

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 10 月 18 日 第 25 卷 第 29 期 (Volume 25 Number 29)



29 / 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
陈明镨教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授

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

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

罗素霞主任医师
马超副教授
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
王飏副教授
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
张秋璿主任医师
张涛副主任医师

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

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凇教授
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
杜满副教授

范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
姜卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
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
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授

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

孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
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
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学
陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
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
祝晨藺教授

消化肿瘤学
曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符壮英教授
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
江海清教授
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
张静殊研究员
张偶主任医师
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
杨薇副教授

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

消化中西医结合学
陈泽雄主任医师

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

消化基础研究
蔡文品副主任技师
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
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
袂茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赅宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

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



述评

2583 重症患者胃肠动力紊乱: 发病机制、临床评估及治疗

傅小云

2591 肝郁脾虚型功能性消化不良代谢组学研究

新昕, 林卉, 任路

2597 结直肠良恶性梗阻诊治策略

张宗明, 邓海, 张翀, 于宏伟, 刘卓, 刘立民, 万柏江, 朱明文

2605 内镜下醋酸染色结合NBI在消化道早癌及癌前病变诊断中的应用

王蓉

2615 Dickkopf-1在消化系肿瘤中的研究现状与进展

马超, 芦永福

基础研究

2621 5-烷基间苯二酚诱导人结直肠癌细胞凋亡的机制探讨

杨春, 李恒, 李海, 王宇峰, 孟玲, 杨银学

文献综述

2631 肝性脊髓病的诊治进展

李丽, 勾春燕, 李晶莹, 李秀惠

2637 肥大细胞活化参与肠易激综合征发病的研究进展

马祥雪, 王风云, 唐旭东

跟踪会议

2645 第十四届北京国际消化疾病论坛精彩亮点

闫晋利

临床实践

2650 酒精性脂肪肝合并T2DM患者血浆FGF21水平与胰岛素抵抗的关系研究

徐海波, 陈巧恩, 陈成家

2654 集束化延续性护理干预在直肠癌术后永久性造口患者中的应用

高杰, 吴小妍

病例报告

2660 食管胃连接部混合性腺神经内分泌癌1例并文献复习

袁晓艳, 黄颖秋

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

- 2590 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2596 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2604 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2614 《世界华人消化杂志》修回稿须知
2630 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2644 《世界华人消化杂志》栏目设置
2649 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
2659 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》主编, 张宗明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100073, 北京市丰台区太平桥西里甲1号, 首都医科大学北京电力医院普外科. 主要从事肝胆、胃肠外科的临床与基础研究. 现任国际肝胆胰外科协会、中华医学会外科学分会胆道外科学组、北京医学会外科学分会等18个学术组织的委员, 《中华消化外科杂志》等12种学术期刊编委. 正在主持北京市科技重大专项生物医药与生命科学创新培育研究等项目. 在《美国科学院院报(PNAS)》等国内外学术期刊发表论文150余篇, 其中SCI收录论文24篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-10-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<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 29 October 18, 2017

EDITORIAL

- 2583 Gastrointestinal motility dysfunction in critically ill patients: Pathogenesis, clinical assessment, and treatment

Fu XY

- 2591 Metabonomics research of functional dysplasia of hepatic stagnation and spleen deficiency type

Xin X, Lin H, Ren L

- 2597 Strategies for diagnosis and treatment of benign and malignant colorectal obstruction

Zhang ZM, Deng H, Zhang C, Yu HW, Liu Z, Liu LM, Wan BJ, Zhu MW

- 2605 Applications of acetic acid spray combined with narrow band imaging in diagnosis of early gastrointestinal cancers and precancerous lesions

Wang R

- 2615 Role of Dickkopf-1 in gastrointestinal tumors

Ma C, Lu YF

BASIC RESEARCH

- 2621 Mechanism study of 5-alkylresorcinols-induced colon cancer cell apoptosis *in vitro*

Yang C, Li H, Li H, Wang YF, Meng L, Yang YX

REVIEW

- 2631 State of the art of management of hepatic myelopathy

Li L, Gou CY, Li JY, Li XH

- 2637 Role of mast cell activation and degranulation in irritable bowel syndrome

Ma XX, Wang FY, Tang XD

MEETING TRACKING

2645 Highlights of the 14th Beijing International Digestive Disease Forum

Yan JL

CLINICAL PRACTICE

2650 Relationship between plasma FGF21 level and insulin resistance in patients with alcoholic fatty liver and type 2 diabetes mellitus

Xu HB, Chen QE, Chen CJ

2654 Application of cluster-based continuity nursing intervention in patients with permanent stoma after surgery for colorectal cancer

Gao J, Wu XY

CASE REPORT

2660 Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the esophagogastric junction: A case report and review of the literature

Yuan XY, Huang YQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 29 October 18, 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*, Zong-Ming Zhang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, State Grid Corporation of China, Capital Medical University, Jia 1, Taipingqiao Xili, Fengtai District, Beijing 100073, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 18, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

重症患者胃肠动力紊乱: 发病机制、临床评估及治疗

傅小云

傅小云, 遵义医学院附属医院重症医学科 贵州省遵义市 563000

傅小云, 主任医师, 主要从事脓毒症心肌代谢的研究.

作者贡献分布: 本文由傅小云独立完成.

通讯作者: 傅小云, 主任医师, 563000, 贵州省遵义市大连路 201号, 遵义医学院附属医院重症医学科.
fxycloudy@126.com

收稿日期: 2017-07-18

修回日期: 2017-08-10

接受日期: 2017-08-23

在线出版日期: 2017-10-18

Gastrointestinal motility dysfunction in critically ill patients: Pathogenesis, clinical assessment, and treatment

Xiao-Yun Fu

Xiao-Yun Fu, Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Xiao-Yun Fu, Chief Physician, Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 201 Dalian Road, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. fxycloudy@126.com

Received: 2017-07-18

Revised: 2017-08-10

Accepted: 2017-08-23

Published online: 2017-10-18

Abstract

Gastrointestinal motility dysfunction is a common clinical complication in ICU patients, which can lead to difficulty in enteral nutrition, vomiting,

diarrhea, increased intra-abdominal pressure, ventilator associated pneumonia, intestinal flora displacement, and other adverse reactions. The clinical features of gastrointestinal dysfunction mainly include gastric emptying disturbance, intestinal dysfunction, and gastrointestinal motility disorders. The causes of gastrointestinal motility dysfunction in ICU patients are complex and the clinical evaluation of gastrointestinal dysfunction is difficult. These factors have led to the fact that gastrointestinal motility monitoring techniques have not been widely used in clinical practice. Timely detection and correction of gastrointestinal motility dysfunction in ICU patients can improve outcomes. This article reviews the etiology, clinical evaluation, and treatment of gastrointestinal motility dysfunction in ICU patients.

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

Key Words: Gastrointestinal motility dysfunction; Intensive care unit; Assessment; Treatment

Fu XY. Gastrointestinal motility dysfunction in critically ill patients: Pathogenesis, clinical assessment, and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(29): 2583-2590 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2583.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2583>

摘要

胃肠道动力紊乱是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者常见的临床并发症, 可导致肠内营养不能实施、呕吐、腹泻、腹腔压力增高、呼吸机相关性肺炎、肠道菌群

背景资料

胃肠功能紊乱经常发生于重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者, 且容易被广大临床医师忽略, 影响患者预后. 但目前尚缺乏简便有效的临床监测方法, 因此了解目前的监测方法和治疗措施, 可帮助临床医师临床实践.

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; 牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

■ 研究前沿

ICU患者胃肠功能紊乱和肠内营养问题一直是研究的热点,也是临床医师关注的重点,但目前亟待解决的问题是如何快速、简便地监测患者胃肠功能?新型的、简便的监测手段需要研发,必将在临床广泛应用。

移位等不良反应。胃肠道动力紊乱的临床特点主要包括:胃排空障碍、小肠消化间期肠动力紊乱和消化期动力紊乱。引起ICU患者胃肠动力紊乱的原因较为复杂以及临床实施胃肠道动力评估颇有困难,这些因素导致了胃肠动力学监测技术并未在临床广泛推广。及时发现和纠正ICU患者胃肠道动力紊乱可以改善患者预后。本文将对ICU患者胃肠动力紊乱的病因、临床评估和治疗进行综述。

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

关键词: 胃肠道动力紊乱; 重症监护病房; 评估; 治疗

核心提要: 危重病患者胃肠道功能紊乱在重症监护病房(intensive care unit, ICU)中经常发生,不仅给患者带来身体不适,而且增加死亡率。本文综述了胃肠运动的病理生理基础,病理性运动改变的主要模式,对患者预后的影响,以及目前的评估和治疗措施。预防和及时合理地治疗患者的胃肠功能紊乱将有助于ICU患者的康复,因此意义重大。

傅小云. 重症患者胃肠动力紊乱: 发病机制、临床评估及治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(29): 2583-2590 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2583.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2583>

0 引言

重症患者的胃肠道动力紊乱是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者常见的临床并发症,但长期以来为重症医师所忽略^[1-3]。重症患者肠动力紊乱可导致肠内营养不能实施、呕吐、腹泻、腹腔压力增高、呼吸机相关性肺炎、肠道菌群移位等不良反应^[4-6],本文对重症患者肠动力紊乱的机制及临床治疗进展作一综述。

1 正常胃肠道动力调节

肠道动力的主要功能是混合和推动食物在消化道运行,使得营养得以吸收,并清除近端小肠的食物残留及细菌。胃肠道动力的控制是极其复杂的,通常受中枢、自主神经、肠神经系统(enteric nervous systems, ENS)调节^[7]。肠神经系统包含胃肠道的黏膜下神经丛(麦斯纳氏神经丛, Meissner's plexus)和肠肌神经丛(奥尔巴

表 1 肠神经丛神经调节递质组成

兴奋型递质	抑制型递质
乙酰胆碱	NO
胆囊收缩素	血管活性肠肽
促胃动素	γ-氨基丁酸
5-羟色胺	去甲肾上腺素
前列腺素E ₂	生长抑素
神经激肽a	高血糖素
胃泌素释放肽	P物质
铃蟾肽	阿片类
	胰泌素
	三磷酸腺苷

克氏神经丛, Auerbach plexus)的神经节细胞、中间连结纤维以及从神经丛发出供应胃肠道平滑肌、腺体和血管的神经纤维(图1)^[8]。人肠壁内的神经节细胞超过1亿个,约与脊髓内所含神经元的总数相近。进入肠壁的交感神经节后纤维和副交感神经节前纤维,只能与部分肠神经节细胞形成突触联系,传递中枢神经系统的信息,影响兴奋性或抑制性神经递质的释放,从而调节胃肠道功能。还有大量肠神经节细胞并不直接接受来自中枢神经系统的冲动。肠道动力主要由肠肌神经丛调节,乙酰胆碱与P物质是构成兴奋型运动神经元的主要递质,而NO、三磷酸腺苷、血管活性肠肽是抑制型神经元的主要递质(表1)。

2 ICU重症患者胃肠动力紊乱原因

ICU重症患者很多疾病均可导致胃肠道动力紊乱,包括:腹部外科、头脊髓损伤、全身炎症反应综合征、脓毒症、全身或局部的低灌注、缺氧、电解质紊乱和血糖异常等^[9]。在各种病理条件下,5-羟色胺、NO、儿茶酚胺、降钙素相关肽等神经递质通过复杂的调节通路抑制肠动力。ICU重症患者往往使用大量的药物,这些药物对重症患者是必须应用而无法或缺,但却可导致胃肠道动力紊乱。麻醉镇静药、儿茶酚胺类血管活性药物以及可乐定、右旋美托咪啶等这类α受体激动剂均可导致肠动力减弱^[10]。重症患者液体管理不当以及电解质紊乱也可以导致胃肠动力紊乱,液体管理对肠动力的影响的研究大都局限在围术期,有学者发现,在腹部外科患者术中大量输液与限制性输液[12 mL vs 4 mL/(kg·h)]比较,大量输液的患者在术后肠动力恢复明显延长^[11,12]。此外,

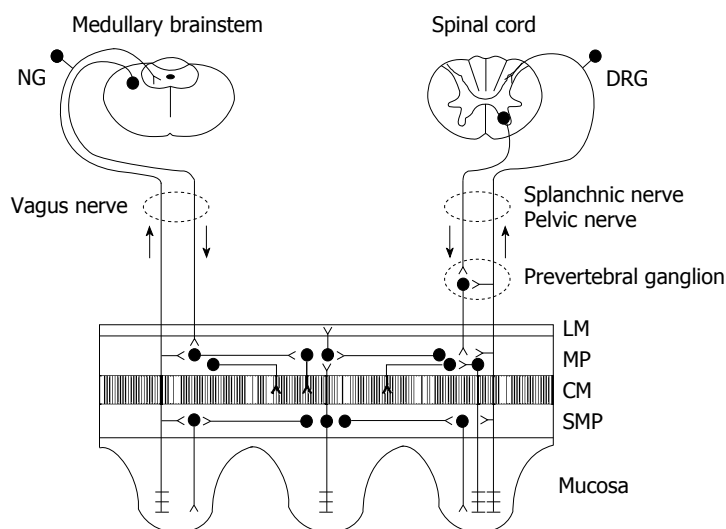


图1 胃肠道肠神经系统示意图^[6]. LM: 纵行肌; MP: 肠肌神经丛; CM: 环形肌; SMP: 黏膜下神经丛; Vagus nerve: 迷走神经; Splanchnic nerve: 内脏神经; Pelvic nerve: 盆腔神经; Prevertebral ganglion: 椎前神经节; NG: 结状神经节; DRG: 背根神经节; Medullary brainstem: 延髓脑干.

相关报道

本文中从胃肠功能紊乱的病理生理、临床特点、监测手段和治疗方法,系统地介绍了目前最新的观点和方法,有助于临床医师的临床实践工作.

肠屏障功能与胃肠道微生态破坏也与ICU患者胃肠动力紊乱密切相关^[13,14].

3 ICU重症患者胃肠动力紊乱临床特点

3.1 胃排空障碍 胃排空障碍是ICU早期肠内营养失败的主要原因之一^[1,15],且增加误吸的风险和胃内细菌的繁殖.胃排空损伤机制之一是原始动力功能失常导致胃窦平滑肌动力下降,即使在摄食期间,胃动力仍呈消化间期的运动模式;另外一个原因是肠动力的下降使得近端小肠激活负反馈调节通路进一步使得胃排空收到抑制.营养物质可促进一些神经内分泌肽的释放,诸如胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)五羟色胺等物质能激活迷走神经核脊髓的传入神经元从而抑制胃排空.应激、颅内压增高可抑制胃动力使得排空功能减弱,高血糖可通过降低迷走神经活性抑制肠肌丛神经NO的释放导致胃排空能力下降^[16].

3.2 小肠消化间期肠动力紊乱 重症患者肠动力紊乱以移行性复合运动(migrating motor complex, MMC)模式紊乱为主要表现. Miedema等^[17]报道术后重症患者消化间期的肠运动模式与对照组相比, I相运动增加, II相运动模式明显减少, III相运动频率亦呈增加态势,而且增加小肠的III相运动是逆行的,这往往导致小肠的转运延迟.其他的一些研究也得到了相似的结果,在机械通气患者胃窦部的MMC出现缺失,而MMC起源于十二指肠同健康志愿者相比,同样出现 I相运动增加, II相运动受到抑

制. MMC的运行也是异常的,出现逆行或者静止. MMC模式紊乱导致肠腔内容物向结肠流动出现障碍,肠内容物在肠腔内瘀滞、甚至逆流,微生物过度生长,细菌移位,增加呼吸机相关性肺炎的发生.研究^[18]表明机械性通气也与胃肠动力紊乱相关.

3.3 消化期动力紊乱 重症患者最常见的一个问题是肠动力从消化间期转向消化期的能力减弱.尽管营养输送到肠道,肠道运动却无法转向消化期运动模式,与III相运动相比较,只是以一种较之幅度频率增加的压力波出现.这些压力波的频率至少是正常消化运动的两倍.这种从消化间期运动模式到消化期运动模式转换能力的衰竭可能与重症患者腹泻的发生有关.

4 ICU重症患者胃肠动力的临床评估

在ICU中,重症患者胃肠动力进行动态监测对早期启动肠内营养有重要意义.从临床体征看,恶心、呕吐、腹胀通常提示患者存在肠动力紊乱.肠鸣音的存在与否,通常也被认为与肠蠕动的存在与否有关,但并不准确,2009年肠内营养指南并未把肠鸣音存在与否作为是否启动肠内营养的判断标准,肠梗阻时肠鸣音可消失、减弱或增强,在临床上增加了判断的难度.胃残余量(gastric function volumes, GRVs)通常用于判断ICU患者胃排空能力,但受影响因素也很多,如:技术、患者体位、胃管的位置和直径等. ICU患者的胃肠动力评估颇具挑

■ 创新盘点

尽管临床有不少针对患者胃肠功能紊乱的药物, 但最为重要的是早期发现, 及时纠正, 个体化治疗方案。本文介绍了目前临床可以利用的监测手段和治疗药物, 以及药物的使用方法和不良反应。

战性, 除了研究目的外, 临床实施颇有困难, 现将目前的一些方法介绍如下。

4.1 胃动力监测技术

4.1.1 胃闪烁成像技术: 目前, 放射性同位素闪烁成像是用于评估胃排空能力的“金标准”^[19], 可测定固相和液相排空, 是一种非侵入性的且行之有效的办法^[20]。基本方法是将放射性核素标记的药物混匀于食物内, 口服后用带有计算机的 γ 照相机连续记录胃区的动态图像, 通过胃区放射性标志物的下降的情况, 计算出胃排空时间。ICU重症患者采用此方法受一定限制, 主要是因为检测时间长, 重症患者常需要呼吸支持增加转运的风险。此外, 带放射性核素标记的食物也许另外配置。

4.1.2 对乙酰氨基酚吸收试验: ICU中, 常用对乙酰氨基酚吸收实验常用于评估胃排空能力, 对乙酰氨基酚在胃不能被吸收, 在小肠可被吸收。因此, 检测血浆对乙酰氨基酚水平可了解胃排空能力。但该试验, 受影响因素较多, 小肠吸收功能, 药物的首过效应, 肝功能状态、多次的血液样本检查等均可影响实测结果, 有研究^[21]表明对乙酰氨基酚吸收试验与为残余量检测用于评估ICU持续肠内营养仅有弱相关性。最近一项研究^[22]结果表明对乙酰氨基酚吸收试验可能是筛选胃管排空延迟患者的一个技术手段。

4.1.3 呼吸试验: 呼吸试验可用于液体和固体胃排空能力检测。目前应用较多的是¹³C-辛酸呼气试验, ¹³C-乙酸呼气试验(¹³C-acetate breath test)在检测胃液体排空比¹³C-辛酸更灵敏。近来, 随着对¹³C-乙酸呼气试验解读方法学的改进, 使得¹³C-辛酸呼气试验所得胃排空的参数可以与金标准所得的相关参数直接对应起来。先前的研究^[23,24]表明¹³C-乙酸呼气试验是一种可靠、无创性的液体胃排空率测定方法。但是, ¹³C-乙酸呼气试验并非直接检测受试者胃排空情况, 这在某种程度上妨碍了其在临床上的广泛应用, 在ICU重症患者可尝试应用, 但多器官功能衰竭患者, 该试验准确性仍受到限制^[25]。

4.1.4 超声及磁共振成像: 基于特定的算法, 超声可根据其获得的图像数据计算出胃容量, 用于胃排空能力评估。具体方法是患者摄入检测食物后, 每15 min行超声检测1次, 计算胃超声下横断面积的变化。该方法无创, 操作简单, 但

须有经验的超声医师操作, 检测时间长。肥胖的患者也不是很适合, 因为在评估图像上存在技术困难。目前, 有报道利用三维超声评价胃排空功能^[26], 虽然三维超声在体积计算方面有着明显优势, 但对设备要求较高, 从而限制了其在临床的广泛应用^[27,28]。超声用于重症患者胃排空评估目前尚鲜有研究。磁共振成像也可用于胃排空的评估, 作为一种新方法, 磁共振成像用于评估胃动力是一种精确的方法^[29,30], 可用于作为评估胃动力的标准工具, 但重症患者用磁共振成像评估胃动力, 存在花费较高, 转运困难的限制。

4.1.5 胃电图: 胃肠道平滑肌的基本生理功能是通过兴奋-收缩偶联, 产生胃肠道的各种形式运动, 胃肠道平滑肌的电活动是由跨膜离子电流产生的, 其电活动形式主要为慢波电位和峰电位。胃电图用于记录基本的电活性, 但是胃电活动可反映胃动力, 但是胃排空受诸多因素影响, 胃电图与胃排空能力没有直接相关性^[31]。重症患者记录胃电图操作性不强, 主要是因为检测时间过长。

4.2 小肠动力监测

4.2.1 氢呼气试验: 目前广泛用于测定小肠动力, 其原理是非吸收碳水化合物经过胃、小肠到达盲肠, 被结肠厌氧菌发酵产生 H_2 , 由于氢分子量小, 可自由通过结肠黏膜扩散到血液中, 循环至肺, 从呼气中排出。测定非吸收碳水化合物从摄入早呼出氢的时间代表食物从口腔至盲肠的运行时间。Ukleja^[32]报道了ICU患者中小肠动力紊乱有较高的发生率, 31例ICU患者中有20例小肠转运的时间延长>6 h, 此外小肠压力测试也可用于监测ICU患者的蠕动能力。

4.2.2 小肠X线检查: 使用造影剂硫酸钡、有机碘水造影剂等X线透视下可对小肠的运动状况进行充分细致的观察, ICU重症患者经空肠管肠内营养时, 注入碘海醇造影剂, 可根据造影剂的下行速度对小肠的蠕动状况进行评估, 并判断空场营养时, 肠内营养液是否产生逆流到胃内。因此, X线造影剂检测是评估小肠动力的一个非常重要而且直观的方法。

5 ICU重症患者的肠动力障碍的治疗

ICU重症患者肠动力紊乱以肠动力抑制为主要临床表现, 肠动力抑制的治疗目前循证的依据并不多^[8]。重症患者肠动力紊乱的影响因素也

表 2 胃肠动力药物作用效应及其靶器官

药物名称	胃	小肠	结肠
蛙皮素	0(-)	++	+
西沙比利	+	+	(+)
多潘立酮	+	+	0
红霉素	++	+	0
甲氧氯普胺	++	+	0
新斯的明	0	(+)	+
奥曲肽	(-)	+	0
替加色罗	+	(+)	(+)

0: 无效应; -: 可能为负性胃肠动力效应; (+): 可能为阳性胃肠动力效应; +/++: 好/非常好的阳性胃肠动力效应。

极其复杂,除了竭力纠正原发病,合适的液体管理,纠正电解质紊乱,改善肠道灌注,合理镇痛镇静外,还可考虑药物治疗^[33]。

尽管目前没有对ICU重症患者肠动力抑制患者使用肠动力药物治疗的时机的大样本研究,ICU重症患者在排除机械性肠梗阻、肠道灌注恢复、循环稳定后如仍存在肠动力抑制,可考虑使用胃肠道动力药物。目前,Herbert等^[34]将ICU重症患者胃肠动力抑制的药物治疗分为:早期支持治疗(early use of supportive therapeutic options)与目标靶向治疗(goal-directed specific therapies)两个方面。早期支持治疗是指用一些刺激性泻剂(比沙可啶、匹可硫酸钠)、容积性泻药(镁盐)、聚乙二醇(Macrogol 3350)、阿片受体拮抗剂(纳洛酮)等药物来改善胃肠动力,同时要注意减少抑制胃肠动力药物的使用,如:麻醉、镇静药物、阿片类、儿茶酚胺类药物等。目标靶向治疗是指选择靶向性药物来改善胃动力或肠动力,例如针对胃动力可选择红霉素、甲氧氯普胺(胃复安)、多潘立酮;胃肠动力均抑制的患者可选择红霉素、甲氧氯普胺+新斯的明;没有胃肌轻瘫而单纯以肠动力抑制为表现的选择蓝肽(又称黑蛙素, Ceruletide)、甲氧氯普胺+新斯的明。

甲氧氯普胺是一种多巴胺D2受体拮抗剂,同时作为5-HT3受体拮抗剂和5-HT4受体激动剂,具有中枢和外周作用。甲氧氯普胺增加胃动力,对小肠也具有温和的促动力作用^[35]。研究^[36]表明其对危重病患者可能有效,但对肠梗阻术后患者似乎无效。对于肾功能衰竭的患者,推荐的静脉剂量为10 mg, 3次/d,必须逐渐减

少;血液透析患者的推荐剂量为10 mg/d^[37]。

西沙比利和替加色罗是5-HT4受体激动剂。西沙比利增强食管蠕动,增加食管下段和胃排空,但其可引起Q-T间期延长和室性心律失常,因此临床应用较少。替加色罗加速胃排空,缩短小肠和结肠转运时间^[38]。研究替加色罗对危重病患者胃肠运动紊乱效果的评价研究还很少,目前只有一个报告^[39]显示替加色罗对胃排空和呕吐具有积极影响。

大环内酯类红霉素通过作用于平滑肌细胞和肠神经元上的胃动素受体促进神经递质释放,从而刺激胃肠运动^[40]。推荐剂量为250 mg口服2次/d或1-3 mg/公斤静脉注射,每6 h一次^[37]。研究^[41]表明每天给药两次,药效持续时间可满足不能耐受肠内营养的危重症患者。在推荐剂量的基础上,一般用药时间不超过3-4 d。

蛙皮素,可激活肠道神经元上的CCK受体,释放兴奋性神经递质,刺激小肠运动。研究^[42]证实临床使用[0.15-0.3 μg/(kg·d)]蛙皮素具有明显的促胃动力作用。

新斯的明,乙酰胆碱酯酶抑制剂,是一种间接的胆碱能兴奋剂,被报道可以减少粪便和气体的通过时间。有趣的是,给药剂量越低(2-2.5 vs 9.6 mg/24 h),气体和粪便通过的时间越短^[43-45]。这些研究结果表明新斯的明温和的促动力效应局限与一个较窄的浓度窗口,高剂量则抑制小肠蠕动。一些胃肠动力药物的作用靶点及效应(表2)。

此外,研究^[46,47]表明饥饿素能加速动物模型的胃排空和小肠转运。非多托嗪,κ-阿片受体激动剂,动物研究^[48]表明不仅具有良好的镇痛效应,还提高肠功能。爱维莫潘和受体拮抗剂均有益于患者胃肠功能恢复^[49,50]。认识胃肠动力紊乱类型和部位以及合理的治疗对改善肠道疾病和患者预后具有重要意义。

6 结论

随着重症医学的发展,越来越多的学者关注重症患者的胃肠道功能的保护,胃肠道作为一个连续的消化系统管道,不但具有容纳外来营养物质以消化吸收液体及营养,同时可通过肠上皮屏障和肌层免疫系统防止肠道微生物入侵预防机体感染。正常的胃肠道运动是自上而下推动摄入食物进行消化吸收,重症患者胃肠道动力模式被破坏而紊乱,因此充分认识维护重

应用要点

尽管先前的文献报道了很多监测胃肠功能的方法,但目前仍缺少简便有效的实用方法,尤其是目前的方法由于设备限制,无法在临床推广。因此,研发新技术迫在眉睫。

■名词解释

胃排空: 食物由胃排入十二指肠的过程称为胃排空。胃排空因其参与了许多疾病的病理生理过程, 并已成为干预药物代谢的目标之一而愈来愈受到人们的重视; 移行性复合运动(MMC): 在清醒空腹状态下胃肠出现的静息与收缩循环往复的周期性运动。

症患者正常的胃肠道动力, 对于改善患者预后、预防感染及早期成功实施肠内营养有重要意义。

7 参考文献

- 1 Sonne JU, Erckenbrecht JF. [Chronic motility disorders of the upper gastrointestinal tract in the elderly. Pharmaceutical, endoscopic and operative therapy]. *Internist (Berl)* 2014; 55: 852-858 [PMID: 24934230 DOI: 10.1007/s00108-014-3504-z]
- 2 Luttikhof J, de Ruijter FM, van Norren K, Diamant M, Witkamp RF, van Leeuwen PA, Vermeulen MA. Review article: the role of gastrointestinal hormones in the treatment of delayed gastric emptying in critically ill patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 573-583 [PMID: 23879699 DOI: 10.1111/apt.12421]
- 3 Haag S, Senf W, Tagay S, Heuft G, Gerken G, Talley NJ, Holtmann G. Is there any association between disturbed gastrointestinal visceromotor and sensory function and impaired quality of life in functional dyspepsia? *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 262-e79 [PMID: 19814775 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01415.x]
- 4 Takahashi A, Tomomasa T, Suzuki N, Kuroiwa M, Ikeda H, Morikawa A, Matsuyama S, Tsuchida Y. The relationship between disturbed transit and dilated bowel, and manometric findings of dilated bowel in patients with duodenal atresia and stenosis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1157-1160 [PMID: 9269962 DOI: 10.1016/S0022-3468(97)90674-6]
- 5 Madl C, Holzinger U. [Nutrition and gastrointestinal intolerance]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013; 108: 396-400 [PMID: 23740106 DOI: 10.1007/s00063-012-0203-1]
- 6 Reintam Blaser A, Jakob SM, Starkopf J. Gastrointestinal failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 128-141 [PMID: 26835609 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000286]
- 7 Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 39-71 [PMID: 24997029 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_3]
- 8 Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact. *Intensive Care Med* 2007; 33: 36-44 [PMID: 17115132 DOI: 10.1007/s00134-006-0452-7]
- 9 Kusano M, Hosaka H, Kawada A, Kuribayashi S, Shimoyama Y, Zai H, Kawamura O, Yamada M. Gastrointestinal motility and functional gastrointestinal diseases. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 2775-2782 [PMID: 23886379 DOI: 10.2174/13816128113199990572]
- 10 Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, Emmanuel A, Laroche F, Meissner W, Morlion B. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Med* 2016 Dec 29. [Epub ahead of print] [PMID: 28034973 DOI: 10.1093/pm/pnw255]
- 11 Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water

- balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1812-1818 [PMID: 12044376 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08711-1]
- 12 Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 25-32 [PMID: 15983453 DOI: 10.1097/0000542-200507000-00008]
 - 13 Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 479-497 [PMID: 12702039 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03032.x]
 - 14 Floch MH. Intestinal microecology in health and wellness. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 Suppl: S108-S110 [PMID: 21992947 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182309276]
 - 15 Martinez EE, Douglas K, Nurko S, Mehta NM. Gastric Dysmotility in Critically Ill Children: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 828-836 [PMID: 26218259 DOI: 10.1097/PCC.0000000000000493]
 - 16 Minami H, McCallum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 1984; 86: 1592-1610 [PMID: 6370777]
 - 17 Miedema BW, Schillie S, Simmons JW, Burgess SV, Liem T, Silver D. Small bowel motility and transit after aortic surgery. *J Vasc Surg* 2002; 36: 19-24 [PMID: 12096251 DOI: 10.1067/mva.2002.124368]
 - 18 Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. Prevention and treatment of gastrointestinal complications in patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Med* 2003; 2: 395-411 [PMID: 14719992 DOI: 10.1007/BF03256667]
 - 19 Chapman MJ, Besanko LK, Burgstad CM, Fraser RJ, Bellon M, O'Connor S, Russo A, Jones KL, Lange K, Nguyen NQ, Bartholomeusz F, Chatterton B, Horowitz M. Gastric emptying of a liquid nutrient meal in the critically ill: relationship between scintigraphic and carbon breath test measurement. *Gut* 2011; 60: 1336-1343 [PMID: 21450697 DOI: 10.1136/gut.2010.227934]
 - 20 Tomita T, Okugawa T, Yamasaki T, Kondo T, Toyoshima F, Sakurai J, Oshima T, Fukui H, Daimon T, Watari J, Kashiwagi T, Matsumoto T, Miwa H. Use of scintigraphy to evaluate gastric accommodation and emptying: comparison with barostat. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 106-111 [PMID: 22989081 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07261.x]
 - 21 Sanaka M, Nakada K. Paracetamol absorption test with Wagner-Nelson analysis for safe and accurate measurements of gastric emptying in women. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30: 753-756 [PMID: 19271024 DOI: 10.1358/mf.2008.30.10.1316828]
 - 22 Djerf P, Brundin M, Bajk M, Smedh U. Validation of the paracetamol absorption test for measuring gastric tube emptying in esophagectomized patients versus gold standard scintigraphy. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1339-1347 [PMID: 26067746 DOI: 10.3109/00365521.2015.1041151]
 - 23 Bruno G, Lopetuso LR, Ianaro G, Laterza L, Gerardi V, Petito V, Poscia A, Gasbarrini A,

- Ojetti V, Scaldaferri F. 13C-octanoic acid breath test to study gastric emptying time. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 Suppl 2: 59-64 [PMID: 24443070]
- 24 Creedon CT, Verhulst PJ, Choi KM, Mason JE, Linden DR, Szurszewski JH, Gibbons SJ, Farrugia G. Assessment of gastric emptying in non-obese diabetic mice using a [13C]-octanoic acid breath test. *J Vis Exp* 2013; (73): e50301 [PMID: 23542813]
 - 25 Usai Satta P, Scarpa M, Oppia F, Loriga F. 13C-octanoic acid breath test in functional and organic disease: critical review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 9-13 [PMID: 16457124]
 - 26 Manini ML, Burton DD, Meixner DD, Eckert DJ, Callstrom M, Schmit G, El-Youssef M, Camilleri M. Feasibility and application of 3-dimensional ultrasound for measurement of gastric volumes in healthy adults and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 287-293 [PMID: 19274782 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318189694f]
 - 27 Barreto EQ, Milani HJ, Araujo Júnior E, Haratz KK, Rolo LC, Nardozza LM, Moron AF. Reliability and validity of in vitro volume calculations by 3-dimensional ultrasonography using the multiplanar, virtual organ computer-aided analysis (VOCAL), and extended imaging VOCAL methods. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 767-774 [PMID: 20427789 DOI: 10.7863/jum.2010.29.5.767]
 - 28 Kehl S, Becker L, Eckert S, Weiss C, Schaible T, Neff KW, Siemer J, Sütterlin M. Prediction of mortality and the need for neonatal extracorporeal membrane oxygenation therapy by 3-dimensional sonography and magnetic resonance imaging in fetuses with congenital diaphragmatic hernias. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 981-988 [PMID: 23716519 DOI: 10.7863/ultra.32.6.981]
 - 29 Kar P, Jones KL, Horowitz M, Chapman MJ, Deane AM. Measurement of gastric emptying in the critically ill. *Clin Nutr* 2015; 34: 557-564 [PMID: 25491245 DOI: 10.1016/j.clnu.2014.11.003]
 - 30 Carbone SF, Tanganelli I, Capodivento S, Ricci V, Volterrani L. Magnetic resonance imaging in the evaluation of the gastric emptying and antral motion: feasibility and reproducibility of a fast not invasive technique. *Eur J Radiol* 2010; 75: 212-214 [PMID: 19481400 DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.04.071]
 - 31 Diamanti A, Bracci F, Gambarara M, Ciofetta GC, Sabbi T, Ponticelli A, Montecchi F, Marinucci S, Bianco G, Castro M. Gastric electric activity assessed by electrogastrography and gastric emptying scintigraphy in adolescents with eating disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 35-41 [PMID: 12827003 DOI: 10.1097/00005176-200307000-00006]
 - 32 Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 16-25 [PMID: 20130154 DOI: 10.1177/0884533609357568]
 - 33 von Arnim U. [Gastroparesis. Definition, diagnostics, and therapy]. *Internist (Berl)* 2015; 56: 625-630 [PMID: 25940143 DOI: 10.1007/s00108-014-3604-9]
 - 34 Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients--current status and future options. *Clin Nutr* 2008; 27: 25-41 [PMID: 17933437 DOI: 10.1016/j.clnu.2007.08.001]
 - 35 Booth CM, Heyland DK, Paterson WG. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 1429-1435 [PMID: 12130957 DOI: 10.1097/00003246-200207000-00005]
 - 36 Delaney CP. Clinical perspective on postoperative ileus and the effect of opiates. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 2: 61-66 [PMID: 15357853 DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00559.x]
 - 37 Thompson JS, Quigley EM. Prokinetic agents in the surgical patient. *Am J Surg* 1999; 177: 508-514 [PMID: 10414704 DOI: 10.1016/S0002-9610(99)00104-X]
 - 38 Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, McKinzie S, Thomforde G. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 463-468 [PMID: 10702196 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70251-4]
 - 39 Banh HL, MacLean C, Topp T, Hall R. The use of tegaserod in critically ill patients with impaired gastric motility. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 583-586 [PMID: 15961989 DOI: 10.1016/j.clpt.2005.02.002]
 - 40 Galligan JJ, Vanner S. Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 643-653 [PMID: 16185302 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00675.x]
 - 41 Chapman MJ, Fraser RJ, Kluger MT, Buist MD, De Nichilo DJ. Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. *Crit Care Med* 2000; 28: 2334-2337 [PMID: 10921561 DOI: 10.1097/00003246-200007000-00026]
 - 42 Fruhwald S, Herk E, Hammer HF, Holzer P, Metzler H. Differential reversal of drug-induced small bowel paralysis by cerulein and neostigmine. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1414-1420 [PMID: 15148569 DOI: 10.1007/s00134-004-2317-2]
 - 43 Paran H, Silverberg D, Mayo A, Shwartz I, Neufeld D, Freund U. Treatment of acute colonic pseudo-obstruction with neostigmine. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 315-318 [PMID: 10703857 DOI: 10.1016/S1072-7515(99)00273-2]
 - 44 Abeyta BJ, Albrecht RM, Schermer CR. Retrospective study of neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *Am Surg* 2001; 67: 265-268; discussion 268-269 [PMID: 11270887]
 - 45 van der Spoel JI, Oudemans-van Straaten HM, Stoutenbeek CP, Bosman RJ, Zandstra DF. Neostigmine resolves critical illness-related colonic ileus in intensive care patients with multiple organ failure--a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2001; 27: 822-827 [PMID: 11430537 DOI: 10.1007/s001340100926]
 - 46 Nematy M, O'Flynn JE, Wandrag L, Brynes AE, Brett SJ, Patterson M, Ghati MA, Bloom SR, Frost GS. Changes in appetite related gut hormones in intensive care unit patients: a pilot cohort study.

同行评价

本文介绍了ICU患者胃肠功能紊乱的病因、临床特点、临床监测和药物治疗,可以使临床医师更好地认识胃肠功能紊乱的重要性。

- Crit Care* 2006; 10: R10 [PMID: 16420657 DOI: 10.1186/cc3957]
- 47 Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P, Poitras P. Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G948-G952 [PMID: 12016119 DOI: 10.1152/ajpgi.00339.2001]
- 48 De Winter BY, Boeckxstaens GE, De Man JG, Moreels TG, Herman AG, Pelckmans PA. Effects of mu- and kappa-opioid receptors on postoperative ileus in rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 339: 63-67 [PMID: 9450617 DOI: 10.1016/S0014-2999(97)01345-9]
- 49 Delaney CP, Weese JL, Hyman NH, Bauer J, Techner L, Gabriel K, Du W, Schmidt WK, Wallin BA; Alvimopan Postoperative Ileus Study Group. Phase III trial of alvimopan, a novel, peripherally acting, mu opioid antagonist, for postoperative ileus after major abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1114-1125; discussion 1125-1126; author reply 1127-1129 [PMID: 15906123 DOI: 10.1007/s10350-005-0035-7]
- 50 Herbert PDMK, Holzer P, Roewer N. Problems of the Gastrointestinal Tract in Anesthesia, the Perioperative Period, and Intensive Care. Germany: Springer Berlin Heidelberg, 1999

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

肝郁脾虚型功能性消化不良代谢组学研究

新昕, 林卉, 任路

新昕, 林卉, 任路, 辽宁中医药大学 辽宁省沈阳市 110847

新昕, 沈阳市精神卫生中心 辽宁省沈阳市 110168

任路, 教授, 博士生导师, 主要从事以五脏功能协调为基础情志病研究。

基金项目: 辽宁特聘教授项目。

作者贡献分布: 新昕与任路对此文所作贡献均等; 此论文由任路设计构思; 由新昕完成资料整理和写作; 任路与林卉负责结构编排和语言表达。

通讯作者: 任路, 教授, 博士生导师, 110847, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路79号, 辽宁中医药大学. lnzyxkc@sina.com
电话: 024-31207318

收稿日期: 2017-07-03

修回日期: 2017-08-08

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-10-18

Metabonomics research of functional dysplasia of hepatic stagnation and spleen deficiency type

Xin Xin, Hui Lin, Lu Ren

Xin Xin, Hui Lin, Lu Ren, Liaoning Traditional Chinese Medicine University, Shenyang 110847, Liaoning Province, China

Xin Xin, Shenyang Mental Health Center, Shenyang 110168, Liaoning Province, China

Supported by: Fund for Distinguished Professors of Liaoning Province.

Correspondence to: Lu Ren, Professor, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 79 Chongshan East Road, Huanggu District, Shenyang 110847, Liaoning Province, China. lnzyxkc@sina.com

Received: 2017-07-03

Revised: 2017-08-08

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-10-18

Abstract

Functional dyspepsia (FD) is a common digestive disease that is associated with many psychological factors. Modern medicine considers that the pathogenesis of FD is closely related to the effects of the brain-gut axis on the digestive system, but there is still a lack of objective biomarkers for the diagnosis and evaluation of this disease. In recent years, the application of metabonomics to study the pathological changes of metabolites has become a hot spot. Traditional Chinese medicine considered that hepatic stagnation and spleen deficiency is largely responsible for the pathogenesis of FD. The metabonomics study of FD coincides with the concept of holisms and the principle of treatment based on syndrome differentiation in TCM. Nowadays, great progress has been made in the intervention of metabolites changes by acupuncture, Chinese herbal medicine and other methods. This paper will review the recent progress in the metabonomics research of functional dysplasia of hepatic stagnation and spleen deficiency type.

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

Key Words: Functional dyspepsia; Hepatic stagnation and spleen deficiency; Metabonomics

Xin X, Lin H, Ren L. Metabonomics research of functional dysplasia of hepatic stagnation and spleen deficiency type. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(29): 2591-2596 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2591.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2591>

背景资料

代谢组学的方法是符合中医整体观、辨证论治等特点的新型检测方法, 开辟了研究功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的新思路, 近年来一些应用代谢组学方法研究的优秀研究, 值得大家参考借鉴, 如能更广泛地应用于中医临床必将发挥其更大的优势。

同行评议者

贾永森, 副教授, 华北理工大学医学院基础教学部; 斯拉甫·艾白, 教授, 研究员, 新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所维吾尔医药研究; 王兵, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院中医科

■ 研究前沿

需要积累更多的代谢组学研究, 从而得到较为一致的代谢产物数据, 这样才能更好地阐释本病病机和中医干预的作用机制。未来的研究应明确动物实验与临床实验之间的异同, 使动物实验产出更好地为临床所用。

摘要

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的与精神情志因素相关的消化系统疾病, 现代医学认为FD发病机制与“脑-肠轴”对消化系统影响关系密切, 但尚缺乏客观生物标志物的诊断与评估方法。近年来, 应用代谢组学观察代谢产物的病理改变研究本病已成为热点, 其为FD的诊断和治疗提供了方向性指导。中医学认为“肝郁脾虚”是FD的主要病因, 代谢组学的方法符合中医学整体观念及辨证论治的原则, 可以用来研究“生理-心理-社会”多重病因对机体的影响。目前, 通过分析代谢产物改变的方法, 应用中医疗法探究本病的致病与康复的机制取得了较好进展, 现予以综述。

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

关键词: 功能性消化不良; 肝郁脾虚; 代谢组学

核心提要: 肝郁脾虚是功能性消化不良常见的病因和证型, 受心身因素的影响。代谢组学因具有整体、动态、个体化的特点尤其适用于中医领域的研究。近年来, 通过代谢组学方法观测中医干预本病的临床和实验研究均取得很好进展, 本文予以综述。

新昕, 林开, 任路. 肝郁脾虚型功能性消化不良代谢组学研究. 世界华人消化杂志 2017; 25(29): 2591-2596 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2591.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i29.2591>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指具有慢性消化不良症状, 但临床表现不能用器质性、系统性或代谢性疾病等来解释的消化疾病。依据罗马IV诊断标准^[1]分为餐后不适综合征和上腹痛综合征二个亚型。上腹痛综合征具有上腹痛、上腹部烧灼感等症状定义为中医的“胃痛”范畴, 餐后不适综合征以餐后饱胀不适和早饱感为主症, 归为中医的“胃痞”。[参照中华中医药学会脾胃病分会制订《功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017)》^[2]。FD为临床常见消化系统疾病, 因环境气候和诊断标准的差异, 目前全球发病率11%-29.2%^[3], 中国不同地区发病率调查在18%-37.37%之间^[4-6]。

■ 相关报道

功能性消化不良是一种中医治疗效果较好的常见病, 关于治疗方面的文献数量不菲。本病为一种生理、心理和社会致病因素影响的疾病的观点也逐渐被认识。近年来, 运用较为客观的代谢组学检测方法研究本病已有新进展。

1 概述

1.1 FD病因病机 现代医学对FD的发病机制研究不明确, 但发现此病存在较大个体差异, 而且影响因素很多, 可能与性别(女性更易患病^[7])、社会经济地位、生活方式、环境应激、精神因素^[8]、幽门螺杆菌感染、遗传、胃肠激素分泌、免疫调节、饮食结构等多重因素有关^[9], 引起了胃动力异常、胃酸过度分泌及内脏高敏感性状态持续存在^[10], 最终导致了本病的发生。

最新研究^[11]表明FD发病机制与“脑-肠轴”对消化系统影响关系密切。脑-肠轴是通过神经、内分泌、免疫网络, 将中枢与肠神经系统联系起来的双向通路。高级神经系统的活动会影响胃肠感觉、运动、分泌和炎症反应; 而另一方面, 消化系统的运动也反过来作用于中枢系统的感觉、情绪和功能。FD如果仅针对消化系统症状治疗, 疗效并不令人满意, 由于单相抑郁与FD的终身共病率为39.1%^[12], 心理因素与生物学因素相互错杂, 因此从“生理-心理-社会”多维度进行治疗才是本病有效的治疗模式^[13,14]。新型抗抑郁药胃饥饿素的出现提示我们可以通过调整胃肠运动的方式改变情绪状态^[15,16]; 同样, 现有抗抑郁药物也对FD消化系统主要症状有不同程度的改善作用^[17], 更进一步说明了“脑-肠轴”的密切关联。虽然这种治疗模式的临床疗效显著, 但目前仍缺乏客观生物标志物的诊断与评估方法, 代谢组学的出现提供了一种可能的研究途径。

中医认为本病多由先天禀赋不足、脾胃虚弱; 或饮食不节、食滞胃脘; 或情志不畅、肝气郁结; 内伤外感、湿热中阻; 或日久失治、寒热错杂或虚火内盛、胃阴不足等所致。诸多原因导致的脾胃损伤中, 尤以土虚木乘, 肝气横逆犯胃, 胃失和降而出现脘腹胀满、疼痛、嘈杂、嗳气等一系列症状居多^[18]。这是由于肝郁脾虚, 运化失司, 形成食积、湿热、痰瘀等病理产物, 阻于中焦, 气机升降失常, 导致胃肠运动功能紊乱造成的。

1.2 FD中医辨证分型 中华中医药学会脾胃病分会(2017年)^[2]将FD分为脾虚气滞证、肝胃不和证、脾胃湿热证、脾胃虚寒证、寒热错杂证; 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会(2010年)^[19]将其分为肝气郁结证、肝气犯胃证、脾胃气虚证、湿热滞胃证, 寒热错杂证。

以上两个诊疗共识分型虽有不同, 但从证型分布统计研究显示, 肝郁脾虚型FD占患者总数的53%^[20], 可见临床中由肝郁气滞所致FD所占比较大, 肝失疏泄是最主要的病理基础^[21].

