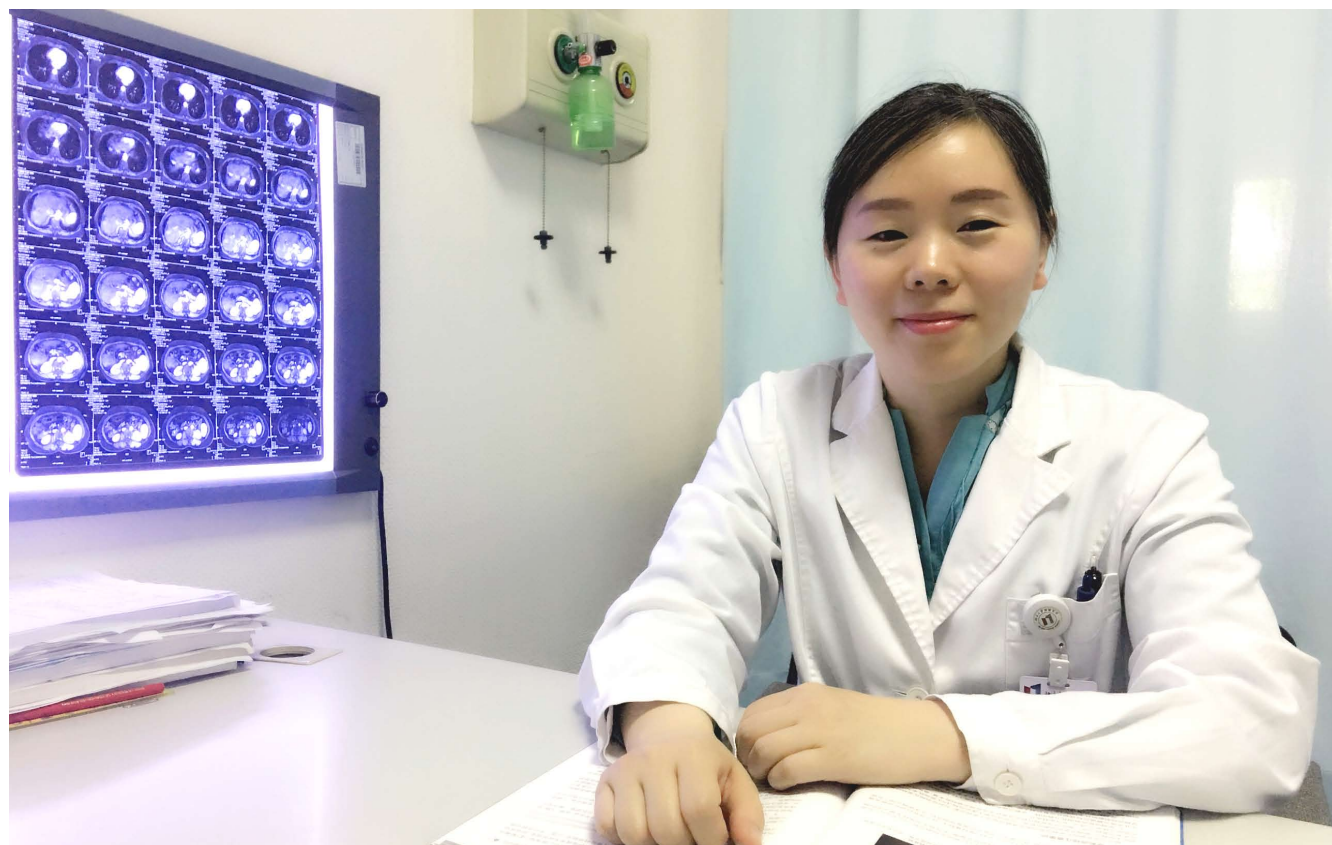


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017年5月8日 第25卷 第13期 (Volume 25 Number 13)



13 / 2017

ISSN 1009-3079



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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

主编

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

编委

消化内科学

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

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

丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授

傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师

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

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

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

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

消化外科学

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

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

李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
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
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君研究员
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

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

许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
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
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副教授
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
袁云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢丹青教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授

庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

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

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
陈之初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师

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

郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

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

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林浩副教授
刘芳芳副教授

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

消化护理学

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

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

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

目 次

2017年5月8日 第25卷 第13期 (总第561期)

述评

1135 后DAA时代抗HCV治疗的现状及存在问题

张莹, 颜学兵

1143 乳腺癌肝转移治疗现状及射频消融的应用及前景

白秀梅, 杨薇, 严昆

基础研究

1150 BMP-2在肝细胞癌中表达及与肿瘤血管生成的关系

王玉霞, 刘贵秋, 刘辉, 张传山

文献综述

1159 PAR-2信号通路与功能性胃肠病

段园志, 唐旭东, 王风云, 马祥雪

1166 野生型胃肠间质瘤分子机制研究进展

姚思敏, 罗庆锋

1173 肝外胆管梗阻的支架治疗研究进展

梁运啸, 黄鹏宇, 农兵

1179 短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展

王璐璇, 刘玥宏, 朱继开, 钟煜, 李利生, 徐敬东

研究快报

1187 返流合并胃溃疡患者的治疗效果及对生活质量的影响

陈正廷, 李诚峰, 李苏婉

1191 心身护理联合微信交流放松疗法在功能性消化不良患者中的应用

庄建笑

临床经验

1196 EORTC QOL-C30中文版量表对胃癌患者护理前、后生存质量的评定

徐惠丽

1200 “五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响

杨彩虹, 张琴, 丁丁

1205 多发伤合并胃溃疡患者中的护理效果及影响

兰云芬

1210 PG水平与抗幽门螺杆菌IgG水平在胃肠溃疡患者中的指导价值

王学超

1214 PDCA在医院消化内科中的护理效果及对护理质量的影响

谢芳, 梁艳, 郭水华

病例报告

1218 结肠神经内分泌瘤G2一例个案报道并文献复习

韩露, 崔凯, 欧洋, 李胜

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2017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

目次

消 息

- 1142 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 1149 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 1158 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1172 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1190 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 1209 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 杨薇, 副教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室. 主要从事肝癌的早期诊断、胸肺肿瘤超声诊断、射频消融与纳米靶向载药的联合治疗机制及临床转化等方面的研究. 获得国家发明专利3项, 主持国家级及北京市课题8项, 获得北京市科学技术二等奖及北京市高层次创新创业领军人才. 发表学术论文115篇, 以第一或责任作者发表SCI论文22篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-05-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 13 May 8, 2017

EDITORIAL

1135 Current situation and problems of anti-hepatitis C virus therapy in era of direct-acting antiviral agents

Zhang Y, Yan XB

1143 Role of radiofrequency ablation in treatment of breast cancer liver metastases

Bai XM, Yang W, Yan K

BASIC RESEARCH

1150 Correlation between BMP-2 expression and tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma

Wang YX, Liu GQ, Liu H, Zhang CS

REVIEW

1159 PAR-2 mediated signaling pathways and functional gastrointestinal diseases

Duan YZ, Tang XD, Wang FY, Ma XX

1166 Progress in understanding of molecular mechanisms of wild-type gastrointestinal stromal tumors

Yao SM, Luo QF

1173 Biliary stenting for treatment of extrahepatic bile duct obstruction

Liang YX, Huang PY, Nong B

1179 Role of short-chain fatty acids in disease treatment

Wang LX, Liu YH, Zhu JK, Zhong Y, Li LS, Xu JD

RAPID COMMUNICATION

1187 Omeprazole combined with domperidone for treatment of patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer: Efficacy and effect on quality of life

Chen ZT, Li CF, Li SW

1191 Psychosomatic care plus WeChat communication relaxation therapy in patients with functional dyspepsia

Zhuang JX

CLINICAL PRACTICE

1196 Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastric cancer: Clinical effects and impact on quality of life

Xu HL

1200 Effect of "Five Words" hand therapy on coping style and negative emotion of patients after surgery for gastric cancer

Yang CH, Zhang Q, Ding D

1205 Comprehensive nursing intervention in patients with multiple injuries complicated with gastric ulcer: Clinical effects and impact on quality of life

Lan YF

1210 Diagnostic value of serum pepsinogen and anti-*Helicobacter pylori* IgG levels in patients with peptic ulcer

Wang XC

1214 Application of PDCA cycle in gastroenterology disinfection supply: Effect on nursing quality

Xie F, Liang Y, Guo SH

CASE REPORT

1218 Grade 2 neuroendocrine tumor of the colon: A case report and literature review

Han L, Cui K, Ou Y, Li S

APPENDIX I – V Instructions to authors
 I Calendar of meetings and events in 2017

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

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei Yang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital and Institute; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, 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, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date May 8, 2017

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS
 All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE
 Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
 Baishideng Publishing Group Inc
 7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
 Fax: +1-925-223-8242
 Telephone: +1-925-223-8243
 E-mail: wjgd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER
 Baishideng Publishing Group Inc
 7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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
 © 2017 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.

后DAA时代抗HCV治疗的现状及存在问题

张莹, 颜学兵

张莹, 颜学兵, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科 江苏省徐州市 221002

颜学兵, 教授, 主要从事病毒性肝炎的诊断、治疗及预防方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371867; 江苏省医学科技专项-新型临床诊疗技术攻关基金资助项目, No. BL2014033; 江苏省“科教兴卫”医学重点人才培养基金资助项目, No. RC2011117; 江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. 2011-WS-068.

作者贡献分布: 张莹负责述评; 颜学兵负责审校。

通讯作者: 颜学兵, 教授, 221002, 江苏省徐州市淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染性疾病科. yxbxuzhou@126.com

收稿日期: 2017-02-24

修回日期: 2017-03-22

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-05-08

Current situation and problems of anti-hepatitis C virus therapy in era of direct-acting antiviral agents

Ying Zhang, Xue-Bing Yan

Ying Zhang, Xue-Bing Yan, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371867; Jiangsu Provincial Special Medical Program, No. BL2014033; Jiangsu Provincial Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program, No. RC2011117; Jiangsu Provincial Six Talent Peaks Project, No. 2011-WS-068.

Correspondence to: Xue-Bing Yan, Professor, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. yxbxuzhou@126.com

Received: 2017-02-24

Revised: 2017-03-22

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-05-08

Abstract

In recent years, direct-acting antiviral agents (DAAs) have been widely used in clinical practice because of their advantages of high efficacy, ease of use, good tolerability, short duration, and high rate of clinical cure. Since many well-known pharmaceutical companies have been continuously developing DAAs, the listing and update of these drugs are speeding up. With the widespread use of DAAs and the update of guidelines, anti-hepatitis C virus (HCV) treatment has entered an era of oral drug therapy, in other words, the DAA era. However, there are many problems in the use of DAAs for treatment of HCV, so we should be cautious in using them.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis C virus; Chronic hepatitis C; Hepatocellular carcinoma; Direct-acting antiviral agents

Zhang Y, Yan XB. Current situation and problems of anti-hepatitis C virus therapy in era of direct-acting antiviral agents. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1135-1142 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1135.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1135>

摘要

近年来, 由于直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)具有高效、使用方

背景资料

研制针对抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)治疗的直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)一直是国外许多制药公司的热点, 现抗HCV的全口服药物治疗在许多国外地区已开始使用, 这改变了现有抗HCV的治疗方案, 提高了持续病毒学应答率。

同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院; 朱传武, 教授, 主任医师, 苏州市第五人民医院肝病科

■ 研发前沿

在国外DAA抗HCV的治疗得到普遍认可,但在我国尚没有一种DAA得到中国食品药品监督管理局的认证,如果对DAAs本身存在的问题及药物之间的相互作用了解不彻底,盲目使用将会对患者造成严重损失.

便、不良反应小、疗程短、临床治愈率高的优点,使其在临床的应用越来越广泛.许多著名的制药公司对其研究不断,其上市及更新的速度未减.随着DAA的广泛应用及指南更新,抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的治疗已经步入全口服药物时期,即已经步入后DAA时代.但在使用DAA抗HCV治疗过程中存在许多问题,使用时需谨慎.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 丙型肝炎病毒; 慢性丙型肝炎; 肝细胞癌; 直接抗病毒药物

核心提要: 抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的治疗已开始步入后直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)时代. DAAs在临床中的应用越来越广泛,但其所带来的问题不容忽视.本文旨在强调使用DAAs抗HCV治疗过程中所存在的问题做分析,希望引起重视.

张莹, 颜学兵. 后DAA时代抗HCV治疗的现状及存在问题. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1135-1142 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1135.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i13.1135>

0 引言

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是一个主要的全球健康问题,是引起肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、与肝脏相关的死亡的一个主要原因^[1,2].抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的治疗自然也成为一大热点问题.抗HCV的治疗主要经历了三个时期:2011年主要是长效干扰素联合利巴韦林(ribavirin, RBV),即PR方案;2011-2015年为PR+单个直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)和DAA的混合时代,2016年欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)已经完全步入全DAA的时代,不再建议采用PR治疗.DAAs已基本上市,抗HCV的治疗步入了后DAA时代.在后DAAs时代,如何根据不同的患者制定切实可行而且经济的治疗方案变得更为复杂.本文对抗HCV的治疗现状及趋势作一概述.

1 DAA的问世

DAAs具有高效、使用方便、不良反应小、

疗程短、临床治愈率高的优点^[3],尤其是为不能耐受PR治疗方案及特殊人群提供了治疗的选择.抗HCV治疗的DAAs更新迅速,可登录<http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/HCVDrugs.html>网站查看.2011年首个DAA上市,直至2015年Daclatasvir(DCV)上市后,将来以单个DAA药物形式上市可能性很小.2011年第1个DAA的药物Boceprevir(BOC)、随后上市的第2个药物Telaprevir(TVR),均于2015年终止上市,另外同年在日本还上市了Asunaprevir(ASV),这3个药物均是第一代NS3/4A的蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PI),针对基因型(genotype, GT)1/4 HCV感染的患者;2013年上市的Simeprevir(SMV),属于第二代的NS3/4A的PI,同年Gileads上市了针对HCV NS5B聚合酶抑制剂的核苷酸类似物Sofosbuvir(SOF),可用于所有GT的治疗;2015年上市了针对NS5A蛋白抑制剂的单药,刚上市时主要用于GT 3的治疗.实际上自DCV上市后,抗HCV的治疗已经步入到后DAA的时代.因为比较容易研制的针对HCV复制的DAA的靶点药物已经完全上市,抗HCV的DAA可以在原来研制的药物上加以改进或3个已知的靶点不同模式的组合^[4],即NS3/4A、NS5A和NS5B(核苷类似物+非核苷类似物).单药上市顺序为NS3/4A(PI)、NS5B(核苷酸类似物、非核苷酸类似物)、NS5A,因为NS3/4A及NS5B具有蛋白功能相对明确且有酶活性,所以他们的抑制剂研制相对容易,故他们的上市早于NS5A.目前已经上市三个靶点的单药如(按照其抗病毒的活性):NS3/4A的有ABT-493>Grazoprevir>Vedroprevir>ASV,而针对NS5A的有:ABT-530>Velpatasvir(VEL)>Ravidasvir>Elbasvir(ELB),但将来以单药上市的可能性极小,更不可能以突破性药物的形式上市.不同靶点药物的特点有:NS3/4A: -previr, NS5B: -buvir, 而NS5A以asvir结尾.

2 固定剂量复合制剂药物的现状及发展方向

现有的固定剂量复合制剂(fixed dosage combination, FDC)上市顺序如下:(1)Harvoni: SOF+LDV(400/90 mg), GT 1/4/5/6, 2014-10-10; (2)Virekira Pak: OBV+PTV+R+D SV(12.5/75/50/250 mg), GT 1/4, 2014-12-19; (3)Technivie: OBV+PTV+R(12.5/75/50/250 mg),

表 1 2014年EASL指南推荐不同GT抗HCV治疗方案

方案		疗程(wk)				
		GT 1	GT 4	GT 2	GT 3	GT 5/6
PR	SOF	12 ¹	12 ¹	12	12 ¹	12 ¹
	SMV	24-48	24-48	/	/	/
	DCV	24	24	/	/	/
SOF	RBV	24	24	12-20 ¹	24	24
	SMV ± RBV	12	12	/	/	/
	DCV ± RBV	12-24	12-24	/	12-24	/

¹为首选方案. EASL: 欧洲肝病学会; GT: 基因型; HCV: 丙型肝炎病毒.

GT 4, 2015-07-24; (4)M2: GZV+ELB(100/50 mg), GT 1/4, 2016-01-28; (5)Eplclusa: SOF+VEL(400/100 mg), 所有GT, 2016-06-28.

由于抗HCV的单药治疗效果不好, 且容易出现耐药, 所以采用了抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的理念鸡尾酒(cocktail)治疗方案. 目前三个靶点四大类药物: NS3/4A、NS5A、NS5B核苷类和NS5B非核苷类联合用于抗HCV的治疗, 理论上可以组合出11种治疗方案: 即(1)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+NS5A+NS5B(非核苷类); (3)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类); (4)NS3/4A+NS5B(核苷类+非核苷类); (5)NS3/4A+NS5B(核苷类); (6)NS3/4A+NS5B(非核苷类); (7)NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (8)NS5A+NS5B(核苷类); (9)NS5A+NS5B(非核苷类); (10)NS3/4A+NS5A; (11)NS5B核苷类+NS5B非核苷类.

可能由于针对NS5B的抑制剂的非核苷类似物效果不如核苷类似物, 故凡是其他2个靶点(NS3/4A、NS5A)联合NS5B的都是核苷类似物, 而没有非核苷类似物, 故理论上可以有8种组合, 即: (1)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+NS5A+NS5B(非核苷类); (3)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类); (4)NS3/4A+NS5B(核苷类+非核苷类); (5)NS3/4A+NS5B(核苷类); (6)NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (7)NS5A+NS5B(核苷类); (8)NS3/4A+NS5A.

目前已经上市的组合是4种: (1)NS3/4A+NS5A+NS5B(非核苷类)(如: Virekira Pak); (2)NS3/4A+NS5B(核苷类)(如: SOF+SMV);

(3)NS5A+NS5B(核苷类)(如: SOF+DCV、LDV+SOF); (4)NS3/4A+NS5A(如: Technivie). 而在研的组合有2种(将来可能上市): (1)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+NS5A+NS5B(核苷类). 而其他组合能否上市有待于观察有5种(上市的可能性不大): (1)NS3/4A+NS5B(核苷类+非核苷类); (2)NS3/4A+NS5B(非核苷类); (3)NS5A+NS5B(核苷类+非核苷类); (4)NS5A+NS5B(非核苷类); (5)NS5B(核苷类)+NS5B(非核苷类).

因为非核苷类似物的抗HCV效果不如核苷类似物, 因此以上组合在理论上, 上市的可能性不大, 但3个靶点的联合最早上市的是非核苷类似物的组合即Virekira Pak.

2014-2016年DAAs在EASL指南中运用及其变更: 由表1可知: 单个DAA的治疗主要为PR+NS3/4A(具体药物为: BOC、TVR和SMV), 但需注意的是, 含有NS3/4A靶点抑制剂的组合在肝功能失代偿期的患者中运用时要慎重. 而PR+NS5A的治疗方案也在2014年EASL指南中出现过. PR+SOF、SOF+RBV可用于HCV感染的不同GT患者的治疗. 除GT 2的患者首选的治疗方案是SOF+RBV治疗12-20 wk不等外, 余HCV感染的GT患者的首选治疗方案的选择均是PR+SOF治疗12 wk, 需注意在使用含有NS5B的核苷类似物SOF的治疗方案时在肾功能不全患者中要慎重.

由表2可知: PR+SOF仍可用于HCV感染的不同GT患者的治疗, 但不同的是, 该指南相比2014年指南增加了SOF+DCV用于所有GT患者的治疗, SOF+RBV仅用于GT 2患者的治疗, PR+NS5A的治疗方案不再使用. 对于首选的治疗方案与2014年EASL指南相同.

■ 相关报道

2014年后国外发布了6部关于抗HCV治疗的指南, 2016-10我国更新了HCV感染的诊治指南, 药物相关的说明书更新了多次, 可能发生的不良反应较多, 使用DAAs抗HCV治疗时应慎重.

创新盘点

抗HCV治疗的指南更新迅速, 建议在指南尚不明确的情况下, 慎重选择DAA抗HCV治疗. 本文比较全面地分析了现存DAA存在的问题及可能的未来发展方向.

表 2 2015年EASL指南推荐不同GT的抗HCV治疗方案

方案			疗程(wk)				
			GT 1	GT 4	GT 2	GT 3	GT 5/6
PR	SOF		12 ¹	12 ¹	12	12 ¹	12 ¹
	SMV		24-48	24-48	/	/	/
SOF	LDV	± RBV	8-24	12-24	/	/	24
		3D/r	12-24	/	/	/	/
SOF	SMV	± RBV	12-24	12-24	/	/	/
		DCV	12-24	12-24	12	12-24	12-24
SOF	+RBV		/	/	12-20 ¹	24	/
Viekirax	± RBV		/	12-24	/	/	/

¹为首选方案. EASL: 欧洲肝病学会; GT: 基因型; HCV: 丙型肝炎病毒.

表 3 2016年EASL指南推荐不同GT的治疗方案

方案			疗程(wk)					
			GT 1		GT 4	GT 2	GT 3	GT 5/6
			a	b				
± RBV	SOF	LDV	8-24	8-12 ¹	12-24	/	/	12-24
		VEL	12 ¹	12 ¹	12 ¹	12 ¹	12-24	12 ¹
		DCV	12-24	12 ¹	12-24	12 ¹	12-24	12-24
		SMV	/	/	12-24	/	/	/
Virekira Pak			12-24	8-12 ¹	/	/	/	/
		Technivie	/	?	12-24	/	/	/
		GZV+ELB	12-16	12 ¹	12-16	/	/	/

¹不加RBV. EASL: 欧洲肝病学会; GT: 基因型.

由表3可知: 2016年EASL指南淘汰了所有含PR治疗的方案, 不建议使用单一DAA, 建议至少使用含2个DAA的FDC或者3种药物联合抗HCV治疗. SOF+DCV、SOF+VEL可用于HCV感染的不同GT患者的治疗.

3 DAA抗HCV治疗存在的一些问题或困惑

3.1 指南更新迅速, 药物淘汰迅速, 尚没有提出一线治疗方案 2014年至今国外已经发布了6部关于抗HCV治疗的指南^[5-11], 2016-10我国也更新了HCV感染的诊治指南^[12]. 各种指南更新后我国学者也对抗HCV治疗的方案做了对比及分析^[13-16]. 无论指南更新多少, 尚没有指南指出一线的治疗方案选择.

3.2 药物的安全性 2016年药物相关的说明书更新了多次, 而上市后的药物多数是超说明书外的运用, 可能发生的不良反应较多, 如: 疲劳、乏力、恶心、贫血等, 甚至可引起肝衰竭^[17], 危及生命. 而且, DAA可与多种药物

发生相互作用, 即药物间相互作用(drug-drug Interactions, DDI), 表4对2015、2016年EASL指南的DDI做了比较.

3.3 与DAA相关的HCC 有数据^[18-20]表明: 使用DAA抗HCV的治疗的患者比未治疗的CHC患者而言, HCC的发生率降低, 但并不能完全清除. 第51届EASL年会指出: 因HCV感染而接受DAA治疗的患者中, 伴有HCC病史者出现HCC高复发率. 所以, 未来对接受DAA治疗的所有肝硬化患者均需进行密切监测.

3.4 与DAA有关的其他问题 (1)肾小球滤过率<30 mL/min•1.73 m²或者需要透析的患者使用DAA, 特别是使用含NS5B药物的组合治疗时, 其剂量及安全性尚不确定, 已有报道并发症的发生^[21-27]; (2)年龄<18岁、孕妇或者乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)/HCV共同感染的CHC患者使用DAA时的具体方案仍有待确定; (3)对于预存的耐药相关变异株的人群而言, 选择含另外靶点的DAA是可行的, 但若是

表 4 2015、2016年EASL指南DDI比较

年份	与HIV抗逆转录病毒药物	与非法娱乐药物	与降脂药物	与CNS药物	与心血管药物	与免疫抑制剂
2015年	20	11	11	19	17	7
2016年	16	11	11	21	19	7

EASL: 欧洲肝病学会; DDI: 药物间相互作用; HIV: 人类免疫缺陷病毒。

对多种DAAs均耐药的患者, 尚无明确的治疗方案; (4)失代偿期肝硬化或进展期肝病的CHC患者使用DAAs抗病毒治疗, 近期治疗效果及长期预后有待进一步评估; (5)在需要行肝移植的失代偿期肝硬化的患者是应先抗HCV, 再移植; 还是先移植, 再抗病毒, 学者看法不一; (6)现没有一种DAA通过了中国食品药品监督管理局的认证, 也就是说DAAs在中国使用是违法的; (7)使用DAAs抗HCV的新治疗方案的治疗成本是另一主要的问题^[28]。

3.5 HCV再感染 在成功治疗HCV后存在高风险的患者仍有再感染的可能, 特别是静脉吸毒者或男性同性恋者每年约为1%-8%^[29-35], 而无干扰素(interferon, IFN)的治疗方案可能会缓解再感染的可能性。就CHC患者使用DAAs治疗方案而言, 其再感染考虑以下两个原因, 首先, 由于疗程短, 治疗方便, 患者对该病认识不到位、不够重视, 以至于不能坚持遵医嘱规律服药^[36-40]; 其次, DAAs为特异性抗病毒药, 清除了主要病毒株及肝内病毒株, 对于肝外病毒作用效果如何尚不明确。所以, 为了最大限度地提高治疗效果, 不仅应该对患者反复强调再次感染的风险, 还应进行有关的HCV感染的宣教, 专科护理的帮助也是必不可少的^[41,42]。

3.6 HBV/HCV共感染时采用DAA抗HCV治疗后HBV的激活问题 HBV/HCV共感染的患者可依据单独HCV感染的患者的治疗方案进行治疗, 其持续病毒学应答率(sustained viral response rate, SVR)与单独HCV感染相似^[43,44]。但在抗HCV治疗过程中或是治疗结束后需严密监测HBV DNA变化情况, 因HCV清除后可能引起HBV活跃, 而且HBV再次活跃是不可预知的^[45]。这时建议患者需启用替诺福韦或恩替卡韦治疗HBV^[46]。

4 近两年EASL抗HCV治疗有几点明显改变

2015年EASL会议重点强调以下几点: (1)HCV感染患者的筛查; (2)CHC患者治疗开始的时

间、治疗方案的选择; (3)使用抗HCV药物时, DAAs与其他药物之间的相互作用; (4)特殊人群HCV感染患者的治疗方案选择。然而该指南并未指出标准化治疗方案或者一线治疗方案。

2016年EASL指南相对于2015年EASL指南对抗HCV的治疗做出了很大改动, 具体表现在以下几点: (1)由于DAAs使用过程中的各种优点, HCV感染的任何GT患者, 均不再推荐使用含有IFN的治疗方案, 采用全口服药物治疗; (2)抗HCV治疗过程中, 不建议使用单一DAA, 建议至少使用2个DAA的FDC或者三种药物联合抗HCV, 这再次强调DAA快速应答的重要性; (3)该指南新增2个药物: M2治疗GT 1/4及SOF+VEL治疗所有GT, 除去了SOF+RBV治疗GT 2/3及SOF+SMV治疗GT 1; (4)药物之间的相互作用也做了部分调整, 增加一部分药物之间的相互作用, 如DAAs与抗HIV的药物增加了地达诺新, 同时2015年EASL指南中SOF/LDV与降血脂的吉非罗特之间使用时需调整药物剂量使用, 而2016年EASL指南中SOF/LDV与该药物共同使用时不需调整药物剂量等; (5)该指南首次重点强调HCV感染需行肝移植的患者治疗的具体选择。2016年EASL指南仍没有提出标准化治疗方案或者一线治疗方案。

需注意的是, 在使用DAAs抗HCV治疗过程中, 不会根据HCV RNA的定量结果而改变治疗方案, 因此治疗过程中无需检测HCV RNA, 可在治疗结束时行HCV RNA的定量检测, 根据检查结果明确治疗效果。若治疗结束时, HCV RNA仍可见, 需使用三联DAAs抗病毒治疗, 更有甚可加用DAAs联合IFN治疗; 若治疗结束时HCV RNA不可测, 则需定期随诊检测HCV RNA, 特别是在治疗前、治疗结束后12或24 wk, 而且每次检测最好在同一实验室、使用同种方法检测更有意义^[47-49]。但在不能使用HCV RNA检测技术的国家, 仍使用HCV抗体来明确HCV感染, 这缺少一定根据, 因其在疗程结束后HCV RNA

应用要点

本文对现存的抗HCV治疗的DAAs在使用时可能存在的问题做了分析, 并对抗HCV治疗的未来发展方向做了简明的分析, 引起临床使用时的重视。

同行评价

本文比较详尽地综述了抗HCV治疗的DAA的研究进展, 推荐的治疗方案及其更新, 存在的问题以及未来DAA方案开发的方向, 使临床专业人员能够系统地研究DAA目前的研发现状和临床应用状况, 对指导临床应用DAA具有很好的参考价值。

阴性的情况下, 仍可持续存在, 仅在部分患者中出现抗体消失^[50,51]。

5 未来理想的抗HCV的治疗方案或DAA最佳方案

(1)一种治疗方案适用于所有人群; (2)起初采用比较重的治疗方案; (3)不含RBV的治疗方案; (4)无NS3/4A PI的增敏剂的治疗方案; (5)治疗前不需要检测GT的治疗方案; (6)非特异性治疗(PR治疗方案)+特异性治疗(DAA+RBV)联合使用。

我国已经有学者对PR+DAA+RBV的治疗方案做了研究, 该研究使用danoprevir/r(125/100 mg)一天两次联合Peg a-2a+RBV治疗GT 1 HCV感染的患者, 肝硬化患者治疗24 wk, 无肝硬化的患者治疗12 wk, 其SVR均达90%以上^[52]。由此可见, 非特异性治疗(PR治疗方案)+特异性治疗(DAA+RBV)联合使用未来发展前景较好。

6 结论

基于以上多种因素, 在我国如能采用PR的正规治疗, SVR可以达到70%以上, 故建议对于新的指南在还没有十分明确及部分药物的不良反应及DDI尚不明朗的情况下, 身处后DAA时代, 如何更合理的选择及运用抗HCV的治疗方案, 使患者的利益最优化, 还需要进一步深入研究, 千万不要盲目跟进。

7 参考文献

- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61: S45-S57 [PMID: 25086286 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027]
- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-1342 [PMID: 23172780 DOI: 10.1002/hep.26141]
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, Subramanian GM, An D, Svarovskaia E, Hyland RH, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Pound D, Fried MW. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879-1888 [PMID: 24720702 DOI: 10.1056/NEJMoa1402355]
- Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-

- free combinations. *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 69-78 [PMID: 24373081 DOI: 10.1111/liv.12423]
- American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2014 (EB/OL). Available from: <http://www.hcvguidelines.org/printpdf/75>
- WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection (EB/OL). Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en>
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420 [PMID: 24331294 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003]
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 2014; 61: 373-395 [PMID: 24818984 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.001]
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236 [PMID: 25911336 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025]
- European Association for the Study of the Liver. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSAs recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-954 [PMID: 26111063 DOI: 10.1002/hep.27950]
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66: 153-194 [PMID: 27667367 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001]
- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1961-1979
- 戴明佳, 方圆, 李春杨, 颜学兵. 欧洲肝病学会最新HCV治疗指南解读及分析. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2015; 9: 126-129
- 戴明佳, 颜学兵. 2014年IDSA及ASLID联合发布抗HCV治疗指南解读. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2015; 9: 442-446
- 戴明佳, 颜学兵. 欧美2014年版抗HCV治疗指南比较分析. *国际流行病学传染病学杂志* 2015; 42: 76-79
- 戴明佳, 颜学兵. 2014年与2015年欧洲肝病学会抗HCV治疗指南比较. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1595-1598
- United States Food and Drug Administration Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie. [Press release]. 22 October 2015. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm>
- Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 57: 964-973 [PMID: 22991257 DOI: 10.1002/hep.26087]
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP,

- de Knecht RJ, Hansen BE, Janssen HL. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593 [PMID: 23268517 DOI: 10.1001/jama.2012.144878]
- 20 Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, Aghemo A, Cabibbo G, Viganò M, Boccaccio V, Craxi A, Colombo M, Maisonneuve P. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* 2016; 64: 1217-1223 [PMID: 27059129 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.034]
- 21 Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C, Izzedine H, Plaisier A, Fontaine H, Costopoulos M, Le Garff-Tavernier M, Hezode C, Pol S, Musset L, Poynard T, Cacoub P. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1777-1782 [PMID: 26567178 DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208339]
- 22 Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, Steele D, Thiim M, Williams WW, Hashemi N, Kim AY, Thadhani R, Chung RT. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* 2016; 63: 408-417 [PMID: 26474537 DOI: 10.1002/hep.28297]
- 23 Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, Roth D, Schiff E, O'Brien C, Martin P. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2015; 63: 763-765 [PMID: 26095179 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.004]
- 24 Bhamidimarri KR, Martin P. Finally, safe and effective treatment options for hepatitis C in hemodialysis patients. *J Hepatol* 2016; 65: 7-10 [PMID: 27072190 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.003]
- 25 Hundemer GL, Sise ME, Wisocky J, Ufere N, Friedman LS, Corey KE, Chung RT. Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 924-929 [PMID: 26365684 DOI: 10.3109/23744235.2015.1078908]
- 26 Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, Pham EA, Wang U, Luong H, Kumari R, Daugherty TJ, Higgins JP, Younossi ZM, Kim WR, Glenn JS, Ahmed A. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 275-278 [PMID: 25641426 DOI: 10.1111/tid.12348]
- 27 Wanchoo R, Thakkar J, Schwartz D, Jhaveri KD. Harvoni (Ledipasvir With Sofosbuvir)-Induced Renal Injury. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 148-149 [PMID: 26785666 DOI: 10.1038/ajg.2015.391]
- 28 Andrieux-Meyer I, Cohn J, de Araújo ES, Hamid SS. Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-acting drugs. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e676-e677 [PMID: 26475012 DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00156-4]
- 29 Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1540-1543 [PMID: 15546094 DOI: 10.1086/425361]
- 30 Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, Kim M, Shen H, Monto A. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008; 93: 148-154 [PMID: 17977668 DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2007.09.011]
- 31 Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 5: S336-S338 [PMID: 15768344 DOI: 10.1086/427449]
- 32 Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, Gallagher L, Kraiden M, Dore GJ, Duncan F, Conway B. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1281-1284 [PMID: 20594256 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06238.x]
- 33 Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, Rawlinson W, Kaldor J, Lloyd A, Hellard M, Dore GJ, White PA. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012; 55: 1058-1069 [PMID: 22031335 DOI: 10.1002/hep.24754]
- 34 Darke S, Kaye S, Duflo J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* 2006; 101: 1771-1777 [PMID: 17156176 DOI: 10.1111/j.1360-0443.2006.01601]
- 35 Grebely J, Raffa JD, Lai C, Kerr T, Fischer B, Kraiden M, Dore GJ, Tyndall MW. Impact of hepatitis C virus infection on all-cause and liver-related mortality in a large community-based cohort of inner city residents. *J Viral Hepat* 2011; 18: 32-41 [PMID: 20196806 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01279.x]
- 36 Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther* 2005; 22: 313-356 [PMID: 16418141 DOI: 10.1007/BF02850081]
- 37 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497 [PMID: 16079372 DOI: 10.1056/NEJMra050100]
- 38 Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 304-314 [PMID: 21389250 DOI: 10.4065/mcp.2010.0575]
- 39 Perrillo RP, Marcellin P. Effect of newer oral antiviral agents on future therapy of chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010; 15: 13-22 [PMID: 20167987 DOI: 10.3851/IMP1482]
- 40 Lehane E, McCarthy G. An examination of the intentional and unintentional aspects of medication non-adherence in patients diagnosed with hypertension. *J Clin Nurs* 2007; 16: 698-706 [PMID: 17402951 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2005.01538.x]
- 41 Alavian SM, Aalaei-Andabali SH. Education by a nurse increases the adherence to therapy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 203; author reply 203 [PMID: 21839708 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.004]
- 42 Rodis JL, Kibbe P. Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with

- hepatitis C virus receiving combination therapy. *Gastroenterol Nurs* 2010; 33: 368-373 [PMID: 20890160 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181f443cb]
- 43 Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 919-928 [PMID: 20166841 DOI: 10.1517/14656561003637659]
- 44 Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, Spengler U, Gruengreiff K, Kaeser T, Schuchmann M, Bergk A, Forestier N, Deterding K, Manns MP, Trautwein C. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008; 49: 688-694 [PMID: 18490077 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.028]
- 45 Potthoff A, Berg T, Wedemeyer H. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1487-1490 [PMID: 19900055 DOI: 10.3109/00365520903329585]
- 46 Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18: 2277-2284 [PMID: 15577540 DOI: 10.1097/00002030-200411190-00008]
- 47 Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007; 46: 22-31 [PMID: 17525931 DOI: 10.1002/hep.21656]
- 48 Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, Zeuzem S. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol* 2010; 52: 832-838 [PMID: 20385421 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.030]
- 49 Vermehren J, Kau A, Gärtner BC, Göbel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3880-3891 [PMID: 18799708 DOI: 10.1128/JCM.00755-08]
- 50 Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 1031-1048 [PMID: 19187865 DOI: 10.1016/j.bpg.2008.11.004]
- 51 Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 1: S43-S48 [PMID: 22715213 DOI: 10.1093/cid/cis368]
- 52 Kao JH, Tung SY, Lee Y, Thongsawat S, Tanwandee T, Sheen IS, Wu JJ, Li H, Brennan BJ, Zhou J, Le Pogam S, Najera I, Thommes JA, Hill G. Ritonavir-boosted danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in Asian chronic hepatitis C patients with or without cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1757-1765 [PMID: 26992248 DOI: 10.1111/jgh.13374]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

乳腺癌肝转移治疗现状及射频消融的应用及前景

白秀梅, 杨薇, 严昆

白秀梅, 杨薇, 严昆, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 北京市 100142

杨薇, 副教授, 主任医师, 主要从事肿瘤等疾病的早期诊疗, 以“影像引导微创治疗肝癌的优化治疗方案”为研究主线, 对超声诊断、纳米载体抗肿瘤药物提高肿瘤热消融疗效的机制及临床应用方面进行的系列研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81471768; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7152031; 首都临床特色应用研究基金资助项目, No. Z161100000516061.

作者贡献分布: 本文由白秀梅进行文献检索及分析; 杨薇与严昆审核完成。

通讯作者: 杨薇, 副教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科; 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室. 13681408183@163.com
电话: 010-88196141

收稿日期: 2017-02-14
修回日期: 2017-03-17
接受日期: 2017-04-05
在线出版日期: 2017-05-08

Role of radiofrequency ablation in treatment of breast cancer liver metastases

Xiu-Mei Bai, Wei Yang, Kun Yan

Xiu-Mei Bai, Wei Yang, Kun Yan, Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital and Institute; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81471768; Natural Science Foundation of Beijing Municipality, No. 7152031; Capital Characteristic Clinical Application Foundation, No. Z161100000516061.

Correspondence to: Wei Yang, Associate Professor,

Chief Physician, Department of Ultrasound, Peking University Cancer Hospital and Institute; Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. 13681408183@163.com

Received: 2017-02-14
Revised: 2017-03-17
Accepted: 2017-04-05
Published online: 2017-05-08

Abstract

Breast cancer is a malignant tumor with the highest morbidity and mortality for women. The predilection sites for metastasis of breast cancer include the bone, lung, and liver. Over half of breast cancer patients diagnosed with a metastatic disease develop breast cancer liver metastases (BCLM). Once liver metastasis occurs, the treatment will become very difficult. This review discusses the local control of BCLM using radiofrequency ablation (RFA) and evaluates the role of RFA in the treatment of BCLM.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Breast cancer; Liver metastases; Radiofrequency ablation; Current status; Prospect

Bai XM, Yang W, Yan K. Role of radiofrequency ablation in treatment of breast cancer liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1143-1149
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1143.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1143>

摘要

乳腺癌是女性发病率和死亡率最高的恶

背景资料

乳腺癌是女性最好发的恶性肿瘤, 晚期乳腺癌易发生其他器官转移。近年来, 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)因其具有安全性、对肝功能损伤小等优点已被广泛应用于治疗肝脏肿瘤, 对于符合RFA治疗适应证的乳腺癌肝转移(breast cancer liver metastases, BCLM)患者, RFA治疗是一种安全有效的治疗手段。

同行评议者

范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科; 关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科; 李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科; 向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院

■ 研究前沿

随着RFA技术的进步, 为RFA治疗BCLM提供了更多机会. 其中BCLM的疾病进展迅猛, 治疗后容易复发成为研究重点.

性肿瘤. 乳腺癌晚期常发生转移, 好发转移部位依次为骨、肺、肝等. 近年来, 虽然乳腺癌肝转移(breast cancer liver metastases, BCLM)治疗成功率逐渐提高, 但是BCLM的预后仍然较差. 目前, BCLM的治疗方式尚未成熟, 主要以手术切除、化疗、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗、肝动脉栓塞灌注化疗等为主. 本文回顾分析了国内外有关治疗BCLM治疗的文献, 其中重点关注BCLM局部治疗中的RFA治疗, 分析RFA治疗BCLM的应用及前景.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乳腺癌; 肝转移; 射频消融; 治疗现状; 前景

核心提要: 乳腺癌肝转移(breast cancer liver metastases, BCLM)的治疗方式主要是手术切除、化疗、肝动脉栓塞灌注化疗、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)等. 目前对于乳腺癌出现肝转移的治疗尚无较好的手段进行干预. 本文旨在分析当前RFA治疗BCLM的现状 & 前景.

白秀梅, 杨薇, 严昆. 乳腺癌肝转移治疗现状及射频消融的应用及前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1143-1149 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1143.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1143>

0 引言

乳腺癌是威胁女性生命健康最常见的恶性肿瘤^[1]. 乳腺癌晚期存在多系统性转移, 据报道乳腺癌的病理类型预示了好发的转移器官, 基底样和HER-2阳性的乳腺癌转移灶好发于骨、肺、肝、中枢神经系统等^[2-5]. 肝脏是仅次于肺、骨的第3位乳腺癌远处转移好发部位, 只局限转移到肝脏的病例大约占乳腺癌转移的5%-18%^[6-8]. 近年来, 虽然肿瘤的整体治疗水平不断提高, 然而乳腺癌肝转移(breast cancer liver metastases, BCLM)的发病率及死亡率在某些国家仍呈上升趋势^[9-11]. BCLM患者如果不进行积极治疗, 预后很差, 中位生存期只有4-8 mo^[12]. 因此, 乳腺癌一旦发生肝转移, 临床需要积极有效的治疗手段.

本文通过使用PubMed、CNKI等数据库, 检索近二十年中英文文献, 分析及总结BCLM射频消融(radiofrequency ablation, RFA)的疗

效及前景.

1 乳腺癌肝转移的特点

王佳玉等^[13]报道BCLM的无病生存期(原发肿瘤手术后至肿瘤复发或转移的时间)较短、转移灶多发、易伴随或继发其他器官的转移等特点, 部分患者有谷丙转氨酶和癌胚抗原的异常. 该研究纳入152例乳腺癌首发肝转移的患者, 中位无病生存期仅21 mo, 129例患者为多发肝转移瘤. 肝转移合并其他器官转移者76例, 其中32例合并多个器官转移, 肝转移后继发其他器官转移者59例. BCLM的特点总结如下: (1)早期病灶隐匿, 不表现任何临床症状. 随着病情进展, 当患者出现发热、乏力、纳差、腹胀、体质量下降和肝功能受损等表现时, 提示肝转移病灶已较严重. 当出现腹水、黄疸、肝脏肿大等临床症状和体征时已属晚期, 常难以控制^[14]. 因此, 对于诊断明确的乳腺癌及综合治疗后的随访期应常规检查肝脏, 以便早期确诊肝转移及时进行干预治疗; (2)与其他部位转移相比, BCLM对化疗、内分泌等全身治疗的反应较差, 生存时间一般短于常见的其他部位转移(如软组织、骨、肺及胸膜转移), 是重要的预后不良因素之一. 同时乳腺癌的激素受体状态也与预后相关^[15]. 所以, 早诊断、早治疗BCLM至关重要.

2 乳腺癌肝转移治疗的现状

BCLM治疗方式主要分为两类: 全身治疗与局部治疗. 全身治疗包括化疗、内分泌治疗、生物治疗等; 局部治疗包括手术切除、立体定位放疗、RFA等. 据中国进展期乳腺癌共识指南指出^[16], 目前亟需前瞻性、随机对照临床试验来评价BCLM局部治疗的价值. 肝转移病灶的局部治疗能够延长患者生存时间缺乏随机对照临床试验的数据证明. 目前, 局部治疗仅适用于身体状况好、转移部位局限于肝脏且全身治疗效果好的患者. 李杰等^[17]探讨了163例BCLM患者的临床特点、治疗情况以及预后. 其中35.6%的患者行手术、消融或肝动脉栓塞灌注化疗等局部治疗, 获得局部治疗的患者生存期明显延长, 中位生存时间为33.0 mo, 而未能局部治疗组中位生存时间仅为26.4 mo. 总之, 局部治疗可能有助于延长BCLM患者的生存率.

2.1 化疗 BCLM对常规化疗药物不敏感, 治疗

效果不佳. 张同军等^[18]报道指出, 单纯进行全身化疗1、2、3年生存率仅为31.8%、13.6%、3.1%. Pentheroudakis等^[19]研究表明单纯接受化疗的BCLM患者的中位生存时间为22-27 mo. 陈云兰等^[20]研究多西紫杉醇联合卡培他滨治疗BCLM, 纳入39例患者, 共化疗230周期, 中位数6周期(4-8周期). 4周期化疗后完全缓解0例, 部分缓解20例(51.3%), 病变稳定14例(35.9%), 病变进展5例(12.8%), 有效率51.3%, 临床获益率87.2%. 13例(33.3%)6-8周期化疗后序贯卡培他滨单药维持, 维持2-18周期, 至疾病进展时间为2.8-36.5 mo, 中位为5 mo; 其中13例多西他赛联合希罗达序贯卡培他滨者疾病进展时间4-35 mo, 中位为13 mo. 因此, 单独化疗控制BCLM的进展较为困难.

2.2 手术切除 手术切除是治疗BCLM首选的方式^[21-24]. Grondona等^[25]报道了36例手术切除BCLM患者, 术前均进行了化疗, 平均病灶数目1.8个, 伴随肝外转移占22.2%, 原发乳腺癌至肝转移发生间期为44 mo. 手术适应证为转移灶数目 ≤ 5 个, 无肝外转移或者肝外转移控制良好者. 术后并发症为30.5%, 术后中位总生存期为55.2 mo, 1年、3年、5年生存率分别为100.0%、84.0%、61.6%. 另外, Kostov等^[26]报道, 42例BCLM患者接受了肝转移灶切除术, 术前均进行了化疗. 术后切缘阴性为83.3%, 术后并发症为35.7%. 术后90 d内死亡3例, 余39例患者的无瘤生存期和总生存期为29.4 mo和43.0 mo. 1、3、5年生存率为84.6%、64.1%和38.5%; 术后肝内复发率为41.0%, 复发后的患者平均生存期仅为8.6 mo. Bergenfeldt等^[15]回顾了1999-2010年的32个研究, 总结出手术切除BCLM可以改善生存期, 术后中位生存时间为20-67 mo, 5年存活率为21%-61%. Charalampoudis等^[27]回顾了36个研究, 术后中位总生存期为41 mo, 结论为对符合手术切除标准的患者, 手术切除可有效提高生存率. 总之, 目前手术切除BCLM的研究多为小样本回顾性研究, 以临床疗效观察和手术方式改良的探索为主, 且手术并发症发生率较高, 因此, 仍然需要总结规划手术治疗的适应证、手术方式的确定, 达成共识.

2.3 肝动脉栓塞灌注化疗 刘凌晓等^[28]应用肝动脉栓塞灌注化疗治疗68例BCLM, 这68例行乳腺癌术后到出现肝转移间隔时间, 中位

是29 mo. 单发转移5例(7.4%), 多发转移63例(92.6%). 肝转移患者分别行1-9次介入治疗, 总体有效率为54.4%, 中位生存期14 mo, 6 mo、1、2年总生存率分别为92.6%、55.9%、17.0%. 不良反应主要为骨髓抑制、胃肠道反应、发热、肝区疼痛和肝肾功能指标一过性升高. 全组无严重不良反应发生. 研究提示肝动脉化疗栓塞具有易于选择栓塞供肿瘤动脉, 局部血药浓度高, 全身不良反应小等优点. 肝动脉栓塞灌注化疗虽然可提高对肝转移的局部控制率和有效率, 但治疗的彻底性不理想, 并且容易出现肝内、外新的转移灶.

