

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017年2月28日 第25卷 第6期 (Volume 25 Number 6)



## 6/2017

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

### 总顾问

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

### 主编

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

### 编委

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

伍义行教授  
夏敏教授  
胥萍主任技师  
秧茂盛教授  
杨金娥副教授  
姚继红教授  
阴赅宏研究员  
岳昌武副教授  
曾涛副教授  
曾柱教授  
张达矜副教授  
张红教授  
张红杰教授  
张丽军研究员  
张利生教授  
张淑坤副研究员  
张卓副教授  
赵海梅副教授  
赵鹏伟讲师  
赵铁建教授  
郑曙云副教授  
周春祥教授  
周南进研究员  
周晓武主任医师  
朱益民教授  
朱争艳研究员  
庄园副研究员  
  
消化病理学  
陈云昭副教授  
樊祥山主任医师  
耿明主任医师  
郭炜教授  
韩安家教授  
何清主任医师  
季菊玲副教授  
李慧副教授  
李忠武副教授  
林洁副教授  
刘芳芳副教授

刘丽江教授  
陆建波主任医师  
门秀丽教授  
莫发荣副教授  
潘兴华主任医师  
齐晓薇副主任医师  
秦阳华主治医师  
石雪迎主任医师  
孙青主任医师  
王宝根副主任医师  
王金胜教授  
王莉主任医师  
王娅兰教授  
颜宏利教授  
杨勤教授  
余宏宇教授  
张锦生教授  
赵春玲副教授  
郑建明教授  
朱亮教授  
  
消化护理学  
安力彬教授  
成杰副主任护师  
崔岩副主任护师  
单信芝副主任护师  
丁焕娟副主任护师  
方英副主任护师  
房辉副教授  
高薇副主任护师  
葛淑芝副主任护师  
谷敏副主任护师  
郭会敏主管护师  
郭巧珍主管护师  
赫玲玲主任护师  
黄砚萍副主任护师  
惠娜主管护师  
吉建华副主任护师  
江丽萍副主任护师  
江萍主任护师

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

滕莉副主任护师  
田银娣主管护师  
王春英副主任护师  
王红副主任护师  
王家香主任护师  
王庆华副教授  
王晓春副主任护师  
王琇副主任护师  
王宇副主任护师  
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  
周谊霞教授  
朱秀琴副主任护师  
朱颖副主任护师

目 次

2017年2月28日 第25卷 第6期 (总第554期)

述评

479 胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略: 细胞因子联合基因治疗

哈小琴

临床研究

484 他汀辅助干扰素 $\alpha$ 与利巴韦林治疗丙型肝炎有效性的Meta分析

赵健, 梁才全, 李伟, 姚定康

文献综述

491 自噬与肝脏脂质代谢的研究进展

张译尹, 龚建平, 李泽民

498 高脂血症在急性胰腺炎发病机制中的研究现状

王小倩, 孙备, 李乐, 白雪巍

504 肠易激综合征与性别相关性激素水平及免疫调节因素的关系

罗丹妮, 赵妍, 陈颖, 黄辰, 李瑛, 周思远

509 14-3-3蛋白在人类疾病中的研究进展

唐裕福, 张怡冰, 冯晓东, 林绅晖, 乔娜, 孙忠怡, 周文平

研究快报

521 胃复春联合四联疗法治疗*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎临床疗效观察

何孝明, 黄宣

- 526 八正散加减预防腰膪穴麻醉肛肠术后尿潴留的临床观察

陈泰宇, 孔鹏飞, 陈虹羽, 孙敏, 周发家, 唐学贵

### 临床经验

- 531 胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法巧取上消化道长条型硬异物

徐显林, 龚益森, 张印, 李海军, 刘翠青

- 536 致康胶囊联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床疗效

孙美洲, 唐小鹤, 周存金, 孙辉, 孙坤, 王玉凤, 吴洪文, 马新, 谢宜奎

- 541 洛伐他汀在治疗老年冠心病中对乙型肝炎病毒携带者肝脏的影响

王国民, 陈克全, 李宾, 李亚南

- 546 大肠息肉临床路径的实施效果及改进

王梅澜, 陈文清, 李亚军, 王雅锌, 李玉琴

- 552 小肠血管畸形患者再出血危险因素及沙利度胺干预治疗

王亚, 张金平, 牛颖, 李建生

- 560 压力控制容量保证通气模式在腹腔镜胆囊切除手术中的应用

董建民, 徐珍飞

### 病例报告

- 565 胃肠道淀粉样变1例并文献复习

翟丽娜, 王进

### 附 录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知  
2017年国内国际会议预告

### 志 谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 497 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 525 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 530 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 535 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 540 《世界华人消化杂志》正文要求
- 545 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 564 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 568 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 哈小琴, 主任医师, 硕士生导师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 兰州军区兰州总医院检验中心. 甘肃省领军人才, 第六届“甘肃省青年科技奖”获得者, 第一批甘肃省杰出青年基金获得者. 主要从事肿瘤基因药物研发、肿瘤早期诊断标志物研究、创伤修复药物药效及机制研究及干细胞基础与应用研究. 承担国家“863”计划项目、国家自然科学基金项目等科研项目20余项. 《中国免疫学杂志》等多家杂志编委. 申请专利12项, 在国内外期刊发表学术论文170余篇, 获得军队、省级科技进步二等奖5项. 荣获“兰州军区巾帼建功先进个人”、“兰州军区技术专家重点培养对象”、“兰州军区3231科技英才学科带头人培养对象”、“兰州军区高层次人才培养对象”等荣誉称号, 荣立三等功1次.

## 本期责任人

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

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名  
(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-02-28

原刊名 新消化病学杂志

## 期刊名称

世界华人消化杂志

## 国际标准连续出版物号

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

## 主编

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

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

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

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

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

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

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

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

## 编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

## 编辑部

马亚娟, 主任

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

## 出版

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

## 制作

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

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

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

## 特别声明

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

## 定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 25 Number 6 February 28, 2017

**EDITORIAL**

- 479 Cytokine gene therapy for treatment of ischemia and hypoxia stress induced gastrointestinal injury

*Ha XQ*

**CLINICAL RESEARCH**

- 484 Efficacy of addition of statins to interferon  $\alpha$  and ribavirin for hepatitis C: A meta-analysis

*Zhao J, Liang CQ, Li W, Yao DK*

**REVIEW**

- 491 Autophagy and hepatic lipid metabolism

*Zhang YY, Gong JP, Li ZM*

- 498 Role of hyperlipidemia in pathogenesis of acute pancreatitis

*Wang XQ, Sun B, Li L, Bai XW*

- 504 Relationship of irritable bowel syndrome with sex hormone levels and immunoregulatory factors

*Luo DN, Zhao Y, Chen Y, Huang C, Li Y, Zhou SY*

- 509 Role of 14-3-3 proteins in human diseases

*Tang YF, Zhang YB, Feng XD, Lin SH, Qiao N, Sun ZY, Zhou WP*

**RAPID COMMUNICATION**

- 521 Clinical efficacy of Weifuchun combined with quadruple therapy in treatment of chronic non-atrophic gastritis

*He XM, Huang X*

- 526 Clinical efficacy of modified Bazhengsan decoction in prevention of urinary retention after anorectal surgery with lumbar acupoint anesthesia

*Chen TY, Kong PF, Chen HY, Sun M, Zhou FJ, Tang XG*

### **CLINICAL PRACTICE**

- 531 Endoscopic nylon rope trapping with forceps pulling for removal of long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract

*Xu XL, Gong YM, Zhang Y, Li HJ, Liu CQ*

- 536 Clinical efficacy of Zhikang capsules combined with esomeprazole for patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding

*Sun MZ, Tang XH, Zhou CJ, Sun H, Sun K, Wang YF, Wu HW, Ma X, Xie YK*

- 541 Effect of lovastatin treatment on liver function in elderly hepatitis B virus carriers with coronary heart disease

*Wang GM, Chen KQ, Li B, Li YN*

- 546 Implementation and improvement of clinical pathway for colorectal polyps

*Wang ML, Chen WQ, Li YJ, Wang YX, Li YQ*

- 552 Re-bleeding events in patients with small intestinal vascular malformation: Risk factors and effect of treatment with thalidomide

*Wang Y, Zhang JP, Niu Y, Li JS*

- 560 Application of pressure controlled ventilation-volume guaranteed during laparoscopic cholecystectomy

*Dong JM, Xu ZF*

### **CASE REPORT**

- 565 Gastrointestinal amyloidosis: A case report and literature review

*Zhai LN, Wang J*

**APPENDIX**

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

**ACKNOWLEDGMENT**

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

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Qin Ha, Chief Physician, Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, 333 South Binhe Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

**Indexed/Abstracted by**

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

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

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

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** February 28, 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  
 8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA  
 Fax: +1-925-223-8242  
 Telephone: +1-925-223-8243  
 E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

**PUBLISHER**

Baishideng Publishing Group Inc  
 8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA  
 Fax: +1-925-223-8242  
 Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

**PRODUCTION CENTER**

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

**PRINT SUBSCRIPTION**

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

**COPYRIGHT**

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

**SPECIAL STATEMENT**

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

**INSTRUCTIONS TO AUTHORS**

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

# 胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略: 细胞因子联合基因治疗

哈小琴

哈小琴, 兰州军区兰州总医院检验中心 甘肃省兰州市 730050

哈小琴, 主任医师, 主要从事检验医学, 专于基因治疗研究。

作者贡献分布: 哈小琴独立完成此论文。

通讯作者: 哈小琴, 主任医师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 兰州军区兰州总医院检验中心。

haxq@yahoo.com

电话: 0931-8994525

传真: 0931-8994525

收稿日期: 2016-08-04

修回日期: 2016-09-02

接受日期: 2016-09-05

在线出版日期: 2017-02-28

## Cytokine gene therapy for treatment of ischemia and hypoxia stress induced gastrointestinal injury

Xiao-Qin Ha

Xiao-Qin Ha, Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Xiao-Qin Ha, Chief Physician, Clinical Laboratory, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Area Command, 333 Binhe South Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. haxq@yahoo.com

Received: 2016-08-04

Revised: 2016-09-02

Accepted: 2016-09-05

Published online: 2017-02-28

### Abstract

Stress induced gastrointestinal ischemia

and hypoxia injury is a common digestive system condition caused *via* complicated mechanisms. Although clinical treatments are diverse, their efficacy is still not satisfactory. Recently, many cytokines have been shown to be related to gastrointestinal ischemia and anoxia, such as hepatocyte growth factor, hypoxia inducible factor, and keratinocyte growth factor. The number of studies on cytokines for the treatment of gastrointestinal diseases is increasing. We have constructed a eukaryotic expression vector carrying cytokine genes to transfer cytokine genes to the local damage tissue to achieve the therapeutic purpose. Cytokine gene therapy may be a safe and effective new strategy for repairing gastrointestinal ischemia and hypoxia stress injury, which will offer a new tool for the mechanism research and treatment of hypoxic ischemic disease.

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

Key Words: Gastrointestinal; Stress injury; Cytokine; Gene therapy

Ha XQ. Cytokine gene therapy for treatment of ischemia and hypoxia stress induced gastrointestinal injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 479-483 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/479.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.479>

### 摘要

应激引发的胃肠缺血缺氧损伤是一种常见的消化系统疾病, 应激导致胃肠损伤的机制复杂, 临床上治疗手段多样, 但治疗效果并

### 背景资料

目前胃肠缺血缺氧损伤的防治手段主要有抗生素、微生态制剂、肠外营养、中药等, 虽有一定治疗效果, 但大多治标不治本, 且因肠黏膜屏障的损伤, 吸收功能大减, 有效的药效浓度很难维持, 使肠黏膜损伤的修复不尽如意。从新的角度、新的层面研究新型、高效、方便且适用于胃肠应激损伤防治的新技术已成为当今科学亟待解决的问题。

### 同行评议者

耿明, 济南军区总医院病理科; 姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化内二科; 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心

**研究前沿**  
细胞因子在胃肠黏膜损伤修复中具有多种促进作用, 现有研究主要关注细胞因子联合应用, 以期增强疗效, 减少不良反应。如何高效、持续地在损伤部位定向输送细胞因子是亟待解决的关键性科学问题。

不理想。随着人们对细胞因子研究的不断深入, 许多与胃肠缺血缺氧损伤关系密切的细胞因子如肝细胞生长因子、低氧诱导因子及角质细胞生长因子等已被大量的研究, 有关细胞因子介入疾病治疗的研究也越来越多, 研究者将细胞因子构建到真核表达载体上制备成基因治疗药物, 通过口服给损伤局部组织中转移细胞因子基因达到治疗目的。细胞因子联合基因治疗可能是一种安全、有效的胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略, 这将会为缺氧缺血性疾病的机制及治疗提供新的观点和方法, 本文将对相关内容展开详细论述。

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

关键词: 胃肠; 应激损伤; 细胞因子; 基因治疗

**核心提要:** 多种细胞因子如肝细胞生长因子、缺氧诱导因子、角质生长因子等在胃肠缺血缺氧应激损伤修复中具有重要作用, 但其生产成本高, 体内半衰期短, 应用受限。以减毒沙门氏菌为载体, 将细胞因子基因导入损伤部位, 在局部形成持续表达特定细胞因子的“微生物工厂”, 细胞因子与基因治疗优势互补, 有望为胃肠缺血缺氧应激损伤修复提供安全高效的新策略。

哈小琴. 胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略: 细胞因子联合基因治疗. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 479-483 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/479.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.479>

## 0 引言

胃肠应激损伤是机体遭受严重创伤、烧伤、低氧、严重感染、失血性休克以及严重心理障碍等应激因素引起的急性胃肠黏膜糜烂、溃疡, 甚至出血和穿孔<sup>[1]</sup>。应激反应时全身血流重新分布所致的胃肠黏膜缺血、氧自由基损伤和细胞因子作用是应激性胃肠黏膜病变的三大主要致病原因<sup>[2]</sup>。此外, 在严重的应激状态下, 由于胃黏膜能量代谢障碍、酸碱平衡紊乱、黏膜屏障功能破坏以及肠道微生态改变, 最终导致胃肠黏膜糜烂和溃疡, 严重者引起消化道大出血, 危及生命<sup>[3]</sup>。目前的防治手段主要有抗生素、微生态制剂、肠外营养、中药等, 虽有一定治疗效果, 但大多治标不治本, 且因肠黏膜屏障的损伤, 吸收功能大减, 有效的药效浓度很难维持, 使肠黏膜损伤的修复不尽如

意。从新的角度、新的层面研究新型、高效、方便且适用于胃肠应激损伤防治的新技术已成为当今科学亟待解决的问题。

## 1 胃肠缺血缺氧应激损伤的机制

机体在生理情况下胃肠道血流较为丰富, 而在严重烧伤、高原缺氧、寒冷、休克脓毒症等应激情况下, 为保护心、脑等重要脏器, 全身血液重新分布, 应激时交感神经兴奋, 外周小血管收缩, 其中尤以肾脏和胃肠道的血管收缩最为明显, 导致胃肠黏膜严重缺血缺氧。

缺血缺氧可引起胃肠蠕动紊乱、屏障功能减弱及细菌内毒素移位。胃肠黏膜上皮细胞坏死, 对胃肠动力激素存在明显的影响, 并因此而出现胃肠运动缓慢, 胃肠功能紊乱又可加重肠道菌群紊乱, 肠内细菌和毒素经损伤黏膜大量入血引起肠源性感染, 则会促进急性呼吸窘迫综合征和多器官功能障碍的发生。有资料表明, 机体进入应激状况后消化系功能紊乱与胃肠黏膜的病理性损害互为因果, 而加重了应激反应本身的损伤<sup>[4]</sup>。

胃肠黏膜缺血、缺氧可直接严重损伤胃肠黏膜结构, 不仅引起肠黏膜绒毛卷曲、倒伏、凝结, 肠上皮细胞肿胀、萎缩、坏死, 导致黏膜屏障功能受损, 同时肠黏膜微血管受损、有氧代谢障碍、糖酵解增加, 导致纤维蛋白及血细胞等大量漏出, 细胞内酸中毒, 从而引起胃肠黏膜屏障损伤<sup>[5]</sup>。Koury等<sup>[6]</sup>研究发现, 缺血或缺氧均可抑制低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )表达, 导致对抗胃肠黏膜屏障功能损害的保护减弱。缺氧还可通过减少胃肠黏膜分泌型IgG表达导致黏膜特异性免疫屏障作用减弱, 同时通过促使白细胞表达黏附分子, 导致中性粒细胞活性增强而释放多种蛋白水解酶, 引起胃肠黏膜的损伤。各种缺血缺氧应激因素导致黏膜完整性被破坏, 细菌及毒素入侵引发全身炎症反应。

Holzer等<sup>[7]</sup>报告, 高海拔缺氧可明显导致登山队员胃肠黏膜损害, 主要依次表现为胃、十二指肠黏膜病损、急性胃黏膜损害、十二指肠溃疡、胃溃疡。Sugie等<sup>[8]</sup>报告, 长期居住在高海拔地区的居民有严重的胃黏膜损伤存在。除缺氧直接引起胃肠黏膜损伤外, 高海拔的特殊环境引起的反应综合征的病理生理过程也可能是导致胃肠黏膜损害的另一原因, 如:

**相关报道**  
减毒沙门氏菌起初作为异源免疫的优良载体, 通常携带的是原核表达载体, 随后发现其可将真核表达质粒释放入宿主细胞中, 表达出真核蛋白, 从而成为核酸疫苗新的接种方式, 也为其作为真核基因转运载体, 应用于基因治疗奠定了基础。相关报道可阅读2001-02《中国人兽共患病杂志》朱冰等的《减毒沙门氏菌-真核质粒的导入载体》一文。

(1)高海拔地区的寒冷、低气压也刺激机体发生应激反应,通过神经、体液机制损伤胃肠黏膜;(2)由于恶心、呕吐、腹泻等消化系统功能紊乱,引起胃肠黏膜保护功能降低;(3)激活全身炎症反应而引起胃肠黏膜损伤。

## 2 细胞因子在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中的作用

近年来研究表明细胞因子在组织的损伤修复、血管形成、溃疡愈合等方面发挥着重要作用。已有研究<sup>[9]</sup>表明,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)在溃疡治疗和控制复发方面均有一定意义,以溃疡病和烧伤为适应证的EGF基因重组制剂国外已有产品上市,是一种有前景的新型黏膜保护剂。研究表明肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF): (1)可促进胃肠上皮细胞增殖,促进胃肠道黏膜损伤愈合。促炎细胞因子可能启动结肠炎黏膜中的HGF基因表达,通过增加HGF的产生,在胃肠炎症黏膜修复中起作用<sup>[10]</sup>; (2)HGF有很强的促血管形成效能,局部应用HGF可增加胃肠血液供应,促进损伤黏膜修复<sup>[11]</sup>; (3)我们以往的研究已证明HGF可抑制组织修复过程中瘢痕的形成<sup>[12]</sup>,促进黏膜的高质量修复。

近年我们在低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)和角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)联合应用防治胃肠缺血缺氧方面做了大量的尝试工作,结果较为理想。HIF-1是第一个被确定的氧调节核转录因子<sup>[13]</sup>。后来还发现HIF-1是细胞在低氧条件下产生的核蛋白,他与靶基因结合后促进其转录,使机体产生一系列低氧适应反应<sup>[14]</sup>。HIF-1主要由2个亚单位组成,120 kDa的 $\alpha$ 亚单位(HIF-1 $\alpha$ )和91/93/94 kDa的 $\beta$ 亚单位(HIF-1 $\beta$ ),HIF-1 $\alpha$ 可被低氧诱导,常氧下含量极少,半衰期<1 min,通过泛素-蛋白酶体途径降解,由其结构中氧依赖的降解结构域控制其常氧降解;HIF-1 $\alpha$ 既是HIF-1的调节亚基又是活性亚基,HIF-1的生物效应是由HIF-1 $\alpha$ 亚基实现的<sup>[15]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 被低氧激活后30 min即可检测到,4-8 h达高峰,恢复常氧后活性衰退的半衰期在5 min以内。低氧对HIF-1 $\alpha$ 活性的调节途径是多方面的,主要是低氧时HIF-1 $\alpha$ 蛋白水平增加、入核、二聚化,结合于低氧反应基因的HIF-1结合位点而促进转录,是调节多个低氧反应基因

表达的一个中心调节因子。使缺氧的组织细胞保持一定的氧浓度,并使细胞能耐受低氧状态而存活<sup>[16]</sup>。HIF-1 $\beta$ 属构建型表达,不受低氧诱导。缺氧和炎症是一个相互依存的关系,低氧诱导基因转录主要是帮助组织适应缺氧,抑制缺氧诱导的炎症的发生。事实上,针对缺氧诱导的组织适应可能是一个强大的针对炎症的治疗方法。这可以通过2种不同的策略,一方面,可以直接用提高低氧依赖的生理策略来改变基因转录,例如利用药物来增强HIF的稳定性<sup>[17]</sup>。另外,可以把抑制低氧诱导的炎症的低氧诱导基因作为直接目标<sup>[18]</sup>。目前有关HIF-1治疗的研究在平原已经开始起步,这将会为缺氧缺血性疾病的机制及治疗提供新的观点和方法。

KGF又称成纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)-7,属FGFs家族,主要由间质细胞产生,其受体KGFR主要分布于上皮组织,KGF与KGFR特异性结合从而发挥多种生物学功能<sup>[19]</sup>。目前研究表明KGF的生物学作用主要有:(1)组织器官生长发育过程中的作用:KGF与其受体结合通过间质细胞-上皮细胞相互作用参与组织器官形成<sup>[20]</sup>; (2)促进细胞增殖与损伤修复:KGF是一强有力的有丝分裂原,能够促进许多器官组织如肺、肝和胃肠及角膜等细胞的增殖<sup>[21]</sup>。KGF对皮肤损伤具有重要修复作用,他可以促进上皮细胞增殖,促进真皮和表皮再生和新生血管形成,促进角质化细胞从伤口边缘移行至基质<sup>[22]</sup>; (3)对放疗的防护作用:放疗与化疗是治疗癌症的有效方案,但同时也破坏正常组织而引起一些严重并发症,其中消化系黏膜损伤发生率较高。动物实验表明,给予小鼠KGF预处理可以减轻放疗和化疗诱发的口腔及小肠黏膜的损伤,显著改善小鼠的生存状态,提高其存活率<sup>[23]</sup>。

## 3 基因治疗在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中的优势

直接使用细胞因子蛋白制剂,存在生产成本昂贵,体内半衰期短,有一定不良反应等缺点。所以近年来研究者采用基因治疗的策略,即将在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中有作用的细胞因子构建到一真核表达载体上制备成一种基因治疗制剂,转入损伤局部,将通过给损伤局部组织中同时转移细胞因子基因的基因治疗药物,将局部转染基因的细胞作为一“微型药

**创新点**  
本文结合细胞因子与基因治疗在胃肠应激损伤修复的优良特性,提出了单个或多个细胞因子联合基因治疗促进胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略。

**应用要点**  
携带单个或2个细胞因子的减毒沙门氏菌已被成功构建,并在体内外试验证实此类基因治疗制剂具有较好的防治效果,细胞因子联合基因治疗在胃肠缺血缺氧应激损伤修复中具有广阔的应用前景。

### □ 名词解释

**减毒沙门氏菌:** 通过基因工程手段使沙门氏菌失去致病性, 但保留侵袭力, 利用其对肠黏膜组织的强嗜性作为基因转导的载体;  
**基因治疗:** 利用分子生物学方法将特定基因导入机体表达基因产物, 从而对疾病进行治疗的方法。

物工厂”持续一定时间分泌表达细胞因子活性蛋白, 在局部发挥缺氧、缺血状态下损伤的保护作用, 促进胃肠上皮细胞增殖、促进局部血管形成、促进胃肠道黏膜损伤愈合等, 从而达到有效防治高海拔地区军事应激致胃肠损伤的目的。针对胃肠缺血缺氧应激损伤的特点, 可以选用能促进胃肠上皮细胞增殖, 促进胃肠道黏膜损伤愈合作用的HGF、EGF、KGF等细胞因子基因以及在缺氧、缺血状态下对组织的保护作用的HIF-1 $\alpha$ 基因联合应用。但如何将这种携带多个细胞因子基因的真核表达载体运送至胃肠损伤局部又是一个挑战。

近年来研究<sup>[24]</sup>发现, 减毒沙门氏菌具有基因传递载体的优势及对肠黏膜组织强嗜性的特性。已经被广泛应用于基因治疗和制备DNA疫苗<sup>[25]</sup>。沙门氏菌是消化系致病菌, 其致病抗原是菌体(O)抗原、鞭毛(H)抗原、毒力(Vi)抗原<sup>[26]</sup>。研究者通过基因工程方法对其减毒可降低其对宿主的致病性, 但仍保持很好的侵袭能力, 对黏膜组织有强嗜性, 口服后可在肠道黏膜定居。近年来对减毒沙门氏菌遗传背景的研究较为详尽, 易于操作和控制, 利用他作为载体口服表达各种外源抗原已得到广泛的研究并取得良好的免疫效果<sup>[27]</sup>。所传递载体携带的基因在宿主体内可高效表达, 而且减毒沙门氏菌介导真核表达载体在人体内传递目的基因的安全性已经得到证实, 口服几十甚至上千LD<sub>50</sub>的减毒苗都不致死。多年的临床应用表明, 以减毒沙门氏菌为载体在安全性上可以保证。

