

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 10 月 8 日 第 25 卷 第 28 期 (Volume 25 Number 28)



28 / 2017

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131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30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19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14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3位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

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

主编

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

编委

消化内科学

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

陈源副教授

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

黄颖秋教授

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

罗素霞主任医师

马超副教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
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
庾必光教授
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
邵敏副教授
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
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫柯教授
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
英卫东教授
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
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
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汎教授
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
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副教授
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师

孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
修立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长淼教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
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
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
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
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任技师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学
陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
马赟副教授
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
祝晨蓀教授

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
陈锦圭主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员

胡国清教授
华东教授
王海清教授
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
刘国彦教授
刘小鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静姝研究员
张倜主任医师
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
周建英教授

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
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
杨微副教授

消化内镜及介入治疗学
陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道健副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民副主任医师
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
邱阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄健亮主任检验师
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
林香春主任医师
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
阴赫宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达玲副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

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

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

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

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

陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
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
俞静娟副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师



述评

2495 靶向肝星状细胞的肝纤维化治疗研究进展

靳雪源, 赵平

2503 肝脏疾病与甲状腺功能状态

陈芳, 涂相林

2510 腹腔镜肝切除术中出血的控制策略

仝德峰, 刘江文

2518 胰腺星状细胞微环境与慢性胰腺炎

向晓辉, 夏时海

2528 新形势下病毒性胃肠炎的再认识

刘岚铮, 王春荣

基础研究

2540 慢性乙型肝炎患者肝组织Notch-1受体表达与肝纤维化相关性

王变, 沈美龙, 李阳, 杨秀珍, 肖丽

2544 熊去氧胆酸减弱日本血吸虫诱导的肝纤维化

王学国, 黎东明, 赵红岩, 林师佈, 黄小龙, 杨青壮, 李旺, 杨彦

2551 基于NMR代谢组学方法研究应激性高血压大鼠尿液中的差异性代谢组份

· , , , · , , , , ·

临床研究

2559 IgG4相关肝胆胰腺疾病的临床特点

艾红萍, 李建生, 李东颖, 何倩倩, 王素敏

临床实践

2568 胃镜下肉眼观察胃黏膜形态直接判断幽门螺杆菌感染的临床价值

汪剑波, 付丽霞, 刘俊伟, 叶斌

2575 特定穴位按摩对中晚期肺癌化疗患者胃肠道功能的改善作用

陶军芝

2579 罗店地区医务人员腺瘤性息肉筛查结果及相关危险因素知晓率评估

罗酩, 吴永梅, 李文娟, 沈伟忠

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

消 息

- 2502 《世界华人消化杂志》栏目设置
2509 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2517 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2539 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2550 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2558 《世界华人消化杂志》正文要求
2567 《世界华人消化杂志》修回稿须知
2574 《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, 刘江文, 教授, 主任医师, 博士, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北三路45号, 石河子市人民医院肝胆外科。主要从事肝胆胰与胃肠肿瘤、结石等重大疑难疾病的诊治, 在腹腔镜手术治疗方面有较深的造诣。现任国际肝胆胰协会中国分会委员、中国医师协会微创外科医师专业委员会委员、内镜医师分会腹腔镜专业委员会委员、兵团外科医师委员会副秘书长。近5年主持并荣获新疆生产建设兵团科技进步奖叁等奖两项、石河子市科技进步奖贰等奖四项, 在国家级专业核心期刊发表学术论文20余篇。

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 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 2017-10-08

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](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: wjgnet@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(<https://www.baishideng.com>), 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 28 October 8, 2017

EDITORIAL

2495 Hepatic stellate cell-targeted therapy for hepatic fibrosis

Jin XY, Zhao P

2503 Liver diseases and thyroid functional status

Chen F, Tu XL

2510 Strategies for controlling hemorrhage in laparoscopic hepatectomy

Tong DF, Liu JW

2518 Microenvironment of pancreatic stellate cells in chronic pancreatitis

Xiang XH, Xia SH

2528 Recognition of viral gastroenteritis under the new situation

Liu LZ, Wang CR

BASIC RESEARCH

2540 Correlation of Notch1 receptor expression in liver tissue with degree of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B

*Wang B, Shen ML, Li Y, Yang XZ, Xiao L*2544 Ursodeoxycholic acid alleviates *Schistosoma japonicum* induced liver fibrosis in mice*Wang XG, Li DM, Zhao HY, Lin SB, Huang XL, Yang QZ, Li W, Yang Y*

2551 Nuclear magnetic resonance-based metabolomic identification of differential urinary metabolites in rats with stress induced hypertension

Halidan Abudu, Wu GX, Zhong L, Kasimujiang Aximujiang, Zhang JP, Li J, Chu LP, Kurexi Yunusi

CLINICAL RESEARCH

- 2559 Clinical characteristics of patients with IgG4-related hepatobiliary and pancreatic diseases

Ai HP, Li JS, Li DY, He QQ, Wang SM

CLINICAL PRACTICE

- 2568 Feasibility of gastroscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection based on gastric mucosal appearances

Wang JB, Fu LX, Liu JW, Ye B

- 2575 Acupoint massage reduces gastrointestinal side effects associated with chemotherapy in patients with advanced lung cancer

Tao JZ

- 2579 Adenomatous polyps in medical personnel in Luodian area: Prevalence, risk factors, and awareness

Luo M, Wu YM, Li WJ, Shen WZ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 28 October 8, 2017

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*, Jiang-Wen Liu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Shihezi City, 45 Beisan Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, 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: *Ran-Ran Du*
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 October 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: wjcd@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 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

靶向肝星状细胞的肝纤维化治疗研究进展

靳雪源, 赵平

靳雪源, 赵平, 解放军第三〇二医院国际肝病诊疗中心
北京市 100039

靳雪源, 主任医师, 主要从事肝病的临床与实验研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 30972626.

作者贡献分布: 本文由靳雪源初步完成; 赵平审校.

通讯作者: 赵平, 主任医师, 100039, 北京市丰台区西四环中路100号, 解放军第三〇二医院国际肝病诊疗中心.
zhaop9262@sina.com
电话: 010-669334322

收稿日期: 2017-06-28

修回日期: 2017-07-31

接受日期: 2017-08-14

在线出版日期: 2017-10-08

Hepatic stellate cell-targeted therapy for hepatic fibrosis

Xue-Yuan Jin, Ping Zhao

Xue-Yuan Jin, Ping Zhao, International Center for Liver Disease Treatment, the 302nd Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30972626.

Correspondence to: Ping Zhao, Chief Physician, International Center for Liver Disease Treatment, the 302nd Hospital of Chinese PLA, 100 Xisihuan Zhong Road, Fengtai District, Beijing 100039, China. zhaop9262@sina.com

Received: 2017-06-28

Revised: 2017-07-31

Accepted: 2017-08-14

Published online: 2017-10-08

Abstract

Hepatic fibrosis is the ultimate pathological

feature of all forms of chronic hepatic damage. There is currently no clinical cure for advanced liver fibrosis. Activation and proliferation of hepatic stellate cells (HSCs) is a key step in the development of liver fibrosis, and therefore, HSCs are target cells for hepatic fibrosis treatment. Targeted delivery of drugs to activated HSCs would increase the drug concentration in the liver at the sites of active fibrogenesis and avoid undesirable systemic effects. Mannose 6-phosphate modified human serum albumin, vitamin A, and hyaluronic acid are three kinds of the most investigated carriers that deliver drugs to the activated HSCs specifically. Conjugation of these carriers with molecules with anti-fibrosis activity such as angiotensin receptor blockers, activin-like kinase 5 inhibitors, Rho-kinase inhibitors, small interfering RNAs, hepatocyte growth factor gene, or nitrogen monoxide can lead to specific distribution and effects in HSCs. This review will focus on these preclinical developments of HSCs-targeted drug conjugates for the treatment of liver fibrosis.

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

Key Words: Hepatic fibrosis; Hepatic stellate cells; Targeted delivery; Conjugate

Jin XY, Zhao P. Hepatic stellate cell-targeted therapy for hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2495-2502 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2495.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2495>

摘要

肝纤维化是各种形式慢性肝损伤进展的共

背景资料

肝纤维化是各种形式慢性肝损伤进展的共同病理特征. 尽管在最近十年对肝纤维化的发病机制及干预措施进行了大量卓有成效的研究, 但是目前临床尚缺乏安全有效的肝纤维化治疗药物. 对已有研究结果进行总结, 有利于肝纤维化治疗药物的开发和转化.

同行评议者

刘旭东, 博士, 教授, 广西中医学院附属瑞康医院肝病科; 吕小平, 硕士, 教授, 广西医科大学第一附属医院消化内科; 张晓岚, 主任医师, 河北医科大学第二附属医院消化内科

■ 研发前沿

目前, 肝纤维化治疗领域研究的热点以及亟待解决的问题主要有: (1) 现有治疗药物往往具有系统不良反应, 影响了其疗效的发挥; (2) 现有靶向肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的肝纤维化治疗药物的成药性和实用性有待提高。

同病理特征。目前临床尚无有效的肝纤维化治疗药物。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化和增生是肝纤维化进展的关键步骤, 是肝纤维化治疗的靶细胞。将药物选择性递送于HSCs, 能够有效降低其系统不良反应。甘露糖6-磷酸酯-人血清白蛋白偶合物、维生素A及透明质酸是最常用的靶向载体。将具有抗肝纤维化活性的血管紧张素1受体阻断剂、活化素样激酶5抑制剂、小干扰RNA、肝细胞生长因子基因、一氧化氮等与靶向载体偶联, 能够特异性分布于HSCs, 发挥抗肝纤维化作用。

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

关键词: 肝纤维化; 肝星状细胞; 靶向给药; 偶合物

核心提要: 本文全面系统地总结了将药物选择性递送于肝星状细胞, 以提高肝纤维化治疗的疗效, 同时降低其系统不良反应的最新研究进展, 为开发肝纤维化治疗药物和治疗技术, 及其在临床的转化应用具有一定的指导作用。

靳雪源, 赵平. 靶向肝星状细胞的肝纤维化治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(28): 2495-2502 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2495.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2495>

0 引言

肝纤维化是各种慢性肝病进展至肝硬化的必经阶段, 迄今为止临床上尚缺乏有效逆转或阻止其进展的治疗药物。肝脏受到病毒或炎症介质等致病因素的持续作用引起反复的肝损伤, 造成以胶原为主的细胞外基质各成分的合成增多, 降解减少, 沉积在肝内导致肝纤维化; 随着肝损伤进一步的发展及胶原组织增生的加剧, 凋亡及坏死的肝细胞数量增多, 肝脏结构发生变化, 导致肝细胞再生, 假小叶形成, 最终形成肝硬化; 肝硬化形成后, 出现肝内代谢及免疫等多种功能失常, 常伴随出现门静脉高压及肝腹水等并发症, 并可能会引起肝癌的发生。因此, 肝纤维化成为慢性肝病治疗面临的挑战^[1,2]。

随着对肝纤维化发生的细胞和分子机制研究的深入, 人们发现了多种具有不同作用机制的抗肝纤维化药物。如肾素-血管紧张素受体拮抗剂能够阻断血管紧张素1型(AT1)受体, 降低活化肝星状细胞(hepatic stellate cells,

HSCs)的沉积, 抑制炎症和纤维化的发展; 活化素样激酶5(activin-like kinase 5, ALK5)抑制剂能够通过阻断转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)通路发挥抗肝纤维化作用; 小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)能够抑制与肝纤维化相关的细胞因子的基因表达, 抑制HSCs的活化与增殖, 增加细胞外基质的降解; 一氧化氮能够抑制白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18等多种细胞因子的释放, 抑制肝内炎症的形成与发展, 而且能够降低肝内压, 抑制星形细胞的活性, 改善或逆转肝纤维化。但是, 由于这些药物对正常组织的不良反应, 限制了其临床应用。

肝纤维化是一个由多种细胞因子和分子途径参与的复杂病理变化。肝纤维化发生过程中, 多种促炎、促纤维化因子以自分泌和旁分泌的形式作用于HSCs, 使其发生活化和表型转化, 具备增殖、纤维形成、收缩反应和趋化性等特性。活化的HSCs分泌成纤维化因子, 刺激门脉纤维细胞、成纤维细胞及骨髓衍生的肌成纤维细胞产生胶原蛋白、促进纤维化, 在肝纤维化的发生、发展及转归过程中发挥关键作用。HSC活化增殖、凋亡、衰老以及静息恢复等过程中涉及的关键分子和信号通路均可作为肝纤维化治疗的潜在靶点^[3,4]。因此, HSCs的活化和增生是肝纤维化进展的关键步骤, 是肝纤维化治疗的靶细胞^[5]。

将药物选择性递送于HSCs, 能够有效降低其系统不良反应。HSC是维生素A(vitamin A, VA)的储存细胞, VA能够通过HSC表面的视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)介导的特异性途径进入HSC。活化的HSCs表面高表达甘露糖-6-磷酸酯受体, 该受体对甘露糖-6-磷酸酯修饰的人血清白蛋白(M6P-HSA)具有高亲和力和高度选择性。CD44在肝纤维化时的表达显著升高, 在肝损伤时活化HSC迁移中发挥重要作用; 透明质酸(hyaluronic acid, HA)可与CD44特异性结合并内化。因此, 甘露糖6-磷酸酯-人血清白蛋白偶合物、VA及透明质酸等成为最常用的HSCs的靶向载体。具有抗肝纤维化活性的血管紧张素1受体阻断剂、ALK5抑制剂、siRNA、肝细胞生长因子基因、一氧化氮等与这些靶向载体偶联后, 能够特异性分布于HSCs, 在发挥抗肝纤维化作用, 避免或降低其全身不良反应。

1 以M6P-HSA为载体的靶向肝纤维化治疗药物

在肝纤维化进程中, 活化的HSCs表面高表达甘露糖-6-磷酸酯受体, 该受体对M6P-HSA具有高亲和力和高度选择性. M6P-HSA作为HSC的载体, 可以将抗肝纤维化药物如己酮可可碱、甘草次酸等选择性地投放于HSCs, 提高抗肝纤维化作用的选择性^[6-9].

1.1 M6P-HSA-AT1受体拮抗剂靶向偶合物 肾素-血管紧张素受体在纤维化肝脏中呈现过表达, 血管紧张素II通过AR1受体在激活的HSCs中诱导炎症和成纤维化反应; 阻断AT1受体、降低活化HSCs的沉积, 能够抑制炎症和纤维化. 因此, 肾素-血管紧张素受体拮抗剂在动物模型及临床试验中显示出一定的肝纤维化治疗作用^[10].

为了降低AT1受体拮抗剂对心血管系统的作用, Moreno等^[11]将AT1受体拮抗剂氯沙坦, 以铂为连接子通过配位键分别与氯沙坦和M6P-HSA偶联, 形成平均每分子M6P-HSA连接7分子氯沙坦的氯沙坦-M6P-HSA偶合物. 用胆管结扎或CCl₄所致大鼠晚期肝纤维化模型评价其抗肝纤维化作用. 模型大鼠分别给予盐水、氯沙坦-M6P-HSA偶合物(相当于125 μg losartan/kg)、载体M6P-HSA及氯沙坦[5 mg/(kg·d)], 1次/d, 连续给药3 d.

组织分布实验结果表明, 肺、脾、心肌肾组织中均检测不到氯沙坦-M6P-HSA, 只有非实质肝细胞中能够检测到氯沙坦-M6P-HSA. 氯沙坦-M6P-HSA组动物肝脏中氯沙坦的含量高达末次给药剂量的81%, 而氯沙坦组肝脏中药物量只有末次给药剂量的15%. 溶剂组和M6P-HSA组胆管结扎模型大鼠呈现严重的间隔纤维化, 肝脏胶原含量显著升高; 氯沙坦-M6P-HSA组动物纤维化及胶原沉积显著降低, 而氯沙坦组动物没有显著改变. 模型组动物前胶原α2(I)基因表达上调10倍, M6P-HSA给药后, 能使前胶原α2(I)基因表达降低60%, 而氯沙坦没有显著影响. 这些数据表明, M6P-HSA能够减轻晚期肝纤维化的进展. 在CCl₄所致大鼠肝纤维化模型中, M6P-HSA显示出类似的抗肝纤维化作用; 而且M6P-HSA对心脏和肾脏没有不良反应.

1.2 M6P-HSA-ALK5抑制剂靶向偶合物 TGF-β是肝纤维化过程中主要的前纤维化细胞因子; 肝纤维化时, HSC主要由TGF-β激活, 而ALK5

是TGF-β发挥作用的关键受体^[12]. ALK5-抑制剂能够通过阻断TGF-β通路发挥抗肝纤维化作用. 但是, TGF-β的传导在与细胞分化相关的肿瘤抑制、免疫调节及很多生理功能方面也具有重要作用. 为了避免ALK5-抑制剂所致的不良反应, van Beuge等^[13]通过类似的策略, 将ALK5-抑制剂LY-364947与M6P-HSA偶联, 制备了HSC靶向的LY-364947-M6P-HSA偶合物, 每分子M6P-HSA连接10分子的LY-364947. 体内分布实验结果表明, CCl₄所致急性肝损伤小鼠模型给予靶向偶合物后, 只有HSC细胞中检出偶合物, 而Kupffer细胞、内皮细胞及肝实质细胞均未检出偶合物; 除脾脏检出少量药物, 心脏、肾脏及肺均无偶合物分布. 高剂量[相当于1.3 mg/(kg·d)的LY-364947]和低剂量[相当于0.65 mg/(kg·d)的LY-364947]的LY-364947-M6P-HSA偶合物显著降低I型胶原的表达, 而LY-364947作用较弱; 高剂量的LY-364947-M6P-HSA偶合物能够显著降低III型胶原和纤维连接蛋白的沉积, 而LY-364947无效. 进一步评价结果表明, 低剂量LY-364947-M6P-HSA偶合物即对结缔组织生长因子具有强抑制作用, 而低剂量LY-364947未显示抑制作用.

1.3 M6P-HSA-Rho-激酶抑制剂靶向偶合物 Rho-激酶对HSC的活化也具有调节作用; Rho-激酶抑制剂对肝纤维化具有抑制作用^[14]. 将Rho-激酶抑制剂Y27632与M6P-HSA偶联, 制备了HSC靶向的Y27632-M6P-HSA偶合物, 每分子M6P-HSA连接7分子的Y27632^[15]. 体内分布实验结果表明, CCl₄所致急性肝损伤小鼠模型给予靶向偶合物后, 只有纤维化的肝脏中检出偶合物, 除脾脏检出少量药物, 心脏、肾脏及肺均无偶合物分布. 等摩尔剂量给药, 靶向偶合物组肝脏中药物含量高达游离药物组的10倍, 而且持续达48 h. 偶合物能够显著抑制HSC的活化, 而对HSC的数量没有影响; 游离药物对HSC的活化没有影响.

2 以VA为载体的靶向肝纤维化治疗药物

HSC是VA的储存细胞, VA是HSC的天然配基. 因此, VA能够通过HSC表面的RBP介导的特异性途径进入HSC, 成为研究最多的HSC靶向配基^[16,17].

2.1 VA靶向的siRNA siRNA是长度为20-25个核苷酸的双股RNA, 能够高效、特异地破坏

■创新盘点

本文重点阐述了利用HSCs特异性的载体, 将具有抗肝纤维化活性的药物分子选择性递送于HSCs, 发挥抗肝纤维化作用的最新研究进展.

■应用要点

利用HSCs特异性的载体, 将抗肝纤维化药物选择性递送于HSCs, 能够在提高抗肝纤维化治疗作用的同时, 降低其系统不良反应的最新研究进展, 显示了较好的应用前景. 今后的研究重点是进一步提高靶向偶合物的成药性和实用性.

mRNA的完整性, 抑制疾病相关基因的表达, 在基因治疗领域显示出广阔应用前景. 利用siRNA抑制与肝纤维化相关的细胞因子的基因表达, 抑制HSCs的活化与增殖, 增加细胞外基质的降解, 可成为肝纤维化治疗的有效手段^[18]; 微小RNA(microRNA, miRNA)通过调节促增殖蛋白的表达及促纤维化形成信号通路来调控HSC增殖和纤维化形成, 也是肝纤维化治疗研究的重要方向^[19]. 但是, 酶解失活、脱靶效应和激发免疫反应, 是siRNA和miRNA应用中有待克服的瓶颈. 应用脂质体给药系统能够有效避免siRNA和miRNA的酶解, 将siRNA或miRNA的脂质体表面以特异性配基修饰, 可以进一步提高给药的靶向性, 克服脱靶效应和降低免疫反应.

热休克蛋白47(heat shock protein 47, HSP47)是胶原特异性的分子伴侣, 能够促进胶原的分泌^[20]. siRNAgp46是针对编码大鼠gp46(HSP47的一种同源蛋白)mRNA的siRNA, 能够抑制gp46的表达和胶原蛋白的分泌^[21].

将VA与脂质体悬浮液混合, 制备VA偶联的脂质体, 然后加入siRNAgp46, 制备VA修饰的siRNAgp46脂质体VA-lip-siRNAgp46^[22]. 体外评价结果表明, HSC能够通过RBP介导的特异性途径摄取VA-lip-siRNAgp46, 抗-RBP抗体能够抑制HSC对脂质体的摄入. HSC与荧光标记的靶向脂质体VA-lip-siRNAgp46-FAM孵育, 30 min内细胞浆中出现微弱的颗粒状荧光; 2 h后, 细胞核周围出现较深的颗粒状荧光; 而未以VA修饰的lip-siRNAgp46-FAM与HSC孵育30 min, 细胞浆中未见绿色荧光, 2 h细胞核周围的荧光很淡, 表明靶向偶合物对HSC具有高度特异性.

在二甲基亚硝基胺(dimethylnitrosamine, DMN)所致大鼠肝硬化模型中, 荧光标记的靶向脂质体VA-lip-siRNAgp46-FAM注射给药后24 h, 荧光主要分布于肝脏中平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)阳性细胞即HSC细胞的区域, 分布比例高达61.2%, 而未以VA修饰的lip-siRNAgp46-FAM给药后 α -SMA阳性区域的荧光分布比例只有5.6%. 将肝脏中各类细胞分离后检测发现, 靶向脂质体主要分布于 α -SMA阳性的HSC细胞中, 而Kupffer细胞和肝实质细胞中分布较少. VA修饰脂质体及未修饰脂质体给药后在肺和脾组

织中显示相似分布, 表明巨噬细胞对脂质体具有非特异的摄取.

药代动力学研究结果表明, [³H]VA修饰的靶向脂质体[³H]VA-lip-siRNAgp46尾静脉注射给药后, 在肝硬化大鼠的半衰期为19 min, 在正常大鼠的半衰期为61 min; 24 h后, 放射性几乎全部分布于肝脏. 有意义的是, 正常大鼠注射同等剂量的[³H]VA-lip-siRNAgp46, 在所有器官中具有放射性分布; 表明正常大鼠HSC未增殖. 靶向脂质体给药对肝脏中gp46的表达的抑制可持续3 d.

肝硬化大鼠成膜后给予PBS、VA、VA-lip、VA-lip-随机组合siRNA偶合物或未经VA修饰的lip-siRNAgp46, 2次/wk, 所有动物在52 d内死亡. 而VA-lip-siRNAgp46 2次/wk给药, 能够剂量(分别为0.10、0.50、0.75 mg/kg)依赖性的提高肝硬化大鼠的存活率, 在0.75 mg/kg剂量存活率达到5/6; 如果按0.75 mg/kg剂量3次/wk给药, 存活率更是高达100%. 肝硬化大鼠按0.75 mg/kg剂量VA-lip-siRNAgp46给药5次后, 肝脏样本中的胶原含量、前胶原I型及TIMP-1 mRNA均显著抑制, 羟脯氨酸的含量显著降低; 肝纤维化的组织学进展及结构改变显著抑制; 最为重要的是, VA-lip-siRNAgp46治疗能够逆转肝纤维化, 治疗后肝组织学结构几近恢复正常. 进一步研究结果表明, VA-lip-siRNAgp46还能通过诱导细胞凋亡, 清除纤维化组织中的HSC, 最终阻断胶原蛋白在这些组织的蓄积. 0.75 mg/kg剂量的VA-lip-siRNAgp46每2 d给药1次, 给药5次, 能够使肝硬化大鼠的胆红素、透明质酸、转氨酶及白蛋白水平完全或几近恢复正常. VA-lip-siRNAgp46对大鼠肝、脾及肺组织中的干扰素- α (interferon alpha, IFN- α)mRNA的表达没有影响; 血浆中的IFN- α 和IL-12水平亦保持正常, 表明VA-lip-siRNAgp46不引发免疫反应.

对于CCl₄或胆管结扎所致肝硬化大鼠, VA-lip-siRNAgp46也能够缩小纤维化区域, 抑制羟脯氨酸的水平 and gp46的表达, 降低胆红素、透明质酸水平, 显示出同样的抗肝纤维化作用.

2.2 VA靶向的基因治疗

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)能够通过抑制TGF- β 1和胶原蛋白III的表达, 发挥抗纤维化的作用^[23].

将HGF基因质粒与VA偶联的脂质体包聚, 形成的VA-Lip-HGF能够特异性将HGF基因转染于活化的HSC^[24]. 在体外, 转染靶基因的纤

维细胞能够显著降低纤维化标记物如TGF- β 1的表达;在DMN所致大鼠肝硬化模型上,VA-Lip-HGF给药组动物的谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和乳酸脱氢酶显著下降,HGF在 α -SMA阳性的细胞中的表达显著升高,肝组织坏死水平降低;扫描电镜分析结果表明,治疗组肝窦状隙结构正常; α -SMA蛋白、TGF- β 1和胶原蛋白I水平显著降低, α -SMA阳性细胞数降低,肝纤维化进展逆转。

2.3 VA靶向的一氧化氮释放药物 一氧化氮在肝内可以抑制IL-1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子- α 、干扰素及血小板生长因子等多种细胞因子的释放,抑制肝内炎症的形成与发展,防止肝细胞凋亡,修复肝损伤;降低细胞外基质的生成与沉积,改善肝纤维化;同时一氧化氮能够降低肝内压,抑制星形细胞的活性,改善肝内的血液动力学性质,利于肝纤维化的改善或逆转其进展^[25,26]。

将包聚NO供体亚硝基谷胱甘肽(S-nitroso-glutathione, GSNO)的纳米粒以VA修饰,能够将NO特异性投放于HSC,发挥抗肝纤维化作用,选择性降低肝硬化大鼠的门静脉压^[27]。靶向纳米粒能够被大鼠和人HSC细胞摄取,释放NO,抑制活化HSC细胞的 α -SMA和胶原蛋白I的水平及相关基因的表达,没有显著的细胞毒性。靶向的GSNO纳米粒不仅显著降低引发HSC收缩的内皮素-1的含量,而且能够立即缓解胆管结扎所致门静脉高压的血液动力学异常,降低门静脉压幅度达25%(12 mmHg),而对主动脉压没有影响。

体内分布实验评价结果表明,VA修饰的纳米粒尾静脉注射给药后2 h,迅速聚集于正常及胆管结扎大鼠的肝脏,胆管结扎大鼠肝脏的分布高于正常大鼠。肾脏也有一定的分布,可能是排泄所致;而眼睛、心脏及脾脏的分布极低,小肠及肺的分布可以忽略不计。药代动力学研究结果表明,注射后15 min,只有肝脏中有高强度的荧光分布,而其他组织没有荧光;肝脏中的荧光强度持续保持48 h,96 h逐渐降低,至120 h完全消失。

体外实验结果表明,HSC对VA偶联的纳米粒的摄取显著高于Kupffer细胞和肝实质细胞。将大鼠原代HSC和人LX-2细胞系与VA偶联的包聚GSNO的纳米粒孵育,导致胶原蛋白I、CTGF及 α -SMA分别降低60%、40%和40%;而

VA偶联的未包聚GSNO的纳米粒对胶原蛋白I、CTGF及 α -SMA水平没有影响。

3 以透明质酸为载体的靶向肝纤维化治疗药物

HA为分布于细胞外基质、连接组织及器官的黏多糖,是具有生物兼容性、生物可降解性、非免疫原性、非致炎性、非毒性的线性多糖,为常用的药物递送载体^[28]。HA可与CD₄₄特异性结合并内化;而CD₄₄在肝纤维化时的表达显著升高,在肝损伤时活化HSC迁移中发挥重要作用。

利用量子点(quantum dots, QDots)技术研究了HA-QDot偶合物的靶向性,结果表明HA偶合物主要分布于肝脏,与肝实质细胞相比,HSC的分布更高;而且偶合物的清除较慢,静脉给药后8 d,肝脏中仍有偶合物检出^[29]。

3.1 透明质酸靶向的氯沙坦 将HA与5- β 胆烷酸(cholanic acid, CA)偶联,制备HA-CA胶束;然后与氯沙坦混合,制备包聚氯沙坦的HA-CA胶束^[30]。在体外,hHSC(代表HSCs)对胶束的摄取显著高于FL83B细胞(代表正常肝实质细胞);高浓度Losartan-HA未显示细胞毒性。

5 mg/kg HA注射给药后,纤维化肝中的荧光强度显著高于正常肝($P<0.05$)。与未包聚氯沙坦的HA胶束相比,氯沙坦-HA胶束能够更显著地降低谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、AST、CK、乳酸脱氢酶及羟脯氨酸水平;用荧光标记法测定了氯沙坦-HA胶束对纤维化肝 α -SMA活化的影响;HA胶束组和氯沙坦组肝脏显示强的绿色荧光,表明HSC处于活化状态;而氯沙坦-HA胶束组没有荧光,未检出 α -SMA的表达。肝样本的免疫组织化学测定结果表明,氯沙坦-HA胶束组肝脏 α -SMA的含量显著低于氯沙坦组,二者均低于胶束组。HA胶束组和氯沙坦组肝脏显示出桥接纤维化,显示纤维化的进展;而氯沙坦-HA胶束组仅局限于间隔纤维化,表明其对纤维化的进展有改善作用。

3.2 透明质酸靶向的肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配基 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配基(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)能够选择性地诱导肿瘤细胞凋亡;有报道^[31]称,TRAIL-相关的致死受体5在活化的HSC表面高度表达,而且活化的HSC对TRAIL-诱导的凋亡比正常细胞更敏感。

但是,TRAIL稳定性差,体内半衰期短,限

同行评价

本文系统性阐述了靶向HSCs治疗肝纤维化的研究进展,复习文献较为全面,为临床判断预后及诊疗带来很大帮助,具有重要指导意义,文章条理清晰、可读性较强。

制了其应用. 将分子量为17 kDa和100 kDa的HA通过醛基活化后, 与TRAIL的末端氨基交联, 制备得到每分子HA(分子量17 kDa)与1分子TRAIL交联的偶合物TRAIL₁-HA₁₇₀₀₀和每分子HA(分子量100 kDa)与2分子TRAIL交联的偶合物TRAIL₂-HA₁₀₀₀₀₀^[32], 体外活性评价结果, 由于大分子的位阻作用, 偶合物对HCT116细胞的抑制作用低于未交联的TRAIL(TRAIL、TRAIL₁-HA₁₇₀₀₀和TRAIL₂-HA₁₀₀₀₀₀的IC₅₀分别为9.82、54.32和76.17 ng/mL), 偶合物的细胞凋亡活性亦低于未交联的TRAIL.

体内分布实验研究结果表明, Balb/c尾静脉注射TRAIL-HA后, 偶合物主要分布于肝脏, TRAIL₂-HA₁₀₀₀₀₀的肝靶向分布高于TRAIL₁-HA₁₇₀₀₀, 且可持续5 d; 而未交联的TRAIL快速通过肾清除, 1 d后即完全消失. 药代动力学研究表明, 大鼠静脉给药(500 μg/kg TRAIL), 偶合物组动物血浆中TRAIL可以持续72 h, 而游离TRAIL给药后, 24 h内快速清除, 表明与HA的交联降低了TRAIL肾清除和酶降解速率.

DMN所致肝纤维化大鼠注射6 mg/kg的TRAIL₂-HA₁₀₀₀₀₀, 1次/d, 连续5 d. ALT、AST、BIL及白蛋白的测定结果显示, TRAIL₂-HA₁₀₀₀₀₀极大降低了肝纤维化的症状; 与模型组相比肝组织中的细胞因子水平如TNF-α、IL-6、IL-1β及体质量均显著改善; 免疫组织化学分析结果表明, TRAIL₂-HA₁₀₀₀₀₀能够极大减少结节的形成, 桥接纤维化及胶原蛋白的着色面积显著低于模型组; Western blot分析结果表明, 肝组织中MMP-1、胶原蛋白-1、α-SMA及肌间线蛋白的表达均显著降低.

4 结论

HSCs的活化和增生是肝纤维化进展的关键步骤, 是肝纤维化治疗的靶细胞. 将具有肝纤维化治疗作用的生物活性物质, 通过HSCs特异性的载体M6P-HSA、VA或HA偶联, 能够将药物分子选择性地递送于HSCs, 有效降低其系统不良反应, 显示了较好的应用前景. VA修饰的靶向热休克蛋白47 siRNA ND-L02-s0201已进入临床研究, 在晚期肝纤维化患者身上显示了良好的耐受性, 并观察到纤维化在组织结构上的改善.

肝纤维化是各种病因所致的慢性肝细胞损伤持续发展的共同病理特征, 是一个由多种

细胞因子和分子途径参与的复杂病理变化. 靶向HSCs的肝纤维化治疗的实验研究取得了较好的结果, 但是这些靶向治疗药物还必须经过临床试验验证才能证明其有效性, 并最终造福广大肝病患者. 影响其临床应用的主要原因有3个方面: (1)由于肝纤维化病因的复杂性, 针对某个单一途径的药物不足以产生可见的疗效, 或者不能对所有肝纤维化患者得益. 因此, 应该开发个体化的精准的肝纤维化治疗方案, 以提高其有效性; (2)现有肝纤维化治疗药物的评价模型与临床肝纤维化的相关性有待提高; (3)现有靶向肝纤维化治疗药物的成药性和实用性有待提高.

对肝纤维化发生及发展的机制研究的深入, 为肝纤维化治疗药物的研发提供了重要的理论依据和治疗靶点^[33], 随着靶向治疗技术的完善, 相信会有越来越多的靶向肝纤维化治疗药物走向临床, 并最终造福广大的肝纤维化患者.

5 参考文献

- Ramachandran P, Henderson NC. Antifibrotics in chronic liver disease: tractable targets and translational challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 328-340 [PMID: 28404203 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30110-8]
- 曾志萍, 郭津生. 肝纤维化发生机制及治疗研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 569-575
- Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol* 2013; 3: 1473-1492 [PMID: 24265236 DOI: 10.1002/cphy.c120035]
- Zhang CY, Yuan WG, He P, Lei JH, Wang CX. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10512-10522 [PMID: 28082803 DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10512]
- Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7260-7276 [PMID: 24966597 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7260]
- Beljaars L, Olinga P, Molema G, de Bleser P, Geerts A, Groothuis GM, Meijer DK, Poelstra K. Characteristics of the hepatic stellate cell-selective carrier mannose 6-phosphate modified albumin (M6P(28)-HSA). *Liver* 2001; 21: 320-328 [PMID: 11589768 DOI: 10.1034/j.1600-0676.2001.210504.x]
- Fiame L, Manerba M, Di Stefano G. Albumin-drug conjugates in the treatment of hepatic disorders. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11: 1203-1217 [PMID: 24773257 DOI: 10.1517/1742524.7.2014.913567]
- Gonzalo T, Talman EG, van de Ven A, Temming K, Greupink R, Beljaars L, Reker-Smit C, Meijer DK, Molema G, Poelstra K, Kok RJ. Selective targeting of pentoxifylline to hepatic stellate cells using a novel platinum-based linker technology. *J Control*

- Release 2006; 111: 193-203 [PMID: 16466667 DOI: 10.1016/j.jconrel.2005.12.010]
- 9 Luk JM, Zhang QS, Lee NP, Wo JY, Leung PP, Liu LX, Hu MY, Cheung KF, Hui CK, Lau GK, Fan ST. Hepatic stellate cell-targeted delivery of M6P-HSA-glycyrhethinic acid attenuates hepatic fibrogenesis in a bile duct ligation rat model. *Liver Int* 2007; 27: 548-557 [PMID: 17403195 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01452.x]
- 10 Kim G, Kim J, Lim YL, Kim MY, Baik SK. Renin-angiotensin system inhibitors and fibrosis in chronic liver disease: a systematic review. *Hepatol Int* 2016; 10: 819-828 [PMID: 26903052 DOI: 10.1007/s12072-016-9705-x]
- 11 Moreno M, Gonzalo T, Kok RJ, Sancho-Bru P, van Beuge M, Swart J, Prakash J, Temming K, Fondevila C, Beljaars L, Lacombe M, van der Hoeven P, Arroyo V, Poelstra K, Brenner DA, Ginès P, Bataller R. Reduction of advanced liver fibrosis by short-term targeted delivery of an angiotensin receptor blocker to hepatic stellate cells in rats. *Hepatology* 2010; 51: 942-952 [PMID: 20044807 DOI: 10.1002/hep.23419]
- 12 de Gouville AC, Huet S. Inhibition of ALK5 as a new approach to treat liver fibrotic diseases. *Drug News Perspect* 2006; 19: 85-90 [PMID: 16628263 DOI: 10.1358/dnp.2006.19.2.977444]
- 13 van Beuge MM, Prakash J, Lacombe M, Post E, Reker-Smit C, Beljaars L, Poelstra K. Enhanced effectivity of an ALK5-inhibitor after cell-specific delivery to hepatic stellate cells in mice with liver injury. *PLoS One* 2013; 8: e56442 [PMID: 23441194 DOI: 10.1371/journal.pone.0056442]
- 14 Fukushima M, Nakamuta M, Kohjima M, Kotoh K, Enjoji M, Kobayashi N, Nawata H. Fasudil hydrochloride hydrate, a Rho-kinase (ROCK) inhibitor, suppresses collagen production and enhances collagenase activity in hepatic stellate cells. *Liver Int* 2005; 25: 829-838 [PMID: 15998434 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01142.x]
- 15 van Beuge MM, Prakash J, Lacombe M, Gosens R, Post E, Reker-Smit C, Beljaars L, Poelstra K. Reduction of fibrogenesis by selective delivery of a Rho kinase inhibitor to hepatic stellate cells in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 628-635 [PMID: 21383021 DOI: 10.1124/jpet.111.179143]
- 16 Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 397-411 [PMID: 28487545 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38]
- 17 Senoo H, Mezaki Y, Fujiwara M. The stellate cell system (vitamin A-storing cell system). *Anat Sci Int* 2017; 92: 387-455 [PMID: 28299597 DOI: 10.1007/s12565-017-0395-9]
- 18 Omar R, Yang J, Liu H, Davies NM, Gong Y. Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis and siRNA-Based Therapy. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2016; 172: 1-37 [PMID: 27534415 DOI: 10.1007/112_2016_6]
- 19 Jiang XP, Ai WB, Wan LY, Zhang YQ, Wu JF. The roles of microRNA families in hepatic fibrosis. *Cell Biosci* 2017; 7: 34 [PMID: 28680559 DOI: 10.1186/s13578-017-0161-7]
- 20 Ito S, Nagata K. Biology of Hsp47 (SerpH1), a collagen-specific molecular chaperone. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 62: 142-151 [PMID: 27838364 DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.11.005]
- 21 Birukawa NK, Murase K, Sato Y, Kosaka A, Yoneda A, Nishita H, Fujita R, Nishimura M, Ninomiya T, Kajiwaru K, Miyazaki M, Nakashima Y, Ota S, Murakami Y, Tanaka Y, Minomi K, Tamura Y, Niitsu Y. Activated hepatic stellate cells are dependent on self-collagen, cleaved by membrane type 1 matrix metalloproteinase for their growth. *J Biol Chem* 2014; 289: 20209-20221 [PMID: 24867951 DOI: 10.1074/jbc.M113.544494]
- 22 Sato Y, Murase K, Kato J, Kobune M, Sato T, Kawano Y, Takimoto R, Takada K, Miyanishi K, Matsunaga T, Takayama T, Niitsu Y. Resolution of liver cirrhosis using vitamin A-coupled liposomes to deliver siRNA against a collagen-specific chaperone. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 431-442 [PMID: 18376398 DOI: 10.1038/nbt1396]
- 23 Kwiecinski M, Noetel A, Elfimova N, Trebicka J, Schievenbusch S, Strack I, Molnar L, von Brandenstein M, Töx U, Nischt R, Coutelle O, Dienes HP, Odenthal M. Hepatocyte growth factor (HGF) inhibits collagen I and IV synthesis in hepatic stellate cells by miRNA-29 induction. *PLoS One* 2011; 6: e24568 [PMID: 21931759 DOI: 10.1371/journal.pone.0024568]
- 24 Narmada BC, Kang Y, Venkatraman L, Peng Q, Sakban RB, Nugraha B, Jiang X, Bunte RM, So PT, Tucker-Kellogg L, Mao HQ, Yu H. Hepatic stellate cell-targeted delivery of hepatocyte growth factor transgene via bile duct infusion enhances its expression at fibrotic foci to regress dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis. *Hum Gene Ther* 2013; 24: 508-519 [PMID: 23527815 DOI: 10.1089/hum.2012.158]
- 25 Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 319-325 [PMID: 26770919 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.4.319]
- 26 Beyazit Y, Efe C, Tanoglu A, Purnak T, Sayilir A, Taskiran I, Kekilli M, Turhan T, Ozaslan E, Wahlin S. Nitric oxide is a potential mediator of hepatic inflammation and fibrogenesis in autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 204-210 [PMID: 25495215 DOI: 10.3109/00365521.2014.974203]
- 27 Duong HT, Dong Z, Su L, Boyer C, George J, Davis TP, Wang J. The use of nanoparticles to deliver nitric oxide to hepatic stellate cells for treating liver fibrosis and portal hypertension. *Small* 2015; 11: 2291-2304 [PMID: 25641921 DOI: 10.1002/smll.201402870]
- 28 Tripodo G, Trapani A, Torre ML, Giammona G, Trapani G, Mandracchia D. Hyaluronic acid and its derivatives in drug delivery and imaging: Recent advances and challenges. *Eur J Pharm Biopharm* 2015; 97: 400-416 [PMID: 26614559 DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.03.032]
- 29 Kim KS, Hur W, Park SJ, Hong SW, Choi JE, Goh EJ, Yoon SK, Hahn SK. Bioimaging for targeted delivery of hyaluronic Acid derivatives to the livers in cirrhotic mice using quantum dots. *ACS Nano* 2010; 4: 3005-3014 [PMID: 20518553 DOI: 10.1021/nn100589y]
- 30 Thomas RG, Moon MJ, Kim JH, Lee JH, Jeong YY. Effectiveness of Losartan-Loaded Hyaluronic Acid (HA) Micelles for the Reduction of

- Advanced Hepatic Fibrosis in C3H/HeN Mice Model. *PLoS One* 2015; 10: e0145512 [PMID: 26714035 DOI: 10.1371/journal.pone.0145512]
- 31 Arabpour M, Cool RH, Faber KN, Quax WJ, Haisma HJ. Receptor-specific TRAIL as a means to achieve targeted elimination of activated hepatic stellate cells. *J Drug Target* 2017; 25: 360-369 [PMID: 27885847 DOI: 10.1080/1061186X.2016.1262867]
- 32 Yang JA, Kong WH, Sung DK, Kim H, Kim TH, Lee KC, Hahn SK. Hyaluronic acid-tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand conjugate for targeted treatment of liver fibrosis. *Acta Biomater* 2015; 12: 174-182 [PMID: 25305513 DOI: 10.1016/j.actbio.2014.10.002]
- 33 Poelstra K, Beljaars L, Melgert BN. Cell-specific delivery of biologicals: problems, pitfalls and possibilities of antifibrotic compounds in the liver. *Drug Discov Today* 2013; 18: 1237-1242 [PMID: 23732178 DOI: 10.1016/j.drudis.2013.05.013]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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: <https://www.baishideng.com>

《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)

肝脏疾病与甲状腺功能状态

陈芳, 涂相林

陈芳, 南昌大学附属感染病医院, 南昌市第九医院肝三科
江西省南昌市 330002

涂相林, 南昌大学附属感染病医院, 南昌市第九医院感染
一科 江西省南昌市 330002

涂相林, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事病毒性肝炎慢性
化、肝硬化、药物性肝损害的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文由陈芳与涂相林共同完成。

通讯作者: 涂相林, 主任医师, 硕士生导师, 330002, 江西省
南昌市洪都中大道167号, 南昌大学附属感染病医院, 南昌市
第九医院感染一科. tuxl_01@163.com
电话: 0791-88499600

收稿日期: 2017-06-30

修回日期: 2017-07-26

接受日期: 2017-08-14

在线出版日期: 2017-10-08

Liver diseases and thyroid functional status

Fang Chen, Xiang-Lin Tu

Fang Chen, Third Department of Liver Diseases, the
Affiliated Infectious Disease Hospital of Nanchang
University and the Ninth Hospital of Nanchang, Nanchang
330002, Jiangxi Province, China

Xiang-Lin Tu, First Department of Infectious Diseases,
the Affiliated Infectious Disease Hospital of Nanchang
University and the Ninth Hospital of Nanchang, Nanchang
330002, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiang-Lin Tu, Chief Physician,
First Department of Infectious Diseases, the Affiliated
Infectious Disease Hospital of Nanchang University and
the Ninth Hospital of Nanchang, 167 Hongdu Middle
Avenue, Nanchang 330002, Jiangxi Province,
China. tuxl_01@163.com

Received: 2017-06-30

Revised: 2017-07-26

Accepted: 2017-08-14

Published online: 2017-10-08

Abstract

The liver is closely related to the thyroid function. On one hand, many liver diseases can cause abnormal thyroid function, such as hepatitis B virus (HBV) infection, hepatitis C virus (HCV) infection, liver cirrhosis, and nonalcoholic fatty liver disease. Thyroid dysfunction is also commonly caused by interferon alpha treatment for anti-HBV or HCV therapy. On the other hand, thyroid diseases such as hyperthyroidism or hypothyroidism can result in abnormal liver function. In addition, liver injury can also be frequently caused by antithyroid drugs or levothyroxine of over conventional doses. The causal relationship between abnormal liver function and thyroid dysfunction remains unclear.