2.4 射频消融 随着肝肿瘤RFA技术的发展, 近十几年广泛应用于原发性肝癌及结直肠癌肝转移治疗^[29-31]. 然而临床上尚未广泛使用RFA治疗BCLM, 其适应证及疗效仍有争议, 尚需大量研究探讨和制定BCLM的治疗方案. Kümler^[32]报道了BCLM RFA治疗效果, 纳入标准是: (1)经病理确诊的BCLM患者; (2)病灶数目 ≤ 6 个; (3)肿瘤大小 ≤ 5 cm; (4)无肝外转移者或肝外转移灶稳定至少6 mo的患者(肝外转移部位不超过2处). 纳入32例患者, 总计52次射频治疗, 1、2、3年的生存率为87%、68%、48%, 总生存期平均33.5 mo, 无瘤生存期为45 mo. Meloni等^[33]研究报道, 射频治疗52个BCLM病例共计87个病灶, 初次完全灭活率达95%. 从确诊肝转移开始计算, 5年生存率达到27%. Vogl等^[34]回顾了50个研究, 分析总结了三类热消融的疗效, RFA的中位生存期为10.9-60.0 mo. 而Sofocleous等^[35]的研究表明RFA治疗BCLM, 5年生存率达30%, 无瘤生存期47 mo.

Andrea等^[36]报道45例87个BCLM病灶RFA结果, < 30 mm的病灶完全消融可达81%(48/59); > 30 mm的病灶, 完全消融只有43%(6/14), 治疗后一年的无瘤生存率具有统计学差异. 提示转移瘤的大小(阈值3 cm)是影响预后的重要因素之一. Meloni等^[33]的研究也表明, 肿瘤直径 ≥ 2.5 cm比直径 < 2.5 cm的患者预后差(风险比率为2.1). 因此, 肝转移瘤的大小影响RFA的治疗效果.

Duan等^[37]对BCLM RFA疗效进行单因素分析, 入组123例患者, 乳腺癌发生肝转移的进展间期 < 24 mo的患者预后差, 提示肝转移时间对预后的影响.

■ 相关报道

以往的相关述评大多数是探讨肝癌、结直肠癌肝转移RFA治疗的概况或者是关于二者的疗效分析. 本文重点关注了BCLM RFA治疗的现状以及前景.

应用要点

近年来RFA治疗广泛应用于肝肿瘤的治疗, 随着消融技术的发展, 对比当前首选的手术切除方式, RFA治疗BCLM可能更有效、更安全。

刘瑞磊等^[38]的研究显示, 15例BCLM患者分为RFA+化疗组(9例)和手术+化疗组(6例)。消融组肝癌病灶17个, 直径中位数为2.8 cm (1.5-4.0 cm)。手术组肝癌病灶10个, 病灶直径3.3 cm(1.0-5.0 cm)。结果显示消融组平均治疗时间为26 min±5 min, 明显短于手术组的151 min±27 min。消融组无术中输血情况, 手术组术中输血3例。手术组肿瘤灭活率为100%, 消融组一次未完全灭活的病灶经多次RFA实现完全灭活, 可获得与手术组一致的肿瘤灭活率。消融组术后住院时间为6 d±2 d, 明显短于手术组的11 d±5 d。消融组术后并发症发生率为4/9, 明显低于手术组的5/6。消融组和手术组的中位生存时间分别为33、23 mo, 1、2、5年累积生存率为88.9%、66.7%、22.2%和82.3%、50.0%、0.0%。徐娟等^[39]也研究了RFA联合化疗治疗BCLM的临床效果, 入组89例, 观察组($n = 44$)采用RFA术联合化疗进行治疗, 对照组($n = 45$)采用常规手术联合术后化疗进行治疗, 对照组患者手术耗时及术后住院时间均显著长于观察组; 对照组患者并发症发生率显著高于观察组。观察组1、3、5年的生存率分别为97.72%、54.54%、20.45%; 对照组1、3、5年的生存率分别为77.78%、44.4%、0.0%。所以RFA联合化学治疗BCLM能提高患者生存率, 且具有手术时间短、术后并发症发生率低、术后住院时间短的优势。

Martinez等^[40]研究了20例BCLM, 行肝局部切除术、活检或RFA治疗后平均随访39 mo, 中位生存期32 mo, 观察得出了RFA、解剖性肝切除治疗BCLM较非解剖性肝切除BCLM生存期明显提高(分别为46、25 mo), 总结出原发病灶ER阳性、肝转移病灶ER阳性和Her-2阳性, 可能通过根治性切除或者RFA肝转移病灶获益。由此可知, 原发乳腺癌的ER受体阳性以及BCLM的ER、Her-2受体阳性者, 进行积极的RFA治疗或者手术切除可能获得生存效益, 生存期得以延长。

Meloni等^[33]的研究结果显示, RFA的并发症为4%, 虽然接近10%的患者有胸腔积液, 但均无需治疗。Jakobs等^[41]报道了43个病例共计111个治疗病灶中, 并发症3例, 分别为2例出血, 1例胆管损伤。同样, Veltri等^[36]的研究中发生9/87(病灶)不良反应, 而较严重并发症(局部疼痛、出血、感染、腹水等)只有2/87, 即2.3%。因此可

见, RFA治疗BCLM并发症的发生率较低。

总之, RFA治疗BCLM的生存期优于化疗及血管介入治疗。根据目前的小样本病例报道, 射频与手术治疗相比, 疗效差别不大且并发症发生率明显低于手术治疗。但是RFA仍有一定局限性, 对于大肿瘤、临近血管或者其他重要脏器, 无法达到完全消融, 只能姑息减瘤治疗。因此, 目前手术切除仍为首选治疗方式, RFA由于安全、有效, 可重复性治疗, 可作为无法手术切除患者的替代治疗手段。

2.5 RFA在BCLM综合治疗中的应用 单独RFA治疗局限性较大, 较难控制肿瘤进展, 尤其是多发肝内转移或者伴有肝外转移的患者。Taşçi等^[42]进行腹腔镜下RFA与全身系统治疗比较, 腹腔镜下RFA组的总生存期(从确诊肝转移开始)为47 mo, 5年生存率为29%; 系统治疗组总生存期为9 mo、5年生存率为0%。张鹏等^[43]的研究探讨了6例RFA联合化疗对BCLM的治疗效果, 随访时间为9-48 mo(中位15 mo), 肿瘤局部复发1例, 全部患者存活, 中位无瘤生存时间为18 mo。当前也有研究^[44,45]表明射频联合化疗是最具有潜力治疗BCLM的方法。

总之, 只进行全身系统治疗而无RFA治疗BCLM的效果不佳; 而RFA联合化疗治疗BCLM与单独射频相比较, 可能具有一定的优势, 仍然需要大样本的临床研究验证总结出较合理、恰当的方式进行治疗。

3 展望

Kim等^[46]观察并总结了RFA作为一线治疗肝细胞癌的十年生存情况, 分析预后因素, 得出5年、10年生存率分别为59.7%、32.3%。据2016版结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南^[47]指出, RFA治疗结直肠癌肝转移使用方便, 安全性好, 且能高效灭活肝转移灶的肿瘤细胞。因此, RFA也可能成为治疗BCLM的重要手段。

目前中国女性乳腺癌发病率和死亡率在全球处于比较低的水平, 但呈迅速增长的趋势, 尤其是农村地区近10年来上升趋势明显^[48], 意味着晚期乳腺癌的人数也在上升, BCLM的控制以及治疗均面临挑战。而当前仍以控制疾病进展、以最小代价尽可能缓解症状、改善患者生活质量为主要治疗目标。晚期乳腺癌较常采用的治疗方法是全身化疗和内分泌治疗^[49], 获得手术切除或者RFA治疗机会进行积极治

疗. 现有的研究表明, 单独使用RFA治疗仅作为化疗无效后的治疗选择或肝转移灶手术后复发的治疗. 而BCLM的诊断和综合治疗尚无相应的指南来指导, 手术切除治疗是目前应用最广泛的方法. 由于BCLM预后差, 尤其是三阴性的乳腺癌^[50], 三阴乳腺癌患者往往比较年轻, 在诊断时原发肿瘤较大, 腋窝淋巴结阳性者较多, 分期较晚, 且三阴性乳腺癌好发转移到肺与肝脏, 治疗相对困难, 全身治疗或者局部治疗均无较好的效果. 与其他治疗方式相比, RFA在治疗BCLM中可有效提高患者(符合射频治疗标准)的生存期, 减少并发症, 延长肿瘤进展时间. RFA联合化疗或联合手术切除治疗BCLM可能取得较好的效果, 但仍存有争议, 需要更多的临床研究证实RFA联合其他治疗方式对BCLM患者的生存获益.

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, Foekens JA, Martens JW. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008; 68: 3108-3114 [PMID: 18451135 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5644]
- 3 Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008; 113: 2638-2645 [PMID: 18833576 DOI: 10.1002/cncr.23930]
- 4 Rodríguez-Pinilla SM, Sarrió D, Honrado E, Hardisson D, Calero F, Benitez J, Palacios J. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1533-1539 [PMID: 16533778 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2281]
- 5 Gao D, Du J, Cong L, Liu Q. Risk factors for initial lung metastasis from breast invasive ductal carcinoma in stages I-III of operable patients. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 97-104 [PMID: 19052036 DOI: 10.1093/jjco/hyn133]
- 6 Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991; 84: 714-716 [PMID: 1774744]
- 7 Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Smith TL, Fraschini G. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1987; 5: 773-782 [PMID: 3106583 DOI: 10.1200/JCO.1987.5.5.773]
- 8 Atalay G, Biganzoli L, Renard F, Paridaens R, Cufer T, Coleman R, Calvert AH, Gamucci T, Minisini A, Therasse P, Piccart MJ. Clinical outcome of breast cancer patients with liver

- metastases alone in the anthracycline-taxane era: a retrospective analysis of two prospective, randomised metastatic breast cancer trials. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2439-2449 [PMID: 14602130 DOI: 10.1016/S0959-8049(03)00601-4]
- 9 Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 405-412 [PMID: 15737977 DOI: 10.1093/ije/dyh414]
 - 10 DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1495-1506 [PMID: 26359465 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535]
 - 11 Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-1907 [PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437]
 - 12 Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006; 244: 897-907; discussion 907-908 [PMID: 17122615 DOI: 10.1097/01.sla.0000246847.02058.1b]
 - 13 王佳玉, 徐兵河, 田丽军, 王燕. 乳腺癌肝转移的临床病程与预后分析. *中华肿瘤杂志* 2006; 28: 612-616
 - 14 姜军, 柴凡. 乳腺癌肝转移临床特点及外科治疗. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 1017-1019
 - 15 Bergenfeldt M, Jensen BV, Skjoldbye B, Nielsen D. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases--a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 549-557 [PMID: 21605957 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.04.013]
 - 16 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国进展期乳腺癌共识指南(CABC2015). *癌症进展* 2015; 13: 223-245
 - 17 李杰, 徐向东, 邵楠, 林颖, 李晓曦, 王深明, 吕伟明. 163例乳腺癌肝脏转移临床资料和预后因素分析. *岭南现代临床外科* 2016; 16: 574-579
 - 18 张同军, 薛栋, 成丕光, 相亭海, 巩本刚. 乳腺癌肝转移的不同治疗方法比较. *中国医药* 2011; 6: 721-723
 - 19 Pentheroudakis G, Fountzilias G, Bafaloukos D, Koutsoukou V, Pectasides D, Skarlos D, Samantas E, Kalofonos HP, Gogas H, Pavlidis N. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97: 237-244 [PMID: 16322882 DOI: 10.1007/s10549-005-9117-4]
 - 20 陈云兰, 赵金奇. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗乳腺癌肝转移的临床观察. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 2082-2084
 - 21 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
 - 22 Ruiterkamp J, Ernst MF. The role of surgery in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47 Suppl 3: S6-S22 [PMID: 21944030 DOI: 10.1016/S0959-8049(11)70142-3]
 - 23 Iwata H. Future treatment strategies for metastatic breast cancer: curable or incurable? *Breast Cancer*

■名词解释

三阴性乳腺癌: 孕激素受体、雌激素受体和人类表皮生长因子受体-2均为阴性的乳腺癌; 解剖性肝切除术: 关键是解剖出进入肝段的肝蒂和出肝静脉, 分别予以结扎然后切除肝段; 非解剖性肝切除术: 完整切除肿瘤不考虑肝内解剖, 一般要求切缘(肝切除时肝断面至肿瘤边缘的最近距离)至少1.0 cm.

同行评价

本文分析了RFA治疗BCLM的现状 & 前景, 对临床应用有较好的指导价值。

- 2012; 19: 200-205 [PMID: 21491123 DOI: 10.1007/s12282-011-0267-4]
- 24 Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, Costa A, Winer EP, Cardoso F. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 456-463 [PMID: 20220104 DOI: 10.1093/jnci/djq029]
- 25 Grondona JP, Hannois A, Bracco RA, Angiolini PJ, Merlo IG, Acevedo R, Enrico D, Burton J. Hepatic resection for breast cancer liver metastases. *J Cancer Clin Trials* 2016; 1: 110
- 26 Kostov DV, Kobakov GL, Yankov DV. Prognostic factors related to surgical outcome of liver metastases of breast cancer. *J Breast Cancer* 2013; 16: 184-192 [PMID: 23843851 DOI: 10.4048/jbc.2013.16.2.184]
- 27 Charalampoudis P, Mantas D, Sotiropoulos GC, Dimitroulis D, Kouraklis G, Markopoulos C. Surgery for liver metastases from breast cancer. *Future Oncol* 2015; 11: 1519-1530 [PMID: 25963429 DOI: 10.2217/fon.15.43]
- 28 刘凌晓, 王小林, 颜志平, 李国平, 施惠斌, 王建华. 乳腺癌肝转移的介入治疗. *中国临床医学* 2007; 14: 649-651
- 29 Poon RT. Is radiofrequency ablation the treatment of choice for patients with small hepatocellular carcinoma? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 492-493 [PMID: 18628733 DOI: 10.1038/ncpgasthep1204]
- 30 de Meijer VE, Ijzermans JN, Verhoef C. A place for radiofrequency ablation in the treatment of resectable colorectal liver metastases? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2063; author reply 2064-2065 [PMID: 18327529 DOI: 10.1245/s10434-008-9843-z]
- 31 Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159-166 [PMID: 11568334 DOI: 10.1148/radiol.22111001624]
- 32 Kümler I, Parner VK, Tuxen MK, Skjoldbye B, Bergenfeldt M, Nelausen KM, Nielsen DL. Clinical outcome of percutaneous RF-ablation of non-operable patients with liver metastasis from breast cancer. *Radiol Med* 2015; 120: 536-541 [PMID: 25572543 DOI: 10.1007/s11547-014-0489-6]
- 33 Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, Livraghi T, Sironi S, Lee FT. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation-intermediate and long-term survival rates. *Radiology* 2009; 253: 861-869 [PMID: 19709994 DOI: 10.1148/radiol.2533081968]
- 34 Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Zangos S. Thermal ablation therapies in patients with breast cancer liver metastases: a review. *Eur Radiol* 2013; 23: 797-804 [PMID: 23064713 DOI: 10.1007/s00330-012-2662-4]
- 35 Sofocleous CT, Nascimento RG, Gonen M, Theodoulou M, Covey AM, Brody LA, Solomon SM, Thornton R, Fong Y, Getrajdman GI, Brown KT. Radiofrequency ablation in the management of liver metastases from breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 883-889 [PMID: 17885061 DOI: 10.2214/AJR.07.2198]
- 36 Veltri A, Gazzera C, Barrera M, Busso M, Solitro F, Filippini C, Garetto I. Radiofrequency thermal ablation (RFA) of hepatic metastases (METs) from breast cancer (BC): an adjunctive tool in the multimodal treatment of advanced disease. *Radiol Med* 2014; 119: 327-333 [PMID: 24297589 DOI: 10.1007/s11547-013-0354-z]
- 37 Duan XF, Dong NN, Zhang T, Li Q. The prognostic analysis of clinical breast cancer subtypes among patients with liver metastases from breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 26-32 [PMID: 22041927 DOI: 10.1007/s10147-011-0336-x]
- 38 刘瑞磊, 张鹏, 张艳玲, 许尔蛟, 汤谧, 张翹楚, 李玺. 射频消融和手术切除治疗乳腺癌肝转移疗效比较. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2015; 4: 297-300
- 39 徐娟, 赵晔. 射频消融联合化学治疗在乳腺癌肝转移中临床效果. *医学研究杂志* 2017; 46: 59-62
- 40 Martinez SR, Young SE, Giuliano AE, Bilchik AJ. The utility of estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2/neu status to predict survival in patients undergoing hepatic resection for breast cancer metastases. *Am J Surg* 2006; 191: 281-283 [PMID: 16442961 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.08.030]
- 41 Jakobs TF, Hoffmann RT, Schrader A, Stemmler HJ, Trumm C, Lubinski A, Murthy R, Helmberger TK, Reiser MF. CT-guided radiofrequency ablation in patients with hepatic metastases from breast cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 38-46 [PMID: 18575933 DOI: 10.1007/s00270-008-9384-7]
- 42 Taşçi Y, Aksoy E, Taşkın HE, Aliyev S, Moore H, Ağcaoğlu O, Birsen O, Siperstein A, Berber E. A comparison of laparoscopic radiofrequency ablation versus systemic therapy alone in the treatment of breast cancer metastasis to the liver. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 789-793 [PMID: 24028270 DOI: 10.1111/hpb.12133]
- 43 张鹏, 许尔蛟, 黄勇, 张艳玲, 汤谧, 张翹楚, 刘瑞磊. 射频消融联合化疗治疗乳腺癌肝转移六例疗效分析. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2014; 5: 35-38
- 44 Weis S, Franke A, Mössner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD003046 [PMID: 24357457 DOI: 10.1002/14651858.CD003046.pub3]
- 45 Carrafiello G, Fontana F, Cotta E, Petullà M, Brunese L, Mangini M, Fugazzola C. Ultrasound-guided thermal radiofrequency ablation (RFA) as an adjunct to systemic chemotherapy for breast cancer liver metastases. *Radiol Med* 2011; 116: 1059-1066 [PMID: 21643632 DOI: 10.1007/s11547-011-0697-2]
- 46 Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, Paik SW, Koh KC, Lee JH, Choi MS, Gwak GY, Yoo BC. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013; 58: 89-97 [PMID: 23023009 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.020]
- 47 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 结直肠癌肝

转移诊断和综合治疗指南(2016版). 中华消化外科杂志 2016; 15: 755-767

48 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征. 中国癌症杂志 2013; 8: 561-569

49 El Saghir NS, Tfayli A, Hatoum HA, Nachef Z, Dinh P, Awada A. Treatment of metastatic breast

cancer: state-of-the-art, subtypes and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80: 433-449 [PMID: 21330148 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.01.010]

50 袁中玉, 王树森, 高岩, 苏争艳, 罗文标, 管忠震. 305例三阴乳腺癌患者的临床特征及预后因素分析. 癌症 2008; 27: 561-565

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

BMP-2在肝细胞癌中表达及与肿瘤血管生成的关系

王玉霞, 刘贵秋, 刘辉, 张传山

背景资料

原发性肝癌是恶性程度高, 进展快, 预后差, 死亡率高, 病死率排在癌症第3位的最常见的恶性肿瘤之一。多数患者就诊时, 已到中晚期, 疗效差, 可能与肿瘤生长、侵袭和转移有关。骨化形成蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)是一种调控肿瘤细胞生长、增殖和迁移、在血管生成中发挥了重要作用的功能蛋白, 能通过多种信号通路参与肿瘤血管生成, 增加肿瘤细胞的生长、浸润和侵袭能力, 促进肿瘤生长、浸润和转移。

王玉霞, 天津医科大学第三中心医院临床学院 天津市 300170

王玉霞, 刘贵秋, 张传山, 天津医科大学第三中心医院病理科 天津市 300170

刘辉, 天津医科大学第三中心医院肝研所 天津市 300170

王玉霞, 在读硕士, 主要从事肝细胞癌与炎症的相关研究。

基金项目: 天津市卫生局2007年攻关课题资助项目, No. 07KG14.

作者贡献分布: 本课题由王玉霞与张传山设计; 实验由王玉霞完成; 照相由王玉霞与刘辉完成; 论文由王玉霞完成; 论文修改由王玉霞、刘贵秋及张传山完成。

通讯作者: 张传山, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津医科大学第三中心医院病理科。
chuanshanzh@126.com
电话: 022-84112366

收稿日期: 2017-02-28
修回日期: 2017-03-30
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-08

Correlation between BMP-2 expression and tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma

Yu-Xia Wang, Gui-Qiu Liu, Hui Liu, Chuan-Shan Zhang

Yu-Xia Wang, Clinical College, the Third Central Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Yu-Xia Wang, Gui-Qiu Liu, Chuan-Shan Zhang, Department of Pathology, the Third Central Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Hui Liu, Liver Research Institute, the Third Central Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Supported by: 2007 Key Research Project of Tianjin

Health Bureau, No. 07KG14.

Correspondence to: Chuan-Shan Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, the Third Central Hospital of Tianjin Medical University, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. shanzh@126.com

Received: 2017-02-28
Revised: 2017-03-30
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To detect the expression of bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) in hepatocellular carcinoma (HCC) and analyze its correlation with tumor angiogenesis.

METHODS

Immunohistochemical (IHC) method was used to detect the expression of BMP-2 in 40 cases of HCC and matched tumor-adjacent specimens. The relationship between BMP-2 expression and clinicopathologic features was analyzed. Microvascular density was determined by labeling vascular endothelial cells with CD34, and the correlation of BMP-2 expression with tumor angiogenesis was analyzed.

RESULTS

IHC data showed that the positive rates of BMP-2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in HCC were significantly higher than those in tumor-adjacent tissues (75% vs 40%; 80.0% vs 42.5%, $P < 0.05$ for both). Expression of BMP-2 and VEGF was positively associated with intact tumor capsule, nodules, portal venous tumor emboli, TNM stage, and tumor cell differentiation,

同行评议者

鞠少卿, 教授, 南通大学附属医院检验医学中心, 南通大学附属医院外科综合实验室; 朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科

but not with patient's age, sex, serum AFP, or live cirrhosis. Tumor angiogenesis was related with BMP-2 expression in HCC. Spearman correlation analysis showed that there was a positive correlation between BMP-2 and VEGF expression ($r = 7.316$, $P = 0.0068$). Active angiogenesis was detected more frequently in HCC compared to tumor-adjacent tissues (55% vs 15%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

High expression of BMP-2 in HCC plays an important role in tumor angiogenesis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Bone morphogenetic protein 2; Vascular endothelial growth factor; Microvascular density; Immunohistochemistry

Wang YX, Liu GQ, Liu H, Zhang CS. Correlation between BMP-2 expression and tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1150-1158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1150.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1150>

摘要

目的

研究骨形成蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织的表达情况及与肿瘤血管生成的关系。

方法

应用免疫组织化学方法检测BMP-2在40例HCC组织及40例癌旁组织的表达,分析其与临床病理特征之间的关系,CD34染色标记肿瘤微血管密度(microvascular density, MVD)。

结果

免疫组织化学显示, HCC组织中的BMP-2和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达与癌旁组织中比较,阳性率显著增加(75% vs 40%; 80.0% vs 42.5%, $P < 0.05$),并且BMP-2与VEGF蛋白表达与HCC包膜完整、结节、门静脉癌栓、TNM分期、细胞分化有关,而与患者的年龄、性别、血清AFP、肝硬化无关。根据Spearman相关性分析, BMP-2与VEGF蛋白表达呈正相关($r = 7.316$, $P = 0.0068$),提示

BMP-2参与到肿瘤血管生成过程。HCC组织血管生成活跃(55% vs 15%, $P < 0.05$),血管生成与BMP-2表达有关。

结论

HCC中BMP-2高表达在肿瘤血管生成中有重要的作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 骨形成蛋白2; 血管内皮生长因子; 微血管密度; 免疫组织化学

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是富含血管的恶性肿瘤,容易通过新生血管发生侵袭和转移。而血管生成是恶性肿瘤的表型特征,不仅为肿瘤细胞增殖提供养分,而且是肿瘤细胞侵袭和转移的基础,从血管生成角度出发,寻找治疗HCC的有效治疗。

王玉霞, 刘贵秋, 刘辉, 张传山. BMP-2在肝细胞癌中表达及与肿瘤血管生成的关系. *世界华人消化杂志* 2017; 25(13): 1150-1158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1150.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1150>

0 引言

原发性肝癌是一种恶性程度高,进展快,侵袭性强,预后差的肿瘤。尤其是在高发地区,他严重影响人们的身心健康^[1]。肝癌是富含血管的恶性肿瘤,容易通过新生血管发生侵袭和转移。而血管生成是恶性肿瘤的主要表型特征,新生血管不仅为肿瘤细胞增殖提供养分,而且是肿瘤细胞进一步侵袭和转移的基础。骨化形成蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)是在1960年提取出来的^[2]。他是转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)相关生长因子大家族成员之一,使用相似的信号转导途径,包括跨膜丝氨酸苏氨酸激酶受体和Smad蛋白质^[3]。在胚胎发展时期, BMPs参与血管生成的调控^[4]。在BMPs中, BMP-2因是自然骨形成蛋白提取的主要形式而引起广泛关注^[5],在肺癌^[6]的血管生成中高表达。VEGF是一种高度特异性的有丝分裂原,能直接刺激新生血管的形成,被认为是最重要和最强的促血管生成因子。已有报道^[7]指出, BMP-2在似成骨样细胞通过VEGF-A分泌促进细胞分化和血

■ 研究前沿

肿瘤新生血管的生成是肿瘤细胞生长、增殖的基础,同时也是肿瘤发生远处转移、进一步浸润和转移的因素。BMP-2通过多种血管通路参与肿瘤血管生成,从而促进肿瘤生长、增殖、凋亡和分化。检测BMP-2在组织中的表达,为临床上治疗肝细胞癌治疗以及预后判断提供依据,为解决肿瘤细胞在血管生成条件下产生耐受性提供理论依据。

■ 相关报道

吴建兵等对BMP-2在肝细胞癌的血清和组织的表达做了分析, Zheng等从信号通路角度解释BMP-2对肿瘤细胞迁移和侵袭做了详尽的描述.

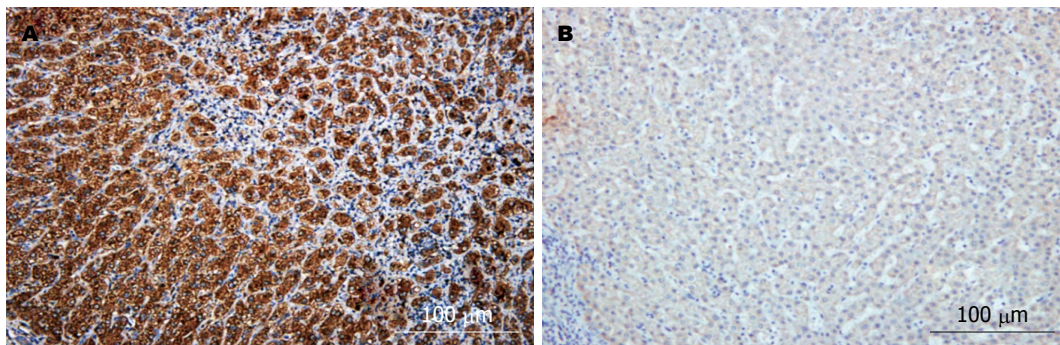


图1 BMP-2蛋白在肝细胞癌中的表达情况免疫组织化学染色(棕色为阳性染色, ×200). A: 肝癌组织, BMP-2表达阳性, 胞浆阳性; B: 肝癌癌旁组织, 表达阴性. BMP-2: 骨化形成蛋白2.

管生成. 关于BMP-2在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织表达及与肿瘤新生血管形成关系的相关研究报道在国内很少. 因此, 本研究采用免疫组织化学方法检测BMP-2、VEGF在肝细胞肝癌中的表达, 分析BMP-2、VEGF蛋白在HCC中表达与肝癌各项临床指标之间的关系以及分析BMP-2与肝癌肿瘤血管生成之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源: 收集天津市第三中心医院病理科2015-06/2016-06经手术切除40例肝细胞肝癌患者肝癌及癌旁组织. 其中, 男性33例, 女性7例, 年龄在44-84岁之间, 中位年龄60.5岁. 患者均为第一次手术切除, HE染色明确病理诊断与分级, 均经病理诊断为肝细胞肝癌, 术前均未接受放疗, 化疗等针对肿瘤的相关治疗. 其中, 临床分期为: I期2例, II期14例, III期15例, IV期9例.

1.1.2 试剂: 鼠抗人VEGF单克隆抗体(广州深达生物制品技术有限公司, 工作液产品编号AM0232)小鼠抗人BMP-2单克隆抗体(abcam公司, 产品编号ab6285最佳稀释浓度1:200产品编号ab6285)小鼠抗人CD34单克隆抗体(上海杰浩生物技术有限公司, 工作液产品编号CM-0271)通用型二步法检测试剂盒PV-9000、DAB显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 石蜡标本制备: 来自天津市第三中心医院病理科标本库的40例石蜡包埋标本, 切片4 μm, 连续切片3张, 将切片摊与温水上, 拨去多余的蜡, 将载玻片沉于切片下面, 然后将切片从

水中捞出, 放在72 °C烘片机上烘干.

1.2.2 免疫组织化学步骤: 免疫组织化学染色, 用厂家推荐的阳性对照部位作为阳性对照片. 切片经常规的二甲苯脱蜡, EDTA(pH = 9)抗原修复、3%的过氧化物氢去内源性过氧化物酶的特异性染色, 每个标本滴加50 μL左右的CD34、VEGF、BMP-2一抗, 温箱37 °C孵育40 min, PBS冲洗2次, 每次4 min, 滴加通用型二抗50 μL酒精分化, 氨水返蓝, 梯度酒精脱水, 透明, 封片.

1.2.3 结果判定: 用半定量积分法对阳性表达结果进行判定, 在400倍光镜下随机选取至少观察5个不重叠的肿瘤细胞视野, 计数阳性细胞总数/细胞总数, 按阳性细胞所占百分比计分: (1)≤5%, 0分; (2)6%-25%, 1分; (3)26%-50%, 2分; (4)51%-75%, 3分; (5)>75%, 4分. 按染色强弱程度计分: (1)无着色: 0分; (2)淡黄色: 1分; (3)棕黄色: 2分; (4)棕褐色: 3分. 判断结果: 以上二者观察评分乘积, 将≥4分记为阳性. 用CD34阳性标记的微血管呈短小的裂隙及狭长的分支状, 分布弥漫而均匀, 管腔狭窄, 管壁纤细, 癌旁肝硬化组织的血窦为(-)^[8]. 采用Weidner^[9]方法计数MVD: 先用100倍光镜扫描整个切片, 寻找5个高血管密度区(“热区”), 再用200倍光镜计数“热区”寻找CD34抗体染成棕黄色的血管数目, 计算5个视野中血管数值的总数, 取其平均值作为MVD结果.

统计学处理 分析采用SPSS21统计软件包分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用配对t检验. BMP-2蛋白和VEGF蛋白癌组织和癌旁组织的差异采用配对设计下 χ^2 检验. 微血管密度采用mean±SD, 相关性分析采用Spearman相关检验. 以P<0.05为差异有统计学意义.

表 1 BMP-2表达与HCC临床病理因素之间的关系

临床病理特征	n	BMP-2蛋白表达		χ^2 值	P值
		阳性(n)	阴性(n)		
年龄(岁)				2.016	0.1556
≥50	31	27	4		
<50	9	6	3		
性别				0.1794	0.6719
男	33	26	7		
女	7	5	2		
血清AFP(ng/mL)				0.0205	0.8862
≥400	9	8	1		
<400	31	27	4		
HBsAg				1.497	0.2211
阳性	34	27	7		
阴性	6	6	0		
肝硬化				0.008	0.9276
有	28	23	5		
无	12	10	2		
肿瘤大小(cm)				1.823	0.1769
≥5	13	12	1		
<5	27	20	7		
肿瘤包膜				4.167	0.0412 ¹
完整	25	23	2		
不完整	15	10	5		
肿瘤结节				4.800	0.0285 ¹
单发	20	18	2		
多发	20	12	8		
门静脉癌栓				4.224	0.0399 ¹
无	35	18	17		
有	5	5	0		
TNM分期				5.225	0.0223 ¹
I + II	15	14	1		
III + IV	25	15	10		
分化程度				6.935	0.0085 ¹
高、中	33	7	26		
低	7	5	2		

¹差异有统计学意义。BMP-2: 骨化形成蛋白2; HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; HBsAg: 乙型肝炎病毒; TNM: 肿瘤分期。

2 结果

2.1 BMP-2在HCC及癌旁组织中的表达 免疫组织化学结果显示: 肝癌组织中BMP-2蛋白表达位于HCC胞浆, 呈棕黄色或黄色颗粒状, 肿瘤间质不表达, 癌旁组织较弱表达(图1)。40例标本中, 肝癌组织中BMP-2阳性有30例(75%), 阴性10例(25%); 癌旁组织中阳性16例(40%), 阴性24例(60%), 肝癌组织和癌旁组织采用两组独立样本 χ^2 检验($\chi^2 = 10.03, P = 0.0015$), 差异有统计学意义。

2.2 BMP-2与HCC临床病理指标之间的关系 BMP-2在肝细胞癌中高表达, 与肝癌细胞包膜不完整、多发结节、门静脉癌栓、TNM III+IV分期、细胞低分化有关($P < 0.05$), 差异有统计学意义(表1)。

2.3 VEGF在HCC及癌旁组织中的表达 VEGF主要表达在肝癌细胞的胞浆, 呈棕黄色或黄色颗粒状染色, 部分肿瘤间质可见弱阳性表达, 癌旁组织弱表达(图2)。40例标本中, VEGF在肝癌组织阳性例数32例(80%), 阴性8例(20%); 肝

创新亮点

本文是从肝细胞癌的组织方面, 检测BMP-2在肝细胞癌中和肝癌癌旁组织中的表达, 以及与临床病理指标之间的关系作了分析, 探讨与血管生成的关系的初步研究。

应用要点

对BMP-2表达的检测, 可进一步研究肝癌发生发展的分子机制, 并将为临床上开展肝癌治疗方案的选择以及预后的判断提供依据, 为解决肿瘤细胞在血管生成条件下产生的放化疗耐受性问题提供了依据. 进一步可设想如何通过BMP-2参与的信号通路, 使其成为肿瘤基因治疗新的切入点.

表 2 VEGF表达与HCC临床病理因素之间的关系

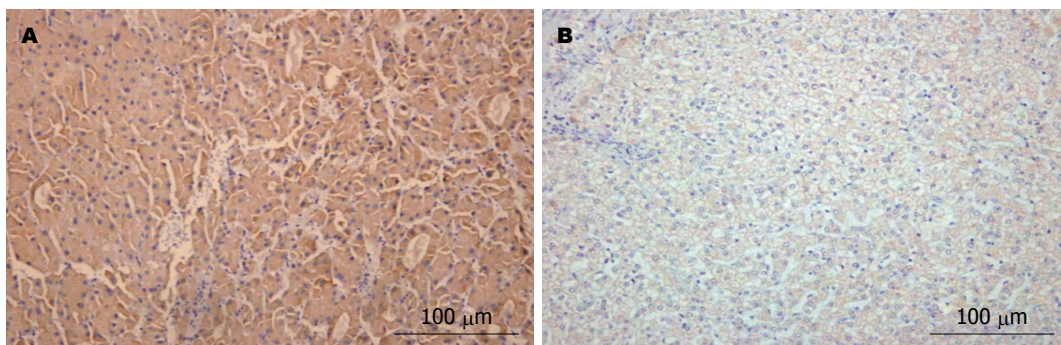
临床病理参数	n	VEGF蛋白表达		χ^2 值	P值
		阳性(n)	阴性(n)		
年龄(岁)				2.016	0.1556
≥50	31	27	4		
<50	9	6	3		
性别				1.226	0.2682
男	33	29	4		
女	7	5	2		
血清AFP(ng/mL)				0.0358	0.8498
≥400	9	7	2		
<400	31	25	6		
HBsAg				1.226	0.2682
阳性	34	29	5		
阴性	6	4	2		
肝硬化				0.668	0.4140
有	28	24	4		
无	12	9	3		
肿瘤大小(cm)				0.4159	0.5190
≥5	13	12	1		
<5	27	21	6		
肿瘤包膜				4.167	0.0412 ¹
不完整	15	10	5		
完整	25	23	2		
肿瘤结节				4.800	0.0285 ¹
单发	20	17	3		
多发	20	16	4		
门静脉癌栓				4.404	0.0359 ¹
无	35	11	24		
有	5	4	1		
TNM分期				9.689	0.0019 ¹
I + II	16	1	15		
III + IV	24	13	11		
分化程度				5.164	0.0231 ¹
高、中	33	27	6		
低	7	5	2		

¹差异有统计学意义. VEGF: 血管内皮生长因子; HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; HBsAg: 乙型肝炎病毒; TNM: 肿瘤分期.

癌旁组织中阳性例数17例(42.5%), 阴性23例(57.5%), 肝癌组织和癌旁组织表达的差异采用两组独立样本 χ^2 检验($\chi^2 = 11.85, P = 0.0006$), VEGF在肝癌和癌旁组织表达有差异, 有统计学意义.

2.4 VEGF与HCC临床病理特征之间的关系
VEGF在HCC中高表达, 与肝癌细胞包膜不完整、多发结节、门静脉癌栓、TNM III + IV分期、细胞低分化有关($P < 0.05$), 差异有统计学意义(表2).

2.5 CD34在肝癌及癌旁组织中的表达情况及MVD计数
CD34在肝癌组织呈阳性表达, 形成条状或环状, 呈弥漫性分布. 癌旁肝血窦内皮细胞也见表达, 但染色多较浅, 癌旁组织呈阴性表达($P < 0.05$), 肝癌组织与癌旁组织比较差异有统计学意义($P < 0.05$). 40例肝癌组织及癌旁组织MVD值分别为(34.4 ± 8.2)/200倍视野(图3)和(23.7 ± 12.5)/200倍视野, 癌组织中MVD值明显高于癌旁肝组织(均 $P < 0.05$). 肿瘤组织免疫组织化学染色结果, 微血管密度为



■名词解释
 肿瘤血管生成: 在原有血管的基础上, 内皮细胞以发芽的形式形成新血管的过程, 肝细胞癌是富含血管的恶性肿瘤, 血供丰富, 是肿瘤细胞发生浸润和转移的基础。

图 2 VEGF蛋白在肝细胞癌中的表达情况免疫组织化学染色(棕色为阳性染色, × 200). A: 肝癌组织, VEGF表达阳性胞浆阳性; B: 肝癌癌旁组织, VEGF表达阴性. VEGF: 血管内皮生长因子.

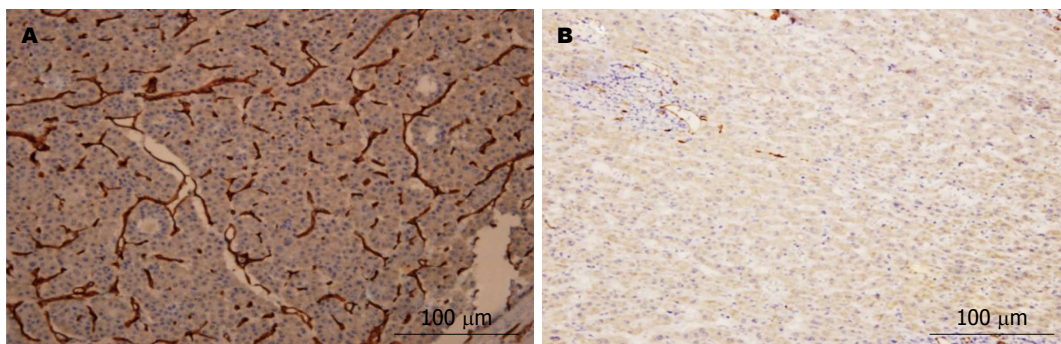


图 3 CD34蛋白在肝细胞癌中的表达情况免疫组织化学染色(棕色为阳性染色, × 200). A: 肝癌组织, CD34表达阳性, 胞浆阳性; B: 肝癌癌旁组织, CD34表达阴性.

表 3 肝癌肿瘤组织及癌旁肝组织中微血管密度计数 (n = 40)

分组	多血管组(n)	少血管组(n)	阳性率(%)	χ^2 值	P值
癌旁组织	6	34	15	14.07	0.0002
肿瘤组织	22	18	55		

12-51(平均 34.4 ± 8.2), 以均数34.4为界, 将他们分为多血管组(微血管密度 ≥ 34.4)和少血管组(微血管密度 < 34.4). 结果显示: 肿瘤新生血管生成与BMP-2高表达相关(图3, 表3).

2.6 BMP-2及VEGF与肿瘤微血管密度的关系 33例BMP-2阳性表达中CD34标记的MVD值为 36.90 ± 5.25 , 7例阴性表达者MVD值为 32.14 ± 6.64 , 差异有统计学意义($t = 2.086, P = 0.044$); 32例VEGF表达阳性者的MVD为 37.90 ± 5.23 , 8例表达阴性者MVD值 32.38 ± 4.31 , 差异有统计学意义($t = 2.757, P = 0.009$).

2.7 BMP-2和VEGF在肝癌中表达相关性 Spearman等级相关分析显示BMP-2和VEGF在肝癌中的表达呈正相关: BMP-2和VEGF均阳性共29例, BMP-2阳性和VEGF阴性4例, BMP-2阴性同时VEGF阳性有3例, BMP-2阴性

同时VEGF阴性4例($r = 7.316, P = 0.0068$).

3 讨论

肝癌的发生、发展、浸润、转移与肿瘤新生血管密切相关, 而且肿瘤新生血管肿瘤赖以生存的物质基础, 是影响肿瘤生物学行为的重要因素之一^[10]. 血管内皮细胞以发芽的形式形成新血管, 这个过程就是肿瘤血管生成^[11]. 这是一个复杂生物学过程, 多种生长因子、胞外基质成分、蛋白水解酶和细胞黏附分子等等参与此过程^[12]. 从肿瘤的生物行为来看, 恶性肿瘤生长和转移依赖新生血管的形成, 而且血管生成是血行转移至关重要的步骤, 也使肿瘤细胞从原发病灶扩散到远处器官提供了保障^[13]. 恶性肿瘤发生侵袭和转移是肿瘤治疗失败的主要原因, 肿瘤血管生成在其转移的全

同行评价

本文研究BMP-2在肝细胞癌组织的表达情况与肿瘤血管生成的关系, 研究发现肝细胞癌中BMP-2高表达在肿瘤血管生成中具有重要的作用, 具有一定的临床价值。

过程发挥着重要作用. 因此, 抑制肿瘤血管生成是一个有潜力价值的治疗HCC的途径, 在现实中治疗HCC的一部分药物就是源于抗血管生成理念研发的^[14-16]. 所以, 如何抑制早期血管生成、破坏已形成肿瘤血管成为肿瘤治疗的热点和突破口^[10]. 有研究^[17,18]表明, 干预肿瘤组织中的血管, 阻断诱导血管生成通路, 可以有效地抑制肿瘤增殖和生长. 众所周知, 血管生成^[19]是包括HCC在内的实体瘤生长和转移的关键因素.

BMPs是一种分泌性多功能蛋白不仅调节骨骼和软骨的形成, 而且调控肿瘤细胞生长、增殖和迁移、在血管生成中发挥了至关重要的作用^[20]. 它是TGF-B相关生长因子大家族成员之一^[21]. BMP-2作BMPs的一个分支, 在胚胎发育时期, 参与血管内皮细胞和血管平滑肌细胞形成^[22,23], 是近几年研究肿瘤血管形成的热点.

有研究^[24]指出BMP-2 mRNA在肝癌组织高于癌旁组织, 其表达与肿瘤的分期明显相关, 提示在肝癌的发生发展中有一定的促进肿瘤生成的作用. 蛋白印迹检测显示随着肝癌转移程度的增加, BMP-2蛋白表达明显上调, 提示BMP-2作为肿瘤转移促进基因在肝癌的浸润和转移中起重要的作用. 另有研究^[25]指出, BMP-2在不同分化程度的肝癌细胞中表达; 可能通过激活MAP和ERK信号通路, 上调BMP-2和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)和下调E-cadherin促进肝癌细胞的增殖和侵袭. 也有研究^[26]证明, 随着BMP-2浓度增加和作用时间延长, 肝癌细胞SMMC7721 MMP-2 mRNA水平和蛋白水平的表达明显上升, 细胞培养上清液MMP-2、9释放水平也逐渐显著上升, 相关数据提示在肝细胞SMMC7721中, BMP-2的干预与MMP-2、9表达呈正相关, 说明BMP-2可能通过上调MMP-2、9的表达促进肝细胞SMMC7721的迁移和侵袭. 我们研究中的BMP-2在HCC表达高于癌旁, 并与肝癌组织的肝癌细胞包膜不完整、多发结节、门静脉癌栓、TNMIII+IV分期、细胞低分化有关, 差异有统计学意义. 有包膜、多发结节、门静脉癌栓的组织中, BMP-2的表达强度越强, 并且在不同的临床分期, 处于III+IV期肝癌组织中BMP-2表达率明显高于处于I+II期肝癌中的表达, 这些结果提示肝癌中BMP-2的表达与癌的侵袭力有

关, 其可能与HCC的发生、发展及侵袭相关. 这与本文的研究结果大致相同. 已有研究证明BMP-2具有促进肿瘤新生血管形成, 从而诱发侵袭转移作用. 其中BMP-2和肝癌肿瘤新生血管形成的关系尚未见报道.

VEGF在正常组织中呈低水平表达, 在大多数恶性肿瘤中表达增加. VEGF是肿瘤组织中最主要的血管生成因子, 参与HCC的肿瘤血管发生、发展, 并与浸润、转移有关^[27]. VEGF通过内皮细胞上的特异性受体, 直接刺激内皮细胞增殖, 产生纤维蛋白溶酶原激活剂和胶原酶等, 增加血管通透性^[28]. 有研究^[27]证明, VEGF表达于肝癌组织, 而癌旁组织则不表达或表达量少; VEGF表达阳性的肝癌组织MVD明显高于VEGF阴性表达的肝癌组织, 这说明肝癌细胞可合成VEGF蛋白并促进肿瘤血管形成. 另有研究^[29]证明, 在HCC中, VEGF的表达增加与肿瘤血管生成的关系密切. 我们的研究表明, VEGF在肝癌组织的表达高于癌旁, 差异有统计学意义. 在临床病理指标方面, VEGF蛋白表达水平与患者的年龄、性别、AFP水平、HBSAg、肝硬化状态及肿瘤大小无关 ($P>0.05$), 而与包膜不完整、多发结节、门静脉癌栓、TNM分期、肿瘤分化有关 ($P<0.05$), VEGF表达阳性的肝癌组织MVD明显高于VEGF阴性表达的肝癌组织, 这些临床指标与肿瘤的侵袭转移有关, 说明VEGF高表达可能与肝癌的通过血管发生转移有关, 与本文的研究结果一致.

CD34作为肿瘤新生血管标志物, 是血管内皮细胞的特异性标志分子, 在肝癌组织内呈强阳性相对弥散, 而在正常肝窦内为阴性^[30]与肿瘤新生血管有关, 所以他可以作为观察肝癌新生血管的一个标志物. 目前, MVD是评估血管生成的常用指标, 具有直观、敏感的特点, 且已被认为是预测肿瘤转移复发和预后的重要指标^[31]. 在本研究中, 肝癌组织中的微血管密度高于癌旁, 差异有统计学意义, 表明CD34标记的MVD参与到肝癌的形成过程中.