## 4 结论

采用基因治疗的方法, 利用细胞因子可促进胃肠上皮细胞增殖, 促进胃肠道黏膜损伤愈合等作用以及HIF-1 $\alpha$ 在缺氧、缺血状态下对组织的保护作用, 结合减毒沙门氏菌作为基因传递载体的优势及对肠黏膜组织强嗜性的特性, 将携带多个细胞因子基因的真核表达载体转入减毒的沙门氏菌中, 制备成一种基因治疗药物。将通过给损伤局部组织中同时转移多个细胞因子基因的真核表达载体, 使局部转染细胞作为一“微型药物工厂”可持续一定时间分泌表达细胞因子活性蛋白, 在局部发挥缺氧、缺血状态下的保护作用, 促进胃肠上皮细胞增殖、促进局部血管形成、促进胃肠道黏膜损伤愈合等, 从而达到有效防治缺氧缺血应激致

胃肠损伤的目的。本实验室利用减毒沙门氏菌可携带真核表达载体有效传递目的基因的特性, 先后构建了携带HIF-1 $\alpha$ 基因的重组减毒沙门氏菌TPH<sup>[28]</sup>, 携带KGF基因的重组减毒沙门氏菌TPK<sup>[29]</sup>和同时携带HIF-1 $\alpha$ 与KGF的减毒沙门氏菌TPHK<sup>[30]</sup>。并在体内外试验证实此类基因治疗制剂具有较好的防治效果<sup>[31,32]</sup>, 细胞因子联合基因治疗可能是一种安全、有效的胃肠缺血缺氧应激损伤修复的新策略。

## 5 参考文献

- Götz E, Göddecke W. Gastrointestinal stress ulcer: still a typical intensive care complication or a vanishing disease?. *Zentralbl Chir* 1994; 119: 188-192 [PMID: 8178586]
- Thaler HW, Dovjak P, Iglseider B, Pinter G, Müller E, Müller W, Pils K, Mikosch P, Gerstorfer I, Zmaritz M, Weissenberger-Leduc M, Gosch M. Stress ulcer prophylaxis, thromboprophylaxis and coagulation management in patients with hip fractures. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163: 442-447 [PMID: 24002400 DOI: 10.1007/s10354-013-0234-0]
- Ali T, Harty RF. Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38: 245-265 [PMID: 19446257 DOI: 10.1016/j.gtc.2009.03.002]
- Kintaka Y, Osaka T, Suzuki Y, Hashiguchi T, Nijima A, Kageyama H, Fumiko T, Shioda S, Inoue S. Effects of gastric vagotomy on visceral cell proliferation induced by ventromedial hypothalamic lesions: role of vagal hyperactivity. *J Mol Neurosci* 2009; 38: 243-249 [PMID: 19455436 DOI: 10.1007/s12031-009-9200-0]
- Vicario M, Guilarte M, Alonso C, Yang P, Martínez C, Ramos L, Lobo B, González A, Guilà M, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. Chronological assessment of mast cell-mediated gut dysfunction and mucosal inflammation in a rat model of chronic psychosocial stress. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 1166-1175 [PMID: 20600818 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.06.002]
- Koury J, Deitch EA, Homma H, Abungu B, Gangurde P, Condon MR, Lu Q, Xu DZ, Feinman R. Persistent HIF-1 $\alpha$  activation in gut ischemia/reperfusion injury: potential role of bacteria and lipopolysaccharide. *Shock* 2004; 22: 270-277 [PMID: 15316398 DOI: 10.1097/01.shk.0000135256.67441.3f]
- Holzer P. Efferent-like roles of afferent neurons in the gut: Blood flow regulation and tissue protection. *Auton Neurosci* 2006; 125: 70-75 [PMID: 16542883 DOI: 10.1016/j.autneu.2006.01.004]
- Sugie T. Periodic breathing at high altitude relation to acclimatization and acute mountain sickness. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33: 1355-1360 [PMID: 8821987]
- Itoh M, Matsuo Y. Gastric ulcer treatment with intravenous human epidermal growth factor: a double-blind controlled clinical study. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9 Suppl 1: S78-S83 [PMID: 7881024 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1994.tb01307.x]

- 10 Sun JZ, Ha XQ, Zhang LM, Wang HB, Wang HW, Duan HF. Attenuated *Salmonella typhimurium* carrying the hepatocyte growth factor and keratinocyte growth factor genes repairs gastrointestinal mucosal damage caused by chemotherapy. *Med Oncol* 2013; 30: 453 [PMID: 23335069 DOI: 10.1007/s12032-012-0453-z]
- 11 Nasu Y, Ido A, Tanoue S, Hashimoto S, Sasaki F, Kanmura S, Setoyama H, Numata M, Funakawa K, Moriuchi A, Fujita H, Sakiyama T, Uto H, Oketani M, Tsubouchi H. Hepatocyte growth factor stimulates the migration of gastric epithelial cells by altering the subcellular localization of the tight junction protein ZO-1. *J Gastroenterol* 2013; 48: 193-202 [PMID: 22722904 DOI: 10.1007/s00535-012-0615-y]
- 12 Ha X, Li Y, Lao M, Yuan B, Wu CT. Effect of human hepatocyte growth factor on promoting wound healing and preventing scar formation by adenovirus-mediated gene transfer. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 1029-1033 [PMID: 12890377]
- 13 Semenza GL, Neufeldt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5680-5684 [PMID: 2062846 DOI: 10.1073/pnas.88.13.5680]
- 14 Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem* 1993; 268: 21513-21518 [PMID: 8408001]
- 15 Lee CT, Boss MK, Dewhirst MW. Imaging tumor hypoxia to advance radiation oncology. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21: 313-337 [PMID: 24329000 DOI: 10.1089/ars.2013.5759]
- 16 Tarhonskaya H, Hardy AP, Howe EA, Loik ND, Kramer HB, McCullagh JS, Schofield CJ, Flashman E. Kinetic Investigations of the Role of Factor Inhibiting Hypoxia-inducible Factor (FIH) as an Oxygen Sensor. *J Biol Chem* 2015; 290: 19726-19742 [PMID: 26112411 DOI: 10.1074/jbc.M115.653014]
- 17 Robertson CE, Wright PA, Köblitz L, Bernier NJ. Hypoxia-inducible factor-1 mediates adaptive developmental plasticity of hypoxia tolerance in zebrafish, *Danio rerio*. *Proc Biol Sci* 2014; 281: pii: 20140637 [PMID: 24850928 DOI: 10.1098/rspb.2014.0637]
- 18 Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell* 2010; 40: 294-309 [PMID: 20965423 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.022]
- 19 Li X, Liang L, Zhao P, Uchida K, Baba H, Huang H, Bai W, Bai L, Zhang M. The effects of adenoviral transfection of the keratinocyte growth factor gene on epidermal stem cells: an in vitro study. *Mol Cells* 2013; 36: 316-321 [PMID: 24170090 DOI: 10.1007/s10059-013-0093-y]
- 20 Alpdogan O, Hubbard VM, Smith OM, Patel N, Lu S, Goldberg GL, Gray DH, Feinman J, Kochman AA, Eng JM, Suh D, Muriglian SJ, Boyd RL, van den Brink MR. Keratinocyte growth factor (KGF) is required for postnatal thymic regeneration. *Blood* 2006; 107: 2453-2460 [PMID: 16304055 DOI: 10.1182/blood-2005-07-2831]
- 21 Numanoglu KV, Tatli D, Bektaş S, Er E. Efficacy of keratinocyte growth factor (palifermin) for the treatment of caustic esophageal burns. *Exp Ther Med* 2014; 8: 1087-1091 [PMID: 25187801 DOI: 10.3892/etm.2014.1851]
- 22 Cai YJ, Wang WS, Liang HY, Sun LH, Teitelbaum DH, Yang H. Keratinocyte growth factor up-regulates Interleukin-7 expression following intestinal ischemia/reperfusion in vitro and in vivo. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 569-580 [PMID: 22949940]
- 23 Danilenko DM, Ring BD, Yanagihara D, Benson W, Wiemann B, Starnes CO, Pierce GF. Keratinocyte growth factor is an important endogenous mediator of hair follicle growth, development, and differentiation. Normalization of the nu/nu follicular differentiation defect and amelioration of chemotherapy-induced alopecia. *Am J Pathol* 1995; 147: 145-154 [PMID: 7604876]
- 24 Pei Z, Jiang X, Yang Z, Ren X, Gong H, Reeves M, Sheng J, Wang Y, Pan Z, Liu F, Wu J, Lu S. Oral Delivery of a Novel Attenuated *Salmonella* Vaccine Expressing Influenza A Virus Proteins Protects Mice against H5N1 and H1N1 Viral Infection. *PLoS One* 2015; 10: e0129276 [PMID: 26083421 DOI: 10.1371/journal.pone.0129276]
- 25 Nandre RM, Lee D, Lee JH. Cross-protection against *Salmonella Typhimurium* infection conferred by a live attenuated *Salmonella Enteritidis* vaccine. *Can J Vet Res* 2015; 79: 16-21 [PMID: 25673904]
- 26 Jeon BW, Nandre RM, Lee JH. Oral immunization with an attenuated *Salmonella Gallinarum* mutant as a fowl typhoid vaccine with a live adjuvant strain secreting the B subunit of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *BMC Vet Res* 2013; 9: 96 [PMID: 23647814 DOI: 10.1186/1746-6148-9-96]
- 27 Wang Y, Chen J, Tang B, Zhang X, Hua ZC. Systemic administration of attenuated *Salmonella typhimurium* in combination with interleukin-21 for cancer therapy. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 461-465 [PMID: 24649192 DOI: 10.3892/mco.2013.90]
- 28 李戈, 胡永浩, 张尚弟, 杨志华, 哈小琴. 人HIF-1 $\alpha$ 基因重组减毒沙门氏菌载体的构建及稳定性检测. 甘肃农业大学学报 2012; 5: 18-23
- 29 张尚弟, 哈小琴, 胡永浩, 刘春杰, 李戈, 杨志华. 重组人KGF基因减毒沙门氏菌菌株的构建及鉴定. 中国现代医学杂志 2012; 22: 30-35
- 30 哈小琴, 李晓云, 邓芝云, 董菊子, 赵勇, 王鲲, 张媛媛, 张俊, 杨志华. 低氧诱导因子-1 $\alpha$ 和角质细胞生长因子双基因重组减毒沙门氏菌菌株的构建及其在肠上皮细胞中的表达. 解放军医药杂志 2013; 25: 7-15
- 31 Liu CJ, Ha XQ, Jiang JJ, Lv TD, Wu C. Keratinocyte growth factor (KGF) gene therapy mediated by an attenuated form of *Salmonella typhimurium* ameliorates radiation induced pulmonary injury in rats. *J Radiat Res* 2011; 52: 176-184 [PMID: 21436609 DOI: 10.1269/jrr.10148]
- 32 杨志华. TPHK对应激致大鼠肠黏膜损伤的防护作用初探. 甘肃: 甘肃农业大学, 2012

□ 同符评价  
本文详细论述了胃肠缺血缺氧应激损伤的机制以及细胞因子和基因治疗在胃肠缺血缺氧应激损伤防治中的作用和应用, 提出了细胞因子联合基因治疗可能是一种新的安全有效的胃肠缺血缺氧应激损伤修复的策略。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



# 他汀辅助干扰素 $\alpha$ 与利巴韦林治疗丙型肝炎有效性的Meta分析

赵健, 梁才全, 李伟, 姚定康

## ■背景资料

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染是一个全球性的公共卫生问题, 我国丙型肝炎报告病例数逐年上升且速度较快。长期以来, 干扰素 $\alpha$  (interferon  $\alpha$ , IFN $\alpha$ ) 联合利巴韦林 (ribavirin, RBV) 是抗HCV的标准化治疗方案, 但作为“治愈”标志的持续病毒学应答 (sustained virological response, SVR) 率只为50%左右。

赵健, 梁才全, 李伟, 姚定康, 第二军医大学附属长征医院内科学教研室 上海市 200003

赵健, 临床医学八年制在读学生, 主要从事肝病方面的研究。

作者贡献分布: 赵健与梁才全负责文献检索、质量评价、资料提取及论文撰写; 赵健与李伟负责论文的数据; 姚定康负责选题、论文的审阅与修改。

通讯作者: 姚定康, 教授, 主任医师, 200003, 上海市黄浦区凤阳路415号, 第二军医大学附属长征医院内科学教研室。

[czyaodingkang@163.com](mailto:czyaodingkang@163.com)

电话: 021-885261

收稿日期: 2016-11-30

修回日期: 2017-01-07

接受日期: 2017-01-11

在线出版日期: 2017-02-28

## Efficacy of addition of statins to interferon $\alpha$ and ribavirin for hepatitis C: A meta-analysis

Jian Zhao, Cai-Quan Liang, Wei Li, Ding-Kang Yao

Jian Zhao, Cai-Quan Liang, Wei Li, Ding-Kang Yao, Department of Internal Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Correspondence to: Ding-Kang Yao, Professor, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, 415 Fengyang Road, Huangpu District, Shanghai 200003, China. [czyaodingkang@163.com](mailto:czyaodingkang@163.com)

Received: 2016-11-30

Revised: 2017-01-07

Accepted: 2017-01-11

Published online: 2017-02-28

## Abstract

### AIM

To systematically evaluate the therapeutic efficacy of statins as add-on to interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) plus ribavirin (RBV) therapy for hepatitis C.

### METHODS

A thorough search was done in PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, SinoMed and VIP to collect articles on statins as add-on to IFN $\alpha$  plus RBV therapy for hepatitis C. Quality of each study was assessed, and meta-analysis of sustained virological response (SVR), rapid virological response (RVR) and early virological response (EVR) was performed with RevMan5.3 software.

### RESULTS

Seven randomized controlled trials were included with 202 patients in the add-on therapy group and 198 patients in the control group. Meta-analysis showed that triple therapy with IFN $\alpha$ , RBV and statin was superior to therapy with IFN $\alpha$  and RBV in achieving SVR and RVR (OR = 2.18, 95%CI: 1.42-3.34,  $P = 0.0004$ ; OR = 2.37, 95%CI: 1.11-5.09,  $P = 0.03$ ), while the difference in EVR was not significant (OR = 1.42, 95%CI: 0.86-2.36,  $P = 0.17$ ). For hepatitis C virus genotype 1, the increase in the SVR rate remained significant (OR = 2.41, 95%CI: 1.33-4.36,  $P = 0.004$ ).

### CONCLUSION

The addition of statins to IFN $\alpha$  and RBV can

## □同行评议者

丁向春, 副教授, 主任医师, 宁夏医科大学总医院感染性疾病科; 吴君, 主任医师, 贵阳医学院附属医院感染科; 张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

improve sustained virological response and increase the cure rate in hepatitis C.

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

Key Words: Statin; Hepatitis C; Interferon  $\alpha$ ; Ribavirin; Meta-analysis

Zhao J, Liang CQ, Li W, Yao DK. Efficacy of addition of statins to interferon  $\alpha$  and ribavirin for hepatitis C: A meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 484-490 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/484.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.484>

## 摘要

### 目的

探讨在干扰素 $\alpha$ (interferon  $\alpha$ , IFN $\alpha$ )与利巴韦林(ribavirin, RBV)基础上联合他汀治疗丙型肝炎的有效性。

### 方法

通过计算机全面检索PubMed、Web of Science、EMBASE、Cochrane Library、CNKI、万方、中国生物医学文献、维普等数据库已发表的他汀联合IFN $\alpha$ 与RBV治疗丙型肝炎的文献,对文献质量进行评价,采用RevMan5.3软件对持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)、快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)、早期病毒学应答(early virological response, EVR)等病毒学应答指标进行Meta分析。

### 结果

最终纳入7个随机对照试验,试验组202例,对照组198例。分析显示:他汀组的SVR率、RVR率均优于对照组(OR = 2.18, 95%CI: 1.42-3.34,  $P = 0.0004$ ; OR = 2.37, 95%CI: 1.11-5.09,  $P = 0.03$ ),差异具有统计学意义;对丙型肝炎病毒1型单独分析,他汀组SVR率优于对照组,差异具有统计学意义(OR = 2.41, 95%CI: 1.33-4.36,  $P = 0.004$ );而EVR率,2组差异无统计学意义(OR = 1.42, 95%CI: 0.86-2.36,  $P = 0.17$ )。

### 结论

在IFN $\alpha$ 与RBV基础上加用他汀类药物可显著改善SVR,提高丙型肝炎的治愈率。

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

关键词: 他汀; 丙型肝炎; 干扰素 $\alpha$ ; 利巴韦林; Meta分析

**核心提要:** 本研究对国内外各大数据库自建库至2016-08公开发表的关于他汀辅助干扰素 $\alpha$ (interferon  $\alpha$ , IFN $\alpha$ )和利巴韦林(ribavirin, RBV)治疗丙型肝炎的随机对照研究进行Meta分析,结果表明在IFN $\alpha$ 与RBV基础上加用他汀类药物可显著改善持续病毒学应答,提高丙型肝炎的治愈率。

赵健, 梁才全, 李伟, 姚定康. 他汀辅助干扰素 $\alpha$ 与利巴韦林治疗丙型肝炎有效性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 484-490 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/484.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.484>

## 研究前沿

近年来有研究表明调血脂药物他汀可抑制HCV的复制且已将他汀联合IFN $\alpha$ 与RBV应用于治疗HCV感染者,但疗效有一定差异。为评价他汀类药物联合IFN $\alpha$ 与RBV治疗丙型肝炎的有效性,本研究运用循证医学方法,检索相关文献进行Meta分析。

## 0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是一个全球性的公共卫生问题,慢性HCV感染可导致肝硬化和肝癌的发生,我国在全球范围内属HCV低流行地区,但丙型肝炎报告病例数逐年上升且速度较快,其在病毒性肝炎构成比也迅速增长<sup>[1]</sup>。长期以来,干扰素 $\alpha$ (interferon  $\alpha$ , IFN $\alpha$ )联合利巴韦林(ribavirin, RBV)是抗HCV的标准化治疗方案,但作为“治愈”标志的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率仅为50%左右。近几年虽然已经研发出多种可显著提高应答率的直接抗病毒药物(direct-acting antiviral drugs, DAAs),但DAAs在我国上市前IFN $\alpha$ 联合RBV仍然是我国目前丙型肝炎主要的抗病毒治疗方案也是首推方案<sup>[2]</sup>。有研究表明宿主的脂质代谢在HCV的生存周期中扮演着关键角色<sup>[3]</sup>,而体外研究显示调血脂药物他汀可抑制HCV的复制<sup>[4]</sup>。部分观察性研究发现他汀的应用与丙肝病毒学应答改善有关<sup>[5-7]</sup>,也已经有临床试验将他汀联合IFN $\alpha$ 与RBV应用于治疗HCV感染者,但疗效有一定差异。为评价他汀类药物联合IFN $\alpha$ 与RBV治疗丙型肝炎的有效性,本研究运用循证医学方法,检索相关文献进行Meta分析,为临床治疗提供理论证据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 文献检索: 检索的数据库: PubMed、Web of Science、EMBASE、Cochrane Library、

### □ 相关报道

近两年Simon和Yang等的研究结果表明应用他汀类药物能降低HCV感染者进展为肝硬化的风险, 改善HCV患者的生活质量。

CNKI、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普期刊全文数据库。检索的年限: 从创刊至2016-08-30。中文以“丙肝、丙型肝炎、他汀、他汀类药物”为检索词进行检索, 英文以“hepatitis C、hepatitis C virus or HCV、3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor、statin、randomized controlled trial”为检索词进行检索。此外对部分文献的参考文献进行了人工检索。

**1.1.2 文献纳入标准:** (1)研究类型: 无论是否采用盲法的随机对照临床试验; (2)研究人群: 患者符合《丙型肝炎防治指南》中关于丙型肝炎的诊断标准; (3)干预措施: 试验组为他汀类药物联合IFN $\alpha$ 与RBV, 对照组仅为IFN $\alpha$ 联合RBV, 多组病例临床试验中只选择本研究所需的2组; (4)结局指标: 符合《丙型肝炎防治指南》<sup>[2]</sup>所定义的SVR、快速病毒学应答(rapid virological response, RVR)、早期病毒学应答(early virological response, EVR)。

**1.1.3 排除标准:** (1)非随机对照临床试验研究; (2)合并乙型肝炎病毒或HIV感染者; (3)联合除他汀外其他调血脂药物的研究; (4)仅有摘要或者会议汇编资料。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料提取:** 提取的数据包括发表信息(作者、发表时间、研究类型); 受试对象(样本数、性别、年龄、HCV基因型); 治疗方案(2组所用药品的名称、剂量、给药方式与疗程)、结局指标(SVR、RVR、EVR)、失访及处理方式等数据。

**1.2.2 文献质量评价:** 由两名研究人员按预定的标准独立筛选文献并进行质量评价。质量评分按照Jadad质量标准<sup>[8]</sup>, 评分方法如下: (1)随机: 具体描述随机分配方法, 2分; 文献提及“随机”, 但未明确交待分配方法, 1分; 未叙述随机分配, 0分; (2)盲法: 描述具体盲法, 2分; 文献虽提及“盲法”但未具体交待, 1分; 非盲法, 0分; (3)失访或退出情况: 具体记录失访或退出情况, 1分; 未提及失访或退出, 0分。将0-2分定为低质量文献, 3-5分定为高质量文献。如遇分歧, 协商解决。

**统计学处理** 用RevMan5.3软件对纳入指标进行Meta分析。若纳入的研究间不存在明显异质性( $P \geq 0.1$ ,  $I^2 \leq 50\%$ ), 则采用固定效应模型; 反之, 采用随机效应模型; 最终统计指标

数资料用比值比以及95%可信区间表示并绘制SVR、RVR、EVR的森林图。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 共检索出100篇文献。排除重复发表, 阅读题目及摘要后纳入14篇, 进一步阅读全文后最终纳入7篇文献<sup>[9-15]</sup>: 6篇英文文献, 1篇中文文献。排除的主要原因为会议摘要资料、观察性研究、患者合并HIV感染、加用他汀之外调血脂药物、无法获得全文等。共纳入400例患者, 其中他汀辅助治疗组202例, 对照组198例。纳入文献的基本特征如表1。

**2.2 纳入文献的质量评价** 本研究纳入的7篇文献中, 2篇<sup>[10,11]</sup>描述了具体的随机方法, 1篇<sup>[12]</sup>未叙述随机分配, 其余文献均在文中提到了随机分组, 但未描述随机方法; 所有文献均未报道分配隐藏和具体的盲法; 7篇文献均报道了退出或失访情况。文献Jadad评分如表1。

### 2.3 Meta分析结果

**2.3.1 他汀辅助治疗组与对照组SVR率比较:** 纳入的文献中7篇都报道了他汀辅助治疗组与对照组相比较的SVR的数据, 异质性检验结果显示 $P = 0.82$ ,  $I^2 = 0\%$ ; 应用固定效应模型进行合并分析。结果显示: 他汀+IFN $\alpha$ +RBV组SVR率优于IFN $\alpha$ +RBV组, 差异有统计学意义( $OR = 2.18$ , 95%CI: 1.42-3.34,  $P = 0.0004$ , 图1)。

鉴于我国HCV基因型主要为HCV 1型, 从纳入文献中筛选出4篇患者明确为HCV 1型(包括1a和1b型)的数据进行敏感性分析, 异质性检验结果显示 $P = 0.90$ ,  $I^2 = 0\%$ ; 应用固定效应模型进行合并分析。结果显示: 他汀+IFN $\alpha$ +RBV组SVR率仍优于IFN $\alpha$ +RBV组, 差异有统计学意义( $OR = 2.41$ , 95%CI: 1.33-4.36,  $P = 0.004$ , 图2)。

**2.3.2 他汀辅助治疗组与对照组RVR率比较:** 有3篇报道了他汀治疗组与对照组相比较的RVR的数据, 异质性检验结果显示,  $P = 0.46$ ,  $I^2 = 0\%$ ; 应用固定效应模型进行合并分析。结果显示: 他汀+IFN $\alpha$ +RBV组RVR率优于IFN $\alpha$ +RBV组, 差异有统计学意义( $OR = 2.37$ , 95%CI: 1.11-5.09,  $P = 0.03$ , 图3)。

**2.3.3 他汀辅助治疗组与对照组EVR率比较:** 纳入的文献中有5篇报道了他汀治疗组与对照组相比较的EVR的数据, 异质性检验结果显示,  $P = 0.44$ ,  $I^2 = 0\%$ ; 应用固定效应模型进行

表 1 纳入研究的一般特征

纳入研究	分组	样本量	治疗方案	疗程	结局指标	Jadad 评分(分)
Bader等 <sup>[9]</sup> 2013	试验组	25	氟伐他汀(20 mg/d)或辛伐他汀(10-80 mg/d) +PEG-IFN $\alpha$ +RBV	48 wk	SVR	2
	对照组	20	PEG-IFN $\alpha$ +RBV			
Kondo等 <sup>[10]</sup> 2012	试验组	46	氟伐他汀(20 mg/d)+PEG-IFN $\alpha$ +RBV	48-72 wk	SVR, RVR, EVR	3
	对照组	48	PEG-IFN $\alpha$ +RBV			
Malaguarnera等 <sup>[11]</sup> 2011	试验组	33	瑞舒伐他汀(5 mg/d)+普通IFN $\alpha$ +RBV	12 mo	SVR	3
	对照组	32	普通IFN $\alpha$ +RBV			
潘闻等 <sup>[12]</sup> 2013	试验组	30	氟伐他汀(20-40 mg/d)+PEG-IFN $\alpha$ +RBV	48 wk	SVR, EVR	1
	对照组	30	PEG-IFN $\alpha$ +RBV			
Seyam等 <sup>[13]</sup> 2015	试验组	30	氟伐他汀(80 mg/d)+PEG-IFN $\alpha$ +RBV	48 wk	SVR, RVR, EVR	2
	对照组	27	PEG-IFN $\alpha$ +RBV			
Shavakhi等 <sup>[14]</sup> 2014	试验组	20	阿托伐他汀(20 mg/d)+PEG-IFN $\alpha$ +RBV	3 mo	SVR, EVR	2
	对照组	20	PEG-IFN $\alpha$ +RBV			
Shimada等 <sup>[15]</sup> 2012	试验组	21	匹伐他汀(1-2 mg/d)+PEG-IFN $\alpha$ +RBV	48 wk	SVR, RVR, EVR	2
	对照组	21	PEG-IFN $\alpha$ +RBV			

**创新亮点**  
本文在全面检索及严格评价的基础上, 运用循证医学方法评价他汀辅助治疗丙型肝炎的有效性, 为临床应用提供了一定依据。

PEG-IFN $\alpha$ : 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ ; RBV: 利巴韦林; SVR: 持续病毒学应答; RVR: 快速病毒学应答; EVR: 早期病毒学应答。

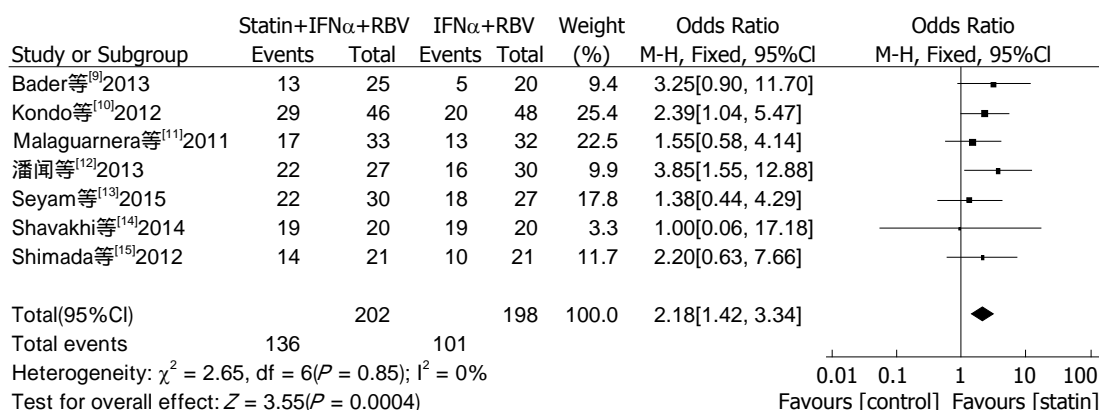


图 1 2组患者持续病毒学应答率分析.