本病涉及中医肝、脾二脏, 情志不畅和饮食积滞存在于消化不良发病的整个过程, 脾虚气滞是中心病理环节^[18]. 在生理状态下, 肝主疏泄, 调畅气机, 促进脾胃对饮食物的纳运功能, 并有助于中焦脾胃气机升降协调, “木能疏土而脾滞以行”(《医碥·五脏生克说》). 而脾气健旺, 运化正常, 水谷精微充足, 使气血运化源源不断, 肝体血充濡养, 利于疏泄, 可谓“一培其土, 则根本坚固, 津液上升, 布达周流, 木欣欣向荣矣”(《程杏轩医案辑录》). 病理状态下, 肝脾二脏相互影响, 肝失疏泄, 气机郁滞, 导致脾失健运; 亦或脾失健运, 有碍肝失疏泄, 可导致“土雍木郁”之证^[22]. 临床多以胃脘部主症每因情志不畅而发作或加重, 常出现胸闷太息, 纳呆腹胀, 肠鸣泄泻, 心烦易怒、口苦咽干、脉弦为肝郁脾虚之候.

1.3 中医与代谢组学 代谢组学属于生物化学下游研究. 是通过高通量分析、多元统计分析等手段, 研究生物整体小分子代谢物的改变、差异的一种方法. 他可以用来筛选差异代谢物, 探索病理机制, 寻找起效作用通道, 研究疾病的发病和治疗过程, 为疾病病理生理学诊断和治疗提供方向性指导^[23]. 他是从微观病理和分子表型的层面诠释机体整体健康状态的检测方法, 也是基于个体诊断、预测和治疗的一种模式^[23,24].

代谢组学利用高通量测序, 突破了现有医疗诊断较关注临床症状、体征的局限, 将整体作为研究对象, 属于系统医疗的检测方法^[25]. 他可以观察多重因素影响下机体的整体状态和疾病发展过程中代谢产物的变化趋势^[26]. 因其在综合评估治疗方案效果及早期提示共病和并发症风险等方面具有显著的优势^[25], 所以将其作为一种复杂系统的研究方法前景十分可观. 同时, 通过分析机体代谢物特异性改变, 代谢组学检测能更早地进行疾病诊断, 为疾病早期预防提供了科学依据和可视化指标^[23]. 所以, 代谢组学是符合中医整体观及“治未病”诊疗模式的检测方法.

精准医学所涉及的复杂信号通路中的基因表达、关键酶表达及蛋白质调节等多种因

素的作用, 都可以从代谢组学的终产物分析得到解释. 而从中医的视角看来, 在“因人、因时、因地”的复杂因素影响下对诊疗效果的综合评价, 同样也需要代谢组学检测. 由于患者的基因表型不同, 即便他们具有十分相近的基因, 且处于相似的环境下, 患病风险仍有巨大差异. 而且在同病不同证的情况下^[27], 更适于用代谢组学这种多维度观察的方法, 来进行对比研究和个体化治疗. 他通过高分辨质谱、核磁共振模式识别模型筛选等技术, 可使检测结果更灵敏、更精准、更具有针对性, 而且能实时地反映机体状态^[28-30], 为个体化诊疗提供可靠依据, 从而大幅提升有效率和治愈率^[23]. 这与中医辨证论治的精准化思维相吻合.

2 肝郁脾虚型FD代谢组学改变

FD的代谢组学相关研究与中医学整体观念及辨证论治原则吻合, 与“生理-心理-社会”新的疾病谱相符, 通过中医针灸疗法等干预其代谢产物的变化、探究其发病规律亦取得很好进展.

2.1 中医针灸疗法对FD患者的代谢产物的影响 针刺疗法干预肝郁脾虚型FD, 能够疏肝理气, 健脾和胃. 有研究^[31]表明不仅能够通过调节磷脂酰胆碱在肝内的合成和代谢来影响高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的合成, 还可以提高某些必需氨基酸的含量, 使他们在肝脏中得到更好的利用. 而且能够增加亮氨酸、谷氨酰胺等含量, 提高胃肠道的吸收功能, 促进FD患者的肠道屏障功能, 最终可能使通过磷酸酰肌醇介导的信号转导系统被激活, 从而放大了作用效果, 显现出较好的疗效.

采用¹H功能核磁共振方法, 吴巧凤等^[31]发现FD患者血浆中苏氨酸/脂质、乳酸盐、极低密度脂蛋白/低密度脂蛋白(very low density lipoprotein/low-density lipoprotein, VLDL/LDL)、N-乙酰糖蛋白/不饱和脂肪酸(N-acetyl glycoprotein/unsaturated fatty acid, NAc/UFA)比值降低, 醋酸盐、胆碱、丙氨酸、谷氨酸/谷氨酰胺比值、脂肪酸、O-乙酰糖蛋白以及葡萄糖/丙三醇比值升高. 而针刺冲阳、丰隆、足三里、梁丘和气冲, 30 min/次, 1次/d, 连续6 d后, 检测乳酸盐、苏氨酸/脂质比值、VLDL/LDL、NAc/UFA均增高, 说明针刺阳明经穴对FD患者血浆中代谢产物的扰动有一定程度的

■创新盘点

本文指出代谢组学方法是一种客观、整体、动态、个体化、具有前瞻性的, 较符合中医理论的研究方法. 关注到肝郁脾虚型FD的代谢产物改变可以解释本病是以脑肠轴为病理基础, 同时又受到生理、心理和社会多重因素影响的结果.

应用要点

本文对目前中医治疗肝郁脾虚型FD代谢组学研究进展做简要介绍, 提出目前存在的问题和进一步研究的建议, 指出代谢组学是适用于中医科研的客观观测方法, 通过本文可了解本型FD的目前代谢组学研究概况。

恢复作用。

周思远^[32]显示FD患者与正常人体比较血浆高密度脂蛋白、乳酸、赖氨酸、磷脂酰胆碱、 α -D-吡喃葡萄糖、乙酰乙酸盐含量升高, 亮氨酸、异亮氨酸、谷氨酰胺、 α -葡萄糖、 β -葡萄糖、脯氨酸、苏氨酸含量降低, 利用俞募配穴法(胃俞和中脘)针刺对代谢组学的影响比非经非穴组和伊托必利药物组更加广泛、显著, 且疗程越长改变越明显。

李晓亮^[33]的研究认为血浆中苯乙胺、亚硝酸盐、2-苯乙酰胺、2-己基甘油、4-羟基-L-谷氨酸、1-吡咯啉-2-羧酸、D-脯氨酸、(3R,7R)-1,3,7-Octanetriol、L-别异亮氨酸在FD患者和正常人血浆中会存在差异, 是潜在的生物标志物。针刺合募配穴(足三里和中脘)对FD有良性调节作用, 代谢组学分析显示合募配穴治疗效果优于下合穴和募穴单独使用, 说明取穴和配伍不同, 导致代谢途径改变, 对机体的作用效果也就出现的差异。

2.2 中医药疗法影响FD代谢产物的机制研究
临床研究发现中医药疗法与西药均能改善FD的临床症状, 但两种疗法对代谢产物的作用靶点不同, 这说明了中医药疗法的作用机制具有特殊性^[34], 其对代谢产物的机制研究需要进一步明确。

通过俞募配穴法针刺“中脘”配“胃俞”治疗FD, 发现针刺治疗可以提高血清中NAc含量。糖蛋白在体内分布广泛, 具有抗菌消炎提高免疫力的作用, 吴巧凤等^[35]认为针刺可能是通过调节糖蛋白在消化道黏膜的分布, 从而起到保护黏膜, 改善消化功能, 提高免疫力的作用。针灸治疗还降低VLDL/LDL比值, 提高HDL, 这说明针刺可以改善肝的功能促进脂类代谢作用。

张可等^[36]对FD模型大鼠尿液进行高效液相色谱-质谱联用方法分析发现, 模型组与空白组相比代谢图谱却有不同, 表现为三羧酸循环中间代谢产物柠檬酸和琥珀酸, 以及苯丙氨酸、天门冬氨酸、 α -酮戊二酸谱峰面积的下降, 而电针干预后谱峰面积有所恢复。这为筛选尿液中肝郁脾虚型FD代谢标志物提供了实验依据。

郭宇^[37]采用¹H-NMR和多变量统计分析法, 对中药复方胃康宁治疗FD动物模型的代谢组学在能量代谢方面改变进行观察, 将FD模

型大鼠与中药干预的血清中代谢产物进行了对比, 发现涉及碳水化合物、脂质代谢和氨基酸共8条代谢通路产生变化。出现降低的异常代谢物有葡萄糖、乙酸三羧酸循环中的柠檬酸、 α -酮戊二酸和琥珀酸, 增多的主要是氨基酸类, 如亮氨酸、异亮氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸及脯氨酸。FD发病机制归纳为能量代谢改变与应激相关激素、肠道菌群的紊乱。将辛开苦降疗法复方应用与FD治疗有效的机制, 可能涉及的途径为微生态-肠-脑轴的平衡重建。

在使用中药复方干预后, FD大鼠体内糖异生过程、乙酰谷氨酸增加, 蛋白质、糖、脂质代谢速度变缓。乙酰谷氨酸升高反应体内蛋白摄入水平的升高, 预示着FD模型大鼠体内营养状态的改善。同时也注意到应激相关的代谢和肠道菌群的变化。将苯丙氨酸及酪氨酸水平改变归结为激活大鼠交感-肾上腺髓质轴的应激作用, 尿囊素水平的升高与氧化应激和肠道菌群相关^[38], 认为微生态-脑-肠轴也是影响FD产生的作用途径, 甲醇、二甲胺、马尿酸及苯乙酰胺是肠道菌群的代谢产物或相关产物, 他们水平的升高既说明了FD模型大鼠肠道内菌群的变化, 也说明了饮食、心理因素和肠道菌群共同作用后的综合结果。

3 结论

FD是消化系统最常见的疾病之一, 代谢组学的方法提供了整体、动态、个体化、具有前瞻性的诊疗方法, 尤其适用于中医针灸、中药复方等多靶点、多通路整体调节的治疗研究。肝郁脾虚是FD主要的致病因素, 抑郁和FD存在很大比例的临床共病, 已发现的抑郁状态下代谢组学改变与FD重叠的有甲醇、乳酸、亮氨酸、酪氨酸, 和乙酰乙酸的升高, 可能通过脑-肠轴^[39,40]与神经网络^[41,42]、内分泌及免疫系统^[43]、肠道微生态^[44]、表观遗传蛋白质调控^[45]及环境应激等因素相关, 肝郁症状的叠加影响治疗的选择和疾病的预后, 而代谢产物的交叉点可能成为探索肝郁脾虚型FD病理生理机制的突破口。

目前肝郁脾虚型FD的文献, 研究针灸方向的占比较大, 这可能与针灸具有多途径、多靶点的特点有关。针灸在血脂代谢、肠内营养吸收、维持代谢平衡状态、调节免疫功能、促

进糖蛋白合成等方面发挥了胃肠道的保护作用。另外, 针灸还通过调节脑-肠肽分泌、调节基因表达和影响代谢途径等方式, 来促使心理状态^[46]和机体功能的恢复^[47]。我们认为针灸的作用机制可深入研究, 而其他的中医疗法也应在FD的临床实践中推广使用。

目前, 对于FD的代谢组学研究, 还处于对代谢物的观察与临床症状之间关系的解释阶段, 如何透过现象看本质, 对FD的致病机制的深入探讨是科研工作者尚需解决的关键问题。而且, 如果可以在细胞层面研究代谢组学将会对药物治疗起到临床指导作用。另一方面, 由于研究所采用的FD造模动物与患者的发病过程存在差异性, 如: 代谢固有的偏倚造成数据的混杂等问题。我们期待随着代谢组学的不断进展, 研究思路的逐渐完善, 针对实验数据的大量累计, 或许可以让我们更加明确代谢组学相关指标间及与FD等临床疾病间所存在的内在规律性。

4 参考文献

- 1 Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380-1392 [PMID: 27147122 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011]
- 2 张声生, 赵鲁卿. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017). *中华中医药杂志* 2017; 32: 2595-2598
- 3 Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2661-2666 [PMID: 16718749 DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2661]
- 4 陈湖, 钟碧慧, 李初俊, 彭晓忠, 胡品津. 广东城镇居民消化不良的流行病学调查. *中华内科杂志* 1998; 37: 312-314
- 5 康信强, 刘之武, 谢蓓, 牛秀英, 肖玉艳, 何崇旻. 天津市部分居民功能性消化不良的发病情况. *中华消化杂志* 2002; 22: 191-192
- 6 张子涵, 凌江红, 余敏英, 沈锦, 曹波. 南宁地区体检人群消化不良流行病学调查. *中国实用医药* 2011; 6: 251-253
- 7 Cardin F, Ambrosio F, Amodio P, Minazzato L, Bombonato G, Schiff S, Finotti K, Giuliani D, Bianco T, Terranova C, Militello C, Ori C. Quality of life and depression in a cohort of female patients with chronic disease. *BMC Surg* 2012; 12 Suppl 1: S10 [PMID: 23173648 DOI: 10.1186/1471-2482-12-S1-S10]
- 8 Dong YY, Chen FX, Yu YB, Du C, Qi QQ, Liu H, Li YQ. A school-based study with Rome III criteria on the prevalence of functional gastrointestinal disorders in Chinese college and university students. *PLoS One* 2013; 8: e54183 [PMID: 23349820 DOI: 10.1371/journal.pone.0054183]
- 9 Jones MP, Coppens E, Vos R, Holvoet L, Luyten P, Tack J, Van Oudenhove L. A multidimensional model of psychobiological interactions in functional dyspepsia: a structural equation modelling approach. *Gut* 2013; 62: 1573-1580 [PMID: 22917658 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302634]
- 10 Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Vos R, Fischler B, Demyttenaere K, Tack J. Abuse history, depression, and somatization are associated with gastric sensitivity and gastric emptying in functional dyspepsia. *Psychosom Med* 2011; 73: 648-655 [PMID: 21949416 DOI: 10.1097/PSY.0b013e31822f32bf]
- 11 汪龙德, 毛兰芳, 杜晓娟, 张晶, 吴溪玮. 功能性消化不良的相关研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 84-90 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i1.84]
- 12 朱丽明, 洪霞, 方秀才, 史丽丽, 熊娜娜, 王智凤, 魏镜. 功能性消化不良与精神心理障碍共病的临床研究. *中华内科杂志* 2015; 54: 525-529
- 13 李晓红, 陈家旭. 肝主疏泄与脑-肠轴的相关性探讨. *中医杂志* 2010; 51: 872-874
- 14 邱慧彬, 孙涛, 金博. 精神心理因素与功能性胃肠疾病的研究进展. *医学综述* 2011; 17: 2143-2145
- 15 Zigman JM, Jones JE, Lee CE, Saper CB, Elmquist JK. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol* 2006; 494: 528-548 [PMID: 16320257 DOI: 10.1002/cne.20823]
- 16 Zigman JM, Nakano Y, Coppari R, Balthasar N, Marcus JN, Lee CE, Jones JE, Deysher AE, Waxman AR, White RD, Williams TD, Lachey JL, Seeley RJ, Lowell BB, Elmquist JK. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 3564-3572 [PMID: 16322794 DOI: 10.1172/JCI26002]
- 17 李懿璇, 王化虹. 抗抑郁药治疗功能性消化不良的Meta分析. *中国药物评价* 2012; 29: 35-40
- 18 张声生, 李乾构, 汪红兵. 消化不良中医诊疗共识意见(2009). *中国中西医结合杂志* 2010; 30: 533-537
- 19 陈治水. 功能性消化不良的中西医结合诊疗共识意见(2010). *中国中西医结合杂志* 2011; 31: 1545-1549
- 20 周福生, 吴文江, 张庆宏. 胃肠功能性疾病证型分布的统计分析. *中华国际医学杂志* 2002; 2: 438-438
- 21 刘松林, 赵映前, 万晓刚. 功能性消化不良的中医临床辨证规律研究. *中国医药学报* 2004; 8: 499-501
- 22 李德新主编. *中医基础理论*. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2001; 8: 100-111
- 23 陈朴, 陈斌. 代谢组学技术在精准医疗中的运用. *航天医学与医学工程* 2016; 29: 144-149
- 24 Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793-795 [PMID: 25635347 DOI: 10.1056/NEJMp1500523]
- 25 Loscalzo J, Barabasi AL. Systems biology and the future of medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2011; 3: 619-627 [PMID: 21928407 DOI: 10.1002/wsbm.144]
- 26 Liu XJ, Zhou YZ, Li ZF, Cui J, Li ZY, Gao XX, Sun HF, Zhang LZ, Du GH, Qin XM. Anti-depressant effects of Xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress: a plasma metabolomics study based on NMR spectroscopy. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64: 578-588 [PMID: 22420663 DOI: 10.1111/j.2042-7158.2011.01412.x]
- 27 何小燕, 陈建丽, 向欢, 高耀, 田俊生, 秦雪梅, 杜冠华. 谷氨酸和皮质酮诱导的PC12抑郁症细胞模型差异性的¹H NMR代谢组学研究. *药学学报* 2017; 52: 245-252
- 28 Wu F, Dassopoulos T, Cope L, Maitra A, Brant SR, Harris ML, Bayless TM, Parmigiani G, Chakravarti S. Genome-wide gene expression differences in Crohn's disease and ulcerative colitis from endoscopic pinch biopsies: insights into distinctive pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*

■名词解释

代谢组学是通过高通量分析、多元统计分析等手段, 研究生物整体小分子代谢物的改变、差异的一种方法。他可以用来筛选差异代谢物, 探索病理机制, 寻找起效作用通道, 研究疾病的发病和治疗过程, 为诊断和治疗提供指导。

同行评价

本文可基本反映FD代谢组学方法研究的近况. 对“脑-肠轴”引发功能消化不良的病机做以解释, 并指出代谢组学是符合中医研究的检测方法. 其观点对于针灸治疗FD的代谢组学研究具有指导意义.

- 2007; 13: 807-821 [PMID: 17262812 DOI: 10.1002/ibd.20110]
- 29 Johnson CH, Ivanisevic J, Benton HP, Siuzdak G. Bioinformatics: the next frontier of metabolomics. *Anal Chem* 2015; 87: 147-156 [PMID: 25389922 DOI: 10.1021/ac5040693]
- 30 Holmes E, Loo RL, Stalder J, Bictash M, Yap IK, Chan Q, Ebbels T, De Iorio M, Brown JJ, Veselkov KA, Daviglus ML, Kesteloot H, Ueshima H, Zhao L, Nicholson JK, Elliott P. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature* 2008; 453: 396-400 [PMID: 18425110 DOI: 10.1038/nature06882]
- 31 吴巧凤, 张琪, 孙博, 颜贤忠, 唐勇, 乔秀兰, 陈勤, 余曙光, 梁繁荣. 针灸治疗6例功能性消化不良患者的代谢组学研究. 世界卫生组织传统医学大会针灸与人类健康卫星讨论会论文摘要汇编, 2008
- 32 周思远. 针刺胃俞募穴治疗功能性消化不良的¹H NMR代谢组学研究. 四川省: 成都中医药大学, 2011
- 33 李晓亮. 基于UPLC-MS技术的针刺合募配穴治疗功能性消化不良的代谢组学研究. 四川省: 成都中医药大学, 2016
- 34 吴巧凤, 周思远, 刘娟, 颜贤忠, 余曙光, 梁繁荣. 基于代谢组学的电针与伊托必利治疗功能性消化不良的比较研究. 成都中医药大学学报 2010; 33: 1-5
- 35 吴巧凤, 毛森, 蔡玮, 颜贤忠, 赵纪岚, 余曙光, 唐勇. 针刺俞、募穴对功能性消化不良大鼠血清大分子代谢产物的影响. 针刺研究 2010; 35: 287-292
- 36 张可, 任路, 李丹, 林卉, 付沈康. 电针对肝郁型功能性消化不良大鼠代谢组学的影响. 辽宁中医药大学学报 2016; 18: 110-114
- 37 郭宇. 基于代谢组学辛开苦降法治疗功能性消化不良作用机制的研究. 北京: 北京中医药大学, 2016
- 38 Lee R, West D, Phillips SM, Britz-McKibbin P. Differential metabolomics for quantitative assessment of oxidative stress with strenuous exercise and nutritional intervention: thiol-specific regulation of cellular metabolism with N-acetyl-L-cysteine pretreatment. *Anal Chem* 2010; 82: 2959-2968 [PMID: 20192244 DOI: 10.1021/ac9029746]
- 39 Liu P, Zeng F, Zhou G, Wang J, Wen H, von Deneen KM, Qin W, Liang F, Tian J. Alterations of the default mode network in functional dyspepsia patients: a resting-state fmri study. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e382-e388 [PMID: 23617737 DOI: 10.1111/nmo.12131]
- 40 Liu L, Li Q, Sapolsky R, Liao M, Mehta K, Bhargava A, Pasricha PJ. Transient gastric irritation in the neonatal rats leads to changes in hypothalamic CRF expression, depression- and anxiety-like behavior as adults. *PLoS One* 2011; 6: e19498 [PMID: 21589865 DOI: 10.1371/journal.pone.0019498]
- 41 王凌燕, 刘未艾, 吴清明, 肖靛宜, 周魁明, 张素兰, 付磊. 隔药饼灸对功能性消化不良肝郁脾虚模型大鼠海马盐皮质激素受体、糖皮质激素受体、5-羟色胺1A受体表达的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3129-3135 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i19.3129]
- 42 徐派的, 辛玉, 张红星, 周利, 杨云. 电针对功能性消化不良肝郁脾虚型大鼠中枢及外周降钙素基因相关肽及受体活性修饰蛋白的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3433-3439 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i21.3433]
- 43 张晓彤. 人源化抑郁小鼠的代谢组学研究. 重庆市: 重庆医科大学, 2016
- 44 方正. 通过16S rRNA序列分析探讨抑郁症与肠道菌群之间的相互联系. 重庆市: 重庆医科大学, 2016
- 45 Huang TL, Lin CC. Advances in biomarkers of major depressive disorder. *Adv Clin Chem* 2015; 68: 177-204 [PMID: 25858873 DOI: 10.1016/bs.acc.2014.11.003]
- 46 Lima FA, Ferreira LE, Pace FH. Acupuncture effectiveness as a complementary therapy in functional dyspepsia patients. *Arg Gastroenterol* 2013; 50: 202-207 [PMID: 24322192 DOI: 10.1590/S0004-28032013000200036]
- 47 严开伟, 赵凌, 杨洁, 兰颖, 许婧, 魏晨晨, 梁繁荣. 针刺治疗功能性消化不良机制研究进展. 中国针灸 2015; 35: 973-976

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)

结直肠良恶性梗阻诊治策略

张宗明, 邓海, 张翀, 于宏伟, 刘卓, 刘立民, 万柏江, 朱明文

张宗明, 邓海, 张翀, 于宏伟, 刘卓, 刘立民, 万柏江, 朱明文, 首都医科大学北京电力医院普外科 北京市 100073

张宗明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝胆、胃肠外科的临床与基础研究。

基金项目: 国家电网公司科技项目, No. SGHB0000AJJS1400182; 北京市科技重大专项生物医药与生命科学创新培育研究, No. Z171100000417056.

作者贡献分布: 述评由张宗明、邓海、张翀、于宏伟、刘卓、刘立民、万柏江及朱明文共同撰写; 张宗明负责设计、主写及审校。

通讯作者: 张宗明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100073, 北京市丰台区太平桥西里甲1号, 首都医科大学北京电力医院普外科. zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn
电话: 010-63503046

收稿日期: 2017-07-06

修回日期: 2017-07-29

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-10-18

Strategies for diagnosis and treatment of benign and malignant colorectal obstruction

Zong-Ming Zhang, Hai Deng, Chong Zhang, Hong-Wei Yu, Zhuo Liu, Li-Min Liu, Bai-Jiang Wan, Ming-Wen Zhu

Zong-Ming Zhang, Hai Deng, Chong Zhang, Hong-Wei Yu, Zhuo Liu, Li-Min Liu, Bai-Jiang Wan, Ming-Wen Zhu, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, State Grid Corporation of China, Capital Medical University, Beijing 100073, China

Supported by: Science and Technology Project of State Grid Corporation of China, No. SGHB0000AJJS1400182; Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z171100000417056.

Correspondence to: Zong-Ming Zhang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Beijing

Electric Power Hospital, State Grid Corporation of China, Capital Medical University, Jia 1, Taipingqiao Xili, Fengtai District, Beijing 100073, China. zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn

Received: 2017-07-06

Revised: 2017-07-29

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-10-18

Abstract

Colorectal obstruction is one of the most common acute abdominal diseases in surgery department. Because of complex etiological factors, severe condition, and rapid progression, timely diagnosis and proper treatment are necessary for colorectal obstruction. By searching the literature and based on our experience in clinical practice, we performed a comprehensive and systematic analysis of the etiology, diagnosis and treatment of benign and malignant colorectal obstruction, and summarize the main points of diagnosis and treatment of benign and malignant colorectal obstruction as follows: identifying the etiology of benign and malignant colorectal obstruction; flexible application of colonography with meglumine diatrizoate, CT virtual endoscopy, and colonoscopy; preoperative colonoscopic drainage as a bridge to surgery; strict control of surgical indication; precise surgical procedures; and active symptomatic treatment. These measures are of important significance in improving the diagnosis and treatment of benign and malignant colorectal obstruction.

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

Key Words: Colorectal obstruction; Ileus tube; Balloon dilatation; Colonic stent; Surgical procedure

背景资料

传统的结直肠梗阻治疗方式是手术治疗, 治疗原则是解除梗阻, 尤其是对左半结肠或直肠急性癌性梗阻者, 多行结肠造瘘术。始于20世纪90年代的结肠支架置入术, 较之传统的结肠造瘘术, 具有微创、高效、安全等优点, 但因其适应证未统一、并发症较严重等问题, 尚难以广泛用于结直肠良恶性梗阻的治疗。

同行评议者

刘金钢, 教授, 中国医科大学附属第四医院普通外科; 王德盛, 教授, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科; 张连阳, 教授, 主任医师, 第三军医大学大坪医院创伤外科; 张晓峰, 杭州市第一人民医院

研究前沿

尽管有学者认为结肠支架引流可作为结直肠梗阻治疗的首选方法, 也有学者认为结肠支架应作为恶性结肠梗阻的一线治疗方案和有选择的良性结肠狭窄的潜在治疗措施, 但结肠支架治疗的严重的并发症, 如支架移位、支架梗阻、肠穿孔, 不仅应该引起重视, 而且应该有效预防和及时治疗。

Zhang ZM, Deng H, Zhang C, Yu HW, Liu Z, Liu LM, Wan BJ, Zhu MW. Strategies for diagnosis and treatment of benign and malignant colorectal obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(29): 2597-2604 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2597.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2597>

摘要

结直肠梗阻是外科常见的急腹症之一, 因病因复杂、病情重、进展快, 需要及时诊断和恰当治疗。本文通过文献检索, 结合作者的临床实践经验, 在全面和系统分析结直肠良恶性梗阻的病因、诊断方法和治疗措施基础上, 总结出结直肠良恶性梗阻诊治要点在于: 深入探讨结直肠梗阻的良恶性病因, 灵活应用泛影葡胺结肠造影、CT仿真内窥镜和结肠镜检查, 充分发挥经结肠镜引流的术前桥梁作用, 严格掌握手术指征, 精准实施手术操作, 积极采取对症治疗措施, 对于提高结直肠良恶性梗阻的诊断水平和治疗效果具有重要意义。

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

关键词: 结直肠梗阻; 肠梗阻导管; 球囊扩张; 结肠支架; 外科手术

核心提要: 经内镜引流术可以缓解结直肠梗阻症状、利于术前肠道准备、作为择期手术桥梁、提供姑息治疗效果、甚至达到治愈目的; 合理选择外科手术方式可以取得根治、姑息或解除结直肠良恶性梗阻效果; 以药物治疗为主的非手术治疗目的在于减轻结直肠恶性梗阻患者痛苦、改善生活质量、延长生存时间。

张宗明, 邓海, 张翀, 于宏伟, 刘卓, 刘立民, 万柏江, 朱明文. 结直肠良恶性梗阻诊治策略. *世界华人消化杂志* 2017; 25(29): 2597-2604 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2597.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2597>

0 引言

结直肠梗阻是外科常见的急腹症之一, 究其病因, 既有克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠结核等炎症性肠道疾病引起, 也有缺血性、麻痹性、黏连性、粪石性、乙状结肠扭转、膈疝、先天性巨结肠等非炎症性良性肠道疾病造成, 更有结直肠癌、盆腔肿瘤、转移性癌等恶性肿瘤而致。因其发病急、病情重、进展快, 需要

及时诊断, 并进行恰当治疗。传统的结肠梗阻治疗方式是手术治疗, 治疗原则是解除梗阻, 但急诊手术病死率及手术死亡率高, 预后差^[1], 尤其是对左半结肠或直肠急性癌性梗阻者, 由于一期手术切除吻合风险较大, 多行结肠造瘘术。始于20世纪90年代的结肠支架置入术, 较之传统的结肠造瘘术, 具有微创、高效、安全等优点^[2], 但因其适应证未统一、并发症较严重等问题^[3], 尚难以广泛用于结直肠良恶性梗阻的治疗^[4,5]。本文对结直肠良恶性梗阻的病因、诊断和治疗策略介绍如下。

1 病因

1.1 炎症性肠病 克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠结核等炎症性肠道疾病, 随着肠道炎症迁延不愈、甚至加重, 肠壁组织增生、增厚、瘢痕形成, 可引起结直肠炎症性狭窄。

克罗恩病是一种原因不明的炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD), 在肠道的任何部位均可发生, 但好发于末端回肠和右半结肠, 病变常呈节段性分布。

溃疡性结肠炎是一种病因尚不十分清楚的结肠和直肠慢性非特异性IBD, 病变局限于大肠黏膜及黏膜下层。病变多位于乙状结肠和直肠, 也可延伸至降结肠, 甚至整个结肠。

肠结核是由于结核菌侵犯肠管而引起的慢性特异性炎症。好发部位以回盲部为多见, 可占肠结核的85%-90%。

1.2 缺血性肠病 缺血性肠病常见于老年人, 多发生在动脉硬化、糖尿病、肠系膜血栓形成等微循环障碍基础上, 好发于结肠脾曲、降结肠与乙状结肠交界处。当出现结肠狭窄时, 与上述IBD鉴别困难。也有药物造成的结直肠狭窄性梗阻的病例报告^[6]。

1.3 麻痹性结肠梗阻 腹部大手术后腹膜炎、腹部外伤、腹膜后出血、低钾血症、长期口服抑制肠道动力药物等均可引起麻痹性结肠梗阻。

1.4 黏连性结肠梗阻 黏连性结肠梗阻多由腹部手术后黏连而致, 也可见于为腹腔炎症、损伤、出血、腹腔异物、甚至腹腔放疗或化疗后。

1.5 粪石梗阻 有研究^[7]报道, 老年性便秘发生率为25%-30%, 长期住院的老年患者便秘发生率甚至高达80%以上。如果便秘长期得不到及时处理, 结直肠内的干结粪块, 可以形成粪石, 引起结直肠梗阻, 严重者甚至引起结直肠穿孔。

1.6 乙状结肠扭转 主要原因是乙状结肠冗长

而系膜相对较短,也可由炎症黏连引起.多有慢性便秘史.乙状结肠扭转一般呈顺时针方向,扭转在180°以上时即可发生梗阻.一旦发生乙状结肠扭转,不仅可以出现肠腔狭窄和梗阻,而且可因肠系膜血管受压而发生绞窄.

1.7 膈疝 由于先天性或后天(如外伤、手术^[8])原因导致膈肌损伤,从而出现膈肌的局部薄弱乃至破裂,在腹腔压力升高的情况下,横结肠通过该部位疝入胸腔,进而引起结肠梗阻.

1.8 先天性巨结肠 由于遗传基因与环境因素,导致远端乙状结肠和直肠肠管缺乏神经节细胞,因而发生痉挛性收缩,肠内容物通过障碍,粪便淤滞于近端结肠,继发近端结肠肥厚、扩张,从而形成巨结肠.是小儿常见的先天性肠道疾病之一,也可见于成人.

1.9 结直肠癌 结直肠癌晚期可表现为肠梗阻,据报道15%-20%的结直肠癌以急性肠梗阻为首发症状^[9].结肠梗阻80%为恶性肿瘤造成,其中10%-30%为结肠癌,且以左半结肠为主^[1].因左半结肠癌多数为浸润型,常引起环状狭窄,故左半结肠癌的临床表现主要为急、慢性肠梗阻.结直肠癌术后吻合口狭窄引起肠梗阻者也时有发生.

1.10 盆腔肿瘤 盆腔肿瘤,尤其是盆腔恶性肿瘤,直接侵犯或外在压迫结直肠肠腔,可引起结直肠狭窄性梗阻.子宫癌和前列腺癌术后复发或放射治疗后,也可引起结直肠狭窄性梗阻.严重者可形成恶性肠梗阻(malignant bowel obstruction, MBO)^[10,11].

2 诊断

2.1 腹部X线平片 急性结直肠梗阻的基本诊断方法是腹部立卧位平片,不仅可以明确有无肠梗阻,而且可以初步判断梗阻的部位,为进一步的诊治提供帮助.同时,腹部平片可以了解结直肠内是否有大便积聚、干结、甚至粪石形成.如果发生急性结直肠梗阻性穿孔、甚至破裂,可见膈下游离气体.

2.2 腹部CT平扫 腹部CT平扫检查,不仅能明确急性结直肠梗阻有无梗阻和梗阻部位,而且能对有无肿块、有无转移和局部侵犯等作出初步诊断.即使腹部CT平扫未发现肿块,也不能排除肿瘤可能,尤其是对乙状结肠肿瘤,因其解剖位置的特殊性,CT成像存在一定的假阴性,容易漏诊.

2.3 泛影葡胺结肠造影 尽管传统的钡灌肠有助于结肠病变的诊断和定位,但因硫酸钡混悬液为低渗透性,钡剂中的水分可很快被肠黏膜吸收,致肠壁水肿,钡剂黏附在黏膜上而加重肠梗阻,因此对有明显结肠梗阻症状者禁忌钡灌肠.而泛影葡胺是一种具有高渗透性的有机碘水溶液,不仅可以显示结直肠梗阻部位和程度,而且其渗透性作用可将组织间及血管内的液体移到肠腔,使肠内容物稀释,梗阻远端肠管扩张,同时刺激肠蠕动,促进肠梗阻缓解,并有利于肠吻合术,因此有报道认为泛影葡胺灌肠造影(76%泛影葡胺100 mL+0.9%氯化钠注射液250 mL^[12]或500 mL^[6])用于结肠梗阻是一种安全有效简便的方法^[12].

2.4 结直肠CT仿真内窥镜 结直肠CT仿真内窥镜检查,不仅可以显示结直肠病变的部位、形态、大小,而且可以明确结直肠癌的肠壁受侵范围、周边组织关系及远处转移情况^[13],但对结直肠梗阻严重的患者,由于梗阻上方肠腔积液、积液,因而影响或限制其检查结果.

2.5 结肠镜检查 由于结直肠梗阻患者肠道准备不理想,且结肠镜检查穿孔风险较大,因此急性结直肠梗阻既往被认为是结肠镜检查的禁忌证.

随着内镜技术的发展,急诊结肠镜检查,目前不仅可作为其他影像学检查的有效补充,而且已成为明确急性结直肠梗阻病因的首选诊断方法,但对急性结直肠梗阻患者,需要富有结肠镜检查经验的医师操作,而且检查过程中遵循“少打气、循腔进镜”原则,并经常询问患者的主观症状,若腹痛明显,应判断有无穿孔,并决定是否继续检查.

3 治疗

3.1 经内镜引流术 经内镜引流术,不仅可以直观地发现结直肠病变并获取活检病理标本,而且可采取下述相应治疗措施,以期缓解结直肠梗阻症状、利于术前肠道准备、作为择期手术桥梁、提高姑息治疗效果、甚至达到治愈目的.

3.1.1 肠梗阻导管引流术 2003年,日本学者石田康男发明了肠梗阻导管,通过内镜将导管置入梗阻结直肠近段,起到冲洗、引流的目的.尽管肠梗阻导管的临床应用尚处于起步阶段,但目前的成功病例表明其疗效肯定、安全,有

■ 相关报道

欧洲消化内镜学会关于自膨式金属支架治疗结肠癌性梗阻的临床指南具有很好的指导价值,国内也有较多关于结肠支架治疗结直肠恶性梗阻的报道,作者曾报道1例药物诱发的乙状结肠狭窄性梗阻患者,经结肠支架的术前桥梁作用后,通过腹腔镜手术成功治愈.

■ 创新盘点

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、非IBD、恶性肿瘤等均可引起结肠梗阻, 明确病因是提高结肠梗阻治疗效果的关键。灵活应用各种辅助检查方法, 充分发挥结肠支架的作用, 精准实施腹腔镜手术, 是提高结直肠良恶性梗阻诊治效果的要点。

望成为治疗急性低位结直肠梗阻的首选治疗措施^[14]。

肠梗阻导管有经鼻型和经肛门型两类^[15]。

(1)经鼻型导管: 主要适用于黏连性、麻痹性或其他良性狭窄造成的肠梗阻, 通过胃镜或X线监视下放置, 可对结直肠梗阻部位近端引流减压, 也可通过导管注入中药、植物油等, 直接作用于梗阻上端; 对于腹腔黏连严重或反复黏连的患者, 可利用该导管在术前进行减压, 也可在术中经导管进行肠排列, 避免术后梗阻复发; 通过肠梗阻导管注射造影剂行腹部平片检查, 可进行梗阻的定位诊断及程度判断, 从而决定是否需急诊手术, 减少肠坏死等并发症的发生;

(2)经肛型导管: 主要适用于结直肠癌造成的梗阻或其他良性狭窄造成的脾曲以下部位的梗阻, 通过电子结肠镜或X线监视下放置, 导管越过狭窄部位, 可进行减压引流, 利于术前肠道准备和相关检查, 免除术中肠道清洗, 缩短手术时间; 缓解腹部症状, 避免急诊手术所致的相关并发症的发生; 减少腹壁造口几率, 增加一期切除吻合的可能性^[16]和成功率^[17]。

3.1.2 球囊扩张术: 经内镜球囊扩张术, 治疗结直肠狭窄, 是一种简单、安全、有效的方法^[18]。对于结直肠术后吻合口狭窄、黏连性狭窄及克罗恩病、肠结核、溃疡性结肠炎等引起的结直肠良性狭窄, 经内镜球囊扩张术可作为首选治疗方法, 但需长期随访, 必要时可重复进行扩张, 这样可使绝大部分结直肠良性狭窄患者避免剖腹手术。有文献报道经内镜球囊扩张术已成为狭窄型克罗恩病治疗的首选治疗方法, 其成功率高达80%, 该治疗方式可保留肠管, 避免术后吻合口瘘等手术风险^[19]。

球囊扩张导管, 由高弹性橡胶制成, 具有高强度扩张和回缩功能, 可根据病情需要采用不同的压力和扩张直径, 扩张时球囊可产生放射状扩张力作用于狭窄部位, 而不产生纵向撕脱力, 不易造成肠管损伤, 并能在结肠镜直视下进行。操作过程中, 在结肠镜下找到狭窄口, 经活检孔道插入冲水管, 注入泛影葡胺, 观察狭窄部位的大小、形态、长度。低位狭窄可以在结肠镜直视下进行扩张, 高位狭窄必须在X线监视下进行扩张。如果狭窄长度>5 cm可行多次扩张^[20]。

3.1.3 结肠支架引流术: 结肠支架治疗急性肠梗阻始于二十世纪90年代, 较之于传统结肠造瘘

术, 具有侵入性小、并发症少、效费比高等优点, 目前已被广泛用于良恶性病变引起的结直肠梗阻治疗。

随着材料科学和内镜技术的不断发展, 结肠支架引流术用于结直肠梗阻治疗, 正在发挥越来越重要的作用, 既可用于结直肠恶性梗阻的姑息性治疗, 也可以作为急性梗阻的过渡性治疗; 既可用于左半结肠, 也可用于右半结肠; 既可用于恶性狭窄, 也可用于良性狭窄^[21]。因此, 有学者认为结肠支架引流可作为结直肠梗阻治疗的首选方法^[22], 也有学者认为结肠支架应作为恶性结肠梗阻的一线治疗方案和有选择的良性结肠狭窄的潜在治疗措施^[23]。

结肠支架, 根据制作材料不同, 分为金属支架或生物可降解支架^[24]。金属支架多应用于结直肠恶性梗阻的治疗, 其中最常用的自膨胀式钛镍记忆合金支架(self-expandable metallic stent, SEMS)具有形状记忆特性, 在不同的温度时表现为不同的结构相, 并能随正常的肠道蠕动而变形, 使支架保持较长时间通畅; 生物可降解支架的材料常见的为聚乳酸化合物, 有良好的生物相容性, 对体内组织的刺激性小, 并可以根据临床需要调节支架降解时间, 临床上多用于肠道良性疾病引起的狭窄。根据支架表面是否有被覆膜, 分为覆膜支架和无覆膜支架^[24]。覆膜支架由于在表面覆盖的材料封闭了支架网眼, 能防止肿瘤向肠腔内生长, 但置入后易发生支架移位, 可用于容易发生或已经发生结肠瘘的结直肠良恶性肿瘤患者; 无覆膜支架置入后不易移位, 但常因肿瘤向支架内生长及肿瘤外压等原因出现支架梗阻, 多用于结直肠恶性梗阻患者的术前过渡性治疗。

SEMS的临床适应证: (1)可作为有症状的左半结肠癌性梗阻患者外科择期手术的过渡性治疗方法, 使一期切除吻合成为可能, 进而明显降低造瘘率和术后并发症发生率^[25]; (2)对有可能治愈的左半结肠癌性梗阻的患者, 如果急诊手术风险较大, 可以考虑用SEMS代替外科急诊手术, 并建议SEMS术后5-10 d行择期手术; (3)对于合并严重心肺功能障碍、无法接受手术治疗患者, 可作为最佳治疗手段; (4)对于晚期MBO患者, 可作为姑息性治疗的首选治疗方法。

SEMS治疗的常见并发症, 包括出血、肠道刺激症状、支架移位、支架梗阻、肠穿孔

等. 轻微并发症, 如少量出血、疼痛、里急后重等, 绝大多数可自行消失. 而较严重的并发症, 如支架移位、支架梗阻、肠穿孔, 必须通过内镜介入治疗或者手术治疗^[26]. 有研究指出, 与无覆膜支架相比, 使用覆膜支架治疗结直肠恶性梗阻时, 常发生晚期支架移位, 但较少发生因肿瘤向支架内生长所致的支架梗阻. 肠穿孔主要是由于肠壁长期缺血水肿及肿瘤浸润肠壁所致, 常发生在支架置入后30 d内, 需手术治疗^[15,27].

3.2 外科手术

3.2.1 结直肠良性梗阻的手术: 对于克罗恩病、肠结核引起的结直肠炎症性狭窄性梗阻, 应以药物控制为主, 如果经内镜引流治疗无效, 甚至出现肠穿孔、肠痿、大出血等严重并发症, 外科手术是首选的治疗手段^[28-30]. 狭窄型克罗恩病, 最常见的手术方式为狭窄病变肠管切除联合肠吻合术^[31], 有报道指出大口径侧侧吻合比传统端端吻合能显著降低患者术后并发症发生率和吻合口周围复发率^[32]. 结核性肠梗阻, 最常发生部位为回盲部, 通常采取右半结肠切除术; 术中应避免过多分离黏连, 分离梗阻肠段黏连即可, 过多分离会导致术后更广泛黏连; 如梗阻肠段周围炎性浸润明显、黏连固定不宜剥离, 可行短路手术; 结核穿孔即使穿孔较小、炎症较轻, 为预防肠痿, 不建议行穿孔修补术, 尽可能切除病变肠段^[29]; 手术前、后规律的抗结核药物治疗是防止肠结核并发肠梗阻再次手术的关键^[33].

对于溃疡性结肠炎引起的结直肠狭窄, 尽管发生率仅为5%-10%, 且大部分狭窄是良性的, 但仍有25%的狭窄属于恶性. 因此, 美国结直肠外科医师协会2014年发表的溃疡性结肠炎手术治疗指南强烈建议: 对于发展为狭窄的溃疡性结肠炎患者, 特别是病程长者, 应该接受手术切除, 而且提出所有发生狭窄的溃疡性结肠炎患者均应接受根治性切除术^[34]. 全结直肠切除回肠贮袋肛管吻合术目前是溃疡性结肠炎患者手术治疗的标准手术方式^[35], 但该术式尚未在我国规范开展^[36].

对于缺血性、麻痹性、黏连性、粪石性^[7]、乙状结肠扭转^[37]、膈疝^[38]、先天性巨结肠^[39]等非IBD引起的结直肠良性梗阻, 如果保守治疗无效, 也应考虑手术治疗, 并根据梗阻的不同病因及其严重程度, 采取相应的手术方式.

例如, 乙状结肠扭转的急诊手术原则是首先挽救患者生命, 其次是根治, 术中选择合理术式是减少并发症和降低死亡率的关键^[40].

3.2.2 结直肠恶性梗阻的手术: 对于结直肠恶性梗阻患者, 根据病情需要, 严格掌握手术指征, 合理选择根治性切除术、姑息性切除、捷径手术、结肠造口术, 旨在为能够根治肿瘤的患者采取根治性手术、不能根治肿瘤的患者尽量缓解梗阻症状, 以期改善生活质量、延长生存时间.

对于结直肠恶性肿瘤, 最佳的手术方案就是切除肿瘤、清扫区域淋巴结、一期吻合的根治性手术, 但需要在术前准备充分的基础上实施. 根治性手术有开腹手术和腹腔镜手术, 一般用于部位单一的结直肠梗阻或单一局部复发患者. 目前临床上多采用腹腔镜手术, 随着微创手术技术的日益成熟及手术器材的完善, 尤其肠梗阻导管和SEMS的应用^[41-43], 腹腔镜手术的优势将越来越明显. 腹腔镜联合SEMS的结直肠癌根治手术, 相比于开腹手术, 具有术后肠功能恢复快、住院时间短、损伤小的优势^[44-46].

结直肠恶性梗阻患者姑息性切除术的适应证为: (1)原发病灶已经浸润到重要脏器无法切除; (2)原发病灶以外有广泛的转移; (3)转移病灶无法根治性切除, 如转移灶数目多, 侵犯淋巴或血管; (4)患者身体条件不能耐受行根治性切除; (5)肿瘤本身的并发症不能耐受根治性切除^[47].

姑息性切除术目的在于解除结直肠梗阻、缓解症状、改善患者的生活质量. 手术应以最简单、安全且有效的方法, 力求控制损伤^[48]. 以减瘤为目的的广泛切除术, 患者不仅不能受益, 反而会增加严重并发症发生率. 对于无症状的晚期结直肠癌梗阻患者, 尽管有学者^[49]认为原发肿瘤的姑息性切除可以使部分患者受益, 但姑息性原发肿瘤切除术后并发症发生率和围手术期死亡率可能均较高, 且长期预后仍旧不佳, 因此, 姑息性切除术的必要性值得商榷.

对于肿瘤无法切除、多段肠梗阻及不能耐受根治性手术的结直肠恶性梗阻患者, 可行捷径手术, 将绕过梗阻部位的近远端肠管进行侧侧吻合, 包括小肠小肠侧侧吻合和小肠结肠侧侧吻合, 以期解除结直肠梗阻^[11]. 尽管该术式未能切除肿瘤, 对总生存期无明显改善, 并

应用要点

深入探讨结直肠梗阻的良恶性病因, 灵活应用泛影葡胺结肠造影、CT仿真内窥镜和结肠镜检查, 充分发挥经结肠镜引流的术前桥梁作用, 严格掌握手术指征, 精准实施手术操作, 积极采取对症治疗措施, 对于提高结直肠良恶性梗阻的诊断水平和治疗效果具有重要意义.