HCC属于血供丰富的恶性肿瘤, HCC发生侵袭转移的基础就是依赖新血管的形成. BMP-2和VEGF阳性表达组MVD值均显著高于阴性表达组 ($P<0.05$), 说明BMP-2和VEGF均与HCC的血管新生有关. BMP-2在肿瘤血管形成过程中起着重要作用, 但其具体机制

不清. Zuo等^[32]指出, BMP-2蛋白在肝脏恶性肿瘤中呈高表达, BMP-2通过Akt/m-TOR和P38, ERK通路诱导VEGF表达, 从而促进肝癌细胞的增殖、转移和血管生成, 达到促进肿瘤生长、浸润和转移的目的. 在本研究中HCC组织中BMP-2、VEGF蛋白与MVD作Pearson相关性分析, BMP-2、VEGF分别与肿瘤MVD之间差异有统计学意义, 提示BMP-2、VEGF均参与了HCC肿瘤血管的形成. 将HCC组织中BMP-2与VEGF作Pearson相关性检验, 显示BMP-2与VEGF二者之间呈正相关($r = 7.316$, $P = 0.0068$), 表明HCC组织中BMP-2和VEGF在HCC发生、发展和血管生成过程中有一定的关系, 提示BMP-2、VEGF可能通过某种方式共同参与肿瘤血管生成, 因此认为BMP-2在HCC的侵袭和转移中发挥重要作用, BMP-2可以促进肿瘤血管形成以及HCC的侵袭和转移; 可以通过BMP-2的表达强度判断HCC的预后.

BMP-2促进肿瘤组织血管生成的可能机制为以下几个方面: (1)BMP-2增加内皮细胞的Id1表达和p38磷酸化刺激相应的血管生成. Id1转录因子在血管生成扮演一个重要角色, 是BMP信号通路的一个目标. 在胚胎发展和血管生成中, Id1在血管生成异常表达; (2)体外研究显示BMP-2刺激Smad 1/5、Erk 1/2和Id1表达, 从而激活内皮细胞, 增加血管形成; (3)BMP-2除了直接刺激内皮细胞促进血管生成的机制以外, BMP-2、BMP-4、BMP-6、BMP-7在成骨细胞诱导VEGF表达; (4)BMP-2可能刺激肿瘤细胞或者周围实质细胞VEGF的表达, 均有助于血管生成反应; (5)BMP-2可能作为单核细胞的趋化因子提高血管生成单核细胞存在肺部肿瘤, 分泌产生促血管生成反应的细胞因子, 从而促进血管生成.

总之, BMP-2在肝脏恶性肿瘤中表达高于癌旁组织, 并与VEGF共同参与肿瘤血管生成过程, 肝癌和癌旁中BMP-2的表达与肿瘤血管生成有统计学意义, 表明其可能在促进HCC的发生、发展及转移过程中起着重要作用. 因此, BMP-2有可能成为HCC及其他富含血供等恶性肿瘤抗血管治疗的一个新的方法.

4 参考文献

1 Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2016; 8: 421-438 [PMID: 27028578 DOI: 10.4254/wjh.

v8.i9.421]
 2 Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150: 893-899 [PMID: 5319761 DOI: 10.1126/science.150.3698.893]
 3 Raida M, Clement JH, Leek RD, Ameri K, Bicknell R, Niederwieser D, Harris AL. Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) and induction of tumor angiogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 741-750 [PMID: 16136355 DOI: 10.1007/s00432-005-0024-1]
 4 Hogan BL. Bone morphogenetic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development. *Genes Dev* 1996; 10: 1580-1594 [PMID: 8682290 DOI: 10.1101/gad.10.13.1580]
 5 Wozney JM, Rosen V. Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. *Clin Orthop Relat Res* 1998; (346): 26-37 [PMID: 9577407 DOI: 10.1097/00003086-199801000-00006]
 6 Langenfeld EM, Langenfeld J. Bone morphogenetic protein-2 stimulates angiogenesis in developing tumors. *Mol Cancer Res* 2004; 2: 141-149 [PMID: 15037653]
 7 Deckers MM, van Bezooijen RL, van der Horst G, Hoogendam J, van der Bent C, Papapoulos SE, Lo Wik CW. Bone Morphogenetic Proteins Stimulate Angiogenesis through Osteoblast-Derived Vascular Endothelial Growth Factor A. *Endocrinology* 2002; 143: 1545-1553 [PMID: 28201565 DOI: 10.1210/endo.143.4.8719]
 8 李桂梅, 侯宁, 杨志慧, 殷正进, 曹晓卉. glypican-3、HepPar1和CD34在肝细胞癌中的表达及临床意义. *诊断病理学杂志* 2015; 22: 95-98
 9 Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 169-180 [PMID: 8534865 DOI: 10.1007/BF00666038]
 10 李德宇, 陈孝平. ANGPTL3在肝细胞癌中的表达及其与肿瘤血管生成的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3471-3475
 11 陈丹, 王凯冰, 李加柱, 隋红. 原发性肝癌的抗血管生成靶向治疗现状与挑战. *中国肿瘤* 2017; 26: 203-209
 12 Yance DR, Sagar SM. Targeting angiogenesis with integrative cancer therapies. *Integr Cancer Ther* 2006; 5: 9-29 [PMID: 16484711 DOI: 10.1177/1534735405285562]
 13 Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Date I. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol* 2011; 28: 13-24 [PMID: 21221826 DOI: 10.1007/s10014-010-0007-z]
 14 Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 273-286 [PMID: 17396134 DOI: 10.1038/nrd2115]
 15 Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, Jain RK. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 292-301 [PMID: 21386818 DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.30]
 16 Wu SD, Ma YS, Fang Y, Liu LL, Fu D, Shen XZ. Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 218-225 [PMID: 21763074 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.06.010]
 17 Chen JC, Uang BJ, Lyu PC, Chang JY, Liu KJ, Kuo CC, Hsieh HP, Wang HC, Cheng CS, Chang YH,

- Chang MD, Chang WS, Lin CC. Design and synthesis of alpha-ketoamides as cathepsin S inhibitors with potential applications against tumor invasion and angiogenesis. *J Med Chem* 2010; 53: 4545-4549 [PMID: 20481438 DOI: 10.1021/jm100089e]
- 18 Manikandan P, Murugan RS, Priyadarsini RV, Vinothini G, Nagini S. Eugenol induces apoptosis and inhibits invasion and angiogenesis in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. *Life Sci* 2010; 86: 936-941 [PMID: 20434464 DOI: 10.1016/j.lfs.2010.04.010]
- 19 Blagosklonny MV. Antiangiogenic therapy and tumor progression. *Cancer Cell* 2004; 5: 13-17 [PMID: 14749122 DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00336-2]
- 20 柴斌, 杨述华, 王渝. BMP-2、OPN、VEGF的表达在骨肉瘤肺转移中的意义. *肿瘤防治研究* 2007; 34: 270-273
- 21 Xu GJ, Cai S, Wu JB. Effect of insulin-like growth factor-1 on bone morphogenetic protein-2 expression in hepatic carcinoma SMMC7721 cells through the p38 MAPK signaling pathway. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1183-1186 [PMID: 22799302 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.4.1183]
- 22 Willette RN, Gu JL, Lysko PG, Anderson KM, Minehart H, Yue T. BMP-2 gene expression and effects on human vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res* 1999; 36: 120-125 [PMID: 10213907 DOI: 10.1159/000025634]
- 23 Glienke J, Schmitt AO, Pilarsky C, Hinzmann B, Weiss B, Rosenthal A, Thierauch KH. Differential gene expression by endothelial cells in distinct angiogenic states. *Eur J Biochem* 2000; 267: 2820-2830 [PMID: 10785405 DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01325.x]
- 24 吴建兵, 傅华群, 黄龙璋. 骨形态发生蛋白2、6在肝癌中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 834-837
- 25 Wu JB, Fu HQ, Huang LZ, Liu AW, Zhang JX. Effects of siRNA-targeting BMP-2 on the abilities of migration and invasion of human liver cancer SMMC7721 cells and its mechanism. *Cancer Gene Ther* 2011; 18: 20-25 [PMID: 20885449 DOI: 10.1038/cgt.2010.55]
- 26 吴建兵, 傅华群, 刘安文, 黄龙璋, 张吉翔. BMP-2对人肝癌SMMC7721细胞MMP-2、MMP-9表达的影响. *实用医学杂志* 2010; 26: 559-561
- 27 李志伟, 鲁广恩, 胡安国, 杨五计, 戴勇. VEGF表达及MVD与肝细胞癌侵袭、转移和预后的关系. *中国现代医学杂志* 2003; 13: 15-17
- 28 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462 [PMID: 10839541 DOI: 10.1038/35013070]
- 29 Carbajo-Pescador S, Ordoñez R, Benet M, Jover R, García-Palomo A, Mauriz JL, González-Gallego J. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1 α and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Br J Cancer* 2013; 109: 83-91 [PMID: 23756865 DOI: 10.1038/bjc.2013.285]
- 30 马捷, 周晓军, 张泰和, 张泰和, 孙桂勤, 孟奎. 人肝癌组织中CD34和血管内皮生长因子的表达及微血管密度的病理意义. *中华病理学杂志* 2000; 29: 6-9
- 31 张骏. Maspin在原发性肝癌中的表达及其与Caspase-3、MVD的关系. *江苏医药* 2013; 39: 46-48
- 32 Zuo WH, Zeng P, Chen X, Lu YJ, Li A, Wu JB. Promotive effects of bone morphogenetic protein 2 on angiogenesis in hepatocarcinoma via multiple signal pathways. *Sci Rep* 2016; 6: 37499 [PMID: 27886213 DOI: 10.1038/srep37499]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

PAR-2信号通路与功能性胃肠病

段园志, 唐旭东, 王凤云, 马祥雪

段园志, 唐旭东, 王凤云, 中国中医科学院西苑医院脾胃病科
北京市 100091

马祥雪, 北京中医药大学研究生院 北京市 100029

段园志, 中国中医科学院硕士, 主要从事中医内科学消化系统疾病的研究。

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2013CB531703.

作者贡献分布: 本文写作由段园志完成; 唐旭东与王凤云审核; 马祥雪参与评价。

通讯作者: 唐旭东, 教授, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院脾胃病科. txdly@sina.com
电话: 010-62835001

收稿日期: 2017-02-13

修回日期: 2017-02-27

接受日期: 2017-03-08

在线出版日期: 2017-05-08

PAR-2 mediated signaling pathways and functional gastrointestinal diseases

Yuan-Zhi Duan, Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Xiang-Xue Ma

Yuan-Zhi Duan, Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

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

Supported by: National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2013CB531703.

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

Received: 2017-02-13

Revised: 2017-02-27

Accepted: 2017-03-08

Published online: 2017-05-08

Abstract

Functional gastrointestinal diseases (FGIDs) are a group of gastrointestinal diseases without organic lesion, which often lack specific clinical manifestations. The prevalence of FGIDs is rising in the crowd. Although FGIDs are not life-threatening, they are difficult to cure and greatly reduce the quality of life in patients with mental symptoms, posing an economic burden on patients' family and the society. Understanding their pathogenesis will result in better treatment strategies. Recent studies have confirmed the vital role of protease-activated receptor 2 (PAR-2) in the pathogenesis of FGIDs, but the results are somewhat conflicting. This paper reviews the recent progress in the understanding of the role of PAR-2 in FGIDs.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Protease-activated receptor 2; Functional gastrointestinal disorders; Protease

Duan YZ, Tang XD, Wang FY, Ma XX. PAR-2 mediated signaling pathways and functional gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1159-1165 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1159.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1159>

摘要

功能性胃肠病(functional gastrointestinal

■背景资料

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组排除器质性病变的疾病,其可能的机制涉及内脏、神经等。蛋白酶激活受体2(protease-activated receptor 2, PAR-2)是一种G蛋白偶联受体,广泛表达于胃肠道细胞表面。近年越来越多研究发现,其多方面参与FGIDs的发病,对其介导的信号通路的研究也在逐渐深入。

■同行评议者

孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合临床教研室; 陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

■ 研究前沿

FGIDs在临床治疗没有特定标准, 因此从其机制方面对其进行研究, 以为更精准的治疗方案的制定提供思路. PAR-2已经成为该病机制研究的热点, 从这一角度开始对治疗靶点药物的研发将成为未来重任.

disorders, FGIDs)是一组排除器质性病变的胃肠道疾病, 其症状复杂且无特异性. 该类疾病在人群中患病率不断升高, 虽不致死, 但伴随精神症状大大降低了患者生活质量, 病情反复且周期长, 给患者家庭和社会造成了一定经济压力. 探索其发病机制以制定更佳治疗策略成为当前重任. 近年研究证实蛋白酶激活受体2(protease-activated receptor 2, PAR-2)在FGIDs发病机制中的作用确切, 相关研究亦越来越深入. 但众多研究各持一角, 不免混杂, 故本文就近几年PAR-2的相关研究作了梳理, 以便后续研究能有所借鉴, 看到不足, 并能做进一步的深入研究.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 蛋白酶激活受体2; 功能性胃肠病; 蛋白酶

核心提要: 近年随着对功能性胃肠病发病机制研究的深入, 发现蛋白酶激活受体2在此类疾病中扮演重要角色, 可能参与了多个发病机制, 包括黏膜高通透性、内脏高敏感、动力障碍、分泌异常及低度炎症反应等.

段园志, 唐旭东, 王风云, 马祥雪. PAR-2信号通路与功能性胃肠病. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1159-1165 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1159.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1159>

0 引言

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组存在消化系统症状, 但无器质性病变的功能性胃肠道疾病, 其诊断依赖于症状命名的罗马标准^[1]. FGIDs患者临床症状比较复杂且无特异性, 不同疾病间存在症状重叠, 出现频率较高的表现有疼痛、嘈杂、恶心、脘腹胀满、腹泻、便秘或餐后堵闷感^[2]. 近年FGIDs在人群中患病明显增多, 在国内已占消化科门诊患者量的40%-60%^[3]. 功能性消化不良和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)在FGIDs中患病率尤其高, 在世界范围内占16%-26%^[4,5]. 虽无器质性病变, 却长期令患者不适, 以及伴随的精神症状降低患者生活质量, 长期就医造成社会经济负担. 对其相关的机制研究涉及运动功能障碍、内脏高敏感性、黏膜免疫失调和炎症反应、脑肠轴功能紊乱、菌群失调以及其他社会精神因素^[6]. 近年来蛋白酶激活受体2(protease-

activated receptor 2, PAR-2)介导的信号通路逐渐成为研究消化疾病的热点, 国内外多项研究^[7]发现PAR-2在FGIDs的发病机制中扮演多重角色, 不仅参与胃肠道的运动功能, 调节内脏的敏感程度, 且越来越多的研究发现PAR-2受体在肠道黏膜通透性中亦起到重要作用.

1 PAR-2的基本结构及其受体脱敏

PAR-2为一种特殊的7次跨膜的G蛋白偶联受体, 属蛋白酶激活受体家族(protease activated receptors, PARs). PARs在人体内广泛分布各种细胞表面, 尤其在胃肠道黏膜上皮分布较多, 参与体内凝血、炎症、变态反应等生理的、病理的过程. 目前发现的PARs主要有PAR-1、PAR-2、PAR-3和PAR-4^[8]. PAR-1、PAR-3、PAR-4主要被凝血酶激活; PAR-2在体内主要被炎症细胞、肠道细菌等内源性胰蛋白酶、类胰蛋白酶特异性激活, 发挥其对人体多系统多方面的调节作用. 激活时其胞外N-末端的特定位点首先被蛋白酶裂解, 暴露出新的氨基酸末端, 即系锁配体, 这一末端与受体的另一胞外位点结合, 使其发生不可逆激活, 进一步介导下游信号的传导, 从而引起细胞一系列的生物学效应^[9].

2 PAR-2相关的FGIDs发病机制

PAR-2广泛表达于胃肠组织的上皮细胞、平滑肌细胞以及相关的神经、免疫系统的细胞上, 其表达分布与受体兴奋性一致^[10-12]目前对存在于胃肠上皮细胞及平滑肌细胞、背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元上的PAR-2研究较多, 其分布表达与FGIDs[如腹泻型IBS(diarrhoea-predominant IBS, IBS-D)]的症状呈一定相关性^[13,14]. 其主要参与肠黏膜通透性、内脏敏感性、胃肠动力、肠道内分泌功能以及炎症反应. 发挥作用的过程可能为胃肠道细胞表面PAR-2受体被各种因素激活后, 引起细胞本身变化, 同时刺激信号上传至神经节, 引起神经元细胞表面PAR-2受体的激活, 兴奋性持续增强, 这种超兴奋状态亦反馈与胃肠, 可能导致胃肠分泌、动力的紊乱, 而DRG神经元的超兴奋可能是外周敏感性增高的重要机制. 根据近年研究对PAR-2参与FGIDs的具体可能的机制综述如下.

2.1 黏膜通透性改变 PAR-2对黏膜通透性的调节作用主要体现在功能性肠病中, 通过调节肠

上皮细胞间的紧密连接蛋白的重分布而实现。PAR-2作为蛋白酶激活受体, 其激活主要依赖于肥大细胞活化后释放的胰蛋白酶、类胰蛋白酶等。肥大细胞是重要的免疫细胞, 位于黏膜固有层, 在肠黏膜屏障中主要参与免疫调节, 激活后分泌大量胰蛋白酶、类胰蛋白酶等活性物质, 从而激活肠上皮细胞膜基底侧PAR-2受体, 再通过细胞内信号传导引起细胞顶膜紧密连接的重分布, 从而改变肠黏膜的机械屏障, 其渗透性增加^[15]。其次, 表达于肠黏膜肥大细胞上的PAR-2扩大了这一效应。当肥大细胞活化, 诱导其发生脱颗粒并释放活性物质, 其中胰蛋白酶、类胰蛋白酶类物质可以对MC自身表面的PAR-2受体进行激活, 激活的PAR-2受体通过肥大细胞内信号传递再次对脱颗粒信号进行进一步自我放大, 从而加重黏膜机械屏障的损伤。

目前关于PAR-2调节紧密连接蛋白的细胞内信号传导途径研究较多的是 β -arrestins介导的G蛋白依赖性的信号通路。PAR-2受体作为一种G蛋白耦联受体, 激活后发生磷酸化, 空间构象改变, 诱导 β -arrestins从细胞质向细胞膜移动并与激活的PAR-2受体结合, 受体内吞进入细胞质, 与 β -arrestins作为支架蛋白依赖性激活的ERK1/2结合形成复合物, 受体分离回收利用或降解, 其他复合物通过激酶作用介导细胞骨架肌动蛋白的收缩, 使紧密连接的跨膜蛋白形成的外环打开, 上皮间隙增宽, 通透性增加^[16]。肠黏膜机械屏障的破坏使其对肠腔内各种细菌以及大分子物质透过性增加, 诱导或加重黏膜的炎症反应, 这也是临床IBS患者症状迁延反复的一个重要原因。

临床研究^[17,18]已证实, IBS患者结肠黏膜中活化的肥大细胞数目确实较健康者明显增多, 且肠上皮类胰蛋白酶活性水平是正常组3.7倍($P = 0.015$)。王军洁等^[19]进一步研究活化的肥大细胞与PAR-2的关系, 对IBS-D患者与正常人的肠黏膜进行免疫组织化学检测, 结果显示与正常组患者比较, IBS-D组患者肠黏膜中肥大细胞的数目和PAR-2表达均明显增加($P < 0.05$); 透射电镜下观察到正常组肠黏膜细胞绒毛较多, 胞膜完整, 而IBS-D组细胞绒毛有缺失现象, 细胞间隙增宽。Gecse等^[20]对健康受试者与IBS患者的粪便进行酶活性的检测, 并进一步通过动物实验将正常大鼠和PAR-2基因

敲除大鼠结肠黏膜分别暴露于两组患者粪便上清液中, 记录其对结直肠球囊扩张的肌电图反应。结果显示IBS-D组患者粪便丝氨酸蛋白酶活性高于其他患者3倍水平, 暴露于该组粪便上清的大鼠结肠pMLC快速增加, 免疫组织化学检测紧密连接蛋白ZO-1重分布, 大鼠结肠黏膜通透性增加, 加入丝氨酸蛋白酶抑制剂可减轻上述现象的发生; 而PAR-2基因敲除大鼠未观察到明显的肠道通透性异常的改变。结果证实PAR-2确实参与了IBS-D患者结肠中丝氨酸蛋白酶引起的肠黏膜屏障的损伤过程。

2.2 内脏高敏感性 PAR-2激活可能诱导内脏高敏感机制的研究日益增多, 参与这一机制的PAR-2主要位于肥大细胞和神经元上。当肥大细胞由于各种诱因被活化并脱颗粒, 释放大胰蛋白酶、类胰蛋白酶等, 除激活自身PAR-2进行伤害信号放大外, 同时激活伤害感受神经元上的PAR-2, 引起神经元的兴奋, 释放伤害性神经递质SP与降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP), 导致内脏敏感性增高^[21]。Cenac等^[16]观察到将IBS患者的结肠组织上清液注入小鼠脚掌引起的躯体感觉过敏可被丝氨酸蛋白酶抑制剂和PAR-2拮抗剂所抑制。用IBS患者大肠组织的上清液对小鼠进行灌肠, 小鼠在结直肠扩张试验中伤害性感受增强, 这种现象可被丝氨酸蛋白酶抑制剂所抑制, 且在神经元细胞缺乏PAR-2时表现为现象缺失。在最近的一项研究^[22]中, 小鼠DRG神经元预先用IBS结肠黏膜下组织的上清液孵育过夜, 膜片钳记录仪显示, 结肠疼痛相关的DRG神经元的固有兴奋性增加, 但在PAR-2缺乏的DRG神经元中没有出现明显兴奋性改变。

目前研究发现PAR-2对内脏高敏感的调节可能与瞬时感受器电位香草酸受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)具有协同作用。TRPV1在内脏传入神经元表面表达阳性, 而MC位于胃肠黏膜感觉神经纤维及神经肽附近^[23]。当MC活化并激活自身PAR-2受体, 通过活性物质的释放激动胃肠黏膜传入神经元上TRPV1将伤害信号传递至神经节, 这一空间的近距离可能提示神经肌肉功能和疼痛感觉改变的功能性联系^[24,25]。此外研究^[26]还发现PAR-2与TRPV1共表达于DRG, 或许为两者协同作用的另一证据。Suckow等^[27,28]在这一基础上进一步研究, 在DRG神经元细胞培养时

相关报道

既往有研究发现, PAR-2参与了胃肠运动及分泌功能; 近年研究证实, PAR-2介导的信号通路亦参与内脏高敏感, 并在胃肠黏膜通透性升高中扮演重要角色, 其激活依赖于MC释放的蛋白酶类物质。

■ 创新盘点

PAR-2介导的信号通路参与多个功能性胃肠病的发病机制, 对这一受体的作用进行全面详细综述, 了解其在黏膜高通透性、内脏高敏感、动力障碍、分泌异常及低度炎症反应中的具体信号传递过程。

添加TRPV1拮抗剂, PAR-2与TRPV1在细胞上的表达均减少; 继之发现结肠相关的DRG神经元表达的TRPV1受体的减少亦可使该DRG神经元上PAR-2受体的表达同时减少。更提示了PAR-2对内脏敏感度具有调节作用, 并与TRPV1作用相关。

2.3 动力障碍 关于PARs对胃肠道传输功能的影响的研究已不鲜见。但这一效应具体是对胃肠运动的兴奋作用还是抑制作用, 一直存在争议。

引起胃肠动力改变的PAR-2主要表达于胃肠道组织, 包括黏膜和平滑肌, 在胃肠对应的背根神经元亦有广泛表达, 其主要通过神经对胃肠道包括食管在内的平滑肌动力产生影响。PAR-2对动力的调节机制复杂, 依赖于实验动物的种属以及研究的肠道部位不同而作用不尽相同。

在食管反流性疾病中, 反流物质可引起肥大细胞的脱颗粒过程。肥大细胞中含有大量类胰蛋白酶, 能激动辣椒素敏感的初级神经元上的PAR-2受体, 引起SP和CGRP的释放, 这可能是引起食管纵行肌持续收缩的一个主要原因^[29]。Xiaopeng等^[30]以猪食管为研究对象, 对其进行胰蛋白酶的干预后引发了收缩的双相效应, 环形肌在低浓度胰蛋白酶时表现出收缩作用, 加大浓度随之出现舒张; PAR-2受体激动剂组则出现单相收缩效应。

Fernández-Blanco等^[31]以PAR-2激动剂对大鼠进行灌肠后, 大鼠空肠的自发运动增强, 并呈现双相现象, 收缩反应发生在短暂的舒张之后, 总体以收缩占优势。Sriwai等^[32]发现存在于胃平滑肌细胞的PAR-2引起的短暂收缩和持续收缩反应由不同的信号通路介导。刘彩红^[33]通过离体实验发现, 在小鼠离体回肠纵行肌条上加胰蛋白酶和PAR-2激动剂, 均能增强肌条的自主收缩, 并且呈现出浓度梯度的依赖性。陈金梅等^[34]在正常小鼠腹腔注射不同剂量的PAR-2受体选择性激动剂SLIGRL-NH₂, 结果显示高浓度SLIGRL-NH₂组小鼠的胃内排空率和小肠推进率明显高于对照组、抑氨肽酶素A组和SLIGRL-NH₂低剂量组。Suckow等^[28]对PAR-2表达阳性的DRG神经元进行干预, 发现加入PAR-2的拮抗剂后大鼠结肠运动功能改变。Kawabata等^[35]实验数据结果提示, PAR-2能增强大鼠的胃肠道运动功能, 且这一效应可以被神经毒素敏感的、Ca²⁺依赖的小电导K⁺通道

的激活而抑制。进一步实验发现PAR-2的兴奋作用是L型Ca²⁺通道介导的。

2.4 分泌功能失常 在肠腔内, 分泌功能一方面促进了代谢物的排泄, 另一方面维护了肠上皮屏障的完整性。肠上皮屏障的防御功能一方面就是由肠隐窝细胞亚群通过水液分泌实现的。分泌功能的缺失可引起菌群的移位, 屏障功能下降, 从而引发炎症性肠病。Cl⁻分泌在肠腔内分泌功能中占主导作用, 在肠道生理状态和炎症性疾病中, 上皮Cl⁻转运机制有助于评价肠上皮屏障功能^[36-38]。在肠细胞的顶膜和基底膜均有分布的PAR-2受体激动可刺激肠上皮细胞Cl⁻分泌, 这一结果早在2002年即被发现^[39]。这一过程在小肠与肠神经系统无关, 而在大肠中则依赖于神经元的参与^[40]。

PAR-2诱导的肠腔氯化物分泌依赖于表皮生长因子受体的反式调节、MAP激酶(ERK1/2)信号传导、钙离子以及蛋白激酶A^[41]。ERK1/2活性的增加引起丝氨酸的磷酸化作用并激活cPLA₂, 导致膜磷脂释放花生四烯酸(arachidonic acid, AA)。通过COX-1或COX-2作用AA转化为PGH₂, 继而被各种PG合成酶代谢, 合成前列腺素如PGE₂。Green等^[42]早在2000年实验发现, 在猪的空肠黏膜下神经元上的PAR-2受体被激活可诱导神经性的阴离子分泌, 并证实这一过程依赖于内源性阿片肽和前列腺素。PGE₂一直被认为在肠氯化物分泌反应中起重要作用, 并作为许多促分泌素的最终共同介质^[43,44]。

van der Merwe等^[45]研究发现, 肠上皮细胞基底侧加入PAR-2激动剂SLIGRL-NH₂后引起短路电流的短暂增加, 并诱导氯化物分泌, 这一过程是通过PLC依赖的PKCβ和PKCδ的活化实现的, 最终引起cRaf和ERK1/2信号的传递。在前期研究的基础上进一步实验发现, COX-1或COX-2的抑制剂对PAR-2激动剂引起的氯化物分泌的抑制效应呈现出浓度依赖性。PAR-2在体内介导的分泌不仅体现在肠道。Kirkland等^[46]在正常鼠的胆囊也检测到PAR-2的表达, 胰蛋白酶及选择性PAR-2兴奋剂可通过直接作用激活PAR-2刺激胆囊浆膜层阴离子如HCO₃⁻、Cl⁻离子的分泌及膜转运, 引起短路电流的改变。

2.5 炎症反应 近年发现在FGIDs尤其是功能性肠病中存在着低度炎症, 而PAR-2被认为是

参与这一炎症反应的早期重要生物分子之一,起保护性或伤害性作用. PAR-2可被肠腔或基底侧的蛋白酶类裂解并激活,参与炎症和免疫反应,但其具体病理生理机制作用至今仍不清楚.

PAR-2作为细胞表面的蛋白酶感受器,能使细胞对炎症时发生的快速改变的蛋白水解微环境做出反应或超反应,与炎症介质的表达密切相关.促炎介质如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)可诱导PAR-2的表达,相反,PAR-2的激活亦能促进炎症因子TNF- α 、IFN- γ 、白介素(interleukin, IL)-8和IL-18的产生.在体外培养的肠组织中,加入胰蛋白酶和PAR-2受体兴奋剂均能提高IL-1 β 、IL-8、MEC和趋化因子的mRNA表达水平,PAR-2 mRNA表达水平及表达PAR-2的肠上皮细胞数目也有明显增多^[47].

在体研究^[48]发现,在炎症性肠病的犬肠道中PAR-2的表达明显上调,因PAR-2的激活而引起肠道炎症细胞因子/趋化因子mRNA的表达也随之增多.对正常小鼠给予PAR-2兴奋剂进行灌肠可诱导产生结肠炎,而这一现象在PAR-2基因敲除小鼠体内并未观察到^[49].且以葡聚糖硫酸钠或三硝基苯磺酸或恶唑酮在PAR-2基因敲除小鼠体内建立结肠炎实验模型,结果并不理想^[50].同样的,肥大细胞以及其释放的类胰蛋白酶在PAR-2引起的炎症反应中其关键作用^[51].

与之矛盾的是,PAR-2可能参与动物疾病模型的炎症过程,但同时也在机体修复反应中也扮演了一定角色.贺龙梅^[52]研究发现,PAR-2的激活促进YAP的核积累,进一步介导下游基因的转录,同时PAR-2可通过GAB2/PP1介导的通路促进YAP的活化,从而参与肠道急性炎症损伤后的修复和再生.另一研究^[53]也证实,PAR-2能调节巨噬细胞分化出抗炎表型,并促进伪足的生长.

总之,PAR-2在炎症反应中不是简单的抑制或促进作用,可能与炎症程度、持续时间有相关性,尤其是在FGIDs低度炎症情况下,PAR-2的作用可能更加复杂,因此具体机制需进一步深入研究.

3 结论

PAR-2受体在FGIDs发病机制中作用的研究日

渐成熟.近年来研究热点集中在PAR-2与内脏高敏感、胃肠黏膜通透性改变的关系方面.作为蛋白酶类受体,PAR-2的活化与内源性、外源性的蛋白水解酶类、MC的活化紧密相关.MC广泛分布于消化道黏膜,MC/类胰蛋白酶/ PAR-2的信号通路诱发各种机体功能性或病理性改变已经引起重视.已知的PAR-2在细胞内的信号传导途径有PAR-2/PLC/PKC/MAPK、PAR-2/MAPK/JNK以及PAR-2/ β -arristin/ERK等.已有越来越多的研究发现PAR-2参与胃肠道的多个反应,包括胞内和胞外,在这一靶点进行更深入的多维度研究,以促进治疗FGIDs药物的研发,从这一意义上研究将大有可为.

4 参考文献

- 尚妍妍,徐峰.功能性胃肠病伴焦虑、抑郁状态及其与胃肠道症状积分的相关性.世界华人消化杂志 2016; 24: 3051-3055
- Cassileth BR, Drossman DA. Psychosocial factors in gastrointestinal illness. *Psychother Psychosom* 1993; 59: 131-143 [PMID: 8416089 DOI: 10.1159/000288657]
- 刘新光.中国17省市消化不良症状临床诊治现状调查.中国实用内科杂志 2010; 30: 989-991
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia--symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 134-141 [PMID: 23399526 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.14]
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
- Osovskaia VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev* 2004; 84: 579-621 [PMID: 15044683 DOI: 10.1152/physrev.00028.2003]
- Hashemzadeh M, Arreguin JM, Roberts T, Movahed MR. A Novel Inhibitor of Protease-activated Receptor 1: A Review of Chemical Structure and Mode of Action. *Rev Cardiovasc Med* 2015; 16: 68-73 [PMID: 25813797]
- Fukushima H, Alves VT, Carvalho VF, Ambrósio LM, Eichler RA, Carvalho MH, Saraiva L, Holzhausen M. PAR-2 expression in the gingival crevicular fluid reflects chronic periodontitis severity. *Braz Oral Res* 2017; 31: e16 [PMID: 28146220 DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31]
- Wang P, Chen FX, Du C, Li CQ, Yu YB, Zuo XL, Li YQ. Increased production of BDNF in colonic epithelial cells induced by fecal supernatants from diarrheic IBS patients. *Sci Rep* 2015; 5: 10121 [PMID: 25998025 DOI: 10.1038/srep10121]
- Bian ZX, Li Z, Huang ZX, Zhang M, Chen HL, Xu HX, Sung JJ. Unbalanced expression of protease-

应用要点

本研究通过对目前PAR-2研究现状进行全面综述,以使后续研究者能进一步完善研究中存在的不足,在这一靶点进行更深入的多维度研究,并启发对该受体作为治疗FGIDs作用靶点药物的研发,为研究FGIDs的发病及治疗提供理论依据.

■名词解释

瞬时感受器电位香草酸受体1(TRPV1): 为瞬时受体电位阳离子通道超家族中V亚家族中的一个成员, 是配体门控的非选择性阳离子通道, 主要介导Na⁺、Ca²⁺进入细胞。在脂肪细胞、血管内皮细胞、VSMCs、心肌成纤维细胞、神经细胞等中均有表达, 能被辣椒素强效激活。近年研究发现其与内脏高敏感有关。

- activated receptors-1 and -2 in the colon of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. *J Gastroenterol* 2009; 44: 666-674 [PMID: 19430717 DOI: 10.1007/s00535-009-0058-2]
- 12 Wang S, Dai Y, Kobayashi K, Zhu W, Kogure Y, Yamanaka H, Wan Y, Zhang W, Noguchi K. Potentiation of the P2X3 ATP receptor by PAR-2 in rat dorsal root ganglia neurons, through protein kinase-dependent mechanisms, contributes to inflammatory pain. *Eur J Neurosci* 2012; 36: 2293-2301 [PMID: 22616675 DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08142.x]
- 13 Cenac N. Protease-activated receptors as therapeutic targets in visceral pain. *Curr Neuropharmacol* 2013; 11: 598-605 [PMID: 24396336 DOI: 10.2174/1570159X113119990039]
- 14 Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut* 2016; 65: 155-168 [PMID: 26194403 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309151]
- 15 Groschwitz KR, Wu D, Osterfeld H, Ahrens R, Hogan SP. Chymase-mediated intestinal epithelial permeability is regulated by a protease-activating receptor/matrix metalloproteinase-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G479-G489 [PMID: 23306080 DOI: 10.1152/ajpgi.00186.2012]
- 16 Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]
- 17 Martínez C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Mosquera JL, Alonso C, Sánchez A, Guilarte M, Antolín M, de Torres I, González-Castro AM, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 736-746 [PMID: 22415197 DOI: 10.1038/ajg.2011.472]
- 18 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702 [PMID: 14988823 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055]
- 19 王军洁, 姜宗丹, 张振玉, 汪志兵, 王劲松, 黄文斌. 肥大细胞及蛋白酶激活受体-2在肠易激综合征中的作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 327-332
- 20 Gecse K, Róka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, Ait-Belgnaoui A, Rosztóczy A, Izbéki F, Fioramonti J, Wittmann T, Bueno L. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008; 57: 591-599 [PMID: 18194983 DOI: 10.1136/gut.2007.140210]
- 21 郭朝书, 王承党. 肥大细胞及类胰蛋白酶在肠易激综合征内脏敏感性中的作用. *国际消化病杂志* 2010; 30: 4-5
- 22 Valdez-Morales EE, Overington J, Guerrero-Alba R, Ochoa-Cortes F, Ibeakanma CO, Spreadbury I, Bunnett NW, Beyak M, Vanner SJ. Sensitization of peripheral sensory nerves by mediators from colonic biopsies of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients: a role for PAR2. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1634-1643 [PMID: 23958521 DOI: 10.1038/ajg.2013.241]
- 23 Schemann M, Camilleri M. Functions and imaging of mast cell and neural axis of the gut. *Gastroenterology* 2013; 144: 698-704.e4 [PMID: 23354018 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.040]
- 24 Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163-173 [PMID: 20101257 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4]
- 25 Feng B, La JH, Schwartz ES, Gebhart GF. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Neural and neuro-immune mechanisms of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1085-G1098 [PMID: 22403791 DOI: 10.1152/ajpgi.00542.2011]
- 26 Helyes Z, Sándor K, Borbély E, Tékus V, Pintér E, Elekes K, Tóth DM, Szolcsányi J, McDougall JJ. Involvement of transient receptor potential vanilloid 1 receptors in protease-activated receptor-2-induced joint inflammation and nociception. *Eur J Pain* 2010; 14: 351-358 [PMID: 19683949 DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.07.005]
- 27 Suckow SK, Anderson EM, Caudle RM. Lesioning of TRPV1 expressing primary afferent neurons prevents PAR-2 induced motility, but not mechanical hypersensitivity in the rat colon. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: e125-e135 [PMID: 22168801 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01848.x]
- 28 Suckow SK, Anderson EM, Caudle RM. NMDA receptor subunit expression and PAR2 receptor activation in colospinal afferent neurons (CANs) during inflammation induced visceral hypersensitivity. *Mol Pain* 2009; 5: 54 [PMID: 19772634 DOI: 10.1186/1744-8069-5-54]
- 29 Liu H, Miller DV, Lourenssen S, Wells RW, Blennerhassett MG, Paterson WG. Proteinase-activated receptor-2 activation evokes oesophageal longitudinal smooth muscle contraction via a capsaicin-sensitive and neurokinin-2 receptor-dependent pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 210-216, e67 [PMID: 19740117 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01394.x]
- 30 Xiaopeng B, Tanaka Y, Ihara E, Hirano K, Nakano K, Hirano M, Oda Y, Nakamura K. Trypsin induces biphasic muscle contraction and relaxation via transient receptor potential vanilloid 1 and neurokinin receptors 1/2 in porcine esophageal body. *Eur J Pharmacol* 2017; 797: 65-74 [PMID: 28088386 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.01.004]
- 31 Fernández-Blanco JA, Hollenberg MD, Martínez V, Vergara P. PAR-2-mediated control of barrier function and motility differs between early and late phases of postinfectious gut dysfunction in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G390-G400 [PMID: 23238933 DOI: 10.1152/ajpgi.00387.2012]
- 32 Sriwai W, Mahavadi S, Al-Shboul O, Grider JR,

- Murthy KS. Distinctive G Protein-Dependent Signaling by Protease-Activated Receptor 2 (PAR2) in Smooth Muscle: Feedback Inhibition of RhoA by cAMP-Independent PKA. *PLoS One* 2013; 8: e66743 [PMID: 23825105 DOI: 10.1371/journal.pone.0066743]
- 33 刘彩红. PAR-2激动剂对小鼠胃肠动力的影响及其作用机制研究. 河北: 河北医科大学, 2014
- 34 陈金梅, 刘彩红, 谢立群, 郑艳敏. 蛋白酶激活受体-2激动剂对小鼠胃肠动力的影响. *中华实用诊断与治疗杂志* 2016; 30: 39-42
- 35 Kawabata A, Kuroda R, Nagata N, Kawao N, Masuko T, Nishikawa H, Kawai K. In vivo evidence that protease-activated receptors 1 and 2 modulate gastrointestinal transit in the mouse. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1213-1218 [PMID: 11498505 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704211]
- 36 Barrett KE, Keely SJ. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 535-572 [PMID: 10845102 DOI: 10.1146/annurev.physiol.62.1.535]
- 37 Fihn BM, Sjöqvist A, Jodal M. Effect of cholera toxin on passive transepithelial transport of ⁵¹Cr-ethylenediaminetetraacetic acid and ¹⁴C-mannitol in rat jejunum. *Acta Physiol Scand* 2001; 171: 153-160 [PMID: 11350275 DOI: 10.1046/j.1365-201x.2001.00797.x]
- 38 Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 530-538 [PMID: 12838336 DOI: 10.1038/nrm1154]
- 39 Cuffe JE, Bertog M, Velázquez-Rocha S, Dery O, Bunnett N, Korbmacher C. Basolateral PAR-2 receptors mediate KCl secretion and inhibition of Na⁺ absorption in the mouse distal colon. *J Physiol* 2002; 539: 209-222 [PMID: 11850514 DOI: 10.1113/jphysiol.2001.013159]
- 40 刘建, 李非. 蛋白酶激活受体-2与消化系统疾病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 986-990
- 41 van der Merwe JQ, Hollenberg MD, MacNaughton WK. EGF receptor transactivation and MAP kinase mediate proteinase-activated receptor-2-induced chloride secretion in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G441-G451 [PMID: 18032480 DOI: 10.1152/ajpgi.00303.2007]
- 42 Green BT, Bunnett NW, Kulkarni-Narla A, Steinhoff M, Brown DR. Intestinal type 2 proteinase-activated receptors: expression in opioid-sensitive serotonergic neural circuits that mediate epithelial ion transport. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 410-416 [PMID: 10992008]
- 43 Leslie CC. Regulation of the specific release of arachidonic acid by cytosolic phospholipase A2. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 373-376 [PMID: 15041029 DOI: 10.1016/j.plefa.2003.12.012]
- 44 Helliwell RJ, Adams LF, Mitchell MD. Prostaglandin synthases: recent developments and a novel hypothesis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 101-113 [PMID: 14683687 DOI: 10.1016/j.plefa.2003.04.002]
- 45 van der Merwe JQ, Ohland CL, Hirota CL, MacNaughton WK. Prostaglandin E2 derived from cyclooxygenases 1 and 2 mediates intestinal epithelial ion transport stimulated by the activation of protease-activated receptor 2. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 747-752 [PMID: 19190238 DOI: 10.1124/jpet.108.145466]
- 46 Kirkland JG, Cottrell GS, Bunnett NW, Corvera CU. Agonists of protease-activated receptors 1 and 2 stimulate electrolyte secretion from mouse gallbladder. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G335-G346 [PMID: 17431214 DOI: 10.1152/ajpgi.00425.2006]
- 47 Wang H, Moreau F, Hirota CL, MacNaughton WK. Proteinase-activated receptors induce interleukin-8 expression by intestinal epithelial cells through ERK/RSK90 activation and histone acetylation. *FASEB J* 2010; 24: 1971-1980 [PMID: 20065107 DOI: 10.1096/fj.09-137646]
- 48 Maeda S, Ohno K, Uchida K, Igarashi H, Goto-Koshino Y, Fujino Y, Tsujimoto H. Intestinal protease-activated receptor-2 and fecal serine protease activity are increased in canine inflammatory bowel disease and may contribute to intestinal cytokine expression. *J Vet Med Sci* 2014; 76: 1119-1127 [PMID: 24829081 DOI: 10.1292/jvms.14-0060]
- 49 Cenac N, Coelho AM, Nguyen C, Compton S, Andrade-Gordon P, MacNaughton WK, Wallace JL, Hollenberg MD, Bunnett NW, Garcia-Villar R, Bueno L, Vergnolle N. Induction of intestinal inflammation in mouse by activation of proteinase-activated receptor-2. *Am J Pathol* 2002; 161: 1903-1915 [PMID: 12414536 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64466-5]
- 50 Hyun E, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Vergnolle N. Protease-activated receptor-2 activation: a major actor in intestinal inflammation. *Gut* 2008; 57: 1222-1229 [PMID: 18460552 DOI: 10.1136/gut.2008.150722]
- 51 Sevigny LM, Zhang P, Bohm A, Lazarides K, Perides G, Covic L, Kuliopulos A. Interdicting protease-activated receptor-2-driven inflammation with cell-penetrating pepducins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 8491-8496 [PMID: 21536878 DOI: 10.1073/pnas.1017091108]
- 52 贺龙梅. 1、蛋白酶活化受体2(PAR₂)活化YAP的分子机制及生物学功能研究; 2、MicroRNA-181b在炎症结肠癌发展过程中的表达变化. 北京: 北京协和医学院, 2016
- 53 Nhu QM, Shirey KA, Pennini ME, Stiltz J, Vogel SN. Proteinase-activated receptor 2 activation promotes an anti-inflammatory and alternatively activated phenotype in LPS-stimulated murine macrophages. *Innate Immun* 2012; 18: 193-203 [PMID: 21239455 DOI: 10.1177/1753425910395044]

同行评价

本文综述了 PAR-2 信号通路在 FGIDs 病理生理中的作用, 立意较新颖, 逻辑性较强, 对后续研究者做进一步的深入研究提供了思维方向。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



野生型胃肠间质瘤分子机制研究进展

姚思敏, 罗庆锋

背景资料

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一类起源于胃肠道间叶组织的肿瘤, 主要发生于消化系统, 多数存在KIT或PDGFRA基因突变, 无KIT和PDGFRA基因突变的GIST称为野生型GIST(WT-GIST).

姚思敏, 罗庆锋, 北京医院消化内科 北京市 100730

姚思敏, 在读硕士, 主要从事胃肠间质瘤分子机制的研究.

作者贡献分布: 本文由姚思敏编写完成; 罗庆锋审校.

通讯作者: 罗庆锋, 副教授, 100730, 北京市东城区东单大华路1号, 北京医院消化内科. luoqf2000@126.com

收稿日期: 2017-02-21

修回日期: 2017-03-17

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-05-08

Progress in understanding of molecular mechanisms of wild-type gastrointestinal stromal tumors

Si-Min Yao, Qing-Feng Luo

Si-Min Yao, Qing-Feng Luo, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Correspondence to: Qing-Feng Luo, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, 1 Dongdan Dahua Road, Dongcheng District, Beijing 100730, China. luoqf2000@126.com

Received: 2017-02-21

Revised: 2017-03-17

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-05-08

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most frequent mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract, 80%-95% of which have KIT and PDGFRA gene mutations. GISTs without gene mutations, including KIT and PDGFRA gene mutations, are called wild-type GISTs (WT-GISTs). The development of

a molecular drug targeting tyrosine kinase inhibitor (TKI) has changed the therapeutic of GISTs with gene mutations; however, WT-GISTs are not sensitive to TKI. The molecular basis and mechanism of these characteristics should be elucidated.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Wild type gastrointestinal stromal tumor; Molecular mechanism; Genetic mutation

Yao SM, Luo QF. Progress in understanding of molecular mechanisms of wild-type gastrointestinal stromal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1166-1172 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1166.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1166>

摘要

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化系最常见的间叶源性肿瘤, 80%-95%GIST存在KIT或PDGFRA基因突变, 未突变者称为野生型GIST(WT-GIST). 目前证实, 突变型GIST对酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)分子靶向治疗有效. 但WT-GIST通常对TKI类药物不敏感, 其分子理论基础、发生机制需明确阐述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 野生型胃肠间质瘤; 分子机制; 基因突变

核心提要: 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)的主要发生机制是KIT和PDGFRA基因突变, 针对上述基因突变的治疗已较成熟,

同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

但对野生型GIST(WT-GIST), 缺乏发病机制的研究和探索, 药物治疗多年来无重大突破, 迫切需要引起重视。

姚思敏, 罗庆锋. 野生型胃肠间质瘤分子机制研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1166-1172 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1166.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1166>

0 引言

目前研究证实, 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)的主要发生机制是酪氨酸激酶受体KIT(v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog)和血小板源性生长因子受体 α 多肽PDGFRA(platelet derived growth factor receptor alpha)基因突变, 约80%-95%胃肠间质瘤存在KIT或PDGFRA基因突变, 未检测到KIT或PDGFRA基因突变的GIST称为野生型GIST(wild-type GIST, WT-GIST). 以甲磺酸伊马替尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)分子靶向药物的研制, 改变了GIST的治疗模式, 但WT-GIST对TKI类药物不敏感, 甚至耐药. 与突变型GIST相比, WT-GIST的发病年龄更年轻, 肿瘤相对更小, 梭形细胞型多见, CD117、DOG-1阳性表达率更低. 上述特点的分子理论基础、发生机制尚未阐明, 对WT-GIST治疗及预后所知甚少, 这些问题需在全面认识WT-GIST后才能解决. 对WT-GIST的进一步分析, 预示GIST未来将进行重新分型. 为此, 本文对WT-GIST分子机制研究进展进行综述.

