

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016年12月28日 第24卷 第36期 (Volume 24 Number 36)



36/2016

ISSN 1009-3079



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



编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

主编

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

编委

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

陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师

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

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

罗素露主任医师
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
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授	范跃祖教授	李正荣副教授	孙星副主任医师	许洪卫主任医师
张小晋主任医师	方哲平主任医师	李宗芳教授	孙学英教授	许建新副主任医师
张雅丽主任医师	房学东教授	梁道明副教授	孙勇副主任医师	许剑民教授
张艳丽副主任医师	傅红刚教授	傅建波教授	孙勇伟主任医师	许庆文主任医师
张燕主任医师	傅廷亮教授	梁廷波主任医师	孙昀副主任医师	薛东波教授
张志宏副主任医师	傅小云副主任医师	刘宝林教授	谭晓冬副教授	薛英威教授
郑家驹主任医师	傅晓辉副教授	刘超教授	汤朝晖主任医师	闫峰副教授
郑培永研究员	高军副主任医师	刘飞德副主任医师	汤绍涛教授	杨柏霖副主任医师
郑鹏远教授	高毅教授	刘刚主任医师	唐南洪教授	杨家和教授
郑盛副教授	葛海燕教授	刘宏斌主任医师	唐哲教授	杨晓军副主任医师
郑素军教授	耿庆教授	刘宏鸣副教授	陶凯雄教授	姚英民教授
邹敏副教授	耿智敏主任医师	刘厚宝主任医师	田虎主任医师	殷佩涛副主任医师
钟碧慧教授	宫轲教授	刘江文主任医师	佟立权教授	殷正丰教授
钟捷教授	龚建平主任医师	刘金钢教授	万赤丹教授	于则利教授
钟卫一副主任医师	顾国利副主任医师	刘金华副主任医师	汪波主任医师	俞富祥副教授
钟英强教授	顾晋教授	刘亮副主任医师	汪昱主任医师	禹正杨副教授
周国雄主任医师	顾岩教授	刘权焰教授	王长森教授	喻春钊教授
周力主任医师	管小青教授	刘三光副教授	王从俊副教授	元海成主治医师
周新民教授	韩天权教授	刘尚国副教授	王道荣教授	袁周副主任医师
周莹群副主任医师	郝纯毅主任医师	刘逸副主任医师	王德盛教授	臧璐副主任医师
朱强教授	何向辉主任医师	刘作金教授	王凤山教授	翟博副主任医师
朱小三主治医师	何裕隆教授	卢春春教授	王刚副研究员	张安平副教授
朱元民主任医师	侯纯升主任医师	陆才德主任医师	王宏副主任医师	张丰深主任医师
左秀丽教授	胡安斌副教授	禄韶英副教授	王坚教授	张宏教授
	黄成副主任医师	骆成玉教授	王健生副教授	张建文主任医师
消化外科学	黄耿文副主任医师	吕云福教授	王蒙副教授	张进祥主任医师
白日星主任医师	黄恺主任医师	麻勇副主任医师	王巍主任医师	张俊副教授
白松主任医师	计勇教授	孟繁杰教授	王卫东主任医师	张力为教授
白雪副主任医师	英卫东教授	孟庆成副教授	王小明教授	张连阳教授
白雪巍副主任医师	贾云鹤教授	牟一平教授	王晓锋副主任医师	张鹏副研究员
白玉作教授	江芝主任医师	倪俊副主任医师	王晓鹏副主任医师	张万广副教授
白玉奎主任医师	姜波健教授	牛伟新教授	王雪峰主任医师	张西波副教授
卜献民教授	姜洪伟主任医师	潘光栋主任医师	王毅军教授	张新晨教授
蔡建春教授	蒋小华副教授	潘明新主任医师	王永兵教授	张振海副主任医师
蔡建辉教授	焦作义教授	彭利教授	王悦华副主任医师	赵宝生主任医师
蔡金贞教授	金黑鹰教授	彭南海教授	王振军教授	赵礼金主任医师
柴新群主任医师	金山主任医师	彭松林副教授	王征副主任医师	赵青川教授
陈炳官教授	靖昌庆主任医师	齐清会教授	王铮副研究员	郑虹主任医师
陈大伟主任医师	鞠少卿教授	乔世峰主任医师	王志明教授	郑建勇副教授
陈光教授	康春博主任医师	秦华东教授	王忠裕教授	郑民华教授
陈海龙教授	克力木·阿不都热	秦建民主任医师	尉继伟教授	支巧明主治医师
陈积圣教授	依木教授	秦仁义教授	魏东主任医师	智绪亭教授
陈进宏主任医师	孔静副教授	邱成志教授	魏益平副主任医师	周进学副教授
陈凜教授	兰平主任医师	邱江锋主任医师	邬林泉教授	周平红教授
陈龙奇主任医师	李德宇主任医师	邱伟华主任医师	吴德全教授	周彤教授
陈平教授	李富宇教授	邱云峰主任医师	吴帆副主任医师	周伟平教授
陈汝福教授	李革副教授	曲兴龙副主任医师	吴立胜副主任医师	周翔宇副主任医师
陈思曾教授	李海民教授	任宁主任医师	吴硕东主任医师	周志祥教授
陈晓鹏教授	李华副教授	阮翊主任医师	吴伟顶副主任医师	朱海宏副主任医师
陈钟教授	李华山教授	尚东主任医师	吴文川副主任医师	朱继业教授
程树群副教授	李江涛主任医师	邵万金主任医师	吴文溪教授	朱建平主任医师
迟天毅副教授	李靖教授	申占龙副教授	吴晓峰副主任医师	朱建伟教授
仇毓东教授	李宁主任医师	沈世强教授	吴学东教授	朱世凯副教授
褚海波主任医师	李胜研究员	沈志勇主任医师	伍晓汀主任医师	朱小朝副主任医师
崔清波副教授	李涛主任医师	施宝民教授	向国安主任医师	朱正纲教授
崔彦主任医师	李文岗教授	施诚仁教授	向进见副主任医师	朱志军教授
崔云甫教授	李小荣教授	石毓君副研究员	肖江卫主任医师	邹小明教授
戴朝六教授	李晓武教授	帅晓明副教授	肖卫东副教授	
戴冬秋教授	李晓奇副教授	宋京海主任医师	谢斌辉主任医师	消化感染病学
单云峰主任医师	李旭副教授	宋武教授	谢敏主任医师	白浪副教授
丁健华主任医师	李汛教授	宋新明教授	谢义民副主任医师	陈国凤主任医师
丁义涛教授	李勇教授	宋振顺教授	谢于副主任医师	陈红松研究员
丁永斌主任医师	李幼生教授	苏松副教授	徐阿曼教授	陈建杰教授
杜国盛主任医师	李玉民教授	孙诚谊教授	徐锋副教授	陈良主任医师
杜顺达副教授	李元新教授	孙光副主任医师	徐进副教授	陈茂伟教授
杜潇副教授	李云龙副教授	孙文兵教授	徐迅迪教授	程明亮教授
范应方主任医师	李哲夫主任医师	孙象军副主任医师	徐泱副主任医师	程书权教授

戴二黑教授	庄林主任医师	侯风刚副教授	郑丽端教授	诸葛宇征主任医师
丁惠国教授	庄英杰主任医师	胡冰教授	周福有教授	
丁向春副教授		胡兵副研究员	周建奖教授	消化中西医结合学
范学工教授	消化中医药学	胡国清教授	朱永良副研究员	陈泽雄主任医师
冯全生教授	陈涛教授	华东教授		邓晶晶副主任医师
高润平教授	杜群研究员	江海清教授	消化影像学	杜业勤主任医师
高泽立副教授	郭潮潭教授	江家骥教授	白彬主任医师	高月求教授
龚作炯教授	黄培副主任医师	江建新主任医师	曾宪春主任医师	郭卉主任医师
顾生旺主任医师	贾永森副教授	姜又红教授	陈天武教授	霍介格主任医师
管世鹤教授	李军祥教授	蒋敬庭教授	管樑主任医师	孔桂美讲师
郭永红副主任医师	李康教授	蒋晓东教授	郭顺林教授	梅武轩教授
胡国信副教授	李卫强副教授	金晶主任医师	郭万亮副教授	南月敏主任医师
胡康洪教授	李晓波教授	靖大道教授	胡红杰主任医师	唐文富教授
靳雪源主任医师	李勇副教授	李成刚副教授	季倩副主任医师	王宪波教授
卡世全副主任医师	刘成海教授	李杰主任医师	李德春教授	王学美研究员
兰英华副教授	刘绍能主任医师	李苏宜教授	李健丁教授	魏睦新教授
梁跃东副教授	鲁玉辉教授	李伟华教授	龙学颖副主任医师	袁建业副研究员
林潮双主任医师	马贇副教授	李子禹教授	吕维富教授	张春虎副教授
林世德教授	马增春研究员	梁国刚教授	马立恒副主任医师	赵岩教授
刘纯杰研究员	南极星教授	梁后杰教授	马苏美主任医师	
刘亮明教授	牛英才研究员	梁颖讲师	饶圣祥副主任医师	消化基础研究
刘妍副研究员	秦冬梅副教授	刘宝瑞教授	任刚副主任医师	蔡文品副主任技师
刘正稳教授	任路教授	刘炳亚研究员	任小军副主任医师	陈杰副主任药师
楼宏强副教授	司富春教授	刘国龙教授	沈君教授	陈敬贤教授
卢秉久教授	斯拉甫·艾白教授	刘云鹏教授	唐磊主任医师	陈晓教授
伦永志副教授	孙学刚教授	柳长柏教授	王劲主任医师	崔莲花教授
马丽娜主任医师	谭周进教授	卢宁副主任医师	王军主任医师	崔梅花主任医师
毛德文教授	唐旭东主任医师	卢晓梅教授	王荣福教授	邓安梅教授
孟忠吉教授	唐勇研究员	陆斌副教授	王学梅教授	邓庆副研究员
缪梓萍主任医师	王兵主任医师	孟立娜教授	王雅棣教授	邓益斌教授
聂青和教授	王富春教授	聂颢副主任医师	危安主任医师	邸阜生主任医师
彭亮教授	王晶副教授	朴龙镇副教授	文碧秀教授	董玉兰副教授
钱福初副主任技师	王来友副教授	曲春枫教授	吴晶涛主任医师	段义农教授
钱林学教授	王笑民主任医师	沈克平主任医师	肖恩华教授	高国全教授
秦波教授	吴焕淦教授	史颖弘副教授	肖文波主任医师	高英堂研究员
裘云庆教授	谢春娥主任医师	隋红副教授	徐辉雄教授	顾兵副研究员
盛吉芳主任医师	谢胜主任医师	谭煌英主任医师	严惟力副教授	郭澄教授
施光峰教授	徐庆教授	谭宁副研究员	杨薇副教授	郭俊明教授
孙明瑜研究员	许玲教授	谭盛葵教授		郭长江研究员
孙维会主任医师	严兴科教授	谭诗云教授	消化内镜及介入治	哈小琴主任医师
谭华炳教授	杨宗保副教授	唐景峰副教授	疗学	黄辰教授
童巧霞主任医师	袁红霞教授	唐亚雄研究员	陈凤媛副教授	黄河副教授
涂相林主任医师	张永生副研究员	田华副教授	陈素钻主任医师	黄坚副主任医师
王春荣副主任技师	周本杰主任药师	田艳涛主任医师	陈小勇主任医师	黄昆教授
王多春研究员	祝晨霖教授	王成锋主任医师	陈鑫副主任医师	黄维亮主任检验师
王凯教授		王阁教授	丁西平主任医师	黄文林教授
王怡主任医师	消化肿瘤学	王凯峰教授	冯对平副主任医师	姜宏教授
吴君主任医师	曹巍教授	王凯娟教授	高道键副教授	蒋炜副教授
谢仕斌主任医师	曹秀峰教授	王伟主治医师	高峰主任医师	雷招宝主任药师
邢卉春教授	曹志成院士	魏国副主任医师	郭强主任医师	黎观红教授
胥婕主任医师	常树建副主任医师	吴健雄主任医师	孔德润教授	李东辉教授
宣世英教授	陈锦飞主任医师	向邦德主任医师	李家平教授	李刚教授
颜学兵教授	陈绍勤副教授	肖文华主任医师	李鹏教授	李瀚旻教授
杨东亮教授	陈淑珍研究员	肖秀英副主任医师	刘杰民副主任医师	李君文研究员
杨贵波教授	陈思宇主任医师	徐建明主任医师	刘展主任医师	李玲副教授
杨江华副教授	陈主初教授	徐完成教授	茅爱武教授	李孟森教授
姚鹏副教授	崔杰峰研究员	颜兵主治医师	施宏主任医师	李姝副主任医师
于建武教授	代智副研究员	杨宏强副教授	孙冬林教授	李树德副教授
张明辉教授	戴益琛教授	杨秋蒙副主任医师	孙明军教授	李文贵副教授
张婷副主任医师	丁克峰教授	伊力亚尔·夏合丁教授	田锦林副主任医师	李夏青教授
张一教授	董稚明教授	袁媛教授	万军教授	李欣副教授
张占卿主任医师	范辉副教授	张德奎主治医师	王艳红主治医师	李欣教授
赵春华副主任医师	冯继红副教授	张方信主任医师	王跃东主任医师	李焱副研究员
赵秀英副教授	冯茂辉副教授	张凤春主任医师	吴杰主任医师	李增山副教授
郑瑞丹副教授	符兆英教授	张静姝研究员	吴灵飞教授	李铮教授
周陶友副教授	傅剑华教授	张侗主任医师	余日胜教授	刘克辛教授
朱传武主任医师	高林波副研究员	张晓丽副教授	张火俊副教授	刘起胜副教授
朱新宇教授	关泉林教授	张毅教授	张立玮教授	刘树业主任技师
	何帮顺讲师	张钰研究员	钟良教授	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
李珑主任护师
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28日 第24卷 第36期 (总第548期)

述评

4739 食管癌免疫治疗的现状及展望

乔亚敏, 张毅

4752 精准医疗与胰腺癌

朱世凯

4759 肠道菌群微环境与结直肠癌的关系研究进展

秧茂盛, 周密

4766 急性中毒的消化系统损害及对策

菅向东, 于光彩

4772 基因组编辑技术最新进展及其在消化系肿瘤研究中的应用

吕玉红, 李晓倩, 岳昌武, 王苗

基础研究

4781 miR-29通过调节抗凋亡蛋白Mcl-1表达参与胃癌细胞多药耐药的发生

赵梦雅, 陈虹羽, 刘月, 汪凯, 张晓丹, 张亚飞

4788 CD98对肝癌细胞侵袭和转移的影响

贾国战, 翟玉龙, 周帅, 张波, 吴涛, 何显力, 乔庆

4794 维医异常胆液质载体UC病证大鼠模型的建立以及结肠组织中炎症相关因子iNOS、eNOS的变化

阿地拉·阿不都艾尼, 麦日排提·阿卜杜拉, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 黄静静, 布威阿依谢姆·依迪斯,

哈力旦·阿布都, 库热西·玉努斯

临床研究

4805 特利加压素联合白蛋白治疗 I 型肝肾综合征疗效的荟萃分析

李慧, 金哲, 吴利娟, 白艳丽, 顾俊霞, 金建军

文献综述

4813 microRNA在肝纤维化中的研究进展

冉龙娇, 梁健, 邓鑫

研究快报

4820 心理评估+针对性的护理可提高消化不良患者生活质量

杨振会, 刘莉

临床经验

4824 清肠化湿方联合美沙拉嗪治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效

胡天穹, 邵中一, 王曜

4830 右美托咪定与舒芬太尼在腹腔镜胆囊切除手术术后镇痛效果的比较

杨凯杰, 罗戎明

4835 联合双歧三联活菌片治疗在湿热型腹泻患者中的作用

余建华

4839 干预措施在消化性溃疡患者治疗过程中心理波动的影响

赵真真

附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2016年国内国际会议预告

志 谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 4751 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 4758 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 4765 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 4771 《世界华人消化杂志》正文要求
- 4793 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 4819 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 4829 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 4834 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 秧茂盛, 教授, 416000, 湖南省吉首市大田湾, 吉首大学医学院转化医学研究中心。长期从事基础医学研究, 主持和参与10余项国家、省部等课题研究, 发表学术论文50余篇, SCI论文20余篇, 论文被引用 \geq 13次/篇。担任国家自然科学基金项目、教育部专项科研基金项目、天津市自然科学基金项目、河北省科技奖励等评审专家, 重庆市学术技术带头人, 中国知网国际出版中心质检专家, 担任*Annals of Internal Medicine*、*BMJ Open*、*Scientific Reports*、*Pediatrics*、*Molecular Biology Reports*、*BMC Medical Genetics*、*Medical Hypotheses*、*Diabetes Research and Clinical Practice*、*Digestive Diseases and Sciences*、*World Journal of Gastroenterology*等10余种国际学术期刊审稿人。

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名
(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-12-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

EDITORIAL

4739 Immunotherapy for esophageal cancer: Current studies and future perspectives

Qiao YM, Zhang Y

4752 Role of precision medicine in pancreatic cancer

Zhu SK

4759 Relationship between intestinal flora microenvironment and colorectal cancer

Yang MS, Zhou M

4766 Digestive system damage in acute poisoning and treatment strategy

Jian XD, Yu GC

4772 Application of genome editing technologies in gastrointestinal cancers

Lv YH, Li XQ, Yue CW, Wang M

BASIC RESEARCH

4781 MiR-29 modulates multidrug resistance of gastric cancer cells by targeting Mcl-1

Zhao MY, Chen HY, Liu Y, Wang K, Zhang XD, Zhang YF

4788 Role of CD98 in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma cells

Jia GZ, Zhai YL, Zhou S, Zhang B, Wu T, He XL, Qiao Q

4794 Establishment of a rat model of ulcerative colitis with abnormal sapra syndrome of traditional Uyghur medicine and detection of changes in inflammation related factors in colon tissue of this model

Adila•Abuduaini, Mairipaiti•Abudula, Kasimujiang•Aximujiang, Zhang JP, Huang JJ, Buweiyaxiemu•Yidisi, Halidan•Abudu, Kurexi•Yunusi

CLINICAL RESEARCH

4805 Terlipressin plus albumin for treatment of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis

Li H, Jin Z, Wu LJ, Bai YL, Gu JX, Jin JJ

REVIEW

4813 Latest advances in understanding of relationship between microRNAs and hepatic fibrosis

Ran LJ, Liang J, Deng X

RAPID COMMUNICATION

4820 Effect of comprehensive psychological nursing intervention on mood disorders and quality of life in patients with functional dyspepsia

Yang ZH, Liu L

CLINICAL PRACTICE

4824 Clinical efficacy of Qingchang Huashi recipe combined with mesalazine in treatment of patients with active ulcerative colitis

Hu TQ, Shao ZY, Wang Y

4830 Clinical effects of dexmedetomidine versus sufentanil for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy

Yang KJ, Luo RM

4835 Clinical effects of *Bifidobacterium* triple viable tablets combined with montmorillonite in treatment of damp-heat diarrhea in children

Yu JH

4839 Effect of nursing intervention on psychological fluctuation during treatment of peptic ulcer patients

Zhao ZZ

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Mao-Sheng Yang, Professor, Research Center of Translational Medicine, Jishou University School of Medicine, Datianwan Campus, Jishou 416000, Hu'nan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Shan Hu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date December 28, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL 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: wjgd@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.

食管癌免疫治疗的现状及展望

乔亚敏, 张毅

乔亚敏, 张毅, 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心和肿瘤中心 河南省郑州市 450052

张毅, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫治疗的基础与临床研究.

作者贡献分布: 张毅负责文章设计、撰稿及修订; 乔亚敏负责文献收集、数据分析及撰稿.

通讯作者: 张毅, 教授, 博士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心和肿瘤中心. yizhang@zzu.edu.cn
 电话: 0371-66295230

收稿日期: 2016-04-29

修回日期: 2016-06-17

接受日期: 2016-06-27

在线出版日期: 2016-12-28

Immunotherapy for esophageal cancer: Current studies and future perspectives

Ya-Min Qiao, Yi Zhang

Ya-Min Qiao, Yi Zhang, Biotherapy Center and Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Yi Zhang, Professor, Biotherapy Center and Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. yizhang@zzu.edu.cn

Received: 2016-04-29

Revised: 2016-06-17

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-12-28

Abstract

Esophageal cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system, and

China has the highest morbidity and mortality rates of esophageal cancer in the world. Currently, main therapies for esophageal cancer include endoscopy, surgery, chemotherapy, and radiotherapy. These traditional treatments have appreciated clinical effects, but the prognosis of this malignancy is still poor. There is accumulating evidence that tumor immune microenvironment plays a key role in the development and progression of esophageal cancer. Recent clinical investigations and ongoing studies indicate that immunotherapy might have a great potential in the treatment of patients with esophageal cancer. Future studies will identify treatment strategies that can maximize therapeutic benefits by combining immunotherapies with existing and novel treatment modalities.

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

Key Words: Esophageal cancer; Tumor immune microenvironment; Immunotherapy

Qiao YM, Zhang Y. Immunotherapy for esophageal cancer: Current studies and future perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4739-4751
 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4739.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4739>

摘要

食管癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 我国食管癌的发病率及死亡率居世界第1位. 目前食管癌的治疗方式主要是内镜、手术、化疗和放疗. 这些传统治疗手段虽然取得了一定的临床效果, 但对生存期的改善并不明

■背景资料

2006年美国癌症年会上Steven Rosenberg博士指出: “免疫治疗是目前知道的唯一一种有望完全消灭癌细胞的治疗手段, 有可能取代目前的化疗手段; 21世纪将是肿瘤生物治疗的世纪”. 2013-12-20, 肿瘤免疫治疗被 *Science* 列为年度科学突破之首.

□同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室; 李鹏, 教授, 首都医科大学附属北京友谊医院消化科

研究前沿

肿瘤免疫治疗是通过调节机体的免疫状态进而达到预防和治疗恶性肿瘤的一种治疗方法。以细胞因子、肿瘤疫苗、过继细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT)和免疫检查点阻断剂为代表的免疫治疗已经在临床应用中显示了巨大的临床疗效。针对食管癌的治疗已经开展了几十项临床试验, 其中食管癌的ACT治疗、T细胞受体转导的T细胞治疗前期的试验结果已显示出这些免疫治疗方法的巨大效益。

显。目前的多项研究表明, 肿瘤免疫微环境在食管癌发生发展中起着很重要的作用。已经完成和正在进行的食管癌免疫治疗的临床试验肯定了免疫治疗在食管癌中的巨大潜力。免疫疗法与现有的或者新的治疗模式相结合将是食管癌治疗的最佳治疗策略。

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

关键词: 食管癌; 肿瘤免疫微环境; 免疫治疗

核心提要: 肿瘤免疫治疗具有广阔的应用前景, 其在前列腺癌、黑色素瘤、肺癌和肾癌等恶性肿瘤中的广泛应用为食管癌免疫治疗的发展奠定了基础。免疫治疗与现有的或者新的治疗模式相结合将是食管癌治疗的方向。

乔亚敏, 张毅. 食管癌免疫治疗的现状及展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4739-4751 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4739.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4739>

0 引言

食管癌是发生于食管黏膜上皮组织的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率分别居于全球恶性肿瘤第8位和第6位^[1]。我国食管癌发病率和死亡率位居世界第1位。食管癌主要的病理类型有鳞癌和腺癌。食管癌发病率随年龄增加而增长, 发病高峰年龄为70-80岁。食管腺癌男性发病率约为女性3-4倍, 而食管鳞癌在性别上没有显著差异^[2]。

近几十年来, 食管癌诊断和治疗方面的研究取得了一定进展, 但中晚期的食管癌患者5年生存率仍低于15%。目前化疗在姑息性治疗中起着中流砥柱的作用, 但其客观缓解率仅为20%-40%, 中位生存期约为8-10 mo^[3]。因此, 迫切需要探索出能够显著改善食管癌患者预后的治疗方式。

近二十年来, 随着肿瘤免疫学的研究深入, 肿瘤免疫治疗已经成为国内外研究的热点之一。2013-12-20, 肿瘤免疫治疗被*Science*列为年度科学突破之首。目前, 一些用于癌症患者免疫治疗的方案已通过了美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品监管机构的审批, 被广泛用于前列腺癌、黑色素瘤、肺癌和肾癌等疾病, 并取得了一定的临床疗效, 为其在食管癌等其他实体瘤的临

床研究奠定了基础。本文将针对食管癌免疫微环境及免疫治疗的主要研究现状及临床应用前景进行综述。

1 食管癌的诊疗现状

食管癌的治疗和预后依赖于精确评估癌症浸润的深度和淋巴结的侵犯程度, 内镜超声和PET检查的应用进一步完善了分期^[4]。无禁忌证或合并症0期或I期的腺癌患者首选内镜治疗^[5]。已经侵犯到黏膜肌层并进入黏膜下层的T1b肿瘤, 根治性食管切除是优先选择的方案^[6]。局部进展期肿瘤最佳治疗手段是根治性食管切除, 根治性放疗也能达到治疗目的^[7], 新辅助放疗或化疗的应用亦能提高临床治疗效果^[8-10]。姑息性化疗则常用于治疗不能切除的、转移或复发的晚期食管癌^[11,12]。此外, 多西他赛联合雷莫芦单抗也取得一定疗效, 而曲妥珠单抗单一使用增加晚期食管腺癌总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为2.7 mo和1.7 mo^[13-15]。

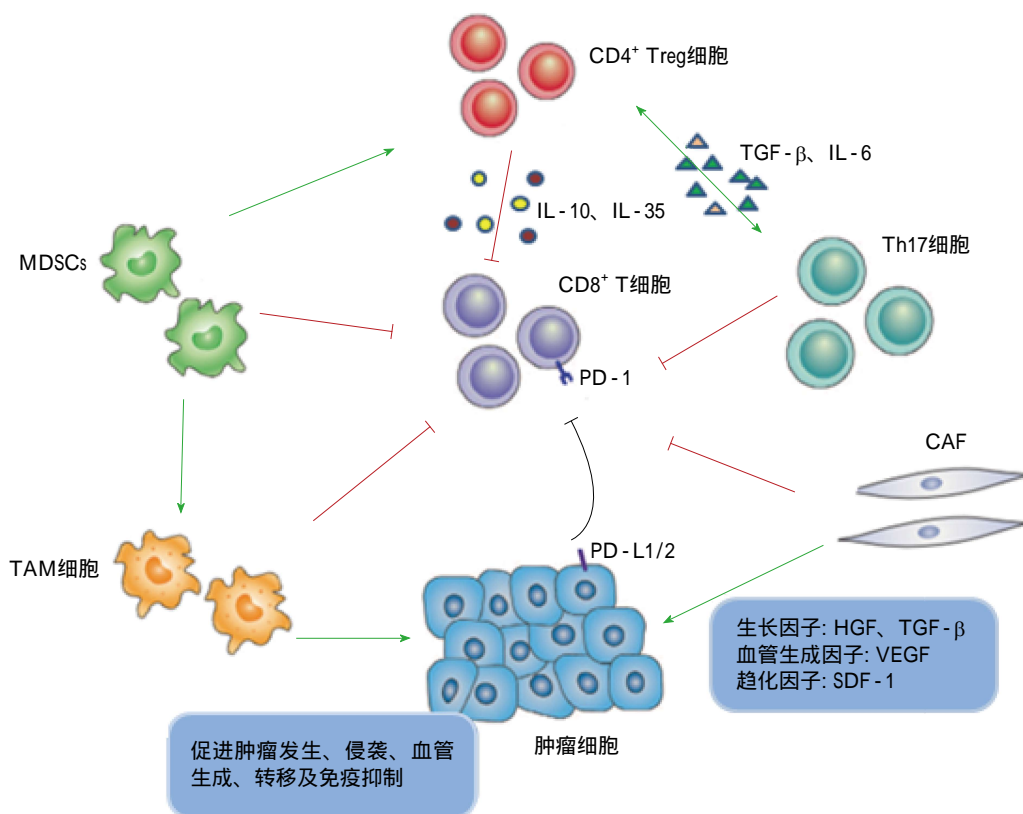
尽管如此, 中晚期的食管癌患者5年生存率仍低于15%; 局部进展期患者单纯手术治疗5年生存率仅有20%-25%^[16,17], 术后联合放疗或新辅助放疗的5年生存率也只有30%-35%^[18-20]。食管癌预后较差原因之一是疾病进展较快, 其次是超过50%的患者在确诊时已出现了可见的转移灶^[16]。因此, 进一步探讨食管癌微环境及其对疾病进展的影响将为食管癌早期诊断和治疗改善奠定坚实的理论基础。

2 食管癌的免疫微环境

早在100年前, Paget^[21]已提出了“种子与土壤”的假说, 为肿瘤微环境这一概念的提出奠定了基础。大量数据表明肿瘤微环境中许多免疫相关的细胞和因子及免疫相关的信号通路在肿瘤的发生、转移、复发、血管形成及耐药等各个方面发挥着重要的作用^[1,22]。肿瘤免疫微环境的深入研究是寻找食管癌分子发病机制和新治疗模式的重要环节。

癌细胞周围的各种免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、血管旁细胞、神经细胞、脂肪细胞及细胞外基质成分构成了肿瘤微环境^[23-25]。其通过抑制癌细胞凋亡、促进增殖、血管形成、耐药及免疫逃逸等机制来发挥促肿瘤作用(图1)^[26]。

肿瘤微环境中部分基质细胞抑制免疫效



□ 相关报道
 随着食管癌诊断和治疗水平的不断进步, 不同角度不同层面对食管癌诊疗的报道逐渐增多, 为大家更深入的了解食管癌提供了有利条件. 如刘维华等系统的分析了MAGE-A在食管癌和食管癌细胞系中高度表达的状态, 并进一步说明MAGE-A基因编码的抗原肽可由食管癌细胞MHC I类分子提呈至细胞毒性T细胞, 进而发挥特异性抗肿瘤活性.

图1 食管癌免疫微环境. 肿瘤微环境中部分基质细胞抑制免疫效应细胞的功能、促进肿瘤进展. 肿瘤细胞或TAM细胞分泌的趋化因子CCL17和CCL22招募CCR4⁺ Treg细胞, 后者通过直接接触或分泌细胞因子(IL-10和IL-35)抑制免疫效应细胞. 在IL-6和TGF-β刺激下, Th17细胞可转变为Treg细胞. 炎症和肿瘤衍生因子刺激激活MDSCs, 活化的MDSCs可以直接抑制CD8⁺ T细胞的活化、诱导Treg细胞等机制来实现免疫逃逸. TAM细胞和CAF细胞通过分泌细胞因子、趋化因子以及各种生长因子促进肿瘤细胞的生长、侵袭、转移及血管形成. 此外, 肿瘤细胞和TAM细胞可表达PD-L1/2, 与PD-1结合后抑制T细胞活化. IL: 白介素; TGF-β: 转化生长因子-β; Treg: 调节性T细胞; MDSCs: 髓系来源的抑制性细胞; TAM: 肿瘤相关巨噬细胞; CAF: 癌相关成纤维细胞.

应细胞的功能、促进肿瘤进展. 肿瘤细胞或肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)分泌的趋化因子CCL17和CCL22招募CCR4⁺调节性T细胞(regulatory T cells, Treg), 后者通过直接接触或分泌细胞因子[白介素(interleukin, IL)-10和IL-35]抑制免疫效应细胞. 在IL-6和转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)刺激下, Th17细胞可转变为Treg细胞. 炎症和肿瘤衍生因子刺激激活髓系来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), 活化的MDSCs可以直接抑制CD8⁺ T细胞的活化、诱导Treg细胞等机制来实现免疫逃逸. TAM细胞和CAF细胞通过分泌细胞因子、趋化因子以及各种生长因子促进肿瘤细胞的生长、侵袭、转移及血管形成. 此外, 肿瘤细胞和TAM细胞可表达程序性死亡受体(programmed cell death ligand, PD)-L1/2, 与PD-1结合后抑制T细胞活化.

MDSCs已经被证实在促进肿瘤免疫逃

逸、CAF细胞活化及血管形成方面发挥着重要作用^[27]. 食管癌微环境中促炎因子如IL-1β、IL-6和前列腺素等的存在可以激活MDSC^[28]. MDSC通过直接抑制T细胞的活化^[29]、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的细胞不良反应^[30]、精氨酸和半胱氨酸的消耗和诱导Treg细胞等机制来实现免疫逃逸^[31,32]. 另一群发挥相似功能的免疫抑制细胞就是Treg细胞. 在生理条件下, Treg细胞可以调节T细胞、B细胞的活化增殖和NK细胞的细胞毒性, 然而在肿瘤微环境中却可以通过分泌免疫抑制相关因子、干扰肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)的提呈和抑制免疫效应细胞的细胞不良反应及颗粒酶释放等途径来促进肿瘤的发生和进展^[33,34]. 研究表明肿瘤细胞及TAMs可以通过分泌CCL17和CCL22等趋化因子来招募CCR4⁺的Treg细胞到达肿瘤部位^[35,36]. 而肿瘤部位高度聚集的Treg细胞促进肿瘤的浸润和转移, 且与疾病严重程度、化疗后生存率及

创新盘点

本文针对食管癌免疫治疗的现状进行了系统的介绍, 通过现有的或正在进行的具体临床试验结果来说明免疫治疗在食管癌治疗中的应用情况, 并针对食管癌微环境的主要成分在肿瘤发生及治疗中的作用机制进行了评价. 较之前类似的文章更系统、具体、清晰, 对临床应用和研究有较好的借鉴作用.

预后相关^[37-39]. 此外, Th17细胞可以通过分泌IL-17和IL-22、激活STAT3相关信号通路来促进血管形成和肿瘤生长^[40]. 然而目前Th17细胞的作用仍然存在争议, 究竟是哪些因子影响了Th17的功能也还没有被很好的定义^[40,41]. 因此, 我们尚需要更深一步的了解Th17细胞在食管癌中的作用来发掘潜在的治疗靶点.

TAMs有着各种各样的致癌机制. 巨噬细胞表型频谱范围从M1型到M2型: M1型巨噬细胞代表着经典活化的巨噬细胞, 有分泌细胞因子, 抗原提呈, 抵抗感染和抗肿瘤等功能. 而M2型巨噬细胞则通过分泌II型细胞因子、诱导活化COX2/前列腺素E等机制来产生促瘤作用^[42-44]. 食管癌患者癌相关成纤维(cancer-associated fibroblasts, CAFs)的存在与微血管密度相关, 也可通过上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)促进肿瘤进展和转移^[45], CAFs也与放疗后3年生存率和疾病复发有关^[46].

PD-1为CD28超家族成员, 是一种重要的免疫抑制分子, 与其配体PD-L1/PD-L2结合后抑制T细胞的活化^[47,48]. 多次实验证实PD-L1和PD-L2在食管癌中高度表达^[49,50], 其中PD-L1的表达与肿瘤浸润深度和不良预后密切相关, 而PD-L2的表达与CD8⁺ T细胞浸润减少相关^[50]. PD-L2表达的增加可以促肿瘤的Th2细胞因子如IL-4/IL-13分泌^[48]. 这些证据表明PD-1的靶向阻断剂在食管癌的治疗中有重大的意义^[51].

在食管癌早期阶段, TGF-β信号通过下调*Smad4*和*c-Myc*基因的表达来抑制肿瘤的生长, 而在晚期食管癌中则促进其生长和EMT^[52,53]. 这种“开关”作用被认为是衔接蛋白的丢失导致的. 例如β2-血影蛋白就是细胞-细胞相互作用和上皮细胞极性维护中的一种重要衔接蛋白. 在食管腺癌中, 肿瘤细胞中β2-血影蛋白的丢失导致SOX9和*c-Myc*的表达增加, 但同时也减少了其他TGF-β靶点如E-cadherin和细胞周期调控的p21和p27^[54]. 总之, 这些变化使得TGF-β促进了肿瘤的进展并通过促进EMT导致肿瘤的转移.

除了生长因子, 肿瘤微环境中的趋化因子在肿瘤的发生发展中也有着不可忽视的作用. 其中, 主要有成纤维细胞分泌的基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, CXCL12)^[55], 与其相应受体CXCR4或CXCR7

结合后可以诱导肿瘤细胞的生长、促进血管生成、刺激运动、侵袭和转移^[56]. SDF-1/CXCR4/CXCR7轴与肿瘤侵袭转移以及生存密切相关, 但是用这些独立的组件作为预后分析的指标已经出现了不一致的结果^[57]. 尽管如此, 在食管腺癌中SDF-1在体内和体外试验中被证明可以调节CXCR4阳性的肿瘤细胞的迁移. 通过小干扰RNA敲除CXCR4在KYSE-150和TE-13细胞中的表达能够抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移能力. 食管鳞癌局部CCL5和CXCL10可招募CD8⁺ T细胞到达肿瘤部位^[58,59].

食管癌免疫微环境的基质成分形成了阻碍免疫效应细胞募集和发挥功能的屏障, 同时为肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移提供了土壤. 通过各种手段调节机体的免疫状态达到重塑食管癌免疫微环境的作用将是食管癌免疫治疗的主要研究方向.

3 食管癌的免疫治疗

肿瘤免疫治疗是通过调节机体的免疫状态进而达到预防和治疗恶性肿瘤的一种治疗方法. 以细胞因子、肿瘤疫苗、过继细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT)和免疫检查点阻断剂为代表的免疫治疗已经在临床应用中显示了巨大的临床疗效^[3,60,61]. 在此将集中探讨肿瘤疫苗、ACT和免疫检查点阻断剂3种免疫治疗策略在食管癌治疗中的研究进展. 食管癌免疫治疗相关的临床试验详如表1.

3.1 肿瘤疫苗 肿瘤疫苗治疗是通过向患者体内导入TAAs来激发患者的特异性抗肿瘤免疫反应. Rosenberg等^[62,63]针对2004年之前开展的1306项癌症疫苗研究进行全面审查, 发现总体目标反应率仅为3.3%. 猜测可能是免疫细胞亲和力和低或者受到内源性因素抑制等原因造成这些不理想的结果.

针对食管癌的治疗, 一些基于疫苗的临床试验报告已经公布. 一项使用肽疫苗治疗10例难治性III或IV期食管鳞癌患者的I期临床试验发现9例患者出现了抗原特异性T细胞免疫应答. 其中1例肝转移的患者出现了持续7 mo的完全缓解, 另有1例患者所有的肺转移病灶出现部分缓解, 还有3例患者无进展生存期持续了2.5 mo. 该试验使用的肽疫苗来源于3种HLA-A24限制性癌胚抗原(TTK蛋白激酶、淋巴细胞抗原6复合物基因座K和胰岛素样生长

表 1 食管癌免疫治疗潜在治疗手段近期开展或已完成的临床试验

类别	肿瘤	治疗手段	研究期别	NCT编号	
ACT	食管癌	CIK	II期	NCT02490735	
	多种癌症(包括食管癌)	CTL	I期	NCT00004178	
	食管癌	NY-ESO-1-TCR T细胞	II期	NCT01795976	
肿瘤疫苗	多种癌症(包括食管癌)	肿瘤细胞疫苗	I期	NCT01258868	
		H1299溶解产物疫苗	I/II期	NCT02054104	
		同种异体肿瘤疫苗	I期	NCT01143545	
肽疫苗	食管癌	IMF-001	I期	NCT01003808	
	食管癌	LY6K, VEGFR1, VEGFR2	I期	NCT00561275	
	食管癌	URLC10, TTK, KOC1, VEGFR1, VEGFR2, 顺铂, 氟尿嘧啶	I期	NCT00632333	
	食管癌	URLC10	I期	NCT00753844	
	食管癌和胃癌	G17DT, 顺铂, 氟尿嘧啶	III期	NCT00020787	
	多种癌症(包括食管癌)	癌胚抗原肽1-6D	II期	NCT00012246	
靶向治疗	PD-L1单抗	局部进展和转移的实体肿瘤(包括食管癌)	Atezolizumab(PD-L1单抗)	I期	NCT01375842
	PD-1单抗	食管癌和胃癌	Pembrolizumab(PD-1单抗)	II期	NCT02559687
		一线方案耐药的食管癌和胃癌	Pembrolizumab联合化疗药物	III期	NCT02564263
	CTLA-4单抗	晚期恶性肿瘤(包括食管癌)	PDR001(PD-1单抗)	II期	NCT02460224
		食管癌和胃癌	Ipilimumab(CTLA-4单抗)	II期	NCT01585987
	食管癌和胃癌	Tremelimumab(CTLA-4单抗)	II期	NCT02340975	

应用要点

在食管癌免疫治疗的临床应用分析的基础上提出免疫治疗与现有治疗模式的结合是今后食管癌治疗方向的观点, 并辅以具体试验的证据, 为食管癌免疫治疗在临床具体应用方案的制定提供了有力证据。

ACT: 过继细胞治疗; CIK: 细胞因子诱导的杀伤细胞; CTL: 细胞毒性T细胞; VEGFR: 血管内皮生长因子受体; PD: 程序性死亡受体; CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞相关分子4。

因子-II mRNA结合蛋白3)^[64]。紧接着, 针对该疫苗的多中心的II期临床试验也顺利开展。该试验评估了HLA-A*2402阳性和阴性食管鳞癌患者在疫苗应用后OS、PFS和免疫应答情况。结果显示, 在HLA-A*2402阳性患者($n = 35$)中观察到了免疫应答, 但是相对于HLA-A*2402阴性患者($n = 25$)其OS并没有统计学的差异(4.6 mo vs 2.6 mo, $P > 0.05$), 而PFS则有明显的差异($P = 0.032$)^[65]。在Saito等^[66]主持的一项肿瘤疫苗试验($n = 20$)中, 4例自身肿瘤细胞高度表达MAGE-A4或者MHC I类抗原的患者在接种疫苗后不仅观察到MAGE-A4特异性免疫应答, 并且相对于没有免疫抗体的患者其OS明显延长。Wada等^[67]以NY-ESO-1作为癌症疫苗在8例食管癌患者中进行试验, 结果显示7例患者出现免疫应答。在参与临床效果评估的6例患者中, 1例患者出现部分缓解, 2例患者持续维持在无进展状态, 另有2例患者出现混合临床反应。鉴于这些肽疫苗在临床试验中的初步成果, 其安全性检验及与放疗化疗相结合的相

关研究也正逐步开展。

3.2 ACT ACT的概念由Dietrich等^[68]于1955年最早提出, 是指通过一定手段将自体或异体免疫细胞在体外扩增后回输入患者体内, 直接杀伤肿瘤和调动机体的免疫功能对抗肿瘤的治疗方法。目前常用效应细胞可分为两类: 第一类为肿瘤抗原非特异性免疫细胞, 包括自体淋巴因子激活的杀伤细胞、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)及NK细胞, 这类细胞通过从外周血细胞中分离并经淋巴因子或细胞因子诱导刺激获得; 另一类效应细胞为肿瘤抗原特异性T细胞, 包括肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)、细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)以及经基因工程化的T细胞包括T细胞受体转导的T细胞(T cell receptor transferred T-cells, TCR-T)和嵌合抗原受体修饰T细胞(chimeric antigen receptors modified T-cells, CAR-T)^[69,70]。

首次ACT的人体试验通过回输CIK和重组IL-2来提高转移性癌症患者的生存, 该方

□ 名词解释

肿瘤微环境: 是指癌细胞周围的各种免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、血管旁细胞、神经细胞、脂肪细胞及细胞外基质成分所构成的癌细胞发生发展的微观环境。
肿瘤免疫: 是指通过调节机体的免疫状态进而达到预防和治疗恶性肿瘤的一种治疗方法。常见的治疗方法包括细胞因子、肿瘤疫苗、ACT和免疫检查点阻断剂等。

案已成功应用于治疗难治性转移性黑色素瘤, 而对于其他类型的癌症比如脑胶质瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌等, 其客观缓解率从20%-72%不等^[16,71,72]。

迄今为止, 食管癌的ACT治疗已经有若干临床试验评价。由Besser等^[73]和Toh等^[74]首次公布的研究中, 从食管鳞癌患者外周血中分离出单个核细胞, 在体外给予自体肿瘤细胞刺激, 将获得的CTL联合IL-2借助内窥镜注入肿瘤部位或直接注射到转移灶内。后期结果显示一半的患者出现了客观反应, 其中36%的受试者达到了完全缓解或部分缓解。CTL和TIL细胞是开展实体肿瘤免疫治疗的热点, 其杀瘤机制明确。但从肿瘤患者的外周血和组织中很难获取足够数量的抗原特异性T细胞用于回输。基因工程修饰的肿瘤特异性T细胞的开发解决了这一难题, 在恶性肿瘤的ACT中具有巨大的应用前景。

TCR-T细胞是将抗原特异性的高亲和性TCR的 α 和 β 链转入T细胞并表达在细胞表面, 进而有效识别并杀伤表达该抗原的肿瘤细胞。目前食管癌中常见的TAAs有癌胚抗原MAGE-A3/4和NY-ESO-1。多项研究^[75-77]表明MAGE-A3在食管癌中表达比例约为90%, NY-ESO-1在食管癌中表达比例高达40%-90%。近期, 由Kageyama等^[78,79]开展的一项基因工程化T细胞I期临床试验前期, 向MAGE-A4阳性的复发的食管癌患者回输TCR-T细胞, 并后续应用MAGE-A4肽疫苗, 连续5 mo检测10例受试者外周血中TCR-T细胞, 其中5例受试者可持续检测到特异性T细胞。7例受试者在治疗2 mo后出现了进展, 但另外3例受试者存活时间超过了27 mo。

CAR-T细胞为基因工程化T细胞的另一种类型。CARs是将靶抗原相对应抗体的单链可变区和T细胞信号分子融合而成能够特异性识别并结合TAAs的嵌合受体, 将CARs这样一种嵌合抗原受体的结构通过基因工程转入T细胞后获得CAR-T。1989年Gross等^[80]首次将CARs的结构成功构建进入T细胞使其发挥特异性杀伤功能。截止到目前, 已经公布20余项关于CAR-T治疗恶性血液系统肿瘤的临床试验数据。以CD19为靶向的CAR-T细胞在淋巴瘤和B细胞白血病的I、II期临床试验中显示了良好的抗肿瘤作用^[81-84]。针对实体瘤的CAR-T疗法, 早期一代CAR应用于临床并未出现理想的

结果^[85], 根源在于实体瘤缺乏独特的TAAs, T细胞归巢至肿瘤位点的效率低、持久性差, 瘤内免疫抑制环境强烈抑制CAR-T细胞功能。应用二代或者三代CAR技术靶向实体瘤的临床试验尽管比较有限, 但一些比较可观的临床试验结果正逐步揭晓。其中一项针对19例转移或复发HER2阳性肉瘤的患者, 应用HER2-CAR-T治疗后4例患者出现了12 wk-14 mo的病情稳定状态^[86]。近期, Feng等^[87]公布的一项EGFR-CAR-T治疗EGFR阳性复发/难治的非小细胞肺癌患者的临床试验结果显示, 11例参与评价的患者中2例患者出现了部分缓解, 5例患者出现了2-8 mo不等的病情稳定状态, 整个临床试验中未出现明显的不良反应。在食管癌的治疗方面, 目前还未开展CAR-T疗法相关研究。但食管癌中不断涌出的抗肿瘤靶点如HER2^[88], 也为下一步研究的开展提供了参考依据。

3.3 免疫检查点阻断剂 近年来, PD-1/PD-L1阻断剂在黑色素瘤和肺癌的治疗中取得了鼓舞人心的临床效果^[89,90]。关于PD-1阻断剂在食管癌治疗中的潜在作用, 可以透过肿瘤免疫微环境的基因组图谱的分析结果来预测。从食管癌肿瘤组织中分离出的MDSC上PD-L1的表达有显著的上调, 约60%的食管癌组织TIL中能检测到PD-1的表达^[47,91]。值得注意的是, PD-1及其配体的高度表达与患者较差预后呈明显相关性^[49]。因此, 抑制PD-1/PD-L1通路对于食管癌的治疗有着不可忽视的价值。

目前, 关于PD-1或PD-L1阻断剂治疗食管癌的临床试验的结果尚未公布。但正在进行研究的初步结果表明PD-1阻断剂Pembrolizumab在PD-L1阳性表达的食管癌患者有可接受的安全性。中期分析客观缓解率约为30%, 持续反应期长达40 wk^[92]。这些结果为继续完成Pembrolizumab在食管癌患者应用的关键性研究奠定了基础。

细胞毒性T淋巴细胞相关分子4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4), 也称为CD152属于免疫球蛋白超家族, 可作为免疫检查点。当活化CD4⁺辅助性T细胞表面表达CTLA-4, 该类细胞就会向T细胞发送抑制性信号^[93]。而高度表达CTLA-4的CD4⁺ Treg细胞则通过减少IL-2的分泌和下调IL-2受体的表达将T细胞阻滞在细胞周期的G₁期^[94,95]。Ipilimumab和Tremelimumab两个完全人源化的单克隆抗

CTLA-4抗体已获得FDA批准用于治疗黑色素瘤和间皮瘤^[96,97]。近期一项调查Tremelimumab针对晚期胃癌和食管癌治疗有效性的II期临床试验($n = 18$)已经完成。尽管只观察到了5%的反应率,但其中4例患者病情得到控制,1例患者在8周期(25.4 mo)治疗后出现了部分缓解并持续了数月^[98]。正在进行的临床试验结果预计将进一步凸显出单克隆抗CTLA-4抗体在食管癌中的临床应用价值。

4 食管癌的综合治疗

肿瘤的治疗目前已经进入了综合治疗的年代,临床实践证明采用任何单一的治疗方法都难以取得最佳的效果。因此,除一些早期肿瘤和个别特殊类型的肿瘤以外,绝大多数肿瘤的治疗原则是综合治疗。新近的研究结果表明,免疫治疗和化疗的联合使用在多种肿瘤治疗中取得了较单一疗法更优的效果。大量的研究证明,免疫治疗与化疗的联合使用具有多项优点,他不仅能逆转肿瘤晚期导致的免疫抑制、提高肿瘤抗原的交叉提呈作用、促进杀伤性T细胞增殖并使其更易杀伤肿瘤细胞,还可以在在一定程度上减少化疗的不良反应以及减缓肿瘤细胞耐药性的发生^[99-101]。在免疫治疗与手术相结合的研究中,多项研究^[102,103]发现DC-CIK细胞治疗在清除微小残留病灶、预防肿瘤复发转移、提高治愈率方面具有良好的临床价值。而在食管癌治疗中,免疫治疗与放疗的结合则显示出更加突出的临床效果。放射治疗是食管癌治疗的关键组成部分,通过水分子和羟自由基介导的DNA链的断裂来杀伤肿瘤细胞。在这个过程中,DNA的损伤可改变基因的表达,进而使肿瘤细胞表型发生了变化,相当于为破坏免疫系统的肿瘤细胞进行“标记”^[104]。大量数据表明放疗能改变局部肿瘤的微环境,这为放疗与免疫治疗的结合提供了有力证据^[105,106]。

5 食管癌免疫治疗的机遇与挑战

免疫疗法在一些肿瘤中取得成功是多年来对免疫系统进行研究的结果,也表明其在癌症治疗中作出了贡献。更值得一提的是,若干种免疫检查点阻断剂也已经或正在被FDA批准,预计下一步将加快步伐以单药或者与其他治疗模式相结合应用于临床^[107,108]。然而,机遇与挑战并存,在免疫治疗中仍有些关键问题并未回

答。首先,许多治疗癌症的靶向分子药物,如何确定以最小的毒性取得最大临床获益的生物学剂量仍需探究;其次,鉴于当前大多数的免疫疗法主要是通过激活免疫系统来发挥抗肿瘤效应,他要求患者在接受初始免疫治疗之前存在一定程度的免疫力。因此,全面评估患者的免疫状态和寻找预测免疫治疗效果的生物标志物势在必行。此外,大量证据表明辐射和化疗药物的暴露可能影响肿瘤细胞DNA突变率,促使一些新抗原的形成。当前的免疫治疗与放疗联合应用时,确定放疗的剂量、强度及持续时间,或者定时放疗是联合治疗取得最大效益的先决条件。

6 结论

免疫治疗在恶性肿瘤的治疗中具有广阔的应用前景。食管癌细胞高频率的突变以及在其他胃肠道恶性肿瘤中免疫治疗凸显的有效成果为食管癌免疫治疗的研究提供了有力证据。采取免疫疗法与现有的或者新的治疗模式相结合的治疗策略将是今后食管癌治疗的方向。

7 参考文献

- 1 Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6]
- 2 Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 2499-2509 [PMID: 25539106 DOI: 10.1056/NEJMr1314530]
- 3 Chang S, Kohrt H, Maecker HT. Monitoring the immune competence of cancer patients to predict outcome. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 713-719 [PMID: 24487923 DOI: 10.1007/s00262-014-1521-3]
- 4 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]
- 5 Ngamruengphong S, Wolfsen HC, Wallace MB. Survival of patients with superficial esophageal adenocarcinoma after endoscopic treatment vs surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1424-1429.e2; quiz e81 [PMID: 23735443 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.025]
- 6 Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42 [PMID: 24165758 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372]

□ 同行评价
食管癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,本文系统评价了不同免疫疗法目前现状及发展的前景,较全面论述免疫治疗在食管癌治疗中的巨大潜力。认为采取免疫疗法与食管癌的传统治疗手段(内镜、手术、化疗和放疗)是今后食管癌治疗的方向。信息量大,比较新颖,对临床应用和研究有较好的借鉴作用。

- 7 Morgan MA, Lewis WG, Casbard A, Roberts SA, Adams R, Clark GW, Havard TJ, Crosby TD. Stage-for-stage comparison of definitive chemoradiotherapy, surgery alone and neoadjuvant chemotherapy for oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2009; 96: 1300-1307 [PMID: 19847875 DOI: 10.1002/bjs.6705]
- 8 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 Sangen 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 DOI: 10.1056/NEJMoa1112088]
- 9 Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086-1092 [PMID: 18309943 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9593]
- 10 Malthaner R, Wong RK, Spithoff K. Preoperative or postoperative therapy for resectable oesophageal cancer: an updated practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 250-256 [PMID: 20398848 DOI: 10.1016/j.clon.2010.02.005]
- 11 Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett SM. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD005048 [PMID: 19821338 DOI: 10.1002/14651858.CD005048]
- 12 Zhu HD, Guo JH, Mao AW, Lv WF, Ji JS, Wang WH, Lv B, Yang RM, Wu W, Ni CF, Min J, Zhu GY, Chen L, Zhu ML, Dai ZY, Liu PF, Gu JP, Ren WX, Shi RH, Xu GF, He SC, Deng G, Teng GJ. Conventional stents versus stents loaded with (125)iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 612-619 [PMID: 24742740 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70131-7]
- 13 Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, Abbas H, Dahle-Smith A, Mansoor W, Thompson J, Harrison M, Chatterjee A, Falk S, Garcia-Alonso A, Fyfe DW, Hubner RA, Gamble T, Peachey L, Davoudianfar M, Pearson SR, Julier P, Jankowski J, Kerr R, Petty RD. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 894-904 [PMID: 24950987 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70024-5]
- 14 Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, Mansoor W, Fyfe D, Madhusudan S, Middleton GW, Swinson D, Falk S, Chau I, Cunningham D, Kareclas P, Cook N, Blazeby JM, Dunn JA. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 78-86 [PMID: 24332238 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7]
- 15 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]
- 16 Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-2252 [PMID: 14657432 DOI: 10.1056/NEJMra035010]
- 17 Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29 [PMID: 10449602 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19990924)83:1<18::AID-IJCS>3.0.CO;2-M]
- 18 Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015; 64: 381-387 [PMID: 25320104 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308124]
- 19 Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 302-17.e1 [PMID: 25957861 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.053]
- 20 Mathieu LN, Kanarek NF, Tsai HL, Rudin CM, Brock MV. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973-2008). *Dis Esophagus* 2014; 27: 757-763 [PMID: 24118313 DOI: 10.1111/dote.12147]
- 21 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]
- 22 Sung SY, Hsieh CL, Wu D, Chung LW, Johnstone PA. Tumor microenvironment promotes cancer progression, metastasis, and therapeutic resistance. *Curr Probl Cancer* 2007; 31: 36-100 [PMID: 17362788 DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2006.12.002]
- 23 Sunpaweravong P, Sunpaweravong S, Puttawibul P, Mitarnun W, Zeng C, Barón AE, Franklin W, Said S, Varella-Garcia M. Epidermal growth factor receptor and cyclin D1 are independently amplified and overexpressed in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 111-119 [PMID: 15672286 DOI: 10.1007/s00432-004-0610-7]
- 24 Hollstein MC, Metcalf RA, Welsh JA, Montesano R, Harris CC. Frequent mutation of the p53 gene in human esophageal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9958-9961 [PMID: 2263646 DOI: 10.1073/pnas.87.24.9958]
- 25 Chung Y, Lam AK, Luk JM, Law S, Chan KW, Lee PY, Wong J. Altered E-cadherin expression and p120 catenin localization in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3260-3267 [PMID: 17647062 DOI: 10.1245/s10434-007-9511-8]
- 26 Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*

- 2008; 27: 5904-5912 [PMID: 18836471 DOI: 10.1038/onc.2008.271]
- 27 Waldron TJ, Quatromoni JG, Karakasheva TA, Singhal S, Rustgi AK. Myeloid derived suppressor cells: Targets for therapy. *Oncimmunology* 2013; 2: e24117 [PMID: 23734336 DOI: 10.4161/onci.24117]
- 28 Jayaraman P, Parikh F, Lopez-Rivera E, Hailemichael Y, Clark A, Ma G, Cannan D, Ramacher M, Kato M, Overwijk WW, Chen SH, Umansky VY, Sikora AG. Tumor-expressed inducible nitric oxide synthase controls induction of functional myeloid-derived suppressor cells through modulation of vascular endothelial growth factor release. *J Immunol* 2012; 188: 5365-5376 [PMID: 22529296 DOI: 10.4049/jimmunol.1103553]
- 29 Mazzoni A, Bronte V, Visintin A, Spitzer JH, Apolloni E, Serafini P, Zanovello P, Segal DM. Myeloid suppressor lines inhibit T cell responses by an NO-dependent mechanism. *J Immunol* 2002; 168: 689-695 [PMID: 11777962 DOI: 10.4049/jimmunol.168.2.689]
- 30 Liu C, Yu S, Kappes J, Wang J, Grizzle WE, Zinn KR, Zhang HG. Expansion of spleen myeloid suppressor cells represses NK cell cytotoxicity in tumor-bearing host. *Blood* 2007; 109: 4336-4342 [PMID: 17244679 DOI: 10.1182/blood-2006-09-046201]
- 31 Srivastava MK, Sinha P, Clements VK, Rodriguez P, Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T-cell activation by depleting cystine and cysteine. *Cancer Res* 2010; 70: 68-77 [PMID: 20028852 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2587]
- 32 Serafini P, Mgebrouff S, Noonan K, Borrello I. Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells. *Cancer Res* 2008; 68: 5439-5449 [PMID: 18593947 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6621]
- 33 Ha TY. The role of regulatory T cells in cancer. *Immune Netw* 2009; 9: 209-235 [PMID: 20157609 DOI: 10.4110/in.2009.9.6.209]
- 34 von Boehmer H, Daniel C. Therapeutic opportunities for manipulating T(Reg) cells in autoimmunity and cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 51-63 [PMID: 23274471 DOI: 10.1038/nrd3683]
- 35 Kono K, Kawaida H, Takahashi A, Sugai H, Mimura K, Miyagawa N, Omata H, Fujii H. CD4(+)CD25high regulatory T cells increase with tumor stage in patients with gastric and esophageal cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55: 1064-1071 [PMID: 16328385 DOI: 10.1007/s00262-005-0092-8]
- 36 Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, Evdemon-Hogan M, Conejo-Garcia JR, Zhang L, Burow M, Zhu Y, Wei S, Kryczek I, Daniel B, Gordon A, Myers L, Lackner A, Disis ML, Knutson KL, Chen L, Zou W. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004; 10: 942-949 [PMID: 15322536 DOI: 10.1038/nm1093]
- 37 Nabeki B, Ishigami S, Uchikado Y, Sasaki K, Kita Y, Okumura H, Arigami T, Kijima Y, Kurahara H, Maemura K, Natsugoe S. Interleukin-32 expression and Treg infiltration in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2015; 35: 2941-2947 [PMID: 25964580]
- 38 Xia M, Zhao MQ, Wu K, Lin XY, Liu Y, Qin YJ. Investigations on the clinical significance of FOXP3 protein expression in cervical oesophageal cancer and the number of FOXP3+ tumour-infiltrating lymphocytes. *J Int Med Res* 2013; 41: 1002-1008 [PMID: 23760912 DOI: 10.1177/0300060513488504]
- 39 Osaki T, Saito H, Fukumoto Y, Yamada Y, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, Ikeguchi M. Inverse correlation between NKG2D expression on CD8+ T cells and the frequency of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2009; 22: 49-54 [PMID: 18564160 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00855.x]
- 40 Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 248-256 [PMID: 20336152 DOI: 10.1038/nri2742]
- 41 Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, Li Z, Mehrotra S, Paulos CM. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. *Front Immunol* 2014; 5: 276 [PMID: 24987392 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00276]
- 42 Oshima H, Oshima M. The inflammatory network in the gastrointestinal tumor microenvironment: lessons from mouse models. *J Gastroenterol* 2012; 47: 97-106 [PMID: 22218775 DOI: 10.1007/s00535-011-0523-6]
- 43 Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19: 1423-1437 [PMID: 24202395 DOI: 10.1038/nm.3394]
- 44 Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, Chu T, Rhebergen AM, Jairam V, Cyrus N, Brokowski CE, Eisenbarth SC, Phillips GM, Cline GW, Phillips AJ, Medzhitov R. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature* 2014; 513: 559-563 [PMID: 25043024 DOI: 10.1038/nature13490]
- 45 Ha SY, Yeo SY, Xuan YH, Kim SH. The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e99955 [PMID: 24945657 DOI: 10.1371/journal.pone.0099955]
- 46 Chen Y, Li X, Yang H, Xia Y, Guo L, Wu X, He C, Lu Y. Expression of basic fibroblast growth factor, CD31, and α -smooth muscle actin and esophageal cancer recurrence after definitive chemoradiation. *Tumour Biol* 2014; 35: 7275-7282 [PMID: 24777337 DOI: 10.1007/s13277-014-1987-9]
- 47 Derks S, Nason KS, Liao X, Stachler MD, Liu KX, Liu JB, Sicinska E, Goldberg MS, Freeman GJ, Rodig SJ, Davison JM, Bass AJ. Epithelial PD-L2 Expression Marks Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1123-1129 [PMID: 26081225 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0046]
- 48 Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-1034 [PMID: 11015443 DOI: 10.1084/jem.192.7.1027]

