列举了94种植物中的29种植物雌激素成分,并对豆腐、酱油、豆奶、豆芽、苜蓿芽等食物中的植物雌激素黄豆苷原、染料木素、芒柄花素(formononetin)、鹰嘴豆素(biochanin A)和香豆雌酚的含量进行对比分析,但并不包括木脂素类化合物^[64]。英国学者Kuhnle等^[65]2008年对茶、咖啡和酒精饮料以及坚果、种子和食用油等40种饮食中的植物

应用要点

天然植物雌激素微生物转化产物在绿色高附加值保健食品及新药研发中应用前景广阔.

表 1 膳食中植物雌激素的含量评估¹ (μg/100 g)

样本	DAI	GEN	LAR	PINO	SECO	COU	Total ISO	Total LIG
豆制品								
黄豆	56621.4	44213.4	99.6	88.7	79.1	1.5	103649.3	269.2
豆腐	9337.5	17050.2	9.0	3.0	18.1	0.7	27118.5	30.9
豆奶	921.3	1852.2	4.9	1.6	5.7	0.6	2944.2	12.3
油料种子								
亚麻籽	58.2	173.2	2807.5	729.6	375321.9	46.8	321.4	379012.3
芝麻籽	2.6	2.2	1052.4	6814.5	7.3	0.4	10.5	7997.2
葵花籽	2.4	2.0	149.7	33.9	26.2	0.1	5.7	210.3
花生	1.7	4.9	0.9	0.8	25.3	0.1	7.3	27.1
坚果								
开心果	73.1	103.3	123.0	31.2	44.6	6.7	176.9	198.9
杏仁	2.1	14.4	32.2	9.0	70.3	1.5	18.0	111.7
腰果	1.4	10.3	60.5	1.1	37.5	0.4	22.1	99.4
栗子	2.8	16.4	7.8	5.6	172.7	2.4	21.2	186.6
核桃	35.2	16.4	7.2	0.2	78.0	0.6	53.3	85.7
蔬菜								
大蒜	5.0	14.3	54.4	481.9	42.0	0.1	20.3	583.2
苜蓿芽	1.7	7.5	24.1	18.4	2.2	2.5	394.1	44.8
羽衣甘蓝	0.4	1.5	66.7	24.8	5.9	1.5	1.9	97.8
西兰花	0.0	0.1	82.0	6.1	5.8	0.0	0.2	93.9
绿豆芽	91.4	135.2	18.5	13.1	97.0	136.6	229.8	128.7
水果								
桃子	1.1	1.0	9.5	37.1	13.6	0.1	2.6	61.8
草莓	0.3	2.1	22.9	20.8	5.1	0.3	2.4	48.9
干枣	1.2	3.4	116.9	100.2	106.2	0.8	5.1	323.6
杏脯	6.4	19.8	62.1	190.1	147.6	4.2	39.8	400.5
其他								
多谷面包	0.8	4.2	9.8	4.1	4770.4	0.5	12.6	4785.6
甘草糖	22.3	21.6	39.6	32.7	341.5	3.8	443.8	415.1
红酒	1.5	2.5	7.4	0.4	29.4	0.1	16.5	37.3

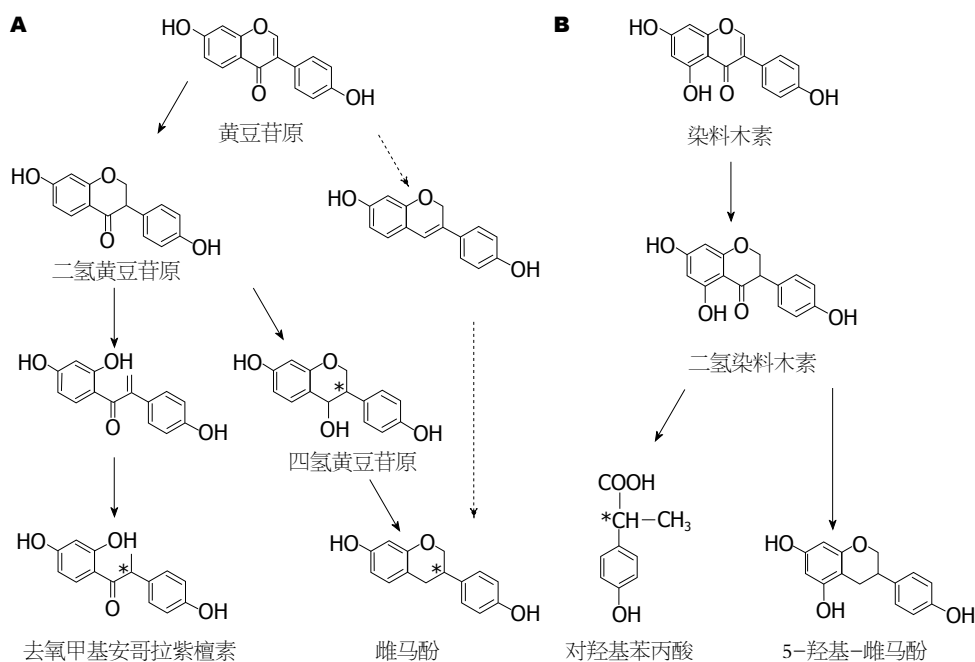
¹数据摘自Thompson等对日常饮食中异黄酮和木脂素的系统检测研究. DAI: 黄豆苷元; GEN: 染料木素; LAR: 落叶松脂醇; PINO: 松脂醇; SECO: 开环异落叶松脂醇; COU: 香豆素; Total ISO: 总异黄酮; Total LIG: 总木脂素.

雌激素成分进行了系统测定, 所测定化合物包括异黄酮类(黄豆苷原、染料木素、黄豆黄素、芒柄花素和鹰嘴豆素)、木脂素类(异落叶松脂醇和罗汉松脂素)和香豆雌酚. 由于在同一种膳食中可能既含有异黄酮成分又含有木脂素成分, 而之前的检测方法均不能同时对这两类植物雌激素进行检测. 为解决这一问题, 加拿大学者Thompson等^[66]进行了深入研究, 并创建了能够同时检测异黄酮和木脂素的高效测定方法, 对包括黄豆、亚麻籽、西兰花、开心果、桃子、红酒等在内的121种食物、蔬菜、水果、坚果、饮料等中的异黄酮和木脂素进行了系统检测, 测定结果可为人们日常饮食提供重要指导. 表1列出了含量相对较高的

膳食中的植物雌激素种类及含量.

2 肠道菌群对植物雌激素的代谢

2.1 肠道菌群对大豆异黄酮的代谢 摄入机体内的天然植物雌激素面临被肠道微生物菌群降解的命运, 肠道菌群可通过去糖基、脱甲基、脱羟基以及还原反应等, 将摄入机体内的植物雌激素进行代谢. 1995年Xu等^[67]通过将人粪样与大豆异黄酮共培养, 确定了肠道菌群对大豆异黄酮的代谢作用. Chang等^[68]1995年的研究结果证实, 大豆异黄酮在厌氧条件下能被人体粪便中的微生物代谢, 其中黄豆苷原分别被转化为二氢黄豆苷原(dihydrodaidzein, DHD)和雌马酚(equol), 染料木素则被转化为二氢染料木



名词解释

微生物生物转化: 由微生物产生的某一种或某几种酶对底物特定部位所进行的催化反应, 通过微生物生物转化可将复杂的底物进行结构修饰。

图 4 大豆异黄酮黄豆苷原和染料木素的体内代谢途径. A: 大豆异黄酮黄豆苷原; B: 染料木素.

素(dihydrogenistein, DHG). 1995年澳大利亚学者Joannou^[69]与同事一起, 通过分析研究从人体尿液中检测到的各种不同代谢产物, 首次对大豆异黄酮在人体内的代谢途径进行推测, 这也是目前普遍受到公认的一条代谢途径. 1999年英国学者Coldham等^[70]对染料木素在小鼠体内代谢进行研究, 并对染料木素代谢产物结构进行解析. Wang等^[71]2004年发现人肠道细菌能将底物染料木素转化为对羟基-苯丙酸, Xie等^[72]2015年报道了能将底物染料木素转化为左旋5-羟基-雌马酚(5-hydroxy-equol, 5-OH-EQ)的细菌菌株, 但有关染料木素在机体内的具体代谢途径目前尚不清楚(图4).

20世纪90年代末人们便开始分离对大豆异黄酮有不同转化功能的特定细菌菌株. 目前国内外分离报道的大豆异黄酮转化菌株有30余株. 根据报道的大豆异黄酮转化菌株的转化功能, 这些转化菌株分为三大类: 第I类具有加氢还原功能(C-2和C-3位), 该类菌株能将底物黄豆苷原或染料木素还原为DHD或DHG, 2000年Hur等^[73]首次从人粪样中分离得到具有该类转化功能的革兰氏阳性厌氧菌HGH6. 此后, 又有学者从牛瘤胃胃液以及人粪样中分离了具有相同转化功能的细菌菌株(表2). 第II类转化菌株具有开环转化功能, 能分别将底物黄豆苷原和染料木素开环转化为O-Dma和2-HPPA. 2002年Hur等^[74]首次从人粪

样中分离得到一株能将底物黄豆苷原开环转化为O-Dma的革兰氏阳性厌氧菌HGH136. 此后, Wang等^[71]2004年从人粪样中分离了能将黄豆苷原和染料木素分别开环转化为O-Dma和2-HPPA的真杆菌属细菌菌株(表2). 第III类是最重要的一类大豆异黄酮转化菌株, 该类菌株不仅能将底物黄豆苷原和染料木素进行加氢还原(C-2和C-3位), 同时能将底物的C-4酮基去掉. 2005年Wang等^[75]从人粪样中分离得到一株能在厌氧条件下将底物DHD转化为雌马酚的革兰氏阴性爱格氏菌株Julong732, 这是世界上首株雌马酚产生菌, 通过手性分析, 发现菌株Julong732转化底物DHD后所生成的雌马酚为100%左旋S-型雌马酚. 从2006-2010的5年间, 来自日本、德国等国家的学者^[76-98]陆续报道了能将底物DHD前体黄豆苷原转化为雌马酚的细菌菌株(表2). 2008年德国学者Braune带领团队首次报道了一株分自小鼠粪样能将黄豆苷原和染料木素分别转化为雌马酚和5-OH-EQ的红椿菌科细菌菌株MT1B8^[76], 该团队于2009年又从人粪样菌群中分离得到一株能将染料木素转化为5-OH-EQ的细菌菌株HE8, 并根据其16S rDNA序列和相关生理生化特征将其命名为斯奈克菌属的一个新种, 即*Slackia isoflavoniconvertens* HE8^[77], 但该团队并未对产物5-OH-EQ的旋光性进行分析报道. 王秀伶等^[78]于2011年从鸡粪样中分离得到一株能将

同行评价

肠道菌群对动物通过消化道摄入成分的转化及其产生的生理功能,是目前研究的一个热点,本文对膳食中植物雌激素的种类及生理功能、肠道菌群对植物雌激素的代谢以及植物雌激素的微生物转化产物与人类健康进行了综述,具有较好的意义。

表 2 对异黄酮和木脂素类化合物有转化活性的代表性肠道细菌菌株及转化产物

底物	产物	转化菌株	菌源	作者	年份
芒柄花黄素	DAI	<i>Eubacterium limosum</i>	人类	Hur等 ^[79]	2000
鹰嘴豆芽素A	GEN	<i>Eubacterium limosum</i>			
黄豆苷	DAI	<i>Escherichia coli</i>	人类	Hur等 ^[73]	2000
		<i>Bifidobacterium</i> sp.	人类	Marotti等 ^[80]	2007
黄豆苷原	DHD	Strain HGH6	人类	Hur等 ^[73]	2000
		<i>Lactobacillus</i> sp.	牛	Wang等 ^[81]	2005
染料木苷	GEN	<i>Bifidobacterium</i> sp.	人类	Marotti等 ^[80]	2007
		<i>Escherichia coli</i>	人类	Hur等 ^[73]	2000
染料木素	DHG	Strain HGH6			
		<i>Lactobacillus</i> sp.	牛	Wang等 ^[81]	2005
二氢黄豆苷原	EQ	<i>Eggerthella</i> sp.	人类	Wang等 ^[75]	2005
黄豆苷原	EQ	<i>Asaccharobacter celatus</i>	大鼠	Minamida等 ^[82]	2006
		<i>Lactococcus garvieae</i>	人类	Uchiyama等 ^[88]	2007
		<i>Adlercreutzia equolifaciens</i>	人类	Maruo等 ^[83]	2008
		<i>Asaccharobactercelatus</i> sp.	大鼠	Minamida等 ^[84]	2008
		<i>Coriobacteriaceae</i> sp.	小鼠	Matthies等 ^[76]	2008
		<i>Eggerthella</i> sp.	人类	Yokoyama等 ^[85]	2008
		<i>Eubacterium</i> sp.	猪	Yu等 ^[86]	2008
		<i>Slackia isoflavoniconvertens</i>	人类	Matthies等 ^[77]	2009
		<i>Slackia equolifaciens</i>	人类	Jin等 ^[87]	2009
		<i>Slackia</i> sp.	人类	Tsuiji等 ^[89]	2010
		<i>Proteus mirabilis</i>	大鼠	郭远洋等 ^[90]	2012
染料木素	5-OH-EQ	Strain DZE	人类	Jin等 ^[91]	2008
		<i>Coriobacteriaceae</i> sp.	人类	Matthies等 ^[76]	2008
		<i>Slackia isoflavoniconvertens</i>	人类	Matthies等 ^[77]	2009
		<i>Slackia</i> sp.	鸡	Wang等 ^[78]	2013
黄豆苷原	O-Dma	<i>Clostridium</i> sp.	人类	Hur等 ^[74]	2002
		<i>Eubacterium ramulus</i>	人类	Schoefer等 ^[92]	2002
		<i>Clostridium</i> sp.	鸡	Li等 ^[93]	2015
染料木素	2-HPPA	<i>Eubacterium ramulus</i>	人类	Wang等 ^[71]	2004
牛蒡苷元	DMAG	<i>Eubacterium</i> sp.	人类	Jin等 ^[94]	2007
		<i>Peptostreptococcus</i> sp.	人类	Wang等 ^[95]	2000
	3'-DMAG	<i>Blautia</i> sp.	人类	Liu等 ^[96]	2013
亚麻木酚素	END	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	人类	Wang等 ^[95]	2000
		<i>Eubacterium</i> sp.			
		<i>Clostridium saccharogumia</i>	人类	Clavel等 ^[97]	2007
		<i>Cactonifactor longoviformis</i>			
	ENL	<i>Bacteroides distasonis</i>	人类	Clavel等 ^[98]	2006
		<i>Bacteroides fragilis</i>			
		<i>Bacteroides ovatus</i>			
		<i>Clostridium cocleatum</i>			

DAI: 黄豆苷原; GEN: 染料木素; DHD: 二氢黄豆苷原; DHG: 二氢染料木素; EQ: 雌马酚; 5-OH-EQ: 5-羟基-雌马酚; O-DMA: 去氧甲基安哥拉紫檀素; 2-HPPA: 对羟基苯丙酸; DMAG: 去甲基牛蒡苷元; 3'-DMAG: 3'-去甲基-牛蒡苷元; END: 肠二醇。

黄豆苷原转化为左旋S-型雌马酚, 同时也能将底物染料木素转化为左旋5-OH-EQ的斯奈克菌属菌株AUH-JLC159。有关大豆异黄酮及其代谢产物的生物学活性最近几年渐有报道, 研究证实大豆异黄酮代谢产物具有比大豆异黄酮更高、更广的生物学活性。由此可见, 大豆异黄酮对人的有益调节作用大小并不简单取决于摄入体内的大豆或豆制品的净含量的多少, 关键在于摄入体内的大豆异黄酮在肠道微生物菌群的作用下如何被转化, 即取决于定居

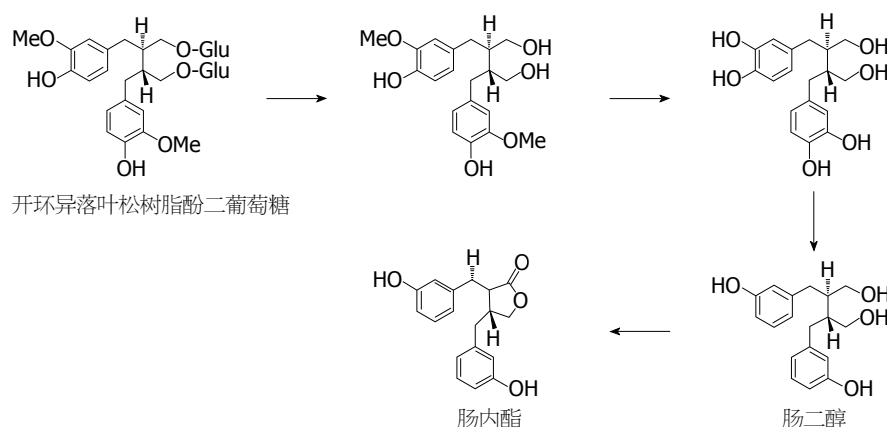


图 5 开环异落叶松树脂酚二葡萄糖苷在人体中的代谢途径。

在肠道的微生物种类。

2.2 肠道菌群对木脂素的代谢 日本学者Hattori研究组将亚麻木脂素SDG与人粪样菌群共培养, 从培养液中分离得到包括肠二醇和肠内酯在内的7种SDG的转化产物。此后, 该研究小组从人粪样菌群中分离了两株参与亚麻木脂素SDG代谢的细菌菌株(即*Peptostreptococcus* sp. SDG-1和*Eubacterium* sp. SDG-2), 但这两株细菌菌株只能将SDG转化为从SDG到肠内酯的中间代谢产物, 而不能将SDG或SDG的其他代谢产物转化为肠内酯^[95]。德国学者Clavel等^[98]对亚麻木脂素SDG转化菌株进行了系统分离, 最终从人粪样菌群中分离得到4株参与亚麻木脂素SDG代谢的细菌菌株(即*Clostridium saccharogumia*, *Eggerthella lenta*, *Blautia producta* and *Lactonifactor longoviformis*), 当将这4株菌株与底物SDG进行混合培养时可得到肠二醇和肠内酯两种转化产物(图5), 但以肠二醇为主要代谢产物, 肠内酯含量则较低^[95,99,100]。肠二醇在哺乳动物体内可被转化为肠内酯, 但肠内酯不能被转化为肠二醇^[101,102]。值得一提的是, Hattori研究小组测定了亚麻木脂素SDG被菌群转化后生成的肠内酯的旋光性, 结果发现, 转化生成的肠内酯为右旋肠内酯^[103], 有关SDG转化菌株的分离筛选目前国内尚未见报道。

除亚麻木脂素外, 肠道菌群还可对药食两用植物牛蒡中的木脂素类化合物牛蒡苷和牛蒡苷元进行转化。早在1992年, 日本学者Nose等^[22]用小鼠的胃液和粪样菌群与牛蒡苷共培养, 发现底物牛蒡苷首先被脱掉葡萄糖基转化为牛蒡苷元, 牛蒡苷元进而被脱去甲基生

成3'-去甲基-牛蒡苷元(3'-desmethyларctigenin, 3'-DMAG), 之后经过系列脱甲基和脱羟基作用, 最终生成肠内酯(图6)。此外, 我国辽宁中医药大学Wang等^[104]2013年从小鼠粪便中分离得到3种牛蒡苷的代谢产物, 再次证明底物牛蒡苷可在小鼠体内被转化为不同代谢产物。除了小鼠粪样菌群, 芬兰学者Heinonen等^[105]2001年首次采用人粪样菌群与底物牛蒡苷共培养, 发现牛蒡苷可被转化为包括肠内酯在内的不同代谢产物, 但只有4%的牛蒡苷元可被转化为肠内酯。Hattori研究小组^[106]于2003年将牛蒡苷与人肠道粪样菌群进行培养后, 从培养液中分离得到7种转化产物, 并根据转化产物的结构对牛蒡苷在人体内的代谢途径进行了推测(图6)。有关牛蒡苷转化菌株的分离筛选方面报道则相对较晚。日本学者Jin等^[94]2007年首次从人粪样中分离得到一株能将底物牛蒡苷元同时代谢为7种不同代谢产物的真细菌属菌株*Eubacterium* sp. ARC-2, 这是世界上报道的首株牛蒡苷或牛蒡苷元的转化菌株。Liu等^[96]2013年报道了一株能将底物牛蒡苷或牛蒡苷元高效转化为3'-DMAG的布劳特氏菌属菌株。

2.3 肠道菌群对二苯乙烯和香豆素类植物雌激素的代谢 与大豆异黄酮和木脂素类植物雌激素相比, 有关二苯乙烯和香豆素类化合物的微生物转化研究报道相对较少。2005-2011年研究人员分别从Wistar大鼠、猪和人体内检测到二氢藜芦醇等白藜芦醇的代谢物, 并且代谢物多以葡糖醛酸结合物和硫酸盐结合物的存在^[107-110]。2013年, 德国学者Bode等^[111]用志愿者粪样菌群以及31株来自德国DSMZ菌种保藏中心的细菌菌株和10株作者从志愿者

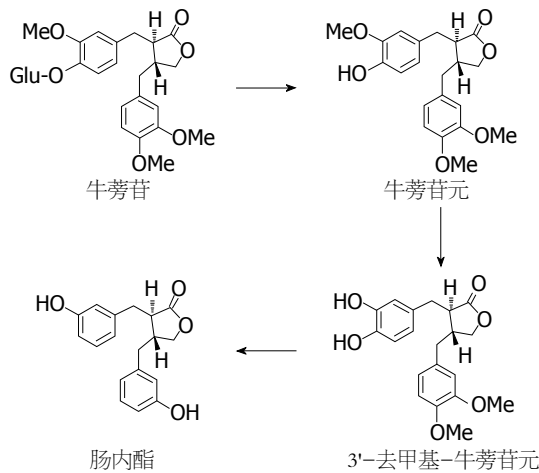


图6 牛蒡苷在人体内的代谢途径.

粪样中分离的细菌菌株, 对底物反式白藜芦醇进行转化研究. 结果发现, 志愿者的粪样菌群均可将底物白藜芦醇转化为二氢白藜芦醇(dihydroresveratrol)、3,4'-二羟基-反式二苯代乙烯(3,4'-dihydroxy-trans-stilbene)和半月藜酚(lunularin)三种代谢物, 其中以半月藜酚的生成量最多, 3,4'-二羟基-反式二苯代乙烯的生成量最少^[111]. 因此, 推测白藜芦醇既可被还原为二氢白藜芦醇, 同时又可去羟基生成3,4'-二羟基-反式二苯代乙烯, 而这两种中间代谢产物均可被转化为半月藜酚(图7). 通过单菌转化实验发现, 只有来自菌库的*S. equolifaciens*和*A. equolifaciens*能将反式白藜芦醇还原为二氢白藜芦醇. 此外, 2014年Menet等^[112]发现在灵长类动物狐猴体内, 有白藜芦醇和二氢白藜芦醇以及二者的葡糖醛酸结合物和硫酸盐结合物的存在, 其中亲水性白藜芦醇结合物有6种、亲水性二氢白藜芦醇的结合物有3种, 这表明白藜芦醇被还原为二氢白藜芦醇后被吸收和代谢.

与上述植物雌激素类化合物相比, 香豆素代谢研究报道最少. 香豆素类化合物被机体摄入体内可被转化为二氢香豆素(dihydrocoumarin)、羟基-香豆素(hydroxycoumarin)和邻香豆酸(o-coumaric acid)以及与葡萄糖醛酸的结合物^[113-115]. 然而, 香豆素类化合物在不同动物内代谢存在明显不同. 香豆素类化合物在人体内迅速代谢为7-羟基香豆素(7-hydroxycoumarin), 7-羟基-香豆素和邻香豆酸是香豆素在人体内的主要代谢产物^[116,117], 而在大鼠和兔子体内则主要被代谢为邻香豆酸^[118,119]. 因此, 内酯环水解可能是香

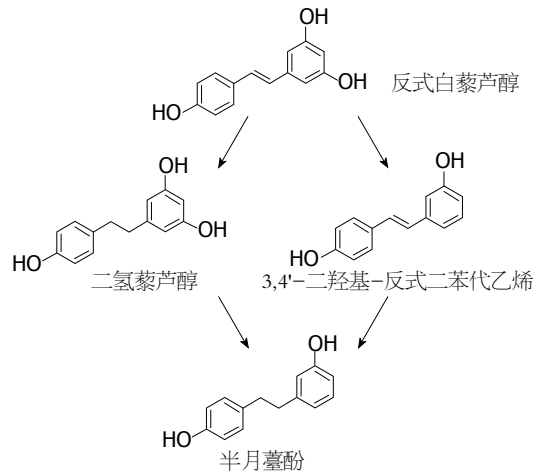


图7 反式白藜芦醇在人体内的代谢途径.

豆素在体内代谢的一条途径.

3 植物雌激素的微生物转化产物与人类健康

3.1 大豆异黄酮代谢产物雌马酚、5-OH-EQ和O-Dma的生理活性及不良反应 雌马酚[7-hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-chroman]最早是由Marrian和Haselwood于1932年在马尿中发现^[120]. 1982年美国著名营养学家Setchell研究团队^[121]首次在人尿中检测到了雌马酚. 在大豆异黄酮所有代谢产物中, 雌马酚的化学结构与人体雌激素雌二醇最为接近, Setchell等^[122,123]首次确定了雌马酚的雌激素作用, 并预言雌马酚将在雌激素相关疾病以及临床中发挥作用. 由于雌马酚的C-3为手性碳, 因而雌马酚具有R-型和S-型两种对映异构体. Muthyala等^[124]2004年对雌马酚对映异构体与雌激素受体的亲和力进行了研究, 发现S-雌马酚对人体雌激素受体 β (β -estrogen receptor, ER β)的亲和力要比R-雌马酚高13倍、比消旋体雌马酚(\pm Equol)高2倍; 相反, R-雌马酚对人体雌激素受体 α (α -estrogen receptor, ER α)的亲和力要比S-雌马酚高4倍、比外消旋体雌马酚(\pm Equol)高两倍, 而相对雌马酚而言, 其前体黄豆苷原和DHD与雌激素受体亲和力则较弱^[125,126]. Wang等^[75]2005年报道由人肠道细菌菌株*eggerthella* sp. Julong732转化底物DHD所生成的雌马酚为100% S-雌马酚, 美国营养学家Setchell团队^[127]2005年经检测发现人体内的雌马酚也全部为S-雌马酚. 为强调雌马酚在大豆异黄酮众多微生物转化产物中的重要地位, Setchell等^[128]还将人群定义为两类,

一类为能产生雌马酚的人群(equol-producer), 另一类为不能产生雌马酚的人群(non-equol-producer). 事实上, 人群中仅30%左右的个体能将黄豆苷原转化为雌马酚^[129]. 在大豆或豆制品摄入量高的地方的人群中, 大约30%-60%的个体能将底物黄豆苷原转化为雌马酚^[130].

除雌激素活性外, 雌马酚还具有抗氧化、抗癌、减少骨质流失以及降低心脑血管发病率等多种功效. 有研究^[131]报道, 雌马酚的抗氧化活性是其亲本化合物黄豆苷原的100多倍. Liang等^[132]2010年对比研究了大豆异黄酮及其微生物转化产物对超氧阴离子和DPPH自由基的清除能力, 发现在供试的所有化合物中, 雌马酚对超氧阴离子和DPPH自由基清除能力显著高于大豆异黄酮黄豆苷原及大豆异黄酮的其他微生物转化产物. 近年来, 有关雌马酚活性研究报道最多的是其抗癌活性, 其中以与雌激素相关的癌症, 如乳腺癌^[133-135]和前列腺癌^[136,137]报道得最多. 最近研究结果表明, 雌马酚对癌细胞的抑制能力大小具有细胞选择性. 与乳腺癌和前列腺癌细胞系相比, 雌马酚对人肝癌细胞SMMC-7721的抑制作用则更强, 推测雌马酚对作用敏感细胞的选择性可能与癌细胞受体种类直接相关^[138]. 此外, 与大豆异黄酮相比, 雌马酚具有更高的生物利用度. 与其亲本化合物黄豆苷原相比, 雌马酚更容易被肠壁吸收^[139], 而且在血液中的半衰期也明显长于黄豆苷原和染料木素^[140]. 需指出的是, 以往有关雌马酚活性的研究大多使用化学合成的外消旋体雌马酚, 今后应加强 R -型、 S -型以及外消旋体雌马酚的对比研究.

人类起初对雌激素的认识源于雌激素引发的不良反应. 20世纪40年代, 澳大利亚西部羊群由于长期食用三叶草而导致生殖能力下降^[141], 这也是人类首次发现一些可以发挥类似动物体内雌激素功效的植物源化合物^[142]. 目前, 有关大豆异黄酮活性的文献有3000篇以上, 尽管其中有极少数关于大豆异黄酮对人^[143]或动物^[144]的不良作用的报道, 绝大部分研究结果均证实了大豆异黄酮的有益调节作用. 事实上, 大豆异黄酮及其微生物代谢产物究竟发挥有益还是有害作用与其浓度直接相关. Zhang等^[145]2014年的研究结果表明, 合适浓度的5-OH-EQ(<0.4 mmol/L)可显著延长秀丽隐杆线虫的平均寿命和抗热能力, 但5-OH-EQ浓度

过高(0.8 mmol/L)则显著缩短线虫寿命. 因此, 在进行大豆异黄酮及其代谢产物活性测定时, 一定要严格考察不同浓度的影响, 并以此作为治疗或保健用参考指标.

除雌马酚外, 黄豆苷原经肠道菌群代谢后生成的另一个终产物为 O -Dma. 现有研究^[146,147]结果证实, O -Dma与人体雌激素受体 ER_{α} 和 ER_{β} 的亲合力高于其亲本化合物黄豆苷原, 表明 O -Dma的雌激素活性高于黄豆苷原. 另外, 当 O -Dma与 ER_{β} 结合后, 在诱导基因转录上 O -Dma也明显强于黄豆苷原^[146]. 2008年日本学者Ohtomo等^[148]比较了 O -Dma与雌马酚对切除子宫小鼠的骨密度及代谢的影响, 发现 O -Dma促进脂类物质的正常代谢, 抑制破骨细胞生长, O -Dma表现出的有利于减少骨质流失的生理活性可能与其类雌激素活性有关. 此外, O -Dma还可抑制类固醇激素代谢中的一些酶, 如: 芳香酶、5 α -还原酶、17 β -羟基类固醇脱氢酶^[149-151]. 当浓度高于10 μ mol/L时, O -Dma还能够明显抑制人乳腺癌细胞MCF-7的生长^[152]. 值得一提的是, 目前 O -Dma尚不能进行人工化学合成, 而由微生物菌株转化底物黄豆苷原生成的 O -Dma则表现出不同的对映体过量率, 但均以左旋 O -Dma为优势产物. 分自人粪样的真杆菌属菌株Julong601转化底物黄豆苷原后生成的 O -Dma的对映体过量率为90.0%^[71], 分自鸡粪样的梭菌属菌株AUH-JLC108转化生成的 O -Dma的对映体过量率为88.3%^[93], 分自褐马鸡的肠球菌属菌株AUH-HM195转化生成的 O -Dma的对映体过量率则仅为66.9%^[153]. 而对于 O -Dma的两个对映异构体是否具有不同的生物学活性, 或者其中一个对映异构体是否有某种或某些不良反应目前尚不清楚, 今后应加强对 O -Dma单一对映体活性的研究.

3.2 木脂素类植物雌激素代谢产物肠内酯与人类健康 尽管木脂素广泛存在于各种蔬菜、水果、种子及谷物中, 但木脂素类化合物只有被肠道菌群代谢后才能被吸收和利用^[154]. 木脂素对人类的有益调节作用主要归功于其代谢产物肠二醇和肠内酯, 有研究^[155]报道, 肠二醇和肠内酯的抗氧化活性高于其亲本化合物SDG. 此外, 肠内酯对激素相关疾病, 如乳腺癌^[156,157]和前列腺癌^[158,159]、妇女绝经期综合征^[160,161]、心血管疾病^[162-164]以及骨质疏松^[165]等均具有很好预防和治疗作用. 由于肠内脂的酚醛结构, 可

有效对抗DNA氧化损伤及脂质过氧化反应^[166]。此外, 肠内酯可选择性地抑制LNCaP前列腺癌细胞的生长, 引发细胞凋亡^[167]。肠内酯诱导的细胞凋亡是通过线粒体膜电位的损失、剂量依赖的细胞色素c的释放和多聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)合成量的改变等来实现。此外, 肠内脂还影响成骨细胞分化^[168]和影响人的肥胖与代谢^[169]。需指出的是, 通过旋光性测定人们发现, 牛蒡子中的牛蒡苷为左旋[即(-)-牛蒡苷], 经哺乳动物粪样菌群转化后生成的肠内酯为左旋肠内酯[即(-)-肠内酯]^[102]; 存在于油料作物亚麻籽中的木酚素SDG为右旋[即(+)-SDG], 经哺乳动物粪样菌群转化后生成的肠内酯为右旋肠内酯[即(+)-肠内酯]^[106]。目前有关肠内酯活性的报道大多为化学合成的肠内酯, 有关(-)-肠内酯和(+)-肠内酯在生物学活性方面差异有必要进行深入研究, 研究结果对指导人们正确摄食木脂素类化合物, 保持身体健康将具有重要意义。

4 结论

膳食中的天然植物雌激素对人类的有益调节作用大小, 取决于膳食中的植物雌激素在肠道菌群作用下如何被代谢。与亲本化合物大豆异黄酮相比, 雌马酚与雌激素受体ER的亲合力更高, 在不同雌激素水平下可发挥类雌激素或抗雌激素的双向调节功能, 并在荷尔蒙依赖相关疾病的治疗和预防中发挥重要作用。另外, 雌马酚表现出的生物利用度和抗氧化活性远高于其亲本化合物, 在与氧化应激相关的疾病的治疗中也将发挥重要作用。木脂素虽广泛存在于人们的日常饮食中, 但未经肠道菌群代谢的木脂素很难被人体直接吸收利用, 木脂素发挥有益调节作用需要肠道菌群的参与。木脂素代谢产物肠内酯将在与雌激素相关的癌症、骨质疏松以及心脑血管疾病的预防和治疗中发挥重要作用。为使体内雌激素水平得到源源不断的补充, 日常膳食应尽可能食用豆制品以及富含木脂素的蔬菜、水果和谷物。

5 参考文献

- 1 Bandera EV, Williams MG, Sima C, Bayuga S, Pulick K, Wilcox H, Soslow R, Zauber AG, Olson SH. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1117-1127 [PMID: 19353280 DOI: 10.1007/s10552-009-9336-9]

- 2 Kotepui M. Diet and risk of breast cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2016; 20: 13-19 [PMID: 27095934 DOI: 10.5114/wo.2014.40560]
- 3 Reger MK, Zollinger TW, Liu Z, Jones J, Zhang J. Urinary phytoestrogens and cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in the continuous National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Nutr* 2016; 55: 1029-1040 [PMID: 25943648 DOI: 10.1007/s00394-015-0917-y]
- 4 刘明杰, 林琳, 王钊. 肠道细菌对天然药物代谢的研究进展 I. 中国现代应用药学杂志 2001; 18: 90-92
- 5 Harborne JB. The flavonoids. London: Chapman and Hall Ltd, 1988: 125-204
- 6 Coward L, Barnes NC, Setchell KDR, Barnes S. Genistein, daidzein and their β -glycoside conjugates: antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. *J Agri Food Chem* 1993; 41: 1961-1967 [DOI: 10.1021/jf00035a027]
- 7 Wang HJ, Murphy PA. Isoflavones composition of American and Japanese soybeans in Iowa: effects of variety, crop year and location. *J Agri Food Chem* 1994; 42: 1674-1677 [DOI: 10.1021/jf00044a017]
- 8 Tani T, Katsuki T, Kubo M, Arichi S, Kitagawa I. Histochemistry: Isoflavones in soybeans (Glycine max MERRILL, seeds). *Chem Pharm Bull* 1985; 33: 3834-3837 [DOI: 10.1248/cpb.33.3834]
- 9 Chin-Dusting JP, Fisher LJ, Lewis TV, Piekarska A, Nestel PJ, Husband A. The vascular activity of some isoflavone metabolites: implications for a cardioprotective role. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 595-605 [PMID: 11399677]
- 10 Wakai K, Egami I, Kato K, Kawamura T, Takamashi A, Lin Y, Nakayama T, Wada M, Ohno Y. Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutr Cancer* 1999; 33: 139-145 [PMID: 10368808]
- 11 Kim J, Kwon C. Estimated dietary isoflavone intake of Korean population based on National Nutrition Survey. *Nutr Res* 2001; 21: 947-953 [PMID: 11446978 DOI: 10.1016/S0271-5317(01)00310-4]
- 12 Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999; 129: 758S-767S [PMID: 10082786]
- 13 Dikshit A, Gao C, Small C, Hales K, Hales DB. Flaxseed and its components differentially affect estrogen targets in pre-neoplastic hen ovaries. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 159: 73-85 [PMID: 26925929 DOI: 10.1016/j.jsmb.2016.02.028]
- 14 Adolphe JL, Whiting SJ, Juurlink BH, Thorpe LU, Alcorn J. Health effects with consumption of the flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. *Br J Nutr* 2010; 103: 929-938 [PMID: 20003621 DOI: 10.1017/S0007114509992753]
- 15 Prasad K. Secoisolariciresinol diglucoside from flaxseed delays the development of type 2 diabetes in Zucker rat. *J Lab Clin Med* 2001; 138: 32-39 [PMID: 11433226]
- 16 Prasad K. Oxidative stress as a mechanism of diabetes in diabetic BB prone rats: effect of secoisolariciresinol diglucoside (SDG). *Mol Cell Biochem* 2000; 209: 89-96 [PMID: 10942205]
- 17 Penumathsa SV, Koneru S, Zhan L, John S, Menon VP, Prasad K, Maulik N. Secoisolariciresinol diglucoside induces neovascularization-mediated cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in hypercholesterolemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 170-179 [PMID: 18001768]

- 18 Penumathsa SV, Koneru S, Thirunavukkarasu M, Zhan L, Prasad K, Maulik N. Secoisolariciresinol diglucoside: relevance to angiogenesis and cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 951-959 [PMID: 17132814]
- 19 Eliasson C, Kamal-Eldin A, Andersson R, Aman P. High-performance liquid chromatographic analysis of secoisolariciresinol diglucoside and hydroxycinnamic acid glucosides in flaxseed by alkaline extraction. *J Chromatogr A* 2003; 1012: 151-159 [PMID: 14521311]
- 20 张晓伟, 孙爱东, 宫玮. 牛蒡的营养价值及其开发现状. *中国食物与营养* 2006; 12: 25-27
- 21 鞠玫君, 窦德强, 康廷国. 牛蒡子提取物中牛蒡子苷和牛蒡子苷元的含量测定研究. *中国现代中药* 2008; 10: 14-16
- 22 Nose M, Fujimoto T, Takeda T, Nishibe S, Ogihara Y. Structural transformation of lignan compounds in rat gastrointestinal tract. *Planta Med* 1992; 58: 520-523 [PMID: 1336605 DOI: 10.1055/s-2006-959627]
- 23 何安宁, 何凡, 侯蕾, 窦德强, 康廷国. 应用酸水解法制备牛蒡苷元的工艺研究. *中国现代中药* 2012; 14: 43-45
- 24 Chae SH, Kim PS, Cho JY, Park JS, Lee JH, Yoo ES, Baik KU, Lee JS, Park MH. Isolation and identification of inhibitory compounds on TNF-alpha production from *Magnolia fargesii*. *Arch Pharm Res* 1998; 21: 67-69 [PMID: 9875517]
- 25 Zhao F, Wang L, Liu K. In vitro anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., through inhibition on iNOS pathway. *J Ethnopharmacol* 2009; 122: 457-462 [PMID: 19429312 DOI: 10.1016/j.jep.2009.01.038]
- 26 Schröder HC, Merz H, Steffen R, Müller WE, Sarin PS, Trumm S, Schulz J, Eich E. Differential in vitro anti-HIV activity of natural lignans. *Z Naturforsch C* 1990; 45: 1215-1221 [PMID: 1965681]
- 27 Vlietinck AJ, De Bruyne T, Apers S, Pieters LA. Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Planta Med* 1998; 64: 97-109 [PMID: 9525100 DOI: 10.1055/s-2006-957384]
- 28 Kato T, Hirose M, Takahashi S, Hasegawa R, Kohno T, Nishibe S, Kato K, Shirai T. Effects of the lignan, arctiin, on 17-beta ethinyl estradiol promotion of preneoplastic liver cell foci development in rats. *Anticancer Res* 1998; 18: 1053-1057 [PMID: 9615764]
- 29 Huang DM, Guh JH, Chueh SC, Teng CM. Modulation of anti-adhesion molecule MUC-1 is associated with arctiin-induced growth inhibition in PC-3 cells. *Prostate* 2004; 59: 260-267 [PMID: 15042601 DOI: 10.1002/pros.10364]
- 30 Yang S, Ma J, Xiao J, Lv X, Li X, Yang H, Liu Y, Feng S, Zhang Y. Arctigenin anti-tumor activity in bladder cancer T24 cell line through induction of cell-cycle arrest and apoptosis. *Anat Rec (Hoboken)* 2012; 295: 1260-1266 [PMID: 22619087 DOI: 10.1002/ar.22497]
- 31 Ishihara K, Yamagishi N, Saito Y, Takasaki M, Konoshima T, Hatayama T. Arctigenin from *Fructus Arctii* is a novel suppressor of heat shock response in mammalian cells. *Cell Stress Chaperones* 2006; 11: 154-161 [PMID: 16817321 DOI: 10.1379/CSC-148R.1]
- 32 Jang YP, Kim SR, Kim YC. Neuroprotective dibenzylbutyrolactone lignans of *Torreya nucifera*. *Planta Med* 2001; 67: 470-472 [PMID: 11488466]
- 33 Kong Q, Ren X, Hu R, Yin X, Jiang G, Pan Y. Isolation and purification of two antioxidant isomers of resveratrol dimer from the wine grape by counter-current chromatography. *J Sep Sci* 2016 Apr 30. [Epub ahead of print] [PMID: 27130423 DOI: 10.1002/jssc.201600004]
- 34 邵海燕, 于震宇, 陈杭君, 陈文煊, 张俊, 毛金林. 白藜芦醇功能和作用机理研究进展. *中国食品学报* 2006; 3: 411-416
- 35 李晓光, 王三永, 李春荣, 李韶雄. 白藜芦醇合成研究. *中国食品添加剂* 2002; 5: 25-27
- 36 Chimento A, Sirianni R, Saturnino C, Caruso A, Sinicropi MS, Pezzi V. Resveratrol and Its Analogs As Antitumoral Agents For Breast Cancer Treatment. *Mini Rev Med Chem* 2016; 16: 699-709 [PMID: 26996623 DOI: 10.2174/1389557516666160321113255]
- 37 Serrero G, Lu R. Effect of resveratrol on the expression of autocrine growth modulators in human breast cancer cells. *Antioxid Redox Signal* 2001; 3: 969-979 [PMID: 11813992]
- 38 Cavallini G, Straniero S, Donati A, Bergamini E. Resveratrol Requires Red Wine Polyphenols for Optimum Antioxidant Activity. *J Nutr Health Aging* 2016; 20: 540-545 [PMID: 27102793 DOI: 10.1007/s12603-015-0611-z]
- 39 Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275: 218-220 [PMID: 8985016]
- 40 Kilic Eren M, Kilincli A, Eren Ö. Resveratrol induced premature senescence is associated with DNA damage mediated SIRT1 and SIRT2 down-regulation. *PLoS One* 2015; 10: e0124837 [PMID: 25924011 DOI: 10.1371/journal.pone.0124837]
- 41 Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2016 Apr 5. [Epub ahead of print] [PMID: 27058985 DOI: 10.1111/bph.13492]
- 42 Toliopoulos IK, Simos YV, Oikonomidis S, Karkabounas SC. Resveratrol diminishes platelet aggregation and increases susceptibility of K562 tumor cells to natural killer cells. *Indian J Biochem Biophys* 2013; 50: 14-18 [PMID: 23617069]
- 43 向敏, 匡晓东, 杨勇. 白藜芦醇及其药理保健功能的研究. *中国食品添加剂* 2004; 5: 16-20
- 44 Fylaktakidou KC, Hadjipavlou-Litina DJ, Litinas KE, Nicolaides DN. Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/ antioxidant activities. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3813-3833 [PMID: 15579073 DOI: 10.2174/1381612043382710]
- 45 Rajarajeswari N, Pari L. Antioxidant role of coumarin on streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2011; 25: 355-361 [PMID: 21630391 DOI: 10.1002/jbt.20395]
- 46 Kashman Y, Gustafson KR, Fuller RW, Cardellina JH, McMahon JB, Currens MJ, Buckheit RW, Hughes SH, Cragg GM, Boyd MR. The calanolides, a novel HIV-inhibitory class of coumarin derivatives from the tropical rainforest tree, *Calophyllum lanigerum*. *J Med Chem* 1992; 35: 2735-2743 [PMID: 1379639 DOI: 10.1021/jm00093a004]
- 47 Bourinbaier AS, Tan X, Nagorny R. Effect of the oral anticoagulant, warfarin, on HIV-1 replication and