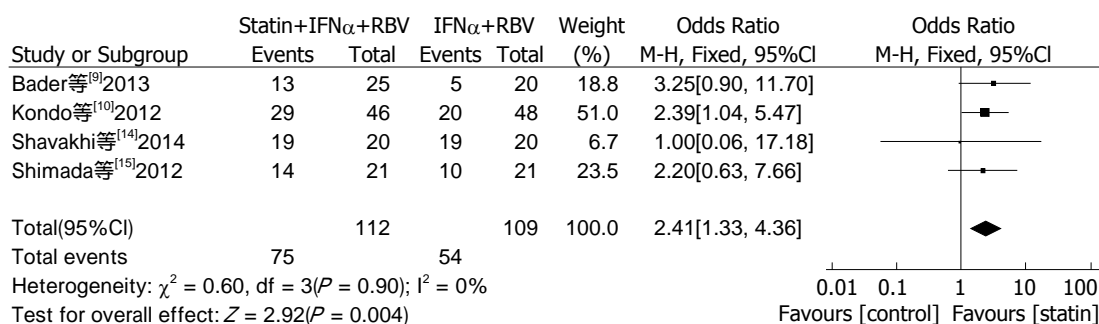


图 2 2组HCV 1型患者持续病毒学应答率分析. HCV: 丙型肝炎病毒.

合并分析. 结果显示, 他汀+IFN $\alpha$ +RBV与 IFN $\alpha$ +RBV相比较, EVR率无明显变化, 差异

无统计学意义(OR = 1.42, 95%CI: 0.86-2.36,

$P = 0.17$ , 图4).  
2.3.4 不良反应: 纳入的文献中有6篇文献<sup>[9-13,15]</sup>

对药物相关不良反应进行了报道, 他汀组有

**应用要点**

本文研究发现在IFN $\alpha$ 与RBV基础上联合应用他汀类药物能提高丙型肝炎总应答率, 而不良反应未有明显增加, 因此他汀辅助治疗丙型肝炎具有一定的临床应用价值.

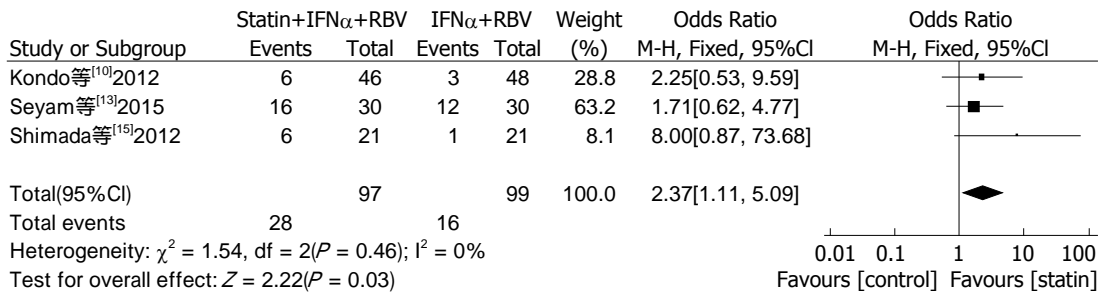


图 3 2组患者快速病毒学应答率分析.

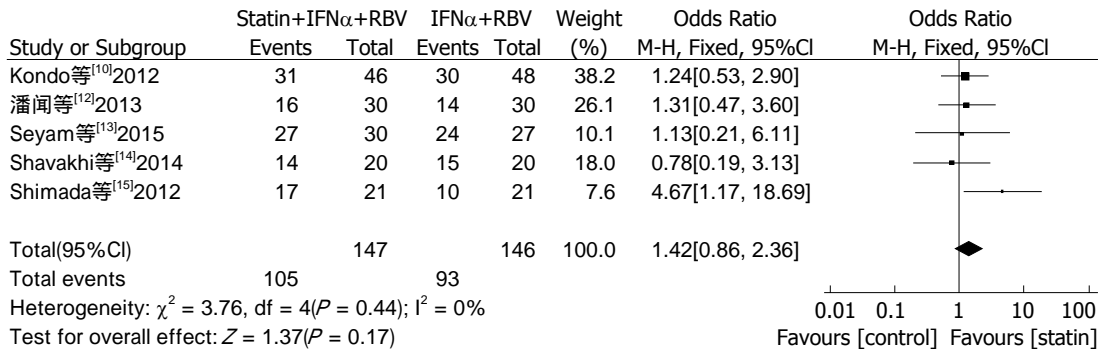


图 4 2组患者早期病毒学应答率分析.

4例因ALT严重升高而停用他汀, 在其他诸如发热、乏力、肌肉酸痛等症状和ALT、AST、WBC、CK、Hb等指标变化方面, 2组无明显差异.

2.3.5 发表偏倚的评价: 通过绘制SVR率的漏斗图观察发表偏倚, 漏斗图较对称(图5), 应用Stata12.0软件进行Egger检验 $P = 0.755$ , 说明结果受潜在的文章发表偏倚的影响较小, Meta分析结果具有较高的可信度.

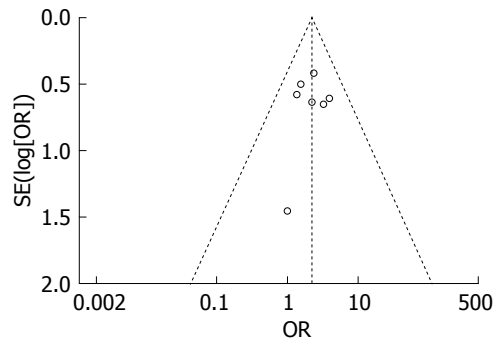


图 5 持续病毒学应答率漏斗图.

### 3 讨论

丙型肝炎抗病毒治疗的目标是清除HCV, 获得治愈, 以阻止肝损害进展为肝硬化失代偿期甚至肝细胞癌, 提高患者的长期生存率. 已有研究明确SVR与因HCV导致的肝脏相关死亡率和全因死亡率的下降相关<sup>[16,17]</sup>. 因此, 达到SVR是抗病毒治疗有效性的重要指标, 可以评判患者的预后. 虽然DAAs的出现挑战了IFN $\alpha$ 联合RBV的“标准化治疗方案”的地位, 但结合实际, IFN $\alpha$ 联合RBV方案仍是我国现阶段HCV现症感染者抗病毒治疗的推荐方案, 可应用于所有基因型HCV感染同时无治疗禁忌证的患者<sup>[2]</sup>. 因此在IFN $\alpha$ 联合RBV的基础上提高病毒应答率有重要的临床意义. 他汀是常用的且被

认为是安全性和耐受性较佳的降胆固醇药物, 他汀抗HCV的作用机制有很多, 主要是胆固醇参与了HCV生存周期中入胞、复制等关键步骤, 他汀降低了胆固醇水平从而减少了病毒的复制<sup>[18,19]</sup>, 也有研究显示他汀与微管的相互作用减慢了病毒的组装<sup>[20]</sup>. 不仅有大量研究指出他汀可提高病毒的清除率, 还有观察性研究发现他汀的应用可降低HCV患者肝硬化<sup>[21-24]</sup>或肝细胞癌的发生风险<sup>[25,26]</sup>.

本研究遵循循证医学的相关原则, 全面检索了他汀类药物联合IFN $\alpha$ 与RBV治疗丙型肝炎的随机对照试验, 采用Meta分析对其疗效进行合并分析, 结局指标的异质性检验均发现

$I^2 = 0\%$ , 说明各组研究的同质性尚可. 结果表明他汀辅助治疗组的SVR、RVR都明显优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). 此外相较于对照组, 试验组未见严重的不良反应的发生. 他汀辅助治疗丙型肝炎可以提高病毒的清除率且安全性良好, 他汀的安全性方面也进一步被其他相关研究所证实<sup>[27,28]</sup>. 在他汀类药物的选择上, 有报道在5种他汀类药物中, 对HCV抑制能力最强的是氟伐他汀<sup>[4,29]</sup>, 单用氟伐他汀80 mg/d可使HCV RNA下降 $1.75\log$ <sup>[30]</sup>. 另外Kondo等<sup>[10]</sup>对样本进行亚组分析发现具有以下特点人群加用他汀类药物的SVR明显优于对照组, 包括男性、ISDR高突变、低HCV RNA水平以及IL28B基因型等.

本研究存在的局限性: 纳入的7篇文献, 总样本量均较小, 部分文献未报道具体的随机方法、盲法、分配隐藏等情况导致文献质量普遍不高, 这些将使得检验效能降低. 此外由于部分纳入文献对不良反应的描述较笼统, 因此联合用药的安全性还有待进一步研究.

总之, 本研究表明与仅用IFN $\alpha$ 和RBV的治疗方案相比, 联合他汀类药物可以改善SVR, 增加HCV的清除率, 为临床用药提供了循证医学证据.

#### 4 参考文献

- 1 包叶江, 陈卫平, 方任华, 陈卓, 姜立民, 姜慧芬. 2004-2012年丙型肝炎的流行特征分析. 中华医院感染学杂志 2015; 44: 69-71, 77
- 2 陈红松, 窦晓光, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 李杰, 李兰娟, 鲁凤民, 饶慧瑛, 任红, 盛吉芳, 唐红, 魏来, 谢青, 徐小元, 尤红, 张欣欣, 赵景民, 庄辉. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1961-1979
- 3 Peyrou M, Clément S, Maier C, Bourgoin L, Branche E, Conzelmann S, Kaddai V, Foti M, Negro F. PTEN protein phosphatase activity regulates hepatitis C virus secretion through modulation of cholesterol metabolism. *J Hepatol* 2013; 59: 420-426 [PMID: 23623999 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.012]
- 4 Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006; 44: 117-125 [PMID: 16799963 DOI: 10.1002/hep.21232]
- 5 Rao GA, Pandya PK. Statin therapy improves sustained virologic response among diabetic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 144-152 [PMID: 20833169 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.055]
- 6 Pandya P, Rzouq F, Oni O. Sustained virologic response and other potential genotype-specific roles of statins among patients with hepatitis

- C-related chronic liver diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 555-565 [PMID: 25835493 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.02.005]
- 7 Butt AA, Yan P, Bonilla H, Abou-Samra AB, Shaikh OS, Simon TG, Chung RT, Rogal SS. Effect of addition of statins to antiviral therapy in hepatitis C virus-infected persons: Results from ERCHIVES. *Hepatology* 2015; 62: 365-374 [PMID: 25847403 DOI: 10.1002/hep.27835]
- 8 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797 DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4]
- 9 Bader T, Hughes LD, Fazili J, Frost B, Dunnam M, Gonterman A, Madhoun M, Aston CE. A randomized controlled trial adding fluvastatin to peginterferon and ribavirin for naïve genotype 1 hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2013; 20: 622-627 [PMID: 23910646 DOI: 10.1111/jvh.12085]
- 10 Kondo C, Atsukawa M, Tsubota A, Itokawa N, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Narahara Y, Nakatsuka K, Kanazawa H, Sakamoto C. An open-label randomized controlled study of pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with versus without fluvastatin. *J Viral Hepat* 2012; 19: 615-622 [PMID: 22863265 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01584.x]
- 11 Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Gargante MP, Giordano M, Bertino G, Neri S, Malaguarnera M, Galvano F, Li Volti G. Rosuvastatin reduces nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis C treated with  $\alpha$ -interferon and ribavirin: Rosuvastatin reduces NAFLD in HCV patients. *Hepat Mon* 2011; 11: 92-98 [PMID: 22087124]
- 12 潘闻, 鲍旭丽, 王金环, 李红霞, 渠亚超. 氟伐他汀对合并高胆固醇血症的慢性丙型肝炎的抗病毒疗效的影响. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 94-96
- 13 Seyam MS, Gabr HA, Salama ZA, Mokhles MA, Marzaban RN, Soliman AF. Evaluation of fluvastatin in combination with the standard of care therapy (PEG-IFN/Ribavirin) in Egyptian patients with hepatitis C virus. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 511-516 [PMID: 26510086 DOI: 10.5152/tjg.2015.15806]
- 14 Shavakhi A, Minakari M, Bighamian A, Sadeghian S, Shavakhi S, Khamisi N, Khodadustan M, Talebi M, Ataei B. Statin efficacy in the treatment of hepatitis C genotype I. *J Res Med Sci* 2014; 19: S1-S4 [PMID: 25002886]
- 15 Shimada M, Yoshida S, Masuzaki R, Schuppan D. Pitavastatin enhances antiviral efficacy of standard pegylated interferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a prospective randomized pilot study. *J Hepatol* 2012; 56: 299-300 [PMID: 21718671 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.024]
- 16 van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593 [PMID: 23268517 DOI:

#### □名词解释

持续病毒学应答 (SVR): 治疗结束后第12周和24周HCV RNA不可测, 可表示为SVR12和SVR24;  
快速病毒学应答 (RVR): 治疗第4周HCV RNA不可测;  
早期病毒学应答 (EVR): 治疗第12周HCV RNA较治疗前下降 $> 2\log$ .

□ 同行评价

作者对当前发表的关于“IFN $\alpha$ 与RBV基础上联合他汀治疗丙型肝炎的有效性”的研究文献进行了Meta分析, 对临床工作有重要的意义. 分析方法合适, 内容具有新颖性.

10.1001/jama.2012.144878]

17 Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, Ascione A, Santantonio T, Piccinino F, Andreone P, Mangia A, Gaeta GB, Persico M, Fagioli S, Almasio PL. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579-587 [PMID: 17326216 DOI: 10.1002/hep.21492]

18 Blanchet M, Le QT, Seidah NG, Labonté P. Statins can exert dual, concentration dependent effects on HCV entry in vitro. *Antiviral Res* 2016; 128: 43-48 [PMID: 26868875 DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.02.006]

19 Simon TG, Butt AA. Lipid dysregulation in hepatitis C virus, and impact of statin therapy upon clinical outcomes. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8293-8303 [PMID: 26217081 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8293]

20 Ali N, Allam H, Bader T, May R, Basalingappa KM, Berry WL, Chandrakesan P, Qu D, Weygant N, Bronze MS, Umar S, Janknecht R, Sureban SM, Huycke M, Houchen CW. Fluvastatin interferes with hepatitis C virus replication via microtubule bundling and a doublecortin-like kinase-mediated mechanism. *PLoS One* 2013; 8: e80304 [PMID: 24260365 DOI: 10.1371/journal.pone.0080304]

21 Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2015; 62: 18-23 [PMID: 25135867 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.013]

22 Yang YH, Chen WC, Tsan YT, Chen MJ, Shih WT, Tsai YH, Chen PC. Statin use and the risk of cirrhosis development in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2015; 63: 1111-1117 [PMID: 26196278 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.006]

23 Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 430-440.e1 [PMID: 26484707 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.007]

24 Oliver NT, Hartman CM, Kramer JR, Chiao EY. Statin drugs decrease progression to cirrhosis in HIV/hepatitis C virus coinfecting individuals. *AIDS* 2016; 30: 2469-2476 [PMID: 27753678 DOI: 10.1097/QAD.0000000000001219]

25 Tsan YT, Lee CH, Ho WC, Lin MH, Wang JD, Chen PC. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1514-1521 [PMID: 23509319 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6831]

26 Khurana V, Saluja A, Caldito G, Fort C, Schiff ER. Statins are protective against hepatocellular cancer in patients with hepatitis C virus infection: Half a million US veterans' study. *Gastroenterology* 2005; 128: A714

27 Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 902-97; quiz 806 [PMID: 16697272 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.03.014]

28 Segarra-Newnham M, Parra D, Martin-Cooper EM. Effectiveness and hepatotoxicity of statins in men seropositive for hepatitis C virus. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 845-851 [PMID: 17542767 DOI: 10.1592/phco.27.6.845]

29 O'Leary JG, Chan JL, McMahon CM, Chung RT. Atorvastatin does not exhibit antiviral activity against HCV at conventional doses: a pilot clinical trial. *Hepatology* 2007; 45: 895-898 [PMID: 17393518 DOI: 10.1002/hep.21554]

30 Bader T, Fazili J, Madhoun M, Aston C, Hughes D, Rizvi S, Seres K, Hasan M. Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1383-1389 [PMID: 18410471 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01876.x]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



## 自噬与肝脏脂质代谢的研究进展

张译尹, 龚建平, 李泽民

张译尹, 重庆市江津区中心医院麻醉科 重庆市 402260

龚建平, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 重庆市 400010

李泽民, 彭水苗族土家族自治县人民医院外科 重庆市 409600

张译尹, 住院医师, 主要从事肝脏脂质代谢方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 31370753.

作者贡献分布: 本文由龚建平与李泽民负责设计、立项工作; 张译尹负责本文的撰写与文献收集工作.

通讯作者: 李泽民, 副主任医师, 409600, 重庆市彭水县汉葭街道文庙街50号, 彭水苗族土家族自治县人民医院外科. 595633794@qq.com

收稿日期: 2016-12-08

修回日期: 2016-12-27

接受日期: 2017-01-09

在线出版日期: 2017-02-28

### Autophagy and hepatic lipid metabolism

Yi-Yin Zhang, Jian-Ping Gong, Ze-Min Li

Yi-Yin Zhang, Department of Anesthesia, Jiangjin Central Hospital of Chongqing, Chongqing 402260, China

Jian-Ping Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Ze-Min Li, Department of Surgery, People's Hospital of Miao-Tujia Autonomous County of Pengshui, Chongqing 409600, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31370753.

Correspondence to: Ze-Min Li, Associate Chief Physician, Department of Surgery, People's Hospital

of Miao-Tujia Autonomous County of Pengshui, 50 Wenmiao Street, Hanjia Road, Pengshui County, Chongqing 409600, China. 595633794@qq.com

Received: 2016-12-08

Revised: 2016-12-27

Accepted: 2017-01-09

Published online: 2017-02-28

### Abstract

Autophagy is initially thought to be a non-selective process in which intracellular proteins or damaged organelles are degraded. It is activated when cells lack nutrients and energy. Autophagy degrades cytoplasmic components within lysosomes and reuses the energy of amino acids to promote cell survival and maintain the cytoplasmic content. Current evidence implicates autophagy in the regulation of lipid stores within the two main organs involved in maintaining lipid homeostasis, the liver and adipose tissue. Upregulation of autophagy may lead to conversion of white adipose tissue into brown adipose tissue, thus regulating energy expenditure and obesity. Discovering new therapeutic interventions to treat lipid and lipoprotein disorders is of great interest and the discovery of autophagy as a regulator of lipid metabolism has opened up a new avenue for this area. In the liver, autophagy can play a role in some common metabolic disorders, which needs further research.

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

Key Words: Liver cells; Autophagy; Lipid metabolism

### 背景资料

自噬最初被认为是一种非选择性的降解途径, 用来降解细胞内的蛋白质或损坏的细胞器, 是细胞缺乏营养, 能量激活分解代谢的过程. 目前的证据表明自噬作用在2个主要器官肝脏和脂肪组织内, 维持脂质平衡. 肝脏自噬被发现调节脂质代谢方面开辟了新的途径.