■名词解释

恶性肠梗阻(MBO): 由晚期恶性肿瘤(包括原发性结直肠恶性肿瘤、盆腔内妇科恶性肿瘤,或其他来源的转移性恶性肿瘤)造成的结直肠梗阻;
炎症性肠病(IBD): 溃疡性结肠炎和克罗恩病的总称。

且可能出现盲祥综合征, 但因其可以达到解除肠梗阻目的, 不失为急性结直肠恶性梗阻可供选择的抢救措施之一。

对于肠梗阻导管引流、结肠支架引流失败的急性左半结肠恶性梗阻患者, 既可采用临时性结肠造口术; 也可采用回肠祥式造口术(切除肿瘤并行全结肠灌洗后, 行降结肠直肠端端吻合, 并在距回盲部约20 cm处行回肠祥式造口)^[50,51]。如预期生存时间超过1年, 可在术后3 mo行肠造口还纳术。

对于肿瘤无法切除、腹腔广泛转移的结直肠恶性梗阻患者, 可行近端扩张结肠永久性双腔造口术。

3.3 药物治疗 对于结直肠恶性梗阻患者, 如果不能耐受手术、近期开腹手术证实无法进一步手术、既往腹部手术显示肿瘤弥漫性转移、影像学检查证实腹腔内广泛转移伴多段梗阻、触及弥漫性腹腔内肿物、预期生存时间<2 mo, 应考虑以药物治疗为主的非手术治疗方法, 目的在于减轻患者痛苦、改善生活质量、延长生存时间。

药物主要用于缓解MBO患者的恶心、呕吐、疼痛症状, 包括镇痛药、抗分泌药、止吐药、糖皮质激素、全肠外营养等^[52]。

镇痛药: 结直肠恶性梗阻患者的腹痛, 常表现为持续性钝痛和/或阵发性绞痛, 强阿片类药物可治疗持续性钝痛, 抗胆碱能药物可治疗阵发性绞痛。

抗分泌药: 常用生长抑素类和抗胆碱能药物。生长抑素类能抑制胃肠道激素释放, 抑制胃肠道运动, 抑制胆汁分泌, 降低门静脉压力, 促进水电解质吸收。抗胆碱能药物可以竞争性抑制M受体, 抑制胃肠蠕动, 减少胃肠黏膜腺体分泌。

止吐药: 常用胃复安, 能使大多数患者呕吐次数减少。其他的止吐药还有丁酰苯类、抗组胺类和酚噻嗪类, 推荐联合使用^[53]。

糖皮质激素: 具有止吐和抗炎双重作用, 其抗炎作用可以减轻梗阻肠壁水肿, 有助于恢复肠道功能。

全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN): 对于晚期MBO患者, 尽管TPN支持治疗可以维持患者水电解质、酸碱平衡和营养, 纠正或预防营养不良^[54], 但TPN治疗的必要性仍存在争议^[52]。有研究报告^[55]指出, TPN并不能

提高晚期MBO患者的生存率和生存质量, 且可发生多种TPN治疗相关并发症, 不应作为晚期MBO患者的常规治疗。

4 结论

深入探讨结直肠梗阻的良恶性病因, 灵活应用泛影葡胺结肠造影、CT仿真内窥镜和结肠镜检查, 充分发挥经结肠镜引流的术前桥梁作用, 严格掌握手术指征, 精准实施手术操作, 积极采取对症治疗措施, 对于提高结直肠良恶性梗阻的诊断水平和治疗效果具有重要意义^[6,56-58]。

5 参考文献

- 1 陶玉荣, 李娜, 赵晓军, 王昕, 谢惠, 余东亮, 盛剑秋. 内镜下支架置入术在治疗结直肠梗阻中的应用. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 25: 74-76
- 2 陈汉卿, 吕宾. 结肠支架的临床应用. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 614-616
- 3 惠洋洋, 郑忠青, 王邦茂. 欧洲消化内镜学会关于自膨式金属支架治疗结肠癌性梗阻临床指南的介绍. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 187-188
- 4 Ho KM, Chan KM, Kwok SY, Lau PY. Colonic self-expanding metal stent (SEMS) as a bridge to surgery in left-sided malignant colonic obstruction: an 8-year review. *Surg Endosc* 2017; 31: 2255-2262 [PMID: 27631312 DOI: 10.1007/s00464-016-5227-9]
- 5 Östämö E, Hjern F, Blomqvist L, Falkén Y, Pekkari K, Abraham-Nordling M. Emergency management with resection versus proximal stoma or stent treatment and planned resection in malignant left-sided colon obstruction. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 232 [PMID: 27577887 DOI: 10.1186/s12957-016-0994-2]
- 6 Zhang ZM, Lin XC, Ma L, Jin AQ, Lin FC, Liu Z, Liu LM, Zhang C, Zhang N, Huo LJ, Jiang XL, Kang F, Qin HJ, Li QY, Yu HW, Deng H, Zhu MW, Liu ZX, Wan BJ, Yang HY, Liao JH, Luo X, Li YW, Wei WP, Song MM, Zhao Y, Shi XY, Lu ZH. Ischemic or toxic injury: A challenging diagnosis and treatment of drug-induced stenosis of the sigmoid colon. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3934-3944 [PMID: 28638234 DOI: 10.3748/wjg.v23.i21.3934]
- 7 刘卓, 张宗明, 张翀, 万柏江, 于宏伟. 老年便秘性结肠穿孔的诊治体会. 外科 2014; 3: 7-10
- 8 严小贵, 蒋新卫. 以闭襻性结肠梗阻为首发表现的创伤性膈疝1例诊治体会. 中国普外基础与临床杂志 2010; 17: 1091-1092
- 9 姚礼庆, 钟芸诗. 急性结直肠梗阻的内镜诊疗进展. 中华外科杂志 2010; 48: 943-945
- 10 梁天伟, 孙轶, 韦永成. 金属支架植入术治疗恶性肠梗阻进展. 局部手术学杂志 2014; 23: 416-418
- 11 杨士民. 恶性肠梗阻的外科治疗进展. 山东医药 2015; 55: 99-101
- 12 罗述美. 观察小儿结肠梗阻复方泛影葡胺灌肠造影16例分析. 中外健康文摘 2013; 10: 151-152
- 13 张宗明, 温智勇, 康枫. 结直肠CT仿真内窥镜的应用现状. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4457-4463 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i28.4457]
- 14 姚礼庆, 钟芸诗, 许剑民, 周平红, 王萍, 王红关, 徐关东. 经肠镜导管减压术在急性低位结直肠梗阻中

- 的应用. 中华消化内镜杂志 2006; 23: 325-328
- 15 牛洪欣, 徐志法. 低位肠癌恶性梗阻微创治疗进展. 中华结直肠疾病电子杂志 2013; 2: 127-129
 - 16 李旭彤, 于海洋, 曹双军, 王红禄, 任正华, DSA下经肛门置入肠梗阻导管并辅助结肠镜下活检在结直肠肿瘤所致急性肠梗阻治疗中的应用. 中国医药指南 2016; 14: 79-80
 - 17 顾建华, 赵欣, 王毅, 郭仁德. 经肛肠梗阻导管在左半结直肠肿瘤切除中的应用. 中国中西医结合外科杂志 2014; 20: 237-239
 - 18 徐美东, 姚礼庆, 周平红, 高卫东, 何国杰, 王萍, 顾赛花. 内镜治疗结直肠狭窄的探讨. 中国内镜杂志 2001; 7: 30-31
 - 19 Greener T, Shapiro R, Klang E, Rozendorn N, Eliakim R, Ben-Horin S, Amitai MM, Kopylov U. Clinical Outcomes of Surgery Versus Endoscopic Balloon Dilation for Strictureing Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 1151-1157 [PMID: 26544812 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000491]
 - 20 刘宝华. 直肠狭窄的病因和外科治疗. 临床外科杂志 2015; 23: 259-261
 - 21 孙殿佐, 马国荣. 内镜下金属支架引流术治疗急性结直肠梗阻11例临床分析. 临床内科杂志 2014; 31: 636
 - 22 姚礼庆, 钟芸诗. 急性结直肠梗阻内镜下金属支架引流术的操作要点和疗效评价. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 57-59
 - 23 Suzuki N, Saunders BP, Thomas-Gibson S, Akle C, Marshall M, Halligan S. Colorectal stenting for malignant and benign disease: outcomes in colorectal stenting. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1201-1207 [PMID: 15164246 DOI: 10.1007/s10350-004-0556-5]
 - 24 张尉, 陈丰霖. 肠道支架治疗恶性肠梗阻的研究进展. 福建医药杂志 2014; 36: 138-141
 - 25 张意. 自膨型金属支架置入治疗梗阻性结直肠癌的系统评价. 上海: 第二军医大学, 2012
 - 26 张意, 陈岳祥. 术前支架置入治疗梗阻性结直肠癌的现状. 国际消化病杂志 2011; 31: 256-257, 294
 - 27 Datye A, Hersh J. Colonic perforation after stent placement for malignant colorectal obstruction-causes and contributing factors. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011; 20: 133-140 [PMID: 20929424 DOI: 10.3109/13645706.2010.518787]
 - 28 刘桂伟, 刘艳华, 姜国胜, 任维聘. 克罗恩病初次手术与术后并发症的危险因素分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 1150-1155
 - 29 李鹏飞, 陈岩, 所剑. 肠结核诊断及外科手术方法探讨(附23例肠结核外科诊治分析). 中国防痨杂志 2013; 35: 827-830
 - 30 江一鸣, 陈茵婷, 练国达, 陈祥安, 黄开红. 克罗恩病初次手术危险因素分析. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 698-701
 - 31 李元新. 克罗恩病肠梗阻的外科治疗. 中华消化外科杂志 2014; 13: 596-599
 - 32 Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, Umegae S, Matsumoto K, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 196-205 [PMID: 17900320 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01548.x]
 - 33 常华, 石川, 曾畅, 孟若兮, 杨明. 肠结核并发肠梗阻再次手术的临床分析(附12例报告). 中国防痨杂志 2017; 39: 536-538
 - 34 Ross H, Steele SR, Varma M, Dykes S, Cima R, Buie WD, Rafferty J; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 5-22 [PMID: 24316941 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000030]
 - 35 赵春山, 曹晓沧, 王邦茂. 生物制剂时代溃疡性结肠炎的手术治疗. 中华消化外科杂志 2016; 15: 1226-1230
 - 36 崔龙. 提高外科手术在溃疡性结肠炎治疗中的作用. 中华结直肠疾病电子杂志 2014; 3: 164-166
 - 37 李力波, 陈新岐, 陈志良, 蔡永昌. 乙状结肠扭转手术方式选择与疗效的临床分析. 中国实用医药 2016; 11: 12-14
 - 38 孙超, 史宏灿, 王康. 食管癌术后并发膈疝合并肠梗阻伴结肠穿孔1例. 中华胸心血管外科杂志 2011; 27: 190
 - 39 赵录. 先天性巨结肠手术进展. 重庆医学 2012; 41: 2889-2891, 2896
 - 40 魏振. 乙状结肠扭转的急诊手术治疗. 中国中西医结合外科杂志 2010; 16: 70-72
 - 41 张楠, 周创业, 周振理. 经肛肠梗阻导管在急性梗阻性左半结肠直肠癌中的应用. 中国中西医结合外科杂志 2013; 19: 229-232
 - 42 顾建华, 赵欣, 王毅, 郭仁德. 经肛肠梗阻导管在左半结直肠肿瘤切除中的应用. 中国中西医结合外科杂志 2014; 20: 237-239
 - 43 程学远. 经支架置入清洗减压在左半结肠癌并急性肠梗阻一期切除吻合术中的应用. 医药与保健 2015; 23: 25-26
 - 44 成军, 陈涛, 李铮, 李小刚, 廖晓峰. 金属支架置入联合腹腔镜手术治疗左半结肠癌、直肠癌梗阻. 中国微创外科杂志 2014; 14: 506-508
 - 45 陆凤勇, 唐浩, 莫岳忠, 吴文红. 支架置入术后择期腹腔镜治疗结直肠癌并肠梗阻的时机选择. 西南国防医药 2015; 25: 643-645
 - 46 田步宁, 符颖, 岳红, 胡桂, 曾幸之, 李小荣, 龚妮. 自膨胀型金属支架治疗晚期结直肠癌合并急性肠梗阻的临床初步研究. 中国普通外科杂志 2016; 25: 481-486
 - 47 周东风, 李现红, 李杨. 结直肠癌的姑息性治疗. 临床普外科电子杂志 2013; 1: 52-56
 - 48 陆震, 徐阿曼, 袁笑, 陈开伟, 孙敏智, 何俊童, 吴超. 消化道肿瘤术后恶性肠梗阻姑息性手术27例分析. 安徽医药 2016; 20: 951-952
 - 49 占小平, 邵静涛, 李定, 潘德光. 姑息性原发肿瘤切除手术治疗189例IV期结直肠癌患者的临床分析. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1282-1286
 - 50 彭永红, 喻学桥, 周卫平, 蔡国豪, 方壮伟, 王清华, 黄平, 袁波. 回肠袢式造口术和结肠造口术对老年左侧结直肠癌患者的临床疗效比较. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2016; 10: 127-129
 - 51 张志泉, 孙立征, 刘学武. 回肠袢式造口术与结肠造口术对老年结直肠癌中的疗效及安全性对比. 实用癌症杂志 2016; 31: 798-800
 - 52 许鹤洋, 褚忠华. 恶性肠梗阻的治疗进展. 岭南现代临床外科 2012; 12: 469-472
 - 53 Ang SK, Shoemaker LK, Davis MP. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2010; 27: 219-225 [PMID: 20197557 DOI: 10.1177/1049909110361228]
 - 54 Vashi PG, Dahlk S, Popiel B, Lammersfeld CA, Ireton-Jones C, Gupta D. A longitudinal study investigating quality of life and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving home parenteral nutrition. *BMC Cancer* 2014; 14: 593 [PMID: 25128023 DOI: 10.1186/1471-2407-14-

同行评价

本文对结直肠良恶性梗阻诊治策略论述得非常全面, 并对其中的主要争议、焦点及进展进行了充分描述和论述, 具有一定的临床指导意义。

- 593]
- 55 Wang MY, Wu MH, Hsieh DY, Lin LJ, Lee PH, Chen WJ, Lin MT. Home parenteral nutrition support in adults: experience of a medical center in Asia. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2007; 31: 306-310 [PMID: 17595440 DOI: 10.1177/0148607107031004306]
- 56 Chen Q, Yu Q, Yu JJ, Liu M, Xie HP, Cheng B, Guao QZ, Liao GQ, Qin H. Observational study of colonoscopy techniques used for acute colorectal obstruction: A single-center experience. *Mol Clin Oncol* 2017; 6: 355-361 [PMID: 28451412 DOI: 10.3892/mco.2017.1133]
- 57 Nitta T, Kataoka J, Ohta M, Fujii K, Tominaga T, Inoue Y, Kawasaki H, Ishibashi T. Clinical outcomes of self-expandable metal stent (SEMS) placement as palliative treatment for malignant colorectal obstruction: A single-center study from Japan. *Ann Med Surg (Lond)* 2017; 19: 33-36 [PMID: 28616223 DOI: 10.1016/j.amsu.2017.05.008]
- 58 Mitra V, Hu M, Majumdar D, Krishnan V, Chaudhury B, Hancock J, Dwarakanath D. Safety and efficacy of self-expandable metal stents for obstructive proximal and distal large bowel cancer. *J R Coll Physicians Edinb* 2017; 47: 30-34 [PMID: 28569279 DOI: 10.4997/JRCPE.2017.107]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

内镜下醋酸染色结合NBI在消化道早癌及癌前病变诊断中的应用

王蓉

王蓉, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科 上海市 201399

王蓉, 主任医师, 主要从事消化内科疾病的临床和内镜下诊治工作.

基金项目: 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会科技发展专项基金资助项目, No. PW2015A-32.

作者贡献分布: 本文由王蓉独立完成.

通讯作者: 王蓉, 主任医师, 201399, 上海市浦东新区惠南镇东门大街43号, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科.
wangronggsz@163.com
电话: 021-68019107

收稿日期: 2017-07-07

修回日期: 2017-08-04

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-10-18

Applications of acetic acid spray combined with narrow band imaging in diagnosis of early gastrointestinal cancers and precancerous lesions

Rong Wang

Rong Wang, Department of Gastroenterology, Guangming Hospital of Traditional Chinese Medicine of Shanghai Pudong New Area, Shanghai 201399, China

Supported by: Science and Technology Development Special Fund of Health and Family Planning Commission of Pudong New Area, Shanghai, No. PW2015A-32.

Correspondence to: Rong Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guangming Hospital of Traditional Chinese Medicine of Shanghai Pudong New Area, 43 Dongmen Avenue, Huinan Town, Pudong New District, Shanghai 201399, China. wangronggsz@163.com

Received: 2017-07-07

Revised: 2017-08-04

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-10-18

Abstract

Many new endoscopic techniques have been used for the diagnosis of early gastrointestinal cancers and precancerous lesions, such as magnifying endoscopy, narrow-band imaging (NBI), Fuji intelligent chromoendoscopy, i-scan imaging, confocal laser endomicroscopy, and chromoendoscopy (Lugol's iodine, indigo carmine, methylene blue, acetic acid, and crystal violet). Each technique has its own advantages and disadvantages (*e.g.*, being expensive and prolonged examination duration). Spraying acetic acid onto the mucosal surface can enhance the recognition of mucosal surface architecture, and NBI has the advantage to display the microvascular morphology. Thus, acetic acid spray combined with NBI endoscopy can greatly improve the diagnosis of early gastrointestinal cancers and precancerous lesions. Since this combination has low cost and no adverse reactions, they can be used in primary hospitals without magnification endoscopy.

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

Key Words: Acetic acid; Narrow band imaging; Early gastrointestinal cancers; Precancerous lesions; Diagnosis

Wang R. Applications of acetic acid spray combined with narrow band imaging in diagnosis of early

背景资料

新的内镜检查技术不断用于消化道早癌及癌前病变的诊断, 每种方法都有各自的优点, 但有设备贵、试剂成本高或检查时间长等缺点, 醋酸染色后再用普通窄带成像技术(narrow-band imaging, NBI)观察病灶的诊断价值值得探讨.

同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

■ 研发前沿

本文介绍了醋酸染色结合NBI技术诊断消化道早癌及癌前病变的意义及优势。

gastrointestinal cancers and precancerous lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(29): 2605-2614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2605.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i29.2605>

摘要

新的内镜检查技术不断用于消化道早癌及癌前病变的诊断,如放大内镜、窄带成像技术(narrow-band imaging, NBI)、智能分光比色技术(fuji intelligent chromoendoscopy, FICE)、i-scan技术、激光共聚焦内镜等和色素内镜技术(卢戈氏碘、靛胭脂、美蓝、醋酸、结晶紫等),每种方法都有各自的优势,但有设备贵、试剂成本高或延长检查时间等缺点。醋酸喷洒黏膜表面可以看到清晰的微腺管开口形态, NBI内镜在微血管形态方面具有优势,先用醋酸喷洒显示微腺管开口形态,再用普通NBI内镜观察微血管形态,能同时清晰显示病灶微腺管开口形态和微血管形态,结合醋酸白化效应,对消化道早癌及癌前病变的诊断价值大大提高,明显优于单一醋酸染色和单一NBI观察,而且价格低廉,无不良反应,在没有放大内镜的基层医院不失是一种简、便、廉的发现消化道早癌的方法,值得临床推广使用。

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

关键词: 醋酸; 窄带成像; 消化道早癌; 癌前病变; 诊断

核心提要: 消化道早癌及癌前病变在常规白光内镜下缺乏特异性改变,常常为切除怀疑病灶盲目扩大治疗指征,或因为活检未取到病变组织而遗漏癌性病灶,而早癌的发现,基层医院起到举足轻重的作用,在没有放大内镜的基层医院,醋酸染色后再用窄带成像技术观察病灶,是一种简、便、廉的发现消化道早癌的方法。

王蓉. 内镜下醋酸染色结合NBI在消化道早癌及癌前病变诊断中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(29): 2605-2614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2605.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i29.2605>

0 引言

消化道早癌及癌前病变(上皮内瘤变)的发现具有重要的临床意义,新近开展起来的色素内镜和放大内镜技术,由于能观察消化道黏膜病变的

表面形态:腺管开口形态和微血管形态,在发现微小病变和早期癌中意义重大,肿瘤性病灶和非肿瘤性病灶有明显不同的黏膜表面微腺管开口形态和微血管形态。但放大内镜设备投资大、操作费时;常用染色剂(靛胭脂、美兰等)在病灶表面喷洒后,受黏膜表面黏液影响大,可出现染色不均,因有颜色,使清晰的微血管形态变得模糊,观察微血管形态显得比较困难,且价格贵、有毒,均限制了在基层医院的推广和普及。如何用简、便、廉的方法取得理想的内镜下黏膜染色效果,提高基层医院消化道早癌和癌前病变的诊断率?本文就醋酸染色结合窄带成像技术(narrow-band imaging, NBI)在消化道早癌及癌前病变的应用进展作一综述。

1 应用原理

1.1 醋酸染色的原理 2%-4%醋酸(上海白醋用蒸馏水稀释,上海宝鼎酿造厂)喷洒消化道黏膜表面后,可产生以下作用^[1,2]: (1)溶解黏液:醋酸可破坏黏液层中糖蛋白的二硫键,使糖蛋白的四聚体结构解聚,导致黏液变稀,易被洗去,起到清洁黏膜表面的作用; (2)“醋酸白化”效应:指在喷洒醋酸后黏膜表面短暂变白,突出黏膜表面形态结构。 (1)细胞内结构的改变:上皮细胞内富含细胞角蛋白,组成中间丝,醋酸通过细胞膜进入胞浆后,胞浆内的pH值由7.0-7.4下降至6.5,细胞角蛋白聚集成束状,细胞变厚,透光性下降,呈现白化效应。如上皮细胞的通透性增加,部分渗透至核内的醋酸还能使超螺旋DNA解螺旋,加强白化效应。醋酸喷洒后增加了上皮细胞表面不反光物质,并掩盖了上皮下的血管网,从而出现了短暂的“白化效应”,他的白化效应使细胞内染色质及胞浆中细胞内角蛋白空间结构一过性改变,突出黏膜表面形态结构;以上变化可逆而短暂,持续约1-2 min,当醋酸逐渐被胞浆中和后,上述效应即消失。柱状上皮仅为单层,醋酸易通过黏膜到达间质,导致毛细血管充血,因此,醋酸喷洒后黏膜在发白2-3 min后将逐渐变红; (2)细胞间结构的影响:腺体或隐窝的开口是醋酸渗入的通道之一,增加了细胞暴露于醋酸的表面积,使有腺体的黏膜总体变厚、发白,小凹形态清楚显示,可以看到清晰的微腺管开口形态,另外给NBI内镜观察微血管形态改变提供清晰的视野。

根据醋酸喷洒后黏膜变白至恢复正常的时间,将黏膜白化时间^[3]分为4级: >1 min, 黏膜持续发白; 31-60 s, 白色延迟消退; 6-30 s白色早期消失; 0-5 s, 无反应. 肿瘤周围的黏膜和轻度腺瘤为持续发白, 黏膜下癌和浸润癌均为无反应, 而腺瘤和非浸润癌为白色早期消失.

Kawamura等^[2]认为, 醋酸喷洒观察黏膜病变至少有4个优势: 醋酸喷洒染色观察病灶黏膜表面可以迅速、清晰的显示; 有效去除黏膜表面的黏液; 价格低廉; 醋酸相对其他化学染料会更加安全, 临床应用中未引起恶心、呕吐等并发症的报道, 而且应用醋酸染色具有快速、可逆以及可重复优点^[4]. 缺点: 醋酸染色缺乏明确、公认的诊断标准, 对不同病变黏膜表面形态认识的不足影响了其在临床的应用.

1.2 NBI的原理 NBI内镜是日本奥林巴斯公司开发的新型电子染色内镜^[5], 是一种新颖的, 非侵入性的光学技术, NBI系统的光源具有三个特殊的窄带滤光器, 通过滤光器将红绿蓝3色光谱中的宽带光波进行过滤, 仅留下600、540和415 nm中心波长的窄带光波, NBI内镜根据分光特性进行窄带化处理, 使光的照射深度限定于表层, 使表层的毛细血管能够更好的成像, 同时消化道内壁黏膜上的毛细血管内的血色素具有很强的吸收窄带光波的能力, 因此NBI能够更好地显示黏膜表面的微血管形态及微腺管开口形态^[6]. NBI的主要临床用途是首先从较远的视野发现病变, 确定病变的范围, 然后在近距离下放大观察黏膜的微细形态和毛细血管结构的改变, 从而鉴别良恶性病变, 其优点在于: (1)NBI内镜不仅保留了普通内镜的全部功能, 而且不需要喷洒染色剂, 仅通过一个简单的切换按钮便可以完成普通内镜与NBI之间的转换, 并可以对病变进行反复的观察; (2)可以避免因染色剂分布不均以及观察视野有限而导致的对病变判断的错误; (3)能够避免染色剂偶有的不良反应: 如靛胭脂因刺激 α 受体可以引起血压升高、心动过速等; (4)NBI具有可以显示浅表毛细血管形态的独特优势.

1.3 醋酸染色后NBI观察的优点 醋酸喷洒黏膜表面可以看到清晰的微腺管开口形态, NBI内镜在微血管形态方面具有优势, 先用醋酸喷洒显示微腺管开口形态, 再用普通NBI内镜观察微血管形态, 能清晰显示病灶微腺管开口形态和微血管形态, 取长补短, 发挥两种方法的优

势, 再结合醋酸白化消失的时间, 明显优于单一醋酸染色和单一NBI观察, 大大提高了消化道肿瘤性病变的诊断率^[7], 而且价格低廉, 操作简单, 无不良反应.

2 在早期食管癌及癌前病变中的应用

2.1 在Barrett食管中的应用 Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)是指食管下段的复层鳞状上皮被单层柱状上皮替代的一种病理现象, 伴或不伴肠上皮化生, 而特殊肠上皮化生(specialized intestinal metaplasia, SIM)是指病理发现绒毛样肠型上皮伴杯状细胞, 是食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的癌前病变, 因此对其早期检出及干预是预防食管腺癌的关键^[8,9], BE癌变通常经历SIM-低度异型增生(low grade dysplasia, LGD)-高度异型增生(high grade dysplasia, HGD)-原位癌-浸润性腺癌, 因此, 早期识别癌前病变及早期食管癌并进行及时治疗是改善预后的关键. 复方碘溶液染色一直被认为是诊断表浅食管肿瘤的最好的诊断方法. 然而, 碘溶液会刺激黏膜, 可能导致胸骨后疼痛、不适、化学食管炎、喉炎、支气管炎肺炎, 因而他的应用受到限制. 近年来服用5%硫代硫酸钠溶液20 mL以去除碘溶液, 减轻痉挛和疼痛, 这样显著增加了检查时间和费用.

近年来, 应用醋酸染色诊断BE癌变, 取得了良好的效果^[10-13], Longcroft-Wheaton等^[10]用醋酸染色BE, 发现肿瘤检出的敏感性和特异性分别达95.5%和80.0%. 因目前我国多数基层医院尚无NBI放大内镜(narrow-band imaging system with magnifying endoscopy, NBI-ME), 采用醋酸染色后, 再用无放大的NBI, 通过对病变轮廓、毛细血管和腺管开口形态的观察, 对检出BE合并早期食管腺癌的敏感性达100%, 取得了与化学染色内镜相似的效果, 均明显优于常规白光内镜通过NBI指导下进行靶向活检能明显提高BE合并食管腺癌的检出率, 对临床诊断及治疗有重要价值(图1, 来自浦东新区光明中医医院消化内镜室).

单纯醋酸染色, 不通过放大内镜提高BE中异型增生和腺癌的检出, 在呈现出粗糙及不规则黏膜表面的网状形态处活检, 异型增生及腺癌的检出率显著增高, 为86.7%, 敏感性、特异性分别为100%和97.7%^[11]. 醋酸染色后应用放大内镜能够突出显示黏膜不规则及中断等

■ 创新盘点

醋酸染色结合NBI能清晰显示早期消化道癌及癌前病变的腺管形态和微血管形态, 两者结合, 优于单一NBI、单一醋酸染色和靛胭脂染色, 大大提高了早期消化道癌和癌前病变的诊断率.

应用要点

醋酸染色结合NBI诊断早期胃癌和癌前病变, 价格低廉, 检查方便, 效果明显, 值得临床推广使用。

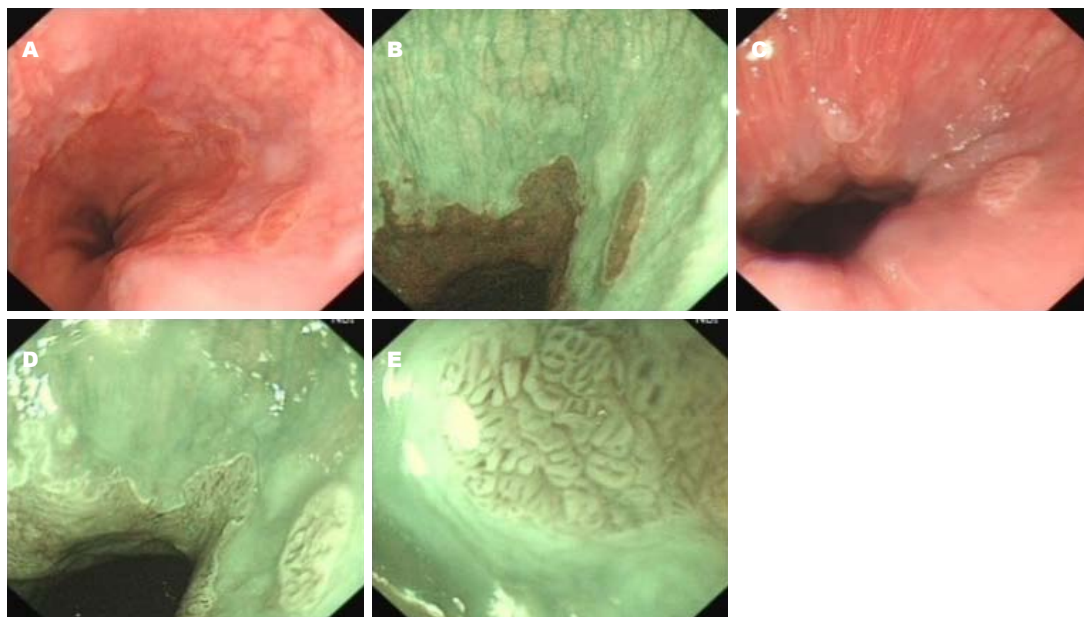


图1 Barrett食管. A: 普通白光; B: NBI观察; C: 醋酸染色; D: 醋酸染色后NBI; E: 放大观察. NBI: 窄带成像技术.

HGD黏膜表现. 研究^[14]表明, 缺乏典型嵴状或绒毛状黏膜形态的平坦无规则形态的黏膜往往提示高级别上皮内瘤变的存在, 因而, 有学者指出应用醋酸染色时, 要特别留意BE中出现红色或易碎脆的黏膜改变以及平坦或不规则并具有增强的血管网黏膜区域, 并在这些黏膜处靶向活检, 以提高BE中异型增生和腺癌的检出. 肠化、上皮内癌和早期癌分布面积常 $<0.5\text{ cm}^{[15]}$, 活检检出率较低, 造成早期癌漏诊, 而醋酸染色的靶向活检漏诊率低至4%^[16], 远远低于普通白光内镜近28%的漏诊率^[17].

2.2 在早期食管癌中的应用 食管早癌是指重度不典型增生及病变局限于黏膜层以内, 不伴有淋巴结转移及远处转移, 包括原位癌、黏膜内癌和黏膜下癌, 病理学分型可分为鳞癌和腺癌, 早期食管癌常无典型的临床表现, 早期诊断就显得尤为重要, 早期食管癌在内镜下的表现主要有: (1)黏膜色泽变化: 黏膜可出现红区和白区, 红区是边界较清晰的红色区域, 多表现为黏膜略微粗糙, 白区表现为边界清晰、稍隆起的斑块状病灶, 无光泽^[18-20]; (2)黏膜和血管变化: 病变局部黏膜出现增厚, 不再呈现为半透明状, 导致黏膜下血管模糊, 不能透见^[21], 黏膜下出现血管网紊乱或血管阻断; (3)形态学变化: 食管黏膜可出现糜烂、斑块、粗糙、结节等改变. 以上三种表现为食管早癌的诊断提供了诊断依据. 在NBI下观察正常食管黏膜呈淡青色, 早期食管癌病灶处呈茶色改变, 与正常

黏膜有清楚的界线, 又能精确看到早期肿瘤病变部位的腺管开口不同类型呈现出的不同形态^[22-24], Yamagata等^[25]应用这一联合技术对BE腺癌进行研究, 比较白光内镜、NBI技术、醋酸染色3种技术对这一特殊类型肿瘤的正确诊断率分别为50%(5/10)、43%(3/7)、100%(6/6), 醋酸染色明显诊断率最高.

虽然醋酸染色对于识别BE上皮中不典型增生与早期恶性肿瘤有很高价值, 但仍存在缺陷. 首先, 由于食管糜烂、炎症与轻中度不典型增生在醋酸染色后表现相似, 这可能增加假阳性结果而降低特异性; 其次, 醋酸染色后, 观察的3个指标中, 仅白化时间的变化相对客观, 而黏膜表面微结构与微血管均受主观因素干扰, 标准不易掌握.

3 在早期胃癌及癌前病变中的应用

早期胃癌及癌前病变的诊断主要依赖于胃镜检查及内镜下活组织病理学检查, 而早期胃癌及癌前病变在普通胃镜下肉眼观察往往缺乏特异性, 普通胃镜下盲目活组织检查常易漏诊, 单纯醋酸染色对于早期胃黏膜病变诊断的敏感性并不高, 可以联合其他辅助染色如电子染色等方法, 以提高诊断率.

3.1 在胃黏膜肠上皮化生中的应用 胃黏膜肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)是指胃黏膜上皮在病理情况下被类似肠黏膜上皮及腺上皮所代替, 是一种癌前病变, 与胃癌的发生密切

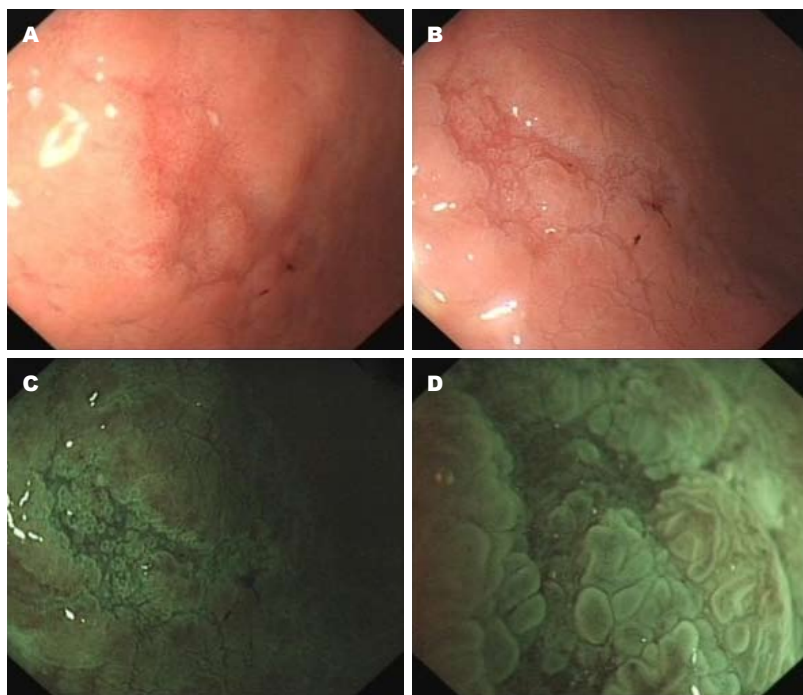


图2 胃黏膜肠上皮化生。A: 普通白光; B: 醋酸染色; C: 醋酸染色后NBI; D: 醋酸染色后NBI放大。NBI: 窄带成像技术。

相关Correa提出的胃癌发病模式: 慢性浅表性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌, 已被国际公认^[26]。IM是重要的癌前病变, 胃黏膜IM的诊断显得尤为重要, 胃黏膜IM是由慢性胃炎到胃癌发生过程中的重要环节, 目前临床诊断主要依靠内镜检查及胃黏膜活检病理证实, 但内镜下的诊断与病理结果一致性不高。Sakaki等^[27]将胃小凹分为6型: I型为圆点状, II型为线状, III型为稀疏而粗大的线状, IV型为斑块状或网格状, V型为绒毛状, VI型胃小凹形态异常, 明显减少, 分布错乱, 见异常增生毛细血管。绒毛状胃小凹是IM的特征性改变。我们先通过NBI观察病变的胃小凹分型, 在绒毛状胃小凹区再用2%-4%醋酸染色, 醋酸喷洒于黏膜表面可发生“醋酸白化”效应, 使有腺体的黏膜总体变厚、发白, 小凹形态清楚显示, 特别是多发病变更明显, 两者结合观察时, 能更清晰的显示黏膜微细结构(图2, 来自浦东新区光明中医医院消化内镜室)。张弛等^[28]评估了醋酸染色对于IM的诊断价值: 敏感度、特异度分别为87.6%、91.3%。高美丽等^[29]报道醋酸染色联合NBI诊断胃黏膜IM与病理的符合率达83.3%。沙杰等^[30]研究发现普通NBI诊断胃黏膜IM的敏感度为81.3%(52/64), 特异度为70.0%(28/40), 醋酸染色联合NBI诊断IM的敏感度为97.0%(64/66), 特异度为100%(26/26);

二者在敏感度与特异度上的差异有统计学意义。Shibagaki等^[31]的一项研究对比内镜操作者使用窄带成像放大内镜联合与不联合醋酸染色诊断胃腺瘤的效果, 仅使用白光内镜诊断率为75.5%(70.0%-81.0%), 使用NBI联合放大内镜为74.1%(67.6%-80.6%), 使用NBI放大联合醋酸染色为90.5%(86.7%-94.1%), 明显高于其他两组。

3.2 在早期胃癌中的应用 早期胃癌(early gastric cancer, EGC)和高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变, 在常规白光内镜下缺乏特异性改变, 很难发现, 常常为切除怀疑病灶盲目扩大治疗指征, 或因为活检未取到病变组织而遗漏癌性病灶。通常对于隆起/凹陷性病灶较易发现, 而对于胃炎样ECG则较难发现, 传统的光内镜对于胃早期癌的检出率约为54.9%^[32], 醋酸染色后胃小凹分型更易识别, Sakaki胃小凹分型中VI型多为高级别上皮内瘤变及癌。胃小凹形态越紊乱及破坏, 病变性质越趋向于恶性病变。腺管开口和微血管形态: 参考经典的Yao K分型^[33]即VS分型(microvascular pattern, microsurface pattern)。微血管(microvascular, MV)表型分为: 规则MV表型、不规则MV表型、MV表型缺失三种; 微腺管(microsurface, MS)表型分为: 规则MS表型、不规则MS表型、MS表型缺失三种; DL: 与周围正常黏膜之间的分界线; 病灶表面

名词解释

NBI微血管形态(CP)分型: 分为3型: I型: 黏膜表面结构为规整的蜂巢样, 血管网不可见; II型: 黏膜表面结构蜂巢样圆形, 周围见到规整的血管网, 血管管径均匀; III型: 围绕腺管开口周围的血管不规整分支中断, 血管粗细不均, III型分为III_A和III_B;
微腺管形态(pit): 按工藤进英(Kudo)分型法分为5型, I型为规则圆形小窝; II型为星状、乳头状小窝; III_L型为大管状或大圆形小窝, III_S型为小管状或小圆形小窝, IV型为树枝状或脑回状; V_L型: 为小窝极不规则; V_S型: 为小窝缺如呈无结构型。

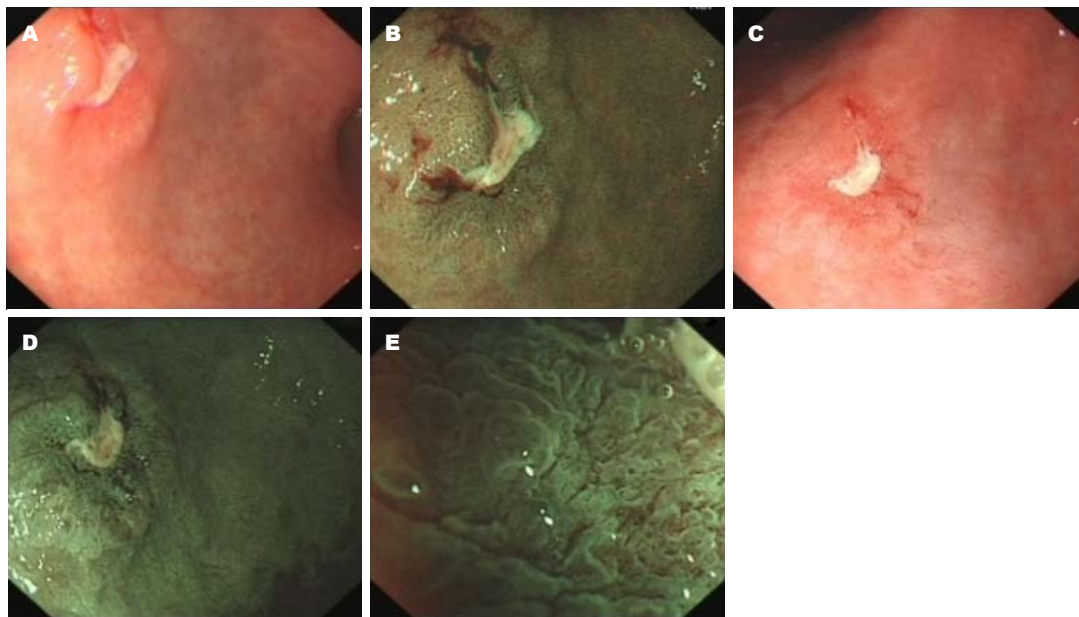


图3 早期胃癌(黏膜内癌). A: 普通白光; B: 普通NBI; C: 醋酸染色; D: 醋酸染色后NBI; E: 醋酸染色后局部放大NBI. NBI: 窄带成像技术.

存在白色不透明物质(WOS)或白色球状现象(WGA). 出现明显的DL、WOS或WGA, 伴有MV表型不规则或缺失、MS表型不规则或缺失中任何一种, 即诊断早期胃癌^[34,35]. 分界线对预测肿瘤的敏感性达到95%, 如不存在分界线, 基本可排除肿瘤^[36]. 普通NBI内镜观察胃黏膜, 因为胃腔很大, 视野变暗, 但醋酸染色后会凸显分界线, 且MV和MS均较单纯普通NBI内镜清晰(图3, 来自浦东新区光明中医医院消化内镜室). Tanaka等^[37]提出的用醋酸染色增强放大内镜(narrow-band imaging system with magnifying endoscopy, NBI-ME)评估胃癌及其周围的黏膜表面, 通过识别表面微结构变化更准确的鉴别胃癌, 特别对于凹陷性胃癌. 提高了检出率, 更好地确定病变范围. Mukasa等^[38]将醋酸染色应用于NBI与放大内镜联合技术中, 凹陷性胃早期癌的检出率由原先的47.8%提高至84.4%, 均证实了醋酸染色的优势.

存在的问题: 目前在应用醋酸染色辅助诊断胃黏膜病变时, 仍缺少公认的黏膜微结构评判标准, 对于慢性萎缩性胃炎的醋酸染色表现关注较少.

4 在早期大肠癌及癌前病变中的应用

有关醋酸染色结合NBI诊断早期大肠癌及癌前病变研究较少. 早期大肠癌的内镜下形态^[39]分为两类基本类型: 隆起型和平坦型, 平坦型指

病变为紧贴黏膜面的地毯样形态, 可略隆起于黏膜面或略凹陷于黏膜面, 病变基底部直径接近或等于病变表层的最大直径, 此型分为4个亚型: II a(表面隆起型)、II b(表面平坦型)、II c(表面凹陷型)、LST(侧向发育型肿瘤). 大肠腺瘤是主要的大肠癌癌前病变^[40], 即经典的腺瘤-癌序列学说, 多为隆起型, 但还有少部分直接起源于黏膜上皮, 即De novo癌, 多为凹陷型、平坦型病变, 此类大肠癌的早期诊断率低. 在临床工作中, 最容易引起注意的是隆起型腺瘤, 而对非隆起型(凹陷型、平坦型)病变关注甚少, 由于非隆起型病变与隆起型病变相比恶性程度高, 而且容易发生黏膜下浸润, 因此, 他们的早期诊断也就更有意义.

在NBI模式下, 结肠黏膜表面的微血管表现为褐色, 深层血管为绿色. Sano分型^[41,42]是目前常用的NBI微血管形态(capillary pattern, CP)分型, 分为3型: I型: 黏膜表面结构为规整的蜂巢样, 血管网不可见; II型: 黏膜表面结构蜂巢样圆形, 周围见到规整的血管网, 血管管径均匀; III型: 围绕腺管开口周围的血管不规整分支中断, 血管粗细不均, III型分为III_A和III_B, III_A型可见较粗的毛细血管, 大小不均匀且伴有不规则的分枝和缩短, 病理类型多为腺瘤、黏膜内癌和表浅型癌, 病变浸润至黏膜下浅层; III_B型几乎未见散在的微血管, 病变浸润至黏膜下深层. Sano分型对大肠肿瘤性病变性质的

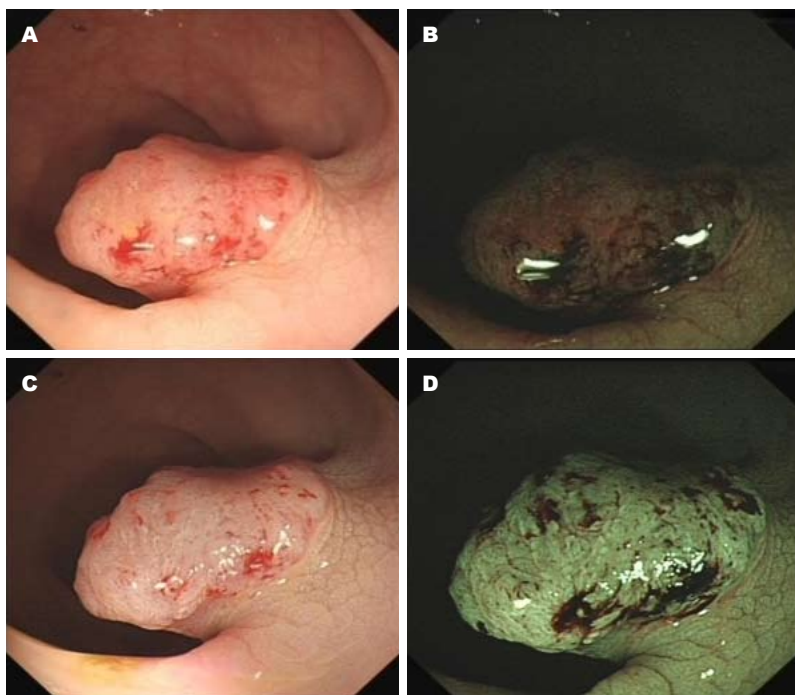


图4 早期腺癌(高级别瘤变伴局部癌变). A: 普通白光; B: NBI观察; C: 醋酸染色; D: 醋酸染色后NBI. NBI: 窄带成像技术.

判断敏感性、特异性可达90%以上, 部分研究认为其优于染色内镜^[41]. 而且普通NBI内镜价格不贵, 操作更简单、方便, 且国内外资料^[5,43]报道大肠肿瘤性病灶的诊断在普通NBI内镜与放大NBI内镜间比较差异无统计学意义.