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

Key Words: Abnormal liver function; Abnormal thyroid function; Hepatitis C virus; Interferon alpha; Antithyroid drugs

Chen F, Tu XL. Liver diseases and thyroid functional status. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2503-2509 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2503.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2503>

摘要

许多肝脏疾病会出现甲状腺功能异常, 引起肝炎的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染及肝炎本身可以出现甲状腺功能异常, 抗HBV、HCV治疗的干扰素 α 引起甲状腺功能异常也很常见。肝硬化、非酒精性脂肪性肝

背景资料

病毒性肝炎和甲状腺功能水平之间的关系在20世纪80年代国内就有学者关注, 但真正引起普遍关注的还是干扰素用于病毒性肝炎抗病毒治疗过程中出现的并发症-甲亢。在后续的研究发现, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染可以引起甲状腺功能异常, 肝功能受损程度与甲状腺功能有相关性, 代谢性肝病非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与甲状腺功能也关系密切。研究甲状腺激素水平预测肝脏损伤程度具有临床应用价值, 值得探索。

同行评议者

林潮双, 博士, 主任医师, 中山大学附属第三医院; 汤绍涛, 主任医师, 华中科技大学同济医院附属协和医院; 邢卉春, 教授, 主任医师, 博士, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病科

■ 研究前沿

HBV、HCV感染引起免疫系统的损伤机制, 应用甲状腺激素水平构建肝损伤程度预测模型, 甲亢合并重型肝炎(肝衰竭)的治疗方法都是值得探索的课题。

病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)可以出现甲状腺功能异常, 但是NAFLD与甲状腺功能异常的因果关系未阐明。同时, 甲状腺疾病如甲状腺功能亢进(甲亢)、甲状腺功能减退(甲减)也可以出现肝功能异常。抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)和超常规剂量左旋甲状腺素均可导致肝损害, 但以ATD更多见。

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

关键词: 肝功能异常; 甲状腺功能异常; 丙型肝炎病毒; 干扰素 α ; 抗甲状腺药物

核心提要: 肝功能异常与甲状腺功能状态存在一定的相关性, 甲状腺激素水平变化预测肝损伤程度有一定的应用价值, 值得进一步研究。有些免疫学指标可以预测甲状腺疾病肝损伤的风险。甲亢合并重型肝炎(肝衰竭), ^{131}I 治疗和人工肝支持治疗是可供选择的的治疗方法。

陈芳, 涂相林. 肝脏疾病与甲状腺功能状态. 世界华人消化杂志 2017; 25(28): 2503-2509 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2503.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2503>

0 引言

肝脏是人体重要而复杂的代谢功能器官, 是甲状腺激素的结合、转化、外周脱碘以及甲状腺结合球蛋白合成的场所, 部分甲状腺激素的灭活也发生在肝脏。病毒性肝炎与甲状腺激素的关系早在20世纪80年代我国学者就有关关注, 近十多年以来相关研究增多。肝炎病毒感染可以引起甲状腺激素水平改变, 干扰素 α 治疗病毒性肝炎引起甲状腺功能改变尤其是甲亢更是常见, 肝损伤程度不同甲状腺激素水平可能不同。另外, 甲状腺疾病可以出现肝功能异常, 甲亢引起肝功能异常的机制可能是多因素参与^[1]; 而治疗甲亢的药物也会引起肝损害。甲减引起肝损害已有报道^[2], 甲状腺功能减退(甲减)与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的关系也引起了关注^[3,4]。本文就肝脏疾病与甲状腺功能状态进行综述, 旨在提高临床对肝脏疾病和甲状腺疾病的认识, 提高诊断和治疗水平。

1 肝脏疾病导致甲状腺功能异常

1.1 肝炎病毒导致甲状腺功能异常

1.1.1 乙型肝炎病毒导致甲状腺功能异常: 慢性

乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)一般认为是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)作为启动因子, 由免疫介导的肝损害, 同时CHB患者有少部分存在如皮肤、关节、肌肉、肾脏以及脉管和神经系统等组织器官损伤的肝外表现^[5,6], 其中临床中HBV相关性肾炎相对多见。Graves'病是甲亢最常见的病因之一, 国外偶见HBV感染引起Graves'病的报道^[7], 我国是CHB高发国家, 临床上HBV感染合并Graves'病的报道并不少见^[8,9], 但HBV感染是否是Graves'病的病因之一, 仍需要进一步研究。如果HBV感染有证据作为Graves'病的确切病因, 那么抗HBV治疗可能会使患者受益。

1.1.2 丙型肝炎病毒导致甲状腺功能异常: 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染呈全球分布, 是世界性健康问题。慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)感染不仅引起肝脏病变, 还可诱发全身免疫反应, 引起自身免疫性疾病和/或淋巴组织增殖性疾病, 与免疫相关的疾病主要有混合性冷沉球蛋白血症、冷球蛋白血症性脉管炎、B细胞非霍奇金淋巴瘤、Sicca综合征、关节痛/肌痛、自身抗体阳性(其中抗甲状腺抗体占12%)等^[10]。中国HCV感染肝外表现的研究提示: 疲劳、2型糖尿病、肾损害、淋巴瘤、发热、甲减等相对多见^[11]。HCV感染与甲状腺自身免疫具有密切的相关性^[12-16], 但是, HCV感染导致甲状腺功能异常的确切机制并未阐明。主要用两种理论来解释: (1)分子模拟理论; (2)旁路激活理论。根据分子模拟理论, HCV感染甲状腺组织后可诱导甲状腺组织表达更多的自身抗原, 而HCV蛋白与甲状腺组织抗原有部分共同的氨基酸序列, 相似结构, 可引起机体对自身抗原产生交叉免疫反应, 造成甲状腺组织的损伤^[17]。根据旁路激活理论, 感染甲状腺组织的HCV通过炎症细胞因子诱导局部炎症反应, 导致了静止的自身反应性T细胞的激活, 发生自身免疫性损伤^[18]。有研究^[19]显示: HCV包膜蛋白E2可以与甲状腺细胞表达的CD81受体结合, 启动促炎因子白介素-8的释放, 支持旁路激活理论。也有动物实验^[20]支持这一理论。另外, HCV还可以通过改变免疫应答来触发甲状腺的自身免疫反应^[21], 或者直接作用于甲状腺细胞或者两者均有^[19]。在对CHC患者甲状腺组织的研究^[22]发现, 在甲状腺上皮细胞中可以检测到HCV-RNA的正链和反链, 提示

在甲状腺细胞中可能存在完整的HCV-RNA合成过程。对甲状腺细胞系的研究^[23]也得出了相似的结果, 推测HCV感染甲状腺细胞可能导致局部炎症反应和初始的免疫损伤。遗传易感性在HCV诱导的甲状腺炎的过程中可能也发挥作用^[19]。在具有遗传特质的患者中, 高水平的内源性干扰素 α 可能参与了自身免疫性甲状腺疾病的进展, 其他的趋化因子如干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)和IFN- γ 诱导的趋化因子CXCL10可能也参与了这一过程^[24]。甲状腺内的IFN- γ 高表达和甲状腺细胞分泌CXCL10也支持他们参与了自身免疫性甲状腺功能障碍^[25,26]。但是也有研究^[27]表明, HCV感染的患者确实存在CXCL10的升高, 但是和甲减没有相关性。我国学者对基因1型CHC干扰素加利巴韦林治疗诱发的甲状腺功能障碍的研究^[28]发现, 治疗前低CXCL10水平与发生甲状腺功能障碍相关。总之, HCV感染引起甲状腺功能障碍已经被越来越多的证据所证实, 提示我们在诊治CHC的过程中, 要关注肝外表现, 尤其是甲状腺疾病。

1.2 病毒性肝炎患者的甲状腺功能异常 病毒性肝炎最常见的类型是CHB和CHC。CHB和CHC除了具有慢性肝炎的表现外, 少数患者并发肝外表现, 包括甲状腺功能异常。我国学者对病毒性肝炎患者的甲状腺激素水平的研究较多, 有些结果也不一致。病毒性肝炎一般都有病程经过, 每个阶段机体的功能状态都不一样。另外急性肝炎和慢性肝炎的病理过程不一样, 轻、中、重度和重型肝炎的病理过程也不一样。有的病例病因也不一样。因此, 结果的不一致可能是病例的选择差异导致的。对于急性乙型肝炎患者, 血清甲状腺激素TT4、TT3、FT4、FT3水平升高, 短期可恢复正常, TSH变化不大^[29]。对于轻、中度损伤的急性肝炎甲状腺激素水平有TT4高, 但FT4正常^[30]。对于慢性肝炎甲状腺激素水平的研究, 由于肝损伤程度差别大, 选择的病例也有差异, 结果就有可能不一致。肝损伤轻的慢性肝炎, 甲状腺激素水平变化不大; 如果肝损伤达到肝硬化程度, 就应该按肝硬化的分级来研究了^[31]。重型肝炎(肝衰竭)由于有终末期肝病模型评分参照, 结果应该可靠一些。在对HBV相关的慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的研究发现, ACLF的TT4、TT3、FT3、TSH均比CHB要低, FT4

则相反, TSH可作为ACLF严重性和预后的预测因子^[32]。较早对急性重型肝炎(FH)的研究^[33]显示: 低TT3、高rT3、rT3/T3比率是评估FH严重性和预后有用的预测因子。近期对急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)甲状腺激素水平变化的研究^[34]显示: TT4升高的ALF患者, 其病情严重性越大, 预后越差, 与我国学者的结果相似^[32]。肝衰竭时出现高TT4, 可能与脱碘酶的活性减低有关, 结果是导致T4转化成T3减少^[30]。看来肝衰竭患者检测TT4仍然值得关注。研究甲状腺激素水平及其组合预测肝损伤严重程度及预后是临床值得研究的课题。

1.3 肝硬化患者的甲状腺功能状态 慢性肝炎进展到肝硬化时, 激素在肝脏内的代谢会发生改变。目前对肝硬化严重程度的评估多采用Child-Pugh分级, 有研究^[35]发现, 肝硬化患者的TT4、TT3、FT3、FT4随着肝硬化严重程度的加重而逐渐降低, 与Child-Pugh分级呈负相关, 而TSH变化不明显。相似的研究^[36-38]也提示TT3下降更明显, 且下降程度与肝硬化严重程度呈正相关, 对HCV相关的失代偿性肝硬化也得出了同样的结论^[39]。HBV和HCV相关肝硬化的研究^[40]也发现, 血清FT3随着肝损伤的加重而下降。对儿童肝硬化的研究^[41]表明, 血清甲状腺素下降水平与肝硬化的严重程度和疾病进展有相关性, 出现T4水平的下降比没有下降的患者更需要做肝移植。总之, 随着肝硬化严重程度的加重, 甲状腺素尤其是T3水平下降更明显, 可以作为辅助判断肝硬化严重程度的指标。但是肝硬化患者没有因为甲状腺素水平下降而出现反馈性的TSH升高, 说明肝硬化并未出现真正的甲状腺功能减低, 具体机制并未阐明, 有些系统性重症患者也会存在类似现象, 有的学者将其称为正常甲状腺功能病态综合征(euthyroid sick syndrome, ESS)^[42]。

1.4 慢性肝炎干扰素抗病毒治疗导致甲状腺功能异常 干扰素治疗目前仍然是CHB治疗的方法之一。在直接抗病毒药问世之前, 干扰素联合利巴韦林治疗几乎是CHC唯一的治疗方法。临床上干扰素治疗慢性肝炎导致甲状腺功能异常偶有发生。对干扰素治疗CHB及CHC的回顾性分析发现, 有1/4的患者出现TSH异常, 甲状腺功能减退者占多数, 有抗甲状腺自身抗体阳性的患者有一半发展至甲状腺疾病^[43]。对干扰

■应用要点

本研究应用甲状腺激素水平及其组合预测肝损伤的严重程度具有潜在的临床应用前景;应用甲状腺激素水平可以预测NAFLD的发病风险;甲亢合并重型肝炎(肝衰竭)可以应用¹³¹I治疗和人工肝支持治疗。

素治疗CHC的系统分析表明,患者甲减和甲状腺自身抗体的发生率在很大的范围内,意味着发生甲减和产生甲状腺自身抗体的原因除了干扰素以外,可能还与包括HCV病毒本身、遗传背景、环境因素、病理生理因素、干扰素剂量的变化、干扰素的持续使用、甲减的定义/标准差异、不规范的甲状腺功能试验等因素有关^[44]。干扰素治疗CHB时也会发生甲状腺功能异常,但相对少见^[45],女性、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体阳性的患者发生甲状腺疾病的风险增加^[46],并且干扰素治疗结束后甲状腺功能可以恢复正常^[47]。

1.5 其他肝病的甲状腺功能状态 NAFLD被认为是代谢综合征在肝脏的表现,与环境和生活方式有一定关系,近年发病率有增多的趋势。我国学者对65岁以上老年人群调查^[48]发现,血清FT4下降与NAFLD患病风险密切相关。对中年甲状腺功能正常的受试者研究^[49]发现,高水平的FT3与NAFLD显著性相关,在绝经期妇女,FT4与NAFLD显负相关。国外学者的研究^[50]显示,TF3/TF4的比率是NAFLD的独立风险因素。大样本的队列研究^[51]也发现,甲状腺功能正常的拟诊NAFLD的受试者表现为高FT3、低FT4和高FT3/FT4比率。来自欧洲大样本的中位数随访时间达10年的前瞻性队列研究^[52]发现,高水平的FT4与NAFLD风险下降有相关性,高水平TSH与NAFLD高风险的纤维化有相关性,甲减发生NAFLD的风险是甲状腺功能正常者的1.24倍,NAFLD的风险随着从甲减到甲亢的过程逐渐下降,低的甲状腺功能增加了发生NAFLD的风险。上述研究结果说明,NAFLD患者存在高FT3、低FT4和高TSH,但是不能说明他们之间的因果关系,也有可能是一种疾病在两个器官中的表现,就像自身免疫性肝病和甲状腺疾病的表现,可以在患者身上同时出现。

2 甲状腺疾病的肝功能异常

内科常见的甲状腺疾病是甲亢(尤其是Graves'病)和甲减。我国大样本的研究显示,没有使用抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)的Graves'病出现肝功能异常的发生率为62.6%,而使用ATD是68.1%;肝功能异常者大多没有临床症状,轻、中、重度肝损伤的发生率分别是58.5%、34.9%和6.6%;年龄、病程、快心率、高FT3水平、高促甲状腺激素受体抗体和

TPOAb阳性是Graves'病发生肝功能异常的危险因素^[53]。甲亢合并轻中度肝功能损害临床较为常见,尽早控制甲亢是治疗的关键,且一般预后较好;甲亢患者如果出现ATD诱导的肝损害,可以给予碳酸锂治疗,尤其是合并粒细胞下降^[54]。甲亢未治疗或ATD诱导可进展至重型肝炎(肝衰竭),¹³¹I治疗和人工肝支持治疗是可供选择的治疗方法^[55,56]。对于甲减,临床多选择激素替代治疗,口服左旋甲状腺素片。常规剂量的左旋甲状腺素一般不引起肝损害,由于其有效量与中毒量很接近,所以增加剂量就有可能导致肝损害^[57]。我们曾诊治1例女性甲减患者,在服用左旋甲状腺素片治疗后,症状得到改善。由于需要坚持服药,患者自行改变方案,想通过增加每天剂量来缩短疗程,结果导致药物性肝损害。因此,甲减患者遵医嘱服药是重要的健康教育内容。

3 结论

肝脏和甲状腺的关系比较密切,无论是HBV、HCV感染还是由其引起的病毒性肝炎、肝硬化以及干扰素抗病毒治疗,还是NAFLD,都可能存在甲状腺功能异常的情况。甲亢、甲减等甲状腺功能异常可以出现肝功能异常,但是ATD和非医嘱增加左旋甲状腺素剂量,则有可能导致肝功能异常。因此,在临床诊治肝脏疾病和甲状腺疾病时,要考虑到他们之间的相互关系。

4 参考文献

- 1 赵家军. 甲状腺疾病与肝脏. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 165-167
- 2 尹凤荣. 以肝功能异常为主要表现的甲状腺功能减退4例临床分析. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 453-454
- 3 Eshraghian A, Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8102-8109 [PMID: 25009382 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8102]
- 4 Nakade Y, Yoneda M. Relationship between Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Thyroid Dysfunction. *Intern Med* 2016; 55: 1941-1942 [PMID: 27477396 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.7148]
- 5 Terrier B, Cacoub P. Hepatitis B virus, extrahepatic immunologic manifestations and risk of viral reactivation. *Rev Med Interne* 2011; 32: 622-627 [PMID: 20870315 DOI: 10.1016/j.revmed.2010.08.013]
- 6 Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Immunologic features and HLA associations in chronic viral hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 157-164 [PMID: 7806037 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90020-9]
- 7 Cui W, Deng B, Wang W, Liu P. Graves' hyper-

- thyroidism accompanied with acute hepatitis B virus infection: an extrahepatic manifestation? *Virol J* 2016; 13: 80 [PMID: 27206523 DOI: 10.1186/s12985-016-0537-z]
- 8 谢慎威. 以“恶心、呕吐、腹泻”为首发症状的甲亢合并乙肝误诊1例. *西南国防医药* 2008; 18: 312
 - 9 王文, 闻颖, 刘沛. 乙肝病毒感染相关的Graves病、糖尿病1例. *中国医科大学学报* 2011; 40: 88-89
 - 10 Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3: 3-14 [PMID: 26862398 DOI: 10.1177/2049936115585942]
 - 11 Cheng Z, Zhou B, Shi X, Zhang Y, Zhang L, Chen L, Liu X. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 1206-1210 [PMID: 24709167]
 - 12 Tomer Y, Villanueva R. Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? *Am J Med* 2004; 117: 60-61 [PMID: 15210391 DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.04.004]
 - 13 Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, Thiers V, Chau HT, Hastier P, Regnier D, Dreyfus G, Pradier C, Sadoul JL. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-257 [PMID: 7687977 DOI: 10.1002/hep.1840180205]
 - 14 Ganne-Carrie N, Medini A, Coderc E, Seror O, Christidis C, Grimbret S, Trinchet JC, Beaugrand M. Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case-control study. *J Autoimmun* 2000; 14: 189-193 [PMID: 10677250 DOI: 10.1006/jaut.1999.0360]
 - 15 Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M, Marchi S, Ferrannini E. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117: 10-13 [PMID: 15210382 DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.01.023]
 - 16 Obermayer-Straub P, Manns MP. Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations. *J Autoimmun* 2001; 16: 275-285 [PMID: 11334493 DOI: 10.1006/jaut.2000.0488]
 - 17 Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14: 107-120 [PMID: 8491150]
 - 18 Fournié GJ, Mas M, Cautain B, Savignac M, Subra JF, Pelletier L, Saoudi A, Lagrange D, Calise M, Druet P. Induction of autoimmunity through bystander effects. Lessons from immunological disorders induced by heavy metals. *J Autoimmun* 2001; 16: 319-326 [PMID: 11334498 DOI: 10.1006/jaut.2000.0482]
 - 19 Akeno N, Blackard JT, Tomer Y. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2008; 31: 339-344 [PMID: 18799285 DOI: 10.1016/j.jaut.2008.08.001]
 - 20 Arata N, Ando T, Unger P, Davies TF. By-stander activation in autoimmune thyroiditis: studies on experimental autoimmune thyroiditis in the GFP+ fluorescent mouse. *Clin Immunol* 2006; 121: 108-117 [PMID: 16916620 DOI: 10.1016/j.clim.2006.03.011]
 - 21 Toubi E, Gordon S, Kessel A, Rosner I, Rozenbaum M, Shoenfeld Y, Zuckerman E. Elevated serum B-Lymphocyte activating factor (BAFF) in chronic hepatitis C virus infection: association with autoimmunity. *J Autoimmun* 2006; 27: 134-139 [PMID: 17029886 DOI: 10.1016/j.jaut.2006.07.005]
 - 22 Bartolomé J, Rodríguez-Iñigo E, Quadros P, Vidal S, Pascual-Miguelañez I, Rodríguez-Montes JA, García-Sancho L, Carreño V. Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection. *J Med Virol* 2008; 80: 1588-1594 [PMID: 18649346 DOI: 10.1002/jmv.21269]
 - 23 Blackard JT, Kong L, Huber AK, Tomer Y. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis. *Thyroid* 2013; 23: 863-870 [PMID: 23259732 DOI: 10.1089/thy.2012.0507]
 - 24 Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Ghinai A, Rotondi M, Ferrannini E. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006; 16: 563-572 [PMID: 16839258 DOI: 10.1089/thy.2006.16.563]
 - 25 Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, Romagnani P, Ferrari SM, Buonamano A, Ferrannini E, Serio M. High levels of circulating CXCL chemokine ligand 10 are associated with chronic autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5496-5499 [PMID: 15531503 DOI: 10.1210/jc.2004-0977]
 - 26 Caturegli P, Hejazi M, Suzuki K, Dohan O, Carrasco N, Kohn LD, Rose NR. Hypothyroidism in transgenic mice expressing IFN-gamma in the thyroid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1719-1724 [PMID: 10677524 DOI: 10.1073/pnas.020522597]
 - 27 Danilovic DL, Mendes-Correa MC, Chammas MC, Zambrini H, Barros RK, Marui S. Thyroid disturbance related to chronic hepatitis C infection: role of CXCL10. *Endocr J* 2013; 60: 583-590 [PMID: 23291435 DOI: 10.1507/endocrj.EJ12-0321]
 - 28 Zhang RW, Shao CP, Huo N, Li MR, Xi HL, Yu M, Xu XY. Thyroid dysfunction in Chinese hepatitis C patients: Prevalence and correlation with TPOAb and CXCL10. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9765-9773 [PMID: 26361424 DOI: 10.3748/wjg.v21.i33.9765]
 - 29 赵艳娟, 叶春艳, 宋效丹. 急性乙型肝炎患者血清甲状腺激素水平变化. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 161-165
 - 30 Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM* 2002; 95: 559-569 [PMID: 12205333 DOI: 10.1093/qjmed/95.9.559]
 - 31 Kharb S, Garg MK, Puri P, Brar KS, Pandit A, Srivastava S. Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 89-94 [PMID: 25593833 DOI: 10.4103/2230-8210.131761]
 - 32 Wu Y, You S, Zang H, Liu H, Mao Y, Mao P, Zhu B, Xu J, Xie G, Guo J, Li D, Xin S, Wan Z. Usefulness of serum thyroid-stimulation hormone (TSH) as

■名词解释

终末期肝病模型 (MELD)评分: 是以肌酐、国际标准化比值(international sensitivity index, INR)、胆红素以及肝病病因来评价终末期肝病患者肝功能储备及预后的评分系统. MELD评分的计算公式为: $MELD = 3.78 \times \ln[TBil(mg/dL)] + 11.2 \times \ln[INR] + 9.6 \times \ln[Cr(mg/dL)] + 6.4 \times \text{病因}$ (病因: 胆汁性或酒精性0, 其他1); 正常甲状腺功能病态综合征 (ESS): 严重的全身性疾病导致的甲状腺功能检测异常, 而甲状腺本身并无病变的一组临床综合征, 包括低T3综合征、低T4综合征、高T4综合征3种类型, 其中, 低T3综合征最为多见.

同行评价

本文选题很好, 综述肝脏和甲状腺功能的关系, 结合临床工作实际问题进行阐述, 肝脏疾病与甲状腺功能状态, 最近国内外探讨研究的很多, 值得总结, 有一定的临床意义。

- a prognostic indicator for acute-on-chronic liver failure. *Ann Hepatol* 2015; 14: 218-224 [PMID: 25671831]
- 33 Kano T, Kojima T, Takahashi T, Muto Y. Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices. *Gastroenterol Jpn* 1987; 22: 344-353 [PMID: 3114036]
- 34 Anastasiou O, Sydor S, Sowa JP, Manka P, Katsounas A, Syn WK, Führer D, Gieseler RK, Bechmann LP, Gerken G, Moeller LC, Canbay A. Higher Thyroid-Stimulating Hormone, Triiodothyronine and Thyroxine Values Are Associated with Better Outcome in Acute Liver Failure. *PLoS One* 2015; 10: e0132189 [PMID: 26147961 DOI: 10.1371/journal.pone.0132189]
- 35 罗欣. 肝硬化严重程度与甲状腺素水平、肝纤维化指标及血清糖链抗原125相关性分析. *临床内科杂志* 2014; 31: 95-97
- 36 马永华, 刘志斌, 师廷梅. 肝硬化严重程度与甲状腺激素水平相关关系. *临床消化病杂志* 2013; 25: 51-52
- 37 Mousa HA, Elzein HO, Shrif NM, Elzein AO. Serum Thyroid Hormone Levels in Sudanese Patients with Liver Cirrhosis. *IOSR-JPBS* 2016; 11: 14-18
- 38 Mansour-Ghanaei F, Mehrdad M, Mortazavi S, Joukar F, Khak M, Atrkar-Roushan Z. Decreased serum total T3 level in hepatitis B and C related cirrhosis by severity of liver damage. *Ann Hepatol* 2012; 11: 667-671 [PMID: 22947527]
- 39 Hammam AA, Jouda AA, Hashem ME. Serum Total Triiodothyronine versus Free Tetraiodothyronine and TSH in Patients with HCV Related Cirrhosis and Their Correlation to the Severity of Cirrhosis. *Open J Gastroenterol* 2016; 6: 75-82 [DOI: 10.4236/ojgas.2016.63010]
- 40 Korah TE, El-Zorkany KM, El-Shazly RM, El-ashmawy AR. Relationship between Thyroid hormone levels and severity of HBV and HCV related liver cirrhosis. *Nat Sci* 2014; 12: 89-94
- 41 Dehghani SM, Haghighat M, Eghbali F, Karamifar H, Malekpour A, Imanieh MH, Malek-Hoseini SA. Thyroid hormone levels in children with liver cirrhosis awaiting a liver transplant. *Exp Clin Transplant* 2013; 11: 150-153 [PMID: 23432574 DOI: 10.6002/ect.2012.0182]
- 42 Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-334 [PMID: 9024211 DOI: 10.1210/jcem.82.2.3745]
- 43 Orságová I, Rožnovský L, Petroušová L, Konečná M, Kabieszová L, Šafarčík K, Kloudová A. [Thyroid dysfunction during interferon alpha therapy for chronic hepatitis B and C - twenty years of experience]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2014; 20: 92-97 [PMID: 25702290]
- 44 Nair Kesavachandran C, Haamann F, Nienhaus A. Frequency of thyroid dysfunctions during interferon alpha treatment of single and combination therapy in hepatitis C virus-infected patients: a systematic review based analysis. *PLoS One* 2013; 8: e55364 [PMID: 23383326 DOI: 10.1371/journal.pone.0055364]
- 45 Koziellewicz D, Zaleśna A, Dybowska D. Can pegylated interferon α 2a cause development of thyroid disorders in patients with chronic hepatitis B? *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1009-1014 [PMID: 24930451 DOI: 10.1517/14740338.2014.921156]
- 46 陈学福, 陈小萃, 马晓军, 陈文莉, 黄晶, 罗晓丹. 聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎诱发甲状腺疾病的临床研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2012; 26: 117-119
- 47 张爱民, 陈铿, 谭行华, 范慧敏. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎引起甲状腺功能异常临床分析. *中华实验和临床病毒学杂志* 2012; 26: 218-220
- 48 Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 240-246 [PMID: 21521285 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04016.x]
- 49 Liu G, Zheng X, Guan L, Jiang Z, Lin H, Jiang Q, Zhang N, Zhang Y, Zhang X, Yu C, Guan Q. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects. *Endocr Res* 2015; 40: 188-193 [PMID: 25531861 DOI: 10.3109/07435800.2014.987399]
- 50 Gökmen FY, Ahbab S, Ataoğlu HE, Türker BÇ, Çetin F, Türker F, Mamaç RY, Yenigün M. FT3/FT4 ratio predicts non-alcoholic fatty liver disease independent of metabolic parameters in patients with euthyroidism and hypothyroidism. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71: 221-225 [PMID: 27166773 DOI: 10.6061/clinics/2016(04)08]
- 51 van den Berg EH, van Tienhoven-Wind LJ, Amini M, Schreuder TC, Faber KN, Blokzijl H, Dullaart RP. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study. *Metabolism* 2017; 67: 62-71 [PMID: 28081779 DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.002]
- 52 Bano A, Chaker L, Plompen EP, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, Janssen HL, Darwish Murad S, Peeters RP. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3204-3211 [PMID: 27270473 DOI: 10.1210/jc.2016-1300]
- 53 Wang R, Tan J, Zhang G, Zheng W, Li C. Risk factors of hepatic dysfunction in patients with Graves' hyperthyroidism and the efficacy of 131iodine treatment. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6035 [PMID: 28151911 DOI: 10.1097/MD.0000000000006035]
- 54 Zheng R, Liu K, Chen K, Cao W, Cao L, Zhang H, Sun H, Liu C. Lithium Carbonate in the Treatment of Graves' Disease with ATD-Induced Hepatic Injury or Leukopenia. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 694023 [PMID: 26576153 DOI: 10.1155/2015/694023]
- 55 胡晖, 张阳德, 邓豪余, 李新辉, 梁昌华. 131I结合人工肝支持系统治疗甲亢合并重型肝炎. *中华核医学与分子影像杂志* 2006; 26: 115-117
- 56 Wu DB, Chen EQ, Bai L, Tang H. Propylthiouracil-induced liver failure and artificial liver support systems: a case report and review of the literature. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 65-68 [PMID: 28138249 DOI: 10.2147/TCRM.S122611]
- 57 Kang S, Amino N, Kudo T, Nishihara E, Ito M,

Hirokawa M, Miyauchi A, Tamada D, Yasuda T. Occurrence of thyroxine tablet (Thyradin S®) - induced liver dysfunction in a patient

with subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 2015; 62: 719-724 [PMID: 25994001 DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0112]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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T₁, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学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}, *V*_d, *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.

腹腔镜肝切除术中出血的控制策略

全德峰, 刘江文

■背景资料

腹腔镜肝切除术(laparoscopic hepatectomy, LH)经历了20余年的发展, 手术器械及手术技巧也得到了很大的发展。由于肝脏血供丰富, 术中大出血仍是LH后并发症的独立危险因素, 术中失血量又与术后并发症及预后密切相关。如何顺利完成LH, 控制术中出血是其关键。

全德峰, 刘江文, 石河子市人民医院肝胆外科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

刘江文, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆胰外科的研究。

作者贡献分布: 全德峰与刘江文对此文所作贡献均等; 本论文写作由全德峰与刘江文共同完成。

通讯作者: 刘江文, 教授, 主任医师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北三路45号, 石河子市人民医院肝胆外科。
ljwss@163.com
电话: 0993-2051000

收稿日期: 2017-07-04
修回日期: 2017-07-26
接受日期: 2017-08-01
在线出版日期: 2017-10-08

Strategies for controlling hemorrhage in laparoscopic hepatectomy

De-Feng Tong, Jiang-Wen Liu

De-Feng Tong, Jiang-Wen Liu, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Shihezi City, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Jiang-Wen Liu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Shihezi City, 45 Beisan Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ljwss@163.com

Received: 2017-07-04
Revised: 2017-07-26
Accepted: 2017-08-01
Published online: 2017-10-08

Abstract

With the development of laparoscopic surgery techniques and the better understanding of liver anatomical and physiological characteristics

in recent years, laparoscopic hepatectomy has developed rapidly and the feasibility and safety of laparoscopic liver resection surgery has been also getting better and better. However, due to the special physiological function and anatomical structure of the liver, hemorrhage in laparoscopic hepatectomy is serious, and the control of intraoperative bleeding is especially important. In this paper, we will discuss three important aspects of the strategies for controlling hemorrhage in laparoscopic hepatectomy, including preoperative evaluation of patients, intraoperative rational use of hepatic blood flow blocking techniques, and choosing the appropriate instrument.

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

Key Words: Laparoscopic; Hepatectomy; Hemorrhage

Tong DF, Liu JW. Strategies for controlling hemorrhage in laparoscopic hepatectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2510-2517 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2510.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2510>

摘要

随着近些年腹腔镜手术技术及外科医生对肝脏解剖和生理特征的认识提高, 腹腔镜肝切除术(laparoscopic hepatectomy, LH)有了飞速的发展, LH的可行性及其安全性也得到越来越多的肯定。但是由于肝脏特殊的生理功能和解剖结构, LH中出血的后果严重, 控制出血显得尤为重要。本文就LH中出血的控制策略作一述评, 包括术前评估患者、术中合理使用肝血流阻断方式、选择合适的断肝

■同行评议者

褚海波, 主任医师, 解放军第89医院普外中心; 黄长文, 教授, 主任医师, 南昌大学第二附属医院肝胆外科; 李靖, 教授, 主任医师, 第三军医大学第二附属医院肝胆外科; 李晓武, 教授, 主任医师, 第三军医大学西南医院肝胆外科研究所

器械这三个方面。

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

关键词: 腹腔镜; 肝切除术; 出血

核心提要: 鉴于腹腔镜肝切除术(laparoscopic hepatectomy, LH)并发症的严重性, 建议LH在较大的医疗中心开展, 并由富有肝胆外科和腹腔镜手术经验的医生施行, 以降低术后并发症发生率。手术者应在术前充分评估患者的肝脏功能和影像学资料, 严格遵循手术适应证选择病例; 在术中选择自己擅长的肝血流阻断方式进行阻断; 并根据自身条件选择合适的断肝器械以利于术中出血的控制。

全德峰, 刘江文. 腹腔镜肝切除术中出血的控制策略. 世界华人消化杂志 2017; 25(28): 2510-2517 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2510.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2510>

0 引言

1991年, 妇科医师Reich等^[1]完成了世界首例腹腔镜肝切除术(laparoscopic hepatectomy, LH)。1994年, 周伟平等^[2]报道了国内第1例LH。近些年, LH的报道越来越多, LH也成为国内外肝胆外科医生的研究热点。目前LH技术已被用于各种肝脏疾病的诊治过程中, 并在国内许多大的腔镜中心得以推广, 但大多局限于楔形切除或相对容易的肝左外叶切除等解剖性肝切除术。而腹腔镜下左半肝或右半肝的切除尚不能广泛开展, 这是因为肝脏血供丰富, 半肝切除术中涉及到肝脏的动静脉、门静脉的血管主干, 手术创伤大、出血多、风险高、操作复杂, 对手术技巧及器械要求都很高。其中术中大量出血是LH术后并发症的独立危险因素, 术中失血量又与术后并发症及预后密切相关^[3-5]。Yoon等^[6]认为LH从手术一开始就应该避免出血, 因为一旦大出血就不易止住。在切肝过程中断面出血一直是限制LH发展的主要障碍, 尤其遇到大出血时更难控制, 往往需要中转开腹。如何控制术中出血是顺利完成LH的关键, 本文就术前评估准备、术中合理应用肝血流阻断技术、选择合适的断肝器械等3个控制出血的策略作一述评。

1 术前评估准备

在我国肝癌患者大多数发生在肝炎后肝硬化的基础上, 肝脏储备及耐受缺血后再灌注损伤的能力较差, 在行肝切除手术时较无肝硬化者创伤更大, 失血更多, 并发症更严重, 尤其肝硬化失代偿期的患者, 因此术前全面评估肝脏功能显得尤为重要。《肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011版)》^[7]阐述了评估肝脏储备功能的主要方法, 包括: (1)肝脏血清生化学试验: 有助于对肝脏组织损伤及其程度作出大体的判断, 可作为术前肝脏功能代偿状态的评估方法; (2)综合评分系统如Child评分: 肝切除的适应证应选择Child A级患者, Child B级患者选择肝切除应该慎重, Child C级患者不适合施行任何术式的肝切除, 是肝切除手术的禁忌证; (3)肝脏功能定量试验如吲哚菁绿排泄试验: 通常以注射后15 min血清中ICG滞留率或ICG最大清除率作为量化评估肝脏储备功能的指标; (4)肝实质及脉管病变的影像学评估: 若B超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查显示重度肝硬化、脂肪肝、门腔侧支循环显著扩张、门静脉向肝血流量减低或呈逆肝血流, 提示患者肝脏储备功能低下, 应慎重评估其肝脏手术的安全性; (5)肝脏体积测量: 肝脏体积及肝实质切除率的精确测算, 结合肝脏储备功能的量化评估, 对于选择手术方式和确定肝脏切除安全限量具有重要价值。

《腹腔镜肝切除术专家共识和手术操作指南(2013版)》^[8]也规定了LH的禁忌证: 除与开腹肝切除术禁忌证相同外, 还包括不能耐受气腹者; 腹腔内黏连, 难以暴露、分离病灶者; 病变紧贴或直接侵犯大血管者; 病变紧贴第一、第二或第三肝门, 影响暴露和分离者; 肝门部被侵犯或病变本身需要行大范围的肝门部淋巴结清扫者。因此术前对患者的影像学资料进行充分评估就显得尤为重要, 目前主要是使用B超、CT、MRI等仪器进行评估, 用以了解局部病灶是否适用于腹腔镜手术, 病灶与肝内主要管道的关系, 由此评估肝脏的切除范围, 以减少肝脏主要管道的损伤, 以便选择最佳的手术方案。

■ 研究前沿

剩余肝脏储备功能的评估、新兴的三维虚拟肝脏技术、多种肝血流阻断方式以及断肝器械的使用是LH领域的研究热点。

■ 相关报道

蔡秀军教授在《中国实用外科杂志》发表的《腹腔镜肝切除关键技术、难点及对策》中详细介绍了LH中控制出血的方法、离断肝实质所用器械以及碰到意外情况的处理方法。

新兴的三维虚拟肝脏技术可以全方位了解肝内病灶及其与周围正常肝组织、脉管系统的毗邻关系, 可进行反复的模拟肝切除, 避开重要的大血管, 减少副损伤, 还可精确计算肝切除体积和残肝体积, 进一步判断病灶的可切除性和规划肝切除手术。Yamanaka等^[9]在手术前运用三维虚拟肝脏技术进行模拟肝切除, 准确显示了肝内血管结构, 并预测了切除肝脏体积和肝脏切缘, 有其良好的临床意义。目前的三维虚拟肝脏技术已能显示直径1 mm以上的肝内血管, 尤其对肝内脉管系统的细节显示更为直观^[10]。

通过全面评估肝脏储备功能和影像学资料, 有助于术者对腹腔镜下病灶的切除范围、血管分布情况进行预判, 从而制定适宜的手术方式, 有效防止术中出血。

2 肝血流阻断方式

相对于开腹肝切除术而言, LH术中出血控制更为重要, 但难度却更大。因为腹腔镜下可操作的空间小, 术中出血时无法及时地阻断肝门、用手指压迫或缝合止血, 且出血还会污染镜头, 影响视野, 进一步增加止血难度, 从而可能导致手术失败。为了降低手术风险, 预防术中出血, 目前大多在腹腔镜下运用肝血流阻断技术后再离断肝实质。

2.1 全肝入肝血流阻断法(Pringle法) Pringle法是在腹腔镜下将阻断带环绕于肝十二指肠韧带, 通过收紧阻断带压迫肝十二指肠韧带从而完全阻断入肝的肝动脉和门静脉血流以达到控制出血的目的。一般来讲, 无肝硬化患者阻断时间不超过15-20 min, 合并肝硬化者不超过10 min, 如仍需阻断, 应在间隔5 min后再次实施, 阻断间歇期肝断面可能会有出血, 可用纱布条压迫止血^[11,12]。Pringle法无须解剖肝门, 简单易行, 除了第一肝门的肿瘤, 几乎适用于各种类型的肝切除术。但在腹腔镜下进行第一肝门阻断缺少理想的专用器械, 受到空间限制, 切肝往往需要更长的时间, 需要反复进行肝门血流的阻断和开放, 会导致肝脏缺血时间延长, 引起肝脏缺血后再灌注损伤^[13]; 且第一肝门阻断后, 胃肠道血液回流受阻, 导致消化道淤血、肠道细菌移位, 从而加重手术创伤打击^[14]。

我国大部分肝癌患者合并有肝硬化, 其肝脏储备功能受到不同程度的损害, 应该尽可能

地避免或减少肝脏的缺血再灌注损伤, 因此专家建议在腹腔镜下阻断入肝血流时, 尽量避免使用全肝入肝血流阻断技术^[15-18]。目前Pringle法常用于病灶与肝门、下腔静脉有一定距离, 预计手术时间不长, 术前肝功能Child A级的患者^[19]; 也可用于无法分离出右侧肝门或术中出现难以控制的大出血等情况时, 且限定平均阻断时间不应超过30 min。

2.2 半肝入肝血流阻断法 半肝入肝血流阻断法又叫区域性血流阻断技术, 此方法是先解剖出需要切除肝脏部分的入肝血流, 再行肝实质离断。根据是否打开Glisson鞘, 分为选择性半肝血流阻断法(鞘内阻断法)和半肝Pringle法(鞘外阻断法), 主要适用于左、右半肝切除术^[20,21]。

选择性半肝血流阻断法是在第一肝门处解剖出患侧肝脏的肝动脉和门静脉, 分别予以结扎或离断以阻断入肝血流, 阻断后肝脏会出现缺血带, 依据此缺血带作标记再离断肝实质。由于左半肝肝蒂比较表浅, 我们更愿意沿着肝圆韧带方向解剖, 这样可以较快的解剖出肝左动脉, 门静脉左支就在肝左动脉的下方。游离右侧肝蒂时, 需要先离断胆囊管, 才能较好地显露出肝右动脉, 而在肝右动脉的后下方可以游离出门静脉右支。Namgoong等^[22]认为利用选择性半肝血流阻断技术进行腹腔镜左半肝切除是治疗左半肝内胆管结石的最佳选择。蔡柳新等^[23]认为采用选择性半肝血流阻断技术减少了术中创面出血, 且术后转氨酶升高幅度小、恢复时间也较快。

半肝Pringle法则是在Pringle法基础上的改进, 该技术无需解剖相应肝脏内的肝动脉和门静脉, 直接在第一肝门横沟上缘分离出左、右肝蒂后使用阻断带对患侧肝蒂予以阻断, 每次至多维持30 min, 复流至少5 min^[24]。我们采用超声刀结合吸引器钝性分离打开Glisson鞘外与肝包膜间的连接, 使肝门板下降, 再用直角钳从左右肝蒂的分叉部入手, 游离出来相应肝蒂预置阻断带进行阻断。Herman等^[14]的研究表明在腹腔镜下利用半肝Pringle法可以明显减少术中出血量, 且术后胆红素及转氨酶水平增高幅度不大。

目前认为腹腔镜下肝切除术中使用半肝入肝血流阻断法更为安全, 不仅可以达到全肝血流阻断控制出血的相同效果, 且不影响健侧

肝脏的血供, 减少了缺血后再灌注损伤, 对术后残肝的功能影响也较小, 还降低了胃肠道淤血、菌群移位等并发症的风险; 同时切肝几乎无时间限制, 避免了因快速切肝所致的血管外损伤, 增加了手术安全性。尤其对于伴有肝硬化以及肝功能较差的患者, 区域性血流阻断技术能有效减少术后并发症的发生^[25]。虽然半肝入肝血流阻断技术的原理简单, 但操作难度较大, 容易造成血管或其分支损伤引起出血, 特别是门静脉压力增高、侧支循环血管扩张的肝硬化患者, 从而导致手术中转开腹。因此, 在进行半肝入肝血流阻断时, 需要熟练的镜下的解剖操作技巧, 在熟悉肝门解剖的情况下利用熟悉的器械以钝性分离为主, 解剖分离出患侧肝脏的肝蒂或肝动脉、门静脉左、右支, 做到精细解剖与可靠的阻断, 但切忌蛮力、盲目拉扯或过分的吸引剥离, 以免造成血管或胆管的损伤。

《腹腔镜肝切除术专家共识和手术操作指南(2013版)》^[8]建议在肝门结构层次清晰时可以实施半肝入肝血流阻断; 若组织结构层次不清时应该避免强行解剖, 以免损伤门静脉分支造成难以控制的大出血; 如果确需控制入肝血流, 可预置阻断带行间断性Pringle法阻断。

2.3 选择性入肝血流阻断法 选择性入肝血流阻断法是在半肝入肝血流阻断技术的基础上的改进, 他仅阻断需切除部分肝叶(段)的入肝血流, 包括Glisson鞘内阻断法和Glisson鞘外阻断法, 适用于腹腔镜下解剖性肝段切除术^[26,27]。Glisson鞘内阻断法是从第一肝门肝开始解剖游离出相应肝叶(段)的肝动脉、肝管及门静脉的二级甚至三级分支, 逐一加以阻断。该技术操作比较费时, 且部分患者可能存在解剖变异, 鞘内分离可能导致门静脉、肝动脉分支及胆管损伤, 需要熟练的手术技巧和镜下配合才能完成。Di Giuro等^[28]认为在腹腔镜的直视下解剖肝脏血管及其分支, 可明显降低手术风险。许勇等^[16]与刘荣等^[29]在进行腹腔镜右半肝切除术时也选择了Glisson鞘内解剖法。

Glisson鞘外阻断法是先打开肝十二指肠韧带, 解剖游离出完整的Glisson鞘后, 使用血管夹阻断拟切除肝段的Glisson鞘。此法较Glisson鞘内阻断法操作相对简单, 且节约时间, 可避免解剖肝门及分离、阻断鞘内血管时造成的副损伤, 故国外学者更多使用Glisson鞘

外阻断法^[30-32]。

选择性入肝血流阻断符合精准肝脏外科理念, 但操作更为复杂, 解剖分离难度较大, 要求术者必须熟悉肝脏解剖, 具备熟练的腹腔镜下操作技巧, 才能精细分离出第一肝门、Glisson鞘及其分支, 否则易损伤血管、胆管导致出血或胆漏。余钊等^[33]与郑树国等^[34]建议在选择性入肝血流阻断时预置第一肝门阻断带备用, 必要时可阻断全肝入肝血流以防止大出血。

2.4 肝静脉血流阻断法 阻断入肝血流后创面出血主要来自肝静脉系统, 理论上分离并阻断肝静脉的主干后, 可以减少断肝过程中的出血。然而腹腔镜下解剖第二肝门较为困难, 肝静脉阻断的难度较大, 且静脉管壁菲薄, 容易损伤血管导致大出血或气体栓塞, 故操作需要慎重。在LH时断肝前是否有必要阻断肝静脉, 目前意见尚不统一, 存在争议。有学者^[28]认为断肝前阻断肝静脉, 可以减少断肝过程中肝静脉出血、降低气体栓塞的发生率; 晏益核等^[35]认为在控制出肝血流是可行的, 可以预防肝静脉破裂导致的气体栓塞, 防止肝癌细胞远处转移。也有学者^[14,36-38]认为断肝前不必刻意解剖第二肝门、强行分离肝静脉, 以免损伤肝静脉、下腔静脉导致大出血、气体栓塞的发生, 且中转开腹处理也会出现止血困难的情况。我们认为腹腔镜下肝静脉的阻断难度较大, 且分离第二肝门时存在肝静脉或下腔静脉破裂导致大出血的风险, 故尽量不在断肝前阻断第二肝门。若肿物紧邻或侵犯肝静脉, 考虑术中损伤肝静脉可能性较大, 应考虑行开腹肝切除术。

2.5 低中心静脉压 阻断入肝血流可以减少来自肝动脉及门静脉的血流, 但来自肝静脉系统的血流并没有减少。研究^[39,40]表明, 降低中心静脉压可以明显减少术中出血, 其理论依据在于: 肝实质肝窦压力和中心静脉压力有关, 当中心静脉压下降时, 下腔静脉压力下降, 肝静脉压和肝窦压也随之下降, 静脉塌陷, 血流减少, 故肝离断过程中出血量也会随之减少。

低中心静脉压(low central venous pressure, LCVP)技术是通过限制输血量、利尿、使用麻醉药物及血管活性药物以降低中心静脉压<5 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)从而减少肝脏离断过程中肝静脉系统出血, 该技术已得到外科及麻醉医师的认可^[41], 只需通过麻醉医

■应用要点

术前通过对肝脏进行系统评估、术中选用合理的肝血流阻断方式、选择自己擅长的断肝器械对腹腔镜下肝脏出血可做到心中有数, 对进一步开展较复杂的LH具有潜在的应用前景。

生的操作即可实现低中心静脉压的控制和维持^[42]。近期研究^[43-46]表明: LCVF应用于LH中是安全、可行的, 能明显减少肝脏离断过程中的出血, 而且并未增加肝肾功能损害、气体栓塞的风险, 不会引起其他器官明显功能障碍。刘哲等^[47]提出在LH中应用LCVP技术时, 需要加强麻醉管理和监测, 加强对气体栓塞风险的认识和预防, 并维持动脉收缩压不低于90 mmHg, 才能减少肾功能损害及防止气体栓塞的发生。

3 术中出血的处理方案

如果术中发生意外出血, 术者必须保持镇定, 立即阻断第一肝门, 左手用器械暂时压迫出血部位以减少出血, 由助手持吸引器快速准确地清除积血, 清晰显露出血位置后, 观察出血部位是血管破损出血还是创面渗血, 判断出血是否在可控范围内, 根据出血程度决定是否中转开腹。

若为肝脏断面渗血, 断面的细小血管、少量胆漏胆管可用氩气刀或双极电凝止血; 经过反复电凝止血后出血、胆漏仍不停止, 应仔细观察创面, 寻找出血点, 应用可吸收夹或无损伤缝线缝扎闭合管道, 以免术后肝断面肝组织坏死、焦痂脱落引起出血或胆漏^[14,48]。

若为肝动脉或门静脉分支出血, 术者应在直视下分离、显露出血血管, 并用血管夹夹闭, 但禁忌在血泊中盲目多次施夹或电凝止血, 否则有可能损伤更多血管、胆管的风险。

若为肝静脉出血, 可在出血点深面连同少量肝实质与肝静脉一起施夹夹闭, 如施夹失败, 可先用纱布压迫止血数分钟, 再根据情况选择夹闭、压迫止血或中转开腹。若出血是损伤了第二肝门的肝静脉或下腔静脉, 应临时以纱布填塞压迫, 果断中转开腹修补裂口, 因为在气腹条件下试图缝合修补肝静脉, 有可能导致破口扩大和气体栓塞。

创面处理后需用无菌注射用水反复冲洗断面, 仔细观察并再次确认无明显出血和胆漏后, 喷洒生物蛋白胶和覆盖止血纱布并放置1-2根橡皮引流管。

4 选择合适的断肝器械

由于腹腔镜空间狭小、器械缺乏触感等先天不足导致精细的肝门解剖、术中出血控制这

些操作难以顺利进行, 使得LH难以推广。腹腔镜断肝器械的不断改进在一定程度上弥补了这些不足, 极大地推动了LH在肝脏外科的发展, 使LH越来越广泛, 手术安全性也得到了进一步的提高。选用合适的断肝器械可以有效控制切肝时肝断面的出血, 也是LH成功的关键。

4.1 超声刀 目前最常用且具备解剖功能的切肝器械, 他通过超声振荡原理, 使肝细胞破裂、组织被切开或凝固, 只留下坚韧致密的管道结构, 使肝内血管、胆管得以清晰显露, 并可确切闭合直径3 mm以下的动静脉。但一次钳夹组织不宜过多, 以免影响凝血效果, 对较大血管必须用血管夹夹闭后再切断, 以防止大出血。肝硬化患者由于肝组织纤维化, 超声刀切割肝脏较困难, 切割速度较慢, 手术时间长, 这点限制了超声刀在我国肝脏外科的应用。超声刀具有温度低、烟雾少、止血效果好等优点, 在LH时适用于分离组织和离断肝脏。我们常用超声刀离断肝实质, 双极电凝较小血管, 较大血管则用血管夹结扎离断。

4.2 腹腔镜下多功能手术解剖器 同时具备吸引、电切、刮扒、剥离的功能, 可避免频繁更换手术器械, 明显缩短手术时间; 切肝过程中同步吸除肝组织碎屑、积血、积液及电灼产生的烟雾, 保持清晰的手术视野。由于其边切边凝的同时凝闭切断小的管道, 可有效控制渗血及小血管的出血, 较粗大的血管可用血管夹夹闭后离断。蔡秀军等^[17,37]认为腹腔镜下多功能手术解剖器是目前腹腔镜下较为理想的切肝器械。

4.3 结扎束血管闭合系统(LigaSure) 利用输出高频电能结合钳口压力使人体组织的胶原蛋白、纤维蛋白溶解变性, 血管壁融合产生永久性管腔闭合, 能确切闭合直径7 mm内的动、静脉, 而且操作快速^[49]。鲍鸿斌等^[50]认为LigaSure是目前LH首选的止血、断肝器械, 可直接闭合肝脏大部分血管及胆管, 基本上可替代常规结扎、缝扎, 建议>5 mm的肝内管道先用血管夹夹闭, 再用LigaSure切断, >10 mm的管道应用切割闭合器处理, 这样既可减少出血, 亦可加快手术进度。LigaSure是目前LH中较理想的断肝器械之一, 但缺点是没有分离管道的功能, 故在解剖肝断面时没有超声刀方便。

4.4 内镜下直线切割闭合器(Endo-GIA) 在切割肝组织的同时能切断并闭合肝实质中的管道,

理论上他能有效控制术中出血, 很多术者也用其切断Glisson蒂实现肝门区域阻断。但不足之处是: 在断肝过程中只能切割10 mm厚度的肝组织, 离断较厚的肝组织时则需要钳夹多次, 手术成本太高, 同时存在损伤肝内管道的危险; 此外, 受到镜下观察角度及闭合器长度的限制, 容易出现切割不完全、血管被部分切断造成大出血的风险。因其手术成本高, 常与其他切肝器械搭配使用。

5 结论

随着腹腔镜技术的发展、手术器械的改进、术者经验的累积, LH的可行性和安全性得到越来越多的肯定。但鉴于LH并发症的严重性, 建议LH应该在较大的医疗中心由富有肝胆外科和腹腔镜手术经验的医生施行, 以降低术后并发症发生率。同时手术者应严格遵循手术适应证选择合适的病例, 在术前充分评估患者的肝脏储备功能和影像学资料, 制定详细的手术计划和备案; 术中根据个人习惯和技术特点选择自己擅长的肝血流阻断方式, 精细操作; 并根据自己的经验选择合适的断肝器械以利于术中出血的控制。但无论如何, 患者的生命安全和手术效果是最重要的, 不能盲目追求微创, 所以在行LH时, 如遇到病灶较大较深或因患者难以耐受气腹、暴露不佳、出血量大难以控制等情况导致切除困难时, 应立即做出正确的中转开腹决策。

6 参考文献

- 1 Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 956-958 [PMID: 1833688]
- 2 周伟平, 孙志宏, 吴孟超, 陈汉, 张柏和, 郑成竹, 沈炎明, 仇明. 经腹腔镜肝叶切除首例报道. *肝胆外科杂志* 1994; 2: 82
- 3 Liu GY, Wang W, Jia WD, Xu GL, Ma JL, Ge YS, Yu JH, Sun QK, Meng FL. Protective effect of S-adenosylmethionine on hepatic ischemia-reperfusion injury during hepatectomy in HCC patients with chronic HBV infection. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 27 [PMID: 24485003 DOI: 10.1186/1477-7819-12-27]
- 4 Qian NS, Liao YH, Cai SW, Raut V, Dong JH. Comprehensive application of modern technologies in precise liver resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 244-250 [PMID: 23742768 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60040-5]
- 5 Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, Tuorto S, Wuest D, Blumgart LH, Fong Y. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in

- patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003; 237: 860-869; discussion 869-870 [PMID: 12796583 DOI: 10.1097/01.SLA.0000072371.95588.DA]
- 6 Yoon YS, Han HS, Cho JY, Ahn KS. Total laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma located in all segments of the liver. *Surg Endosc* 2010; 24: 1630-1637 [PMID: 20035349 DOI: 10.1007/s00464-009-0823-6]
- 7 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 窦科峰, 樊嘉, 别平, 耿小平, 吕文平. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011版). *中华消化外科杂志* 2011; 10: 20-25
- 8 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 腹腔镜肝切除专家共识与手术操作指南(2013版). *中华消化外科杂志* 2013; 12: 161-165
- 9 Yamanaka J, Okada T, Saito S, Kondo Y, Yoshida Y, Suzumura K, Hirano T, Iimuro Y, Fujimoto J. Minimally invasive laparoscopic liver resection: 3D MDCT simulation for preoperative planning. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 808-815 [PMID: 19466379 DOI: 10.1007/s00534-009-0112-8]
- 10 Conversano F, Franchini R, Demitri C, Massotier L, Montagna F, Maffezzoli A, Malvasi A, Casciaro S. Hepatic vessel segmentation for 3D planning of liver surgery experimental evaluation of a new fully automatic algorithm. *Acad Radiol* 2011; 18: 461-470 [PMID: 21216631 DOI: 10.1016/j.acra.2010.11.015]
- 11 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝脏解剖和肝切除手术命名以及肝血流阻断方法与选择原则. *中华外科杂志* 2010; 48: 196-200
- 12 Zhen ZJ, Lau WY, Wang FJ, Lai EC. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in the left liver: Pringle maneuver versus tourniquet method. *World J Surg* 2010; 34: 314-319 [PMID: 20012286 DOI: 10.1007/s00268-009-0320-z]
- 13 Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Nishidate T, Ishii M, Tatsumi H, Kimura Y, Furuhashi T, Hirata K. Highest intraoperative lactate level could predict postoperative infectious complications after hepatectomy, reflecting the Pringle maneuver especially in chronic liver disease. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 489-498 [PMID: 24464624 DOI: 10.1002/jhbp.87]
- 14 Herman P, Perini MV, Coelho F, Saad W, D'Albuquerque LA. Half-Pringle maneuver: a useful tool in laparoscopic liver resection. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010; 20: 35-37 [PMID: 20059322 DOI: 10.1089/lap.2009.0215]
- 15 唐暨捷, 黄明文. 肝血流阻断方式在腹腔镜肝切除术中的研究进展. *实用医学杂志* 2014; 30: 1333-1335
- 16 许勇, 胡明根, 赵国栋, 赵之明, 李成刚, 谭向龙, 张焯, 刘荣. 模式化腹腔镜右半肝切除术. *中华腔镜外科杂志(电子版)* 2015; 8: 237-241
- 17 蔡秀军. 腹腔镜肝切除的现状与展望. *浙江大学学报(医学版)* 2014; 11: 646-651
- 18 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组. 腹腔镜肝脏切除手术操作指南. *全科医学临床与教育* 2012; 10: 4-8
- 19 唐暨捷, 袁国辉, 黄明文, 刘天德, 罗地来, 邹书兵. 腹腔镜肝切除术中入肝血流阻断方式的选择. *实用医学杂志* 2015; 31: 64-67
- 20 Huanwei C, Feiwen D. Pure laparoscopic right hemihepatectomy via anterior approach. *Surg Endosc* 2016; 30: 5621 [PMID: 27129556 DOI:

■名词解释

全肝入肝血流阻断Pringle法: 在腹腔镜下将阻断带环绕于肝十二指肠韧带, 通过收紧阻断带压迫肝十二指肠韧带从而完全阻断入肝的肝动脉和门静脉血流; 半肝入肝血流阻断法: 先解剖出需要切除肝部分的上入肝血流, 再行肝实质离断, 主要适用于左、右半肝切除术; 选择性入肝血流阻断法: 在半肝入肝血流阻断技术的基础上作的改进, 他仅阻断需切除部分肝叶(段)的上入肝血流, 包括Glisson鞘内阻断法和Glisson鞘外阻断法。

■同行评价

本文立意有意义, 能反应我国肝胆外科治疗现状, 参考文献恰当且充分, 对腹腔镜肝切除控制出血策略作了较全面的评论, 具有一定的深度, 对临床工作具有一定的指导价值。

- 10.1007/s00464-016-4903-0]
- 21 Jeong CY, Kim KJ, Hong SC, Jeong SH, Ju YT, Lee YJ, Choi SK, Ha WS, Park ST, Jung EJ. Laparoscopic left hemihepatectomy for left intrahepatic duct stones. *J Korean Surg Soc* 2012; 83: 149-154 [PMID: 22977761 DOI: 10.4174/jkss.2012.83.3.149]
- 22 Namgoong JM, Kim KH, Park GC, Jung DH, Song GW, Ha TY, Moon DB, Ahn CS, Hwang S, Lee SG. Comparison of laparoscopic versus open left hemihepatectomy for left-sided hepatolithiasis. *Int J Med Sci* 2014; 11: 127-133 [PMID: 24465157 DOI: 10.7150/ijms.7516]
- 23 蔡柳新, 方哲平, 李剑锋, 杜学峰, 陈斌, 蔡秀军. 选择性半肝血流阻断技术在腹腔镜肝切除术中的应用. *中华肝胆外科杂志* 2009; 15: 306-307
- 24 Okuda Y, Honda G, Kurata M, Kobayashi S. Useful and convenient procedure for intermittent vascular occlusion in laparoscopic hepatectomy. *Asian J Endosc Surg* 2013; 6: 100-103 [PMID: 23126444 DOI: 10.1111/ases.12003]
- 25 Zhu P, Zhang B, Wang R, Mei B, Cheng Q, Chen L, Wei G, Xu DF, Yu J, Xiao H, Zhang BX, Chen XP. Selective Inflow Occlusion Technique Versus Intermittent Pringle Maneuver in Hepatectomy for Large Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e2250 [PMID: 26683942 DOI: 10.1097/MD.0000000000002250]
- 26 Xiao L, Li JW, Zheng SG. Laparoscopic anatomical segmentectomy of liver segments VII and VIII with the hepatic veins exposed from the head side (with videos). *J Surg Oncol* 2016; 114: 752-756 [PMID: 27739064 DOI: 10.1002/jso.24411]
- 27 Ishizawa T, Gumbs AA, Kokudo N, Gayet B. Laparoscopic segmentectomy of the liver: from segment I to VIII. *Ann Surg* 2012; 256: 959-964 [PMID: 22968066 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825ffed3]
- 28 Di Giuro G, Lainas P, Franco D, Dagher I. Laparoscopic left hepatectomy with prior vascular control. *Surg Endosc* 2010; 24: 697-699 [PMID: 19633894 DOI: 10.1007/s00464-009-0613-1]
- 29 刘荣, 胡明根. 腹腔镜下右半肝切除的技术要点. *中国实用外科杂志* 2010; 30: 654-656
- 30 Machado MA, Makdissi FF, Galvão FH, Machado MC. Intrahepatic Glissonian approach for laparoscopic right segmental liver resections. *Am J Surg* 2008; 196: e38-e42 [PMID: 18614140 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.10.027]
- 31 Ikeda T, Yonemura Y, Ueda N, Kabashima A, Shirabe K, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Ijichi H, Kakeji Y, Morita M, Tsujitani S, Maehara Y. Pure laparoscopic right hepatectomy in the semi-prone position using the intrahepatic Glissonian approach and a modified hanging maneuver to minimize intraoperative bleeding. *Surg Today* 2011; 41: 1592-1598 [PMID: 21969190 DOI: 10.1007/s00595-010-4479-6]
- 32 Machado MA, Surjan RC, Makdissi FF. Video: intrahepatic Glissonian approach for pure laparoscopic right hemihepatectomy. *Surg Endosc* 2011; 25: 3930-3933 [PMID: 21695584 DOI: 10.1007/s00464-011-1812-0]
- 33 余钊, 郑树国, 李建伟, 陈健, 范毓东, 郭鹏, 王小军. Glisson蒂横断式腹腔镜解剖性肝切除术的临床疗效. *中华消化外科杂志* 2015; 14: 305-309
- 34 郑树国, 李建伟, 陈健, 范毓东, 田驹, 郭鹏, 邓昊, 别平. 腹腔镜肝切除术临床应用的经验体会. *中华肝胆外科杂志* 2011; 17: 614-617
- 35 晏益核, 卢榜裕, 蔡小勇, 陆文奇, 黄玉斌, 黄飞, 靳小建, 雷宇, 陈永军. 选择性出、入肝血流阻断技术在腹腔镜肝切除术中的应用. *中华外科杂志* 2010; 48: 1190-1191
- 36 Cai XJ, Wang ZF, Yu H, Wang YF, Liang X, Peng SY. Laparoscopic left hemihepatectomy under occlusion of the left inflow and outflow. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 2103-2106 [PMID: 19080284]
- 37 蔡秀军, 王一帆. 腹腔镜肝切除术中出血的控制. *中华外科杂志* 2010; 48: 171-172
- 38 尹新民. 腹腔镜肝切除治疗肝胆管结石的治疗规范及操作流程优化. *中华肝脏外科手术学(电子版)* 2013; 2: 355-357
- 39 Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004; 187: 398-402 [PMID: 15006570 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.001]
- 40 张光年, 李波. 腹腔镜肝切除术中出血控制的研究进展. *中华消化外科杂志* 2016; 15: 523-526
- 41 向伦建, 李建伟, 陈健, 范毓东, 郑树国. 腹腔镜肝切除术在肝细胞癌中的应用. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2016; 5: 285-289
- 42 Huntington JT, Royall NA, Schmidt CR. Minimizing blood loss during hepatectomy: a literature review. *J Surg Oncol* 2014; 109: 81-88 [PMID: 24449171 DOI: 10.1002/jso.23455]
- 43 Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, Asbun H, O'Rourke N, Tanabe M, Koffron AJ, Tsung A, Soubrane O, Machado MA, Gayet B, Troisi RI, Pessaux P, Van Dam RM, Scatton O, Abu Hilal M, Belli G, Kwon CH, Edwin B, Choi GH, Aldrighetti LA, Cai X, Cleary S, Chen KH, Schön MR, Sugioka A, Tang CN, Herman P, Pekolj J, Chen XP, Dagher I, Jarnagin W, Yamamoto M, Strong R, Jagannath P, Lo CM, Clavien PA, Kokudo N, Barkun J, Strasberg SM. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg* 2015; 261: 619-629 [PMID: 25742461 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001184]
- 44 Soubrane O, Schwarz L, Cauchy F, Perotto LO, Brustia R, Bernard D, Scatton O. A Conceptual Technique for Laparoscopic Right Hepatectomy Based on Facts and Oncologic Principles: The Caudal Approach. *Ann Surg* 2015; 261: 1226-1231 [PMID: 24854453 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000737]
- 45 Jayaraman S, Khakhar A, Yang H, Bainbridge D, Quan D. The association between central venous pressure, pneumoperitoneum, and venous carbon dioxide embolism in laparoscopic hepatectomy. *Surg Endosc* 2009; 23: 2369-2373 [PMID: 19266234 DOI: 10.1007/s00464-009-0359-9]
- 46 郑捷, 陈景繁. 腹腔镜肝切除术中可控性低中心静脉压技术的临床应用. *广西医学* 2012; 34: 1205-1207
- 47 刘哲, 张文智, 赵向前, 胡丙洋. 控制性低中心静脉压在腹腔镜肝切除术中的应用. *腹腔镜外科杂志* 2011; 16: 174-177

- 48 王雪飞, 胡明根, 赵国栋, 许勇, 许大彬, 薛瑞华, 刘荣. 三步法断肝在完全腹腔镜左半肝切除中的应用研究. 中国腔镜外科杂志(电子版) 2015; 8: 1-5
- 49 Lamattina JC, Hosseini M, Fayek SA, Philosophie B, Barth RN. Efficiency of the LigaSure vessel sealing system for recipient hepatectomy in liver transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45: 1931-1933 [PMID: 23769076 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.11.022]
- 50 鲍鸿斌, 赵向前, 张文智. 结扎束血管闭合系统(LigaSure)在腹腔镜肝切除术中的应用价值. 中国微创外科杂志 2011; 11: 227-228

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

胰腺星状细胞微环境与慢性胰腺炎

向晓辉, 夏时海

背景资料

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是各种病因引起胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病。基本病理特征包括胰腺实质慢性炎症损害和间质纤维化、胰腺实质钙化、胰管扩张及胰管结石等改变。胰腺纤维化的形成是一个以胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)活化为中心由复杂的信号网络通路所介导的, 多种细胞因子与炎症介质参与, 最终以成纤维细胞增生和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积为特征的复杂的病理发展过程, 但尚无一个较为统一的学说来解释胰腺炎的发病机制。

向晓辉, 夏时海, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾中心/消化二科 天津市 300162

夏时海, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统疾病方向的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81173393; 天津市自然科学基金资助项目, No. 17JCYBJC26700; 武警后勤学院创新团队基金资助项目, No. WHTD201310。

作者贡献分布: 本文由向晓辉与夏时海合作完成; 向晓辉负责基础部分内容组稿与整体论文撰写; 夏时海负责全文结构构思、临床相关内容组稿及全文审阅。

通讯作者: 夏时海, 教授, 主任医师, 300162, 天津市河东区成林道220号, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾中心/消化二科。xshhcx@sina.com
电话: 022-60578929

收稿日期: 2017-07-11
修回日期: 2017-07-26
接受日期: 2017-08-01
在线出版日期: 2017-10-08

Microenvironment of pancreatic stellate cells in chronic pancreatitis

Xiao-Hui Xiang, Shi-Hai Xia

Xiao-Hui Xiang, Shi-Hai Xia, Second Department of Gastroenterology, Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Center, the Affiliated Hospital, Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173393; Natural Science Foundation of Tianjin City, No. 17JCYBJC26700; and Innovation Team Program of Logistics University of People's Armed Police Force, No. WHTD201310.

Correspondence to: Shi-Hai Xia, Professor, Chief Physician, Second Department of Gastroenterology, Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Center, the Affiliated Hospital, Logistics University of People's Armed Police Force, 220 Chenglin Road, Hedong District, Tianjin 300162, China. xshhcx@sina.com

Received: 2017-07-11

Revised: 2017-07-26

Accepted: 2017-08-01

Published online: 2017-10-08

Abstract

Chronic pancreatitis (CP) is a chronic inflammatory disease that is caused by various factors and has irreversible changes in pancreatic tissue and function. The basic pathological features of CP include chronic inflammatory lesions and interstitial fibrosis of the pancreas, calcification of the pancreatic parenchyma, dilatation of the pancreatic duct, and stones in the pancreatic duct. Pancreatic stellate cells (PSCs) play a central role in pancreatic fibrosis that is mediated by a complex signal pathway network including a variety of cytokines and inflammatory mediators. This complex pathological process is characterized by the proliferation of fibroblasts and extracellular matrix deposition. There is no unified theory to explain the pathogenesis of pancreatitis. Since PSC activation is a key step of fibrosis in CP, the study on the microenvironment of PSCs in the regulation of fibrosis process has become a hot topic. Studies on inhibition or reversion of PSC activation have been carried out to prevent or delay the progression of fibrosis through different molecules and pathways. Many new therapies have been tried for CP, most of which are still in the experimental stage. Therapies targeting PSCs are most promising to benefit patients in the near future.

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

同行评议者

陈晓鹏, 教授, 主任医师, 皖南医学院附属弋矶山医院肝胆外科; 罗和生, 教授, 武汉大学人民医院消化内科

Key Words: Pancreatic stellate cells; Chronic pancreatitis; Microenvironment; Extracellular matrix; Cytokine

Xiang XH, Xia SH. Microenvironment of pancreatic stellate cells in chronic pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2518-2527 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2518.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2518>

摘要

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是各种病因引起胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病。基本病理特征包括胰腺实质慢性炎症损害和间质纤维化、胰腺实质钙化、胰管扩张及胰管结石等。胰腺纤维化的形成是一个以胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)为中心由复杂的信号网络通路所介导,多种细胞因子与炎症介质参与,最终以成纤维细胞增生和细胞外基质沉积为特征的复杂的病理发展过程,但尚无一个较为统一的学说来解释胰腺炎的发病机制。PSCs活化是CP纤维化发生的关键步骤,因此,PSCs所在微环境的调控在纤维化过程中的作用成为研究热点。研究纤维化相关的信号因子和通路,并试图通过这些分子和通路来抑制或者逆转PSCs的激活,以达到阻止或延缓纤维化进程的目的。许多新的治疗药物已被尝试用于CP,但大多数仍处于实验阶段。作用于PSCs的疗法最有希望在不久的将来转化为临床使患者获益。

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

关键词: 胰腺星状细胞; 慢性胰腺炎; 微环境; 细胞外基质; 细胞因子

核心提要: 胰腺其他类型细胞及基质与胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)之间存在相互作用,共同构成了PSCs所处的微环境,神经递质、脑肠肽及细胞因子等作为微环境中的信使物质,是决定PSCs是否激活的关键所在。纤维化相关的信号因子和信号通路参与PSCs的激活过程,通过调控这些分子和通路来改变PSCs所在微环境以抑制或者逆转PSCs的激活从而达到阻止或延缓纤维化进程的目的。作用于PSCs的疗法最有希望在不久的将来转化到临床使患者获益。

向晓辉, 夏时海. 胰腺星状细胞微环境与慢性胰腺炎. *世界华人消化杂志* 2017; 25(28): 2518-2527 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2518.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2518>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是各种病因引起胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病。基本病理特征包括胰腺实质慢性炎症损害和间质纤维化、胰腺实质钙化、胰管扩张及胰管结石等。临床主要表现为反复发作的上腹部疼痛和胰腺内、外分泌功能不全^[1,2]。CP病程迁延,临床表现多样,严重影响患者的日常生活,且有报道^[3]认为CP是胰腺癌的危险因素之一。研究^[4]证实,在胰腺纤维化过程中,胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSCs)的活化发挥着关键作用。胰腺纤维化的形成是一个以PSCs活化为中心由复杂的信号网络通路所介导,多种细胞因子与炎症介质参与,最终以成纤维细胞增生和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积为特征的复杂的病理发展过程^[5]。PSCs活化是CP纤维化发生的关键步骤,因此研究PSCs所在微环境的调控在纤维化过程中的作用,为治疗慢性胰腺纤维化提供重要理论参考。

1 PSCs的生理功能及分离培养方法

PSCs约占组成正常胰腺实质细胞的4%-7%,在正常的胰腺中分布于胰腺腺泡周围^[5]。静止期的PSCs形态呈星形或梭形,胞质内存在大量富含维生素A的脂滴。PSCs在正常的胰腺组织中呈静止状态,可以通过细胞骨架蛋白如胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、波形蛋白等标记进行辨认,但 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)染色阴性。静息状态的PSCs代谢及功能不活跃,尚不具备促纤维化作用。在炎症反应和氧化应激等因素作用下胰腺组织受损及PSCs活化,具体表现为其细胞形态及功能发生变化。具体的活化表现如下: (1)细胞体积增大,代谢及增殖活跃,细胞内脂滴消失; (2)细胞形态转变为肌成纤维母细胞样表型,表现为 α -SMA阳性,可表达结蛋白; (3)具备产生多种ECM包括I型、III型胶原蛋白,纤维连接蛋白及层黏连蛋白等的的能力; (4)PSCs在体外培养时可发生自发活化,且活化的PSCs具有细胞迁移能力^[6]。正常组织中的PSCs通过调节ECM相关的酶类在胰腺ECM代谢平衡中发挥重要作用。激活的PSCs同时具有收缩的微丝样结构,可迁移至组织损伤区并分泌ECM促进胰腺组织修复。当刺激因子

■ 研究前沿

胰腺其他类型细胞及基质与PSCs之间存在相互作用,神经递质、脑肠肽及细胞因子等作为信使物质共同构成了PSCs所处的微环境,是决定PSCs是否激活的关键所在。胰腺纤维化的形成是一个以PSCs活化为中心由复杂的信号网络通路所介导的,多种细胞因子与炎症介质参与,最终以成纤维细胞增生和ECM沉积为特征的复杂的病理发展过程。

■ 创新盘点

PSCs所在微环境的调控在纤维化过程中的作用成为研究热点; PSCs的分离及培养细节将有助于研究者选择合适的细胞模型进行相应研究; 多因素整合假说更能够从PSCs所在微环境角度理解胰腺炎的发病机制; 纤维化相关的信号因子和信号通路参与PSCs的激活过程; 通过调控这些分子和通路来改变PSCs所在微环境以抑制或者逆转PSCs的激活可以达到阻止或延缓纤维化进程的目的。

持续存在, ECM的合成超过其降解, 发生胰腺纤维化^[6]。尽管PSCs主要与胰腺外分泌相关, 但最近的一项研究^[7,8]报道, PSCs也存在于人和大鼠胰岛中。胰岛PSCs表现出与传统的PSCs在形态和功能上的差异, 脂滴较少, 增殖率低, 更容易迁移和活化。

细胞培养是研究PSCs的重要手段, 原代大鼠PSCs的成功培养最早见于国外学者Apte、Bachem等的报道。Apte等^[9]采用密度梯度离心法成功分离和培养了PSCs, 并与肝星状细胞进行标志物包括结蛋白、GFAP和 α -SMA的染色比较, 并用结蛋白作为标记物估计出PSCs占比所有胰腺细胞的4%左右。Bachem等^[10]采用组织块法分别分离了人(CP患者的病理组织)和1年生Wistar大鼠的PSCs细胞, 该方法简单易行, 便于操作。但如想获得足够多的大鼠PSCs需要进行诱导活化, 否则细胞无法移行到组织块外, 所以组织块法获得的PSCs处于活化状态^[6]。组织块法获得的PSCs数量相对较少, 其培养的细胞多为成纤维细胞和活化的PSCs混合体, PSCs的纯化问题没有得到很好的解决。如需获取大量的大鼠PSCs仍然需要采用密度梯度离心法分离^[11]。贾一韬等^[12]对密度梯度离心法分离大鼠PSCs加以改进, 先行胰胆管逆行注射消化酶, 取胰腺组织后再向胰腺实质内注射消化酶, 消化过程采用胶原酶和链霉菌蛋白酶E联合消化以获得胰腺非实质细胞, 所分离的PSCs的产率、活力及纯度均高于前人报道。Zhao等^[11]报告应用导管内灌注胰酶的技术改进PSCs的分离方法, 提高腺体消化程度和细胞产率。唐元瑜等^[13]采用组织块法结合酶消化法进行培养, 在无菌条件下取小鼠正常胰腺组织, 经过剪碎、胰蛋白酶消化后植入培养瓶中贴壁培养, 并予限制性条件培养基进行纯化, 成功分离培养了小鼠PSCs, 具有操作简单, 重复性好, 成功率高的特点。新分离的PSCs在培养48 h后细胞表型逐渐转化, α -SMA表达逐渐增加, 开始发生迁移^[14]。鉴于分离培养原代PSCs在时间、工作量及细胞活力的限制, 研究者们^[11,15,16]尝试进行PSCs的永生化。但永生化细胞系会出现倍增速度快等问题使得其生理特性可能会有别于原代PSCs, 故一些学者^[5]建议在永生化细胞上进行的研究应在原代PSCs上进行结果验证。Bläuer等^[17]建立了PSCs间与腺泡细胞间相互作用研究的长期共培养技术, 为研究细胞间通

讯提供了便利。了解PSCs的分离及培养细节将有助于研究者选择合适的细胞模型进行相应研究。共培养技术的研究策略比单独培养单一细胞更为接近PSCs的在体微环境, 可能会成为今后研究的一个方向。

2 胰腺炎的发病机制

目前解释胰腺炎发病机制的理论有: 肠道细菌易位学说、氧化应激学说、炎症介质学说、细胞凋亡学说、胰腺腺泡内钙超载学说、自身消化学说等^[18]。肠道细菌易位学说^[19]认为: 正常情况下肠道内的常驻细菌由于受到肠黏膜屏障的阻隔而难以移位到肠外组织, 但在细菌过度生长、黏膜屏障破坏及免疫应答受损的情况下可经血循环、淋巴系统、直接进入腹腔、逆行感染等途径发生易位。易位感染的细菌引起血循环中细胞因子高峰, 共同作用的结果就是引发多脏器损伤, 最终导致多器官功能障碍综合征。氧化应激学说^[20-22]认为: 胰腺自身消化可诱导氧自由基释放, 而氧自由基对腺泡细胞器的损伤亦与腺泡“自身消化”直接有关。氧化程度超出氧化物的清除, 氧化系统和抗氧化系统失衡, 从而导致组织损伤和胰酶激活, 还可以促使白细胞的黏附, 引起胰腺的微循环紊乱, 导致急性胰腺炎时胰腺损伤的恶性循环^[23]。炎症介质学说^[24]认为: 各种原因诱发产生大量促炎因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-8等, 进而激活胰腺内及血管、肺、肝、肾的单核-巨噬细胞系统, 使粒细胞与内皮细胞黏附, 吞噬细胞的功能激活, 释放活性自由基, 以及蛋白酶和水解酶, 还能引起炎症介质的释放, 即“瀑布样效应”。这些炎症介质可以使胰腺及其他组织器官血管通透性增高和微循环障碍, 导致胰腺在自身消化的基础上进一步发生炎症、坏死。细胞凋亡学说^[25]认为: 急性胰腺炎的严重程度与胰腺腺泡细胞坏死、凋亡的严重程度及两者的平衡程度密切相关, 凋亡与胰腺炎的严重程度呈负相关。胰腺腺泡内钙超载学说^[26]认为: 胰腺腺泡细胞内钙超载在对胰腺炎的发生发展中起重要作用。用不同方法诱导的胰腺炎早期均有胰腺腺泡的钙超载, 随后发生胰腺的出血、坏死和腺泡超微结构的损害。在胰腺纤维化过程中, 离子通道和细胞内钙信号共同参与PSCs

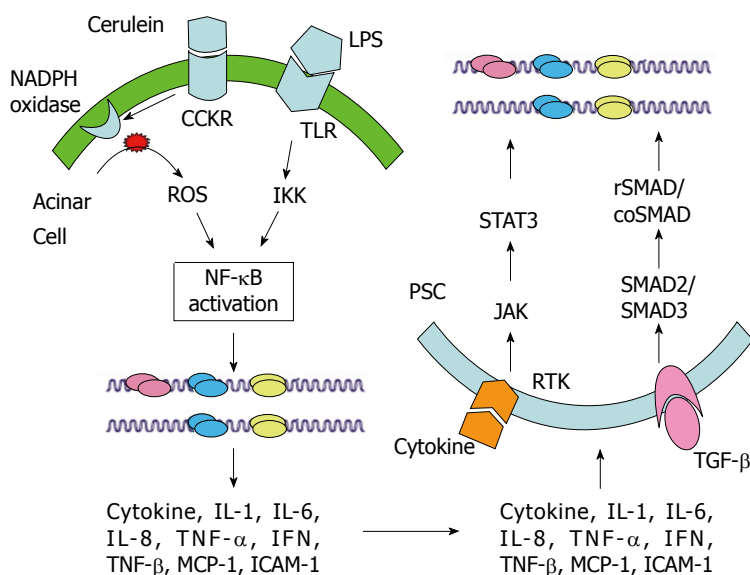


图1 多因素整合假说示意图胰腺炎的可能发病机制。LPS: 脂多糖; TLR: Toll样受体; NF- κ B: 核因子- κ B; IL: 白介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IFN: 干扰素; TGF- β : 转化生长因子 β ; MCP: 单核细胞趋化活性蛋白; ICAM: 细胞间黏附分子。

应用要点

PSCs所在微环境的调控在纤维化过程中的作用成为研究热点; 共培养技术的研究策略比单独培养单一细胞更为接近在体环境, 可能会成为今后研究的一个方向; 调节纤维化相关的信号因子和通路抑制或者逆转PSCs的激活, 也可影响PSCs所在微环境, 达到阻止或延缓纤维化进程的目的; 许多新的调节PSCs所在微环境的药物已被尝试用于CP, 但大多数仍处于实验阶段, 可能在不久的将来转化到临床使患者获益。

与ECM的相互作用^[27]。自身消化学说^[28]认为: 任何原因造成酶原被提前激活都是发生胰腺炎的始动因素。酶原被提前激活所导致自身消化可能是急性重症胰腺炎的终末阶段。

这些学说从某一侧面阐明胰腺炎的发病, 但仍无一个较为统一的学说来解释胰腺炎的发病机制^[29]。多因素整合假说的提出能够较好地解释胰腺炎发病机制。多因素整合假说认为肠道细菌易位和氧化应激可能是胰腺炎发病的主要始动因素, 炎症介质学说、细胞凋亡学说、胰腺腺泡内钙超载学说和自身消化学说所阐述的机制可能是对胰腺炎发病中间环节或终末环节的描述^[30]。可见, 急性胰腺炎的发病机制是CP发病机制的基础, 且二者也存在共通之处。细菌易位激活天然免疫系统[如Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)]所产生的信号分子以及氧化应激(如NADPH氧化酶系统)产生的活性氧可激活其下游的信号分子[如核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)], 使得细胞因子和炎症介质得以表达, 细胞因子和炎症介质通过旁分泌或自分泌作用于PSCs相应受体, 通过激活相应的信号通路(如JAK-STAT、Smad通路)激活细胞因子和炎症介质的表达, 这可能是进一步形成正反馈机制基础^[31], 如图1所示。胰腺炎的发病可能存在一个临界值, 如果炎症介质和细胞因子的表达超过某一临界值, 正反馈正式形成, 则发展成为急性胰腺炎。如果炎症介质和细胞因子的表达没有达到这一临界值, 炎

症瀑布未爆发, 但长期的炎性刺激仍然存在, 则可能发展成为CP, 导致胰腺的纤维化。关于CP的发生和发展过程中, 胰腺纤维化所引起的胰腺结构改变, 如胰腺导管的狭窄及PSCs激活后的肌纤维样运动又是导致胰腺炎急性发作的诱因^[18]。因此, 我们认为“胰腺纤维化”与“胰腺炎症的反复发作”相互协同, 从而促进CP的进展, 这一观点也得到相关文献^[32]的支持。特别是在细胞模型炎症研究中, 较难分清楚所用模型是用于解释急性胰腺炎还是CP, 在多因素整合假说的框架下理解胰腺细胞炎症模型有助于解决这一难题。

3 PSCs与胰腺其他类型细胞及基质间的相互作用

胰腺是体内具有内外分泌功能的重要器官, 胰腺的细胞学研究提示胰腺组织主要是由腺泡细胞、胰岛细胞、胰腺星状细胞、导管细胞、血管内皮细胞及平滑肌细胞等组成^[13]。越来越多的证据^[33]表明, PSCs与其他细胞类型之间的多重相互作用, 包括与胰腺腺泡细胞、胰岛细胞、内皮细胞、炎症细胞、肿瘤细胞、肿瘤干细胞之间的相互作用, 但与导管细胞PSCs的相互作用尚未完全阐明。

影响PSCs活化的因素有多种, 包括细胞因子、乙醇及其代谢产物乙醛、氧化应激、激活素等。当胰腺受损时, 巨噬细胞、腺泡细胞及血小板被激活, 分别分泌转化生长因

■ 同行评价

本文以PSCs为中心, 介绍了所在微环境的调控在纤维化过程中的作用, 并分析了目前一些药物特别是中药在该疾病中的研究进展, 内容全面而新颖, 文献信息量大, 具有较好的科学性和先进性。

子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、TNF- α 、IL-1/6、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等因子激活PSCs。PSCs被各种理化因素激活后, 可由细胞旁分泌和自分泌刺激并通过转录事件启动瀑布样细胞连锁反应效应, 进而通过旁分泌、自分泌的细胞因子介导ECM重塑并使PSCs维持活化表型, 具有纤维生成能力。急性胰腺炎时受损的腺泡细胞释放缓激肽, PSCs表达缓激肽二型受体, 体外实验^[34]证实缓激肽通过增加PSCs内钙释放, 导致细胞的活化。虽然腺泡细胞不表达缓激肽受体, 但缓激肽受体阻滞剂降低乙醇等诱导腺泡坏死程度, 推测缓激肽激活PSCs反过来可导致腺泡损伤。Jakubowska等^[35]的研究指出PSC诱导急性胰腺炎腺泡细胞坏死的可能介质是由Ca²⁺介导的PSCs所产生的一氧化氮, 抑制一氧化氮的产生既可保护PSCs, 也可避免胰腺腺泡细胞的坏死。PSCs表面表达胆囊收缩素受体, 接受胆囊收缩素刺激后释放乙酰胆碱调节胰腺外分泌^[33]。巨噬细胞按照其表型和分泌的细胞因子可以分为2种极化类型, 即经典活化的M1型和选择性活化M2型巨噬细胞(type M2 macrophage, M2)。M1型巨噬细胞发挥促炎症作用, 主要在急性胰腺炎时活化。而M2参与修复过程^[36]。研究表明M2在CP中占主导地位, 限制炎症反应, 刺激PSCs合成胶原和纤维连接蛋白。最近研究^[37]表明, PSCs产生Th2型细胞因子, 使CP中巨噬细胞向M2型转化, 还可通过IL-4/IL-13信号通路募集M2。反过来, M2产生TGF- β 、PDGF β 刺激PSCs产生纤维化^[38]。在CP胰腺中的肥大细胞发生脱颗粒反应, 释放化学介质引发PSCs活化进而导致胰腺纤维化^[39]。因此, PSCs所在微环境的调控在纤维化过程中的作用成为研究热点, PSCs与其他细胞类型间的相互作用是今后研究的重点。

胰腺是集内外分泌部于一体的器官, 传统教科书一直把胰腺内外分泌两部分在形态、机能和病理上分别加以描述。研究^[40]表明, 胰腺微循环功能和结构的基本单位是胰腺小叶, 胰腺内外分泌部之间在微循环上是统一的整体, 构成胰岛-腺泡门脉循环。胰腺微循环从微动脉到微静脉之间的血液循环经过了内分泌和外分泌两个部分, 血液流向是从内分泌到外分泌部。血液从小叶内动脉到小叶内静脉, 经过了2级(胰岛毛细血管球-出岛门脉-腺泡毛细

血管网)或3级(胰岛毛细血管球-出岛门脉-胰岛毛细血管球-出岛门脉-腺泡毛细血管网)毛细血管网。糖尿病患者及实验动物的胰腺外分泌部纤维化、萎缩、脂肪浸润及导管上皮形成空泡。胰岛内分泌激素能显著地增强促胰液素和胆囊收缩素的效应, 从而使腺泡的分泌增加。胰岛毛细血管间隙神经末梢所释放的神经内分泌物质可引起胰导管系统对碳酸氢盐的分泌^[41]。可见, 胰腺内外分泌部之间存在着机能与病理上的联系, 内分泌部分泌的激素通过门脉系统直接作用于外分泌部, PSCs多分布于胰腺血管和胰腺导管周围, 较高浓度的激素作用于PSCs, 进而发挥调节胰腺血管及导管流量等功能, PSCs还被证明分泌乙酰胆碱可能充当中间调节胆囊收缩素介导胰腺外分泌^[42]。这一特殊的微循环结构在研究内、外分泌功能联系方面值得引起重视。

细胞间相互作用的重要途径是通过细胞因子和炎性介质进行的。一般来说, 在CP的发病机制中PSCs被认为是细胞因子发挥效应的靶细胞。胰腺纤维化通常与胰腺损伤及慢性炎性反应有关。在胰腺纤维化发展过程中, 受到损伤的胰腺实质细胞和炎性细胞等均可释放多种细胞因子, 并通过旁分泌激活PSCs。其中, 最重要的促纤维化因子是TGF- β 1和PDGF。然而, 星状细胞本身合成的各种细胞因子参与炎症过程的延续。PSCs活化时产生的细胞因子和炎性介质, 包括结缔组织生长因子、TGF- β 、IL-1、IL-6、PDGF等。Wang等^[43]研究者发现炎性因子IL-6的分泌是P38-和NF- κ B信号分子介导的, IL-1 β 的分泌是NF- κ B信号分子介导的, 而细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)1/2、P38和NF- κ B可导致IL-8和TNF- α 的分泌。除了IL-1、IL-6、IL-8及TGF- β 的表达, 基因分析揭示星状细胞还表达IL-7、IL-15、IL-18和PDGF^[16]。吸烟引起的芳香烃受体配体表达可以通过上调IL-22加重小鼠模型胰腺纤维化, 抗IL-22抗体治疗可减少CP小鼠的胰腺纤维化, 提示IL-22可能是吸烟的CP患者治疗的一个潜在靶点^[44]。目前认为细胞因子在PSCs活化中具有重要作用。在PSCs的活化过程中, 旁分泌和自分泌细胞因子均起到了调节作用, 共同构成了复杂的调节网络。此外, ECM、血小板、超氧自由基及周围细胞等也与PSCs的活化密切相关。

正常情况下, PSCs通过调控ECM的合成与降解来维持正常的组织结构. 当胰腺损伤时, PSCs表现为激活表型, 分泌大量的ECM蛋白促进胰腺纤维化形成^[6]. 近年来, PSCs生物学研究主要集中于PSC的生物物理特性与ECM相互作用及细胞内钙生理方面. 重要的是, PSCs和ECM之间的相互作用是双向的. 这种过程与CP和胰腺癌的病理纤维化有关, 阻断这些相互作用可能是一种潜在的有效的方法来抑制这些情况下的进行性纤维化^[27]. 星状细胞的活化主要与细胞生长的外环境及ECM有关, 活化的时间多以5 d为界限, 如德国学者Jesnowski等^[15]观察到胰星状细胞在基质胶包被的培养瓶上能保持静止的未活化状态. PSCs在培养状态下激活后产生大量ECM蛋白, 包括胶原I型和III型, 纤维连接蛋白和层黏连蛋白^[45]. 可见, ECM和星状细胞之间的关系是相互影响的. 因子芯片、蛋白质芯片等高通量研究手段的应用将有助于揭示PSCs与胰腺其他类型细胞及基质间的相互作用机制.

4 PSCs相关的信号通路

PSCs活化可引起ECM合成与降解失衡, 最终导致胰腺纤维化. PSCs活化与其细胞内的信号转导通路失调相关. 近些年来对PSCs活化的信号转导机制的研究^[46,47]逐渐增多, 主要有丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B通路、TGF- β /Smad和Mad相关蛋白(Smad)、Janus活化激酶/信号换能器和转录激活子、Hedgehog信号通路、Rho/Rho激酶信号通路、Wnt/ β -catenin、TLR4/NF- κ B信号通路、IL-33/ST2信号通路及活性氧等. 其中TLR4/NF- κ B信号通路在胰腺炎中的研究逐渐得到重视.

TLR4信号通路在胰腺炎发生和发展过程中起重要作用^[48-51]. Vonlaufen等^[30]已经证实TLR4信号转导通路的激活在大鼠酒精性CP炎症发生和纤维化中发挥关键作用. 田珍珍等^[52]进一步证实了TLR4信号通路在CP患者胰腺及外周血中均上调, 在CP急性发作期和炎症进展过程中起重要作用. TLR4是Toll样受体家族的成员之一, 是一种模式识别受体. TLR目前被认为是哺乳动物唯一将细胞外抗原识别信息向

细胞内传递并且引发炎症反应的关键跨膜蛋白. TLR4与其配体G-菌内毒素LPS结合后, 可以激活髓样分化蛋白88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性和MyD88非依赖性信号途径^[53]. MyD88依赖性信号通路主要介导NF- κ B活化和致炎细胞因子产生, 其基本激活过程如下: TLR4通过TIR域衔接器蛋白与MyD88桥接, 进而诱导IL-1受体相关激酶9磷酸化与MyD88分离并与肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)、TGF- β 激酶1形成多蛋白复合物, 然后TRAF6被泛素化和降解, 分别使下游的I κ B激酶复合物和MAPK活化. I κ B泛素化和降解, 使转录因子NF- κ B从胞浆转移至细胞核, 进而可诱导致炎细胞因子基因如TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等的转录, 参与组织的炎症反应^[54]. 其中NF- κ B则是一个广泛存在于细胞中具有多向性转录调节作用的蛋白因子, 他能与多种细胞因子、黏附分子基因启动子部位的 κ B位点结合, 增强这些基因的转录和表达, 导致TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、ICAM-1、P-selectin等基因的过度表达, 通过抑制NF- κ B的活性可以有效抑制下游因子TNF- α 、IL-1、ICAM-1的mRNA表达并减轻远隔脏器的炎症损伤程度. 研究^[55]发现应用NF- κ B拮抗剂或敲除NF- κ B基因后大鼠胰腺炎病变程度明显减轻, 许多细胞因子的产生亦得到控制. 提示NF- κ B有诱导产生TNF- α 等细胞因子的作用, 在胰腺炎病变发展过程中起着重要调控作用, 甚至处于中枢位置. 除了TLR4受体的下游上述分子外, TLR4信号通路还受到上游的microRNAs的调控. 这些microRNAs既可以通过直接靶向TLR4, 也可以通过靶向TLR4信号通路中相关分子蛋白、转录信号因子和调节因子调节TLR4信号通路, 从而调控炎症反应^[56,57]. TLR4信号通路诱导多个microRNAs^[58], 从而构成了炎症信号分子的精确调控网络. 研究纤维化相关的信号因子和通路, 并试图通过这些分子和通路来抑制或者逆转PSCs的激活, 可以达到阻止或延缓纤维化进程的目的.

5 PSCs与药物治疗的关系

PSCs是胰腺纤维化发生过程中的关键细胞, 是各种病因造成的胰腺纤维化发生的共同中心环节. 胰腺的纤维化是CP发病的重要病理生理

过程, 纤维化的发病机制尚不清楚, 因此尚无治疗纤维化的有效药物。

近期的研究^[59]表明, 最有前途的治疗方式, 包括阻断肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS), 激活PPAR- γ , 影响PSC特异的信号通路, 阻断PSC活化后的产物以及应用抗氧化剂, 阻断TLR4信号通路等。据报道^[60], 白蛋白是PPAR- γ 的下游效应物, 是一种抑制PSCs激活的核受体。激活PPAR- γ 在胰腺炎的全身炎症反应过程中起重要调节作用, 通过调控相关炎症介质的表达, 改善胰腺及胰外多个器官的损伤。研究^[61]表明, 维生素A的活性代谢产物全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)可以使激活的PSCs细胞增殖减少, α -SMA的表达下降以及胶原的产生减少, 从而恢复到静息状态。Xiao等^[62]研究表明, ATRA治疗抑制由反复注射雨蛙素诱导的CP小鼠模型的纤维化反应。ATRA还可抑制PSC的增殖, 诱导PSC细胞凋亡, 降低ECM的产生。ATRA治疗可能是通过下调Wnt/ β -catenin信号通路发挥着关键作用, 这一发现支持ATRA作为胰腺纤维化抑制因子的潜在作用。大鼠PSCs体外培养实验^[63]表明, 洛伐他汀通过抑制甲羟戊酸阻止Ras超家族G蛋白的异戊二烯化从而抑制PDGF激活Raf-Ras-ERK通路进而抑制PSCs的增殖。在二氯化二丁基锡引起的实验性胰腺纤维化模型中, 甲磺酸卡莫司他能够抑制体内的星状细胞活化和纤维化。在体外, 抑制星状细胞增殖和单核细胞趋化蛋白1的产生, 但对TGF- β 1产生没有影响^[64]。曲匹地尔是PDGF的抑制剂, 抑制PDGF诱导的ERK激活和PSCs的增殖。可见, 药物治疗CP的胰腺纤维化以抑制或者逆转PSCs的激活为中心, 以达到阻止或延缓纤维化进程的目的。

中药提取物的抗纤维化研究也越来越引起学者的关注。芹菜素(apigenin)是天然存在的一种黄酮类化合物, 研究发现apigenin可以减少反复注射雨蛙素诱导的CP小鼠模型的纤维化反应。体外研究^[65]表明, apigenin增加PSC凋亡并降低PSCs对甲状旁腺激素相关蛋白刺激响应。蒿属香豆素(scoparone)是从蒿茵陈提取的中药成分, 研究发现scoparone能通过下调TGF- β /Smad信号通路降低PSC活化抑制由二氯化二丁基锡诱导的CP大鼠模型的胰腺损伤^[66]。Lin等^[67]研究发现, 天然黄酮甙Eruberin A也可通过体外抑制TGF- β 诱导的PSC激活。研究发现, 多

酚类化合物大黄酸、大黄素、姜黄素和白藜芦醇能够对抗TGF- β 引起的胰腺纤维化。大黄酸能有效减轻炎症模型大鼠的组织水肿和自由基产生, 体内和体外实验中均证明其有很强的抗纤维化作用。在雨蛙肽诱导的CP模型小鼠中, 给予大黄酸能显著降低 α -SMA和TGF- β , 提示其在抗胰腺纤维化过程中发挥作用。体外实验^[68]也证实, 大黄酸能够抑制PSC活化, 可能通过抑制Shh/Gli1的信号发挥抗胰腺纤维化作用。在动物模型中, 姜黄素被证明可抑制PDGF诱导的PSCs增殖, 也能抑制IL-1 β 和TNF- α 诱导的单核细胞趋化蛋白-1的产生^[69]。亚细亚蒿的乙醇提取物DA-9601可以减轻雨蛙素诱导的CP的胰腺纤维化程度, 体外实验表明DA-9601可抑制PSCs中 α -SMA和COL- I 的表达发挥抗炎和抗纤维化作用^[70]。Suzuki等^[71]发现, 存在水果和坚果中的植物多酚鞣花酸能够抑制胰腺炎小鼠模型PSCs的活化, 能够抑制PSCs中由TGF- β 1或PDGF诱导所产生的活性氧。表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)是茶多酚中最有效的活性成分, 具有强效的抗氧化作用。在体外, EGCG可以剂量依赖性地抑制PSCs, 消除乙醇引起的细胞膜脂质过氧化, 抑制乙醇诱导的MAPK激活和 I 型前胶原和胶原分泌。常山酮是中药常山中提取的生物碱。在雨蛙肽诱导的胰腺炎的实验模型中, 常山酮并不影响TGF- β 的水平, 但作用于其下游Smad3影响其磷酸化水平进而抑制PSCs增殖^[72]。

在过去的二十年中, 许多新的治疗药物已被尝试用于CP, 但大多数仍处于实验阶段。作用于PSCs的疗法最有希望在不久的将来转化到临床使患者获益。作用于PSCs的传统中医药治疗CP胰腺纤维化无疑是该领域研究的方向之一。

6 结论

研究PSCs所在微环境的调控及参与PSCs激活的信号因子和通路, 有助于通过这些分子和通路来抑制或者逆转PSCs的激活以达到阻止或延缓纤维化进程的目的。作用于PSCs的疗法最有希望在不久的将来转化到临床使患者获益。

7 参考文献

- 苗毅, 刘续宝, 赵玉沛, 王春友, 杨尹默. 慢性胰腺炎诊治指南(2014). 中国实用外科杂志 2015; 35: 277-282
- Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU,

- Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017; 8: 10-25 [PMID: 28217371 DOI: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10]
- 3 Issa Y, Bruno MJ, Bakker OJ, Besselink MG, Schepers NJ, van Santvoort HC, Gooszen HG, Boermeester MA. Treatment options for chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 556-564 [PMID: 24912390 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.74]
 - 4 Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, Shimosegawa T. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S48-S54 [PMID: 19896099 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.038]
 - 5 Apte M, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 416-423 [PMID: 26125317 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000196]
 - 6 Apte M, Pirola R, Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 2711-2722 [PMID: 21728885 DOI: 10.1089/ars.2011.4079]
 - 7 Zha M, Li F, Xu W, Chen B, Sun Z. Isolation and characterization of islet stellate cells in rat. *Islets* 2014; 6: e28701 [PMID: 25483957 DOI: 10.4161/isl.28701]
 - 8 Zha M, Xu W, Jones PM, Sun Z. Isolation and characterization of human islet stellate cells. *Exp Cell Res* 2016; 341: 61-66 [PMID: 26546984 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.11.002]
 - 9 Apte MV, Haber PS, Applegate TL, Norton ID, McCaughan GW, Korsten MA, Pirola RC, Wilson JS. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 1998; 43: 128-133 [PMID: 9771417 DOI: 10.1136/gut.43.1.128]
 - 10 Bachem MG, Schneider E, Gross H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Siech M, Beger H, Grünert A, Adler G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 421-432 [PMID: 9679048 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70209-4]
 - 11 Zhao L, Cai B, Lu Z, Tian L, Guo S, Wu P, Qian D, Xu Q, Jiang K, Miao Y. Modified methods for isolation of pancreatic stellate cells from human and rodent pancreas. *J Biomed Res* 2016; 30: 510-516 [PMID: 27924070 DOI: 10.7555/JBR.30.20160033]
 - 12 贾一韬, 李兆申. 大鼠胰星状细胞的分离与培养. *胰腺病学* 2003; 3: 158-161
 - 13 唐元瑜, 苏式兵. 小鼠胰星状细胞的分离培养及鉴定. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 28-32
 - 14 Phillips PA, Wu MJ, Kumar RK, Doherty E, McCarroll JA, Park S, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Cell migration: a novel aspect of pancreatic stellate cell biology. *Gut* 2003; 52: 677-682 [PMID: 12692052 DOI: 10.1136/gut.52.5.677]
 - 15 Jesnowski R, Fürst D, Ringel J, Chen Y, Schrödel A, Kleeff J, Kolb A, Schareck WD, Löhr M. immortalization of pancreatic stellate cells as an in vitro model of pancreatic fibrosis: deactivation is induced by matrigel and N-acetylcysteine. *Lab Invest* 2005; 85: 1276-1291 [PMID: 16127427 DOI: 10.1038/labinvest.3700329]
 - 16 Sparmann G, Hohenadl C, Tornøe J, Jaster R, Fitzner B, Koczan D, Thiesen HJ, Glass A, Winder D, Liebe S, Emmrich J. Generation and characterization of immortalized rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G211-G219 [PMID: 14977634 DOI: 10.1152/ajpgi.00347.2003]
 - 17 Bläuer M, Laaninen M, Sand J, Laukkanen J. Reciprocal stimulation of pancreatic acinar and stellate cells in a novel long-term in vitro co-culture model. *Pancreatology* 2016; 16: 570-577 [PMID: 27075041 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.012]
 - 18 Bhanot UK, Möller P. Mechanisms of parenchymal injury and signaling pathways in ectatic ducts of chronic pancreatitis: implications for pancreatic carcinogenesis. *Lab Invest* 2009; 89: 489-497 [PMID: 19308045 DOI: 10.1038/labinvest.2009.19]
 - 19 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5]
 - 20 Chauhan SS, Pannu DS, Forsmark CE. Antioxidants as Adjunctive Therapy for Pain in Chronic Pancreatitis. *Practical Gastroenterology* 2012; 3: 42-49
 - 21 Tsai K, Wang SS, Chen TS, Kong CW, Chang FY, Lee SD, Lu FJ. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 850-855 [PMID: 9691925 DOI: 10.1136/gut.42.6.850]
 - 22 Leung PS, Chan YC. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 135-165 [PMID: 18837654 DOI: 10.1089/ars.2008.2109]
 - 23 Schoenberg MH, Birk D, Beger HG. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1306S-1314S [PMID: 7495225]
 - 24 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838 [PMID: 15944708 DOI: 10.1038/nature03702]
 - 25 Baker AH, van Rooij E. miRNA overexpression induces cardiomyocyte proliferation in vivo. *Mol Ther* 2013; 21: 497-498 [PMID: 23449102 DOI: 10.1038/mt.2013.20]
 - 26 Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463-473; discussion 473-475 [PMID: 8857851 DOI: 10.1097/00000658-199610000-00005]
 - 27 Pang TCY, Wilson JS, Apte MV. Pancreatic stellate cells: what's new? *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 366-373 [PMID: 28590306 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000378]
 - 28 Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, Okumura Y, Takahashi E, Kido H, Araki K, Baba H, Mizushima N, Yamamura K. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol* 2008; 181: 1065-1072 [PMID: 18511111 DOI: 10.1083/jcb.200801010]