- spread. *AIDS* 1993; 7: 129-130 [PMID: 8442905]
- 48 Kostova I. Coumarins as inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Curr HIV Res* 2006; 4: 347-363 [PMID: 16842086 DOI: 10.2174/15701620677709393]
- 49 Kostova I. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005; 5: 29-46 [PMID: 15720259 DOI: 10.2174/1568011053352550]
- 50 Wei EH, Rao MR, Chen XY, Fan LM, Chen Q. Inhibitory effects of praeruptorin C on cattle aortic smooth muscle cell proliferation. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23: 129-132 [PMID: 11866872]
- 51 Wang G, Kuan SS, Francis OJ, Ware GM, Carman AS. A simplified HPLC method for the determination of phytoestrogens in soybean and its processed products. *J Agric Food Chem* 1990; 38: 185-190 [DOI: 10.1021/jf00091a041]
- 52 Franke AA, Custer LJ, Cerna CM, Narala KK. Quantitation of phytoestrogens in legumes by HPLC. *J Agric Food Chem* 1994; 42: 1905-1913 [DOI: 10.1021/jf00045a015]
- 53 Ndebele K, Graham B, Tchounwou PB. Estrogenic activity of coumestrol, DDT, and TCDD in human cervical cancer cells. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 2045-2056 [PMID: 20623010 DOI: 10.3390/ijerph7052045]
- 54 Jacob DA, Temple JL, Patisaul HB, Young LJ, Rissman EF. Coumestrol antagonizes neuroendocrine actions of estrogen via the estrogen receptor alpha. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001; 226: 301-306 [PMID: 11368421]
- 55 Diel P, Olff S, Schmidt S, Michna H. Effects of the environmental estrogens bisphenol A, o,p'-DDT, p-tert-octylphenol and coumestrol on apoptosis induction, cell proliferation and the expression of estrogen sensitive molecular parameters in the human breast cancer cell line MCF-7. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80: 61-70 [PMID: 11867264]
- 56 Sun JS, Li YY, Liu MH, Sheu SY. Effects of coumestrol on neonatal and adult mice osteoblasts activities. *J Biomed Mater Res A* 2007; 81: 214-223 [PMID: 17120206]
- 57 Wu XT, Wang B, Wei JN. Coumestrol promotes proliferation and osteoblastic differentiation in rat bone marrow stromal cells. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009; 90: 621-628 [PMID: 19165772 DOI: 10.1002/jbm.b.31326]
- 58 Nogowski L, Nowak KW, Kaczmarek P, Maćkowiak P. The influence of coumestrol, zearalenone, and genistein administration on insulin receptors and insulin secretion in ovariectomized rats. *J Recept Signal Transduct Res* 2002; 22: 449-457 [PMID: 12503633]
- 59 Nogowski L, Nowak KW, Maćkowiak P. Effect of phytoestrogen--coumestrol and oestrone on some aspects of carbohydrate metabolism in ovariectomized female rats. *Arch Vet Pol* 1992; 32: 79-84 [PMID: 1339577]
- 60 Kane MO, Anselm E, Rattmann YD, Auger C, Schini-Kerth VB. Role of gender and estrogen receptors in the rat aorta endothelium-dependent relaxation to red wine polyphenols. *Vascul Pharmacol* 2009; 51: 140-146 [PMID: 19520189 DOI: 10.1016/j.vph.2009.05.002]
- 61 Wang H, Li H, Moore LB, Johnson MD, Maglich JM, Goodwin B, Ittoop OR, Wisely B, Creech K, Parks DJ, Collins JL, Willson TM, Kalpana GV, Venkatesh M, Xie W, Cho SY, Roboz J, Redinbo M, Moore JT, Mani S. The phytoestrogen coumestrol is a naturally occurring antagonist of the human pregnane X receptor. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 838-857 [PMID: 18096694]
- 62 Eldridge AC, Kwolek WF. Soybean isoflavones: effect of environment and variety on composition. *J Agric Food Chem* 1993; 31: 394-396 [PMID: 6682871]
- 63 Barnes S, Coward L, Kirk M, Sfakianos J. HPLC-mass spectrometry analysis of isoflavones. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 254-262 [PMID: 9492333]
- 64 Reinli K, Block G. Phytoestrogen content of foods--a compendium of literature values. *Nutr Cancer* 1996; 26: 123-148 [PMID: 8875551]
- 65 Kuhnle GG, Dell'Aquila C, Aspinall SM, Runswick SA, Mulligan AA, Bingham SA. Phytoestrogen content of beverages, nuts, seeds, and oils. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 7311-7315 [PMID: 18671400 DOI: 10.1021/jf801534g]
- 66 Thompson LU, Boucher BA, Liu Z, Cotterchio M, Kreiger N. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestan. *Nutr Cancer* 2006; 54: 184-201 [PMID: 16898863]
- 67 Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J Nutr* 1995; 125: 2307-2315 [PMID: 7666247]
- 68 Chang YC, Nair MG. Metabolism of daidzein and genistein by intestinal bacteria. *J Nat Prod* 1995; 58: 1892-1896 [PMID: 8691209]
- 69 Joannou GE, Kelly GE, Reeder AY, Waring M, Nelson C. A urinary profile study of dietary phytoestrogens. The identification and mode of metabolism of new isoflavonoids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 54: 167-184 [PMID: 7662591]
- 70 Coldham NG, Howells LC, Santi A, Montesissa C, Langlais C, King LJ, Macpherson DD, Sauer MJ. Biotransformation of genistein in the rat: elucidation of metabolite structure by product ion mass fragmentology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 70: 169-184 [PMID: 10622405]
- 71 Wang XL, Kim KT, Lee JH, Hur HG, Kim SI. C-ring cleavage of isoflavones daidzein and genistein by a newly isolated human intestinal bacterium *Eubacterium ramulus* Julong 601. *J Microbiol Biotechnol* 2004; 14: 766-771
- 72 Xie YJ, Liu ZG, Gao YN, Wang XL, Hao QH, Yu XM. Bioconversion of genistein to (-)-5-hydroxyequol by a newly isolated cock intestinal anaerobic bacterium. *J Chin Pharm Sci* 2015; 24: 442-448 [DOI: 10.5246/jcps.2015.07.057]
- 73 Hur HG, Lay JO, Beger RD, Freeman JP, Rafii F. Isolation of human intestinal bacteria metabolizing the natural isoflavone glycosides daidzin and genistin. *Arch Microbiol* 2000; 174: 422-428 [PMID: 11195098 DOI: 10.1007/s002030000222]
- 74 Hur HG, Beger RD, Heinze TM, Lay JO, Freeman JP, Dore J, Rafii F. Isolation of an anaerobic intestinal bacterium capable of cleaving the C-ring of the isoflavonoid daidzein. *Arch Microbiol* 2002; 178: 8-12 [PMID: 12070764]
- 75 Wang XL, Hur HG, Lee JH, Kim KT, Kim SI. Enantioselective synthesis of S-equol from dihydrodaidzein by a newly isolated anaerobic human intestinal bacterium. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 214-219 [PMID: 15640190]

- 76 Matthies A, Clavel T, Gütschow M, Engst W, Haller D, Blaut M, Braune A. Conversion of daidzein and genistein by an anaerobic bacterium newly isolated from the mouse intestine. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 4847-4852 [PMID: 18539813 DOI: 10.1128/AEM.00555-08]
- 77 Matthies A, Blaut M, Braune A. Isolation of a human intestinal bacterium capable of daidzein and genistein conversion. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 1740-1744 [PMID: 19139227 DOI: 10.1128/AEM.01795-08]
- 78 王秀伶, 刘子光, 邵子强. 斯奈克氏菌AUH-JLC159及其在左旋-5-OH-EQ生物合成中的应用. 中国专利 2013-09-04
- 79 Hur H, Rafi F. Biotransformation of the isoflavonoids biochanin A, formononetin, and glycitein by *Eubacterium limosum*. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 192: 21-25 [PMID: 11040423]
- 80 Marotti I, Bonetti A, Biavati B, Catizone P, Dinelli G. Biotransformation of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) flavonoid glycosides by bifidobacterium species from human intestinal origin. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 3913-3919 [PMID: 17439230]
- 81 Wang XL, Shin KH, Hur HG, Kim SI. Enhanced biosynthesis of dihydrodaidzein and dihydrogenistein by a newly isolated bovine rumen anaerobic bacterium. *J Biotechnol* 2005; 115: 261-269 [PMID: 15639088 DOI: 10.1016/j.jbiotec.2004.08.014]
- 82 Minamida K, Tanaka M, Abe A, Sone T, Tomita F, Hara H, Asano K. Production of equol from daidzein by gram-positive rod-shaped bacterium isolated from rat intestine. *J Biosci Bioeng* 2006; 102: 247-250 [PMID: 17046543]
- 83 Maruo T, Sakamoto M, Ito C, Toda T, Benno Y. *Adlercreutzia equolifaciens* gen. nov., sp. nov., an equol-producing bacterium isolated from human faeces, and emended description of the genus *Eggerthella*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 58: 1221-1227 [PMID: 18450717]
- 84 Minamida K, Ota K, Nishimukai M, Tanaka M, Abe A, Sone T, Tomita F, Hara H, Asano K. *Asaccharobacter celatus* gen. nov., sp. nov., isolated from rat caecum. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 58: 1238-1240 [PMID: 18450720]
- 85 Yokoyama S, Suzuki T. Isolation and characterization of a novel equol-producing bacterium from human feces. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72: 2660-2666 [PMID: 18838805]
- 86 Yu ZT, Yao W, Zhu WY. Isolation and identification of equol-producing bacterial strains from cultures of pig faeces. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 282: 73-80 [PMID: 18328079 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2008.01108.x]
- 87 Jin JS, Kitahara M, Sakamoto M, Hattori M, Benno Y. *Slackia equolifaciens* sp. nov., a human intestinal bacterium capable of producing equol. *Int J Syst Evol Microbiol* 2010; 60: 1721-1724 [PMID: 19734283 DOI: 10.1099/ijs.0.016774-0]
- 88 Uchiyama S, Ueno T, Suzuki T. Identification of a newly isolated equol-producing lactic acid bacterium from the human feces (In Japanese). *J Enteric Bacteria* 2007; 21: 217-220
- 89 Tsuji H, Moriyama K, Nomoto K, Miyanaga N, Akaza H. Isolation and characterization of the equol-producing bacterium *Slackia* sp. strain NATTS. *Arch Microbiol* 2010; 192: 279-287 [PMID: 20237913 DOI: 10.1007/s00203-010-0546-z]
- 90 郭远洋, 黄雅燕, 叶静, 张学勤, 肖美添. 一株转化大豆苷元为S-雌马酚菌株的筛选和鉴定. 微生物学报 2012; 52: 696-702
- 91 Jin JS, Nishihata T, Kakiuchi N, Hattori M. Biotransformation of C-glucosylisoflavone puerarin to estrogenic (3S)-equol in co-culture of two human intestinal bacteria. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 1621-1625 [PMID: 18670101]
- 92 Schoefer L, Mohan R, Braune A, Birringer M, Blaut M. Anaerobic C-ring cleavage of genistein and daidzein by *Eubacterium ramulus*. *FEMS Microbiol Lett* 2002; 208: 197-202 [PMID: 11959436]
- 93 Li M, Li H, Zhang C, Wang XL, Chen BH, Hao QH, Wang SY. Enhanced biosynthesis of O-desmethylanagolensin from daidzein by a novel oxygen-tolerant cock intestinal bacterium in the presence of atmospheric oxygen. *J Appl Microbiol* 2015; 118: 619-628 [PMID: 25523278 DOI: 10.1111/jam.12732]
- 94 Jin JS, Zhao YF, Nakamura N, Akao T, Kakiuchi N, Hattori M. Isolation and characterization of a human intestinal bacterium, *Eubacterium* sp. ARC-2, capable of demethylating arctigenin, in the essential metabolic process to enterolactone. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 904-911 [PMID: 17473433]
- 95 Wang LQ, Meselhy MR, Li Y, Qin GW, Hattori M. Human intestinal bacteria capable of transforming secoisolariciresinol diglucoside to mammalian lignans, enterodiol and enterolactone. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2000; 48: 1606-1610 [PMID: 11086885 DOI: 10.1248/cpb.48.1606]
- 96 Liu MY, Li M, Wang XL, Liu P, Hao QH, Yu XM. Study on human intestinal bacterium *Blautia* sp. AUH-JLD56 for the conversion of arctigenin to (-)-3'-desmethylarctigenin. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 12060-12065 [PMID: 24236649 DOI: 10.1021/jf403924c]
- 97 Clavel T, Lippman R, Gavini F, Doré J, Blaut M. *Clostridium saccharogumia* sp. nov. and *Lactonifactor longoviformis* gen. nov., sp. nov., two novel human faecal bacteria involved in the conversion of the dietary phytoestrogen secoisolariciresinol diglucoside. *Syst Appl Microbiol* 2007; 30: 16-26 [PMID: 17196483]
- 98 Clavel T, Henderson G, Engst W, Doré J, Blaut M. Phylogeny of human intestinal bacteria that activate the dietary lignan secoisolariciresinol diglucoside. *FEMS Microbiol Ecol* 2006; 55: 471-478 [PMID: 16466386]
- 99 Clavel T, Henderson G, Alpert CA, Philippe C, Rigottier-Gois L, Doré J, Blaut M. Intestinal bacterial communities that produce active estrogen-like compounds enterodiol and enterolactone in humans. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 6077-6085 [PMID: 16204524 DOI: 10.1128/AEM.71.10.6077-6085.2005]
- 100 Clavel T, Borrmann D, Braune A, Doré J, Blaut M. Occurrence and activity of human intestinal bacteria involved in the conversion of dietary lignans. *Anaerobe* 2006; 12: 140-147 [PMID: 16765860 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2005.11.002]
- 101 Jin JS, Kakiuchi N, Hattori M. Enantioselective oxidation of enterodiol to enterolactone by human intestinal bacteria. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 2204-2206 [PMID: 17978502]
- 102 Jin JS, Hattori M. Further studies on a human intestinal bacterium *Ruminococcus* sp. END-1 for transformation of plant lignans to mammalian lignans. *J Agric Food*

- Chem* 2009; 57: 7537-7542 [PMID: 19630415 DOI: 10.1021/jf900902p]
- 103 Xie LH, Ahn EM, Akao T, Abdel-Hafez AA, Nakamura N, Hattori M. Transformation of arctiin to estrogenic and antiestrogenic substances by human intestinal bacteria. *Chem Pharm Bull* (Tokyo) 2003; 51: 378-384 [PMID: 12672988 DOI: 10.1248/cpb.51.378]
- 104 Wang W, Pan Q, Han XY, Wang J, Tan RQ, He F, Dou DQ, Kang TG. Simultaneous determination of arctiin and its metabolites in rat urine and feces by HPLC. *Fitoterapia* 2013; 86: 6-12 [PMID: 23380537 DOI: 10.1016/j.fitote.2013.01.016]
- 105 Heinonen S, Nurmi T, Liukkonen K, Poutanen K, Wähälä K, Deyama T, Nishibe S, Adlercreutz H. In vitro metabolism of plant lignans: new precursors of mammalian lignans enterolactone and enterodiol. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3178-3186 [PMID: 11453749 DOI: 10.1021/jf010038a]
- 106 Jin JS, Zhao YF, Nakamura N, Akao T, Kakiuchi N, Min BS, Hattori M. Enantioselective dehydroxylation of enterodiol and enterolactone precursors by human intestinal bacteria. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 2113-2119 [PMID: 17978485 DOI: 10.1248/bpb.30.2113]
- 107 Wenzel E, Soldo T, Erbersdobler H, Somoza V. Bioactivity and metabolism of trans-resveratrol orally administered to Wistar rats. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 482-494 [PMID: 15779067]
- 108 Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeau JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 7-16 [PMID: 20013887 DOI: 10.1002/mnfr.200900437]
- 109 Azorín-Ortuño M, Yáñez-Gascón MJ, Vallejo F, Pallarés FJ, Larrosa M, Lucas R, Morales JC, Tomás-Barberán FA, García-Conesa MT, Espín JC. Metabolites and tissue distribution of resveratrol in the pig. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 1154-1168 [PMID: 21710561 DOI: 10.1002/mnfr.201100140]
- 110 Zunino SJ, Storms DH. Physiological levels of resveratrol metabolites are ineffective as anti-leukemia agents against Jurkat leukemia cells. *Nutr Cancer* 2015; 67: 266-274 [PMID: 25622018 DOI: 10.1080/01635581.2015.989373]
- 111 Bode LM, Bunzel D, Huch M, Cho GS, Ruhland D, Bunzel M, Bub A, Franz CM, Kulling SE. In vivo and in vitro metabolism of trans-resveratrol by human gut microbiota. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 295-309 [PMID: 23283496 DOI: 10.3945/ajcn.112.049379]
- 112 Menet MC, Marchal J, Dal-Pan A, Taghi M, Nivet-Antoine V, Dargère D, Laprévote O, Beaudeau JL, Aujard F, Epelbaum J, Cottart CH. Resveratrol metabolism in a non-human primate, the grey mouse lemur (*Microcebus murinus*), using ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole time of flight. *PLoS One* 2014; 9: e91932 [PMID: 24663435 DOI: 10.1371/journal.pone.0091932]
- 113 Gasparetto JC, de Francisco TM, Campos FR, Pontarolo R. Development and validation of two methods based on high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for determining 1,2-benzopyrone, dihydrocoumarin, o-coumaric acid, syringaldehyde and kaurenoic acid in guaco extracts and pharmaceutical preparations. *J Sep Sci* 2011; 34: 740-748 [PMID: 21374810 DOI: 10.1002/jssc.201000792]
- 114 Bogan DP, O'Kennedy R. Simultaneous determination of coumarin, 7-hydroxycoumarin and 7-hydroxycoumarin glucuronide in human serum and plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 686: 267-273 [PMID: 8971609]
- 115 Egan DA, O'Kennedy R. Rapid and sensitive determination of coumarin and 7-hydroxycoumarin and its glucuronide conjugate in urine and plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1992; 582: 137-143 [PMID: 1491033]
- 116 Booth AN, Masri MS, Robbins DJ, Emerson OH, Jones FT, Deeds F. Urinary metabolites of coumarin and omicron-coumaric acid. *J Biol Chem* 1959; 234: 946-948 [PMID: 13654297]
- 117 Gasparetto JC, Peccinini RG, de Francisco TM, Cerqueira LB, Campos FR, Pontarolo R. A kinetic study of the main guaco metabolites using syrup formulation and the identification of an alternative route of coumarin metabolism in humans. *PLoS One* 2015; 10: e0118922 [PMID: 25757073 DOI: 10.1371/journal.pone.0118922]
- 118 Lake BG. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 423-453 [PMID: 10418958]
- 119 Lacy A, O'Kennedy R. Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3797-3811 [PMID: 15579072]
- 120 Marrian GF, Haslewood GA. Equol, a new inactive phenol isolated from the ketohydroxyoestrin fraction of mares' urine. *Biochem J* 1932; 26: 1227-1232 [PMID: 16744928]
- 121 Axelson M, Kirk DN, Farrant RD, Cooley G, Lawson AM, Setchell KD. The identification of the weak oestrogen equol [7-hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)chroman] in human urine. *Biochem J* 1982; 201: 353-357 [PMID: 7082293]
- 122 Setchell KD, Borriello SP, Hulme P, Kirk DN, Axelson M. Nonsteroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone-dependent disease. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 569-578 [PMID: 6383008]
- 123 Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 2002; 132: 3577-3584 [PMID: 12468591]
- 124 Muthyala RS, Ju YH, Sheng S, Williams LD, Doerge DR, Katzenellenbogen BS, Helferich WG, Katzenellenbogen JA. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 1559-1567 [PMID: 15018930]
- 125 Lehmann L, Esch HL, Wagner J, Rohnstock L, Metzler M. Estrogenic and genotoxic potential of equol and two hydroxylated metabolites of Daidzein in cultured human Ishikawa cells. *Toxicol Lett* 2005; 158: 72-86 [PMID: 15993745]
- 126 Cassidy A. Dietary phyto-oestrogens: molecular mechanisms, bioavailability and importance to menopausal health. *Nutr Res Rev* 2005; 18: 183-201 [PMID: 19079904 DOI: 10.1079/NRR2005102]
- 127 Setchell KD, Clerici C, Lephart ED, Cole SJ, Heenan C, Castellani D, Wolfe BE, Nechemias-Zimmer L, Brown NM, Lund TD, Handa RJ, Heubi JE. S-equol, a potent

- ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1072-1079 [PMID: 15883431]
- 128 Setchell KD, Brown NM, Summer S, King EC, Heubi JE, Cole S, Guy T, Hokin B. Dietary factors influence production of the soy isoflavone metabolite s-(-)equol in healthy adults. *J Nutr* 2013; 143: 1950-1958 [PMID: 24089421 DOI: 10.3945/jn.113.179564]
 - 129 Slavin JL, Karr SC, Hutchins AM, Lampe JW. Influence of soybean processing, habitual diet, and soy dose on urinary isoflavonoid excretion. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1492S-1495S [PMID: 9848522]
 - 130 Raffi F. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzin to equol. *Metabolites* 2015; 5: 56-73 [PMID: 25594250 DOI: 10.3390/metabo5010056]
 - 131 Rimbach G, De Pascual-Teresa S, Ewins BA, Matsugo S, Uchida Y, Minihiene AM, Turner R, VafeiAdou K, Weinberg PD. Antioxidant and free radical scavenging activity of isoflavone metabolites. *Xenobiotica* 2003; 33: 913-925 [PMID: 14514441]
 - 132 Liang XL, Wang XL, Li Z, Hao QH, Wang SY. Improved in vitro assays of superoxide anion and 1,1-diphenyl- 2-picrylhydrazyl (DPPH) radical-scavenging activity of isoflavones and isoflavone metabolites. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 11548-11552 [PMID: 20973535 DOI: 10.1021/jf102372t]
 - 133 Choi EJ, Kim T. Equol induced apoptosis via cell cycle arrest in human breast cancer MDA-MB-453 but not MCF-7 cells. *Mol Med Rep* 2008; 1: 239-244 [PMID: 21479403]
 - 134 Choi EJ, Ahn WS, Bae SM. Equol induces apoptosis through cytochrome c-mediated caspases cascade in human breast cancer MDA-MB-453 cells. *Chem Biol Interact* 2009; 177: 7-11 [PMID: 18973749 DOI: 10.1016/j.cbi.2008.09.031]
 - 135 Charalambous C, Pitta CA, Constantinou AI. Equol enhances tamoxifen's anti-tumor activity by induction of caspase-mediated apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *BMC Cancer* 2013; 13: 238 [PMID: 23675643 DOI: 10.1186/1471-2407-13-238]
 - 136 Szliszka E, Krol W. Soy isoflavones augment the effect of TRAIL-mediated apoptotic death in prostate cancer cells. *Oncol Rep* 2011; 26: 533-541 [PMID: 21637922 DOI: 10.3892/or.2011.1332]
 - 137 Zheng W, Zhang Y, Ma D, Shi Y, Liu C, Wang P. (±)Equol inhibits invasion in prostate cancer DU145 cells possibly via down-regulation of matrix metalloproteinase-9, matrix metalloproteinase-2 and urokinase-type plasminogen activator by antioxidant activity. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 61-67 [PMID: 22798715 DOI: 10.3164/jcbn.11-54]
 - 138 Liang XL, Li M, Li J, Wang XL. Equol induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells through the intrinsic pathway and the endoplasmic reticulum stress pathway. *Anticancer Drugs* 2014; 25: 633-640 [PMID: 24487643 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000085]
 - 139 Zubik L, Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1459-1465 [PMID: 12791624]
 - 140 Decroos K, Vanhemmens S, Cattoir S, Boon N, Verstraete W. Isolation and characterisation of an equol-producing mixed microbial culture from a human faecal sample and its activity under gastrointestinal conditions. *Arch Microbiol* 2005; 183: 45-55 [PMID: 15578160 DOI: 10.1007/s00203-004-0747-4]
 - 141 Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust Vet J* 1946; 22: 2-12 [PMID: 21028682]
 - 142 Rossiter RC, Beck AB. Physiological and ecological studies on the estrogenic isoflavones in subterranean clover (*Trifolium subterraneum*) I. effects of temperature. *Aust J Agric Res* 1966; 17: 29-37
 - 143 Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, Miike R, Kirk M, Coward L. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 785-794 [PMID: 8896889]
 - 144 Cerundolo R, Michel KE, Court MH, Shrestha B, Refsal KR, Oliver JW, Biourge V, Shofer FS. Effects of dietary soy isoflavones on health, steroidogenesis, and thyroid gland function in dogs. *Am J Vet Res* 2009; 70: 353-360 [PMID: 19254147 DOI: 10.2460/ajvr.70.3.353]
 - 145 Zhang CH, Wang XL, Liang XL, Zhang HL, Hao QH. Effects of (-)-5-hydroxyequol on the lifespan and stress resistance of *Caenorhabditis elegans*. *J Chin Pharm Sci* 2014; 23: 378-384
 - 146 Kinjo J, Tsuchihashi R, Morito K, Hirose T, Aomori T, Nagao T, Okabe H, Nohara T, Masamune Y. Interactions of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (III). Estrogenic activities of soy isoflavone aglycones and their metabolites isolated from human urine. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 185-188 [PMID: 14758030]
 - 147 Morito K, Hirose T, Kinjo J, Hirakawa T, Okawa M, Nohara T, Ogawa S, Inoue S, Muramatsu M, Masamune Y. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 351-356 [PMID: 11305594]
 - 148 Ohtomo T, Uehara M, Peñalvo JL, Adlercreutz H, Katsumata S, Suzuki K, Takeda K, Masuyama R, Ishimi Y. Comparative activities of daidzein metabolites, equol and O-desmethyldangolensin, on bone mineral density and lipid metabolism in ovariectomized mice and in osteoclast cell cultures. *Eur J Nutr* 2008; 47: 273-279 [PMID: 18622636 DOI: 10.1007/s00394-008-0723-x]
 - 149 Evans BA, Griffiths K, Morton MS. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J Endocrinol* 1995; 147: 295-302 [PMID: 7490559]
 - 150 Pelissero C, Lenczowski MJ, Chinzi D, Davail-Cuisset B, Sumpter JP, Fostier A. Effects of flavonoids on aromatase activity, an in vitro study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 57: 215-223 [PMID: 8645631]
 - 151 Adlercreutz H, Bannwart C, Wähälä K, Mäkelä T, Brunow G, Hase T, Arosemena PJ, Kellis JT, Vickery LE. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 44: 147-153 [PMID: 8382517]
 - 152 Schmitt E, Dekant W, Stopper H. Assaying the estrogenicity of phytoestrogens in cells of different estrogen sensitive tissues. *Toxicol In Vitro* 2001; 15: 433-439 [PMID: 11566575]

- 153 于飞, 王世英, 李佳, 张琪, 李朝东, 王秀伶. 兼性肠球菌 *Enterococcus hirae* AUH-HM195对黄豆苷原的开环转化. *微生物学报* 2009; 49: 479-484
- 154 Landete JM. Plant and mammalian lignans: A review of source, intake, metabolism, intestinal bacteria and health. *Food Res Int* 2012; 46: 410-424 [DOI: 10.1016/j.foodres.2011.12.023]
- 155 Kitts DD, Yuan YV, Wijewickreme AN, Thompson LU. Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Mol Cell Biochem* 1999; 202: 91-100 [PMID: 10705999]
- 156 Power KA, Saarinen NM, Chen JM, Thompson LU. Mammalian lignans enterolactone and enterodiol, alone and in combination with the isoflavone genistein, do not promote the growth of MCF-7 xenografts in ovariectomized athymic nude mice. *Int J Cancer* 2006; 118: 1316-1320 [PMID: 16152607]
- 157 Mabrok HB, Klopffleisch R, Ghanem KZ, Clavel T, Blaut M, Loh G. Lignan transformation by gut bacteria lowers tumor burden in a gnotobiotic rat model of breast cancer. *Carcinogenesis* 2012; 33: 203-208 [PMID: 22080573 DOI: 10.1093/carcin/bgr256]
- 158 Saarinen NM, Tuominen J, Pylkkänen L, Santti R. Assessment of information to substantiate a health claim on the prevention of prostate cancer by lignans. *Nutrients* 2010; 2: 99-115 [PMID: 22254011 DOI: 10.3390/nu2020099]
- 159 Chen LH, Fang J, Li H, Demark-Wahnefried W, Lin X. Enterolactone induces apoptosis in human prostate carcinoma LNCaP cells via a mitochondrial-mediated, caspase-dependent pathway. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2581-2590 [PMID: 17876055]
- 160 Mueller SO, Simon S, Chae K, Metzler M, Korach KS. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta in human cells. *Toxicol Sci* 2004; 80: 14-25 [PMID: 15084758]
- 161 Penttinen P, Jaehrling J, Damdimopoulos AE, Inzunza J, Lemmen JG, van der Saag P, Pettersson K, Gauglitz G, Mäkelä S, Pongratz I. Diet-derived polyphenol metabolite enterolactone is a tissue-specific estrogen receptor activator. *Endocrinology* 2007; 148: 4875-4886 [PMID: 17628008]
- 162 Kilkkinen A, Erlund I, Virtanen MJ, Alfthan G, Ariniemi K, Virtamo J. Serum enterolactone concentration and the risk of coronary heart disease in a case-cohort study of Finnish male smokers. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 687-693 [PMID: 16510545]
- 163 Rodriguez-Leyva D, Dupasquier CM, McCullough R, Pierce GN. The cardiovascular effects of flaxseed and its omega-3 fatty acid, alpha-linolenic acid. *Can J Cardiol* 2010; 26: 489-496 [PMID: 21076723]
- 164 Cardozo LF, Vicente GC, Brant LH, Mafra D, Chagas MA, Boaventura GT. Prolonged flaxseed flour intake decreased the thickness of the aorta and modulates some modifiable risk factors related to cardiovascular disease in rats. *Nutr Hosp* 2014; 29: 376-381 [PMID: 24528356 DOI: 10.3305/nh.2014.29.2.7020]
- 165 Kardinaal AF, Morton MS, Brüggemann-Rotgans IE, van Beresteijn EC. Phyto-oestrogen excretion and rate of bone loss in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 850-855 [PMID: 9846600]
- 166 Hu C, Yuan YV, Kitts DD. Antioxidant activities of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside, its aglycone secoisolariciresinol and the mammalian lignans enterodiol and enterolactone in vitro. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 2219-2227 [PMID: 17624649]
- 167 McCann MJ, Rowland IR, Roy NC. The anti-proliferative effects of enterolactone in prostate cancer cells: evidence for the role of DNA licencing genes, mi-R106b cluster expression, and PTEN dosage. *Nutrients* 2014; 6: 4839-4855 [PMID: 25372501 DOI: 10.3390/nu6114839]
- 168 Feng J, Shi Z, Ye Z. Effects of metabolites of the lignans enterolactone and enterodiol on osteoblastic differentiation of MG-63 cells. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 1067-1070 [PMID: 18520031]
- 169 Xu C, Liu Q, Zhang Q, Gu A, Jiang ZY. Urinary enterolactone is associated with obesity and metabolic alteration in men in the US National Health and Nutrition Examination Survey 2001-10. *Br J Nutr* 2015; 113: 683-690 [PMID: 25634494 DOI: 10.1017/S0007114514004115]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



中国汉族人群慢性胰腺炎的CPA1基因突变筛查

朱雨田, 姚伍秀, 汪洋, 陈俊冀, 严茂林, 陈和平

朱雨田, 姚伍秀, 汪洋, 陈俊冀, 严茂林, 陈和平, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院老年疾病研究所 四川省成都市 610072

朱雨田, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基因研究。

基金项目: 四川省科技厅基金资助项目, No. 2011FZ0036; 四川省人民医院青年基金, No. 2015QN19.

作者贡献分布: 基因扩增、序列分析及论文撰写由朱雨田完成; 临床病例与对照收集由姚伍秀、汪洋、陈俊冀及严茂林完成; 陈和平进行指导与质量把关。

通讯作者: 陈和平, 主任医师, 博士生导师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院老年疾病研究所. doctorchenhp@163.com

收稿日期: 2016-09-13
修回日期: 2016-10-11
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-12-18

Screening of CPA1 gene mutations in a Chinese Han population with chronic pancreatitis

Yu-Tian Zhu, Wu-Xiu Yao, Yang Wang, Jun-Ji Chen, Mao-Lin Yan, He-Ping Chen

Yu-Tian Zhu, Wu-Xiu Yao, Yang Wang, Jun-Ji Chen, Mao-Lin Yan, He-Ping Chen, Institute of Geriatric Diseases, Affiliated Hospital of Electronic Science and Technology University; Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: Science and Technology Support Program of the Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2011FZ0036; Youth Foundation of Sichuan Provincial People's Hospital, No. 2015QN19.

Correspondence to: He-Ping Chen, Chief Physician, Institute of Geriatric Diseases, Affiliated Hospital of Electronic Science and Technology University; Sichuan Provincial People's Hospital, 32 Yihuan Road, Qingyang

District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. doctorchenhp@163.com

Received: 2016-09-13
Revised: 2016-10-11
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-12-18

Abstract AIM

To screen the mutations in the carboxypeptidase A1 (CPA1) gene in a Han Chinese population and explore the molecular mechanism behind the pathogenesis of chronic pancreatitis (CP).

METHODS

A total of 146 CP patients treated at Sichuan Provincial People's Hospital and its Chongzhou Branch between October 2014 and April 2016 were included in a case group in this study. Another 200 healthy subjects were selected as a control group. The sequences of the coding region of the CPA1 gene were analyzed using PCR and DNA sequencing and compared with the normal sequence of the CPA1 gene.

RESULTS

In the exon 3 of the CPA1 gene, c.281A>G heterozygous missense mutation and c.370A>G heterozygous missense mutation were detected in one patient each. c.1074C>T heterozygous synonymous mutation in exon 8 was detected in two patients. The c.281A > G, c.370A>G and c.1074C>T mutations were not detected in normal controls. One single nucleotide polymorphism (SNP; rs1126899) was detected in the exon 3 of the CPA1 gene. The distribution of rs1126899 genotype

背景资料

既往研究表明位于7号染色体长臂7q32.2区间的羧肽酶A1 (carboxypeptidase A1, CPA1) 的基因是慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 的致病基因, 但CPA1基因仍存在着散在的突变位点, 有部分患者未见CPA1基因突变, 提示可能有其他基因参与或还存在其他未知的突变位点。

同行评议者

王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰腺外科 (普外二科); 张国顺, 主任医师, 华北理工大学附属医院消化内科

■ 研究前沿

CP的病因学和发病机制至今尚未清晰, 国外报道多种族人群CP患者均存在CPA1基因突变, 中国西南汉族人群中CP是否存在未被发现的基因异常, 迄今为止未见报道。

was statistically significant between the CP group and control group. The percentage of CP patients carrying G allele of rs1126899 polymorphism was significantly higher than that of normal controls (74.0% vs 63.0%, $\chi^2 = 4.641$, $P = 0.031$). The frequency of G allele of rs1126899 was higher in CP patients than in normal controls (49.0% vs 39.2%, $\chi^2 = 6.479$, $P = 0.011$). There were statistically significant differences in the distribution of CC genotype and GG + CG genotype between CP patients and normal controls without alcohol consumption (OR = 1.779, 95%CI: 1.026-3.087, $P = 0.039$).

CONCLUSION

Novel mutations, c.281A>G, c.370A>G and c.1074C>T of the CPA1 gene, may contribute to the development of CP. The rs1126899 C/G polymorphism of the CPA1 gene is associated with a higher risk for CP in the Chinese Han population.

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

Key Words: Chronic pancreatitis; CPA1 gene; Gene mutation

Zhu YT, Yao WX, Wang Y, Chen JJ, Yan ML, Chen HP. Screening of CPA1 gene mutations in a Chinese Han population with chronic pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4677-4683 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4677.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4677>

摘要

目的

对羧肽酶A1(carboxypeptidase A1, CPA1)基因进行突变分析, 探讨中国汉族人群慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的分子发病机制。

方法

收集2014-10/2016-04就诊于四川省人民医院和四川省人民医院崇州分院的CP患者146例作为病例组, 另选取200例健康体检者为对照组。采用PCR扩增及DNA直接测序法对CPA1基因全部外显子进行测序, 并与CPA1基因的正常序列对比分析。

结果

在CPA1基因第3外显子上, 分别检测出1例c.281A>G杂合错义突变和1例c.370A>G杂合错义突变, 另检测到2例第8外显子c.1074C>T杂合同义突变, 在正常对照中均未检测到上

述突变。同时第3外显子检测到rs1126899单核苷酸多态性位点, 且该位点基因型在病例组和对照组的分布具有统计学差异($P = 0.040$), 病例组rs1126899位点G等位基因携带率高于对照组(74.0% vs 63.0%, $\chi^2 = 4.641$, $P = 0.031$), 病例组rs1126899位点G等位基因的频率分布也高于对照组(49.0% vs 39.2%, $\chi^2 = 6.479$, $P = 0.011$), 在不存在酒精因素的病例组与对照组中, CC型携带者与CG+GG型携带者的分布差异具有统计学意义(OR = 1.779, 95%CI: 1.026-3.087, $P = 0.039$)。

结论

CPA1基因c.281A>G、c.370A>G和c.1074C>T突变可能与中国汉族人群CP的发病有关, CPA1基因rs1126899 C/G多态性与中国汉族人群CP的易感性相关。

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

关键词: 慢性胰腺炎; CPA1基因; 突变

核心提要: 本文对146例慢性胰腺炎患者和200例健康对照进行研究, 运用直接测序法筛查到CPA1基因的新突变和有意义的单核苷酸多态性位点, 没有发现国外报道的常见突变, 这可能与地域和种族差异有关。

朱雨田, 姚伍秀, 汪洋, 陈俊翼, 严茂林, 陈和平. 中国汉族人群慢性胰腺炎的CPA1基因突变筛查. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4677-4683 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4677.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4677>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种进展性且不可逆转的胰腺炎症性疾病。临床可表现为发作性腹痛、腹泻、消瘦、黄疸和糖尿病等, 胰腺在长期慢性炎症的刺激下, 胰腺癌的患病率会增加^[1-4]。CP在人群中的年发病率为0.1%-0.2%^[5-7], 是一种由环境和遗传共同作用的复杂性疾病, 发病存在种族差异, 病因至今尚未明确^[8]。2013年, Witt等^[9]通过对944例非酒精性CP患者和3938例对照全外显子测序发现, 在编码羧肽酶A1(carboxypeptidase A1, CPA1)的基因上发现34种突变。同时功能研究显示, 50%的CPA1基因突变会导致CPA1活性丧失, 从而影响其分泌、水解和催化的能力,

表 1 慢性胰腺炎组和正常对照组基本资料

分组	慢性胰腺炎组	正常对照组
<i>n</i>	146	200
年龄(岁)	64.92 ± 6.23	65.72 ± 6.70
性别(男/女)	71/75	98/102
饮酒(%)	24.7	18.5
吸烟(%)	27.4	16.0

表明CPA1的基因突变可能会增加CP患病风险. 本研究应用Sanger直接测序技术检测中国汉族CP人群的CPA1基因突变情况, 进一步探讨CPA1基因与CP病理机制的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 CP患者(病例组)146例, 来源于2014-10/2016-04在四川省人民医院和四川省人民医院崇州分院收治的CP患者, 其诊断标准参照2014年由中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的《慢性胰腺炎诊治指南》^[10], 所有患者均排除肿瘤、高血压、糖尿病等代谢性疾病、自身免疫性疾病等基础疾病. 对照组为同期在四川省人民医院和崇州市人民医院健康体检的人群200例, 有胰腺疾病及其他遗传病者不予纳入(表1). 病例组与对照组均来自无亲缘关系的中国四川地区汉族人群. 本研究经四川省人民医院伦理委员会批准, 全部调查和取样均征得受试者同意并签署知情同意书. 基因组DNA小量抽提试剂盒购自上海生工生物工程技术服务有限公司; MyCycler Thermal Cycler扩增仪购自美国Bio-Rad公司; ABI 3130基因分析仪购自美国ABI公司.

1.2 方法

1.2.1 基因组DNA样品的制备: 抽取全部受试者的外周静脉血(EDTA抗凝)2 mL, 采用基因组DNA小量抽提试剂盒, 提取静脉血白细胞基因组DNA, 并溶解于TE缓冲液中. NanoDrop 2000检测DNA浓度和纯度后, 将DNA工作液校正至50 ng/μL, 于-20 °C保存备用.

1.2.2 引物及PCR反应: 从UCSC基因组数据库网站(<http://genome.ucsc.edu/index.html>)检索CPA1基因序列, 引物设计使用Primer 3.0在线软件, 并委托上海生工公司合成(序列如表1). 10个外显子, 用10对引物进行测序, 扩增反应采用MyCycler Thermal Cycler扩增仪. PCR循环条件: 95 °C预变性5 min, 退火、延伸35个

循环后(退火、延伸温度及时间因外显子不同而不同, 如表2), 72 °C延伸7 min, 4 °C保温, 1%琼脂糖电泳, 获得清晰、片段大小正确条带后PCR产物用于后续基因测序及基因分型.

1.2.3 荧光标记Sanger直接测序法: PCR产物经纯化后, 直接进行DNA测序, 经ABI 3130基因分析仪毛细管电泳法检测荧光信号, 通过判读不同的荧光检测结果, 确定外显子序列碱基的变化, DNA浓度为50 ng/μL, 测序引物浓度为1 μmol/μL.