病变黏膜微腺管形态(pit pattern, pit), 按工藤进英(Kudo)分型法^[44]分为5型, I型为规则圆形小窝; II型为星状、乳头状小窝; III_L型为大管状或大圆形小窝, III_S型为小管状或小圆形小窝, IV型为树枝状或脑回状; V_L型: 为小窝极不规则; V_N型为小窝缺如呈无结构型; 排列整齐的III_L型多为隆起性腺瘤, 排列紊乱的III_L型和III_S型多为凹陷性肿瘤、重度异型增生, IV型多为绒毛状腺瘤和黏膜内癌, V型多为癌和黏膜下癌(图4, 来自浦东新区光明中医医院消化内镜室). 2011年Hewett等^[45]提出的更简便、易行的非放大内镜下NBI观察的国际结直肠癌NICE(narrow-band imaging international colorectal endoscopic classification, NICE)分类系统. 在pit pattern分类及CP分类的基础上, 在高清晰非放大NBI下分别对黏膜颜色、血管结构及表面结构进行判断, 最后判定为非肿瘤性或肿瘤性息肉的方法. 首先提出NICE分类系统中的1型及2型的判定标准^[45], 1型对应增生性息肉, 2型对应腺瘤(包括黏膜内癌及黏膜下浅层浸润癌), 并报道了该分类系

统对<1 cm的结直肠息肉的实时诊断准确率为89%, 敏感性为98%, 阴性预测值为95%.

Machida等^[5]研究表明, NBI内镜通过更好的观察黏膜的颜色和血管网, 区分肿瘤性和非肿瘤性病变的敏感性和特异性, 与染色内镜相似, 明显优于传统的结肠镜, 对黏膜下血管结构的观察, NBI要优于染色内镜; Hirata等^[6]认为NBI内镜对结直肠肿瘤的诊断率和染色放大内镜相近; 姜泊等^[46]研究结果显示NBI尤其有利于平坦型病变的发现和诊断.

醋酸染色增加了细胞暴露于醋酸的表面积, 使有腺体的黏膜总体变厚、发白, 小凹形态清楚显示, 可以看到清晰的微腺管开口形态, 单纯醋酸喷洒对息肉性质诊断的准确率可达95%^[3]. 有助于内镜下准确判断结肠息肉的性质.

NBI内镜在微血管形态方面具有优势, 醋酸喷洒黏膜表面可以看到清晰的腺管开口形态, 应用醋酸喷洒结合普通NBI内镜, 能清晰显示病灶腺管开口形态和微血管形态. 王蓉等^[7,47,48]研究表明: 醋酸染色结合NBI的腺管形态、微血管形态、黏膜白化时间对大肠癌和癌前病变诊断的敏感度、特异度、准确率高于一NBI和靛胭脂染色. 若病灶表面腺管开口形态为III_L或IV, 微血管形态分型为II型, 黏膜白化时间为31-60 s, 则腺瘤伴低级别上皮内

瘤变可能性大,若腺管开口形态为V_I,微血管形态分型为III_A,黏膜白化时间为6-30 s,则高级别上皮内瘤变或早期大肠癌可能性大.醋酸染色后在腺管形态紊乱的地方取活检阳性率更高.

故醋酸染色结合NBI能清晰显示早期大肠癌及癌前病变的腺管形态和微血管形态,醋酸喷洒染色观察病灶黏膜表面可以迅速、清晰的显示;有效去除黏膜表面的黏液;价格低廉,NBI内镜检查方便,避免了染色剂对人体的危害.两者结合,优于单一NBI和靛胭脂染色,大大提高了早期大肠癌和癌前病变的诊断率,值得临床推广使用.

5 结论

醋酸染色结合NBI能清晰显示消化道早癌及癌前病变的微腺管开口和微血管形态,是诊断消化道早癌及癌前病变的好方法,有价格低廉、无毒、操作简单等优点,值得在基层医院推广应用.但目前对黏膜表面形态的认识仍不足并缺乏明确、公认的诊断标准,对不同病变黏膜表面形态认识的不足影响了其在临床上的应用.今后应深入研究醋酸喷洒后消化道黏膜表面形态的改变,并做大规模、设计严格的研究来评估此项技术对消化道黏膜的诊断价值.

6 参考文献

- Lambert R, Rey JF, Sankaranarayanan R. Magnification and chromoscopy with the acetic acid test. *Endoscopy* 2003; 35: 437-445 [PMID: 12701018 DOI: 10.1055/s-2003-38766]
- Kawamura YJ, Togashi K, Sasaki J, Konishi F. Acetic acid spray in colonoscopy: an alternative to chromoendoscopy. *Gut* 2005; 54: 313 [PMID: 15647207]
- Yagi K, Aruga Y, Nakamura A, Sekine A, Umezu H. The study of dynamic chemical magnifying endoscopy in gastric neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 963-969 [PMID: 16301045 DOI: 10.1016/j.gie.2005.08.050]
- Canto MI. Acetic-acid chromoendoscopy for Barrett's esophagus: the "pros". *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 13-16 [PMID: 16813796 DOI: 10.1016/j.gie.2006.03.922]
- Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, Muto M, Kozu T, Tajiri H, Yoshida S. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004; 36: 1094-1098 [PMID: 15578301 DOI: 10.1055/s-2004-826040]
- Hirata M, Tanaka S, Oka S, Kaneko I, Yoshida S, Yoshihara M, Chayama K. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for diagnosis of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 988-995 [PMID: 17324407 DOI: 10.1016/

- j.gie.2006.07.046]
- 王蓉, 黄惠泉, 王富文, 姜新, 朱军, 华国安, 唐海明, 谌福中, 项平. 内镜醋酸染色结合窄带成像对大肠肿瘤性和非肿瘤性病变的鉴别诊断价值. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 323-327
- Shaheen NJ. Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1554-1566 [PMID: 15887151 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.032]
- Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004; 53: 1070-1074 [PMID: 15247170 DOI: 10.1136/gut.2003.028076]
- Longcroft-Wheaton G, Duku M, Mead R, Poller D, Bhandari P. Acetic acid spray is an effective tool for the endoscopic detection of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 843-847 [PMID: 20601133 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.06.016]
- Vázquez-Iglesias JL, Alonso-Aguirre P, Diz-Lois MT, Vázquez-Millán MA, Alvarez A, Lorenzo MJ. Acetic acid allows effective selection of areas for obtaining biopsy samples in Barrett's esophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 187-193 [PMID: 17301644 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3280102f5e]
- Pohl J, Pech O, May A, Manner H, Fissler-Eckhoff A, Ell C. Incidence of macroscopically occult neoplasias in Barrett's esophagus: are random biopsies dispensable in the era of advanced endoscopic imaging? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2350-2356 [PMID: 20664531 DOI: 10.1038/ajg.2010.280]
- Pohl J, May A, Rabenstein T, Pech O, Nguyen-Tat M, Fissler-Eckhoff A, Ell C. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2007; 39: 594-598 [PMID: 17611913 DOI: 10.1055/s-2007-966649]
- Rey JF, Inoue H, Guelrud M. Magnification endoscopy with acetic acid for Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2005; 37: 583-586 [PMID: 15933935 DOI: 10.1055/s-2005-861321]
- Bhattacharyya R, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. The role of acetic acid in the management of Barrett's oesophagus. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 282-291 [PMID: 25660984 DOI: 10.1109/5.771073]
- Bhandari P, Kandaswamy P, Cowlishaw D, Longcroft-Wheaton G. Acetic acid-enhanced chromoendoscopy is more cost-effective than protocol-guided biopsies in a high-risk Barrett's population. *Dis Esophagus* 2012; 25: 386-392 [PMID: 21981061 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01267.x]
- Curvers WL, Alvarez Herrero L, Wallace MB, Wong Kee Song LM, Ragunath K, Wolfsen HC, Prasad GA, Wang KK, Subramanian V, Weusten BL, Ten Kate FJ, Bergman JJ. Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1106-1114 [PMID: 20600033 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.045]
- 杨观瑞. 食管早期表浅癌的内镜诊断和治疗. *中国肿瘤* 2000; 9: 218-219
- 董志伟. 中国癌症筛查及早诊早治技术方案(试行).

- 北京: 人民卫生出版社, 2009: 45-85
- 20 王蕾, 李鹏. 早期食管癌的内镜诊断进展. 中华临床医师杂志(电子版) 2014; 8: 141-144
 - 21 谢霞, 樊超强, 于劲, 杨歆, 邓磊, 廖忠莉, 杨仕明, 柏健鹰. 食管早期癌及上皮内瘤变内镜分型与病理的关系. 第三军医大学学报 2014; 36: 2496-2499
 - 22 张月明, 贺舜, 郝长青, 张蕾, 赖少清, 吕宁, 倪晓光, 姚汉清, 于桂香, 鞠凤环, 苟华英, 程荣荣, 王贵齐. 窄带成像技术对早期食管癌及其癌前病变诊断的临床应用价值. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 410-414
 - 23 沈小春, 孙文静, 杨莹莹, 刘海燕, 杨钧, 兰丽, 李平, 曹艳, 兰春慧. 窄带成像技术与碘染色对早期食管癌及癌前病变诊断的运用. 重庆医学 2013; 42: 1235-1236
 - 24 柴同海, 靳西凤, 葛继平, 周焕明, 李曙辉, 崔梅, 刘春安. 窄带成像技术在中老年人食管癌及癌前病变中的诊断应用. 中华老年医学 2010; 29: 1014-1016
 - 25 Yamagata T, Hirasawa D, Fujita N, Obana T, Sugawara T, Ohira T, Harada Y, Maeda J, Tanaka M, Koike Y, Suzuki K, Yamamoto Y, Kusaka J, Tanaka M, Noda Y. Efficacy of acetic acid-spraying method in diagnosing extension of Barrett's cancer under the squamous epithelium. *Dig Endosc* 2012; 24: 309-314 [PMID: 22925281 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01239.x]
 - 26 Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 659-672 [PMID: 17681184 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.026]
 - 27 Sakaki N, Iida Y, Okazaki Y, Kawamura S, Takemoto T. Magnifying endoscopic observation of the gastric mucosa, particularly in patients with atrophic gastritis. *Endoscopy* 1978; 10: 269-274 [PMID: 738222 DOI: 10.1055/s-0028-1098307]
 - 28 张驰, 甄海洋. 内镜下醋酸与美兰染色对胃黏膜肠上皮化生的诊断价值. 胃肠病学和肝病杂志 2014; 23: 767-769
 - 29 高美丽, 陈吉, 崔宏. 内镜下醋酸染色联合窄带成像技术诊断胃黏膜肠上皮化生的价值. 国际胃肠病杂志 2016; 36: 254-255
 - 30 沙杰, 朱炳良, 龚洁, 鞠艳云, 陈琳, 巢烨. 醋酸联合窄带成像技术诊断胃黏膜肠上皮化生的临床价值. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 338-340
 - 31 Shibagaki K, Amano Y, Ishimura N, Yuki T, Taniguchi H, Fujita H, Kobayashi K, Kinoshita Y. Magnification endoscopy with acetic acid enhancement and a narrow-band imaging system for pit pattern diagnosis of colorectal neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 306-312 [PMID: 24804989 DOI: 10.1097/MCG.000000000000148]
 - 32 Taghavi SA, Membari ME, Eshraghian A, Dehghani SM, Hamidpour L, Khademalhoseini F. Comparison of chromoendoscopy and conventional endoscopy in the detection of premalignant gastric lesions. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 105-108 [PMID: 19214285 DOI: 10.1155/2009/594983]
 - 33 Yao K. How is the VS (vessel plus surface) classification system applicable to magnifying narrow-band imaging examinations of gastric neoplasias initially diagnosed as low-grade adenomas? *Gastric Cancer* 2012; 15: 118-120 [PMID: 22407063 DOI: 10.1007/s10120-011-0132-3]
 - 34 Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2013; 26: 11-22 [PMID: 24714327]
 - 35 Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* 2009; 41: 462-467 [PMID: 19418401 DOI: 10.1055/s-0029-1214594]
 - 36 Yamada S, Doyama H, Yao K, Uedo N, Ezoe Y, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Saito Y, Muto M. An efficient diagnostic strategy for small, depressed early gastric cancer with magnifying narrow-band imaging: a post-hoc analysis of a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 55-63 [PMID: 23932092 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.008]
 - 37 Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S, Kosaka R, Shiraishi T, Imoto I, Shiku H, Adachi Y. Features of early gastric cancer and gastric adenoma by enhanced-magnification endoscopy. *J Gastroenterol* 2006; 41: 332-338 [PMID: 16741612 DOI: 10.1007/s00535-005-1760-3]
 - 38 Mukasa M, Takedatsu H, Matsuo K, Sumie H, Yoshida H, Hinosaoka A, Watanabe Y, Tsuruta O, Torimura T. Clinical characteristics and management of gastric tube cancer with endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 919-925 [PMID: 25624726 DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.919]
 - 39 中华医学会消化内镜学分会肠道学组. 中国早期大肠癌内镜诊治共识意见. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 617-620
 - 40 Rex DK. Narrow-band imaging without optical magnification for histologic analysis of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2009; 136: 1174-1181 [PMID: 19187781 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.009]
 - 41 Katagiri A, Fu KI, Sano Y, Ikematsu H, Horimatsu T, Kaneko K, Muto M, Yoshida S. Narrow band imaging with magnifying colonoscopy as diagnostic tool for predicting histology of early colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1269-1274 [PMID: 18284647 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03650.x]
 - 42 中华医学会消化病学分会. 中国大肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见. 胃肠病学和肝病杂志 2011; 20: 979-995
 - 43 周晴接, 杨建民, 费宝莹, 阮洪军, 徐启顺, 柯进晶, 吴伟权. 窄带成像技术普通内镜与放大内镜对大肠肿瘤诊断价值的对比研究. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 13-16
 - 44 Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8-14 [PMID: 8836710 DOI: 10.1016/S0016-5107(96)70222-5]
 - 45 Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, Soetikno R, Rex DK. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012; 143: 599-607.e1 [PMID: 22609383 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.006]
 - 46 姜泊, 潘新颜, 张亚历, 刘思德. 内镜窄带成像与染色技术诊断大肠肿瘤的对比研究. 中华消化内镜杂志 2006; 23: 416-420
 - 47 王蓉, 黄惠泉, 王富文, 姜新, 朱军, 华国安. 乙酸染

色结合窄带成像内镜对早期结直肠癌和癌前病变的
诊断价值. 胃肠病学 2014; 19: 655-659
48 王蓉, 黄惠泉, 王富文, 姜新, 朱军, 华国安, 唐海明,

叶敏, 项平. 醋酸染色后NBI内镜下大肠腺瘤和早期
大肠癌的微形态特征. 胃肠病学和肝病学杂志 2013;
22: 520-523

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

Dickkopf-1在消化系肿瘤中的研究现状与进展

马超, 芦永福

马超, 芦永福, 青海大学附属医院消化内科 青海省西宁市 810000

芦永福, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系肿瘤的临床及内镜诊疗相关研究.

作者贡献分布: 本文述评由马超完成; 芦永福负责审校.

通讯作者: 芦永福, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 810000, 青海省西宁市同仁路29号, 青海大学附属医院消化内科. gyxb123@163.com
电话: 0971-6162715

收稿日期: 2017-05-20

修回日期: 2017-06-21

接受日期: 2017-06-27

在线出版日期: 2017-10-18

Role of Dickkopf-1 in gastrointestinal tumors

Chao Ma, Yong-Fu Lu

Chao Ma, Yong-Fu Lu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Yong-Fu Lu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Xining 810000, Qinghai Province, China. gyxb123@163.com

Received: 2017-05-20

Revised: 2017-06-21

Accepted: 2017-06-27

Published online: 2017-10-18

Abstract

As an endogenous inhibitor of the Wnt signaling pathway, Dickkopf-1 (DKK1) plays an important role in the occurrence and development of tumors. However, the role of DKK1 in different tumor types is different, as it is lowly expressed in some tumor types, but over-expressed in

others. In recent years, there have been many studies on the role of DKK1 in gastrointestinal tumors. In this paper, we review the latest progress in the understanding of the role of DKK1 in gastrointestinal tumors.

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

Key Words: Dickkopf-1; Wnt signaling pathway; Gastrointestinal tumors

Ma C, Lu YF. Role of Dickkopf-1 in gastrointestinal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(29): 2615-2620 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2615.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2615>

摘要

Dickkopf-1(DKK1)是Wnt信号通路的一种拮抗剂,他在肿瘤的发生、发展中起着重要的作用. 多项研究表明, DKK1在不同肿瘤中组织学和血清学的表达水平不同,说明其对于不同肿瘤发生、发展的作用机制也不完全相同. 近年来有较多DKK1与消化系肿瘤的相关研究报道,我们通过学习相关文献,发现DKK1在消化系不同肿瘤中的表现也不一致.

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

关键词: Dickkopf-1; Wnt信号通路; 消化系肿瘤

核心提要: 近年来Dickkopf-1的相关研究报道越来越多,而其在肿瘤中的作用也引起了国内外众多学者的重视,其中在消化系肿瘤方面国内尚缺少述评类文章.

背景资料

Wnt/ β -catenin信号通路在细胞生长与发育过程中起基础作用,当其异常激活时,可导致多种肿瘤发生、发展与迁移. Dickkopf-1(DKK1)被认为是Wnt信号通路的抑制剂,但在临床工作中,不同肿瘤DKK1组织及血清水平并不一致,说明其不同肿瘤中可能发挥不同作用.

同行评议者

罗和生, 教授, 武汉大学人民医院消化内科

■ 研发前沿

DKK1作为是Wnt信号通路的抑制剂, 但不同肿瘤DKK1组织及血清水平并不一致, 其在肿瘤发生、发展中的作用机制目前仍不明确, 尤其是对不同肿瘤的诊断价值仍有待于进一步研究。

马超, 芦永福. Dickkopf-1在消化系肿瘤中的研究现状与进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(29): 2615–2620 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2615.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2615>

0 引言

Wnt通路即Wnt/ β -catenin信号传导通路, 是一组在细胞生长与发育过程中起基础作用的信号传导通路^[1]. 当Wnt通路异常激活时, 导致细胞核中调控因子 β -catenin升高, 参与遗传信息转录并引发多种肿瘤^[2], 且能促进肿瘤细胞迁移和异型性增加, 诱导肿瘤血管生成等^[3]. 这种异常激活多是由于通路中负调控因子的突变并失去其调控功能、激动因子的异常激活以及通路自身的功能亢进导致. 例如: 家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)中APC基因的失活突变以及结肠癌中的抗降解 β -catenin蛋白增加^[4]. 而其中Wnt通路拮抗剂的下调或者失活是引起Wnt通路激活的一项重要原因. 目前已知的Wnt通路的拮抗剂有7种, 分泌型卷曲相关蛋白^[5]、Cerberus^[6]、Crescent(frizzled相关蛋白2-frzb2)^[7]、Wnt抑制因子-1^[8]、Wise(SOSTDC1)^[9]、NDK1^[10]及Dickkopf蛋白家族(DKKs)^[11], 本文旨在阐述DKK家族中DKK1的生物学特性及其在消化系肿瘤中的作用。

1 DKK1的生物学特性

DKK基因家族是最先是由Glinka等^[12]于1998年在研究非洲爪蟾(Xenopus)诱导头部形成的影响因子是发现并命名的. DKK基因家族包括5种: DKK1、DKK2、DKK3、DKK4和DKKL1(Dickkopf-like protein 1或称为Soggy)^[13]. 其中DKK1是目前国内外的主要研究方向. 1999年Fedi等^[14]首次成功克隆出了人类DKK1基因, 并在人类胎儿的肺、肝、肾组织中检测到DKK1的高表达. DKK1基因定位于10q11.2上, 并能翻译成含有266个氨基酸的蛋白质. 此蛋白质含有6个二级结构, 分别是2个 α -螺旋和4个 β -折叠. 他一共包含2个高度保守的富含半胱氨酸结构域(CRD-1和CRD-2), 二者通过一个长度可以调节的区域相连接^[14]. DKK1是一种分泌蛋白, 当前认为是经典Wnt信号通路的抑制剂, 在细胞增殖、分化、凋亡和迁移上均起着重要的作用^[15]. DKK1一方面

通过结合Wnt受体LRP5和LRP6以及跨膜受体Kremen1和Kremen2, 并通过复合物内吞使细胞膜上的LRP5和LRP6减少, 从而抑制Wnt信号通路^[16]. 另一方面DKK1可直接结合LRP6并抑制Wnt诱导产生的Frizzled-LRP6复合物形成, 从而抑制Wnt信号通路, 而Kremen蛋白只起到很小的作用^[17].

2 DKK1在肿瘤中的不同表现

DKK1通过抑制Wnt通路激活从而抑制肿瘤的发生, 但如DKK1甲基化后可使组织中DKK1表达下调, 以致激活Wnt通路, 引起肿瘤发生, 例如: 白血病^[18]、肾细胞癌^[19]. 而另外有相当一部分研究正好与之相反, 例如: 多发性骨髓瘤^[20]、黑色素瘤^[21]、非小细胞肺癌^[22]中, 其血清DKK1水平明显升高. 这就说明DKK1在不同肿瘤中发挥着不同作用. 而更有趣的是, Xu等^[23]的一项研究显示, DKK1在激素耐药的乳腺癌细胞中升高, 而在激素敏感细胞中则降低. 对于DKK1在各系统肿瘤中的不同表现, 有待于更深入的研究。

3 DKK1与食管癌

目前DKK1在食管癌方面的研究主要集中在食管鳞癌上, 李书军等^[24]研究显示: 在手术切除的138例食管鳞癌患者中DKK1在多数食管癌组织中高表达(83.34%), 且在食管癌组织中的表达明显高于配对的正常食管组织, 而进一步在食管癌EC9706细胞中过表达DKK1后, 发现其能促进EC9706细胞由G₀/G₁期向S期转变, 同时能够增加细胞的侵袭能力. 同样Li等^[25]也认为在EC9706细胞中过表达DKK1可导致其侵袭能力增加. Yamabuki等^[26]检测81例食管鳞癌患者血清DKK1浓度为38.8 U/mL \pm 34.6 U/mL显著高于207例健康对照组的6.1 U/mL \pm 5.0 U/mL. 在受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)中, 当采取截距为14.7 U/mL时, 其诊断的敏感性为68.2%, 特异性为95.2%. Peng等^[27]的研究指出, 联合检测血清DKK1和DKK1抗体浓度对早期食管鳞癌诊断也有重要意义, ROC曲线下面积 = 0.780, 95%CI: 0.699-0.862, 其敏感度为50.0%, 特异度为90.7%. 另有研究^[28]显示, DKK1蛋白在肿瘤TNM分期 I + II 期组的阳性表达率为57.6%(19/33), III+IV期组为94.1%(16/17), 两组

■ 相关报道

文章“Dickkopf1: A tumor suppressor or metastasis promoter?”不仅详细介绍了DKK1在不同肿瘤中的表现, 更进一步指出了DKK1在不同肿瘤中的表现可能与体内微环境有关. Maehata等详细分析了DKK1基因甲基化与消化系肿瘤之间的关系。

差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.134, P = 0.008$). 吴红波等^[29]通过随访发现, DKK1表达阳性组与阴性组3年生存率(分别为37.1%和53.3%)、5年生存率(分别为14.3%和46.7%)差异均有统计学意义($P = 0.008, P < 0.001$). 由此可见血清DKK1水平测定对食管鳞癌的诊断有较高的临床应用价值.

4 DKK1与胃癌

目前国内外对于DKK1与胃癌的关系有严重的分歧, 其中Gomceli等^[30]通过对60例胃癌患者和69例健康志愿者的血清DKK1检测, 他们发现胃癌组血清DKK1水平显著高于对照组($P < 0.001$). Lee等^[31]对153例胃癌组和173例健康对照组进行研究, 分别检测其血清DKK1的浓度, 也得出相似结论, 同时据此绘制ROC曲线, 选取截距31.9 pg/mL时, DKK1诊断的敏感性为87.6%, 特异性为87.9%. 用免疫组织化学法检测胃癌组织中DKK1的表达, 结果显示胃癌组织中DKK1的表达与其血清浓度明显呈正相关. 而通过随访受试者预后, 研究显示一旦DKK1浓度达到或超过60.0 pg/mL时, 则其生存期明显缩短. 但另一方面, 张得春等^[32]收集慢性胃溃疡手术切除病例43例(巨大溃疡16例, 普通溃疡27例), 以及胃癌胃切除术病例38例, 分别检测其术前DKK1浓度, 并得出巨大溃疡与胃癌患者的血清DKK-1水平平均下降的结论, 且胃癌患者血清DKK-1蛋白水平与TNM分期呈负相关. 李春辉等^[33]研究指出DKK-1在胃癌组织中的表达明显低于胃正常组织($P < 0.05$), 且在低分化胃癌中表达明显低于中、高分化胃癌($P < 0.05$). 国外Machata等^[34]检测胃癌组织中DKK1 m-RNA的表达, 其中18/60(30.0%)为阴性或弱染色, 15/60(25.0%)为强染色, 二者占比相近, 无明显差异性, 因此认为DKK1在胃癌检测不具有临床意义. 故DKK1与胃癌的关系有待于进一步深入研究.

5 DKK1与结直肠癌

大部分研究显示DKK1血清浓度或组织学表达与结、直肠癌呈反比, 如: Aguilera等^[35]应用PCR法检测结肠癌和正常组织中DKK1的m-RNA的含量, 指出DKK1在结肠癌组织中低表达或者缺失, 说明其在结肠癌发病中起到类似抑癌因子的作用. 该研究进一步指出, DKK1

基因启动子甲基化可引起组织中DKK1的表达沉默, 从而使Wnt通路抑制作用减弱, 引起结肠癌发生. 我国齐丽莎等^[36]对217例结肠癌组织标本双重染色后, 观察其血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM), 结果显示, 人结肠癌组织中DKK1表达与VM呈负相关. 而进一步通过DKK1过表达的质粒转染结肠癌HCT116细胞后, 可明显降低VM的形成. Kemik等^[37]研究也认为, 血清DKK1浓度在分化差、浸润深度(T3期和T4期)、存在淋巴结转移和TNM分期(III期和IV期)明显降低, 而在分化良好、浸润深度(T1期和T2期), 无淋巴结转移及TNM分期(I期和II期)则偏高($P < 0.05, n = 150$). 但是2011年土耳其Soydinc等^[38]通过对135例结肠癌、160例直肠癌以及90例健康对照组的血清DKK1检测, 得出结肠癌和直肠癌组与健康对照组的血清DKK1水平无统计学意义($P = 0.363$). 故DKK1与结直肠癌的关系也有待于进一步研究.

6 DKK1与肝癌、胆管癌

Liang等^[39]研究指出, DKK1与DKK3在肝癌组织中高表达, 并认为他们的异常甲基化与肝癌发生有关. Tung等^[40]研究发现进展期肝癌组的DKK1组织表达水平显著高于早期肝癌组, 而早期肝癌组的DKK1水平又显著高于慢性乙型肝炎组. 为了验证血清DKK-1对肝癌的诊断价值, 2008年大规模多中心临床试验正式启动, Shen等^[41]对831份血清标本的DKK-1含量进行了检测(ELISA法), 其标本分成: 肝癌组、慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染组、肝硬化和健康对照组4组. 结果表明, DKK-1在肝癌患者血清中的浓度明显高于在慢性HBV感染、肝硬化患者血清中的浓度($P < 0.0001$), 并且DKK-1对早期的肝癌和<2 cm的小肝癌的诊断优于AFP, 对于AFP阴性的患者, DKK-1对该人群的肝癌诊断的敏感性为70.4%, 特异性高达90%. 但2016年Jang等^[42]研究指出AFP仍是最好的血清学诊断指标, 但是如果联合DKK1可提高对肝癌诊断的敏感性和特异性. 以上均说明DKK1在肝癌诊断中有较高的应用价值. 史若愚^[43]对于DKK1与肝内胆管细胞癌的关系也进行了相关研究, 他通过检测138例肝内胆管癌DKK1组织学表达水平及血清学浓度, 并进一步分析两者临床病理

■ 创新盘点

目前国内外有较多DKK1与消化系肿瘤关系的文章, 但国内还缺乏此评述类文章.

应用要点

本文总结阐述了 DKK1 与不同消化系肿瘤的关系, 对进一步研究有一定的基础辅助作用。

特征及预后的关系。得出结论: 肝内胆管癌组组织学表达水平及血清学浓度显著高于对照组, DKK1 阳性组的术后 3、5 年生存率明显低于 DKK1 阴性组 ($P < 0.05$), 多因素生存分析显示 DKK1 表达是患者总体生存率和无瘤生存率的独立预后因子。以上说明 DKK1 对肝内胆管癌的诊断及预后判断可能有一定的临床价值。

7 DKK1 与胰腺癌

胰腺作为一个重要的消化器官, 近年来有关 DKK1 与胰腺癌关系的研究报道也逐渐增加。Takahashi 等^[44]研究指出, 在手术切除后的胰腺癌组织标本中 DKK1 高表达, 体外实验显示在胰腺癌细胞株 SUI-2 和 S2-CP8 中均敲除 DKK1 基因后, SUI-2 细胞的侵袭能力下降, 而 S2-CP8 细胞的生长速率及侵袭能力均下降, 并由此得出 DKK1 可能参与了胰腺癌的浸润生长。Sato 等^[45]检测 179 例胰腺癌患者血清 DKK1 浓度为 $23.8 \text{ U/mL} \pm 24.2 \text{ U/mL}$, 而 207 例健康对照组的血清 DKK1 浓度为 $6.1 \text{ U/mL} \pm 5.0 \text{ U/mL}$, 二者差别具有统计学意义。我国学者 Han 等^[46]通过对 140 例胰腺癌组、92 例对照组 (包括 48 例健康体检者、18 例胰腺良性肿瘤和 26 例慢性胰腺炎) 分别检测血清 DKK1 及 CA-199 浓度, 研究指出 DKK1 血清浓度随着肿瘤进展而增加, III/IV 期显著高于 I/II 期, 且对于诊断胰腺癌, DKK1 明显优于 CA-199, ROC 曲线下面积 $0.919/0.853$ 。尤其在早期胰腺癌与慢性胰腺炎的鉴别上, DKK1 更具优势。以 1560 pg/mL 为界值, 以下为低水平组, 以上为高水平组, 2 年随访, 其总生存率的比较上, DKK1 低水平组要优于高水平组 ($33.3\% \text{ vs } 24.4\%$)。所以 DKK1 作为胰腺癌诊断的潜在标志物有待于更深一步的研究。

8 结论

DKK1 作为一个重要的分泌糖蛋白, 他通过 Wnt 信号通路广泛参与细胞生长、发育过程^[47], 已有较多研究显示他是骨形成的负调节因子^[48,49], 因此对伴有骨转移肿瘤的病情评估及预后方面, 均有一定的临床意义。Doll 等^[50]的研究支持上述观点, 报告指出 DKK1 血清浓度与前列腺癌骨转移的严重程度及预后密切相关。目前 DKK1 在多种肿瘤中均有研究报道, 比如: 肺癌、骨肉瘤、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤、白血病及多发性骨髓

瘤等^[51], 而其血清 DKK1 浓度或组织学表达多不一致, 可能与肿瘤的组织学来源不同, 或者 DKK1 作为一种分泌型糖蛋白, 可能在二次修饰时变异, 从而会影响其活动^[51]。然而, 其在不同肿瘤中发病机制仍然不明确。随着对 DKK1 的深入研究, 血清 DKK1 作为一种生物学标志, 很有可能在肿瘤诊断、疗效判断以及预后等方面发挥重要作用, 为相关肿瘤的诊断及治疗开辟新的思路。

9 参考文献

- 1 Taipale J, Beachy PA. The Hedgehog and Wnt signalling pathways in cancer. *Nature* 2001; 411: 349-354 [PMID: 11357142 DOI: 10.1038/35077219]
- 2 Nusse R. Wnt signaling in disease and in development. *Cell Res* 2005; 15: 28-32 [PMID: 15686623 DOI: 10.1038/sj.cr.7290260]
- 3 Polakis P. The many ways of Wnt in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 45-51 [PMID: 17208432 DOI: 10.1016/j.gde.2006.12.007]
- 4 Segditsas S, Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene* 2006; 25: 7531-7537 [PMID: 17143297 DOI: 10.1038/sj.onc.1210059]
- 5 Kawano Y, Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *J Cell Sci* 2003; 116: 2627-2634 [PMID: 12775774 DOI: 10.1242/jcs.00623]
- 6 Piccolo S, Agius E, Leyns L, Bhattacharyya S, Grunz H, Bouwmeester T, De Robertis EM. The head inducer Cerberus is a multifunctional antagonist of Nodal, BMP and Wnt signals. *Nature* 1999; 397: 707-710 [PMID: 10067895 DOI: 10.1038/17820]
- 7 Pera EM, De Robertis EM. A direct screen for secreted proteins in *Xenopus* embryos identifies distinct activities for the Wnt antagonists Crescent and Frzb-1. *Mech Dev* 2000; 96: 183-195 [PMID: 10960783 DOI: 10.1016/S0925-4773(00)00394-4]
- 8 Hsieh JC, Kodjabachian L, Rebbert ML, Rattner A, Smallwood PM, Samos CH, Nusse R, Dawid IB, Nathans J. A new secreted protein that binds to Wnt proteins and inhibits their activities. *Nature* 1999; 398: 431-436 [PMID: 10201374 DOI: 10.1038/18899]
- 9 Itasaki N, Jones CM, Mercurio S, Rowe A, Domingos PM, Smith JC, Krumlauf R. Wise, a context-dependent activator and inhibitor of Wnt signalling. *Development* 2003; 130: 4295-4305 [PMID: 12900447 DOI: 10.1242/dev.00674]
- 10 Wharton KA, Zimmermann G, Rousset R, Scott MP. Vertebrate proteins related to *Drosophila* Naked Cuticle bind Dishevelled and antagonize Wnt signaling. *Dev Biol* 2001; 234: 93-106 [PMID: 11356022 DOI: 10.1006/dbio.2001.0238]
- 11 Gregory CA, Singh H, Perry AS, Prockop DJ. The Wnt signaling inhibitor dickkopf-1 is required for reentry into the cell cycle of human adult stem cells from bone marrow. *J Biol Chem* 2003; 278: 28067-28078 [PMID: 12740383 DOI: 10.1074/jbc.M300373200]
- 12 Glinka A, Wu W, Delius H, Monaghan AP, Blumenstock C, Niehrs C. Dickkopf-1 is a

- member of a new family of secreted proteins and functions in head induction. *Nature* 1998; 391: 357-362 [PMID: 9450748 DOI: 10.1038/34848]
- 13 Niehrs C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. *Oncogene* 2006; 25: 7469-7481 [PMID: 17143291 DOI: 10.1038/sj.onc.1210054]
- 14 Fedi P, Bafico A, Nieto Soria A, Burgess WH, Miki T, Bottaro DP, Kraus MH, Aaronson SA. Isolation and biochemical characterization of the human Dkk-1 homologue, a novel inhibitor of mammalian Wnt signaling. *J Biol Chem* 1999; 274: 19465-19472 [PMID: 10383463 DOI: 10.1074/jbc.274.27.19465]
- 15 Niida A, Hiroko T, Kasai M, Furukawa Y, Nakamura Y, Suzuki Y, Sugano S, Akiyama T. DKK1, a negative regulator of Wnt signaling, is a target of the beta-catenin/TCF pathway. *Oncogene* 2004; 23: 8520-8526 [PMID: 15378020 DOI: 10.1038/sj.onc.1207892]
- 16 Bafico A, Liu G, Yaniv A, Gazit A, Aaronson SA. Novel mechanism of Wnt signalling inhibition mediated by Dickkopf-1 interaction with LRP6/Arrow. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 683-686 [PMID: 11433302 DOI: 10.1038/35083081]
- 17 Ellwanger K, Saito H, Clément-Lacroix P, Maltry N, Niedermeyer J, Lee WK, Baron R, Rawadi G, Westphal H, Niehrs C. Targeted disruption of the Wnt regulator Kremen induces limb defects and high bone density. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 4875-4882 [PMID: 18505822 DOI: 10.1128/MCB.00222-08]
- 18 Liu FZ, Wang JS, Zhu HQ. Research Progress on DKK1 Gene in Leukemia. *Zhongguo Shiyan Xueyexue Zazhi* 2015; 23: 1190-1193 [PMID: 26314471 DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.04.055]
- 19 Hirata H, Hinoda Y, Nakajima K, Kawamoto K, Kikuno N, Ueno K, Yamamura S, Zaman MS, Khatri G, Chen Y, Saini S, Majid S, Deng G, Ishii N, Dahiya R. Wnt antagonist DKK1 acts as a tumor suppressor gene that induces apoptosis and inhibits proliferation in human renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2011; 128: 1793-1803 [PMID: 20549706 DOI: 10.1002/ijc.25507]
- 20 Feng X, Deng S, An G, Qin X, Sui W, Zou D, Qiu L, Xu Y. Detection of serum DKK1 in multiple myeloma and myeloma bone disease. *Zhonghua Xueyexue Zazhi* 2015; 36: 682-685 [PMID: 26462639 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.011]
- 21 Feldmann R, Schierl M, Fink AM, Sator PG, Maiweg J, Steiner A. Serum levels of glycoprotein Dickkopf-1 in patients with cutaneous malignant melanoma: a prospective pilot study. *Dermatology* 2011; 222: 171-175 [PMID: 21389688 DOI: 10.1159/000324516]
- 22 Chu T, Teng J, Jiang L, Zhong H, Han B. Lung cancer-derived Dickkopf1 is associated with bone metastasis and the mechanism involves the inhibition of osteoblast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 962-968 [PMID: 24361889 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.076]
- 23 Xu WH, Liu ZB, Yang C, Qin W, Shao ZM. Expression of dickkopf-1 and beta-catenin related to the prognosis of breast cancer patients with triple negative phenotype. *PLoS One* 2012; 7: e37624 [PMID: 22649545 DOI: 10.1371/journal.pone.0037624]
- 24 李书军, 和宇峰, 吕宝雷, 牛秀兰, 崔爱荣, 李永军, 张合林. DKK1在食管癌组织中的表达及其生物学功能. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2116-2122 [DOI: 10.11569/wjcd.v19.i20.2116]
- 25 Li S, Qin X, Liu B, Sun L, Zhang X, Li Z, Shan B, You J, Zhou Q. Dickkopf-1 is involved in invasive growth of esophageal cancer cells. *J Mol Histol* 2011; 42: 491-498 [PMID: 21909757 DOI: 10.1007/s10735-011-9347-1]
- 26 Yamabuki T, Takano A, Hayama S, Ishikawa N, Kato T, Miyamoto M, Ito T, Ito H, Miyagi Y, Nakayama H, Fujita M, Hosokawa M, Tsuchiya E, Kohno N, Kondo S, Nakamura Y, Daigo Y. Dickkopf-1 as a novel serologic and prognostic biomarker for lung and esophageal carcinomas. *Cancer Res* 2007; 67: 2517-2525 [PMID: 17363569 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3369]
- 27 Peng YH, Xu YW, Guo H, Huang LS, Tan HZ, Hong CQ, Li SS, Xu LY, Li EM. Combined detection of serum Dickkopf-1 and its autoantibodies to diagnose esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 2016; 5: 1388-1396 [PMID: 26988995 DOI: 10.1002/cam4.702]
- 28 谭静. R-spondin2、R-spondin4与Dickkopf1在食管鳞癌中的表达及意义. 石家庄: 河北医科大学, 2015
- 29 吴红波, 柳家荣, 吴慧娟, 赵秀丽, 陈丽娟, 穆晓倩, 胡秀峰, 邹宏志, 赵艳秋. DKK1蛋白表达与食管鳞癌临床病理特征及预后的关系. *解放军医学杂志* 2015; 40: 467-471
- 30 Gomceli I, Bostanci EB, Ozer I, Kemik AS, Turhan N, Tez M, Kilic S, Demiriz B, Akoglu M. A novel screening biomarker in gastric cancer: serum Dickkopf-1. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1661-1664 [PMID: 22155860 DOI: 10.5754/hge11516]
- 31 Lee HS, Lee HE, Park DJ, Kim HH, Kim WH, Park KU. Clinical significance of serum and tissue Dickkopf-1 levels in patients with gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1753-1760 [PMID: 22796372 DOI: 10.1016/j.cca.2012.07.003]
- 32 张得春, 张紫寅, 唐建建, 谢雪梅. 慢性消化性溃疡与胃癌患者血清DKK-1蛋白的表达及意义. *临床误诊误治* 2013; 26: 86-89
- 33 李春辉, 潘理会, 佟晓波, 谢立德. Wnt信号通路的组件蛋白DKK-1、 β -链接素及周期素D1蛋白表达与胃癌的相关性. *中国老年学* 2015; 35: 1171-1173
- 34 Maehata T, Taniguchi H, Yamamoto H, Noshok K, Adachi Y, Miyamoto N, Miyamoto C, Akutsu N, Yamaoka S, Itoh F. Transcriptional silencing of Dickkopf gene family by CpG island hypermethylation in human gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2702-2714 [PMID: 18461655 DOI: 10.3748/wjg.14.2702]
- 35 Aguilera O, Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Herranz M, Espada J, García JM, Muñoz A, Esteller M, González-Sancho JM. Epigenetic inactivation of the Wnt antagonist DICKKOPF-1 (DKK-1) gene in human colorectal cancer. *Oncogene* 2006; 25: 4116-4121 [PMID: 16491118 DOI: 10.1038/sj.onc.1209439]
- 36 齐丽莎, 刘志勇, 宋汪昭, 程润芬, 孙保存. Dickkopf-1对结肠癌组织血管生成拟态形成的抑制作用及相关机制研究. *中国肿瘤临床* 2015; 42: 1007-1011
- 37 Kemik O, Kemik AS, Sumer A, Begenik H, Purisa

■名词解释

Dickkopf-1(DKK1): 是一种分泌蛋白, 其与Wnt受体LRP5/6及另一类穿膜蛋白Kremen1/2结合, 形成三聚体, 诱导快速的细胞内吞, 减少细胞膜上的LRP5/6, 由此阻断了Wnt信号向胞内的传递, 从而对细胞的生长、发育起调控作用。

■ 同行评价

本文详细记述了 DKK1 在不同消化系肿瘤中的研究成果, 并对他们进行了归纳和总结, 对以后的研究工作有积极的临床意义。

- S, Tuzun S, Kotan C. Relationship between clinicopathologic variables and serum and tissue levels of dickkopf-1 in patients with rectal cancer. *J Investig Med* 2011; 59: 947-950 [PMID: 21712726 DOI: 10.2310/JIM.0b013e318224d8e4]
- 38 Soyudinc HO, Duranyildiz D, Camlica H, Oral EN, Yasasever V. Lack of diagnostic potential of Dickkopf-1 in colon and rectum cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 3187-3189 [PMID: 22471451]
- 39 Liang L, He H, Lv R, Zhang M, Huang H, An Z, Li S. Preliminary mechanism on the methylation modification of Dkk-1 and Dkk-3 in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 1245-1250 [PMID: 25344678 DOI: 10.1007/s13277-014-2750-y]
- 40 Tung EK, Mak CK, Lee JM, Ng LIO. Abstract 1779: Serum level of DKK1 as a marker for predicting tumor recurrence of hepatocellular carcinoma. *Cancer Research* 2010; 70: 1779-1779 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM10-1779]
- 41 Shen Q, Fan J, Yang XR, Tan Y, Zhao W, Xu Y, Wang N, Niu Y, Wu Z, Zhou J, Qiu SJ, Shi YH, Yu B, Tang N, Chu W, Wang M, Wu J, Zhang Z, Yang S, Gu J, Wang H, Qin W. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a large-scale, multicentre study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 817-826 [PMID: 22738799 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70233-4]
- 42 Jang ES, Jeong SH, Kim JW, Choi YS, Leissner P, Brechot C. Diagnostic Performance of Alpha-Fetoprotein, Protein Induced by Vitamin K Absence, Osteopontin, Dickkopf-1 and Its Combinations for Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One* 2016; 11: e0151069 [PMID: 26986465 DOI: 10.1371/journal.pone.0151069]
- 43 史若愚. 分泌型蛋白DKK1在肝内胆管细胞癌侵袭转移中的作用及其机制研究. 上海: 复旦大学, 2012
- 44 Takahashi N, Fukushima T, Yorita K, Tanaka H, Chijiwa K, Kataoka H. Dickkopf-1 is overexpressed in human pancreatic ductal adenocarcinoma cells and is involved in invasive growth. *Int J Cancer* 2010; 126: 1611-1620 [PMID: 19711349 DOI: 10.1002/ijc.24865]
- 45 Sato N, Yamabuki T, Takano A, Koinuma J, Aragaki M, Masuda K, Ishikawa N, Kohno N, Ito H, Miyamoto M, Nakayama H, Miyagi Y, Tsuchiya E, Kondo S, Nakamura Y, Daigo Y. Wnt inhibitor Dickkopf-1 as a target for passive cancer immunotherapy. *Cancer Res* 2010; 70: 5326-5336 [PMID: 20551066 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3879]
- 46 Han SX, Zhou X, Sui X, He CC, Cai MJ, Ma JL, Zhang YY, Zhou CY, Ma CX, Varela-Ramirez A, Zhu Q. Serum dickkopf-1 is a novel serological biomarker for the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 19907-19917 [PMID: 26101916 DOI: 10.18632/oncotarget.4529]
- 47 Daoussis D, Andonopoulos AP. The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 170-177 [PMID: 21435697 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.01.006]
- 48 Choi HY, Dieckmann M, Herz J, Niemeier A. Lrp4, a novel receptor for Dickkopf 1 and sclerostin, is expressed by osteoblasts and regulates bone growth and turnover in vivo. *PLoS One* 2009; 4: e7930 [PMID: 19936252 DOI: 10.1371/journal.pone.0007930]
- 49 Hampson G, Edwards S, Conroy S, Blake GM, Fogelman I, Frost ML. The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (Dickkopf-1(DKK1) and sclerostin), bone mineral density, vascular calcification and arterial stiffness in post-menopausal women. *Bone* 2013; 56: 42-47 [PMID: 23702386 DOI: 10.1016/j.bone.2013.05.010]
- 50 Doll A, García M, Rigau M, Oliván M, Montes M, Sequeiros T, Llauro M, Colás E, Reventós J, Morote J. Molecular biology of bone metastases. *Arch Esp Urol* 2013; 66: 463-474 [PMID: 23793764]
- 51 Mazon M, Masi D, Carreau M. Modulating Dickkopf-1: A Strategy to Monitor or Treat Cancer? *Cancers* 2016; 8: 62 [PMID: 4963804 DOI: 10.3390/cancers8070062]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



5-烷基间苯二酚诱导人结直肠癌细胞凋亡的机制探讨

杨春, 李恒, 李海, 王宇峰, 孟玲, 杨银学

杨春, 李恒, 李海, 孟玲, 杨银学, 宁夏医科大学总医院结直肠外科 宁夏回族自治区银川市 750004

王宇峰, 宁夏医科大学研究生院 宁夏回族自治区银川市 750004

杨春, 主任医师, 主要从事结直肠肿瘤的预防、诊断及治疗.

基金项目: 宁夏回族自治区自然科学基金, No. NZ16136.

作者贡献分布: 杨春与李恒对此文所作贡献均等; 此课题由杨春与杨银学共同设计; 研究过程由杨春、李恒、李海、王宇峰及孟玲操作完成; 数据分析与论文写作由杨春、李恒及杨银学完成.

