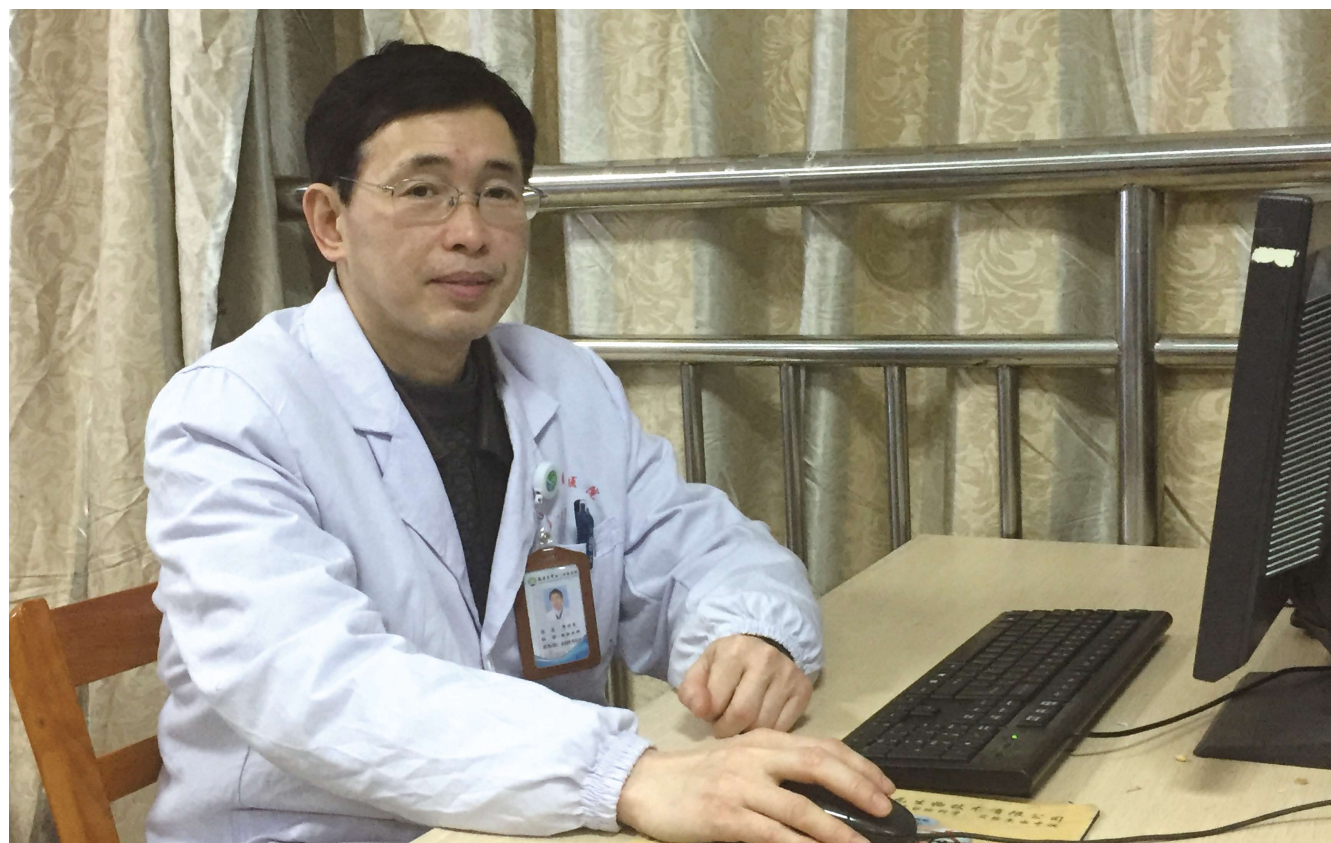


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 2 月 8 日 第 24 卷 第 4 期 (Volume 24 Number 4)



4/2016

ISSN 1009-3079



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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

池肇春教授

迟宝荣教授

迟雁副教授

褚传莲副教授

崔立红教授

戴菲副主任医师

丁浩主治医师

丁士刚教授

丁雯瑾主治医师

丁震副主任医师

董蕾教授

董卫国教授

杜雅菊主任医师

杜奕奇教授

段志军教授

樊冬梅副主任医师

樊晓明教授

范一宏主任医师

冯百岁教授

冯志杰主任医师

傅春彬主任医师

甘华田教授

高凌副教授

戈之铮教授

关晓辉主任医师

郭津生主任医师

郭晓钟教授

韩双印主任医师

韩英教授

郝建宇教授

郝丽萍副教授

郝微微主任医师

郝英霞主任医师

何继满教授

黄杰安主任医师

黄晓东主任医师

黄颖秋教授

黄缘教授

黄志刚主任医师

霍丽娟主任医师

季光教授

季国忠教授

贾国葆副教授

贾林教授

菅向东主任医师

江米足教授

姜春萌教授

姜慧卿教授

姜相君主任医师

蒋波涛副主任医师

蒋益主任医师

金博主任医师

金海燕教授

蓝宇教授

李淑德教授

李瑜元教授

李兆申教授

梁洁副教授

林军教授

林琳教授

林志辉教授

刘爱群副主任医师

刘冰熔教授

刘德良教授

刘凤斌教授

刘改芳主任医师

刘海峰主任医师

刘亮明副教授

刘鹏飞主任医师

刘平教授

刘文天教授

龙云主治医师

芦永福副教授

罗和生教授

罗素霞主任医师

吕农华教授

吕小平教授

马红主任医师

马欣主任医师

毛恩强教授

毛高平教授

毛华教授

孟庆华教授

孟祥军主任医师

缪应雷主任医师

宁守斌主任医师

牛春燕教授

欧希龙副教授

潘秀珍教授

潘阳林副教授

钦丹萍教授

曲宝戈主任医师

任粉玉教授

沙杰副主任医师

邵先玉教授

沈琳主任医师

沈薇教授

沈卫东副主任医师

施瑞华教授

石定主任医师

石振东副主任医师

时永全教授

宋军副教授

孙自勤教授

汤绍辉教授

唐世刚教授

唐映梅副主任医师

田德安教授

田宇彬教授

庾必光教授

宛新建副教授

汪安江副主任医师

汪余勤副主任医师

王承党教授

王江滨教授

王良静研究员

王蓉主任医师

王甦副教授

王蔚虹教授

王晓娣主任医师

王志荣教授

王忠莉主任医师

吴晓玲副主任医师

夏金荣主任医师

夏时海教授

向晓星主任医师

谢会忠教授

辛永宁副教授

徐灿副教授

徐辉主任医师

徐可树教授

徐萍教授

许翠萍主任医师

许钟副主任医师

薛博瑜教授

阳学风教授

杨建民教授

杨长青教授

姚定康教授

叶丽萍教授

于珮主任医师

展玉涛主任医师

张福奎主任医师

张国顺主任医师

张国主任医师

张海蓉教授

张锦华主任医师

张明鑫主治医师

张庆瑜教授

张秋瓚主任医师

张涛副主任医师

张伟副主任医师

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

消化外科学

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

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

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

孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副教授

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

消化感染病学

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

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

庄英杰主任医师

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

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

周福有教授
周建奖教授
朱永良研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师

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



述评

- 497 KLF4与原发性肝细胞癌关系的研究进展
冯潜, 邬林泉
- 505 增加钙摄入降低血胆固醇水平的作用机制
张卓, 徐超

临床研究

- 513 鼠双微体2与核糖体蛋白L23在胃癌组织中的表达及临床意义
蒋雨薇, 张志敏, 冯俊明, 张鹏, 杨波, 赵勇, 王伟星, 章必成, 饶智国
- 521 miR-135b、LZTS1、 β -catenin在胰腺癌中的表达及临床意义
张炳丽, 王春峰, 周琳, 张连峰

文献综述

- 528 不可切除胃癌“转化治疗”的临床进展
马连港, 郝洪庆, 陈凛
- 535 Toll样受体4在肝细胞肝癌中的研究进展
印磊, 陈钟
- 542 纳米刀消融术在不可切除胰腺癌治疗中的应用现状及展望
刘少朋, 李晓勇, 陈升阳, 程冰冰
- 549 白介素-27与炎症性肠病关系的研究进展
周力为, 马娜, 李展, 冯百岁
- 558 结直肠癌CpG岛甲基化表型的研究进展
矣金华, 刘江, 王昆华

研究快报

- 566 血清饥饿对结肠癌HCT116细胞外泌体分泌的影响
高佳佳, 李薇, 鞠强, 周兰萍, 赵晓航

临床经验

- 573 标准化碘浓度与胃癌组织中HER2表达的关系
郭丹丹, 刘洋, 高剑波, 王芳, 李佳音

- 579 延长聚乙二醇干扰素疗程对普通干扰素治疗无应答的HBsAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效
陈茹, 郭静静, 刘涛, 段建平
- 583 恩替卡韦联合强肝丸治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的临床疗效
桂文甲, 吴淑坤, 宋仕玲, 黄团新
- 589 优质护理服务在乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血中的护理效果
任玉仙, 马荣梅
- 594 乳果糖预防肝硬化消化道出血后肝性脑病疗效的系统评价
夏亮, 陈文欣, 喻永明, 吕农华, 胡杨
- 601 腹腔镜在肝外胆道结石再手术中的应用价值
屈顺喜, 孟晓东, 付庆江, 曹立斌, 吴治宇
- 607 大黄双途径使用在急性胰腺炎治疗中的意义
俞蕾敏, 陈锦龙, 吕宾
- 612 成人原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤的诊治
张宪祥, 徐吉, 姜韬, 卢云
- 618 早期肠内营养支持对伴吞咽困难的急性脑梗死患者的临床应用价值
李莹, 代健, 张嵩, 李秀芝
- 623 不同年龄炎症性肠病临床特征单中心分析
刘爱琴, 黄文宇, 李倩倩, 郝倩, 翟惠虹
- 631 溃疡性结肠炎患者中机会性感染的临床特点分析87例
王军洁, 刘晨晨, 樊叶, 徐兆军, 张予蜀, 杨小兵, 王劲松, 张振玉
- 638 补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗肠易激综合征的疗效
芮柳林
- 643 重组人生长激素对老年急性肠梗阻肠黏膜屏障功能、细菌移位及全身炎症反应的影响
蔺兵虎, 龚明敏, 王建军, 丁汉军, 任俊, 郭瑜
- 648 脾虚加重2型糖尿病的氧化应激及炎症
徐红星, 朱海龙, 许彬, 刘晓秋

病例报告

- 653 原发性肛周黏液腺癌1例报道并文献复习
祝子贝, 李宇飞, 李华山

附录

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

志谢

- I – II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 504 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
512 《世界华人消化杂志》正文要求
541 《世界华人消化杂志》外文字符标准
557 《世界华人消化杂志》参考文献要求
565 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
611 《世界华人消化杂志》栏目设置
630 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
637 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 邬林泉, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院肝胆外科. 曾在复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科、美国匹兹堡大学附属医院肝肿瘤科进修. 主要从事肝胆胰脾疾病的外科手术治疗及肝脏肿瘤的基础研究. 现任江西省研究型医院肝脏外科学分会主任委员. 主持了多项课题, 发表了50多篇文章, 其中SCI数篇, 中文核心40余篇; 在肝胆胰脾外科手术治疗领域开展了多项新技术. 多次获得省级奖励.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 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 2016-02-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 4 February 8, 2016

EDITORIAL

- 497 Relationship between KLF4 and primary hepatocellular carcinoma

Feng Q, Wu LQ

- 505 Mechanisms of calcium intake in lowering serum cholesterol levels

Zhang Z, Xu C

CLINICAL RESEARCH

- 513 Clinical significance of expression of murine double minute 2 and ribosomal protein L23 in gastric cancer

Jiang YW, Zhang ZM, Feng JM, Zhang P, Yang B, Zhao Y, Wang WX, Zhang BC, Rao ZG

- 521 Clinical significance of expression of miR-135b, LZTS1 and β -catenin in pancreatic cancer

Zhang BL, Wang CF, Zhou L, Zhang LF

REVIEW

- 528 Conversion therapy for unresectable gastric cancer

Ma LG, Xi HQ, Chen L

- 535 Role of Toll-like receptor 4 in hepatocellular carcinoma

Yin L, Chen Z

- 542 Application of nanoknife ablation in unresectable pancreatic carcinoma: Present situation and prospects

Liu SP, Li XY, Chen SY, Cheng BB

- 549 Role of interleukin-27 in inflammatory bowel disease

Zhou LW, Ma N, Li Z, Feng BS

- 558 CpG island methylator phenotype in colorectal cancer

Yi JH, Liu J, Wang KH

RAPID COMMUNICATION

- 566 Effect of serum starvation on secretion of exosomes in colorectal cancer HCT116 cells

Gao JJ, Li W, Ju Q, Zhou LP, Zhao XH

CLINICAL PRACTICE

- 573 Correlation between normalized iodine concentration and HER2 protein expression in gastric cancer

Guo DD, Liu Y, Gao JB, Wang F, Li JY

- 579 Efficacy of prolonged pegylated interferon α -2a treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with no response to ordinary interferon therapy
Chen R, Guo JJ, Liu T, Duan JP
- 583 Clinical effects of entecavir combined with Qianggan pills in chronic hepatitis B patients with compensated liver cirrhosis
Gui WJ, Wu SK, Song SL, Huang TX
- 589 Nursing effect of quality care in post-hepatitis B cirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding
Ren YX, Ma RM
- 594 Efficacy of lactulose in prophylaxis of hepatic encephalopathy after acute gastrointestinal bleeding: A meta-analysis
Xia L, Chen WX, Yu YM, Lv NH, Hu Y
- 601 Value of laparoscopy in reoperation for extrahepatic bile duct stones
Qu SX, Meng XD, Fu QJ, Cao LY, Wu ZY
- 607 Clinical effects of double routes of administration of rhubarb in treatment of acute pancreatitis
Yu LM, Chen JL, Lv B
- 612 Diagnosis and treatment of primary gastrointestinal Burkitt-like lymphoma in adults
Zhang XX, Xu J, Jiang T, Lu Y
- 618 Clinical value of early enteral nutrition support in patients with acute cerebral infarction accompanied with dysphagia
Li Y, Dai J, Zhang S, Li XZ
- 623 Difference of clinical characteristics of inflammatory bowel disease in different age groups of patients: A single-center analysis
Liu AQ, Huang WY, Li QQ, Hao Q, Zhai HH
- 631 Clinical features of opportunistic infections in ulcerative colitis patients
Wang JJ, Liu CC, Fan Y, Xu ZJ, Zhang YS, Yang XB, Wang JS, Zhang ZY
- 638 Clinical effects of Bupi Lichang decoction and umbilical application of traditional Chinese medicine combined with Dingguier umbilical paste in treatment of irritable bowel syndrome
Guo LL
- 643 Effect of recombinant human growth hormone on intestinal barrier function, bacterial translocation and systemic inflammatory response in elderly patients with acute intestinal obstruction
Lin BH, Gong MM, Wang JJ, Ding HJ, Ren J, Guo Y
- 648 Spleen deficiency aggravates oxidative stress and inflammation in type 2 diabetics
Xu HX, Zhu HL, Xu B, Liu XQ

CASE REPORT

- 653 Perianal mucinous adenocarcinoma: A case report and literature review
Zhu ZB, Li YF, Li HS

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 4 February 8, 2016

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Lin-Quan Wu, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi 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, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date February 8, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

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

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

KLF4与原发性肝细胞癌关系的研究进展

冯 潜, 邬林泉

冯潜, 邬林泉, 南昌大学第二附属医院肝胆外科 江西省南昌市 330006

邬林泉, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆胰脾疾病的外科手术治疗及肝脏肿瘤的基础研究。

江西省教育厅基金资助项目, No. GJJ14056

作者贡献分布: 本文综述由冯潜完成; 邬林泉审校。

通讯作者: 邬林泉, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院肝胆外科. wulqnc@163.com
电话: 0791-86259631

收稿日期: 2015-11-27

修回日期: 2015-12-18

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Relationship between KLF4 and primary hepatocellular carcinoma

Qian Feng, Lin-Quan Wu

Qian Feng, Lin-Quan Wu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: Fund of Jiangxi Provincial Department of Education, No. GJJ14056

Correspondence to: Lin-Quan Wu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. wulqnc@163.com

Received: 2015-11-27

Revised: 2015-12-18

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

Kruppel-like factors (KLFs) are a family of

transcription factors with zinc finger structure, which play a key role in cell proliferation, apoptosis, differentiation and embryonic development. KLF4 is an important member of the KLF family, and it is highly expressed in primary hepatocellular carcinoma tissues. However, the mechanism of KLF4 in primary hepatocellular carcinoma remains to be explored. This paper reviews the biological function of KLF4 in primary hepatocellular carcinoma.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary hepatocellular carcinoma; Kruppel like factor 4; Invasion and metastasis; Proliferation; Apoptosis

Feng Q, Wu LQ. Relationship between KLF4 and primary hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 497-504 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/497.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.497>

摘要

KLFs家族是一类具有锌指结构的转录因子, 参与多个生理活动的调控, 在细胞增殖、凋亡、分化以及胚胎发育等过程中扮演了关键的角色, 与真核基因转录调控密切相关。Kruppel样因子4(Kruppel like factor 4, KLF4)作为KLFs家族中重要的一员, KLF4在原发性肝癌组织中呈现高表达, 但是KLF4在原发性肝细胞癌的作用机制仍需要进一步的探讨, 本文就KLF4在原发性肝细胞癌中的生物学功能进行综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

背景资料

虽然随着对肝癌认识的不断深化, 早期诊断方法和治疗方法的完善, 在一定程度上延长患者生存时间, 但有效的预防和治愈方法仍然处在探索阶段。目前对进一步研究原发性肝细胞癌的分子学机制十分重要, 这可能为原发性肝细胞癌的基因靶向治疗及预后监测复发提供一条新思路。

同行评议者

王凯峰, 副主任医师, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

应用要点

本文系统阐述了KLF4在原发性肝细胞癌中的发生发展、靶向调控、增殖凋亡等作用机制的研究进展, KLF4在原发性肝细胞癌中的研究可能对原发性肝细胞癌的靶向治疗及预后提供很好的应用前景。

关键词: 原发性肝细胞肝癌; Kruppel样因子4; 侵袭转移; 增殖; 凋亡

核心提示: Kruppel样因子4(Kruppel like factor 4, KLF4)参与了多种机制的调控, 根据靶基因的不同可以激活靶基因的表达或者抑制靶基因的表达。KLF4与原发性肝细胞癌的关系研究可能为原发性肝细胞癌的靶向治疗带来新的思路。

冯潜, 邬林泉. KLF4与原发性肝细胞癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(4): 497-504 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/497.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.497>

0 引言

原发性肝细胞肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)严重影响了到人类生命安全, 癌症死亡率排名第3, 每年新发病例约有100万^[1], 预后效果差, 生存率低, 死亡率高。随着对肝癌认识的不断深化, 早期诊断方法和治疗方法的完善, 在一定程度延长患者生存时间, 但总体效果仍然是很有限的。目前对于原发性肝癌的治疗仍然是手术切除为首要手段, 但是预后不好。因此, 进一步研究原发性肝细胞癌的分子学机制十分重要。研究^[2]发现, KLFs家族在肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用, 是一种普遍参与多个生理活动的调控的锌指蛋白, 可以通过调控细胞增殖基因的表达来抑制细胞周期进程。Kruppel样因子4(Kruppel like factor 4, KLF4)是KLFs家族中重要的一员, KLF4在多种肿瘤中呈低表达, 低表达KLF4的肿瘤患者的5年生存率较低, 增加KLF4的表达可以抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤细胞的侵袭转移能力, 但其在肿瘤细胞生物学中的具体调控机制仍不明确。本文就KLF4的结构、对肿瘤细胞的生物学功能, 及其对原发性肝细胞癌的发生发展过程的影响进行综述。

1 KLFs家族与KLF4的结构与功能

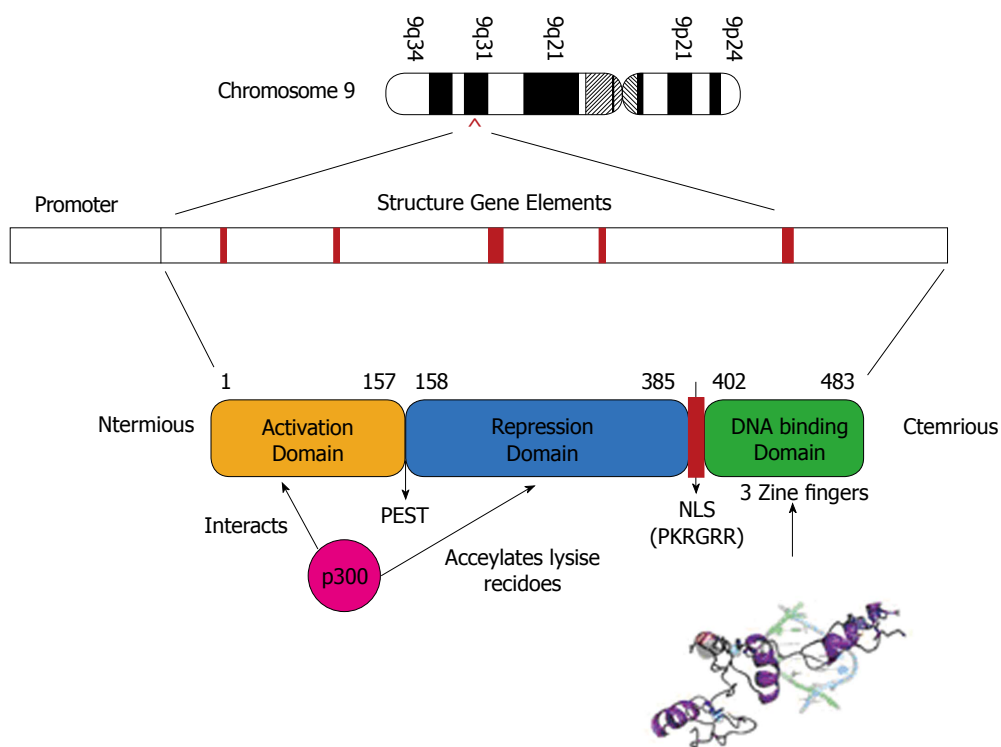
KLFs的典型结构特点是在羟基端具有3个串联的Cys2His2锌指结构, 与Sp1样蛋白相似, 第一个、第二个锌指结构包含25个氨基酸, 第三个包含23个氨基酸^[3]。因此, Sp1与KLFs这两类转录因子被统称为Sp/Kruppel样转录因子家族。Sp1主要通过三个C2H2型锌指与DNA序列中富含GC的区域结合。因此大部分的KLFs同样能通过三个C2H2型锌指结合CACCC盒

和GC盒等DNA序列, 而锌指中的三个关键残基则决定了DNA结合的特异性。Sp/KLF转录因子根据序列和结构相似性可分为3个亚家族, 亚家族 I 包括与Sp1最相似的9个成员分别被命名为Sp1-Sp9。亚家族 II 包括KLF1-KLF8和KLF12, 亚家族 III 包括KLF9-KLF11、KLF13、KLF15和KLF16^[4]。

KLFs功能各异, 参与了多种机制的调控, 根据靶基因的不同可以激活靶基因的表达或者抑制靶基因的表达。结合的启动子或与之相互作用的辅助调节因子不同也可导致同一个KLF转录因子发生不同的调控作用。根据KLF蛋白的功能特性, 可以分为3个不同的组, 第1组包括KLF3、KLF8和KLF12, 作为转录抑制因子与C-末端结合蛋白(C-terminal binding protein 1, CTBP)相互作用; 第2组包括KLF1、KLF2、KLF4、KLF5、KLF6和KLF7, 功能主要是作为转录激活因子; 第3组包括KLF9、KLF10、KLF11、KLF13、KLF14和KLF16, 主要通过转录抑制因子Sin3A相互作用抑制活性。在人体中, KLFs与人体多种系统有关, 包括呼吸、消化、血液、免疫、心血管等系统。KLFs也参与肿瘤的生物活动, 在重编程体细胞诱导多能干细胞细胞, 并保持多能胚胎干细胞的状态^[5-8]。

1996年, KLF4被Shields等^[9]发现是一种含有锌指结构的转录因子, 以前被称为GKLF。1998, Yet等^[10]首次克隆出人的KLF4基因, 人类KLF4基因位于染色体9q31, 位于负链单拷贝基因, 包括6.3 kb的区域, 有5个外显子, 其编码蛋白分子量约为55 kDa, 含有470个氨基酸的蛋白质。多个功能域在KLF4蛋白上定位包括: (1)DNA结合结构域, 由81个保守氨基酸形成的3个C2H2锌指结构组成; (2)N末端临近的3个锌指结构核定位序列; (3)位于氨基端并且包含转录活化和转录抑制的转录调节结构域(图1)。抑制域和活化域同时存在导致了KLF4可根据条件的不同发挥不同的作用^[11]。

KLF4是人工诱导多能干细胞生成的一个核心转录因子, 可以维持胚胎干细胞端粒酶活性, 激活人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)和人端粒酶催化亚基的表达^[12]。研究^[13]发现, 仅Oct4和KLF4就可以将皮肤真皮乳头层细胞诱导成iPSC, 证实了KLF4在维持干细胞全能性中起到一个重要因子的作用。KLF4作为KLFs家族的一员, 同



同行评价

本文可以反映研究工作的科学问题和特定内容,具有一定的特色,基本能够体现本文阐述的研究背景及需要研究的问题,符合中文综述的要求,可以修改后发表。

图 1 KLF4的结构示意图. KLF4: Kruppel样因子4.

样具有调控细胞增殖、凋亡、分化以及胚胎发育等重要生命过程,并与代谢性疾病、心血管疾病、癌症等疾病的发生有关.主要表达在消化道上皮细胞,在食管上皮、血管内皮、口腔、皮肤、胸腺上皮细胞等方面也有广泛的表达.研究报道, *KLF4* 作为抑癌基因的候选基因之一,在食管鳞癌^[14]、胃癌^[15]、结肠腺瘤和结直肠癌^[16]等肿瘤中呈现低表达.最近我们研究发现 *KLF4* 在原发性肝癌中呈现低表达,增加 *KLF4* 的表达可以抑制肿瘤细胞的生物学功能,但其在肿瘤细胞生物学中的具体调控机制仍不明确.

2 KLF4在原发性肝癌细胞增殖和分化中的作用

研究^[9]报道 *KLF4* 可以通过调控肿瘤细胞增殖基因的表达来抑制肿瘤细胞周期进程.在 NIH3T3 细胞中 *KLF4* 表达增加可以导致 G_1 和 G_2/M 期细胞周期阻滞,进而抑制细胞增殖. Zhao 等^[17] 研究发现 *KLF4* 可抑制肿瘤细胞周期 G_1 期到 S 期的过渡,从而抑制其增殖,其机制认为是 *KLF4* 可直接与 *p21^{Waf1/CIP1}* 基因的启动子结合,与 P53 协同激活细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 *p21^{CIP1/Waf1}* 蛋白,上调 *p21^{Waf1/CIP1}* 蛋白的表达,使细胞周期进程受到阻止,进而抑制细胞的增殖^[18]. 另外,也有研究^[19]报道, *KLF4* 还

可抑制肿瘤细胞周期蛋白(cyclin D1, CCND1)和细胞周期蛋白B1(cyclin B1, CCNB1)的表达,通过抑制 CCND1 和 CCNB1 的表达,抑制细胞增殖并促进细胞凋亡.目前有研究^[20]报道,在原发性肝癌细胞中, *KLF4* 可以影响肿瘤细胞增殖.干扰 *KLF4* 的表达可以促进肿瘤细胞的增殖.然而,有研究^[21]报道,在人原发性肝癌组织的微血管内皮细胞中获得肿瘤干细胞 T3A-A3 细胞,干扰 *KLF4* 的表达后 T3A-A3 细胞的形成能力和裸鼠皮下移植瘤生长速度较对照组明显降低,并且 *KLF4* 干扰组 T3A-A3 细胞裸鼠成瘤时间明显延长.但是,干扰 *KLF4* 的表达又可以抑制肿瘤干细胞 T3A-A3 的自我更新及其在体内外的增殖潜能,但是其作用机制仍不清楚.

KLFs 在发展和维护组织的平衡起着关键性的分化作用,其调控了一系列的与分化相关的上皮细胞特异性角蛋白基因的表达.在肠上皮细胞, *KLF4* 表达于终末分化的上皮细胞,在那里他促进分化^[22]. *KLF4* 转录目标包括了 *Lama1*, 他编码的基底膜成分层黏连蛋白-1 的编码基因,和肠细胞的分化标记肠碱性磷酸酶^[23,24]. *KLF4* 与皮肤鳞状上皮细胞的分化及屏障功能的建立密切相关, *KLF4* 表达缺失会破坏上皮屏障功能,导致其不完整. *KLF4* 为杯状细胞分化

的具体作用表现在小鼠KLF4^{-/-}的研究. 在这些KLF4表达缺失的小鼠中, 结肠杯状细胞的数目被显著减少和杯状细胞具有异常的形态, 与细胞特异性标记MUC2水平低, 表明胃上皮中的祖细胞分化为成熟的细胞系过程出现紊乱^[25]. 低分化PHC中KLF4的表达低于高分化PHC, 预后KLF4表达的降低会导致患者复发率增高及生存时间减少, 但是其具体的作用机制仍不清楚. 因此, 进一步研究KLF4在原发性肝癌中的增殖及分化机制显得十分重要.

3 KLF4在原发性肝癌细胞侵袭转移中的作用

在RKO人肿瘤细胞系中, 发现诱导KLF4表达后, 减少了细胞集落形成, 细胞迁移, 侵袭和体内致瘤性^[26]. 在腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)中, KLF4是结肠癌组织中最频繁突变的肿瘤抑制基因, APC可诱导KLF4的表达, 依赖于有功能的基因系尾型同源盒基因(caudal homeobox gene, CDX2)对KLF4启动子激活的能力^[27]. APC是Wnt信号通路负责通过调节细胞水平和β-连环蛋白的定位维持肠上皮内稳态的一部分^[28-30]. 任何一个的Wnt配体或APC的突变失活会导致β-连环蛋白的核易位; 形成核β-连环素/T细胞因子4(T cell factor 4, TCF4)转录复合物增加细胞增殖^[31,32]. KLF4可以通过下调β-连环蛋白和mRNA水平抑制Wnt信号^[33], 与β-连环蛋白的相互作用抑制β-连环蛋白/TCF4的转录活性, 抑制其介导的相关转录过程, 抑制细胞的癌变或者恶性转化^[34]. 在原发性肝细胞癌中, Lin等^[35]研究发现KLF4在原发性肝细胞癌中呈现低表达, 是起到抑癌基因的作用, 对肝癌的侵袭转移起到抑制的作用, 低表达KLF4的肝癌患者中, 肝内转移和肝外转移明显高于KLF4高表达的患者, 但其作用机制不清楚. 有意思的是, 我们最近研究^[36]发现, 在肝癌细胞HepG2中过表达KLF4后MMP9 mRNA和蛋白表达均明显降低, 表明KLF4可特异性调控MMP9的表达. 同时我们还发现在肝癌细胞HepG2中过表达KLF4后, 肝癌细胞的侵袭及迁移能力明显减弱, 表明KLF4通过调控MMP9的表达可以影响肝癌细胞的迁移和侵袭.

4 KLF4在原发性肝癌细胞中凋亡的作用

许多研究探讨KLFs在细胞凋亡中的作用与癌

症的关系. 在原发性肝细胞癌中, Sirach等^[37]研究发现, 使用RNA干扰, 在体外抑制KLFs表达严重受损的细胞增殖诱导G₁期阻滞, 抑制细胞周期蛋白依赖性激酶4和细胞周期蛋白D1的表达, 以及随后的成视网膜细胞瘤磷酸化. 沉默KLFs后, 可以导致p53上调和抑制Bcl-xL的表达, 通过凋亡诱导细胞死亡. 表明KLFs在原发性肝癌细胞的凋亡中起着重要的作用. KLF4基因能够使细胞周期停滞, 被普遍认为是一种肿瘤抑制基因. 但是, 当KLF4的诱导生长停滞的能力失活, 他就有助于肿瘤进展, 因为他也可以抑制细胞凋亡^[38]. 在γ照射的RKO结肠癌细胞中, 通过对p53基因的抑制, 激活促凋亡基因Bax表达. 最后发现KLF4异位表达显著降低了细胞凋亡率^[39]. 在另一项乳腺癌细胞MDA-MB-134研究^[40]中, KLF4通过直接结合到p53基因的启动子和抑制其转录调控细胞凋亡. 在抑制细胞生长的剂量的阿霉素中, KLF4起到诱发和促进细胞周期阻滞的作用. 然而, 当细胞暴露于高浓度的阿霉素, KLF4表达则会被抑制. KLF4的异位表达阻止细胞死亡以应对高层次的阿霉素. KLF4是细胞周期停滞或死亡诱导p53的一个重要决定因素. 但是, 研究报道KLF4可以促进原发性肝癌细胞的凋亡, 然而, 其机制不清楚, 仍需进一步研究.

5 KLF4在原发性肝癌中低表达与预后的关系

研究报道^[41-51], KLF4在多种肿瘤细胞和组织中呈现低表达, 被认为是一个重要的临床预后指标. 对于胃癌组织样本的分析发现, 胃癌进展的早期, KLF4表达缺失, 随着肿瘤分期升高其表达量相对的降低. 与一般的胃癌组织相比, 伴有淋巴结转移的胃癌组织KLF4的蛋白和mRNA表达都显著降低甚至丢失, 且与预后相关, 可以作为一个独立的预后指标. 在结肠癌中, KLF4的表达水平越低, 则肿瘤的体积就越大, 术后的生存率也越低, 存活时间越短^[52]. 在乳腺浸润性导管癌的早期, KLF4的表达升高, 与疾病的预后相关, KLF4的核内定位预示着患者预后较差, 可作为一个恶性表型的预后指标^[53]. 最近Wei等^[54]研究发现, 在人胰腺癌细胞中KLF4可以分为4种亚型, 即KLF4α、KLF4β、KLF4γ和KLF4δ. 其中在人胰腺癌组织和具有转移潜能的胰腺癌细胞系中, KLF4α的蛋白和mRNA的表达都增加, 与胰腺导管腺癌患者的生存时

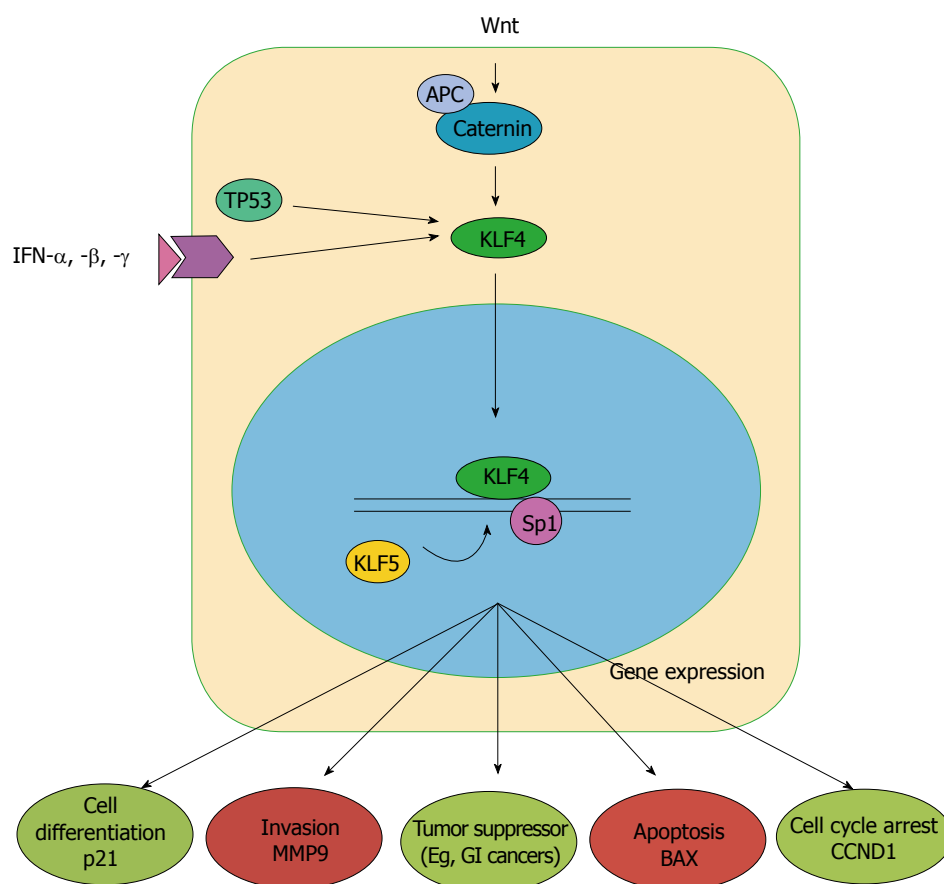


图 2 KLF4对原发性肝细胞癌调控的信号传导通路图. KLF4: Kruppel样因子4.

间呈负相关. 在前列腺癌中也发现了KLF4 α 亚型的存在^[55]. 在原发性肝细胞癌中, Sun等^[56]研究发现, 肝癌组织中KLF4和HNF-6的表达水平有直接的关系, 过表达KLF4可导致HNF-6表达降低, 恢复HNF-6的表达可抑制肝癌细胞的迁移和侵袭, 而干扰HNF-6的表达却相反, 患者预后KLF4表达的降低会导致生存和复发时间缩短, 可以作为肝癌患者行肝移植等综合治疗后的肝癌复发检测指标. 在原发性肝细胞癌中, KLF4的表达可以作为一个肝癌患者预后生存时间及复发的一个重要的指标.

6 结论

KLF4作为KLFs家族中重要的一名成员, 在调控细胞增殖、凋亡、分化以及胚胎发育等重要生命过程起着重要的作用, 并与多种肿瘤疾病的发生有关. KLF4基因抑制肿瘤的发生、发展机制尚不十分明确. KLF4基因可影响细胞周期, KLF4可以通过调控促进细胞增殖基因的表达来抑制细胞周期进程, KLF4可以激活几个重要靶基因(*P21*、*P27*、*cyclinD1*), 这些靶基因与细胞周期相关. KLF4基因也可以

通过诱导细胞凋亡来调节肿瘤细胞的增殖; 同时KLF4表达的增加还可以降低肿瘤细胞的迁移和侵袭能力. 原发性肝细胞癌的侵袭转移仍然是限制预后生存时间的关键因素(图2), 我们前期研究KLF4调控MMP9对原发性肝癌的侵袭迁移能力的影响发现KLF4原发性肝癌中的作用, 但是对于具体的调控机制我们还未探索. 近年来, KLF4在原发性肝细胞癌中的研究越来越多. 目前大量研究聚焦于KLF4对原发性肝癌细胞的生物学功能, 但是其机制仍不清楚, 有待进一步研究. 因此, 进一步探讨KLF4在原发性肝细胞癌中的具体作用机制显得十分重要, 这可能为原发性肝细胞癌的基因靶向治疗及预后监测复发提供一条新思路.

7 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 McConnell BB, Yang VW. Mammalian Krüppel-like factors in health and diseases. *Physiol Rev* 2010; 90: 1337-1381 [PMID: 20959618 DOI: 10.1152/physrev.00058.2009]

- 3 Brayer KJ, Segal DJ. Keep your fingers off my DNA: protein-protein interactions mediated by C2H2 zinc finger domains. *Cell Biochem Biophys* 2008; 50: 111-131 [PMID: 18253864 DOI: 10.1007/s12013-008-9008-5]
- 4 Kaczynski J, Cook T, Urrutia R. Sp1- and Krüppel-like transcription factors. *Genome Biol* 2003; 4: 206 [PMID: 12620113 DOI: 10.1186/gb-2003-4-2-206]
- 5 Jiang J, Chan YS, Loh YH, Cai J, Tong GQ, Lim CA, Robson P, Zhong S, Ng HH. A core Klf circuitry regulates self-renewal of embryonic stem cells. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 353-360 [PMID: 18264089 DOI: 10.1038/ncb1698]
- 6 Nandan MO, Yang VW. The role of Krüppel-like factors in the reprogramming of somatic cells to induced pluripotent stem cells. *Histol Histopathol* 2009; 24: 1343-1355 [PMID: 19688699]
- 7 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872 [PMID: 18035408 DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019]
- 8 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676 [PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024]
- 9 Shields JM, Christy RJ, Yang VW. Identification and characterization of a gene encoding a gut-enriched Krüppel-like factor expressed during growth arrest. *J Biol Chem* 1996; 271: 20009-20017 [PMID: 8702718 DOI: 10.1074/jbc.271.33.20009]
- 10 Yet SF, McA'Nulty MM, Folta SC, Yen HW, Yoshizumi M, Hsieh CM, Layne MD, Chin MT, Wang H, Perrella MA, Jain MK, Lee ME. Human EZF, a Krüppel-like zinc finger protein, is expressed in vascular endothelial cells and contains transcriptional activation and repression domains. *J Biol Chem* 1998; 273: 1026-1031 [PMID: 9422764 DOI: 10.1074/jbc.273.2.1026]
- 11 Chen ZY, Wang X, Zhou Y, Offner G, Tseng CC. Destabilization of Krüppel-like factor 4 protein in response to serum stimulation involves the ubiquitin-proteasome pathway. *Cancer Res* 2005; 65: 10394-10400 [PMID: 16288030 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2059]
- 12 Wong CW, Hou PS, Tseng SF, Chien CL, Wu KJ, Chen HF, Ho HN, Kyo S, Teng SC. Krüppel-like transcription factor 4 contributes to maintenance of telomerase activity in stem cells. *Stem Cells* 2010; 28: 1510-1517 [PMID: 20629177 DOI: 10.1002/stem.477]
- 13 Tsai SY, Clavel C, Kim S, Ang YS, Grisanti L, Lee DF, Kelley K, Rendl M. Oct4 and klf4 reprogram dermal papilla cells into induced pluripotent stem cells. *Stem Cells* 2010; 28: 221-228 [PMID: 20014278 DOI: 10.1002/stem.281]
- 14 Wernig M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger K, Bernstein BE, Jaenisch R. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature* 2007; 448: 318-324 [PMID: 17554336 DOI: 10.1038/nature05944]
- 15 Ma Z, Chen Y, Min L, Li L, Huang H, Li J, Yan Q, Song P, Dai L, Yao X. Augmented miR-10b expression associated with depressed expression of its target gene KLF4 involved in gastric carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 5071-5079 [PMID: 26191201]
- 16 Bianchi F, Hu J, Pelosi G, Cirincione R, Ferguson M, Ratcliffe C, Di Fiore PP, Gatter K, Pezzella F, Pastorino U. Lung cancers detected by screening with spiral computed tomography have a malignant phenotype when analyzed by cDNA microarray. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6023-6028 [PMID: 15447986 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0619]
- 17 Zhao W, Hisamuddin IM, Nandan MO, Babbini BA, Lamb NE, Yang VW. Identification of Krüppel-like factor 4 as a potential tumor suppressor gene in colorectal cancer. *Oncogene* 2004; 23: 395-402 [PMID: 14724568 DOI: 10.1038/sj.onc.1207067]
- 18 Zhang W, Geiman DE, Shields JM, Dang DT, Mahatan CS, Kaestner KH, Biggs JR, Kraft AS, Yang VW. The gut-enriched Krüppel-like factor (Krüppel-like factor 4) mediates the transactivating effect of p53 on the p21WAF1/Cip1 promoter. *J Biol Chem* 2000; 275: 18391-18398 [PMID: 10749849 DOI: 10.1074/jbc.C000062200]
- 19 Yoon HS, Yang VW. Requirement of Krüppel-like factor 4 in preventing entry into mitosis following DNA damage. *J Biol Chem* 2004; 279: 5035-5041 [PMID: 14627709 DOI: 10.1074/jbc.M307631200]
- 20 Li Q, Gao Y, Jia Z, Mishra L, Guo K, Li Z, Le X, Wei D, Huang S, Xie K. Dysregulated Krüppel-like factor 4 and vitamin D receptor signaling contribute to progression of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 143: 799-810. e1-e2 [PMID: 22677193 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.043]
- 21 贾勇圣, 张文健, 刘虹麟, 彭亮, 杨治华, 娄晋宁. KLF4对肿瘤干细胞自我更新和增殖潜能的影响. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2011; 18: 368-372
- 22 McConnell BB, Ghaleb AM, Nandan MO, Yang VW. The diverse functions of Krüppel-like factors 4 and 5 in epithelial biology and pathobiology. *Bioessays* 2007; 29: 549-557 [PMID: 17508399 DOI: 10.1002/bies.20581]
- 23 Hinnebusch BF, Siddique A, Henderson JW, Malo MS, Zhang W, Athaide CP, Abedrapo MA, Chen X, Yang VW, Hodin RA. Enterocyte differentiation marker intestinal alkaline phosphatase is a target gene of the gut-enriched Krüppel-like factor. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G23-G30 [PMID: 12919939 DOI: 10.1152/ajpgi.00203.2003]
- 24 Piccinini SA, Bolcato-Bellemin AL, Klein A, Yang VW, Keding M, Simon-Assmann P, Lefebvre O. Krüppel-like factors regulate the Lama1 gene encoding the laminin alpha1 chain. *J Biol Chem* 2004; 279: 9103-9114 [PMID: 14634001 DOI: 10.1074/jbc.M305804200]
- 25 Katz JP, Perreault N, Goldstein BG, Actman L, McNally SR, Silberg DG, Furth EE, Kaestner KH. Loss of Klf4 in mice causes altered proliferation and differentiation and precancerous changes in the adult stomach. *Gastroenterology* 2005; 128: 935-945 [PMID: 15825076 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.02.022]
- 26 Dang DT, Chen X, Feng J, Torbenson M, Dang LH, Yang VW. Overexpression of Krüppel-like factor 4 in the human colon cancer cell line RKO leads to reduced tumorigenicity. *Oncogene* 2003; 22: 3424-3430 [PMID: 12776194 DOI: 10.1038/

- sj.onc.1206413]
- 27 Dang DT, Mahatan CS, Dang LH, Agboola IA, Yang VW. Expression of the gut-enriched Krüppel-like factor (Krüppel-like factor 4) gene in the human colon cancer cell line RKO is dependent on CDX2. *Oncogene* 2001; 20: 4884-4890 [PMID: 11521200 DOI: 10.1038/sj.onc.1204645]
- 28 Chia LA, Kuo CJ. The intestinal stem cell. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; 96: 157-173 [PMID: 21075344 DOI: 10.1016/B978-0-12-381280-3.00007-5]
- 29 Radtke F, Clevers H. Self-renewal and cancer of the gut: two sides of a coin. *Science* 2005; 307: 1904-1909 [PMID: 15790842 DOI: 10.1126/science.1104815]
- 30 Scoville DH, Sato T, He XC, Li L. Current view: intestinal stem cells and signaling. *Gastroenterology* 2008; 134: 849-864 [PMID: 18325394 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.079]
- 31 Korinek V, Barker N, Morin PJ, van Wichen D, de Weger R, Kinzler KW, Vogelstein B, Clevers H. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC^{-/-} colon carcinoma. *Science* 1997; 275: 1784-1787 [PMID: 9065401 DOI: 10.1126/science.275.5307.1784]
- 32 Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, Kinzler KW. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997; 275: 1787-1790 [PMID: 9065402 DOI: 10.1126/science.275.5307.1787]
- 33 Stone CD, Chen ZY, Tseng CC. Gut-enriched Krüppel-like factor regulates colonic cell growth through APC/beta-catenin pathway. *FEBS Lett* 2002; 530: 147-152 [PMID: 12387883 DOI: 10.1016/S0014-5793(02)03449-X]
- 34 Zhang W, Chen X, Kato Y, Evans PM, Yuan S, Yang J, Rychahou PG, Yang VW, He X, Evers BM, Liu C. Novel cross talk of Krüppel-like factor 4 and beta-catenin regulates normal intestinal homeostasis and tumor repression. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 2055-2064 [PMID: 16507986 DOI: 10.1128/MCB.26.6.2055-2064.2006]
- 35 Lin ZS, Chu HC, Yen YC, Lewis BC, Chen YW. Krüppel-like factor 4, a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma cells reverts epithelial mesenchymal transition by suppressing slug expression. *PLoS One* 2012; 7: e43593 [PMID: 22937066 DOI: 10.1371/journal.pone.0043593]
- 36 冯潜, 石世代, 周勇, 李恩亮, 吴荣寿, 李科浩, 郭林泉. KLF4调控MMP9对原发性肝癌的侵袭迁移能力的影响. *重庆医学* 2015; 22: 3025-3029
- 37 Sirach E, Bureau C, Péron JM, Pradayrol L, Vinel JP, Buscail L, Cordelier P. KLF6 transcription factor protects hepatocellular carcinoma-derived cells from apoptosis. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1202-1210 [PMID: 17347668 DOI: 10.1038/sj.cdd.4402114]
- 38 Rowland BD, Bernards R, Peeper DS. The KLF4 tumour suppressor is a transcriptional repressor of p53 that acts as a context-dependent oncogene. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 1074-1082 [PMID: 16244670 DOI: 10.1038/ncb1314]
- 39 Ghaleb AM, Katz JP, Kaestner KH, Du JX, Yang VW. Krüppel-like factor 4 exhibits antiapoptotic activity following gamma-radiation-induced DNA damage. *Oncogene* 2007; 26: 2365-2373 [PMID: 17016435 DOI: 10.1038/sj.onc.1210022]
- 40 Rowland BD, Peeper DS. KLF4, p21 and context-dependent opposing forces in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 11-23 [PMID: 16372018 DOI: 10.1038/nrc1780]
- 41 Wei D, Kanai M, Huang S, Xie K. Emerging role of KLF4 in human gastrointestinal cancer. *Carcinogenesis* 2006; 27: 23-31 [PMID: 16219632 DOI: 10.1093/carcin/bgi243]
- 42 Luo A, Kong J, Hu G, Liew CC, Xiong M, Wang X, Ji J, Wang T, Zhi H, Wu M, Liu Z. Discovery of Ca²⁺-relevant and differentiation-associated genes downregulated in esophageal squamous cell carcinoma using cDNA microarray. *Oncogene* 2004; 23: 1291-1299 [PMID: 14647409 DOI: 10.1038/sj.onc.1207218]
- 43 Kim B, Bang S, Lee S, Kim S, Jung Y, Lee C, Choi K, Lee SG, Lee K, Lee Y, Kim SS, Yeom YI, Kim YS, Yoo HS, Song K, Lee I. Expression profiling and subtype-specific expression of stomach cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 8248-8255 [PMID: 14678982]
- 44 Cercek A, Wheler J, Murray PE, Zhou S, Saltz L. Phase 1 study of APTO-253 HCl, an inducer of KLF4, in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Invest New Drugs* 2015; 33: 1086-1092 [PMID: 26268924 DOI: 10.1007/s10637-015-0273-z]
- 45 Ohnishi S, Ohnami S, Laub F, Aoki K, Suzuki K, Kanai Y, Haga K, Asaka M, Ramirez F, Yoshida T. Downregulation and growth inhibitory effect of epithelial-type Krüppel-like transcription factor KLF4, but not KLF5, in bladder cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 251-256 [PMID: 12901861 DOI: 10.1016/S0006-291X(03)01356-1]
- 46 Luo J, Dunn T, Ewing C, Sauvageot J, Chen Y, Trent J, Isaacs W. Gene expression signature of benign prostatic hyperplasia revealed by cDNA microarray analysis. *Prostate* 2002; 51: 189-200 [PMID: 11967953 DOI: 10.1002/pros.10087]
- 47 Xu J, Lü B, Xu F, Gu H, Fang Y, Huang Q, Lai M. Dynamic down-regulation of Krüppel-like factor 4 in colorectal adenoma-carcinoma sequence. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 891-898 [PMID: 18264726 DOI: 10.1007/s00432-008-0353-y]
- 48 Wei D, Gong W, Kanai M, Schlunk C, Wang L, Yao JC, Wu TT, Huang S, Xie K. Drastic down-regulation of Krüppel-like factor 4 expression is critical in human gastric cancer development and progression. *Cancer Res* 2005; 65: 2746-2754 [PMID: 15805274 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3619]
- 49 Jia Y, Zhang C, Zhou L, Xu H, Shi Y, Tong Z. Micheliolide overcomes KLF4-mediated cisplatin resistance in breast cancer cells by downregulating glutathione. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 2319-2327 [PMID: 26356142 DOI: 10.2147/OTT.S88661]
- 50 Fan SH, Wang YY, Wu ZY, Zhang ZF, Lu J, Li MQ, Shan Q, Wu DM, Sun CH, Hu B, Zheng YL. AGPAT9 suppresses cell growth, invasion and metastasis by counteracting acidic tumor microenvironment through KLF4/LASS2/V-ATPase signaling pathway in breast cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 18406-18417 [PMID: 26110566]
- 51 Lee HK, Lee DS, Park JC. Nuclear factor I-C regulates E-cadherin via control of KLF4 in breast cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 113 [PMID: 25879941 DOI: 10.1186/s12885-015-1118-z]
- 52 Patel NV, Ghaleb AM, Nandan MO, Yang VW. Expression of the tumor suppressor Krüppel-like factor 4 as a prognostic predictor for colon cancer.

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2631-2638 [PMID: 20699379 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0677]
- 53 Pandya AY, Talley LI, Frost AR, Fitzgerald TJ, Trivedi V, Chakravarthy M, Chhieng DC, Grizzle WE, Engler JA, Krontiras H, Bland KI, LoBuglio AF, Lobo-Ruppert SM, Ruppert JM. Nuclear localization of KLF4 is associated with an aggressive phenotype in early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2709-2719 [PMID: 15102675]
- 54 Wei D, Wang L, Kanai M, Jia Z, Le X, Li Q, Wang H, Xie K. KLF4 α up-regulation promotes cell cycle progression and reduces survival time of patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2010; 139: 2135-2145 [PMID: 20727893 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.022]
- 55 Le Magnen C, Bubendorf L, Ruiz C, Zlobec I, Bachmann A, Heberer M, Spagnoli GC, Wyler S, Mengus C. Klf4 transcription factor is expressed in the cytoplasm of prostate cancer cells. *Eur J Cancer* 2013; 49: 955-963 [PMID: 23089465 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.023]
- 56 Sun H, Tang H, Xie D, Jia Z, Ma Z, Wei D, Zheng S, Mishra L, Gao Y, Peng Z, Xie K. Krüppel-Like Factor 4 Blocks Hepatocellular Carcinoma Dedifferentiation and Progression through Activation of Hepatocyte Nuclear Factor-6. *Clin Cancer Res* 2015 Sep 2. [Epub ahead of print] [PMID: 26338995]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

增加钙摄入降低血胆固醇水平的作用机制

张卓, 徐超

张卓, 徐超, 沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室 辽宁省沈阳市 110034

徐超, 教授, 主要从事营养与慢性病防治基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30471443

作者贡献分布: 本文由张卓完成; 徐超审核。

通讯作者: 徐超, 教授, 110034, 辽宁省沈阳市黄河北大街146号, 沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室。
xuchao@symc.edu.cn
电话: 024-62215717

收稿日期: 2015-12-09

修回日期: 2015-12-31

接受日期: 2016-01-06

在线出版日期: 2016-02-08

Mechanisms of calcium intake in lowering serum cholesterol levels

Zhuo Zhang, Chao Xu

Zhuo Zhang, Chao Xu, Department of Nutrition and Food Hygiene, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30471443

Correspondence to: Chao Xu, Professor, Department of Nutrition and Food Hygiene, Shenyang Medical College, 146 Huanghe North Street, Shenyang 110034, Liaoning Province, China. xuchao@symc.edu.cn

Received: 2015-12-09

Revised: 2015-12-31

Accepted: 2016-01-06

Published online: 2016-02-08

Abstract

Cardiovascular diseases (CVDs), a group of

disorders of the heart and blood vessels, are the leading cause of death globally. An estimated 17.1 million people die of CVDs each year, more than 40% of whom die from coronary heart disease (CHD). Hypercholesterolemia is a major risk factor for increasing CHD morbidity and mortality, and serum cholesterol level is a key predictor of CHD development. A number of studies have demonstrated that calcium supplement can lower serum cholesterol levels, which means that calcium might play an important role in preventing the development of CVDs, especially CHD. In this paper, the mechanisms of calcium intake in lowering serum cholesterol levels are summarized, including increasing the excretion of bile acids, interfering with cholesterol absorption, inhibiting the absorption of saturated fatty acids, promoting energy metabolism, regulating plasma 1,25(OH)₂D levels, affecting blood insulin sensibility and controlling appetite.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Calcium; Cholesterol; Mechanism

Zhang Z, Xu C. Mechanisms of calcium intake in lowering serum cholesterol levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 505-512 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/505.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.505>

摘要

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)已经成为全球危害人类健康生命的头号死因。平均每年有1710万人因CVDs丧命, 其中,

■背景资料

心血管疾病已成为我国居民死亡的首要疾病, 其发病率呈逐年上升的趋势。冠心病是心血管病的主要死因, 而高胆固醇血症是冠心病发病率和死亡率的主要危险因素, 并且血清胆固醇水平是冠心病事件发病率的主要预测因素。钙在体内具有维持神经与肌肉活动, 促进体内酶的活性和参与激素分泌等生理功能。研究显示, 钙摄入量与血浆胆固醇水平密切相关。

■同行评议者

谭学瑞, 教授, 汕头大学医学院第一附属医院内科; 郭长江, 研究员, 中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所营养研究室; 高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科

■ 研发前沿

增加钙摄入降低血胆固醇水平是在多方面机制共同作用下实现的. 而钙过量摄入也可增加部分人群心血管病死亡率的风险, 因此, 从有效防治胆固醇水平升高的角度, 亟需探究不同生理状态下人体对钙需求量的适宜范围.

超过40%的人死于冠心病, 而高胆固醇血症是引起冠心病发病率和死亡率上升的主要危险因素, 并且血清胆固醇水平是冠心病发病的主要预测因素. 大量研究证实, 增加钙摄入可以降低或改善血浆胆固醇浓度, 这对预防CVDs, 特别是冠心病的发生和发展具有重大意义. 本文就钙摄入降低血胆固醇水平的作用机制进行综述, 涉及的内容主要包括: 增加胆汁酸的排泄、干扰胆固醇吸收、抑制饱和脂肪酸的吸收、促进能量代谢、调节血 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平、影响胰岛素敏感性和控制食欲等.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 钙; 胆固醇; 机制

核心提示: 高胆固醇血症是引起冠心病发病率和死亡率上升的主要危险因素. 增加钙摄入可以通过增加胆汁酸的排泄、干扰胆固醇吸收、抑制饱和脂肪酸的吸收、促进能量代谢、调节血 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平、影响胰岛素敏感性和控制食欲等机制, 降低血浆胆固醇水平, 为高胆固醇血症的防治提供新思路.

张卓, 徐超. 增加钙摄入降低血胆固醇水平的作用机制. 世界华人消化杂志. 2016; 24(4): 505-512 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/505.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.505>

0 引言

随着全球经济的迅速发展和人民生活水平的不断提高, 心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)已经成为全球危害人类健康生命的头号死因, WHO提供的数据显示, 在2012年约有1750万人死于CVDs, 占全球死亡总数的31%, 其中, 估计740万人死于冠心病^[1]. 而高胆固醇血症是引起冠心病发病率和死亡率上升的主要危险因素, 并且血清胆固醇水平是冠心病发病的主要预测因素^[2]. 因此, 合理控制和降低血浆胆固醇水平对预防CVDs, 特别是冠心病的发生和发展具有重大意义.

钙是人体含量最丰富的矿物质, 总量超过1000 g. 除了以钙盐的形式沉积于骨骼和牙齿外, 钙在体内还具有维持神经与肌肉活动, 促进体内酶的活性, 参与激素分泌及维持体液酸碱平衡等生理功能. 近些年研究^[3-5]发现, 增加膳食钙的摄入可以降低血浆胆固醇浓度或者

对高胆固醇血症具有改善作用^[6-9], 但对这种现象的机制探讨尚不统一. 本文现将国内外有关钙摄入降低血胆固醇浓度的机制进行归纳, 并加以综述.

1 增加胆汁酸的排泄

正常成年人体内每天可合成1.5 g胆固醇, 其中约有2/5在肝脏内转变成胆汁酸. 胆汁酸随胆汁进入肠道后, 主要参与脂类的消化和吸收. 进入肠道的各种胆汁酸大部分可被重吸收后再利用, 其余部分随粪便排出体外. 可见, 胆固醇在肝细胞中转化生成胆汁酸并排出体外是机体胆固醇代谢的一个重要途径^[10].

事实上, 有很多学者在体内、外实验^[11,12]结果中发现, 钙可以结合胆汁酸, 同时减弱了其在肠道内消化脂类的活性^[13,14], 并促进胆汁酸的排泄^[15]. Govers等^[16]在早前的研究中就已阐述, 在小肠内, 钙的磷酸盐沉淀物更易于与甘氨酸结合型胆汁酸或非结合型胆汁酸相结合, 从而降低体内的胆汁酸水平. 之后, Xu等^[17,18]在研究大豆蛋白对大鼠和人血浆胆固醇浓度的影响时, 提出了非磷酸化学说, 认为肠腔内的钙与磷可以形成不溶性的钙磷复合物, 胆汁酸可同这些复合物以离子交换的方式结合在一起随粪便排出体外.

由于胆汁酸排出量增加, 胆囊体积减小, 作为机体反馈调节的结果, 这就引起肝内胆汁酸合成的限速酶-7 α -羟化酶(CYP7A1)的基因表达上调, 使该酶的合成增加, 导致由胆固醇合成胆汁酸的量增加^[19]; 当胆固醇的量不能满足胆汁酸合成时, 作为肝脏胆固醇的来源, 一方面肝脏表面低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDL-R)表达上调, LDL-R直接摄取血液循环中LDL-C参与代谢^[20], 另一方面, 高钙也可通过减少血中胆固醇酯转移蛋白来增加高密度脂蛋白胆固醇含量^[19,21], 将胆固醇逆向转运至肝脏, 最终导致血浆胆固醇浓度的下降.

2 干扰胆固醇的吸收

研究^[12]通过给健康成人提供钙强化面包, 每天补充1000 mg钙, 持续4 wk后发现, 钙不仅增加了粪便中胆酸的含量, 也使动物中性胆固醇排出增加. 体外实验中, 在浓度超过3 mmol/L条件下, Ca^{2+} 可以和胆汁酸形成体积较大、难溶

的聚合物, 在降低了胆汁酸活性的同时, 也阻止了胆汁中固有的胆固醇向外溶解和吸收^[11]. 随着胆汁酸活性的下降, 肠道内食物中的脂类消化程度减弱, 进一步导致食物中未吸收的胆固醇排出增加^[12,20], 在这个过程中, 参与胆固醇吸收和转运的肠道胆固醇转运蛋白NPC1L1和微粒体甘油三酯转运蛋白mRNA的表达下调^[19]. 可见, 在膳食胆固醇向肝脏转移的过程中, 由于肠道内胆固醇吸收量减少, 致使血中胆固醇含量下降.

然而, Aslanabadi等^[20]观察了富含钙(250 mg/L)、镁(48 ppm)和碳酸氢盐(1350 mg/L)的天然矿泉水对患有高脂血症成年人血脂的影响, 1 mo后人群血中胆固醇和LDL含量明显下降, 研究者认为这与另外两个物理因素有关: 一是实验用矿泉水的碱性特性, 由于在相对较低的pH环境下, 来自小肠微团溶液的胆固醇吸收率较高^[22], 而矿泉水提升了肠内的pH, 导致胆固醇吸收减少; 二是矿泉水的高渗特性, 高渗作用可以刺激胆汁流入十二指肠, 并产生类似可溶性纤维的功能, 减少了胆固醇的吸收, 干扰了胆汁酸的肝肠循环^[20]. 但在此过程中, 钙元素本身的贡献有多大尚需探讨.

3 抑制饱和脂肪酸的吸收

膳食中的饱和脂肪酸是升高血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)含量的主要物质之一, 而且这种升高现象主要发生在LDL-C部分^[23]. 因此, 降低膳食中总脂肪尤其是饱和脂肪酸的含量可以更好的降低血浆中TC和LDL-C的水平^[24]. Denke等^[25]以13名伴有中度高胆固醇血症男性为研究对象, 每天给予总量为2200 mg的钙, 发现膳食高钙受试者每天的粪便饱和脂肪酸排泄量由6%增加到13%, 同时血浆TC与LDL-C浓度均明显下降. 而对这一现象的科学解释为, Ca^{2+} 可在肠道内同脂肪酸结合形成难溶的、不易吸收的钙皂^[14,26], 最终减少了饱和脂肪酸的吸收. 此外, 上文已提到, 高钙引起的胆汁酸活性降低, 致使消化膳食脂肪的能力减弱, 部分未被消化的膳食脂肪就随粪便排出体外^[13,14].

作为机体胆固醇合成的原材料之一, 饱和脂肪酸来源不足, 可使肝脏内合成胆固醇的限速酶-羟甲戊二酸单酰辅酶A还原酶

(HMGCoAR)的基因表达下调^[27], HMGCoAR合成减少, 进而, 减少了肝脏内源性胆固醇的生成^[28]; 另外, 饱和脂肪酸还可抑制肝细胞表面LDL-R, 从而减少了肝脏对血液中LDL的清除^[29,30]. 因此, 高钙膳食模式下, 饱和脂肪酸的吸收抑制最终导致血浆TC及LDL-C浓度的下降.

4 促进能量代谢

研究^[31]显示, 生长发育期低钙摄入可引起肥胖, 而且这种作用能持续至成年期, 同时, 肥胖患者常伴有高胆固醇血症, 发病情况高于超重人群, 并且体态指标与血胆固醇指标的变化存在显著性相关^[32]. 部分原因是由于肥胖可使脂解激素与抗脂解激素分泌失调, 脂肪的合成与分解代谢均显著增多, 最终造成了包括胆固醇在内脂质代谢紊乱^[33]. 动物和人群实验^[34-37]结果均显示, 适量增加钙摄入, 受试对象在体脂质量减轻的同时血脂状况也发生不同程度的改善. 可见, 高钙可通过减少体内脂肪含量调整机体脂类代谢紊乱状态, 从而进一步改善血中胆固醇水平. 究其原因, 可能与血 $1,25(\text{OH})_2$ 维生素D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$]水平息息相关.

此外, 当用钙元素含量为2.8%的高脂饲料喂养♂昆明小鼠4 wk后, 组织细胞中脂肪合成和维生素D受体基因表达下调, 而脂肪分解的基因表达上调, 同时, 在脂肪前体细胞中还伴有p38 MAPK信号通路上游基因MKK6和下游基因MAPKAPK2表达增强^[38]. 可见, 钙还可通过调节脂肪细胞p38 MAPK信号通路和钙结合蛋白S100A16的出核^[39], 抑制脂肪合成和/或加速脂肪分解.

5 调节血 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平

人体可根据膳食中钙的摄入量, 通过维生素D调节钙的代谢, 以保持钙在体内的正常分布与平衡. 学者将85例高血压患者按照每天膳食钙摄入量进行分组, 发现低钙摄入(<800 mg/d)能引起肥胖^[40], 通过进一步分析认为, 一方面, 由于低钙状态下血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平增高, 而维生素D可通过细胞膜维生素受体(1,25D MARRS)加速脂肪细胞钙内流, 细胞内钙含量增加, 不仅促进脂肪酸合成, 同时还抑制脂肪酶生成^[41,42]; 另一方面, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 亦可利用脂

■创新盘点

本文重点综述了增加钙摄入在降低血胆固醇水平过程中的作用及机制的最新进展. 研究显示, 可通过调整膳食结构或有针对性的补充钙剂, 实现高胆固醇血症的防治.

应用要点

避免或减少药物应用, 调整膳食钙的摄入量将在高胆固醇血症防治方面具有重要意义。

脂肪细胞核维生素D受体抑制解偶联蛋白2的表达, 减少热能产出^[43]。由此, 学者反向推测^[44], 高钙摄入减少体脂的机制很可能与脂肪细胞内低浓度的钙离子^[45]激活的脂肪分解^[40,46]密切相关。

随着研究的深入^[47,48], 1,25(OH)₂D被发现能刺激脂肪组织表达11 β 羟化类固醇脱氢酶-1, 此酶可催化皮质酮转化生成皮质醇, 皮质醇又参与了脂肪酸的合成和UCP表达的抑制。而高钙膳食伴随的机体低水平1,25(OH)₂D, 最终减少了由脂肪细胞分泌的皮质醇的生成^[48]。

6 影响胰岛素敏感性

流行病学研究^[49,50]结果发现, 高钙膳食有益于高危人群2型糖尿病的预防, 而且钙摄入量与机体对胰岛素的敏感性呈正相关^[51,52]。所以, 钙摄入不足时, 机体对胰岛素的敏感性下降, 抵抗增强^[31], 血中胰岛素水平升高, 诱导HMGCoAR的基因表达上调^[53], HMGCoAR合成增多, 进而增加了内源性胆固醇的生成。

在胰岛素应答组织里, Ca²⁺对胰岛素参与的细胞内过程至关重要, 高钙条件下, 血中1,25(OH)₂D水平下降^[54], 细胞内Ca²⁺浓度降低, 这就防止了由于细胞内Ca²⁺浓度增高导致的胰岛素信号转导过程的损害^[55], 胰岛素敏感性增强^[39], 伴有血糖^[56]和胰岛素^[33]降低, 血胆固醇含量下降。

7 控制食欲

在一项长达6 mo限制能量摄入的人体试验中, Gilbert等^[57]发现, 与安慰剂组对比, 每天摄入1000 mg来自牛奶中的钙, 明显减小了受试者食欲和饥饿感的增幅; Jones等^[58]也得出相似的结果, 而且实验组摄入的膳食脂肪量明显下降, 并伴有高水平的血浆酪酪肽(peptide tyrosine tyrosine, PYY)。PYY为肠内分泌细胞释放的一种激素, 作为中枢系统肽类信号因子可直接作用于下丘脑和脑干的饱食中枢, 引起食欲降低, 摄食减少^[59]。

在动物研究^[60,61]中, 高钙(1.5%)饲料大鼠血浆神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)含量明显降低, 而与PYY相反, NPY是调节促进食欲的主要肽类信号因子^[62], 所以, 高钙膳食降低了实验动物体内NPY水平, 也就导致了实验动物食欲降低, 摄食减少。

因此推测, 高钙摄入至少通过调节PYY和NPY两种信号因子, 来控制机体食欲, 减少摄食, 最终降低血胆固醇水平, 改善血脂状况。

8 存在问题

虽然多数体内、外实验均已证实, 适量钙摄入对控制血浆胆固醇水平有积极作用, 但仍有部分研究显示出相反的结果。在一项长达2年的双盲随机对照试验中, Li等^[63]给伴有血脂紊乱的绝经妇女每天补充800 mg钙元素, 该人群血浆胆固醇含量显著增高, 但这种现象在补钙的未绝经妇女中并未发生。该作者通过动物和体外实验对该现象进行了解释^[64]: 在雌激素缺乏状态下, 长期钙补充可通过细胞膜瞬时受体电位通道蛋白1(TRPC1)增加肝细胞内Ca²⁺浓度, 激活了磷酸二酯酶, 继而降低胞内环磷酸腺苷水平, 从而导致肝脏CYP7A1减少, 胆固醇代谢障碍, 最终引起血浆胆固醇含量增高; 当雌激素存在时, 可与肝细胞膜G蛋白偶联雌激素受体结合, 抑制TRPC1, 进而干扰了上述过程。

在另一项大型临床试验^[65]中, 3.6万名绝经妇女在膳食钙为1100 mg/d的基础上, 随机补充钙1 g/d和400 IU维生素D或安慰剂共9年, 补钙和维生素D者亦轻微增加心肌梗塞和中风的风险(13%和22%)。

这些结果提示我们, 雌激素也可参与钙对胆固醇代谢的调节过程。由此进一步分析, 在性别、年龄及特殊生理条件下, 由于人群生理状态的差异, 机体对钙的生理需要量也不尽相同, 因此, 从有效防治高胆固醇血症的角度, 亟待明确处于不同生理条件下(未成年人、孕产妇及老年人等)人体对钙需要量的适宜范围。

9 结论

中国居民营养与健康状况调查结果^[66]显示, 我国居民每标准人日钙摄入量为388.8 mg, 按照中国居民膳食营养素参考摄入量计算[18-49岁人群的推荐摄入量(recommended nutrient intake, RNI)为800 mg/d; 50岁以上人群的RNI为1000 mg/d]^[67], 还不足成年人钙RNI的一半, 而且这种低钙营养状况在儿童、孕妇和老年人中尤为明显, 可见, 我国居民膳食钙摄入量明显不足。钙广泛存在于天然食物中, 是维持生命极

为重要的营养素. 因此, 通过调整膳食结构或有针对性的补充钙剂, 增加钙的适宜摄入, 即可预防钙缺乏性骨病, 又能防止血浆胆固醇浓度升高, 或降低血浆胆固醇浓度, 进而降低我国居民心血管疾病的发病率和死亡率, 促进人体健康.

总之, 增加钙摄入可以通过增加胆汁酸的排泄、抑制胆固醇和饱和脂肪酸的吸收、促进能量代谢、调节血 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平、影响胰岛素敏感性和控制食欲等机制, 降低血浆胆固醇水平. 因此, 结合我国实际情况, 适量增加钙摄入可同时预防钙缺乏性骨病和血胆固醇含量升高.

10 参考文献

- WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: World Health Organization 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 2014; 233: 343-348 [PMID: 24530960 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.005]
- Rogoveanu OC, Mogoşanu GD, Bejenaru C, Bejenaru LE, Croitoru O, Neamţu J, Pietrzkowski Z, Reyes-Izquierdo T, Biţă A, Scorei ID, Scorei RI. Effects of Calcium Fructoborate on Levels of C-Reactive Protein, Total Cholesterol, Low-Density Lipoprotein, Triglycerides, IL-1 β , IL-6, and MCP-1: a Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study. *Biol Trace Elem Res* 2015; 163: 124-131 [PMID: 25433580 DOI: 10.1007/s12011-014-0155-9]
- Schnatz PF, Jiang X, Vila-Wright S, Aragaki AK, Nudy M, O'Sullivan DM, Jackson R, LeBlanc E, Robinson JG, Shikany JM, Womack CR, Martin LW, Neuhouser ML, Vitolins MZ, Song Y, Kritchevsky S, Manson JE. Calcium/vitamin D supplementation, serum 25-hydroxyvitamin D concentrations, and cholesterol profiles in the Women's Health Initiative calcium/vitamin D randomized trial. *Menopause* 2014; 21: 823-833 [PMID: 24594863 DOI: 10.1097/GME.0000000000000188]
- Bu SY, Kang MH, Kim EJ, Choi MK. Dietary Intake Ratios of Calcium-to-Phosphorus and Sodium-to-Potassium Are Associated with Serum Lipid Levels in Healthy Korean Adults. *Prev Nutr Food Sci* 2012; 17: 93-100 [PMID: 24471069 DOI: 10.3746/pnf.2012.17.2.093]
- Trautvetter U, Ditscheid B, Kiehnopf M, Jahreis G. A combination of calcium phosphate and probiotics beneficially influences intestinal lactobacilli and cholesterol metabolism in humans. *Clin Nutr* 2012; 31: 230-237 [PMID: 22019281 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.09.013]
- Huang Z, Dong J, Zeng J, Li W, Yang X, Gong J. [Changes of serum lipids after soy isoflavone and calcium supplementation in postmenopausal Chinese women with different ER-beta genotypes]. *Weisheng Yanjiu* 2011; 40: 280-282 [PMID: 21695893]
- Andraskowski G, Chojnowska-Jezierska J, Broncel M, Barylski M, Banach M. Effect of calcium lactate supplementation on cholesterol concentration in patients with hyperlipidaemia and previous viral hepatitis: a preliminary report. *Cardiovasc J Afr* 2008; 19: 84-87 [PMID: 18516353]
- Olatunji LA, Soladoye AO, Oyeyipo PI. Effect of increased dietary calcium on hemorheological, lipid and lipid peroxidation in oral contraceptive-treated female rats. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 38: 135-142 [PMID: 18198414]
- Ferrebee CB, Dawson PA. Metabolic effects of intestinal absorption and enterohepatic cycling of bile acids. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5: 129-134 [PMID: 26579438 DOI: 10.1016/j.apsb.2015.01.001]
- Vinarov Z, Petrova L, Tcholakova S, Denkov ND, Stoyanov SD, Lips A. In vitro study of triglyceride lipolysis and phase distribution of the reaction products and cholesterol: effects of calcium and bicarbonate. *Food Funct* 2012; 3: 1206-1220 [PMID: 22899020 DOI: 10.1039/c2fo30085k]
- Ditscheid B, Keller S, Jahreis G. Faecal steroid excretion in humans is affected by calcium supplementation and shows gender-specific differences. *Eur J Nutr* 2009; 48: 22-30 [PMID: 19009227 DOI: 10.1007/s00394-008-0755-2]
- Chai W, Cooney RV, Franke AA, Bostick RM. Effects of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and serum lipids and carotenoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Ann Epidemiol* 2013; 23: 564-570 [PMID: 23958407 DOI: 10.1016/j.annepidem.2013.07.003]
- Shin SK, Kim MK, Lee YH, Shin DH, Shin MH, Chun BY, Choi BY. The cross-sectional relationship between dietary calcium intake and metabolic syndrome among men and women aged 40 or older in rural areas of Korea. *Nutr Res Pract* 2015; 9: 328-335 [PMID: 26060546 DOI: 10.4162/nrp.2015.9.3.328]
- Ma KY, Liang YT, Chen JN, Jiang Y, Kwan KM, Peng C, Jiao R, Zuo YY, Huang Y, Chen ZY. Dietary calcium decreases plasma cholesterol level only in female but not in male hamster fed a high cholesterol diet. *Biomed Environ Sci* 2012; 25: 392-398 [PMID: 23026518 DOI: 10.3967/0895-3988.2012.04.003]
- Govers MJ, Termont DS, Van Aken GA, Van der Meer R. Characterization of the adsorption of conjugated and unconjugated bile acids to insoluble, amorphous calcium phosphate. *J Lipid Res* 1994; 35: 741-748 [PMID: 8071598]
- Xu C, Wang XH, Wang ST, Zhou B. Preliminary study on possible mechanism of soybean protein lowering serum cholesterol in rats. *Chin J Public Health* 2002; 18: 260-262
- Xu C, Pang BZ, Wang XH, Gao Y, Guo LY, Quan YD, Zhou B. Effect of soybean protein on serum

同行评价

本文对钙营养状况对胆固醇代谢影响的机制进行了系统综述, 对于改善我国居民钙营养状况、预防高胆固醇血症具有积极的指导意义.

- cholesterol in human and its possible mechanism. *Chin J Public Health* 2005; 21: 49-51
- 19 Ma KY, Yang N, Jiao R, Peng C, Guan L, Huang Y, Chen ZY. Dietary calcium decreases plasma cholesterol by down-regulation of intestinal Niemann-Pick C1 like 1 and microsomal triacylglycerol transport protein and up-regulation of CYP7A1 and ABCG 5/8 in hamsters. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 247-258 [PMID: 20715096 DOI: 10.1002/mnfr.201000161]
- 20 Aslanabadi N, Habibi Asl B, Bakhshalizadeh B, Ghaderi F, Nemati M. Hypolipidemic activity of a natural mineral water rich in calcium, magnesium, and bicarbonate in hyperlipidemic adults. *Adv Pharm Bull* 2014; 4: 303-307 [PMID: 24754016 DOI: 10.5681/apb.2014.044]
- 21 Kim J, Hwang JY, Kim KN, Choi YJ, Chang N, Huh KB. Relationship between milk and calcium intake and lipid metabolism in female patients with type 2 diabetes. *Yonsei Med J* 2013; 54: 626-636 [PMID: 23549807 DOI: 10.3349/ymj.2013.54.3]
- 22 Chijiwa K, Linscheer WG. Mechanism of pH effect on oleic acid and cholesterol absorption in the rat. *Am J Physiol* 1987; 252: G506-G510 [PMID: 3565568]
- 23 Lorenzen JK, Astrup A. Dairy calcium intake modifies responsiveness of fat metabolism and blood lipids to a high-fat diet. *Br J Nutr* 2011; 105: 1823-1831 [PMID: 21281532 DOI: 10.1017/S0007114510005581]
- 24 Soerensen KV, Thorning TK, Astrup A, Kristensen M, Lorenzen JK. Effect of dairy calcium from cheese and milk on fecal fat excretion, blood lipids, and appetite in young men. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 984-991 [PMID: 24622806 DOI: 10.3945/ajcn.113.077735]
- 25 Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr* 1993; 123: 1047-1053 [PMID: 8505664]
- 26 Vaskonen T, Mervaala E, Seppänen-Laakso T, Karppanen H. Diet enrichment with calcium and magnesium enhances the cholesterol-lowering effect of plant sterols in obese Zucker rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 158-167 [PMID: 11590991]
- 27 Xu C, Wang X, Wang S. [Effect of soybean protein and high calcium intake on the concentration of serum lipids in hypercholesterolemic rats]. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2001; 35: 318-321 [PMID: 11769631]
- 28 Vinarova L, Vinarov Z, Tcholakova S, Denkov ND, Stoyanov S, Lips A. The mechanism of lowering cholesterol absorption by calcium studied by using an in vitro digestion model. *Food Funct* 2015 Oct 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26481461]
- 29 Kris-Etherton PM, Krummel D, Russell ME, Dreon D, Mackey S, Borchers J, Wood PD. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins, and coronary heart disease. *J Am Diet Assoc* 1988; 88: 1373-1400 [PMID: 2846672]
- 30 Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990; 31: 1149-1172 [PMID: 2205699]
- 31 Marotte C, Bryk G, Gonzales Chaves MM, Lifshitz F, de Portela ML, Zeni SN. Low dietary calcium and obesity: a comparative study in genetically obese and normal rats during early growth. *Eur J Nutr* 2014; 53: 769-778 [PMID: 24061348 DOI: 10.1007/s00394-013-0581-z]
- 32 Veghari G, Sedaghat M, Joshghani H, Banihashem S, Moharloe P, Angizeh A, Tazik E, Moghaddami A. Obesity and risk of hypercholesterolemia in Iranian northern adults. *ARYA Atheroscler* 2013; 9: 2-6 [PMID: 23696752]
- 33 Premkumar M, Sable T. Obesity, dyslipidemia and cholesterol gallstone disease during one year of Antarctic residence. *Rural Remote Health* 2012; 12: 2186 [PMID: 23157579]
- 34 Torres MR, Francischetti EA, Genelhu V, Sanjuliani AF. Effect of a high-calcium energy-reduced diet on abdominal obesity and cardiometabolic risk factors in obese Brazilian subjects. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1076-1083 [PMID: 20642707 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02312.x]
- 35 El-Merhie N, Sabry I, Balbaa M. Effect of calcium treatment on blood parameters, gonadal development and the structure of bone in immature female rats. *J Physiol Biochem* 2012; 68: 219-227 [PMID: 22139999 DOI: 10.1007/s13105-011-0133-z]
- 36 Samara A, Herbeth B, Ndiaye NC, Fumeron F, Billod S, Siest G, Visvikis-Siest S. Dairy product consumption, calcium intakes, and metabolic syndrome-related factors over 5 years in the STANISLAS study. *Nutrition* 2013; 29: 519-524 [PMID: 23274089 DOI: 10.1016/j.nut.2012.08.013]
- 37 Naghii MR, Darvishi P, Ebrahimpour Y, Ghanizadeh G, Mofid M, Hedayati M, Asgari AR. Effect of combination therapy of fatty acids, calcium, vitamin D and boron with regular physical activity on cardiovascular risk factors in rat. *J Oleo Sci* 2012; 61: 103-111 [PMID: 22277894 DOI: 10.5650/jos.61.103]
- 38 Sun C, Wang L, Yan J, Liu S. Calcium ameliorates obesity induced by high-fat diet and its potential correlation with p38 MAPK pathway. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 1755-1763 [PMID: 21633889 DOI: 10.1007/s11033-011-0916-x]
- 39 Zhang R, Zhu W, Du X, Xin J, Xue Y, Zhang Y, Li D, Liu Y. S100A16 mediation of weight gain attenuation induced by dietary calcium. *Metabolism* 2012; 61: 157-163 [PMID: 21871643 DOI: 10.1016/j.metabol.2011.07.007]
- 40 Torres MR, Ferreira Tda S, Carvalho DC, Sanjuliani AF. Dietary calcium intake and its relationship with adiposity and metabolic profile in hypertensive patients. *Nutrition* 2011; 27: 666-671 [PMID: 20934855 DOI: 10.1016/j.nut.2010.07.012]
- 41 Major GC, Chaput JP, Ledoux M, St-Pierre S, Anderson GH, Zemel MB, Tremblay A. Recent developments in calcium-related obesity research. *Obes Rev* 2008; 9: 428-445 [PMID: 18282178 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00465.x]
- 42 Zemel MB, Sun X. Calcitriol and energy metabolism. *Nutr Rev* 2008; 66: S139-S146 [PMID: 18844841 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00099.x]

- 43 Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J* 2002; 16: 1808-1810 [PMID: 12223452]
- 44 Waldman T, Sarbaziha R, Merz CN, Shufelt C. Calcium Supplements and Cardiovascular Disease: A Review. *Am J Lifestyle Med* 2015; 9: 298-307 [PMID: 26345134]
- 45 da Silva Ferreira T, Torres MR, Sanjuliani AF. Dietary calcium intake is associated with adiposity, metabolic profile, inflammatory state and blood pressure, but not with erythrocyte intracellular calcium and endothelial function in healthy pre-menopausal women. *Br J Nutr* 2013; 110: 1079-1088 [PMID: 23411109 DOI: 10.1017/S0007114513000111]
- 46 Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000; 14: 1132-1138 [PMID: 10834935]
- 47 Zemel MB, Richards J, Milstead A, Campbell P. Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in African-American adults. *Obes Res* 2005; 13: 1218-1225 [PMID: 16076991]
- 48 Morris KL, Zemel MB. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ modulation of adipocyte glucocorticoid function. *Obes Res* 2005; 13: 670-677 [PMID: 15897475]
- 49 Villegas R, Gao YT, Dai Q, Yang G, Cai H, Li H, Zheng W, Shu XO. Dietary calcium and magnesium intakes and the risk of type 2 diabetes: the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1059-1067 [PMID: 19225116 DOI: 10.3945/ajcn.2008.27182]
- 50 Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-2029 [PMID: 17389701 DOI: 10.1210/jc.2007-0298]
- 51 Ma B, Lawson AB, Liese AD, Bell RA, Mayer-Davis EJ. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 449-458 [PMID: 16861328 DOI: 10.1093/aje/kwj246]
- 52 Drouillet P, Balkau B, Charles MA, Vol S, Bedouet M, Ducimetière P. Calcium consumption and insulin resistance syndrome parameters. Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 486-492 [PMID: 17618096 DOI: 10.1016/j.numecd.2007.01.006]
- 53 Lally S, Owens D, Tomkin GH. The different effect of pioglitazone as compared to insulin on expression of hepatic and intestinal genes regulating post-prandial lipoproteins in diabetes. *Atherosclerosis* 2007; 193: 343-351 [PMID: 17109865 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.031]
- 54 Nobre JL, Lisboa PC, Lima Nda S, Franco JG, Nogueira Neto JF, de Moura EG, de Oliveira E. Calcium supplementation prevents obesity, hyperleptinaemia and hyperglycaemia in adult rats programmed by early weaning. *Br J Nutr* 2012; 107: 979-988 [PMID: 22070983 DOI: 10.1017/S0007114511003928]
- 55 Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 1998; 188: 129-136 [PMID: 9823018 DOI: 10.1023/A: 1006880708475]
- 56 Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2014; 57: 1798-1806 [PMID: 24962666 DOI: 10.1007/s00125-014-3293-x]
- 57 Gilbert JA, Joanisse DR, Chaput JP, Miegueu P, Cianflone K, Alméras N, Tremblay A. Milk supplementation facilitates appetite control in obese women during weight loss: a randomised, single-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2011; 105: 133-143 [PMID: 21205360 DOI: 10.1017/S0007114510003119]
- 58 Jones KW, Eller LK, Parnell JA, Doyle-Baker PK, Edwards AL, Reimer RA. Effect of a dairy- and calcium-rich diet on weight loss and appetite during energy restriction in overweight and obese adults: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 371-376 [PMID: 23462943 DOI: 10.1038/ejcn.2013.52]
- 59 Wynne K, Bloom SR. The role of oxyntomodulin and peptide tyrosine-tyrosine (PYY) in appetite control. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 612-620 [PMID: 17082808 DOI: 10.1038/ncpendmet0318]
- 60 Sun C, Yu X, Li Y, Liu R. [Effects of dietary calcium on the blood glucose, blood lipid and hormone of rat fed a high fat diet]. *Wei Sheng Yan Jiu* 2004; 33: 164-166 [PMID: 15208995]
- 61 Wang HY, Sun CH, Zhou XR, Song SL, Jiang LY. Mechanism of dietary calcium on reducing body weight of obese rats induced by diets. *Chin J Public Health* 2004; 20: 1046-1047
- 62 Nguyen MV, Jordal AE, Espe M, Buttle L, Lai HV, Rønnestad I. Feed intake and brain neuropeptide Y (NPY) and cholecystokinin (CCK) gene expression in juvenile cobia fed plant-based protein diets with different lysine to arginine ratios. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2013; 165: 328-337 [PMID: 23587878]
- 63 Li S, Na L, Li Y, Gong L, Yuan F, Niu Y, Zhao Y, Sun C. Long-term calcium supplementation may have adverse effects on serum cholesterol and carotid intima-media thickness in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1353-1359 [PMID: 24047919 DOI: 10.3945/ajcn.113.062844]
- 64 Li S, Li Y, Ning H, Na L, Niu Y, Wang M, Feng R, Liu L, Guo F, Hou S, Chu X, Wang Y, Zhang Y, Zhang H, Huang L, Bi M, Huang Y, Hao L, Zhao Y, Wang C, Wang Y, He Y, Sun C. Calcium supplementation increases circulating cholesterol by reducing its catabolism via GPER and TRPC1-dependent pathway in estrogen deficient women. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2548-2560 [PMID: 23602294 DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.057]
- 65 Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access

- dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d2040 [PMID: 21505219 DOI: 10.1136/bmj.d2040]
- 66 Zhai FY, He YN, Wang ZH, Yu WT, Hu YS, Yang XG. The status and trends of dietary nutrient

- intake of chinese population. *Acta Nutrimenta Sinica* 2005; 27: 181-184
- 67 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量 (2013 第1版). 北京: 科学出版社, 2014: 175-176

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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.

鼠双微体2与核糖体蛋白L23在胃癌组织中的表达及临床意义

蒋雨薇, 张志敏, 冯俊明, 张鹏, 杨波, 赵勇, 王伟星, 章必成, 饶智国

蒋雨薇, 张志敏, 杨波, 赵勇, 王伟星, 章必成, 饶智国, 广州军区武汉总医院肿瘤科 湖北省武汉市 430070

蒋雨薇, 湖北中医药大学临床医学院 湖北省武汉市 430065

冯俊明, 张鹏, 广州军区武汉总医院病理科 湖北省武汉市 430070

蒋雨薇, 主要从事中西医结合肿瘤学的研究。

湖北省自然科学基金资助项目, No. 2014FC1049

作者贡献分布: 蒋雨薇、张志敏、杨波、赵勇、王伟星及饶智国负责课题设计、试剂采购、免疫组织化学、数据分析、论文撰写; 冯俊明与张鹏负责免疫组织化学阅片; 章必成与饶智国负责论文审校。

通讯作者: 饶智国, 副主任医师, 硕士生导师, 430070, 湖北省武汉市武珞路627号, 广州军区武汉总医院肿瘤科。
raozhiguo@hotmail.com
电话: 027-50772121

收稿日期: 2015-12-10

修回日期: 2015-12-19

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Clinical significance of expression of murine double minute 2 and ribosomal protein L23 in gastric cancer

Yu-Wei Jiang, Zhi-Min Zhang, Jun-Ming Feng, Peng Zhang, Bo Yang, Yong Zhao, Wei-Xing Wang, Bi-Cheng Zhang, Zhi-Guo Rao

Yu-Wei Jiang, Zhi-Min Zhang, Bo Yang, Yong Zhao, Wei-Xin Wang, Bi-Cheng Zhang, Zhi-Guo Rao, Department of Oncology, Wuhan General Hospital, Guangzhou Command of PLA, Wuhan 430070, Hubei Province, China

Yu-Wei Jiang, Clinical Medicine College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei Province,

China

Jun-Ming Feng, Peng Zhang, Department of Pathology, Wuhan General Hospital, Guangzhou Command of PLA, Wuhan 430070, Hubei Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2014FC1049

Correspondence to: Zhi-Guo Rao, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Wuhan General Hospital, Guangzhou Command of PLA, 627 Wuluo Road, Wuhan 430070, China. raozhiguo@hotmail.com

Received: 2015-12-10

Revised: 2015-12-19

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To detect the expression of murine double minute 2 (MDM2) and ribosomal protein L23 (RPL23) in gastric cancer and explore their biological significance in the development of gastric cancer.