1 WT-GIST定义

WT-GIST为一类异质性肿瘤, 形态学符合GIST, 免疫组织化学表达或不表达CD117、CD34、DOG-1, 基因检测未发现KIT或PDGFRA突变^[1]. 美国国家综合癌症网络胃肠间质瘤诊疗指南中推荐对KIT基因外显子11、外显子9、外显子13、外显子17及PDGFRA基因外显子18、外显子12进行检测^[2], 而现有研究证实KIT/PDGFRA共44个外显子, 故实际中有38个外显子未被常规检测^[3]. Huss等^[4]报道了部分WT-GIST患者复查中发现KIT基因外显子8的突变. Dufresne等^[5]在WT-GIST中也证实KIT基因外显子10的突变. 我国一项研究, 也在WT-GIST中检测到KIT突变和PDGFRA突变^[6]. 但普遍

认为上述6种基因突变发生率高, 将44个基因全部纳入检测的实用性需要更多报道、发现后再次评定.

2 WT-GIST分子机制

WT-GIST可能的发病机制有: 琥珀酸脱氢酶B(succinate dehydrogenase B, SDHB)基因缺失、原癌基因蛋白质BRAF(rapidly accelerated fibrosarcoma B)突变、I型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type I, NF1), 转录调控因子家族(ETS transcription factor 1, ETV1)等.

2.1 SDH缺陷型GIST SDH基因缺失的GIST称为SDH缺陷型GIST, 约50%的WT-GIST存在SDHB基因缺失, 见于90%儿童和10%成人野生型GIST^[7], 尤以女性多见, 如为SDHB缺陷导致SDHB基因启动子过度甲基化, 表现为Carney三联征, 即多发胃间质瘤、副神经节瘤、肺软骨瘤三主征^[8], 而Carney Stratakis综合征, 一种具有多发胃间质瘤、副神经节瘤倾向的遗传性疾病中SDH各亚型突变均有报道^[9]. 该型WT-GIST大多以多灶性病变更分布于胃内(尤其胃窦部), 值得注意的是, SDH缺陷型GIST不依据肿瘤大小及核分裂相进行良恶性判断, 多伴淋巴结转移, 但为惰性临床过程^[10].

SDH基因编码的蛋白质以SDH复合物的形式存在于正常机体细胞线粒体内, 参与电子传递链, 完成琥珀酸像延胡索酸的转换^[11]. 该复合物由4种亚单位(SDHA、SDHB、SDHC及SDHD)以及装配因子、铁硫蛋白和辅酶Q构成. 当机体细胞发生变异, SDH表达缺失, SDH复合物失活, 促进肿瘤细胞形成. 目前SDH基因缺失导致肿瘤形成的具体机制尚未完全明确. 认为可能与琥珀酸聚集导致缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor 1 α , HIF1- α)稳定性增强^[12-14], 激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)相关. 也有研究认为: 基于SDH缺陷型GIST较突变型GIST细胞DNA甲基化水平升高^[15]、microRNA异常甲基化, 故与甲基化相关. 最新研究发现: SDHB缺陷型GIST中检测到胰岛素类似物生长因子1受体(insulin-like growth factor receptor 1, IGF-1R)RNA或蛋白的高表达, 因此, IGF-1R活化可能是SDHB缺陷型野生GIST的发病机制^[16-18], linsitinib作为IGF-1R高选择性的小分子抑制剂^[19], 正处于临床研究中, 期待成为

■ 研究前沿

目前, WT-GIST亟待解决的问题: (1)缺乏重要相关基因探索方向、有效药物研究; (2)众多相关基因如何有效应用于临床.

■ 相关报道

本文引用文献包含了胃肠间质瘤领域较为经典的几篇文章, 同时涵盖了近年来有关WT-GIST分子机制的最新研究, 包括动物试验、药物试验等。

SDHB缺失的野生型GIST个体化治疗选择。

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)系统参与细胞周期调控及多种病理过程, 尤其是对恶性肿瘤发生起关键调节作用^[20]。IGF系统包括受体IGF-1R(IGF-1 receptor)、IGF-2R, 配体IGF-1、IGF-2以及相关结合蛋白IGF-BP(IGF-binding proteins)。IGF-1、IGF-2表达及其强度被认为与肿瘤的预后明显相关^[21,22]。IGF受体与配体结合, 参与细胞酪氨酸残基磷酸化, 转导信号, 触发抗凋亡和促增生通路^[23]。

Wei等^[24]发表的一篇个案, 报道了1例SDH缺陷型GIST女性患者伊马替尼治疗期间, 复发2次的特殊病史。该病例于第2次手术中行二代全基因测序, 发现病损细胞几乎全部检测到抑癌基因*TP53*(tumor protein P53)杂合突变。提示二代测序在靶向治疗前的重要评价作用, 可以避免长期无效药物治疗。同时提示SDH缺陷型GIST可能存在其他基因突变或者基因转变。不同于大部分SDH缺陷型GIST惰性表现, 伴异基因突变后, 肿瘤生物学行为更具侵袭性。但*TP53*基因乃至其他基因突变在SDH缺陷型GIST中的作用, 尚需要大量数据分析。

2.2 BRAF基因突变 BRAF属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶RAF家族成员, 通过MAPK(mitogen activated protein kinase)信号通路调节细胞周期及细胞增殖^[25,26]。BRAF基因最常见的活化突变位于第15号外显子, DNA链上胸腺嘧啶取代腺嘌呤(T-A), 使氨基酸残基第600位上缬氨酸转化为谷氨酸(V600E), 常见于甲状腺乳头状癌和黑色素瘤。BRAF在KIT下游突变, 活化V600E, 从而使细胞在缺乏KIT指导下持续增殖, 故存在BRAF突变的GIST对酪氨酸激酶抑制剂不敏感, 亦或原发耐药^[27]。BRAF突变型GIST更易发生于女性, 多见于小肠, 常为梭形细胞型, 肿瘤显示出高度恶性倾向, 但在体积小(≤ 5 mm)或无核分裂活性的GIST也可发生BRAF突变。目前认为KIT/PDGFR与BRAF表达呈负相关。一项大宗数据研究^[28]显示, 127例野生型GIST中有7例存在BRAF V600E突变, 所有BRAF突变GIST均为野生型。Hostein等^[29]分析了321例GIST患者, 其中70例为野生型GIST, 同样有7例野生型GIST检测到BRAF V600E突变, KIT/PDGFR突变患者中未发现BRAF突变。KIT、PDGFR和BRAF均阴性的GIST称为

“三阴性GIST”, 足以见得BRAF在GIST基因研究中的重要地位。但Miranda等^[30]报道了1例伊马替尼耐药患者同时表达KIT和BRAF, 通过体外实验发现BRAF可影响KIT阳性伊马替尼敏感病例对该药的反应, 这也说明BRAF突变可能为酪氨酸酶抑制剂原发耐药机制, 同时也推测, BRAF抑制剂或可作为GIST患者新的治疗药物。近期, 首例BRAF突变并转移的GIST患者接受BRAF抑制剂dabrafenib治疗的一期试验, 该患者既往曾接受MEK抑制剂治疗, 使用dabrafenib达疾病稳定(缓解17%)8 mo后出现进展, 再次行全基因检测发现*PIK3CA*、*CDKN2*突变, 考虑BRAF抑制剂治疗中可能诱发新的基因突变, 导致二次耐药^[31]。美国食品药品监督管理局批准了3项靶向BRAF V600E药物(vemurafenib、dabrafenib、trametinib)在野生型BRAF突变的GIST患者进行临床研究, 后续结果值得期待。

2.3 NF1相关性GIST I型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type I, NF1)相关性GIST:神经纤维瘤病为一种常见的常染色体显性遗传病^[32], 致病基因为17号染色体上*NF1*抑癌基因, 其编码的NF1蛋白是RAS激酶的负向调节因子, 该蛋白丢失激活了RAS及其下游激酶, 包括MEK-MAPK通路, 加之后续GIST特异性转录网络主调节基因*ETV1*的过度表达, 可能为NF1-GIST的发生机制^[33]。与正常人群相比, NF1患者GIST发病率更高, 发病年龄更年轻, 好发于小肠(包括十二指肠)。NF1患者常发展成多个原发性肿瘤, 有时与小肠Cajal细胞增生相关。部分NF1相关性GIST表达S-100蛋白, 组织学上以单纯梭形细胞形态多见, 肿瘤细胞免疫组织化学CD117呈强阳性表达。大部分NF1相关性GIST体积小, 核分裂活性低, 预后较好。Gasparotto等^[34]研究纳入22例入组前无NF1疾病诊断及临床表现的KIT/PDGFR/BRAF/SDH阴性GIST患者, 上述患者称为“四阴性GIST”, 发现大部分患者病变位于小肠, 女性患者偏多, 60%(13/22)“四阴性”GIST存在*NF1*基因突变, 包括错义突变、无义突变、诱导蛋白截断、剪接位点附近的突变、缺失。日本一项多中心研究纳入了1528例GIST患者, 根据NIH诊断标准确诊了18例NF1, 研究同样发现NF1患者并存GIST时, 具有多发于小肠、低核分裂相、梭形细胞多见等特点, 与单纯GIST

对比, 发病年龄、性别、肿瘤大小、复发倾向均未发现明显差异, 与多项报道相同, 该研究同样发现NF1-GIST中绝大部分为野生型, 并对伊马替尼耐药^[35]. 瑞典癌症中心流行病学统计显示, NF1患者GIST终身患病率为7%^[36], 可见, 对NF1患者需重视伴发GIST的风险.

2.4 ETV1基因突变 ETS(E26 transformation specific or E-twenty-six)家族是最大的信号依赖转录调控因子家族之一^[37,38], ETV1为ETS家族成员, 在乳腺癌、黑色素瘤、前列腺癌中表达, ETV1基因可与其他基因融合产生嵌合体蛋白导致细胞恶变. Chi等^[39]发现ETV1在GIST细胞中存在异常表达, 显著高于其他肿瘤组织. 动物模型中ETV1亦呈强表达, 敲除ETV1后, GIST起源细胞ICC出现缺失^[40], 故可认为ETV1参与GIST形成, 但ETV1在WT-GIST中表达是否具有特异性, 目前尚无足够证据证实. ETV6-NTRK3融合基因最早在婴儿纤维肉瘤中描述, 是12号染色体ETV6外显子与15号染色体NTRK3外显子发生的融合^[41]. 回顾文献, 仅有1例ETV6-NTRK3融合基因GIST, 该病例为1例44岁男性直肠GIST, 细胞学形态为上皮细胞形, 具有较高核分裂相, 表达CD117、DOG1, 基因缺乏KIT、PDGFRA、BRAF突变, 无SDHB缺陷, 为“四阴性GIST”, 手术后无病生存期>44 mo^[42]. 该文献提出: ETV6-NTRK3融合基因可能通过促进IGF1R下游级联活化、替代细胞核内IRS1通路, 实现GIST一部分发展. ETV1及其基因融合在控制WT-GIST发生、发展过程尚需要更多数据支持, 目前没有该基因的靶向药物治疗研究.

2.5 KRAS基因突变 KRAS(kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)是Kirsten大鼠肉瘤病毒细胞同源癌基因^[43], 与HRAS、NRAS同属RAS家族成员, KRAS编码胞内蛋白, 参与细胞增殖、分裂的信号传递, 控制GTP酶活化, KRAS突变后干扰了正常GTP酶功能. 改变了RAS-RAF-MAPK信号传导通路, 从而导致细胞过度增殖, 进一步形成肿瘤^[44]. KRAS突变常见于结肠癌、胰腺癌、肺腺癌^[45]. 仅有一些个案报道证实KRAS在GIST中存在突变, KRAS突变在GIST发生中的作用机制仍不清楚, 现有资料并未显示KRAS突变在野生型GIST中表达率高于突变型GIST. 一项514例GIST的大样本队列研究, 包含117例WT-GIST, 通过标准

PCR核酸扩增、Sanger直接检测PCR蛋白产物方法, 均未发现KRAS基因12、13号密码子在WT-GIST中的突变^[46], 推测KRAS在WT-GIST中表达阳性率极低, 也预示该基因突变可能并未参与WT-GIST发生.

2.6 其他机制 一项国内研究发现, WT-GIST二代测序最常见的5个基因突变依次为抑癌基因TP53、ROSI融合基因、NF1、ATRX(α -thalassemia/mental retardation syndrome X linked gene)和KIT, 但没有证实上述突变是否与GIST的发生相关^[6], 仍需要研究证实上述基因与GIST的相关性. Hechtman等^[47]分析了无SDHB缺陷的8例WT-GIST存在ARID1A(AT-rich interactive domain 1A gene)、TP53和KRAS等基因突变. ARID1A缺失突变可增加AKT磷酸化及PI3K/AKT通路的活化, 从而使肿瘤细胞增殖, 针对该基因的靶向药物未来可能开启WT-GIST治疗新篇章. TP53突变提示无进展生存期缩短, 预后差. 降钙素受体样受体基因(calcitonin receptor like receptor gene, CALCLRL)是一种G蛋白耦联受体, 在血管瘤和胶质瘤中强表达^[48,49]. 现有研究发现CALCLRL作为肾上腺素及降钙素基因相关肽受体(calcitonin receptor like receptor, CRLR)在WT-GIST中过度表达^[50]. 另外, 22型胶原 α 1(collagen type X X II alpha 1, COL22A1)属于胶原蛋白家族成员, 作为细胞黏附配体分布于组织接合部位, 从而黏附皮肤上皮细胞和成纤维细胞, 该配体也在野生型GIST中过度表达^[51]. 上述两种蛋白受体的发现, 或可作为诊断WT-GIST的标记, 但报道仅包含几例患者, 大量数据仍缺乏.

3 结论

WT-GIST可能的发病机制包括SDHB基因缺失、原癌基因BRAF突变、NF1疾病相关、ETV1基因突变等, 目前研究对上述4种机制有比较详细的阐述. 另有众多报道分析了WT-GIST发生、发展的可能分子机制, 但目前没有统一观点, 诸多问题需要更多经验和探索.

4 参考文献

- 1 李健. 胃肠间质瘤分子机制及药物研究进展. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 1316-1320
- 2 Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetz S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report:

创新盘点

本文详细总结了目前对WT-GIST较为认同的观点及新近发现的分子机制研究进展, 具有较高参考意义.

应用要点

通过对WT-GIST分子机制的明确阐述, 能够灵活有效指导临床和对科研工作中对相关基因的探索。

- update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 Suppl 2: S1-S41; quiz S42-S44 [PMID: 20457867]
- 3 Wardelmann E, Schildhaus HU, Merkelbach-Bruse S, Büttner R. [Therapeutic targets in gastrointestinal stromal tumors]. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2006; 90: 73-79 [PMID: 17867582]
 - 4 Huss S, Künstlinger H, Wardelmann E, Kleine MA, Binot E, Merkelbach-Bruse S, Rüdiger T, Mittler J, Hartmann W, Büttner R, Schildhaus HU. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del). *Mod Pathol* 2013; 26: 1004-1012 [PMID: 23599150 DOI: 10.1038/modpathol.2013.47]
 - 5 Dufresne A, Alberti L, Brahmi M, Kabani S, Philippon H, Pérol D, Blay JY. Impact of KIT exon 10 M541L allelic variant on the response to imatinib in aggressive fibromatosis: analysis of the desminib series by competitive allele specific Taqman PCR technology. *BMC Cancer* 2014; 14: 632 [PMID: 25174682 DOI: 10.1186/1471-2407-14-632]
 - 6 Gao J, Li J, Li Y, Li Z, Gong J, Wu J, Liu N, Dong B, Qi C, Li J, Shen L. Intratumoral KIT mutational heterogeneity and recurrent KIT/PDGFR mutations in KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumors. *Oncotarget* 2016; 7: 30241-30249 [PMID: 26848617 DOI: 10.18632/oncotarget.7148]
 - 7 时姗姗, 饶秋, 周晓军. 野生型胃肠间质瘤的研究进展. *中华病理学杂志* 2015; 44: 69-72
 - 8 Belinsky MG, Rink L, von Mehren M. Succinate dehydrogenase deficiency in pediatric and adult gastrointestinal stromal tumors. *Front Oncol* 2013; 3: 117 [PMID: 23730622 DOI: 10.3389/fonc.2013.00117]
 - 9 Wang YM, Gu ML, Ji F. Succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2303-2314 [PMID: 25741136 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2303]
 - 10 Celestino R, Lima J, Faustino A, Vinagre J, Máximo V, Gouveia A, Soares P, Lopes JM. Molecular alterations and expression of succinate dehydrogenase complex in wild-type KIT/PDGFR/BRAF gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 503-510 [PMID: 22948025 DOI: 10.1038/ejhg.2012.205]
 - 11 Gottlieb E, Tomlinson IP. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 857-866 [PMID: 16327764 DOI: 10.1038/nrc1737]
 - 12 Burnichon N, Brière JJ, Libé R, Vescovo L, Rivière J, Tissier F, Jouanno E, Jeunemaitre X, Bénit P, Tzagoloff A, Rustin P, Bertherat J, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3011-3020 [PMID: 20484225 DOI: 10.1093/hmg/ddq206]
 - 13 Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003; 9: 677-684 [PMID: 12778166 DOI: 10.1038/nm0603-677]
 - 14 Pollard PJ, Brière JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC, Hunt T, Mitchell M, Olpin S, Moat SJ, Hargreaves IP, Heales SJ, Chung YL, Griffiths JR, Dalgleish A, McGrath JA, Gleeson MJ, Hodgson SV, Poulson R, Rustin P, Tomlinson IP. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2231-2239 [PMID: 15987702 DOI: 10.1093/hmg/ddi227]
 - 15 Kelly L, Bryan K, Kim SY, Janeway KA, Killian JK, Schildhaus HU, Miettinen M, Helman L, Meltzer PS, van de Rijn M, Debiec-Rychter M, O'Sullivan M. Post-transcriptional dysregulation by miRNAs is implicated in the pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor [GIST]. *PLoS One* 2013; 8: e64102 [PMID: 23717541 DOI: 10.1371/journal.pone.0064102]
 - 16 Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1712-1721 [PMID: 21997692 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182260752]
 - 17 Chou A, Chen J, Clarkson A, Samra JS, Clifton-Bligh RJ, Hugh TJ, Gill AJ. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs are characterized by IGF1R overexpression. *Mod Pathol* 2012; 25: 1307-1313 [PMID: 22555179 DOI: 10.1038/modpathol.2012.77]
 - 18 Tarn C, Rink L, Merkel E, Flieder D, Pathak H, Koumbi D, Testa JR, Eisenberg B, von Mehren M, Godwin AK. Insulin-like growth factor 1 receptor is a potential therapeutic target for gastrointestinal stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 8387-8392 [PMID: 18550829 DOI: 10.1073/pnas.0803383105]
 - 19 Songdej N, von Mehren M. GIST treatment options after tyrosine kinase inhibitors. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15: 493-506 [PMID: 24952730 DOI: 10.1007/s11864-014-0295-3]
 - 20 Beadling C, Patterson J, Justusson E, Nelson D, Pantaleo MA, Hornick JL, Chacón M, Corless CL, Heinrich MC. Gene expression of the IGF pathway family distinguishes subsets of gastrointestinal stromal tumors wild type for KIT and PDGFRA. *Cancer Med* 2013; 2: 21-31 [PMID: 24133624 DOI: 10.1002/cam4.57]
 - 21 Turney BW, Turner GD, Brewster SF, Macaulay VM. Serial analysis of resected prostate cancer suggests up-regulation of type 1 IGF receptor with disease progression. *BJU Int* 2011; 107: 1488-1499 [PMID: 20840329 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09556.x]
 - 22 Chitnis MM, Yuen JS, Protheroe AS, Pollak M, Macaulay VM. The type 1 insulin-like growth factor receptor pathway. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6364-6370 [PMID: 18927274 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4879]
 - 23 Lasota J, Wang Z, Kim SY, Helman L, Miettinen M. Expression of the receptor for type I insulin-like growth factor (IGF1R) in gastrointestinal stromal tumors: an immunohistochemical study of 1078 cases with diagnostic and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 114-119 [PMID: 22892600 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182613c86]

- 24 Wei CH, Pettersson J, Campan M, Chopra S, Naritoku W, Martin SE, Ward PM. Gain of TP53 Mutation in Imatinib-treated SDH-Deficient Gastrointestinal Stromal Tumor and Clinical Utilization of Targeted Next-generation Sequencing Panel for Therapeutic Decision Support. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016 Dec 23. [Epub ahead of print] [PMID: 28027118 DOI: 10.1097/PAI.0000000000000482]
- 25 Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, Jones CM, Marshall CJ, Springer CJ, Barford D, Marais R. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004; 116: 855-867 [PMID: 15035987 DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00215-6]
- 26 Martinho O, Gouveia A, Viana-Pereira M, Silva P, Pimenta A, Reis RM, Lopes JM. Low frequency of MAP kinase pathway alterations in KIT and PDGFRA wild-type GISTs. *Histopathology* 2009; 55: 53-62 [PMID: 19614767 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03323.x]
- 27 Agaimy A, Terracciano LM, Dirnhofer S, Tornillo L, Foerster A, Hartmann A, Bihl MP. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFR wild-type gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2009; 62: 613-616 [PMID: 19561230 DOI: 10.1136/jcp.2009.064550]
- 28 Huss S, Pasternack H, Ihle MA, Merkelbach-Bruse S, Heitkötter B, Hartmann W, Trautmann M, Gevensleben H, Büttner R, Schildhaus HU, Wardelmann E. Clinicopathological and molecular features of a large cohort of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and review of the literature: BRAF mutations in KIT/PDGFR wildtype GISTs are rare events. *Hum Pathol* 2017 Jan 31. [Epub ahead of print] [PMID: 28159677 DOI: 10.1016/j.humpath.2017.01.005]
- 29 Hostein I, Faur N, Primois C, Boury F, Denard J, Emile JF, Bringuier PP, Scoazec JY, Coindre JM. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 141-148 [PMID: 20023270 DOI: 10.1309/AJCPCKGA2QGBJ1R]
- 30 Miranda C, Nucifora M, Molinari F, Conca E, Anania MC, Bordoni A, Saletti P, Mazzucchelli L, Pilotti S, Pierotti MA, Tamborini E, Greco A, Frattini M. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1769-1776 [PMID: 22282465 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2230]
- 31 Falchook GS, Trent JC, Heinrich MC, Beadling C, Patterson J, Bastida CC, Blackman SC, Kurzrock R. BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance. *Oncotarget* 2013; 4: 310-315 [PMID: 23470635 DOI: 10.18632/oncotarget.864]
- 32 Bajor J. [Gastrointestinal stromal tumors in neurofibromatosis type 1]. *Oro Hetil* 2009; 150: 149-153 [PMID: 19144598 DOI: 10.1556/OH.2009.28478]
- 33 Nannini M, Astolfi A, Urbini M, Indio V, Santini D, Heinrich MC, Corless CL, Ceccarelli C, Saponara M, Mandrioli A, Lolli C, Ercolani G, Brandi G, Biasco G, Pantaleo MA. Integrated genomic study of quadruple-WT GIST (KIT/PDGFR/SDH/RAS pathway wild-type GIST). *BMC Cancer* 2014; 14: 685 [PMID: 25239601 DOI: 10.1186/1471-2407-14-685]
- 34 Gasparotto D, Rossi S, Polano M, Tamborini E, Lorenzetto E, Sbaraglia M, Mondello A, Massani M, Lamon S, Bracci R, Mandolesi A, Frate E, Stanzial F, Agaj J, Mazzoleni G, Pilotti S, Gronchi A, Dei Tos AP, Maestro R. Quadruple-Negative GIST Is a Sentinel for Unrecognized Neurofibromatosis Type 1 Syndrome. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 273-282 [PMID: 27390349 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0152]
- 35 Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, Wataya-Kaneda M. Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. *J Gastroenterol* 2016; 51: 571-578 [PMID: 26511941 DOI: 10.1007/s00535-015-1132-6]
- 36 Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009; 10: 508-515 [PMID: 19410195 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70033-6]
- 37 Jedlicka P, Gutierrez-Hartmann A. Ets transcription factors in intestinal morphogenesis, homeostasis and disease. *Histol Histopathol* 2008; 23: 1417-1424 [PMID: 18785124 DOI: 10.14670/HH-23.1417]
- 38 Kubota D, Yoshida A, Tsuda H, Suehara Y, Okubo T, Saito T, Orita H, Sato K, Taguchi T, Yao T, Kaneko K, Katai H, Kawai A, Kondo T. Gene expression network analysis of ETV1 reveals KCTD10 as a novel prognostic biomarker in gastrointestinal stromal tumor. *PLoS One* 2013; 8: e73896 [PMID: 23977394 DOI: 10.1371/journal.pone.0073896]
- 39 Chi P, Chen Y, Zhang L, Guo X, Wongvipat J, Shamu T, Fletcher JA, Dewell S, Maki RG, Zheng D, Antonescu CR, Allis CD, Sawyers CL. ETV1 is a lineage survival factor that cooperates with KIT in gastrointestinal stromal tumours. *Nature* 2010; 467: 849-853 [PMID: 20927104 DOI: 10.1038/nature09409]
- 40 Duensing S, Duensing A. Targeted therapies of gastrointestinal stromal tumors (GIST)--the next frontiers. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 575-583 [PMID: 20385106 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.04.006]
- 41 Ran L, Sirota I, Cao Z, Murphy D, Chen Y, Shukla S, Xie Y, Kaufmann MC, Gao D, Zhu S, Rossi F, Wongvipat J, Taguchi T, Tap WD, Mellinghoff IK, Besmer P, Antonescu CR, Chen Y, Chi P. Combined inhibition of MAP kinase and KIT signaling synergistically destabilizes ETV1 and suppresses GIST tumor growth. *Cancer Discov* 2015; 5: 304-315 [PMID: 25572173 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0985]
- 42 Brenca M, Rossi S, Polano M, Gasparotto D, Zanatta L, Racanelli D, Valori L, Lamon S, Dei Tos AP, Maestro R. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *J Pathol* 2016; 238: 543-549 [PMID: 26606880 DOI: 10.1002/path.4677]
- 43 Parada LF, Tabin CJ, Shih C, Weinberg RA. Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus ras gene. *Nature* 1982; 297: 474-478 [PMID: 6283357 DOI: 10.1038/297474a0]

■同行评价
本文对于临床进一步认识野生型GIST具有参考价值, 并为今后的治疗提供一定线索。

- 44 Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Oda K, Okada J, Rauen K, McCormick F. Cancer targets in the Ras pathway. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; 70: 461-467 [PMID: 16869784 DOI: 10.1101/sqb.2005.70.044]
- 45 Fernández-Medarde A, Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer* 2011; 2: 344-358 [PMID: 21779504 DOI: 10.1177/1947601911411084]
- 46 Lasota J, Xi L, Coates T, Dennis R, Evbuomwan MO, Wang ZF, Raffeld M, Miettinen M. No KRAS mutations found in gastrointestinal stromal tumors (GISTs): molecular genetic study of 514 cases. *Mod Pathol* 2013; 26: 1488-1491 [PMID: 23702733 DOI: 10.1038/modpathol.2013.89]
- 47 Hechtman JF, Zehir A, Mitchell T, Borsu L, Singer S, Tap W, Oultache A, Ladanyi M, Nafa K. Novel oncogene and tumor suppressor mutations in KIT and PDGFRA wild type gastrointestinal stromal tumors revealed by next generation sequencing. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 177-184 [PMID: 25427437 DOI: 10.1002/gcc.22230]
- 48 Benes L, Kappus C, McGregor GP, Bertalanffy H, Mennel HD, Hagner S. The immunohistochemical expression of calcitonin receptor-like receptor (CRLR) in human gliomas. *J Clin Pathol* 2004; 57: 172-176 [PMID: 14747444 DOI: 10.1136/jcp.2003.12997]
- 49 Watkins HA, Walker CS, Ly KN, Bailey RJ, Barwell J, Poyner DR, Hay DL. Receptor activity-modifying protein-dependent effects of mutations in the calcitonin receptor-like receptor: implications for adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide pharmacology. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 772-788 [PMID: 24199627 DOI: 10.1111/bph.12508]
- 50 Barwell J, Gingell JJ, Watkins HA, Archbold JK, Poyner DR, Hay DL. Calcitonin and calcitonin receptor-like receptors: common themes with family B GPCRs? *Br J Pharmacol* 2012; 166: 51-65 [PMID: 21649645 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01525.x]
- 51 Koch M, Schulze J, Hansen U, Ashwodt T, Keene DR, Brunken WJ, Burgeson RE, Bruckner P, Bruckner-Tuderman L. A novel marker of tissue junctions, collagen XXII. *J Biol Chem* 2004; 279: 22514-22521 [PMID: 15016833 DOI: 10.1074/jbc.M400536200]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

肝外胆管梗阻的支架治疗研究进展

梁运啸, 黄鹏宇, 农兵

梁运啸, 黄鹏宇, 农兵, 广西壮族自治区人民医院消化科
广西壮族自治区南宁市 530021

梁运啸, 副主任医师, 主要从事消化内镜诊治方向的研究。

作者贡献分布: 本文综述由梁运啸与黄鹏宇完成; 农兵负责
审校。

通讯作者: 农兵, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市
桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院消化科。
nbinggx@qq.com
电话: 0771-2186185

收稿日期: 2017-02-27

修回日期: 2017-03-29

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-08

Biliary stenting for treatment of extrahepatic bile duct obstruction

Yun-Xiao Liang, Peng-Yu Huang, Bing Nong

Yun-Xiao Liang, Peng-Yu Huang, Bing Nong,
Department of Gastroenterology, the People's Hospital of
Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021,
Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Bing Nong, Chief Physician,
Department of Gastroenterology, the People's Hospital of
Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road,
Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region,
China. nbinggx@qq.com

Received: 2017-02-27

Revised: 2017-03-29

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-08

Abstract

Biliary stenting for treatment of extrahepatic bile duct obstruction has attracted increasing attention in the field of therapeutic endoscopy.

The common causes of extrahepatic bile duct obstruction are choledocholithiasis, chronic inflammatory stricture of the bile duct, malignant biliary tumors, ampullary tumors, hilar cholangiocarcinoma, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Bile duct stent therapy is a palliative therapy to reduce jaundice, a preoperative treatment for surgical patients or an option for patients who are not suitable for surgery. However, there is no consensus on biliary stent treatment for extrahepatic bile duct obstruction, which makes clinical diagnosis and treatment faced with great challenges.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bile duct stent; Extrahepatic bile duct obstruction; Complication

Liang YX, Huang PY, Nong B. Biliary stenting for treatment of extrahepatic bile duct obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1173-1178 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1173.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1173>

摘要

胆管支架治疗肝外胆管梗阻已经是当前内镜下治疗的研究热点。肝外胆管梗阻的常见病因有: 胆管结石、胆管慢性炎症狭窄、胆管恶性肿瘤、壶腹部肿瘤、肝门部胆管癌、慢性胰腺炎、胰头癌等。胆管支架治疗可以是恶性肿瘤的姑息性退黄治疗, 也可以是外科手术前的暂时性退黄治疗或不宜手术患者的对症治疗。但是关于胆管支架治疗肝外胆管梗阻目前国内未有一致意见的报道, 统

背景资料

胆管支架治疗肝外胆管梗阻已经是当前内镜下治疗的研究热点。肝外胆管梗阻的常见病因有: 胆管结石、胆管慢性炎症狭窄、胆管恶性肿瘤、壶腹部肿瘤、肝门部胆管癌、慢性胰腺炎、胰头癌等。胆管支架治疗可以是恶性肿瘤的姑息性退黄治疗, 也可以是外科手术前的暂时性退黄治疗或不宜手术患者的对症治疗。

同行评议者

耿智敏, 主任医师, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科; 管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属医院)普通外科; 王德盛, 教授, 主任医师, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科; 周谊霞, 副教授, 贵阳医学院护理学院

■ 研发前沿

新型胆道支架如生物可降解支架、覆膜金属支架等不断研究发展, 对各种不同类型的支架在临床实践中的应用也在不断探索. 这些新材料新技术的疗效如何仍需更深入的研究.

一标准的缺失使得临床的诊治工作仍面临重大的挑战.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆管支架; 肝外胆管梗阻; 并发症

核心提要: 近年来, 国内外对胆管支架治疗在临床应用的深入探讨和研究取得了很大的发展, 现就肝外胆管梗阻支架治疗的发展、临床指征、支架分类及其特征、术式、疗效及相关并发症等予以综述.

梁运喙, 黄鹏宇, 农兵. 肝外胆管梗阻的支架治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1173-1178 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1173.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1173>

0 引言

梗阻性黄疸是由于肝外胆道系统梗阻使胆汁排泄受阻, 或肝内胆汁淤积所产生的一种常见临床表现, 根据梗阻部位可分为肝内胆管梗阻性和肝外胆管梗阻性黄疸, 其中肝外胆管梗阻性黄疸指肝总管和胆总管梗阻引起的黄疸. 该类梗阻性黄疸常用治疗方法包括: 传统外科手术(胆总管切开减压引流、胆总管十二指肠吻合术或胆囊造瘘术等)、经内镜下引流术、经皮肝穿刺导管引流术、胆管支架置入治疗^[1]等. 其中胆管支架置入治疗是指在内镜下经十二指肠乳头于肝外胆管内置入引流管以解除各种原因引起的肝外胆管梗阻的治疗手段. 近年来, 国内外对胆管支架治疗在临床应用的深入探讨和研究取得了很大的发展, 现就肝外胆管梗阻支架治疗的发展、临床指征、支架分类及其特征、术式、疗效及相关并发症等予以综述.

1 胆管支架的发展

1970年德国Soehendra等^[2]首次报道经内镜放置胆道内塑料支架用于治疗恶性梗阻性胆管疾病, 1985年Carrasco等^[3]率先将原用于血管成型的可膨胀式金属支架用于胆道狭窄的治疗, 并在动物实验中获得成功. 1989年起世界各大内镜中心相继开展了内镜金属胆道支架的治疗, 并逐渐在美国、日本等少数国家成为一项广泛用于治疗恶性胆管狭窄的介入放射学临床新技术^[4]. 发展至今, 在取得良好效果的同时

逐步规范了技术标准. 国内1994年由周岱云率先开展胆管金属支架置入术, 经过不断实践, 积累了丰富的经验. 现新型胆道支架如生物可降解支架、覆膜金属支架等^[5]不断研究发展, 对各种不同类型的支架在临床实践中的应用也在不断探索. 由于内镜技术及各种附件的发展, 及胆道支架置入减黄效果肯定、创伤小、适应证广及可反复应用等特点, 逐渐成为非手术治疗恶性梗阻性黄疸的首选方法^[6].

2 支架治疗的适应证及禁忌证

2.1 适应证 主要用于不愿或不宜进行外科手术治疗的肝外胆管良恶性狭窄及胆漏的患者. (1) 良性胆管狭窄, 主要并发于胆囊切除术后、肝移植术后、慢性胰腺炎、胰腺假性囊肿及其他相关的胆道疾病^[7]. 可在内镜胆管扩张后应用. 国内有研究指出经内镜置入胆道覆膜可回收金属支架是目前治疗良性胆道梗阻较为理想的方法^[8]; (2) 胆管结石有以下情况者: 结石过大, 内镜下取石困难; 不宜行内镜下乳头扩约肌切开术; 高龄合并其他脏器功能不全不能耐受长时间手术操作; 预防结石嵌顿或胆管炎发作, 可作为术前准备; (3) 恶性胆管梗阻^[9], 既可用于术前准备, 又是解除晚期恶性胆道梗阻姑息性治疗措施. 成为对于生存期>3 mo且无外科手术切除指征的恶性胆道梗阻患者标准治疗方式^[10]. 近年来, 新兴发展的通过胆道支架联合放射性粒子的胆管腔内近距离放射治疗胆道恶性肿瘤的治疗技术不断提出. 目前临床上¹²⁵I粒子结合金属支架在治疗胆管恶性梗阻引起的黄疸、抑制肿瘤生长及延长患者生存时间等疗效得到肯定^[8]; (4) 硬化性胆管炎并发胆道狭窄^[11]; (5) 胆瘘^[12].

2.2 禁忌证 (1) 有内镜下逆行性胰胆管造影术禁忌者: 如有上消化道狭窄、梗阻, 估计内镜不可能抵达十二指肠降段者; 严重心、肺、肾、肝功能不全及精神病患者; 非胆源性急性胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作期; 有胆管狭窄或梗阻, 而不具备胆管引流技术者; 其他上消化道内镜检查禁忌者; (2) 病变性质不明者; (3) 肝内胆管广泛狭窄、高位梗阻、引流胆系十分有限者不宜; (4) 腔内生长型肿瘤或合并出血者, 金属支架疗效往往极差.

3 胆管支架的分类及其特点

3.1 分类 目前临床上最常用的胆管支架分为塑

■ 相关报道

近年来, EUS引导下的胆道引流术逐渐成为ERCP失败或无法完成后的替代方法, 通过EUS引导下经胃经肝内胆管穿刺造瘘术或经十二指肠经肝外胆管穿刺造瘘术并置入自膨式覆膜金属支架可实现胆汁内引流, 避免胆汁丢失或创伤较大的胆肠吻合手术, 提高了患者生活质量, 已成为胆道介入治疗领域的前沿技术.

料支架和金属支架两大类. 常用的传统塑料支架材料有聚乙烯、聚氨酯和聚四氟乙烯等, 包括笔直型及猪尾巴型2种. 构成金属支架的金属材料有镍钛合金丝的、不锈钢丝的、钽丝的等. 按其扩张方式可分为自膨式和气囊扩张式两大类. 其中自膨式金属支架, 临床主要有网状编织型与激光雕刻型2种, 依其有无覆膜, 又可分为裸支架和覆膜支架. 其作用原理是在释放后能靠不锈钢丝的弹性来恢复支架原形或靠记忆合金的形状记忆功能在设定的温度内膨胀. 气囊扩张式支架是用极细的不锈钢丝编织成管状网眼结构支架, 将支架缠绕于球囊导管的气囊部位, 送至胆管狭窄部位后, 气囊开始充气, 使支架扩张附着于扩张后的胆管壁上^[13]. 此外, 目前还有各种经改良的支架, 如双层支架、抗返流支架^[14]等.

3.2 特点

3.2.1 塑料支架特点: 文献报道, 塑料胆道支架平均开放持续时间是126 d, 通常用于预计生存期 <3 mo的患者, 或用于良性胆管梗阻患者^[15]. 且其价格相对比较便宜, 能以较小的经济代价就能获得较好的短期效果^[16]. 但组织相容性较差, 容易刺激胆管炎症发生, 且容易发生细菌附着, 胆泥淤积, 另外其管径一般较小, 因此置入后阻塞率高, 必须定期更换. 但相对于金属支架, 塑料支架更容易更换.

3.2.2 金属支架特点: 相对于传统的塑料支架, 金属支架有着其自身诸多的优势而得到青睐. 通常认为金属支架平均通畅时间为10-12 mo, 而塑料支架为3-4 mo^[17,18]. 国外最新的一项临床研究结果亦表明^[19]: 与塑料支架相比, 金属支架在保持更持久的通畅率和延长生存时间方面具有明显的优势, 同时金属支架的并发症、需再次干预及胆管炎的发生率更低. 首先支架口径大, 其完全扩张后的口径可达7-12 mm, 是远非标准的塑料支架可比. 其偏大的口径可提高引流效果且延长再阻塞的时间. 再者金属支架扩张性能好, 其持续的弹性扩张力, 既可维持腔内开放又能有效防止支架的脱出, 解决了塑料支架易脱出问题. 另外金属材料光洁, 且与胆管壁接触面相对小, 可被胆管上皮覆盖, 可使胆泥不易黏附沉积, 并防止细菌增生, 其持久通畅性能好. 但金属支架因价格昂贵, 在临床上使用仍受到一定的限制^[20]. 有文献^[21]指出, 金属支架可维持良好的梗阻症状缓解时间达

到6 mo, 并保持较低的并发症及再干预发生率. 因此从经济-效益方面考虑, 金属支架适用于生存期预计至少3 mo的患者.

根据有无覆膜, 金属支架可分裸支架和覆膜支架. 裸金属支架主要应用于恶性胆道狭窄, 尤其是肝门部狭窄. 但置入裸金属支架后易刺激胆管壁上皮及肉芽组织增生, 远期仍会发生再阻塞. 相对于裸金属支架, 覆膜支架可分为全覆膜和部分覆膜支架, 其优点是因其表面有覆膜材料, 能阻止肿瘤向支架内生长, 而且其覆膜结构又增加了载体的功能, 如相继出现了覆膜支架+局部放疗^[22](携带放射性粒子、化疗药物或抑癌因子)、覆膜支架+磁化靶向治疗等. 大部分研究文献认为覆膜支架在保持胆管通畅时间方面则优于裸金属支架, 但两者对于患者生存期并无明显影响. 国外一项最新的Meta分析研究^[21]认为: 与塑料支架对比, 裸金属支架在治疗恶性肝外胆管梗阻方面具有更持久的通畅率和更长的生存时间, 而部分覆膜或全覆膜金属支架并不具有这些优势. 也有研究指出对于良性胆道狭窄、胆管直径 ≥ 6 mm且金属覆膜支架未覆盖胆囊管的患者, 全覆膜自膨式金属支架治疗12 mo后胆道狭窄缓解率不劣于置入多个塑料支架, 因此, 金属支架对胆道良性狭窄的患者是合适的治疗选择^[20].

3.2.3 生物可降解支架特点: 目前新型支架研究发展的热点, 在于医工结合, 在于支架材料的创新发展, 随着医学生物材料工艺的发展, 新型胆道支架生物可降解支架应运而生. 其组织相容性好, 可完全降解, 并且有相对大的直径, 能有效延长支架的通畅期, 减少细菌膜的堆积和胆胰管上皮的增生性改变, 因而有潜在良好的应用前景. 施纯朝等^[23]研究表明聚丙交酯/乙交酯胆道支架具有良好的体外降解性及生物相容性, 可在机体发生化学反应而降解代谢排出, 避免了支架的再取出, 支架本身或降解产物没有毒性, 不会引起凝血、炎症、纤维化、上皮增生以及免疫排斥反应. 另有研究^[24]指出, 生物可降解支架可以携带并缓慢释放药物, 比如抗炎、抗纤维化、抗增生、抗肿瘤等药物, 防止组织的增生堵塞支架和局部消灭肿瘤细胞. 国内有研究^[25]指出, 生物可降解支架携紫杉醇涂层能有效抑制猪损伤后胆管狭窄, 对胆管正常愈合无明显负面影响, 但药物剂量与疗效评定需进一步研究.

■ 创新盘点

近年来, 国内外对胆管支架治疗的深入探讨和研究取得了很大的发展, 本文就肝外胆管梗阻支架治疗的发展、临床指征、支架分类及其特征、术式、疗效及相关并发症等的研究进展予以综述.