1.2.4 突变位点分析: 根据NCBI blast(<http://ncbi.nlm.nih.gov/>)在线比对, 将测序结果与CPA1基因cDNA全长进行核准, 确定突变位点的可靠性, 并通过SIFT网站(<http://sift.jcvi.org>)预测突变位点的性质, 以及氨基酸替换是否会影响蛋白质的功能.

统计学处理 运用SPSS17.0软件进行数据分析, 采用 χ^2 检验、*t*检验, 基因型与CP的相关性采用比数比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence intervals, CI)表示, 并行Hardy-Weinberg遗传平衡检验. *P* < 0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 慢性胰腺炎的CPA1基因测序结果分析 在146例患者中, CPA1基因第3外显子分别检测到1例c.281A>G杂合错义突变(CAG>CGG), 导致的氨基酸改变为第94位精氨酸代替谷氨酰胺(Gln94Arg), 1例c.370A>G杂合错义突变(ACC>GCC), 导致的氨基酸改变为第124位丙氨酸代替苏氨酸(Thr124Ala). 在另2例患者中检测到CPA1基因第8外显子c.1074C>T杂合同义突变(TAC>TAT), 突变前后氨基酸均为酪氨酸(Tyr308Tyr)(图1).

2.2 rs1126899位点多态性在两组间的比较 测序分析时检测到病例组与对照组的CPA1基因第3外显子发生了C>G杂合变异, 经SIFT软件分析, 确定其为已知的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)位点(rs1126899). 统计分析显示rs1126899位点基因型在CP病例组和正常对照组的分布差异有统计学意义(*P* < 0.05), 其中CC基因型在病例与对照组中的频率分别是26.0%和37.0%, CG基因型的频率分别是50.0%和47.5%, GG基因型的频率分别为24.0%和15.5%. 在CP组和正常对照组中, rs1126899位点GG、GC、CC基因型

■ 相关报道

Witt等在2013年对多个国家的CP患者进行CPA1基因分析, 发现CPA1基因存在着多个散在的突变位点, 且多数突变位点均会引起功能的改变.

■ 创新盘点

本文通过对中国四川地区CP人群及正常对照人群CPA1基因进行全部外显子直接测序分析,发现了新的突变位点,并检测到有意义的单核苷酸多态性位点.

表 2 CPA1基因10个外显子的引物序列及PCR反应条件

外显子	正向引物序列(5'→3')	反向引物序列(3'→5')	退火温度(℃)	目的片段(bp)
1	TGGCTTATCTCTCCAGCTGC	GCTGTGTTGCCATGTATCTGT	65	383
2	CCTTGGTGCTGTCCCTG	AGTCGCTTCCTAACAGAGTCA	58	361
3	TCTCTGGCCCTATTACCCCT	GCGTTCTACCAGCCATGATG	63	444
4	CGCCTGCTCTGTTTCCATG	GGGAGTCCATTTAACAGCGT	58	362
5	ACAAGCAGAGCCTCTACCTG	CCTTTCCCATGTCCTCTGT	65	354
6	AGAGGACATGGGGAAAGGTG	TCACCCCAATGCCAATCAC	55	366
7	CTTGTGTTGAGGGCTTCCAC	ATCCCAAGAGCCCTCAGA	58	375
8	AGTGAGCCCTCCATACCAC	TACTCTGGAGGTGTCTGTGC	58	410
9	GAAGGGCCAGAAAAGTGTGC	GCCAGCAGTTGACAGATCTG	55	399
10	GACTCCACTCAGCATTGCAC	CAGACACTCCACATGCAAGC	65	416

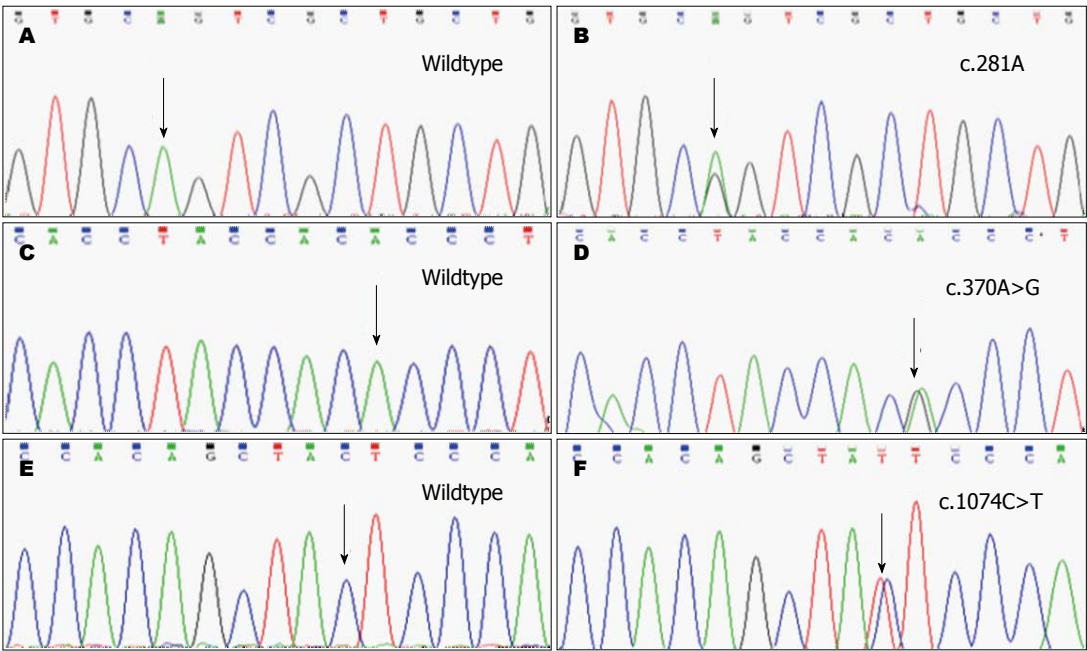


图 1 CPA1基因第3和第8外显子测序图. A: 第3外显子野生型; B: 第3外显子c.281A>G杂合突变; C: 第3外显子野生型; D: 第3外显子c.370A>G杂合突变; E: 第8外显子野生型; F: 第8外显子c.1074C>T杂合突变(箭头示突变位点).

频率($\chi^2 = 6.424, P = 0.040$)和等位基因G、C频率($\chi^2 = 6.479, P = 0.011$)具有显著的统计学差异(表3).

2.3 rs1126899位点多态性与酒精因素的关系在酒精性病例组和对照组中, CC型携带者与CG+GG型携带者的分布差异无统计学意义($P>0.05$); 在非酒精性病例组与对照组中, CC型携带者与CG+GG型携带者的分布差异具有统计学意义($OR = 1.779, 95\%CI: 1.026-3.087, P = 0.039$)(表4).

3 讨论

CP是一种由遗传和环境因素共同作用所致的复杂性疾病, 发病机制尚不清晰, 且近几年来

其发病率呈上升趋势^[9,11]. 自1996年Whitcomb等^[12]确定第一个CP易感基因PRSS1以来, 已相继发现多个与CP发病相关的易感基因和SNP位点. 诸多遗传学研究^[12-20]表明, 胰腺内胰蛋白酶活性的变化在CP发病机制中发挥着重要作用, 阳离子胰蛋白酶(PRSS1)的功能获得性突变、胰腺胰蛋白酶抑制剂(SPINK1)和糜蛋白酶(CTRC)的功能丧失性突变均会增加CP的患病风险, 阴离子胰蛋白酶(PRSS2)和PRSS1启动子区的突变却可以有效阻止CP的发生. 因此, 明确基因异常与CP发病的关系, 将有助于深化对CP发病机制的认识.

参与编码CPA1的CPA1基因是目前少数明确与CP发病相关的基因之一^[21]. CPA1基因

表 3 rs1126899位点基因型与等位基因分布在CP组和对照组中的比较 $n(\%)$

基因型/等位基因	慢性胰腺炎组	对照组	χ^2 值	P 值
n	146	200		
基因型			6.424	0.040
GG	35(24.0)	31(15.5)		
CG	73(50.0)	95(47.5)		
CC	38(26.0)	74(37.0)		
CG+GG	108(74.0)	126(63.0)	4.641	0.031
等位基因			6.479	0.011
C	149(51.0)	243(60.8)		
G	143(49.0)	157(39.2)		

应用要点

本文可为CP的突变基因库提供实验数据, 国外报道的CPA1基因常见突变可能并非本地区的常见突变位点, 突变位点可能存在其他外显子和/或内含子邻近区域突变。

表 4 酒精因素在病例组和对照组中rs1126899位点不同基因型携带者的比较

基因型	酒精性			非酒精性		
	病例/对照	OR值	P 值	病例/对照	OR值	P 值
CC	13/18	1.0		25/56	1.0	
CG+GG	23/19	1.676(0.657–4.278)	0.279	85/107	1.779(1.026–3.087)	0.039

位于染色体7q32.2上, 长约8 kb, 包含10个外显子, CPA1基因编码的羧肽酶是锌金属蛋白酶家族中的成员之一, 非激活态原蛋白由419个氨基酸构成, 包括16个氨基酸分泌信号肽和94个氨基酸长肽^[9]。人的胰液中存在3种不同类型的羧肽酶: CPA1、CPA2和CPB1, A型羧肽酶即CPA1和CPA2是一部分哺乳动物组织分泌的肽链端水解酶, 能在被糜蛋白酶和蛋白酶作用后的芳香族和脂肪族氨基酸残基上发挥功能, 其中CPA1是一种被胰蛋白酶激活后由胰腺分泌的无活性酶原^[22]。CPA1基因不仅与胰腺的消化功能有关, 还可以参与调控金属羧肽酶相关通路^[23], 并且Christianson等^[24]发现CPA1基因在大鼠脑、心、胃、肠组织里面均有较低水平的表达。Witt等^[9]在患有CP的德国人群、欧洲人群、印度人群和日本人群中均发现, 编码羧肽酶的CPA1基因上存在多种基因突变, 包括31种错义突变, 1种无义突变, 1种移码突变和1种剪切位点突变, CP患者携带最多的是第7外显子c.758C>G突变、第9内含子c.1073-2A>G突变以及第10外显子c.1144C>T突变。

目前, 检测基因突变的方法主要有: 直接测序法、错配的化学切割分析、单链构象多态分析、核糖核酸酶切法、变性梯度凝胶电泳等^[25]。直接测序技术是目前检测基因突变的常用方法, 因该技术检测结果具有客观性和特异性好的优点, 从而使直接测序法成为基因

突变检测的金标准^[26]。本研究中对病例组和对照组进行Sanger直接测序, 检出了已报道的CPA1基因第3外显子c.281A>G杂合错义突变, 另检测到2个新突变, 第3外显子c.370A>G杂合错义突变和第8外显子c.1074C>T杂合同义突变, 经检索国内外文献, 未见报道。同时还在患者和正常对照检测到CPA1基因1个SNP位点(rs1126899), 其等位基因频率及基因型分布在两组间的差异具有统计学意义($P<0.05$)。由于国外报道CP的病因主要与酗酒等因素相关^[27-31], 而国内则以胆源性CP为主^[32-34], 所以进一步探讨了rs1126899位点多态性与酒精因素的关系, 在不存在酒精因素的两组中, CC型携带者与CG+GG型携带者的分布差异具有统计学意义($OR = 1.779$, $95\%CI: 1.026-3.087$, $P = 0.039$)。

本研究通过CPA1基因进行突变分析, 探讨中国汉族人群CP的分子发病机制, 研究结果丰富了CP突变数据库, 以后还需进行多中心大样本队列研究, 对检测到的CPA1基因新的突变位点进一步验证, 并进行相应的功能研究, 为有效预防CP的发生提供基因水平的依据。

4 参考文献

- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261 [PMID: 23622135 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068]

同行评价

本文通过CPA1基因进行突变分析, 探讨中国汉族人群CP的分子发病机制, 选题新颖, 研究结果丰富了我国CP突变数据库, 有一定的价值。

- 2 Pinho AV, Chantrill L, Rooman I. Chronic pancreatitis: a path to pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2014; 345: 203-209 [PMID: 23981573 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.015]
- 3 Cheng H, Luo G, Lu Y, Jin K, Guo M, Xu J, Long J, Liu L, Yu X, Liu C. The combination of systemic inflammation-based marker NLR and circulating regulatory T cells predicts the prognosis of resectable pancreatic cancer patients. *Pancreatology* 2016 Sep 16. [Epub ahead of print] [PMID: 27665172 DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.007]
- 4 Lee JM, Lee HS, Hyun JJ, Choi HS, Kim ES, Keum B, Seo YS, Jeon YT, Chun HJ, Um SH, Kim CD. Prognostic value of inflammation-based markers in patients with pancreatic cancer administered gemcitabine and erlotinib. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 555-562 [PMID: 27559435 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i7.555]
- 5 O'Sullivan JN, Nobrega FT, Morlock CG, Brown AL, Bartholomew LG. Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, 1940 to 1969. *Gastroenterology* 1972; 62: 373-379 [PMID: 5011528]
- 6 Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined german population. *Pancreatology* 2002; 2: 469-477 [PMID: 12378115 DOI: 10.1159/000064713]
- 7 Bornman PC, Botha JF, Ramos JM, Smith MD, Van der Merwe S, Watermeyer GA, Ziady CC. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J* 2010; 100: 845-860 [PMID: 21414280]
- 8 Tandon RK, Sato N, Garg PK. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 508-518 [PMID: 11982735]
- 9 Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, Bence M, Szmola R, Oracz G, Macek M, Bhatia E, Steigenberger S, Lasher D, Bühler F, Delaporte C, Tebbing J, Ludwig M, Pilsak C, Saum K, Bugert P, Masson E, Paliwal S, Bhaskar S, Sobczynska-Tomaszewska A, Bak D, Balascak I, Choudhuri G, Nageshwar Reddy D, Rao GV, Thomas V, Kume K, Nakano E, Kakuta Y, Shimosegawa T, Durko L, Szabó A, Schnúr A, Hegyi P, Rakonczay Z, Pfützer R, Schneider A, Groneberg DA, Braun M, Schmidt H, Witt U, Friess H, Algül H, Landt O, Schuelke M, Krüger R, Wiedenmann B, Schmidt F, Zimmer KP, Kovacs P, Stumvoll M, Blüher M, Müller T, Janecke A, Teich N, Grützmann R, Schulz HU, Mössner J, Keim V, Löhr M, Férec C, Sahin-Tóth M. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2013; 45: 1216-1220 [PMID: 23955596 DOI: 10.1038/ng.2730]
- 10 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 慢性胰腺炎诊治指南(2014). 中国实用外科杂志 2014; 35: 277-282
- 11 Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2011; 377: 1184-1197 [PMID: 21397320 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61852-1]
- 12 Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-145 [PMID: 8841182 DOI: 10.1038/ng1096-141]
- 13 Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE, Neoptolemos JP, Lerch MM, Tector M, Sandhu BS, Guda NM, Orlichenko L, Alkaade S, Amann ST, Anderson MA, Baillie J, Banks PA, Conwell D, Coté GA, Cotton PB, DiSario J, Farrer LA, Forsmark CE, Johnstone M, Gardner TB, Gelrud A, Greenhalf W, Haines JL, Hartman DJ, Hawes RA, Lawrence C, Lewis M, Mayerle J, Mayeux R, Melhem NM, Money ME, Muniraj T, Papachristou GI, Pericak-Vance MA, Romagnuolo J, Schellenberg GD, Sherman S, Simon P, Singh VP, Slivka A, Stolz D, Sutton R, Weiss FU, Wilcox CM, Zarnescu NO, Wisniewski SR, O'Connell MR, Kienholz ML, Roeder K, Barmada MM, Yadav D, Devlin B. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet* 2012; 44: 1349-1354 [PMID: 23143602 DOI: 10.1038/ng.2466]
- 14 Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 7-10 [PMID: 10381903]
- 15 Le Maréchal C, Masson E, Chen JM, Morel F, Ruzsniwski P, Levy P, Férec C. Hereditary pancreatitis caused by triplication of the trypsinogen locus. *Nat Genet* 2006; 38: 1372-1374 [PMID: 17072318 DOI: 10.1038/ng1904]
- 16 Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213-216 [PMID: 10835640 DOI: 10.1038/76088]
- 17 Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Bhaskar S, Sriram PV, Singh L. Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis. *J Med Genet* 2002; 39: 347-351 [PMID: 12011155]
- 18 Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, Schulz HU, Gress TM, Pfützer R, Löhr M, Kovacs P, Blüher M, Stumvoll M, Choudhuri G, Hegyi P, te Morsche RH, Drenth JP, Truninger K, Macek M, Puhl G, Witt U, Schmidt H, Büning C, Ockenga J, Kage A, Groneberg DA, Nickel R, Berg T, Wiedenmann B, Bödeker H, Keim V, Mössner J, Teich N, Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2008; 40: 78-82 [PMID: 18059268 DOI: 10.1038/ng.2007.44]
- 19 Masson E, Chen JM, Scotet V, Le Maréchal C, Férec C. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet* 2008; 123: 83-91 [PMID: 18172691 DOI: 10.1007/s00439-007-0459-3]
- 20 Witt H, Sahin-Tóth M, Landt O, Chen JM, Kähne T, Drenth JP, Kukor Z, Szepessy E, Halangk W,

- Dahm S, Rohde K, Schulz HU, Le Maréchal C, Akar N, Ammann RW, Truninger K, Bargetzi M, Bhatia E, Castellani C, Cavestro GM, Cerny M, Destro-Bisol G, Spedini G, Eiberg H, Jansen JB, Koudova M, Rausova E, Macek M, Malats N, Real FX, Menzel HJ, Moral P, Galavotti R, Pignatti PF, Rickards O, Spicak J, Zarnescu NO, Böck W, Gress TM, Friess H, Ockenga J, Schmidt H, Pfützer R, Löhr M, Simon P, Weiss FU, Lerch MM, Teich N, Keim V, Berg T, Wiedenmann B, Luck W, Groneberg DA, Becker M, Keil T, Kage A, Bernardova J, Braun M, Güldner C, Halangk J, Rosendahl J, Witt U, Treiber M, Nickel R, Férec C. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 668-673 [PMID: 16699518 DOI: 10.1038/ng1797]
- 21 Ravi Kanth V, Nageshwar Reddy D. Genetics of acute and chronic pancreatitis: An update. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 427-437 [PMID: 25400986 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.427]
- 22 Joshi L, St Leger RJ. Cloning, expression, and substrate specificity of MeCPA, a zinc carboxypeptidase that is secreted into infected tissues by the fungal entomopathogen *Metarhizium anisopliae*. *J Biol Chem* 1999; 274: 9803-9811 [PMID: 10092670]
- 23 Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270: 14477-14484 [PMID: 7782309]
- 24 Christianson DW, Mangani S, Shoham G, Lipscomb WN. Binding of D-phenylalanine and D-tyrosine to carboxypeptidase A. *J Biol Chem* 1989; 264: 12849-12853 [PMID: 2568989]
- 25 Wiley SR, Raman VS. Molecular Methods and Bioinformatic Tools for Adjuvant Characterization by High-Throughput Sequencing. *Methods Mol Biol* 2017; 1494: 353-368 [PMID: 27718207 DOI: 10.1007/978-1-4939-6445-1_26]
- 26 刘伟, 王丽, 余英豪, 王旭洲, 武一曼, 吴在增, 欧阳学农, 王烈. k-ras基因在中国结直肠癌患者中的突变状态. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1367-1374
- 27 Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2016; 387: 1957-1966 [PMID: 26948434 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0]
- 28 Capurso G, Archibugi L, Stigliano S, Delle Fave G. [Epidemiology, clinical features and treatment of chronic pancreatitis: current knowledge and future perspectives]. *Recenti Prog Med* 2016; 107: 328-336 [PMID: 27362725 DOI: 10.1701/2296.24696]
- 29 Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, Monroe KR. Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking, and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort. *Pancreas* 2016; 45: 819-825 [PMID: 27171516 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000657]
- 30 Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine* 2015; 2: 1996-2002 [PMID: 26844279 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023]
- 31 Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaaers JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Spanier BW, Heisterkamp J, van der Harst E, van Eijck CH, Besselink MG, Gooszen HG, van Santvoort HC, Boermeester MA. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 738-746 [PMID: 26772149 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.04]
- 32 王兴鹏, 张汝玲. 慢性胰腺炎. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 778-780
- 33 Wang Q, Shen M, Leng X, Zeng X, Zhang F, Qian J. Prevalence, severity, and clinical features of acute and chronic pancreatitis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2016; 36: 1413-1419 [PMID: 27379762 DOI: 10.1007/s00296-016-3526-z]
- 34 Pan J, Xin L, Wang D, Liao Z, Lin JH, Li BR, Du TT, Ye B, Zou WB, Chen H, Ji JT, Zheng ZH, Hu LH, Li ZS. Risk Factors for Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis: A Cohort of 2,011 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3251 [PMID: 27057870 DOI: 10.1097/MD.0000000000003251]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

氟尿嘧啶植入剂和注射液在MKN-45裸鼠腹膜移植瘤腹腔化疗中的差异

朱金峰, 曾薇, 葛磊, 王海江

背景资料

临床上在预防胃癌术中腹腔播散以及控制晚期胃癌腹水性腹水时,常使用氟尿嘧啶的不同剂型,但缺乏相关的基础研究。本文通过在胃癌腹腔播散的动物模型中进行实验,揭示氟尿嘧啶注射液及植入剂腹腔化疗疗效的差异,为临床治疗提供实验基础。

朱金峰, 葛磊, 王海江, 新疆医科大学附属医院胃肠外科
新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

曾薇, 新疆医科大学附属医院肺内科一病区 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

朱金峰, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤发病机制及诊疗方面的研究。

基金项目: 新疆医科大学科研创新基金资助项目, No. XJC2013115.

作者贡献分布: 此课题由朱金峰、曾薇、葛磊及王海江设计; 研究过程由朱金峰、曾薇及葛磊操作完成; 数据分析、研究所用新试剂及分析工具由朱金峰与曾薇提供; 本论文写作由朱金峰完成。

通讯作者: 王海江, 教授, 主任医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市苏州东街789号, 新疆医科大学附属医院胃肠外科. wanghaijiang@medmail.com.cn
电话: 0991-7819106
传真: 0991-79681111

收稿日期: 2016-09-10
修回日期: 2016-10-18
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Inhibitory effect of intraperitoneal chemotherapy with sustained-release fluorouracil vs fluorouracil injection on peritoneally transplanted MKN-45 tumors in nude mice

Jin-Feng Zhu, Wei Zeng, Lei Ge, Hai-Jiang Wang

Jin-Feng Zhu, Lei Ge, Hai-Jiang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang

Uygur Autonomous Region, China

Wei Zeng, First Department of Lung Cancer Chemotherapy, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Innovation Fund of Xinjiang Medical University, No. XJC2013115.

Correspondence to: Hai-Jiang Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, 789 East Suzhou Street, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. wanghaijiang@medmail.com.cn

Received: 2016-09-10

Revised: 2016-10-18

Accepted: 2016-10-24

Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To compare the inhibitory effect of sustained-release fluorouracil (Sinofuan) and fluorouracil injection on peritoneally transplanted MKN-45 tumors in nude mice.

METHODS

Fifty-one nude mice peritoneally transplanted with MKN-45 cells were randomly divided into three groups: control group, fluorouracil injection group (2 mg/nude mouse), and sustained-release fluorouracil group (2 mg/nude mouse). The general status of the nude mice, body mass changes and survival were observed. Ascites volume was measured, the number of tumor cells per milliliter of ascites was counted, and tumor cell apoptosis was detected.

同行评议者

崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院; 范跃祖, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院大外科/外科教研室; 王凯峰, 副主任医师, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

RESULTS

Compared with the control group, the general status of nude mice from the fluorouracil injection group and sustained-release fluorouracil group were better with regard to slower weight gain, delayed systemic symptoms and prolonged survival ($P < 0.05$). The median survival of mice in the sustained-release fluorouracil group was prolonged compared with the fluorouracil injection group (25 d vs 19 d, $P < 0.01$). Ascites volume in the sustained-release fluorouracil group was less than that in the fluorouracil injection group [$(5.66 \text{ mL} \pm 1.00 \text{ mL})$ vs $(8.78 \text{ mL} \pm 1.19 \text{ mL})$, $P < 0.01$], but the difference in the number of ascitic tumor cells per milliliter between the two groups was not statistically significant [$(2.75 \times 10^8/\text{mL} \pm 0.71 \times 10^8/\text{mL})$ vs $(3.46 \times 10^8/\text{mL} \pm 0.69 \times 10^8/\text{mL})$]. Tumor cell apoptosis rate was significantly higher in the sustained-release fluorouracil group than in the fluorouracil injection group ($14.49\% \pm 0.80\%$ vs $2.03\% \pm 0.64\%$, $P < 0.01$).

CONCLUSION

Sustained-release fluorouracil is better than fluorouracil injection in intraperitoneal chemotherapy for peritoneally transplanted MKN-45 tumors in nude mice.

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

Key Words: Sustained-release fluorouracil; Sinofuan; 5-FU; Gastric cancer; Nude mice; Malignant ascites

Zhu JF, Zeng W, Ge L, Wang HJ. Inhibitory effect of intraperitoneal chemotherapy with sustained-release fluorouracil vs fluorouracil injection on peritoneally transplanted MKN-45 tumors in nude mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4684-4690 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4684.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4684>

摘要

目的

研究氟尿嘧啶植入剂(中人氟安, Sinofuan)和注射液对胃癌细胞腹腔播散化疗疗效的差异及其机制。

方法

♀BALB/c(nu/nu)裸鼠, 每只腹腔注射0.5 mL (含 2×10^6 个)MKN-45细胞悬液建立裸鼠腹膜移植瘤模型。选取51只成瘤裸鼠, 随机数字

法分为对照组、氟尿嘧啶注射液组(2 mg/只)和氟尿嘧啶植入剂组(2 mg/只)。严密观察各组裸鼠的一般状态、体质量变化和生存期, 测量腹水体积, 显微镜下计数每毫升腹水中的肿瘤细胞数, 流式细胞仪检测腹水肿瘤细胞凋亡率。

结果

与对照组相比, 氟尿嘧啶注射液组和氟尿嘧啶植入剂组裸鼠的一般状态良好, 体质量增长缓慢, 全身症状出现较晚, 生存期延长(与对照组相比, 均 $P < 0.05$), 其中, 氟尿嘧啶植入剂组中位生存期较氟尿嘧啶注射液组亦延长(25 d vs 19 d, $P < 0.01$)。氟尿嘧啶植入剂组的腹水体积少于氟尿嘧啶注射液组 [$(5.66 \text{ mL} \pm 1.00 \text{ mL})$ vs $(8.78 \text{ mL} \pm 1.19 \text{ mL})$, $P < 0.01$]; 但两组每毫升腹水中的肿瘤细胞数差异无统计学意义 [$(2.75 \times 10^8/\text{mL} \pm 0.71 \times 10^8/\text{mL})$ vs $(3.46 \times 10^8/\text{mL} \pm 0.69 \times 10^8/\text{mL})$]。氟尿嘧啶植入剂组的肿瘤细胞凋亡率高于氟尿嘧啶注射液组 ($14.49\% \pm 0.80\%$ vs $2.03\% \pm 0.64\%$, $P < 0.01$)。

结论

氟尿嘧啶植入剂对胃癌腹腔播散有更明显的抑制作用。

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

关键词: 氟尿嘧啶植入剂/中人氟安; 氟尿嘧啶注射液; 胃癌; 裸鼠; 腹水

核心提要: 腹腔播散是晚期胃癌常见的转移方式, 5-氟尿嘧啶是最主要的胃癌腹腔化疗药物, 其缓释剂型释药时间长, 有研究显示氟尿嘧啶植入剂局部药物浓度高而血药浓度低。本文旨在研究氟尿嘧啶植入剂及注射液腹腔化疗疗效的差异, 为临床治疗提供实验基础。

朱金峰, 曾薇, 葛磊, 王海江. 氟尿嘧啶植入剂和注射液在MKN-45裸鼠腹膜移植瘤腹腔化疗中的差异. *世界华人消化杂志* 2016; 24(35): 4684-4690 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4684.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4684>

0 引言

胃癌是我国也是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 居恶性肿瘤发病率和死亡率的前列^[1,2]。我国新发胃癌患者中, 早期者仅占5%-10%^[3], 大多数患者就诊时病期较晚^[4]。腹腔播散是晚期

■ 研究前沿

本文探讨了在动物实验中氟尿嘧啶植入剂与注射液腹腔化疗疗效差异, 以期在临床工作中为胃癌的术中化疗、晚期胃癌癌性腹水的腹腔化疗的药物剂型选择提供依据。

■ 相关报道

近年较多研究证实氟尿嘧啶注射液及植入剂在胃癌的术中化疗及腹水治疗中起着重要的作用, 但对于剂型选择及依据鲜少实验研究。

胃癌常见的转移方式, 可出现癌性腹水, 消化道、泌尿系、胆道梗阻, 甚至恶病质, 预后很差^[5-10], 中位生存期一般不超过6 mo^[11-13]。因常规治疗方式效果均不理想^[14,15], 而腹腔化疗因腹腔内局部药物浓度高, 血药浓度低, 代谢慢, 作用时间长, 全身不良反应少等优点而成为目前研究较多的治疗方法^[16-19]。5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)是最主要的胃癌化疗药物^[20], 但其半衰期短, 不良反应较大, 其疗效不仅与药物浓度有关, 而且更与作用时间密切相关^[21]。中人氟安(氟尿嘧啶植入剂, Sinofuan)为5-FU的缓释剂型, 植入体内后, 释药时间长, 局部药物浓度高而血药浓度低^[19,22]。课题组前期实验建立了胃癌腹腔播散的动物实验模型, 确定了中人氟安用于裸鼠腹膜移植瘤腹腔化疗的最佳剂量^[23]。本实验在此成熟的动物模型中进行治疗实验研究, 揭示氟尿嘧啶注射液及植入剂腹腔化疗疗效的差异, 为临床治疗提供实验基础。

1 材料和方法

1.1 材料 ♀BALB/c(nu/nu)裸小鼠(4-5 wk, 18-20 g)均购自上海斯莱克实验动物公司(上海, 中国)。自由饮食, 饲养于SPF级环境中, 温度控制在25℃, 12 h光照周期。MKN-45细胞株由新疆肿瘤防治研究所提供。氟尿嘧啶植入剂(商品名: 中人氟安, 每粒约含2 mg 5-FU; 芜湖先声中人药业有限公司)、5-FU注射液(25 mg/mL; 10 mL/支; 上海旭东海普制药厂)、PE Annexin V凋亡检测试剂盒(美国BD公司)、胎牛血清(以色列Biological Industries公司)、胰蛋白酶(以色列Biological Industries公司)、RPMI-1640(以色列Biological Industries公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立: 低分化高转移性人胃腺癌细胞系MKN-45细胞复苏后, 以含10%胎牛血清的RPMI-1640培养, 胰酶消化传代后, 取对数生长期的细胞, 经胰酶消化后, 800 rpm, 3 min离心后, 以0.9%氯化钠注射液重悬, 800 rpm, 3 min离心洗涤两次后, 以0.9%氯化钠注射液调整活细胞浓度为 4×10^6 /mL, 每只裸鼠腹腔注射0.5 mL(含 2×10^6 个)MKN-45细胞悬液, 以此作为实验第1天。

1.2.2 实验分组和给药方法: 在前期实验中, 32只裸小鼠, 每组8只, 分别为赋型剂对照组、氟

尿嘧啶植入剂低剂量组(2 mg/只)、中剂量组(4 mg/只)和高剂量组(6 mg/只)。低剂量(2 mg/只)的氟尿嘧啶植入剂对于裸鼠MKN-45腹膜移植瘤的形成具有良好的抑制作用, 可以延长腹膜移植瘤裸鼠的生存期, 且安全性好。此剂量下, 可以观察到的化疗不良反应主要为腹泻。裸鼠对中剂量(4 mg/只)和高剂量(6 mg/只)的氟尿嘧啶植入剂耐受性差, 腹泻、纳差、消瘦等不良反应明显, 裸鼠很快出现体质量减轻及死亡。因此, 在本实验中, 5-FU注射液及氟尿嘧啶植入剂的剂量定为2 mg/只, 化疗不良反应主要观察指标为腹泻。

裸鼠按体质量由小至大编号1-51, 随机数字法分为3组: 氟尿嘧啶植入剂组, 氟尿嘧啶注射液组, 生理盐水对照组, 每组17只(5只用于检测, 另12只用于生存期观察)。根据前期实验结果选择中人氟安组和氟尿嘧啶注射液组的给药剂量为2 mg/只。于MKN-45细胞腹腔接种第4天开始给予干预措施。生理盐水及氟尿嘧啶注射液以1 mL注射器给药, 氟尿嘧啶植入剂以植入针给药。氟尿嘧啶植入剂组: 每只裸鼠腹腔植入中人氟安1粒(含5-FU约2 mg); 氟尿嘧啶注射液组: 每只裸鼠腹腔注射含2 mg的5-FU注射液0.5 mL(5-FU注射液160 μ L+0.9%氯化钠注射液340 μ L); 生理盐水组: 每只裸鼠腹腔注射0.5 mL 0.9%氯化钠注射液。

1.2.3 裸鼠腹水体积和肿瘤细胞数的计数: 于接种后第13天以断髓法随机处死各组中的5只。无菌条件下开腹, 收集腹水, 计算体积。每份标本取200 μ L用4℃PBS稀释10倍, 按血细胞计数法记录每毫升腹水中的肿瘤细胞数。剩余腹水以流式细胞术分析凋亡情况。

1.2.4 流式细胞仪检测: 按照PE Annexin V试剂盒说明书, 以Vantage SE型流式细胞仪(美国BD公司)检测肿瘤细胞凋亡率; 以4℃PBS调整细胞浓度为 2.0×10^5 个/mL, 检测肿瘤细胞凋亡。

1.2.5 一般情况及生存期观察: 每组另12只裸鼠在实验期间, 每日观察裸鼠饮食、化疗不良反应, 隔日记录体质量、腹围变化至化疗组全部裸鼠死亡, 绘制小鼠体质量变化曲线。记录各组小鼠的生存时间。

统计学处理 采用SPSS 20.0软件。计量资料正态分布用mean \pm SD表示, 对所有的样本进行正态检验, 各组间均数比较采用方差分析, 组间两两比较采用Bonferroni *t*检验; 用

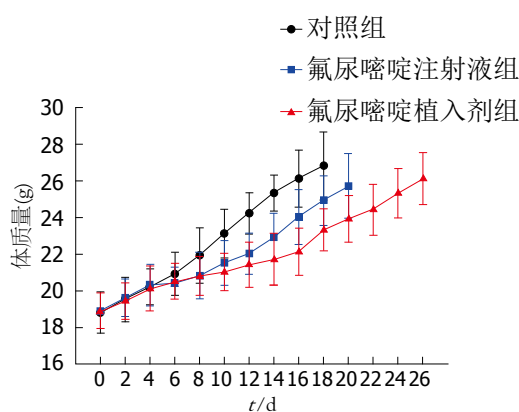


图 1 3组裸鼠体质量变化。

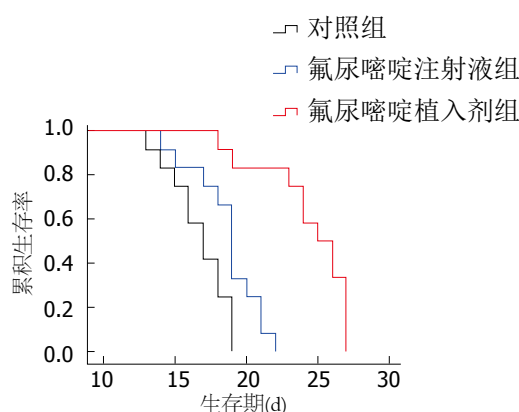


图 2 3组裸鼠生存曲线。

创新盘点
氟尿嘧啶植入剂的临床应用和研究有一定的报道, 但动物实验研究相对较少, 因此具有一定的新意。

表 1 不同处理组裸鼠的生存时间

分组	中位生存期(d)	95%CI
对照组	17	15.33-18.67
氟尿嘧啶注射液组	19 ^a	18.20-19.80 ^a
氟尿嘧啶植入剂组	25 ^{b,d}	22.74-27.26 ^{b,d}

^a $P < 0.05$, $\chi^2 = 5.691$; ^b $P < 0.01$, $\chi^2 = 19.271$ vs 对照组。

^d $P < 0.01$, $\chi^2 = 16.512$ vs 氟尿嘧啶注射液组。

表 2 氟尿嘧啶注射液及植入剂对腹膜移植瘤裸鼠腹水体积和腹水中肿瘤细胞数的影响

分组	腹水体积(mL)	肿瘤细胞数($\times 10^6$ /mL)
对照组	10.80 \pm 1.04	4.05 \pm 0.91
氟尿嘧啶注射液组	8.78 \pm 1.19 ^a	3.46 \pm 0.69
氟尿嘧啶植入剂组	5.66 \pm 1.00 ^{b,d}	2.75 \pm 0.71

^a $P < 0.05$, $t = 2.02$; ^b $P < 0.01$, $t = 5.14$ vs 对照组。 ^d $P < 0.01$, $t = 3.12$ vs 氟尿嘧啶注射液组。

Kaplan-Meier法绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 与氟尿嘧啶注射液组对比, 氟尿嘧啶植入剂组的生存期长, 化疗相关不良反应轻 接种后第1-4天对照组裸鼠的体质量随腹水的增多呈快速增加, 但一般状态尚可, 与对照组相比, 给药后氟尿嘧啶植入剂组裸鼠体质量增加较平缓, 氟尿嘧啶注射液组体质量增加较快(图1)。第6天后裸鼠逐渐表现为精神萎靡不振、活动减少, 进食进水减少, 晚期腹部膨隆明显, 并呈恶液质状态, 至第13天对照组裸鼠开始死亡, 第19天全部死亡。与对照组相比, 用药后氟尿嘧啶注射液组裸鼠第14天开始出现死亡, 至第22天全部死亡, 氟尿嘧啶植入剂组裸鼠的一般状态良好, 腹水生长缓慢, 全身症状出现较晚, 第18天开始死亡, 直至第27天全部死亡。3组裸鼠的生存曲线如图2。

与氟尿嘧啶植入剂组相比, 氟尿嘧啶注射液组裸鼠出现化疗相关不良反应(主要观察指标为腹泻)的比例较高(50.00% vs 8.33%, $\chi^2 = 4.832$, $P < 0.05$), 腹腔化疗后第4天观察到出现腹泻, 持续1-3 d, 化疗第8天以后未再观察到腹泻。

对照组和氟尿嘧啶注射液组、氟尿嘧啶植入剂组裸鼠的中位生存期分别为17、19和25 d。与对照组相比, 氟尿嘧啶注射液组及氟尿嘧啶植入剂组生存期均有明显延长(均 $P < 0.05$), 且氟尿嘧啶植入剂组的生存期长于氟尿嘧啶注射液组($P = 0.000$, 表1)。

2.2 氟尿嘧啶植入剂组的腹水体积较氟尿嘧啶注射液组减少更显著 氟尿嘧啶注射液及植入剂组的腹水体积均较对照组减少(均 $P < 0.05$); 氟尿嘧啶植入剂组的腹水体积较氟尿嘧啶注射液组减少得更为显著($P < 0.01$)。3组之间每毫升腹水肿瘤细胞数无明显差异(表2)。

2.3 氟尿嘧啶植入剂导致的腹水肿瘤细胞凋亡更为持久及显著 3组凋亡率分别为: 对照组1.77% \pm 0.44%, 氟尿嘧啶植入剂组2.03% \pm 0.64%, 氟尿嘧啶注射液组14.49% \pm 0.80%。氟尿嘧啶植入剂组的腹水肿瘤细胞凋亡率较氟尿嘧啶注射液组及对照组均明显增高(均 $P < 0.01$), 而氟尿嘧啶注射液组和对照组间无明显差异(图3)。

3 讨论

对于胃癌腹膜转移的患者, 全身系统化疗和腹

应用要点

本文比较氟尿嘧啶植入剂和氟尿嘧啶注射液2种剂型对MKN-45裸鼠腹膜移植瘤模型的抑制作用及其机制, 为临床应用氟尿嘧啶植入剂提供实验依据。

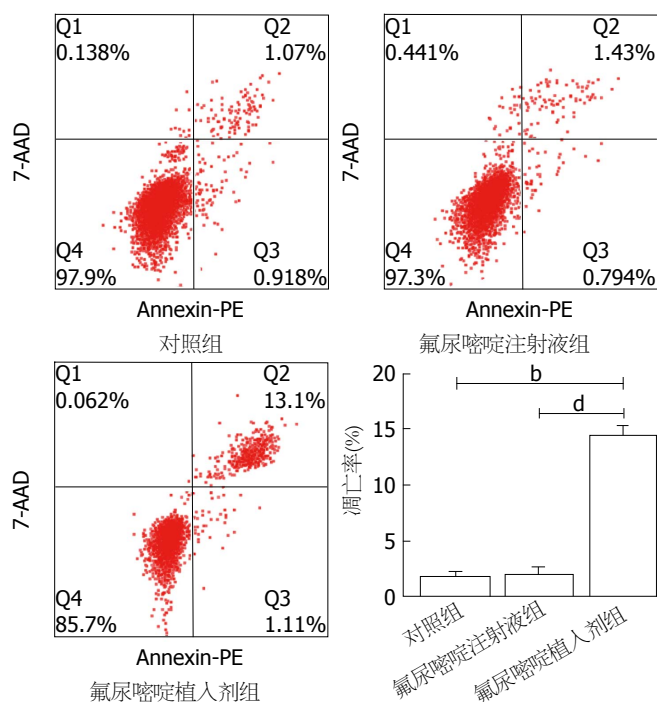


图3 流式细胞术检测3组裸鼠腹水肿瘤细胞凋亡率。^b $P < 0.01$, $t = 12.72$ vs 对照组; ^d $P < 0.01$, $t = 12.46$ vs 氟尿嘧啶注射液组。

腔局部化疗是目前主要的治疗方法^[16-18], 但患者往往因为明显的不良反应且不甚显著的疗效而放弃全身系统化疗。由于腹膜-血液屏障, 腹腔化疗时化疗药物在腹腔内的局部药物浓度远远高于血药浓度, 因而其代谢减慢, 作用时间延长, 而全身不良反应相对降低^[17,19], 患者耐受性较好, 故腹腔化疗更为临床医生和患者的青睐^[24]。有研究^[25]发现, 化疗药物腹腔给药后其药物浓度曲线下面积是静脉给药的10-1000倍。

5-FU是最常用的尿嘧啶抗代谢药, 干扰细胞核酸代谢导致肿瘤细胞凋亡及阻滞细胞周期使其停滞在S期。5-FU可以静脉及腔内注射, 单独或与其他药物联合应用于胃癌术中治疗、辅助化疗及姑息治疗, 很多联合化疗均以其为基础, 是胃肠道肿瘤腹腔化疗最经典、研究最多的药物, 包括术中腹腔局部化疗及癌性腹水的腹腔内化疗。但其半衰期短(在血浆中仅为10-20 min), 通常以持续静点或以其衍生物长程口服维持其有效的血药深度^[21]。为延长作用时间及降低不良反应, 多年来, 国内外学者对5-FU做了大量的改性研究, 其中, 我国学者自主研发的氟尿嘧啶植入剂(中人氟安)临床应用较广。中人氟安系以5-FU为原料, 医用高分子聚合物L-聚乳酸为骨架, 制成的新型抗肿瘤固体植入剂。植入体内后, 体液逐层渗入药

粒微囊, 溶解膜内的药物, 在膜内形成高浓度, 在浓度梯度的作用下向膜外扩散(即渗透-扩散机制), 释药时间的长短由膜层数控制, 形成较稳定的释放速度, 使得局部药物浓度高而血药浓度低^[19,22,26-28]。刘华顶等^[29,30]研究显示中人氟安在人体局部组织液中通过渗透-扩散机制使5-FU向组织间质扩散, 有效药物浓度扩散距离3-7 cm, 其所含5-FU可在1 d内释放20%, 5 d释放50%, 15 d释放>75%。洪艳艳等^[31]的研究显示恶性胸腹水患者腔内植入尿嘧啶植入剂后, 胸腹水中5-FU在4-8 h达峰值, 有效作用时间达到15 d以上。有学者^[27,32]将缓释氟尿嘧啶腹腔化疗应用于晚期胃癌腹膜转移中, 临床结果显示疗效肯定。

我们通过腹腔内给予氟尿嘧啶注射液及植入剂, 观察其对裸鼠腹膜转移瘤的抑制作用, 探讨不同剂型氟尿嘧啶的疗效, 寻找合适的剂型, 为临床提供实验依据。实验结果表明不同剂型的氟尿嘧啶对裸鼠腹膜移植瘤均具有抑制作用, 改善了腹膜移植瘤裸鼠的一般生活状态, 延缓了腹水生成速度, 延长了生存。实验第13天时氟尿嘧啶注射液组及氟尿嘧啶植入剂组的腹水量均较对照组少($P < 0.05$)。氟尿嘧啶植入剂组的效果最佳, 其中位生存期可长达25 d, 而对照组仅为17 d, 而氟尿嘧啶注射液组对延

长生存时间有限, 其中位生存期为19 d, 仅较对照组延长2 d. 而且, 与氟尿嘧啶注射液组相比, 氟尿嘧啶植入剂组腹泻的发生率更低. 由此, 我们可以说, 单次给药, 同样剂量的氟尿嘧啶植入剂较氟尿嘧啶注射液有更好的耐受性, 较低的不良反应, 较长的生存时间.