- 49 Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, Tsurui Y, Hamada K, Ikeda N, Mizuno T, Yoriki R, Kashizuka H, Yane K, Tsushima F, Otsuki N, Yagita H, Azuma M, Nakajima Y. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2947-2953 [PMID: 15837746 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1469]
- 50 Chen L, Deng H, Lu M, Xu B, Wang Q, Jiang J, Wu C. B7-H1 expression associates with tumor invasion and predicts patient's survival in human esophageal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6015-6023 [PMID: 25337246]
- 51 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454 [PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690]
- 52 Bieri B, Moses HL. Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 506-520 [PMID: 16794634 DOI: 10.1038/nrc1926]
- 53 Pickup M, Novitskiy S, Moses HL. The roles of TGFβ in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 788-799 [PMID: 24132110 DOI: 10.1038/nrc3603]
- 54 Song S, Maru DM, Ajani JA, Chan CH, Honjo S, Lin HK, Correa A, Hofstetter WL, Davila M, Stroehlein J, Mishra L. Loss of TGF-β adaptor β2SP activates notch signaling and SOX9 expression in esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2013; 73: 2159-2169 [PMID: 23536563 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1962]
- 55 Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 392-401 [PMID: 16572188 DOI: 10.1038/nrc1877]
- 56 Sun X, Cheng G, Hao M, Zheng J, Zhou X, Zhang J, Taichman RS, Pienta KJ, Wang J. CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis and cancer progression. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 709-722 [PMID: 20839032 DOI: 10.1007/s10555-010-9256-x]
- 57 Kaifi JT, Yekebas EF, Schurr P, Obonyo D, Wachowiak R, Busch P, Heinecke A, Pantel K, Izbicki JR. Tumor-cell homing to lymph nodes and bone marrow and CXCR4 expression in esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1840-1847 [PMID: 16368946 DOI: 10.1093/jnci/dji431]
- 58 Liu J, Li F, Ping Y, Wang L, Chen X, Wang D, Cao L, Zhao S, Li B, Kalinski P, Thorne SH, Zhang B, Zhang Y. Local production of the chemokines CCL5 and CXCL10 attracts CD8+ T lymphocytes into esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 24978-24989 [PMID: 26317795 DOI: 10.18632/oncotarget.4617]
- 59 Liu JY, Li F, Wang LP, Chen XF, Wang D, Cao L, Ping Y, Zhao S, Li B, Thorne SH, Zhang B, Kalinski P, Zhang Y. CTL- vs Treg lymphocyte-attracting chemokines, CCL4 and CCL20, are strong reciprocal predictive markers for survival of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015; 113: 747-755 [PMID: 26284335 DOI: 10.1038/bjc.2015.290]
- 60 Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, Carter SL, Stewart C, Mermel CH, Roberts SA, Kiezun A, Hammerman PS, McKenna A, Drier Y, Zou L, Ramos AH, Pugh TJ, Stransky N, Helman E, Kim J, Sougnez C, Ambrogio L, Nickerson E, Shefler E, Cortés ML, Auclair D, Saksena G, Voet D, Noble M, DiCara D, Lin P, Lichtenstein L, Heiman DI, Fennell T, Imielinski M, Hernandez B, Hodis E, Baca S, Dulak AM, Lohr J, Landau DA, Wu CJ, Melendez-Zajgla J, Hidalgo-Miranda A, Koren A, McCarroll SA, Mora J, Lee RS, Crompton B, Onofrio R, Parkin M, Winckler W, Ardlie K, Gabriel SB, Roberts CW, Biegel JA, Stegmaier K, Bass AJ, Garraway LA, Meyerson M, Golub TR, Gordenin DA, Sunyaev S, Lander ES, Getz G. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499: 214-218 [PMID: 23770567 DOI: 10.1038/nature12213]
- 61 Meyer C, Cagnon L, Costa-Nunes CM, Baumgaertner P, Montandon N, Leyvraz L, Michielin O, Romano E, Speiser DE. Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 247-257 [PMID: 24357148 DOI: 10.1007/s00262-013-1508-5]
- 62 Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; 10: 909-915 [PMID: 15340416 DOI: 10.1038/nm1100]
- 63 Rosenberg SA, Sherry RM, Morton KE, Scharfman WJ, Yang JC, Topalian SL, Royal RE, Kammula U, Restifo NP, Hughes MS, Schwartzentruber D, Berman DM, Schwarz SL, Ngo LT, Mavroukakis SA, White DE, Steinberg SM. Tumor progression can occur despite the induction of very high levels of self/tumor antigen-specific CD8+ T cells in patients with melanoma. *J Immunol* 2005; 175: 6169-6176 [PMID: 16237114 DOI: 10.4049/jimmunol.175.9.6169]
- 64 Kono K, Mizukami Y, Daigo Y, Takano A, Masuda K, Yoshida K, Tsunoda T, Kawaguchi Y, Nakamura Y, Fujii H. Vaccination with multiple peptides derived from novel cancer-testis antigens can induce specific T-cell responses and clinical responses in advanced esophageal cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1502-1509 [PMID: 19459850 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01200.x]
- 65 Kono K, Iinuma H, Akutsu Y, Tanaka H, Hayashi N, Uchikado Y, Noguchi T, Fujii H, Okinaka K, Fukushima R, Matsubara H, Ohira M, Baba H, Natsugoe S, Kitano S, Takeda K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y. Multicenter, phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens. *J Transl Med* 2012; 10: 141 [PMID: 22776426 DOI: 10.1186/1479-5876-10-141]
- 66 Saito T, Wada H, Yamasaki M, Miyata H, Nishikawa H, Sato E, Kageyama S, Shiku H, Mori M, Doki Y. High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and induction

- of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine. *Vaccine* 2014; 32: 5901-5907 [PMID: 25218300 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.002]
- 67 Wada H, Sato E, Uenaka A, Isoke M, Kawabata R, Nakamura Y, Iwae S, Yonezawa K, Yamasaki M, Miyata H, Doki Y, Shiku H, Jungbluth AA, Ritter G, Murphy R, Hoffman EW, Old LJ, Monden M, Nakayama E. Analysis of peripheral and local anti-tumor immune response in esophageal cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination. *Int J Cancer* 2008; 123: 2362-2369 [PMID: 18729190 DOI: 10.1002/ijc.23810]
- 68 Dietrich A, Mitchison NA, Rajnavölgyi E, Schneider SC. Primed lymphocytes are boosted by type II collagen of their hosts after adoptive transfer. *J Autoimmun* 1994; 7: 601-609 [PMID: 7840853 DOI: 10.1006/jaut.1994.1044]
- 69 Wang T, Mi Y, Pian L, Gao P, Xu H, Zheng Y, Xuan X. RNAi targeting CXCR4 inhibits proliferation and invasion of esophageal carcinoma cells. *Diagn Pathol* 2013; 8: 104 [PMID: 23800042 DOI: 10.1186/1746-1596-8-104]
- 70 Disis ML, Bernhard H, Jaffee EM. Use of tumour-responsive T cells as cancer treatment. *Lancet* 2009; 373: 673-683 [PMID: 19231634 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60404-9]
- 71 Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, Matory YL, Skibber JM, Shiloni E, Vetto JT. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 1485-1492 [PMID: 3903508 DOI: 10.1056/NEJM198512053132327]
- 72 Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Restifo NP, Royal RE, Kammula U, White DE, Mavroukakis SA, Rogers LJ, Gracia GJ, Jones SA, Mangiameli DP, Pelletier MM, Gea-Banacloche J, Robinson MR, Berman DM, Filie AC, Abati A, Rosenberg SA. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2346-2357 [PMID: 15800326 DOI: 10.1200/JCO.2005.00.240]
- 73 Besser MJ, Shapira-Frommer R, Schachter J. Tumor-Infiltrating Lymphocytes: Clinical Experience. *Cancer J* 2015; 21: 465-469 [PMID: 26588677 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000154]
- 74 Toh U, Yamana H, Sueyoshi S, Tanaka T, Niiya F, Katagiri K, Fujita H, Shirozou K, Itoh K. Locoregional cellular immunotherapy for patients with advanced esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4663-4673 [PMID: 11156218]
- 75 Toh U, Sudo T, Kido K, Matono S, Sasahara H, Mine T, Tanaka T, Sueyoshi S, Fujita H, Shirouzu K, Yamana H. Locoregional adoptive immunotherapy resulted in regression in distant metastases of a recurrent esophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 2002; 7: 372-375 [PMID: 12494255 DOI: 10.1007/s101470200058]
- 76 Bujas T, Marusic Z, Peric Balja M, Mijic A, Kruslin B, Tomas D. MAGE-A3/4 and NY-ESO-1 antigens expression in metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Histochem* 2011; 55: e7 [PMID: 21556122 DOI: 10.4081/ejh.2011.e7]
- 77 Forghanifard MM, Gholamin M, Farshchian M, Moaven O, Memar B, Forghani MN, Dadkhah E, Naseh H, Moghbeli M, Raeisossadati R, Abbaszadegan MR. Cancer-testis gene expression profiling in esophageal squamous cell carcinoma: identification of specific tumor marker and potential targets for immunotherapy. *Cancer Biol Ther* 2011; 12: 191-197 [PMID: 21613820 DOI: 10.4161/cbt.12.3.15949]
- 78 Kageyama S, Wada H, Muro K, Niwa Y, Ueda S, Miyata H, Takiguchi S, Sugino SH, Miyahara Y, Ikeda H, Imai N, Sato E, Yamada T, Osako M, Ohnishi M, Harada N, Hishida T, Doki Y, Shiku H. Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients. *J Transl Med* 2013; 11: 246 [PMID: 24093426 DOI: 10.1186/1479-5876-11-246]
- 79 Kageyama S, Ikeda H, Miyahara Y, Imai N, Ishihara M, Saito K, Sugino S, Ueda S, Ishikawa T, Kokura S, Naota H, Ohishi K, Shiraishi T, Inoue N, Tanabe M, Kidokoro T, Yoshioka H, Tomura D, Nukaya I, Mineno J, Takesako K, Katayama N, Shiku H. Adoptive Transfer of MAGE-A4 T-cell Receptor Gene-Transduced Lymphocytes in Patients with Recurrent Esophageal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2268-2277 [PMID: 25855804 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1559]
- 80 Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 10024-10028 [PMID: 2513569 DOI: 10.1073/pnas.86.24.10024]
- 81 Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia; Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia; Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374: 998 [PMID: 26962747 DOI: 10.1056/NEJMc160005]
- 82 Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1507-1517 [PMID: 25317870 DOI: 10.1056/NEJMoa1407222]
- 83 Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, Fry TJ, Orentas R, Sabatino M, Shah NN, Steinberg SM, Stronck D, Tschernia N, Yuan C, Zhang H, Zhang L, Rosenberg SA, Wayne AS, Mackall CL. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015; 385: 517-528 [PMID: 25319501 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3]
- 84 Porter DL, Hwang WT, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, Bagg A, Marcucci KT, Shen A, Gonzalez V, Ambrose D, Grupp SA, Chew A, Zheng Z, Milone MC, Levine BL, Melenhorst JJ, June CH. Chimeric antigen receptor T cells persist

- and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med* 2015; 7: 303ra139 [PMID: 26333935 DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5415]
- 85 Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G, Eshhar Z, Mavroukakis SA, White DE, Wunderlich JR, Canevari S, Rogers-Freezer L, Chen CC, Yang JC, Rosenberg SA, Hwu P. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6106-6115 [PMID: 17062687 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1183]
- 86 Ahmed N, Brawley VS, Hegde M, Robertson C, Ghazi A, Gerken C, Liu E, Dakhova O, Ashoori A, Corder A, Gray T, Wu MF, Liu H, Hicks J, Rainusso N, Dotti G, Mei Z, Grilley B, Gee A, Rooney CM, Brenner MK, Heslop HE, Wels WS, Wang LL, Anderson P, Gottschalk S. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of HER2-Positive Sarcoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1688-1696 [PMID: 25800760 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.0225]
- 87 Feng K, Guo Y, Dai H, Wang Y, Li X, Jia H, Han W. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer. *Sci China Life Sci* 2016; 59: 468-479 [PMID: 26968708 DOI: 10.1007/s11427-016-5023-8]
- 88 Rajagopal I, Niveditha SR, Sahadev R, Nagappa PK, Rajendra SG. HER 2 Expression in Gastric and Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinomas. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: EC06-EC10 [PMID: 25954623 DOI: 10.7860/JCDR/2015/12581.5630]
- 89 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639 [PMID: 26412456 DOI: 10.1056/NEJMoa1507643]
- 90 Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1270-1271 [PMID: 26398076 DOI: 10.1056/NEJMc1509660]
- 91 Huang H, Zhang G, Li G, Ma H, Zhang X. Circulating CD14(+)/HLA-DR(-)/low myeloid-derived suppressor cell is an indicator of poor prognosis in patients with ESCC. *Tumour Biol* 2015; 36: 7987-7996 [PMID: 25967454 DOI: 10.1007/s13277-015-3426-y]
- 92 Goel G, Sun W. Advances in the management of gastrointestinal cancers--an upcoming role of immune checkpoint blockade. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 86 [PMID: 26174086 DOI: 10.1186/s13045-015-0185-6]
- 93 Krummel MF, Allison JP. Pillars article: CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *The journal of experimental medicine*. 1995. 182: 459-465. *J Immunol* 2011; 187: 3459-3465 [PMID: 21934097]
- 94 Sakaguchi S, Fukuma K, Kuribayashi K, Masuda T. Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T cell subset. I. Evidence for the active participation of T cells in natural self-tolerance; deficit of a T cell subset as a possible cause of autoimmune disease. *J Exp Med* 1985; 161: 72-87 [PMID: 3871469 DOI: 10.1084/jem.161.1.72]
- 95 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-1061 [PMID: 12522256 DOI: 10.1126/science.1079490]
- 96 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723 [PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466]
- 97 Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Danielli R, Altomonte M, Mutti L, Maio M. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1104-1111 [PMID: 24035405 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70381-4]
- 98 Ralph C, Elkord E, Burt DJ, O'Dwyer JF, Austin EB, Stern PL, Hawkins RE, Thistlethwaite FC. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1662-1672 [PMID: 20179239 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2870]
- 99 Lin T, Song C, Chuo DY, Zhang H, Zhao J. Clinical effects of autologous dendritic cells combined with cytokine-induced killer cells followed by chemotherapy in treating patients with advanced colorectal cancer: a prospective study. *Tumour Biol* 2016; 37: 4367-4372 [PMID: 26499782 DOI: 10.1007/s13277-015-3957-2]
- 100 Zhong R, Han B, Zhong H. A prospective study of the efficacy of a combination of autologous dendritic cells, cytokine-induced killer cells, and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Tumour Biol* 2014; 35: 987-994 [PMID: 24006222 DOI: 10.1007/s13277-013-1132-1]
- 101 Yang L, Ren B, Li H, Yu J, Cao S, Hao X, Ren X. Enhanced antitumor effects of DC-activated CIKs to chemotherapy treatment in a single cohort of advanced non-small-cell lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 65-73 [PMID: 22744010 DOI: 10.1007/s00262-012-1311-8]
- 102 Puztai L, Karn T, Safonov A, Abu-Khalaf MM, Bianchini G. New Strategies in Breast Cancer: Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2105-2110 [PMID: 26867935 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1315]
- 103 Bobbio A, Alifano M. Immune therapy of non-small cell lung cancer. *The future. Pharmacol Res*

2015; 99: 217-222 [PMID: 26141705 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.06.011]

104 Garnett CT, Palena C, Chakraborty M, Tsang KY, Schlom J, Hodge JW. Sublethal irradiation of human tumor cells modulates phenotype resulting in enhanced killing by cytotoxic T lymphocytes. *Cancer Res* 2004; 64: 7985-7994 [PMID: 15520206 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1525]

105 Teitz-Tennenbaum S, Li Q, Okuyama R, Davis MA, Sun R, Whitfield J, Knibbs RN, Stoolman LM, Chang AE. Mechanisms involved in radiation enhancement of intratumoral dendritic cell therapy. *J Immunother* 2008; 31: 345-358 [PMID: 18391761 DOI: 10.1097/CJI.0b013e318163628c]

106 Ma JL, Jin L, Li YD, He CC, Guo XJ, Liu R, Yang YY, Han SX. The intensity of radiotherapy-elicited immune response is associated with esophageal cancer clearance. *J Immunol Res* 2014; 2014: 794249 [PMID: 24967419 DOI: 10.1155/2014/794249]

107 Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, Kepp O, Martins I, Ghiringhelli F, Aymeric L, Michaud M, Apetoh L, Barault L, Mendiboure J, Pignon JP, Jooste V, van Endert P, Ducreux M, Zitvogel L, Piard F, Kroemer G. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene* 2010; 29: 482-491 [PMID: 19881547 DOI: 10.1038/onc.2009.356]

108 Kroemer G, Zitvogel L. Abscopal but desirable: The contribution of immune responses to the efficacy of radiotherapy. *Oncoimmunology* 2012; 1: 407-408 [PMID: 22754758 DOI: 10.4161/onci.20074]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志》(*World Journal of Gastroenterology, WJG*) . (郭鹏)

精准医疗与胰腺癌

朱世凯

背景资料

胰腺癌是现代肿瘤学中最具挑战性的难题之一。早期诊断和治疗是提高胰腺癌患者生存率的关键点。随着基因组学大数据时代的来临和生物技术的迅速发展,使得精准医疗在胰腺癌的诊断与治疗中的临床运用成为了可能。

朱世凯, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院器官移植中心 四川省成都市 610072

朱世凯, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事胰腺癌发病机制与防治的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81402029.

作者贡献分布: 本文由朱世凯独立完成。

通讯作者: 朱世凯, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 610072, 四川省成都市一环路西二段32号, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院器官移植中心. zhushikai37@163.com
电话: 028-87393707

收稿日期: 2016-05-28

修回日期: 2016-06-16

接受日期: 2016-06-28

在线出版日期: 2016-12-28

Role of precision medicine in pancreatic cancer

Shi-Kai Zhu

Shi-Kai Zhu, Organ Transplant Center, Hospital of University of Electronic Science and Technology of China; Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81402029.

Correspondence to: Shi-Kai Zhu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Organ Transplant Center, Hospital of University of Electronic Science and Technology of China; Sichuan Provincial People's Hospital, 32 West Second Section, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. zhushikai37@163.com

Received: 2016-05-28

Revised: 2016-06-16

Accepted: 2016-06-28

Published online: 2016-12-28

同行评议者

李成刚, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军总医院肿瘤外科

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most challenging problems in modern oncology. Due to difficulty in early diagnosis and early distant metastasis of pancreatic cancer, surgical resection rate is less than 20% and patients' prognosis is very poor. Despite long-term efforts taken to develop treatments for pancreatic cancer, the survival rate did not significantly improve. Therefore, early diagnosis and treatment are the key to improve the survival rate of patients with pancreatic cancer. The advent of big-data genomic era and the rapid development of biotechnology have led to the recent proposal of a new concept of precise medicine, which has quickly become the focus of world medical conferences. Here, we describe the new progress and challenges of precision medicine in pancreatic cancer, with an aim to provide new ideas for improving the survival rate of patients with pancreatic cancer.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Precision medicine; Gene diagnosis; Targeted therapy

Zhu SK. Role of precision medicine in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4752-4758
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4752.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4752>

摘要

胰腺癌是现代肿瘤学中最具挑战性的难题之一。由于胰腺癌早期诊断极其困难,且较

早可发生远处转移,手术切除率不足20%,预后极差。尽管对胰腺癌的诊疗经历多年的艰苦探索,但其生存率并没有明显的提高。因此,早期诊断和治疗是提高胰腺癌患者生存率的关键问题所在。随着基因组学大数据时代的来临和生物技术的迅速发展,最近提出的精准医疗的新理念已经迅速成为全球医学界热议和高度关注的焦点。本文阐述近些年来精准医疗理念在胰腺癌临床运用中的现状以及所面临的机遇和挑战,为进一步提高胰腺癌患者的生存率提供新思路。

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

关键词: 胰腺癌; 精准医疗; 基因诊断; 靶向治疗

核心提要: 精准医疗的核心实质上就是个体化医疗,针对每个胰腺癌患者进行精准的整合性临床分型和基因分型为指导而进行的个体化干预与治疗,有望进一步提高胰腺癌患者的生存率。

朱世凯. 精准医疗与胰腺癌. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4752-4758 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4752.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4752>

0 引言

精准医疗是一种与患者自身分子病理学特征相匹配的个体化诊疗的新理念^[1]。自2015年初美国总统奥巴马从国家战略层面提出“精准医疗计划”以来,精准医疗已经迅速成为全球医学界热议和高度关注的焦点,尤其是以精准医疗在肿瘤领域的运用最为突出^[2-4]。

胰腺癌是一种恶性程度最高的消化系统肿瘤,由于发病隐蔽以及特殊解剖位置,早期诊断极其困难,且较早可发生远处转移,手术切除率不足20%,预后极差,5年总生存率低于5%。目前,胰腺癌仍是现代肿瘤学中最具挑战性的难题之一。早期诊断和治疗是提高胰腺癌患者生存率的关键问题所在^[5]。近些年,随着基因组学大数据时代的来临和生物技术的迅速发展,使得精准医疗在胰腺癌中的临床运用成为了可能,为进一步提高胰腺癌的诊疗水平开拓新思路^[6-11]。

1 胰腺癌与精准医疗

“精准医疗”的概念事实上很早就在中国的中医临床实践中有所体现。所谓的“同病异

治、异病同治”正是精准医疗的精髓所在。随着基因组学大数据时代的来临和先进生物技术的突破^[12,13],为精准医疗在胰腺癌中的临床运用创造了良好的技术条件。

精准医疗的核心实质上就是个体化医疗,针对每个胰腺癌患者进行精准的整合性临床分型和基因分型为指导而进行的个体化干预与治疗^[14-16]。具体上来讲,就是通过采用二代基因测序技术对胰腺癌组织进行快速且高通量基因测序,获取肿瘤组织大量的遗传突变信息,结合生物信息分析和基因大数据的手段,寻找出对胰腺癌临床诊疗有价值的突变基因,对肿瘤进行重新的诊断和分型,从而针对每个胰腺癌患者进行精准的干预和治疗,以至于有望更大提高胰腺癌患者的生存率。

2 胰腺癌的早期预防

胰腺癌的早期预防更能体现出精准医疗的优势所在,通过对有肿瘤家族史的正常人进行肿瘤遗传相关的易感癌基因评估和检测,根据基因突变结果进行肿瘤的筛查和预防性干预与治疗,可极大降低携带致病基因患者的患癌风险^[17,18]。Wu等^[19]通过对3584例胰腺癌和4868例正常人进行全基因组测序与对比分析,结果发现中国人特有的5个染色体区域发生遗传变异包括21q21.3(BACH1)、5p13.1、21q22.3、22q13.32及10q26.11,并且携带这5个危险基因的正常人发生胰腺癌的风险比不携带者高出6倍多。筛选出高特异性和高精度的分子标志物是胰腺癌早期预防的必要前提,但目前还尚未找到更多的精确标志物,这也正是胰腺癌早期预防的难点所在,也是当前精准医疗急需解决的难题之一。

3 胰腺癌的早期诊断

胰腺癌的发生过程中涉及多个促癌或抑癌基因及相关信号通路的改变,并具有广泛的时间和空间异质性。因此,选择高特异性和高精度的分子标志物在胰腺癌的早期诊断中同样占有非常重要地位。

糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)是目前对胰腺癌早期诊断价值最高的分子标志物。CA19-9在胰腺癌患者血清中的含量明显升高,诊断敏感性为80.3%和特异性为80.2%,并且与临床分期呈显著正相关^[20]。但是鉴于CA19-9在胆道和结肠肿瘤以及急性胆管

研究前沿
胰腺癌的精准医疗理念旨在为患者提供与其自身分子病理学特征相匹配的精准干预与治疗手段,以实现“因人而异、因瘤施治”的目的,为进一步研究胰腺癌防治的新策略开拓视野。

□ 相关报道

自2015年初美国总统奥巴马从国家战略层面提出“精准医疗计划”以来,精准医疗已经迅速成为全球医学界热议和高度关注的焦点,尤其是以精准医疗在肿瘤领域的运用最为突出。

炎中也会出现升高,故单独作为胰腺癌筛选指标的意义不大^[21]。因此,CA19-9常与其他标志物联合使用以提高胰腺癌诊断的准确性。

与CA19-9相比,最近新发现的富含细胞表面蛋白多糖-1的循环外泌体(glypican-1 circular exosomes, GPC1⁺crExos)可能将成为是一种更可靠的胰腺癌早期诊断的新型肿瘤标志物。这里所指的外泌体其实是一种由肿瘤细胞分泌的一种微型病毒样大小的颗粒,其中包含绝大部分肿瘤细胞来源的DNA、RNA和蛋白质。Melo等^[22]从250例胰腺癌患者血液中分离出富含GPC1⁺crExos,通过检测患者血液中GPC1⁺crExos含量,可将胰腺癌患者与健康正常人以及胰腺良性疾病患者完全区分来;还可精确诊断早期和晚期胰腺癌,其诊断特异性和敏感性均达100%。更进一步研究发现早在磁共振成像尚未发现胰腺癌小鼠的肿瘤病灶时,就可通过检测血液中GPC1⁺crExos变化发现肿瘤的踪迹。因此,这结果更能证明GPC1⁺crExos是有潜力作为胰腺癌早期诊断和筛查手段的重要成员,并对胰腺癌精准医疗的发展具有里程碑式的意义。

*K-ras*基因同样也是一种有希望成为胰腺癌早期诊断的肿瘤标志物^[23,24]。*K-ras*基因突变是胰腺癌发生早期特征性的遗传事件,而在正常胰腺组织中极少发生^[25,26]。研究发现超过90%的胰腺癌中存在*K-ras*基因突变,且多位于12密码子。*K-ras*基因突变引起内源性鸟苷酸三磷酸酶功能严重受损,造成与细胞生长有关的信号通路持续活化,进而促进胰腺癌的发生^[27]。*K-ras*基因对胰腺癌诊断的敏感性为76.5%和准确性为84.5%,但由于标本为不易获取的十二指肠液、胰液或胰腺活检组织,所以*K-ras*基因在胰腺癌诊断方面的临床运用受到了一定限制。

近年来,针对患者血浆游离微小RNA(microRNA, miRNA)与肿瘤早期诊断的研究也有重大突破^[28]。MiRNA作为一类位于基因表达调控网络中心的重要分子,不仅可作为一种肿瘤标志物为肿瘤的早期诊断提供依据,而且还能为肿瘤的靶向治疗提供靶点^[29-31]。多数miRNA等被证实与胰腺癌发生发展密切相关,在肿瘤不同阶段也有不同程度的表达,并且稳定存在于血液、胰液等中,使之可能成为一种稳定、方便的胰腺癌早期诊断的肿瘤标志物,

但对胰腺癌诊断的敏感性和特异性还有待进一步提高^[32-34]。

此外,目前备受关注的循环血肿瘤来源游离DNA越来越多地被运用在肿瘤的检测及监测中,在胰腺癌的早期诊断中极具发展前景^[35]。癌细胞从原发肿瘤病灶分离是显示胰腺癌发生发展的最直接指标之一。基于患者血浆肿瘤来源的游离DNA的全基因组测序或靶向测序进行筛查分析,可为胰腺癌的早期诊断和监测提供有力的精准医学依据^[36]。

4 胰腺癌的基因分型

随着新一代的基因测序和大数据技术的发展,期待通过对胰腺癌的临床分型和基因分型进行精准整合,以达到胰腺癌的精准医疗的目的^[37]。Waddell等^[38]采用二代全基因组测序将100例胰腺癌分为4种基因亚型:稳定型、局部重排型、分散型和不稳定型。研究发现5例因胰腺癌复发接受铂类化疗的不稳定型患者,其中4例对化疗有反应,而3例其他类型患者对化疗均无反应,这表明不同亚型的基因突变对应着特定的药物靶点,基因组拷贝数影响化疗药物的疗效。近来, Bailey等^[39]运用全基因组和深外显子测序对456例胰腺癌与其组织病理变异进行整合基因组分析,将其分为4种亚型:鳞状上皮型、胰腺祖细胞型、免疫原性型和异常分化的内外分泌型。研究发现各个亚型拥有不同的生存率、治疗方法和遗传学特征。其中鳞状上皮型肿瘤富含*TP53*和*KDM6A*基因突变、*TP63*转录网络的上调以及胰腺内胚层细胞的命运决定基因的甲基化,但其预后很差,平均生存期只有4 mo,是其他亚型的一半。胰腺祖细胞型肿瘤可优先表达参与胰腺早期发育基因。内外分泌型肿瘤不仅可调控*K-ras*激活,还可上调与胰腺内外分泌分化相关的基因。免疫原性肿瘤则可上调包括获得性免疫抑制途径的免疫网络基因。

5 胰腺癌的靶向治疗

随着新一代基因测序和癌症基因组计划的突破,使得人们深入了解肿瘤基因突变与药物治疗反应的相关性,根据基因突变信息的整合来决定肿瘤患者的靶向治疗方案是精准医疗发展的大方向^[40,41]。目前,已有不少的靶向药物逐步运用于胰腺癌的临床治疗。

厄洛替尼是人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂, 是目前被公认可用于胰腺癌的分子靶向药物. Moore等^[42]通过III期临床试验发现厄洛替尼联合吉西他滨能够明显延长胰腺癌患者的总生存期约为6.24 mo, 而吉西他滨单药组则为5.91 mo. 另外, 尼妥珠单抗也是一种以EGFR为靶点的人源化单克隆抗体药物. 经多中心的II期试验表明尼妥珠单抗联合吉西他滨治疗的胰腺癌患者较单药吉西他滨的总生存期也有一定的延长^[43]. 虽然目前在胰腺癌靶向药物的研发方面取得巨大的进展^[44], 但临床疗效尚不够理想, 所以仍需努力寻找更加高效和特异性的胰腺癌靶向药物.

最近, PD-1/PD-L1抑制剂在肿瘤靶向治疗领域的表现最为突出. 研究^[45]发现肿瘤细胞表面表达增高的PD-L1, 与活化的T细胞上的PD-1结合, 负性调节机体的T细胞的免疫应答, 促使肿瘤细胞的逃逸. PD-1/PD-L1抑制剂能够有效阻断PD-1与PD-L1的结合, 阻断负向调控信号, 从而增强肿瘤免疫应答. PD-1/PD-L1抑制剂在多种实体肿瘤中疗效显著. PD-1抑制剂pembrolizumab和nivolumab已被美国注射用药协会批准用于临床治疗黑色素瘤和非小细胞肺癌, 而且抗PD-L1单抗MPDL3280A和MEDI4736也已进入用于治疗恶性黑色素瘤及其他实体瘤的III期临床研究. 目前, PD-1/PD-L1抑制剂在用于治疗胰腺癌的I期临床试验研究正在展开, 有希望在不久将来用于胰腺癌的靶向治疗.

近年来, 胰腺癌的精准医疗同样也聚焦在增对传统化疗药物的增效和耐药机制的研究上. 白蛋白结合型紫杉醇就是其中最为突出的代表, 其对胰腺癌的疗效远优于普通紫杉醇. 白蛋白结合型紫杉醇可经血管内皮细胞表面的9060介导跨膜转运和经肿瘤细胞外基质中的SPARC介导药物聚集, 使得药物富集肿瘤部位, 以达到杀灭胰腺癌细胞的目的. Von Hoff等^[46]开展的III期临床试验研究证实接受白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨治疗的胰腺癌患者总生存期明显长于吉西他滨单药组. 最近, 在胰腺癌的耐药机制方面的研究取得了新的进展. 研究人员发现上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)可能参与胰腺癌耐药机制的形成, EMT能够通过抑

制药物的运输和蛋白质的浓缩以及降低癌细胞的增殖, 消除抗增殖药物如吉西他滨对胰腺癌细胞的杀灭作用^[47].

6 胰腺癌精准医疗的机遇与挑战

由于胰腺癌本身恶性程度极高, 加之对现有的治疗手段天然抵抗, 使得当前胰腺癌的临床治疗仍处于瓶颈阶段. 值得庆幸的是, 当前精准医疗的理念可能为胰腺癌的防治开辟一片新的天空^[48]. 精准医学的核心实质上就是个体化医学. 要实现胰腺癌的精准医疗, 必须首先建立精准的临床与基础相结合的精确定整合性亚型, 以此指导胰腺癌的预防、诊断和治疗. 为了实现这一目标, 各学科包括分子诊断学、生物信息学、肿瘤病理学以及临床医学等的全方位合作是成败的关键, 这是当前开展胰腺癌精准医疗的工作重点和努力方向^[49].

然而, 胰腺癌的精准医疗同样也面临着许多难题和巨大挑战, 诸如基于肿瘤分子标志物临床诊断和分子靶向治疗组合的临床试验研究; 寻找耐药靶点制定肿瘤耐药的解决方案; 开发新的血清学基因检测方法来评估疗效、预测肿瘤复发及临床预后等^[50,51]. 因此, 我们期待更多、更深入的基础研究来解决临床上遇到的这些难题, 不断丰富和完善胰腺癌精准医疗的蓝图, 为最终攻克胰腺癌提供了强有力的技术支持.

7 结论

胰腺癌是一种侵袭能力强、生存率极低的恶性肿瘤. 近些年, 尽管对胰腺癌临床诊疗的研究付出了许多努力, 但其生存率并没有明显的提高. 胰腺癌精准医疗的优势体现在借助基因组测序获取胰腺癌大量的遗传突变信息, 经大数据分析寻找出有临床价值的突变基因, 在此基础上进行重新精确诊断与基因分型, 进而对每个胰腺癌患者进行精准的干预和治疗, 以实现“因人而异、因瘤施治”的目的.

8 参考文献

- 1 杭渤束, 刘平, 魏光伟, 金健, 郝文山, 王培俊, 李斌, 毛建华. 肿瘤的精准医疗: 概念、技术和展望. 科技导报 2015; 33 14-21
- 2 Rubin MA. Health: Make precision medicine work for cancer care. *Nature* 2015; 520: 290-291 [PMID: 25877189 DOI: 10.1038/520290a]
- 3 Swanton C. Cancer evolution: the final frontier of precision medicine? *Ann Oncol* 2014; 25: 549-551

应用要点
胰腺癌的精准医疗是借助基因组测序获取胰腺癌大量的遗传突变信息, 经大数据分析寻找出有临床价值的突变基因, 在此基础上进行重新精确诊断与分子分型, 进而对每个胰腺癌患者进行精准的干预和治疗.

□ 同行评价

本文阐述近年来精准医疗理念在胰腺癌临床运用中的现状以及所面临的机遇和挑战, 评述详实、客观, 对本专业研究领域前沿掌握较好。

- 4 [PMID: 24567514 DOI: 10.1093/annonc/mdu005] Gazdar AF, Minna JD. Precision medicine for cancer patients: lessons learned and the path forward. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1262-1263 [PMID: 23964132 DOI: 10.1093/jnci/djt219]
- 5 Seufferlein T, Mayerle J. Pancreatic cancer in 2015: Precision medicine in pancreatic cancer—fact or fiction? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 74-75 [PMID: 26758788 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.215]
- 6 Van Allen EM, Wagle N, Stojanov P, Perrin DL, Cibulskis K, Marlow S, Jane-Valbuena J, Friedrich DC, Kryukov G, Carter SL, McKenna A, Sivachenko A, Rosenberg M, Kiezun A, Voet D, Lawrence M, Lichtenstein LT, Gentry JG, Huang FW, Fostel J, Farlow D, Barbie D, Gandhi L, Lander ES, Gray SW, Joffe S, Janne P, Garber J, MacConaill L, Lindeman N, Rollins B, Kantoff P, Fisher SA, Gabriel S, Getz G, Garraway LA. Whole-exome sequencing and clinical interpretation of formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples to guide precision cancer medicine. *Nat Med* 2014; 20: 682-688 [PMID: 24836576 DOI: 10.1038/nm.3559]
- 7 Roychowdhury S, Chinnaiyan AM. Translating genomics for precision cancer medicine. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2014; 15: 395-415 [PMID: 25184532 DOI: 10.1146/annurev-genom-090413-025552]
- 8 Roukos DH, Ku CS. Clinical cancer genome and precision medicine. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3646-3650 [PMID: 22851046 DOI: 10.1245/s10434-012-2542-9]
- 9 Markman M. Precision medicine and the rapidly approaching future of cancer management. *Am J Manag Care* 2012; 18: SP207-SP28, cover [PMID: 23301708]
- 10 Vicini P, Fields O, Lai E, Litwack ED, Martin AM, Morgan TM, Pacanowski MA, Papatuca M, Perez OD, Ringel MS, Robson M, Sakul H, Vockley J, Zaks T, Dolsten M, Søgaard M. Precision medicine in the age of big data: The present and future role of large-scale unbiased sequencing in drug discovery and development. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99: 198-207 [PMID: 26536838 DOI: 10.1002/cpt.293]
- 11 Twilt M. Precision Medicine: The new era in medicine. *EBioMedicine* 2016; 4: 24-25 [PMID: 26981568 DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.009]
- 12 Dong L, Wang W, Li A, Kansal R, Chen Y, Chen H, Li X. Clinical Next Generation Sequencing for Precision Medicine in Cancer. *Curr Genomics* 2015; 16: 253-263 [PMID: 27006629 DOI: 10.2174/1389202915666150511205313]
- 13 Peterson TA, Doughty E, Kann MG. Towards precision medicine: advances in computational approaches for the analysis of human variants. *J Mol Biol* 2013; 425: 4047-4063 [PMID: 23962656 DOI: 10.1016/j.jmb.2013.08.008]
- 14 Kattan MW, Hess KR, Amin MB, Lu Y, Moons KG, Gershenwald JE, Gimotty PA, Guinney JH, Halabi S, Lazar AJ, Mahar AL, Patel T, Sargent DJ, Weiser MR, Compton C, members of the AJCC Precision Medicine Core. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 370-374 [PMID: 26784705 DOI: 10.3322/caac.21339]
- 15 Wong AH, Deng CX. Precision Medicine for Personalized Cancer Therapy. *Int J Biol Sci* 2015; 11: 1410-1412 [PMID: 26681920 DOI: 10.7150/ijbs.14154]
- 16 Roden DM, Tyndale RF. Genomic medicine, precision medicine, personalized medicine: what's in a name? *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 169-172 [PMID: 23872826 DOI: 10.1038/clpt.2013.101]
- 17 Damodaran S, Berger MF, Roychowdhury S. Clinical tumor sequencing: opportunities and challenges for precision cancer medicine. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; 35: e175-e182 [PMID: 25993170 DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e175]
- 18 Sahin IH, Lowery MA, Stadler ZK, Salo-Mullen E, Iacobuzio-Donahue CA, Kelsen DP, O'Reilly EM. Genomic instability in pancreatic adenocarcinoma: a new step towards precision medicine and novel therapeutic approaches. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 893-905 [PMID: 26881472 DOI: 10.1586/17474124.2016.1153424]
- 19 Wu C, Miao X, Huang L, Che X, Jiang G, Yu D, Yang X, Cao G, Hu Z, Zhou Y, Zuo C, Wang C, Zhang X, Zhou Y, Yu X, Dai W, Li Z, Shen H, Liu L, Chen Y, Zhang S, Wang X, Zhai K, Chang J, Liu Y, Sun M, Cao W, Gao J, Ma Y, Zheng X, Cheung ST, Jia Y, Xu J, Tan W, Zhao P, Wu T, Wang C, Lin D. Genome-wide association study identifies five loci associated with susceptibility to pancreatic cancer in Chinese populations. *Nat Genet* 2011; 44: 62-66 [PMID: 22158540 DOI: 10.1038/ng.1020]
- 20 Gui JC, Yan WL, Liu XD. CA19-9 and CA242 as tumor markers for the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Clin Exp Med* 2014; 14: 225-233 [PMID: 23456571 DOI: 10.1007/s10238-013-0234-9]
- 21 纪道林, 李春龙, 崔云甫. 胰腺癌早期诊断的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2406-2413
- 22 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, Piwnicka-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]
- 23 Agarwal A, Saif MW. KRAS in pancreatic cancer. *JOP* 2014; 15: 303-305 [PMID: 25076326 DOI: 10.6092/1590-8577/2660]
- 24 Bournet B, Buscail C, Muscari F, Cordelier P, Buscail L. Targeting KRAS for diagnosis, prognosis, and treatment of pancreatic cancer: Hopes and realities. *Eur J Cancer* 2016; 54: 75-83 [PMID: 26735353 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.012]
- 25 Bournet B, Muscari F, Guimbaud R, Cordelier P, Buscail L. KRAS mutations and their correlation with survival of patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2013; 42: 543-544 [PMID: 23486365 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31826b388b]
- 26 Deramaudt T, Rustgi AK. Mutant KRAS in the initiation of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1756: 97-101 [PMID: 16169155 DOI: 10.1016/j.bbcan.2005.08.003]

- 27 Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 817-822 [PMID: 24755884 DOI: 10.1038/bjc.2014.215]
- 28 Yu X, Koenig MR, Zhu Y. Plasma miRNA, an emerging biomarker for pancreatic cancer. *Ann Transl Med* 2015; 3: 297 [PMID: 26697457 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.03]
- 29 Brunetti O, Russo A, Scarpa A, Santini D, Reni M, Bittoni A, Azzariti A, Aprile G, Delcuratolo S, Signorile M, Gnoni A, Palermo L, Lorusso V, Cascinu S, Silvestris N. MicroRNA in pancreatic adenocarcinoma: predictive/prognostic biomarkers or therapeutic targets? *Oncotarget* 2015; 6: 23323-23341 [PMID: 26259238 DOI: 10.18632/oncotarget.4492]
- 30 Nagaraju GP, Madanraj AS, Aliya S, Rajitha B, Alese OB, Kariali E, Alam A, El-Rayes BF. MicroRNAs as biomarkers and prospective therapeutic targets in colon and pancreatic cancers. *Tumour Biol* 2016; 37: 97-104 [PMID: 26537581 DOI: 10.1007/s13277-015-4346-6]
- 31 Sun L, Chua CY, Tian W, Zhang Z, Chiao PJ, Zhang W. MicroRNA Signaling Pathway Network in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Genet Genomics* 2015; 42: 563-577 [PMID: 26554910 DOI: 10.1016/j.jgg.2015.07.003]
- 32 Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV, Bjerregaard JK, Nielsen KR, Bojesen SE, Calatayud D, Nielsen SE, Yilmaz M, Holländer NH, Andersen KK, Johansen JS. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA* 2014; 311: 392-404 [PMID: 24449318 DOI: 10.1001/jama.2013.284664]
- 33 Hernandez YG, Lucas AL. MicroRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor lesions. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 18-29 [PMID: 26798434 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i1.18]
- 34 Frampton AE, Krell J, Jamieson NB, Gall TM, Giovannetti E, Funel N, Mato Prado M, Krell D, Habib NA, Castellano L, Jiao LR, Stebbing J. microRNAs with prognostic significance in pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1389-1404 [PMID: 26002251 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.006]
- 35 Vietsch EE, van Eijck CH, Wellstein A. Circulating DNA and Micro-RNA in Patients with Pancreatic Cancer. *Pancreat Disord Ther* 2015; 5: [PMID: 26161297 DOI: 10.4172/2165-7092.1000156]
- 36 Earl J, Garcia-Nieto S, Martinez-Avila JC, Montans J, Sanjuanbenito A, Rodríguez-Garrote M, Lisa E, Mendía E, Lobo E, Malats N, Carrato A, Guillen-Ponce C. Circulating tumor cells (Ctc) and kras mutant circulating free Dna (cfdna) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 797 [PMID: 26498594 DOI: 10.1186/s12885-015-1779-7]
- 37 Friedman AA, Letai A, Fisher DE, Flaherty KT. Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 747-756 [PMID: 26536825 DOI: 10.1038/nrc4015]
- 38 Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, Johns AL, Miller D, Nones K, Quek K, Quinn MC, Robertson AJ, Fadlullah MZ, Bruxner TJ, Christ AN, Harliwong I, Idrisoglu S, Manning S, Nourse C, Nourbakhsh E, Wani S, Wilson PJ, Markham E, Cloonan N, Anderson MJ, Fink JL, Holmes O, Kazakoff SH, Leonard C, Newell F, Poudel B, Song S, Taylor D, Waddell N, Wood S, Xu Q, Wu J, Pinese M, Cowley MJ, Lee HC, Jones MD, Nagrial AM, Humphris J, Chantrill LA, Chin V, Steinmann AM, Mawson A, Humphrey ES, Colvin EK, Chou A, Scarlett CJ, Pinho AV, Giry-Laterriere M, Rooman I, Samra JS, Kench JG, Pettitt JA, Merrett ND, Toon C, Epari K, Nguyen NQ, Barbour A, Zeps N, Jamieson NB, Graham JS, Niclou SP, Bjerkvig R, Grützmann R, Aust D, Hruban RH, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Wolfgang CL, Morgan RA, Lawlor RT, Corbo V, Bassi C, Falconi M, Zamboni G, Tortora G, Tempero MA, Gill AJ, Eshleman JR, Pilarsky C, Scarpa A, Musgrove EA, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518: 495-501 [PMID: 25719666 DOI: 10.1038/nature14169]
- 39 Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch AM, Gingras MC, Miller DK, Christ AN, Bruxner TJ, Quinn MC, Nourse C, Murtaugh LC, Harliwong I, Idrisoglu S, Manning S, Nourbakhsh E, Wani S, Fink L, Holmes O, Chin V, Anderson MJ, Kazakoff S, Leonard C, Newell F, Waddell N, Wood S, Xu Q, Wilson PJ, Cloonan N, Kassahn KS, Taylor D, Quek K, Robertson A, Pantano L, Mincarelli L, Sanchez LN, Evers L, Wu J, Pinese M, Cowley MJ, Jones MD, Colvin EK, Nagrial AM, Humphrey ES, Chantrill LA, Mawson A, Humphris J, Chou A, Pajic M, Scarlett CJ, Pinho AV, Giry-Laterriere M, Rooman I, Samra JS, Kench JG, Lovell JA, Merrett ND, Toon CW, Epari K, Nguyen NQ, Barbour A, Zeps N, Moran-Jones K, Jamieson NB, Graham JS, Duthie F, Oien K, Hair J, Grützmann R, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Wolfgang CL, Morgan RA, Lawlor RT, Corbo V, Bassi C, Rusev B, Capelli P, Salvia R, Tortora G, Mukhopadhyay D, Petersen GM, Munzy DM, Fisher WE, Karim SA, Eshleman JR, Hruban RH, Pilarsky C, Morton JP, Sansom OJ, Scarpa A, Musgrove EA, Bailey UM, Hofmann O, Sutherland RL, Wheeler DA, Gill AJ, Gibbs RA, Pearson JV, Waddell N, Biankin AV, Grimmond SM. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016; 531: 47-52 [PMID: 26909576 DOI: 10.1038/nature16965]
- 40 Wang X. Gene mutation-based and specific therapies in precision medicine. *J Cell Mol Med* 2016; 20: 577-580 [PMID: 26994883 DOI: 10.1111/jcmm.12722]
- 41 Peck RW. The right dose for every patient: a key step for precision medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 145-146 [PMID: 26669674 DOI: 10.1038/nrd.2015.22]
- 42 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.

J Clin Oncol 2007; 25: 1960-1966 [PMID: 17452677 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525]

43 Strumberg D SB, Ebert MP. Phase II, randomized, double-blind placebo-controlled trial of nimotuzumab plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2013; 30: 4009

44 Seicean A, Petrusel L, Seicean R. New targeted therapies in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6127-6145 [PMID: 26034349 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6127]

45 Chen R, Peng PC, Wen B, Li FY, Xie S, Chen G, Lu J, Peng Z, Tang SB, Liang YM, Deng X. Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Oncol* 2016; 9: 32-40 [PMID: 26947879 DOI: 10.1016/j.tranon.2015.11.010]

46 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703 [PMID: 24131140 DOI: 10.1056/NEJMoa1304369]

47 Zheng X, Carstens JL, Kim J, Scheible M, Kaye J, Sugimoto H, Wu CC, LeBleu VS, Kalluri R. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature* 2015; 527: 525-530 [PMID: 26560028 DOI: 10.1038/nature16064]

48 McLeod HL. Precision medicine to improve the risk and benefit of cancer care: genetic factors in vincristine-related neuropathy. *JAMA* 2015; 313: 803-804 [PMID: 25710656 DOI: 10.1001/jama.2015.1086]

49 Van den Abbeele AD, Krajewski KM, Tirumani SH, Fennessy FM, DiPiro PJ, Nguyen QD, Harris GJ, Jacene HA, Lefever G, Ramaiya NH. Cancer Imaging at the Crossroads of Precision Medicine: Perspective From an Academic Imaging Department in a Comprehensive Cancer Center. *J Am Coll Radiol* 2016; 13: 365-371 [PMID: 26774886 DOI: 10.1016/j.jacr.2015.11.002]

50 Tsimberidou AM, Eggermont AM, Schilsky RL. Precision cancer medicine: the future is now, only better. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; 34: 61-69 [PMID: 24857061 DOI: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.61]

51 Ravegnini G, Angelini S. Toward Precision Medicine: How Far Is the Goal? *Int J Mol Sci* 2016; 17: 245 [PMID: 27072416 DOI: 10.3390/ijms17020245]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

肠道菌群微环境与结直肠癌的关系研究进展

秧茂盛, 周密

秧茂盛, 吉首大学医学院转化医学研究中心 湖南省吉首市 416000

周密, 重庆医科大学附属第一医院药学部 重庆市 400016

秧茂盛, 教授, 主要从事复杂性疾病的病理机制与临床治疗研究.

作者贡献分布: 本文由秧茂盛与周密共同完成.

通讯作者: 秧茂盛, 教授, 416000, 湖南省吉首市大田湾, 吉首大学医学院转化医学研究中心. 1724041576@qq.com
 电话: 0743-8759168

收稿日期: 2016-04-17

修回日期: 2016-06-21

接受日期: 2016-06-27

在线出版日期: 2016-12-28

Relationship between intestinal flora microenvironment and colorectal cancer

Mao-Sheng Yang, Mi Zhou

Mao-Sheng Yang, Research Center of Translational Medicine, Jishou University School of Medicine, Jishou 416000, Hu'nan Province, China

Mi Zhou, Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Mao-Sheng Yang, Professor, Research Center of Translational Medicine, Jishou University School of Medicine, Datianwan Campus, Jishou 416000, Hu'nan Province, China. 1724041576@qq.com

Received: 2016-04-17

Revised: 2016-06-21

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-12-28

Abstract

Intestinal flora is a hot research topic. Studies

suggest that intestinal flora is associated with the development of metabolic diseases, autoimmune diseases, neurological disorders, cognitive and behavioral disorders, cancer and so on. In this paper, we retrieved and analyzed the literature published in the past ten years which studied the relationship between microbiota microenvironment and colorectal cancer. We discuss the definitions of intestinal flora, microbiota microenvironment and colorectal cancer, the composition of intestinal flora, imbalance of intestinal flora, correlation between microbiota microenvironment and colorectal cancer, and the pathophysiology of colorectal cancer associated with microbiota microenvironment, with an aim to reveal the role of intestinal flora microenvironment in the pathogenesis of colorectal cancer, and to provide ideas and clues for the development of new intestinal flora-targeted approaches for prevention and treatment of colorectal cancer.

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

Key Words: Colorectal cancer; Intestinal flora; Microbiota microenvironment; Pathological mechanism; Bacterial toxin

Yang MS, Zhou M. Relationship between intestinal flora microenvironment and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4759-4765 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4759.htm>
 DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4759>

摘要

肠道菌群是目前研究的热点领域, 现有的研究结果提示: 肠道菌群可能与代谢性疾病、免疫性疾病、神经系统疾病、认知与行为

背景资料

虽然对结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的诊疗研究已取得了很大进展, 但有效的CRC预防和治愈方法仍然处在探索阶段. 近10余年来的研究结果表明: 肠道菌群微环境在CRC的自然发生过程中可能起着不可忽视的作用, 有可能成为CRC预防和治疗的新的靶点.

同行评议者

王秀伶, 教授, 河北农业大学生命科学学院制药工程系; 陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学·中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室

最新的研究成果提示, 免疫功能调节基因可参与调控肿瘤的侵袭性, 并介导了宿主与菌群或病原体之间的相互作用, 进一步印证了免疫、菌群与肿瘤之间存在着密切关系, 值得深入研究。

失常、癌症等多种疾病相关. 本文检索和分析了近10余年来有关肠道菌群及其微环境与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)关系的研究成果, 从肠道菌群及其微环境与CRC的定义、健康与CRC状态下的肠道菌群构成、肠道菌群的失调方式、肠道菌群微环境与CRC的相关性、肠道菌群微环境与CRC的病理生理机制等5个方面进行了综述, 期望能够为揭示肠道菌群微环境在CRC的发生与发展病理机制中的作用, 以及以肠道菌群微环境为靶向的、新的CRC预防和治疗手段的研发提供思路和线索。

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

关键词: 结直肠癌; 肠道菌群; 肠道菌群微环境; 病理机制; 细菌毒素

核心提要: 通过改变不健康的饮食习惯或应用益生菌来恢复肠道菌群的生理平衡状态、调控肠道炎症的发生, 可能有益于对结直肠癌的预防和治疗。

秧茂盛, 周密. 肠道菌群微环境与结直肠癌的关系研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4759-4765 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4759.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4759>

0 引言

肠道菌群是对寄居在人体肠道内微生物群落的总称, 是近年来微生物学和医学的研究热点之一. 肠道菌群与人体之间不仅是共存关系, 而且是对彼此具有重要影响的共生关系, 科学家们将其称之为人体的另一个器官^[1-3]. 肠道菌群微环境是指在一定的结构空间内, 菌群及其代谢产物与宿主相互作用后, 形成的能独立进行物质、能量、信息交流的相对稳定的生物系统^[4,5]. 肠道菌群微环境在促进食物的消化吸收、维持肠道正常生理功能、调节免疫及拮抗病原微生物等方面具有不可替代的重要作用^[6-8]. 肠道在行使消化代谢功能的同时, 有一系列免疫调控机制来维持免疫耐受, 以阻止病原微生物通过肠道静脉系统进入全身血液循环. 正常情况下, 肠道黏膜能够屏障多种危险因素, 维持稳态. 一旦既有平衡被打破, 肠道微环境改变, 肠道微生物将会诱发炎症反应, 持续性的炎症刺激可损伤肠黏膜、黏膜下肌层,

甚至肠浆膜, 从而引起各种肠道疾病.

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界第三高发癌症, 严重影响着人类健康; 而且, 80%以上的CRC患者没有家族史、属于散发病例^[9-11]. 也就是说, 环境因素很可能在大多数CRC的发生与发展上发挥着重要的作用. 肠道菌群微环境是否参与介导CRC的病理过程^[12,13], 是一个很有趣的、重要的科学问题, 值得深入研究. 为此, 本文就近10余年来国内外有关肠道菌群微环境与CRC的关系研究进展作一综述, 期望可以为揭示肠道菌群微环境在CRC的发生与发展过程中的作用提供新的见解.

1 肠道菌群及其微环境

肠道菌群是指寄居机体胃肠道中的各种微生物的总称. 肠道菌群按一定的比例组合, 各菌种之间互相制约、互相依存, 在质和量上维持一种生态平衡. 人体肠道拥有数量庞大的微生物^[14-16], 包括细菌、病毒、古生菌等; 其中, 又以细菌为主, 数量达到10¹⁴. 肠道菌群主要被分为3大类: (1)益生菌, 是指对身体健康有益处的细菌, 如双歧杆菌、乳酸杆菌等; (2)条件致病菌, 是指正常情况下不致病, 当肠道微环境改变或菌群平衡关系被打破时, 可以诱发疾病的细菌, 如大肠杆菌等; (3)致病菌, 是指正常情况下也能引起疾病的细菌, 如葡萄球菌、肺炎链球菌、奈瑟球菌等.

肠道菌群对维系机体的生存和健康具有不可或缺的重要作用. 已有的研究结果提示, 肠道菌群至少具有如下生理功能: (1)抑制致病菌的侵入, 调整人体与微生物之间的平衡状态, 维持机体肠道的健康或生理状态; (2)免疫功能, 肠道菌群可通过刺激宿主产生免疫反应, 抑制病原菌在肠内繁殖; (3)排毒功能, 肠道菌群可调节肠道的蠕动和水分的吸收, 促进大便和有害物质的排泄; (4)营养作用, 肠道菌群能够合成或促进营养物质的吸收; (5)肠道菌群可通过降解、清除体内的致癌因子以及激活体内的抗肿瘤细胞因子等方式来发挥其抗肿瘤作用; (6)肠道菌群可通过减少氧自由基的生成、控制炎症反应等途径来发挥其延缓衰老的功能.