- 18591426 DOI: 10.1083/jcb.200712156]
- 29 卢世云, 潘秀珍. 重症急性胰腺炎发病机制研究现状. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2421-2425
- 30 Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, Zhang X, Yang L, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut* 2011; 60: 238-246 [PMID: 20870739 DOI: 10.1136/gut.2010.211250]
- 31 Dattaroy D, Seth RK, Das S, Alhasson F, Chandrashekar V, Michelotti G, Fan D, Nagarkatti M, Nagarkatti P, Diehl AM, Chatterjee S. Sparstolonin B attenuates early liver inflammation in experimental NASH by modulating TLR4 trafficking in lipid rafts via NADPH oxidase activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G510-G525 [PMID: 26718771 DOI: 10.1152/ajpgi.00259.2015]
- 32 Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Spanier BW, Heisterkamp J, van der Harst E, van Eijck CH, Besselink MG, Gooszen HG, van Santvoort HC, Boermeester MA; Dutch Pancreatitis Study Group. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 738-746 [PMID: 26772149 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.040]
- 33 Masamune A, Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells--multi-functional cells in the pancreas. *Pancreatol* 2013; 13: 102-105 [PMID: 23561965 DOI: 10.1016/j.pan.2012.12.058]
- 34 Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. Calcium signalling in pancreatic stellate cells: Mechanisms and potential roles. *Cell Calcium* 2016; 59: 140-144 [PMID: 26960936 DOI: 10.1016/j.ceca.2016.02.003]
- 35 Jakubowska MA, Ferdek PE, Gerasimenko OV, Gerasimenko JV, Petersen OH. Nitric oxide signals are interlinked with calcium signals in normal pancreatic stellate cells upon oxidative stress and inflammation. *Open Biol* 2016; 6: pii 160149 [PMID: 27488376 DOI: 10.1098/rsob.160149]
- 36 Zheng L, Xue J, Jaffee EM, Habtezion A. Role of immune cells and immune-based therapies in pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 1230-1240 [PMID: 23622132 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.042]
- 37 Xue J, Sharma V, Hsieh MH, Chawla A, Murali R, Pandol SJ, Habtezion A. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat Commun* 2015; 6: 7158 [PMID: 25981357 DOI: 10.1038/ncomms8158]
- 38 Jagannath S, Garg PK. Novel and Experimental Therapies in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1751-1761 [PMID: 28551708 DOI: 10.1007/s10620-017-4604-0]
- 39 Zimnoch L, Szynaka B, Puchalski Z. Mast cells and pancreatic stellate cells in chronic pancreatitis with differently intensified fibrosis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1135-1138 [PMID: 12143220]
- 40 Zhou Z, Zeng Y, Yang P, Cheng Z, Zhao J, Shu Y, Gao X, Yan L, Zhang Z. [Structure and function of pancreatic microcirculation]. *Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi* 2001; 18: 195-200 [PMID: 11450533]
- 41 Bockman DE. Nerves in the pancreas: what are they for? *American Journal of Surgery* 2007; 194: S61-S64 [DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.05.028]
- 42 Phillips PA, Yang L, Shulkes A, Vonlaufen A, Poljak A, Bustamante S, Warren A, Xu Z, Guilhaum M, Pirola R, Apte MV, Wilson JS. Pancreatic stellate cells produce acetylcholine and may play a role in pancreatic exocrine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 17397-17402 [PMID: 20852067 DOI: 10.1073/pnas.1000359107]
- 43 Wang W, Deng M, Liu X, Ai W, Tang Q, Hu J. TLR4 activation induces nontolerant inflammatory response in endothelial cells. *Inflammation* 2011; 34: 509-518 [PMID: 20878353 DOI: 10.1007/s10753-010-9258-4]
- 44 Xue J, Zhao Q, Sharma V, Nguyen LP, Lee YN, Pham KL, Edderkaoui M, Pandol SJ, Park W, Habtezion A. Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands in Cigarette Smoke Induce Production of Interleukin-22 to Promote Pancreatic Fibrosis in Models of Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 151: 1206-1217 [PMID: 27769811 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.064]
- 45 Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function. *Mol Cancer* 2004; 3: 26 [PMID: 15469605 DOI: 10.1186/1476-4598-3-26]
- 46 Masamune A, Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells. *J Gastroenterol* 2009; 44: 249-260 [PMID: 19271115 DOI: 10.1007/s00535-009-0013-2]
- 47 Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R, Subramanyam C, Sasikala M, Rao GV, Reddy DN, Talukdar R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 382-405 [PMID: 28210075 DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.382]
- 48 向珂, 汤礼军, 陈涛, 田伏洲. NF- κ B和TLR4在重症急性胰腺炎大鼠中的表达及乌司他丁腹腔灌洗的影响. *广东医学* 2010; 31: 3168-3170
- 49 尹金柱, 于丰彦. 急性胰腺炎病程中TLR4/NF- κ B炎症反应动态作用研究. *中国当代医药* 2012; 19: 7-9
- 50 Ding SQ, Li Y, Zhou ZG, Wang C, Zhan L, Zhou B. Toll-like receptor 4-mediated apoptosis of pancreatic cells in cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 645-650 [PMID: 21134836]
- 51 Ding JL, Li Y, Zhou XY, Wang L, Zhou B, Wang R, Liu HX, Zhou ZG. Potential role of the TLR4/IRAK-4 signaling pathway in the pathophysiology of acute pancreatitis in mice. *Inflamm Res* 2009; 58: 783-790 [PMID: 19434478 DOI: 10.1007/s00011-009-0048-0]
- 52 田珍珍, 朱杰, 王淑华, 李雅君, 刘永方, 修明, 高润平. 慢性胰腺炎患者胰腺和血清中TLR4信号通路关键因子的检测及其意义. *吉林大学学报(医学版)* 2013; 39: 763-767
- 53 Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125 [PMID: 15192785 DOI: 10.1055/s-2004-828889]

- 54 Sita-Lumsden A, Dart DA, Waxman J, Bevan CL. Circulating microRNAs as potential new biomarkers for prostate cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 1925-1930 [PMID: 23632485 DOI: 10.1038/bjc.2013.192]
- 55 Santoni M, Andrikou K, Sotte V, Bittoni A, Lanese A, Pellei C, Piva F, Conti A, Nabissi M, Santoni G, Cascinu S. Toll like receptors and pancreatic diseases: From a pathogenetic mechanism to a therapeutic target. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 569-576 [PMID: 26036357 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.04.004]
- 56 He X, Jing Z, Cheng G. MicroRNAs: new regulators of Toll-like receptor signalling pathways. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 945169 [PMID: 24772440 DOI: 10.1155/2014/945169]
- 57 Satoh M, Takahashi Y, Tabuchi T, Tamada M, Takahashi K, Itoh T, Morino Y, Nakamura M. Circulating Toll-like receptor 4-responsive microRNA panel in patients with coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with renin-angiotensin system blockade. *Clin Sci (Lond)* 2015; 128: 483-491 [PMID: 25385173 DOI: 10.1042/CS20140417]
- 58 Kalantari P, Harandi OF, Agarwal S, Rus F, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA, Caffrey DR, Golenbock DT. miR-718 represses proinflammatory cytokine production through targeting phosphatase and tensin homolog (PTEN). *J Biol Chem* 2017; 292: 5634-5644 [PMID: 28209713 DOI: 10.1074/jbc.M116.749325]
- 59 Madro A, Slomka M, Celinski K. Can we expect progress in the treatment of fibrosis in the course of chronic pancreatitis? *Adv Med Sci* 2011; 56: 132-137 [PMID: 21940269 DOI: 10.2478/v10039-011-0023-1]
- 60 Kim N, Choi S, Lim C, Lee H, Oh J. Albumin mediates PPAR-gamma or C/EBP-alpha-induced phenotypic changes in pancreatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 640-644 [PMID: 19932685 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.11.112]
- 61 Guan J, Zhang H, Wen Z, Gu Y, Cheng Y, Sun Y, Zhang T, Jia C, Lu Z, Chen J. Retinoic acid inhibits pancreatic cancer cell migration and EMT through the downregulation of IL-6 in cancer associated fibroblast cells. *Cancer Lett* 2014; 345: 132-139 [PMID: 24334138 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.12.006]
- 62 Xiao W, Jiang W, Shen J, Yin G, Fan Y, Wu D, Qiu L, Yu G, Xing M, Hu G, Wang X, Wan R. Retinoic Acid Ameliorates Pancreatic Fibrosis and Inhibits the Activation of Pancreatic Stellate Cells in Mice with Experimental Chronic Pancreatitis via Suppressing the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0141462 [DOI: 10.1371/journal.pone.0141462]
- 63 Jaster R, Brock P, Sparmann G, Emmrich J, Liebe S. Inhibition of pancreatic stellate cell activation by the hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor lovastatin. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 1295-1303 [PMID: 12694870 DOI: 10.1016/S0006-2952(03)00075-3]
- 64 Gibo J, Ito T, Kawabe K, Hisano T, Inoue M, Fujimori N, Oono T, Arita Y, Nawata H. Camostat mesilate attenuates pancreatic fibrosis via inhibition of monocytes and pancreatic stellate cells activity. *Lab Invest* 2005; 85: 75-89 [PMID: 15531908 DOI: 10.1038/labinvest.3700203]
- 65 Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *J Physiol* 2007; 580: 31-37 [PMID: 17218353 DOI: 10.1113/jphysiol.2006.126193]
- 66 Li HW, Meng Y, Xie Q, Yi WJ, Lai XL, Bian Q, Wang J, Wang JF, Yu G. miR-98 protects endothelial cells against hypoxia/reoxygenation induced-apoptosis by targeting caspase-3. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467: 595-601 [PMID: 26367177 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.09.058]
- 67 Lin Z, Zheng LC, Zhang HJ, Tsang SW, Bian ZX. Anti-fibrotic effects of phenolic compounds on pancreatic stellate cells. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 259 [PMID: 26223780 DOI: 10.1186/s12906-015-0789-y]
- 68 Tsang SW, Zhang H, Lin C, Xiao H, Wong M, Shang H, Yang ZJ, Lu A, Yung KK, Bian Z. Rhein, a natural anthraquinone derivative, attenuates the activation of pancreatic stellate cells and ameliorates pancreatic fibrosis in mice with experimental chronic pancreatitis. *PLoS One* 2013; 8: e82201 [PMID: 24312641 DOI: 10.1371/journal.pone.0082201]
- 69 Masamune A, Suzuki N, Kikuta K, Satoh M, Satoh K, Shimosegawa T. Curcumin blocks activation of pancreatic stellate cells. *J Cell Biochem* 2006; 97: 1080-1093 [PMID: 16294327 DOI: 10.1002/jcb.20698]
- 70 Yoo BM, Oh TY, Kim YB, Yeo M, Lee JS, Surh YJ, Ahn BO, Kim WH, Sohn S, Kim JH, Hahm KB. Novel antioxidant ameliorates the fibrosis and inflammation of cerulein-induced chronic pancreatitis in a mouse model. *Pancreatol* 2005; 5: 165-176 [PMID: 15849487 DOI: 10.1159/000085268]
- 71 Suzuki N, Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Shimosegawa T. Ellagic acid inhibits pancreatic fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 802-810 [PMID: 18651219 DOI: 10.1007/s10620-008-0423-7]
- 72 Zion O, Genin O, Kawada N, Yoshizato K, Roffe S, Nagler A, Iovanna JL, Halevy O, Pines M. Inhibition of transforming growth factor beta signaling by halofuginone as a modality for pancreas fibrosis prevention. *Pancreas* 2009; 38: 427-435 [PMID: 19188864 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181967670]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



新形势下病毒性胃肠炎的再认识

刘岚铮, 王春荣

■背景资料

A组轮状病毒 (Rotavirus, RV) 由于导致婴幼儿腹泻症状重、造成的疾病负担大, 成为全球关注的焦点。诺如病毒 (Norovirus, NV) 是导致人类非细菌性急性胃肠炎的主要病原体, 由于其传染性强, 近年来在世界各地频繁暴发, 是导致由腹泻引起的发病率和死亡率增高的主要原因, 引起了社会各界的极大关注。

刘岚铮, 王春荣, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所 山东省济南市 250021

王春荣, 副主任技师, 主要从事肠道病毒及相关疾病的研究。

基金项目: 济南市科技发展计划基金资助项目, No. 201221064.

作者贡献分布: 研究设计与论文写作由王春荣与刘岚铮共同完成。

通讯作者: 王春荣, 副主任技师, 250021, 山东省济南市槐荫区纬六路2号, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所。jncdcwcr@163.com
电话: 0531-81278960

收稿日期: 2017-06-29

修回日期: 2017-07-19

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-10-08

Recognition of viral gastroenteritis under the new situation

Lan-Zheng Liu, Chun-Rong Wang

Lan-Zheng Liu, Chun-Rong Wang, Institute for Viral Disease Detection, Ji'nan Center for Disease Control and Prevention, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Supported by: Science and Technology Development Plan of Ji'nan City, No. 201221064.

Correspondence to: Chun-Rong Wang, Associate Chief Technician, Institute for Viral Disease Detection, Ji'nan Center for Disease Control and Prevention, 2 Weiliu Road, Huaiyin District, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. jncdcwcr@163.com

Received: 2017-06-29

Revised: 2017-07-19

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-10-08

Abstract

Viral gastroenteritis, also known as viral diarrhea, is an important cause of morbidity and mortality in infants and young children worldwide. At present, the primary goal of prevention and control of viral diarrhea is to decrease the incidence of severe diarrhea in infants, reduce infant mortality, and curb the outbreak of viral diarrhea effectively. There are many kinds of pathogens that can cause viral diarrhea, with Rotavirus (RV) and Norovirus (NV) being the two important pathogens. RV is the primary pathogen of severe diarrhea in infants and children, and it is also the target for the prevention and control of viral diarrhea. However, the number of outbreaks of diarrhea in China has increased significantly in recent years. As the primary pathogen of these outbreaks, NV has the characteristics of rapid variation, strong environmental resistance, low dose infection and diversity of routes of transmission. NV infection has aroused widespread concern of governments and people and become one of the important issues affecting the public health and safety of the general population. The improvement in health status has little effect on the control of viral diarrhea. This article summarizes the etiology and epidemic characteristics of viral diarrhea, discusses the main problems of its prevention and control, and reviews the molecular epidemiological characteristics and variation of NV causing diarrhea outbreaks.

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

■同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科; 朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染内科

Key Words: Viral gastroenteritis; Outbreaks; Norovirus; Molecular epidemiological characteristics

Liu LZ, Wang CR. Recognition of viral gastroenteritis under the new situation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2528-2539 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2528.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2528>

摘要

病毒性胃肠炎(viral gastroenteritis, VG)又称病毒性腹泻, 是世界范围内婴幼儿发病和死亡的重要原因。目前, 全球VG预防控制的首要目标是减少婴幼儿重症腹泻的发生, 降低婴幼儿腹泻死亡率, 有效遏制VG在人群中的暴发流行。引起VG的病原有多种, 其中两种重要的病原体是轮状病毒(Rotavirus, RV)和诺如病毒(Norovirus, NV)。RV是婴幼儿重型腹泻的首要病原, 也是VG防控的重点。然而, 中国近几年腹泻暴发疫情明显增多, NV作为暴发疫情的首要病原, 具有变异快、环境抵抗力强、低剂量感染及传播途径多样性等特点, 引起各级政府和群众的普遍关注, 成为影响广大人群公共卫生安全的重要问题之一。由于卫生状况的改善对于病毒性腹泻的控制效果甚微, 其重要性越发突出。本文就腹泻病毒的病原学和流行特征进行概述, 对引起腹泻暴发疫情NV的分子流行病学特征及变异规律进行简要综述, 探讨VG防控中面临的主要问题, 为VG的防控、临床治疗和疫苗的研究提供启发。

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

关键词: 病毒性胃肠炎; 暴发疫情; 诺如病毒; 分子流行病学特征

核心提要: 基于病毒性胃肠炎防控的复杂性及RNA病毒的易突变性, 有必要加强其病原学及分子流行病学等方面的研究; 在疫情防控、疫苗策略和临床管理中, 应关注疾病暴发流行中病毒基因型及亚型的变化。

刘岚铮, 王春荣. 新形势下病毒性胃肠炎的再认识. *世界华人消化杂志* 2017; 25(28): 2528-2539 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2528.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2528>

0 引言

病毒性胃肠炎(viral gastroenteritis, VG)是危害人

类健康的常见病和多发病, 全球5岁以下儿童腹泻发病率位于第2位, 死亡率位于第4位^[1]。腹泻由多因素多病原引起, 以往确认的病原多为细菌, 其次是寄生虫和真菌。20世纪70年代初, 使用电镜技术发现了与腹泻相关的病毒, 确认了病毒是导致腹泻的主要病原之一^[2], 随后的研究^[3,4]进一步证实病毒是导致婴幼儿腹泻的重要原因。在我国, 病毒性腹泻(viral diarrhea, VD)又称病毒性急性胃肠炎, 属于《中华人民共和国传染病防治法》规定的丙类传染病——其他感染性腹泻中的一大类。在引起感染性腹泻的多种微生物中, 由病毒引起的占75%^[3]。

VG的病原有多种, 主要包括轮状病毒(Rotavirus, RV)(A、B和C组)、杯状病毒(Caliciviridae, CV)[诺如病毒(Norovirus, NV)和札如病毒(Sapovirus, SV)]、肠道腺病毒(40和41型)和星状病毒(Astrovirus, AstV)^[5]。A组RV主要引起婴幼儿腹泻, 针对该病毒的疫苗已在部分国家投入使用并纳入儿童计划免疫。NV是引起VG暴发的最主要病原, 尤其是近几年, 其引起的暴发疫情明显增多; 由于该病毒传染性很强, 常可导致突发性公共卫生事件, 其重要性日益突出。本文对引起VG的多种病原的生物学特性及流行特征等进行阐述, 并结合近几年来全球范围内的VD暴发疫情解读NV的分子流行病学特征及变异规律, 为疾病的防控与治疗提供参考。

1 VG的病原及流行特征

1.1 RV RV于1973年被首次发现, 根据VP6衣壳蛋白抗原特异性将其分为7组(A-G), A、B、C 3组已被证实可感染人类^[6], 其中A组是婴幼儿重型腹泻的首要病原^[7], 也是目前VD防控的重点; B组主要引起成人腹泻^[8], C组则在婴幼儿中引起散发的腹泻。据报道^[9], RV居婴幼儿急性胃肠炎常见病原体的首位, 全世界每年大约有1.11亿的5岁以下婴幼儿患RV腹泻, 其中2500万需要门诊治疗, 200万需要住院治疗, 而且每年约有35-59万婴幼儿死于RV腹泻, 82%的死亡婴幼儿发生在发展中国家。

RV的核心为双股RNA, 由11个不连续的节段组成, 分别编码病毒结构蛋白VP1-4、VP6、VP7和非结构蛋白NSP1-5^[10], 与抗原性有关的主要结构蛋白是VP4、VP6和VP7。VP7和VP4决定中和抗原G型和P型的划分, 与RV

■ 研究前沿

疫苗是预防控制病毒性疾病的最有效手段之一。我国兰州生物制品所生产的LLR是单价羊G10P[12]RV疫苗, 2001年在我国上市后使用量已超过500万人次, 但缺乏上市后的系统评价; 另外, 我国RV血清型别多样, 各地优势毒株不同且不断发生变化, 目前尚没有研究显示在受到一种血清型RV感染后能够激发免受其他血清型病毒的再次感染, 因此, 研制一种包括RV最常见的几个型别的多价疫苗是努力方向。NV分子进化快、人群感染后持续排毒、低剂量感染及传播途径多样性等原因使得流行较为严重, 然而, 目前仍没有完善的动物模型可以完全模仿NV感染, 更无有效的NV疫苗。

■ 相关报道

中国疾病预防控制中心报道, 2016-2017年冬, NV感染腹泻暴发较以往4年同期急剧增加, 疫情主要由G II .P16-G II .2型感染引起; 2017年的春天, 该重组株引起的暴发在中国的北部地区蔓延开来并迅速传播。

感染免疫和疫苗研制相关, 至今已鉴定的有15个G血清型^[11]和26个P基因型^[12]。

全球系统性分析发现, RV优势血清型为G1、G9、G2、G3和G4, 共计88.2%^[13]。但我国的RV流行血清型主要以G1、G3型为主, G1为中国流行株, 2001年以后G3所占比例明显上升, 成为一些地区的优势株^[14-16]; 但重庆地区自1998年至今仍以G1为主要流行株^[17], 广州地区RV血清型优势株在G1及G3之间转换^[18]。另外, 我国1994年首次报道G9血清型, 近年来所占比例持续上升, 已成为武汉^[19]、河北^[20]等地的优势株, 在太原有取代G3成为优势株的趋势^[15]。P基因型相对稳定, 在我国大多数地区以P[8]及P[4]为主要流行株, P[6]只在少数地区有一定的流行; 但韩国的研究^[21]显示, P[6]的流行达到25%, 是除P[8]以外的第2种流行株。

就G、P组合型来看, 我国RV流行株呈现复杂多样的形式, 和整个亚洲的流行情况基本一致^[22], 主要流行株为G3P[8]、G1P[8]、G9P[8]和G4P[8]; 另外, 尚有一些其他的流行株, 如G1P[4]、G2P[8]、G3P[9]、G3P[4]、G2P[6]及G2P[4]^[14,16,19,23,24]。但和亚洲外其他国家的流行不同, 如G12P[8]在非洲的流行呈上升趋势^[25], 而在我国少见; G2P[4]在比利时^[26]、哥伦比亚^[27]优势流行, 而我国只在兰州等少数地区有流行^[14]。此外, 我国不同地区不同年份RV流行株也不同: 如2006-2007年卢龙、长春地区以G3P[8]为主, 而兰州地区为G1P[8]^[28], 2010-2011年上海地区则以G9P[8]、G1P[8]和G3P[8]伴随流行, 构成比为25.4%、26.9%和27.5%^[29]。

1.2 CV CV包括NV和SV, 尤其NV是引起非细菌性急性胃肠炎暴发的主要病原, 也是仅次于RV引起婴幼儿急性腹泻散发的常见病原之一。

1.2.1 NV: NV的原形株是1972年Kapikian等在美国俄亥俄州Norwalk镇暴发的一次急性胃肠炎患者粪便中分离到的病毒样颗粒, 命名为诺瓦克病毒^[1], 2002年8月第8届国际病毒命名委员会批准名称为NV。NV是引起VG的重要病原之一^[30], 与食物、水源等受污染造成的急性非细菌性胃肠炎暴发密切相关。20世纪90年代以来, 研究^[31]证实NV同样是散发性急性腹泻的重要病原, 是5岁以下儿童导致腹泻病死亡的第2大病原体, 仅次于RV, 甚至在有些地区其检

出率超过了RV而位居第1。

NV基因组全长约7.5-7.7 kb, 由3个开放阅读框(open reading frames, ORF)组成。ORF1由5396个碱基(bp)组成, 编码非结构蛋白, 包括RNA依赖的RNA聚合酶(RNA dependent RNA polymerase, RdRp)。ORF2与ORF1有14个碱基的重复, 长约1600 bp, 编码病毒的外壳蛋白VP1, VP1可自聚成病毒样颗粒, 作为抗原用于检测血清中的特异性抗体。在RdRp和衣壳蛋白基因的重叠部位还可发生重组。由于重组NV的出现, 使基因分型变得更为复杂。即使在同一群内, 由于个别碱基的变异, 还可分为不同的亚群/亚型, 这些亚群/亚型的交替出现, 可导致疾病流行情况的改变。ORF3编码次要结构蛋白(VP2), 可能对病毒颗粒的形成起作用。根据RNA聚合酶和衣壳蛋白核苷酸序列的差异, 将NV分为6个基因群(genogroup, G I -GVI), 与人类相关的有G I、G II和GIV。传统地, 衣壳蛋白序列80%同源或者聚合酶区域G I和G II同源性分别达到85%和90%归入一类^[32], G I分为9个基因型, G II分为22个基因型。G II是世界范围内NV暴发流行的主要基因型, 2014年前优势株为G II .4, 新变异株G II .17于2014年底开始流行^[33], 2016年底被重组株G II .2替代^[34]。

1.2.2 扎如病毒: SV原型株Sapporo virus是Chiba等于1977年在日本札幌市某孤儿院的腹泻暴发中被发现而命名, 可感染人和动物引发肠胃炎。SV感染多发生于冬季, 以散发为主^[35], 主要引起5岁以下儿童和婴儿腹泻^[36], 但有研究^[37]显示成人也会感染。对于SV的流行病学研究已在许多国家和地区开展, 由于各种因素的影响, 该病毒的流行率、发病率和检出率各不相同^[38]。

SV是单股正链RNA病毒, 无囊膜, 病毒直径27-35 nm。病毒基因组包含有2个主要的ORF。基于衣壳蛋白的基因序列, SV可分为7个基因型, 其中G I、G II、GIV、GV型主要感染人, 其余的主要感染动物。流行的SV主要包括13个基因亚型^[39,40]: G I .1-5、G II .1-6、G IV .1和G V .1。

1.3 AstV AstV于1975年由Appleton等使用电镜观察急性胃肠炎患儿粪便时被首次发现, 因病毒颗粒呈现5-6个角的特征外观, 状如星形而命名。尽管AstV发现较早, 但其致病作用及地位未引起足够重视, 尤其是与腹泻的关

系. 随着研究的逐步深入, 发现AstV感染腹泻发病率高出预期结果, 尤其在婴幼儿中, AstV是引起急性VG的主要病原之一, 既可散发感染也可引起暴发流行; 另外还可引起老年人及免疫功能低下者腹泻, 也是医源性感染的重要病原^[41,42].

AstV属星状病毒科, 是星状病毒属的唯一成员, 病毒基因组是无衣壳的单股正链RNA, 无包膜, 病毒直径为40 nm, 其中包括10 nm的刺突^[43]. 病毒基因组全长6.8-7.3 kb, 有3个开放阅读框架ORF1a、ORF1b和ORF2. ORF1a和ORF1b为高度保守区, 分别编码丝氨酸蛋白酶和RNA依赖的RNA多聚酶, 后者通过核糖体读框移位机制合成1个融合蛋白; ORF2编码结构蛋白. 通过对ORF1a和ORF25'端的基因序列分析, 目前将AstV分为2个基因组(genogroup A, B)和8个基因型(AstV1-8), AstV1为大多数地区的流行优势株, 也可见其他基因型别引起的散发和暴发^[3].

1.4 肠道腺病毒 20世纪50年代初, Rowe等首次在自发性退行性病变的儿童腺体细胞培养物中发现腺病毒(Adenovirus, AdV), AdV名称由此而来. 1975年Flewen等首次应用电镜技术, 从患儿粪便中发现与胃肠炎直接相关的AdV, 这些在电镜下观察到的大多数病毒, 不能在常规的细胞培养系统中培养, 称之为肠道腺病毒(enteric adenovirus, EAdV)^[44]. EAdV是婴幼儿重症腹泻中仅次于RV的重要病原^[45], 亦有暴发流行的报道^[46,47]. 程绪杰等^[48]于1995年首次在我国腹泻患儿粪便中分离到EAdV, 何雅青等^[49]研究显示EAdV也可在无症状儿童的粪便标本中检出, 表明EAdV可能会引起隐性感染.

EAdV属腺病毒科, 病毒基因组为双链DNA, 长约35-36 kb, 蛋白外壳有252个壳粒, 无包膜. 人类AdV共有60多个血清型, 分属A-G 7个亚组, 与呼吸道感染、结膜炎及急性胃肠炎有密切关系. EAdV主要包括40型(Ad40)和41型(Ad41), 他们属于F亚组, 约70%AdV相关性胃肠炎与其相关^[44,50]. 另外A、B、C、G组AdV也与婴幼儿急性腹泻有一定关系.

2 NV与急性胃肠炎暴发

NV自登上人类历史舞台, 就是以“急性胃肠炎暴发”的面孔出现的. 1968年美国俄亥俄州诺瓦克镇一所小学发生急性腹泻暴发, 1972年

Kapikian等采用免疫电镜技术从中检出了病原并定名为诺瓦克病毒^[1], 2002年批准名称为NV. 随着分子生物学技术的发展和检测手段的进步, NV的重要性和危害性逐渐被全面、系统的认识. NV可在所有年龄段、不同场所引起腹泻暴发^[51-53]. 在美国, 大约94%的胃肠炎暴发是由NV引起的^[54], 由于该病毒传染性很强, 常可导致突发性公共卫生事件, 美国已将其列为乙类生物恐怖因子. 2006年底至2007年初, 日本发生了大规模的NV暴发流行, 引起了世界各国的高度重视, 我国卫生部2007年特别制定了关于NV感染性腹泻的防治方案. 目前, NV已成为引起全球急性肠胃炎暴发流行的首要病原^[55,56].

NV的暴发原因可归为3类: 一是食物污染. 食品在种植、加工、储存中被污染, 饮食从业人员携带病毒, 某些水产品在水体中被污染; 二是生活饮用水污染; 三是与患者密切接触或接触被病毒污染的环境和物品而感染.

近年来NV暴发呈上升趋势, 在引起全球食源性疾病暴发中排第1位, 占食源性疾病暴发的50%以上, 在非菌性胃肠炎暴发中占90%以上. 2006-2008年日本和英国发生的史上规模最大的NV疫情均与生食NV污染的贝类有关^[57,58]; 2010年欧盟发生了84起有明显证据的食源性NV暴发事件, 主要涉及到地食物有贝类水产品(25%)、自助餐食物(22.6%)和水果类食物(9.5%)^[59]. 2009-2012年美国CDC食源性暴发监测数据显示由NV引起的有1008起, 占有食源性暴发的48%, 其中324起暴发涉及一种食物污染, 主要涉及到地食物有绿叶蔬菜(30%)、水果(16%)和贝类水产品(13%)^[60]. 2012年广州大学城6所学校发生涉及652人的疫情, 是由NV感染的厨师通过污染食物引起^[61]. 2016-02, 厦门市发生一起旅游团食源性胃肠炎暴发事件, 经流行病学调查和实验室检测, 确认是食用被NV污染的烤生蚝引起^[62].

NV不会在食品中生长, 因此在食物的生产和贮藏过程中病毒污染量不会增长, 但是NV感染性强, 少量(10-100个)的病毒粒子即可引发感染^[63], 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将其定为B类病原. 水果和蔬菜在加工之前被灌溉水或有机肥料中的NV污染, 如葡萄、草莓等通常被认为是NV暴发的载体^[64]. NV污染海产品可分为2个途径,

■创新盘点

本文对引起病毒性胃肠炎(viral gastroenteritis, VG)主要病原体的基因特征及生物学特性等进行阐述, 结合近几年全球范围内VG暴发疫情解读NV的分子流行病学特征及变异规律, 为疾病的防控、临床治疗和疫苗研究提供参考.

■应用要点

NV是非细菌性腹泻暴发的最主要病原,尤其是近几年,其引起的暴发疫情急剧增多,分析腹泻暴发疫情中NV的分子进化及变异规律,可为疫情的监测和防控以及疫苗的研究提供启发。

一是贝壳类生活在被NV污染的海洋环境;二是除了贝类以外的海产品被感染了NV的食品操作人员二次污染所致^[65-67]。

3 NV暴发的分子流行病学

3.1 G II.4型NV 尽管NV具有广泛的遗传多样性,但有一个基因型,即G II.4,是世界各国急性胃肠炎中最常见的NV亚型^[68,69]。MATTHEWS等对1983-2010年全球902起NV感染性腹泻事件进行分析发现,G I型感染占13%,G I+G II混合感染占12%,G II感染占75%;其中G II.4感染占暴发事件的三分之一^[70]。自2002年以来,G II.4就成为全球流行优势株,负责70-80%不同场所和传播途径的NV暴发^[71-73],每隔2-4年就发生一次变异出现新的G II.4变异株,导致NV暴发流行。其中小于5岁的儿童和大于65岁的老人更是严重的NV胃肠炎高危组,可能原因是免疫不成熟或免疫衰退^[74,75]。在G II.4病例中,中位年龄是1岁,高危年龄组占病例的81%,这个年龄分布符合一般的NV流行病学。

G II.4型NV感染会产生严重的临床表现及较多的住院病例^[76],近90%严重性NV胃肠炎与G II.4有关^[77]。2012-04美国一家度假酒店发生了一起NV胃肠炎暴发事件^[78],感染基因型为G II.4 Den Haag亚型;2013-01广州某高校发生NV感染性腹泻,涉及病例141例,由G II.4/Sydney_2012变异株引起^[79],该基因型在2013-01/2014-10广东省腹泻暴发疫情中最常见。2014-11/2015-01广东省发生29起腹泻暴发疫情,涉及10个城市2340例患者,首次检测到G II.17型,该变异株感染占NV暴发疫情的83%^[33],表明非G II.4型NV也会成为优势基因型。考虑到非G II.4型NV的周期性高活性并不少见,因此单独基因型的变化,也并不那么令人惊讶^[80,81]。但G II.4流行时代是否真正结束?

3.2 非G II.4型NV 尽管在过去的二十年中,G II.4型NV具有压倒性的流行优势,然而研究^[82]显示非G II.4株如G II.3在住院小儿腹泻病例中也是存在的,说明流行的NV不限于G II.4基因型。值得关注的是,越来越多的证据^[83]表明,不同亚型的NV循环是高度动态变化的,可能与群体免疫有关。

2014-2015年冬,罕见的G II.17型NV在中国的广东省^[33]、江苏省^[61]以及香港^[84]迅速出现并广泛传播,同期日本^[85]也报道了G II.17株

不寻常的活性增加。2014-09,G II.17变异株在香港和江苏被首次发现,同年11月出现在广州,12月出现在日本。研究^[84]显示,2014年底出现的G II.17 Kawasaki 2014与以前流行的G II.17株系统发育不同,提示新的G II.17株具有快速进化、广泛识别和免疫逃脱的可能。

以往研究表明,G II.4是2014年前主要的NV流行基因型,而世界范围内NV G II.17很少报道,这可以由GenBank中存放基因序列数量的巨大差异看出。2014-2015年冬季以前,唯一的报道^[86]是2012-2013年肯尼亚环境水源调查中发现G II.17型占据主导地位。然而,G II.17感染在非洲和南美洲中部进行的研究^[87-89]中更为常见。表观地理分布特征显示,G II.17感染可能依赖于宿主的遗传因素,新G II.17 Kawasaki 2014在香港和亚洲其他地区的迅速出现和广为传播引起了人们广泛关注,该变种是否已经克服了遗传障碍值得深究。

和G II.4感染明显不同的是,G II.17 Kawasaki 2014针对所有年龄组^[84],年龄中位数为49岁,原来所谓的高危人群只占总病例的52.3%;年龄在5-65岁的儿童和成人比例的增加是令人担忧的,因为以前不易受攻击的人群通常被认为不缺乏免疫力,因此不会出现需要医疗救助的严重的NV胃肠炎;这可能源于该毒株的罕见,人们缺乏暴露导致免疫力的广泛缺乏。此外,G II.17感染病例中更高比例的≥85岁老年人可能有很重要的临床意义,因为这一年龄组可能与NV胃肠炎死亡率相关^[90]。

然而,2016-2017年冬,NV暴发腹泻疫情较以往4年同期急剧增加(2016年56起与2012年6起、2013年11起、2014年36起、2015年14起),尤其在中国的南部地区。56起暴发疫情中有44起是由重组的NV G II.P16-G II.2感染引起^[34],近期德国也有类似报道^[91],显示该型毒株可能替代G II.17成为新的流行优势株;其中38起(78%)发生在幼儿园,确切的原因未知,但与Parra等^[92]报道的非G II.4型更易感染婴幼儿似乎一致。在2017年的春天,该型毒株在中国的北部地区蔓延开来并迅速传播,对该毒株出现的机制应进行深入研究。

3.3 NV基因型快速变化的可能机制 研究^[93]发现,RNA病毒以每年每个位点 10^{-3} 核苷酸替换的速率快速进化,在一定的免疫压力下,病毒的遗传多样性对维持其适应性和生存至关重要^[94]。

在过去的四十年, NV G II.4 VP1以每年每个位点 4.3×10^{-3} 核苷酸替换的速率稳定进化^[95]. 第一个已知的NV胃肠炎大流行发生在1996年, 并伴随新的G II.4 95/96变异株的出现^[96], 此后每2-4年就出现一次免疫逃逸变异株^[97-100], 成为主要的NV流行基因型; G II.4 VP1比其他基因型有更快的进化^[101], 这也许能解释其流行的主导地位.

因此, 近期流行的NV基因型的快速变化, 可能也是源于VP1进化的速度. 研究^[84]显示, 2014年底出现的G II.17 Kawasaki 2014 VP1以每年每个位点 1.2×10^{-2} - 2.1×10^{-2} 核苷酸替换的速度快速进化, 这比G II.4 VP1以及以往其他型别如G II.3和G II.7要快一个数量级的速度(分别为每年每个位点 4.2×10^{-3} - 6×10^{-3} 和 2.3×10^{-3} 核苷酸替换)^[82,95,101-103]. 值得注意的是, G II.17进化速率可能不是恒定的, 只是在近几年加速, 因为使用较短时间内收集的序列评估可能倾向于进化速率的高估^[104], 该突变也可能转瞬即逝^[105]. 因此, 合乎情理的推断是G II.17 Kawasaki 2014可能也是通过免疫逃脱, 在出现2年后其超越了G II.4 Sydney 2012^[106], 而后者可能遇到了2014-2015年冬天的群体免疫.

令人震惊的是, 在2016-2017年冬天, 重组株G II.P16-G II.2替代G II.17 Kawasaki 2014成为NV流行优势株^[34]. G II.17 Kawasaki 2014在流行2年后就遭遇快速替代, 提示NV基因型之间存在激烈的生存竞争, 说明NV不同基因型循环流行的高度动态性和不可预测性. 这是否可以说, 重组株G II.P16-G II.2拥有更快的进化速度, 亦或是具有进一步获得毒力和传播能力的潜力? 一个以前罕见的NV变异株的优势流行, 其是否坚持存在并在即将到来的2017-2018冬天展示NV冬季季节性流行特征, 这仍然是未知的. 考虑到NV重组株G II.P16-G II.2在当前疫情蔓延中仍然占据主导地位, 密切监测这一新的G II.2变异株在全球的传播是必要的.

4 VG防控面临的机遇与挑战

研究表明, RV的发病率并没有因为全球范围内总腹泻发病的减少而降低, 甚至有增高的趋势. 疫苗是预防控制病毒性疾病的最有效手段之一. 目前针对RV的疫苗(Rotarix、RotaTeq以及LLR)已在全球100多个国家及地区投入使用, 并纳入一些国家的儿童计划免疫程序.

美国在2006年将牛五价RV疫苗RotaTeq(血清型为G1、G2、G3和G4及P[8])纳入其国家的儿童计划免疫程序后, 经过一年的接种, 在2007-2008年度RV所致重症腹泻的发病较2006-2007年度下降了86%. WHO继2007年推荐发达国家在其儿童的计划免疫程序中使用RV疫苗后, 2009年又推荐其所有成员国将RV疫苗纳入儿童计划免疫程序. 我国兰州生物制品所生产的LLR是单价羊G10P[12]RV疫苗, 2001年在我国上市后使用量已超过500万人次, 但缺乏上市后的系统评价^[107]; 由于我国RV血清型别多样, 各地优势毒株不同且在不断更新和变化, 目前尚没有研究显示在受到一种血清型RV感染后能够激发免受其他血清型病毒的再次感染. 因此, 有必要研制和引进有效的RV疫苗尤其需要注意其地区差异性 & 流行株的变化, 并及时进行疫苗效果评价.

NV是导致人类非细菌性急性胃肠炎的主要病原体, 由于其传染性强, 近年来在世界各地频繁暴发, 是导致由腹泻引起的发病率和死亡率增高的主要原因, 引起了社会各界的极大关注. NV分子进化快、人群感染后持续排毒、低剂量感染及传播途径多样性等原因使得流行较为严重. 目前, NV疫苗的研究主要集中在以下3方面: (1)利用昆虫细胞或真核系统表达NV的VP1蛋白可形成病毒样颗粒, 其形状和免疫原性与天然NV相似^[108], 能诱导较高的抗体反应, 然而由于其生产工艺复杂和生产成本高, 这类疫苗目前还只是处于研发阶段, 难以推广应用; (2)NV的亚病毒颗粒具有一定的免疫原性, 适用于研制亚单位疫苗, 亚单位疫苗仅用病毒的主要表面蛋白质, 可避免产生许多无关抗原诱发的抗体, 从而减少疫苗的不良反应和疫苗引起的相关疾病, 但他的不足之处是免疫原性较低, 需与佐剂合用才能产生好的免疫效果. 刘波等^[109]研究团队于2016年成功表达纯化猴源NV亚病毒颗粒蛋白, 与佐剂联合免疫小鼠后得到免疫原性较高的多抗, 为亚单位疫苗研发奠定了基础; (3)利用体外培养进行减毒疫苗或灭活疫苗的研发是最为理想的方法. 2016-07美国NV研究中心报道^[110], 其研究团队在人小肠肠道类细胞的基础上, 摸索出了人NV培养系统, 能有效地支持NV的复制, 而且还发现胆汁等添加剂可以使复制效率稍低的某些NV亚型高效地复制. 这一研究成果

■名词解释

非G II.4型NV: 尽管NV具有广泛的遗传多样性, 但G II.4型NV是2014年以前世界各国急性胃肠炎中最常见的NV亚型, 其他罕见的基因型统称为非G II.4型NV.

同行评价

VG是由病毒引起的一组十分常见的急性消化道传染病, 本述评综述的内容对指导病毒性腹泻的防控、临床诊治有一定参考价值。

将极大地推动NV的基础研究和疫苗研发。然而, 由于人的肠道组织来源有限, 不可能应用于病毒大规模的培养和疫苗生产。因此, 有必要找到一个能用于复制人NV的组织细胞培养系统或动物模型来替代人类肠道组织。科学家们对人类NV感染的动物模型研究从未间断, 然而, 目前仍没有完善的动物模型可以完全模仿人NV感染。

尽管对NV的研发越发深入, 但目前还没有有效的NV疫苗, 主要困难在于: (1)病毒遗传多样性, 不同基因型间交叉反应低, 人们对其感染和免疫学、进化机制方面了解不充分; (2)缺乏完善的动物模型, 使疫苗的有效性、安全性、稳定性及免疫力持续时间等评估难以全面开展; (3)体外培养不完善, 使灭活疫苗或减毒疫苗研发困难。此外, 计划免疫程序的复杂与紧张、疫苗的不良反应事件等因素阻碍了疫苗的研发和推广。然而, 随着科学技术的进步、动物模型与体外培养技术的完善, 相信未来可以研制出安全、有效的疫苗。

5 结论

鉴于VG防控的复杂性, 应进一步加强我国VD的监测网络建设, 提高监测能力和监测质量, 科学地阐明我国VD的流行规律、发病状况和疾病负担; 加快我国腹泻病毒疫苗的研制和应用, 尤其是RV疫苗或将在未来几年纳入我国儿童的计划免疫程序, 应建立疫苗上市后的评价体系。针对NV感染急性胃肠炎暴发持续存在的现状, 采用常规监测为基础与暴发监测相结合的模式, 探索有效防控NV感染的策略, 提升我国VG暴发的调查处理和实验室检测能力, 为疫苗等干预措施的研发和评价奠定基础。

6 参考文献

- Global Health Data Exchange: Institute for Health Metrics and Evaluation. 2013. Available from: URL: <http://vizhub.healthdata.org/iran/arrow.php>
- Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972; 10: 1075-1081 [PMID: 4117963]
- Nguyen TA, Yagyu F, Okame M, Phan TG, Trinh QD, Yan H, Hoang KT, Cao AT, Le Hoang P, Okitsu S, Ushijima H. Diversity of viruses associated with acute gastroenteritis in children

- hospitalized with diarrhea in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J Med Virol* 2007; 79: 582-590 [PMID: 17385670 DOI: 10.1002/jmv.20857]
- Fodha I, Chouikha A, Peenze I, De Beer M, Dewar J, Geyer A, Messaadi F, Trabelsi A, Boujaafar N, Taylor MB, Steele D. Identification of viral agents causing diarrhea among children in the Eastern Center of Tunisia. *J Med Virol* 2006; 78: 1198-1203 [PMID: 16847966 DOI: 10.1002/jmv.20681]
- Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 247-262 [PMID: 12667234 DOI: 10.1046/j.1469-0691.2003.00560.x]
- Nakata S, Estes MK, Graham DY, Wang SS, Gary GW, Melnick JL. Detection of antibody to group B adult diarrhea rotaviruses in humans. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 812-818 [PMID: 3034964]
- Rivest P, Proulx M, Lonergan G, Lebel MH, Bédard L. Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine* 2004; 22: 2013-2017 [PMID: 15121314 DOI: 10.1016/j.vaccine.2003.10.029]
- Tang B, Gilbert JM, Matsui SM, Greenberg HB. Comparison of the rotavirus gene 6 from different species by sequence analysis and localization of subgroup-specific epitopes using site-directed mutagenesis. *Virology* 1997; 237: 89-96 [PMID: 9344910 DOI: 10.1006/viro.1997.8762]
- Bicer S, Col D, Erdag GC, Giray T, Gurol Y, Yilmaz G, Vitrinel A, Ozelgun B. A retrospective analysis of acute gastroenteritis agents in children admitted to a university hospital pediatric emergency unit. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7: e9148 [PMID: 25147694 DOI: 10.5812/jjm.9148]
- 李丹地, 段招军, 章青, 刘娜, 谢华萍, 崔淑贤, 靳淼, 杨雪梅, 郑丽舒, 黄灿平, 匡治州, 王忠山, 方肇寅. G5型人A组轮状病毒LL36755株的VP4、VP6和NSP4编码基因的分子特征. *病毒学报* 2007; 23: 196-199
- Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyagüez I, González A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine* 2004; 22: 2221-2225 [PMID: 15149780 DOI: 10.1016/j.vaccine.2003.11.037]
- Neske F, Blessing K, Tollmann F, Schubert J, Rethwilm A, Kreth HW, Weissbrich B. Real-time PCR for diagnosis of human bocavirus infections and phylogenetic analysis. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2116-2122 [PMID: 17475762 DOI: 10.1128/JCM.00027-07]
- Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998; 279: 1371-1376 [PMID: 9582045 DOI: 10.1001/jama.279.17.1371]
- Jin Y, Ye XH, Fang ZY, Li YN, Yang XM, Dong QL, Huang X. Molecular epidemic features and variation of rotavirus among children with diarrhea in Lanzhou, China, 2001-2006. *World J Pediatr* 2008; 4: 197-201 [PMID: 18822928 DOI: 10.1007/s12519-008-0036-4]
- 任斌知, 赵嵘, 王乃昌, 张凡非, 刘元. 2010-2012年太原市腹泻住院婴幼儿轮状病毒流行及型别特征. *实用医技杂志* 2014; 21: 229-233
- Sai L, Sun J, Shao L, Chen S, Liu H, Ma L.