通过检测腹水中肿瘤细胞的凋亡率来探讨不同剂型的氟尿嘧啶对裸鼠腹膜移植瘤凋亡的影响, 我们发现, 单次给药后10 d时, 氟尿嘧啶植入剂组凋亡率明显高于氟尿嘧啶注射液组($14.49\% \pm 0.80\%$ vs $2.03\% \pm 0.64\%$), 差异有统计学意义($P = 0.000$). 提示单次给药氟尿嘧啶植入剂能维持更长时间有效腹腔内药物浓度, 对腹膜移植瘤的抑制作用更为明显, 而这种更为明显的对腹膜转移瘤及腹水的抑制可能与氟尿嘧啶植入剂更长的作用时间及能增高肿瘤细胞凋亡率相关.

总之, 本研究表明氟尿嘧啶植入剂对裸鼠MKN-45腹膜移植瘤及腹水的形成具有良好的抑制作用, 可以延长腹膜移植瘤裸鼠的生存期, 且不良反应轻, 安全性好. 因此, 提示在临床上对于胃癌腹膜转移及癌性腹水的患者进行局部治疗时, 使用氟尿嘧啶植入剂可能优于氟尿嘧啶注射液.

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 4 Chen S, Li YF, Feng XY, Zhou ZW, Yuan XH, Chen YB. Significance of palliative gastrectomy for late-stage gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2012; 106: 862-871 [PMID: 22648960 DOI: 10.1002/jso.23158]
- 5 Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Watanabe T, Shoji M, Okamoto K, Nakanuma S, Sakai S, Makino I, Furukawa H, Hayashi H, Nakamura K, Inokuchi M, Nakagawara H, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Fujimura T, Masakazu Y, Hirakawa K, Ohta T. Comparative study of the antitumor activity of Nab-paclitaxel and intraperitoneal solvent-based paclitaxel regarding peritoneal metastasis in gastric cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 89-96 [PMID: 24859429 DOI: 10.3892/or.2014.3210]
- 6 Yuan M, Wang Z, Hu G, Yang Y, Lv W, Lu F, Zhong H. A retrospective analysis of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Mol Clin Oncol* 2016; 5: 395-399 [PMID: 27446587 DOI: 10.3892/mco.2016.918]
- 7 Jo JC, Ryu MH, Koo DH, Ryoo BY, Kim HJ, Kim TW, Choi KD, Lee GH, Jung HY, Yook JH, Oh ST, Kim BS, Kim JH, Kang YK. Serum CA 19-9 as a prognostic factor in patients with metastatic gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2013; 9: 324-330 [PMID: 23176400 DOI: 10.1111/ajco.12019]
- 8 Shirao K, Boku N, Yamada Y, Yamaguchi K, Doi T, Goto M, Nasu J, Denda T, Hamamoto Y, Takashima A, Fukuda H, Ohtsu A. Randomized Phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 972-980 [PMID: 24014884 DOI: 10.1093/jjco/hyt114]
- 9 Sukumaran S, Patel HJ, Patel BM. Evaluation of role of telmisartan in combination with 5-fluorouracil in gastric cancer cachexia. *Life Sci* 2016; 154: 15-23 [PMID: 27117583 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.04.029]
- 10 Yang S, Li S, Yu H, Li S, Liu W, Liu X, Ma H. Metronomic chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for inoperable malignant bowel obstruction because of peritoneal dissemination from gastric cancer. *Curr Oncol* 2016; 23: e248-e252 [PMID: 27330361 DOI: 10.3747/co.23.3010]
- 11 Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 85-97 [PMID: 21160926 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.85]
- 12 Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 1131-1138 [PMID: 20933363 DOI: 10.1016/j.ejso.2010.09.006]
- 13 Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 2014; 134: 622-628 [PMID: 23832847 DOI: 10.1002/ijc.28373]
- 14 Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Kaisaki S, Watanabe T. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 539-546 [PMID: 23975319 DOI: 10.1245/s10434-013-3208-y]
- 15 Glockzin G, Piso P. Current status and future directions in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21: 625-633 [PMID: 23021720 DOI: 10.1016/j.soc.2012.07.002]

■名词解释

5-氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil, 5-FU) 是尿嘧啶抗代谢药, 使DNA合成障碍, 干扰细胞核酸代谢导致肿瘤细胞凋亡及阻滞细胞周期使其停滞在S期, 亦可干扰RNA的合成, 从而干扰蛋白质合成. 中人氟安为5-FU的缓释剂型.

同行评价

研究设计合理, 研究方法科学, 数据较为详实, 讨论较为全面, 为临床应用氟尿嘧啶植入剂提供实验依据。

- 16 Montori G, Coccolini F, Ceresoli M, Catena F, Colaiani N, Poletti E, Ansaloni L. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. *Int J Surg Oncol* 2014; 2014: 912418 [PMID: 24693422 DOI: 10.1155/2014/912418]
- 17 Braam HJ, Schellens JH, Boot H, van Sandick JW, Knibbe CA, Boerma D, van Ramshorst B. Selection of chemotherapy for hyperthermic intraperitoneal use in gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95: 282-296 [PMID: 25921419 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.004]
- 18 Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, Ishibashi H, Sako S, Hirano M, Takao N, Yonemura Y. Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1147-1152 [PMID: 24356799 DOI: 10.1245/s10434-013-3443-2]
- 19 Yuan H, Zheng B, Tu S. Clinical research of intraperitoneal implantation of sustained-release 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 320 [PMID: 26596801 DOI: 10.1186/s12957-015-0737-9]
- 20 Kang BW, Kim JG, Kwon OK, Chung HY, Yu W. Non-platinum-based chemotherapy for treatment of advanced gastric cancer: 5-fluorouracil, taxanes, and irinotecan. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5396-5402 [PMID: 24833869 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5396]
- 21 Huang Y, Wei Y, Yang H, Pi C, Liu H, Ye Y, Zhao L. A 5-fluorouracil-loaded floating gastroretentive hollow microsphere: development, pharmacokinetic in rabbits, and biodistribution in tumor-bearing mice. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 997-1008 [PMID: 27042001 DOI: 10.2147/DDDT.S97735]
- 22 Li JQ, Yang JC, Liang JX, Wang SL. Pharmacokinetic study and clinical evaluation of a slow-release 5-fluorouracil implant in pancreatic cancer patients. *Anticancer Drugs* 2016; 27: 60-65 [PMID: 26375684 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000293]
- 23 朱金峰, 曾薇, 雷程, 金博, 王海江. 中人氟安对裸鼠腹腔化疗安全性的实验研究. *医药卫生* 2016; 9: 32-34
- 24 Brücher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, Gonzalez-Moreno S, Pelz J, Königsrainer A, Ströhlein M, Levine EA, Morris D, Bartlett D, Glehen O, Garofalo A, Nissan A. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest* 2012; 30: 209-224 [PMID: 22360361 DOI: 10.3109/07357907.2012.654871]
- 25 Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, Stuart OA, Yoo D. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist* 2005; 10: 112-122 [PMID: 15709213 DOI: 10.1634/theoncologist.10-2-112]
- 26 梅魁敏, 秦叔逵, 殷晓进, 陈亚利, 魏红梅, 张改琴, 李苏宜. 不同剂量氟尿嘧啶缓释植入剂腹腔给药治疗H22小鼠腹水瘤疗效的实验研究. *临床肿瘤学杂志* 2011; 5: 389-392
- 27 线胤生, 刘磊, 张晓龙. 腹腔低渗热灌注化疗治疗晚期胃癌及卵巢癌伴腹水的疗效观察. *现代中西医结合杂志* 2015; 24: 3688-3689
- 28 刘珍玲. 进展期胃癌术中植入氟尿嘧啶缓释剂腹腔化疗的临床观察. *现代诊断与治疗* 2012; 3: 165-166
- 29 刘华顶, 王世亮, 武四化, 储成顶, 俞敏, 吴静. 缓释氟尿嘧啶植入剂在大肠癌患者的药动学研究. *中国新药杂志* 2005; 10: 1199-1201
- 30 刘华顶, 王世亮, 俞敏, 储成顶. 氟尿嘧啶植入剂胃癌术后腹腔缓释化疗的药动学研究. *癌症进展* 2012; 10: 73-79
- 31 洪艳艳, 陈振东, 张明军, 俞敏, 吴秀伟, 叶瑞萍, 刘利伟, 杨扬. 氟尿嘧啶植入剂治疗恶性胸腹水的药代动力学研究. *中国临床药理学杂志* 2009; 4: 298-301
- 32 李松岩, 杜晓辉, 陈凇, 沈笛, 王新友, 李荣. 腹腔镜下植入缓释氟尿嘧啶治疗晚期胃癌腹膜转移. *中华消化外科杂志* 2010; 4: 308-309

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

·消息·

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

BRG1在结直肠癌中的表达与预后和MMP-2的关系

孙晋敏, 郭存存, 王超群, 曹楷, 刘慧, 韩文灿, 郑茂金

孙晋敏, 郭存存, 王超群, 曹楷, 刘慧, 韩文灿, 郑茂金,
徐州医科大学病理学教研室 江苏省徐州市 221004

孙晋敏, 讲师, 主要从事肿瘤发生发展分子机制的研究。

基金项目: 徐州市科技项目, No. KC15SH043.

作者贡献分布: 此课题由孙晋敏与郑茂金酝酿设计; 由刘慧指导并提供研究经费; 资料收集由郭存存、王超群、曹楷及韩文灿完成; 数据统计分析由孙晋敏与曹楷完成; 本论文写作由孙晋敏与郑茂金完成。

通讯作者: 郑茂金, 中级实验师, 221004, 江苏省徐州市云龙区铜山路209号, 徐州医科大学病理学教研室。
372634250@qq.com
电话: 0516-85748428
传真: 0516-85748428

收稿日期: 2016-09-13
修回日期: 2016-10-18
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Expression of BRG1 in colorectal cancer: Correlation with prognosis and MMP-2 expression

Jin-Min Sun, Cun-Cun Guo, Chao-Qun Wang, Kai Cao, Hui Liu, Wen-Can Han, Mao-Jin Zheng

Jin-Min Sun, Cun-Cun Guo, Chao-Qun Wang, Kai Cao, Hui Liu, Wen-Can Han, Mao-Jin Zheng, Department of Pathology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Xuzhou, No. KC15SH043.

Correspondence to: Mao-Jin Zheng, Intermediate Technician, Department of Pathology, Xuzhou Medical University, 209 Tongshan Road, Yunlong District, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China. 372634250@qq.com

Received: 2016-09-13
Revised: 2016-10-18

Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract AIM

To analyze the relationship of the expression of BRG1 with clinicopathologic characters and prognosis of colorectal cancer.

METHODS

Tissue microarray and immunohistochemical method were used to detect the expression of BRG1 in 112 cases of colorectal cancer and 71 cases of matched normal intestinal mucosa tissue. The relationship of BRG1 expression with clinicopathologic characters, prognosis, and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) expression was statistically analyzed.

RESULTS

The positive expression rate of BRG1 in colorectal cancer was significantly higher than that in normal intestine mucosa tissue (66.1% vs 35.2%, $P < 0.01$). The positive expression rate of MMP-2 was also significantly higher in colorectal cancer than in normal intestine mucosa tissue (61.2% vs 3.3%, $P < 0.01$). The expression of BRG1 showed no significant correlation with clinicopathologic characters including gender, age, tumor size, invasive depth, differentiation degree, lymph node metastasis, and clinical stage, but was significantly correlated with 5-year survival rate of colorectal cancer patients. The prognosis of colorectal cancer patients with high BRG1 expression was much worse than that of patients with low BRG1 expression. There was a positive correlation between BRG1

■背景资料

BRG1作为染色体重构复合物中的重要组成成分,对基因表达调控起到非常重要的作用。结直肠癌的治疗主要以手术为主,放化疗为辅,患者的预后虽较前有明显改善,但仍不是非常理想。研究筛选有助于分析结直肠癌生物学行为的指标,有效预测结直肠癌患者的预后,并制定个体化治疗方案是临床的迫切需要。

■同行评议者

丁健华, 主任医师, 第二炮兵总医院结直肠肛门外科/全军肛肠专病中心; 孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科; 许洪卫, 主任医师, 大连大学附属新华医院胃肠微创外科中心, 大连大学消化病研究所

■ 研究前沿

目前BRG1在肿瘤发生发展中作用的研究结果不尽一致. 对BRG1是致癌因子还是抑癌因子尚无定论. 在结直肠癌中BRG1促进肿瘤发生发展的机制还不是非常清楚, 已从结直肠癌淋巴管生成及WNT信号途径等多个方面展开研究, 成为目前结直肠癌的研究热点之一.

and MMP-2 expression ($r = 0.307$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

BRG1 is highly expressed in colorectal cancer tissue. BRG1 is an independent prognostic factor in colorectal cancer. Increased expression of MMP-2 may be a probable reason of worse prognosis of colorectal cancer.

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

Key Words: Colorectal cancer; BRG1; Matrix metalloproteinase-2; Prognosis

Sun JM, Guo CC, Wang CQ, Cao K, Liu H, Han WC, Zheng MJ. Expression of BRG1 in colorectal cancer: Correlation with prognosis and MMP-2 expression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4691-4699 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4691.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4691>

摘要

目的

分析结直肠癌组织中BRG1表达与结直肠癌临床病理特征及预后的关系, 并初步探讨其机制.

方法

应用组织芯片及免疫组织化学方法检测112例结直肠癌组织和71例正常肠黏膜组织中BRG1及基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)蛋白的表达, 统计学分析BRG1表达与临床病理特征及患者预后的关系, 并分析其与MMP-2表达的相关性.

结果

(1)BRG1和MMP-2在结直肠癌组织中的阳性率分别为66.1%和61.2%, 较正常肠黏膜组织35.2%和3.3%明显增高($P < 0.01$); (2)结直肠癌组织中BRG1高表达与结直肠癌患者临床病理特征包括患者性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度、分化程度、淋巴结转移及临床分期之间均没有显著意义, 但与患者5年总体生存率呈明显负相关, BRG1表达越高, 患者预后越差; (3)结直肠癌组织中BRG1的表达与MMP-2呈正相关($r = 0.307$, $P < 0.05$).

结论

BRG1在结直肠癌组织中表达增高, 可能成为结直肠癌患者的独立预后因子, 原因可能

与促进MMP-2异常表达有关.

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

关键词: 结直肠癌; BRG1; 基质金属蛋白酶-2; 预后

核心提要: BRG1在结直肠癌组织中表达增高, 虽与患者临床病理特征无显著关系, 但与患者预后却关系密切, BRG1表达越高, 患者预后越差, 相应基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)表达越高. 因此推论BRG1可能成为结直肠癌患者的独立预后因子, 原因可能与促进MMP-2异常表达有关.

孙晋敏, 郭存存, 王超群, 曹楷, 刘慧, 韩文灿, 郑茂金. BRG1在结直肠癌中的表达与预后和MMP-2的关系. *世界华人消化杂志* 2016; 24(35): 4691-4699 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4691.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4691>

0 引言

结直肠癌是消化道的一种常见恶性肿瘤, 统计发现结直肠癌不仅在中老年人中发病率升高, 在青少年中的发病率也在逐渐上升^[1]. 结直肠癌的发生、发展是一个长期多因素、多阶段参与的复杂过程, 其病因及发病机制的研究尚未完全明了. 基因的异常表达是细胞恶性转化、侵袭与转移的主要特征. 近年来多种基因及信号通路被证明与结直肠癌的发生发展有关, 比如WNT^[2]、转化生长因子- β ^[3]等. 结直肠癌的发生发展主要涉及两种基因不稳定机制, 即染色体不稳定性及微卫星不稳定现象, 这其中又涉及多种潜在的分子改变^[4].

染色体重构活性的平衡对细胞生长过程中对周围环境因子的反应非常重要, 可以防止正常细胞的恶性转化^[5]. SWI/SNF染色体重构复合物利用ATP水解能量作用于表观遗传调节, 重构染色体和调节靶基因的转录, 从而控制包括DNA修复等很多细胞过程^[6,7]. SWI/SNF染色体重构复合物是一个多亚基复合物, SWI/SNF复合物首先在酵母中发现, 在真核细胞中高度保守, 包含两个相关ATP酶BRG1或BRM其中之一和9-12个相关因子(BAFs)^[8]. 尽管这些亚基可以相互转变, 然而BRG1和BRM的功能目前还尚不清楚.

BRG1、BRM和SWI/SNF复合物中的其他组成成分已经证明与肿瘤的发生发展有关^[9-11].

BRG1或BRM在众多肿瘤及人类癌细胞系中表达下调, 这些发现表明SWI/SNF复合物发挥着肿瘤抑制因子的作用^[12,13]. 然而BRG1杂合子鼠更容易发生肿瘤, BRG1和BRM表达下调或缺失, 非小细胞肺癌的患者预后更差^[14]. 同时发现在胃癌^[15]、前列腺癌^[16]、黑色素瘤^[17]和胶质瘤^[18]中BRG1表达增加, 并与肿瘤的侵袭有关. 敲除BRG1可以导致CyclinD1表达下调, 从而抑制肿瘤细胞的增殖能力^[18,19]. 然而, BRG1可以与组氨酸乙酰基转移酶结合限制P53活性, 促进癌细胞增殖^[20]. 所以在不同组织当中, BRG1的作用可能不尽一致, 同时, BRG1在结直肠癌中的作用目前还不是特别清楚. 因此我们利用临床病理标本探究BRG1在结直肠癌中的作用, 与患者临床病理特征的关系以及患者预后的关系, 并初步探讨可能的作用机制, 为结直肠癌患者预后评估及临床治疗提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集徐州医科大学附属医院2008-2011年经手术切除的结直肠癌组织存档蜡112例和相应正常肠黏膜组织(距肿瘤组织5 cm以上)存档蜡块71例, 所有病例的临床和病理资料完整. 其中男62例, 女50例. 年龄22-89岁, 中位年龄50岁. 根据美国肿瘤联合会临床分期: I-II期59例, III-IV期53例. 所有患者术前均未行放疗、化疗以及其他针对肿瘤的特殊治疗, 术后病理检查均经两位病理医师诊断.

1.2 方法

1.2.1 组织芯片的制备: 复查HE染色切片, 对代表性组织位点进行标记, 每个病例的癌组织和相应正常组织各选3个位点, 所使用组织芯片制备仪为Alphelys公司产品MINICORE, 取样针直径1.0 mm, 组织芯间距2.0 mm, 设计10×7点组织阵列, 含70个位点, 共制备组织芯片蜡块7个. 组织阵列块在52℃恒温烤箱中加热融合, 4℃冰箱存放备用.

1.2.2 免疫组织化学检测: 兔抗人BRG1多克隆抗体、兔抗人基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)多克隆抗体均购自Proteintech公司, DAB显色试剂盒以及其他试剂均购于北京中杉金桥公司. 采用免疫组织化学方法, 每批均设已知阳性切片做阳性对照, PBS代替一抗做阴性对照.

1.2.3 结果判定: 本实验中所有免疫组织化学染色结果均用双盲法阅片, 选取多个视野, 由两位病理医师分别作出判断. BRG1蛋白免疫组织化学以细胞核呈现棕黄色颗粒为阳性, MMP-2以胞浆呈现棕黄色颗粒为阳性. BRG1与MMP-2阳性细胞数百分比分为4个级别, (1)阳性细胞百分比计分: 0%-25%为1分; 26%-50%为2分; 51%-75%计为3分; 76%-100%计为4分; (2)着色强弱也分为4个级别: 无为0分; 弱(淡黄色)为1分; 中(棕黄色)为2分; 强(棕褐色)为3分. 以(1)和(2)的乘积评分, 0分为阴性, 1-4分为弱阳性, 6-8分为中等强度阳性, 9-12分为强阳性. 预后分析中≤4分者为低表达(含阴性和弱阳性), >4分者为高表达(含中等强度阳性及强阳性).

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行数据分析, 组间比较采用 χ^2 检验. 患者预后分析采用Kaplan-Meier检验. 危险因素分析采用Cox比例风险回归模型及多因素(变量)COX回归模型分析. 相关性分析采用Spearman等级相关性检验.

2 结果

2.1 BRG1与MMP-2在结直肠癌和正常肠黏膜组织中的表达 BRG1蛋白阳性产物为棕黄色颗粒, 定位于细胞核(图1), MMP-2定位于细胞浆. BRG1在结直肠癌组织和正常肠黏膜组织中的阳性表达率分别为66.1%和35.2%, MMP-2在结直肠癌组织和正常肠黏膜组织中的阳性表达率分别为61.2%和3.3%(图2). 结直肠癌组BRG1与MMP-2的阳性表达率明显高于正常肠黏膜组($P<0.01$, 表1).

2.2 BRG1与患者临床病理特征的关系 利用112例结直肠癌组织芯片, 免疫组织化学方法检测BRG1在结直肠癌组织中的表达, 分析BRG1表达与患者临床病理特征的关系, 结果发现BRG1与患者的性别、年龄、肿瘤大小、分化程度、浸润深度、临床分期及淋巴结转移均无明显相关性(表2).

2.3 BRG1和MMP-2的关系 结直肠癌组织中BRG1与MMP-2蛋白表达均为高表达的有38例, 均为低表达的19例. Spearman等级相关性检验显示结直肠癌组织中BRG1的表达与MMP-2的表达呈正相关($r = 0.307, P<0.05$, 表3).

2.4 BRG1与患者预后的关系 免疫组织化学结

■ 相关报道

BRG1在不同细胞和/或不同组织肿瘤发病机制中具有不同的生物学意义. 在胰腺癌、非小细胞肺癌BRG1的表达缺失非常普遍, 而在胃癌、前列腺癌、乳腺癌、黑色素瘤和胶质瘤中表达增高, 与患者的预后相关性也各不相同. BRG1可能通过激活PI3K-Akt信号通路、抑制P53活性或激活基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)表达等多种方式促进了肿瘤的发展.

■ 创新盘点

BRG1对基因表观遗传起到非常重要的调节作用. BRG1对结直肠癌患者预后的影响尚无人探究. 并初步探讨其可能的作用机制, 为结直肠癌患者预后评估及临床治疗提供实验依据和理论基础.

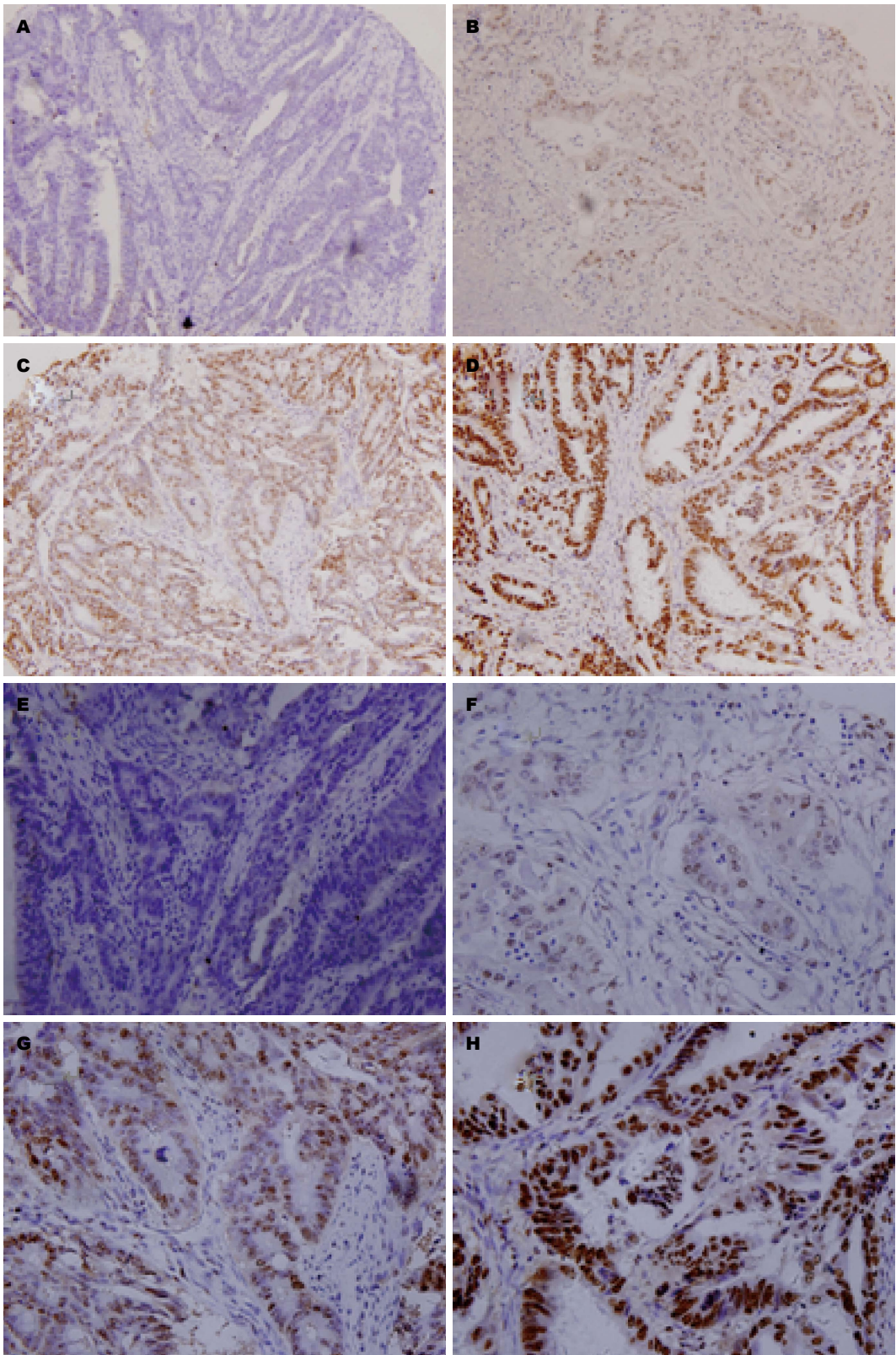
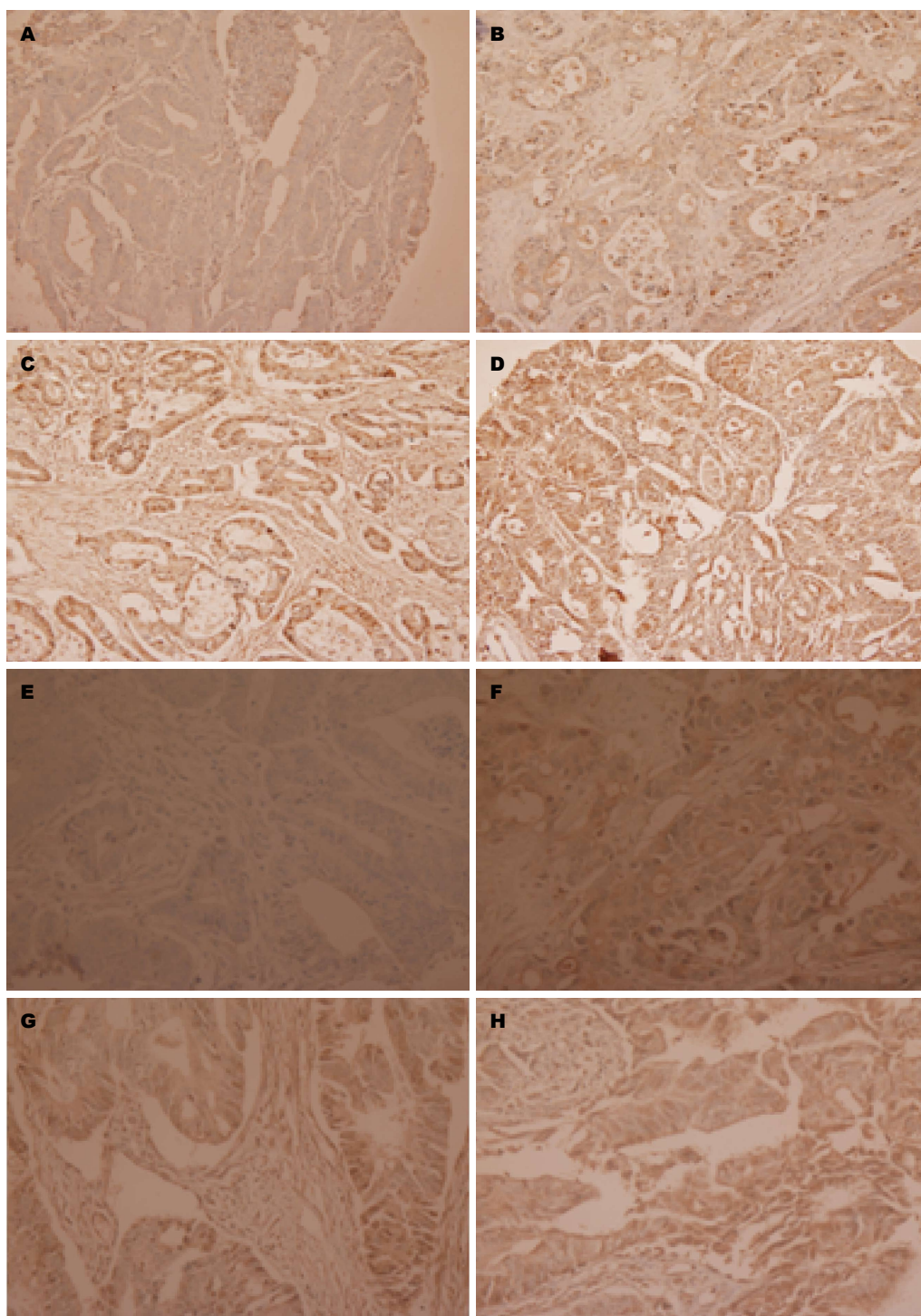


图 1 BRG1在结直肠癌组织中的免疫组织化学染色. A: 阴性×200; B: 弱阳性×200; C: 中等强度阳性×200; D: 强阳性×200; E: 阴性×400; F: 弱阳性×400; G: 中等强度阳性×400; H: 强阳性×400.

果被分成阴性、弱阳性、中等强度阳性及强阳性, BRG1蛋白表达量被划分成低表达(阴性和弱阳性), 所占比例为33.9%, 高表达(中等强

度阳性和强阳性), 所占比例为66.1%, Kaplan-Meier检测分析揭示BRG1表达增加, 结直肠癌患者5年总体生存率明显下降(图3). 然而



应用要点

通过临床病理标本分析BRG1的表达, 并评估其与预后的关系, 可能成为结直肠癌患者的独立预后因子. 有助于筛选分析结直肠癌生物学行为的指标, 并为其提供实验依据和理论基础, 有效预测结直肠癌患者的预后, 并制定个体化治疗方案.

图 2 MMP2在结直肠癌组织中的免疫组织化学染色. A: 阴性 $\times 200$; B: 弱阳性 $\times 200$; C: 中等强度阳性 $\times 200$; D: 强阳性 $\times 200$; E: 阴性 $\times 400$; F: 弱阳性 $\times 400$; G: 中等强度阳性 $\times 400$; H: 强阳性 $\times 400$.

BRG1的表达与临床病理参数包括患者的年龄、性别、肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期、组织学级别、组织学类型没有明显的相关性. 利用多变量COX回归模型统计分析找出关键有意义因子, 生存状态变量赋值为: 0 = “删失或生存”, 1 = “死亡”. Cox比例风险回归模型分析显示, 肿瘤的分期、大小、有无

淋巴结转移及BRG1的表达与患者预后相关($P < 0.05$, 表4). 为进一步评价BRG1的预后价值, 利用Cox多因素分析显示, 肿瘤的分期、大小、有无淋巴结转移和BRG1蛋白的表达与患者预后明显相关($P < 0.05$, 表5), BRG1对结直肠癌患者5年总体生存率是一个独立的预后因子.

■名词解释

染色质重塑是基因表达的复制和重组等过程中, 染色质的包装状态、核小体中组蛋白以及对应DNA分子会发生改变的过程. 重塑复合物的作用非常重要. SWI/SNF复合物的组成成分BRG1、BRM具有ATP酶活性. 表观遗传是指DNA序列不发生变化, 但基因表达却发生了可遗传的改变. 这种改变是细胞内除了遗传信息以外的其他可遗传物质发生的改变, 且这种改变在发育和细胞增殖过程中能稳定传递.

表 1 BRG1和MMP-2在结直肠癌组织及正常肠黏膜组织中的表达

分组	n	BRG1			n	MMP-2		
		高表达(%)	χ^2	P值		高表达(%)	χ^2	P值
癌组织	112	74(66.1)	16.665	0.000	85	52(61.2)	5.03E1	0.000
正常组织	71	25(35.2)			60	2(3.3)		

表 2 BRG1在结直肠癌组织中的表达与患者临床病理特征的关系

临床病理特征	n	BRG1		
		高表达(%)	P值	χ^2
性别			0.678	0.173
男	62	42(67.7)		
女	50	32(64.0)		
年龄			0.786	0.073
<56岁	54	35(64.8)		
≥56岁	58	39(67.2)		
TNM分期			0.313	1.019
I - II 期	59	37(62.7)		
III - IV 期	53	38(71.7)		
浸润深度			0.830	0.046
未浸润浆膜	31	20(64.5)		
浸润浆膜	81	54(66.7)		
分化程度			0.713	0.135
高中分化	99	66(66.7)		
低分化	13	8(61.5)		
肿块大小			0.383	0.760
≤5 cm	56	36(63.2)		
>5 cm	56	39(70.9)		
淋巴结转移			0.234	1.416
有	50	36(72.0)		
无	62	38(61.3)		

表 3 结直肠癌组织中BRG1与MMP-2表达的相关性

BRG1	MMP-2		r	P值
	高表达	低表达		
高表达	38	14	0.307	0.004
低表达	14	19		
合计	52	33		

3 讨论

在真核细胞内, DNA被盘绕压缩成染色体. 染色体重塑复合物使DNA更加容易靠近转录因子, 从而参与基因的表达. SWI/SNF复合物介导了ATP依赖的染色体重塑过程, 对转录调节起到非常重要的作用^[6,7]. 越来越多的证据表明在肿瘤的发生发展过程中伴有SWI/SNF复合物成员的失活, 包括BRG1, BRM, SNF5,

BAF155和BAF57等, 尤其是BRG1与BRM. 15%-20%的原发性非小细胞肺癌伴有BRG1和BRM的丢失^[14]. 在胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤BRG1的表达缺失也非常普遍^[21]. 而同时研究显示在胃癌^[15]、前列腺癌^[16]、乳腺癌^[22]、黑色素瘤^[17]和胶质瘤^[18]中表达却增高. 所以, 到目前为止, 很难下结论BRG1是肿瘤抑制因子还是原癌基因.

多项研究证明BRG1是一个肿瘤抑制因子, 在多种肿瘤组织及肿瘤细胞系中表达失活. 他与细胞增殖调节蛋白相互作用抑制细胞增殖, 如RB和他的家族成员LKB1和HIC1, 下调E2F的靶基因如cyclinE和上调cyclin依赖激酶抑制因子如P21, P15和P16^[23]. 除此之外, BRG1还可直接与BRCA1肿瘤抑制因子相互作用, 刺激P53蛋白的转录活性^[20], 从而抑制肿瘤的生

表 4 结直肠癌Cox比例风险回归模型分析结果

变量	回归系数b	标准误S _b	Wald值	P值	HR	95%CI
BRG1	1.176	0.415	8.046	0.005	3.241	1.438–7.304
性别	−0.063	0.320	0.038	0.873	0.939	0.502–1.757
年龄	0.568	0.317	3.216	0.073	1.764	0.949–3.281
TNM分期	2.871	0.733	15.345	0.000	17.648	4.197–74.209
浸润深度	−0.197	0.523	0.143	0.706	0.821	0.295–2.286
分化	0.588	0.390	2.282	0.131	1.801	0.839–3.864
大小	0.872	0.353	6.116	0.013	2.392	1.198–4.775
淋巴结转移	−1.606	0.648	6.136	0.013	0.201	0.056–0.715

■ 同行评价

该文探讨了结直肠癌组织中BRG1和MMP-2两指标的表达与其临床病理特征和预后的关系. 设计合理, 文笔流畅, 统计学应用合理, 具有一定的创新性和临床意义.

表 5 结直肠癌Cox多因素生存分析结果

变量	回归系数b	标准误S _b	Wald值	自由度	P值	HR	95%CI
淋巴结转移	−1.633	0.638	6.560	1	0.010	0.195	0.056–0.682
TNM分期	2.832	0.675	17.605	1	0.000	16.987	4.524–63.788
大小	0.793	0.328	5.839	1	0.016	2.209	1.161–4.201
BRG1	1.172	0.414	8.027	1	0.005	3.230	1.435–7.268

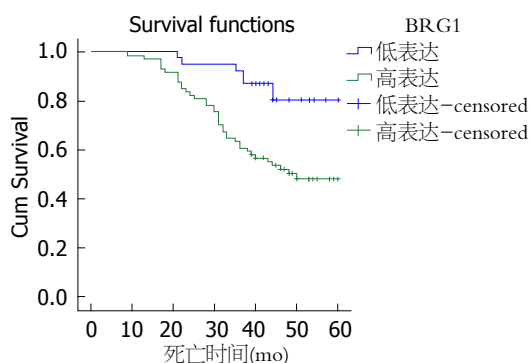


图 3 Kaplan-Meier 分析BRG1表达与结直肠癌患者5年总体生存率的关系. BRG1高表达与患者预后呈负相关.

长、增殖.

与上述结论相反, 我们提供了实验证据, BRG1在结直肠癌组织中的表达明显高于正常组织, 与患者的临床病理特征均没有明确关系. 我们的结果与2011年Watanabe等^[19]在结直肠癌及2013年Bai等^[22]在乳腺癌中的研究是一致的. Shanahan等^[23]在结直肠癌细胞系DLD-1中敲除BRG1, 结果发现BRG1通过抑制PTEN的表达从而抑制了PI3K-Akt信号通路, 导致cyclin D1的表达下调. 所以在结直肠癌中BRG1和cyclin D1表达的相关性表明BRG1可能通过激活PI3K-Akt信号通路从而促进了肿瘤的发展. 2010年, Keenen等^[24]发现BRG1与一种原癌蛋白小眼畸形转录因子促进黑色素瘤细胞的生长.

BRG1与组蛋白乙酰转移酶CREB结合蛋白相互作用从而抑制P53的活性, 促进癌细胞增殖^[20]. 以上发现表明BRG1在不同细胞和/或不同组织肿瘤发病机制中具有不同的生物学意义.