### 同行评议者

房学东, 教授, 吉林大学中日联谊医院普通外科; 李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 李成刚, 副教授, 副主任医师, 解放军总医院肿瘤外二科

研究前沿

自噬被认为是营养代谢必不可少的。无论是在营养过剩或是缺乏方面。然而, 还有许多关于自噬细胞能量平衡方面的问题没有得出结论。可以预见, 未来的研究将解开自噬在神经、内分泌、旁分泌信号方面的作用, 使有机体能够适应营养物质数量和质量的变化。

Zhang YY, Gong JP, Li ZM. Autophagy and hepatic lipid metabolism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 491-497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/491.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.491>

摘要

自噬最初被认为是一种非选择性的降解途径, 用来降解细胞内的蛋白质或损坏的细胞器, 是细胞缺乏营养、能量激活分解代谢的过程。自噬通过利用溶酶体降解的细胞质的成分和回收的氨基酸的能量来延长细胞的寿命, 是胞质内容物质量守恒的控制途径。目前的证据表明自噬作用在2个主要器官肝脏和脂肪组织内, 用以维持脂质平衡。上调自噬可能导致白脂肪组织转化为棕色脂肪组织, 从而调节能量消耗和肥胖。肝脏自噬被发现在治疗脂质和脂蛋白紊乱方面拥有新的干预措施, 并在调节脂质代谢方面开辟了新的途径, 这将可能成为未来的研究方向。为此, 本文就自噬在肝脏脂质代谢中的进展研究作一评述。

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

关键词: 肝细胞; 自噬; 脂质代谢

核心提要: 自噬有助于保持能量的平衡现已发现自噬的许多新功能与细胞周期、免疫反应、发展、分化和细胞死亡密切相关。自噬也影响脂质代谢, 肝细胞自噬失调会造成严重的代谢性疾病, 如肥胖、脂肪肝和糖尿病等。

张译尹, 龚建平, 李泽民. 自噬与肝脏脂质代谢的研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 491-497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/491.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.491>

0 引言

自噬是一种在溶酶体内细胞降解的过程<sup>[1]</sup>。虽然自噬有调节细胞的功能, 但近来发现自噬在维持肝细胞能量平衡方面也有重要的作用。循环的基础是降低细胞的废用率, 保持细胞的能量以及调节细胞内丰富的成分用以适应环境的改变。自噬有助于保持能量的平衡<sup>[2]</sup>和降解蛋白质、糖原或脂质使之可以用于回收。通过调节自噬的数量也保证蛋白质和细胞内细胞器的更新和正常运作。现已发现自噬的许多新

功能与细胞周期<sup>[3]</sup>、免疫反应、发展、分化和细胞死亡密切相关。最近我们了解到, 自噬通过对蛋白质的分解能补充游离氨基酸的数量, 自噬也有助于糖原水解和脂质储存。自噬可及时、选择性的促进糖酵解、脂肪分解, 这些代谢途径有助于能量平衡的调节。

1 自噬

1.1 自噬的概念 自噬是一种进化保守的细胞再循环的过程<sup>[4]</sup>。这一过程大多数发生在真核细胞中, 用以降低细胞质的组件, 参与多种细胞过程并涉及许多疾病<sup>[5]</sup>。人们发现细胞死亡前胞浆中存在大量的自噬体或自噬溶酶<sup>[6]</sup>。根据选择运送到溶酶体的细胞材料途径可分为3种自噬的类型: 小自噬、大自噬和分子伴侣介导的自噬(chaperone mediated autophagy, CMA)<sup>[7]</sup>, 其中大自噬是主要的类型。大自噬: 由内质网(endoplasmic reticulum, ER)来源的膜包绕待降解物, 形成自噬体, 然后与溶酶体融合并降解其内容物<sup>[8]</sup>; 小自噬: 溶酶体的膜直接包裹长寿命蛋白等, 并在溶酶体内降解; CMA: 胞质内蛋白结合到分子伴侣后被转运到溶酶体腔中, 然后被溶酶体酶消化。

自噬对液泡、蛋白质、细胞器和细胞内病原体的胞内组件进行降解, 维持细胞生存和组织内的稳态。自噬包含一部分细胞质构成的双层膜结构, 称为一个自噬小体<sup>[9]</sup>。参与自噬小体形成的氨基酸和其他化合物是由自噬回收利用降解的大分子的能源或者被释放到细胞质中去, 然后组成ER、线粒体自噬或细胞自己降解的异化过程。保持细胞自噬, 增加体内自噬平衡的能量调节是细胞内的降解途径, 是一个自我平衡的过程<sup>[10]</sup>。自噬可以选择性地降解细胞内的脂滴<sup>[11]</sup>, 这一过程称为噬脂性。

1.2 自噬的机制 自噬主要是通过清除错误折叠蛋白质<sup>[12]</sup>, 蛋白质总量和移除受损的线粒体来发挥作用的。实验证实了在肝炎中自噬选择性降解细胞内线粒体、ER和高尔基体这些重要的细胞器, 任何中断都会导致细胞器受损和功能失调。自噬是以多种压力形式来清除损伤的凋亡细胞的一种保护途径<sup>[13]</sup>。自噬的特点是隔膜的形成<sup>[14]</sup>, 他吞噬细胞的细胞质或使细胞器选择性的形成微管相关轻链蛋白3(microtubule associated light chain protein 3, LC3)自噬小体。自噬体与溶酶体融合后通过溶酶体相关膜蛋

白2, 形成自噬溶酶体, 其中载体是由溶酶体组织蛋白酶消化<sup>[15]</sup>。

LC3是目前检测自噬的标志蛋白<sup>[16]</sup>, LC3经过翻译后修饰形成分为LC3A、LC3B、LC3C 3种亚型, 每种亚型有I型和II型之分, LC3A和LC3B在不同细胞中的变化并非总是一致, 指南认为其中只有LC3B与自噬相关, 一般对LC3蛋白的检测即指对LC3B的检测。LC3-II被用来标记自噬体<sup>[17]</sup>, 是因为在自噬体膜上非常稳定并能保留到与溶酶体融合, 因此, LC3被认为是自噬体的标志分子<sup>[18]</sup>, 通过检测细胞内LC3的含量, 可以判断细胞状态, 判断其自噬是被诱导还是被抑制。PE标记LC3结合自噬体膜, 从而可以用作标记蛋白的自噬体<sup>[19]</sup>。具体来说, LC3-II的水平与自噬小体的数量密切相关<sup>[20]</sup>, 因此, LC3-I之间的比率和LC3-II(LC3转换)可以用来测量自噬的程度。

## 2 自噬与肝脏脂质代谢

在生理条件下, 自噬参与脂类基底的吞噬和脂滴的降解<sup>[21]</sup>。自噬需要脂肪细胞分化和并发脂滴的积累。自噬也影响脂质代谢, 异常的自噬也可能引起脂质代谢紊乱形成内稳态代谢综合征。肝细胞自噬失调会造成严重的代谢性疾病<sup>[22]</sup>, 如肥胖、脂肪肝和糖尿病等。

**2.1 饥饿时自噬与肝脏脂质代谢的关系** 自噬参与调控肝细胞脂质的新陈代谢<sup>[23]</sup>。自噬可在哺乳动物饥饿时被诱导<sup>[24]</sup>, 这时自噬迅速激活营养和能源动力。营养饥饿导致了AMP/ATP比例升高, 激活AMP依赖的蛋白激酶(AMP dependent protein kinase, AMPK), 因此增强了自噬的激活。雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTORC1)中当氨基酸存在于细胞内的水平已经足够时(特别是支链氨基酸也是细胞内独立的氨基酸), mTORC1接收信号, 促进其活动并抑制自噬。在饥饿时, 氨基酸释放到骨骼肌或其他组织作为底物然后利用糖质新生。自噬在饥饿时巨噬细胞是一种由各种组织和细胞因子分泌调节的移动抑制因子(mobile inhibitory factor, MIF)。在饥饿时MIF发挥其心血管保护作用, 被认为是与激活心脏受体CD74、促进AMPK活性、抑制激酶(物)/增殖蛋白激酶相关<sup>[25]</sup>。

**2.2 自噬在肝脏脂质代谢中的调节** 以前的调查显示脂肪酸氧化可促进受损的肝脂肪变

性<sup>[26]</sup>。肝脂质代谢主要受几个核受体和转录因子的调节<sup>[27]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是脂肪酸氧化的主要监管机构之一, 在肝脏、心脏和骨骼肌中显著表达<sup>[28]</sup>。研究发现, 碱性螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链转录因子Myc家族的转录因子EB(transcription factor EB, TFEB), 是一种控制自噬和溶酶体基因表达的主控器。更重要的是, 小鼠肝脏的TFEB表达抑制饮食诱导的脂肪变性和肥胖。首先, TFEB调控自噬相关基因(autophagy related genes, ATG), 防止ATG蛋白质消耗的表达; 其次, TFEB增加溶酶体的生物合成<sup>[29]</sup>, 避免抑制这种自噬体细胞器的降解。TFEB本身就是他自己的目的基因, 是转录和翻译后的调控水平。翻译后对TFEB的修饰主要是调节其细胞位置和TEEB从胞液到胞核的去磷酸化转位。

**2.3 自噬的双重作用** 自噬具有双重性, 首先作为保护机制防止细胞死亡<sup>[30]</sup>, 但是达到一定水平将促进细胞凋亡, 因此通常自噬先于凋亡。这一过程往往用来观察大规模的细胞消除或吞噬垂死的细胞。凋亡细胞的吞噬细胞溶酶体用于这一过程, 而细胞自噬用于死亡细胞的内源性自噬溶酶体<sup>[31]</sup>。长期摄入高脂肪饮食, 导致血浆及肝细胞内脂质过度聚积, 将可能减弱自噬功能。细胞对环境变化的有效反应可以通过自噬来实现<sup>[32]</sup>, 自噬可以在细胞凋亡和坏死方面起保护作用<sup>[33]</sup>, 可以提高细胞对低氧的耐受力, 可以对新陈代谢起作用。然而, 过度自噬或衰竭的自噬也会引起细胞的损伤, 死亡或其他病理生理过程<sup>[34]</sup>。虽然自噬被认为是一种细胞保护机制, 但是过度自噬可能会导致细胞死亡, 这被称为II型程序性细胞死亡<sup>[35]</sup>。因此, 自噬是否保护或促进肝损伤还有待进一步阐明。在这一时期, 自噬是保护和防止细胞死亡<sup>[36]</sup>。当饥饿继续或身体质量指数达到极低的水平时, 过度自噬的激活会导致肝细胞死亡和肝衰竭。自噬所扮演的双重角色主要挑战未来这些针对肝脏疾病的治疗方法。

**2.4 自噬与应激** 最近的研究表明, ER应激可能是肥胖、胰岛素抵抗和2型糖尿病之间的主要链接。肝脏抑制ER应激降低肝脂肪变性。肝在肥胖时能促进自噬缺陷ER应激, 导致胰岛素抵抗。自噬的减少也可促进ER应激导致胰岛素抵抗<sup>[37]</sup>。过度肥胖老鼠的肝脏中Atg7显著降

**□ 相关报道**  
自噬对于脂肪代谢的平衡调节至关重要, 为治疗脂质过度积聚和自噬功能减弱的相关代谢性疾病如FLD提供了新的途径。因此, 若能发现特异性关键分子靶向在自噬过程中作用的每一步或某几步, 则有望开辟靶向治疗药物在肥胖相关代谢性疾病方面的研发新领域。

### □ 创新点

肝脏脂肪变性与固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)失调密切相关. 本文还观察到肝蛋白的表达和脱氧核糖核酸过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )的结合活性, 调节脂质代谢. PPAR $\gamma$ 过度表达也能降低肝脏中游离脂肪酸的沉积. 因此, 运动可通过下调SREBP-1c和上调PPAR $\gamma$ 的表达与活性来改善非酒精性脂肪肝.

低ER应激, 降低甘油三酸酯含量, 改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性. 自噬在细胞脂质代谢中的含义最近已被证明<sup>[38]</sup>. 胰岛素代谢信号和细胞葡萄糖代谢密切相关<sup>[39]</sup>. 胰岛素抵抗的脂肪组织会导致肝脏的游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)增量, 在对胰岛素抵抗和脂肪变性的发展方面发挥重要作用. 自噬与糖酵解、ER应激和活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平相关. 一方面, 利用自噬可以促使储存的糖原生成葡萄糖. 在另一方面, 血糖水平影响糖基化, 糖酵解和氧化还原状态之间的复杂关系. 值得注意的是, 饥饿、缺氧、通常增加大量的ROS. 多样性的途径参与葡萄糖调节自噬可能归因于不同的细胞类型和情况<sup>[40]</sup>. 自噬是细胞应对外来刺激避免凋亡的重要机制之一.

在细胞自噬调控脂质代谢这一过程中, 自噬促进脂质水解和自由脂肪酸的生成<sup>[41]</sup>, 前提是将脂滴释放给溶酶体进行降解, 而脂滴和自噬组分在饥饿状态时结合在一起, 脂滴中的脂质存储会因为细胞自噬的抑制而增加. 而脂肪酸是来源于肝脏, 脂肪酸主要来自皮下脂肪组织的脂解<sup>[42]</sup>, 包括肝脂从头合成和脂类分解甘油三酯(triglyceride, TG)存储在肝脏(肝内脂肪)和腹腔脂肪组织(内脏脂肪), 或者带到肝脏脂蛋白摄取后被限制在双层膜溶酶体囊泡中的大部分甚至全部脂滴被运输到溶酶体, 在那里被脂肪酸所降解. 尽管相比脂肪细胞, 脂肪酶在细胞质中的水平不高, 这在肝细胞内改变了脂质降解通路的现状, 解释了他们的快速调动大量脂质的能力. SQSTM1受体与LC3相互作用有关, 作为适配器K48-或者K63-链接降解聚泛素链定向的基底和ATG8(LC3/GABARAP), 桥接自噬运转到新兴的自噬小体. 成员包括p62/SQSTM1 NBR1 NDP52. 基板也可以送到独立的泛素化自噬小体. 在某些情况下, 自噬依赖线粒体外膜<sup>[43]</sup>, PTEN-诱导激酶蛋白1和E3连接酶调节退化的线粒体蛋白质. 在面对各种营养和能量不足的压力下, ER功能因为自噬水平的下降而被削弱, 使细胞器机能障碍并促进胰岛素抵抗. 其他细胞的功能及ER应激被降低的自噬水平所影响.

**2.5 自噬与运动** 最新研究<sup>[44]</sup>显示, 自噬对于脂肪代谢的平衡调节至关重要. 新的证据表明, 运动可以通过调节肝 $\beta$ 氧化和脂肪生成来调节肝脏脂质代谢<sup>[45]</sup>. 有证据表明, 运动可以通

过调节肝-内-氧化-抗氧化作用脂肪生成来调节肝脏. 氧化反应活性在2次/wk游泳的Balb/c小鼠的肌肉中与非运动对照组比较显著增强, 这表明伴随着脂肪酸氧化的刺激运动是有益的. 而运动作为健康生活方式的重要组成部分, 已被证实可以通过调节多种信号通路的活性而促进骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取和利用、增加机体脂质代谢、改善机体IR<sup>[46]</sup>. 肝细胞内脂肪积累时的脂肪酸进入肝脏大于脂肪酸分泌(脂肪酸氧化和TG脂肪酸的分泌). 肝脏脂肪变性与固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)失调密切相关. 这种转录因子, 调节基因促进TG的合成, 以减少脂肪酸氧化的肝容量. 还观察到肝蛋白的表达和脱氧核糖核酸PPAR $\gamma$ 的结合活性, 核受体蛋白的转录因子, 调节脂质代谢. PPAR $\gamma$ 过度表达也能抑制脂肪肝在小鼠模型中的进展, 这可能要归因于在脂肪组织和骨骼肌中胰岛素敏感性的增强, 从而降低肝脏中FFA的沉积<sup>[47]</sup>. 因此, 研究结果表明, 运动可通过下调SREBP-1c和上调PPAR $\gamma$ 的表达与活性来改善非酒精性脂肪肝.

### 3 结论

自噬主要通过降低TG和胆固醇对脂肪肝的影响来发挥作用<sup>[48]</sup>. 自噬被认为是营养代谢必不可少的<sup>[49]</sup>, 无论是在营养过剩或是缺乏方面. 然而, 还有许多关于自噬细胞能量平衡方面的问题没有得出结论. 营养干预以及其他生活方式的改变如体育锻炼等, 通过激活基因介导的自噬改善葡萄糖的稳态, 这可以替代化学物质代谢的缺乏. 由此我们可以预见, 未来的研究将解开自噬在神经、内分泌、旁分泌信号方面的作用, 使有机体能够适应营养物质数量和质量的改变. 总之自噬在控制细胞和有机体的代谢稳态方面发挥着重要的作用<sup>[50]</sup>.

### 4 参考文献

- 1 Tiwari S, Thakur R, Goel G, Shankar J. Nano-LC-Q-TOF Analysis of Proteome Revealed Germination of *Aspergillus flavus* Conidia is Accompanied by MAPK Signalling and Cell Wall Modulation. *Mycopathologia* 2016; 181: 769-786 [PMID: 27576557 DOI: 10.1007/s11046-016-0056-x]
- 2 Park MJ, Lee SY, Moon SJ, Son HJ, Lee SH, Kim EK, Byun JK, Shin DY, Park SH, Yang CW, Cho ML. Metformin attenuates graft-versus-host disease via restricting mammalian target

- of rapamycin/signal transducer and activator of transcription 3 and promoting adenosine monophosphate-activated protein kinase autophagy for the balance between T helper 17 and Tregs. *Transl Res* 2016; 173: 115-130 [PMID: 27126953 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.03.006]
- 3 Delou JM, Biasoli D, Borges HL. The Complex Link between Apoptosis and Autophagy: a Promising New Role for RB. *An Acad Bras Cienc* 2016; 88: 2257-2275 [PMID: 27991962 DOI: 10.1590/0001-3765201620160127]
  - 4 Pavel M, Rubinsztein DC. Mammalian autophagy and the plasma membrane. *FEBS J* 2016 Oct 18. [Epub ahead of print] [PMID: 27758042 DOI: 10.1111/febs.13931]
  - 5 Dash S, Chava S, Chandra PK, Aydin Y, Balart LA, Wu T. Autophagy in hepatocellular carcinomas: from pathophysiology to therapeutic response. *Hepat Med* 2016; 8: 9-20 [PMID: 26955295 DOI: 10.2147/HMER.S63700]
  - 6 Wang H, Gao N, Li Z, Yang Z, Zhang T. Autophagy alleviates melamine-induced cell death in PC12 cells via decreasing ROS level. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 1718-1729 [PMID: 25724280 DOI: 10.1007/s12035-014-9073-2]
  - 7 Rocchi A, He C. Emerging roles of autophagy in metabolism and metabolic disorders. *Front Biol (Beijing)* 2015; 10: 154-164 [PMID: 26989402 DOI: 10.1007/s11515-015-1354-2]
  - 8 Avagliano L, Massa V, Zullino S, Doi P, Marconi AM, Ferrazzi E, Bulfamante GP. Inflammation modulates LC3 expression in human preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 698-704 [PMID: 27125211 DOI: 10.1080/14767058.2016.1183630]
  - 9 Wang YJ, Yan J, Yin F, Li L, Qin YG, Meng CY, Lu RF, Guo L. Role of autophagy in cadmium-induced testicular injury. *Hum Exp Toxicol* 2016 Nov 21. [Epub ahead of print] [PMID: 27872163 DOI: 10.1177/0960327116678300]
  - 10 Dang S, Xu H, Xu C, Cai W, Li Q, Cheng Y, Jin M, Wang RX, Peng Y, Zhang Y, Wu C, He X, Wan B, Zhang Y. Autophagy regulates the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Autophagy* 2014; 10: 1301-1315 [PMID: 24905997 DOI: 10.4161/auto.28771]
  - 11 Knævelsrud H, Simonsen A. Lipids in autophagy: constituents, signaling molecules and cargo with relevance to disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 1133-1145 [PMID: 22269166 DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.01.001]
  - 12 Luce K, Weil AC, Osiewacz HD. Mitochondrial protein quality control systems in aging and disease. *Adv Exp Med Biol* 2010; 694: 108-125 [PMID: 20886760 DOI: 10.1007/978-1-4419-7002-2\_9]
  - 13 Khader A, Yang WL, Kuncewitch M, Prince JM, Marambaud P, Nicastro J, Coppa GF, Wang P. Novel resveratrol analogues attenuate renal ischemic injury in rats. *J Surg Res* 2015; 193: 807-815 [PMID: 25214260 DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.015]
  - 14 Di Zanni E, Bachetti T, Parodi S, Bocca P, Prigione I, Di Lascio S, Fornasari D, Ravazzolo R, Ceccherini I. In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded PHOX2B proteins. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 508-518 [PMID: 21964250 DOI: 10.1016/j.nbd.2011.09.007]
  - 15 Yuan N, Song L, Zhang S, Lin W, Cao Y, Xu F, Fang Y, Wang Z, Zhang H, Li X, Wang Z, Cai J, Wang J, Zhang Y, Mao X, Zhao W, Hu S, Chen S, Wang J. Bafilomycin A1 targets both autophagy and apoptosis pathways in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015; 100: 345-356 [PMID: 25512644 DOI: 10.3324/haematol.2014.113324]
  - 16 Mizumura K, Cloonan S, Choi ME, Hashimoto S, Nakahira K, Ryter SW, Choi AM. Autophagy: Friend or Foe in Lung Disease? *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 Suppl 1: S40-S47 [PMID: 27027951 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-450MG]
  - 17 Hu D, Wu J, Zhang R, Chen L, Chen Z, Wang X, Xu L, Xiao J, Hu F, Wu C. Autophagy-targeted vaccine of LC3-LpQh DNA and its protective immunity in a murine model of tuberculosis. *Vaccine* 2014; 32: 2308-2314 [PMID: 24631071 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.069]
  - 18 Huang R, Liu W. Identifying an essential role of nuclear LC3 for autophagy. *Autophagy* 2015; 11: 852-853 [PMID: 25945743 DOI: 10.1080/15548627.2015.1038016]
  - 19 Puri P, Chandra A. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for liver diseases. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 51-59 [PMID: 25755534 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.04.001]
  - 20 Tang D, Kang R, Livesey KM, Cheh CW, Farkas A, Loughran P, Hoppe G, Bianchi ME, Tracey KJ, Zeh HJ, Lotze MT. Endogenous HMGB1 regulates autophagy. *J Cell Biol* 2010; 190: 881-892 [PMID: 20819940 DOI: 10.1083/jcb.200911078]
  - 21 Zhang J, Xu D, Nie J, Han R, Zhai Y, Shi Y. Comparative gene identification-58 (CGI-58) promotes autophagy as a putative lysophosphatidylglycerol acyltransferase. *J Biol Chem* 2014; 289: 33044-33053 [PMID: 25315780 DOI: 10.1074/jbc.M114.573857]
  - 22 Bauer RC, Yenilmez BO, Rader DJ. Tribbles-1: a novel regulator of hepatic lipid metabolism in humans. *Biochem Soc Trans* 2015; 43: 1079-1084 [PMID: 26517927 DOI: 10.1042/BST20150101]
  - 23 Christian P, Sacco J, Adeli K. Autophagy: Emerging roles in lipid homeostasis and metabolic control. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 819-824 [PMID: 23274236 DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.12.009]
  - 24 Shi J, Wang H, Guan H, Shi S, Li Y, Wu X, Li N, Yang C, Bai X, Cai W, Yang F, Wang X, Su L, Zheng Z, Hu D. IL10 inhibits starvation-induced autophagy in hypertrophic scar fibroblasts via cross talk between the IL10-IL10R-STAT3 and IL10-AKT-mTOR pathways. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2133 [PMID: 26962683 DOI: 10.1038/cddis.2016.44]
  - 25 Pesenti ME, Weir JR, Musacchio A. Progress in the structural and functional characterization of kinetochores. *Curr Opin Struct Biol* 2016; 37: 152-163 [PMID: 27039078 DOI: 10.1016/j.sbi.2016.03.003]
  - 26 Britton L, Jaskowski L, Bridle K, Santrampurwala N, Reiling J, Musgrave N, Subramaniam VN,

#### 应用要点

自噬具有双重性, 首先作为保护机制防止细胞死亡, 但是达到一定水平将促进细胞凋亡, 因此通常自噬先于凋亡。这一过程往往用来观察大规模的细胞消除或吞噬垂死的细胞。凋亡细胞的吞噬细胞溶酶体用于这一过程, 而细胞自噬用于死亡细胞的内源性自噬溶酶体。

### □ 名词解释

微管相关轻链蛋白3(LC3): 目前检测自噬的标志蛋白, LC3经过翻译后修饰形成分为LC3A、LC3B、LC3C 3种亚型, 每种亚型有I型和II型之分, 指南认为其中只有LC3B与自噬相关, 一般对LC3蛋白的检测即指对LC3B的检测. LC3-II 被用来标记自噬体, 是因为在自噬体膜上非常稳定并能保留到与溶酶体融合.