- Epidemiology and clinical features of rotavirus and norovirus infection among children in Ji'nan, China. *Virol J* 2013; 10: 302 [PMID: 24099150 DOI: 10.1186/1743-422X-10-302]
- 17 任增志, 孔元梅, 王倩倩. 重庆地区5岁以内儿童腹泻病毒病原及流行病学特点. *中国生物制品学杂志* 2013; 26: 548-552
 - 18 宗文萍, 向文龙, 俞守义, 陈清, 胡贵方. 广州地区秋冬季腹泻患者轮状病毒分子流行病学特征研究. *实用医学杂志* 2011; 27: 682-684
 - 19 Wang YH, Pang BB, Ghosh S, Zhou X, Shintani T, Urushibara N, Song YW, He MY, Liu MQ, Tang WF, Peng JS, Hu Q, Zhou DJ, Kobayashi N. Molecular epidemiology and genetic evolution of the whole genome of G3P[8] human rotavirus in Wuhan, China, from 2000 through 2013. *PLoS One* 2014; 9: e88850 [PMID: 24676363 DOI: 10.1371/journal.pone.0088850]
 - 20 Lin Q, Jin M, Li HY, Cui SX, Zhang Q, Liu N, Feng SL, Duan ZJ. [Detection and typing assay of norovirus in acute hospitalizations among children less than 5 years old from 2008 to 2009 in Lulong, Hebei province]. *Zhonghua Shiyan He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2012; 26: 11-13 [PMID: 22919742]
 - 21 Than VT, Kim W. Prevalence of rotavirus genotypes in South Korea in 1989-2009: implications for a nationwide rotavirus vaccine program. *Korean J Pediatr* 2013; 56: 465-473 [PMID: 24348658 DOI: 10.3345/kjp.2013.56.11.465]
 - 22 Kawai K, O'Brien MA, Goveia MG, Mast TC, El Khoury AC. Burden of rotavirus gastroenteritis and distribution of rotavirus strains in Asia: a systematic review. *Vaccine* 2012; 30: 1244-1254 [PMID: 22212128 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.092]
 - 23 王宏. 我国甘肃、江苏、吉林三省五岁以下腹泻住院儿童轮状病毒的分子流行病学研究. 北京市: 中国疾病预防控制中心, 2009
 - 24 Zhang YX, Zhu QR, Zeng M. [Molecular epidemiology of rotavirus in children with acute diarrhea in Shanghai port area]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2010; 31: 103-104 [PMID: 20302712]
 - 25 Oluwatoyin Japhet M, Adeyemi Adesina O, Famurewa O, Svensson L, Nordgren J. Molecular epidemiology of rotavirus and norovirus in Ile-Ife, Nigeria: high prevalence of G12P[8] rotavirus strains and detection of a rare norovirus genotype. *J Med Virol* 2012; 84: 1489-1496 [PMID: 22825829 DOI: 10.1002/jmv.23343]
 - 26 Matthijnssens J, Zeller M, Heylen E, De Coster S, Vercauteren J, Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, Pirçon JY, Soriano-Gabarro M, Azou M, Capiou H, De Koster J, Maernoudt AS, Raes M, Verdonck L, Verghote M, Vergison A, Van Damme P, Van Ranst M; RotaBel study group. Higher proportion of G2P[4] rotaviruses in vaccinated hospitalized cases compared with unvaccinated hospitalized cases, despite high vaccine effectiveness against heterotypic G2P[4] rotaviruses. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O702-O710 [PMID: 24580887 DOI: 10.1111/1469-0691.12612]
 - 27 Cotes-Cantillo K, Paternina-Cacedo A, Coronell-Rodríguez W, Alvis-Guzmán N, Parashar UD, Patel M, De la Hoz-Restrepo F. Effectiveness of the monovalent rotavirus vaccine in Colombia: a case-control study. *Vaccine* 2014; 32: 3035-3040 [PMID: 24699470 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.03.064]
 - 28 Li DD, Liu N, Yu JM, Zhang Q, Cui SX, Zhang DL, Yang SH, Cao DJ, Xu ZQ, Duan ZJ. Molecular epidemiology of G9 rotavirus strains in children with diarrhoea hospitalized in Mainland China from January 2006 to December 2007. *Vaccine* 2009; 27 Suppl 5: F40-F45 [PMID: 19931718 DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.073]
 - 29 Lu L, Jia R, Zhong H, Xu M, Su L, Cao L, Dong Z, Dong N, Xu J. Molecular characterization and multiple infections of rotavirus, norovirus, sapovirus, astrovirus and adenovirus in outpatients with sporadic gastroenteritis in Shanghai, China, 2010-2011. *Arch Virol* 2015; 160: 1229-1238 [PMID: 25772574 DOI: 10.1007/s00705-015-2387-1]
 - 30 Fankhauser RL, Monroe SS, Noel JS, Humphrey CD, Bresee JS, Parashar UD, Ando T, Glass RI. Epidemiologic and molecular trends of "Norwalk-like viruses" associated with outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 2002; 186: 1-7 [PMID: 12089655 DOI: 10.1086/341085]
 - 31 Chikhi-Brachet R, Bon F, Toubiana L, Pothier P, Nicolas JC, Flahault A, Kohli E. Virus diversity in a winter epidemic of acute diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4266-4272 [PMID: 12409408 DOI: 10.1128/JCM.40.11.4266-4272.2002]
 - 32 Huang J, Xu X, Weng Q, Hong H, Guo Z, He S, Niu J. Serial foodborne norovirus outbreaks associated with multiple genotypes. *PLoS One* 2013; 8: e63327 [PMID: 23667602 DOI: 10.1371/journal.pone.0063327]
 - 33 Lu J, Sun L, Fang L, Yang F, Mo Y, Lao J, Zheng H, Tan X, Lin H, Rutherford S, Guo L, Ke C, Hui L. Gastroenteritis Outbreaks Caused by Norovirus GII.17, Guangdong Province, China, 2014-2015. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1240-1242 [PMID: 26080037 DOI: 10.3201/eid2107.150226]
 - 34 Ao Y, Wang J, Ling H, He Y, Dong X, Wang X, Peng J, Zhang H, Jin M, Duan Z. Norovirus GII. P16/GII.2-Associated Gastroenteritis, China, 2016. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1172-1175 [PMID: 28430563 DOI: 10.3201/eid2307.170034]
 - 35 Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinjé J, De Bruin E, Van Duynhoven Y, Koopmans M. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 246-253 [PMID: 12115089 DOI: 10.1086/341408]
 - 36 Hansman GS, Saito H, Shibata C, Ishizuka S, Oseto M, Oka T, Takeda N. Outbreak of gastroenteritis due to sapovirus. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1347-1349 [PMID: 17267629 DOI: 10.1128/JCM.01854-06]
 - 37 Xu Q, Lang LN, Zhang J, Qian Y, Jia LP, Zhang Z, Wang QH. [An acute norovirus gastroenteritis outbreak in a hospital]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2008; 30: 535-539 [PMID: 19024380]
 - 38 Amar CF, East CL, Gray J, Iturriza-Gomara M, Maclure EA, McLauchlin J. Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4,627 faecal samples: re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study

- (1993-1996). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 311-323 [PMID: 17447091 DOI: 10.1007/s10096-007-0290-8]
- 39 Hansman GS, Oka T, Katayama K, Takeda N. Human sapoviruses: genetic diversity, recombination, and classification. *Rev Med Virol* 2007; 17: 133-141 [PMID: 17340567 DOI: 10.1002/rmv.533]
- 40 Iwai M, Hasegawa S, Obara M, Nakamura K, Horimoto E, Takizawa T, Kurata T, Sogen S, Shiraki K. Continuous presence of noroviruses and sapoviruses in raw sewage reflects infections among inhabitants of Toyama, Japan (2006 to 2008). *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 1264-1270 [PMID: 19124591 DOI: 10.1128/AEM.01166-08]
- 41 Shastri S, Doane AM, Gonzales J, Upadhyayula U, Bass DM. Prevalence of astroviruses in a children's hospital. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2571-2574 [PMID: 9705394]
- 42 Moe CL, Allen JR, Monroe SS, Gary HE Jr, Humphrey CD, Herrmann JE, Blacklow NR, Carcamo C, Koch M, Kim KH. Detection of astrovirus in pediatric stool samples by immunoassay and RNA probe. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2390-2395 [PMID: 1774241]
- 43 Noel JS, Lee TW, Kurtz JB, Glass RI, Monroe SS. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 797-801 [PMID: 7790440]
- 44 Jones MS 2nd, Harrach B, Ganac RD, Gozum MM, Dela Cruz WP, Riedel B, Pan C, Delwart EL, Schnurr DP. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *J Virol* 2007; 81: 5978-5984 [PMID: 17360747 DOI: 10.1128/JVI.02650-06]
- 45 Shinozaki T, Araki K, Fujita Y, Kobayashi M, Tajima T, Abe T. Epidemiology of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children in the Tokyo area. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 543-547 [PMID: 1662830 DOI: 10.3109/00365549109105175]
- 46 Jarecki-Khan K, Unicomb LE. Seroprevalence of enteric and nonenteric adenoviruses in Bangladesh. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2733-2734 [PMID: 1400977]
- 47 Van R, Wun CC, O'Ryan ML, Matson DO, Jackson L, Pickering LK. Outbreaks of human enteric adenovirus types 40 and 41 in Houston day care centers. *J Pediatr* 1992; 120: 516-521 [PMID: 1313095 DOI: 10.1016/S0022-3476(05)82477-1]
- 48 程绪杰, 王树惠, 张云. 我国肠道腺病毒的分离与鉴定. *中国医学科学院学报* 1995; 17: 16-19
- 49 何雅青, 杨洪, 黄福新, 林奕芝. 深圳市婴幼儿腹泻中肠道腺病毒感染的流行特点调查. *中华流行病学杂志* 2001; 22: 96-98
- 50 Shimizu H, Phan TG, Nishimura S, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. An outbreak of adenovirus serotype 41 infection in infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru City, Japan. *Infect Genet Evol* 2007; 7: 279-284 [PMID: 17157081 DOI: 10.1016/j.meegid.2006.11.005]
- 51 Lopman BA, Brown DW, Koopmans M. Human caliciviruses in Europe. *J Clin Virol* 2002; 24: 137-160 [PMID: 11856616 DOI: 10.1016/S1386-6532(01)00243-8]
- 52 Girish R, Broor S, Dar L, Ghosh D. Foodborne outbreak caused by a Norwalk-like virus in India. *J Med Virol* 2002; 67: 603-607 [PMID: 12116011 DOI: 10.1002/jmv.10145]
- 53 McCarthy M, Estes MK, Hyams KC. Norwalk-like virus infection in military forces: epidemic potential, sporadic disease, and the future direction of prevention and control efforts. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 2: S387-S391 [PMID: 10804153 DOI: 10.1086/315582]
- 54 Lee BE, Preiksaitis JK, Chui N, Chui L, Pang XL. Genetic relatedness of noroviruses identified in sporadic gastroenteritis in children and gastroenteritis outbreaks in northern Alberta. *J Med Virol* 2008; 80: 330-337 [PMID: 18098165 DOI: 10.1002/jmv.21061]
- 55 Rocha-Pereira J, Van Dycke J, Neyts J. Norovirus genetic diversity and evolution: implications for antiviral therapy. *Curr Opin Virol* 2016; 20: 92-98 [PMID: 27736665 DOI: 10.1016/j.coviro.2016.09.009]
- 56 Lopman BA, Steele D, Kirkwood CD, Parashar UD. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control. *PLoS Med* 2016; 13: e1001999 [PMID: 27115709 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001999]
- 57 Iijima Y, Tanaka S, Ohishi H. Multiple outbreaks of gastroenteritis due to a single strain of genotype GII/4 norovirus in Kobe, Japan, 2006: risk factors for norovirus spread in health care settings. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 419-422 [PMID: 18806359]
- 58 Huppertz C, Munnoch SA, Worgan T, Merritt TD, Dalton C, Kelly PM, Durrheim DN. A norovirus outbreak associated with consumption of NSW oysters: implications for quality assurance systems. *Commun Dis Intell Q Rep* 2008; 32: 88-91 [PMID: 18522310]
- 59 Belliot G, Lopman BA, Ambert-Balay K, Pothier P. The burden of norovirus gastroenteritis: an important foodborne and healthcare-related infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 724-730 [PMID: 24943671 DOI: 10.1111/1469-0691.12722]
- 60 Hall AJ, Wikswo ME, Pringle K, Gould LH, Parashar UD; Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Vital signs: foodborne norovirus outbreaks - United States, 2009-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 491-495 [PMID: 24898166]
- 61 Fu J, Ai J, Jin M, Jiang C, Zhang J, Shi C, Lin Q, Yuan Z, Qi X, Bao C, Tang F, Zhu Y. Emergence of a new GII.17 norovirus variant in patients with acute gastroenteritis in Jiangsu, China, September 2014 to March 2015. *Euro Surveill* 2015; 20: pii: 21157 [PMID: 26111236 DOI: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.24.21157]
- 62 王坤明, 柯明月, 施红, 林英华. 一起疑似食源性诺如病毒胃肠炎事件病原分子生物学特征分析. *中国食品卫生杂志* 2017; 29: 42-46
- 63 Glass RI, Noel J, Ando T, Fankhauser R, Belliot G, Mounts A, Parashar UD, Bresee JS, Monroe SS. The epidemiology of enteric caliciviruses from

- humans: a reassessment using new diagnostics. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 2: S254-S261 [PMID: 10804134 DOI: 10.1086/315588]
- 64 Carter MJ. Enterically infecting viruses: pathogenicity, transmission and significance for food and waterborne infection. *J Appl Microbiol* 2005; 98: 1354-1380 [PMID: 15916649 DOI: 10.1111/j.1365-2672.2005.02635.x]
 - 65 Boxman IL, Tilburg JJ, Te Loeke NA, Vennema H, Jonker K, de Boer E, Koopmans M. Detection of noroviruses in shellfish in the Netherlands. *Int J Food Microbiol* 2006; 108: 391-396 [PMID: 16499983 DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2006.01.002]
 - 66 Cheesbrough JS, Green J, Gallimore CI, Wright PA, Brown DW. Widespread environmental contamination with Norwalk-like viruses (NLV) detected in a prolonged hotel outbreak of gastroenteritis. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 93-98 [PMID: 11057964 DOI: 10.1017/S095026889900432X]
 - 67 Ueki Y, Sano D, Watanabe T, Akiyama K, Omura T. Norovirus pathway in water environment estimated by genetic analysis of strains from patients of gastroenteritis, sewage, treated wastewater, river water and oysters. *Water Res* 2005; 39: 4271-4280 [PMID: 16221484 DOI: 10.1016/j.watres.2005.06.035]
 - 68 Vinjé J. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 373-381 [PMID: 24989606 DOI: 10.1128/JCM.01535-14]
 - 69 Siebenga JJ, Vennema H, Zheng DP, Vinjé J, Lee BE, Pang XL, Ho EC, Lim W, Choudekar A, Broor S, Halperin T, Rasool NB, Hewitt J, Greening GE, Jin M, Duan ZJ, Lucero Y, O'Ryan M, Hoehne M, Schreier E, Ratcliff RM, White PA, Iritani N, Reuter G, Koopmans M. Norovirus illness is a global problem: emergence and spread of norovirus GII.4 variants, 2001-2007. *J Infect Dis* 2009; 200: 802-812 [PMID: 19627248 DOI: 10.1086/605127]
 - 70 Matthews JE, Dickey BW, Miller RD, Felzer JR, Dawson BP, Lee AS, Rocks JJ, Kiel J, Montes JS, Moe CL, Eisenberg JN, Leon JS. The epidemiology of published norovirus outbreaks: a review of risk factors associated with attack rate and genogroup. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1161-1172 [PMID: 22444943 DOI: 10.1017/S0950268812000234]
 - 71 Vega E, Barclay L, Gregoricus N, Shirley SH, Lee D, Vinjé J. Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 147-155 [PMID: 24172151 DOI: 10.1128/JCM.02680-13]
 - 72 Bernard H, Höhne M, Niendorf S, Altmann D, Stark K. Epidemiology of norovirus gastroenteritis in Germany 2001-2009: eight seasons of routine surveillance. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 63-74 [PMID: 23517686 DOI: 10.1017/S0950268813000435]
 - 73 Greening GE, Hewitt J, Rivera-Aban M, Croucher D. Molecular epidemiology of norovirus gastroenteritis outbreaks in New Zealand from 2002-2009. *J Med Virol* 2012; 84: 1449-1458 [PMID: 22825824 DOI: 10.1002/jmv.23349]
 - 74 Franck KT, Fonager J, Ersbøll AK, Böttiger B. Norovirus epidemiology in community and health care settings and association with patient age, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1123-1131 [PMID: 24960024 DOI: 10.3201/eid2007.130781]
 - 75 Mattner F, Sohr D, Heim A, Gastmeier P, Vennema H, Koopmans M. Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 69-74 [PMID: 16460549 DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01299.x]
 - 76 Desai R, Hembree CD, Handel A, Matthews JE, Dickey BW, McDonald S, Hall AJ, Parashar UD, Leon JS, Lopman B. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 189-193 [PMID: 22491335 DOI: 10.1093/cid/cis372]
 - 77 Chan MC, Leung TF, Kwok AK, Lee N, Chan PK. Characteristics of patients infected with norovirus GII.4 Sydney 2012, Hong Kong, China. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 658-661 [PMID: 24656073 DOI: 10.3201/eid2004.13457]
 - 78 Leshem E, Gastañaduy PA, Trivedi T, Laufer Halpin A, Pringle J, Lang F, Gregoricus N, Vinjé J, Behraves CB, Parashar U, Hall AJ. Norovirus in a United States virgin islands resort: outbreak investigation, response, and costs. *J Travel Med* 2016; 23 [PMID: 27296584 DOI: 10.1093/jtm/taw040]
 - 79 蔡文锋, 谢华萍, 刘于飞, 袁俊, 肖新才, 丁鹏, 陈纯, 张笃, 陈建东. 一起食源性诺如病毒GII.4/Sydney_2012变异株感染暴发的调查. *中华流行病学杂志* 2013; 34: 804-807
 - 80 Leshem E, Barclay L, Wikswo M, Vega E, Gregoricus N, Parashar UD, Vinjé J, Hall AJ. Genotype GI.6 norovirus, United States, 2010-2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1317-1320 [PMID: 23876252 DOI: 10.3201/eid1908.130445]
 - 81 Vega E, Vinjé J. Novel GII.12 norovirus strain, United States, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1516-1518 [PMID: 21801639 DOI: 10.3201/eid1708.110025]
 - 82 Boon D, Mahar JE, Abente EJ, Kirkwood CD, Purcell RH, Kapikian AZ, Green KY, Bok K. Comparative evolution of GII.3 and GII.4 norovirus over a 31-year period. *J Virol* 2011; 85: 8656-8666 [PMID: 21715504 DOI: 10.1128/JVI.00472-11]
 - 83 Sakon N, Yamazaki K, Nakata K, Kanbayashi D, Yoda T, Mantani M, Kase T, Takahashi K, Komano J. Impact of genotype-specific herd immunity on the circulatory dynamism of norovirus: a 10-year longitudinal study of viral acute gastroenteritis. *J Infect Dis* 2015; 211: 879-888 [PMID: 25210139 DOI: 10.1093/infdis/jiu496]
 - 84 Chan MC, Lee N, Hung TN, Kwok K, Cheung K, Tin EK, Lai RW, Nelson EA, Leung TF, Chan PK. Rapid emergence and predominance of a broadly recognizing and fast-evolving norovirus GII.17 variant in late 2014. *Nat Commun* 2015; 6: 10061 [PMID: 26625712 DOI: 10.1038/ncomms10061]
 - 85 Matsushima Y, Ishikawa M, Shimizu T, Komane

- A, Kasuo S, Shinohara M, Nagasawa K, Kimura H, Ryo A, Okabe N, Haga K, Doan YH, Katayama K, Shimizu H. Genetic analyses of GII.17 norovirus strains in diarrheal disease outbreaks from December 2014 to March 2015 in Japan reveal a novel polymerase sequence and amino acid substitutions in the capsid region. *Euro Surveill* 2015; 20: pii: 21173 [PMID: 26159307 DOI: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.26.21173]
- 86 Kiulia NM, Mans J, Mwenda JM, Taylor MB. Norovirus GII.17 Predominates in Selected Surface Water Sources in Kenya. *Food Environ Virol* 2014; 6: 221-231 [PMID: 25059212 DOI: 10.1007/s12560-014-9160-6]
- 87 Galeano ME, Martinez M, Amarilla AA, Russomando G, Miagostovich MP, Parra GI, Leite JP. Molecular epidemiology of norovirus strains in Paraguayan children during 2004-2005: description of a possible new GII.4 cluster. *J Clin Virol* 2013; 58: 378-384 [PMID: 23932334 DOI: 10.1016/j.jcv.2013.07.008]
- 88 Mans J, Murray TY, Taylor MB. Novel norovirus recombinants detected in South Africa. *Virol J* 2014; 11: 168 [PMID: 25228444 DOI: 10.1186/1743-422X-11-168]
- 89 Ayukekbong JA, Fobisong C, Tah F, Lindh M, Nkuo-Akenji T, Bergström T. Pattern of circulation of norovirus GII strains during natural infection. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 4253-4259 [PMID: 25274996 DOI: 10.1128/JCM.01896-14]
- 90 van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, van de Kasstele J, Meijer A, van der Hoek W, Kretzschmar M, Koopmans M. Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. *J Infect Dis* 2012; 206: 628-639 [PMID: 22723641 DOI: 10.1093/infdis/jis415]
- 91 Niendorf S, Jacobsen S, Faber M, Eis-Hübinger AM, Hofmann J, Zimmermann O, Höhne M, Bock CT. Steep rise in norovirus cases and emergence of a new recombinant strain GII.P16-GII.2, Germany, winter 2016. *Euro Surveill* 2017; 22: 30447 [PMID: 28181902 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.4.30447]
- 92 Parra GI, Squires RB, Karangwa CK, Johnson JA, Lepore CJ, Sosnovtsev SV, Green KY. Static and Evolving Norovirus Genotypes: Implications for Epidemiology and Immunity. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006136 [PMID: 28103318 DOI: 10.1371/journal.ppat.1006136]
- 93 Duffy S, Shackelton LA, Holmes EC. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 267-276 [PMID: 18319742 DOI: 10.1038/nrg2323]
- 94 Domingo E, Holland JJ. RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol* 1997; 51: 151-178 [PMID: 9343347 DOI: 10.1146/annurev.micro.51.1.151]
- 95 Bok K, Abente EJ, Realpe-Quintero M, Mitra T, Sosnovtsev SV, Kapikian AZ, Green KY. Evolutionary dynamics of GII.4 noroviruses over a 34-year period. *J Virol* 2009; 83: 11890-11901 [PMID: 19759138 DOI: 10.1128/JVI.00864-09]
- 96 Noel JS, Fankhauser RL, Ando T, Monroe SS, Glass RI. Identification of a distinct common strain of "Norwalk-like viruses" having a global distribution. *J Infect Dis* 1999; 179: 1334-1344 [PMID: 10228052 DOI: 10.1086/314783]
- 97 Bull RA, White PA. Mechanisms of GII.4 norovirus evolution. *Trends Microbiol* 2011; 19: 233-240 [PMID: 21310617 DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.002]
- 98 Siebenga JJ, Vennema H, Renckens B, de Bruin E, van der Veer B, Siezen RJ, Koopmans M. Epochal evolution of GII.4 norovirus capsid proteins from 1995 to 2006. *J Virol* 2007; 81: 9932-9941 [PMID: 17609280 DOI: 10.1128/JVI.00674-07]
- 99 Lindesmith LC, Donaldson EF, Lobue AD, Cannon JL, Zheng DP, Vinje J, Baric RS. Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations. *PLoS Med* 2008; 5: e31 [PMID: 18271619 DOI: 10.1371/journal.pmed.0050031]
- 100 Donaldson EF, Lindesmith LC, Lobue AD, Baric RS. Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 231-241 [PMID: 20125087 DOI: 10.1038/nrmicro2296]
- 101 Bull RA, Eden JS, Rawlinson WD, White PA. Rapid evolution of pandemic noroviruses of the GII.4 lineage. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000831 [PMID: 20360972 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000831]
- 102 Cotten M, Petrova V, Phan MV, Rabaa MA, Watson SJ, Ong SH, Kellam P, Baker S. Deep sequencing of norovirus genomes defines evolutionary patterns in an urban tropical setting. *J Virol* 2014; 88: 11056-11069 [PMID: 25056894 DOI: 10.1128/JVI.01333-14]
- 103 Eden JS, Hewitt J, Lim KL, Boni MF, Merif J, Greening G, Ratcliff RM, Holmes EC, Tanaka MM, Rawlinson WD, White PA. The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012. *Virology* 2014; 450-451: 106-113 [PMID: 24503072 DOI: 10.1016/j.virol.2013.12.005]
- 104 Victoria M, Miagostovich MP, Ferreira MS, Vieira CB, Fioretti JM, Leite JP, Colina R, Cristina J. Bayesian coalescent inference reveals high evolutionary rates and expansion of Norovirus populations. *Infect Genet Evol* 2009; 9: 927-932 [PMID: 19559104 DOI: 10.1016/j.meegid.2009.06.014]
- 105 Pybus OG, Rambaut A, Belshaw R, Freckleton RP, Drummond AJ, Holmes EC. Phylogenetic evidence for deleterious mutation load in RNA viruses and its contribution to viral evolution. *Mol Biol Evol* 2007; 24: 845-852 [PMID: 17218639 DOI: 10.1093/molbev/msm001]
- 106 Chan MC, Chan PK. Complete Genome Sequence of a Novel Recombinant Human Norovirus Genogroup II Genotype 4 Strain Associated with an Epidemic during Summer of 2012 in Hong Kong. *Genome Announc* 2013; 1: pii: e00140-12 [PMID: 23405359 DOI: 10.1128/genomeA.00140-12]
- 107 段招军. 加强我国病毒性腹泻的监测. 中华实验与临床病毒学杂志 2012; 26: 1
- 108 张绪富, 戴迎春, 周迎春. 诺如病毒样颗粒的表达及

- 其与HBGAs受体的结合研究. 重庆医科大学学报 2011; 36: 315-318
- 109 刘波, 李超, 陶于芬, 李昕潼, 刘建生, 和占龙, 刘红旗. 猴源GⅡ.17型诺如病毒基因组P结构域及其变体的原核表达、纯化和抗原性鉴定. 实验动物与比较医学 2016; 36: 334-339
- 110 Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K,

Broughman JR, Karandikar U, Tenge VR, Neill FH, Blutt SE, Zeng XL, Qu L, Kou B, Opekun AR, Burrin D, Graham DY, Ramani S, Atmar RL, Estes MK. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science* 2016; 353: 1387-1393 [PMID: 27562956 DOI: 10.1126/science.aaf5211]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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.htm>)和*World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>)。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。

慢性乙型肝炎患者肝组织Notch-1受体表达与肝纤维化相关性

王 变, 沈美龙, 李 阳, 杨秀珍, 肖 丽

■背景资料

肝纤维化是各种慢性肝脏疾病特别是发展到肝硬化的早期阶段。但其发病机制未得到完全明确。

王变, 沈美龙, 李阳, 杨秀珍, 肖丽, 泰州市人民医院肝病科 江苏省泰州市 225300

作者贡献分布: 此课题由沈美龙、李阳及杨秀珍设计; 研究过程由李阳、杨秀珍、肖丽及王变操作完成; 数据分析由沈美龙与王变完成; 本论文写作由沈美龙、李阳及王变完成。

通讯作者: 沈美龙, 主任医师, 225300, 江苏省泰州市海陵南路399号, 泰州市人民医院肝病科。
shenml9326@126.com
电话: 0523-86606252

收稿日期: 2017-07-31
修回日期: 2017-09-04
接受日期: 2017-09-10
在线出版日期: 2017-10-08

Correlation of Notch1 receptor expression in liver tissue with degree of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B

Bian Wang, Mei-Long Shen, Yang Li, Xiu-Zhen Yang, Li Xiao

Bian Wang, Mei-Long Shen, Yang Li, Xiu-Zhen Yang, Li Xiao, Department of Hepatology, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Mei-Long Shen, Chief Physician, Department of Hepatology, Taizhou People's Hospital, 399 Hailing South Road, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China. shenml9326@126.com

Received: 2017-07-31
Revised: 2017-09-04
Accepted: 2017-09-10
Published online: 2017-10-08

■同行评议者

顾生旺, 研究生, 主任医师, 解放军第八二医院感染内科; 梁跃东, 博士, 副教授, 主任医师, 贵阳市第五人民医院感染病学教研室; 杨晴, 辽宁省沈阳市第六人民医院感染科

Abstract

AIM

To investigate the expression of Notch 1 receptor in liver tissues with the degree of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS

A total of 50 patients with CHB confirmed by liver biopsy were enrolled in the study. The degree of hepatic fibrosis was evaluated by Masson's trichromatic staining. The expression of Notch1 receptor in liver tissue was detected by immunohistochemistry. The association between Notch1 receptor expression and the degree of hepatic fibrosis was analyzed.

RESULTS

Masson's trichromatic staining showed that the percentage of liver collagen fiber area was $3.46\% \pm 0.41\%$ in group S0, $6.95\% \pm 0.96\%$ in group S1, $9.88\% \pm 1.12\%$ in group S2, 15.86 ± 1.82 in group S3, and $23.13\% \pm 2.17\%$ in group S4; there was a significant difference among different groups ($P < 0.05$). The positive score of Notch1 receptor expression was 0 in group S0, 1.53 ± 0.28 in group S1, 2.01 ± 0.79 in group S2, 2.86 ± 1.13 in group S3, 3.81 ± 1.76 in group S4; there was a significant difference among different groups ($P < 0.05$). There was a positive correlation between liver collagen fiber area and the intensity of Notch1 receptor ($r = 0.486$, $P = 0.001$).

CONCLUSION

Notch1 receptor expression increases in liver tissue of chronic hepatitis B patients, and

abnormal expression of Notch1 receptor might be involved in the progression of hepatic fibrosis.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Notch-1 receptor; Hepatic fibrosis

Wang B, Shen ML, Li Y, Yang XZ, Xiao L. Correlation of Notch1 receptor expression in liver tissue with degree of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(28): 2540-2543 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2540.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2540>

摘要

目的

探讨慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝组织Notch-1受体表达与肝纤维化程度相关性研究。

方法

收集符合条件的CHB患者S0-S4期肝活检组织标本50例, 分为5组, 每组10例。分别Masson三色染色检测纤维化程度; 免疫组织化学Notch-1受体在纤维化肝组织中的定位, 计算其阳性积分; 并探讨其相关性。

结果

Masson三色胶原面积密度值分别为S0组($3.46\% \pm 0.41\%$)、S1组($6.95\% \pm 0.96\%$)、S2组($9.88\% \pm 1.12\%$)、S3组($15.86\% \pm 1.82\%$)、S4组($23.13\% \pm 2.17\%$)。Notch-1受体阳性积分分别为S0组(0分)、S1组(1.53 ± 0.28)、S2组(2.01 ± 0.79)、S3组(2.86 ± 1.13)、S4组(3.81 ± 1.76)。各组比较均有统计学差异($P < 0.05$)。Spearman等级相关检验分析表明, 二者具有显著相关性($r = 0.486, P = 0.001$)。

结论

CHB患者肝组织Notch-1受体的表达增强, 与胶原纤维密切相关; Notch-1受体表达异常可能参与肝纤维化病理的进展。

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

关键词: 慢性乙型肝炎; Notch-1受体; 肝纤维化

核心提要: 慢性乙型肝炎患者肝组织Notch-1受体的表达增强, 与胶原纤维密切相关; Notch-1受体表达异常可能参与肝纤维化病理的进展。

王变, 沈美龙, 李阳, 杨秀珍, 肖丽. 慢性乙型肝炎患者肝组织Notch-1受体表达与肝纤维化相关性. 世界华人消化杂志 2017; 25(28): 2540-2543 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2540.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2540>

■ 研究前沿

Notch-1受体表达异常在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者中报道较少, 多见于动物模型。

0 引言

Notch-1受体作为Notch信号通路的一个重要组成部分, 是广泛存于细胞表面介导细胞间信号转导的一类高度保守受体蛋白。肝纤维化涉及多条信号转导通路, 其中Notch信号通路可能在肝纤维化发展过程中起重要的调控作用^[1], 从而导致纤维化形成和疾病进展。本文对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝组织Notch-1受体表达与肝纤维化相关性进行探讨, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2010-2015年泰州市人民医院CHB患者留取的肝脏标本50例, 入选病例诊断符合《慢性乙型肝炎防治方案》制定的CHB诊断标准^[2], 并满足: CHB病毒DNA阳性至少24 wk; 入选前半年内, 未用过抗病毒药物或免疫调节剂; 年龄18-65岁。所有入选病例均签署知情同意书。病例排除标准: 失代偿性肝硬化患者; 合并感染人类免疫缺陷病毒和/或丙型肝炎病毒者; 原发性肝癌患者; 合并自身免疫性肝病患者。收集符合条件^[3]的CHB患者S0-S4期肝活检组织标本, 分为5组, 每组10例。

1.2 方法

1.2.1 Masson三色染色检测纤维化程度: 石蜡切片常规脱蜡至水, 苏木素染核, 95%乙醇溶液冲洗2次; 苦味酸乙醇分色5 min, 蒸馏水冲洗; 丽春红酸性品红液染色5 min, 蒸馏水冲洗; 1%磷酸水溶液处理约5 min, 醋酸苯胺蓝液复染5 min, 1%冰醋酸处理1 min, 95%乙醇溶液、无水乙醇脱水各5 min; 二甲苯透明5 min; 中性树脂封片。染色结果胶原纤维呈蓝色, 胞质、肌纤维和红细胞呈红色, 胞核呈蓝褐色。

1.2.2 Notch-1受体在纤维化肝组织中的定位: 免疫荧光双染色法检测Notch-1受体在 α 平滑肌肌动蛋白标记的活化肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)中表达。标本取材后即刻以4%多聚甲醛固定, 常规石蜡包埋, 保存待测。所有标本经5 μ m系列切片后, 分别应用不同的一抗进行标记, 4 $^{\circ}$ C过夜, GPC3、Notch-1

■ 相关报道

一些研究表明Notch信号通路可阻断病毒非特异性CD4⁺ T淋巴细胞分泌白介素(interleukin, IL)-22, 提示Notch-IL-22信号通路在CHB病毒感染中可能发挥促进非特异性炎症应答的作用。

■ 创新亮点

有关Notch受体与肝纤维化的研究多见于动物实验, 对CHB患者的研究较少. 本文应用免疫组织化学方法证实CHB患者肝组织Notch-1受体表达与肝纤维化程度具有相关性, 为肝纤维化治疗提供新的理论依据.

表 1 各组年龄、性别、身高、体质量比较

分组	年龄(岁)	性别(女/男)	身高(m)	体质量(kg)
S0	37.7±16.8	1/9	1.67±0.15	63.8±8.9
S1	38.3±13.7	2/8	1.66±0.14	62.9±9.2
S2	37.2±14.5	1/9	1.63±0.16	64.1±9.5
S3	38.9±14.6	2/8	1.66±0.17	63.7±9.0
S4	37.8±16.3	2/8	1.67±0.16	63.5±8.8

的一抗分别1:100、1:300稀释, 4℃孵育过夜, 37℃二抗孵育, DAB显色, 苏木素复染后常规脱水, 透明, 封片, 光镜下观察, 照相. 阳性信号为棕黄色颗粒. 随机选取20个视野, 记录阳性细胞数并计算阳性细胞率. 阳性积分参照文献[4]的判定标准: (1)阳性细胞≤5%为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分; (2)阳性强度: 无色为0分, 淡黄色为1分, 黄色为2分, 棕黄色为3分. 将(1)、(2)二者积分相乘, 即该例阳性积分.

统计学处理 用SPSS19.0统计软件处理数据, 数据以mean±SD表示, 对符合正态分布和方差齐的资料, 采用两样本均数 t 检验. 相关性用Spearman等级相关检验. 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 入选病例一般情况比较 各组年龄、性别、身高、体质量无统计学差异($P>0.05$, 表1).

2.2 Masson三色染色法观察肝纤维化 Masson三色染色使肝组织中的胶原纤维呈蓝色胞质染成红色. Masson三色染色法观察各组肝组织纤维化中胶原面积密度值分别为S0组(3.46%±0.41%)、S1组(6.95%±0.96%)、S2组(9.88%±1.12%)、S3组(15.86%±1.82%)、S4组(23.13%±2.17%), 各组比较均有统计学差异($P<0.05$).

2.3 Notch-1受体在纤维化肝组织中的阳性积分 各组阳性积分分别为S0组(0%)、S1组(1.53%±0.28%)、S2组(2.01%±0.79%)、S3组(2.86%±1.13%)、S4组(3.81%±1.76%), 各组比较均有统计学差异($P<0.05$).

2.4 Masson三色染色纤维化与Notch-1受体在纤维化肝组织中的定位相关性 经比较, 肝纤维化程度越高, Notch-1受体阳性积分越高, Spearman等级相关检验分析表明, 二者具有显著相关性($r=0.486$, $P=0.001$).

3 讨论

肝纤维化是机体对各种病因引起慢性肝脏损伤后的一种自我修复反应, 是由大量细胞外基质蛋白在肝脏内弥漫性沉积所致, 是各种慢性肝脏疾病特别是发展到肝硬化的早期阶段^[5]. 肝纤维化发病机制、诊断、治疗仍然是目前的研究热点. 肝活检是诊断肝纤维化的金标准, 能准确及时地判断肝纤维化的程度^[6]. 我们采用Masson三色染色对肝纤维化的胶原进行检测, 结果显示各组肝组织纤维化中胶原面积密度值分别为S0组(3.46%±0.41%)、S1组(6.95%±0.96%)、S2组(9.88%±1.12%)、S3组(15.86%±1.82%)、S4组(23.13%±2.17%), 各组比较均有统计学差异($P<0.05$).

近年来, 细胞通路途径对肝纤维化的作用受到重视, 其中之一是Notch-1受体途径^[7]. Notch-1受体作为Notch信号通路的一个重要组成部分, 是广泛存于细胞表面介导细胞间信号转导的一类高度保守受体蛋白^[8]. Notch-1信号是生物进化中存在的非常保守的信号途径之一, 其活化后影响很多下游基因的转录^[9]. 有研究^[10]发现, 静止期HSCs表达Notch-1受体, 随着HSCs活化Notch-1受体表达量逐渐增加. 我们的研究表明, Notch-1受体阳性积分分别为S0组(0分)、S1组(1.53分±0.28分)、S2组(2.01分±0.79分)、S3组(2.86分±1.13分)、S4组(3.81分±1.76分), 各组比较均有统计学差异($P<0.05$). Spearman等级相关检验分析表明, 二者具有显著相关性($r=0.486$, $P=0.001$), 与文献[11]报道相符.

总之, 本研究表明, CHB患者肝组织Notch-1受体的表达增强, 与胶原纤维密切相关; Notch-1受体表达异常可能参与肝纤维化病理的进展. 但本研究只是对胶原纤维与Notch-1在CHB关系作了免疫组织水平的初步验证, 具体关系及相关机制特别是其与肝纤维化抑制药物如激动素等的相互作用机制还有待进一步研究.

■ 应用要点

本文通过探讨CHB患者肝组织Notch-1受体表达与肝纤维化程度相关性, 为肝纤维化治疗提供新的理论依据.

4 参考文献

- 1 Zhang K, Zhang YQ, Ai WB, Hu QT, Zhang QJ, Wan LY, Wang XL, Liu CB, Wu JF. Hes1, an important gene for activation of hepatic stellate cells, is regulated by Notch1 and TGF- β /BMP signaling. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 878-887 [PMID: 25624721 DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.878]
- 2 中华医学会传染病学与寄生虫学分会、肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015最新版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905
- 3 中华医学会感染病学分会肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识. 中华传染病杂志 2014; 32: 65-75
- 4 Katafuchi R, Ninomiya T, Mizumasa T, Ikeda K, Kumagai H, Nagata M, Hirakata H. The improvement of renal survival with steroid pulse therapy in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3915-3920 [PMID: 18644797 DOI: 10.1093/ndt/gfn394]
- 5 Ye L, Kan F, Yan T, Cao J, Zhang L, Wu Z, Li W. Enhanced antiviral and antifibrotic effects of short hairpin RNAs targeting HBV and TGF- β in HBV-persistent mice. *Sci Rep* 2017; 7: 3860 [PMID: 28634402 DOI: 10.1038/s41598-017-04170-1]
- 6 Chen C, Zhang SY, Zhang DD, Li XY, Zhang YL, Li WX, Yan JJ, Wang M, Xun JN, Lu C, Ling Y, Huang YX, Chen L. Clinical features of acute hepatitis E super-infections on chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10388-10397 [PMID: 28058019 DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10388]
- 7 Trehanpati N, Shrivastav S, Shivakumar B, Khosla R, Bhardwaj S, Chaturvedi J, Sukriti, Kumar B, Bose S, Mani Tripathi D, Das T, Sakhuja P, Rastogi A, Bhihari C, Singh S, Gupta S, Kottail S, Sarin SK. Analysis of Notch and TGF- β Signaling Expression in Different Stages of Disease Progression During Hepatitis B Virus Infection. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: e23 [PMID: 23238065 DOI: 10.1038/ctg.2012.17]
- 8 Lee SJ, Kim KH, Pak SC, Kang YN, Yoon GS, Park KK. Notch signaling affects biliary fibrosis via transcriptional regulation of RBP-jk in an animal model of chronic liver disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 12688-12697 [PMID: 26722458]
- 9 Chen S, Xu L, Lin N, Pan W, Hu K, Xu R. Activation of Notch1 signaling by marrow-derived mesenchymal stem cells through cell-cell contact inhibits proliferation of hepatic stellate cells. *Life Sci* 2011; 89: 975-981 [PMID: 22056375 DOI: 10.1016/j.lfs.2011.10.012]
- 10 Dill MT, Rothweiler S, Djonov V, Hlushchuk R, Tornillo L, Terracciano L, Meili-Butz S, Radtke F, Heim MH, Semela D. Disruption of Notch1 induces vascular remodeling, intussusceptive angiogenesis, and angiosarcomas in livers of mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 967-977.e2 [PMID: 22245843 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.052]
- 11 Yang JJ, Tao H, Liu LP, Hu W, Deng ZY, Li J. miR-200a controls hepatic stellate cell activation and fibrosis via SIRT1/Notch1 signal pathway. *Inflamm Res* 2017; 66: 341-352 [PMID: 28025657 DOI: 10.1007/s00011-016-1020-4]

■ 同行评价

本文研究的内容重要, 对研究肝纤维化的发生机制提供了有意义的信息, 有一定的临床价值。

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



熊去氧胆酸减弱日本血吸虫诱导的肝纤维化

王学国, 黎东明, 赵红岩, 林师佈, 黄小龙, 杨青壮, 李旺, 杨彦

背景资料

虽然血吸虫病在我国已很少流行, 但是在长江流域等地区仍有血吸虫的存在, 而且血吸虫病也是世界上第3大流行性寄生虫病。日本血吸虫的感染是导致肝纤维化、门静脉高压和静脉曲张出血的主要因素。虽然抗寄生虫的治疗可以杀灭血吸虫, 但是门静脉的高压、肝脏中沉积的虫卵和他的不良反应仍然存在, 因此迫切的需要一种新的治疗血吸虫肝纤维化的药物。

王学国, 黎东明, 赵红岩, 海南医学院第二附属医院肝胆外科 海南省海口市 570311

林师佈, 黄小龙, 杨青壮, 李旺, 杨彦, 海南医学院第一附属医院肝胆外科 海南省海口市 570102

王学国, 主治医师, 主要从事肝纤维化与肝癌方向的研究。

基金项目: 海南省自然科学基金资助项目, No. 20168299.

作者贡献分布: 此课题由王学国与杨彦设计; 研究过程由王学国、黎东明、赵红岩、林师佈完成; 数据分析由黄小龙、杨青壮及李旺完成; 论文写作由王学国与杨彦完成; 试剂提供由杨彦完成。

通讯作者: 杨彦, 副主任医师, 570102, 海南省海口市龙华区龙华路31号, 海南医学院第一附属医院肝脏外科。hkyangyan7503@163.com

收稿日期: 2017-08-02

修回日期: 2017-08-24

接受日期: 2017-09-07

在线出版日期: 2017-10-08

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, 31 Longhua Road, Longhua District, Haikou 570102, Hainan Province, China. hkyangyan7503@163.com

Received: 2017-08-02

Revised: 2017-08-24

Accepted: 2017-09-07

Published online: 2017-10-08

Abstract

AIM

To evaluate the therapeutic effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on liver fibrosis induced by *Schistosoma japonicum*.

METHODS

Sixty-seven 6-8-week-old female C57BL/6J mice were randomly divided into a control group, an infection group, and three UDCA treatment groups ($n = 13$ or 14 each). Liver fibrosis was induced in mice of all groups except the control group by abdominal infection with *Schistosoma japonicum*. UDCA at 50, 90 and 140 mg/(kg·d) was intragastrically given to the three UDCA treatment groups. Eight weeks after treatment, serum aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), hyaluronic acid (HA), and laminin (LN) were measured; collagen fiber was stained by Masson's trichromatic staining to detect the change in collagen fiber area; and the expression of type I collagen (COL1) and α -smooth muscle actin (α -SMA) in liver tissues was detected by immunohistochemical method.

RESULTS

After UDCA treatment, serum levels of AST, ALT, HA, and LN were significantly

Ursodeoxycholic acid alleviates *Schistosoma japonicum* induced liver fibrosis in mice

Xue-Guo Wang, Dong-Ming Li, Hong-Yan Zhao, Shi-Bu Lin, Xiao-Long Huang, Qing-Zhuang Yang, Wang Li, Yan Yang

Xue-Guo Wang, Dong-Ming Li, Hong-Yan Zhao, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, Hainan Province, China

Shi-Bu Lin, Xiao-Long Huang, Qing-Zhuang Yang, Wang Li, Yan Yang, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hainan Province, No. 20168299.

Correspondence to: Yan Yang, Associate Chief Physician,

同行评议者

金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科; 张明辉, 教授, 主任医师, 唐山市人民医院感染性疾病科; 赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室

reduced; liver fibrous septa became thinner or disappeared; and the number of diffuse cirrhosis nodules and the area of collagen became significantly lower ($P < 0.05$). Immunohistochemical staining showed that COL1 and α -SMA expression was significantly decreased ($P < 0.05$), in a concentration dependent manner.

CONCLUSION

UDCA alleviates schistosomiasis liver fibrosis, mainly by protecting the liver and reducing liver damage and extracellular matrix synthesis.

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

Key Words: Ursodeoxycholic acid; Schistosomiasis liver fibrosis; Therapeutic effect

Wang XG, Li DM, Zhao HY, Lin SB, Huang XL, Yang QZ, Li W, Yang Y. Ursodeoxycholic acid alleviates *Schistosoma japonicum* induced liver fibrosis in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2544-2550 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2544.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2544>

摘要

目的

研究熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)对血吸虫肝纤维化的治疗作用。

方法

正常6-8周龄♀C57BL/6J小鼠67只, 随机分为正常组、感染组、感染组+UDCA1、感染组+UDCA2、感染组+UDCA3, 每组13-14只。小鼠经腹部感染构建肝纤维化模型。各组给予相应浓度UDCA溶液, 灌胃8 wk后, 检测血清损伤指标天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、纤维化指标透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN), 胶原纤维染色(Masson三色染色)观察各组胶原纤维面积比变化; 免疫组织化学法检测Col1及 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)在小鼠肝组织中的表达。

结果

8 wk后, UDCA处理后, 血清AST、ALT、HA和LN有明显降低($P < 0.05$); 肝组织纤维间隔变细或消失, 形成弥漫性肝硬化结节减少, 胶原面积比降低($P < 0.05$); 免疫组织化学结果显示, 用药后Col1及 α -SMA阳性表达减少,

图像软件半定量分析结果显示差异有显著性($P < 0.05$), 且这种结果有浓度依赖性。

结论

UDCA对血吸虫肝纤维化有明显的改善作用, 主要是通过保护肝脏、减轻肝损伤, 降低细胞外基质合成等途径减弱肝纤维化的进程。

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

关键词: 熊去氧胆酸; 血吸虫肝纤维化; 治疗作用

核心提要: 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)对血吸虫肝纤维化有明显的改善作用, UDCA处理后, 血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶、明质酸和层黏连蛋白有明显降低; 肝组织纤维间隔变细或消失, 形成弥漫性肝硬化结节减少, 胶原面积比降低; 用药后肝脏中Col1及平滑肌肌动蛋白阳性表达减少, 图像软件半定量分析结果显示差异有显著性主要是通过保护肝脏、减轻肝损伤, 降低细胞外基质合成等途径减弱肝纤维化的进程。

王学国, 黎东明, 赵红岩, 林师佑, 黄小龙, 杨青壮, 李旺, 杨彦. 熊去氧胆酸减弱日本血吸虫诱导的肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2017; 25(28): 2544-2550 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2544.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2544>

0 引言

肝纤维化是一种慢性肝脏疾病, 其实质是细胞外基质的过度积累和疤痕的形成。引起肝纤维化的因素很多包括乙型肝炎、丙型肝炎、酒精、药物和寄生虫感染等^[1]。肝纤维化如不经过治疗可发展成肝硬化、肝细胞癌, 肝硬化是一种不可逆过程而肝纤维化是一种可逆过程, 因此在肝纤维化时进行干预、逆转和阻断是治疗肝硬化的有效方法。作为细胞外基质的主要来源, 纤维母细胞的增殖和活化是极其重要的^[2]。这些细胞外基质产生的纤维母细胞只有在肝脏损伤时产生而在正常的生理状态下不会产生。消除活化的肝星状细胞可以明显减弱四氯化碳(CCl_4)和胆管结扎诱导的肝纤维化。虽然肝星状细胞是在纤维发生过程中极其重要, 但是他不是纤维母细胞的唯一来源, 静脉纤维母细胞和骨髓来源的胶原产生细胞也可以分化为纤维母细胞并作为细胞外基质的主要

■ 研究前沿

本文首次研究了熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)对血吸虫肝纤维化的作用。但是深层机制需要进一步探究。

■ 相关报道

UDCA广泛应用于原发性胆硬化和原发性硬化性胆管炎患者的治疗, 并具有良好的安全性。此外临床荟萃分析也说明UDCA可以明显治疗脂肪性肝病。此外, 也有研究表明, UDCA降低了肝移植后的胆管硬化。

表 1 各组血清中ALT、AST、HA和LN的含量				
分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	HA(ng/mL)	LN(ng/mL)
正常组	28.16±5.18	46.24±5.32	163.45±12.61	100.43±8.85
感染组	81.24±10.43 ^a	86.79±10.01 ^a	285.39±23.31 ^a	250.27±24.42 ^a
感染组+UDCA1	65.19±7.27 ^c	72.15±7.37 ^{ac}	246.73±18.47 ^c	214.69±18.41 ^c
感染组+UDCA2	42.53±6.52 ^e	60.11±6.08 ^e	215.28±15.46 ^e	166.85±15.56 ^e
感染组+UDCA3	30.72±5.01 ^e	49.23±5.16 ^e	180.61±9.39 ^e	119.76±10.13 ^e

^a*P*<0.05 vs 正常组; ^c*P*<0.05 vs 感染组; ^a*P*<0.05 vs 感染组+UDCA1; ^e*P*<0.05 vs 感染组+UDCA2. UDCA: 熊去氧胆酸; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; HA: 透明质酸; LN: 层粘连蛋白。

来源^[3]。虽然血吸虫病在我国已很少流行, 但是在长江流域等地区仍有血吸虫的存在, 而且血吸虫病也是世界上第3大流行性寄生虫病。据世界卫生组织显示, 全球共有200万人感染血吸虫病, 60%患者有临床症状, 10%的患者已出现严重症状^[4]。日本血吸虫的感染是导致肝纤维化、门静脉高压和静脉曲张出血的主要因素, 虽然抗寄生虫的治疗可以杀灭血吸虫, 但是门静脉的高压、肝脏中沉积的虫卵和其不良反应仍然存在, 因此需要一种新的治疗血吸虫肝纤维化的药物^[5]。虽然治疗肝纤维化的药物很多, 但针对血吸虫引起的肝纤维化还没有标准的治疗方案。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是一种结合型天然胆汁酸, 广泛存在于人和动物的胆汁中, 具有保护肝细胞, 拮抗疏水性胆汁酸的细胞毒作用, 促进胆汁酸转运和分泌, 以及抗细胞凋亡作用^[6]。已有研究^[7]显示, UDCA可以降低机体毒性胆汁酸的浓度并抑制胆汁酸在肠道重吸收来治疗原发性胆汁性肝硬化患者。黄黎黎等^[8]选取慢性乙型肝炎肝硬化患者, 用UDCA给药, 研究发现UDCA可改善乙型肝炎肝硬化肝功能, 改善病情。总之, UDCA可以治疗各种肝病疾病, 但是其治疗肝纤维化的机制尚不清楚。

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物与分组: 健康6-8周龄♀ C57BL/6J小鼠若干只, 体质量18-20 g, 购自湖北省疾病预防控制中心, 每组13-14只。随机分为5组: 正常组(12只)、感染组(13只, 经腹部感染小鼠25条±2条)、感染组+UDCA1[14只, 经腹部感染小鼠25条±2条, 每周灌注2次UDCA 50 mg/(kg·d)]、感染组+UDCA2[14只, 经腹部感染小鼠25条±2条, 每周灌注2次UDCA 90 mg/(kg·d)]、感染组+UDCA3[14只, 经腹

部感染小鼠25条±2条, 每周灌注2次UDCA 140 mg/(kg·d)]。α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)和Col1的组化抗体Abcam公司; 血清肝纤维化指标检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; UDCA由海南医学院第一附属医院药剂科提供。

1.2 方法

1.2.1 造模及给药: 用于造日本血吸虫肝纤维化造模的日本血吸虫是由阳性钉螺(购自江西省血防所)逸出, 血吸虫逸出后肉眼观察到尾蚴在游动, 活性较好。用传统方法感染血吸虫, 在感染的同时各给药组给予不同浓度的药物灌胃, 正常组和模型组给予等量蒸馏水。各组小鼠自由饮水、摄食。在无特定病原菌条件下饲养。

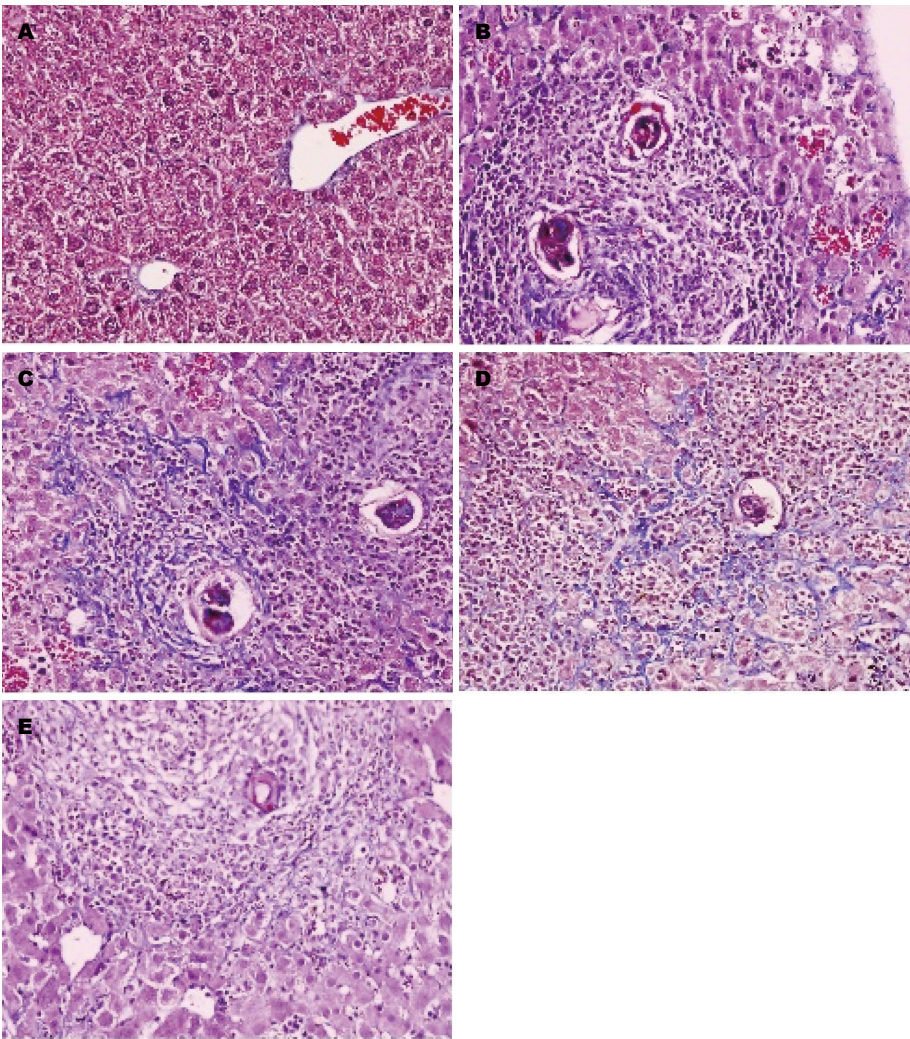
1.2.2 取材: 56 d后取血清和肝脏测定相关指标。血清分装后在-20 ℃冰箱内保存, 肝脏标本取右叶相同的部分, 用4%多聚甲醛固定, 石蜡包埋后制作病理切片, 统计分析。

1.2.3 检测指标: 肝脏损伤: 丙氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, AST), 采用酶标仪测吸光度, 最后换算出ALT和AST的含量; 血清肝纤维化标志: 透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN), 用试剂盒检测各组小鼠中HA和LN的含量, 统计分析。

统计学处理 所有数据均用SPSS19.0统计软件处理, 结果用mean±SD表示。2组计量资料进行比较采用*t*检验, 2组计数资料进行比较采用χ²检验, 计数资料以率(%)表示。 *P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 UDCA对血吸虫肝纤维化小鼠血清ALT、AST、HA和LN水平的影响 由表1可见, 与正常组相比, 感染组小鼠血清中ALT、AST、HA和



创新点
本研究发现肝脏损伤和肝纤维化的指标均降低, 表明UDCA可以明显改善血吸虫感染小鼠的肝损伤和纤维化程度. UDCA可能作为一种治疗血吸虫肝纤维化的方案在临床推广, 需要更多的实验证明其结果并研究其深入的作用机制.