METHODS: The expression of MDM2 and RPL23 was detected by immunohistochemistry in 90 human gastric carcinoma specimens and 30 normal gastric tissue specimens. The correlation of MDM2 and RPL23 expression with the clinicopathologic features of gastric carcinoma was analyzed statistically.

RESULTS: The positive expression rate of MDM2 in gastric cancer tissues was significantly higher than that in the control group (62.2% vs 40%, $P < 0.05$), while the positive rate of RPL23 expression was significantly lower in gastric cancer tissues (30% vs 63.3%, $P < 0.05$).

■背景资料

*p53*基因是一种抑癌基因, 在人类50%以上的肿瘤组织中均发现了*p53*基因的突变或失活。鼠双微体2(murine double minute 2, MDM2)影响*P53*泛素化, 其过表达可诱发*P53*通路的功能异常, 直接导致肿瘤的发生发展。两者形成自动反馈回路。核糖体蛋白L23(ribosomal protein L23, RPL23)也参与了肿瘤的发生发展, 可与MDM2结合。RPL23、MDM2两者相互作用及关系逐步受到临床的重视。

■同行评议者

卢宁, 副主任医师, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

■ 研究前沿

MDM2与P53两者形成自动反馈回路的关系已经证实, 然而MDM2与RPL23两者在胃癌组织中表达是否具有相关性尚未明确. 如何预警胃癌早期筛查是待解决的问题.

The expression of MDM2 and RPL23 in gastric cancer was negatively correlated ($r = -0.23$, $P = 0.029$). Multivariate analysis showed that overexpression of MDM2, low expression of RPL23, lymph node metastasis, depth of invasion and tumor size were significant prognostic factors.

CONCLUSION: MDM2 and RPL23 expression may be associated with the development of gastric cancer, and they may be used as prognostic markers and new therapeutic targets in gastric cancer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Murine double minute 2; Ribosomal protein L23; Clinicopathologic features; Survival analysis

Jiang YW, Zhang ZM, Feng JM, Zhang P, Yang B, Zhao Y, Wang WX, Zhang BC, Rao ZG. Clinical significance of expression of murine double minute 2 and ribosomal protein L23 in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 513-520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/513.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.513>

摘要

目的: 研究胃癌中鼠双微体2(murine double minute 2, MDM2)与核糖体蛋白L23(ribosomal protein L23, RPL23)的表达及其临床相关性, 初步探讨他们在胃癌发生发展中的生物学意义.

方法: 采用免疫组织化学染色方法检测90例胃癌组织和30例胃癌旁正常组织中MDM2和RPL23蛋白的表达; 统计学分析他们表达的相关性及其与临床病理因素、患者生存时间的联系.

结果: 胃癌组织中MDM2表达阳性率与癌旁对照组比较显著性增高(62.2% vs 40.0%, $P < 0.05$), 而RPL23蛋白表达显著性降低(30.0% vs 63.3%, $P < 0.05$). MDM2和RPL23在胃癌中的表达呈负相关($r = -0.23$, $P = 0.029$). 多因素分析显示MDM2高表达和RPL23低表达、淋巴结转移、肿瘤入侵深度、肿瘤的大小对胃癌患者生存预后的影响有统计学意义.

结论: MDM2、RPL23的表达与胃癌的发生发展具有一定的相关性, 针对两者的信号通路或许可作为胃癌预后的标志和新型治疗靶标.

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃癌; 鼠双微体2; 核糖体蛋白L23; 临床病理特征; 生存分析

核心提示: 本文对胃癌组织中鼠双微体2(murine double minute 2)蛋白、核糖体蛋白L23(ribosomal protein L23, RPL23)的表达与临床病理因素、生存时间进行了分析, 结果提示胃癌组织中MDM2表达阳性率显著增高, 而RPL23表达显著下降, 两者呈负相关. 同时多因素分析显示MDM2高表达和RPL23低表达、淋巴结转移、肿瘤入侵深度、肿瘤的大小对生存预后有影响.

蒋雨薇, 张志敏, 冯俊明, 张鹏, 杨波, 赵勇, 王伟星, 章必成, 饶智国. 鼠双微体2与核糖体蛋白L23在胃癌组织中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 513-520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/513.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.513>

0 引言

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 全球每年新增近100万例胃癌患者, 其中70%以上发生在发展中国家, 而全球一半以上集中在东亚国家, 特别是在中国^[1]. 胃癌病死率位居全球肿瘤死亡率的第2位, 在中国则位居消化道恶性肿瘤死亡率的首位^[2]. 胃癌治疗临床上多采用联合治疗为主, 但以手术治疗为首选. 虽然Her2染色和分子靶向治疗在胃癌领域已经显示了明显的生存优势, 但临床结果仍令人沮丧. 因此, 明确胃癌发生过程中相关信号传导通路, 确定早期胃癌筛查分子靶标十分迫切^[3].

鼠双微体2(murine double minute 2, MDM2)蛋白在人类四十多种不同类型、不同组织起源的恶性肿瘤中过度表达, 包括实体瘤、肉瘤和白血病等^[4], 被认为是抑制P53反式激活的癌蛋白. MDM2的表达与细胞周期的进展和凋亡相关, 参与了肿瘤的生物学作用^[5,6]. 核糖体蛋白L23(ribosomal protein L23, RPL23)是核糖体蛋白60S亚基的组成部分, 也参与了肿瘤的发生发展. 研究表明RPL23与MDM2相互作用可以直接影响P53的表达水平, 从而参与肿瘤进展期调控. 本文旨在研究MDM2、RPL23两者在胃癌组织与癌旁正常组织中表达的差异性及相关性, 分析MDM2、RPL23与胃癌患者临床病理特征、生存时间的关系. 并讨论90例胃癌患者的临床病理特征对胃癌预

表 1 MDM2、RPL23在胃癌与癌旁正常组织中的表达

分组	n	MDM2		P值	RPL23		P值
		阳性	阴性		阳性	阴性	
癌旁组织	30	12	18	0.033 ^a	19	11	0.001 ^a
胃癌组织	90	56	34		27	63	

^aP<0.05 vs 胃癌组织. MDM2: 鼠双微体2; RPL23: 核糖体蛋白L23.

后的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-01/2013-12于广州军区武汉总医院行胃癌根治性手术切除并存档的胃癌石蜡组织切块90例, 临床资料完整, 所有病例均未行术前放化疗, 术后均经病理证实。90例胃癌患者中年龄27-85岁, 其中年龄≥60岁42例, <60岁48例。患者男性57例, 女性33例。按2002年美国联合癌症分类委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)制定的标准进行TNM分期。另外, 癌旁正常组织标本30例取自胃癌手术切除标本距肿瘤边缘5 cm以上的切缘。所有患者均签署知情同意书, 且本研究经过伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学过程: 根据患者病理号找出存档胃癌组织石蜡切块, 制备3 μm厚片连续切片。鼠抗人MDM2单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 羊抗人RPL23单克隆抗体购自Santa公司; 免疫组织化学试剂盒购自福建迈新试剂有限公司。采用免疫组织化学染色化学链霉素抗生物素-过氧化物酶(streptavidin-peroxidase)连结法染色: 石蜡组织切片后脱蜡、水化, 用蒸馏水冲洗5次。每张切片上加50 μL 3%H₂O₂ 室温下孵育10 min, 以阻断内源性过氧化物酶。蒸馏水冲洗5次。用EDTA进行抗原修复20 min, 冷却至室温, 用蒸馏水冲洗甩干。滴加第一抗体, 4℃过夜。PBS缓冲液冲洗5次, 滴加生物素标记的二抗, 室温孵育25 min, PBS冲洗5次, 经DAB显色5-10 min, 在显微镜下掌握染色程度。苏木紫复染, 盐酸酒精分化, 自来水冲洗后, 用中性树胶封片, 镜检。

1.2.2 结果判定: 结果由2位高年资病理医师在不知任何临床资料的情况下对染色结果进行评估。MDM2与RPL23主要定位于细胞质和细

胞核, 以细胞质或细胞核出现棕黄色颗粒为阳性反应, 经苏木素复染显色后, 阴性细胞与阳性细胞进行对比显示可发现, 阴性细胞呈蓝紫色。每张切片在显微镜下, 随机取5个视野, 根据每个视野中阳性细胞数百分数比和染色强弱进行评分。阳性细胞数: 阳性细胞数: <5%, 记0分; 5%-25%, 记1分; 介于26%与50%之间, 记2分; 介于51%与75%之间, 记3分; >75%, 记4分。染色深浅分为: 无染色记为0分; 弱, 1分; 中等, 2分; 强, 3分。细胞数与染色程度得分相乘为总分, ≥2分记为阳性。取5次的平均值为最终判定结果^[7,8]。

1.2.3 随访: 采用门诊随访和电话随访。随访截止日期为2015-08-31。总生存期(overall survival, OS)定义为从胃癌术后开始到死亡的时间。以月(mo)为单位。

统计学处理 本实验数据采用SPSS19.0软件包进行统计学分析。MDM2与RPL23的表达和各临床因素之间的关系采用 χ^2 检验及Fisher精确检验分析。Spearman等级相关分析MDM2和RPL23间的相关性。OS使用Kaplan-Meier法进行生存分析的。差异生存曲线之间由Log-rank检验进行检验。Cox比例风险回归模型来确定临床病理因素对生存期的作用。以P<0.05差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MDM2及RPL23的表达 MDM2在胃癌组织中阳性率为62.2%(56/90), 癌旁对照组阳性率为40%(12/30); RPL23在胃癌细胞中阳性率为30%(27/90), 癌旁对照组检出率为63.3%(19/30)(表1, 图1)。胃癌组织中MDM2明显高于癌旁正常组织($\chi^2 = 4.525$, $P = 0.033$), RPL23表达显著低于对照组($\chi^2 = 10.576$, $P = 0.001$)。MDM2及RPL23的表达与年龄($\chi^2 = 0.143$, $P = 0.706$; $\chi^2 = 2.457$, $P = 0.117$)、性别($\chi^2 = 0.157$, $P = 0.692$; $\chi^2 = 0.823$, $P = 0.364$)、

■ 相关报道

Oliner等报道了MDM2基因在骨和软组织肉瘤中呈扩增表达, 扩增的MDM2与P53结合影响P53的功能。Zhang等比较同时表达RPL23和p53基因双载体与p53单基因载体对人胃癌细胞的抑制作用, 前者表现出更强的抗肿瘤作用, 且在胃癌小鼠模型中前者治疗后的生存获益更大。

创新亮点

本文通过免疫组织化学检测了胃癌组织及癌旁组织中MDM2和RPL23蛋白的表达, 从染色程度及细胞数评估两者阳性率, 并分析两者的表达与临床病理因素、患者生存时间的联系。

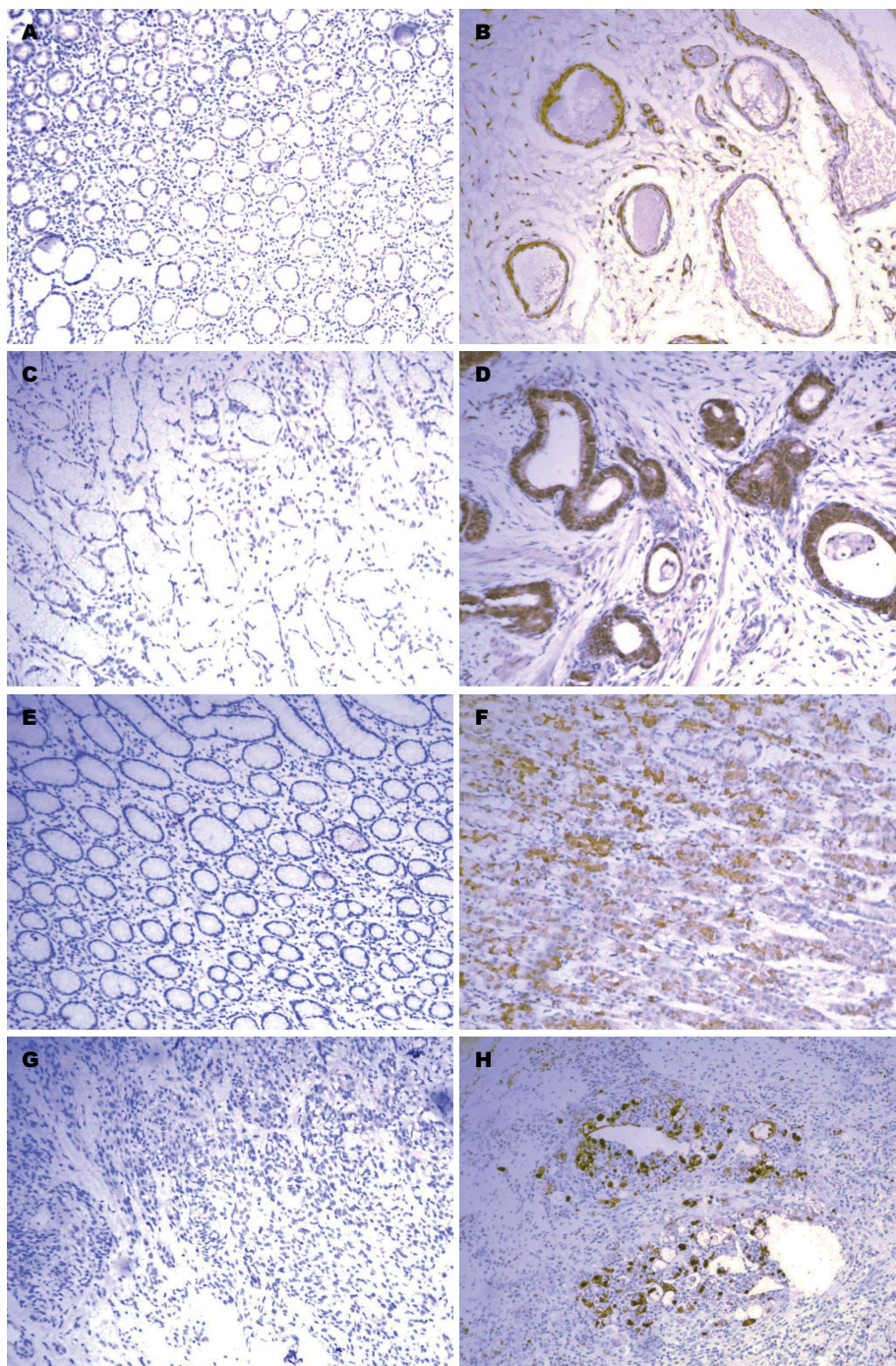


图1 MDM2与RPL23在癌旁正常组织和胃癌中的表达(HE × 200). A, B: MDM2在癌旁正常组织中表达(A: 阴性; B: 阳性); C, D: MDM2在胃癌组织中表达(C: 阴性; D: 阳性); E, F: RPL23在癌旁正常组织中表达(E: 阴性; F: 阳性); G, H: RPL23在胃癌组织中表达(G: 阴性; H: 阳性). MDM2: 鼠双微体2; RPL23: 核糖体蛋白L23.

肿瘤的大小($\chi^2 = 0.08$, $P = 0.777$; $\chi^2 = 0.035$, $P = 0.852$)、肿瘤发生的部位($\chi^2 = 0.195$, $P = 0.907$; $\chi^2 = 1.772$, $P = 0.412$)、肿瘤浸润深度($\chi^2 = 0.074$, $P = 0.786$; $\chi^2 = 1.534$, $P = 0.215$)无关。MDM2及RPL23的染色与淋巴结的转移($\chi^2 = 6.173$, $P = 0.013$; $\chi^2 = 4.589$, $P = 0.032$)及生存时间($\chi^2 = 5.424$, $P = 0.02$; $\chi^2 = 4.508$, $P = 0.034$)

具有显著的相关性(表2)。

2.2 MDM2与RPL23的关系 MDM2与RPL23的表达结果显示两者共同阳性有15例(16.7%), 共同阴性有22例(24.4%), 两者呈相反表达有53例(58.9%)。Spearman等级相关分析表明MDM2和RPL23在胃癌中的表达呈负相关($r = -0.23$, $P = 0.029$)(表3)。

表 2 临床病理特征中MDM2、RPL23的表达 $n(\%)$

临床病理因素	n	MDM2			RPL23		
		阳性	阴性	P 值	阳性	阴性	P 值
年龄(岁)				0.706			0.117
≥60	42	27(64.3)	15(35.7)		16(38.1)	26(61.9)	
<60	48	29(60.4)	19(39.6)		11(22.9)	37(77.1)	
性别				0.692			0.364
男	57	35(61.4)	22(38.6)		19(33.3)	38(66.7)	
女	33	21(63.6)	12(36.4)		8(24.2)	25(75.8)	
肿瘤大小(cm)				0.777			0.852
≥5	52	33(63.5)	19(36.5)		16(30.8)	36(69.2)	
<5	38	23(60.5)	15(39.5)		11(28.9)	27(71.1)	
肿瘤位置				0.907			0.412
贲门	6	4(66.7)	2(33.3)		3(50)	3(50)	
胃体	52	33(63.5)	19(36.5)		15(28.8)	37(71.2)	
胃窦	32	19(59.4)	13(40.6)		9(28.1)	23(71.9)	
肿瘤浸润深度				0.786			0.215
T1+T2	28	18(64.3)	10(35.7)		6(21.4)	22(78.6)	
T3+T4	62	38(61.3)	24(38.7)		21(33.9)	41(66.1)	
淋巴结转移				0.013			0.032
有	52	38(73.1)	14(26.9)		11(21.2)	41(78.8)	
无	38	18(47.4)	20(52.6)		16(42.1)	22(57.9)	
5年生存期				0.020			0.034
存活	55	29(52.7)	26(47.2)		21(38.2)	34(61.8)	
死亡	35	27(77.1)	8(22.9)		6(17.1)	29(82.9)	

MDM2: 鼠双微体2; RPL23: 核糖体蛋白L23.

表 3 MDM2与RPL23在胃癌组织中表达的相关性

MDM2	RPL23		合计	r 值	P 值
	阳性	阴性			
阳性	15	41	56	-0.23	0.029
阴性	12	22	34		
总数	27	63			

MDM2: 鼠双微体2; RPL23: 核糖体蛋白L23.

2.3 MDM2与RPL23的表达、胃癌的临床特征与OS的关系 采用Kaplan-Meier分析表明, MDM2和RPL23的表达与胃癌患者总生存期相关(图2). MDM2阳性表达、RPL23阴性表达的胃癌患者总生存期较短. Cox比例风险回归分析结果表明淋巴结的转移($P = 0.005$)、肿瘤浸润深度($P = 0.017$)、肿瘤大小($P = 0.006$)对胃癌预后不良(表4, 图3). 上述数据分析显示MDM2高表达和RPL23低表达、淋巴结转移、肿瘤入侵深度、肿瘤的大小对生存预后的影响有统计学意义.

3 讨论

1987年Cahilly-Snyder等^[9]首次克隆出MDM2基因, 其是从一个含有双微体的自发转化的BALB/3T3DM细胞中克隆出来的一个高度扩增的基因. 他可普遍表达细胞中, 但在不同功能和条件中表达强度不同^[10]. MDM2是维持细胞基本功能的必需物质, 有研究证明MDM2基因敲除的小鼠在胚胎期间或者出生不久即死亡^[11]. 但小鼠同时缺失MDM2和P53, 这就表明MDM2具有调节P53水平和功能的作用. 大约50%的癌症患者野生型p53基因是失活的, 而

应用要点

本研究提示MDM2、RPL23两者的表达、淋巴结转移、肿瘤入侵深度、肿瘤的大小与患者生存预后相关, 可指导临床对胃癌患者生存预后评价.

■ 名词解释

泛素连接酶E3: 泛素蛋白酶体途径是蛋白质降解的重要途径。泛素连接酶E3通过调节蛋白的泛素化参与细胞的生理活动。RING结构域家族属于泛素连接酶E3的范畴。

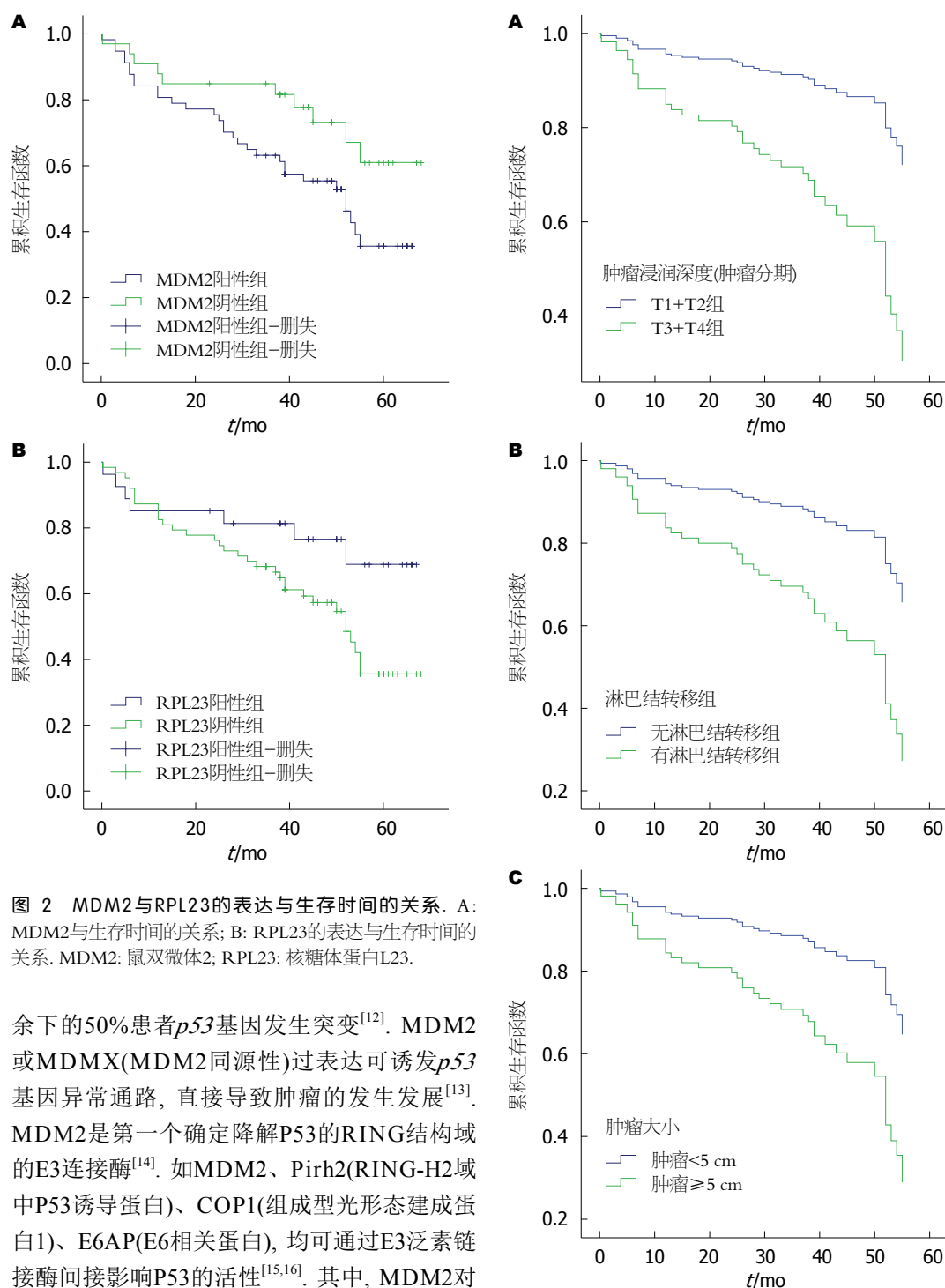


图 2 MDM2与RPL23的表达与生存时间的关系。A: MDM2与生存时间的关系; B: RPL23的表达与生存时间的关系。MDM2: 鼠双微体2; RPL23: 核糖体蛋白L23。

余下的50%患者 $p53$ 基因发生突变^[12]。MDM2或MDMX(MDM2同源性)过表达可诱发 $p53$ 基因异常通路, 直接导致肿瘤的发生发展^[13]。MDM2是第一个确定降解P53的RING结构域的E3连接酶^[14]。如MDM2、Pirh2(RING-H2域中P53诱导蛋白)、COP1(组成型光形态建成蛋白1)、E6AP(E6相关蛋白), 均可通过E3泛素链连接酶间接影响P53的活性^[15,16]。其中, MDM2对P53的泛素化和稳定性起着最显著的作用^[13]。他通过蛋白酶介导的通路调自身和P53在细胞中的水平^[17]。MDM2编码的蛋白是P53通路的关键调节因子, 可以与抑癌基因蛋白P53结合并抑制P53的功能。MDM2基因中包含P53的结合位点, 两者N端结合, MDM2一方面阻止P53调控靶基因, 直接在转录激活域阻止其转录增殖, 另一方面, 启动P53泛素化促进P53的降解; 同时, P53又可激活MDM2, 两者形成自动调节反馈回路^[18]。MDM2与P53之间的相互关系早

图 3 临床病理因素与生存时间的关系。A: 肿瘤浸润深度分析与生存时间的关系; B: 淋巴结转移与生存时间的关系; C: 肿瘤大小与生存时间的关系。

已在MDM2和/或 $p53$ 基因敲除的试验中得到证实^[19]。Rayburn等^[4]总结了MDM2在不同类型肿瘤中过度表达的阳性率, 总体表现为约7%的基因扩增。可能是由于基因扩增、转录增加或是转换增强。目前已发现MDM2参与了细胞的生长、存活、入侵等多个过程^[20]。Fakharzadeh

表 4 临床病理特征与胃癌预后的关系

项目	Wald	P值
年龄	1.429	0.232
性别	0.095	0.758
肿瘤的部位	1.216	0.544
肿瘤的大小	7.638	0.006
肿瘤浸润深度	5.696	0.017
淋巴结转移	7.840	0.005

等^[21]分析致瘤性小鼠细胞系中DNA扩增序列, 结果显示MDM2放大了50倍. 该数据支持了MDM2的致瘤性和在控制细胞生长中的作用. 且目前多种证据支持MDM2参与了多条P53通路的活动, 并将MDM2作为肿瘤预后的标志和一种新型的药物靶标^[20].

核糖体蛋白(ribosomal protein)是一种常见的RNA结合蛋白, 在核糖体功能表达中起着多种辅助作用, 目前发现其参与了肿瘤的发生发展^[22]. RPL23是核糖体蛋白60S亚基的组成部分, 可与MDM2相互作用. RPL23与MDM2结合, 可抑制后者E3连接酶的功能, 抑制MDM2介导的P53泛素化, 从而稳定和激活P53的表达水平, 这就揭示了RPL23与MDM2的相互作用与细胞协调的生长和增殖有一定的联系^[23]. Dai等^[24]用免疫学方法纯化MDM2, 通过质谱分析发现RPL23是MDM2的一个新的调节器, 两者相互作用形成复杂独立的多聚核糖体, 结果导致P53的活化. 异位表达的RPL23已被证明能够与MDM2在细胞质和细胞核中相互作用, 这就表明RPL23可以通过多种通路间接抑制MDM2-p53结合^[23]. 有体外试验发现腺病毒介导的RPL23基因可以稳定野生型p53的降解, 引起G₁-S细胞周期停滞, 并抑制携带野生型p53基因的人胃癌MKN45和AGS细胞的细胞凋亡, 同时也抑制MKN45小鼠模型皮下肿瘤的增长^[25]. Zhang等^[26]比较同时表达RPL23和p53基因双载体与P53单基因载体对人胃癌细胞的抑制作用, 前者表现出更强的抗肿瘤作用, 且在胃癌小鼠模型中前者治疗后的生存获益更大; 同时体内外试验发现RPL23通过对P53-MDM2反馈环的影响可抑制胃癌在体内外的增殖. 通过影响MDM2与RPL23两者的作用关系可以抑制肿瘤的生长.

本研究检测到MDM2在胃癌组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织, 而RPL23在

胃癌组织中的表达水平明显低于癌旁正常组织, 两者与肿瘤有无淋巴结转移和总生存期密切相关, 与年龄、性别、肿瘤的大小、肿瘤发生的部位无关. 表明MDM2在肿瘤中高表达, RPL23的表达是下调的. 两者在肿瘤的转移、预后中均起重要作用, 结果与文献报道的相关研究结论是一致的. 如在多种肿瘤中已发现MDM2的突变和扩增, 促进肿瘤的发生^[27]. Oliner等^[28]报道了MDM2基因在骨和软组织肉瘤中呈扩增表达, 扩增的MDM2与P53结合影响P53的功能. Horie等^[29]研究发现MDM2的过表达与肝内胆管细胞癌的转移和肿瘤分期相关($P < 0.05$), 或许通过抑制p53基因的功能导致肿瘤的入侵. 另外, 有报道^[30]提示MDM2在50%以上的乳腺癌患者中过表达, 并且阳性患者生存期较短. RPL23通过结合MDM2降低后者的表达, 故推测RPL23的低表达会导致MDM2的高表达, 两者有着负相关的关系. 在肿瘤细胞中表现应更为明显. 我们的研究显示RPL23与MDM2的表达呈负相关, 说明在胃癌组织中两者的表达与推测是一致的. 结果显示 $r = -0.23$ 弱相关, 提示两者间可能还存在其他因素的参与. 另外, 我们通过Kaplan-Meier分析了MDM2与RPL23在胃癌中的表达, 结果提示MDM2阳性与胃癌恶性程度紧密相关, 而RPL23阳性对胃癌总生存期是有益的. 此外, Cox比例风险回归分析显示淋巴结转移、肿瘤浸润深度、肿瘤大小对胃癌总生存期预后不良.

总之, MDM2、RPL23与胃癌的发生、发展密切相关, 两者均显示出了与生存期的关联性. MDM2是影响胃癌患者术后生存期的不良因素, 而RPL23的高表达对患者生存有益. 两者联合应用可作为胃癌早期诊断、治疗及预后的参考新靶点.

同行评价

本文对胃癌中MDM2与RPL23蛋白的表达与其临床病理因素、患者生存时间的联系进行了探讨, 提示MDM2、RPL23的表达与胃癌的发生发展可能具有一定的相关性, 或许可作为胃癌预后的标志和新型治疗靶标. 内容客观, 实验方法成熟, 观点新颖, 具有一定的科学意义.

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 王静, 沙莎, 金雪琴, 吴兵. 早期胃癌诊治综述. *临床消化病杂志* 2014; 26: 245-248
- 3 Lv H, Liu R, Fu J, Yang Q, Shi J, Chen P, Ji M, Shi B, Hou P. Epithelial cell-derived periostin functions as a tumor suppressor in gastric cancer through stabilizing p53 and E-cadherin proteins via the Rb/E2F1/p14ARF/Mdm2 signaling pathway. *Cell*

- Cycle 2014; 13: 2962-2974 [PMID: 25486483 DOI: 10.4161/15384101.2014.947203]
- 4 Rayburn E, Zhang R, He J, Wang H. MDM2 and human malignancies: expression, clinical pathology, prognostic markers, and implications for chemotherapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2005; 5: 27-41 [PMID: 15720187 DOI: 10.2174/1568009053332636]
- 5 Momand J, Zambetti GP, Olson DC, George D, Levine AJ. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell* 1992; 69: 1237-1245 [PMID: 1535557 DOI: 10.1016/0092-8674(92)90644-R]
- 6 Kubbutat MH, Jones SN, Vousden KH. Regulation of p53 stability by Mdm2. *Nature* 1997; 387: 299-303 [PMID: 9153396 DOI: 10.1038/387299a0]
- 7 张亚飞, 张安然, 章必成, 吴婷婷, 时永全, 赵勇, 刘健, 杨波, 饶智国, 高建飞. p53和MDM2在胃腺癌组织中的表达及意义. *医学研究杂志* 2013; 42: 23-25
- 8 Gustafsson B, Stål O, Gustafsson B. Overexpression of MDM2 in acute childhood lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 519-526 [PMID: 9842645 DOI: 10.3109/08880019809018313]
- 9 Cahilly-Snyder L, Yang-Feng T, Francke U, George DL. Molecular analysis and chromosomal mapping of amplified genes isolated from a transformed mouse 3T3 cell line. *Somat Cell Mol Genet* 1987; 13: 235-244 [PMID: 3474784 DOI: 10.1007/BF01535205]
- 10 de Oca Luna RM, Tabor AD, Eberspaecher H, Hulboy DL, Worth LL, Colman MS, Finlay CA, Lozano G. The organization and expression of the mdm2 gene. *Genomics* 1996; 33: 352-357 [PMID: 8660994 DOI: 10.1006/geno.1996.0210]
- 11 Léveillard T, Gorry P, Niederreither K, Wasylyk B. MDM2 expression during mouse embryogenesis and the requirement of p53. *Mech Dev* 1998; 74: 189-193 [PMID: 9651526 DOI: 10.1016/S0925-4773(98)00074-4]
- 12 Wade M, Wang YV, Wahl GM. The p53 orchestra: Mdm2 and Mdmx set the tone. *Trends Cell Biol* 2010; 20: 299-309 [PMID: 20172729 DOI: 10.1016/j.tcb.2010.01.009]
- 13 Wei J, Yang Y, Lu M, Xu L, Liu F, Yuan Z, Bao Q, Jiang Z, Xu X, Guo X, Zhang X, You Q, Sun H. Escape, or Vanish: Control the Fate of p53 through MDM2-Mediated Ubiquitination. *Anticancer Agents Med Chem* 2015; 16: 174-189 [PMID: 26343143 DOI: 10.2174/1871520615666150907093358]
- 14 Coutts AS, Adams CJ, La Thangue NB. p53 ubiquitination by Mdm2: a never ending tail? *DNA Repair (Amst)* 2009; 8: 483-490 [PMID: 19217357 DOI: 10.1016/j.dnarep.2009.01.008]
- 15 Brooks CL, Gu W. p53 ubiquitination: Mdm2 and beyond. *Mol Cell* 2006; 21: 307-315 [PMID: 16455486 DOI: 10.1016/j.molcel.2006.01.020]
- 16 Love IM, Grossman SR. It Takes 15 to Tango: Making Sense of the Many Ubiquitin Ligases of p53. *Genes Cancer* 2012; 3: 249-263 [PMID: 23150758 DOI: 10.1177/1947601912455198]
- 17 Fang S, Jensen JP, Ludwig RL, Vousden KH, Weissman AM. Mdm2 is a RING finger-dependent ubiquitin protein ligase for itself and p53. *J Biol Chem* 2000; 275: 8945-8951 [PMID: 10722742 DOI: 10.1074/jbc.275.12.8945]
- 18 Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 1997; 387: 296-299 [PMID: 9153395 DOI: 10.1038/387296a0]
- 19 Montes de Oca Luna R, Wagner DS, Lozano G. Rescue of early embryonic lethality in mdm2-deficient mice by deletion of p53. *Nature* 1995; 378: 203-206 [PMID: 7477326 DOI: 10.1038/378203a0]
- 20 Zhang H. MDM2 oncogene as a novel target for human cancer therapy. *Curr Pharm Des* 2000; 6: 393-416 [PMID: 10788589 DOI: 10.2174/1381612003400911]
- 21 Fakharzadeh SS, Trusko SP, George DL. Tumorigenic potential associated with enhanced expression of a gene that is amplified in a mouse tumor cell line. *EMBO J* 1991; 10: 1565-1569 [PMID: 2026149]
- 22 Warner JR, McIntosh KB. How common are extraribosomal functions of ribosomal proteins? *Mol Cell* 2009; 34: 3-11 [PMID: 19362532 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.03.006]
- 23 Jin A, Itahana K, O'Keefe K, Zhang Y. Inhibition of HDM2 and activation of p53 by ribosomal protein L23. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 7669-7680 [PMID: 15314174 DOI: 10.1128/MCB.24.17.7669-7680.2004]
- 24 Dai MS, Zeng SX, Jin Y, Sun XX, David L, Lu H. Ribosomal protein L23 activates p53 by inhibiting MDM2 function in response to ribosomal perturbation but not to translation inhibition. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 7654-7668 [PMID: 15314173]
- 25 Zhang Y, Shi Y, Li X, Du W, Luo G, Gou Y, Wang X, Guo X, Liu J, Ding J, Wu K, Fan D. Inhibition of the p53-MDM2 interaction by adenovirus delivery of ribosomal protein L23 stabilizes p53 and induces cell cycle arrest and apoptosis in gastric cancer. *J Gene Med* 2010; 12: 147-156 [PMID: 20020415 DOI: 10.1002/jgm.1424]
- 26 Zhang YF, Zhang BC, Zhang AR, Wu TT, Liu J, Yu LF, Wang WX, Gao JF, Fang DC, Rao ZG. Co-transduction of ribosomal protein L23 enhances the therapeutic efficacy of adenoviral-mediated p53 gene transfer in human gastric cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 1989-1995 [PMID: 23933826 DOI: 10.3892/or.2013.2663]
- 27 Bond GL, Hu W, Levine AJ. MDM2 is a central node in the p53 pathway: 12 years and counting. *Curr Cancer Drug Targets* 2005; 5: 3-8 [PMID: 15720184 DOI: 10.2174/1568009053332627]
- 28 Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992; 358: 80-83 [PMID: 1614537]
- 29 Horie S, Endo K, Kawasaki H, Terada T. Overexpression of MDM2 protein in intrahepatic cholangiocarcinoma: relationship with p53 overexpression, Ki-67 labeling, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2000; 437: 25-30 [PMID: 10963376 DOI: 10.1007/s004280000201]
- 30 Hall PA, Ray A, Lemoine NR, Midgley CA, Krausz T, Lane DP. p53 immunostaining as a marker of malignant disease in diagnostic cytopathology. *Lancet* 1991; 338: 513 [PMID: 1678471]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



miR-135b、LZTS1、 β -catenin在胰腺癌中的表达及临床意义

张炳丽, 王春峰, 周琳, 张连峰

张炳丽, 王春峰, 周琳, 张连峰, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

张炳丽, 主要从事胰腺疾病方面的研究。

作者贡献分布: 此课题立题由张炳丽、周琳及张连峰完成; 设计由张炳丽、王春峰及张连峰完成; 研究过程由张炳丽与张连峰完成; 数据收集分析及论文撰写由张炳丽完成; 实验指导及论文修改由周琳与张连峰完成。

通讯作者: 张连峰, 教授, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。
 zhanglf3366@163.com

收稿日期: 2015-11-19

修回日期: 2015-12-18

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Clinical significance of expression of miR-135b, LZTS1 and β -catenin in pancreatic cancer

Bing-Li Zhang, Chun-Feng Wang, Lin Zhou, Lian-Feng Zhang

Bing-Li Zhang, Chun-Feng Wang, Lin Zhou, Lian-Feng Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Lian-Feng Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zhanglf3366@163.com

Received: 2015-11-19

Revised: 2015-12-18

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To detect the expression of miR-135b, LZTS1 and β -catenin in pancreatic cancer in an attempt to explore their clinical significance.

METHODS: Locked nucleic acid *in situ* hybridization (ISH) and immunohistochemistry were used to detect the expression of miR-135b, LZTS1 and β -catenin proteins in 70 pancreatic cancer tissues and adjacent normal tissues, respectively.

RESULTS: The positive rate of miR-135b in pancreatic cancer was higher than that in adjacent tissues (71.4% vs 42.9%, $P = 0.001$). The positive rates of LZTS1 and β -catenin proteins in pancreatic cancer were significantly lower than those in adjacent tissues (34.3% vs 68.6%, 34.3% vs 74.3%, $P < 0.05$). Expression of miR-135b had a negative correlation with that of LZTS1 in pancreatic cancer ($r = -0.61$, $P < 0.05$), but miR-135b expression had no significant correlation with β -catenin ($r = 0.06$, $P > 0.05$). LZTS1 expression had a positive correlation with that of β -catenin ($r = 0.37$, $P < 0.05$). Expression of miR-135b, LZTS1 and β -catenin was closely related with lymph node metastasis and clinical stage ($P < 0.05$), but had no correlation with patient age, sex, tumor site or histological grade ($P > 0.05$).

CONCLUSION: miR-135b is highly expressed in pancreatic cancer, while the expression of LZTS1 and β -catenin is decreased. Up-regulated expression of miR-135b may participate in the development of pancreatic

■背景资料

胰腺癌是一种恶性程度较高, 预后较差的消化系统肿瘤, 其发生发展受多基因多步骤调控。miRNAs作为一种调控分子, 在多种肿瘤的发生发展中起着重要作用。miR-135b通过调控下游靶基因LZTS1的表达, 影响多种恶性肿瘤的生物学行为, 但在胰腺癌中的研究鲜见报道。

■同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

■ 研究前沿

大量的研究显示 miR-135b 与多种恶性肿瘤的发展密切相关, 但其对胰腺癌发生发展有何作用及具体机制如何鲜见报道。在胰腺癌中 LZTS1 与 miR-135b 是否为直接调控关系, 以及通过调控 LZTS1 的表达怎样影响信号通路的转导, 有待学者们更深入的研究与解决, 为以后胰腺癌的治疗提供新的治疗靶点及思路。

cancer by down-regulating the expression of LZTS1 protein.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; miR-135b; LZTS1; β -catenin; *In situ* hybridization; Immunohistochemistry

Zhang BL, Wang CF, Zhou L, Zhang LF. Clinical significance of expression of miR-135b, LZTS1 and β -catenin in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 521-527 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/521.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.521>

摘要

目的: 探讨 miR-135b、LZTS1 及 β -catenin 在胰腺癌中的表达意义及三者之间的相关性。

方法: 分别采用锁定核酸原位杂交技术 (LNA-ISH) 和免疫组织化学法检测 miR-135b、LZTS1 和 β -catenin 蛋白在 70 例胰腺癌及相应癌旁组织中的表达情况。

结果: miR-135b 在胰腺癌中的表达率高于癌旁正常组织 (71.4% vs 42.9%, $P = 0.001$), LZTS1、 β -catenin 蛋白在胰腺癌中的表达率均低于癌旁正常组织 (34.3% vs 68.6%、34.3% vs 74.3%, $P < 0.05$)。在胰腺癌组织中 miR-135b 与 LZTS1 的表达水平呈负相关 ($r = -0.61$, $P < 0.05$), 与 β -catenin 无相关性 ($r = 0.06$, $P > 0.05$); LZTS1 与 β -catenin 呈正相关 ($r = 0.37$, $P < 0.05$), 且 miR-135b、LZTS1 和 β -catenin 的阳性表达水平与胰腺癌的临床分期及淋巴结转移密切相关 ($P < 0.05$), 与胰腺癌患者年龄、性别、肿瘤部位及组织学分级无关 ($P > 0.05$)。

结论: miR-135b 在胰腺癌中表达升高, LZTS1 与 β -catenin 在胰腺癌中表达减少, 并且表达升高的 miR-135b 可能通过下调 LZTS1 基因表达而参与了胰腺癌的发生发展。

© 2016 年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; miR-135b; LZTS1; β -catenin; 原位杂交; 免疫组织化学

核心提示: 在胰腺癌组织中 miR-135b 表达显著上调, LZTS1 和 β -catenin 蛋白表达显著下调, 且 miR-135b 与 LZTS1 呈负相关, LZTS1 与 β -catenin 呈正相关, 均与 TNM 分期有关, 提示在胰腺癌中

miR-135b 通过下调 LZTS1 的表达, 导致 β -catenin 向核内转移, 促发上皮间质转化并激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 对胰腺癌的发生发展有着重要作用。

张炳丽, 王春峰, 周琳, 张连峰. miR-135b、LZTS1、 β -catenin 在胰腺癌中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 521-527 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/521.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.521>

0 引言

胰腺癌是一种恶性度高、预后差的恶性肿瘤, 5 年生存率 $< 5\%$, 其发生发展受多基因多步骤调控^[1]。LZTS1 作为一种潜在的抑癌基因, 通过上调 β -catenin 蛋白的表达间接抑制上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 从而抑制肿瘤侵袭、转移^[2]。但其在许多肿瘤如肺癌^[3,4]、胃癌^[5]、膀胱癌^[6]、乳腺癌^[7-9]、结肠癌^[10] 等中表达减少。miRNAs 作为一种可以调控编码基因表达的小 RNA 分子, 参与一系列如细胞增殖、分化、侵袭、转移及凋亡等生物学过程^[11,12]。近年来许多研究^[13-17] 发现, miR-135b 在多种类型恶性肿瘤中表达上调, 起原癌基因作用, 并且能够通过下调 LZTS1 蛋白的表达而抑制肿瘤形成^[3,18,19]。同时 Munding 等^[20]、Brand 等^[21] 也检测到 miR-135b 在胰腺癌中表达上调, 但 miR-135b 与 LZTS1 及 β -catenin 蛋白之间的关系尚不清楚。本实验旨在研究 miR-135b、LZTS1 及 β -catenin 蛋白在胰腺癌中的表达及其与胰腺癌临床病理关系, 初步探讨三者胰腺癌中的作用及相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 选择 2011-01/2014-12 郑州大学第一附属医院经手术切除的胰腺癌组织标本及对照的癌旁组织标本各 70 例。所有标本术前未经放疗、化疗及免疫治疗, 且经 2 名病理医师证实均为胰腺导管腺癌。标本均经常规固定后规范取材, 切片厚度为 3 μm 。70 例胰腺癌病例中, 男性 48 例, 女性 22 例, 平均年龄 36-81 岁 (57.4 岁 $\pm$ 10.3 岁)。肿瘤部位: 胰头 40 例, 胰体尾 30 例。病理分级: 高分化 10 例, 中分化 44 例, 低分化 16 例。临床分期: I - II 期 44 例, III 期 16 例, IV 期 10 例。有淋巴结转移 38 例, 无淋巴结转移 32 例。miR-135b 探针购自丹麦 Exiqon 公司, 兔抗人

表 1 miR-135b、LZTS1和 β -catenin在胰腺癌及癌旁正常组织中的表达比较

组织学类型	miR-135b				LZTS1				β -catenin			
	+	-	χ^2 值	P值	+	-	χ^2 值	P值	+	-	χ^2 值	P值
胰腺癌组织	50	20	11.67	0.001	24	46	16.47	0.000	24	46	22.57	0.000
癌旁正常组织	30	40			48	22			52	18		

LZTS1、 β -catenin多克隆抗体分别购自北京博奥森和美国Santa Cruz公司, 抗地高辛抗体、NBT/BCIP等试剂购自武汉博士德公司, SP免疫组织化学试剂盒及DAB显色剂等购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 锁定核酸原位杂交染色: 组织切片脱蜡脱水, 于37℃蛋白酶K消化15 min, 漂洗后4%多聚甲醛固定15 min, 53℃预杂交2 h后, 地高辛标记的miR-135b探针(20 nmol/L)于53℃恒温水浴锅中杂交过夜, 严格洗涤, 常温封闭30 min后加抗地高辛抗体(1:800)室温孵育2 h, NBT/BCIP黑暗中显色2-8 h, 核固红复染、脱水、透明及封片。去除探针作为阴性对照。

结果评分^[22]: 以出现蓝色或蓝紫色颗粒为阳性信号, 按阳性细胞数 $\geq 10\%$ 为1分, $<10\%$ 为0分, 按着色细胞染色强度分: 无表达或低表达为0分, 中等强度或强表达为1分, 两项积分乘积为0表示阴性(-), 1分为阳性(+).

1.2.2 免疫组织化学SP法染色: 一抗均采用工作液(LZTS1以1:300稀释, β -catenin以1:100稀释), PBS作为阴性对照, 在相同条件下进行SP染色。按说明书步骤进行操作, 组织切片常规脱蜡脱水, 经SP染色, 然后DAB显色、苏木素复染、脱水、透明、封片。结果评分^[23]: 以出现棕黄色颗粒为阳性信号, 按阳性细胞所占百分比与着色强度进行评分: (1)按染色强度打分: 0分为无色, 1分为淡黄色, 2分为棕黄色, 3分为棕褐色; (2)按阳性细胞所占的百分比打分: 0分为阴性, 1分为阳性细胞 $\leq 10\%$, 2分为11%-50%, 3分为51%-75%, 4分为 $>75\%$ 。染色强度与阳性细胞百分比的乘积 >3 分为阳性(+), ≤ 3 分为阴性(-)。

统计学处理 应用SPSS17.0软件进行统计分析, 癌组织与癌旁正常组织中miR-135b、LZTS1及 β -catenin的表达差异以及三者与患者临床病理特征的关系采用 χ^2 检验, 以及三者之间的相关性采用Spearman相关分析, 检验水准

$\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-135b、LZTS1及 β -catenin蛋白在胰腺癌及癌旁正常组织中的表达情况 原位杂交结果显示, 蓝色或蓝紫色为阳性信号, 定位于胞浆及部分胞核; 免疫组织化学结果显示, LZTS1和 β -catenin阳性显色呈棕黄色或棕褐色, 定位于胞浆和胞膜(图1)。在胰腺癌组织和癌旁正常组织中, miR-135b、LZTS1蛋白、 β -catenin蛋白的阳性表达率分别为[71.4%(50/70) vs 42.9%(30/70)]、[34.3%(24/70) vs 68.6%(48/70)]、[34.3%(24/70) vs 74.3%(52/70)], 三者各自在胰腺癌及癌旁组织中的表达水平差异均具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 miR-135b、LZTS1及 β -catenin蛋白之间相关性分析 Spearman相关分析显示, miR-135b与LZTS1在胰腺癌组织中的表达水平呈负相关($r = -0.61$, $P < 0.05$), LZTS1与 β -catenin在胰腺癌中的表达水平呈正相关($r = 0.37$, $P < 0.05$), miR-135b与 β -catenin在胰腺癌中的表达水平无相关性($r = 0.06$, $P > 0.05$)(表2)。

2.3 miR-135b、LZTS1和 β -catenin蛋白表达水平与胰腺癌临床病理参数的关系 miR-135b、LZTS1及 β -catenin表达水平与胰腺癌的临床分期、淋巴结转移相关(均 $P < 0.05$), 与胰腺癌患者年龄、性别、肿瘤部位及分化程度无关(均 $P > 0.05$)(表3)。

3 讨论

miRNAs是一类长度约21个核苷酸的非编码单链小RNA分子, 能够通过与靶基因mRNA的3'-非翻译区互补配对而降解或抑制靶基因表达, 广泛存在于动植物中。许多研究显示差异表达的miRNAs在肿瘤中发挥着类似原癌基因或抑癌基因的作用, 并能通过作用于下游靶基因直接或间接影响相关的信号通路, 对肿瘤的发生、发展以及转移产生重要的作用^[24]。目前

■ 相关报道

目前已有研究证实LZTS1在许多恶性肿瘤中表达减少, 即LZTS1作为miR-135b的靶基因对肿瘤的发生发展密切相关, 但对于其在胰腺癌中的表达及作用研究的甚少。

创新亮点

本文通过锁核原位杂交技术和免疫组织化学方法分别检测了miR-135b、LZTS1及 β -catenin蛋白在胰腺癌中的表达, 探讨对胰腺癌发生发展的作用机制, 为胰腺癌的诊断及治疗提供新的方向.

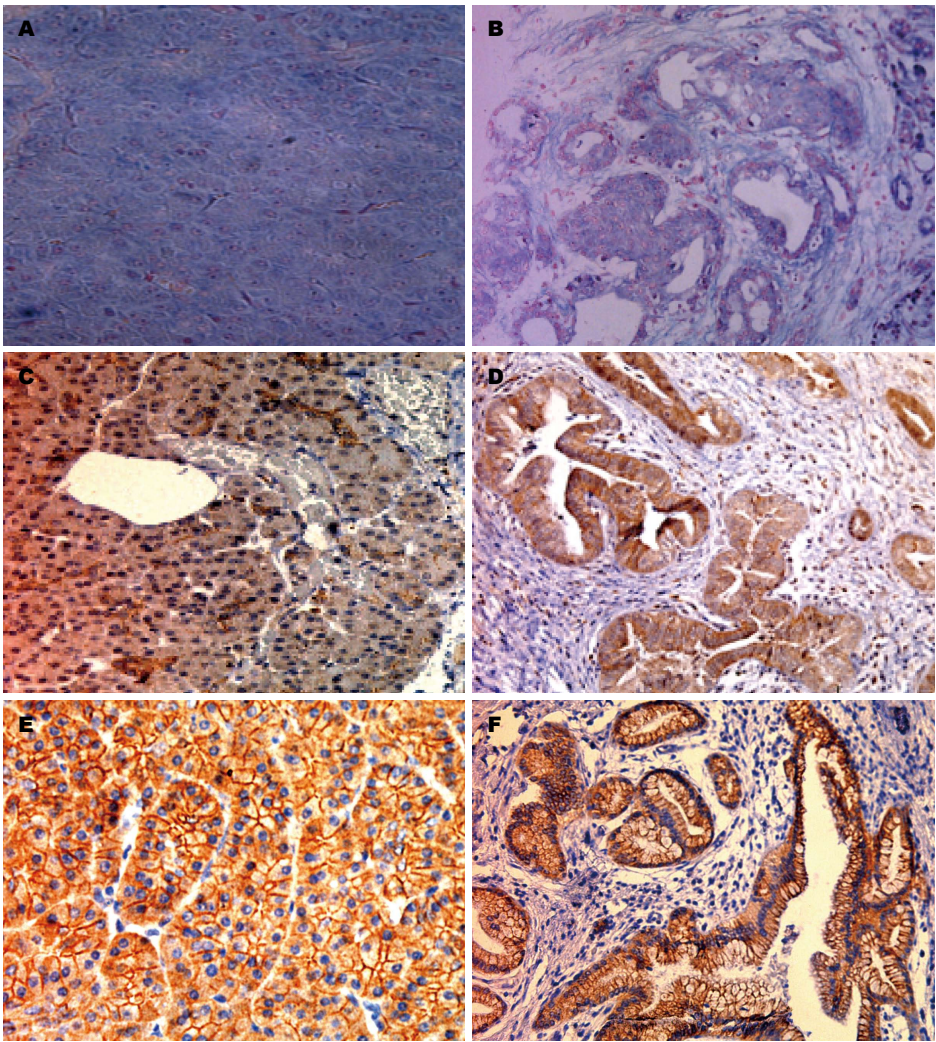


图 1 miR-135b、LZTS1及 β -catenin在胰腺癌组织和癌旁正常组织中的表达. A: miR-135b在癌旁正常组织中阳性表达($\times 400$); B: miR-135b在癌组织中阳性表达($\times 200$); C: LZTS1在癌旁正常组织中阳性表达($\times 400$); D: LZTS1在癌组织中阳性表达($\times 200$); E: β -catenin在癌旁正常组织中阳性表达($\times 400$); F: β -catenin在癌组织中阳性表达($\times 200$).

表 2 miR-135b、LZTS1和 β -catenin三者之间的相关性分析

	LZTS1				β -catenin			
	+	-	P值	r值	+	-	P值	r值
miR-135b			0.000	-0.61			0.633	0.06
+	8	42			18	32		
-	16	4			6	14		
β -catenin			0.002	0.37				
+	14	10						
-	10	36						

已有研究表明miR-135b在非小细胞肺癌中高表达, 通过下调下游靶基因*LAST2*而间接调控Hippo信号, 促进肿瘤侵袭及转移^[3]. Aakula等^[13]也报道miR-135b通过调控Era、AR和HIF1AN表达, 促进乳腺癌和前列腺癌细胞的生长及侵袭. 因此, miR-135b在多种肿瘤中表达上调, 通

过作用于下游靶基因而调控信号的转导, 参与肿瘤的形成与发展.

*LZTS1*基因是Ishii等^[25]于1999年对原发性食管癌进行研究时利用微卫星技术发现一段全长约1.5 Mb, 位于人类染色体8p21.3的D8S261位点附近的一段基因. 许多研究发现,

表 3 miR-135b和LZTS1的表达水平与胰腺癌临床病理参数的关系

病理参数	n	miR-135b				LZTS1				β -catenin			
		+	-	χ^2 值	P值	+	-	χ^2 值	P值	+	-	χ^2 值	P值
年龄(岁)				0.09	0.76			3.57	0.06			0.21	0.88
<50	30	22	8			14	16			10	20		
≥ 50	40	28	12			10	30			14	26		
性别				0.03	0.87			0.70	0.41			0.06	0.80
男	48	34	14			18	30			16	32		
女	22	16	6			6	16			8	14		
肿瘤部位				0.58	0.45			1.35	0.25			1.35	0.24
头	40	30	10			16	24			16	24		
体尾	30	20	10			8	22			8	22		
分化程度				2.89 ¹	0.24 ¹			0.84 ¹	0.66 ¹			3.97 ¹	0.14 ¹
高	10	6	4			4	6			6	4		
中	44	30	14			16	28			12	32		
低	16	14	2			4	12			6	10		
临床分期				8.84 ¹	0.00 ¹			21.58 ¹	0.00 ¹			12.98 ¹	0.00 ¹
I-II	44	26	18			24	20			22	22		
III-IV	26	24	2			0	26			2	24		
淋巴结转移				17.41	0.00			12.62	0.00			20.83	0.00
有	38	35	3			6	32			4	34		
无	32	15	17			18	14			20	12		

¹确切概率法。

*LZTS1*基因在人体的正常组织中广泛表达,但在50%以上的肿瘤细胞中表达下调或缺失,因此*LZTS1*在许多肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用。Lin等^[3]、Olasz等^[18]研究表明miR-135b可通过直接下调下游*LZTS1*靶基因的表达,进而促进肿瘤的侵袭及转移,研究^[25-27]发现, *LZTS1*^{-/-}的癌细胞系转染*LZTS1*后,细胞周期阻滞于S-G₂/M期,推测*LZTS1*可能通过与Cdk1的相互作用而控制cyclineB1/Cdk1复合物在S-G₂/M期的稳定性,从而抑制细胞生长及肿瘤形成。Wang等^[2]研究表明了*LZTS1*通过上调EMT相关分子: E-adherin、 β -catenin在胞膜中的表达,从而抑制细胞转移。 β -catenin作为连环蛋白家族成员之一,主要定位于细胞膜,与细胞膜上的E-adherin形成复合物,维持细胞间的黏附及细胞骨架的稳定性,并减弱上皮细胞的迁移能力。EMT发生可促进 β -catenin在胞浆内异常蓄积,进而激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进肿瘤的发生、发展^[28]。

为初步探讨miR-135b、*LZTS1*和 β -catenin在胰腺癌中的表达情况及与胰腺癌临床病理特征的关系,本研究结果显示,miR-135b在胰腺癌组织中的表达明显高于癌旁正

常组织, *LZTS1*和 β -catenin蛋白在胰腺癌组织中的表达明显下降。Cao等^[29]、Ji等^[30]研究表明 β -catenin在胰腺癌中的表达低于对照的正常细胞,在胰腺癌的发展中参与了重要的作用。同时miR-135b、*LZTS1*和 β -catenin的阳性表达水平均与胰腺癌的临床分期及淋巴结转移密切相关, TNM分期越高、有淋巴结转移时, miR-135b阳性表达率越高,相反, *LZTS1*和 β -catenin的表达水平降低。此外,相比于中高分化胰腺癌,低分化胰腺癌中miR-135b水平升高,而*LZTS1*水平呈降低趋势,提示高表达的*miR-135b*作为癌基因及低表达的*LZTS1*作为抑癌基因,可能协同参与了胰腺癌的侵袭及转移过程。本研究还发现, miR-135b的表达水平与*LZTS1*的表达水平呈负相关关系,与Lin等^[3]的研究结果一致,而*LZTS1*与 β -catenin的表达水平呈正相关关系,因此我们推测在胰腺癌中过表达的miR-135b可能通过直接负性调控抑癌基因*LZTS1*的表达,导致EMT相关分子: E-adherin、 β -catenin在胞膜中表达下降, β -catenin在胞浆中异常聚集,促进EMT的发生并激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进胰腺癌的发生发展,但其具体的作用机制有待于进一步

应用要点

本研究发现miR-135b可能通过下调*LZTS1*的表达,间接促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)并激活Wnt/ β -catenin信号通路,这为大家可通过干预某一环节防治胰腺癌提供可能。

■名词解释

上皮间质转化(EMT): 指上皮细胞在形态学上发生向间(充)质细胞表型的转化并获得迁移的能力, 是正常发育、伤口愈合以及恶性上皮肿瘤发生的基础。

的研究与验证, 从而为胰腺癌疾病的诊断及临床治疗开辟新的思路。

4 参考文献

- 1 Cho IR, Koh SS, Malilas W, Srisuttee R, Moon J, Choi YW, Horio Y, Oh S, Chung YH. SIRT1 inhibits proliferation of pancreatic cancer cells expressing pancreatic adenocarcinoma up-regulated factor (PAUF), a novel oncogene, by suppression of β -catenin. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 423: 270-275 [PMID: 22640743 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.05.107]
- 2 Wang XX, Zhu Z, Su D, Lei T, Wu X, Fan Y, Li X, Zhao J, Fu L, Dong JT, Fu L. Down-regulation of leucine zipper putative tumor suppressor 1 is associated with poor prognosis, increased cell motility and invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition characteristics in human breast carcinoma. *Hum Pathol* 2011; 42: 1410-1419 [PMID: 21419475 DOI: 10.1016/j.humpath.2010.12.007]
- 3 Lin CW, Chang YL, Chang YC, Lin JC, Chen CC, Pan SH, Wu CT, Chen HY, Yang SC, Hong TM, Yang PC. MicroRNA-135b promotes lung cancer metastasis by regulating multiple targets in the Hippo pathway and LZTS1. *Nat Commun* 2013; 4: 1877 [PMID: 23695671 DOI: 10.1038/ncomms2876]
- 4 Nonaka D, Fabbri A, Roz L, Mariani L, Vecchione A, Moore GW, Tavecchio L, Croce CM, Sozzi G. Reduced FEZ1/LZTS1 expression and outcome prediction in lung cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 1207-1212 [PMID: 15735004]
- 5 Vecchione A, Ishii H, Shiao YH, Trapasso F, Rugge M, Tamburrino JF, Murakumo Y, Alder H, Croce CM, Baffa R. Fez1/Lzts1 alterations in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1546-1552 [PMID: 11410489]
- 6 Vecchione A, Ishii H, Baldassarre G, Bassi P, Trapasso F, Alder H, Pagano F, Gomella LG, Croce CM, Baffa R. FEZ1/LZTS1 is down-regulated in high-grade bladder cancer, and its restoration suppresses tumorigenicity in transitional cell carcinoma cells. *Am J Pathol* 2002; 160: 1345-1352 [PMID: 11943719 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62561-8]
- 7 Tysnes BB, Satran HA, Mork SJ, Margaryan NV, Eide GE, Petersen K, Strizzi L, Hendrix MJ. Age-Dependent Association between Protein Expression of the Embryonic Stem Cell Marker Cripto-1 and Survival of Glioblastoma Patients. *Transl Oncol* 2013; 6: 732-741 [PMID: 24466376 DOI: 10.1593/tlo.13523]
- 8 Lovat F, Ishii H, Schiappacassi M, Fassan M, Barbareschi M, Galligioni E, Gasparini P, Baldassarre G, Croce CM, Vecchione A. LZTS1 downregulation confers paclitaxel resistance and is associated with worse prognosis in breast cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 970-977 [PMID: 24448468 DOI: 10.18632/oncotarget.1630]
- 9 Wang XX, Liu BB, Wu X, Su D, Zhu Z, Fu L. Loss of Leucine Zipper Putative Tumor Suppressor 1 (LZTS1) Expression Contributes to Lymph Node Metastasis of Breast Invasive Micropapillary Carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 1021-1026

[PMID: 25813822 DOI: 10.1007/s12253-015-9923-x]

- 10 Zhou W, He MR, Jiao HL, He LQ, Deng DL, Cai JJ, Xiao ZY, Ye YP, Ding YQ, Liao WT, Liu SD. The tumor-suppressor gene LZTS1 suppresses colorectal cancer proliferation through inhibition of the AKT-mTOR signaling pathway. *Cancer Lett* 2015; 360: 68-75 [PMID: 25667121 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.004]
- 11 Guo R, Gu J, Zhang Z, Wang Y, Gu C. MicroRNA-410 functions as a tumor suppressor by targeting angiotensin II type 1 receptor in pancreatic cancer. *IUBMB Life* 2015; 67: 42-53 [PMID: 25646808 DOI: 10.1002/iub.1342]
- 12 Yu C, Wang M, Li Z, Xiao J, Peng F, Guo X, Deng Y, Jiang J, Sun C. MicroRNA-138-5p regulates pancreatic cancer cell growth through targeting FOXC1. *Cell Oncol (Dordr)* 2015; 38: 173-181 [PMID: 25875420 DOI: 10.1007/s13402-014-0200-x]
- 13 Aakula A, Leivonen SK, Hintsanen P, Aittokallio T, Ceder Y, Børresen-Dale AL, Perälä M, Östling P, Kallioniemi O. MicroRNA-135b regulates ER α , AR and HIF1AN and affects breast and prostate cancer cell growth. *Mol Oncol* 2015; 9: 1287-1300 [PMID: 25907805 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.03.001]
- 14 Pei H, Jin Z, Chen S, Sun X, Yu J, Guo W. MiR-135b promotes proliferation and invasion of osteosarcoma cells via targeting FOXO1. *Mol Cell Biochem* 2015; 400: 245-252 [PMID: 25416447 DOI: 10.1007/s11010-014-2281-2]
- 15 Östling P, Leivonen SK, Aakula A, Kohonen P, Mäkelä R, Hagman Z, Edsjö A, Kangaspeksa S, Edgren H, Nicorici D, Bjartell A, Ceder Y, Perälä M, Kallioniemi O. Systematic analysis of microRNAs targeting the androgen receptor in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2011; 71: 1956-1967 [PMID: 21343391 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2421]
- 16 He YQ, Sheng JQ, Ling XL, Fu L, Jin P, Yen L, Rao J. Estradiol regulates miR-135b and mismatch repair gene expressions via estrogen receptor- β in colorectal cells. *Exp Mol Med* 2012; 44: 723-732 [PMID: 23143558 DOI: 10.3858/emmm.2012.44.12.079]
- 17 Wu W, Wang Z, Yang P, Yang J, Liang J, Chen Y, Wang H, Wei G, Ye S, Zhou Y. MicroRNA-135b regulates metastasis suppressor 1 expression and promotes migration and invasion in colorectal cancer. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 249-259 [PMID: 24343340 DOI: 10.1007/s11010-013-1916-z]
- 18 Olasz EB, Seline LN, Schock AM, Duncan NE, Lopez A, Lazar J, Flister MJ, Lu Y, Liu P, Sokumbi O, Harwood CA, Proby CM, Neuburg M, Lazarova Z. MicroRNA-135b Regulates Leucine Zipper Tumor Suppressor 1 in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0125412 [PMID: 25938461 DOI: 10.1371/journal.pone.0125412]
- 19 Zhang Y, Wang Y, Guo Y, Liao Z, Xu R, Ruan Z. [miR-135b promotes the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma cells]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2015; 31: 1316-1321 [PMID: 26429530]
- 20 Munding JB, Adai AT, Maghnouj A, Urbanik A, Zöllner H, Liffers ST, Chromik AM, Uhl W,

- Szafranska-Schwarzbach AE, Tannapfel A, Hahn SA. Global microRNA expression profiling of microdissected tissues identifies miR-135b as a novel biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2012; 131: E86-E95 [PMID: 21953293 DOI: 10.1002/ijc.26466]
- 21 Brand RE, Adai AT, Centeno BA, Lee LS, Rateb G, Vignesh S, Menard C, Wiechowska-Kozłowska A, Boldys H, Hartleb M, Sanders MK, Munding JB, Tannapfel A, Hahn SA, Stefańczyk L, Tsongalis GJ, Whitcomb DC, Conwell DL, Morisset JA, Gardner TB, Gordon SR, Suriawinata AA, Lloyd MB, Wylie D, Labourier E, Andruss BF, Szafranska-Schwarzbach AE. A microRNA-based test improves endoscopic ultrasound-guided cytologic diagnosis of pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1717-1723 [PMID: 24662333 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.02.038]
 - 22 范瑞琦, 王晟, 揭克敏, 熊小亮, 肖影群, 贺晓菊, 刘卓琦, 罗达亚. 原位杂交检测microRNA205在乳腺癌中的表达. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2014; 23: 16-19
 - 23 赵醒, 李春辉, 张燕, 王嘉旭. FEZ1蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及其意义. *中国医药科学* 2012; 10: 132-133
 - 24 Zhang L, Huang J, Yang N, Greshock J, Megraw MS, Giannakakis A, Liang S, Naylor TL, Barchetti A, Ward MR, Yao G, Medina A, O'Brien-Jenkins A, Katsaros D, Hatzigeorgiou A, Gimotty PA, Weber BL, Coukos G. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9136-9141 [PMID: 16754881]
 - 25 Ishii H, Baffa R, Numata SI, Murakumo Y, Rattan S, Inoue H, Mori M, Fidanza V, Alder H, Croce CM. The FEZ1 gene at chromosome 8p22 encodes a leucine-zipper protein, and its expression is altered in multiple human tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3928-3933 [PMID: 10097140 DOI: 10.1073/pnas.96.7.3928]
 - 26 Vecchione A, Baldassarre G, Ishii H, Nicoloso MS, Belletti B, Petrocca F, Zanasi N, Fong LY, Battista S, Guarnieri D, Baffa R, Alder H, Farber JL, Donovan PJ, Croce CM. Fez1/Lzts1 absence impairs Cdk1/Cdc25C interaction during mitosis and predisposes mice to cancer development. *Cancer Cell* 2007; 11: 275-289 [PMID: 17349584]
 - 27 Vecchione A, Croce CM, Baldassarre G. Fez1/Lzts1 a new mitotic regulator implicated in cancer development. *Cell Div* 2007; 2: 24 [PMID: 17718912 DOI: 10.1186/1747-1028-2-1]
 - 28 Guo Q, Qin W. DKK3 blocked translocation of β -catenin/EMT induced by hypoxia and improved gemcitabine therapeutic effect in pancreatic cancer Bxpc-3 cell. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 2832-2841 [PMID: 26395974 DOI: 10.1111/jcmm.12675]
 - 29 Cao C, Sun L, Mo W, Sun L, Luo J, Yang Z, Ran Y. Quercetin Mediates β -Catenin in Pancreatic Cancer Stem-Like Cells. *Pancreas* 2015; 44: 1334-1339 [PMID: 26284537 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000400]
 - 30 Ji M, Fan D, Yuan L, Zhang Y, Dong W, Peng X. EBP50 inhibits pancreatic cancer cell growth and invasion by targeting the β -catenin/E-cadherin pathway. *Exp Ther Med* 2015; 10: 1311-1316 [PMID: 26622484]

同行评价

本文研究了miR-135b、LZTS1、 β -catenin在胰腺癌中的表达,并初步探讨了上述3个分子间的表达相关性,具有一定的创新性和临床潜在应用价值。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



不可切除胃癌“转化治疗”的临床进展

马连港, 郝洪庆, 陈凛

■背景资料

不可切除胃癌病例初诊时病期已晚、难以根治性切除, 目前国际胃癌诊疗指南推荐以全身化疗为主的姑息治疗方式, 但其中位生存期仅有5-12 mo, 5年生存率约10%, 远低于可行根治性手术的进展期胃癌病例。

马连港, 郝洪庆, 陈凛, 中国人民解放军总医院普通外科北京市 100853

马连港, 医师, 主要从事胃肠道恶性肿瘤的研究。

作者贡献分布: 马连港负责文献调研及文章撰写; 郝洪庆负责文章修改及内容补充; 陈凛提出文章构想及主体设计。

通讯作者: 陈凛, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院普通外科。
chenlinbj@sina.com

收稿日期: 2015-10-06

修回日期: 2015-12-22

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Conversion therapy for unresectable gastric cancer

Lian-Gang Ma, Hong-Qing Xi, Lin Chen

Lian-Gang Ma, Hong-Qing Xi, Lin Chen, Department of General Surgery, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

Correspondence to: Lin Chen, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Chinese People's Liberation Army General Hospital, 28 Fuxing Road, Beijing 100853, China. chenlinbj@sina.com

Received: 2015-10-06

Revised: 2015-12-22

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

Unresectable gastric cancer cases are often diagnosed at a far advanced stage, which are hard to resect radically and suffer a poor prognosis. Therefore, palliative chemotherapy is recommended as the main treatment by the current clinical guidelines for gastric

cancer. Fortunately, in recent years some clinical studies revealed that after treatment with chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, interventional therapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and so on, and multidisciplinary assessment, many unresectable gastric cancer cases could be converted into resectable cases, which consequently prolongs their survival time and improves their quality of life significantly. In the present review, we summarize the status and progress of treatment for unresectable gastric cancer, as well as the strategy and case selection for conversion therapy.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Unresectable gastric cancer; Conversion therapy; Chemotherapy; Surgery; Prognosis

Ma LG, Xi HQ, Chen L. Conversion therapy for unresectable gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 528-534 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/528.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.528>

摘要

不可切除胃癌是指初次确诊时病期较晚、难以根治性切除的病例, 其总体预后不佳, 目前的国际胃癌指南推荐以姑息化疗为其主要治疗方式。近年来有许多临床研究发现, 通过给予合理的化疗、放疗、靶向、介入、腹腔热灌注治疗等综合治疗, 结合多学科团队(multidisciplinary team, MDT)评价, 许多不可切除胃癌病例能够“转化”为可根治性切除的病例, 从而显著延长患者生存时间并提高其生活质量。本文就不可切除胃

■同行评议者

葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院普通外科; 隋红, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化道肿瘤内科

癌的治疗现状与进展、“转化治疗”的应用策略以及病例选择等做了全面的综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 不可切除胃癌; 转化治疗; 化疗; 手术; 预后

核心提示: 不可切除胃癌的转化治疗是通过采取化疗、放疗、靶向、介入等综合治疗模式治疗晚期胃癌, 选择其中不可切除因素部分或完全缓解并“转化”为可切除者, 给予胃癌D2/D2+根治术, 从而延长患者生存时间、提高患者生活质量。

马连港, 鄒洪庆, 陈灏. 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(4): 528-534 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/528.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.528>

0 引言

胃癌作为全球发病率排名第五、死亡率排名第三的恶性疾病^[1], 严重威胁人类健康, 并给患者家庭及社会带来沉重的经济负担。尽管胃癌的发病率和死亡率在东亚地区呈下降趋势, 但在我国仍然是发病率和死亡率排名第三的癌症^[2]。我国胃癌病例以进展期胃癌为主(超过总数的90%), 其中不可切除胃癌约占10%^[3]。其中位生存期仅为5-12 mo^[4-8], 5年生存率约为10%^[9,10]。对于不可切除进展期胃癌的治疗, 美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南、日本胃癌规约均推荐以氟尿嘧啶或紫杉醇为基础的全身化疗为其主要治疗方式, 也可以给予靶向治疗、支持治疗等。

目前外科手术仍然是胃癌获得根治性治疗的主要手段, 因此由不可切除胃癌病例转化为可切除病例是使患者获得“治愈”的最佳选择。近几年陆续有学者报道^[11,12], 许多不可切除进展期胃癌病例在接受全身化疗后其不可切除因素部分或完全缓解, 赢得了根治性胃癌切除的机会, 并最终获得了较长期的术后生存时间和/或无复发生存时间。由此各国专家提出了不可切除胃癌的综合治疗新策略: “转化治疗”。

1 不可切除胃癌的治疗现状

不可切除胃癌是指在手术学上难以对肿瘤病灶实施根治性切除(R0切除)、术后会有肿瘤

残留的进展期胃癌, 包括难以切除的局部进展期胃癌, 如邻近结构(胰头、肝门静脉等)受侵、腹腔动脉旁淋巴结融合或包裹血管等, 和有远处转移的胃癌, 如腹膜转移或腹水胃癌细胞阳性, 肝转移和/或其他远隔脏器转移, 远处淋巴结转移等。

对于不可切除胃癌, 美国NCCN指南、日本胃癌规约^[13]和欧洲ESMO指南^[14]均推荐以全身化疗为主的姑息治疗。目前主要以DCF[多西他赛、顺铂、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)]或ECF(表柔比星、顺铂、5-Fu)及其改良方案^[5,15]作为一线用药, 能够有效地缓解症状并延长生存时间。最近一项法国的III期临床试验^[16], 发现伊立替康也可以作为一线用药, 有效地治疗不可切除胃癌。研究^[17]证实对于HER2-neu阳性的晚期胃癌患者, 应用曲妥珠单抗联合化疗能够显著改善其中位生存期。Shi等^[18]发现采用免疫细胞过继转移疗法: 细胞因子诱导杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)治疗局部晚期胃癌也是安全有效的。这些姑息性治疗方法, 虽然延长了不可切除胃癌患者中位生存时间(9.2-13.8 mo), 但是其中位生存时间仍低于接受根治性手术的患者(17 mo)^[19]。值得庆幸的是, 近年来许多研究^[11,19,20]发现部分晚期胃癌患者的不可切除因素在接受全身化疗后可以显著缓解并能够接受根治性切除手术, 结果其生存时间显著延长, 因此提出了不可切除胃癌的“转化治疗”策略。

不可切除胃癌的“转化治疗”, 是指通过全身化疗、放疗、靶向、介入治疗及其他个体化治疗的综合治疗模式, 使晚期胃癌患者的不可切除因素出现部分或完全缓解, 并筛选出能够获得胃癌根治性切除的病例实施手术治疗, 从而实现胃癌的手术学治愈和达到延长总体生存时间和/或无复发生存时间以及提高生活质量的目的。

2 “转化治疗”的全身治疗方案

“转化治疗”在对不可切除的转移性结直肠癌尤其是肝转移患者的治疗上已经比较成熟, 通过转化治疗能够使32%-60%的患者获得根治性手术^[21], 并显著提高患者术后生存, 而且“转化治疗”已成为目前转移性结直肠癌主要治疗方法。尽管不可切除胃癌“转化治疗”理念的提出已经有20余年的历史^[19,20], 但是由

■研究前沿

全身化疗结合放疗、靶向、介入、腹腔热灌注化疗及转移灶切除等治疗方式, 能够有针对性的使部分不可切除因素出现部分或完全缓解。但是目前的治疗方法、病例选择等尚缺乏权威的循证依据。

■ 相关报道

Kodera全面总结了PAN16a2-b1淋巴结清扫对于不切除胃癌患者获得胃癌D2+根治术的可行性、生存获益以及相关临床试验的优劣, 并且提出JCOG9501研究关于腹主动脉旁淋巴结清扫无生存获益的结论尚需进一步研究论证。

于化疗反应率较低及手术理念存在争议等限制, 转化治疗的研究长期停留在小样本研究甚至个案报道的水平上。

意大利的一项观察性研究^[19]应用三药联合(表柔比星、顺铂、氟尿嘧啶)治疗不可切除胃癌, 发现化疗反应率为49%, 手术转化率45%, 4年总体中位生存时间为17 mo, 总体生存率为31%。尽管该研究缺乏单纯化疗对照病例、术后数据收集不完整, 但是该研究说明不可切除胃癌的“转化治疗”模式具有可行性。日本学者Yoshikawa等^[22]则采用二线化疗方案(伊立替康+顺铂)联合根治性胃癌切除术(D2+腹主动脉旁淋巴结清扫)开展研究, 结果其化疗反应率为55%, R0切除率为65%, 总体中位生存期为14.6 mo, 3年生存率为27%。可惜的是, 中期结果提示该方案毒性大、死亡率较高(>5%, 骨髓抑制2例, 术后并发症1例), 该临床试验被迫终止。

随着DCF及其改良方案作为晚期胃癌一线用药地位的确立, 许多学者开始研究此方案作为不可切除胃癌“转化治疗”用药的有效性。Sym等^[23]发现DXP(多西他赛、卡培他滨、顺铂)方案具有较高的安全性和有效性, 其临床反应率为65%, R0切除率为63%, R0术后病例中位无复发生存时间为54.3 mo, 总体中位无复发生存时间和总体生存时间分别为12.1 mo和22.9 mo, 而未行R0切除术者总体生存时间仅11.5 mo。Kinoshita等^[24]报道多西他赛、顺铂、S-1(DCS)化疗方案联合胃癌根治术(D2/D2+), 化疗反应率为73.7%, 手术率转化为59.6%, 手术率转化为59.6%, R0切除率79.4%, 术后总体3年生存率和中位生存时间优于单纯化疗者(50.1% vs 0%, 29.9 mo vs 9.6 mo)。此外还有学者尝试用两药方案(S-1+顺铂)治疗不可切除胃癌, 结果发现尽管其R0切除率均不高(48.1%或22.0%), 但是根治术后中位生存时间都较长(50.1 mo或53.0 mo), 这可能与纳入的患者病情相对较轻有关^[11,25]。总之, 全身化疗是不可切除胃癌的“转化治疗”的主要治疗方法。

许多研究将靶向药物如曲妥珠单抗^[26]、拉帕替尼^[27]、索拉非尼^[28]等, 与化疗药联用治疗晚期胃癌, 发现癌灶可以出现部分缓解, 甚至延长生存期。尽管拉帕替尼是否能够显著延长患者的总体生存期尚存在争议^[29], 但是曲妥珠单抗已经成为美国NCCN胃癌指南推荐的不可切除胃癌的姑息性治疗的靶向药物。最近

Mitsui等^[30]发现应用DCS方案化疗联合曲妥珠单抗治疗HER2-neu阳性的不可切除胃癌患者, 可获得56.3%的手术转化率, 术后病例的总体生存时间超过18.3 mo。因此, 以曲妥珠单抗为代表的靶向药物可用于转化治疗, 但是还需要更多的临床研究来提供高级别循证依据。

此外, 有学者发现联合放化疗是否可以作为不可切除胃癌“转化治疗”的方案尚存在争议。Rivera等^[31]开展了同步放化疗IC/RT(伊立替康+顺铂+放疗)II期临床试验, 结果发现其安全性差(死亡3/17)、R0切除率低(5/17), 难以实现不可切除胃癌的转化治疗。而Ratosa等^[32]采用5-Fu+顺铂联合同步放疗的方案, 发现总体手术转化率为64.3%, 手术病例R0切除率86.1%, 2年无病生存率82.9%, 2年总体生存率(57.1%)大于单纯化疗患者(<20%), 因此该方案是一个安全有效的选择。总之, 放化疗联合方案用于不可切除胃癌的“转化治疗”的有效性和安全性尚需更多循证医学研究的论证。

3 “转化治疗”的个体化治疗方案

3.1 介入治疗 介入治疗如射频消融、动脉化疗栓塞、门静脉栓塞等, 对于消除血供丰富的转移灶具有较高的应用价值。大约2%-9%的胃癌患者伴有同时性肝转移^[33,34], 而仅有10%-20%的肝转移患者能够接受根治性切除^[35], 其中位生存期不足6 mo。Cheon等^[36]发现同期行胃癌D2根治术加射频消融或肝转移灶切除相对于单纯化疗能够显著提高患者的中位生存期(17.0 mo vs 8.1 mo)和3年生存率(31.7% vs 0%)。Liu等^[37]对同时性胃癌肝转移病例给予肝动脉化疗栓塞联合全身化疗后行胃癌D2根治术或单纯化疗, 结果其中位生存时间相对于单纯化疗明显延长(14 mo vs 8 mo)。因此, 介入治疗可以作为胃癌肝转移患者的“转化治疗”方案。

3.2 腹腔热灌注化疗 腹腔热灌注化疗针对伴有腹腔转移或隐匿性腹膜转移(腹腔探查发现转移结节或腹水癌细胞阳性者)的胃癌患者, 是通过温度为43℃±0.5℃含有化疗药物的生理盐水灌洗腹腔, 达到降低或消除腹腔转移风险的效果。Wu等^[38]对隐匿性腹腔转移患者实施胃癌减瘤术, 并给予术中腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)加全身化疗, 发现可以使其获得长达25 mo的中位生存期。因此, 腹腔热灌注化疗可以作为隐

匿性腹腔转移患者的“转化治疗”方案. 尽管Xia等^[39]发现对胃癌腹膜转移患者行腹腔镜胃癌并腹膜切除联合HIPEC可延缓肿瘤进展, 但是明确伴有腹腔转移如Krukenberg瘤或广泛腹腔结节者^[40], 腹腔热灌注化疗仍然只能作为姑息性治疗而非“转化治疗”.

3.3 远隔脏器或淋巴结切除 对于可手术切除的远隔脏器转移如胃癌肝转移的切除尚无明确共识, 但是通常全身治疗后, 肝转移灶局限于肝外侧叶、个数较少、直径较小者可行肝外叶或半肝切除. Liu等^[41]发现对于同时性肝转移患者, 同期行胃癌D2根治术联合肝转移灶切除相对于单纯性胃癌根治术, 其术后中位生存时间更长(24 mo vs 12 mo), 但是仅获得D1淋巴结清扫者的预后则没有改善. 值得注意的是, 尽管不可切除胃癌肝转移灶应该选择同期切除还是分期切除, 尚缺乏循证依据, 但是根据结直肠癌肝转移的研究来看, 两者的安全性和5年生存率并无差异, 而同期切除的费用更低、生活质量获益更高^[42,43].

对于远隔淋巴结转移者, 尤其是腹主动脉旁淋巴结[No. 16a2-b1(PAN16a2-b1)]转移, 是否应该给予切除尚存在争议. 尽管Sasako等^[44]开展的JCOG9501研究发现腹主动脉旁淋巴结的清扫并不能延长患者总体生存时间, 但是近年来的研究^[45]发现行PAN16a2-b1淋巴结的清扫的患者有显著的生存获益. Wang等^[46]应用XELOX化疗方案合并联合胃癌根治术治疗PAN16a2-b1转移, 结果化疗合并手术患者相对于单纯化疗者的无进展生存时间(18.1 mo vs 5.6 mo)及总体生存时间(超过58.7 mo vs 12.5 mo)均显著延长.

Tsuburaya等^[47]通过CS化疗方案治疗腹主动脉旁淋巴结融合或腹主动脉旁淋巴结转移, 并在转移淋巴结出现影像学缓解后给予胃癌根治术, 结果R0切除率达到82%, 病理反应率为51%, 3年及5年生存率达到59%和53%. 因此, 远隔脏器转移或淋巴结转移患者, 可以通过全身化疗联合手术切除达到“转化治疗”的目的.

3.4 免疫治疗 目前NCCN胃癌指南等尚未推荐免疫治疗作为不可切除胃癌的治疗方法, 而且免疫细胞过继转移疗法如CIK等, 尚缺乏用于不可切除胃癌转化治疗的研究. 但是日本的一项I期临床试验^[48]发现LY6K-177肽疫苗可以使不可切除胃癌病灶显著缩小. 另外有研究^[49]采

用免疫调节剂云芝多糖联合CS化疗方案治疗1例胃癌肝转移患者, 结果使其肝转移灶完全缓解并获得胃癌D2根治术. 因此, 免疫治疗将来有可能成为不可切除胃癌“转化治疗”的方法, 但是目前尚缺乏循证医学证据.

4 “转化治疗”的方案选择

有研究^[50]发现, 单一不可切除因素、较高的化疗反应率和获得R0切除是使不可切除胃癌患者术后生存时间显著延长的重要因素, 而仅获得R1或R2切除者的预后则无明显改善^[24]. 腹主动脉旁淋巴结转移和少于3个结节的肝外周叶转移的病例预后较好, 而腹膜转移、无法切除的远隔脏器转移则复发率高、预后较差^[23,50], 因此, ECOG体力评分 ≤ 2 分, 重要脏器功能可耐受, 仅有单一不可切除因素或多个不可切除因素但有缓解可能者, 可给予“转化治疗”.

因此, 对于转化治疗有效, 不可切除因素部分或完全缓解者, 可行胃癌D2根治术, 并给予术后随访; 治疗后不可切除因素部分缓解, 但术后有肿瘤残余(R1或R2)者, 术后给予姑息治疗; 治疗后不可切除因素未缓解, 疾病稳定或进展者, 则无法给予手术, 继续给予姑息治疗.

值得注意的是, 不可切除胃癌的病情评价和方案选择尚缺乏权威的循证医学证据, 目前主要依赖MDT协作讨论来做出决策. 因此, 建设多学科诊疗模式和开展大样本、多中心的队列研究对于不可切除胃癌“转化治疗”的病例筛选、方案选择具有重要的意义.

5 结论

不可切除胃癌“转化治疗”的临床研究表明, 部分晚期患者经过有效的“转化治疗”可以赢得接受根治性胃癌切除术的机会, 能够显著提高其术后生存时间并改善其生存质量. 单一不可切除因素、较高的化疗反应率和获得R0切除及D2/D2+淋巴结清扫是不可切除胃癌患者获得长期术后生存时间的重要保证. 目前“转化治疗”在病情评估、病例筛选、方案选择等方面还缺乏权威的循证医学依据, 因此亟待开展大样本、多中心的队列研究甚至随机对照临床试验研究.

6 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-

■创新盘点

本文归纳了不可切除胃癌转化治疗策略的概念, 全面总结了不可切除胃癌转化治疗的主要治疗方法以及病例选择的原则, 提出了不可切除胃癌转化治疗面临的挑战.