通讯作者: 杨银学, 教授, 主任医师, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利南街804号, 宁夏医科大学总医院结直肠外科. 18909517676@189.cn
电话: 0951-6743376

收稿日期: 2017-08-26
修回日期: 2017-09-19
接受日期: 2017-09-24
在线出版日期: 2017-10-18

Mechanism study of 5-alkylresorcinols-induced colon cancer cell apoptosis *in vitro*

Chun Yang, Heng Li, Hai Li, Yu-Feng Wang, Ling Meng, Yin-Xue Yang

Chun Yang, Heng Li, Hai Li, Ling Meng, Yin-Xue Yang, Department of Anal-Colorectal Surgery, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Yu-Feng Wang, School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Ningxia, No. NZ16136.

Correspondence to: Yin-Xue Yang, Professor, Chief Physician, Department of Anal-Colorectal Surgery, the General Hospital of Ningxia Medical University, 804 Shengli South Road, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. 18909517676@189.cn

Received: 2017-08-26
Revised: 2017-09-19
Accepted: 2017-09-24
Published online: 2017-10-18

Abstract AIM

To investigate the mechanism of 5-alkylresorcinols (5ARs)-induced apoptosis by detecting the effect on BCL2, Bax, PARP1 and Caspase3 expression patterns in colon cancer cell lines.

METHODS

After HT29 and HCT 116 cells were treated with different concentrations of 5ARs, cell morphological changes were observed by phase-contrast microscopy, cell proliferation and apoptosis phenotypes were evaluated by Cell Counting Kit-8 (CCK8) and Annexin V-FITC/PI flow cytometric assays, respectively, and the protein levels of BCL2, Bax, PARP1 and Caspase3 were detected by Western blotting assays.

RESULTS

CCK8 assays indicated that the proliferation of HT29 and HCT 116 cells treated with different concentrations of 5ARs was significantly decreased ($P < 0.05$), and treatment with 5ARs increased the apoptosis of HT29 and HCT 116 cells. 5ARs suppressed BCL2 expression and elevated the levels of Bax, PARP1, Caspase3 and the ratio of BAX to BCL2 in colon cancer cells.

背景资料

结直肠癌作为影响人类健康的一种重大疾病, 长期以来一直是临床和基础医学研究的热点. 在世界范围内, 其发病率和死亡率均位居各种癌症的前三位. 凋亡是多基因严格控制的过程, 这些基因在种属之间非常保守, 如Bcl-2家族、癌基因如c-myc、抑癌基因p53等, 随着分子生物学技术的发展对多种细胞凋亡的过程有了相当的认识, 但是迄今为止凋亡过程确切机制尚不完全清楚.

同行评议者

丁永斌, 博士, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科; 李正荣, 博士, 副教授, 主任医师, 南昌大学附属第一医院胃肠外科; 郑建勇, 博士, 副教授, 副主任医师, 第四军医大学西京消化病医院消化外科

■ 研究前沿

大多数动物和人体试验均显示了麦麸与降低大肠癌发生风险的关系, 并且麦麸油的主要成分5-烷基间苯二酚(5-alkylresorcinols, 5ARs)具有强烈的抑制结肠癌细胞增殖的作用, 但有关5ARs的抗肿瘤活性的机制尚未阐明, 本实验旨在具体研究5ARs诱导结直肠癌细胞凋亡及与Bax、BCL2、Caspase3和PARP1表达的影响, 并进一步探讨其可能的具体作用机制。

CONCLUSION

5ARs can induce the apoptosis of HT29 and HCT 116 cells *in vitro*, possibly by enhancing BAX, PARP1 and Caspase3 expression and elevating the ratio of BAX to BCL2 in colon cancer cells.

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

Key Words: 5-alkylresorcinols; Apoptosis; Colon cancer; Ratio of BAX to BCL2

Yang C, Li H, Li H, Wang YF, Meng L, Yang YX. Mechanism study of 5-alkylresorcinols-induced colon cancer cell apoptosis *in vitro*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(29): 2621-2630 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2621.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2621>

摘要

目的

探讨5-烷基间苯二酚(5-alkylresorcinols, 5ARs)诱导人结直肠癌细胞凋亡及与BCL2、Bax、PARP1和Caspase3表达的影响。

方法

体外细胞实验应用5ARs直接对HT29、HCT116进行干预诱导。利用倒置相差显微镜观察5ARs对HT29、HCT116干预后细胞形态的变化。CCK8法测定不同浓度5ARs诱导人HT29及HCT116抑制率。Annexin V-FITC/PI流式细胞术检测5ARs诱导人HT29及HCT116凋亡。Western-blot检测分析不同浓度5ARs诱导HT29及HCT116后凋亡相关蛋白变化(BCL2、Bax、PARP1和Caspase3)。

结果

5ARs可呈浓度依赖性地抑制HT29及HCT116增殖($P<0.05$); 5ARs可诱导HT29及HCT116凋亡, 并可增强Bax、PARP1和Caspase3表达, 抑制BCL2表达, 并提高Bax/BCL2的比值比例($P<0.05$)。

结论

5ARs可诱导HT29及HCT116凋亡, 并且可能与激活Bax、PARP1和Caspase3表达及增加Bax/BCL2比值比例相关。

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

关键词: 5-烷基间苯二酚; 细胞凋亡; 结直肠肿瘤; Bax/BCL2比值

核心提要: 本实验证实了5-烷基间苯二酚(5-alkylresorcinols, 5ARs)可诱导HT29及HCT116凋亡, 并且可能与激活Bax、Caspase3、PARP1表达、释放及增加Bax/BCL2比值比例相关, 为进一步研究5ARs抗肿瘤的分子机制提供实验依据和理论资料, 为预防和治疗结肠癌提供实验资料。

杨春, 李恒, 李海, 王宇峰, 孟玲, 杨银学. 5-烷基间苯二酚诱导人结直肠癌细胞凋亡的机制探讨. 世界华人消化杂志 2017; 25(29): 2621-2630 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2621.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2621>

0 引言

结直肠癌作为影响人类健康的一种重大疾病, 长期以来一直是临床和基础医学研究的热点。在世界范围内, 其发病率和死亡率均位居各种癌症的前三位^[1]。结直肠癌发生发展大部分均有明确的癌前病变, 经息肉腺瘤或扁平腺瘤过渡而癌变并发展为进展性癌甚至远处扩散, 历时可达20余年。大肠癌发生发展的时间窗为化学预防和筛查发现早期病变提供了可能^[2]。

细胞凋亡是细胞的一种基本生物学现象, 在多细胞生物去除不需要的或异常的细胞中起着必要的作用^[3]。它在生物体的进化、内环境的稳定以及多个系统的发育中起着重要的作用。细胞凋亡不仅是一种特殊的细胞死亡类型, 而且具有重要的生物学意义及复杂的分子生物学机制。

凋亡是多基因严格控制的过程, 这些基因在种属之间非常保守, 如Bcl-2家族、caspase家族、癌基因如*c-myc*、抑癌基因*p53*等, 随着分子生物学技术的发展对多种细胞凋亡的过程有了相当的认识, 但是迄今为止凋亡过程确切机制尚不完全清楚^[4]。而凋亡过程的紊乱可能与许多疾病的发生有直接或间接的关系。如肿瘤^[5]、自身免疫性疾病^[6]等, 能够诱发细胞凋亡的因素很多, 如射线、药物等^[7,8]。

麦麸在预防结肠癌的发生和发展过程中具有重要作用, 有证据证明, 食用麦麸可降低大肠癌风险^[9]。烷基间苯二酚(alkylresorcinols, ARs)是Wenkert等首次在小麦、黑麦中发现

的一类特殊的酚类脂, 具有两亲性. ARs特殊的两亲性使其具有的抑菌、提高生物膜的稳定性、抗肿瘤、抗氧化等多种生理功能及其作为摄入小麦、黑麦等全谷物食品特殊的生物标记等用途受到研究者的广泛关注^[10]. Howe等^[11]和Trock等^[12]对结直肠癌发生率和摄入食用纤维进行了病例对照研究, 发现增加食用纤维量可以显著降低结直肠癌的发生. Freudenheim等^[13]也发现增加谷物来源的不溶性纤维比增加蔬菜和水果来源的可溶性纤维更能降低大肠癌的风险.

虽然大多数动物和人体试验均显示了麦麸与降低大肠癌发生风险的关系, 并且麦麸油的主要成分5-烷基间苯二酚(5-alkylresorcinols, 5ARs)具有强烈的抑制结肠癌细胞增殖的作用, 但有关ARs的抗肿瘤活性的机制尚未阐明, 本实验旨在具体研究5ARs诱导结直肠癌细胞凋亡及与Bax、BCL2、Caspase3和PARP1表达的影响, 并进一步探讨其可能的具体作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验试剂: FBS、McCoy's 5A细胞培养液购自南京市凯基生物有限公司; 山羊抗兔二抗、山羊抗鼠二抗购自Thermo Fisher Scientific; PS、PAGE、SDS、CCK8试剂盒、BCA蛋白提取试剂盒、BCA蛋白定量试剂盒、Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒购自GIBCO-Invitrogen(Carlsbad, CA, United States); 脱脂牛奶、ECL、TEMED购自Thermo Fisher Scientific; 0.45 μ m PVDF膜、Bax、BCL2、Caspase3、PARP1和 β -actin抗体购自Santa Cruz Biotechnology(Santa Cruz, CA); 5ARs C17:0购自上海源叶生物公司; 甲醇、TBST、Tris-甘氨酸缓冲液购自广州化学试剂有限公司; PBS购自银川恒鑫生物试剂公司; 30%聚丙烯酰胺购自Sigma-Aldrich(St.Louis, MO, United States).

1.1.2 实验仪器: 超净工作台(Bio-Rad, 型号: ESCO AC67); CO₂培养箱(Bio-Rad, 型号: 02793-867); 高速冷冻离心机(CBS, 型号: 2236); 全自动高压锅(Bio-Rad, 型号: MLS-4011); 液氮罐(Bio-Rad, 型号: 5438R); 凝胶成像仪(美国Bio-Rad, GEL DOC2015); 倒置相差荧光显微镜(美国Bio-Rad, 型号: 665); 电子天平(美国

Thermo, 型号: BT796s); 紫外可见酶标仪(美国Bio-Rad Laboratories, 型号: Discover.V39); 水平摇床(常州普天仪器, 型号: HY-8).

1.1.3 实验细胞: 人结直肠细胞(HT29、HCT116)购自美国ATCC细胞库(Manassas, VA); 细胞培养条件: 10%胎牛血清的McCoy's 5A培养基、PS(100 U/mL链霉素和100 μ g/mL青霉素), 置于37 $^{\circ}$ C、95%O₂、5%CO₂细胞温室培养箱中培养.

1.2 方法

1.2.1 细胞复苏与常规培养: 取出实验室液氮罐中冻存的HT29、HCT116, 立即放入37.5 $^{\circ}$ C水浴锅中, 不断摇动促进细胞液融化, 待细胞液完全融化后立即转移至超净台, 并吸取冻存管液至10 mL离心管离心1000 r/min, 5 min, 弃上清, 加入含有10% FBS的McCoy's 5A培养基轻轻吹打, 再将细胞液转移至含有完全培养基的培养皿中, 置于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中培养24 h, 用倒置相差显微镜下观察细胞的贴壁生长情况, 选择隔1 d换1次培养液. 当细胞密度达到90%以上时, 用不含EDTA的胰酶消化收集细胞, 1:3传代, 取对数生长期的细胞作为实验用.

1.2.2 分组药物干预: 设两组药物干预组: 分别选用浓度为0、5、10、15、20 μ mol/L的5ARs分别干预HT29和HCT116, 于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中培养24 h, 利用倒置相差显微镜观察不同浓度的5ARs对两组细胞增殖的影响及细胞形态的变化.

1.2.3 CCK8法绘制5ARs抑制细胞增殖曲线: 细胞计数板计数不同分组细胞数, 接种到96孔板内, 按比例1:2依次用培养基稀释成一个细胞浓度, 一般做3-5个细胞浓度梯度, 每孔建议4个复孔. 接种后培养2-4 h使细胞贴壁, 加入CCK试剂培养24 h, 37 $^{\circ}$ C温箱孵育1 h, 在酶标仪上应用490 nm测定光吸收值OD值, 并计算: 细胞抑制率 = (对照孔OD值-实验孔OD值)/对照孔OD值 \times 100%, 并绘制两组不同浓度5ARs干预后的细胞抑制率曲线.

1.2.4 提取细胞蛋白, 并测定蛋白含量: 将上述两组细胞于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中培养24 h, 用BCA提取试剂盒提取细胞蛋白, 按照每4 μ L蛋白样品加入1 μ L 5 \times SDS-PAGE蛋白上样缓冲液的比例, 混合蛋白样品和蛋白上样缓冲液, 于100 $^{\circ}$ C水浴锅中煮5-10 min充分变性蛋白质以备.

■ 相关报道

ARs特殊的两亲性使其具有的抑菌、提高生物膜的稳定性、抗肿瘤、抗氧化等多种生理功能及其作为摄入小麦、黑麦等全谷物食品特殊的生物标记等用途受到研究者的广泛关注. 5ARs能够降低一些间接诱导物质的诱导性, 与花青素相比较, ARs能够有效地抑制淋巴细胞培养中诱导物的诱导速率和频率. Gasiorowski等通过埃姆斯实验检测了ARs降低四种标准诱导物的诱导效应, 发现其效果非常显著. 在姐妹染色体交叉试验中, ARs能够显著地降低染色体交换的频率. 经进一步研究发现, ARs能够加速具有遗传毒性的被损伤细胞的死亡速率, 抑制癌细胞形成.

■ 创新点

大多数动物和人体试验均显示了麦麸与降低大肠癌发生风险的关系, 但有关ARs的抗肿瘤活性的机制尚未阐明. 本实验创新点是拟通过细胞实验阐明5ARs的体外抗肿瘤活性及5ARs诱导结肠肿瘤凋亡的分子靶标.

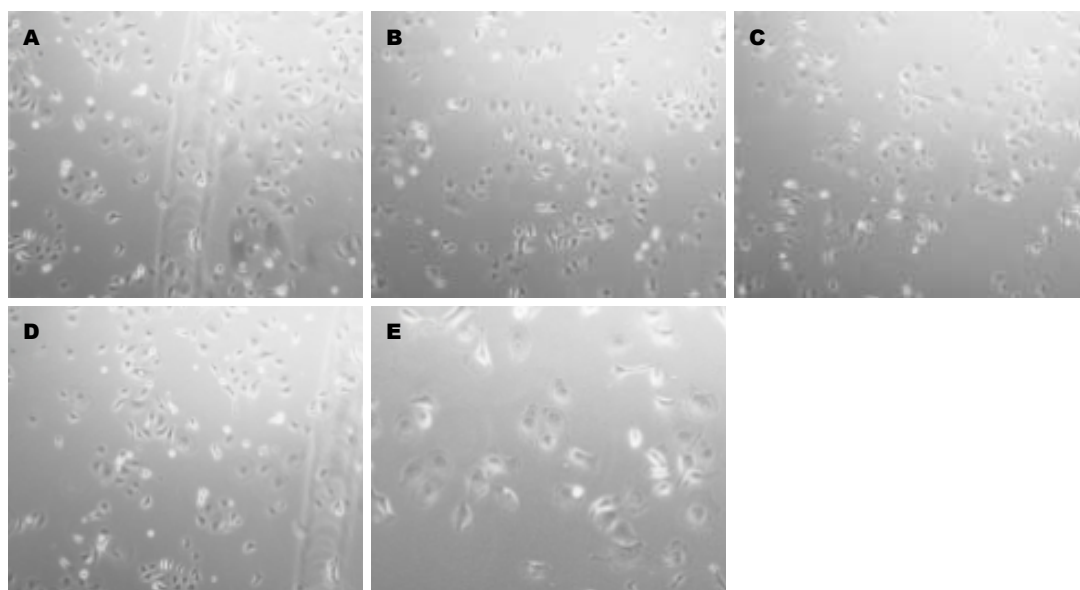


图1 显微镜下不同浓度5ARs干预HT29 24 h后细胞的形态变化. A: HT29-对照组; B: HT29-5ARs(5 $\mu\text{mol/L}$)组; C: HT29-5ARs(10 $\mu\text{mol/L}$)组; D: HT29-5ARs(15 $\mu\text{mol/L}$)组; E: HT29-5ARs(20 $\mu\text{mol/L}$)组. 5ARs: 5-烷基间苯二酚.

1.2.5 Annexin V-FITC/PI流式细胞术检测细胞凋亡: 取上述两组细胞2000 r/min, 5 min离心, PBS冲洗细胞3次, 贴壁细胞用不含EDTA的胰酶消化收集, 收集 10×10^4 以上细胞. 加入500 μL 的Binding Buffer重新悬浮细胞, 并先后加入等比例的1 Annexin V-FITC和5 μL Propidium Iodide混匀, 室温、避光、反应10 min, 立即在1 h内应用流式细胞仪L3通道观察检测细胞凋亡.

1.2.6 Western-Blot 检测蛋白表达: 根据所提取蛋白浓度调整分离胶和浓缩胶至合适比例, 将蛋白样品经聚丙烯酰胺凝胶100 V电泳约1.5 h, 然后电转液中湿性电转80 V、1.5 h, 电转至PVDF膜, 4%脱脂奶粉37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭1 h, 摇床摇匀, 加入抗体Caspase3(1:1000稀释)、PARP1抗体(1:1500稀释)、Bax抗体(1:2000稀释)、BCL2(1:2000稀释)、 β -actin(1:1500稀释), 4 $^{\circ}\text{C}$ 摇床60 r/min 12 h. 1%TBST洗膜, 加入相应二抗, 室温孵育1 h, 再予1%TBST洗膜后加入适宜剂量ECL显色液在暗室凝胶成像仪下曝光成像, 并用Image J软件进行图像分析.

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据处理, 实验数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 两组间比较采用两样本 t 检验, 多组间比较采用方差分析, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义.

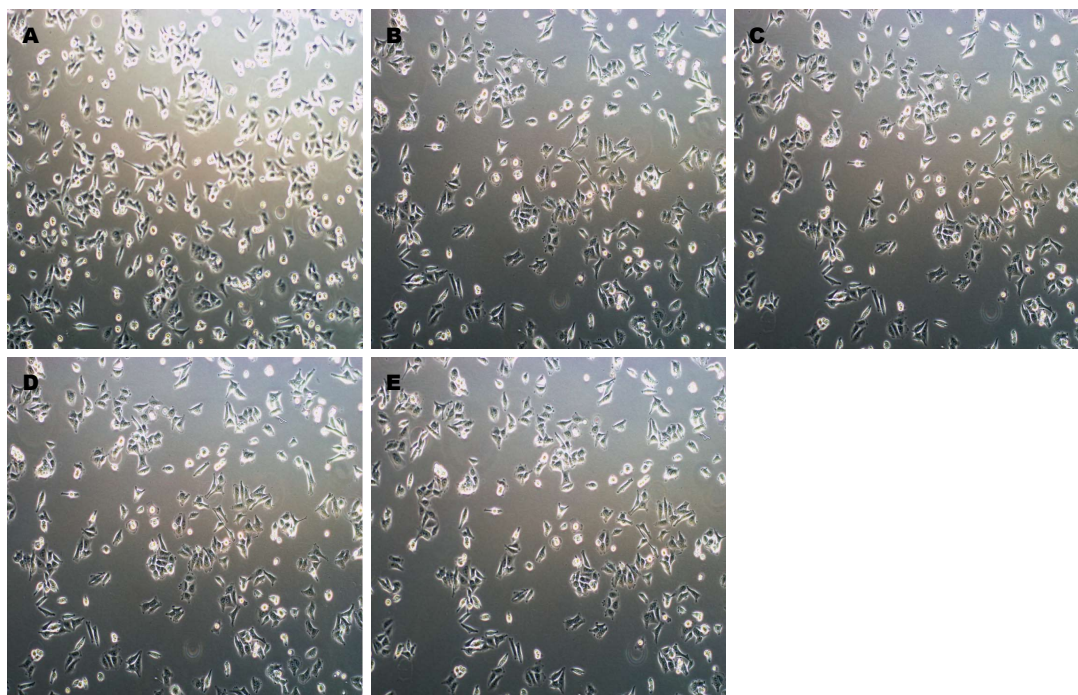
2 结果

2.1 5ARs可不同程度地抑制HT29、HCT116增殖 将不同浓度5ARs干预HT29、HCT116后,

置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养中培养24 h, 在倒置相差显微镜下观察细胞的数量及形态变化(放大100 \times 100倍). 结果显示(图1, 2), 与对照组相比, HT29和HCT116组随着5ARs浓度的升高, 细胞数明显减少.

2.2 CCK8法测定不同浓度5ARs诱导人HT29及HCT116抑制率 上述不同药物干预组, 分别置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养24 h, CCK8法检测细胞抑制率与空白对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$). 结果显示(图3A), 与阴性对照组相比, HT29-5ARs(5 $\mu\text{mol/L}$)组、HT29-5ARs(10 $\mu\text{mol/L}$)组、HT29-5ARs(15 $\mu\text{mol/L}$)组及HT29-5ARs(20 $\mu\text{mol/L}$)组抑制率明显增加, 尤其是HT29-5ARs(20 $\mu\text{mol/L}$)组抑制率更为明显($P < 0.05$); 随着5ARs的浓度升高, 可不同程度地抑制HT29增殖($P < 0.05$). 结果显示(图3B), 与阴性对照组相比, HCT116-5ARs(5 $\mu\text{mol/L}$)组、HCT116-5ARs(10 $\mu\text{mol/L}$)组、HCT116-5ARs(15 $\mu\text{mol/L}$)组及HCT116-5ARs(20 $\mu\text{mol/L}$)组抑制率明显增加, 尤其是HCT116-5ARs(20 $\mu\text{mol/L}$)组抑制率更为明显($P < 0.05$); 随着5ARs的浓度升高, 可不同程度地抑制HCT116增殖($P < 0.05$).

2.3 Annexin V-FITC/PI流式细胞术检测5ARs诱导人HT29、HCT116凋亡 将上述两组细胞分别应用流式细胞仪L3通道检测. 从Annexin V-FITC/PI荧光双参数点图可以观察(图4), 其中右上象限和右下象限为死亡细胞. 在HT29



应用要点

本实验证实了5ARs可诱导HT29及HCT116凋亡, 并且可能与激活Bax、Caspase3、PARP1表达、释放及增加Bax/BCL2比值比例相关, 为进一步研究5ARs抗肿瘤的分子机制提供实验依据和理论资料, 为预防和治疗结肠癌提供实验资料。

图2 显微镜下不同浓度5ARs干预HCT116 24 h后细胞的形态变化。A: HCT116-对照组; B: HCT116-5ARs(5 μmol/L)组; C: HCT116-5ARs(10 μmol/L)组; D: HCT116-5ARs(15 μmol/L)组; E: HCT116-5ARs(20 μmol/L)组。5ARs: 5-烷基间苯二酚。

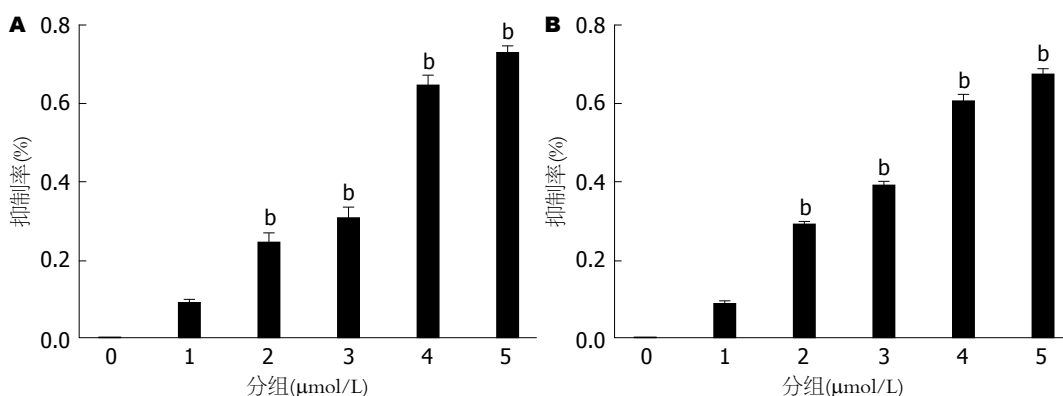


图3 CCK8法检测不同浓度5ARs对HT29、HCT116增殖能力的调控(24 h)。A: 0: 空白对照组; 1: 阴性对照组; 2: HT29-5ARs(5 μmol/L)组; 3: HT29-5ARs(10 μmol/L)组; 4: HT29-5ARs(15 μmol/L)组; 5: HT29-5ARs(20 μmol/L)组; B: 0: 空白对照组; 1: 阴性对照组; 2: HCT116-5ARs(5 μmol/L)组; 3: HCT116-5ARs(10 μmol/L)组; 4: HCT116-5ARs(15 μmol/L)组; 5: HCT116-5ARs(20 μmol/L)组。^b $P < 0.01$ vs 1组。5ARs: 5-烷基间苯二酚。

各分组细胞中, 随着5ARs的浓度增加, 右下象限和右上象限死亡细胞数明显不同程度增加(图4A); 在HCT116各分组细胞中, 随着5ARs的浓度增加, 右下象限和右上象限死亡细胞数也明显增多(图4B)。

2.4 5ARs可增加HT29中Caspase3、PARP1、Bax表达, 并抑制BCL2表达 如图5所示, 与对照组(1组)比较, Western-blot检测不同浓度的5ARs对Caspase3、PARP1、Bax表达呈现不同程度升高($P < 0.05$), 但随着5ARs的浓度升高, Western-blot检测BCL2的表达逐渐降低

($P < 0.05$)。

2.5 5ARs可增加Bax/BCL2比值 如图6所示, 与对照组(1组)相比, 随着5ARs浓度的升高, Bax/BCL2比值逐渐升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 5ARs可增加HCT116中Caspase3、PARP1、Bax表达, 并抑制BCL2表达 如图7所示, 与对照组(1组)比较, Western-blot检测不同浓度的5ARs对Caspase3、PARP1、Bax表达呈现不同程度升高($P < 0.05$), 但随着5ARs的浓度升高, Western-blot检测BCL2的表达逐渐降低($P < 0.05$)。

■名词解释

Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2基因简称bcl-2(B-cell lymphoma-2), 是细胞凋亡研究中最受重视的癌基因之一。目前Bcl-2是凋亡分子机制研究的主要靶分子。随着对Bcl-2以及凋亡本身研究的日渐深入, Bcl-2的作用机制和凋亡的分子机制最终被阐明, 从而提高对与凋亡有关的疾病的认识和诊治水平。在哺乳动物细胞中, 调节线粒体外膜通透性, 大多数定位在线粒体外膜上, 或受到信号刺激后转移到线粒体外膜上。根据其功能可分为两组: Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w等抑制细胞凋亡; Bax, Bak, Noxa等促进细胞凋亡。关于Bcl-2家族调控线粒体外膜通透性的机制, 假说之一是, 细胞接受凋亡信号后促凋亡因子Bax和Bak发生寡聚化, 从细胞质中转移到线粒体外膜上, 并与膜上的电压依赖阴离子通道相互作用, 使通道开放到足以使线粒体内的凋亡因子如细胞色素c等释放到细胞质基质中, 引起细胞死亡。

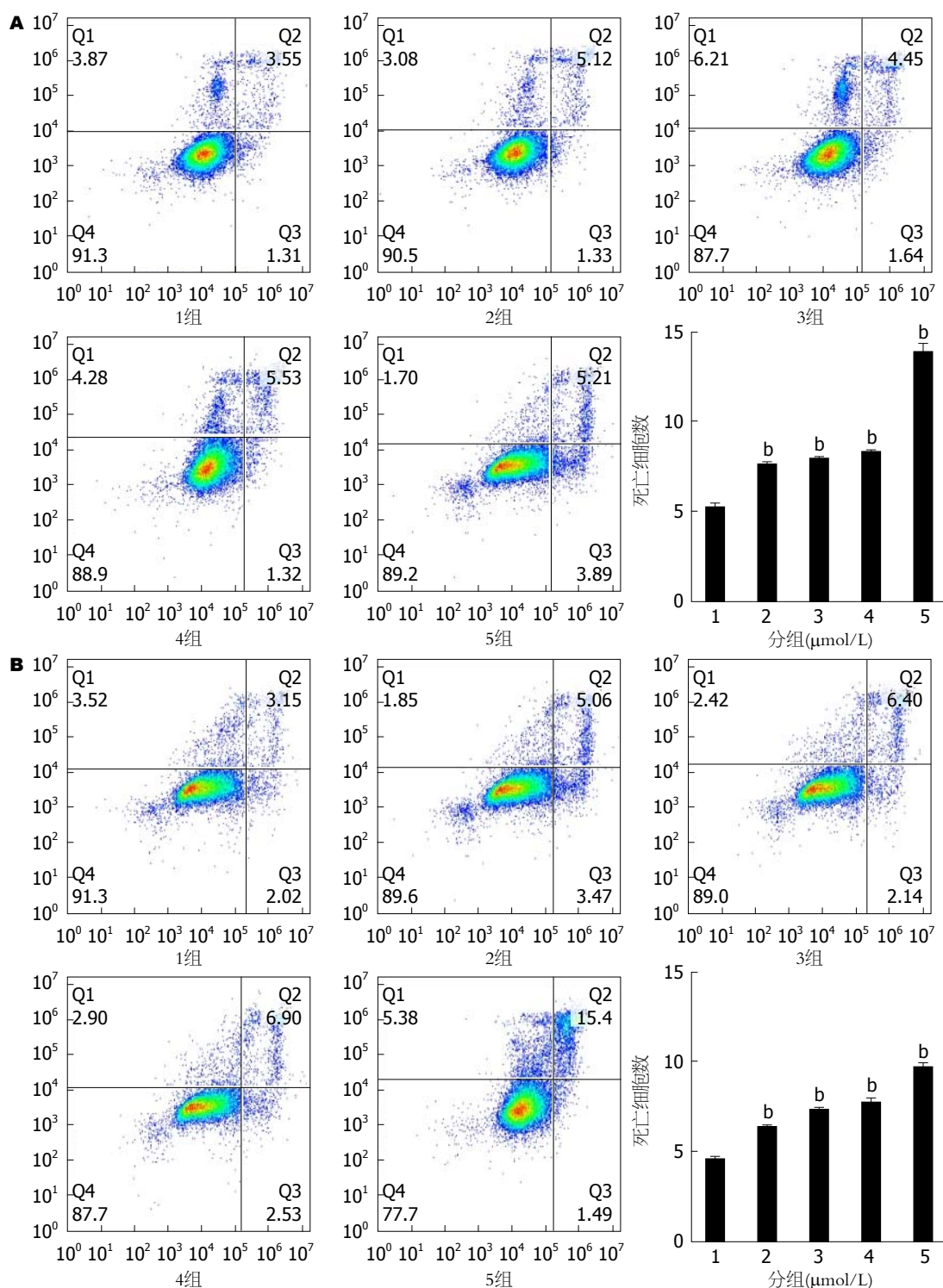
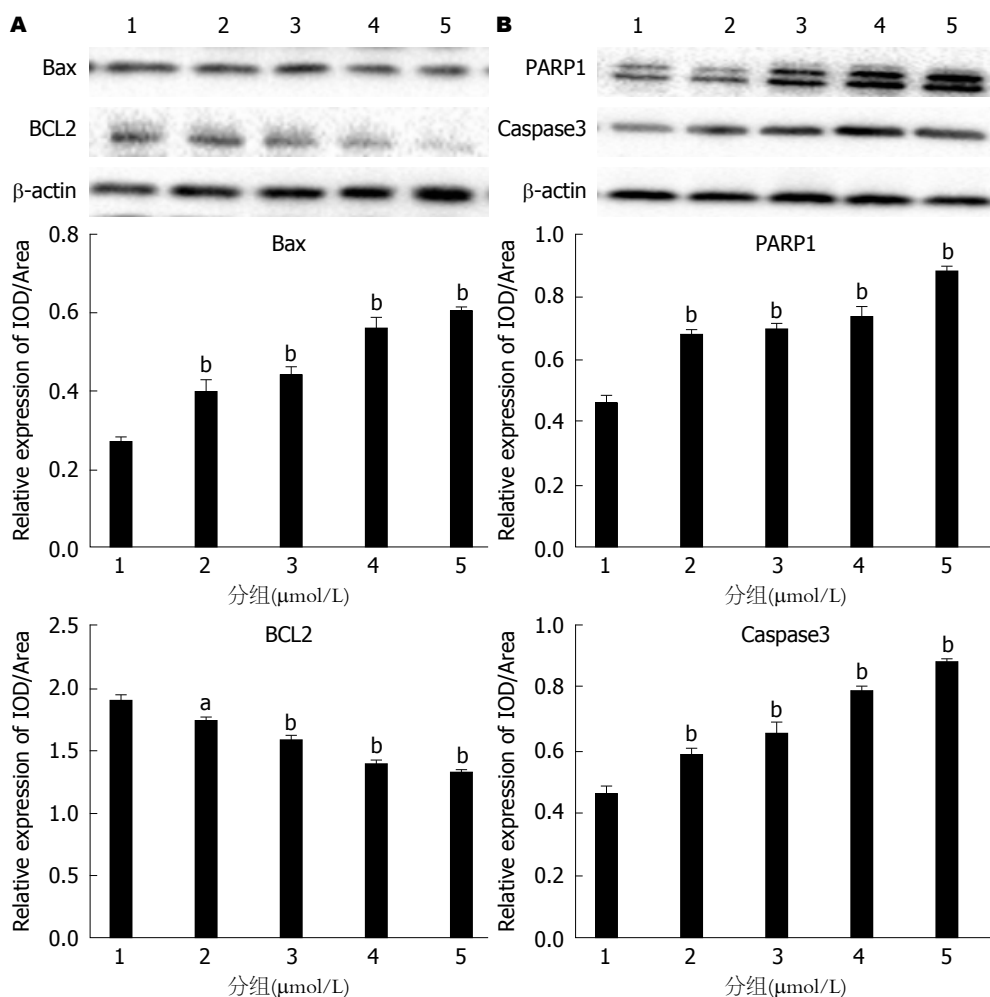


图 4 Annexin V-FITC/PI流式细胞术检测5ARs诱导人HT29及HCT116凋亡。A: 1: 阴性对照组; 2: HT29-5ARs(5 μmol/L)组; 3: HT29-5ARs(10 μmol/L)组; 4: HT29-5ARs(15 μmol/L)组; 5: HT29-5ARs(20 μmol/L)组; B: 1: 阴性对照组; 2: HCT116-5ARs(5 μmol/L)组; 3: HCT116-5ARs(10 μmol/L)组; 4: HCT116-5ARs(15 μmol/L)组; 5: HCT116-5ARs(20 μmol/L)组。^b*P*<0.01 vs 1组。5ARs: 5-烷基间苯二酚。

2.7 5ARs可增加Bax/BCL2比值 如图8所示, 与对照组(1组)相比, 随着5ARs浓度的升高, Bax/BCL2比值逐渐升高, 差异具有统计学意义 (*P*<0.05)。

3 讨论

Bcl-2蛋白家族^[4]是一个特别的家族, 目前已发现25种Bcl-2家族同源蛋白, 其成员中有些促进凋亡, 如Bad、Bid、Bax, 有些成员阻止细胞凋



同行评价

关于5ARs对诱导人结直肠癌细胞凋亡以及相关蛋白表达的研究目前国内外研究较少,本实验中作者通过直接干预、CCK8法、流式细胞术和Western-blot多个体外实验验证了5ARs对人结直肠癌细胞凋亡的影响及对BCL2、Bax、PARP1和Caspase3表达的影响。文章立意有一定的新颖性。

图 5 Western-blot检测5ARs对HT29中PARP1、Caspase3、Bax及BCL2的表达的影响(A, B). ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 1组. 1: 阴性对照组; 2: HT29-5ARs(5 $\mu\text{mol/L}$)组; 3: HT29-5ARs(10 $\mu\text{mol/L}$)组; 4: HT29-5ARs组; 5: HT29-5ARs组. 5ARs: 5-烷基间苯二酚。

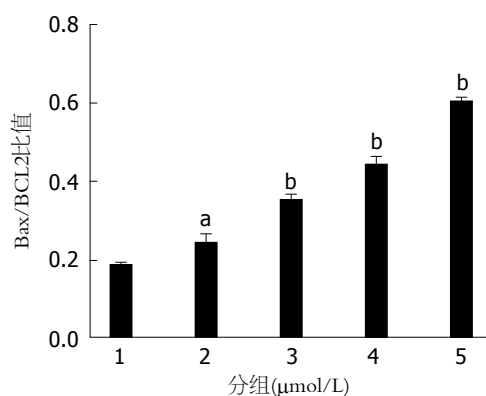


图 6 Western-blot检测5ARs对HT29中Bax/BCL2比值的影响. ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 1组. 1: 阴性对照组; 2: HT29-5ARs(5 $\mu\text{mol/L}$)组; 3: HT29-5ARs(10 $\mu\text{mol/L}$)组; 4: HT29-5ARs组; 5: HT29-5ARs组. 5ARs: 5-烷基间苯二酚。

淋巴瘤中分离出来的,它是在14号与18号染色体易位的断点上被发现的^[15]。有报道^[16]称Bcl-2存在于线粒体外膜、核膜和内质网膜上。

细胞凋亡有两条途径^[17]: 外源性凋亡途径和内源性凋亡途径。外源性凋亡途径,又称为死亡受体通路,是由胞外肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族的死亡配体如TNF α 、FasL/CD95L、TWEAK和TRAIL引发的。这些配体和相关的细胞表面死亡受体(分别是TNFR、Fas/CD95、DR3、DR4/DR5)结合,使受体三聚化并激活,三聚化的死亡受体通过死亡域募集衔接蛋白如TRADD和/或FADD^[18]。内源性凋亡途径,又称为线粒体/细胞色素C介导的通路,线粒体是细胞生命活动控制中心,它不仅是细胞呼吸链和氧化磷酸化的中心,而且是细胞凋亡调控中心。实验表明了细胞色素C从线粒体释放是细胞凋亡的关

亡,如Bcl-2、Bcl-x、Bcl-w。Bcl-2能够阻止细胞色素c从线粒体释放到细胞质,从而抑制了细胞凋亡。Bcl-2基因最初是在非霍奇金滤泡状B细胞

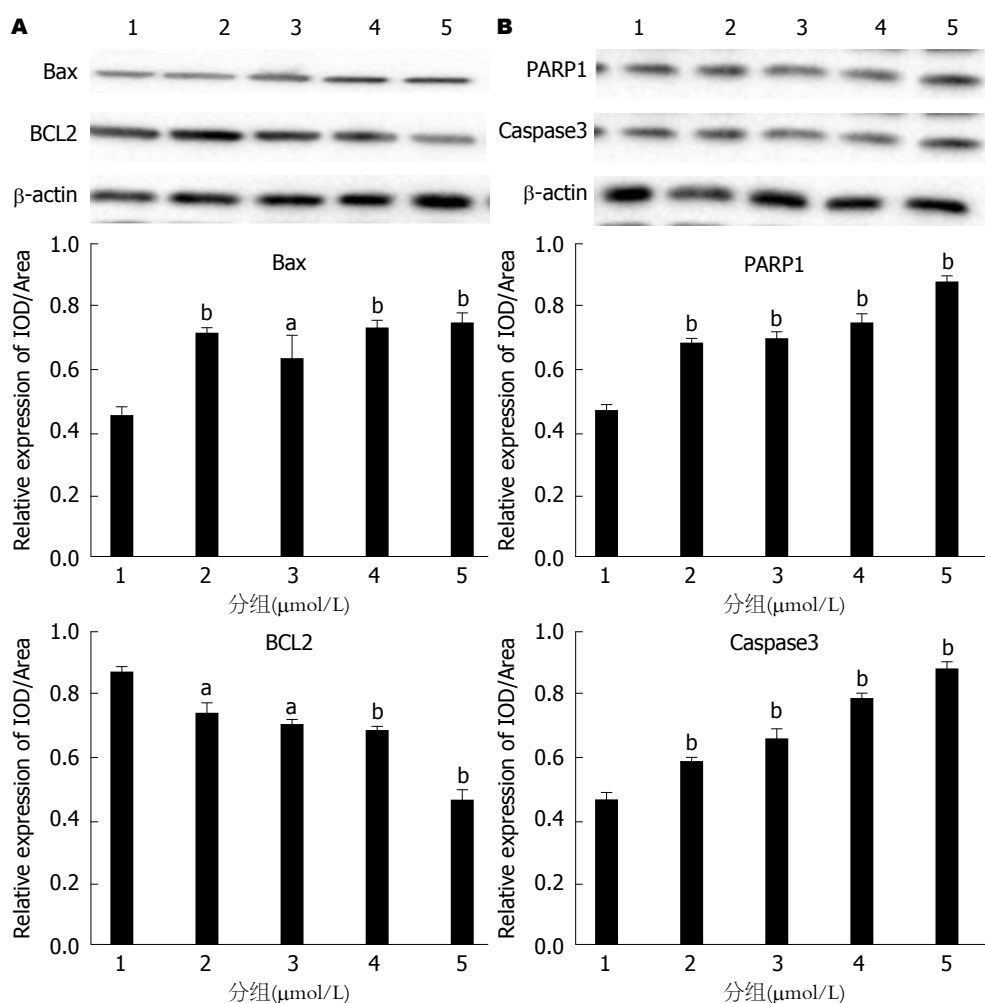


图 7 Western-blot检测5ARs对HCT116中PARP1、Caspase3、MCC1、A2F及BCL2的表达的影响(A, B). ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 1组. 1: 阴性对照组; 2: HCT116-5ARs(5 $\mu\text{mol/L}$)组; 3: HCT116-5ARs(10 $\mu\text{mol/L}$)组; 4: HCT116-5ARs(15 $\mu\text{mol/L}$)组; 5: HCT116-5ARs(20 $\mu\text{mol/L}$)组. 5ARs: 5-烷基间苯二酚.

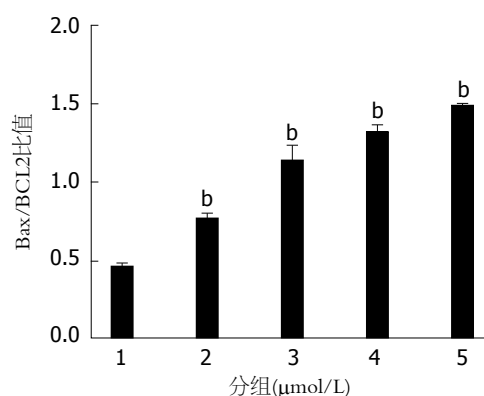


图 8 Western-blot检测5ARs对HCT116中Bax/BCL2比值的影响. ^b $P < 0.01$ vs 1组. 1: 阴性对照组; 2: HCT116-5ARs(5 $\mu\text{mol/L}$)组; 3: HCT116-5ARs(10 $\mu\text{mol/L}$)组; 4: HCT116-5ARs(15 $\mu\text{mol/L}$)组; 5: HCT116-5ARs(20 $\mu\text{mol/L}$)组.

键步骤. 释放到细胞浆的细胞色素C在dATP存在的条件下能与凋亡相关因子1结合, 使其形成多聚体, 并促使pro-caspase-9与其结合

形成凋亡小体, 之后激活caspase-9, 被激活的caspase-9能激活其它的Bax、Caspase3、PARP1等, 从而诱导细胞凋亡^[19].

ARs是小麦、黑麦中的一类特殊的酚类脂, 具有两亲性. ARs是1、3间苯二酚苯环5位被含奇数个碳原子的烷基取代的一类衍生物的总称. 诸多谷物中, 仅小麦、黑麦等麦类中含有大量的ARs, 干燥的麦粒中其含量约为0.015%-0.3%, 在这类谷物的酚类化合物中占有相当的比重. ARs特殊的两亲性使其具有的抑菌、提高生物膜的稳定性、抗肿瘤、抗氧化等多种生理功能受到研究者的广泛关注. 5ARs能够降低一些间接诱导物质的诱导性^[20], 与花青素相比较, ARs能够有效地抑制淋巴细胞培养中诱导物的诱导速率和频率. Gasiorowski等^[21]通过埃姆斯实验检测了ARs降低四种标准诱导物的诱导效应, 发现其效果非常显著. 在姐

妹染色体杂交试验中, ARs能够显著地降低染色体交换的频率。经进一步研究发现, ARs能够加速具有遗传毒性的被损伤细胞的死亡速率, 抑制癌细胞形成。还有研究表明ARs对过氧化氢引起的结肠癌细胞氧化损伤具有抑制作用, 癌细胞排泄物生殖毒性也因ARs的加入有所降低, 而这些毒性与结肠癌直接相关^[22]。我们的研究显示: 5ARs可呈浓度依赖性地抑制结肠癌细胞HT29及HCT116增殖($P<0.05$); 5ARs可诱导HT29及HCT116凋亡, 并可增强Bax、PARP1和Caspase3表达, 抑制BCL2表达, 并提高Bax/BCL2的比值比例($P<0.05$)。

总而言之, 本实验证实了5ARs可诱导HT29及HCT116凋亡, 并且可能与激活Bax、Caspase3、PARP1表达、释放及增加Bax/BCL2比值比例相关, 为进一步研究5ARs抗肿瘤的分子机制提供实验依据和理论资料, 为预防结肠癌提供实验资料。但是, 结直肠肿瘤的发生发展其分子机制十分复杂, 所以对应用5ARs作为对结直肠肿瘤的预防作用仍需进一步评估风险。

4 参考文献

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
- 董宁宁, 宋莉, 李卓玉, 肖红. 滴滴涕对人大肠癌DLD1细胞上皮间充质转化的影响. *中国药理学与毒理学杂志* 2017; 31: 172-178
- 徐德梅. 卤代醌类化合物介导肝细胞炎症反应、内质网应激和凋亡的信号通路分析. 重庆: 西南大学, 2015
- Miekus K, Jarocha D, Trzyna E, Majka M. Role of I-TAC-binding receptors CXCR3 and CXCR7 in proliferation, activation of intracellular signaling pathways and migration of various tumor cell lines. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48: 104-111 [PMID: 20529825 DOI: 10.1021/jf0530805]
- Parikka K, Rowland IR, Welch RW, Wähälä K. In vitro antioxidant activity and antigenotoxicity of 5-n-alkylresorcinols. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 1646-1650 [PMID: 16506814 DOI: 10.2478/v10042-008-0091-7]
- Landberg R, Kamal-Eldin A, Andersson R, Aman P. Alkylresorcinol content and homologue composition in durum wheat (*Triticum durum*) kernels and pasta products. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 3012-3014 [PMID: 16608224 DOI: 10.1021/jf052486e]
- 崔丹, 杨宝山. Nrf2信号通路及肝细胞凋亡研究进展. *实用肝脏病杂志* 2016; 19: 365-368
- Billottet C, Quemener C, Bikfalvi A. CXCR3, a double-edged sword in tumor progression and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1836: 287-295 [PMID: 23994549 DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.08.002]
- Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1990; 201: 3-23 [PMID: 2173856 DOI: 10.1080/00365519009085798]
- Levin KE, Dozois RR. Epidemiology of large bowel cancer. *World J Surg* 1991; 15: 562-567 [PMID: 1949852 DOI: 10.1007/BF01789199]
- Howe GR, Benito E, Castelletto R, Cornée J, Estève J, Gallagher RP, Iscovich JM, Deng-ao J, Kaaks R, Kune GA. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1887-1896 [PMID: 1334153 DOI: 10.1093/jnci/84.24.1887]
- Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 650-661 [PMID: 2157027 DOI: 10.1093/jnci/82.8.650]
- Freudenheim JL, Graham S, Horvath PJ, Marshall JR, Haughey BP, Wilkinson G. Risks associated with source of fiber and fiber components in cancer of the colon and rectum. *Cancer Res* 1990; 50: 3295-3300 [PMID: 2159379]
- Shen D, Cao X. Potential role of CXCR3 in proliferation and invasion of prostate cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 8091-8098 [PMID: 26339376]
- Korniejewska A, McKnight AJ, Johnson Z, Watson ML, Ward SG. Expression and agonist responsiveness of CXCR3 variants in human T lymphocytes. *Immunology* 2011; 132: 503-515 [PMID: 21255008 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03384.x]
- Li L, Chen J, Lu ZH, Yu SN, Luo YF, Zhao WG, Ma YH, Jia CW. Significance of chemokine receptor CXCR3 expression in breast cancer. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2011; 40: 85-88 [PMID: 21426802]
- Wu Z, Huang X, Han X, Li Z, Zhu Q, Yan J, Yu S, Jin Z, Wang Z, Zheng Q, Wang Y. The chemokine CXCL9 expression is associated with better prognosis for colorectal carcinoma patients. *Biomed Pharmacother* 2016; 78: 8-13 [PMID: 26898419 DOI: 10.1016/j.biopha.2015.12.021]
- Ruiz-Garcia E, Scott V, Machavoine C, Bidart JM, Lacroix L, Delalogue S, Andre F. Gene expression profiling identifies Fibronectin 1 and CXCL9 as candidate biomarkers for breast cancer screening. *Br J Cancer* 2010; 102: 462-468 [PMID: 20068563 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605511]
- Thompson CC, Ashcroft FJ, Patel S, Saraga G, Vimalachandran D, Prime W, Campbell F, Dodson A, Jenkins RE, Lemoine NR, Crnogorac-Jurcevic T, Yin HL, Costello E. Pancreatic cancer cells overexpress gelsolin family-capping proteins, which contribute to their cell motility. *Gut* 2007; 56: 95-106 [PMID: 16847067 DOI: 10.1136/gut.2005.083691]
- 申成松. 中药干姜临床配伍应用及药理研究. *医药前沿* 2016; 6: 330-331
- Gasiorowski K, Szyba K, Brokos B, Kozubek A. Antimutagenic activity of alkylresorcinols from cereal grains. *Cancer Lett* 1996; 106: 109-115 [PMID: 8861111]

8827054 DOI: 10.1016/0304-3835(96)04294-2]
22 Wang L, Yang S, Cao J, Zhao S, Wang W.
Microencapsulation of Ginger Volatile Oil Based

on Gelatin/Sodium Alginate Polyelectrolyte
Complex. *Chem Pharm Bull* (Tokyo) 2016; 64: 21-26
[PMID: 26726741 DOI: 10.1248/cpb.c15-00571]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或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} *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。

肝性脊髓病的诊治进展

李 丽, 勾春燕, 李晶滢, 李秀惠

李丽, 勾春燕, 李晶滢, 李秀惠, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心 北京市 100069

李丽, 主任医师, 主要从事慢性肝病及相关并发症的临床和科研工作。

作者贡献分布: 李丽负责文献搜集、总结及撰写综述; 勾春燕与李晶滢负责文献补充与文稿修改; 李秀惠对本文从立意、文献采集、撰写、修改给予了总体指导。

通讯作者: 李秀惠, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心. lixihui@sohu.com

收稿日期: 2017-08-07

修回日期: 2017-09-07

接受日期: 2017-09-24

在线出版日期: 2017-10-18

State of the art of management of hepatic myelopathy

Li Li, Chun-Yan Gou, Jing-Ying Li, Xiu-Hui Li

Li Li, Chun-Yan Gou, Jing-Ying Li, Xiu-Hui Li, Center for Combined TCM and Western Medicine, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Correspondence to: Xiu-Hui Li, Chief Physician, Center for Combined TCM and Western Medicine, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, 8 Xitoutiao, You'anmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. lixihui@sohu.com

Received: 2017-08-07

Revised: 2017-09-07

Accepted: 2017-09-24

Published online: 2017-10-18

Abstract

Hepatic myelopathy (HM) is characterized by progressive weakness and spasticity of the

lower extremities, which is a severe spinal cord involvement rarely occurring in patients with cirrhosis or other chronic liver diseases. The diagnosis is assigned after the exclusion of other clinical entities leading to spastic paraparesis. Liver transplantation represents a potentially treatment for HM in early stage.