图 1 各组小鼠肝脏Masson染色图片($\times 40$). A: 正常组; B: 感染组; C: 感染组+UDCA1; D: 感染组+UDCA2; E: 感染组+UDCA3. UDCA: 熊去氧胆酸.

表 2 各组肝脏纤维化情况

分组	0期	1期	2期	3期	4期	纤维化面积统计值(%)
正常组	10	2	0	0	0	0.56 ± 0.63
感染组	0	0	4	4	5	12.45 ± 1.82^a
感染组+UDCA1	0	3	4	4	3	10.31 ± 1.59^c
感染组+UDCA2	1	4	5	3	1	7.26 ± 1.03^e
感染组+UDCA3	2	5	5	2	0	4.02 ± 1.14^b

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 感染组; ^e $P < 0.05$ vs 感染组+UDCA1; ^b $P < 0.05$ vs 感染组+UDCA2. UDCA: 熊去氧胆酸.

LN的水平明显升高. 与感染组比较, 各给药组小鼠血清中ALT、AST、HA和LN的水平均显著降低, 提示UDCA有减弱肝脏损伤、改善肝纤维化的作用, 且这种改善作用有浓度依赖性.

2.2 UDCA对血吸虫肝纤维化小鼠肝纤维化形态学的影响 由图1, 表2可知, 正常组肝小

叶、汇管区结构正常, 发现肝细胞未见明显变性、坏死, 无淤胆, 无急慢性炎细胞浸润及纤维间隔形成等病理改变. 感染8 wk后, 病理组织学检查结果均可见明显的纤维增生, 提示肝纤维化模型已形成. 连续给药8 wk后, 感染组+UDCA1组肝脏均可见肝纤维化, 但较感染组

应用要点

本文为治疗血吸虫肝纤维化提供了新思路和治疗靶点.

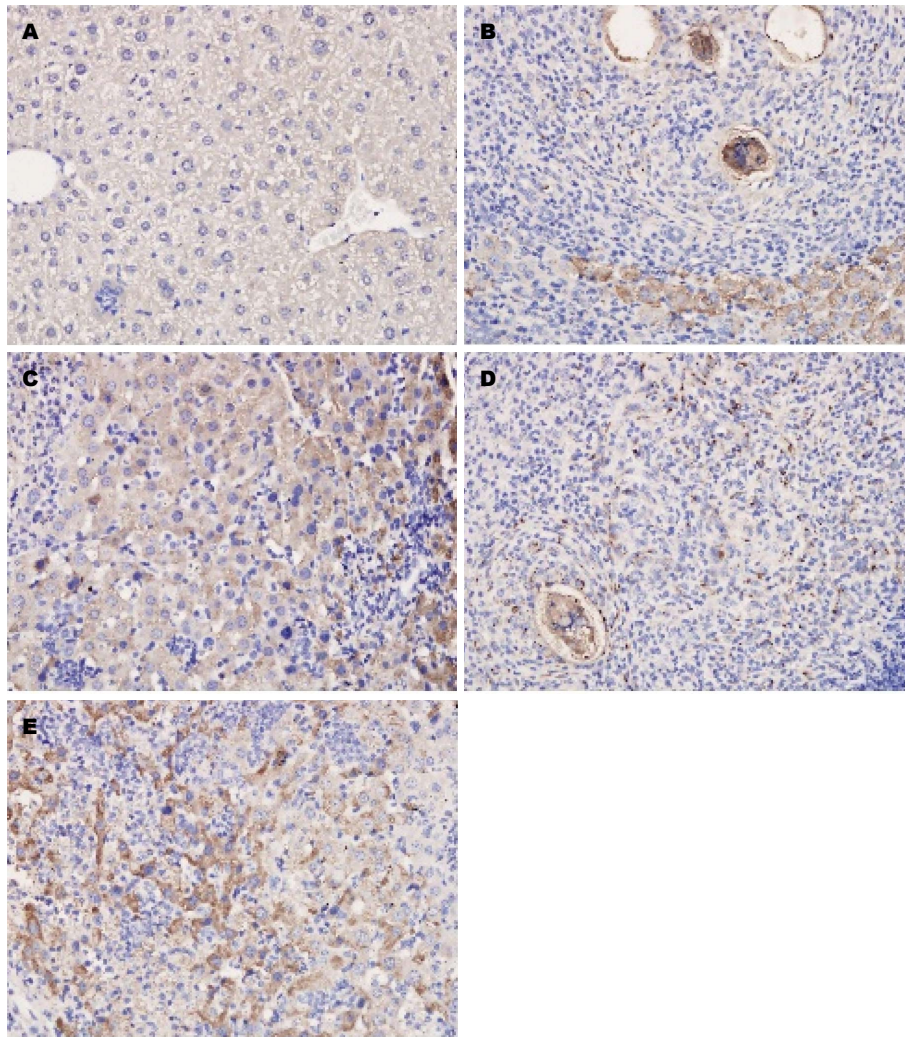


图 2 各组小鼠肝脏Col1免疫组织化学染色图片($\times 40$). A: 正常组; B: 感染组; C: 感染组+UDCA1; D: 感染组+UDCA2; E: 感染组+UDCA3. UDCA: 熊去氧胆酸.

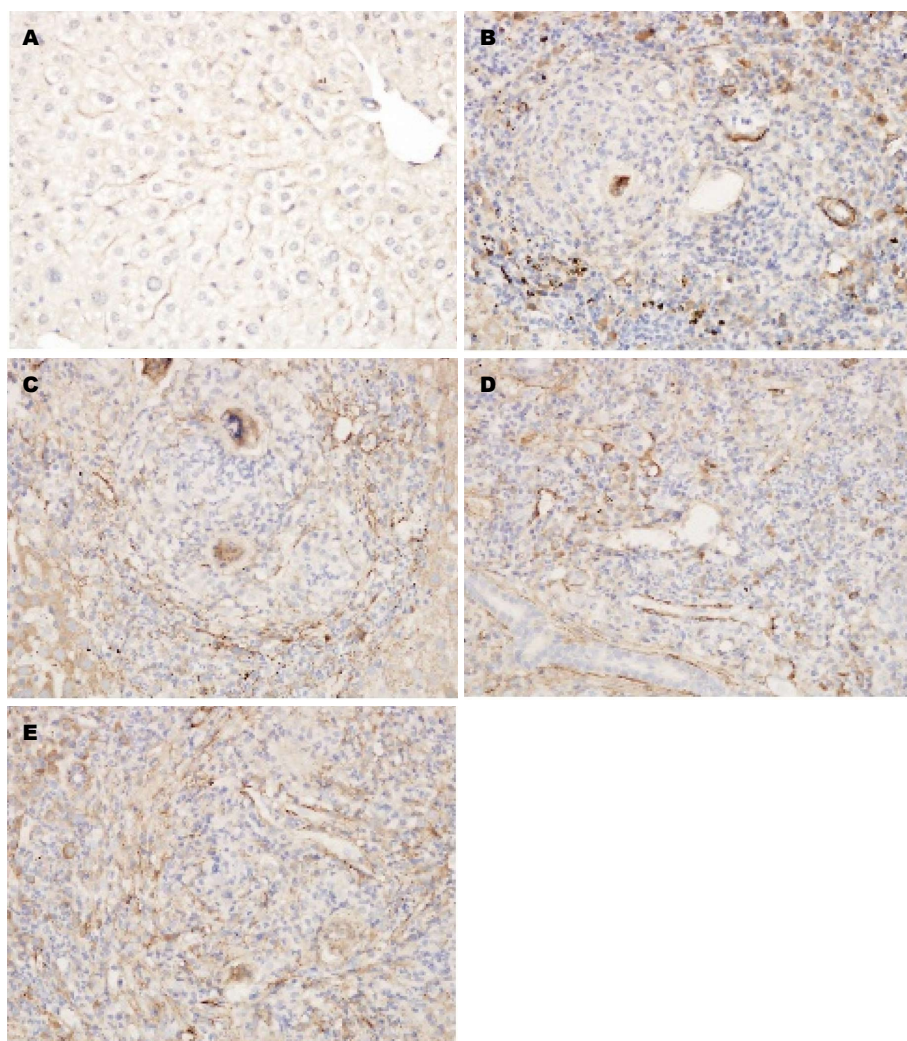
减弱. 感染组+UDCA2组肝脏中度纤维化, 较感染组+UDCA1组减弱. 感染组+UDCA 3组小鼠肝脏内只有轻微纤维组织增生. 综合上述结果, UDCA对小鼠肝组织肝脏纤维化形态学变化有改善作用(图2, 3). 感染血吸虫后, 感染组较对照组胶原面积比、 α -SMA、Col1的表达均明显增高. 治疗后各项指标均较感染组明显降低, 且有浓度依赖性, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表3).

3 讨论

肝纤维化是一种严重的公众健康问题需要一种有效的治疗手段, 逆转纤维化为治疗纤维化提供了潜在的新策略. 肝纤维化是一种多细胞对纤维化应答的结果. 其中肝星状细胞在其中起着关键的作用. 在肝纤维化过程中肝星状细胞由静止状态转变为活化状态, 胶原蛋白分泌

增多, α -SMA合成增多. 肝脏损伤也可以引起多细胞的应答, 包括常驻细胞和免疫细胞的浸润, 这些细胞间的相互作用要么促进了肝脏的损失要么促进肝纤维化^[9]. 希望未来的研究集中在逆转不同细胞类型和分子之间的相互作用来产生新的治疗纤维化的策略.

UDCA表现出广泛的细胞作用, 包括抗细胞凋亡和抗炎作用, 但这些以前仅在肝细胞中描述. 有趣的是, 以前的研究^[10]发现UDCA增加NO的产生并抑制人血管内皮素-1的产生, 这表明UDCA可能会对这些细胞产生细胞保护作用. UDCA广泛应用于原发性硬化性胆管炎患者的治疗, 并具有良好的安全性. 此外临床荟萃分析^[11]也说明UDCA可以明显治疗脂肪性肝病. 此外, 也有研究^[12]表明, UDCA降低了肝移植后的胆管硬化. UDCA的临床特性包括抗凋亡作用、降低血清肿瘤坏死因子- α 浓度、减少内质



同行评价
本研究首次说明了UDCA对血吸虫肝病的潜在治疗效果, 为临床治疗血吸虫提供实验依据.

图 3 各组小鼠肝脏 α -SMA免疫组织化学染色图片($\times 40$). A: 正常组; B: 感染组; C: 感染组+UDCA1; D: 感染组+UDCA2; E: 感染组+UDCA3. UDCA: 熊去氧胆酸; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白.

表 3 各组肝脏中胶原面积、 α -SMA和Col1表达

分组	胶原面积比(%)	α -SMA(阳性密度)	Col1(阳性密度)
正常组	1.64 $\pm$ 0.27	2.03 $\pm$ 0.37	5.32 $\pm$ 1.21
感染组	9.82 $\pm$ 1.38 ^a	31.25 $\pm$ 2.46 ^a	41.28 $\pm$ 3.36 ^a
感染组+UDCA1	7.45 $\pm$ 1.04 ^c	20.19 $\pm$ 2.05 ^c	30.39 $\pm$ 2.94 ^c
感染组+UDCA2	4.63 $\pm$ 0.97 ^e	11.57 $\pm$ 1.85 ^e	21.54 $\pm$ 2.48 ^e
感染组+UDCA3	2.02 $\pm$ 0.43 ^g	3.21 $\pm$ 0.92 ^g	12.67 $\pm$ 1.37 ^g

^a P <0.05 vs 正常组, ^c P <0.05 vs 感染组, ^e P <0.05 vs 感染组+UDCA1, ^g P <0.05 vs 感染组+UDCA2. UDCA: 熊去氧胆酸; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白.

网压力和改善肝胰岛素敏感性. 研究^[13]也表明了UDCA可以减弱CCl₄诱导的大鼠肝纤维化, 但是其在血吸虫肝纤维化中的作用尚不清楚.

总之, 本课题用血吸虫构建小鼠纤维化模型, 用不同浓度的UDCA处理小鼠, 发现肝脏

损伤和肝纤维化的指标均降低, 表明UDCA可以明显改善血吸虫感染小鼠的肝损伤和纤维化程度. UDCA可能在治疗血吸虫肝纤维化的临床应用中推广, 需要更多的实验证明其结果并研究其深入的作用机制.

4 参考文献

- 1 张梦然, 成军. 肝纤维化研究进展. 国际消化病杂志 2014; 34: 374-379
- 2 陈霄瑜, 杨长青. 肝纤维化发生机制研究新进展. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 121-124
- 3 夏海珊, 陈少茹, 钟月春, 吕思敏, 陈丽思. 肝纤维化的发病机制和药物治疗现状. 中国医药导报 2014; 11: 162-168
- 4 Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 675-681 [PMID: 21955237 DOI: 10.1586/ers.11.58]
- 5 宋兰桂, 吴忠道. 日本血吸虫病肝纤维化的病理学及发病机制研究进展. 中国血吸虫病防治杂志 2015; 27: 213-220
- 6 刘妮妮, 沈锡中. 熊去氧胆酸临床应用进展. 世界临床药物 2003; 24: 213-216
- 7 袁晓艳, 姜敏. 熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化患者30例肝功酶谱变化观察. 国际消化病杂志 2012; 32: 383-384
- 8 黄黎黎, 刘佐忠, 田文广, 袁喆. 熊去氧胆酸对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能的影响. 检验医学与临床 2017; 14: 972-975
- 9 Sinkala E, Kapulu MC, Besa E, Zyambo K, Chisoso NJ, Foster GR, Kelly P. Hepatosplenic schistosomiasis is characterised by high blood markers of translocation, inflammation and fibrosis. *Liver Int* 2016; 36: 145-150 [PMID: 26058680 DOI: 10.1111/liv.12891]
- 10 Chung J, An SH, Kang SW, Kwon K. Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Exerts Anti-Atherogenic Effects by Inhibiting RAGE Signaling in Diabetic Atherosclerosis. *PLoS One* 2016; 11: e0147839 [PMID: 26807573 DOI: 10.1371/journal.pone.0147839]
- 11 朱卫民, 唐小红. 熊去氧胆酸治疗脂肪性肝病疗效的Meta分析. 肝脏 2014; 19: 736-740
- 12 Bosch A, Dumortier J, Maucourt-Boulch D, Scoazec JY, Wendum D, Conti F, Morard I, Rubbia-Brandt L, Terris B, Radenne S, Abenavoli L, Poupon R, Chazouillères O, Calmus Y, Boillot O, Giostra E, Corpechot C. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015; 63: 1449-1458 [PMID: 26282232 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.038]
- 13 尤梅桂, 苏梅, 陈同, 季晖. 复方熊去氧胆酸口服液对大鼠肝纤维化的防治作用. 药学与临床研究 2016; 24: 293-296

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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)

基于NMR代谢组学方法研究应激性高血压大鼠尿液中的差异性代谢组份

新疆医科大学基础医学院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

学的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460751.

作者贡献分布:

布都完成。

通讯作者: 830011, 自治区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学基础医学院。
kurax8824@sina.com
电话: 0991-4362703

收稿日期: 2017-07-16

修回日期: 2017-08-24

接受日期: 2017-08-29

在线出版日期: 2017-10-08

Nuclear magnetic resonance-based metabolomic identification of differential urinary metabolites in rats with stress induced hypertension

Halidan Abudu, Gui-Xia Wu, Li Zhong, Kasimujiang Aximujiang, Jing-Ping Zhang, Jia Li, Lan-Peng Chu, Kurexi Yunusi

Halidan Abudu, Gui-Xia Wu, Li Zhong, Kasimujiang Aximujiang, Jing-Ping Zhang, Jia Li, Lan-Peng Chu, Kurexi Yunusi, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous

Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460751.

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

Received: 2017-07-16

Revised: 2017-08-24

Accepted: 2017-08-29

Published online: 2017-10-08

Abstract

AIM

To identify differential urinary metabolites in rats with stress induced hypertension using a nuclear magnetic resonance (NMR)-based metabolomic approach to help clarify the pathogenesis of stress induced hypertension and provide experimental basis for its pharmaceutical treatment.

METHODS

Twenty male Wistar rats were divided into a normal control group and a stress induced hypertension model group. The normal control group was not given any treatment, while hypertension was induced by stress in rats of the stress induced hypertension model group. After using a rat tail arteriometer to measure arterial systolic blood pressure to verify the successful induction of hypertension, urinary samples were collected from the rats to identify differential urinary metabolites using

■背景资料

现代生活节奏的加快、工作压力的增加、人际关系复杂及对经济状况的担忧等因素均可使人处于应激状态。经过大量的研究,人们发现应激状态下机体会发生体温、心血管系统、神经内分泌系统及免疫系统等多个组织脏器功能改变,应激与机体神经内分泌免疫系统之间的密切关系也得到普遍认可。一项约有3000人参与的研究报道显示,青年时期处于应激状态的人在15年后发生高血压的概率大于其他未经应激状态的人。

■同行评议者

蔡建春, 教授, 主任医师, 厦门大学附属中山医院胃肠外科; 蒋炜, 副教授, 复旦大学附属中山医院消化科; 王书奎, 教授, 主任技师, 博士生导师, 南京医科大学附属南京医院

■ 研究前沿

目前国内外对应激性高血压的研究热点、重点主要是通过形态学方面,免疫系统、神经系统方面研究应激性高血压发病机制。亟待研究的问题主要是通过应激性高血压的发病机制研发专门针对治疗应激性高血压的药物。

the NMR-based metabolomic method.

RESULTS

By measuring arterial systolic blood pressure using a rat tail arteriometer, it was confirmed that hypertension was successfully induced in rats. Compared with the normal control group, the contents of tyrosine, phenylalanine, acetone, 1-methyl histidine, β -glucose, acetate-acetic acid, formic acid, salt acetoacetate, malonic acid, citric acid, malic acid, and creatinine were increased in urine of rats of the stress induced hypertension model group.

CONCLUSION

Hypertensive rats present with abnormal lipid, amino acid, and glucose metabolism.

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

Key Words: Stress induced; Hypertension; Urine; Metabolomics

Halidan Abudu, Wu GX, Zhong L, Kasimujiang Aximujiang, Zhang JP, Li J, Chu LP, Kurexi Yunusi. Nuclear magnetic resonance-based metabolomic identification of differential urinary metabolites in rats with stress induced hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2551-2558 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2551.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2551>

摘要

目的

基于代谢组学方法研究应激性高血压大鼠尿液中的差异性代谢组份,并通过差异性代谢组份探讨应激性高血压的发病机制,为进一步进行应激性高血压大鼠的药物疗法提供实验依据。

方法

♂ Wistar大鼠20只分为正常对照组与应激性高血压模型组,正常对照组未行任何处理,应激性高血压模型组大鼠给予足底电刺激、制动、夹尾等刺激。用大鼠尾动脉测压仪尾套法测各组大鼠尾动脉收缩压确定应激性高血压模型建立成功后,收集各组大鼠尿液,通过核磁共振氢谱法测出各组大鼠尿液中差异性代谢组份。

结果

(1)通过足底电刺激足底电刺激、制动、夹尾等复合刺激方法可以建立应激性高血压

模型;(2)与正常组相比,应激性高血压模型组大鼠尿液中酪氨酸、苯丙氨酸、丙酮、1-甲基组氨酸、 β -葡萄糖、乙酸-醋酸盐、甲酸、乙酰乙酸、丙二酸、柠檬酸、苹果酸、肌酸酐、肌酸、尿素的含量增加。

结论

应激性高血压大鼠存在脂类、氨基酸、糖代谢异常。

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

关键词: 应激; 高血压; 尿液; 代谢组学

核心提要: 作者在既往的造模方法的基础上,用到了生理应激和心理应激合在一起的复合性应激,而且利用代谢组学方法,根据差异性代谢组份对应激性高血压的发病机制进行探讨,为进一步进行应激性高血压的药物疗法奠定了一定的基础。

NMR

研究应激性高血压大鼠尿液中的差异性代谢组份. 世界华人消化杂志 2017; 25(28): 2551-2558 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2551.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2551>

0 引言

应激是加拿大生理学家Selye于20世纪30年代末提出的,是指机体在受到各种内外环境因素及社会、心理因素刺激时所出现的非特异性全身性适应反应。现代生活节奏的加快、工作压力的增加、人际关系复杂及对经济状况的担忧等因素均可使人处于应激状态^[1,2]。经过大量的研究^[3-6],人们发现应激状态下机体会发生体温、心血管系统、神经内分泌系统及免疫系统等多个组织脏器功能改变,应激与机体神经内分泌免疫系统之间的密切关系也得到普遍认可。一项约有3000人参与的研究报道^[7]显示,青年时期处于应激状态的人在15年后发生高血压的概率大于其他未经历应激状态的人。另外因紧张的工作环境和工作内容本身的压力等应激因素导致的高血压的发病也越来越受到关注^[8-11]。应激性高血压在高血压病中所占据的比例日益增加^[12,13]。目前临床上治疗高血压的药物很多,但是还尚未研制出专门针对

应激性高血压的降压药。因此,明确应激性高血压的发病机制是当下治疗及防治应激性高血压的一项重要课题。本实验首先建立了应激性高血压大鼠模型,以基于核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)的代谢组学方法拟探讨应激所致的代谢组份的变化在高血压发生发展中的作用,为进一步研发治疗应激性高血压的药物提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 (1)动物:选择健康SPF级♂Wistar品系大鼠20只,体质量 $200\text{ g}\pm 30\text{ g}$ 。购自新疆医科大学动物实验中心;(2)仪器与试剂:Inova600型核磁共振波谱仪(美国Varian公司);BP-600A全自动大小鼠无创血压测量系统(成都泰盟公司);ZH-B6大鼠代谢笼(淮北正华生物仪器设备有限公司);2,4-二硝基氯苯(天津市光复精细化工研究所);重水(美国Sigma公司);3-(甲基硅基)氘代丙酸钠(TSP)(美国Sigma公司);磷酸氢二钠(NaH_2PO_4)(天津市光复精细化工研究所);磷酸二氢钾(K_2HPO_4)(天津市光复精细化工研究所)。

1.2 方法

1.2.1 应激性高血压大鼠模型的建立:应激性高血压模型组大鼠10只,动物模型制备以足底电击结合噪声^[14]以及制动、夹尾等基本手段作为应激条件。将应激性高血压模型组大鼠随机2只为一组放入底部铺有铜栅的电击笼中,电击笼大小为 $24\text{ cm}\times 24\text{ cm}\times 28\text{ cm}$,铜栅上通以短暂交流电,电击电压从30 V开始每隔3 d增加5 V,最高电压达75 V,电击比为60%-70%,电击时间为每日上午10-12点2个小时。在电击的同时给予由蜂鸣器发出的强度为90-100 dB的噪声刺激。刺激的间隔时间人工随机控制,一般为5-20 s。电击和噪声刺激结束后,每只老鼠放入制动管内30 min,制动结束前5 min用书夹夹住每只老鼠的尾部。造成动物高度精神紧张及烦躁。正常对照组(10只)在相对湿度60%-80%及($25\text{ }^\circ\text{C}\pm 3\text{ }^\circ\text{C}$)室温下用普通饲料饲养,自由饮食水每天维持正常12 h光照,整个实验过程中不给予任何应激刺激。

1.2.2 大鼠尾动脉收缩压测定:正常对照组和应激性高血压模型组大鼠处于清醒状态下,用大鼠尾动脉测压仪尾套法测各组大鼠尾动脉收缩压,每次测量均在应激刺激停止2 h后进行。

1.2.3 鉴定标准:大鼠血压在85-120 mmHg范围

为正常血压,血压较造模前升高20-25 mmHg及以上并超过135 mmHg者为造模成功,血压无明显升高或死亡者为失败。按照此标准鉴定应激性高血压模型是否建立成功。

1.2.4 尿液的收集与制备:将正常对照组和应激性高血压模型组大鼠单只放入代谢笼,禁食,不禁水,收集24 h的尿液,4 $^\circ\text{C}$,3000 r/min离心15 min后取上清2 mL分装于EP管中加入50 μL 叠氮钠,并放入-80 $^\circ\text{C}$ 冰箱保存,备用。上样前,取缓慢解冻后的尿液400 μL ,再加入200 μL 含0.05%TSP的重水配制的磷酸缓冲液($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, 1.5 mol/L, PH = 7.4)中混合,室温条件下置15 min,以1000 r/min离心10 min后取上清液550 μL ,放入5 mm的核磁管中。

1.2.5 尿液核磁共振氢谱的(^1H M R)测定:使用Inova600型核磁共振波谱仪调用NOESY-PRESAT-1D脉冲序列进行尿液氢谱测定。以TSP作为内标,其化学位移定为0 ppm。在25 $^\circ\text{C}$ 的测试温度下采用预饱和方式抑制水峰,饱和时间为2 s,采样点数32 k,扫描次数为128次,谱宽为10000 Hz。以解谱作为目的,部分样品测试了J-分解谱, ^1H - ^1H 同核相关谱和质子全相关谱等核磁共振二维谱^[15]。

1.2.6 尿液 ^1H NMR图谱处理和分析:尿液样品 ^1H 核磁共振图谱(^1H NMR图谱)进行基线和相位调整后以TSP作为化学位移0.00 ppm的质子信号标准进行定标,在10.0-0.5 ppm范围内把谱图以每段为0.003 ppm分成2668段并摄取水峰信号范围5.20-4.66 ppm后用计算机进行自动积分。用归一化的方法将每一段积分值除以所有积分值之和对积分值进行处理并用SIMCA-P+11(simple independent modeling of class analogy)软件进行偏最小二乘判别分析(partial least squares discriminant analysis, PLS-DA)和正交偏最小二乘判别分析(orthogonal PLS-DA, OPLS-DA)进行统计分析。通过OPLS-DA获得的每一个积分段所代表的代谢物相关系数(r)来确定各组大鼠尿液中有差异性的代谢成分,检验标准 P 定为0.05。该研究中,根据皮尔森相关系数显著性差异检测,确定 $|r|>0.707$ (最少样品数为6)所代表的代谢物是统计学上有显著性差异即 $P<0.05$ 的代谢物,临界值 $|r|$ 值越大表示差异性越大,反之则越小。

1.2.7 颈总动脉压的测定:处死前1 d禁食(不禁水),处死当天用10%的水合氯醛100 g/0.3 mL的

■ 相关报道

原发性高血压是一种由遗传、环境与体液等因素相互作用所引起的威胁人类健康的头号慢性病,随着医学模式的转变,国内外研究者们日益认识到应激相关的社会心理行为因素在原发性高血压发生发展中的重要性。大量的动物实验和多数流行病学研究证实应激是原发性高血压的重要危险因素,但由于生活中的各种应激因素对原发性高血压的致病过程及机制的错综复杂,其发病的机制目前尚不清楚。

■ 创新盘点

本文在造模方法上通过使用心理、生理应激合在一起的复合性应激方法,应用代谢组学方法探讨应激性高血压的发病机制。

表 1 应激性高血压大鼠模型建立后各组大鼠动脉血压变化(mmHg)

动物分组	收缩压	舒张压
正常对照组	107±26.2	88±24.1
应激性高血压模型组	146±20.8 ^a	120±18.4 ^a

^a $P<0.05$ vs 正常对照组。

剂量腹腔注射麻醉实验动物,将麻醉好的大鼠取仰卧位固定于手术板上,切开颈部皮肤,钝性分离覆盖于气管前的肌肉,暴露颈总动脉,在其下方置2根结扎线,先结扎颈总动脉的远心端,并用动脉夹在近心端处夹闭颈总动脉,在结扎处的近心端0.3 cm处,以45°斜角剪一斜切口再将动脉插管由该切口以向心方向插入股动脉,并用事先置好的结扎线牢固固定,防止动脉插管脱落。插管前注意将动脉插管内充满肝素盐水,并排尽插管内的气体。最后将动脉插管与压力换能器联通,利用SMUPE型生物信号处理系统即可采集大鼠的血压、心率数据。为了去除以上手术操作对血压、心率的影响,大鼠血压通常以手术结束,动物休息20-30 min后相对稳定的数值为准。各组大鼠血压变化情况如表1。

统计学处理 应用SPSS18.0统计软件对数据进行统计处理以及分析。以mean±SD表示各项数据,各组间差异比较采用One-way ANOVA进行多组样本均数的比较,显著性界值设定为0.05。

2 结果

2.1 慢性应激对大鼠收缩压的影响 给予动物电击足底结合噪声的应激刺激时,大鼠出现呼吸加深加快、烦躁、互相斗殴、尖叫、直立、试图逃避等一系列紧张表现。与正常组血压相比,给予应激刺激后试验组大鼠的收缩压明显升高(表1)。

2.2 各组大鼠体质量的变化 图1及表2均显示第0周(给予应激刺激前)2组大鼠的体质量无明显差异。给予应激刺激后的前2 wk 2组大鼠的体质量均呈增长趋势,但2组大鼠的体质量变化无统计学差异($P>0.05$)。给予刺激后的第3周开始正常组和应激性高血压模型组大鼠体质量增长有差异且应激性高血压模型组大鼠的体质量增长明显低于正常组($P<0.05$)。

2.3 各组大鼠尿液的¹H NMR分析 正常对照组、应激性高血压模型组尿液¹H NMR谱(图2)。

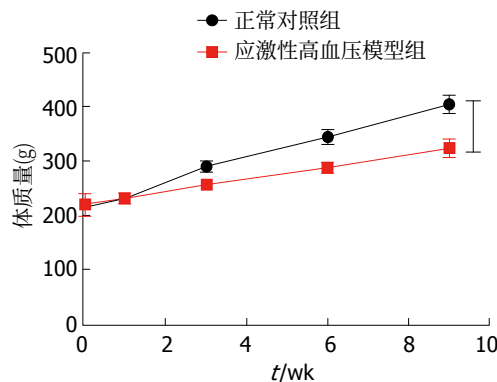


图 1 应激刺激前后各组大鼠体质量变化。

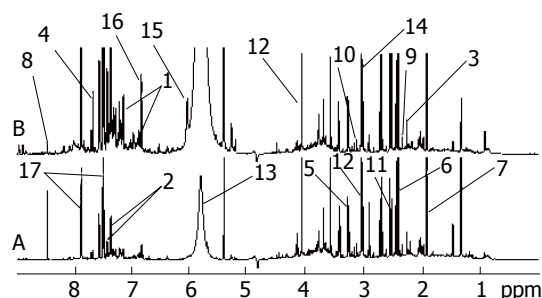


图 2 尿液样本的¹H NMR图谱。

此次分析中, $R^2X = 0.55$, $R^2Y = 0.94$, $Q^2 = 0.62$ 。从图3可以看到, 各组的分布区域完全分开, 该图说明各组血清在代谢成分上有明显差异, 从图4 OPLS-DA分析相关系数中得到每2组的差异性代谢组分的化学位移并与相关系数相结合确定差异程度, 根据以上信息及用¹H-¹H同核相关谱、质子全相关谱、J-分解谱等核磁共振二位谱技术确定了各组大鼠尿液中差异性代谢组份(表3)。2组尿液代谢组份有明显的差异, 差异性代谢组份中相关系数为正值的代谢物是在应激性高血压大鼠模型组中升高的代谢物, 相关系数为负值的代谢物是在应激性高血压大鼠模型组中降低的代谢物。与正常组相比, 应激性高血压模型大鼠尿液中酪氨酸、苯丙氨酸、丙酮、1-甲基组氨酸、β-葡萄糖、乙酸-醋酸盐、甲酸、乙酰乙酸、丙二酸、柠檬酸、苹果酸、肌酸酐、肌酸、尿素的含量增加。

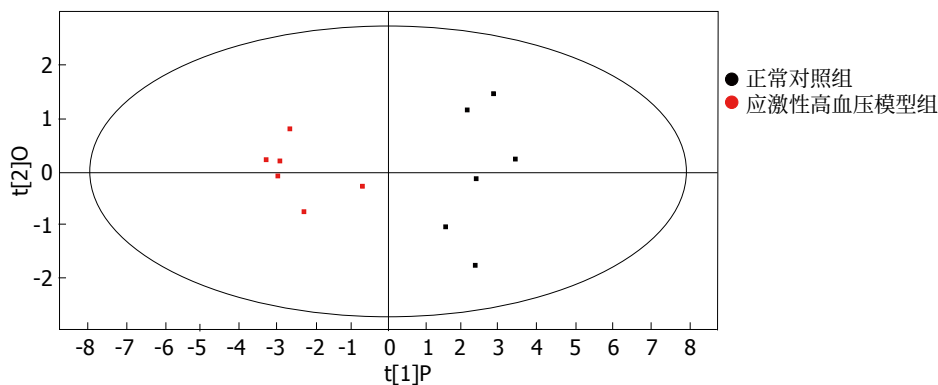


图3 各组尿液样本¹H NMR谱OPLS-DA分析平面分布图。

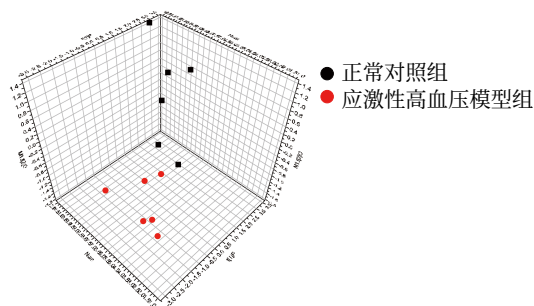


图4 各组尿液样本¹H NMR谱OPLS-DA分析3D分布图。

3 讨论

近年来,国内外诸多学者已经开始对高血压病进行代谢组学研究。大量研究证实高血压病常与个体中多种代谢异常集结存在。Akira等^[16]研究表明SHRSP和WKY鼠尿的样本经过常规处理,经过¹H NMR的检测,发现尿液代谢谱图发生了显著性变化,表明高血压与尿液代谢谱之间有一定的关系。在本研究中我们首先通过复合应激刺激建立了应激性高血压的大鼠模型,应用¹H NMR检测正常组与应激性高血压模型组大鼠尿液中的差异代谢组份,为应激性高血压的发病机制的研究奠定实验基础。

与正常组相比较应激性高血压模型组大鼠的尿液样品中主要有酪氨酸、苯丙氨酸、丙酮、乙酰乙酸、肌酸、肌酸酐、柠檬酸、苹果酸、β-葡萄糖、1-甲基组氨酸等的含量增加。

苯丙氨酸在机体主要代谢途径是,由苯丙氨酸羟化酶催化下羟化作用,生成酪氨酸。酪氨酸在肾上腺髓质和神经组织经酪氨酸羟化酶催化生成多巴,多巴在多巴脱羧酶的作用下生成多巴胺。在肾上腺髓质,多巴胺侧链的β-碳原子再被羟化,生成去甲肾上腺素,后者甲基化生成肾上腺素。多巴胺、肾上

腺素、去甲肾上腺素统称为儿茶酚胺。在应激状态下,交感神经被激活,通过交感-肾上腺髓质系统的参与,交感神经末梢及肾上腺髓质释放大量的儿茶酚胺,以及神经肽Y、加压素,再加上肾上腺皮质分泌大量糖皮质激素,肾素-血管紧张素系统激活,使心率增快,心肌收缩力增强,心输出量增加,血压升高。儿茶酚胺类在激动心肌细胞的β肾上腺素能受体后,可通过cAMP转导通路,激活细胞膜上的L型钙通道,增加钙内流,再通过钙触发钙释放机制促进细胞质内Ca²⁺浓度升高,从而使心肌收缩能力增加,心排出量增加使血压升高。除此酪氨酸通过脱羧基生成的酪胺具有升高血压的作用。

在应激状态下,机体所需要的能量有75%-95%来自脂肪分解代谢,脂肪分解代谢加速,使体内脂肪消耗增加,体质量逐渐下降。应激时由于肾上腺素、去甲肾上腺素、胰高血糖素等脂解激素增多,脂肪的动员和分解代谢增强,因而游离脂肪酸和酮体有不同程度的增强,乙酰乙酸和丙酮均为酮体,酮体是脂肪酸在肝细胞线粒体中进行分解代谢所生成的代谢产物,本实验结果提示模型组大鼠尿液中酮体含量明显增高,提示脂肪分解代谢旺盛。本实验结果显示应激性高血压模型组大鼠体质量与正常组大鼠体质量增长明显低于正常组($P<0.05$,表2)。研究^[17,18]表明,慢性应激反应可导致认知、情绪、行为等缺陷,如个体出现体质量减轻、活动减少或激越等抑郁、焦虑样表现。应激刺激后体质量下降有很多因素,其中应激会导致动物食欲下降^[19]是原因之一,皮质酮升高是另一重要原因。陈平周等^[20]研究表明束缚性应激当天大鼠进食量明显减少。汪卫

应用要点

本文主要对应激性高血压大鼠的尿液中的差异性代谢组份进行的探讨,其原因主要由于机体的病理变化,使得机体的代谢产物也会产生某种相应的变化。对由疾病引起的代谢产物的变化进行分析,能够帮助人们更好地理解病变过程以及在此病变过程机体体内物质的代谢途径,有助于疾病的生物标志物的发现和辅助临床诊断。

■ 名词解释

11 β HSD2: 2型11 β 羟基脱氢酶, 糖皮质激素分泌过多时可通过肾脏中的2型11 β 羟基脱氢酶将皮质醇转换为无活性的肾上腺皮质酮, 以避免激活盐皮质激素受体。

表 2 正常对照组与应激性高血压模型组大鼠体质量的变化

分组	0 wk	1 wk	3 wk	6 wk	9 wk
正常对照组	213.62 $\pm$ 39.11	232.33 $\pm$ 38.27	290.1 $\pm$ 38.14	345.33 $\pm$ 41.08	404.56 $\pm$ 50.98
应激性高血压模型组	219.83 $\pm$ 52.30	230.83 $\pm$ 25.44	256 $\pm$ 21.71 ^a	287.50 $\pm$ 29.82 ^a	324.33 $\pm$ 40.69 ^a

^a $P<0.05$ vs 正常对照组。

表 3 各组大鼠尿液¹H NMR谱经过OPLS-DA分析获得的主要差异性代谢组分及其相关系数

序号	代谢物	化学位移(mg/L)	归属	相关系数
1	酪氨酸	3.94(dd), 6.89(d), 7.18(d)	α -CH, H ₃ /H ₅ , H ₂ /H ₆	0.84
2	苯丙氨酸	7.32(m), 7.37(m), 7.42(m)	H ₂ /H ₆ , H ₄ , H ₃ /H ₅	0.83
3	丙酮	2.22(s)	CH ₃	0.81
4	1-甲基组氨酸	7.05(s), 7.78(s)	H ₄ , H ₂	0.78
5	β -葡萄糖	3.24(dd)	C-H ₂	0.71
6	苹果酸	2.41(s)		0.83
7	乙酸-醋酸盐	1.91(s)	CH ₃	0.82
8	甲酸	8.44(s)	CH	0.73
9	乙酰乙酸	2.27(s)	CH ₃	0.72
10	丙二酸	3.12(s)	CH ₂	0.80
11	柠檬酸	2.54(d), 2.68(d)	CH ₂ , CH ₂	0.78
12	肌酸酐	3.05(s), 4.06(s)	CH ₃ , CH ₂	0.78
13	尿素	5.79(s)		0.90
14	肌酸	3.03(s), 3.93(s)	CH ₃ CH ₂	0.91

s: 单峰; d: 双重峰; t: 三重峰; q: 四重峰; m: 多重峰; dd: 双重双重峰。

华等^[21]研究发现体质量增长减慢与应激后血浆皮质酮浓度升高相关皮质酮影响三大代谢, 导致体质量增长缓慢。

与正常组比较模型组尿液中柠檬酸、苹果酸、肌酸、肌酸酐等含量增加。柠檬酸、苹果酸是三羧酸循环的中间产物, 三羧酸循环不仅为机体直接提供腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP), 而且是联系糖、脂类、氨基酸代谢的重要枢纽。参加三羧酸循环的氧化酶系主要在线粒体上。当机体产生的ATP量高于机体需要量时, 肌酸在肌酸激酶催化下, 接受ATP的高能磷酸基形成磷酸肌酸来储存能量, 磷酸肌酸分子结构中具有P-N型高能磷酸键, 因此他能直接给细胞供应能量。研究^[22]发现磷酸肌酸具有3倍二磷酸果糖和1.5倍ATP的能量水平。首先, 应激是一种高耗能状态, 其次在应激状态下, 线粒体膜发生去极化使膜电位下降, 线粒体膜通透性增加, 直接影响参加三羧酸循环氧化酶系的功能此时机体通过三羧酸循环产生的ATP远远不能满足机体

需要量, 因此机体所需的能量主要来自磷酸肌酸。从而产生过多的肌酸, 导致尿中肌酸酐的含量增加。

本实验结果提示, 模型组大鼠尿液中 β -葡萄糖含量升高。目前, 临床及实验资料^[23]均证实11 β 羟化固醇脱氢酶2型(enzyme 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase type2, 11 β HSD2)缺陷可导致机体血压升高, 而葡萄糖正是11 β HSD2的抑制剂。11 β HSD2缺陷可以通过2条途径导致血压升高^[24,25]。11 β HSD是目前公认的糖皮质激素受体前调节的最重要的关键物质。11 β HSD2通过迅速催化皮质醇成为失去生物活性的代谢产物-皮质素从而确保醛固酮与其受体的特异性结合。倘若11 β HSD2功能受到抑制将致使皮质醇取代醛固酮占据盐皮质激素受体, 导致“假性醛固酮增多效应”产生容量扩张性高血压。11 β HSD2功能被抑制致使皮质醇增高, 与糖皮质激素受体结合增多, 通过“允许作用”使血压升高。

1-甲基组氨酸去甲基生成组氨酸, 组氨酸

经组氨酸脱羧酶催化下转变为组胺(histamine, HA)。已有报道显示中枢HA能神经元主要通过激活交感肾上腺轴^[26,27]以及分泌血管加压素^[28-30]导致血压升高。

总之, 应激性高血压大鼠存在脂类、氨基酸、糖代谢及三羧酸循环的紊乱, 因此我们推测, 应激性高血压是一种代谢性疾病。

4 参考文献

- 1 Taheri S. Orexin A immunoreactivity (orexin A-IR): Regional brain distribution in spontaneously hypertensive rats(SHR) and Wistar-Kyoto rats(WKY). *Journal of Psychopharmacology* 2000; 14(3 Supplement): A71
- 2 Rodgers RJ, Ishii Y, Halford JC, Blundell JE. Orexins and appetite regulation. *Neuropeptides* 2002; 36: 303-325 [PMID: 12450737 DOI: 10.1016/S0143-4179(02)00085-9]
- 3 Luine V, Martinez C, Villegas M, Magariños AM, McEwen BS. Restraint stress reversibly enhances spatial memory performance. *Physiol Behav* 1996; 59: 27-32 [PMID: 8848486 DOI: 10.1016/0031-9384(95)02016-0]
- 4 Kumar KB, Karanth KS. Enhanced processing of an aversive memory following inescapable shock in rats. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 169-172 [PMID: 8448265 DOI: 10.1016/0006-3223(93)90136-2]
- 5 Roozendaal B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 578-595 [PMID: 12559837 DOI: 10.1006/nlme.2002.4080]
- 6 McIntosh AR. Mapping cognition to the brain through neural interactions. *Memory* 1999; 7: 523-548 [PMID: 10659085 DOI: 10.1080/096582199387733]
- 7 Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R639-R651 [PMID: 12571072 DOI: 10.1152/ajpregu.00359.2002]
- 8 Ferguson AV, Samson WK. The orexin/hypocretin system: a critical regulator of neuroendocrine and autonomic function. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24: 141-150 [PMID: 14596809 DOI: 10.1016/S0091-3022(03)00028-1]
- 9 Ehmk H, Just A. The orexins: linking circulatory control with behavior. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R519-R521 [PMID: 12909578 DOI: 10.1152/ajpregu.00311.2003]
- 10 Tjen-A-Looi SC, Li P, Longhurst JC. Medullary substrate and differential cardiovascular responses during stimulation of specific acupoints. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R852-R862 [PMID: 15217791 DOI: 10.1152/ajpregu.00262.2004]
- 11 Adamantidis A, de Lecea L. The hypocretins as sensors for metabolism and arousal. *J Physiol* 2009; 587: 33-40 [PMID: 19047201 DOI: 10.1113/jphysiol.2008.164400]
- 12 奥帕里尔. 高血压病学. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 80
- 13 Patel C. Stress management & hypertension. *Acta Physiol Scand Suppl* 1997; 640: 155-157 [PMID: 9401631]
- 14 Zhu DN, Xue LM, Li P. Effect of central muscarine receptor blockade with DKJ-21 on the blood pressure and heart rate in stress-induced hypertensive rats. *Blood Press* 1996; 5: 170-177 [PMID: 8790928 DOI: 10.3109/08037059609062126]
- 15 巴吐尔·买买提明, 买买提·艾买提, 阿仙姑·哈斯木, 衣不拉音·斯马义. 核磁共振技术测试不同性别大鼠尿液代谢物的研究. 分析测试技术与仪器 2010; 16: 157-161
- 16 Akira K, Imachi M, Hashimoto T. Investigations into biochemical changes of genetic hypertensive rats using ¹H nuclear magnetic resonance-based metabonomics. *Hypertens Res* 2005; 28: 425-430 [PMID: 16156506 DOI: 10.1291/hypres.28.425]
- 17 Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry* 1999; 45: 797-805 [PMID: 10202566 DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00009-8]
- 18 Checkley S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *Br Med Bull* 1996; 52: 597-617 [PMID: 8949260 DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011570]
- 19 慧琳, 李树田, 王冬兰, 陈伟强, 冯凭. 应激对大鼠摄食量的影响及其机制的探讨. 中国公共卫生 2003; 19: 1220-1221
- 20 陈平周, 林勇强, 庄希航. 汕头市精神发育迟滞流行病学调查. 中国民政医学杂志 2001; 13: 1-3
- 21 汪卫华, 吴亚南, 汪晓东, 王俊, 翟灵伟, 郑丽, 屈晓燕, 冯琴妹, 孙伟, 马东, 沈晓华. 常州市0-6岁儿童智力残疾的流行病学调查. 中国组织工程研究 2002; 6: 3330-3331
- 22 Tang LH, Xia ZY, Zhao B, Wei XD, Luo T, Meng QT. Phosphocreatine preconditioning attenuates apoptosis in ischemia-reperfusion injury of rat brain. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 107091 [PMID: 21317985 DOI: 10.1155/2011/107091]
- 23 Riddle MC, McDaniel PA. Acute reduction of renal 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity by several antinatriuretic stimuli. *Metabolism* 1993; 42: 1370-1374 [PMID: 8412753 DOI: 10.1016/0026-0495(93)90140-J]
- 24 张永生, 吴平生, 刘伊丽. 11 β 羟化固醇脱氢酶缺陷与高血压. 国外医学心血管疾病分册 1998; 25: 7-9
- 25 Zhang YS, Wu PS, Liu YL, Wang X, Li X. Changes in plasma total bile acid level of patients with essential hypertension and of spontaneous hypertensive rats and the correlation with systolic and diastolic blood pressure. *J Med Coll PLA* 1998; 13: 276-279
- 26 Akins VF, Bealer SL. Central nervous system histamine regulates peripheral sympathetic activity. *Am J Physiol* 1991; 260: H218-H224 [PMID: 1992801]
- 27 Akins VF, Bealer SL. Hypothalamic histamine release, neuroendocrine and cardiovascular responses during tuberomammillary nucleus stimulation in the conscious rat. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 849-855 [PMID: 7692339 DOI: 10.1159/000126444]
- 28 Gatti PJ, Gertner SB. The effect of a vasopressin antagonist on the pressor response to histamine administered centrally. *Neuropharmacology* 1983; 22: 895-902 [PMID: 6688661 DOI: 10.1016/0028-3908(83)90137-5]
- 29 Bealer SL, Abell SO. Paraventricular nucleus histamine increases blood pressure by adrenoceptor

同行评价

本文利用代谢组学方法研究应激性高血压大鼠尿液中的差异性代谢组份, 并通过差异性代谢组份探讨应激性高血压的发病机制, 数据充分, 有一定的创新性。

- stimulation of vasopressin release. *Am J Physiol* 1995; 269: H80-H85 [PMID: 7631878]
- 30 Knigge U, Willems E, Kjaer A, Jørgensen H, Warberg J. Histaminergic and catecholaminergic

interactions in the central regulation of vasopressin and oxytocin secretion. *Endocrinology* 1999; 140: 3713-3719 [PMID: 10433231 DOI: 10.1210/endo.140.8.6891]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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》正文要求

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

IgG4相关肝胆胰腺疾病的临床特点

艾红萍, 李建生, 李东颖, 何倩倩, 王素敏

艾红萍, 李建生, 李东颖, 何倩倩, 王素敏, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

艾红萍, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由李建生与艾红萍设计; 研究过程由艾红萍、李东颖、何倩倩及王素敏操作完成; 研究所用标本与分析工具由李建生提供; 数据分析由艾红萍完成; 本论文写作由艾红萍完成; 李建生审校。

通讯作者: 李建生, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。
lijiansheng@medmail.com.cn
电话: 0371-66862052

收稿日期: 2017-08-15

修回日期: 2017-09-06

接受日期: 2017-09-10

在线出版日期: 2017-10-08

Clinical characteristics of patients with IgG4-related hepatobiliary and pancreatic diseases

Hong-Ping Ai, Jian-Sheng Li, Dong-Ying Li, Qian-Qian He, Su-Min Wang

Hong-Ping Ai, Jian-Sheng Li, Dong-Ying Li, Qian-Qian He, Su-Min Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jian-Sheng Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. lijiansheng@medmail.com.cn

Received: 2017-08-15

Revised: 2017-09-06

Accepted: 2017-09-10

Published online: 2017-10-08

Abstract

AIM

To investigate the expression of immunoglobulin G (IgG) and IgG4 in serum and liver tissue of patients with IgG4-related hepatobiliary and pancreatitis, and to analyze their clinical manifestations, complications, biochemical indexes, pathological characteristics, and the effects of immunosuppressive therapy.