应用要点

本文总结了不可切除胃癌转化治疗策略的概念与应用方法, 启示医生同行可以为该类患者选择更积极的“转化治疗”模式, 并且揭示了开展不可切除胃癌转化治疗的多中心、大样本研究的必要性与紧迫性。

- 2 Chen W, Zheng R, Zeng H, Zhang S, He J. Annual report on status of cancer in China, 2011. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 2-12 [PMID: 25717220 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.01.06]
- 3 Qiu M, Zhou Y, Zhang X, Wang Z, Wang F, Shao J, Lu J, Jin Y, Wei X, Zhang D, Wang F, Li Y, Yang D, Xu R. Lauren classification combined with HER2 status is a better prognostic factor in Chinese gastric cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 823 [PMID: 25380654 DOI: 10.1186/1471-2407-14-823]
- 4 Chen XL, Chen XZ, Yang C, Liao YB, Li H, Wang L, Yang K, Li K, Hu JK, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e60320 [PMID: 23593191 DOI: 10.1371/journal.pone.0060320]
- 5 Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Marabotti C, Van Cutsem E. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3205-3209 [PMID: 17664467 DOI: 10.1200/jco.2006.10.4968]
- 6 Starling N, Rao S, Cunningham D, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3786-3793 [PMID: 19398575 DOI: 10.1200/jco.2008.19.4274]
- 7 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909 [PMID: 16782930 DOI: 10.1200/jco.2005.05.0245]
- 8 Sadighi S, Mohagheghi MA, Montazeri A, Sadighi Z. Quality of life in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial comparing docetaxel, cisplatin, 5-FU (TCF) with epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF). *BMC Cancer* 2006; 6: 274 [PMID: 17147808 DOI: 10.1186/1471-2407-6-274]
- 9 Imamura Y, Yoshimi I. Comparison of Cancer Mortality (Stomach Cancer) in Five Countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO Mortality Database (1960-2000). *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 103-105 [PMID: 15709097 DOI: 10.1093/jjco/hyi030]
- 10 Maruyama K, Kaminishi M, Hayashi K, Isobe Y, Honda I, Katai H, Arai K, Kodera Y, Nashimoto A. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 2006; 9: 51-66 [PMID: 16767357 DOI: 10.1007/s10120-006-0370-y]
- 11 Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Okano S, Kwon AH, Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 12 Kim SW. The result of conversion surgery in gastric cancer patients with peritoneal seeding. *J Gastric Cancer* 2014; 14: 266-270 [PMID: 25580359 DOI: 10.5230/jgc.2014.14.4.266]
- 13 Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer* 2011; 14: 97-100 [PMID: 21573921 DOI: 10.1007/s10120-011-0040-6]
- 14 Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 584-591 [PMID: 24685156 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.09.020]
- 15 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46 [PMID: 18172173 DOI: 10.1056/NEJMoa073149]
- 16 Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet JM, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A, Etienne PL, Boucher E, Rebischung C, Hammel P, Rougier P, Bedenne L, Bouché O. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3520-3526 [PMID: 25287828 DOI: 10.1200/jco.2013.54.1011]
- 17 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]
- 18 Shi L, Zhou Q, Wu J, Ji M, Li G, Jiang J, Wu C. Efficacy of adjuvant immunotherapy with cytokine-induced killer cells in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 2251-2259 [PMID: 22674056 DOI: 10.1007/s00262-012-1289-2]
- 19 Cascinu S, Scartozzi M, Labianca R, Catalano V, Silva RR, Barni S, Zaniboni A, D'Angelo A, Salvagni S, Martignoni G, Beretta GD, Graziano F, Berardi R, Franciosi V. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epirubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract

- Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 2004; 90: 1521-1525 [PMID: 15083179 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601752]
- 20 Fink U, Stein HJ, Schuhmacher C, Wilke HJ. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: update. *World J Surg* 1995; 19: 509-516 [PMID: 7676692]
 - 21 Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoecklacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47 [PMID: 19942479 DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70330-4]
 - 22 Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Imamura H, Fujitani K, Oshita H, Ito S, Kawashima Y, Fukushima N. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 1015-1022 [PMID: 19644974 DOI: 10.1002/bjs.6665]
 - 23 Sym SJ, Chang HM, Ryu MH, Lee JL, Kim TW, Yook JH, Oh ST, Kim BS, Kang YK. Neoadjuvant docetaxel, capecitabine and cisplatin (DXP) in patients with unresectable locally advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1024-1032 [PMID: 19941081 DOI: 10.1245/s10434-009-0838-1]
 - 24 Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Okamoto K, Makino I, Nakamura K, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Ohta T. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1354-1360 [PMID: 26028256 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.04.021]
 - 25 Saito M, Kiyozaki H, Takata O, Suzuki K, Rikiyama T. Treatment of stage IV gastric cancer with induction chemotherapy using S-1 and cisplatin followed by curative resection in selected patients. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 406 [PMID: 25551581 DOI: 10.1186/1477-7819-12-406]
 - 26 Ryu MH, Yoo C, Kim JG, Ryoo BY, Park YS, Park SR, Han HS, Chung IJ, Song EK, Lee KH, Kang SY, Kang YK. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51: 482-488 [PMID: 25661103 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.015]
 - 27 Lorenzen S, Riera K, Knorrnschild J, Haag GM, Pohl M, Thuss-Patience P, Bassermann F, Helbig U, Weißinger F, Schnoy E, Becker K, Stocker G, Rüschhoff J, Eisenmenger A, Karapanagiotou-Schenkel I, Lordick F. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer* 2015; 51: 569-576 [PMID: 25694417 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.01.059]
 - 28 Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2947-2951 [PMID: 20458043 DOI: 10.1200/jco.2009.27.7988]
 - 29 Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, Tsuji A, Omuro Y, Li J, Wang JW, Miwa H, Qin SK, Chung IJ, Yeh KH, Feng JF, Mukaiyama A, Kobayashi M, Ohtsu A, Bang YJ. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN-a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2039-2049 [PMID: 24868024 DOI: 10.1200/jco.2013.53.6136]
 - 30 Mitsui Y, Sato Y, Miyamoto H, Fujino Y, Takaoka T, Miyoshi J, Kagawa M, Ohnuma H, Hirakawa M, Kubo T, Osuga T, Sagawa T, Sato Y, Takahashi Y, Katsuki S, Okuda T, Takimoto R, Kobune M, Nobuoka T, Hirata K, Kato J, Takayama T. Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 375-382 [PMID: 26099968 DOI: 10.1007/s00280-015-2807-7]
 - 31 Rivera F, Galán M, Tabernero J, Cervantes A, Vega-Villegas ME, Gallego J, Laquente B, Rodríguez E, Carrato A, Escudero P, Massutí B, Alonso-Orduña V, Cardenal A, Sáenz A, Giral J, Yuste AL, Antón A, Aranda E. Phase II trial of induction irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for unresectable, locally advanced gastric and oesophageal-gastric junction adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 75-82 [PMID: 20198372 DOI: 10.1007/s00280-010-1285-1]
 - 32 Ratosa I, Oblak I, Anderlüh F, Velenik V, But-Hadzic J, Ermenc AS, Jeromen A. Preoperative treatment with radiochemotherapy for locally advanced gastroesophageal junction cancer and unresectable locally advanced gastric cancer. *Radiol Oncol* 2015; 49: 163-172 [PMID: 26029028 DOI: 10.2478/raon-2014-0027]
 - 33 Tiberio GA, Coniglio A, Marchet A, Marrelli D, Giacomuzzi S, Baiocchi L, Roviello F, de Manzoni G, Nitti D, Giulini SM. Metachronous hepatic metastases from gastric carcinoma: a multicentric survey. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 486-491 [PMID: 19171450 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.12.017]
 - 34 Liu J, Chen L. Current status and progress in gastric cancer with liver metastasis. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 445-456 [PMID: 21362349]
 - 35 Koderia Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2014; 17: 206-212 [PMID: 24022130 DOI: 10.1007/s10120-013-0299-x]
 - 36 Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Kim SH, Kim HR, Ahn JB, Roh JK, Noh SH, Chung HC. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2008; 19: 1146-1153 [PMID: 18304963 DOI: 10.1093/annonc/mdn026]
 - 37 Liu SF, Lu CR, Cheng HD, Xi HQ, Cui JX, Li JY,

■名词解释

转化治疗：即通过化疗、放疗、靶向、介入等综合治疗模式治疗不可切除胃癌，使其不可切除因素出现缓解，对其中有获得R0切除可能者实施胃癌D2/D2+根治术，最终使患者获得较长生存时间的治疗策略。

■ 同行评价

本文选择了一个正在备受争议并且是临床关注的话题, 很精彩、值得探讨; 同时很好地提出了转化治疗的概念, 并对“不可切除”的概念也给予明确表述。

- Shen WS, Chen L. Comparison of Therapeutic Efficacy between Gastrectomy with Transarterial Chemoembolization Plus Systemic Chemotherapy and Systemic Chemotherapy Alone in Gastric Cancer with Synchronous Liver Metastasis. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 2194-2201 [PMID: 26265613 DOI: 10.4103/0366-6999.162497]
- 38 Wu X, Li Z, Li Z, Jia Y, Shan F, Ji X, Bu Z, Zhang L, Wu A, Ji J. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy plus simultaneous versus staged cytoreductive surgery for gastric cancer with occult peritoneal metastasis. *J Surg Oncol* 2015; 111: 840-847 [PMID: 25864884 DOI: 10.1002/jso.23889]
- 39 Xia W, Hu Y, Mou T, Chen T, Yu J, Li G. [Safety and efficacy of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy following laparoscopic palliative resection for gastric cancer patients with peritoneal metastasis]. *Zhonghua Weichang Waikao Zazhi* 2014; 17: 1087-1091 [PMID: 25421766]
- 40 Wu XJ, Yuan P, Li ZY, Bu ZD, Zhang LH, Wu AW, Zong XL, Li SX, Shan F, Ji X, Ren H, Ji JF. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves the survival of gastric cancer patients with ovarian metastasis and peritoneal dissemination. *Tumour Biol* 2013; 34: 463-469 [PMID: 23108893 DOI: 10.1007/s13277-012-0571-4]
- 41 Liu J, Li JH, Zhai RJ, Wei B, Shao MZ, Chen L. Predictive factors improving survival after gastric and hepatic surgical treatment in gastric cancer patients with synchronous liver metastases. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 165-171 [PMID: 22340539]
- 42 Luo Y, Wang L, Chen C, Chen D, Huang M, Huang Y, Peng J, Lan P, Cui J, Cai S, Wang J. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1974-1980 [PMID: 20676791 DOI: 10.1007/s11605-010-1284-x]
- 43 Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, Kopetz S, Garrett C, Curley SA, Abdalla EK. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg* 2010; 210: 934-941 [PMID: 20510802 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.039]
- 44 Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 453-462 [PMID: 18669424 DOI: 10.1056/NEJMoa0707035]
- 45 Kodera Y, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Gastric adenocarcinoma with para-aortic lymph node metastasis: a borderline resectable cancer? *Surg Today* 2015; 45: 1082-1090 [PMID: 25366353 DOI: 10.1007/s00595-014-1067-1]
- 46 Wang Y, Yu YY, Li W, Feng Y, Hou J, Ji Y, Sun YH, Shen KT, Shen ZB, Qin XY, Liu TS. A phase II trial of Xeloda and oxaliplatin (XELOX) neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 1155-1161 [PMID: 24748418 DOI: 10.1007/s00280-014-2449-1]
- 47 Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, Fukushima N, Nashimoto A, Sasako M. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg* 2014; 101: 653-660 [PMID: 24668391 DOI: 10.1002/bjs.9484]
- 48 Ishikawa H, Imano M, Shiraishi O, Yasuda A, Peng YF, Shinkai M, Yasuda T, Imamoto H, Shiozaki H. Phase I clinical trial of vaccination with LY6K-derived peptide in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 173-180 [PMID: 23613128 DOI: 10.1007/s10120-013-0258-6]
- 49 Muguruma K, Tanaka H, Sakurai K, Kimura K, Nagahara H, Amano R, Noda E, Kubo N, Maeda K, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K. [A case of far-advanced gastric cancer successfully treated with S-1/paclitaxel/krestin immunochemotherapy, followed by curative resection]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39: 1770-1772 [PMID: 23267881]
- 50 Fukuchi M, Ishiguro T, Ogata K, Suzuki O, Kumagai Y, Ishibashi K, Ishida H, Kuwano H, Mochiki E. Prognostic Role of Conversion Surgery for Unresectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3618-3624 [PMID: 25663597 DOI: 10.1245/s10434-015-4422-6]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



Toll样受体4在肝细胞肝癌中的研究进展

印磊, 陈钟

印磊, 陈钟, 南通大学附属医院肝胆外科 江苏省南通市 226001

印磊, 在读硕士, 主要从事肝胆肿瘤的临床与基础研究。

江苏省"科教兴卫工程"医学领军人才和创新团队基金资助项目, No. LJ201134

作者贡献分布: 本文综述由印磊完成; 文献查找及汇总由印磊完成; 陈钟审校。

通讯作者: 陈钟, 教授, 主任医师, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院肝胆外科。chenz9806@163.com
电话: 0513-81161006

收稿日期: 2015-12-04

修回日期: 2015-12-21

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Role of Toll-like receptor 4 in hepatocellular carcinoma

Lei Yin, Zhong Chen

Lei Yin, Zhong Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program of Jiangsu Province, No. LJ201134

Correspondence to: Zhong Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 West Temple Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. chenz9806@163.com

Received: 2015-12-04

Revised: 2015-12-21

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

Toll-like receptor 4 (TLR4), one of pattern

recognition receptors (PRRs) which can recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and danger associated molecular patterns (DAMPs), regulates the innate immune system at early phase by presenting danger signals to the host. Because of its role in immune response, inflammation regulation and tumorigenesis, a growing number of oncology studies, including those on hepatocellular carcinoma (HCC), have started to focus on TLR4; however, there are very few studies on the specific mechanism of TLR4 in HCC. Pathogenesis of HCC involves cell damage and eventual cell malignant transformation caused by chronic inflammation, and this process involves many molecular pathways. Therefore, clarifying the role of TLR4 in the occurrence, development, metastasis and treatment of HCC has important biological significance and clinical value. This review reviews the role of TLR4 in HCC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Toll-like receptor 4; Hepatocellular carcinoma; Therapy

Yin L, Chen Z. Role of Toll-like receptor 4 in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 535-541 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/535.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.535>

摘要

Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)一种模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs), 他可以识别病原相关模式分子(pathogen-associated molecular patterns,

■背景资料

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病机制复杂, 涉及多种分子途径。虽然经过大量基础和临床研究, 但其发病机制仍有待进一步明确。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是一种模式识别受体, 在免疫应答、炎症调节和肿瘤发生等生物学进程中的具有多种作用, 但在HCC中TLR4所涉及具体机制的研究仍十分有限, 因此, 探讨分析TLR4在HCC的发生、发展、转移和治疗中的作用机制具有重要的生物学意义和临床应用价值。

■同行评议者

张新晨, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

■ 研究前沿

过去十几年中, 肿瘤学的研究取得了巨大突破, 免疫逃逸、炎症刺激和循环肿瘤干细胞成为肿瘤发生发展的新兴标志。大量研究证实TLR4在不同肿瘤中的作用各不相同, 即使在相同的肿瘤中, 其作用也有争议, 因此TLR4在肿瘤学中的作用仍需进一步明确。

PAMPs)和危险相关模式分子(danger associated molecular patterns, DAMPs), 向宿主提呈危险信号进而早期调节固有免疫系统。由于其在免疫应答、炎症调节和肿瘤发生等生物学进程中的作用, 包括肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在内的越来越多的肿瘤学研究开始关注TLR4, 但HCC中TLR4所涉及具体机制的研究仍十分有限。HCC的发病机制包括慢性炎症引起的肝细胞损伤并最终导致细胞的恶性转化, 涉及众多分子途径。因此, 探讨分析TLR4在HCC的发生、发展、转移和治疗中的作用机制具有重要的生物学意义和临床应用价值。本文就TLR4在肝细胞肝癌中的研究进展进行综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Toll样受体4; 肝细胞肝癌; 治疗

核心提示: 肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)恶性程度高、预后差、发病机制复杂。越来越多的肿瘤学研究开始关注Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在肿瘤发生发展中的作用, 但HCC中TLR4所涉及具体机制的研究仍十分有限, 本文对TLR4在HCC中的研究进展进行综述。

印磊, 陈钟. Toll样受体4在肝细胞肝癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(4): 535-541 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/535.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.535>

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一, 在癌症导致的死亡病例中, HCC排名第3位^[1,2], 在中国, 年肝细胞癌相关的死亡人数已达世界总死亡人数的一半^[3]。细菌产物、病毒感染、酒精、黄曲霉毒素等不同有害物质的持续刺激肝脏所导致的慢性肝病会大大增加HCC发生的危险性^[4], HCC的发病机制包括慢性炎症引起的肝细胞损伤和基因突变并最终导致细胞的恶性转化, 涉及多种分子途径^[5]。目前根治性手术切除、肝移植、动脉栓塞化疗和射频消融是HCC的主要治疗手段^[6], 但高复发率使得HCC治疗的远期预后并不令人满意。虽然经过大量基础和临床研究, 但HCC的发病机制仍有待进一步明确。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是一种模式识别受体, 在免疫应答、炎症调节和肿瘤发生等

生物学进程中的具有多种作用, 其在HCC中的作用也有了一定研究的研究成果, 但TLR4所涉及具体机制的研究仍十分有限, 因此, 探讨分析TLR4在HCC的发生、发展、转移和治疗中的作用机制具有重要的生物学意义和临床应用价值。本文就TLR4在肝细胞肝癌中的研究进展进行综述。

1 TLR4信号通路

PRRs是一类种系编码的受体家族, 他可以识别PAMPs和危险相关模式分子DAMPs, 向宿主提呈危险信号进而早期调节固有免疫系统^[7]。TLR是目前研究的较为热门的一类模式识别受体, 目前在人类中发现10种不同的TLRs, 分别是TLR1-10^[8], 其家族成员以胞内区高度进化保守的Toll-IL-1R(TIR)结构域为特征, 可通过胞外区的亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)功能区识别PAMPs, DAMPs和胞质内的TIR同源域引发机体免疫应答^[9]。TLR4通路激活涉及受体配体的结合, 触发细胞内信号级联反应, 最终上调炎症因子、趋化因子、和其他炎症介质^[10]。级联反应始于TLR胞内TIR域募集和激活一个或多个含有TIR的细胞配体, 募集的配体类型决定了其后的胞内信号通路。配体分为髓样分化细胞因子88(myeloid differentiation factor, MyD88)依赖型和MyD88非依赖型, 后者包括TIR包含域配体蛋白(TIR domain-containing adaptor protein, TIRAP), TIRAP诱导干扰素 β (TIR domain-containing adaptor inducing interferon β , TRIF), TRIF相关配体分子(TRIF-related adaptor molecule, TRAM)^[11]。依赖MyD88通路激活的最终结果是核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)的表达上升, 导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)和*IL-12*基因的转录增加, 非依赖MyD88通路最后可以诱导IFN- γ 的产生随后上调干扰素诱导蛋白-10(interferon inducible protein-10, IP-10)的表达^[12]。癌症与免疫炎症反应有着密不可分的关系, TLR4通路在肿瘤学中的作用也逐步受到重视。

2 TLR4与肿瘤

过去十几年中, 肿瘤学的研究取得了巨大突

破, 免疫逃逸、炎症刺激和循环肿瘤干细胞成为肿瘤发生发展的新兴标志^[13,14]。大量研究证实在结肠癌^[15]、胃癌^[16]和乳腺癌^[17]等不同肿瘤组织和细胞中, TLR4的表达较正常组织均有升高。肿瘤中TLR4信号通路的异常表达可以促进可溶性免疫分子的合成从而帮助肿瘤对抗宿主的免疫攻击, 在内毒素的刺激下小鼠结肠癌细胞系MC26可以表达功能性TLR4, 从而引起NF- κ B、细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的激活以及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IL-6的合成^[18], iNOS和IL-6具有较为明确的免疫抑制作用^[19,20]。由自身免疫疾病或微生物感染所引起的慢性炎症刺激和肿瘤的发生发展密切相关, 但相关研究尚有争议: 幽门螺杆菌感染可以增加胃黏膜中TLR4和TLR9的表达, TLR4的高表达主要出现在表面性胃炎、萎缩性胃炎以及胃肠上皮化的病例中, 而TLR9在胃癌病例中有显著高表达^[21], Fernandez-Garcia等^[16]的报道则显示在106例胃癌患者的免疫组织化学标本中, TLR3、TLR4和TLR9均有高表达并且TLR3的表达与患者的不良预后密切相关。循环肿瘤细胞是一种出现在肿瘤患者外周循环中的恶性细胞, 他可以作为预测肿瘤的进展和患者的长期生存率的标志, 在乳腺癌中, 循环肿瘤细胞阳性的患者高表达TLR2、TLR4和TLR8^[22]。由此可见, TLR4在不同肿瘤中的作用各不相同, 即使在相同的肿瘤中, 其作用也有争议, 因此TLR4在肿瘤学中的作用仍需进一步明确。

3 TLR4与HCC

3.1 TLR4与HCC的发生发展 越来越多的证据表明^[23,24]: HCC是慢性肝病的最终结局, 由肝炎病毒、酗酒以及内毒素所导致的慢性肝病中, TLR4信号通路有着显著改变, 因此TLR4信号通路与HCC的发生发展密切相关。与HCC相关的病毒感染主要包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV), 研究^[25,26]显示: 与健康人相比, 在HBV阳性的HCC患者外周血树突状细胞和肝细胞中, TLR4表达均有上升。Machida等^[27,28]的系列研究表明TLR4高

表达于HCV阳性的肿瘤干细胞, 从HCV阳性小鼠模型中提取的CD133⁺/CD49f⁺肿瘤干细胞, 其致瘤性和耐药性依赖于TLR4/NANOG, TLR4/NANOG的激活可以导致保护性蛋白NUMB的磷酸化, 在肿瘤蛋白TBC1D15的参与下, 磷酸化的NUMB与p53发生解离, 进而引起p53的降解。趋化因子1(CXC chemokine ligand 1, CXCL1)可以促进肝星状细胞的激活和纤维化, 进而参与到酒精性肝癌的发生发展中, Nischalke等^[29]证实酒精性肝硬化患者血清可以通过激活TLR4信号通路来诱导CXCL1的分泌。肠道菌群的易位是慢性肝病的一大特征, 能够促进肝脏炎症和纤维化, 最终导致HCC^[30]。在内毒素的刺激下^[31], TLR4 mRNA的水平显著上调, 进一步导致炎症因子TNF- α 、IL-1和IL-6的分泌。TLR4信号通路诱导HCC发生发展的主要机制尚未完全阐明, 目前主要有以几种观点: (1)TLR4-MyD88依赖的细胞内信号通路可以激活NF- κ B和活化激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)等炎性转录因子并活化相关免疫细胞, 在感染肝炎病毒的细胞中诱导HCC的发生^[32]; (2)损伤因子与TLR4结合导致炎症反应, 分泌的CXCL1和转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)^[33]长期刺激肝实质细胞和间质细胞, 引起细胞突变, 诱导肝硬化肝癌的发生; (3)内毒素^[34]诱导肝癌细胞株的生长、侵袭和转移主要涉及TLR4/JNK/MAPK, 阻断JNK/MAPK可以显著抑制HCC的发生发展。以上研究表明由HCC的发生发展涉及多种病因, 不同病因中TLR4所发挥的作用也各不相同, 虽然目前的研究仅仅在一定程度上揭示了TLR4与HCC起源的关系, 但仍有许多方面需要进一步系统深入地研究。

3.2 TLR4与HCC的治疗 反应的快速性, 细胞表面分布的广泛性以及涉及炎症反应的多样性使得TLR4成为目前肿瘤治疗的研究热点^[35]。涉及TLR4的HCC治疗主要包括疫苗和药物, 但其研究还处于初级阶段。疫苗相关的免疫学疗法一直是HCC富有前景的治疗方法, 他可以通过抑制调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)和骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)等免疫调节细胞并激活细胞毒性T细胞来发挥其强大的抗肿瘤效应^[36]。虽然早期研究^[37]显示肝硬化肝癌患

■ 相关报道

研究证实酒精性肝硬化患者血清可以通过激活TLR4信号通路来诱导CXCL1的分泌, 肠道菌群的易位是慢性肝病的一大特征, 能够促进肝脏炎症和纤维化, 最终导致HCC。

■ 创新盘点

TLR4在HCC的发生、发展、转移和治疗中的作用机制具有重要的生物学意义和临床应用价值,但是目前的研究和临床应用十分有限,有待更进一步研究。

者的B淋巴细胞的表型和功能会出现异常改变, B淋巴细胞的缺陷会在一定程度上导致疫苗的低反应性, 从而降低其肿瘤杀伤效应。Wan等^[38]使用HCC特异性的减毒李斯特菌疫苗在小鼠模型中治疗HCC, 李斯特菌疫苗可以激活树突状细胞和细胞毒性T细胞, 诱导CD4⁺ T细胞, 特别是Th17细胞的分化, 从而显著抑制肿瘤的生长, 树突细胞的激活依赖于TLR4/NLRP3/NOD1的协同作用。虽然动物实验的结果令人满意, 但目前还没有相关的临床试验研究, 因此其治疗效果仍有待证实。众多细菌产物中, 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是第一个被证实的TLR4激动剂, 与TLR4相关的HCC药物治疗也主要针对LPS-TLR4。细胞实验和动物实验已证实^[39]: 非选择性 β -受体阻滞剂可以作用于小肠黏膜和肠道淋巴组织, 减少肠道细菌的易位和LPS的吸收, 减轻肝脏炎症, 抑制HCC的发生发展。CXC195具有强大的抗氧化性, 在神经元凋亡疾病中发挥保护作用, 但CXC195抗肿瘤效应的研究仍十分罕见。研究^[40]显示在LPS诱导的HepG2细胞株中, 加入CXC195可以下调TLR4、MyD88、TAK1(TGF-activated kinase-1)和NF- κ B的表达并且减少ERK1/2、p38和JNK的磷酸化, 进而导致细胞周期停滞并抑制细胞增殖。Hartwell等^[41]在雌性小鼠模型中发现, 催乳素可以抑制TLR4-TRIF信号通路介导的固有免疫, 在转录水平下调c-Myc, 减少HCC的发生抑制肿瘤的生长。目前针对TLR4对HCC治疗的研究很少, 主要还停留在细胞和动物水平, 故其临床实用性仍需多方面的研究。根治性手术切除是HCC主要的治疗手段, 而术中暂时阻断肝脏血供是控制出血的有效手段^[42]。但肝脏一过性缺血后的血供恢复可以触发一系列的损伤性反应并影响相关分子的表达, 最终导致固有免疫反应的激活。有研究^[43]报道, 在动物模型中, 缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)可以促进肿瘤微转移灶的生长。但是在肝细胞肝癌中, 肝脏IRI促进肿瘤生长和复发的机制仍不明确, 可能涉及缺血导致的低氧环境或IRI产生的炎症介质^[44]。识别肝脏无菌炎症(例如IRI)所释放的DAMPs, TLR4可以将缺血再灌注, 固有免疫反应激活和最终的肝实质受损联系在一起^[45]。在低氧HCC细胞株中, HMGB1可以激活TLR4/RAGE信号

通路, 诱导半胱氨酸天冬氨酸酶-1(Caspase1)的活化, 产生大量炎症因子, 促进肿瘤浸润和转移^[46]。因此阻断TLR4通路, 抑制IRI后肝癌的增殖和侵袭可能可以有效提高手术的治疗效果, 改善HCC患者的预后。

3.3 TLR4与HCC的预后 由于复发率较高, 即使在手术切除和化疗栓塞后, HCC的长期预后结果仍然不能令人满意^[47], 目前, 有关延缓HCC进展和改善HCC预后的研究仍不多见。在众多肿瘤中^[48], 富含细胞表面标志物的肿瘤干细胞在化疗耐药、肿瘤复发转移、不良预后中发挥巨大作用。研究^[49]证明TLR4作为HCC肿瘤干细胞的标志物, 可以促进肿瘤侵袭和迁移, 在临床病例中, 肝癌组织中TLR4的高表达与肿瘤早期复发和预后不良密切相关。HCC患者外周血中内皮祖细胞有利于肿瘤血管新生, 促进肿瘤转移和复发^[50]。Ling等^[51]发现小鼠HCC模型经肝移植治疗后, 肝脏中CXCL10/CXCR3信号通路显著上调, 直接诱导内皮祖细胞活化、分化以及新生血管形成, 促进肿瘤复发和转移, CXCL10是TLR4下游一个重要分子, 上述研究提示TLR4有可能参与到内皮祖细胞的激活, 导致肿瘤患者的复发和预后不良。HCC患者亟待改善预后, 提高术后生存率, 但以TLR4为靶点改善HCC复发和转移的研究还很少, 需进一步阐明其可能的机制。

4 结论

TLR4信号通路涉及炎症反应和免疫调节, 参与到HCC发生、发展、治疗以及转移的各个阶段, 虽然目前多数研究显示, 在HCC整个生物学过程中, TLR4信号通路的异常主要体现在TLR4表达的上升, 抑制TLR4可以在一定程度上逆转HCC的恶性行为。但需要注意的是, 以TLR4为靶点, 激活树突状细胞和杀伤性T细胞也可以有效抑制HCC的生长。因此, 在治疗HCC的过程中TLR4信号通路的作用仍有待进一步明确。总之, 加强HCC中TLR4信号通路的研究会给HCC的诊断和治疗带来新的突破。

5 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/

- caac.20107]
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]
- 3 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 4 Eiró N, Altadill A, Juárez LM, Rodríguez M, González LO, Atienza S, Bermúdez S, Fernandez-García B, Fresno-Forcelledo MF, Rodrigo L, Vizoso FJ. Toll-like receptors 3, 4 and 9 in hepatocellular carcinoma: Relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. *Hepatol Res* 2014; 44: 769-778 [PMID: 23742263 DOI: 10.1111/hepr.12180]
- 5 Breuhahn K. [Molecular mechanisms of progression in human hepatocarcinogenesis]. *Pathologe* 2010; 31 Suppl 2: 170-176 [PMID: 20711584 DOI: 10.1007/s00292-010-1337-7]
- 6 Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7: 1632-1651 [PMID: 26140083 DOI: 10.4254/wjh.v7.i12.1632]
- 7 He X, Jia H, Jing Z. [Innate immune recognition of the pathogenic parasites by toll-like receptors]. *Shengwu Gongcheng Xuebao* 2012; 28: 1401-1413 [PMID: 23593864]
- 8 Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity* 2010; 32: 305-315 [PMID: 20346772 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.012]
- 9 Bryant CE, Symmons M, Gay NJ. Toll-like receptor signalling through macromolecular protein complexes. *Mol Immunol* 2015; 63: 162-165 [PMID: 25081091 DOI: 10.1016/j.molimm.2014.06.033]
- 10 Bhogal RH, Sutaria R, Afford SC. Hepatic liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks--a review. *Liver Transpl* 2011; 17: 95; author reply 96 [PMID: 21254351 DOI: 10.1002/lt.22205]
- 11 Ha T, Liu L, Kelley J, Kao R, Williams D, Li C. Toll-like receptors: new players in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 1875-1893 [PMID: 21091074 DOI: 10.1089/ars.2010.3723]
- 12 Merry HE, Phelan P, Doak MR, Zhao M, Hwang B, Mulligan MS. Role of toll-like receptor-4 in lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1193-1199 [PMID: 25747278 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.12.062]
- 13 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 14 Horne SD, Pollick SA, Heng HH. Evolutionary mechanism unifies the hallmarks of cancer. *Int J Cancer* 2015; 136: 2012-2021 [PMID: 24957955 DOI: 10.1002/ijc.29031]
- 15 Cario E. The human TLR4 variant D299G mediates inflammation-associated cancer progression in the intestinal epithelium. *Oncotarget* 2013; 2: e24890 [PMID: 24073372 DOI: 10.4161/onci.24890]
- 16 Fernandez-Garcia B, Eiró N, González-Reyes S, González L, Aguirre A, González LO, Del Casar JM, García-Muñoz JL, Vizoso FJ. Clinical significance of toll-like receptor 3, 4, and 9 in gastric cancer. *J Immunother* 2014; 37: 77-83 [PMID: 24509170 DOI: 10.1097/CJI.000000000000016]
- 17 Haricharan S, Brown P. TLR4 has a TP53-dependent dual role in regulating breast cancer cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E3216-E3225 [PMID: 26063617 DOI: 10.1073/pnas.1420811112]
- 18 Huang B, Zhao J, Li H, He KL, Chen Y, Chen SH, Mayer L, Unkeless JC, Xiong H. Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance. *Cancer Res* 2005; 65: 5009-5014 [PMID: 15958541 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0784]
- 19 Bhanumathy KK, Zhang B, Ahmed KA, Qureshi M, Xie Y, Tao M, Tan X, Xiang J. Transgene IL-6 enhances DC-stimulated CTL responses by counteracting CD4+25+Foxp3+ regulatory T cell suppression via IL-6-induced Foxp3 downregulation. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 5508-5521 [PMID: 24690994 DOI: 10.3390/ijms15045508]
- 20 Su J, Chen X, Huang Y, Li W, Li J, Cao K, Cao G, Zhang L, Li F, Roberts AI, Kang H, Yu P, Ren G, Ji W, Wang Y, Shi Y. Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species. *Cell Death Differ* 2014; 21: 388-396 [PMID: 24162664 DOI: 10.1038/cdd.2013.149]
- 21 Wang TR, Peng JC, Qiao YQ, Zhu MM, Zhao D, Shen J, Ran ZH. Helicobacter pylori regulates TLR4 and TLR9 during gastric carcinogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6950-6955 [PMID: 25400780]
- 22 Green TL, Santos MF, Ejaidei AA, Craft BS, Lewis RE, Cruse JM. Toll-like receptor (TLR) expression of immune system cells from metastatic breast cancer patients with circulating tumor cells. *Exp Mol Pathol* 2014; 97: 44-48 [PMID: 24836676 DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.05.003]
- 23 French SW, Oliva J, French BA, Li J, Bardag-Gorce F. Alcohol, nutrition and liver cancer: role of Toll-like receptor signaling. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1344-1348 [PMID: 20238401]
- 24 Levi Sandri GB, Carboni F, Covello R, Valle M, Garofalo A. Liver nodule occurrence in chronic liver disease: HCC unique option? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 3-4 [PMID: 23867549 DOI: 10.1016/j.clinre.2013.06.002]
- 25 Lu X, Xu Q, Bu X, Ma X, Zhang F, Deng Q, Zhang Y, Ding J. Relationship between expression of toll-like receptors 2/4 in dendritic cells and chronic hepatitis B virus infection. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6048-6055 [PMID: 25337250]
- 26 Soares JB, Pimentel-Nunes P, Afonso L, Rolanda C, Lopes P, Roncon-Albuquerque R, Gonçalves N, Boal-Carvalho I, Pardal F, Lopes S, Macedo G, Lara-Santos L, Henrique R, Moreira-Dias L, Gonçalves R, Dinis-Ribeiro M, Leite-Moreira AF. Increased hepatic expression of TLR2 and TLR4 in the hepatic inflammation-fibrosis-carcinoma sequence. *Innate Immun* 2012; 18: 700-708 [PMID: 22330637 DOI: 10.1177/1753425912436762]
- 27 Machida K, Chen CL, Liu JC, Kashiwabara C, Feldman D, French SW, Sher L, Hyeongnam JJ, Tsukamoto H. Cancer stem cells generated by alcohol, diabetes, and hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 19-22 [PMID: 22320911 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07010.x]

应用要点
进一步明确HCC中TLR4信号通路的作用会给HCC的诊断和治疗带来新的突破。

■名词解释

模式识别受体家族: 一类种系编码的受体家族, 他可以识别病原相关模式分子和危险相关模式分子, 向宿主提呈危险信号进而早期调节固有免疫系统。TLR是目前研究的较为热门的一类模式识别受体, 目前在人类中发现10种不同的TLRs, 分别是TLR1-10。

- 28 Machida K, Feldman DE, Tsukamoto H. TLR4-dependent tumor-initiating stem cell-like cells (TICs) in alcohol-associated hepatocellular carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2015; 815: 131-144 [PMID: 25427905 DOI: 10.1007/978-3-319-09614-8_8]
- 29 Nischalke HD, Berger C, Lutz P, Langhans B, Wolter F, Eisenhardt M, Krämer B, Kokordelis P, Glässner A, Müller T, Rosendahl J, Fischer J, Berg T, Grünhage F, Leifeld L, Soyka M, Nattermann J, Sauerbruch T, Stickel F, Spengler U. Influence of the CXCL1 rs4074 A allele on alcohol induced cirrhosis and HCC in patients of European descent. *PLoS One* 2013; 8: e80848 [PMID: 24260493 DOI: 10.1371/journal.pone.0080848]
- 30 Darnaud M, Faivre J, Moniaux N. Targeting gut flora to prevent progression of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 58: 385-387 [PMID: 22940407 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.019]
- 31 Cheng XY, Zhang LL. [The significance of CD14 and TLR4 expressions in severe hepatitis B induced by endotoxin]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 428-432 [PMID: 20587312 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.06.008]
- 32 Liang B, Chen R, Wang T, Cao L, Liu Y, Yin F, Zhu M, Fan X, Liang Y, Zhang L, Guo Y, Zhao J. Myeloid differentiation factor 88 promotes growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2905-2916 [PMID: 23549880 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1245]
- 33 Tsukamoto H, Mishra L, Machida K. Alcohol, TLR4-TGF- β antagonism, and liver cancer. *Hepatol Int* 2014; 8 Suppl 2: 408-412 [PMID: 26201318 DOI: 10.1007/s12072-013-9489-1]
- 34 Li H, Li Y, Liu D, Liu J. LPS promotes epithelial-mesenchymal transition and activation of TLR4/JNK signaling. *Tumour Biol* 2014; 35: 10429-10435 [PMID: 25053598 DOI: 10.1007/s13277-014-2347-5]
- 35 Yesudhas D, Gosu V, Anwar MA, Choi S. Multiple roles of toll-like receptor 4 in colorectal cancer. *Front Immunol* 2014; 5: 334 [PMID: 25076949 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00334]
- 36 Bertino G, Demma S, Arditi A, Proiti M, Mangia A, Gruttadauria S, Toro A, Di Carlo I, Malaguarnera G, Bertino N, Malaguarnera M, Malaguarnera M. The immune system in hepatocellular carcinoma and potential new immunotherapeutic strategies. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 731469 [PMID: 25893197 DOI: 10.1155/2015/731469]
- 37 Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang KM, Vonderheide RH, Kaplan DE. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology* 2012; 55: 709-719 [PMID: 21932384 DOI: 10.1002/hep.24689]
- 38 Wan X, Cheng C, Lin Z, Jiang R, Zhao W, Yan X, Tang J, Yao K, Sun B, Chen Y. The attenuated hepatocellular carcinoma-specific Listeria vaccine Lmdd-MPFG prevents tumor occurrence through immune regulation of dendritic cells. *Oncotarget* 2015; 6: 8822-8838 [PMID: 25826093]
- 39 Thiele M, Wiest R, Gluud LL, Albillos A, Krag A. Can non-selective beta-blockers prevent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis? *Med Hypotheses* 2013; 81: 871-874 [PMID: 24060485 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.08.026]
- 40 Wang Y, Tu Q, Yan W, Xiao D, Zeng Z, Ouyang Y, Huang L, Cai J, Zeng X, Chen YJ, Liu A. CXC195 suppresses proliferation and inflammatory response in LPS-induced human hepatocellular carcinoma cells via regulating TLR4-MyD88-TAK1-mediated NF- κ B and MAPK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 373-379 [PMID: 25475726 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.090]
- 41 Hartwell HJ, Petrosky KY, Fox JG, Horseman ND, Rogers AB. Prolactin prevents hepatocellular carcinoma by restricting innate immune activation of c-Myc in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 11455-11460 [PMID: 25049387 DOI: 10.1073/pnas.1404267111]
- 42 Huang J, Tang W, Hernandez-Alejandro R, Bertens KA, Wu H, Liao M, Li J, Zeng Y. Intermittent hepatic inflow occlusion during partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma does not shorten overall survival or increase the likelihood of tumor recurrence. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e288 [PMID: 25526466 DOI: 10.1097/MD.0000000000000288]
- 43 Jiao SF, Sun K, Chen XJ, Zhao X, Cai N, Liu YJ, Xu LM, Kong XM, Wei LX. Inhibition of tumor necrosis factor alpha reduces the outgrowth of hepatic micrometastasis of colorectal tumors in a mouse model of liver ischemia-reperfusion injury. *J Biomed Sci* 2014; 21: 1 [PMID: 24397824 DOI: 10.1186/1423-0127-21-1]
- 44 Stover C. Dual role of complement in tumour growth and metastasis (Review). *Int J Mol Med* 2010; 25: 307-313 [PMID: 20127033]
- 45 Kang JW, Lee SM. Melatonin inhibits type 1 interferon signaling of toll-like receptor 4 via heme oxygenase-1 induction in hepatic ischemia/reperfusion. *J Pineal Res* 2012; 53: 67-76 [PMID: 22288937 DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00972.x]
- 46 Yan W, Chang Y, Liang X, Cardinal JS, Huang H, Thorne SH, Monga SP, Geller DA, Lotze MT, Tsung A. High-mobility group box 1 activates caspase-1 and promotes hepatocellular carcinoma invasiveness and metastases. *Hepatology* 2012; 55: 1863-1875 [PMID: 22234969 DOI: 10.1002/hep.25572]
- 47 Li KW, Li X, Wen TF, Lu WS. The effect of postoperative TACE on prognosis of HCC: an update. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 248-251 [PMID: 23574651 DOI: 10.5754/hge12665]
- 48 Mertins SD. Cancer stem cells: a systems biology view of their role in prognosis and therapy. *Anticancer Drugs* 2014; 25: 353-367 [PMID: 24418909 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000075]
- 49 Liu WT, Jing YY, Yu GF, Han ZP, Yu DD, Fan QM, Ye F, Li R, Gao L, Zhao QD, Wu MC, Wei LX. Toll like receptor 4 facilitates invasion and migration as a cancer stem cell marker in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2015; 358: 136-143 [PMID: 25511737 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.019]
- 50 Shih YT, Wang MC, Zhou J, Peng HH, Lee DY, Chiu JJ. Endothelial progenitors promote hepatocarcinoma intrahepatic metastasis through monocyte chemotactic protein-1 induction of microRNA-21. *Gut* 2015; 64: 1132-1147 [PMID: 24939570 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306302]

- 51 Ling CC, Ng KT, Shao Y, Geng W, Xiao JW, Liu H, Li CX, Liu XB, Ma YY, Yeung WH, Qi X, Yu J, Wong N, Zhai Y, Chan SC, Poon RT, Lo CM, Man K. Post-transplant endothelial progenitor

cell mobilization via CXCL10/CXCR3 signaling promotes liver tumor growth. *J Hepatol* 2014; 60: 103-109 [PMID: 23994383 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.017]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



■同行评价

本文就TLR4在HCC中的研究进展进行综述, 内容翔实, 阅读文献广泛, 综合能力强. 探讨分析TLR4在HCC的发生、发展、转移和治疗中的作用机制具有重要的生物学意义和临床应用价值, 文章具有一定的学术价值.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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tl/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} 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.

纳米刀消融术在不可切除胰腺癌治疗中的应用现状及展望

刘少朋, 李晓勇, 陈升阳, 程冰冰

■背景资料

从20世纪80年代开始, 电化学疗法已广泛应用于杀灭微生物、细胞融合、基因转染、癌症治疗等多个方面, 进一步研究证实了高强度的脉冲电场可通过使细胞膜形成不可逆的孔洞, 使其无法维持内环境的正常生理平衡, 进而诱导肿瘤细胞的不可逆凋亡, 达到选择性杀死肿瘤细胞的目的, 纳米刀消融术即是在这种机制和背景下诞生的。

刘少朋, 李晓勇, 陈升阳, 程冰冰, 郑州大学第五附属医院肝胆胰脾外科 河南省郑州市 450000

刘少朋, 主要从事肝胆胰脾肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文综述由刘少朋完成; 刘少朋、陈升阳及程冰冰参与相关资料收集及文章修改; 李晓勇审核。

通讯作者: 李晓勇, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市二七区康复前街3号, 郑州大学第五附属医院肝胆胰脾外科。
lixxy64@126.com
电话: 0371-66916553

收稿日期: 2015-11-19
修回日期: 2015-12-01
接受日期: 2015-12-07
在线出版日期: 2016-02-08

Application of nanoknife ablation in unresectable pancreatic carcinoma: Present situation and prospects

Shao-Peng Liu, Xiao-Yong Li, Sheng-Yang Chen, Bing-Bing Cheng

Shao-Peng Liu, Xiao-Yong Li, Sheng-Yang Chen, Bing-Bing Cheng, Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiao-Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 3 Kangfuqian Street, Erqi District, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. lixy64@126.com

Received: 2015-11-19
Revised: 2015-12-01
Accepted: 2015-12-07
Published online: 2016-02-08

■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

Abstract

Pancreatic cancer is a common malignant

tumor of the digestive system with rapid progression and poor prognosis. The pathogenesis of pancreatic cancer is still unclear. Its incidence of is significantly rising, ranking fourth among all malignant tumors. Up to now, main therapeutic methods for pancreatic cancer contain surgical treatment, local ablation therapy, local radiotherapy, systemic chemotherapy, molecular targeted therapy, biological treatment and so on. Surgical treatment is still the only way to cure pancreatic cancer. However, most cases of pancreatic cancer are diagnosed at advanced stages, and only 20% of patients have a resectable disease. With the development of medical technology, nanoknife ablation, which is based on irreversible electroporation (IRE), has already come into people's vision. Both animal experiments and clinical studies have showed promising results. In this paper, we will discuss the present situation and prospects of application of nanometer knife ablation in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nanoknife; Ablation; Unresectable; Pancreatic carcinoma

Liu SP, Li XY, Chen SY, Cheng BB. Application of nanoknife ablation in unresectable pancreatic carcinoma: Present situation and prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 542-548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/542.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.542>

摘要

胰腺癌是常见的一种消化系恶性肿瘤, 具有

发病隐匿、进展迅速、预后极差等特点,近年来发病率呈明显上升趋势,居恶性肿瘤第4位。目前为止,胰腺癌的治疗手段主要包括手术切除、局部消融疗法、局部放疗、全身化疗、分子靶向治疗及生物治疗等。而根治性手术切除仍被认为是唯一有望治愈胰腺癌的方法,但胰腺癌确诊时多数已属晚期,只有约20%患者有手术切除机会。随着医疗技术的发展,基于不可逆性电穿孔(irreversible electroporation, IRE)原理的纳米刀消融术(nanoknife ablation)已进入人们的视野,逐渐应用于动物实验和临床治疗中,并取得了良好疗效。本文将从相关技术原理及应用现状等方面对纳米刀消融术在不可切除胰腺癌中的应用进展进行综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 纳米刀; 消融术; 不可切除; 胰腺癌

核心提示: 胰腺癌是常见的一种消化系恶性肿瘤,消融治疗是不可或缺的一种手段,而基于不可逆性电穿孔原理的纳米刀消融术具有安全有效、手术适应证广、术后并发症少等众多优点,对于提高整体治疗水平以及延长患者生存期具有重要的临床价值,应用前景广泛。

刘少朋, 李晓勇, 陈升阳, 程冰冰. 纳米刀消融术在不可切除胰腺癌治疗中的应用现状及展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(4): 542-548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/542.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.542>

0 引言

胰腺癌是一种发病率很高的恶性肿瘤,尤其近20年来我国胰腺癌发病率呈大幅上升趋势。胰腺癌多发于中老年患者,恶性程度极高,生存率极低,患者5年生存率仅4%。胰腺癌的手术治疗主要包括根治性手术和姑息性手术(如胆肠、胃肠旁路术等),但由于胰腺癌具有淋巴转移、局部浸润、血行转移和腹腔种植等多种转移方式,侵袭和转移程度较高,因此大多数胰腺癌患者发现时已属于晚期,能够手术切除的患者尚不到20%;另外,虽然近年来胰腺癌手术切除率有所提高,但是由于胰腺周围毗邻肠管、血管及胆管等重要组织结构,因此往往手术切除范围有限,术后远处转移及远期复发率高^[1],同时局部进展期胰腺癌常因病灶侵犯邻近血管、脏器等而难以手术治

疗,因此常选取全身姑息性化疗(如吉西他滨等)或局部放疗治疗,但胰腺癌对于放化疗的敏感性较差,预后仍较差。据报道^[2],患者平均生存期仅约6 mo-1年。近年来,随着新型器械的不断发明,影像引导下的肿瘤消融技术得到了迅速发展,逐渐成为继外科手术、放疗、化疗后的又一重要治疗手段,并且疗效已得到广泛认可^[3]。但目前传统消融方法诸如射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、高强度聚焦超声波消融(high intensity focused ultrasound, HIFU)、微波消融、氩氦刀、化学消融、冷冻等,往往容易出现感染、出血、胆道损伤、或肿瘤播散等严重的术后并发症,因此这些方法在治疗中的应用就受到了很大限制^[4-6]。随着细胞生物学和分子生物学的发展,基于细胞电生理原理的纳米刀消融技术已逐渐被人们所认知,目前所取得的良好治疗效果有望使其成为继常规物理消融治疗后的又一重大进展,有助于提高胰腺癌的治疗效果,进而提高患者的生存质量。

1 背景

从20世纪80年代开始,电脉冲技术已广泛应用于杀灭微生物、细胞融合、基因转染、癌症治疗等多个方面^[7]。在肿瘤治疗方面,Mir等^[8]于1988年提出了一种新的治疗方法,即电化学疗法(electrochemotherapy, ECT),通过电场对细胞的作用可使细胞膜发生瞬时穿孔,从而将化疗药物输送至细胞内,也可以称之为脉冲电场辅助下的药物化疗^[9]。但是电化学疗法并未从根本上摆脱化疗药物本身的不良反应。电工技术的发展拓宽了电脉冲的脉冲波形、脉宽、电场强度等参数的可调范围。当电场强度为0.1-1.0 kV/cm,脉宽为100 μs时,电脉冲能使细胞膜发生电穿孔(electroporation, EP),通透性增加,但这种电穿孔是一个可逆的过程,又叫做可逆性电穿孔(reversible electrical breakdown, RE),细胞内介导药物、基因、抗体或细胞融合技术也可基于此而得到实现^[10-12]。当电场强度为MV/cm、脉宽达到10 ns时,电场则能绕过细胞膜而影响细胞内的信号转导与胞内结构,这个过程称为细胞内电处理(intracellular manipulation, IEM)^[13]。Vernier等^[14]发现高强度的电场可使细胞发生凋亡,以及半胱天冬酶激活、染色体凝缩等;Schoenbach等^[15]也发现高强度的电场能诱导细胞内钙离子释放、基

■ 研究前沿

目前在细胞模型和动物模型中已广泛开展了纳米刀消融术的相关研究,并取得良好疗效,诸如国外在肝癌等动物模型及临床胰腺癌、肝癌及前列腺癌患者等肿瘤的治疗中已逐步使用纳米刀消融,国内几家较大的医院也开始尝试使用纳米刀消融术治疗常见肿瘤,且疗效肯定。纳米刀消融术具有术后并发症少、手术适应证广等优点,但目前关于手术适应证及时机的选择、如何避免麻醉风险意外仍是亟待解决的问题,且目前国内外尚缺乏多中心大样本量的长期随访研究。

■ 相关报道

国外Narayanan等采用纳米刀消融术治疗胰头癌患者, 术后未出现胰瘘、胆瘘、出血等严重并发症, 另外, 国外对纳米刀消融术在肝门部胆管癌、胰头癌等肿瘤的治疗也有相关报道, 且术后均取得了良好疗效。

因表达增强以及细胞凋亡; Swanson等^[16]观察到电场作用后, 黑色素瘤细胞凋亡、形态改变、DNA损伤, 此外, 张仁民等^[17]应用场强为10 kV/cm、脉宽为100 ns的陡脉冲诱导人卵巢腺癌SKOV3细胞发生凋亡, 并观察到直接的凋亡形态学证据, 上述研究均证实了高强度的脉冲电场可诱导肿瘤细胞的凋亡, 但这种电场效应却不同于RE和IEM, 是一种不可逆性电击穿(irreversible electrical breakdown, IREB), 又叫做不可逆性电穿孔(irreversible electroporation, IRE). 其作用机制为通过使细胞膜形成不可逆的孔洞, 进而无法维持内环境的正常生理平衡, 最终引起细胞死亡^[18-22], 且这种凋亡细胞在电场取消后不能自动恢复, 他可以不使用化疗药物而是通过使细胞发生不可逆的凋亡从而达到选择性杀死肿瘤细胞的目的, 纳米刀消融术(nanoknifeablation)即是在这种机制和背景下诞生的。

2 技术原理

纳米刀消融术是基于IRE原理而形成的新型非物理消融微创治疗技术。特殊材料制成的纳米刀电极短时间内释放高压电脉冲作用于细胞膜, 产生不稳定电势, 使细胞膜通透性增大, 脂质双分子层发生穿孔, 形成纳米级小孔^[23], 且随着电场强度、作用时间、及脉冲周期的变化, 细胞膜形成IRE^[23,24], 最终导致细胞不可逆凋亡, 进而被吞噬细胞吞噬, 然后纤维组织增生、再生修复, 逐步被正常组织取代, 最后肿瘤组织彻底消融。这种消融技术不仅有效保护肿瘤周围重要结构, 而且消融区域组织可再生, 已逐渐受到外科医师的广泛重视^[24-26]。

3 设备及使用方法

3.1 装置 目前市面上使用的主要有美国Angio Dynamics公司生产的IRE纳米刀装置, 即Angio-Dynamics纳米刀消融系统(NanoKnife generator)。该装置主要由高能直流发生器、开关、电极针组成。其中电极针分为单极针(16 G)和双极针(18 G), 长度分别为15 cm和25 cm; 发生器可产生直流(25-45 A)高压(1500-3000 V)电脉冲。通常情况下, 每次消融由连续70 μ s的共计90次脉冲组成。

3.2 使用方法 通常多在超声或CT引导下, 根据肿瘤部位、体积及电导率, 并选用合适的电极针适当布针, 固定良好后打开开关, 按照预定

的组数及设定时间进行消融, 同时观察脉冲电流变化, 实时进行调整, 若电流超过48 A, 提示局部组织已消融, 可停止施加脉冲^[27]。注意事项: (1)选取合适的电极针: 双极针主要适用于穿刺困难或<2.5 cm的瘤体, 相邻电极针之间最大距离一般为2.5 cm; (2)参数设置: 电压多在1.5-3.0 kV/cm之间, 电流多在8000-28000 mA, 单次脉冲时间一般为0.07 ms; (3)其他: 术前应充分评估患者一般情况, 且消融应在全身麻醉的肌松条件下进行^[28]。另外, 还应使用同步心电图记录仪实时监测。

4 实验研究现状

据国内外研究报道^[24,27,29,30], 目前在细胞模型和动物模型中已广泛开展了纳米刀消融术的相关研究, 并取得良好疗效。Davalos于2005年提出纳米刀消融技术可以作为一种独立的实体肿瘤消融方法应用于临床, 并建立了大型的动物模型^[22,24,31]。Bower等^[32]、Charpentier等^[33]对猪胰腺癌模型行纳米刀消融术, 发现组织消融区域不仅边界清晰, 不受血流量影响, 且肿瘤组织破坏明显, 管腔结构完整, 所有实验动物术后恢复良好, 相关酶学指标仅暂时性升高, 仅少量发生轻度肠粘连, 无胰腺坏死、胰瘘等并发症。另外, 据报道^[22,34-43], 在其他常见的实体肿瘤, 比如肝癌、肺癌、肾癌及前列腺癌、纤维肉瘤等中, 目前都有相关动物实验报道, 且均取得了良好的疗效, 比如对兔肝恶性肿瘤模型行纳米刀消融术, 显示消融区肝脏细胞完全死亡, 血管与胆管等重要组织结构正常。

5 临床应用现状

在国外, 目前纳米刀消融术已逐渐应用于临床, 并在各种恶性肿瘤的微创治疗中取得了肯定疗效。在胰腺癌治疗中, Narayanan等^[44]采用纳米刀消融术治疗14例胰头癌患者, 其中10例瘤灶包绕肠系膜上动脉或肝动脉>180°, 术后CT检查未发现消融区血管损伤, 无治疗相关死亡事件发生; 治疗后对2例实施肿瘤切除术, 病理检查显示切除边缘无瘤细胞, 其余病例随访11-14 mo, 未发现局部复发。Martin等^[45]采用纳米刀消融术治疗27例胰腺胰体/颈癌患者, 肿瘤消融成功率为100%, 术后淀粉酶及脂肪酶有短暂性轻度增高(72 h后恢复正常), 无胰腺炎及胰瘘并发症发生。另外, Cheung等^[46]及Cannon等^[47]报道对44例邻近有重要结构的

肝脏恶性肿瘤实施IRE临床治疗, 瘤灶完全消融率为100%; 术后随访观3、6、12 mo, 整体局部瘤灶无复发率分别为97.4%、94.6%、59.5%, 而<3 cm瘤灶局部无复发率分别为100%、100%、98%, 未发生治疗相关死亡事件及后期胆道狭窄和门脉血栓等并发症。

在国内, 纳米刀消融术目前多处在动物实验阶段, 但随着时间的推移, 众多临床医生也正在积极探索其在临床治疗中的应用^[48]。报道显示, 2015-07-01, 纳米刀于广州首次应用于临床, 并成功治疗1例胰腺晚期肿瘤患者, 随后, 上海交通大学附属第一人民医院肿瘤中心及苏州大学第一附属医院也对胰腺癌和肝癌患者成功实行了纳米刀消融术, 术后恢复顺利, 无胰痿、出血等严重并发症出现。此后, 纳米刀消融术相继应用于中山大学孙逸仙医院、暨南大学附属肿瘤医院、湖北省肿瘤医院等多家大型医院, 均成功用于胰腺癌、肝癌等复杂部位肿瘤的消融治疗中, 治疗效果显著。

6 纳米刀消融术的优点与“短板”

目前, 纳米刀消融术在治疗恶性肿瘤中的疗效已得到广泛肯定, 在晚期胰腺癌的治疗中, 他具有以下明显优势: (1)术后并发症少: 只引起消融区内细胞膜的选择性损伤, 几乎不会对血管(如肠系膜上、下静脉等)、胆管、胰管等骨架结构造成破坏, 很好的保护周围组织结构, 手术安全性明显提高, 有效避免了术后胰痿、肠痿、胆痿、胆管狭窄及出血的发生, 且患者恢复顺利, 平均住院时间短, 有利于术后快速康复, 这也符合加速康复外科的理念^[49]; (2)精准控制, 提高疗效: 纳米刀消融术存在“选择性”, 肿瘤细胞凋亡彻底, 不影响组织结构和蛋白活性, 且消融区与正常组织分界清晰, 不受血流量影响, 可精确控制组织灭活范围; 另外, 消融过程中产热极少, 不存在热沉降现象(热池效应)^[50,51], 与RFA、HIFU等治疗相比, 提高了疗效; (3)治疗区域再生修复: 有利于激活机体免疫系统, 凋亡细胞、组织可被吞噬细胞吞噬, 消融区域可以快速再生修复, 进而恢复正常功能; (4)消融时间短: 纳米刀消融术时间短, 有利于缩短手术时间, 减少胰腺组织暴露时间, 进而减少感染等并发症; (5)精准定位, 边界清晰, 实时监测: 纳米刀治能够通过超声、CT和MR进行影像导航和监控。在影像设备的

辅助下, 不仅可以准确把握纳米刀探针的定位、最终消融区的大小, 也可以实时监测消融过程^[27,52-55], 能够根据电流波形实时判断消融程度, 做到及时调整, 进而使消融更加精准, 最大限度地保护正常组织; (6)手术适应证广泛: 由于纳米刀消融术能够很好保护周围组织结构, 因此可广泛适用于常见实体肿瘤的治疗, 如胰腺癌、肝癌、前列腺癌等。此外, 纳米刀消融术还能减少术后癌细胞迁移, 进而减少术后肿瘤复发、转移几率, 而且穿刺损伤也更小。但是, 由于胰腺为腹膜后消化器官, 位置较深, 且毗邻结构复杂, 纳米刀消融术也存在一定风险, 常见并发症主要包括: (1)胰腺炎: 任何有创操作均易造成胰管的机械性损伤, 纳米刀也不例外; (2)胃肠道损伤: 虽然纳米刀探针更细, 但由于操作不当等原因, 仍有可能造成胃壁、肠管的机械性穿刺损伤, 造成局部水肿、出血等; (3)静脉血栓形成: 在流速较慢的静脉系统存在形成血栓的可能; (4)心律失常、骨骼肌和膈肌收缩、心动过速、丙氨酸转氨酶和胆红素一过性升高^[27,29,48]。

7 存在的问题及展望

科学技术的进步极大地促进了肿瘤微创治疗的发展, 纳米刀消融术作为一种新兴的消融方法, 与传统物理消融(射频、冷冻、微波、激光等)、化学消融、放射性粒子植入等相比, 因其具有“选择性消融”的独特优势, 在保证肿瘤组织灭活的同时有效地保护了周围重要结构, 在诸多恶性肿瘤的治疗中已取得肯定疗效, 而且更加适用于诸如胰腺癌、肝门部胆管癌等靠近胰管、胆管、肝门复杂部位的肿瘤微创治疗。但胰腺癌是一种高度恶性肿瘤, 转移及复发率极高, 目前纳米刀消融术治疗胰腺癌仍存在诸多问题: (1)关于手术适应证及时机的选择尚未统一, 研究报道^[56], 目前纳米刀消融术更适用于直径≤3 cm且无远处转移的患者, 对肿瘤直径>3 cm和/或出现远处转移时, 纳米刀消融疗效并未肯定; (2)在消融过程中如何避免麻醉风险意外, 最大限度保护正常组织、确保肿瘤组织完全消融也是有待解决的问题^[57,58]; (3)目前国内外尚缺乏多中心大样本量的长期随访研究, 长远疗效尚缺乏循证医学的有力支持; (4)受医疗设备条件及技术水平限制, 目前国内绝大多数医院尚不能开展纳米

■创新盘点

本文全面介绍了纳米刀消融术形成的技术背景、原理、使用方法及目前相关研究进展, 重点突出了在胰腺癌治疗中的优点, 并客观陈述了目前纳米刀消融术尚存在的不足, 及有待进一步改进的地方。

应用要点

本文对临床中肿瘤的消融治疗, 尤其是晚期胰腺癌的消融治疗有一定的参考价值, 能够使广大医师很好的把握目前国内外相关研究进展, 能够充分把握纳米刀消融术在晚期胰腺癌治疗中的相关情况, 有利于这种新技术的进一步的普及和推广。

刀消融术, 这也不利于其推广、普及。因此我们应充分做好术前相关评估工作, 制定详细的手术方案, 术中应谨慎、仔细操作, 术后应严密监测生命体征及各项生化指标变化, 并做好围手术期的护理工作。另外, 对于体积较大的肿瘤也可联合其他治疗方法, 如外科手术、介入、射频消融、化疗、生物治疗等多种方法, 做到综合性、多方案、个体化的治疗。

总之, 局部消融已成为无法手术切除的中晚期胰腺癌的重要治疗手段, 是胰腺癌治疗中不可或缺的一种方法。随着时间的发展, 纳米刀消融技术作为一种安全有效的微创治疗方法, 必将更加成熟, 对于提高胰腺癌整体治疗水平以及延长患者生存期、提高生存质量具有重要的临床价值, 具有广阔的应用价值及前景。

8 结论

纳米刀消融术作为一种新兴的肿瘤消融治疗手段, 具有安全有效、手术适应证广、术后并发症少等众多优点, 势必会更加广泛的应用于肿瘤的微创治疗中, 尤其更加适用于诸如胰腺癌等复杂部位的肿瘤消融, 能够给患者带来新的福音, 值得进一步推广、普及。

9 参考文献

- 1 吉王明, 周丁华. 胰腺癌的局部消融治疗现状. 中国医学工程 2011; 19: 171-172
- 2 Scheffer HJ, Melenhorst MC, Vogel JA, van Tilborg AA, Nielsen K, Kazemier G, Meijerink MR. Percutaneous irreversible electroporation of locally advanced pancreatic carcinoma using the dorsal approach: a case report. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 760-765 [PMID: 25288173 DOI: 10.1007/s00270-014-0950-x]
- 3 Zhang X, Tian J, Zhao L, Wu B, Kacher DS, Ma X, Liu S, Ren C, Xiao YY. CT-guided conformal cryoablation for peripheral NSCLC: initial experience. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3354-3362 [PMID: 22626572 DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.04.035]
- 4 张月高, 肖越勇, 潘隆盛, 张肖, 周振鸿. MRI引导下氩氮刀冷冻小型猪大脑的实验观察. 中国介入影像与治疗学 2009; 6: 28-30
- 5 Kondo Y, Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Goto E, Nakagawa H, Masuzaki R, Asaoka Y, Fujie H, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Intrahepatic bile duct dilatation after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: impact on patient's prognosis. *Liver Int* 2011; 31: 197-205 [PMID: 21159122 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02415.x]
- 6 陈锦, 陈群林, 林征宇, 李跃明, 邓秀芬. 射频消融治疗肝脏恶性肿瘤急性热损伤的MRI表现及疗效判定. 中国介入影像与治疗学 2013; 10: 713-716
- 7 Kuriyama S. Improved survival benefits with radiofrequency ablation for liver cancer. *Cancer*

- Treat Rev* 2005; 31: 408-412 [PMID: 16019147 DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.05.005]
- 8 Mir LM, Banoun H, Paoletti C. Introduction of definite amounts of nonpermeant molecules into living cells after electroporation: direct access to the cytosol. *Exp Cell Res* 1988; 175: 15-25 [PMID: 3345798 DOI: 10.1016/0014-4827(88)90251-0]
- 9 姚陈果, 孙才新, 米彦, 廖瑞金. 细胞膜电穿孔及其肿瘤治疗的研究. 高电压技术 2004; 30: 45-47, 51
- 10 Orłowski S, Belehradek J, Paoletti C, Mir LM. Transient electroporation of cells in culture. Increase of the cytotoxicity of anticancer drugs. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 4727-4733 [PMID: 2462423 DOI: 10.1016/0006-2952(88)90344-9]
- 11 Titomirov AV, Sukharev S, Kistanova E. In vivo electroporation and stable transformation of skin cells of newborn mice by plasmid DNA. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1088: 131-134 [PMID: 1703441 DOI: 10.1016/0167-4781(91)90162-F]
- 12 Zimmermann U. Electric field-mediated fusion and related electrical phenomena. *Biochim Biophys Acta* 1982; 694: 227-277 [PMID: 6758848 DOI: 10.1016/0304-4157(82)90007-7]
- 13 Mir LM. Therapeutic perspectives of in vivo cell electroporation. *Bioelectrochemistry* 2001; 53: 1-10 [PMID: 11206915 DOI: 10.1016/S0302-4598(00)00112-4]
- 14 Vernier PT, Ziegler MJ, Sun Y, Gundersen MA, Tieleman DP. Nanopore-facilitated, voltage-driven phosphatidylserine translocation in lipid bilayers--in cells and in silico. *Phys Biol* 2006; 3: 233-247 [PMID: 17200599 DOI: 10.1088/1478-3975/3/4/001]
- 15 Schoenbach KH, Joshi R, Kolb J, Buescher S, Beebe S. Subcellular effects of nanosecond electrical pulses. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004; 7: 5447-5450 [PMID: 17271579 DOI: 10.1109/iembs.2004.1404522]
- 16 Swanson RJ, Chen XH, Nuccitelli R, Beebe S, Pliquett U, Ford W. Melanoma morphology change AND apoptosis induced by multiple nanosecond pulsed electric fields. *Int Conf Endod*, Torino, 2007: 1036-1039
- 17 张仁民, 姚陈果, 陈新, 莫登斌, 孙才新. ns级陡脉冲诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究. 高电压技术 2007; 33: 106-108
- 18 Neal RE, Rossmeisl JH, Garcia PA, Lanz OI, Henao-Guerrero N, Davalos RV. Successful treatment of a large soft tissue sarcoma with irreversible electroporation. *J Clin Oncol* 2011; 29: e372-e377 [PMID: 21321291 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0902]
- 19 Kingham TP, Karkar AM, D'Angelica MI, Allen PJ, Dematteo RP, Getrajdman GI, Sofocleous CT, Solomon SB, Jarnagin WR, Fong Y. Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 379-387 [PMID: 22704820 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.04.029]
- 20 Al-Sakere B, André F, Bernat C, Connault E, Opolon P, Davalos RV, Rubinsky B, Mir LM. Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One* 2007; 2: e1135 [PMID: 17989772 DOI: 10.1371/journal.pone.0001135]
- 21 李成祥, 郭飞, 姚陈果, 王健, 赵雪, 唐均英. 裸鼠皮下人恶性黑色素瘤在纳秒脉冲电场下的凋亡机制. 高电压技术 2013; 39: 890-895
- 22 Ben-David E, Appelbaum L, Sosna J, Nissenbaum

- I, Goldberg SN. Characterization of irreversible electroporation ablation in in vivo porcine liver. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: W62-W68 [PMID: 22194517 DOI: 10.2214/AJR.11.6940]
- 23 Neumann E, Schaefer-Ridder M, Wang Y, Hofschneider PH. Gene transfer into mouse lymphoma cells by electroporation in high electric fields. *EMBO J* 1982; 1: 841-845 [PMID: 6329708]
- 24 Davalos RV, Mir LL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 223-231 [PMID: 15771276 DOI: 10.1007/s10439-005-8981-8]
- 25 Maor E, Ivorra A, Leor J, Rubinsky B. The effect of irreversible electroporation on blood vessels. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 307-312 [PMID: 17668938 DOI: 10.1177/153303460700600407]
- 26 Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality--clinical implications. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 37-48 [PMID: 17241099 DOI: 10.1177/153303460700600106]
- 27 Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ, Federman D, Kavnoudias H, Loader-Oliver D, Roberts S, Evans P, Ball C, Haydon A. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 611-621 [PMID: 21439847 DOI: 10.1016/j.jvir.2010.12.014]
- 28 Ball C, Thomson KR, Kavnoudias H. Irreversible electroporation: a new challenge in "out of operating theater" anesthesia. *Anesth Analg* 2010; 110: 1305-1309 [PMID: 20142349 DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d27b30]
- 29 Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53: 1409-1415 [PMID: 16830945 DOI: 10.1109/TBME.2006.873745]
- 30 Lavee J, Onik G, Mikus P, Rubinsky B. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: irreversible electroporation. *Heart Surg Forum* 2007; 10: E162-E167 [PMID: 17597044 DOI: 10.1532/HSF98.20061202]
- 31 Miller L, Leor J, Rubinsky B. Cancer cells ablation with irreversible electroporation. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4: 699-705 [PMID: 16292891 DOI: 10.1177/153303460500400615]
- 32 Bower M, Sherwood L, Li Y, Martin R. Irreversible electroporation of the pancreas: definitive local therapy without systemic effects. *J Surg Oncol* 2011; 104: 22-28 [PMID: 21360714 DOI: 10.1002/jso.21899]
- 33 Charpentier KP, Wolf F, Noble L, Winn B, Resnick M, Dupuy DE. Irreversible electroporation of the pancreas in swine: a pilot study. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 348-351 [PMID: 20590911 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00174.x]
- 34 Lee EW, Chen C, Prieto VE, Dry SM, Loh CT, Kee ST. Advanced hepatic ablation technique for creating complete cell death: irreversible electroporation. *Radiology* 2010; 255: 426-433 [PMID: 20413755 DOI: 10.1148/radiol.10090337]
- 35 梁冰, 牛立志, 曾健澄. 不可逆电穿孔消融兔胆囊侧肝脏病理学观察. *介入放射学杂志* 2014; 23: 320-324
- 36 Dupuy DE, Aswad B, Ng T. Irreversible electroporation in a Swine lung model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 391-395 [PMID: 21191587 DOI: 10.1007/s00270-010-0091-9]
- 37 Deodhar A, Monette S, Single GW, Hamilton WC, Thornton RH, Sofocleous CT, Maybody M, Solomon SB. Percutaneous irreversible electroporation lung ablation: preliminary results in a porcine model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 1278-1287 [PMID: 21455641 DOI: 10.1007/s00270-011-0143-9]
- 38 Sommer CM, Fritz S, Wachter MF, Vollherbst D, Stampfl U, Bellemann N, Gockner T, Mokry T, Gnutzmann D, Schmitz A, Knapp J, Longerich T, Kuhn-Neureuther C, Pereira PL, Kauczor HU, Werner J, Radeleff BA. Irreversible electroporation of the pig kidney with involvement of the renal pelvis: technical aspects, clinical outcome, and three-dimensional CT rendering for assessment of the treatment zone. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1888-1897 [PMID: 24267525 DOI: 10.1016/j.jvir.2013.08.014]
- 39 Olweny EO, Kapur P, Tan YK, Park SK, Adibi M, Cadeddu JA. Irreversible electroporation: evaluation of nonthermal and thermal ablative capabilities in the porcine kidney. *Urology* 2013; 81: 679-684 [PMID: 23290141 DOI: 10.1016/j.urology.2012.11.026]
- 40 Deodhar A, Monette S, Single GW, Hamilton WC, Thornton R, Maybody M, Coleman JA, Solomon SB. Renal tissue ablation with irreversible electroporation: preliminary results in a porcine model. *Urology* 2011; 77: 754-760 [PMID: 21111458 DOI: 10.1016/j.urology.2010.08.036]
- 41 Wendler JJ, Pech M, Porsch M, Janitzky A, Fischbach F, Buhtz P, Vogler K, Hühne S, Borucki K, Strang C, Mahnkopf D, Ricke J, Liehr UB. Urinary tract effects after multifocal nonthermal irreversible electroporation of the kidney: acute and chronic monitoring by magnetic resonance imaging, intravenous urography and urinary cytology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 921-926 [PMID: 21870207 DOI: 10.1007/s00270-011-0257-0]
- 42 Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 295-300 [PMID: 17668936 DOI: 10.1177/153303460700600405]
- 43 米彦, 孙才新, 姚陈果, 熊兰, 王士彬, 罗小东, 胡丽娜. 陡脉冲电场对荷瘤Wistar大鼠免疫功能的影响. *生物医学工程学杂志* 2007; 24: 253-256
- 44 Narayanan G, Hosein PJ, Arora G, Barbary KJ, Froud T, Livingstone AS, Franceschi D, Rocha Lima CM, Yrizarry J. Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 1613-1621 [PMID: 23177107 DOI: 10.1016/j.jvir.2012.09.012]
- 45 Martin RC, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 361-369 [PMID: 22726894 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.021]
- 46 Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, Szkandera B, Kemp W, Thomson KR. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience and review of safety and outcomes. *Technol Cancer Res Treat* 2013; 12: 233-241 [PMID: 23369152 DOI: 10.7785/tcrt.2012.500317]

同行评价

本文从多个方面和角度阐述了纳米刀消融术的临床应用价值, 尤其是在胰腺癌中的应用价值有较全面的表述. 文章结构清晰, 语言严谨, 有较好的临床参考价值.

- 47 Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RC. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol* 2013; 107: 544-549 [PMID: 23090720 DOI: 10.1002/jso.23280]
- 48 Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, Strang C, Blaschke S, Dudeck O, Ricke J, Liehr UB. Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a first-in-man phase I clinical study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34: 132-138 [PMID: 20711837 DOI: 10.1007/s00270-010-9964-1]
- 49 Narayanan G, Bhatia S, Echenique A, Suthar R, Barbary K, Yrizarry J. Vessel patency post irreversible electroporation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1523-1529 [PMID: 25212418 DOI: 10.1007/s00270-014-0988-9]
- 50 Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R, Sayre J. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 1267-1274 [PMID: 14551273 DOI: 10.1097/01.RVI.0000092666.72261.6B]
- 51 Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 47-51 [PMID: 11756085 DOI: 10.2214/ajr.178.1.1780047]
- 52 Lee EW, Loh CT, Kee ST. Imaging guided percutaneous irreversible electroporation: ultrasound and immunohistological correlation. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 287-294 [PMID: 17668935 DOI: 10.1177/153303460700600404]
- 53 熊兰, 石岭岭, 郑家波, 谢子杰, 陈加鹏. 实际指数脉冲电场对细胞跨膜电位的影响. *高电压技术* 2013; 39: 122-128
- 54 姚陈果, 郭飞, 王建, 孙才新, 刘丽娟, 唐均英. 纳秒脉冲电场诱导肿瘤细胞凋亡的内质网信号通路分析. *高电压技术* 2012; 38: 1033-1038
- 55 米彦, 蒋春, 姚陈果, 李成祥, 周龙翔. 肿瘤治疗用脉冲磁场发生器中聚焦磁场线圈的研制. *高电压技术* 2013; 39: 141-148
- 56 Bagla S, Papadouris D. Percutaneous irreversible electroporation of surgically unresectable pancreatic cancer: a case report. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 142-145 [PMID: 22221480 DOI: 10.1016/j.jvir.2011.10.002]
- 57 Miklavcic D, Semrov D, Mekid H, Mir LM. A validated model of in vivo electric field distribution in tissues for electrochemotherapy and for DNA electrotransfer for gene therapy. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1523: 73-83 [PMID: 11099860 DOI: 10.1016/S0304-4165(00)00101-X]
- 58 卢强, 闫小龙, 黄立军, 韩勇, 张新伟, 李小飞. 高压电场不可逆电穿孔诱发A549肺癌细胞凋亡的实验研究. *现代生物医学进展* 2014; 14: 425-428

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



白介素-27与炎症性肠病关系的研究进展

周力为, 马娜, 李展, 冯百岁

周力为, 马娜, 李展, 冯百岁, 郑州大学第五附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

周力为, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81070288, 81270452
河南省医学科技攻关计划基金资助项目, No. 201001004
河南省医学科技学术带头人出国培训计划基金资助项目, No. 201201013

作者贡献分布: 本文综述由周力为撰写; 马娜与李展收集资料; 冯百岁审核。

通讯作者: 冯百岁, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区京广北路中段康发前街3号, 郑州大学第五附属医院消化内科。fbs163@163.com
电话: 0371-60920060

收稿日期: 2015-11-23
修回日期: 2015-12-28
接受日期: 2016-01-06
在线出版日期: 2016-02-08

Role of interleukin-27 in inflammatory bowel disease

Li-Wei Zhou, Na Ma, Zhan Li, Bai-Sui Feng

Li-Wei Zhou, Na Ma, Zhan Li, Bai-Sui Feng, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81070288 and 81270452; the Medical Science and Technique Foundation of He'nan Province, No. 201001004; the Foundation for Leaders of Overseas Training in Medical Science and Technique of He'nan Province, No. 201201013

Correspondence to: Bai-Sui Feng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 3 Jingguang North Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. fbs163@163.com

Received: 2015-11-23

Revised: 2015-12-28
Accepted: 2016-01-06
Published online: 2016-02-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), which is characterized by chronic or recurrent relapsing gastrointestinal inflammation, includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The pathogenesis of IBD remains obscure, however, abnormal immune responses are regarded as the major component of IBD pathogenesis. Interleukin-27 (IL-27) is a new member of the IL-12 family, and it is produced by activated antigen-presenting cells and plays an important role in the differentiation and function of different T cell subsets. IL-27 has various immunoregulatory functions and is implicated in the pathogenesis of many infectious and autoimmune diseases. Recent studies have showed that IL-27 is strongly associated with the genesis and development of IBD. Here we provide an overview of the role of IL-27 in the pathogenesis of IBD.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interleukin-27; Inflammatory bowel disease; Immunity

Zhou LW, Ma N, Li Z, Feng BS. Role of interleukin-27 in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 549-557 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/549.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.549>

摘要

炎症性肠病是一组反复发生的慢性肠道非

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组反复发生的慢性肠道非特异性炎症, 其发病机制并不十分清楚, 然而免疫调节异常被认为是该病发病的关键因素。白介素-27(interleukine-27, IL-27) 是 IL-12 家族的新成员, 能够调节多种 T 细胞亚型的功能, 在自身免疫性疾病中具有重要的免疫调节作用。近年研究发现白介素-27 与 IBD 的发生、发展关系密切。

■同行评议者

崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院; 廖应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

■ 研究前沿

IL-27在IBD中具有促炎和抗炎双重属性, 其与IBD中的异常免疫调节密切相关, 有望成为疾病治疗的新靶点.

特异性炎症, 其发病机制并不十分清楚, 然而免疫调节异常被认为是该病发病的关键因素. 白介素-27(interleukine-27, IL-27)是IL-12家族的新成员, 主要由抗原提呈细胞产生, 能够调节多种T细胞亚型的功能, 并在感染及自身免疫性疾病中发挥重要的免疫调节作用. 近年研究发现IL-27与炎症性肠病的发生、发展关系密切, 本文就IL-27与炎症性肠病的关系作一综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 白介素-27; 炎症性肠病; 免疫

核心提示: 白介素-27(interleukine-27, IL-27)属于IL-12家族成员, 主要由抗原提呈细胞, 包括树突状细胞、巨噬细胞等在微生物或其他免疫刺激物刺激下产生, 其受体广泛分布于多种免疫细胞. IL-27可以促进Th1和Tr1分化, 抑制Th2、Th17及Treg应答, 在免疫调节方面具有重要作用.

周力为, 马娜, 李展, 冯百岁. 白介素-27与炎症性肠病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(4): 549-557 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/549.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.549>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组反复发生的慢性炎症性肠道疾病, 临床分型包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 前者主要累及乙状结肠和直肠, 而CD可以累及消化系任何部位^[1]. 由于该病易复发, 治疗周期长, 费用高, 给患者带来了很大的经济负担, 但是该病的具体病因至今未明. 目前大多数学者认为该病的发生是由于遗传易感宿主对外界环境和微生物的异常免疫反应, 其中亦可能有精神心理因素的参与. 免疫反应的异常是整个发病过程的核心, 其中包括细胞因子在内的各种免疫效应因子发挥了主要作用. 白介素-27(interleukine-27, IL-27)是新近发现的细胞因子, 属于IL-12家族成员, 主要由抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs), 包括树突状细胞(dendritic cells, DCs)、单核细胞和巨噬细胞在微生物或其他免疫刺激物刺激下产生, 其受体则广泛分布于多种免疫细胞^[2]. 起初IL-27被发现可以促进初始T细胞的增殖与分化, 促

进NK及T细胞干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的产生, 因此被认作是一种促炎性细胞因子. 然而近十年的研究逐渐证明IL-27可以抑制Th2及Th17应答, 其同样具有限制免疫应答的作用. 目前越来越多的研究表明IL-27在IBD中具有促炎和抗炎双重属性, 其与IBD中的异常免疫调节密切相关, 有望成为疾病治疗的新靶点.

1 IL-27及其受体结构

1.1 IL-27结构 IL-27具有异二聚体结构, 其中包含EB病毒诱导基因3(Epstein-Barr virus-induced gene 3, *EBI3*)和IL-27 p28^[3], 两种亚单位通过共价键结合形成IL-27. IL-27类似于其他具有异二聚体结构的细胞因子, 大多由一个结合了相应可溶性受体样蛋白(如IL-6R α 、EBI3)的螺旋束亚基(如IL-12 p35、IL-27 p28)构成, 这些亚基可以相互结合组成多种同源或异二聚体. 例如EBI3同样可与IL-12 p35结合形成IL-35, 参与调控相关调节性T细胞活动^[4]. 而IL-27 p28不仅可以以异二聚体形式发挥效应, 亦可独立于EBI3单独发挥生物学作用. 如Stumhofer等^[5]发现IL-27 p28可以抑制gp130介导的信号通路, 阻断IL-6、IL-11和IL-27等细胞因子的功能, IL-27 p28发挥了受体拮抗剂的作用.

1.2 IL-27受体结构 IL-27受体(IL-27R)是一个由WSX-1/TCCR(IL-27R α)和gp130组成的异二聚体, 两者都是免疫球蛋白超家族成员^[6]. gp130同样是IL-6和IL-35受体的组成部分, 而IL-27R α 为IL-27R独有. 两个亚单位都参与了IL-27信号的传递, 单独存在时均不能有效介导IL-27信号传导^[7]. 有研究检测了免疫细胞IL-27R α 的表达情况, 其中NK细胞表达有高水平的IL-27R α , 但其激活后会出现IL-27R α 的下调. 相反, 初始CD4⁺ T细胞少量表达IL-27R α , 而其激活后则表达增加^[8]. 或许IL-27对不同状态的免疫细胞会引发不同的信号转导及后续功能效应. IL-27R α 还具有免疫调节作用, 如IL-27R α 可以和gp130及IL-6R α 形成复合体, 进而调节NK细胞和T细胞功能^[9]. Dietrich等^[10]则发现激活的T细胞、B细胞以及巨噬细胞等多种细胞可以释放可溶性IL-27R α (sIL-27R α), 其能抑制IL-27与胞膜受体的结合及下游STAT通路的激活, 此外还检测到了CD患者血清sIL-27R α 水平的升高.

2 IL-27的信号转导

IL-27与其受体结合后激活JAK-STAT及MAPK信号转导通路, 其中IL-27R α 激活JAK1/2进而通过下游的STAT1及STAT3通路参与多种免疫细胞的分化^[11-13]. 在Th1细胞方面, STAT1信号可以激活转录因子T-bet和诱导IFN- γ 的产生, 亦可通过增加T细胞黏附分子ICAM-1和LFA-1的表达及相互作用进而激活细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路^[14], 这均有利于Th1细胞的分化. 在Tr1细胞方面, IL-27信号可以促进Tr1细胞及IL-10的产生, 这是由于STAT3不仅可以诱导转录因子c-Maf^[15], 还能上调早期生长反应因子2(early growth response protein 2, Egr-2)的表达, 而后者是B淋巴细胞诱导成熟蛋白1(Blimp-1)的转录调节因子, 其能促进IL-10的产生^[12,11]. IL-27虽然可以诱导Tr1细胞, 但会抑制调节性T细胞(regulatory cell, Treg)的分化, 这一作用与STAT3介导的Foxp3抑制密不可分, 而Foxp3是Treg的关键转录因子^[16]. 在Th17细胞方面, IL-27通过STAT1上调PD-L1的表达而抑制Th17的分化(详见下文)^[17]. 而在NK细胞方面, 激活的STAT1通路会促进IFN- γ 分泌并增强NK细胞的功能^[18].

3 IL-27与IBD的关系

IBD是一种自身免疫相关疾病, 研究发现IBD患者结肠组织中IL-27表达明显增高^[19], 且已有韩国学者发现IL-27在CD和UC患者的基因多态性分析中与正常人明显不同, 其多态性基因位于IBD1易感位点上, 可能与IBD易感性相关^[20]. 越来越多的研究报道IL-27可以促进Th1和Tr1细胞的分化, 抑制Th2、Th17细胞及Treg的应答, 其在免疫调节方面具有重要作用, 因此认为IL-27与IBD密切相关.

3.1 IL-27与Th1和Th2 Th1/Th2失衡一直被认为是IBD的发病机制之一, 其中CD主要是Th1型反应介导的疾病, 而对于UC, 近来研究认为其是Th1和Th2共同作用的结果, 在早期Th1型反应较强, 而晚期则以Th2型反应占优势. 在Th1细胞方面, IL-27具有促进Th1型免疫反应的作用, Villarino等^[21]利用IL-10及IL-27R α 缺陷小鼠证明了在缺少IL-10的情况下, IL-27可以促进肠道Th1并抑制Th2型免疫反应. 相比于单纯IL-10缺陷小鼠, IL-10和IL-27双重缺陷小鼠

出现了推迟的肠道炎症反应且Th1特征性细胞因子IFN- γ 水平明显下降, 尽管多有文献报道IL-27的抗炎属性, 但其对Th1型反应在肠道炎症起始期的启动作用可能和IBD的发病有关. Th2细胞方面, IL-27可以抑制Th2型免疫反应, Shimizu等^[22]发现IL-27R α 缺陷的狼疮模型小鼠会出现Th1/Th2平衡向Th2型免疫的偏移, 进而导致Th2介导的类似于人膜性肾小球肾炎的免疫病理过程. IL-27抑制GATA-3的表达是其抑制Th2细胞分化的分子基础, 这一作用依赖于STAT1^[23,24]. 另有研究报道肥大细胞亦表达IL-27受体^[6], IL-27可以通过调节肥大细胞功能而影响Th2型免疫反应^[23]. 因此IL-27可能通过影响Th1/Th2平衡而参与IBD的发病.

3.2 IL-27与Th17 Th17细胞是最近发现的一种与Th1和Th2细胞亚群无关的新的辅助性T细胞亚群, 其作为慢性炎症的关键介质, 在IBD免疫调节中发挥重要作用^[25]. Th17细胞产生促炎细胞因子IL-17、IL-22及粒细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF)^[26,27], 参与多种自身免疫疾病发病过程. 虽然IL-27和IL-23同为IL-12家族, 但二者作用相反^[28], IL-27在试验中多展现出其负调节Th17细胞应答的功能. 如Anderson等^[29]利用WSX-1^{-/-}小鼠证明了在利什曼原虫感染模型中, IL-27信号的缺失会导致T细胞源性IL-10及IFN- γ 水平的下降, IL-17⁺CD4⁺T细胞数量明显增多以及病理学损伤的加重. 在IBD相关研究中, IL-27同样发挥了抑制Th17细胞的作用, Troy等^[30]利用DSS结肠炎模型证实IL-27R α ^{-/-}小鼠在高剂量DSS模型中出现更加严重的结肠炎, 并且Th17细胞明显活跃. 在另一项以TNBS灌肠作为结肠炎模型的研究中, Sasaoka等^[31]给予小鼠持续皮下注射重组单链IL-27显著改善了结肠的长度、坏死范围及病理学评分, 且呈剂量依赖关系, IL-27显著抑制了包括IL-17在内的多种炎性细胞因子, 通过分析肠系膜淋巴结细胞证实了Th17细胞数量的减少. 这些研究结果和在其他几种自身免疫疾病模型[如实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)、CIA]中所得出的结果一致^[32,33], IL-27均发挥了免疫抑制作用.

IL-27对Th17细胞的抑制作用依赖于STAT1/STAT3和T-bet, 这两条信号通路将引

■ 相关报道

2014年Hanson等创新性地给予小鼠口服能分泌重组IL-27的乳酸乳球菌, 并观察到IL-10水平的上升及结肠炎症的减轻. 进一步揭示了IL-27与IL-10在炎症反应中的异同之处.

■ 创新盘点

在介绍IL-27基本概念、结构及其生物学功能的基础上, 重点阐述了其与IBD中的免疫异常在不同方面的关系, 同时指出目前研究的不完善之处。

起ROR α 和ROR γ t表达减少, 而后两者是Th17分化的关键转录因子^[21,34-36]。然而已成熟的Th17细胞虽然有IL-27R的表达, 但其对IL-27信号几乎没有响应, 未能检测到成熟Th17细胞ROR α 、ROR γ t表达水平的变化^[37]。为了进一步揭示IL-27与Th17细胞的作用关系, Hirahara等^[17]将初始CD4⁺ T细胞和IL-27预处理的T细胞共培养, 观察到了增强的PD-1/PD-L1相互作用并且其通过反式激活作用抑制了Th17细胞的分化, 在相关动物实验中, 经IL-27预处理的T细胞高表达PD-L1, 小鼠实验性过敏性脑脊髓炎明显缓解亦伴有Th17细胞分化受限。PD-1/PD-L1是一类T细胞表面抑制性分子, 能够引起癌症与慢性病毒感染过程中T细胞的衰竭, 是目前研究最多的免疫治疗的靶点之一^[38-40], 而这项研究将其与IL-27这两种限制T细胞活动的机制联系在了一起。

3.3 IL-27与Treg Treg是免疫系统中维持免疫耐受的主力军, 其表面表达有功能的IL-27R^[41]。一些早期研究^[16,42,43]提示IL-27可以抑制Foxp3的上调并通过STAT3抑制Treg。例如Cox等^[44]报道了IL-27在结肠炎模型中对Treg的抑制作用, 将IL-27R $\alpha^{-/-}$ CD45⁺ Rb^{hi} T细胞植入免疫缺陷小鼠, 和对照组WT CD45⁺ Rb^{hi} T细胞小鼠相比, 观察到了Foxp3⁺ Treg数量的减少及减轻的肠道炎症。另外, IL-27还可以抑制维持Treg分化的重要细胞因子IL-2的产生, 这是其抑制Treg分化的另一机制^[42,45]。

然而Ebi3、IL-27 p28或IL-27R α 缺陷小鼠拥有正常的Treg数量, 随着相关研究的进展, 亦有多项研究报道了IL-27具有促进Treg生长和存活的作用^[44,46,47]。如Moon等^[48]应用外源性IL-27引起小鼠Foxp3⁺ Treg数量上升并观察到胶原诱导性关节炎的缓解, 同时发现IL-27能上调Treg抑制性受体PD-1和CTLA-4的表达, 这从另一方面提示了IL-27具有促进Treg功能的作用。在基于结肠炎模型的研究中, 同样有研究报道^[47]Treg的增殖需要IL-27的参与。此外, Do等^[49]还发现IL-27可以诱导Treg免疫负调控分子淋巴细胞激活基因3(Lag3)的表达, 而后者对Treg的免疫抑制功能至关重要, 在此结肠炎模型中IL-27R $\alpha^{-/-}$ Treg无法像对照组Treg那样抑制致肠炎性T细胞的增殖和炎性细胞因子的表达。

总之, IL-27对Treg具有双重调节作用。如果体内Treg与Th17失衡或者Treg缺乏, 则正常

菌群和食物性抗原的刺激可引起结肠黏膜的炎性反应, 甚至导致肠黏膜损伤及IBD的发生。IBD患者外周血和结肠黏膜中的Treg数量明显减少, 但是其功能并无异常, IL-27是否通过对Treg的调节作用而参与IBD的发病, 值得进一步研究。

3.4 IL-27与IL-10 IL-10是机体内重要的免疫调节因子, 能抑制抗原递呈反应及多种炎症因子的合成和生物活性, 是一种重要的抗炎因子, 其在IBD的发病中可能发挥着重要的作用^[50]。近十年来多项研究^[51-54]表明IL-27在感染及自身免疫模型中可以促进Th1、Th2、Th17及Treg等多种T淋巴细胞产生IL-10。Hanson等^[55]给予小鼠口服能分泌重组IL-27的乳酸乳球菌(LL-IL-27), 观察到IL-10水平的上升及结肠炎症的减轻, 而改将IL-10 $^{-/-}$ CD4⁺ CD45Rb^{hi} T细胞过继移植到Rag $^{-/-}$ 小鼠体内则未能发挥乳酸乳球菌的上述治疗效应, 可见IL-10是IL-27发挥效应的必要条件。然而以相同的方式给予小鼠口服LL-IL-10却未能改善肠道炎症, 进一步分析发现通过给予LL-IL-27所诱导的肠道IL-10水平是直接给予LL-IL-10的20倍之多, 这或许是LL-IL-27虽然通过IL-10发挥抗炎效应, 但却比LL-IL-10具有更好治疗效果的原因。IL-27促进IL-10的分子机制较为复杂, 其中不仅有STAT1和STAT3信号的参与^[43], 共刺激受体ICOS等分子提供的共刺激信号同样不可或缺^[56]。另有研究^[57]表明IL-27可以激活MAPK信号通过激活转录因子AP-1而诱导IL-21的产生, 而后者是维持IL-10表达的重要辅助因子。虽然在肠道炎症中, IL-27常被认为是通过诱导CD4⁺ T细胞产生IL-10而发挥免疫抑制作用, 但Dann等^[58]发现柠檬酸杆菌可以引起IL-10缺陷小鼠的肠黏膜炎症, 而IL-27可以减轻这一作用, 若中和IL-27则出现严重的结肠炎, 提示除了诱导IL-10, IL-27还有其他途径发挥抑制性作用且是不依赖IL-10的。虽然IL-27和IL-10都具有抑炎作用, 但IL-27 $^{-/-}$ 小鼠并不像IL-10 $^{-/-}$ 小鼠那样会出现自发性结肠炎^[59-61], IL-10在维持免疫应答自我平衡中扮有不可或缺的角色。此外, IL-10主要通过作用于巨噬细胞和DCs来发挥免疫抑制作用, 而IL-27或许可以直接抑制T细胞的活动, 二者具有不同的细胞靶点。总之, IL-27可能通过影响淋巴细胞IL-10的产生而作为一种炎症负反馈调节机制参与IBD的发病。

3.5 IL-27与固有免疫 固有免疫细胞是连接特异性免疫应答和非特异性免疫应答的桥梁, 控制着效应和调节性T细胞平衡, 在维持机体免疫系统的稳态中发挥重要作用. IL-27也可以调节多种固有免疫细胞的功能^[62-64], 有研究^[65]报道IL-27可以减少嗜酸性粒细胞的凋亡, 促进其黏附作用及细胞因子和趋化因子的释放. 亦有研究表明IL-27可以增强肥大细胞IL-1和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的产生, 但Kido等^[66]做出了相反报道, 研究发现IL-27R $\alpha^{-/-}$ MRL/lpr小鼠(系统性红斑狼疮模型小鼠)在出现皮肤损害的同时真皮层肥大细胞数量增多, IL-27限制了肥大细胞的活性. NKT细胞方面, IL-27R $\alpha^{-/-}$ 小鼠体内iNKT细胞减少并表现出对依赖于iNKT细胞的噁唑酮结肠炎模型的抵抗, 而TNBS结肠炎模型未受影响^[67], 提示IL-27可以促进NKT细胞的分化及功能. APC方面, 虽然巨噬细胞和DC都可以分泌IL-27, 但IL-27对其调节作用尚待进一步研究. 有研究^[68]报道IL-27可以抑制DCs的功能, 在敲除IL-27R α 后, DCs展现出更强的T细胞激活能力, 这或许是IL-27免疫抑制作用的机制之一. Mascanfroni等^[69]做出了类似的报道, 鼠DCs的IL-27信号抑制了Th1、Th17细胞应答并减轻了EAE的发生发展, 同时还观察到IL-27能诱导免疫调节分子CD39的表达, 通过降低胞外ATP浓度, 下调NLRP3炎性小体的激活. 另外, IL-27还能促进DCs免疫抑制分子PD-L1的表达, 这可能是其抑制T细胞活化的另一种机制^[70]. 然而作用于APCs的IL-27信号似乎不仅仅只有免疫抑制功能, 如Visperas等^[71]报道IL-27可作用于APCs并在T细胞转染性结肠炎模型中发挥促炎作用, IL-27R $\alpha^{-/-}$ TCR $\beta^{-/-}$ 小鼠肠道组织结构完好, 而IL-27R $\alpha^{+/+}$ TCR $\beta^{-/-}$ 小鼠很快出现了体质量下降及结肠组织炎性细胞浸润, 进一步分析发现, IL-27促进了APCs细胞因子IL-1 β 和IL-6的产生, 而这有利于Th17细胞的分化及肠道炎症的发生. 由此可推测, IL-27或通过固有免疫中发挥重要的调节作用而参与IBD的发病.