肠道菌群微环境是指肠道菌群与宿主共同塑造的肠道免疫平衡微环境. 这个肠道免疫平衡微环境, 对互利共生的双方都具有重要的

表 1 健康与CRC状态下的肠道菌群构成(%)

分组	厚壁菌门	拟杆菌门	放线菌门	变形菌门	梭杆菌门
健康对照组	57.20	32.00	2.22	2.82	2.20
结肠癌组	63.10	22.70	4.55	4.68	1.59

创新亮点

本文系统阐述了肠道菌群微环境中肠道菌群失调、肠道炎症、肠道细菌毒素作用以及共生微生物失调等与CRC疾病进展的关系。

意义。肠道菌群微环境处于生态平衡时, 益生菌群通过产生细菌素、抗生素和其他代谢产物, 以及通过争夺营养和生存空间来维持菌群微环境的稳态^[6]。当肠道菌群微环境平衡被打破, 进而引发免疫反应, 则可诱发肠易激综合征、克罗恩病、溃疡性结肠炎等疾病; 此外, 内分泌系统疾病、中枢神经系统疾病、类风湿性关节炎等疾病可能也与肠道菌群微环境的改变有关^[17-19]。

2 CRC

CRC是指发生在机体下消化系统结肠部位的恶性肿瘤, 绝大多数为腺癌, 好发于乙状结肠, 其次是盲肠与升结肠^[20,21]。由于社会环境与饮食文化的改变, CRC在我国的发病率显著增高, 目前位居恶性肿瘤的第4位; 长期的多油、高糖、高碳水化合物饮食与CRC的高风险密切相关^[20,22]。当肠道菌群微环境发生改变时, 可导致CRC的发生^[14,23]。

3 健康与CRC状态下的肠道菌群构成

在机体肠道细菌样本中^[24,25], 厚壁菌门和拟杆菌门是丰度最高的两大门类, 其次是放线菌门、变形菌门、梭杆菌门(表1)。在门的水平上, 健康与CRC状态下的肠道菌群样本之间存在明显差异^[26,27]。上述发现暗示, 肠道菌群的差异具有成为CRC预测或诊断指标的潜力。

当肠道发生早期癌前病变时, 肠道菌群就已经发生了显著性的改变^[26,27]。CRC患者肠道菌群失调的一个显著特征是条件性致病菌的显著增加^[17,24,28]。例如: 在CRC患者的肠道中, 柔嫩梭菌、球形梭菌、致病性大肠杆菌的丰度要明显高于健康对照组。此外, 肠道菌群失调的另一个显著特征是生产丁酸盐的菌种明显减少^[17,24,29]。现有的研究表明, 丁酸盐参与调控结肠上皮细胞的增殖和凋亡, 具有一定的降低肠道炎症和CRC发病风险的能力, 在维持肠道稳态中发挥着重要的作用; 随着条件性致病菌数量的增加, 益生菌(比如: 生产丁酸

盐的菌种)数量的减少, 可显著提高CRC的发病风险^[24,30]。宿主肠道菌群的变化不仅出现在CRC的早期阶段, 而且贯穿CRC发生与发展的全过程^[31-33]。可见, 肠道菌群的改变可作为一种生物学指标: (1)可用于评估机体的健康状态; (2)可用于预测CRC的发病风险及其预后。

4 肠道菌群的失调方式

研究^[34,35]表明, CRC患者肠道菌群的失调主要包括下列3种方式: (1)菌群结构的改变。肠道菌群种类和数量在长期高糖、高脂饮食, 长期使用药物, 以及随着宿主年龄的增长等因素的影响下, 会导致肠道菌群构成发生明显变化, 原有的稳态受到破坏; (2)肠道菌群发生移位。在肠道黏膜组织出现损伤或者宿主发生创伤、大出血、心源性休克或感染性休克等病理情况下, 肠道黏膜上皮细胞的通透性增加, 引起肠道菌群进入肠道组织内、甚至进入机体的血液循环中, 从而对机体产生局部或全身损害; (3)肠道菌群之间发生基因转移。当肠道微环境发生变化时, 益生菌可通过基因转移途径转变成致病菌, 使得致病菌数量大增, 引发肠道菌群失调症。

CRC的发生与发展过程涉及众多环节, 目前对其病理机制的认识仍十分有限, 遗传背景、免疫状况、饮食习惯、环境因素等都可能与此有关^[36-38]。最近的动物实验结果提示, 肠道菌群失调可能是诱发CRC的关键因素之一^[26], 进一步验证了“肠道菌群的改变可以促进CRC发生”的假说。

5 肠道菌群微环境与CRC的相关性

肠道中的微生物种类和数量众多, 参与宿主的糖、蛋白质、脂质、维生素等营养物质的代谢, 调控机体的免疫功能, 对维系宿主的健康发挥着不可替代的作用。肠道菌群在肠道微环境中始终处于一种动态平衡状态, 一旦肠道菌群动态平衡状态被打破, 将引发各种疾病。研究结果提示, CRC人群与健康人群肠道微生物

应用要点
调节肠道菌群微环境、纠正肠道菌群失调、控制肠道炎症以及拮抗肠道细菌毒素作用, 在CRC的防治上具有潜在的应用前景。

构成存在差异^[24], CRC的发生和发展与遗传、免疫、环境、饮食和生活习惯等风险因素有关, 但是CRC的确切病理机制目前尚不清楚。

来自动物的试验结果^[17,26]表明, 无菌动物肠道炎症和CRC的发生率极低, 但一旦将失调的肠道菌群移植到无菌动物肠道内, 肠道炎症和CRC的发病率都会显著升高。这些结果暗示: 肠道菌群的稳态是维系肠道健康的基础与保障, 证实了肠道菌群微环境与CRC之间的密切相关性。然而, 上述结论尚缺乏来自人类的直接证据, 有待今后进一步的探索和深入研究。

6 肠道菌群微环境与CRC的病理生理机制

6.1 炎性机制 炎症、免疫、肿瘤之间存在着相互关联的“三角纽带”关系, 癌症的发生发展往往与炎症密切相关。例如: 慢性肝炎与肝癌。此外, 炎症的发生又往往伴随有免疫能力的改变; 而肠道菌群则在这一关系中发挥着“立交桥”式的功能(图1)。正常情况下, 免疫系统能及时发现并清理发生基因突变的细胞, 但在菌群微环境紊乱的情况下, 肠道免疫耐受被打破, 导致炎症的发生^[39,40]。肠道炎症可刺激炎性细胞及白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-17、IL-23、肿瘤坏死因子- α 等炎性介质释放, 制造了一个免疫抑制、炎症持续激活的微环境, 通过其介导的细胞通路让肿瘤免疫失灵; 同时, 激活转录因子核因子- κ B和STAT3, 激活微环境中与生长因子激活相关的Wnt等信号通路, 促进基因突变细胞的增殖^[41-43]; 促炎症反应信号通路的异常激活, 加剧肠道黏膜上皮细胞的损伤, 进一步恶化肠道菌群微环境的破坏, 使肠道处于长期慢性炎症状态, 继而增加CRC的发生率。Wilson等^[44]和Sester等^[45]的最新研究表明, 免疫功能调节基因AIM2参与调控CRC的侵袭性, 并介导菌群或病原体与宿主之间的相互作用。进一步证实了免疫、菌群与肿瘤相互之间存在着密切的相关性。

6.2 细菌毒素机制 研究发现失调菌群的代谢能力发生了改变, 并且能够释放多种细菌毒素。例如: 硫化氢、次级胆汁酸。硫化氢是肠道内硫酸盐还原菌降解有机物的代谢产物, 而CRC患者体内硫化氢含量明显高于健康个体^[1,46,47]。硫化氢可直接损伤肠道黏膜上皮细胞, 通过诱导DNA损伤、黏膜炎症、上皮细胞过度增长, 同时抑制丁酸盐的利用, 促进CRC的发生

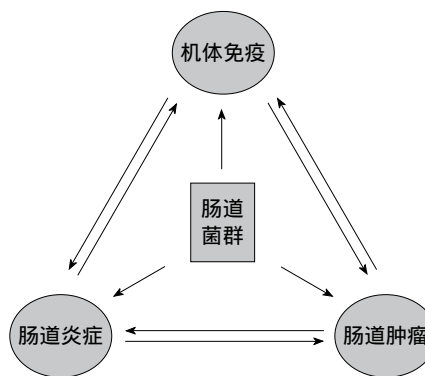


图1 肠道菌群与炎症、免疫、肿瘤之间的关系示意图。

与发展。次级胆汁酸^[24]是7 α 脱羟基菌的代谢产物, 可促进炎症反应, 通过诱导肠道上皮细胞DNA损伤、诱导活性氧簇的产生等方式来增加CRC的发病风险。

细菌毒素对肠道上皮细胞产生的毒性作用, 可诱发结肠炎等肠道疾病, 肠道屏障功能的损伤又会破坏免疫系统的稳态, 反复受损的、不能完全修复的黏膜上皮细胞就可发生癌变^[36,48]。

7 结论

CRC是一种诱因和发病过程都十分复杂的疾病, 我们推测CRC的发生可能与多种肠道细菌及其微环境密切相关。宿主的基因组相对稳定, 而肠道菌群的基因组则灵活多变; 通过改变不健康的饮食习惯、应用益生菌来平衡肠道菌群, 减少炎症发生, 可在一定程度上发挥预防或辅助治疗CRC的作用。因此, 全面系统地研究肠道菌群微环境与CRC的相互关系, 可对CRC的预防、诊断、治疗和预后等产生重要的影响, 深入探讨肠道菌群微环境在CRC病理机制中的地位与作用, 将具有巨大理论和社会经济价值。

正常情况下, 依赖于肠道菌群微环境的稳定, 肠道可保持其免疫平衡状态; 但是当上述肠道菌群的稳定状态被打破后, 微生物就会在肠道引发长期慢性的炎症反应, 形成“损伤-修复-损伤”的恶性循环, 使肠道组织细胞出现病理损伤或癌变^[39,49-51]。

本文所涉及的研究均着眼于“在CRC的发生与发展过程中, 肠道菌群微环境发生了怎样的改变”以及“肠道菌群微环境的这种改变是如何影响CRC的发生与发展的”等两个

主题. 我们相信, 如能彻底阐明上述的两个主题, 就可为CRC的预防、诊断、治疗和预后等提供新的思路 and 研发方向.

8 参考文献

- 1 Goodman AL, Gordon JI. Our unindicted coconspirators: human metabolism from a microbial perspective. *Cell Metab* 2010; 12: 111-116 [PMID: 20674856 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.07.001]
- 2 Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol* 2015; 52: 7577-7587 [PMID: 26604335 DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1]
- 3 Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, Giusto M, Schippa S, Merli M, Thalheimer U. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16795-16810 [PMID: 25492994 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16795]
- 4 Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: 65 [PMID: 20140211 DOI: 10.1371/journal.pone.0009085]
- 5 Li Y, Liu XY, Ma MM, Qi ZJ, Zhang XQ, Li Z, Cao GH, Li J, Zhu WW, Wang XZ. Changes in intestinal microflora in rats with acute respiratory distress syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5849-5858 [PMID: 24914345 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5849]
- 6 Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 151-167 [PMID: 25563215 DOI: 10.1007/s00431-014-2476-2]
- 7 Bellido F, Guinó E, Jagmohan-Changur S, Seguí N, Pineda M, Navarro M, Lázaro C, Blanco I, Vasen HF, Moreno V, Capellá G, Wijnen JT, Valle L. Genetic variant in the telomerase gene modifies cancer risk in Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 511-516 [PMID: 22948024 DOI: 10.1038/ejhg.2012.204]
- 8 Donehower LA, Creighton CJ, Schultz N, Shinbrot E, Chang K, Gunaratne PH, Muzny D, Sander C, Hamilton SR, Gibbs RA, Wheeler D. MLH1-silenced and non-silenced subgroups of hypermutated colorectal carcinomas have distinct mutational landscapes. *J Pathol* 2013; 229: 99-110 [PMID: 22899370 DOI: 10.1002/path.4087]
- 9 Jobin C. Colorectal cancer: looking for answers in the microbiota. *Cancer Discov* 2013; 3: 384-387 [PMID: 23580283 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0042]
- 10 McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, Jacobs EJ, Campbell PT. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2773-2782 [PMID: 23816965 DOI: 10.1200/JCO.2013.49.1126]
- 11 Kuiper JG, Phipps AI, Neuhauser ML, Chlebowski RT, Thomson CA, Irwin ML, Lane DS, Wactawski-Wende J, Hou L, Jackson RD, Kampman E, Newcomb PA. Recreational physical

- activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 1939-1948 [PMID: 23053793 DOI: 10.1007/s10552-012-0071-2]
- 12 O'Callaghan NJ, Toden S, Bird AR, Topping DL, Fenech M, Conlon MA. Colonocyte telomere shortening is greater with dietary red meat than white meat and is attenuated by resistant starch. *Clin Nutr* 2012; 31: 60-64 [PMID: 21963168 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.09.003]
- 13 Chin CC, Kuo YH, Yeh CY, Chen JS, Tang R, Changchien CR, Wang JY, Huang WS. Role of body mass index in colon cancer patients in Taiwan. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4191-4198 [PMID: 22919253 DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4191]
- 14 Jawad N, Direkze N, Leedham SJ. Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Recent Results Cancer Res* 2011; 185: 99-115 [PMID: 21822822 DOI: 10.1007/978-3-642-03503-6-6]
- 15 Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2101-2114.e5 [PMID: 20420949 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.058]
- 16 Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, Ye C, Saltz LB, Mayer RJ, Mowat RB, Whittom R, Hantel A, Benson A, Wigler DS, Venook A, Fuchs CS. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1702-1711 [PMID: 23136358 DOI: 10.1093/jnci/djs399]
- 17 Szabo G, Bala S, Petrasek J, Gattu A. Gut-liver axis and sensing microbes. *Dig Dis* 2010; 28: 737-744 [PMID: 21525758 DOI: 10.1159/000324281]
- 18 Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 16365-16385 [PMID: 23965959 DOI: 10.3390/ijms140816365]
- 19 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6: e16393 [PMID: 21297998 DOI: 10.1371/journal.pone.0016393]
- 20 Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, Shipley MJ, Brunner EJ, Cade JE, Burley VJ, Mishra G, Stephen AM, Kuh D, White IR, Luben R, Lentjes MA, Khaw KT, Rodwell Bingham SA. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 614-626 [PMID: 20407088 DOI: 10.1093/jnci/djq092]
- 21 Fadhil W, Ibrahim S, Seth R, AbuAli G, Ragunath K, Kaye P, Ilyas M. The utility of diagnostic biopsy specimens for predictive molecular testing in colorectal cancer. *Histopathology* 2012; 61: 1117-1124 [PMID: 22882224 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04321.x]
- 22 Dovitinib synergizes with oxaliplatin in suppressing cell proliferation and inducing apoptosis in colorectal cancer cells regardless of RAS-RAF mutation status. *Mol Cancer* 2014; 13: 21 [PMID: 24495750 DOI: 10.1186/1476-4598-13-21]
- 23 Zoratto F, Rossi L, Verrico M, Papa A, Basso E, Zullo A, Tomao L, Romiti A, Lo Russo G, Tomao S. Focus on genetic and epigenetic events

□名词解释

肠道菌群: 是指寄居机体胃肠道中的各种微生物的总称;
 肠道菌群微环境: 是指肠道菌群与宿主共同塑造的肠道免疫平衡微环境;
 结直肠癌(CRC): 是指发生在机体下消化系统结肠部位的恶性肿瘤, 绝大多数为腺癌, 好发于乙状结肠, 其次是盲肠与升结肠.

□ 同行评价

肠道菌群是目前研究的热点, 本文对肠道菌群微环境与CRC的关系进行了较为全面的阐述, 作者紧扣肠道菌群和CRC的主题展开论述, 思路清晰, 书写流畅, 具有一定的理论意义和临床指导价值。

of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis. *Tumour Biol* 2014; 35: 6195-6206 [PMID: 25051912 DOI: 10.1007/s13277-014-1845-9]

24 王生, 晓星, 余鹏飞, 徐小涛, 王一飞, 刘莉, 梅其炳. 肠道菌群失调与结直肠癌发生发展之间关系的研究进展. *中国药理学通报* 2014; 30: 1045-1048

25 Abraham RM, Zhang Q, Odum N, Wasik MA. The role of cytokine signaling in the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Biol Ther* 2011; 12: 1019-1022 [PMID: 22236880 DOI: 10.4161/cbt.12.12.18144]

26 Zhu Q, Jin Z, Wu W, Gao R, Guo B, Gao Z, Yang Y, Qin H. Analysis of the intestinal lumen microbiota in an animal model of colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e90849 [PMID: 24603888 DOI: 10.1371/journal.pone.0090849]

27 Ponzoni M, Ferreri AJ, Mappa S, Pasini E, Govi S, Facchetti F, Fanoni D, Tucci A, Vano A, Doglioni C, Berti E, Dolcetti R. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in a series of 98 primary cutaneous lymphomas. *Oncologist* 2011; 16: 1582-1588 [PMID: 22071292 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0108]

28 Castillo-Carranza DL, Lasagna-Reeves CA, Kaye R. Tau aggregates as immunotherapeutic targets. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013; 5: 426-438 [PMID: 23277060 DOI: 10.2741/S381]

29 Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell* 2012; 148: 1204-1222 [PMID: 22424230 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.040]

30 Potter H, Wisniewski T. Apolipoprotein e: essential catalyst of the Alzheimer amyloid cascade. *Int J Alzheimers Dis* 2012; 2012: 489428 [PMID: 22844635 DOI: 10.1155/2012/489428]

31 Chong ES. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 351-374 [PMID: 24068536 DOI: 10.1007/s11274-013-1499-6]

32 Bazett M, Haston CK. Airway hyperresponsiveness in FVB/N delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mice. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 378-383 [PMID: 24373976 DOI: 10.1016/j.jcf.2013.11.010]

33 Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NW, Bijvelds MJ, Scholte BJ, Nieuwenhuis EE, van den Brink S, Clevers H, van der Ent CK, Middendorp S, Beekman JM. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med* 2013; 19: 939-945 [PMID: 23727931 DOI: 10.1038/nm.3201]

34 Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, Hussein IH, Jurjus A, Leone A. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18121-18130 [PMID: 25561781 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18121]

35 Coyte KZ, Schluter J, Foster KR. The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability. *Science* 2015; 350: 663-666 [PMID: 26542567 DOI: 10.1126/science.aad2602]

36 Heinig RL, Paaijmans KP, Hancock PA, Thomas MB. The potential for fungal biopesticides to reduce malaria transmission under diverse environmental conditions. *J Appl Ecol* 2015; 52: 1558-1566 [PMID: 26792946 DOI: 10.1007/s13668-012-0032-0]

37 Edgar RC, Haas BJ, Clemente JC, Quince C, Knight R. UCHIME improves sensitivity and speed of chimera detection. *Bioinformatics* 2011; 27: 2194-2200 [PMID: 21700674 DOI: 10.1093/bioinformatics/btr381]

38 Hoffman LR, Pope CE, Hayden HS, Heltshe S, Levy R, McNamara S, Jacobs MA, Rohmer L, Radey M, Ramsey BW, Brittnacher MJ, Borenstein E, Miller SI. *Escherichia coli* dysbiosis correlates with gastrointestinal dysfunction in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 396-399 [PMID: 24178246 DOI: 10.1093/cid/cit715]

39 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]

40 Rehman A, Sina C, Gavrilova O, Häslér R, Ott S, Baines JF, Schreiber S, Rosenstiel P. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut* 2011; 60: 1354-1362 [PMID: 21421666 DOI: 10.1136/gut.2010.216259]

41 Fukata M, Abreu MT. Pathogen recognition receptors, cancer and inflammation in the gut. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 680-687 [PMID: 19828376 DOI: 10.1016/j.coph.2009.09.006]

42 Kahouli I, Tomaro-Duchesneau C, Prakash S. Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1107-1123 [PMID: 23558140 DOI: 10.1099/jmm.0.048975-0]

43 Alkadhi S, Kunde D, Cheluvappa R, Randall-Demllo S, Eri R. The murine appendiceal microbiome is altered in spontaneous colitis and its pathological progression. *Gut Pathog* 2014; 6: 25 [PMID: 25002910 DOI: 10.1186/1757-4749-6-25]

44 Wilson JE, Petrucci AS, Chen L, Koblansky AA, Truax AD, Oyama Y, Rogers AB, Brickey WJ, Wang Y, Schneider M, Mühlbauer M, Chou WC, Barker BR, Jobin C, Allbritton NL, Ramsden DA, Davis BK, Ting JP. Inflammasome-independent role of AIM2 in suppressing colon tumorigenesis via DNA-PK and Akt. *Nat Med* 2015; 21: 906-913 [PMID: 26107252 DOI: 10.1038/nm.3908]

45 Sester DP, Sagulenko V, Thygesen SJ, Cridland JA, Loi YS, Cridland SO, Masters SL, Genske U, Hornung V, Andoniu CE, Sweet MJ, Degli-Esposti MA, Schroder K, Stacey KJ. Deficient NLRP3 and AIM2 Inflammasome Function in Autoimmune NZB Mice. *J Immunol* 2015; 195: 1233-1241 [PMID: 26116505 DOI: 10.4049/jimmunol.1402859]

46 Brunden KR, Yao Y, Potuzak JS, Ferrer NI, Ballatore C, James MJ, Hogan AM, Trojanowski JQ, Smith AB, Lee VM. The characterization of microtubule-stabilizing drugs as possible therapeutic agents for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Pharmacol Res* 2011; 63: 341-351 [PMID: 21163349 DOI: 10.1016/j.phrs.2010.12.002]

47 Figueira ML, Ouakinin S. Gender-related endocrinological dysfunction and mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23: 369-372 [PMID: 20495459 DOI: 10.1097/YCO.0b013e3283399b86]

48 Tellefsen CH, Vogt C. How important is placental

- examination in cases of perinatal deaths? *Pediatr Dev Pathol* 2011; 14: 99-104 [PMID: 20718631 DOI: 10.2350/10-07-0870-OA.1]
- 49 Chang KT, Keating S, Costa S, Machin G, Kingdom J, Shannon P. Third-trimester stillbirths: correlative neuropathology and placental pathology. *Pediatr Dev Pathol* 2011; 14: 345-352 [PMID: 21345083 DOI: 10.2350/10-07-0882-OA.1]
- 50 Nelson KB, Blair E. The placenta and neurologic and psychiatric outcomes in the child: study design matters. *Placenta* 2011; 32: 623-625 [PMID: 21762984 DOI: 10.1016/j.placenta.2011.06.021]
- 51 Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1417-1424 [PMID: 10989405 DOI: 10.1001/jama.284.11.1417]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)所有作者均审阅过该文并同意发表, 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.

急性中毒的消化系统损害及对策

菅向东, 于光彩

■背景资料

急性中毒是目前临床常见的急危重症, 某些毒物中毒仍然具有很高的病死率。对于急性口服毒物中毒, 其消化系统的损害不容忽视, 由于毒物种类繁多, 不同的毒物理化性质不同, 毒作用机制差别很大, 治疗方法也不一样。本文对急性中毒的消化系统损害及对策进行较为详细的阐述。

菅向东, 于光彩, 山东大学齐鲁医院急诊科中毒科 山东省济南市 250012

菅向东, 教授, 博士生导师, 主要从事急危重症医学及中毒研究。

基金项目: 2012年国家临床重点专科建设基金资助项目, No. 2012650; 泰山学者建设工程专项经费基金资助项目, No. ts20130911; 山东省医药卫生重点实验室基金资助项目, No. 鲁卫科教国合字[2013]49号; 山东省重点研发计划基金资助项目, No. 2015GSF118038; 山东大学横向合作计划基金资助项目, Nos. 11671405, 11671423; 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目, Nos. 2014WS0150, 2013BJYB12。

作者贡献分布: 菅向东为课题主要负责人, 负责全面实施; 于光彩负责资料收集与总结。

通讯作者: 菅向东, 教授, 250012, 山东省济南市文化西路107号, 山东大学齐鲁医院急诊科中毒科。
jianxiangdongvip@163.com

收稿日期: 2016-04-27
 修回日期: 2016-06-15
 接受日期: 2016-06-21
 在线出版日期: 2016-12-28

Digestive system damage in acute poisoning and treatment strategy

Xiang-Dong Jian, Guang-Cai Yu

Xiang-Dong Jian, Guang-Cai Yu, Department of Emergency and Poisoning Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China

Supported by: 2012 National Key Clinical Specialty Construction Fund, No. 2012650; Taishan Scholar Program of Shandong Province, No. ts20130911; Fund of Shandong Provincial Medicine and Health Key Laboratory of Emergency and Critical Care Medicine, No. [2013]49; Shandong Provincial Key Research and Development Project, No. 2015GSF118038; Shandong University Scientific Research Project, Nos. 11671405 and 11671423; Shandong Provincial Science and Technology Development Plan Project on Medicine and Health Care, Nos. 2014WS0150 and

2013BJYB12.

Correspondence to: Xiang-Dong Jian, Professor, Department of Emergency and Poisoning Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, 107 Wenhua West Road, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. jianxiangdongvip@163.com

Received: 2016-04-27
 Revised: 2016-06-15
 Accepted: 2016-06-21
 Published online: 2016-12-28

Abstract

Acute intoxication is a common critical clinical condition. Poisoning patients tend to have an urgent onset, critical illness and rapid progression. If timely and reasonable treatment is not given, there will be a serious threat to patients' life. Drugs, alcohol, pesticides, and poisonous chemicals are clinically common toxic substances, and oral suicide is a major cause of poisoning. Therefore, suicidal patients absorb poison mainly through the digestive tract, and digestive system damage is common and serious. Awareness of digestive system damage in patients with acute poisoning and treatment measures has important clinical significance for improving the overall prognosis of these patients. This paper discusses the latest research progress in understanding digestive system damage in acute poisoning and treatment strategy.

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

Key Words: Acute poisoning; Digestive system damage; Treatment; Strategy

Jian XD, Yu GC. Digestive system damage in acute poisoning and treatment strategy. *Shijie Huaren*

□同行评议者

邱云峰, 主任医师, 上海市宝山区大场医院普外科; 卢秉久, 教授, 博士生导师, 辽宁中医药大学附属医院感染科

Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4766-4771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4766.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4766>

摘要

急性中毒是我国急诊科常见的临床急危重症, 中毒患者往往具有发病急、病情重、进展迅速等特点, 如不能得到及时合理救治, 可能会对患者生命造成严重威胁。药物、酒精、农药、有毒化学品等是临床常见的中毒毒物, 口服自杀是主要的中毒原因。自杀患者毒物主要经消化系统吸收, 因此消化系统损伤较为常见与严重。了解急性中毒患者消化系统损害及救治对策, 对改善中毒患者的整体预后具有重要临床意义。本文结合国内外相关最新研究进展, 就急性中毒的消化系统损害及治疗对策进行评述。

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

关键词: 急性中毒; 消化系统; 治疗; 对策

核心提要: 本文从中毒引起的消化系统腐蚀伤、中毒引起的肠衰竭、中毒引起的肝损害、中毒引起的胰腺损害、洗胃与全胃肠洗消技术等5个方面对急性中毒的消化系统损害及对策进行系统阐述, 内容紧扣当前急性中毒的临床实践, 为规范中毒性消化系统损害的诊断与治疗提供理论依据。

管向东, 于光彩. 急性中毒的消化系统损害及对策. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4766-4771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4766.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4766>

0 引言

急性中毒是急诊科常见的急危重症之一^[1], 每年都有大量的患者因中毒而丧失生命。我国急诊科常见的引起中毒的物质主要有药物、农药、有毒化学品、强酸、强碱、刺激性气体、有毒动植物、酒精、重金属、毒品等, 其中口服自杀为患者中毒的主要原因^[2-5]。由于毒物种类繁多, 毒物的毒理学特性存在差异, 中毒患者临床症状、脏器损伤及预后多不相同, 给临床救治带来一定困难, 药物中毒是我国常见急性中毒之一^[6], 而农药中毒则是我国主要的中毒性疾病。国内有毒植物种类繁多, 相关中毒事件时有发生^[7], 多为误食或使用偏方治

病所致; 有毒化学品虽成分明确, 但多数有毒化学品对机体的毒性尚不完全明确, 更无特效解毒剂。近年来随着一些具有解毒作用的药物逐渐被发现, 对中毒性疾病的救治起到积极的作用^[8], 但是, 目前大多数毒物仍无特效解毒剂, 中毒救治仍以促进排毒、保护脏器及、支持治疗和对症治疗为主。急性中毒患者早期给予积极合理的排毒治疗, 能改善整体预后。在催吐、洗胃、导泻、口服活性炭等基础治疗之上, 给予血液透析、血液灌流、活性炭和分子吸附再循环系统等措施可进一步消除血液中的毒物, 其中血液灌流是急性中毒患者常用的排毒治疗方式^[9-11]。口服中毒患者大部分毒物经肠道吸收, 及时合理排出肠道毒物, 可减少毒物吸收, 对改善患者整体预后尤为重要。本文就急性中毒患者消化系统损害及救治对策进行系统评述。

1 中毒引起的消化系统腐蚀伤

很多毒物对消化系统具有一定腐蚀性, 意外或自杀摄入强酸、强碱、强氧化剂、酚类、醛类等腐蚀性化合物可导致消化系统严重损伤, 并可导致周围其他组织器官损伤, 加重治疗的难度^[12]。一般认为碱性化合物对消化系统损伤较酸性化合物重, 因碱性腐蚀剂可使蛋白溶解、脂肪皂化, 强酸则以导致蛋白凝固坏死为主。腐蚀性毒物中毒多具有病情重, 病情进展迅速, 易于造成消化道糜烂、出血、穿孔、瘢痕狭窄等特点。轻度患者可给予内科保守治疗和/或内镜治疗^[13], 严重患者常需中毒科、胃肠科、普外科、心理科等科室协助治疗, 甚至需要紧急手术治疗^[14]。对于一些毒物口服后2-3 d才逐渐出现消化系统腐蚀损伤, 近年来逐渐引起重视, 同时, 对可引起消化系统亚急性损伤的毒物中毒也应引起重视^[15]。

口服中毒患者可伴有口腔黏膜的损伤^[16], 如口服强酸、强碱, 腐蚀性农药(如百草枯、乐果)等, 中毒患者可出现口腔、舌体、咽喉部位黏膜充血、水肿、糜烂或溃疡。对于腐蚀性毒物中毒均应及时漱口, 彻底清除口腔黏膜残留毒物, 并可给予适当中和剂, 以预防溃疡面的形成。对于腐蚀性口腔黏膜损伤, 康复新液、生长因子类药物、利多卡因等较为常用。研究^[17]显示康复新液可通过提高体内抗氧化酶超氧化物歧化酶活力、清除自由基、抑制

□研究前沿
中毒和创伤位居我国病死率排名第5位, 急性中毒领域研究的热点和重点目前仍然集中在中毒急危重症引起的MODS以及某些特殊毒物中毒方面。对于某些毒物引起的中毒, 比如百草枯中毒, 即使使用当前最先进的临床技术, 也挽救不了患者的生命。因此, 深入开展上述疾病的临床和基础研究、探讨有效的治疗措施是本专业亟待研究的问题。

创新点

本文对中毒引起的消化系统损害进行了深入细致的阐述, 同时对其治疗策略进行了较为详细的总结, 很多观点具有实用性、科学性和创新性, 目前同类文章报导尚不多见。

脂质过氧化反应等机制对口腔黏膜糜烂、溃疡发挥治疗作用。对于中毒所致的口腔疼痛, 可给予利多卡因漱口来缓解症状, 同时应注意口腔有无真菌、霉菌感染, 并及时给予制霉菌素等局部治疗。

强酸、强碱等腐蚀性毒物同时对消化系统产生严重的腐蚀损伤, 以食管损伤较为常见, 可引起上消化道的糜烂、溃疡、出血、梗阻、食管黏膜表层剥脱, 甚至破裂穿孔等^[18,19]。严重患者后期食管损伤常需借助外科手术治疗, 如食管破裂穿孔、食管瘢痕形成、食管狭窄等^[20,21]。中毒引起的食管黏膜表层剥脱症是一种特殊的食管损伤, 发病机制一般认为食管黏膜层及黏膜下层较为疏松, 毒物造成局部组织腐蚀坏死, 使食管黏膜表层(复层鳞状上皮层)与固有层分离, 剧烈呕吐等诱因使整个食管表层与固有层完全分离^[22]。腐蚀性毒物中毒患者洗胃应当慎重, 可口服鸡蛋清、牛奶等中和, 如消化系统无明显损伤, 一般不建议绝对禁饮食, 以免毒物在胃肠道内较长时间蓄积, 造成持续性损伤以及瘢痕形成, 乃至消化道狭窄及梗阻的发生。如服毒时间较长消化系统腐蚀严重, 原则上应避免洗胃, 以免引起消化道穿孔等严重的并发症, 可适当给予口服吸附性及保护性药物如活性炭及思密达等治疗。

2 中毒引起的肠衰竭

肠衰竭最早于1956年由Irving等^[23]提出, 是指肠道功能严重降低, 以致不能满足对食物的消化吸收。目前肠衰竭多指肠实质与/或功能的损伤, 导致消化、吸收营养与/或肠黏膜屏障功能产生障碍。肠衰竭可继发一系列并发症, 如相关的肝脏疾病、肾衰竭、胆汁淤积、肾结石、水电解质紊乱、中毒等^[24]。毒物引起的肠衰竭, 可能与毒物对消化系统的直接损伤及中毒导致的全身多器官功能损伤有关。严重中毒患者可发生肠功能衰竭, 表现为严重腹胀、肠梗阻、肠源性感染等, 一旦发生多预后不良。部分仅引起功能性胃肠功能紊乱的中毒, 预后相对较好, 如急性曼陀罗中毒等。及时清除肠道残留毒物, 合理的肠内营养^[25]及补充丙氨酰-谷氨酰胺为主的肠道营养氨基酸, 在一定情况下能预防肠道衰竭的发生。对于已经发生急性中毒性肠衰竭患者, 应当及时给予肠外营养^[26], 以保证患者能量供应。肠衰竭的患者多伴有肠

道黏膜损伤, 黏膜屏障功能遭到破坏, 大量细菌和内毒素可易位入血, 引起肠源性感染, 甚至危及生命。对于重度中毒患者应当综合评估胃肠功能, 及时发现胃肠功能障碍^[27]。

3 中毒引起的肝损害

肝脏是大多数毒物的代谢、转化的主要器官, 中毒患者多伴有肝脏损伤, 其损伤的严重程度与患者远期预后有一定关系^[28]。严重中毒患者可伴有肝细胞的损伤及肝内胆管阻塞, 出现转氨酶及胆红素的升高^[29]。对于具有肝毒性的毒物中毒更应注意肝功能的动态变化, 如稀料中毒、有机溶剂中毒、鱼胆中毒、毒蕈中毒、农药中毒、药物中毒等^[16,30-33]。毒物引起的肝损伤与毒物剂量与种类有一定关系^[34], 除毒物直接损伤肝脏细胞外, 肝内炎症介质及肝脏特异性免疫调控失调也是肝损伤的原因之一^[35]。黄疸患者应当结合胆红素升高的类型, 判断黄疸原因, 给予相应治疗。转氨酶升高患者, 应当鉴别是否合并肌肉组织的损伤, 常规复查肌酸激酶, 以排除肌肉组织损伤等因素。对肝损伤患者可检测患者甲胎蛋白, 以了解肝细胞的再生能力。肝损伤患者应检测凝血功能, 如病情严重应及时补充新鲜血浆及凝血因子。有研究^[36]显示, 慢性肝损伤与特异性的凝血系统的异常有关, 一方面肝病患者经常表现出凝血功能异常, 具有出血倾向及血栓风险, 另一方面凝血功能的异常可进一步导致肝脏疾病的进展。严重肝损伤可引起其他重要脏器的损伤, 如可导致急性肾损伤等^[37]。有效的清除氧化自由基, 能够减轻肝脏的缺血再灌注损伤^[38]。血液灌流可有效清除体内毒物、内源性炎症因子及血液中增高的胆红素, 降低他们对机体的损伤, 合理应用能够改善患者整体预后。严重肝损伤者可给予白蛋白治疗, 另外补充某些物质可能对肝损伤具有一定作用, 如N-乙酰半胱氨酸^[39]。干细胞能促进肝脏细胞再生^[40], 干细胞移植对中毒性肝损伤具有潜在的治疗价值。

4 中毒引起的胰腺损害

中毒诱发急性胰腺损伤在临床上时有发生, 中毒性胰腺损伤的早期症状可不明显, 易被其他急性中毒症状所掩盖, 对于中毒患者出现急性腹痛, 应考虑胰腺损伤可能, 常规检查胰腺功能, 注意有无淀粉酶及脂肪酶的升高, 并应辅

助检查C反应蛋白,必要时给予腹部影像学检查,以评估有无胰腺损伤^[41]。中毒所致胰腺损伤,除毒物对胰腺直接损伤外,还可能与中毒导致的胰液排出障碍有关。毒物直接损伤胰腺细胞、中毒引起机体缺氧、内环境改变等可使胰岛β细胞受损凋亡和坏死,患者血糖升高,甚至继发糖尿病发生^[42]。对合并有胰腺损伤的患者不恰当的治疗可破坏机体氧化-还原系统的平衡,增加氧化自由基对胰腺功能的损伤^[43]。我们曾报道过1例口服百草枯急性中毒患者^[44],伴有血淀粉酶、脂肪酶及血糖的升高,但无胰腺影像改变及腹痛的症状。对于患者服毒后仅伴有血淀粉酶的升高,可能为胰腺外其他部位胃肠道损伤所致,原则上不必绝对禁食。

5 洗胃与全胃肠洗消技术

对服毒患者的胃肠道毒物进行合理的处理与治疗,既能减轻毒物对胃肠道的损伤,改善患者胃肠道症状,降低肠衰竭的发生,又能够减少毒物吸收,减轻毒物对机体组织器官的损伤,改善患者的整体预后。口服中毒早期洗胃是必要的,研究^[45]显示,服毒后30-60 min内洗胃效果最佳,如无洗胃禁忌服毒6 h内均应彻底洗胃,在摄入具有减缓胃排空作用的毒物等特殊情况下,服毒超过6 h后洗胃仍能起到一定的毒物清除作用。有专家认为患者洗胃后应当绝对禁食一段时间,以促进胃肠功能的恢复,这在某种程度上延误了肠道毒物的清理,使胃以下消化系统隐藏的毒物持续吸收入血。血液灌流虽可清除吸收如血液中的毒物,如果消化系统毒物不能及时彻底清除,毒物可持续吸收入血,使血液中毒物维持在一定的有害水平,使机体持续受到毒物的损害。血液灌流在清除血液中毒物的同时,治疗性药物也被同时被清除,最终可能将影响患者的整体治疗效果与预后^[46]。因此,在临床实践中,依据患者的血毒浓度以及尿中的毒物检测水平来指导血液灌流的方法和次数具有重要的意义。全胃肠洗消技术是将30 g活性炭和30 g思密达分别溶入20%甘露醇各250 mL中分次口服^[47-49],能够及时彻底的清除患者胃肠道残留的毒素,其中的活性炭对各种毒素均有良好的吸附作用,蒙脱石散既具有吸附作用、同时又具有保护胃肠黏膜作用,并且能使剧毒农药百草枯失活,甘露醇具有导

泻作用,可使吸附毒物的活性炭和思密达迅速从肠道排除体外,这种方法简单易行,没有绝对的禁忌证,对包括口服强酸、强碱中毒等具有洗胃禁忌证的患者仍然可以进行。连续4 d的全胃肠洗消治疗,能够及时清除毒物并阻断毒物的肠肝循环,促进毒物排泄,对于改善患者的预后具有重要的意义^[50]。

应用要点
急性中毒特别是口服毒物中毒是常见的临床急危重症,某些剧毒毒物引起的中毒仍然具有较高的病死率,毒物的消化系统损害不容忽视。本文对口服毒物中毒引起的消化系统损害及对策进行了深入细致地述评,对临床医生正确识别和处理该类疾病、防止误诊误治具有较高的参考价值。

6 参考文献

- 1 菅向东, 杨晓光, 周启栋. 中毒急危重症诊断治疗学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1-10
- 2 何宁宁, 李凯, 宋维. 3772例急性药物中毒注册病例流行病学危险因素与预后分析. 检验医学与临床 2015; 12: 1418-1419
- 3 刘淑英, 赵敏, 王玉芝. 616例急性中毒患者流行病学调查. 中华急诊医学杂志 2004; 13: 400-402
- 4 董雪松, 王蕊, 孙大壮, 宋春青, 王玉芝, 刘淑英, 刘志. 2746例急性中毒患者流行病学调查. 临床急诊杂志 2016; 17: 211-213
- 5 杨立山, 李文峰, 奥海航, 丁勇, 陈伟, 马宗军. 2556例急性中毒病例临床资料分析. 宁夏医科大学学报 2011; 33: 826-828
- 6 Dart RC, Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Seifert SA, Heard SE, Krenzelok EP. Poisoning in the United States: 2012 emergency medicine report of the National Poison Data System. *Ann Emerg Med* 2015; 65: 416-422 [PMID: 25523411 DOI: 10.1016/j.annemergmed.2014.11.001]
- 7 Green BT, Welch KD, Panter KE, Lee ST. Plant toxins that affect nicotinic acetylcholine receptors: a review. *Chem Res Toxicol* 2013; 26: 1129-1138 [PMID: 23848825 DOI: 10.1021/tx400166f]
- 8 Kiyota K. Antidote update. *Nihon Rinsho* 2016; 74: 236-240 [PMID: 26915245]
- 9 Zilker T. Acute intoxication in adults - what you should know. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 31-46; quiz 43-46 [PMID: 24390849 DOI: 10.1055/s-0033-1359902]
- 10 Schaper A, Ceschi A, Deters M, Kaiser G. Of pills, plants, and paraquat: the relevance of poison centers in emergency medicine. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 104-109 [PMID: 23245927 DOI: 10.1016/j.ejim.2012.11.013]
- 11 刘晓冰, 菅向东, 刘玲, 陈学良. 血液净化治疗急性中毒的应用进展. 医学综述 2013; 19: 856-859
- 12 Chibishev AA, Simonovska N, Bozinovska C, Pereska Z, Smokovski I, Glasnovic M. Respiratory complications from acute corrosive poisonings in adults. *Mater Sociomed* 2014; 26: 80-83 [PMID: 24944527 DOI: 10.5455/msm.2014.26.80-83]
- 13 Chibishev A, Pereska Z, Simonovska N, Chibisheva V, Glasnovic M, Chitkushev LT. Conservative therapeutic approach to corrosive poisonings in adults. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1044-1049 [PMID: 23543337 DOI: 10.1007/s11605-013-2190-9]
- 14 Dray X, Cattani P. Foreign bodies and caustic lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 679-689 [PMID: 24160927 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.08.009]
- 15 Chibishev A, Pereska Z, Chibisheva V, Simonovska N. Clinical and epidemiological

□ 同行评价

本文具有实用性、科学性, 对急性中毒抢救与治疗有指导意义。

features of acute corrosive poisonings. *Med Arch* 2012; 66: 11-15 [PMID: 22937683 DOI: 10.5455/medarh.2012.66.s11-s15]

16 于光彩, 菅向东, 孙婧. 百草枯中毒致消化系统的损伤与治疗. *中华劳动卫生职业病杂志* 2015; 33: 716-718

17 王玉彩, 菅向东, 张忠臣, 宁琼, 赵波. 康复新液治疗百草枯引起的上消化道损伤的实验研究. *中华劳动卫生职业病杂志* 2012; 30: 220-222

18 Wang J, Kan B, Jian X, Wu X, Yu G, Sun J. Esophageal mucosa exfoliation induced by oxalic acid poisoning: A case report. *Exp Ther Med* 2016; 11: 208-212 [PMID: 26889241]

19 于光彩, 菅向东, 王洁茹, 孙婧, 宋成珍. 急性百草枯中毒致食管梗阻一例. *中华劳动卫生职业病杂志* 2015; 33: 59-60

20 Snarska J, Jacyna K, Janiszewski J, Shafie D, Iwanowicz K, Żurada A. Exceptionally rare cause of a total stomach resection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2582-2585 [PMID: 22654458 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2582]

21 Cabral C, Chirica M, de Chaisemartin C, Gornet JM, Munoz-Bongrand N, Halimi B, Cattani P, Sarfati E. Caustic injuries of the upper digestive tract: a population observational study. *Surg Endosc* 2012; 26: 214-221 [PMID: 21858575 DOI: 10.1007/s00464-011-1857-0]

22 刘会敏, 菅向东, 张伟, 周倩, 王洁茹, 毕研群, 叶秀香, 郭广冉. 口服百草枯中毒致食管黏膜表层剥脱症两例. *中华劳动卫生职业病杂志* 2012; 30: 798

23 Irving M. Ethical problems associated with the treatment of intestinal failure. *Aust N Z J Surg* 1986; 56: 425-427 [PMID: 3087336 DOI: 10.1111/j.1445-2197.1986.tb02345.x]

24 Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 173-185 [PMID: 27086884 DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.011]

25 Carlson GL, Dark P. Acute intestinal failure. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 347-352 [PMID: 20489609 DOI: 10.1097/MCC.0b013e328339fabe]

26 Atema JJ, Mirck B, Van Arum I, Ten Dam SM, Serlie MJ, Boermeester MA. Outcome of acute intestinal failure. *Br J Surg* 2016 Mar 21. [Epub ahead of print] [PMID: 26999497 DOI: 10.1002/bjs.10094]

27 Reintam Blaser A, Jakob SM, Starkopf J. Gastrointestinal failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 128-141 [PMID: 26835609 DOI: 10.1097/MCC.000000000000286]

28 Marengo A, Jouness RI, Bugianesi E. Progression and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 313-324 [PMID: 27063271 DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.010]

29 Yu G, Kan B, Jian X, Wang J, Sun J, Song C. A case report of acute severe paraquat poisoning and long-term follow-up. *Exp Ther Med* 2014; 8: 233-236 [PMID: 24944627 DOI: 10.3892/etm.2014.1727]

30 孙宝泉, 邹宪宝, 菅向东. 三氯丙烷中毒研究现状. *中华劳动卫生职业病杂志* 2015; 33: 555-557.

31 宋玲莉, 菅向东, 李海, 于光彩. 皮肤吸收三氯丙烷致肝损害1例. *中国工业医学杂志* 2015; 28: 428-429

32 宋玲莉, 菅向东, 李海, 于光彩. 毒蕈中毒致肝损害6例临床分析. *中国工业医学杂志* 2016; 29: 47-48

33 菅向东. 急性毒蕈中毒病例的临床分析. *中国工业医学杂志* 2000; 23: 341-342

34 Ballet F. Back to basics for idiosyncratic drug-induced liver injury: dose and metabolism make the poison. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 348-350 [PMID: 20576380 DOI: 10.1016/j.gcb.2010.04.015]

35 Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 267-276 [PMID: 27063467 DOI: 10.1038/cmi.2016.3]

36 Kopec AK, Joshi N, Luyendyk JP. Role of hemostatic factors in hepatic injury and disease: animal models de-liver. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1337-1349 [PMID: 27060337 DOI: 10.1111/jth.13327]

37 Wong F. Diagnosing and treating renal disease in cirrhotic patients. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016; 62: 253-266 [PMID: 27096702]

38 Uchiyama M, Tojo K, Yazawa T, Ota S, Goto T, Kurahashi K. Edaravone prevents lung injury induced by hepatic ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2015; 194: 551-557 [PMID: 25481526 DOI: 10.1016/j.jss.2014.11.011]

39 El Rahi C, Thompson-Moore N, Mejia P, De Hoyos P. Successful use of N-acetylcysteine to treat severe hepatic injury caused by a dietary fitness supplement. *Pharmacotherapy* 2015; 35: e96-e101 [PMID: 25823877 DOI: 10.1002/phar.1572]

40 Katselis C, Apostolou K, Feretis T, Papanikolaou I, Zografos GC, Toutouzias K, Papalois A. Role of Stem Cells Transplantation in Tissue Regeneration After Acute or Chronic Acetaminophen Induced Liver Injury. *J Invest Surg* 2016; 29: 112-120 [PMID: 26650889 DOI: 10.3109/08941939.2015.1086040]

41 Sun JK, Li WQ, Ni HB, Ke L, Tong ZH, Li N, Li JS. Modified gastrointestinal failure score for patients with severe acute pancreatitis. *Surg Today* 2013; 43: 506-513 [PMID: 23361596 DOI: 10.1007/s00595-013-0496-6]

42 Anděl M, Němcová V, Pavlíková N, Urbanová J, Cecháková M, Havlová A, Straková R, Večeřová L, Mandys V, Kovář J, Heneberg P, Trnka J, Polák J. Factors causing damage and destruction of beta-cells of the islets of Langerhans in the pancreas. *Vnitř Lek* 2014; 60: 684-690 [PMID: 25294754]

43 Gu C, Xu H. Effect of oxidative damage due to excessive protein ingestion on pancreas function in mice. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 4591-4600 [PMID: 21151458 DOI: 10.3390/ijms11114591]

44 于光彩, 菅向东, 王洁茹, 孙婧, 宋成珍. 急性百草枯中毒伴淀粉酶和脂肪酶升高一例. *中华劳动卫生职业病杂志* 2015; 33: 543-544

45 Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. Gastric lavage after peroral intoxication--controversial views. *Cas Lek Cesk* 2015; 154: 174-175 [PMID: 26357859]

46 Ghannoum M, Bouchard J, Nolin TD, Ouellet G, Roberts DM. Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice. *Semin Dial* 2014; 27: 350-361 [PMID: 24823936 DOI: 10.1111/sdi.12246]

47 菅向东, 张华, 隋宏, 郭广冉, 阮艳君, 赵波, 王玉彩, 宁琼, 张忠臣, 刘会敏, 张伟, 刘峰, 刘晓冰, 王忠伟, 周倩, 王洁茹, 于光彩, 孙婧. 百草枯中毒救治“齐鲁方案”. *中国工业医学杂志* 2014; 27: 119-121

48 Jian XD. Comment on paraquat poisoning

treatment strategies. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University* 2015; 8: 375
49 管向东. 急性百草枯中毒诊治中应注意的问题. *临床急诊杂志* 2015; 16: 742-745

50 赵波, 代景斌, 李君, 肖磊, 孙宝泉, 刘乃政, 张艳敏, 管向东. 序贯式全胃肠道灌洗法治疗急性百草枯中毒的临床研究. *中华劳动卫生职业病杂志* 2015; 33: 213-215

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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.

基因组编辑技术最新进展及其在消化系肿瘤研究中的应用

吕玉红, 李晓倩, 岳昌武, 王苗

■背景资料

消化系统肿瘤发生涉及到细胞生长因子、信号转导、细胞周期、细胞凋亡、细胞分化、肿瘤血管形成等众多的与肿瘤的发生发展密切相关基因表达的改变或DNA序列的改变。肿瘤发生的分子生物学机制尚未完全阐明, 基因组编辑新技术将成为更好认识和攻克人类消化系统肿瘤的一个重要突破口和新视角。

吕玉红, 遵义医学院基础医学院组织学与胚胎学教研室 贵州省遵义市 563003

李晓倩, 王苗, 遵义医学院贵州省微生物资源及药物开发特色重点实验室 贵州省遵义市 563003

岳昌武, 遵义市第一人民医院中心实验室 遵义市基因遗传病精准诊断及药物靶向治疗重点实验室 贵州省遵义市 563003

岳昌武, 教授, 博士, 主要从事精准医学方面的研究。

基金项目: 贵州省卫计委科技基金资助项目, No. gzwjky2015-1-045.

作者贡献分布: 本文由吕玉红、李晓倩及王苗收集文献资料; 吕玉红与李晓倩完成初稿写作; 岳昌武修改并论文审校。

通讯作者: 岳昌武, 教授, 563003, 贵州省遵义市汇川区凤凰北路98号, 遵义市第一人民医院中心实验室; 遵义市基因遗传病精准诊断及药物靶向治疗重点实验室。
changwuyue@zmc.edu.cn
电话: 0851-28609561

收稿日期: 2016-04-29

修回日期: 2016-06-17

接受日期: 2016-06-27

在线出版日期: 2016-12-28

Application of genome editing technologies in gastrointestinal cancers

Yu-Hong Lv, Xiao-Qian Li, Chang-Wu Yue, Miao Wang

Yu-Hong Lv, Department of Histology and Embryology, Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Xiao-Qian Li, Miao Wang, Guizhou Key Laboratory of Microbial Resources and Drug Development, Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Chang-Wu Yue, Central Laboratory of First People's

Hospital of Zunyi; Zunyi Key Laboratory of Precise Diagnosis and Drug Targeted Therapy of Genetic Diseases, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: Science and Technology Fund of Health and Family Planning Commission of Guizhou Province, No. gzwjky2015-1-045.

Correspondence to: Chang-Wu Yue, Professor, Central Laboratory of First People's Hospital of Zunyi; Zunyi Key Laboratory of Precise Diagnosis and Drug Targeted Therapy of Genetic Diseases, 98 Fenghuang North Road, Huichuan District, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. changwuyue@zmc.edu.cn

Received: 2016-04-29

Revised: 2016-06-17

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-12-28

Abstract

Genome editing is a site-directed modification technology for gene targeting and a powerful tool to edit the target DNA by site-specific DNA knockout or knockin. Genome editing has achieved a considerable success from lower microbes to human in the past years and may play a very important role in tumor staging, precision medicine as well as prognosis evaluation in gastrointestinal cancers. This review discusses the mechanisms of different genome-editing strategies and describes each of the common nuclease-based platforms, including transcription activator-like effector nucleases, zinc finger nucleases and the CRISPR/Cas9 system. We also summarize the progress made in applying genome editing to the research of gastrointestinal cancers.

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

□同行评议者

韩双印, 主任医师, 郑州大学人民医院消化内科; 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

Key Words: Genome editing; TALENs; ZFNs; CRISPR/Cas; Gastrointestinal cancer

Lv YH, Li XQ, Yue CW, Wang M. Application of genome editing technologies in gastrointestinal cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4772-4780 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4772>

摘要

基因组编辑技术是位点特异性基因靶向操作的重要工具, 研究者可通过该技术实现对感兴趣的目标基因或DNA片段进行“编辑”, 实现对靶DNA的定点敲除、敲入等基因组改造。人们已经利用该技术实现包括从低等微生物到人的基因组改造的目标。该技术的应用将在消化系肿瘤早期分期分型、精准治疗和预后判断等方面发挥重要的作用。本文综述了目前较为成熟的以核酸酶为工具的包括类转录激活因子效应物核酸酶、锌指核酸酶以及成簇的规律间隔的短回文重复序列及相关基因在内的多种基因组编辑技术的原理及其在消化系肿瘤研究中的应用最新进展。

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

关键词: 基因组编辑; 类转录激活因子效应物核酸酶; 锌指核酸酶; 成簇的规律间隔的短回文重复序列及相关基因; 消化系肿瘤

核心提要: 作为近年来发展和成熟起来的一系列的基因组定点改造技术, 基因组编辑技术已经在包括人类在内的多种生物体内获得成功。本文综述了目前几种主要的基因组技术的基本原理及其在消化系肿瘤诊疗等方面的应用, 将为消化系肿瘤早期分期分型、精准治疗和预后判断等方面临床应用提供强有力的工具。

吕玉红, 李晓倩, 岳昌武, 王苗. 基因组编辑技术最新进展及其在消化系肿瘤研究中的应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(36): 4772-4780 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4772>

0 引言

消化系肿瘤是一大类严重威胁人类生命健康的重大疾病, 其发病率逐年升高且表现出低龄化趋势^[1]。目前, 全球范围而言, 恶性肿瘤已占

所有死亡病因的1/4, 高居全部疾病死亡率的第2位^[2], 中国消化系肿瘤发病率及病死率均高于全球平均水平, 其中胃癌、食管癌、结直肠癌和肝癌4种肿瘤在我国恶性肿瘤中居前列, 其死亡总数占恶性肿瘤前10位死亡总数的构成比达40.75%^[3,4]。世界卫生组织预计2020年全世界癌症发病率将比现在增加50%, 其中消化系肿瘤占重要部分^[5,6]。鉴于消化系肿瘤对人类健康的重要影响, 利用医学生命科学的最近研究进展, 发展新型的肿瘤诊疗手段十分必要^[7-10]。

随着各类组学技术、高通量生物大分子相互作用技术以及生物信息学分析等前沿技术巨大进步和成熟, 使得肿瘤全基因组研究成为可能^[11-16]。近年来飞速发展的基因组编辑技术为肿瘤发生、发展重要基因的靶向生物治疗、靶基因敲除或激活、影响细胞生长和增殖基因及参与细胞生长增殖调控等相关研究提供了强有力的工具, 已成为肿瘤防治研究新热点^[16-20]。

新一代基因组编辑技术主要包括锌指核酸酶(zinc finger nucleases, ZFNs)技术^[21]、类转录激活因子效应物核酸酶(transcription activator-like effector nucleases, TALENs)技术^[22]和成簇的规律间隔的短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)及相关基因(CRISPR-associated gene, Cas)编辑技术^[23,24]。本文对新一代基因组编辑技术的机制及在消化系肿瘤研究和治疗中的应用进展等方面作一述评。

1 基因组编辑技术的分子机制

1.1 外源DNA分子高效取代靶DNA是肿瘤基因治疗的前提 自从40多年前人们提出可以利用基因靶向治疗的手段治疗癌症等多基因遗传疾病以来, 如何提高外源基因进入靶细胞以及外源DNA分子取代靶DNA的效率是困惑众多研究者的难题^[25,26]。直到今天, 维持治疗基因在靶细胞内稳定的复制和表达、降低或消除治疗基因对靶基因区周围的基因的表达影响、超长插入DNA片段的有效递送载体的选择、病毒基因组等非功能片段的去除等是基因治疗不得不面对的难题^[27]。新一代基因组编辑技术的出现和成熟为人们对基因组进行操作进而对肿瘤等基因遗传病进行精准治疗提供技术保证。

1.2 DNA断裂修复是基因组编辑技术的分子生

□ 研究前沿
锌指核酸酶(zinc finger nucleases, ZFNs)技术繁琐的操作, 高成本的劣势限制了该技术的临床应用, 在ZFNs理论上发展、类转录激活因子效应物核酸酶(transcription activator-like effector nucleases, TALENs)技术尽管可实现ZFNs大部分功能, 且具有便宜、快速的优势, 但由于TALENs分子比ZFNs大得多, 严重制约了其进入细胞的效率。

□ 相关报道

2016-05 *Nature Biotechnology* 发表了题为“DNA-guided genome editing using the *Natronobacterium gregoryi* Argonaute”的论文, 该文作者革新了一种不同于CRISPR的适合在人类细胞中进行基因组编辑的新技术: NgAgo-gDNA; 该技术通过NgAgo核酸酶通过DNA而不是RNA作为介导寻找替换目标极大地克服了CRISPR“脱靶效应”。

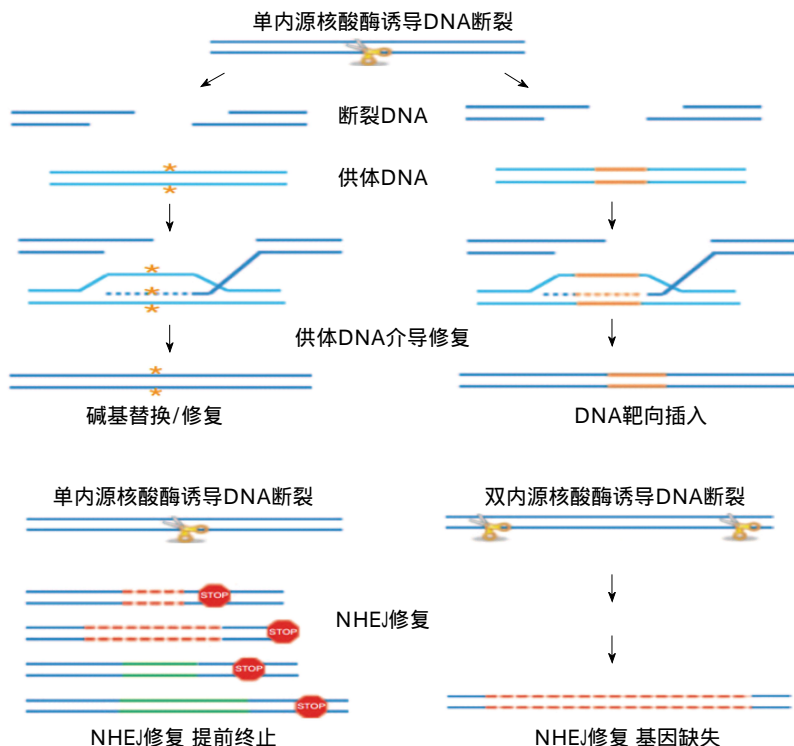


图 1 DNA断裂HDR或NHEJ修复机制. HDR: 同源介导修复; NHEJ: 非同源末端接合修复.

生物学基础 靶双链DNA断裂(DNA double strand breaks, DSBs)后细胞内源性修复机制的激活是基因组编辑技术的生物学基础, 肿瘤等疾病发生时, 细胞内DSBs通常是通过同源介导修复(homology-directed repair, HDR)^[28]或非同源末端接合修复(nonhomologous end-joining, NHEJ)^[29]. 只有当细胞核内存在与损伤DNA同源的DNA片段时, 细胞内可能发生HDR修复. 当同源DNA片段与受损DNA序列完全一致是, DNA损伤完全修复. 当同源序列与原受损DNA不一致时, 则在原DNA处引入相应突变(图1)^[30]. 当细胞核内没有相应的同源DNA片段时, 细胞将利用NHEJ方式修复损伤, 其导致的结果是基因提前终止或发生大面积的DNA序列替换或缺失(图1)^[31]. 利用上述原理, 人们可以有目的的将靶DNA序列替换成治疗基因DNA序列, 或者将相应的致病序列缺失突变, 以达到基因治疗的目的^[32]. 基因组编辑的核心内容是依赖于DSBs修复机制, 将治疗基因精准的导入到相应的靶位点区进行靶DNA的替换、删除等. 人们已经发展了4种可诱导体内内源性DSBs修复机制进而进行基因组精准编辑的技术流程, 分别是ZFNs、TALENs以及CRISPR/Cas.