METHODS

From January 2014 to April 2017, 30 patients diagnosed with IgG4-related hepatobiliary and pancreatic diseases were included in this study. Serum IgG4 and IgG were measured. Shear wave elastic value was obtained by color doppler ultrasound. Histological examination was also performed. The response to immunosuppressive therapy was observed. Pearson correlation analysis was used for correlation analysis.

RESULTS

Main clinical manifestations were abdominal pain, fatigue, and jaundice. Serum IgG4 and IgG levels were higher, and there was a positive linear correlation between serum IgG and IgG4 levels, between serum erythrocyte sedimentation rate (ESR) and IgG4 level, and between serum ESR and IgG level. Main imaging findings were irregular stenosis of the main pancreatic duct, without distal expansion; focal or multifocal bile duct stenosis, and bile duct wall thickening in non-stenotic segments; and diffuse liver echo changes. Main pathological findings included: IgG(+), IgG4(+), and IgG4/IgG >

背景资料

免疫球蛋白G(im-munoglobulin G, IgG)4相关性疾-病(IgG4-related disease, IgG4-RD)近几年才作为一种系统性疾病被大家所认识,可累及多种脏器,包括胰腺、胆管系统、涎腺、肾脏、肺脏、淋巴结、主动脉、甲状腺等,目前临床上对该疾病认识时间较短,对该类疾病的诊断与治疗还不够熟悉,很难鉴别胆、胰腺相关的恶性肿瘤,易导致误诊,而行手术等过度治疗。

同行评议者

郭津生, 博士, 复旦大学附属中山医院消化内科; 王邦茂, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 郑盛, 研究生, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

■ 研究前沿

激素为一线治疗用药, 但对于维持治疗方案目前尚存在争议, 亚洲研究者多主张用泼尼松龙 2.5-5.0 mg/d 维持治疗至少3年, 部分欧美研究者则建议在激素治疗 3 mo 内停药, 但近期临床资料显示, 经短期治疗者停药后复发率较高。除激素外, 其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯及甲氨蝶呤等也可用于维持治疗, 但其疗效尚缺乏足够的临床证据支持。

40%; diffuse lymphoplasmacytic infiltration; storiform fibrosis; and occlusion type phlebitis. They were often complicated with diabetes, hypertension, Sjogren's syndrome, and other autoimmune diseases.

CONCLUSION

Since ESR is an indication of inflammatory activity, which suggests that serum IgG and IgG4 levels can reflect the degree of inflammatory activity. IgG4-related hepatobiliary and pancreatic diseases are associated with IgG4 positivity and infiltration of other plasma cells, are often complicated with diabetes or other autoimmune disease, and are sensitive to hormonal therapy.

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

Key Words: IgG4; IgG4-related disease; Pathology; Hormone

Ai HP, Li JS, Li DY, He QQ, Wang SM. Clinical characteristics of patients with IgG4-related hepatobiliary and pancreatic diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2559-2567 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2559.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2559>

摘要

目的

探讨免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)4相关肝胆胰腺疾病患者的临床表现、实验室检查、影像学检查、病理学检查、并发症及免疫抑制治疗效果。

方法

纳入2014-01/2017-04经组织病理学检查诊断为IgG4相关肝胆胰腺疾病的患者的全部病历资料, 收集患者相应的血清学指标(血沉、IgG、IgG4、抗核抗体效价), 影像学及组织病理学检查结果, 并进一步研究免疫抑制治疗后的应答反应。2个连续随机变量的相关分析可先绘制散点图, 若呈线性趋势可用Pearson积距相关进行关联性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

临床表现主要表现为腹痛、乏力、皮肤黄染。血清IgG4和IgG水平均较高, 呈线性正相关; 血清IgG、IgG4水平分别与血沉水平之间均呈线性正相关。影像学多表现为主胰管不规则狭窄, 不伴有远端扩张; 局灶性

或多发性胆管狭窄, 非狭窄节段胆管壁有增厚; 肝脏弥漫性回声改变。病理学均表现为IgG(+)、IgG4(+), 且IgG4/IgG > 40%, 且可见弥漫性密集淋巴浆细胞浸润; 纤维化, 形成席纹状; 闭塞型静脉炎等典型组织学表现。多合并糖尿病、高血压病、干燥综合征及其他自身免疫性疾病。

结论

血沉多反映炎症活动, 提示血清IgG和IgG4水平一定程度上可以反映疾病的炎性活动程度; 病理均伴有IgG4及其他浆细胞的浸润; 常伴发糖尿病或其他自身免疫性疾病; 并且对激素治疗效果显著。

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

关键词: IgG4; IgG4相关性疾病; 病理学; 激素

核心提要: 免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)4相关肝胆胰腺疾病患者的临床表现无特异性; 血清IgG4水平一定程度上可以反映疾病的炎性活动程度; 影像学有利于鉴别诊断; 病理均伴有IgG4及其他浆细胞的浸润; 常伴发糖尿病或其他自身免疫性疾病; 并且对激素治疗效果显著。

艾红萍, 李建生, 李东颖, 何倩倩, 王素敏. IgG4相关肝胆胰腺疾病的临床特点. *世界华人消化杂志* 2017; 25(28): 2559-2567 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2559.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2559>

0 引言

免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)4相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)是一种慢性炎症硬化性疾病, 以大量IgG4阳性浆细胞浸润、致密纤维化及血清IgG4水平升高为特点。IgG4-RD近几年才作为一种系统性疾病被大家所认识, 可累及多种脏器, 包括胰腺、胆管系统、涎腺、肾脏、肺脏、淋巴结、主动脉、甲状腺等^[1]。其中IgG4相关性肝胆胰腺疾病主要有IgG4相关胰腺炎(IgG4-related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP), IgG4相关硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholecystitis, IgG4-SC), IgG4相关自身免疫性肝炎(IgG4-related autoimmune hepatitis, IgG4-AIH), 以及其中2

种或3种重叠。本病易与多种自身免疫性疾病、肿瘤及感染性疾病混淆或合并存在,是一高误/漏诊率的复杂病种。本研究主要就2014-01/2017-04在郑州大学第一附属医院住院的IgG4相关肝胆胰腺疾病患者病历资料进行回顾性临床研究分析,以帮助临床上认识IgG4相关肝胆胰腺疾病,因为该类疾病激素治疗效果良好,所以临床上IgG4相关与非相关肝胆胰腺疾病的鉴别很重要,尤其是与胆、胰腺相关的恶性肿瘤的鉴别诊断可以帮助避免不必要的手术。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究采用回顾性病历资料分析,收集2014-01/2017-04郑州大学第一附属医院入院,并行组织病理学检查,最终诊断为IgG4相关肝胆胰腺疾病的患者的全部病历资料,纳入标准:经过专家的共识和临床验证,在2011年制定了IgG4-RD综合诊断标准^[2]。具体如下:(1)临床检查显示单个或多个器官特征性的弥漫性或局限性肿大或肿块形成;(2)血液学检查示血清IgG4升高($>1350\text{ mg/L}$);(3)组织学检查显示:a大量淋巴细胞和浆细胞浸润,伴纤维化;b组织中浸润的IgG4阳性浆细胞与IgG阳性浆细胞的比值 $>40\%$,且每高倍镜视野下IgG4阳性浆细胞 >10 个。满足(1)+(2)+(3)为确诊;满足(1)+(3)为很可能;满足(1)+(2)为可能。如果患者以单一脏器表现为主,不能满足综合诊断标准时也可根据脏器特异性诊断标准进行诊断。IgG4-AIH的诊断依据Umehara等^[2]提出的IgG4-AIH的诊断标准为:(1)依据IAIHG评分系统确诊为AIH;(2)血IgG4浓度 $\geq 135\text{ mg/dL}$;(3)肝活检汇管区IgG4阳性浆细胞 ≥ 10 个/高倍镜视野。IgG4-AIP诊断参照美国HISORT标准^[3-5],该标准共3条标准,符合1条即可诊断,即(1)病理检查显示淋巴浆细胞硬化性胰腺炎或组织化学染色显示大量IgG4阳性细胞(≥ 10 /高倍视野)浸润;(2)计算机断层扫描(computed tomography, CT)的典型表现合并血清IgG4水平升高;(3)对激素治疗有效和/或同时有胰腺外脏器受累。IgG4-SC诊断参照日本于2012年制定的IgG4-SC标准^[6],诊断基于下列组合,即(1)典型的胆道成像结果;(2)血清IgG4水平增高;(3)其他IgG4相关疾病的存在;

(4)典型的组织病理学的特征。排除标准:排除不符合诊断标准的患者,并除外病毒性肝炎、药物性肝炎、遗传代谢性肝病、酒精性及非酒精性脂肪肝等肝脏疾病患者。符合诊断标准的IgG4相关肝胆胰腺疾病患者共30例,主要有IgG4-AIP 2例, IgG4-SC 4例, IgG4-AIH 4例, IgG4-AIH+SC 16例, IgG4-AIH+SC+AIP 4例。试剂:单克隆抗体CD38(北京中杉金桥公司)、IgG(上海杰浩生物公司)和IgG4(福州迈新生物技术开发有限公司)。

1.2 方法 记录30例患者的临床资料,包括IgG4相关肝胆胰腺疾病患者的性别、年龄、临床表现、实验室检查、影像学检查、组织病理学检查、并发症及免疫抑制治疗效果等,并结合文献分析其临床特点。血清IgG4正常范围:0-1.8 g/L(免疫比浊法/SIEMENS)。

1.2.1 肝脏组织学检查:以16G针在超声引导下穿刺获取肝组织标本3条,每条长度为1.5-2.0 cm,每条至少包括10个以上汇管区。肝组织标本固定后,其中2条进行石蜡包埋,制成厚度约为3-4 μm 的切片,常规苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色,并进一步行CD38、IgG、IgG4免疫组织化学染色,另1条备用。参照2001年版《病毒性肝炎防治方案》^[7]中慢性肝炎病理的分级分期,对肝脏进行炎症反应分级G、纤维化分期S。免疫组织化学染色采用单克隆抗体CD38、IgG和IgG4,依照试剂盒说明按En Vision二步法进行。光学显微镜下观察免疫组织化学染色后的阳性细胞分布,每个标本于高倍视野($\times 400$)下计数至少3个汇管区的IgG4+、IgG+、CD38+细胞数,并计算其平均值;每个高倍视野下 >5 个IgG4+浆细胞^[8]定义为IgG4(阳性)。

1.2.2 胰腺组织学检查:经外科手术切除部分胰腺组织,大小为至少2 cm $\times$ 2 cm $\times$ 2 cm,组织标本固定后进行石蜡包埋,制成厚度约为3-4 μm 的切片,常规HE染色,并进一步行CD38、IgG、IgG4免疫组织化学染色,具体方法和器材同肝脏组织学检查。

1.2.3 血清生物化学指标检测:采集患者晨起空腹静脉血,检测血沉、IgG、IgG4、抗核抗体效价。

统计学处理 应用SPSS21.0统计学软件对数据进行处理,计量资料以中位数表示,采用 t 检验;计数资料以例数或百分率描述,采

■ 相关报道

杨爱明等的研究发现自身免疫性胰腺炎可以造成区域性门脉性高压,引起食管、胃底静脉曲张,个别患者还因此造成出血,而且诊断的IgG4相关胰腺炎(IgG4-related autoimmune pancreatitis, IgG4-AIP)的病例中有部分患者同时并发新发糖尿病,机制不是很清楚,通过用激素治疗后,部分患者糖尿病病情好转。IgG4-AIP合并胰腺假性囊肿比较罕见, Yoshida等曾报道过AIP的典型特征之一是不合并胰腺囊肿,然而本研究中有1例IgG4-AIP患者合并胰腺假性囊肿,其发生的确切原因还不清楚。

■ 创新盘点

相关报道显示IgG4-RD在胰腺最为常见,且典型特征之一是不合并胰腺囊肿,然而本研究仅收集到2例符合诊断要求的病例,其中有1例IgG4-AIP患者合并胰腺假性囊肿,其发生的确切原因还不清楚;本研究结果提示IgG4相关性肝胆胰腺疾病患者的血清IgG4水平一定程度上可以反映疾病炎症活动程度,病理均伴有IgG4及其他浆细胞的浸润,常伴发糖尿病或其他自身免疫性疾病。

用秩和检验。2个连续随机变量的相关分析可先绘制散点图,若呈线性趋势可用Pearson积距相关进行关联性分析, $P<0.01$ 为双侧显著性检测水准。

2 结果

2.1 一般情况 符合诊断标准的IgG4相关肝胆胰腺疾病患者共30例,主要有IgG4-AIP 2例, IgG4-SC 4例, IgG4-AIH 4例, IgG4-AIH+SC 16例, IgG4-AIH+SC+AIP 4例。IgG4-AIP 2例,男2例,平均年龄57岁 $\pm$ 5岁,首发症状表现均为腹痛,合并糖尿病患者1例,合并高血压病患者1例; IgG4-SC 4例,男1例,女3例,平均年龄54岁 $\pm$ 8岁,首发症状多表现为皮肤黄染、乏力,合并高血压病患者1例; IgG4-AIH 4例,女4例,平均年龄63岁 $\pm$ 4岁,首发症状多表现为乏力、皮肤黄染,合并糖尿病和桥本氏甲状腺炎患者1例,合并高血压病患者1例,合并丙肝患者1例; IgG4-AIH+SC+AIP 4例,男2例,女2例,平均年龄56岁 $\pm$ 21岁,首发症状多表现为发热、腹痛、乏力和皮肤黄染,合并糖尿病患者2例; IgG4-AIH+SC 16例,男4例,女12例,平均年龄60岁 $\pm$ 14岁,首发症状多表现为乏力、皮肤黄染,合并肝硬化食管静脉曲张、重度骨质疏松、慢性食管炎、糜烂性胃炎患者各2例,合并干燥综合征患者3例,合并胰腺假性囊肿、胃腺癌、干眼症、股骨头坏死患者各1例。

2.2 实验室检查 IgG4相关性肝胆胰腺疾病患者的血清IgG4和IgG水平均较高($r = 0.632$, $P<0.01$),根据散点图及数据结果,可以认为血清IgG水平和血清IgG4水平之间呈线性正相关($r = 9.29$, $P<0.01$,图1),根据散点图及数据结果,可以认为血沉水平和血清IgG4水平之间呈线性正相关($r = 0.482$, $P<0.01$,图2A),根据散点图及数据结果,可以认为血沉水平和血清IgG水平之间呈线性正相关(图2B);而根据目前数据尚不能认为血清IgG4或IgG水平与剪切波弹性值呈线性相关(图3)。总而言之患者血清IgG4和IgG水平均较高,呈线性正相关;血清IgG、IgG4水平分别与血沉水平之间均呈线性正相关,如表1。经统计血清ANA阳性率为18/30,抗非典型ANCA、去唾液酸糖蛋白受体抗体阳性率均为2/30,抗SSA、抗SSB抗体阳

性率均为3/30, CA19-9升高的比例为3/30, 2例IgG4-AIP患者中只有1例患者的血淀粉酶、脂肪酶升高。

2.3 影像学检查 2例IgG4-AIP患者,其中1例患者腹部彩超示胰尾近脾门处不均质包块,胰管无扩张,CT示胰腺体部稍萎缩,尾部可见一25 mm $\times$ 33 mm囊实性低密度影,呈杯口状,以囊性为主,壁略厚,增强后壁强化明显,囊性成分絮样轻度强化,病变中心及周围可见多发钙化灶,周围脂肪间隙尚清晰,胰管未见扩张,胰尾部囊实性占位考虑为胰腺瘤,符合手术适应证,全麻下行“腹腔黏连松解+胰体尾联合脾脏切除术”,复查腹部CT示“胰尾占位术后”改变,胰尾部、胰腺-胃间多发包裹性积液(假性囊肿形成)。另1例患者腹部CT示肝弥漫性回声改变,胆囊壁稍厚,胰腺体积增大,胰管未见明显扩张;4例IgG4-AIH患者彩超均示肝弥漫性回声改变,胆囊壁不厚,毛糙,肝内外胆管未见增宽,胰腺大小形态正常,实质回声均匀,胰管无扩张;4例IgG4-SC患者彩超:肝实质弥漫性回声改变,胆囊壁厚毛糙。其中1例患者磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)示肝脏形态饱满,肝叶比例协调,肝裂不宽,局部肝外胆管可见狭窄,肝内外胆管未见明显扩张,胆囊体积小,壁厚,胰管未见明显扩张;4例IgG4-AIP+AIH+SC患者,其中1例患者彩超均示肝弥漫性回声改变,胆囊壁厚,毛糙,胰腺实质回声欠均匀,主胰管内径增宽,1例患者磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)+MRCP示肝内多发异常信号,肝内外胆管未见明显扩张,胰腺形态略饱满,1例患者MRCP示胰腺体积弥漫性增大,呈腊肠状,胰管显示不清,肝内外胆管未见明显扩张;16例IgG4-AIH+SC患者彩超示肝实质弥漫性回声改变,胆囊大小形态正常,壁厚、毛糙,肝内外胆管未见明显扩张,胰腺大小形态正常,实质回声均匀,胰管无扩张,其中1例患者MRU+MRCP示肝内外胆管未见明显扩张,胆总管上段可见局限性官腔稍细,中下段未见明显扩张或狭窄,胆囊形态大小可,胰管未见明显扩张,腹膜后增大淋巴结影。

2.4 组织病理学检查 2例IgG4-AIP患者病理结果,胰腺间质纤维组织显著增生伴较多淋巴,

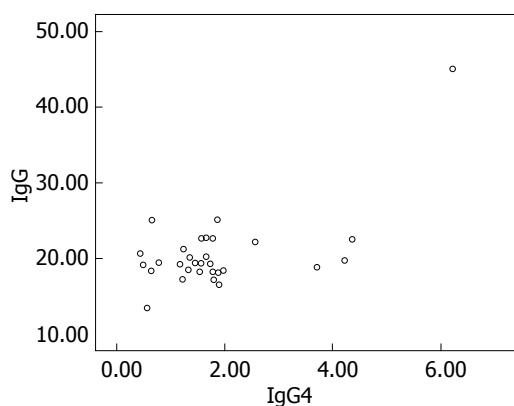


图 1 血清IgG和IgG4水平的关系。

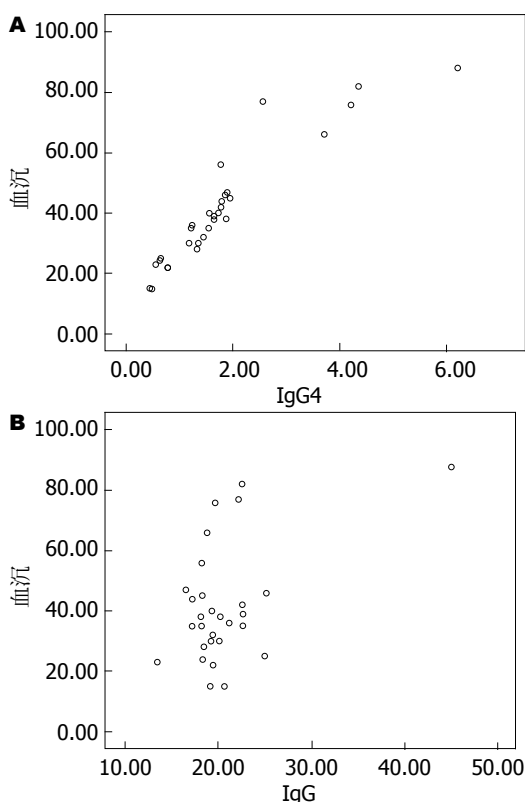


图 2 血清血沉和IgG4、IgG水平的关系。A: IgG4; B: IgG。

浆细胞及嗜酸性粒细胞浸润, 可见淋巴滤泡形成, 胰腺腺泡显着萎缩、消失, 残存导管形态不规则, CD38(+), CD138(+); IgG4/IgG>40%; IgG4(+); 4例IgG4-AIH患者病理结果, 肝组织内可见桥接坏死, 汇管区纤维组织增生, 可见界板炎, CD38(+), CD138(+), IgG4(+); 4例IgG4-SC患者病理结果, 小灶肝细胞脂肪变性, 肝组织内可见点状坏死, 汇管区纤维组织及小胆管增生, 伴少量慢性炎细胞浸润, CD38(+), CD138(+), IgG(+), IgG4(+); 4例IgG4-AIP+AIH+SC患者病理结果, 肝细胞内

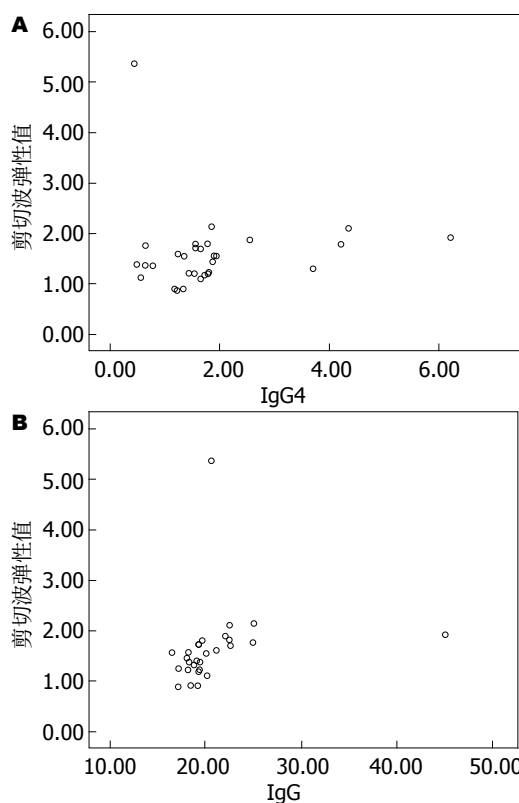


图 3 血清IgG4、IgG水平和剪切波弹性值的关系。A: IgG4; B: IgG。

应用要点

本研究结果提示IgG4相关性肝胆胰腺疾病患者的血清IgG4水平一定程度上可以反映疾病炎症活动程度, 且该类患者常伴发糖尿病或其他自身免疫性疾病, 建议临床上可以监测该类患者的血清IgG4水平, 并注意血糖变化, 注意排查其他自身免疫性疾病。

表 1 血清IgG、IgG4、血沉相关性分析结果

分组	P值	r值
IgG与IgG4	<0.01	0.632
IgG与血沉	<0.01	0.482
IgG4与血沉	<0.01	9.290

$P<0.01$ 为双侧显著性检验水准。

淤胆, 局部点灶状坏死, 汇管区纤维性扩大伴较多淋巴细胞, 浆细胞为主的炎细胞浸润, 并见界板炎及小胆管炎, CD38(+), CD138(+), IgG4(+), 其中1例IgG4-AIP+AIH+SC患者合并十二指肠乳头黏膜慢性炎, IgG(+), IgG4(+); 16例IgG4-AIH+SC患者病理结果, 肝细胞水肿、气球样变性及细胞内淤胆; 肝组织内可见桥接坏死并汇管区纤维组织增生及淋巴细胞、中性粒细胞浸润; 可见界板炎, 部分患者病理局部可见假小叶形成, CD38(+), CD138(+), IgG4(+), IgG(+), 其中1例IgG4-AIH+SC患者合并胃体腺癌, 中等分化(Lauren分型: 肠型); Her-2(2+), IgG4(+), 其中1例IgG4-AIH+SC患者合并回肠末端示黏膜慢性

■名词解释

IgG4相关性疾病: 一种慢性炎症硬化性疾病, 以大量IgG4阳性浆细胞浸润、致密纤维化及血清IgG4水平升高为特点。

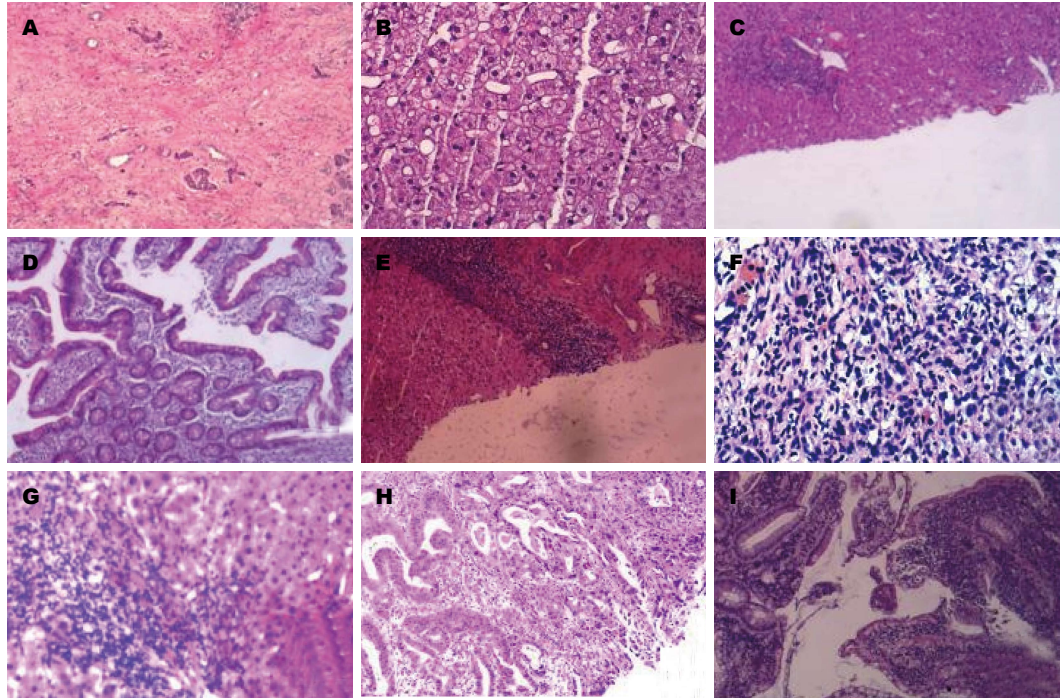


图4 部分IgG4相关肝胆胰腺疾病患者的组织病理。A: IgG4-AIP: 胰体尾(HE×100); B: IgG4-SC: 肝组织(HE×400); C: IgG4-AIP+AIH+SC: 肝组织(HE×100); D: IgG4-AIP+AIH+SC: 十二指肠乳头(HE×100); E: IgG4-AIH+SC: 肝组织网染(+), PAS(+)(×100); F: IgG4-AIH+SC: 肝组织Masson(+), 网染(+)(×100); G: IgG4-AIH+SC: 肝组织Masson(+), 网染(+)(×100); H: IgG4-AIH+SC: 胃体(HE×100); I: IgG4-AIH+SC: 回肠末端(HE×100)。IgG4-AIP: IgG4相关胰腺炎; IgG4-SC: IgG4相关硬化性胆管炎; IgG4-AIH: IgG4相关自身免疫性肝炎。

炎; IgG4(+)(图4)。

2.5 治疗与随访 糖皮质激素是IgG4-RD的一线治疗药物^[9], 30例患者均接受激素治疗。按常规泼尼松片起始剂量30-40 mg/d, 治疗2-4 wk后病情均有不同程度好转: 黄疸有所消退、腹痛有所缓解、肝功能明显好转, 根据症状检查好转情况每周递减5 mg, 减至2.5-5.0 mg/d维持3 mo, 通过门诊随访, 以6 mo为随访终点, 24例患者临床症状完全缓解, 19患者血清IgG4和IgG降至正常水平。6例患者病情反复发作, 经过在激素基础上加用抑制剂治疗后均有不同程度好转。其中1例IgG4-AIP患者, 胰腺囊实性占位, 考虑胰腺瘤, 行全麻下腹腔黏连松解+胰体尾联合脾脏切除术, 术后给予止血, 抑制胰酶分泌等对症支持治疗, 术后复查CT示: 胰尾占位术后, 胰尾部, 胰腺胃间多发包裹性积液(假性囊肿形成)。

3 讨论

IgG4-AIP最早被报道, 杨爱明等^[1]的研究发现自身免疫性胰腺炎可以造成区域性门脉性高压, 引起食管、胃底静脉曲张, 原理还不清楚, 可能因为胰腺炎影响造成脾静脉栓塞, 也可能

是IgG4相关脉管炎所致, 个别患者还因此造成出血, 因此存在食管胃底静脉曲张时要引起重视, 进行鉴别诊断。而且诊断IgG4-AIP的病例中有部分患者同时并发新发糖尿病, 机理不是很清楚, 通过用激素治疗后, 部分患者糖尿病病情好转, 推测这些患者糖尿病发生可能与免疫性胰腺炎有关。IgG4-AIP合并胰腺假性囊肿比较罕见^[10,11], Yoshida等^[12]曾报道过AIP的典型特征之一是不合并胰腺囊肿, 然而本研究中有1例IgG4-AIP患者合并胰腺假性囊肿, 其发生的确切原因还不清楚, 这可能提示和疾病正处于高度活动期有关, 也可能与行胰腺瘤手术有关, 出现术后胰液外渗, 造成胰腺假性囊肿, 患者在接受类固醇激素治疗后, 胰腺假性囊肿缩小或消失, 腹腔积液也迅速退。IgG4-AIP典型CT或MRI表现^[13]可见胰腺弥漫性肿大伴延迟强化, 有时可出现胰腺周围低密度环, 胆道造影示长段(>1/3)主胰管不规则狭窄, 不伴有远端扩张; 但部分患者也可表现为节段/局灶性胰腺肿大或节段/局灶性胰管狭窄(远端管径<5 Bin), 此型患者需与胰腺癌鉴别。胰腺实质影像(CT、MRI): 弥漫性增大伴延迟增强(1级), 节段/局灶性增大伴延迟增强(2级); 胰管

影像(内镜逆行胰胆管造影、MRCP): 不伴远端扩张的长段或多发主胰管狭窄(1级), 不伴远端扩张的节段性/局灶性主胰管狭窄(2级); 胰腺/胰腺外病变的影像表现在2 wk内缓解或消退。

研究者发现胆管系统是除胰腺之外最常见的受累器官, 此类疾病也称IgG4-SC, 其病理基础是IgG4阳性浆细胞的浸润和广泛纤维化, 但影像学很难与胆管恶性肿瘤相鉴别, 多累及大胆管, 胆管造影可见局灶性或多发性胆管狭窄, 与原发硬化性胆管炎、壶腹周围癌或胆管癌相似, 但超声内镜检查可见弥漫性、对称性胆管壁环形增厚, 其内外壁光滑且回声均匀, 同时非狭窄节段(近端扩张胆管或胆管造影无异常节段)胆管壁也有增厚(大于0.8 mm)。临床医生经验不足时, 患者可能被误诊而接受不必要的手术治疗。Huggett等^[14]在一项纳入115例IgG4-RD患者的前瞻性队列研究中发现, 胆管受累者达59%, 其中胆总管下段受累尤为多见, 也称IgG4-SC。以往欧美及日本的报道^[15,16]中, IgG4-SC患者平均年龄62-69岁, 男性占85%-87%, 但关于中国患者的数据极少。

IgG4相关性肝胆胰腺疾病患者的血清IgG4和IgG水平均较高, 血沉多反映炎症活动, 患者血清IgG和IgG4水平均与血沉水平之间呈线性正相关, 且血沉水平和血清IgG4水平之间相关性更高, 可以提示血清IgG4水平一定程度上可以反映疾病炎症活动程度。而血清IgG4或IgG水平并不能提示肝脏纤维化程度。IgG4相关性肝胆胰腺疾病患者的病理均伴有IgG4及其他浆细胞的浸润, 常伴发糖尿病或其他自身免疫性疾病, 并且对激素治疗效果显著。IgG4浓度的持续升高是否预示对激素不敏感或容易复发, 尚需要进一步研究。

对于IgG4-AIP, 日本研究者^[17]将梗阻性黄疸、腹痛、腰背痛, 或有症状的胰腺外病变列为治疗指征。对于IgG4-SC, 由于该病可在数月内进展至终末期肝病, 因此一经确诊需及时给予治疗^[18]。激素为一线治疗用药, 90%以上的患者应用激素后可出现临床症状缓解、血清IgG4水平降低及影像学改善^[19,20]。对于维持治疗方案目前尚存在争议, 亚洲研究者多主张用泼尼松龙2.5-5.0 mg/d维持治疗至少3年, 部分欧美研究者则建议在激素治疗3 mo内停药, 但

近期临床资料^[15,17,20]显示, 经短期治疗者停药后复发率较高。除激素外, 其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯及甲氨蝶呤等也可用于维持治疗, 但其疗效尚缺乏足够的临床证据支持^[21]。本研究中30例患者均接受激素治疗, 按常规泼尼松片起始剂量30-40 mg/d, 治疗2-4 wk后病情均有不同程度好转, 根据症状检查好转情况每周递减5 mg, 减至2.5-5.0 mg/d维持3 mo, 通过门诊随访, 以6 mo为随访终点, 24例患者临床症状完全缓解, 19患者血清IgG4和IgG降至正常水平。其中6例患者病情反复发作, 考虑可能与短期激素治疗后停药有关, 经过在激素基础上加用抑制剂治疗后均有不同程度好转。

由于IgG4相关性疾病IgG4-RD是近几年才被认识的, 所以尽管本院肝、胰腺组织穿刺检查开展较早, 但由于认识不足, 早年组织穿刺病理并未行IgG4检测, 血清IgG4检测也是近几年才开始实施的, 所以本研究收集的病例资料较少, 无法与非IgG4相关肝胆胰腺疾病的病例资料进行合适的随机对照研究分析。IgG4相关性疾病在胰腺最为常见, 但本研究仅收集到2例符合诊断要求的病例, 可能与胰腺穿刺取病理比较困难, 该项检查受限所致, 也可能是因为诊断IgG4-AIP不明确而未被收集。尽管本研究有一定的局限性, 但是能够加强临床上对这类疾病的认识, 从而引起足够的重视, 避免过度治疗或不当治疗, 对临床有一定指导意义。

同行评价

本文选题具有一定创新性, 选择近年来IgG4相关性消化系统疾病的临床特点作为研究切入点, 有一定的临床价值, 对临床医师认识该疾病起到一定指导意义。

参考文献

- 1 杨爱明, 于航. 消化内镜与IgG4相关消化系统疾病. 医学与哲学 2016; 37: 73-76
- 2 Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30 [PMID: 22218969 DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z]
- 3 Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K,

- Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-1192 [PMID: 22596100 DOI: 10.1038/modpathol.2012.72]
- 4 Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1688-1699 [PMID: 25809420 DOI: 10.1002/art.39132]
- 5 Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-1016; quiz 934 [PMID: 16843735 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.017]
- 6 Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H; Research Committee of IgG4-related Diseases; Research Committee of Intractable Diseases of Liver and Biliary Tract; Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Japan Biliary Association. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 536-542 [PMID: 22717980 DOI: 10.1007/s00534-012-0521-y]
- 7 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志* 2001; 19: 56-62
- 8 Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007; 20: 23-28 [PMID: 16980948 DOI: 10.1038/modpathol.3800689]
- 9 Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, Colvin RB, Smyrk TC, Takahashi N, Bhalodia A, Sohani AR, Zhang L, Chari S, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1343-1352 [PMID: 21719792 DOI: 10.1681/ASN.2011010062]
- 10 Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Itoh Y, Nakamura Y, Hiramatsu T, Miyahara R, Ohmiya N, Haruta J, Goto H, Hirooka Y. Peripancreatic vascular involvements of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1790-1795 [PMID: 22849535 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07248.x]
- 11 Kawakami H, Kuwatani M, Shinada K, Yamato H, Hirano S, Kondo S, Yonemori A, Itoh T, Matsuno Y, Asaka M. Autoimmune pancreatitis associated with hemorrhagic pseudocysts: a case report and literature review. *Intern Med* 2008; 47: 603-608 [PMID: 18379144 DOI: 10.2169/internal]
- 12 Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568 [PMID: 7628283 DOI: 10.1007/BF02285209]
- 13 Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]
- 14 Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, Johnson GJ, Pereira SP, Chapman RW, Webster GJM, Barnes E. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1675-1683 [PMID: 25155229 DOI: 10.1038/ajg.2014.223]
- 15 Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-715 [PMID: 18222442 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.009]
- 16 Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Takahashi S, Joh T. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1147-1155 [PMID: 19636664 DOI: 10.1007/s00535-009-0108-9]
- 17 Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45: 471-477 [PMID: 20213336 DOI: 10.1007/s00535-010-0221-9]
- 18 Stone JH. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29: 177-190 [PMID: 23068296 DOI: 10.1053/j.semdp.2012.08.002]
- 19 Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, Burtay S, Chiche L, Serratrice J, Longy-Boursier M, Ruivard M, Haroche J, Godeau B, Beucher AB, Berthelot JM, Papo T, Pennaforte JL, Benyamine A, Jourde N, Landron C, Roblot P, Moranne O, Silvain C, Granel B, Bernard F, Veit V, Mazodier K, Bernit E, Rousset H, Boucraut J, Boffa JJ, Weiller PJ, Kaplanski G, Aucouturier P, Harlé JR, Schleinitz N. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 49-56 [PMID: 22198501 DOI: 10.1097/MD.0b013e3182433d77]
- 20 Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao

WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 21

62: 1771-1776 [PMID: 23232048 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303617]
Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-551 [PMID: 22316447 DOI: 10.1056/NEJMra1104650]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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.

胃镜下肉眼观察胃黏膜形态直接判断幽门螺杆菌感染的临床价值

汪剑波, 付丽霞, 刘俊伟, 叶斌

背景资料

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染跟消化道疾病等有密切的联系, 我国 *H. pylori* 感染率较高, 目前我国临床中检测 *H. pylori* 感染常用的方法有3种。国内外专家近些年对 *H. pylori* 的深入研究发现, 感染 *H. pylori* 的胃黏膜在形态上有一定特定表现, 在国内报道较少。

汪剑波, 付丽霞, 刘俊伟, 叶斌, 丽水市中心医院消化科 浙江大学丽水医院 浙江省丽水市 323000

汪剑波, 住院医师, 主要从事消化内科疾病与消化内镜下疾病的诊断与治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由汪剑波与付丽霞设计; 胃镜由付丽霞与刘俊伟操作完成; 研究所用内镜及分析工具由叶斌提供; 数据分析由汪剑波与叶斌完成; 本文写作由汪剑波、付丽霞、刘俊伟及叶斌完成。

通讯作者: 叶斌, 主任医师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 丽水市中心医院消化科; 浙江大学丽水医院。871611901@qq.com 电话: 0578-2285337

收稿日期: 2017-08-02
修回日期: 2017-08-22
接受日期: 2017-09-04
在线出版日期: 2017-10-08

Feasibility of gastroscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection based on gastric mucosal appearances

Jian-Bo Wang, Li-Xia Fu, Jun-Wei Liu, Bin Ye

Jian-Bo Wang, Li-Xia Fu, Jun-Wei Liu, Bin Ye, Department of Gastroenterology, Lishui Center Hospital; Lishui Hospital of Zhejiang University, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Bin Ye, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Lishui Center Hospital, Lishui Hospital of Zhejiang University, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 871611901@qq.com

Received: 2017-08-02

Revised: 2017-08-22

Accepted: 2017-09-04

Published online: 2017-10-08

Abstract

AIM

To assess the feasibility of gastroscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection based on gastric mucosal appearances.

METHODS

A total of 2255 patients who underwent gastroscopic examination at our hospital were included in this study. These patients were divided into two groups (A and B) according to the diagnosis of *H. pylori* infection or not by two endoscopic physicians based upon gastric mucosal appearances. Based on meeting only one criterion or two or above criteria of gastric mucosal appearances for the diagnosis of *H. pylori* infection, group A was further divided into two subgroups (A1 and A2). Similarly, group B was further divided into subgroups B1 and B2. Finally, the diagnostic results based on gastric mucosal appearances were compared with those based on ¹³C or ¹⁴C urea breath test.

RESULTS

There were 547 and 636 patients in subgroups A1 and A2 ($P < 0.01$), and 489 and 398 patients in subgroups B1 and B2 ($P < 0.01$), respectively. The concordant rate between the endoscopic

同行评议者

崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科; 林香春, 副教授, 主任医师, 北京大学国际医院消化内科; 刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 张学智, 主任医师, 北京大学第一医院中医中西医结合科

diagnosis and ^{13}C or ^{14}C urea breath test in the diagnosis of *H. pylori* infection was 90.8%. The accuracy, sensitivity and specificity of one criterion of gastric mucosal appearances were 85.6%, 84.6%, and 86.8%, respectively. The accuracy, sensitivity and specificity of the two or above criteria of gastric mucosal appearances were 96%, 97.3%, and 94.1%, respectively. There was a statistical difference between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The accuracy of endoscopic diagnosis of *H. pylori* infection based on gastric mucosal appearances is high. Further research is needed to confirm our findings.

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

Key Words: Endoscopic; Gastric mucosal appearances; Direct diagnosis; *Helicobacter pylori*

Wang JB, Fu LX, Liu JW, Ye B. Feasibility of gastroscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection based on gastric mucosal appearances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2568-2574 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2568.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2568>

摘要

目的

研究胃镜下肉眼观察胃黏膜形态直接判断幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的可行性。

方法

随机选取丽水市中心医院行胃镜检查患者2255例, 通过2位内镜医师肉眼观察其内镜下的胃黏膜表现形态判断有无*H. pylori*感染, 分为A组(*H. pylori*感染组)和B组(非*H. pylori*感染组), 仅满足1项A组黏膜表现为A1组; 满足两项及以上A组黏膜表现为A2, 同样方法将B组分为B1、B2组。最后与 ^{13}C 或 ^{14}C 尿素呼气试验结果进行对比统计分析。

结果

A1组共计547例, A2组共计636例, 二者之间存在统计学差异($P < 0.01$)。B1组共计489例, B2组共计398例, 二者之间存在统计学差异($P < 0.01$)。内镜诊断与 ^{13}C 或 ^{14}C 尿素呼气试验诊断*H. pylori*感染之间符合率为90.8%。其中

满足1项内镜表现判断有无*H. pylori*感染的准确率为85.6%, 其灵敏性84.6%, 特异性为86.8%, 而满足两项及以上内镜表现判断有无*H. pylori*感染的准确率为96.0%, 其灵敏性为97.3%, 特异性为94.1%, 二者之间存在统计学差异($P < 0.01$)。

结论

内镜下肉眼观察直接判断有无*H. pylori*感染的准确率较高, 值得临床进一步研究及推广应用。

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

关键词: 内镜下; 胃黏膜形态; 直接判断; 幽门螺杆菌感染

核心提要: 胃早癌的表现跟是否存在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染直接相关, 故内镜下直接判断是否存在*H. pylori*感染对发现早癌意义重大。本文通过研究得出结论: 内镜下肉眼直接观察判断*H. pylori*是否感染有效可行。并认为若有多项同组黏膜表现, 准确率更高。

汪剑波, 付丽霞, 刘俊伟, 叶斌. 胃镜下肉眼观察胃黏膜形态直接判断幽门螺杆菌感染的临床价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25(28): 2568-2574 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2568.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2568>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染跟消化道疾病有密切的联系, 特别是慢性胃炎、胃十二指肠溃疡和胃癌等^[1], 目前认为, 感染*H. pylori*后数月甚至数周内即能发展为慢性胃炎。同时*H. pylori*感染还与结肠癌、2型糖尿病^[2]、冠状动脉粥样硬化性心脏病^[3]、特发性血小板减少性紫癜、缺铁性贫血、维生素B12缺乏等疾病相关^[4]。根据最新调查研究显示我国武汉^[5]地区居民健康体检中发现*H. pylori*的感染率为47.02%, 杭州^[6]地区体检人群*H. pylori*感染率为40.46%, 由此可知我国*H. pylori*感染率高。目前我国临床中检测*H. pylori*感染常用的方法有3种: ^{13}C 或 ^{14}C 尿素呼气试验、快速尿素酶试验和病理组织学

■ 研究前沿

近些年, 内镜下消化道早癌诊疗是国内外消化科专家的最热门研究方向。特别是胃癌早癌诊断, 而本文直接内镜下判断*H. pylori*感染情况有助于诊断早癌, 如何将该判断方法形成一个量化指标及如何进一步推广仍需进行进一步研究。

■ 相关报道

盛剑秋等撰写的书籍对如何内镜下判断*H. pylori*感染有较为详细的说明,同时还介绍了在*H. pylori*感染或非*H. pylori*感染黏膜下如何寻找早癌。

检测^[7]。经过经验积累,国内外专家近些年对*H. pylori*的深入研究发现,感染*H. pylori*的胃黏膜在形态上有一定特定表现:(1)胃黏膜萎缩及肠上皮化生;(2)胃溃疡;(3)胃黏液较多;(4)胃体部大弯皱襞迂曲或肥厚;(5)黄色瘤;(6)鸡皮样改变等。没有感染*H. pylori*的胃黏膜也有相应表现:(1)反流性食管炎并无黏膜萎缩;(2)胃黏液较少;(3)集合细静脉排列规则;(4)胃底腺息肉;(5)窦部疣状糜烂;(6)条索状发红等^[8]。目前有关胃镜下通过肉眼观察胃黏膜形态直接判断*H. pylori*感染的研究很少报道,特别在中国。

因此,为了研究内镜下肉眼观察胃黏膜形态直接判断*H. pylori*感染的可行性,本次研究随机选取在丽水市中心医院内镜中心接受常规胃镜检查的患者2255例,先行¹³C或¹⁴C尿素呼气试验,在明确诊断前即请2位内镜医生在胃镜检查时肉眼观察胃黏膜形态直接判断*H. pylori*感染的情况,然后进行数据分析。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般材料 选取丽水市中心医院内镜中心2016-01-01/2016-12-30行¹³C或¹⁴C尿素呼气试验及胃镜检查的患者2255例,其中男1100例,女1155例;年龄17-85岁,平均年龄45岁±3.7岁。排除标准:(1)已经明确现症*H. pylori*感染者,不会再次予¹³C或¹⁴C尿素呼气试验;(2)严重心肺肝肾疾病及其他重症不适合行胃镜检查的患者;(3)*H. pylori*感染根治后患者;(4)胃部恶性肿瘤患者;(5)胃部或临近部位手术后患者;(6)其他情况可能影响胃黏膜形态者;(7)可导致¹³C或¹⁴C尿素呼气试验假阴性情况(如近1 mo服用抗生素、铋剂,近2 wk服用质子泵抑制剂)。

1.1.2 内镜医生及所用器械:选取在丽水市中心医院内镜中心工作超过5年的2名内镜医生进行内镜下肉眼观察。所用内镜为:奥林巴斯290系统及奥林巴斯290胃镜;¹³C或¹⁴C尿素呼气试验为:海得威HUBT-20A *H. pylori*呼气试验红外光谱仪。

1.2 方法 *H. pylori*感染的直接判断:根据内镜下的胃黏膜形态学表现不同分为A、B组。A

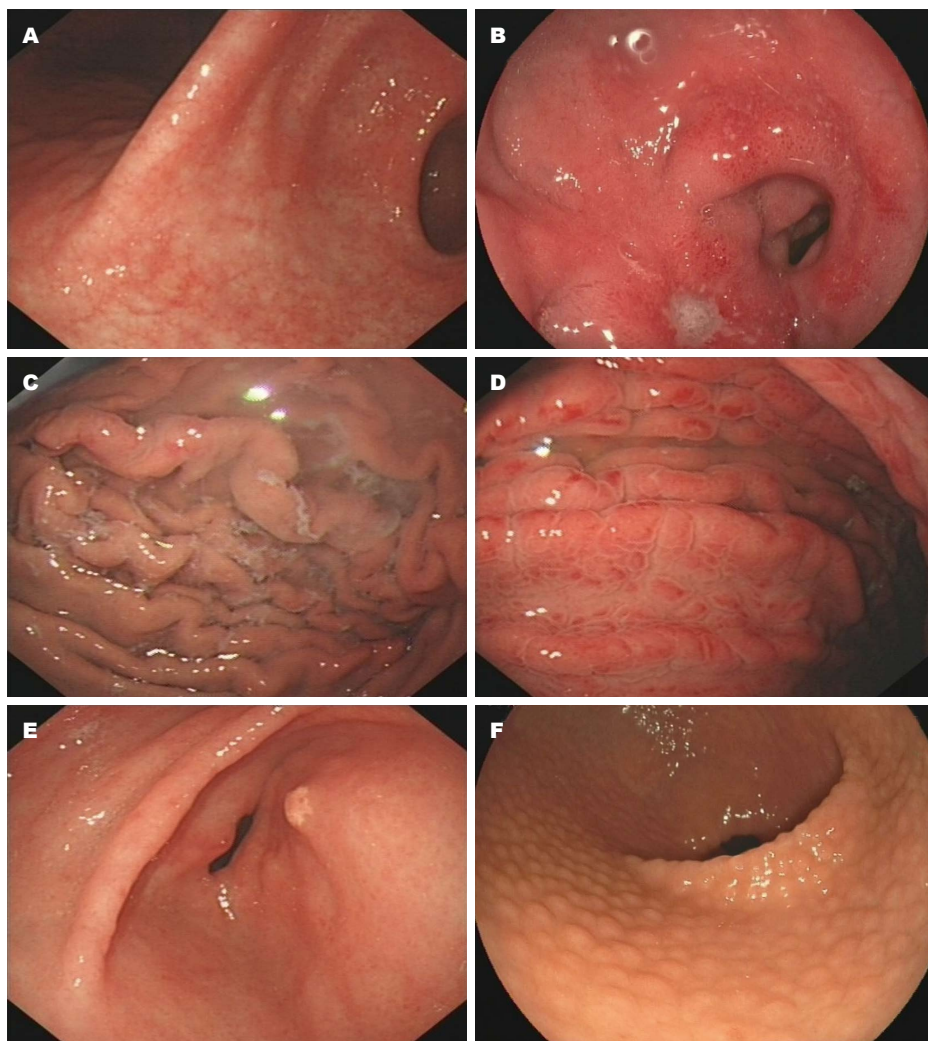
组(*H. pylori*感染组)表现为:(1)胃黏膜萎缩及肠上皮化生;(2)胃十二指肠球部溃疡;(3)胃黏液较多;(4)胃体部大弯皱襞迂曲、肥厚;(5)黄色瘤;(6)胃黏膜呈鸡皮样改变。B组(非*H. pylori*感染组)表现为:(1)反流性食管炎并无胃黏膜萎缩;(2)胃黏液较少;(3)集合细静脉排列规则;(4)胃底腺息肉;(5)窦部疣状糜烂;(6)胃体条索状发红(图1, 2)。满足A组1项表现为A1组,满足A组2项及以上表现为A2组;满足B组1项表现为B1组,满足B组2项及以上表现为B2组。由2位内镜医生在操作胃镜时根据A、B 2组所列特点记录胃镜下胃黏膜形态特点,于胃内检查时,¹³C或¹⁴C尿素呼气试验结果未出前做出*H. pylori*是否感染的判断。判断标准:仅有A组表现,判断为*H. pylori*感染,仅有B组表现,判断无*H. pylori*感染。同时存在A、B组表现或无A、B组表现,不能判断是否存在*H. pylori*感染。内镜下不作任何染色等其他相关处理,操作结束后,内镜下直接判断结果及¹³C或¹⁴C尿素呼气试验结果再由其他人员进行数据统计分析。

统计学处理 统计学软件为SPSS19.0,计数资料采用 χ^2 检验。肉眼观察与¹³C或¹⁴C尿素呼气试验之间的差异性用 P 表示, $P<0.05$ 表示具有显著性差异。

2 结果

2.1 患者分组资料 共纳入2255例胃镜检查患者,其中1183例患者仅有A组表现,内镜下判断*H. pylori*感染;887例患者仅有B组表现内镜下判断无*H. pylori*感染;185例患者同时存在A、B组表现或无A、B组表现,无法内镜下直接判断是否存在*H. pylori*感染,予排除。

2.2 内镜下肉眼直接观察判断有无*H. pylori*感染 在1183例只有A组表现的患者中,只满足A组1项表现(A1组)的有547例,其中有486例¹³C或¹⁴C尿素呼气试验判断为阳性,准确率为88.85%;满足A组2项及以上表现(A2组)的共计636例,其中有612例¹³C或¹⁴C尿素呼气试验判断为阳性,准确率为96.23%;A1组与A2组之间存在统计学差异($P<0.01$)。另外在887例只有B组表现的患者中,只满足B组1项表现(B1组)的有489例,其中有401例¹³C或¹⁴C尿素呼气试验



创新点

本文对胃镜下肉眼观察胃黏膜形态各组表现归纳较为合理, 在中国类似文章较少. 同时本文还对符合1项表现及2项以上表现的符合率进行了对比, 这在国内外的文章中更为少见.