3.6 IL-27与肠黏膜屏障 目前普遍认为, 肠黏膜屏障功能异常是IBD发病的分子基础. IBD发病时肠黏膜屏障功能异常, 肠腔内抗原物质向肠黏膜固有层移位, 进一步激活固有层免疫细胞, 导致肠黏膜异常炎症反应. 肠上皮细胞表

达有完整的IL-27受体, 并且可以激活下游多个信号通路, 在肠道炎症发生时, 可以检测到IL-27受体的高表达. 除了对T细胞的作用, IL-27还可以激活肠上皮细胞STAT3及STAT6通路, 促进上皮增殖和黏膜屏障的重建^[72]. IL-27还可以诱导肠上皮细胞清道夫受体DMBT1及吡啶胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)基因的表达, 促进抗菌蛋白的分泌并抑制肠道微生物的生长^[72]. IL-27的上述功能有利于肠屏障功能的维持, 减少黏膜层微生物对固有免疫细胞的刺激, 因此是肠黏膜屏障的保护因子之一.

4 结论

IL-27作为免疫调节因子可以诱导Th1、Tr1, 但抑制Th2、Th17和Treg的分化和功能. 然而在某些情况下, IL-27对特定T细胞亚型可能具有相反作用, 例如抑制Th1或促进Treg的产生和激活. 因此IL-27并不是单纯的抗炎或促炎细胞因子, 在免疫反应的不同阶段及不同微环境下不同通路的激活很可能是导致IL-27发挥免疫促进或者抑制作用的决定性因素. IL-27作为一种新型的细胞免疫调节因子参与了IBD的发病过程, 有望为IBD的临床治疗提供新靶向.

5 参考文献

- Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 3-10 [PMID: 23774107 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.004]
- Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. Interleukin-27 in T cell immunity. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 2851-2863 [PMID: 25633106 DOI: 10.3390/ijms16022851]
- Pflanz S, Timans JC, Cheung J, Rosales R, Kanzler H, Gilbert J, Hibbert L, Churakova T, Travis M, Vaisberg E, Blumenschein WM, Mattson JD, Wagner JL, To W, Zurawski S, McClanahan TK, Gorman DM, Bazan JF, de Waal Malefyt R, Rennick D, Kastelein RA. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4⁺ T cells. *Immunity* 2002; 16: 779-790 [PMID: 12121660]
- Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, Cross R, Sehy D, Blumberg RS, Vignali DA. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 2007; 450: 566-569 [PMID: 18033300 DOI: 10.1038/nature06306]
- Stumhofer JS, Tait ED, Quinn WJ, Hosken N, Spudy B, Goenka R, Fielding CA, O'Hara AC, Chen Y, Jones ML, Saris CJ, Rose-John S, Cua DJ, Jones SA, Elloso MM, Gröttinger J, Cancro MP, Levin SD, Hunter CA. A role for IL-27p28 as

应用要点

IL-27在多种自身免疫性疾病的发病机制中扮有重要角色, 是潜在的治疗靶点. 目前主要通过各种相关疾病模型开展对IL-27的研究, 总结这些结论益于指导IL-27在人自身免疫性疾病中的相关研究.

■ 名词解释

肠黏膜屏障: 是指将肠腔内细菌、食物抗原等物质与肠黏膜固有层免疫细胞隔离以避免固有层内免疫细胞激活的肠黏膜结构, 主要由肠黏膜表面的黏液层、上皮细胞层、黏膜基底层构成。

- an antagonist of gp130-mediated signaling. *Nat Immunol* 2010; 11: 1119-1126 [PMID: 21057510 DOI: 10.1038/ni.1957]
- 6 Pflanz S, Hibbert L, Mattson J, Rosales R, Vaisberg E, Bazan JF, Phillips JH, McClanahan TK, de Waal Malefyt R, Kastelein RA. WSX-1 and glycoprotein 130 constitute a signal-transducing receptor for IL-27. *J Immunol* 2004; 172: 2225-2231 [PMID: 14764690]
- 7 Hunter CA, Kastelein R. Interleukin-27: balancing protective and pathological immunity. *Immunity* 2012; 37: 960-969 [PMID: 23244718 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.11.003]
- 8 Chen Q, Ghilardi N, Wang H, Baker T, Xie MH, Gurney A, Grewal IS, de Sauvage FJ. Development of Th1-type immune responses requires the type I cytokine receptor TCCR. *Nature* 2000; 407: 916-920 [PMID: 11057672 DOI: 10.1038/35038103]
- 9 Crabé S, Guay-Giroux A, Tormo AJ, Duluc D, Lissilaa R, Guilhot F, Mavoungou-Bigouagou U, Lefouili F, Cognet I, Ferlin W, Elson G, Jeannin P, Gauchat JF. The IL-27 p28 subunit binds cytokine-like factor 1 to form a cytokine regulating NK and T cell activities requiring IL-6R for signaling. *J Immunol* 2009; 183: 7692-7702 [PMID: 19933857 DOI: 10.4049/jimmunol.0901464]
- 10 Dietrich C, Candon S, Ruemmele FM, Devergne O. A soluble form of IL-27R α is a natural IL-27 antagonist. *J Immunol* 2014; 192: 5382-5389 [PMID: 24771852 DOI: 10.4049/jimmunol.1303435]
- 11 Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, Yanai A, Sumitomo S, Shoda H, Tamura T, Yoshida H, Charnay P, Yamamoto K. Egr-2 transcription factor is required for Blimp-1-mediated IL-10 production in IL-27-stimulated CD4⁺ T cells. *Eur J Immunol* 2013; 43: 1063-1073 [PMID: 23349024 DOI: 10.1002/eji.201242942]
- 12 Pot C, Apetoh L, Awasthi A, Kuchroo VK. Induction of regulatory Tr1 cells and inhibition of T(H)17 cells by IL-27. *Semin Immunol* 2011; 23: 438-445 [PMID: 21893418 DOI: 10.1016/j.smim.2011.08.003]
- 13 Wang H, Meng R, Li Z, Yang B, Liu Y, Huang F, Zhang J, Chen H, Wu C. IL-27 induces the differentiation of Tr1-like cells from human naive CD4⁺ T cells via the phosphorylation of STAT1 and STAT3. *Immunol Lett* 2011; 136: 21-28 [PMID: 21115047 DOI: 10.1016/j.imlet.2010.11.007]
- 14 Owaki T, Asakawa M, Fukai F, Mizuguchi J, Yoshimoto T. IL-27 induces Th1 differentiation via p38 MAPK/T-bet- and intercellular adhesion molecule-1/LFA-1/ERK1/2-dependent pathways. *J Immunol* 2006; 177: 7579-7587 [PMID: 17114427]
- 15 Vasanthakumar A, Kallies A. IL-27 paves different roads to Tr1. *Eur J Immunol* 2013; 43: 882-885 [PMID: 23504674 DOI: 10.1002/eji.201343479]
- 16 Huber M, Steinwald V, Guralnik A, Brüstle A, Kleemann P, Rosenplänter C, Decker T, Lohoff M. IL-27 inhibits the development of regulatory T cells via STAT3. *Int Immunol* 2008; 20: 223-234 [PMID: 18156621 DOI: 10.1093/intimm/dxm139]
- 17 Hirahara K, Ghoreschi K, Yang XP, Takahashi H, Laurence A, Vahedi G, Sciumè G, Hall AO, Dupont CD, Francisco LM, Chen Q, Tanaka M, Kanno Y, Sun HW, Sharpe AH, Hunter CA, O'Shea JJ. Interleukin-27 priming of T cells controls IL-17 production in trans via induction of the ligand PD-L1. *Immunity* 2012; 36: 1017-1030 [PMID: 22726954 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.03.024]
- 18 Ziblat A, Domaica CI, Spallanzani RG, Iraolagoitia XL, Rossi LE, Avila DE, Torres NI, Fuertes MB, Zwirner NW. IL-27 stimulates human NK-cell effector functions and primes NK cells for IL-18 responsiveness. *Eur J Immunol* 2015; 45: 192-202 [PMID: 25308526 DOI: 10.1002/eji.201444699]
- 19 León AJ, Gómez E, Garrote JA, Bernardo D, Barrera A, Marcos JL, Fernández-Salazar L, Velayos B, Blanco-Quirós A, Arranz E. High levels of proinflammatory cytokines, but not markers of tissue injury, in unaffected intestinal areas from patients with IBD. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 580450 [PMID: 19657406 DOI: 10.1155/2009/580450]
- 20 Li CS, Zhang Q, Lee KJ, Cho SW, Lee KM, Hahm KB, Choi SC, Yun KJ, Chung HT, Chae SC. Interleukin-27 polymorphisms are associated with inflammatory bowel diseases in a Korean population. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1692-1696 [PMID: 19686419 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05901.x]
- 21 Villarino AV, Gallo E, Abbas AK. STAT1-activating cytokines limit Th17 responses through both T-bet-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol* 2010; 185: 6461-6471 [PMID: 20974984 DOI: 10.4049/jimmunol.1001343]
- 22 Shimizu S, Sugiyama N, Masutani K, Sadanaga A, Miyazaki Y, Inoue Y, Akahoshi M, Katafuchi R, Hirakata H, Harada M, Hamano S, Nakashima H, Yoshida H. Membranous glomerulonephritis development with Th2-type immune deviations in MRL/lpr mice deficient for IL-27 receptor (WSX-1). *J Immunol* 2005; 175: 7185-7192 [PMID: 16301622]
- 23 Artis D, Villarino A, Silverman M, He W, Thornton EM, Mu S, Summer S, Covey TM, Huang E, Yoshida H, Koretzky G, Goldschmidt M, Wu GD, de Sauvage F, Miller HR, Saris CJ, Scott P, Hunter CA. The IL-27 receptor (WSX-1) is an inhibitor of innate and adaptive elements of type 2 immunity. *J Immunol* 2004; 173: 5626-5634 [PMID: 15494513]
- 24 Lucas S, Ghilardi N, Li J, de Sauvage FJ. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4⁺ T cells through Stat1-dependent and -independent mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 15047-15052 [PMID: 14657353 DOI: 10.1073/pnas.2536517100]
- 25 Lord JD. Promises and paradoxes of regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11236-11245 [PMID: 26523099 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11236]
- 26 Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 585-600 [PMID: 25145755 DOI: 10.1038/nri3707]
- 27 Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 415-429 [PMID: 25907700 DOI: 10.1038/nrrheum.2015.53]
- 28 Lee Y, Awasthi A, Yosef N, Quintana FJ, Xiao S, Peters A, Wu C, Kleinewietfeld M, Kunder

- S, Hafler DA, Sobel RA, Regev A, Kuchroo VK. Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells. *Nat Immunol* 2012; 13: 991-999 [PMID: 22961052 DOI: 10.1038/ni.2416]
- 29 Anderson CF, Stumhofer JS, Hunter CA, Sacks D. IL-27 regulates IL-10 and IL-17 from CD4+ cells in nonhealing *Leishmania major* infection. *J Immunol* 2009; 183: 4619-4627 [PMID: 19748991 DOI: 10.4049/jimmunol.0804024]
 - 30 Troy AE, Zaph C, Du Y, Taylor BC, Guild KJ, Hunter CA, Saris CJ, Artis D. IL-27 regulates homeostasis of the intestinal CD4+ effector T cell pool and limits intestinal inflammation in a murine model of colitis. *J Immunol* 2009; 183: 2037-2044 [PMID: 19596985 DOI: 10.4049/jimmunol.0802918]
 - 31 Sasaoka T, Ito M, Yamashita J, Nakajima K, Tanaka I, Narita M, Hara Y, Hada K, Takahashi M, Ohno Y, Matsuo T, Kaneshiro Y, Tanaka H, Kaneko K. Treatment with IL-27 attenuates experimental colitis through the suppression of the development of IL-17-producing T helper cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G568-G576 [PMID: 21193526 DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2010]
 - 32 Fitzgerald DC, Ciric B, Touil T, Harle H, Grammatikopoulou J, Das Sarma J, Gran B, Zhang GX, Rostami A. Suppressive effect of IL-27 on encephalitogenic Th17 cells and the effector phase of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2007; 179: 3268-3275 [PMID: 17709543]
 - 33 Niedbala W, Cai B, Wei X, Patakas A, Leung BP, McInnes IB, Liew FY. Interleukin 27 attenuates collagen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1474-1479 [PMID: 18199596 DOI: 10.1136/ard.2007.083360]
 - 34 Diveu C, McGeachy MJ, Boniface K, Stumhofer JS, Sathe M, Joyce-Shaikh B, Chen Y, Tato CM, McClanahan TK, de Waal Malefyt R, Hunter CA, Cua DJ, Kastelein RA. IL-27 blocks ROR γ c expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells. *J Immunol* 2009; 182: 5748-5756 [PMID: 19380822 DOI: 10.4049/jimmunol.0801162]
 - 35 Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, Huang E, Tato CM, Johnson LM, Villarino AV, Huang Q, Yoshimura A, Sehly D, Saris CJ, O'Shea JJ, Hennighausen L, Ernst M, Hunter CA. Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system. *Nat Immunol* 2006; 7: 937-945 [PMID: 16906166 DOI: 10.1038/ni1376]
 - 36 Yang J, Yang M, Htut TM, Ouyang X, Hanidu A, Li X, Sellati R, Jiang H, Zhang S, Li H, Zhao J, Ting AT, Mayer L, Unkeless JC, Labadia ME, Hodge M, Li J, Xiong H. Epstein-Barr virus-induced gene 3 negatively regulates IL-17, IL-22 and ROR γ t. *Eur J Immunol* 2008; 38: 1204-1214 [PMID: 18412165 DOI: 10.1002/eji.200838145]
 - 37 El-behi M, Ciric B, Yu S, Zhang GX, Fitzgerald DC, Rostami A. Differential effect of IL-27 on developing versus committed Th17 cells. *J Immunol* 2009; 183: 4957-4967 [PMID: 19786534 DOI: 10.4049/jimmunol.0900735]
 - 38 Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Freeman GJ, Ahmed R. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682-687 [PMID: 16382236 DOI: 10.1038/nature04444]
 - 39 Huang YH, Zhu C, Kondo Y, Anderson AC, Gandhi A, Russell A, Dougan SK, Petersen BS, Melum E, Pertel T, Clayton KL, Raab M, Chen Q, Beauchemin N, Yazaki PJ, Pyzik M, Ostrowski MA, Glickman JN, Rudd CE, Ploegh HL, Franke A, Petsko GA, Kuchroo VK, Blumberg RS. CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion. *Nature* 2015; 517: 386-390 [PMID: 25363763 DOI: 10.1038/nature13848]
 - 40 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 207-212 [PMID: 22236695 DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009]
 - 41 Salas A, Panés J. IBD. Regulatory T cells for treatment of Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 315-316 [PMID: 25895817 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.68]
 - 42 Neufert C, Becker C, Wirtz S, Fantini MC, Weigmann B, Galle PR, Neurath MF. IL-27 controls the development of inducible regulatory T cells and Th17 cells via differential effects on STAT1. *Eur J Immunol* 2007; 37: 1809-1816 [PMID: 17549733 DOI: 10.1002/eji.200636896]
 - 43 Stumhofer JS, Silver JS, Laurence A, Porrett PM, Harris TH, Turka LA, Ernst M, Saris CJ, O'Shea JJ, Hunter CA. Interleukins 27 and 6 induce STAT3-mediated T cell production of interleukin 10. *Nat Immunol* 2007; 8: 1363-1371 [PMID: 17994025 DOI: 10.1038/ni1537]
 - 44 Cox JH, Kljavin NM, Ramamoorthi N, Diehl L, Batten M, Ghilardi N. IL-27 promotes T cell-dependent colitis through multiple mechanisms. *J Exp Med* 2011; 208: 115-123 [PMID: 21173106 DOI: 10.1084/jem.20100410]
 - 45 Wojno ED, Hosken N, Stumhofer JS, O'Hara AC, Mauldin E, Fang Q, Turka LA, Levin SD, Hunter CA. A role for IL-27 in limiting T regulatory cell populations. *J Immunol* 2011; 187: 266-273 [PMID: 21622862 DOI: 10.4049/jimmunol.1004182]
 - 46 Hall AO, Beiting DP, Tato C, John B, Oldenhove G, Lombana CG, Pritchard GH, Silver JS, Bouladoux N, Stumhofer JS, Harris TH, Grainger J, Wojno ED, Wagage S, Roos DS, Scott P, Turka LA, Cherry S, Reiner SL, Cua D, Belkaid Y, Elloso MM, Hunter CA. The cytokines interleukin 27 and interferon- γ promote distinct Treg cell populations required to limit infection-induced pathology. *Immunity* 2012; 37: 511-523 [PMID: 22981537 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.06.014]
 - 47 Kim G, Shinnakasu R, Saris CJ, Cheroutre H, Kronenberg M. A novel role for IL-27 in mediating the survival of activated mouse CD4 T lymphocytes. *J Immunol* 2013; 190: 1510-1518 [PMID: 23335749 DOI: 10.4049/jimmunol.1201017]
 - 48 Moon SJ, Park JS, Heo YJ, Kang CM, Kim EK, Lim MA, Ryu JG, Park SJ, Park KS, Sung YC, Park SH, Kim HY, Min JK, Cho ML. In vivo action of IL-27: reciprocal regulation of Th17 and Treg cells in collagen-induced arthritis. *Exp Mol Med* 2013; 45:

同行评价

本文从IL-27与各类致炎因子之间的作用机制进行叙述, 资料丰富, 选题新颖, 构思良好, 具有一定学术价值。

- e46 [PMID: 24091748 DOI: 10.1038/emm.2013.89]
- 49 Do JS, Visperas A, Sanogo YO, Bechtel JJ, Dvorina N, Kim S, Jang E, Stohlman SA, Shen B, Fairchild RL, Baldwin III WM, Vignali DA, Min B. An IL-27/Lag3 axis enhances Foxp3(+) regulatory T cell-suppressive function and therapeutic efficacy. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 137-145 [PMID: 26013006 DOI: 10.1038/mi.2015.45]
 - 50 Kole A, Maloy KJ. Control of intestinal inflammation by interleukin-10. *Curr Top Microbiol Immunol* 2014; 380: 19-38 [PMID: 25004812 DOI: 10.1007/978-3-662-43492-5_2]
 - 51 Ansari NA, Kumar R, Gautam S, Nylén S, Singh OP, Sundar S, Sacks D. IL-27 and IL-21 are associated with T cell IL-10 responses in human visceral leishmaniasis. *J Immunol* 2011; 186: 3977-3985 [PMID: 21357266 DOI: 10.4049/jimmunol.1003588]
 - 52 Freitas do Rosário AP, Lamb T, Spence P, Stephens R, Lang A, Roers A, Muller W, O'Garra A, Langhorne J. IL-27 promotes IL-10 production by effector Th1 CD4+ T cells: a critical mechanism for protection from severe immunopathology during malaria infection. *J Immunol* 2012; 188: 1178-1190 [PMID: 22205023 DOI: 10.4049/jimmunol.1102755]
 - 53 Perona-Wright G, Kohlmeier JE, Bassity E, Freitas TC, Mohrs K, Cookenham T, Situ H, Pearce EJ, Woodland DL, Mohrs M. Persistent loss of IL-27 responsiveness in CD8+ memory T cells abrogates IL-10 expression in a recall response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 18535-18540 [PMID: 23091017 DOI: 10.1073/pnas.1119133109]
 - 54 Sun J, Dodd H, Moser EK, Sharma R, Braciale TJ. CD4+ T cell help and innate-derived IL-27 induce Blimp-1-dependent IL-10 production by antiviral CTLs. *Nat Immunol* 2011; 12: 327-334 [PMID: 21297642 DOI: 10.1038/ni.1996]
 - 55 Hanson ML, Hixon JA, Li W, Felber BK, Anver MR, Stewart CA, Janelins BM, Datta SK, Shen W, McLean MH, Durum SK. Oral delivery of IL-27 recombinant bacteria attenuates immune colitis in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 210-221.e13 [PMID: 24120477 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.060]
 - 56 Pot C, Jin H, Awasthi A, Liu SM, Lai CY, Madan R, Sharpe AH, Karp CL, Miaw SC, Ho IC, Kuchroo VK. Cutting edge: IL-27 induces the transcription factor c-Maf, cytokine IL-21, and the costimulatory receptor ICOS that coordinately act together to promote differentiation of IL-10-producing Tr1 cells. *J Immunol* 2009; 183: 797-801 [PMID: 19570826 DOI: 10.4049/jimmunol.0901233]
 - 57 Xu J, Yang Y, Qiu G, Lal G, Wu Z, Levy DE, Ochando JC, Bromberg JS, Ding Y. c-Maf regulates IL-10 expression during Th17 polarization. *J Immunol* 2009; 182: 6226-6236 [PMID: 19414776 DOI: 10.4049/jimmunol.0900123]
 - 58 Dann SM, Le C, Choudhury BK, Liu H, Saldarriaga O, Hanson EM, Cong Y, Eckmann L. Attenuation of intestinal inflammation in interleukin-10-deficient mice infected with *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun* 2014; 82: 1949-1958 [PMID: 24566625 DOI: 10.1128/IAI.00066-14]
 - 59 Findlay EG, Greig R, Stumhofer JS, Hafalla JC, de Souza JB, Saris CJ, Hunter CA, Riley EM, Couper KN. Essential role for IL-27 receptor signaling in prevention of Th1-mediated immunopathology during malaria infection. *J Immunol* 2010; 185: 2482-2492 [PMID: 20631310 DOI: 10.4049/jimmunol.0904019]
 - 60 Fitzgerald DC, Fonseca-Kelly Z, Cullimore ML, Safabakhsh P, Saris CJ, Zhang GX, Rostami A. Independent and interdependent immunoregulatory effects of IL-27, IFN- β , and IL-10 in the suppression of human Th17 cells and murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2013; 190: 3225-3234 [PMID: 23455508 DOI: 10.4049/jimmunol.1200141]
 - 61 Rosas LE, Satoskar AA, Roth KM, Keiser TL, Barbi J, Hunter C, de Sauvage FJ, Satoskar AR. Interleukin-27R (WSX-1/T-cell cytokine receptor) gene-deficient mice display enhanced resistance to leishmania donovani infection but develop severe liver immunopathology. *Am J Pathol* 2006; 168: 158-169 [PMID: 16400019 DOI: 10.2353/ajpath.2006.050013]
 - 62 Dibra D, Cutrera J, Xia X, Li S. WSX1 expression in tumors induces immune tolerance via suppression of effector immune cells. *PLoS One* 2011; 6: e19072 [PMID: 21559505 DOI: 10.1371/journal.pone.0019072]
 - 63 Dibra D, Cutrera JJ, Xia X, Birkenbach MP, Li S. Expression of WSX1 in tumors sensitizes IL-27 signaling-independent natural killer cell surveillance. *Cancer Res* 2009; 69: 5505-5513 [PMID: 19549909 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4311]
 - 64 Dong S, Zhang X, He Y, Xu F, Li D, Xu W, Wang H, Yin Y, Cao J. Synergy of IL-27 and TNF- α in regulating CXCL10 expression in lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 48: 518-530 [PMID: 23333920 DOI: 10.1165/rcmb.2012-0340OC]
 - 65 Hu S, Wong CK, Lam CW. Activation of eosinophils by IL-12 family cytokine IL-27: Implications of the pleiotropic roles of IL-27 in allergic responses. *Immunobiology* 2011; 216: 54-65 [PMID: 20435369 DOI: 10.1016/j.imbio.2010.03.004]
 - 66 Kido M, Takeuchi S, Sugiyama N, Esaki H, Nakashima H, Yoshida H, Furue M. T cell-specific overexpression of interleukin-27 receptor α subunit (WSX-1) prevents spontaneous skin inflammation in MRL/lpr mice. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1214-1220 [PMID: 21332454 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10244.x]
 - 67 Nieuwenhuis EE, Neurath MF, Corazza N, Iijima H, Trgovcich J, Wirtz S, Glickman J, Bailey D, Yoshida M, Galle PR, Kronenberg M, Birkenbach M, Blumberg RS. Disruption of T helper 2-immune responses in Epstein-Barr virus-induced gene 3-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16951-16956 [PMID: 12482940 DOI: 10.1073/pnas.252648899]
 - 68 Wang S, Miyazaki Y, Shinozaki Y, Yoshida H. Augmentation of antigen-presenting and Th1-promoting functions of dendritic cells by WSX-1(IL-27R) deficiency. *J Immunol* 2007; 179: 6421-6428 [PMID: 17982030]
 - 69 Mascanfroni ID, Yeste A, Vieira SM, Burns EJ, Patel B, Sloma I, Wu Y, Mayo L, Ben-Hamo R, Efroni S, Kuchroo VK, Robson SC, Quintana FJ. IL-27 acts on DCs to suppress the T cell response

- and autoimmunity by inducing expression of the immunoregulatory molecule CD39. *Nat Immunol* 2013; 14: 1054-1063 [PMID: 23995234 DOI: 10.1038/ni.2695]
- 70 Karakhanova S, Bedke T, Enk AH, Mahnke K. IL-27 renders DC immunosuppressive by induction of B7-H1. *J Leukoc Biol* 2011; 89: 837-845 [PMID: 21345970 DOI: 10.1189/jlb.1209788]
- 71 Visperas A, Do JS, Bulek K, Li X, Min B. IL-27, targeting antigen-presenting cells, promotes Th17 differentiation and colitis in mice. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 625-633 [PMID: 24129161 DOI: 10.1038/mi.2013.82]
- 72 Diegelmann J, Olszak T, Göke B, Blumberg RS, Brand S. A novel role for interleukin-27 (IL-27) as mediator of intestinal epithelial barrier protection mediated via differential signal transducer and activator of transcription (STAT) protein signaling and induction of antibacterial and anti-inflammatory proteins. *J Biol Chem* 2012; 287: 286-298 [PMID: 22069308 DOI: 10.1074/jbc.M111.294355]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•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码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所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。

结直肠癌CpG岛甲基化表型的研究进展

矣金华, 刘江, 王昆华

■背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是严重影响健康的疾病, 西方发达国家CRC的发病率仅次于肺癌位列恶性肿瘤的第2位。CRC是由多方面因素使结肠黏膜发生遗传学和表观遗传学改变, 并逐渐积累导致正常细胞向癌细胞转变, 主要影响致癌基因、抑癌基因、DNA修复基因以及与CRC发生和进展相关的关键分子途径。DNA甲基化是目前研究得最多, 也是最清楚的肿瘤表观遗传学修饰。结直肠癌CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)是一类基因组中有高比例的基因发生了DNA甲基化的CRC, 具有独特的分子致病机制。

■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

矣金华, 刘江, 王昆华, 昆明医科大学第一附属医院胃肠与病外科 云南省消化病研究所 云南省昆明市 650032

矣金华, 主要从事结直肠癌的DNA甲基化研究。

中国博士后科学基金资助项目, No. 2015M572504
云南省医学领军人才基金资助项目, No. L-201205
TEAD4转录因子在结直肠癌中的作用及机制研究基金资助项目, No. 2014NS122
昆明医科大学研究生创新基金资助项目, No. 2015S14

作者贡献分布: 本文由矣金华与刘江综述; 王昆华审校。

通讯作者: 王昆华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院胃肠与病外科, 云南省消化病研究所。wangkunhua_group@163.com
电话: 0871-65324888-2426

收稿日期: 2015-11-24
修回日期: 2015-12-14
接受日期: 2015-12-16
在线出版日期: 2016-02-08

CpG island methylator phenotype in colorectal cancer

Jin-Hua Yi, Jiang Liu, Kun-Hua Wang

Jin-Hua Yi, Jiang Liu, Kun-Hua Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Postdoctoral Science Foundation of China, No. 2015M572504; Yunnan Medical Leading Talent Fund, No. L-201205; Foundation for Role and Mechanism Research of TEAD4 Transcription Factors in Colorectal Cancer, No. 2014NS122; Graduate Student Innovation Fund of Kunming Medical University, No. 2015S14

Correspondence to: Kun-Hua Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Institute of Digestive Disease, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. wangkunhua_group@163.com

Received: 2015-11-24

Revised: 2015-12-14

Accepted: 2015-12-16

Published online: 2016-02-08

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies worldwide and is caused by accumulation of genetic and epigenetic changes. With the discovery of CpG island methylator phenotype (CIMP), more and more studies have focused on epigenetic modifications in CRC. CIMP is found in a subset of CRC with an exceptionally high frequency of methylated genes. Current research shows that CIMP has several molecular characteristics and is significantly associated with multiple clinicopathological features, but the mechanism of CIMP is still unclear. The prognosis and treatment response in CRC with CIMP are largely different from those of other CRCs, however, the absence of widely accepted CIMP biomarkers has prevented the clinical applications of CIMP to guide the personalized therapy of CRC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; DNA methylation; CpG island methylator phenotype; Biomarker

Yi JH, Liu J, Wang KH. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 558-565 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/558.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.558>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶

性肿瘤之一,是由遗传学和表观遗传学改变逐渐积累导致的。随着一类被称为“CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)”的CRC被发现,表观遗传学修饰在CRC发病中的作用就受到了越来越多的重视。CIMP是一类基因组中有高比例的基因启动子区发生了DNA高甲基化的CRC。目前研究显示CIMP具有多个分子水平的特征,而且CIMP与多个临床特征显著相关,但是还不清楚CIMP的具体致病原因和发病机制。CIMP在治疗上的预后和反应与其他CRC存在很大差异,但是目前没有被广泛认可的鉴定CIMP的生物标记,从而阻止了CIMP用于指导临床上CRC的个体化治疗。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; DNA甲基化; CpG岛甲基化表型; 分子标记

核心提示: 本文对结直肠癌(colorectal cancer, CRC)CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)的发现、鉴定方法、分子特征、发病机制、预后和疗效进行了综述,认为CIMP具有重要的研究意义。越来越多的研究表明CIMP有助于深入解CRC的发病机制,并且有望用于指导临床实践。

樊金华, 刘江, 王昆华. 结直肠癌CpG岛甲基化表型的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(4): 558-565 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/558.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.558>

0 前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是严重影响健康的疾病,每年约有120万新发病例,死亡约60万,西方发达国家CRC的发病率仅次于肺癌位列恶性肿瘤的第2位,全球每年的新发病例超过100万^[1]。我国随着大众生活质量的提高,人们饮食习惯及饮食结构也发生了很大变化,发达地区如广东和香港结肠癌发病率已接近西方发达国家^[2]。

CRC是由多方面因素使结肠黏膜发生遗传学和表观遗传学改变,并逐渐积累导致正常细胞向癌细胞转变,主要影响致癌基因、抑癌基因、DNA修复基因以及与CRC发生和进展相关的关键分子途径^[3]。表观遗传改变和基因突变一样,都参与了癌症的致病过程,并导致癌症在分子水平上的异质性。DNA甲基化是

目前研究得最多,也是最清楚的肿瘤表观遗传学修饰。哺乳动物中,DNA甲基化是指以S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,通过DNA甲基转移酶(DNA Methyltransferase, DNMT),将甲基转移到胞嘧啶和鸟嘌呤二核苷酸(CpG)的胞嘧啶第5位碳原子上,形成5-甲基胞嘧啶^[4]。CpG二核苷酸(cytosine-phosphor-guanine)序列占人体基因组的10%,正常人的CpG序列约70%-80%的是处于甲基化状态,称为甲基化的CpG序列,正常的DNA甲基化对于维持机体的功能是必需的,如基因印迹、X染色体失活和细胞分化等;其他的约20%-30%为非甲基化状态,主要是在大量富集CpG的区域: CpG岛; CpG岛是指CG含量>50%,长度>250-550 bp,且实际CpG比例较预测值高0.6的区域^[5-7]。

CRC中已发现许多异常的基因甲基化,并与CRC发病机制、预后和化疗反应等有密切关联,其主要表现是非启动子区域总体DNA低甲基化和基因启动子区域基因高甲基化^[8]。低甲基化与转录活化相关,导致癌基因表达增加、基因印记缺失和染色体不稳定性增加;而高甲基化作用则是基因表达沉默和基因组不稳定,使抑癌基因和DNA修复基因表达减少,影响细胞凋亡、DNA修复和细胞周期调控的正常功能^[9-12]。错配修复系统的DNA甲基化缺陷引起突变率是正常细胞的100倍,直接导致基因组复制失真。一些遗传性疾病如脆性X染色体综合征^[13]、老化的正常细胞^[14]和肿瘤细胞^[15]中都发现了异常的CpG岛甲基化。

1 CpG岛甲基化表型的发现

1999年,Toyota等^[15]首先提出了CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)这一概念,认为这一类型CRC基因组中有高比例的基因发生了DNA甲基化,具有独特的分子致病机制。Toyota等使用MCA(methylated CpG island amplification)方法检测了33个基因组DNA克隆片段,发现有7个生物标记只在肿瘤细胞中发生特异性DNA甲基化,分析这些基因甲基化分布情况,可见CRC被分为2类:一类是这7个标记发生了高比例甲基化(平均每个样本有5.1个标记发生甲基化),另一类是这7个标记很少发生甲基化(平均每个样本有0.3个标记发生甲基化),以此提出CIMP这一概念。这个概念提出以后,受到了很多质疑,但是随着支持这个概念的研究报道越来越多,目前这个概念

■ 研究前沿

CIMP的研究取得了部分成功,开辟了结直肠癌分子分型研究的新方向。目前CIMP首要问题是缺乏统一的鉴定方法,若能制定出有效、可靠的鉴定方法,将给这类分子分型方法提供更为广阔的研究前景,并使CIMP研究得到广泛认可。

■ 相关报道

结直肠癌患者Maspin的核表达与近端肿瘤、黏蛋白、低分化、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)-H和预后差相关。Kim等选取216例MSI-H结直肠癌患者检测CIMP与Maspin核表达状态, 发现有7个CIMP鉴定标记(MLH1、NEUROG1、CACNA1G、CRABP1、p16、IGF2和RUNX3)与Maspin核表达有相关性, 并且CIMP-H与Maspin核表达阳性有相关性。

已经得到了广泛的认可。虽然对CIMP型CRC的研究还有很多未知领域需要继续探索, 但是目前也已经取得了很大进展。除了CRC, 在胃癌^[16]、脑肿瘤^[17,18]、乳腺癌^[19]、膀胱肿瘤^[20]和血液系统恶性肿瘤^[21]也发现有CIMP。

2 CIMP的分子特征

自从CIMP概念提出以来, 许多学者的研究发现CIMP型CRC与许多分子特征密切相关, 包括微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)、错配修复基因*MLH1*的表观遗传学沉默、*TP53*、*BRAF*和*KARS*基因突变等^[22]; 同时CIMP还与一些临床病理特征相关, 如肿瘤近端定位、女性患者、高龄、黏液肿瘤、肿瘤低分化等^[23]。CRC表观遗传学致病途径目前已知的有3种: CIMP、MSI和染色体不稳定(chromosomal instability, CIN), 多项研究^[24]提示CIMP与MSI的发生率密切相关, 而CIMP与CIN无相关性, 可以认为CIMP和CIN是2种独立的致病机制。

有学者用5个标志物(*CACNA1G*、*IGF2*、*NEUROG1*、*RUNX3*和*SOCS1*)将CRC分为CIMP-H、CIMP-L和CIMP-0三类, 发现CIMP-L型CRC与男性患者、*KARS*突变多见密切相关, 认为CIMP-L可能是一类具有特殊分子特征的CRC^[25]。随着CIMP概念的延伸, CRC表观基因组学研究已经发现根据表观基因型可以区分出特定的CRC类型, 这些表观基因型与多种突变(如*TP53*、*BRAF*和*KRAS*基因突变)以及癌症基因组不稳定性(如MSI和CIN)具有独特的相关性, 以此可将CRC分为3类: CIMP1肿瘤、CIMP2肿瘤和CIMP3肿瘤。CIMP1肿瘤与MSI(80%)和*BRAF*基因突变(53%)密切相关; CIMP2肿瘤中, *KARS*基因突变(92%)多发, 但是很少发生MSI、*BRAF*或者*TP53*基因突变; CIMP3肿瘤中, *TP53*基因突变高发(71%)^[22]。最近也有与此分子特征不符的研究结果, 如在韩国结肠癌患者中检测MSI和CIMP状态, 发现CIMP-H发生率为17.9%, 与国际水平相符, 但是总体MSI-H发生率仅为9%, 在CIMP-H中MSI-H发生率也只是7%, 提示MSI发生率可能不同于西方国家, 不过这种差异还需要大量研究来验证^[26]。

CRC患者Maspin(乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂, SERPINB5)的核表达与近端肿瘤、黏蛋

白、低分化、MSI-H和预后差相关^[27-29]。Kim等^[30]选取216例MSI-H CRC患者检测CIMP与Maspin核表达状态, 发现有7个CIMP鉴定标记(*MLH1*、*NEUROG1*、*CACNA1G*、*CRABP1*、*p16*、*IGF2*和*RUNX3*)与Maspin核表达有相关性, 并且CIMP-H与Maspin核表达阳性有相关性。*DNMT3B*在CpG岛重新甲基化机制中起重要作用, 最新研究^[31]发现CRC患者*DNMT3B*超表达不仅与MSI-H、*BRAF*突变、 β -连环蛋白表达、*LINE-1*甲基化、*P53*表达、近端肿瘤及性别相关, 还与CIMP-H密切相关, 提示*DNMT3B*可能是CpG岛重新甲基化诱导CRC致病过程中起重要作用。研究发现越来越多的分子特征与CIMP相关, 反过来证明了这种分子亚型的CRC发生、发展过程中有独特的分子机制, 加强对CRC CIMP深入研究, 有助于更加全面地了解CRC的发病机制, 为CRC患者的早期诊断和个体化治疗提供科学依据。

3 CIMP的鉴定方法

CIMP是目前研究最多的CRC分子分型, 但是这种CRC分子分型的鉴定还有很大争议。CIMP用哪几个标志物来检测, 如何判定为CIMP阳性都没有形成广泛的共识。1999年, Toyota等^[15]最先发现有7个标记(*MINT1*、*MINT2*、*MINT12*、*MINT17*、*MINT25*、*MINT27*、*MINT31*)只在肿瘤细胞中发生特异性DNA甲基化, 且甲基化频率明显低于年龄相关性基因甲基化, 此外还发现*CDKN2A(p16)*、*THBS1*和*hMLH1*基因在CIMP型肿瘤细胞中发生甲基化频率较高, 以上标记发生甲基化明显集中于CIMP型CRC中, 所以常被用来作为CIMP鉴定研究的候选标记^[15]。目前最常见的鉴定方法有2种, 第一种方法(CIMP-1)的生物标记为*CACNA1G*、*CDKN2A*、*CRABP1*、*MLH1*和*NEUROG1*^[32]; 第二种方法(CIMP-2)的生物标记为*CACNA1G*、*IGF2*、*NEUROG1*、*RUNX3*和*SOCS1*^[33]。Ogino等^[32]首次使用MethyLight方法, 在CRC的正常和肿瘤样本中检测195个基因的DNA甲基化状态, 筛选出3个最佳标记(*CACNA1G*、*CRABP1*、*NEUROG1*), 再加上2个甲基化频率高的标记(抑癌基因*CDKN2A*和DNA错配修复基因*MLH1*)作为鉴定CIMP的分子标记(CIMP-1),

该方法以5个分子标记中有4个或者4个以上的标记发生了DNA甲基化作为鉴定CIMP阳性的标准。用该方法在460例CRC中进行验证, 结果显示CIMP阳性率约为17%。Weisenberger等^[33]首先在5对肿瘤/正常样本中检测195个标记的DNA甲基化状态, 从中筛选出93个肿瘤特异性的甲基化标记, 然后又在48个肿瘤样本中检测这93个标记的甲基化状态, 通过聚类分析筛选出9个最优的CIMP标记, 另外又选择了5个肿瘤特异性标记组成14个候选标记组合, 最后在187例肿瘤进行验证这14个标记的甲基化状态, 通过统计分析发现*CACNA1G*、*IGF2*、*NEUROG1*、*RUNX3*和*SOCS1*这5个基因的DNA甲基化最适合作为鉴定CIMP的分子标记(CIMP-2), 研究人员以5个分子标记中有3个或者3个以上的标记发生了DNA甲基化作为鉴定CIMP阳性的标准。用该方法鉴定出的CIMP阳性率为18%。迄今为止, CIMP-1和CIMP-2这两种方法哪种更好、或者这两种方法中的8个DNA甲基化标记中, 哪几个标记分子标记更好, 以及判定CIMP阳性的标准都没有统一的定论。此外, 还有学者将以上方法的8个标志物(*CACNA1G*、*CDKN2A*、*CRABP1*、*MLH1*、*IGF2*、*NEUROG1*、*RUNX3*和*SOCS1*)作为CIMP判定标记, 把CRC分为CIMP-High(CIMP-H, $\geq 6/8$), CIMP-Low(CIMP-L, $\leq 5/8$), CIMP-0(0/8)三种类型^[31]。虽然还没有鉴定的金标准, 但是大多数研究^[10,32-35]结果显示CIMP阳性大约占CRC总数的12%-29%。

4 CIMP发病机制

CIMP发生机制尚不明确, 但有研究^[36]显示, 吸烟不仅CRC发生相关, 还与CRC CIMP、MSI和BRAF突变显著相关, 提示吸烟可能是表观遗传学改变介导的致癌途径的重要促进因子。酒精、蛋氨酸和VitB6摄入与CIMP肿瘤发病无关, 高叶酸摄入与CIMP-L/0肿瘤发生相关, 但与CIMP-H肿瘤无相关性^[37]。体质指数(body mass index, BMI)高的人, 特别是中心性肥胖者, 患CIMP阳性或者阴性肿瘤的风险都会增加, 体育锻炼能减少患CIMP肿瘤的风险^[38]。另外, 有研究^[39]显示CIMP肿瘤通常是由增生性息肉或者锯齿状息肉发展而来, 这可能说明CIMP与由管状腺瘤发展而来的CRC在致病机制上有本质的不同。

为了找到与导致CIMP有关的体细胞基因突变, Tahara等^[40]用二代测序技术分析了CRC肿瘤的外显子组; 通过与已知CRC的基因突变进行系统的比较分析尝试找出CIMP特异的基因突变。结果显示与调控染色质相关的基因在CIMP1 CRC中发生了显著的突变。其中突变频率最高的基因是*CHD7*和*CHD8*, 这两个基因编码的蛋白属于染色质解旋酶和ATP依赖的染色质重塑酶家族。在验证实验中, *CHD7*和*CHD8*基因的突变频率在CIMP1肿瘤(43%)中显著高于非CIMP1肿瘤(6%)。因此, 编码染色质重塑酶的基因发生突变导致了表观遗传学上的改变, 这可能是癌症发生的致病途径之一。

梭形杆菌(*fusobacterium*, *FB*)是人类肠道微生物的一部分, 他们跟很多肠道炎症的发生有关^[41,42]。近期研究^[43]发现在一部分CRC组织中, *FB*的数量有明显的增加。Tahara等^[44]用实时荧光定量PCR技术在149个CRC样本中检测了*FB*的数量与CRC分子特征的关系。结果发现在9%(14个)的CRC样本中表现出*FB*的显著富集(*FB-high*), 而这9%(14个)的CRC样本全部都属于CIMP。FB-high的CRC与CIMP1显著相关, 同时也与TP53野生型、hMLH1甲基化阳性、MSI和CHD7/8突变阳性相关。全外显子组测序发现FB-high的CRC也表现出更高的体细胞突变频率。这些发现说明*FB*的富集与CIMP型CRC的发病是相关的, 这可能提示这种肠道微生物可能是CIMP型CRC的致病原因。

5 CIMP的预后/疗效

CIMP是一类具有独特分子和临床病例特征的CRC, 越来越多的研究表明CIMP与患者预后密切相关, 但这种相关性存在很大争议。淋巴结、TNM分期、MSI等对患者预后具有很大影响。不同研究中, CIMP与淋巴结、TNM、分期相关性不同, 增加了对CIMP预后/疗效的估计难度。Ogino等^[45]研究发现, 排除BRAF突变和MSI因素, CIMP-H($\geq 6/8$)CRC肿瘤特异性死亡率较低, 提示CIMP可能是CRC患者的预测标记。有研究^[46]表明CIMP-H合并微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)的CRC患者预后较差, 而单独分析CIMP状态, 则CIMP-L提示患者预后较差。Li等^[47]研究发现, *APC*启动子甲基化可能与总体存活率低

应用要点

CIMP不仅与KARS/BRAF突变、MSI等特征密切相关, 而且与患者化疗反应及预后由相关性, 有望作为患者个体化治疗的评测指标。本文对CIMP做了较为全面、清晰的总结, 较为详细地介绍了CIMP在结直肠癌中的意义以及研究的热点问题。

■名词解释

微卫星不稳定 (MSI): 最初在散发型结直肠癌和遗传性非腺瘤性结直肠癌中发现, 指基因组中分布有突变的简单重复序列, 与错配修复基因的缺陷有关。此外, 在多种肿瘤中也发现有MSI。

相关, CIMP-H预后比CIMP-0差, 风险度增加了3.06倍。多数CIMP与预后相关研究^[45]显示, CIMP-H与预后差明显相关, 但是也有与之相反的结果, 有报道^[48]发现如果不考虑CIMP和BRAF因素, CIMP-H与低肿瘤特异性死亡率相关; 另外, 还有研究提示CIMP与预后无相关性。不同的CIMP研究提示预后3种不同的结果, 可能有以下几个原因: (1)CIMP发病机制尚未研究清楚; (2)没有统一的CIMP鉴定方法和标准, (3)检测方法多样化, MethyLight、MSP、PMR、HRM等; (4)受试人群, 甲基化水平可能与入种、饮食、环境等因素相关。因此, 今后的研究需要更多的关注以上这些问题。

不同CIMP鉴定方法和实验人群, 可能会有不同的病理特征结果, 有些研究报道CIMP型CRC与高分期或者淋巴结转移相关, 有些研究^[47]结果则无相关性, 这可能导致CIMP对患者预后/疗效评价产生差异。CIMP对5-Fu基础化疗效果的研究, 也有许多争议; 虽然有研究支持CIMP型CRC患者对5-Fu基础辅助化疗不敏感^[49], 但是也有与此相反的研究结果。Iacopetta等^[50]对结肠癌患者的研究发现CIMP阳性肿瘤能从5-Fu基础化疗中获益; Min等^[51]研究发现II-III期CRC患者对5-Fu基础化疗有效。

6 结论

虽然上述的CIMP肿瘤和不同的CRC表观基因型好像确实代表CRC的不同类型, 但是没有一个是被广泛接受的CIMP表型的定义和鉴定CIMP表观基因型的生物标记, 从而阻止了CRC表观基因型概念在临床上的应用。另外, 有很多CIMP肿瘤同时也表现出MSI、BRAF突变, 这3者的复杂关系增加了将CIMP与临床实践相结合的难度^[22]。CIMP CRC的临床病理特征和分子特征研究没有太大争议, 但是CIMP与预后/疗效反应的相关性存在很大争议, 还需要更多的研究来解决这些争议。从目前的研究来看, CIMP对CRC有重要研究意义, 但是当前的研究成果还不足以促使CIMP用于指导临床实践。由于CIMP型CRC对治疗上的预后和反应与其他CRC存在很大差异^[49-51], CIMP型CRC中常见的染色质调控基因突变(如CHD7/8)以及FB-high的发现使我们认识到对CIMP型CRC特异性改变的研究至关重要。这

也为CIMP型CRC的治疗提供了一种思路, 如特异性地针对染色质重塑蛋白和FB的治疗策略, 对CIMP型CRC来说可能是有效的。最新研究发现CIMP型CRC中*Maspin*、*DNMT3B*等基因表达异常, 为高比例发生DNA甲基化的CRC亚型这一理论提供了更多支持证据。CIMP的发现和分类研究促进了我们对CRC分子致病机制的认识, 目前研究情况还需要从CIMP鉴定方法入手, 逐步深入研究来完善这一分子分型理论, 并逐步将其用于指导临床实践。

7 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 赖少清, 鞠凤环, 王贵齐, 贺舜, 倪晓光, 张蕾, 于桂香, 张月明, 李晓燕. 2004-2008年704例大肠癌临床流行特征. *中国肿瘤* 2010; 19: 111-113
- 3 Harrison S, Benziger H. The molecular biology of colorectal carcinoma and its implications: a review. *Surgeon* 2011; 9: 200-210 [PMID: 21672660 DOI: 10.1016/j.surge.2011.01.011]
- 4 Jeltsch A, Jurkowska RZ. New concepts in DNA methylation. *Trends Biochem Sci* 2014; 39: 310-318 [PMID: 24947342 DOI: 10.1016/j.tibs.2014.05.002]
- 5 Weber M, Hellmann I, Stadler MB, Ramos L, Pääbo S, Rebhan M, Schübeler D. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nat Genet* 2007; 39: 457-466 [PMID: 17334365 DOI: 10.1038/ng1990]
- 6 Gardiner-Garden M, Frommer M. CpG islands in vertebrate genomes. *J Mol Biol* 1987; 196: 261-282 [PMID: 3656447 DOI: 10.1016/0022-2836(87)90689-9]
- 7 Costello JF, Frühwald MC, Smiraglia DJ, Rush LJ, Robertson GP, Gao X, Wright FA, Feramisco JD, Peltomäki P, Lang JC, Schuller DE, Yu L, Bloomfield CD, Caligiuri MA, Yates A, Nishikawa R, Su Huang H, Petrelli NJ, Zhang X, O'Dorisio MS, Held WA, Cavenee WK, Plass C. Aberrant CpG-island methylation has non-random and tumour-type-specific patterns. *Nat Genet* 2000; 24: 132-138 [PMID: 10655057 DOI: 10.1038/72785]
- 8 Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, Shen H, Byun HM, Van Den Berg D, Malik S, Pan F, Noshmeh H, van Dijk CM, Tollenaar RA, Laird PW. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer. *Genome Res* 2012; 22: 271-282 [PMID: 21659424 DOI: 10.1101/gr.117523.110]
- 9 Esteller M, Herman JG. Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. *J Pathol* 2002; 196: 1-7 [PMID: 11748635 DOI: 10.1002/path.1024]
- 10 Wu C, Bekaii-Saab T. CpG Island Methylation, Microsatellite Instability, and BRAF Mutations and Their Clinical Application in the Treatment of Colon Cancer. *Chemother Res Pract* 2012; 2012: 359041 [PMID: 22792460 DOI: 10.1155/2012/359041]

- 11 Li E, Beard C, Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature* 1993; 366: 362-365 [PMID: 8247133 DOI: 10.1038/366362a0]
- 12 Bergman Y, Cedar H. DNA methylation dynamics in health and disease. *Nat Struct Mol Biol* 2013; 20: 274-281 [PMID: 23463312 DOI: 10.1038/nsmb.2518]
- 13 Wang YH, Griffith J. Methylation of expanded CCG triplet repeat DNA from fragile X syndrome patients enhances nucleosome exclusion. *J Biol Chem* 1996; 271: 22937-22940 [PMID: 8798475 DOI: 10.1074/jbc.271.38.22937]
- 14 Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994; 7: 536-540 [PMID: 7951326 DOI: 10.1038/ng0894-536]
- 15 Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8681-8686 [PMID: 10411935 DOI: 10.1073/pnas.96.15.8681]
- 16 Toyota M, Ahuja N, Suzuki H, Itoh F, Ohe-Toyota M, Imai K, Baylin SB, Issa JP. Aberrant methylation in gastric cancer associated with the CpG island methylator phenotype. *Cancer Res* 1999; 59: 5438-5442 [PMID: 10554013 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.05.009]
- 17 Witt H, Jones DTW, Zapatka M, Cin H, Ryzhova M, Remke M, Kulozik AE, Witt O, Lichter P, Korshunov A, Pfister SM. Identification of a CpG Island Methylator Phenotype (PA-CIMP) in a Subgroup of Pilocytic Astrocytoma. *Klinische Padiatrie* 2011; 223: 400 [DOI: 10.1055/s-0031-1292597]
- 18 Li Q, Jedlicka A, Ahuja N, Gibbons MC, Baylin SB, Burger PC, Issa JP. Concordant methylation of the ER and N33 genes in glioblastoma multiforme. *Oncogene* 1998; 16: 3197-3202 [PMID: 9671399 DOI: 10.1038/sj.onc.1201831]
- 19 Roessler J, Ammerpohl O, Gutwein J, Steinemann D, Schlegelberger B, Weyer V, Sariyar M, Geffers R, Arnold N, Schmutzler R, Bartram CR, Heinrich T, Abbas M, Antonopoulos W, Schipper E, Hasemeier B, Kreipe H, Lehmann U. The CpG island methylator phenotype in breast cancer is associated with the lobular subtype. *Epigenomics* 2015; 7: 187-199 [PMID: 25347269 DOI: 10.2217/epi.14.74]
- 20 Marsit CJ, Houseman EA, Christensen BC, Eddy K, Bueno R, Sugarbaker DJ, Nelson HH, Karagas MR, Kelsey KT. Examination of a CpG island methylator phenotype and implications of methylation profiles in solid tumors. *Cancer Res* 2006; 66: 10621-10629 [PMID: 17079487 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1687]
- 21 Andrew D, Kelly, Heike Kroeger, Jumpei Yamazaki, Rodolphe Taby, Frank Neumann, Justin T. Lee, Rong He, Shoudan Liang, Yue Lu, Matteo Cesaroni, Sherry A. Pierce, Steven M. Kornblau, Carlos E. Bueso-Ramos, Farhad Ravandi, Hagop M. Kantarjian, Jean-Pierre J. Issa, Jaroslav Jelinek. Abstract B22: Genome-wide methylation analysis reveals an independently validated CpG island methylator phenotype associated with favorable prognosis in acute myeloid leukemia. *Clinical Cancer Research* 2015; 21 [DOI: 10.1158/1557-3265]
- 22 Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, Hernandez NS, Chen X, Ahmed S, Konishi K, Hamilton SR, Issa JP. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 18654-18659 [PMID: 18003927 DOI: 10.1073/pnas.0704652104]
- 23 Samowitz WS. The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Journal of Molecular Diagnostics* 2007; 9: 281-283 [DOI: 10.2353/jmoldx.2007.070031]
- 24 Cheng YW, Pincas H, Bacolod MD, Schemmann G, Giardina SF, Huang J, Barral S, Idrees K, Khan SA, Zeng Z, Rosenberg S, Notterman DA, Ott J, Paty P, Barany F. CpG island methylator phenotype associates with low-degree chromosomal abnormalities in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6005-6013 [PMID: 18829479 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0216]
- 25 Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, Loda M, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer: possible associations with male sex and KRAS mutations. *J Mol Diagn* 2006; 8: 582-588 [PMID: 17065427 DOI: 10.2353/jmoldx.2006.060082]
- 26 Kang KJ, Min BH, Ryu KJ, Kim KM, Chang DK, Kim JJ, Rhee JC, Kim YH. The role of the CpG island methylator phenotype on survival outcome in colon cancer. *Gut Liver* 2015; 9: 202-207 [PMID: 25167802 DOI: 10.5009/gnl13352]
- 27 Bettstetter M, Woenckhaus M, Wild PJ, Rümmele P, Blaszyk H, Hartmann A, Hofstädter F, Dietmaier W. Elevated nuclear maspin expression is associated with microsatellite instability and high tumour grade in colorectal cancer. *J Pathol* 2005; 205: 606-614 [PMID: 15714592 DOI: 10.1002/path.1732]
- 28 Fung CL, Chan C, Jankova L, Dent OF, Robertson G, Molloy M, Bokey L, Chapuis PH, Lin BP, Clarke SJ. Clinicopathological correlates and prognostic significance of maspin expression in 450 patients after potentially curative resection of node-positive colonic cancer. *Histopathology* 2010; 56: 319-330 [PMID: 20459532 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03479.x]
- 29 Snoeren N, Emmink BL, Koerkamp MJ, van Hooff SR, Goos JA, van Houdt WJ, de Wit M, Prins AM, Piersma SR, Pham TV, Belt EJ, Bril H, Stockmann HB, Meijer GA, van Hillegersberg R, Holstege FC, Jimenez CR, Fijneman RJ, Kranenburg OW, Rinkes IH. Maspin is a marker for early recurrence in primary stage III and IV colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 1636-1647 [PMID: 24002600 DOI: 10.1038/bjc.2013.489]
- 30 Kim JH, Cho NY, Bae JM, Kim KJ, Rhee YY, Lee HS, Kang GH. Nuclear maspin expression correlates with the CpG island methylator phenotype and tumor aggressiveness in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 1920-1928 [PMID: 25973084]
- 31 Nosho K, Shima K, Irahara N, Kure S, Baba Y, Kirkner GJ, Chen L, Gokhale S, Hazra A, Spiegelman D, Giovannucci EL, Jaenisch R, Fuchs CS, Ogino S. DNMT3B expression might contribute to CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3663-3671 [PMID: 19470733 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2383]

同行评价

本文综述了CIMP在结直肠癌中的研究现状, 内容详细, 具有新颖性, 有一定的临床意义。

- 32 Ogino S, Cantor M, Kawasaki T, Brahmandam M, Kirkner GJ, Weisenberger DJ, Campan M, Laird PW, Loda M, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* 2006; 55: 1000-1006 [PMID: 16407376 DOI: 10.1136/gut.2005.082933]
- 33 Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006; 38: 787-793 [PMID: 16804544 DOI: 10.1038/ng1834]
- 34 Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005; 65: 6063-6069 [PMID: 16024606 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0404]
- 35 van Rijnsoever M, Grieu F, Elsaleh H, Joseph D, Iacopetta B. Characterisation of colorectal cancers showing hypermethylation at multiple CpG islands. *Gut* 2002; 51: 797-802 [PMID: 12427779 DOI: 10.1136/gut.51.6.797]
- 36 Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, Lynch CF, Anderson KE, French AJ, Haile RW, Harnack LJ, Potter JD, Slager SL, Smyrk TC, Thibodeau SN, Cerhan JR, Limburg PJ. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1012-1022 [PMID: 20587792 DOI: 10.1093/jnci/djq201]
- 37 Schernhammer ES, Giovannucci E, Baba Y, Fuchs CS, Ogino S. B vitamins, methionine and alcohol intake and risk of colon cancer in relation to BRAF mutation and CpG island methylator phenotype (CIMP). *PLoS One* 2011; 6: e21102 [PMID: 21738611 DOI: 10.1371/journal.pone.0021102]
- 38 Hughes LA, Simons CC, van den Brandt PA, Goldbohm RA, de Goeij AF, de Bruïne AP, van Engeland M, Weijenberg MP. Body size, physical activity and risk of colorectal cancer with or without the CpG island methylator phenotype (CIMP). *PLoS One* 2011; 6: e18571 [PMID: 21483668 DOI: 10.1371/journal.pone.0018571]
- 39 Dhir M, Yachida S, Van Neste L, Glöckner SC, Jeschke J, Pappou EP, Montgomery EA, Herman JG, Baylin SB, Iacobuzio-Donahue C, Ahuja N. Sessile serrated adenomas and classical adenomas: an epigenetic perspective on premalignant neoplastic lesions of the gastrointestinal tract. *Int J Cancer* 2011; 129: 1889-1898 [PMID: 21154739 DOI: 10.1002/ijc.25847]
- 40 Tahara T, Yamamoto E, Madireddi P, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Yamano HO, Sugai T, Kondo Y, Toyota M, Issa JP, Estéicio MR. Colorectal carcinomas with CpG island methylator phenotype 1 frequently contain mutations in chromatin regulators. *Gastroenterology* 2014; 146: 530-538.e5 [PMID: 24211491 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.060]
- 41 Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Theissig F, Rückert JC, Ismail M, Rau WA, Gaschler D, Weizenegger M, Kühn S, Schilling J, Dörffel WV. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum*/necrophorum. *Gut* 2011; 60: 34-40 [PMID: 19926616 DOI: 10.1136/gut.2009.191320]
- 42 Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, Rioux K, Panaccione R, Devinney R, Lynch T, Allen-Vercos E. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1971-1978 [PMID: 21830275 DOI: 10.1002/ibd.21606]
- 43 Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, Ojesina AI, Jung J, Bass AJ, Tabernero J, Baselga J, Liu C, Shivdasani RA, Ogino S, Birren BW, Huttenhower C, Garrett WS, Meyerson M. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 292-298 [PMID: 22009990 DOI: 10.1101/gr.126573.111]
- 44 Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Yamano HO, Sugai T, An B, Shureiqi I, Toyota M, Kondo Y, Estéicio MR, Issa JP. *Fusobacterium* in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res* 2014; 74: 1311-1318 [PMID: 24385213 DOI: 10.1158/0008]
- 45 Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M, Giovannucci EL, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009; 58: 90-96 [PMID: 18832519 DOI: 10.1136/gut.2008.155473]
- 46 Dahlin AM, Palmqvist R, Henriksson ML, Jacobsson M, Eklöf V, Rutegård J, Oberg A, Van Guelpen BR. The role of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer prognosis depends on microsatellite instability screening status. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1845-1855 [PMID: 20197478 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2594]
- 47 Li X, Hu F, Wang Y, Yao X, Zhang Z, Wang F, Sun G, Cui BB, Dong X, Zhao Y. CpG island methylator phenotype and prognosis of colorectal cancer in Northeast China. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 236361 [PMID: 25243122 DOI: 10.1155/2014/236361]
- 48 Kakar S, Deng G, Sahai V, Matsuzaki K, Tanaka H, Miura S, Kim YS. Clinicopathologic characteristics, CpG island methylator phenotype, and BRAF mutations in microsatellite-stable colorectal cancers without chromosomal instability. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 958-964 [PMID: 18517279]
- 49 Jover R, Nguyen TP, Pérez-Carbonell L, Zapater P, Payá A, Alenda C, Rojas E, Cubiella J, Balaguer F, Morillas JD, Clofent J, Bujanda L, Reñé JM, Bessa X, Xicola RM, Nicolás-Pérez D, Castells A, Andreu M, Llor X, Boland CR, Goel A. 5-Fluorouracil adjuvant chemotherapy does not increase survival in patients with CpG island methylator phenotype colorectal cancer. *Gastroenterology* 2011; 140: 1174-1181 [PMID: 21185836 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.035]
- 50 Iacopetta B, Kawakami K, Watanabe T. Predicting clinical outcome of 5-fluorouracil-based chemotherapy for colon cancer patients: is the CpG island methylator phenotype the 5-fluorouracil-responsive subgroup? *Int J Clin Oncol* 2008;

13: 498-503 [PMID: 19093176 DOI: 10.1007/s10147-008-0854-3]

- 51 Min BH, Bae JM, Lee EJ, Yu HS, Kim YH, Chang DK, Kim HC, Park CK, Lee SH, Kim KM, Kang GH. The CpG island methylator phenotype may confer

a survival benefit in patients with stage II or III colorectal carcinomas receiving fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 344 [PMID: 21827707 DOI: 10.1186/1471-2407-11-344]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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)

血清饥饿对结肠癌HCT116细胞外泌体分泌的影响

高佳佳, 李薇, 鞠强, 周兰萍, 赵晓航

■背景资料

结肠癌是世界和我国常见恶性肿瘤之一, 发病率仅次于胃癌和食管癌, 25%在首次确诊时已发现存在肝转移。大量研究表明, 外泌体可以促进肿瘤转移, 调控肿瘤进展。目前对肿瘤相关外泌体的研究多来源于细胞学实验, 认识十分有限。因此, 如何获得高纯度、更接近体内状态的外泌体是进一步探寻其组成和功能的基础。

高佳佳, 李薇, 鞠强, 周兰萍, 赵晓航, 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院 分子肿瘤学国家重点实验室 北京市 100021

高佳佳, 在读博士, 主要从事消化肿瘤癌变机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81572365, 81372591
国家高技术发展计划(“863”计划)基金资助项目, No. 2012AA020206

作者贡献分布: 本课题由赵晓航设计; 研究过程由高佳佳、周兰萍及李薇操作完成; 数据分析由高佳佳与鞠强完成; 论文起草由高佳佳与李薇完成; 文章修改与审阅由赵晓航完成。

通讯作者: 赵晓航, 教授, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院, 分子肿瘤学国家重点实验室: zhaoxh@cicams.ac.cn
电话: 010-67709015
传真: 010-87778360

收稿日期: 2015-11-20
修回日期: 2015-12-07
接受日期: 2015-12-14
在线出版日期: 2016-02-08

Effect of serum starvation on secretion of exosomes in colorectal cancer HCT116 cells

Jia-Jia Gao, Wei Li, Qiang Ju, Lan-Ping Zhou, Xiao-Hang Zhao

Jia-Jia Gao, Wei Li, Qiang Ju, Lan-Ping Zhou, Xiao-Hang Zhao, State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81572365 and 81372591; the State “863” High Technology R&D Project of China, No. 2012AA020206

Correspondence to: Xiao-Hang Zhao, Professor, State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of

Medical Sciences, 17 Panjiayuan, Chaoyang District, Beijing 100021, China. zhaoxh@cicams.ac.cn

Received: 2015-11-20

Revised: 2015-12-07

Accepted: 2015-12-14

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To investigate the influence of serum starvation on secretion of exosomes, to find a more conducive way to get more exosomes.

METHODS: Fetal bovine serum (FBS)-free medium and medium containing exosome-depleted FBS were used to culture HCT116 cells. Ultracentrifugation was used to extract exosomes, and ordinary optical microscope was used to observe the physiological state of the cells. Exosome markers were detected by Western blot. Exosomes were observed by transmission electron microscopy and counted with Nanosight.

RESULTS: Ordinary optical microscopy showed that cells cultured in medium containing exosome-depleted FBS grew in good state, and there was no obvious cell death compared with those cultured in FBS-free condition. Transmission electron microscopy showed that the exosomes secreted by cells had a diameter of 40-100 nm and were protected by a lipid bilayer. Western blot analysis showed that the exosomes were positive for CD63 and heat shock protein 70 in two kinds of culture conditions. The quantity of exosomes secreted by cells cultured in medium containing exosome-depleted FBS was about 6 times more than that by cells cultured in FBS-free medium.

■同行评议者

陈绍勤, 副教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

CONCLUSION: Exosomes secreted by HCT116 cells cultured in medium containing exosome-depleted FBS have no obvious differences from those by HCT116 cells cultured in FBS-free medium. However, the cells grow better and more exosomes can be obtained when cultured in medium containing exosome-depleted FBS.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Exosome; Colorectal cancer; Serum starvation; Exosome-depleted FBS

Gao JJ, Li W, Ju Q, Zhou LP, Zhao XH. Effect of serum starvation on secretion of exosomes in colorectal cancer HCT116 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 566-572 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/566.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.566>

摘要

目的: 本研究尝试使用添加无外泌体血清(Exosome-depleted FBS)的培养基培养细胞并提取外泌体, 比较无外泌体血清和传统的无血清两种不同的培养条件对结肠癌HCT116细胞外泌体分泌的影响, 旨在优化外泌体提取条件, 使之有利于后续功能研究。

方法: 采用提取前24 h无血清和添加无外泌体血清培养基培养结肠癌细胞, 普通光学显微镜下观察两种培养条件下细胞的生长和形态, 用超速离心法分步提取分泌到细胞培养上清中的外泌体, 透射电子显微镜下观察外泌体的形态, 蛋白免疫印迹法分析外泌体标志蛋白, 以及纳米颗粒追踪计数分析外泌体大小和含量。

结果: 与无血清培养条件相比, 添加无外泌体血清培养的HCT116细胞生长状态良好, 细胞无明显死亡现象。两种培养条件分泌的外泌体形态相近, 均呈圆形或椭圆形, 由脂质双分子层包裹的小囊泡, 直径为40-100 nm。无外泌体血清培养条件分泌的外泌体大约是无血清培养的6倍, 二种培养条件下提取的外泌体直径均为90 nm左右, 与电镜结果一致。两种培养条件提取的外泌体中均检测到HSP70和CD63外泌体标志蛋白。

结论: 添加无外泌体血清培养HCT116细胞分泌的外泌体与无血清培养相比无明显差异, 但添加无外泌体血清培养的细胞状态比无血清培养的细胞状态好, 外泌体的分泌可

能更接近生理条件下的生长环境, 分泌的外泌体数量更多, 因此无外泌体血清培养条件较无血清培养更适合结肠癌来源外泌体的提取和研究。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 外泌体; 结肠癌; 血清饥饿; 无外泌体血清

核心提示: 细胞经去除外泌体血清培养较血清饥饿条件细胞外泌体分泌量增加, 其结构和特征不变, 提示无外泌体血清培养条件更适合结肠癌来源外泌体的提取和研究。

高佳佳, 李薇, 鞠强, 周兰萍, 赵晓航. 血清饥饿对结肠癌HCT116细胞外泌体分泌的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 566-572 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/566.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.566>

0 引言

外泌体(exosome)是细胞分泌的直径介于40-100 nm之间多形性囊泡样小体, 由细胞内吞系统中的晚期小体(late endosome)或多囊泡内体发源而来, 包括肿瘤细胞、干细胞、免疫细胞和神经细胞等多种细胞可以分泌外泌体^[1]。外泌体是多种功能性生物大分子的运载体, 可携带如DNA、RNA(非编码RNA和miRNA)、蛋白质和脂质等, 研究表明其RNA和蛋白质可广泛参与对肿瘤侵袭和转移的调控^[2]。肿瘤患者血清外泌体含量显著高于健康对照人群, 肿瘤细胞来源或肿瘤相关外泌体对肿瘤发生发展具有重要的调控作用^[3,4]。通过改变肿瘤微环境, 促进血管生成和肿瘤转移, 或直接作用于肿瘤细胞而影响肿瘤进展^[5]。近期研究^[6]提示, 即使同一肿瘤来源的外泌体其作用也并不完全相同, 可能与机体的免疫状态、肿瘤恶性程度以及外泌体本身的分子特征等多种因素相关。对外泌体结构和功能的认识是肿瘤学研究领域的新热点, 引起科学家广泛的兴趣^[7]。目前对肿瘤相关外泌体的研究多来源于细胞学实验, 认识十分有限。因此, 如何获得高纯度、更接近体内状态的外泌体是进一步探寻其组成和功能的基础^[8]。

基于从体外培养细胞上清中提取外泌体是研究外泌体普遍使用的方法之一。为避免细胞培养中添加血清会引入外源外泌体的污染, 通常在提取外泌体前24 h细胞需经历无血清培

■ 研究前沿

外泌体是肿瘤学研究的新兴领域, 外泌体结构和功能的认识是肿瘤学研究领域的新热点, 在转化医学的研究背景下, 将极大推动肿瘤学研究进展。

■ 相关报道

本文作者前期研究结肠癌外泌体时发现, 应用传统的血清饥饿培养方法提取的外泌体效率低, 周期长, 故本实验尝试优化细胞的培养条件。

养。但无血清培养也会改变细胞生长状态, 在血清饥饿(serum starvation)的刺激下培养细胞因缺乏血清生长因子而不能分裂, 部分细胞在培养过程中死亡, 使外泌体不能连续分泌, 提取效率低, 实验周期长。为了解决这个技术问题, 人们尚试将用于细胞培养的血清经多步超速离心, 以去除血清本身的外源外泌体, 但此方法需超速离心, 耗时较长, 普通实验室可能不具备这些条件。

本文尝试, 在细胞培养基中添加一种商品化的去除外泌体血清(Exosome-depleted FBS, 无外泌体但含有生长因子)并比较细胞经历血清饥饿与否对其外泌体分泌量和特性的影响, 探讨一种接近体内生理状态的最佳外泌体提取方法。结果提示, 细胞经去除外泌体血清培养较血清饥饿条件细胞外泌体分泌量增加, 其结构和特征不变。

1 材料和方法

1.1 材料 人结肠癌HCT116细胞(ATCC CCL-247)购自美国标准生物品收藏中心(American type culture collection, ATCC, Rockville, MD, USA); 去除外泌体血清Exo-FBS™ Exosome-depleted FBS购自美国SBI(System Biosciences, San Francisco, CA, USA)公司; 兔抗人CD63和HSP70多克隆抗体购自美国Santa Cruz Biotech(Santa Cruz, CA)公司; 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔抗体购自中杉金桥生物技术公司(北京, 中国); LAS4000型荧光图像分析仪、CM120型透射电子显微镜、Optima™ L80 XP超速离心机和NanoSight® NS500纳米颗粒追踪计数仪分别为日本FUJIFILM、荷兰PHILIPS、美国Beckman和英国Malvern公司产品。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: HCT116细胞培养于含10%胎牛血清(FBS)的RPMI 1640完全培养基中, 于含50 mL/L CO₂的37 °C细胞培养箱中培养, 依细胞生长情况大约每隔2-3 d传代1次。

1.2.2 培养上清的收集: 观察HCT116细胞的贴壁生长情况, 待细胞融合度达90%左右(约 1.8×10^7 个细胞)弃去原有的培养基, 用无菌的1 × PBS溶液清洗3遍, 加入无血清RPMI 1640培养基(血清饥饿组)或添加2%Exosome-depleted FBS的RPMI 1640培养基(非血清饥饿组), 37 °C

培养24 h后, 在50 mL离心管中收集培养上清。

1.2.3 外泌体的提取和鉴定: 将收集的培养上清300 g, 4 °C离心10 min, 将上清转移至新的50 mL离心管中; 2000 g, 4 °C离心20 min, 再将上清转移至新的50 mL离心管中; 10000 g, 4 °C离心30 min, 将上清转入超速离心管中; 再用100000 g, 4 °C离心2 h, 弃除上清, 用1 mL 1 × PBS洗沉淀2次; 最后将沉淀用1 × PBS重悬。取25 μL外泌体滴于直径2 mm的载样铜网上, 在室温下静置1 min, 从侧面用滤纸吸干液体, 在铜网上滴加约30 μL的1%醋酸双氧铀, 室温负染3-5 min, 用滤纸吸干负染液, 室温放置2 h晾干后, 将铜网放在透射电镜下, 于120 kV电压下观察外泌体形态, 在镜下用标尺量取外泌体的直径并拍照, 最后用photoshop CS5作图。

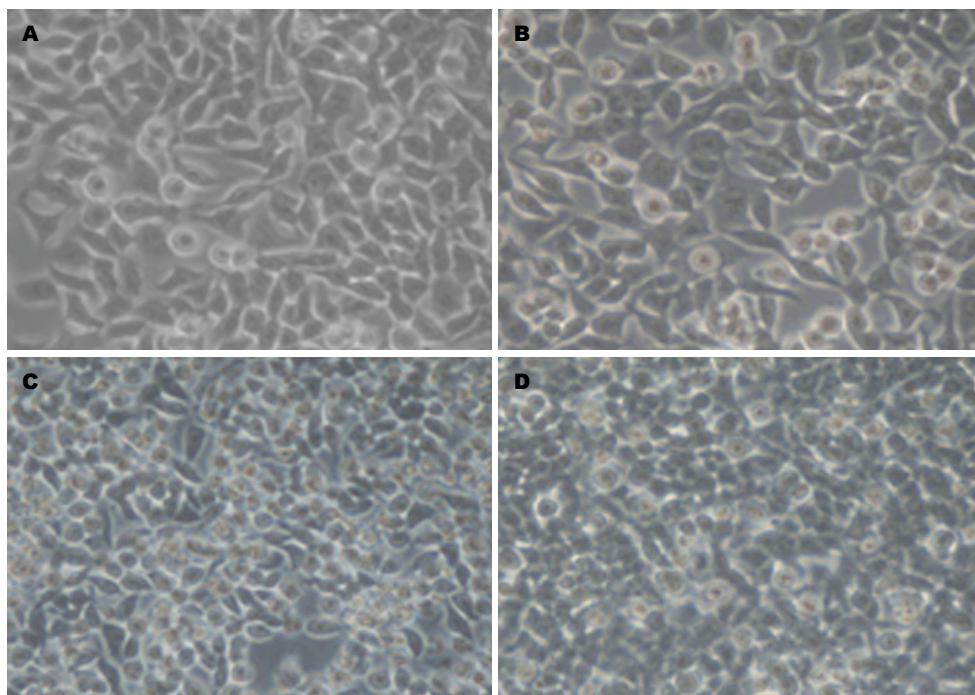
1.2.4 外泌体的计数: 取重悬在1 × PBS中的外泌体溶液50 μL, 10倍稀释, NanoSight® NS500检测外泌体样本, 用Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) Version 2.3 Build 0034软件分析溶液中颗粒的大小分布和浓度, 统计外泌体的数量并用Prism 5作图。

1.2.5 蛋白免疫印迹: 在富集的外泌体沉淀中, 加入50 μL的蛋白裂解液(25 mmol/L Tris-HCl pH 7.6; 150 mmol/L NaCl; 1%NP-40; 1%脱氧胆酸钠; 0.1%SDS), 使用前按说明加入蛋白酶抑制剂cocktail(Roche)混匀, 冰上放置30 min以充分裂解外泌体。考马斯亮蓝法测定蛋白质浓度, 50 μg外泌体蛋白裂解液经10%SDS-PAGE电泳, 110 V恒压转膜, 10%脱脂牛奶室温封闭3 h, 加入稀释抗体于4 °C摇床上孵育过夜, 经TBST洗膜后加入二抗室温孵育1 h, 加入ECL化学发光试剂显色并在LAS4000图像分析仪中曝光和采集图像, 检测外泌体的标志性蛋白HSP70和CD63。

统计学处理 计量资料以mean ± SD表示, 用t检验比较无血清和无外泌体血清两种培养方法分泌的外泌体的数量差异, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清饥饿和非血清饥饿培养条件下细胞形态比较 用完全培养基培养HCT116细胞, 待细胞融合度达到90%左右(约 1.8×10^7 个细胞)后, 弃去原有培养基, 分别用无血清(血清饥饿)和添加无外泌体血清(非血清饥饿)两种培养条件



创新亮点

本研究尝试使用添加无外泌体血清的培养基培养细胞并提取外泌体, 优化了结肠癌外泌体的提取条件, 为后续的相关研究奠定了基础。

图 1 血清饥饿和非血清饥饿培养条件下结肠癌HCT116细胞形态比较($\times 400$)。A: 无血清培养前HCT116细胞; B: 添加无外泌体血清培养前HCT116细胞; C: 无血清培养24 h后HCT116细胞; D: 添加无外泌体血清培养24 h后HCT116细胞。

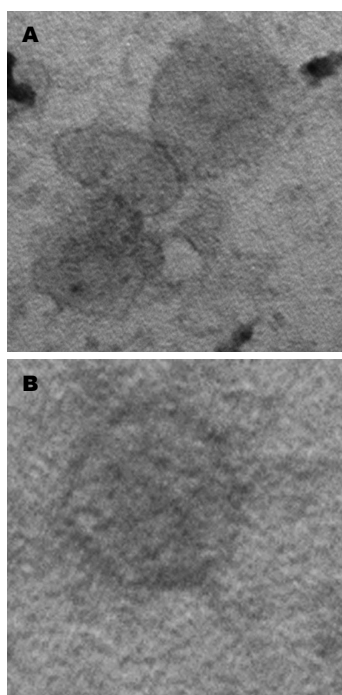


图 2 两种培养条件提取的外泌体形态电镜观察($\times 80000$)。A: 无血清培养条件下外泌体形态和大小; B: 添加无外泌体血清培养条件下外泌体形态和大小。负染法显示外泌体周边光滑, 呈圆形或椭圆形, 由脂质双分子层包裹, 大小在40–100 nm之间。

培养HCT116细胞系24 h。培养24 h后, 在普通光学显微镜下观察细胞形态, 发现在无血清培养的细胞大部分呈多角形的上皮样结构, 部分

细胞发生皱缩, 贴壁不牢, 另有部分细胞死亡。添加无外泌体血清的培养细胞呈多角形的上皮样结构, 贴壁及生长情况良好, 无细胞死亡现象(图1)。

2.2 外泌体形态电镜观察 透射电镜观察外泌体, 结果显示血清饥饿和非血清饥饿培养条件下分泌的外泌体形态相近, 均呈圆形或椭圆形, 由脂质双分子层包裹的小囊泡, 直径为40–100 nm。提示两种培养条件对外泌体的大小和形态无明显差别(图2)。

2.3 血清饥饿和非血清饥饿培养条件外泌体含量比较 相同数量的细胞分别经血清饥饿(无血清RPMI 1640)和非血清饥饿(无外泌体血清Exosome-depleted FBS/RPMI 1640)培养条件培养24 h后提取外泌体, 经NanoSight分析外泌体含量发现, 非血清饥饿组外泌体含量约为无血清培养组的6倍, 两组样本外泌体直径约为90 nm, 无差异, 与电镜结果一致(图3)。

2.4 外泌体标志分子检测 蛋白免疫印迹分析血清饥饿(无血清RPMI 1640)和非血清饥饿(无外泌体血清Exosome-depleted FBS/RPMI 1640)培养条件下提取的外泌体蛋白, 结果显示在分子量为70 kDa和40 kDa处均检测到外泌体标志分子HSP70和CD63, 提示两种培养条件提取的蛋白质均为外泌体(图4)。

应用要点

本文探究了一种更适合结肠癌外泌体提取的细胞培养方法-添加无外泌体血清, 此方法与血清饥饿方法相比外泌体分泌量增加, 其结构和特征不变, 为研究人员研究外泌体提供了更适合的细胞培养方法。

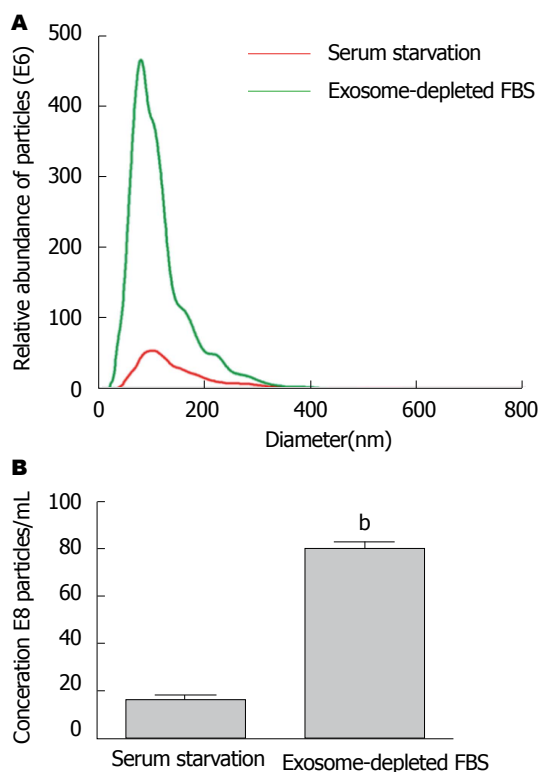


图3 两种培养条件外泌体分泌量的比较。A: 无血清和无外泌体血清两种培养方法分泌的外泌体的大小和数量分布图; B: 无血清和无外泌体血清两种培养方法分泌的外泌体的浓度统计柱状图。^b $P < 0.01$ vs Serum starvation组。

3 讨论

结肠癌是世界和我国常见恶性肿瘤之一, 发病率仅次于胃癌和食管癌^[9], 全世界每年大约有100万新发病例, 且发病率近年来仍呈现上升的趋势^[10]。在结直肠癌患者中, 25%在首次确诊时已发现存在肝转移, 另外25%在随后的病程中发生肝转移^[11]。转移作为恶性肿瘤的一个重要特征, 其与肿瘤微环境密切相关^[12]。

分泌蛋白是肿瘤微环境中细胞间主要的通讯分子^[13]。此外, 细胞还分泌膜囊泡等更复杂的结构, 其中就包括外泌体。外泌体是由细胞内吞系统中的晚期小体(late endosome)或多囊泡内体发源而来的, 直径介于40-100 nm之间, 呈多形性囊泡样的小体, 包括肿瘤细胞、干细胞、免疫细胞和神经细胞等均可分泌^[1]。外泌体的组成复杂, 可携带包括DNA、非编码RNA、蛋白质和脂质等多种功能信号分子^[14]。研究^[15,16]表明, 大多数外泌体中含有相同的蛋白质, 如膜转运和融合相关蛋白(Rab GTPase、Annexins、Flotillin等)、分子伴侣(HSP70和HSP90)、整合素和四跨膜蛋白超家族(CD63、CD9、CD81、CD82)等, 可以作为外泌体的标

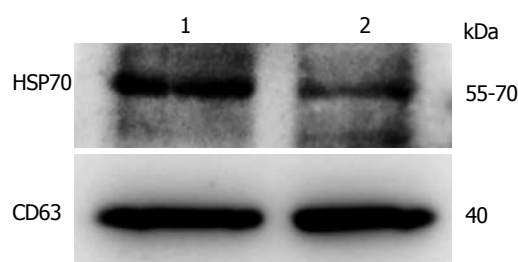


图4 外泌体标志蛋白的免疫印迹分析。添加无外泌体血清和无血清两种培养条件分别培养HCT116, 超速离心法提取外泌体, 50 μ g外泌体蛋白裂解液经10%的SDS-PAGE分离, 蛋白免疫印迹技术检测到外泌体的标志性蛋白HSP70和CD63。1: 添加无外泌体血清组; 2: 血清饥饿组。

志分子。这些携带包括DNA、蛋白质和脂质等多种功能成分的外泌体, 形成了一种全新的细胞间信息传递体系, 参与肿瘤细胞对其周围细胞的调控^[17], 影响细胞的生理状态并与多种疾病的发生发展密切相关^[18], 因此近年来人们对外泌体的研究兴趣逐年增加。外泌体可通过表面受体蛋白和具有生物活性的脂质配体激活细胞表面受体, 通过膜融合释放内含物以及内吞作用进入靶细胞等方式进行信息传递和交换, 调节细胞生理活动^[19]。例如, 胃癌细胞来源的外泌体能通过MAPK/ERK信号通路诱导Jurkat T细胞的凋亡^[20]。肿瘤来源或肿瘤相关的外泌体参与调控肿瘤发生发展的过程^[3,4], 其通过改变肿瘤微环境, 促进肿瘤血管新生和肿瘤转移, 以及直接作用于肿瘤细胞等途径, 影响肿瘤的进展^[21]。大量研究表明, 外泌体可以促进肿瘤转移, 调控肿瘤进展。随着肿瘤的生长外泌体被源源不断地释放进入肿瘤微环境^[22], 在癌症患者的体液中外泌体含量显著高于健康对照人群, 提示外泌体可能对肿瘤的发生发展起着重要作用。

目前外泌体的提取方法有离心法、密度梯度离心法、过滤离心法、色谱法和免疫磁珠法等, 但没有一种方法既能保证外泌体的含量和纯度, 又能保证其生物活性。离心法是外泌体常用的提取方法, 虽然得到的外泌体量多, 但纯度不足, 而且外泌体结构和大小有可能被改变。目前外泌体广泛应用的提取方法是超速离心法和纳米材料ExoQuick试剂提取法。其中, 超速离心法分离得到的外泌体纯度较高, 但前期准备工作繁杂, 耗时, 含量较低^[23]; 纳米材料ExoQuick提取法, 提取效率高, 省时, 但会含有杂蛋白, 方法各有利弊^[8]。在电子显微镜下, 外泌体呈现囊泡状结构。通常由于样品在

提取的过程中囊泡发生塌陷, 在低温电镜和扫描电镜下外泌体也呈杯状或瘪足球状^[24]。

为了更好地研究外泌体的生物学功能, 建立合适的培养体系十分必要。前期实验室在研究结肠癌外泌体时发现血清饥饿培养条件提取外泌体效率低, 耗时长, 结肠癌细胞系HCT116是研究人员常用的研究结直肠癌外泌体的细胞模型^[25,26], 故本文以HCT116为模型研究添加无外泌体血清培养条件和无血清培养对结肠癌外泌体分泌的影响, 为后续的相关研究奠定基础。当前外泌体的研究中, 普遍采取的方法是无血清培养基, 这种培养方法虽然避免了普通胎牛血清自身含有的外源性外泌体的干扰, 但血清饥饿环境缺少细胞生长所必需的生长因子, 导致细胞在培养过程中生理状态改变或部分死亡, 不能连续分泌外泌体, 与体内生理状态相却甚远。针对上述问题, 本研究尝试了在细胞培养基中添加一种商品化的去除外泌体血清并比较细胞经历血清饥饿与否对其外泌体分泌量和特性的影响, 探讨一种接近体内生理状态的最佳外泌体提取方法。

去除外泌体的血清去除了胎牛血清中外源性外泌体大小的囊泡、CD63阳性的牛来源的外泌体以及牛microRNAs等外源性特殊信号分子, 既满足了细胞正常生长所必需的培养条件, 又不会对要研究的外泌体产生干扰, 且比自己从传统血清中去除外泌体的方法更快捷、安全, 理论上更适合于细胞的培养和外泌体的提取。本实验用无外泌体血清和无血清两种培养条件培养结肠癌HCT116细胞, 比较了细胞生长和分泌外泌体情况。普通光学显微镜下观察培养24 h后细胞的生理状态, 无血清培养的细胞部分死亡, 且细胞形态改变; 无外泌体血清培养的细胞生长良好, 无死亡细胞。结果提示, 细胞经去除外泌体血清培养较血清饥饿条件细胞外泌体分泌量增加, 其结构和特征不变。说明无外泌体血清培养条件更有利于细胞的生长, 且可以连续培养, 从而缩短了实验周期。通过透射电镜观察外泌体的形态, 两种培养条件分泌的外泌体形态相近, 均呈圆形或椭圆形, 由脂质双分子层包裹的小囊泡, 直径为40-100 nm。说明添加无外泌体血清不影响外泌体的形态和大小。同时利用蛋白免疫印迹检测其标志蛋白HSP70和CD63, 均在理论分子量处有明显条带, 说明两种培养条件均可提取

到外泌体蛋白。相同的培养时间、细胞数量和培养基量, 添加无外泌体血清培养条件分泌的外泌体大约是无血清培养的6倍, 同时二者大小一致, 直径约为90 nm, 与电镜观察结果一致。

本研究通过实验证实了新培养条件的可行性, 该方法能够较好的保持细胞的生长状态, 外泌体的分泌可能更接近实际生长环境中的情况, 并显著提高外泌体的分泌量, 缩短了外泌体的提取周期, 为结肠癌来源外泌体的进一步研究奠定了基础。

■名词解释

无外泌体血清: 去除了胎牛血清中外源性外泌体大小的囊泡、CD63阳性的牛来源的外泌体以及牛microRNAs等外源性特殊信号分子的血清。

4 参考文献

- 1 Lässer C, Alikhani VS, Ekström K, Eldh M, Paredes PT, Bossios A, Sjöstrand M, Gabrielsson S, Lötvall J, Valadi H. Human saliva, plasma and breast milk exosomes contain RNA: uptake by macrophages. *J Transl Med* 2011; 9: 9 [PMID: 21235781 DOI: 10.1186/1479-5876-9-9]
- 2 Yang Y, Yang X, Yang Y, Zhu H, Chen X, Zhang H, Wang F, Qin Q, Cheng H, Sun X. Exosomes: A Promising Factor Involved in Cancer Hypoxic Microenvironments. *Curr Med Chem* 2015; 22: 4189-4195 [PMID: 26303174]
- 3 Krause M, Samoylenko A, Vainio SJ. Exosomes as renal inductive signals in health and disease, and their application as diagnostic markers and therapeutic agents. *Front Cell Dev Biol* 2015; 3: 65 [PMID: 26539435 DOI: 10.3389/fcell.2015.00065]
- 4 Zhang M, Zhang CG, Ding W. [Exosome in cancer diagnosis and treatment]. *Shengli Kexue Jinzhan* 2014; 45: 372-378 [PMID: 25764798]
- 5 Fan GC. Hypoxic exosomes promote angiogenesis. *Blood* 2014; 124: 3669-3670 [PMID: 25498451 DOI: 10.1182/blood-2014-10-607846]
- 6 Hannafon BN, Ding WQ. Intercellular communication by exosome-derived microRNAs in cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 14240-14269 [PMID: 23839094 DOI: 10.3390/ijms140714240]
- 7 Vella LJ. The emerging role of exosomes in epithelial-mesenchymal-transition in cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 361 [PMID: 25566500 DOI: 10.3389/fonc.2014.00361]
- 8 王仁峰, 耿振, 李朝阳, 鲍会静, 李雪, 周迪苏, 宋士伟, 刘运德. ExoQuick提取人血清外泌体方法改良及比较. *实用医学杂志* 2015; 31: 2458-2462
- 9 Evans JP, Sutton PA, Winiarski BK, Fenwick SW, Malik HZ, Vimalachandran D, Tweedle EM, Costello E, Palmer DH, Park BK, Kitteringham NR. From mice to men: Murine models of colorectal cancer for use in translational research. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015 Nov 1. [Epub ahead of print] [PMID: 26558688 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.009]
- 10 Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011; 343: d6617 [PMID: 22074852 DOI: 10.1136/bmj.d6617]
- 11 彭之磊, 杜祥. 结直肠癌循环肿瘤细胞的临床研究进展. *中国癌症杂志* 2009; 19: 548-551

■ 同行评价

本文设计较合理, 研究表明无外泌体血清培养条件较无血清培养更适合结肠癌外泌体的提取和研究.