1.3 ZFNs技术原理 ZFNs又名锌指蛋白核酸酶, 他是一类人工构建的限制性内切酶, 由锌指DNA结合域F1\F2\F3与限制性内切酶的DNA切割域Fok I 融合而成(图2), 其中由Fok I 核酸内切酶来源的结构域被认为是真核细胞中含量最为丰富的核酸内切酶, 理论上可以切割所有的DNA序列^[33,34]. ZFNs技术是一种新兴的基因高效靶向修饰和调控技术, 研究者可以通过加工改造ZFNs的锌指DNA结合域, 靶向定位结合目的DNA靶位点区, 从而使得ZFNs可以结合复杂基因组中的目的序列, 并由DNA切割域进行特异性切割. 此外, 通过将ZFNs技术和胞内DNA修复机制结合起来, 研究者还可以自如地在生物体内对基因组进行精确编辑^[34].

目前已有许多关于ZFNs组装方法的研究, 并且ZFNs识别三联体DNA的方式, 已建立了相关文库, 随着对ZFNs的进一步研究, 科学家对Fok I 进行了改造, 使其只能形成异源二聚体, 通过排除非预期的靶点进一步的提高特异性, 除此之外, 一些关于改造过具有更高可切割活性的Fok I 核酸内切酶结构域也陆续被应用, 使得ZFNs获得更高的特异性^[35-39].

1.4 TALENs靶向基因敲除技术原理 TALENs靶向基因敲除技术是一种崭新的分子生物

创新盘点
 本文综述了TALENs、ZFNs以及成簇的规律间隔的短回文重复序列及相关基因在内的多种基因组编辑技术的原理及其在消化系统肿瘤研究中的应用最新进展。

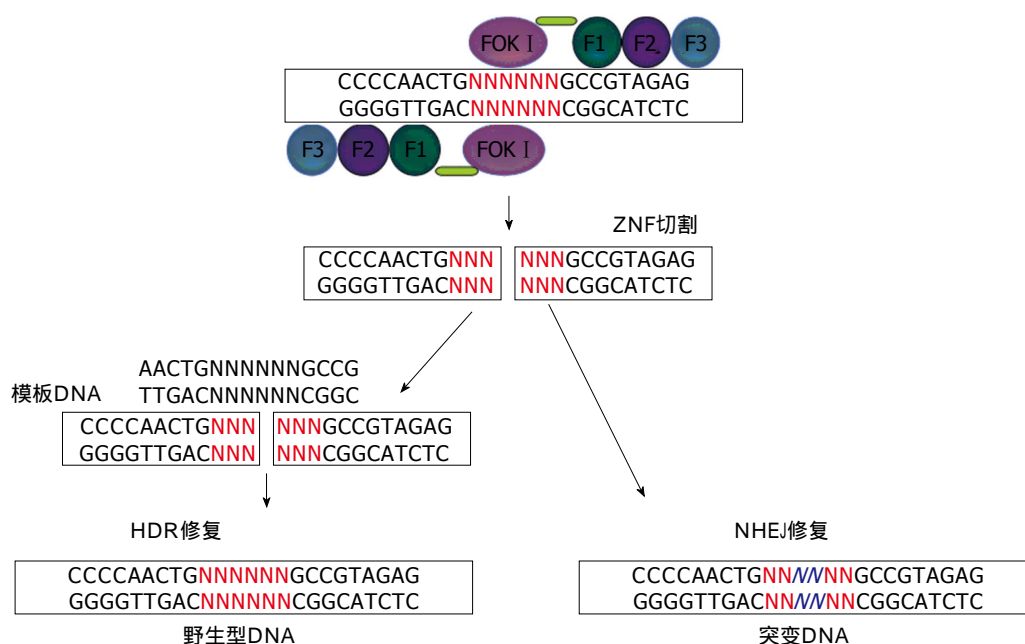


图 2 ZFNs技术原理. ZFN: 锌指核酸酶; HDR: 同源介导修复; NHEJ: 非同源末端接合修复.

学工具, 被认为是基因敲除技术发展的里程碑. TALENs的设计和构建是基于植物病原体黄单胞菌分泌的一种转录激活样效应因子 (transcription activator-like effector, TALE) 可以特异性识别并结合DNA序列的原理^[40]. 一个典型TALEN由一个包含核定位信号的N端结构域、一个包含可识别特定DNA序列的典型串联TALE重复序列的中央结构域以及一个具有Fok I 核酸内切酶功能的C端结构域组成 (图3). 一般来说, 人工TALENs元件识别的特异性DNA序列长度则一般为14-20 bp, 用于靶位点的识别、结合并指导DNA切割^[41-43].

TALENs技术的原理是通过DNA识别模块将TALENs元件靶向特异性的DNA位点并结合, 然后在Fok I 核酸酶的作用下完成特定位点的剪切, 并借助于细胞内固有的HDR或NHEJ完成特定序列的插入/倒置、删失及基因融合^[44-49](图3). TALE蛋白的核酸结合域的氨基酸序列与其靶位点的核苷酸序列存在恒定的对应关系, 利用类转录激活蛋白的序列模块, 可组装成特异结合任意DNA序列的模块蛋白. TALE蛋白中的DNA结合域与Fok I 核酸内切酶的切割域融合, 在特异的位点打断目标基因, 进而在该位点进行基因敲入、基因敲出或点突变等DNA操作^[50-53].

1.5 CRISPR/Cas9基因组编辑技术 2007年来, 大量的研究报道了一种全新的人工核酸内切酶

CRISPR/Cas9系统的出现, 来源于细菌与古细菌的一种获得性免疫系统, 这个系统中, 由RNA起引导作用, 对外来DNA进行靶向切割^[54-59]. CRISPR/Cas9核酸酶可以在哺乳动物细胞中进行基因组编辑, 实现对靶基因的敲除、突变、插入以及基因抑制和激活等^[60]. 外来DNA会被整合到此类细菌基因组的CRISPR序列中, 并由protospacer序列一一隔开, 在II型系统中, CRISPR序列首先被转录成pre-CRISPR序列, 后被加工为短的crRNA, 与CRISPR序列一同被转录的还有反式激活crRNA(trans-activating crRNA, tracrRNA)^[61-64]. 在实际工作中, crRNA与靶序列结合, 与tracrRNA形成二聚体后结合CRISPR相关蛋白(CRISPR-associated protein, Cas9), 并引导Cas9蛋白对DNA进行靶向切割 (图4).

1.6 ZFNs、TALENs和CRISPR/Cas基因组编辑技术比较 从分子生物学技术的角度分析, ZFNs、TALENs及CRISPR/Cas等3种基因组编辑技术都是利用DSBs后, 细胞内发生的NHEJ或HDR修复过程, 将特异性DNA的靶向识别及核酸内切酶细胞内表达以实现基因组DNA序列的改变, 并均可用于与基因组定点修饰相关的基因敲入、基因敲除、DNA删失及基因融合等基因定点修饰的各类操作^[65].

作为最早被广泛应用的基因组编辑技术, ZFNs的优点是技术平台较完善, 可利用资源丰

应用要点

基因编辑新技术为认识和攻克消化系统肿瘤提供了突破口和新视角, 有望在消化系统肿瘤早期诊断、鉴别诊断、临床分期、个性化治疗指导、靶向治疗和预后评估等方面发挥重要的作用。

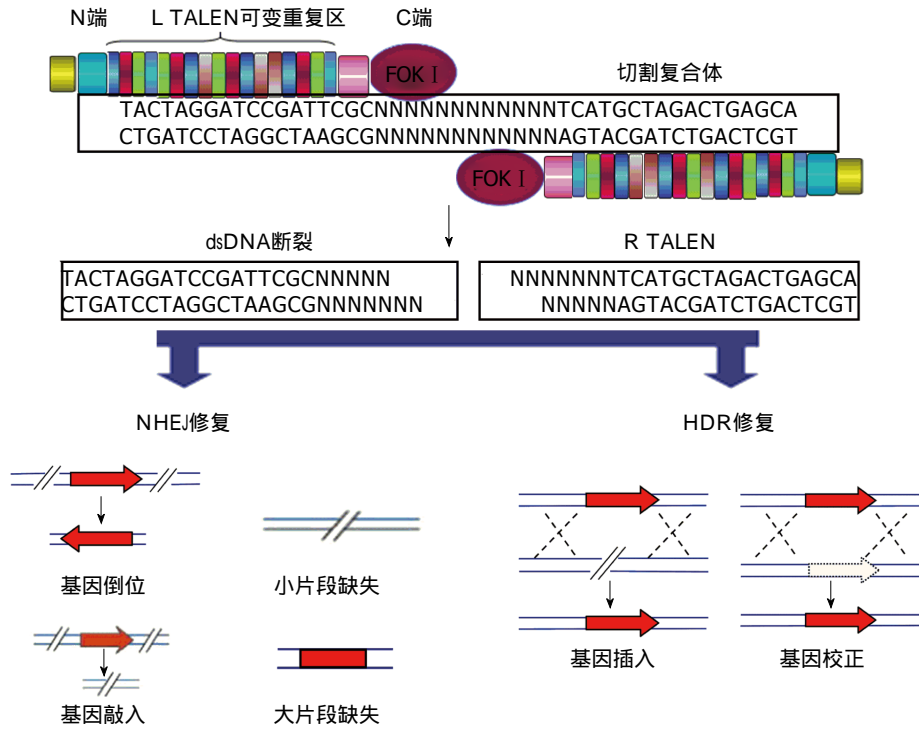


图 3 TALENs技术的原理. TALEN: 类转录激活因子效应物核酸酶; NHEJ: 非同源末端接合修复; HDR: 同源介导修复.

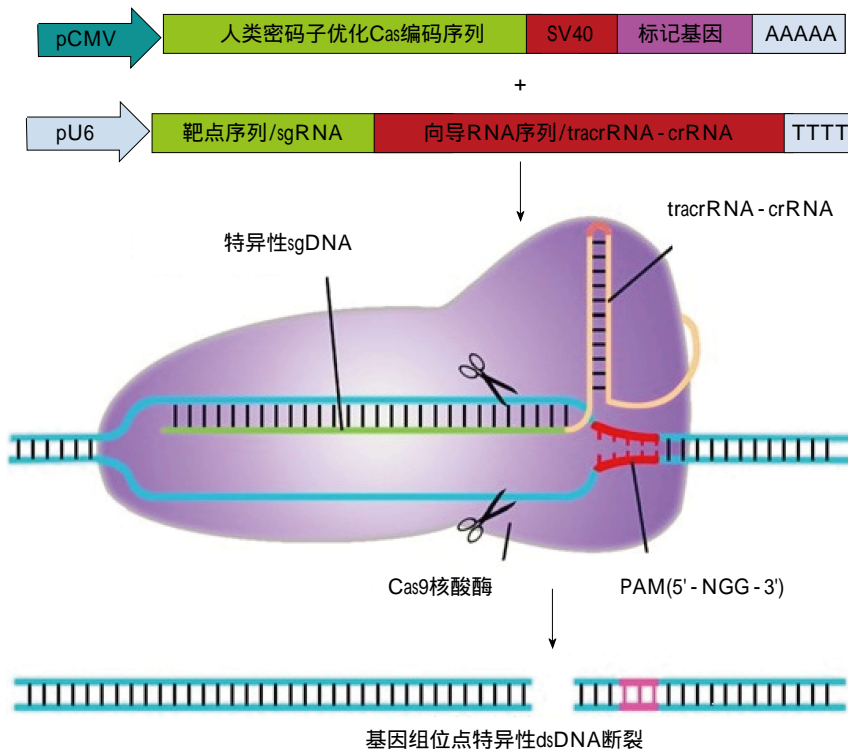


图 4 CRISPR/Cas9基因组编辑技术原理. CRISPR/Cas: 成簇的规律间隔的短回文重复序列及相关基因; tracrRNA: 反式激活crRNA.

富. 但也存在设计繁琐、对目标DNA序列及其上下游序列依赖性高、脱靶率高、细胞毒性大等诸多限制性因素. TALENs技术在TALENs

模块进行组装时需要进行大量基因克隆和测序操作, 绝大多数科研实验室都难以独立完成, 对商业化实验室依赖性高, 也限制了其广泛应

用. 与ZFNs、TALENs相比, CRISPR/Cas系统组装更方便, 该系统在改变识别靶位点时, 只需改变一段长为20 bp的可转录为crRNA的引导DNA序列, 其gRNA的设计和合成工作量远远小于TALENs和ZFNs技术的DNA识别模块的构建过程, 且毒性远远低于ZFNs技术, 但也存在着对靶基因区上下游序列依赖性等特点, 目前只能应用于上游有PAM序列的靶位。

2 基因组编辑技术消化系肿瘤研究中的应用

由于新一代基因组编辑技术在肿瘤相关基因的敲除、敲入、缺失及修复等方面的操作中具有的精准的优点, 研究人员将之利用消化系肿瘤的机制阐明和诊疗手段的建立上并取得了一定的进展. 例如, 朱显军等^[66]利用TALENs技术构建靶向MYH9基因敲除载体, 转染胃癌MGC803单克隆细胞株, 实现了该细胞株的细胞周期G₂/M期阻滞并促进了细胞早期的凋亡. Huang等^[67]和Li等^[68]利用ZFNs技术靶向敲除了人肝癌细胞株SMMC-7721的在肿瘤侵袭和转移过程中诱导基质金属蛋白酶功能的免疫球蛋白超家族成员HAB18G/CD147基因, 成功的在肿瘤细胞株中降低了黏附、侵袭、迁移和克隆形成能力. Olsen等^[69]利用ZFNs技术靶向敲除了人胰腺癌细胞株BxPC-3的β-catenin基因, 发现该基因的敲除并不影响细胞株的正常形态和生长, 进而证明WNT/β-catenin通路在BxPC-3细胞株中并不是不可或缺的. Madsen等^[70]利用ZFNs技术靶向敲除了胆囊癌细胞株Capan-1的Core 1酶的分子伴侣COSMC基因, 发现COSMC基因的缺失增加了细胞株对NK介导的抗体依赖的细胞毒性和细胞毒性T淋巴细胞介导的细胞杀伤能力. Xue等^[71]运用CRISPR/Cas9基因组编辑技术成功地将抑癌基因p53和pten进行双突变, 构建了肝癌动物模型. Liu等^[72]利用CRISPR/Cas9介导的基因敲除技术对p53基因进行突变, 解析了一类抗食管癌新药APR-246的抗食管癌效应和分子机制. Kanda等^[73]利用建立了基于CRISPR/Cas9系统的高效EB病毒(epstein-barr virus, EBV)附加体DNA的克隆策略, 成功构建了包含EBV附加体DNA的细菌人工染色体, 并在胃癌细胞株中成功实现了EBV重建。

3 结论

消化系肿瘤的死亡率居人类恶性肿瘤的第1位,

且总体呈上升趋势. 随着基因组编辑技术研究的不断深入, 基因编辑新技术将成为更好认识和攻克人类消化系肿瘤的一个重要突破口和新视角. 将有望在消化系肿瘤早期诊断、鉴别诊断、临床分期、个性化治疗指导、靶向治疗和预后评估等方面发挥重要的作用. 尽管该技术应用于基因治疗的尝试才刚开始, 但已显示出巨大的应用潜力, 越来越多的研究将通过深入探讨基因组编辑的功能来寻找新的肿瘤治疗方案. 总之, 在组织细胞学、分子生物学等基础学科不断发展的基础上, 随着基因组编辑技术的不断进步, 基因组编辑技术及消化系肿瘤基因治疗的研究将有更广阔的前景。

4 参考文献

- 1 Alecu L, Tulin A, Enciu O, Bărbulescu M, Ursuț B, Obrocea F. Gastrointestinal Stromal Tumors - Diagnosis and Surgical Treatment. *Chirurgia (Bucur)* 2015; 110: 525-529 [PMID: 26713826]
- 2 GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-171 [PMID: 25530442 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2]
- 3 Li J, Zhang H, Chen Z, Su K. Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 15969-15976 [PMID: 26884871]
- 4 Herszényi L, Tulassay Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 249-258 [PMID: 20496531]
- 5 Zhu RX, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Gut Liver* 2016; 10: 332-339 [PMID: 27114433 DOI: 10.5009/gnl15257]
- 6 Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 39-46 [PMID: 26618334 DOI: 10.1016/j.canep.2015.10.031]
- 7 Park JY, Jang SH. Epidemiology of Lung Cancer in Korea: Recent Trends. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016; 79: 58-69 [PMID: 27064578 DOI: 10.4046/trd.2016.79.2.58]
- 8 Veisani Y, Delpisheh A. Survival rate of gastric cancer in Iran; a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016; 9: 78-86 [PMID: 27099666]
- 9 Smith RA, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa SA, Lortet-Tieulent J, Manassaram-Baptiste D, Brawley OW, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 96-114 [PMID: 26797525 DOI: 10.3322/caac.21336]

□名词解释
基因组编辑: 指在核酸酶等介导下实现对基因组DNA特定区域“编辑”, 以实现特定靶DNA片段的定点、定向敲除、敲入等分子生物学技术; 同源介导修复(HDR): 是细胞内一种修复DNA双链损伤的机制, 是利用细胞内的同源染色体对应的DNA序列作为修复的模板进行DNA修复的生物学过程。

□ 同行评价

基因组编辑技术是位点特异性基因靶向操作的重要工具, 该技术的应用将在消化系统肿瘤早期诊断、鉴别诊断、临床分期、个性化治疗指导、靶向治疗和预后评估等方面发挥重要的作用。

- 10 Valle I, Tramalloni D, Bragazzi NL. Cancer prevention: state of the art and future prospects. *J Prev Med Hyg* 2015; 56: E21-E27 [PMID: 26789828]
- 11 Meerzaman D, Dunn BK, Lee M, Chen Q, Yan C, Ross S. The promise of omics-based approaches to cancer prevention. *Semin Oncol* 2016; 43: 36-48 [PMID: 26970123 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.004]
- 12 Farid SG, Morris-Stiff G. "OMICS" technologies and their role in foregut primary malignancies. *Curr Probl Surg* 2015; 52: 409-441 [PMID: 26527526 DOI: 10.1067/j.cpsurg.2015.08.001]
- 13 Nakagawa H, Wardell CP, Furuta M, Taniguchi H, Fujimoto A. Cancer whole-genome sequencing: present and future. *Oncogene* 2015; 34: 5943-5950 [PMID: 25823020 DOI: 10.1038/onc.2015.90]
- 14 Zhang X, Li L, Wei D, Yap Y, Chen F. Moving cancer diagnostics from bench to bedside. *Trends Biotechnol* 2007; 25: 166-173 [PMID: 17316853 DOI: 10.1016/j.tibtech.2007.02.006]
- 15 Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 403-413 [PMID: 16503231 DOI: 10.1016/j.jada.2005.12.002]
- 16 Katoh M, Katoh M. Bioinformatics for cancer management in the post-genome era. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5: 169-175 [PMID: 16551136 DOI: 10.1177/153303460600500208]
- 17 Chakravarti D, Cho JH, Weinberg BH, Wong NM, Wong WW. Synthetic biology approaches in cancer immunotherapy, genetic network engineering, and genome editing. *Integr Biol (Camb)* 2016; 8: 504-517 [PMID: 27068224 DOI: 10.1039/C5IB00325C]
- 18 Wang D, Ma N, Hui Y, Gao X. The application of CRISPR/Cas9 genome editing technology in cancer research. *Yi Chuan* 2016; 38: 1-8 [PMID: 26787518 DOI: 10.16288/j.ycz.15-252]
- 19 Shuvalov O, Petukhov A, Daks A, Fedorova O, Ermakov A, Melino G, Barlev NA. Current genome editing tools in gene therapy: new approaches to treat cancer. *Curr Gene Ther* 2015; 15: 511-529 [PMID: 26282844 DOI: 10.2174/1566523215666150818110241]
- 20 Avesson L, Barry G. The emerging role of RNA and DNA editing in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1845: 308-316 [PMID: 24607277 DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.03.001]
- 21 Kmiec EB. Is the age of genetic surgery finally upon us? *Surg Oncol* 2015; 24: 95-99 [PMID: 25936245 DOI: 10.1016/j.suronc.2015.04.002]
- 22 Joung JK, Sander JD. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 49-55 [PMID: 23169466 DOI: 10.1038/nrm3486]
- 23 White MK, Khalili K. CRISPR/Cas9 and cancer targets: future possibilities and present challenges. *Oncotarget* 2016; 7: 12305-12317 [PMID: 26840090 DOI: 10.18632/oncotarget.7104]
- 24 Torres-Ruiz R, Rodriguez-Perales S. CRISPR-Cas9: A Revolutionary Tool for Cancer Modelling. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 22151-22168 [PMID: 26389881 DOI: 10.3390/ijms160922151]
- 25 Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? *Science* 1972; 175: 949-955 [PMID: 5061866 DOI: 10.1126/science.175.4025.949]
- 26 Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature* 2015; 526: 351-360 [PMID: 26469046 DOI: 10.1038/nature15818]
- 27 Maeder ML, Gersbach CA. Genome-editing Technologies for Gene and Cell Therapy. *Mol Ther* 2016; 24: 430-446 [PMID: 26755333 DOI: 10.1038/mt.2016.10]
- 28 Szostak JW, Orr-Weaver TL, Rothstein RJ, Stahl FW. The double-strand-break repair model for recombination. *Cell* 1983; 33: 25-35 [PMID: 6380756 DOI: 10.1016/0092-8674(83)90331-8]
- 29 Rouet P, Smih F, Jasin M. Expression of a site-specific endonuclease stimulates homologous recombination in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6064-6068 [PMID: 8016116 DOI: 10.1073/pnas.91.13.6064]
- 30 Smih F, Rouet P, Romanienko PJ, Jasin M. Double-strand breaks at the target locus stimulate gene targeting in embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res* 1995; 23: 5012-5019 [PMID: 8559659 DOI: 10.1093/nar/23.24.5012]
- 31 Choulika A, Perrin A, Dujon B, Nicolas JF. Induction of homologous recombination in mammalian chromosomes by using the I-SceI system of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 1968-1973 [PMID: 7891691 DOI: 10.1128/MCB.15.4.1968]
- 32 Lieber MR, Ma Y, Pannicke U, Schwarz K. Mechanism and regulation of human non-homologous DNA end-joining. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 712-720 [PMID: 14506474 DOI: 10.1038/nrm1202]
- 33 Kim S, Lee MJ, Kim H, Kang M, Kim JS. Preassembled zinc-finger arrays for rapid construction of ZFNs. *Nat Methods* 2011; 8: 7 [PMID: 21191366 DOI: 10.1038/nmeth0111-7a]
- 34 Bhakta MS, Henry IM, Ousterout DG, Das KT, Lockwood SH, Meckler JF, Wallen MC, Zykovich A, Yu Y, Leo H, Xu L, Gersbach CA, Segal DJ. Highly active zinc-finger nucleases by extended modular assembly. *Genome Res* 2013; 23: 530-538 [PMID: 23222846 DOI: 10.1101/gr.143693.112]
- 35 Gonzalez B, Schwimmer LJ, Fuller RP, Ye Y, Asawapornmongkol L, Barbas CF. Modular system for the construction of zinc-finger libraries and proteins. *Nat Protoc* 2010; 5: 791-810 [PMID: 20360772 DOI: 10.1038/nprot.2010.34]
- 36 Maeder ML, Thibodeau-Beganny S, Osiaik A, Wright DA, Anthony RM, Eichinger M, Jiang T, Foley JE, Winfrey RJ, Townsend JA, Unger-Wallace E, Sander JD, Müller-Lerch F, Fu F, Pearlberg J, Göbel C, Dassie JP, Pruetz-Miller SM, Porteus MH, Sgroi DC, Iafrate AJ, Dobbs D, McCray PB, Cathomen T, Voytas DF, Joung JK. Rapid "open-source" engineering of customized zinc-finger nucleases for highly efficient gene modification. *Mol Cell* 2008; 31: 294-301 [PMID: 18657511 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.06.016]
- 37 Sander JD, Dahlborg EJ, Goodwin MJ, Cade L, Zhang F, Cifuentes D, Curtin SJ, Blackburn JS, Thibodeau-Beganny S, Qi Y, Pierick CJ, Hoffman E, Maeder ML, Khayter C, Reyon D, Dobbs D, Langenau DM, Stupar RM, Giraldez AJ, Voytas DF, Peterson RT, Yeh JR, Joung JK. Selection-free zinc-finger-nuclease engineering by context-dependent assembly (CoDA). *Nat Methods* 2011; 8:

- 67-69 [PMID: 21151135 DOI: 10.1038/nmeth.1542]
- 38 Gupta A, Christensen RG, Rayla AL, Lakshmanan A, Stormo GD, Wolfe SA. An optimized two-finger archive for ZFN-mediated gene targeting. *Nat Methods* 2012; 9: 588-590 [PMID: 22543349 DOI: 10.1038/nmeth.1994]
- 39 Gersbach CA, Gaj T, Barbas CF. Synthetic zinc finger proteins: the advent of targeted gene regulation and genome modification technologies. *Acc Chem Res* 2014; 47: 2309-2318 [PMID: 24877793 DOI: 10.1021/ar500039w]
- 40 Mak AN, Bradley P, Cernadas RA, Bogdanove AJ, Stoddard BL. The crystal structure of TAL effector PthXo1 bound to its DNA target. *Science* 2012; 335: 716-719 [PMID: 22223736 DOI: 10.1126/science.1216211]
- 41 Moscou MJ, Bogdanove AJ. A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors. *Science* 2009; 326: 1501 [PMID: 19933106 DOI: 10.1126/science.1178817]
- 42 Morbitzer R, Römer P, Boch J, Lahaye T. Regulation of selected genome loci using de novo-engineered transcription activator-like effector (TALE)-type transcription factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 21617-21622 [PMID: 21106758 DOI: 10.1073/pnas.1013133107]
- 43 Huang P, Xiao A, Zhou M, Zhu Z, Lin S, Zhang B. Heritable gene targeting in zebrafish using customized TALENs. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 699-700 [PMID: 21822242 DOI: 10.1038/nbt.1939]
- 44 Zhang F, Cong L, Lodato S, Kosuri S, Church GM, Arlotta P. Efficient construction of sequence-specific TAL effectors for modulating mammalian transcription. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 149-153 [PMID: 21248753 DOI: 10.1038/nbt.1775]
- 45 Morbitzer R, Elsaesser J, Hausner J, Lahaye T. Assembly of custom TALE-type DNA binding domains by modular cloning. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 5790-5799 [PMID: 21421566 DOI: 10.1093/nar/gkr151]
- 46 Weber E, Gruetznier R, Werner S, Engler C, Marillonnet S. Assembly of designer TAL effectors by Golden Gate cloning. *PLoS One* 2011; 6: e19722 [PMID: 21625552 DOI: 10.1371/journal.pone.0019722]
- 47 Sanjana NE, Cong L, Zhou Y, Cunniff MM, Feng G, Zhang F. A transcription activator-like effector toolbox for genome engineering. *Nat Protoc* 2012; 7: 171-192 [PMID: 22222791 DOI: 10.1038/nprot.2011.431]
- 48 Reyon D, Tsai SQ, Khayter C, Foden JA, Sander JD, Joung JK. FLASH assembly of TALENs for high-throughput genome editing. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 460-465 [PMID: 22484455 DOI: 10.1038/nbt.2170]
- 49 Schmid-Burgk JL, Schmidt T, Kaiser V, Höning K, Hornung V. A ligation-independent cloning technique for high-throughput assembly of transcription activator-like effector genes. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 76-81 [PMID: 23242165 DOI: 10.1038/nbt.2460]
- 50 Mussolino C, Morbitzer R, Lütge F, Dannemann N, Lahaye T, Cathomen T. A novel TALE nuclease scaffold enables high genome editing activity in combination with low toxicity. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 9283-9293 [PMID: 21813459 DOI: 10.1093/nar/gkr597]
- 51 Holkers M, Maggio I, Henriques SF, Janssen JM, Cathomen T, Gonçalves MA. Adenoviral vector DNA for accurate genome editing with engineered nucleases. *Nat Methods* 2014; 11: 1051-1057 [PMID: 25152084 DOI: 10.1038/nmeth.3075]
- 52 Kleinstiver BP, Wolfs JM, Kolaczyk T, Roberts AK, Hu SX, Edgell DR. Monomeric site-specific nucleases for genome editing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 8061-8066 [PMID: 22566637 DOI: 10.1073/pnas.1117984109]
- 53 Wolfs JM, DaSilva M, Meister SE, Wang X, Schild-Poulter C, Edgell DR. MegaTevs: single-chain dual nucleases for efficient gene disruption. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 8816-8829 [PMID: 25013171 DOI: 10.1093/nar/gku573]
- 54 Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, Romero DA, Horvath P. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science* 2007; 315: 1709-1712 [PMID: 17379808 DOI: 10.1126/science.1138140]
- 55 Wiedenheft B, Sternberg SH, Doudna JA. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea. *Nature* 2012; 482: 331-338 [PMID: 22337052 DOI: 10.1038/nature10886]
- 56 Horvath P, Barrangou R. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science* 2010; 327: 167-170 [PMID: 20056882 DOI: 10.1126/science.1179555]
- 57 Fineran PC, Charpentier E. Memory of viral infections by CRISPR-Cas adaptive immune systems: acquisition of new information. *Virology* 2012; 434: 202-209 [PMID: 23123013 DOI: 10.1016/j.virol.2012.10.003]
- 58 Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell* 2014; 157: 1262-1278 [PMID: 24906146 DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.010]
- 59 Garneau JE, Dupuis MÉ, Villion M, Romero DA, Barrangou R, Boyaval P, Fremaux C, Horvath P, Magadán AH, Moineau S. The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. *Nature* 2010; 468: 67-71 [PMID: 21048762 DOI: 10.1038/nature09523]
- 60 Deltcheva E, Chylinski K, Sharma CM, Gonzales K, Chao Y, Pirzada ZA, Eckert MR, Vogel J, Charpentier E. CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature* 2011; 471: 602-607 [PMID: 21455174 DOI: 10.1038/nature09886]
- 61 Chylinski K, Makarova KS, Charpentier E, Koonin EV. Classification and evolution of type II CRISPR-Cas systems. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 6091-6105 [PMID: 24728998 DOI: 10.1093/nar/gku241]
- 62 Sternberg SH, Redding S, Jinek M, Greene EC, Doudna JA. DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9. *Nature* 2014; 507: 62-67 [PMID: 24476820 DOI: 10.1038/nature13011]
- 63 Kleinstiver BP, Prew MS, Tsai SQ, Topkar VV, Nguyen NT, Zheng Z, Gonzales AP, Li Z, Peterson RT, Yeh JR, Aryee MJ, Joung JK. Engineered CRISPR-Cas9 nucleases with altered

- PAM specificities. *Nature* 2015; 523: 481-485 [PMID: 26098369 DOI: 10.1038/nature14592]
- 64 Kleinstiver BP, Prew MS, Tsai SQ, Nguyen NT, Topkar VV, Zheng Z, Joung JK. Broadening the targeting range of *Staphylococcus aureus* CRISPR-Cas9 by modifying PAM recognition. *Nat Biotechnol* 2015; 33: 1293-1298 [PMID: 26524662 DOI: 10.1038/nbt.3404]
- 65 Song M, Kim YH, Kim JS, Kim H. Genome engineering in human cells. *Methods Enzymol* 2014; 546: 93-118 [PMID: 25398337 DOI: 10.1016/B978-0-12-801185-0.00005-2]
- 66 朱显军, 邓海军, 叶耿泰, 沈智勇, 李风萍, 郭伟洪, 杨庆斌, 刘浩, 李国新. TALEN介导的MYH9基因沉默及对细胞周期与凋亡的影响. *南方医科大学学报* 2016; 36: 375-380
- 67 Huang Q, Li J, Xing J, Li W, Li H, Ke X, Zhang J, Ren T, Shang Y, Yang H, Jiang J, Chen Z. CD147 promotes reprogramming of glucose metabolism and cell proliferation in HCC cells by inhibiting the p53-dependent signaling pathway. *J Hepatol* 2014; 61: 859-866 [PMID: 24801417 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.035]
- 68 Li HW, Yang XM, Tang J, Wang SJ, Chen ZN, Jiang JL. Effects of HAb18G/CD147 knockout on hepatocellular carcinoma cells in vitro using a novel zinc-finger nuclease-targeted gene knockout approach. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 881-890 [PMID: 25308857 DOI: 10.1007/s12013-014-0278-9]
- 69 Olsen PA, Solberg NT, Lund K, Vehus T, Gelazauskaite M, Wilson SR, Krauss S. Implications of targeted genomic disruption of β -catenin in BxPC-3 pancreatic adenocarcinoma cells. *PLoS One* 2014; 9: e115496 [PMID: 25536063 DOI: 10.1371/journal.pone.0115496]
- 70 Madsen CB, Lavrsen K, Steentoft C, Vester-Christensen MB, Clausen H, Wandall HH, Pedersen AE. Glycan elongation beyond the mucin associated Tn antigen protects tumor cells from immune-mediated killing. *PLoS One* 2013; 8: e72413 [PMID: 24039759 DOI: 10.1371/journal.pone.0072413]
- 71 Xue Z, Wu M, Wen K, Ren M, Long L, Zhang X, Gao G. CRISPR/Cas9 mediates efficient conditional mutagenesis in *Drosophila*. *Genes Genomes Genetics* (Bethesda) 2014; 4: 2167-2173 [PMID: 25193494 DOI: 10.1534/g3.114.014159]
- 72 Liu DS, Read M, Cullinane C, Azar WJ, Fennell CM, Montgomery KG, Haupt S, Haupt Y, Wiman KG, Duong CP, Clemons NJ, Phillips WA. APR-246 potently inhibits tumour growth and overcomes chemoresistance in preclinical models of oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2015; 64: 1506-1516 [PMID: 26187504 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309770]
- 73 Kanda T, Furuse Y, Oshitani H, Kiyono T. Highly Efficient CRISPR/Cas9-Mediated Cloning and Functional Characterization of Gastric Cancer-Derived Epstein-Barr Virus Strains. *J Virol* 2016; 90: 4383-4393 [PMID: 26889033 DOI: 10.1128/JVI.00060-16]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



miR-29通过调节抗凋亡蛋白Mcl-1表达参与胃癌细胞多药耐药的发生

赵梦雅, 陈虹羽, 刘月, 汪凯, 张晓丹, 张亚飞

赵梦雅, 华中科技大学同济医学院 湖北省武汉市 430030

陈虹羽, 刘月, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142

汪凯, 张晓丹, 张亚飞, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

赵梦雅, 在读医学生, 主要从事消化系统肿瘤发病机制及诊疗方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470818; 湖北省自然科学基金资助项目, No. 2015CFC862.

作者贡献分布: 课题设计由张亚飞完成; 研究过程、数据分析、论文写作由赵梦雅、陈虹羽、刘月、汪凯及张晓丹完成.

通讯作者: 张亚飞, 副主任医师, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路169号, 武汉大学中南医院消化内科.

zhangyafei1127@163.com

电话: 027-67812888

收稿日期: 2016-10-03

修回日期: 2016-10-28

接受日期: 2016-11-01

在线出版日期: 2016-12-28

MiR-29 modulates multidrug resistance of gastric cancer cells by targeting Mcl-1

Meng-Ya Zhao, Hong-Yu Chen, Yue Liu, Kai Wang, Xiao-Dan Zhang, Ya-Fei Zhang

Meng-Ya Zhao, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Hong-Yu Chen, Yue Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force, PLA, Beijing 100142, China

Kai Wang, Xiao-Dan Zhang, Ya-Fei Zhang, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470818; Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2015CFC862.

Correspondence to: Ya-Fei Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China. zhangyafei1127@163.com

Received: 2016-10-03

Revised: 2016-10-28

Accepted: 2016-11-01

Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To investigate the differential expression of miR-29 in SGC7901/vincristine (VCR), SGC7901/adriamycin (ADR) and SGC7901 gastric cancer cell lines, and to explore its role in multidrug resistance of gastric cancer cells and the possible mechanism involved.

METHODS

qRT-PCR was used to detect the expression of miR-29 in different gastric cancer cell lines. After up- or down-regulation of miR-29 expression, MTT assay was applied to detect the changes in drug sensitivity (IC_{50}) of different gastric cancer cell lines. Apoptosis and cell cycle arrest were analyzed by flow cytometry. Western blot analysis and luciferase assay were performed to investigate the possible mechanism involved.

RESULTS

The expression levels of the miR-29 family members (miR-29a/b/c) in SGC7901/VCR and SGC7901/ADR cell lines were significantly

■背景资料

miR-29家族(miR-29a、miR-29b及miR-29c)是一簇重要的具有抑癌功能的miRNA分子, 其可通过多个信号通路参与肿瘤细胞恶性生物学行为的调控.

□同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院; 肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

□ 研究前沿
多药耐药是目前影响肿瘤化疗疗效最为重要的原因。miRNA分子已被证实广泛参与肿瘤细胞多药耐药的发生。

lower than those in parental SGC7901 cells ($P < 0.05$). MTT assay showed that down-regulation of miR-29 led to a significant increase in the drug sensitivity (IC_{50}) of SGC7901 cells, while up-regulation of miR-29 induced a significant decrease in the drug sensitivity (IC_{50}) of SGC7901/VCR and SGC7901/ADR cells ($P < 0.05$). Flow cytometry analysis indicated that altered miR-29 expression caused significant changes in 5-fluorouridine induced apoptosis ($P < 0.05$). Western blot analysis and luciferase assay demonstrated that in gastric cancer cells myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) is the direct functional target of miR-29.

CONCLUSION

MiR-29 modulates multidrug resistance of gastric cancer cells by directly targeting the expression of anti-apoptotic Mcl-1.

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

Key Words: MiR-29; Gastric cancer; Multidrug resistance; Apoptosis; Myeloid cell leukemia-1

Zhao MY, Chen HY, Liu Y, Wang K, Zhang XD, Zhang YF. MiR-29 modulates multidrug resistance of gastric cancer cells by targeting Mcl-1. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4781-4787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4781.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4781>

摘要

目的

研究miR-29在胃癌多药耐药细胞株[SGC7901/长春新碱(vincristine, VCR)及SGC7901/阿霉素(adriamycin, ADR)]及其亲本细胞(SGC7901)中的表达差异, 探讨其在胃癌多药耐药发生中的作用及可能机制。

方法

qRT-PCR检测miR-29在不同胃癌细胞系中的表达差异, 通过细胞转染调控miR-29的表达水平, MTT法检测不同化疗药物对转染后胃癌细胞的 IC_{50} 值变化; 流式细胞术检测细胞凋亡及周期变化; 并应用Western blot、双荧光素酶报告基因实验等方法探讨其可能机制。

结果

SGC7901/VCR及SGC7901/ADR细胞中miR-29家族(miR-29a/b/c)相对表达量均显著低于其亲本细胞SGC7901($P < 0.05$); MTT实验表明, 下调miR-29表达后SGC7901细胞对不

同化疗药物的 IC_{50} 值显著增高($P < 0.05$); 而上调miR-29表达后SGC7901/VCR及SGC7901/ADR细胞对不同化疗药物的 IC_{50} 值则显著降低($P < 0.05$); 流式细胞术检测结果显示, miR-29表达变化可显著改变5-氟尿嘧啶诱导胃癌细胞的凋亡水平($P < 0.05$); Western blot、双荧光素酶报告基因实验等证实髓细胞白血因子-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)是miR-29直接调控靶基因。

结论

miR-29表达下调是人胃癌细胞多药耐药发生的机制之一, 其可能与负性调控抗凋亡蛋白Mcl-1表达有关。

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

关键词: MiR-29; 胃癌; 多药耐药; 凋亡; 髓细胞白血因子-1

核心提要: miRNA分子广泛参与肿瘤发生发展过程中基因表达的调控。在本研究中, 我们以胃癌多药耐药细胞株(SGC7901/长春新碱及SGC7901/阿霉素)为细胞模型, 证实miR-29通过调节抗凋亡蛋白髓细胞白血因子-1表达参与胃癌多药耐药的发生, 进一步显示miR-29在肿瘤发生发展过程中发挥抑癌基因作用。

赵梦雅, 陈虹羽, 刘月, 汪凯, 张晓丹, 张亚飞. miR-29通过调节抗凋亡蛋白Mcl-1表达参与胃癌细胞多药耐药的发生. *世界华人消化杂志* 2016; 24(36): 4781-4787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4781.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4781>

0 引言

虽分子靶向药物等在肿瘤治疗中发挥着越来越重要的作用, 化疗仍是目前胃癌主要治疗手段之一^[1-3]。然而, 肿瘤细胞对化疗药物产生的多药耐药现象导致目前多数胃癌患者难以获得满意疗效, 数据表明, 胃癌化疗有效率仅30%-50%, 2年内复发和转移的几率高达50%-70%^[1-3]。

越来越多的研究显示, miRNA分子广泛参与肿瘤发生发展过程中基因表达的调控^[4,5]。miR-29已被证实在多种肿瘤中发挥抑癌基因作用, 其家族成员包括miR-29a、miR-29b及miR-29c^[6]。在胃癌组织中, miR-29表达水平显著低于癌旁正常胃黏膜组织, 且与胃癌的侵袭

转移等有关^[7-9]. 在本研究中, 我们利用胃癌多药耐药细胞株[SGC7901/长春新碱(vincristine, VCR)及SGC7901/阿霉素(adriamycin, ADR)]探讨了miR-29在人胃癌多药耐药发生中的作用, 并初步探讨其可能作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞培养: 人胃癌VCR耐药细胞株SGC7901/VCR, ADR耐药细胞株SGC7901/ADR及其亲本SGC7901细胞由第四军医大学西京医院消化病研究所惠赠. SGC7901/VCR、SGC7901/ADR及SGC7901细胞均以含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液于37℃、50 mL/L CO₂的培养箱中常规培养, 其中SGC7901/VCR、SGC7901/ADR的细胞培养液中分别含1 μg/mL的VCR及0.6 μg/mL的ADR以维持其耐药性^[10].

1.1.2 细胞转染: miR-29(miR-29a/b/c)模拟物、抑制剂及相关阴性对照由Ribobio公司合成. 体外培养的SGC7901/VCR、SGC7901/ADR及SGC7901细胞进入对数生长期后, 接种于6孔细胞培养板中继续培养24 h. 分别利用miR-29模拟物及抑制剂(或相关阴性对照)-Lipofectamine 2000混合液分别转染细胞, 48 h后行相关检测.

1.2 方法

1.2.1 MTT体外药敏实验: 取对数生长期经miR-29模拟物(miR-29a、miR-29b及miR-29c模拟物的1:1:1混合物)、抑制剂(miR-29a、miR-29b及miR-29c抑制剂的1:1:1混合物)及相关阴性对照转染后人胃癌细胞^[11], 按每孔 5×10^3 接种于96孔板, 常规培养24 h后换液, 加入不同浓度梯度的VCR、ADR、顺铂(cis-diaminedichloroplatinum, CDDP)及5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu), 每个药物浓度设4复孔, 继续培养72 h后按常规方法加入MTT及DMSO, 于490 nm处测每孔吸光度(A)值. 细胞存活率 = [实验组(A)值-空白对照组(A)值]/[阴性对照组(A)值-空白对照组(A)值] × 100%, 同时计算细胞对各种化疗药物的IC₅₀值.

1.2.2 细胞凋亡检测: miR-29转染人胃癌细胞48 h后更新培养液, 并加入相应量的5-Fu工作液(浓度为10 μg/mL), 继续培养48 h后, 收集细胞, 应用Annexin V-FITC/PI双染法检测细胞凋

亡水平的变化.

1.2.3 细胞周期检测: miR-29转染人胃癌细胞48 h后更新培养液, 并加入相应量的5-Fu工作液(浓度为10 μg/mL), 继续培养48 h后, 收集细胞, 应用PI染色法检测细胞周期变化.

1.2.4 Western blot检测: 应用Western blot检测miR-29转染后人胃癌细胞髓细胞白血病因子-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)表达水平变化, 以β-actin表达为内参.

1.2.5 双荧光素酶报告基因实验: 根据生物信息学预测结果, 设计引物扩增包含miR-29结合位点的Mcl-1 3'UTR, 构建并制备野生型pMIR-Mcl-1 3'UTR和突变型pMIR-mut-Mcl-1 3'UTR重组质粒. 将对数生长期的SGC7901细胞接种于96孔板中, 将其分为2组: pMIR-Mcl-1 3'UTR组与pMIR-mut-Mcl-1 3'UTR组, 分别与miR-29a、miR-29b、miR-29c模拟物及相关对照miRNA共孵育24 h. 然后根据Promega公司双荧光素酶基因检测试剂盒说明书向各孔内加入萤火虫和海肾荧光素酶试剂, 检测各孔荧光活性.

统计学处理 所有统计均由SPSS19.0软件完成, 实验数据以mean±SD表示, 行student-t检验或ANOVA方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-29在胃癌耐药细胞株中的表达 qRT-PCR检测结果显示, 胃癌多药耐药细胞株SGC7901/VCR及SGC7901/ADR中miR-29家族(miR-29a/b/c)的相对表达量均显著低于其亲本细胞SGC7901, 差异具有统计学意义(图1, $P < 0.05$), 提示miR-29家族参与胃癌细胞多药耐药的发生.

2.2 miR-29表达对胃癌细胞体外药物敏感性的影响 我们首先利用qRT-PCR的方法检测了转染特异性模拟物或抑制剂对细胞miR-29表达水平的调控效果, 结果如图2所示: 与对照相比, 转染特异性抑制剂后SGC7901细胞miR-29(miR-29a/b/c)水平显著降低($P < 0.05$); 而在SGC7901/VCR及SGC7901/ADR中, 转染特异性模拟物可显著提高细胞miR-29(miR-29a/b/c)的表达水平($P < 0.05$). 进一步的体外药敏试验结果(表1)显示: 转染miR-29特异性抑制剂(miR-29a、miR-29b及miR-29c抑制剂的1:1:1混

□ 相关报道
多个课题组的研究证实, miR-29参与胃癌细胞恶性生物学行为如侵袭转移等的调控.

创新点
本研究首次证实miR-29可通过负性调控抗凋亡蛋白髓细胞白血病因子-1表达参与胃癌细胞多药耐药的发生。

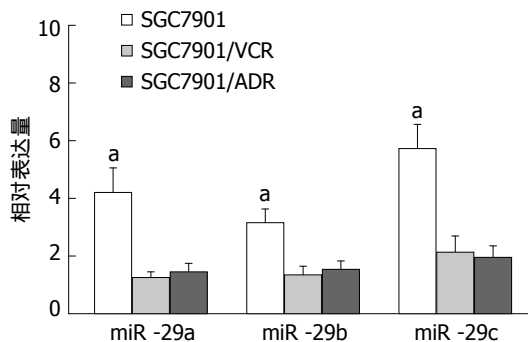


图1 miR-29在胃癌细胞中的表达。^a*P*<0.05 vs SGC7901/VCR及SGC7901/ADR. VCR: 长春新碱; ADR: 阿霉素。

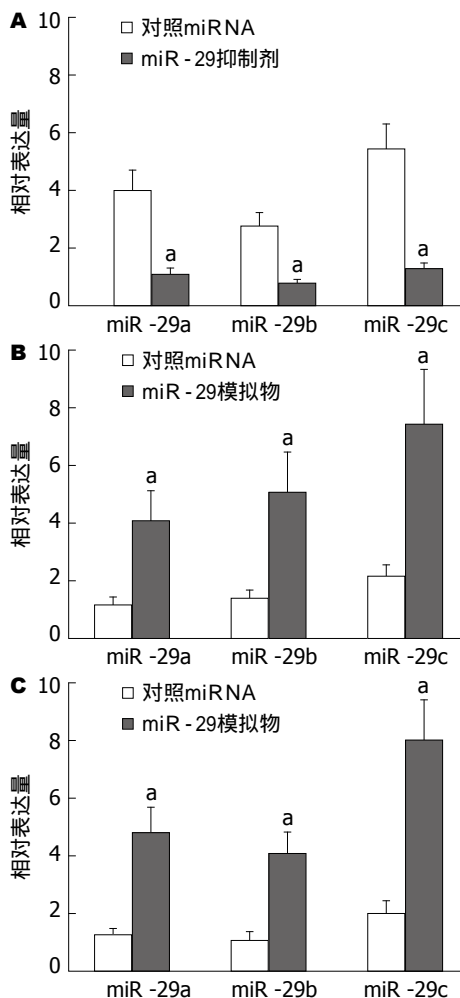


图2 miR-29相对表达水平的变化. A: SGC7901; B: SGC7901/VCR; C: SGC7901/ADR. ^a*P*<0.05 vs 对照miRNA. VCR: 长春新碱; ADR: 阿霉素。

合物)后SGC7901细胞对VCR、ADR、CDDP及5-Fu的IC₅₀值显著高于阴性对照组;而在SGC7901/VCR及SGC7901/ADR耐药细胞株中,转染miR-29特异性模拟物(miR-29a、miR-29b及miR-29c模拟物的1:1:1混合物)则可显著降低细胞对VCR、ADR、CDDP及5-Fu的

IC₅₀值(*P*<0.05).上述结果提示:miR-29表达水平下降是导致胃癌细胞多药耐药发生的可能机制之一。

2.3 miR-29表达对化疗药物诱导胃癌细胞凋亡及周期阻滞的影响 我们进一步探讨了miR-29表达变化对化疗药物(5-Fu)诱导胃癌细胞凋亡及周期阻滞的影响.结果如图3所示:与对照组相比,转染miR-29特异性抑制剂(miR-29a、miR-29b及miR-29c抑制剂的1:1:1混合物)可显著降低SGC7901细胞在5-Fu(10 μg/mL)共孵育48 h后细胞凋亡的比率(40.5±10.52 vs 23.7±5.74, *P*<0.05),但对细胞周期的影响并不显著(*P*>0.05);而在SGC7901/VCR及SGC7901/ADR多药耐药细胞株中,转染miR-29特异性模拟物(miR-29a、miR-29b及miR-29c模拟物的1:1:1混合物)则可显著增加其在5-Fu诱导下的细胞凋亡比率(SGC7901/VCR: 14.2±4.36 vs 32.0±8.42; SGC7901/ADR: 18.6±5.21 vs 35.1±9.43, *P*<0.05),但其细胞周期变化也不显著(*P*>0.05).这一结果提示:miR-29参与胃癌细胞多药耐药发生的机制可能主要与其调控凋亡有关。

2.4 Mcl-1是miR-29直接调控的靶基因 在多个肿瘤细胞系中,Mcl-1已被证实是miR-29的主要功能靶基因之一^[6].在本研究中,我们检测了miR-29转染SGC7901、SGC7901/VCR及SGC7901/ADR细胞后Mcl-1蛋白表达水平的变化,结果如图4A所示:与对照相比,下调miR-29表达(转染miR-29a、miR-29b及miR-29c抑制剂的1:1:1混合物)后SGC7901细胞Mcl-1蛋白表达水平显著上调;而在SGC7901/VCR及SGC7901/ADR细胞中,上调miR-29表达(转染miR-29a、miR-29b及miR-29c模拟物的1:1:1混合物)则可导致Mcl-1蛋白表达水平显著下调,提示:在胃癌细胞中,Mcl-1也是miR-29直接调控的靶基因。

我们构建了含miR-29结合靶位点的Mcl-1 3'UTR片段荧光素酶报告基因载体(pMIR-Mcl-1 3'UTR)及其突变型报告基因载体(pMIR-mut-Mcl-1 3'UTR)(图4B).双荧光素酶报告基因实验结果(图4C)显示:与阴性对照相比,转染miR-29a、miR-29b及miR-29c并共转染pMIR-Mcl-1 3'UTR质粒后,SGC7901细胞荧光素酶活性均显著下降(*P*<0.05);而在转染pMIR-mut-Mcl-1 3'UTR质粒的SGC7901细胞中,共转染miR-29a、miR-29b及miR-29c后,其细胞荧

表 1 化疗药物对胃癌细胞的IC₅₀值(μg/mL)

IC ₅₀	SGC7901		SGC7901/VCR		SGC7901/ADR	
	对照组	+抑制剂组	对照组	+模拟物组	对照组	+模拟物组
VCR	1.01±0.17	2.64±0.58	18.21±4.58	4.42±1.26	6.74±1.89	2.13±0.44
ADR	0.83±0.16	1.75±0.40	4.36±1.01	1.26±0.25	16.31±4.85	3.65±0.78
CDDP	2.10±0.53	4.83±1.25	5.41±1.28	2.31±0.41	4.28±1.20	2.75±0.39
5-Fu	1.84±0.46	3.16±1.06	6.72±1.74	2.40±0.56	5.55±1.46	2.22±0.41

应用要点

本文结果进一步显示miR-29在肿瘤发生发展中发挥抑癌基因作用, 对未来以miR-29为靶点进行肿瘤预防及治疗提供了理论依据。

VCR: 长春新碱; ADR: 阿霉素; CDDP: 顺铂; 5-Fu: 5-氟尿嘧啶。

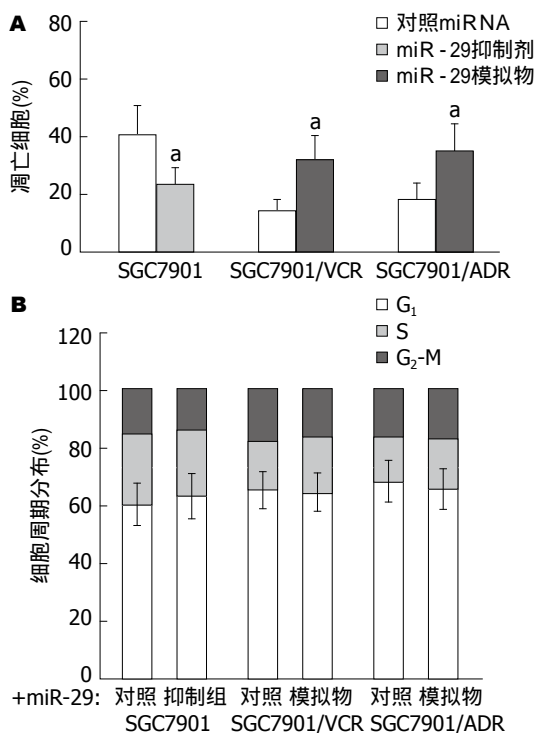


图 3 miR-29表达对5-Fu诱导胃癌细胞凋亡及周期阻滞的影响。A: 细胞凋亡检测结果; B: 细胞周期检测结果。^a $P < 0.05$ vs 对照miRNA。5-Fu: 5-氟尿嘧啶; VCR: 长春新碱; ADR: 阿霉素。

光素酶活性未见显著变化($P > 0.05$)。这一结果证实了在SGC7901细胞中miR-29a、miR-29b及miR-29c均可通过与Mcl-1 3'UTR靶位点结合对其蛋白表达进行负性调控。

3 讨论

过去10年, 虽胃癌全球的整体发病率在逐渐下降, 但在亚洲特别是中国, 胃癌发病率仍然很高。据统计, 在我国, 每年有近50万的胃癌新发病例, 占全球的近半数, 且由于社会和经济水平等客观因素, 我国早期胃癌的发现比例很低, 多数患者在诊断时已经处于进展期, 其中仅有25%-40%可接受根治性外科手术, 而据既往

报道, 接受根治性手术的进展期胃癌患者, 又有高达60%的复发率^[12-15]。虽分子靶向及免疫治疗等近年在部分胃癌患者中已取得令人振奋的结果, 化疗仍是多数进展期胃癌综合治疗的基石。新辅助化疗、术后辅助化疗、晚期或转移性胃癌化疗等均已被证实能够使部分患者临床症状缓解并获得生存益处。然而, 在临床实践中, 部分甚至是大部分胃癌患者因肿瘤细胞多药耐药性的产生而导致化疗无效或逐渐转为无效。此时, 肿瘤细胞不仅对开始诱导的化疗药物产生抗性, 还对其他尚未使用的结构和作用机制均不相同的多种化疗药物产生交叉、广谱耐药性, 影响进一步化疗药物的选择^[16-19]。

肿瘤细胞多药耐药的发生机制是多方面的, 包括细胞内药物外排及胞内药物重分布、药物靶分子的改变、启动细胞内解毒系统、细胞修复DNA损伤能力增强、细胞凋亡调控、微环境参与影响等^[14,15]。miRNA分子已被证实多种疾病发生发展过程中发挥巨大作用。在肿瘤中, miRNA分子参与肿瘤发生发展的各个阶段, 并与肿瘤细胞的侵袭转移及多药耐药发生等密切相关。近年的研究^[6]表明, miR-29家族(miR-29a、miR-29b及miR-29c)是一簇重要的具有抑癌功能的miRNA分子, 其高表达于正常组织, 而在多种肿瘤包括神经纤维瘤、乳腺癌、肝癌、结肠癌、前列腺癌等实体瘤中低表达。在胃癌中, 已有多个研究显示miR-29较癌旁组织明显低表达, 且与预后密切相关。陈陵等^[20]的研究显示miR-29表达与微血管密度水平呈负相关, 微血管密度生成是引起肿瘤侵袭及转移的最重要条件之一, 因而miR-29被推测可通过抑制微血管生成而抑制胃癌的发展。进一步的研究也显示miR-29可通过抑制VEGF-A、ITCBI等的表达参与胃癌细胞侵袭转移的调控^[21,22]。Wang等^[23]的研究显示,

□ 同行评价

本文系统研究了miR-29在人胃癌多药耐药发生中的作用, 并初步探讨其可能机制, 实验设计合理, 文章组织严谨, 数据充分, 其结果为以miR-29为靶点抑制胃癌多药耐药发生提供了实验基础。

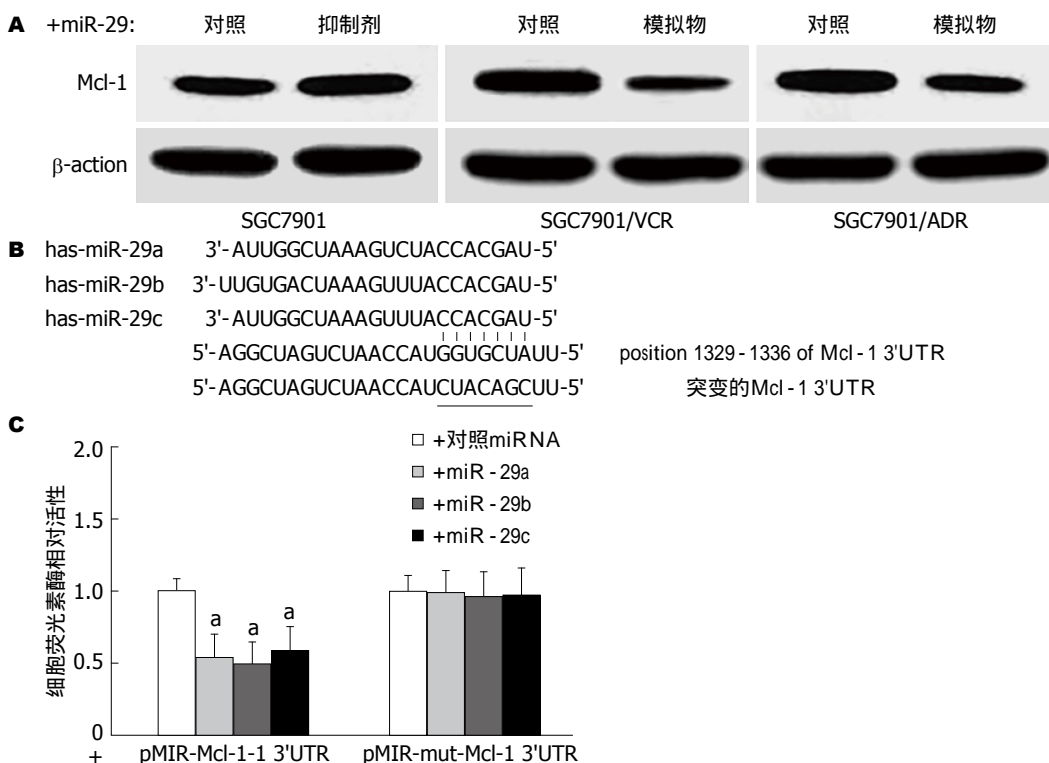


图 4 miR-29转染对胃癌细胞Mcl-1蛋白表达水平的调控. A: Western blot结果; B: 荧光素酶报告基因载体构建示意图; C: 双荧光素酶报告基因实验结果. * $P < 0.05$ vs 对照miRNA/pMIR-mut-Mcl-1 3'UTR质粒. VCR: 长春新碱; ADR: 阿霉素; Mcl-1: 髓细胞白血病因子-1.