- Crawford D. Heterozygous Hfe gene deletion leads to impaired glucose homeostasis, but not liver injury in mice fed a high-calorie diet. *Physiol Rep* 2016; 4: pii e12837 [PMID: 27354540 DOI: 10.14814/phy2.12837]
- 27 Jia G, Sowers JR. Autophagy: a housekeeper in cardiorenal metabolic health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 219-224 [PMID: 24984281 DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.06.025]
- 28 Tovar-Palacio C, Torres N, Diaz-Villaseñor A, Tovar AR. The role of nuclear receptors in the kidney in obesity and metabolic syndrome. *Genes Nutr* 2012; 7: 483-498 [PMID: 22532116 DOI: 10.1007/s12263-012-0295-5]
- 29 Settembre C, De Cegli R, Mansueto G, Saha PK, Vetrini F, Visvikis O, Huynh T, Carissimo A, Palmer D, Klisch TJ, Wollenberg AC, Di Bernardo D, Chan L, Irazoqui JE, Ballabio A. TFEB controls cellular lipid metabolism through a starvation-induced autoregulatory loop. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 647-658 [PMID: 23604321 DOI: 10.1038/ncb2718]
- 30 Wang W, Gao Q, Yang M, Zhang X, Yu L, Lawas M, Li X, Bryant-Genevier M, Southall NT, Marugan J, Ferrer M, Xu H. Up-regulation of lysosomal TRPML1 channels is essential for lysosomal adaptation to nutrient starvation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E1373-E1381 [PMID: 25733853 DOI: 10.1073/pnas.1419669112]
- 31 Cheng M, Liu L, Lao Y, Liao W, Liao M, Luo X, Wu J, Xie W, Zhang Y, Xu N. MicroRNA-181a suppresses parkin-mediated mitophagy and sensitizes neuroblastoma cells to mitochondrial uncoupler-induced apoptosis. *Oncotarget* 2016; 7: 42274-42287 [PMID: 27281615 DOI: 10.18632/oncotarget.9786]
- 32 Skaper SD. Conference report: 9th International Summer School of Neurology. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 1121-1124 [PMID: 25274474 DOI: 10.2174/187152731307141015103424]
- 33 Ullio C, Brunk UT, Urani C, Melchiorretto P, Bonelli G, Baccino FM, Autelli R. Autophagy of metallothioneins prevents TNF-induced oxidative stress and toxicity in hepatoma cells. *Autophagy* 2015; 11: 2184-2198 [PMID: 26566051 DOI: 10.1080/15548627.2015.1106662]
- 34 Vijayakumar NT, Judy MV. Autism spectrum disorders: Integration of the genome, transcriptome and the environment. *J Neurol Sci* 2016; 364: 167-176 [PMID: 27084239 DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.026]
- 35 Chandra P, Kumar D. Selective autophagy gets more selective: Uncoupling of autophagy flux and xenophagy flux in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages. *Autophagy* 2016; 12: 608-609 [PMID: 27046255 DOI: 10.1080/15548627.2016.1139263]
- 36 Guha P, Harraz MM, Snyder SH. Cocaine elicits autophagic cytotoxicity via a nitric oxide-GAPDH signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 1417-1422 [PMID: 26787898 DOI: 10.1073/pnas.1524860113]
- 37 Fuller KK, Ringelberg CS, Loros JJ, Dunlap JC. The fungal pathogen *Aspergillus fumigatus* regulates growth, metabolism, and stress resistance in response to light. *MBio* 2013; 4: pii e00142-13 [PMID: 23532976 DOI: 10.1128/mBio.00142-13]
- 38 Cheng YS, Seibert O, Klötting N, Dietrich A, Straßburger K, Fernández-Veledo S, Vendrell JJ, Zorzano A, Blüher M, Herzig S, Berriel Diaz M, Teleman AA. PPP2R5C Couples Hepatic Glucose and Lipid Homeostasis. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005561 [PMID: 26440364 DOI: 10.1371/journal.pgen.1005561]
- 39 Pečenková T, Sabol P, Kulich I, Ortmannová J, Žárský V. Constitutive Negative Regulation of R Proteins in Arabidopsis also via Autophagy Related Pathway? *Front Plant Sci* 2016; 7: 260 [PMID: 26973696 DOI: 10.3389/fpls.2016.00260]
- 40 Wu Y, Wu T, Wu J, Zhao L, Li Q, Varghese Z, Moorhead JF, Powis SH, Chen Y, Ruan XZ. Chronic inflammation exacerbates glucose metabolism disorders in C57BL/6J mice fed with high-fat diet. *J Endocrinol* 2013; 219: 195-204 [PMID: 24029730 DOI: 10.1530/JOE-13-0160]
- 41 Dodson M, Darley-Usmar V, Zhang J. Cellular metabolic and autophagic pathways: traffic control by redox signaling. *Free Radic Biol Med* 2013; 63: 207-221 [PMID: 23702245 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.014]
- 42 Yang G, Lee HE, Lee JY. A pharmacological inhibitor of NLRP3 inflammasome prevents non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model induced by high fat diet. *Sci Rep* 2016; 6: 24399 [PMID: 27075683 DOI: 10.1038/srep24399]
- 43 Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010; 11: 11-18 [PMID: 19656312 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x]
- 44 Rainey N, Motte L, Aggarwal BB, Petit PX. Curcumin hormesis mediates a cross-talk between autophagy and cell death. *Cell Death Dis* 2015; 6: e2003 [PMID: 26633709 DOI: 10.1038/cddis.2015.343]
- 45 Cursio R, Colosetti P, Codogno P, Cuervo AM, Shen HM. The role of autophagy in liver diseases: mechanisms and potential therapeutic targets. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 480508 [PMID: 25866785 DOI: 10.1155/2015/480508]
- 46 Yang L, Li P, Fu S, Calay ES, Hotamisligil GS. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metab* 2010; 11: 467-478 [PMID: 20519119 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.04.005]
- 47 Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular pathways and therapeutic strategies. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 171 [PMID: 24209497 DOI: 10.1186/1476-511X-12-171]
- 48 Yamahara K, Kume S, Koya D, Tanaka Y, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, Isshiki K, Araki S, Haneda M, Matsusaka T, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Obesity-mediated autophagy insufficiency exacerbates proteinuria-induced tubulointerstitial lesions. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1769-1781 [PMID: 24092929 DOI: 10.1681/ASN.2012111080]
- 49 Ramírez-Peinado S, León-Annicchiarico CL, Galindo-Moreno J, Iurlaro R, Caro-Maldonado A, Prehn JH, Ryan KM, Muñoz-Pinedo C. Glucose-starved cells do not engage in prosurvival autophagy. *J Biol Chem* 2013; 288: 30387-30398

50 [PMID: 24014036 DOI: 10.1074/jbc.M113.490581]  
Sato-Miyata Y, Muramatsu K, Funakoshi M,  
Tsuda M, Aigaki T. Overexpression of dilp2

causes nutrient-dependent semi-lethality in  
*Drosophila*. *Front Physiol* 2014; 5: 147 [PMID:  
24795642 DOI: 10.3389/fphys.2014.00147]

□ 同行评价  
本文思路清晰, 从生化角度讲述了肝脏细胞自噬功能的双重作用, 与应激、运动的关系, 具有一定的科学性和总结性.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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 修回稿件信件

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

### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 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.

## 高脂血症在急性胰腺炎发病机制中的研究现状

王小倩, 孙备, 李乐, 白雪巍

### ■背景资料

高脂血症(hyperlipidemia, HL)是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的重要病因之一。最新研究显示, 在我国多家胰腺中心, HL已经超过酒精性因素成为AP的第二大病因。高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)具有发病年龄低、并发症多及病情严重等临床特点, 了解HL与AP的相互影响及血脂水平与AP发生风险的关系对HLAP的临床诊治工作有重要意义。

王小倩, 孙备, 李乐, 白雪巍, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150001

王小倩, 住院医师, 主要从事普通外科疾病的临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81470887, 81372613.

作者贡献分布: 本文综述由王小倩、孙备及李乐完成; 白雪巍校审。

通讯作者: 白雪巍, 副教授, 硕士生导师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科. [baixuewei78@163.com](mailto:baixuewei78@163.com)  
电话: 0451-85555493

收稿日期: 2016-11-29

修回日期: 2017-01-03

接受日期: 2017-01-11

在线出版日期: 2017-02-28

### Role of hyperlipidemia in pathogenesis of acute pancreatitis

Xiao-Qian Wang, Bei Sun, Le Li, Xue-Wei Bai

Xiao-Qian Wang, Bei Sun, Le Li, Xue-Wei Bai, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81470887 and 81372613.

Correspondence to: Xue-Wei Bai, Associate Professor, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Road, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. [baixuewei78@163.com](mailto:baixuewei78@163.com)

Received: 2016-11-29

Revised: 2017-01-03

Accepted: 2017-01-11

Published online: 2017-02-28

### Abstract

Recently, many studies have focused on the relationship between hyperlipidemia (HL) and acute pancreatitis (AP). HL is a significant cause of AP, but it may also be secondary to AP. Hypertriglyceridemia (HTG) and hypercholesterolemia (HTC) are two types of HL. It is generally believed that HTG may induce AP and AP could increase the incidence of HTG. However, the relationship between HTC and AP has not yet confirmed. The diagnosis of hyperlipidemic acute pancreatitis (HLAP) needs not only the evidence of AP, but also an elevated level of serum lipids. Nevertheless, there still exist some divergent opinions regarding the level of serum lipids. Since the diagnosis of HLAP is critical for the therapy and prognosis, the lack of unified diagnostic criteria poses a great challenge for clinicians.

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

Key Words: Hyperlipidemia; Acute pancreatitis; Hypertriglyceridemia; Hypercholesterolemia; Diagnosis

Wang XQ, Sun B, Li L, Bai XW. Role of hyperlipidemia in pathogenesis of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 498-503 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/498.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.498>

### 摘要

高脂血症(hyperlipidemia, HL)与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)之间的关系已成为胰腺疾病研究的热点。HL可能诱发AP, AP发

### □同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科; 贾国葆, 副教授, 副主任医师, 浙江省温州市瓯海区南白象, 温州医科大学附属第一医院消化内科; 李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部

生时也可能伴有脂类的代谢紊乱, 因此HL与AP可互为因果. HL包括高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)与高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HTC)两类, 其中HTG作为AP的病因已经获得了国内外学者的公认, 而HTC是否可以引起AP的发生则尚未达成共识. 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的诊断除需满足AP的诊断外还要结合血脂水平而定, 但关于诊断HLAP的血脂水平的确定, 目前国内外仍未达成一致意见. 由于HLAP的诊断标准决定了诊治方案的选择并影响患者的预后, 因此统一的诊断标准的缺失使得HLAP的临床诊治工作仍面临着巨大的困难和挑战.

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

关键词: 高脂血症; 急性胰腺炎; 甘油三酯血症; 胆固醇血症; 诊断

**核心提要:** 高脂血症与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)关系复杂, 二者可互为因果, 且高胆固醇血症可诱发AP. 目前, 高脂血症性急性胰腺炎的诊断标准尚不规范, 其临床诊治工作仍面临巨大的困难和挑战.

王小倩, 孙备, 李乐, 白雪巍. 高脂血症在急性胰腺炎发病机制中的研究现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 498-503  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/498.htm>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.498>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的主要病因有胆道疾病、过量饮酒、高脂血症(hyperlipidemia, HL)等, 其中西方国家的主要致病因素为过量饮酒, 而我国则以胆道疾病为主. 此外, 十二指肠反流、药物因素、创伤因素(包括外伤及手术操作等因素, 如内镜逆行胰胆管造影术后AP)、高钙血症、妊娠期代谢紊乱、内分泌及遗传等因素也可能导致AP. 近年来, 高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的发病比例呈增高趋势: 1995年, Fortson等<sup>[1]</sup>的研究结果显示: HL约占AP病因的1.3%-3.8%; 1998年Chang等<sup>[2]</sup>报道HLAP在AP总数中约占10%; 2013年, 赵登秋团队指出, 上海市第六医院收治的AP患者中, HL患者约占18.9%<sup>[3]</sup>. 相关研究<sup>[3-5]</sup>显示, 在我国多家大规模胰腺中心, HL已经超过酒精性因素,

成为AP的第二大病因. 而在妊娠合并AP的患者中, HL患者可高达56%<sup>[2]</sup>. 与其他因素性导致的AP患者相比, HLAP患者呈现出以下临床特点: (1)发病年龄较低, 易反复发作<sup>[6]</sup>; (2)合并症及并发症较多, 约72%的HLAP患者合并糖尿病或酗酒史<sup>[7]</sup>; HLAP患者并发肾功能不全、休克及感染的机率明显增加<sup>[8]</sup>; (3)病情严重程度及死亡率更高, 在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者中, HLAP患者所占比例高达31.3%<sup>[7,9]</sup>. 因此, HLAP的相关研究受到越来越多的医务工作者的重视. 本文结合HLAP的研究进展, 就HL与AP复杂的因果关系以及HLAP的诊断作如下综述.

## 1 HL与AP的因果关系

**1.1 HL与AP孰因孰果?** 1865年, Speck等<sup>[10]</sup>首次发现部分AP患者的血清HL水平升高, 怀疑HL可能是诱发AP的一种潜在因素. 随后, Cameron等<sup>[11]</sup>也发现, 4%-20%的AP患者可能合并静脉血乳糜, 部分患者血脂水平甚至超过正常值50%以上<sup>[12-16]</sup>. 大量研究表明, HL是诱发AP的重要病因之一. Hofbauer等<sup>[17]</sup>发现内源性高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)可引起大鼠胰腺组织水肿并加重大鼠AP的病理损害. 郑俊媛等<sup>[18]</sup>和何家萍等<sup>[19]</sup>也证实了上述研究结果. 研究显示从犬离体胰腺的肠系膜上动脉和门静脉注入甘油三酯(triglyceride, TG)和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA), 可引起胰腺组织水肿、甚至出血、坏死, 血淀粉酶也明显升高, 表明FFA可引起胰腺组织损伤, HL可能诱发AP. 相关研究<sup>[20]</sup>证实脂肪酸可导致胰腺腺泡细胞损伤, 其损伤程度与脂肪酸的浓度及作用时间成正比.

HL引起AP发生的机制复杂, 现有研究主要集中于以下方面: (1)FFA过剩: 过高的TG被胰酶水解产生并释放大量的FFA, FFA不仅可以直接损伤胰腺腺泡细胞和血管内皮细胞, 还可诱发酸中毒, 加速胰蛋白酶原的激活, 导致腺泡细胞的自身消化<sup>[21-23]</sup>; (2)胰腺微循环障碍<sup>[6,24]</sup>: HL可引起血液黏度增加, 甚至血栓形成, 造成胰腺微循环障碍, 胰腺组织缺血坏死. 此外, HL时VII凝血因子活性升高, 纤溶系统异常, 毛细血管及小血管内的血小板数量增加, 具有扩血管作用的前列环素的分泌减少而具有收缩血管作用的血栓素等分泌增加, 进一步

**研究前沿**  
血脂水平与AP的发生风险及其病情严重程度的关系仍需进一步探索、证实, 高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HTC)是否诱发AP尚存争议, 如何准确、及时的诊断HLAP、评估HLAP的进展及预后尤为重要.

**相关报道**  
孙俊峰等认为血甘油三酯(triglyceride, TG)水平 $\geq 11.3$  mmol/L, 或血TG虽然在5.65-11.30 mmol/L之间, 且合并静脉乳糜血, 可诊断为HLAP; 血TG在1.71-5.65 mmol/L之间者成为伴高甘油三酯血症的AP, 但认为HTC与AP发生无关.

**创新点**  
本文较全面的归纳总结了HL与AP的复杂因果关系及其可能机制, 提出HTC可能诱导AP发生并分析其可能机制。

加重了胰腺的微循环障碍; (3)钙离子超载<sup>[25,26]</sup>: TG分解时产生的不饱和脂肪酸过高时可导致线粒体产生ATP减少, 使内质网内的钙离子释放入细胞质, 引起腺泡细胞钙超载。此外, HL可引起细胞膜中脂肪酸的含量及构成比例改变, 通过影响信号传导过程引起细胞内钙离子的增加。作为细胞内重要的第二信使, 钙离子参与细胞凋亡等众多细胞生理及病理过程。钙离子异常升高不但可以激活多种细胞酶原, 促进细胞释放乳酸脱氢酶, 还可以诱导腺泡细胞凋亡; (4)氧化应激<sup>[27]</sup>: HL时脂质过氧化产物(如4-羟基-2, 3-反式-丙烯醛等)增加, 并通过促进氧化应激及脂质过氧化反应诱导大鼠胰腺星状细胞活化及胰腺纤维化, 引起胰腺损伤; (5)可能与基因突变及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )启动子的多态性相关<sup>[28]</sup>。

大量动物实验及临床研究表明, HL也可能是AP时脂质代谢异常的临床表现。Chikamune等<sup>[29]</sup>实验性诱导犬AP模型后发现其血TG水平异常升高。相关研究也指出: AP发病初期, 血脂紊乱多为以TG水平升高为主的I型、IV型和V型HL, 随着病情的进展, 其血脂紊乱则可表现为伴胆固醇(total cholesterol, TC)升高的II型和III型, 这表明AP进展过程中可以影响正常脂质代谢过程, 甚至造成脂质代谢紊乱<sup>[30,31]</sup>。

AP引起血脂升高的可能机制为: (1)AP时, 机体处于全身应激反应状态, 血清儿茶酚胺、胰高血糖素及生长抑素的水平升高, 而胰岛素分泌则相对减少甚至出现胰岛素抵抗。儿茶酚胺、胰高血糖素及生长抑素作用于脂肪细胞的激素敏感性酯酶, 增强酯酶活性, 促进脂肪组织分解为TG等代谢产物并释放入血<sup>[32]</sup>; (2)胰岛素能增加脂肪酶mRNA的表达, 并通过激活脂蛋白脂肪酶促进乳糜微粒的分解, 当胰岛素分泌减少时或胰岛素抵抗时, 血TG分解减少, 引起HTG<sup>[32-34]</sup>; (3)肝功能异常: AP时大量内毒素、炎症介质及细胞因子等通过介导内毒素血症、氧化应激反应及细胞凋亡多途径引起肝损伤及肝功能改变。由于胆固醇在肝脏氧化生成胆汁酸并随胆汁排除, 肝功能异常时, 胆固醇的分解代谢减少, 形成高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HTC)<sup>[35]</sup>; (4)酒精性AP患者血液中过量的乙醇可通过与FFA在肝脏竞争性氧化而引起HL<sup>[32]</sup>。

HL可引起炎症性反应, 是AP的重要病因;

AP发生时机体在炎症反应及免疫调节作用下可能引起HL, 因此从某种程度来讲, HL与AP可互为因果。

1.2 HTC与AP 血脂是血浆所含脂类的统称, 主要包括TG、TC、磷脂及FFA等。临床实践中的HL通常指血浆TC或TG的升高超过其正常范围的上限, 称为HTC或HTG。目前, 国内外学者对与HTG可诱发AP基本达成共识, 而HTC是否能够引起AP仍存争议: Yadav等<sup>[36]</sup>认为, AP的发生与TG的关系密切, 而与血TC的高低无关, 因此, 也常将高脂血症性胰腺炎(hyperlipidemic pancreatitis, HLP)称为高甘油三酯血症性胰腺炎(hypertriglyceridemia pancreatitis, HTGP)。但有学者发现, TC异常升高合并轻、中度TG升高(IIb型HL)可诱发AP, 甚至少数AP患者仅合并单纯性HTC(IIa型HL)<sup>[37]</sup>。因此, 目前仍无法排除HTC诱发AP的可能。我们在近期的研究中发现, 在哈尔滨医科大学附属第一医院收治的AP患者中, 包含了20例AP合并单纯性HTC的患者。总结分析这些AP合并HTC患者的临床资料发现, 除3例合并胆道系统疾病、2例合并酒精因素外, 其余15例患者无任何引起AP的因素。值得指出的是, 该15例AP患者在按照HLAP治疗方案接受治疗后, 其病情很快得到了改善, 预后良好。

基于上述研究并结合我中心的诊治经验, 我们认为, AP的发生可能与HTC存在一定的关系, 其具体机制可能包括以下4个方面: (1)微血栓的形成, 造成胰腺微循环障碍; (2)HTC可直接损伤血管内皮细胞, 还可引起血管内皮祖细胞数量的减少和功能障碍, 后者在血管新生及血管内皮损伤后的修复中起重要作用<sup>[38,39]</sup>; (3)HTC可引起血清白介素(interleukin, IL)-6和TNF- $\alpha$ 值的升高, 抑制IL-10的产生, IL-6和TNF- $\alpha$ 属于炎症因子, 在介导AP炎症反应中起重要作用; IL-10可通过抑制原型促炎核转录因子- $\kappa$ B而抑制炎症细胞及炎症因子的产生, 从而起到抑制炎症反应的作用。血清IL-6和TNF- $\alpha$ 值与血清HTC值呈正相关, 而血清IL-10值则与血清HTC值呈负相关<sup>[40,41]</sup>; (4)引起细胞内钙离子浓度升高等。

## 2 HLAP的诊断

HLAP主要指由血脂水平异常升高而引起的AP, 其临床诊断主要包括AP的诊断及血脂水

平的界定<sup>[42]</sup>. 依照2012亚特兰大标准修订版<sup>[43]</sup>, 对于AP的诊断已达基本共识, 即满足以下3项中的至少2项即可诊断为AP: (1)临床特征表现为与AP相符的腹痛; (2)实验室检查血清淀粉酶和/或脂肪酶高于正常值上限3倍及以上; (3)影像学检查表现为符合AP的改变. 而对于血脂水平与AP发生风险及之间的关系仍有待进一步商榷.

尽管关于血脂水平与AP发生风险的研究屡见不鲜, 但研究结果却不尽一致. Sandhu等<sup>[44]</sup>研究认为, 血清TG水平超过20 mmol/L方可作为AP的独立性危险因素; 而Hofbauer等<sup>[17]</sup>则认为, 血清TG水平达10-20 mmol/L是AP发生的危险因素; Berger等<sup>[45]</sup>指出, 血清TG水平>11.3 mmol/L即可诱发AP; Cameron等<sup>[11]</sup>证实, 血清TG水平>3.4 mmol/L且合并静脉乳糜血时, 就有可能诱发AP. 对于不同研究结果会产生如此大的差异, 我们探究其原因发现, Sandhu等<sup>[44]</sup>及Berger等<sup>[45]</sup>的研究均属于回顾性研究, 在样本选择及资料收集方面等可能存在选择偏倚, 且Berger等<sup>[45]</sup>的研究样本量较小, 其结果可能存在较大偏差; 而Sandhu等<sup>[44]</sup>由于主要对血脂水平在 $\geq 20$  mmol/L的患者进行了研究, 而缺乏对血脂水平<10 mmol/L的对象的研究与讨论, 其研究结果也有待于进一步证实及补充. Hofbauer等<sup>[17]</sup>及Cameron等<sup>[11]</sup>的研究则均为前瞻性的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT), 相对Sandhu等<sup>[44]</sup>及Berger等<sup>[45]</sup>的研究而言, 实验设计更为合理, 其结果更为可靠. 不同的是, Hofbauer等<sup>[17]</sup>的研究对象为大鼠, 由于物种差异的存在, 该研究结果与人类真实结果可能也存在一定的差异, 而Cameron等<sup>[11]</sup>的研究对象为HLAP患者, 其研究结果则可能更为准确, 即血清TG>3.4 mmol/L即可视为引起AP的危险因素, 如合并静脉乳糜血, 应警惕HLAP的发生. 因此, 相对上述其他研究结果而言, Cameron等<sup>[11]</sup>的研究结果更值得参考与借鉴.

为了探究HLAP的诊断标准与上述研究结果之间的关系, 我们回顾近年来关于AP的诊治指南, 遗憾的是, 他们虽然都指出HL是AP的重要病因, 但均缺乏明确的诊断标准<sup>[46-50]</sup>. 2014年中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定并颁布了《急性胰腺炎诊治指南(2014)》, 指南中指出: AP合并静脉乳糜血或血清TG>11.3 mmol/L可明确诊断为HLAP<sup>[51]</sup>. 但是, 多数研究<sup>[7,36]</sup>显

示将血脂降至低于5.65 mmol/L可以显著减少HLAP的复发、改善预后. AP患者血清TG水平 $\geq 11.3$  mmol/L可明确诊断HLAP, 已得到多数学者的认可. 而血清TG水平在5.65-11.30 mmol/L之间者, 如合并静脉乳糜血, 且能排除其他可引起AP的病因, 虽然缺乏明确的共识支持, 多数医生也考虑为HLAP. 血清TG水平<5.65 mmol/L是否与AP的发生有关目前尚存争议: Fortson等<sup>[1]</sup>认为, 当血清TG<5.65 mmol/L时, 即使血清TG水平>正常值也可排除HLAP. 而部分学者则将TG水平在1.70-5.65 mmol/L的AP患者称为“伴高脂血症的急性胰腺炎”, 即血清TG值在1.70-5.65 mmol/L之间与AP的发生发展存在一定关系<sup>[6,52]</sup>. 也有学者认为, 上述HLAP的诊断标准主观性较大, 高于或低于此值并不能意味着AP一定发生或不发生<sup>[7]</sup>. 通过对我们中心的病例研究发现, 存在大量血清TG水平轻度升高(1.70-5.65 mmol/L)且可排除其他病因的AP患者, 这些患者如依照HLAP的诊治原则治疗, 能够获得较好的预后. 因此, 我们认为, 轻中度的血清TG水平升高(1.70-5.65 mmol/L)也可能诱发AP. 在临床工作中, 根据个体情况, 如果能排除其他AP病因, 对合并血清TG水平升高的AP患者应充分考虑HLAP的可能.

此外, 国内外关于HLAP的诊断标准差异也较大, 国外诊断标准明显高于国内的诊断标准, 这可能与种族差异有关<sup>[51]</sup>. 因此, 在临床中, 应充分考虑本地区人群的饮食习惯及血脂差异, 拟定出更为符合当地实情的诊断标准, 及时有效地对HLAP患者进行干预, 以期获得较好的预后. 需要指出的是, 上述标准中并未说明血清TG水平的高低与AP病情的严重程度存在明显关系, 也未涉及血清TC水平的界定.

值得注意的是, 由于HTG患者血液内存在一种淀粉酶活性抑制物, HLAP患者中约50%血清淀粉酶测定值在正常范围, 其临床诊断常会延迟判断. 血清脂肪酶对不同病因的AP患者均有很高的敏感性, 其特异性也高于淀粉酶, 因此, 血清脂肪酶对HLAP的临床诊断价值高于血清淀粉酶<sup>[53]</sup>.

总之, 脂类代谢可引起氧化应激反应和酸中毒, 导致胰腺及其周围组织损伤及缺氧性坏死, 这些被认为是诱发AP的重要环节. 而AP发生时, 在神经、体液的调节作用下能够“反馈性”导致脂类代谢异常. HL与AP关系复杂, 充

#### 应用要点

本文对HL与AP相互作用及其机制进行了较为全面的分析及阐述, 对HLAP诊断中的血脂水平的差异进行了归纳与总结, 对HLAP的临床诊治工作具有一定的指导意义.