图1 A组(幽门螺杆菌感染组)胃镜下黏膜表现. A: 胃黏膜萎缩及肠上皮化生; B: 胃十二指肠球部溃疡; C: 胃黏液较多; D: 胃体部大弯皱襞迂曲、肥厚; E: 黄色瘤; F: 胃黏膜呈鸡皮样改变.

判断为阴性, 准确率为82.01%; 满足B组2项及以上表现(B2组)的共计398例, 其中381例¹³C或¹⁴C尿素呼气试验为阴性, 准确率为95.73%; B1组与B2组之间存在统计学差异($P<0.01$). 对于胃镜明确诊断的2070例患者, 内镜诊断与¹³C或¹⁴C尿素呼气试验诊断 $H. pylori$ 感染之间符合率为90.82%(表1).

2.3 内镜下肉眼直接观察判断有无 $H. pylori$ 感染的比较分析 ¹³C或¹⁴C尿素呼气试验结果显示2070例患者中有1203例 $H. pylori$ 感染, 867例无 $H. pylori$ 感染, $H. pylori$ 感染率58.12%. 通过内镜直接观察, 判断有无 $H. pylori$ 感染结果显示: 内镜表现判断有无 $H. pylori$ 感染的准确率为90.8%, 灵敏性为91.3%, 特异性为90.2%; 其中满足1项内镜表现判断有无 $H. pylori$ 感染

的准确率为85.6%, 其灵敏性84.6%, 特异性为86.8%; 而满足2项及以上内镜表现判断有无 $H. pylori$ 感染的准确率为96.0%, 其灵敏性97.3%, 特异性为94.1%; 满足1项内镜表现与满足2项及以上内镜表现二者之间存在统计学差异($P<0.01$, 表2).

3 讨论

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 发病率位于第5位, $H. pylori$ 感染是最重要的危险因素^[9]. 每年大约有100万胃癌新发病例, 75%与 $H. pylori$ 感染有密切关系^[10], $H. pylori$ 感染使正常胃黏膜变为慢性浅表性胃炎, 慢性浅表性胃炎进展为慢性萎缩性胃炎, 肠上皮化生, 不典型增生, 最终发展为胃癌^[11]. 如何早期诊断及治疗

应用要点

(1)内镜医生肉眼判断*H. pylori*感染后,可提高发现早癌的警惕性,提高胃早癌的发现率;(2)减少患者行多种检查的痛苦和医药费;(3)减少患者诊断*H. pylori*感染的时间;(4)提高医务工作人员的效率.

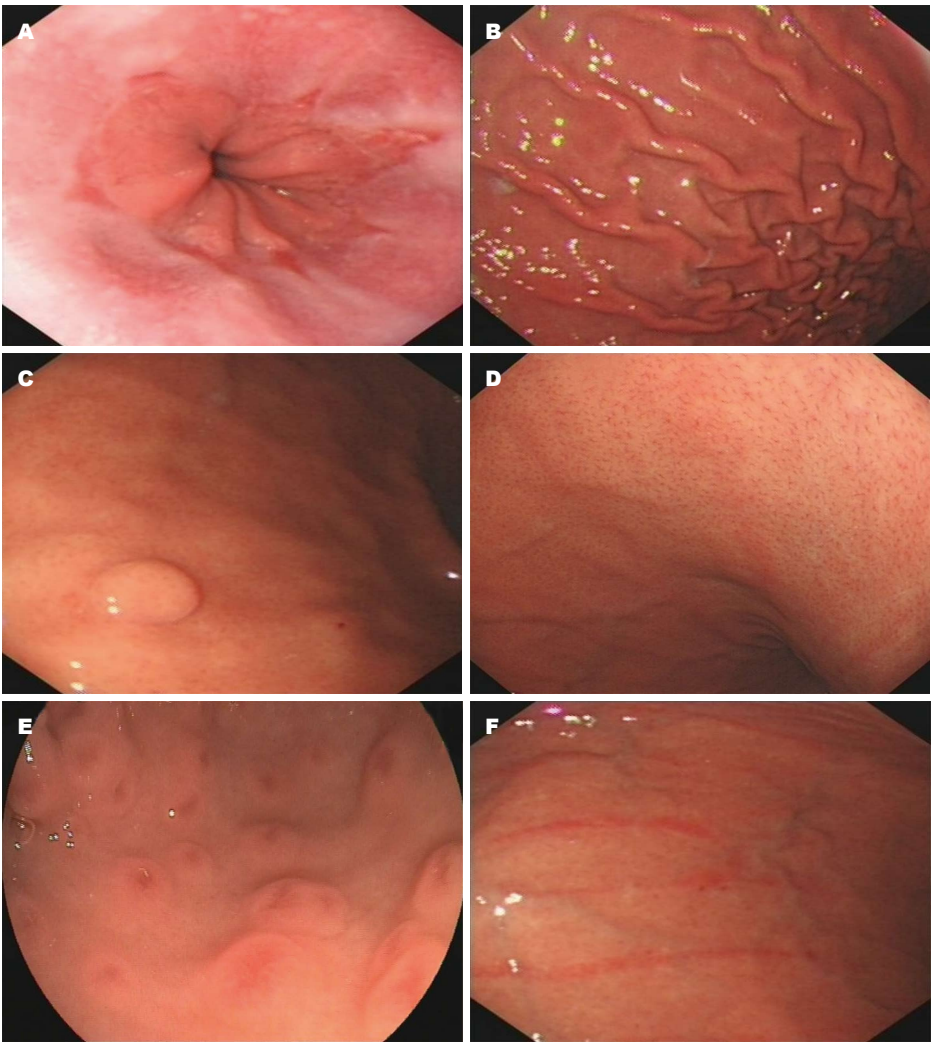


图 2 B组(非幽门螺杆菌感染组)胃镜下黏膜表现. A: 反流性食管炎并无胃黏膜萎缩; B: 胃黏液较少; C: 集合细静脉排列规则; D: 胃底腺息肉; E: 窦部疣状糜烂; F: 胃体条索状发红.

表 1 幽门螺杆菌内镜下直接观察结果与¹³C或¹⁴C尿素呼气试验结果比较n(%)

胃镜表现	n	¹³ C或 ¹⁴ C尿素呼气试验		P值
		符合	不符合	
A1	547	486(88.85)	61(11.15)	0.003
A2	636	612(96.23)	24(3.77)	
B1	489	401(82.01)	88(17.99)	0.000
B2	398	381(95.73)	17(4.27)	
总1(A1+B1)	1036	887(85.62)	149(14.38)	0.000
总2(A2+B2)	1034	993(96.03)	41(3.97)	
总	2070	1880(90.82)	190(9.18)	

A1+B1组与A2+B2组、A1与A2、B1与B2组比较, $P<0.01$. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

显得尤为重要.

随着内镜技术及内镜设备的不断发展, 特别在日本, 内镜下直接诊断技术近些年有了质

的飞跃, 尤其在消化系早癌诊断方面. 胃早癌的表现跟是否存在*H. pylori*感染直接相关, 故内镜下直接判断是否存在*H. pylori*感染对发

表 2 幽门螺杆菌内镜下直接观察结果的准确率、灵敏性及特异性(%)

分组	准确率	灵敏性	特异性
A1+A2、B1+B2	90.8	91.3	90.2
总1(A1+B1)	85.6	86.1	86.8
总2(A2+B2)	96	97.4	94.3

现早癌具有非常重大的意义。目前日本等地区不常规予吹气试验或快速尿素酶试验、病理等检测是否存在 *H. pylori* 感染, 而是选择直接内镜下判断, 只有在内镜下无法判断时, 才会选择快速尿素酶试验或黏膜活检加以诊断。有报道^[12]显示 *H. pylori* 感染者普通胃镜下直接肉眼观察胃黏膜的形态有一定的特点, 典型者常常一眼就能识别, 如“鸡皮疹”样胃黏膜^[13,14], 如图1F, 结节色泽常较淡, 大小较为均一, 密集分布, 呈细颗粒状, 大小多为1-2 mm, 黏膜充血常不明显, 病理上常显示为活动性炎症和淋巴滤泡形成^[15]。其观察结果显示肉眼直接判断 *H. pylori* 感染与¹³C或¹⁴C尿素呼气试验、快速尿素酶试验、病理活检等检测结果具有很好的符合率。本次研究结果也显示满足两项及以上A或B组表现时, 内镜下肉眼直接观察判断 *H. pylori* 感染的准确率较高, 与¹³C或¹⁴C尿素呼气试验结果相比, 总符合率96.03%(993/1034), 对比的差异性不具有统计学意义。另满足1项A或B组表现时, 与¹³C或¹⁴C尿素呼气试验结果相比, 总符合率85.62%(887/1036), 符合率仍较高。另有少部分病例同时存在A、B组表现或无A、B组表现, 共176例(176/2255), 占总入组病例数7.8%, 所占比例较少, 对该类表现的内镜下直接判断无法明确, 故需行¹³C或¹⁴C尿素呼气试验、快速尿素酶试验、病理等检测来判断是否存在 *H. pylori* 感染。

总之, 该研究的临床意义较重大, 包括以下方面: (1)内镜医生肉眼判断 *H. pylori* 感染后, 可提高发现早癌的警惕性, 提高胃早癌的发现率; (2)减少患者行多种检查的痛苦和医药费; (3)减少患者诊断 *H. pylori* 感染的时间, 可以尽快得到相应的治疗; (4)提高医务工作人员的效率, 减轻部分临床工作量。目前该类报道较少, 如何将内镜下肉眼直接观察判断 *H. pylori* 感染形成一个量化指标及如何进一步推广仍需进

行进一步研究。

4 参考文献

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275 [PMID: 6134060]
- 朱春英, 张英福, 马静静, 杨茜, 郭淑芹, 李志红. 幽门螺杆菌感染与2型糖尿病并发症的关系. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 3799-3803
- 赵燕颖, 程海涛, 王志军, 秦国涛, 徐涛, 王阳, 孙远杰. 冠状动脉粥样硬化性心脏病与幽门螺杆菌感染的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 1613-1617
- Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 608-614 [PMID: 23010682 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835918a7]
- 贾明芳, 骆小红, 汪俊兰, 程向群. 2180名武汉市居民幽门螺杆菌感染现状及危险因素分析. *护理学报* 2016; 23: 48-52
- 李华, 张忠夫, 鲁任, 蒋燕, 李瑶. 杭州地区体检人群幽门螺杆菌感染的调查. *中华医院感染学杂志* 2016; 26: 2036-2040
- 王兴艳. 幽门螺杆菌的3种临床实用检测方法的比较分析. *中国中西医结合消化杂志* 2016; 24: 780-782
- 盛剑秋, 金木兰, 金鹏. 消化道早期癌内镜诊断技巧图谱. 人民军医出版社, 2015
- 李斌, 李玉民, 郭继武, 魏育才. 幽门螺杆菌与胃癌相关机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1083-1089
- de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 607-615 [PMID: 22575588 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7]
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740 [PMID: 1458460]
- 樊艳华, 刘积庆, 刘继喜, 刘芳, 沙雪菲, 李小春. 胃镜下根据胃黏膜形态判断幽门螺杆菌感染的临床价值. *中日友好医院学报* 2016; 30: 267-269
- 牛应林, 张澍田, 于中麟, 宗晔. 内镜下胃黏膜颗粒样变与幽门螺杆菌感染及萎缩性胃炎关系的研究. *中华消化内镜杂志* 2006; 23: 205-206
- 赵丹瑜, 陈星, 康艳, 汪嵘, 马瑞军. 慢性胃炎结节状改变根除幽门螺杆菌后5年随访研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2012; 6: 203-204

同行评价

本研究对内镜下胃黏膜形态预测 *H. pylori* 感染状态进行了研究, 为目前内镜诊断学的热点, 选题较好。其结果与尿素呼气试验具有较好的诊断准确性, 值得临床进一步研究及推广应用。对提高胃早癌的发现率, 减少患者行多种检查的痛苦有一定意义。

汪剑波, 等. 胃镜下肉眼观察胃黏膜形态直接判断幽门螺杆菌感染的临床价值

15 Nakashima R, Nagata N, Watanabe K, Kobayakawa M, Sakurai T, Akiyama J, Hoshimoto K, Shimbo T, Uemura N. Histological features of nodular

gastritis and its endoscopic classification. *J Dig Dis* 2011; 12: 436-442 [PMID: 22118692 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00532.x]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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.

特定穴位按摩对中晚期肺癌化疗患者胃肠道功能的改善作用

陶军芝

陶军芝, 义乌市中心医院呼吸二科 浙江省义乌市 322000

陶军芝, 主管护师, 从事呼吸内科护理的研究.

作者贡献分布: 本论文写作由陶军芝独立完成

通讯作者: 陶军芝, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院呼吸二科. 343258950@qq.com
电话: 0579-85209106

收稿日期: 2017-08-16

修回日期: 2017-09-04

接受日期: 2017-09-10

在线出版日期: 2017-10-08

Acupoint massage reduces gastrointestinal side effects associated with chemotherapy in patients with advanced lung cancer

Jun-Zhi Tao

Jun-Zhi Tao, Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Yiwu, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun-Zhi Tao, Nurse-in-Charge, Department of Respiratory Medicine, Central Hospital of Yiwu, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 343258950@qq.com

Received: 2017-08-16

Revised: 2017-09-04

Accepted: 2017-09-10

Published online: 2017-10-08

Abstract

AIM

To observe whether acupoint massage improves gastrointestinal side effects associated

with chemotherapy in patients with advanced lung cancer.

METHODS

Ninety patients with advanced lung cancer who underwent chemotherapy from February 2015 to February 2017 at our hospital were randomly divided into either a control group or an observation group, with 45 cases in each group. Both groups were given routine care, such as psychological nursing, diet nursing, medication nursing, health education, and nursing guidance after discharge. The observation group was additionally given massage intervention at specific acupoints, while the control group was given massage intervention at unspecific points. Two weeks after massage intervention, the rates of adverse gastrointestinal reactions (including oral adverse reactions, nausea and vomiting, and diarrhea) were recorded and compared.

RESULTS

In the observation group, the rate of oral adverse reactions was 71.11%, the rate of nausea and vomiting was 80.0%, and the rate of diarrhea was 84.44%, all of which were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Acupoint massage can reduce gastrointestinal adverse reactions associated with chemotherapy in patients with advanced lung cancer.

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

背景资料

肺癌化疗时会对机体正常细胞产生一定程度的损害, 导致免疫力下降、骨髓抑制等反应. 其中胃肠道反应是化疗时最常见的不良反应.

同行评议者

黄培, 博士, 副主任医师, 第二人民医院中医科; 唐勇, 博士, 研究员, 成都中医药大学针灸与实践生物学四川省重点实验室; 吴巧凤, 博士, 研究员, 成都中医药大学针灸推拿学院; 元海成, 博士, 副主任医师, 南开医院微创外科

■ 研发前沿

通过特定穴位按摩能降低中晚期肺癌化疗患者口腔、恶心呕吐及腹泻等胃肠道反应, 丰富肺癌化疗患者胃肠道护理方法和内容。

Key Words: Acupoint massage; Advanced lung cancer; Chemotherapy; Gastrointestinal side effects

Tao JZ. Acupoint massage reduces gastrointestinal side effects associated with chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2575-2578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2575.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2575>

摘要

目的

观察特定穴位按摩对中晚期肺癌化疗患者胃肠道功能的改善作用。

方法

选取2015-02/2017-02在义乌市中心医院呼吸科住院的90例中晚期肺癌化疗患者, 按照就诊顺序编号, 采用随机数字表随机分为对照组和观察组各45例, 2组均遵照医嘱执行药物化疗, 对照组给予常规护理, 如心理护理、饮食护理、用药护理、健康宣教和出院后指导等护理, 同时给予安慰剂类型穴位按摩。观察组在对照组基础上给予特定穴位按摩干预, 取内关、足三里、中脘、合谷穴、天枢、内庭穴。均干预2 wk, 观察2组胃肠道不良反应(包括口腔、恶心呕吐及腹泻情况)。

结果

观察组口腔不良反应0度发生率为71.11%, 观察组恶心呕吐0度发生率为80.0%, 观察组腹泻0度发生率为84.44%, 均明显高于对照组($P<0.05$)。

结论

特定穴位按摩能降低中晚期肺癌化疗患者口腔、恶心呕吐及腹泻等胃肠道反应, 值得推广。

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

关键词: 穴位按摩; 中晚期肺癌; 化疗; 胃肠道功能

核心提要: 本研究通过特定穴位按摩能降低中晚期肺癌化疗患者口腔、恶心呕吐及腹泻等胃肠道反应, 值得推广。

■ 相关报道

刘桂霞等对化疗期肺癌患者应对方式与胃肠道反应的相关性进行研究, 可值得学习应用。

陶军芝. 特定穴位按摩对中晚期肺癌化疗患者胃肠道功能的改善作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(28): 2575-2578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2575.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2575>

0 引言

肺癌是呼吸系统常见恶性肿瘤疾病, 发病率和死亡率居于首位^[1], 目前治疗治疗主要以化疗为主。但化疗的同时, 机体正常细胞会受到一定程度的损害, 导致免疫力下降、骨髓抑制等反应^[2]。其中胃肠道反应是化疗时最常见的不良反应, 再加上中晚期患者身体的虚弱和消化功能的减退等因素, 不但影响化疗的顺利进行, 而且影响患者的食欲^[3,4]。因此如何降低中晚期肺癌患者化疗后胃肠道不良反应是临床医护人员, 乃至家属所关心的重要问题。我们对中晚期肺癌化疗患者特定穴位实施穴位按摩, 疗效满意, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-02/2017-02在义乌市中心医院呼吸科住院的中晚期肺癌化疗患者90例, 根据化疗时间顺序编号, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各45例。对照组男25例, 女20例, 年龄46-79岁, 平均年龄63.7岁±11.2岁; 病程2.5-6.0年, 平均病程4.2年±1.4年; 病理类型: 腺癌25例, 鳞癌15例, 其他5例。观察组男27例, 女18例; 年龄47-80岁, 平均年龄65.2岁±11.8岁; 病程2.6-6.8年, 平均病程4.4年±1.3年; 病理类型: 腺癌26例, 鳞癌16例, 其他3例。2组性别、年龄及病理类型等资料比较, 差异无显著性($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 诊断、纳入与排除标准: 诊断均符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[5]中“肺癌”标准, 临床分期参照《肺癌TNM分期标准》^[6]中“中晚期”标准。纳入标准: (1)均符合上述诊断标准者; (2)均为化疗患者; (3)年龄46-80岁; (4)均签署知情同意书者。排除标准: (1)不行化疗或早期肺癌者; (2)严重的心、肝、肾功能不全及合并其他肿瘤者; (3)其他疾病引起的胃肠道反应者; (4)精神病或神经系统疾病者; (5)依从性差, 或参与其他方案治疗者。

1.2.2 护理: 2组患者均遵照医嘱执行药物化疗。对照组给予化疗后常规护理, 如安抚患者心理护理、增加食欲的饮食护理、正确规律的用药护理、肿瘤疾病相关知识的健康宣教和出院后指导等护理。同时给予安慰剂类型穴位按摩, 穴位均为非特定穴, 如外关、膝眼、梁门、丰隆等。每穴按摩2 min, 常规手法按摩。观察组在对

表 1 2组患者发生口腔不良反应、恶心呕吐、腹泻情况的比较 [$n = 45, n(\%)$]

分组	0度	I度	II度	III度	IV度
口腔不良反应					
对照组	22(48.89)	8(17.78)	6(13.33)	7(15.56)	2(4.44)
观察组	32(71.11) ^a	6(13.33)	4(8.89)	3(6.67)	0
恶心呕吐					
对照组	24(53.33)	9(20.0)	7(15.56)	5(11.11)	0
观察组	36(80.0) ^a	6(13.33)	2(4.45)	1(2.22)	0
腹泻					
对照组	25(55.56)	10(22.22)	6(13.33)	4(8.89)	0
观察组	38(84.44) ^a	4(8.89)	3(6.67)	0	0

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

照组基础上给予特定穴位按摩护理, 具体如下: (1)专业培训: 先对参与课题的小组成员进行穴位定位培训, 由专业人员通过穴位示意图进行培训和按摩手法培训; (2)穴位按摩: 小组成员对患者进行特定穴位按摩, 2次/d, 早晚1次. 取内关、足三里、中脘、合谷穴、天枢、内庭、涌泉, 每穴按摩2 min. 按摩时用拇指指腹按压各穴位, 按压力量由轻到重, 以患者局部出现酸、胀、麻、痛为度, 按摩频率200次/min. 2组均干预2 wk.

1.2.3 观察指标: 观察2组胃肠道反应. 根据世界卫生组织抗肿瘤药物不良反应分度标准^[7], 胃肠道不良反应包括口腔、恶心呕吐、腹泻, 分为0-IV度. 口腔不良反应0度: 无; I度: 疼痛、红斑; II度: 红斑、溃疡, 可进一般饮食; III度: 溃疡只进流食; IV度: 不能进食. 恶心呕吐0度: 无; I度: 恶心; II度: 短暂呕吐; III度: 呕吐需治疗; IV度: 难以控制的呕吐. 腹泻0度: 无; I度: 短暂(<2 d); II度: 能耐受(>2 d); III度: 不能耐受需治疗; IV度血性腹泻.

统计学处理 采用SPSS22.0软件. 等级资料以(%)表示, 采用秩和检验. $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

观察组口腔不良反应0度发生率为71.11%, 观察组恶心呕吐0度发生率为80.0%, 观察组腹泻0度发生率为84.44%, 均明显高于对照组($P < 0.05$, 表1).

3 讨论

化疗是治疗中晚期肺癌的主要方法, 可杀灭肿瘤细胞, 延长患者生存期和提高生活质量. 但是

在改善这些症状的同时, 也出现了诸多恶心、呕吐等胃肠道不良反应. 有研究^[9]表明, 肿瘤疾病在化疗时不给予止呕药物时, 恶心发生率70%-80%, 呕吐发生率为90%-100%. 主要是化疗药物能破坏胃肠黏膜, 增加5-羟色胺和多巴胺的释放^[10], 反应严重者会导致厌食、营养不良等. 在一定程度上影响了患者的心理情绪, 加重患者焦虑、烦躁、担心、忧虑等负面情绪, 进而影响患者的食欲^[11], 可能会导致部分患者放弃进行化疗, 最终耽误疾病. 因此在化疗的同时对患者采取合理的干预措施尤为必要.

中医经络学认为, 对特定穴位进行按摩可通过神经、经络的传导对机体产生良性刺激, 增加胃肠道蠕动功能和各种消化液的分泌. 该方法简便、经济、疗效好, 且容易掌握. 本研究对45例中晚期肺癌化疗患者采用特定穴位按摩干预, 结果表明, 观察组口腔不良反应0度发生率为71.11%, 恶心呕吐0度发生率为80.0%, 腹泻0度发生率为84.44%, 均高于对照组($P < 0.05$). 这与研究^[12,13]报道一致. 特定穴位中内关穴属于手厥阴心包经腧穴, 有宁心安神、理气止痛之效, 主治胃痛、呕吐、呃逆等; 足三里属足阳明胃经穴, 主治胃肠病证, 能燥化脾湿, 生发胃气; 中脘属任脉穴, 胃之募穴, 主治胃痛、呕吐、呃逆等症, 有和胃健脾之效; 合谷属手阳明大肠经穴, 有调理肠胃, 宽中理气之效; 涌泉穴是足少阴肾经的常用腧穴之一, 能调节肾气; 天枢属于足阳明胃经, 是手阳明大肠经募穴, 为腹泻要穴, 升降清浊之枢纽, 可治疗胃肠道疾病; 内庭是足阳明胃经穴, 具有泻火、理气止痛之效, 为口腔溃疡要穴; 诸穴共用可改善胃肠道反应. 另外根据血液循环

创新点

本文基于大量文献的相关报道, 通过特定穴位按摩能降低中晚期肺癌化疗患者口腔、恶心呕吐及腹泻等胃肠道反应, 对临床护理干预深入研究有一定使用价值.

同行评价

本文通过特定穴位按摩与安慰组按摩观察对中老年肺癌化疗患者胃肠道功能的改善作用, 对于临床工作具有一定借鉴意义。文章思路清楚, 结构合理。

理论, 足部有65个器官的反射区域, 踝关节以下有60多个穴位, 足部涌泉穴位按摩可刺激足部丰富的神经末梢产生, 促进血液循环和新陈代谢, 调节并促进胃肠道运动。当然穴位按摩也能提高患者舒适生活质量, 使患者身心放松, 缓解焦虑、烦躁等负面心理, 增进食欲^[14,15]。

总之, 特定穴位按摩能降低中老年肺癌化疗患者口腔、恶心呕吐及腹泻等胃肠道反应, 值得推广。

参考文献

- Schaefer ES, Baik C. Proactive management strategies for potential gastrointestinal adverse reactions with ceritinib in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2016; 8: 33-38 [PMID: 27069372 DOI: 10.2147/CMAR.S96471]
- Won B, Mambetsariev I, Salgia R. Post-crizotinib management of effective ceritinib therapy in a patient with ALK-positive non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2016; 16: 568 [PMID: 27480287 DOI: 10.1186/s12885-016-2636-z]
- 刘桂霞, 章新琼. 化疗期肺癌患者应对方式与胃肠道反应的相关性. *广东医学* 2016; 37: 735-738
- 张丽波, 姜丽杰, 罗军红, 张红梅. 晚期肺癌患者化疗期的中西医结合护理对策. *中国医药指南* 2016; 14: 231-232
- 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 773-781
- 丁粉干, 刘标, 张彩华, 张新华, 徐艳, 余波, 章如松, 何燕, 马恒辉, 陆珍凤, 周晓军. 不同肺腺癌分级评分系统在 I 期肺腺癌预后评估中的意义. *中华病理*

- 学杂志 2012; 41: 145-150
- 单文杰, 郑薇薇, 刘妍妍, 周春鹤. 早期止吐护理对肺癌首次化疗患者胃肠道及睡眠的影响. *中国肿瘤临床与康复* 2016; 23: 1364-1367
- 李静, 陆瑾, 孙建华, 阮志忠, 徐大可, 耿昊, 周雪. "调神健脾" 配穴针刺改善腹泻型肠易激综合征症状和睡眠质量: 随机对照试验. *中国针灸* 2017; 37: 9-13
- Miao J, Zhang W, Hu X, Chen S, Hu B, Li H. Clinical evaluation of postoperative chemotherapy based on genetic testing in patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2016; 7: 44-49 [PMID: 26816538 DOI: 10.1111/1759-7714.12272]
- Wang T, Zhang SF, Qiu MQ, Li QL. Efficacy and safety of S-1 (tegafur, gimeracil, and oteracil potassium) concurrent with 3-dimensional conformal radiotherapy for newly diagnosed squamous cell carcinoma of the lung in elderly patients. *Cancer Radiother* 2016; 20: 181-186 [PMID: 27068497 DOI: 10.1016/j.canrad.2015.12.004]
- 卢才菊, 宋琦, 王永, 刘鲜花, 李春莉, 黄思. 肺癌患者化疗间歇期症状及延续护理认知需求的研究. *中国实用护理杂志* 2016; 32: 1256-1260
- 王丽军, 王朝娟, 宋润珞, 董番, 杨翠红. 个性化护理对放疗化疗肺癌患者生活质量的影响. *实用医学杂志* 2013; 29: 135-137
- 谢安慰, 钮美娥, 陶玉英, 徐月叶, 胡绍燕, 林晓霞. 穴位疗法缓解急性白血化疗患儿胃肠道反应的效果观察. *护士进修杂志* 2016; 31: 488-491
- 杨杰, 张燕艳, 付萌. 中西医结合护理对晚期肺癌患者希望水平及生活质量的影响. *中西医结合护理杂志* 2016; 2: 14-16
- Lou VW, Chen EJ, Jian H, Zhou Z, Zhu J, Li G, He Y. Respiratory Symptoms, Sleep, and Quality of Life in Patients With Advanced Lung Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2017; 53: 250-256.e1 [PMID: 27832984 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.09.006]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



罗店地区医务人员腺瘤性息肉筛查结果及相关危险因素知晓率评估

罗 酩, 吴永梅, 李文娟, 沈伟忠

罗酩, 吴永梅, 李文娟, 沈伟忠, 上海市宝山区罗店医院
消化内科 上海市 201908

罗酩, 主治医师, 主要从事消化内科方向的研究.

基金项目: 罗店医院科研基金资助项目, No. 16-A-1.

作者贡献分布: 课题设计、数据分析及论文写作由罗酩与吴永梅完成; 课题研究过程由罗酩、吴永梅、李文娟及沈伟忠合作完成.

通讯作者: 吴永梅, 主任医师, 201908, 上海市宝山区罗溪路121号, 上海市宝山区罗店医院消化内科.
yongmeiwu@126.com
电话: 021-56861995

收稿日期: 2017-07-19
修回日期: 2017-08-25
接受日期: 2017-09-07
在线出版日期: 2017-10-08

Adenomatous polyps in medical personnel in Luodian area: Prevalence, risk factors, and awareness

Ming Luo, Yong-Mei Wu, Wen-Juan Li, Wei-Zhong Shen

Ming Luo, Yong-Mei Wu, Wen-Juan Li, Wei-Zhong Shen, Department of Internal Medicine, Luodian Hospital of Baoshan District, Shanghai 201908, China

Supported by: Luodian Hospital Research Project, No. 16-A-1.

Correspondence to: Yong-Mei Wu, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Luodian Hospital of Baoshan District, 121 Luoxi Road, Baoshan District, Shanghai 201908, China. yongmeiwu@126.com

Received: 2017-07-19
Revised: 2017-08-25
Accepted: 2017-09-07

Published online: 2017-10-08

Abstract

To investigate the prevalence of adenomatous polyps in medical personnel in Luodian area, and to analyze the related risk factors and the awareness of these risk factors.

METHODS

A population of medical personnel in Luodian area was included in this study to investigate the prevalence of adenomatous polyps. The information such as sex, age, duration of disease, working years, frequency of night shift, and nature of work was analyzed to identify the related risk factors for adenomatous polyps. The awareness of risk factors for adenomatous polyps among medical personnel was also analyzed.

RESULTS

The rates of gastric polyps and adenomatous polyps in the medical personnel group were significantly higher than those in the general population (11.0% vs 2.0%, 15.0% vs 3.0%, $P < 0.05$). Middle age, male gender, and frequency of night shift less than 5 d were identified as risk factors for adenomatous polyps. The rates of awareness of risk factors for gastric polyps and adenomatous polyps among medical personnel were significantly higher than those in the general population (90.0% vs 65.0%, 91.0% vs 15.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Middle age, male gender, and frequency of

背景资料

消化道息肉是常见的消化道黏膜相关疾病, 发生率较高, 接近50%, 根据病理类型一般分为炎性、腺瘤性以及增生性3种, 其中腺瘤性息肉为胃肠息肉中最常见的类型, 因存在一定恶变倾向, 故需引起临床重视.

同行评议者

孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科; 夏时海, 教授, 主任医师, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心); 郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

■ 研究前沿

为更好的提高对腺瘤性息肉认识, 尤其是医务人员对本病的主观认识, 本研究总结罗店地区医务人员腺瘤性息肉筛查的结果, 同时分析其相关危险因素及对危险因素的知晓情况。

night shift less than 5 d are risk factors for adenomatous polyps in medical personnel.

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

Key Words: Medical personnel; Adenomatous polyps; Screening; Risk factors

Luo M, Wu YM, Li WJ, Shen WZ. Adenomatous polyps in medical personnel in Luodian area: Prevalence, risk factors, and awareness. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2579-2582 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2579.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2579>

摘要

目的

针对罗店地区医务人员腺瘤性息肉进行筛查, 并分析其相关危险因素与对危险因素的知晓情况。

方法

对入组者一般资料, 如性别、年龄、病程、工作年限、晚夜班频率、工作性质、工作单位级别等进行统计, 分析其相关危险因素与对危险因素的知晓情况。

结果

三罗地区医务人员组发生腺瘤性息肉的比例均显著高于普通人群组(11.0% vs 2.0%, 15.0% vs 3.0%, $P<0.05$), 中年、男性、晚夜班频率低于5 d、一线员工、临床科室员工均为发生腺瘤性息肉的独立危险因素, 医务人员组对发生胃息肉及腺瘤性息肉的相关危险因素知晓率均显著高于普通人群组(90.0% vs 65.0%, 91.0% vs 15.0%, $P<0.05$)。

结论

罗店地区医务人员胃腺瘤性息肉好发于中年、男性、晚夜班频率低于5 d、一线员工、临床科室员工。

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

关键词: 医务人员; 腺瘤性息肉; 筛查; 危险因素

核心提要: 目前国内尚未见针对医务人员胃肠道腺瘤性息肉相关危险因素的研究及相关报道, 为弥补以上不足, 本研究主要针对罗店地区医务人员腺瘤性息肉进行筛查, 并分析其相关危险因素及对危险因素的知晓情况。

罗韶, 吴永梅, 李文娟, 沈伟忠. 罗店地区医务人员腺瘤性息肉筛查结果及相关危险因素知晓率评估. *世界华人消化杂志* 2017; 25(28): 2579-2582 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2579.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i28.2579>

0 引言

消化道息肉是常见的消化道黏膜相关疾病, 发生率较高, 接近60%, 根据病理类型一般分为炎性、腺瘤性以及增生性3种^[1]. 其中腺瘤性息肉为胃肠息肉中最为常见的类型, 因存在一定恶变倾向, 故需引起临床重视^[2]. 以往调查^[3]发现, 几乎所有医务人员均处于亚健康状态, 其中超过60%者患有慢性疾病, 加之其长期处于超负荷工作状态, 此群体健康状况不容乐观. 目前国内尚未见针对医务人员胃肠道腺瘤性息肉相关危险因素的研究及相关报道, 为弥补以上不足, 本研究主要针对罗店地区医务人员腺瘤性息肉进行筛查, 并分析其相关危险因素及对危险因素的知晓情况, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-03/2017-05同济大学医学院及上海市宝山区罗店地区医院内工作的医务人员100名为对象, 入组前均获得相关医院伦理委员会批准, 且签署入组同意书, 均为需要轮值晚夜班的临床一线员工, 其中医生24名, 护士76名, 男18名, 女72名, 年龄20-55岁, 平均32.5岁±2.1岁, 临床科室员工76名, 医技科室员工24名; 同时选取同期辖区范围内普通人群100例为对照研究对象, 男29名, 女71名, 年龄20-55岁, 平均32.4岁±2.1岁, 2组性别及年龄等差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 首先对入组者一般资料, 如性别、年龄、病程、工作年限、晚夜班频率、工作性质、工作单位级别等进行统计, 分析其相关危险因素及对危险因素的知晓情况. 本组调查研究均由通过系统培训的临床医师进行一对一方式实施问卷调查, 发放问卷100份, 全部收回, 问卷有效回收率100%. 所有入组者均行影像学检查结合血液生化检查初筛, 对可疑入组者行胃镜检查并留取活组织送病理检查确诊. 使用自制胃腺瘤性息肉相关问卷进行调查, 采取闭卷问答形式进行分数统计, 总分100分, 得分在80分以上者评定为对发生腺瘤性息肉相关危险因素知晓情况合格, 并纳入研究统计组设

■ 相关报道

以往调查发现, 几乎所有医务人员均处于亚健康状态, 其中超过60%者患有慢性疾病, 加之其长期处于超负荷工作状态, 此群体健康状况不容乐观。

表 1 医务人员患胃息肉及腺瘤性息肉比例分析及相关危险因素知晓率比较 $n(\%)$

分组	患者比例		知晓率	
	胃息肉	结直肠息肉	胃息肉	结直肠息肉
医务人员组	11(11.0)	15(15.0)	90(90.0)	91(91.0)
普通人群组	2(2.0)	3(3.0)	65(65.0)	15(15.0)
χ^2 值	5.265	7.387	17.921	115.937
P 值	0.022	0.007	0.000	0.000

表 2 医务人员发生腺瘤性息肉相关危险因素多因素Logistic回归分析

医务人员	B值	S值	W值	P 值
男性	1.856	0.336	13.362	0.000
年龄为中年	1.521	0.193	11.268	0.001
晚夜班频率低于5 d	1.773	0.296	16.669	0.000
一线员工	1.089	0.196	13.552	0.000
临床科室员工	1.115	0.103	12.569	0.000

■ 创新盘点

目前国内尚未见针对医务人员胃肠道腺瘤性息肉相关危险因素的研究及相关报道,为弥补以上不足,本研究主要针对罗店地区医务人员腺瘤性息肉进行筛查,并分析其相关危险因素及对危险因素的知晓情况。

定为知晓合格。

统计学处理 应用SPSS13.0进行,计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,2组间均数的比较使用 t 检验,组间率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 医务人员患胃息肉及腺瘤性息肉比例 医务人员组发生胃息肉及腺瘤性息肉的比例均显著高于普通人群组(11.0% vs 2.0%, 15.0% vs 3.0%),差异具有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.2 医务人员发生腺瘤性息肉相关危险因素多因素Logistic回归分析 以医务人员发生腺瘤性息肉相为因变量,赋值并通过Logistic多元回归分析发现,中年、男性、晚夜班频率低于5 d、一线员工、临床科室员工均为发生腺瘤性息肉的独立危险因素(表2)。

2.3 医务人员发生腺瘤性息肉相关危险因素知晓率比较 医务人员组对发生胃息肉及腺瘤性息肉的相关危险因素知晓率分别为90.0%和91.0%,均显著高于普通人群组(65.0%和15.0%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 17.921$ 、115.937, $P < 0.05$,表1)。

3 讨论

消化道息肉尤其是胃腺瘤性息肉属于目前临床上较为常见的息肉相关性疾病^[4],其可单发亦可多发,肉眼可见有蒂或无蒂^[5],数量多者可

达数百甚至数千,而布满整个胃肠道黏膜,此类患者易发生恶变^[6]。医务人员其为慢性病、职业病的高发人群,其工作压力大、持续时间长、精神紧张、作息时间不规律等^[7],而且部分医务人员缺少运动锻炼,故而成为各种疾病的多发人群^[8]。为更好的提高对本病认识,尤其是医务人员对本病的主观认识,本研究总结罗店地区地区医务人员腺瘤性息肉进行筛查的结果,同时分析其相关危险因素及对危险因素的知晓情况。

本研究针对医务人员患胃息肉及腺瘤性息肉比例分析发现,医务人员组发生胃息肉及腺瘤性息肉的比例均显著高于普通人群组。同时以医务人员发生腺瘤性息肉相为因变量,赋值并通过Logistic多元回归分析发现,中年、男性、晚夜班频率低于5 d、一线员工、临床科室员工均为发生腺瘤性息肉的独立危险因素。并且针对医务人员发生腺瘤性息肉相关危险因素知晓率比较得出结果提示,医务人员组对发生胃息肉及腺瘤性息肉的相关危险因素知晓率均显著高于普通人群组。结果证实医务人员属于腺瘤性息肉高发人群,此疾病尤其好发于中年、男性、晚夜班频率低于5 d、一线员工、临床科室员工,其发生腺瘤性息肉几率较高^[9],且医务人员对该疾病的知晓率显著高于普通人群。中年、男性一般为医院专业骨干,其工作压力大,持续工作时长^[10],进食时间不规律,一般与晚餐进餐量大,引起夜间迷走

同行评价

本文从医务人员认知角度对腺瘤样息肉进行了相关研究, 也对腺瘤样息肉的危险因素做了相关探讨, 具有一定创新性。

神经兴奋, 导致胃酸分泌量显著增加^[11], 导致胃肠道长时间处于高负荷状态, 而且夜间下班后处于休息状态, 能量消耗少^[12]。同时医务人员工作压力大、负荷高且作息时间紊乱等, 尤其是晚夜班频率低于5 d、一线员工、临床科室员工等, 发生率更高^[13-15]。

总之, 罗店地区医务人员胃腺瘤性息肉好发于中年、男性、晚夜班频率低于5 d、一线员工、临床科室员工。

参考文献

- 1 桂筱玲, 潘小平, 黄素芳, 张亚棋. 某军队医院医务人员职业暴露及其危险因素. 解放军预防医学杂志 2016; 34: 126
- 2 Lami G, Galli A, Macri G, Dabizzi E, Biagini MR, Tarocchi M, Messerini L, Valanzano R, Milani S, Polvani S. Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis patients: Conventional endoscopy vs virtual chromoendoscopy (fujinon intelligent color enhancement) in dysplasia evaluation. *World J Clin Oncol* 2017; 8: 168-177 [PMID: 28439498 DOI: 10.5306/wjco.v8.i2.168]
- 3 DE Marchis ML, Tonelli F, Quaresmini D, Lovero D, Della-Morte D, Silvestris F, Guadagni F, Palmirotta R. Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. *Anticancer Res* 2017; 37: 3357-3366 [PMID: 28668823]
- 4 Deng L, Chang D, Foshaug RR, Eisner R, Tso VK, Wishart DS, Fedorak RN. Development and Validation of a High-Throughput Mass Spectrometry Based Urine Metabolomic Test for the Detection of Colonic Adenomatous Polyps. *Metabolites* 2017; 7: pii E32 [PMID: 28640228 DOI: 10.3390/metabo7030032]
- 5 邓家琦, 付文广, 雷正明. 胆囊息肉相关危险因素的研究进展. 现代医药卫生 2016; 32: 723-725

- 6 Rigter LS, Kallenberg FG, Bastiaansen B, van Os TA, van Leeuwen FE, van Leerdam ME, Dekker E. A case series of intestinal adenomatous polyposis of unidentified etiology; a late effect of irradiation? *BMC Cancer* 2016; 16: 862 [PMID: 27821077 DOI: 10.1186/s12885-016-2880-2]
- 7 樊人瑜, 许建明. 家族性腺瘤性息肉病癌变危险因素分析. 安徽医学 2016; 37: 276-279
- 8 Miyamoto Y, Muguruma N, Kimura T, Okamoto K, Sogabe M, Miyamoto H, Kohno S, Nakasono M, Hayashi H, Bando Y, Takayama T. Protein-losing enteropathy in a patient with familial adenomatous polyposis and advanced colon cancer. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 134-139 [PMID: 27170298 DOI: 10.1007/s12328-016-0650-y]
- 9 钱亚君, 胡正明, 李亦莹, 李珍, 王金锐. 术前超声诊断的胆囊息肉样病变中肿瘤性息肉的危险因素分析. 中国超声医学杂志 2015; 31: 615-618
- 10 徐伟, 许海尘, 薛绮萍, 孙为豪. 老年人结直肠腺瘤性息肉178例临床特点分析. 胃肠病学 2015; 20: 106-108
- 11 陶雪娥, 覃立行. 结直肠腺瘤性息肉内镜下切除后复发的危险因素分析. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 233-234
- 12 陈长喜, 朱忠伟, 杜娟, 徐益敏, 王汇, 缪敏, 毛玉山, 郭传勇. 中老年人群高尿酸血症与结直肠腺瘤性息肉关系的研究. 中华全科医学 2015; 13: 1921-1923
- 13 朱瑞农. 胃肠息肉切除术后发生并发症的危险因素分析. 中国现代医生 2016; 54: 15-18
- 14 Daure E, Jania R, Jennings S, d'Anjou MA, Penninck D. Ultrasonographic and clinicopathological features of pyloroduodenal adenomatous polyps in cats. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 141-145 [PMID: 26614062 DOI: 10.1177/1098612X15619206]
- 15 Takeuchi C, Yamamichi N, Shimamoto T, Takahashi Y, Mitsushima T, Koike K. Gastric polyps diagnosed by double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography mostly arise from the Helicobacter pylori-negative stomach with low risk of gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2017; 20: 314-321 [PMID: 26972573 DOI: 10.1007/s10120-016-0607-3]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

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

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 T_2 , V_{max} 不能写成 V_{max} , μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L $\pm$ 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g $\pm$ 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg $\pm$ 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm $\pm$ 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 $\rightarrow$ 23.5 $\rightarrow$ 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。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、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。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: wjcd@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年国内国际会议预告

- | | |
|---|---|
| 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/ | 2017-06-02/06
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/ |
| 2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://www.eccocongress.org/ | 2017-06-07/10
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/ |
| 2017-02-15/19
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/#/ | 2017-06-10/14
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/ |
| 2017-03-03/06
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/ | 2017-06-14/17
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/ |
| 2017-03-22/25
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/ | 2017-06-28/07-01
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/ |
| 2017-04-01/05
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/ | 2017-09-02/05
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/ |
| 2017-04-19/23
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/ | 2017-09-09/12
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/ |
| 2017-05-05/09
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/ | 2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: http://www.apdwcongress.org/ |
| 2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/ | 2017-10-13/18
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/ |
| 2017-05-10/13
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/ | 2017-10-20/24
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/ |
| 2017-05-19/21
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/ | 2017-10-28/11-01
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/ |

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

刘成海 教授
上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所

蔡建春 主任医师
厦门大学附属中山医院胃肠外科

刘国彦 教授
厦门大学附属中山医院胃肠外科

褚海波 主任医师
解放军第89医院普外中心

刘厚宝 主任医师
复旦大学附属中山医院普外科

崔立红 教授
海军总医院消化内科

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

崔清波 副教授
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院消化科

邓安梅 教授
长海医院临床检验诊断学

卢宁 主任医师
新疆军区总医院肿瘤科

范辉 副教授
江苏省南通市第二人民医院消化科

鲁玉辉 教授
福建中医药大学中医学院

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

孟庆成 副教授
航天中心医院普通外科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院消化专业

乔晓斐 副主任护师
安徽省立医院护理

高薇 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院护理

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

华东 主任医师
江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)肿瘤内科

石振东 副主任医师
沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院药剂科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

黎观 教授
江西农业大学动物科技学院

孙文兵 主任医师
首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科(肝胆)

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院护理部

谭周进 教授
湖南中医药大学医学院

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

王刚 教授
哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

志谢

王红 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院护理专业

王坚 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

王庆华 副教授
滨州医学院护理学人文教研室

王蔚虹 教授
北京大学第一医院消化内科

王晓鹏 副主任医师
甘肃省人民医院普外科普通外科

王艳红 主治医师
河北医科大学附属邢台人民医院内镜室消化内科

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院分子肿瘤学

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院护理学

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室药理

许翠萍 主任医师
山西医科大学第一医院消化内科

许钟 副主任医师
贵州省人民医院消化内科消化内科

颜兵 主治医师
解放军总医院海南分院中西医结合临床

杨柏霖 主任医师
南京中医药大学附属医院肛肠科

张海蓉 教授
昆明医科大学第一附属医院消化内科

张咏梅 教授
遵义医学院附属医院护理部

赵春华 副主任医师
湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科

郑雪梅 副主任护师
西安交通大学第一附属医院护理

周谊霞 教授
贵州医科大学护理学

朱海宏 副主任医师
青海省人民医院普外科普外科

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院消化病学



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