我们发现BRG1表达越高, 结直肠癌患者预后越差. 这一结果可能与BRG1促进肿瘤细胞的侵袭、促进淋巴道转移或诱导上皮间质转化有密切关系. 肿瘤细胞的侵袭需要细胞外基质的破坏, 而MMP是一组蛋白水解酶, 在结直肠癌的发生发展中发挥了非常重要的作用^[25-27], 尤其是在侵袭和转移过程中. MMP-2的表达与结直肠癌的组织学级别和临床分期明显相关^[28]. MMP活性被特异的内源性组织基质金属蛋白酶抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)所控制. TIMP-2是MMP-2的一个主要的负性调节因子, 并在很多肿瘤的转移过程中发挥重要作用. 研究^[22]显示在BRG1敲除的乳腺癌细胞系中MMP-2的活性明显下降, 相应的TIMP-2的表达上调. MMP2, MMP7和MMP9启动子多态性对肿瘤的发生发展具有非常重要的意义^[29]. Saladi等^[30]在黑色素瘤中发现, BRG1富集于MMP-2的启动子直接激活该转移相关基因. 因此我们也初步探讨和分析了结直肠癌组织中BRG1与MMP-2的关系, 二者表达呈明显正相关, 在一定程度上说明BRG1调控结直肠癌的侵袭与转移可能与

MMP-2有关, 与以往的研究一致。

2016年Zhu等^[31]发现BRG1通过STAT/VEGFC信号通路调控结直肠癌中淋巴管的生成促进结直肠癌的转移。但他们研究结果与在乳腺癌中的研究结果及我们的研究结果是相反的。他们发现在BRG1低表达的结直肠癌中淋巴管的生成更加丰富。淋巴管生成越多, 结直肠癌则更容易发生转移, BRG1在结直肠癌中表达越高, 淋巴管的生成越少, BRG1的表达量与淋巴管的生成呈负相关。2010年Sánchez-Tilló等^[32]发现转录因子ZEB1和BRG1相互作用可调节E-cadherin的表达, BRG1结合在E-cadherin的启动子通过ZEB1依赖的一个机制成为E-cadherin表达的一个共抑制因子。在乳腺癌及结直肠癌等细胞系中阻断ZEB1与BRG1的相互作用, 可诱导E-cadherin的表达量增加, 并下调间质标志物vimentin, 从而抑制肿瘤转移。在肿瘤侵袭转移的起始阶段, ZEB1/BRG1通过调节E-cadherin表达和上皮间质转化促进了肿瘤的侵袭。BRG1表达增加, E-cadherin表达下降, 促进上皮间质转化, 从而促进肿瘤转移。

总之, 我们的研究进一步明确了BRG1在结直肠癌中的作用及与预后的关系。BRG1在结直肠癌中表达上调, 与患者的预后明显负相关, 也初步明确其作用机制可能与促进MMP-2表达有关。随着个体化治疗概念的提出, 分子靶向治疗越来越广泛地应用于临床^[33,34], 已使部分结直肠癌患者明显获益。我们的研究为结直肠癌的预后评估及分子靶向治疗进一步提供了实验依据和理论基础。

4 参考文献

- 1 Deen KI, Silva H, Deen R, Chandrasinghe PC. Colorectal cancer in the young, many questions, few answers. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 481-488 [PMID: 27326317 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i6.481]
- 2 Reed KR, Song F, Young MA, Hassan N, Antoine DJ, Gemici NB, Clarke AR, Jenkins JR. Secreted HMGB1 from Wnt activated intestinal cells is required to maintain a crypt progenitor phenotype. *Oncotarget* 2016; 2016 Jun 15. [Epub ahead of print] [PMID: 27323825 DOI: 10.18632/oncotarget.10076]
- 3 Fessler E, Drost J, van Hooff SR, Linnekamp JF, Wang X, Jansen M, De Sousa E Melo F, Prasetyanti PR, IJspeert JE, Franitza M, Nürnberg P, van Noesel CJ, Dekker E, Vermeulen L, Clevers H, Medema JP. TGFβ signaling directs serrated adenomas to the mesenchymal colorectal cancer

- subtype. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 745-760 [PMID: 27221051 DOI: 10.15252/emmm.201606184]
- 4 Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2016; 469: 125-134 [PMID: 27325016 DOI: 10.1007/s00428-016-1956-3]
- 5 Ho L, Crabtree GR. Chromatin remodelling during development. *Nature* 2010; 463: 474-484 [PMID: 20110991 DOI: 10.1038/nature08911]
- 6 Wu JI. Diverse functions of ATP-dependent chromatin remodeling complexes in development and cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2012; 44: 54-69 [PMID: 22194014 DOI: 10.1093/abbs/gmr099]
- 7 Dinant C, Houtsmuller AB, Vermeulen W. Chromatin structure and DNA damage repair. *Epigenetics Chromatin* 2008; 1: 9 [PMID: 19014481 DOI: 10.1186/1756-8935-1-9]
- 8 Wang W, Xue Y, Zhou S, Kuo A, Cairns BR, Crabtree GR. Diversity and specialization of mammalian SWI/SNF complexes. *Genes Dev* 1996; 10: 2117-2130 [PMID: 8804307]
- 9 Bultman S, Gebuhr T, Yee D, La Mantia C, Nicholson J, Gilliam A, Randazzo F, Metzger D, Chambon P, Crabtree G, Magnuson T. A Brg1 null mutation in the mouse reveals functional differences among mammalian SWI/SNF complexes. *Mol Cell* 2000; 6: 1287-1295 [PMID: 11163203]
- 10 Reisman D, Glaros S, Thompson EA. The SWI/SNF complex and cancer. *Oncogene* 2009; 28: 1653-1668 [PMID: 19234488 DOI: 10.1038/onc.2009.4]
- 11 Wong AK, Shanahan F, Chen Y, Lian L, Ha P, Hendricks K, Ghaffari S, Iliev D, Penn B, Woodland AM, Smith R, Salada G, Carillo A, Laity K, Gupte J, Swedlund B, Tavtigian SV, Teng DH, Lees E. BRG1, a component of the SWI-SNF complex, is mutated in multiple human tumor cell lines. *Cancer Res* 2000; 60: 6171-6177 [PMID: 11085541]
- 12 Bock VL, Lyons JG, Huang XX, Jones AM, McDonald LA, Scolyer RA, Moloney FJ, Barnetson RS, Halliday GM. BRM and BRG1 subunits of the SWI/SNF chromatin remodelling complex are downregulated upon progression of benign skin lesions into invasive tumours. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1221-1227 [PMID: 21564052 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10267.x]
- 13 Serber DW, Rogala A, Makarem M, Rosson GB, Simin K, Godfrey V, Van Dyke T, Eaves CJ, Bultman SJ. The BRG1 chromatin remodeler protects against ovarian cysts, uterine tumors, and mammary tumors in a lineage-specific manner. *PLoS One* 2012; 7: e31346 [PMID: 22363625 DOI: 10.1371/journal.pone.0031346]
- 14 Fukuoka J, Fujii T, Shih JH, Dracheva T, Meerzaman D, Player A, Hong K, Settnik S, Gupta A, Buetow K, Hewitt S, Travis WD, Jen J. Chromatin remodeling factors and BRM/BRG1 expression as prognostic indicators in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4314-4324 [PMID: 15240517 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0489]
- 15 Sentani K, Oue N, Kondo H, Kuraoka K, Motoshita J, Ito R, Yokozaki H, Yasui W. Increased expression but not genetic alteration of BRG1, a component

- of the SWI/SNF complex, is associated with the advanced stage of human gastric carcinomas. *Pathobiology* 2001; 69: 315-320 [PMID: 12324708 DOI: 10.1159/000064638]
- 16 Sun A, Tawfik O, Gayed B, Thrasher JB, Hoestje S, Li C, Li B. Aberrant expression of SWI/SNF catalytic subunits BRG1/BRM is associated with tumor development and increased invasiveness in prostate cancers. *Prostate* 2007; 67: 203-213 [PMID: 17075831 DOI: 10.1002/pros.20521]
 - 17 Lin H, Wong RP, Martinka M, Li G. BRG1 expression is increased in human cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2010; 163: 502-510 [PMID: 20491765 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09851.x]
 - 18 Bai J, Mei PJ, Liu H, Li C, Li W, Wu YP, Yu ZQ, Zheng JN. BRG1 expression is increased in human glioma and controls glioma cell proliferation, migration and invasion in vitro. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 991-998 [PMID: 22362300 DOI: 10.1007/s00432-012-1172-8]
 - 19 Watanabe T, Semba S, Yokozaki H. Regulation of PTEN expression by the SWI/SNF chromatin-remodelling protein BRG1 in human colorectal carcinoma cells. *Br J Cancer* 2011; 104: 146-154 [PMID: 21102582 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606018]
 - 20 Naidu SR, Love IM, Imbalzano AN, Grossman SR, Androphy EJ. The SWI/SNF chromatin remodeling subunit BRG1 is a critical regulator of p53 necessary for proliferation of malignant cells. *Oncogene* 2009; 28: 2492-2501 [PMID: 19448667 DOI: 10.1038/onc.2009.121]
 - 21 Dal Molin M, Hong SM, Hebbar S, Sharma R, Scrimieri F, de Wilde RF, Mayo SC, Goggins M, Wolfgang CL, Schulick RD, Lin MT, Eshleman JR, Hruban RH, Maitra A, Matthaei H. Loss of expression of the SWI/SNF chromatin remodeling subunit BRG1/SMARCA4 is frequently observed in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Hum Pathol* 2012; 43: 585-591 [PMID: 21940037 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.06.009]
 - 22 Bai J, Mei P, Zhang C, Chen F, Li C, Pan Z, Liu H, Zheng J. BRG1 is a prognostic marker and potential therapeutic target in human breast cancer. *PLoS One* 2013; 8: e59772 [PMID: 23533649 DOI: 10.1371/journal.pone.0059772]
 - 23 Shanahan F, Seghezzi W, Parry D, Mahony D, Lees E. Cyclin E associates with BAF155 and BRG1, components of the mammalian SWI-SNF complex, and alters the ability of BRG1 to induce growth arrest. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 1460-1469 [PMID: 9891079]
 - 24 Keenen B, Qi H, Saladi SV, Yeung M, de la Serna IL. Heterogeneous SWI/SNF chromatin remodeling complexes promote expression of microphthalmia-associated transcription factor target genes in melanoma. *Oncogene* 2010; 29: 81-92 [PMID: 19784067 DOI: 10.1038/onc.2009.304]
 - 25 Deryugina EI, Quigley JP. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 9-34 [PMID: 16680569 DOI: 10.1007/s10555-006-7886-9]
 - 26 Banday MZ, Sameer AS, Mir AH, Mokhdomi TA, Chowdri NA, Haq E. Matrix metalloproteinase (MMP) -2, -7 and -9 promoter polymorphisms in colorectal cancer in ethnic Kashmiri population-A case-control study and a mini review. *Gene* 2016; 589: 81-89 [PMID: 27222481 DOI: 10.1016/j.gene.2016.05.028]
 - 27 杨万广, 王万鹏, 张谢夫. ALDH1A2、MMP2和E-cadherin在结肠癌组织中的表达及相关性. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 362-366
 - 28 Wang W, Qi Y, Xu Q, Ren H. [Expression and clinical significance of kisspeptin-1, matrix metalloproteinase-2 and vascular endothelial growth factor in tissue of colon cancer]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2016; 37: 415-417 [PMID: 27005549]
 - 29 Zhou Y, Yu C, Miao X, Tan W, Liang G, Xiong P, Sun T, Lin D. Substantial reduction in risk of breast cancer associated with genetic polymorphisms in the promoters of the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 genes. *Carcinogenesis* 2004; 25: 399-404 [PMID: 14604886 DOI: 10.1093/carcin/bgh020]
 - 30 Saladi SV, Keenen B, Marathe HG, Qi H, Chin KV, de la Serna IL. Modulation of extracellular matrix/adhesion molecule expression by BRG1 is associated with increased melanoma invasiveness. *Mol Cancer* 2010; 9: 280 [PMID: 20969766 DOI: 10.1186/1476-4598-9-280]
 - 31 Zhu X, Sun L, Lan J, Xu L, Zhang M, Luo X, Gong J, Wang G, Yuan X, Hu J, Wang J. BRG1 targeting STAT3/VEGFC signaling regulates lymphangiogenesis in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 36501-36509 [PMID: 27145366 DOI: 10.18632/oncotarget.9038]
 - 32 Sánchez-Tilló E, Lázaro A, Torrent R, Cuatrecasas M, Vaquero EC, Castells A, Engel P, Postigo A. ZEB1 represses E-cadherin and induces an EMT by recruiting the SWI/SNF chromatin-remodeling protein BRG1. *Oncogene* 2010; 29: 3490-3500 [PMID: 20418909 DOI: 10.1038/onc.2010.102]
 - 33 王丽, 余英豪. 结直肠癌k-ras基因检测及其靶向治疗的研究现状. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 62-67
 - 34 郁宝铭. 结直肠癌分子靶向治疗药物研究现状. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3705-3712

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



外来手术器械规范化管理在预防消化道手术切口感染的应用

宋健, 宋娜

背景资料

消化外科中消化道手术切口感染的问题, 是临床工作中关注的重点, 切口感染使切口延期愈合, 影响患者康复诊疗, 并可由此引起全身感染, 器官功能障碍等严重并发症, 甚至引起患者死亡。

宋健, 宁夏中卫市中宁县人民医院消毒供应中心 宁夏回族自治区中卫市 755100

宋娜, 宁夏中卫市中宁县人民医院消化科 宁夏回族自治区中卫市 755100

宋健, 副主任护师, 研究方向为消毒供应、医院感染。

作者贡献分布: 此课题由宋健设计; 研究过程、数据分析及论文写作由宋健与宋娜操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由宋健提供。

通讯作者: 宋健, 副主任护师, 755100, 宁夏回族自治区中卫市中宁县城南街, 宁夏中卫市中宁县人民医院消毒供应中心。
songjian88123@sina.com
电话: 0955-5021456

收稿日期: 2016-09-29
修回日期: 2016-10-17
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Application of integrated standardized management of extraneous surgical instruments for preventing surgical site infection after digestive tract surgery

Jian Song, Na Song

Jian Song, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Na Song, Department of Gastroenterology, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Jian Song, Associate Chief nurse, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Chengnan Street, Zhongning County, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region,

China. songjian88123@sina.com

Received: 2016-09-29

Revised: 2016-10-17

Accepted: 2016-10-24

Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To assess the effect of integrated standardized management of extraneous surgical in preventing surgical site infection after digestive tract surgery.

METHODS

From January 2010 to December 2015, 150 extraneous surgical instruments were collected as experimental samples for the implementation of standardized management at our disinfection supply center. Another 150 such instruments were sampled as a control group, which were used from January 2006 to December 2009 before the standardized management policy was adopted. The qualification rate of surgical instruments and the rate of staff satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

The qualification rate of surgical instruments was significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of staff satisfaction was also significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The effect of sterilization was better in the experimental group than in the control group.

同行评议者

齐向秀, 讲师, 主管护师, 护士长, 中国医科大学附属盛京医院外科; 俞静娴, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院肝外科

CONCLUSION

Implementation of standardized management method can effectively kill bacteria on surgical instruments and prevent infections, thus improving the efficiency of disinfection supply center.

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

Key Words: Integrated standardized management; Disinfection supply center; Extraneous surgical instruments; Sterilization effect; Efficacy

Song J, Song N. Application of integrated standardized management of extraneous surgical instruments for preventing surgical site infection after digestive tract surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4700-4703 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4700.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4700>

摘要

目的

探讨一体化规范管理外来手术器械在预防消化道手术切口感染的应用。

方法

收集2010-01/2015-12实施规范化管理后消毒供应中心内的外来手术器械共150件, 作为实验组, 另选取2006-01/2009-12实施规范管理前消毒供应中心内的外来手术器械共150件作为对照组, 实验组中的外来手术器械使用一体化运作规范管理的方式, 对照组中的外来手术器械未使用规范管理手段, 然后比较湿包的发生率和消化外科医生护士的满意度的效果。

结果

2组中的外来手术器械进行清洗之后, 检查其清洗的效果, 结果显示实验组中的清洗合格率较高, 使用满意率较高, 对照组中器械的清洗合格率较低, 满意率较低, 2组差异比较明显($P<0.05$)。实验组中的器械经检测, 灭菌的效果较好, 合格率较高, 而对照组的灭菌效果较差, 合格率较低, 2组差异比较明显($P<0.05$), 具有统计学意义。

结论

通过一体化规范管理的方法能够有效地杀灭外来手术器械上的病原微生物, 保障消化外科医疗安全, 预防医院感染的发生。

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

关键词: 一体化规范管理; 预防消化道手术切口感染; 外来手术器械; 灭菌效果; 效能影响

核心提要: 外来手术器械规范化管理的实施, 可以预防消化道手术切口感染, 极大地降低了患者手术切口感染, 同时使患者满意度也有了极大提升。

宋健, 宋娜. 外来手术器械规范化管理在预防消化道手术切口感染的应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(35): 4700-4703 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4700.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4700>

0 引言

医疗过程中的消化道切口手术环节对环境、外来手术器械的要求较高, 必须要消灭外来手术器械上的病菌, 以减少病菌对消化道切口手术的影响^[1]。消毒供应中心作为提供外来手术器械的主要场所, 肩负着为器械消毒的工作, 使用科学的规范管理手段, 能够提高消毒的效率, 减少病菌的出现, 本次研究主要涉及一体化规范管理手段, 通过这种手段, 消毒供应中心外来手术器械的消毒效率得到增强, 保障了消化外科手术环节顺利进行, 现将具体情况汇报如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本次研究收集2010-01/2015-12实施规范化管理后消毒供应中心收到消化外科的外来手术器械共150件, 作为实验组, 另选取2006-01/-2009-12实施规范管理前消毒供应中心收到消化外科的外来手术器械共150件作为对照组, 实验组中的外来手术器械使用一体化运作规范管理的方式, 对照组中的外来手术器械使用常规的规范管理手段, 然后比较消毒的效果。2组中的器械没有明显的差异, 具有统计学意义。

1.2 方法 实验组中的150件外来手术器械要严格使用回收清洗、消毒、检查包装、灭菌和发放的一体化规范管理手段。具体的实施方法是: 在手术结束之后, 先由手术室的规范管理人员进行初步冲洗, 将器械上的血渍和污物去除, 然后将器械进行整理, 放入密封箱内, 然后将密封箱交给消毒供应中心, 消毒供应中心的规范管理人员在运送密封箱时, 要使用宁夏中卫市中宁县人民医院的专用电梯, 防止器械污染, 到达消毒供应中心之后, 器械要进行清

■ 研究前沿

消化道手术切口感染问题, 一直以来是临床工作中关注的重点, 加强对外来手术器械规范化管理, 在整个手术质控过程中发挥着重要作用。

■ 相关报道

临床中对于消化道手术切口感染的问题已经有了较多的报道, 认为影响消化道手术切口感染的因素也相对较多, 而外来手术器械规范化管理在控制消化道手术切口感染中起到关键性作用, 运用外来手术器械规范化管理, 旨在降低消化道手术切口感染。

■创新亮点

本次研究外来手术器械规范化管理在预防消化道手术切口感染的应用, 通过这种手段, 消毒供应中心外来手术器械消毒效果得到管理, 保障了手术环节顺利进行, 降低消化道手术切口感染。

表 1 2组器械清洗合格数 (n = 150)

分组	齿牙合格	轴节合格	管腔合格
实验组	147	148	150
对照组	130	126	133
χ^2	3.21	6.31	5.28
P值	<0.05	<0.05	<0.0

表 2 2组医生护士使用满意率比较 (n = 150)

分组	非常满意	满意	不满意	使用满意
实验组	86	60	4	146(97.33%)
对照组	65	56	29	121(80.67%)
χ^2	4.26	1.02	12.35	6.89
P值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

洗、消毒、检查包装、灭菌等处理, 如果手术室仍需要使用这些器械, 则要及时送回, 如果不需要使用这些器械, 则要进行密封保存^[2]。

对照组中的外来手术器械一般是在术后由手术室的规范管理人员进行清洗和消毒, 消毒供应中心的人员不再进行处理。然后比较2组外来手术器械规范管理后的灭菌效果及灭菌情况。

1.3 评价标准 评价的标准分为两部分, 一部分是检测外来手术器械的清洁效果, 另一部分是进行病菌检测。

1.3.1 器械清洗效果检测: 对2组中的外来手术器械进行处理之后, 要使用消毒棉签蘸取器械, 然后将消毒棉签浸入无菌培养液中, 一件器械为一个采样单位, 留作灭菌检测使用。然后, 检测外来手术器械的清洗效果, 观察器械上有没有污点, 轴节位置与齿部位置有没有血渍, 再用白纱布进行擦拭, 观察有没有锈渍情况, 如果存在明显的血渍和锈渍, 则认定清洗效果为不合格; 如果器械上和纱布上没有血渍和锈渍, 则说明清洗效果合格^[3]。

1.3.2 灭菌合格率检测: 在检查的过程中, 如果发现外来手术器械的密封包非常严密, 没有湿包的情况, 则说明灭菌效果比较好; 如果在检查的过程中, 发现一些密封包出现包装不严和湿包的情况, 则说明灭菌效果不好。

统计学处理 采用SPSS22.0统计学软件对观察和记录的临床数据进行处理, 其中, 宁夏中卫市中宁县人民医院主要采用mean±SD表示结果中相关计量数据, 以%表示相关计数资料, 并且对两者分别以t及 χ^2 进行检验, 选择P<0.05表示存在统计学意义。

2 结果

2.1 清洗效果比较 2组中的外来手术器械进行清洗之后, 检查其清洗的效果, 结果显示实验组中的清洗合格率较高, 使用满意率较高, 对照组中器械的清洗合格率较低, 满意率较低, 2组差异比较明显(P<0.05)。具体结果如下表1、表2所示。

2.2 灭菌效果比较 实验组中的器械经检测, 灭菌的效果较好, 合格率较高, 而对照组的灭菌效果较差, 合格率较低, 2组差异比较明显(P<0.05), 具有统计学意义。具体结果如下表3所示。

3 讨论

医院感染已成为医院规范管理中一个重要课题, 预防与控制医院感染日益受到各级卫生行政部门和医院领导的重视^[4]。医院感染的3个基本条件是感染源、传播途径及易感人群。预防与控制医院感染必须做到控制感染源、切断传播途径和保护易感人群^[5]。器械消毒规范管理与医院感染的预防与控制息息相关, 应当加强器械消毒室规范管理和建设^[6]。

与传统的管理模式相比, 在实施一体化规范管理体系后, 宁夏中卫市中宁县人民医院在努力建立健全质量体系组织结构, 成立质量管理委员会加强医院的一体化规范管理。医院的各科室、各部门都明确质量目标, 制定了严格考核标准, 以患者为中心, 以患者需求为导向, 努力完成既定的规范管理目标^[7]。同时宁夏中卫市中宁县人民医院注重重点科室规范管理, 对一些重点器械重点防护, 制定特殊的行之有效的规范管理措施, 尽量减少规范管理缺陷,

■应用要点

本次研究重点外来手术器械规范化管理对消化外科消化道手术切口感染的实施, 显著降低了住院患者手术切口感染的发生, 同时外来手术器械规范化管理在消化外科的实施极大提高了医护人员的工作满意度, 是一种比较有效的管理方法, 应用价值较高。



表 3 2组器械灭菌合格率对比 ($n = 150$)

分组	合格	不合格
实验组	150	0
对照组	133	17
χ^2	3.19	6.24
P 值	<0.05	<0.05

重视医院感染控制规范管理, 定期对消化外科病房的规范管理安全工作进行督促检查. 首先应当提高领导规范管理层和实施执行层各类人员对器械消毒在医院感染预防控制中的地位与作用的认识^[8,9], 逐步建立以医院感染规范管理委员会为主体的三级规范管理体系.

通过本文的研究可以发现, 使用一体化规范管理手段, 能够提升外来手术器械的洁净程度和灭菌水平, 实验组的处理结果要明显优于对照组的处理结果, 一体化的规范管理手段能够有效控制消化外科手术切口感染率, 能够提高器械的清洗效果和灭菌效果^[10,11]. 现代的医院结构中, 消毒供应中心的作用不容忽视, 因为手术的数量比较多, 手术过程中需要使用大量的器械, 而且这些器械都要满足无菌的要求, 如果消毒供应中心的水平不达标, 就会影响手术过程的进行, 影响消化道切口手术的质量^[12,13]. 所以, 在所有的医院中, 都会强调外来手术器械无菌的重要性, 都会进行严格的规范管理, 但是, 一些不当的规范管理方法比较难以起到作用, 达不到无菌化的要求^[14]. 通过一体化的规范管理手段, 能够有效地提升清洗的效率, 器械关节位置的污渍也能清洗干净, 同时还能杀灭所有的病毒和细菌. 除此之外, 消毒供应中心的工作效率得到提高之后, 规范管理人员能够得到解放, 他们能够投入到消化外科患者的规范管理工作, 能够参与到围术期的规范管理过程中, 由此可见, 一体化规范管理手段虽然只是针对消毒供应中心规范管理, 但是, 他还能帮助医院协调规范管理力量, 提升医院的规范管理水平^[15].

消毒供应中心的外来手术器械规范管理要想实现一体化, 必须要对规范管理人员进行

培训, 让规范管理人员掌握标准的处理方法, 提升器械的清洗、消毒能力, 医院的规范管理层也要进行有效的监督规范管理, 进行定期和不定期的检查, 及时发现消毒工作中的问题, 并及时进行解决, 及时与消化外科医护人员及时沟通, 保证消毒供应中心的工作质量. 所以, 医院要勇于创新, 提高自身的规范管理能力, 这既是为自己提供便利同时也是为消化外科患者着想, 一体化规范管理方法值得进行推广.

4 参考文献

- 王美. ISO 9001体系在消毒供应中心规范中的应用. 中华传染病杂志 2013; 30: 49
- 钟秀玲, 程隶研. 集中式规范化管理对污染再生医疗器械规范化处理的效果观察. 中国卫生事业规范化管理 2014; 7: 55-57
- 袁小玲, 吴慧莹, 章霞, 张汝桂, 陈姬仁. 不同方法清洗复用医疗器械的效果研究. 国际护理学杂志 2008; 27: 474-476
- 任素桃. 压力蒸汽灭菌物品效果监测的知识要点. 海南医学 2014; 11: 47-66
- 袁慧. 集中式规范化管理对医疗器械规范化处理的效果观察. 中华实验外科杂志 2015; 7: 55-57
- 庞丽辉. 手术室消毒供应中心一体化运作中外来手术器械规范管理初探. 中国感染与化疗杂志 2014; 30: 906-907
- 王雪. 做好器械消毒室护理控制医院感染. 河北医学 2013; 3: 1516
- 李超英. 器械消毒护理在医院感染预防控制中的地位与作用. 中华医院感染学杂志 2011; 21: 1406
- 尤容. 器械消毒在医院感染防控中的地位与作用. 护理研究 2014; 10: 480
- 苏琰. 医院感染规范化管理护理在医院规范化管理中的双重作用. 中国医药导报 2013; 15: 697
- 荣秋华, 张莹. 消化内镜清洗消毒过程中存在的问题与对策. 中华医院感染学杂志 2014; 10: 3597-3599
- Leung KS, Shen WY, So WS, Mui LT, Grosse A. Interlocking intramedullary nailing for supracondylar and intercondylar fractures of the distal part of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 332-340 [PMID: 2002070]
- Shelbourne KD, Brueckmann FR. Rush-pin fixation of supracondylar and intercondylar fractures of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 161-169 [PMID: 7056767]
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-S23 [PMID: 11443763]
- Brodzki J, Länne T, Marsál K, Ley D. Impaired vascular growth in late adolescence after intrauterine growth restriction. *Circulation* 2005; 111: 2623-2628 [PMID: 15883208 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.490326]

■名词解释

外来医疗器械: 是指由医疗器械生产厂家、公司租借或免费提供给医院的可重复使用的医疗器械, 是在普通手术器械基础上增加的局部专项操作器械, 缺乏相应的管理制度、操作流程和质量控制.

■同行评价

消毒供应中心作为提供外来手术器械的主要场所, 肩负着为器械消毒的工作, 使用科学的规范化管理手段, 能够提高消毒的效率, 减少病菌的出现. 本次研究主要涉及一体化规范化管理手段, 通过这种手段, 消毒供应中心外来手术器械的消毒效率得到增强, 保障了消化外科手术环节顺利进行, 科研思路与临床工作结合密切, 方法正确, 结果有统计学分析.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



慢性乙型肝炎病毒基因分型经不同抗病毒治疗后疗效及预后影响因素

石光英, 潘玉洁, 蒋 凯, 谢敬东

■背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是全球性公共卫生问题, 而我国是HBV感染非常严重的地区, 其中约2000万人为慢性乙型肝炎 (chronic viral hepatitis B, CHB) 患者。随着CHB的进展, 最终会发展为失代偿肝硬化和肝癌, 严重威胁患者的生命健康, 对家庭和社会带来沉重的负担, 故慢性HBV感染患者的规范化治疗迫在眉睫。不同HBV基因分型CHB患者经不同抗病毒治疗后疗效的差异性也需明确。

石光英, 蒋凯, 新疆生产建设兵团医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002

潘玉洁, 新疆生产建设兵团医院体检中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002

谢敬东, 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科 上海市 200025

石光英, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事乙型肝炎、丙型肝炎及其肝硬化、肝癌的临床及基础研究。

基金项目: 新疆兵团科技计划基金资助项目, No. 2013AB028; 新疆生产建设兵团医院基金资助项目, No. LC2014012。

作者贡献分布: 本文由石光英负责数据分析与论文写作; 谢敬东负责课题设计与研究过程; 蒋凯与潘玉洁负责标本收集与数据的整理。

通讯作者: 谢敬东, 副主任医师, 200025, 上海市黄浦区瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科。
shigy5715695@126.com

收稿日期: 2016-09-17
修回日期: 2016-10-09
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-12-18

Uygur Autonomous Region, China

Jing-Dong Xie, Department of Infectious Diseases, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Supported by: Xinjiang Production and Construction Corps of Science and Technology Program, No. 2013AB028; Xinjiang Production and Construction Corps Hospital Project, No. LC2014012.

Correspondence to: Jing-Dong Xie, Associate Chief Physician, Department of Infectious Disease, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 197 Ruijin Second Road, Huangpu District, Shanghai 200025, China. shigy5715695@126.com

Received: 2016-09-17

Revised: 2016-10-09

Accepted: 2016-10-20

Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To compare the efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus (HBV).

METHODS

One hundred and twenty hepatitis B patients with liver cirrhosis and 120 patients with chronic hepatitis B were included in the study. Hepatitis B patients with cirrhosis underwent entecavir treatment. Clinical efficacy was compared between patients carrying different genotypes of HBV. Chronic hepatitis B patients were randomly and equally divided into four groups (A, B, C, and D) to receive lamivudine, entecavir, lamivudine combined with adefovir

Efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus

Guang-Ying Shi, Yu-Jie Pan, Kai Jiang, Jing-Dong Xie

Guang-Ying Shi, Yu-Jie Pan, Kai Jiang, Jing-Dong Xie, Department of Hepatology, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yu-Jie Pan, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital Medical Center, Urumqi 830002, Xinjiang

■同行评议者

何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病科; 卡世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

ester, and polyethylene glycol (peg) interferon alpha 2a treatment for 96 wk, respectively. Clinical efficacy was compared between different groups.

RESULTS

After treatment, HBV DNA showed an obvious downward trend in hepatitis B associated liver cirrhosis. After 96 wk of treatment, mean HBV DNA level declined to 5.13 copies/mL, and the rate of conversion of HBV DNA to negativity and the rate of recovery of ALT to normal level were 94.17% and 94.17%, respectively. In 84 hepatitis B e antigen (HBeAg) positive liver cirrhosis patients, the rate of conversion of HBeAg to negativity and serum HBeAg conversion rate were 27.38% and 27.38%, respectively. Between liver cirrhosis patients carrying genotypes C/B, the rate of conversion of HBV DNA to negativity, the rate of recovery of ALT to normal level, the rate of conversion of HBeAg to negativity, serum HBeAg conversion rate, and hepatitis B surface antigen quantity had no statistical differences ($P > 0.05$). The rate of conversion of HBV DNA to negativity, the rate of recovery of ALT to normal level, the rate of conversion of HBeAg to negativity, and serum HBeAg conversion rate differed significantly among groups A-D ($P < 0.05$). The rate of conversion of HBV DNA to negativity, the rate of recovery of ALT to normal level, the rate of conversion of HBeAg to negativity, and serum HBeAg conversion rate were significantly higher in group C than in the other three groups, but no significant differences were observed among groups A, B and D ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Entecavir treatment is effective in patients with hepatitis B associated liver cirrhosis, and the efficacy is not influenced by genotype. Of antiviral treatments tested for chronic hepatitis B, lamivudine combined with adefovir acetate has the best efficacy.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B associated liver cirrhosis; Antiviral treatment; Genotyping; Curative effect

Shi GY, Pan YJ, Jiang K, Xie JD. Efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4704-4709

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4704.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4704>

摘要

目的

探讨乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因分型经不同抗病毒治疗后疗效。

方法

选择120例乙型肝炎肝硬化患者和120例慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者, 乙型肝炎肝硬化患者采用恩替卡韦治疗, 观察治疗效果和不同基因型疗效差异。CHB患者随机数字表法分为A、B、C、D 4组, 每组30例, 分别采用拉米夫定、恩替卡韦、拉米夫定联合阿德福韦酯、聚乙二醇干扰素 α -2a治疗, 4组均治疗96 wk。比较组间疗效差异。

结果

120例乙型肝炎肝硬化患者治疗后HBV DNA均表现出明显下降趋势, 至治疗96 wk后, HBV DNA平均下降5.13拷贝/mL; 至治疗96 wk后, HBV DNA阴转率、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)复常率分别达94.17%和76.67%; 84例乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性患者HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率分别达27.38%、22.62%; C型和B型患者抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率以及乙型肝炎表面抗原定量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。A、B、C、D 4组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中C组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他3组, A、B和D组3组间HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒方案治疗CHB均能取得一定效果, 以拉米夫定联合阿德福韦酯方案效果最优。

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

■ 研究前沿

恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒方案治疗CHB均能取得一定效果。慢性HBV感染患者的规范化治疗, 减少肝硬化和肝癌发生率, 延缓和阻止疾病进展, 降低死亡率, 是目前临床亟待解决的问题。

■ 相关报道

恩替卡韦对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗疗效显著, 对患者临床症状和生活有良好的改善作用, 但是关于HBV基因分型经不同抗病毒治疗后的疗效差异报道较少, 本文研究发现恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响。

■ 创新盘点

本文着重研究HBV基因分型经不同抗病毒治疗后的疗效差异, 研究发现恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒治疗方案治疗CHB均能取得一定效果. 组间比较更加支持联合用药, HBV DNA阴转率、ALT复常率、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他单独用药, 体现出了联合用药的优越性.

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎肝硬化; 抗病毒治疗; 基因分型; 疗效

核心提要: 120例慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者治疗后乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA均表现出明显下降趋势, C型和B型患者抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、谷丙转氨酶复常率、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率、血清HBeAg转换率以及乙型肝炎表面抗原定量比较差异均无统计学意义($P>0.05$). 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒治疗方案治疗CHB均能取得一定效果, 以拉米夫定联合阿德福韦酯方案效果最优.

石光英, 潘玉洁, 蒋凯, 谢敬东. 慢性乙型肝炎病毒基因分型经不同抗病毒治疗后疗效及预后影响因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4704-4709 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4704.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4704>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球性公共卫生问题, 据报道^[1], 全球约20亿人感染HBV, 其中约3.5亿人为慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者. 我国是HBV感染非常严重的地区, 约9300万人为慢性HBV感染者, 其中约2000万人为CHB患者. CHB进展率较高, 据报道^[2]每年约2.1%-6.0%的CHB患者发生肝硬化, 其中有4.4%和3.0%的患者最终发展为失代偿肝硬化和肝癌. 我国肝硬化和HCC患者中, 由HBV感染引起的比例分别为60%和80%^[3]. HBV感染及其引起的相关疾病给患者生命健康带来了严重的威胁, 同时也消耗了大量的卫生资源, 给患者、家庭和社会带来了巨大的经济负担, 近年乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性慢乙型肝炎所占的比例正在上升^[4]. 对慢性HBV感染患者的规范化治疗, 减少肝硬化和肝癌发生率, 延缓和阻止疾病进展, 降低死亡率, 是目前临床亟待解决的问题. 随着抗HBV药物的出现和广泛应用, 学者们普遍认为只有抗病毒治疗才能从根本上延缓疾病的进展, 预防肝硬化和肝癌的发生^[5]. 抗病毒治疗是慢性HBV感染患者特别是CHB、乙型肝炎肝硬化患者治疗的关键^[6], 争取最大限度抑制HBV复制, 维持体内低载量HBV DNA水平, 延缓和组织疾病

进展. 目前抗病毒治疗主要包括干扰素和核苷(酸)类似物两类药物, 核苷(酸)类似物使用方便, 不良反应少, 抑制病毒作用强, 适合肝功能失代偿患者^[7]. 干扰素HBeAg血清学转换率高, 耐药变异较少, 疗效持久^[8]. 目前临床抗病毒治疗方案较多, 且抗病毒疗效受到HBV基因分型的影响. 为此, 本研究探讨了HBV基因分型经不同抗病毒治疗后疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-02/2014-04医院肝病科收治的乙型肝炎肝硬化患者120例, 所有纳入者均知情同意, 符合相关诊断标准^[9]. 且满足一下入选条件: (1)HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/mL; (2)谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) \geq 正常值上限的2倍; (3)排除合并其他类型病毒肝炎或合并其他病毒感染疾病; (4)排除嗜酒患者; (5)均接受恩替卡韦治疗, 此前未接受核苷类似物治疗; (6)临床资料完整, 无药物过敏史. 120例乙型肝炎肝硬化患者中男82例, 女38例; 年龄28-49岁, 平均年龄 37.76 ± 12.32 岁. HBeAg阳性83例, 阴性36例, 代偿期肝硬化73例, 失代偿期肝硬化47例. 基因型为C型78例, 基因型为B型42例. 另选择同期医院肝病科收治的CHB患者120例, 满足以下入选条件: (1)HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL; (2)符合CHB诊断标准; (3)ALT升高; (4)排除合并其他HBV感染患者; (5)排除出现肝硬化、肝癌等疾病进展患者; (6)排除治疗不耐受患者. 全自动生化检测仪(AU640生化仪, 日本OLYMPUS公司); 荧光定量PCR检测试剂盒购自瑞士罗氏公司; ELISA检测试剂盒购自北京万泰生物药业有限公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 随机数字表法分为A、B、C、D 4组, A组30例, 其中男20例, 女10例; 年龄20-32岁, 平均年龄 26.09 ± 5.87 岁; HBV DNA平均为 4.99 拷贝/mL ± 0.83 拷贝/mL(自然对数转换后); ALT平均为 143.21 U/L ± 73.34 U/L; 乙型肝炎家族史8例; HBeAg阳性患者分别有21例. B组30例, 其中男21例, 女9例; 年龄21-31岁, 平均年龄 25.87 ± 5.85 岁; HBV DNA平均为 5.02 拷贝/mL ± 0.84 拷贝/mL; ALT平均为 140.35 U/L ± 71.79 U/L; 乙型肝炎家族史9例; HBeAg阳性患者分别有19例. C组30例, 其中男18例, 女

表 1 乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗一般结果 $n(\%)$

时间	HBV DNA阴转率	ALT复常率	HBeAg阴转率	血清HBeAg转换率	HBsAg定量(ng/mL)
治疗4 wk后	26(21.67)	21(17.50)	2(2.38)	1(1.19)	2.61 ± 0.38
治疗12 wk后	46(38.33)	33(27.50)	10(11.90)	7(8.33)	2.57 ± 0.36
治疗24 wk后	78(65.00)	46(38.33)	14(16.67)	10(11.90)	2.58 ± 0.33
治疗36 wk后	89(74.17)	67(55.83)	16(19.05)	12(14.29)	2.54 ± 0.34
治疗48 wk后	97(80.83)	79(65.83)	17(20.24)	14(16.67)	2.51 ± 0.41
治疗72 wk后	109(90.83)	83(69.17)	19(22.62)	16(19.05)	2.52 ± 0.43
治疗96 wk后	113(94.17)	92(76.67)	23(27.38)	19(22.62)	2.49 ± 0.42
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; ALT: 谷丙转氨酶。

12例; 年龄20-33岁, 平均年龄26.12岁 ± 5.94岁; HBV DNA平均为5.04拷贝/mL ± 0.82拷贝/mL; ALT平均为142.27 U/L ± 73.04 U/L; 乙型肝炎家族史11例; HBeAg阳性患者分别有20例。D组30例, 其中男21例, 女9例; 年龄22-32岁, 平均年龄26.08岁 ± 5.92岁; HBV DNA平均为4.95拷贝/mL ± 0.83拷贝/mL; ALT平均为141.16 U/L ± 72.86 U/L; 乙型肝炎家族史8例; HBeAg阳性患者分别有20例。4组患者一般资料具有可比性。

1.2.2 治疗: 120例乙型肝炎肝硬化患者均采用恩替卡韦治疗, 口服0.5 mg恩替卡韦, 1次/d, 共治疗96 wk。120例CHB患者中A组患者给予拉米夫定治疗, 口服100 mg拉米夫定, 1次/d。B组患者给予恩替卡韦治疗, 口服0.5 mg恩替卡韦, 1次/d。C组患者给予拉米夫定联合阿德福韦酯, 口服100 mg拉米夫定, 1次/d, 同时口服10 mg阿德福韦酯, 1次/d。D组患者给予聚乙二醇干扰素 α -2a治疗, 大腿皮下注射180 μ g聚乙二醇干扰素 α -2a, 1次/wk。4组均治疗96 wk。

1.2.3 观察指标: 包括HBV DNA定量、HBV DNA阴转率、HBeAg定量、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率。ALT采用全自动生化检测仪检测; HBV DNA定量采用荧光定量PCR检测; 血清HBeAg定量、乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、HBeAg均采用双抗体酶联夹心ELISA检测。正常值和阳性标准均参照《慢性乙型肝炎防治指南》^[9]中的标准。分别于治疗后4、12、24、36、48、72和96 wk进行检测。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, HBV DNA以及HBsAg定量等计量资料均采用mean ± SD表示, 多组间比较用方差分

析, 并行两两SNK-*Q*检验; HBV DNA阴转率等计数资料用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗一般结果 120例乙型肝炎肝硬化患者治疗后HBV DNA均表现出明显下降趋势, 至治疗96 wk后, HBV DNA平均下降5.13拷贝/mL; 治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率均缓慢上升, 至治疗96 wk后, HBV DNA阴转率、ALT复常率分别达94.17%和76.67%。84例HBeAg阳性患者治疗后HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率逐渐上升, 至治疗96 wk后, HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率分别达27.38%、22.62%。治疗后HBsAg定量变化无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 不同基因型乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗效果比较 78例C型患者中HBeAg阳性患者54例, 42例B型患者中HBeAg阳性患者30例, 两组基因型乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率以及HBsAg定量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 不同抗病毒方案治疗慢性乙型肝炎疗效比较 A、B、C、D 4组HBeAg阳性患者分别有21、19、20、20例, 4组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中C组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他3组, A、B和D 3组间HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。4组HBsAg定量比

应用要点

目前临床诊断CHB抗病毒治疗方案较多, 单药治疗如长效干扰素、核苷类似物拉米夫定、环戊酰鸟苷类似物恩替卡韦, 联合用药如拉米夫定联合无环核苷类似物阿德福韦酯。关于何种治疗方案治疗效果更优目前尚未达成共识。本研究结果发现, 理论上联合用药进行抗病毒治疗能够提高耐药屏障。而对于肝硬化等一旦发生病毒耐药就会危及生命患者以及高水平HBV DNA等耐药发生可能性大的患者, 有学者建议一开始就应采用联合治疗, 从而预防耐药的发生。

■名词解释

HBV DNA阴转率: 既往HBV DNA ≥ 100的患者HBV DNA低于检测下限;
HBeAg阴转率: 既往HBeAg阳性的患者HBeAg消失;
HBeAg血清学转换: 既往HBeAg阳性的患者HBeAg阴转, 出现抗-HBe.

表 2 不同基因型乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗效果比较 *n*(%)

基因型	<i>n</i>	HBV DNA阴转率	ALT复常率	HBeAg阴转率	血清HBeAg转换率	HBsAg定量(ng/mL)
C型	78	74(94.87)	62(79.49)	15(27.78)	13(24.07)	2.50 ± 0.41
B型	42	39(92.86)	30(71.43)	8(26.67)	6(20.00)	2.47 ± 0.39
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; ALT: 谷丙转氨酶.

表 3 不同抗病毒方案治疗慢性乙型肝炎疗效比较 (*n* = 30, *n*(%))

分组	HBV DNA阴转率	ALT复常率	HBeAg阴转率	血清HBeAg转换率	HBsAg定量(ng/mL)
A组	18(60.00)	16(53.33)	12(57.14)	10(47.62)	2.48 ± 0.39
B组	16(53.33)	15(50.00)	10(52.63)	10(52.63)	2.47 ± 0.40
C组	25(83.33)	24(80.00)	16(80.00)	15(75.00)	2.43 ± 0.42
D组	17(56.67)	15(50.00)	11(55.00)	9(45.00)	2.46 ± 0.41
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; ALT: 谷丙转氨酶.

较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

3 讨论

嗜酒、HBV DNA、HBsAg和HBeAg持续阳性、ALT反复或者持续升高与乙型肝炎肝硬化患者进展和预后密切相关, 而HBV DNA是其中最重要的因素. 病毒持续复制会加重肝细胞损伤, 引起肝细胞炎症, 从而逐渐形成肝纤维化和肝硬化. 因此, 抗病毒治疗对于抑制病毒复制、延缓疾病进展, 降低病死率等具有重要的作用.