在多种胃癌细胞系(MGC803, HGC27, BGC823及MKN45)中, 化疗药物(CDDP及多西他赛等)可诱导miR-29家族上调表达, 且可通过调控Catenin- δ 蛋白表达参与胃癌细胞侵袭转移的过程. 在本研究中, 我们发现miR-29在胃癌耐药细胞株SGC7901/VCR及SGC7901/ADR中的表达显著低于其亲本细胞SGC7901, 这一结果提示在耐药细胞株中, miR-29表达受抑, 化疗药物不能诱导miR-29上调表达而发挥其抑癌功能. 通过体外药敏等实验, 我们进一步证实miR-29表达下调可直接诱导胃癌细胞多药耐药发生, 且可能与其凋亡调控功能相关.

Bcl-2蛋白家族在内源性凋亡的调控过程中发挥着关键性的作用. Mcl-1作为Bcl-2家族抗凋亡蛋白成员之一, 在多种肿瘤中高表达^[24,25]. 研究已证实, Mcl-1高表达不仅促进肿瘤发生发展, 还参与肿瘤细胞多药耐药的发生. Mcl-1是miR-29最重要的调控靶基因之一^[6]. Mott等^[26]首先证实在良性的胆管细胞系H69及恶性的胆管癌细胞系KMCH中, miR-29(miR-29b)可直接负性调控Mcl-1蛋白的表达, 并参与细胞凋亡调控. Garzon等^[27]及Xu等^[28]的研究显示在急性髓性白血病中miR-29(miR-29a/b)与Mcl-1

表达水平呈负相关. Xiong等^[11]的研究则表明, miR-29表达与肝癌的预后相关, 其低表达不利于预后; 进一步的分子生物学研究显示, 在肝癌细胞中, Mcl-1及Bcl-2是miR-29(miR-29a/b/c)的直接调控靶基因. 甚至有研究显示, miR-29家族可通过对Mcl-1的调控参与成人生殖细胞的凋亡过程及糖尿病的发生等^[29,30]. 在本研究中, 我们利用荧光素酶报告基因实验等证实胃癌SGC7901细胞中, miR-29家族(miR-29a/b/c)均可通过与Mcl-1 3'UTR靶位点的结合对其蛋白表达水平进行负性调控.

总之, 我们的研究初步表明, miR-29表达下调是人胃癌细胞多药耐药发生的机制之一, 其可能与负性调控抗凋亡蛋白Mcl-1表达有关. 本研究结果进一步显示miR-29在肿瘤发生发展中发挥抑癌基因作用, 对未来以miR-29为靶点进行肿瘤预防及治疗提供了理论依据.

4 参考文献

- 1 Tarazona N, Gambardella V, Huerta M, Roselló S, Cervantes A. Personalised Treatment in Gastric Cancer: Myth or Reality? *Curr Oncol Rep* 2016; 18: 41 [PMID: 27215435 DOI: 10.1007/s11912-016-0525-x]
- 2 Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Cima S, Valli

- MC, Nita GE, Heyer A, Catena F, Ansaloni L. Advanced gastric cancer: What we know and what we still have to learn. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1139-1159 [PMID: 26811653 DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1139]
- 3 Tomasello G, Ghidini M, Liguigli W, Ratti M, Toppo L, Passalacqua R. Targeted therapies in gastric cancer treatment: where we are and where we are going. *Invest New Drugs* 2016; 34: 378-393 [PMID: 26873643 DOI: 10.1007/s10637-016-0330-2]
- 4 Kong YW, Ferland-McCollough D, Jackson TJ, Bushell M. microRNAs in cancer management. *Lancet Oncol* 2012; 13: e249-e258 [PMID: 22652233 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70073-6]
- 5 Fernandes JV, Cobucci RN, Jatobá CA, Fernandes TA, de Azevedo JW, de Araújo JM. The role of the mediators of inflammation in cancer development. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 527-534 [PMID: 25740073 DOI: 10.1007/s12253-015-9913-z]
- 6 Ślusarz A, Pulakat L. The two faces of miR-29. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015; 16: 480-490 [PMID: 25689084 DOI: 10.2459/JCM.0000000000000246]
- 7 Wang D, Fan Z, Liu F, Zuo J. Hsa-miR-21 and Hsa-miR-29 in Tissue as Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 1454-1462 [PMID: 26509997 DOI: 10.1159/000438514]
- 8 Gong J, Li J, Wang Y, Liu C, Jia H, Jiang C, Wang Y, Luo M, Zhao H, Dong L, Song W, Wang F, Wang W, Zhang J, Yu J. Characterization of microRNA-29 family expression and investigation of their mechanistic roles in gastric cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35: 497-506 [PMID: 24130168 DOI: 10.1093/carcin/bgt337]
- 9 陈陵, 李学成, 李向红, 王军, 邹利全, 张方征, 熊晓峰. miR-29在胃癌中的表达及其临床意义. *临床肿瘤学杂志* 2011; 16: 315-317
- 10 王思萌, 高柳村, 帖君, 卢媛媛, 潘妍, 雷少妮, 刘娜, 吴开春, 王新. Cetuximab抑制胃癌SGC7901/ADR细胞的增殖并增加其化疗敏感性. *现代生物医学进展* 2013; 13: 2253-2257
- 11 Xiong Y, Fang JH, Yun JP, Yang J, Zhang Y, Jia WH, Zhuang SM. Effects of microRNA-29 on apoptosis, tumorigenicity, and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 836-845 [PMID: 20041405 DOI: 10.1002/hep.23380]
- 12 刘天舒. 胃癌发展过程中各阶段化疗药物及方案的选择. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 118-120
- 13 房殿春. 早期胃癌内镜黏膜下切除治疗: 现状与展望. *第三军医大学学报* 2014; 36: 1443-1447
- 14 Shi WJ, Gao JB. Molecular mechanisms of chemoresistance in gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 673-681 [PMID: 27672425 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i9.673]
- 15 马连港, 郝洪庆, 陈凛. 不可切除胃癌“转化治疗”的临床进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 528-534
- 16 Kachalaki S, Ebrahimi M, Mohamed Khosroshahi L, Mohammadinejad S, Baradaran B. Cancer chemoresistance; biochemical and molecular aspects: a brief overview. *Eur J Pharm Sci* 2016; 89: 20-30 [PMID: 27094906 DOI: 10.1016/j.ejps.2016.03.025]
- 17 王俊普, 李景和, 王宽松. 胃癌耐药机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2692-2699
- 18 Lazăr DC, Tăban S, Cornianu M, Faur A, Goldiș A. New advances in targeted gastric cancer treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6776-6799 [PMID: 27570417 DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6776]
- 19 Yoo C, Park YS. Companion diagnostics for the targeted therapy of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10948-10955 [PMID: 26494953 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.10948]
- 20 陈陵, 李学成, 王军, 陈先华, 熊晓峰, 邹利全, 刘志刚. miR-29在胃癌中的表达及其与微血管密度的相关性. *肿瘤学杂志* 2011; 17: 241-244
- 21 王国威, 王宗华, 王仙园, 范亚川, 邹利全, 李学成, 陈陵. miR-29a抑制胃癌细胞内靶基因VEGF-A的表达及意义. *西南国防医药* 2014; 24: 6-9
- 22 何兵, 余松涛, 吕沐瀚, 吴玉云, 胡长江, 杨仕明. miR-29通过ITGB1抑制胃癌侵袭、转移的分子机制. *第三军医大学学报* 2013; 35: 1037-1042
- 23 Wang Y, Liu C, Luo M, Zhang Z, Gong J, Li J, You L, Dong L, Su R, Lin H, Ma Y, Wang F, Wang Y, Chen J, Zhang J, Jia H, Kong Y, Yu J. Chemotherapy-Induced miRNA-29c/Catenin- δ Signaling Suppresses Metastasis in Gastric Cancer. *Cancer Res* 2015; 75: 1332-1344 [PMID: 25634213 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0787]
- 24 Perciavalle RM, Opferman JT. Delving deeper: MCL-1's contributions to normal and cancer biology. *Trends Cell Biol* 2013; 23: 22-29 [PMID: 23026029 DOI: 10.1016/j.tcb.2012.08.011]
- 25 Belmar J, Fesik SW. Small molecule Mcl-1 inhibitors for the treatment of cancer. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 76-84 [PMID: 25172548 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.08.003]
- 26 Mott JL, Kobayashi S, Bronk SF, Gores GJ. mir-29 regulates Mcl-1 protein expression and apoptosis. *Oncogene* 2007; 26: 6133-6140 [PMID: 17404574 DOI: 10.1038/sj.onc.1210436]
- 27 Garzon R, Heaphy CE, Havelange V, Fabbri M, Volinia S, Tsao T, Zanesi N, Kornblau SM, Marcucci G, Calin GA, Andreeff M, Croce CM. MicroRNA 29b functions in acute myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114: 5331-5341 [PMID: 19850741 DOI: 10.1182/blood-2009-03-211938]
- 28 Xu L, Xu Y, Jing Z, Wang X, Zha X, Zeng C, Chen S, Yang L, Luo G, Li B, Li Y. Altered expression pattern of miR-29a, miR-29b and the target genes in myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2014; 3: 17 [PMID: 25006537 DOI: 10.1186/2162-3619-3-17]
- 29 Arnold N, Koppula PR, Gul R, Luck C, Pulakat L. Regulation of cardiac expression of the diabetic marker microRNA miR-29. *PLoS One* 2014; 9: e103284 [PMID: 25062042 DOI: 10.1371/journal.pone.0103284]
- 30 Meunier L, Siddeek B, Vega A, Lakhdari N, Inoubli L, Bellon RP, Lemaire G, Mauduit C, Benahmed M. Perinatal programming of adult rat germ cell death after exposure to xenoestrogens: role of microRNA miR-29 family in the down-regulation of DNA methyltransferases and Mcl-1. *Endocrinology* 2012; 153: 1936-1947 [PMID: 22334722 DOI: 10.1210/en.2011-1109]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



CD98对肝癌细胞侵袭和转移的影响

贾国战, 翟玉龙, 周帅, 张波, 吴涛, 何显力, 乔庆

■背景资料

CD98参与细胞黏附及细胞外基质合成过程, 并参与多种细胞信号转导通路, 与肿瘤的发生和转移密切相关。

贾国战, 翟玉龙, 周帅, 张波, 吴涛, 何显力, 乔庆, 解放军第四军医大学唐都医院普通外科 陕西省西安市 710038

贾国战, 主治医师, 主要从事消化系统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. 81470099。

作者贡献分布: 本文由乔庆与何显力设计; 研究过程由贾国战、翟玉龙、周帅及张波完成; 数据分析由贾国战、周帅、张波及吴涛完成; 论文写作由乔庆及贾国战完成。

通讯作者: 乔庆, 副教授, 副主任医师, 710038, 陕西省西安市灞桥区新寺路1号, 解放军第四军医大学唐都医院普通外科。qqing44@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2016-09-06
修回日期: 2016-10-18
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-28

Role of CD98 in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma cells

Guo-Zhan Jia, Yu-Long Zhai, Shuai Zhou, Bo Zhang, Tao Wu, Xian-Li He, Qing Qiao

Guo-Zhan Jia, Yu-Long Zhai, Shuai Zhou, Bo Zhang, Tao Wu, Xian-Li He, Qing Qiao, Department of General Surgery, Tangdu Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470099.

Correspondence to: Qing Qiao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Tangdu Hospital of the Fourth Military Medical University, 1 Xinsi Road, Baqiao District, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. qqing44@fmmu.edu.cn

Received: 2016-09-06
Revised: 2016-10-18
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To knock down CD98 expression in human hepatocellular carcinoma (HCC) cells by RNA interference (RNAi) to explore the role of CD98 in HCC progression.

METHODS

Down-regulation of CD98 expression in human HCC cell line (FHCC-98) was performed by RNAi and verified by Western blot analysis. The role of CD98 in the invasion and metastasis of FHCC-98 cells was investigated using cell adhesion assay, transwell invasion assay, and monolayer wound healing assay.

RESULTS

After transient transfection with siRNA targeting CD98 for 48 h, the protein expression of CD98 in human HCC cells was significantly knocked down. Moreover, the numbers of attached cells and invaded cells, and wound closure rate were significantly decreased compared to cells transfected with the negative control siRNA.

CONCLUSION

CD98 may promote tumor invasion and metastasis in HCC *via* enhancement of the abilities of tumor cells to adhere, invade and migrate. CD98 may be a novel therapeutic target for the treatment of HCC.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; CD98; Invasion; Metastasis

Jia GZ, Zhai YL, Zhou S, Zhang B, Wu T, He XL,

□同行评议者

方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科; 沈东炎, 副教授, 厦门大学附属第一医院中心实验室; 史颖弘, 副教授, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所; 朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科

Qiao Q. Role of CD98 in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4788-4793 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4788.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4788>

摘要

目的

本研究拟通过RNA干扰技术下调人类肝癌细胞(hepatocellular carcinoma, HCC)CD98基因的表达, 探讨CD98对肿瘤侵袭与转移的影响。

方法

利用CD98 siRNAs瞬时转染人类HCC系(FHCC-98), 免疫印迹法证实癌细胞中CD98蛋白表达下调后, 通过细胞黏附实验、Transwell侵袭实验及划痕愈合实验, 检测CD98对HCC的黏附、侵袭和迁移能力的影响。

结果

CD98 siRNAs瞬时转染FHCC-98细胞48 h后, 癌细胞CD98的蛋白水平显著下调, 干扰CD98蛋白表达水平后, 癌细胞黏附能力显著下降, Transwell实验证实与对照组相比, 癌细胞的侵袭能力显著下降, 划痕实验也证实干扰CD98后癌细胞的迁移能力显著下降。

结论

CD98通过增强HCC的黏附及迁徙能力, 促进HCC的侵袭和转移, 为未来肝细胞癌治疗提供了可能的靶点。

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

关键词: 肝细胞癌; CD98; 侵袭; 转移

核心提要: 本实验利用RNAi技术抑制FHCC-98肝癌细胞的CD98表达后, 癌细胞的黏附、侵袭和迁移能力明显下降, 证实CD98能够促进肝细胞癌的浸润和转移, 是肝癌发生及演进过程中的肿瘤促进因子。

贾国战, 翟玉龙, 周帅, 张波, 吴涛, 何显力, 乔庆. CD98对肝癌细胞侵袭和转移的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(36): 4788-4793 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4788.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4788>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,

HCC)是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一, 在全世界范畴, HCC发病率位居常见癌症的第5位、癌症相关死亡率的第3位, 其临床主要表现为肿瘤的快速进展率及高复发率, 转移作为肝癌的最主要的恶性表型, 是导致HCC高致死率的主要因素^[1,2]. CD98是一种II型跨膜糖蛋白, 由一条重链(CD98hc, SLC3A2)和一条轻链(包括LAT-1等)通过二硫键共价连接而成的异源二聚体^[3,4], 除血小板外, 可以表达于所有细胞的表面, 其基因序列和蛋白结构在不同物种进化过程中高度保守. CD98参与细胞黏附及细胞外基质合成过程, 并参与多种细胞信号转导通路, 与肿瘤的发生和转移密切相关^[5-8], 但是有关CD98对HCC的作用机制研究鲜有报道. 因此, 本研究拟通过RNA干扰技术, 下调人类HCC系(FHCC-98)中CD98的蛋白水平, 结合细胞黏附、侵袭和迁移实验检测CD98对HCC转移能力的影响, 以期对未来肝癌靶向治疗提供新的靶点。

1 材料和方法

1.1 材料 人类HCC系FHCC-98由第四军医大学唐都医院肿瘤科构建^[9,10], 细胞培养于含100 mL/L胎牛血清的完全RPMI 1640培养液中, 置于37 °C、50 mL/L CO₂饱和湿度的培养箱中培养. 细胞培养液RPMI 1640购自美国GIBCO BRL公司; 小牛血清为杭州四季青公司产品; Matrigel购自美国BD生物科学公司; BSA及结晶紫购自美国Sigma公司; 鼠抗人单克隆抗体CD98及Tublin购自美国Santa cruz公司; CD98 siRNAs设计参照文献^[11,12], 由上海生工生物工程公司合成; Lipofectamine™ 2000试剂盒购自美国Invitrogen公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞转染及筛选: 接种FHCC-98细胞于6孔板, 待细胞密度达到60%, 加入适当浓度CD98 siRNAs和Lipofectamine™ 2000, 继续培养48 h后, 备用. 实验设立CD98 RNAi组及无关干涉片段(control siRNA)对照组; 实验前对CD98 siRNAs和Lipofectamine™ 2000浓度进行预先优化, 利用美国Invitrogen公司的BLOCK-iT™ 荧光寡聚物作为转染效率的评估指标。

1.2.2 免疫印迹实验: 留取各组细胞, 经含1% PMSF的RIPA裂解液裂解后, 利用BCA蛋白定量试剂盒对待测样品中总蛋白含量进行定量分析. 每组取10 μg蛋白, 加入上样缓冲液后煮

研究前沿

近年来恶性肿瘤转移与侵袭等恶性行为受到广泛关注, 探究转移与侵袭相关重点分子已成为相关领域研究热点。

□ 相关报道

目前已有文献证实CD98在乳腺癌及其他恶性肿瘤生物学行为中起到关键作用, 但尚未见到CD98与肝癌恶性表型相关的研究报道。

沸、变性, 进行10%SDS-PAGE电泳; 将蛋白电转至PVDF膜上, 5%脱脂奶粉封闭液中室温封闭2 h后, 分别加入CD98抗体(1:800)、Tublin抗体(1:2000)4℃孵育过夜; TBST洗膜4次后, 加入二抗(1:5000)室温孵育2 h; TBST洗膜4次, 加入ECL试剂显影、拍照, 利用蛋白灰度分析软件进行定量。

1.2.3 细胞黏附实验: 用Matrigel(5 μg/mL)按50 μL/孔包被96孔细胞培养板, 4℃过夜后, 20 mL/L BSA的PBS室温封闭30 min, PBS洗涤后备用。取对数生长期的各组细胞按 2×10^4 细胞/孔, 接种于培养板上, 培养30-60 min后弃去培养液和未黏附细胞, 每孔加入50 μL结晶紫, 室温放置10 min; 流水冲洗去除多余染料、空气干燥后, 加入100 μL细胞裂解液, 室温放置20 min, 酶标仪检测540 nm波长处的吸光值(A_{540})。

1.2.4 Transwell细胞侵袭实验: 将Transwell小室放入24孔板中, 将稀释的Matrigel(5 μg/mL)加入小室内微孔滤膜上4℃过夜, 向小室内加入 1×10^5 个细胞、小室外加入RPMI 1640完全培养液作为趋化剂, 培养48 h。取出Transwell小室, 弃培养液, 用棉签擦去微孔滤膜上层的细胞, 甲醛固定后, 进行苏木素-伊红(HE)染色, 中性树脂封片。在400×光学显微镜下计数穿过凝胶和微孔的细胞数, 随机计数中间和四周共5个视野, 每个视野计数细胞3次, 求平均值, 实验重复3次。

1.2.5 细胞迁移实验: 将 2×10^6 细胞/孔均匀接种于6孔板中, 置于培养箱孵育至细胞贴壁并形成均匀单层后, 进行划痕; 无血清RPMI 1640培养液轻洗细胞3次、去除游离细胞, 倒置显微镜下拍照; 继续培养24 h后, 再次拍照; 每次拍照均利用Image J软件测量划痕宽度。每组实验重复3次, 计算划痕修复率。划痕修复率 = (0 h的划痕宽度-24 h的划痕宽度)/0 h的划痕宽度×100%。

统计学处理 利用SPSS18软件进行Student-t检验, 每组实验均至少重复3次, 结果以mean±SD表示, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RNAi能够显著抑制CD98的蛋白表达 利用人工合成的CD98 siRNAs转染FHCC-98细胞48 h后, Western blot法检测CD98蛋白表达的情况, 结果表明, 与转染无关干涉片段的

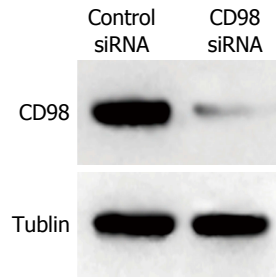


图1 CD98 siRNA显著抑制人类HCC中CD98蛋白表达水平。HCC: 肝细胞癌。

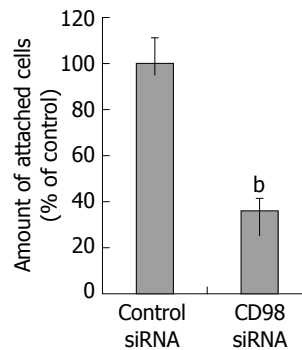


图2 CD98 RNAi对人类HCC黏附率的影响。^b $P < 0.01$ vs Control组。HCC: 肝细胞癌。

FHCC-98细胞相比, CD98 siRNAs能够明显抑制CD98蛋白表达($P < 0.01$, 图1)。

2.2 CD98对HCC黏附力的影响 细胞黏附实验结果显示, FHCC-98细胞瞬时转染CD98 siRNAs 48 h后, 细胞黏附率较对照组明显降低($P < 0.01$, 图2)。

2.3 CD98对HCC侵袭能力的影响 本实验利用铺有Matrigel的Transwell小室检测CD98对HCC侵袭能力的影响, 结果显示: 在培养24 h之后, 转染CD98 siRNAs的FHCC-98细胞黏附率较对照组降低了 $56.7\% \pm 5.2\%$ ($P < 0.01$, 图3)。

2.4 CD98对HCC迁移能力的影响 为检测CD98对HCC迁移能力的影响, 本课题组利用RNAi瞬时转染FHCC-98细胞48 h后, CD98蛋白表达下调, 细胞划痕实验结果显示: 与无关对照组的划痕修复率 $56.0\% \pm 8.9\%$ 相比, 转染CD98 siRNAs的FHCC-98细胞的划痕修复率仅为 $19.3\% \pm 5.1\%$ ($P < 0.01$, 图4)。上述结果提示CD98蛋白对HCC迁移能力的调节可能具有重要的调节作用。

3 讨论

侵袭与转移是HCC最主要的恶性表型, 促进了肝癌的演进过程, 与患者的不良预后显著相

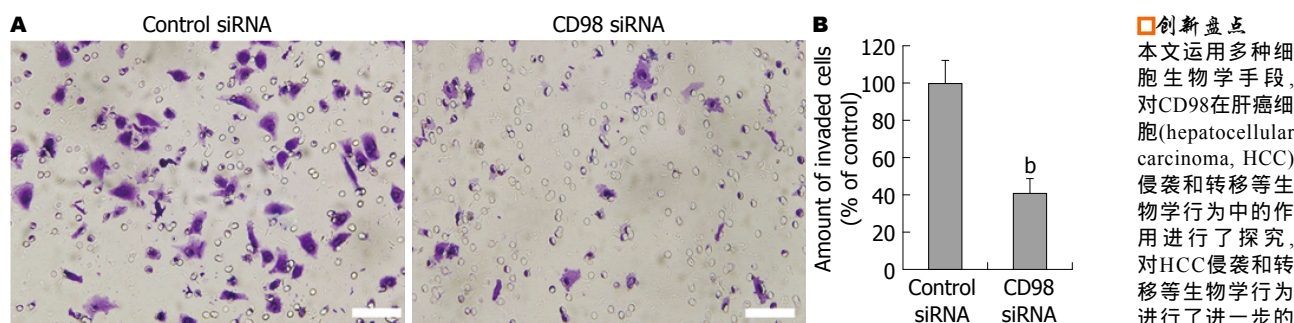


图 3 CD98 RNAi对人类HCC侵袭率的影响. A: Transwell侵袭实验图(Bar = 5 μm); B: 相对侵袭数目细胞百分比的比较. ^b*P*<0.01 vs Control组. HCC: 肝细胞癌.

创新亮点
 本文运用多种细胞生物学手段, 对CD98在肝癌细胞(hepatocellular carcinoma, HCC)侵袭和转移等生物学行为中的作用进行了探究, 对HCC侵袭和转移等生物学行为进行了进一步的研究.

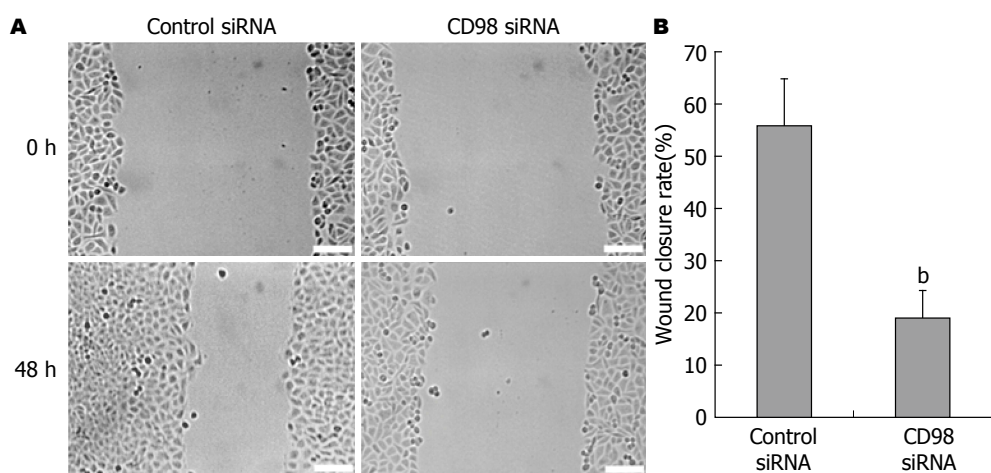


图 4 CD98 RNAi对人类HCC迁徙能力的影响. A: 细胞划痕实验图(Bar = 5 μm); B: 相对迁移速率百分比的比较. ^b*P*<0.01 vs Control组. HCC: 肝细胞癌.

关^[13,14], 在本实验研究中, 我们利用RNAi技术抑制FHCC-98 HCC的CD98表达后, 癌细胞的黏附、侵袭和迁移能力明显下降, 该结果提示CD98分子能够促进HCC的侵袭与转移.

肿瘤的发生及演进过程是肿瘤细胞与其微环境相互作用的过程^[15,16], 细胞外基质蛋白和黏附分子均参与此过程并发挥重要作用^[17,18], CD98通过其重链CD98hc与整合素相互作用, 活化Akt和Rac GTP酶^[19], CD98通过其轻链参与氨基酸转运^[20,21]. 目前认为CD98能够与β1整合素结合, 通过β1整合素调节整合素信号途径, 进而调控细胞增殖、存活、迁徙、上皮细胞黏附性及极向^[22].

已有文献报道^[23-29], CD98高表达于人类恶性黑色素瘤、喉部鳞状细胞癌、肺腺癌、乳腺癌及肾细胞癌, 但是有关CD98在HCC中的研究鲜有报道. Namikawa等^[30]发现CD98轻链LAT-1与重链CD98hc/4F2h在88例人类HCC组织中的阳性率分别为61%和77%. 已有文献

证实, LAT1的表达量是HCC患者的独立预后因素^[31], LAT1高表达的患者与预后不良显著相关^[32], 而尚无明确研究证实CD98hc表达与患者预后之间的关系, 在我们所选用的HCC系FHCC-98也有较高的CD98表达, 利用RNAi技术抑制FHCC-98 HCC的CD98表达可显著降低癌细胞的黏附、侵袭和迁移能力, 也支持上述文献结果.

总之, 本研究结果证实CD98能够促进HCC的浸润和转移, 是肝癌发生及演进过程中的肿瘤促进因子, CD98可以作为抑制HCC侵袭和转移的潜在靶点, 开发靶向CD98的药物可能成为治疗肝癌的新策略.

4 参考文献

- Jiang G, Zhang L, Zhu Q, Bai D, Zhang C, Wang X. CD146 promotes metastasis and predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 38 [PMID: 26928402 DOI: 10.1186/s13046-016-0313-3]
- Breuer K, Mattered U, Diepgen TL, Fartasch

应用要点

本文通过对CD98在HCC侵袭和转移等生物学行为中的探索, 系统研究了CD98对HCC的侵袭和转移的调节作用, 为治疗肝癌提供了潜在的靶点。

- 3 Cantor JM, Ginsberg MH. CD98 at the crossroads of adaptive immunity and cancer. *J Cell Sci* 2012; 125: 1373-1382 [PMID: 22499670 DOI: 10.1242/jcs.096040]
- 4 Nguyen HT, Merlin D. Homeostatic and innate immune responses: role of the transmembrane glycoprotein CD98. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 3015-3026 [PMID: 22460579 DOI: 10.1007/s00018-012-0963-z]
- 5 Kaira K, Sunose Y, Oriuchi N, Kanai Y, Takeyoshi I. CD98 is a promising prognostic biomarker in biliary tract cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 654-657 [PMID: 25475870 DOI: 10.1016/S1499-3872(14)60278-2]
- 6 Nguyen HT, Dalmaso G, Torkvist L, Halfvarson J, Yan Y, Laroui H, Shmerling D, Tallone T, D'Amato M, Sitaraman SV, Merlin D. CD98 expression modulates intestinal homeostasis, inflammation, and colitis-associated cancer in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 1733-1747 [PMID: 21490400 DOI: 10.1172/JCI44631]
- 7 Rietbergen MM, Martens-de Kemp SR, Bloemena E, Witte BI, Brink A, Baatenburg de Jong RJ, Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. Cancer stem cell enrichment marker CD98: a prognostic factor for survival in patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Eur J Cancer* 2014; 50: 765-773 [PMID: 24315751 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.11.010]
- 8 Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Kawashima O, Kamide Y, Ishizuka T, Kanai Y, Nakajima T, Mori M. CD98 expression is associated with poor prognosis in resected non-small-cell lung cancer with lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3473-3481 [PMID: 19777189 DOI: 10.1245/s10434-009-0685-0]
- 9 Lou CY, Feng YM, Qian AR, Li Y, Tang H, Shang P, Chen ZN. Establishment and characterization of human hepatocellular carcinoma cell line FHCC-98. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1462-1465 [PMID: 15133854 DOI: 10.3748/wjg.v10.i10.1462]
- 10 Ma T, Wang Z, Yang Z, Chen J. Cluster of differentiation 147 is a key molecule during hepatocellular carcinoma cell-hepatic stellate cell cross-talk in the rat liver. *Mol Med Rep* 2015; 12: 111-118 [PMID: 25738354 DOI: 10.3892/mmr.2015.3429]
- 11 Laroui H, Geem D, Xiao B, Viennois E, Rakhya P, Denning T, Merlin D. Targeting intestinal inflammation with CD98 siRNA/PEI-loaded nanoparticles. *Mol Ther* 2014; 22: 69-80 [PMID: 24025751 DOI: 10.1038/mt.2013.214]
- 12 Xiao B, Laroui H, Viennois E, Ayyadurai S, Charania MA, Zhang Y, Zhang Z, Baker MT, Zhang B, Gewirtz AT, Merlin D. Nanoparticles with surface antibody against CD98 and carrying CD98 small interfering RNA reduce colitis in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 1289-300.e1-19 [PMID: 24503126 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.056]
- 13 Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 394-399 [PMID: 23070690 DOI: 10.3322/caac.21161]
- 14 Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev* 2012; 92: 1515-1542 [PMID: 23073625 DOI: 10.1152/physrev.00047.2011]
- 15 Leonardi GC, Candido S, Cervello M, Nicolosi D, Raiti F, Travali S, Spandidos DA, Libra M. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma (review). *Int J Oncol* 2012; 40: 1733-1747 [PMID: 22447316 DOI: 10.3892/ijo.2012.1408]
- 16 Capece D, Fischietti M, Verzella D, Gaggiano A, Ciccirelli G, Tessitore A, Zazzeroni F, Alesse E. The inflammatory microenvironment in hepatocellular carcinoma: a pivotal role for tumor-associated macrophages. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 187204 [PMID: 23533994 DOI: 10.1155/2013/187204]
- 17 Brower V. Adhesion Molecules, Stem Cells, and the Microenvironment in Acute Myeloid Leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: pii: djw113 [PMID: 27038119 DOI: 10.1093/jnci/djw113]
- 18 Sero JE, Sailem HZ, Ardy RC, Almuttaqi H, Zhang T, Bakal C. Cell shape and the microenvironment regulate nuclear translocation of NF- κ B in breast epithelial and tumor cells. *Mol Syst Biol* 2015; 11: 790 [PMID: 25735303 DOI: 10.15252/msb.20145644]
- 19 Rintoul RC, BATTERY RC, Mackinnon AC, Wong WS, Mosher D, Haslett C, Sethi T. Cross-linking CD98 promotes integrin-like signaling and anchorage-independent growth. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 2841-2852 [PMID: 12181350 DOI: 10.1091/mbc.01-11-0530]
- 20 Cibrian D, Saiz ML, de la Fuente H, Sánchez-Díaz R, Moreno-Gonzalo O, Jorge I, Ferrarini A, Vázquez J, Punzón C, Fresno M, Vicente-Manzanares M, Daudén E, Fernández-Salguero PM, Martín P, Sánchez-Madrid F. CD69 controls the uptake of L-tryptophan through LAT1-CD98 and AhR-dependent secretion of IL-22 in psoriasis. *Nat Immunol* 2016; 17: 985-996 [PMID: 27376471 DOI: 10.1038/ni.3504]
- 21 Papin-Michault C, Bonnetaud C, Dufour M, Almairac F, Coutts M, Patouraux S, Virolle T, Darcourt J, Burel-Vandenbos F. Study of LAT1 Expression in Brain Metastases: Towards a Better Understanding of the Results of Positron Emission Tomography Using Amino Acid Tracers. *PLoS One* 2016; 11: e0157139 [PMID: 27276226 DOI: 10.1371/journal.pone.0157139]
- 22 Lee KJ, Yoo YH, Kim MS, Yadav BK, Kim Y, Lim D, Hwangbo C, Moon KW, Kim D, Jeoung D, Lee H, Lee JH, Hahn JH. CD99 inhibits CD98-mediated β 1 integrin signaling through SHP2-mediated FAK dephosphorylation. *Exp Cell Res* 2015; 336: 211-222 [PMID: 26172215 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.07.010]
- 23 Theodosakis N, Micevic G, Sharma R, Baras AS, Lazova R, Bosenberg MW, Rodić N. Integrative discovery of CD98 as a melanoma biomarker. *Pigment Cell Melanoma Res* 2016; 29: 385-387 [PMID: 26850337 DOI: 10.1111/pcmr.12464]
- 24 Quang ND, Ikeda S, Harada K. Nucleotide variation in *Quercus crispula* Blume. *Heredity*

- (Edinb) 2008; 101: 166-174 [PMID: 18506204 DOI: 10.1038/hdy.2008.42]
- 25 Le Vee M, Jouan E, Lecureur V, Fardel O. Aryl hydrocarbon receptor-dependent up-regulation of the heterodimeric amino acid transporter LAT1 (SLC7A5)/CD98hc (SLC3A2) by diesel exhaust particle extract in human bronchial epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 290: 74-85 [PMID: 26621329 DOI: 10.1016/j.taap.2015.11.014]
- 26 Behrens CR, Ha EH, Chinn LL, Bowers S, Probst G, Fitch-Bruhns M, Monteon J, Valdiosera A, Bermudez A, Liao-Chan S, Wong T, Melnick J, Theunissen JW, Flory MR, Houser D, Venstrom K, Levashova Z, Sauer P, Migone TS, van der Horst EH, Halcomb RL, Jackson DY. Antibody-Drug Conjugates (ADCs) Derived from Interchain Cysteine Cross-Linking Demonstrate Improved Homogeneity and Other Pharmacological Properties over Conventional Heterogeneous ADCs. *Mol Pharm* 2015; 12: 3986-3998 [PMID: 26393951 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00432]
- 27 Furuya M, Horiguchi J, Nakajima H, Kanai Y, Oyama T. Correlation of L-type amino acid transporter 1 and CD98 expression with triple negative breast cancer prognosis. *Cancer Sci* 2012; 103: 382-389 [PMID: 22077314 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02151.x]
- 28 Poettler M, Unseld M, Braemswig K, Haitel A, Zielinski CC, Prager GW. CD98hc (SLC3A2) drives integrin-dependent renal cancer cell behavior. *Mol Cancer* 2013; 12: 169 [PMID: 24359579 DOI: 10.1186/1476-4598-12-169]
- 29 Oda K, Hosoda N, Endo H, Saito K, Tsujihara K, Yamamura M, Sakata T, Anzai N, Wempe MF, Kanai Y, Endou H. L-type amino acid transporter 1 inhibitors inhibit tumor cell growth. *Cancer Sci* 2010; 101: 173-179 [PMID: 19900191 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01386.x]
- 30 Namikawa M, Kakizaki S, Kaira K, Tojima H, Yamazaki Y, Horiguchi N, Sato K, Oriuchi N, Tominaga H, Sunose Y, Nagamori S, Kanai Y, Oyama T, Takeyoshi I, Yamada M. Expression of amino acid transporters (LAT1, ASCT2 and xCT) as clinical significance in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2014 Oct 9. [Epub ahead of print] [PMID: 25297701 DOI: 10.1111/hepr.12431]
- 31 Li J, Qiang J, Chen SF, Wang X, Fu J, Chen Y. The impact of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) in human hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 2977-2981 [PMID: 23696029 DOI: 10.1007/s13277-013-0861-5]
- 32 Kondoh N, Imazeki N, Arai M, Hada A, Hatsuse K, Matsuo H, Matsubara O, Ohkura S, Yamamoto M. Activation of a system A amino acid transporter, ATA1/SLC38A1, in human hepatocellular carcinoma and preneoplastic liver tissues. *Int J Oncol* 2007; 31: 81-87 [PMID: 17549407 DOI: 10.3892/ijo.31.1.81]

□ 同行评价
本文报道了CD98对HCC侵袭和转移的调节作用, 国内外相关研究甚少, 具有较好的创新性, 同时为未来HCC治疗提供了潜在的靶点。

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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。

维医异常胆液质载体UC病证大鼠模型的建立以及结肠组织中炎症相关因子iNOS、eNOS的变化

阿地拉·阿不都艾尼, 麦日排提·阿卜杜拉, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 黄静静, 布威阿依谢姆·依迪斯, 哈力旦·阿布都, 库热西·玉努斯

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种以慢性炎症和溃疡形成为主要病理特点的消化系统疾病。根据维吾尔医学传统理论, 对于不同疾病的诊断和治疗主要是依据不同体液的不同状态来进行的。免疫系统是具有多层次、网络化、反馈性调节模式的大网络, 任何一个部分遭到破坏都会引起免疫平衡失调。近十年来, 有关细胞因子参与结肠黏膜炎症反应的研究有了很多成果, 并为更进一步研究 UC 的发病机制提供了新的思路。

阿地拉·阿不都艾尼, 麦日排提·阿卜杜拉, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 黄静静, 布威阿依谢姆·依迪斯, 哈力旦·阿布都, 库热西·玉努斯, 新疆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

阿地拉·阿不都艾尼, 在读硕士, 主要从事维吾尔医药与分子生物学的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260564.

作者贡献分布: 此课题由库热西·玉努斯设计; 研究过程由阿地拉·阿不都艾尼、麦日排提·阿卜杜拉、卡思木江·阿西木江、布威阿依谢姆·依迪斯及哈力旦·阿布都等操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由库热西·玉努斯、张景萍及黄静静提供; 数据分析与论文写作由阿地拉·阿不都艾尼完成。

通讯作者: 库热西·玉努斯, 教授, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室. kurax8824@sina.com

收稿日期: 2016-10-21
 修回日期: 2016-11-04
 接受日期: 2016-11-14
 在线出版日期: 2016-12-28

Establishment of a rat model of ulcerative colitis with abnormal sapra syndrome of traditional Uyghur medicine and detection of changes in inflammation related factors in colon tissue of this model

Adila·Abuduaini, Mairipaiti·Abudula, Kasimujiang·Aximujiang, Jing-Ping Zhang, Jing-Jing Huang, Buweiyaxiemu·Yidisi, Halidan·Abudu, Kurexi·Yunusi

Adila·Abuduaini, Mairipaiti·Abudula, Kasimujiang·Aximujiang, Jing-Ping Zhang, Jing-Jing Huang,

Buweiyaxiemu·Yidisi, Halidan·Abudu, Kurexi·Yunusi, Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260564.

Correspondence to: Kurexi·Yunusi, Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. kurax8824@sina.com

Received: 2016-10-21
 Revised: 2016-11-04
 Accepted: 2016-11-14
 Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To develop a rat model of ulcerative colitis (UC) with abnormal sapra syndrome and detect the changes in inducible nitric oxide synthase (iNOS) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) hnRNA and mRNA expression in colon tissues of this model.

METHODS

Based on a rat model of abnormal sapra syndrome, trinitrobenzene sulfonic acid/ethanol was used to induce UC in rats with abnormal sapra syndrome. Rats were randomly divided into two groups: normal group and UC with abnormal sapra syndrome model group. Quantitative RT-PCR was used to detect the differences in iNOS and eNOS hnRNA and mRNA expression in colon tissues of rats in the two groups.

□同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院; 危安, 主任医师, 硕士生导师, 湖南省人民医院超声科

RESULTS

UC with abnormal sapra syndrome was successfully induced as evidenced by the presence of anticipated signs, symptoms and colonic mucosa damage. Compared with the normal group, the expression of iNOS hnRNA in colon tissue was significantly upregulated in the model group ($P < 0.05$), but the expression of eNOS hnRNA in colon tissue showed no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The expression of iNOS and eNOS mRNA was significantly upregulated in the model group compared with the normal group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The inflammatory factors iNOS and eNOS are involved in the development of UC in rats with abnormal sapra syndrome, and changes in inflammation related factors are mediated by a post-transcriptional regulatory mechanism.

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

Key Words: Abnormal sapra syndrome; Ulcerative colitis; iNOS; eNOS; qRT-PCR

Adila·Abuduaini, Mairipaiti·Abudula, Kasimujiang·Aximujiang, Zhang JP, Huang JJ, Buweiayixiemu·Yidisi, Halidan·Abudu, Kurexi·Yunusi. Establishment of a rat model of ulcerative colitis with abnormal sapra syndrome of traditional Uyghur medicine and detection of changes in inflammation related factors in colon tissue of this model. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4794-4804 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4794.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4794>

摘要

目的

建立异常胆液质载体溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病证大鼠模型, 检测大鼠结肠组织中诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)两种炎症相关因子, 探讨他们在UC发生过程中的作用。

方法

将动物分为正常组和异常胆液质载体UC病证模型组, 根据维医体液论, 采用2,4,6-三硝基苯磺酸/乙醇法构建异常胆液质载体UC病证大鼠模型, 应用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase

chain reaction, qRT-PCR)方法检测两组大鼠结肠组织中iNOS、eNOS的hnRNA与mRNA表达水平。

结果

(1)异常胆液质载体UC病证模型组大鼠体征、症状、结肠黏膜损伤等均符合异常胆液质载体UC病证模型的判定标准; (2)qRT-PCR结果显示, 与正常组比较, 异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中iNOS的hnRNA表达水平上调, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而eNOS的hnRNA表达水平无统计学意义($P > 0.05$); 异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中iNOS、eNOS的mRNA表达水平均上调, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

(1)炎症相关因子iNOS、eNOS都参与了UC的发病过程; (2)异常胆液质载体UC病证大鼠结肠组织中炎症相关因子表达水平的调控存在mRNA的稳定性相关的转录后调控机制。

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

关键词: 异常胆液质; 溃疡性结肠炎; 诱导型一氧化氮合酶; 内皮型一氧化氮合酶; 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应

核心提要: 本研究在维吾尔医学理论的指导下建立异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证大鼠模型, 应用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应, 检测大鼠结肠组织中炎症相关因子诱导型一氧化氮合酶、内皮型一氧化氮合酶的hnRNA、mRNA表达水平; 分析候选基因表达水平变化在异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展过程中的作用。从而探讨异常胆液质载体UC病证发生、发展的分子机制。

阿地拉·阿不都艾尼, 麦日排提·阿卜杜拉, 卡思木江·阿西木江, 张景萍, 黄静静, 布威阿依谢姆·依迪斯, 哈力旦·阿布都, 库热西·玉努斯. 维医异常胆液质载体UC病证大鼠模型的建立以及结肠组织中炎症相关因子iNOS、eNOS的变化. *世界华人消化杂志* 2016; 24(36): 4794-4804 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4794.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4794>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以

研究前沿

UC被世界卫生组织列为疑难疾病之一。根据最近报道, UC的发病率在全球逐年地增长。UC发展的分子病因涉及到免疫、遗传、微生物、环境和其他未知因素, 其免疫学机制越来越受到研究者的关注。大量研究证实, 结肠黏膜促炎和抗炎细胞因子的平衡对正常的肠道动态平衡是至关重要的, 各种细胞因子的功能、数量的异常或两类因子之间的平衡失调, 均可导致UC的发生。因此, 探讨细胞因子在UC发病过程中的表达调控机制对于从根本上防治UC具有十分重要的意义, 并为更进一步研究UC的发病机制提供了新的思路。

□ 相关报道

在UC早期, NO通过增加靶细胞内5-环磷酸鸟苷浓度及抑制P-选择素基因表达, 维持微循环的完整性, 抑制血小板、白细胞在皮内细胞表面的黏附、积聚、防止血栓形成和内皮细胞和中性粒细胞、单核细胞的相互作用; 另一方面, 在UC的中晚期, 随着NO产生增多和积聚, NO通过细胞内铁的释放、阻断线粒体的功能和阻碍DNA的合成等, 导致黏膜细胞的损伤。

慢性炎症和溃疡形成为主要病理特点的消化系统疾病。本病病因未明, 治愈难度大, 复发率和癌变率较高, 被世界卫生组织列为现代难治病之一^[1-3]。目前已确定, UC的发病机制涉及环境、肠道菌群、免疫系统及遗传4个基本要素^[4-6]。其中免疫系统方面的研究广泛地受到关注。UC作为一种全身性疾病, 有许多细胞因子参与结肠黏膜的炎症免疫反应, 氧化应激和炎症因子过表达是UC的主要发病机制^[7,8], 尤其促炎因子和抗炎因子平衡失调在其发生、发展中发挥了重要作用。维吾尔医学作为中国传统医学, 在UC等疾病的认识和治疗方面拥有独特的理论。维医认为人体由胆液质、血液质、黏液质和黑胆质等4种不同的体液构成。任何体液结构上的失衡、或数量、质量的异常变化均可导致疾病的发生^[9]。维医认为不同类型异常体液可导致各种疾病, 异常胆液质型体会引起胃肠炎、胃溃疡、结石、胆囊炎、胰腺炎、肝硬化、肝炎、阑尾炎、心肌炎、肿瘤等。本研究在维吾尔医学理论的指导下建立异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证大鼠模型, 应用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR), 检测大鼠结肠组织中炎症相关因子诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的hnRNA、mRNA表达水平; 分析候选基因表达水平变化在异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展过程中的作用。从而探讨异常胆液质载体UC病证发生、发展的分子机制。

1 材料和方法

1.1 材料与仪器 健康的SPF级(无特定病原体)♂、体质量200 g±30 g之间的Wistar大鼠。2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)(sigma, 美国, 批号: #SLB 6263V), 水合氯醛、无水乙醇、液体石蜡、乙醚、生理盐水均为国产分析纯。黑胡椒、干姜、西红花(由新疆维吾尔自治区维吾尔医院提供)。干热属性饮水的配置: 1 g西红花浸泡于400 mL的双蒸水约6 h后再给予饮用。干热属性灌胃药的配置: 30 g黑胡椒、30 g干姜和0.3 g西红花使其浸泡于400 mL的双蒸水12 h, 其中黑胡椒和干姜打成粉末。FLI-2999HT型人工气

候箱, 电击笼, qRT-PCR仪(美国Thermo公司); 电泳仪电源(北京市六一仪器厂); 超微量分光光度计(美国Thermo公司); 制冰机(意大利Scotsman公司), 冷藏冷冻箱(4℃-20℃)(Haier BCD-539WT), 定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)数据分析软件: 7500 Software v2.0版本。

1.2 方法

1.2.1 实验动物的分组: 20只大鼠适应性喂养1 wk以后, 应用统计学上完全随机的方法随机分为正常组(10只), 异常胆液质载体UC病证组(10只), 每笼5只。

1.2.2 处理: (1)正常组室内温度(温度22℃-25℃, 相对湿度60%-80%)下用普通鼠饲料(每日每笼给予200 g, 300 mL双蒸水)饲养, 每日每笼随机饮食水, 不受任何刺激也不作任何处理; (2)异常胆液质载体UC病证模型组: a.异常胆液质证的建立: 按照文献[10-12]及以往研究方法适当调节, 采用人工气候箱, 将实验动物置于干热的饲养环境^[13-16](相对湿度26℃-28℃, 相对湿度36%-40%, 10 h/d), 每日每笼给予200 g普通饲料, 300 mL干热属性饮水^[17,18], 每日每只大鼠2 mL/100 g剂量灌胃1次干热属性灌胃药^[16-18]和慢性刺激如间断的足底电刺激^[19,20](输出电压20-40 V, 不定时改变电压, 间隔2-5 min, 每天30 min)、夹尾^[21](用书夹夹住大鼠的尾巴尖端内2-3 cm处, 让其相互撕咬、打斗, 每日处理1次, 每次5 min)、噪音^[22,23]用100 dB的快节奏音乐播放, 每天持续2 h)等多因素复合作用下, 10-13 d之内建立维吾尔医学异常胆液质证模型; b.异常胆液质载体UC病证模型组的构建: 异常胆液质证建立成功后, 在此基础上建造溃疡性结肠炎模型。造模前1 d禁食; 大鼠以10%水合氯醛0.3 mL/100 g的剂量腹腔注射麻醉后, 在液体石蜡的润滑下, 用输液导管(直径3 mm, 长度约8 cm)经肛门轻柔插入大鼠结肠内约8 cm处, 注入70 mg/kg TNBS加入等体积50%乙醇的灌肠液, 然后注入空气约0.5 mL, 将大鼠头倾斜45°放置1 min, 然后保持平躺自然清醒。

1.2.3 观察指标: 由专人进行指标观察和记录, 包括定性指标(皮肤毛色、舌象舌苔、兴奋程度、粪便、尿液)和定量指标(体质量、尿量)。

1.2.4 标本的收集: 大鼠成模后24 h处死动物, 先乙醚麻醉, 从腹主动脉取血; 取距肛门5-8 cm的结肠组织, 用生理盐水轻轻洗去肠管内容物,

表 1 结肠黏膜肉眼与镜下判定评分标准

分值	肉眼观察结肠黏膜损伤程度	镜下组织病理学观察 ¹		
		上皮细胞	炎细胞	黏膜
0	肠壁无损伤	形态正常	没有炎细胞浸润	
1	肠壁轻度充血、水肿, 表面光滑, 无糜烂或溃疡	有杯状细胞	炎细胞浸润至黏膜基底层	黏膜正常或基本正常, 形成肉芽组织伴纤维化
2	肠壁充血水肿, 黏膜粗糙呈颗粒感, 有糜烂或肠黏连	杯状细胞大面积丢失	炎细胞浸润至黏膜肌层, 有大量慢性炎性细胞浸润	上皮覆盖不全
3	肠壁黏膜充血水肿, 表面有坏死及溃疡形成, 最大纵径<1 cm, 肠壁增厚或表面有坏死及炎症	杯、柱状细胞丢失	浸润深入到黏膜下层, 有大量中性粒细胞浸润	有溃疡形成, 伴随黏膜增厚和明显水肿
4	肠壁高度充血水肿, 黏膜坏死及溃疡形成, 溃疡最大纵径≥1 cm, 或全壁结肠坏死、中毒性巨结肠导致死亡; 病变范围每增加1 cm, 计分加1分	杯、柱状细胞大面积丢失	浸润到达黏膜下层	

¹每只大鼠镜下观察总评分 = 上皮细胞评分+炎细胞浸润+黏膜评分.

表 2 qRT-PCR引物列表(针对mRNA)

基因	引物序列	扩增产物长度(bp)	退火温度(°C)
iNOS	上游: CCACATCTGGCAGGATGAGAA	416	63.5
	下游: AGGCACAGAACTGAGGGTACA		
eNOS	上游: ATGTTTGTCTGCGGTGAT	142	60
	下游: CCTCGTGGTAGCGTTG		
β -actin	上游: AGCCATGTACGTAGCCATCC	115	57
	下游: ACCCTCATAGATGGGCACAG		

qRT-PCR: 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶.

黏膜表面朝上, 进行肉眼观察结肠黏膜损伤, 按评分标准评分(表1); 剪取病灶部位取材, 一部分约0.5×0.5立即置于40 g/L甲醛溶液固定24 h, 第2天换甲醛溶液, 石蜡包埋切片, HE染色, 进行病理组织学观察, 按文献[24]所述评分标准进行评分(表2)组织切片由专业人员盲法阅片; 结肠组织装在冻存管后均置于-80 °C冰箱保存, 备用.

1.2.5 结肠组织总RNA的提取及鉴定: (1)将组织在液氮中磨成粉末后, 再以每50-100 mg组织加入1 mL TRIzol液研磨, 样品总体积不能超过所用TRIzol总体积的10%; (2)研磨液室温放置5 min, 4 °C 12000 r/min离心5 min, 弃沉淀, 然后以每1 mL TRIzol液加入0.2 mL的比例加入氯仿, 盖紧离心管, 用手剧烈震荡离心管15 s, 室温放置2 min, 4 °C 12000 r/min离心15 min; (3)去上层水相于一新的离心管, 按

每毫升TRIzol液加0.5 mL异丙醇的比例加入异丙醇, 室温放置10 min, 4 °C 12000 r/min离心10 min; (4)弃去上清液, 按每毫升TRIzol液加1 mL的比例加入75%乙醇, 涡旋混匀, 4 °C 7500 r/min离心5 min; (5)小心弃去上清液, 然后室温或真空干燥5-10 min, 不要干燥过分, 否则会降低RNA的溶解度. 然后将RNA溶于水中, 必要时可55 °C-60 °C水浴10 min. RNA保存于-80 °C. RNA的鉴定: (1)在含核酸染料的1%琼脂糖凝胶上进行RNA电泳鉴定. 如果来源于真核细胞的总RNA在跑完胶后可清晰看到18s和28srRNA的条带, 可认为RNA是完整的. 28srRNA的条带亮度约为18srRNA的2倍; (2)检测浓度及纯度: 应用NanoDrop超微量分光光度计测定RNA样品浓度以及 $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$ 比值(比值>1.8), 即纯度.

1.2.6 qRT-PCR: (1)将以下成分加入到一个无

创新点

UC发展的分子病因涉及到免疫、遗传、微生物、环境和其他未知因素, 其免疫学机制越来越受到研究者的关注. UC作为一种全身性疾病, 有许多细胞因子参与结肠黏膜的炎症免疫反应, 而且与UC的发病及严重程度密切相关. 目前已从形态学、基因水平等方面对UC的发病机制进行了一定的阐述, 但有关异常胆液质载体UC病证的免疫炎症相关因子尚未见报道. 因此分析基因表达水平变化在异常胆液质载体UC病证发生、发展过程中的作用具有重大意义.

应用要点

UC的发病机制涉及环境、肠道菌群、免疫系统及遗传4个基本要素。维医理论强调机体是一个统一的整体,他认为体液的异常变化是疾病发生的土壤,由于环境、饮食、遗传因素等多种内外因素相互共同作用引起人体气质、体液失去平衡和支配器官功能失调,从而诱发疾病的发生。可看出UC的发病机制与维吾尔医学的观点相符。因此以维吾尔医学为指导,探讨UC的发病机制具有一定的科学性和合理性。

表 3 qRT-PCR引物列表(针对hnRNA)

基因	引物序列	扩增产物长(bp)	退火温度(°C)
iNOS	上游: AGCTGAGTTCCTAACGGAACCCCTC	211	57
	下游: TGGAGCACGCTGAACACC		
eNOS	上游: TCTTTCGGAAGGCGTTTG	142	57
	下游: TGAGACAGGGTCTATGC		

qRT-PCR: 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶。

表 4 异常胆液质载体UC病证模型组与正常组一般状态的比较

	异常胆液质载体UC病证模型组	正常组
舌象舌苔	舌苔黄, 干	淡红舌, 薄白苔
皮肤毛发	毛色白, 光泽较暗淡	毛色白, 有光泽
兴奋程度	对刺激敏感强	对刺激敏感
尿色性质	黄色或深黄色	浅黄色
大便状态	成形, 颗粒状, 略硬, 干	成形, 颗粒状, 略软

UC: 溃疡性结肠炎。

RNA酶的管子中: RNA 1 μg, 10×反应缓冲液(含有MgCl₂)1 μL, DNA酶 I (无RNA酶)1 μL, 无核酸酶的高纯度水加到10 μL; (2)37 °C 孵育 30 min; (3)加入1 μL 50 mM EDTA, 65 °C 孵育 10 min; (4)使用准备好的RNA为模板进行逆转录反应。

1.2.7 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR): PCR反应程序的设置: 预变性94 °C 3 min, 94 °C 30 s+退火温度30 s+72 °C 30 s, 循环38次, 总延伸72 °C 7 min, 4 °C 终止反应。引物的设计: 由于分别对于基因的mRNA和hnRNA表达水平进行检测, 所以针对于mRNA和hnRNA分别设计引物。对于mRNA, 首先从基因组数据库(NCBI, GenBank)找出基因mRNA序列(只含外显子), 用引物设计软件Primer5设计引物。而hnRNA是mRNA的未成熟前体。因此, 对于hnRNA, 从基因组数据库(NCBI, GenBank)找出既含外显子又含内含子的相应基因的序列, 对此序列用引物设计软件Primer5设计引物, 如表3。

1.2.8 qPCR反应体系及反应程序: qPCR反应体系: 2×SYBR-Green Reaction Mix 10 μL, primer F 1 μL, primer R 1 μL, ddH₂O 7 μL, 模板cDNA 1 μL。qPCR反应程序的设置: 预变性95 °C 10 min, 95 °C 15 s+退火温度1 min, 循环40次。随着温度的升高, DNA双链断裂; 接着温度降低, 到

达退火温度的时候, DNA双链复性, 荧光分子绑定在DNA双链上, 所以荧光信号值到达最高点。接着DNA双链分子由退火温度约60 °C, 继续升温, 双链断开, DNA分子溶解。应注意溶解曲线的纵坐标, 表示单位时间内荧光信号的变化量。当扩增产物特异, 是单一产物的时候, 这个纵坐标峰值所对应的横坐标应该是一致的, 即呈现单一的溶解峰, 这个时候, 在同样的温度下, 可以认为是产物相同; 如果溶解峰不单一, 就意味有非特异性扩增。

统计学处理 采用SPSS17.0统计分析软件, 计量资料各指标数据以mean±SD表示, 采用t检验比较两组指标间的差异, 等级资料用秩和检验, 检验水准α = 0.05, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 异常胆液质型UC病证组与正常组的比较
异常胆液质载体UC病证组成功构建后, 与正常组相比, 异常胆液质载体UC病证组大鼠活动明显减少, 体质量减轻, 精神萎靡, 喜欢蜷缩, 毛色暗淡无光泽, 可出现稀便、黏液便、脓液便以及血便(表4)。此外, 建模后的体质量、体质量差异和体质量增长率与正常组相比, 均趋于下降, 并有统计学意义(P<0.05, 表5)。

表 5 正常组与异常胆液质载体UC病证组大鼠异常胆液质证建立前后体质量比较 (mean±SD)

分组	第1天	第11天	体质量差异	体质量增长率
正常组	245.80±19.31	284.96±39.45	39.16±17.81	1.25±1.18
异常胆液质载体UC病证组	242.48±25.02	234.45±15.18 ^a	-8.03±18.76 ^a	-3.39±7.89 ^a

^aP<0.05 vs 正常组. UC: 溃疡性结肠炎.