- 12 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, Molina H, Kohsaka S, Di Giannatale A, Ceder S, Singh S, Williams C, Soplop N, Uryu K, Pharmed L, King T, Bojmar L, Davies AE, Ararso Y, Zhang T, Zhang H, Hernandez J, Weiss JM, Dumont-Cole VD, Kramer K, Wexler LH, Narendran A, Schwartz GK, Healey JH, Sandstrom P, Jørgen Labori K, Kure EH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, de Sousa M, Kaur S, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Brady MS, Fodstad O, Muller V, Pantel K, Minn AJ, Bissell MJ, Garcia BA, Kang Y, Rajasekhar VK, Ghajar CM, Matei I, Peinado H, Bromberg J, Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015; 527: 329-335 [PMID: 26524530 DOI: 10.1038/nature15756]
- 13 Lindoso RS, Sandim V, Collino F, Carvalho AB, Dias J, da Costa MR, Zingali RB, Vieyra A. Proteomics of cell-cell interactions in health and disease. *Proteomics* 2016; 16: 328-344 [PMID: 26552723 DOI: 10.1002/pmic.201500341]
- 14 Couzin J. Cell biology: The ins and outs of exosomes. *Science* 2005; 308: 1862-1863 [PMID: 15976285 DOI: 10.1126/science.308.5730.1862]
- 15 Aliotta JM. Tumor exosomes: a novel biomarker? *J Gastrointest Oncol* 2011; 2: 203-205 [PMID: 22811852 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.041]
- 16 Petersen SH, Odintsova E, Haigh TA, Rickinson AB, Taylor GS, Berditchevski F. The role of tetraspanin CD63 in antigen presentation via MHC class II. *Eur J Immunol* 2011; 41: 2556-2561 [PMID: 21660937 DOI: 10.1002/eji.201141438]
- 17 Øverbye A, Skotland T, Koehler CJ, Thiede B, Seierstad T, Berge V, Sandvig K, Llorente A. Identification of prostate cancer biomarkers in urinary exosomes. *Oncotarget* 2015; 6: 30357-30376 [PMID: 26196085 DOI: 10.18632/oncotarget.4851]
- 18 Coakley G, Maizels RM, Buck AH. Exosomes and Other Extracellular Vesicles: The New Communicators in Parasite Infections. *Trends Parasitol* 2015; 31: 477-489 [PMID: 26433251 DOI: 10.1016/j.pt.2015.06.009]
- 19 张敏, 张晨光, 丁卫. 外泌体及其在肿瘤诊疗中的意义. *生理科学进展* 2014; 45: 372-378
- 20 曲晶磊, 赵明芳, 曲秀娟, 侯科佐, 姜又红, 杨向红, 刘云鹏. MAPK/ERK信号通路在胃癌细胞来源的外来体诱导Jurkat T细胞凋亡中的作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1969-1973
- 21 Kumar B, Garcia M, Murakami JL, Chen CC. Exosome-mediated microenvironment dysregulation in leukemia. *Biochim Biophys Acta* 2015 Sep 15. [Epub ahead of print] [PMID: 26384870 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.09.017]
- 22 Smyth T, Kullberg M, Malik N, Smith-Jones P, Graner MW, Anchordoquy TJ. Biodistribution and delivery efficiency of unmodified tumor-derived exosomes. *J Control Release* 2015; 199: 145-155 [PMID: 25523519 DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.12.013]
- 23 Taylor DD. Isolation and molecular characterization of extracellular vesicles. *Methods* 2015; 87: 1-2 [PMID: 26262675 DOI: 10.1016/j.jymeth.2015.08.006]
- 24 Mathivanan S, Fahner CJ, Reid GE, Simpson RJ. ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: D1241-D1244 [PMID: 21989406 DOI: 10.1093/nar/gkr828]
- 25 Ragusa M, Statello L, Maugeri M, Barbagallo C, Passanisi R, Alhamdani MS, Li Destri G, Cappellani A, Barbagallo D, Scalia M, Valadi H, Hoheisel JD, Di Pietro C, Purrello M. Highly skewed distribution of miRNAs and proteins between colorectal cancer cells and their exosomes following Cetuximab treatment: biomolecular, genetic and translational implications. *Oncoscience* 2014; 1: 132-157 [PMID: 25594007]
- 26 Silva J, Garcia V, Rodriguez M, Compte M, Cisneros E, Veguillas P, Garcia JM, Dominguez G, Campos-Martin Y, Cuevas J, Peña C, Herrera M, Diaz R, Mohammed N, Bonilla F. Analysis of exosome release and its prognostic value in human colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51: 409-418 [PMID: 22420032]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



标准化碘浓度与胃癌组织中HER2表达的关系

郭丹丹, 刘洋, 高剑波, 王芳, 李佳音

郭丹丹, 刘洋, 高剑波, 王芳, 李佳音, 郑州大学第一附属医院放射科 河南省郑州市 450052

郭丹丹, 主要从事腹部影像学的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81271573

作者贡献分布: 本文由郭丹丹进行课题设计、参与研究过程、数据分析及论文写作; 刘洋参与课题设计及研究过程; 高剑波参与课题设计; 王芳与李佳音参与研究过程。

通讯作者: 高剑波, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院放射科。

cjr.gaojianbo@vip.163.com
电话: 0371-67967318

收稿日期: 2015-12-10

修回日期: 2015-12-18

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Correlation between normalized iodine concentration and HER2 protein expression in gastric cancer

Dan-Dan Guo, Yang Liu, Jian-Bo Gao, Fang Wang, Jia-Yin Li

Dan-Dan Guo, Yang Liu, Jian-Bo Gao, Fang Wang, Jia-Yin Li, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271573

Correspondence to: Jian-Bo Gao, Chief Physician, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. cjr.gaojianbo@vip.163.com

Received: 2015-12-10

Revised: 2015-12-18

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To evaluate the correlation of normalized iodine concentration with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein expression in gastric cancer, so as to evaluate the biological characteristics of tumors indirectly.

METHODS: Sixty-one patients with pathologically proven gastric cancer underwent dual-energy CT at our hospital. The iodine concentrations in the tumor parenchyma and aorta of the same axial slice during arterial and venous phases were measured, and then the normalized iodine concentration (NIC) was calculated. The correlation between NIC and HER2 expression was analyzed statistically.

RESULTS: HER2 protein expression was positive in 19 (31.15%) cases. The NICs in arterial and venous phases in the HER2 positive group were 0.298 ± 0.399 and 0.677 ± 0.868 , respectively, which were both higher than those in the HER2 negative group. The expression of HER2 was moderately correlated with NICs in the tumor parenchyma in the arterial and venous phases. The correlation coefficients were 0.772 and 0.788, respectively. The correlation in the venous phase was higher than that in the arterial phase.

CONCLUSION: The NIC in gastric cancer tissue has a correlation with HER2 protein expression, and the NIC can be used to evaluate the

背景资料

人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)与胃癌的生物学特性及预后密切相关, 标准化碘浓度可以间接评价肿瘤的生长、转移过程及分化程度。

同行评议者

任刚, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科

■ 研发前沿

目前关于HER2的检测局限于病理免疫组织化学, 术前用双能量CT成像技术测得的胃癌组织标准化碘浓度(normalized iodine concentration, NIC)能够间接反映HER2的表达情况。

biological characteristics of tumors.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Normalized iodine concentration; Tomography; X-ray computed; Human epidermal growth factor receptor 2; Gastric cancer

Guo DD, Liu Y, Gao JB, Wang F, Li JY. Correlation between normalized iodine concentration and HER2 protein expression in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 573-578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/573.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.573>

摘要

目的: 探讨标准化碘浓度与胃癌人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达的相关性, 从而间接评价胃癌的生物学特性。

方法: 回顾性分析61例郑州大学第一附属医院胃癌患者的双能量CT扫描资料, 分别测量动、静脉期病灶及同层主动脉的碘浓度, 计算标准化碘浓度(normalized iodine concentration, NIC). 应用免疫组织化学方法检测胃癌中HER2的表达, 用统计学方法分析NIC与HER2的相关性。

结果: 19例(31.15%)患者HER2表达阳性。HER2阳性组的动、静脉期的NIC分别为 0.298 ± 0.399 、 0.677 ± 0.868 , 均高于阴性组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$); 动、静脉期的胃癌组织NIC与HER2呈中度正相关, 相关系数分别为0.772、0.788; 静脉期的相关性高于动脉期。

结论: 胃癌组织的NIC与胃癌病灶中的HER2的表达具有一定的相关性, 能较好的评估胃癌的生物学特性。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 标准化碘浓度; 体层摄影术; X线计算机; 人表皮生长因子受体2; 胃肿瘤

核心提示: 标准化碘浓度和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)都可反映肿瘤的血供情况, 本研究中标准化碘浓度与胃癌HER2表达呈中度相关, 术前计算病灶的标准化碘浓度可以间接评价胃癌的生物学特性。

郭丹丹, 刘洋, 高剑波, 王芳, 李佳音. 标准化碘浓度与胃癌组织中HER2表达的关系. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 573-578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/573.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.573>

0 引言

胃癌病死率占我国恶性肿瘤死亡的首位^[1], 胃癌的预后与多个因素相关。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是胃癌预后的一个指标, 其过表达与胃癌的分化程度、淋巴结的状态、静脉浸润等有关^[2], 是临床上使用分子靶向药物曲妥珠单抗的重要依据^[3]。功能CT在胃癌中的应用越来越广泛, 双源CT双能量扫描成像所测得的标准化碘浓度(normalized iodine concentration, NIC)有助于鉴别胃癌的分化程度及周围淋巴结的性质, 能有效提高术前临床分期的准确性和更准确的评估预后^[4]。但目前关于胃癌组织NIC与HER2表达之间的研究较少, 二者之间的相关性仍未明确。本研究将探讨胃癌组织NIC与HER2表达的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2014-11/2015-06在郑州大学第一附属医院行手术治疗且病理结果行HER2免疫组织化学检测的61例胃癌患者, 其中男41例, 女20例, 年龄23-76岁, 中位年龄56岁。所有患者均于术前1 wk行双源CT(SOMATOM Definition Flash CT, 德国西门子公司炫速双源CT)上腹部双能量扫描。入选标准: (1)心肝肾功能正常, 无碘剂过敏史; (2)均为首次治疗, 手术前未接受任何放化疗及靶向治疗; (3)术后病理证实, 临床随访资料完整; (4)CT图像清晰, 胃充盈良好, 病灶显示好; (5)检查前均获知情同意并签署知情同意书。排除标准: (1)对山莨菪碱(654-2)和/或碘剂过敏以及禁忌使用的患者(如青光眼、前列腺增生等); (2)伴有严重心肝肾功能障碍以及甲状腺毒症者; (3)CT图像质量差或胃充盈差而无法清晰显示病灶。

1.2 方法

1.2.1 扫描: 检查前向患者及其家属说明扫描时及扫描后的注意事项, 并进行呼吸屏气训练。检查前禁食8-12 h; 检查前10-15 min一次性饮水1000-1500 mL充盈胃腔并肌肉注射山莨菪碱20 mg; 捆绑腹带减少呼吸伪影。扫描范围:

■ 相关报道

研究表明胃癌多层螺旋CT(multislices helical computed tomography, MSCT)的静脉期CT值与胃癌组织中HER2的表达具有相关性; 但常规MSCT增强扫描, 由于感兴趣区(region of interest, ROI)的大小、位置及肿瘤的大小不同, 测定的值就不同, 而双能量CT只需在放一个ROI即可测量病灶的强化程度。

表 1 61例胃癌组织NIC与HER2相关性分析

HER2	动脉期					静脉期				
	NIC	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	NIC	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
阴性	0.138 ± 0.057	-11.004	0.000	0.772	0.000	0.383 ± 0.087	-12.200	0.000	0.788	0.000
阳性	0.298 ± 0.040					0.677 ± 0.087				

NIC: 标准化碘浓度; HER2: 人表皮生长因子受体2.

■ 创新亮点

标准化碘浓度与肿瘤的摄碘程度有关,能够反映肿瘤的血供情况,HER2能够促进肿瘤血管的生成,因此标准化碘浓度能够间接反映HER2的表达情况.

膈顶至肝脏下缘. 常规行CT定位扫描及平扫后, 采用双源高压注射器经右侧肘前静脉以4 mL/s速率按照1.5 mL/kg的量注射欧乃派克(药物浓度为350 mg/mL), 然后以相同速度注射生理盐水20 mL, 延迟35 s, 行动脉期双能量扫描, 延迟55 s, 行静脉期双能量扫描; 扫描参数: A球: 管电压140 kV, 有效电流126 mAs; B球: 管电压100 kV, 有效电流155 mAs; 按照50%的140 kV数据与50%的100 kV数据比率, 最后融合成120 kV的图像.

1.2.2 图像分析与数据测量: 将数据传至后处理工作站(Syngo mmwpVE31A), 分别将动脉期和静脉期双能量扫描数据调入Dual-Energy软件内, 然后应用程序内的Liver VNC处理器分别测量动、静脉期胃癌组织碘浓度及感兴趣区的同层主动脉碘浓度. 将增强后胃癌组织碘浓度与同期主动脉碘浓度的比值作为NIC.

感兴趣区(region of interest, ROI)选择: 形状为圆形, 需避开囊变坏死及钙化区. 每位患者同层病灶ROI需测量3次然后取平均值, 同层ROI大小保持一致. 主动脉ROI测量2次取平均值.

1.2.3 病理分析: 选取适当癌组织, 通过免疫组织化学染色的方法检测癌组织中的HER2表达情况. 评分标准: (1)0: 胞膜无染色或者<10%肿瘤细胞膜染色; (2)1+: ≥10%肿瘤细胞微弱或隐约可见膜染色, 仅有部分细胞膜染色; (3)2+: ≥10%肿瘤细胞有弱到中度的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色; (4)3+: ≥10%肿瘤细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色. 由2位经验丰富的病理科医生检测HER2的表达程度. 0和1+为阴性, 2+为意义不确定, 3+为阳性. 对于HER2结果为2+的病例再使用Fish方法进行检测, 结果3+的为阳性^[5].

统计学处理 应用SPSS21.0软件进行分析, 计量资料采用mean±SD表示, 两组数据符合正态分布及方差齐性采用*t*检验; 胃癌组织NIC

与HER2之间采用Spearman非参数相关分析, $|r| \geq 0.8$ 为高度相关, $0.5 \leq |r| < 0.8$ 为中度相关, $0.3 \leq |r| < 0.5$ 为低度相关, $|r| < 0.3$ 为极弱相关. 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

所有患者HER2阴性者42例, HER2阳性者19例, HER2表达阳性率为31.15%.

按照统计学方法分析所测得的动脉期及静脉期胃癌组织的NIC得出: HER2阳性组的动脉期及静脉期胃癌组织的NIC分别为0.298 ± 0.399、0.677 ± 0.868, HER2阴性组的动脉期及静脉期胃癌组织的NIC分别为0.138 ± 0.057、0.383 ± 0.087, HER2阳性组NIC均高于阴性组, 且差异具有统计学意义($P = 0.000$). 动、静脉期的NIC与HER2中度正相关, 相关系数分别为0.772、0.788; 静脉期NIC与HER2的相关性高于动脉期(表1, 图1, 2).

3 讨论

胃癌是一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤, 其生物学特征复杂, 据统计, 约80%的患者在临床确诊时已存在转移^[6], 预后较差. 胃癌患者的预后与分期、病理分级密切相关, 术前准确评价其肿瘤的生物学特征为制定联合治疗方案、判断患者预后、预测术后复发等提供重要的信息^[7].

MDCT作为胃癌治疗前常规的检查手段, 既可评价胃癌组织的大小、位置、血供、浸润深度、周围淋巴结转移, 判断TNM分期; 又可初步判断其病理分化类型^[8], 但是MDCT不能很好地反映病灶的新生血管情况. 双能量CT组织分辨率高^[9,10], 可在产生的碘图上直接测量病灶的碘基值, 计算标准化碘浓度, 反映病灶的摄碘程度, 从而可以更直接的反映肿瘤血管的生成及侵袭性. 有研究^[11,12]表明肿瘤的摄碘程度与肿瘤的血管关系密切, 从而可用来间

应用要点

术前将双能量CT成像测得的胃癌组织NIC与胃镜活检结果结合起来, 将能更加准确的评价肿瘤的生物学特征。

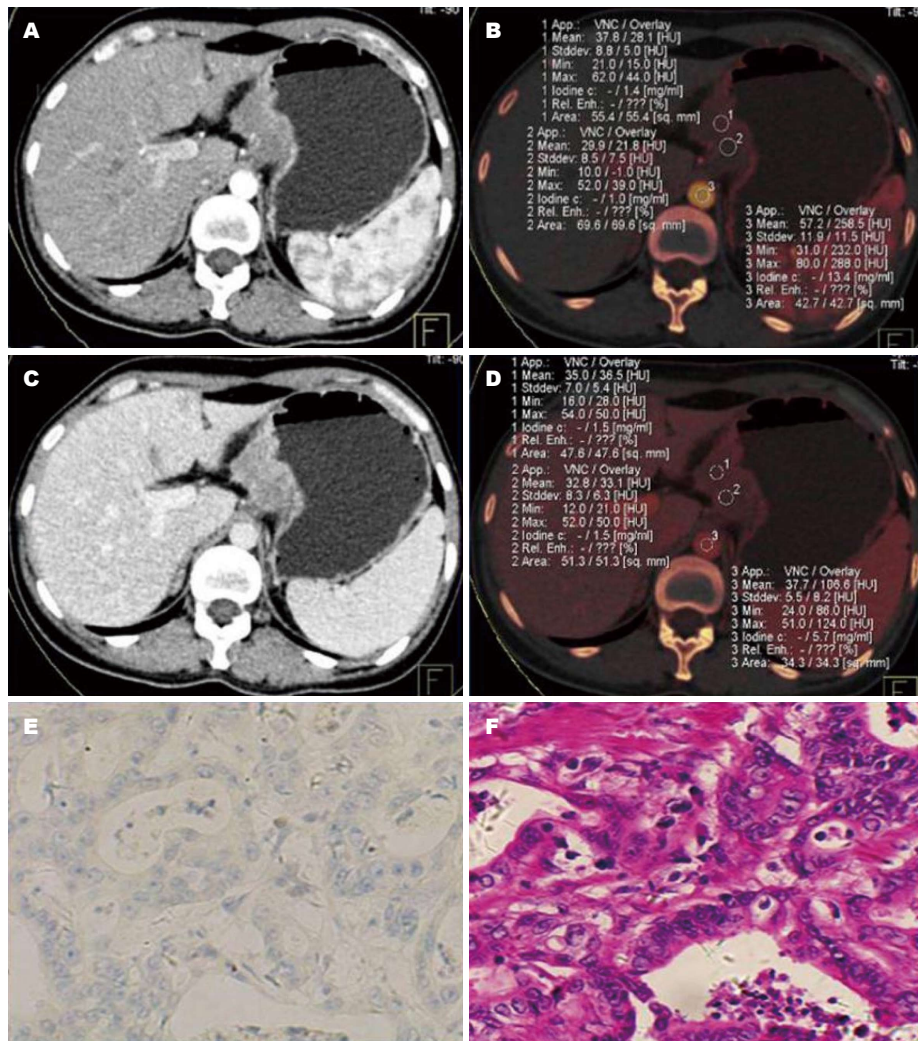


图1 患者, 女, 39岁, 胃小弯侧低分化腺癌。A: 动脉期示病灶不均匀强化; B: 动脉期测量病灶碘浓度及同层主动脉碘浓度分别为1.20 mg/mL和13.4 mg/mL, 计算出NIC为0.09; C: 静脉期示病灶不均匀强化; D: 静脉期测量病灶碘浓度及同层主动脉碘浓度分别为1.50 mg/mL和5.70 mg/mL, 计算出NIC为0.26; E: 免疫组织化学($\times 400$)HER2(0); F: 病理图示胃小弯侧低分化腺癌(HE $\times 400$)。NIC: 标准化碘浓度; HER2: 人表皮生长因子受体2。

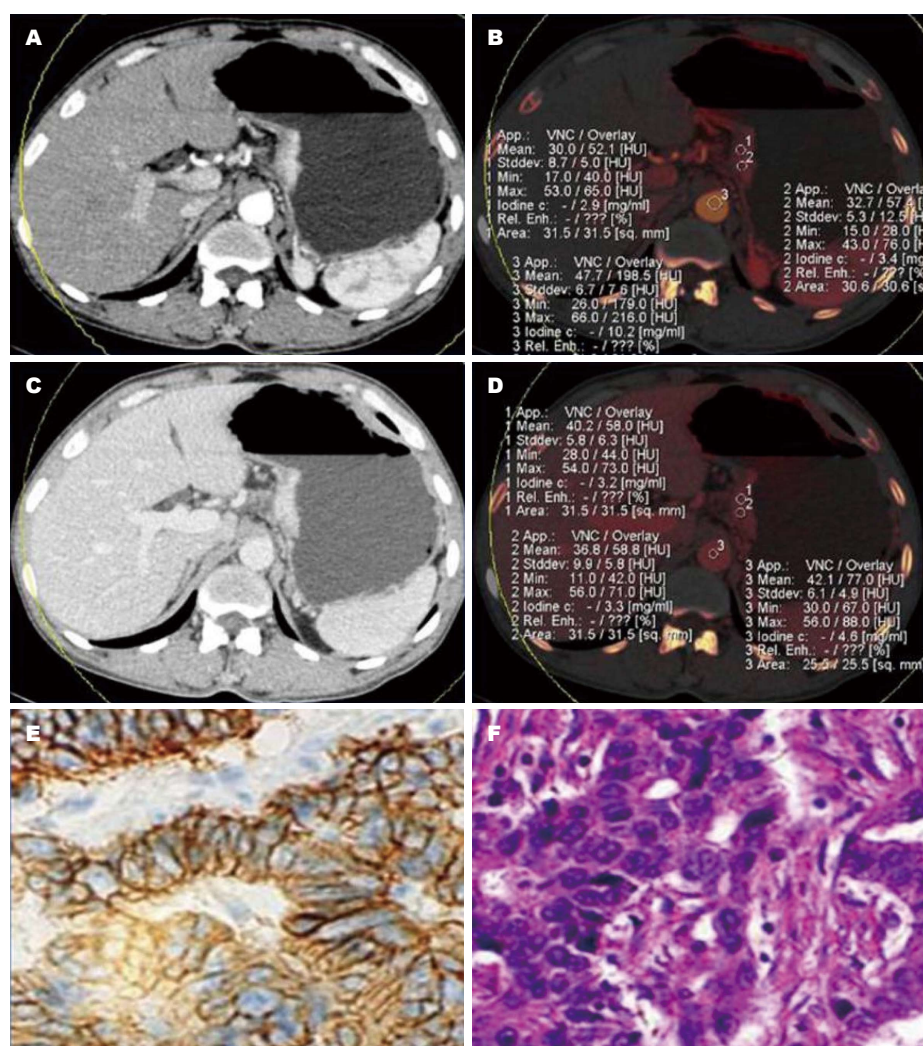
接评价肿瘤的生长、转移过程及分化程度等。

HER2与胃癌的生物学特性及预后密切相关, 是其肿瘤细胞的标志性分子靶点之一^[13], 最近一项纳入了5290例病例的Meta分析提示: HER2的过表达与胃癌的Borrmann分型、Lauren分型、肿瘤的分化程度、淋巴结的状态、静脉的浸润等有关^[2]。其检测已经被纳入新的临床治疗指南。2014年第4版日本“胃癌治疗指南”指出: 对于HER2阳性的胃癌患者推荐用含曲妥珠单抗疗法。本研究按照HER2改良评分标准进行分组, 3+定义为过表达即阳性, HER2的阳性表达率为31.15%, 这与以往研究^[14]中HER2在胃癌中的阳性表达率为8.2%-53.4%相一致。

HER2在血管生成因子诱导的血管生成中

发挥着重要作用^[15], 其通过上调血管内皮生长因子, 促进肿瘤血管的生成^[16]。因此, 术前判断胃癌组织的血管生成情况不论对治疗策略还是预后评估都是极其重要的。

本研究将胃癌组织NIC与HER2的表达进行相关性分析, 结果显示: HER2阳性组的动、静脉期的NIC均高于阴性组; 动、静脉期的NIC与HER2中度正相关, 另外静脉期胃癌组织的NIC与HER2的相关性高于动脉期。由此可见, 胃癌组织的NIC能较好的反映肿瘤内部血管的生成情况, 能较好的对肿瘤的生物学特性进行评估。主要是因为血管的生长速度与肿瘤的恶性程度密切相关, 恶性程度越高, 肿瘤血管的生成就越迅速, 微血管密度就越高, 肿瘤的血供就越丰富, 肿瘤的摄碘程度就越高, 肿



■名词解释
 标准化碘浓度 (NIC): 病灶内测得的碘基值与同层面腹主动脉测得的碘基值的比值。

图 2 患者,男,45岁,胃小弯侧低分化腺癌。A:动脉期示病灶不均匀强化;B:动脉期测量病灶碘浓度及同层主动脉碘浓度分别为2.35 mg/mL和12.60 mg/mL,计算出NIC为0.19;C:静脉期示病灶不均匀强化;D:静脉期测量病灶碘浓度及同层主动脉碘浓度分别为1.65 mg/mL和4.30 mg/mL,计算出NIC为0.38;E:免疫组织化学($\times 400$)HER2(3+);F:病理图示胃小弯侧低分化腺癌(HE $\times 400$)。NIC: 标准化碘浓度;HER2: 人表皮生长因子受体2。

瘤的标准化碘浓度就越高^[11]。胃癌肿瘤组织主要起源于毛细血管网丰富的腺体组织,主要是动脉供血,但是造影剂在动脉血管中的停留时间短,在毛细血管网和静脉内停留时间长且集中,即静脉期NIC较高,静脉期的胃癌组织NIC与HER2表达的相关性高于动脉期。肿瘤静脉期的NIC能更加宏观的反映肿瘤血管生成情况,与既往研究结果^[17]一致。

目前对肿瘤新生血管的评估主要通过对组织标本进行免疫组织化学染色的方法,该方法通过活检或术后所取得的标本,具有一定的创伤性和不可重复性,同时缺乏在术前对治疗方案和预后情况的预见性。同时胃癌HER2检测指南指出:原发病灶的手术切除标本最适宜进行HER2检测,建议原发病灶的胃镜活检标

本取6-8块,以获得足够的癌组织,如果病灶较小,将无法得到可靠的结果。因此术前将双能量CT成像测得的胃癌组织NIC与胃镜活检结果结合起来,将能更加准确的评价肿瘤的生物化学特征。

但是,本研究存在一些不足之处:(1)回顾性分析的方法降低了结果的证据级别,需要进行前瞻性研究来进一步确认;(2)入选的对象为术前评估后认为可以直接接受手术治疗的患者,对于失去手术指征的患者而言,研究结果缺乏代表性。这些都是需要进一步研究的方向。

4 参考文献

- 1 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. 中华肿瘤杂志

■ 同行评价

本文NIC是双能量CT特有的参数,有效的反映了肿瘤的血供,与促进肿瘤血管生成的HER2进行了相关性研究,具有一定的创新性,从分子生物学方面解释了肿瘤的影像学表现。

- 2004; 26: 4-9
- 2 Liang JW, Zhang JJ, Zhang T, Zheng ZC. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumour Biol* 2014; 35: 4849-4858 [PMID: 24449506 DOI: 10.1007/s13277-014-1636-3]
- 3 Sekaran A, Kandagaddala RS, Darisetty S, Lakhtakia S, Ayyagari S, Rao GV, Rebala P, Reddy DB, Reddy DN. HER2 expression in gastric cancer in Indian population--an immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization study. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31: 106-110 [PMID: 22760626 DOI: 10.1007/s12664-012-0214-0]
- 4 王芳, 高剑波, 梁盼. 标准化碘浓度在胃癌分化程度鉴别及淋巴结性质判定中的价值. *放射学实践* 2014; 9: 1012-1015
- 5 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]
- 6 Kim JH, Eun HW, Hong SS, Kim YJ, Han JK, Choi BI. Gastric cancer detection using MDCT compared with 2D axial CT: diagnostic accuracy of three different reconstruction techniques. *Abdom Imaging* 2012; 37: 541-548 [PMID: 22080389 DOI: 10.1007/s00261-011-9823-9]
- 7 刘洋, 高剑波, 岳松伟, 刘甲, 高献争, 郑琰, 张燕丽. CT强化率、灌注参数与胃癌病灶中HER2表达的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 426-431
- 8 陈丽红, 薛蕴菁, 段青, 孙斌. CT能谱成像定量评估胃癌分化程度. *中国医学影像技术* 2013; 29: 225-229
- 9 Fletcher JG, Takahashi N, Hartman R, Guimaraes L, Huprich JE, Hough DM, Yu L, McCollough CH. Dual-energy and dual-source CT: is there a role in the abdomen and pelvis? *Radiol Clin North Am* 2009; 47: 41-57 [PMID: 19195533 DOI: 10.1016/j.rcl.2008.10.003]
- 10 Coursey CA, Nelson RC, Boll DT, Paulson EK, Ho LM, Neville AM, Marin D, Gupta RT, Schindera ST. Dual-energy multidetector CT: how does it work, what can it tell us, and when can we use it in abdominopelvic imaging? *Radiographics* 2010; 30: 1037-1055 [PMID: 20631367 DOI: 10.1148/rgr.304095175]
- 11 万娅敏. 双能量CT对胃癌患者术前病理分级及分期的临床研究. 郑州: 郑州大学, 2014
- 12 Wang YD, Wu P, Mao JD, Huang H, Zhang F. Relationship between vascular invasion and microvessel density and micrometastasis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6269-6273 [PMID: 18069772]
- 13 Mrklic I, Bendic A, Kunac N, Bezic J, Forempoher G, Durdov MG, Karaman I, Prusac IK, Pisac VP, Vilovic K, Tomic S. Her-2/neu assessment for gastric carcinoma: validation of scoring system. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 300-303 [PMID: 22260838 DOI: 10.5754/hge10776]
- 14 Abrahão-Machado LF, Jácome AA, Wohnrath DR, dos Santos JS, Carneseca EC, Fregnani JH, Scapulatempo-Neto C. HER2 in gastric cancer: comparative analysis of three different antibodies using whole-tissue sections and tissue microarrays. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6438-6446 [PMID: 24151362 DOI: 10.3748/wjg.v19.i38.6438]
- 15 Hsu JT, Chen TC, Tseng JH, Chiu CT, Liu KH, Yeh CN, Hwang TL, Jan YY, Yeh TS. Impact of HER-2 overexpression/amplification on the prognosis of gastric cancer patients undergoing resection: a single-center study of 1,036 patients. *Oncologist* 2011; 16: 1706-1713 [PMID: 22143936 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0199]
- 16 Blind C, Koepenik A, Pacyna-Gengelbach M, Fernahl G, Deutschmann N, Dietel M, Krenn V, Petersen I. Antigenicity testing by immunohistochemistry after tissue oxidation. *J Clin Pathol* 2008; 61: 79-83 [PMID: 17412873]
- 17 刘洋, 高剑波, 岳松伟, 梁盼, 高献争, 肖慧娟. 胃癌MSCT表现与HER2基因表达情况的相关性研究. *实用放射学杂志* 2015; 31: 427-430

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



延长聚乙二醇干扰素疗程对普通干扰素治疗无应答的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效

陈茹, 郭静静, 刘涛, 段建平

陈茹, 郭静静, 刘涛, 段建平, 青岛市第六人民医院肝病科
山东省青岛市 266033

陈茹, 副教授, 副主任医师, 主要从事肝病方面的研究。

作者贡献分布: 本文的主要实验、临床资料整理、数据分析、文章起草由陈茹完成; 病例选择、样本取材由郭静静、刘涛及段建平完成; 课题设计、文章修改与审阅由段建平完成。

通讯作者: 段建平, 副主任医师, 266033, 山东省青岛市抚顺路9号, 青岛市第六人民医院肝病科. crs188@163.com

收稿日期: 2015-12-02

修回日期: 2015-12-20

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Efficacy of prolonged pegylated interferon α -2a treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with no response to ordinary interferon therapy

Ru Chen, Jing-Jing Guo, Tao Liu, Jian-Ping Duan

Ru Chen, Jing-Jing Guo, Tao Liu, Jian-Ping Duan, Department of Hepatology, the Sixth People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266033, Shandong Province, China

Correspondence to: Jian-Ping Duan, Associate Chief Physician, Department of Hepatology, the Sixth People's Hospital of Qingdao, 9 Fushun Road, Qingdao 266033, Shandong Province, China. crs188@163.com

Received: 2015-12-02

Revised: 2015-12-20

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of prolonged

pegylated interferon α -2a treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B patients who failed ordinary interferon therapy.

METHODS: Twenty-seven HBeAg positive chronic hepatitis B patients who failed ordinary interferon treatment were treated with pegylated interferon α -2a for 72 wk (group A), and 31 patients who failed ordinary interferon treatment were treated with pegylated interferon α -2a for 48 wk (group B). The patients were followed for 24 wk after treatment. HBsAg, HBeAg, anti HBe, HBV DNA and liver function were detected.

RESULTS: At the end of the treatment, HBsAg negative conversion rate, HBV DNA negative conversion rate, and HBeAg seroconversion rate were significantly higher in group A than in group B (14.8% vs 6.5%, $P < 0.05$; 66.7% vs 45.1%, $P < 0.05$; 48.1% vs 29.0%, $P < 0.05$). At the end of treatment of 24 wk of follow-up, HBsAg negative conversion rate, HBV DNA negative conversion rate, and HBeAg seroconversion rate were also significantly higher in group A than in group B (18.5% vs 6.5%, $P < 0.05$; 70.4% vs 38.7%, $P < 0.05$; 55.6% vs 32.2%, $P < 0.05$). The recovery rate of ALT in group A was higher than that of group B, but there was no statistical significance between the two groups.

CONCLUSION: Prolonged treatment can improve efficacy in HBeAg positive chronic hepatitis B who failed interferon therapy.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

慢性乙型肝炎 (chronic viral hepatitis B, CHB) 是我国临床上常见的传染性疾病, 是引起肝细胞癌和肝硬化的主要病因之一, 积极开展抗病毒治疗是阻断抑制乙型肝炎病程的关键措施, 很多患者仍选用普通IFN, 因而也造成了较多治疗不理想的患者, 需要大家重视。

■同行评议者

卡世全, 副主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

■ 研发前沿

全球CHB发病率及病死率高, 干扰素 α -2a(interferon α -2a, IFN α -2a)抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)治疗应答率仍较低, IFN抗HBV的作用机制及引起IFN治疗无应答的内在机制尚未完全明确。有研究认为, IFN的抗病毒作用和疗程有关, 疗程越长, 病毒的抑制与清除作用越明显, 分析原因可能是长疗程IFN通过持久抑制HBV, 保护新生肝细胞不受感染。

Key Words: Chronic hepatitis B; HBeAg positive; Pegylated interferon α -2a; Failed ordinary interferon therapy

Chen R, Guo JJ, Liu T, Duan JP. Efficacy of prolonged pegylated interferon α -2a treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with no response to ordinary interferon therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 579-582 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/579.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.579>

摘要

目的: 观察研究延长聚乙二醇干扰素 α -2a (polyethylene glycol interferon α -2a, PEG-IFN α -2a)疗程对普通IFN治疗无应答的HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者的疗效。

方法: A组27例为普通IFN治疗无应答的HBeAg阳性CHB患者, 采用PEG-IFN α -2a治疗, 疗程72 wk。B组31例患者为普通IFN治疗失败的HBeAg阳性CHB患者, 采用PEG-IFN α -2a治疗观察, 疗程48 wk。治疗结束随访24 wk。检测HBsAg和HBeAg、抗-HBe、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA及肝功能。

结果: 在治疗结束时, A组HBsAg阴转率、血清转换率、HBV DNA阴转率分别高于B组(14.8% vs 6.5%, 48.1% vs 29.0%, 66.7% vs 45.1%, $P<0.05$), 差异有统计学意义。在治疗结束随访24 wk时, A组HBsAg阴转率、HBV DNA阴转率、HBeAg血清阴转率均高于B组(18.5% vs 6.5%, 70.4% vs 38.7%, 55.6% vs 32.2%, $P<0.05$), 差异有统计学意义, A组ALT复常率高于B组, 但两者差异无统计学意义。

结论: 延长PEG-IFN α -2a治疗疗程可以在普通IFN治疗无应答的HBeAg阳性CHB患者身上取得较好疗效, 能帮助更多的患者获得理想的治疗终点。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性乙型肝炎; HBeAg阳性; 长效干扰素 α -2a; 普通干扰素治疗无应答

核心提示: 以早期应答判断疗效, 指导治疗方案并不是唯一的最佳选择, 因此不能放弃国产干扰素(interferon, IFN)治疗不理想的患者, 我们改用长效IFN并延长疗程治疗, 取得了较好的疗效。

陈茹, 郭静静, 刘涛, 段建平. 延长聚乙二醇干扰素疗程对普通干扰素治疗无应答的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 579-582 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/579.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.579>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)是我国临床上常见的传染性疾病, 是引起肝细胞癌和肝硬化的主要病因之一, 积极开展抗病毒治疗是阻断抑制乙型肝炎病程的关键措施^[1,2]。因为核苷类药物有疗程长、易产生耐药性等不确定因素^[3], 很多患者尤其是年轻患者选用干扰素(interferon, IFN)抗病毒的较多, 虽然已经确定长效IFN疗效确优于普通IFN, 但因为经济原因目前很多患者仍选用普通IFN, 因而也造成了较多治疗不理想的患者, 此类患者中有些选用了核苷类药物, 有些仍不愿长期服药, 对这类患者我们进行了换用长效IFN治疗和换用长效IFN后延长疗程的治疗对比, 临床总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2008-01/2012-01在青岛市第六人民医院住院和门诊就诊的CHB患者58例, 男性43例, 女性15例, 均为用普通IFN 24 wk乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA无下降或下降小于2个log值, 判断治疗无应答的患者。年龄17-45岁, 平均年龄35.1岁。诊断符合我国《慢性乙型肝炎防治指南》(2010年版)的标准^[4]。排除肝硬化、肝癌、脂肪肝、药物性肝损害及HBV以外的其他肝炎病毒感染, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗: A组27例患者应用聚乙二醇干扰素 α -2a(polyethylene glycol interferon α -2a, PEG-IFN α -2a)(派罗欣, 瑞士罗氏制药公司, 180 μ g $\times$ 1支), 1次/wk, 皮下注射, 治疗72 wk, B组31例患者应用PEG-IFN α -2a(派罗欣, 瑞士罗氏制药公司, 180 μ g $\times$ 1支), 1次/wk, 皮下注射, 治疗48 wk。两组患者均口服水飞蓟宾保肝。定期检查肝功能, 乙型肝炎病毒标志物, HBV DNA定量, 血、尿常规, 随时记录主要临床症状、体征及不良反应情况。停药后随访24 wk。

1.2.2 检测: 采用电化学发光法定量检测HBsAg

■ 创新盘点

对IFN治疗应答欠佳的患者, 多数意见是换用核苷类似物, 但核苷类似物有疗程长、耐药率高、停药困难等缺点, 所以本文选用长效IFN治疗以期达到定期疗效。

表 1 两组患者基线水平比较

分组	n	男性[n(%)]	体质量(kg)	HBV DNA(log10 IU/mL)	ALT(U/L)
A组	27	20(74.07)	66.79 ± 10.39	5.80 ± 1.30	180.90 ± 80.30
B组	31	23(74.19)	60.21 ± 11.01	6.10 ± 1.20	204.20 ± 96.10

ALT: 谷丙转氨酶。

表 2 治疗结束时和结束24 wk时疗效比较 n(%)

分组	n	时间	HBsAg转阴	HBV DNA转阴	HBeAg血清转换	ALT复常
A组	27	治疗结束	4(14.8)	18(66.7)	13(48.1)	24(88.9)
		结束后24 wk	5(18.5)	19(70.4)	15(55.6)	24(88.9)
B组	31	治疗结束	2(6.5)	14(45.1)	9(29.0)	25(80.6)
		结束后24 wk	2(6.5)	12(38.7)	10(32.2)	23(74.2)

ALT: 谷丙转氨酶。

和HBeAg、抗-HBe(罗氏公司); 采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测HBV DNA(湖南圣湘生物有限公司); 采用速率法检测ALT(罗氏公司)。

统计学处理 应用SPSS17.0软件对数据进行处理, 计量资料采用mean±SD表示, 同一指标的多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用配对t检验, 计数资料用例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入组病例基本情况 A组27例, B组31例, 两组在年龄、性别、用药史及基线时病毒载量和谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)等方面比较($P>0.05$), 差异均无统计学意义(表1)。

2.2 治疗结束及随访24 wk时疗效比较 在治疗结束时, A组患者HBsAg阴转率、HBeAg血清转换率、HBV DNA阴转率均显著高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$), ALT复常率无明显差异。在治疗结束后随访24 wk时, B组患者疗效显著优于A组($P<0.05$), ALT复常率无明显差异(表2)。

2.3 不良反应 A组有3例、B组有5例患者因白细胞一过性降低而短期应用粒细胞集落刺激因子, 无患者减量或停用PEG-IFN α -2a治疗。

3 讨论

CHB是由乙型肝炎病毒感染引起的我国二类

传染性疾病, 乙型肝炎病毒是一种DNA病毒, 仅对人以及猩猩有易感性, 病毒本身对肝细胞无明显的直接损害, 是由于其在肝内不断的繁殖最终诱发肝细胞的免疫反应及免疫损伤。据调查研究表明, 乙型肝炎病毒是最容易变异的病毒之一, 这也造成了该病的治疗难点。

CHB患者的HBsAg清除被认为是最佳治疗终点。NA类药物治疗可抑制HBV DNA复制, 但治疗期间HBsAg转阴率较低(治疗1年约为0%-3%)且停药后常出现病毒学复发^[5]。目前国内外学者比较公认IFN是治疗CHB的首选, 而且又是有效药物之一^[6]。IFN是机体免疫细胞产生的一种细胞因子, 具有抗病毒、抗细胞增殖和免疫调节等生物活性, 通过细胞表面受体作用, 诱导细胞产生抗病毒蛋白、细胞因子, 增强巨噬细胞、自然杀伤细胞和细胞毒性T淋巴细胞活力, 具有免疫调节和抗病毒双重作用^[7]。他能抑制病毒DNA复制、降解病毒RNA、抑制病毒蛋白的合成、转运和成熟病毒的分泌等^[8]。与普通IFN相比, PEG-IFN是IFN与蛋白修饰剂PEG结合而成^[9], 可使其免受蛋白酶的水解, 从而提高IFN的生物活性, 血清半衰期增加了大约10倍, 同时封闭了一些IFN抗原位点, 降低了免疫原性, 减少了IFN抗体的产生^[10], 所以他的抗病毒疗效远远大于普通IFN^[11,12], 有研究^[13]认为, IFN的抗病毒作用和疗程有关, 疗程越长, 病毒的抑制与清除作用越明显, 分析原因可能是肝内病毒共价闭环状DNA(cccDNA)是乙型肝炎复发的根源, 目

应用要点

本文对IFN治疗应答欠佳的患者, 改用长效IFN并延长疗程治疗, 取得了较好的疗效, 为这部分患者的治疗提供了一种可行的方法。

■同行评价

本文设计较科学, 数据分析合理, 结果较为客观, 对临床有一定指导意义和实用价值。

前任何药物均对其无效, 他只能随肝细胞的不断更新才有可能逐步清除和杀灭病毒。长疗程IFN通过持久抑制HBV, 保护新生肝细胞不受感染, 有可能耗竭患者肝细胞核内的HBV cccDNA, 从而长期维持抗病毒疗效的作用。

经过多年的临床研究^[14-16]发现, 延长PEG-IFN α -2a疗程治疗HBeAg阳性CHB患者更有可能在治疗结束后维持良好的病毒学和生物化学应答, 减少疾病复发, 以改善远期预后, 这些都是初始即选用PEG-IFN α -2a的患者, 对应用普通IFN失败的患者则鲜有这方面的报道, 而经过我们两年多的临床观察和随访, 发现延长PEG-IFN α -2a疗程治疗普通IFN治疗失败的HBeAg阳性乙型肝炎患者可取得比较满意疗效。这一方面证实了长效IFN的作用确实优于普通IFN, 另一方面也为普通IFN治疗失败的患者提供了一种有效的治疗办法, 给乙型肝炎患者带来了福音, 值得临床进一步观察研究推广。

4 参考文献

- 1 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]
- 2 金友国. 慢性乙型病毒性肝炎的抗病毒治疗进展. *中国临床药理学杂志* 2011; 20: 125-128
- 3 钱方兴, 杨彬菲, 刘岩红, 沈思兰, 施敏, 张小楠, 施碧胜. 聚乙二醇干扰素单药与普通干扰素优化拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的初步研究. *肝脏* 2013; 18: 228-230
- 4 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *实用肝脏病杂志* 2011; 14: 81-89
- 5 欧阳仁杰, 叶晓光. 核苷(酸)类药物与聚乙二醇干扰素 α -2a治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的药物经济学评价. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 28-33
- 6 万莫斌, 翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议. *中华传染病杂志* 2010; 28: 195-200
- 7 Lan P, Zhang C, Han Q, Zhang J, Tian Z. Therapeutic recovery of hepatitis B virus (HBV)-induced hepatocyte-intrinsic immune defect reverses systemic adaptive immune tolerance. *Hepatology* 2013; 58: 73-85 [PMID: 23447417 DOI: 10.1002/hep.26339]
- 8 Wang YD, Zhao CY, Wang W, Shen C, Lu HZ, Zhang L, Yu WY, Zhou JY, Yan WZ. Improved efficacy by individualized combination therapy with Peg IFN-a 2a and ADV in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 680-686 [PMID: 22441104]
- 9 潘蕾, 魏欣, 谢玉梅, 郝春秋, 王九平, 贾战生, 白雪帆. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性丙型肝炎病毒/乙型肝炎病毒共感染临床疗效. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 84-85
- 10 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 362
- 11 肖作汉, 孟冈, 王立志. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎持久免疫控制的临床研究. *中国实用医刊* 2014; 41: 73-75
- 12 曹振环, 马丽娜, 柳稚立, 金怡, 何智敏, 鲁俊峰, 张永宏, 陈新月. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合阿德福韦酯治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的临床研究. *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 498-501
- 13 占国清, 谭华炳, 李芳, 李儒贵, 李刚, 张薇薇, 郭鹏. α -干扰素治疗慢性乙型肝炎完全应答后5年随访报告. *实用肝脏病杂志* 2014; 17: 380-383
- 14 王灿, 苏良, 朱成宝, 张惠芸, 吕卉. 延长聚乙二醇干扰素OL-2a疗程治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者疗效观察. *实用肝脏病杂志* 2013; 16: 159-160
- 15 Mahdavi M, Amirasouli H, Alavian SM, Behnava B, Kazerouni F, Keshvari M, Namaki S, Gholami Fesharaki M, Rahimpour H, Mohammadzade J, Zohrehbandian F, Mahdavi-pour F. Impact of Pegylated Interferon-alfa-2a on Perforin Level in Patients With Chronic Hepatitis B; Preliminary Study. *Hepat Mon* 2013; 13: e11903 [PMID: 24348645]
- 16 刘方军, 刘智慧. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合六味五灵片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎38例. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2159-2162

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



恩替卡韦联合强肝丸治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的临床疗效

桂文甲, 吴淑坤, 宋仕玲, 黄团新

桂文甲, 吴淑坤, 宋仕玲, 黄团新, 武警湖北省总队医院感染科 湖北省武汉市 430061

桂文甲, 住院医师, 主要从事肝病及感染性疾病研究。

作者贡献分布: 桂文甲与吴淑坤对此文所作贡献均等; 此课题由吴淑坤、宋仕玲及黄团新设计; 研究过程及数据分析由桂文甲、吴淑坤、宋仕玲及黄团新完成; 本论文写作由桂文甲与吴淑坤完成。

通讯作者: 吴淑坤, 主任医师, 430061, 湖北省武汉市武昌区民主路475号, 武警湖北省总队医院感染科。
stonewu@sohu.com
电话: 027-50723187

收稿日期: 2015-12-03
修回日期: 2015-12-17
接受日期: 2015-12-22
在线出版日期: 2016-02-08

Clinical effects of entecavir combined with Qianggan pills in chronic hepatitis B patients with compensated liver cirrhosis

Wen-Jia Gui, Shu-Kun Wu, Shi-Ling Song, Tuan-Xin Huang

Wen-Jia Gui, Shu-Kun Wu, Shi-Ling Song, Tuan-Xin Huang, Department of Infectious Diseases, Hubei Armed Police Corps Hospital, 475 Minzhu Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China

Correspondence to: Shu-Kun Wu, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Hubei Armed Police Corps Hospital, 475 Minzhu Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. stonewu@sohu.com

Received: 2015-12-03
Revised: 2015-12-17
Accepted: 2015-12-22
Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of entecavir combined with Qianggan pills in the treatment of chronic hepatitis B patients with compensated liver cirrhosis

METHODS: We retrospectively analyzed 98 chronic hepatitis B patients with compensated liver cirrhosis treated at Hubei Armed Police Corps Hospital from October 2013 to October 2014. According to the treatment method, the patients were divided into three groups (A, B, and C) and treated for 48 wk. Group A (35 cases) was given entecavir combined with Qianggan pills, group B (30 cases) was given entecavir alone, and group C (33 cases) was given entecavir combined with compound Biejia Ruangan pills. HBV DNA, liver function, liver fibrosis markers (HA, LN, and IV-C), abdominal ultrasonographic measurements (portal vein diameter, thickness of spleen, and splenic vein width) and liver Fibroscan value (FS value) were observed.

RESULTS: There were no significant differences in liver fibrosis index, liver function or liver FS values between the three groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, HA, IV-C, LN, portal vein diameter, spleen thickness, splenic vein width and FS value of group A were significantly lower than those of group B (134.6 ng/mL $\pm$ 27.3 ng/mL vs 153.2 ng/mL $\pm$ 26.3 ng/mL, 118.4 ng/mL $\pm$ 15.7 ng/mL vs 129.0 ng/mL $\pm$ 17.1 ng/mL, 67.8 ng/mL $\pm$ 28.4 ng/mL vs 80.2 ng/mL $\pm$ 23.1 ng/mL; 12.8 mm $\pm$ 2.8 mm vs 15.0 mm $\pm$ 2.4 mm, 35.9 mm $\pm$ 10.0 mm vs 40.7 mm $\pm$ 11.2 mm, 6.4 mm $\pm$ 2.4 mm

背景资料

我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高发区, 每年仍有30万人死于HBV感染相关晚期肝病如肝硬化等。目前临床上有确切抗肝纤维化疗效的药物不多, 有些西药尚无大规模临床试验研究验证, 中医药治疗肝纤维化疗效显著。

同行评议者

郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

■ 研究前沿

寻找有效抗肝纤维化疗效的药物是目前肝硬化治疗的热点问题, 中医药因为多靶点、多途径作用机制成为研究的重点。如何精准的评价肝纤维化程度及明确抗肝纤维化机制是亟待研究的问题。

vs 8.1 mm ± 2.7 mm; 13.20 kpa ± 4.80 kpa vs 16.35 kpa ± 6.90 kpa, $P < 0.05$); there were no significant difference between groups A and C ($P > 0.05$). After treatment, there were no significant differences in HBV DNA or liver function among the three groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Entecavir combined with Qianggan pills can effectively inhibit hepatitis B virus replication, improve liver function and significantly reduce the degree of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with compensated liver cirrhosis

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Entecavir; Qianggan pills; Liver fibrosis; Chronic hepatitis B

Gui WJ, Wu SK, Song SL, Huang TX. Clinical effects of entecavir combined with Qianggan pills in chronic hepatitis B patients with compensated liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 583-588 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/583.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.583>

摘要

目的: 探讨恩替卡韦联合强肝丸治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的临床疗效。

方法: 回顾分析2013-10/2014-10武警湖北省总队医院门诊治疗的乙型肝炎肝硬化代偿期患者98例, 根据治疗方法不同分为A、B、C 3组, A组为恩替卡韦联合强肝丸组(35例)、B组为单用恩替卡韦组(30例)、C组为恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片组(33例), 3组患者治疗48 wk, 观察3组患者HBV DNA、肝功能、肝纤维化指标[透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(IV collagen, IV-C)]、腹部彩超(门静脉内径、脾脏厚度、脾静脉宽度)变化情况以及肝脏Fibroscan检测值(FS值)的变化情况。

结果: 治疗前A、B、C 3组患者肝纤维化指标、肝功能、肝脏FS值比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后A组与B组患者的肝纤维化指标(HA、LN、IV-C)、门静脉内径、脾脏厚度、脾静脉宽度及FS值相比, A组有明显降低(134.6 ng/mL ± 27.3 ng/mL vs 153.2 ng/mL ± 26.3 ng/mL, 118.4 ng/mL ± 15.7 ng/mL vs 129.0 ng/mL ± 17.1 ng/mL, 67.8 ng/mL ± 28.4 ng/mL vs 80.2 ng/mL ±

23.1 ng/mL; 12.8 mm ± 2.8 mm vs 15.0 mm ± 2.4 mm, 35.9 mm ± 10.0 mm vs 40.7 mm ± 11.2 mm, 6.4 mm ± 2.4 mm vs 8.1 mm ± 2.7 mm; 13.20 kpa ± 4.80 kpa vs 16.35 kpa ± 6.90 kpa, 均 $P < 0.05$); A组与C组治疗后上述指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后A、B、C 3组的HBV DNA和肝功能差异均无统计学意义($P > 0.05$).

结论: 恩替卡韦联合强肝丸治疗乙型肝炎肝硬化代偿期患者, 能有效抑制乙型肝炎病毒复制, 改善肝功能, 减轻肝纤维化程度。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 恩替卡韦; 强肝丸; 肝纤维化; 慢性乙型肝炎

核心提示: 本文探讨恩替卡韦联合强肝丸治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的疗效, 发现治疗后恩替卡韦联合强肝丸组患者肝纤维化血清学指标、肝脏弹性硬度值(FS值)、门静脉内径、脾脏厚度、脾静脉宽度低于单用恩替卡韦组, 差异有统计学意义, 提示恩替卡韦联合强肝丸治疗可以较好的改善肝硬化患者肝组织的纤维化程度。

桂文甲, 吴淑坤, 宋仕玲, 黄团新. 恩替卡韦联合强肝丸治疗乙型肝炎肝硬化代偿期的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 583-588 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/583.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.583>

0 引言

全球超过20亿人感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 3.5亿人成为慢性感染者, 我国是HBV感染的高发区, 7.18%的人感染HBV, 随着乙型肝炎疫苗推广, 青少年HBV感染率有所下降, 但每年仍有30万人死于HBV感染相关晚期肝病如肝硬化和肝癌^[1]. 乙型肝炎肝硬化代偿期患者如有效抑制病毒复制、控制肝脏炎症活动, 改善肝纤维化, 对延缓肝硬化的进展及原发性肝癌的发生至关重要. 但目前临床上有确切抗肝纤维化疗效的药物不多, 有些西药尚无大规模临床试验研究验证^[2], 在我国, 中医药是宝贵的祖国医学, 一些肝病专家研究发现一些中药可有效地改善肝纤维化, 复方鳖甲软肝片是中国食品和药品监督管理局批准的首个抗纤维化药物, 但长期服用复方鳖甲软肝片

可能导致消化不良、便秘等。武警湖北省总队医院使用恩替卡韦联合强肝丸治疗乙型肝炎肝硬化代偿期患者亦得了显著抗纤维化的疗效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-10/2014-10在武警湖北省总队医院门诊治疗的乙型肝炎肝硬化代偿期患者98例, 根据临床治疗方法不同将患者分为A组: 恩替卡韦联合强肝丸组; B组: 单用恩替卡韦组; C组: 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片组, A组35例, B组30例, C组33例, 其中A组: 男18例, 女17例; 平均年龄 61.66 ± 8.97 岁; B组: 男15例, 女15例, 平均年龄 60.14 ± 8.92 岁; C组: 男17例, 女16例, 平均年龄 58.22 ± 11.45 岁, 3组患者性别、年龄比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。乙型肝炎肝硬化诊断标准参照2000年《病毒性肝炎防治方案》中肝硬化诊断标准^[3], 排除标准: Child-Pugh分级B、C级的失代偿期肝硬化, 慢性乙型、丙型重叠感染肝硬化, 乙型肝炎合并酒精性肝硬化, 血吸虫肝硬化等, 治疗方案选择取得医院伦理委员会同意。恩替卡韦, 生产批号: H20100019, $0.5 \text{ mg} \times 7$ 片, 江苏正大天晴药业股份有限公司; 强肝丸组, 生产批号: Z61021198, $9 \text{ g} \times 10$ 粒, 西安自力中药厂; 复方鳖甲软肝片组, 生产批号: Z19991011, 内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司。瞬时弹性成像技术(FibroScan, FS)仪(502, 法国Echosens公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 常规护肝基础上, A组给予恩替卡韦 0.5 mg /次, 口服, 1次/d, 联合强肝丸 18 g /次, 口服, 2次/d治疗。B组单用恩替卡韦治疗(0.5 mg /次, 口服, 1次/d)。C组给予恩替卡韦 0.5 mg /次, 口服, 1次/d联合复方鳖甲软肝片 2 g /次, 口服, 3次/d治疗。疗程48 wk。

1.2.2 观察指标: 观察A、B、C组患者治疗前后肝功能、HBV DNA转阴率、肝纤维化血清学指标[透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、IV型胶原(IV collagen, IV-C)]、门静脉内径、脾脏厚度、脾静脉宽度、肝脏FS值变化情况及治疗过程中的不良反应发生情况。其中, 肝脏硬度由专人用FibroScan仪检测, 于右腋前线和腋中线之间

第7、8肋间, 分别进行10次有效测量, 最后取中位数作为FS值, 并以弹性值Kpa表示。肝纤维化血清学指标均采用固相放射免疫法, 严格按药盒检测说明由检验科专业人员检测。HBV DNA采用实时荧光定量PCR方法检测; 肝功能指标采用我院全自动生化分析仪检测; 肝脾彩色多普勒超声检查门静脉宽度、脾脏大小、脾静脉宽度的变化, 由武警湖北省总队医院特检科经验丰富的两名医师完成。

1.2.3 疗效评价标准: 参照中华肝脏病学会肝纤维化学组制定的肝纤维化诊断及疗效评估共识^[4]。显效: 临床症状消失, 肝功能恢复正常, 门静脉直径及脾厚度明显缩小, HA、LN及IV-C 3项中治疗前2项异常, 治疗后检测值水平下降 $\geq 40\%$, HBV DNA阴转; 有效: 临床症状明显减轻, 肝功能改善, 肝脏B超门静脉直径及脾厚度缩小; HA、LN及IV-C 3项中治疗前2项异常, 治疗后检测值水平下降 $\geq 30\%$, HBV DNA下降两个对数值。无效: 未达到有效标准或恶化。

统计学处理 采用SPSS15.0进行数据处理, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝纤维化血清学指标及肝脏FS值变化 治疗前A、B、C 3组患者HA、LN、IV-C比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后A组患者HA、LN、IV-C、肝脏FS值低于B组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗后A、C组患者HA、LN、IV-C比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 治疗前后彩超指标的变化 治疗前A、B、C 3组患者肝脾彩色多普勒超声检测指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 治疗48 wk后与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 治疗后A组与B组门静脉内径、脾脏厚度、脾静脉宽度比较, 均缩小明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$), A组与C组上述指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 治疗前后肝功能指标的变化 A、B、C 3组患者治疗后ALT、AST、TBIL均较前好转, 但治疗后A组与B组、C组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.4 治疗后HBV DNA转阴率比较 A、B、C 3组患者治疗后HBV DNA定量下降到检测

■ 相关报道

“正虚血瘀”作为肝纤维化病理特点得到大家共识; 复方鳖甲软肝片已经多个临床研究证实具有明确的抗纤维化作用, 能有效延缓肝纤维化的进程。

■ 创新亮点

对乙型肝炎肝硬化代偿期患者在积极进行抗病毒治疗的同时采用了祖国医学的中医药强肝丸综合治疗, 分别设立了恩替卡韦和恩替卡韦+复方鳖甲软肝片两组作为对照, 结果提示可以较好改善肝纤维化。

表 1 3组肝纤维化血清学指标变化及肝弹性硬度值比较 (mean ± SD)

分组	n	HA(ng/mL)		LN(ng/mL)		IV-C(ng/mL)		FS(kpa)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	35	357.8 ± 25.4	134.6 ± 27.3 ^{ad}	252.7 ± 17.6	118.4 ± 15.7 ^{ad}	105.3 ± 44.8	67.8 ± 28.4 ^{ac}	21.18 ± 7.58	13.20 ± 4.80 ^{ac}
B组	30	349.7 ± 25.1	153.2 ± 26.3 ^a	249.8 ± 16.5	129.0 ± 17.1 ^a	112.1 ± 51.0	80.2 ± 23.1 ^a	19.06 ± 7.60	16.35 ± 6.90 ^a
C组	33	360.6 ± 32.3	139.0 ± 26.9 ^a	249.3 ± 23.7	116.9 ± 36.24 ^a	120.1 ± 37.6	66.5 ± 26.4 ^a	20.16 ± 7.47	13.52 ± 4.07 ^a

^a*P*<0.05 vs 治疗前; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs B组. HA: 透明质酸; LN: 层黏连蛋白; IV-C: IV型胶原; FS: 肝脏FibroScan检测值。

表 2 治疗前后彩色B超指标的变化 (mean ± SD, mm)

分组	n	门静脉内径		脾脏厚度		脾静脉宽度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	35	15.1 ± 3.4	12.8 ± 2.8 ^{ad}	48.7 ± 12.3	35.9 ± 10.0 ^{ac}	9.7 ± 2.9	6.4 ± 2.4 ^{ad}
B组	30	15.3 ± 2.6	15.0 ± 2.4 ^a	48.5 ± 12.6	40.7 ± 11.2 ^a	10.1 ± 2.4	8.1 ± 2.7 ^a
C组	33	15.5 ± 2.9	12.9 ± 3.7 ^a	48.8 ± 12.5	33.3 ± 11.6 ^a	10.2 ± 2.6	6.3 ± 2.6 ^a

^a*P*<0.05 vs 治疗前; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs B组。

表 3 治疗前后肝功能指标的变化 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μmol/L)		Child-Pugh评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	35	148.7 ± 56.5	61.3 ± 35.3 ^a	132.2 ± 12.5	61.3 ± 35.3 ^a	72.7 ± 27.6	18.1 ± 7.3 ^a	8.8 ± 2.6	4.6 ± 2.7 ^a
B组	30	138.9 ± 58.3	69.7 ± 21.6 ^a	142.7 ± 11.7	60.5 ± 25.1 ^a	69.8 ± 29.3	23.5 ± 9.1 ^a	8.9 ± 2.3	7.1 ± 1.8 ^a
C组	33	145.4 ± 63.2	68.4 ± 30.4 ^a	138.2 ± 13.3	58.3 ± 27.9 ^a	70.9 ± 26.7	20.1 ± 6.6 ^a	8.7 ± 2.9	5.3 ± 2.1 ^a

^a*P*<0.05 vs 治疗前. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 草氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素。

水平以下的发生率分别为97.1%(34/35)、93.3%(28/30)、96.9%(32/33), 治疗后A组与B组比较($\chi^2 = 0.532, P = 0.465$)、A组与C组比较($\chi^2 = 0.002, P = 0.966$), 差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.5 不良反应 在用药过程中, 3组患者均出现了不良反应病例, 其中A组有3例出现了不良反应, 1例为恶心, 2例为上腹部胀闷, 调整用药时间后患者的症状消失, 不良反应发生率为8.5%; B组有2例出现了不良反应, 1例为头晕, 1例为失眠, 不良反应发生率为6.7%; C组有4例出现了不良反应, 1例为消化不良, 3例为便秘, 不良反应发生率为12%。

3 讨论

西医认为肝纤维化是多种原因引起的慢

性肝损伤所致的病理变化, 是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)产生与降解不平衡导致的肝纤维的过度堆积。肝星状细胞是ECM产生的主要细胞来源, 激活的HSC大量增殖是肝纤维化发生的中心环节^[5], 故有效治疗主要包括病因治疗、抗炎治疗及抑制肝内ECM生成、促进ECM的降解等; 从中医理论来看, 肝纤维化可归属于祖国医学“胁痛”、“痞积”等范畴, 病因病机多从“湿、热、瘀、毒、痰、郁、虚”等方面探讨研究, 而“正虚血瘀”作为肝纤维化病理特点得到大家共识^[6]。恩替卡韦为口服鸟嘌呤核苷类似物, 特异性抑制HBV DNA聚合酶, 强效抑制HBV的复制, 治疗慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化有良好的抗病毒疗效。肝穿刺活检一直被认为是肝纤维化分级的“金标准”, 但由于其属于有创性检

查, 并可能发生出血等并发症的风险, 临床难以展开. FS近几年来逐渐在临床开展, 判断肝纤维化程度与肝脏病理有较高吻合率^[7], 被认为是准确度较高的肝纤维化诊断及治疗疗效评价指标^[8], HA、LN、PCIII、IV-C为肝纤维化形成过程中不同环节的产物, 能反应肝脏胶原的合成状态, 与肝纤维化程度密切相关. 故临床上常运用FS联合肝纤维化4项指标来反映肝纤维化程度及变化情况^[9,10]. 很多文献报道^[11], 肝脏彩超超门静脉、脾脏及脾静脉宽度等对判断肝纤维化的轻重也有较大作用.

强肝丸由黄芪、当归、白芍、丹参、郁金、党参、泽泻、黄精、地黄、山药、山楂、茵陈、板蓝根等组成. 现代药理证实, 黄芪具有免疫双向调节, 促进肝细胞的修复, 减轻免疫复合物在肝内沉积引起的变态反应性炎症. 李晓杰等^[12]研究表明, 黄芪可降低血清中透明质酸含量, 血清转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)下降, 外周血单个核细胞产生干扰素 γ 的活性增强, 说明黄芪具有明显的抗肝纤维化的作用. 当归、白芍养阴, 为抗肝纤维化常用中药; 白芍含有芍药总苷, 能清除自由基、提高抗氧化酶活性, 张利^[13]、路景涛等^[14]证实白芍总苷具有改善肝纤维化作用. 丹参有效成分是脂溶性丹参酮II A和水溶性丹酚酸B盐, 王丽娜等^[15]报道能促进肝细胞再生, 防止肝纤维化, 保护肝细胞和线粒体的完整性和通透性, 清除有细胞毒的氧自由基, 抑制肝纤维组织增生, 以达抗肝纤维化的目的. 复方鳖甲软肝片已经多个临床研究^[3,16-19]证实具有明确的抗纤维化作用, 能有效延缓肝纤维化的进程^[20], 其组方含鳖甲、莪术、赤芍、当归、三七、党参、黄芪、紫河车、冬虫夏草、板蓝根等多种中药成分, 以“软坚散结, 化瘀解毒, 益气养血”为治则. 强肝丸组方与复方鳖甲软肝片组方比较, 两方中, 均含有当归、党参、黄芪、板蓝根等药, 复方鳖甲软肝片以“鳖甲、莪术、赤芍”为主药, 侧重在活血化瘀, 而强肝丸多用“黄精、山药、山楂”等药, 重在益气养阴, 均切中肝纤维化的“正虚血瘀”病因病机. 本研究结果显示, 治疗后3组患者HA、LN、IV-C及肝弹性硬度较治疗前均下降, 结果有统计学差异. 治疗后恩替卡韦联合强肝丸组患者肝纤维化血清学指标、肝脏弹性硬度值(FS值)、门静脉内

径、脾脏厚度、脾静脉宽度低于单用恩替卡韦组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 提示恩替卡韦联合强肝丸治疗可以较好的改善肝硬化患者肝组织的纤维化程度; 而恩替卡韦联合强肝丸组与恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片组治疗后HA、LN、PCIII、IV-C、肝弹性硬度改善程度无明显差异, 证实恩替卡韦联合强肝丸治疗乙型肝炎肝硬化代偿期患者在改善肝纤维化程度方面, 疗效与恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片相当, 值得临床推广应用.

4 参考文献

- 1 苏立稳, 刘宇, 杨莹. 中西药联合治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化30例. 解放军医药 2013; 25: 63-64, 67
- 2 Schuppan D, Pinzani M. Anti-fibrotic therapy: lost in translation? *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S66-S74 [PMID: 22300467 DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60008-7]
- 3 李佑桥, 张亚琳. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙肝后肝硬化疗效观察. 实用中医药杂志 2011; 27: 456-457
- 4 中华肝病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 327-328
- 5 李园园, 史立军. 肝纤维化发病机制相关因素的研究进展. 医学综述 2012; 18: 1636-1638
- 6 崔宁, 谢春娥, 陈润花, 张秋林. 肝纤维化的中医诊疗进展. 世界中西医结合杂志 2011; 6: 169-172
- 7 薛芳, 施裕新, 李桂明. 陈宝花瞬时弹性成像对肝纤维化的诊断价值. 中国临床医学 2012; 19: 77-79
- 8 Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010; 53: 1013-1021 [PMID: 20850886 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.035]
- 9 张宁, 周双男, 官嫚, 宋雪艾, 孙永强, 景婧, 周超, 罗生强, 肖小河. FibroScan评价复方鳖甲软肝片抗纤维化的疗效. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 760-763
- 10 王仲霞, 王立福, 王蓼, 杨慧银, 周双男, 白云峰, 朱云, 侯宝国, 李永纲. 益气破血行气通络中药对乙型肝炎代偿期肝硬化患者的治疗作用. 中西医结合肝病杂志 2012; 22: 5-7
- 11 杜瑞清, 马春华, 孝奇, 吴小霞. 乙型肝炎病毒感染患者门静脉及脾静脉血流量与肝脏组织学变化的关系. 中国介入影像与治疗学 2008; 5: 374-377
- 12 李晓杰, 车景超. 中药抗肝纤维化研究进展. 中国中医药信息杂志 2007; 14: 94-96
- 13 张利. 白芍的药理作用及现代研究进展. 中医临床研究 2014; 6: 25-26
- 14 路景涛, 孙妮, 刘浩, 李响, 魏伟. 白芍总苷对免疫性肝纤维化小鼠肝组织NF- κ B和TGF- β 1蛋白表达的影响. 中国药理学通报 2008; 24: 588-592
- 15 王丽娜, 陶艳艳, 李书, 陈高峰, 刘成海. 丹酚酸B盐对大鼠纤维化肝组织脂质过氧化及其MMP-2活性的影响. 中国中药杂志 2010; 35: 71-75
- 16 张宁, 肖小河, 周双男, 郭玉明, 罗生强, 官嫚, 吴欣, 凌昌全. 复方鳖甲软肝片对乙型肝炎血清纤维化标志物作用的Meta分析. 实用肝脏病杂志 2012; 15: 524-526
- 17 蔺武, 刘心娟, 魏南, 高炳霞, 姜国俊, 常岩芹. 复方

■同行评价

本文选题有一定创新性, 研究过程较为严谨, 撰写规范, 统计学方法应用合理, 有较好的学术价值, 采用多项指标联合检测较好, 提高了结果的准确性. 期待后续的研究中加入肝穿活检的结果.

- 18 鳖甲软肝片抗肝纤维化疗效的系统评价. 胃肠病学和肝病杂志 2007; 16: 69-72
- 19 程孟怀, 邵鸣, 吴青芳. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎肝硬化患者疗效观察. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 207-208
- 20 赵明志, 牛卫理, 吴青山, 张中琴. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗乙型肝炎相关活动性肝硬化临床观察. 当代医学 2012; 18: 95-96
- 陈志平. 复方鳖甲软肝片治疗肝纤维化32例. 福建中医药 2011; 42: 17-18

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



优质护理服务在乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血中的护理效果

任玉仙, 马荣梅

任玉仙, 马荣梅, 宁夏吴忠市盐池县人民医院内科 宁夏回族自治区吴忠市 751500

任玉仙, 副主任护师, 主要从事临床护理方向的研究。

作者贡献分布: 此文主要由任玉仙完成; 研究过程由任玉仙与马荣梅操作完成; 试剂提供和数据分析由任玉仙与马荣梅完成; 本论文写作由任玉仙完成。

通讯作者: 任玉仙, 副主任护师, 751500, 宁夏回族自治区吴忠市盐池县盐池南路, 宁夏吴忠市盐池县人民医院内科。
mashiqing@sohu.com
电话: 0953-6012549

收稿日期: 2015-09-21
修回日期: 2015-10-24
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2016-02-08

Nursing effect of quality care in post-hepatitis B cirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding

Yu-Xian Ren, Rong-Mei Ma

Yu-Xian Ren, Rong-Mei Ma, Department of Internal Medicine, Yanchi People's Hospital, Wuzhong 751500, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Yu-Xian Ren, Associate Chief Nurse, Department of Internal Medicine, Yanchi People's Hospital, Yanzhou South Road, Yanchi County, Wuzhong 751500, Ningxia Hui Autonomous Region, China. mashiqing@sohu.com

Received: 2015-09-21
Revised: 2015-10-24
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To investigate the nursing effect of

quality care in post-hepatitis B cirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding.

METHODS: One hundred and twenty post-hepatitis B cirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding treated at our hospital from January 2012 to December 2013 were randomly divided into either a study or a control group. The control group was given routine nursing, and the study group was given quality nursing care. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The time to achieve hemostasis was significantly shorter in the study group than in the control group ($29.5 \text{ h} \pm 5.5 \text{ h}$ vs $37.5 \text{ h} \pm 6.1 \text{ h}$, $P < 0.05$). The satisfaction rate was significantly higher in the study group than in the control group (93.3% vs 80.0% , $P < 0.05$). After nursing, Self-Rating Anxiety Scale (SAS) score and Self-Rating Depression Scale (SDS) score in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the decrease was more significant in the study group ($P < 0.05$). Scores of quality of life domains including effort, pain, emotion, social life, physical activity, and sleep were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Quality care in post-hepatitis B cirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding has good clinical nursing effect and can improve the quality of life.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Hepatic cirrhosis; Upper

■背景资料

乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血是消化内科常见的疾病之一, 病情危急, 临床救治的过程中正确的评估和有效的护理止血在临床中具有重要的作用, 常规的护理方法已经越来越满足不了患者的需要, 加强优质护理在临床中具有重要的意义。

■同行评议者

卢根娣, 教授, 主任护师, 长征医院护理部

■ 研发前沿

优质护理服务是近年来临床中新型的护理方法, 这种护理方法主要是在常规护理与生活护理的基础上加强更优质的服务, 旨在提高患者的生活质量与满意度。

gastrointestinal bleeding; Quality care

Ren YX, Ma RM. Nursing effect of quality care in post-hepatitis B cirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 589-593 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/589.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.589>

摘要

目的: 探讨优质护理模式在乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血中的应用效果。

方法: 选取宁夏吴忠市盐池人民医院2012-01/2013-12间的120例乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血患者作为研究对象, 将其按照随机数字表法分为干预组与对照组, 对照组患者给予常规护理, 干预组患者采取优质护理模式护理, 观察两组的临床护理效果。

结果: 干预组相比对照组在止血时间($29.5 \text{ h} \pm 5.5 \text{ h}$ vs $37.5 \text{ h} \pm 6.1 \text{ h}$)和护理满意度(93.3% vs 80.0%)方面均具有统计学差异($P < 0.05$)。护理后两组焦虑与抑郁自评量表(Self-Rating Anxiety Scale)和(Self-Rating Depression Scale)评分均较护理前明显降低, 干预组降低程度高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预组生活质量中精力、疼痛、情感、社会生活和躯体活动以及睡眠方面评分均明显的低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 临床中对于乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血患者实施优质护理服务护理是可行的, 具有较好的临床护理效果, 提高患者的生活质量, 值得临床中应用推广。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎; 肝硬化; 上消化道出血; 优质护理

核心提示: 优质护理服务的推广在临床中具有较好的应用价值, 对提高乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血患者临床护理满意度与生活质量具有重要的作用, 并较好的改善患者不良情绪。

任玉仙, 马荣梅. 优质护理服务在乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血中的护理效果. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 589-593 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/589.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.589>

0 引言

肝硬化是消化内科常见疾病之一, 也是乙型肝炎

炎患者病情进展的一种重要表现, 对患者的身体健康具有重要的影响。肝硬化患者常常伴有不同程度的上消化道出血的情况, 加重病情恶化, 其生活质量大大地降低^[1]。因此, 临床中加强肝硬化伴上消化道出血的临床护理具有重要的作用, 常规护理已经越来越无法满足患者的需求^[2,3]。我们结合自己多年的临床护理工作经验, 对乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血患者实施优质护理服务, 并且取得了较好的临床效果, 具体的分析如下。

1 材料和方法

1.1 材料 将2012-01/2013-12间的120例乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血患者依据随机数字表法分为干预组与对照组, 且均经过医院伦理委员会知情同意, 各60例。干预组男性35例, 女性25例, 患者的年龄区间35-79岁, 平均 $60.5 \text{ 岁} \pm 5.6 \text{ 岁}$ 。出血量为 $562.5-857.5 \text{ mL}$, 平均 $778.5 \text{ mL} \pm 98.6 \text{ mL}$ 。对照组男性33例, 女性27例, 患者的年龄区间38-79岁, 平均 $59.8 \text{ 岁} \pm 5.8 \text{ 岁}$ 。出血量为 $537.2-860.7 \text{ mL}$, 平均 $782.1 \text{ mL} \pm 95.8 \text{ mL}$ 。干预组与对照组患者性别和年龄以及出血量等基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合临床中乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血的诊断, 且肝功能Child-Pugh分级处于B级; (2)患者为首次上消化道出血; (3)患者知情同意, 并愿意参加此次的研究。排除标准: (1)不符合临床中乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血的诊断标准; (2)伴有意识、言语和精神障碍的患者; (3)伴有多种急性疾病或者免疫系统疾病患者; (4)伴有既往上消化道出血的病史; (5)伴有严重的心肝肾等功能损伤的对象; (6)不同意此次临床研究。

1.2 方法 对照组给予常规护理, 主要包括患者的病情护理, 评估其出血量, 并密切的观察有无活动性出血, 不定时的进行监测其血常规与生化指标, 加强饮食指导^[4]。干预组给予优质护理服务, 具体包括优质心理护理、优质预见性护理和优质饮食以及优质舒适护理, 具体如下。

1.2.1 优质心理护理: 护理人员应加强患者的心理护理, 稳定患者的情绪, 避免心理加重而导致继续出血。护理人员需要有效运用自己的专业知识进行耐心的向患者讲解肝硬化伴上消化道出血疾病的临床知识, 并告诉其需要注意

■ 相关报道

临床中对于乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血的临床护理方法已经有相关报道, 多数以针对性的护理为主, 而优质护理的报道并不多见, 均是认为护理中为患者提供更好的护理服务具有重要的意义。

的事项. 同时, 向患者介绍成功病例, 消除其疑虑, 并快速的帮助患者树立抗病信心. 多数的患者由于病情的反复性, 容易出现多次出血的情况, 很容易出现绝望和痛苦. 因此, 护理人员应加强患者的有效沟通, 全面的了解其家庭状况, 尽可能地解决其实际困难, 更多的指导其家属多关心与爱护, 争取做到家庭与社会的支持, 稳定患者的情绪. 临床护理人员应主动的自我介绍, 并采取和蔼的态度, 温和的言语进行沟通, 仔细地倾听患者诉说, 更大可能的满足患者的心理需求^[5].

1.2.2 优质预见护理: 预见护理是针对可能发生的情况进行提前做好预见性准备, 护理人员应密切的观察, 从而缩短抢救治疗时间, 提高抢救成功率, 并降低出血. 患者入院期间护理人员应准确的评估, 全面了解既往病史和生活习惯以及饮食习惯, 对于潜在的危险因素做到从容应对. 对于出现有大量出血的情况, 应准确的评估其出血量与颜色, 对于可能出现的失血性休克患者进行开通多条静脉通路, 做好备血和卧位以及补液等措施, 及时的纠正. 对于补液之后依然出血尿素氮含量增加, 血红蛋白持续下降的患者, 说明其出血未见停止, 应积极的给予止血处理^[6].

1.2.3 优质饮食护理: 护理人员应加强患者的饮食护理, 确保其卧床的绝对休息. 同时, 补充禁食期间所需的营养物质, 待出血停止之后应指导其家属依据制定的饮食普进行实施. 饮食过程中应以清凉止血为主, 且在不影响治疗的前提下进行选择符合患者口味的食物, 满足患者的要求^[7].

1.2.4 优质舒适护理: 护理人员应加强患者优质舒适护理, 包括病房环境、生活护理以及安全护理三个方面, 病房环境方法应将患者安置在整洁安静和通风良好以及温度舒适的病房中, 诊疗操作的过程中应做到说话轻和走路轻以及操作轻, 更好的指导患者听轻松音乐和观察看轻松视频进行转移注意力, 更好的配合临床治疗. 生活护理方法应协助患者日常的所需, 包括口腔和鼻腔以及皮肤的基础护理, 呕吐之后应及时的协助漱口和清除异味. 安全护理方法应叮嘱患者做好卧床期间的护理, 增加床栏, 并指导其进行床上大小便, 叮嘱其不能够擅自行动, 避免跌倒与晕厥. 呕吐时应将患者的头偏向一侧, 床边应配备吸引器, 从而减少误吸

的情况^[8].

1.2.5 观察指标与评定方法: (1)止血时间; (2)护理满意度情况(依据医院自制的临床护理满意度调查表, 量表的分值为0-100分, 将其分为4个等级: 非常满意 ≥ 90 分、满意 ≥ 70 分, < 90 分、一般 ≥ 60 分, < 69 分和不满意 < 60 分, 满意度 = 非常满意%+满意%+一般%; (3)心理状态改善状况[护理前后采取焦虑与抑郁自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS)和(Self-Rating Depression Scale, SDS)进行评估, 两个量表的临界值为50分, 分值越高则表示抑郁与焦虑程度越高^[9]; (4)生活质量(依据诺丁汉健康量表对其生活质量进行评估, 且量表主要包括精力、疼痛、情感、社会生活和躯体活动以及睡眠方面, 评分越低则表示其生活质量越好^[10]).

统计学处理 本次研究的数据资料均采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 进行表示, 独立样本采取 t 进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组止血时间对比观察 干预组止血时间 $29.5 \text{ h} \pm 5.5 \text{ h}$, 对照组止血时间 $37.5 \text{ h} \pm 6.1 \text{ h}$, 干预组明显低于对照组, 差异有统计学意义($t = 4.901, P < 0.05$).

2.2 护理满意度观察 干预组护理满意度93.3%, 对照组护理满意度80.0%, 二组数据比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.3 心理状态改善状况观察 护理前干预组与对照组SAS和SDS评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 护理后两组SAS和SDS评分均较护理前明显降低, 干预组降低程度高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.4 生活质量评分观察 干预组生活质量中精力、疼痛、情感、社会生活和躯体活动以及睡眠方面评分均明显的低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血是消化内科常见的疾病之一, 属于危急重症, 且患者的病情恶化也比较快, 若处理不恰当很容易影响其预后, 甚至危及其生命. 因此, 临床救治的过程中正确的评估和有效的护理止血在临床中具有重要的作用.

■创新盘点

本文重点探讨了优质护理服务在乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血护理中的应用效果, 并且从不同的角度进行观察, 更客观的了解其临床应用价值.

■应用要点

本研究在临床实际应用中具有较好的指导作用, 并且对以后肝硬化伴上消化道出血患者的临床护理具有较好的指导意义, 对推广优质护理也有较明显的作用.

■名词解释

优质护理服务: 是指以患者为中心, 强化基础护理, 全面落实护理责任制, 深化护理专业内涵, 整体提升护理服务水平。

表 1 干预组与对照组护理满意度对比观察 (n = 60)

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意度n(%)
干预组	30	17	9	4	56(93.3)
对照组	22	18	10	12	48(80.0)
χ^2 值					5.215
P值					<0.05

表 2 护理前后干预组与对照组患者SAS和SDS评分对比观察 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组	SAS评分		SDS评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
干预组	56.3 ± 7.4	21.5 ± 4.2	55.9 ± 6.3	22.7 ± 3.6
对照组	57.9 ± 6.9	35.7 ± 4.8	56.3 ± 5.9	34.8 ± 3.8
t值	0.531	7.012	0.246	5.437
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 干预组与对照组生活质量评分对比观察 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组	精力	疼痛	情感	社会生活	躯体活动	睡眠
干预组	9.4 ± 1.5	2.1 ± 0.5	3.1 ± 0.5	1.2 ± 0.3	2.4 ± 0.3	5.0 ± 0.3
对照组	14.2 ± 2.2	4.3 ± 0.7	6.2 ± 0.7	3.0 ± 0.4	3.6 ± 0.5	8.4 ± 0.5
t值	6.021	3.574	4.174	3.023	3.684	4.772
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

优质护理服务是临床中新型的护理方法, 主要是夯实基础护理与生活护理, 并且改变传统护理模式^[11,12]。同时, 护理的过程中提高护理质量, 从而使得患者得到更优质的护理服务。经过此次的临床分析, 临床中对于乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血患者实施优质护理服务是可行的, 能够提高患者的临床护理满意度, 并且提高其生活质量, 缩短止血时间, 改善不良情绪^[13]。优质护理服务中主要从优质心理护理、优质预见性护理和优质饮食以及优质舒适护理等方面进行护理, 使得肝硬化伴上消化道出血患者得到更好的护理, 从而提高整体效果, 进一步缩短了持续的时间。同时, 优质护理实施的过程中, 护理人员依据自己的精湛技术和丰富的专业知识以及熟练的操作为患者提供更入微的护理, 心理护理的实施使得患者的心理舒适度大大增加, 从而改善不良情绪。本次的数据也显示, 护理后两组SAS和SDS评分均较护理前明显降低, 干预组降低程度高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步说明, 优质护理可以改善乙型肝炎后肝硬化伴上消

化道出血患者的焦虑与抑郁状况。顾云珍等^[14]研究也显示, 优质护理服务在消化性溃疡所致上消化道出血患者中的应用价值高, 对改善患者的心理状态具有重要的意义。另外, 优质护理中优质饮食和预见性的护理实施, 使得患者在止血中得到极大的帮助, 更好的提高其生活质量。张艳^[15]研究也显示, 肝硬化并上消化道出血患者进行针对性的护理可以更好的提高患者的生活质量。优质护理的推广实施, 从而让患者得到更全面的护理, 极大提高护理满意度。本次研究也证实了这一点。

总之, 优质护理服务在乙型肝炎后肝硬化伴上消化道出血患者护理中具有较好的临床效果, 提高临床护理满意度与生活质量, 并改善不良情绪, 缩短止血时间, 值得临床中应用。

4 参考文献

- 1 孙兰珍, 王素珍, 李晓琴. 晚间护理干预对肝硬化上消化道出血患者影响的研究. 护士进修杂志 2013; 28: 1263-1265
- 2 徐莉. Rockall危险性积分在肝硬化急性上消化道出血

- 3 患者护理中的应用. 中国实用护理杂志 2012; 28: 11-12
- 4 马英芳. 肝硬化合并上消化道出血患者的临床护理体会. 中国卫生标准管理 2015; 6: 82-83
- 5 崔小红. 专科护理在肝硬化合并消化道出血中的常规措施探讨. 国际护理学杂志 2015; 34: 323-324
- 6 宋明芳. 护理干预在肝硬化并发上消化道出血患者中应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 7-8
- 7 孙邦艳. 优质护理服务在乙肝后肝硬化伴上消化道出血中的护理效果. 安徽医学 2013; 34: 1558-1559
- 8 马艳环. 优质护理服务模式在肝硬化合并上消化道出血的患者中的应用效果. 国际护理学杂志 2015; 34: 643-645
- 9 申丽香. 肝硬化86例消化道出血相关因素分析及护理干预. 齐鲁护理杂志 2013; 19: 49-50
- 10 夏宗燕. 专科护理在肝硬化合并消化道出血中的应用措施探讨. 实用临床医药杂志 2014; 18: 50-52
- 11 马丽滨. 健康教育干预对提高肝硬化患者生活质量及预防消化道出血的研究. 中国医师进修杂志 2013; 36: 54-56
- 12 姜莉, 温春娣, 戴婧颖. 优质护理理念在上消化道出血急救患者护理中的应用及效果. 临床医学工程 2015; 22: 650-651
- 13 吴乔仙. 肝硬化伴消化道出血患者跌倒的原因分析及防范对策. 护理实践与研究 2013; 10: 44-45
- 14 赵伟贤. 优质护理对肝硬化合并上消化道出血患者临床治疗效果的影响. 深圳中西医结合杂志 2014; 24: 183-184
- 15 顾云珍, 张海英. 优质护理服务在消化性溃疡所致上消化道出血患者中的应用. 实用临床医药杂志 2015; 19: 28-30
- 16 张艳. 肝硬化并上消化道出血59例心理障碍原因分析及对策. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 93-94

同行评价

本文观点鲜明, 可读性强, 在临床中的实际应用价值高. 文章从主客观的角度进行阐述优质护理服务的效果与价值, 值得在临床中推广.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



乳果糖预防肝硬化消化道出血后肝性脑病疗效的系统评价

夏亮, 陈文欣, 喻永明, 吕农华, 胡杨

■背景资料

近年来, 国内外一些学者开展了应用乳果糖预防肝硬化消化道出血后肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)发生的临床研究, 但为小样本研究, 疗效不一致, 本研究通过现有的国内外相关随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)进行系统评价, 探讨乳果糖预防消化道出血后 HE 发生的有效性。

夏亮, 吕农华, 胡杨, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

陈文欣, 南昌大学医学院 江西省南昌市 330000

喻永明, 南昌市第二医院消化内科 江西省南昌市 330000

胡杨, 主治医师, 主要从事消化病循证医学方向的研究。

作者贡献分布: 胡杨与夏亮对此文所作贡献均等; 此课题由胡杨与吕农华设计; 研究过程由夏亮、陈文欣及喻永明操作完成; 数据分析由胡杨、夏亮及喻永明完成; 本论文写作由夏亮、陈文欣及胡杨完成。

通讯作者: 胡杨, 主治医师, 330006, 江西省南昌市永外正街 17 号, 南昌大学第一附属医院消化内科. huyangguy@qq.com
 电话: 0791-88692505

收稿日期: 2015-12-13
 修回日期: 2015-12-27
 接受日期: 2016-01-06
 在线出版日期: 2016-02-08

Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. huyangguy@qq.com

Received: 2015-12-13

Revised: 2015-12-27

Accepted: 2016-01-06

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of lactulose in preventing hepatic encephalopathy after digestive tract hemorrhage in liver cirrhosis.