目前抗病毒治疗乙型肝炎的药物主要有核苷(酸)类似物和干扰素. 干扰素不良反应大且价格昂贵, 治疗代偿期肝硬化时会增加肝脏病理损伤, 加剧肝脏炎症反应, 可能引起肝功能失代偿. 对于乙型肝炎肝硬化患者, 优先推荐采用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗. 恩替卡韦起效迅速, 耐药率低, 适合乙型肝炎肝硬化患者长期抗病毒治疗^[10]. 本研究结果发现, 120例乙型肝炎肝硬化患者治疗后HBV DNA均表现出明显下降趋势, 至治疗96 wk后, HBV DNA平均下降5.13拷贝/mL; 治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率均缓慢上升, 至治疗96 wk后, HBV DNA阴转率、ALT复常率分别达94.17%和76.67%. 84例HBeAg阳性患者治疗后HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率逐渐上升, 至治疗96 wk后, HBeAg阴转率和血

清HBeAg转换率分别达27.38%、22.62%. 本研究结果进一步证实对于出现肝硬化患者, 核苷(酸)类似物恩替卡韦能够快速、强效抑制病毒复制的作用. 此外, 恩替卡韦对HBV具有较强的选择抑制作用, 因此不论是HBeAg阳性或者阴性患者均表现出较好的疗效^[11].

研究^[12-14]表明, 亚洲地区HBV感染基因型以B型和C型为主, 且普遍认为C型患者疾病进展相对更快, 更容易出现肝硬化和肝癌, 且肝组织学损伤更严重, 抗病毒治疗敏感性也相对更差. 本研究中C型患者78例, 多于B型患者42例, 间接证明了C型患者疾病进展较B型更快. 本研究中两组基因型乙型肝炎肝硬化患者恩替卡韦抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率以及HBsAg定量比较差异均无统计学意义. 证实恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效不受基因型影响. HBeAg持续阳性与肝硬化和肝细胞癌的发生密切相关, 对于抗病毒治疗后HBeAg阴转患者, 停止治疗后随着时间的推移部分患者会出现HBeAg逆转, 且时间越长, 逆转的患者越多. 因此, 延长抗病毒治疗时间可以提高HBeAg转换率, 持续抑制病毒复制. 特别是对于已经发生肝硬化的患者, 长期应用抗病毒治疗可以延缓肝功能失代偿, 逆转肝纤维化的进展, 预防肝细胞癌的发生.

目前临床诊断CHB抗病毒治疗方案较多^[15],

单药治疗如长效干扰素、核苷类似物拉米夫定、环戊酰鸟苷类似物恩替卡韦, 联合用药如拉米夫定联合无环核苷类似物阿德福韦酯。关于何种治疗方案治疗效果更优目前尚未达成共识。本研究结果发现, 联合用药的C组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他单独用药的3组, 体现出了联合用药的优越性。理论上联合用药进行抗病毒治疗能够提高耐药屏障^[16]。而对于肝硬化等一旦发生病毒耐药就会危及生命患者以及高水平HBV DNA等耐药发生可能性大的患者, 有学者建议一开始就应采用联合治疗, 从而预防耐药的发生^[17]。

4 参考文献

- 1 Tran TT, Martin P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 255-266 [PMID: 15481339]
- 2 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015最新版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905
- 3 Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- 4 Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, Barange K, Canva V, Doffoel M, Cales P. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006; 45: 355-360 [PMID: 16750585 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.03.007]
- 5 Liao YP, Jiang JL, Zou WY, Xu DR, Li J. Prophylactic antiviral therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in hepatitis B virus patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4284-4292 [PMID: 25892880 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4284]
- 6 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识: 2015年更新. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1185-1192
- 7 Gozdas HT, Arpacı E. Use of entecavir in hepatitis B virus reactivation of a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10251-10252 [PMID: 26401092 DOI: 10.3748/wjg.v21.i35.10251]
- 8 Stelma F, de Niet A, Tempelmans Plat-Sinnige MJ, Jansen L, Takkenberg RB, Reesink HW, Kootstra NA, van Leeuwen EM. Natural Killer Cell Characteristics in Patients With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection Are Associated With HBV Surface Antigen Clearance After Combination Treatment With Pegylated Interferon Alfa-2a and Adefovir. *J Infect Dis* 2015; 212: 1042-1051 [PMID: 25791117 DOI: 10.1093/infdis/jiv180]
- 9 中华医学会传染病与寄生虫病分会. 病毒性肝炎的诊断标准. 中西医结合肝病杂志 2001; 11: 56-58
- 10 李晓玲. 恩替卡韦抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化患者临床疗效探讨. 医学信息 2015; 28: 332
- 11 Xu Y, Zhang YG, Wang X, Qi WQ, Qin SY, Liu ZH, Jiao J, Wang JB. Long-term antiviral efficacy of entecavir and liver histology improvement in Chinese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7869-7876 [PMID: 26167087 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7869]
- 12 黄亚琴, 杨丽莎, 吴淋玲. HBV基因型在HBV感染性肝癌及慢性HBV感染自然史不同阶段的分布. 第三军医大学学报 2011; 12: 1258-1261
- 13 Chen CH, Lee CM, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Changchien CS, Lu SN. Hepatitis B virus genotype B results in better immediate, late and sustained responses to peginterferon-alfa in hepatitis-B-e-antigen-positive patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 461-468 [PMID: 21332543 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06429.x]
- 14 Chen XL, Li M, Zhang XL. HBV genotype B/C and response to lamivudine therapy: a systematic review. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 672614 [PMID: 24364035 DOI: 10.1155/2013/672614]
- 15 陆志燦. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案探讨. 世界临床药物 2012; 33: 513-518
- 16 Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
- 17 慢性乙型肝炎联合治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎联合治疗专家共识. 中国肝脏病杂志(电子版) 2012; 4: 39-46

同行评价

本文选题确切, 论点明确, 结合临床实践, 具有科研前瞻性的研究, 提出了对乙型肝炎、肝硬化检测的新观点。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的临床应用

金莎莎

■背景资料

慢性乙型肝炎是我国肝炎最常见的类型之一,起病缓慢,随着病情的加重,出现上消化道出血、脾大、腹水、腹胀等肝硬化失代偿症状和体征。肠道菌群失调时,各种毒力较强的致病菌破坏肠道黏膜屏障功能,肠壁通透性增加,内毒素增加,通过血液循环到达肝脏,加重肝功能损害,而肝脏病变会破坏肝-肠轴平衡,引起肠道菌群紊乱。

金莎莎, 浙江中医药大学附属第三医院西药药剂科 浙江省杭州市 310005

金莎莎, 药师, 主要从事药理学疗效研究。

作者贡献分布: 本文由金莎莎独立完成。

通讯作者: 金莎莎, 药师, 310005, 浙江省杭州市西湖区莫干山路219号, 浙江中医药大学附属第三医院西药药剂科。
liezhenglie@126.com

收稿日期: 2016-09-20
修回日期: 2016-10-13
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Itopride hydrochloride combined with *Bifidobacterium* triple viable capsules for treatment of abdominal distention in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis

Sha-Sha Jin

Sha-Sha Jin, Department of Pharmacy, the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Sha-Sha Jin, Pharmacist, Department of Pharmacy, the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Chinese Medicine, 219 Moganshan Road, Xihu District, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. liezhenglie@126.com

■同行评议者

郑培永, 研究员, 上海中医药大学附属龙华医院

Received: 2016-09-20
Revised: 2016-10-13
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of itopride hydrochloride in combination with *Bifidobacterium* triple viable capsules in the treatment of abdominal distention in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis.

METHODS

Eighty-four chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis and abdominal distention treated at the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Chinese Medicine were randomly divided into a control group ($n = 42$) and an observation group ($n = 42$). Both groups were given symptomatic treatments including a low-salt diet, liver-protecting agents, diuresis, and nutritional support, and the observation group was additionally given itopride hydrochloride in combination with *Bifidobacterium* triple viable capsules. Clinical efficacy, symptom score, and ghrelin levels were compared between the two groups.

RESULTS

Scores of abdominal distention at 2, 4, and 8 wk after treatment were statistically lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Indexes of liver function after treatment, including alanine transaminase, aspartate transaminase and total bilirubin, were statistically lower than those before treatment in both groups ($P < 0.05$), and these indexes after treatment were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.01$). Endotoxin, plasma

calcitonin, diamine oxidase, interleukin- 1β , and tumor necrosis factor- α levels were statistically improved in both groups ($P < 0.05$), and these indexes after treatment were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Itopride hydrochloride combined with *Bifidobacterium* triple viable capsules can improve abdominal distention, reduce liver function indexes, and strengthen intestinal mucosal barrier function in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis.

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

Key Words: Itopride hydrochloride; *Bifidobacterium* triple viable capsules; Chronic hepatitis B; Liver cirrhosis; Liver function

Jin SS. Itopride hydrochloride combined with *Bifidobacterium* triple viable capsules for treatment of abdominal distention in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4710-4714 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4710.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4710>

摘要

目的

观察伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的临床疗效。

方法

将84例慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者随机分为对照组和观察组各42例。对照组给予低盐饮食、保肝利尿、营养支持等对症治疗。观察组在对照组基础上口服伊托必利, 5 mg/次, 3次/d; 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊, 2粒/次, 3次/d, 连续治疗8 wk。

结果

治疗后腹胀症状积分两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组在2、4、8 wk时症状积分均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后肝功能谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素等指标两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后明显优于对照组($P < 0.01$); 2组治疗后内毒素、血浆降钙素原、二胺氧化酶、白介素 1β 、肿瘤坏死因子- α 等指标组内比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组治疗后明显优

于对照组($P < 0.01$)。

结论

伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊能改善慢性乙型肝炎肝硬化腹胀程度, 降低肝功能指标, 增强肠道黏膜屏障功能。

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

关键词: 伊托必利; 双歧杆菌三联活菌胶囊; 慢性乙型肝炎肝硬化; 肝功能

核心提要: 微生态制剂能调节肠道菌群紊乱, 改善肠道功能, 纠正和恢复肝功能。目前, 关于伊托必利联合微生态制剂治疗肝硬化腹胀国内外报道较少。临床医生应该多从肠道菌群的角度去认识和采取治疗方案。

金莎莎. 伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的临床应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(35): 4710-4714 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4710.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4710>

0 引言

慢性乙型肝炎是我国肝炎最常见的类型之一, 起病缓慢, 如不采取正确治疗, 最终发展为肝硬化。早期肝硬化处于代偿状态尚无明显症状和体征。随着病情的加重肝硬化失代偿, 出现上消化道出血、脾大、腹水、腹胀、肝掌等症状和体征, 给患者及家属的生活带来严重影响。研究表明, 促胃肠动力药物伊托必利能改善肝硬化患者腹胀症状^[1,2], 微生态制剂^[3,4]能调节肠道菌群紊乱, 改善肠道功能, 纠正和恢复肝功能。目前, 关于伊托必利联合微生态制剂治疗肝硬化腹胀国内外报道较少。因此, 本研究采用伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗, 疗效满意。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-05/2016-05在浙江中医药大学附属第三医院住院的慢性乙型肝炎合并肝硬化腹胀患者, 共84例。按照随机数字表法分为对照组和观察组各42例, 对照组中男24例, 女18例; 年龄38-69岁, 平均52.6岁 \pm 8.4岁; 病程最短2.2年, 最长8.6年, 平均5.2年 \pm 2.6年。观察组中男20例, 女22例; 年龄40-74岁, 平均54.8岁 \pm 8.6岁; 病程最短2.1年, 最长9.4年, 平

■ 研究前沿

研究表明, 促胃肠动力药物伊托必利能改善肝硬化患者腹胀症状, 微生态制剂能调节肠道菌群紊乱, 改善肠道功能, 纠正和恢复肝功能。

■ 相关报道

肖丹等研究报道双歧三联活菌辅助治疗可促进肝硬化患者肠道菌群恢复, 降低血浆内毒素水平, 提高肠道黏膜屏障功能。

■ 创新亮点

从肠道菌群的角度去认识和治疗该病能有效缓解临床腹胀症状和改善肝功能.

表 1 2组患者治疗后腹胀积分程度比较 (n = 42, mean ± SD, 分)

分组	治疗前	治疗2 wk	治疗4 wk	治疗8 wk
对照组	5.6 ± 1.4	4.6 ± 1.2 ^a	3.9 ± 0.9 ^a	2.8 ± 0.6 ^a
观察组	5.7 ± 1.5	4.3 ± 1.2 ^{ad}	3.2 ± 0.8 ^{ad}	1.9 ± 0.5 ^{ad}

^aP<0.05 vs 治疗前; ^dP<0.05 vs 治疗2、4、8 wk.

表 2 2组患者治疗前后肝功能变化比较 (n = 42, mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	TB(μmol/L)
对照组			
治疗前	75.25 ± 20.24	76.85 ± 22.34	55.56 ± 15.26
治疗后	48.45 ± 12.26 ^a	52.08 ± 15.65 ^a	44.45 ± 10.87 ^a
观察组			
治疗前	76.38 ± 21.28	77.93 ± 23.45	56.78 ± 16.24
治疗后	39.87 ± 10.65 ^{ad}	42.65 ± 13.58 ^{ad}	35.25 ± 8.92 ^{ad}

^aP<0.05 vs 治疗前; ^dP<0.01 vs 观察组治疗后. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBil: 总胆红素.

均5.7年±2.8年. 两组患者的性别、年龄、病程等比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 诊断参照中华医学会(西安)修订《病毒性肝炎防治方案(2000版)》中肝硬化诊断标准^[5], 且均有慢性乙型肝炎病史. 纳入与排除标准纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)年龄<75岁者; (3)均经过患者同意并签署知情同意书者. 排除标准: (1)近期服用抗生素和益生菌制剂者; (2)有恶性肿瘤、感染、结核等疾病者; (3)妊娠和孕妇者; (4)中途退出者或不遵从医嘱要求者; (5)对药物过敏者. 实验药物: 伊托必利片(上海上药信谊药厂有限公司生产, 国药准字S10950032); 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(上海上药信谊药厂有限公司生产, 国药准字J20150063).

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 对照组均要求低盐低脂、高蛋白、富含维生素饮食, 同时静脉滴注白蛋白5 g, 速尿20 mg; 0.9%生理盐水250 mL加入还原性谷胱甘肽1.2 g、复方甘草酸120 mg, 静滴, 1次/d; 观察组在对照组基础上口服伊托必利片, 5 mg/次, 3次/d; 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊, 2粒/次, 3次/d, 均连续治疗8 wk.

1.2.2 观察指标: 观察2组患者治疗前、治疗2、4、8 wk的腹胀症状积分、肝功能变化及实验室血清内毒素、降钙素原(procalcitonin, PCT)、

二胺氧化酶(di-amine oxidase, DAO)、白介素(interleukin, IL)-1β、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)等指标.

1.2.3 疗效标准: 腹胀症状评分^[6]根据腹胀持续时间和严重程度评分的总和. 腹胀持续时间评分, 0分: 24 h内无症状; 1分: 稍加注意感到有症状; 2分: 有主诉症状, 但不影响日常生活; 3分: 有症状同时影响日常生活. 腹胀严重程度评分, 0分: 无症状; 1分: 轻度腹胀; 2分: 腹胀在1-3分之间; 3分: 腹胀难忍.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件分析, 计数资料以百分数(%)表示, 采用χ²检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者腹胀积分程度变化 治疗后腹胀积分程度两组间比较差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组在2、4、8 wk时积分程度均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 2组患者治疗前后肝功能变化比较 治疗后肝功能谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素等指标2组间比较差异有统计学意义(P<0.05); 观察组治疗后明显优于对照组(P<0.01)(表2).

2.3 2组患者治疗前后实验室指标变化 2组治疗

■ 应用要点

基于“肠-肝轴”理论, 较好的应用微生态制剂治疗该病对临床有很大的实用价值.

表 3 2组患者治疗前后实验室指标变化比较 ($n = 42$, mean \pm SD)

分组	内毒素(EU/mL)	PCT(ng/mL)	DAO(KU/mL)	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
对照组					
治疗前	0.38 \pm 0.10	6.15 \pm 1.86	10.43 \pm 2.98	16.22 \pm 3.22	49.59 \pm 9.24
治疗后	0.28 \pm 0.09 ^a	4.82 \pm 1.48 ^a	8.45 \pm 2.01 ^a	10.82 \pm 2.81 ^a	37.43 \pm 6.87 ^a
观察组					
治疗前	0.38 \pm 0.11	6.17 \pm 1.83	1.89 \pm 3.12	16.34 \pm 3.65	50.24 \pm 9.87
治疗后	0.19 \pm 0.06 ^{ad}	3.1 \pm 1.22 ^{ad}	6.24 \pm 1.54 ^{ad}	6.82 \pm 2.01 ^{ad}	27.78 \pm 6.23 ^{ad}

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 观察组治疗后. PCT: 降钙素原; DAO: 二胺氧化酶; IL-1 β : 白介素1 β ; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α .

后内毒素、PCT、DAO、IL-1 β 、TNF- α 等指标组内比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组治疗后明显优于对照组($P < 0.01$)(表3).

3 讨论

肝硬化是慢性乙型肝炎疾病发展的晚期阶段, 病情较重, 临床表现复杂, 多有不同程度的肝功能损害, 导致蛋白合成功能障碍, 发生低蛋白血症和腹水的产生. 腹水是引起肝硬化腹胀的直接原因, 而胃肠动力障碍和肠道菌群失调是间接原因. 对于腹水形成的腹胀, 一般通过抽放腹水降低腹内压可缓解症状, 但是这不能解决根本问题. 而胃肠运动功能障碍和肠道菌群失调是近年研究的主要热点, 尤其是肠道菌群. 正常情况下, 肠道菌群通过优势发展和宿主共处和谐, 当有外界致病因素侵入宿主, 破坏肠道间菌群的平衡状态, 各种毒力较强的致病菌会破坏肠道黏膜屏障功能, 肠壁通透性增加, 内毒素渗入增加, 通过血液循环到达肝脏, 进一步加重肝功能损害, 形成恶性循环. 而且也有研究^[7]表明肝脏病变会破坏肝-肠轴平衡, 引起肠道菌群紊乱. 肠道中有多种酶能调节肠道菌群的组成, 如过氧化氢酶能产生活性氧自由基, 可减少内毒素的吸收, 对肠道上皮具有防御作用^[8-10]. Pircalabioru等^[11]研究表明, NADPH氧化酶中的NOX在多种细胞中表达, 是产生活性氧的主要酶, 活性氧是来源于氧气的活性化学分子. 当肠道感染后, 白细胞重新吸收病原菌后超氧化物和相关化合物就会杀死他们, 活性氧会从肠道壁上皮释放出来用以处理病原体. 可见肠道益生菌对营养物质的消化吸收、肠道组织发育、免疫调节及抑制致病菌等有重要生理作用.

研究^[12,13]表明, 伊托必利是临床治疗胃肠道功能障碍的常用药物, 通过刺激内源性乙酰

胆碱释放并抑制其水解而增强胃和十二指肠运动功能. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊^[14]是临床常用的一种微生态制剂, 由长型双歧杆菌、嗜酸乳酸杆菌、粪肠球菌配制的微生态制剂. 三者组成了一个在不同条件下都能生长, 作用快而持久的联合菌群, 在整个肠道黏膜表面形成一道生物屏障, 抑制致病菌对机体的侵袭, 维持肠道正常生理功能. 和阻止内毒素的大量产生, 降低血清内毒素水平^[15-17], 进而减少IL-1 β 和TNF- α 等的释放. 当肠黏膜屏障损害时, 可释放大量内毒素, 导致PCT和DAO迅速升高, PCT是无生理学活性的降钙素前肽, 其升高能反映肠黏膜屏障损害的程度. DAO是一种肠黏膜上皮细胞内酶, 能反映肠黏膜组织结构与生理功能状态的指标. 本次研究表明, 治疗后腹胀症状明显改善($P < 0.05$), 且能改善肝功能指标变化($P < 0.05$)和增强肠道黏膜屏障功能($P < 0.05$).

总之, 伊托必利联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊能明显改善肝硬化腹胀症状、保护肝功能受到损害, 进而增强肠道黏膜屏障功能.

4 参考文献

- 王薏, 盛庆寿, 陈黎, 张红星, 涂燕云. 穴位埋线治疗肝硬化患者胃动力障碍的疗效观察. 世界科学技术: 中医药现代化 2014; 10: 421-424
- 应景妮, 莫沙必利改善肝硬化腹胀症状的疗效观察. 海峡药学 2013; 25: 89-90
- 肖丹, 贾业贵. 双歧三联活菌辅助治疗对肝硬化患者肠道菌群、血浆内毒素及肠黏膜屏障功能的影响. 药物流行病学杂志 2016; 25: 339-340
- 曹萍, 于成功. 双歧杆菌三联活菌散对感染性腹泻患者肠道菌群和炎症因子的影响. 中国生化药物杂志 2015; 35: 62-64
- 中华医学会传染病寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病学杂志 2000; 19: 241-243
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 234
- Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM, Gatti DM, Somes L, Svenson KL, Turnbaugh PJ.

■名词解释

微生态制剂: 利用正常微生物或促进微生物生长的物质制成的活的微生物制剂.

■ 同行评价

本文通过临床观察评价伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的疗效, 体现联合治疗的有效性, 有一定临床价值。

- Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 72-84 [PMID: 25532804 DOI: 10.1016/j.chom.2014.11.010]
- 8 Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota engages different signaling pathways to induce Duox2 expression in the ileum and colon epithelium. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 372-379 [PMID: 25160818 DOI: 10.1038/mi.2014.74]
- 9 O'Neill S, Brault J, Stasia MJ, Knaus UG. Genetic disorders coupled to ROS deficiency. *Redox Biol* 2015; 6: 135-156 [PMID: 26210446 DOI: 10.1016/j.redox.2015.07.009]
- 10 张兴光, 冯志杰. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 388-395
- 11 Pircalabioru G, Aviello G, Kubica M, Zhdanov A, Paclet MH, Brennan L, Hertzberger R, Papkovsky D, Bourke B, Knaus UG. Defensive Mutualism Rescues NADPH Oxidase Inactivation in Gut Infection. *Cell Host Microbe* 2016; 19: 651-663 [PMID: 27173933 DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.007]
- 12 Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, Tanaka S, Nishi N, Chayama K, Haruma K. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 304-310 [PMID: 17295758 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04493.x]
- 13 施惠海. 伊托必利及莫沙必利治疗肝硬化腹胀患者的疗效研究. *中国中西医结合消化杂志* 2016; 24: 137-139
- 14 马玉涛, 周连泉, 于辉. 康复新液联合盐酸伊托必利治疗反流性食管炎的疗效评价. *临床合理用药* 2015; 8: 60-61
- 15 郭婧, 张军, 郑鹏远. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片对肝硬化腹水白细胞计数及腹泻影响的临床观察. *中国微生态学杂志* 2013; 25: 577-579
- 16 张世睿. 微生态制剂联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效及对机体免疫功能的影响. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2016; 8: 44-46
- 17 单宝珍, 李胜保, 徐柳. 双歧杆菌四联活菌片治疗肝硬化腹泻患者的疗效及其机理探讨. *现代消化及介入诊疗* 2015; 19: 96-98

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

FOLFOX6方案对患者结肠癌细胞生物特性影响的研究

何春华, 董来荣

何春华, 董来荣, 嘉兴市第二医院肿瘤外科 浙江省嘉兴市 314000

何春华, 主治医师, 主要从事胃肠甲状腺外科方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计与数据分析由何春华完成; 研究过程与论文写作由何春华与董来荣共同操作完成.

通讯作者: 何春华, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市环城北路 1518号, 嘉兴市第二医院肿瘤外科. 123094371@qq.com
电话: 0773-82057615

收稿日期: 2016-09-04
修回日期: 2016-10-13
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-12-18

Effect of neoadjuvant chemotherapy on biological characteristics of colon cancer cells in patients

Chun-Hua He, Lai-Rong Dong

Chun-Hua He, Lai-Rong Dong, Department of Surgical Oncology, Jiaxing Second Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chun-Hua He, Attending Physician, Department of Surgical Oncology, Jiaxing Second Hospital, 1518 Huancheng North Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. 123094371@qq.com

Received: 2016-09-04
Revised: 2016-10-13
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To explore the effect of neoadjuvant chemotherapy on the biological characteristics of

colon cancer cells in patients.

METHODS

Sixty-eight patients with colon cancer treated at our hospital from January 2012 to December 2015 were randomly divided into either a control group or an observation group, with 34 cases in each group. The patients in the control group underwent radical operation and postoperative radiotherapy and chemotherapy, and the observation group received neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy before operation. The recurrence rate and survival rate at 30 mo after treatment were compared between the two groups of patients. The positive rates of carcino-embryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) were also compared.

RESULTS

The positive rates of CEA, VEGFR2, and PCNA were significantly lower in the observation group than in the control group (58.83% vs 85.30%, 44.10% vs 67.63%, 47.04% vs 73.54%, $P < 0.05$). At 20 mo after surgery, the recurrence rate and survival rate were significantly lower in the observation group than in the control group (14.70% vs 38.23%, 70.58% vs 47.05%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Neoadjuvant chemotherapy can reduce the expression of CEA, VEGFR2 and PCNA in cancer tissue, inhibit tumor cell proliferation and metastasis, promote tumor cell apoptosis, reduce recurrence, and improve survival in

背景资料

临床上多给与结肠癌患者根治术联合术后放化疗治疗, 但患者术后复发率仍较高, 生存率较低, 新辅助放化疗是指术前即进行合理疗程和合理剂量的化疗手段, 可能对提高患者术后生存率有一定作用, 因而本研究对其进行探究.

同行评议者

蔡建辉, 教授, 主任医师, 博士生导师, 河北省人民医院胃肠外科

■ 研发前沿

通过比较两组患者经治疗后的癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)阳性表达率, 20 mo的复发率和生存率, 对结肠癌患者常规术后放化疗和术前新辅助放化疗联合术后放化疗的疗效进行对比和分析。但本研究内所选取研究对象较少, 且对患者治疗后的观察时间较短, 仍需要扩大研究对象, 延长研究时间, 进一步进行研究。

■ 相关报道

王海英等人在《新辅助化疗对结肠癌细胞凋亡及相关调控蛋白表达的影响》中得出结论, 结肠癌患者经NACT化疗后癌组织中bcl-2、COX-2和p53蛋白表达明显降低, 而bax蛋白的表达显著增加, 促进癌细胞凋亡, 且NACT的近期疗效显著。

patients with colon cancer.

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

Key Words: Colon cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Carcino-embryonic antigen; Vascular endothelial growth factor receptor 2; Proliferating cell nuclear antigen

He CH, Dong LR. Effect of neoadjuvant chemotherapy on biological characteristics of colon cancer cells in patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4715-4719 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4715.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4715>

摘要

目的

探究新辅助放化疗对患者结肠癌细胞生物特性的影响。

方法

选取2012-01/2015-12期间嘉兴市第二医院收治的68例结肠癌为研究对象, 将患者采用随机数表法分为对照组和观察组, 各34例。给予对照组患者结肠癌根治手术和常规术后放化疗, 观察组患者在此基础上进行术前新辅助放化疗。对比2组患者癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的阳性表达率, 2组患者治疗后20 mo的复发率和生存率。

结果

观察组与对照组患者的CEA阳性表达率分别为58.83%和85.30%, VEGFR2阳性表达率分别为44.10%和67.63%, PCNA阳性表达率分别为47.04%和73.54%, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。术后20 mo观察组患者的复发率和生存率分别为14.70%和70.58%, 对照组患者的复发率和生存率分别为38.23%和47.05%, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论

术前新辅助放化疗能够降低结肠癌患者癌组织中CEA、VEGFR2和PCNA的表达, 抑制结肠癌肿瘤细胞的增殖、转移, 促进结肠癌肿瘤细胞凋亡, 降低复发率, 提高生存率。

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

关键词: 结肠癌; 新辅助放化疗; 癌胚抗原; 血管内皮生长因子受体2; 增殖细胞核抗原

核心提要: 分别给予两组结肠癌患者常规术后放化疗和术前新辅助放化疗联合术后放化疗, 比较两组患者癌胚抗原、血管内皮生长因子受体2、增殖细胞核抗原的阳性表达率, 治疗后20 mo的复发率和生存率, 以期能为今后临床治疗提供参考。

何春华, 董来荣. FOLFOX6方案对患者结肠癌细胞生物特性影响的研究. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4715-4719 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4715.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4715>

0 引言

结肠癌是常见的消化道系统恶性肿瘤之一, 是结肠黏膜上皮发生的恶性病变, 消化道肿瘤中发病率仅次于胃癌^[1]。有研究^[2]指出, 全球每年新增结肠癌患者约100万, 每年约50万人死于结肠癌, 死亡率较高。近年来, 随着我国人民生活水平的不断提高, 结肠癌的发病率逐年升高。临床上多给予结肠癌患者结肠癌根治术治疗, 放化疗是术后常用的辅助治疗手段, 新辅助放化疗是指患者术前即进行合理疗程和合理剂量的化疗手段, 通过减轻组织反应性水肿, 缩小肿瘤, 降低临床分期, 提高手术根治率, 降低复发率, 以改善预后^[3,4]。本研究通过对结肠癌患者癌组织中癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达进行检测, 对新辅助放化疗对结肠癌患者的临床疗效进行了观察。现分析报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2015-12期间嘉兴市第二医院收治的68例结肠癌为研究对象。观察组34例患者中男性21例, 女性13例。年龄为24-75岁, 平均年龄为48.38岁±9.47岁。TNM分期: 11例II期患者, 23例III期患者。2例高分化腺癌患者, 22例中分化腺癌患者, 5例低分化腺癌患者和5例黏液腺癌。对照组34例患者中男性23例, 女性11例。年龄为26-78岁, 平均年龄为51.33岁±9.16岁。TNM分期: 14例II期患者, 20例III期患

表 1 CEA强度比较 [$n = 34, n(\%)$]

分组	CEA表达强度				阳性率(%)
	阴性	弱阳性	阳性	强阳性	
观察组	14(41.17)	2(5.88)	3(8.82)	15(44.13)	58.83
对照组	5(14.70)	3(8.82)	3(8.82)	23(67.66)	85.30
χ^2 值					7.354
P 值					0.017

CEA: 癌胚抗原。

者。4例高分化腺癌患者, 24例中分化腺癌患者, 4例低分化腺癌患者和2例黏液腺癌。两组患者一般资料差异不具有统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。

纳入标准: (1)经临床诊断为结肠癌的患者; (2)经结肠癌根治术治疗的患者; (3)自愿参加本研究并已经签署知情书的患者。

排除标准: (1)合并心、肝、肾、肺、脑功能障碍的患者; (2)合并严重的免疫系统疾病的患者; (3)合并多种急慢性疾病的患者; (4)严重的精神疾病患者。

1.2 方法

给予对照组患者结肠癌根治手术和常规术后放化疗, 观察组患者在此基础上进行术前新辅助放化疗。

1.2.1 新辅助化疗: 患者为方便持续接受静脉滴注化疗进行双腔深静脉置管。化疗方案为FOLFOX6方案(奥沙利铂、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸钙双周静脉给药): 第1天, 静脉滴注2 h奥沙利铂(生产厂家: 齐鲁制药有限公司; 生产批号: 国药准字H20093127)85 mg/m², 静脉滴注2 h甲酰四氢叶酸钙(产品名称: 左亚叶酸钙; 生产厂家: 北京斯利安药业有限公司; 生产批号: 国药准字H11020223)200 mg/m², 静脉推注400 mg/m²氟尿嘧啶(生产厂家: 齐鲁制药有限公司; 生产批号: 国药准字H20093127)。第1天后在上述基础上将2.0 g/m²氟尿嘧啶加入化料泵静脉持续滴注48 h, 每2 wk重复化疗1次, 共进行4个疗程的化疗。

1.2.2 新辅助放疗: 第1天, 静脉滴注2 h奥沙利铂85 mg/m², 静脉滴注2 h甲酰四氢叶酸钙200 mg/m², 静脉推注400 mg/m²氟尿嘧啶, 将2.0 g/m²氟尿嘧啶加入化料泵静脉持续滴注48 h。放疗剂量为46 Gy, 5次/wk, 2 Gy/次, 共放疗23次。设备为调强直线加速器, 照射野包括

区域淋巴结和肿瘤原发灶。放疗结束后4-6 wk内进行结肠癌根治术治疗。

1.3 观察指标 对比两组患者癌组织CEA、VEGFR2、PCNA的阳性表达率, 两组患者治疗后20 mo的复发率和生存率。免疫组织化学法: 自肿瘤原发灶采取标本。切除肿瘤后, 切除约1 cm³的肿瘤组织, 使用40 g/L甲醛固定, 脱水经石蜡包埋, 4 μm厚连续切片, 分别进行HE和免疫组织化学S-P法染色。判定结果: 依据阳性细胞百分比法结合染色结果进行结果判定。CEA为胞浆内着色, VEGFR2定位在细胞浆内, PCNA定位于细胞核内。(1)经200×视野筛选5个阳性细胞表达最强的区域, 经400×视野连续计数超过5个不重复癌细胞视野, 阳性细胞0%为阴性计为0分, 阳性细胞≤25%计为1分, 阳性细胞为26%-50%内计为2分, 阳性细胞为51%-75%计为3分, 阳性细胞>75%计为4分; (2)染色强度分级: 0级-阴性-0分, 1级-淡黄色-1分, 2级-棕黄色-2分, 3级-棕褐色-3分。染色阳性百分比得分+染色强度得分结果: 1分为阴性, 2-3分为弱阳性, 4-5分为阳性, 6-7分为强阳性。

统计学处理 采用SPSS19.0进行统计学分析, 癌组织CEA、VEGFR2、PCNA的阳性表达率比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

CEA强度比较可知, 观察组与对照组患者的CEA阳性表达率分别为58.83%和85.30%, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表1)。VEGFR2强度比较显示, 观察组与对照组患者的VEGFR2阳性表达率分别为44.10%和67.63%, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表2)。PCNA强度比较显示, 观察组与对照组患者的PCNA阳性表达

■创新亮点

较以往研究, 本研究重点对2组患者经治疗后的CEA、VEGFR2、PCNA阳性表达率进行了比较, 并着重分析了2组患者治疗20 mo的复发率和生存率, 旨在提高患者术后生存期和生活质量, 具有一定的创新性。

■应用要点

通过比较2组患者经治疗后的CEA、VEGFR2、PCNA阳性表达率, 20 mo的复发率和生存率, 以期能提高结肠癌患者的生存率。

■名词解释

增殖细胞核抗原(PCNA)只存在于正常增殖细胞及肿瘤细胞内,与细胞DNA合成关系密切,在细胞增殖的启动上起重要作用,是反映细胞增殖状态的良好指标.

表 2 VEGFR2强度比较 [n = 34, n(%)]

分组	VEGFR2表达强度				阳性率(%)
	阴性	弱阳性	阳性	强阳性	
观察组	19(55.90)	3(8.82)	6(17.64)	6(17.64)	44.10
对照组	11(32.37)	6(17.64)	7(20.58)	10(29.41)	67.63
χ^2 值					6.458
P值					0.026

VEGFR2: 血管内皮生长因子受体2.

表 3 PCNA强度比较 [n = 34, n(%)]

分组	VEGFR2表达强度				阳性率(%)
	阴性	弱阳性	阳性	强阳性	
观察组	18(52.96)	4(11.76)	6(17.64)	6(17.64)	47.04
对照组	9(26.46)	2(5.88)	5(14.70)	18(52.96)	73.54
χ^2 值					4.476
P值					0.045

PCNA: 增殖细胞核抗原.

表 4 预后比较 [n = 34, n(%)]

分组	复发率	生存率
观察组	5(14.70)	24(70.58)
对照组	13(38.23)	16(47.05)
χ^2 值	7.276	6.791
P值	0.018	0.023

率分别为47.04%和73.54%, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表3). 预后比较显示, 术后20 mo 观察组患者的复发率和生存率分别为14.70%和70.58%, 对照组患者的复发率和生存率分别为38.23%和47.05%, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表4).

3 讨论

结肠癌根治术是临床上治疗结肠癌的基本方法, 但是根治术后仍然存在复发、转移的可能性, 特别是对于存在淋巴结转移和T3分期的患者来说, 结肠癌根治术后复发和转移是造成患者死亡的主要原因^[5]. 结肠癌根治术后发生复发、转移与原发肿瘤浸润肠壁的深度、淋巴结转移均有直接相关性, 因而需要进行综合治疗^[6]. 且多数结肠癌为腺癌, 对放射治疗不敏感, 因而结肠癌术后需要经过规律的化疗进行辅助治疗, 以改善患者预后^[7]. Fre在十九世纪

八十年代提出术前给予预防性放化疗, 利用抗肿瘤药物降低肿瘤局部复发、远处转移的发生率, 提高手术临床疗效, 改善患者预后, 即新辅助放化疗^[8]. 近年来新辅助放化疗逐渐应用于对恶性肿瘤的治疗中, 因而本研究对新辅助放化疗对患者结肠癌细胞生物特性的影响进行了探究, 以期能为后期临床治疗提供参考.

结肠癌组织中CEA、VEGFR2、PCNA的阳性表达能够反映出肿瘤的生物学特性, 且与肿瘤的浸润能力、术后复发转移情况有密切相关性, 因而临床中常通过癌组织CEA、VEGFR2、PCNA的表达能力判断肿瘤的侵袭能力, 进而对患者预后进行评估^[9]. 有研究^[10]指出癌组织CEA与肿瘤病理分化、淋巴结转移、浸润深度、术后复发和转移、生存期均有密切相关性. 本文研究结果显示, 观察组与对照组患者的CEA阳性表达率分别为58.83%和85.30%, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 这一结果说明新辅助放化疗能够显著降低癌组织中CEA的阳性表达率, 进而降低结肠癌根治术后癌肿瘤细胞的复发率, 说明新辅助放化疗具有较佳的里才能疗效. VEGFR2与在肿瘤血管的形成中发挥重要作用, 大量实验证明VEGFR2表达较高的患者预后复发率较高, 生存率较低, VEGFR2与肿瘤血管形成、浸润、

复发和转移有密切相关性, 在判断患者预后中具有十分重要的意义^[11]. PCNA是一种在增殖细胞内合成或表达的核内多肽, PCNA的合成、表达与细胞周期均有密切相关性, 从细胞增殖周期G1期开始PCNA便出现在细胞核内, S期表达最明显^[12]. 因而通过免疫组织化学法所显示出的PCNA表达阳性是位于DNA合成期细胞内的, 即处于分裂增殖状态的细胞. PCNA参与DNA的合成和修复, 因而PCNA表达水平的高低能够将细胞DNA合成的速度反映出来, 是衡量细胞增殖的重要指标. 本文研究结果显示, 观察组与对照组患者的PCNA阳性表达率分别为47.04%和73.54%, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 这一结果说明新辅助放化疗能够降低结肠癌肿瘤细胞的DNA合成速度, 对结肠癌肿瘤细胞的增殖过程产生抑制作用. 本文研究结果显示, 术后20 mo观察组患者的复发率和生存率分别为14.70%和70.58%, 对照组患者的复发率和生存率分别为38.23%和47.05%, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 主要是由于新辅助放化疗具有以下几个优势^[13-15]: (1)术前给药能够减少肿瘤组织淋巴管和血管数量, 减少淋巴系统转移和血液系统转移的发生, 降低术后转移率和复发率; (2)缩小肿瘤体积, 降低肿瘤分期, 提高结肠癌根治术的临床疗效; (3)术前控制肿瘤生长, 为手术选择适当的时机; (4)减少术中癌细胞医源性播散, 进而削弱肿瘤细胞的增殖能力, 降低术后肿瘤局部复发率, 提高生存率.

总之, 术前新辅助放化疗能够降低结肠癌患者癌组织中CEA、VEGFR2和PCNA的表达, 抑制结肠癌肿瘤细胞的增殖、转移, 促进结肠癌肿瘤细胞凋亡, 降低复发率, 提高生存率.

4 参考文献

- 1 王士杰, 史宪杰. 完整结肠系膜切除在结肠癌手术治疗中的临床应用. 临床和实验医学杂志 2014; 13: 465-468
- 2 伍雯. 膳食结构改变与结肠癌风险相关性的研究进展. 肠外与肠内营养 2014; 21: 55-59

- 3 Ohchi T, Akagi Y, Kinugasa T, Ishibashi Y, Tanaka N, Fujino S, Kibe S, Yuge K, Sasatomi T, Mizobe T, Oka Y, Hong KD, Shirouzu K. Virchow lymph node metastatic recurrence of sigmoid colon cancer with severe lymph node metastases successfully treated using systemic chemotherapy combined with radiotherapy. *Anticancer Res* 2013; 33: 2935-2940 [PMID: 23780983]
- 4 Reitkopf-Brodutch S, Confino H, Schmidt M, Cooks T, Efrati M, Arazi L, Rath-Wolfson L, Marshak G, Kelson I, Keisari Y. Ablation of experimental colon cancer by intratumoral 224Radium-loaded wires is mediated by alpha particles released from atoms which spread in the tumor and can be augmented by chemotherapy. *Int J Radiat Biol* 2015; 91: 179-186 [PMID: 25179346 DOI: 10.1019/09553002.2015.959666]
- 5 郭晓艳. CT诊断术前结肠癌以及术后结肠癌复发的临床价值. 中国CT和MRI杂志 2014; 12: 81-83
- 6 Doyen J, Benezery K, Follana P, Ortholan C, Gérard JP, Hannoun-Levi JM, Gal J, Francois E. Predictive factors for early and late local toxicities in anal cancer treated by radiotherapy in combination with or without chemotherapy. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1125-1133 [PMID: 24022529]
- 7 Seery TE, Ziogas A, Lin BS, Pan CJ, Stamos MJ, Zell JA. Mortality risk after preoperative versus postoperative chemotherapy and radiotherapy in lymph node-positive rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 374-381 [PMID: 23242847 DOI: 10.1007/s11605-012-2116-y]
- 8 余涛, 曹祥龙, 吴国举, 赵刚, 贾文焯, 肖刚, 汪欣. 直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解的临床预测因素分析. 中华医学杂志 2016; 96: 1274-1277
- 9 林林, 叶松道. 血清组织多肽特异性抗原、骨桥蛋白与癌胚抗原检测在结肠癌早期诊断中的应用价值. 中国基层医药 2015; 11: 1244-1245, 1246
- 10 阎晨涛, 韩璐, 江勇, 韩东兴. III期结肠癌辅助化疗过程中血清CEA和TIMP-1水平的变化. 浙江医学 2014; 36: 1217-1219
- 11 邓子龙, 刘蔚东. EGFR、PDGFRA和VEGFR2在结肠癌中的表达及变异分析. 中国现代医学杂志 2016; 26: 24-28
- 12 乔维洲, 刘卫红. P62、PCNA在结肠癌中的表达及其与抗核抗体的相关性研究. 国际检验医学杂志 2014; 35: 691-692
- 13 高卫峰, 李会晨. 直肠癌新辅助放化疗临床效果的评估. 中国肿瘤临床 2015; 42: 360-362
- 14 朱晓明, 楼征, 龚海峰, 孟荣贵, 傅传刚, 王汉涛, 王灏, 郝立强, 张卫. 新辅助放化疗对肛门括约肌大体形态及超微结构的影响. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 804-807
- 15 王海英, 陈恩乐, 周琴, 张筱骅. 新辅助化疗对结肠癌细胞凋亡及相关调控蛋白表达的影响. 中华实验外科杂志 2015; 32: 171-174

同行评价

结肠癌组织中CEA、VEGFR2、PCNA的阳性表达能够反映出肿瘤的生物学特性, 且与肿瘤的浸润能力、术后复发转移情况有密切相关性, 因而临床中常通过癌组织CEA、VEGFR2、PCNA的表达能力判断肿瘤的侵袭能力, 进而对患者预后进行评估, 文章选题实用.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



不同部位结直肠癌的临床病理参数对比

岳欣, 胡均, 王家仓

背景资料

作为最常见的消化道恶性肿瘤之一, 结直肠癌的发病率在我国有上升的趋势, 对于该病的诊治研究始终是肿瘤诊治的热点, 循证医学研究发现结直肠癌的不同发生部位在生存预后和治疗反应方面存在差异。

岳欣, 胡均, 王家仓, 天津医科大学肿瘤医院结直肠科天津市 300060

岳欣, 副主任医师, 主要从事结直肠肿瘤的临床诊治和研究。

作者贡献分布: 本文由岳欣、胡均及王家仓共同完成; 研究设计由岳欣与王家仓完成; 研究过程由岳欣与胡均完成; 数据分析与论文写作由岳欣完成。

通讯作者: 岳欣, 副主任医师, 300060, 天津市河西区环湖西路, 天津医科大学肿瘤医院结直肠科. yuexin@tjmuch.com
电话: 022-23340123

收稿日期: 2016-09-19
修回日期: 2016-10-08
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Comparison of clinicopathological features of right-side colon cancer, left-side colon cancer and rectal cancer

Xin Yue, Jun Hu, Jia-Cang Wang

Xin Yue, Jun Hu, Jia-Cang Wang, Department of Colorectal Oncology, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin 300060, China

Correspondence to: Xin Yue, Associate Chief Physician, Department of Colorectal Oncology, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Huanhu West Road, Hexi District, Tianjin 300060, China. yuexin@tjmuch.com

Received: 2016-09-19
Revised: 2016-10-08
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To compare the clinicopathological features of

colorectal cancers originating from different locations.