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

Key Words: Hepatic myelopathy; Spastic paraparesis; Portosystemic shunt; Liver transplantation

Li L, Gou CY, Li JY, Li XH. State of the art of management of hepatic myelopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(29): 2631-2636 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2631.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2631>

摘要

肝性脊髓病(hepatic myelopathy, HM)由多种肝病引起的颈髓以下脊髓侧索脱髓鞘病变, 呈肢体缓慢进行性对称性痉挛性瘫痪, 与广泛的外科或自发性门体分流有关. HM临床少见, 主要是排除性诊断, 早期行肝移植治疗可能有效。

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

关键词: 肝性脊髓病; 痉挛性截瘫; 门体分流; 肝移植

核心提要: 肝性脊髓病主要是排除性诊断, 早期肝移植可能有效. 本文重点综述了临床分级、诊断(运动诱发电位检查作为新的诊断手段)、需要鉴别的疾病、治疗(肝移植治疗的时限问

背景资料

肝性脊髓病(hepatic myelopathy, HM)是由多种肝病引起的肢体缓慢进行性对称性痉挛性瘫痪, 与广泛的外科或自发性门体分流有关. HM临床少见, 一般不直接危及生命, 但具有致残性, HM主要是排除性诊断, 临床疗效不佳, 为提高对本病认识, 本文对近年来的诊治进展作一综述。

同行评议者

霍介格, 主任中医师, 江苏省中医药研究院肿瘤科; 李靖, 教授, 主任医师, 第三军医大学第二附属医院肝胆外科; 郑树森, 教授, 浙江大学医学院附属第一医院; 朱世凯, 副主任医师, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院器官移植中心

■ 研发前沿

目前研究集中在诊断及治疗等临床方面, 诊断方面主要是新的诊断方法的研究; 治疗方面主要针对如何通过早期肝移植提高疗效, 由于肝移植昂贵、不易及, 研究者对介入治疗减少分流量、中医中药治疗进行了探讨。基础研究如基因研究、病理研究仍进展缓慢, 是亟待解决的问题。

题、介入治疗减少分流量、中医药治疗)等方面的进展。

李丽, 勾春燕, 李晶滢, 李秀惠. 肝性脊髓病的诊治进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(29): 2631-2636 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2631.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2631>

0 引言

肝性脊髓病(hepatic myelopathy, HM)是由多种肝病引起的颈髓以下脊髓侧索脱髓鞘病变, 呈肢体缓慢进行性对称性痉挛性瘫痪, 与广泛的外科或自发性门体分流(portosystemic shunt, PSS)有关. HM临床少见^[1,2], 自1949年首次报告以来, 国外累计报道约90例^[3], 国内于1976年首次报告, 随后陆续报道个案或病例系列, 有学者对2001年至2010年间公开发表的中文HM病例做了统计, 删除重复报道病例, 合计993例^[4]. 我们检索到最大的单中心病例报道为91例(解放军302医院, 2006年至2015年间收治的患者)^[5]. 我国有庞大的肝病人群, HM较国外多见, HM一般不直接危及生命, 但具有致残性, 给患者和家属造成严重的身体及心理影响. HM主要是排除性诊断, 临床疗效不佳, 为提高对本病认识, 本文对近年来的诊治进展作一综述.

1 病因和临床表现

HM多见于各种病因(病毒性、自身免疫性、酒精性、药物性、非酒精性脂肪肝、遗传代谢等)导致的肝硬化、肝癌、肝衰竭, 我国以慢性乙型肝炎病毒感染、酒精、慢性丙型肝炎病毒感染为最常见病因; 也可见于肝移植术后、先天性肝纤维化、儿童门脉血栓形成及急性戊型肝炎等^[6].

HM除了原发肝病表现外, 脊髓受损特征表现为慢性、进行性双下肢运动受累, 最终进展为痉挛性截瘫. 包括以下特点^[6,7]: (1)运动障碍: 双下肢无力、步态不稳, 肌力减退、肌张力增高, 疾病晚期可表现为双下肢痉挛强直; (2)反射异常: 腱反射亢进, 常有阵挛, 病理反射阳性; (3)感觉正常: 肢体感觉一般正常, 痛触觉正常; (4)括约肌功能正常: 一般无大、小便失禁.

根据下肢症状的严重程度、患者是否依赖辅助行走工具以及肌力分级, 有学者将HM分为以下4个等级^[8]. HM 1级: 单侧或双侧下肢

乏力, 行走困难, 伴或不伴下肢肌肉僵硬. 患者仍可独立行走, 不需要其他辅助步行工具帮助, 可从蹲位不借助外力自行起立, 下肢肌力4或5级, 可伴有剪刀样步态; HM 2级: 主诉明显下肢乏力, 伴显著的肌肉僵硬. 不能独立行走, 可借辅助步行工具如拐杖行走, 坐位时可以抬起双下肢, 下肢肌力3或4级, 通常伴有明显的剪刀样步态; HM 3级: 双下肢严重乏力、肌肉僵硬, 坐位抬腿困难, 辅助步行工具下也很难行走, 只有依靠轮椅来移动, 下肢肌力2或1级, 无法观察到步态; HM 4级: 痉挛性截瘫, 坐位不适, 必须卧床休息. 下肢肌力1或0级. 研究分析了TIPS术后HM的自然进展过程, 从HM 1级发展到2、3、4级的中位时间分别为4.0、8.5、18.8 mo, 说明HM发病初始有一个比较快速的进展期^[8]. 我们认为上述HM分级结合了肌力、下肢运动能力、生活质量, 对疾病的严重程度有更细致地区分, 尤其适合作为HM病情变化的判断依据.

HM与肝硬化及肝性脑病关系密切, 多是肝硬化疾病进展的结果, 起病前常有肝性脑病发作, 因此, 有学者将肝硬化和肝性脑病纳入HM的临床分期^[9]: (1)神经症状前期: 主要为肝病表现, 如食欲不振、腹胀、乏力、肝脾肿大和腹水, 转氨酶升高和黄疸等; (2)亚临床期: 主要有计算能力差等表现, 生活尚能自理; (3)肝性脑病期: 可反复出现一过性肝性脑病症状; (4)脊髓病期: 缓慢出现进行性加重的脊髓症状, 以双下肢行走困难开始, 呈剪刀或痉挛步态, 逐渐发展成两侧对称性痉挛性瘫痪, 标志着神经系统已经发生不可逆改变. 部分患者只出现神经症状前期和脊髓病期^[10,11].

2 流行病学和发病机制

HM临床少见, 国内外公开报道主要是个案及病例系列, 尚无大规模基于人群的流行病学资料. 报道比较一致的是HM患者多为男性, 发病年龄则跨越了10-80岁的区间, 中位发病年龄约为47岁^[12]. 在接受经颈静脉门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPSS)后的212例肝硬化患者中, 发生HM的患者占1.89%(4例)^[13]; 另一组792例TIPSS术后的患者中, HM发生率为2%(16例)^[14]. 哈尔滨4家医院中随机抽取的500例慢性肝病患者中, 患有HM的比例为2.6%(13例)^[15]. 自TIPSS手术到HM发病时间间

相关报道
HM已有多篇中、英文综述, 作者在临床实践中对HM的临床表现、进展时间、采取治疗时已患病时间与疗效的关系非常感兴趣, 但多数综述中未能回答上述问题. 本文为同行提供上述新的信息.

隔从数月到10年不等, 第四军医大学西京医院对2005-2014年该中心肝硬化患者TIPSS手术后发生HM的80例患者进行了分析, 从行TIPSS到HM发病的中位时间为9.12 mo(0.67-73.6 mo)^[8].

HM发病机制尚未完全明确, 肝硬化时自发性门体分流或因治疗需要进行主动门体分流手术、门静脉高压、病毒相关免疫异常是HM的主要原因^[16-19], 具体机制包括神经毒性物质过多、营养缺乏、血流动力学紊乱、免疫损伤等. 最常见的学说认为是毒性物质的作用, 门体分流使肠道吸收的有毒物质未经肝脏代谢而直接进入体循环, 以及肝功能不全使得肝脏对毒物代谢、灭活作用减低, 从而造成这些毒性物质在体内聚集升高, 主要为血氨, 其次为尿素、硫醇等含氮分解物, 他们在通过血脑屏障后, 通过其自身的毒性以及干扰神经细胞的能量代谢而产生对脊髓的损伤. “氨中毒学说”也是肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的发病机制, 因此脱氨在HE和HM治疗中非常重要^[20,21], 肝硬化时B族维生素吸收和利用障碍, 可导致脊髓脱髓鞘改变^[6,22]. 门脉高压时血液动力学改变可导致脊髓的血液供应不够充分, 第1-4胸节和第1腰节的腹侧面是脊髓两个不同来源血供的移行地带, 易受到缺血损伤, 与HM患者脊髓轴索脱髓鞘主要发生于胸、腰段的脊髓侧索相符合. 门静脉高压导致胸腰段椎静脉丛淤血也会促使胸、腰段的脊髓、脊膜发生慢性缺血缺氧而引起HM^[13-23]. 病毒感染及复制可造成肝外脊髓、神经的细胞免疫反应, 从而造成免疫损伤. 部分患者应用免疫球蛋白可能有效也间接证明免疫损伤在发病过程中的作用^[24].

3 病理学改变

典型的病理变化为颈髓以下脊髓侧索对称性脱髓鞘病变, 以皮质脊髓束为著, 由颈膨大向尾端逐渐加重, 以胸、腰段明显^[1,25]. 脊髓后索、脊髓小脑束也可有较轻的变性改变. 早期病理改变为脱髓鞘, 而后期严重时会产生轴突的损伤, 造成皮质脊髓束的自远端向近端逆行发展的不可逆损伤, 可累及脑干和内囊^[26].

4 辅助检查

实验室检查可出现肝功能异常(血清转氨酶升高、胆红素异常, 白蛋白下降), 凝血功能异常

(凝血酶原活动度降低), 脾功能亢进(血白细胞减低, 血小板减少等). 常伴有血氨升高, 但是血氨升高水平与HM病情并不平行, 血锰水平可有升高. 脑脊液正常.

HM患者头、脊髓MRI检查可完全正常, 也可以表现为头部某些部位如苍白球、中脑黑质对称分布的T1W1像高信号, 及颈胸髓的T2W2像长条状高信号^[27,28], 有报道^[29]发现HM患者皮质下皮质脊髓束FLAIR信号延长. 肌电图呈现上运动神经元损害表现.

运动诱发电位检查(motor-evoked potential, MEP)的应用研究是近年来的亮点, 可能对疾病的早期诊断有帮助, 甚至能够发现临床前期病变^[7]. MEP是指用电或磁刺激中枢神经组织并在脊髓远端、外周神经或肌肉记录到的电信号, 能直接反映脊髓下行传导束或外周运动神经的功能状态^[30], 是多种脊髓损伤的高度敏感而准确的诊断工具, 为临床提供直接了解和评定脊髓神经功能情况的辅助检查方法^[31]. Utku等^[32]对2例HM患者进行了MEP检测, 发现患者上下肢的皮质MEP均缺失, Nardone等^[33]对13例肝硬化患者进行了MEP检测, 6例有HM的临床表现, 检测结果表明, 中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT)显著延长, 而7例无HM表现的患者中只有4例有轻微MEP异常, 提示MEP对HM的早期或临床前期具有诊断价值. 然而, 仍需对MEP的灵敏性、特异性及预测值进行大样本研究.

5 诊断及鉴别诊断

HM尚无统一的诊断标准, Nardone等^[3]对诊断HM要排除的其他神经系统疾病进行了更详细的梳理(表1), 在此基础上如伴有以下情况可考虑HM: (1)慢性肝病基础上出现进行性双下肢无力、剪刀步态或不能行走; (2)神经系统检查发现痉挛性截瘫, 无明显肌萎缩及浅感觉障碍, 肌张力增高, 足底伸肌反射增强; (3)脊髓增强MRI或CT正常, 或皮质下皮质脊髓束FLAIR信号延长, 并除外脊髓压迫症; 头颅增强MRI或CT正常, 或出现苍白球、中脑黑质可见对称分布的T1W1像高信号, 并排除脑脱髓鞘病变、脑水肿、矢状窦旁间隙占位性病变、Arnold-Chiari畸形(小脑扁桃体下疝畸形)及颅颈交界处其他结构异常; (4)其他诊断性工具包括: 腰椎穿刺检查脑脊液, 除外脊髓炎症性病变;

应用要点

本文建议同行应用HM4分级法精细评估病情进展,运动诱发电位可能是新的诊断手段;鉴别诊断尽可能考虑全面;HM患者应尽早进行肝移植避免脊髓病变不可逆进展;其他治疗手段可进一步探讨.

表 1 肝性脊髓病需要鉴别的疾病

类别	需鉴别疾病
脑病	脱髓鞘病变
	脑水肿
	矢状窦旁间隙占位性病变
	Arnold-Chiari畸形
脊髓病变	颅颈交界处其他结构异常
	脊髓压迫症
	脊髓血管病: 脊髓梗死、脊髓出血、脊髓血管炎
	脊髓损伤
	先天性脊髓病: 遗传性痉挛性截瘫, 肾上腺脑白质失养症(脊髓型), Freidrich's 共济失调
	代谢/营养性脊髓病: 肝豆状核变性, 脊髓亚急性联合变性(维生素B12缺乏性神经病), 维生素E缺乏症, 山
	黧豆中毒
	放化疗导致的中毒性脊髓病
	脊髓肿瘤: 髓外或髓内肿瘤, 转移瘤, 淋巴瘤, 副癌综合征
	脊髓炎: 病毒感染(带状疱疹病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒, 巨细胞病毒感染), 获得性免疫缺陷综合征相关脊髓病, 人类T淋巴细胞白血病 I 型病毒相关脊髓病; 真菌感染(新型棒状菌, 曲霉属); 螺旋体感染(莱姆病, 梅毒)

MEP检查除外可能发现早期HM导致的CMCT异常; (5)曾有门体分流手术或TIPSS史, 或腹部B超、CT、MRI发现侧枝循环形成提示自发门体分流证据.

6 治疗

HM呈不可逆进行性恶化, 预后差. 目前尚无有效的治疗方法. 保守治疗一般包括病因治疗及保护肝功能、营养神经药物、控制血氨等综合治疗措施, 但疗效不佳^[21,34,35]. 降血氨有助于控制HM伴发的HE, 但对HM几乎无效^[26], 原因可能与HM发病机制更为复杂、影响因素更多有关.

TIPSS术后分流导致的HM, 血管内介入治疗减少分流量是可行的治疗措施. Conn等^[34]对1例TIPSS术后发生HM的患者进行了支架堵塞手术, 术后症状有所好转, 同时指出发生HM后应及时封闭分流道, 否则收效甚微. 赵洪伟等^[14]对12例TIPSS后HM患者行分流道内支架限流术, 限流术进行的时间为TIPSS后3-15 mo, 术后3-6 mo内临床症状如肝性脑病发作程度减轻, 肢体活动、生活能力有所改善; 但12 mo后再次进展; Wang等^[13]首次成功采用Amplatzer血管塞(amplatzer vascular plug, AVP)闭塞脾肾分流道使1例HM患者症状获得改善. AVP是由镍钛合金网制成的自膨式圆柱形器械, 带有不透射线标记和微型螺丝, 由传送钢丝和负载器组成传送系统. 该患者2年前曾行脾切除联合

脾肾分流术, 术前已有14 mo HM病史, 需要拄拐杖才能勉强站立, 术后1 mo, 下肢肌力有所恢复, 拄拐可行走50-100 m, 术后3 mo, 拄拐杖能行走300-500 m, 术后7 mo, 拄拐能走1-2 km. AVP具有定位准确且必要时可重新定位的特点, 而同样作为闭塞材料的球囊导管, 在分流道短时较容易移位. AVP闭塞治疗HM有可能成为新的治疗方向.

肝移植是HM最有前景的治疗策略^[26,36-39], Caldwell等^[29]回顾分析了欧洲1988-2008年间接受肝移植治疗的15例HM患者, 从HM症状出现至移植的时间为2-24 mo, 73%(11/15)的患者神经系统症状体征可获得显著改善, 其中4例患者以HM为移植原因, 从HM至移植的时间分别为2、3、6、14 mo, 术后神经系统症状全部获得改善. 另有研究者^[26]报道1例在HM症状出现18 mo后接受肝移植, 术后神经系统症状没有得到任何改善. HM早期或MEP/CMCT还没有出现显著异常时尽早进行肝移植可获得最大程度神经修复^[12,22], Caldwell等^[29]建议HM患者应当列入优先考虑移植名单, MELD评分系统应当加入对HM的评价. 国内肝移植治疗HM的有效性研究也越来越多, 石炳毅等^[40]于2003年报道1例HM患者, 从长期卧床到肝移植术后8 mo能手扶物行走, 肌力由0-1级恢复为3-4级; 另有8家医院报道接受肝移植的HM共14例, 除1例于HM诊断6年后接受移植且术后HM症状无好转外, 其余13例均于1年内接受移植, 神经

系统症状及生活质量均得到明显改善^[41-49]。

受肝脏供体有限及费用高昂的制约, 祖国传统医学在探索中医药治疗HM中积累了一定经验, 取得了一定疗效。李彦卿^[50]采用中药活血化瘀、温补脾肾、清热利湿退黄方治疗2例HM患者, 1例病情稳定, 另1例症状有所改善, 但未对神经系统表现做出具体说明; 王昊等^[51]采用四物汤加减方, 治疗HM 15例, 总有效率为86.7%, 但该报道的不足之处在于HM的诊断依据不充分, 疗效评价标准不严谨。王慰等^[52]报道了19例HM患者接受中西医结合治疗, 其中治疗前肌力3级以上的患者10例, 有效率为50%(5例), 而肌力小于3级的9例患者, 治疗有效率仅为11.1%(1例), 提示中医药早期介入有可能取得较好疗效。中药治疗HM有着广阔的发展空间, 需要进一步进行理论及规范化的临床研究。

7 结论

HM相对少见, 诊断主要依赖排除其他病因, HM发病早期进行肝移植是最有效的治疗方法; TIPSS后HM行血管内支架限流术可能有效; 中医药早期介入可能取得较好疗效。

志谢: 感谢北京市中西医结合传染病重点学科、国家中医药管理局中医传染病重点学科对准备和撰写本文给予的大力支持!

8 参考文献

- 1 Sobukawa E, Sakimura K, Hoshino S, Hoshino M, Miyoshi K. Hepatic myelopathy: an unusual neurological complication of advanced hepatic disease. *Intern Med* 1994; 33: 718-722 [PMID: 7849390 DOI: 10.2169/internalmedicine.33.718]
- 2 Mendoza G, Marti-Fàbregas J, Kulisevsky J, Escartin A. Hepatic myelopathy: a rare complication of portacaval shunt. *Eur Neurol* 1994; 34: 209-212 [PMID: 8082679 DOI: 10.1159/000117040]
- 3 Nardone R, Höller Y, Storti M, Lochner P, Tezzon F, Golaszewski S, Brigo F, Trinka E. Spinal cord involvement in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2578-2585 [PMID: 24627593 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2578]
- 4 程裕德. 肝性脊髓病993例的Meta分析. *实用肝脏病杂志* 2011; 14: 455-456
- 5 余思邈, 张宁, 王睿林, 王睿林, 杜宁, 孙永强, 周超, 朱云. 91例肝性脊髓病临床特点分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2016; 25: 432-434
- 6 Premkumar M, Bagchi A, Kapoor N, Gupta A, Maurya G, Vatsya S, Kapahtia S, Kar P. Hepatic myelopathy in a patient with decompensated alcoholic cirrhosis and portal colopathy. *Case Reports Hepatol* 2012; 2012: 735906 [PMID: 25374709 DOI: 10.1155/2012/735906]

- 7 Koo JE, Lim YS, Myung SJ, Suh KS, Kim KM, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Hepatic myelopathy as a presenting neurological complication in patients with cirrhosis and spontaneous splenorenal shunt. *Korean J Hepatol* 2008; 14: 89-96 [PMID: 18367861 DOI: 10.3350/kjhep.2008.14.1.89]
- 8 任书瑶, 陈辉, 吕勇, 王钰钰, 牛静, 殷占新, 何创业, 郭文刚, 韩国宏. 经颈静脉肝内门体分流术后肝性脊髓病的临床特征分析. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 1112-1117
- 9 拱忠影. 肝性脊髓病研究进展. *实用心脑血管病杂志* 2011; 19: 876-877
- 10 聂青和, 毛青. 第五讲重型肝炎并发肝性脑病的诊治进展. *实用肝脏病杂志* 2004; 7: 9-12
- 11 李梦东, 聂青和, 何念海. 应当重视亚临床型肝性脑病的研究. *实用肝脏病杂志* 2009; 12: 241-243, 261
- 12 Yengue P, Adler M, Bouhdid H, Mavroudikis N, Gelin M, Bourgeois N. Hepatic myelopathy after splenorenal shunting: report of one case and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64: 231-233 [PMID: 11475143]
- 13 Wang MQ, Dake MD, Cui ZP, Wang ZQ, Gao YA. Portal-systemic myelopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: report of four cases. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 879-881 [PMID: 11435545 DOI: 10.1016/S1051-0443(07)61514-0]
- 14 赵洪伟, 刘福全, 岳振东, 王磊. 经颈静脉途径介入干预经颈静脉肝内门体静脉分流术分流后肝性脊髓病的临床疗效. *中华放射学杂志* 2013; 47: 239-244
- 15 Yin YH, Ma ZJ, Guan YH, Ren YD, Zhang ZL. Clinical features of hepatic myelopathy in patients with chronic liver disease. *Postgrad Med J* 2009; 85: 64-68 [PMID: 19329698 DOI: 10.1136/pgmj.2007.067371]
- 16 Demirci M, Tan E, Elibol B, Gedikoğlu G, Sarıbaş O. Spastic paraparesis associated with portal-systemic venous shunting due to congenital hepatic fibrosis. *Neurology* 1992; 42: 983-985 [PMID: 1579253 DOI: 10.1212/WNL.42.5.983]
- 17 Pinarbasi B, Kaymakoglu S, Matur Z, Akyuz F, Demir K, Besisik F, Ozdil S, Boztas G, Cakaloglu Y, Mungan Z, Okten A. Are acquired hepatocerebral degeneration and hepatic myelopathy reversible? *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 176-181 [PMID: 18698265 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318150d399]
- 18 Budillon G, Mansi D, Scala G, Campanella G. "Hepatic paraplegia": an uncommon complication of portosystemic shunt. *Acta Neurol (Napoli)* 1979; 1: 93-100 [PMID: 474228]
- 19 Santos-García D, Arias-Rivas S, Dapena D, Arias M. [Past hepatitis B virus infection and demyelinating multiphasic disease: casual or causal relationship?]. *Neurologia* 2007; 22: 542-546 [PMID: 17602335]
- 20 Butterworth RF. Metal toxicity, liver disease and neurodegeneration. *Neurotox Res* 2010; 18: 100-105 [PMID: 20369313 DOI: 10.1007/s12640-010-9185-z]
- 21 O'Brien J, Staples C, Florin T. Trouble with a shunt: alcohol and spastic paraparesis. *Hepatic myelopathy. Gastroenterology* 2010; 139: 1099, 1428 [PMID: 20800654 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.059]
- 22 Ramalho J, Nunes RH, da Rocha AJ, Castillo M. Toxic and Metabolic Myelopathies. *Semin*

■名词解释

肝性脊髓病 (HM): 由多种肝病引起的颈髓以下脊髓侧索脱髓鞘病变, 呈肢体缓慢进行性对称性痉挛性瘫痪, 与广泛的外科或自发性门体分流有关; 运动诱发电位检查(MEP): 指用电或磁刺激中枢神经组织并在脊髓远端、外周神经或肌肉记录到的电信号, 能直接反应脊髓下行传导束或外周运动神经的功能状态, 是多种脊髓损伤的高度敏感而准确的诊断工具, 为临床提供直接了解和评定脊髓神经功能情况的辅助检查方法。

同行评价

本文从病因和发病机制、流行病学和临床表现、病理学改变、辅助检查诊断及鉴别诊断等多个方面阐述少见病肝性脊髓病的诊治进展, 全文表述内容全面, 条理清晰, 指出诊断主要是排除性诊断, 早期行肝移植治疗可能有效。对临床上HM的诊治有一定的指导价值。

- 23 Hundt H, Fleming JC, Phillips JT, Lawendy A, Gurr KR, Bailey SI, Sanders D, Bihari R, Gray D, Parry N, Bailey CS, Badhwar A. Assessment of hepatic inflammation after spinal cord injury using intravital microscopy. *Injury* 2011; 42: 691-696 [PMID: 21269625 DOI: 10.1016/j.injury.2010.12.013]
- 24 Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 2005; 19 Suppl 3: S93-S98 [PMID: 16251835 DOI: 10.1097/01.aids.0000192076.03443.6d]
- 25 Lewis MB, MacQuillan G, Bamford JM, Howdle PD. Delayed myelopathic presentation of the acquired hepatocerebral degeneration syndrome. *Neurology* 2000; 54: 1011 [PMID: 10691011 DOI: 10.1212/WNL.54.4.1011]
- 26 Weissenborn K, Tietge UJ, Bokemeyer M, Mohammadi B, Bode U, Manns MP, Caselitz M. Liver transplantation improves hepatic myelopathy: evidence by three cases. *Gastroenterology* 2003; 124: 346-351 [PMID: 12557140 DOI: 10.1053/gast.2003.50062]
- 27 李新平, 丁美萍. 10例肝性脊髓病的MRI与临床分析. *中国临床医学* 2003; 10: 80-81, 83
- 28 王向波, 蒋景文, 李坤成, 李存江, 丁铭臣, 匡培根, 郭玉璞, 李舜伟. 慢性肝性脑脊髓病头部MRI表现与临床研究. *北京医学* 2001; 23: 262-263
- 29 Caldwell C, Werdiger N, Jakab S, Schilsky M, Arvelakis A, Kulkarni S, Emre S. Use of model for end-stage liver disease exception points for early liver transplantation and successful reversal of hepatic myelopathy with a review of the literature. *Liver Transpl* 2010; 16: 818-826 [PMID: 20583082 DOI: 10.1002/lt.22077]
- 30 Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Saturno E, Pilato F, Tonali P. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1297-1307 [PMID: 10423196 DOI: 10.1016/S1388-2457(99)00060-7]
- 31 王德胜, 桂士良, 李素飞, 马红斌, 蒲永昌. 大鼠急性脊髓损伤后诱发电位的实验研究. *黑龙江医药科学* 2009; 32: 8-9
- 32 Utku U, Asil T, Balci K, Uzunca I, Celik Y. Hepatic myelopathy with spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 514-516 [PMID: 16202825 DOI: 10.1016/j.clineuro.2004.10.002]
- 33 Nardone R, Höller Y, Thomschewski A, Höller P, Bergmann J, Golaszewski S, Brigo F, Trinka E. Central motor conduction studies in patients with spinal cord disorders: a review. *Spinal Cord* 2014; 52: 420-427 [PMID: 24752292 DOI: 10.1038/sc.2014.48]
- 34 Conn HO, Rössle M, Levy L, Glocker FX. Portosystemic myelopathy: spastic paraparesis after portosystemic shunting. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 619-625 [PMID: 16638707 DOI: 10.1080/0365520500318932]
- 35 王茂强, 王志强, 崔志鹏. 经颈静脉肝内门体静脉分流术后并发肝性脊髓病五例报告. *中华肝脏病杂志* 1999; 7: 175
- 36 Ben Amor S, Saied MZ, Harzallah MS, Benammou S. Hepatic myelopathy with spastic paraparesis: report of two cases and review of the literature. *Eur Spine J* 2014; 23 Suppl 2: 167-171 [PMID: 23728397 DOI: 10.1007/s00586-013-2828-z]
- 37 Panicker J, Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Arunodaya GR. Hepatic myelopathy: a rare complication following extrahepatic portal vein occlusion and lienorenal shunt. *Neurol India* 2006; 54: 298-300 [PMID: 16936395 DOI: 10.4103/0028-3886.27159]
- 38 Counsell C, Warlow C. Failure of presumed hepatic myelopathy to improve after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 590 [PMID: 8778275 DOI: 10.1136/jnnp.60.5.590]
- 39 Troisi R, Debruyne J, de Hemptinne B. Improvement of hepatic myelopathy after liver transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 151 [PMID: 9917218 DOI: 10.1056/NEJM199901143400216]
- 40 石炳毅, 杜国盛, 金海龙, 宋继勇, 蔡明, 钱叶勇, 莫春柏, 蔡忠军. 肝脏移植对肝性脊髓病恢复的影响. *解放军医学杂志* 2003; 28: 827-828
- 41 周磊, 范茂丹, 翁永斌, 宋平, 杨敏. 肝性脊髓病1例报告. *海军医学杂志* 2012; 33: 71
- 42 杜国盛, 石炳毅, 宋继勇, 金海龙, 蔡明, 钱叶勇, 戴新. 肝性脊髓病肝移植术后的远期疗效. *中华器官移植杂志* 2006; 27: 717-719
- 43 杨彬, 吴扬. 肝性脊髓病临床分析. *临床肝胆病杂志* 2010; 26: 63-64
- 44 千年松, 窦科峰. 肝移植对肝性脊髓病1例的临床疗效. *第四军医大学学报* 2007; 28: 533
- 45 王顺祥, 乔永新. 肝移植治疗肝性脊髓病1例的长期疗效. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 149
- 46 何勇, 高振明, 梁锐, 梁锐, 王立明. 肝移植治疗肝性脊髓病合并肝源性糖尿病一例. *中华器官移植杂志* 2010; 31: 633-634
- 47 朱志军, 郭庆军, 张建军, 蒋文涛, 高伟, 沈中阳. 肝移植治疗肝性脊髓病一例. *中华普通外科杂志* 2006; 21: 434
- 48 吕毅, 屈波, 杨屹, 俱西驰, 于良, 刘昌, 刘学民, 王博. 原位肝移植治疗肝性脊髓病二例并文献复习. *中华外科杂志* 2008; 46: 1929-1930
- 49 郭庆军, 朱志军, 郑虹, 李延钧, 张建军, 薛芳菁, 侯建存, 沈中阳. 肝移植治疗肝性脊髓病三例. *中华外科杂志* 2007; 45: 1650
- 50 李彦卿. 中西医结合治疗肝性脊髓病2例. *中医杂志* 2003; 44: 365-366
- 51 王昊, 王瑞雪. 四物汤加减治疗肝性脊髓病15例临床观察. *国医论坛* 2001; 16: 21
- 52 王慰, 任桂芳, 张辉, 郝兰霞, 刘云燕. 中西医结合治疗肝性脊髓病19例临床分析. *实用肝脏病杂志* 2011; 14: 61-62

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



肥大细胞活化参与肠易激综合征发病的研究进展

马祥雪, 王凤云, 唐旭东

马祥雪, 王凤云, 唐旭东, 中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所 北京市 100091

马祥雪, 博士研究生, 主要从事功能性胃肠病的中医药防治研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81373580, 81403393; 北京市科委科研基金, No. Z151100003815023.

作者贡献分布: 本文综述由马祥雪完成; 王凤云指导; 唐旭东审校.

通讯作者: 唐旭东, 教授, 主任医师, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所.
txdly@sina.com
电话: 010-6283-5641

收稿日期: 2017-04-14
修回日期: 2017-05-24
接受日期: 2017-06-19
在线出版日期: 2017-10-18

Role of mast cell activation and degranulation in irritable bowel syndrome

Xiang-Xue Ma, Feng-Yun Wang, Xu-Dong Tang

Xiang-Xue Ma, Feng-Yun Wang, Xu-Dong Tang, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373580 and No. 81403393; Research and Development Program for 10 Diseases and Medicines of Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z151100003815023.

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

Received: 2017-04-14

Revised: 2017-05-24

Accepted: 2017-06-19

Published online: 2017-10-18

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder whose treatment is unsatisfactory as its pathophysiology is multifactorial. The factors involved in IBS pathophysiology include visceral hypersensitivity, intestinal dysmotility, psychological factors, dysregulated gut-brain axis, intestinal microbiota alterations, impaired intestinal permeability, and mucosal immune alterations. Recently, mucosal immune alterations have received much attention in IBS. Mast cells are abundant in the intestine, and they communicate with adjacent cells such as epithelial, neuronal, smooth muscle cells or other immune cells through the mediators released when they are activated. Many studies have suggested that mast cells play a role in the pathophysiology of IBS. This review will focus on the role of mast cells in IBS.

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

Key Words: Mast cell activation; Degranulation; Irritable bowel syndrome

Ma XX, Wang FY, Tang XD. Role of mast cell activation and degranulation in irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(29): 2637-2644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2637.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2637>

背景资料

肥大细胞在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)病理生理机制中起重要作用, 包括影响肠道感觉、动力、分泌、渗透性及炎症等各方面. 已有一些小样本的临床试验逐步开展, 初步的研究结果表明抑制肥大细胞活化, 或减少其活性介质释放或许是治疗IBS的有效方法.

同行评议者

李勇, 教授, 河北医科大学第四医院普外科; 河北省肿瘤医院; 罗和生, 教授, 武汉大学人民医院消化内科; 孙光, 副主任医师, 海南省海口市人民医院胃肠外科

应用要点

基于肥大细胞对IBS重要的病理生理学作用,可进一步开展有关肥大细胞膜稳定剂或活性介质拮抗剂的临床研究,评价其有效性、安全性以及适用范围,从而丰富IBS临床治疗手段。

摘要

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的功能性肠病,发病机制复杂,现有的治疗药物难以取得满意的效果。IBS可能与脑-肠功能失调、内脏高敏感、胃肠动力异常、肠道菌群紊乱、肠道通透性增高等因素有关。近年来,肠黏膜免疫紊乱在IBS中的作用受到重视。肥大细胞(mast cell, MCs)是广泛分布于胃肠道的免疫细胞,多种原因引起的MCs活化脱颗粒,通过MCs释放的活性介质作用于邻近的上皮细胞,神经细胞,平滑肌细胞或其他免疫细胞,可导致IBS内脏高敏感、肠道动力异常、上皮通透性增高、肠道持续低度炎症的发生。许多研究已经证实MCs在IBS的病理生理过程中发挥着关键作用。因此,本文就近年来MCs活化参与IBS的相关机制进行综述,以期为进一步研究IBS的发病机制以及治疗药物的研发提供依据。

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

关键词: 肥大细胞活化; 脱颗粒; 肠易激综合征

核心提要: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的功能性肠病,发病机制复杂,且缺乏满意的药物治疗方案。肥大细胞在IBS病理生理机制中起重要作用,本文就肥大细胞活化参与IBS发病的研究展开综述,以期后续的基础与临床研究提供参考文献。

马祥雪, 王凤云, 唐旭东. 肥大细胞活化参与肠易激综合征发病的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(29): 2637-2644
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2637.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2637>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的功能性肠病,以腹痛、腹胀、排便习惯改变,或伴大便性状异常为主要临床表现,症状持续或间歇性发作。流行病学调查显示IBS全球的患病率约为7%-21%^[1]。我国不同地区IBS患病情况调查结果显示在我国IBS的患病率地区差异较大,约在5%-10%左右^[2]。IBS的发病机制复杂,目前尚未完全阐明,肠黏膜低度炎症与局部免疫失调在IBS发病中的重要作用日益受到关注^[3]。肥大细胞(mast cell, MCs)

是广泛分布于胃肠道的免疫细胞,研究发现^[4] IBS患者肠黏膜MCs数量增多,脱颗粒比例增加,且与患者腹痛、腹部不适症状的严重程度相关。MCs活化释放的生物活性物质参与IBS的病理生理过程,对肠道动力、肠道感觉、肠黏膜屏障存在不同程度的影响。临床试验结果表明,MCs稳定剂色甘酸钠、酮替芬可以改善IBS患者临床症状,提高患者的生活质量^[5]。鉴于MCs在IBS中重要的病理生理学作用,本文就近年来MCs参与与IBS的相关机制进行综述,以期为进一步研究IBS的发病机制及治疗提供依据。

1 肥大细胞

1.1 肥大细胞亚群与组织分布 MCs是一种组织居住型卫士细胞,主要分布于皮肤、消化道、气管黏膜等机体与外界环境直接接触的界面,具有免疫监视的功能,参与机体固有免疫和适应性免疫应答,因此可以有效对抗不同形式的外界刺激和损伤。

MCs前体早期由造血干细胞分化而来,晚期由粒单核细胞前体来源的髓系细胞分化而来,该前体与嗜碱性粒细胞的前体相同。按照MCs形态学特征、组织定位和蛋白酶种类,人MCs通常分成两类:一种是含有类胰蛋白酶的MCs,称为MC_T,这类MCs通常分布于呼吸道及胃肠道黏膜;另一类是含有胰蛋白酶和其他蛋白酶的MCs,如含有羧化酶A或组织蛋白酶G,所以将其称为MC_{TC},这类细胞通常分布于结缔组织处,如皮肤、胃肠道黏膜下层、乳腺小叶、淋巴结、眼结膜及关节滑膜组织等。

1.2 肥大细胞活化方式及发挥功能的效应分子

1.2.1 肥大细胞活化的方式: MCs发挥作用主要是通过活化后脱颗粒释放多种活性介质来实现的。目前发现活化的MCs所释放的介质包括细胞因子、前列腺素、血小板活化因子、组胺、5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)等超过40余种。诱发MCs脱颗粒的方式包括免疫性刺激和非免疫性刺激两种途径。MCs的免疫性刺激是由特异性抗原进入机体后引起的。抗原进入机体后,可以选择性诱导B细胞产生特异性IgE抗体。每个MC或嗜碱性粒细胞的表面大约存在 3×10^5 高亲和力和IgE受体。IgE一般通过Fc段与MCs表面FcεRI受体结合,这个时候机体会处于致敏状态,如果相应的抗原再次

进入到机体, 可以与MCs膜表面特异性IgE抗体结合, 造成细胞膜表面的FcεRI交联活化, 活化的受体通过对免疫受体酪氨酸活化基序的磷酸化进而激活Syk和Fyn蛋白酪氨酸激酶, 形成MCs脱颗粒的起始信号。MCs的非免疫性刺激包括: 神经递质(乙酰胆碱, 多巴胺), 神经肽(P物质), 激素(促肾上腺皮质激素、促肾上腺皮质激素释放因子), 生长因子(神经生长因子、转化生长因子), 化合物C48/80, 以及某些药物(可待因, 吗啡)等。一些理化因素亦可激活MCs, 如NO、渗透压、pH值等。上述因素都是拟受体激动剂, 可以绕过传统的受体激活步骤直接激活三聚体G蛋白, G蛋白通过 α 、 β 、 γ 单个亚基继续进行下一步信号传导进程, 但是关于G蛋白通过何种下游途径触发细胞脱颗粒还存在争议。

1.2.2 肥大细胞发挥功能的效应分子: MCs是促炎介质的重要来源。MCs释放的生物活性物质主要包括以下三种类型: 第一种是颗粒内预先合成的介质, 如组胺、5-HT、蛋白酶等; 第二种是细胞中新合成的脂类物质, 如白三烯、前列腺素等花生四烯酸代谢产物; 第三类是具有促进炎症反应和免疫调节作用的细胞因子, 如Th1相关[干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ), 白介素(interleukin, IL)-2, IL-3, GM-CSF及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)], Th2相关(IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-33)及偏向Th17的细胞因子(转化生长因子- β , IL-6, IL- β , TNF- α), 趋化因子及包括VEGF和胰酶在内的血管形成因子等。不同表型的MCs在不同条件下所分泌的细胞因子及颗粒物的成分不尽相同。

2 IBS与肥大细胞

MCs主要分布于胃肠道黏膜固有层和黏膜下层, 在胃肠道上皮内、肌层及浆膜层也有分布, 是肠道主要的抗原感受器, 参与肠道免疫调节以及脑肠轴的信息传递, 因此被认为可能在IBS发病机制中起着重要的作用。

早在1993年Weston等^[6]就报道过IBS患者回肠末端黏膜固有层MCs数目增多, 此后关于IBS和MCs的相关性的研究逐渐增多。Wang等^[7]研究发现, IBS-D患者的回肠末端、回盲部及近端结肠肠黏膜MCs数量显著增多, 并且MCs活化脱颗粒率增加, 并且大多数与黏膜、黏膜下的

神经纤维紧密接触。Guilarte等^[8]等在IBS-D患者空肠黏膜中也发现MCs数量和脱颗粒率增加的现象, 指出高位肠道MCs增多也介导炎症的产生。上述研究表明MCs数量增多及活化脱颗粒与IBS发病密切相关, 可能是IBS重要的病理生理机制之一^[9-11]。

2.1 肥大细胞活化与IBS内脏高敏感 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)遍布于肠道黏膜层到浆膜层的整个肠壁, 其神经元、神经纤维和许多神经介质把肠与自主神经和中枢神经系统联系起来; 肠道有丰富的传入神经, 能把感觉信息传入到大脑, 同时肠道也受自主神经和大脑各级中枢的控制。近年研究发现IBS患者存在ENS生理或生化异常及自主神经功能紊乱, 是IBS肠道动力紊乱、感觉异常发生的病理生理基础。MCs紧邻节后交感神经末梢, 肽能迷走神经纤维以及肠神经元, 肠黏膜70%的MCs与神经纤维直接接触, 20%的MCs与神经纤维距离在2 μm 以内^[12,13], 这就成为MCs参与肠道神经-免疫调节的结构基础。当机体受到伤害性刺激时, MCs活化脱颗粒, 释放出一系列生物活性介质, 可以直接作用于邻近的伤害性感受神经纤维, 从而间接改变神经元感觉阈值和传入神经的信息传输。

Park等^[4]通过电镜观察了IBS-D患者的结肠、直肠活检标本, 并与正常人活检标本进行了对比研究, 结果发现IBS-D患者不仅肠黏膜MCs的数量高于正常人群, 在神经纤维附近活化的MCs数目也明显增多。活化的MCs释放组胺、前列腺素等活性物质直接作用于邻近的肠神经系统或传入神经, 进而引起内脏高敏感的发生。P物质、CGRP等神经肽被认为参与疼痛发生, 电镜下观察可以发现MCs与P物质、CGRP免疫阳性的神经纤维紧密相邻, 进一步说明MCs通过参与肠道神经-免疫调节, 与IBS内脏高敏感发生密切相关。

2.2 肥大细胞活化与IBS肠道动力异常 与正常人群相比, IBS患者的直肠结肠收缩的幅度和频率也出现异常。临床上不同类型的IBS患者(便秘型、腹泻型或混合型), 肠道收缩程度和收缩频率各有其特点。在基础的状态下, IBS患者的胃肠动力处于正常状态, 当受到某些外在因素, 如饮食、精神心理因素的刺激后, IBS患者可能出现多种形式的胃肠动力紊乱。

MCs对肠道肌间运动神经元兴奋性及平滑

同行评价

本文对肥大细胞参与肠易激综合征的机制进行了综述。本文有较好的应用价值, 从基础研究出发, 为临床应用提供了一定依据。

肌功能也存在影响^[14,15]。研究^[16]发现慢传输性便秘患者肠道黏膜和肠道平滑肌中的MCs数量显著升高。5-HT是MCs释放的重要活性介质之一, IBS患者血清中5-HT的含量显著高于正常人。5-HT对肠道动力有一定的调节作用, 5-HT的受体尤其是5-HT₃受体和5-HT₄受体也参与肠道动力调控, 其作用机制可能是肠道神经系统和肌肉组织之间相互协调的结果。MCs活化, 胃肠道5-HT合成异常、再摄取与失活障碍等都参与了IBS肠道动力紊乱的发生^[17,18]。

2.3 肥大细胞活化影响肠黏膜屏障 IBS患者肠道通透性增加, 而这与MCs活化也有密切关系^[19]。临床研究^[20]结果表明MCs膜稳定剂可以降低IBS患者肠道通透性。Zhou等^[21]使用乳果糖/甘露醇对IBS-D患者肠道黏膜通透性进行检测发现IBS-D肠道黏膜通透性显著高于正常人群。Wilcz-Villega等^[22]使用超微电镜对IBS患者肠道上皮细胞的紧密连接进行观察发现, 这类患者的紧密连接间隙显著加宽, 并且示踪剂也出现了不同程度外渗, 这说明IBS患者的黏膜屏障存在缺损。Lee等^[23]发现肠黏膜MCs数量与肠道通透性呈正相关, 肠道MCs数量增加, 并且活化脱颗粒分泌出大量的类胰蛋白酶, 激活肠上皮细胞表面的PAR-2受体, 造成上皮细胞紧密连接的骨架组织重排, 使肠黏膜完整性受到破坏, 通透性增加, 肠道炎症反应持续加重。MCs分泌的某些促炎因子如TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-13也可以损害屏障功能, 使紧密连接蛋白表达改变, 通过细胞旁通路增加肠上皮通透性, 导致肠上皮屏障功能障碍^[24]。

2.4 肥大细胞与肠道免疫紊乱 细胞因子表达失衡参与IBS的发生机制。MCs可以释放促炎因子及抗炎因子, 促炎因子在肠道中发挥促炎症性作用, 充当黏膜介质使粒细胞、单核细胞和巨噬细胞增殖, 进一步释放细胞因子, 引起机体的免疫炎症反应。抗炎因子具有抑制促炎细胞因子释放的作用, 不仅可以减少免疫细胞分泌促炎因子, 还可以减轻炎症反应所造成的黏膜损伤。研究显示IBS患者促炎因子水平有增高趋势^[25], 抗炎因子水平显著降低^[26], 促炎因子与抗炎因子调节比例失调, 造成了肠道低度炎症持续存在。

3 影响肥大细胞活化的因素

3.1 食物过敏 食物因素是造成MCs活化的关键

因素。在临床中大约有50%以上的IBS患者在进食后出现症状加重的情况^[27], 所以推测食物过敏可能是IBS发生的机制之一。当前有关IBS患者血清食物特异性抗体IgE和IgG的报道所得的结论并不一致。Shanahan等^[28]指出由IgG所介导的食物迟发性过敏反应与IBS的发生密切相关。杨崇美等^[29]研究发现, IBS-D患者血清中IgE和IgG含量比健康人群显著升高。已有证据^[30]表明IgE所介导的是速发型过敏反应, 主要是通过MCs表面的IgE受体交联引发MCs脱颗粒产生一系列的反应。IgG具有介导多种食物所引起的过敏反应, 但是过敏症状隐秘, 常在摄入过敏性食物24 h以后甚至几天以后才能显现出症状, 所以患者很难将症状与饮食之间的关系作出判断, 因此IgG在IBS中介导的免疫反应是否与MC有关, 其是否在MC的活化中发挥重要作用, 尚需进一步探讨^[31,32]。

3.2 感染与炎症 MC活化与感染关系密切^[33]。早在2001年Gwee等^[34]发现在胃肠道急性感染恢复后, 许多患者出现IBS相关症状, 由此提出PI-IBS的概念。Kim等^[35]通过对急性幽门杆菌感染后IBS患者的小样本研究发现, 感染后IBS患者结肠镜下虽未见明显结构异常, 但可见5-HT阳性的嗜铬细胞, CD3⁺和CD8⁺的淋巴细胞, MCs和CD68⁺的巨噬细胞较正常组明显增加, 且CD8⁺的淋巴细胞、MCs和CD68⁺巨噬细胞较non-PI-IBS也明显增加。另外Schmulson等^[36]发现急性感染后肠道菌群失调, 小肠内细菌过度生长, 代谢产物及产生的内毒素作为抗原激发肠道免疫功能, MCs作为肠道免疫系统中的“明星细胞”发挥重要作用, 但感染后肠道菌群失调活化MCs的相关机制尚有待研究, 其可能与急性炎症肠黏膜通透性增加, 屏障功能受损, 细菌产物易位等有关。

3.3 应激 精神心理应激, 或是早期不良的生活事件与IBS的发生和症状的加重密切相关, 尤其是在女性患者中^[37,38]。Guilarte等^[8]研究发现IBS-D患者心理压力比其他类型IBS患者要高, 同时研究发现这类患者空肠黏膜中MCs数量更多, 空肠液中胰蛋白酶含量显著高于健康人群, 所以推测IBS-D患者空肠黏膜MCs的增殖活化与患者的心理压力有关, 心理压力造成MCs活化数目增多, 从而导致肠道功能紊乱。有研究^[39]表明, 在持续的低压刺激下中枢系统和外周组织中均可产生促肾上腺皮质激素释放激

素(corticotropin-releasing factor, CRF), CRF与相应受体CRF1/2结合发挥其生物学效应, 其中CRF1受体在压力导致的IBS中发挥着更重要作用. 研究^[20,40]显示MCs的活化是CRF发挥作用的关键, 在肠道神经及MCs中均有CRF受体的表达. Overman等^[41]通过对豚鼠回肠的离体研究发现CRF作用于回肠可激活MC, 并提出其可能通过直接和间接两条信号通路激活MCs: CRF直接作用于MCs上的CRF受体; CRF作用于肠神经上的CRF受体, 促进P物质和降钙素的释放, 反过来激活MCs, 但其具体机制还有待进一步研究探讨.