表 6 正常组和异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠肉眼评分等级

分组	评分等级							统计学意义	
	0级	1级	2级	3级	4级	5级	6级	Z值	P值
正常组	6	0	0	0	0	0	0	-3.207	0.001 ^a
异常胆液质载体UC病证组	0	0	0	0	0	5	1		

^aP<0.05 vs 正常组. UC: 溃疡性结肠炎.

表 7 正常组和异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织病理学评分分级

分组	评分等级										统计学意义	
	0级	1级	2级	3级	4级	5级	6级	7级	8级	Z值	P值	
正常组	6	0	0	0	0	0	0	0	0	-3.083	0.002 ^a	
异常胆液质载体UC病证模型组	0	0	0	0	1	1	2	1	1			

^aP<0.05 vs 正常组. UC: 溃疡性结肠炎.



图 1 正常组大鼠和异常胆液质载体UC病证模型组结肠组织观察. A: 正常组; B: 异常胆液质载体UC病证模型组. UC: 溃疡性结肠炎.

2.2 结肠黏膜的损伤情况 结肠黏膜肉眼观察(图1)以及评分等级来看, 正常组大鼠结肠黏膜光滑、无黏连、无充血、无水肿、无溃疡形成; 异常胆液质型UC模型组大鼠结肠黏膜明显有充血水肿情况, 肠黏连、溃疡形成, 严重者溃疡最长径介于1-2 cm之间, 黏膜坏死以及肠壁增厚, 甚至死亡. 各组大鼠结肠肉眼评

分等级如表6所示, 正常组均为0级, 异常胆液质载体UC病证模型组都为5、6级, 评分等级越高, 表明结肠黏膜损伤程度越严重; 两组之间存在统计学差异(P<0.05). 病理切片结果显示: 正常组大鼠结肠黏膜上皮完整、连续, 腺体排列规则、结构清楚, 无溃疡、无糜烂点及淋巴细胞浸润, 黏膜下固有层内血管纤维内质正常, 肌层无异常; 异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠黏膜上皮细胞坏死脱落, 腺体脱落, 隐窝细胞丢失, 炎细胞浸润深入达到黏膜肌层, 伴有黏膜增厚和明显水肿, 中性粒细胞浸润, 脱落处部分区域淋巴滤泡增生, 溃疡形成(图2); 如表7所示, 正常组与异常胆液质载体UC病证模型组病理学评分分级有统计学差异(P<0.05).

2.3 qRT-PCR结果

2.3.1 组织RNA的提取: (1)RNA电泳图谱: 电泳图谱(图3)所示, 18S、28S条带清楚, 说明总RNA没有降解; (2)总RNA浓度及纯度的鉴定:

■名词解释
 溃疡性结肠炎(UC): 又称慢性非特异性溃疡性结肠炎, 是一种以慢性炎症和溃疡形成为主要病理特点的消化系统疾病, 主要侵犯大肠黏膜与黏膜下层, 临床上主要表现为黏液脓血便、腹泻、腹痛及里急后重等. 本病病因未明, 治愈难度大, 复发率高, 具有较高的癌变率, 与结肠癌的发病关系密切, 为结肠癌癌前病变.

同行评价

本文题目新颖, 整体设计严谨, 作者以模型分析了相关基因与蛋白的变化, 试验每一步都交代清楚, 统计方法正确, 结果分析条理清楚, 讨论紧扣结果, 结论可信, 能够在临床工作中对UC的诊疗提供较大的帮助。

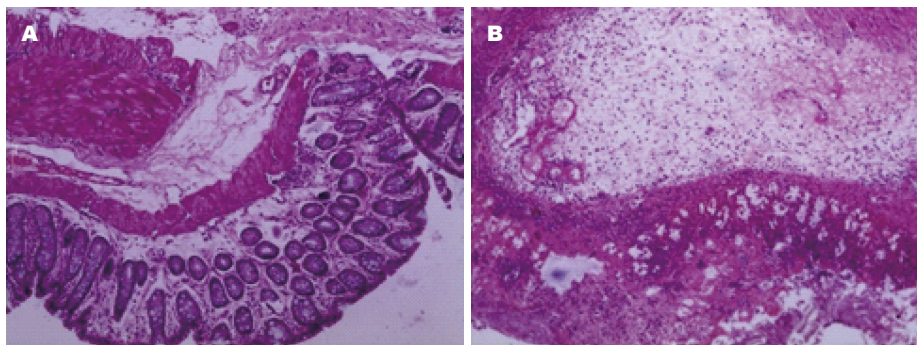


图 2 正常组大鼠和异常胆液质载体UC病证模型组结肠组织HE染色. A: 正常组; B: 异常胆液质载体UC病证模型组. UC: 溃疡性结肠炎.

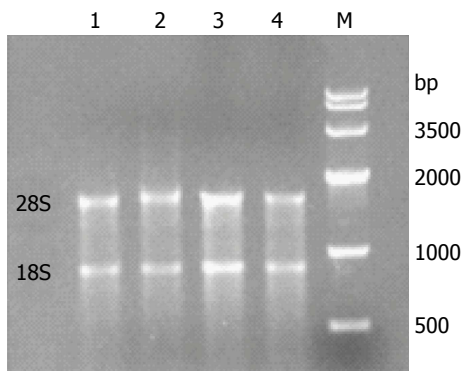


图 3 组织RNA电泳结果图谱. M: marker; 1, 2, 3, 4: 组织RNA.

从正常组和异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中提取的总RNA浓度、纯度及相关参数如表8所示, $A_{260/280}$ (及纯度) > 1.90.

2.3.2 候选基因hnRNA表达水平检测: 如表9所示, 异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中iNOS的hnRNA表达水平上调, 与正常组相比差异有统计学意义(1674.53 ± 1125.81 vs 0.67 ± 0.23 , $P < 0.05$), 而eNOS的hnRNA表达与正常组之间差异无统计学意义(5.60 ± 2.43 vs 1.60 ± 0.75 , $P > 0.05$). 如图4, 5显示, 扩增曲线平滑、起峰时间正常, 溶解曲线呈现单峰、溶解温度均一、峰的宽度较小, 溶解温度在 $80^\circ\text{C} - 85^\circ\text{C}$.

2.3.3 候选基因mRNA表达水平检测: 异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中iNOS、eNOS的mRNA表达水平均上调, 并与正常组之间差异均有统计学意义($P < 0.05$), 但eNOS的mRNA表达量比其他因子少. 图5显示, 扩增曲线平滑、起峰时间正常, 溶解曲线呈现单峰、溶解温度均一、峰的宽度较小, 溶解温度在 $80^\circ\text{C} - 85^\circ\text{C}$. 在异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中iNOS、eNOS的mRNA表达水平均

表 8 正常组和异常胆液质载体UC病证模型组总RNA浓度、纯度及相关参数表

分组	浓度($\mu\text{g}/\mu\text{L}$)	A_{260}/A_{280}
正常组		
1	1.082	1.96
2	0.545	1.94
3	0.741	1.96
4	0.535	1.94
5	1.341	1.99
6	1.608	1.99
异常胆液质载体UC病证模型组		
1	1.203	1.99
2	0.564	1.95
3	0.723	1.96
4	1.816	1.91
5	1.311	1.94
6	0.995	1.95

高于hnRNA表达水平(1674.53 ± 1125.81 vs 4.82 ± 1.98 , 5.60 ± 2.43 vs 0.52 ± 0.08), 并有统计学意义($P < 0.05$).

3 讨论

维医体液论是维医理论的核心, 是维医认识人体正常生理功能和异常病理变化的主要理论依据. 胆液质体液是一种色绿、略黄、味极苦的液体, 属性干热. 维医认为UC的病变产生是由于浅黄色胆液质所致^[25], 其机制为正常胆液质中混入大量异常黏液质体液或水时, 胆液质体液被稀释, 产生异常胆液质体质即浅黄色胆液质, 而正常胆液质体液的助消化、免疫系统功能减弱, 另一方面黏液质体液里面过度的湿性会使组织器官松弛, 血管壁的通透性增加, 导致胆液质被大量水分混合, 从而进一步稀释胆液质. 若流入结肠组织细胞之中, 日久不愈

表 9 正常组与异常胆液质载体UC病证模型组结肠组织2个基因的hnRNA表达差异 (mean±SD)

分组	iNOS	eNOS
正常组	1.34±0.34	0.69±0.19
异常胆液质载体UC病证模型组	4.81±1.98 ^a	0.52±0.08

^aP<0.05 vs 正常组. UC: 溃疡性结肠炎; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶.

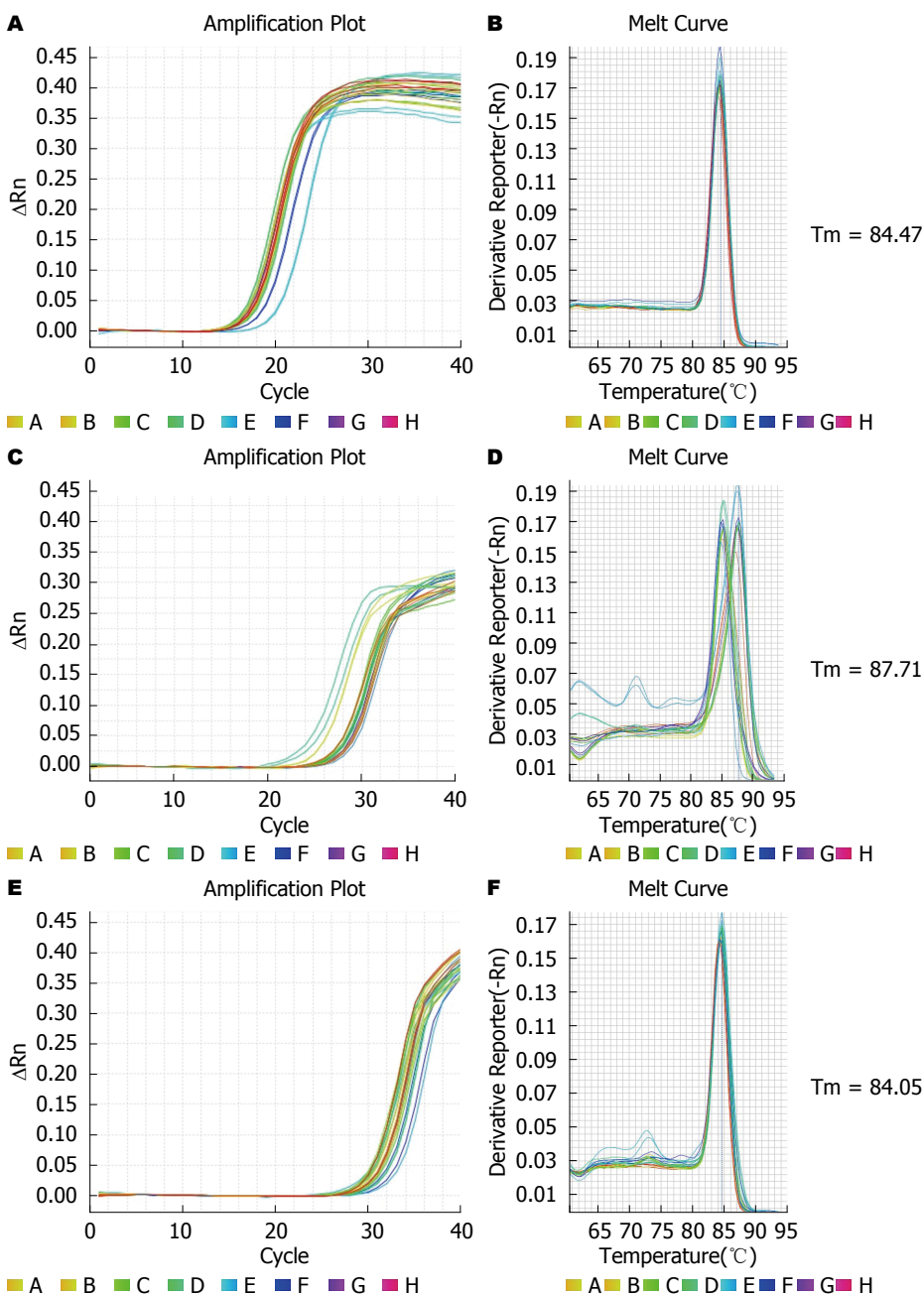


图 4 正常组与异常胆液质载体UC病证模型组iNOS、eNOS hnRNA检测qRT-PCR扩增曲线和熔解曲线. A, B: β-actin扩增曲线和熔解曲线; C, D: iNOS扩增曲线和熔解曲线; E, F: eNOS扩增曲线和熔解曲线. UC: 溃疡性结肠炎; qRT-PCR: 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶.

就会引起炎症性病变. 因此, 异常胆液质载体 UC病证大鼠模型的构建, 对深入研究UC发病 机制、诊断、预防和治疗方面具有非常重要的意义.

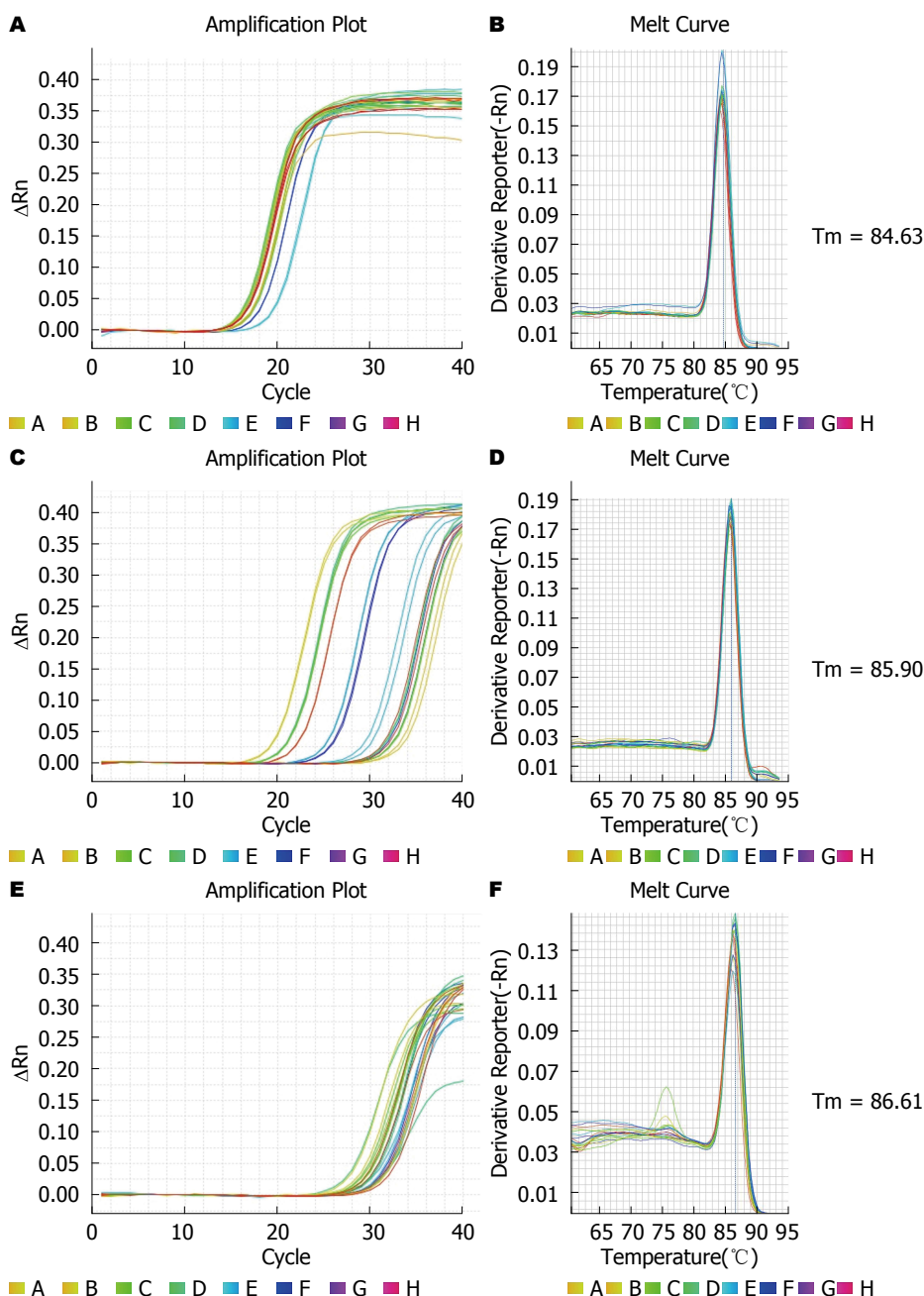


图 5 正常组与异常胆液质载体UC病证模型组iNOS、eNOS mRNA检测qRT-PCR扩增曲线和熔解曲线. A, B: β -actin扩增曲线和熔解曲线; C, D: iNOS扩增曲线和熔解曲线; E, F: eNOS扩增曲线和熔解曲线. UC: 溃疡性结肠炎; qRT-PCR: 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶.

本课题将异常胆液质载体UC病证大鼠作为研究对象, 在干热环境下, 给予干热的饲料(黑胡椒、干姜和红花)灌胃、饮用干热性水(红花水), 同时给予电刺激、夹尾巴、噪音等慢性刺激, 在大鼠体内形成异常胆液质. 在异常胆液质证的基础上采用TNBS联合乙醇的方法建立UC模型. 异常胆液质载体UC病证模型建立后, 与正常组相比, 大鼠活动明显减少, 体质量减轻, 精神萎靡, 喜欢蜷缩, 毛色暗淡无光泽, 可出现稀便、黏液便、脓液便、甚至血便,

这些特征与UC患者的一般症状与体征相符合.

大量研究证明, 细胞因子及各种炎症介质的失衡激起人体的细胞和体液的免疫反应, 使炎症反应链不断的增强, 最终造成肠道上皮细胞受损、细胞间的紧密连接结构破坏、杯状细胞减少、黏液蛋白分泌减少, 使肠黏膜的受到各种致病因子的破坏, 加重肠黏膜的损害^[26]. 本研究选取了iNOS和eNOS作为候选因子, 检测异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中iNOS和eNOS的转录和转录后表达水平变化.

NO在机体内起着重要的生物信使分子和效应分子的作用, 研究表明NO除具有扩张血管, 降低血压, 松弛平滑肌等活性外, 尚具有信号传递, 酶活性调节, 免疫调节, 抑制血管平滑肌增殖, 抑制血小板黏附, 聚集及抗氧化损伤^[27]等生物活性. 正常情况下, NO的产生和降解处于动态平衡, 以保证机体持续释放一定浓度的NO而维持生理功能. 无论合成还是降解环节出现问题, 都会影响体内NO的水平. NO合成的限速酶NOS是一种同工酶, 其有3种亚型: 神经元型一氧化氮合酶、eNOS、iNOS. eNOS于正常情况下存在, 生成少量NO, 为皮摩尔(pmol)水平, 维持机体正常生理功能; 而iNOS是激活细胞产生, 生成纳摩尔(nmol)水平NO, 是eNOS生成NO量的100倍. NO可引诱炎性细胞的侵袭性, 维持结肠组织中血管扩张, 增加血管通透性, 从而促进炎症的生成, 并且使更多的营养物质渗出血管到达炎性细胞, 为其分裂增殖、浸润提供充足的物质基础. 有研究^[28]表明, iNOS与eNOS的作用不同可能与其生成的NO量的多少及各自在发挥功能过程中的作用不同有关. 在免疫反应过程中, 内毒素和某些细胞因子如白介素-1、肿瘤坏死因子- α 、干扰素等可诱导iNOS催化L-精氨酸产生大量NO, 对肠黏膜具有杀伤毒性和促炎作用. 研究发现在UC患者活动期肠黏膜组织、血清中NO含量均有增加, 且活动期UC患者病变黏膜的炎症程度与iNOS和NOR度有关, 在重度UC病变黏膜iNOS和NO的浓度比轻度UC者明显增高. 一方面, 在UC早期, NO通过增加靶细胞内5-环磷酸鸟苷浓度及抑制P-选择素基因表达, 维持微循环的完整性, 抑制血小板、白细胞在皮内细胞表面的黏附、积聚、防止血栓形成和内皮细胞和中性粒细胞、单核细胞的相互作用; 另一方面, 在UC中晚期, 随着NO产生增多和积聚, NO通过细胞内铁的释放、阻断线粒体的功能和阻碍DNA的合成, 导致黏膜细胞的损伤^[29,30]. 在异常胆液质载体UC病证中, 高浓度的NO可增加血管通透性和蛋白溢出造成结肠组织局部炎症反应, 导致结肠组织出现炎性细胞浸润、结肠黏膜水肿、充血、出血等一系列病理变化, 加重结肠组织损伤. 本研究结果显示, 在异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中eNOS的mRNA的表达水平低于iNOS的mRNA表达水平. 总之, iNOS的表达与

异常胆液质载体UC病证的发生、发展紧密联系. 说明异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中候选基因iNOS调控序列上, 增强其转录活性, 促进候选基因hnRNA表达, 从而促使候选基因的mRNA表达; 但异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中iNOS的mRNA表达水平高于hnRNA表达水平, 提示异常胆液质载体UC病证大鼠结肠组织中炎症相关因子表达水平的调控存在mRNA的稳定性相关的转录后调控机制.

4 参考文献

- 1 Sidoroff M, Karikoski R, Raivio T, Savilahti E, Kolho KL. High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2901-2906 [PMID: 20556836 DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2901]
- 2 Suzuki H, Kato J, Kuriyama M, Hiraoka S, Kuwaki K, Yamamoto K. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1245-1251 [PMID: 20222169 DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1245]
- 3 Yamaguchi N, Isomoto H, Shikuwa S, Ohnita K, Mizuta Y, Ito M, Kohno S, Nakao K. Proximal extension of backwash ileitis in ulcerative-colitis-associated colon cancer. *Med Sci Monit* 2010; 16: CS87-CS91 [PMID: 20581781]
- 4 Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 390-407 [PMID: 16819502 DOI: 10.1038/ncpgasthep0528]
- 5 Fiocchi C. Future of IBD pathogenesis: how much work is left to do? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 Suppl 2: S145-S147 [PMID: 18816721 DOI: 10.1002/ibd.20659]
- 6 Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573-621 [PMID: 20192811 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225]
- 7 姚君, 王立生, 王建尧, 李迎雪, 荀安营, 冯聚玲, 魏晓霞. 双歧杆菌抑制溃疡性结肠炎小鼠结肠氧化应激和NADPH氧化酶表达. *实用医学杂志* 2010; 26: 2491-2493
- 8 Rodríguez-Perálvarez ML, García-Sánchez V, Villar-Pastor CM, González R, Iglesias-Flores E, Muntane J, Gómez-Camacho F. Role of serum cytokine profile in ulcerative colitis assessment. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1864-1871 [PMID: 22238172 DOI: 10.1002/ibd.22865]
- 9 穆巴拉克, 派祖拉, 亚尔买买提. 维吾尔医学中关于体液的探索. *中国民族民间医药杂志* 2002; 11: 69-70
- 10 阿地力江·伊明, 潘建春, 哈木拉提·吾甫尔, 麦尔耶姆古丽·麦麦提, 伊力亚斯·米吉提. 几种不同方法建立维医异常黏液质阳痿病证模型的研究. *新疆医科大学学报* 2010; 33: 1279-1280
- 11 哈木拉提·吾甫尔, 阿依努尔·买提斯迪克, 努尔买买提·艾买提, 阿迪力·阿布力米提. 异常黑胆质证载体动物模型的建立及其自然恢复反证. *新疆医科大学学报* 2006; 29: 910-914
- 12 王禄增, 李华, 王捷, 尚昌连. 通风、温度、湿度对实验动物福利的影响及控制. *中国比较医学杂志*

- 2004; 8: 234-236
- 13 刘宏雁, 赵虹, 吕国蔚, 王维忠. 性别和环境温度对小鼠急性缺氧耐受性的影响. 白求恩大学学报 2000; 26: 123-125
- 14 李超英, 赵文阁, 元新华. 温度、湿度、饲养密度、噪音对实验动物福利的影响. 河南科技学院学报(自然科学版) 2006; 34: 24-25
- 15 Aamodt G, Bengtson MB, Vatn MH. Can temperature explain the latitudinal gradient of ulcerative colitis? Cohort of Norway. *BMC Public Health* 2013; 13: 530 [PMID: 23724802 DOI: 10.1186/1471-2458-13-530]
- 16 再努勒·艾塔尔. 拜地依药书(维吾尔文). 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2010
- 17 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草: 维吾尔药卷. 上海: 上海科学技术出版社, 2005
- 18 自治区维吾尔医研究所. 中华医药学会维吾尔医药. 长春: 维吾尔医药杂志社, 2013
- 19 Shi Y, Li S, Wu HG, Yao Y, Zhao C, Shi Z, Gong YJ. Interventional effect of electro acupuncture combined with medicine on monoamine neurotransmitters in hypothalamus of rats with ulcerative colitis. *Neural Regen Res* 2007; 2: 536-539 [DOI: 10.1016/S1673-5374(07)60107-8]
- 20 Kellett J, Kokkinidis L. Extinction deficit and fear reinstatement after electrical stimulation of the amygdala: implications for kindling-associated fear and anxiety. *Neuroscience* 2004; 127: 277-287 [PMID: 15262319 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.05.011]
- 21 韩秋燕. 肝郁脾虚证动物模型的建立. 贵阳中医学院学报 2001; 23: 59-61
- 22 邹建芳, 江虹, 郭会越, 李鹏, 徐孝华, 李鲁生. 噪声对心理及血浆垂体血管加压素、促肾上腺皮质激素、催产素水平的影响. 中国行为医学科学 2007; 16: 135-139
- 23 李楠, 王雪明, 稽杨, 张林, 张虹, 宋晶莹, 石玉玲. 免疫应激溃疡性结肠炎模型的建立与评价. 临床医学杂志 2008; 36: 496-498
- 24 Obermeier F, Dunger N, Strauch UG, Grunwald N, Herfarth H, Schölmerich J, Falk W. Contrasting activity of cytosin-guanosin dinucleotide oligonucleotides in mice with experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 217-224 [PMID: 14616780 DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02288.x]
- 25 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医气质, 体液论及其现代研究. 乌鲁木齐: 新疆科学技术出版社, 2003: 1-8
- 26 Shen L, Su L, Turner JR. Mechanisms and functional implications of intestinal barrier defects. *Dig Dis* 2009; 27: 443-449 [PMID: 19897958 DOI: 10.1159/000233282]
- 27 Wink DA, Cook JA, Krishna MC, Hanbauer I, DeGraff W, Gamson J, Mitchell JB. Nitric oxide protects against alkyl peroxide-mediated cytotoxicity: further insights into the role nitric oxide plays in oxidative stress. *Arch Biochem Biophys* 1995; 319: 402-407 [PMID: 7786021 DOI: 10.1006/abbi.1995.1310]
- 28 王广义, 王旭. 人胃癌VEGF和NOS的表达与肿瘤血管生成的关系. 中国普外基础与临床杂志 2004; 11: 55-57
- 29 Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1620-1624 [PMID: 2154753 DOI: 10.1073/pnas.87.4.1620]
- 30 葛贺, 孙红. 氧自由基和一氧化氮在溃疡性结肠炎发病机制中的作用. 北华大学学报(自然科学版) 2003; 4: 411-412

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



特利加压素联合白蛋白治疗 I 型肝肾综合征疗效的荟萃分析

李慧, 金哲, 吴利娟, 白艳丽, 顾俊霞, 金建军

李慧, 河南科技大学临床医学院; 河南科技大学第一附属医院消化内科 河南省洛阳市 471003

金哲, 吴利娟, 河南科技大学第一附属医院胃镜室 河南省洛阳市 471003

白艳丽, 顾俊霞, 金建军, 河南科技大学第一附属医院消化内科 河南省洛阳市 471003

李慧, 在读硕士, 主要从事重症肝病的相关研究.

作者贡献分布: 主要文献检索、数据分析及文章起草由李慧完成; 数据整理由顾俊霞完成; 消化系统疾病相关专业指导由白艳丽完成; 相关实验室数据分析整理由金哲与吴利娟完成; 课题设计、文章修改及审阅由金建军完成.

通讯作者: 李慧, 471003, 河南省洛阳市涧西区景华路24号, 河南科技大学临床医学院; 河南科技大学第一附属医院消化内科. 873445371@qq.com
 电话: 0379-64815113

收稿日期: 2016-09-09
 修回日期: 2016-10-05
 接受日期: 2016-10-24
 在线出版日期: 2016-12-28

Terlipressin plus albumin for treatment of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis

Hui Li, Zhe Jin, Li-Juan Wu, Yan-Li Bai, Jun-Xia Gu, Jian-Jun Jin

Hui Li, School of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Zhe Jin, Li-Juan Wu, Gastroscopy Room, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Yan-Li Bai, Jun-Xia Gu, Jian-Jun Jin, Department of

Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Correspondence to: Hui Li, School of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology; Department of gastroenterology, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, 24 King Road, Jianxi District, Luoyang 471003, He'nan Province, China. 873445371@qq.com

Received: 2016-09-09
 Revised: 2016-10-05
 Accepted: 2016-10-24
 Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To assess the efficacy of terlipressin plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome (HRS).

METHODS

Cochrane strategy was used to identify randomized controlled trials published before July 2016 by searching PubMed, The Cochrane Library, Web of Science and LILACS, Medline, EMBASE, Chinese Biomedical Literature Database, Chongqing VIP Information Co., Ltd, China National Knowledge Internet Database, and Wanfang Data.

RESULTS

Six randomized controlled trials involving 542 cases were selected for this meta-analysis. The HRS remission rate and the survival rate were increased by terlipressin plus albumin, with OR = 5.25 (95%CI: 2.77-6.52) and 2.33 (95%CI: 1.11-4.88) compared with albumin alone, respectively. Blood creatinine was decreased by the combination treatment, and mean

背景资料

I 型肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 继发于严重肝病, 预后差, 短期死亡率高, 早期治疗对改善其预后意义重大. 目前最有效的方法是肝移植, 但具体实施很困难, 所找到合适的内科治疗方案迫在眉睫.

同行评议者

兰英华, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第一医院感染科; 涂相林, 主任医师, 南昌市第九医院 (南昌大学附属感染病医院)

研究前沿
本文系统评价特利加压素联合白蛋白治疗 I 型 HRS 的疗效。

arterial pressure was increased significantly, while there was no difference in urine output. Side effects due to systemic circulation congestion and peripheral vasoconstriction were reported, such as stomach ache and extremity cyanosis. No fatal side effect was reported.

CONCLUSION

Compared with albumin alone, terlipressin plus albumin is effective in the treatment of HRS, as demonstrated by increased remission rate and survival rate and no occurrence of fatal side effect.

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

Key Words: Terlipressin; Albumin; Hepatorenal syndrome; Meta-analysis

Li H, Jin Z, Wu LJ, Bai YL, Gu JX, Jin JJ. Terlipressin plus albumin for treatment of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4805-4812 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4805.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4805>

摘要

目的

收集中英文相关随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的研究结果进行Meta分析, 对特利加压素联合白蛋白对肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)的疗效进行评价。

方法

采用Cochrane系统评价方法, 检索PubMed, The Cochrane Library, Web of Science and LILACS, Medline, EMBASE, 中国生物医学文献数据库, 维普中文科技期刊数据库, 中国CNKI学术总库, 万方数据资源系统等数据库, 检索截止2016-07以前的所有公开发表文献。

结果

6篇RCT共542例患者纳入本荟萃分析, 特利加压素联合白蛋白在HRS治疗中较单独应用白蛋白可明显提高HRS缓解率(OR = 5.25, 95%CI: 2.77-6.52); 提高生存率(OR = 2.33, 95%CI: 1.11-4.88); 同时可降低血肌酐水平, 升高平均动脉压, 但对尿量的影响无明显差异。其不良反应包括由于体循环充血及外周循环收缩导致的症状, 如腹痛、肢体末端紫绀等, 但无致死性不良反应报道。

结论

特利加压素联合白蛋白对改善HRS较单独应用白蛋白有较好的作用, 可提高临床缓解率和生存率, 且无明显严重不良反应, 安全性好。

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

关键词: 特利加压素; 白蛋白; 肝肾综合征; 荟萃分析

核心提要: 特利加压素联合白蛋白对改善 I 型肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)较单独应用白蛋白有较好的作用, 且无明显严重不良反应, 安全性好, 可以作为治疗 I 型HRS的药物。

李慧, 金哲, 吴利娟, 白艳丽, 顾俊霞, 金建军. 特利加压素联合白蛋白治疗 I 型肝肾综合征疗效的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2016; 24(36): 4805-4812 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4805.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4805>

0 引言

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是继发于严重肝功能损伤及门静脉高压后的肾功能损伤, 表现为进行性少尿或无尿、血尿素氮及肌酐升高等, 但肾脏病理检查多无明显器质性病变, 临床预后差, 短期死亡率高。其发病机制与外周血管扩张有重要关系, 肝硬化门脉高压形成, 机体出现代偿性回路, 肝脏的首过消除作用下降, 致使各物质的摄取减少, 尤其是舒血管物质在外周循环累积, 继而介导内脏血管和外周循环血管扩张, 导致机体有效循环不足^[1]。代偿期肾脏可通过自身调节作用维持肾血流量稳定, 维持正常肾小球滤过率。随着病情进展, 或在感染、上消化道出血等诱因下, 肾脏产生缩血管物质增加, 肾灌注下降, 导致肾功能损伤, 出现HRS。

目前对于HRS最有效的治疗方法是进行肝移植, 但在具体实施中有相当大的困难, 包括肝源缺乏、患者自身条件难以耐受手术等。传统治疗以白蛋白为主, 以维持有效血容量, 改善肾脏功能^[2]。近年来, 基于HRS外周血管扩张的发病机制, 已有多种血管活性药物应用于治疗HRS, 如奥曲肽、去甲肾上腺素、米多君等。2012年《美国肝病研究学会成人肝硬化腹水指南》提出对于HRS可考虑用白蛋白联

合血管活性药物^[3], 但未给出详细推荐. 缩血管药物通过收缩过度扩张的血管, 增加有效循环, 提高平均动脉压, 改善肾脏灌注而达到治疗效果. 其中研究最多的是特利加压素, 一种垂体后叶素受体激动剂, 由于其选择性收缩内脏血管、扩张肾动脉的作用, 在欧洲已得到广泛应用^[4]. 然而, 在大型的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中, 特利加压素未达到严格的主要终点治疗效果, 未通过美国食品药品监督管理局的批准, 因而目前尚未应用于美国的临床治疗^[5]. 本研究严格纳入相关临床RCT进行荟萃分析, 系统性评价特利加压素联合白蛋白对HRS的治疗效果, 为临床应用提供循证医学证据.

1 材料和方法

1.1 材料 英文检索关键词包括: Terlipressin, Hepatorenal syndrome, Albumin, Randomized controlled trial, Human, Renal function. 中文检索关键词包括: 肝肾综合征, 特利加压素, 白蛋白. 检索数据库包括: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science and LILACS, Medline, EMBASE, 中国生物医学文献数据库, 维普中文科技期刊数据库, 中国CNKI学术总库, 万方数据资源系统. 检索时间为数据库收录时间起至2016-07, 检索所有公开发表的文献.

1.2 方法

1.2.1 观察对象纳入标准: 年满18周岁以上, 诊断为 I 型HRS的患者, HRS诊断标准为1996年国际肝硬化腹水俱乐部提出的诊断标准^[6], 即: (1)慢性或急性肝病伴进行肝功能衰竭和门静脉高压; (2)血清肌酐 $>133 \text{ mol/L}$; (3)无休克; (4)现时或近期未应用肾毒性药物; (5)撤回利尿剂扩容后肾功能无明确的改善; (6)尿蛋白 $<500 \text{ mg/dL}$, 超声检查未提示明显尿路阻塞或肾实质疾病.

1.2.2 研究类型: 前瞻性RCT.

1.2.3 干预措施: 在基础治疗基础上, 干预措施为观察组(治疗组)应用特利加压素联合白蛋白治疗, 对照单独应用白蛋白治疗.

1.2.4 结局指标: (1)缓解率; (2)观察期内生存率; (3)血肌酐水平; (4)平均动脉压; (5)尿量.

1.2.5 纳入试验的筛选: 两位研究者独立阅读所有检索出的文献题目和摘要, 排除明显不符合纳入标准的试验后, 对阅读可能符合纳入标

准的文献全文, 以确定是否真正符合纳入标准, 对有分歧而难以确定的试验报道, 通过讨论决定其是否纳入.

1.2.6 质量评价: 根据Cochrane协作网推荐的方法由研究中进行文献质量评价, 评价内容包括 (1)随机方法是否正确; (2)是否做到分配隐藏; (3)是否采用盲法; (4)随访有无失访、退出或丢失, 是否进行合理描述.

1.2.7 数据提取: 由于无法获取各研究的原始数据, 提取数据基于已公开发表的统计数据进行分析, 缺乏的关键性资料通过信件与作者联系予以补充. 提取的资料包括: 试验的基本情况、试验设计、干预措施、干预时间、随访时间、结局测量指标.

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的 RevMan5.3进行荟萃分析. 计数资料应用相对危险度作为疗效分析统计量; 计量资料采用标准化均数差进行分析. 各效应量以95%可信区间表示. 各研究结果间的异质性采用 χ^2 检验. 当各研究间有统计学同质性($P>0.10$, $I^2<50\%$)时, 应用固定效应模型进行分析; 如各研究间存在统计学异质性($P<0.10$, $I^2>50\%$), 分析其异质性来源, 若两个研究组之间存在统计学异质而无临床异质性时, 则采用随机效应模型进行分析.

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出693篇文献, 剔除英、中文以外的其他语言文献28篇, 阅读题名后剔除药理学研究43篇、综述35篇、病例报告76篇, 阅读摘要后剔除回顾性分析332篇、同时应用其他药物的研究102篇, 前后对照分析30篇, 阅读全文后剔除特定人群研究14篇, 非RCT 6篇, 剔除质量评价为高度偏倚的试验21篇, 最终6篇前瞻性RCT纳入荟萃分析(图1).

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价 纳入各研究患者治疗组与对照组基线相似性均较好. 各研究均采取了随机对照方法, 但未明确具体随机方法, 有3篇应用了双盲的方法, 各项研究的基本特征如表1^[7-12].

2.3 特利加压素联合白蛋白对HRS作用分析

2.3.1 HRS缓解率: 6项研究均比较了白蛋白联合特利加压素联合应用与单独应用白蛋白后的HRS缓解率, 研究之间无显著异质性($P=0.20$), 采用固定效应模型分析, 结果显示, 联合

相关报道
Facciorusso等在晚期肝硬化患者合并肝肾综合征、低钠血症方面疗效的评价.

创新亮点

仅纳入特利加压素联合白蛋白与单独应用白蛋白的研究, 终点指标加入了评价其有效性的尿量、尿素氮、肌酐、平均动脉压、随访期内存活率等连续变量指标, 并对其不良反应作出相应分析。

表 1 各项研究的基本特征

研究者	样本量	是否随机	盲法	特利加压素剂量(mg/d)	白蛋白剂量(g/d)	治疗时间(d)	随访时间(d)
Solanki等 ^[7] 2003	24	随机	不清	2	20	15	15
Sanyal等 ^[8] 2008	112	随机	双盲	4	25	14	180
Neri等 ^[9] 2008	52	随机	不清	3	20	15	60
Martín-Llahí等 ^[10] 2008	46	随机	双盲	6	20-40	15	90
Boyer等 ^[11] 2011	112	随机	不清	4	20-40	14	180
Bodyer等 ^[12] 2016	196	随机	双盲	4	20-40	14	90

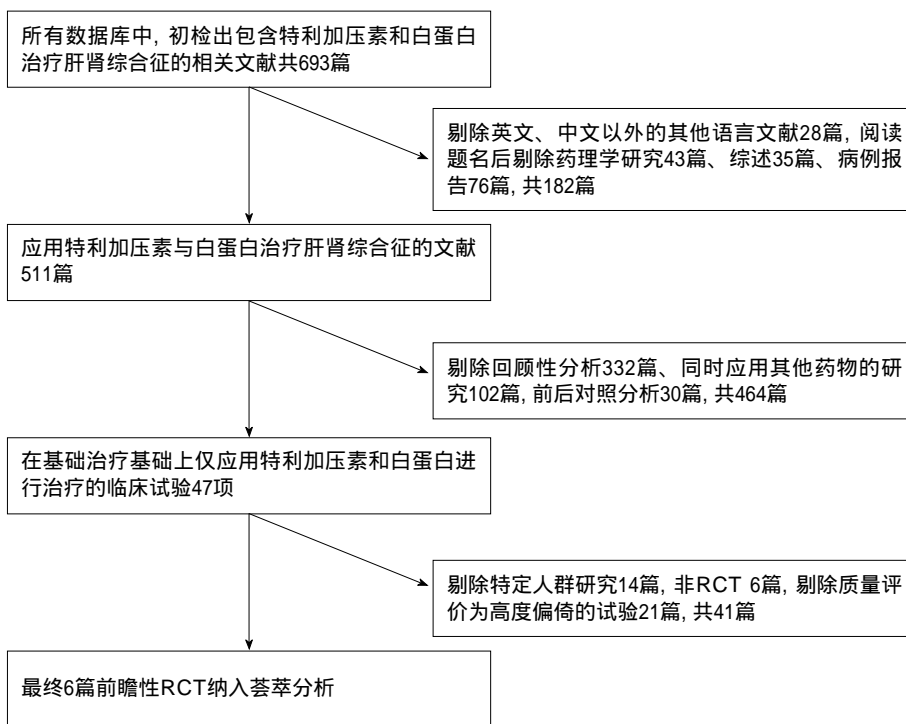


图 1 研究筛选流程. RCT: 随机对照试验.

用药组缓解率明显高于单独应用白蛋白组(OR = 5.25, 95%CI: 2.77-6.52, $P < 0.00001$, 图2A).

2.3.2 随访期内存活率: 5项研究比较了试验中患者随访期内存活率, 由于试验进行年份跨度较大, 几项研究中存在异质性($P = 0.08$), 采用随机效应模型分析, 联合用药组观察期内存活率明显高于对照组(OR = 2.33, 95%CI: 1.11-4.88, $P = 0.03$, 图2B).

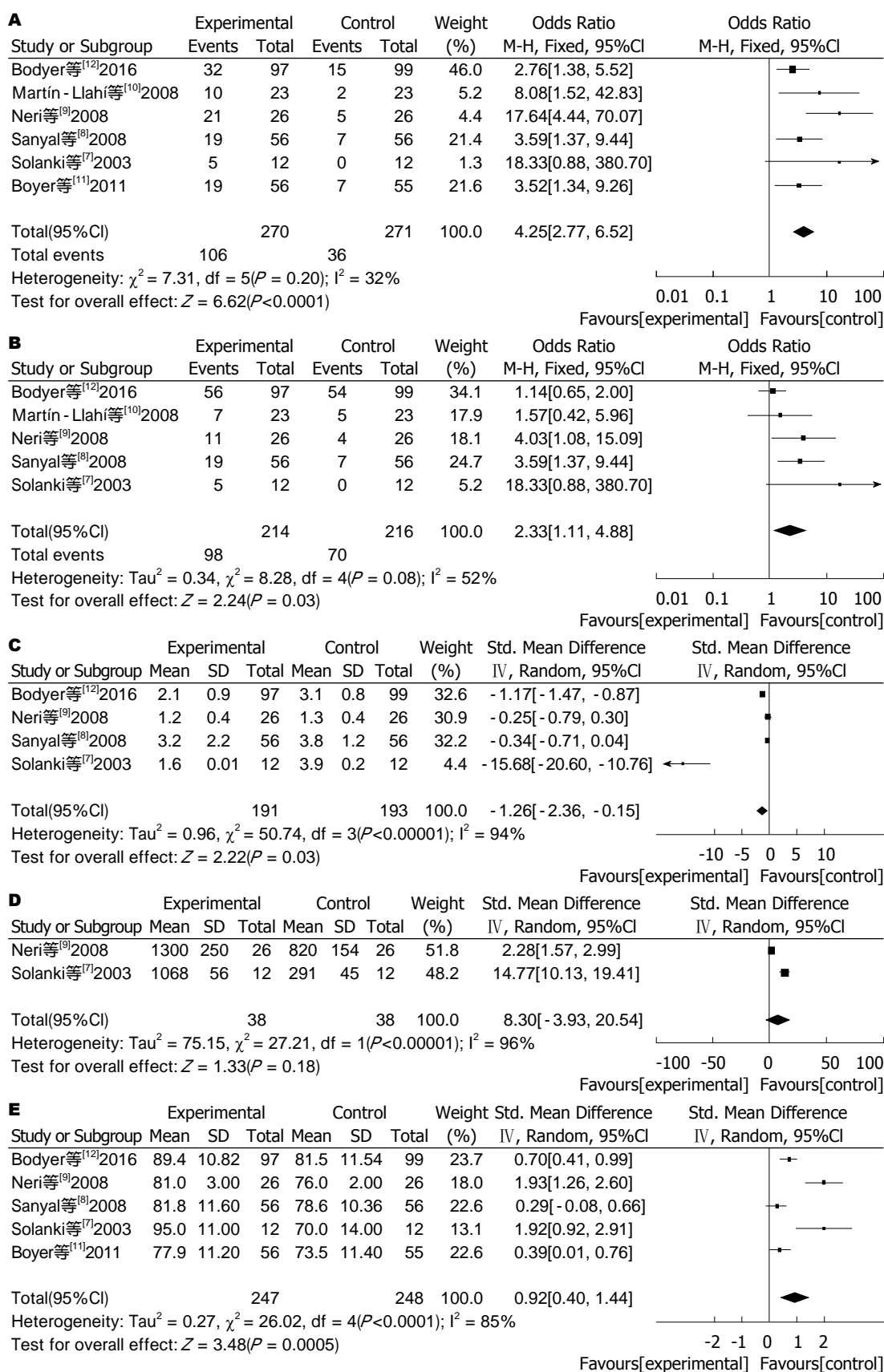
2.3.3 血肌酐水平: 纳入研究中有4项研究比较了患者治疗后血肌酐(mg/dL)水平, 异质性检验 $I^2 = 94%$, 采用随机效应模型分析, SWD = -1.26, 95%CI: -2.36-(-0.15), 差异有统计学意义($Z = 2.22$, $P = 0.03$), 提示联合用药组较单独应用白蛋白可明显降低HRS患者血肌酐水平(图2C).

2.4 每日尿量 纳入研究中仅有2项研究比较

了患者治疗后尿量情况, 异质性检验 $I^2 = 96%$, 采用随机效应模型分析, SWD = 8.30, 95%CI: -3.93-20.54, 差异无统计学意义($Z = 1.33$, $P = 0.18$), 提示两组尿量改善情况无明显差异(图2D).

2.5 平均动脉压比较 5项研究比较了试验中495例患者治疗后平均动脉压的变化情况, 异质性检验 $I^2 = 85%$, 采用随机效应模型分析, SWD = 0.92, 95%CI: 0.01-0.76, 差异有统计学意义($Z = 3.48$, $P = 0.0005$), 提示联合用药组较单独应用白蛋白可明显提高HRS患者平均动脉压(图2E).

2.6 不良反应 纳入研究中有3篇描述了治疗期间的不良反应^[8-10], 包括: 非致命性心肌梗死、非持续性室上性心动过速、呼吸困难、呼吸性酸中毒、心律失常、房颤、胸痛、腹痛、外周血管痉挛等, 仅有1篇^[10]比较了特利加压



应用要点
特利加压素联合白蛋白对改善 I 型 HRS 较单独应用白蛋白有较好的作用, 不良反应少, 安全性好, 可以作为治疗 I 型 HRS 的药物, 但国内目前缺乏大规模前瞻性临床对照研究, 是否能够成为指南推荐用药, 仍需要进一步的证据支持。

图 2 特利加压素联合白蛋白对 HRS 作用分析: A: 特利加压素联合白蛋白对 HRS 总体缓解率比较; B: 特利加压素联合白蛋白对 HRS 随访期内存活率比较; C: 特利加压素联合白蛋白对 HRS 患者治疗后血肌酐水平比较; D: 特利加压素联合白蛋白对 HRS 患者治疗后每日尿量比较; E: 特利加压素联合白蛋白对 HRS 患者治疗后平均动脉压比较。HRS: 肝肾综合征。

□ 名词解释

连续性肾脏替代治疗(CRRT): 是一种新型的血液净化方法, 采用24h连续性的血液净化替代受损的肾脏发挥代谢功能, 以维持内环境的稳定. 急性肾功能衰竭是其适应证.

素联合白蛋白治疗与单独应用白蛋白治疗的不良反应发生率, 提示联合用药组与白蛋白组对肝硬化的常见并发症如肝性脑病、消化道出血及感染等方面无明显差异, 循环超负荷和心律失常的发生率与对照组亦无明显统计学差异.

3 讨论

HRS是在严重肝病后期出现、以进行性少尿或无尿、氮质血症等为主要表现, 但肾脏无明显器质性改变的一种功能性肾功能不全. 其发病机制包括循环功能异常、门静脉高压、电解质紊乱及肾脏自身条件系统异常等^[11-13], 其中循环功能异常在病变过程中扮演重要角色. 肝硬化患者普遍存在循环阻力下降, 早期的轻度下降可由心输出量和肾脏的自身调节代偿. 随着病情进展, 门静脉压力增加, 循环中血管舒张因子增加, 体循环阻力进一步下降, 大量液体积聚于外周循环, 致使动脉体循环有效循环血量下降, 机体出现交感神经系统活化、肾素-血管紧张素系统活化以维持平均动脉压, 但同时导致使肾血流量减少, 肾球滤过率下降, 诱发肾内缩血管物质增加, 加重肾脏损伤^[14].

HRS是重症肝病患者最严重的并发症之一, 也是重症肝病最常见的死亡原因之一^[15], 根据肾损伤病变的进展速度, 临床HRS常分为两种类型^[16]: 即 I 型和 II 型: I 型发病急骤, 肾功能在短期内(多<2 wk)迅速恶化, 短期病死率高; II 型发病相对较缓, 血肌酐水平逐渐升高, 有研究认为 II 型HRS较 I 型患者预后佳^[17], 但目前尚无明确定论. 特利加压素是一种较天然的半衰期更长的血管加压素类似物, 研究发现, 联合白蛋白静脉用药可使半数以上的 I 型HRS患者肾功能明显改善^[18], 可有效提高3-6 mo存活率^[19]但对患者长期生存率无明显改善, 推测与特利加压素不能改善肝脏疾病的预后有关^[8], 另外, 联合白蛋白治疗 II 型HRS虽可降低患者血肌酐水平, 但停药后大部分患者复发, 故对 II 型HRS的治疗效果不如 I 型^[20]HRS.

本研究纳入了6项前瞻性临床RCT, 比较了联合应用特利加压素和白蛋白与单独应用白蛋白对 I 型HRS患者的缓解率、生存率、血肌酐、尿量及平均动脉压的作用. 结果提示联合应用特利加压素可明显提高 I 型HRS缓解率, 提高生存率, 降低血肌酐水平, 提高平均

动脉压, 但对尿量无明显影响. 其不良反应包括: 非致命性心肌梗死、非持续性室上性心动过速、呼吸困难、呼吸性酸中毒、心律失常、房颤、胸痛、腹痛、外周血管痉挛等, 但未报道明显的致死性不良反应. 同时, 在其他的临床研究中^[21,22], 也未见有致死性不良反应报道, 表明特利加压素应用于 I 型HRS患者有较好临床疗效且安全.

HRS主要由于严重的血流动力学障碍导致, 尤其是 I 型HRS患者, 应用白蛋白扩容可在一定程度上改善HRS患者的肾灌注^[23], 但仅进行常规的扩容无法逆转HRS^[24], 扩血管药物对治疗无效. 目前缩血管药物是内科常用的药物, 其中特利加压素和去甲肾上腺素是最常用的药物, 有研究表明二者对HRS患者治疗效果相当^[25,26], 但应用去甲肾上腺素需同时进行心脏功能监测, 在一定程度上限制了其应用范围, 近年来的研究更倾向于推荐应用特利加压素^[27]. 特利加压素可通过激动V1血管受体, 明显收缩内脏循环系统, 增加有效动脉内血容量, 改善循环功能, 同时可通过V2受体舒张肾脏血管, 减少血浆肾素-血管紧张素II的产生, 总效应可增加肾脏血流灌注, 改善肾小球率过滤. Hadengue等^[28]首次报道特利加压素安慰剂双盲对照交叉试验, 提示应用特利加压素可明显增加平均动脉压、尿量, 改善肾素-血管紧张素系统.

本文的荟萃分析表明, 联合应用特利加压素可明显提高HRS缓解率, 提高生存率, 降低血肌酐水平, 提高平均动脉压, 与文献报道基本一致. 但结果显示, 联合用药对HRS患者尿量与单独应用白蛋白无明显影响, 可能与纳入的研究有关. 随着连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)在临床的广泛应用, 近年来的临床研究中均未将尿量作为1项观测指标, 因而缺失了近期的研究结果, 致使结果存在一定偏倚. 另一方面, 特利加压素同其他缩血管药物一样, 可作用于肾小管, 增加其重吸收^[29], 导致尿量生成减少, 增加水钠重吸收^[30], 一定程度上改善肝硬化患者低钠血症. 另外, 应用高渗钠联合白蛋白可有效提升血容量, 从而缓解HRS的病理改变, 有望提高HRS患者的生存期^[31].

本荟萃分析表明特利加压素应用于 I 型HRS患者有较好临床疗效且安全, 但同时存在

一定的局限性: (1)纳入的试验时间跨度较大, 患者所应用的基础治疗不尽相同, 随着基础医疗水平的升高, 患者的生存率逐渐升高, 因此, 几项研究对生存率的研究存在明显异质性; (2)尽管纳入的文献质量较高, 但2次分析研究不可避免的受到原始研究偏倚的影响; (3)随着治疗水平的提升, CRRT已广泛应用于临床出现少尿或无尿的患者, CRRT同时可调控患者的液体平衡, 因此, 较新的研究在评估药物对患者尿量、肌酐水平上存在一定限制; (4)所纳入的文献均为国外研究, 可能存在一定的发表偏倚. 国内报道虽多, 但多数为回顾性研究或病例报道, 均未纳入本研究, 未来仍需要有大规模前瞻性临床对照研究, 为治疗提供依据; (5)尽管报道中每次特利加压素的应用剂量均为1 mg, 但每日的用药次数均不相同, 各研究中特利加压素的使用剂量和给药时间的差异, 可能为影响结局的原因之一, 其临床推荐剂量仍有待进一步的临床研究.

总之, 本次荟萃分析表明特利加压素联合白蛋白对改善 I 型HRS较单独应用白蛋白有较好的作用, 且无明显严重不良反应, 安全性好, 可以作为治疗 I 型HRS的药物, 但国内目前缺乏大规模前瞻性临床对照研究, 是否能够成为指南推荐用药, 仍需要进一步的证据支持.

4 参考文献

- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157 [PMID: 2971015 DOI: 10.1002/hep.1840080532]
- Valerio C, Theocharidou E, Davenport A, Agarwal B. Human albumin solution for patients with cirrhosis and acute on chronic liver failure: Beyond simple volume expansion. *World J Hepatol* 2016; 8: 345-354 [PMID: 26981172 DOI: 10.4254/wjh.v8.i7.345]
- Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-1653 [PMID: 23463403 DOI: 10.1002/hep.26359]
- Velez JC, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 928-938 [PMID: 21962618 DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.07.017]
- Londoño MC, Abalde JG, Altamirano J, Decaens T, Forns X. Clinical trial watch: reports from the AASLD Liver Meeting®, Boston, November 2014.

- J Hepatol* 2015; 62: 1196-1203 [PMID: 25646885 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.028]
- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164-176 [PMID: 8550036 DOI: 10.1002/hep.510230122]
- Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 152-156 [PMID: 12542598 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02934.x]
- Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360-1368 [PMID: 18471513 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.014]
- Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, Siringo S, Castellino P. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 830-835 [PMID: 17939047 DOI: 10.1007/s10620-007-9919-9]
- Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fábrega E, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352-1359 [PMID: 18471512 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.024]
- Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, Teuber P. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011; 55: 315-321 [PMID: 21167235 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.020]
- Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K, Pappas SC. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology* 2016; 150: 1579-1589.e2 [PMID: 26896734 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.026]
- Facciorusso A, Amoroso A, Neve V, Antonino M, Prete VD, Barone M. Role of vaptans in the management of hydroelectrolytic imbalance in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2014; 6: 793-799 [PMID: 25429317 DOI: 10.4254/wjh.v6.i11.793]
- Barbano B, Sardo L, Gigante A, Gasperini ML, Liberatori M, Giraldo GD, Lacanna A, Amoroso A, Cianci R. Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: from classic to new drugs. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 125-135 [PMID: 24678726 DOI: 10.2174/157016111201140327163930]
- 梁旭日. 肝肾综合征的内科治疗进展状态综述. *中国医药指南* 2010; 8: 51-53
- 章友康. 肝肾综合征的诊断、分型和治疗进展. *中国实用内科杂志* 2006; 26: 337-340
- Nazal L, Cárdenas A. Prognostic markers in

□ 符合循证医学证据较高, 有一定的临床实用性.

- patients with ascites and hepatorenal syndrome. *Dis Markers* 2011; 31: 139-146 [PMID: 22045399 DOI: 10.1155/2011/734269]
- 18 贾继东. 肝肾综合征的发病机制. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 626-626
- 19 Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318 [PMID: 17389705]
- 20 Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1363-1368 [PMID: 12468959 DOI: 10.1097/00042737-200212000-00013]
- 21 Srivastava S, Shalimar S, Prakash S, Sharma H, Thakur B, Acharya SK. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Terlipressin and Albumin with a Combination of Concurrent Dopamine, Furosemide, and Albumin in Hepatorenal Syndrome. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 276-285 [PMID: 26900268 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.08.003]
- 22 Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941-948 [PMID: 12297842 DOI: 10.1053/jhep.2002.35819]
- 23 Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 167 [PMID: 26606982 DOI: 10.1186/s12876-015-0389-9]
- 24 O'Brien A, China L. Is human albumin solution really the best resuscitation fluid for patients with advanced cirrhosis? *Gut* 2016; 65: 1392-1393 [PMID: 27196578 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311999]
- 25 Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1689-1697 [PMID: 18557715 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01828.x]
- 26 Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK, Choudhary NS, Chawla Y, Nain CK. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012; 56: 1293-1298 [PMID: 22322237 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.012]
- 27 Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: e10-e18 [PMID: 26671516 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000548]
- 28 Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Giostra E, Durand F, Valla D, Erlinger S, Lebrec D. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 565-570 [PMID: 9824265 DOI: 10.1016/S0168-8278(98)80151-7]
- 29 Pesaturo AB, Jennings HR, Voils SA. Terlipressin: vasopressin analog and novel drug for septic shock. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2170-2177 [PMID: 17148649 DOI: 10.1345/aph.1H373]
- 30 Hesse IF, Johns EJ. The role of alpha-adrenoceptors in the regulation of renal tubular sodium reabsorption and renin secretion in the rabbit. *Br J Pharmacol* 1985; 84: 715-724 [PMID: 2859065 DOI: 10.1111/j.1476-5381.1985.tb16154.x]
- 31 刘建军, 智红. HRS发病机制与高渗氯化钠溶液的应用. *临床肝胆病杂志* 2001; 17: 60-61

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



microRNA在肝纤维化中的研究进展

冉龙娇, 梁健, 邓鑫

冉龙娇, 梁健, 邓鑫, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科
 广西壮族自治区南宁市 530011

冉龙娇, 住院医师, 主要从事中西医结合防治消化系统疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360595, 81360532; 国家教育部新世纪优秀青年项目基金资助项目, No. NCET-13-0745; 广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFBA019188; 广西八桂学者基金资助项目; 广西特聘专家基金资助项目。

作者贡献分布: 本文综述由冉龙娇撰写; 梁健与邓鑫审校。

通讯作者: 梁健, 教授, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科。
 lj99669@163.com
 电话: 0771-2188107

收稿日期: 2016-10-01
 修回日期: 2016-10-28
 接受日期: 2016-11-01
 在线出版日期: 2016-12-28

Latest advances in understanding of relationship between microRNAs and hepatic fibrosis

Long-Jiao Ran, Jian Liang, Xin Deng

Long-Jiao Ran, Jian Liang, Xin Deng, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81360595 and 81360532; New Century Outstanding Young Scientist Fund of Ministry of Education of China, No. NCET-13-0745; Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2013GXNSFBA019188; Fund for Guangxi Bagui Scholars; Fund for Guangxi Distinguished Experts.