METHODS

Clinical data of 153 cases with colorectal cancer treated at Tianjin Medical University Cancer Hospital between January 2015 and December 2015 were retrospectively analyzed. According to different tumor locations, the patients were divided into three groups. Clinicopathological features of different types of colorectal cancer were analyzed and compared.

RESULTS

Among the three groups, significant differences were observed in age, degree of tumor differentiation, T stage, MMR, Ki-67 label index, CA19-9 and CA724. However, there were no significant differences in sex, TNM stage, CEA or CA242 among the three groups.

CONCLUSION

Colorectal cancers originating from different locations have their own characteristics. Clinicopathologic evidence is of great value for the recognition of colorectal cancer and may help to accomplish individualized and precise treatment of patients with the disease.

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

Key Words: Colorectal cancer; Right-side colon cancer; Left-side colon cancer; Rectal cancer

Yue X, Hu J, Wang JC. Comparison of clinicopathological features of right-side colon cancer, left-side colon cancer and rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4720-4724 URL: <http://www.wjgnet.com>

同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科; 牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科

wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4720.htm DOI:
http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4720

摘要

目的

研究不同部位结直肠癌的常见临床病理参数。

方法

回顾性分析天津医科大学肿瘤医院结直肠科某治疗组153例于2015-01-01/2015-12-31接受手术治疗的结直肠癌患者的临床资料, 其中右半结肠癌35例, 左半结肠癌34例, 直肠癌84例, 对比3组病例之间的性别、年龄、病理分化程度、TNM分期、错配修复蛋白(mismatch repair, MMR)表达、Ki-67标记指数等临床病理参数。

结果

对比右半结肠癌、左半结肠癌及直肠癌, 在发病平均年龄、肿瘤细胞分化程度、T分期、MMR表达、Ki-67标记指数、CA19-9和CA724方面存在显著性统计差异, 而性别、肿瘤TNM分期、CEA、CA242等指标则未见显著性差异。

结论

不同部位的结直肠癌, 在临床病理特征、流行病学、分子水平以及预后等方面存在各自的特征, 全面透彻的认识有助于治疗的个体化进而实现精准治疗的目的。

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

关键词: 结直肠癌; 左半结肠癌; 右半结肠癌; 直肠癌

核心提要: 右半结肠癌、左半结肠癌、直肠癌, 胚胎起源不同、解剖位置不同、血供不同, 因而在临床病理特征、流行病学、分子水平以及预后等方面存在各自的特征, 全面透彻的认识这些差异性特征有助于治疗的个体化进而实现精准治疗的目的。

岳欣, 胡均, 王家仓. 不同部位结直肠癌的临床病理参数对比. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4720-4724 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4720.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4720>

0 引言

结直肠癌是常见的恶性消化道肿瘤。近年来,

结直肠癌在我国发病呈上升趋势, 位居城市恶性肿瘤发病率第3位, 病死率位居第4位^[1]。研究^[2]发现, 不同部位的结直肠癌在生存预后和治疗反应等方面存在明显的差异。本文通过对153例结直肠癌病例资料的回顾性分析, 对比并分析不同部位结直肠癌临床病理参数的差异, 为结直肠癌的临床诊治提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择天津医科大学肿瘤医院结直肠科某治疗组自2015-01-01/2015-12-31收治的153例接受手术治疗的结直肠癌病例, 其中男性102例, 女性51例, 年龄40-84岁, 平均58.48岁±9.56岁。

1.2 方法 依据发生部位的不同, 将病例分为3组: 右半结肠组(包括盲肠、升结肠和近端2/3横结肠)、左半结肠组(远端1/3横结肠、降结肠和乙状结肠)和直肠组。通过医院病案检索系统查阅患者的性别、年龄、发病部位、血清肿瘤标志物检测结果、术后病理参数(病理类型及分化程度, 肿瘤浸润深度、局部淋巴结转移、远处转移, 错配修复蛋白(mismatch repair, MMR), Ki-67指数等, 并将这些参数分组对比。

1.3 判定标准 T(肿瘤浸润深度)、N(区域淋巴结转移)、M(远处转移)等参数确定病理分期为I、II、III、IV期; 病理分化程度分为分化良好和分化不良, 前者为高分化和中分化, 后者为低分化和未分化, 病理类型中含黏液腺癌及黏液细胞癌成分均归为分化不良; 肿瘤标志物的阳性标准设置为CEA>5 μg/L、CA199>39 U/mL、CA242>12 U/mL、CA724>6 U/mL; MMR的免疫组织化学染色结果, MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 4项均阳性判定为pMMR(正常表达), 1项及以上阴性判定为dMMR(缺失)。

统计学处理 采用SPSS23统计软件进行分析, 计数资料进行 χ^2 检验, 多样本均值比较采用单因素方差分析, 文中均采用 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同部位结直肠癌的性别构成 本组临床资料中, 各部位结直肠癌的性别构成比差异无显著性。右半结肠癌35例, 男性22(62.9%); 女性13(37.1%)。左半结肠癌34例, 男性28(82.4%);

■ 研究前沿

不同部位发生的结直肠癌的预后及治疗反应方面的差异, 催生了关于这些差异产生的原因方面的研究, 如遗传背景、微卫星不稳定性、癌基因及抑癌基因的突变状态等。

■ 相关报道

近年的研究表明, 结直肠癌生长部位的不同导致肿瘤生物学行为的差异, 可能与胚胎起源、不同部位肿瘤症状的不同导致确诊时间的差异有关, 原发肿瘤的K-ras、BRAF和微卫星不稳定性状态的不同影响了肿瘤对靶向药物的敏感性和患者预后。

■创新盘点

本文全面分析了发生部位不同的结直肠癌临床病理参数的各自特征, 尤其是近年来研究表明对预后及治疗有预测作用的错配修复蛋白(mismatch repair, MMR)、Ki67蛋白以及血清肿瘤标志物在不同部位结直肠癌的表达分析, 对于判断预后、指导治疗方案的制定具有指导意义。

表 1 不同部位结直肠癌的发病年龄

	<i>n</i>	平均年龄	标准差	95%CI
右半结肠癌	35	54.34 ^b	7.215	(51.86, 56.82)
左半结肠癌	34	64.24	10.885	(60.44, 68.03)
直肠癌	84	57.88 ^a	8.825	(55.97, 59.80)

组间 F 值 = 10.84; ^a P <0.05, ^b P <0.01, vs 左半结肠癌。

表 2 不同部位结直肠癌的病理参数

	右半结肠癌	左半结肠癌	直肠癌	χ^2 值	P 值
病理分化程度				10.374	0.006
良好	8	14	46		
不良	27	20	38		
T分期				38.094	0.000
T1	0	0	10		
T2	6	4	22		
T3	4	16	36		
T4	25	14	16		
N分期				1.088	0.896
N0	18	18	50		
N1	13	12	24		
N2	4	4	10		
M分期				0.86	0.65
M0	31	32	78		
M1	4	2	6		
TNM分期				11.62	0.071
I	6	2	26		
II	12	16	22		
III	13	14	30		
IV	4	2	6		
MMR				30.5	0.000
dMMR	20	10	8		
pMMR	15	24	76		

女性6(17.6%)。直肠癌84例, 男性52(61.9%); 女性32(38.1%)。 χ^2 值为4.85, P 值为0.088。

2.2 不同部位结直肠癌的发病年龄对比 本组资料中, 各部位结直肠癌的发病年龄不同, 左半结肠癌的发病年龄最大, 右半结肠癌的发病年龄最小, 右半结肠癌和直肠癌两组间发病年龄的差异无统计学意义(表1)。

2.3 不同部位结直肠癌的病理分化程度 本组病例资料中, 直肠癌的肿瘤细胞分化程度良好的所占比例最高, 右半结肠癌的分化程度不良的所占比例最高, 差异具有统计学意义(表2)。

2.4 不同部位结直肠癌的病理分期 本组资料中, 不同部位结直肠癌的T分期, 即肿瘤浸润程度的差异具有统计学意义, 而N分期、M分期

以及TNM分期在3组不同部位结直肠癌的差异无显著性意义(表2)。

2.5 不同部位结直肠癌错配修复蛋白的免疫组织化学染色结果 MMR在不同部位结直肠癌的表达状况具有显著性差异, 表达缺失最多见于右半结肠癌, 最少见于直肠癌(表2)。

2.6 不同部位结直肠癌Ki-67标记指数 各部位结直肠癌的Ki-67标记指数存在差异, 左半结肠癌Ki-67指数平均值最高, 右半结肠癌最低, 直肠癌组和左半结肠癌组二者之间差异无统计学意义(表3)。

2.7 不同部位结直肠癌血清肿瘤标志物 血清肿瘤标志物CEA和CA242在各部位结直肠癌的表达无明显差别, 而CA199和CA724的表达差

■应用要点

本文对于不同部位发生的结直肠癌的临床病理特征参数的比较, 有助于加深对于结肠癌的多角度认识, 依据不同的特征(遗传特征、发病机制、病理形态学等方面), 进行精细分类, 针对性地治疗是个体化治疗和精准治疗地重要内容, 有助于改善结直肠癌的临床治疗。

表 3 不同部位结直肠癌的Ki-67标记指数比较

	<i>n</i>	Ki-67指数平均值	标准差	95%CI
右半结肠癌	35	51.43	13.149	(46.91, 55.95)
左半结肠癌	34	64.71 ^b	18.130	(58.38, 71.03)
直肠癌	84	61.31 ^b	15.212	(58.01, 64.61)

组间 F 值 = 7.227, $P = 0.001$. ^b $P < 0.01$, vs 右半结肠癌.

表 4 不同部位结直肠癌的血清肿瘤标志物的表达

	右半结肠癌	左半结肠癌	直肠癌	χ^2 值	P 值
CEA				1.119	0.571
阳性	17	14	32		
阴性	18	20	52		
CA199				6.853	0.032
阳性	9	2	8		
阴性	26	32	76		
CA242				4.346	0.114
阳性	13	6	18		
阴性	22	28	66		
CA724				6.376	0.041
阳性	12	6	12		
阴性	23	28	72		

异具有统计学意义,二者均是在右半结肠癌表达最高(表4).

3 讨论

长久以来,结直肠癌以解剖部位分为结肠癌和直肠癌,尽管在某些具体的治疗上有区别,但诊治上还是按照一种疾病来对待.近年来,基于对于该病的认识加深和循证医学证据增多,发现不同部位的结直肠癌在临床表现及预后都不尽相同,肿瘤发生部位对判断预后和指导制定治疗均有一定意义^[3-5].

目前,越来越多的研究倾向于以结肠脾曲为界,将结直肠癌分为右半结肠癌和左半结肠癌.前者的发生部位包括盲肠、升结肠、近端2/3横结肠;后者包括远端1/3横结肠、降结肠、乙状结肠和直肠.这样分类的依据是右半结肠起源于胚胎中肠,而左半结肠起源于胚胎后肠.从解剖角度,右半结肠由肠系膜上动脉供血,左半结肠则主要由肠系膜下动脉供血.鉴于直肠部分血供来自于髂内动脉,并且直肠癌在临床治疗原则方面与结肠存在的差异,本研究将结直肠癌病例分为右半结肠癌、左半结肠癌和直肠癌3组^[6].

流行病学研究揭示了年龄、性别等因素与发病部位的关系.美国佛罗里达的一项研究^[2,4]显示,患者的发病年龄从盲肠到直肠逐步降低,女性比例也逐步降低.国内张海璐等^[7]的研究也发现年龄和性别构成比在左半和右半结肠癌组的差异具有统计学意义,而冯珊珊等^[8]的研究提示不同部位的结直肠癌患者的性别、年龄构成差异无统计学意义.本研究中不同部位结直肠癌患者的性别构成比差异无统计学意义,而患者平均年龄在不同部位结直肠癌的分布是不同的,但与其他研究稍有差异的平均年龄最高的是左半结肠癌组,其次是直肠癌组,年龄最低的是右半结肠癌组,直肠癌组和右半结肠癌组之间的差异没有显著性意义.

临床病理方面的多数研究显示右半结肠癌相对左半结肠癌而言,组织分化程度更低,病理分期更晚,相对早期出现转移;在病理类型方面黏液腺癌以及黏液细胞癌更多见于右半结肠癌^[3,9].本研究结果显示,按照右半结肠、左半结肠、直肠从右向左的顺序,不同部位的结直肠癌,分化良好的比例呈上升趋势,而分化不良的比例呈下降趋势;肿瘤的浸润深度(即T分期)在不同部位的结直肠癌也是有区

■名词解释

错配修复(MMR):人体细胞中存在的一类能修复DNA碱基错配的安全保障体系,对保持遗传物质的完整性、稳定性及避免遗传突变的产生具有重要作用,主要的MMR基因有*MSH1-6*和*MLH1-5*等.

■同行评价

本文内容结合临床, 设计合理, 统计方法正确, 语言描述通畅, 结果可信, 讨论切题, 结论适当, 对临床工作有一定指导意义。

别的, 右半结肠癌显示出更深的浸润程度。

研究^[10]表明错配修复基因缺陷导致了15%的结肠癌的发生, 同时MMR在判断结直肠癌的预后以及预测结直肠癌术后辅助治疗的疗效具有意义。一般而言, dMMR在II、III期的结直肠癌患者中, 是预后相对良好的指标。同时, 肿瘤细胞存在dMMR也预示着可能对某些化疗方案耐药, 如II期的dMMR患者就不能从术后5FU辅助治疗获益, 反而导致总生存缩短^[6,11]。如多项研究所发现的一样, 本研究中右半结肠癌中dMMR的发生频率明显高于左半结肠癌和直肠癌, 表明微卫星不稳定性主要参与右侧结肠癌的发生过程, 也提示不同部位的结直肠癌的发生在基因水平是不同的。

Ki-67蛋白被认为是检测肿瘤细胞增殖动力学的最佳指标, 其高表达是结直肠癌预后良好的独立预后指标^[12,13]。本研究中Ki-67标记指数在不同部位结直肠癌的均值不等, 直肠癌和左半结肠癌的Ki-67标记指数明显高于右半结肠癌, 但前两者间的差异不明显。这一结论似乎与左半结直肠癌的预后优于右半结肠癌的说法相吻合。

血清肿瘤标志物检测是结直肠癌诊断的一项重要助诊手段, 尤其在肿瘤筛查中作用明显, 并且在一定程度上可以作为预后指标和评价疗效的指标^[14]。不同部位结直肠癌的标志物的阳性率和表达水平的差异, 目前尚无一致的看法。本研究中比较了CEA、CA19-9、CA724以及CA242这4种血清肿瘤标志物在不同部位结直肠癌患者的阳性表达, 仅发现CA19-9和CA724的表达在不同组间的差异具有显著性意义。李延东等^[15]的研究发现结肠癌和直肠癌的CEA、CA19-9以及AFP的阳性率比较无差异。翁子毅等^[16]的研究则发现CEA和CA19-9的表达水平在近端结肠癌要高于远端结肠癌和直肠癌。

因为不同部位结直肠癌的临床表现、预后以及疗效方面呈现出的差异, 要求我们积累更多、更深入、更全面的证据, 以便充分了解不同部位结直肠癌的本质及表现。希望本研究为结直肠癌的个体化诊治和精准治疗提供依据, 提高诊治水平, 让病患获得更好的预后。

4 参考文献

- 1 邓婷, 巴一. 左右半结肠癌差异性研究进展. 中国肿瘤临床 2015; 42: 684-688
- 2 王钰, 张婷婷, 李娟, 隋丽丽, 白莉. 不同原发肿瘤位置对于西妥昔单抗联合化疗治疗K-ras基因野生型的转移性结直肠癌患者的预后比较. 现代生物医学进展 2016; 16: 1153-1155
- 3 王珍珍, 贾兴芳, 刘成霞. 左右半结肠癌临床病理特征对比研究. 实用医学杂志 2011; 27: 1800-1802
- 4 Moritani K, Hasegawa H, Okabayashi K, Ishii Y, Endo T, Kitagawa Y. Difference in the recurrence rate between right- and left-sided colon cancer: a 17-year experience at a single institution. *Surg Today* 2014; 44: 1685-1691 [PMID: 24126535 DOI: 10.1007/s00595-013-0748-5]
- 5 Weiss JM, Schumacher J, Allen GO, Neuman H, Lange EO, Loconte NK, Greenberg CC, Smith MA. Adjuvant chemotherapy for stage II right-sided and left-sided colon cancer: analysis of SEER-medicare data. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1781-1791 [PMID: 24643898 DOI: 10.1245/s10434-014-3631-8]
- 6 徐建明. 从左右半结肠癌的生物差异谈结直肠癌. 中华肿瘤杂志 2016; 38: 397-400
- 7 张海璐, 邓婷, 白明, 巴一. 左右半结肠癌临床特点及生存预后的比较. 中国老年学杂志 2015; 9: 2446-2447
- 8 冯珊珊, 杨博, 王安平, 刘欣, 杨婧, 王景, 翟惠虹. 不同发病部位结直肠癌患者的临床特点分析. 宁夏医科大学学报 2013; 35: 525-527
- 9 叶琼. 左右半结肠癌97例临床病理特征分析. 中国基层医药 2013; 20: 2361-2363
- 10 Ye JX, Liu Y, Qin Y, Zhong HH, Yi WN, Shi XY. KRAS and BRAF gene mutations and DNA mismatch repair status in Chinese colorectal carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1595-1605 [PMID: 25663779 DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1595]
- 11 秦琼, 杨林, 王金万. DNA错配修复系统缺陷在结肠癌中的研究进展. 癌症进展 2012; 10: 580-584
- 12 Melling N, Kowitz CM, Simon R, Bokemeyer C, Terracciano L, Sauter G, Izbicki JR, Marx AH. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2016; 69: 209-214 [PMID: 26281861 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202985]
- 13 Sen A, Mitra S, Das RN, Dasgupta S, Saha K, Chatterjee U, Mukherjee K, Datta C, Chattopadhyay BK. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas. *Indian J Pathol Microbiol* 2015; 58: 158-162 [PMID: 25885126 DOI: 10.4103/0377-4929.155304]
- 14 王科学. 血清CEA、CA199、CA242及CA724联合检测对结直肠癌诊断的临床价值. 中国医师杂志 2016; 18: 422-424
- 15 李延东, 姜训忠, 耿正伟, 杜平, 聂鸿, 赖广华. 联合检测血清CEA、AFP、CA19-9对结直肠癌的诊断价值. 解放军医药杂志 2015; 27: 53-55
- 16 翁子毅, 全志伟, 杨明, 杜鹏. 结直肠癌中血清CEA、CA19-9和CA242的水平. 实用医学杂志 2008; 24: 929-931

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



门静脉高压症合并门静脉血栓患者上消化道出血的外科治疗

刘 阳, 李德旭, 金俊硕, 王 扬

刘阳, 李德旭, 金俊硕, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科
河南省郑州市 450052

王扬, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心
北京市 100069

刘阳, 在读硕士, 主要从事肝胆系统疾病的基础与临床研究.

基金项目: 河南省高等学校重点科研基金资助项目, No. 16A320078; 河南省基础与前沿技术研究基金资助项目, No. 162300410115.

作者贡献分布: 此课题由李德旭与刘阳共同设计; 研究过程由刘阳、李德旭及金俊硕共同完成; 数据分析与论文写作由刘阳完成; 王扬参与了文章的修改工作.

通讯作者: 李德旭, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科. zzuldx@163.com
电话: 0371-67967126

收稿日期: 2016-09-03
修回日期: 2016-10-18
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Surgical treatment of upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension and portal vein thrombosis

Yang Liu, De-Xu Li, Jun-Shuo Jin, Yang Wang

Yang Liu, De-Xu Li, Jun-Shuo Jin, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Yang Wang, Integrative Medicine Center, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: the Colleges and Universities Key

Scientific Research Foundation of He'nan Province, No. 16A320078; Basic and Advanced Technology Research Foundation of He'nan Province, No. 162300410115.

Correspondence to: De-Xu Li, Professor, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zzuldx@163.com

Received: 2016-09-03
Revised: 2016-10-18
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract

To evaluate the curative effect of surgical therapy of upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension and portal vein thrombosis (PVT).

METHODS

Fourteen portal hypertensive patients with PVT and 32 portal hypertensive patients without PVT before operation who underwent surgical treatment for upper gastrointestinal bleeding were included in this study. The clinical features, blood clot formation, and rebleeding after surgery were compared between the two groups.

RESULTS

Before surgery, clinical data were comparable in the two groups ($P > 0.05$). Compared with patients without PVT, patients with PVT had comparable blood coagulation, platelet count, white blood cell count, intraoperative blood loss, days of hospitalization, liver function, ascites, hepatic encephalopathy and thrombosis ($P > 0.05$), but

背景资料

脾切除+贲门周围血管离断术是门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)的独立危险因素, PVT的形成又会加重再出血风险, PVT形成后能不能行外科治疗, 手术方式怎么选择, 存在争议.

同行评议者

褚海波, 主任医师, 解放军第89医院普外中心; 刘德良, 教授, 主任医师, 中南大学湘雅二医院消化内科

■ 研究前沿

脾切除+贲门周围血管离断术后患者PVT的预防, 断流术后再出血的治疗, 如何避免PVT的再发以及PVT形成后的再通机制的研究。

had more serious PVT after surgery ($\chi^2 = 6.45$, $P < 0.05$). After surgery, the rates of rebleeding at 1, 3 and 5 years were 0%, 21.43% and 21.43% for patients with PVT, and 0%, 6.25%, and 6.25% for patients without PVT, and there were no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). Conversion to coronary vein-inferior vena cava shunt alone or plus devascularization was needed in five patients with PVT.

CONCLUSION

Splenectomy with pericardial devascularization has a good effect in patients with portal hypertension, upper gastrointestinal hemorrhage and PVT, although some cases need conversion to other procedures such as coronary vein-inferior vena cava shunt alone or plus devascularization.

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

Key Words: Portal hypertension; Portal vein thrombosis; Upper gastrointestinal bleeding; Splenectomy with pericardial devascularization

Liu Y, Li DX, Jin JS, Wang Y. Surgical treatment of upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension and portal vein thrombosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4725-4732 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4725.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4725>

摘要

目的

探讨外科手术治疗门静脉高压症合并门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)患者上消化道出血的疗效。

方法

14例术前存在PVT患者与32例术前无PVT患者行外科手术治疗, 对比分析术后临床特征、血栓情况及再出血情况。

结果

术前两组患者一般临床资料匹配($P > 0.05$)。与无PVT患者相比, 门静脉高压合并PVT上消化道出血患者术后凝血功能、血小板、白细胞、出血量、手术时间、住院时间、肝脏功能、腹水、肝性脑病、血栓分布情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。与无PVT患者相比, 存在PVT患者, 术后血栓程度较重($\chi^2 = 6.45$, $P < 0.05$)。门静脉高压合并PVT上消化道出血患者, 术后1、3、5年的累积出血率分别为0.00%、21.43%、21.43%, 而对照组1、3、5年累积出血率0.00%、6.25%、

6.25%, 两者差异无统计学意义($\chi^2 = 0.32$, $P > 0.05$)。术前存在血栓组患者中, 5例探查后改行冠腔分流、断流加分流术。

结论

脾切除+贲门周围血管离断术对门静脉高压合并PVT上消化道出血患者的治疗效果确切, 但部分患者可根据个体情况施行冠腔分流术、断流加分流术。

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

关键词: 门静脉高压症; 门静脉血栓; 上消化道出血; 脾切除+贲门周围血管离断术

核心提要: 对于门静脉高压合并门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)上消化道出血患者采取外科治疗, 行脾切除+贲门周围血管离断术, 部分患者根据个体情况施行冠腔分流术、断流加分流术, 术后患者中未见重度血栓发生, 且肝脏功能、凝血功能、血栓分布与对照组无区别, 远期累积再出血率事件的发生情况与无PVT患者没有不同。

刘阳, 李德旭, 金俊硕, 王扬. 门静脉高压症合并门静脉血栓患者上消化道出血的外科治疗. *世界华人消化杂志* 2016; 24(35): 4725-4732 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4725.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i35.4725>

0 引言

当前在我国, 脾切除+贲门周围血管离断术是治疗门静脉高压上消化道出血的主流术式^[1], 但脾切除+贲门周围血管离断术却被证实是门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)形成的独立危险因素^[2]。对于患有门静脉高压症合并PVT的上消化道出血患者, 本文拟探讨脾切除+贲门周围血管离断术是否会加重血栓形成, 影响患者术后肝脏及凝血功能, 以及术后再出血情况。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 收集2010-10/2016-07期间, 郑州大学第一附属医院肝胆外一科收治门脉高压消化道出血患者152例, 根据影像学结果^[3], 筛选出术前存在PVT患者14例与术前无PVT患者32例。纳入此项研究的标准为手术前1 wk内

表 1 术前存在PVT患者与术前无PVT患者临床资料对比

	术前存在PVT组	术前无PVT组	统计量/ t/χ^2	P 值 $\alpha = 0.05$
n	14	32		
年龄(岁)	50.29 ± 14.46	48.44 ± 10.29	0.43	0.67
性别(男/女)	男/女 = 9/5	男/女 = 24/8	1.45	0.23
HBV分布	HBV/非HBV = 9/5	HBV/非HBV = 21/11	0.00	1.00
门静脉内径(mm)	16.18 ± 5.44	13.39 ± 2.45	1.64	0.13
脾静脉内径(mm)	9.17 ± 2.99	10.39 ± 4.03	-0.63	0.54
PT%	69.01 ± 16.39	66.60 ± 18.95	0.41	0.68
术前白蛋白(g/L)	35.09 ± 6.95	33.65 ± 8.16	0.57	0.57
术前总胆红素(μ mol/L)	19.38 ± 15.48	25.07 ± 21.69	-0.89	0.38
腹水	无/轻度可控(13/1)	无/轻度可控(26/6)	1.02	0.41
肝性脑病	无	无		
Child-pugh分级	A级/B级 = 8/6	A级/B级 = 15/17	0.41	0.52
PT(s)	13.74 ± 2.63	13.85 ± 2.38	-0.14	0.89
INR	1.22 ± 0.24	1.22 ± 0.20	-0.14	0.89
APTT(s)	43.41 ± 9.17	44.63 ± 7.46	-0.48	0.64
FIB(g/L)	1.60 ± 0.45	1.56 ± 0.48	0.23	0.82
TT(s)	17.59 ± 2.00	17.60 ± 2.05	-0.02	0.99
WBC($\times 10^9/L$)	2.61 ± 2.09	2.56 ± 2.24	0.07	0.94
PLT($\times 10^9/L$)	62.79 ± 56.81	48.38 ± 57.06	0.79	0.43
NEUT($\times 10^9/L$)	1.68 ± 1.85	4.13 ± 14.00	-0.65	0.52

PT%: 凝血酶原时间百分比; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比率; APTT: 活化部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原; TT: 凝血酶时间; WBC: 白细胞数目; PLT: 血小板数目; NEUT: 中性粒细胞计数。

彩超^[3]、CT^[4]明确诊断为PVT的患者; 排除标准: (1)术前无法证实PVT存在与否; (2)患有遗传性/获得性高凝状态疾病; (3)潜在肝功能不全; (4)腹部患有炎症性病灶; (5)恶性肿瘤; (6)门静脉系统损伤; (7)先天性门静脉畸形; (8)近期有妊娠、口服避孕药; (9)术前脾脏已摘除或行栓塞治疗。手术方式及标准如既往相关文献^[5]所述。41例患者行脾切除+贲门周围血管离断术, 2例改行冠腔分流术, 3例改行断流联合分流手术。

1.1.2 检测指标: (1)凝血指标^[6]: 血凝四项(PT、INR、APTT、FIB、TT); (2)肝功能指标: Child-pugh分级、CTP分级及具体项目; (3)血常规指标: 血小板、白细胞、中性粒细胞数目; (4)影像学指标: 门静脉内径、脾静脉内径^[7,8]、血栓部位、Yerdel分级^[9]; (5)手术情况: 出血量、手术时间、住院天数。

1.1.3 随访: 以来院复查为主, 结合电话随访, 必要时实地随访, 术后第1、3、5年时随访一次。记录患者发生再出血事件的具体时间, 患者死亡、失访为删失事件。

1.2 方法 14例术前存在PVT患者与32例术前无

PVT患者行外科手术治疗, 对比分析术后临床特征、血栓情况及再出血情况。

统计学处理 采用SPSS21.0统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 计数资料以例数(n)表示。两独立样本计量资料, 根据方差齐性不同, 分别采用 t 检验、校正的 t 检验。计数资料采用四格表法, 根据总例数、频数、理论频数不同, 采用卡方检验、连续性校正(Yates校正)的卡方检验、Fish确切概率法。术后累积再出血率的计算采用Kaplan-Meier法, 累积出血率的对比采用Tarone-Ware检验, $P < 0.05$ 认为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线临床资料 两组患者年龄、性别、HBV分布、肝脏功能、脾静脉、门静脉内径、凝血功能、血常规相比, 均无统计学差异, 两组临床资料基线匹配($P > 0.05$, 表1)。

2.2 术后临床特征情况对比 在院期间, 所有患者无术后死亡案例, 无术后再出血案例, 手术治疗疗效可靠。术后患者具体情况如表2、图1-2。

经过手术治疗, 与术前无PVT患者相比,

■ 相关报道

对于急性血栓的治疗以改善患者机体的促凝状态, 预防PVT的进展以及促进血栓的再通为主, 对于慢性血栓的治疗以预防和治疗出血, 预防PVT的复发以及治疗门脉性胆道疾病为主。将PVT的治疗与分类相明确, 有很强的实用价值。

■ 创新盘点

门脉高压合并PVT患者的上消化道出血的外科治疗方法多样, 本文采用了对于门静脉高压合并PVT上消化道出血患者行脾切除+贲门周围血管离断术, 部分患者根据个体情况施行冠腔分流术、断流加分流术的方法, 疗效较好。

表 2 术后两组患者的临床资料汇总

	术前存在组	术前无PVT组	统计量/ t/χ^2	P 值 $\alpha = 0.05$
<i>n</i>	14	32		
术后白蛋白(g/L)	26.25 ± 7.51	28.66 ± 5.11	-1.10	0.29
术后总胆红素(μmol/L)	16.52 ± 10.04	31.53 ± 40.34	0.06	0.95
腹水	易控制/难控制 = 6/8	易控制/难控制 = 20/12	1.53	0.22
肝性脑病	无/ I - II 度 = 10/4	无/ I - II 度 = 27/5	0.38	0.54
CTP分级	A级/B级/C级 = 2/10/2	A级/B级/C级 = 6/19/7		
	非C级/C级 = 12/2	非C级/C级 = 25/7	0.04	0.85
Child-pugh分级	B级/C级 = 5/9	B级/C级 = 17/15	1.18	0.28
出血量(mL)	955.00 ± 630.01	853.57 ± 860.87	0.34	0.74
手术时间(min)	186.50 ± 93.79	247.94 ± 111.68	-1.80	0.08
住院时间(d)	31.00 ± 11.99	37.41 ± 11.64	-1.70	0.10
PT(s)	14.68 ± 2.26	14.41 ± 2.63	0.33	0.74
INR	1.31 ± 0.21	1.28 ± 0.22	0.48	0.64
FIB(g/L)	1.95 ± 0.66	1.71 ± 0.55	1.19	0.24
WBC(× 10 ⁹ /L)	18.65 ± 17.97	13.45 ± 5.14	1.03	0.32
PLT(× 10 ⁹ /L)	97.23 ± 89.99	63.53 ± 39.04	1.30	0.21
血栓发生部位	脾静脉/其他 = 3/11	脾静脉/其他 = 15/17	2.65	0.10
	SMV近端血栓/其他 = 3/11	SMV近端血栓/其他 = 4/28	0.60	0.66
门静脉主干血栓	局限/非局限 = 8/6	局限/非局限 = 17/15	0.06	0.80
术后血栓程度	I 度/II 度 = 5/9	I 度/II 度 = 24/8	6.45	0.01
	>50%未充满管腔/充满 = 6/3	>50%未充满管腔/充满 = 5/3	0.03	1.00
门静脉系血栓扩展情况	局限门静脉内/扩展到脾静脉/扩展到SMV近端 = 8/3/3	局限门静脉内/扩展到脾静脉/扩展到SMV近端 = 17/9/6	0.00	1.00

PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比率; FIB: 纤维蛋白原; WBC: 白细胞数目; PLT: 血小板数目。

术前存在PVT患者, 凝血功能、血小板、白细胞、出血量、手术时间、住院时间、肝脏功能、腹水、肝性脑病、血栓分布情况(肠系膜上静脉近端血栓发生情况、门静脉断流情况及PVT扩展情况(局限主干与其他对比)), 均无不同, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表2)。术前存在PVT患者, 术后血栓程度/分级(I 度/II 度 = 5/9)较术前无PVT患者(I 度/II 度 = 24/8)较重, 差异有统计学意义($P = 0.011<0.05$)。术前存在PVT患者, 术后脾静脉血栓发生率较低, 但差异无统计学差异($P>0.05$)。血栓扩展部位的影像学对比(图1)。

2.3 术前存在PVT患者的术后情况 与术前无PVT患者相比, 术前存在PVT患者其术后PT、INR较高、白蛋白较低, 但术前PT、INR较低、白蛋白较高(表1-2)。术后情况与术前影像学情况相比, PVT无明显进展(图3)。

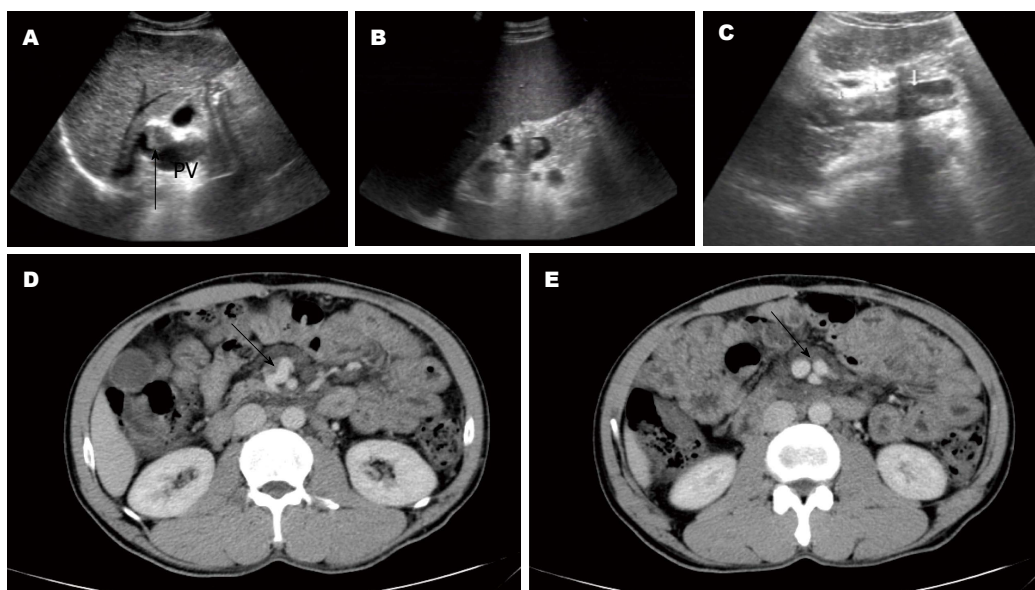
2.4 术后远期再出血情况 与术前无PVT组相比, 术后第3年随访时, 术前存在PVT组再出血事件发生较多(42.9%>22.2%)(表3)。术前存

在PVT组1、3、5年累积出血率0.00%(0/14)、21.43%(3/14)、21.43%(3/14), 术前无PVT组1、3、5年累积出血率0.00%(0/32)、6.25%(2/32)、6.25%(2/32), 两者差异不具有统计学意义($\chi^2 = 0.32, P = 0.57>0.05$)。累积出血率由图3得出, 其中删失了死亡病例与失访病例。

2.5 变更手术方式患者术后情况 5例患者, 术后均无明显肝功能损害表现、凝血情况正常、白细胞数目与血小板数目随访中均在正常范围, 术后1例患者27 mo时发生再出血, 经治疗后好转, 1例患者到随访时依旧存在II度肝性脑病。5例患者中无死亡案例、无肠系膜上静脉血栓阻塞致腹痛、肠管坏死病例。

3 讨论

PVT在正常人群中发病率很低, 每10万人当中, 仅有0.7-1人患病, 但所有的发病人群中40%都是肝硬化^[10]。一旦被确诊为肝硬化^[11], 每年又有约7%患者会发生第1次出血, 并伴有胃食管静脉曲张病情的进展^[12]。因此, 在门脉高压



应用要点

对于门静脉高压合并PVT上消化道出血患者采取脾切除+贲门周围血管离断术治疗, 部分患者根据术中具体情况行冠腔分流术、断流加分流术, 术后取得了不错的疗效, 本文将手术的过程以及更改手术方式的具体情况加以列举, 对于手术适应证的具体把握有参考价值。

图1 血栓扩展至不同部位的影像学对比。A: 局限于门静脉主干的血栓; B: 扩展到脾静脉血栓; C: 扩展到脾静脉与肠系膜上静脉交界处血栓; D: 扩展到肠系膜上静脉近端血栓(一); E: 扩展到肠系膜上静脉近端血栓(二)。

上消化道出血患者中有不少的合并PVT患者。PVT的存在可诱发胃食管静脉曲张破裂出血和急性肠缺血, 加重门静脉高压导致反复上消化道出血、顽固性腹水, 甚至肝肾综合征, 影响患者生存率^[13]。而对于反复门脉高压上消化道出血的患者需要外科干预^[1]。

目前门脉高压症上消化道出血的外科治疗, 主要分为门体分流术与门奇断流术两种。分流术后再出血率低、手术风险与断流术相当, 断流术对肝脏功能要求低, 术后肝性脑病发生率及远期死亡率低于分流术^[14]。对于门静脉高压上消化道出血合并PVT患者, 外科治疗的主要目的在于防治上消化道出血, 但确保疗效的同时, 提高生活质量及远期存活率才是根本^[14]。虽然, 分流手术可以有效地降低门脉区压力, 缓解脾胃区高压, 从根本上达到预防和治疗上消化道出血的目的, 但是, 分流手术降低入肝血流, 加重肝脏损害, 并容易并发肝性脑病, 影响患者的生存质量。相比较而言, 断流手术, 止血确切, 虽然术后容易并发PVT、门脉高压性胃病, 但对患者肝脏功能的依赖较小, 同时术后增加的入肝血流, 对患者肝功能恢复也起到了一定作用, 而且不会引起患者肝性脑病的发生^[15]。对于术后再出血的患者还可多次手术治疗^[16], 效果较好。不过, 对于PVT患者, 行断流手术存在争议。断流术后, 患者血小板、D二聚体明显增高, 导致术后PVT的发病率增高^[2]。同时, 有学者物理模型证实, 脾静

脉结扎处天然盲端, 容易发生吻合口血栓^[16], 进而发生脾静脉血栓形成^[17]。但是, 这些以往被认作是脾切除+贲门周围血管离断术术后PVT形成的促成因素, 随着研究的深入, 又有不同观点的新发现。有研究^[18]证实, 断流术后血小板数量是会增加的, 但影响患者血小板功能的CD62P(血小板功能蛋白)的表达却是降低的, 并进一步说明术后虽然血小板数量增加, 但不会造成患者明显的凝血功能改变, 指出这可能与肝脏合成与灭活CD62P的能力较差有关。同时有文献^[19]提出, 虽然脾切除+贲门周围血管离断术后, 患者D二聚体明显增高, 并且与术后PVT形成相关性, 但是通过对没有肝硬化病史并接受过腹部手术的患者对照研究, 同样术后D二聚体的明显增高, 却没有出现PVT及其他部位静脉血栓形成。而且, 又有学者文章^[20]提出, 虽然患者术后脾静脉结扎, 形成天然盲端, 盲端处湍流, 可能较容易并发血栓发生, 但是通过实验取材, 对于外伤性脾破裂患者, 同样结扎脾静脉, 却没有一例脾静脉血栓发生的案例。由此可见, 脾切除+贲门周围血管离断术后PVT形成的原因可能是多方面的, 并且主要原因很可能与肝硬化患者本身的肝功能差, 合成、灭活能力差, 对炎症反应的调节以及血栓的再通能力较差有关, 但肝功能又可以通过后期的药物治疗干预。我们认为, 治疗是一个综合的过程, 不能因为存在争议的问题, 而否认脾切除+贲门周围血管

名词解释

冠腔分流(选择性胃左静脉分流术): 是利用粗大的胃左静脉与下腔静脉间架桥分流, 同时切除脾脏, 全部离断脾静脉的头向侧支血管和胃左右静脉间的交通支. 此术具远端脾肾静脉分流术的优点.

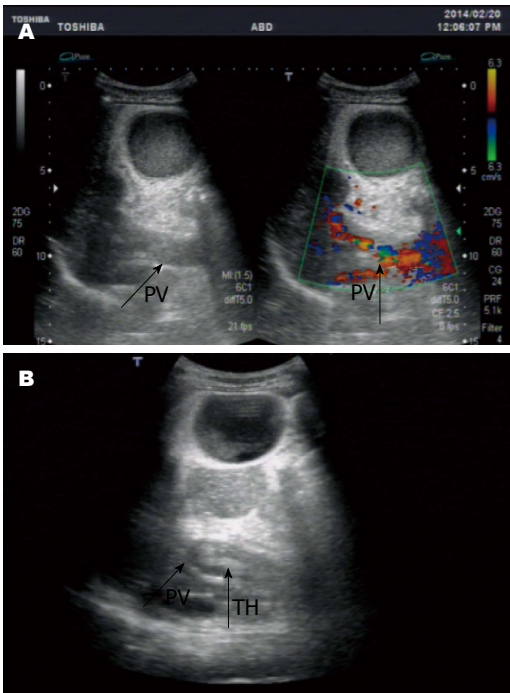


图 2 经手术打击后, 同一患者、同一部位, 门静脉血栓进展情况的彩超对比. A: 术前情况; B: 术后情况.