应用要点

通过对胆道支架置入的适应证、种类的选择、术式、疗效等进展的了解及掌握, 以提高临床医生对胆道梗阻性黄疸患者诊治能力, 为患者提供最优方案, 仍然是临床医生需要不断努力的地方。在未来, 胆道支架仍需不断朝价格经济、置入操作简单、降低术后并发症方向发展。

4 支架的置入方式

胆道支架置入在胆道梗阻性疾病的治疗中应用日渐广泛, 并形成多种支架置入方式。目前胆管内支架置入方式主要有经内镜下、经皮经肝胆管(percutaneous transhepatic cholangial, PTC)以及外科手术^[26]。随着医学的发展, 目前国内外学者普遍认为, 经内镜下放置内支架引流是一种安全、有效、符合现代医学发展方向的解除胆道梗阻方法^[26-29]。有研究^[30]提出, 经内镜支架引流已成为治疗恶性梗阻性黄疸的首选方法。一般PTC途径适用于肝内胆管或肝门部胆管狭窄者支架的安放, 而内镜途径常用于肝门以下的胆道狭窄。然而, 经皮肝穿刺胆管支架置入与前者相比法操作相对简单, 经该途径到达胆管狭窄部的距离较经内镜途径短, 因此导丝方向的可控性比经内镜途径好, 且对于肝门部的高位胆管梗阻, PTC置入多个支架更能充分引流, 达到更好的退黄效果。常用的方法有: 经皮单通道双支架置入(支架置入后呈“7”型、“反7”型、“T”型), 经皮双通道双支架置入(支架置入后呈“Y”型)。但此法并发症较多, 如腹痛、出血、感染、气胸、胰腺炎及肝脓肿等, 通常是保留给无法行经内镜支架置入的患者。上述两种方法可联合运用, 可以提高插管成功率和置管的准确性, 如PTCD与ERCP对接^[31,32]。最近的荟萃分析研究^[33]显示对于肝门部胆管恶性梗阻(尤其是Bismuth分型^[34] II型、III型), 内镜下放置双侧支架通畅期优于单侧, 但单侧或双侧胆道支架引流均安全、有效。随着超声设备及内镜技术的不断发展, 近年来国内外有经验的内镜中心逐渐开展通过EUS引导下胆道支架置入治疗梗阻技术^[35-37]。李明等^[38]在超声内镜下引导下胆管支架置入引流治疗恶性梗阻性黄疸105例表明操作成功率达98.1%, 术后并发症发生率为7.62%, 随访半年生存率63.8%, 认为该项技术具有操作简便, 并发症少, 存活率较高, 并可根据超声内镜对肿瘤进行分期。甚至有文献^[35]指出, 因其安全、短期疗效确切且操作成功率较高, 超声内镜引导下胆道支架置入可作为常规ERCP胆管支架置入失败后的补救措施。由此可见, 胆道支架置入可有多种选择方式, 各有其优缺点。在临床实践中应根据患者全身及局部情况综合评估后选择使用, 以提高安全性、有效性, 达到个体化治疗。

5 疗效

胆管支架置入是解除肝外胆管梗阻的重要治疗手段, 特别在晚期恶性肿瘤所致胆管梗阻的姑息治疗中。恶性梗阻性黄疸由于长期胆汁淤积, 致患者恶心厌食导致营养不良、代谢紊乱, 增加了对肠道细菌和内毒素的易感性, 很容易诱发胆道系统感染, 如果不采取有效的治疗手段, 其平均生存期不足3 mo^[39]。咸蕾等^[40]对74例晚期恶性梗阻性黄疸患者行胆道支架置入术后疗效分析显示治疗后黄疸、皮肤瘙痒症状明显好转, 肝功能恢复, 术后3 mo生存率94.6%, 6 mo生存率60.8%。费圣贤等^[41]对胆道支架联合¹²⁵I粒子腔内治疗胆管癌恶性黄疸研究显示联合¹²⁵I粒子腔内照射治疗较单纯支架置入治疗, 在具有相同减黄效果同时, 亦可有效抑制胆管肿瘤生长、延长患者生存期及支架通畅时间。张凯等^[42]的研究分析表明支架置入术联合抗肿瘤治疗能明显延长支架通畅时间。胆道支架治疗既可加速黄疸减退、迅速缓解病情, 又可建立近似生理的胆汁循环, 是恶性肿瘤晚期梗阻性黄疸有效的姑息性治疗方法, 联合抗肿瘤综合治疗, 更能加强其疗效。此外, 与传统外科手术吻合治疗恶性梗阻性黄疸比较, 有研究^[43]表明内镜下胆管支架置入引流在减黄效果方面与手术引流相仿且不增加死亡率、术后胆道感染及术后胰腺炎等风险与手术引流相比, 内镜下胆道支架置入引流具有住院时间短、住院费用少、微创(即减少术后并发症)等优势。

6 并发症

胆管支架置入无论采取何种术式, 均属于侵入性操作, 不可绝对避免的出现相关的并发症。在支架置入过程中可出现休克、穿孔、出血、放置失败、胆心反射等并发症。支架置入后, 国内报道全覆膜金属支架治疗良性胆管狭窄发生支架移位为5.7%^[44], 低于国外报道的39%^[45]。Li Sol等^[46]指出支架置入30 d内胆道感染发生率为6.5%。此外国外单中心研究报道^[47]行ERCR术后胰腺炎发生率为3.17%, 胆道支架的置入可增加胰腺炎的发生率。此外其诱发的高淀粉酶血症、胆道出血^[48]等均有报道。支架置入后远期的并发症主要是胆道的梗阻, 有研究指出50%以上的恶性梗阻的患者在支架置入术后会再次发生胆道梗阻^[45], 主要原因有内

膜增生、肉芽组织增长、肿瘤生长、胆砂淤积等^[29]。应对再梗阻的措施有应用改良覆膜支架、肿瘤综合治疗、抗生素预防胆砂淤积等, 此外, 对于支架再狭窄, 可再次介入治疗^[49] [光动力治疗、胆道内射频消融术(radio frequency ablation, RFA)、内镜下胆道RFA等], 塑料支架再狭窄可更换支架, 取出后再次放置金属或者塑料支架, 金属支架可选择支架内支架置入解除阻塞等^[50], 根据患者具体情况选择处理方案。尽管现对于支架堵塞再通提出了选用大内径的支架, 改进支架的设计和材料、更换支架等方式来解决, 但支架堵塞及移位仍是内镜支架治疗手段一仍需不断探究攻克的医学难题。

7 结论

肝外胆管梗阻支架置入术以其微创性及肯定的疗效逐渐广泛用于临床, 是目前解决良恶性肝外胆管病变引起的肝外胆管梗阻的主要手段之一。对于塑料支架及金属支架, 其生物相容性均需有待提高及远近期并发症仍是支架置入治疗术后关注的重点。随着医学生物材料的发展, 胆管覆膜支架及生物可降解支架不断得到研究发展, 且逐步进入临床。但对于临床医生而言, 综合评估患者的病情, 对支架置入的适应证、种类的选择、术式等严格把握, 以达到对患者的最优方案, 仍然是临床医生需要不断努力的地方。在未来, 胆道支架仍需不断朝价格经济、置入操作简单、降低术后并发症方向发展。

8 参考文献

- 1 马少军, 翟仁友, 赵峰. 恶性梗阻性黄疸的介入治疗进展. 中华介入放射学电子杂志 2016; 4: 119-123
- 2 Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage - a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 1980; 12: 8-11 [PMID: 7353562 DOI: 10.1055/s-2007-1021702]
- 3 Carrasco CH, Wallace S, Charnsangavej C, Richli W, Wright KC, Fanning T, Gianturco C. Expandable biliary endoprosthesis: an experimental study. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 1279-1281 [PMID: 3877438 DOI: 10.2214/ajr.145.6.1279]
- 4 Madhusudhan KS, Gamanagatti S, Srivastava DN, Gupta AK. Radiological interventions in malignant biliary obstruction. *World J Radiol* 2016; 8: 518-529 [PMID: 27247718 DOI: 10.4329/wjr.v8.i5.518]
- 5 Moole H, Bechtold ML, Cashman M, Volmar FH, Dhillon S, Forcione D, Taneja D, Puli SR. Covered versus uncovered self-expandable metal stents for malignant biliary strictures: A meta-analysis

- and systematic review. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35: 323-330 [PMID: 27566620 DOI: 10.1007/s12664-016-0682-8]
- 6 雷进元. 胆道支架介入治疗恶性梗阻性黄疸. 青海医药杂志 2012; 42: 21-22
 - 7 Mahajan A, Ho H, Sauer B, Phillips MS, Shami VM, Ellen K, Rehan M, Schmitt TM, Kahaleh M. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 303-309 [PMID: 19523620 DOI: 10.1016/j.gie.2008.11.029]
 - 8 宋鸿, 赵亚刚, 孙大勇. 可回收金属胆道支架治疗良性胆管梗阻疗效观察. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 525-526
 - 9 马晓娟, 张旭. 肝门部胆管癌的内镜治疗进展. 淮海医药 2016; 34: 248-250
 - 10 张凯, 张萌帆, 任建庄, 徐苗, 黄郭灏, 陈鹏飞, 王朝阳, 韩新巍. 胆道支架联合抗肿瘤治疗对肝外胆管癌治疗疗效分析. 中华介入放射学电子杂志 2015; 3: 23-26
 - 11 刘虹虹, 罗生强, 福军亮, 杜宁, 官嫚, 王福生. 原发性硬化性胆管炎诊断及治疗新进展. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 91-93
 - 12 李兆申, 许国铭. 胆管疾病内镜诊断与治疗学. 第9版. 上海: 第二军医大学出版社, 2006: 168-175
 - 13 朱艳萍, 蒋丹娜, 赵芮. 胆管支架的临床应用及其生物相容性. 中国组织工程研究与临床康复 2009; 13: 8556-8559
 - 14 Lee KJ, Chung MJ, Park JY, Lee DH, Jung S, Bang BW, Park SW, Chung JB, Song SY, Bang S. Clinical advantages of a metal stent with an S-shaped anti-reflux valve in malignant biliary obstruction. *Dig Endosc* 2013; 25: 308-312 [PMID: 23369050 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01382.x]
 - 15 赵冬梅, 蒋丹娜, 刘侠. 塑料与金属胆管支架的材料特征及其生物相容性. 中国组织工程研究与临床康复 2011; 15: 1463-1466
 - 16 Baron TH, Grimm IS. Plastic stents or covered self-expandable metal stents for benign biliary strictures: same song, different verse? *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5: 506-508 [PMID: 28124009 DOI: 10.21037/hbsn.2016.11.07]
 - 17 Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 986-995 [PMID: 16733114 DOI: 10.1016/j.gie.2005.11.052]
 - 18 Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, Canard JM, Fritsch J, Rey JF, Burtin P. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 178-182 [PMID: 12556780 DOI: 10.1067/mge.2003.66]
 - 19 Moole H, Jaeger A, Cashman M, Volmar FH, Dhillon S, Bechtold ML, Puli SR. Are self-expandable metal stents superior to plastic stents in palliating malignant distal biliary strictures? A meta-analysis and systematic review. *Med J Armed Forces India* 2017; 73: 42-48 [PMID: 28123244 DOI: 10.1016/j.mjafi.2016.08.014]
 - 20 Coté GA, Slivka A, Tarnasky P, Mullady DK, Elmunzer BJ, Elta G, Fogel E, Lehman G, McHenry L, Romagnuolo J, Menon S, Siddiqui UD, Watkins J, Lynch S, Denski C, Xu H, Sherman

■名词解释

细菌膜的堆积: 研究表明, 胆管内支架再狭窄的主要原因是管壁细菌生物膜的形成, 而生物膜形成的主导因素就是细菌。多数学者认为支架阻塞的始动因素是细菌的覆盖、繁殖, 随着时间的推移细菌膜生成并不断集聚, 最终形成胆泥造成支架堵塞。

同行评价

本文对肝外胆管梗阻性黄疸应用十二指肠镜放置内支架, 包括适应证、禁忌证、支架的材料以及并发症进行前沿性综述, 对肝外胆管梗阻性黄疸术前减黄、无法手术者姑息性治疗, 有指导性意义。

S. Effect of Covered Metallic Stents Compared With Plastic Stents on Benign Biliary Stricture Resolution: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1250-1257 [PMID: 27002446 DOI: 10.1001/jama.2016.2619]

21 Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 260-273 [PMID: 27845340 DOI: 10.1038/ajg.2016.512]

22 任伟超, 王彦华, 孙成建, 解玲玲, 刘彤晖, 王承恩. 胆道支架联合125I粒子条植入治疗恶性梗阻性黄疸. *中国介入影像与治疗学* 2015; 12: 463-467

23 施纯朝, 赵晓飞, 吴晓峰. 聚丙烯酯/乙交酯胆道支架生物降解及与宿主的相容性. *中国组织工程研究* 2015; 19: 4002-4006

24 赵孝君. 胆管支架材料及类型对置入效果的影响: 改善开通率和延长开通时间. *中国组织工程研究与临床康复* 2010; 14: 2991-2994

25 张柏和, 于勇. 紫杉醇生物可降解支架对猪胆管损伤愈合的影响. 景在平. *中国外科年鉴. 第二军医大学出版社*, 2015: 233-234

26 蒋翔. 开腹与内镜下胆道支架置入治疗晚期恶性梗阻性黄疸的对比分析. *湖南师范大学学报(医学版)* 2016; 13: 58-61

27 Talar-Wojnarowska R, Szulc G, Woźniak B, Pazurek M, Małecka-Panas E. Assessment of frequency and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients over 80 years of age. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 136-140 [PMID: 19514642]

28 张泽. 经内镜逆行胆道支架置入术与经皮肝穿刺胆道支架置入术对肝门胆管癌的临床疗效分析. *安徽医药* 2016; 20: 133-134

29 路绪龙, 白旭明, 程龙, 顾星石, 靳勇. 不同金属胆道支架对恶性梗阻性黄疸疗效比较. *介入放射学杂志* 2014; 23: 606-610

30 Bakhru M, Ho HC, Gohil V, Wang AY, Ellen K, Sauer BG, Shami VM, Kahaleh M. Fully-covered, self-expandable metal stents (CSEMS) in malignant distal biliary strictures: mid-term evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1022-1027 [PMID: 21299614 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06682.x]

31 张凯, 任建庄, 段旭华. 双介入治疗恶性梗阻性黄疸发展及现状. *介入放射学杂志* 2014; 23: 360-364

32 贺克俭, 程春生, 张岷, 吴雪飞, 邹群招, 郑燕萍, 胡冬煦. 经内镜胆管放置改良胆道支架的临床应用. *中国内镜杂志* 2011; 17: 113-115

33 周玉保, 吴军, 张道权, 金树, 詹翔, 胡冰. 经内镜单双侧胆管引流治疗肝门部恶性梗阻的系统性评价. *中华消化内镜杂志* 2016; 33: 49-53

34 Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 170-178 [PMID: 1079096]

35 孙波, 胡冰, 吴军, 夏明星, 高道健, 王淑萍, 于凤海, 王书智. 超声内镜引导的胆总管十二指肠造瘘术的可行性研究. *中华消化内镜杂志* 2016; 33: 769-773

36 郝芳, 秦鸣放, 李宁. 超声内镜治疗胆道远端炎性狭窄临床分析165例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3008-3012

37 Nam HS, Kang DH. Endoscopic Ultrasound-guided Biliary Drainage. *Korean J Gastroenterol* 2017; 69: 164-171 [PMID: 28329918 DOI: 10.4166/kjg.2017.69.3.164]

38 李明, 郝芳, 秦鸣放. 超声内镜辅助治疗恶性梗阻性黄疸105例. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 685-689

39 Lorenz JM. Management of Malignant Biliary Obstruction. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33: 259-267 [PMID: 27904244 DOI: 10.1055/s-0036-1592330]

40 戚蕾, 薛苏阳, 庄树武, 李佳睿. 胆道支架联合经皮肝穿刺胆管引流术治疗恶性梗阻性黄疸的临床疗效. *中国老年学* 2016; 36: 4250-4251

41 费圣贤, 刘会春, 孙喆, 李宗狂, 周磊, 金浩, 王勇, 许文青. 胆道支架联合125I粒子腔内治疗胆管癌恶性黄疸的疗效评价. *中国肿瘤临床* 2015; 42: 564-569

42 张凯, 张萌帆, 任建庄, 徐苗, 黄郭灏, 陈鹏飞, 王朝阳, 韩新巍. 胆道支架联合抗肿瘤治疗对肝外胆管癌治疗疗效分析. *中华介入放射学电子杂志* 2015; 3: 23-26

43 毕建钢, 张卓, 余小舫, 鲍世韵. 胆道支架与外科手术姑息性治疗恶性梗阻性黄疸的临床效果分析. *黑龙江医学* 2013; 37: 657-659

44 张迎春, 麻树人, 杨卓, 赵志峰, 高飞, 高峰, 韩笑, 刘宝军, 栗彤. 全覆膜金属胆道支架治疗良性胆管狭窄的临床疗效. *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 444-446

45 Wagh MS, Chavalitdhamrong D, Moezardalan K, Chauhan SS, Gupte AR, Nosler MJ, Forsmark CE, Draganov PV. Effectiveness and safety of endoscopic treatment of benign biliary strictures using a new fully covered self expandable metal stent. *Diagn Ther Endosc* 2013; 2013: 183513 [PMID: 23956613 DOI: 10.1155/2013/183513]

46 Li Sol Y, Kim CW, Jeon UB, Lee NK, Kim S, Kang DH, Kim GH. Early infectious complications of percutaneous metallic stent insertion for malignant biliary obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 261-265 [PMID: 20028931 DOI: 10.2214/AJR.09.2474]

47 Wilcox CM, Phadnis M, Varadarajulu S. Biliary stent placement is associated with post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 546-550 [PMID: 20633882 DOI: 10.1016/j.gie.2010.05.001]

48 张诚, 杨玉龙, 吴萍, 马跃峰, 张洪威, 林美举, 史力军, 李婧伊, 赵沐. 全覆膜自膨式可回收金属支架治疗恶性梗阻性黄疸的并发症及防治策略. *中华医学杂志* 2015; 95: 416-419

49 夏宁, 程永德, 王忠敏. 胆道支架再狭窄的介入治疗进展. *介入放射学杂志* 2014; 23: 82-85

50 谭志刚, 郭奕彤. 胆道金属支架再狭窄原因及支架置入的治疗展望. *中国组织工程研究与临床康复* 2010; 14: 1669-1672

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展

王璐璇, 刘玥宏, 朱继开, 钟煜, 李利生, 徐敬东

王璐璇, 北京市首都医科大学15级‘5+3’口腔医学 北京市 100069

刘玥宏, 北京市首都医科大学13级临床医学 北京市 100069

朱继开, 钟煜, 北京市首都医科大学15级‘5+3’临床医学 北京市 100069

李利生, 北京市首都医科大学机能实验平台中心 北京市 100069

徐敬东, 北京市首都医科大学生理学及病理生理学系 北京市 100069

王璐璇, 在读本科生, 主要从事口腔与消化之间的联系的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81274173, 81673671, 81270443; 北京市自然科学基金资助项目, No. 7122017.

作者贡献分布: 本文综述由王璐璇、刘玥宏、钟煜、朱继开、李利生及徐敬东完成; 徐敬东审校.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 硕士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学生理学及病理生理学系. xujingdong@163.com 电话: 010-83911469

收稿日期: 2017-03-06

修回日期: 2017-03-21

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-05-08

Role of short-chain fatty acids in disease treatment

Lu-Xuan Wang, Yue-Hong Liu, Ji-Kai Zhu, Yu Zhong, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu

Lu-Xuan Wang, Undergraduate Student of 2015 ‘5+3’ Program of Oral Medicine, Beijing Capital Medical University, Beijing 100069, China

Yue-Hong Liu, Undergraduate Student of 2013 Clinical Medicine, Beijing Capital Medical University, Beijing 100069, China

Ji-Kai Zhu, Yu Zhong, Undergraduate Student of 2015 ‘5+3’ Program of Clinical Medicine, Beijing Capital Medical University, Beijing 100069, China

Li-Sheng Li, Function Experiment Platform Center, Beijing Capital Medical University, Beijing 100069, China

Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Beijing Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81274173, 81673671 and 81270443; Beijing Natural Science Foundation, No. 7122017.

Correspondence to: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Beijing Capital Medical University, 10 Xitoutiao You'anmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. xujingdong@163.com

Received: 2017-03-06

Revised: 2017-03-21

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-05-08

Abstract

Short chain fatty acids (SCFAs) are found in the intestine at high concentrations. In addition to acting as local substrates for energy production to promote cell growth, reduce environmental pH value in the colon, and reduce the growth of harmful bacteria, SCFAs can also regulate host physiology and immunity, suppress colon neoplasm cell proliferation by inducing their apoptosis and differentiation, and affect proto-oncogene expression. In this review, we discuss how SCFAs interact with G protein-coupled receptors to inhibit histone deacetyltransferase and thereby cause response of neutrophils and regulatory T cells to regulate intestinal immune responses and host physiological function. SCFAs can strengthen the epithelial barrier,

背景资料

短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)是由1-6个碳原子组成的有机脂肪酸, 主要包括乙酸、丙酸、丁酸. 其在结肠内的浓度约为20-140 mmol/L. SCFAs在人体内参与不同的代谢, 发挥不同的功能. 其中, 乙酸是宿主细胞能量的重要来源, 约提供人体日总能量的10%; 丙酸通过血液循环进入肝脏, 在肝脏中分解代谢, 参与丙酮酸逆转化为葡萄糖的过程; 丁酸是上皮细胞的主要能量来源.

同行评议者

刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 虞必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科; 郑曙光, 副教授, 主任医师, 南京医科大学第三临床医学院(南京医科大学附属医院)重症医学科

■ 研究前沿

研究证实SCFAs能够改善肠道炎症, 提高肠上皮屏障功能, 抑制结肠肿瘤、非酒精性脂肪性肝病、肥胖等疾病。这些发现很大程度上拓宽了人们对于SCFAs的认识, 为研究者提供了新思路。有关SCFAs在疾病治疗方面的研究已成为目前的研究热点, 有助于加深科研工作者对于宿主-微生物共生的认识。其中的一些细节问题如SCFAs在疾病发生发展转化过程中的作用机制仍需广大科研工作者进一步研究。

suppress colon neoplasm cell proliferation, and be used to treat nonalcoholic fatty liver disease and obesity.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Short chain fatty acids; Intestinal inflammation; Intestinal epithelial barrier function; Colon tumor; Nonalcoholic fatty liver disease; Obesity

Wang LX, Liu YH, Zhu JK, Zhong Y, Li LS, Xu JD. Role of short-chain fatty acids in disease treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1179-1186 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1179.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i13.1179>

摘要

肠道内短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)浓度很高。他们是微生物自身以及宿主肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IESs)的能量来源, 促进细胞生长, 降低结肠内环境pH值, 减少有害菌生长。近年研究证实, SCFAs能够调节宿主肠道免疫力, 降低结肠炎症反应; 抑制结肠肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化和凋亡、影响原癌基因表达。本综述将详述SCFAs通过G蛋白偶联受体激活途径和组蛋白去乙酰化酶抑制途径, 引起中性粒细胞和调节性T细胞应答, 降低结肠炎; 增强IESs屏障功能; 抑制结肠肿瘤增殖; 治疗非酒精性脂肪性肝病和肥胖。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道内短链脂肪酸; 肠道炎症; 肠上皮细胞屏障功能; 结肠肿瘤; 非酒精性脂肪性肝病; 肥胖

核心提要: 肠道内短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是由未消化吸收的食物残渣中的碳水化合物经结肠内厌氧菌酵解产生。SCFAs具有重要的生理功能, 可以降低肠道炎症反应, 提高肠道上皮屏障功能, 对结肠肿瘤、非酒精性脂肪性肝病、肥胖都有一定的治疗效果。总而言之, SCFAs在维持机体稳态及生理代谢正常中发挥着不可替代的作用。

王璐璇, 刘玥宏, 朱继开, 钟煜, 李利生, 徐敬东. 短链脂肪酸在疾病治疗中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25(13): 1179-1186 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1179.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i13.1179>

0 引言

哺乳动物体内存在复杂的微生物群落。经长期共生适应, 宿主已可以通过协调和整合代谢信息、微生物感应、免疫应答途径确保自身与微生物和谐共存。宿主与微生物群落间的动态调节对实现和维持机体稳态至关重要, 当动态调节失衡, 宿主就会产生疾患。微生物代谢产物内短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)在人类某些疾病的发生发展中起着至关重要的作用。研究SCFAs通过何种机制影响机体免疫应答与代谢反应对理解宿主-微生物共生并找到全新有效的疾病治疗途径具有建设性意义。

1 SCFAs概述

SCFAs又称为挥发性脂肪酸, 是由1-6个碳原子组成的有机脂肪酸。SCFAs的主要产生部位是结肠, SCFAs多是由未消化吸收的食物残渣中的碳水化合物经结肠内厌氧菌酵解产生, 主要包括乙酸、丙酸、丁酸(表1)^[1,2], 其在结肠内的浓度约为20-140 mmol/L^[3]。SCFAs的种类、数量主要取决于肠道内菌群组成、消化的时间、宿主-微生物代谢通量以及宿主食物中的纤维含量。发酵所产生的SCFAs在人体内参与不同器官的代谢, 发挥不同的功效。细菌发酵产生的乙酸可被宿主吸收利用, 是宿主能量的重要来源, 提供人体日总能量的约10%; 丙酸经血液吸收后在肝脏中分解代谢, 参与丙酮酸逆转化为葡萄糖的过程, 同时可能抑制脂肪的合成; 丁酸主要被上皮细胞利用, 是上皮细胞的主要能量来源^[1,4]。

2 SCFAs降低肠道炎症反应

有研究^[5]表明, 连续5 wk给予慢性放射性直肠炎患者含SCFAs的灌肠液后, SCFAs灌肠组患者与对照组相比直肠出血天数以及出血范围减少, 血红蛋白量增加, 慢性放射性直肠炎有所康复^[5,6]。Scheppach对溃疡性结肠炎患者给予SCFAs灌肠8 wk后, 肠道炎症得到改善^[7]。可见, SCFAs具有降低肠道炎症反应的作用。SCFAs通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)激活途径和组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylases, HDACs)抑制途径两条信号通路发挥抗炎作用^[8,9](图1, 2)。SCFAs既可以直接影响HDACs, 也可以通过与GPCRs作用间接影响HDACs。

表1 肠道内主要细菌及代谢产物

细菌类型	代谢产物
拟杆菌类	乙酸、丁酸、琥珀酸
乳杆菌类	乳酸
链球菌类	乙酸、乳酸
真杆菌类	乙酸、丁酸、乳酸
双歧杆菌类	甲酸、乙酸、乳酸
消化链球菌类	乙酸、乳酸
梭菌类	乙酸、丙酸、丁酸、乳酸
瘤胃球菌类	乙酸

2.1 HDACs抑制途径 SCFAs是HDACs的天然抑制剂. SCFAs对HDACs的抑制作用取决于SCFAs的浓度, 只有高浓度的SCFAs才能抑制HDACs. 例如乳酸作为合成丁酸的底物, 在高浓度下能抑制HDACs的活性(半数抑制浓度 IC_{50} 为40 mmol/L), 但只有在高强度训练下的肌细胞中乳酸才能达到这一浓度, 因此肠道内的乳酸不能抑制HDACs; 同样, 其他SCFAs或细菌代谢产物, 如丙酮酸, 尚未达到有效抑制上皮细胞内HDACs功能的浓度^[10]. Cox等^[11]发现, SCFAs若能发挥抗炎作用, 其浓度必须要达到毫摩尔级. 正常情况下, 血液循环中的SCFAs水平很低, 不能达到毫摩尔级, 丁酸和丙酸的浓度只有微摩尔级, 无法起到抗炎作用^[12]. 但机体产生炎症后, 体内某些致病菌可以产生SCFAs, 使感染位点的SCFAs浓度提升到毫摩尔级, 启动免疫细胞的抗炎作用^[12,13].

中性粒细胞是向炎症性部位聚集的第一种效应细胞, 他们内吞并杀死细菌和真菌. 中性粒细胞在炎症应答中产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-8, 调整炎症应答的多个环节^[14]. 中性粒细胞被脂多糖激活后释放TNF- α , 有研究^[3]证实SCFAs抑制HDACs活性, 从而降低脂多糖应答反应, 中性粒细胞激活受到抑制, TNF- α 释放量减少, 从而起到抗炎作用. SCFAs还可以抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路阻滞炎症细胞分泌IL-2、IL-6、TNF- α 等炎症因子^[15,16]. 因此, SCFAs引起的外周血单核细胞和中性粒细胞应答包括: 灭活NF- κ B, 下调多种炎症因子.

有研究^[17]表明给小鼠饲喂含SCFAs的饮食可提高FOXP3⁺Treg细胞(regulatory T cells, Treg cell)的抑制功能, 从而能抑制结肠炎症的发生. Treg细胞表达多种HDACs, 其中HDAC9

对调节依赖FOXP3⁺的免疫抑制功能最为重要^[18]. 抑制HDAC9会引起FOXP3⁺Treg细胞数量增加, 增强FOXP3⁺Treg细胞的免疫功能, 降低小鼠内Treg细胞介导的结肠炎^[18](图1). 研究^[19-21]已证明特定的SCFAs可以调整结肠的FOXP3⁺Treg细胞的数量和功能, 保持结肠稳态. 产妇摄入富含SCFAs的食物可将抑制效应传递到子代, 说明了SCFAs在免疫系统发展和预防疾病方面具有一定遗传性^[22].

2.2 GPCRs激活途径 给予含有SCFAs的饮用水可增加野生型小鼠体内诱导型FOXP3⁺Treg细胞的数量和功能从而减弱小鼠的病情, 但Gpr43^{-/-}小鼠的病情没有减弱^[20,23], 说明SCFAs降低肠道炎症需要GPCRs介导. GPCRs由人类染色体基因19q13.1表达^[12]. 现已发现SCFAs的特异性受体有GPR41/43以及GPR109A. 许多类型的细胞都会表达GPCRs. GPR41/43主要在肠内分泌细胞、脂肪细胞、多形核细胞和巨噬细胞表达^[9,24], GPR109A在结肠细胞、脂肪细胞和肝细胞表达^[9,25]. GPR43与SCFAs结合后可引起中性粒细胞向炎症部位趋化^[6]并影响Treg细胞的增生和功能^[20]. G蛋白偶联烟酸盐受体(G-protein coupled nicotinate receptor, GPR109A)是烟酸和丁酸的受体, SCFAs与GPR109A结合后可诱导Treg细胞和分泌IL-10的T细胞分化, 从而抑制结肠炎的发生^[25,26]; 还会引起肠细胞内环磷酸腺苷水平下降, 减少对电解质和水的吸收, 减轻炎症性肠病的腹泻症状^[27]. 有文献报道SCFAs可与肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IESs)GPR43和GPR109A结合促进IL-18的分泌^[28,29], 减轻DSS致损伤模型和T细胞转移结肠炎模型中结肠炎的病理变化^[29]; 还可促进肠道上皮细胞K⁺外流, 肠道上皮细胞膜发生超极化, 进而激活NLRP3炎症小体, 起到减轻肠炎的作用^[9,30]. 可见, SCFAs及其受体在抗炎过程中起着重要的调节作用.

3 SCFAs提高肠上皮屏障功能

3.1 SCFAs促进黏液分泌 无菌小鼠内接种多形拟杆菌和普氏粪杆菌会诱导杯状细胞分化并产生大量黏液^[31]. 肠黏膜的黏液层是抵御肠腔内容物的机械性、化学性和微生物性攻击的第一道屏障. 黏液主要是由黏蛋白多聚糖组成的, 黏蛋白由MUC基因(mucin genes)编码. 至今为止, 已经在人体内至少发现了15种不同的

■ 相关报道

SCFAs在维持机体稳态及正常代谢方面具有不可替代的作用. SCFAs可降低肠道炎症反应, 提高肠上皮屏障功能. “抑制HDAC9会引起FOXP3⁺Treg细胞数量增加, 增强FOXP3⁺Treg细胞的免疫功能, 降低小鼠内Treg细胞介导的结肠炎”、“SCFAs可提高肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IESs)屏障功能来维持黏膜免疫, 引起肠上皮的杯状细胞内黏蛋白基因的转录增强”发表于*Nature Reviews Immunology* 2016 期刊上.

■ 创新盘点

本文对SCFAs降低肠道炎症反应, 提高肠上皮屏障功能, 抑制结肠肿瘤、非酒精性脂肪性肝病、肥胖等方面进行了较为完整的叙述, 并配图对重点机制进行了阐述. 本文将SCFAs与疾病联系在一起, 侧重于叙述SCFAs的疾病治疗机制, 并对SCFAs在疾病治疗方面的应用进行了展望. 如SCFAs可促进胰岛素分泌, 提高机体对胰岛素的敏感性, 增加能量消耗, 减少脂肪堆积, 或许可用于治疗肥胖症患者以及II型糖尿病患者.

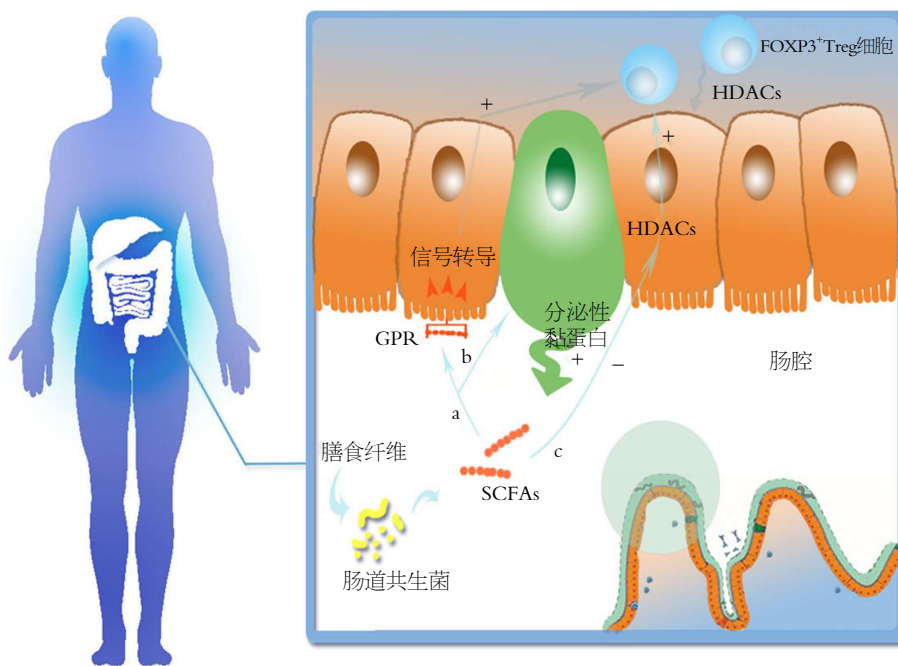


图 1 短链脂肪酸抑制结肠炎并促进肠上皮分泌黏蛋白的作用模式图^[18,20,22,31]. a: SCFAs与GPCRs结合影响信号传导使Treg细胞数量增加; b: SCFAs促进杯状细胞分泌黏蛋白; c: SCFAs抑制HDACs使FOXP3⁺Treg细胞数量增加. SCFAs: 短链脂肪酸; HDACs: 组蛋白脱乙酰基酶.

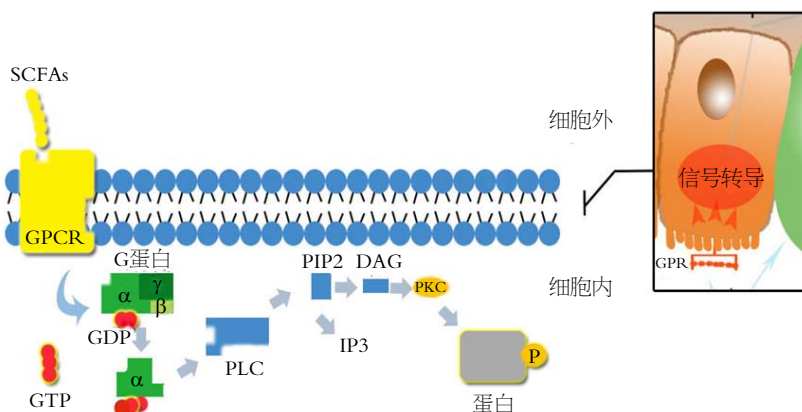


图 2 短链脂肪酸与G蛋白偶联受体结合后在肠上皮细胞内进行信号转导的过程, 被PKC磷酸化的蛋白作为信号分子促进Treg细胞增殖. SCFAs: 短链脂肪酸; GPCRs: G蛋白偶联受体.

MUC基因. 在大肠内, 黏蛋白主要由MUC2基因编码, MUC1、MUC3、MUC4基因也有少量表达^[32,33]. MUC2基因编码结肠内主要的分泌性黏蛋白, 而MUC1、MUC3、MUC4基因主要编码位于膜上的黏蛋白^[34]. 有研究^[35,36]显示, 在富含葡萄糖的培养基中, 丁酸可以明显提高MUC3和MUC5的表达; 在葡萄糖缺乏的培养基中, 丁酸是唯一可获得能源的物质, MUC3、MUC5、MUC5AC和MUC2的表达量均大幅提高. 这项研究还证明丁酸可以在转录水平提高结肠杯状细胞黏蛋白的分泌量(图1).

3.2 SCFAs维持IESs屏障结构的完整性 动物实

验证, 在全肠外营养大鼠模型中, 静脉给予SCFAs(每1000 mL完全肠外培养液中含乙酸钠36 mmol、丙酸钠15 mmol、丁酸钠9 mmol)可以有效维持肠绒毛高度、宽度、隐窝深度、黏膜厚度, 增加肠黏膜细胞增殖能力, 减轻三磷酸吡啶核苷酸所致的肠黏膜萎缩, 维护肠黏膜形态, 维持IESs完整性^[37]. 这是因为SCFAs是肠黏膜营养物质之一, 为IESs提供60%-70%能量, 可促进IESs增生从而修复肠黏膜. 实验证实无菌鼠肠道细胞明显能量供应不足, 甚至出现自噬现象, 破坏肠道上皮的完整性, 但对小鼠饲喂含丁酸的食物后, 肠道上皮

细胞的形态和结构恢复正常^[38]. SCFAs还可以促进肠细胞分泌胰高血糖素样肽2(glucagon-like peptide-2, GLP-2), GLP-2是一种肠上皮特异性生长因子, 能促进肠黏膜的生长及修复肠上皮损伤, 提高肠黏膜屏障功能^[39].

此外, SCFAs可以促使细胞机械屏障分子ZO-1蛋白和occludin蛋白-5表达增加, 促进IESs间紧密连接的形成加强IESs屏障功能, 降低肠道通透性, 减少有害物质(如脂多糖LPS)入血. 出血性大肠杆菌侵袭Caco-2细胞时, 乙酸可维持上皮的完整性^[40], 肠道内双歧杆菌株产生的醋酸有助于抵御大肠杆菌O157:H7感染^[41], 这都与SCFAs增强IESs屏障的完整性并抑制毒素吸收有关.

4 SCFAs与疾病

4.1 SCFAs抑制结肠肿瘤

大量研究证实SCFAs能抑制结肠肿瘤细胞增殖分化、诱导肿瘤细胞凋亡. 陈尔真等^[42]对体外培养的已建株的人结肠癌细胞株SWIII6给予不同浓度的丁酸处理, 结果显示丁酸能抑制SWIII6的增殖, 随着丁酸浓度的增加和培养时间的延长, 抑制作用增强; 丁酸还能使SWIII6细胞的癌胚抗原和碱性磷酸酶表达量增加, 随着丁酸浓度的增加和培养时间的不断延长这两种表达物的增加量更为显著.

研究已证实丁酸拮抗HDACs, 使染色质乙酰化水平上调, 处于高转录活性的开放状态, 从而增加基因表达量. 用丁酸预处理结肠癌细胞系后, 发现研究的588个基因中有23个表达量明显上调, 其中*P21*基因转录水平增加4倍以上, 可知丁酸通过上调组蛋白乙酰化水平而提高*P21*基因表达量, 使细胞周期停滞在G₀期, 抑制结肠癌细胞增殖^[43]. Mandal等^[44]将3 mmol/L浓度的丁酸分别与人结直肠癌细胞株SW480、HCT116、DiFi共同培养, 结果发现3种癌细胞中的凋亡细胞数均较未用丁酸处理组明显增加.

4.2 SCFAs与非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是与肥胖和代谢综合征密切相关的代谢应激性肝病. 肥胖是NAFLD最重要的危险因素^[45], SCFAs能够促进胰岛素分泌并发挥降血糖作用, 增加机体能量消耗, 减轻体质量, 削弱肥胖这一危险因素对NAFLD的作用, 可能

会改善NAFLD病情. SCFAs也可能通过抑制肠道炎症反应, 减轻微生物细胞成分和其他代谢产物经肝门静脉对肝脏造成的损伤, 从而使NAFLD病情得到缓解^[9]. 也有研究证实SCFAs结合白色脂肪细胞的GPR43, 调节机体能量摄取, 间接影响肝脏能量消耗^[9,46]. 有研究^[47]显示, NAFLD模型组大鼠肠道菌群多样性指数明显低于正常组大鼠, 且多种细菌比例也有所改变. 众所周知, 肝脏是门静脉血流的重要解毒器官, 与肠道菌群在解剖及功能上均有着密切联系, 因此肝病的发生与发展很可能与肠道菌群失调导致的肠道菌群代谢产物的含量变化有关, 如SCFAs.

4.3 SCFAs与肥胖

肥胖患者粪便中SCFAs总量较体质量正常者高且各种SCFAs比例改变, 体质量指数低者粪便中乙酸盐比例相对高^[48,49]. 研究显示超重人群长期服用丙酸盐后体质量减轻, 脂肪堆积减少. Pirlich等^[50]给予GPR43缺乏的小鼠正常饮食, 该小鼠有可能发展为肥胖; 相比之下, 脂肪组织高表达GPR43的小鼠无论摄入多少能量, 体型均能维持正常. 研究证实这是因为SCFAs与肠细胞表面受体GPR41/43作用, 促进肠道激素分泌, 如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、GLP-1和酪酪肽(peptide tyrosine tyrosine, PYY). 5-HT调节胃肠道运动和分泌, 改变肠壁通透性, 减少胃肠道从食物中吸收能量; GLP-1可以促进机体分泌胰岛素并增强机体对胰岛素的敏感性, 继而增强线粒体功能, 增加能量消耗, 促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ , 辅激活因子1 α 的表达, 促进脂肪酸氧化; PYY可以调节肠道运动减缓胃排空, 提升饱腹感, 减少机体摄入食物^[49]. SCFAs与GPR43结合还可抑制胰岛素信号通路, 使磷脂酰肌醇依赖性激酶的激活受到抑制, 蛋白激酶B不能被激活, 细胞凋亡相关的BAD蛋白不被磷酸化而具有活性, 从而使脂肪细胞凋亡, 降低脂肪堆积^[50]. 位于脂肪细胞上的GPR43与SCFAs结合后促使细胞分泌瘦素, 瘦素使机体摄食减少, 能量释放增加, 脂肪细胞合成减弱, 进而使体质量减轻^[49].

5 SCFAs与疾病治疗

SCFAs是具有短半衰期并能快速代谢的挥发性化合物. 高摩尔浓度的SCFAs可有效抑制HDACs功能, 当然, SCFAs也能通过结合

■应用要点

SCFAs可以直接或间接抑制组蛋白脱乙酰基酶, 进而诱导吞噬细胞分泌趋化因子、抗炎因子, 阻滞吞噬细胞释放肿瘤坏死因子, 促进T淋巴细胞增殖分化, 达到治疗肠炎的效果. SCFAs也能促进IESs增生并分泌黏液, 加强IESs间的紧密连接, 可用于治疗肠上皮损伤. 另外, SCFAs有较好的抑癌作用, 可抑制结肠癌细胞增殖分化, 促进癌细胞凋亡, 在治疗癌症方面有可观的应用前景. 目前的研究显示NAFLD的发病机制很大可能与SCFAs有关, 所以SCFAs有望成为新的NAFLD的治疗靶点. 此外, SCFAs还能促进胰岛素分泌, 提高机体对胰岛素的敏感性, 增加能量消耗, 减少脂肪堆积, 或许可用于治疗肥胖症患者以及II型糖尿病患者.

■名词解释

非酒精性脂肪性肝病: 一种无过量饮酒史, 由各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积, 以肝细胞脂肪变性和脂质蓄积为主要特征的临床病理综合征。其病理变化随病程的进展而表现有单纯性脂肪肝、高脂血症、高血压, 并被认为是代谢综合征在肝脏的一种病理表现。是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤;

短链脂肪酸 (short-chain fatty acids): 又称挥发性脂肪酸, 依据碳链中碳原子的多少, 把碳原子数为1-6的有机脂肪酸成为短链脂肪酸。由肠道细菌分解食物残渣产生, 肠迅速吸收, 既储存了能量又降低了渗透压, 并且短链脂肪酸对于维持大肠的正常功能和结IESs的形态和功能具有重要作用。

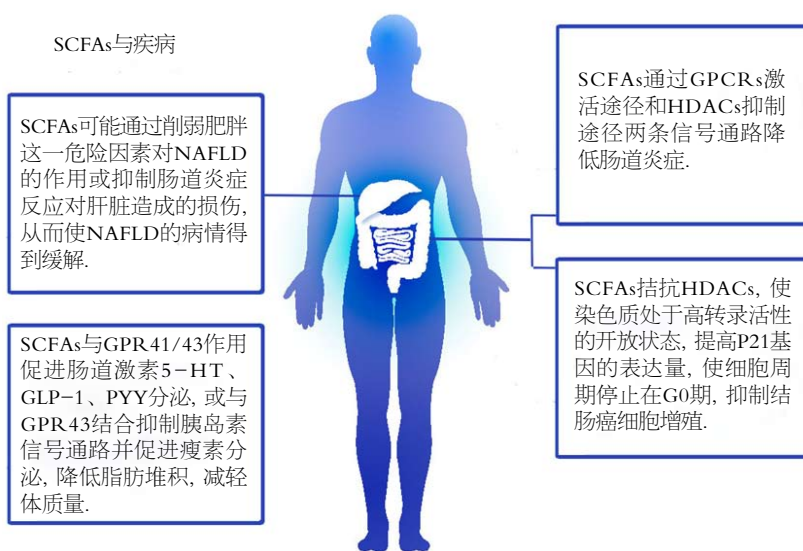


图3 短链脂肪酸对非酒精性脂肪性肝病、肥胖、结肠炎、结肠癌的治疗机制。SCFAs: 短链脂肪酸; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; HDACs: 组蛋白脱乙酰基酶。

GPCRs间接抑制HDACs, 进而诱导吞噬细胞分泌趋化因子、抗炎因子, 阻滞吞噬细胞释放肿瘤坏死因子, 促进T淋巴细胞增殖分化, 达到治疗肠炎的效果。SCFAs也能促进IESs增生并分泌黏液, 加强IESs间的紧密连接, 可用于治疗肠上皮损伤。SCFAs有较好的抑癌作用, 可抑制结肠癌细胞增殖分化, 促进癌细胞凋亡, 在治疗癌症方面有可观的应用前景。目前的研究显示NAFLD的发病机制很大可能与SCFAs有关, 所以SCFAs有望成为新的NAFLD的治疗靶点。此外, SCFAs还能促进胰岛素分泌, 提高机体对胰岛素的敏感性, 增加能量消耗, 减少脂肪堆积, 或许可用于治疗肥胖症患者以及II型糖尿病患者(图3)。

6 结论

微生物代谢产物SCFAs和人体间的相互作用机制非常复杂, 并受很多环境因素的影响, 他们之间有直接作用, 也有间接作用。SCFAs对机体免疫功能有重要的调节作用, 越来越被认为是人类生存必不可少的部分。微生物-宿主共代谢在人类健康和疾病中起到作用已得到广泛认可。因此, 对未来的研究而言, 短链脂肪酸是如何影响宿主免疫细胞亚群和他们的功能的以及在疾病发生发展转化过程中的作用机制仍需广大科研工作者进一步研究。

7 参考文献

1 刘松珍, 张雁, 张名位, 孙远明, 魏振承. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展. 广东农业科

学 2013; 11: 99-103
 2 王子花, 申瑞玲, 李文全. 短链脂肪酸的产生及作用. 畜牧兽医科技信息 2007; 2: 12-13
 3 Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28: 1221-1227 [PMID: 3678950 DOI: 10.1136/gut28101221]
 4 徐运杰, 方热军, 戴求仲. 短链脂肪酸的营养生理作用. 饲料研究 2007; 8: 26-28
 5 Pinto A, Fidalgo P, Cravo M, Midões J, Chaves P, Rosa J, dos Anjos Brito M, Leitão CN. Short chain fatty acids are effective in short-term treatment of chronic radiation proctitis: randomized, double-blind, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 788-795; discussion 795-796 [PMID: 10378604 DOI: 10.1007/BF02236937]
 6 刘小华, 李舒梅, 熊跃玲. 短链脂肪酸对肠道功效及其机制的研究进展. 肠外与肠内营养 2012; 19: 56-58
 7 Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2254-2259 [PMID: 8943981 DOI: 10.1007/BF02071409]
 8 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
 9 梁荫基, 林琛莅, 王少娜, 张玉佩, 韩莉, 王观龙, 李媛媛, 邓远军, 何毅芳, 何亲羽, 蔡小双, 杨钦河. 肥胖相关非酒精性脂肪性肝病防治的新靶点: 短链脂肪酸及其受体信号通路的保护作用. 重庆医科大学学报 2016; 41: 628-631
 10 Schilderink R, Verseijden C, de Jonge WJ. Dietary inhibitors of histone deacetylases in intestinal immunity and homeostasis. *Front Immunol* 2013; 4: 226 [PMID: 23914191 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00226]
 11 Cox MA, Jackson J, Stanton M, Rojas-Triana A, Bober L, Laverty M, Yang X, Zhu F, Liu J, Wang S, Monsma F, Vassileva G, Maguire M, Gustafson

- E, Bayne M, Chou CC, Lundell D, Jenh CH. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E(2) and cytokines. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5549-5557 [PMID: 19938193 DOI: 10.3748/wjg.15.5549]
- 12 邹江冰, 陈良云, 蒋琳兰. 短链脂肪酸调节炎症反应的研究进展. *西南国防医药* 2013; 23: 1264-1266
- 13 Garland SH. Short chain fatty acids may elicit an innate immune response from preadipocytes: a potential link between bacterial infection and inflammatory diseases. *Med Hypotheses* 2011; 76: 881-883 [PMID: 21420242 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.02.041]
- 14 李海鹏, 姚建华, 孙天胜. 中性粒细胞在炎症反应中的作用及机制. *医学综述* 2015; 21: 1576-1578
- 15 Park JS, Lee EJ, Lee JC, Kim WK, Kim HS. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN-gamma-stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: involvement of NF-kappaB and ERK signaling pathways. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 70-77 [PMID: 17161819 DOI: 10.1016/j.intimp.2006.08.015]
- 16 Zhang WH, Jiang Y, Zhu QF, Gao F, Dai SF, Chen J, Zhou GH. Sodium butyrate maintains growth performance by regulating the immune response in broiler chickens. *Br Poult Sci* 2011; 52: 292-301 [PMID: 21732874 DOI: 10.1080/00071668.2011.578121]
- 17 Thorburn AN, McKenzie CL, Shen S, Stanley D, Macia L, Mason LJ, Roberts LK, Wong CH, Shim R, Robert R, Chevalier N, Tan JK, Mariño E, Moore RJ, Wong L, McConville MJ, Tull DL, Wood LG, Murphy VE, Mattes J, Gibson PG, Mackay CR. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat Commun* 2015; 6: 7320 [PMID: 26102221 DOI: 10.1038/ncomms8320]
- 18 Tao R, de Zoeten EF, Ozkaynak E, Chen C, Wang L, Porrett PM, Li B, Turka LA, Olson EN, Greene MI, Wells AD, Hancock WW. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells. *Nat Med* 2007; 13: 1299-1307 [PMID: 17922010 DOI: 10.1038/nm1652]
- 19 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeiffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]
- 20 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI: 10.1126/science.1241165]
- 21 Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-450 [PMID: 24226770 DOI: 10.1038/nature12721]
- 22 Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 341-352 [PMID: 27231050 DOI: 10.1038/nri.2016.42]
- 23 Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011; 12: 5-9 [PMID: 21169997 DOI: 10.1038/ni0111-5]
- 24 Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-1286 [PMID: 19865172 DOI: 10.1038/nature08530]
- 25 Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Thangaraju M, Prasad PD, Manicassamy S, Munn DH, Lee JR, Offermanns S, Ganapathy V. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 2014; 40: 128-139 [PMID: 24412617 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.12.007]
- 26 Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294: 1-8 [PMID: 19222573 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x]
- 27 Field M, Rao MC, Chang EB. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease (1). *N Engl J Med* 1989; 321: 800-806 [PMID: 2671736 DOI: 10.1056/NEJM198909213211206]
- 28 Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, Maruya M, Ian McKenzie C, Hijikata A, Wong C, Binge L, Thorburn AN, Chevalier N, Ang C, Marino E, Robert R, Offermanns S, Teixeira MM, Moore RJ, Flavell RA, Fagarasan S, Mackay CR. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* 2015; 6: 6734 [PMID: 25828455 DOI: 10.1038/ncomms7734]
- 29 Elinav E, Strowig T, Kau AL, Henao-Mejia J, Thaiss CA, Booth CJ, Peaper DR, Bertin J, Eisenbarth SC, Gordon JL, Flavell RA. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell* 2011; 145: 745-757 [PMID: 21565393 DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.022]
- 30 Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 849-855 [PMID: 21167700 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.009]
- 31 Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, Philippe C, Bridonneau C, Cherbuy C, Robbe-Masselot C, Langella P, Thomas M. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol* 2013; 11: 61 [PMID: 23692866 DOI: 10.1186/1741-7007-11-61]
- 32 Dekker J, Rossen JW, Büller HA, Einerhand AW. The MUC family: an obituary. *Trends Biochem Sci*

同行评价

本文聚焦短链脂肪酸对宿主肠道免疫及肠上皮屏障功能的影响作了较为系统的表述, 文笔流畅, 层次结构清楚, 了解短链脂肪酸与宿主肠道免疫及肠上皮屏障功能之间关系最新进展有一定的帮助。

- 2002; 27: 126-131 [PMID: 11893509 DOI: 10.1016/S0968-0004(01)02052-7]
- 33 Porchet N, Buisine MP, Desseyn JL, Moniaux N, Nollet S, Degand P, Pigny P, Van Seuning I, Laine A, Aubert JP. [MUC genes: a superfamily of genes? Towards a functional classification of human apomucins]. *J Soc Biol* 1999; 193: 85-99 [PMID: 10851560 DOI: 10.1051/jbio/1999193010085]
- 34 Williams SJ, Munster DJ, Quin RJ, Gotley DC, McGuckin MA. The MUC3 gene encodes a transmembrane mucin and is alternatively spliced. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 83-89 [PMID: 10405327 DOI: 10.1006/bbrc.1999.1001]
- 35 Gaudier E, Jarry A, Blottière HM, de Coppet P, Buisine MP, Aubert JP, Laboisse C, Cherbut C, Hoebler C. Butyrate specifically modulates MUC gene expression in intestinal epithelial goblet cells deprived of glucose. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1168-G1174 [PMID: 15308471 DOI: 10.1152/aipqi.00219.2004]
- 36 Willemsen LE, Koetsier MA, van Deventer SJ, van Tol EA. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E(1) and E(2) production by intestinal myofibroblasts. *Gut* 2003; 52: 1442-1447 [PMID: 12970137 DOI: 10.1136/gut.52.10.1442]
- 37 李可洲. 短链脂肪酸对TPN大鼠小肠粘膜结构及细胞增殖作用的研究. 肠外与肠内营养 1999; 6: 144-147, 183-184
- 38 Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunker MK, Bultman SJ. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab* 2011; 13: 517-526 [PMID: 21531334 DOI: 10.1016/j.cemt.2011.02.018]
- 39 Mangian HF, Tappenden KA. Butyrate increases GLUT2 mRNA abundance by initiating transcription in Caco2-BBe cells. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 607-617; discussion 617 [PMID: 19892901 DOI: 10.1177/0148607109336599]
- 40 Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, Valasek MA, Motoike T, Kedzierski RM, Yanagisawa M. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 1045-1050 [PMID: 14722361 DOI: 10.1073/pnas.2637002100]
- 41 Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-547 [PMID: 21270894 DOI: 10.1083/nature09646]
- 42 陈尔真, 曹伟新, 燕敏, 费旭锋, 陈雪华. 丁酸对人结肠癌细胞株SW1116增殖及分化状态的影响. 外科理论与实践 2003; 8: 199-203
- 43 Chen YX, Fang JY, Lu J, Qiu DK. [Regulation of histone acetylation on the expression of cell cycle-associated genes in human colon cancer cell lines]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2004; 84: 312-317 [PMID: 15059516 DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2004.04.014]
- 44 Mandal M, Wu X, Kumar R. Bcl-2 deregulation leads to inhibition of sodium butyrate-induced apoptosis in human colorectal carcinoma cells. *Carcinogenesis* 1997; 18: 229-232 [PMID: 9054611 DOI: 10.1093/carcin/18.1.229]
- 45 Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51: 679-689 [PMID: 20041406 DOI: 10.1002/hep.23280]
- 46 Hong YH, Nishimura Y, Hishikawa D, Tsuzuki H, Miyahara H, Gotoh C, Choi KC, Feng DD, Chen C, Lee HG, Katoh K, Roh SG, Sasaki S. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology* 2005; 146: 5092-5099 [PMID: 16123168 DOI: 10.1210/en.2005-0545]
- 47 黄红丽, 周永健, 郑啼婴, 聂玉强, 杜艳蕾. 肠道菌群在非酒精性脂肪性肝病大鼠中的变化及意义. 广东医学 2016; 37: 1283-1286
- 48 Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 190-195 [PMID: 19498350 DOI: 10.1038/oby.2009.167]
- 49 周达, 范建高. 肠道菌群-SCFAs在代谢性疾病中的作用研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 330-332
- 50 Pirlich M, Schütz T, Kemps M, Luhman N, Burmester GR, Baumann G, Plauth M, Lübke HJ, Lochs H. Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. *Dig Dis* 2003; 21: 245-251 [PMID: 14571098 DOI: 10.1159/000073342]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



返流合并胃溃疡患者的治疗效果及对生活质量的影响

陈正廷, 李诚峰, 李苏婉

陈正廷, 李诚峰, 李苏婉, 缙云县第二人民医院耳鼻咽喉科
浙江省丽水市 321404

陈正廷, 主治医师, 主要从事耳鼻咽喉科方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由陈正廷完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由陈正廷、李诚峰及李苏婉完成; 本论文写作由陈正廷完成.