**名词解释**

血管内皮祖细胞: 是一类能增殖并分化为血管内皮细胞, 但尚未表达为成熟的血管内皮细胞表型, 他不仅参与胚胎血管的生成, 在出生后新血管的生成及损伤血管的修复中也起到重要作用。

分了解HL与AP的相互作用及其机制, 对AP尤其是SAP的认识和治疗意义重大. 我们期待未来能有更多RCT实验对HL与AP的关系进行深入的探究, 以揭示HLAP复杂的发病机制, 明确血脂水平与AP发生之间的关系, 为准确预测AP的发生风险、早期防治HLAP提供理论依据; 明确血脂水平与AP病情的严重程度的相关性, 为更加有效地评估AP病情及预后发挥重要的作用。

**3 参考文献**

- 1 Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-2139 [PMID: 8540502]
- 2 Chang CC, Hsieh YY, Tsai HD, Yang TC, Yeh LS, Hsu TY. Acute pancreatitis in pregnancy. *Zhonghua Yixue Zazhi (Taipei)* 1998; 61: 85-92 [PMID: 9532870]
- 3 赵登秋, 邬叶锋, 程邦君. 急性胰腺炎217例病因与临床诊治分析. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 615-617
- 4 张娜, 张海燕, 郭晓红, 刘立新. 中国近十年急性胰腺炎病因变化特点的Meta分析. *中华消化病与影像杂志* 2016; 6: 71-75
- 5 姚辉, 郭晓钟, 李宏宇. 急性胰腺炎1796例病因及治疗效果分析. *现代生物医学进展* 2013; 27: 5282-5284
- 6 孙俊峰, 汤亲青, 张剑林, 方茂勇. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及治疗的研究进展. *肝胆外科杂志* 2014; 22: 394-396
- 7 黄晓丽, 王国品, 王平, 于成功. 不同发病原因急性胰腺炎严重程度及并发症、死亡率的比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4172-4176
- 8 Deng LH, Xue P, Xia Q, Yang XN, Wan MH. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4558-4561 [PMID: 18680239 DOI: 10.3748/wjg.14.4558]
- 9 Nagayama D, Shirai K. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Nihon Rinsho* 2013; 71: 1602-1605 [PMID: 24205721]
- 10 Speck L. Fall von lipamia. *Arch Verin Wissenschaftl Heilkunde* 1865; 1: 232. Quoted in Thannhauser SJ, ed. *Lipidoses, diseases of the intracellular lipidmetabolism*. 3rd ed. New York: Grune & Stratton, 1958: 307
- 11 Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD, Margolis S. Acute pancreatitis with hyperlipemia: the incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1973; 177: 483-489 [PMID: 4691868 DOI: 10.1097/0000658-197304000-00017]
- 12 Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6304-6309 [PMID: 26034366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6304]
- 13 Guo L, Zheng T, Hu G, Wen J, Lv X, Yan B, Ye G. Continuous Renal Replacement Therapy in Successful Treatment of a Patient With Hyperlipidemic Acute Pancreatitis. *Ther Apher Dial* 2015; 19: 518-521 [PMID: 25997787 DOI: 10.1111/1744-9987.12300]
- 14 Yang N, Zhang DL, Hao JY. Coagulopathy

and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 633-641 [PMID: 26663012 DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60376-9]

- 15 Zheng J, Wu J, Chen J, Liu J, Lu Y, Huang C, Hu G, Wang X, Zeng Y. Therapeutic effects of quercetin on early inflammation in hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis and its mechanism. *Pancreatol* 2016; 16: 200-210 [PMID: 26873426 DOI: 10.1016/j.pan.2016.01.005]
- 16 Yin G, Cang X, Yu G, Hu G, Ni J, Xiong J, Hu Y, Xing M, Chen C, Huang Y, Tang M, Zhao Y, Cheng G, Wan R, Wang S, Wang X. Different Clinical Presentations of Hyperlipidemic Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Pancreas* 2015; 44: 1105-1110 [PMID: 26348469 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000403]
- 17 Hofbauer B, Friess H, Weber A, Baczako K, Kisling P, Schilling M, Uhl W, Dervenis C, Büchler MW. Hyperlipaemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat. *Gut* 1996; 38: 753-758 [PMID: 8707124 DOI: 10.1136/gut.38.5.753]
- 18 郑俊媛, 曾悦, 吴江红, 陈静, 刘杰. 不同剂量槲皮素对高甘油三酯血症相关性急性胰腺炎大鼠胰腺病理的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3195-3202
- 19 何家萍, 唐国都, 覃蒙斌, 石慧荣, 符洪宗, 林沙丹, 罗期. 肌球蛋白轻链激酶在大鼠高甘油三酯血症相关性急性胰腺炎中的作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 19-27
- 20 Muili KA, Wang D, Orabi AI, Sarwar S, Luo Y, Javed TA, Eisses JF, Mahmood SM, Jin S, Singh VP, Ananthanarayanan M, Perides G, Williams JA, Molkenntin JD, Husain SZ. Bile acids induce pancreatic acinar cell injury and pancreatitis by activating calcineurin. *J Biol Chem* 2013; 288: 570-580 [PMID: 23148215 DOI: 10.1074/jbc.M112.428896]
- 21 Stimac D, Mikolasevic I, Krznicaric-Zrnica I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 956149 [PMID: 23476641 DOI: 10.1155/2013/956149]
- 22 Wang Y, Sternfeld L, Yang F, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Hofer W, Schulz I. Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridaemic lipoprotein lipase-deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells. *Gut* 2009; 58: 422-430 [PMID: 18936103 DOI: 10.1136/gut.2007.146258]
- 23 王刚, 孙备, 姜洪池. 高脂血症性胰腺炎的研究进展. *中国普通外科杂志* 2005; 19: 777-779
- 24 孙诚谊, 潘耀振. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及诊疗进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 343-349
- 25 Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. The role of Ca<sup>2+</sup> in the pathophysiology of pancreatitis. *J Physiol* 2014; 592: 269-280 [PMID: 23897234 DOI: 10.1113/jphysiol.2013.261784]
- 26 Petersen OH, Tepikin AV, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Sutton R, Criddle DN. Fatty acids, alcohol and fatty acid ethyl esters: toxic Ca<sup>2+</sup> signal generation and pancreatitis. *Cell Calcium* 2009; 45: 634-642 [PMID: 19327825 DOI: 10.1016/j.ceca.2009.02.005]

- 27 张小丽, 李非, 崔叶青, 刘爽, 孙海晨. 氧应激在慢性胰腺损伤发生中的表达变化. *中华外科杂志* 2012; 50: 646-649
- 28 Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, Wei SC, Wong JM. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008; 54: 131-138 [PMID: 17981921 DOI: 10.1373/clinchem.2007.093492]
- 29 Chikamune T, Katamone H, Nomura K, Ohashi F. Lipoprotein profile in canine pancreatitis induced with oleic acid. *J Vet Med Sci* 1998; 60: 413-421 [PMID: 9592712 DOI: 10.1292/jvms.60.413]
- 30 李志娟. 急性胰腺炎严重程度与血脂代谢异常的相关性及其预后研究. *临床内科杂志* 2014; 31: 183-185
- 31 Radojkovic M, Stojanovic M, Radojkovic D, Ljiljana Jeremić, Goran Stanojević, Zoran Damnjanović, Goran Stevanović. Hyperlipidemia in acute pancreatitis: concomitant disorder or a cause? *Facta Universitatis* 2014; 12: 57-60
- 32 詹文华, 吴小剑. 高脂血症与急性胰腺炎. *中国实用外科杂志* 2003; 23: 531-533
- 33 刘学荣, 胡耀敏, 刘伟. 脂蛋白脂肪酶与胰岛素抵抗. *国际内分泌代谢杂志* 2008; 28: 8-10
- 34 周南南, 林文基, 孙竹. 冠心病患者胰岛素抵抗与血脂水平的相关性分析. *临床和实验医学杂志* 2012; 11: 916-917
- 35 徐彦哲, 丁佑铭, 汪斌, 徐军辉. 急性胰腺炎肝损伤的研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 284-288
- 36 Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62 [PMID: 12488710 DOI: 10.1097/00004836-20030100-00016]
- 37 Kim BK, Kim MJ, Chang WC, Yoo KH, Shin YG, Chung CH. Recurrent acute pancreatitis in a patient with type IIb hyperlipoproteinemia: a case report and review of the literature in Korea. *Yonsei Med J* 2006; 47: 144-147 [PMID: 16502498 DOI: 10.3349/ymj.2006.47.1.144]
- 38 朱军慧, 王兴祥, 陈君柱, 陶谦民, 朱建华, 孙坚. 高胆固醇对上皮祖细胞数量和功能的影响. *中华内科杂志* 2004; 43: 261-264
- 39 项正兵, 屈新辉, 王万松, 张昆南, 吴晓牧. 急性脑梗死患者上皮祖细胞动态变化及其对神经功能的影响. *中国老年学* 2015; 35: 4520-4524
- 40 刘时武, 丁世芳, 蒋桔泉, 卢青. 高胆固醇血症患者白介素-6、白介素-10及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 含量的变化及意义. *实用医学杂志* 2008; 24: 2089-2091
- 41 王环宇, 张福宸, 张立敏, 李婷婷, 张明亮. 辛伐他汀治疗高胆固醇血症的临床疗效及对血清白介素6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平的影响研究. *实用心脑血管病杂志* 2016; 24: 135-136
- 42 马海云, 郑亚民, 李非. 高脂血症性胰腺炎研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2014; 20: 225-227
- 43 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- 44 Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 157 [PMID: 21906399 DOI: 10.1186/1476-511X-10-157]
- 45 Berger Z, Quera R, Poniachik J, Oksenberg D, Guerrero J. heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases. *Rev Med Chil* 2001; 129: 1373-1378 [PMID: 12080874 DOI: 10.4067/S0034-98872001001200002]
- 46 Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 377-386 [PMID: 9068455 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x]
- 47 UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 Suppl 3: iii1-iii9 [PMID: 15831893 DOI: 10.1136/gut.2004.057026]
- 48 Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriyaama S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 405-432 [PMID: 25973947 DOI: 10.1002/jhbp.259]
- 49 Pezzilli R, Zerbi A, Campora D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono PG, Billi P, Butturini G, Calculli L, Cannizzaro R, Carrara S, Crippa S, De Gaudio R, De Rai P, Frulloni L, Mazza E, Mutignani M, Pagano N, Rabitti P, Balzano G. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 532-543 [PMID: 25921277 DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.022]
- 50 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13: e1-e15 [PMID: 24054878 DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063]
- 51 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014). *中国实用外科杂志* 2015; 35: 4-7
- 52 周亚魁, 杨体雄, 何跃明. 高脂血症性胰腺炎. *临床外科杂志* 2002; 10: 52-53
- 53 卜迟文, 王绪山, 杨全德等, 刘景宏, 谭扬. 血清脂肪酶对高脂血症性胰腺炎的诊断价值. *交通医学* 2015: 274-275

□ 同符评价  
本文对HL与AP之间的关系作了较全面的综述, 包括是否为因果关系, 及统一的诊断标准, 和发病机制等展开了详细的讨论, 文章语言通顺, 逻辑性强, 对临床有较好的指导意义和实用价值。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



# 肠易激综合征与性别相关性激素水平及免疫调节因素的关系

罗丹妮, 赵妍, 陈颖, 黄辰, 李瑛, 周思远

## ■背景资料

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是临床常见病、多发病, 经流行病学调查结果证实 IBS 男女发病比例约为 1:2。然而目前对于不同性别之间发病机制差异的研究并不深入, 可能导致某些重要的致病因素被忽略。

罗丹妮, 赵妍, 陈颖, 黄辰, 李瑛, 周思远, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

罗丹妮, 在读硕士, 主要从事针灸治疗功能性胃肠病的效应及其机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81503665; 四川省教育厅基金资助项目, No. 16ZB0125。

作者贡献分布: 本文综述由罗丹妮完成; 周思远与赵妍参与修改; 资料搜集由罗丹妮与陈颖完成; 资料筛选由赵妍与黄辰完成; 李瑛与周思远负责审校。

通讯作者: 周思远, 讲师, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥路37号, 成都中医药大学针灸推拿学院。

zsy6688@qq.com  
电话: 028-87683962  
传真: 028-87683962

收稿日期: 2016-12-01  
修回日期: 2017-01-05  
接受日期: 2017-01-11  
在线出版日期: 2017-02-28

## Relationship of irritable bowel syndrome with sex hormone levels and immunoregulatory factors

Dan-Ni Luo, Yan Zhao, Ying Chen, Chen Huang, Ying Li, Si-Yuan Zhou

Dan-Ni Luo, Yan Zhao, Ying Chen, Chen Huang, Ying Li, Si-Yuan Zhou, Institute of Acu-moxibustion and Tuina, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81503665; and Foundation of Department of Education of Sichuan Province, No. 16ZB0125.

Correspondence to: Si-Yuan Zhou, Lecturer, Institute of Acu-moxibustion and Tuina, Chengdu University

of TCM, 37 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. zsy6688@qq.com

Received: 2016-12-01  
Revised: 2017-01-05  
Accepted: 2017-01-11  
Published online: 2017-02-28

## Abstract

Clinically, it has been found that there exist sex differences in irritable bowel syndrome (IBS). Epidemiological evidence confirms that the ratio of males to females with IBS is about 1:2. Previous research on the mechanism of IBS rarely focused on such sex differences. In order to provide a basis for explaining the sex differences in IBS, the authors analyzed the relevant literature and found that several factors such as sex hormones and their receptors, corticotropin releasing factor and immune factors may cause such sex differences. The identification of these factors may help clarify the etiology and pathogenesis of IBS and provide a more accurate strategy for clinical targeted therapy.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Sex difference; Mechanism

Luo DN, Zhao Y, Chen Y, Huang C, Li Y, Zhou SY. Relationship of irritable bowel syndrome with sex hormone levels and immunoregulatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 504-508 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/504.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.504>

## □同行评议者

高英堂, 研究员, 天津市, 天津市第三中心医院; 刘芳芳, 副主任医师, 北京大学人民医院病理科; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

## 摘要

目前临床观察发现肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)存在性别差异, 且经流行病学调查结果证实IBS男女发病比例约为1:2。而目前对于IBS机制的相关研究并未针对性别开展有针对性的研究, 故我们通过查阅相关文献对可能影响该病性别差异的几种因素如性激素及其受体、促肾上腺皮质激素释放因子和免疫因素等进行整理分析, 以期为阐释IBS发病的性别差异提供依据, 以帮助明确IBS病因和发病机制, 最终为临床靶向治疗提供更精准的策略。

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

关键词: 肠易激综合征; 性别差异; 机制

**核心提要:** 临床观察及流行病学调查证实肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病具有性别差异。本文综述了与性别相关的机制研究, 如性激素及其受体、促肾上腺皮质激素释放因子和免疫因素, 以期为阐释IBS发病的性别差异提供依据。

罗丹妮, 赵妍, 陈颖, 黄辰, 李瑛, 周思远. 肠易激综合征与性别相关性激素水平及免疫调节因素的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 504-508 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/504.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.504>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的一种功能性肠道疾病, 人群发病率约为7%-21%, 主要以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变和/或大便性状异常为特征, 且伴随焦虑、抑郁状态<sup>[1,2]</sup>。多地区、多层次流行病学调查均显示男女发病比例大约为1:2<sup>[3-12]</sup>, 在IBS分类中发现腹泻型IBS以男性多见, 而便秘型、混合型、不确定型IBS皆以女性发病率高, 且不同性别IBS患者在临床症状也存在一些差异<sup>[5,13]</sup>。基于这一现象, 我们搜索相关文献, 尝试探索造成IBS发病性别差异的机制, 现综述如下。

## 1 性激素及其受体与IBS性别差异的关系

**1.1 性激素及其受体与IBS患者发病的关系** 文献报道男性IBS患者外周血中睾酮含量低于健康对照组睾酮含量, 女性IBS患者则外周血中

雌二醇含量低于健康对照组雌二醇含量。进一步试验发现男性IBS患者回、结肠所取黏膜组织中睾酮激素受体表达率高于健康对照组; 女性IBS患者同部位黏膜组织中雌二醇受体表达率高于健康对照组, 孕酮受体表达率无显著差异<sup>[14]</sup>。这一发现既表明IBS患者体内性激素及其受体的紊乱有性别差异, 又可推测外周血中性激素水平可能与肠黏膜上性激素受体表达率有一定关联。韩炜等<sup>[15,16]</sup>将IBS患者与正常人回肠末端、盲肠和降结肠黏膜进行肥大细胞及雌、孕激素受体标识, 同时检测肥大细胞上是否有雌激素受体的存在, 发现在IBS患者回肠末端和回盲部黏膜的肥大细胞上有雌激素受体表达, 且雌激素受体阳性细胞与肥大细胞显著相关。因而认为肥大细胞是雌激素在消化道上重要靶点, 并在IBS发病过程中起一定作用。

**1.2 性激素与IBS动物模型内脏高敏感性的关系** 内脏高敏感性是IBS的病理特征之一, 其发生有赖于外周与中枢神经系统的相互作用, 而性激素可以在多水平上影响内脏不适感的产生和传递<sup>[17-20]</sup>。有研究发现在经直肠扩张刺激导致的急性内脏痛动物模型中, 雌激素可通过上调N-甲基-D-门冬氨酸受体的表达来增强脊髓的内脏伤害性传递, 增加雌鼠内脏痛觉敏感性, 且与其血清雌激素水平相关。进一步实验中将模型雌鼠分为去卵巢组与去卵巢补充雌激素组, 通过腹外斜肌放电水平测验发现雌激素可加重模型雌鼠的内脏不适感<sup>[17]</sup>。且因雌性大鼠体内雌激素水平随生理周期波动, 与雌激素水平升高期相应的动情前期和动情期雌性大鼠的直肠感觉也最敏感, 而雌激素水平下降的动情间期、后期与雄性大鼠的直肠敏感性无差异<sup>[21]</sup>。此外, 三磷酸腺苷及其嘌呤受体P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>受体在内脏伤害性信息传递过程中具有重要作用, 研究中发现雌激素可通过提高胱硫醚-β-合成酶的表达而使P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>的表达升高; 而在雌激素受体α、β敲除鼠中发现P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>受体表达受抑制, 因此推测雌激素可能使P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>表达升高进而引发IBS动物模型的内脏高敏感性<sup>[22,23]</sup>。

**1.3 性激素与肠道运动的关系** 性激素与胃肠动力改变有一定关联, 雌激素作用可通过抑制胃肠道平滑肌收缩而延迟胃肠排空转运<sup>[24,25]</sup>。有研究将假手术、去卵巢和去卵巢后补充雌孕激素3种处理模型在处理4 wk后发现低卵

**研究前沿** 脑-肠轴的异常、心理应激、炎症免疫等是IBS发病机制的研究热点, 而男女发病率存在较大差异。性激素与胃肠运动、内脏敏感度的相关性; 不同性别之间促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)的含量以及免疫反应的差异等均可帮助解释IBS发病的性别差异。

**相关报道** Agata等认为在IBS中, 性激素对不同水平的脑-肠-微生物轴具有调节作用。性激素可能通过外周与中枢调控影响内脏敏感性, 肠道运动、通透性及肠道黏膜的免疫激活。

**□ 创新亮点**

本文从IBS发病性别差异这一经流行病学证实的现象入手, 总结分析造成这一现象的相关机制, 包括性激素水平、CRF、免疫调节因素等, 帮助探讨IBS不同性别之间的发病机制。

巢激素可加速大鼠排便, 且卵巢激素对大鼠胃肠道5-羟色胺受体3(5-hydroxytryptamine 3 receptors, 5-HT<sub>3</sub>R)mRNA的表达具有抑制作用, 进而减弱五羟色胺通过5-HT<sub>3</sub>R调节肠道转运的功能, 延迟肠道排空<sup>[26,27]</sup>。

## 2 促肾上腺皮质激素释放因子与性别差异的关联

在临床研究发现IBS患者多伴有不同程度的抑郁、焦虑状态, 且女性更甚<sup>[28-31]</sup>, 而情绪低落的IBS患者多伴有脑脊液中促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)水平上升, 而这类患者下丘脑及相关脑区多释放的CRF可能是引起内脏超敏的重要原因<sup>[32,33]</sup>。

CRF是下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal cortex axis, HPA)轴上游对应激反应的关键调节肽, 调动机体各系统应答刺激, 调节内分泌、自主神经、免疫和行为反应, CRF通过影响肠道动力、内脏高敏感性和肠道感染等参与IBS发病, 是压力应激与IBS发病的关键媒介物<sup>[34-37]</sup>。在证实促肾上腺皮质激素释放激素结合蛋白的单核苷酸(corticotropin-releasing hormone-binding protein, single-nucleotide polymorphisms, CRH-BP SNP)对IBS症状起影响作用的试验中发现, 与健康对照者相比, IBS-D患者缺乏CRH-BP rs10474485 A等位基因, 且经情绪量表测评得分更高。因CRF-BP降低CRH作用, 故CRF-BP SNP rs10474485的缺失, 会造成CRH作用亢进, 对IBS相关情绪性异常以及社会心理压力抵抗力有一定影响, 加重焦虑、抑郁状态。且研究中发现CRH-BP SNP特别对女性的感知压力量表(Perceived Stress Scale, PSS)得分影响显著, 而对男性的影响则体现在自我抑郁评定量表(Self-rating Depression Scale, SDS)得分上<sup>[38]</sup>。另一研究<sup>[39]</sup>对IBS患者及对照组进行CRF以及促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)激发测试, 测量ACTH以及皮质醇水平, 发现ACTH皮质醇反应具有明显的性别差异。而动物实验也发现雄性大鼠下丘脑中CRF mRNA的转录水平和蛋白表达水平均显著低于雌性大鼠, 这可以解释IBS患者情绪障碍具性别差异或许与CRF mRNA的转录水平的性别差异有关<sup>[40,41]</sup>。

## 3 免疫因素与IBS性别差异的关系

促炎细胞因子和抑炎因子的失衡可能是IBS发

病因素之一。促炎细胞因子白介素(interleukin, IL)-6可作用于肠道神经元和平滑肌细胞而引起肠道转运和内脏感知的改变。多个研究均发现在IBS患者血浆中及肠道多个部位上IL-6表达升高, 且女性患者体内IL-6水平高于男性患者<sup>[42-44]</sup>。李帅等<sup>[45]</sup>的研究在此基础上进一步发现IBS患者肠道上IL-6与IL-4表达失衡, 以回盲部表达显著, 且此种失衡在女性患者更为明显。由此可见在IBS发病的免疫因素方面也有存在性别差异的趋势。

## 4 展望

IBS的主要症状包括肠道运动异常和内脏高敏感性两方面, 其病因和发病机制尚不明了, 普遍认为多种因素相互作用的结果, 目前对造成发病性别差异的相关机制研究仍处于探索阶段。近年来研究<sup>[46-51]</sup>多认为IBS患者的主要症状与精神情绪变化密切相关, 且帮助情绪改善的相关干预措施可明显改善疾病症状, 因而或许可认为此病为一种身心疾患<sup>[2]</sup>, 而造成这种身心病变的根源可能因性别存在差异。从生理学角度可知不同性别胃肠通过时间, 内脏感知不同, 且雌激素与睾酮对消化道作用不尽相同<sup>[52]</sup>。性激素与肠黏膜上性激素受体关系密切, 肥大细胞上发现雌激素受体表达, 且为雌激素在消化道上的重要靶点, 肥大细胞增多又与肠道P物质免疫反应阳性神经纤维表达增强关系密切<sup>[53]</sup>。雌激素作用下女性免疫功能可能弱于男性, 促炎细胞因子更易升高。CRF的性别差异可能造成女性心理承受能力更差, 更易陷入焦虑、抑郁状态。这些发现均可解释IBS发病的性别差异, 以及在女性的高发病率以及随生理周期加重的临床趋势。本文通过文献检索对可能影响IBS性别差异的几种因素如性激素及其受体、CRF和免疫因素等进行整理分析, 发现这几种因素与临床现象相对应, 在神经、内分泌、免疫等方面对IBS发病有一定影响, 均在致病的HPA轴上起一定作用。相互之间发现有零散关联。然而, 目前对以上因素进行性别差异化分析的研究开展较少, 基础研究中多未明确描述是否区分实验动物性别, 选用雌性大鼠进行实验的仅占很少一部分<sup>[54]</sup>。这样一来, 在开展对IBS病因及发病机制的探索过程中, 忽视了性别差异, 或许会影响实验结果, 某些重要致病因素可能会被忽略。

因此, 我们认为深入探索性别差异相关机

**□ 应用要点**

探索IBS性别差异相关机制, 有助于对IBS的生理病理机制进一步了解, 对改进后续的相关实验设计有所裨益, 最终为临床制定性别差异化诊疗方案提供理论依据, 为临床靶向治疗提供更精准的策略。