离断术对于门脉高压症合并PVT上消化道出血患者的疗效.

本研究通过对14例存在PVT的患者, 行脾切除+贲门周围血管离断术治疗, 术后情况对比分析, 希望能够为此手术在门脉高压症合并PVT上消化道出血患者的应用推广方面, 提供参考. 纳入研究所有患者均严格筛选, 并复核手术记录, 其中5例患者, 2例术中发现冠状静脉增宽明显大于7 mm患者采用7 mm人工血管行C型冠腔分流术联合脾切除术, 1例术中发现冠状静脉质量较差, 但周围炎症较重, 局部多曲张静脉, 遂行肠腔分流术联合脾切除术, 2例患者术中探查发现门静脉系静脉丛广泛形成, 门静脉海绵样变严重, 行联合手术治疗^[15], 其余患者均行杨镇教授倡导的选择性贲门周围血管离断术^[5]治疗. 术后PVT治疗, 两组采取同一治疗原则, 略有不同, 具体情况如下: (1)术后根据具体情况, 分为急性PVT的治疗和慢性PVT两类(突然形成或有症状的血栓划为急性血栓, 门静脉旁或门静脉周围的静脉曲张超过1-3 mo的稳定血栓划为慢性血栓^[3])治疗; (2)对于急性血栓的治疗以改善患者机体的促凝状态, 预防PVT的进展以及促进血栓的再通为主, 对于慢性血栓的治疗以预防和治疗出血, 预防PVT的复发以及治疗门脉性胆道疾病为主^[3],

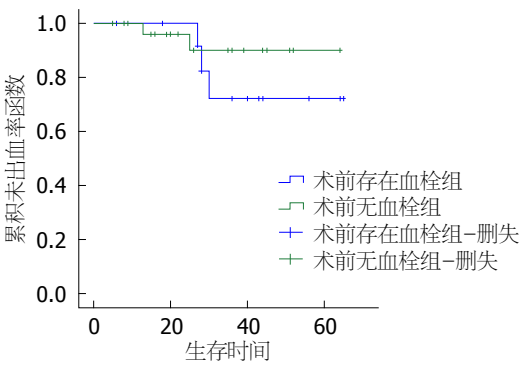


图 3 两组患者“再出血的生存函数”的生存曲线图. 按照患者及家属口述具体发病时间/mo, 绘制再出血事件的生存函数图像.

表 3 第1, 3, 5年的出血情况

分组	第1年	第3年	第5年
术前存在PVT组(出血人数/随访人数)	0/13	3/7(42.9%)	0/1
术前无PVT组(出血人数/随访人数)	0/24	2/9(22.2%)	0/1

表中内容是在随访时刻, 发现发病即记录在案.

(3)具体来说, 对于术前存在的PVT的患者, 我们采用密切关注病情、复查彩超, 术后一旦出现症状或检测血栓有急性进展/突然形成, 立即划入急性PVT的治疗范畴, 采取积极抗凝/改善机体促凝状态, 溶栓治疗, 对于治疗效果差, 症状较重的患者, 进一步采用经胃网膜右静脉留置导管溶栓^[21], 经颈静脉门体分流术^[3]治疗, 若出现急性腹痛、肠管缺血征兆者抗凝同时立即行手术治疗^[4]. 对于术前无PVT的患者, 术后若无症状, 无新发进展的血栓属于慢性血栓, 采取密切监测, 一旦有新发血栓形成或是出现PVT相应症状(腹部难解释的疼痛、剧烈的腹泻等^[2])划入急性PVT, 按照急性PVT情况治疗. 所有患者, 术后统一按原则处理血栓问题.

通过我们的研究, 我们发现门脉高压合并PVT患者, 经过外科治疗, 术后情况较好. 2组患者术前凝血4项所有指标均无差异, 年龄、性别、反映肝硬化来源的乙型肝炎病毒分布也无不同, 脾静脉、门静脉内径(已被证实影响术后PVT形成的危险因素^[2])同样没有差异, 而且两组患者反映感染相关的血常规指标也无不同, 两组患者临床资料相匹配. 同样的条件下, 经过手术打击以后, 两组患者凝血功

能、肝脏功能、血小板、白细胞、中性粒细胞数、没有不同, 手术过程的出血量、手术时间没有不同, 患者的住院时间天数没有不同, 术后血栓的分布情况, 同样没有不同. 说明此手术治疗门脉高压合并PVT上消化道出血手术较安全, 手术可行. 但对比发现, 手术后原有血栓患者, 血栓程度较重, 有统计学差异, 但考虑可能与血栓形成时间较早有关. 两组患者术后再出血情况(累积再出血率), 术前存在PVT患者比无PVT患者略高, 但鉴于患者本身门脉高压上消化道出血的病情相对于对照组较重且两组对比差异较小, 故无法认为术前的PVT对治疗疗效有影响, 即术前的PVT对于行脾切除+贲门周围血管离断术治疗可能无影响. 5例术中改变手术方式患者, 手术后效果良好, 说明部分患者(冠脉曲张明显且质量较好、广泛门静脉海绵样变、区域性性门脉高压), 需改行冠腔分流、断流联合分流^[15]治疗. 其中, 需要说明几个问题: (1)我们的研究仅仅限于术前PVT血栓 I - II 度的患者, 对于III度即以上较重患者, 作者认为PVT的影响强于或者等同于门脉高压上消化道出血, 需针对PVT安排治疗, 相应诊断侧重也会有所变化, 故对研究无影响; (2)5例术中改变手术方式患者, 属于术中具体问题具体分析, 术前制定手术方案仍为脾切除+贲门周围血管离断术, 手术方案的制定与对照组一致, 为明确对于门静脉高压合并PVT形成上消化道出血的患者, 制定行脾切除+贲门周围血管离断术后手术方案后的具体疗效, 故未作删除处理; (3)两组患者术后虽然治疗情况稍有不同, 但统一按PVT治疗的原则进行, 不能认为存在具体差异; (4)术后远期PVT的进展, 研究起来困难较多, 例如不同地区患者不同影像学医师主观诊断标准不同, 故未做随访统计; (5)手术的目的在于出血的治疗, 而且慢性血栓治疗的关键也是再出血, 我们认为统计远期再出血事件的发生情况能够代表患者的预后情况. 综上所述, 经过我们的外科治疗, 门静脉高压合并PVT上消化道出血患者的术后疗效是肯定的(所有患者术后PVT未出现明显进展, 肝功能及相应临床数据可, 术后远期再出血率与同类无PVT患者没有差异), 但是里面涉及了手术指征的把握、术中探查决策、术中人工血管搭桥的部位及方法、断流联合分流血管及部位的选择、术后止血、抗凝、抗炎治疗以及对患者肝脏功能的具体化把握, 内容较多, 由

于篇幅有限, 暂不做深入的探讨. 同时, 由于涉及地域限制, 无法做到完全随机, 还有待大样本、综合性大数据的进一步研究.

总之, 门脉高压症合并PVT上消化道出血患者, 采用脾切除+贲门周围血管离断术治疗, 治疗效果是值得肯定的. 同时, 通过把握综合治疗、个体化治疗的原则, 对其中部分较重的患者, 术中根据具体情况改行冠腔分流术、断流加分流术可以取得不错的效果.

4 参考文献

- 1 杨镇. 我国门静脉高压症外科治疗的现况和展望. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 250-253
- 2 Li MX, Zhang XF, Liu ZW, Lv Y. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 512-519 [PMID: 24103282 DOI: 10.1016/s1499-3872(13)60081-8]
- 3 Basit SA, Stone CD, Gish R. Portal vein thrombosis. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 199-221 [PMID: 25454305 DOI: 10.1016/j.cld.2014.09.012]
- 4 Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 285-294 [PMID: 23489453 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.012]
- 5 杨镇. 选择性贲门周围血管离断术的发展与手术技巧. 中国实用外科杂志 2009; 24: 450-451
- 6 杨镇. 普通外科病人凝血功能障碍的诊治. 中国实用外科杂志 2012; 32: 897-900
- 7 Kawanaka H, Akahoshi T, Itoh S, Iguchi T, Harimoto N, Uchiyama H, Yoshizumi T, Shirabe K, Takenaka K, Maehara Y. Optimizing risk stratification in portal vein thrombosis after splenectomy and its primary prophylaxis with antithrombin III concentrates and danaparoid sodium in liver cirrhosis with portal hypertension. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 865-874 [PMID: 25256370 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.939]
- 8 Senzolo M, Rodriguez K, Nadal E, Burra P. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension (Br J Surg 2010; 97: 910-916). *Br J Surg* 2010; 97: 1452; author reply 1452-1453 [PMID: 20683871 DOI: 10.1002/bjs.7002]
- 9 Yerdell MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, Mayer D, McMaster P, Pirenne J. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873-1881 [PMID: 10830225 DOI: 10.1097/00007890-200005150-00023]
- 10 Congly SE, Lee SS. Portal vein thrombosis: should anticoagulation be used? *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 306 [PMID: 23314804 DOI: 10.1007/s11894-012-0306-0]
- 11 Zhang J, Zhou L, Zheng SS. Clinical management of hepatitis B virus infection correlated with liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 15-21 [PMID: 20133223]
- 12 Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O. Incidence

同行评价

门静脉高压上消化道出血是临床上常见的急危重症之一, 脾切除+贲门周围血管离断术是治疗门静脉高压上消化道出血的主要手术方式. 门脉高压上消化道出血患者中有不少合并PVT, 而脾切除+贲门周围血管离断术却被证实是PVT形成的独立危险因素. 本文探讨了脾切除+贲门周围血管离断术对于合并PVT的门脉高压消化出血患者的疗效, 有一定的新颖性.

- and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-272 [PMID: 12586291 DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00420-8]
- 13 Das SK, Ray A, Jana CK, Banerjee N, Khaskil S. Chronic portal vein thrombosis due to combined deficiency of protein C and protein S. *J Indian Med Assoc* 2011; 109: 753-754 [PMID: 22482325]
- 14 蒋安, 李宗芳, 王志东, 周蕊, 黎一鸣, 杨正安, 普彦淞, 郭彦锋. 肝硬化门静脉高压症分流术和断流术疗效比较的Meta分析. *中华普通外科学文献(电子版)* 2010; 4: 76-81
- 15 杨镇. 门静脉高压症术式选择与探讨. *中华普外科手术学杂志(电子版)* 2009; 3: 584-588
- 16 杨镇. 门静脉高压症后再出血的手术治疗. *中国实用外科杂志* 2002; 22: 52-54
- 17 周洪煜, 公不运, 杜学森, 王萌. 脾静脉血栓对血流动力学影响的分析及计算流体力学模拟. *生物医学工程学杂志* 2015; 32: 43-47
- 18 梅斌, 郑凯, 陈孝平. 断流术后门静脉血栓形成与血小板膜蛋白CD62P的关系. *华中科技大学学报(医学版)* 2006; 35: 548-549
- 19 吴婷婷, 吴志勇. 门静脉高压症术后门静脉血栓形成机制的新认识. *中华普通外科学文献(电子版)* 2012; 6: 99-102
- 20 李德旭, 唐哲, 邱新光, 杨镇, 裘法祖. 贲门周围血管离断术后门静脉血栓形成机制的研究. *中华普通外科杂志* 2003; 18: 22-23
- 21 薛涣洲, 张宏伟, 王延芳, 姜青峰, 田建国. 肝硬化门静脉高压症并门静脉血栓的外科治疗(附6例报告). *中国实用外科杂志* 1997; 17: 34-35

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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.

胃十二指肠恶性黑色素瘤1例并文献复习

刘 莲, 刘 聪, 田德安, 黎培员

刘莲, 刘聪, 田德安, 黎培员, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

刘莲, 在读硕士, 主要从事肝脏及胃肠疾病方向的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81372663.

作者贡献分布: 本文写作由刘莲完成; 刘聪参与资料收集与整理; 田德安与黎培员审核。

通讯作者: 黎培员, 副教授, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. pyli@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83663334
传真: 027-83663585

收稿日期: 2016-09-26
修回日期: 2016-10-18
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Gastroduodenal malignant melanoma: A rare case and literature review

Lian Liu, Cong Liu, De-An Tian, Pei-Yuan Li

Lian Liu, Cong Liu, De-An Tian, Pei-Yuan Li, Division of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81372663.

Correspondence to: Pei-Yuan Li, Associate Professor, Associate Chief Physician, Division of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. pyli@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2016-09-26
Revised: 2016-10-18
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract

Gastroduodenal melanoma is an uncommon entity with high malignancy and early hematogenous metastasis. Patients with advanced gastroduodenal melanoma often have a poor prognosis because of untimely diagnosis and treatment due to its atypical symptoms. Here, we report an 81-year-old man who presented with poor appetite and weight loss and was diagnosed with malignant gastroduodenal melanoma by endoscopy and confirmed by histopathological and immunohistochemical staining. The epidemiology, diagnosis, therapy, and prognosis of gastroduodenal melanoma are also reviewed and discussed in this paper.

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

Key Words: Gastroduodenal melanoma; Diagnosis; Prognosis

Liu L, Liu C, Tian DA, Li PY. Gastroduodenal malignant melanoma: A rare case and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(35): 4733-4738
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4733.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4733>

摘要

胃十二指肠恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是一种十分罕见的高度恶性黏膜黑色素瘤, 早期即易发生血行转移, 因其临床表现的不典型性以及缺乏统一的诊断标准, 患者往往不能得到及时的诊治, 预后较差。本文报道一例81岁男性患者, 因纳差、消瘦行胃镜检查, 发现胃十二指肠MM,

■背景资料

胃十二指肠恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是一种十分罕见的高度恶性黏膜黑色素瘤, 其临床表现不典型, 缺乏统一的诊断标准, 患者往往不能得到及时的诊治, 早期易发生血行转移, 预后较差。因此, 增强临床医生对此疾病早期诊断和治疗的认识尤其重要。

■同行评议者

李姝, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 刘爱群, 副主任医师, 广西医科大学附属医院肿瘤医内科

■ 研究前沿

目前关于胃十二指肠MM的讨论主要集中在鉴别诊断和治疗方面, 但至今仍未形成统一的诊断和治疗标准。

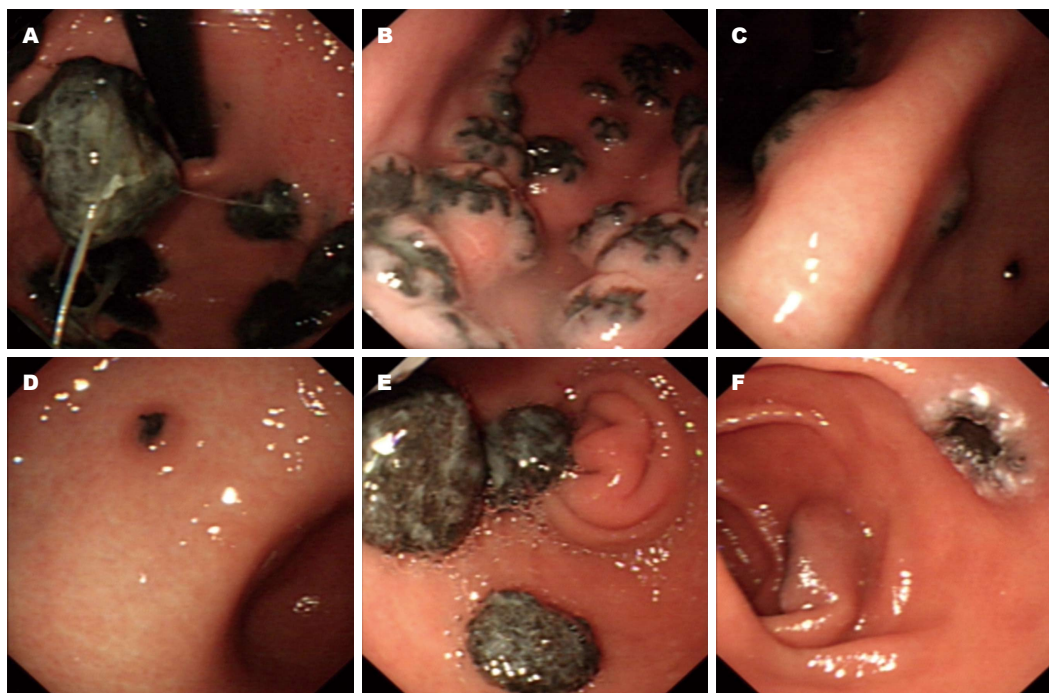


图1 电子胃镜下黑色素瘤表现。A, E: 胃底(A)、十二指肠球部(E)可见多发结节样隆起, 0.6 cm×0.6 cm至2.5 cm×3.0 cm左右, 大小不等, 通体黑色改变, 表面粗糙; B, C, D: 胃体(B)、胃角(C)、胃窦(D)可见多发丘状隆起, 顶端呈脐样凹陷, 呈黑色改变; F: 十二指肠降部见2处火山口样溃疡, 基底及边缘呈黑色改变。

组织病理学予以证实。此病例胃镜及组织病理学表现与特征有助于提高大家对此疾病的认识。本文另外结合现有资料和以往文献, 对此疾病的发病情况、诊断、治疗及预后进行文献复习和讨论。

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

关键词: 胃十二指肠恶性黑色素瘤; 诊断; 预后

核心提要: 本文报道1例胃十二指肠恶性黑色素瘤, 通过胃镜及组织病理学检查进行诊断, 并结合现有资料和以往文献, 对此疾病的发病情况、诊断、治疗及预后进行文献复习和讨论。

刘莲, 刘聪, 田德安, 黎培员. 胃十二指肠恶性黑色素瘤1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4733-4738
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4733.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i35.4733>

0 引言

胃十二指肠恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是一种较为少见的黏膜MM, 已报道病例多由皮肤MM转移而来, 原发灶为胃十二指肠者更为罕见。该疾病恶性程度高,

且临床表现不典型, 诊断困难, 患者生存期短。积极早期发现并治疗胃肠道MM对延长患者生存期和改善患者生存质量非常重要。本文报告1例胃十二指肠MM, 通过胃镜、病理学检查得以诊断, 并对该疾病的发病情况、主要治疗手段以及患者预后情况进行了文献复习和讨论。

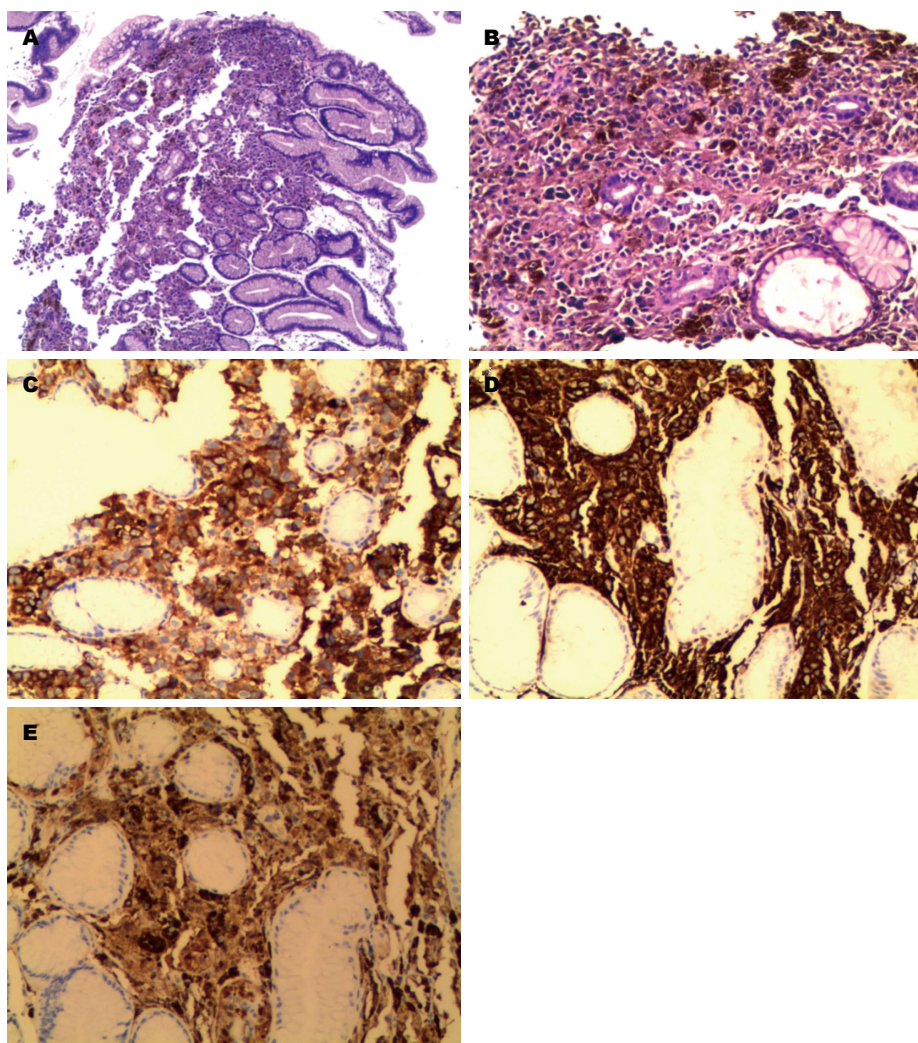
1 病例报告

患者, 男, 81岁, 务农, 因“纳差1年, 加重伴消瘦1 mo”门诊就诊。患者既往有高血压病史5年, 最高165/105 mmHg, 平时口服硝苯地平缓释片, 血压控制尚可(未规律监测)。否认药物过敏史、外科手术史, 否认遗传病、癌症家族史, 无吸烟、饮酒嗜好。患者全身皮肤表面无异常黑痣等改变, 未触及肿大淋巴结, 心肺听诊无特殊, 腹软, 上腹轻压痛, 无反跳痛。

门诊行无痛电子胃镜检查, 见胃底、胃体、胃角、胃窦、十二指肠球部多发结节样隆起, 宽基, 大小约0.6 cm×0.6 cm至2.5 cm×3.0 cm不等; 隆起较小者顶端呈脐样凹陷, 呈黑色改变, 较大者通体呈黑色改变, 病变活检质软。十二指肠降部可见2处火山口样溃疡, 基底及边缘呈黑色改变(图1)。胃镜初步诊断: 胃多发黑色结节, 十二指肠降部多发黑色溃疡(黑色素瘤?)。病变取活体组织行病理检查, 作HE

■ 相关报道

在我国, 黏膜MM占有MM的22.6%, 胃肠尤其是胃十二指肠MM的报道并不多见。在西方国家, 黏膜MM的比例仅2%, 而原发性胃十二指肠MM更是罕见, 仅有散在病例报道。



创新盘点

本文以文献汇总的方式总结了已有文献中确诊病例的临床特点, 加了对胃十二指肠MM的认识, 并对该疾病的诊断和治疗进行了更加详细的讨论。

图2 活检组织病理检查结果. A, B: HE染色观察细胞周围间质中可见明显的黑色素颗粒, 胞质中亦有少许黑色素颗粒. A: (100×)、B: (200×); C, D, E: 免疫组织化学染色MelanA(C)、HMB45(D)、S-100(E)均为阳性.

染色和MelanA、HMB45、S-100免疫组织化学染色. 结果显示: HE染色见细胞周围间质及胞质有明显的黑色素颗粒; 免疫组织化学染色提示MelanA(+), HMB45(+), S100(+)(图2). 综合肿瘤胃镜下特征、HE染色、免疫组织化学结果, 患者诊断为胃十二指肠MM.

2 讨论

流行病学: 黑色素细胞起源于神经外胚层的神经嵴细胞, 分布于皮肤、眼、口腔、消化道、呼吸道、生殖系统的黏膜, 眼球的睫状体、虹膜、脉络膜以及脑膜的脉络膜等处, 只要有神经嵴细胞存在的组织就有可能发生MM^[1]. 该疾病在我国发病率较低, 但近年来呈逐年增长趋势, 每年新发病例近2万例, 逐渐成为危及我国人民健康的严重疾病之一^[2]. 在我国, 直肠、肛门、外阴、眼、口和鼻咽等部位发生的黏

膜MM占有黑色素瘤的22.6%^[2], 胃肠尤其是胃十二指肠MM的报道极为少见. 在西方国家, 黏膜MM的比例不到2%^[3], 而胃十二指肠MM更是罕见, 仅有散在病例报道^[4]. 截止2016年8月, 我们分别于PubMed、CNKI、万方等数据库中检索到35篇中文报道和69篇英文报道^[5-47], 确定诊断为胃十二指肠MM的分别仅19例和30例(表1). 其中男性占比66.0%, 发病年龄42-88岁, 平均62岁, 皮肤转移来源占38.7%, 大多有消化系症状. 此病较为罕见, 因此在临床上难以受到重视, 容易被漏诊, 误诊.

发病机制: 胃十二指肠MM多数由皮肤MM转移而来, 原发性较为少见, 至今病因不明, 但与日光照射没有相关性, 可能来源于胚胎期的神经嵴黑色素母细胞.

诊断: 胃十二指肠MM是极其少见且恶性程度极高的消化系肿瘤, 多为转移性, 原发性

应用要点

胃镜和组织病理学检查是诊断本病的主要手段, 本文对已有文献中病例临床特点的汇总能够很好地加深临床医生对此疾病的认识, 增加早期诊断率, 讨论部分对现有临床治疗手段进行了详细的描述, 对该疾病的临床治疗也具有一定的参考意义.

表 1 胃十二指肠恶性黑色素瘤报道汇总

原发/转移	年龄	性别	原发病灶	主要症状	引文
转移	58	男	皮肤(左臀)	皮肤溃烂出血	[5]
转移	76	女	皮肤(左臀)	无明显症状	[6]
原发	不详	男	未确定	咯血	[7]
转移	63	男	贲门	恶心, 腹痛	[8]
转移	45	男	眼	胃痛, 恶心, 厌食, 消瘦	[9]
转移	84	女	皮肤	消瘦, 贫血	[10]
转移	42	女	皮肤(躯干)	严重贫血	[11]
转移	64	女	口腔	恶心, 呕吐	[12]
转移	65	女	食管	吞咽困难	[13]
转移	65	男	皮肤(手指)	疼痛, 咯血	[14]
转移	59	男	皮肤(胸部)	疼痛, 咯血	[14]
转移	44	女	未确定	疼痛, 咯血	[14]
转移	53	男	眼	上腹痛, 消瘦	[15]
转移	40	女	待定	恶心, 呕吐, 消瘦, 上腹痛	[16]
转移	55	女	皮肤(脚趾)	左胸痛	[17]
未确定	42	男	未确定	厌食, 恶心, 呕吐, 腹痛	[18]
未确定	66	男	未确定	恶心, 腹泻, 消瘦	[19]
转移	74	男	皮肤(右足)	便血, 贫血	[20]
原发	78	女	上消化道(食管, 胃, 十二指肠)	腹痛, 纳差, 虚弱和消瘦	[21]
转移	52	男	皮肤(左胸)	腹痛, 腹胀, 吞咽困难、早饱	[22]
转移	72	男	眼	疲劳, 消瘦, 便秘	[23]
转移	68	男	皮肤(右肩)	无明显症状	[24]
转移	65	男	未确定	头晕, 腹痛, 呕吐	[25]
转移	88	男	皮肤(颈部)	呕吐	[26]
转移	56	男	皮肤(背部)	上腹不适	[26]
转移	49	女	皮肤(左上臂)	上消化道出血	[27]
转移	42	女	皮肤(左肩)	厌食, 呕吐, 消瘦	[27]
转移	65	男	皮肤(左脸颊)	厌食, 消瘦	[28]
转移	67	男	皮肤	剑突下痛	[29]
转移	66	女	眼	上腹胀痛不适	[30]
转移	47	男	皮肤	进食恶心呕吐	[31]
转移	50	女	口腔	口腔异常肿物	[32]
原发	73	男	食管, 十二指肠	吞咽梗阻感, 黑便	[33]
转移	51	男	鼻腔, 蝶窦	腹部不适, 黑便	[34]
原发	66	男	十二指肠	上腹部不适	[35]
转移	64	女	肝	反复上腹痛, 伴厌油、暖气	[36]
转移	54	男	皮肤	腹胀, 黑便	[37]
转移	66	女	眼	腹痛, 腹	[38]
未确定	64	男	未确定	右腹股沟肿块	[39]
转移	77	男	皮肤	纳差	[40]
转移	57	男	皮肤	上腹胀痛	[41]
转移	65	男	皮肤	上腹部胀痛伴呕吐	[42]
转移	71	男	皮肤	纳差、恶心、消瘦	[43]
原发	59	男	胃, 十二指肠	上腹痛, 黑便, 消瘦, 头昏	[44]
原发	60	男	胃, 十二指肠	右上腹痛伴黑便	[45]
转移	60	女	皮肤	纳差乏力	[46]
转移	67	男	眼	上腹胀痛伴食欲减退	[47]

较为少见. 原发性胃十二指肠MM在早期就可引起区域淋巴结及血源性转移, 其临床症状不典型, 也缺乏统一的诊断标准. 胃肠道相关的临床表现和消化内镜检查是发现胃十二指肠

MM的常用方法; 组织病理学检查是其诊断甚至分期的金标准, 免疫组织化学染色主要用于鉴别诊断。其中S100、HMB45是诊断MM较特异的指标; S100蛋白敏感性高, 但特异性差, HMB45 敏感性差, 而特异性好, 两者联合可提高诊断的准确性^[2]。目前诊断原发性消化系MM应符合以下4个条件: (1)有典型的MM组织学特征, 用特殊染色和免疫组织化学染色或电镜证实瘤细胞内有黑色素颗粒存在; (2)肿瘤源于邻近的鳞状上皮; (3)肿瘤附近正常黏膜鳞状上皮基底含有黑色素颗粒细胞; (4)排除身体其他部分MM转移^[48]。本例在胃及十二指肠均可见有MM病灶, 皮肤等部位未发现原发病灶, HE染色证实瘤细胞内有黑色素颗粒存在, 免疫组织化学染色结果提示MelanA(+)、HMB45(+)、S100(+), 可以诊断为胃十二指肠MM。

治疗: 由于消化系MM十分罕见, 目前还没有统一的治疗方法。早期MM在活检确诊后应尽快行原发灶扩大切除手术并行前哨淋巴结清扫, 即使是晚期患者如一般条件允许也应争取手术, 行姑息切除。中山大学附属肿瘤医院回顾性分析了127例消化系MM患者的资料, 结果表明术后接受辅助治疗的患者无进展生存期和总体生存期明显优于对照组, 基于此中国黑色素瘤诊治指南(2011版)^[2]提出对于黏膜MM的术后辅助治疗推荐TMZ/DTIC(替莫唑胺/达卡巴嗪)为主的辅助化疗4-6个周期。

预后: 国内多家医院总结了各类型黏膜黑色素瘤的预后和辅助治疗, 总体结果显示黏膜黑色素瘤较皮肤黑色素瘤预后差($P<0.05$)^[2]。消化系MM的不良预后与早期局部淋巴结转移和血行播散有极密切的关系, 但是至今尚无明确TNM分期。手术后生存期一般为2.5年, 自然生存期多数少于1年, 5年生存率约4.2%, 患者多死于肺、肝脏转移^[33]。本例患者自胃镜及病理诊断明确后未行手术及辅助化疗, 电话随访5 mo余, 家人转述患者消瘦明显, 并出现严重腹胀伴全身浮肿, 一般情况差。

3 参考文献

- 1 Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83:

- 1664-1678 [PMID: 9781962]
- 2 CSCO黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南(2011版). 临床肿瘤学杂志 2012; 17: 159-612
- 3 Takagi M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974; 34: 358-370 [PMID: 4853771]
- 4 Taal BG, Westerman H, Boot H, Rankin EM. Clinical and endoscopic features of melanoma metastases in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 261-263 [PMID: 10425424]
- 5 Shaaban H, Modi Y, Modi T, Guron G. Diffuse gastroduodenal metastasis from cutaneous malignant melanoma presenting as amelanotic "volcano-like" ulcers. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45: 116-117 [PMID: 23775060 DOI: 10.1007/s12029-013-9515-5]
- 6 Hiramoto S, Kyogoku K. A case report of gastroduodenal metastasis from skin melanoma. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2016; 113: 1001-1004 [PMID: 27264432 DOI: 10.11405/nisshoshi.113.1001]
- 7 Chrysanthos NV, Anagnostopoulou E, Patsavela S, Dontsi T. Gastroduodenal melanoma in a male patient with hemoptysis. *Ann Gastroenterol* 2012; 25: 63 [PMID: 24713871]
- 8 Köklü S, Gültuna S, Yüksel I, Başar O, Uskudar O, Han U. Diffuse gastroduodenal metastasis of conjunctival malignant melanoma. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1321-1323 [PMID: 18477368 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01782_14.x]
- 9 Niknam R, Saberifirooz M, Mahmoudi L, Forouhesh Tehrani Z. Diffuse melanoma of the stomach and duodenum: a case report. *Middle East J Dig Dis* 2011; 3: 131-133 [PMID: 25197545]
- 10 Crinò SF, Scalisi G, Pallio S, Giacobbe G, Cintolo M, Consolo P. Malignant melanoma rather than malignant cutaneous melanoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 503-506 [PMID: 23325282 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c8df2]
- 11 Gajda M, Kohut M, Wydmański J, Kamińska-Winciorek G. Bleeding gastric metastases from cutaneous melanoma. *Pol Merkur Lekarski* 2014; 37: 235-236 [PMID: 25518580]
- 12 Mostafa MG, Hussein MR, El-Ghorory RM, Gadullah HA. Gastric metastases from invasive primary mucosal epithelioid malignant melanoma of the hard palate: report of the first case in the English literature. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 15-19 [PMID: 24410469 DOI: 10.1586/17474124.2014.859983]
- 13 Shida A, Takahashi T, Yanagihara M, Shibuya J, Suzuki K, Kubo Y. [A Case of Advanced Malignant Melanoma of the Esophagus with Distant Metastases]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42: 989-991 [PMID: 26321715]
- 14 Ahn JY, Hwang HS, Park YS, Kim HR, Jung HY, Kim JH, Lee SE, Kim MA. Endoscopic and pathologic findings associated with clinical outcomes of melanoma in the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2532-2539 [PMID: 24633670 DOI: 10.1245/s10434-014-3637-2]
- 15 Kawaguti FS, Maluf-Filho F, Medeiros RS, Martins BC, de Lima MS, Hondo FY, Nahas CS, Marques CF, Sakai P. Ocular melanoma with

■名词解释

胃十二指肠恶性黑色素瘤: 是存在于胃和十二指肠的恶性黑色素细胞瘤, 较为罕见, 平均仅占全部MM的5%, 多数由皮肤原发病灶转移而来, 原发性胃十二指肠MM可能起源于胃肠道黑色素细胞, 恶性程度高, 早期就可发生血行转移, 患者预后差。

同行评价

本文选题新颖, 将文献复习的写作手法运用于该病例报道, 具有一定的创新性, 丰富了对该疾病的认识, 对临床工作具有一定的指导意义。

- multiple gastrointestinal metastases. *Dig Endosc* 2011; 23: 208 [PMID: 21429038 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01084.x]
- 16 Erzin Y, Akyuz U, Pata C. What is your diagnosis? Small black spots in the stomach and duodenum. *Neth J Med* 2008; 66: 129, 131 [PMID: 18349471]
- 17 Goral V, Ucmak F, Yildirim S, Barutcu S, Ileri S, Aslan I, Buyukbayram H. Malignant melanoma of the stomach presenting in a woman: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 94 [PMID: 21388529 DOI: 10.1186/1752-1947-5-94]
- 18 Laskaratos FM, Gillmore R, Clark I, Despott EJ. Dark macules in the upper gastrointestinal tract: an ominous sign. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 1133 [PMID: 25131639 DOI: 10.1016/j.dld.2014.07.017]
- 19 Casey S, Dvorkin L, Alsanjari N, Dezso B. Symptomatic malignant melanoma presenting as multiple gastrointestinal polyps. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: pii bcr0320102866 [PMID: 22715248 DOI: 10.1136/bcr.03.2010.2866]
- 20 Shen MT, Hwang SJ, Hsieh RK, Li WY, Yinn JH, Lai KH, Lee SD, Tsai YT. Metastatic malignant melanoma of upper gastrointestinal tract. *Zhonghua Yixue Zazhi (Taipei)* 1990; 45: 276-279 [PMID: 2168277]
- 21 Houissa F, Bouzaïdi S, Mouelhi L, Ben Rejeb M, Moussa A, Mekki H, Dabbeche R, Trabelsi S, Said Y, Salem M, Najjar T. Diffuse primary malignant melanoma of the upper gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 85-87 [PMID: 19864103 DOI: 10.1016/j.gcb.2009.05.016]
- 22 Oosting SF, Peters FT, Hospers GA, Mulder NH. A patient with metastatic melanoma presenting with gastrointestinal perforation after dacarbazine infusion: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 10 [PMID: 20180962 DOI: 10.1186/1752-1947-4-10]
- 23 Slattery E, O'Donoghue D. Metastatic Melanoma presenting 24 years after surgical resection: a case report and review of the literature. *Cases J* 2009; 2: 189 [PMID: 19946499 DOI: 10.1186/1757-1626-2-189]
- 24 Bassi M, Luigiano C, Pellicano R, Ferrara F, Fornelli A, Tassone D, D'Imperio N. Metastases of malignant melanoma to gastrointestinal tract: a rare event. *G Ital Dermatol Venereol* 2012; 147: 208-210 [PMID: 22481585]
- 25 Hokama A, Sugama R, Kinjo F, Saito A. At the focal point...metastatic malignant melanoma. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 241 [PMID: 10425419]
- 26 Beckly DE. Alimentary tract metastases from malignant melanoma. *Clin Radiol* 1974; 25: 385-389 [PMID: 4419736]
- 27 Coughlin GP, Bourne AJ, Grant AK. Endoscopic diagnosis of metastatic disease of the stomach and duodenum. *Aust N Z J Med* 1977; 7: 52-55 [PMID: 266894]
- 28 Parisian KR, McFarland JE, Shah AN. Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: A24-A24.e1 [PMID: 18255346 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.010]
- 29 李林艳, 文黎明, 邓冬梅, 李淑君. 恶性黑色素瘤胃、十二指肠转移一例. *中华消化内镜杂志* 2007; 24: 105
- 30 魏振军, 黄启阳, 孙国辉, 孟江云, 梁浩. 恶性黑色素瘤胃十二指肠转移1例. *军医进修学院学报* 2008; 29: 363
- 31 刘石萍, 王军民, 刘振祥. 恶性黑色素瘤一例. *中华消化内镜杂志* 2008; 25: 145
- 32 刘南, 张栋. 口腔黏膜恶性黑色素瘤胃十二指肠转移一例. *中华消化内镜杂志* 2009; 26: 38
- 33 张秋英. 上消化道恶性黑色素瘤1例报道. *胃肠病学和肝病杂志* 2011; 20: 1060-1062
- 34 许哲, 钟英强, 郭佳念, 颜蓉, 李惠君, 林燕华, 李海刚. 十二指肠球部-降段转移性恶性黑色素瘤一例. *中华消化内镜杂志* 2007; 24: 231
- 35 蒯宝林, 谢君, 张新生. 十二指肠原发性恶性黑色素瘤1例. *西北国防医学杂志* 2007; 28: 348
- 36 黄颖靓, 沈鹏臻. 食管、胃、十二指肠恶性黑色素瘤1例. *四川医学* 2005; 26: 557
- 37 杨蕾, 李长锋, 李丹丹. 胃、十二指肠转移性恶性黑色素瘤1例报告. *中国内镜杂志* 2005; 9: 94
- 38 张全卯, 张铭, 解立武, 王峰, 郭斌, 姜宝艳. 胃、十二指肠转移性恶性黑色素瘤一例. *中华消化内镜杂志* 2007; 24: 472-473
- 39 谢小志, 王宗敏, 王文星. 胃及十二指肠恶性黑色素瘤一例. *中华消化内镜杂志* 2002; 19: 356-357
- 40 许红, 梁冬红, 张永宏. 胃十二指肠、肺、肾转移性恶性黑色素瘤1例. *贵阳医学院学报* 2015; 40: 659-660
- 41 张麒, 寸英丽, 任翠, 杨步荣, 李刚. 左足底恶性黑色素瘤术后胃、十二指肠转移1例分析. *中国误诊学杂志* 2008; 8: 7020
- 42 曹友红, 孔文涛, 王福根. 胃十二指肠转移性恶性黑色素瘤1例. *现代消化及介入诊疗* 2014; 19: 70
- 43 胡伟, 时昭红, 毛德华, 于皆平, 吴玉芳. 胃十二指肠转移性黑色素瘤1例. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3152-3153
- 44 本金花. 原发性胃十二指肠恶性黑色素瘤1例. *中国基层医药* 2007; 14: 1247
- 45 李红霞, 王震, 张伟明, 宋国新, 范钦和. 原发性十二指肠恶性黑色素瘤临床病理观察. *诊断病理学杂志* 2011; 18: 374-377
- 46 胡萍萍, 金春晖, 倪依群, 周留勇, 王旺胜, 黄萧娜. 右足底恶性黑色素瘤术后十二指肠转移内镜像个案报道. *实用肿瘤学杂志* 2013; 27: 165-166
- 47 陈进贤, 郑荣侨. 眼恶性黑色素瘤胃十二指肠转移一例. *中华消化内镜杂志* 2011; 28: 115
- 48 Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 1953; 6: 1-45 [PMID: 13009650]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^a P < 0.05$, $^b P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^c P < 0.05$, $^d P < 0.01$; 第三套为 $^e P < 0.05$, $^f P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.wjgnet.com>

baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/ | 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/ |
| 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/ | 2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/ |
| 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/ | 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/ |
| 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/ | 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/ |
| 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/ | 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/ |
| 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/ | 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/ |
| 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/ | 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com |
| 2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/ | 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/ |
| 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/ | 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/ |
| 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/ | 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/ |
| 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/ | 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/ |

陈光 教授
吉林大学第一医院

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院

陈伟 副主任医师
中国医学科学院北京协和医院肠外肠内营养科

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院

丁震 副主任医师
武汉协和医院消化内科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院消化科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

胡兵 研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

黄成 副主任医师
复旦大学附属中山医院

季光 教授
上海中医药大学脾胃病研究所

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

李刚 教授
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

李树德 副教授
昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系

李勇 教授
河北医科大学第四医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

梁力建 教授
中山大学附属第一医院

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘厚宝 主任医师
复旦大学附属中山医院普外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

马赞 副教授
首都医科大学

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

缪应雷 主任医师
昆明医科大学第一附属医院消化内科

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院

王德盛 教授
第四军医大学西京医院肝胆外科

王宏 副主任医师
长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

志谢

王庆华 副教授
滨州医学院护理学院

王蔚虹 教授
北京大学第一医院

王宇 副主任护师
第四军医大学西京医院

吴健雄 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院腹部外科

夏时海 教授
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院

许洪卫 主任医师
大连大学附属新华医院

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系

臧璐 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张淑坤 研究员
天津市南开医院急腹症研究所

张新晨 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科

郑建明 教授
第二军医大学附属长海医院

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化科

钟英强 教授
中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院

周谊霞 副教授
贵阳医学院护理学院

朱小三 主治医师
厦门大学附属成功医院消化内科

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院



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



ISSN 1009-3079