通讯作者: 陈正廷, 主治医师, 321404, 浙江省丽水市缙云县壶镇镇溪东南路46号, 缙云县第二人民医院耳鼻咽喉科.
chengzhentingdsea@yeah.net
电话: 0578-3153292

收稿日期: 2017-02-28

修回日期: 2017-03-27

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-05-08

Omeprazole combined with domperidone for treatment of patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer: Efficacy and effect on quality of life

Zheng-Ting Chen, Cheng-Feng Li, Su-Wan Li

Zheng-Ting Chen, Cheng-Feng Li, Su-Wan Li, Department of Otolaryngology, the Second People's Hospital of Jinyun, Lishui 321404, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zheng-Ting Chen, Attending Physician, Department of Otorhinolaryngology, the Second People's Hospital of Jinyun, 46 Zhenxi Southeast Road, Huzhen Town, Jinyun County, Lishui 321404, Zhejiang Province, China. chengzhentingdsea@yeah.net

Received: 2017-02-28

Revised: 2017-03-27

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of omeprazole combined with domperidone in patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer and its effect on quality of life.

METHODS

From December 2014 to October 2016, 60 patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer were randomly divided into either a control group ($n = 30$) or an observation group ($n = 30$). The control group was treated with omeprazole alone, and the observation group was treated with omeprazole plus domperidone. The quality of life was evaluated before and after treatment using the SF-36 quality of life scale. The clinical efficacy and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

During one month of treatment, times to improvement of gastric burning sensation, postprandial fullness, epigastric pain and belching were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The scores of somatic function, cognitive function, emotional function, and social function as well as overall function score were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Omeprazole combined with domperidone is effective in patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer, and it can improve the quality of life.

背景资料

咽喉返流是临床上常见的疾病, 为胃内容物返流到咽喉部, 从而引起慢性咽喉炎, 临床表现为声音嘶哑、咽异物感、频率清嗓, 严重者伴有咳嗽、吞咽困难。同时, 部分患者常伴有胃溃疡等消化系统疾病, 临床对于咽喉返流合并胃溃疡多以奥美拉唑治疗为主, 如何采取有效的治疗药物对提高生活质量具有重要的意义。

同行评议者

施瑞华, 教授, 南京医科大学第一附属医院消化科; 张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

■ 研究前沿

咽喉返流合并胃溃疡的治疗一直是临床关注的问题, 奥美拉唑虽然能满足基本治疗需要, 改善患者症状, 但是预期较差, 患者生活质量较低, 增加并发症发生率。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laryngopharyngeal reflux; Domperidone; Quality of life

Chen ZT, Li CF, Li SW. Omeprazole combined with domperidone for treatment of patients with laryngopharyngeal reflux and gastric ulcer: Efficacy and effect on quality of life. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1187-1190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1187.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i13.1187>

摘要

目的

探讨返流合并胃溃疡患者中的临床效果及对生活质量的影响。

方法

取2014-12/2016-10医院收治咽喉返流合并胃溃疡患者60例, 随机数字法分为对照组($n = 30$)和观察组($n = 30$)。对照组采用奥美拉唑治疗, 观察组在对照组基础上联合多潘立酮治疗, 利用SF-36生活评分量表对2组治疗前、后生活质量进行评定, 比较2组临床疗效及对生活质量的影响。

结果

观察组治疗后1 mo胃部烧灼感、餐后饱胀感、上腹疼痛及嗝气改善时间, 短于对照组($P < 0.05$); 观察组治疗后1 mo躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能及整体功能评分, 高于对照组($P < 0.05$)。

结论

咽喉返流合并胃溃疡患者采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗效果理想, 能提高生活质量, 值得推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 咽喉返流; 胃溃疡; 生活质量

核心提要: 临床中对于采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗咽喉返流合并胃溃疡患者治疗效果进行研究, 结果显示: 采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗效果理想, 具有较高的临床应用价值。

陈正廷, 李诚峰, 李苏婉. 返流合并胃溃疡患者的治疗效果及对生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(13): 1187-1190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1187.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i13.1187>

■ 相关报道

咽喉返流合并胃溃疡采用奥美拉唑能快速缓解患者症状, 提高临床效果, 但是安全性较低, 容易对生活质量产生影响。有研究提出, 采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗能提高生活质量, 促进患者恢复。

0 引言

咽喉返流是临床上常见的疾病, 为胃内容物返流到咽喉部, 从而引起慢性咽喉炎, 临床表现为声音嘶哑、咽异物感、频率清嗓, 严重者伴有咳嗽、吞咽困难^[1]。同时, 部分患者常伴有胃溃疡等消化系统疾病, 加剧疾病发展, 影响患者健康。常规方法以对症支持治疗为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是长期疗效欠佳, 难以从根本上对患者进行治疗^[2,3]。文献报道^[4,5]显示: 将奥美拉唑联合多潘立酮用于咽喉返流合并胃溃疡患者中效果理想, 能提高患者生活质量, 但是该结论尚未得到进一步证实。为了探讨奥美拉唑联合多潘立酮在咽喉返流合并胃溃疡患者中的临床效果及对生活质量的影响。取2014-12/2016-10医院收治咽喉返流合并胃溃疡患者60例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2014-12/2016-10医院收治咽喉返流合并胃溃疡患者60例, 随机数字法分为对照组和观察组。对照组30例, 男18例, 女12例, 年龄为18-70岁, 平均年龄为41.27岁±5.32岁, 咽喉返流病程2 mo-7年, 平均病程为4.31年±1.04年, 胃溃疡病程为1-5 mo, 平均病程为3.12 mo±0.94 mo。观察组30例, 男19例, 女11例, 年龄为19-72岁, 平均年龄为42.09岁±5.41岁, 咽喉返流病程为3 mo-8年, 平均病程为4.42年±1.11年, 胃溃疡病程为1-6 mo, 平均病程为3.43 mo±0.99 mo。纳入标准: (1)符合咽喉返流合并胃溃疡临床诊断标准^[6,7]; (2)均经过生化指标、影像学检查得到确诊; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书。排除标准: (1)排除不符合咽喉返流合并胃溃疡临床诊断标准; (2)排除难以配合调查或合并精神异常者; (3)排除呼吸功能不全、心脑血管疾病者。2组性别、年龄、咽喉返流病程、胃溃疡病程比较差异无统计学意义。药物: 奥美拉唑(山东罗欣药业集团股份有限公司, 国药准字H20033444, 规格: 20 mg*21粒*480盒); 多潘立酮(哈药集团三精制药诺捷有限责任公司, 国药准字H20084577, 规格: 10 mg)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 入院后完善相关检查, 根据检查结果结合临床表现等制定相应的治疗方案。所有患者均接受常规对症咽喉返流、胃溃疡对症支持治疗, 包括: 抗感染、平喘、止咳等。对照

表 1 2组治疗后1 mo胃部烧灼感、餐后饱胀感、上腹疼痛及暖气改善时间比较 ($n = 30$, mean \pm SD, d)

分组	胃部烧灼感	餐后饱胀感	上腹疼痛	暖气
观察组	2.14 \pm 0.31	1.98 \pm 0.21	2.21 \pm 0.35	2.40 \pm 0.32
对照组	5.39 \pm 0.34	2.35 \pm 0.26	4.93 \pm 0.56	5.42 \pm 0.63
t 值	19.283	20.442	16.382	18.493
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组治疗前、治疗后1 mo生活质量评分比较 ($n = 30$)

分组	躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能	整体功能
观察组 治疗前	71.25 \pm 3.25	70.59 \pm 3.19	74.36 \pm 3.89	81.21 \pm 2.99	83.25 \pm 3.04	78.57 \pm 2.98
观察组 治疗后	98.29 \pm 0.12 ^{ac}	94.33 \pm 2.16 ^{ac}	90.48 \pm 2.41 ^{ac}	93.16 \pm 3.26 ^{ac}	95.31 \pm 3.18 ^{ac}	96.30 \pm 2.61 ^{ac}
对照组 治疗前	74.16 \pm 3.31	73.92 \pm 3.21	76.19 \pm 3.94	82.19 \pm 3.14	82.91 \pm 2.97	80.42 \pm 3.02
对照组 治疗后	80.31 \pm 1.24 ^c	81.25 \pm 3.16 ^c	84.16 \pm 3.17 ^c	84.23 \pm 3.19 ^c	84.36 \pm 2.98 ^c	83.17 \pm 1.99 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 治疗前.

组采用奥美拉唑治疗: 每次口服20 mg奥美拉唑, 2次/d, 连续服用1 mo(1个疗程). 观察组在对照组基础上联合多潘立酮治疗: 每次口服10 mg多潘立酮, 3次/d, 连续服用1 mo(1个疗程)^[8,9].

1.2.2 评估: (1)症状改善时间. 观察2组治疗后1 mo胃部烧灼感、餐后饱胀感、上腹疼痛及暖气改善时间; (2)生活质量. 2组治疗前、治疗后1 mo利用SF-36生活评分量表对患者躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能及整体功能进行评定, 每项总分100分, 得分越高, 生活质量越高^[10,11].

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

2 结果

2.1 2组治疗后1 mo胃部烧灼感、餐后饱胀感、上腹疼痛及暖气改善时间比较 观察组治疗后1 mo胃部烧灼感、餐后饱胀感、上腹疼痛及暖气改善时间, 短于对照组($P < 0.05$, 表1).

2.2 2组治疗前、治疗后1 mo生活质量评分比较 2组治疗前生活质量评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组治疗后1 mo躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能及整体功能评分, 高于对照组($P < 0.05$, 表2).

3 讨论

咽喉返流是临床上常见的疾病, 是指胃内容物

返流到食管上括约肌以上部位而引起的一系列症状和体征的总称, 患者发病后临床表现为发音障碍、咽喉疼痛等, 部分患者伴有声带后软骨区黏膜增生、肥厚等, 再加上部分患者合并胃溃疡, 从而加剧疾病发展, 给临床治疗增加难度^[12,13].

近年来, 奥美拉唑联合多潘立酮在咽喉返流合并胃溃疡患者中得到应用, 且效果理想. 奥美拉唑是胃肠道疾病患者中常用的治疗药物, 属于是一种质子泵抑制剂, 药物能作用于肝脏, 通过肝脏细胞色素P450酶代谢, 从而缓解胃黏膜对酸性环境敏感性上升现象, 能有效的抑制平滑肌功能紊乱, 快速缓解患者症状. 现代药理研究^[14]显示: 奥美拉唑具有抑酸功能, 能对食管黏膜产生保护作用, 提高临床效果.

多潘立酮又称为吗丁啉, 属于是人工合成的苯并咪唑类衍生物, 药物通过拮抗周围性多巴胺受体作用于消化道, 并且对食管平滑肌具有增强作用, 并且药物还能对胃幽门张力产生影响, 增加胃舒张直径, 加快胃排空速度, 从而能帮助患者恢复胃动力. 临床上, 咽喉返流合并胃溃疡患者采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗能发挥不同治疗方案优势, 达到优势互补, 促进患者早期恢复^[15].

总之, 咽喉返流合并胃溃疡患者采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗效果理想, 能提高生活质量, 值得推广应用.

■ 创新点

本研究对采用奥美拉唑联合多潘立酮在咽喉返流合并胃溃疡患者治疗效果及生活质量进行研究分析, 并且认为采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗效果理想.

■ 应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对采用奥美拉唑联合多潘立酮治疗效果及生活质量进行研究, 该研究相对深入, 样本量适中, 能为临床治疗提供依据和参考.

■名词解释

咽喉返流: 是指胃内容物返流到食管上括约肌以上部位而引起的一系列症状和体征的总称, 患者发病后临床表现为发音障碍、咽喉疼痛等, 部分患者伴有声带后软骨区黏膜增生、肥厚等。

■同行评价

本研究探讨奥美拉唑联合多潘立酮在咽喉返流合并胃溃疡患者中的临床效果及对生活质量的影响, 内容丰富, 表述清晰。

4 参考文献

1 李留栓. 奥美拉唑联合多潘立酮治疗小儿反流性食管炎的临床疗效观察. 中国社区医师 2014; 30: 56-57

2 王瀛峰, 张继全, 吴飞, 阮克锋. 食管反流病的中西医结合发病机制及临床治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3821-3827

3 徐卫红, 周贤斌. 奥美拉唑联合多潘立酮治疗反流性食管炎的疗效及预防复发作用. 海峡药学 2013; 25: 162-163

4 杨德胜. 奥美拉唑和多潘立酮联合治疗小儿胃食管反流病的临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2015; 26: 1033-1034

5 俞倩, 陈中安. 奥美拉唑联合多潘立酮治疗哮喘合并胃食管反流病的疗效分析. 医学综述 2013; 19: 4561-4562

6 程智宏, 曾伟斌. 奥美拉唑和多潘立酮联合治疗以消化道外症状为主小儿胃食管反流病的临床观察. 国际医药卫生导报 2013; 19: 781-783

7 王少鑫, 浦江, 崔立红. 胃食管反流量表(GERDQ)在临床诊治中的应用. 中华保健医学杂志 2014; 16: 299-300

8 赵清海. 多潘立酮片联合奥美拉唑治疗浅表性胃炎的临床观察. 大家健康(学术版) 2015; 9: 163

9 王有波, 张丹. 联合应用奥美拉唑和多潘立酮治疗慢性浅表性胃炎的临床分析. 中国医药指南 2014; 12: 110-112

10 吴冀川, 龙恩武, 陈子洋, 季平. 奥美拉唑与替普瑞酮治疗慢性浅表性胃炎临床疗效比较研究. 四川医

学 2014; 35: 331-333

11 杨德胜. 奥美拉唑和多潘立酮联合治疗小儿胃食管反流病的临床疗效观察. 现代诊断与治疗 2015; 12: 1033-1034

12 Wang TT, Zhang YM, Zhang XZ, Cheng H, Hu FL, Han HX, Chen XW, Li JX, Lai YL, Liu Y. [Jinghuaweikang gelatin pearls plus proton pump inhibitor-based triple regimen in the treatment of chronic atrophic gastritis with Helicobacter pylori infection: a multicenter, randomized, controlled clinical study]. Zhonghua Yixue Zazhi 2013; 93: 3491-3495 [PMID: 24521887]

13 张鹏, 宋玉成, 袁远, 张广坛, 宋笑飞, 韩明阳, 张学东. 埃索美拉唑联合多潘立酮治疗胃食管反流病临床观察. 中外医疗 2014; 5: 142-143

14 曾云波, 程远, 莫沙比利联合埃索美拉唑对非糜烂性胃食管反流患者的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5130-5135

15 Natale R, Blackhall F, Kowalski D, Ramlau R, Bepler G, Grossi F, Lerchenmüller C, Pinder-Schenck M, Mezger J, Danson S, Gadgeel SM, Summers Y, Callies S, André V, Das M, Lahn M, Talbot D. Evaluation of antitumor activity using change in tumor size of the survivin antisense oligonucleotide LY2181308 in combination with docetaxel for second-line treatment of patients with non-small-cell lung cancer: a randomized open-label phase II study. J Thorac Oncol 2014; 9: 1704-1708 [PMID: 25436803 DOI: 10.1097/JTO.0000000000000285]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

心身护理联合微信交流放松疗法在功能性消化不良患者中的应用

庄建笑

庄建笑, 浙江省义乌市中心医院全科医学科 浙江省义乌市 322000

庄建笑, 护师, 主要从事全科医学护理工作.

作者贡献分布: 本文由庄建笑独立完成.

通讯作者: 庄建笑, 护师, 321000, 浙江省义乌市江东中路699号, 浙江省义乌市中心医院全科医学科. 455284797@qq.com

收稿日期: 2017-02-23

修回日期: 2017-03-21

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-05-08

Psychosomatic care plus WeChat communication relaxation therapy in patients with functional dyspepsia

Jian-Xiao Zhuang

Jian-Xiao Zhuang, Department of General Medicine, Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Xiao Zhuang, Nurse, Department of General Medicine, Yiwu Central Hospital of Zhejiang Province, 699 Jiandong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 455284797@qq.com

Received: 2017-02-23

Revised: 2017-03-21

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of psychosomatic care plus WeChat communication relaxation

therapy in patients with functional dyspepsia.

METHODS

One hundred patients with functional dyspepsia were randomly divided into a control group and an observation group, with 50 cases in each group. Both groups were given conventional nursing care, and the observation group was additionally given psychosomatic care plus WeChat communication relaxation therapy. The interventions lasted 2 wk. After intervention, anxiety, depression and other psychological state scores, digestive symptom scores, sleep quality and satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

After intervention, Self-rating Anxiety Scale scores and Self-rating Depression Scale scores became significantly lower in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rates of upper abdominal pain, postprandial fullness, early satiety, and burning sensation in the upper abdomen were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Pittsburgh sleep quality index scores at 1 and 2 wk after intervention were significantly reduced in the observation group compared with the control group ($P < 0.05$). The rate of satisfaction was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Psychosomatic care plus WeChat communi-

背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种慢性心身疾病引起的消化不良症候群,属于非器质性疾病,临床表现以腹痛腹胀、早饱感、嗝气等为主,同时伴有不同程度的焦虑、抑郁等情绪。由于临床治疗时间长、且反复发作,严重影响患者的生活质量。

同行评议者

李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部; 张彩云, 主任护师, 副教授, 兰州大学第一医院护理部

■ 研究前沿

有研究表明, FD患者不能了解和认识疾病的病因、病机和治疗等, 容易产生负面情绪, 不利于疾病的恢复.

cation relaxation therapy can significantly reduce patients' anxiety, depression and other psychological mood, reduce clinical symptoms, and improve sleep quality and patient satisfaction.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Psychosomatic care; WeChat communication relaxation therapy; Functional dyspepsia; Psychological mood; Digestive symptoms; Sleep quality; Satisfaction

Zhuang JX. Psychosomatic care plus WeChat communication relaxation therapy in patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1191-1195 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1191.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1191>

摘要

目的

观察心身护理联合微信交流放松疗法在功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者中的应用.

方法

将100例FD患者采用随机数字法分为对照组和观察组各50例. 对照组给予常规护理; 观察组在对照组基础上给予心身护理联合微信交流放松疗法, 均连续干预2 wk. 观察2组患者焦虑、抑郁等心理状态评分、消化系统症状评分、睡眠质量及满意度情况.

结果

与干预前比较, 2组干预后焦虑自评量表评分、抑郁自评量表评分均降低($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 干预后观察组上腹疼痛、餐后饱胀、早饱感及上腹烧灼感等症状发生率均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 在干预1、2 wk时, 与对照组匹兹堡睡眠质量指数评分比较, 观察组均不同程度降低, 差异有统计学意义($P<0.05$). 干预后观察组有2例不满意, 满意度明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

心身护理联合微信交流放松疗法能明显降低患者焦虑、抑郁等心理情绪, 改善临床消化不良症状的发生, 提高睡眠质量和患者满意度.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 心身护理; 微信交流放松疗法; 功能性消化不良; 心理情绪; 消化症状; 睡眠质量; 满意度

核心提要: 心身护理联合微信交流放松疗法能明显降低患者焦虑、抑郁等心理情绪, 改善临床消化不良症状的发生和提高患者满意度, 有较好的实用性.

庄建笑. 心身护理联合微信交流放松疗法在功能性消化不良患者中的应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(13): 1191-1195 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1191.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1191>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种慢性心身疾病引起的消化不良症候群, 属于非器质性疾病, 临床表现以腹痛腹胀、早饱感、嗝气等为主, 同时伴有不同程度的焦虑、抑郁等情绪^[1]. 大量研究^[2]表明, FD与不良的心理社会因素刺激有关, 特别是焦虑、抑郁等情绪会导致患者体内儿茶酚胺及肾上腺皮质激素分泌增加, 直接延迟患者康复^[3]. 以往报道多从心理角度进行干预, 护理效果不一. 而本研究在心理干预的基础上结合身体运动干预和微信聊天放松疗法进行干预, 疗效满意. 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-04/2016-12在浙江省义乌市中心医院住院的FD患者100例, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各50例. 对照组男32例, 女28例; 年龄30-66岁, 平均47.6岁±9.6岁; 首次发病者12例, 多次发病者48例; 病程0.5-8.0年, 平均4.2年±1.8年. 观察组男34例, 女26例; 年龄32-68岁, 平均49.2岁±10.3岁; 首次发病者15例, 多次发病者45例; 病程0.6-8.5年, 平均4.6年±1.9年. 2组患者一般资料经统计学分析, 差异均无统计学意义($P>0.05$).

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 符合罗马IIIIFD标准^[4], 符合以下一项或以上均可诊断: (1)餐后饱胀不适; (2)早饱感; (3)上腹痛; (4)上腹烧灼感.

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合上述

■ 相关报道

大量研究表明, FD与不良的心理社会因素刺激有关, 特别是焦虑、抑郁等情绪会导致患者体内儿茶酚胺及肾上腺皮质激素分泌增加, 直接延迟患者康复.

诊断标准者; (2)病程至少6 mo; (3)年龄30-68岁; (4)患者均签署知情同意书者; (5)均可以使用微信者; (6)遵从本研究者. 排除标准: (1)有器质性疾病者; (2)严重心脑血管及造血系统疾病; (3)胃肠道有恶性肿瘤者; (4)妊娠或哺乳期妇女; (5)有听力、智力及精神障碍者; (6)不遵从本研究者.

1.2.3 分组及护理: 对照组给予常规护理, 如心理护理、健康宣教、饮食护理、用药护理、出院指导等. 观察组在对照组基础上给予心身护理联合微信交流放松疗法. 具体如下: (1)心理疏导. 焦虑、抑郁等不良刺激与FD发病有密切联系. 护士要积极与患者进行心理沟通, 针对患者内心的想法和症结进行个体化心理疏导, 减少患者的负面情绪; (2)情志护理. FD发病与心身因素关系密切. 中医认为, 情志因素会导致脏腑气血逆乱, 功能减退. 怒为肝志, 忧思属脾, 过怒过思易致肝气横逆乘脾犯胃, 引起上腹部疼痛、饱胀、暖气等症状, 故情志护理极为重要. 护士可以通过“以情胜情”法来缓解患者的过怒过忧思等情绪, 尽可能消除内心负面心理, 保持心情愉悦; (3)心身放松疗法. 紧张可以使患者胃肠电节律紊乱, 肠道功能失调. 护士可通过音乐、分散患者注意力、鼓励患者多参加娱乐活动等方式使患者身心放松, 通过自身意识的调整, 使全身的肌肉骨骼、腺体活动放松, 腹部会产生温热感, 腹痛等症状减轻; (4)身体运动干预. 适当运动可以加快肢体和内脏的血液循环, 调节脏器神经的敏感性, 改善焦虑、抑郁等情绪和腹胀、早饱等症状. 运动时以有氧运动为主, 如慢跑、气功、太极拳、健身操等, 运动不可过度, 尽可能在早晨运动, 选择空气质量比较好的地方; 另外可对腹部进行顺时针按摩促进血液循环, 改善腹痛腹胀等症状, 按摩强度适中, 时间15 min/次; (5)微信放松疗法. 护士可以和患者通过微信沟通交流, 护士可以通过微信群对患者进行健康教育, 发送开心段子, 播放舒缓柔和的音乐及令人开怀大笑的片段视频等让患者身心放松, 心情舒畅. 也可以通过微信群让更多的患者相互交流和鼓励. 均连续干预2 wk.

1.2.4 观察指标与评分标准: 观察2组患者的焦虑、抑郁等心理情绪, 消化不良症状及满意度分析. (1)焦虑、抑郁评分采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量

表(Self-rating Depression Scale, SDS)^[5], SDS评分临界值53分, SAS评分临界值50分, 患者自行填写, 然后把各项分数相加之后乘以1.25作为最终评分, 分数越高焦虑、抑郁状况越重; (2)消化不良症状评价. 记录所有患者消化不良症状发生情况, 包括上腹疼痛、餐后饱胀、早饱感及上腹烧灼感; (3)睡眠质量采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评定^[6], 从睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能7个方面评估睡眠质量, 每个方面按0-3计分, 累积得分为总分. 得分越高睡眠质量越差; (4)护理满意度分析. 由护士制定满意度调查问卷表, 在出院前对患者进行问卷调查, 回收问卷后对每项进行分值相加. 问卷采用百分制, 每项5分, 一共20项. <70分为不满意, 70-79分为一般, 80-89分为满意, >90分为非常满意, 满意度 = (满意+非常满意+一般)/总人数×100%.

统计学处理 采用SPSS22.0软件处理, 计数资料以百分数(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者心理状况评分比较 与干预前比较, 2组干预后SAS评分、SDS评分均降低($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1).

2.2 2组患者消化不良症状发生情况比较 干预后观察组上腹疼痛、餐后饱胀、早饱感及上腹烧灼感等症状发生率均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2).

2.3 2组患者睡眠质量情况比较 在干预1、2 wk时, 与对照组PSQI评分比较, 观察组均不同程度降低, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表3).

2.4 2组患者满意度分析比较 干预后观察组有2例不满意, 满意度明显高于对照组(96.0% vs 78.0%), 差异有统计学意义($P<0.05$, 表4).

3 讨论

FD是临床常见的一种消化系统疾病, 发病原因和机制尚未明确. 由于长期反复发作的餐后饱胀感、早饱、腹痛等症状对患者的日常生活和学习工作等均带来不便, 将严重影响患者的生活质量. 研究表明, 由于FD患者不能对该病

创新亮点

微信交流是现在最流行、最重要的交流工具, 本研究通过采用心身护理联合微信交流放松疗法对FD患者进行干预, 疗效明显, 有较好的实用价值.

应用要点

通过心身护理联合微信交流放松疗法来降低FD患者的焦虑、抑郁等负面情绪, 改善临床消化不良症状的发生和提高患者满意度.

■ 名词解释

功能性消化不良 (FD): 又称消化不良, 是指具有上腹痛、上腹胀、早饱、嗝气、食欲不振、恶心、呕吐等不适症状, 经检查排除引起上述症状的器质性疾病的一组临床综合征。

表 1 2组患者SAS、SDS评分比较 ($n = 50$, mean \pm SD, 分)

分组		SAS评分	SDS评分
对照组	干预前	52.8 \pm 6.4	57.9 \pm 6.4
	干预后	44.2 \pm 5.6 ^a	46.3 \pm 5.7 ^a
观察组	干预前	53.1 \pm 6.3	58.2 \pm 6.3
	干预后	35.4 \pm 5.3 ^{ab}	36.7 \pm 5.4 ^{ab}

^a $P < 0.05$ vs 干预前; ^b $P < 0.01$ vs 对照组干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

表 2 2组患者消化不良症状发生情况比较 ($n = 50$, $n(\%)$)

分组	上腹疼痛	餐后饱胀	早饱感	上腹烧灼感
对照组	42(84.0)	38(76.0)	26(52.0)	12(24.0)
观察组	25(50.0) ^a	22(44.0) ^a	14(28.0) ^a	6(20.0) ^a
χ^2 值	5.223	4.092	5.496	6.437
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

表 3 2组患者PSQI情况比较 ($n = 50$, mean \pm SD, 分)

分组	干预前	干预1 wk	干预2 wk
对照组	17.62 \pm 5.74	13.27 \pm 3.85	9.04 \pm 2.94
观察组	18.36 \pm 5.02	12.61 \pm 3.78 ^a	6.12 \pm 2.35 ^c
t 值	0.566	4.034	2.672
P 值	0.547	0.026	0.000

^a $P < 0.05$ vs 对照组干预1 wk; ^c $P < 0.05$ vs 对照组干预2 wk. PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数。

表 4 2组患者满意度分析比较 ($n = 50$, %)

分组	非常满意	满意	一般	不满意	满意度(%)
对照组	12	17	10	11	78.0
观察组	30	16	2	2	96.0 ^a
χ^2 值					8.657
P 值					0.000

^a $P < 0.05$ vs 对照组。

的病因病机和诊疗等了解和掌握, 容易产生负面情绪^[7], 不利于患者的身体恢复, 而且也影响患者的社会功能, 社会支持度也随之降低^[8]. 因此在临床上应加以重视和实施必要的护理干预尤为重要。

本研究采用心身护理干预联合微信群交流对FD患者进行护理干预. 结果表明, 干预后观察组SAS评分、SDS评分均低于对照组 ($P < 0.05$), 且观察组上腹疼痛、餐后饱胀、早

饱感及上腹烧灼感等症状发生率也均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 干预后也明显提高了患者的睡眠质量 ($P < 0.05$) 和明显提高患者的满意度96.0% ($P < 0.05$). 心理防御机制是维持正常人心理平衡的重要前提^[9], 也是心理疾病患者主要的心理生活方式^[10]. 有研究表明^[11,12], FD患者严重程度由社会心理因素决定, 而非胃肠道的病理生理学决定^[13]. 所以对FD患者从社会心理因素角度护理, 不仅丰富了

FD疾病的护理内容,也提高了FD患者的护理效果。

本研究采用心理疏导能降低患者焦虑、抑郁等心理,同时采用情志护理使患者内心愉悦。必要时采用运动能改善胃肠道电节律平衡。由于患者胃脘部不舒,影响患者患者睡眠质量,正如中医《内经》云“胃不和则卧不安”,通过护理干预后能明显增强胃肠蠕动功能,改善消化不良症状,提高睡眠质量。除此通过建立微信群交流已经成为人们沟通交流最重要的工具,护士通过微信交流可以分散患者的注意力,减轻对疾病的担心疑虑,还可以帮助患者认识新的病友,方便交流,相互支持,增加社会支持和利用度。患者之间的相互支持非常重要,要充分体现个体和社会支持也是机体康复的重要资源^[14]。微信交流可以增加患者的社会交往,丰富正性情感因素,使患者享受幸福和快乐,从而提高生活质量^[15]。

总之,心身护理联合微信交流放松疗法能明显降低患者焦虑、抑郁等心理情绪,改善临床症状消化不良症状的发生和提高患者满意度。

4 参考文献

- 1 陈婷,唐旭东,王凤云,卞立群. 功能性消化不良中西医临床诊断分型的思考. 中医杂志 2016; 57: 563-566
- 2 尚妍妍,徐峰. 功能性胃肠病伴焦虑、抑郁状态及其与胃肠道症状积分的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3051-3055
- 3 刘春清,王颖. 全程整体护理在无痛胃肠镜诊疗胃肠疾病患者中的应用. 齐鲁护理杂志 2016; 22: 98-99
- 4 Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 Feb 19. [Epub ahead of print] [PMID: 27144617 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032]
- 5 方积乾. 生存质量测定方法及应用. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 28-30
- 6 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册. 中国心理卫生杂志 1999; 13: 102-105
- 7 刘增垣,何裕民. 心身医学. 上海: 上海科技教育出版社, 2000: 466-467
- 8 朱春燕,孙继军,江长旺,张智雯,汤剑平. 首发康复期精神分裂症患者心理防御机制、社会支持和家庭功能特征的研究. 中华全科医学 2016; 14: 1906-1909
- 9 陈锋文,何宏梅,吴斌,卢毅. 功能性消化不良和神经精神心理因素的共病分析. 重庆医学 2016; 45: 3220-3222
- 10 袁小龙. 自尊与社交焦虑研究: 心理防御机制的中介作用. 中国培训 2016; (2): 114
- 11 Dibaise JK, Islam RS, Dueck AC, Roarke MC, Crowell MD. Psychological distress in Rome III functional dyspepsia patients presenting for testing of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 196-205 [PMID: 26511077 DOI: 10.1111/nmo.12709]
- 12 Feinle-Bisset C. Upper gastrointestinal sensitivity to meal-related signals in adult humans - relevance to appetite regulation and gut symptoms in health, obesity and functional dyspepsia. *Physiol Behav* 2016; 162: 69-82 [PMID: 27013098 DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.03.021]
- 13 Holtmann G, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 492-498 [PMID: 26444826 DOI: 10.1097/mog.0000000000000219]
- 14 王文慧,姜喆,杨芷,刘艳. 癌症患者家庭适应性与家庭坚韧力,社会支持的相关研究. 护理管理杂志 2016; 16: 232-234
- 15 陈艳莉,李玲,鲁惠玲,闫树英,刘永兵. 乌鲁木齐市养老机构老年人社会支持现状及影响因素研究. 护理研究 2016; 30: 2768-2770

同行评价

本研究方案结合中医情志学并利用微信平台,具有一定的创新性。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



EORTC QOL-C30中文版量表对胃癌患者护理前、后生存质量的评定

徐惠丽

背景资料

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤,且随着人们生活方式及饮食习惯的改善,导致该疾病发生率呈现上升及年轻化趋势,如何选择更好的护理方法提高患者生存质量在临床中具有重要的意义。

徐惠丽, 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院肿瘤科湖北省武汉市 430812

徐惠丽, 主管护师, 主要从事肿瘤护理与护理管理。

作者贡献分布: 本文由徐惠丽独立完成。

通讯作者: 徐惠丽, 主管护师, 430812, 湖北省武汉市江汉区姑嫂树路16号, 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院肿瘤科, xubailihuazhong@163.com
电话: 027-82811080

收稿日期: 2017-02-27
修回日期: 2017-03-14
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-05-08

Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastric cancer: Clinical effects and impact on quality of life

Hui-Li Xu

Hui-Li Xu, Department of Oncology, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430812, Hubei Province, China

Correspondence to: Hui-Li Xu, Nurse-in-Charge, Department of Oncology, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Jiangnan District, 16 Gusaoshu Road, Wuhan 430812, Hubei Province, China. xubailihuazhong@163.com

Received: 2017-02-27
Revised: 2017-03-14
Accepted: 2017-03-20
Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of combined comprehensive nursing intervention and routine nursing in patients with gastric cancer and its impact on quality of life.

METHODS

From October 2014 to December 2016, 60 patients with gastric cancer were randomly divided into a control group ($n = 30$) and an observation group ($n = 30$). EORTC QOL-C30 was used to evaluate the quality of life before and after treatment. Nursing effects and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

Self-rating Depression Scale and Self-rating Anxiety Scale scores in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The body function, emotional function, cognitive function, function and social function scores of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The 1-, 3-, and 5-year survival rates of the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing can improve anxiety, depression, quality of life, and survival in patients with gastric cancer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 靖昌庆, 主任医师, 山东省立医院胃肠外科; 李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科

Key Words: EORTC QOL-C30; Gastric cancer; Nursing effect; Quality of life

1196-1199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1196.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1196>

Xu HL. Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing in patients with gastric cancer: Clinical effects and impact on quality of life. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1196-1199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1196.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1196>

摘要

目的

采用癌症患者生存质量测定量表(EORTC QOL-C30)中文版量表探讨综合护理干预联合常规护理在胃癌患者中的护理效果及对生存质量的影响。

方法

取2014-10/2016-12医院收治胃癌患者60例,随机数字法分为对照组($n = 30$)和观察组($n = 30$)。对照组采用常规护理,观察组在对照组基础上联合综合护理干预,采用EORTC QOL-C30中文版量表对护理前、后生存质量进行评定,比较2组护理效果及对生存质量的影响。

结果

观察组护理后抑郁自评量表及焦虑自评量表评分,低于对照组($P < 0.05$);观察组护理后躯体功能、情绪功能、认知功能、角色功能及社会功能评分,高于对照组($P < 0.05$)。观察组护理后1年、3年及5年生存率,高于对照组($P < 0.05$)。

结论

胃癌患者治疗过程中在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想,有助于提高生存质量,值得推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: EORTC QOL-C30中文版量表; 胃癌; 护理效果; 生存质量

核心提要: 临床中对于胃癌患者常规护理基础上联合综合护理干预效果理想,能提高护理质量。同时,该方法的实施能提高患者生存质量,临床应用价值高。

徐惠丽. EORTC QOL-C30中文版量表对胃癌患者护理前、后生存质量的评定. *世界华人消化杂志* 2017; 25(13):

0 引言

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤,且随着人们生活方式及饮食习惯的改善,导致该疾病发生率呈现上升及年轻化趋势^[1]。目前,心理及社会因素对胃癌的发生、发展及转归等受到了医学界的广泛关注。数据报道^[2,3]显示:胃癌发生率占恶性肿瘤的23.2%,且多数患者采用手术治疗能取得预期的效果。但是,患者术中需要切除大部分胃癌组织,容易对患者产生较大的创伤。常规护理虽然能满足胃癌治疗需要,但是护理缺乏针对性,并未考虑每1例患者需要,导致护理质量较差^[4,5]。文献报道^[6,7]显示:将综合护理干预联合常规护理用于胃癌患者中效果理想,能提高患者生存质量,促进患者恢复,但是该结论尚存在较大争议。为了探讨综合护理干预联合常规护理在胃癌患者中的护理效果及对生存质量的影响。取2014-10/2016-12医院收治胃癌患者60例,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2014-10/2016-12医院收治胃癌患者60例,随机数字法分为对照组和观察组。对照组30例,男19例,女11例,年龄为36-75岁,平均年龄为46.53岁 \pm 7.32岁。TNM分期: I期11例, II期10例, III期9例。观察组30例,男20例,女10例,年龄为37-76岁,平均年龄为47.18岁 \pm 7.41岁。TNM分期: I期10例, II期12例, III期8例。纳入标准: (1)符合《内科学》^[8]中关于胃癌临床诊断标准; (2)均经过手术病理检查、影像学检查及肿瘤标志物筛查得到确诊; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意,自愿签署知情同意书。排除标准: (1)排除不符合胃癌临床诊断标准者; (2)排除资料不全或难以配合治疗者; (3)排除合并心、肝、肾功能异常者。

1.2 方法

1.2.1 护理: 入院后完善相关检查,根据检查结果结合患者肿瘤分期、肿瘤直径制定相应的治疗、护理方法。对照组采用常规护理: 加强患者体位、饮食、健康教育及治疗配合等多角度、多层次护理,加强患者治疗过程中细节护理,质量患者治疗依从性^[9,10]。观察组在对照

■ 研究前沿

胃癌患者的护理一直是临床关注的问题,常规护理虽然能满足治疗需要,但是护理缺乏针对性,护理满意度较低,护理过程中患者生存质量的影响均需要综合考虑。

■ 相关报道

胃癌的护理方法虽然较多,但是护理缺乏针对性,护理预后较差,影响患者质量效果。有研究提出,胃癌患者在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想,能获得更好的护理效果。

创新亮点

本研究对胃癌治疗过程中护理方法进行分析, 并且认为胃癌患者质量过程中采用综合护理干预联合常规护理能提高患者生存质量。

表 1 2组护理前、后心理波动变化比较 ($n = 30$, mean \pm SD, 分)

分组	SDS评分		SAS评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	51.24 \pm 3.25	34.12 \pm 2.03	50.93 \pm 3.19	36.01 \pm 1.99
对照组	50.93 \pm 3.12	43.24 \pm 2.31	49.98 \pm 3.16	40.93 \pm 2.03
<i>t</i> 值	1.294	22.192	0.593	19.293
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

SDS: 抑郁自评量表; SAS: 焦虑自评量表。

表 2 2组护理前、护理后生存质量评分比较 ($n = 30$, mean \pm SD, 分)

分组		躯体功能	情绪功能	认知功能	角色功能	社会功能
观察组	治疗前	68.41 \pm 4.36	70.44 \pm 4.51	72.41 \pm 4.64	68.41 \pm 3.99	73.24 \pm 4.76
	治疗后	93.13 \pm 6.09 ^{ac}	90.44 \pm 6.38 ^{ac}	94.35 \pm 7.12 ^{ac}	92.31 \pm 6.98 ^{ac}	93.25 \pm 7.21 ^{ac}
对照组	治疗前	69.17 \pm 4.39	69.89 \pm 4.55	71.24 \pm 4.61	68.61 \pm 4.00	72.87 \pm 4.69
	治疗后	84.23 \pm 5.42 ^c	81.25 \pm 5.01 ^c	80.98 \pm 5.12 ^c	86.47 \pm 5.84 ^c	84.21 \pm 6.62 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 治疗前。

表 3 2组护理后1年、3年及5年生存率比较 ($n = 30$, $n(\%)$)

分组	1年	3年	5年
观察组	26(86.67)	21(70.00)	17(56.67)
对照组	23(76.67)	17(56.67)	10(33.33)
χ^2 值	6.126	4.927	7.192
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05

组基础上联合综合护理干预: (1)制订护理方案. 根据患者性别、年龄、经济条件、生活习惯及辅助检查等制定针对性的综合护理方法, 使得对患者的护理更具针对性; (2)心理护理. 胃癌患者发病前、后心理波动较大, 一方面是对胃癌的不了解, 另一方面是患者生命受到威胁引起的恐惧心理. 护士应加强患者心理护理, 消除负性情绪; (3)健康教育. 护士加强患者胃癌的成因、发病机制, 告知患者即将进行的治疗方法, 提高患者对胃癌、治疗认知度; (4)饮食及生活干预. 胃癌患者治疗过程中应加强患者饮食指导, 让患者尽可能饮食高维生素、高能量、高蛋白食物, 提高患者营养水平. 同时, 护士根据患者生活习惯指导患者生活干预, 提倡饮食生活, 根据患者恢复情况指导患者运动, 提高机体免疫。

1.2.2 评价: (1)心理状态. 采用汉密尔抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)及焦虑

自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)对2组护理前、后心理波动进行评定, 得分越高, 心理波动越大^[11]; (2)生存质量. 采用癌症患者生存质量测定量表(EORTC QOL-C30)中文版量表对护理前、后生存质量进行评定, 该量表由30个条目, 从躯体功能、情绪功能、认知功能、角色功能及社会功能进行评估, 每项评分100分, 得分越高, 生活质量越高^[12,13]。

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

2 结果

2.1 2组护理前、后心理波动变化比较 2组护理前SDS及SAS评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组护理后SDS及SAS评分, 低于对照组($P < 0.05$, 表1)。

2.2 2组护理前、护理后生存质量评分比较 2组护理前生存质量评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组护理后躯体功能、情绪功能、认知功能、角色功能及社会功能评分, 高于对照组($P < 0.05$, 表2)。

2.3 2组护理后1年、3年及5年生存率比较 观察组护理后1年、3年及5年生存率, 高于对照组($P < 0.05$, 表3)。

应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对胃癌患者在常规护理基础上联合综合护理干预具有指导作用, 能提高护理质量, 临床应用前景也比较广泛。

3 讨论

胃癌是临床上常见的恶性肿瘤,临床多以切除手术治疗为主,但是患者经手术、药物治疗后身心均会产生一系列不良反应,再加上患者免疫力、营养状态低下等,导致患者承受的心理压力较大,导致生存质量较低^[4]。常规护理虽然能满足手术治疗需要,但是护理并未考虑每一位患者实际情况,导致护理缺乏针对性。

近年来,综合护理干预在胃癌患者中得到应用,且效果理想。综合护理干预时一种新型的护理模式,护理时能从制订护理方案、心理护理、健康教育和饮食及生活干预等角度对患者进行护理,能提高患者治疗依从性。同时,综合护理干预的实施还能通过对患者的日常生活护理调节,延缓病程的发展,提高患者治疗效果,充分发挥患者及家属能动性,改善患者生存质量,延长患者寿命^[5]。

本研究为了探讨综合护理干预联合常规护理在胃癌患者中的护理效果及对生存质量的影响。选取2014-10/2016-12医院收治胃癌患者60例,随机数字法分为对照组和观察组。对照组采用常规护理:加强患者体位、饮食、健康教育及治疗配合等多角度、多层次护理,加强患者治疗过程中细节护理,质量患者治疗依从性;观察组在对照组基础上联合综合护理干预。最后得出结论:观察组护理后SDS及SAS评分,低于对照组($P<0.05$);观察组护理后躯体功能、情绪功能、认知功能、角色功能及社会功能评分,高于对照组($P<0.05$)。观察组护理后1年、3年及5年生存率,高于对照组($P<0.05$)。

总之,胃癌患者治疗过程中在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想,有助于提高生存质量,值得推广应用。

4 参考文献

- 曹振霞,张楠,牛书凤. 术后综合护理干预对胃癌术后患者胃肠功能及生活质量的影响. 国际护理学杂志 2014; 33: 2263-2265
- 陈媛,陈光良,袁萍. 综合护理干预对胃癌患者心理状况及生存质量的影响. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 1015-1017
- 麻周萍,徐燕舞,郑艳艳. 护理干预对替吉奥联合奥沙利铂治疗胃癌术后患者的效果评价. 中国药业 2013; 22: 80-81
- 陈克能,顾振东. 新辅助化疗后支气管成形肺叶切除术治疗肺癌. 临床外科杂志 2015; 13: 468-469
- 许永杰,郑卉,姜格宁. 新辅助化疗在手术为主综合治疗局限性小细胞肺癌中的意义. 中华胸心血管外科杂志 2014; 30: 473-475
- 王效刚,王秀丽,程丽娟. 两种新辅助化疗方案对肺癌患者疗效、安全性分析及免疫功能的影响. 医药前沿 2014; 4: 33-34
- 曾明梅,李瑞英,马玲. 早期护理干预在脑梗死患者语言、肢体康复中应用研究. 中国卫生标准管理 2014; 13: 83-85
- 揣松阳. 早期护理干预在脑梗死患者语言、肢体功能康复中的应用. 临床护理杂志 2014; 13: 27-29
- 孙磊,王六尾. 系统护理干预对慢性胃炎及胃溃疡患者疗效、不良心理及生活质量的影响研究. 中国医药导报 2013; 43: 169-171
- 赵桂英. 谷氨酰胺呱仑酸钠、奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素联合治疗消化性溃疡的临床效果观察. 蚌埠医学院学报 2013; 30: 89-92
- Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]
- 蒋爱军. 综合护理干预预防胃癌手术患者下肢深静脉血栓形成疗效观察. 河北中医 2015; 37: 1088-1090
- Pfeiffer KA, Solhjoo K, Kambiz Bagheri K. Seroprevalence of toxo-plasmosis among the women with recurrent spontaneous abortion in comparison with the women with uncomplicated delivery. *J Jahrom University Med Sci* 2013; 9: 87-89
- 徐薇,黄艳,练夏夷. 综合护理干预改善胃癌患者术后便秘的临床疗效观察. 检验医学与临床 2016; 13: 1624-1625
- 张秋红. 综合护理干预对胃癌患者营养不良状况及化疗依从性的影响. 保健医学研究与实践 2016; 13: 74-75

■名词解释

生存质量:能反应患者的整体生活情况,以生活水平为基础,侧重于人的精神文化等高级需求。

■同行评价

本文采用癌症患者生存质量测定量表中文版量表探讨综合护理干预联合常规护理在胃癌患者中的护理效果及对生存质量的影响。文章设计合理,回顾性资料较详实可靠,结论客观,可以供其他医师以参考借鉴。

编辑:马亚娟 电编:李瑞芳



“五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响

杨彩虹, 张琴, 丁丁

背景资料

胃癌患者在围术期会出现多种多样的症状, 如恶心、焦虑、抑郁等不良情绪, 影响术后恢复效果。“五字诀”手疗能够通过良性刺激手部穴位, 改善患者身体状况的手法。

杨彩虹, 张琴, 丁丁, 中国人民解放军第九八医院外科浙江省湖州市 313000

杨彩虹, 主管护师, 主要从事外科术后康复护理方面的研究。

作者贡献分布: 杨彩虹负责课题方案设计与论文的撰写; 张琴负责数据分析及总结; 丁丁负责参考材料的收集。

通讯作者: 杨彩虹, 主管护师, 313000, 浙江省湖州市车站路9号, 中国人民解放军第九八医院外科. yangcaihongd@163.com

收稿日期: 2017-02-28

修回日期: 2017-04-06

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-08

Effect of "Five Words" hand therapy on coping style and negative emotion of patients after surgery for gastric cancer

Cai-Hong Yang, Qin Zhang, Ding Ding

Cai-Hong Yang, Qin Zhang, Ding Ding, Department of Surgery, the 98th Hospital of Chinese PLA, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Cai-Hong Yang, Nurse-in-Charge, Department of Surgery, the 98th Hospital of Chinese PLA, 9 Station Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. yangcaihongd@163.com

Received: 2017-02-28

Revised: 2017-04-06

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-08

同行评议者

许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科; 胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

Abstract

AIM

To evaluate the effect of "Five Words" hand therapy on the coping style and negative emotion of patients after surgery for gastric cancer.