4 肥大细胞可能是IBS治疗的潜在靶点

近年来, 随着对MCs在IBS发病中重要作用的研究不断深入, 针对MCs及其活化后释放活性介质的药物研发也不断深入. 色甘酸钠和酮替芬是两种经典的MCs稳定剂, 之前的临床研究结果显示6 mo色甘酸钠治疗可以显著减少IBS患者空肠组织类胰蛋白酶的释放, 并改善IBS-D患者的肠道功能^[42]. 一个60例IBS患者的安慰剂对照研究^[43]结果显示8 wk酮替芬治疗可以提高内脏高敏感患者发生腹部不适的阈值, 缓解IBS症状, 改善患者健康相关的生活质量. 一个纳入120例伴有对一种或多种食物不耐受的IBS-D受试者的研究^[42]结果显示口服色甘酸钠可以使这些受试者长期获益. 然而这些研究也有一些局限, 如试验设计不够严谨, 样本量较小, 可能存在选择偏倚等. 因此, MCs膜稳定剂对IBS患者有效性和安全性的研究尚需进一步深入和推进, 同时, MCs稳定剂更适用于IBS的哪个亚型也是需要进一步研究的问题.

抗IgE人源化单克隆抗体是一种新型MCs稳定剂, 它可以中和可溶性的IgE, 降低MCs膜表面FcεRI密度, 从而降低其对过敏原的敏感性^[44], 病例报告^[45,46]研究显示抗IgE抗体奥马珠单抗可以显著改善IBS症状, 它可能是治疗复杂的难治性IBS的一种有效办法. 此外, 一些针对MCs释放介质的药物也逐渐引起关注. 一项随机双盲对照研究显示, 12 wk组胺受体拮抗剂依巴斯汀的治疗可以显著缓解IBS的症状, 并提高患者的生活质量, 提示抗组胺治疗也许是IBS治疗的一种有效方法^[47]. 还有一些研究结果显示丝氨酸蛋白抑制剂和PAR-2拮抗剂在IBS治疗方面效果值得关注, 研究结果显示其可以控制

肠道黏膜的炎症, 削弱肠道伤害性感受器的影响, 改善IBS内脏高敏感^[48].

此外, 还有一些可以抑制MCs活化的药物, 如CRF受体拮抗剂和白介素受体拮抗剂, 在不远的将来也将成为新的治疗IBS的药物. Alpha-helical CRH 9-41, 是一种非选择性的CRF受体拮抗剂, 它可以改善IBS患者肠道扩张所致的动力和感觉的异常^[49]. 然而随着对CRF1和CRF2受体研究的深入, 学者发现二者的作用完全不同, 甚至截然相反, 因此选择性的CRF受体拮抗剂的使用就显得十分必要. 令人欣喜的是CRF1受体拮抗剂, 如pexacerfont, antalarmin, GW876008等相继被研制, 也逐渐用于IBS的研究^[50,51]. 最近, 一项随机、双盲、安慰剂对照的II期临床研究结果显示一种选择性白介素受体2拮抗剂ibodutant, 呈剂量依赖性的改善IBS-D患者腹痛、腹部不适的症状, 并有很好的安全性和耐受性^[52]. 但是值得注意的是, 上述两种受体除了可以抑制MCs活化外, 还有其他广泛的作用, 因此他们的安全性和患者的实际获益还需进一步探讨. 目前以MCs为作用靶点的药物研究相继开展, 虽然取得了一定的成果, 但是未来还需更多的工作和研究.

5 小结

IBS患者肠黏膜MCs数量及释放活性介质的含量增多, 这为人们深入研究IBS的机制以及研发IBS治疗药物提供了新的切入点. MCs活化脱颗粒释放多种生物介质, 参与内脏感觉、肠道动力、肠道免疫调节等多项机制调控. 然而MCs活化受多种因素的影响, 所释放的活性介质不尽相同, 产生的生物学效应也多种多样. 这就为研究人员的工作提出了更高的要求, 特别是MCs与神经系统、内分泌系统和免疫系统之间的相互关系成了今后研究的方向.

6 参考文献

- 1 Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958 [PMID: 25734736 DOI: 10.1001/jama.2015.0954]
- 2 何宛蓉, 张法灿, 梁列新. 肠易激综合征流行病学研究现状与进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 83-88
- 3 Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2456-2469 [PMID: 24627583 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2456]
- 4 Park CH, Joo YE, Choi SK, Rew JS, Kim SJ,

- Lee MC. Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 204-210 [PMID: 12692417 DOI: 10.3346/jkms.2003.18.2.204]
- 5 Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, Døthel G, Zecchi L, Bellacosa L, Carini G, Stanghellini V, Corinaldesi R. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 308-315 [PMID: 21537962 DOI: 10.1007/s11894-011-0195-7]
- 6 Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1590-1595 [PMID: 8359068 DOI: 10.1007/BF01303164]
- 7 Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096-1101 [PMID: 15247174 DOI: 10.1136/gut.2003.021154]
- 8 Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203-209 [PMID: 17005763 DOI: 10.1136/gut.2006.100594]
- 9 Chatterjea D, Martinov T. Mast cells: versatile gatekeepers of pain. *Mol Immunol* 2015; 63: 38-44 [PMID: 24666768 DOI: 10.1016/j.molimm.2014.03.001]
- 10 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinielli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702 [PMID: 14988823 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055]
- 11 Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R, Saint-Paul MC, Nano JL, Gonthier N, Marjoux S, Frin-Mathy G, Bernard G, Hébuterne X, Tran A, Theodorou V, Piche T. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 75-81 [PMID: 21931380 DOI: 10.1038/ajg.2011.315]
- 12 Héron A, Dubayle D. A focus on mast cells and pain. *J Neuroimmunol* 2013; 264: 1-7 [PMID: 24125568 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.09.018]
- 13 Santos J, Guilarte M, Alonso C, Malagelada JR. Pathogenesis of irritable bowel syndrome: the mast cell connection. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 129-140 [PMID: 15764142 DOI: 10.1080/00365520410009410]
- 14 DuPont AW, Jiang ZD, Harold SA, Snyder N, Galler GW, Garcia-Torres F, DuPont HL. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion* 2014; 89: 119-123 [PMID: 24503633 DOI: 10.1159/000356314]
- 15 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Corinaldesi R. Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 6-17 [PMID: 16371078 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00685.x]
- 16 Bassotti G, Villanacci V, Nascimbeni R, Cadei M, Manenti S, Sabatino G, Maurer CA, Cathomas G, Salerni B. Colonic mast cells in controls and slow transit constipation patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 92-99 [PMID: 21539589 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04684.x]
- 17 Farmer AD, Aziz Q. Visceral pain hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders. *Br Med Bull* 2009; 91: 123-136 [PMID: 19620136 DOI: 10.1093/bmb/ldp026]
- 18 Buhner S, Schemann M. Mast cell-nerve axis with a focus on the human gut. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 85-92 [PMID: 21704703 DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.06.004]
- 19 Martínez C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Mosquera JL, Alonso C, Sánchez A, Guilarte M, Antolín M, de Torres I, González-Castro AM, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 736-746 [PMID: 22415197 DOI: 10.1038/ajg.2011.472]
- 20 Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschuere S, Houben E, Salim Rasool S, Tóth J, Holvoet L, Farré R, Van Oudenhove L, Boeckstaens G, Verbeke K, Tack J. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014; 63: 1293-1299 [PMID: 24153250 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305690]
- 21 Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009; 146: 41-46 [PMID: 19595511 DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.017]
- 22 Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1140-1151 [PMID: 23588236 DOI: 10.1038/ajg.2013.92]
- 23 Lee H, Park JH, Park DI, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Chae SW. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 244-250 [PMID: 23667756 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.2.244]
- 24 Hu YJ, Wang YD, Tan FQ, Yang WX. Regulation of paracellular permeability: factors and mechanisms. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 6123-6142 [PMID: 24062072 DOI: 10.1007/s11033-013-2724-y]
- 25 Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, McKendrick MW, Mochhala SM. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 523-526 [PMID: 12631663 DOI: 10.1136/gut.52.4.523]
- 26 Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 711-717 [PMID: 21198313 DOI: 10.4321/S1130-01082010001200006]
- 27 Cabré E. Irritable bowel syndrome: can nutrient manipulation help? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 581-587 [PMID: 20531176 DOI: 10.1093/cn/nyp026]

- 10.1097/MCO.0b013e32833b6471]
- 28 Shanahan F, Whorwell PJ. IgG-mediated food intolerance in irritable bowel syndrome: a real phenomenon or an epiphenomenon? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1558-1559 [PMID: 15984981 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50009.x]
 - 29 杨崇美, 李延青. 肠易激综合征患者食物特异性抗体IgE和IgG的检测. *中华消化内镜杂志* 2007; 24: 346-349
 - 30 Akhavein M A, Patel NR, Muniyappa PK, Glover SC. Allergic mastocytic gastroenteritis and colitis: an unexplained etiology in chronic abdominal pain and gastrointestinal dysmotility. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 950582 [PMID: 22577375 DOI: 10.1155/2012/950582]
 - 31 Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148: 1158-1174.e4 [PMID: 25680668 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.005]
 - 32 Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP, Passananti V, De Carlo G, Sarnelli G. Irritable bowel syndrome and food interaction. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8837-8845 [PMID: 25083057 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8837]
 - 33 Podlech J, Ebert S, Becker M, Reddehase MJ, Stassen M, Lemmermann NA. Mast cells: innate attractors recruiting protective CD8 T cells to sites of cytomegalovirus infection. *Med Microbiol Immunol* 2015; 204: 327-334 [PMID: 25648117 DOI: 10.1007/s00430-015-0386-1]
 - 34 Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 136: 1979-1988 [PMID: 19457422 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.074]
 - 35 Kim HS, Lim JH, Park H, Lee SI. Increased immunoendocrine cells in intestinal mucosa of postinfectious irritable bowel syndrome patients 3 years after acute Shigella infection-an observation in a small case control study. *Yonsei Med J* 2010; 51: 45-51 [PMID: 20046513 DOI: 10.3349/ymj.2010.51.1.45]
 - 36 Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, Hernández A, López-Colombo A, López Vidal Y, Peláez-Luna M, Remes-Troche JM, Tamayo JL, Valdovinos MA. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 96-134 [PMID: 24857420 DOI: 10.1016/j.rgmx.2014.01.004]
 - 37 Bradesi S, Eutamene H, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L. Acute and chronic stress differently affect visceral sensitivity to rectal distension in female rats. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 75-82 [PMID: 11874556 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2002.00305.x]
 - 38 Bradford K, Shih W, Videlock EJ, Presson AP, Naliboff BD, Mayer EA, Chang L. Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 385-390.e1-e3 [PMID: 22178460 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.12.018]
 - 39 Taché Y, Million M, Nelson AG, Lamy C, Wang L. Role of corticotropin-releasing factor pathways in stress-related alterations of colonic motor function and viscerosensitivity in female rodents. *Gend Med* 2005; 2: 146-154 [PMID: 16290887 DOI: 10.1016/S1550-8579(05)80043-9]
 - 40 Larauche M. Novel insights in the role of peripheral corticotropin-releasing factor and mast cells in stress-induced visceral hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 201-205 [PMID: 22316289 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01867.x]
 - 41 Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- α . *PLoS One* 2012; 7: e39935 [PMID: 22768175 DOI: 10.1371/journal.pone.0039935]
 - 42 Camilleri M. Current and future pharmacological treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1151-1160 [PMID: 23621801 DOI: 10.1517/14656566.2013.794223]
 - 43 Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 1213-1221 [PMID: 20650926 DOI: 10.1136/gut.2010.213108]
 - 44 Zhang T, Finn DF, Barlow JW, Walsh JJ. Mast cell stabilisers. *Eur J Pharmacol* 2016; 778: 158-168 [PMID: 26130122 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.071]
 - 45 Magen E, Chikovani T. Case Report of Irritable Bowel Syndrome Responding To Omalizumab. *Georgian Med News* 2015; (243): 42-45 [PMID: 26087729]
 - 46 Pearson JS, Niven RM, Meng J, Atarodi S, Whorwell PJ. Immunoglobulin E in irritable bowel syndrome: another target for treatment? A case report and literature review. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 270-277 [PMID: 26327917 DOI: 10.1177/1756283X15588875]
 - 47 Van Wanrooij S, Wouters MM, Van Oudenhove L, Vermeire S, Rutgeerts P, Boeckxstaens GE. Effect of the H1-Receptor Antagonist Ebastin on Visceral Perception and Clinical Symptoms in IBS. *Gastroenterology* 2013; 144: S160 [DOI: 10.1016/S0016-5085(13)60576-4]
 - 48 Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]
 - 49 Hubbard CS, Labus JS, Bueller J, Stains J, Suyenobu B, Dukes GE, Kelleher DL, Tillisch K, Naliboff BD, Mayer EA. Corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist alters regional activation and effective connectivity in an emotional-arousal circuit during expectation of abdominal pain. *J Neurosci* 2011; 31: 12491-12500 [PMID: 21880911 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1860-11.2011]
 - 50 Labus JS, Hubbard CS, Bueller J, Ebrat B, Tillisch K, Chen M, Stains J, Dukes GE, Kelleher DL, Naliboff BD, Fanselow M, Mayer EA. Impaired emotional learning and involvement of the corticotropin-releasing factor signaling system in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2013; 145: 1253-1261.e1-e3 [PMID: 23621801 DOI: 10.1517/14656566.2013.794223]

- 23954313 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.016]
- 51 Sweetser S, Camilleri M, Linker Nord SJ, Burton DD, Castenada L, Croop R, Tong G, Dockens R, Zinsmeister AR. Do corticotropin releasing factor-1 receptors influence colonic transit and bowel function in women with irritable bowel syndrome? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1299-G1306 [PMID: 19342506 DOI: 10.1152/ajpgi.00011.2009]
- 52 Tack JF, Dochev YS, Bochenek A, Atanasov I, Horynski M, Lundqvist P, Schumacher K, Otranto I, Capriati A, Maggi CA. 520 Efficacy of Ibodutant, a Selective Antagonist of Neurokinin 2 Receptors, in Irritable Bowel Syndrome With Diarrhoea (IBS-D): The Results of a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase II Study (the IRIS-2). *Gastroenterology* 2013; 144: 92-93 [DOI: 10.1016/S0016-5085(13)60340-6]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

第十四届北京国际消化疾病论坛精彩亮点

闫晋利

闫晋利, Baishideng Publishing Group Inc 第一编辑部 北京市 100025

闫晋利, 编辑, 主要从事《世界华人消化杂志》的编辑工作。

作者贡献分布: 本文由闫晋利独立完成。

通讯作者: 闫晋利, 编辑, 100025, 北京市朝阳区东四环中路62号楼远洋国际中心D座903室, Baishideng Publishing Group Inc 第一编辑部. j.l.yan@wjgnet.com

收稿日期: 2017-07-24

修回日期: 2017-08-11

接受日期: 2017-09-07

在线出版日期: 2017-10-18

Highlights of the 14th Beijing International Digestive Disease Forum

Jin-Li Yan

Jin-Li Yan, the First Editorial Office, Baishideng Publishing Group Inc, Beijing 100025, China

Correspondence to: Jin-Li Yan, Editor, the First Editorial Office, Baishideng Publishing Group Inc, Room 903, Building D, Ocean International Center, 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China. j.l.yan@wjgnet.com

Received: 2017-07-24

Revised: 2017-08-11

Accepted: 2017-09-07

Published online: 2017-10-18

Abstract

The 14th Beijing International Digestive Disease Forum (2017BIDDF), held in Beijing Jiuhua International Conference Center, has come to a successful end. This forum focuses on the highlights of the digestive field, and experts conducted extensive discussions on

87 topics on digestive diseases and on the endoscopic diagnosis and treatment of 69 clinical cases. This forum demonstrates the latest research achievements and academic level in the field of digestive diseases, as well as the achievements in digestive endoscopy in China. I had the honor of representing Baishideng Publishing Group Inc to attend this meeting.

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

Key Words: Beijing; International Digestive Disease; Forum; Special report; Operation demonstration

Yan JL. Highlights of the 14th Beijing International Digestive Disease Forum. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(29): 2645-2649 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2645.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2645>

摘要

第十四届北京国际消化疾病论坛(2017BIDDF)在北京九华国际会议中心隆重召开并圆满结束。该论坛聚焦消化领域的精彩亮点, 专家们就有关消化疾病的87个专题和69个病例的内镜诊治展开了广泛的学习和研讨, 充分展示了我国消化病学领域的最新研究成果和学术水平, 展现了我国消化内镜学科的发展成就。我有幸代表Baishideng Publishing Group参加了本次会议。

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

关键词: 北京; 国际消化疾病; 论坛; 专题报告; 手术演示

背景资料

第十四届北京国际消化疾病论坛(2017BIDDF)秉承前十三次大会消化、消化内镜、肝病、普外科、影像、病理及护理相结合, 现场直播消化内镜/腔镜手术演示的特色外, 继续开展专题论坛。

同行评议者

王跃东, 主任医师, 浙江大学医学院附属第二医院腹部腔镜外科

同行评价

本次会议跟踪以第一人称的形式,生动地介绍了此次学术盛会,使读者有身临其境的感觉。

核心提要:第十四届北京国际消化疾病论坛(2017BIDDF)将消化、消化内镜、肝病、普外科、影像、病理及护理相结合,现场直播消化内镜和腔镜手术的演示,以及开展多个特色专题论坛。为参会的学者们展现了精彩纷呈的学术知识。

闫晋利. 第十四届北京国际消化疾病论坛精彩亮点. 世界华人消化杂志 2017; 25(29): 2645-2649 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2645.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i29.2645>

0 引言

2017年6月16日至18日第十四届北京国际消化疾病论坛(2017BIDDF)在北京九华国际会议中心隆重召开并圆满结束。本次论坛是由国家消化系统疾病临床医学研究中心、中国医师协会消化医师分会、中国医药质量管理协会临床试验及大数据质量管理分会、首都医科大学附属北京友谊医院、中国医学科学院北京协和医院、首都医科大学消化病学系和北京市消化疾病中心共同主办的消化疾病领域的学术盛会。会议邀请了近30位来自美国、德国、法国、荷兰、韩国、日本、新加坡及我国香港和台湾地区的消化疾病领域顶级专家进行了专题报告和手术演示,也邀请了诸多来自国内外30个省份的消化、消化内镜、肝病、普外、影像、病理、肠外肠内营养和护理领域的知名专家和学者^[1]。我作为《世界华人消化杂志》编辑部的科学编辑,有幸代表 Baishideng Publishing Group参加了本次会议(图1)。参会期间,我观看了专家们手术直播演示,内镜、腔镜操作演示,也聆听了一些专题讲座,受益匪浅。

1 跟踪会议

按照会议的流程安排,6月16日为会议的现场注册时间。6月17日会议正式召开。上午9点,进入会议的多功能大厅。首先进行的是第十四届北京国际消化疾病论坛开幕式,会议大厅已座无虚席(图2)。

论坛开幕式由大会主席、中华医学会消化内镜学分会主任委员、中国医师协会消化医师分会会长、国家消化系统疾病临床医学研究中心主任和首都医科大学附属北京友谊医院执行院长张澍田教授主持。中国医师协



图1 《世界华人消化杂志》编辑部科学编辑闫晋利. 第十四届北京国际消化疾病论坛(2017BIDDF), 2017年6月16日至18日在北京九华国际会议中心举行。



图2 第十四届北京国际消化疾病论坛现场,会议大厅座无虚席。

会副秘书长袁亚明教授,北京友谊医院党委书记、理事长辛有清教授,亚太消化疾病学术周联盟主席、新加坡樟宜综合医院Fock Kwong Ming教授,世界消化内镜学会主席Jean-Francois Rey教授和世界著名消化内镜专家、ERCP先驱、美国南卡罗来纳医科大学Peter Cotton教授先后在开幕式上致辞^[1]。据介绍,本次会议继续秉承前十三次大会的精神,将消化、消化内镜、肝病、普外科、影像、病理及护理相结合,现场直播消化内镜和腔镜手术的演示,还将开展多个特色专题论坛。通过阅读会议日程册,了解到此次会议分为胃肠肝胆内外科联和论坛、临床研究及大数据质量管理分会场、遗传代谢分会场、麻醉分会场、护理分会场、胃肠道影像诊断分会场、消化系早癌分会场和著名国际会议快讯等多个专题研讨会。30 min的开幕式后,多功能大厅和三个会议室齐头并进,同时展开各个专题的讲座。我决定有选择性的来聆听各大大专题讲座。首先,在多功能大厅观看了操作专家内镜诊治的演示(图3),娴熟的操作技术,严谨、不急不躁的



图 3 操作专家内镜诊治的演示。



图 6 麻醉分会场。



图 4 德国海德堡大学路德维希堡医院消化科内镜主任 Arthur Robert Schmid 演讲。



图 7 护理分会场。

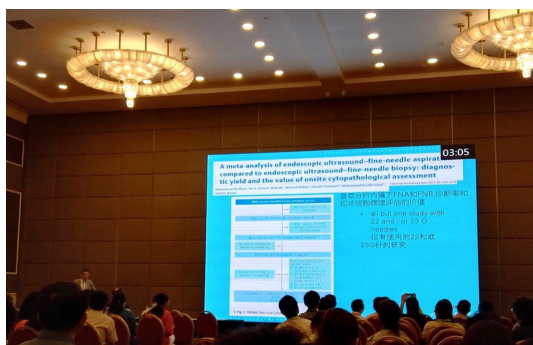


图 5 荷兰阿姆斯特丹 Erasmus 医学中心内镜中心 Jan-Werner Poley 教授演讲。

操作方式以及内镜诊断与操作的一气呵成, 让参会的学者们叹为观止。直播过程中, 操作者就术中易出现的问题、手术难点和处理技巧等与参会者进行充分交流和探讨, 会场主持人不时对操作技巧、注意事项和操作要领进行精彩点评。

观看内镜演示后, 走进胃肠肝胆外科联合论坛大厅, 聆听了德国海德堡大学路德维希堡医院消化科内镜主任 Arthur Robert Schmid 演讲的 “An advanced over-the-scope therapy -for perforation closure, hemostasis and full-

thickness resection” (图4)和荷兰阿姆斯特丹 Erasmus 医学中心内镜中心 Jan-Werner Poley 教授演讲的 “The role of FNB in EUS guided tissue acquisition” (图5)。病例与数据分析相结合, 展示了内镜手术中先进的操作技术。此外, 李兆申、杨云生和房静远等数位专家分别围绕消化内镜医师发展与展望、肠微生态移植共识若干问题、肠微生态—黏膜免疫与大肠癌等各个消化专题进行了研讨。

随后又聆听麻醉分会场, 陈卫刚、许乐和崔立红等专家围绕重视无痛胃镜提高早癌诊断、静脉全麻在老年患者胃肠镜检查及治疗中的应用和无痛内镜的工作体会等多个专题展开研讨, 专家们幽默风趣的演讲方式让参会者听得聚精会神(图6)。下午的护理分会场, 张流波和日本的 Kinuko Sato 等围绕《2016 软式内镜清洗消毒技术规范》解毒和 The standard cleaning and disinfection of fiberoptic endoscope in Japan 等专题进行了研讨, 给参会的护士从业者指出了工作中的注意事项(图7)。

茶歇期间, 进入医药企业展厅, 有两个小展厅供参展商推广自己的产品。展位前, 有专家针对参展医务工作者的需求及疑问进行讲



图 8 某企业使用World Journal of Gastroenterology已发表的两篇相关性稿件进行推广.



图 11 炎症性肠病生物制剂治疗进展(吴开春).



图 9 操作专家内镜诊治的演示.



图 12 胆管乳头状腺瘤的诊断与外科治疗(郭伟).



图 10 胃肠道急诊的影像学评价(赵丽琴).



图 13 北京友谊医院普外科国家消化系统疾病临床医学研究中心郭伟副主任医师在演讲中引用了World Journal of Gastroenterology已发表文章中的内容.

解, 也有参展商对自己的产品进行介绍与宣传. 参观中发现, 某企业在宣传自己药物的时候, 使用WJG的两篇相关性稿件进行推广(图8).

6月18日, 会议第二天. 按照第一天的流程, 分别观看了操作专家内镜演示(图9), 胃肠肝胆内外科联合论坛和胃肠道影像诊断分会场等关于胃肠道急诊的影像学评价(图10)、IBD生物制剂治疗进展(图11)及超声在急腹症的诊断中应用等多个专题报告. 值得一提的是, 北京友谊医院普外科国家消化系统疾病临床医学研究中心郭伟副主任医师在演讲“胆管乳头状腺瘤的诊断与外科治疗”对胆管乳头状瘤

的分子分型中引用了WJG已发表文章的内容(图12, 图13). 各个专题的研讨在一阵阵的掌声和喝彩中结束.

2 结语

本次论坛的精彩之处——以现场手术直播与专题论坛相结合, 通过内镜腔镜操作现场直播与多论坛联合开展的方式, 展现我国消化病学领域的最新诊疗技术和研究成果, 为全国消化领域的医师和研究人员提供了非常好的学术交流平台. 在当前内镜技术与设备不断地更

新与发展下, 消化内镜医师的学习与创新不可或缺. 只有不断的提高我国消化内镜的诊疗水平, 才能造福广大患者. 作为一名编辑, 参加如此专业的学术会议, 既可以学习消化领域内权威的专业知识, 指导今后的编辑工作; 也可开阔眼界, 走出自己的工作小圈儿, 跟专

家学者以及同仁有一个交流的机会. 此次参会收获颇丰.

3 参考文献

- 1 北京友谊医院. 第十四届北京国际消化疾病论坛—开幕式报道. Available from: http://www.sohu.com/a/149744420_685811

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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)

酒精性脂肪肝合并T2DM患者血浆FGF21水平与胰岛素抵抗的关系研究

徐海波, 陈巧恩, 陈成家

背景资料

蓄积超过肝湿重5%的一类肝病。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 病理生理特征为胰岛β细胞功能障碍和胰岛素抵抗。纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor, FGF21)是新近发现的FGF家族的一员, 虽然其具体生理功能还不十分清楚, 但就目前所知, 其具有调节代谢的特殊生物学活性, 在调节糖脂代谢、逆转肝脏脂肪变性、改善胰岛素水平方面有重要作用。

徐海波, 陈巧恩, 陈成家, 浙江省永康医院消化内科 浙江省永康市 321300

徐海波, 主治医师, 主要从事常见消化道疾病的治疗。

作者贡献分布: 课题由徐海波设计; 临床资料由徐海波、陈巧恩及陈成家收集整理; 数据分析与论文写作由陈巧恩与陈成家完成; 文章修改与审阅由徐海波完成。

通讯作者: 徐海波, 主治医师, 321300, 浙江省永康市东城街道胜利街前花园2号, 浙江省永康医院消化内科。13575699570@163.com

收稿日期: 2017-07-30

修回日期: 2017-08-31

接受日期: 2017-09-04

在线出版日期: 2017-10-18

Relationship between plasma FGF21 level and insulin resistance in patients with alcoholic fatty liver and type 2 diabetes mellitus

Hai-Bo Xu, Qiao-En Chen, Cheng-Jia Chen

Hai-Bo Xu, Qiao-En Chen, Cheng-Jia Chen, Department of Gastroenterology, Yongkang Hospital, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Bo Xu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Yongkang Hospital, 2 Shenglijieqian Huayuan, Dongcheng Street, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. 13575699570@163.com

Received: 2017-07-30

Revised: 2017-08-31

Accepted: 2017-09-04

Published online: 2017-10-18

Abstract

AIM

To investigate the relationship between plasma

levels of basic fibroblast growth factor 21 (FGF21) and insulin resistance in patients with alcoholic fatty liver (AFL) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS

Forty-seven patients with simple AFL (group A), 41 with AFL with T2DM (group B), and 40 healthy volunteers (control group) were enrolled in this study. Body mass index (BMI), blood lipid, blood glucose, plasma FGF21 level and insulin resistance parameters were compared among the three groups.

RESULTS

BMI and levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and free fatty acids (FFAs) in groups A and B were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$), although there was no statistical significance between groups A and B ($P > 0.05$). The levels of plasma FGF21, fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) and insulin sensitivity index (ISI) in groups A and B were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$), and there was also a significant difference between groups A and B ($P < 0.05$). Plasma FGF21 was positively correlated with BMI, TG, FFA and HOMA-IR ($r = 0.512, 0.843, 0.511$, and 0.437 , respectively; $P < 0.05$), and was negatively correlated with HDL and ISI ($r = -0.363$ and -0.418 respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION

Plasma FGF21 levels in patients with AFL with

同行评议者

张福奎, 博士, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心; 张秋璇, 硕士, 主任医师, 天津市第四中心医院消化科; 周莹群, 博士, 副主任医师, 上海市第十人民医院消化内科

T2DM are higher than those in patients with AFL alone, and there is a certain relationship between FGF21 levels and insulin resistance, suggesting that FGF21 may be involved in the occurrence and development of T2DM.

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

Key Words: Alcoholic fatty liver; Type 2 diabetes mellitus; Basic fibroblast growth factor 21; Insulin resistance

Xu HB, Chen QE, Chen CJ. Relationship between plasma FGF21 level and insulin resistance in patients with alcoholic fatty liver and type 2 diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(29): 2650-2653 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2650.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i29.2650>

摘要

目的

探讨酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血浆成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor, FGF21)水平与胰岛素抵抗的关系。

方法

入选47例单纯AFL患者、41例AFL合并T2DM患者及40例健康者, 分别作为A组、B组、对照组。比较三组体质量指数(body mass index, BMI)、血脂、血糖、血浆FGF21水平及胰岛素抵抗参数等。

结果

A、B组BMI、总胆固醇(cholesterol total, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、游离脂肪酸(nonesterified fatty acid, FFA)水平与对照组比较均有统计学意义($P<0.05$), A组TG水平与B组比较有统计学意义($P<0.05$)。A、B组血浆FGF21、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model of assessment for insulin resistance index, HOMA-IR)及胰岛素敏感指数(insulin activity index, ISI)与对照组比较均有统计学意义($P<0.05$), A组与B组比较均有统计学意义($P<0.05$)。血浆FGF21水平与BMI、TG、FFA、HOMA-IR呈正相关(r 分别为0.512、0.843、0.511、

0.437, $P<0.05$), 与HDL、ISI呈负相关(r 分别为-363、-418, $P<0.05$)。

结论

FGF21与脂代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系密切, 可能参与AFL伴发T2DM的过程。

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

关键词: 酒精性脂肪肝; 2型糖尿病; 成纤维细胞生长因子21; 胰岛素抵抗

核心提要: 酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)患者存在胰岛素抵抗, 且AFL合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者胰岛素抵抗更突出, 血脂代谢紊乱与胰岛素抵抗在AFL患者发生T2DM的过程中起到了重要作用。单纯AFL患者即存在血浆高纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor, FGF21)水平, FGF21可能与AFL的发生发展有关, 并且可能参与AFL并发T2DM的过程。

徐海波, 陈巧恩, 陈成家. 酒精性脂肪肝合并T2DM患者血浆FGF21水平与胰岛素抵抗的关系研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(29): 2650-2653 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2650.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i29.2650>

0 引言

酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)是由于过度嗜酒而导致脂质在肝细胞内蓄积超过肝湿重5%的一类肝病。长期大量摄入乙醇可导致脂肪氧化损害和脂质代谢异常, 可引发酒精性的肝损害、高血脂症、高血压、糖尿病、胰腺炎等多种疾病^[1]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 病理生理特征为胰岛β细胞功能障碍和胰岛素抵抗。纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor, FGF21)是新近发现的FGF家族的一员, 虽然其具体生理功能还不十分清楚, 但就目前所知, 其具有调节代谢的特殊生物学活性, 在调节糖脂代谢、逆转肝脏脂肪变性、改善胰岛素水平方面有重要作用^[2]。近年研究^[3,4]表明, FGF21可能在脂肪肝、T2DM的发生发展中起了一定的作用。本研究旨在探讨AFL合并T2DM患者血浆FGF21水平与胰岛素抵抗的关系, 为临床治疗提供新的思路。

■研究前沿

脂肪肝患者伴有空腹和餐后高胰岛素血症和胰岛素抵抗; FGF21具有的某一个效应与胰岛素类似, 可能是一个胰岛素增敏的细胞因子, 能够改善胰岛素抵抗, 阻止胰岛β细胞凋亡, 减少高血糖素分泌。

■相关报道

FGF21新发现的脂肪因子, 在肝脏、脂肪组织、骨骼肌等组织与器官均可表达, 与FGF的其他成员不同, FGF21的生理功能主要体现在调节代谢方面, 具有降糖、降脂、改善胰岛素敏感性等作用。动物试验发现, FGF21可通过脂肪组织和胰腺减轻肥胖相关的高血糖和高脂血症; 可通过活化p44/42促分裂原激活蛋白激酶, 从而改善胰腺β细胞功能、调节胰岛素分泌。

■创新亮点

FGF21与脂代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系密切,可能参与AFL伴发T2DM的过程,为临床治疗AFL合并T2DM患者提供新的思路。

■应用要点

FGF21与脂代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系密切,可能参与AFL伴发T2DM的过程,FGF21的生理功能主要体现在调节代谢方面,具有降糖、降脂、改善胰岛素敏感性等作用。

表 1 3组BMI及血脂水平比较

分组	BMI	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	FFA(mmol/L)
A组(n = 47)	26.96 ± 0.13 ^a	7.08 ± 1.13 ^a	2.74 ± 0.27 ^{ac}	0.93 ± 0.06 ^a	3.56 ± 0.37 ^a	1.96 ± 0.25 ^a
B组(n = 41)	26.06 ± 0.44 ^a	7.21 ± 1.51 ^a	3.95 ± 0.38 ^a	0.97 ± 0.06 ^a	3.28 ± 0.17 ^a	2.09 ± 0.34 ^a
对照组(n = 40)	21.19 ± 0.72	5.01 ± 0.29	1.34 ± 0.16	1.27 ± 0.19	2.21 ± 0.51	0.79 ± 0.18

^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs B组。BMI: 体质指数; TC: 胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; FFA: 游离脂肪酸。

表 2 3组血浆FGF21水平及胰岛素抵抗参数比较

分组	FGF21(ng/mL)	FPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	ISI	HAMO-IR
A组(n = 47)	1.88 ± 0.09 ^{ac}	5.91 ± 0.63 ^{ac}	12.41 ± 1.47 ^{ac}	-4.15 ^{ac}	3.69 ± 0.81 ^{ac}
B组(n = 41)	2.33 ± 0.07 ^a	9.81 ± 1.29 ^a	15.48 ± 1.39 ^a	-5.17 ^a	6.56 ± 0.24 ^a
对照组(n = 40)	1.25 ± 0.08	5.12 ± 0.45	8.93 ± 1.28	-3.55	1.29 ± 0.25

^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs B组。FGF21: 纤维细胞生长因子21; FPG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; ISI: 胰岛素敏感指数; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-03/2016-06 47例单纯AFL患者与41例AFL合并T2DM患者, 分别作为A组、B组。AFL符合《酒精性脂肪性肝病诊断标准》^[5]诊断标准, T2DM符合1999年世界卫生组织糖尿病诊断标准^[6], 均为首次确诊未接受任何药物治疗, 排除病毒性肝炎、药物性肝炎、肝硬化、糖尿病酮症及其他内分泌疾病等患者。A组男29例, 女18例, 年龄47.3岁±5.2岁; B组男23例, 女18例, 年龄46.3岁±4.8岁。再选择同期40例健康体检或志愿者为对照组, 排除有长期大量饮酒史、心、肝、肾疾病、内分泌疾病及有糖尿病家族史等患者。男24例, 女16例, 年龄46.7岁±5.3岁。三组年龄、性别比较无统计学意义(*P*>0.05)。本研究获医院伦理委员会批准, 患者知情同意。

1.2 方法 所有研究对象入院后均测定身高、体重、腰围、臀围等, 计算体质指数(body mass index, BMI)。在禁食12 h后抽取清晨空腹静脉血, 使用日立7020全自动生化分析仪检测血脂, 包括总胆固醇(cholesterol total, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholestero, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholestero, HDL-C)水平; 采用酶法检测游离脂肪酸(nonesterified fatty acid, FFA)水平; 采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平; 采用化学发光法检

测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平; 采用酶联免疫吸附法检测血浆FGF21水平。胰岛素抵抗指数(homeostasis model of assessment for insulin resistance index, HOMA-IR) = (FPG × FINS)/22.5; 胰岛素敏感指数(insulin activity index, ISI) = -ln(FPG × FINS)。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件分析处理数据, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用 χ^2 分析和*Q*检验, 采用直线相关分析, *P*<0.05为有统计学意义。

2 结果

2.1 三组BMI及血脂水平比较 A、B组BMI、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FFA水平与对照组比较均有统计学意义(*P*<0.05), A组TG水平与B组比较有统计学意义(*P*<0.05, 表1)。

2.2 三组血浆FGF21水平及胰岛素抵抗参数比较 A、B组FGF21、FPG、FINS、ISI、HAMO-IR水平与对照组比较均有统计学意义(*P*<0.05), A组与B组比较有统计学意义(*P*<0.05, 表2)。

2.3 相关性分析 血浆FGF21水平与BMI、TG、FFA、HOMA-IR呈正相关(*r*分别为0.512、0.843、0.511、0.437, *P*<0.05), 与HDL、ISI呈负相关(*r*分别为-0.363、-0.418, *P*<0.05)。

3 讨论

3.1 AFL与胰岛素抵抗 AFL患者往往存在脂

肪代谢紊乱, 血脂明显异常。而血脂异常与胰岛素抵抗密切相关, 二者互为因果、相互促进。HOMA-IR与TG呈正相关^[7]。高TG可经脂蛋白脂酶水解成游离脂肪酸, 而要是脂肪过度沉积于胰岛素作用的靶组织, 就可引起胰岛素抵抗, 此时由于糖酵解过程, 血尿酸水平升高, 脂蛋白脂酶活性下降, 导致TG分解减少而在血中的浓度升高, 从而脂代谢紊乱更加严重, 并且会进一步加重胰岛素抵抗, 随着胰岛β细胞功能逐渐减退, 胰岛素分泌减少, 最终引起T2DM^[8]。国外文献报道, 脂肪肝患者伴有空腹和餐后高胰岛素血症和胰岛素抵抗^[9]。从本研究看, AFL患者的血脂水平、FINS、ISI、HOMO-IR明显较健康人群异常, 且AFL合并T2DM患者TG水平、FINS、HOMO-IR明显高于单纯AFL患者, ISI明显低于单纯AFL患者。说明AFL患者存在胰岛素抵抗, 且AFL合并T2DM患者胰岛素抵抗更突出, 血脂代谢紊乱与胰岛素抵抗在AFL患者发生T2DM的过程中起到了重要作用。

3.2 FGF21与胰岛素抵抗 FGF21新发现的脂肪因子, 在肝脏、脂肪组织、骨骼肌等组织与器官均可表达, 与FGF的其他成员不同, FGF21的生理功能主要体现在调节代谢方面, 具有降糖、降脂、改善胰岛素敏感性等作用。动物试验发现, FGF21可通过脂肪组织和胰腺减轻肥胖相关的高血糖和高脂血症^[10]; 可通过活化p44/42促分裂原激活蛋白激酶, 从而改善胰腺β细胞功能、调节胰岛素分泌^[11]。因此备受关注。

国外研究^[12]显示, FGF21具有的某一个效应与胰岛素类似, 可能是一个胰岛素增敏的细胞因子, 能够改善胰岛素抵抗, 阻止胰岛β细胞凋亡, 减少高血糖素分泌。国内临床研究^[13]显示, T2DM患者异常升高的血浆FGF21水平在经预混门冬胰岛素治疗后下降, 提示FGF21与胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱有一定关系。从本研究看, AFL患者血浆FGF21水平明显高于健康人群, 且合并T2DM患者更高; 相关性分析显示, 血浆FGF21水平与TG、FFA、HOMA-IR呈正相关, 与HDL、ISI呈负相关。提示FGF21与血脂、胰岛素抵抗有密切关系, 单纯AFL患者即存在血浆高FGF21水平, FGF21可能与

AFL的发生发展有关, 并且可能参与AFL并发T2DM的过程。

总之, FGF21与脂代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系密切, 可能参与AFL伴发T2DM的过程。

4 参考文献

- 王海霞, 贾柳萍, 陈其奎, 谢春生, 古雨平, 黄鹤. 酒精性脂肪肝患者血脂水平与肝组织病理改变相关性的实验研究. 国际消化病杂志 2006; 3: 211-213
- 邓琼, 刘剑萍, 郭皖北, 胡久叶, 卢平, 匡晓琴, 刘韵. 2型糖尿病合并大血管病患者血浆纤维组织母细胞生长因子-21的水平及临床意义. 中国老年学杂志 2012; 20: 4376-4377
- Tanajak P, Sa-Nguanmoo P, Wang X, Liang G, Li X, Jiang C, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) therapy attenuates left ventricular dysfunction and metabolic disturbance by improving FGF21 sensitivity, cardiac mitochondrial redox homeostasis and structural changes in pre-diabetic rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2016; 217: 287-299 [PMID: 27119620 DOI: 10.1111/apha.12698]
- 刘建雷, 李伶, 杨刚毅. 成纤维细胞生长因子-21的研究进展. 检验医学与临床 2011; 4: 642-643
- 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病的诊断标准. 中华肝病杂志 2006; 14: 164-166
- 佟之复, 张见麟. 糖尿病诊断标准. 疾病监测 1999; 35: 27-30
- 王淑琴, 王建勇, 陈永谦, 满洁. 2型糖尿病并脂肪肝患者血浆FGF21水平测定及临床意义探讨. 齐齐哈尔医学学报 2013; 34: 2036-2037
- 李跃松, 王静, 潘凌峰, 陈永伟, 朱亚妮. 胰岛素抵抗与血尿酸、空腹血糖和血脂代谢关系的分析. 现代预防医学 2012; 22: 5951-5953, 5959
- Dong JQ, Rossulek M, Somayaji VR, Baltrukonis D, Liang Y, Hudson K, Hernandez-Illas M, Calle RA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-05231023, a novel long-acting FGF21 mimetic, in a first-in-human study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 1051-1063 [PMID: 25940675 DOI: 10.1111/bcp.12676]
- Lee YH, Kim SH, Kim SN, Kwon HJ, Kim JD, Oh JY, Jung YS. Sex-specific metabolic interactions between liver and adipose tissue in MCD diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Oncotarget* 2016; 7: 46959-46971 [PMID: 27409675 DOI: 10.18632/oncotarget.10506]
- Liu X, Wang Y, Hou L, Xiong Y, Zhao S. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) Promotes Formation of Aerobic Myofibers via the FGF21-SIRT1-AMPK-PGC1α Pathway. *J Cell Physiol* 2017; 232: 1893-1906 [PMID: 27966786 DOI: 10.1002/jcp.25735]
- Chen X, Ward SC, Cederbaum AI, Xiong H, Lu Y. Alcoholic fatty liver is enhanced in CYP2A5 knockout mice: The role of the PPARα-FGF21 axis. *Toxicology* 2017; 379: 12-21 [PMID: 28131861 DOI: 10.1016/j.tox.2017.01.016]
- 董靖, 杨刚毅, 李伶, 刘东方, 李珂. 初诊2型糖尿病患者短期胰岛素泵强化治疗对血浆FGF-21水平及胰岛素敏感性的影响. 中国老年学杂志 2011; 8: 1296-1298

■名词解释

酒精性脂肪肝 (AFL): 由于过度嗜酒而导致脂质在肝细胞内蓄积超过肝湿重5%的一类肝病。

■同行评价

选题贴近临床, 方法得当, 论述逻辑清楚, 对临床有一定指导意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



集束化延续性护理干预在直肠癌术后永久性造口患者中的应用

高杰, 吴小妍

背景资料

结直肠癌已成为世界第三大最常见的癌症和第四大癌症死亡的原因, 且发病率逐年上升。由于正常排便方式的改变与永久性肠造口的存在, 患者不仅需要承受疾病对身体机能产生的不良影响, 还要承受将来生活方式改变引起的心理压力。如何关注患者的需求及感受, 尽可能为患者提供恰当的干预, 增加患者面对疾病的勇气与信心、提高其疾病自我管理能力和, 日渐成为临床护理工作关注的焦点。

高杰, 天津医科大学第二医院肛肠外科 天津市 300222

吴小妍, 天津医科大学第二医院消化科 天津市 300222

高杰, 护师, 主要从事肛肠外科方面的护理。

作者贡献分布: 课题的设计与研究过程由高杰与吴小妍共同完成; 试剂的提供、数据分析及论文写作主要由高杰完成。

通讯作者: 高杰, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院肛肠外科. 8151244072@qq.com
电话: 022-28331788

收稿日期: 2017-08-18

修回日期: 2017-09-06

接受日期: 2017-09-07

在线出版日期: 2017-10-18

Application of cluster-based continuity nursing intervention in patients with permanent stoma after surgery for colorectal cancer

Jie Gao, Xiao-Yan Wu

Jie Gao, Department of Anorectal Surgery, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300222, China

Xiao-Yan Wu, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300222, China

Correspondence to: Jie Gao, Nurse, Department of Anorectal Surgery, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Street, Hexi District, Tianjin 300222, China. 8151244072@qq.com

Received: 2017-08-18

Revised: 2017-09-06

Accepted: 2017-09-07

Published online: 2017-10-18

同行评议者

王家香, 主任护师, 泸州医学院附属医院消化内科; 孔德玲, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院护理部

Abstract

AIM

To investigate the effect of cluster-based continuity nursing intervention in patients with permanent colostomy after surgery for colorectal cancer.