制的研究, 有助于对IBS的生理病理机制进一步了解, 最终为临床制定性别差异化诊疗方案提供依据, 为临床靶向治疗提供更精准的策略。

## 5 参考文献

- 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]
- Wang W, Wang F, Fan F, Sedas AC, Wang J. Mind-Body Interventions for Irritable Bowel Syndrome Patients in the Chinese Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Behav Med* 2016 Sep 19. [Epub ahead of print] [PMID: 27646279 DOI: 10.1007/s12529-016-9589-0]
- 李晓青, 常敏, 许东, 方秀才. 中国肠易激综合征流行病学调查现状分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2013; 22: 734-739
- Herman J, Pokkunuri V, Braham L, Pimentel M. Gender distribution in irritable bowel syndrome is proportional to the severity of constipation relative to diarrhea. *Gen Med* 2010; 7: 240-246 [PMID: 20638629 DOI: 10.1016/j.genm.2010.06.007]
- Vaiopoulou A, Karamanolis G, Psaltopoulou T, Karatzias G, Gazouli M. Molecular basis of the irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 376-383 [PMID: 24574707 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.376]
- 熊理守, 陈旻湖, 陈惠新, 许岸高, 王伟岸, 胡品津. 广东省社区人群肠易激综合征的流行病学研究. *中华医学杂志* 2004; 84: 18-21
- 姚欣, 杨云生, 赵卡冰, 孙刚, 刘英圣, 王巍峰. 罗马III标准研究肠易激综合征临床特点及亚型. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 563-566
- 李佩武, 张耿坤, 汤汉心, 陈少铭. 汕头市高三学生肠易激综合征流行病学的调查分析. *现代消化及介入诊疗* 2011; 16: 165-167
- 谢汝欢, 林振威. 广东阳江地区肠易激综合征患者临床特征的评估. *中国实用医药* 2012; 7: 38-40
- 杨竞, 蔡顺天, 崔丽红, 彭丽华, 杨云生. 海军某部官兵肠易激综合征流行病学调查及影响因素分析. *解放军医学杂志* 2013; 38: 453-456
- 何侠垠, 桑怡, 摇豪谧, 邓燕勇, 丛衍群. 高校教师肠易激综合征的流行病学调查及其与心理因素的关系. *浙江中西医结合杂志* 2013; 12: 1038-1040
- 刘春斌, 梁谷, 郑琴芳, 梁惠萍, 梁列新, 李致忠, 蒋莉萍, 谢晓铿, 蔡蓝, 熊章龙, 龙淑珍, 薛丽平. 广西南宁市社区居民肠易激综合征流行病学现状. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5365-5370
- 付玉军, 李莲花. 平顶山市居民肠易激综合征及功能性便秘的流行病学调查. *临床消化病杂志* 2005; 17: 132-134
- 崔楠, 吴保平, 吴赛珠. 性激素及其受体与肠易激综合征发病机制的试验研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2007; 16: 223-225
- 韩炜, 陈建, 李君曼, 郭成浩, 袁孟彪, 李延青. 肥大细胞及其雌激素受体在肠易激综合征发病机制中的作用. *中华消化内镜杂志* 2003; 20: 100-103
- 韩炜, 郭成浩, 陈建, 李延青, 李君曼, 李文通. 肥大细胞及其上高亲和性雌激素受体在肠易激综合征发病机制中的作用研究. *胃肠病学* 2003; 8: 24
- 陈瑜, 林春, 唐影, 黄子杰. 雌激素对肠易激综合征模型小鼠内脏痛觉敏感性的影响. *中国疼痛医学杂志* 2009; 15: 35-38
- Meier R, Beglinger C, Dederding JP, Meyer-Wyss B, Fumagalli M, Rowedder A, Turberg Y, Brignoli R. Influence of age, gender, hormonal status and smoking habits on colonic transit time. *Neurogastroenterol Motil* 1995; 7: 235-238 [PMID: 8574912 DOI: 10.1111/j.1365-2982.1995.tb00231.x]
- Teff KL, Alavi A, Chen J, Pourdehnad M, Townsend RR. Muscarinic blockade inhibits gastric emptying of mixed-nutrient meal: effects of weight and gender. *Am J Physiol* 1999; 276: R707-R714 [PMID: 10070130]
- Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2433-2448 [PMID: 24627581 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2433]
- 张青, 梁列新, 钱伟, 侯晓华. 性别及动情周期对大鼠内脏感觉影响的研究. *中华消化杂志* 2005; 25: 49-50
- Cho T, Chaban VV. Expression of P2X3 and TRPV1 receptors in primary sensory neurons from estrogen receptors- $\alpha$  and estrogen receptor- $\beta$  knockout mice. *Neuroreport* 2012; 23: 530-534 [PMID: 22581043 DOI: 10.1097/WNR.0b013e328353fab3]
- 陶景德. 雌激素在新生儿期结肠炎症诱导的成年大鼠慢性内脏痛过敏中的作用及其机制的研究. 苏州: 苏州大学, 2013: 5
- 刘红霞, 潘虹, 施真, 王华. 雌孕激素通过调节一氧化氮影响束缚应激小鼠结肠动力. *现代生物医学进展* 2013; 13: 854-857
- Hogan AM, Kennelly R, Collins D, Baird AW, Winter DC. Oestrogen inhibits human colonic motility by a non-genomic cell membrane receptor-dependent mechanism. *Br J Surg* 2009; 96: 817-822 [PMID: 19405165 DOI: 10.1002/bjs.6612]
- Li TJ, Yu BP, Dong WG, Luo HS, Xu L, Li MQ. Ovarian hormone modulates 5-hydroxytryptamine 3 receptors mRNA expression in rat colon with restraint stress-induced bowel dysfunction. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2723-2726 [PMID: 15309727 DOI: 10.3748/wjg.v10.i18.2723]
- 陈跃华, 陈兴奎, 尹小君, 施茵. 电针对腹泻型肠易激综合征患者结肠黏膜5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3R</sub>表达的影响. *中华中医药学刊* 2012; 30: 1242-1245
- 张喜梅, 张振玉. 焦虑、抑郁和消化道症状与肠易激综合征的相关性研究. *医药论坛杂志* 2011; 22: 1-25
- Buckley MM, O'Mahony SM, O'Malley D. Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8846-8858 [PMID: 25083058 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8846]
- 郭尧嘉. 腹泻型肠易激综合征中医证型与患者抑郁、焦虑心理特征的相关性研究. 南京: 南京中医药大学, 2013: 12
- Hauser G, Pletikoscic S, Tkalcic M. Cognitive behavioral approach to understanding irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6744-6758 [PMID: 24944466 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6744]
- 常敏, 方秀才. 促肾上腺皮质激素释放因子与肠易激综合征. *基础医学与临床* 2011; 12: 1396-1399
- Tanaka Y, Kanazawa M, Kano M, Morishita J, Hamaguchi T, Van Oudenhove L, Ly HG, Dupont P, Tack J, Yamaguchi T, Yanai K, Tashiro M,

## □名词解释

促肾上腺皮质激素释放因子(CRF): 是下丘脑-垂体-肾上腺轴上游对应激反应的关键调节肽, 调动机体各系统应答刺激, 调节内分泌、自主神经、免疫和行为反应, 通过影响肠道动力、内脏高敏感性和肠道感染等参与IBS发病。

同行评价

本文对IBS患者性别差异及与女性激素的关系进行了综述, 对探讨IBS女性患者多发的可能原因具一定意义.

34 Bravo JA, Dinan TG, Cryan JF. Alterations in the central CRF system of two different rat models of comorbid depression and functional gastrointestinal disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 666-683 [PMID: 20860876 DOI: 10.1017/S1461145710000994]

35 张璐, 周鸿, 吕宾, 钜莉, 李蒙. CRF在大鼠5-HT信号通路和内脏高敏感中的作用. *胃肠病学* 2011; 16: 534-538

36 刘晓丽, 阎芳, 王琳, 刘兆霞, 韩慧蓉, 张广学, 石剑飞, 曲梅花. CRF、UCN1和CRFR1在肠易激综合征大鼠结肠中变化的研究. *时珍国医国药* 2012; 23: 1542-1545

37 Taché Y, Martinez V, Million M, Rivier J. Corticotropin-releasing factor and the brain-gut motor response to stress. *Can J Gastroenterol* 1999; 13 Suppl A: 18A-25A [PMID: 10202204]

38 Sasaki A, Sato N, Suzuki N, Kano M, Tanaka Y, Kanazawa M, Aoki M, Fukudo S. Associations between Single-Nucleotide Polymorphisms in Corticotropin-Releasing Hormone-Related Genes and Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One* 2016; 11: e0149322 [PMID: 26882083 DOI: 10.1371/journal.pone.0149322]

39 Videlock EJ, Shih W, Adeyemo M, Mahurkar-Joshi S, Presson AP, Polyarchou C, Alberto M, Iliopoulos D, Mayer EA, Chang L. The effect of sex and irritable bowel syndrome on HPA axis response and peripheral glucocorticoid receptor expression. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 69: 67-76 [PMID: 27038676 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.03.016]

40 秦丽娟, 汪丽佳, 刘丹, 刘任, 周岐新. 大鼠抑郁行为的性差异与下丘脑-垂体-肾上腺轴功能及脑源性神经营养因子表达的相关性. *中国生物制品学杂志* 2014; 27: 524-528

41 蒋建新, 成为荣, 徐西, 杨涌. CUMS所致大鼠抑郁行为的性别差异与HPA轴功能及BDNF表达相关性研究. *现代中西医结合杂志* 2015; 12: 1276-1278, 1282

42 刘修波, 卫红军, 张巍巍, 王青. IL-6、IL-23在肠易激综合征患者肠黏膜的表达及意义. *现代生物医学进展* 2011; 11: 1250-1252 1288

43 唐巧珍, 刘玉兰. 溃疡性结肠炎和肠易激综合征结肠黏膜HBD-2、NF-κB、IL-6和IL-23的表达. *中国现代医生* 2013; 22: 42-44

44 Scully P, McKernan DP, Keohane J, Groeger D, Shanahan F, Dinan TG, Quigley EM. Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2235-2243 [PMID: 20407431 DOI: 10.1038/ajg.2010.159]

45 李帅, 李志婷. 腹泻型肠易激综合征患者肠黏膜中IL-4、IL-6的表达及意义. *医学信息* 2015; 24: 63-63

46 郑懿, 吴盛迪, 沈锡中. 肠道微生态在肠易激综合征及其相关精神心理障碍中的作用与研究进展. *中华消化杂志* 2016; 36: 214-216

47 陈飞, 周雪莲. 氟哌噻吨美利曲辛和匹维溴铵联合治疗肠易激综合征的疗效. *中国生化药物杂志* 2016; 36: 86-88

48 胡景岚. 抗抑郁剂在肠易激综合征治疗中的作用. *中国实用医刊* 2016; 43: 127-128

49 王丽杰, 王杨, 付晓丽, 吴志颖. 肠易激综合征患者焦虑调查及人格特征分析. *实用医药杂志* 2015; 32: 631-632

50 薛晓培. 肠易激综合征与焦虑抑郁情绪的相关性调查及分析. *医学信息* 2014; 27: 100

51 崔婷婷, 卢艳如, 陈玉龙. 肠易激综合征伴抑郁的治疗机制研究. *中国实用医刊* 2011; 38: 26-28

52 李延青, 杨云生, 陈建. 肠易激综合征. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 128-136

53 董文珠, 李兆申, 许国铭, 邹多武, 龚燕芳, 孙振兴. 肠易激综合征肥大细胞与P物质免疫反应阳性神经纤维的实验研究. *中华消化杂志* 2002; 11: 15-18

54 吴晓亮, 孙建华. 肠易激综合征国内实验研究现状的调查. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3818-3823

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



## 14-3-3蛋白在人类疾病中的研究进展

唐裕福, 张怡冰, 冯晓东, 林绅晖, 乔娜, 孙忠怡, 周文平

唐裕福, 冯晓东, 林绅晖, 乔娜, 孙忠怡, 周文平, 原沈阳军区总医院肝胆外科 辽宁省沈阳市 110016

张怡冰, 原沈阳军区总医院医疗科 辽宁省沈阳市 110016

唐裕福, 主治医师, 主要从事原发性肝细胞癌的发生和发展的分子机制方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目, No. 81602571; 辽宁省博士启动基金资助项目, No. 201603197.

作者贡献分布: 本文综述由唐裕福、张怡冰、冯晓东、林绅晖、乔娜及孙忠怡完成; 周文平审校。

通讯作者: 周文平, 教授, 主任医师, 110016, 辽宁省沈阳市沈河区文化路83号, 原沈阳军区总医院肝胆外科。  
zwp0132@163.com  
电话: 024-28851241

收稿日期: 2016-11-27

修回日期: 2016-12-26

接受日期: 2017-01-09

在线出版日期: 2017-02-28

### Role of 14-3-3 proteins in human diseases

Yu-Fu Tang, Yi-Bing Zhang, Xiao-Dong Feng, Shen-Hui Lin, Na Qiao, Zhong-Yi Sun, Wen-Ping Zhou

Yu-Fu Tang, Xiao-Dong Feng, Shen-Hui Lin, Na Qiao, Zhong-Yi Sun, Wen-Ping Zhou, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Yi-Bing Zhang, Medical Department, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81602571; Doctoral Scientific Research Foundation of Liaoning Province, No. 201603197.

Correspondence to: Wen-Ping Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Shenyang Military Command, 83 Wenhua

Road, Shenhe District, Shenyang 110016, Liaoning Province, China. zwp0132@163.com

Received: 2016-11-27

Revised: 2016-12-26

Accepted: 2017-01-09

Published online: 2017-02-28

### Abstract

14-3-3 proteins are a family of highly conserved small proteins. By interacting with target proteins, 14-3-3 proteins are involved in regulating multiple cellular processes, such as signal transduction, cell cycle regulation, apoptosis, cellular metabolism, cytoskeleton organization and malignant transformation. Mounting evidence suggests that 14-3-3 proteins play an important role in a wide variety of human diseases, such as human cancers and nervous system diseases. This review aims to summarize the current knowledge on the expression, regulation and biological function of 14-3-3 to highlight the role of 14-3-3 proteins in human diseases.

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

Key Words: 14-3-3 protein; Disease; Pathogenesis

Tang YF, Zhang YB, Feng XD, Lin SH, Qiao N, Sun ZY, Zhou WP. Role of 14-3-3 proteins in human diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 509-520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/509.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.509>

### 摘要

14-3-3蛋白家族是广泛存在于真核生物体内的一类小分子蛋白, 其通过与配体蛋白结合,

### 背景资料

14-3-3蛋白虽然本身没有蛋白酶活性, 但其具有广泛的生物学功能, 参与调控了细胞信号转导、凋亡、细胞周期、细胞代谢以及细胞侵袭等众多的细胞生理活动。研究发现, 14-3-3蛋白家族成员的表达异常与人类疾病的发生发展密切相关, 特别是与肿瘤的发生发展, 14-3-3蛋白的研究是目前生物学研究领域的热点。

### 同行评议者

耿明, 主任医师, 济南军区总医院病理科; 刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心; 李欣, 教授, 承德医学院基础医学院

□ 研究前沿

14-3-3蛋白参与调控了众多细胞的生物学功能, 然而其调控这些细胞生物学功能的分子机制仍不甚清楚; 14-3-3蛋白在许多疾病中都有着异常的表达, 但其调控疾病发生及发展的分子机制仍然不甚清楚. 这些问题仍需要进一步的探索研究.

参与细胞信号转导、周期、凋亡、代谢、细胞骨架重组及细胞表型转化等重要生理活动的调节. 目前研究显示, 14-3-3蛋白的异常表达与诸多疾病的发生、发展密切相关. 本文着重介绍了14-3-3蛋白的表达调控、生物学功能以及14-3-3蛋白在疾病中的作用.

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

关键词: 14-3-3蛋白; 疾病; 发病机制

**核心提要:** 14-3-3蛋白是真核生物体内广泛存在的一类小分子蛋白, 其本身缺乏蛋白酶活性, 然而其能够通过和靶蛋白结合, 调控靶蛋白来实现其生物学功能. 现有研究表明, 14-3-3蛋白调控了众多的生理活动, 如细胞信号转导、凋亡、细胞周期、细胞代谢以及细胞侵袭等. 由于14-3-3蛋白在细胞中的重要功能, 其在诸多疾病中扮演了重要的角色, 如神经系统疾病、关节炎、恶性肿瘤、感染性疾病等. 因而, 从14-3-3蛋白自身和14-3-3蛋白和靶蛋白相互作用等角度出发, 探索开发出抑制14-3-3蛋白生物学功能的药物, 有望为肿瘤、神经系统疾病等的治疗提供新的治疗策略.

唐裕福, 张怡冰, 冯晓东, 林绅晖, 乔娜, 孙忠怡, 周文平. 14-3-3蛋白在人类疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 509-520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/509.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.509>

## 0 引言

14-3-3蛋白家族是一类高度保守的酸性小分子蛋白, 分子量约28-32 kDa, 这些小分子蛋白主要以同源/异源二聚体形式广泛存在于真核生物细胞中, 主要分布于细胞胞浆, 也存在于细胞核、线粒体、高尔基体、包膜等. 现有研究<sup>[1,2]</sup>表明, 14-3-3蛋白调控了众多的生理活动, 如细胞信号转导、凋亡、细胞周期、细胞代谢以及细胞侵袭, 14-3-3蛋白参与的这些生理活动是通过与靶蛋白的磷酸化丝氨酸和苏氨酸的肽段结合, 影响靶蛋白的结构、蛋白的活性或稳定性、改变蛋白在细胞中位置等来实现的. 由于14-3-3蛋白在细胞中的重要功能, 其在诸多疾病中扮演了重要的角色, 如神经系统疾病<sup>[3,4]</sup>、关节炎<sup>[5]</sup>、恶性肿瘤<sup>[6]</sup>、感染性疾病<sup>[7,8]</sup>等. 本文集中介绍14-3-3蛋白的表达调控、生物学功能及其与疾病发生、发展的关系.

## 1 14-3-3蛋白

**1.1 概要** 14-3-3蛋白是1967年由Moore和Perez等在分离牛脑蛋白时发现的, 根据这种蛋白在纤维素柱层析和淀粉凝胶电泳的特殊迁移位置, 其被命名为14-3-3. 后续研究<sup>[2]</sup>发现, 14-3-3蛋白是一类高度保守的酸性小分子蛋白, 普遍存在于真核生物细胞内, 而不存在于原核生物细胞内. 到目前为止, 已有不少于200种14-3-3蛋白亚型被发现, 在不同种类的真核生物细胞中至少存在着2种或2种以上的14-3-3蛋白亚型, 如哺乳动物细胞中有7种14-3-3蛋白亚型( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\sigma$ 和 $\tau$ ), 在植物中可能高达10余种亚型, 酵母中有2种亚型<sup>[9]</sup>.

14-3-3蛋白分子家族在其结构上极其相似, 每个蛋白亚型均含有的9个反平行的 $\alpha$ 螺旋( $\alpha A$ - $\alpha I$ )使其晶体结构呈现类马蹄铁状. 14-3-3蛋白分子以同源或异源二聚体形式存在, 蛋白单体通过N-端的二聚体接口链接形成“U”型样的蛋白体; 二聚体界面由一个单体的 $\alpha A$ 与另一个单体的C和D构成, 其中含有疏水性残基和极性残基, 形成高度保守的兼性沟槽, 这一保守区域介导了14-3-3蛋白与靶蛋白的结合. 二聚体形成被认为是14-3-3蛋白获得功能特性的表现<sup>[10,11]</sup>, 如有研究<sup>[11]</sup>证实, 这些蛋白分子的二聚体或单体均能与Raf-1结合, 然而只有二聚体形式的14-3-3蛋白能够激活Raf-1分子. 因而在某种程度上说, 14-3-3蛋白二聚体的形成是其与靶蛋白结合的必要调控步骤.

14-3-3蛋白可以与诸多蛋白分子结合. 最初, 对14-3-3蛋白的功能研究时, 其被认为是酪氨酸羟化酶及PKC蛋白的特有激活蛋白; 随着研究的进一步推进, 目前发现14-3-3蛋白可以与数百种蛋白结合, 包括各种蛋白激酶、受体、支架蛋白、细胞周期调控蛋白、转录因子和凋亡调控蛋白等, 并通过结合影响这些蛋白的结构、活性等<sup>[1,2]</sup>. 靶蛋白中是否存在同一序列识别14-3-3蛋白? 在已发现的靶蛋白中大多含有磷酸化丝氨酸/苏氨酸识别序列模体, 正是这些序列模体介导了靶蛋白与14-3-3蛋白的结合; 此外还存在非磷酸化识别序列. 例如, 14-3-3蛋白既可以通过经典的磷酸化丝氨酸/苏氨酸识别序列模体与小分子蛋白Raf结合, 也可以通过Raf蛋白的非磷酸化的Cys-His富含区域(锌指结构)与其结合<sup>[12]</sup>.

14-3-3蛋白本身缺乏蛋白酶活性, 其主要

通过调控靶蛋白来实现生理学功能. 目前研究证实, 14-3-3蛋白可通过数种调控机制来调控靶蛋白: (1)14-3-3蛋白调节靶蛋白激酶活性, 如在Raf蛋白的激活过程中, 14-3-3蛋白与Raf的结合是Raf激活的关键因素<sup>[13]</sup>; 14-3-3蛋白在激活PKC时, 不同的家族成员表现出不同的调节结果, 14-3-3 $\zeta$ 上调了PKC $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\zeta$ 、 $\epsilon$ 的活性, 14-3-3 $\tau$ 抑制PKC $\mu$ 的活性; (2)14-3-3蛋白与靶蛋白的结合改变靶蛋白与其他结合蛋白相互作用的能力, 如14-3-3 $\zeta$ 与磷酸化的Bad结合, 使Bad停留在细胞质中, 不能进入线粒体与Bcl-2/Bcl-x1结合, 阻断了Bad对Bcl-2的抑制<sup>[14,15]</sup>\_ENREF\_22; (3)14-3-3蛋白与某些靶蛋白的结合可以阻断蛋白酶或磷酸酶对靶蛋白的生物学作用. 如14-3-3蛋白与磷酸化后的小分子蛋白结合可使这些小分子蛋白一直处于磷酸化状态, 如Raf、组蛋白、Bad等<sup>[16]</sup>; (4)14-3-3蛋白可以作为接头蛋白/支架蛋白可协同2个靶蛋白的相互作用, 如14-3-3蛋白介导PKC与Raf相互作用、介导Raf与A20作用<sup>[16]</sup>; (5)14-3-3蛋白调控靶蛋白的核浆转运和亚细胞定位. 如14-3-3蛋白与Skp-2的结合可促使Skp-2由细胞核向胞浆转运<sup>[17]</sup>; 14-3-3蛋白与磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)亚基P85结合可上调PI3K在细胞膜上的定位<sup>[18]</sup>. 在14-3-3蛋白调控靶蛋白的过程中, 并非单一的调控方式参与了靶蛋白的调控, 可能是数种的调控机制参与了其靶蛋白的调控, 如14-3-3蛋白与磷酸化的 $\beta$ -catenin结合后, 促使 $\beta$ -catenin由胞核向胞浆内转运, 并使其稳定表达, 增强其转录活性<sup>[19]</sup>.

1.2 14-3-3蛋白的表达 诸多疾病的发生与异常表达的14-3-3蛋白家族成员密切相关, 因而14-3-3蛋白异常表达的机制一直以来也是研究的热点. 调控14-3-3蛋白的异常表达的机制有编码蛋白的基因水平的变化、转录后调控mRNA的稳定性和蛋白质泛素化. (1)编码蛋白的基因水平的变化, 包括基因沉默和基因扩增. 如, 14-3-3 $\sigma$ 是目前公认的肿瘤抑制分子, 14-3-3 $\sigma$ 编码基因的甲基化使其基因沉默, 导致了14-3-3 $\sigma$ 蛋白在肿瘤细胞中持续低表达, 促进肿瘤细胞的增殖生长<sup>[20,21]</sup>. 在头颈肿瘤和乳腺癌中, 编码14-3-3 $\zeta$ 的YWHAZ基因片段的扩增主导了14-3-3 $\zeta$ 高表达<sup>[22,23]</sup>; (2)转录后修饰调控mRNA. 微小RNA(microRNA, miRNA)通过

与靶mRNA的3-UTR碱基不完全互补配对的方式来执行对靶mRNA的翻译抑制功能, 也以同样的配对方式使靶基因的mRNA降解<sup>[24]</sup>; 有研究发现, miRNA参与调控14-3-3的表达. 例如, miR-193b、miR-375和miR-451均发现能与14-3-3 $\zeta$  mRNA的3-UTR碱基配对, 下调细胞中14-3-3 $\zeta$  mRNA和蛋白的表达<sup>[25-28]</sup>. miRNA在调控14-3-3的表达上起着重要作用, 可望通过调控miRNA的方式来调节14-3-3的表达来治疗疾病; (3)蛋白泛素化调控14-3-3表达. 例如, 在乳腺癌细胞中, EFP和COP9(泛素连接酶E3)直接调控14-3-3 $\sigma$ 蛋白的稳定性, 促进14-3-3 $\sigma$ 蛋白的降解<sup>[29,30]</sup>. 事实上, 不是单一的调控机制参与了14-3-3表达的调控, 而是多种机制的交叉进行. 例如, 我们的研究团队发现<sup>[31,32]</sup>, 在肝癌组织标本中, 14-3-3 $\zeta$  mRNA和蛋白水平均呈现高表达, 表明在肝癌细胞中14-3-3基因必然参与了14-3-3蛋白的调控. 在进一步研究中, 我们发现在缺氧环境下肝癌细胞中14-3-3蛋白的泛素化水平下降, 导致了肝癌细胞中14-3-3 $\zeta$ 蛋白的稳定高表达. 由此证明, 在肝癌细胞中编码蛋白的基因水平的变化和蛋白的泛素化均参与了14-3-3蛋白表达的调控.

1.3 14-3-3蛋白的生物学功能 14-3-3蛋白参与调控了诸多细胞生物学功能, 包括周期、凋亡、增殖、转移和代谢等.