Correspondence to: Jian Liang, Professor, Department

of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, 10 Huadong East Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lj99669@163.com

Received: 2016-10-01
 Revised: 2016-10-28
 Accepted: 2016-11-01
 Published online: 2016-12-28

Abstract

Studies have shown the expression of microRNAs (miRNAs) in hepatic fibrosis. MiRNAs are important in regulating hepatic fibrosis, and have a close relationship with the occurrence, development, diagnosis and treatment of hepatic fibrosis. This article reviews the latest advances in the understanding of the relationship between miRNAs and hepatic fibrosis.

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

Key Words: MicroRNA; Hepatic fibrosis; Diagnosis; Treatment

Ran LJ, Liang J, Deng X. Latest advances in understanding of relationship between microRNAs and hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4813-4819 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4813.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4813>

摘要

已有研究表明微小RNA(microRNA, miRNA)在肝纤维化发生过程中存在异常表达, 并对肝纤维化的发生发展、诊断及治疗等均有调控作用。本文就miRNA在肝纤维化中的研究进展作一综述。

■背景资料

微小RNA(microRNA, miRNA)作为一类细胞内分子, 被证实参与肝脏纤维化发生发展过程中起着重要的调控作用, 是近年肝纤维化研究热点之一。

□同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科; 鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学院; 张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院; 姚定康, 教授, 第二军医大学附属长征医院内科; 秦冬梅, 副教授, 石河子大学药学院; 顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科

□ 研究前沿
miRNA在肝纤维化的诊断及治疗方面有一定的作用, 但还需多中心双盲临床试验来进一步证实。

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

关键词: microRNA; 肝纤维化; 诊断; 治疗

核心提要: 本文基于文献资料分析了微小RNA在肝纤维化发生过程中存在异常表达, 并就其对肝纤维化发生发展、诊断及治疗的调控作用方面展开论述。

冉龙娇, 梁健, 邓鑫. microRNA在肝纤维化中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4813-4819 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4813.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4813>

0 引言

肝纤维化是由多种因素引起的肝实质细胞破坏和组织的自我修复, 表现为以胶原为主的细胞外基质过量产生和沉积, 是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经途径。在肝脏发生慢性损伤时, 静息的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)发生活化, 是肝纤维化发生的中心环节^[1]。

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类具有调控功能的内源性的非编码小分子RNA, 其长约20-25个核苷酸(nt)。miRNA的异常表达会影响其正常功能, 对生物体的分化、增殖、凋亡等进行调节。研究发现miRNA参与了诸多人类疾病的发生发展过程, 而其在肝纤维化过程中的作用以及他们间的关系正逐渐引起人们重视。现就miRNA与肝纤维化的关系作一综述。

1 miRNA与肝纤维化的发生和发展

1.1 miRNA在肝纤维化发生过程中的异常表达 大量生物学数据表明miRNA可以调节人体约30%的基因^[2], 参与多种生物调节途径, 是疾病重要的候选诊断标志和潜在的治疗靶点。miRNA^[3-6]在肿瘤方面的研究较多, 而在器官纤维化方面的研究还相对较少。

Guo等^[7]研究发现在HSC的活化过程中miRNA有13个表达上调及22个表达下调。陈超^[8]也发现在HSC的活化过程中, 17个miRNA的表达上调, 14个miRNA表达下调; 而在肝纤维化过程中10个miRNA表达上调; 5个miRNA表达下调。Bose等^[9]在CCl₄诱导的肝纤维化模型大鼠的肝脏中发现miR-200a、b的表达增加, 而且其表达的增加与肝纤维化的严重程度呈正相关。通过比较慢性丙型肝炎患者不同阶段

(F1-F4)血清及肝组织中miRNA, Van Keuren-Jensen等^[10]发现miR-199a-5p、miR-182、miR-183、miR-200a-5p在F3和F4阶段比早期阶段F1和F2显著上调; miR-148-5p、miR-1260b、miR-122-3p和miR-378i从早期到晚期肝纤维化各阶段均下调最明显。这表明通过研究miRNA在肝纤维化过程中的差异性表达, 有助于对肝纤维化发生发展机制的进一步认识, 在寻找新型肝纤维化分子调控靶点方面亦有所帮助。

1.2 miRNA在肝纤维化过程中的作用 肝纤维化的发生和发展是个多因素、多环节的过程, 由多种相关基因失衡导致。大量实验已经证实miRNA^[11-14]肝纤维化的发生发展密切相关。现有临床研究显示: 通过比较慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者和健康人, miR-125a-5p^[15]在肝纤维化患者血清中表达水平升高, 且与肝纤维化的严重程度呈正相关($P<0.05$), 可作为监测疾病进展的非侵入性的生物标志物。也有学者^[16]通过对91例慢性HBV感染患者和12名健康人中miR-29水平进行比较, 发现患者血清中的miR-29A和miR-29C在S₀₋₃均较S₄患者显著升高($P<0.001$); 然而, S_{0/1}和S_{2/3}的患者之间的差异不显著。miR-29b的水平在S_{0/1}的患者中高于其他患者群体, 但在S_{2/3}和S₄患者之间没有差异。miR-29的表达水平在S_{0/1}和S_{2/3}没有或轻度肝纤维化炎症阶段(G_{0/1})患者比明显炎症(G₂₋₄)阶段患者高。在免疫耐受的慢性HBV感染患者中, 血清的miR-29水平与肝纤维化阶段及坏死性炎症分级相关, 是一种新颖的预测慢性HBV感染进展的生物标志物。

miR-181b^[17]至少部分由PTEN/Akt通路促进HSC的活化, 达到影响肝纤维化的发生和发展。miR-200S^[18]可通过FOG2直接结合p85 α 并抑制PI3K/Akt通路的激活, 可导致HSC的生长和迁移, 为HSC活化和肝纤维化进展的潜在标志物。miR-1273g-3p^[19]可能通过影响HSC的活化和凋亡来调节肝纤维化。据报道miR-16^[20]、miR-144^[21]、miR-214-5p^[22]在HSC活化中及肝纤维化进展起着至关重要的作用。miR-126^[23]通过抑制HSC的活化和迁移影响肝纤维化。miR-200a^[24]、miR-146a-5p^[25]可调控HSC的活化、增殖, 参与肝纤维化的进展。miR-203^[26]在肝纤维化的组织及转化生长因子- β

表 1 miRNA在肝纤维化过程中的作用

miRNAs	miRNAs的作用	相关文献
miR-181b、miR-1273g-3p、miR-16、miR-144、miR-214-5p、miR-126、miR-146a-5p、miR-200a、miR-9a-5p、miR-1273g-3p	HSC的活化	[17,19,20-25,27]
miR-126、miR-9a-5p、miR-200S	HSC的凋亡	[19]
miR-146a-5p、miR-200a、miR-203、miR-9a-5p	HSC的迁移	[18,23,27]
	HSC的增殖	[24-27]

HSC: 肝星状细胞.

(transforming growth factor- β , TGF- β)1诱导的HSC-T6细胞中表达均下调, 并可作为调节器来调节HSC的增殖. 上调miR-9a-5p^[27]可引起HSC的增殖、迁移和活化. 上述研究均可说明miRNA与肝纤维化的发生发展紧密相关, 并提示miRNA调控HSC的活化、增殖、凋亡和迁移是肝纤维化发生发展的机制之一(表1).

2 miRNA与肝纤维化的诊断

肝纤维化的诊断主要依靠肝脏穿刺活检, 但因其为有创伤性的操作, 且可重复性不强, 临床运用受到一定限制, 而肝纤维化的早期诊断, 早期干预, 对患者预后至关重要, 尤其是早期肝纤维化的患者临床症状不典型或无临床症状, 不能给诊断提供重要价值. 随着对miRNA研究的逐渐深入, 越来越多的专家学者认为miRNA可能成为诊断肝纤维化的一个新型标志物(表2).

2.1 非酒精性脂肪肝相关肝纤维化 随着生活水平的提高, 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为危害健康的常见病, 与其相关肝纤维化的发病率也呈上升趋势, 因此有必要寻找一种简单、便捷、经济的检测手段. Miyaaki等^[28]通过对67例NAFLD患者血清及肝组织标本中的miR-122研究, 发现血清中miR-122与其在肝组织标本中的表达存在相关性, 血清中及肝组织中miR-122的表达水平与脂肪变性的严重程度相关, 且严重肝纤维化者血清及肝组织中的miR-122显著高于轻度肝纤维化者, 故血清miR-122的水平可能是NAFLD相关肝纤维化的有用预测指标. 在NAFLD的体外模型中^[29], 血清中miR-34a和miR-122的水平可作为新的非侵入性生物标志物来评估组织学疾病的严重程度和诊断疾病. 上述研究说明miRNA在NAFLD所致的肝纤维化的诊断方面

具有优势, 有望成为诊断指标之一.

2.2 乙型肝炎相关肝纤维化 Chen等^[30]研究发现miR-106b和miR-181b的联合检测有相当的应用价值在诊断HBV相关肝硬化方面, 尤其是在早期阶段. 结合24例晚期HBV肝纤维化患者, 李彬彬^[31]研究发现外周血中miR-185的表达量随患者肝纤维化进展而增加, 且与患者病毒载量无关; 诊断早期肝纤维化方面, 敏感度75%, 特异度95.24%, 可作为诊断指标; 诊断晚期肝纤维化方面, 敏感度87.5%, 特异95.24%, 可作为晚期肝纤维化的诊断指标; 且晚期较早期表达量有所增加, 可作为鉴别早期和晚期肝纤维化的诊断指标. 研究^[32]发现, miR-29表达的减少与肝纤维化的发生有关. miR-122和miR-29的检测可能对评估慢性HBV感染有关的炎症肝损伤和肝纤维化是有用的. 由此可见, miRNA在诊断HBV相关肝纤维化方面有一定的临床意义, 对其进行联合检测诊断意义可能更大.

2.3 丙型肝炎相关肝纤维化 Shrivastava等^[33]研究发现, 丙型肝炎相关性肝纤维化患者血液中循环的miR-20a的表达较健康人明显上调, 猜想miR-20a可作为生物标志物预测丙型肝炎相关性肝纤维化. El-Ahwany等^[34]通过对131例慢性丙型肝炎伴有肝纤维化患者进行研究, 发现在肝纤维化的早期阶段miR-138的敏感性和特异性分别为89.30%和71.43%, 在后期, miR-138的敏感性和特异性分别为89.30%和93.02%, 而miR-143则分别是75.0%和88.4%, 故循环miR-138可以作为检测早期肝纤维化的非侵入性的生物标志物; 而miR-138、miR-143可以反映肝纤维化后期的特异性生物标志物. miR-122^[35]的表达水平代表着持续的肝损伤和肝细胞的死亡, 是一个独立的、有效的指标. 而Trebecka等^[36]通过对慢性丙型肝炎患者84例活检肝组织和164个血清样本中的miR-122进

□ 相关报道

结合循环血清及肝组织中的miRNA, 为肝纤维化的诊断及治疗提供了可靠的证据. 且从肝纤维化的病因出发进行研究, 联合两个或两个以上的miRNAs, 推动了miRNA在肝纤维化诊断及治疗方面的研究.

创新盘点

结合循环血清及肝组织中的miRNA, 为肝纤维化的诊断及治疗提供了可靠的证据. 且从肝纤维化的病因出发进行研究, 联合两个或两个以上的miRNAs, 推动了miRNA在肝纤维化诊断及治疗方面的研究.

表 2 miRNAs在肝纤维化相关肝病中的诊断意义

肝脏疾病	miRNAs	相关文献
非酒精性脂肪肝	miR-34a, miR-122	[28,29]
乙型肝炎	miR-106b联合miR-181b, miR-185, miR-122, miR-29	[30-32]
丙型肝炎	miR-20a, miR-138, miR-143, miR-122,	[33-37]

行分析, 发现血清miR-122的水平在重症纤维化(F3, F4)下降, 而在F2及炎症活动早期阶段则升高. 在肝纤维化进展过程中, 由于肝细胞的损失和肝组织的miR-122的水平降低, 较少的miR-122的被释放到血液中, 循环的miR-122可能反映急性肝损伤、慢性肝病和肝纤维化. Nelson等^[37]报道证实慢性丙型肝炎患者在纤维化的更高级的阶段miR-122是减少的.

miRNA在肝纤维化的诊断方面, 缺乏量化的指标, 部分仍处于动物试验阶段, 临床研究的患者样本量较小, 且不同原因所致的肝纤维化, 其所表达的miRNA也不同, 是否可以成为诊断肝纤维化的指标并应用于临床, 还需多中心双盲临床试验更深入的研究. 不过可以肯定的是miRNA作为新的血浆指标在肝纤维化的诊断中有重要价值并得到重视, 为肝纤维化的可重复、非创伤性诊断提供了广阔的应用前景.

3 miRNA与肝纤维化的治疗

肝纤维化的治疗仍然是目前的难点, 而肝纤维化是可逆性的病变, 但是, 若肝纤维化阶段不积极治疗, 发展为肝硬化甚至肝癌, 严重影响患者的生活质量及预后. miRNA已有部分被开发为抗肿瘤药物^[38], 为潜在的治疗手段之一. 而在肝纤维化方面的报道较少.

在CCl₄诱导的肝纤维化模型中, 下调miR-125a-5p^[39]、miR-29a^[40]可抑制HSC的活化、增殖, 其可能为肝纤维化治疗的新靶点. Hyun等^[41]研究表明miR-378a-3p通过Gli3抑制HSC的活化, 从而有治疗肝纤维化的潜力. 过表达miR-370^[42]诱导细胞凋亡和抑制HSC的活化, 从而抑制HSC-T6细胞增殖, 上调的miR-370明显减轻了CCl₄诱导的大鼠肝纤维化, 故miR-370可能有益于肝纤维化的治疗. 研究显示miR-122^[43]可抑制LX2细胞的增殖, 抑制HSC中胶原蛋白的产生, 有针对性的作用于HSC中的miR-122可能成为治疗肝纤维化的新策略. 过表达的miR-483抑制了CCl₄诱导

小鼠的肝纤维化, 来源于miR-483的miR-483-5p/3p^[44]通过抑制HSC LXb-2的激活来控制肝纤维化. miR-101^[45]抑制纤维化TGF-β信号及由此产生的促纤维化细胞因子的上调, 抑制TGF-β诱导的肝细胞凋亡和细胞增殖, 可能是肝纤维化的潜在的治疗靶标. 可见miRNA可通过抑制细胞尤其是HSC的活化、增殖、凋亡等来治疗肝纤维化.

miR-214^[46]对硫代乙酰胺诱导的大鼠肝纤维化模型具有治疗作用. 猪血清诱导的肝纤维化导致了肝组织miR-27A和miR-146b的上调^[47], miR-27A和miR-146b与猪血清诱导的肝纤维化的发展有关, 是肝纤维化的潜在治疗靶点. miR-21^[48]可通过PTEN/Akt信号通路调节肝纤维化发生, 为肝纤维化治疗提供了新策略. 文献报道miR-34a^[49,50]、miR-133a^[28]可能是肝纤维化的治疗靶点. 可见miRNA有望成为抗肝纤维化的治疗方法之一.

4 结论

诸多研究表明miRNA可通过调控一系列相关信号通路在慢性肝脏疾病的发生发展过程中发挥重要的生物学作用. miRNA因此也成为肝纤维化研究领域的重要部分. 尽管近年来已初步明确了一些miRNA的作用机制, 但由于miRNA数目多, 且一个靶基因可受不同的miRNA调控; 同一miRNA又可对不同的靶基因进行调控, 这种错综复杂的关系导致对他的研究仍处于初级阶段. 虽然miRNA在肝纤维化的调控机制未被完全揭示, 不过目前可以肯定的是: miRNA在肝纤维化的预防、诊治和预后方面一定发挥着不容忽视的作用, 有待进一步研究证实.

5 参考文献

- 1 Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60 [PMID: 16139830 DOI: 10.1016/j.cca.2005.06.014]
- 2 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates

- that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
- 3 Samsonov R, Shtam T, Burdakov V, Glotov A, Tsyrlina E, Berstein L, Nosov A, Evtushenko V, Filatov M, Malek A. Lectin-induced agglutination method of urinary exosomes isolation followed by mi-RNA analysis: Application for prostate cancer diagnostic. *Prostate* 2016; 76: 68-79 [PMID: 26417675 DOI: 10.1002/pros.23101]
 - 4 Murray MJ, Bell E, Raby KL, Rijlaarsdam MA, Gillis AJ, Looijenga LH, Brown H, Destenaves B, Nicholson JC, Coleman N. A pipeline to quantify serum and cerebrospinal fluid microRNAs for diagnosis and detection of relapse in paediatric malignant germ-cell tumours. *Br J Cancer* 2016; 114: 151-162 [PMID: 26671749 DOI: 10.1038/bjc.2015.429]
 - 5 Mirzaei H, Gholamin S, Shahidsales S, Sahebkar A, Jaafari MR, Mirzaei HR, Hassanian SM, Avan A. MicroRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. *Eur J Cancer* 2016; 53: 25-32 [PMID: 26693896 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.10.009]
 - 6 Wang C, Guan S, Liu F, Chen X, Han L, Wang D, Nesa EU, Wang X, Bao C, Wang N, Cheng Y. Prognostic and diagnostic potential of miR-146a in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2016; 114: 290-297 [PMID: 26794279 DOI: 10.1038/bjc.2015.463]
 - 7 Guo CJ, Pan Q, Cheng T, Jiang B, Chen GY, Li DG. Changes in microRNAs associated with hepatic stellate cell activation status identify signaling pathways. *FEBS J* 2009; 276: 5163-5176 [PMID: 19674103 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07213.x]
 - 8 陈超. 肝纤维化相关microRNA的筛选及其功能研究. 上海: 第二军医大学, 2012: 1-108
 - 9 Bose KS, Sarma RH. Delineation of the intimate details of the backbone conformation of pyridine nucleotide coenzymes in aqueous solution. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 66: 1173-1179 [PMID: 2 DOI: 10.1371/journal.pone.0016081]
 - 10 Van Keuren-Jensen KR, Malenica I, Courtright AL, Ghaffari LT, Starr AP, Metpally RP, Beecroft TA, Carlson EW, Kiefer JA, Pockros PJ, Rakela J. microRNA changes in liver tissue associated with fibrosis progression in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2016; 36: 334-343 [PMID: 26189820 DOI: 10.1111/liv.12919]
 - 11 Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310 [PMID: 22278637 DOI: 10.1002/hep.25613]
 - 12 Feng X, Tan W, Cheng S, Wang H, Ye S, Yu C, He Y, Zeng J, Cen J, Hu J, Zheng R, Zhou Y. Upregulation of microRNA-126 in hepatic stellate cells may affect pathogenesis of liver fibrosis through the NF- κ B pathway. *DNA Cell Biol* 2015; 34: 470-480 [PMID: 25974152 DOI: 10.1089/dna.2014.2760]
 - 13 Yu F, Zhou G, Li G, Chen B, Dong P, Zheng J. Serum miR-181b Is Correlated with Hepatitis B Virus Replication and Disease Progression in Chronic Hepatitis B Patients. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2346-2352 [PMID: 25976622 DOI: 10.1007/s10620-015-3649-1]
 - 14 Li ZJ, Ou-Yang PH, Han XP. Profibrotic effect of miR-33a with Akt activation in hepatic stellate cells. *Cell Signal* 2014; 26: 141-148 [PMID: 24100264 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.09.018]
 - 15 Zheng J, Zhou Z, Xu Z, Li G, Dong P, Chen Z, Lin D, Chen B, Yu F. Serum microRNA-125a-5p, a useful biomarker in liver diseases, correlates with disease progression. *Mol Med Rep* 2015; 12: 1584-1590 [PMID: 25815788 DOI: 10.3892/mmr.2015.3546]
 - 16 Huang C, Zheng JM, Cheng Q, Yu KK, Ling QX, Chen MQ, Li N. Serum microRNA-29 levels correlate with disease progression in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Dig Dis* 2014; 15: 614-621 [PMID: 25138057 DOI: 10.1111/1751-2980.12185]
 - 17 Zheng J, Wu C, Xu Z, Xia P, Dong P, Chen B, Yu F. Hepatic stellate cell is activated by microRNA-181b via PTEN/Akt pathway. *Mol Cell Biochem* 2015; 398: 1-9 [PMID: 25148875 DOI: 10.1007/s11010-014-2199-8]
 - 18 Xiao Y, Wang J, Chen Y, Zhou K, Wen J, Wang Y, Zhou Y, Pan W, Cai W. Up-regulation of miR-200b in biliary atresia patients accelerates proliferation and migration of hepatic stellate cells by activating PI3K/Akt signaling. *Cell Signal* 2014; 26: 925-932 [PMID: 24412919 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.01.003]
 - 19 Niu X, Fu N, Du J, Wang R, Wang Y, Zhao S, Du H, Wang B, Zhang Y, Sun D, Nan Y. miR-1273g-3p modulates activation and apoptosis of hepatic stellate cells by directly targeting PTEN in HCV-related liver fibrosis. *FEBS Lett* 2016; 590: 2709-2724 [PMID: 27423040 DOI: 10.1002/1873-3468.12309]
 - 20 Volozhin SI. [Cryptorchism]. *Feldsher Akush* 1975; 40: 23-26 [PMID: 252 DOI: 10.3233/BME-141217]
 - 21 Liu Z, Yi J, Ye R, Liu J, Duan Q, Xiao J, Liu F. miR-144 regulates transforming growth factor- β 1 induced hepatic stellate cell activation in human fibrotic liver. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 3994-4000 [PMID: 26097586]
 - 22 Iizuka M, Ogawa T, Enomoto M, Motoyama H, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. Induction of microRNA-214-5p in human and rodent liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 12 [PMID: 22849305 DOI: 10.1186/1755-1536-5-12]
 - 23 Gong XH, Chen C, Hou P, Zhu SC, Wu CQ, Song CL, Ni W, Hu JF, Yao DK, Kang JH, Zhu L. Overexpression of miR-126 inhibits the activation and migration of HSCs through targeting CRK. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33: 97-106 [PMID: 24480980 DOI: 10.1159/000356653]
 - 24 Sun X, He Y, Ma TT, Huang C, Zhang L, Li J. Participation of miR-200a in TGF- β 1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 11-23 [PMID: 24242045 DOI: 10.1007/s11010-013-1895-0]
 - 25 Du J, Niu X, Wang Y, Kong L, Wang R, Zhang Y, Zhao S, Nan Y. MiR-146a-5p suppresses activation and proliferation of hepatic stellate cells in nonalcoholic fibrosing steatohepatitis through directly targeting Wnt1 and Wnt5a. *Sci Rep* 2015; 5: 16163 [PMID: 26537990 DOI: 10.1038/

应用要点
miRNA作为新的血浆指标在肝纤维化的诊断中有重要价值并得到重视, 为肝纤维化的可重复、非创伤性诊断提供了广阔的应用前景. miRNA有望成为肝纤维化治疗的新靶点.

□ 名词解释

肝纤维化: 由多种因素引起的肝实质细胞破坏和组织自我修复, 是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经途径;
微小RNA (mi-RNA): 一类具有调控功能的内源性的非编码小分子RNA, 其长约20-25个核苷酸(nt).

- srep16163]
- 26 Song Y, Zhan L, Yu M, Huang C, Meng X, Ma T, Zhang L, Li J. TRPV4 channel inhibits TGF- β 1-induced proliferation of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2014; 9: e101179 [PMID: 25013893 DOI: 10.1371/journal.pone.0101179]
- 27 Qi F, Hu JF, Liu BH, Wu CQ, Yu HY, Yao DK, Zhu L. MiR-9a-5p regulates proliferation and migration of hepatic stellate cells under pressure through inhibition of Sirt1. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9900-9915 [PMID: 26379395 DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.9900]
- 28 Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, Taura N, Honda T, Shibata H, Milazzo M, Fornari F, Gramantieri L, Bolondi L, Nakao K. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014; 34: e302-e307 [PMID: 24313922 DOI: 10.1111/liv.12429]
- 29 Cermelli S, Ruggieri A, Marrero JA, Ioannou GN, Beretta L. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2011; 6: e23937 [PMID: 21886843 DOI: 10.1371/journal.pone.0023937]
- 30 Chen YJ, Zhu JM, Wu H, Fan J, Zhou J, Hu J, Yu Q, Liu TT, Yang L, Wu CL, Guo XL, Huang XW, Shen XZ. Circulating microRNAs as a fingerprint for Liver Cirrhosis. *PLoS One* 2013; 8: e66577 [PMID: 23805240 DOI: 10.1371/journal.pone.0066577]
- 31 李彬彬. 循环miR-185对临床肝纤维化诊断价值的研究. 上海: 第二军医大学, 2014: 1-68
- 32 Xing TJ, Jiang DF, Huang JX, Xu ZL. Expression and clinical significance of miR-122 and miR-29 in hepatitis B virus-related liver disease. *Genet Mol Res* 2014; 13: 7912-7918 [PMID: 25299106 DOI: 10.4238/2014.September.29.4]
- 33 Shrivastava S, Petrone J, Steele R, Lauer GM, Di Bisceglie AM, Ray RB. Up-regulation of circulating miR-20a is correlated with hepatitis C virus-mediated liver disease progression. *Hepatology* 2013; 58: 863-871 [PMID: 23390075 DOI: 10.1002/hep.26296]
- 34 El-Ahwany E, Nagy F, Zoheiry M, Shemis M, Nosseir M, Taleb HA, El Ghannam M, Atta R, Zada S. Circulating miRNAs as Predictor Markers for Activation of Hepatic Stellate Cells and Progression of HCV-Induced Liver Fibrosis. *Electron Physician* 2016; 8: 1804-1810 [PMID: 26955452 DOI: 10.19082/1804]
- 35 Roderburg C, Benz F, Vargas Cardenas D, Koch A, Janssen J, Vucur M, Gautheron J, Schneider AT, Koppe C, Kreggenwinkel K, Zimmermann HW, Luedde M, Trautwein C, Tacke F, Luedde T. Elevated miR-122 serum levels are an independent marker of liver injury in inflammatory diseases. *Liver Int* 2015; 35: 1172-1184 [PMID: 25039534 DOI: 10.1111/liv.12627]
- 36 Trebicka J, Anadol E, Elfimova N, Strack I, Roggendorf M, Viazov S, Wedemeyer I, Drebber U, Rockstroh J, Sauerbruch T, Dienes HP, Odenthal M. Hepatic and serum levels of miR-122 after chronic HCV-induced fibrosis. *J Hepatol* 2013; 58: 234-239 [PMID: 23085648 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.015]
- 37 Nelson PE, Surzycki SJ. Characterization of the oxygenase activity in a mutant of *Chlamydomonas reinhardi* exhibiting altered ribulosebiphosphate carboxylase. *Eur J Biochem* 1976; 61: 475-480 [PMID: 2467 DOI: 10.1128/JVI.00016-14]
- 38 Guo C, Sah JF, Beard L, Willson JK, Markowitz SD, Guda K. The noncoding RNA, miR-126, suppresses the growth of neoplastic cells by targeting phosphatidylinositol 3-kinase signaling and is frequently lost in colon cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47: 939-946 [PMID: 18663744 DOI: 10.1002/gcc.20596]
- 39 Li G, Li J, Li C, Qi H, Dong P, Zheng J, Yu F. MicroRNA-125a-5p Contributes to Hepatic Stellate Cell Activation through Targeting F1H1. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38: 1544-1552 [PMID: 27074047 DOI: 10.1159/000443095]
- 40 Matsumoto Y, Itami S, Kuroda M, Yoshizato K, Kawada N, Murakami Y. MiR-29a Assists in Preventing the Activation of Human Stellate Cells and Promotes Recovery From Liver Fibrosis in Mice. *Mol Ther* 2016; 24: 1848-1859 [PMID: 27480597]
- 41 Hyun J, Wang S, Kim J, Rao KM, Park SY, Chung I, Ha CS, Kim SW, Yun YH, Jung Y. MicroRNA-378 limits activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis by suppressing Gli3 expression. *Nat Commun* 2016; 7: 10993 [PMID: 27001906 DOI: 10.1038/ncomms10993]
- 42 Lu CH, Hou QR, Deng LF, Fei C, Xu WP, Zhang Q, Wu KM, Ning BF, Xie WF, Zhang X. MicroRNA-370 Attenuates Hepatic Fibrogenesis by Targeting Smoothed. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2038-2048 [PMID: 25686745 DOI: 10.1007/s10620-015-3585-0]
- 43 Li J, Ghazwani M, Zhang Y, Lu J, Li J, Fan J, Gandhi CR, Li S. miR-122 regulates collagen production via targeting hepatic stellate cells and suppressing P4HA1 expression. *J Hepatol* 2013; 58: 522-528 [PMID: 23178710 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11]
- 44 Li F, Ma N, Zhao R, Wu G, Zhang Y, Qiao Y, Han D, Xu Y, Xiang Y, Yan B, Jin J, Lv G, Wang L, Xu C, Gao X, Luo S. Overexpression of miR-483-5p/3p cooperate to inhibit mouse liver fibrosis by suppressing the TGF- β stimulated HSCs in transgenic mice. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 966-974 [PMID: 24801603 DOI: 10.1111/jcmm.12293]
- 45 Tu X, Zhang H, Zhang J, Zhao S, Zheng X, Zhang Z, Zhu J, Chen J, Dong L, Zang Y, Zhang J. MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGF β signalling pathway. *J Pathol* 2014; 234: 46-59 [PMID: 24817606 DOI: 10.1002/path.4373]
- 46 Izawa T, Horiuchi T, Atarashi M, Kuwamura M, Yamate J. Anti-fibrotic Role of miR-214 in Thioacetamide-induced Liver Cirrhosis in Rats. *Toxicol Pathol* 2015; 43: 844-851 [PMID: 25755099 DOI: 10.1177/0192623315573587]
- 47 Ge S, Wang X, Xie J, Yi X, Liu F. Deep sequencing analysis of microRNA expression in porcine serum-induced hepatic fibrosis rats. *Ann Hepatol* 2014; 13: 439-449 [PMID: 24927615]
- 48 Liu Z, Wang J, Guo C, Fan X. microRNA-21 mediates epithelial-mesenchymal transition of human hepatocytes via PTEN/Akt pathway. *Biomed Pharmacother* 2015; 69: 24-28 [PMID:

25661333 DOI: 10.1016/j.biopha.2014.10.028]
 49 Tian XF, Ji FJ, Zang HL, Cao H. Activation of the miR-34a/SIRT1/p53 Signaling Pathway Contributes to the Progress of Liver Fibrosis via Inducing Apoptosis in Hepatocytes but Not in HSCs. *PLoS One* 2016; 11: e0158657 [PMID:

27387128 DOI: 10.1371/journal.pone.0158657]
 50 Yan G, Li B, Xin X, Xu M, Ji G, Yu H. MicroRNA-34a Promotes Hepatic Stellate Cell Activation via Targeting ACSL1. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3008-3015 [PMID: 26437572 DOI: 10.12659/MSM.894000]

□ 同行评价
 本文对近期的国内外相关研究进行综述,也阐述了部分miRNA在肝纤维化发生发展中所起的作用,并就其对肝纤维化发生发展、诊断及治疗的调控作用方面展开论述,有一定的价值。

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台,更新知识,为患者康复服务。

心理评估+针对性的护理可提高消化不良患者生活质量

杨振会, 刘莉

背景资料

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是消化系统中常见的疾病, 其发病机制相对复杂, 多于患者胃肠功能异常、内脏敏感度增加有关, 临床上表现为上腹疼痛、腹痛、恶心等, 影响患者健康和 生活质量。因此, 如何更好的选择 适合的治疗方法对提高治疗成功率具有重要的意义。

杨振会, 刘莉, 天津医科大学第二医院 天津市 300211

杨振会, 护师, 主要从事临床护理方面的研究。

作者贡献分布: 本文主要由杨振会完成; 研究过程由杨振会与刘莉完成; 试剂提供与数据分析由杨振会与刘莉完成; 本论文写作由杨振会完成。

通讯作者: 杨振会, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院. yangzhenhuihh@sina.com
电话: 022-28331788

收稿日期: 2016-09-25
修回日期: 2016-10-20
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2016-12-28

Effect of comprehensive psychological nursing intervention on mood disorders and quality of life in patients with functional dyspepsia

Zhen-Hui Yang, Li Liu

Zhen-Hui Yang, Li Liu, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Zhen-Hui Yang, Nurse, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. yangzhenhuihh@sina.com

Received: 2016-09-25
Revised: 2016-10-20
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2016-12-28

同行评议者

林征, 教授, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)护理部

Abstract

AIM

To observe the effect of comprehensive

psychological nursing intervention on mood disorders and quality of life in patients with functional dyspepsia (FD).

METHODS

Sixty FD patients were randomly divided into either a control group ($n = 30$) or an observation group ($n = 30$). The control group received conventional care, and the observation group received comprehensive psychological nursing intervention. Mood disorders and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

After nursing intervention, depression and anxiety scores were significantly lower in the observation group than in the control group (33.87 ± 5.62 vs 57.70 ± 4.53 , 42.87 ± 6.45 vs 51.86 ± 8.78 , $P < 0.05$), and the quality of life score was also significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The adverse reaction rate was significantly lower in the observation group than in the control group (10.0% vs 26.7% , $P < 0.05$).

CONCLUSION

Implementation of comprehensive psychological nursing intervention in FD patients can eliminate negative emotions and improve the quality of life.

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

Key Words: Comprehensive psychological nursing intervention; Functional dyspepsia; Mood disorders; Quality of Life

Yang ZH, Liu L. Effect of comprehensive psychological

nursing intervention on mood disorders and quality of life in patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4820-4823 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4820.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4820>

摘要

目的

观察综合性心理护理干预在功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者中的应用及对情绪障碍和生活质量的影响。

方法

取FD患者60例, 采用随机数字分为对照组($n = 30$)和观察组($n = 30$)。对照组采用常规方法护理, 观察组采用综合性心理护理干预, 比较2组护理效果对情绪障碍和生活质量的影响。

结果

观察组护理后抑郁低于对照组(57.70分 \pm 4.53分 vs 33.87分 \pm 5.62分, $P < 0.05$), 焦虑评分低于对照组(42.87分 \pm 6.45分 vs 51.86分 \pm 8.78分, $P < 0.05$); 观察组护理后生活质量评分低于对照组($P < 0.05$); 观察组护理后不良反应发生率低于对照组(10.0% vs 26.7%, $P < 0.05$)。

结论

FD患者治疗过程中实施综合性心理护理干预效果理想, 能消除内心的负性情绪, 提高患者生活质量, 值得推广应用。

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

关键词: 综合性心理护理干预; 功能性消化不良; 情绪障碍; 生活质量

核心提要: 临床中对于功能性消化不良患者采用综合性心理护理干预能提高其临床治疗有效率。同时, 综合性心理护理干预能改善患者生活质量, 临床应用价值高。

杨振会, 刘莉. 心理评估+针对性的护理可提高消化不良患者生活质量. *世界华人消化杂志* 2016; 24(36): 4820-4823 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4820.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4820>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一

种消化系统疾病, 发病后临床上表现为反复性上腹疼痛、恶心、呕吐等, 影响患者健康^[1]。目前, 临床上对于FD发病机制尚不完全知晓, 且多于患者自身心理素质有关, 治疗时实施常规护理虽然能提高患者治疗依从性, 但是护理缺乏针对性, 导致患者预后较差^[2,3]。近年来, 综合性心理护理干预在部分FD患者中得到应用, 该护理模式能从患者心理角度出发, 对患者实施心理评估并制定针对性的护理方法, 能提高患者生活质量, 提高治疗效果^[4,5]。为了探讨综合性心理护理干预在FD患者中的应用及对情绪障碍和生活质量的影响, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2014-01/2016-07医院诊治的FD患者60例, 采用随机数字分为对照组和观察组。对照组40例, 男14例, 女16例, 年龄23-61岁, 平均38.12岁 \pm 6.35岁, 病程1-49 mo, 平均16.47 mo \pm 2.15 mo。观察组20例, 男16例, 女14例, 年龄24-60岁, 平均39.08岁 \pm 6.41岁, 病程1-50 mo, 平均17.09 mo \pm 2.31 mo。纳入标准: (1)符合国际RomeIII标准中FD相关标准; (2)均经过生化指标检查及影像学检查得到确诊^[6,7]。排除标准: (1)排除不符合临床诊断标准者; (2)排除胃肠道器质性病变者。2组年龄、性别及病程比较差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 分组及护理: 对照组采用常规护理: 向患者宣传、教育疾病知识, 了解患者心理变化情况, 加强患者常规护理, 提高治疗依从性^[8]。观察组采用综合性心理护理干预方法: (1)良性沟通。入院后护士应采用亲近、通俗的言语加强患者沟通、交流, 让患者对疾病有所了解, 能以平常心态面对疾病, 端正态度。同时, 护士对患者进行科学的生活指导, 主动与患者交流, 了解患者心理存在的负性情绪, 沟通时应注意语气和表情^[9,10]; (2)建立信任关系。治疗过程中护士应与患者及家属建立良好的护患关系, 尽可能满足患者合理需要, 综合分析患者的情绪波动及思维波动, 善于利用患者的家庭地位、社会关系等消除不了情绪^[11]; (3)选择放松娱乐方式。治疗过程中护士应根据患者的生活喜好选择合适的娱乐、放松方式, 帮助患者分散注意力, 缓解负面情绪, 促进患者以乐观、积极向上的态度面对疾病和生活, 提高治疗配合度。

□ 研究前沿

FD的治疗、护理一直以来是临床中关注的重点, 临床上治疗药物及常规护理相对较多, 发生存在的问题也相对较多, 临床用药及护理质量及整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题。

□ 相关报道

FD患者的治疗方法已经有相关的报道, 多数研究均以常规护理为主, 但是总体的效果并不是很理想。有研究提出, 应用实施综合性心理护理干预能提高临床治疗效果。

创新点

本研究对FD患者的治疗方法进行分析, 并且认为综合性心理护理干预在整体治疗中具有显著的效果。

同时, 护士可以在病房中播放轻松的音乐, 让患者保持神经放松, 改善患者心态; (4)出院指导. 对于治疗效果理想, 符合出院标准的患者给予出院, 出院前记录患者的连续方式、定期进行电话随访, 了解患者出院后治疗及恢复情况, 正确指导患者功能锻炼, 降低复发率^[12]。

1.2.2 观察指标: (1)负性情绪. 观察2组护理前、后负性心理情绪. 采用汉密尔抑郁量表及SAS量表进行评定, 得分越高, 负性情绪越严重^[13]; (2)生活质量评分. 观察2组护理前、后生活质量评分情况, 包括: 躯体质量、心理质量、社会质量及物质质量评分, 总分100分, 得分越高, 护理质量越高^[14]; (3)并发症. 观察2组护理后并发症发生率, 包括: 口干、腹泻、便秘、躁动。

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

2 结果

2.1 2组护理前、后负性情绪比较 2组护理前抑郁、焦虑评分差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组护理后抑郁、焦虑评分, 低于对照组($P < 0.05$, 表1)。

2.2 2组护理前、后生活质量评分比较 2组护理前躯体质量、心理质量、社会质量及物质质量评分差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组护理后生活质量评分, 低于对照组($P < 0.05$, 表2)。

2.3 2组护理后并发症发生率比较 观察组护理后不良反应发生率低于对照组(10.0% vs 26.7%, $P < 0.05$, 表3)。

3 讨论

FD是消化系统中常见的疾病, 其发病机制相对复杂, 多于患者胃肠功能异常、内脏敏感度增加有关, 临床上表现为上腹疼痛、腹痛、恶心等, 影响患者健康和生活质量. 同时, 患者发病后如果不采取积极有效的方法治疗, 内心不免产生恐惧、害怕等心理, 从而影响治疗效果^[15]. 近年来, 综合性心理干预在FD患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组护理后抑郁、焦虑评分, 低于对照组($P < 0.05$). 综合性心理干预是近年来使用较多的一种护理模式, 能从良性沟通、建立护患关系、选择放松娱

应用要点

本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对FD患者选择合适治疗方法、护理具有显著的指导作用, 且临床中综合性心理护理干预能提高临床疗效, 临床应用前景也比较广泛。

表 1 2组护理前、后抑郁、焦虑情绪比较 ($n = 35$, $mean \pm SD$, 分)

分组	汉密尔抑郁量表评分	焦虑评分
观察组		
护理前	59.8±4.45	59.8±4.45
护理后	33.87±5.62 ^{ac}	42.87±6.45 ^{ac}
对照组		
护理前	61.7±4.53	62.75±7.56
护理后	57.7±4.53 ^c	51.86±8.78 ^c

^a $P < 0.05$ vs 观察组; ^c $P < 0.01$ vs 护理前。

表 2 2组护理前、后生活质量评分比较 ($n = 35$, $mean \pm SD$, 分)

分组	躯体质量	心理质量	社会质量	物质质量
观察组				
护理前	54.36	55.71	56.41	55.30
护理后	85.36	82.16	84.37	83.26
	±5.31	±5.47	±5.47	±5.21
	±6.19 ^{ac}	±5.38 ^{ac}	±4.85 ^{ac}	±4.91 ^{ac}
对照组				
护理前	55.08	55.89	58.58	56.31
护理后	67.53	74.13	72.48	74.27
	±5.29	±5.51	±5.39	±5.32
	±5.98 ^c	±4.99	±4.64 ^c	±4.12 ^c

^a $P < 0.05$ vs 观察组; ^c $P < 0.01$ vs 护理前。

表 3 2组护理后不良反应发生率比较 ($n = 30$, $n(\%)$)

分组	口干	腹泻	便秘	躁动	发生率
观察组	1(3.3)	1(3.3)	1(3.3)	0(0.0)	3(10.0)
对照组	2(6.7)	3(10.0)	2(6.7)	1(3.3)	8(26.7)
χ^2 值					6.37
P 值					<0.05

乐方式及出院指导等多方面进行护理, 让患者对本身疾病和治疗过程中的不良反应有所了解, 在一定程度上能消除患者内心的负性情绪, 让患者养成良好的生活习惯. 通过对患者进行饮食指导, 能让患者养成良好的饮食习惯, 避免接受治疗时对消化系统产生的刺激, 能提高患者生活质量. 本研究中, 观察组护理后生活质量评分, 低于对照组($P < 0.05$). 同时, 综合性心理干预的实施能提高患者治疗依从性, 让患者了解治疗过程中的注意事项, 降低治疗并发症发生率^[16]. 本研究中, 观察组护理后不良反

应发生率低于对照组(10.0% vs 26.7%, $P < 0.05$).

总之, FD患者治疗过程中实施综合性心理护理干预效果理想, 能消除内心的负性情绪, 提高患者生活质量, 值得推广应用.

4 参考文献

- 1 杨云英, 全小明, 朱爱利, 饶秀珍, 古彩红. 整体护理干预对功能性消化不良患者生存质量的影响分析. 广州中医药大学学报 2013; 30: 23-25
- 2 林素平. 护理干预对功能性消化不良患者睡眠质量和消化系统症状的影响. 中华护理教育 2013; 10: 552-554
- 3 赵毅, 王俏, 刘伟, 张秀英. 功能性消化不良患者健康行为自我效能问卷的编制及信效度检测. 护理管理杂志 2013; 13: 463-465
- 4 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]
- 5 郭艳. 护理干预对功能性消化不良综合征临床疗效的影响观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 3406-3407
- 6 李伟冬, 贾林, 黄耀星. 联合运用抗抑郁药治疗功能性消化不良疗效及安全性的Meta分析. 中华临床医师杂志 2013; 25: 1151-1156
- 7 王秀涛, 杨曼, 郑琳静. 护理干预对功能性消化不良患者生活质量的影响调查. 中国社区医师: 医学专业 2013; 15: 253
- 8 杨斌, 王碧霞. 帕罗西汀联合心理干预对伴发抑郁症

- 的功能性消化不良患者的临床效果观察. 河北医学 2014; 5: 720-723
- 9 Sá MP, Ferraz PE, Escobar RR, Vasconcelos FP, Ferraz AA, Braile DM, Lima RC. Skeletonized versus pedicled internal thoracic artery and risk of sternal wound infection after coronary bypass surgery: meta-analysis and meta-regression of 4817 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 849-857 [PMID: 23446674 DOI: 10.1093/icvts/ivt012]
- 10 郭先文, 黄丹, 左国文, 梁列新. 精神心理因素与老年功能性消化不良研究进展. 临床荟萃 2014; 40: 717-719
- 11 方蕾, 蔡建庭. 综合性疗法在功能性消化不良中的应用分析. 中国农村卫生事业管理 2014; 34: 1029-1031
- 12 苏江华, 刘冰, 冯红, 王彦民, 杨晓锋. 心理干预改善功能性消化不良患者焦虑、抑郁状态的效果观察. 临床误诊误治 2013; 26: 81-84
- 13 Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Moorcroft J, Hopkins M, Pritchard DM, Pirmohamed M. The relative contribution of NSAIDs and Helicobacter pylori to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 48-56 [PMID: 22554233 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05118.x]
- 14 李秀敏. 小剂量地西洋联合护理干预辅助治疗功能性消化不良38例. 中国药业 2014; 23: 2057-2058
- 15 陈涛, 张雅丽. 老年功能性消化不良患者的心理评估及护理干预分析. 国际护理学杂志 2013; 32: 2545-2547
- 16 金凤仙, 赵建利. 心理护理干预对改善精神分裂症患者抑郁症状的效果观察. 广东医学 2013; 34: 3217-3219

□名词解释

功能性消化不良 (FD): 消化系统中常见的疾病, 其发病机制相对复杂, 多与患者胃肠功能异常、内脏敏感度增加有关, 临床上表现为上腹疼痛、腹痛、恶心等, 影响患者健康和生生活质量.

□同行评价

本文内容实用, 有一定的参考价值.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



清肠化湿方联合美沙拉嗪治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效

胡天穹, 邵中一, 王 曜

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种原因发病机制尚未完全明确的非特异性炎症性肠病, 但目前研究认为 UC 的发病与促炎因子和抑炎因子的平衡失调有关, 研究显示肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL)-6 对 UC 的发病具有促进作用, IL-13 对 UC 具有抑制作用, 因此降低促炎因子水平、提高抑炎因子水平, 对治疗 UC 具有重大意义。

胡天穹, 浙江省奉化市中医医院中药房 浙江省奉化市 315500

邵中一, 浙江省宁波鄞州人民医院中药房 浙江省宁波市 315040

王曜, 浙江省奉化市中医医院中医内科 浙江省奉化市 315500

胡天穹, 主管中药师, 主要从事中药对消化系统疾病治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由胡天穹、邵中一及王曜设计; 临床资料由王曜收集整理; 数据分析与论文写作由胡天穹、邵中一完成; 文章修改与审阅由胡天穹完成。

通讯作者: 胡天穹, 主管中药师, 315500, 浙江省奉化市锦屏街道中山路22号, 浙江省奉化市中医医院中药房。
17472452@qq.com
电话: 0574-8858600

收稿日期: 2016-09-04
修回日期: 2016-10-12
接受日期: 2016-10-25
在线出版日期: 2016-12-28

Clinical efficacy of Qingchang Huashi recipe combined with mesalazine in treatment of patients with active ulcerative colitis

Tian-Qiong Hu, Zhong-Yi Shao, Yao Wang

Tian-Qiong Hu, TCM Pharmacy, Fenghua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China

Zhong-Yi Shao, TCM Pharmacy, Yinzhou People's Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Yao Wang, Department of Chinese Internal Medicine, Fenghua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Tian-Qiong Hu, Chief TCM Pharmacist, TCM Pharmacy, Fenghua Hospital of Traditional Chinese Medicine, 22 Zhongshan Road, Jinping Street, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China. 17472452@qq.com

Received: 2016-09-04

Revised: 2016-10-12

Accepted: 2016-10-25

Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of Qingchang Huashi recipe (QHR) combined with mesalazine in treating active ulcerative colitis (UC) patients.

METHODS

From January 2013 to January 2015, 108 patients with active UC treated at our hospital were randomly divided into either a control group or an observation group ($n = 52$ each). The control group was treated with mesalazine alone, and the observation group was treated with QHR plus mesalazine. The therapeutic course was 8 wk for both groups. Symptom score, colonoscopic results, pathological efficacy, and the remission rate were compared between the two groups. The levels of serum inflammatory factors were also compared.

RESULTS

At the end of the treatment, the improvement of symptoms, colonoscopic results and pathological efficacy were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The overall effective rate for the observation group was significantly higher than that of the control group (94.4% vs 83.3%,

□同行评议者

王兵, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院中医科; 孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合临床教研室

$P < 0.05$). Serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-6 and IL-17 were significantly lower in the observation group than in the control group, while serum level of IL-13 was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

QHR combined with mesalazine can improve serum and clinical parameters in active UC patients, and alleviate inflammatory reaction with few adverse reactions.

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

Key Words: Qingchang Huashi recipe; Mesalazine; Ulcerative colitis; Active stage; Inflammatory factors; Curative effect

Hu TQ, Shao ZY, Wang Y. Clinical efficacy of Qingchang Huashi recipe combined with mesalazine in treatment of patients with active ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4824-4829 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4824.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i36.4824>

摘要

目的

探讨清肠化湿方(Qingchang Huashi recipe, QHR)联合口服美沙拉嗪治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的临床疗效。

方法

2013-01/2015-01浙江省奉化市中医医院消化科108例UC患者按随机数字表分为观察组和对照组, 每组各54例。对照组患者予以美沙拉嗪缓释片口服, 观察组患者在对照组治疗的基础上试验组给予QHR口服, 2组的疗程均为8 wk。比较治疗后2组患者症状积分、肠镜表现积分、病理积分及临床有效率。同时比较2组患者的血清中的炎症因子水平。

结果

(1)观察组患者的症状积分、肠镜表现积分、病理积分较对照组低(均 $P < 0.05$); (2)观察组患者的总有效率明显高于对照组(94.4% vs 83.3%, 均 $P < 0.05$); (3)观察组患者治疗后血清中肿瘤坏死因子- α 、白介素(interleukin, IL)-6及IL-17均低于对照组, 而血清中的IL-13的水平则明显高于对照组(均

$P < 0.05$)。

结论

QHR联合美沙拉嗪治疗治疗UC能较好的减轻临床症状, 改善肠镜及病理表现, 同时降低炎症反应, 提高临床疗效。

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

关键词: 清肠化湿方; 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎; 活动期; 炎症因子; 临床疗效

核心提要: 本研究采用清肠化湿方联合美沙拉嗪治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎, 结果显示联合治疗方案通过降低促炎因子水平, 升高抑炎因子水平, 减轻患者肠道炎症反应, 从而改善临床症状, 降低复发率, 提高临床疗效。

胡天穹, 邵中一, 王曜. 清肠化湿方联合美沙拉嗪治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(36): 4824-4829 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4824.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i36.4824>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因不明确的非特异性炎症性肠病, 病变多位于乙状结肠及直肠, 有时可侵及全结肠。多数患者以持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状为主要临床表现^[1], 属于中医“肠癖、泄泻、便血、休息痢”的范畴, 近年来中西医结合治疗UC显示出独特的优势和特色^[2,3], 因此本研究观察清肠化湿方(Qingchang Huashi recipe, QHR)联合美沙拉嗪治疗轻中度UC的临床疗效及对炎症因子的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2015-01浙江省奉化市中医医院消化科收治的108例UC患者, 入选标准: (1)患者年龄 ≥ 18 周岁; (2)所有患者经诊断符合UC诊断标准^[1]。排除标准: (1)美沙拉嗪、中药制剂应用禁忌; (2)肠道感染性疾病、肠道器质性疾病及肠道出血、穿孔等严重并发症; (3)存在严重心、肺、肝、肾功能不全。采用数字表法随机将108例患者分成对照组和观察组, 每组各54例, 其中对照组男32例, 女22例, 年龄

□ 研究前沿

清肠化湿方(Qingchang Huashi recipe, QHR)黄连、黄芩、白头翁清热燥湿, 木香、当归、白芍、肉桂调气和血; 同时灌肠方以黄柏、苦参清肠祛湿, 地榆、白及、三七粉、锡类散敛疮生肌, 现代医学研究显示QHR可降低促炎因子TNF- α 、IL-6、IL-17水平, 升高抑炎因子IL-13水平, 继而减轻肠道炎症反应, 减轻临床症状。

□ 相关报道

研究显示QHR可能通过抑制IL-6/sIL-6R/gp130复合物的形成; 抑制TLR4的表达, 减少核转录因子-κB活化; 下调Th17细胞特异性转录因子ROR γ t的表达等多种途径抑制炎症因子的释放, 减轻肠道炎症反应。

表 1 2组患者一般资料的比较 (n = 54)

分组	性别		年龄 (mean±SD)	病变部位				临床类型		病变程度	
	男	女		直肠	乙状结肠	左半结肠	广泛结肠	初发型	复发型	轻度	中度
观察组	33	21	37.4±13.6	26	17	7	4	10	44	29	25
对照组	32	22	38.1±12.9	28	16	7	3	12	42	27	27

表 2 中医症状积分评分标准

症状	评分标准
腹泻	0分: 无; 3分: <4次/d; 6分: 4-6次/d; 9分: >6次/d
脓血便	0分: 无; 3分: 少量脓血; 6分: 脓血便为主; 9分: 全部脓血或便血
腹痛	0分: 无; 3分: 轻微、隐痛、偶发; 6分: 腹痛、胀痛、发作多次; 9分: 腹部剧痛、绞痛、反复发作
腹胀	0分: 无; 2分: 轻微、偶发; 6分: 较重、反复出现、能忍受; 9分: 剧烈、持续性、不能忍受
肛门灼热	0分: 无; 1分: 有
里急后重	0分: 无; 1分: 有

22-65岁, 平均年龄为38.1岁±12.9岁。病变部位: 直肠28例, 乙状结肠16例, 左半结肠7例, 广泛结肠3例。临床类型: 其中初发型12例, 慢性复发性42例, 病变程度: 其中轻度、中度各27例; 观察组患者男40例, 女12例, 年龄24-68岁, 平均年龄为37.4岁±13.6岁。病变部位: 直肠26例, 乙状结肠17例, 左半结肠7例, 广泛结肠4例。临床类型: 其中初发型10例, 慢性复发性44例。病变程度: 其中轻度29例, 中度25例。2组患者在性别构成、年龄、病变部位构成比、临床类型构成比、病变程度构成比等一般资料方面差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗: 对照组患者予以美沙拉嗪缓释片(法国爱的发制药集团生产)4次/d, 每次1.0 g口服, 观察组患者在对照组治疗的基础上给予QHR(由黄连6 g、黄芩10 g、白头翁10 g、煨木香10 g、炒当归10 g、炒白芍20 g、肉桂3 g、生甘草6 g组成)口服, 1剂/d, 煎2次, 共得200 mL, 分2次服用, 并根据病情变化情况随证加减, 配合灌肠方(由黄柏30 g、苦参10 g、地榆30 g、白及9 g、三七粉3 g、锡类散1.5 g组成)灌肠, 煎2次, 混合浓缩至100 mL, 每晚睡前灌肠, 每连续12 d后停灌2 d, 2组的疗程均为8 wk。

1.2.2 观察指标和临床疗效: 比较2组患者治疗前后中医症状积分, 标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]。临床疗效评定^[1]: (1)缓解: 临床症状消失, 结肠镜复查见黏膜大致正

常或无活动性炎性反应; (2)有效: 临床症状基本消失, 结肠镜复查见黏膜轻度炎性反应; (3)无效: 临床症状、结肠镜复查均无改善。有效率 = (完全缓解 + 有效)/n × 100%。同时比较治疗2组患者治疗前后血肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-17及IL-13的水平。

统计学处理 采用SPSS19.0统计分析软件。计量资料采用mean±SD表示, 组间计量资料均数的比较采用独立样本t检验, 计数资料率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后症状积分、肠镜表现积分及病理积分的比较 2组患者治疗前中医症状积分、肠镜表现积分及病理积分差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 观察组和对照组在治疗后中医症状积分、肠镜表现积分及病理积分差异无统计学意义均较治疗前明显降低(均 $P<0.05$), 同时观察组患者治疗后中医症状积分、肠镜表现积分及病理积分均低于对照组(均 $P<0.05$, 表2-5)^[5,6]。

2.2 2组患者临床疗效的比较 本研究发现观察组患者的总有效率高于对照组患者(94.4% vs 83.3%, $P<0.05$), 差异具有统计学意义(表6)。

2.3 2组患者治疗前后血中炎症因子的比较 2组患者治疗前外周血中TNF- α 、IL-6、IL-17及IL-13差异无统计学意义(P 均 >0.05), 观察组和对照组在治疗后血清中促炎因子TNF- α 、

表 3 肠镜表现积分, 标准参照参考文献^[5]

积分	肠镜表现
0分	正常黏膜图像
3分	轻度病变: 血管纹理模糊, 黏膜充血但无出血
6分	中度病变: 黏膜呈颗粒样变化
9分	重度病变: 黏膜溃疡并自发性出血

表 4 病理积分标准参照参考文献^[6]

积分	病理表现
0分	固有层有少量中性白细胞(<10个/HP)浸润, 累及少量隐窝
3分	固有层有明显中性白细胞(10-50个/HP)浸润, 累及50%以上隐窝
6分	固有层有大量中性白细胞(>50个/HP)浸润, 伴隐窝脓肿
12分	固有层有明显急性炎症伴溃疡形成

表 5 2组患者治疗前后中医症状积分、肠镜表现积分及病理积分的比较
($n = 54$, mean \pm SD, 分)

分组	中医症状积分	肠镜表现积分	病理积分
观察组			
治疗前	15.83 \pm 4.67	6.43 \pm 2.56	7.16 \pm 2.24
治疗后	7.65 \pm 2.85 ^{ac}	3.43 \pm 1.98 ^{ac}	3.25 \pm 1.17 ^{ac}
对照组			
治疗前	16.54 \pm 5.13	6.86 \pm 2.87	7.28 \pm 1.98
治疗后	9.72 \pm 3.46 ^a	4.56 \pm 2.12 ^a	4.36 \pm 1.36 ^a

^a $P < 0.05$ vs 本组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后.

表 6 2组患者治疗效果的比较 ($n = 54$, $n(\%)$)

分组	完全缓解	有效	无效	总有效
观察组	37(68.5)	14(25.9)	3(5.6)	51(94.4) ^a
对照组	20(37.0)	25(46.3)	9(16.7)	45(83.3)

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗后.

IL-6、IL-17均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$), 抑炎因子IL-13均较治疗前升高, 同时观察组患者治疗后血清中TNF- α 、IL-6、IL-17水平均低于对照组(均 $P < 0.05$), 而观察组患者血清中IL-13水平高于对照组(均 $P < 0.05$, 表7).

3 讨论

UC是一种原因发病机制尚未完全明确的非特异性炎症性肠病, 但目前研究认为UC的发病与促炎因子和抑炎因子的平衡失调有关, 研究显示TNF- α 、IL-6与病情的严重程度有关, 提

创新盘点

本文采用QHR联合美沙拉嗪治疗活动期轻中度UC, 结果发现中西医结合治疗方案通过降低TNF- α 、IL-6、IL-17促炎因子水平, 升高抑炎IL-13因子水平, 继而减轻患者肠道炎症反应, 促进肠道黏膜的修复, 从而改善病理积分、肠镜积分及临床症状, 降低复发率, 无明显不良反应.