METHODS: All the randomized controlled trials (RCTs) published in all languages concerning lactulose in preventing hepatic encephalopathy after upper digestive tract hemorrhage published from January 1990 to August 2015 were retrieved from the databases of Medline, Embase, SCI, CBM and Cochrane Library. The retrieved RCTs experienced a secondary screening before quality assessment, and Meta-analysis was carried out using the RevMan software.

RESULTS: A total of 11 RCTs met the inclusion criteria. Meta-analysis showed that additional lactulose administration could reduce the incidence rate of hepatic encephalopathy after liver cirrhosis-induced upper digestive tract hemorrhage (RR = 0.24, 95% CI: 0.16-0.35, $P < 0.00001$) and subclinical hepatic encephalopathy (RR = 0.15, 95% CI: 0.06-0.38, $P < 0.0001$). It can shorten the time for the number connection test (NCT) (WMD = -12.55, 95% CI: -17.23--7.87, $P < 0.00001$) and decrease blood ammonia concentration (WMD = -6.44, 95% CI: -8.26--4.61, $P < 0.00001$).

Efficacy of lactulose in prophylaxis of hepatic encephalopathy after acute gastrointestinal bleeding: A meta-analysis

Liang Xia, Wen-Xin Chen, Yong-Ming Yu, Nong-Hua Lv, Yang Hu

Liang Xia, Nong-Hua Lv, Yang Hu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Wen-Xin Chen, Medical School of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Yong-Ming Yu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Nanchang City, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yang Hu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated

■同行评议者

许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

CONCLUSION: Lactulose can lower the incidence rate of hepatic encephalopathy after upper digestive tract hemorrhage in liver cirrhosis and subclinical hepatic encephalopathy, and improve patients' performance in NCT with a lower rate of adverse reactions. Therefore, use of lactulose is recommended for prevention of hepatic encephalopathy after upper digestive tract hemorrhage in liver cirrhosis. Multi-center and high-quality RCTs based on larger sample size are needed to confirm this evidence-based medical conclusion.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lactulose; Hepatic encephalopathy; Acute variceal bleeding; Meta-analysis

Xia L, Chen WX, Yu YM, Lv NH, Hu Y. Efficacy of lactulose in prophylaxis of hepatic encephalopathy after acute gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 594-600 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/594.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.594>

摘要

目的: 评价乳果糖预防肝硬化消化道出血后肝性脑病的疗效。

方法: 检索1990-01/2015-08 Medline、Embase、SCI、CBM以及Cochrane图书馆数据库, 不限语种纳入所有关于乳果糖预防消化道出血后肝性脑病的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)文献, 对搜索到的RCT以及参考文献进行二次筛选, 对纳入的研究进行质量评价, 采用RevMan软件进行Meta分析。

结果: 共有11篇RCT文献符合纳入标准。Meta分析结果显示, 增加乳果糖治疗可以减少肝硬化上消化道出血后肝性脑病的发生率($RR = 0.24$, $95\%CI: 0.16-0.35$, $P < 0.00001$), 减少SHE的发生率($RR = 0.15$, $95\%CI: 0.06-0.38$, $P < 0.0001$), 缩短数字连接试验时间($WMD = -12.55$, $95\%CI: -17.23--7.87$, $P < 0.00001$), 降低血氨浓度($WMD = -6.44$, $95\%CI: -8.26--4.61$, $P < 0.00001$)。

结论: 乳果糖可以降低肝硬化合并消化道出血时肝性脑病以及SHE的发生率, 降低血氨水平、改善数字连接试验(number connection test, NCT)时间, 不良反应率低, 可以推荐用来预防肝硬化消化道出血患者肝性脑病的发

生。目前需要大样本量、多中心、高质量的RCT来支持这一循证医学结论。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乳果糖; 肝性脑病; 消化道出血; Meta分析

核心提示: Meta分析表明, 乳果糖可以降低肝硬化合并上消化道出血时肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)以及亚临床肝性脑病(subclinical hepatic encephalopathy)的发生率, 降低血氨水平、改善数字连接试验时间, 不良反应率低, 可以推荐用来预防肝硬化消化道出血患者HE的发生。

夏亮, 陈文欣, 喻永明, 吕农华, 胡杨. 乳果糖预防肝硬化消化道出血后肝性脑病疗效的系统评价. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 594-600 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/594.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.594>

0 引言

严重的肝病可能会继发肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE), 风险因素包括脱水、便秘、肾功能衰竭、电解质平衡紊乱、感染、胃肠道出血以及肝细胞癌^[1,2]。接近50%的肝硬化患者都有静脉曲张, 而肝硬化患者食管静脉曲张出血的发生率为25%-35%^[3]。胃肠道出血可认为是HE最常见的诱因之一。由于胃肠道的蛋白过度生成的机制, 出血参与了HE的发生。肠道吸收过多的血红蛋白分解的氨, 是肝硬化消化道出血后HE的主要病理生理机制^[4]。乳果糖常用于HE的治疗, 其为不可吸收的双糖, 可以减少肠道细菌产氨, 日常饮食添加乳果糖可以减少对结肠氨代谢有利的双歧因子效应^[5-7]。近年来, 国内外一些学者开展了应用乳果糖预防肝硬化消化道出血后HE发生的临床研究, 但为小样本研究, 疗效不一致, 本研究通过现有的相关随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)进行系统评价, 探讨乳果糖预防消化道出血后HE发生的疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 检索策略: 检索相关的数据库(Medline、Embase、SCI、CBM以及Cochrane图书馆)研究限定在成年患者, 时间由1990-01/2015-08, 不限语种。检索词为: 英文: lactulose、hepatic encephalopathy、bleeding、

■ 研究前沿

消化道出血后, 会增加氨的生成, 而肝硬化患者肝脏代谢氨的能力减退, 最终引起血氨增高。目前大多数HE的药物治疗都着眼于通过抑制氨生成或者促进氨分解而减少氨的水平。

■ 相关报道

Clausen等分析认为乳果糖作为益生元能促进益生菌的繁殖,改善肠道菌群从而减少氨的生成.根据美国研究学会调查,乳果糖公布为轻微HE的第一位标准治疗.

表 1 纳入研究的质量评价

作者	年份	治疗组与对照组的例数	Jadad评分			
			随机	随机隐藏 (分配隐藏)	盲法	撤出与退出 (失访的报告)
雷铃 ^[10]	2014	49/49	1	0	0	0
来永广等 ^[11]	2015	34/34	1	0	0	0
林伟国等 ^[12]	2014	31/31	1	0	0	1
荆燕等 ^[13]	2013	36/33	1	0	0	1
姚国鹏 ^[14]	2013	21/21	1	0	0	1
李慧瑛 ^[15]	2013	36/36	1	0	0	1
蔡以友 ^[16]	2011	18/18	1	0	0	1
温静等 ^[17]	2010	22/20	1	0	0	1
曾勤 ^[18]	2012	34/34	1	0	0	1
Wen等 ^[19]	2013	63/65	2	2	0	2
Sharma等 ^[20]	2010	35/35	2	2	0	0

randomized controlled trials; 中文: 乳果糖, 消化道出血, 肝性脑病. 不限语种, 纳入所有关于乳果糖预防消化道出血后HE的RCT, 对搜索到的RCT以及参考文献进行二次筛选.

1.2 方法

1.2.1 文献纳入与排除标准: 纳入标准: (1)研究对象: 肝硬化患者合并消化道出血; (2)RCT, 不论选取的试验是否采用了分配隐藏或者盲法; (3)干预措施: 探讨乳果糖预防出血后HE的研究均被纳入, 药物开始的时间、疗程、剂量、给药途径不限; (4)结局指标: 以治疗前后乳果糖组和对照组的HE及亚临床肝性脑病(subclinical hepatic encephalopathy, SHE)发生率、数字连接试验(number connection test, NCT)、血氨浓度数据作为两组疗效指标, 以两组患者的不良反应发生率作为判断安全性的指标. 排除标准: (1)存在重复发表情况的文献; (2)无法获得文献全文也无法从摘要中获取所需要数据的文献; (3)未公开发表的文献.

1.2.2 资料提取: 2名独立研究者阅读所得文献的题目和摘要, 排除不符合纳入标准的文献后, 再对有可能符合标准的文献行全文阅读, 最终确定所需要纳入的文献将所需要记录信息填入预先制定好的数据提取表中, 再将所得数据进行整理. 如遇分歧, 则通过讨论来决定是否将文献纳入研究.

1.2.3 文献质量评价: 由研究者将纳入研究的文献进行整理, 对文献中所涉及的方法学如随机方法、分配隐藏、盲法等内容用Jadad评分表进行质量评价. 如遇分歧, 则互相讨论解决^[8].

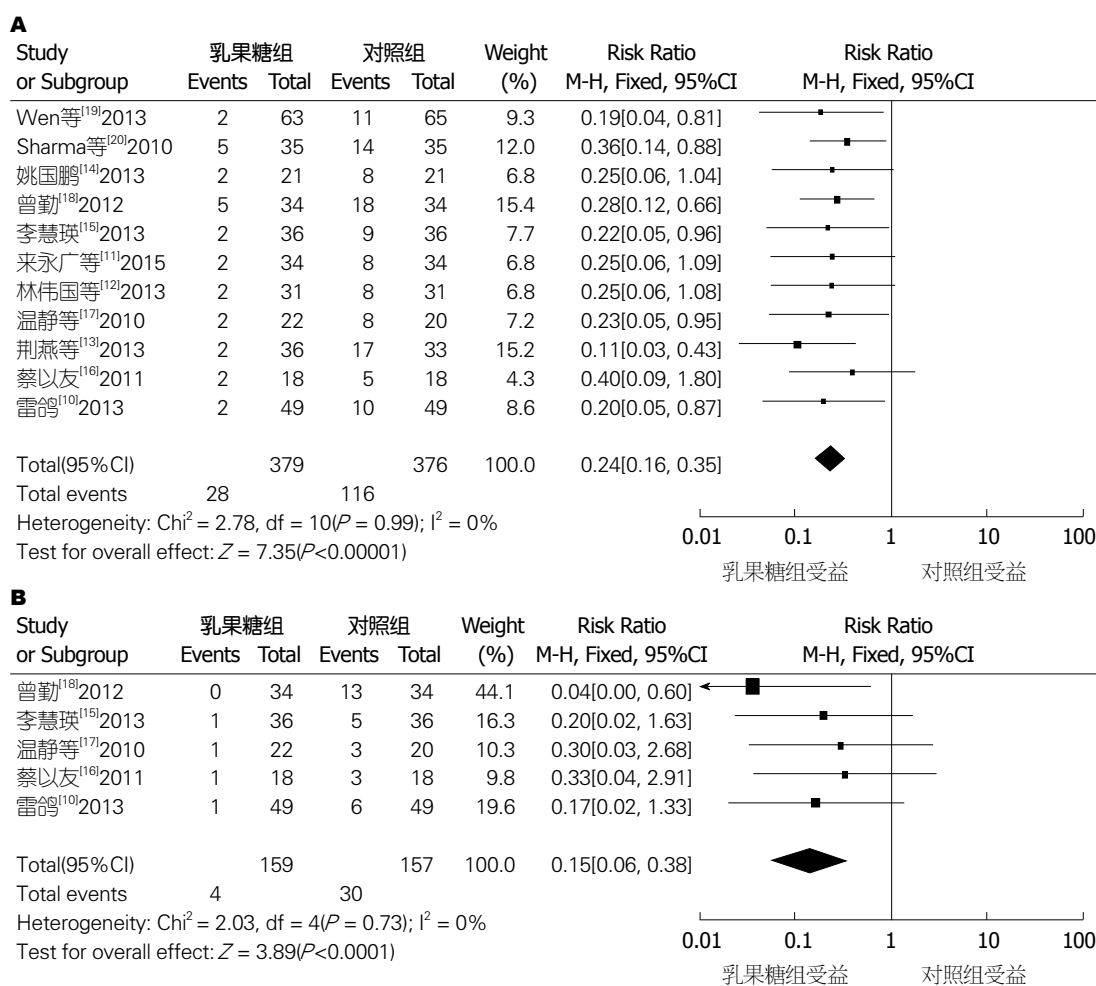
统计学处理 本研究所采用的统计分析软件是由Cochrane协作网提供的RevMan5.3软件. 对纳入研究结果之间的异质性进行卡方检验(Chi-square test, χ^2)和 I^2 检验. 若 $P>0.05$, $I^2<50\%$, 表明异质性不明显, 选用固定效应模型估计合并效应量; 若 $P<0.05$, $I^2>50\%$, 表明异质性明显, 可采用随机效应模型估计合并效应量, 若异质性过于明显, 则需进一步分析异质性原因和来源, 必要时进行亚组分析、敏感性分析. 计数资料的效应量表达采用RR及其95%CI, 连续性变量采用MD及其95%CI, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义. 采用倒漏斗图分析是否存在潜在的发表性偏倚^[9].

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的质量学评价

2.1.1 纳入文献的基本情况: 共检出相关文献26篇, 经阅读文题和摘要, 排除不符合本研究要求的文献, 初步筛选得到对照试验13篇, 经阅读全文对照纳入和排除标准排除2篇研究, 其中1篇联用了巴龙霉素, 1篇对照组为利福昔明且未报告HE发生率, 最终纳入11篇RCT文献. 在11篇RCT文献中, 共纳入肝硬化失代偿期患者755例(乳果糖组379例, 对照组376例), 文献基本特征如表1.

2.1.2 纳入研究的质量评价: 本研究纳入的11篇文献, 英文文献质量更高, 表现为: 英文2篇文献均详细描述了随机化以及分配隐藏方案, 中文文献均在文中提及随机而未进行详细描述; 所有文献未采用盲法, 中文文献均未描述有无



创新盘点

通过检索国内外的RCT, 本文的研究结果显示, 乳果糖可以常规应用于预防肝硬化消化道出血后的HE发生. 因此扩展了以往对乳果糖仅用于治疗肝硬化并发HE的认识.

图1 两组治疗后HE发生率. A: HE发生率; B: SHE发生率. HE: 肝性脑病; SHE: 亚临床肝性脑病.

失访和退出病例、均未报道随机化隐藏情况. 因此, 2篇英文RCT的Jadad评分>3分, 其余均为2分, 为低质量研究文献(表1).

2.2 Meta分析结果

2.2.1 HE: 对纳入的11项临床研究^[10-20]进行异质性检验, 结果显示各研究间不存在异质性($P = 0.99$, $I^2 = 0\%$). 因此使用固定效应模型合并效应量, Meta分析显示, 治疗组的HE发生率显著下降($RR = 0.24$, 95%CI: 0.16-0.35, $P < 0.00001$)(图1A).

有5个RCT^[10,15-18]进行了SHE的观察, 对纳入的5项临床研究进行异质性检验, 结果显示各研究间不存在异质性($P = 0.73$, $I^2 = 0\%$). 因此使用固定效应模型合并效应量, Meta分析显示, 乳果糖组的SHE发生率也比对照组显著下降($RR = 0.15$, 95%CI: 0.06-0.38, $P < 0.0001$)(图1B).

2.2.2 NCT: 有8个研究^[10-15,17,19]包括了NCT的数据, 对这些临床研究进行异质性检验, 结果显示

各研究间存在异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 80\%$), 遂进行敏感性分析: 分别排除英文研究^[19](排除后异质性 $P < 0.05$, $I^2 = 58\%$)、1个^[15]联合了枯草杆菌治疗的研究(排除后异质性 $P = 0.002$, $I^2 = 70\%$)及2011年前的研究^[17](排除后异质性 $P < 0.00001$, $I^2 = 83\%$)后亚组仍存在异质性, 且异质性对结果无明显影响, 因此使用随机效应模型合并效应量, Meta分析显示, 治疗组的NCT比对照组明显缩短($WMD = -12.55$, 95%CI: -17.23--7.87, $P < 0.00001$)(图2).

2.2.3 血氨浓度: 对纳入报告了血氨浓度的8个临床研究^[10,11,13-15,17-19]进行异质性检验, 结果显示各研究间存在异质性($P < 0.00001$, $I^2 = 94\%$), 由于统计学异质性较高, 遂进行临床异质性分析: (1)本研究已经对纳入的RCT中血氨浓度结果进行换算, 统一使用 $\mu\text{mol/L}$ 为单位, 计算公式为 $1 \mu\text{mol/L} = 0.714 \mu\text{g/dL}$ ^[21]; (2)排除2个^[15,18]联合了枯草杆菌治疗的RCT后, 亚组内异质性明显降低($P = 0.08$, $I^2 = 49\%$), 因此

应用要点

临床应用中, 乳果糖可以缩短肝硬化消化道出血患者的数字连接试验(number connection test, NCT)时间、降低其血氨水平, 不良反应率低, 可以推荐用来预防肝硬化消化道出血患者HE的发生。

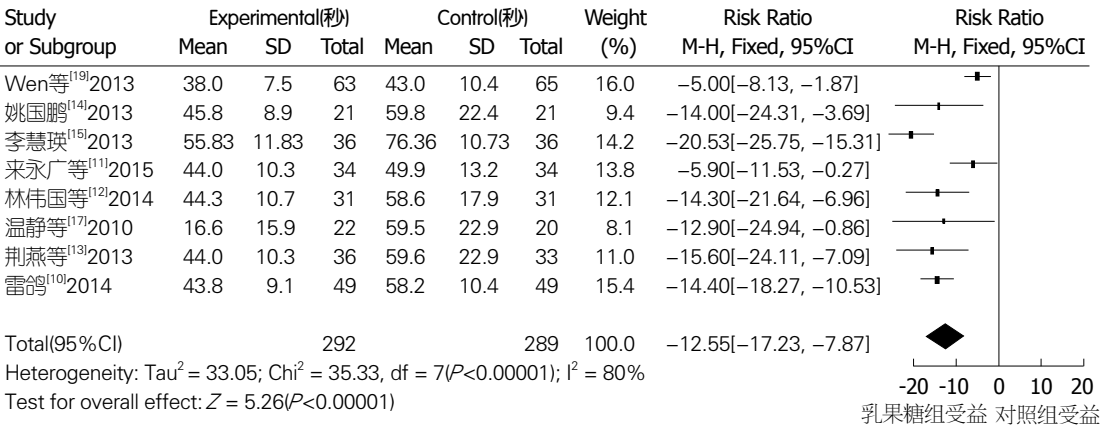


图 2 两组治疗后NCT结果.

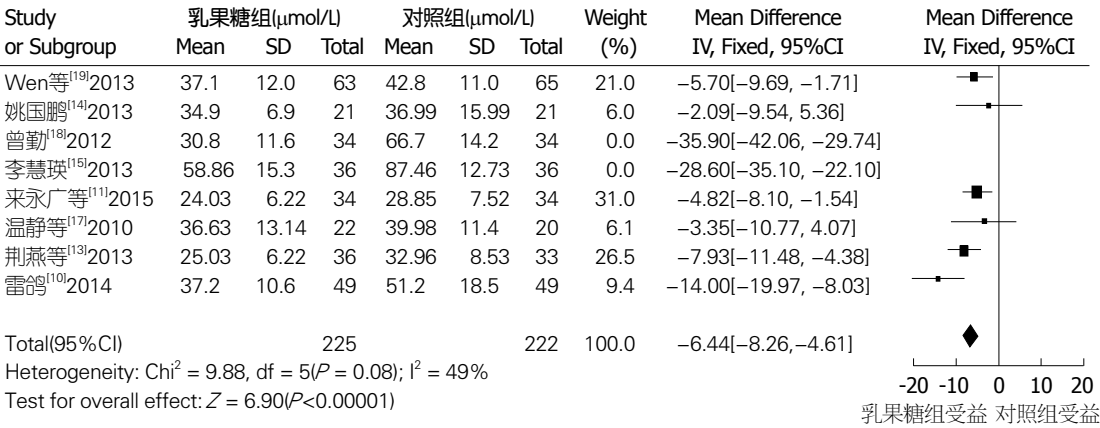


图 3 两组治疗后血氨浓度.

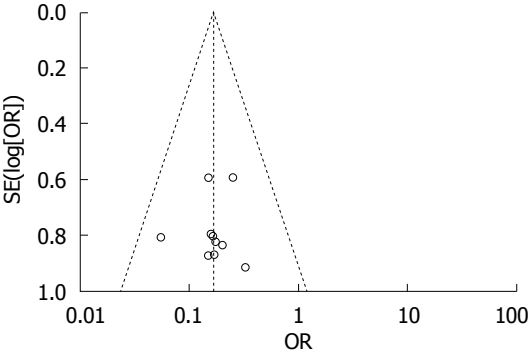


图 4 漏斗图分析结果.

使用固定效应模型合并亚组的效应量, Meta分析显示, 乳果糖组的血氨浓度比对照组明显下降($WMD = -6.44$, $95\%CI: -8.26--4.61$, $P < 0.00001$)(图3).

2.3 纳入文献偏倚 以OR值为横坐标, $SE(\log OR)$ 为纵坐标绘制HE发生率对比的漏斗图. 图形显示左右对称且呈倒漏斗形, 提示本研究不存在发表偏倚(图4).

3 讨论

HE是因肝功能衰竭后的生化异常所导致的一种代谢性脑病. 氮代谢紊乱是HE病理生理的一个重要机制. 中枢神经系统积累的血氨升高会引起神经传导功能的显著改变^[22]. 因为治疗手段有限, 积极消除诱因仍然是防治HE的主要原则之一.

肝硬化患者食管胃底静脉曲张破裂出血的发生率为25%-30%, 且其肠道内腐败菌大量生长繁殖, 消化道出血后, 血液中所含的蛋白质聚集在肠道内经腐败菌分解后产生氨, 弥散进入血液, 而肝硬化患者肝脏代谢氨的能力减退且存在门体分流, 最终引起血氨增高^[23]. 出血还会形成适于肠道细菌繁殖的环境. 细菌的毒素可能会导致机体感染从而引起组织分解, 进一步增加氨的生成. 血尿素氮在上消化道出血后数小时内开始升高(每100 mL血含有20 g蛋白质), 并在24-48 h达到峰值. 大多数HE的药物治疗都着眼于通过抑制氨生成或者促进氨

分解而减少氨的水平^[24]。

由于乳果糖对血氨水平的降低作用, 其被广泛用来治疗HE。小肠上皮微绒毛膜上无二糖酶, 所以乳果糖基本不被小肠吸收; 在结肠内, 乳果糖易被细菌酵解为乳酸, 这种酸环境首先可以促使氨转化为铵离子随之从粪便排出, 减少氨的吸收; 其次, 促进肠蠕动, 缩短有害物质在肠腔内停留的时间, 使其能及时排出体外; 其三, 可以抑制含氮化合物分解为氨^[25]。有一个研究^[20]结果显示乳果糖治疗组的中位氨浓度要比对照组低。乳果糖还作为益生元能促进益生菌的繁殖, 调节肠道的微环境, 抑制肠道致病菌从而减少氨的生成^[26]。根据大量的研究以及美国研究学会调查, 乳果糖公布为轻微HE的第一位标准治疗^[27]。

预防肝硬化患者的HE发作为肝硬化治疗上具有重要的意义^[1,28]。这篇Meta分析纳入评价了肝硬化消化道出血后乳果糖预防HE疗效的RCT研究。通过检索国内外关于乳果糖防治肝硬化消化道出血患者发生HE的RCT, 研究结果显示, 乳果糖可以降低HE及SHE的发生率, 可以改善肝硬化消化道出血患者的相关指标, 可以常规应用于预防肝硬化消化道出血后的HE发生。因此扩展了以往对乳果糖仅用于治疗肝硬化并发HE的认识^[20]。同时, 对SHE发病率的Meta分析显示, 乳果糖也能够用于改善肝硬化出血患者SHE的发生。但是, 由于目前SHE的诊断缺乏统一的标准, 其诊断受到许多因素的影响包括患者的教育水平、酒精性肝硬化患者的酒精性脑病等, 我们对SHE的Meta分析结果可能存在偏倚。

与其他Meta分析比较, 本研究没有排除乳果糖联合门冬氨酸鸟氨酸等药物的临床试验, 因为该类物质已经作为HE的标准治疗之一, 在HE的治疗中使用广泛, 而且在我们对纳入试验的异质性检验中, 敏感性分析认为该研究对异质性和Meta分析结果无明显影响。也因此纳入了更多的临床试验。而我们的研究结果显示, 这些试验的NCT结果、血氨水平异质性较大, 排除合并枯草杆菌的研究后亚组的血氨指标异质性明显减少, 这提示: (1)NCT结果受到医师培训专业程度、患者年龄、患者文化程度的影响较大, 容易产生较大的异质性; (2)如前文所述, 益生菌可能通过协助调解肠道微环境、酸化肠道等途径减少肠道氨的生成与吸

收, 因而对研究结果产生较大的影响。

在纳入试验的报道中, 没有患者因为发生严重的乳果糖不良反应退出研究, 但有一些患者出现明显腹泻。因此, 长期使用乳果糖治疗可能会增加腹泻的严重度和频率。

本研究的局限性在于: (1)纳入文献的质量, 尤其是中文, 有待进一步提高, 英文文献的样本量较多, 有助于减少偏倚发生, 但纳入文献数较少; (2)肝硬化出血后HE的病死率涉及的因素多, 不能直接与HE相关, 且纳入研究的研究时间非常短(1 wk), 因此本研究不能做病死率的评价; (3)由于乳果糖具有甜味以及腹泻的作用, 难以设计安慰剂, 无法进行盲法设计, 可能会造成主观偏倚; (4)国外与国内的肝硬化病因不同, 因此对于酒精性脑病与HE是否会对研究有干扰这一点目前尚无法确定; (5)NCT的异质性较大, 系因其影响因素复杂, 对该指标的Meta分析有一定的局限性。

总之, 乳果糖可以减少肝硬化消化道出血患者的HE及SHE发病率, 降低血氨水平、改善NCT时间, 不良反应率低, 可以推荐用来预防肝硬化消化道出血患者HE的发生, 目前需要大样本量、多中心、高质量的RCT来支持这一循证医学结论。

4 参考文献

- Munoz SJ. Hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am* 2008; 92: 795-812, viii [PMID: 18570943 DOI: 10.1016/j.mcna.2008.03.009]
- Sundaram V, Shaikh OS. Hepatic encephalopathy: pathophysiology and emerging therapies. *Med Clin North Am* 2009; 93: 819-836, vii [PMID: 19577116 DOI: 10.1016/j.mcna.2009.03.009]
- Calès P, Zabetto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, Fermanian J, Pascal JP. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology* 1990; 98: 156-162 [PMID: 2293575]
- Hassan SN, Townsend JL, Curry SB. Hepatic encephalopathy: a retrospective analysis. *J Natl Med Assoc* 1982; 74: 521-523 [PMID: 7120486]
- Blei AT, Córdoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1968-1976 [PMID: 11467622 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03964.x]
- Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997; 337: 473-479 [PMID: 9250851 DOI: 10.1056/NEJM199708143370707]
- Bouhnik Y, Attar A, Joly FA, Riottot M, Dyard F, Flourie B. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomised double-blind study in healthy humans. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 462-466 [PMID: 14985684 DOI: 10.1038/

■名词解释

NCT: 是公认诊断轻微型HE的简单易行和最有价值的智力检测指标。国内外一直沿用1978年Conn建立的卡片式检测, 是测定将随机排列的1-25个数字按顺序连接起来所用的时间, 包括纠正错误所用的时间。

同行评价

本文对于乳果糖预防肝硬化出血患者HE的研究纳入全面, 反应了目前国内外在该方向上的研究结果。但其中一部分纳入的文献质量偏低, 一定程度上影响了本研究的意义。

- 8 Jadaad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797]
- 9 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354: 1896-1900 [PMID: 10584742]
- 10 雷鸽. 乳果糖辅助治疗肝硬化致消化道出血对预防肝性脑病的作用. *中国实用医药* 2015; 10: 207-208
- 11 来永广, 刘凤翥, 王玉霞. 乳果糖辅助治疗肝硬化致消化道出血对肝性脑病的预防作用. *肝脏* 2015; 20: 88-89
- 12 林伟国, 何敏慧, 程变巧. 乳果糖口服液预防肝硬化患者消化道出血并发肝性脑病的临床研究. *现代诊断与治疗* 2014; 25: 2841-2842
- 13 荆燕, 赵秀华. 乳果糖联合门冬氨酸鸟氨酸预防消化道出血诱发肝性脑病的疗效观察. *山东医药* 2013; 53: 72-73
- 14 姚国鹏. 乳果糖预防消化道出血后诱发肝性脑病的临床观察. *医学理论与实践* 2013; 26: 2289-2290
- 15 李慧瑛. 乳果糖联合枯草杆菌二联活菌预防消化道出血后肝性脑病的疗效观察. *热带医学杂志* 2013; 13: 1113-1115
- 16 蔡以友. 乳果糖预防上消化道出血后诱发肝性脑病的临床观察. *西部医学* 2011; 23: 1062-1063
- 17 温静, 梁浩, 常宇峰, 彭丽花, 郭明洲. 乳果糖预防消化道出血后诱发肝性脑病的疗效观察. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 360-361
- 18 曾勤. 乳果糖联合枯草杆菌预防上消化出血后肝性脑病的临床疗效观察. *中国医药指南* 2012; 10: 551-552
- 19 Wen J, Liu Q, Song J, Tong M, Peng L, Liang H. Lactulose is highly potential in prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Digestion* 2013; 87: 132-138 [PMID: 23485720 DOI: 10.1159/000346083]
- 20 Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 996-1003 [PMID: 21129028 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06596.x]
- 21 徐开生. 血氨测定的新旧制单位换算和报告方式. *陕西医学检验* 1995; 10: 27-28
- 22 Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 235-244 [PMID: 8989809 DOI: 10.1055/s-2007-1007236]
- 23 Vaquero J, Chung C, Blei AT. Brain edema in acute liver failure. A window to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2003; 2: 12-22 [PMID: 15094701]
- 24 Foster KJ, Lin S, Turck CJ. Current and emerging strategies for treating hepatic encephalopathy. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010; 22: 341-350 [PMID: 20691385 DOI: 10.1016/j.ccell.2010.04.007]
- 25 Weber FL. Effects of lactulose on nitrogen metabolism. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 222: 83-87 [PMID: 9145455]
- 26 Clausen MR, Mortensen PB. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences. *Drugs* 1997; 53: 930-942 [PMID: 9179525]
- 27 Bajaj JS, Etemadian A, Hafeezullah M, Saeian K. Testing for minimal hepatic encephalopathy in the United States: An AASLD survey. *Hepatology* 2007; 45: 833-834 [PMID: 17326210 DOI: 10.1002/hep.21515]
- 28 Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 Suppl 1: 3-9 [PMID: 17295846 DOI: 10.1111/j.1746-6342.2006.03215.x]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



腹腔镜在肝外胆道结石再手术中的应用价值

屈顺喜, 孟晓东, 付庆江, 曹立瀛, 吴治宇

屈顺喜, 孟晓东, 付庆江, 曹立瀛, 吴治宇, 华北理工大学
 附属开滦总医院肝胆外科 河北省唐山市 063000

屈顺喜, 副主任医师, 主要从事肝胆外科方面的研究。

作者贡献分布: 本文主要由屈顺喜、孟晓东、付庆江、曹立瀛
 及吴治宇共同写作完成。

通讯作者: 孟晓东, 讲师, 063000, 河北省唐山市新华东道56
 号, 华北理工大学附属开滦总医院肝胆外科。
 15133957797@163.com
 电话: 0315-3025921

收稿日期: 2015-11-27
 修回日期: 2015-12-24
 接受日期: 2015-12-29
 在线出版日期: 2016-02-08

Value of laparoscopy in reoperation for extrahepatic bile duct stones

Shun-Xi Qu, Xiao-Dong Meng, Qing-Jiang Fu,
 Li-Ying Cao, Zhi-Yu Wu

Shun-Xi Qu, Xiao-Dong Meng, Qing-Jiang Fu, Li-Ying Cao, Zhi-Yu Wu, Department of Hepatobiliary Surgery, Kailuan General Hospital Affiliated to North China University of Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Xiao-Dong Meng, Lecturer, Department of Hepatobiliary Surgery, Kailuan General Hospital Affiliated to North China University of Technology, 56 Xinhua East Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. 15133957797@163.com

Received: 2015-11-27
 Revised: 2015-12-24
 Accepted: 2015-12-29
 Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To compare the clinical effects of laparoscopy

vs open surgery in reoperation for extrahepatic bile duct stones.

METHODS: Two hundred and forty-four patients who underwent reoperation for extrahepatic bile duct stones were randomly divided into either a laparoscopy group ($n = 121$) or an open surgery group ($n = 123$). Operative parameters, postoperative recovery, and complications were compared for the two groups.

RESULTS: In the laparoscopy group, 116 cases had successful laparoscopic surgery, and 5 (4.13%) cases required conversion to open operation. Mean operative time for the laparoscopy group was significantly longer than that for the open surgery group ($109.7 \text{ min} \pm 5.7 \text{ min}$ vs $97.8 \text{ min} \pm 7.7 \text{ min}$, $P < 0.05$). Mean bleeding volume for the laparoscopy group was significantly less than that for the open surgery group ($32.7 \text{ mL} \pm 4.2 \text{ mL}$ vs $92.7 \text{ mL} \pm 6.5 \text{ mL}$, $P < 0.05$). The time to anal exhaust, the number of times of analgesia usage, and length of stay for the laparoscopy group were significantly lower than those for the open surgery group ($1.7 \text{ d} \pm 0.1 \text{ d}$ vs $3.0 \text{ d} \pm 0.6 \text{ d}$, $1.4 \text{ d} \pm 1.0 \text{ d}$ vs $2.9 \text{ d} \pm 0.7 \text{ d}$, $8.5 \text{ d} \pm 0.9 \text{ d}$ vs $12.0 \text{ d} \pm 1.2 \text{ d}$, $P < 0.05$). The rate of postoperative incision infection for the laparoscopy group was significantly lower than that for the open surgery group (0% vs 4.88% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Laparoscopic procedure has less surgical trauma, shorter postoperative recovery time, and fewer complications in patients with extrahepatic bile duct stones, and it is safe and feasible for experienced laparoscopic surgeons and should be the

背景资料

由于遗传和环境因素的影响, 胆道结石术后结石复发率逐年增高, 手术是治疗的主要手段。腹腔镜技术凭借创伤小、痛苦小、并发症少、术后恢复快等优点, 逐渐取代了传统开腹手术。

同行评议者

潘光栋, 主任医师, 柳州市人民医院肝胆外科; 郭林泉, 教授, 主任医师, 南昌大学第二附属医院肝胆外科

■ 研究前沿

腹腔粘连的分离与胆总管的寻找是腹腔镜胆道再手术的难点, 由浅入深, 逐层推进式的腹腔粘连分离方法, 以及巧妙地借助解剖关系和影像学等手段辨认胆管, 是保证腹腔镜胆道结石再手术成功的关键。

preferred method for those patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Open surgery; Cholelithiasis; Reoperation

Qu SX, Meng XD, Fu QJ, Cao LY, Wu ZY. Value of laparoscopy in reoperation for extrahepatic bile duct stones. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 601-606 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/601.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.601>

摘要

目的: 比较腹腔镜与开腹手术在肝外胆管结石再手术治疗中的临床疗效。

方法: 将华北理工大学附属开滦总医院收治的244例胆道结石再手术患者依据术式随机划分为腹腔镜组121例和常规开腹手术组123例。比较两组患者手术情况、术后恢复情况及术后并发症情况。

结果: 腹腔镜组5例中转开腹, 中转率4.13%, 腹腔镜组患者平均手术时间显著长于开腹组($109.7 \text{ min} \pm 5.7 \text{ min}$ vs $97.8 \text{ min} \pm 7.7 \text{ min}$), 术中平均出血量显著少于开腹组($32.7 \text{ mL} \pm 4.2 \text{ mL}$ vs $92.7 \text{ mL} \pm 6.5 \text{ mL}$, $P < 0.05$); 腹腔镜组术后肛门排气时间, 术后镇痛次数, 术后住院时间, 均显著低于开腹组($1.7 \text{ d} \pm 0.1 \text{ d}$ vs $3.0 \text{ d} \pm 0.6 \text{ d}$, $1.4 \text{ 次} \pm 1.0 \text{ 次}$ vs $2.9 \text{ 次} \pm 0.7 \text{ 次}$, $8.5 \text{ d} \pm 0.9 \text{ d}$ vs $12.0 \text{ d} \pm 1.2 \text{ d}$, $P < 0.05$); 腹腔镜组术后切口感染发生率显著低于开腹组(0% vs 4.88% , $P < 0.05$)。

结论: 腹腔镜在肝外胆管结石再手术治疗方面安全有效, 并且创伤较小、术后并发症少, 术后恢复快, 在术者经验丰富的前提下应作为胆道结石再手术的首选手术方式。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腹腔镜; 开腹手术; 胆道结石; 再手术

核心提示: 本文通过与传统开腹手术的对比, 评价腹腔镜下胆道再手术的实用价值, 并为临床胆道结石再手术术式提供参考; 另外, 藉此分享腹腔镜胆道再手术的手术经验及手术操作技巧。

■ 相关报道

国内胡三元等及国外Tang等均报道腹腔镜胆道再手术的治疗体会, 疗效令人满意。

结石再手术中的应用价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 601-606 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/601.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.601>

0 引言

面对复发(或残留)性胆管结石, 很多患者不得不再次或者多次行手术治疗, 然而开腹手术不但增加了患者的痛苦, 而且还带给患者不同程度的经济负担。随着腔镜设备和技术的不断更新与进步, 以内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)为基础的内镜取石不断应用于针对复发性胆总管结石的治疗, 但其破坏了Oddi括约肌的功能, 无法避免地带来诸如胰腺炎、出血、穿孔、感染及胆管结石的复发等严重并发症。腹腔镜手术因其手术开口小, 痛苦少, 术后恢复快, 并发症少, 容易被广大患者所接受。由于顾忌腹腔粘连, 因此在过去上腹部手术史尤其是胆道手术史是腹腔镜胆道再手术的禁忌症, 但随着手术技术的不断娴熟, 国内外也有腹腔镜再次胆道手术相关的文献报道^[1-3], 但其报道内容缺少规范的临床病例对照, 因此本研究采用病例对照的方法分析腹腔镜联合胆道镜在胆道结石再手术中的临床疗效, 探讨其安全性及疗效, 同时分享手术操作技巧。

1 材料和方法

1.1 材料 选取华北理工大学附属开滦总医院肝胆外科2010-01/2014-12收治的244例胆道结石再手术患者作为研究对象, 按照手术方案不同将244例患者分为腹腔镜组和开腹组。其中腹腔镜组男性65例, 女性56例, 年龄35-87岁, 平均年龄 $67.7 \text{ 岁} \pm 14.2 \text{ 岁}$, 既往1次胆道手术81例, 2次22例, 3次10例, 3次以上8例, 距本次手术时间间隔0.5-15年, 平均 $7.6 \text{ 年} \pm 4.0 \text{ 年}$, 胆总管直径 $12.5\text{-}20.0 \text{ mm}$, 平均 $14.24 \text{ mm} \pm 3.25 \text{ mm}$; 开腹组男性70例, 女性53例, 年龄36-83岁, 平均年龄 $64.2 \text{ 岁} \pm 16.0 \text{ 岁}$, 既往1次胆道手术85例, 2次27例, 3次7例, 3次以上4例, 距本次手术时间间隔1-13年, 平均 $8.1 \text{ 年} \pm 3.9 \text{ 年}$, 胆总管直径 $13.5\text{-}19.5 \text{ mm}$, 平均 $13.32 \text{ mm} \pm 2.75 \text{ mm}$ 。两组患者在性别、年龄、既往手术次数、距本次手术时间间隔、胆总管直径等方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 资料具有可比性。术前均经B超及磁共振胰胆管造影(magnetic resonance

屈顺喜, 孟晓东, 付庆江, 曹立瀛, 吴治宇. 腹腔镜在肝外胆道

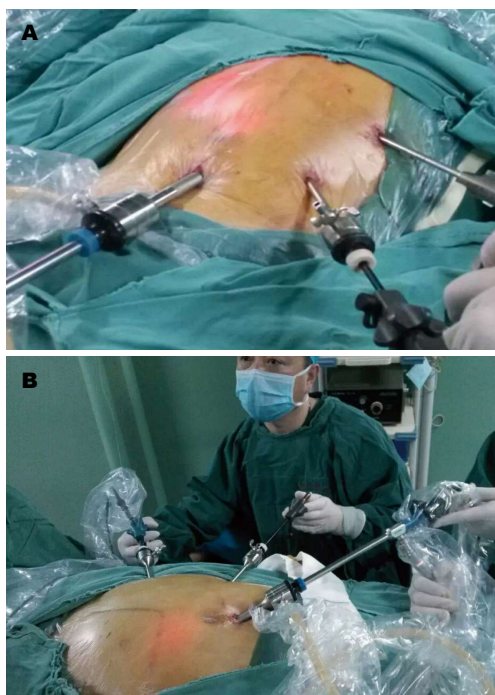


图1 手术过程. A: 戳卡位置; B: 手术操作.

cholangiopancreatography, MRCP)检查确诊为肝外胆管结石, 均有肝外胆管扩张, 术前检查均提示无严重心、肺、肾功能不全, 肝功能为A或B级.

1.2 方法

1.2.1 手术: 麻醉成功后患者手术体位及常规器械准备同LC(图1A). 首先在脐下开放法或盲插法置入气腹针建立气腹, 维持气腹压12 mmHg, 置入30° 斜面腹腔镜后, 观察腹腔黏连情况, 见原切口处腹壁与大网膜、肠管呈“帘幕”状黏连, 于左上腹穿刺进入2个5 mm直径的Trocar, 置入剪刀或分离钳等操作器械, 紧贴腹壁钝锐结合仔细分离“帘幕”状黏连带(图1B). 分离黏连后暴露右上腹操作空间, 按压剑突下预穿刺Trocar处, 分离此处腹壁下的黏连, 于肝镰状韧带偏右侧0.5-1.0 cm处穿刺进入10 mm直径主操作鞘, 将左下腹的两只Trocar全部或选择性地拔出, 并缝闭戳孔防止漏气. 右肋缘下3-4 cm与锁骨中线交点以及腋前线分别建立5 mm操作孔. 探查肝十二指肠韧带, 找到胆总管, 纵向切开胆总管前壁, 胆道镜探查胆总管并取出结石, 再次置入胆道镜, 检查有无结石残留, 反复冲洗胆道, 于胆总管内置入T管引流. 3-0可吸收微桥线间断缝合胆总管切口, 针距为0.5 cm为宜. 将T管引流从右肋缘下锁骨中线穿刺引出固定, 另置腹腔引流管

1根, 缝合切口, 术毕. 开腹组行传统开腹手术, 其他同腹腔镜组. 两组患者术中均放置T管, 腹腔镜组术后2 mo行T管造影, 开腹组术后4 mo行T管造影, 达到拔管指征后拔除T管.

1.2.2 观察指标: 观察比较两组手术时间、术中出血量、术后肛门排气时间、术后镇痛次数、术后并发症、术后住院时间等指标.

统计学处理 本研究收集的数据资料均使用SPSS17.0进行统计学分析, 计数资料采用样本率表示, 用 χ^2 检验进行统计分析; 计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 并用 t 检验进行统计学分析. $P = 0.05$ 为标准, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者腹腔黏连情况比较 根据术中所观察到的腹腔黏连情况, 并结合相关文献^[4,5]将观察到的两组腹腔黏连情况进行分级与分型: I级为稀疏易于分离的黏连(图2A), 其中腹腔镜组46例、开腹组40例, II级为较为致密但界限明显的黏连(图2B), 其中腹腔镜组38例、开腹组51例, III级为腹壁致密黏连(图2C), 其中腹腔镜组37例、开腹组32例; I型为沿切口下单纯大网膜黏连(图3A), 其中腹腔镜组57例、开腹组60例, II型为大网膜包裹部分结肠悬吊黏连于切口下(图3B), 其中腹腔镜组26例、开腹组31例, III型为部分结肠沿切口下黏连(图3C), 其中腹腔镜组38例、开腹组32例. 两组在腹腔黏连分级与分型中差异无统计学意义($P > 0.05$).

2.2 两组患者手术情况比较 腹腔镜组有5例中转开腹, 1例因严重腹腔黏连, 1例因术中损伤肠管, 3例因胆总管巨大结石嵌顿, 中转开腹率为4.13%. 腹腔镜组平均手术时间显著长于开腹组, 术中平均出血量显著少于开腹组($109.7 \text{ min} \pm 5.7 \text{ min}$ vs $97.8 \text{ min} \pm 7.7 \text{ min}$, $32.7 \text{ mL} \pm 4.2 \text{ mL}$ vs $92.7 \text{ mL} \pm 6.5 \text{ mL}$, $P < 0.05$).

2.3 两组患者术后恢复情况比较 腹腔镜组患者术后肛门排气时间、术后镇痛次数、住院时间均显著低于开腹组($1.7 \text{ d} \pm 0.1 \text{ d}$ vs $3.0 \text{ d} \pm 0.6 \text{ d}$, $1.4 \text{ 次} \pm 1.0 \text{ 次}$ vs $2.9 \text{ 次} \pm 0.7 \text{ 次}$, $8.5 \text{ d} \pm 0.9 \text{ d}$ vs $12.0 \text{ d} \pm 1.2 \text{ d}$, $P < 0.05$); 腹腔镜组术后切口感染发生率显著低于开腹组(0% vs 4.88% , $P < 0.05$).

2.4 两组患者术后并发症发生情况比较 腹腔镜

■ 创新点

国内外有关腹腔镜胆道再手术的报道中鲜有病例对照研究. 本研究以开腹胆道结石再手术为对照组, 探讨腹腔镜胆道结石再手术的临床疗效.

应用要点

通过此次研究一方面证明了腹腔镜胆道结石再手术的安全性和可行性; 另一方面, 手术技巧及经验的总结为广大临床医生开展此类手术提供理论依据。

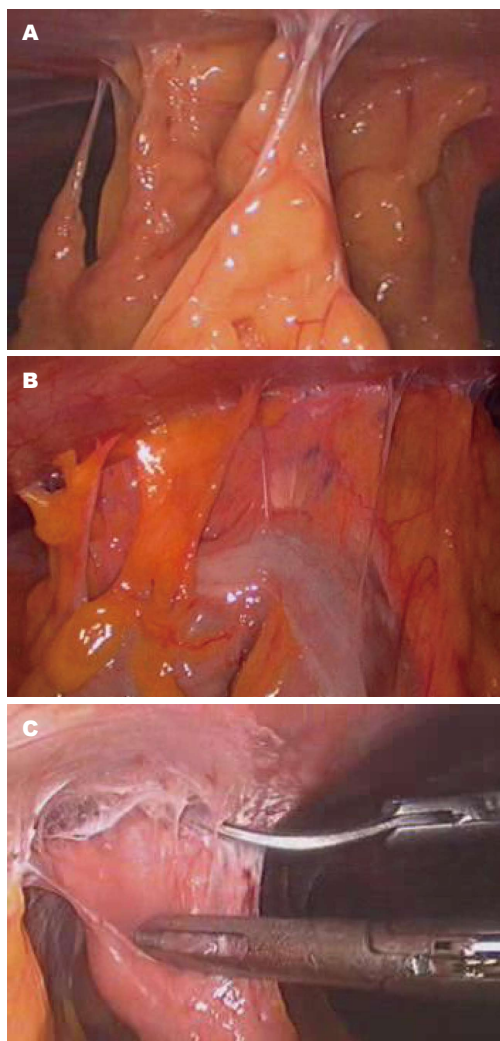


图 2 3种类型的腹腔黏连. A: I型黏连; B: II型黏连; C: III型黏连.

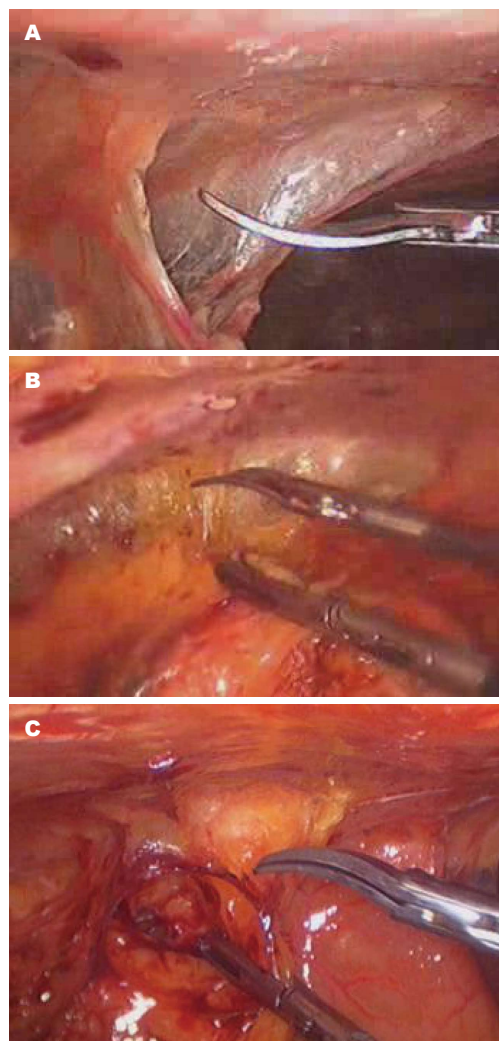


图 3 3种级别的腹腔黏连. A: I级黏连; B: II级黏连; C: III级黏连(腹壁肠管疝).

组患者术后切口感染、胆道出血、胆汁瘘、腹腔感染发生率均显著低于开腹组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1).

3 讨论

肝外胆道结石术后复发(或残留)一直是困扰众多外科医师的棘手问题. 曾经风靡一时的药物排石治疗, 经过多年的临床验证疗效并不乐观, 有时甚至还会导致胆管梗阻症状反复发作致使病情加重, 手术仍是治疗的最佳选择. 然而, 开腹手术对患者创伤较大, 不仅影响患者的生活质量, 更重要的是降低了患者对该病治疗的信心. 乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)不可避免地带来一系列诸如胰腺炎、出血、穿孔、感染等并发症, 有研究^[6]报道EST术后胆总管结石复发率甚至高达25%左右. 另外, 对于直径较大的结石, EST

取石失败后患者仍需面对再次手术的痛苦. 腹腔镜手术因其手术开口小, 痛苦少, 术后恢复快, 并发症少, 容易被广大患者所接受. 近些年, 随着腔镜设备和技术的发展与进步, 各地均有腹腔镜胆道结石再手术成功的报道, 而且预后良好^[7-9]. 然而, 与传统的开腹手术相比, 腹腔镜下胆道结石再手术难度加大, 不仅要求术者具有丰富的腹腔镜操作经验, 掌握一定的操作技巧, 还要有坚持不懈的恒心和毅力.

3.1 腹腔镜操作技巧 腹腔镜操作的难点主要有三个方面: 气腹及首枚操作鞘的建立, 腹腔黏连的分离以及胆总管的寻找与辨认^[10]. 我们总结出建立气腹及首枚Trocar应遵循“远离黏连、利于手术”的原则, 穿刺位置根据术前评估、既往手术方式、手术次数选择在以脐为中心的半径约3 cm的范围, 结果无1例患者出现与戳孔建立相关并发症.

表 1 两组患者术后并发症发生情况比较 $n(\%)$

分组	n	切口感染	胆道出血	胆汁瘘	腹腔感染
腹腔镜组	116	0(0) ^a	2(1.72)	3(2.59)	0(0)
开腹组	123	6(4.88)	1(0.81)	5(4.07)	1(0.81)

^a $P<0.05$ vs 开腹组.

3.1.1 腹腔黏连的分类与分级及操作技巧: 通过观察可以将腹腔内黏连整体情况进行分级和分型, 使得在游离腹腔黏连时有的放矢^[11].

I 型黏连常呈“帘幕”状需紧贴腹壁利用剪刀(尾端接电刀电极)锐性分离, 此时需要注意的是由于黏连带中新生滋养血管明显增多, 分离的同时应及时电凝止血; II 型黏连在分离时较为困难, 易损伤结肠. 这时需要助手给予黏连组织一定张力, 术者应从黏连较为疏松的位置开始, 利用剪刀和分离钳钝锐结合, 前后滑动剥离腹壁与黏连组织, 充分显现出黏连间的层次和立体结构后, 再利用剪刀紧贴腹壁“层近式”地进行锐性分离; III 型黏连, 由于没有了大网膜的包裹, 肠管与腹壁之间的黏连往往较为致密, 间隙不易显露, 是腹壁黏连分解最为困难的一类, 分离时极易损伤结肠. 术者从黏连结肠的两侧较为疏松的间隙入手, 逐渐向中心最致密处分离, 利用分离钳与纱布推剥, 层层推进直至显露出黏连与腹壁间的间隙和层次感, 再利用钝锐结合的方式进行分离. 本组中有 2 例患者的部分结肠呈“袢状”疝入切口(图 2C), 1 例因黏连过于致密在分离时造成结肠损伤. 分析原因主要是疝入“袢”未能完全从切口疝中脱出.

3.1.2 寻找胆总管: 我们认为借助肝圆韧带这一重要解剖标志, 从肝横沟处下手来寻找辨别胆总管安全有效. 首先借助肝圆韧带确定胆总管大概位置(肝圆韧带垂直正后方), 再找到肝横沟下缘, 由于开腹手术对这一区域干扰小黏连轻微, 由此找到温氏孔辨别胆总管^[12]. 很多学者习惯在术中利用针头穿刺来辨别胆总管^[13,14], 但需要注意的是由于腹腔黏连造成的解剖位置改变, 当十二指肠肠管黏连将胆总管全部(或部分)覆盖时, 很容易误认为穿刺流出胆汁即为胆总管, 而损伤十二指肠. 针对此特殊情况, 可首先暴露出胃及胃小弯, 从胃小弯上方, 小网膜上无血管区, 打开肝胃韧带, 从而进入网膜囊, 探查肝十二指肠韧带, 然后再将胆总

管与肠管之间的层次及立体解剖结构显露出来, 实在难以辨认的应果断中转开腹.

3.2 手术适应证 通过学习相关文献资料^[15,16], 我们探讨了腹腔镜下胆道结石再手术的适应证: (1)对于末次胆道手术为开腹的患者, 本次手术距上次手术时间最短间隔应在 1 年以上, 这是由于腹腔黏连程度与手术时间间隔成反比; (2)术前通过 MRCP、CT 等评估胆总管直径, 胆总管直径 >1.5 cm 的在辨认胆总管时相对较易, 手术成功率大; (3)胆总管单发结石且结石直径 <2 cm 或多发结石结石数量 <3 枚, 直径 <1.5 cm. 然而, 上述适应证并不是绝对的, 我们体会到只要患者心肺功能良好, 能够耐受气腹压力, 并且无肝硬化静脉曲张, 凝血机制正常, 都应该把腹腔镜作为胆道结石再手术的首选手术方式.

在本研究中, 腹腔镜组手术时间长于开腹组, 这是由于腹腔黏连的存在, 在腹腔镜胆道再手术开展初期, 术者对于腹腔黏连的整体认识程度与操作经验是制约手术时间的主要因素, 然而这也是腹腔镜胆道再手术逐渐走向成熟所必经的曲线. 总而言之, 腹腔镜对胃肠道的刺激较小, 加快了患者胃肠道功能的恢复, 同时减少了术后伤口感染的几率, 缩短了患者术后住院时间, 在一定程度上减少了住院费用, 减轻了患者的经济负担. 在硬件设施完善、术者经验丰富、适应证允许的前提下应作为胆道结石再手术的首选手术方式, 值得临床推广应用.

4 参考文献

- 1 万东, 艾剑枫, 毛云高. 腹腔镜下胆道再手术治疗肝内外胆管结石 122 例. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2012; 5: 25-27
- 2 孙桂琴, 蒋宇娇, 朱绍玲. 老年腹腔镜再次胆总管切开取石术患者的围手术期护理. 吉林医学 2012; 33: 412
- 3 Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDs). Gut 2008; 57: 1004-1021 [PMID: 18321943 DOI:

■名词解释

腹腔镜和胆道结石再手术: 指对既往有过胆道手术史的肝外胆道结石患者, 采用腹腔镜联合胆道镜取石.

■ 同行评价

针对腹腔镜胆道结石再手术国内外已有相关报道, 但因地区、技术、年份等差异, 本文同样具有一定经验分享意义。

- 10.1136/gut.2007.121657]
- 4 Francois Y, Mouret P, Tomaoglu K, Vignal J. Postoperative adhesive peritoneal disease. Laparoscopic treatment. *Surg Endosc* 1994; 8: 781-783 [PMID: 7974106]
- 5 Szomstein S, Lo Menzo E, Simpfendorfer C, Zundel N, Rosenthal RJ. Laparoscopic lysis of adhesions. *World J Surg* 2006; 30: 535-540 [PMID: 16555020]
- 6 Sultan S, Baillie J. Recurrent bile duct stones after endoscopic sphincterotomy. *Gut* 2004; 53: 1725-1727 [PMID: 15542503]
- 7 胡三元, 陈波, 王可新, 张光永, 张海峰, 刘崇忠. 开腹胆道手术后腹腔镜胆道再手术29例分析. *中华普通外科杂志* 2007; 22: 46-49
- 8 吴黎明, 程彩涛, 王江华, 陈先祥. 腹腔镜联合胆道镜再手术治疗肝内外胆管结石35例分析. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 516-519
- 9 朱安东, 陈德兴. 腹腔镜再次胆道手术的处理. *中国微创外科杂志* 2008; 8: 44-45
- 10 Li L, Cai X, Mou Y, Wei Q. Reoperation of the biliary tract by laparoscopy: an analysis of 39 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008; 18: 687-690 [PMID: 18803510 DOI: 10.1089/lap.2008.0065]
- 11 孟晓东, 曹立瀛, 付庆江, 屈顺喜, 马向明, 董浩, 吴治宇, 田园, 李振华. 腹腔镜联合胆道镜在肝外胆管结石再手术中的治疗体会. *肝胆外科杂志* 2015; 23: 61-63
- 12 Tian J, Li JW, Chen J, Fan YD, Bie P, Wang SG, Zheng SG. The safety and feasibility of reoperation for the treatment of hepatolithiasis by laparoscopic approach. *Surg Endosc* 2013; 27: 1315-1320 [PMID: 23306617 DOI: 10.1007/s00464-012-2606-8]
- 13 廖晓锋, 王建国, 孙华朋, 张剑, 皮勇, 李晓云, 王宏博, 杜明国. 腹腔镜再次胆道探查术治疗胆管结石. *腹腔镜外科杂志* 2011; 16: 507-509
- 14 刘瑞文, 陈健, 于亚平. 上腹部手术史患者行腹腔镜胆总管切开取石术的应用体会. *腹腔镜外科杂志* 2013; 18: 764-766
- 15 Yoo KS, Lehman GA. Endoscopic management of biliary ductal stones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 209-227, viii [PMID: 20478483 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.008]
- 16 Tang CN, Tsui KK, Ha JP, Siu WT, Li MK. Laparoscopic exploration of the common bile duct: 10-year experience of 174 patients from a single centre. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 191-196 [PMID: 16760546]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



大黄双途径使用在急性胰腺炎治疗中的意义

俞蕾敏, 陈锦龙, 吕 宾

俞蕾敏, 陈锦龙, 浙江萧山医院消化内科 浙江省杭州市 311202

吕宾, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310006

俞蕾敏, 主治医师, 浙江中医药大学在读博士, 主要从事消化病的诊治及胃肠镜操作的研究。

作者贡献分布: 俞蕾敏负责课题设计、数据收集分析、论文写作; 陈锦龙负责数据收集; 吕宾负责课题设计。

通讯作者: 俞蕾敏, 主治医师, 311202, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 浙江萧山医院消化内科。
yulei369@sina.com

收稿日期: 2015-11-29

修回日期: 2015-12-12

接受日期: 2015-12-16

在线出版日期: 2016-02-08

Clinical effects of double routes of administration of rhubarb in treatment of acute pancreatitis

Lei-Min Yu, Jin-Long Chen, Bin Lv

Lei-Min Yu, Jin-Long Chen, Department of Gastroenterology, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311202, Zhejiang Province, China

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

Correspondence to: Lei-Min Yu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Zhejiang Xiaoshan Hospital, 728 Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311202, Zhejiang Province, China. yulei369@sina.com

Received: 2015-11-29

Revised: 2015-12-12

Accepted: 2015-12-16

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of administration of rhubarb by both nasal feeding and enema in the treatment of acute pancreatitis (AP).

METHODS: Eighty-three AP patients were randomly divided into three groups: A, B and C. Group A was given conventional treatment, group B was additionally administered with rhubarb by both nasal feeding and enema on the basis of conventional therapy, and group C was additionally administered with rhubarb by nasal feeding on the basis of conventional therapy. Hospitalization costs, hospitalization time, time to recovery of intestinal function, Ranson score, CT classification, plasma calcitonin (PCT) and C reactive protein (CRP) were compared for the three groups.

RESULTS: In all the three groups, no patients died. Time to intestinal function recovery, average length of hospital stay and hospitalization costs were significantly lower in group B than in the other two groups ($P < 0.05$ for all). After one week of treatment, CT grade, CRP and PCT were significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Double routes of administration of rhubarb in AP patients can promote the recovery of intestinal function, reduce the inflammatory response, shorten the length of hospital stay, reduce medical costs, and improve prognosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

随着生活方式和饮食习惯的改变, 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病率有逐年增高的趋势。在西医为主要治疗的基础上, 中医中药辅助治疗AP已逐渐成为一个重要的治疗策略之一。AP患者通常存在肠道功能障碍, 蠕动减慢, 经鼻饲给药难以到达肠道, 尤其是大肠部位, 经灌肠给药则可以加强结肠蠕动, 更好发挥药效。

■同行评议者

王宏, 副主任医师, 湖南省浏阳市长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

■ 研发前沿

AP发病率逐年增高, 尽早恢复患者的肠屏障功能是治疗重点。中医中药配合西医常规治疗AP越来越得到重视。大黄经灌肠给药可以加强结肠蠕动, 更好发挥药效, 进一步的研究重点需要放在大黄提取有效成分上。

Key Words: Rhubarb; Double routes of administration; Acute pancreatitis

Yu LM, Chen JL, Lv B. Clinical effects of double routes of administration of rhubarb in treatment of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 607-611 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/607.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.607>

摘要

目的: 观察大黄鼻饲灌肠联合治疗急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的疗效。

方法: 将83例AP患者随机分为常规治疗组、大黄双途径+常规治疗组、大黄鼻饲+常规治疗组。观察3组患者住院费用、住院时间、肠道功能恢复时间、Ranson评分、CT分级、检测血浆降钙素原(plasma calcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 并进行比较。

结果: 3组患者无1例死亡, 大黄双途径+常规治疗组患者的肠道功能恢复时间、平均住院天数和住院费用均低于其他两组(与常规治疗组比, $P<0.05$; 与大黄鼻饲+常规治疗组比, $P<0.05$)。治疗1 wk后, CT分级、CRP、PCT明显下降($P<0.05$)。

结论: 大黄双途径联合治疗AP, 能促进患者肠道功能恢复, 降低炎症反应, 缩短住院时间, 减少医疗费用, 改善预后。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大黄; 双途径治疗; 急性胰腺炎

核心提示: 重症胰腺炎死亡率高达10%-30%, 病情凶险, 变化迅速, 及早恢复肠道功能, 是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的目标之一。使用大黄鼻饲加灌肠双途径联合西医常规疗法治疗AP, 可以明显促进消化系统功能恢复, 降低机体炎症反应, 阻止病情进展, 缩短住院时间, 减少医疗费用, 改善预后。

俞蕾敏, 陈锦龙, 吕宾. 大黄双途径使用在急性胰腺炎治疗中的意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 607-611 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/607.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.607>

0 引言

急性胰腺炎病情凶险, 并发症多, 病死率高。随

着生活方式和饮食习惯的改变, 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病率有逐年增高的趋势。在西医为主要治疗的基础上, 中医中药辅助治疗急性胰腺炎已逐渐成为一个重要的治疗策略之一。目前现有的中药给药途径的研究大多数停留在中药鼻饲治疗急性胰腺炎上, 但AP患者通常存在肠道功能障碍, 蠕动减慢, 经鼻饲给药难以到达肠道, 尤其是大肠部位, 经灌肠给药则可以解决此难题。大黄是传统中草药, 《神农本草经》谓: “大黄可荡涤胃肠, 攻下泻火, 清热解毒, 推陈致新, 安和五脏”。浙江萧山医院消化内科自2014-01/2015-05应用大黄鼻饲灌肠双途径联合西药治疗AP, 取得较好的疗效, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本实验入选83例AP患者, 年龄在18-80岁, 符合《中国急性胰腺炎诊治指南》诊断标准, 在出现症状48 h内入院。按随机数字表法分为3组, 常规治疗组(A组)27例, 大黄双途径+常规治疗组(B组)29例和大黄鼻饲+常规治疗组(C组)27例。按病因分: 胆道疾病23例, 酒精性10例, 暴饮暴食11例, 高脂血症36例, 特发性3例。3组患者治疗前年龄、性别、病情严重程度等一般情况无显著性差异($P>0.05$)(表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: (1)常规治疗组(A组): 患者入选后均常规禁食, 胃肠减压, 吸氧, 镇痛, 应用埃索美拉唑针、生长抑素针, 纠正水电解质及酸碱平衡紊乱, 营养支持等; (2)大黄双途径+常规治疗组(B组): 中药鼻饲: 所有患者均进行持续胃肠减压(抽出胃肠积气液后经胃管注入药液), 按照中药配方: 大黄粉15 g, 加开水150 mL, 浸泡20 min即可使用, 吸取大黄浸泡液100 mL, 从胃管注入后闭管2 h, 2次/d, 据大便情况而增减药量, 控制大便在2-3次/d, 连续给药3-7 d。停药指征: 排便次数>8次/d, 持续2 d以上; 灌肠: 大黄粉30 g, 加开水200 mL, 浸泡20 min即可予以灌肠, 每次保留灌肠30 min, 1次/d, 直到腹痛、腹胀完全消退、肠功能完全恢复后方可停用(灌肠方法: 39 °C-41 °C为宜, 左侧卧位, 抬高臀部10 cm, 用一次性灌肠袋连接肛管, 润滑前端, 轻柔插入肛门20-25 cm, 60-80滴/min缓慢滴入, 滴注完毕灌入39 °C-41 °C温开水10-20 mL, 保持左侧卧位20-30 min)。3-7 d为一疗程; (3)大黄鼻饲+常规治疗组(C组): 鼻饲方法、停药指

■ 相关报道

楼恺娴等研究认为大黄素治疗AP的作用机制可能是通过诱导细胞因子转化生长因子 β -1基因表达增强, 调控细胞增殖和分化, 刺激多种细胞外基质成分合成, 增加胰腺组织DNA合成和蛋白含量, 参与胰腺细胞修复、再塑过程。这项实验使得大黄在AP中作用机制的研究进入了信号通路水平。

表 1 A、B、C 3组患者一般情况比较

患者资料	A组	B组	C组
年龄(岁)	51.26 ± 16.31	50.93 ± 14.27	51.26 ± 14.89
性别(男/女)	17/10	20/9	18/9
Ranson评分	6.81 ± 1.30	6.83 ± 1.31	6.81 ± 1.29
治疗前CT分级	4.04 ± 1.13	4.10 ± 1.23	4.00 ± 1.14

表 2 3组患者治疗结果的比较 (mean ± SD)

分组	n	肠道功能恢复(d)	住院时间(d)	费用(元)
A组	27	7.74 ± 1.32	14.03 ± 2.61	13765.45 ± 7505.29
B组	29	4.07 ± 0.84 ^{ac}	7.45 ± 1.50 ^{ac}	7709.76 ± 2418.37 ^{ac}
C组	27	5.67 ± 1.49	11.5 ± 2.76	10668.70 ± 2478.80

^a $P < 0.05$ vs A组; ^c $P < 0.05$ vs C组.

征同B组. 各组患者入院诊断明确后即开始上述治疗, 至恢复期停止.

1.2.2 检测指标: 采用胶体金免疫层析技术测定血浆降钙素原(plasma calcitonin, PCT), 免疫浊度终点测定法定量检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 并记录各组患者肠道功能恢复时间(肛门首次排气时间)、住院费用、住院时间、CT分级、Ranson评分.

统计学处理 将数据录入计算机, 应用SAS8.0统计软件进行处理分析, 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料使用单因素方差分析, 组间多重比较采用 t 检验(LSD). $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 本实验中, 3组患者无1例死亡. 大黄双途径+常规治疗组在胃肠功能恢复时间(肛门首次排气时间), 平均住院天数, 住院费用方面均显著低于常规治疗组及大黄鼻饲+常规治疗组($P < 0.05$)(表2).

2.2 检测指标 大黄双途径+常规治疗组患者治疗1 wk后CT分级和CRP、PCT较治疗前明显下降($P < 0.05$), 与常规治疗组及大黄鼻饲+常规治疗组比较, CT分级和CRP、PCT亦明显下降($P < 0.05$); 大黄鼻饲+常规治疗组与常规治疗组治疗效果相比结果无统计学意义($P > 0.05$)(表3).

3 讨论

急性胰腺炎属于中医“胰瘕”范畴. 认为其发

病特点为饮食不节、暴饮暴食, 特别是饱进肥甘膏粱厚味, 聚积脾胃, 积滞于中, 以致生痰动火; 外感六淫之邪, 日久传入脏腑, 蕴久化热, 或内伤七情, 损伤肝胆脾胃, 肝气邪结, 脾胃运化失职, 内生痰浊, 浊邪蕴积化热, 邪热积于胰导致胰腺受损而发病, 是典型的阳明腑实证, 被应用于以通里攻下法为主的中西医结合治疗已有近30年历史. AP时, 由于应激反应, 腹腔神经丛激惹和炎症渗液直接浸润肠道^[1], 患者多伴有不同程度的肠运动抑制. Malbrain等^[2]通过临床观察指出, 创伤和严重感染时, 类似急性肾损伤和急性呼吸窘迫综合征, 缺血和血管渗透性增加为基础的病理改变同样发生在肠道. AP时, 大量炎性介质的释放引起肠道损伤, 而由于禁食, 使肠道自身修复原料不足, 导致肠黏膜细胞减少, 细胞水肿, 肠黏膜通透性增加. 肠功能障碍损伤, 可发生肠衰竭^[3], 继而发生肠道细菌移位^[4]、内毒素入血、SIRS, 最终导致发生多器官功能障碍综合征, 急性时相反应蛋白如CRP及PCT明显升高. 重症胰腺炎死亡率高达10%-30%^[5], 因而及早恢复肠道功能, 是AP的治疗目标之一.

本研究结果显示, 大黄双途径治疗组患者治疗1 wk后肠道功能恢复早于其他两组, CT提示胰腺肿大及周边渗出显著改善, CRP及PCT明显降低, 住院时间缩短, 这些均提示大黄对改善AP患者的肠道功能、炎症状态起积极作用. 中药材大黄是蓼科植物大黄的根茎, 他的主要成分为蒽醌类、二苯乙烯甙类、色酮

■创新亮点

既往的研究大多以大黄鼻饲这一单一的治疗途径为主, 而AP时患者往往存在肠麻痹, 大黄鼻饲使药剂难以到达肠道, 故不能充分发挥作用. 本实验将大黄鼻饲结合灌肠双途径治疗AP, 结肠蠕动的增强更有助于肠道功能的恢复, 更好控制全身的炎症反应, 从而改善预后.

■应用要点

大黄鼻饲灌肠双途径辅助治疗AP, 能促进消化系统功能恢复, 降低机体炎症反应, 阻止病情进展, 缩短住院时间, 减少医疗费用, 而且大黄在基层医院容易获得, 值得临床推广. 大黄有效成分的提取将成为今后的研究热点.

■名词解释

急性呼吸窘迫综合征(ARDS): 由肺内原因和/或肺外原因引起的, 以顽固性低氧血症为显著特征的临床综合征, 临床表现多呈急性起病、呼吸窘迫以及难以用常规氧疗纠正的低氧血症等;
多器官功能障碍综合征(MODS): 指在严重感染、创伤或大手术等急性疾病过程中, 同时或相继并发一个以上系统和/或器官的急性功能障碍或衰竭, 一般肺先受累, 次为肾、肝、心血管、中枢系统、胃肠、免疫系统和凝血系统功能障碍。

表 3 3组患者各项指标治疗前和治疗后1 wk比较

分组	n	CT分级	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
A组				
治疗前	27	4.04 ± 1.13	75.40 ± 45.70	0.22 ± 0.16
治疗后	27	2.37 ± 1.00	36.13 ± 26.39	0.09 ± 0.13
B组				
治疗前	29	4.10 ± 1.23	75.44 ± 41.82	0.21 ± 0.18
治疗后	29	1.34 ± 0.90 ^{abc}	17.39 ± 16.71 ^{abc}	0.03 ± 0.06 ^{abc}
C组				
治疗前	27	4.00 ± 1.14	75.45 ± 45.07	0.21 ± 0.15
治疗后	27	2.30 ± 1.14	35.93 ± 31.38	0.09 ± 0.11

^aP<0.05 vs 治疗后A组; ^bP<0.05 vs 治疗后C组; ^cP<0.05 vs 治疗前B组. PCT: 降钙素原; CRP: C反应蛋白。

类、苯酚甙类、鞣质等^[6]。现代研究^[7-9]发现大黄具有抑制胰酶、抑制炎症介质、改善微循环、促进肠蠕动、抑制肠道细菌移位等作用。杨文修等^[10]应用细胞内微电极技术, 观测下法药物对豚鼠结肠带平滑肌收缩和细胞电活动的影响, 发现大黄能直接增强肠管平滑肌细胞的电兴奋性, 从而促进肠道收缩运动, 该类药物中大黄的有效作用成分主要系大黄素。陈晓理等^[11]应用荧光淀粉作标记, 观察发现, AP时给予大黄能促进肠蠕动并显著减少细菌移位和内毒素血症。此外大黄中所含的蒽醌类物质具有很强的抗菌性。王刚等^[12]研究发现, 大黄可促进SIgA和肠道黏液分泌, 增强肠道机械屏障和免疫屏障功能, 减少肠源性感染和内毒素血症的发生率, 改善SPA患者预后。姜良富^[13,14]研究证实大黄可增强机体的细胞免疫功能, 减轻急性胰腺炎胰腺的病损程度, 减少细菌移位的机会, 从而阻止SAP的病程发展。王敏^[15]采用单味大黄辅助治疗急性胰腺炎, 患者总有效率高达81.8%, 患者肠鸣音恢复时间、首次排便时间、腹痛消失时间均明显短于仅采用西医常规治疗者。楼恺娴等^[16]研究认为大黄素治疗急性胰腺炎的作用机制可能是通过诱导细胞因子转化生长因子β-1基因表达增强, 调控细胞增殖和分化, 刺激多种细胞外基质成分合成, 增加胰组织DNA合成和蛋白含量, 参与胰腺细胞修复、再塑过程。既往的研究大多以大黄鼻饲这一单一的治疗途径为主, 而急性胰腺炎时患者往往存在肠麻痹, 大黄鼻饲使药剂难以到达肠道, 故不能充分发挥作用, 治疗效果不确切。浙江萧山医院消化内科将大黄鼻饲结

合灌肠双途径治疗AP, 结肠蠕动的增强更有助于肠道功能的恢复, 更好控制全身的炎症反应, 从而改善预后。

故大黄鼻饲灌肠双途径辅助治疗急性胰腺炎, 能促进消化系功能恢复, 降低机体炎症反应, 阻止病情进展, 缩短住院时间, 减少医疗费用, 优于常规西医治疗及大黄鼻饲单途径治疗, 值得临床推广。

4 参考文献

- 1 夏庆. 通里攻下法治疗急性胰腺炎的机理研究. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 131-133
- 2 Malbrain ML, De Laet I. AIDS is coming to your ICU: be prepared for acute bowel injury and acute intestinal distress syndrome. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1565-1569 [PMID: 18446318 DOI: 10.1007/s00134-008-1135-3]
- 3 彭淑牖, 刘颖斌. 重症急性胰腺炎并发肠梗阻的原因及处理. 中国实用外科杂志 2003; 23: 536-538
- 4 de Madaria E, Martínez J, Lozano B, Sempere L, Benlloch S, Such J, Uceda F, Francés R, Pérez-Mateo M. Detection and identification of bacterial DNA in serum from patients with acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 1293-1297 [PMID: 16099797]
- 5 吴育连, 董鑫, 黄昌拼, 苏昆伦, 谢秋萍. 重症急性胰腺炎死亡相关因素分析. 中华普通外科杂志 2005; 20: 686-688
- 6 温枫. 大黄的药理作用及其临床应用. 山西中医 2006; 16: 53-54
- 7 刘晓红, 赵雪卿, 钱家鸣. 大黄对大鼠急性出血性胰腺炎的影响. 中华消化杂志 2004; 24: 14-17
- 8 张喜平, 王英. 中药治疗急性胰腺炎的主要机制与作用的实验研究进展. 世界华人消化杂志 2006; 14: 412-416
- 9 Feng Z, Fei J, Wenjian X, Jiachen J, Beina J, Zhonghua C, Xiangyi Y, Shaoying W. Rhubarb attenuates the severity of acute necrotizing pancreatitis by inhibiting MAPKs in rats. *Immunotherapy* 2012; 4: 1817-1821 [PMID: 23240749 DOI: 10.2217/imt.12.131]
- 10 杨文修, 金正根, 许文胜, 倪红艳, 钟朝凤. 大承气汤

- 和大黄对豚鼠结肠带平滑肌细胞电活动的影响. 中国中西医结合杂志 1993; 13: 33-35
- 11 陈晓理, 冉瑞图. 大黄治疗坏死性胰腺炎的机理探讨. 华西医学报 1996; 27: 418-421
 - 12 王刚, 孙备, 姜洪池, 许军. 早期肠内营养联合大黄治疗重症急性胰腺炎的实验研究. 中华普通外科杂志 2006; 21: 150-151
 - 13 姜良富. 大黄对重症急性胰腺炎的影响及细菌移位

- 研究. 中国医药导报 2010; 7: 24-25
- 14 姜良富. 大黄对急性胰腺炎T淋巴细胞亚群的改变的影响. 当代医学 2010; 16: 4-6
- 15 王敏. 单味生大黄治疗急性胰腺炎的临床观察. 中医药导报 2013; 19: 123-126
- 16 楼恺嫻, 龚自华, 袁耀宗, 涂水平, 翟祖康, 徐家裕. 大黄素对急性胰腺炎胰腺组织TGF B1表达的影响. 中国中西医结合杂志 2001; 21: 433-436

同行评价
本文通过大黄双途径治疗AP研究的指标, 如CRP、PCT对大黄的研究具有针对性, 具有一定的新颖性, 也有一定的学术价值, 临床上也具有一定的实用价值。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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。

成人原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤的诊治

张宪祥, 徐吉, 姜韬, 卢云

■背景资料

原发性胃肠道淋巴瘤在临床上非常少见, 占所有胃肠道恶性肿瘤的1%-8%, 而Burkitt样淋巴瘤是一种具有高度侵袭性、预后极差的非霍奇金淋巴瘤, 发生在胃肠道者更是少见。

张宪祥, 卢云, 青岛大学附属医院黄岛院区普外科 山东省青岛市 266555

徐吉, 中国人民解放军空军青岛航空医学鉴定训练中心 山东省青岛市 266071

姜韬, 青岛大学附属医院黄岛院区肿瘤科 山东省青岛市 266555

张宪祥, 主治医师, 主要从事普通外科方面的研究。

作者贡献分布: 张宪祥与徐吉对本文所作贡献均等; 此课题由张宪祥、徐吉及卢云设计; 文献检索由张宪祥与姜韬完成; 资料分析与论文撰写由张宪祥、徐吉及姜韬完成; 审校由卢云完成。

通讯作者: 卢云, 主任医师, 266555, 山东省青岛市黄岛开发区五台山路1677号, 青岛大学附属医院黄岛院区普外科。
cloudylucn@126.com

收稿日期: 2015-11-26

修回日期: 2015-12-23

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Diagnosis and treatment of primary gastrointestinal Burkitt-like lymphoma in adults

Xian-Xiang Zhang, Ji Xu, Tao Jiang, Yun Lu

Xian-Xiang Zhang, Yun Lu, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266555, Shandong Province, China

Ji Xu, Qingdao Air Force Aviation Medicine Appraisal Training Center, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Tao Jiang, Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266555, Shandong Province, China

Correspondence to: Yun Lu, Chief Physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao

University, 1677 Wutaishan Road, Huangdao District, Qingdao 266555, Shandong Province, China. cloudylucn@126.com

Received: 2015-11-26

Revised: 2015-12-23

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To investigate the epidemiological and clinicopathological characteristics, diagnosis and treatment of primary gastrointestinal Burkitt-like lymphoma in adults.

METHODS: Relevant articles published since 1995 were retrieved in 15 English databases such as MEDLINE/PubMed, Web of Science, Directory of Open Access Journals (DOAJ) and SpringerLink and in China National Knowledge Infrastructure (CNKI) database. Data of six patients with primary gastrointestinal Burkitt-like lymphoma were obtained from six articles.

RESULTS: Four cases of adult primary gastrointestinal Burkitt-like lymphoma were from East Asia (Japan and China, 66.7%). All six patients were male with an average age of 57.6 years. Two cases occurred in the ileocecum, one in the stomach, one in the hepatic flexure of the colon, one in the terminal ileum, and one in the stomach and small intestine simultaneously. Four cases were admitted to the hospital because of abdominal mass, along with B symptoms: weight loss in four cases and fatigue in two cases. All patients underwent alimentary endoscopy (CT scan in 5 cases and B-ultrasound in 3 cases). Four cases underwent surgery, 5 cases

■同行评议者

陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外科

underwent combined chemotherapy, and 3 cases underwent surgery plus postoperative chemotherapy. One case died within 1 year, and one case was followed for 5 years and is still alive. Immunohistochemically, CD20 and CD10 staining was positive in 4 cases, Ki-67 staining positive in 3 cases, Bcl-2 staining negative in 3 cases, CD23 and CD5 staining negative in 2 cases.

CONCLUSION: Adult primary gastrointestinal Burkitt-like lymphoma is a highly malignant non-Hodgkin's lymphoma and is extremely rare clinically with rapid development and high mortality. Its clinical manifestations are non-specific, so comprehensive examination should be conducted to confirm the diagnosis before clinical intervention. Final diagnosis still relies on fine-needle aspiration biopsy or surgical excision biopsy. Surgical treatment and multi-drug combination adjuvant chemotherapy postoperatively should be implemented as soon as possible after making a diagnosis. Clinicians should raise their awareness of the disease and pay more attention to the diagnosis and treatment of the disease, which could improve the outcome of the patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Burkitt lymphoma; Burkitt-like lymphoma; Gastrointestinal tract; Treatment; Immunohistochemistry

Zhang XX, Xu J, Jiang T, Lu Y. Diagnosis and treatment of primary gastrointestinal Burkitt-like lymphoma in adults. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 612-617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/612.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.612>

摘要

目的: 探讨成人原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤的流行病学、临床病理特点、诊断和治疗。

方法: 利用韩国延世大学图书馆平台在Medline/PubMed、Web of Science、Directory of Open Access Journals (DOAJ)、SpringerLink等15家英文文献数据库和中国知网中文期刊全文数据库中检索1995年以来发表的符合纳入条件的相关文献, 共获得来自6篇文献的6例成人原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤

的患者资料。

结果: 成人原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤主要分布在东亚的日本和中国(4例, 66.7%); 6例患者均为男性, 平均年龄57.6岁; 2例发生于回盲部, 1例发生于胃, 1例发生于结肠肝曲, 1例发生于末端回肠, 还有1例在胃和小肠同时发生; 因发现腹部肿块就诊者4例, 伴随B症状: 体质量减轻4例; 乏力2例; 所有患者均行消化道内镜检查, 行计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查者5例, 行B超检查者3例; 行手术治疗者4例, 行联合化疗者5例, 行手术+术后化疗者3例; 1例患者在1年内死亡; 最长1例患者随访5年仍存活; 6例患者中行CD20检测者4例, 均为阳性; 行CD10检测者6例, 4例为阳性; 行Ki-67检测者3例, 均为阳性; 行B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)检测者3例, 均为阴性; 行CD23检测者2例, 均为阴性; 行CD5检测者2例, 均为阴性。

结论: 成人原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤临床罕见, 属于高度恶性的非霍奇金淋巴瘤, 进展快, 死亡率高。其临床表现缺乏特异性, 在进行临床干预治疗之前, 建议行全面的检查以明确诊断, 最终诊断仍依赖于细针穿刺活组织检查或手术切除病理检查。治疗上应在诊断明确后尽早实施外科手术及术后的多药联合辅助化疗。临床医师应该提高对本病的认识, 重视该病的临床诊治, 以改善患者的预后。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Burkitt淋巴瘤; Burkitt样淋巴瘤; 胃肠道; 治疗; 免疫组织化学

核心提示: 成人原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤临床罕见, 进展快, 死亡率高, 在诊断较明确后手术应力争尽早实施并行根治性R0切除术, 术后辅以高强度、短疗程多药联合化疗。临床医师应该提高对本病的认识, 重视该病的临床诊治, 以改善患者的预后。

张宪祥, 徐吉, 姜韬, 卢云. 成人原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤的诊治. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 612-617 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/612.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.612>

0 前言

胃肠道是结外淋巴瘤最常见的发病部位之一,

■ 研究前沿

近年来, 国内外文献报道, 自体骨髓移植或自体造血干细胞移植和抗CD20单抗隆抗体如美罗华已经应用于原发性胃肠道Burkitt淋巴瘤和Burkitt样淋巴瘤的治疗, 取得较好的治疗效果。

■ 创新盘点

本文联合检索国际15家文献数据库和国内中国知网中文期刊全文数据库, 统计过去20年内发表的具有较完整临床资料的成人原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤, 检索数据库多, 范围广泛.

表 1 6例胃肠道Burkitt样淋巴瘤的临床资料

作者	国家	性别	年龄(岁)	发病部位	症状和体征	B症状	辅助检查	手术方式
Fujii等 ^[6] 2005	日本	男	55	回盲部	腹部肿块	体质量减轻	CT、B超、钡灌肠、	回盲部切除
Chehab等 ^[7] 2008	美国	男	46	回盲部	腹痛+腹部肿块	体质量减轻	CT、结肠镜	右半结肠切除
Shimazu等 ^[8] 2004	日本	男	76	胃、小肠	不详	乏力	钡灌肠、结肠镜	胃大部+小肠部分切除
Ahluwalia等 ^[9] 2006	美国	男	75	结肠肝曲	腹部肿块	乏力、体质量减轻	CT、PET、结肠镜	不详
Nosho等 ^[10] 2006	日本	男	52	胃	不详	不详	CT、B超、胃镜	不详
张宪祥等 ^[11] 2010	中国	男	42	回肠	腹胀+腹部肿块	体质量减轻	CT、B超、结肠镜	回盲部切除

多以继发性胃肠道受累为主, 原发性胃肠道淋巴瘤则非常少见, 占有胃肠道恶性肿瘤的1%-8%^[1], 病理类型主要为非霍奇金淋巴瘤. Burkitt样淋巴瘤是一种具有高度侵袭性、预后极差的非霍奇金淋巴瘤, 发生在胃肠道者更是少见^[2,3], 他和Burkitt淋巴瘤大约占有胃肠道淋巴瘤的15%^[4,5]. 本研究旨在总结分析目前世界上有较详细报道的成人胃肠道Burkitt样淋巴瘤患者的地区分布、性别及年龄特点、主要症状及体征、病变部位、治疗、预后和随访情况, 总结其存在的一些共同或相似特点, 提高临床医师对本病的认识, 指导临床的诊治.

1 材料和方法

1.1 材料 我们利用韩国延世大学图书馆平台在MEDLINE/PubMed (NLM)、Web of Science、Directory of Open Access Journals (DOAJ)、SpringerLink、Wolters Kluwer -Ovid-Lippincott Williams & Wilkins (CrossRef)、KISS (Korean studies Information Service System)、ProQuest Medical Library、Wiley Online Library、SciVerse ScienceDirect (Elsevier)、Wolters-Kluwer-Ovid-Adis (CrossRef)、KISTI、PMC (PubMed Central)、Informa-Taylor & Francis (CrossRef)、Thieme Publishing Group、BioMed Central 15家国际文献数据库中检索, 检索条件是以“Burkitt-like lymphoma”、“gastric/stomach/duodenum/duodenal/jejenum/jejunal/ileum/ileal/colon/colonic/rectum/rectal/cecum/caecum/cecal/appendix/appendiceal/GI/gastrointestinal/intestine/intestinal”为题名、关键词; 总共检索出相关英文文献34篇.

1.2 方法 文献纳入标准: (1)发表时间在1995-01-01/2015-03-31之间; (2)胃肠道Burkitt样淋巴瘤18岁以上成人患者, 排除儿童、青少年患者; (3)在摘要或全文中能获得较完整病历资料. 再删去重复收录及重复报道的文献, 共剩余5篇文献^[6-10]5例患者; 我们同时在中国知网中文期刊全文数据库中以“Burkitt样淋巴瘤、伯基特样淋巴瘤”为关键词检索相关的文献, 符合上述纳入标准的只有作者之前发表的1篇文献^[11]1例患者. 因此, 本研究共纳入可供分析病例6例.

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件进行数据分析, 计量资料结果用mean±SD表示, 统计方法采用t检验; 计数资料采用 χ^2 检验, 结果均以 $P<0.05$ 为有统计学意义.

2 结果

2.1 一般临床资料及发病部位 目前世界上有较详细报道的胃肠道Burkitt样淋巴瘤主要分布在东亚的日本和中国(4例, 66.7%), 其次是美国(2例, 33.3%), 推断其发病与种族、气候等可能有一定的关系. 6例患者均为男性, 年龄42-76岁, 平均57.6岁. 6例胃肠道Burkitt样淋巴瘤中, 2例发生于回盲部, 1例发生于胃, 1例发生于结肠肝曲, 1例发生于末端回肠, 还有1例在胃和小肠同时发生(表1).