METHODS

Eighty-seven patients who underwent surgery for gastric cancer from January 2015 to December 2016 at our hospital were selected and randomly divided into either an observation group (44 cases) or a control group (43 cases). The control group received routine nursing care, and the observation group was given "Five Words" hand therapy on the basis of routine nursing care. Patients' coping style, level of hope, and anxiety were assessed using the Medical Coping Style Questionnaire, the Chinese Herth Hope Scale, and the State Trait Anxiety Scale, respectively.

RESULTS

The observation group was significantly better than the control group in the score of coping style (19.39 ± 4.32 vs 15.84 ± 4.30), and the avoidance and yield scores were significantly lower in the observation group than in the control group ($t = 12.933, P = 0.000; t = 4.854, P = 0.006; t = 11.934, P = 0.000$). The levels of hope in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t = 5.932, P = 0.003; t = 7.092, P = 0.001$). The scores of trait anxiety and state anxiety in the observation group were significantly lower than those in the control group (31.20 ± 3.34 vs $38.30 \pm 3.48, t = 9.049, P = 0.000; 30.22 \pm 3.52$ vs $39.94 \pm 3.47, t = 12.930, P = 0.000$).

CONCLUSION

The "Five Words" hand therapy can significantly improve the coping style and negative emotion of patients after surgery for gastric cancer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Five Words; Gastric cancer; Mental state

Yang CH, Zhang Q, Ding D. Effect of "Five Words" hand therapy on coping style and negative emotion of patients after surgery for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1200-1204 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1200.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1200>

摘要

目的

探讨普外科“五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响。

方法

选取2015-01/2016-12在中国人民解放军第九八医院外科就诊的胃癌手术患者87例,按照随机数表法将患者分为观察组(44例)和对照组(43例),对照组采用常规护理方式,观察组患者在对照组的基础上给予“五字诀”手疗,采用医学应对方式问卷对两组患者的应对方式进行测评,采用中文版Herth希望量表测评患者干预前后的希望水平,采用状态-特质焦虑量表对患者干预前后焦虑情绪测评。

结果

观察组应对评分显著优于对照组(19.39分 \pm 4.32分 vs 15.84分 \pm 4.30分, $t = 12.933$, $P = 0.000$), 回避、屈服评分均显著低于对照组, 差异有统计学意义($t = 4.854$, $P = 0.006$; $t = 11.934$, $P = 0.000$)。观察组患者希望水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($t = 5.932$, $P = 0.003$; $t = 7.092$, $P = 0.001$), 观察组患者特质焦虑和状态焦虑评分显著低于对照组(31.20分 \pm 3.34分 vs 38.30分 \pm 3.48分, 30.22分 \pm 3.52分 vs 39.94分 \pm 3.47分), 差异有统计学意义($t = 9.049$, $P = 0.000$; $t = 12.930$, $P = 0.000$)。

结论

“五字诀”手疗能够显著提高胃癌术后患者的希望水平, 改善患者积极的应对方式和负性情绪, 具有较好的临床使用价值。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 五字诀; 胃癌; 生活态度

核心提要: “五字诀”手疗是我国学者将中医学理论和国外反射学原理和全息理论相结合的新颖方法, 具有保健、治疗疾病的功能, 本研究探讨普外科“五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响。

杨彩虹, 张琴, 丁丁. “五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(13): 1200-1204 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1200.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1200>

0 引言

胃癌是临床常见的恶性肿瘤, 对于分期较早的患者多采用根治手术治疗^[1,2]。但因难以治愈且患者的生存年限受到限制等因素, 胃癌患者术后的整存质量仍然是研究的热点^[3]。胃癌患者术后对自己生存时间存在担忧, 甚至有部分患者认为自己必死无疑, 不与家人倾诉, 对生活失去希望, 进而产生紧张、抑郁等负性情绪, 影响患者的手术治疗效果, 降低其预后效果。提高患者的希望水平和应对方式对于提高患者的抵抗能力, 减轻应激对身体的伤害具有重要意义^[4]。“五字诀”手疗是一种将中医理论与反射学原理、全息理论相结合的手部按摩疗法, 通过患者的手部穴位、全息区、反射学的良性刺激, 达到调节脏腑功能的目的。裘张利等^[5]将“五字诀”应用于乳腺癌术后焦虑患者的护理中, 研究显示, “五字诀”手疗能够显著减轻乳腺癌患者术后焦虑情况, 提高患者的生活质量。现将“五字诀”手疗应用到2015-01/2016-12在医院就诊的胃癌术后77例患者, 探讨其对患者希望水平和应对方式的影响, 现具体报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2016-12在中国人民解放军第九八医院外科就诊的胃癌手术患者87例, 其中男46例, 女41例, 年龄35-75岁, 平均年龄53.84岁 \pm 8.40岁, 临床TNM分期: I期21例, II期49例, III期17例, 全胃切除术73例, 远端切除术14例。所有患者对本次研究知情, 且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组: 按照随机数表法将患者分为观察组(44例)和对照组(43例), 且一般资料比较差异均无统计学意义(表1)。

1.2.2 护理方式: 对照组采用常规护理方式, 即常规宣教、术后静脉补液, 镇痛泵镇痛, 根据患者病情给予肠内营养, 同时给予患者适当剂量的抗焦虑和抑郁的药物治疗。观察组患者在对照组的基础上给予“五字诀”手疗。(1)拔伸

■ 研究前沿

“五字诀”在临床应用较少, 尤其是缓解癌症患者的负性情绪等方面的研究。本次将“五字诀”手疗应用于胃癌手术患者, 探讨其改善患者术后生活态度的效果。

■ 相关报道

裘张利等通过研究, 探讨“五字诀”手疗在乳腺癌术后焦虑患者护理中的应用效果, 采用5种按摩手法对患者进行护理, 将中医理论与反射学原理与全息理论相结合, 取得了较好效果。

创新盘点

本次研究中, 将“五字诀”手疗应用于胃癌手术患者, 探讨其对胃癌患者的应对方式、希望水平、焦虑情绪的改善效果。

表 1 2组患者一般资料比较

一般资料	观察组(n = 44)	对照组(n = 43)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			2.983	0.118
男	24	22		
女	20	21		
平均年龄(岁)	54.44 ± 7.48	53.24 ± 7.42	1.301	0.148
临床TNM分期			3.547	0.073
I 期	11	10		
II 期	25	24		
III 期	8	9		
手术方式			2.936	0.124
全胃切除术	38	35		
远端切除术	6	8		

5指. 用中指和食指夹住患者的拇指指根, 向指根反方向拉伸10下, 反复拔伸, 依次对食中指、无名指、小指进行拔伸; (2) 掐按井穴. 用食指和中指夹住患者指甲两侧的井穴, 适度力量掐按10下; (3) 按摩手掌和手背各反射区. 用两拇指按摩患者手掌和手背反射区, 每个区域10次, 按摩至手掌发热发红; (4) 点揉手掌和手背反射区. 用中指指腹或者拇指指腹点揉患者的手掌和手背各反射区, 每个反射区10次, 发现阳性反应点后, 增加揉按力度; (5) 刮拭手掌和手背阳性反应点. 用刮痧板轻轻刮拭患者的各阳性反应点, 患者保持卧或者坐姿: 操作结束后嘱咐患者饮温开水300 mL, 患者在30 min内禁止用冷水吸收. 治疗疗程为4 wk.

1.2.3 评价指标: 采用医学应对方式问卷^[6]对两组患者的应对方式进行测评. 该量表包含20个条目, 包括面对、屈服、回避. 分数越高说明患者使用该应对方式越多. 采用中文版Herth希望量表^[7]测评患者干预前后的希望水平. 该量表共包含12条项目, 总分12-48分, 分数越高患者希望水平越高, 评分12-23分为低等, 24-35分为中等, 36-48分为高等, 该量表包含3个维度: 采取积极行动(positive, P)、对未来和现实的积极态度(positive attitude, T)、与他人保持亲密关系(keep in close relationship with others, I). 采用状态-特质焦虑量表(state-trait anxiety scale, STAI)^[8]对患者干预前后焦虑情绪测评, 前20项为状态焦虑量表(state anxiety scale, SAI), 后20项为特质焦虑量表(trait anxiety scale, TAI), 分数越高说明患者焦虑状态越重, 最高分为80分.

统计学处理 采用SPSS11.0对数据进行统

计学处理, 计数资料采用百分比表示, 用 χ^2 检验, 计量资料采用mean±SD表示, 采用*t*检验, 以*P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者应对方式比较 干预前, 两组患者选择应对、回避、屈服评分比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 干预后, 观察组应对评分显著优于对照组(19.39分±4.32分 vs 15.84分±4.30分, *t* = 12.933, *P* = 0.000), 回避、屈服评分均显著低于对照组, 差异有统计学意义(*t* = 4.854, *P* = 0.006; *t* = 11.934, *P* = 0.000, 表2).

2.2 两组患者希望水平比较 干预前, 两组患者希望水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 干预后, 观察组患者希望水平显著高于对照组, 差异有统计学意义(*t* = 5.932, *P* = 0.003; *t* = 7.092, *P* = 0.001, 表3).

2.3 两组患者TAI、SAI评分比较 干预前, 两组患者TAI、SAI评分比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 干预后, 观察组患者TAI评分显著低于对照组(31.20分±3.34分 vs 38.30分±3.48分, *t* = 9.049, *P* = 0.000); 观察组患者SAI评分显著低于对照组(30.22分±3.52分 vs 39.94分±3.47分, *t* = 12.930, *P* = 0.000, 表4).

3 讨论

胃癌是常见的消化系肿瘤之一, 手术治疗是目前治愈胃癌的最佳方法. 胃癌患者在围术期会出现多种多样的症状, 如恶心、焦虑、抑郁等不良情绪^[9,10]. 患者一旦出现负性情绪极易对自己失去信心, 不敢面对疾病, 认为自己必死无疑^[11,12]. 一旦患者丧失战胜疾病的信心, 向疾

表 2 2组患者应对方式比较 (分)

分组	时间	面对	回避	屈服
观察组(<i>n</i> = 44)	干预前	14.73 ± 3.40	18.22 ± 3.04	19.43 ± 3.20
	干预后	19.39 ± 4.32 ^a	13.04 ± 2.83 ^a	12.27 ± 3.74 ^a
对照组(<i>n</i> = 43)	干预前	14.80 ± 4.83	18.75 ± 3.82	19.84 ± 2.39
	干预后	15.84 ± 4.30	17.59 ± 4.80	18.37 ± 4.73

^a*P* < 0.05 vs 对照组干预后.

表 3 2组患者希望水平比较 (分)

分组	时间	P	T	I	希望总均分
观察组	干预前	10.55 ± 1.29	10.83 ± 2.35	10.04 ± 2.32	33.20 ± 3.82
	干预后	12.20 ± 1.28 ^a	12.38 ± 2.05 ^a	12.44 ± 2.30 ^a	37.84 ± 4.83 ^a
对照组	干预前	10.62 ± 1.83	10.04 ± 2.02	10.10 ± 2.33	33.22 ± 3.74
	干预后	10.94 ± 1.90	12.74 ± 2.93	12.38 ± 2.20	34.80 ± 4.01

^a*P* < 0.05 vs 对照组干预后. P: 采取积极行动; T: 对未来和现实的积极态度; I: 与他人保持亲密关系.

表 4 2组患者TAI、SAI评分比较 (分)

分组	时间	TAI	SAI
研究组	干预前	41.53 ± 2.28	41.40 ± 3.04
	干预后	31.20 ± 3.34 ^a	30.22 ± 3.52 ^a
对照组	干预前	40.93 ± 2.74	41.05 ± 3.25
	干预后	38.30 ± 3.48	39.94 ± 3.47

^a*P* < 0.05 vs 对照组干预后. TAI: 特质焦虑量表; SAI: 状态焦虑量表.

病屈服或者回避疾病, 会对术后患者的生活质量产生严重影响. 因此, 胃癌手术患者的围术期护理对于患者的术后康复至关重要^[13,14]. 焦虑多因脏腑功能失调、病位以心和脑为主, 治疗应以安神养心、调和脏腑气血为原则. 十二正经有6条经过手, 手部按摩是以按摩为手段, 对双手的多种穴位和病理反应点进行施术, 通过手部刺激完成经络系统对脏腑的协调和营养功能, 改善患者的病症^[15].

“五字诀”手疗是一种新颖的手部按摩疗法, 以按摩为主, 按照一定的方法对患者双手部全息穴、反射区、井穴等施术, 是我国学者将中医理论和国外反射学原理和全息理论相结合的新颖方法, 具有保健、治疗疾病的功能. 本次研究中, 观察组患者选择面对评分较对照组高, 且观察组患者希望水平显著较对照组高. 该结果显示, “五字诀”手疗能够显著

降低患者的负性情绪, 提高患者的希望水平和积极的应对方式, 主要是“五字诀”手疗能够通过手部的良性刺激, 将信息通过全身的经络系统传达到相应的病变脏腑器官, 能够完成经络系统对脏腑的营养和协调功能, 消除患者疾病感. “五字诀”手疗一方面增加患者被重视感, 另一方面将患者的感受转移到手法, 降低患者的疾病感. 另外本次研究中, 观察组患者状态焦虑和特质焦虑评分显著低于对照组. 该结果显示, “五字诀”手疗能够显著降低患者的焦虑情绪. “五字诀”手疗运用“拔、掐、揉、推、刮”5种手法对患者的手部穴位进行良性刺激, 具有活血化瘀、调节患者阴阳平衡、疏通经络的作用. 患者疾病症状得到缓解, 使患者战胜疾病的信心倍增, 对生活充满希望, 进而改善其焦虑情绪.

总之, “五字诀”手疗能够显著提高胃癌

应用要点

“五字诀”手疗能够通过手部穴位良性刺激, 改善机体脏腑功能, 具有保健作用.

同行评价

本文观察了“五字诀”手疗对胃癌术后患者生活态度的影响, 有一定的价值。

术后患者的希望水平, 改善患者积极的应对方式和负性情绪, 具有较好的临床使用价值。

4 参考文献

- 1 徐玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲. 胃癌围手术期治疗现状和新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 4621-4633
- 2 华青云, 陈力. 健康教育对胃癌术后住院患者疾病不确定感、应对方式及生活质量的影响. 中国现代医生 2014; 52: 103-106
- 3 王佳丽. 围术期整体护理对胃癌根治术患者自尊和应对方式的影响. 国际护理学杂志 2013; 32: 262-263
- 4 Schapmire TJ, Head BA, Faul AC. Just give me hope: lived experiences of Medicaid patients with advanced cancer. *J Soc Work End Life Palliat Care* 2012; 8: 29-52 [PMID: 22424383 DOI: 10.1080/15524256.2012.650672]
- 5 袁张利, 胡婵娟, 陈晓洁. “五字诀”手疗在乳腺癌术后焦虑病人护理中的应用研究. 护理研究 2016; 30: 4418-4419
- 6 沈晓红, 姜乾金. 医学应对方式问卷中文版701例测试报告. 中国行为医学科学 2009; 9: 18-20
- 7 马池芬, 夏海鸥. 癌症病人“希望”的概念分析. 全科护理 2014; 12: 389-391
- 8 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 中国心理卫生杂志 1999; 13: 124-129
- 9 Rustøen T, Cooper BA, Miaskowski C. The importance of hope as a mediator of psychological distress and life satisfaction in a community sample of

- cancer patients. *Cancer Nurs* 2010; 33: 258-267 [PMID: 20467303 DOI: 10.1097/NCC.0b013e3181d6fb61]
- 10 Fish JA, Ettridge K, Sharplin GR, Hancock B, Knott VE. Mindfulness-based cancer stress management: impact of a mindfulness-based programme on psychological distress and quality of life. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2014; 23: 413-421 [PMID: 24118428 DOI: 10.1111/ecc.12136]
- 11 Rawdin B, Evans C, Rabow MW. The relationships among hope, pain, psychological distress, and spiritual well-being in oncology outpatients. *J Palliat Med* 2013; 16: 167-172 [PMID: 23101471 DOI: 10.1089/jpm.2012.0223]
- 12 金梅, 王维利, 潘庆, 丁金霞. 应对方式在胃癌化疗期患者希望与心理困扰间的中介作用. 中国实用护理杂志 2015; 31: 1023-1027
- 13 Palgi Y, Shrira A, Haber Y, Wolf JJ, Goldray O, Shacham-Shmueli E, Ben-Ezra M. Comorbidity of posttraumatic stress symptoms and depressive symptoms among gastric cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2011; 15: 454-458 [PMID: 21220210 DOI: 10.1016/j.ejon.2010.11.011]
- 14 Lebel S, Maheu C, Lefebvre M, Secord S, Courbasson C, Singh M, Jolicoeur L, Benea A, Harris C, Fung MF, Rosberger Z, Catton P. Addressing fear of cancer recurrence among women with cancer: a feasibility and preliminary outcome study. *J Cancer Surviv* 2014; 8: 485-496 [PMID: 24756313 DOI: 10.1007/s11764-014-0357-3]
- 15 王盛菊, 朱艳, 王天琼. 引导式教育锻炼对胃癌患者术后康复效果的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 642-647

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



多发伤合并胃溃疡患者中的护理效果及影响

兰云芬

兰云芬, 衢州市中医医院内科 浙江省衢州市 324002

兰云芬, 主管护师, 主要从事临床护理与护理管理方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由兰云芬独立完成.

通讯作者: 兰云芬, 主管护师, 324002, 浙江省衢州市衢化路117号, 衢州市中医医院内科. lanyunfen@126.com
电话: 0570-3086820

收稿日期: 2017-02-22

修回日期: 2017-03-27

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-05-08

Comprehensive nursing intervention in patients with multiple injuries complicated with gastric ulcer: Clinical effects and impact on quality of life

Yun-Fen Lan

Yun-Fen Lan, Department of Internal Medicine, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quzhou 324002, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yun-Fen Lan, Nurse-in-Charge, Department of Internal Medicine, Quzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 117 Quhua Road, Quzhou 324002, Zhejiang Province, China. lanyunfen@126.com

Received: 2017-02-22

Revised: 2017-03-27

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of comprehensive nursing intervention in patients with

multiple injuries complicated with gastric ulcer and its effect on quality of life.

METHODS

Sixty patients were randomly divided into a control group ($n = 30$) and an observation group ($n = 30$). Both groups were given routine nursing care, and the observation group was additionally given comprehensive nursing intervention. The quality of life was evaluated using the quality of life assessment scale, and clinical effects of the two groups were also compared.

RESULTS

Rescue time, intubation time, and anti-shock time were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After nursing intervention, APACHE II score was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rescue success rate was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The death rate and the incidence rate of multiple organ dysfunction syndrome was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The quality of life score after nursing in the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention combined with routine nursing intervention is effective in the treatment of multiple injuries complicated with gastric ulcer, and can improve the quality of life.

背景资料

多发伤是临床上常见的疾病, 具有病情发展迅速、伤情严重、病情变化快等特点, 部分患者伴有不同程度的低氧血症、休克等, 威胁患者生命。胃溃疡属于是一种消化系统慢性疾病, 具有病情缓慢, 病程较长, 难以短时间治愈, 临床多以常规护理为主, 如何选择更好的护理方法以及提高患者的生存质量在临床中具有重要的意义。

同行评议者

谷敏, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院护理部; 薛海燕, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院门诊五楼针灸科

■ 研究前沿

多发伤合并胃溃疡患者的护理一直是临床关注的问题, 常规护理虽然能满足质量需要, 但是护理缺乏针对性, 护理质量较低, 护理过程中如何提高护理质量及患者生存质量均需要综合考虑。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comprehensive nursing intervention; Routine nursing; Multiple trauma; Gastric ulcer; Nursing effect; Quality of life

Lan YF. Comprehensive nursing intervention in patients with multiple injuries complicated with gastric ulcer: Clinical effects and impact on quality of life. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1205-1209 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1205.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1205>

摘要

目的

探讨综合护理干预在多发伤合并胃溃疡患者中的护理效果及对生存质量的影响。

方法

取2015-05/2016-08医院收治多发伤合并胃溃疡患者60例, 随机分为对照组($n = 30$)和观察组($n = 30$)。对照组实施常规护理, 观察组联合综合护理干预, 采用生存质量评估量表对2组护理前、后生存质量进行评估, 比较2组护理效果及对生存质量的影响。

结果

观察组护理后抢救时间、抗休克时间、气管插管时间, 短于对照组($P < 0.05$); 观察组护理后APACHE II评分、护理后死亡率、多器官功能衰竭综合征发生率, 低于对照组($P < 0.05$); 观察组护理后抢救成功率和生存质量评分高于对照组($P < 0.05$)。

结论

多发伤合并胃溃疡患者治疗过程中在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能提高生存质量, 值得推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 综合护理干预; 常规护理; 多发伤; 胃溃疡; 护理效果; 生存质量

核心提要: 临床中对于多发伤合并胃溃疡患者常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能提高抢救成功率及生存质量。同时, 该方法的实施能提高患者治疗效果, 临床应用价值高。

兰云芬. 多发伤合并胃溃疡患者中的护理效果及影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1205-1209 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1205.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1205>

wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1205.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1205>

0 引言

多发伤是临床上常见的疾病, 具有病情发展迅速、伤情严重、病情变化快等特点, 部分患者伴有不同程度的低氧血症、休克等, 威胁患者生命。胃溃疡属于是一种消化系统慢性疾病, 具有病情缓慢, 病程较长, 难以短时间治愈^[1]。临床上, 多发伤合并胃溃疡患者不同疾病相互作用, 导致疾病进一步加剧, 严重影响患者健康。在多发伤合并胃溃疡患者的救治过程中, 面对危、急、重等情况, 时间成为抢救的关键, 缩短救护时间为患者争取更多的时间成为研究重点^[2]。常规护理虽然能满足抢救需要, 但是护理缺乏针对性, 并未充分考虑每一例患者需要, 导致临床死亡率较高^[3]。文献报道^[4]显示: 多发伤合并胃溃疡患者治疗过程中实施综合护理干预效果理想, 有助于提高临床效果, 促进患者恢复, 但是该结论尚未得到证实。为了探讨综合护理干预在多发伤合并胃溃疡患者中的护理效果及对生存质量的影响。取2015-05/2016-08医院收治多发伤合并胃溃疡患者60例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-05/2016-08医院收治多发伤合并胃溃疡患者60例, 采用随机数字法分为对照组和观察组。对照组30例, 男性21例, 女性9例, 年龄21-63岁, 平均32.64岁±4.61岁, 胃溃疡病程1-9年, 平均4.2年±2.1年。患者中, 12例高处坠落伤, 5例刀砍伤, 10例砸伤, 3例其他。观察组30例, 男性19例, 女性11例, 年龄20-64岁, 平均33.09岁±4.58岁, 胃溃疡病程1-10年, 平均4.4年±2.2年。患者中, 13例高处坠落伤, 7例刀砍伤, 8例砸伤, 2例其他。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合多发伤、胃溃疡临床诊断标准; (2)均经过生化指标、影像学检查得到确诊; (3)本课题均经过医院伦理委员会批准同意, 自愿签署知情同意书。排除标准: (1)排除不符合多发伤合并胃溃疡临床诊断标准者; (2)排除资料不全或难以配合治疗、护理者; (3)排除合并心、肝、肾功能异常者。2组患者性别、年龄、胃溃疡病程及受伤原因比较差异无统计学意义。

■ 相关报道

多发伤合并胃溃疡的护理方法虽然较多, 但是护理缺乏针对性, 护理预后较差, 影响患者术后生活质量。有研究提出, 多发伤合并胃溃疡患者在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能获得更好的预防效果。

表 1 2组抢救时间、抗休克时间、气管插管时间及APACHE II 评分情况比较 ($n = 30$, mean \pm SD)

分组	抢救时间(min)	抗休克时间(min)	气管插管时间(min)	APACHE II 评分(分)
观察组	31.24 \pm 5.32	2.09 \pm 0.89	1.64 \pm 0.18	13.41 \pm 1.39
对照组	43.41 \pm 7.36	5.28 \pm 1.32	5.38 \pm 0.51	23.21 \pm 2.15
t 值	18.294	20.412	22.125	19.346
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组护理后预后情况比较 ($n = 30$, $n(\%)$)

分组	抢救成功	死亡	MODS
观察组	27(90.00)	1(3.33)	2(6.67)
对照组	21(70.00)	3(10.00)	6(30.00)
χ^2 值	5.395	6.153	4.998
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

MODS: 多器官功能衰竭综合征。

1.2.2 护理: 入院后仔细询问患者病史、药物过敏史, 了解病情严重程度、病灶类型, 根据检查结果制定相应的治疗方案。对照组实施常规护理: 向患者及家属宣传多发伤、胃溃疡知识, 告知疾病危害及治疗方法, 提高治疗依从性、配合度^[5]。观察组在对照组基础上联合综合护理干预方法: (1)心理护理。多发伤合并胃溃疡患者发病相对急促, 心理不免产生较大的压力, 临床表现为恐惧、惊恐、无助等, 入院后护士加强患者心理评估, 了解患者心理变化情况, 针对评估结果实施相应的心理护理, 让患者对疾病有一个全面的了解, 帮助患者梳理战胜疾病的信心, 充分发挥患者主观能动性^[6]; (2)生命体征观察。多发伤合并胃溃疡患者确诊后应该为其开辟绿色通道, 尽可能维持循环系统及呼吸系统的稳定, 及时建立2条静脉通道(开辟静脉通道时应该避开受伤部位), 帮助患者快速补血。对于休克患者应该及时采取急救应对措施, 补充循环血量, 保证患者能在短时间内获得血浆胶体, 提高渗透压。同时, 抢救过程中加强胃溃疡基础疾病治疗^[7]; (3)健康教育指导。多发伤类型较多, 入院后护士根据每1例患者实际情况加强疾病宣传教育, 让患者对疾病有一个全面的认识、了解, 知晓治疗方法、注意事项。同时, 治疗过程中护士加强与患者沟通、交流, 构建良好的护患关系, 让患者感受亲人般的温暖^[8]; (4)饮食及出院指导。多发伤合并消化溃疡患者治疗时应根据患者的饮

食习惯加强饮食干预, 尽可能让患者饮食营养价值较高的食物, 多饮食新鲜水果、蔬菜。对于符合出院要求者, 应加强患者出院指导, 告知患者定期到医院复查或不适随诊^[9]。

1.2.3 观察指标: (1)症状改善时间及APACHE II 评分。观察2组抢救时间、抗休克时间、气管插管时间及APACHE II 评分情况; (2)护理预后。观察2组护理后预后情况, 包括: 抢救成功率、死亡及多器官功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS); (3)生活质量评估。利用SF-36生存质量量表对患者躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能及整体功能进行评估, 最高得分100分, 分值越高, 术后生活质量越高^[10]。

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

2 结果

2.1 2组抢救时间、抗休克时间、气管插管时间及APACHE II 评分情况比较 观察组护理后抢救时间(31.24 min \pm 5.32 min)、抗休克时间(2.09 min \pm 0.89 min)、气管插管时间(1.64 min \pm 0.18 min), 短于对照组($P<0.05$); 观察组护理后APACHE II 评分(13.41分 \pm 1.39分)低于对照组($P<0.05$, 表1)。

2.2 2组护理后预后情况比较 观察组护理后抢救成功率高于对照组(90.0% vs 70.0%, $P<0.05$); 观察组护理后死亡率3.33%、MODS发生率6.67%, 均低于对照组($P<0.05$, 表2)。

2.3 2组护理前、后生存质量评分比较 2组护理前生存质量评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组护理后生存质量评分高于对照组($P<0.05$, 表3)。

3 讨论

多发伤、胃溃疡均为临床上常见的疾病, 抢救

■ 创新亮点

本研究对多发伤合并胃溃疡治疗过程中护理方法进行分析, 并且认为多发伤合并胃溃疡患者在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能提高患者抢救成功率及生存质量。

■ 应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对多发伤合并胃溃疡患者在常规护理基础上联合综合护理干预具有指导作用, 能提高抢救成功率, 临床应用前景也比较广泛。

名词解释

多发伤: 多发伤是临床上常见的疾病, 具有病情发展迅速、伤情严重、病情变化快等特点, 部分患者伴有不同程度的低氧血症、休克等, 威胁患者生命。

表 3 2组护理前、后生存质量评分比较 (mean ± SD, 分)

分组	躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能	整体功能
观察组 护理前	64.61 ± 3.61	69.36 ± 4.09	70.44 ± 4.31	68.843 ± 3.46	66.91 ± 3.09	72.41 ± 3.63
观察组 护理后	98.29 ± 0.12 ^{ac}	94.33 ± 2.16 ^{ac}	90.48 ± 2.41 ^{ac}	93.16 ± 3.26 ^{ac}	95.31 ± 3.18 ^{ac}	96.30 ± 2.61 ^{ac}
对照组 护理前	65.09 ± 3.62	70.91 ± 4.12	69.88 ± 4.28	70.12 ± 3.51	66.78 ± 3.04	73.01 ± 3.65
对照组 护理后	80.31 ± 1.24 ^c	81.25 ± 3.16 ^c	84.16 ± 3.17 ^c	84.23 ± 3.19 ^c	84.36 ± 2.98 ^c	83.17 ± 1.99 ^c

^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs 护理前。

工作开始时间及抢救效率是提高抢救成功率的重要方法, 科学化、规范化护理是抢救多发伤合并胃溃疡的根本保障。常规护理虽然能保障患者顺利完成质量, 但是护理缺乏针对, 难以满足现代医疗护理要求, 导致患者预后较差^[11]。

近年来, 综合护理干预在多发伤合并胃溃疡患者中得到应用, 且效果理想。本研究中, 观察组护理后抢救时间、抗休克时间、气管插管时间, 短于对照组(P<0.05); 观察组护理后APACHE II评分, 低于对照组(P<0.05)。综合护理干预是一种新型的护理模式, 该护理方法能进一步完善护理人员的工作制度, 对参与人员进行明确分工, 明确每1例患者的主要任务、职责, 遇到突发事件能保障患者能获得合理的护理, 从而能缩短抢救时间, 提高抢救成功率。文献报道^[12]显示: 有效的护理干预有助于提高多发伤合并胃溃疡患者的治疗效果, 避免不良反应发生率, 加快患者的康复速度。综合护理干预的实施能从心理护理、生命体征观察、健康教育指导、饮食及出院指导等多角度对患者进行护理, 能帮助患者护理战胜疾病的信心, 动态观察患者生命体征变化情况。同时, 护士及时向患者及家属宣传疾病相关知识, 让患者对疾病有一个全面的了解, 消除了患者内心的疑虑, 能提高患者治疗配合度^[13]。此外, 通过饮食干预能让患者养成良好的生活习惯, 有助于提高患者免疫, 提高抢救成功率^[14]。

本研究中, 观察组护理后抢救成功率, 高于对照组(P<0.05); 观察组护理后死亡率、MODS发生率, 低于对照组(P<0.05)。最后, 综合护理干预的实施还注重患者的出院护理, 通过告知患者出院后注意事项能让患者了解出院的注意事项, 及时发现可能存在的并发症, 使得患者的护理更具针对性, 提高患者生活质量。本研究中, 观察组护理后生存质量评分, 高于对照组(P<0.05)。但是, 临床上对于采用综合

护理干预效果不理想者, 则可以联合其他护理, 发挥不同护理优势, 降低临床死亡率^[15]。

总之, 多发伤合并胃溃疡患者治疗过程中在常规护理基础上联合综合护理干预效果理想, 能提高生存质量, 值得推广应用。

4 参考文献

- 1 黄亚娟, 华静, 张宏宇, 陈兰, 张朝梅. 专职化分层护理小组模式在急诊科心血管危重患者抢救中的应用. 中华现代护理 2014; 20: 3819
- 2 张魁. 针对性护理在慢性胃溃疡患者的方式框架构建和实践. 国际护理学杂志 2015; 34: 1179-1180
- 3 刘海珍. 系统护理干预在慢性胃炎及胃溃疡患者中的应用效果. 国际护理学杂志 2014; 33: 1924-1926
- 4 任丽平. 急诊护理模式在多发伤患者急诊抢救中的应用体会. 临床医药文献电子杂志 2015; 2: 3550
- 5 Hsu PI, Chen WC, Tsay FW, Shih CA, Kao SS, Wang HM, Yu HC, Lai KH, Tseng HH, Peng NJ, Chen A, Kuo CH, Wu DC. Ten-day Quadruple therapy comprising proton-pump inhibitor, bismuth, tetracycline, and levofloxacin achieves a high eradication rate for Helicobacter pylori infection after failure of sequential therapy. Helicobacter 2014; 19: 74-79 [PMID: 24033865 DOI: 10.1111/hel.12085]
- 6 扈丽媛, 焦海涛. 限制性液体复苏在治疗严重多发伤导致失血性休克的疗效观察. 中国急救医学 2014; 34: 14-15
- 7 廉平. 创伤性休克早期即刻液体复苏与延迟液体复苏的临床效果对比研究. 中华全科医学 2014; 12: 1772-1774
- 8 曾德理, 庞丽丽, 曾惠琼, 周文娟, 黄梅香. 短期内大量输血患者血清电解质变化分析. 现代仪器与医疗 2015; 21: 50-52
- 9 成丽娅, 赵冬雨, 王烈梅, 孟凡阳. 肋骨骨折合并血气胸胸腔闭式引流术的优质护理. 贵阳医学院学报 2013; 38: 685-691
- 10 秦毅, 杨毓素, 方琪. 围手术期系统护理对多发性肋骨骨折患者术后生活质量的影响. 海南医学 2014; 25: 3573-3575
- 11 Chen YW, Tzeng JI, Huang PC, Hung CH, Shao DZ, Wang JJ. Therapeutic ultrasound suppresses neuropathic pain and upregulation of substance P and neurokinin-1 receptor in rats after peripheral nerve injury. Ultrasound Med Biol 2015; 41: 143-150 [PMID: 25438854 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.07.022]
- 12 查桂珍, 翟玲玲. 优质护理干预在肋骨骨折合并血气胸胸腔闭式引流术患者中的应用效果. 黑龙江医药 2015; 28: 203-204

- 13 王娟, 陈邦菊. 肺挫伤合并多发性肋骨骨折的护理对策. 中华肺部疾病杂志(电子版) 2015; 8: 409-410
- 14 叶海琼. 全程优质护理在多发肋骨骨折并血气胸患者护理质量与满意度的影响. 世界最新医学信息

- 文摘 2015; 15: 249
- 15 刘敏, 王珊珊, 苗莉莉, 顾莹. 不同频率神经肌肉电刺激对神经源性吞咽障碍的疗效观察. 中华物理医学与康复杂志 2014; 36: 933-935

■同行评价
本研究内容尚可, 有一定的意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

PG水平与抗幽门螺杆菌IgG水平在胃肠溃疡患者中的指导价值

王学超

背景资料

消化性溃疡是临床上常见的消化系统疾病,主要是由于患者的胃内酸性物质分泌过多,从而直接对胃黏膜产生一定的刺激,导致胃黏膜发生大面积溃疡,从而影响患者胃消化及吸收功能。因此,如何更好地选择适合的诊断方法对提高临床确诊率具有重要的意义。

王学超, 天津医科大学宝坻临床学院医学检验科 天津市 301800

王学超, 主管技师, 主要从事免疫学检验及分子生物学检验方面的研究。

作者贡献分布: 本文由王学超单独完成。

通讯作者: 王学超, 主管技师, 301800, 天津市宝坻区城关镇广川路8号, 天津医科大学宝坻临床学院医学检验科。wxchao120@163.com

收稿日期: 2017-02-24

修回日期: 2017-03-30

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-08

Diagnostic value of serum pepsinogen and anti-*Helicobacter pylori* IgG levels in patients with peptic ulcer

Xue-Chao Wang

Xue-Chao Wang, Clinical Laboratory, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 301800, China

Correspondence to: Xue-Chao Wang, Chief Technician, Clinical Laboratory, Baodi Clinical College of Tianjin Medical University, 8 Guangchuan Road, Chengguan Town, Baodi District, Tianjin 301800, China. wxchao120@163.com

Received: 2017-02-24

Revised: 2017-03-30

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-08

同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

Abstract

AIM

To evaluate the diagnostic value of serum

pepsinogen (PG) and anti-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) immunoglobulin G (IgG) levels in patients with peptic ulcer.

METHODS

Two hundred and fifty patients with peptic ulcer treated at Baodi Clinical College of Medical University of Tianjin from January 2015 to July 2016 were included as an observation group, and 250 healthy volunteers were used as controls. Serum PG levels were determined by chemiluminescence microparticle immuno assay, and anti-*H. pylori* IgG levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay. The diagnostic value of PG and anti-*H. pylori* levels in peptic ulcer were then analyzed.

RESULTS

Serum pepsinogen I (PG I) and pepsinogen II (PG II) levels and PG I / PG II ratio (PGR) were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Of 50 patients in the observation group, 31 were *H. pylori* positive and 19 were *H. pylori* negative. Serum PG I and PG II levels and PGR were significantly higher in *H. pylori* positive patients than in *H. pylori* negative ones ($P < 0.05$). Combined detection of PG I, PG II and PGR had a higher sensitivity and specificity in diagnosing peptic ulcer than in detection any one of the three indexes alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum PG and anti-*H. pylori* IgG levels can be used for early screening of peptic ulcer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Serum pepsinogen; Anti-*Helicobacter pylori*; IgG antibody; Peptic ulcer

Wang XC. Diagnostic value of serum pepsinogen and anti-*Helicobacter pylori* IgG levels in patients with peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1210-1213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1210.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i13.1210>

摘要

目的

探讨血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)和抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)抗体胃溃疡患者中的诊断效果及价值。

方法

取2015-01/2016-07天津医科大学宝坻临床学院医学内科收治消化性溃疡250例, 设为观察组, 取同期入院健康体检者250例, 设为对照组。采用化学发光微粒子免疫分析法测定2组血清PG水平, 采用酶联免疫吸附法测定2组抗*H. pylori* IgG抗体水平, 分析血清PG和*H. pylori* IgG抗体在消化性溃疡中的临床指导价值。

结果

观察组血清胃蛋白酶 I (pepsinogen I, PG I)、血清胃蛋白酶 II (pepsinogen II, PG II) 及胃蛋白 I/II 比值(gastric protein I/II ratio, PGR)水平, 高于对照组($P < 0.05$); 观察组50例患者中31例*H. pylori*阳性, 19例*H. pylori*阴性; *H. pylori*阳性患者血清PG I、PG II 及PGR水平, 显著高于*H. pylori*阴性患者($P < 0.05$); PG I、PG II 及PGR联合检测敏感性、特异性, 显著高于单一PG I、PG II 及PGR指标($P < 0.05$)。

结论

血清PG和*H. pylori* IgG抗体能对消化溃疡进行早期筛查, 当二者异常时再行胃镜检查能提高诊断确诊率及检查依从性。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 血清胃蛋白酶原; 抗幽门螺杆菌; IgG抗体; 溃疡

核心提要: 临床中对于消化性溃疡患者采用血清胃蛋白酶原与抗幽门螺杆菌免疫球蛋白G抗体能降低诊断误诊率、漏诊率, 能提高临床确诊率, 临床应用价值高。

王学超. PG水平与抗幽门螺杆菌IgG水平在胃溃疡患者中的指导价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25(13): 1210-1213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1210.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i13.1210>

0 引言

随着人们生活节奏、工作压力的不断增加, 导致消化性溃疡发生率呈现上升趋势。胃溃疡是由于患者的胃内酸性物质分泌过多, 进一步刺激胃黏膜, 导致胃黏膜大面积溃疡, 影响患者胃消化及吸收功能^[1]。文献报道^[2]显示: 幽门螺杆菌感染(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与消化性溃疡关系密切, 而胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是一种胃蛋白酶前体, 来源于消化道黏膜细胞, 其血清浓缩的改变均能反映消化道黏膜的病变程度和功能变化。但是, 临床上对于PG与*H. pylori*的关系更多地集中在消化性溃疡中, 对于在消化溃疡患者中的诊断指导价值缺乏研究^[3,4]。为了探讨血清PG和抗*H. pylori* IgG抗体在消化溃疡患者中的诊断效果及价值。取2015-01/2016-07天津医科大学宝坻临床学院医学内科收治消化性溃疡250例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-01/2016-07天津医科大学宝坻临床学院医学内科收治消化性溃疡250例, 设为观察组。其中, 男131例, 女119例, 年龄34-69岁, 平均46.2岁±2.6岁, 病程3-7年, 平均4.5年±1.4年。患者中, 130例胃溃疡, 120例十二指肠溃疡。取同期入院健康体检者250例, 设为对照组。2组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合消化性溃疡临床诊断标准^[5,6]; (2)患者均经过内镜检查得到确诊, 且溃疡病灶在1-2个; (3)患者治疗前1 wk内未应该其他药物。取同期入院健康体检者250例, 设为对照组。其中, 男128例, 女122例, 年龄35-70岁, 平均47.1岁±2.7岁。排除标准: (1)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (2)排除合并严重心、肝、肾功能异常者; (3)排除合并传染性疾病及意识不清或存在精神障碍者。

1.2.2 检测: (1)标本采集。入院后次日早晨空腹抽取4 mL静脉血, 10 min离心, 速度3000 r/min, 室温下静置30 min后放入-20 °C保存血清; (2)检测方法。采用化学发光微粒子免疫分析法测

■ 研究前沿

消化性溃疡的诊断一直以来是临床中关注的重点, 临床上诊断以生化指标测定为主, 但是临床误诊率、漏诊率较高。临床上选择合适的方法提高消化性溃疡确诊率是需要考虑的问题。

■ 相关报道

消化性溃疡患者的诊断方法已经有相关的报道, 多数研究均以影像、生化指标诊断为主, 但是总体的效果并不是很理想。有研究提出, 应用血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)与抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)抗体能提高临床确诊率。

创新亮点

本研究对消化性溃疡患者的诊断方法进行分析, 并且认为血清PG与抗*H. pylori* IgG抗体在消化性溃疡患者能取得预期效果。

表 1 2组血清PG I、PG II及PGR水平情况比较 (n = 250, mean ± SD)

分组	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	PGR水平
观察组	178.47 ± 24.21	24.36 ± 2.51	7.36 ± 2.00
对照组	54.61 ± 12.57	12.41 ± 3.21	3.87 ± 0.93
t值	18.295	20.195	21.617
P值	<0.05	<0.05	<0.05

PG I: 胃蛋白酶 I; PG II: 胃蛋白酶 II; PGR: 胃蛋白 I/II 比值。

表 2 *H. pylori*阳性与*H. pylori*阴性血清PG I、PG II及PGR水平情况比较 (mean ± SD)

分组	n	PG I (ng/mL)	PG II (ng/mL)	PGR水平
<i>H. pylori</i> 阳性	131	162.12 ± 53.71	25.37 ± 4.71	7.31 ± 1.38
<i>H. pylori</i> 阴性	119	55.31 ± 12.51	11.95 ± 3.15	3.21 ± 0.84
t值		18.294	20.195	21.586
P值		<0.05	<0.05	<0.05

PG I: 胃蛋白酶 I; PG II: 胃蛋白酶 II; PGR: 胃蛋白 I/II 比值; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

表 3 血清胃蛋白酶原和抗*H. pylori* IgG抗体诊断效果

指标	敏感性	特异性
PG I	64.61	79.30
PG II	66.10	73.61
PGR水平	70.19	81.51
联合检测	96.36	92.95

PG I: 胃蛋白酶 I; PG II: 胃蛋白酶 II; PGR: 胃蛋白 I/II 比值; *H. pylori*: 幽门螺杆菌; IgG: 免疫球蛋白G。

定2组血清胃蛋白酶 I (pepsinogen I, PG I)、血清胃蛋白酶 II (pepsinogen II, PG II)水平, 并计算两者比值, 试剂由美国雅培生产的i2000Sr全自动免疫分析仪测定^[7,8]。采用酶联免疫吸附法测定2组抗*H. pylori* IgG抗体水平, 采用上海晶莹生物技术有限公司提供的抗*H. pylori* IgG抗体测定, 相关操作步骤必须严格遵循仪器、试剂盒操作说明进行。*H. pylori*阳性判断: 血清抗体滴度≥20 KU/L为*H. pylori*阳性, 反之为*H. pylori*阴性^[9,10]。

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

2 结果

2.1 2组血清PG I、PG II及PGR水平情况比较 观察组血清PG I、PG II及胃蛋白 I/II 比值

(gastric protein I/II ratio, PGR)水平, 均高于对照组(P<0.05, 表1)。

2.2 *H. pylori*阳性与*H. pylori*阴性血清PG I、PG II及PGR水平情况比较 观察组50例中31例*H. pylori*呈阳性, 19例*H. pylori*呈阴性; *H. pylori*阳性血清PG I、PG II及PGR水平, 均显著高于*H. pylori*阴性患者(P<0.05, 表2)。

2.3 血清PG和抗*H. pylori* IgG抗体诊断效果 观察 PG I、PG II及PGR联合检测敏感性、特异性, 均显著高于单一PG I、PG II及PGR指标(P<0.05, 表3, 图1)。

3 讨论

消化性溃疡是临床上常见的疾病, 发病早期临床症状缺乏特异性, 患者确诊时已经是中、晚期。近年来, 血清PG和抗*H. pylori* IgG抗体在消化性溃疡患者中得到应用, 且效果理想。血清PG是由人体胃部组织产生、分泌的胃蛋白酶未经转化的物质, 该物质具备一定的免疫特异性^[11,12]。根据血清PG的免疫学特性及化学特性可以分为PG II、PG I及PGR 3种。在人体胃部组织中主要表达PG I, 而胃底端细胞、胃体细胞则主要分泌PG II。正常情况下, PG更多的存在人体胃腔中, 仅有少部分会穿透胃壁进入血液中直接参与机体循环^[13], 机体血清PG水平相对较低。当机体胃部、十二指肠部等发生溃疡后, 黏膜功能丧失正常的防御能力, PG水平将会迅速升高^[14]。本研究, 观察组血清PG

应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对消化性溃疡患者选择血清PG与抗*H. pylori* IgG抗体诊断具有显著的指导作用, 且临床中血清PG与抗*H. pylori* IgG抗体的检测能降低临床误诊率、漏诊率, 临床应用前景也比较广泛。

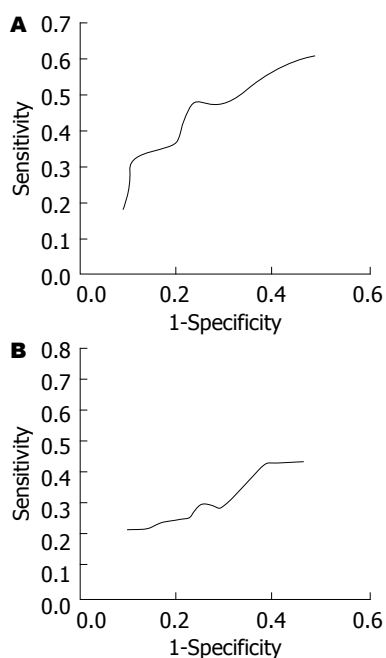


图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: 血清胃蛋白酶原ROC曲线; B: 抗*H. pylori* IgG ROC曲线. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; IgG: 免疫球蛋白G.