示TNF- α 、IL-6对UC的发病具有促进作用^[7], 谭彬等^[8]研究指出UC患者血清IL-13水平明显低于健康人, 且随UC患者病变活动度升高而降低. 目前美沙拉嗪缓释片是治疗轻中度UC一线治疗药物, 其疗效确切, 不良反应小, 临床应用广泛^[9]. 中医学认为本病多因外感时邪、饮食不节(洁)、情志内伤、素体脾肾不足所致, 基本病理因素有气滞、湿热、血瘀、痰浊等. 本病病位在大肠, 涉及脾、肝、肾、肺诸脏. 湿热蕴肠, 气滞络瘀为基本病机, 脾虚失健为主要发病基础, 饮食不调常是主要发病诱因. 本病多为本虚标实之证, 活动期以标实为主, 主要为湿热蕴肠, 气血不调; 缓解期属本虚标实, 主要为正虚邪恋, 运化失健, 且本虚多呈脾虚, 亦有兼肾亏者^[2]. QHR黄连、黄芩、白头翁清热燥湿, 木香、当归、白芍、肉桂调气和血; 同时灌肠方以黄柏、苦参清肠祛湿, 地榆、白及、三七粉、锡类散敛疮生肌^[10,11]. 因此本研

同行评价
 本文对于中西医结合治疗活动期轻中度UC具有理论指导意义和临床应用价值。

表 7 2组患者治疗前后炎症因子的比较 (n = 54, mean±SD)

分组	TNF-α(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-17(pg/mL)	IL-13(pg/mL)
观察组				
治疗前	218.5±26.4	147.4±44.6	6.5±2.4	38.5±9.3
治疗后	118.4±16.2 ^{bc}	68.2±21.4 ^{bc}	2.5±0.7 ^{bc}	71.4±15.8 ^{bc}
对照组				
治疗前	223.9±31.6	151.8±46.7	7.1±1.8	36.7±8.5
治疗后	159.3±22.5 ^a	83.2±26.5 ^a	4.3±1.2 ^a	58.2±11.7 ^a

^aP<0.05 vs 本组治疗前; ^bP<0.05 vs 对照组治疗后. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素.

究采用采用QHR联合美沙拉嗪的中西医结合治疗治疗UC的临床疗效。

贺海辉等^[12]研究显示QHR能明显改善患者的前后症状积分、肠镜表现积分及病理积分,同时提高患者的缓解率,降低了复发率。本研究结果显示2组患者的症状积分、肠镜表现积分、病理积分较治疗前明显改善(P<0.05),并且观察组患者的症状积分、肠镜表现积分、病理积分改善较对照组明显(P<0.05),同时观察者有效率94.4%明显高于对照组的83.3%(P<0.05),观察组患者未见明显不良反应,随访半年后发现美沙拉嗪治疗组复发率35.7%高于QHR联合治疗组的14.3%,这与陈世旺的研究结果^[13]一致,上述结果表明QHR联合美沙拉嗪治疗UC的疗效优于单纯美沙拉嗪治疗组,无明显不良反应,复发率低,值得推广。

赵青春等^[14]研究发现QHR通过降低IL-6表达,抑制JAK2、STAT3活化,阻断UC的炎症的发展和持续。沈洪等^[15]研究中药QHR可能通过抑制TLR4的表达,减少核转录因子-κB(nuclear factor-Kappa B, NF-κB)活化,减轻IL-8分泌,进而减轻炎症反应。郑子春等^[16]研究显示黄柏、地榆、白及可以抑制UC模型大鼠结肠组织NF-κB以及TNF-α、IL-1β等细胞因子的表达,从而起到治疗作用。本研究发现观察组和对对照组患者经治疗后,血清中的促炎因子TNF-α、IL-6、IL-17明显降低,抑炎因子IL-13较前明显升高,同时观察组患者TNF-α、IL-6、IL-17下降较对照组明显,而IL-13水平升高也较对照组明显,这与赵青春等^[17]研究发现QHR可能通过抑制IL-6/sIL-6R/gp130复合物的形成,阻断IL-6 trans-signaling,抑制免疫细胞募集、活化、分化、增殖等,调控失控的免疫应答,减轻小鼠实验性结肠炎炎症;陆胡琳

等^[18]研究发现QHR能够下调Th17细胞特异性转录因子RORγt的表达,抑制炎症因子IL-17分泌,从而减轻结肠炎症;伍群业等^[19]研究发现QHR可提高UC患者抑炎因子IL-13水平的研究结果一致,上述结果提示QHR可通过多种途径降低促炎因子水平,提高抑炎因子水平,继而减轻患者结肠炎症,促进肠道黏膜的修复,从而改善临床症状,提高治疗效果。

总之, QHR联合美沙拉嗪通过降低促炎因子水平,升高抑炎因子水平,减轻患者肠道炎症反应,促进肠道黏膜的修复,从而改善临床症状,提高治疗效果,降低复发率,同时无明显不良反应,值得临床推广使用。

4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). 中华内科杂志 2012; 51: 818-831
- 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009). 中国中西医结合杂志 2010; 30: 527-532
- 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案(草案). 中国中西医结合杂志 2004; 24: 1052-1055
- 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: 129-134
- Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation Between Observers In Describing Mucosal Appearances In Proctocolitis. Br Med J 1964; 1: 89-92 [PMID: 14075156 DOI: 10.1136/bmj.1.5375.89]
- Kappmeyer LS, Perryman LE, Knowles DP. A Babesia equi gene encodes a surface protein with homology to Theileria species. Mol Biochem Parasitol 1993; 62: 121-124 [PMID: 8114813 DOI: 10.1056/NEJM199403243301202]
- 王少鑫, 浦江, 刘超群, 李超, 闫志辉, 崔立红. 炎症因子TNF-α、IL-6和IL-4在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 104-106
- 谭彬, 赵已未. 溃疡性结肠炎患者血清IL-13、IL-8的水平变化及意义. 临床医学工程 2012; 19: 581-582
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of

- Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-1385 [PMID: 15233681 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40036.x]
- 10 沈洪, 张声生, 王垂杰, 赵文霞, 叶柏, 周滔, 李玉锋, 韩捷, 郑凯, 顾培青, 崔超. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎临床观察. *中华中医药杂志* 2012; 27: 1788-1791
- 11 叶柏, 沈洪, 陆乐, 王亚奇. 清化活血敛瘀法治疗溃疡性结肠炎100例临床观察. *中医杂志* 2008; 49: 986-988
- 12 贺海辉, 沈洪, 郑凯, 顾培青, 朱磊, 刘亚军, 刘增巍. 清肠化湿方治疗溃疡性结肠炎活动期湿热内蕴证的疗效观察. *中国中西医结合杂志* 2012; 32: 1598-1601
- 13 陈世旺. 清肠化湿方联合美沙拉嗪治疗活动期溃疡性结肠炎79例. *临床医药文献电子杂志* 2014; 1: 1349-1349
- 14 赵青春, 沈洪, 程海波, 朱磊, 李沐涵. 清肠化湿方对 HT-29细胞IL-6/JAK2/STAT3的影响. *中国药理学通报* 2015; 31: 883-885
- 15 沈洪, 刘智群, 朱荃, 朱磊, 翟金海. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎NF- κ B/Toll's通路的影响及其机制. *中国中西医结合杂志* 2013; 33: 1216-1220
- 16 郑子春, 沈洪, 朱萱萱, 刘云. 黄柏、地榆、白及对溃疡性结肠炎大鼠组织中NF- κ B和细胞因子表达的影响. *中国中医急症* 2010; 19: 469-472
- 17 赵青春, 沈洪, 程海波, 朱磊, 李沐涵. 清肠化湿方对实验性结肠炎小鼠IL-6反式信号转导的影响. *世界科学技术-中医药现代化* 2015; 17: 1249-1253
- 18 陆胡琳, 沈洪, 姚宏凤, 杨旭. 清肠化湿方对小鼠溃疡性结肠炎Th17/Treg平衡的调节作用. *南京中医药大学学报* 2014; 30: 130-133
- 19 伍群业. 清肠汤结合中药灌肠对溃疡性结肠炎(湿热内蕴证)患者血清细胞因子IL-6、IL-13的影响. *中国中医急症* 2014; 23: 2370-2371, 2395

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T_{1/2}, Vmax不能Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

右美托咪定与舒芬太尼在腹腔镜胆囊切除手术术后镇痛效果的比较

杨凯杰, 罗戎明

■背景资料

腹腔镜胆囊切除手术(laparoscopic cholecystectomy, LC)较传统开腹手术方式有更小的手术切口, 患者术后疼痛不适明显减轻, 但大多数情况下, 患者不适不仅来源于手术切口, 也来自内脏、上腹部及右肩部等位置, 因此仍有镇静镇痛需求。

杨凯杰, 罗戎明, 慈林医院麻醉科 浙江省慈溪市 315315

杨凯杰, 主治医师, 主要从事临床麻醉的研究。

作者贡献分布: 此课题由罗戎明与杨凯杰设计; 研究过程由杨凯杰与罗戎明完成; 数据分析由杨凯杰完成; 写作由杨凯杰完成。

通讯作者: 罗戎明, 主治医师, 315315, 浙江省慈溪市观海卫镇世纪大道599号, 慈林医院麻醉科. jayvee520@163.com
电话: 0574-63995815

收稿日期: 2016-10-05

修回日期: 2016-10-25

接受日期: 2016-11-01

在线出版日期: 2016-12-28

Clinical effects of dexmedetomidine versus sufentanil for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy

Kai-Jie Yang, Rong-Ming Luo

Kai-Jie Yang, Rong-Ming Luo, Department of Anesthesiology, CHC International Hospital, Cixi 315315, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rong-Ming Luo, Attending Physician, Department of Anesthesiology, CHC International Hospital, 599 Century Avenue, Guanhaiwei Town, Cixi 315315, Zhejiang Province, China. jayvee520@163.com

Received: 2016-10-05

Revised: 2016-10-25

Accepted: 2016-11-01

Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of dexmedetomidine

for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy (LC).

METHODS

From June 2015 to May 2016, 50 patients undergoing LC were included in the study. They were divided into two groups: D ($n = 25$) and S ($n = 25$). In group D, the patients were given dexmedetomidine diluted to 100 mL in 0.9% saline at 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ via a controlled intravenous analgesia pump. In group S, the patients were given sufentanil diluted to 100 mL in 0.9% saline at 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The pain score on a visual analogue scale (VAS) and the Ramsay sedation score were recorded at 4, 6, 8, 24, and 48 h after the operation. The incidence rates of postoperative nausea and vomiting, respiratory depression, and dizziness, and the time to recovery of gastrointestinal function (time to first passage of flatus) were also recorded.

RESULTS

No patients received rescue analgesic agents. The VAS scores and Ramsay sedation scores at 4, 6, 8, 24, and 48 h after the operation showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). Compared with group S, the incidence of postoperative nausea and vomiting was significantly reduced, and the time to the first passage of flatus was shorter in group D ($P < 0.05$). The incidence rates of respiratory depression and dizziness were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

During the postoperative analgesia after LC, dexmedetomidine can achieve similar clinical

□同行评议者

房学东, 教授, 吉林大学中日联谊医院普通外科; 郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科; 王雪峰, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科

analgesia effects to sufentanil with a lower rate of postoperative nausea and vomiting and shorter time to recovery of gastrointestinal function.

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

Key Words: Dexmedetomidine; Cholecystectomy; Laparoscopic; Patient controlled intravenous analgesia

Yang KJ, Luo RM. Clinical effects of dexmedetomidine versus sufentanil for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4830-4834 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4830.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4830>

摘要

目的

观察右美托咪定在腹腔镜胆囊切除手术(laparoscopic cholecystectomy, LC)术后镇痛的临床效果。

方法

选取2015-06/2016-05慈林医院择期行LC的患者50例为研究对象, 随机数字表法分为: 右美托咪定组(D组)和舒芬太尼组(S组), 各25例, D组术后静脉镇痛泵由右美托咪定0.2 μg/(kg·h)用0.9%氯化钠溶液100 mL配制, S组由舒芬太尼1.5 μg/kg用0.9%氯化钠溶液100 mL配制。记录2组患者手术后4、6、8、24和48 h的疼痛视觉模拟(visual analogue scale, VAS)评分和Ramsay镇静评分, 并记录患者术后发生恶心呕吐、呼吸抑制和头晕的发生率和肠道功能恢复时间。

结果

2组患者均未采用补救镇痛方案, 术后4、6、8、24、48 h的VAS疼痛评分和Ramsay镇静评分均无显著差异($P>0.05$)。与S组相比, D组患者术后恶心呕吐的发生率明显减少, 术后肠道功能恢复时间显著缩短, 差异有统计学意义($P<0.05$); 2组患者呼吸抑制和头晕的发生率没有显著差异($P>0.05$)。

结论

右美托咪定用于LC术后镇痛可达到与舒芬太尼同等的镇痛效果, 术后恶心呕吐的发生率更低, 肠道功能恢复时间更短。

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

关键词: 右美托咪定; 胆囊切除术; 腹腔镜; 静脉自控镇痛

核心提要: 右美托咪定术中持续泵注能显著减少阿片类镇痛药物的用量, 术后辅助阿片类药物行患者自控镇痛显示出更好的镇痛效果及更少的不良反应。本研究观察右美托咪定在腹腔镜胆囊切除手术术后镇痛的临床效果。

杨凯杰, 罗戎明. 右美托咪定与舒芬太尼在腹腔镜胆囊切除手术术后镇痛效果的比较. *世界华人消化杂志* 2016; 24(36): 4830-4834 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4830.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4830>

0 引言

腹腔镜胆囊切除手术(laparoscopic cholecystectomy, LC)与传统开腹手术方式相比, 具有出血少、创伤小、手术时间短、患者恢复快等特点, 现在已成为胆囊疾病患者的首选手术方式^[1,2], 但术后腹胀不适及切口疼痛等并发症仍给患者带来一定困扰。右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺素受体激动剂, 具有镇静、镇痛作用, 术中持续泵注给药能显著减少阿片类镇痛药物的用量^[3], 术后辅助阿片类药物行患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)显示出更好的镇痛效果及更少的不良反应^[4,5]。因此, 本研究拟观察右美托咪定在LC术后镇痛的临床效果。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-06/2016-05慈林医院择期行LC的患者50例, 其中男21例, 女29例; 年龄57.5岁 \pm 7.6岁, 体质量63.1 kg \pm 12.5 kg, 美国麻醉医师协会分级为I或II级; 排除标准: 窦性心动过缓或房室传导阻滞, 有阿片类药物过敏史, 严重心、肺、脑血管疾病史, 术前48 h使用镇痛、镇静药物, 精神疾病病史, 术中中转开腹手术患者。采用随机数字表法分为2组($n = 25$): 右美托咪定组(D组)和舒芬太尼组(S组)。本项目由慈林医院伦理委员会审议通过, 并与患者或其家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法: 2组患者术前禁饮食8 h以上, 入手术室后常规开放静脉并监测血压、心电图和血氧饱和度, 并行脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)监测。行快诱导气管插管全凭静脉

□ 研究前沿

患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)是临床中常用的一种镇痛方式, 常规药物舒芬太尼具有镇痛作用强, 起效快, 无蓄积等特性, 术后镇痛效果确切, 但也同样表现出阿片类药物的不良反应, 增加患者恶心呕吐的发生率, 减慢肠道蠕动等。

□ 相关报道

相关研究表明, 右美托咪定在术中和术后持续应用都能减轻手术患者的疼痛, 术中应用右美托咪定可减轻脊柱手术术后患者短期疼痛, 且有可能替代瑞芬太尼在全凭静脉麻醉中的地位。

创新亮点

本文将右美托咪定应用于LC术后镇痛, 对比舒芬太尼术后镇痛效果及优缺点。

表 1 2组患者基本资料、手术时间和术中麻醉药物用量的比较 ($n = 25$, mean \pm SD)

分组	男/女(n)	年龄(岁)	体质量(kg)	手术时间(min)	异丙酚(mg)	舒芬太尼(μ g)	瑞芬太尼(mg)
D组	11/14	58.6 \pm 7.9	64.5 \pm 12.1	58.9 \pm 12.4	335.8 \pm 48.9	34.3 \pm 7.7	0.8 \pm 0.2
S组	10/15	54.2 \pm 8.2	61.9 \pm 11.5	53.3 \pm 10.7	314.3 \pm 50.7	36.1 \pm 6.8	0.7 \pm 0.2

D组: 右美托咪定组; S组: 舒芬太尼组。

全身麻醉, 静脉诱导用: 咪达唑仑0.05 mg/kg, 异丙酚1-2 mg/kg, 舒芬太尼0.3-0.5 μ g/kg, 罗库溴铵0.8 mg/kg, 气管插管后行机械通气; 麻醉维持用: 静脉泵注异丙酚4-6 mg/(kg \cdot h)和瑞芬太尼0.1-0.3 μ g/(kg \cdot min), 维持BIS 40-55, 按需追加罗库溴铵, 手术结束前30 min不再追加; 缝皮时停用异丙酚和瑞芬太尼; 术中发生低血压(收缩压下降幅度超过基础值20%)时, 静脉注射去氧肾上腺素50 μ g; 发生心动过缓(心率 $<$ 45次/min)时, 静脉注射阿托品0.5 mg。所有患者均在术后麻醉恢复室进行苏醒, 待自主呼吸恢复后静脉注射新斯的明1 mg和阿托品0.5 mg行肌松拮抗拔除气管导管。

1.2.2 术后镇痛方法: 停用瑞芬太尼时给予舒芬太尼0.2 μ g/kg的负荷剂量; D组术后静脉镇痛泵由右美托咪定0.2 μ g/(kg \cdot h)用0.9%氯化钠溶液100 mL配制, S组由舒芬太尼1.5 μ g/kg用0.9%氯化钠溶液100 mL配制。术后镇痛时间为48 h, 镇痛泵设置为: 背景输注剂量2 mL/h, 1次按压剂量1 mL, 锁定时间15 min; 若患者按压镇痛泵后仍诉疼痛且视觉模拟(visual analogue scale, VAS) $>$ 4分, 采用肌注哌替啶30 mg的补救镇痛方案, 必要时可重复1次。

1.2.3 观察指标及评分标准: (1)收集患者基本资料、手术时间及术中麻醉药物用量; (2)在手术结束后4、6、8、24和48 h, 分别记录患者疼痛VAS评分和Ramsay镇静评分^[6]; (3)记录患者麻醉相关不良反应: 术后发生恶心呕吐、呼吸抑制(呼吸频率 $<$ 8次/min)和头晕的例数, 以及肠道功能恢复时间(第1次肛门排气)。

VAS疼痛评分标准: 0分为无痛; 1-3分为轻度疼痛, 患者能忍受; 4-6分为中度疼痛, 疼痛影响睡眠, 尚能忍受; 7-10分为重度疼痛, 难忍, 影响食欲睡眠。Ramsay镇静评分标准, 1分为烦躁不安; 2分为清醒, 安静合作; 3分为嗜睡, 对指令反应敏捷; 4分为浅睡眠状态, 可迅速唤醒; 5分为入睡, 对呼叫反应迟钝; 6分为深睡, 对呼叫无反应。

应用要点

右美托咪定用于LC术后镇痛可达到与舒芬太尼同等的镇痛效果, 术后恶心呕吐的发生率更低, 肠道功能恢复时间更短。

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 组间比较采用配对 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基本资料、手术时间和术中麻醉药物用量的比较 2组患者性别构成比、年龄、体质量、手术时间及术中异丙酚、舒芬太尼和瑞芬太尼的用量比较无明显差异($P > 0.05$, 表1)。

2.2 2组患者术后各时间点VAS疼痛评分和Ramsay镇静评分的比较 组患者均未采用术后补救镇痛方案。术后4、6、8、24、48 h的VAS疼痛评分和Ramsay镇静评分均无显著差异($P > 0.05$, 表2)。

2.3 2组患者麻醉相关不良反应和术后肠道功能恢复时间的比较 与S组相比, D组患者术后恶心呕吐的发生率明显减少, 术后肠道功能恢复(第1次肛门排气)时间显著缩短, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 2组患者呼吸抑制和头晕的发生率没有显著差异($P > 0.05$, 表3)。

3 讨论

LC较传统开腹手术方式有更小的手术切口, 患者术后疼痛不适明显减轻, 但大多数情况下, 患者不适不仅来源于手术切口, 也来自内脏、上腹部及右肩部等位置, 因此仍有镇静镇痛需求^[7]。术后PCA是临床中常用的一种镇痛方式, 其禁忌证少, 药物选择灵活, 并可维持一定的药物浓度, 持续镇痛效果好, 便于管理。

舒芬太尼是PCA时常选用的麻醉性镇痛药物, 其选择性激动阿片 μ 受体, 具有镇痛作用强, 起效快, 无蓄积等特性, 术后镇痛效果确切, 但也同样表现出阿片类药物的不良反应, 增加患者恶心呕吐的发生率, 减慢肠道蠕动等, 如剂量过大更可能引发呼吸抑制、镇静过度^[8-10]。本研究中, 舒芬太尼的用量参考相关文献^[11], 术后各时间点VAS疼痛评分和Ramsay镇静评

表 2 2组患者术后各时间点VAS疼痛评分和Ramsay镇静评分的比较 (mean±SD, 分)

评分项目	4 h	6 h	8 h	24 h	48 h
VAS疼痛评分					
D组	1.56±0.45	2.51±0.64	2.68±0.73	1.97±0.61	1.32±0.31
S组	1.74±0.57	2.44±0.73	2.57±0.62	1.82±0.48	1.45±0.33
Ramsay镇静评分					
D组	2.67±0.61	2.52±0.65	2.38±0.43	2.20±0.33	2.13±0.28
S组	2.55±0.53	2.34±0.55	2.29±0.41	2.08±0.21	2.05±0.22

VAS: 视觉模拟; D组: 右美托咪定组; S组: 舒芬太尼组.

表 3 2组患者麻醉相关不良反应和术后肠道功能恢复时间的比较 (n = 25)

分组	恶心 呕吐(n)	呼吸 抑制(n)	头晕 (n)	第1次肛门 排气(h)
D组	2 ^a	2	4	43.7±11.5 ^a
S组	9	1	5	58.3±15.4

D组: 右美托咪定组; S组: 舒芬太尼组. ^aP<0.05 vs S组.

分均未超过3分, 但术后恶心呕吐的发生率显著高于D组, 且患者术后第1次肛门排气时间较D组延长.

右美托咪定可能的镇痛机制^[12,13]: (1)通过激动突触前膜和后膜的 α_2 肾上腺素受体, 抑制去甲肾上腺素的释放, 使细胞出现超极化, 抑制疼痛信号向大脑的传递; (2)作用于脑干蓝斑核, 激动突触前膜 α_2 受体, 活化K⁺通道、促进K⁺外流, 抑制Ca²⁺电压门控通道, 降低神经兴奋性, 减轻疼痛. 有研究^[14]证实, 右美托咪定在术中和术后持续应用都能减轻手术患者的疼痛. 也有研究^[15]表明, 术中应用右美托咪定可减轻脊柱手术术后患者短期疼痛, 且有可能替代瑞芬太尼在全凭静脉麻醉中的地位. 已有研究^[16]将右美托咪定单独用于术后镇痛, 且与芬太尼有相似的镇痛效果. 本研究结果显示, 术后各时间点2组患者VAS疼痛评分和Ramsay镇静评分没有明显差异, 说明术后静脉输注右美托咪定可以起到与舒芬太尼相似的镇痛作用, 且不良反应更少.

总之, 右美托咪定用于LC术后镇痛可达到与舒芬太尼同等的镇痛效果, 术后恶心呕吐的发生率更低, 肠道功能恢复时间更短.

4 参考文献

1 覃潇茗, 向前, 周杰, 许军, 张翔. 腹腔镜胆囊切除术

与传统开腹胆囊切除术的成本-效用分析. 中国全科医学 2014; 17: 3938-3943

2 常乐, 周旭坤, 师阳. 开腹与腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石的临床疗效对比. 世界临床医学 2016; 10: 26

3 Ge DJ, Qi B, Tang G, Li JY. Intraoperative Dexmedetomidine Promotes Postoperative Analgesia and Recovery in Patients after Abdominal Hysterectomy: a Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Sci Rep* 2016; 6: 21514 [PMID: 26903197 DOI: 10.1038/srep21514]

4 Ren C, Chi M, Zhang Y, Zhang Z, Qi F, Liu Z. Dexmedetomidine in Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Hysterectomy: A CONSORT-Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1348 [PMID: 26266386 DOI: 10.1097/MD.0000000000001348]

5 Nie Y, Liu Y, Luo Q, Huang S. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil for post-caesarean section intravenous analgesia: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 197-203 [PMID: 24463478 DOI: 10.1097/EJA.0000000000000011]

6 朱茵, 覃华, 李德民, 王波, 张志成, 赵秋. 地佐辛对 ERCP术患者镇痛、镇静效果及安全性. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1333-1337

7 Tsai HW, Chen YJ, Ho CM, Hseu SS, Chao KC, Tsai SK, Wang PH. Maneuvers to decrease laparoscopy-induced shoulder and upper abdominal pain: a randomized controlled study. *Arch Surg* 2011; 146: 1360-1366 [PMID: 22184293 DOI: 10.1001/archsurg.2011.597]

8 Choi YY, Park JS, Park SY, Kim HJ, Yeo J, Kim JC, Park S, Choi GS. Can intravenous patient-controlled analgesia be omitted in patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer? *Ann Surg Treat Res* 2015; 88: 86-91 [PMID: 25692119 DOI: 10.4174/ast.2015.88.2.86]

9 严英, 劳慧丽. 右美托咪啶复合舒芬太尼用于肺癌根治术后静脉自控镇痛的效果. 浙江医学 2016; 38: 291-293

10 Berger NG, Ridolfi TJ, Ludwig KA. Delayed gastrointestinal recovery after abdominal operation - role of alvimopan. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 231-235 [PMID: 26346889 DOI: 10.2147/CEG.S64029]

11 周建敏, 邹筱萌, 刘启敏, 陈赛丹, 潘碧赞, 厉志章. 羟考酮注射液用于腹腔镜胆囊切除术患者的临床观察. 浙江临床医学 2016; 18: 571-572

12 Grosu I, Lavand'homme P. Use of dexmedetomidine for pain control. *F1000 Med Rep* 2010; 2: 90 [PMID: 21283652 DOI: 10.3410/M2-90]

名词解释

患者自控镇痛 (PCA): 是一种经医护人员根据患者疼痛程度和身体情况, 预先设置镇痛药物的剂量, 再交由患者“自我管理”的一种疼痛处理技术.

□ 同行评价

本文很好地进行
了相关的入组、
对照研究, 文章层
次清楚, 结构完
整, 对临床工作有
一定的指导作用.

- 13 Owesson CA, Seif I, McLaughlin DP, Stamford JA. Different alpha(2) adrenoceptor subtypes control noradrenaline release and cell firing in the locus coeruleus of wildtype and monoamine oxidase-A knockout mice. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 34-42 [PMID: 12859335 DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02724.x]
- 14 Baba Y, Kohase H, Oono Y, Fujii-Abe K, Arendt-Nielsen L. Effects of dexmedetomidine on conditioned pain modulation in humans. *Eur J Pain* 2012; 16: 1137-1147 [PMID: 22392567 DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00129.x]
- 15 Hwang W, Lee J, Park J, Joo J. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 21 [PMID: 25750586 DOI: 10.1186/s12871-015-0004-1]
- 16 Wang X, Liu W, Xu Z, Wang F, Zhang C, Wang B, Wang K, Yu J. Effect of Dexmedetomidine Alone for Intravenous Patient-Controlled Analgesia After Gynecological Laparoscopic Surgery: A Consort-Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3639 [PMID: 27175680 DOI: 10.1097/MD.0000000000003639]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)

联合双歧三联活菌片治疗在湿热型腹泻患者中的作用

余建华

余建华, 浙江省常山县人民医院儿科 浙江省衢州市 324200

余建华, 副主任医师, 主要从事儿科消化方面的研究.

作者贡献分布: 本文由余建华独立完成.

通讯作者: 余建华, 副主任医师, 324200, 浙江省衢州市常山县南滨江路6-1号, 浙江省常山县人民医院儿科.
 yujianhuayj@sina.com
 电话: 0570-5039166

收稿日期: 2016-09-19
 修回日期: 2016-10-24
 接受日期: 2016-11-01
 在线出版日期: 2016-12-28

Clinical effects of *Bifidobacterium* triple viable tablets combined with montmorillonite in treatment of damp-heat diarrhea in children

Jian-Hua Yu

Jian-Hua Yu, Department of Pediatrics, Changshan People's Hospital, Quzhou 324200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Yu, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Changshan People's Hospital, 6-1 Binjiang Road, Changshan County, Quzhou 324200, Zhejiang Province, China. yujianhuayj@sina.com

Received: 2016-09-19
 Revised: 2016-10-24
 Accepted: 2016-11-01
 Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of *Bifidobacterium*

triple viable tablets combined with montmorillonite in the treatment of damp-heat diarrhea in children and to explore the mechanism involved.

METHODS

Sixty pediatric patients with damp-heat diarrhea were randomly divided into either a control group ($n = 30$) or an observation group ($n = 30$). The control group was treated with montmorillonite alone, and the observation group was treated with *Bifidobacterium* triple viable tablets plus montmorillonite. Clinical efficacy was compared between the two groups. The possible immune mechanism involved was explored by detecting different subsets of T cells. The rate of adverse drug reactions was also compared between the two groups.

RESULTS

The times to recovery of normal body temperature, normal stool, and remission of vomiting and abdominal pain were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in CD3⁺ cells, CD4⁺ cells, or CD4⁺/CD8⁺ ratio between the two groups ($P > 0.05$); however, these indexes were significantly higher in the observation group than in the control group 5 d after treatment ($P < 0.05$). The rate of adverse drug reactions between the two groups had no statistical significance ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Bifidobacterium triple viable tablets combined with montmorillonite is more effective than montmorillonite alone in children with damp-heat diarrhea, and it can regulate the body's

■背景资料

腹泻是临床上常见的疾病, 属于胃肠道功能紊乱性疾病, 在儿科门诊中比较普遍. 目前, 临床上对于小儿腹泻发病机制尚不完全知晓, 诱因相对较多, 包括: 饮食、气候、病毒等. 因此, 如何更好的选择适合的治疗方法对提高治疗成功率具有重要的意义.

□同行评议者

陈源, 副教授, 河北医科大学第二医院儿科; 施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

研究前沿

小儿湿热型腹泻的治疗一直以来是临床中关注的重点,临床上治疗药物治疗相对较多,发生存在的问题也相对较多,临床用药及整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题。

immunity.

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

Key Words: *Bifidobacterium* triple viable tablets; Montmorillonite; Damp-heat diarrhea in children; Therapeutic effect; Immunity

Yu JH. Clinical effects of *Bifidobacterium* triple viable tablets combined with montmorillonite in treatment of damp-heat diarrhea in children. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4835-4838 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4835.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4835>

摘要

目的

研究双歧三联活菌片联合蒙脱石散在小儿湿热型腹泻中的临床治疗效果及机制。

方法

取小儿湿热型腹泻患者60例,随机分为对照组($n = 30$)和观察组($n = 30$)。对照组采用蒙脱石散治疗,观察组联合双歧三联活菌片治疗,比较2组临床疗效及药物机制。

结果

观察组体温恢复正常时间、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间,显著短于对照组($P < 0.05$); 2组治疗前CD3、CD4、CD4/CD8水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后5 d CD3、CD4、CD4/CD8水平,高于对照组($P < 0.05$); 2组治疗5 d后药物不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

小儿湿热型腹泻患儿在蒙脱石散治疗基础上联合双歧三联活菌片治疗效果理想,能调节机体免疫,值得推广应用。

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

关键词: 双歧三联活菌片; 蒙脱石散; 小儿湿热型腹泻; 治疗效果; 机体免疫

核心提要: 临床中对于小儿湿热型腹泻患者采用双歧三联活菌片联合蒙脱石散能提高其临床治疗有效率。同时,双歧三联活菌片联合蒙脱石散能改善患者生活质量,临床应用价值高

余建华. 联合双歧三联活菌片治疗在湿热型腹泻患者中的

作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(36): 4835-4838 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4835.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4835>

0 引言

腹泻是临床上常见的疾病,属于胃肠道功能紊乱性疾病,在儿科门诊中比较普遍。目前,临床上对于小儿腹泻发病机制尚不完全知晓,诱因相对较多,包括:饮食、气候、病毒等^[1]。同时,患儿由于免疫器官发育不全,自身抵抗力相对较差,导致其发病后病情变化较快,临床上表现为发育迟缓、营养不良、消瘦等,严重者甚至会引起死亡^[2,3]。常规方法主要以蒙脱石散治疗为主,该方法虽然能快速改善患儿症状,但是长期疗效欠佳,导致患儿治疗依从性较差^[4,5]。近年来,双歧三联活菌片联合蒙脱石散在部分小儿湿热型腹泻中得到应用,且效果理想。为了探讨双歧三联活菌片联合蒙脱石散在小儿湿热型腹泻中的临床治疗效果及机制,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2014-11/2016-08小儿湿热型腹泻患者120例,随机分为对照组和观察组。对照组30例,男18例,女12例,年龄为8 mo-9岁,平均14-60 d,平均28.31 d±2.46 d。患者中,12例轻度腹泻,10例中度腹泻,8例重度腹泻。观察组30例,男19例,女11例,年龄为7.6 mo-9.5岁,平均15-61 d,平均29.92 d±2.53 d。患者中,11例轻度腹泻,12例中度腹泻,7例重度腹泻。入选患者均符合小儿湿热型腹泻临床诊断标准^[6,7],入院后患者伴有不同程度的血便、稀便,并且患者大便次数≥3次/d。2组患儿年龄、病程及疾病严重程度差异无统计学意义。双歧三联活菌片(内蒙古双奇药业股份有限公司,国药准字S19980004)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 2组患儿均给予对症支持处理,如:补液、抗炎、电解质平衡、酸碱平衡等,并加强患者饮食护理及心理护理干预,提高患者治疗依从性和配合度。对照组采用蒙脱石散治疗方法:根据患儿年龄给予不同的药物剂量。对于年龄<1岁,将1 g蒙脱石散混合15 mL温水中混合均匀后空腹服用;对于年龄在1-2岁者,采用1.5 g蒙脱石散;对于2岁以上患儿,采用3.0 g

相关报道

小儿湿热型腹泻患者的治疗方法已经有相关的报道,多数研究均以药物治疗和常规护理为主,但是总体的效果并不是很理想。有研究提出,应用双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗能提高临床治疗效果。

表 1 2组体温恢复正常、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间比较 ($n = 30$, mean \pm SD, d)

分组	体温恢复正常	大便恢复正常	呕吐缓解	腹痛恢复
观察组	2.1 \pm 0.3	1.9 \pm 0.6	1.8 \pm 0.8	1.5 \pm 0.6
对照组	2.9 \pm 0.6	4.6 \pm 1.7	2.5 \pm 1.1	2.7 \pm 0.9
<i>t</i> 值	22.931	19.295	21.047	25.391
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组治疗前、治疗后5 d CD3、CD4、CD4/CD8水平比较 (mean \pm SD, %)

分组	CD3	CD4	CD4/CD8	NK细胞
观察组				
治疗前	44.1 \pm 8.3	30.2 \pm 4.5	1.32 \pm 0.40	20.3 \pm 3.6
治疗后5 d	49.1 \pm 9.6 ^{ac}	33.9 \pm 6.4 ^{ac}	1.57 \pm 0.51 ^{ac}	24.6 \pm 4.2 ^{ac}
对照组				
治疗前	44.3 \pm 8.5	28.4 \pm 4.3	1.33 \pm 0.43	20.4 \pm 3.8
治疗后5 d	42.2 \pm 8.4 ^c	23.1 \pm 4.6 ^c	0.93 \pm 0.39 ^c	17.3 \pm 3.7 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 治疗前。

蒙脱石散, 3次/d, 连续治疗5 d(1个疗程)^[8,9]. 观察组联合双歧三联活菌片治疗方法: 根据患儿年龄给予不同的药物剂量. 对于年龄<1岁者, 每次口服0.5 g双歧三联活菌片, 2次/d, 连续治疗5 d(1个疗程). 对于年龄>1岁者, 每次口服1.0 g双歧三联活菌片^[10].

1.2.2 观察指标: (1)症状改善时间. 观察2组体温恢复正常、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间; (2)免疫功能. 2组患者治疗前、治疗后5 d静脉空腹抽取5 mL静脉血, 采用流式细胞仪检测免疫指标: CD3、CD4、CD4/CD8水平, 相关操作步骤必须严格遵循试剂盒及仪器操作说明进行^[11]; (3)不良反应发生率. 观察2组治疗5 d后不良反应发生率情况, 包括: 血压异常、肝肾功能异常、发烧.

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

2 结果

2.1 2组体温恢复正常、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间比较 观察组体温恢复正常时间、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间, 显著短于对照组($P < 0.05$, 表1).

2.2 2组治疗前、治疗后5 d CD3、CD4、CD4/

CD8水平比较 2组治疗前CD3、CD4、CD4/CD8水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后5 d CD3、CD4、CD4/CD8水平, 高于对照组($P < 0.05$, 表2).

2.3 2组治疗5 d后不良反应发生率比较 2组治疗5 d后药物不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$, 表3).

3 讨论

小儿腹泻是临床上常见的疾病, 该疾病在4 mo-6岁患儿中比较普遍, 由于患儿年龄较小, 正处于生长发育时期, 导致自身消化功能不全, 从而引起腹泻, 患儿发病后如果不采取有效措施治疗, 将会引起营养不良、生长发育障碍等, 不利于患儿成长^[12].

近年来, 双歧三联活菌片联合蒙脱石散在部分小儿湿热型腹泻中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组体温恢复正常时间、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间, 显著短于对照组($P < 0.05$). 蒙脱石散是临床上常用的治疗药物, 该药物属于消化系黏膜保护剂, 含有丰富的Mg²⁺、Al³⁺等离子, 患儿用药后药物能对病菌有选择性的吸附, 药物能与肠道黏膜相互作用, 阻碍对黏膜的攻击, 从而能实现对黏膜的保护, 改善患儿症状, 促进其早期恢复^[13]. 双歧三联活菌片也是小儿湿热型腹泻中

创新点

本文对小儿湿热型腹泻患者的治疗方法进行分析, 并且认为双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗在整体治疗中具有显著的效果.

应用要点

本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对小儿湿热型腹泻患者选择合适治疗方法具有显著的指导作用, 且临床中双歧三联活菌片联合蒙脱石散能提高临床疗效, 临床应用前景也比较广泛.

□ 名词解释

小儿腹泻: 多病原、多因素引起的以腹泻为主的一组疾病。主要特点为大便次数增多和性状改变, 可伴有发热、呕吐、腹痛等症及不同程度水、电解质、酸碱平衡紊乱。肠道外感染、滥用抗生素所致的肠道菌群紊乱、过敏、喂养不当及气候因素也可致病。

表 3 2组治疗后药物不良反应发生率比较 [n = 30, n(%)]

分组	血压异常	发烧	肝肾功能异常	发生率
观察组	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	2(6.67)
对照组	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	3(10.00)
χ^2 值				1.092
P值				>0.05

常用的治疗药物, 该药物能支架补充人体所需要的生理细菌, 可以抑制肠道内的病原菌, 从而能维持机体胃肠道功能正常运行, 促进机体对营养物质的吸收, 从而能调节机体免疫, 补充人体所需的维生素^[14]。本研究中, 2组治疗前CD3、CD4、CD4/CD8水平差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组治疗后5 d CD3、CD4、CD4/CD8水平, 高于对照组($P<0.05$)。临床上, 小儿湿热型腹泻患儿在蒙脱石散治疗基础上联合双歧三联活菌片治疗效果理想, 能发挥不同治疗药物优势, 并且不会增加药物不良反应, 安全性较高, 能促进患儿早期恢复^[15]。本研究中, 2组治疗5 d后药物不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

总之, 小儿湿热型腹泻患儿在蒙脱石散治疗基础上联合双歧三联活菌片治疗效果理想, 能调节机体免疫, 值得推广应用。

4 参考文献

- 1 梁荣梅. 双歧杆菌四联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻病的临床分析. 现代医药卫生 2013; 29: 1234-1235
- 2 刘玉玲. 双歧杆菌活菌与蒙脱石散联合在小儿腹泻治疗中的近期疗效分析. 中国妇幼保健 2012; 10: 2060-2061
- 3 Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-

- Aubas S, Stéphan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, Tenailon A. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-630 [PMID: 10766680 DOI: 10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00004]
- 4 张丽, 赵莉. 酪酸梭菌、婴儿型双歧杆菌二联活菌制剂治疗儿科最常见3种不同类型腹泻的疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 104-105
- 5 傅宏, 陈新平. 小儿肺炎继发腹泻应用双歧杆菌四联活菌片联合复方丁香罗勒混悬液治疗效果观察. 中国综合临床 2015; 31: 855-858
- 6 赵倩, 吴怡玲. 复方嗜酸乳杆菌治疗小儿β-内酰胺相关性腹泻的临床疗效及对免疫功能的影响. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 27-28
- 7 Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 140-150 [PMID: 23411419 DOI: 10.1097/QCO.0b013e32835ebbd0]
- 8 郑铨, 霍秀玲. 妈咪爱联用复方胃蛋白酶散预防小儿支气管肺炎继发性腹泻的疗效. 海南医学 2013; 24: 247-248
- 9 杨涛, 杨刚. 杭州市余杭区小儿轮状病毒腹泻临床检测和流行病学特征分析. 实用预防医学 2014; 21: 557-560
- 10 陆慧, 徐明积, 戴琳. 双歧杆菌四联活菌片与蒙脱石散联用治疗婴幼儿腹泻的临床观察. 中国医药指南 2013; 8: 569
- 11 赵炜, 丁明辉, 田文鹏. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片与磷酸铝凝胶联用治疗婴幼儿腹泻疗效观察. 中国医师进修杂志 2013; 36: 51-52
- 12 梁荣梅. 双歧杆菌四联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻病的临床分析. 现代医药卫生 2013; 29: 1234-1235
- 13 卢建华, 刘晓律. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及对患儿免疫功能的影响. 临床和实验医学杂志 2015; 14: 125-126
- 14 Bagchi AK, Sharma A, Dhingra S, Lehenbauer Ludke AR, Al-Shudiefat AA, Singal PK. Interleukin-10 activates Toll-like receptor 4 and requires MyD88 for cardiomyocyte survival. *Cytokine* 2013; 61: 304-314 [PMID: 23141143 DOI: 10.1016/j.cyto.2012.10.013]
- 15 范薇薇, 夏国莲. 双歧杆菌四联活菌片对ICU抗生素相关性腹泻患者细胞免疫功能的影响及疗效观察. 中国微生态学杂志 2014; 26: 66-68

□ 同行评价

本文内容适用, 写作规范, 语言流畅, 有一定的学术价值。

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



干预措施在消化性溃疡患者治疗过程中心理波动的影响

赵真真

赵真真, 天津医科大学第二医院门诊 天津市 300211

赵真真, 护师, 主要从事临床护理及门诊护理工作。

作者贡献分布: 赵真真独立完成此文章。

通讯作者: 赵真真, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院门诊. zhaozhenzhend@163.com
电话: 022-28331788

收稿日期: 2016-10-09

修回日期: 2016-10-28

接受日期: 2016-11-01

在线出版日期: 2016-12-28

Effect of nursing intervention on psychological fluctuation during treatment of peptic ulcer patients

Zhen-Zhen Zhao

Zhen-Zhen Zhao, Outpatient Department, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Zhen-Zhen Zhao, Nurse, Outpatient Department, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. zhaozhenzhend@163.com

Received: 2016-10-09

Revised: 2016-10-28

Accepted: 2016-11-01

Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To observe the effect of nursing intervention on psychological fluctuation during treatment of patients with peptic ulcer.

METHODS

Sixty patients with peptic ulcer were randomly divided into either a control group ($n = 30$) or an observation group ($n = 30$). The patients in the control group received routine nursing, and the patients in the observation group received nursing intervention. The Hamilton Depression Scale and the Self-Rating Anxiety Scale were used to assess depression and anxiety, respectively. The effects of nursing care on psychological fluctuation were compared between the two groups.

RESULTS

There was no significant difference in the pulse, systolic and diastolic blood pressure between before and after nursing in the two groups ($P > 0.05$). The pulse, systolic and diastolic blood pressure in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of depression and anxiety in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Implementation of nursing intervention during treatment of peptic ulcer patients can reduce psychological fluctuations.

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

Key Words: Nursing intervention; Routine nursing;

■背景资料

消化内科是医院比较重要的科室, 该科室收治患者疾病类型较多, 包括: 食管炎、食管癌、胃炎、消化性溃疡、胃肠功能紊乱等, 由于该类疾病发病症状缺乏差异性, 患者需要抽血进一步进行生化指标检查。因此, 如何更好的选择适合的护理方法对提高抽血1次穿刺成功率具有重要的意义。

□同行评议者

王晓春, 副主任护师, 哈尔滨医科大学附属第一医院护理部; 王春英, 副主任护师, 山东省肿瘤医院外三病区; 薛海燕, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院门诊五楼针灸科; 靳雁, 副主任护师, 第四军医大学西京医院消化一科; 张丽燕, 主管护师, 护士长, 北京肿瘤医院消化内科

研究前沿
消化性溃疡患者抽血的护理一直以来是临床中关注的重点,临床上常规护理方法虽然能满足抽血需要,但是存在的问题也相对较多,临床上患者抽血过程中实施护理干预效果理想。

Gastroenterology; Clinical effect; Psychological fluctuation

Zhao ZZ. Effect of nursing intervention on psychological fluctuation during treatment of peptic ulcer patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4839-4842 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4839.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4839>

摘要

目的

观察护理干预在消化性溃疡患者治疗中的应用效果及对患者心理波动的影响。

方法

取消化性溃疡患者60例,随机分为对照组($n = 30$)和观察组($n = 30$)。对照组实施常规护理,观察组采用护理干预,采用汉密尔抑郁量表及焦虑自评量表对患者护理前、护理后进行评定,比较2组护理效果及对患者心理波动的影响。

结果

2组护理前脉搏、收缩压及舒张压比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组护理后脉搏、收缩压及舒张压水平,显著低于对照组($P < 0.05$);2组护理前抑郁、焦虑评分差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组护理后抑郁、焦虑评分,低于对照组($P < 0.05$);观察组护理过程中抽血不良反应发生率,低于对照组($P < 0.05$)。

结论

消化性溃疡患者抽血过程中实施护理干预效果理想,对患者心理波动影响较小,值得推广应用。

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

关键词: 护理干预; 常规护理; 消化内科; 抽血; 应用效果; 心理波动

核心提要: 护理干预是一种新型的护理模式,将其运用于消化性溃疡患者中效果理想,能提高患者护理依从性,提高临床治疗效果,促进患者早期恢复。

赵真真. 干预措施在消化性溃疡患者治疗过程中心理波动的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(36): 4839-4842 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4839.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i36.4839>

0 引言

消化性溃疡是临床上常见的疾病,包括胃溃疡和十二指肠溃疡,患者发病后临床症状显著,如果不采取有效的方法治疗,将会诱发其他疾病,严重影响患者健康。同时,由于消化性溃疡患者发病症状缺乏差异性,患者需要抽血进一步进行生化指标检查^[1]。但是,部分患者抽血过程中由于缺乏针对性的护理,导致其护理前、后心理波动较大,增加抽血难度,甚至会引起其他并发症^[2]。护理干预是一种新型的护理模式,该护理能根据每1例患者情况制定相应的护理干预,但是该护理模式在消化性溃疡患者抽血中运用缺乏报道^[3,4]。为了探讨护理干预在消化性溃疡患者抽血中的应用效果及对患者心理波动的影响,取2016-06/2016-09医院收治消化性溃疡患者60例,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取消化性溃疡患者60例,随机分为对照组和观察组。对照组30例,男18例,女12例,年龄为41-78岁,平均年龄为61.5岁±2.6岁,体质量为42-83 kg,平均体质量为64.1 kg±2.5 kg。观察组30例,男19例,女11例,年龄为40-79岁,平均年龄为62.1岁±2.7岁,体质量为41-82 kg,平均体质量为63.9 kg±2.3 kg。

1.2 方法 对照组实施常规护理方法:消化性溃疡患者抽血过程中根据患者性别、年龄等实施相应的护理,告知患者抽血时的配合度,消除患者内心的负性情绪^[5,6]。

观察组采用护理干预方法:(1)一般性护理。消化性溃疡患者抽血时护士应给予微小,善于采用鼓励的眼神与患者进行非语言交流支持患者,与患者构建良好的护患关系,加强与患者之间的沟通、交流,为患者营造良好的抽血氛围,消除由于环境对患者心理产生的影响,尽可能满足患者认知需求^[7];(2)心理护理。抽血过程中应给予患者鼓励、安慰、解释、指导和启发患者,向患者讲解抽血对患者身体可能产生的影响,向患者普及血液与人体的关系、人体中的血液量、血的生成速度及抽血时的注意事项等,帮助患者认识抽血,改善情绪^[8,9];(3)技术性护理。抽血属于是一门技术性操作,应根据每1例患者情况尽可能选择较粗、较直的血管进行抽血,提高1次抽血成功率,对于恐惧静脉抽血、晕血患者应该给予足

相关报道
慢性阻塞性肺病伴胃食管反流病患者的治疗方法已经有相关的报道,多数研究均以药物治疗和常规护理为主,但是总体的效果并不是很理想。有研究提出,应用抗反流治疗联合噻托溴铵治疗并实施护理干预能提高临床治疗效果。

表 1 2组护理前、护理后脉搏、收缩压及舒张压变化情况比较 ($n = 30$, mean \pm SD)

分组	脉搏(次/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
观察组			
护理前	62.41 \pm 10.94	127.24 \pm 12.41	78.31 \pm 8.41
护理后	62.45 \pm 10.96 ^a	128.05 \pm 12.48 ^a	79.19 \pm 8.50 ^a
对照组			
护理前	62.31 \pm 11.99	127.41 \pm 12.46	78.90 \pm 8.52
护理后	67.12 \pm 13.16 ^c	135.21 \pm 13.27 ^c	84.37 \pm 9.19 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 护理前。

表 2 2组护理前、后抑郁、焦虑情绪比较 ($n = 30$, mean \pm SD, 分)

分组	汉密尔抑郁量表评分	焦虑评分
观察组		
护理前	59.8 \pm 4.45	59.8 \pm 4.45
护理后	33.87 \pm 5.62 ^{ac}	42.87 \pm 6.45 ^{ac}
对照组		
护理前	61.7 \pm 4.53	62.75 \pm 7.56
护理后	57.7 \pm 4.53 ^c	51.86 \pm 8.78 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 护理前。

够的关心和鼓励, 抽血时可以让患者头偏向一侧, 抽血时可以与患者沟通、交流, 分散患者注意力, 减少患者疼痛^[10,11]; (4) 饮食护理. 良好的饮食习惯对消化性溃疡的愈合至关重要, 治疗时护士应该加强患者饮食指导, 帮助患者养成良好的进食习惯, 尽可能让患者饮食营养价值较高的食物, 减少机械性和化学系刺激对胃黏膜的损害, 避免饮食咖啡、浓茶等食物; (5) 药物指导. 消化性溃疡患者治疗过程中多以胃黏膜保护剂、抑酸、抗HP治疗为主, 治疗过程中护士应正确的指导患者用药, 告知患者按时、按量用药, 提高患者治疗依从性和配合度。

1.3 观察指标 (1) 心率及血压比较. 观察两组护理前、护理后脉搏、收缩压及舒张压变化情况; (2) 负性情绪. 观察两组护理前、后负性心理情绪. 采用汉密尔抑郁量表及焦虑自评量表 (Self-rating Anxiety Scale, SAS) 进行评定, 得分越高, 负性情绪越严重^[12,13]; (3) 安全性. 观察两组抽血过程中不良反应发生率, 包括: 出汗、头晕、心慌、恐惧等。

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数

资料行 χ^2 检验, 采用 $n(\%)$ 表示, 计量资料行 t 检验, 采用mean \pm SD表示, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组护理前、护理后脉搏、收缩压及舒张压变化情况比较 2组护理前脉搏、收缩压及舒张压比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组护理后脉搏、收缩压及舒张压水平, 显著低于对照组 ($P < 0.05$, 表1)。

2.2 两组流产前、后心理健康评分比较 两组护理前抑郁、焦虑评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组护理后抑郁、焦虑评分, 低于对照组 ($P < 0.05$, 表2)。

2.3 两组抽血过程中安全性比较 观察组抽血过程中抽血不良反应发生率, 低于对照组 ($P < 0.05$, 表3)。

3 讨论

消化性溃疡是临床上常见的疾病, 患者发病后临床症状缺乏特异性, 导致多数患者需要抽血检验. 而静脉穿刺抽血属于临床检验操作技术的重要环节, 也是护士的基本操作技能. 部分患者护理前由于害怕疼痛、晕血等, 导致患者心理波动较大, 抽血时配合依从性较差, 从而增加了抽血风险^[14]. 常规护理虽然能满足抽血基本需要, 但是护理缺乏针对性, 难以满足每1例患者合理需要. 近年来, 护理干预在消化性溃疡患者抽血中得到应用, 且效果理想^[15]。

本研究选取消化性溃疡患者60例, 观察两组护理前、护理后脉搏、收缩压及舒张压变化情况; 观察两组护理前、后负性心理情绪. 采用汉密尔抑郁量表及SAS量表进行评定, 得分越高, 负性情绪越严重; 并观察两组抽血过

创新点

本文对消化性溃疡患者抽血时的护理方法进行分析, 并且认为患者护理过程中实施护理干预效果理想, 对患者心理波动影响较小, 能提高抽血成功率。

应用要点

本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对消化性溃疡患者选择合适的护理方法具有显著的指导作用, 且临床中消化性溃疡患者实施护理干预能提高临床疗效, 临床应用前景也比较广泛。

名词解释

护理干预: 是基于一定科学理论, 在护理诊断的指导下, 按事先预订的干预方法从事的一系列护理活动。护士根据护理诊断的特点、护理研究成果、患者功能康复的潜力、患者和护士本身的能力确定护理干预措施。

表 3 2组抽血过程中安全性比较 [n = 30, n(%)]

分组	出冷汗	头晕	心慌	恐惧	发生率
观察组	1(3.33)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)	3(10.00)
对照组	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	3(10.00)	8(26.67)
χ^2 值					6.396
P值					<0.05

程中不良反应发生率, 包括: 出冷汗、头晕、心慌、恐惧等。研究得出消化性溃疡患者抽血过程中实施护理干预效果理想, 对患者心理波动影响较小, 值得推广应用。

护理干预属于是一种新型的护理模式, 更加体现了“以患者为中心”的理念, 将其运用于消化性溃疡患者抽血中能从一般性护理、心理护理及技术护理等多层次、全方位为患者护理, 通过与患者进行有效的沟通、支持鼓励患者, 能为患者提供良好的抽血环境, 从而能降低抽血过程中患者心理波动, 从而能降低抽血并发症发生率, 提高患者1次抽血成功率。但是, 患者抽血过程中实施护理干预前应加强患者评估工作, 根据每1例患者性格、年龄等制定针对性的护理, 提高患者护理依从性。

总之, 消化性溃疡患者抽血过程中实施护理干预效果理想, 对患者心理波动影响较小, 值得推广应用。

4 参考文献

- 温敏. 中医护理方案应用中风(脑出血急性期)病人的效果观察. 中医临床研究 2015; 7: 136-137
- 吕书霞. 预见性护理在脑出血急性期中的应用效果评价. 中国现代药物应用 2015; 9: 249-250
- 赵春苗, 姜建萍. 浅谈应用护理程序对中风急性期患者实施中医护理. 光明中医 2015; 30: 166-167
- 金俐, 王丽, 蒋锦, 朱婷婷, 单芳静. 优质护理服务模式对肝硬化并发肝性脑病患者预后的影响. 蚌埠医学院学报 2014; 39: 132-134
- 曾丽红, 钟国婷, 范越华, 周春梅. 肝硬化失代偿期患者生存质量的护理干预影响研究. 医药前沿 2013;

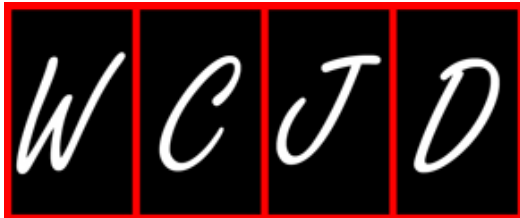
- 12: 101-102
- 陈晓红, 谢丽华, 黄妙娟. 综合优质护理对肝硬化患者肝功能和生存质量的影响. 中国初级卫生保健 2016; 30: 72-73
- Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Moorcroft J, Hopkins M, Pritchard DM, Pirmohamed M. The relative contribution of NSAIDs and Helicobacter pylori to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 48-56 [PMID: 22554233 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05118.x]
- 李秀敏. 小剂量地西洋联合护理干预辅助治疗功能性消化不良38例. 中国药业 2014; 23: 2057-2058
- 王爱敏, 赵晶. 心理护理干预对消化性溃疡患者负性情绪及疼痛缓解率的影响. 齐鲁护理杂志 2014; 20: 25-26
- 徐小慧, 汪波, 张敏. 心理护理干预对内镜切除消化道息肉患者术前血压及焦虑的影响. 安徽医药 2012; 16: 547-548
- 吴卸仙. 护理干预对消化性溃疡患者焦虑情绪的影响. 中国医药导报 2013; 10: 150-152
- 李燕. 对消化内科焦虑抑郁型患者进行分型和综合护理干预. 中外健康文摘 2013; 10: 252-253
- Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]
- Jin X, Li YM. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between Helicobacter pylori eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter* 2007; 12: 541-546 [PMID: 17760723 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00520.x]
- 李桂桂, 许晓, 崔俊燕. 综合护理模式在急性上消化道出血患者治疗中的应用效果观察. 内科 2015; 10: 128-129

同行评价

本文内容实用, 有一定的临床护理借鉴价值。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希腊文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数±标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^a P < 0.05$, $^b P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^c P < 0.05$, $^d P < 0.01$; 第三套为 $^e P < 0.05$, $^f P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 \leq 100, 百分数到个位; 101 \leq 分母 \leq 1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

□ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised: 摘要包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;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,用与正文同角的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.wjgnet.com>

baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx。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年国内国际会议预告

2016-01-21/23
 2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://gicasym.org/>

2016-02-20/24
 第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
 会议地点: 日本
 联系方式: <http://www.apasl2016.org/>

2016-03-04/05
 第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://aemg.unige.ch/>

2016-03-09/11
 2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: <http://www.aihcc.com/>

2016-03-10/12
 2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
 会议地点: 瑞士
 联系方式: <http://www.ncgicc.com/>

2016-03-16/19
 2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.sages.org/>

2016-04-13/17
 第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: <http://www.easl.eu/>

2016-04-16/20
 2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.aacr.com.cn/>

2016-04-30/05-04
 2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.ascrs.org/>

2016-05-21/24
 2016年美国消化疾病周(DDW)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.ddw.org/>

2016-05-25/28
 第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
 会议地点: 希腊
 联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2016-06-03/07
 2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://am.asco.org/>

2016-06-09/12
 2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.io-central.org/>

2016-06-14/17
 2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
 会议地点: 捷克
 联系方式: <http://www.esgar.org/>

2016-06-15/18
 2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
 会议地点: 荷兰
 联系方式: <http://eaes.info/>

2016-09-14/17
 2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
 会议地点: 加拿大
 联系方式: <http://www.caro-acro.ca/>

2016-09-23/25
 2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
 会议地点: 印度
 联系方式: <http://www.isucrs.org/>

2016-10-05/08
 2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
 会议地点: 加拿大
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2016-10-07/11
 2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
 会议地点: 丹麦
 联系方式: <http://www.esmo.org/>

2016-10-15/19
 2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2016-11-02/05
 2016年亚太消化病周(APDW)
 会议地点: 日本
 联系方式: <http://www.apdw2016.org/>

2016-11-14/16
 2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.aicr-congress.com/>

卜献民 副教授
中国医科大学附属第二医院普通外科

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

陈光 教授
吉林大学第一医院

李卫强 副教授
宁夏医科大学

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

李勇 教授
河北医科大学第四医院

迟宝荣 教授
吉林大学第一医院消化内科

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

迟雁 副教授
北京大学第一医院

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

崔杰峰 研究员
复旦大学附属中山医院

刘金钢 教授
中国医科大学附属第四医院党政办公室

杜奕奇 副教授
第二军医大学长海医院

刘丽江 教授
江汉大学医学院

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

刘逸 副主任医师
南昌大学一附院普外六科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

刘长征 副教授
中国医学科学院基础医学研究所

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院消化科

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

管霖 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

吕维富 教授
安徽省立医院影像科

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰脾外科

缪应雷 主任医师
云南省昆明医科大学第一附属医院消化内科

李刚 教授
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心

志谢

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

孙维会 副主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

汤绍辉 教授
暨南大学附属第一医院消化内科

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

王金胜 教授
长治医学院病理学教研室

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

夏时海 教授
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科

臧潞 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张新晨 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

张永生 副研究员
浙江中医药大学

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

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

朱秀琴 副主任护师
华中科技大学同济医学院附属同济医院

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