2.2 诊断、治疗、预后及随访 6例患者中, 因发现腹部肿块就诊者4例, 因腹痛就诊者1例, 因腹胀就诊者1例. 伴随全身B症状: 体质量减轻4例; 乏力2例. 所有患者均行消化道内镜检查, 行计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查者5例, 行B超检查者3例, 行正电子发射断

表 2 6例胃肠道Burkitt样淋巴瘤的免疫组织化学结果

类型	n	结果
CD20	4	阳性
CD10	6	阳性: 4, 阴性: 2
Ki-67	3	阳性
CD5	2	阴性
Bcl-2	3	阴性
CD23	2	阴性

层扫描(positron emission tomography, PET)-CT检查者1例, 行消化道造影检查者1例. 6例胃肠道Burkitt样淋巴瘤中, 行手术治疗者4例, 具体手术方式如表1; 行联合化疗者5例, 联合化疗方案有CHOP-R、CODOX-M等; 行手术+化疗者3例, 都是术后辅助化疗. 6例胃肠道Burkitt样淋巴瘤中, 报道预后及随访者6例, 100%; 1年内死亡者1例; 最长1例患者随访5年仍存活.

2.3 免疫组织化学结果 6例患者均报道有免疫组织化学结果, 其中行CD20检测者4例, 均为阳性; 行CD10检测者6例, 4例为阳性; 行Ki-67检测者3例, 均为阳性; 行B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)检测者3例, 均为阴性; 行CD23检测者2例, 均为阴性; 行CD5检测者2例, 均为阴性(表2).

3 讨论

Burkitt淋巴瘤是主要发生在儿童和青少年的高度恶性非霍奇金淋巴瘤, 绝大部分属于B细胞淋巴瘤, 占非霍奇金淋巴瘤的3%-5%, 而该发病率在儿童和成人间显著不同, 儿童可达40%^[12], 而成人仅1.8%^[13]. WHO分类中, Burkitt样淋巴瘤是Burkitt淋巴瘤的一种类型, 是因为虽然Burkitt样淋巴瘤与Burkitt淋巴瘤形态学上稍有不同, 但患者大多有c-myc异位, 故将其归入Burkitt淋巴瘤中. Burkitt样淋巴瘤细胞大小介于典型的Burkitt淋巴瘤与大细胞淋巴瘤之间, 瘤细胞大小、形态有明显的多形性, 有或没有星空现象, 并表现出大量的细胞凋亡和很高的增殖指数. 原发性胃肠道淋巴瘤非常少见, 其病理类型主要为非霍奇金淋巴瘤, 其中以弥漫性大B细胞淋巴瘤为最常见, Burkitt淋巴瘤及Burkitt样淋巴瘤甚是少见^[1,2]. 我们联合检索国际15家文献数据库和国内中国知网中文期刊全文数据库, 统计过去20年内发表的具有较完整临床资料的成人原发性胃肠道Burkitt样

淋巴瘤, 共检索到6例患者. 虽然本病在成人的发病率很低, 但是由于其高度的侵袭性及极差的肿瘤学预后, 进展快, 死亡率高, 临床医师应该提高对本病的认识, 重视该病的临床诊治, 以改善患者的预后.

WHO分类根据Burkitt淋巴瘤临床和遗传学的异质性将其分为三个亚型^[14]: 地区性Burkitt淋巴瘤、散发性Burkitt淋巴瘤和免疫缺陷相关Burkitt淋巴瘤. 本研究6例患者均属于散发性Burkitt淋巴瘤. 我们的研究显示成人原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤好发于男性, 本研究中6例患者均为男性, 且发病年龄主要在40岁以后. 其分布主要集中在东亚的中国和日本, 我们考虑其发病可能与种族及气候有关, 此外, 国内外大量文献报道, Burkitt淋巴瘤及Burkitt样淋巴瘤的病因与自身免疫性疾病、继发性免疫功能异常(如ARDS、器官移植术后、肿瘤放疗化疗等)、炎症性肠病、慢性腹泻病和病毒感染[如EB病毒(epstein-barr virus, Ebv)、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)病毒等]有关, 尤其是EbV的感染, 在其发生、进展中发挥重要作用, 而原发于胃的Burkitt淋巴瘤及Burkitt样淋巴瘤可能与*H. pylori*的感染有关.

原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤的诊断比较困难, 其临床表现缺乏特异性, 具有与其他胃肠道肿瘤相同或相似的局部及全身症状或体征, 如腹痛、腹胀、腹部肿块、黑便、纳差、体质量减轻等, 因此, 除了需要仔细询问患者的病史、进行全面的体格检查, 影像学检查如B超、腹部增强CT、核磁共振成像、PET-CT和消化道内镜检查(胃镜、结肠镜)在本病的诊断中尤为重要, 但这些检查都有各自的局限性, 会造成漏诊和误诊, 因此, 在进行临床干预治疗之前, 建议行全面的检查以明确诊断, 最终诊断仍依赖于细针穿刺活组织检查或手术切除病理检查. 原发性胃肠道淋巴瘤受累的部位与地域有关, 西方国家最常被累及的器官是胃, 占44%-75%, 其次为小肠、结肠, 胰腺和肝脏受累很少见, 食管淋巴瘤极其罕见. 而中东、非洲、南太平洋的报道中, 小肠是最常受累的部位, 胃次之, 其次为结肠和其他器官^[15,16]. 我们的研究显示原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤可发生于回盲部、胃、结肠肝曲、末端回肠, 另外还可在胃和小肠同时发生, 因样本量太小, 无法明确其最好发部位.

应用要点

原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤治疗上应在诊断明确后尽早实施外科手术及术后的多药联合辅助化疗. 虽然本疾病的发病率较低, 但鉴于其恶性程度之高, 疾病进展之迅速, 早期发现、早期诊断及早期治疗对患者的预后和生存质量意义重大, 临床医师应该引起足够的重视.

同行评价

本文具有较强的科学性、创新性和可读性, 对临床医师认识和诊断成人原发性胃肠道Burkitt样淋巴瘤提供帮助。

Burkitt淋巴瘤的病理学特征主要有以下两点: (1)特征的形态学为弥漫较一致的中等大小细胞浸润, 少量嗜碱性的胞质, 核圆、无裂, 瘤细胞核周空晕, 常常呈现为特征性的“星空”现象; (2)免疫表型显示B细胞的特点, 瘤细胞CD20、CD79α强阳性, bcl-2、CD3、TdT阴性, 近100%的瘤细胞Ki-67呈阳性有诊断价值^[17]。而Burkitt样淋巴瘤的病理学特征稍有不同, 瘤细胞大小、形态有明显的多形性, 有或没有星空现象, 并表现出大量的细胞凋亡和很高的增殖指数。但Burkitt样淋巴瘤的诊断标准并没有特异性。Haralambieva等^[18]认为, 目前Burkitt样淋巴瘤缺乏明确的组织学和免疫表型的鉴别标准, 分子标准又不能被广泛应用, 故有时鉴别很困难。其推荐了一组免疫表型的鉴定标准, 即>90%的细胞呈Ki-67阳性, CD10、bcl-6阳性, bcl-2阴性, 如加上*c-myc*基因重排就更能增加Burkitt样淋巴瘤诊断的可信度。我们的研究显示CD20、Ki-67均为阳性; Bcl-2、CD5、CD23均为阴性; CD10大部分为阳性, 基本与国内外文献报道一致。

Burkitt淋巴瘤和Burkitt样淋巴瘤恶性程度极高, 诊断时分期较晚, 治疗效果差, 患者预后大都不理想。目前国内外均主张采用高强度、短疗程多药联合化疗和中枢神经系统预防的治疗策略, 能取得较高的无病生存率和总生存率, 文献报道5年生存率可达27%-55%^[19,20]。但原发性胃肠道Burkitt淋巴瘤和Burkitt样淋巴瘤有其胃肠道发病的位置特殊性, 目前国内外学者对其治疗尚无统一意见。多数学者赞同以手术为主的综合治疗, 也有人认为单独采用化疗或放疗就可以达到满意的疗效, 手术只在肿瘤发生穿孔或出血时才有价值。我们认为, 原发性胃肠道Burkitt淋巴瘤和Burkitt样淋巴瘤既是一种基于胃肠道发病的局部性疾病, 也是一种基于淋巴瘤的全身性疾病, 需要局部治疗与全身治疗相结合的治疗方法。局部治疗包括手术及局部放疗, 外科手术在其治疗中具有重要地位, 其一方面有利于临床精确分期及病理确诊, 有助于综合治疗措施的制定, 另一方面可以及早去除原发病灶, 减轻肿瘤负荷, 并能防止肿瘤所致胃肠道并发症如胃肠道出血、穿孔、梗阻等的发生, 在诊断较明确后手术应力争尽早实施并行根治性R0切除术; 全身治疗主要是指化疗, 目前多主张行高强度、短疗程

多药联合化疗。本研究显示6例患者中行联合化疗者5例, 行外科手术+术后联合化疗者3例, 联合化疗方案有CHOP-R、CODOX-M等。近年来, 国内外有文献报道, 自体骨髓移植或自体造血干细胞移植和抗CD20单克隆抗体应用于Burkitt淋巴瘤和Burkitt样淋巴瘤的治疗, 取得较好的治疗效果。Thomas等^[21]应用抗CD20单克隆抗体美罗华联合Hyper-CVAD治疗成人Burkitt淋巴瘤, 3年生存期和无病生存率(disease free survival, DFS)分别为89%和88%, 9例年龄>60岁患者的3年DFS亦达到88%, 明显高于单用Hyper-CVAD者30%, 提示加用美罗华提高疗效, 尤其老年患者获益明显^[22]。

总之, 虽然本疾病的发病率较低, 但鉴于其恶性程度之高, 疾病进展之迅速, 早期发现、期诊断及早期治疗对患者的预后和生存质量意义重大, 临床医师应该引起足够的重视。

参考文献

- Nakamura S, Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment. *Digestion* 2013; 87: 182-188 [PMID: 23635497 DOI: 10.1159/000350051]
- Isacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 1020-1029 [PMID: 7927306 DOI: 10.1016/0046-8177(94)90060-4]
- Evens AM, Gordon LI. Burkitt's and Burkitt-like lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 291-305 [PMID: 12074766 DOI: 10.1007/s11864-002-0029-9]
- Wong MT, Eu KW. Primary colorectal lymphomas. *Colorectal Dis* 2006; 8: 586-591 [PMID: 16919111 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01021.x]
- Brazier RM, Arber DA, Slovak ML, Gulley ML, Spier C, Kjeldsberg C, Unger J, Miller TP, Tubbs R, Leith C, Fisher RI, Grogan TM. The Burkitt-like lymphomas: a Southwest Oncology Group study delineating phenotypic, genotypic, and clinical features. *Blood* 2001; 97: 3713-3720 [PMID: 11389007 DOI: 10.1182/blood.V97.12.3713]
- Fujii Y, Taniguchi N, Hyodo M, Yasuda Y, Nagai H, Itoh K. A case of primary intestinal Burkitt-like lymphoma: usefulness of sonographic diagnosis. *J Clin Ultrasound* 2005; 34: 138-142 [PMID: 16547990 DOI: 10.1002/jcu.20196]
- Chehab BM, Schulz TK, Nassif II. Adult Burkitt-like lymphoma of the colon: a case report and a review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1204-1206 [PMID: 18243189 DOI: 10.1016/j.gie.2007.10.022]
- Shimazu S, Kobayashi M, Okabayashi T, Sugimoto T, Namikawa T, Okamoto K, Araki K. A case of GI Burkitt-like lymphoma. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 152-154 [PMID: 15229452 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)01530-5]
- Ahluwalia M, Gotlieb V, Damerla V, Saif MW. Aggressive Burkitt-like lymphoma of colon in a patient with prior celiac disease. *Yale J Biol Med*

- 2006; 79: 173-175 [PMID: 17940628]
- 10 Noshio K, Shitani M, Takahashi F, Ikeda Y, Goto A, Yamamoto H, Arimura Y, Ishida T, Endo T, Sato M, Imai K. A case of primary gastric Burkitt-like lymphoma in the early stage diagnosed by endoscopic mucosal resection. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 188-189 [PMID: 15668784 DOI: 10.1007/s00384-004-0701-6]
 - 11 张宪祥, 孙传东, 宋樱, 张炳远, 卢云, 赵伟, 胡继霖. 成人回肠末端Burkitt样淋巴瘤1例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3930-3933
 - 12 Banthia V, Jen A, Kacker A. Sporadic Burkitt's lymphoma of the head and neck in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 59-65 [PMID: 12560151 DOI: 10.1016/S0165-5876(02)00283-5]
 - 13 Economopoulos T, Dimopoulos MA, Foudoulakis A, Nikolaidis C, Tsatalas C, Pectacides D, Rontogianni D, Papageorgiou E, Fountzilias G. Burkitt's lymphoma in Greek adults. A study of the Hellenic co-operative oncology group. *Leuk Res* 2000; 24: 993-998 [PMID: 11077112 DOI: 10.1016/S0145-2126(00)00077-1]
 - 14 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 1999; 10: 1419-1432 [PMID: 10643532]
 - 15 Koniaris LG, Drugas G, Katzman PJ, Salloum R. Management of gastrointestinal lymphoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 127-141 [PMID: 12831934 DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00002-4]
 - 16 Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 2003; 97: 2462-2473 [PMID: 12733145 DOI: 10.1002/cncr.11415]
 - 17 周倩, 张正祥, 施红旗, 周航波, 石群立, 周晓军. 散发性伯基特及伯基特样淋巴瘤临床病理分析. *诊断学理论与实践* 2008; 7: 633-636
 - 18 Haralambieva E, Boerma EJ, van Imhoff GW, Rosati S, Schuurin E, Müller-Hermelink HK, Kluin PM, Ott G. Clinical, immunophenotypic, and genetic analysis of adult lymphomas with morphologic features of Burkitt lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1086-1094 [PMID: 16006805]
 - 19 Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Pescosta N, Guarnaccia C, Lewis MS, McKendrick J, Stenning SP, Wright D. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002; 13: 1264-1274 [PMID: 12181251 DOI: 10.1093/annonc/mdf253]
 - 20 Spreafico F, Massimino M, Luksch R, Casanova M, Cefalo GS, Collini P, Ferrari A, Polastri D, Terenziani M, Gasparini M, Fossati-Bellani F. Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2783-2788 [PMID: 12065554 DOI: 10.1200/JCO.2002.08.088]
 - 21 Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, Giles FJ, Verstovsek S, Wierda WG, Pierce SA, Shan J, Brandt M, Hagemeister FB, Keating MJ, Cabanillas F, Kantarjian H. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 106: 1569-1580 [PMID: 16502413 DOI: 10.1002/cncr.21776]
 - 22 林宁晶, 郑文, 张运涛, 王小沛, 宋玉琴, 谢彦, 涂梅峰, 平凌燕, 朱军. 13例伯基特和伯基特样淋巴瘤的临床特点分析. *中国肿瘤临床* 2010; 37: 5-8

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



早期肠内营养支持对伴吞咽困难的急性脑梗死患者的临床应用价值

李莹, 代健, 张嵩, 李秀芝

■背景资料

脑梗死具有起病突然的特点, 致残与致死率均较高, 在发病后通常会严重损伤脑部功能, 导致患者出现意识障碍、休克等症状。在各类因素的影响下, 患者通常伴有吞咽困难症状, 无法自主进食, 再加上发病期间躯体消耗大量营养物质, 如不能及时给予营养支持, 则将会导致患者出现营养不良问题及引起严重并发症。

李莹, 河北省开滦总医院血液科 河北省唐山市 063000

代健, 唐山市协和医院病理科 河北省唐山市 063009

张嵩, 李秀芝, 华北理工大学附属医院血液科 河北省唐山市 063015

李莹, 主治医师, 主要从事滤泡性淋巴瘤及弥漫大B细胞淋巴瘤的临床表现、治疗及预后的研究。

作者贡献分布: 李莹负责论文研究的设计和论文写作; 代健负责资料收集; 张嵩负责实验研究; 李秀芝负责文章的审核、校对以及论文写作指导。

通讯作者: 李莹, 主治医师, 063000, 河北省唐山市新华东道57号, 开滦总医院血液科。liyong8372@126.com
电话: 0315-3022243

收稿日期: 2015-10-30
修回日期: 2015-12-28
接受日期: 2016-01-06
在线出版日期: 2016-02-08

Xinhua East Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. liying8372@126.com

Received: 2015-10-30
Revised: 2015-12-28
Accepted: 2016-01-06
Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical value of early enteral nutrition (EEN) in the treatment of patients with acute cerebral infarction (ACI) complicated with dysphagia.

METHODS: One hundred and twelve patients with ACI treated at our hospital from May 2014 to September 2015 were divided into an EEN group and a control group, with 56 cases in each group. The control group was given parenteral nutrition support.

RESULTS: After 1 mo of treatment, the improvement of ACI in the EEN group was significantly superior to that of the control group. The total effective rate was significantly higher in the ACI group than in the control group (91.07% vs 71.43%, $P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups before treatment (2 wk) in the score of the water swallow test (2.77 ± 0.58 vs 3.18 ± 0.54 , $P > 0.05$), but the ACI group was significantly better than the control group after treatment (4 wk) (2.25 ± 0.34 vs 2.54 ± 0.48 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: EEN therapy can effectively improve the nutritional status and dysphagia in the treatment of ACI patients.

Clinical value of early enteral nutrition support in patients with acute cerebral infarction accompanied with dysphagia

Ying Li, Jian Dai, Song Zhang, Xiu-Zhi Li

Ying Li, Department of Hematology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Jian Dai, Department of Pathology, Tangshan Union Medical College Hospital, Tangshan 063009, Hebei Province, China

Song Zhang, Xiu-Zhi Li, Department of Hematology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063015, Hebei Province, China

Correspondence to: Ying Li, Attending Physician, Department of Hematology, Kailuan General Hospital, 57

■同行评议者

郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cerebral infarction; Nutritional support; Enteral; Value

Li Y, Dai J, Zhang S, Li XZ. Clinical value of early enteral nutrition support in patients with acute cerebral infarction accompanied with dysphagia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 618-622 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/618.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.618>

摘要

目的: 研究治疗急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)合并吞咽困难患者时应用早期肠内营养支持(early enteral nutrition, EEN)的临床价值。

方法: 选取2014-05/2015-09河北省开滦总医院在收治的112例ACI患者作为临床应用价值观察对象, 分为EEN组, 对照组, 每组56例, 在治疗对照组中的56例患者时仅应用了肠外营养支持疗法。

结果: 治疗1 mo后EEN组ACI患者的营养指标改善情况优于对照组, 两组对比差异显著; EEN组有效率为91.07%, 对照组为71.43%, EEN组ACI患者的总有效率明显高于对照组。两组患者在治疗前饮水试验评级不存在统计学差异($P>0.05$); 待治疗后第2周末, EEN组饮水试验评级为2.77级 $\pm$ 0.58级, 对照组为3.18级 $\pm$ 0.54级, 两组之间差异具有统计学意义($P<0.05$); 待治疗后第4周末, EEN组饮水试验评级为2.25级 $\pm$ 0.34级, 对照组为2.54级 $\pm$ 0.48级, 两组之间差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 在治疗ACI患者时应用EEN疗法可以有效改善患者营养状况和吞咽状况, 提升治疗效果, 值得推广。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 脑梗死; 营养支持; 肠内; 价值

核心提示: 治疗1 mo后早期肠内营养支持(early enteral nutrition support, EEN)组急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者的营养指标改善情况优于对照组, 两组对比差异显著, 表明在治疗ACI患者时应用EEN疗法可以有效改善患者营养状况和吞咽状况, 提升治疗效果, 值得推广。

李莹, 代健, 张嵩, 李秀芝. 早期肠内营养支持对伴吞咽困难的急性脑梗死患者的临床应用价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 618-622 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/618.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.618>

0 引言

脑梗死具有起病突然的特点, 致残与致死率均较高, 在发病后通常会严重损伤脑部功能, 导致患者出现意识障碍、休克等症状^[1]。在各类因素的影响下, 患者通常伴有吞咽困难症状, 无法自主进食, 再加上发病期间躯体消耗大量营养物质, 如不能及时给予营养支持, 则将会导致患者出现营养不良问题及引起严重并发症^[2]。本文研究了应用早期肠内营养支持(early enteral nutrition support, EEN)对于急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)合并吞咽困难患者的临床价值, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-05/2015-09河北省开滦总医院在收治的112例ACI患者作为临床应用价值研究对象, 男73例, 女39例, 年龄为46-87岁, 平均68.5岁 $\pm$ 5.1岁。入选的112例均在发病后的72 h内经头颅核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)或计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查确诊为ACI, 且伴有吞咽困难症状。排除合并恶性肿瘤、血液系统病变、应激性消化道溃疡、严重代谢疾病或内分泌疾病者。按随机数字法将112例分为EEN组和对照组, 每组56例, 其中观察组男38例, 女18例, 年龄46-86岁, 平均67.2岁 $\pm$ 3.2岁, 病程3-15年, 平均7.4年 $\pm$ 2.1年; 对照组男35例, 女21例, 年龄47-87岁, 平均68.4岁 $\pm$ 3.8岁, 病程4-16年, 平均8.0年 $\pm$ 1.1年; 两组ACI患者一般资料对比差异无统计学意义。本项目通过了伦理委员会批准, 并经所有患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 112例ACI患者在入院后均给予对症治疗, 包括改善脑部血液循环、应用抗凝药物及脑保护剂等, 对于EEN组中的患者, 采用了以下营养支持方法: 在入院后的48 h内置入营养支持管道, 即鼻饲管, 置管时需保证营养支持管道能够到达空肠上端、十二指肠或胃部。采用的营养剂为整蛋白型肠内营养

■ 研究前沿

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者常伴有意识障碍、进食困难和饮水呛咳, 不能经口进食, 久之机体缺乏各种营养素, 代谢功能发生障碍, 抵抗力下降, 易引起营养不良和肺部感染及各种脏器功能低下。及早营养支持, 增加各种营养素的摄入量, 使营养均衡, 维持机体的正常生理功能, 可预防各种并发症的发生。本文重点在研究肠内营养对于改善脑梗死患者营养及吞咽障碍的效果。

■ 创新点

本文在肠内营养方法上具有独创性。患者在入院后的48 h内置入营养支持管道, 即鼻饲管, 置管时需保证营养支持管道能够到达空肠上端、十二指肠或胃部。采用的营养剂为整蛋白型肠内营养剂, 能全素属于复方营养制剂, 含有微量元素、维生素、矿物质、植物油及酪蛋白等营养成分。结果表明, 此肠内营养支持方法对脑梗死吞咽困难患者效果显著。

应用要点

对于ACI伴吞咽障碍的临床康复理念中, 尽可能完全恢复患者经口吞咽功能是治疗的理想目标. 肠内营养符合人体生理要求, 适当的肠内营养可以维持肠黏膜屏障功能, 防止肠道细菌易位造成的肠源性感染; 还有利于保持肠道正常菌群分布, 防止菌群失调. 本文研究结果显示肠内营养对改善脑梗死营养及吞咽状况都有显著的改善作用, 对于临床实践具有指导意义.

表 1 EEN组与对照组营养指标变化 (mean ± SD, g/L)

分组	入院时			入院30 d后		
	PA	ALB	Hb	PA	ALB	Hb
EEN组	0.21 ± 0.05	34.02 ± 0.06	119.96 ± 10.85	0.47 ± 0.03	39.65 ± 1.54	140.57 ± 11.52
对照组	0.22 ± 0.01	34.04 ± 0.01	120.05 ± 11.31	0.30 ± 0.04	35.11 ± 1.09	131.82 ± 10.34
t值	15.932	14.609	16.325	10.083	9.881	9.728
P值	0.824	0.773	0.834	0.024	0.046	0.037

EEN: 早期肠内营养支持; PA: 前白蛋白; ALB: 白蛋白; Hb: 血红蛋白.

表 2 两组患者治疗前后饮水试验评级比较 (n = 56, 级)

分组	治疗前	治疗后	
		第2周末	第4周末
EEN组	3.53 ± 0.96	2.77 ± 0.58	2.25 ± 0.34
对照组	3.47 ± 1.10	3.18 ± 0.54	2.54 ± 0.48
t值	1.578	4.972	5.013
P值	>0.05	<0.05	<0.05

EEN: 早期肠内营养支持.

剂(德国Milupa GmbH公司生产, 批准文号为H20130888, 商品名为能全素), 能全素属于复方营养制剂, 含有微量元素、维生素、矿物质、植物油及酪蛋白等营养成分^[3]. 实施EEN治疗前先采用500 mL左右的温开水充分溶解粉剂, 在粉剂充分溶解后加入1500 mL温开水. 随后采用管饲法进行EEN治疗, 利用鼻饲管将营养液持续泵入到患者的肠道内, 营养液的滴速为100-125 mL/h, 初始剂量为1000 kcal/d, 在无腹胀、腹泻及明显反流等症状的情况下可逐渐将营养支持剂量增加至2000 kcal/d左右, 如患者合并有糖尿病, 则适当增加营养支持剂量^[4]. 同时采用肠外营养支持方式, 即静脉输注氨基酸, 剂量为500 mL/d. 对照组中的56例患者通过静脉输注氨基酸, 剂量为500 mL/d. 非蛋白质热卡的1/5-1/3由浓度为20%脂肪乳剂供给, 剩余的则由浓度为10%-25%葡萄糖液供给, 所有营养物质按比例调和均匀后经由外周静脉穿刺插管输入, 并保持输注速度为50-135 mL/h进行肠外营养支持, 两组的营养支持时间均为1 mo.

1.2.2 观察指标: 观察两组ACI患者在入院时、1 mo后的营养指标改善情况, 包括前白蛋白(prealbumin, PA)、白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, Hb), 同时评价了两组ACI

患者的治疗效果.

1.2.3 疗效判定: 在治疗前及治疗后采用NIHSS量表评价ACI患者的神经功能, 如治疗后NIHSS量表评分与治疗前相比减少90%以上, 为痊愈; 如减少46%-90%, 为有效; 如减少幅度低于46%, 为无效^[5].

统计学处理 比较对照组、EEN组ACI患者的营养指标变化情况时采用的是t检验法, 对比两组治疗效果时进行χ²检验, 统计分析软件为SPSS20.0, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组营养指标 在入院时EEN组ACI患者与对照组ACI患者的营养指标对比差异不显著(P>0.05), 治疗1 mo后EEN组ACI患者的营养指标改善情况优于对照组, 两组对比差异明显(P<0.05)(表1).

2.2 两组患者治疗前后饮水试验评级比较 两组患者在治疗前饮水试验评级不存在统计学差异(P>0.05); 待治疗后第2周末, EEN组饮水试验评级为2.77级±0.58级, 对照组为3.18级±0.54级, 两组之间差异具有统计学意义(P<0.05); 待治疗后第4周末, EEN组饮水试验评级为2.25级±0.34级, 对照组为2.54级±0.48级, 两组之间差异具有统计学意义(P<0.05)(表2).

表 3 两组ACI患者治疗效果 [$n = 56, n(\%)$]

分组	痊愈	有效	无效	总有效
对照组	27(48.21)	13(23.22)	16(28.57)	40(71.43)
EEN组	44(78.57)	7(12.50)	5(8.93)	51(91.07)
χ^2 值	11.119	2.191	7.092	7.092
P 值	0.001	0.139	0.008	0.008

ACI: 急性脑梗死; EEN: 早期肠内营养支持。

2.3 两组ACI患者治疗效果 EEN组有效率为91.07%, 对照组为71.43%, EEN组ACI患者的总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

脑梗死患者会出现一系列的并发症, 比如偏瘫、吞咽障碍、智力下降等, 其中吞咽障碍在脑梗死后的发病率占据65.3%^[6], 这个数字十分惊人, 所以促进患者恢复吞咽功能目前已经引起医务人员的广泛重视。正常的吞咽活动不仅可使患者获得机体所需正常的营养需求, 更是可满足其在进食过程中的享受感, 所以吞咽受限会使患者的生活质量大大下降。吞咽障碍属于假性球麻痹的主要症状, 故伴随着吞咽功能的改善对于促进神经功能的恢复也是大有裨益的^[7,8]。对于吞咽障碍的临床康复理念中, 尽可能完全恢复患者经口吞咽功能是治疗的理想目标。据有关文献报道^[9,10], 患者反复练习吞咽动作对于改善吞咽障碍是一个极为有效的治疗手段。所以, 对饮食模式进行针灸结合, 尽可能让患者进食部分饮食或液体显得意义重大。因为通过自主进食, 一方面可满足机体对营养素的需求, 另一方面可通过强化吞咽活动逐渐恢复患者正常的吞咽功能^[11]。

急性脑梗死患者常伴有意识障碍、进食困难和饮水呛咳, 不能经口进食, 久之机体缺乏各种营养素, 代谢功能发生障碍, 抵抗力下降, 易引起营养不良和肺部感染及各种脏器功能低下。及早营养支持, 增加各种营养素的摄入量, 使营养均衡, 维持机体的正常生理功能, 可预防各种并发症的发生。重症脑梗死患者由于下丘脑分泌肾上腺皮质激素释放因子, 促使大量的皮质激素、儿茶酚胺、高血糖素释放, 加之机体强烈应激状态下释放的各种激素使机体处于高分解代谢状态。平均能量消耗为正常人静息能量消耗的1.2-1.7倍, 能量消耗

的增加使机体脂肪及蛋白质大量分解, 体质量下降。高分解代谢可导致血尿素氮增高, 且与神经功能障碍程度密切相关, Glassgow评分越低, 患者分解代谢越高, 尿素氮排出量越多。因此, 恰当的营养支持可以明显改善患者的代谢紊乱, 降低感染性并发症的发生率, 并促进患者的神经功能恢复和降低病死率和伤残率。就营养支持途径而言, 胃肠道与胃肠外都可以补充足够的能量和氮源, 减轻负氮平衡, 有利于创伤修复, 促进患者恢复。本研究显示, 两组患者在营养支持第2周血红蛋白、转铁蛋白、白蛋白等营养指标均明显优于营养支持前, 且两者之间无明显差异。但两种营养实施的途径不同, 其并发症发生率存在统计学差异。随着肠屏障功能的深入研究, 人们充分认识到机体应激活时, 肠道作为一中心器官参与机体有关的代谢和全身炎症反应。肠内营养符合人体生理要求, 适当的肠内营养可以维持肠黏膜屏障功能, 防止肠道细菌易位造成的肠源性感染; 还有利于保持肠道正常菌群分布, 防止菌群失调。我们的结果发现, 胃肠道组二重感染及感染性并发症的发生率明显低于胃肠外组, 差异有统计学意义。可见适量的肠内营养可以调理肠道功能, 减少腹胀、腹泻、肠道运动功能障碍等并发症, 还可以促进肠道黏膜细胞的增殖, 减少胃肠道出血的发生率。

如ACI患者并发吞咽困难, 则应及时给予营养支持。目前临床中常用的营养支持方式包括肠内营养与肠外营养两种, 肠外营养具有预防误吸、呕吐的作用, 但在治疗时如仅给予肠外营养, 则可能引发胆汁淤积或肝功能严重受损等并发症^[12,13]。因此, 对于ACI患者, 在入院后应选择适当的时机给予EEN, 以确保大肠蠕动机制尽快恢复正常, 并促进胃肠道恢复消化功能, 让患者的机体得到充足、全面的营养供应, 从而改善患者的营养指标、提升机体对于

■名词解释

肠外营养: 是从静脉内供给营养作为手术前后及危重患者的营养支持, 全肠外营养即营养从肠外供给称全胃肠外营养。肠外营养的途径有周围静脉营养和中心静脉营养;
饮水试验: 日本学者洼田俊夫提出的, 分级明确清楚, 操作简单, 利于选择有治疗适应证的患者。具体为患者端坐, 喝下30 mL温开水, 观察所需时间喝呛咳情况。

■ 同行评价

本研究EEN对伴吞咽困难的ACI患者的临床应用价值, ACI在我国的发病率较高, 致残与致死率较高, 因此任何具有改善其后果的临床措施和手段的研究均具有重要的意义和价值, 本文结果表明早期肠内营养可有效改善临床疗效, 具有现实意义。

医院感染的免疫能力, 并在此基础上预防医院感染、器官功能衰竭等并发症^[14,15]。另一方面, 在治疗ACI患者时应用EEN, 还可以减少肠外营养治疗的次数、频率, 这就有助于保护患者的肝功能与预防出现胆汁淤积症状, 因此对于ACI患者预后的改善有着非常重要的作用^[16,17]。在本次调研中, 通过对饮食模式指导, 主要集中在液体食物和固体或半固体食物的黏稠度进行改善, 尽可能使食团向舌根部位推送。对于食物的选择, 主要是根据患者吞咽障碍程度作为依据提供不同黏稠度、质地、体积和硬度饮食^[18]。由于EEN组患者液体食物黏稠度增高, 可降低患者吞咽难度, 便于吞咽^[19]。在本次研究结果也显示, EEN组饮水试验评级明显优于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$), 说明EEN组患者的吞咽功能有着明显改善; EEN组吸入性肺炎发生率明显低于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$)。该结果与国内有关文献报道^[20]大致相符。EEN组中的ACI患者在入院30 d后的营养指标改善情况优于对照组, 且总有效率明显高于对照组, 因此可以认为在治疗ACI患者时应用EEN疗法可以有效改善营养状况及临床治疗效果。

总之, 在治疗ACI患者时应用EEN疗法可以有效改善临床疗效。

4 参考文献

- 1 叶青跃, 程鹏飞, 周有利, 饶汉武, 黄承芳, 周立. 急性脑梗死患者血小板聚集功能、血管性血友病因子、抗凝血酶及D-二聚体测定的临床意义. 安徽医药 2015; 19: 309-311
- 2 徐荣, 尹小花, 金琳, 王迎春. 超声造影成像技术评价脑梗死患者颈动脉斑块新生血管与斑块性质的关系. 中国老年学杂志 2014; 34: 5995-5997
- 3 云霞, 武力勇, 吴明正, 姚黎清. 急性心肌梗死患者PCI术后并发急性脑梗死的发生率及其危险因素. 心脏杂志 2015; 27: 186-189
- 4 邓远琼, 邓远琪, 刘伯胜, 胡志彪, 刘贞, 范华, 胡建新, 王海棠, 吕雪. 高血压及叶酸、维生素B12干预对脑梗死患者血管内皮功能和血同型半胱氨酸、

- 一氧化氮水平的影响. 临床神经病学杂志 2013; 26: 411-414
- 5 张国平, 王莉莉, 王海燕. 急性脑梗死患者超敏C-反应蛋白和纤维蛋白原水平的变化及临床意义. 中国神经免疫学和神经病学杂志 2015; 22: 54-56
- 6 张晓勇. 老年结肠癌患者术后的肠内肠外营养支持. 中国老年学杂志 2011; 31: 1669-1670
- 7 简明, 罗俊卿, 李畅. 老年结肠癌患者术后早期肠内、外营养的联合应用. 中国普通外科杂志 2008; 15: 731-733
- 8 王庆华, 杨玉霞, 张新晶, 徐建平, 陈蕾. 老年结肠癌患者围术期营养评估与肠外营养支持. 护理学杂志 2008; 23: 70-72
- 9 钱雪梅, 胡德红, 钟美华, 喻清和, 梁玉玲. 中药治疗结合营养干预对结肠癌患者围手术期营养状态的影响. 现代临床护理 2013; 12: 27-30
- 10 王庆华, 梁淑荣, 陈强谱, 郑春辉, 郭丽芳, 栾顺莲. 早期肠内营养对老年结肠癌患者术后营养状况及免疫功能的影响. 护理学杂志 2009; 24: 74-76
- 11 蔡冰娜, 孙恢礼, 吴园涛, 万鹏. 海洋生物多糖在肠内营养制剂中的应用. 肠外与肠内营养 2010; 17: 278-279
- 12 吴园涛, 蔡冰娜, 孙恢礼. 肠内营养制剂蛋白源的营养评价研究. 肠外与肠内营养 2010; 17: 314-315
- 13 张晋平, 高翠云. 早期肠内营养对重症脑梗死患者营养指标及功能康复的影响. 中国实用护理杂志 2005; 21: 569-570
- 14 胡强, 沈玉根, 陆品相, 李水军, 张海晨, 余琛. 胃肠道手术后早期肠内营养对肠通透性的影响. 中国临床医学 2009; 16: 445-446
- 15 孙莹, 王醒梅. 老年卧床患者使用能全力与瑞素行肠内营养的疗效. 实用药物与临床 2011; 14: 647-648
- 16 吴晓清, 康君芳, 金龙学. 两种肠内营养方案治疗急性脑梗死致假性球麻痹患者疗效及药物经济学比较. 现代实用医学 2010; 22: 644-645
- 17 Yanagawa T, Bunn F, Roberts I, Wentz R, Pierro A. Nutritional support for head-injured patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD001530 [PMID: 12137627 DOI: 10.1002/14651858.CD001530.pub2]
- 18 Davis JP, Wong AA, Schluter PJ, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Impact of pre-morbid undernutrition on outcome in stroke patients. *Stroke* 2004; 35: 1930-1934 [PMID: 15218159 DOI: 10.1161/01.STR.0000135227.10451.c9]
- 19 Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-433 [PMID: 15723320 DOI: 10.1111/LIV.12021]
- 20 Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-461 [PMID: 16452557 DOI: 10.1056/NEJMoa052521]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



不同年龄炎症性肠病临床特征单中心分析

刘爱琴, 黄文宇, 李倩倩, 郝倩, 翟惠虹

刘爱琴, 黄文宇, 李倩倩, 郝倩, 宁夏医科大学研究生院 宁夏回族自治区银川市 750004

翟惠虹, 宁夏医科大学总医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750004

刘爱琴, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81460113

作者贡献分布: 此课题由翟惠虹与刘爱琴设计; 研究过程由刘爱琴与黄文宇具体实施; 李倩倩与郝倩在论文的写作与资料的整理方面提供了支持。

通讯作者: 翟惠虹, 副教授, 主任医师, 750004, 宁夏回族自治区银川市胜利街804号, 宁夏医科大学总医院消化内科。
zhaihuihong@263.net
电话: 0951-6744442
传真: 0951-4082981

收稿日期: 2015-11-14
修回日期: 2015-12-07
接受日期: 2015-12-14
在线出版日期: 2016-02-08

Difference of clinical characteristics of inflammatory bowel disease in different age groups of patients: A single-center analysis

Ai-Qin Liu, Wen-Yu Huang, Qian-Qian Li, Qian Hao, Hui-Hong Zhai

Ai-Qin Liu, Wen-Yu Huang, Qian-Qian Li, Qian Hao, Department of Digestive Diseases, Graduate School of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Hui-Hong Zhai, Department of Digestive Diseases, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of

China, No. 81460113

Correspondence to: Hui-Hong Zhai, Associate Professor, Chief Physician, Department of Digestive Diseases, General Hospital of Ningxia Medical University, 804 Shengli Street, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. zhaihuihong@263.net

Received: 2015-11-14
Revised: 2015-12-07
Accepted: 2015-12-14
Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To compare the characteristics of inflammatory bowel disease (IBD) in different age groups of patients to provide a vigorous basis for the clinical diagnosis and treatment of this disease.

METHODS: Five hundred and sixty-seven IBD patients treated at the General Hospital of Ningxia Medical University from January 2002 to December 2014 were divided into four groups according to the age at diagnosis: <17 years, 17-39 years, 40-59 years and >60 years. Gender, disease duration, clinical symptoms, extra-intestinal manifestations and complications were retrospectively compared in the four groups.

RESULTS: The hospitalization rate for each group showed an upward trend in recent years, and it was more common in men. The disease condition was more serious in the >60 age group than other groups, and most of the cases (85.39%) in the >60 age group belonged to the severe type. Crohn's disease activity index (CDAI) scores for CD patients in each group were similar, and most CD patients

背景资料

宁夏回族自治区地处我国西北, 因其特殊的气候影响、饮食习惯, 近年来炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)的发病率逐年上升。目前尚缺乏宁夏地区不同年龄组IBD发病特点的资料分析报道。

同行评议者

张红杰, 教授, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化科

■ 研究前沿

近年IBD在西方国家趋于稳定, 而亚洲国家其发病率和患病率逐年增加. 不同年龄组IBD的管理已受到关注, 但其表型差异是否可以影响疾病性质、临床表现等问题仍需进一步的研究. 本研究将针对567例IBD不同年龄组患者的一般资料、临床表现、疾病行为及部位等信息, 探讨各年龄组患者的疾病特征, 为提高IBD的诊治水平提供参考文献.

had a disease in remission or with moderate activity. With regard to the lesion location, UC in the <17 and 17-39 age groups was characterized by proctitis (100% and 53.25%, respectively), ascending colitis was more prevalent in the 40-59 age group (57.69%), and the whole colon was often involved in the >60 age group (79.78%). For CD, the terminal ileum inflammation was more common in the <17 and >60 age groups (50% and 46.67%, respectively), while colitis dominated in the 17-39 and 40-59 age groups (51.52% and 46.67%, respectively).

CONCLUSION: The <17 and >60 age groups have different clinical features and disease characteristics from those in the 17-39 and 40-59 age groups.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Retrospective analysis; Inflammatory bowel diseases; Age

Liu AQ, Huang WY, Li QQ, Hao Q, Zhai HH. Difference of clinical characteristics of inflammatory bowel disease in different age groups of patients: A single-center analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 623-630 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/623.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.623>

摘要

目的: 探讨宁夏医科大学总医院不同年龄组炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)特点, 为临床诊治提供客观依据.

方法: 收集2002-01/2014-12宁夏医科大学总医院收治的IBD患者共567例, 按患者年龄不同分为<17岁组、17-39岁组、40-59岁组、>60岁组, 统计患者性别、发病年龄、病程等一般资料、临床症状、肠外表现及并发症等, 回顾性分析各组患者的疾病特点.

结果: 各组IBD住院率均呈上升趋势, 发病高峰年龄未发生改变, 以男性多见. >60岁组UC患者较其他组病情较重, 疾病严重程度分型多为重度(85.39%); 各组CD患者疾病活动度指数(Crohn's disease activity index, CDAI)评分结果较为一致, 均以缓解期、中度活动期. 就疾病部位, <17岁组和17-39岁组UC以直肠型最为常见(100%, 53.25%), 40-59岁组以左半结肠型为主(57.69%), >60

岁组多为广泛结肠型(79.78%); <17岁组和>60岁组CD病变部位一致, 以回肠末端型最为常见(50%, 46.67%), 中间年龄组以结肠型最多(51.52%, 46.67%).

结论: <17岁组及>60岁不同年龄组的临床特点及疾病特征与中间年龄组不尽一致, 应给予更细致全面的研究, 从而提高对IBD的诊治水平.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 回顾性分析; 炎症性肠病; 年龄

核心提示: 近年宁夏地区炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)的发病率逐年增加, 本研究收集10年间IBD住院患者临床资料, 根据发病年龄分为4组, 对比分析各组IBD患者的一般资料、临床表现、肠外表现及并发症等, 得出<17岁组及>60岁的临床特点及疾病特征与中间年龄组不尽一致, 应给予更细致全面的研究, 从而提高对IBD的诊治水平.

刘爱琴, 黄文宇, 李倩倩, 郝倩, 翟惠虹. 不同年龄炎症性肠病临床特征单中心分析. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 623-630 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/623.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.623>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 作为一种慢性疾病多为中年起病, 起病年龄多为30-40岁, 并呈慢性反复发作性过程. 关于IBD的研究已取得很多成就, 但其病因仍不明确. 目前认为IBD的发病是由遗传、环境、免疫和精神心理等因素共同作用的结果. 近年来IBD在高发病率的西方国家趋于稳定, 而在亚洲国家其发病率和患病率呈逐年增加趋势, 香港地区统计数据显示2004-2006年UC的发病率较1986-1988年间增加了6倍^[1], 统计中国1981-2000年UC增长了约3.8倍^[2], CD在过去十年间增长了2.78倍^[3]. 近期统计UC发病率欧洲为每年24.3/10⁵, 北美每年19.2/10⁵, 亚洲每年19.2/10⁵^[4], 国内统计数据示UC发病率为每年(1.45-2.05)/10⁵^[5,6].

IBD可以发生于所有年龄段的人群中, 关于不同起病年龄的IBD患者临床特点及转归是否存在差异的研究较少, 且一直存在争议,

但是不同年龄组IBD的管理已受到关注. 传统认为IBD的好发年龄为40-50岁, 而CD相对年轻化. 研究^[7-12]发现在过去20年中, <20岁人群中IBD的发病率显著增加, 在北美和欧洲儿童IBD的发病率达到(0.25-13.30)/10⁴人年. 近年来许多国内外文献报道, 老年UC患者(>60岁)的发病率亦呈明显增高的趋势^[13,14], 但是研究^[7,15]表明老年IBD患者的临床表型与年轻患者有所不同. 年龄组之间的表型差异是否可以影响疾病性质、临床表现、黏膜免疫应答的程度, 这些问题仍需进一步的研究. 因此本研究通过收集宁夏医科大学总医院2002-01/2014-12的IBD住院患者资料, 统计分析不同年龄组IBD患者的一般资料、临床表现、疾病性质及部位等信息, 探讨各年龄组患者的疾病特征.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2002-01/2014-12宁夏医科大学总医院IBD住院患者共567例, 其中UC患者483例, CD患者84例, 所有纳入患者均符合《2012年IBD诊断与治疗共识意见》中的诊断标准^[16], 该标准中指出UC缺乏诊断金标准, 主要结合临床表现、内镜和病理组织学进行综合分析, 在排除感染性和其他非感染性结肠炎的基础上做出诊断; CD缺乏诊断的金标准, 诊断需结合临床表现、内镜、影像学 and 病理组织学进行综合分析并随访观察. 不符合该标准及信息不全者均排除.

1.2 方法

本研究将蒙特利尔分型中^[17]年龄分组方法加以细化, 将患者按发病年龄分为<17岁、17-39岁、40-59岁、>60岁组, 分别统计患者性别、发病年龄、病程等一般资料、临床症状、肠外表现及并发症等, 回顾性分析各组患者的疾病特点.

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行分析, 计数资料以例数和百分比描述, 组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各年龄组IBD住院率变化趋势 如图1所示, 各年龄组IBD的住院率均呈逐年上升趋势, >60岁组患者住院率增长最为明显, 2014年较2002年增加3倍; 其次为40-59岁组和17-39岁组, 分别增加2.94倍和2.93倍; 40-59岁组较低, 为1.82

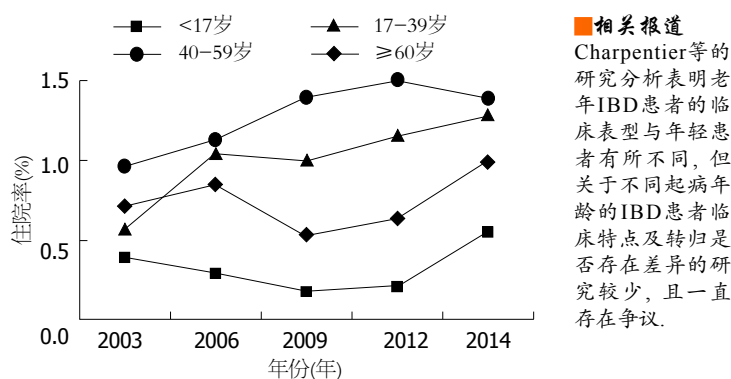


图1 2002-2014年各年龄组IBD住院率情况.

倍. 虽然各组住院率有所波动, 但是总体以40-59岁组住院率最高, 17-39岁组和>60岁组次之, <17岁组的住院率最低.

2.2 各年龄组UC的一般特点分析 本研究共纳入UC患者483例, 其中40-59岁组有234例(达48.45%). 如表1所示各组患者均多为男性, 慢性复发型最为多见, <17岁组病程多小于1年, 其他各组以1-5年为主. 腹痛、腹泻、血便为最常见临床表现, >60组肠外表现及并发症均较多, 分别为25.84%和6.74%. 根据改良Truelove和Witts疾病严重程度分型将UC患者分为轻、中、重度^[18], 本研究中<17岁UC患者病情较轻, >60岁组病情最重, 重度患者高达85.39%. <17岁组和17-39岁组以累及直肠最为常见, 分别为100%和53.25%, 40-59岁组以左半结肠型最为常见(57.69%), >60岁组以广泛结肠型最为常见(79.78%)(图2A).

2.3 各年龄组CD的一般特点分析 本研究共纳入CD患者84例, 以17-39岁组最多(39.29%). 各组以男性患者较多, <17岁组和>60岁组多为初发型患者, 中间年龄组则以慢性复发型较为多见. 病程均少于1年, 临床以腹痛、腹泻、体质量减轻为主要表现, 除<17岁组外, 其他各组肠外表现及并发症的发生率均较高. 根据患者一般情况、腹痛、腹泻、腹部包块及伴随疾病行CDAI评分^[19], 各组患者大体均以缓解期、中度活动期患者为主(表2). 各组CD疾病部位的比较如图2B, 其中间年龄组疾病部位相似, 以结肠型最为常见, 分别为51.52%和46.67%, 其次为回肠末端型, 17-39岁组累及上消化道的患者最为少见(6.06%), 而40-59岁组患者以回结肠型最少(10%); <17岁组和>60岁组正好相反, 以回肠末端型最为常见(50.00%和46.67%), 回结肠型最为少见(0%和13.33%).

■ 创新盘点

近10年宁夏IBD的发病呈明显增长的趋势,以溃疡性结肠炎为甚.不同年龄组IBD患者在性别、临床表现、肠外表现及并发症等方面无明显差异,但<17组与>60组发病部位、疾病行为、病情严重程度等方面较中间年龄组严重,提示其预后及生存可能较差.

表 1 不同年龄组483例溃疡性结肠炎临床特征

临床特征	年龄(岁)				P值
	<17	17-39	40-59	≥60	
例数n(%)	6(1.24)	154(31.88)	234(48.45)	89(18.43)	-
平均年龄(岁)	13.83±0.753	29.83±0.039	48.96±6.009	67.78±6.15	-
男性n(%)	6(100)	74(48.05)	119(50.85)	55(61.80)	0.012
疾病类型n(%)					0.009
初发型	2(33.33)	43(27.92)	68(29.06)	42(47.19)	
慢性复发型	4(66.67)	111(72.08)	166(70.94)	47(52.81)	
病程n(%)					
<1年	4(66.66)	57(37.01)	78(33.33)	20(22.47)	
1-5年	1(16.67)	60(38.96)	116(49.58)	61(68.54)	
5-10年	1(16.67)	22(14.29)	19(8.12)	3(3.37)	
>10年	0	15(9.74)	21(8.97)	5(5.62)	
临床表现n(%)					
腹痛	4(66.67)	108(70.13)	166(70.94)	61(68.54)	0.261
腹泻	5(83.33)	132(85.71)	170(72.65)	73(82.02)	0.011
血便	6(100)	139(90.26)	211(90.17)	72(80.90)	0.189
体质量减轻	3(50.00)	60(38.96)	94(40.17)	33(37.08)	0.934
肠外表现n(%)	0	23(14.94)	55(23.50)	23(25.84)	0.015
并发症n(%)	1(16.67)	7(4.55)	14(5.98)	14(15.73)	0.010
疾病严重程度n(%)					0.000
轻度	6(100)	102(66.23)	47(20.09)	5(5.62)	
中度	0	38(24.68)	120(51.28)	7(7.87)	
重度	0	14(9.09)	67(28.63)	76(85.39)	

表 2 不同年龄组84例克罗恩病临床特征

临床特征	年龄(岁)				P值
	<17	17-39	40-59	≥60	
例数n(%)	6(7.14)	33(39.29)	30(35.71)	15(17.86)	-
平均年龄	14.17±2.137	28.86±6.849	48.53±6.404	69.07±5.325	-
男性n(%)	4(66.67)	22(66.67)	18(60.00)	9(60.00)	0.940
疾病类型n(%)					0.000
初发型	5(83.33)	13(39.39)	12(40.00)	10(66.67)	
慢性复发型	1(16.67)	20(60.61)	18(60.00)	5(33.33)	
病程n(%)					
<1年	4(66.67)	15(45.46)	15(50.00)	10(66.67)	
1-5年	1(16.67)	14(42.42)	11(36.66)	4(26.66)	
5-10年	1(16.67)	2(6.06)	2(6.67)	0	
>10年	0	2(6.06)	2(6.67)	1(6.67)	
临床表现n(%)					
腹痛	5(83.33)	27(81.82)	26(86.67)	11(73.33)	0.748
腹泻	3(50.00)	12(36.36)	11(36.67)	6(40.00)	0.693
腹部包块					
体质量减轻	1(16.67)	17(51.52)	17(56.67)	4(26.67)	
肠外表现n(%)	0	10(30.30)	9(30.00)	5(33.33)	0.450
并发症n(%)	0	9(27.27)	3(10.00)	2(13.33)	0.175
疾病严重程度n(%)					0.002
轻度	3(50.00)	14(42.42)	14(46.67)	5(33.33)	
中度	3(50.00)	11(33.34)	7(23.33)	6(40.00)	
重度	0	8(24.24)	9(30.00)	4(26.67)	

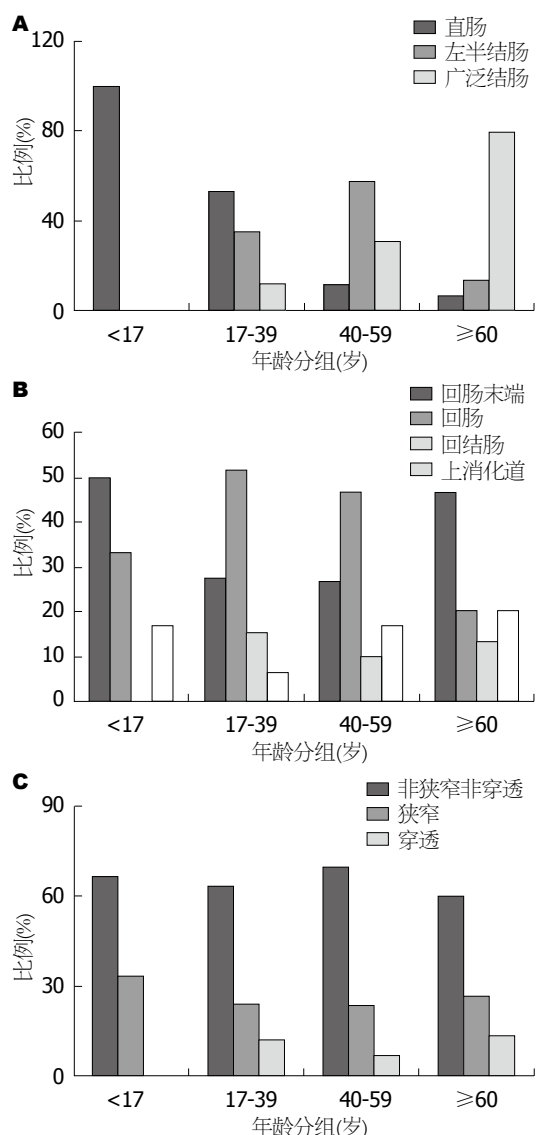


图 2 各年龄组 IBD 疾病情况。A: 各年龄组 UC 病变部位; B: 各年龄组 CD 病变部位; C: 各年龄组 CD 疾病行为。

就疾病行为而言(图2C), 本研究中各组患者均以非狭窄非穿透型最为多见, 穿透型最为少见。

3 讨论

IBD 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 目前认为不同年龄段 IBD 患者的病因构成、临床表现、治疗手段等亦不尽相同。因此了解各年龄段疾病特点有助于临床医师对患者做出及时、准确的判断及处理。尽管蒙特利尔分型将患者分为 ≤16 岁、17-40 岁、>40 岁三个年龄段, 但是越来越多研究表明老年患者(>60 岁)的临床表现、治疗及预后与其他年龄组有很大的差异^[20], 因此本研究将该分型中 >40 岁组患者细分为 40-59 岁组和 ≥60 岁组, 以便更全面理解各年龄组患者的疾病特点。本研究分析宁

夏医科大学总医院 2002-01/2014-12 所有符合纳入标准的 IBD 住院患者数据, 各年龄组住院率均呈上升趋势, >60 岁组最为明显(增加 3 倍), 其次为组 17-39 和 ≥60 岁组(2.94 倍和 2.93 倍), 40-59 岁组较低(1.82 倍)。总体而言, 较 2002 年相比, 其年龄组构成没有改变, 住院患者仍以 40-59 岁组最为多见(46.56%)。IBD 住院率的上升可能与患者对疾病认识的增加、就诊意识的增强、诊疗条件的改善等因素相关。文献报道青少年儿童 IBD 的发病率逐年上升, 10% 病例发生于 18 岁以下^[21], 本研究中住院率虽低, 但增长速度较快, 所以青少年若出现腹痛、腹泻、血便等症状, 如排除感染性腹泻后, 患儿应积极行肠镜检查。

西方国家研究资料表明, UC 和 CD 的发病高峰年龄分别为 30-40 岁和 20-30 岁^[22]。多数国内研究表明 UC 和 CD 的高发年龄均为 40-50 岁左右, 但较 UC 比, CD 发病年龄较为年轻。尽管有学者提到 60-70 岁是 IBD 的第二个高峰年龄, 但是仅有不足 1/3 的流行病学资料支持该观点^[4]。本研究中 UC 患者以 40-59 岁组多见(48.45%), CD 组以 17-39 岁组多见(39.29%), 值得注意的是 ≥60 岁组在 UC 和 CD 中分别为 18.43% 和 17.46%, 国外研究资料报道老年人 IBD 的患病率为 7%-10%, 虽然国内尚缺乏有关老年 IBD 发病率或患病率的大型流行病学调查资料, 但是随着我国老年人口的不断增加, 老年 IBD 患者逐渐增多, 因其临床表现缺乏特异性, 且易与其他肠道疾病混淆, 其诊断和鉴别诊断较为困难, 所以临床医师应加强对老年 IBD 患者的警惕性和了解, 减少出现误诊和误治的情况。

研究表明不同年龄组其性别构成也不同, 小儿 UC 性别差异并不明显, 但是中老年 UC 患者多为男性^[15,23]; 小儿 CD 患者以男性较为多见, 而中老年 CD 患者则以女性居多^[15,23-25]。也有一些研究^[26-29]表明在发病率较高的欧洲、北美等国家及一些发展中国家, 中老年 CD 患者中男性的比例逐渐升高, 甚至已超过女性发病率。本研究中 IBD 患者各年龄组性别构成均以男性居多, 与国内外多数报道一致。

黏液血便、腹泻、腹痛是 UC 最常见的临床症状, 各组间无差异。<17 岁组均为轻度患者, 考虑跟病程较短有关, 但不能排除所选病例数太少的原因。17-39 岁组和 40-59 岁组以中度患

应用要点

本研究根据发病年龄将 567 例 IBD 患者分为 4 组, 并对其临床资料进行对比分析, 为探讨不同年龄组 IBD 患者发病特点提供循证依据, 为临床 IBD 患者的诊治及预后评估提供参考依据。

同行评价

IBD近年在发展中国家发病逐渐增加,但目前人们对其发病机制、临床特征等方面认识不足,该研究希望通过单中心的回顾性分析,总结不同年龄组患者其肠道相关症状、肠外表现、并发症等的不同表现,对临床工作具有一定指导意义。

者最为常见(66.23%, 51.28%),文献报道老年重度UC占21.7-27.4%,本研究中>60岁组半数以上(85.39%)为重度,可能因为本研究纳入人群为住院患者,多数经过多次住院治疗,部分甚至病情反复迁延多年,而轻度患者多就诊于门诊或未就诊而所占比例较低。研究表明15%UC有肠外表现,4.4%患者伴有并发症。本研究中<17岁未见肠外表现及并发症,27-39岁组肠外表现及并发症较少,而40-59岁组和>60岁组均较高,尤其>60岁组,与文献报道不一致。国内外多数文献报道>60岁UC患者24.0%-27.9%病变侵及全结肠,而本研究>60岁组中80%的患者为广泛结肠型,甚至高于西方国家报道的59.1%,考虑与纳入患者病情较重有关。

由于CD临床表现复杂,缺乏特异性诊断指标,许多患者不能得到及时的确诊和治疗,病情多年迁延不愈,最后因严重并发症而死亡,因此提高对此病的认识和诊断水平意义重大。杨川华等^[30]研究认为CD的临床表现以腹痛、腹泻、体质量减轻为主,本研究的结果与之相一致,但各组间无明显差异。CD肠外表现及并发症较文献报道高,考虑与本研究纳入人群为住院患者有关,另外,因为病例数较少,也可能导致结果产生误差。

CD可侵及从口腔到肛门的消化道任何部分,但以远端小肠和结肠好发^[31]。欧美国家青壮年患者以小肠型CD多见,中老年患者以结肠型多见^[32]。本研究中17-39岁组和40-59岁组疾病部位相似,以结肠型最为常见(51.52%和46.67%),其次为回肠末端型(27.28%和26.67%);<17岁组和>60岁组正好相反,以回肠末端型最为常见。就疾病性质而言,文献报道老年患者发生狭窄或瘻的几率较小^[13,33],本研究中各组患者均以非狭窄非穿透型最为多见,国内外大部分报道一致,但<17岁组和>60岁组狭窄型较其他两组常见,以<17岁组更为明显(33.33%)。因本研究为回顾性研究,且CD患者纳入量较少,可能对结果造成偏倚。

目前关于不同年龄组IBD的临床特征及治疗尚存在争议存在,因为对于老年及儿童IBD的认识较为局限,一般基于临床医师对于成年人IBD的认知进行诊断及处理,但是由于疾病的多样性易造成漏诊、误诊。儿童IBD可以影响患儿生长发育及营养状态,因此,总结儿童IBD的临床特点对于提高其诊断和治疗

水平至关重要。关于老年IBD的研究主要有两个争论,一方面认为老年患者应该应用更少的免疫抑制剂、手术或住院治疗,另一方面则认为早期使用生物制剂可以显著改善患者的疾病预后。

总之,通过对比分析各年龄组疾病特点,发现<17岁组及>60岁组的患者临床表现、发病部位、疾病程度及性质等方面存在一些差异,但是本研究因纳入患者为住院患者,病情均较重,所以统计结果可能存在一定偏倚,因此多中心、规范化的研究对于更好的认识IBD是必需的。

参考文献

- 1 Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, Ng SS, Leung WK, Wu JC, Wong VW, Chan FK, Sung JJ. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 647-654 [PMID: 19262521 DOI: 10.1038/ajg.2008.74]
- 2 江学良, 崔慧文. 中国溃疡性结肠炎10218例的特点. *世界消化华人杂志* 2001; 9: 869-873
- 3 APDW2004 Chinese IBD Working Group. Retrospective analysis of 515 cases of Crohn's disease hospitalization in China: nationwide study from 1990 to 2003. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1009-1015 [PMID: 16724987]
- 4 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EL, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54. e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
- 5 Zhao J, Ng SC, Lei Y, Yi F, Li J, Yu L, Zou K, Dan Z, Dai M, Ding Y, Song M, Mei Q, Fang X, Liu H, Shi Z, Zhou R, Xia M, Wu Q, Xiong Z, Zhu W, Deng L, Kamm MA, Xia B. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: the emergence of "western" disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1839-1845 [PMID: 23669403 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828a6551]
- 6 Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, Ruan W, Peng X, Su Y, Peng L, Chen J, Yin Q, Zhao C, Zhou H, Yuan S, Hao Y, Qian J, Ng SC, Chen M, Hu P. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1148-1153 [PMID: 23432198 DOI: 10.1111/jgh.12164]
- 7 Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, Turck D, Cortot A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013; 45: 89-94 [PMID: 23107487 DOI: 10.1016/j.dld.2012.09.005]
- 8 Guariso G, Gasparetto M, Visonà Dalla Pozza L, D'Inca R, Zancan L, Sturniolo G, Brotto F, Facchin

- P. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 698-707 [PMID: 20639778 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181da1db8]
- 9 Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 677-683 [PMID: 16917221]
 - 10 Henderson P, Hansen R, Cameron FL, Gerasimidis K, Rogers P, Bisset WM, Reynish EL, Drummond HE, Anderson NH, Van Limbergen J, Russell RK, Satsangi J, Wilson DC. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 999-1005 [PMID: 21688352 DOI: 10.1002/ibd.21797]
 - 11 Hope B, Shahdadpuri R, Dunne C, Broderick AM, Grant T, Hamzawi M, O'Driscoll K, Quinn S, Hussey S, Bourke B. Rapid rise in incidence of Irish paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2012; 97: 590-594 [PMID: 22550323 DOI: 10.1136/archdischild-2011-300651]
 - 12 Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Faerk J, Lange A, Andersen J, Jakobsen M, Kramer I, Czernia-Mazurkiewicz J, Wewer V. Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007-2009. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2541-2550 [PMID: 21381152 DOI: 10.1002/ibd.21654]
 - 13 Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szpocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L. IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 5-13 [PMID: 21272797 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.08.004]
 - 14 石卉, 万军. 溃疡性结肠炎住院患525例临床特征分析. *中华内科杂志* 2011; 50: 41-43
 - 15 Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, Vasseur F, Dupas JL, Cortot A, Dauchet L, Peyrin-Biroulet L, Lerebours E, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2014; 63: 423-432 [PMID: 23408350 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303864]
 - 16 Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: S3-S9 [PMID: 16378007]
 - 17 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753 [PMID: 16698746]
 - 18 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048 [PMID: 13260656]
 - 19 Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514 [PMID: 6102236]
 - 20 Kalkan IH, Dağlı U, Oztas E, Tunç B, Ulker A. Comparison of demographic and clinical characteristics of patients with early vs. adult vs. late onset ulcerative colitis. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 273-277 [PMID: 23318090 DOI: 10.1016/j.ejim.2012.12.014]
 - 21 Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-1794 [PMID: 21530745 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055]
 - 22 Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690-697 [PMID: 9014768]
 - 23 Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2005-2010 [PMID: 12190168]
 - 24 Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, Gold BD, Abramson O, Smith T, Cohen SA, Heyman MB. Gender differences in presentation and course of disease in pediatric patients with Crohn disease. *Pediatrics* 2007; 120: e1418-e1425 [PMID: 18055660]
 - 25 Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1274-1282 [PMID: 16771949]
 - 26 Loftus CG, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, Sandborn WJ. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 254-261 [PMID: 17206702]
 - 27 Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, Vadan R, Goldis A, Balan G, Iacob S, Dobru D, Saftoiu A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1153-1159 [PMID: 15489575]
 - 28 Abdul-Baki H, ElHajj I, El-Zahabi LM, Azar C, Aoun E, Zantout H, Nasreddine W, Ayyach B, Mourad FH, Soweid A, Barada KA, Sharara AI. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease in Lebanon. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 475-480 [PMID: 17206720]
 - 29 郑连鹏, 吕宗. 中国大陆地区炎症性肠病肠外表现的汇总分析. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2217-2220
 - 30 杨川华, 冉志华, 戈之铮, 陈晓宇, 萧树东. 克罗恩病52例临床诊断分析. *胃肠病学* 2005; 10: 27-30
 - 31 Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 216-219 [PMID: 12960719]
 - 32 Harper PC, McAuliffe TL, Beeken WL. Crohn's disease in the elderly. A statistical comparison

with younger patients matched for sex and duration of disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 753-755 [PMID: 3963958]
33 Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ,

Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 580-586 [PMID: 8780560]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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)

溃疡性结肠炎患者中机会性感染的临床特点分析87例

王军洁, 刘晨晨, 樊叶, 徐兆军, 张予蜀, 杨小兵, 王劲松, 张振玉

王军洁, 刘晨晨, 樊叶, 徐兆军, 张予蜀, 张振玉, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科 江苏省南京市 210006

杨小兵, 王劲松, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)病理科 江苏省南京市 210006

王军洁, 主要从事炎症性肠病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 此课题由王军洁与张振玉设计; 研究操作过程由王军洁、刘晨晨、樊叶及徐兆军共同完成; 论文撰写由王军洁完成; 资金提供、论文审校由张振玉完成; 数据分析由王军洁、刘晨晨、樊叶、徐兆军及张予蜀完成; 病理及免疫组织化学染色操作由杨小兵与王劲松完成。

通讯作者: 张振玉, 主任医师, 210006, 江苏省南京市市长路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科。
 njzy808@163.com
 电话: 025-87726246

收稿日期: 2015-11-21
 修回日期: 2015-12-22
 接受日期: 2015-12-29
 在线出版日期: 2016-02-08

Clinical features of opportunistic infections in ulcerative colitis patients

Jun-Jie Wang, Chen-Chen Liu, Ye Fan, Zhao-Jun Xu, Yu-Shu Zhang, Xiao-Bing Yang, Jin-Song Wang, Zhen-Yu Zhang

Jun-Jie Wang, Chen-Chen Liu, Ye Fan, Zhao-Jun Xu, Yu-Shu Zhang, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (the First Hospital of Nanjing), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Xiao-Bing Yang, Jin-Song Wang, Department of Pathology, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (the First Hospital of Nanjing), Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Nanjing

Hospital of Nanjing Medical University (the First Hospital of Nanjing), 68 Changle Road, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. njzy808@163.com

Received: 2015-11-21
 Revised: 2015-12-22
 Accepted: 2015-12-29
 Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To explore the clinical features of opportunistic infections and the underlying risk factors of cytomegalovirus (CMV) infection in ulcerative colitis (UC) patients.

METHODS: We enrolled 87 ulcerative colitis patients treated at our hospital from March 2004 to April 2015. Data concerning clinical manifestations, endoscopic characteristics, pathological changes as well as laboratory findings were collected and analyzed. We further divided the patients into a CMV positive and a CMV negative group to explore the possible risk factors for CMV infection.

RESULTS: Among 87 patients, there were 12 CMV positive patients, 5 *Clostridium difficile* positive patients, three oral *Candida* positive patients, and two *Pneumocystis carinii* positive patients. Independent risk factors for CMV infection in UC patients included low leukocyte count, pan-colitis, and use of corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as well as antibiotics during recent 2 mo, while the use of proton pump inhibitors (PPIs) had no significant impact on CMV infection.

CONCLUSION: UC patients tend to develop opportunistic infections, such as CMV, *Clostridium*

背景资料

近年来, 研究显示巨细胞病毒感染在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病和疾病进展中有一定作用, UC患者使用免疫抑制剂而易于感染巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV), UC合并CMV感染可引起明显的临床不良结局。探讨UC中CMV感染的临床特点及对及时识别和诊治UC患者中CMV感染、改善患者预后具有重要意义。

同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科

■ 研究前沿

UC患者合并CMV的初次感染和潜伏病毒的激活会导致结肠炎症加重, 并且表现为激素依赖, 然而激素的免疫抑制效应导致CMV的再激活还是病毒改变了UC病程导致激素依赖产生, 目前尚不明确; UC患者合并CMV感染时是否使用抗病毒疗法也一直争论的焦点。

difficile, oral Candida and Pneumocystis carinii infections. Low leukocyte count, pan-colitis, use of corticosteroids, NSAIDs as well as antibiotics during recent 2 mo are risk factors for CMV infection in UC patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Opportunistic infection; Cytomegalovirus; Antibiotics

Wang JJ, Liu CC, Fan Y, Xu ZJ, Zhang YS, Yang XB, Wang JS, Zhang ZY. Clinical features of opportunistic infections in ulcerative colitis patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 631-637 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/631.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.631>

摘要

目的: 探讨溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者中机会性感染的临床特点及巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染的相关危险因素。

方法: 选取南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)2004-03/2015-04收治的87例UC患者为研究对象, 对其临床特征、内镜表现、病理学特征以及实验室检查进行总结分析, 根据患者是否合并CMV感染将其分为阳性组和阴性组, 并对其危险因素进行总结分析。

结果: 87例UC患者中, CMV阳性12例, 艰难梭状芽孢杆菌5例, 口腔念珠菌感染3例, 卡氏肺孢子虫感染2例。患者病程中白细胞减低、全结肠炎、近2 mo使用激素、非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、抗生素是CMV的独立危险因素, CMV阳性的患者中近2 mo使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的比率大于CMV阴性组, 但差异没有统计学意义。

结论: UC患者中容易并发CMV、艰难梭状芽孢杆菌、口腔念珠菌病、卡氏肺孢子虫等机会性感染。UC病程中出现白细胞减低、全结肠炎、近2 mo使用激素、NSAIDs、抗生素是CMV感染的独立危险因素。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 机会性感染; 巨细胞病毒; 抗生素

核心提示: 本文回顾性地总结了87例溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者中机会性感染的临床特点, 并重点探讨了UC患者中合并巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染的相对危险因素, 其中白细胞减低、全结肠炎、近2 mo使用激素、非甾体类抗炎药、抗生素是CMV的独立危险因素。

王军洁, 刘晨晨, 樊叶, 徐兆军, 张予蜀, 杨小兵, 王劲松, 张振玉. 溃疡性结肠炎患者中机会性感染的临床特点分析87例. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 631-637 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/631.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.631>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因未明、以结肠黏膜弥漫性炎性损害为特征的非特异性肠道疾病, 病情轻重不一, 多呈反复发作的慢性病程。临床表现以腹泻、腹痛、黏液脓血便为主要特征, 也可出现体质量下降、发热、贫血等全身症状^[1]。目前对该病尚缺乏特异性诊断指标, 临床上主要依据内镜诊断进行确诊, UC发病具有明显的地域和种族差异, 在西方国家发病率较高。但近年来随着肠镜的普及和临床中对UC认识的提高, 我国UC的发病率呈逐年上升趋势。机会性感染(opportunistic infection)指一些侵袭力较低、致病力较弱的病原体, 在机体免疫功能正常时不致病, 而当机体免疫功能降低时, 则乘虚而入而侵袭人体, 导致疾病的发生^[2,3]。巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是疱疹病毒科的一员, 是常见的机会性致病菌, 主要通过各种体液在人群中传播, CMV在人群中的血清阳性率为40%-100%^[4], 首例UC患者合并CMV感染的病例是于1961年报道的^[5]。本文对在南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科收治的87例UC患者的临床、内镜和病理学表现、机会性感染情况及实验室检查等进行总结分析, 为正确及时诊治UC提供一定的参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)消化科2004-03/2015-04收治的87例资料完整的UC患者为研究对象, 其中男40例, 年龄18-57岁, 女47例, 年龄23-59岁; 对其临床、内镜及病理学表现、机会性感染的

情况以及实验室检查进行总结分析. 所有患者均在临床症状、影像学、结肠镜和病理结果的基础上进行诊断, 符合中华医学会消化分会关于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)诊断标准^[6], 只有符合该标准且资料完整的患者才纳入本研究.

1.2 方法

1.2.1 电子结肠镜检查: 所有患者均行电子结肠镜检查, 结肠镜检查中发现病变部位取活检, 做病理检查.

1.2.2 临床资料: 对纳入研究的87例患者的临床表现进行收集和分析, 包括实验室检查如粪便培养、痰菌培养结果、病理结果等进行统计分析.

1.2.3 CMV免疫组织化学染色: 将肠镜下取的组织行免疫组织化学染色, 采用Envision法, 石蜡切片脱蜡至水, 对切片采用0.01 mol/L柠檬酸缓冲液进行高温高压抗原修复, 自然冷却至室温, PBS漂洗, 滴加3%的H₂O₂, 37 min孵育10 min, 加入抗人巨细胞病毒抗体4℃过夜, PBS冲洗, 加Envision二抗37℃ 30 min, PBS冲洗, DAB显色, 镜下控制显色时间, 苏木精复染, 脱水, 透明, 中性树胶封片. 标本中出现“鹰眼”包涵体为巨细胞病毒感染阳性.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行数据统计分析, 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料采用mean±SD表示, 两组间比较采用 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床特征

2.1.1 临床表现: 收治了95例UC患者中, 其中8例资料不全, 共87例纳入研究, 其中男40例, 年龄18-57岁, 女47例, 年龄23-59岁. 根据改良的Truelove和Witts严重程度分型标准^[7], 轻中度活动患者54例(62.1%), 重度活动患者33例(37.9%). 患者的主要临床表现是腹泻78例(89.7%)、腹痛54例(62.1%)、脓血便69例(79.3%)、贫血57例(65.5%)、发热42例48.3%、里急后重43例49.4%, 恶心10例(11.5%)、呕吐16例(18.4%)、便秘5例(5.7%), 肠外表现11例(12.7%), 其中关节疼痛5例, 口腔溃疡3例, 皮疹3例. 实验室检查异常主要包括C-反应蛋白增高67例(77.0%), 白细胞增高58例

(66.7%)、白细胞减低17例(19.5%).

2.1.2 内镜表现及分布: 87例患者中内镜下有溃疡形成的有80例(92.0%); 按照病变累及范围分为直肠炎型25例(28.7%)、直乙结肠炎型21例(24.1%)、左侧结肠炎型15例(17.2%)、右侧结肠炎型12例(13.7%)、全结肠炎型19例(21.8%)、累及上消化道6例(6.9%).

2.2 UC患者中机会性感染的临床特点 87例患者中巨细胞病毒阳性12例, 其中男5例, 女7例, 平均年龄43.4岁, 平均住院时间23.9 d, 患者的疾病持续时间7.6年. 艰难梭状芽孢杆菌感染5例, 其中男2例, 女3例, 平均年龄50.8岁, 平均住院时间18.4 d, 疾病持续时间5.8年. 卡氏肺孢子虫感染2例, 其中男1例, 女1例, 平均年龄58.3岁, 平均住院时间10.8 d, 疾病持续时间8.7年. 口腔念珠菌感染3例, 其中男2例, 女1例, 平均年龄45.5岁, 平均住院时间19.7 d, 疾病持续时间5.6年.

2.3 UC患者中CMV感染的临床特征 87例患者中CMV阳性12例, 其中男5例, 女7例, 平均年龄43.4岁, 平均住院时间23.9 d, 疾病持续时间平均为7.6年, 其轻中度活动性UC患者4例(7.4%), 重度活动性UC患者8例(24.2%). 白细胞减低10例, 全结肠炎6例, 转科手术2例; CMV阴性75例, 其中男35例, 女40例, 平均年龄39.4岁, 平均住院时间16.5 d, 疾病持续时间平均为16.5 d, 其中白细胞减少7例, 全结肠炎13例, 转外科手术3例. 患者既往用药史中, 近2 mo使用激素的患者中CMV的阳性率是近2 mo未使用激素的患者10.24倍, 即OR值(相对危险度)为10.24, 近2 mo使用NSAIDs的OR值为5.12, 近2 mo使用抗生素的OR值为9.42, 差异均有统计学意义($P<0.05$). 患者近2 mo使用PPI的患者合并CMV感染的几率是近2 mo未使用PPI的患者的1.26倍, 但差异没有统计学意义($P>0.05$). UC患者中CMV阳性个体中白细胞减低的发生率是CMV阴性患者的48.6倍, 差异有统计学意义. CMV阳性的UC患者中全结肠炎的发生率是未合并CMV感染的UC患者的4.79倍, 差异有统计学意义. UC患者合并CMV感染时转外科手术的的概率是未合并CMV感染时的4.85倍, 差异有统计学意义.

2.4 病理改变及免疫组织化学结果 87例患者的病理学检查结果中, 表现为黏膜慢性炎性细胞浸润87例(100.0%), 黏膜表层糜烂及溃疡形成

■ 相关报道

Burisch等的研究显示正常个体中合并CMV感染的独立危险因素为激素用药史、近1 mo的输血史. Maher等的研究显示炎症性肠病患者中合并CMV感染的独立危险因素为女性、老年、组织学活动的全结肠炎及使用硫唑嘌呤.

■ 创新盘点

本文回顾性地总结了87例UC患者中机会性感染的临床特点,着重探讨了UC患者中合并CMV感染的相对危险因素,其中白细胞减低、全结肠炎、近2 mo使用过激素、非甾体类抗炎药以及抗生

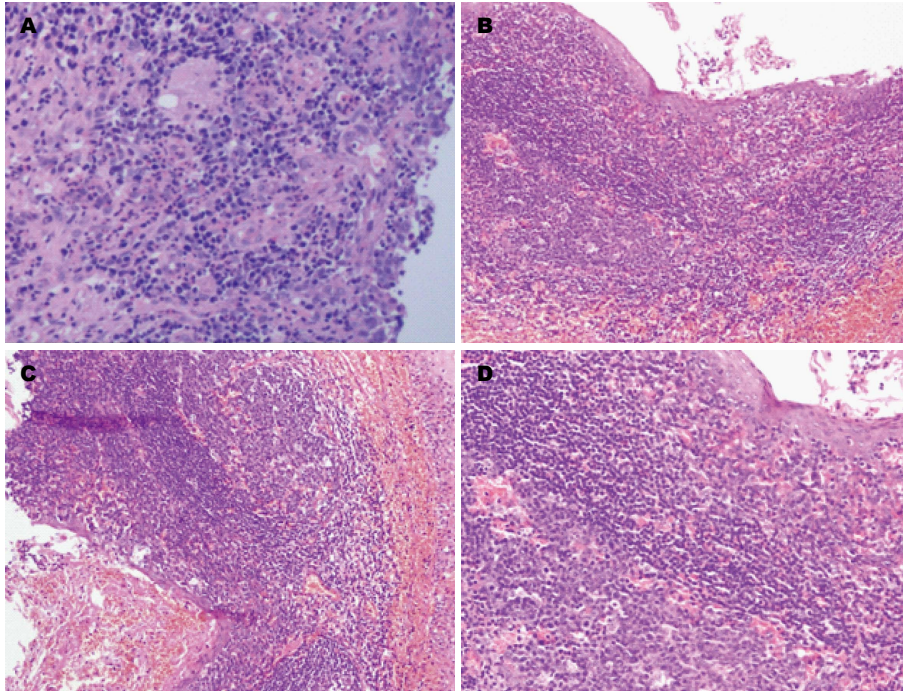


图 1 溃疡性结肠炎患者肠黏膜典型病理表现(HE × 100). A: 黏膜可见弥漫性浆细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等炎性细胞浸润, 并有溃疡形成, 部分腺体腺腔内可见隐窝脓肿; B: 局部黏膜表面糜烂, 局灶性黏膜腺体减少, 部分腺体扩张、形状不规则, 可见隐窝脓肿; 个别腺体周围慢性炎细胞浸润, 杯状细胞轻度减少; C: 黏膜充血水肿, 可见间质淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞等慢性炎细胞浸润; 可见多量炎性坏死物及炎性肉芽组织, 腺体大小基本一致, 少数腺体扩张伴隐窝脓肿形成, 腺上皮有轻度非典型增生; D: 慢性活动性炎性细胞浸润, 可见表面糜烂、局灶性小凹脓肿形成、淋巴细胞聚集、腺体萎缩、腺上皮增生及炎性肉芽组织形成。

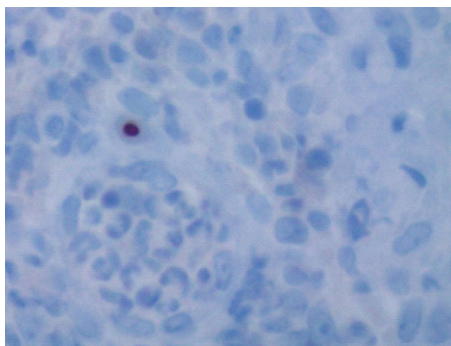


图 2 免疫组织化学法检测肠黏膜中巨细胞感染的典型表现(× 100). 可见阳性染色病毒病毒包涵体。

29例(33.3%), 隐窝炎10例(11.5%), 隐窝脓肿13例(14.9%), 炎性息肉的有9例(10.3%), 肠上皮轻度不典型增生4例(4.6%), 肠上皮重度不典型增生2例(2.3%). 典型病理表现如下如图1. 免疫组织化学结果中肠黏膜标本中出现阳性染色物质为巨细胞病毒感染(图2).

3 讨论

近年来, 虽然在UC的机制研究方面取得了很大进展, 但是其确切的病因和发病机制尚不明确. 目前普遍认为UC的发病机制是: 遗传和环

境因素导致针对正常肠道菌群的免疫细胞被激活(如T细胞、树突状细胞), 从而引起肠道的慢性炎症; 而这种异常免疫反应所导致的炎症过程在UC发病中起重要作用, 许多可能的致病菌群如耶尔深菌和结核分枝杆菌逐渐受到重视^[8]. UC的诊断目前尚无金标准, 临床中主要结合患者的临床表现、内镜和病理组织学进行综合分析, 在排除感染性和其他非感染性结肠炎的基础上作出诊断. 内镜下的大体形态和病理特点对 UC的诊断有很重要的价值, 镜下改变与临床严重程度分级具有一致性.

IBD患者中常见的机会性感染病原体包括病毒、真菌、寄生虫、细菌等, 其中肝炎病毒、疱疹病毒、流感病毒、白色念珠菌、曲霉菌、弓形虫、结核分支杆菌、肺炎链球菌、艰难梭状芽孢杆菌等是相对常见的机会致病菌. UC患者由于严重的营养不良、免疫功能受损以及使用免疫抑制剂等因素而处于免疫抑制状态, 加上CMV病毒对炎症组织的趋向性, IBD患者感染CMV的风险明显增加^[9]. 个体在初次感染CMV之后, CMV病毒在于中性粒细胞、T淋巴细胞、上皮细胞、肾上皮

细胞中处于潜伏状态; 当患者处于免疫抑制状态时, CMV可以被激活, 研究^[10]显示CMV感染高风险人群包括: 移植术后患者、HIV阳性患者、接受免疫抑制剂治疗的患者等。研究^[11-14]显示CMV病毒在UC患者中结肠组织中普遍存在, CMV与UC的联系密切。Yi等^[15]用IgG抗体法检测了中国UC患者中CMV的感染率, 结果是73%, 而阴性对照组中感染率是51%。有研究^[16]探讨了126例UC患者外科手术标本中CMV感染的临床特征, 应用免疫组织化学的方法结果显示重度UC患者中CMV的感染率25%。在不同的研究中, 在中到重度IBD患者中, CMV感染率从21%-34%不等^[17,18]。在难治性IBD患者中, CMV的感染风险高至30%^[19,20]。有两项研究^[4,20]通过多因素分析证实女性、全结肠炎症、炎症活动期是CMV感染的独立危险因素。在对一些免疫抑制剂无应答的UC患者研究^[20]中, CMV感染通过手术或肠镜下取得的黏膜标本得到证实。目前临床中有多种用于检测CMV感染的方法, 包括直接分离培养、血清学检测、CMV抗原血症方法、病理组织学诊断、PCR技术, 其中结肠活检样本的组织学检测方法和检测全血和血浆CMV的PCR技术与疾病有良好的相关性^[16,21], 被认为是诊断的金标准^[18]。最新欧洲的指南推荐难治性IBD患者中使用免疫组织化学和黏膜组织的PCR技术来检测CMV感染, 对于疑似CMV感染而免疫组织化学结果阴性的患者应该考虑采用黏膜组织PCR方法复查^[22]。本研究采用免疫组织化学的方法检测UC患者结肠组织黏膜中CMV的存在, 结果显示UC患者中CMV的阳性率为13.8%, 低于国外的研究, 可能与本研究纳入的UC患者的病情轻重不一以及患者数目有限有关。但重度活动性UC患者CMV阳性率高达24.2%, 与国外研究相符。本研究显示近2 mo内使用激素、NSAIDs、抗生素是UC患者中CMV感染的独立危险因素, 而近2 mo内使用PPI可以使UC患者中CMV的感染率增高, 但差异没有统计学意义。

艰难梭状芽孢杆菌首先是于1930年左右从婴儿粪便中分离出来的, 最初命名为*Bacillus difficilis*, 而后1960改名为*Clostridium difficile*^[23,24]。艰难梭状芽孢杆菌是常见的医院内感染, 艰难梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)多与广谱抗生素、免疫

抑制剂及质子泵抑制剂的使用有关, 研究表明广谱抗生素与免疫抑制剂连用患者CDI发生率明显高于单用广谱抗生素患者^[25]。近年研究显示艰难梭状芽孢杆菌被证实是抗生素相关伪膜性肠炎的致病菌^[26,27], CDI可以引起不同临床的临床症状, 从轻度腹泻到致命性的伪膜性肠炎^[28]。研究^[29]显示即使CDI的起始阶段得到充分的治疗, UC患者的复发率为15%-40%。自2000年开始, CDI的发生率和疾病严重程度急剧增加^[30], 一项持续7年的研究显示: 克罗恩病中CDI的发生率增加了1倍, UC患者中CDI的发生率增加了2倍^[31], 本研究中UC患者中CDI的发病率是5.75%。与单纯UC复发的患者以及单纯CD感染的患者相比, UC患者中合并CDI的患者住院时间更长^[32], 住院次数更多, 并发症更多(包括UC患者中结肠切除率更高^[33]), 死亡率更高^[34], 本研究中的结果也证实了这一点。

UC患者中机会性感染的发生率明显增加, 尤其应该警惕CMV和CD的感染, 合并这两种感染时, 由于患者症状与UC的复发有一定的重叠, 早期及时诊治有一定困难, 而临床中如果未能及时诊治将导致患者病情加重。重度UC或在免疫抑制剂维持治疗病情处于缓解期患者出现难以解释的症状恶化时, 应考虑到合并CD和CMV感染的可能^[35]。本研究由于纳入的患者数目有限, 仅初步探讨了UC患者中机会性感染的发生率、UC中CMV感染的危险因素及早期识别征象, 这些初步的结论仍需大宗的临床研究进一步考证。

应用要点

本文回顾性地总结了87例UC患者中机会性感染的临床特点, 重点探讨了UC患者中合并CMV感染的相对危险因素, 对及时识别和诊治UC患者中合并CMV感染有一定的指导意义。

参考文献

- 刘晨晨, 张振玉. 巨细胞病毒感染与炎症性肠病的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1784-1790
- Symmers WS. Opportunistic infections. The concept of 'opportunistic infections'. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 341-346 [PMID: 14289571]
- 张文婷, 吴小平. 机会性感染与炎症性肠病. 医学新知杂志 2013; 4: 238-240
- Maher MM, Nassar MI. Acute cytomegalovirus infection is a risk factor in refractory and complicated inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2456-2462 [PMID: 19093204 DOI: 10.1007/s10620-008-0639-6]
- Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis; report of a case in a young adult. *Am J Med* 1961; 30: 334-340 [PMID: 13737621]
- 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议. 胃肠病学 2001; 6: 56-59
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048 [PMID: 13260656]

■名词解释

机会性感染: 一些致病力较弱的病原体, 在人体免疫功能正常时不能致病, 但当人体免疫功能降低等特定条件下引起的感染; 伪膜性肠炎: 主要发生在结肠, 也可累及小肠的急性黏膜坏死、纤维素渗出性炎症, 黏膜表面覆有黄白或黄绿色伪膜, 常见于应用抗生素治疗之后, 又称抗生素相关性肠炎。

- 8 Davis WC, Madsen-Bouterse SA. Crohn's disease and Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis: the need for a study is long overdue. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 145: 1-6 [PMID: 22209202 DOI: 10.1016/j.vetimm.2011.12.005]
- 9 Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasilias EA. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-2142 [PMID: 11467645 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03949.x]
- 10 Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician* 2003; 67: 519-524 [PMID: 12588074]
- 11 Mariguela VC, Chacha SG, Cunha Ade A, Troncon LE, Zucoloto S, Figueiredo LT. Cytomegalovirus in colorectal cancer and idiopathic ulcerative colitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008; 50: 83-87 [PMID: 18488086]
- 12 Al-Zafiri R, Gologan A, Galiatsatos P, Szilagyi A. Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: a 10-year experience in a community-based, university-affiliated hospital. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8: 230-239 [PMID: 22723754]
- 13 Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients. *Ulcers* 2011; 2011: pii 282507 [PMID: 21731826 DOI: 10.1155/2011/282507]
- 14 Whittom CG, Williams AD, Williams CS. Murine Colitis modeling using Dextran Sulfate Sodium (DSS). *J Vis Exp* 2010; (35): pii 1652 [PMID: 20087313 DOI: 10.3791/1652]
- 15 Yi F, Zhao J, Luckheeram RV, Lei Y, Wang C, Huang S, Song L, Wang W, Xia B. The prevalence and risk factors of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease in Wuhan, Central China. *Virol J* 2013; 10: 43 [PMID: 23374225 DOI: 10.1186/1743-422X-10-43]
- 16 Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, Legakis NJ, Tsakris A. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 879-884 [PMID: 16954807 DOI: 10.1097/01.mib.0000231576.11678.57]
- 17 Criscuolo V, Casà A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, Rizzo A, Cottone M. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 818-820 [PMID: 15646428 DOI: 10.1016/j.dld.2004.05.013]
- 18 Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2857-2865 [PMID: 17026558 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00869.x]
- 19 Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casà A, Pecoraro G, Oliva L, Orlando A, Rosselli M, Rizzo A, Pagliaro L. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773-775 [PMID: 11280549 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03620.x]
- 20 Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, Krishnani N, Kumar S, Singh M, Ayyagari A. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol* 2004; 53: 1155-1160 [PMID: 15496396 DOI: 10.1099/jmm.0.45629-0]
- 21 Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, Matsuura M, Ohmori K, Sakurai T, Nagayama S, Hasegawa S, Sakai Y, Chiba T. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1516-1521 [PMID: 17828781 DOI: 10.1002/ibd.20253]
- 22 Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veeraman-Wauters G, Viget N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 443-468 [PMID: 24613021 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.12.013]
- 23 Hunt JJ, Ballard JD. Variations in virulence and molecular biology among emerging strains of *Clostridium difficile*. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013; 77: 567-581 [PMID: 24296572 DOI: 10.1128/MMBR.00017-13]
- 24 Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S4-S11 [PMID: 18177220 DOI: 10.1086/521865]
- 25 Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T. Low prevalence of CMV infection in patients with Crohn's disease in comparison with ulcerative colitis: effect of different immune response on prevalence of CMV infection. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1498-1499 [PMID: 20198427 DOI: 10.1007/s10620-010-1162-0]
- 26 Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978; 1: 1063-1066 [PMID: 77366 DOI: 10.1016/S0140-6736(78)90912-1]
- 27 George RH, Symonds JM, Dimock F, Brown JD, Arabi Y, Shinagawa N, Keighley MR, Alexander-Williams J, Burdon DW. Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Br Med J* 1978; 1: 695 [PMID: 630301]
- 28 Monaghan T, Boswell T, Mahida YR. Recent advances in *Clostridium difficile*-associated disease. *Gut* 2008; 57: 850-860 [PMID: 18252748 DOI: 10.1136/gut.2007.128157]
- 29 Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 17-26 [PMID: 21119612 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.190]
- 30 Kelly CP. A 76-year-old man with recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: review of *C. difficile* infection. *JAMA* 2009; 301: 954-962 [PMID: 19190304 DOI: 10.1001/jama.2009.171]
- 31 Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 339-344 [PMID: 17368233 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.027]
- 32 Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with

- inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 205-210 [PMID: 17905821 DOI: 10.1136/gut.2007.128231]
- 33 Jodorkovsky D, Young Y, Abreu MT. Clinical outcomes of patients with ulcerative colitis and co-existing *Clostridium difficile* infection. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 415-420 [PMID: 19255850 DOI: 10.1007/s10620-009-0749-9]
- 34 Jen MH, Saxena S, Bottle A, Aylin P, Pollok

- RC. Increased health burden associated with *Clostridium difficile* diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1322-1331 [PMID: 21517920 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04661.x]
- 35 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. *中华消化杂志* 2012; 32: 796-813

■ 同行评价

本文用回顾性研究的方法探讨了UC患者的机会性感染的临床特征, 重点探讨了CMV感染的危险因素, 对UC的临床诊治具有一定临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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 修回稿件件

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出版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

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

3 版权

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

补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗肠易激综合征的疗效

吕柳林

■背景资料

近年来, 临床中治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)多采用西药进行治疗, 但不良反应大. 为寻求更为有效的治疗方式, 采用补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗, 疗效显著, 易于患儿接受.