METHODS

One hundred and twenty-eight patients with colorectal cancer were randomly divided into two groups: an intervention group and a control group. The intervention group was given cluster-based continuity nursing intervention, and the control group was given routine nursing and discharge guidance. Self-efficacy and self-care ability scores and the incidence of complications were compared between the two groups.

RESULTS

In this study, 128 patients aged from 48 to 76 (52.1 ± 7.3) years were investigated. There was no significant difference in gender, age, marriage, educational level, place of residence, or family income between the two groups ($P > 0.05$). The self-efficacy score was significantly higher in the observation group than in the control group (115.7 ± 9.8 vs 70.5 ± 7.5 , $t = 29.213$, $P < 0.001$). The difference in self-care ability was also statistically significant between the two groups ($t = 2.484$, $P = 0.014$). The complication rate was 6.3% in the observation group and 17.2% in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.384$, $P = 0.036$).

CONCLUSION

Cluster-based continuity care for patients with permanent stoma after surgery for colorectal

cancer can improve the self-efficacy and self-care ability of patients, enhance patient's confidence, and reduce the incidence of complications.

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

Key Words: Cluster-based continuity care; Postoperative colorectal cancer; Permanent stoma; Self-efficacy; Self-healing ability

Gao J, Wu XY. Application of cluster-based continuity nursing intervention in patients with permanent stoma after surgery for colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(29): 2654-2659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2654.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i29.2654>

摘要

目的

探讨集束化延续性护理干预在直肠癌术后永久性造口患者中自我效能和自护能力。

方法

选取天津医科大学第二医院收治的128例直肠癌术后永久性造口患者,采用随机数字表法将128例患者随机分为两组,观察组采取集束化延续性干预护理,对照组采取常规护理及出院指导,比较两组患者的自我效能和自护能力评分及并发症的发生情况。

结果

本研究共调查患者128例,年龄48-76岁(52.1岁±7.3岁)。两组患者在性别、年龄、婚姻、教育程度、居住地、家庭收入等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组和对照组的自我效能评分分别为115.7分±9.8分、70.5分±7.5分,差异具有统计学意义($t=29.213$, $P<0.001$);观察组和对照组自护能力评分为141.4分±13.1分、110.3分±11.9分,差异具有统计学意义($t=2.484$, $P=0.014$)。观察组造口并发症发生率为6.3%,对照组并发症发生率为17.2%,差异均有统计学意义($\chi^2=4.384$, $P=0.036$)。

结论

给予直肠癌术后永久性造口患者集束化延续性护理干预能够提高患者的自我效能和自护能力,增强患者信心,减少并发症的发生。

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

关键词: 集束化延续性护理; 直肠癌患者; 永久性造口; 自我效能; 自护能力

核心提要: 直肠癌术后永久性造口患者集束化延续性护理干预能够提高患者的自我效能和自护能力,增强患者信心,减少并发症的发生,值得在临床中进一步推广应用。

高杰, 吴小妍. 集束化延续性护理干预在直肠癌术后永久性造口患者中的应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(29): 2654-2659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2654.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i29.2654>

0 引言

直肠癌已成为世界第三大最常见的癌症和第四大癌症死亡的原因^[1]。虽然近年来医疗技术的不断发展使部分直肠癌患者保肛成功,但仍有20%-30%的患者需行腹会阴联合直肠癌根治术来改善其远期生活质量。由于正常排便方式的改变与永久性肠造口的存在,患者不仅需要承受疾病对身体机能产生的不良影响,还要承受将来生活方式改变引起的心理压力。如何关注患者的需求及感受,尽可能为患者提供恰当的干预,增加患者面对疾病的勇气与信心、提高其疾病自我管理能力和日渐成为临床护理工作关注的焦点。美国老年学会2003年将延续性护理定义为:患者在不同的地点之间或在同一地点不同水平的卫生保健机构之间转移时,为保证患者所接受服务的协调性和延续性而设计的一系列行为^[2]。

近年来,国内外学者对永久性肠造口患者的延续性护理进行了大量的研究,并通过电话随访、家庭随访、造口联谊会、造口门诊随访、网络随访与沟通等为其提供延续性护理服务,促进患者康复^[3]。使用其中一种还是联合使用某几种延续性护理干预,至今并无明确的依据。本研究将采用集束化延续性护理干预,整合有循证支持的延续性护理,对研究对象进行干预,取得了良好的效果,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-07/2017-06在天津医科大学第二医院肛肠科确诊为直肠癌并行肠造口治疗的患者128例。将128例患者随机编号,分为观察组64例,对照组64例,其中观察组男34例,

■ 研究前沿

直肠癌的发病率和病死率近年来逐渐升高,为了提高永久造口患者的自护能力及自我效能,降低并发症,探讨自我效能及自我护理对直肠癌康复治疗的影响。

■ 相关报道

本次研究是在其他研究的基础上展开的,充分肯定了直肠癌结肠造口患者进行延续性集束化护理之后,提高了患者的自我效能感和自护能力,降低并发症的发生。

■ 创新亮点

本次研究在研究过程中干预组患者除常规护理外给进行集束化延续性护理, 对照组患者仅进行常规护理. 对其进行随访, 采用自我效能量表和自护能力量表对患者进行评估, 分析患者出院后自我效能、自护能力及并发的发生情况.

女30例, 年龄46-75岁, 平均年龄54.1岁±6.0岁, 对照组男36例, 年龄44-76岁, 平均年龄50.4岁±7.3岁. 观察组直肠癌64例, 肿瘤分期: Dukes A期13例, B期26例, C期20例, D期5例, 手术方式: 开腹手术36例, 腹腔镜手术24例, 中转开腹4例; 对照组直肠癌64例, 肿瘤分期: Dukes A期10例、B期26例、C期24例、D期4例, 手术方式: 开腹手术40例、腹腔镜手术15例、中转开腹9例. 两组患者在性别、年龄、婚姻、教育程度、居住地、家庭收入、肿瘤分期、手术方式等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$).

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 均符合直肠癌的诊断标准; 行根治性手术并行永久性肠造口; 获得知情同意, 并签订知情同意书; 具有一定的文化程度. 排除标准: 合并严重的其他内科疾病如心、脑血管疾病等; 合并其他肿瘤; 精神疾病或无自知力的患者; 调查期间, 合并其他疾病, 影响生活质量的客观评价.

1.2.2 护理: 对照组患者接受常规护理服务, 包括围手术期指导和护理, 健康宣教, 心理护理, 以及患者出院后定期对患者进行复查等. 观察组患者在对照组的基础上采取了集束化延续性护理.

1.2.3 集束化延续性护理干预的制定: (1)首先科室成立造口护理小组, 患者入院后, 由造口小组成员负责评估患者的疾病状况、造口定位、皮肤观察、造口袋选择等情况, 由治疗师为患者讲述造口使用前景及现状, 加强患者术前的心理护理; (2)经过严格的文献评阅, 查找出包含延续性护理的方式有“电话随访”、“家庭访视”、“造口门诊随访”、“网络随访”、“自我管理手册应用”、“病友联谊会”、“信息化随访”, 请伤口造口治疗师进行专家评议后, 并结合造口医疗及护理的实情最终确定集束化延续性护理方案为以造口自我管理手册为导向, 以电话随访为主体, 以造口专科门诊及病友联谊会为重要补充; (3)术后永久性造口患者: 在出院后1 wk内, 由造口治疗师负责进行电话随访, 提前准备好随访宣教内容及提问, 了解患者目前所存在的问题, 做好解答. 通话结束后, 及时将随访内容记录, 为下次电话随访做好准备工作^[3-5]; (4)科室设置独立的造口治疗间, 及时解决出院患者出现的各类并发症, 并预约下次就诊时间; (5)科室

内定期举办造口患者病友联谊会, 进行疾病知识讲座, 也可根据患者的要求进行相关疾病知识或者其他方面知识的介绍. 造口护理小组成员可以利用并发症的图片、造口用品, 为患者及家属展示造口并发症, 加深其印象. 可定期邀请造口病史患者进行演讲, 鼓励患者积极生活, 树立正确认知提高生活信心.

1.2.4 随访时间: 分别在观察组和对照组出院后1 wk内、1、3、6 mo对其进行电话或微信随访, 随访由造口专科护士实施, 随访内容包括饮食指导、运动指导、心理护理、造口护理等. 在进行随访治疗的过程中, 小组成员对研究对象出现并发症的患者预约就诊时间并跟进指导, 做好记录.

1.2.5 数据收集: 由小组成员负责完成对数据的收集, 在患者进入研究后, 建立患者调查表, 包括患者的年龄、性别、婚姻、教育程度、居住地、家庭收入、并发症、随访时间、随访内容、记录每一次随访出现的问题, 预约下一次随访时间. 在最后一次随访时, 由小组成员负责完成询问患者自护能力和自我效能量表, 也可由患者来院复诊是有小组成员指导完成.

1.2.6 评价指标: (1)自我效能: 采用Bekkers等^[6]研制的造口患者自我效能量表, 包括2个维度(造口照护自我效能和社会功能自我效能)及6个单独条目, 问卷总分为28-140分, 根据得分的高低分为3个等级, 得分≤65分为低效能, 66-102分为中效能, ≥103分为高效能. 2个维度的Cronbach's α 系数分别为0.94和0.95; (2)自我护理能力: 采用自我护理能力测定量表对患者的自我护理能力进行评估, 主要包括患者的自我护理技能、自我责任感、自我概念以及健康知识水平等4个维度, 条目总共有43个条目, 每个条目是0-4分, 计算的分数越高, 说明患者的自我护理能力越强. 该量表具有良好的信效度, 自我责任感及健康知识水平Cronbach's α 系数分别为0.96和0.82, 自我护理技能和自我概念Cronbach's α 系数系数为0.81和0.93, 量表的内容效度为0.86^[7]; (3)并发症: 由2名造口治疗师或造口专科护士查看并判断患者造口并发症造口并发症包括造口水肿、造口出血、造口缺血坏死、皮肤黏膜分离、造口狭窄、造口回缩、造口脱垂、肉芽肿. 同时还会出现造口周围并发症, 包括刺激性皮炎、过敏性皮炎、放射性皮炎、造口周围脓肿、造口旁疝、念

表 1 患者基本信息表 $n(\%)$

基本信息	观察组	对照组	t/χ^2 值	P 值
性别			0.169	0.581
男	34(53.1)	36(56.3)		
女	30(46.9)	28(43.7)		
年龄(岁)			0.212	0.463
<60	40(62.5)	30(46.9)		
≥60	30(37.5)	24(53.1)		
婚姻			0.268	0.419
已婚	41(64.1)	46(71.9)		
未婚	8(12.5)	10(15.6)		
其他	15(23.4)	8(12.5)		
教育程度			0.322	0.382
初中及以下	14(21.9)	13(20.3)		
高中和中专	22(34.4)	25(39.1)		
大专及以上	28(43.7)	26(40.6)		
居住地			0.263	0.323
城市	39(60.9)	34(53.1)		
农村	25(39.1)	30(46.9)		
家庭收入(元)			0.412	0.211
<3000	35(54.7)	37(57.8)		
≥3000	29(45.3)	27(42.2)		

应用要点

开展集束化延续性护理,在护士和患者乃至家庭成员间建立有目的的互动,以促进和维护患者的健康,给予直肠癌术后永久性造口患者集束化延续性护理干预能够提高患者的自我效能和自护能力,增强患者信心,减少并发症的发生,值得在临床中进一步推广应用。

表 2 2组患者自护能力比较 ($n = 64$, mean \pm SD)

分组	自我护理能力	自我责任感	自我概念	健康知识水平	自我护理技能
观察组	141.4 \pm 13.1	23.5 \pm 3.5	28.7 \pm 4.8	57.5 \pm 7.3	36.9 \pm 3.6
对照组	110.3 \pm 11.9	17.1 \pm 5.3	21.6 \pm 6.1	42.7 \pm 5.9	27.2 \pm 5.5
t 值	2.484	2.316	2.168	2.230	2.087
P 值	0.014	0.022	0.032	0.028	0.039

珠菌感染、机械性创伤、增生等。

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析处理。计量资料用mean \pm SD表示,组间方差齐时采用两独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 直肠癌并行永久性肠造口治疗的患者128例,其中男70例,女58例,年龄48-76岁 52.1 ± 7.3 岁。将128例患者随机编号,分为观察组64例,对照组64例。两组患者在性别、年龄、婚姻、教育程度、居住地、家庭收入等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 患者自我效能比较 两组患者6 mo后的自我效能比较,观察组得分 115.7 ± 9.8 分,对照组得分 70.5 ± 7.5 分,差异有统计学意义($t =$

$29.312, P < 0.001$)。

2.3 患者自护能力比较 观察组患者自我护理能力总分、自我责任感、自我概念、健康知识水平、自我护理技能方面得分均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

2.4 并发症比较 随访6 mo,观察组在此期间出现了4例并发症,发生率为6.3%,对照组出现了11例并发症,发生率为17.2%,发生率明显高于观察组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.383, P = 0.036$)。

3 讨论

直肠癌是一种消化道较为常见的肿瘤之一,我国每年新增永久性肠造口患者约10万例,且随着老龄化及直肠癌患者的增加而有增加趋势。虽然手术有效地延长了直肠癌患者的寿命,但因造口改变了患者原有的生理功能及身体形

名词解释

集束化干预: 是近年兴起的一种循证医学理念, 由美国健康研究所最先提出, 意即集合一系列有循证基础的治疗及护理措施, 来处理某种难治的临床疾患, 旨在有效实施循证实践指南, 帮助医务人员为患者提供尽可能优化的医疗护理务。

象, 且造口常会引起粪水性皮炎、造口狭窄、梗阻等并发症, 给患者和其家庭均会带来巨大的生活影响和沉重的心理、经济负担^[8]。因此, 在该项疾病的治疗过程中, 给予患者出院后的指导及随访, 可有效的辅助患者进行治疗。集束化延续性护理使出院后患者造口护理更加规范、使护理具有连续性、有依据可循。相关研究发现, 延续性护理对于造口患者的生活质量, 生活满意度方面都高于常规护理组^[9]。

本研究主要针对直肠癌永久性肠造口患者的自我效能、自护能力以及并发症的发生。在实施集束化延续性护理后, 观察组的自我效能、自护能力高于对照组, 与其他研究结果相同^[10-12]。范婧慧等^[13]的研究以ESCA-自护能力总分为评价指标, Meta分析结果显示, 与常规护理组相比, 延续护理组患者得分更高, 显示了更好的自我护理能力, 总体健康状况和生活质量也明显高于常规护理组。有研究^[14,15]证明, 高水平的自我效能感可以提高癌症患者的生活质量和对疾病的适应性, 改善心理状态, 促进健康行为的改变等。

患者出院后并不代表护理的结束, 集束化延续性护理在于护理人员利用护理计划, 使护理工作离开医院后在社区或家庭实现无缝连接, 为患者进一步提供护理, 保持患者与医疗机构和医护人员之间持续性的联系, 使患者在出院后仍然能得到专业的护理指导。本研究显示, 进行延续性集束化护理后, 观察组并发症的发生率低于对照组, 可见, 延续性集束化护理在预防造口并发症的发生起到了一定的作用。相关研究显示, 影响结肠造口患者生理心理状况最主要的因素是患者的自我护理能力, 延续性护理是将专业的护理干预从院内持续到院外, 让患者保持着有效科学的护理帮助。结肠造口患者在院期间, 通过医生及护士获取造口相关护理知识及指导, 出院后通过电话随访, 造口联谊会, 家庭访视等多种途径, 解决患者不同时期出现的不同护理问题, 帮助提高患者的自护能力, 有效降低再入院率, 从而提高其生活质量, 带给患者更加积极的影响^[16]。

总之, 随着肠造口患者增多以及术后住院日的缩短, 肠造口患者出院后面临者各方面的压力。开展集束化延续性护理, 在护士和患者乃至家庭成员间建立有目的的互动, 以促进和维护患者的健康, 给予直肠癌术后永久性造口

患者集束化延续性护理干预能够提高患者的自我效能和自护能力, 增强患者信心, 减少并发症的发生, 提高患者生活质量, 值得在临床中进一步推广应用。

参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Coleman EA, Boult C; American Geriatrics Society Health Care Systems Committee. Improving the quality of transitional care for persons with complex care needs. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 556-557 [PMID: 12657079 DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51186.x]
- 3 Chalder MJ, Wright CL, Morton KJ, Dixon P, Daykin AR, Jenkins S, Bengner J, Calvert J, Shaw A, Metcalfe C, Hollingworth W, Purdy S. Study protocol for an evaluation of the effectiveness of 'care bundles' as a means of improving hospital care and reducing hospital readmission for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med* 2016; 16: 35 [PMID: 26916196 DOI: 10.1186/s12890-016-0197-1]
- 4 陈修娜. 提高结肠造口患者自我护理能力的护理干预现状. 当代护士(专科版) 2013; (4): 9-11
- 5 施婕, 罗比可, 刘琳. 41例肠造口患者造口皮肤黏膜分离的护理. 中华护理杂志 2011; 46: 243-244
- 6 Bekkers MJ, van Knippenberg FC, van den Borne HW, van Berge-Henegouwen GP. Prospective evaluation of psychosocial adaptation to stoma surgery: the role of self-efficacy. *Psychosom Med* 1996; 58: 183-191 [PMID: 8849636 DOI: 10.1097/00006842-199603000-00013]
- 7 魏曾曾, 吴丹, 吴德全, 王维利. 自我管理在永久性肠造口病人自我护理能力中的应用. 护理研究 2013; 27: 2113-2114
- 8 沈旻静, 张鹏年, 孙琳, 茆耘耘, 叶龙. 延伸护理对永久性肠造口患者生活质量的影响. 现代临床护理 2015; 12: 10-14
- 9 尹小娟. 延续性护理对出院肠造口患者生活质量的影响. 临床合理用药杂志 2016; 9: 133-134
- 10 何丹丹, 刘让, 叶新梅. 延续护理对直肠癌永久性肠造口患者自护能力和生活质量的影响. 实用临床护理学电子杂志 2017; 2: 114-115
- 11 庞杨, 孙宁, 刘惠. 探讨延续护理对直肠癌永久性肠造口患者生存质量及自护能力的影响. 临床医药文献电子杂志 2016; 3: 8979-8980
- 12 高利云, 马秋凤, 张英. 自我护理对肠造口患者不同时点造口变化及术后生存质量的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25: 638-643 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i7.638]
- 13 范婧慧, 朱开梅. 延续护理对结肠造口患者自护能力及生活质量的影响Meta分析. 护理学报 2015; 22: 51-55
- 14 Lev EL. Bandura's theory of self-efficacy: applications to oncology. *Sch Inq Nurs Pract* 1997; 11: 21-37; discussion 39-43 [PMID: 9188268]
- 15 Manne SL, Ostroff JS, Norton TR, Fox K, Grana

G, Goldstein L. Cancer-specific self-efficacy and psychosocial and functional adaptation to early stage breast cancer. *Ann Behav Med* 2006; 31: 145-154 [PMID: 16542129 DOI: 10.1207/s15324796abm3102_6]

16 Zhang JE, Wong FK, You LM, Zheng MC, Li

Q, Zhang BY, Huang MR, Ye XM, Liang MJ, Liu JL. Effects of enterostomal nurse telephone follow-up on postoperative adjustment of discharged colostomy patients. *Cancer Nurs* 2013; 36: 419-428 [PMID: 23051876 DOI: 10.1097/NCC.0b013e31826fc8eb]

同行评价

本文立意新颖, 用集束化延续护理对患者健康问题干预, 具有创新性. 文章逻辑性、科学性符合要求.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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.

食管胃连接部混合性腺神经内分泌癌1例并文献复习

袁晓艳, 黄颖秋

■背景资料

混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)临床少见,可发生于胆管、阑尾、结直肠、胆囊、壶腹部、胰腺、胃、肝脏等人体多个器官,其组织起源目前尚不明确。

袁晓艳, 黄颖秋, 中国医科大学第五临床学院本溪钢铁(集团)总医院消化内科 辽宁省本溪市 117000

袁晓艳, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文写作由袁晓艳完成; 黄颖秋审核。

通讯作者: 袁晓艳, 副主任医师, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院本溪钢铁(集团)总医院消化内科. yuanxiaoyan1978@163.com

收稿日期: 2017-09-01

修回日期: 2017-09-20

接受日期: 2017-09-24

在线出版日期: 2017-10-18

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the esophagogastric junction: A case report and review of the literature

Xiao-Yan Yuan, Ying-Qiu Huang

Xiao-Yan Yuan, Ying-Qiu Huang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel and Iron (Group), the Fifth Clinical College of China Medical University, Benxi 117000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xiao-Yan Yuan, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel and Iron (Group), the Fifth Clinical College of China Medical University, 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. yuanxiaoyan1978@163.com

Received: 2017-09-01

Revised: 2017-09-20

Accepted: 2017-09-24

Published online: 2017-10-18

Abstract

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma

(MANEC) simultaneously contains two kinds of carcinoma components, namely, neuroendocrine carcinoma (NEC) and adenocarcinoma, each of which accounts for more than 30% of total carcinoma components. The incidence rate of MANEC cases is relatively lower, and the MANEC cases that occur at the esophagogastric junction are extremely rare, with merely three cases reported in the literature. The histological patterns provide the basis for diagnosis of MANEC. However, in case of poor tumor differentiation, a diagnosis of MANEC depends on immunohistochemical staining. The vast majority of MANEC cases are determined by the postoperative pathologic diagnosis based on large samples. The histological origin of MANEC has not been made clear, and there are disputes over its biological behavior and prognosis. At present, there has been no specific therapy for MANEC, while operative treatment-based comprehensive therapy still plays a dominant role. This case suggests that histological patterns act as the basis for diagnosis of MANEC; However, in case of poor tumor differentiation, the confirmed diagnosis of MANEC relies on immunohistochemical staining.

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

Key Words: Esophagogastric junction; Mixed adenoneuroendocrine carcinoma; Histology; Pathology; Immunohistochemistry

Yuan XY, Huang YQ. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the esophagogastric junction: A case report and review of the literature. *Shijie Huaren*

■同行评议者

郭乔楠, 教授, 主任医师, 第三军医大学西南医院; 周福有, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 安阳市肿瘤医院胸外科

Xiaohua Zazhi 2017; 25(29): 2660-2664 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2660.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i29.2660>

摘要

混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)同时含有神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)和腺癌两种成分, 并且每种成分的比例均超过30%。MANEC发病率较低, 而发生在食管胃连接部的MANEC临床罕见, 迄今仅见3例文献报道。组织学形态是诊断MANEC的基础, 但当肿瘤分化较差时, 其确诊需要依靠免疫组织化学染色; 绝大多数MANEC依靠术后大标本病理诊断。MANEC的组织起源尚不明确, 其生物学行为及预后分析存在争议。MANEC目前无特异性治疗, 仍以手术治疗为主, 辅以综合治疗。本文报道1例以恶性肿瘤椎体转移局部疼痛为首发症状, 胃镜下小活检病理确诊的食管胃连接部MANEC。本病例提示: 组织学形态是诊断MANEC的基础, 但当肿瘤分化较差时, 其确诊需要依靠免疫组织化学染色。

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

关键词: 食管胃连接部; 混合性腺神经内分泌癌; 组织学; 病理学; 免疫组织化学

核心提要: 食管胃连接部混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)临床罕见, 迄今仅见3例文献报道, 无特异性临床表现, 诊断主要依靠病理。

袁晓艳, 黄颖秋. 食管胃连接部混合性腺神经内分泌癌1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(29): 2660-2664
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2660.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i29.2660>

0 引言

混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)指同时含有神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)和腺癌两种成分, 并且每种成分的比例均超过30%^[1]。MANEC可发生于胆管、阑尾、结直肠、胆囊、壶腹部、胰腺、胃、肝脏等人体多个器官, 临床少见。而发生在食管胃连接部的MANEC非

常罕见, 迄今仅见3例个案报道^[2-4]。现报道本溪钢铁(集团)总医院1例以恶性肿瘤椎体转移出现的局部疼痛为首发症状, 并依靠胃镜下小活检病理确诊的食管胃连接部MANEC, 并结合国内外文献进行讨论分析。

1 病例报告

男, 52岁, 以“腹痛伴腰背部疼痛半个月”为主诉于2015-08-27入院。该患者半个月前无明显诱因出现腹部阵发性隐痛, 部位不固定, 伴夜间腰背部酸痛难忍, 活动后可缓解, 于院外静滴头孢及甲硝唑3 d, 症状无缓解来中国医科大学第五临床学院本溪钢铁(集团)总医院就诊。发病以来患者消瘦, 体质量减轻约5 kg, 无吞咽困难, 无胸痛, 无咳嗽咳痰, 无黄疸, 无发热, 食欲减退, 二便正常。既往史: 体健, 否认吸烟及饮酒史, 否认肝炎及结核等传染病病史, 否认食物及药物过敏史。

入院查体: 神志清, 无贫血貌, 浅表淋巴结未触及, 心肺查体未见异常, 腹软, 无压痛, 肠鸣音正常, 胸椎及腰椎棘突叩痛(+), 四肢肌力5级, 无感觉异常。

辅助检查: 血清肿瘤标志物: 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)>1000 ng/mL, 余血尿便常规、生化离子、肝炎系列、凝血系列未见明显异常。肝胆脾彩超: 肝脏多发囊肿。腰椎DR: 腰椎骨质退行性变。胃镜: 距门齿40 cm食管下段与贲门交界处见溃疡性病变, 环管腔1/3周, 底覆黄白苔, 周围黏膜呈结节样改变, 取病理6块, 质韧; 贲门闭合良好, 黏膜正常。胃镜诊断: 食管胃连接部肿瘤。结肠镜诊断: 大肠轻度炎症。胸部CT: 左肺舌叶陈旧性病变。肝脏平扫及增强MRI: 肝脏多发转移瘤; 腹膜后多发淋巴结转移; 肝脏多发小囊肿, 建议查脊椎。胸腰骶椎MRI: 胸腰骶椎体信号普遍减低, 形态尚可; T2加权见间盘信号减低, 间盘未见明显后突征象, 考虑骨髓浸润。胃镜病理(常规HE染色): 癌细胞圆形或多角形为主, 大小一致, 胞浆较少, 核染色质粗糙, 癌细胞呈片状排列, 浸润性生长。考虑食管胃连接部恶性肿瘤, 建议免疫组织化学染色进一步明确组织类型; 免疫组织化学染色: CEA(少数+), CDX-2(零星+), CD56(少数+), Syn(+), Ki67(+)60%, 支持小细胞NEC。根据上述资料, 该患者诊断: 食管胃连接部小细胞NEC(IV期

■ 研究前沿

MANEC发病率较低, 目前就其生物学行为、预后分析及治疗方案选择等方面存在争议, 缺乏大样本研究数据, 进一步研究空间大。

■ 相关报道

食管胃连接部MANEC极为罕见, 迄今PubMed数据库中仅见3例个案报道, 中文文献检索未见相关报道。

■ 创新盘点

本病例临床罕见, 其独特之处有3点: (1)本病例为罕见的食管胃连接部MANEC, 迄今仅见3例文献报道; (2)发病症状特殊: 以恶性肿瘤椎体转移出现的局部疼痛为首发症状; (3)确诊方式特殊: 胃镜下小活检(非术后大标本)病理确诊。

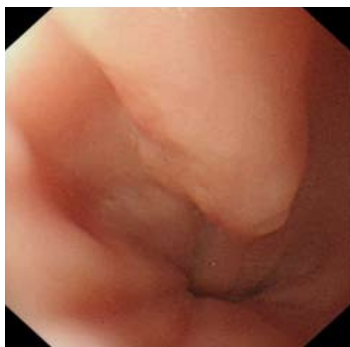


图1 食管胃连接部癌。

骨髓浸润、肝转移、腹膜后淋巴结转移)。给予患者顺铂+依托泊苷方案化疗。化疗2周期后复查CT发现肝脏转移灶增大。复查胃镜(图1): 距门齿40 cm食管下段与贲门交界处见一处黏膜隆起, 表面粗糙, 取材6块, 质韧, 送检病理; 贲门闭合良好, 黏膜正常。胃镜诊断: 食管胃连接部癌。胃镜病理(常规HE染色, 图2A): 黏膜固有层内见小圆形肿瘤细胞弥漫分布, 部分区域呈腺样排列(这种结构约占40%), 细胞核大深染, 异型性明显, 核分裂象易见; 免疫组织化学染色(图2B-H): NEC区域内CD56(+), Syn(+), CgA(+); 腺癌区域内Syn(-), CD56(-), CgA(-), CDX-2(+), CEA(+), CK8/18(+); P53在2种区域均为(+); Ki67(+)阳性指数60%。病理诊断: 食管胃连接部MANEC。调整患者化疗方案, 改为紫杉醇+奈达铂化疗, 无效。患者于2016-02-02去世。

2 讨论

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)好发于消化系统, 是一组异质性显著的肿瘤^[5]。2010年第4版《WHO消化系统肿瘤分类》提出根据肿瘤分化程度不同, 将高分化NEN命名为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET), 将低分化NEN命名为NEC, 其中NEC包括3种类型: 小细胞NEC、大细胞NEC、MANEC^[1]。MANEC可发生于胆管、阑尾、结直肠、胆囊、壶腹部、胰腺、胃、肝脏等人体多个器官, 临床少见, 其发病率及生存率一直未见明确报道; 而发生在食管胃连接部的MANEC非常罕见, 迄今PubMed数据库中仅见3例个案报道^[2-4], 中文文献检索未见相关报道。

MANEC同时含有NEC和腺癌两种成分, 并且每种成分的比例均超过30%^[1]。本例食管胃连接部MANEC以NEC为主, 腺癌为低

分化, 腺癌成分约占40%。组织学形态是诊断MANEC的基础, 但当肿瘤分化较差时, 其确诊需要依靠免疫组织化学染色。NEC的特异性标志物包括: Syn、CgA、NSE。Syn、CgA、NSE的联合血清学检测及免疫组织化学染色常作为诊断的必检项目, Ki-67指数的免疫组织化学染色亦是不可或缺的诊断步骤^[6]。本病例第一次病理诊断为小细胞NEC, 而非MANEC, 考虑可能为病理医生经验不足所致; 第二次诊断为MANEC经权威病理专家会诊确定。绝大多数MANEC需要术后大标本病理确诊, 已报道的3例食管胃连接部MANEC亦是如此(2例为手术切除病灶, 1例为内镜黏膜下剥离术切除病灶)^[2-4]; 而本病例经胃镜下小活检病理确诊, 极为少见。

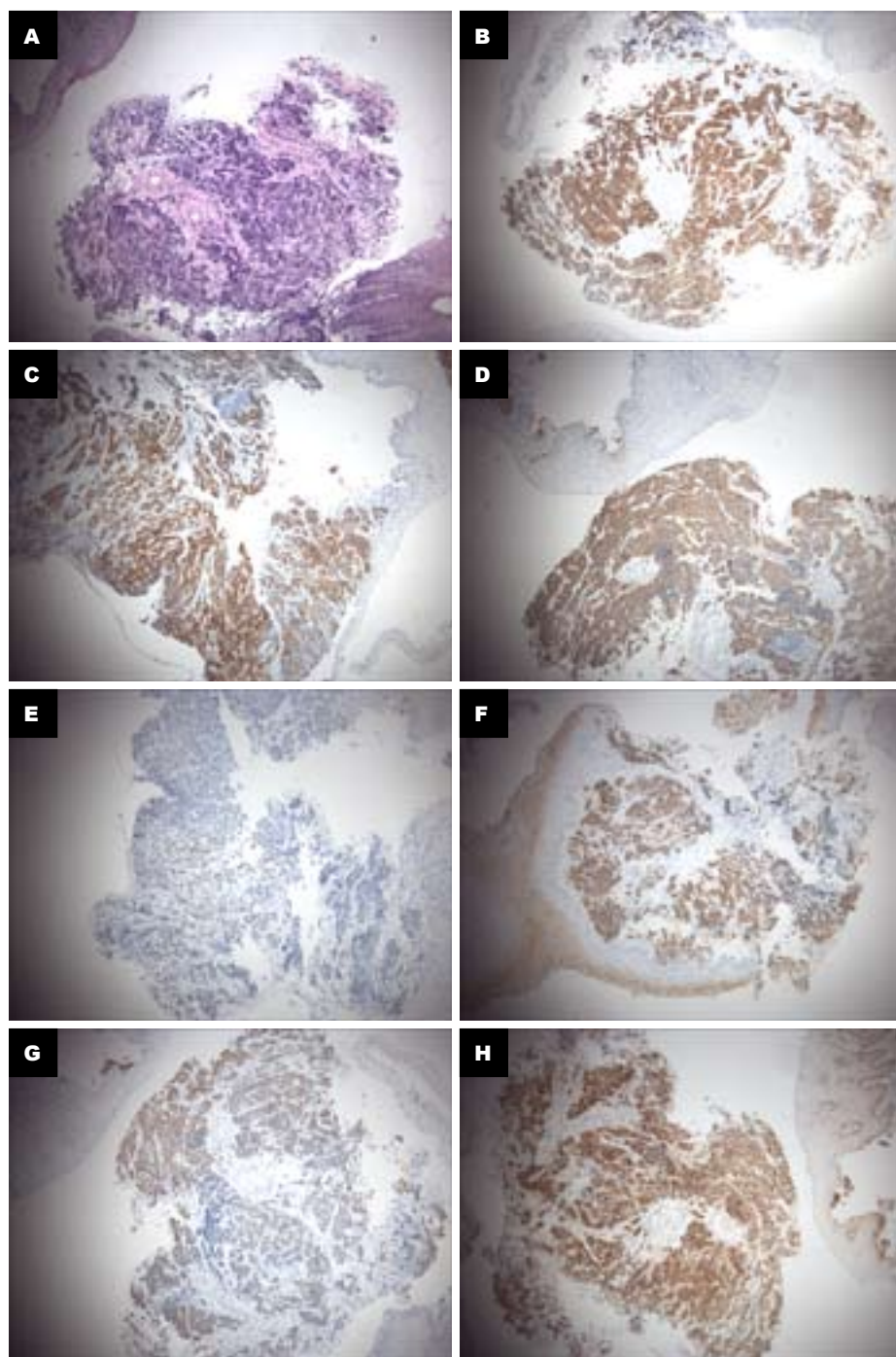
MANEC的组织起源目前尚不明确, 多数学者认为^[7,8]其神经内分泌细胞及上皮细胞均来源于内胚层的多潜能原始干细胞。在肿瘤的发生及发展过程中, 多潜能原始干细胞受激素、微环境及基因稳定性的影响, 产生双向或多向分化, 从而形成混合癌^[9]。有研究者^[10]通过新一代测序技术对54种癌症相关基因进行靶向测序, 发现胃肠道MANEC的两种成分有相似的突变谱, 提示为单克隆起源, 其中TP53基因突变是最常见的, 并通过P53免疫标记强阳性证实, 肿瘤细胞同时显示外分泌和神经内分泌双向分化, 表达双重的免疫表型。本病例中两种成分P53均阳性, 可能也提示MANEC起源于多潜能原始干细胞。

本例患者就诊时已经是食管胃连接部恶性肿瘤IV期, 但患者无胸骨后不适感、无进食后哽噎感、无吞咽困难、无上腹痛、无胸痛等症状, 而是以恶性肿瘤椎体转移出现的局部疼痛(肿瘤生长引起骨膜拉伸和炎症所致的腰背部疼痛及部位不固定的腹痛)为首发症状, 临床中类似表现的食管胃连接部恶性肿瘤患者很少见。

MANEC发病率低, 缺乏大样本研究报道, 目前对其生物学行为及预后分析仍存在争议。临床分期和肿瘤分级是影响患者预后的主要因素。有学者^[11]认为MANEC的生物学行为很大程度上取决于肿瘤组织中占比例高的肿瘤成分, 并且高比例NEC成分的MANEC更易发生肝脏等器官转移及肿瘤栓塞。Young等^[12]发现MANEC的预后比NEC好。Capella等^[13]认

■ 应用要点

组织学形态是诊断MANEC的基础, 但当肿瘤分化较差时, 其确诊需要依靠免疫组织化学染色。



■名词解释

混合性腺神经内分泌癌(MANEC): 神经内分泌癌的一种组织分型, 指同时含有神经内分泌癌和腺癌两种成分, 并且每种成分的比例均超过30%.

图 2 食管胃连接部MANEC HE染色及免疫组织化学染色(×10). A: HE染色; B: CD56 NEC阳性, 腺癌阴性; C: CgA NEC阳性, 腺癌阴性; D: Syn NEC阳性, 腺癌阴性; E: CDX-2腺癌阳性, NEC阴性; F: CEA腺癌阳性, NEC阴性; G: CK8/18腺癌阳性, NEC阴性; H: P53 NEC及腺癌均阳性. MANEC: 混合性腺神经内分泌癌; NEC: 神经内分泌癌.

为MANEC的生物学行为取决于肿瘤组织中异型性明显的细胞类型. 还有报道^[14]NEC与MANEC的组织学差异对生存期并无影响. 目前普遍认为MANEC是一种侵袭性较强, 预后较差的肿瘤. 但是, 也有个别患者预后较好^[4].

目前MANEC尚无特异性治疗, 仍以手术治疗为主, 辅以综合治疗(化疗、放疗、生长

抑素类似物治疗).

本病例临床罕见, 其独特之处有3点: (1)该患者为罕见的食管胃连接部MANEC, 迄今仅见3例文献报道; (2)发病症状特殊: 以恶性肿瘤椎体转移出现的局部疼痛为首发症状; (3)确诊方式特殊: 胃镜下小活检(非术后大标本)病理确诊.

同行评价

本文报道了1例食管胃连接部MANEC, 为少见病例, 有一定的意义。

3 参考文献

- 1 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010
- 2 Veits L, Lang-Schwarz C, Volkholz H, Falkeis C, Vieth M, Schulz H. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) of the esophagogastric junction predominantly consisting of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. *Endoscopy* 2013; 45 Suppl 2 UCTN: E16-E17 [PMID: 23468146 DOI: 10.1055/s-0032-1326113]
- 3 Nakai M, Kawasaki H, Wajima N, Kimura A, Nakayama Y, Muroya T, Yonaiyama S, Okano K, Nagase H, Hakamada K. A case of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the esophagogastric junction treated with neoadjuvant chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 2301-2303 [PMID: 24394092]
- 4 Juanmartiñena JF, Fernández-Urién I, Córdoba A, Miranda C, Borda A. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) of the gastroesophageal junction: a case report and review of the literature. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109: 160-162 [PMID: 26999428 DOI: 10.17235/reed.2016.4315/2016]
- 5 黄颖秋. 消化系统神经内分泌肿瘤的诊治现状. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 2625-2636 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i17.2625]
- 6 Guadagno E, De Caro Mdel B, Insabato L. An update on the pathology of neuroendocrine tumors. *Front Biosci (Schol Ed)* 2016; 8: 1-12 [PMID: 26709892 DOI: 10.2741/s442]
- 7 Kitajima T, Kaida S, Lee S, Haruta S, Shinohara H, Ueno M, Suyama K, Oota Y, Fujii T, Udagawa H. Mixed adeno(neuro)endocrine carcinoma arising from the ectopic gastric mucosa of the upper thoracic esophagus. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 218 [PMID: 24139488 DOI: 10.1186/1477-7819-11-218]
- 8 Jain A, Singla S, Jagdeesh KS, Vishnumurthy HY. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of cecum: a rare entity. *J Clin Imaging Sci* 2013; 3: 10 [PMID: 23607079 DOI: 10.4103/2156-7514.107995]
- 9 Huang Z, Xiao WD, Li Y, Huang S, Cai J, Ao J. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the ampulla: two case reports. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2254-2259 [PMID: 25717267 DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2254]
- 10 Scardoni M, Vittoria E, Volante M, Rusev B, Bersani S, Mafficini A, Gottardi M, Giandomenico V, Malleo G, Butturini G, Cingarlini S, Fassan M, Scarpa A. Mixed adenoneuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal tract: targeted next-generation sequencing suggests a monoclonal origin of the two components. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 310-316 [PMID: 25342539 DOI: 10.1159/000369071]
- 11 Chen MH, Kuo YJ, Yeh YC, Lin YC, Tzeng CH, Liu CY, Chang PM, Chen MH, Jeng YM, Chao Y. High neuroendocrine component is a factor for poor prognosis in gastrointestinal high-grade malignant mixed adenoneuroendocrine neoplasms. *J Chin Med Assoc* 2015; 78: 454-459 [PMID: 26002564 DOI: 10.1016/j.jcma.2015.04.002]
- 12 Young K, Cebamano F, Sing Gómez C. [Small-cell carcinoma in the esophagus]. *Rev Med Panama* 1994; 19: 198-202 [PMID: 7746905]
- 13 Capella C, La Rosa S, Uccella S, Billo P, Cornaggia M. Mixed endocrine-exocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17: 91-103 [PMID: 10839609]
- 14 Shia J, Tang LH, Weiser MR, Brenner B, Adsay NV, Stelow EB, Saltz LB, Qin J, Landmann R, Leonard GD, Dhall D, Temple L, Guillem JG, Paty PB, Kelsen D, Wong WD, Klimstra DS. Is nonsmall cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 719-731 [PMID: 18360283 DOI: 10.1097/PAS.0b013e318159371c]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区和美国.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus和知网《中国期刊全文数据库》收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG) 编辑和出版. BPG联系

地址如下:

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

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《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: y.j.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>.

1.10 审稿 同行评议过程需要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, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: <https://www.baishideng.com/>.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见：<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归 Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手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以及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), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 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, 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, 通

常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为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PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*_{1/2}不能写成tl/2或T, *V*_{max}不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括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, 概率*P*和相关系数*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*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylaniline (N-甲基乙酰胺), *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), *j* (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.

2.4 计量单位 手稿应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*Mr* 30000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. Mr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硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为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、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 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. 国际代号应规范标识, 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. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为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)应用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 统计学符号包括: (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*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中,

在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于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±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mean±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±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±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, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可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→23.5→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≤分母≤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1486 800.47565. 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 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容,应鲜明而有特色,不宜以阿拉伯数字开头,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 论文作者的署名应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,具体标准为:(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和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,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 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801。

3.7 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

3.8 中文摘要 举例:基础和临床研究文章的摘要必须在300字。摘要包括目的、方法、结果和结论。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,例如双盲、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,应阐明其临床表现和诊断标准,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、准确和具体,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)。结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值。

3.9 正文标题层次 举例:基础和临床研究文章书写格式包括0 引言;1 材料和方法(1.1 材料,1.2 方法);2 结果;3 讨论;4 参考文献。序号一律左顶格写,后空1格写标题;2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述。

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示,在结果中应避免讨论。

3 讨论

要简明,应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述,也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选,表应有表序和表题,并有足够具有自明性的信息,使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头,表内非公知通用缩写应在表注中说明,表格一律使用

三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …; 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^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.

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码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 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; 书籍引用格式为: 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.

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 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”.

4.3 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

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 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

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>

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://gicasymp.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

陈光 教授
吉林大学第一医院外科学

郭顺林 教授
兰州大学第一医院放射科

陈绍勤 主任医师
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

郝丽萍 教授
华中科技大学同济医学院公共卫生学院

陈天武 教授
川北医学院附属医院放射科CT与MRI室

霍丽娟 教授
山西医科大学第一医院消化内科

陈鑫 副主任医师
天津医科大学总医院消化科

江学良 教授
济南军区总医院消化科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

崔清波 副教授
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

蒋波涛 副主任医师
广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

李富宇 教授
四川大学华西医院肝胆外科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

李杰 教授
中国中医科学院广安门医院肿瘤科

冯继红 副教授
遵义医学院附属医院肿瘤医院腹部肿瘤科

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院护理部

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院消化内科

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

李正荣 主任医师
南昌大学附属第一医院胃肠外科

高凌 主任医师
武汉大学人民医院内分泌科

梁洁 副教授
第四军医大学西京医院消化内科

高泽立 主任医师
上海浦东新区人民医院消化科

刘纯杰 研究员
军事医学科学院生物工程研究所

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

郭强 主任医师
云南省第一人民医院消化内科

刘鹏飞 主任医师
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

志谢

刘起胜 副教授
湖南中医药高等专科学校基础医学部

刘展 主任医师
湖南师范大学第一附属医院消化科

柳增善 教授
吉林大学人兽共患病研究所

芦永福 教授
青海大学附属医院消化科

马燕兰 主任护师
解放军总医院护理部

邱江锋 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

饶圣祥 副主任医师
复旦大学附属中山医院放射科

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

施宏 主任医师
福建省肿瘤医院内镜中心

孙诚谊 教授
贵州医科大学肝胆外科

王兵 主任医师
上海交通大学附属第六人民医院中医科

王坚 教授
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

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤学

张海蓉 教授
昆明医科大学第一附属医院消化内科

张明鑫 副教授
第四军医大学唐都医院消化内科

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

周晓武 主任医师
解放军空军总医院普外科

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院消化病学

邹小明 教授
哈医大附属第二医院胃肠普外科乳腺外科



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