I、PG II及PGR水平, 高于对照组($P<0.05$). *H. pylori*是引起消化性溃疡的主要原因, 在人体中*H. pylori*可以分泌一种尿素酶, 并且将机体中的尿素进行不同程度的分解, 从而转变为二氧化碳、氨类物质, 导致机体酸碱度平衡打破, 进一步提高胃蛋白酶对黏膜损伤. 文献报道显示: *H. pylori*与蛋白质在发生水解时还能破坏胃组织细胞屏障, 会加剧疾病发展. 本研究中, 观察组50例患者中31例*H. pylori*阳性, 19例*H. pylori*阴性; *H. pylori*阳性患者血清PG I、PG II及PGR水平, 显著高于*H. pylori*阴性患者($P<0.05$). 由此看出: 消化性溃疡疾病的发生、发展与*H. pylori*等水平有紧密的联系. 因此, 为了进一步确诊消化性溃疡, 治疗时应该动态监测抗*H. pylori* IgG抗体水平, 了解患者病情变化情况, 并根据检查结果调整治疗方案, 使得患者的治疗更具针对性, 促进患者早期恢复^[15]. 本研究中, PG I、PG II及PGR联合检测敏感性、特异性, 显著高于单一PG I、PG II及PGR指标($P<0.05$).

总之, 血清PG和抗*H. pylori* IgG抗体能对消化性溃疡进行早期筛查, 当二者异常时再行胃镜检查能提高诊断确诊率及检查依从性.

4 参考文献

- 1 朱日, 骆峻, 朱长乐, 徐陆周, 孙国庆, 李惠. 慢性萎缩性胃炎伴肠化中医证型与*H. pylori*感染、COX-2、p53表达的相关性研究. 南京中医药大学学报 2014; 30: 520-523
- 2 郭红梅, 何祖惠, 林谦, 练敏, 潘健, 李玫. 2001年至2010年南京地区经胃镜检查儿童幽门螺杆菌感染情况. 中华实用儿科临床杂志 2014; 29: 510-513
- 3 顾红英, 杨占山, 武庆斌, 张明芝, 尤海章, 宗健阳. 苏州市儿童功能性消化不良流行病学及与*H. pylori*感染相关性研究. 中国血液流变学杂志 2012; 22: 115-118, 139
- 4 项忆瑾, 林江. 消化不良症状量表和生活质量量表评价功能性消化不良的研究进展. 胃肠病学 2015; 12: 180-183
- 5 Yadegar A, Alebouyeh M, Lawson AJ, Mirzaei T, Nazemalhosseini Mojarad E, Zali MR. Differentiation of non-*pylori* *Helicobacter* species based on PCR-restriction fragment length polymorphism of the 23S rRNA gene. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 1909-1917 [PMID: 24493015 DOI: 10.1007/s11274-014-1615-2]
- 6 Aziz F, Sherwani SK, Akhtar SS, Kazmi SU. Development of an in-house enzyme-linked immunosorbent assay based on surface whole cell antigen for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastroduodenal ulcer disease. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 305-315 [PMID: 23921679 DOI: 10.1007/s11274-013-1448-4]
- 7 王成, 袁丽萍, 殷麟. 老年消化性溃疡患者消化性溃疡组织中血管内皮生长因子-C、-D、-A、成纤维细胞生长因子-2表达、幽门螺旋菌-L型感染与淋巴转移的关系. 中国老年学杂志 2015; 15: 1841-1843
- 8 王岚, 邹静, 彭易, 郭阳, 郁文静, 陈纪秋. 13C尿素呼气试验患者幽门螺杆菌感染的相关因素分析及知晓度调查. 中国实用护理杂志 2013; 29: 54-57
- 9 赵兰静, 刘春兴, 安仙园. 血清胃蛋白酶原和抗*H. pylori* IgG抗体对消化性溃疡的临床意义. 检验医学 2014; 25: 1124-1127
- 10 刘骏, 周建奖, 赵艳, 谢渊. 胃泌素促进消化性溃疡细胞的迁移和侵袭. 中国病理生理杂志 2013; 29: 730-733, 738
- 11 刘烈辉, 李捷壮. 血清胃蛋白酶原联合高危人群胃镜检查诊断幽门螺杆菌感染相关消化性溃疡的价值. 中国老年学杂志 2015; 31: 3392-3393
- 12 黄语嫣, 叶建新, 高楠, 叶妮, 钱夷婷, 陈卫昌. 幽门螺杆菌、血清胃蛋白酶原与慢性胃病及消化性溃疡的关系. 江苏医药 2013; 39: 528-530
- 13 王平, 陈晓霞. 胃病患者检测幽门螺杆菌及血清胃蛋白酶原的意义. 宁夏医科大学学报 2013; 35: 1294-1295
- 14 张汉园, 蒋玉英, 王斌. 测定血清胃蛋白酶原在幽门螺杆菌感染的各种胃疾病中的应用价值. 现代检验医学杂志 2014; 26: 109-110
- 15 Shikata K, Ninomiya T, Yonemoto K, Ikeda F, Hata J, Doi Y, Fukuhara M, Matsumoto T, Iida M, Kitazono T, Kiyohara Y. Optimal cutoff value of the serum pepsinogen level for prediction of gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 669-675 [PMID: 22428879 DOI: 10.3109/00365521.2012.658855]

■名词解释

消化性溃疡: 主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡, 是一多发病、常见病. 溃疡的形成有各种因素, 其中酸性胃液对黏膜的消化作用是溃疡形成的基本因素, 因此得名. 酸性胃液接触的任何部位, 如食管下段、胃肠吻合术后吻合口、空肠以及具有异位胃黏膜的Meckel憩室, 绝大多数的溃疡发生于十二指肠和胃, 故又称胃、十二指肠溃疡.

■同行评价

本文分析PG水平与抗*H. pylori* IgG水平在胃溃疡患者中的指导价值, 研究内容实用, 有一定的临床参考价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



PDCA在医院消化内科中的护理效果及对护理质量的影响

谢芳, 梁艳, 郭水华

背景资料

消化内科是医院特殊的科室, 收治疾病类型较多, 包括: 消化道出血、消化溃疡、慢性萎缩性胃炎等, 患者入院后多数需要进行胃镜等侵入式检查, 如何采取更好的管理方法提高护理效果及护理质量在临床中具有重要的意义。

谢芳, 梁艳, 绍兴市柯桥区中医医院供应室 浙江省绍兴市 312030

郭水华, 绍兴市中心医院供应室 浙江省绍兴市 312030

谢芳, 主管护师, 主要从事医院消毒供应方面的研究。

作者贡献分布: 本文主要由谢芳完成; 研究过程、试剂提供与数据分析由谢芳、梁艳及郭水华完成; 本论文写作由谢芳完成。

通讯作者: 谢芳, 主管护师, 312030, 浙江省绍兴市柯桥区笛扬路868号, 绍兴市柯桥区中医医院供应室。
xiefangxhnc@163.com
电话: 0575-85581866

收稿日期: 2017-02-14
修回日期: 2017-03-10
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-08

Application of PDCA cycle in gastroenterology disinfection supply: Effect on nursing quality

Fang Xie, Yan Liang, Shui-Hua Guo

Fang Xie, Yan Liang, Supply Center, Traditional Chinese Medicine Hospital of Keqiao District, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China

Shui-Hua Guo, Supply Center, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China

同行评议者

惠娜, 主管护师, 西京医院消化病医院消化内镜中心; 江萍, 主任护师, 上海市浦东新区人民医院护理部; 靳雁, 副主任护师, 第四军医大学西京医院消化一科

Correspondence to: Fang Xie, Nurse-in-Charge, Supply Center, Traditional Chinese Medicine Hospital of Keqiao District, 868 Diyang Road, Keqiao District, Shaoxing 312030, Zhejiang Province, China. xiefangxhnc@163.com

Received: 2017-02-14
Revised: 2017-03-10
Accepted: 2017-04-11
Published online: 2017-05-08

Abstract

AIM

To apply the Plan-Do-Check-Act (PDCA) cycle to gastroenterology disinfection supply and observe its effect on nursing quality.

METHODS

From January 2014 to April 2014, 120 nurses at the Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital, Keqiao District, Shaoxing City, were randomly divided into either a control group ($n = 60$, January 2014-January 2015) or an observation group ($n = 60$, January 2015-January 2016) according to the implementation of PDCA management or not. The control group implemented routine management, and the observation group implemented PDCA management. Nursing quality was compared between the two groups.

RESULTS

The nursing quality, service attitude, timely recovery, timely supply, and quality scores were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of satisfaction was significantly higher in the observation group than in the control group (96.67% vs 75.00%, $P < 0.05$). The abilities of problem-solving, communication, and cooperation, self-confidence, cohesion and thinking ability of the cycle members were improved significantly after the quality control cycle was implemented. The implementation of quality control circle activities can greatly improve the nursing care and quality of care of the digestive disinfection supply center.

CONCLUSION

Implementation of PDCA management has

good nursing effect in gastroenterology disinfection supply center and can improve nursing quality.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PDCA; Gastroenterology; Disinfection supply center; Conventional management; Nursing effect; Quality of care

Xie F, Liang Y, Guo SH. Application of PDCA cycle in gastroenterology disinfection supply: Effect on nursing quality. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(13): 1214-1217 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1214.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1214

摘要

目的

观察品质管理循环(Plan-Do-Check-Act, PDCA)在医院消化内科消毒供应中的护理效果及对护理质量的影响。

方法

取2014-01/2016-04绍兴市柯桥区中医医院消化内科消毒供应中心护理人员120名, 根据时间段随机分为对照组($n = 60$, 2014-01/2015-01)实施常规管理, 观察组($n = 60$, 2015-01/2016-01)实施PDCA管理, 比较2组不同时间段护理效果及护理质量。

结果

观察组PDCA实施后护理质量、服务态度、收回及时度、供给及时度及包装质量情况评分, 高于对照组($P < 0.05$); 观察组管理满意度为96.67%, 对照组为75.00%, 2组管理满意度比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 品管圈实施后团员解决问题能力、沟通能力、合作能力、自信心、凝聚力及拓展思维能力均得到明显的提高。同时, 品管圈活动的实施能大大提高消化内科消毒供应中心护理效果及护理质量。

结论

消化内科消毒供应中心护理过程中采用PDCA管理效果理想, 能提高护理质量, 值得推广应用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 品质管理循环; 消化内科; 消毒供应中心; 常规管理; 护理效果; 护理质量

核心提要: 临床中对于消化内科消毒供应中心实施品质管理循环管理效果理想, 能提高护理效果。同时, 该方法的实施能提高管理质量及护理人员满意度, 临床应用价值高。

谢芳, 梁艳, 郭水华. PDCA在医院消化内科中的护理效果及对护理质量的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1214-1217 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1214.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1214

0 引言

消化内科是医院特殊的科室, 收治疾病类型较多, 包括: 消化道出血、消化溃疡、慢性萎缩性胃炎等, 患者入院后多数需要进行胃镜等侵入式检查, 对于消毒供应中心的要求较高, 一旦科室内部工作存在问题, 不仅会影响治疗效果, 甚至会威胁患者生命^[1]。常规管理虽然能满足消化内科消毒供应中心管理要求, 但是管理质量相对角度, 管理缺乏针对性, 难以满足消化内科要求。近年来, 品质管理循环(Plan-Do-Check-Act, PDCA)在医院消化内科消毒供应室中得到应用, 该管理主要分为^[2]: 计划、实施、执行、检查及处理3部分, 具有螺旋上升、大环扣小环等循环特点, 能有效地提高医院内科消毒供应中心管理质量^[3]。为了探讨PDCA在医院消化内科消毒供应中的护理效果及对护理质量的影响。取2014-01/2016-04柯桥区中医医院消化内科消毒供应中心护理人员120名, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2014-01/2016-04柯桥区中医医院消化内科消毒供应中心护理人员120名, 根据时间段随机分为对照组实施常规管理和观察组。对照组60例, 男3例, 女57例, 年龄28-52岁, 平均48.31岁±5.15岁。护士中, 8名主管护士, 43名护师, 9名护士。文化程度: 13名中专, 37名大专, 10名本科。观察组60例, 男5例, 女55例, 年龄27-54岁, 平均49.16岁±5.16岁。护士中, 9名主管护士, 40名护师, 11名护士。文化程度: 11名中专, 38名大专, 9名本科。2组护理人员性别、年龄及文化程度水平比较差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 管理: 对照组实施常规管理: 根据医院相

■ 研究前沿

消化内科消毒供应中心的管理一直以来是临床中关注的重点, 传统管理方法虽然能满足医院运转需要, 但是管理缺乏针对性, 医疗事故发生率较高, 采取有效的方案提高临床护理效果具有深远的意义。

■ 相关报道

消化内科消毒供应中心以传统管理为主, 但是总体的效果并不是很理想。有研究提出, 消化内科消毒供应中心采用品质管理循环(Plan-Do-Check-Act, PDCA)管理效果理想, 能提高护理质量及护理效果, 能获得更好的管理效果。

创新亮点

本研究对消化内科消毒供应中心的管理方法进行分析, 并且认为消化内科消毒供应中心采用PDCA管理具有显著的效果。

表 1 2组护理质量、服务态度、收回及时度、供给及时度及包装质量情况比较 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组	护理质量	服务态度	收回及时度	供给及时度	包装质量
观察组	98.25 ± 1.03	94.26 ± 2.15	95.36 ± 1.94	96.36 ± 1.49	97.47 ± 1.57
对照组	82.41 ± 2.09	84.15 ± 2.18	88.31 ± 1.89	85.31 ± 1.36	84.16 ± 1.43
t值	18.294	20.591	17.421	19.484	21.854
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组不同管理方法满意度比较 (n = 60, n(%))

分组	满意	一般	不满意	满意度
观察组	45(75.00)	13(21.67)	2(3.33)	58(96.67)
对照组	33(55.00)	12(20.00)	15(25.00)	45(75.00)
χ ² 值				6.396
P值				<0.05

应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的临床指导意义, 并且对消化内科消毒供应中心实施PDCA管理能提高护理质量及管理效果, 临床应用前景也比较广泛。

关要求完成对消化内科物品的回收、清洗、消毒、灭菌及发放等环节进行有效的管理, 对消毒的物品进行定期抽查。观察组实施PDCA管理方法: (1)制定计划(P). 对消化内科供应中心的日常工作进行合理的安排, 参考《医疗机构消毒技术规范》^[4]和《消毒供应中心管理强制性行业标准》^[5]中相关要求制定相应的管理方法。同时, 医院根据本院实际情况设立专门的质量管理小组, 完善质量管理体系, 总结消毒供应中心存在的问题; (2)制定(D)阶段. 根据制定计划针对消化内科消毒供应中心不同的区域设置组织, 负责该区域质量管理监督、监测及跟踪记录^[6]。定期组织护理人员参加消毒灭菌方面的讲座, 对于新护理人员进行岗前培训, 对于合格护理人员将其安排到清洗、包装、消毒、灭菌灯不同的岗位。医疗器械在清洗过程中必须先全程质量监控, 建立更加完善的记录机制, 采用机洗和手洗相结合方式对精密、复杂仪器进行清洗^[7]。同时, 护理人员必须树立质量第一、人人参与的观念, 及时发现消毒供应室中存在的问题, 并及时采取有效的措施进行应对^[6]; (3)检查(C)阶段. 消化内科消毒供应中心要对科室情况进行定期检查, 组织应该跟踪检查, 质控小组每月实施专项检查, 根据检查结果中存在的问题落实相应的规章制度^[8]; (4)处理(A)阶段. 根据消化内科消毒供应中心实施过程中存在的问题不断总结, 及时制定相应的措施进行处理, 使得护理管理质量不断优化^[9]。

1.2.2 观察指标: (1)护理效果. 观察2组护理质

量、服务态度、收回及时度、供给及时度及包装质量情况, 每一项总分100分, 得分越高, 护理效果越理想^[10]; (2)满意度. 采用自拟问卷调查表对护理人员满意度进行向评估, 总分100分, 得分≥90分满意, 得分70-90分一般, 得分<70分不满意; (3)无形结果. 观察PDCA实施前、后无形结果。

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ²检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组护理质量、服务态度、收回及时度、供给及时度及包装质量情况比较 观察组PDCA实施后护理质量、服务态度、收回及时度、供给及时度及包装质量情况评分, 高于对照组(P<0.05, 表1)。

2.2 2组不同管理方法满意度比较 观察组管理满意度为96.67%, 对照组为75.00%, 2组管理满意度比较差异有统计学意义(P<0.05, 表2)。

2.3 无形成果 品管圈实施后圈员解决问题能力、沟通能力、合作能力、自信心、凝聚力及拓展思维能力均得到明显的提高。同时, 品管圈活动的实施能大大提高消化内科消毒供应中心护理效果及护理质量(图1)。

3 讨论

消化内科消毒供应中心是医院的特殊科室, 能为医院消化内科器械、物品进行回收、清

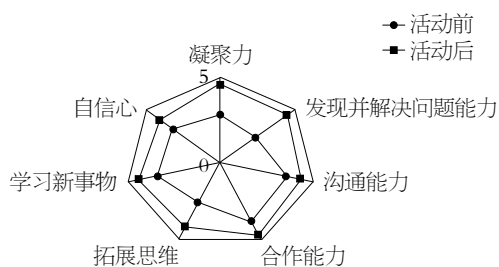


图 1 PDCA活动前、后雷达图.

洗、消毒、检查, 能保证医院消化内科疾病患者疾病顺利的治疗. 常规管理虽然能满足消化内科需要, 但是管理缺乏针对性, 再加上消毒供应中心的特殊性, 导致医疗事故发生率较高, 影响医院的正常运行^[5]. 近年来, PDCA在医院消化内科消毒供应中心得到应用, 且效果理想. 该管理方法主要包括计划、执行、检查及处理四个部分, 属于是一种“大环套小环”、“阶梯式上升”将科学管理方法进行综合性管理, 能保证医院消化内科消毒供应中心的顺利运转^[11]. 医院消化内科消毒供应中心根据本院实际情况建立PDCA小组, 对消毒供应中心存在的问题进行分析, 及时找出相应的原因, 从而确定循环管理的目标机计划, 制定更加完善的人员培训下、监督措施, 使得PDCA的制定即实施更具科学化、规范化、程序化, 能使得工作质量的螺旋式上升, 最终实现消化内科消毒供应中心持续性提高^[12]. 此外, PDCA的实施能加强消毒供应中心与临床科室的联系, 无论是新技术、新项目等均能及时反馈及兼顾, 能提高消毒供应中心管理满意度. 最后, PDCA的实施能让每一位护理人员共同参与, 能根据自身情况不断充实自我、丰富自己, 不断提高自身专业技能^[13,14].

总之, 消化内科消毒供应中心护理过程中采用PDCA管理效果理想, 能提高护理质量, 值得推广应用.

4 参考文献

- 郭红英, 舒玉兰, 肖雪英. 持续质量改进在提高腹腔镜手术器械准备完好率中的应用. 内蒙古中医药 2013; 32: 61
- Neathery MW, Crowe CT, Hartnell GF, Veenhuizen JJ, Reagen JO, Blackmon DM. Effects of sometribove on performance, carcass composition, and chemical blood characteristics of dairy calves. *J Dairy Sci* 1991; 74: 3933-3939 [PMID: 1757630 DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(91)78586-X]
- Wald R, Tentori F, Tighiouart H, Zager PG, Miskulin DC. Impact of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in a large dialysis network. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 257-266 [PMID: 17261428 DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.11.027]
- 聂霞霞, 张敏, 雷慧蓉, 张素芬. 持续质量改进在优质护理服务管理中的应用. 护理研究(上旬版) 2013; 27: 367-369
- 李颖红, 吴丽莹, 岑美珍, 曾宪芝. 持续质量改进在消毒供应中心质量管理中的效果探讨. 吉林医学 2013; 34: 3041-3042
- 杨祺, 王建政, 崔妙玲. 广西医院消毒供应中心硬件配置及管理现状的调查. 护理学杂志 2013; 28: 51-53
- 赵爱娟, 马玉梅, 邹玉敏, 李竹, 李洁. 消毒供应中心新上岗工作人员培训方法探讨. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 363
- 杨祺, 岑颖, 崔妙玲, 李月玲. 广西医院消毒供应中心管理现状调查与分析. 广西医学 2014; 36: 347-350
- 岑琼, 史春香, 陈颖超. 口腔医院消毒供应中心质量管理的方法与效果. 护理管理杂志 2013; 2: 102-103
- Balasubramanian BA, Cohen DJ, Davis MM, Gunn R, Dickinson LM, Miller WL, Crabtree BF, Stange KC. Learning Evaluation: blending quality improvement and implementation research methods to study healthcare innovations. *Implement Sci* 2015; 10: 31 [PMID: 25889831 DOI: 10.1186/s13012-015-0219-z]
- 白巧玲, 徐丽荣. 应用BT-112D综合评价系统监测医疗器械清洗程度分析. 中华医院感染学杂志 2012; 21: 89-90
- 杜占彩, 彭晓红. 消毒供应中心外来器械信息追溯系统应用探讨. 护士进修杂志 2014; 29: 1481-1482
- 董薪, 龚珊, 武伟. 标准化流程在外来器械质量控制中的管理. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 5174-5176
- 杨祺, 崔妙玲, 黄文新, 岑颖, 陈解语, 李月玲. 广西医院消毒供应中心集中管理现状调查及影响因素分析. 中华医院管理杂志 2014; 30: 39-41

■名词解释

品质管理循环 (PDCA): 主要分为: 计划、实施、执行、检查及处理3部分, 具有螺旋上升、大环扣小环等循环特点, 能有效地提高医院内科消毒供应中心管理质量.

■同行评价

本文写作规范, 语句通顺, 有一定的参考意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



结肠神经内分泌瘤G2一例个案报道并文献复习

韩露, 崔凯, 欧洋, 李胜

背景资料

神经内分泌瘤是一类起源于神经内分泌细胞, 发病率低且具有分子和生物学行为异质性的肿瘤. 本文介绍了一例结肠神经内分泌瘤G2的诊治经过, 以期对临床医生有所帮助.

韩露, 欧洋, 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院 山东省济南市 250022

韩露, 崔凯, 欧洋, 李胜, 山东大学附属山东省肿瘤医院肝胆外科 山东省医学科学院 山东省济南市 250117

李胜, 山东省医学科学院 山东省济南市 250022

韩露, 在读硕士, 主要从事外科学(肝胆外科)的研究.

基金项目: 山东省医学科学院医药卫生科技创新工程.

作者贡献分布: 韩露负责撰写文章; 欧洋收集病例资料与查阅文献; 崔凯负责手术操作; 李胜审校.

通讯作者: 李胜, 研究员, 250117, 山东省济南市济兗路440号, 山东大学附属山东省肿瘤医院肝胆外科, 山东省医学科学院. drlisheng@sohu.com
电话: 0531-67626242

收稿日期: 2017-01-13
修回日期: 2017-02-17
接受日期: 2017-03-20
在线出版日期: 2017-05-08

Grade 2 neuroendocrine tumor of the colon: A case report and literature review

Lu Han, Kai Cui, Yang Ou, Sheng Li

Lu Han, Yang Ou, School of Medical and Life Sciences, University of Ji'nan-Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250022, Shandong Province, China

Lu Han, Kai Cui, Yang Ou, Sheng Li, Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University; Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250117, Shandong Province, China

Sheng Li, Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250022, Shandong province, China

Supported by: Medical Science and Technology Innovation Project of Shandong Academy of Medical Sciences.

Correspondence to: Sheng Li, Researcher, Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University; Shandong Academy of Medical Sciences, 440 Jiyan Road, Ji'nan 250117, Shandong Province, China. drlisheng@sohu.com

Received: 2017-01-13

Revised: 2017-02-17

Accepted: 2017-03-20

Published online: 2017-05-08

Abstract

Neuroendocrine tumors are derived from neuroendocrine cells and have a low incidence and heterogeneous molecular and biological behaviors. Here we report a case of grade 2 neuroendocrine tumor of the right colon with multiple lymph node metastases in order to raise the clinicians' awareness of this rare entity.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Neuroendocrine tumor; Colon; Diagnosis

Han L, Cui K, Ou Y, Li S. Grade 2 neuroendocrine tumor of the colon: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1218-1222 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1218.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1218>

摘要

神经内分泌瘤是一类起源于神经内分泌细胞, 发病率低且具有分子和生物学行为异质性的肿瘤. 现报道一例右半结肠神经内分泌瘤G2伴多发淋巴结转移患者, 以期对临床工作者有所帮助.

同行评议者

陈鑫, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 高道键, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 神经内分泌瘤; 结肠; 诊断

核心提要: 结肠神经内分泌瘤发病率低, 结肠神经内分泌瘤临床表现、影像学 and 实验室检查缺乏特异性, 初诊时被误诊为结肠癌, 医生缺乏对该病的认识. 本例患者影像学 and 实验室也与结肠癌相似, 无特异性. 值得注意的是本例患者两次行结肠镜检查均未能取到病理, 此时可以考虑再次行B超或CT引导穿刺活检, 避免误诊.

韩露, 崔凯, 欧洋, 李胜. 结肠神经内分泌瘤G2—例个案报道并文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1218-1222
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1218.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1218>

0 引言

神经内分泌瘤是一类起源于神经内分泌细胞, 发病率低且具有分子和生物学行为异质性的肿瘤. 神经内分泌细胞遍布全身, 其主要分布于胃肠道、胰腺、肺、甲状腺、肾上腺以及其他许多器官. 在美国, 结肠神经内分泌瘤约占全部神经内分泌瘤的7.5%(除去最常见的阑尾和盲肠NET约占29.8%)^[1,2], 欧洲约占4%-7%^[3-5], 亚洲约占8%^[6]. 1973年到2004年间, 美国SEER数据库记录的结肠神经内分泌瘤发病率从约0.02/100000增加到约0.2/100000^[7], 右半结肠较左半结肠更为多见^[8]. 目前, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将神经内分泌肿瘤分为神经内分泌瘤和神经内分泌癌两大类, 分类的主要依据肿瘤组织分化程度和细胞增殖活性(有丝分裂计数和Ki-67指数)^[9]. 本文介绍了一例结肠神经内分泌瘤G2的诊治经过, 现报道如下.

1 病例报告

患者, 女, 52岁. 因反复腹痛伴贫血5 mo, 右腹肿块1 wk入院. 查体示贫血貌, 右肋弓下触及一肿块, 呈分叶状, 大者约5 cm×6 cm, 轻压痛, 活动. 实验室检查血常规提示血红蛋白50-60 g/L, 糖类抗原72-4(85.13 U/mL)和癌胚抗原(38.84 ng/mL)显著增高, CA19-9正常. 患者入院后两次结肠镜检查均未取到肿瘤组织. 初诊时综合分析患者的年龄, 临床表现, 肿瘤标志物(CEA、CA72-4), 肿瘤细胞学及影

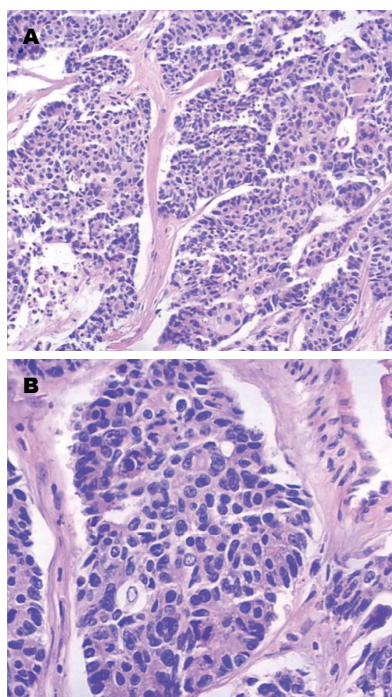


图1 HE染色. A: ×100; B: ×200. HE染色中可见肿瘤细胞排列呈团块状, 周围细胞排列成栅栏状, 瘤细胞伴一定程度的异形性, 核多形, 染色质增多, 核仁清楚并见核分裂象.

像学表现误诊为晚期结肠癌. 患者已有多发淋巴结转移, 遂对其进行了新辅助化疗. 第4周期FOLFOX方案化疗前患者出现右半结肠不完全性肠梗阻, 行右伴结肠切除术切除梗阻部位和肿瘤. 术后病理H-E染色, 镜下见肿瘤细胞排列呈团块状, 周围细胞排列成栅栏状, 瘤细胞伴一定程度的异形性, 核多形, 染色质增多, 核仁清楚并见核分裂象(图1). 免疫组织化学见CK8/18、CK20、CgA、Ki-67、Syn染色阳性, 核分裂象计数2-20个/10HPF, Ki-67指数3%-20%(图2). 病理确诊为结肠神经内分泌瘤G2.

术后给予患者2 wk期奥铂+VP方案化疗, 病情仍未控制, 后改用CPT-11+PPD方案, 第4周期加用长效奥曲肽增强疗效(因服药后腹泻严重遂停用长效奥曲肽). 4周期CPT-11+PPD方案化疗后患者骨髓抑制严重, 无法继续化疗, 给予腹部病灶适形放射治疗减轻腹痛. 多程放疗治疗后, 病情仍持续进展. 患者最终死亡, 总生存期为17 mo.

2 讨论

神经内分泌肿瘤最常见于肺和胃肠胰系统的器官^[10], 胃肠胰系统神经内分泌瘤是起源于人体弥散神经内分泌系统和胰岛细胞的具有异

■ 研究前沿

结肠神经内分泌肿瘤发病率低, 临床诊断缺乏特异性, 结肠神经内分泌肿瘤确诊依据是组织病理; 对于结肠神经内分泌肿瘤治疗目前采用手术联合化疗, 根治性手术的价值目前尚无共识.

■ 相关报道

目前对于结肠神经内分泌肿瘤确诊依据是组织病理, 结肠神经内分泌肿瘤治疗, 尤其是根治性手术的治疗因无多中心的大样本研究, 因此尚无共识.

创新点

本文报道病例提示结肠神经内分泌肿瘤, 实验室检查示血常规提示血红蛋白50-60 g/L, 糖类抗原72-4(85.13 U/mL)和癌胚抗原(38.84 ng/mL)显著增高, CA19-9正常. 两次结肠镜检查均未取到肿瘤组织. 初诊时综合分析患者的年龄, 临床表现, 肿瘤标志物(CEA、CA72-4), 肿瘤细胞学及影像学表现误诊为晚期结肠癌. 病理H-E染色, 镜下见肿瘤细胞排列呈团块状, 周围细胞排列成栅栏状, 瘤细胞伴一定程度的异形性, 核多形, 染色质增多, 核仁清楚并见核分裂象. 免疫组织化学见CK8/18、CK20、CgA、Ki-67、Syn染色阳性, 核分裂象计数2-20个/10HPF, Ki-67指数3%-20%. 病理确诊为结肠神经内分泌瘤G2.

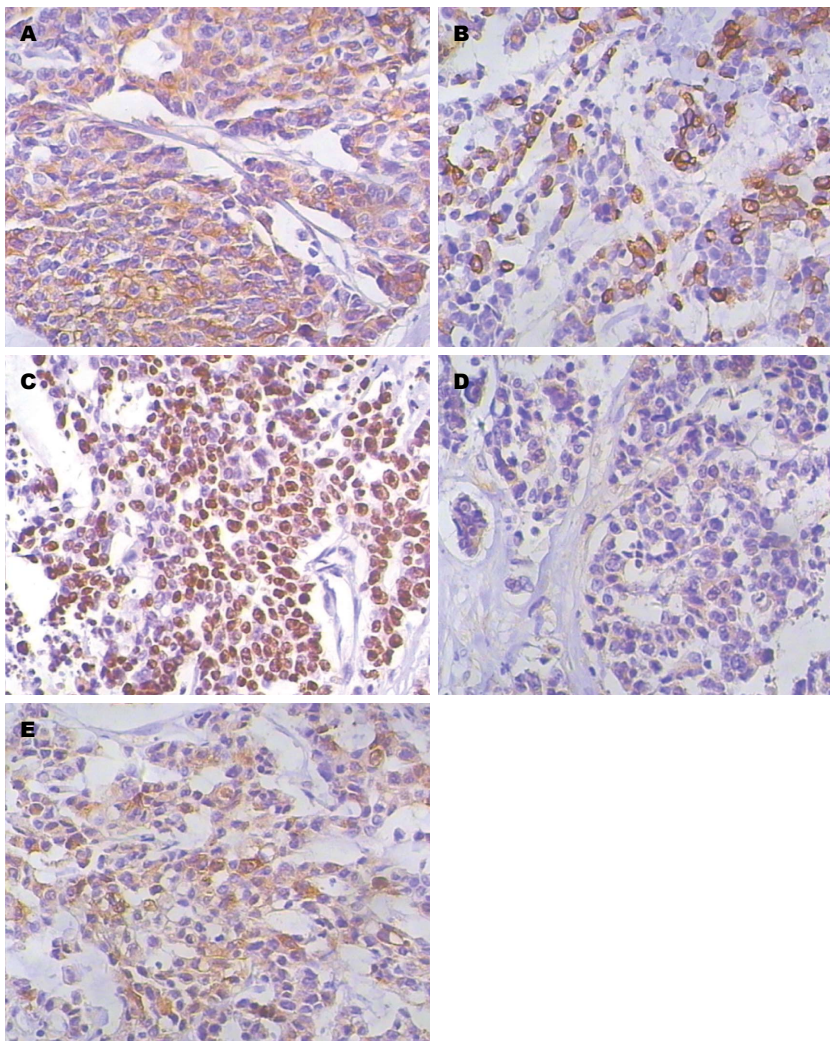


图 2 免疫组织化学染色(x200). A: CK8/18阳性; B: CK20阳性; C: CgA阳性; D: Ki-67指数3%-20%; E: Syn阳性.

质性的一组肿瘤^[11]. 既往认为胃肠胰神经内分泌肿瘤发病率低, 但随着肿瘤筛检诊断技术的进步、对于该肿瘤重视程度的提高以及疾病自身发病率的增加, 近20-30年间, GEP-NET的发病率呈明显上升趋势^[1,12]. 澳大利亚GEP-NET的发病率从1980-1989年的1.70/10万上升至2000-2006年的3.30/10万^[13]. 瑞士、瑞典和挪威是欧洲地区GEP-NET发病率较高的国家, 其年发病率为(2.5-5.0)/10万^[14-16]. 日本2005年胰腺NET的年发病率为1.01/10万, 胃肠道NET的年发病率为2.10/10万^[6]. 结肠NEN占有所有神经内分泌肿瘤的7.8%^[17].

2010年的WHO分类根据肿瘤增殖分数(核分裂象计数或Ki67指数)将神经内分泌肿瘤分为5类: 神经内分泌瘤G1(类癌 分裂象Mitotic count<2个/10HPF, Ki67 index≤2%)、神经内分泌瘤G2(非典型类癌 Mitotic count 2-20个/10HPF,

Ki67 index 3%-20%)、神经内分泌瘤G3(神经内分泌癌 小细胞/大细胞型 Mitotic count>20个/10HPF, Ki67 index>20%)、混合性腺-神经内分泌癌(两种组分各占30%以上)、增生和瘤前病变^[18]. 本例患者属于神经内分泌肿瘤G2(不典型类癌).

GEP-NET发病率低且缺乏特异性临床表现, 早期诊断较为困难. 其确诊依据是组织病理. 目前对病理学家来说高分化神经内分泌瘤(G1和G2)的诊断并不困难^[19]. 神经内分泌瘤细胞兼有上皮细胞分化及内分泌细胞分化的特征, 因此用上皮性标志物如keratin、EMA、CEA等可呈阳性反应, 同时用内分泌细胞的共同标志物如NSE、CGA、Syn等均可呈现阳性. NSE最敏感, 但特异性不强, 而Syn特异性强但不敏感. 因此一般多采用几种抗体同时标记, 以利神经内分泌肿瘤的诊断^[20].

根据欧洲神经内分泌肿瘤学会共识指南, 直径<2 cm的结肠神经内分泌瘤可在内镜下直接切除, 对于内镜下不能完全切除或G3型神经内分泌瘤建议行手术切除. 直径>2 cm的结肠神经内分泌瘤建议行局部结肠切除加引流区域淋巴结清扫^[17].

神经内分泌肿瘤的药物化疗包括全身化疗和生物治疗. 全身化疗主要用于转移性NETs(G2)以及任何部位的G3患者, 对G1或G2期患者并不适用^[21]. 晚期非功能性G1/G2 NEN患者推荐SSA+依维莫司治疗; 进展期患者推荐5-氟尿嘧啶为主的化疗方案(如5-Fu+阿霉素+链脲霉素); 神经内分泌瘤患者则推荐铂类化疗药物^[17].

生长抑素类似物已广泛应用于激素综合征的疾病控制. 2009年, 德国研究小组报告了PROMID多中心的研究结果, 前瞻性地比较了奥曲肽长效制剂对比安慰剂治疗初治中肠NET患者的临床疗效. 结果显示, 接受长效奥曲肽制剂治疗的患者的疾病进展时间(TTP)得到显著改善(危险度为0.34, 95%CI: 0.2-0.59; $P<0.001$), 两组患者的中位TTP分别为14.3 mo和6.0 mo, 但两组总体生存期无显著性差异^[22]. Shen等^[23]对1999/1-2009/12间SEER-Medicare数据库中65岁以上的神经内分泌瘤患者进行统计分析. 该研究将患者分成确诊12 mo内接受长效奥曲肽治疗和同期未接受长效奥曲肽治疗两组. 多因素回归分析显示长效奥曲肽能显著提高有远处转移的(HR = 0.68, $P<0.001$)伴(HR = 0.65, $P = 0.003$)或不伴(HR = 0.55, $P = 0.002$)类癌综合征患者的生存期, 而对肿瘤局限或局部浸润的患者使用长效奥曲肽并无生存获益.

此外, 对于浸润性或不能手术的G1/G2 NEN, 若其他治疗手段无效, 同时奥曲肽扫描阳性(存在生长抑素受体), 可以考虑给予肽受体放射性同位素(peptide receptor targeted radiotherapy, PRRT)治疗^[17].

结肠神经内分泌瘤的5年生存率在胃肠道NEN中最低, 约40%-70%, 主要取决于肿瘤的大小、分化程度和临床分期^[1,2,24]. 2004年SEER中的数据示肿瘤局限、局部浸润及远处转移的患者的生存期分别为261、36和5 mo^[1]. 转移性或晚期中肠NET无法治愈, 最佳的治疗方案是采用多学科诊疗模式^[24].

本例患者初诊时被误诊为结肠癌. 分析其原因首先是结肠神经内分泌瘤临床表现、影像学 and 实验室检查缺乏特异性. 本例患者因反复腹痛伴贫血5 mo, 右腹肿块1 wk入院, 影像学 and 实验室也与结肠癌相似, 无特异性. 值得注意的是本例患者两次行结肠镜检查均未能取到病理, 此时可以考虑再次行B超或CT引导穿刺活检, 避免误诊. 其次结肠神经内分泌瘤发病率低, 临床上极少遇到, 医生缺乏对该病的认识. 目前结肠神经内分泌瘤的治疗仍以手术切除为主. 本例患者术前化疗期间出现了不完全性肠梗阻. 因此, 对于晚期结肠神经内分泌瘤患者来说, 若姑息性手术可以施行, 应尽快考虑手术治疗, 以免延误病情, 导致并发症的出现.

应用要点

结肠神经内分泌肿瘤临床实践中应注意与结肠癌鉴别, 临床表现、辅助检查及影像学表现特点具有一定价值, 治疗前应尽可能获取组织病理检查确诊.

3 参考文献

- 1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 2 Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959 [PMID: 12569593 DOI: 10.1002/cncr.11105]
- 3 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918 [PMID: 20702725 DOI: 10.1677/ERC-10-0152]
- 4 Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J, Benavent-Viñuelas M, Monleon A, Salazar R. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794-1803 [PMID: 20139156 DOI: 10.1093/annonc/mdq022]
- 5 Ploekinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B, Lohmann R. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 349-363 [PMID: 19776553 DOI: 10.1159/000242109]
- 6 Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto

同行评价

本文报道了1例误诊为晚期结肠癌的神经内分泌癌的病例, 并复习了相关文献, 具有一定的意义。

I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 234-243 [PMID: 20058030 DOI: 10.1007/s00535-009-0194-8]

7 Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimir F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97 [PMID: 22261972 DOI: 10.1159/000335594]

8 Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1-18 vii [PMID: 21349409 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.005]

9 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th edn. Lyon: IARC, 2010

10 Ilett EE, Langer SW, Olsen IH, Federspiel B, Kjær A, Knigge U. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)* 2015; 5: 119-176 [PMID: 26854147 DOI: 10.3390/diagnostics5020119]

11 Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5377-5384 [PMID: 18803349 DOI: 10.3748/WJG.14.5377]

12 Hallet J, Law CH, Karanicolas PJ, Saskin R, Liu N, Singh S. Rural-urban disparities in incidence and outcomes of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of 6271 cases. *Cancer* 2015; 121: 2214-2221 [PMID: 25823667 DOI: 10.1002/cncr.29338]

13 Luke C, Price T, Townsend A, Karapetis C, Kotasek D, Singhal N, Tracey E, Roder D. Epidemiology of neuroendocrine cancers in an Australian population. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 931-938 [PMID: 20419344 DOI: 10.1007/s10552-010-9519-4]

14 Oberg K. Neuroendocrine tumors (NETs): historical overview and epidemiology. *Tumori* 2010; 96: 797-801 [PMID: 21302634]

15 Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655-2664 [PMID: 18853416 DOI: 10.1002/cncr.23883]

16 Kunz PL, Fisher GA. Advances in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Exp Gastroenterol* 2010; 3: 79-86 [PMID: 21694850]

17 Starzyńska T, Deptała A, Królicki L, Kunikowska J, Londzin-Olesik M, Nasierowska-Guttmejer A, Ruchala M, Strzelczyk J, Szawlowski A, Zgliczyński W, Kos-Kudła B. Colorectal neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol* 2013; 64: 494-504 [PMID: 24431120 DOI: 10.5603/EP.2013.0032]

18 Komatsubara T, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, Morimoto M, Ito H, Lefor AK, Sata N, Fukushima N. Endocrine cell carcinomas of the colon and rectum: a clinicopathological evaluation. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 1-6 [PMID: 26699873 DOI: 10.1007/s12328-015-0623-6]

19 Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruzsniwski P. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. *Oncologist* 2016; 21: 1191-1199 [PMID: 27401895 DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0476]

20 Ishida T, Yokoyama H, Sugio K, Kaneko S, Sugimachi K, Hara N, Ohta M. Carcinoid tumor of the lung: clinicopathological and immunohistochemical studies. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 180-187 [PMID: 1374725]

21 van Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382-393 [PMID: 19488074 DOI: 10.1038/nrendo.2009.105]

22 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-4663 [PMID: 19704057 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8510]

23 Shen C, Shih YC, Xu Y, Yao JC. Octreotide long-acting repeatable among elderly patients with neuroendocrine tumors: a survival analysis of SEER-Medicare data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1656-1665 [PMID: 26315553 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0336]

24 Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, Nutting C, Bushnell DL, Caplin ME, Yao JC. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39: 753-766 [PMID: 20664473 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb2a5]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min) ÷ E%(仪器效率) ÷ 60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T_{1/2}, Vmax不能Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 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、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希腊文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数±标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^a P < 0.05$, $^b P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^c P < 0.05$, $^d P < 0.01$; 第三套为 $^e P < 0.05$, $^f P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 \leq 100, 百分数到个位; 101 \leq 分母 \leq 1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象。应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角号码; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同角的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.wjgnet.com>

baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

- 2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasym.org/>
- 2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.eccocongress.org/>
- 2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>
- 2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.hepatology.ca/>
- 2017-03-22/25
2017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.sages2017.org/>
- 2017-04-01/05
2017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.asia/>
- 2017-04-19/23
第52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/>
- 2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.estro.org/>
- 2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>
- 2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病,肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>
- 2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>
- 2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://am.asco.org/>
- 2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>
- 2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.fascrs.org/>
- 2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: <http://eaes.eu/>
- 2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>
- 2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.oeso.org/>
- 2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.espen.org/>
- 2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>
- 2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>
- 2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aasld.org/>
- 2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

常丽丽 主任医师
石家庄市第一医院消化内科

党双锁 教授
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

樊晓明 教授
复旦大学附属金山医院消化内科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

房学东 主任医师
吉林大学中日联谊医院普通外科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

顾岩 教授
上海第九人民医院普外科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院住院部

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

何清 主任医师
第三人民医院肝病II科

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院消化内科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院药剂科

林征 教授
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院放射科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗素霞 主任医师
河南省肿瘤医院消化内科二病区

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

马燕兰 主任护师
解放军总医院护理部

毛华 教授
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦冬梅 副教授
石河子大学药学院

志谢

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

曲兴龙 副主任医师
复旦大学附属肿瘤医院闵行分院肿瘤外科

田华 副教授
上海交通大学医学院附属仁济医院

田艳涛 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院胰胃外科

涂相林 主任医师
南昌市第九医院(南昌大学附属感染病医院)

王红 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

王晓春 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

尉继伟 教授
大同大学附属医院胸外科

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科胃肠外科

秧茂盛 教授
吉首大学医学院临床医学

姚登福 教授
南通大学附属医院临床医学

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张彩云 副教授
兰州大学第一医院

张德奎 主任医师
兰州大学第二医院消化内科

张炜 副教授
江苏大学附属医院消化科

张志宏 副主任医师
成都市人民医院消化内科

周新民 教授
第四军医大学第一附属医院消化内科

朱颖 副主任护师
开滦总医院



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