吕柳林, 湖北省公安县中医医院儿科 湖北省公安县 434300

吕柳林, 副主任医师, 主要从事中医儿科临床的研究.

作者贡献分布: 主要材料、数据分析和文章起草、文章修改及审阅都由吕柳林单独完成.

通讯作者: 吕柳林, 副主任医师, 434300, 湖北省公安县斗湖堤镇油江路234号, 湖北省公安县中医医院儿科.
504226866@qq.com
电话: 0716-5225381

收稿日期: 2015-10-13
修回日期: 2015-11-17
接受日期: 2015-11-30
在线出版日期: 2016-02-08

Clinical effects of Bupi Lichang decoction and umbilical application of traditional Chinese medicine combined with Dingguier umbilical paste in treatment of irritable bowel syndrome

Liu-Lin Guo

Liu-Lin Guo, Department of Pediatrics, Traditional Chinese Medicine Hospital of Gonggan County, Gonggan 434300, Hubei Province, China

Correspondence to: Liu-Lin Guo, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Traditional Chinese Medicine Hospital of Gonggan County, 234 Youjiang Road, Douhudi Town, Gonggan 434300, Hubei Province, China. 504226866@qq.com

Received: 2015-10-13
Revised: 2015-11-17
Accepted: 2015-11-30
Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of Bupi Lichang decoction and umbilical application of traditional Chinese medicine combined with Dingguier umbilical paste in the treatment of irritable bowel syndrome.

METHODS: Eighty children with irritable bowel syndrome treated at our hospital from March 2012 to March 2014 were randomly divided into a control group ($n = 40$) and an observation group ($n = 40$). The control group was treated with conventional Western medicine, while the observation group was treated with Bupi Lichang decoction and umbilical application of traditional Chinese medicine combined with Dingguier umbilical paste. Clinical effects in the two groups were compared.

RESULTS: The total effective rate in the observation group was 92.50%, which was higher than that of the control group (67.50%). The recurrence rate in the observation group was 10%, which was lower than that of the control group (30%). After treatment, the scores of abdominal pain, abdominal distension, diarrhea, anal straining feeling were lower than those before treatment. The symptom scores in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: For irritable bowel syndrome in children, Bupi Lichang decoction and umbilical application of traditional Chinese medicine combined with Dingguier umbilical paste can significantly improve the clinical

■同行评议者

程斌, 教授, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科; 李光, 教授, 主任医师, 上海中医药大学脾胃病研究所; 李晓波, 教授, 上海交通大学药学院

symptoms, reduce the relapse rate, and have less adverse reaction.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Bupi Lichang decoction; Traditional Chinese medicine; Dingguier umbilical paste; Clinical effect

Guo LL. Clinical effects of Bupi Lichang decoction and umbilical application of traditional Chinese medicine combined with Dingguier umbilical paste in treatment of irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 638-642 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/638.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.638>

摘要

目的: 观察分析补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的临床效果。

方法: 选取2012-03/2014-03湖北省公安县中医医院收治的80例IBS患儿, 通过双色球随机分组法分为观察组($n = 40$)和对照组($n = 40$), 对照组患儿采用常规西药治疗, 观察组患者实施补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗, 对两组患儿临床治疗效果作比较和分析。

结果: 观察组患儿临床治疗总有效率92.50%, 高于对照组67.50%; 观察组患儿复发率10.00%, 低于对照组30.00%; 治疗后两组患儿腹胀、腹痛、腹泻、肛门下坠感等临床症状积分均低于治疗前, 观察组患儿症状积分较对照组明显降低($P < 0.05$)。

结论: 针对IBS患儿, 实施补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗, 可明显改善临床症状, 降低复发率, 不良反应少, 安全系数高, 临床治疗效果显著, 可最大程度地减轻患者身心痛苦, 提高其生活质量, 值得临床进一步推广应用。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠易激综合征; 补脾理肠汤; 中药敷脐; 丁桂儿脐贴; 临床效果

核心提示: 本文使用补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome)疗效显著, 可明显改善临床症状,

状, 复发率低, 治疗效果安全显著, 临床优越性显著。

吴柳林. 补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗肠易激综合征的疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 638-642 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/638.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.638>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是小儿临床常见病和多发病, 是一种缺乏胃肠道结构和生化异常肠道功能紊乱性疾病, 具有持续性、反复性、间歇性等特点^[1], 给患儿正常生活(学习)带来诸多不便. IBS发病原因及机制较为复杂, 迄今尚未完全清楚, 与胃肠道动力紊乱、心理、内脏感觉异常、肠道感染、食物等因素有关, 临床主要表现为腹痛、腹泻、腹胀等症状, 患者排便习惯及大便性状发生变化, 大大降低患者生活质量. IBS患儿会影响食物消化吸收, 导致其出现营养不良、贫血, 直接影响患儿正常发育. 中医学认为IBS属于“腹痛”、“泄泻”范畴^[2,3], 多因肝气郁结, 肝气横逆犯土, 临床应坚持疏肝理气、调和肝脾治疗原则. 近年来, 临床中治疗此疾病多采用西药进行治疗, 虽取得一定疗效, 但存在不良反应大, 且一直以来西药具有治标不治本的说法. 因此, 本文针对湖北省公安县中医医院80例IBS患儿临床资料作分析, 探讨补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴的临床治疗效果, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本组80例IBS患儿均于2012-03/2014-03在湖北省公安县中医医院接受治疗, 运用双色球随机分组法分为观察组患者及对照组患者各40例, 对照组男性23例, 女性17例, 年龄5-15岁, 平均年龄 8.76 ± 1.02 岁; 病程6-56 mo, 平均病程 28.23 ± 0.23 mo; 其中腹泻型23例, 便秘型8例, 混合型9例, 合并营养不良15例, 轻度贫血16例, 中度贫血6例; 经大便常规, 6例患儿脂肪球或少许黏液, 其余均正常. 观察组男性24例, 女性16例, 年龄5-14岁, 平均年龄 8.54 ± 1.03 岁; 病程6-55 mo, 平均病程 28.08 ± 0.24 mo, 其中腹泻型24例, 便秘型7例, 混合型9例, 合并营养不良14例, 轻度贫血17例, 中度贫血5例; 经大便常规, 7例患儿脂肪球或

■ 相关报道

余定辉等用自拟经验方补脾理肠汤治疗IBS 60例, 并与西药对照组30例进行对照比较. 结果显示中药治疗组治愈率和总有效率均明显高于西药对照组($P < 0.01$). 说明自拟补脾理肠汤配合中药敷脐法治疗小儿IBS有明显效果, 值得临床进一步观察研究. 该研究与本文共同说明了中医治疗IBS的有效性。

■ 创新盘点

本文的创新之处在于采用了丁桂儿脐贴, 配合口服中药治疗, 可以由内而外地调节肠胃功能。

表 1 两组患儿临床治疗有效率比较 [n = 40, n(%)]

分组	显效	有效	无效	临床有效率
观察组	28(70.00)	9(22.50)	3(7.50)	37(92.50)
对照组	16(40.00)	11(27.50)	13(32.50)	27(67.50)
χ^2 值	18.1818	0.6667	19.5313	19.5313
P值	0.0000	0.4142	0.0000	0.0000

少许黏液, 其余均正常。2组患儿基线资料比较 ($P>0.05$), 均衡性较高。西医诊断标准^[4]: 临床表现为腹泻、腹胀、腹痛、便秘等症状, 伴有不同程度的神经功能紊乱症状, 如失眠、头晕、心悸、多汗; 最近3 mo内每月至少出现3 d症状, 合并以下2条及以上: (1)排便后症状缓解; (2)发作时大便性状改变; (3)发作时排便频率改变。中医诊断标准^[5]: (1)经常餐后腹泻, 大便时溏时泻, 可见黏液, 部分患者大便干结; (2)纳差; (3)食后腹胀, 脘闷不舒。次症: (1)腹部隐痛; (2)腹胀腹鸣; (3)乏力, 神疲, 少言; (4)面色萎黄; (5)舌质淡, 苔白; (6)脉细弱。纳入标准: 全部患儿均符合中医诊断标准和西医诊断标准, 年龄6-18岁; 病程 ≥ 6 mo; 经B超、纤维结肠镜及X线检查, 排除器质性疾病, 血生化、肝肾功能均正常; 患儿或家属签署知情同意书, 自愿配合完成此次研究。排除标准: 不符合中医和西医诊断标准者; 病程 < 6 mo, 拒绝签署知情同意书者; 畸形胃肠炎症, 糖尿病患者; 接受其他治疗, 可能影响研究结果的患儿^[2]。乳酶生, 郑州永和制药有限公司, 国药准字: H41022304; 山莨菪碱, 杭州民生药业集团有限公司, 国药准字: H33021568; 安定, 广东南国药业有限公司, 国药准字: H44021871; 丁桂儿脐贴, 亚宝药业集团股份有限公司, 国药准字: B20020882。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组患者采用常规西医治疗, 给予乳酶生0.3 g, 1次/d; 山莨菪碱2.5-4.0 mg, 3次/d; 安定1.0-2.0 mg, 3次/d。若患儿伴有严重的腹泻症状, 加用复方地芬诺酯片或易蒙停治疗。观察组患儿接受补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗: (1)补脾理肠汤, 方剂组成: 黄芪18 g, 薏苡仁、炒山药15 g, 炒麦芽、党参、乌药、焦山楂、芡实各10 g, 炒白术、炒扁豆各9 g, 木香、泡干姜6 g, 便秘患者可加药党参10 g、白术5 g, 用水煎服, 分3-6次服用,

1剂/d, 1 wk为一个疗程, 持续治疗3个疗程; (2)中药敷脐, 采用白术、青皮、乌药等药粉, 药物剂量为1:1:2, 加入陈醋调和成糊状, 涂抹在纱布中心, 于脐部外敷并固定, 采用红外线等照射, 每次敷20 min, 2次/d; (3)给予丁桂儿脐贴于脐部外贴, 1贴/d。

1.2.2 评价指标: 参考IBS疗效判定标准^[6], 规定患儿实施治疗后显效: 临床症状及体征完全消失, 大便1-2次/d, 大便性状恢复正常, 无黏液; 好转: 临床症状、体征明显改善或基本消失, 腹泻者每日大便次数较治疗前减少 $\geq 50\%$, 大便性状明显改善; 无效: 临床症状及体征无明显改善, 大便次数、大便性状无明显好转, 或病情加重。临床治疗总有效率 = (病例总数-无效例数)/病例总数 $\times 100\%$ 。复发标准: 显效患儿临床症状或体征复出, 有效者症状加重。观察两组患者治疗前后症状评分变化情况^[7], 临床症状包括腹痛、腹胀、腹泻和便秘、肛门下坠感等, 重度记3分, 中度记2分, 轻度记1分, 无症状记0分, 分数越高, 表明症状越严重。各医护人员密切关注。治疗3个疗程后进行随访。

统计学处理 将本组研究所得数据收集整理后录入表格, 建立数据库, 在统计学软件包SPSS20.0中对计数资料和计量资料作比较和分析, 分别通过 $n(\%)$ 及 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 作描述, 独立样本 t 检验, 数据比较经 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床治疗效果 观察组患者临床治疗总有效率相比于对照组明显提高($P<0.05$), 差异存在统计学意义(表1)。

2.2 治疗前后症状评分比较 两组患儿临床治疗前, 腹痛、腹胀、腹泻、肛门下坠感等症状积分比较无明显差异($P>0.05$), 治疗后两组患儿临床症状明显改善, 观察组患儿临床症状积分均低于对照组($P<0.05$)(表2)。

表 2 两组患儿治疗前后症状积分变化 ($n = 40$, mean $\pm$ SD, 分)

分组	时间	腹痛	腹胀	腹泻或便秘	肛门下坠感
观察组	治疗前	2.13 $\pm$ 0.66	2.02 $\pm$ 0.62	2.37 $\pm$ 0.56	1.55 $\pm$ 0.56
	治疗后	0.86 $\pm$ 0.45 ^{ac}	0.77 $\pm$ 0.40 ^{ac}	0.97 $\pm$ 0.52 ^{ac}	0.89 $\pm$ 0.41 ^{ac}
对照组	治疗前	2.14 $\pm$ 0.67	2.01 $\pm$ 0.63	2.36 $\pm$ 0.55	1.54 $\pm$ 0.57
	治疗后	1.78 $\pm$ 0.57 ^a	1.45 $\pm$ 0.52 ^a	1.03 $\pm$ 0.79 ^a	1.34 $\pm$ 0.50 ^a

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组.

2.3 复发率比较 观察组患儿复发4例, 复发率为10.00%. 对照组患儿复发12例, 复发率为30.00%, 两组患儿复发率比较差异显著, 存在统计学意义($\chi^2 = 12.5$, $P = 0.0004$). 两组患儿治疗时及治疗后未见明显不良反应.

3 讨论

随着社会经济的发展, 人们生活方式及饮食结构发生了较大的变化, 消化性疾病发生率呈上升趋势, 给人们生活、工作带来诸多不便. IBS是一种肠道功能紊乱的非器质性疾病, 据相关数据显示^[8], 青少年发病率高达18.00%, 是影响青少年健康成长、生活质量的主要疾病. IBS患儿往往具有一定的家族遗传倾向, 发病原因及机制尚未完全清楚, 其病理生理学机制可能与胃肠动力和内脏感知异常有关, 往往是多因素综合作用所致, 多与精神心理障碍、胃肠动力紊乱、肠道感染、脑-肠轴信息传递功能异常等因素有关. 结合临床症状, IBS多分为便秘型、腹泻型、腹泻便秘混合型, 临床多以腹泻型为主^[9]. 临床治疗IBS尚未特效方法, 与对症治疗为主, 药物包括安定、阿托品、谷维素、乳酶生片等, 有利于稳定患儿神经功能, 缓解肠痉挛, 确保睡眠, 但西医治疗复发率相对较高, 患儿不易耐受.

祖国医学认为IBS属于“腹痛”、“泄泻”等范畴, 肝郁脾虚、肝脾不调所致, 临床应坚持调和肝脾、疏肝理气的治疗原则. 成年患者多见肝气郁结, 脾虚肝旺, 可采用痛泻药方和大柴胡汤治疗; 小儿患者病机为脾虚气滞, 多见于腹泻、腹痛、便秘、腹胀、面色苍黄等症状, 脾虚化源不足为消瘦、面色苍黄, 脾虚不运为腹泻便秘, 气滞内积为便秘、腹胀、腹痛, 临床可坚持补脾、益气、理气为主. 我院所采用的补脾理肠汤中, 白术、党参、黄芪、薏苡仁、扁豆、山药具有补脾益气之功

效, 木香、乌药理气止痛, 麦芽、山楂可消食导滞, 泡干姜温中和胃, 芡实健脾、止泻, 诸药合用, 可达理气止痛、补脾益气、消食导滞之功效^[10]. 脐为神阙穴^[11], 脐为任脉, 与各个脏器相同, 在穴位各组织中具有丰富的神经束和神经末梢, 具有健脾益胃、温通元阳之功效. 同时, 皮肤角质层是吸收的屏障, 脐部表皮角质层屏障功能弱, 药物易穿透弥散, 有利于各个皮肤吸收. 中医敷贴借助神阙穴作用, 促使药物分子进入血液, 达到病处. 中药丁桂儿脐贴主要成分为肉桂、丁香、荜茇等^[12-16], 通过外敷脐部, 使其有效成分吸收, 充分发挥出止痛、止泻、温中、散寒、调理肠胃的作用^[17,18].

湖北省公安县中医医院针对IBS患儿, 采用补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗, 结果显示, 观察组患儿治疗有效率达92.50%, 较对照组67.50%明显提高($P < 0.05$), 观察组患儿复发率10.00%, 较对照组30.00%明显降低, 同时观察组患儿临床症状积分低于对照组, 说明补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗IBS疗效显著, 可明显改善临床症状, 复发率低, 治疗效果安全显著, 临床优越性显著.

总之, 采用补脾理肠汤配合中药敷脐联合丁桂儿脐贴治疗IBS, 疗效显著, 易于患儿接受, 值得临床推广应用.

4 参考文献

- 刘瑞霞. 中药贴脐治疗肠易激综合征(脾胃虚弱型)25例疗效观察及护理. 齐鲁护理杂志 2009; 15: 114-115
- Lyra A, Rinttilä T, Nikkilä J, Krogius-Kurikka L, Kajander K, Malinen E, Mättö J, Mäkelä L, Palva A. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylotype quantification. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5936-5945 [PMID: 20014457 DOI: 10.3748/wjg.15.5936]
- 张敏, 王业皇. 疏肝健脾法治疗腹泻为主型肠易激综合征(肝郁脾虚证)临床观察. 内蒙古中医药 2009; 28: 6-7

同符评价

本文总结了补脾理肠汤配合中药敷脐和丁桂儿脐贴治疗IBS患儿疗效, 该治疗方法能较好改善临床症状, 降低复发率.

- 4 邱进瑞. 疏肝健脾安神汤联合西药治疗肠易激综合征36例. 中医研究 2014; 14: 30-31
- 5 余恒才. 自拟疏肝健脾理肠汤合培菲康治疗肠易激综合征临床观察. 浙江中西医结合杂志 2011; 21: 723-724
- 6 杨颖, 赵俊爱, 杨桂云. 疏肝健脾安肠汤联合蒙脱石散治疗肠易激综合征32例. 陕西中医 2014; 35: 847-848
- 7 袁通春. 疏肝健脾补肾法治疗腹泻型肠易激综合征40例临床观察. 江苏中医药 2010; 42: 34-36
- 8 Darvish-Damavandi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 547-553 [PMID: 20128021 DOI: 10.3748/wjg.v16.i5.547]
- 9 Ma XP, Tan LY, Yang Y, Wu HG, Jiang B, Liu HR, Yang L. Effect of electro-acupuncture on substance P, its receptor and corticotropin-releasing hormone in rats with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5211-5217 [PMID: 19891022 DOI: 10.3748/wjg.15.5211]
- 10 余定辉, 林木珍. 补脾理肠汤配合中药敷脐治疗小儿肠易激综合征60例疗效观察. 中医儿科杂志 2006; 2: 31-33
- 11 李显峰, 林艳. 温中四神饮联合中药敷脐治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究. 临床医药文献电子杂志 2015; 22: 1241-1242
- 12 于大海, 李奎栋. 丁桂儿脐贴与匹维溴胺联用治疗青少年腹泻型肠易激综合征52例疗效观察. 光明中医 2006; 21: 65-66
- 13 曹晓龙, 陆敏. 肠康方治疗肠易激综合征临床研究. 南京中医药大学学报 2014; 30: 232-234
- 14 余跃, 蒋楠, 黄康. 生物反馈治疗便秘型肠易激综合征的临床疗效研究. 中华行为医学与脑科学杂志 2014; 23: 37-39
- 15 鲁大林. 曲美布汀联合金双歧治疗肠易激综合征患者的临床观察. 安徽医药 2012; 16: 676-677
- 16 胡玥, 陶丽媛, 吕宾. 益生菌制剂治疗肠易激综合征的Meta分析. 中华内科杂志 2015; 54: 445-451
- 17 王谦, 朱雁兵, 赵东杰. 马来酸曲美布汀、谷维素联合山莨菪碱治疗IBS78例效果观察. 山东医药 2012; 52: 96-97
- 18 岑永豪. 双歧杆菌四联活菌联合谷维素治疗肠易激综合征的临床观察. 实用药物与临床 2013; 16: 22-24

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



重组人生长激素对老年急性肠梗阻肠黏膜屏障功能、细菌移位及全身炎症反应的影响

蔺兵虎, 龚明敏, 王建军, 丁汉军, 任俊, 郭瑜

蔺兵虎, 龚明敏, 王建军, 丁汉军, 任俊, 郭瑜, 湖北医药学院附属襄阳医院肛肠科 湖北省襄阳市 441000

蔺兵虎, 副主任医师, 主要从事肛肠疾病的研究。

作者贡献分布: 课题设计由蔺兵虎与龚明敏完成; 王建军、丁汉军、任俊及郭瑜参与研究过程; 郭瑜与任俊提供研究所需试剂; 数据分析由王建军与丁汉军完成; 论文写作由龚明敏完成。

通讯作者: 蔺兵虎, 副主任医师, 441000, 湖北省襄阳市樊城区解放路15号, 湖北医药学院附属襄阳医院肛肠科。
596537197@qq.com

收稿日期: 2015-09-23

修回日期: 2015-11-30

接受日期: 2015-12-08

在线出版日期: 2016-02-08

Effect of recombinant human growth hormone on intestinal barrier function, bacterial translocation and systemic inflammatory response in elderly patients with acute intestinal obstruction

Bing-Hu Lin, Ming-Min Gong, Jian-Jun Wang, Han-Jun Ding, Jun Ren, Yu Guo

Bing-Hu Lin, Ming-Min Gong, Jian-Jun Wang, Han-Jun Ding, Jun Ren, Yu Guo, Department of Anorectal Medicine, Xiangyang Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Xiangyang 441000, Hubei Province, China

Correspondence to: Bing-Hu Lin, Associate Chief Physician, Department of Anorectal Medicine, Xiangyang Hospital Affiliated to Hubei Medical College, 15 Jiefang Road, Fancheng District, Xiangyang 441000, Hubei Province, China. 596537197@qq.com

Received: 2015-09-23

Revised: 2015-11-30

Accepted: 2015-12-08

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of recombinant human growth hormone on intestinal barrier function, bacterial translocation and systemic inflammatory response in elderly patients with acute intestinal obstruction.

METHODS: Eighty elderly patients who underwent surgery for acute intestinal obstruction from March 2010 to March 2015 at our hospital were randomly divided into either an observation group or a control group, with 40 cases in each group. The control group was given symptomatic and supportive treatment, and the observation group was additionally given recombinant human growth hormone on the basis of treatments used in the control group. The 24-h urine excretion rate of ^{99m}Tc-DTPA, serum endotoxin levels, and serum levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and thromboxane b (TXB2) before and after treatment, as well as resting energy expenditure and non-protein respiratory quotient after treatment were compared in the two groups.

RESULTS: After treatment, the 24-h urinary excretion of ^{99m}Tc-DTPA in the observation group was significantly lower than that before treatment and that of the control group after treatment ($P < 0.05$). Serum toxin level in the observation group after treatment was significantly lower than that before treatment

■背景资料

正常情况下, 肠道的微环境处于动态平衡。病理情况下, 尤其是发生肠梗阻时, 将导致肠黏膜屏障功能的破坏, 出现肠道正常菌群的移位。前者主要因肠黏膜的缺血缺氧性损伤, 出现肠黏膜屏障功能的破坏, 肠腔及细胞间隙增宽而导致肠黏膜通透性增高, 加之肠系膜缺血缺氧低灌注状态, 引起肠黏膜上皮细胞坏死, 进一步加重肠黏膜机械及生物屏障的破坏。重组人生长激素能有效促进蛋白质合成, 促进机体生长发育, 增强免疫力, 促进组织细胞修复, 并提高机体应激能力, 减轻炎症反应。

■同行评议者

李华山, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院肛肠科

■ 相关报道

肠梗阻后4 h内如未能得到及时干预,其血液或肠腔内可培养出细菌。且随着病程的延长,肠道内正常菌群移位发生率显著增高,且细菌繁殖速度增快,尤其是在革兰氏阴性菌感染下,其内毒素分泌入血量显著增多,引起肠黏膜屏障紧密连接的破坏,导致肠道通透性的增高,加重机体炎症反应。而生长激素受体广泛存在于胃肠道黏膜中,当老年患者发生肠梗阻时,因肠黏膜通透性的增高、肠道菌群的移位而加重机体炎症反应。为更有效的阻断这一病理生理过程,国内外少量研究报道使用重组人生长激素能有效提高老年急性肠梗阻肠黏膜屏障功能,减少肠道细菌移位,提高全身炎症反应。

and that of the control group after treatment ($P < 0.05$). Resting energy expenditure and non-protein respiratory quotient in the observation group after treatment were significantly lower than those before treatment and those of the control group after treatment ($P < 0.05$). Serum levels of IL-6, TNF- α and TXB₂ in the observation group were significantly lower than those before treatment and those of the control group after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: For elderly patients with acute intestinal obstruction, the use of recombinant human growth hormone can effectively restore the intestinal barrier function and reduce intestinal bacterial translocation and systemic inflammation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Recombinant human growth hormone; Acute intestinal obstruction; Intestinal mucosal barrier; Bacterial translocation; Systemic inflammatory response; Elderly

Lin BH, Gong MM, Wang JJ, Ding HJ, Ren J, Guo Y. Effect of recombinant human growth hormone on intestinal barrier function, bacterial translocation and systemic inflammatory response in elderly patients with acute intestinal obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 643-647 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/643.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.643>

摘要

目的: 探讨重组人生长激素对老年急性肠梗阻肠黏膜屏障功能、细菌移位及全身炎症反应的影响。

方法: 选择2010-03/2015-03湖北医药学院附属襄阳医院肛肠科收治的老年急性肠梗阻行手术治疗患者80例,按照随机数字法分为两组,各40例,对照组实施对症支持处理,观察组在对照组基础上使用重组人生长激素,比较两组干预前后24 h尿^{99m}Tc-DTPA排泄率、两组治疗前后血清内毒素水平、两组治疗后静息能量消耗及非蛋白呼吸商情况及治疗前后两组白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和血栓素B₂(thromboxane B₂, TXB₂)变化情况。

结果: 治疗后观察组24 h尿^{99m}Tc-DTPA排泄率低于治疗前及治疗后对照组($P < 0.05$),

治疗后观察组血清内毒素水平低于治疗前及治疗后对照组($P < 0.05$),治疗后观察组静息能量消耗及非蛋白呼吸商水平低于治疗前及治疗后对照组($P < 0.05$),治疗后观察组IL-6、TNF- α 和TXB₂水平低于治疗前及治疗后对照组($P < 0.05$)。

结论: 对于老年肠梗阻,使用重组人生长激素治疗能有效的恢复肠黏膜屏障功能,减少肠道菌群移位,减轻全身炎症反应。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重组人生长激素; 急性肠梗阻; 肠黏膜屏障; 细菌移位; 全身炎症反应; 老年

核心提示: 老年人发生肠梗阻引起肠黏膜组织细胞坏死,机体免疫力降低,肠黏膜免疫及生物屏障被破坏,肠道内正常菌群移位发生率增高,繁殖增快,引起肠黏膜屏障紧密连接的破坏,加重机体炎症反应。生长激素可促进机体蛋白质的合成,细胞的生长。针对肠梗阻患者能有效促进肠道黏膜细胞的生长。

蔺兵虎, 龚明敏, 王建军, 丁汉军, 任俊, 郭瑜. 重组人生长激素对老年急性肠梗阻肠黏膜屏障功能、细菌移位及全身炎症反应的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 643-647 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/643.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.643>

0 引言

老年人发生肠梗阻后,肠黏膜组织细胞坏死,随着病程的延长,肠黏膜的机械屏障进一步被破坏^[1],同时加上肠道梗阻后禁食、胃肠减压以及呕吐等导致的营养物质摄入减少,机体免疫力降低,进而导致肠黏膜免疫及生物屏障功能被破坏^[2]。研究称肠梗阻后4 h内如未能得到及时干预,其血液或肠腔内可培养出细菌^[3]。尤其是在革兰氏阴性菌感染下,其内毒素分泌入血量显著增多,引起肠黏膜屏障紧密连接的破坏,导致肠道通透性的增高,加重机体炎症反应。

生长激素可促进机体蛋白质的合成,细胞的生长。针对肠梗阻患者能有效促进肠道黏膜细胞的生长^[4]。研究^[5]已经证实,生长激素受体广泛存在于胃肠道黏膜中,当老年患者发生肠梗阻时,因肠黏膜通透性的增高、肠道菌群的移位而加重机体炎症反应。为更有效的阻断这

一病理生理过程, 本研究使用重组人生长激素对老年急性肠梗阻患者进行治疗, 并分析其对肠黏膜免疫屏障功能、细菌移位及全身炎症反应的影响, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-03/2015-03湖北医药学院附属襄阳医院肛肠科收治的老年急性肠梗阻行手术治疗患者80例, 所有患者术前均经临床表现、生化检查及影像学检查确诊, 并由术中见确诊, 纳入标准: 所有患者年龄均超过60岁; 诊断明确且签字同意入组者。排除标准: 排除术前合并严重肝肾、心肺功能障碍者; 合并凝血功能障碍者; 合并精神疾病无法配合治疗者; 合并恶性肿瘤者; 合并全身免疫系统疾病者; 对所用药物过敏者以及近3 mo使用糖皮质激素者。按照随机数字法分为两组, 各40例, 其中观察组: 男23例, 女17例, 年龄60-92岁, 平均71.3岁 $\pm$ 2.5岁, 发病部位: 结肠梗阻者19例, 小肠梗阻者21例, 发病至手术时间4-72 h, 平均13.5 h $\pm$ 2.7 h; 对照组: 男24例, 女16例, 年龄60-93岁, 平均71.4岁 $\pm$ 2.6岁, 发病部位: 结肠梗阻者20例, 小肠梗阻者20例, 发病至手术时间4-72 h, 平均13.6 h $\pm$ 2.8 h, 两组性别、年龄、发病部位及发病至手术时间等差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者入组前均签署手术、麻醉知情同意书及入组知情同意书, 并报医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均于入院后在全身麻醉下行急诊肠切除肠吻合术, 术毕送普外科重症监护室, 并给予术后持续胃肠减压、加强患者营养、抗菌药物治疗和预防感染、维持水电解质和酸碱平衡以及伤口换药等处理, 对照组实施以上对症支持处理, 观察组在对照组基础上使用重组人生长激素(国药准字S19990019, 上海联合赛尔生物工程有限公司)0.1 IU/kg, 1次/d, 晚睡前皮下给药, 连续治疗7 d。

1.2.2 观察指标: 比较两组干预前后24 h尿^{99m}Tc-DTPA排泄率、两组治疗前后血清内毒素水平、两组治疗后静息能量消耗及非蛋白呼吸商情况及治疗前后两组白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和血栓素B₂(thromboxane B₂, TXB₂)变化情况。

1.2.3 检测: 肠黏膜通透性测定: 使用大分子物质^{99m}Tc-DTPA进行标记, 并测定24 h尿^{99m}Tc-DTPA排泄率。并通过放射层析法进行质量控制。同时取等量的标志物作为参考标准源。其中根24 h尿^{99m}Tc-DT-PA排泄率 = 24 h尿中放射性/参考标准源放射性 $\times$ 100%; 内毒素水平测定采用过氯酸预处理血浆后通过偶氮显色法进行检测; 能量消耗评定: 使用美国Med Graphics公司提供的医学图形重症监测桌面分析系统(CCM代谢车)进行, 于患者术后及术后7 d, 对患者静息能量消耗情况及非蛋白呼吸商进行判定。所有患者于入院手术时抽取肘静脉血10 mL备用, 其中TXB₂采用放射免疫法进行检测, 试剂盒由东亚免疫技术研究所提供, TNF- α 及IL-6采用酶联免疫吸附法进行测定, 试剂盒由比利时Biosource公司提供, 所有检查均由具有5年以上工作经验的临床检验医师进行。

统计学处理 应用SPSS13.0进行, 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 两组间均数的比较使用 t 检验, 组间率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组24 h尿^{99m}Tc-DTPA排泄率 观察组治疗前24 h尿^{99m}Tc-DTPA排泄率为6.3% $\pm$ 1.2%, 治疗后为13.4% $\pm$ 2.1%, 两组差异无统计学意义($P>0.05$), 对照组治疗前24 h尿^{99m}Tc-DTPA排泄率为6.4% $\pm$ 1.3%, 治疗后为8.7% $\pm$ 1.7%, 治疗后观察组24 h尿^{99m}Tc-DTPA排泄率低于治疗前及治疗后对照组($P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后血清内毒素水平比较 观察组治疗前血清内毒素水平为1.31 EU/mL $\pm$ 0.3 EU/mL, 治疗后为0.05 EU/mL $\pm$ 0.01 EU/mL, 对照组治疗前血清内毒素水平为1.27 EU/mL $\pm$ 0.4 EU/mL, 治疗后为0.98 EU/mL $\pm$ 0.03 EU/mL, 两组治疗前血清内毒素水平差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后观察组血清内毒素水平低于治疗前及治疗后对照组($P<0.05$)。

2.3 两组治疗后静息能量消耗及非蛋白呼吸商情况比较 两组治疗前静息能量消耗及非蛋白呼吸商差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后观察组静息能量消耗及非蛋白呼吸商水平低于治疗前及治疗后对照组($P<0.05$)(表1)。

2.4 治疗前后两组IL-6、TNF- α 和TXB₂水平

■创新盘点

本研究为更好的提高肠梗阻患者治疗效果, 阻断梗阻后病理性过程, 通过使用重组人生长激素对老年急性肠梗阻患者进行治疗, 并分析其对肠黏膜免疫屏障功能、细菌移位及全身炎症反应的影响, 为临床治疗提供有效依据。

■应用要点

对于老年肠梗阻, 使用重组人生长激素治疗能有效的恢复肠黏膜屏障功能, 减少肠道菌群移位, 减轻全身炎症反应。

表 1 两组治疗后静息能量消耗及非蛋白呼吸商情况比较 (mean ± SD)

分组	治疗时间	静息能量消耗(kJ/d)	非蛋白呼吸商
观察组	治疗前	8384.6 ± 413.6	0.71 ± 0.05
	治疗后	12621.3 ± 1128.9 ^c	0.81 ± 0.08 ^c
对照组	治疗前	8379.9 ± 417.1	0.70 ± 0.06
	治疗后	9283.9 ± 636.9 ^{ac}	0.75 ± 0.07 ^{ac}

^a*P* < 0.05 vs 观察组; ^c*P* < 0.05 vs 治疗前。

表 2 治疗前后两组IL-6、TNF-α和TXB2水平比较 (pg/mL, mean ± SD)

分组	治疗时间	IL-6	TNF-α	TXB2
观察组	治疗前	651.3 ± 47.9	25.3 ± 5.6	1102.1 ± 61.3
	治疗后	34.6 ± 6.7 ^c	9.1 ± 1.2 ^c	121.2 ± 20.1 ^c
对照组	治疗前	653.2 ± 48.1	26.1 ± 5.7	1104.5 ± 62.0
	治疗后	156.5 ± 14.5 ^{ac}	17.3 ± 3.4 ^{ac}	453.2 ± 33.8 ^{ac}

^a*P* < 0.05 vs 观察组; ^c*P* < 0.05 vs 治疗前。IL-6: 白介素-6; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; TXB2: 血栓素B2。

比较 治疗前两组IL-6、TNF-α和TXB₂差异无统计学意义(*P* > 0.05), 治疗后观察组IL-6、TNF-α和TXB₂水平低于治疗前及治疗后对照组(*P* < 0.05)(表2)。

3 讨论

老年长梗死患者多数合并有感染性休克导致循环功能障碍, 随着梗阻时间的延长, 其发生全身性应激反应越明显^[6]。同时还因下丘脑-垂体-靶腺轴的激活, 导致机体合成类激素水平下降, 分解类激素水平升高, 进一步加重机体内环境及代谢功能紊乱^[7]。对于老年肠梗阻患者主要表现为肠道黏膜屏障功能的破坏、菌群的移位以及全身炎症反应的加重^[8]。重组人生长激素能有效促进蛋白质合成, 促进机体生长发育, 增强免疫力, 促进组织细胞修复, 并提高机体应激能力, 减轻炎症反应。

正常情况下, 肠道的微环境处于动态平衡。病理情况下, 尤其是发生肠梗阻时, 将导致肠黏膜屏障功能的破坏出现肠道正常菌群的移位。前者主要因肠黏膜的缺血缺氧性损伤, 出现肠黏膜屏障功能的破坏, 肠腔及细胞间隙增宽而导致肠黏膜通透性增高, 加之肠系膜缺血缺氧低灌注状态, 引起肠黏膜上皮细胞坏死, 进一步加重肠黏膜机械及生物屏障的破坏^[9]。而肠道细菌的移位则是指在一定

条件下, 原先位于肠道内的正常细菌和/或内毒素通过各种途径透过肠黏膜屏障而出现在肠系膜淋巴结或肝门静脉系统内, 并随体液体液循环而达到肝、肺、脾、肾等远隔脏器^[10]。本研究采用99mTc-DTPA为标志物, 对肠道屏障功能及通透性进行研究发现, 治疗后观察组24 h尿99mTc-DTPA排泄率低于治疗前及治疗后对照组。可能与使用重组人生长激素后促进肠黏膜对谷氨酰胺利用以利于维持肠黏膜的正常结构与功能、提高了肠黏膜细胞生长速度及修复水平, 促进肠黏膜机械屏障的恢复^[11]。同时结合对内毒素的研究, 发现治疗后观察组血清内毒素水平低于治疗前及治疗后对照组。内毒素作为革兰阴性菌细胞壁特有成分, 可间接反映肠梗阻后菌群移位情况^[12]。可能与使用重组人生长激素后显著降低体内内毒素介导清蛋白mRNA表达抑制, 从而减少肝门静脉中内毒素吸收量, 进而减轻内毒素对血清清蛋白合成抑制, 以更好的促进蛋白质合成有关。

肠道功能的受损与细菌及内毒素移位有密切相关性, 体内巨噬细胞的激活导致IL-6、TNF-α和TXB₂等炎症因子水平的升高。其中TXB₂主要在机体发生机械性损伤、低氧以及抗原抗体复合物过敏反应时产生, 是较为常见的一种炎症介质^[13]。而TNF-α与IL-6则在机体

发生应激反应、内分泌激素失调等病理状态下大量产生。IL-6主要存在于肠黏膜固有层中, 肠梗阻时其可通过调控炎症反应因子水平, 刺激肝细胞合成急性期蛋白, 参与全身及局部急性炎症反应^[14]。肠梗阻后发生肠黏膜正常结构被破坏, 肠道正常菌群发生移位, 机体分泌IL-6水平显著增多, 进而引起机体细胞免疫和体液免疫功能的失调^[15]。本研究观察组积极使用重组人生长激素进行干预, 发现治疗后观察组IL-6、TNF- α 和TXB₂水平低于治疗前及治疗后对照组。提示在联合使用重组人生长激素后, IL-6、TNF- α 和TXB₂水平显著降低。可能与其降低体内炎症介质及细胞因子水平, 增强机体免疫能力, 同时调节能量代谢有关。

肠梗阻患者处于严重应激反应状态, 机体代谢率增高, 进而出现静息能量消耗和非蛋白呼吸商的显著升高^[16]。通过重组人生长激素治疗后, 观察组静息能量消耗及非蛋白呼吸商水平低于治疗前及治疗后对照组。可能与重组人生长激素促进谷氨酰胺转移酶活性的恢复及肠黏膜修复, 减轻肠黏膜损伤有关, 其机制可能是因重组人生长激素提高肠黏膜细胞对谷氨酰胺利用, 进而促进蛋白质的合成, 修复受损肠黏膜, 降低肠黏膜通透性, 减轻机体炎症反应有关, 增加有氧代谢, 促进机体对葡萄糖的利用, 减少脂肪氧化和无氧酵解发生, 进而改善能量代谢有关。

总之, 对于老年肠梗阻, 使用重组人生长激素治疗能有效的恢复肠黏膜屏障功能, 减少肠道菌群移位, 减轻全身炎症反应。

4 参考文献

- 1 崔成杰, 李哲浩. 重组人生长激素对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜细胞间黏附分子-1的影响. 延边大学医学学报 2013; 36: 79-82
- 2 Handu AT, Prasad KK, Thapa BR, Menon P, Batra YK, Rao KL. A prospective study comparing histology and enteric enzyme function of patients

- with extrahepatic portal vein obstruction before and after shunt surgery. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1219-1226 [PMID: 22850192 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283567ca3]
- 3 Stafler P, Wallis C. Prader-Willi syndrome: who can have growth hormone? *Arch Dis Child* 2008; 93: 341-345 [PMID: 18089632]
- 4 黄莉, 陈建丽, 靳蓉, 彭莉, 卢根, 周荣. 重组人生长激素对全身炎症反应综合征患儿细胞免疫及炎症因子的影响. *临床儿科杂志* 2012; 30: 33-36
- 5 赵吉永, 李浩, 李哲浩. 重组人生长激素对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜白介素18含量的影响. *延边大学医学学报* 2015; 38: 4-7
- 6 张宏伟, 曹慧. 重组人生长激素对大鼠肠道屏障功能的影响. *江苏医药* 2013; 39: 11-13
- 7 林英, 朱曦, 么改琦, 阿拉塔, 杨燕琳. 重组人生长激素对肠源性内毒素血症大鼠急性肝损伤的影响. *解放军医学杂志* 2011; 36: 158-160
- 8 Salvatoni A, Veronelli E, Nosetti L, Berini J, de Simone S, Iughetti L, Bosio L, Chiumello G, Grugni G, Delù G, Castelnovo P, Trifirò G, Nespoli L. Short-term effects of growth hormone treatment on the upper airways of non severely obese children with Prader-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 601-605 [PMID: 19498323 DOI: 10.1007/BF03346516]
- 9 李世宽, 尚文周, 李元博, 彭新刚, 陆连芳, 张秋英. 小肠梗阻患者回肠系膜淋巴结细菌培养的初步研究. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 842-845
- 10 崔夕军, 于晓芊. 谷氨酰胺对肠梗阻患者肠黏膜通透性及菌群移位的影响. *中国现代普通外科进展* 2014; 17: 660-662
- 11 Kaymakci A, Guven S, Ciftci I, Akillioglu I, Aktan M, Eker HH, Sutcu A, Abasiyanik A. Protective effects of growth hormone on bacterial translocation and intestinal damage in rats with partial intestinal obstruction. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115: 395-399 [PMID: 25077360 DOI: 10.4149/bll_2014_078]
- 12 李林静, 李治国, 郝卉杰, 石朝阳, 冯百岁. 肠黏膜屏障与炎症性肠病关系研究进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 5439-5442
- 13 王颖, 奚海燕, 李玲慧. 肠道细菌移位与血流感染. *东南国防医药* 2014; 16: 514-516
- 14 李颖, 李进展, 吴雪燕, 吴俊伟, 卢壁辉, 黄壮生, 林忠亮, 张会迎. ω -3鱼油脂肪乳剂对肠梗阻患者肠通透性及细菌移位的影响. *岭南现代临床外科* 2013; 13: 545-548
- 15 沈琼, 齐卫斌, 梁平, 杨会茹, 戎惠娟, 张新荣, 周凤, 殷韦. 重组人生长激素治疗新生儿败血症的临床研究. *现代药物与临床* 2015; 30: 157-160
- 16 崔俊风, 李哲浩, 李浩, 姜旭. 重组人生长激素对阻塞性黄疸大鼠肠黏膜IL-6变化的影响. *现代预防医学* 2014; 41: 2229-2233

同行评价

本文探讨重组人生长激素对老年急性肠梗阻肠黏膜屏障功能、细菌移位及全身炎症反应的影响, 有一定的临床应用价值。全文结构合理, 论述清楚, 学术价值较好。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



脾虚加重2型糖尿病的氧化应激及炎症

徐红星, 朱海龙, 许彬, 刘晓秋

背景资料

目前在糖尿病的最新研究中, 炎症和氧化应激颇受关注, 并取得很大进展, 在中医学上, 脾和胰的关系密不可分, 糖尿病的发生发展与脾虚密切相关, 近年来的研究也发现, 脾虚与氧化应激和炎症亦密切相关, 通过健脾疗法以治疗糖尿病卓有成效, 但尚未研究相关机制. 本文从炎症和氧化应激的角度, 研究脾虚对于糖尿病的影响及机制, 探讨脾虚致糖尿病的发生机制.

徐红星, 许彬, 刘晓秋, 广州中医药大学脾胃研究所 广东省广州市 510405

朱海龙, 广州中医药大学第一附属医院检验科 广东省广州市 510405

徐红星, 主要从事脾胃病证基础研究.

财政部“特色重点学科项目”基金资助项目, No. 财教[2013]339号

作者贡献分布: 此课题由刘晓秋设计; 徐红星负责操作及完成论文的撰写; 朱海龙提供血清标本; 许彬参与部分实验的操作.

通讯作者: 刘晓秋, 副研究员, 510405, 广东省广州市机场路12号, 广州中医药大学脾胃研究所. lxq@gzucm.edu.cn
电话: 020-36585077

收稿日期: 2015-12-07
修回日期: 2015-12-26
接受日期: 2016-01-06
在线出版日期: 2016-02-08

Spleen deficiency aggravates oxidative stress and inflammation in type 2 diabetics

Hong-Xing Xu, Hai-Long Zhu, Bin Xu, Xiao-Qiu Liu

Hong-Xing Xu, Bin Xu, Xiao-Qiu Liu, Institute of Spleen and Stomach, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Hai-Long Zhu, Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Supported by: the Special Key Discipline Fund, Ministry of Finance, No. [2013]339

Correspondence to: Xiao-Qiu Liu, Associate Researcher, Institute of Spleen and Stomach, Guangzhou University of Chinese Medicine, 12 Jichang Road, Guangzhou

510405, Guangdong Province, China. lxq@gzucm.edu.cn

Received: 2015-12-07

Revised: 2015-12-26

Accepted: 2016-01-06

Published online: 2016-02-08

Abstract

AIM: To explore the effect of spleen deficiency on pathological state in diabetes by analyzing the inflammation and oxidative stress in type 2 diabetics.

METHODS: Sixty patients were selected, including 30 patients with type 2 diabetes with spleen deficiency and 30 patients with type 2 diabetes without spleen deficiency. Blood samples were collected to measure serum pancreatic amylase (P-AMY), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin 6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Malondialdehyde (MDA) was measured by the method of thiobarbituric acid reaction (TBA), and protein carbonyls (PCOs) were measured by treatment with 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH), which reacts with protein carbonyl derivatives to form stable hydrazones.

RESULTS: P-AMY in type 2 diabetes with spleen deficiency was lower than that in type 2 diabetes without spleen deficiency, and the distribution of lower levels of P-AMY in type 2 diabetes with spleen deficiency was more than that in type 2 diabetes without spleen deficiency. hs-CRP, IL-6, TNF- α , MDA, and PCOs in type 2 diabetes with spleen deficiency were higher than those in type 2 diabetes without spleen deficiency, and the distribution

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; 王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

of higher levels of hs-CRP, IL-6, TNF- α , MDA, PCO in type 2 diabetes with spleen deficiency was more than that in type 2 diabetes without spleen deficiency.

CONCLUSION: Spleen deficiency may decrease the level of serum P-AMY and aggravate inflammation and oxidative stress in type 2 diabetes.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Type 2 diabetes; Spleen deficiency; Oxidative stress; Inflammation

Xu HX, Zhu HL, Xu B, Liu XQ. Spleen deficiency aggravates oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 648-652 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/648.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.648>

摘要

目的: 通过分析60例2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)患者炎症和氧化应激的变化, 探讨脾虚(spleen deficiency)对糖尿病病理状态的影响。

方法: 选取糖尿病脾虚患者和非脾虚患者患者各30例, 采集血清, 检测胰型淀粉酶(pancreatic amylase, P-AMY), 超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), 白介素-6(interleukin 6, IL-6), 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 丙二醛(malondialdehyde, MDA), 蛋白质羰基含量(protein carbonyls content, PCO)。其中, 测定P-AMY采用酶联免疫吸附测定法; 测定hs-CRP、IL-6、TNF- α 采用双抗体夹心法(ELISA), 测定MDA采用硫代巴比妥酸(2-Thiobarbituric acid, TBA)法, 测定PCO采用2,4-二硝基苯肼(DNPH)比色法。

结果: 糖尿病脾虚患者的P-AMY含量及高水平病例分布均低于糖尿病非脾虚患者; 糖尿病脾虚患者的hs-CRP、IL-6、TNF- α 、MDA、PCO含量及高水平病例分布均高于糖尿病非脾虚患者。

结论: 脾虚可能降低糖尿病患者血清P-AMY水平, 加重糖尿病患者的炎症和氧化应激。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 2型糖尿病; 脾虚; 氧化应激; 炎症

核心提示: 糖尿病的发生发展与氧化应激和炎症密切相关。近来, 将糖尿病定义为一种氧化还原性疾病或炎症性疾病已得到学者的广泛认可。本文立足于炎症和氧化应激的角度, 探讨脾虚对2型糖尿病的影响, 结果发现, 脾虚会降低糖尿病患者血清胰型淀粉酶水平, 加重糖尿病患者的炎症和氧化应激。

徐红星, 朱海龙, 许彬, 刘晓秋. 脾虚加重2型糖尿病的氧化应激及炎症. *世界华人消化杂志* 2016; 24(4): 648-652 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/648.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.648>

0 引言

糖尿病是一种以高血糖为主要特点的内分泌代谢性疾病, 典型症状是多饮、多食、多尿和体质量减轻等症候群。由于糖尿病对人和社会有很大的影响^[1], 并且在未来的几年形势会更加严峻^[2], 其中又以2型糖尿病为主, 所以一直颇受关注。糖尿病基本病理是胰岛细胞凋亡或胰岛素抵抗导致胰岛素分泌绝对或相对不足^[3]。近来, 糖尿病与炎症和氧化应激的关系得到了更为深入的认识, 有研究发现糖尿病患者的胰岛有炎性细胞浸润、炎症因子、细胞凋亡同时存在^[4]。氧化应激致使骨骼肌细胞胰岛素抵抗^[5], 糖尿病许多方面与氧化应激^[6-9]和炎症^[7,10,11]密切相关, 抗氧化治疗可以预防和改善糖尿病及某些并发症^[12,13]。将糖尿病定义为一种氧化还原性疾病^[14]或炎症性疾病^[15,16]已得到学者的广泛认可。在中医学上, 脾和胰的关系密不可分^[17,18], 糖尿病的发生发展与脾虚密切相关^[19-21], 但糖尿病中脾虚与氧化应激和炎症的研究却颇为少见, 本文重点从炎症和氧化应激的角度, 研究脾虚对于糖尿病的影响及机制, 探讨脾虚致糖尿病的发生机制。

1 材料和方法

1.1 材料 脾虚型2型糖尿病患者血清、非脾虚型2型糖尿病患者血清各30例, 由广州中医药大学第一附属医院住院患者中采集。丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所); 蛋白质羰基含量试剂盒(南京建成生物工程研究所); 白介素6(interleukin 6, IL-6)酶联免疫试剂盒(进口分装); 人高敏C反应蛋白酶联免疫试剂盒(进口分装); 人肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)酶联

■ 研究前沿

氧化应激和炎症在糖尿病胰岛抵抗, 胰岛细胞凋亡, 以及各种并发症之中的地位与作用机制越来越清晰, 但目前大部分研究均在动物实验中展开, 临床研究相对缺乏。此外, 糖尿病的发生发展与脾虚密切相关, 通过健脾疗法以治疗糖尿病卓有成效, 但目前亦较少结合中医药, 在这一领域开展研究。

■ 相关报道

古代、近代、现代的研究均显示, 脾虚与糖尿病的发生发展密切相关, 分子机制涉及神经、内分泌、免疫、代谢, 较少从氧化应激和炎症角度进行研究, 氧化应激和炎症及其相互作用, 在疾病发生发展中的重要作用已获得广泛研究证实, 有大量研究报道, 但目前尚较少结合中医进行相关研究。

■ 创新盘点

本文思路较新颖,从氧化应激和炎症角度分析脾虚对于糖尿病的作用,初步认识了脾虚对糖尿病氧化应激和炎症的影响,对了解中医健脾疗法治疗糖尿病的微观机制有一定的帮助。

表 1 脾虚和非脾虚糖尿病患者年龄、病史、血糖等一般资料的平均水平

分组	年龄 (岁)	病史 (年)	血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmo/L)
脾虚组	54.3	7.54	8.26	4.74	1.86
非脾虚组	55.5	7.12	8.52	4.57	1.97

免疫试剂盒(进口分装);人 α 淀粉酶酶联免疫试剂盒(武汉华美生物工程有限公司);人胰淀粉酶酶联免疫试剂盒(武汉华美生物工程有限公司);芬兰可调式移液器(Y38302, KZ21517);酶标仪(Multiskan Mk3);实验室超纯水系统Unique系列超纯水机。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 糖尿病诊断标准采用目前国际上通用的WHO1999年糖尿病专家委员会修订的糖尿病诊断标准;脾虚中医辨证标准: 参照卫生部药政局颁布《中药治疗脾虚证的临床研究指导原则》, 结合临床制定有关脾虚证标准如下: 脾虚主症: (1)胃纳减少或食欲差; (2)大便不正常(溏、烂、先硬后溏、时溏时硬); (3)食后腹胀、或下午腹胀。次症: 口淡不渴、喜热饮、水泛清涎、腹痛绵绵、或喜按喜温、或得食则减、或遇劳则发、恶心呕吐、脘闷、肠鸣、消瘦或虚胖、面色萎黄、唇淡、短气、排便无力、白带清稀、浮肿、小便清长、咳痰多清稀、失眠不寐。诊断: 主症3项, 或主症2项(胃纳减少或食欲差), 次症2项即可诊断脾虚证。

1.2.2 指标测定: 胰型淀粉酶(pancreatic amylase, P-AMY)、超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、IL-6、TNF- α 测定: 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定, 按照试剂盒说明书操作; MDA测定: 采用硫代巴比妥酸(2-thiobarbituric acid, TBA)法^[22,23]测定; PCO测定: 采用2,4-二硝基苯肼(DNPH)比色法测定^[24,25]。

统计学处理 所有数据分析用SPSS17.0统计软件。各组试验数据以mean $\pm$ SD表示, 统计学显著性通过非配对Student *t*检验进行计算, 病例分布用频率分布直方图描述。

2 结果

2.1 各指标平均水平 脾虚和非脾虚糖尿病患者年龄、病史、血糖等一般资料的平均水平如表1所示。血清P-AMY水平糖尿病脾虚患

者低于糖尿病非脾虚患者; 血清炎症指标(hs-CRP、IL-6、TNF- α)、血清氧化应激指标(MDA、PCO)糖尿病脾虚患者均高于糖尿病非脾虚患者。糖尿病脾虚患者的P-AMY中位数低于糖尿病非脾虚患者; 糖尿病脾虚患者的血清hs-CRP、IL-6、TNF- α 、MDA、PCO中位数高于糖尿病非脾虚患者。且相对于两组均值的差异来说, 中位数的差异更明显(表2)。

2.2 各指标病例频数分布 P-AMY在450-650 μ m/mL之间脾虚糖尿病患者有10(33.3%)例, 非脾虚糖尿病患者有14(46.7%)例, 高水平有相对多的分布; hs-CRP在6.0-12.5 μ g/L之间脾虚糖尿病患者有14(46.7%)例, 非脾虚糖尿病患者有8(26.7%)例, IL-6在2.75-4.50 ng/L之间脾虚糖尿病患者有15(50%)例, 非脾虚糖尿病患者有7(23.3%)例, TNF- α 在100-200 ng/L之间脾虚糖尿病患者有15(50%)例, 非脾虚糖尿病患者有13(43.3%)例, MDA在5.0-8.5 nmol/mL之间脾虚糖尿病患者有12例, 非脾虚亦是, 但在低水平1.5-3.5 nmol/mL之间脾虚糖尿病患者有7(23.3%)例, 而非脾虚糖尿病患者有10(33.3%)例, PCO在0.65-0.95 nmol/mg prot之间脾虚糖尿病患者有16(53.3%)例, 非脾虚糖尿病患者有12(40%)例。糖尿病炎症和氧化应激指标在高水平的百分比, 脾虚患者均多于非脾虚患者(图1)。

3 讨论

氧化应激和炎症在糖尿病中是普遍存在的, 并且在其并发症机制中占有很重要的成分, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[7], β 细胞功能损伤和凋亡^[8,16], 并发症^[26]也和炎症密切相关, 作为炎症水平标志物的hs-CRP、IL6、TNF- α 在糖尿病病理改变中发挥着不同的作用^[27-29]。由于胰岛 β 细胞合成氧化解毒酶的能力有限^[30], 因此对氧化应激比较敏感, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)可以直接损伤 β 细胞, 还可以引发应激敏感通路的改变, 调节相关因子引起 β

■ 应用要点

氧化应激和炎症对糖尿病的发生发展有极重要影响。此外, 糖尿病的发生发展与脾虚密切相关, 通过健脾疗法以治疗糖尿病卓有成效, 这一领域受到越来越广泛的关注, 已成为临床医学和临床药理学的重要领域, 在这一领域进行中医药机制的研究有重要实际应用价值。

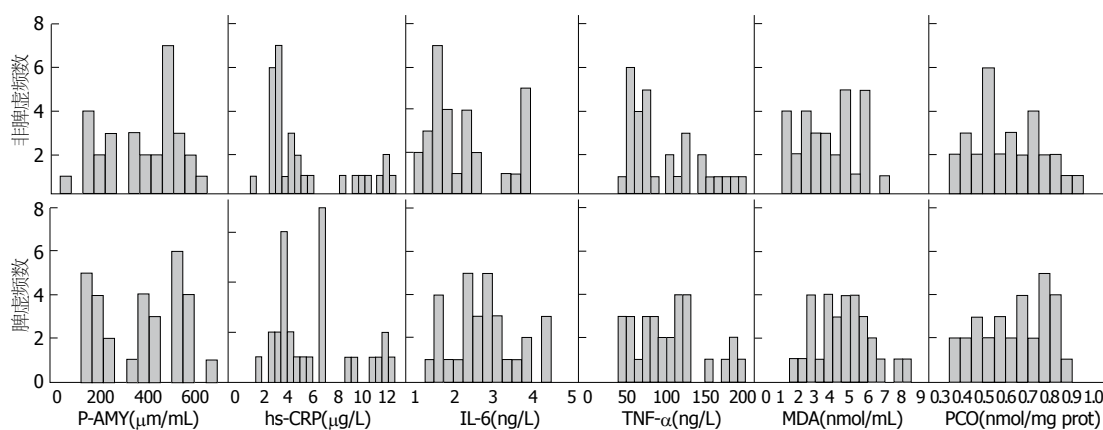


图1 脾虚组和非脾虚组糖尿病患者各指标病例频数分布图。P-AMY: 胰型淀粉酶; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; IL-6: 白介素6; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; MDA: 丙二醛; PCO: 蛋白质羰基含量。

■名词解释

脾虚: 出自《素问·脏气法时论》, 泛指脾之阴阳、气血不足的各种病证, 多因饮食失调、寒温不适、忧思、劳倦过度或久病伤脾所致。症见消瘦面黄、四肢乏力、食不消化、腹痛、肠鸣、泄泻、浮肿、便血、崩漏等, 治以健脾为大法; 超敏C反应蛋白: 是血浆中的一种C反应蛋白, 是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物。

表2 脾虚和非脾虚糖尿病患者的血清胰型淀粉酶及炎症和氧化应激水平

分组	P-AMY ($\mu\text{m}/\text{mL}$)	hsCRP ($\mu\text{g}/\text{L}$)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	MDA (nmol/mL)	PCO ($\text{nmol}/\text{mg prot}$)
平均水平						
脾虚组	363.52 $\pm$ 176.43	6.12 $\pm$ 3.03	2.82 $\pm$ 0.87	103.48 $\pm$ 43.23	4.61 $\pm$ 1.54	0.644 $\pm$ 0.148
非脾虚组	363.95 $\pm$ 169.37	5.39 $\pm$ 3.41	2.29 $\pm$ 0.94	98.67 $\pm$ 44.38	4.36 $\pm$ 1.46	0.617 $\pm$ 0.153
中位数						
脾虚组	383.03	5.51	2.79	100.37	4.56	0.660
非脾虚组	394.86	4.11	1.99	79.08	4.13	0.603

P-AMY: 胰型淀粉酶; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; IL-6: 白介素6; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; MDA: 丙二醛; PCO: 蛋白质羰基含量。

细胞凋亡或坏死。氧化应激可以使线粒体产生大量ROS, 还可以作用于胰岛素信号传导通路, 诱发、加重IR。MDA是脂质氧化终产物, 能使蛋白质、核酸、脂类交联, 致生物膜变性、细胞衰老、凋亡。PCO是蛋白质的氧化产物, 他会使蛋白容易交联且不易折叠, 从而使蛋白的免疫活性、酶活性等降低。

本次结果中炎症因子和氧化应激指标平均水平脾虚组未见显著高于非脾虚组, 但脾虚组在高水平阶段有更多的病例分布, 非脾虚组却更多的分布于低水平, 这表明相同人数的糖尿病兼脾虚的患者和单纯糖尿病患者中, 前者有更多患者体内氧化应激和炎症处于一个相对高的水平。P-AMY高水平非脾虚组多于脾虚组, 低水平反之, 可能是“脾胰同源”脾虚致使胰腺合成或分泌减少, 具体机制有待进一步探索。总之, 对脾虚状态的调整虽不能降低所有患者体内的炎症和氧化应激水平, 但是可以在一定程度上改善部分糖尿病患者的氧化应激和炎症状态, 有助于糖尿病的治疗和改善糖

尿病的并发症。

4 参考文献

- Bukhari SA, Shamshari WA, Ur-Rahman M, Zia-Ul-Haq M, Jaafar HZ. Computer aided screening of secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4): a potential control for diabetes mellitus. *Molecules* 2014; 19: 10129-10136 [PMID: 25019556 DOI: 10.3390/molecules190710129]
- Fernández-Millán E, Ramos S, Alvarez C, Bravo L, Goya L, Martín MÁ. Microbial phenolic metabolites improve glucose-stimulated insulin secretion and protect pancreatic beta cells against tert-butyl hydroperoxide-induced toxicity via ERKs and PKC pathways. *Food Chem Toxicol* 2014; 66: 245-253 [PMID: 24491264 DOI: 10.1016/j.fct.2014.01.044]
- Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 384-386 [PMID: 25014088 DOI: 10.1055/s-0034-1366278]
- Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA. Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 2: S161-S164 [PMID: 18227479 DOI: 10.2337/dc08-s243]
- Maurya CK, Arha D, Rai AK, Kant Kumar S,

■ 同行评价

本文研究思路有一定创新性, 该研究设计合理, 数据翔实可信. 该研究着眼于糖尿病的氧化应激和炎症及其与脾虚的密切关系, 为探索脾虚与糖尿病密切关系的分子机制提供了临床研究资料.

- 6 El-Refaei MF, Abduljawad SH, Alghamdi AH. Alternative Medicine in Diabetes - Role of Angiogenesis, Oxidative Stress, and Chronic Inflammation. *Rev Diabet Stud* 2014; 11: 231-244 [PMID: 26177484 DOI: 10.1900/RDS.2014.11.231]
- 7 Heeba GH, Morsy MA. Fucoidan ameliorates steatohepatitis and insulin resistance by suppressing oxidative stress and inflammatory cytokines in experimental non-alcoholic fatty liver disease. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015; 40: 907-914 [PMID: 26498267 DOI: 10.1016/j.etap.2015.10.003]
- 8 Choudhury S, Ghosh S, Gupta P, Mukherjee S, Chattopadhyay S. Inflammation-induced ROS generation causes pancreatic cell death through modulation of Nrf2/NF- κ B and SAPK/JNK pathway. *Free Radic Res* 2015; 49: 1371-1383 [PMID: 26189548 DOI: 10.3109/10715762.2015.1075016]
- 9 Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis* 2015; 6: 109-120 [PMID: 25821639 DOI: 10.14336/AD.2014.0305]
- 10 Gariballa S, Kosanovic M, Yasin J, El Essa A. Oxidative damage and inflammation in obese diabetic Emirati subjects. *Nutrients* 2014; 6: 4872-4880 [PMID: 25375631 DOI: 10.3390/nu6114872]
- 11 Aljwaid H, White DL, Collard KJ, Moody AJ, Pinkney JH. Non-transferrin-bound iron is associated with biomarkers of oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 943-949 [PMID: 26104728 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.05.017]
- 12 Khanra R, Dewanjee S, K Dua T, Sahu R, Gangopadhyay M, De Feo V, Zia-Ul-Haq M. *Abroma augusta* L. (Malvaceae) leaf extract attenuates diabetes induced nephropathy and cardiomyopathy via inhibition of oxidative stress and inflammatory response. *J Transl Med* 2015; 13: 6 [PMID: 25591455 DOI: 10.1186/s12967-014-0364-1]
- 13 Ebrahimpour Koujan S, Gargari BP, Mobasser M, Valizadeh H, Asghari-Jafarabadi M. Effects of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) extract supplementation on antioxidant status and hs-CRP in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2015; 22: 290-296 [PMID: 25765835 DOI: 10.1016/j.phymed.2014.12.010]
- 14 Watson JD. Type 2 diabetes as a redox disease. *Lancet* 2014; 383: 841-843 [PMID: 24581668]
- 15 Cucak H. 研究证实2型糖尿病是一种炎症性疾病. *生物医学工程与临床* 2014; 18: 154
- 16 Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 98-107 [PMID: 21233852 DOI: 10.1038/nri2925]
- 17 柴可夫, 张曾亮. 糖尿病脾胰相关论. *浙江中医药大学学报* 2007; 31: 678-679
- 18 沈桂祥. 浅谈脾胰同源. *中医杂志* 2009; 23: 1141-1142
- 19 杨泽民, 陈蔚文. 脾虚证与物质能量代谢紊乱相关性研究进展. *广州中医药大学学报* 2012; 29: 332-336
- 20 罗芳, 罗月中. 从脾虚谈糖尿病病机及论治. *光明中医* 2011; 26: 1338-1340
- 21 沈玉国. 从脾虚探讨糖尿病前期的基本病机. *中国中医基础医学杂志* 2013; 19: 740-741
- 22 Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978; 86: 271-278 [PMID: 655387 DOI: 10.1016/0003-2697(78)90342-1]
- 23 Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-358 [PMID: 36810 DOI: 10.1016/0003-2697(79)90738-3]
- 24 Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; 233: 357-363 [PMID: 8015470 DOI: 10.1016/S0076-6879(94)33041-7]
- 25 Mercier Y, Gatellier P, Renner M. Lipid and protein oxidation in vitro, and antioxidant potential in meat from Charolais cows finished on pasture or mixed diet. *Meat Sci* 2004; 66: 467-473 [PMID: 22064150]
- 26 光敏, 宋滇平. 炎症因子与糖尿病及其血管并发症. *中华临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 264-266
- 27 Dauriz M, Trombetta M, Boselli L, Santi L, Brangani C, Pichiri I, Bonora E, Bonadonna RC. Interleukin-6 as a potential positive modulator of human beta-cell function: an exploratory analysis-the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 6. *Acta Diabetol* 2015 Nov 4. [Epub ahead of print] [PMID: 26538364]
- 28 Parker BL, Thaysen-Andersen M, Fazakerley DJ, Holliday M, Packer NH, James DE. Terminal Galactosylation and Sialylation Switching on Membrane Glycoproteins upon TNF- α -Induced Insulin Resistance in Adipocytes. *Mol Cell Proteomics* 2016; 15: 141-153 [PMID: 26537798]
- 29 den Ouden H, Berends J, Stellato RK, Beulens JW, Rutten GE. Effect of six years intensified multifactorial treatment on levels of hs-CRP and adiponectin in patients with screen detected type 2 diabetes: the ADDITION-Netherlands randomized trial. *Diabetes Metab Res* 2015; 31: 758-766 [PMID: 26109470 DOI: 10.1002/dmrr.2669]
- 30 McEvoy B, Sumayao R, Slattery C, McMorrow T, Newsholme P. Cystine accumulation attenuates insulin release from the pancreatic β -cell due to elevated oxidative stress and decreased ATP levels. *J Physiol* 2015; 593: 5167-5182 [PMID: 26482480 DOI: 10.1113/JP271237]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



原发性肛周黏液腺癌1例报道并文献复习

祝子贝, 李宇飞, 李华山

祝子贝, 李宇飞, 李华山, 中国中医科学院广安门医院肛肠科 北京市 100053

祝子贝, 在读硕士, 主要研究结直肠病的中医诊治。

作者贡献分布: 本文选题设计、病例提供及审校由李华山完成; 资料搜集及论文撰写由祝子贝与李宇飞完成。

通讯作者: 李华山, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肛肠科. lihuashan@263.net
电话: 010-88001025

收稿日期: 2015-12-09

修回日期: 2015-12-24

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Perianal mucinous adenocarcinoma: A case report and literature review

Zi-Bei Zhu, Yu-Fei Li, Hua-Shan Li

Zi-Bei Zhu, Yu-Fei Li, Hua-Shan Li, Department of Anorectal Medicine, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Correspondence to: Hua-Shan Li, Chief Physician, Department of Anorectal Medicine, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixian'ge, Beijing 100053, China. lihuashan@263.net

Received: 2015-12-09

Revised: 2015-12-24

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

Perianal mucinous adenocarcinoma has been rarely reported. Here we describe a case of perianal mucinous adenocarcinoma in a male patient, who was referred to our hospital

because of "mixed hemorrhoid and perianal mass". During the operation, the tumor was found to be grid-like and filled with jelly-like substance. Histological examination revealed a perianal mucinous adenocarcinoma. An abdominoperineal resection was performed. The patient healed well after operation, and he was discharged after postoperative chemotherapy. Since perianal mucinous adenocarcinoma usually has no specific clinical symptoms, it is difficult to diagnose early. Perianal mucinous adenocarcinoma has a low survival rate and poor prognosis, and clinicians should raise their awareness of this disease.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anal carcinoma; Mucinous adenocarcinoma; Treatment; Literature review

Zhu ZB, Li YF, Li HS. Perianal mucinous adenocarcinoma: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 653-656 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/653.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.653>

摘要

原发性肛周黏液腺癌临床较为罕见。现报道1例男性患者, 由门诊以“混合痔、肛周肿物”收入院, 于术中发现肿物呈分格状, 果冻样内容物填充, 术后病理回报: (肛旁)送检标本内见黏液腺癌。行肛管直肠癌腹会阴联合切除术(Miles术), 术后恢复尚可, 行一周术后化疗方案后出院, 继续随访中。由于原发性肛周黏液腺癌初期大多无典型临床症状, 早期诊断较为困难。该病生存率低、

背景资料

原发性肛周黏液腺癌临床较为罕见, 该病发病隐匿, 初期临床表现无特异性, 易与复杂性肛瘘及肛周良性肿物等疾病混淆, 造成早期诊断困难, 应引起广大医护人员重视。

同行评议者

孟庆成, 副教授, 主任医师, 北京大学医学部, 航天中心医院普通外科; 邵万金, 主任医师, 江苏省中医院肛肠外科

■ 研究前沿

肛周黏液腺癌的病因尚不明确, 研究显示可能与肛导管或肛腺引流不畅导致慢性炎症刺激上皮细胞恶变的结果有关, 而且该病治疗方式存在争议, 针对该病的病因学及治疗学等方面尚需临床研究进一步探索。

预后不佳, 应引起广大医护人员重视。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肛周肿瘤; 黏液腺癌; 诊疗; 文献复习

核心提示: 原发性肛周黏液腺癌是一种少见的肛门周围恶性肿瘤, 肠炎、肛瘘病史、糖尿病是该病的危险因素, 其生长相对缓慢, 转移较少, 术前、术后辅以化疗和/或放疗, 对疾病预后有一定帮助。早期诊断和早期治疗是决定该病患者预后的关键。

祝子贝, 李宇飞, 李华山. 原发性肛周黏液腺癌1例报道并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(4): 653-656 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/653.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.653>

0 引言

原发性肛周黏液腺癌是一种罕见的肛周恶性肿瘤, 1934年Rosser^[1]首次描述了一组7例慢性肛瘘合并癌的病例, 近年来间断有该疾病的小样本报道。由于该病缺乏典型的临床表现, 故常被临床医师所忽略, 而造成误诊、漏诊延误治疗。现结合中国中医科学院广安门医院近日收治1例该病患者, 报道并分析如下。

1 病例报告

男, 72岁, 主因“肛门肿物脱出伴疼痛20年, 加重半月”入院。患者20年前无明显诱因出现肛门肿物脱出, 便后尚可自行还纳, 肛门口疼痛, 偶有便血, 色鲜红, 量不多, 1995-03于中国人民解放军总医院手术治疗, 诸症状缓解; 后肛门肿物脱出间断发作, 未予特殊治疗。半月前无明显诱因出现肛门肿物脱出, 便后不能还纳, 肛门口疼痛, 偶有便血, 色鲜红, 量不多, 2015-02-27于广安门医院肛肠科门诊就诊。既往高血压、糖尿病、左眼置换术后病史。入院检查: (膀胱截石位)视诊: 7、11点位肛缘可见皮肤隆起, 无充血水肿。指诊: 肛门括约肌功能无异常。3点位可及硬结, 触痛明显; 齿线上7、11点分别可及柔软光滑包块。指套无染血。镜检: 齿线上黏膜色红, 7、11点齿线上下可见黏膜皮肤隆起, 连成一体。入院诊断为混合痔、肛周肿物。心电图无异常, 腹部超声示: 左肾钙化灶, 血常规、生化全项、凝血功能无明显异常, 肿瘤标志物均在正常范围内[癌胚抗原(carcino-embryonic

■ 相关报道

Anthony等回顾性地分析了4例肛周黏液腺癌的病例, 3例患者于诊断后2-48 mo相继死于复发, 第4例患者腹会阴联合切除术后结合放化疗, 无病生存12 mo, 认为该病预后较差。该病病例数少, 预后方面仍需大量本数据检验。

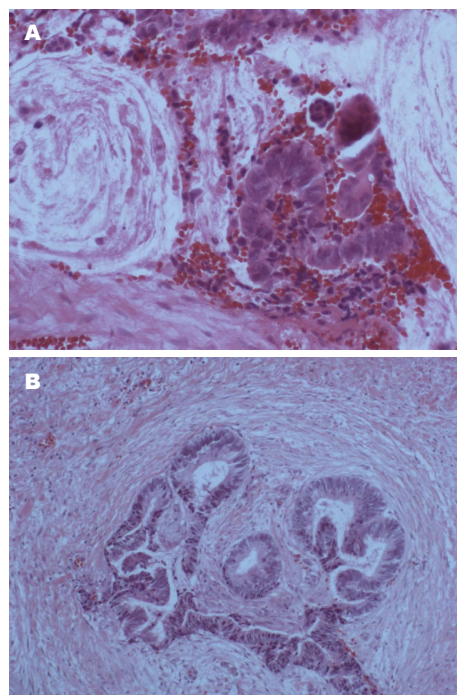


图1 肛周黏液腺癌病理组织。A: 200倍镜下观察可见周围柱状细胞包绕黏液池。B: 100倍镜下可见较多黏液池。

antigen, CEA)为1.04 ng/mL], 未行盆腔核磁共振及CT扫描, 于2015-03-03行混合痔外剥内扎术及肛周肿物切除活检术, 3点位肿物隆起处锐性切开, 上至齿线上0.5 cm, 可见肿物呈分格状, 果冻样内容物填充, 清除创口内全部腐败组织及内容物, 肿物组织及内容物送病理。术后病理结果回报: (痔核组织)送检标本病变符合混合痔, (肛旁)送检标本内见黏液腺癌, (肿物内容物)送检标本镜下见多量黏液, 其中见极少许漂浮的腺上皮(图1), 不能除外肿瘤, 请结合临床。进一步完善肿瘤相关检查, 并行肛管直肠癌经腹会阴联合切除术(Miles术), 术后予XELOX化疗方案, 恢复良好, 继续随访中。

2 讨论

原发性肛周黏液腺癌是一种少见的肛门周围恶性肿瘤, 该病仅占肛周肿瘤的3%-19%^[2], 肠炎、肛瘘病史、糖尿病是该病的危险因素^[3], 年龄间无明显差异, 男性患病率高于女性^[4]。

2.1 病变特征及症状 肛周黏液腺癌起源于肛导管或肛腺, 是小凹引流不畅导致慢性炎症刺激上皮细胞恶变的结果, 但也有学者^[5-9]认为可能是由于慢性溃疡性结肠炎、活动性克罗恩病、慢性瘻道诱发了恶性转化, 是一种分化良好的恶性肿瘤。其生长相对缓慢, 病程可长

达数十年, 具有局部生长的特点. 切除不彻底时易复发, 但该病转移较少, 可见腹股沟淋巴结转移^[10]. 本病初期大多无典型临床症状, 常以肛瘘、肛周脓肿等就诊, 病史较长者可表现为长期慢性复杂性肛瘘, 复发性肛周脓肿, 臀部肿痛或广泛溃疡形成, 而出现大量透明胶冻状或灰白黏冻状分泌物, 肛周皮肤破溃后可形成类癌型增生, 但患者可无大便习惯改变、腹痛、便血等肠道占位征象.

2.2 诊断 本病确诊须依靠病理诊断. 大体病理标本一般分为隆起型、溃疡型和肛瘘型三种, 呈管外型生长, 一般不侵犯直肠和肛门. 该例患者符合隆起型表现, 即肛周疼痛或无痛性肿块, 位置固定, 边界不清. 本病的组织病理肿瘤细胞分化良好, 可见明显导管结构, 大量的黏液蛋白形成黏液池, 直肠周围软组织有广泛浸润^[11,12]. 该病常伴有肛瘘、肛周脓肿等肛周疾病, 周围组织易形成瘢痕纤维化, 活检取材时过于表浅, 会使组织学检查只显示炎症改变, 从而产生误诊. 当肛周疾病的病理标本中发现游离的黏蛋白小体存在于肉芽组织内时, 往往有助于该病的早期诊断. 对于病史10年以上, 反复手术或术后伤口愈合不良的肛瘘患者建议行扩大范围活检. 对于肛周黏液腺癌的影像学检查, 腔内彩超、CT、MRI等检查也有助于诊断. MRI优于CT, MRI能更好地显示病变毗邻关系及侵犯范围, 表现为长T1长T2信号, T2压脂像上多为高信号, 增强后实性部分明显强化^[13].

2.3 治疗及预后 有的学者^[3,14]认为癌肿生长缓慢, 淋巴转移较少, 可以行局部切除. 笔者建议对于局部切除要慎重, 以广泛腹会阴联合根治术更适宜, 术中应尽量将坐骨直肠窝及肿瘤表面相应的皮肤切除, 直肠切除的范围无特定要求. 腹股沟淋巴结有转移者宜同时行腹股沟淋巴结清扫术.

本病预后情况尚不确切, 有待临床检验. Anthony等^[15]回顾性地分析了4例肛周黏液腺癌的病例, 3例患者于诊断后2-48 mo相继死于复发, 第4例患者腹会阴联合切除术后结合放化疗, 无病生存12 mo. 他认为该病预后受制于早期诊断的延误而较差. Prioleau等^[16]曾对患者的腹股沟淋巴结转移灶行放疗并结合5-氟尿嘧啶全身化疗, 未取得明显效果. Nishimura等^[17]采用术前、术中、术后三阶段放射治疗, 患者耐受良好, 治疗生存期达7年.

该病的预后受限于病例少、随访难、报道少而难以进行准确评估. Okada等^[18]认为本病对放化疗不敏感, 并且预后较非黏液腺癌差. Schaffzin等^[6]指出3年以上生存期即可认为治疗有效. 除早期外, 有学者^[7,14,19]认为术前、术后辅以化疗和/或放疗, 对疾病预后有一定帮助. 因此对本病进行积极合理的综合治疗, 大多可取得较好效果.

肛周黏液腺癌因临床罕见, 初诊多被误诊为肛周脓肿或皮脂腺瘤等良性病变而致延误病情, 早期诊断和早期治疗是决定该病患者预后的关键, 临床医生应提高警惕、注意鉴别.

3 参考文献

- Rosser C. The relation of fistula-in-ano to cancer of the anal canal. *Am Proct Soc* 1934; 35: 65-71
- Ong J, Jit-Fong L, Ming-Hian K, Boon-Swee O, Kok-Sun H, Eu KW. Perianal mucinous adenocarcinoma arising from chronic anorectal fistulae: a review from a single institution. *Tech Coloproctol* 2007; 11: 34-38 [PMID: 17357864 DOI: 10.1007/s10151-007-0322-5]
- Ilbawi AM, Simianu VV, Millie M, Soriano P. Wide local excision of perianal mucinous adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: e16-e18 [PMID: 24590647 DOI: 10.1016/j.jclco.2012.05.017]
- Sierra EM, Villanueva Saenz E, Martínez PH, Rocha JR. Mucinous adenocarcinoma associated with fistula in ano: report of a case. *Tech Coloproctol* 2006; 10: 51-53 [PMID: 16528482 DOI: 10.1007/s10151-006-0251-8]
- Matsuo K, Chi DS, Eno ML, Im DD, Rosenshein NB. Vulvar mucinous adenocarcinoma associated with Crohn's disease: report of two cases. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68: 276-278 [PMID: 19828998 DOI: 10.1159/000245742]
- Schaffzin DM, Stahl TJ, Smith LE. Perianal mucinous adenocarcinoma: unusual case presentations and review of the literature. *Am Surg* 2003; 69: 166-169 [PMID: 12641361]
- Yang BL, Shao WJ, Sun GD, Chen YQ, Huang JC. Perianal mucinous adenocarcinoma arising from chronic anorectal fistulae: a review from single institution. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 1001-1006 [PMID: 19205706 DOI: 10.1007/s00384-009-0657-7]
- Sen M, Ozdemir O, Turan M, Arici S, Yildiz F, Koksall B, Goze F. Epigenetic inactivation of tumor suppressor SFRP2 and point mutation in KRAS proto-oncogene in fistula-associated mucinous type anal adenocarcinoma: report of two cases. *Intern Med* 2010; 49: 1637-1640 [PMID: 20686305 DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3249]
- Winkler R, Wittmer A, Heusermann U. [Cancer and Crohn's disease]. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 569-576 [PMID: 12297980]
- Santos MD, Nogueira C, Lopes C. Mucinous adenocarcinoma arising in chronic perianal fistula: good results with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery. *Case Rep Surg* 2014; 2014: 386150 [PMID: 25506029 DOI: 10.1155/2014/386150]
- Navarra G, Ascanelli S, Turini A, Lanza G, Gafà R,

■创新盘点

本文通过详实的临床报道, 说明肛周黏液腺癌的临床表现、病理特点、病情变化及治疗方法等, 并综合国内外文献阐明该病研究进展及常见治疗方式, 对该病的临床诊治及进一步深入研究有一定的意义.

■应用要点

本文通过较为完善的临床报道说明肛周黏液腺癌的诊疗过程, 并综合国内外文献说明目前该病研究进展, 不仅为该病临床诊治提供依据, 亦为针对该病的进一步深入研究打下基础.

同行评价

原发性肛周黏液腺癌是一种罕见的肛周恶性肿瘤, 此文从临床的病例进行报道、分析, 给临床医生以启示, 值得借鉴, 避免误诊和漏诊方面有较大的临床意义。

- 12 Tonini G. Mucinous adenocarcinoma in chronic anorectal fistula. *Chir Ital* 1999; 51: 413-416 [PMID: 10738618]
- 13 Perkowski PE, Sorrells DL, Evans JT, Nopajaroonsri C, Johnson LW. Anal duct carcinoma: case report and review of the literature. *Am Surg* 2000; 66: 1149-1152 [PMID: 11149587]
- 14 薛建秀, 王继萍, 孙默, 王景宇, 张磊. 肛周及臀部黏液腺癌伴复杂肛瘘1例. *中国医学影像技术* 2014; 30: 1304
- 15 Ohta R, Sekikawa K, Goto M, Narita K, Takahashi Y, Ikeda H, Oneyama M, Hirata Y, Nakayama M, Shimoda Y, Sato S. A case of perianal mucinous adenocarcinoma arising from an anorectal fistula successfully resected after preoperative radiotherapy. *Case Rep Gastroenterol* 2013; 7: 219-223 [PMID: 23741210 DOI: 10.1159/000351830]
- 16 Anthony T, Simmang C, Lee EL, Turnage RH. Perianal mucinous adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 1997; 64: 218-221 [PMID: 9121153]
- 17 Prioleau PG, Allen MS, Roberts T. Perianal mucinous adenocarcinoma. *Cancer* 1977; 39: 1295-1299 [PMID: 199346]
- 18 Nishimura T, Nozue M, Suzuki K, Imai M, Suzuki S, Sakahara H, Nakamura T, Sugimura H. Perianal mucinous carcinoma successfully treated with a combination of external beam radiotherapy and high dose rate interstitial brachytherapy. *Br J Radiol* 2000; 73: 661-664 [PMID: 10911792]
- 19 Okada K, Shatari T, Sasaki T, Tamada T, Suwa T, Furuuchi T, Takenaka Y, Hori M, Sakuma M. Is histopathological evidence really essential for making a surgical decision about mucinous carcinoma arising in a perianal fistula? Report of a case. *Surg Today* 2008; 38: 555-558 [PMID: 18516539 DOI: 10.1007/s00595-007-3651-0]
- 20 Shin US, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Lim SB, Yoon SN, Yoon YS, Kim CW, Kim JC. Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2232-2239 [PMID: 21347780 DOI: 10.1245/s10434-011-1612-8]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, *T*_{1/2}不能写成t_{1/2}或T, *V*_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CT*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L $\pm$ 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g $\pm$ 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg $\pm$ 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm $\pm$ 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 $\rightarrow$ 23.5 $\rightarrow$ 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

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.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/1009-3079/tgxz.pdf>。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版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起页-止页。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2016年国内国际会议预告

- | | |
|---|--|
| <p>2016-01-21/23
 2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://gicasym.org/</p> <p>2016-02-20/24
 第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
 会议地点: 日本
 联系方式: http://www.apasl2016.org/</p> <p>2016-03-04/05
 第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://aemg.unige.ch/</p> <p>2016-03-09/11
 2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: http://www.aihcc.com/</p> <p>2016-03-10/12
 2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
 会议地点: 瑞士
 联系方式: http://www.ncgicc.com/</p> <p>2016-03-16/19
 2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.sages.org/</p> <p>2016-04-13/17
 第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: http://www.easl.eu/</p> <p>2016-04-16/20
 2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.aacr.com.cn/</p> <p>2016-04-30/05-04
 2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.ascrs.org/</p> <p>2016-05-21/24
 2016年美国消化疾病周(DDW)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.ddw.org/</p> <p>2016-05-25/28
 第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
 会议地点: 希腊
 联系方式: http://www.espghancongress.org/</p> | <p>2016-06-03/07
 2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://am.asco.org/</p> <p>2016-06-09/12
 2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.io-central.org/</p> <p>2016-06-14/17
 2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
 会议地点: 捷克
 联系方式: http://www.esgar.org/</p> <p>2016-06-15/18
 2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
 会议地点: 荷兰
 联系方式: http://eaes.info/</p> <p>2016-09-14/17
 2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
 会议地点: 加拿大
 联系方式: http://www.caro-acro.ca/</p> <p>2016-09-23/25
 2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
 会议地点: 印度
 联系方式: http://www.isucrs.org/</p> <p>2016-10-05/08
 2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
 会议地点: 加拿大
 联系方式: http://www.aihcc.com</p> <p>2016-10-07/11
 2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
 会议地点: 丹麦
 联系方式: http://www.esmo.org/</p> <p>2016-10-15/19
 2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: http://www.ueg.eu/</p> <p>2016-11-02/05
 2016年亚太消化病周(APDW)
 会议地点: 日本
 联系方式: http://www.apdw2016.org/</p> <p>2016-11-14/16
 2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.aicr-congress.com/</p> |
|---|--|

安增梅 主任医师
上海市第二人民医院内分泌科

池肇春 教授
青岛市市立医院消化内科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

范应方 主任医师
南方医科大学珠江医院肝胆一科

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

贾永森 副教授
华北理工大学中医学院基础教学部

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化内科

焦作义 教授
兰州大学第二医院普外一科

金博 主任医师
中国人民解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

金海燕 教授
延边大学附属医院消化内科

蓝宇 教授
北京积水潭医院

李玲 副教授
东南大学附属中大医院

李宁 主任医师
中国人民解放军南京军区南京总医院(金陵医院)普
通外科

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘江文 主任医师
石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

刘三光 副教授
河北医科大学第二医院普外科

吕维富 教授
安徽省立医院影像科

麻勇 副主任医师
哈尔滨医科大学附属第一医院

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

石振东 副主任医师
沈阳医学院附属第四医院/铁法煤业集团总医院老年病科
VIP病房

宋京海 主任医师
北京医院普通外科

隋红 副教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化道肿瘤内科

孙莉 副主任护师
大连医科大学附属第一医院

孙维会 副主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

谭晓冬 副教授
中国医科大学附属盛京医院

志谢

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部,医学影像科

王从俊 副教授
上海交通大学附属第一人民医院分院消化外科

王志明 教授
中南大学湘雅医院普通外科

严兴科 教授
甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院

叶海丹 副主任护师
中山大学附属第一医院

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张红 教授
陕西中医药大学

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院

张连阳 教授
中国人民解放军第三军医大学大坪医院创伤外科

张涛 副主任医师
广西中医药大学附属瑞康医院消化内科

张伟 副主任医师
中国人民解放军第88医院消化内科

张永生 副研究员
浙江中医药大学药学院

张卓 副教授
沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

周春祥 教授
南京中医药大学基础医学院伤寒教研室

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院

周新民 教授
中国人民解放军第四军医大学第一附属医院消化内科

朱世凯 副主任医师
电子科技大学附属医院·四川省人民医院器官移植中心

朱新宇 教授
山西医科大学第一医院传染病科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