1.3.1 14-3-3蛋白调控细胞周期: 14-3-3蛋白家族成员参与调控细胞周期的各个阶段. 细胞周期素、细胞周期依赖性蛋白激酶(cyclin dependent kinase, CDK)等调控着细胞周期时相互转换、启动DNA合成和运行细胞有丝分裂来推进细胞周期. 14-3-3蛋白通过与这些蛋白结合来改变其蛋白激酶活性及亚细胞定位, 进而影响着细胞周期时相转换和细胞有丝分裂. 例如CDC25蛋白是调控细胞由G<sub>2</sub>进入M期的关键性分子, 14-3-3蛋白与CDC25结合, 维持CDC25磷酸化激活状态, 促使CDC25由胞浆进入胞核, 进而影响细胞由G期进入M期<sup>[33]</sup>. 在有丝分裂阶段, 14-3-3蛋白通过与PKC $\epsilon$ 结合, 保持PKC $\epsilon$ 的激活状态, 激活的PKC $\epsilon$ 通过下调中间体RhoA的活性来促进细胞的完全分裂<sup>[34]</sup>. 此外, 14-3-3蛋白通过调控Cyclin/CDK复合物的活性影响着G<sub>1</sub>-S期的时相转换. 由此可见, 14-3-3蛋白在调控细胞周期方面发挥着重要的作用.

**□ 相关报道**  
在所有的14-3-3蛋白家族成员中, 14-3-3 $\zeta$ 是研究频率较高的蛋白分子之一. 研究发现, 在多种不同肿瘤组织中发现14-3-3 $\zeta$ 异常表达, 包括乳腺癌、头颈部肿瘤、肺癌和肝癌等; 异常高表达的14-3-3 $\zeta$ 与这些肿瘤患者的预后密切相关. 在肿瘤的发生、发展过程中, 14-3-3 $\zeta$ 可能参与了细胞的恶性转化、细胞增殖生长、肿瘤细胞转移.

### 创新盘点

本文着重介绍了14-3-3蛋白的生物学功能及其与肿瘤、神经系统疾病等多种疾病发生发展的关系,并探讨了该分子作为疾病治疗靶点的可能性。

**1.3.2 14-3-3蛋白调控细胞凋亡:** 14-3-3蛋白参与细胞凋亡的调控主要通过两个方面来实现; (1)与Bcl-2家族成员相互作用. 蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路磷酸化前凋亡蛋白Bad的丝氨酸位点,是14-3-3蛋白识别序列. 14-3-3蛋白与磷酸化的Bad直接结合可以促使Bad和Bcl-2/Bcl-x1分离,从而阻断了Bad对Bcl-2的抑制<sup>[14,15]</sup>.此外,14-3-3蛋白可与Bcl-2家族成员-凋亡调控蛋白BAX结合.活化的BAX蛋白进入线粒体,与BAK蛋白结合,诱导线粒体膜通透性增加,促进细胞色素C和SMAC/DIABLO的释放,激活Caspases通路,进而启动细胞死亡;14-3-3蛋白与BAX结合,可以阻止BAX进入线粒体,进而终止BAX的凋亡调控效应<sup>[35]</sup>; (2)调控凋亡相关信号通路或转录因子.研究表明,14-3-3蛋白调节MAPK信号通路中某些小分子来调控细胞凋亡. MAPK信号通路上游分子-MAP激酶激酶激酶MAP激酶凋亡信号调节激酶1(apoptosis stimulating kinase 1, ASK1)的激活可促进细胞凋亡. 14-3-3负向调控ASK1的促凋亡效应通过两个途径, (1)是14-3-3与ASK1结合,抑制ASK1的激酶活性<sup>[36]</sup>; (2)与MAPK下游分子的负向调控分子结合,通过影响负向调控分子的活性来中断ASK1的促凋亡效应;如ASK1可激活MAPK信号通路下游的凋亡调控分子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体,锌指蛋白A20负向调控TNF受体介导的凋亡,14-3-3与锌指蛋白A20结合抑制了锌指蛋白A20的蛋白功能,进而负向调控细胞凋亡<sup>[37]</sup>.此外,14-3-3蛋白可负向调控叉头样转录因子的转录活性,并使其不能入核,定位于胞浆中,进而间接抑制了前凋亡蛋白FAS和BAX的转录,抑制细胞凋亡<sup>[38]</sup>.

**1.3.3 14-3-3蛋白调控细胞增殖:** 早在20世纪90年代,14-3-3蛋白就被发现与数种肿瘤蛋白分子结合,并认为其在调控细胞增殖方面扮演着重要的角色.目前研究表明,14-3-3蛋白主要通过调控受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)/Ras信号通路和Hippo信号通路中关键小分子来调控细胞增殖. (1)14-3-3蛋白与RTK/Ras信号通路<sup>[39,40]</sup>.细胞膜上的RTK信号通路启动细胞增殖,而Raf蛋白是RTK/Ras信号通路中的关键调控分子,其直接启动ERK级联信号促进细胞增殖.研究发现每个Raf蛋白家族成员含有至少2个的14-3-3蛋白结合位

点,14-3-3蛋白通过与Raf结合影响Raf蛋白活性,进而影响着细胞增殖.有趣的是在Raf激活或失活状态下,14-3-3对Raf的调控效应是不一致的.在RTK信号通路尚未激活的细胞中,14-3-3与失活的Raf蛋白直接结合,使其定位于细胞质中,并阻止其激活;在Raf激活过程中,14-3-3与Raf的结合可促进Raf蛋白二聚体的形成,激活其蛋白酶活性.此外,RTK/Ras信号通路调控分子Akt也受14-3-3蛋白调控.最初,Akt与14-3-3的关系主要定位在Akt使14-3-3靶蛋白上的14-3-3结合位点磷酸化,产生可以与14-3-3蛋白结合的磷酸化结合位点.最近几年的研究发现,Akt亚基上也存在着14-3-3蛋白的结合位点,如Skp-2、PACS-2和P85等<sup>[17,18,41]</sup>; (2)14-3-3蛋白与Hippo信号通路. Hippo信号通路是一条细胞抑制生长性信号通路,在调控细胞增殖方面发挥着重要的作用.在经典的Hippo信号通路中,激酶级联反应的发生可使转录共激活因子YAP和TAZ磷酸化,由此产生14-3-3蛋白的识别序列.14-3-3蛋白与YAP及TAZ结合,使其滞留于细胞质内,不能进入细胞核行使其转录激活功能,进而抑制细胞的增殖活性<sup>[42]</sup>.总之,14-3-3蛋白在调控细胞增殖方面也扮演着重要的角色.

**1.3.4 14-3-3蛋白调控细胞迁移:** 迁移能力是转移性能的肿瘤细胞的典型特征,细胞骨架重塑是肿瘤获得迁移能力的第一步.研究证实,14-3-3蛋白在细胞骨架重塑的过程起着调控作用.例如,丝切因子Cofilin蛋白与丝状激动蛋白(filamentous actin, F-actin)结合,直接参与细胞骨架的重塑过程<sup>[43]</sup>; Cofilin调节蛋白SSH1L使Cofilin蛋白第3号丝氨酸残基S3去磷酸化,抑制Cofilin蛋白与F-actin的结合,从而影响细胞骨架重塑<sup>[44]</sup>.有研究发现,14-3-3蛋白可与SSH1L直接结合,并影响SSH1L对Cofilin蛋白S3位点的去磷酸化作用<sup>[45,46]</sup>,进而促进Cofilin蛋白与F-actin的结合,促进细胞骨架的重塑.

上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)被认为在肿瘤细胞转移过程中起着重要作用. EMT的一个重要特征就是E-cadherin及调节细胞黏附能力的某些细胞黏附分子的下调. Snail是负向调控E-cadherin转录主要调控分子<sup>[47]</sup>. Hou等<sup>[48]</sup>通过基因测序,在Snail蛋白序列中预测到可能与14-3-3蛋白结合的磷酸化位点(S11和T177),进一步研究发现

大部分的14-3-3蛋白成员( $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ 和 $\tau$ )可与Snail结合, 并且发现T177突变型的Snail蛋白不能与14-3-3蛋白结合, 并发现Snail对E-cadherin的转录抑制作用显著下降, 由此证实了14-3-3蛋白与Snail的结合通过下调了Snail转录调控作用来调节EMT. Hou等<sup>[48]</sup>还发现14-3-3蛋白可与Snail的转录共抑制因子Ajuba结合, 通过这种分子的结合可抑制Snail对E-cadherin的转录抑制作用. 在乳腺癌细胞中14-3-3蛋白通过与ErbB2结合激活转录抑制因子ZFHX1B, 抑制E-cadherin的转录, 促进细胞EMT来调控肿瘤细胞转移<sup>[49]</sup>. 总之, 14-3-3蛋白参与细胞EMT的调控, 上调细胞的转移能力.

**1.3.5 14-3-3蛋白调控细胞代谢:** 目前认为, 在植物中, 14-3-3蛋白的生物学功能主要是调控细胞代谢<sup>[50]</sup>. 在哺乳动物中, 14-3-3蛋白生物学功能主要集中于细胞周期、凋亡、增殖和转移, 而有关14-3-3蛋白调控细胞代谢的研究较少. 在利用HeLa细胞裂解液开展的一项大规模蛋白亲和实验中, 发现糖酵解、磷酸戊糖途径、脂肪酸代谢、核酸代谢、鸟氨酸代谢及还原代谢途径中某些关键性酶可能与14-3-3蛋白结合<sup>[51]</sup>. 有趣的是, 在另一项同样的实验研究中, 证实了某些酶与14-3-3蛋白的结合, 这些酶包括丙酮酸脱氢酶PK、ATP合成酶AS, 甘油醛-3-磷酸脱氢酶GAPDH, 脂肪酸合成酶FAS和二磷酸酶PFK-2<sup>[52]</sup>. Pozuelo Rubio等<sup>[53]</sup>发现, 14-3-3蛋白与Akt磷酸化的PFK-2结合, 可使PFK-2在糖酵解途径保持激活状态. 此外, 酪氨酸羟化酶TH和色氨酸羟化酶TPH被发现也可与14-3-3蛋白结合<sup>[54]</sup>. 综合上述发现, 14-3-3蛋白在调节细胞代谢方面也起着重要的作用, 但有关各个代谢通路中14-3-3的调控功能及其机制尚待进一步的研究.

## 2 14-3-3蛋白与人类疾病

**2.1 14-3-3蛋白与肿瘤** 14-3-3蛋白通过与靶蛋白结合来调节细胞生命活动. 在这些靶蛋白中, 许多蛋白分子调控着肿瘤细胞的发生、发展. 因而在阐述14-3-3蛋白调控靶蛋白的机制及其生物学功能的过程中, 其与肿瘤的关系也是研究的热点. 近10年的研究结果表明, 14-3-3蛋白家族在肿瘤的发生、发展过程中扮演着十分重要的角色. 根据目前研究结果, 一般将14-3-3蛋白成员可分为促癌蛋白分子( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ 和 $\tau$ )

和抑癌蛋白分子( $\sigma$ ). 在所有的14-3-3蛋白家族成员中, 14-3-3 $\sigma$ 和14-3-3 $\zeta$ 与肿瘤的关系是研究的热点.

**2.1.1 14-3-3 $\sigma$ 与肿瘤:** 研究<sup>[55-59]</sup>发现, 在乳腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌等不同类型的肿瘤中均存在14-3-3 $\sigma$ 启动子CpG甲基化现象, 因而使得14-3-3 $\sigma$ 在这些肿瘤均呈现低表达. 14-3-3 $\sigma$ 的表达高低与肿瘤患者的临床预后密切相关<sup>[60-62]</sup>. 例如, 在结肠癌患者中, 14-3-3 $\sigma$ 较高表达的患者5年生存率要明显高于14-3-3 $\sigma$ 低表达的患者<sup>[60]</sup>. 因而, 研究14-3-3 $\sigma$ 在肿瘤中的生物学功能及其机制显得十分重要.

14-3-3 $\sigma$ 通过调控细胞周期来抑制肿瘤细胞生长<sup>[61,63-68]</sup>. ENREF\_68. 14-3-3 $\sigma$ 是P53的下游靶基因, 当DNA受损时, 激活的P53上调14-3-3 $\sigma$ 的转录活性使其表达上调, 上调的14-3-3 $\sigma$ 调控G<sub>2</sub>/M检控, 使细胞停滞于G<sub>2</sub>期, 促进细胞DNA的修复<sup>[63]</sup>. 此外, 活化的14-3-3 $\sigma$ 使CDK1/CyclinB1复合物分割于细胞质中, 阻滞细胞进入有丝分裂期, 以维持基因组的稳定<sup>[66]</sup>. 有趣的是活化的14-3-3 $\sigma$ 反馈性调节P53通路, 激活P53转录, 阻断Mdm2介导的p53泛素化和核输出, 使p53在细胞中稳定表达, 进而稳定表达的P53激活其下游基因*p21*, 使细胞周期停滞于G<sub>1</sub>/S期; 在乳腺癌细胞中, 14-3-3 $\sigma$ 与PKB/Akt结合抑制其蛋白活性, 使细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子P27 Kip1的磷酸化水平下降, 使得细胞停滞于G<sub>1</sub>期<sup>[68]</sup>. 此外, 14-3-3 $\sigma$ 在肿瘤侵袭转移方面也发挥着重要的作用<sup>[69-71]</sup>. 例如, Inglés-Esteve等<sup>[71]</sup>研究发现, 在乳腺癌中14-3-3 $\sigma$ 与核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)的P65亚基结合, 通过调节P65的核输出抑制NF- $\kappa$ B的转录活性, 下调乳腺癌细胞的转移能力. 此外, 14-3-3 $\sigma$ 还通过抑制MAPK通路中ERK、P38及Akt的活性, 导致了肿瘤细胞对化疗药物的不敏感<sup>[72,73]</sup>.

一直以来, 实验证据都支持14-3-3 $\sigma$ 在肿瘤发生、发展过程中扮演着抑癌的角色. 但Boudreau等<sup>[74]</sup>在最近研究中发现, 14-3-3 $\sigma$ 可使细胞中可溶性肌动蛋白/中间丝状体蛋白复合物稳定表达, 进而上调了乳腺癌细胞的转移能力. 因而, 14-3-3 $\sigma$ 可能在肿瘤发生、发展过程中扮演了双重的角色, 其具体机制还有待于进一步的研究.

**2.1.2 14-3-3 $\zeta$ 与肿瘤:** 14-3-3 $\zeta$ 在肿瘤的发生、

### 应用要点

14-3-3蛋白与众多疾病密切相关, 因此将14-3-3蛋白作为疾病治疗的分子靶点受到了人们的密切关注. 目前主要从抑制14-3-3蛋白的活性(如14-3-3蛋白特异性抑制肽)、调控14-3-3蛋白和靶蛋白的相互作用(如抗癌因子UCN-01等)等角度来开发疾病治疗靶点. 但是这些方法还只是停留在实验阶段, 其在临床上的应用尚需进一步的探索研究.

□ 同行评价  
本文是一篇关于14-3-3蛋白与人类疾病的综述。文字叙述清楚, 文章脉络清晰, 思维缜密, 概括全面, 具有一定的学术价值。

发展过程中扮演着重要的角色<sup>[6,75]</sup>。ENREF\_81. 在多种不同类型肿瘤组织中发现14-3-3 $\zeta$ 异常表达, 并且异常高表达的14-3-3 $\zeta$ 与这些肿瘤患者的预后密切相关。目前研究表明, 在肿瘤的发生、发展过程中, 14-3-3 $\zeta$ 可能参与了细胞的恶性转化、细胞增殖生长、肿瘤细胞转移。(1)14-3-3 $\zeta$ 可能参与了细胞的恶性转化<sup>[76]</sup>。例如, 14-3-3 $\zeta$ 在具有转移潜能的乳腺癌细胞中的表达要显著高于非转移性乳腺癌细胞<sup>[77]</sup>, 并且14-3-3 $\zeta$ 可促使非浸润性导管癌细胞转化为浸润性乳腺癌<sup>[49]</sup>。在肿瘤细胞中感染外源性14-3-3 $\zeta$ 质粒后, 其不依赖支持物生长及抗应激性凋亡能力显著增强; 而感染了14-3-3 $\zeta$ 基因干扰质粒的肿瘤细胞, 其不依赖支持物生长及抗应激性凋亡能力明显下降, 并且在裸鼠的体内生长能力也受到明显的抑制<sup>[76,78]</sup>。(2)14-3-3 $\zeta$ 与肿瘤细胞的增殖生长密切相关。在乳腺癌细胞中, 14-3-3 $\zeta$ 与PI3K亚基P85结合, 上调PI3K活性及在细胞膜上的定位, 激活PI3K/P-Akt通路, 促进乳腺癌细胞增殖<sup>[18]</sup>。在前列腺癌中, 14-3-3 $\zeta$ 与雄激素受体结合, 刺激前列腺癌特异性抗原PAS的转录活性, 进而促进肿瘤细胞的增殖<sup>[79]</sup>。在肝癌细胞中, 14-3-3 $\zeta$ 激活JNK和p38/MAPK通路, 促进肝癌细胞的增殖<sup>[80]</sup>。(3)14-3-3 $\zeta$ 参与肿瘤细胞的转移。Goc等<sup>[81]</sup>研究发现, 14-3-3 $\zeta$ 可激活重要的细胞骨架重排移行调节分子Rac1-GTPase, 上调了前列腺癌细胞的运动性能及跨内皮迁移的能力; 在肺癌细胞中, 14-3-3 $\zeta$ 可与 $\beta$ -actin结合形成蛋白复合物, 这种蛋白复合物可上调 $\beta$ -actin的转录活性、抑制 $\beta$ -actin的泛素化降解和使 $\beta$ -actin聚集于细胞核中, 进而通过调控EMT来促进肿瘤细胞的转移<sup>[82]</sup>。最近, 我国复旦大学樊佳教授课题组发现, 14-3-3 $\zeta$ 与 $\alpha$ B-crystallin结合后激活MAPK/ERK通路, 诱导EMT的发生以促进肝癌细胞的转移<sup>[83]</sup>。近期, 我们研究发现<sup>[31,32]</sup>, 缺氧诱导14-3-3 $\zeta$ 蛋白表达上调, 14-3-3 $\zeta$ 通过调控HIF-1 $\alpha$ 的蛋白稳定性及转录活性上调HIF-1 $\alpha$ 的表达, 激活肝癌细胞EMT进程, 进而促进肝癌细胞向门静脉系统转移形成门静脉癌栓。

总之, 14-3-3在肿瘤的发生、发展过程中起着重要的作用。但是目前的研究主要集中在14-3-3 $\zeta$ 和14-3-3 $\sigma$ , 有关其他5位家族成员与肿瘤的关系的研究较少, 这5位家族成员在肿瘤发生、发展中的生物学功能及机制尚需进一

步探索。

2.2 14-3-3蛋白与神经系统疾病 14-3-3蛋白最先在大脑组织中被发现, 并且在大脑组织中异常高表达, 因而14-3-3蛋白与神经系统疾病的关系引起了人们的极大关注。一般而言, 14-3-3蛋白常存在于胞浆中, 在血浆、脑脊液等细胞外液中含量甚微, 然而在许多神经系统疾病的脑脊液中却检测到异常表达的14-3-3蛋白。早在上世纪80年代, 有研究发现散发性克雅氏疾病(朊病毒疾病中最常见的一种临床病理亚型)的脑脊液中含有丰富的14-3-3蛋白; 进一步研究, 证实脑脊液中异常表达的14-3-3蛋白与克雅氏疾病密切相关, 因而脑脊液中14-3-3蛋白的表达量已作为临床克雅氏疾病的一项辅助性诊断指标<sup>[84]</sup>。后续研究发现, 不仅仅是克雅氏疾病, 几乎所有的人类朊病毒疾病的脑脊液中均检测到异常表达的14-3-3蛋白<sup>[85]</sup>, 然而14-3-3蛋白在这类疾病发生、发展过程中扮演了什么样的角色尚不清楚, 有待于进一步的研究。

14-3-3蛋白参与调控帕金森氏疾病的发生、发展。LRRK2基因的突变是常染色体显性遗传性迟发型帕金森氏疾病的关键因素<sup>[86]</sup>。14-3-3蛋白可与LRRK2蛋白结合, 使其在细胞内稳定表达, 进而参与调控帕金森氏疾病的发生、发展。而帕金森氏疾病中LRRK2基因的突变, 使得LRRK2蛋白上14-3-3蛋白的结合位点去磷酸化, 阻止了这二者之间的结合, 扰乱了14-3-3蛋白对LRRK2的调控<sup>[3,4]</sup>。此外, 14-3-3蛋白参与帕金森氏疾病另一关键分子parkin(一种E3泛肽连接酶)的调控, 14-3-3可与parkin结合抑制其泛肽连接酶活性, 进而调控帕金森氏疾病的进展<sup>[87]</sup>。14-3-3蛋白还可以与帕金森氏疾病的特征性路易氏小体中的 $\alpha$ -SN蛋白结合, 调控 $\alpha$ -SN蛋白在细胞内外的转运, 帕金森氏疾病患者的 $\alpha$ -SN突变使得其不能与14-3-3蛋白结合, 使 $\alpha$ -SN囤积于细胞内, 增加了 $\alpha$ -SN对神经元细胞的毒害作用, 促进帕金森氏疾病的进程<sup>[88]</sup>。因而, 进一步探索14-3-3蛋白对LRRK2、parkin和 $\alpha$ -SN蛋白的调控分子机制有望揭示帕金森氏疾病的发病机制。

研究还发现, 14-3-3蛋白也与阿尔茨海默病密切相关。神经原纤维缠结结构的形成是阿尔茨海默病一个主要病理特征。神经原纤维缠结中的微管相关蛋白Tau(调控微管蛋白的稳定性)调控着神经原纤维缠结的形成, 即微管

相关蛋白Tau异常磷酸化, 导致微管的不稳定, 从而形成神经原纤维缠结. 研究<sup>[89]</sup>发现, 14-3-3蛋白也是神经原纤维缠结形成的一个重要关键蛋白. 在神经原纤维缠结形成过程中, PKA磷酸化Tau蛋白, 产生14-3-3蛋白的结合位点, 14-3-3蛋白与Tau蛋白的结合可以进一步的刺激PKA磷酸化微管蛋白在Tau蛋白结合位点, 进而更加导致了微管蛋白的不稳定性.

此外, 14-3-3蛋白也参与了癫痫的病理损伤过程. 在癫痫发生过程中, 14-3-3的Ser58位点的磷酸化水平上升, 促进14-3-3与PKC $\delta$ 的结合, 进而促进促凋亡蛋白的释放, 诱导神经细胞的死亡. 因而, 针对14-3-3/PKC $\delta$ 复合物的治疗策略可望减少癫痫后的神经细胞损伤<sup>[90]</sup>.

**2.3 14-3-3蛋白与其他疾病** 除了在肿瘤疾病和神经系统疾病扮演着重要角色外, 14-3-3蛋白还与许多其他疾病密切相关. 例如, 14-3-3蛋白通过调控糖原合成酶激酶GSK3 $\beta$ 和ASK1信号通路调节糖尿病性心肌病的发生、发展. 此外, 在关节炎、多发性硬化症、子宫内膜异位症、青光眼、磷脂质化病和慢性阻塞性肺疾病等疾病的患者中均发现了14-3-3蛋白的异常表达<sup>[5,8,91-95]</sup>. 进一步研究14-3-3蛋白在这些疾病中的分子机制将有望更清晰地揭示发病机制.

### 3 14-3-3蛋白与疾病治疗

14-3-3蛋白与众多疾病密切相关, 因此14-3-3蛋白作为疾病治疗的分子靶点受到了人们的密切关注. 目前, 主要从抑制14-3-3蛋白的活性、调控14-3-3蛋白和靶蛋白的相互作用等角度来开发疾病治疗靶点.

**3.1 14-3-3蛋白的特异性抑制肽** Wang等<sup>[96]</sup>应用噬菌体展示技术筛选出一种14-3-3蛋白肽抑制, 此肽抑制剂由18个氨基酸组成, 命名为R18; Wang等<sup>[96]</sup>进一步研究发现R18可以抑制所有的14-3-3蛋白家族成员, 其亲和系数非常接近. 研究还证实, R18可以抑制靶蛋白中14-3-3蛋白识别位点的磷酸化, 进而抑制14-3-3蛋白与靶蛋白的结合, 例如R18抑制了14-3-3蛋白与Raf-1、ASK1及Bad的结合<sup>[97,98]</sup>. 为了进一步提升R18在细胞内的活性, 人们设计了R18的二聚体, 命名为difopein. 研究发现, 在细胞系和动物模型中应用R18或difopein, 干扰了14-3-3蛋白的生物学功能, 干预了疾病的进程. 例如, 在神经胶质瘤细胞中表达difopein,

可诱导细胞的大量死亡和抑制肿瘤细胞在裸鼠体内的生长<sup>[99]</sup>; 肿瘤细胞中应用R18, 可以增加顺铂的化疗效果等<sup>[100]</sup>. 除了R18外, 其他已经证实的14-3-3识别位点的肽段也可以设计为14-3-3蛋白的抑制肽, 应用这些肽段干预14-3-3的生物学功能, 干预疾病的进程.

**3.2 调节14-3-3蛋白-靶蛋白相互作用的小分子** 研究发现, 某些抗癌因子可以通过抑制靶蛋白的磷酸化来阻止14-3-3蛋白与靶蛋白的结合. 例如, 抗癌因子UCN-01可以抑制CHK1、TAK和CHK2等激酶的活性, 进而阻止了这些激酶对细胞周期蛋白CDC25C上14-3-3蛋白结合位点Ser-216的磷酸化, 从而阻止了14-3-3蛋白与CDC25C的结合<sup>[101]</sup>. Zhao等<sup>[102]</sup>通过极化荧光晒查技术探索抑制14-3-3蛋白的小分子抑制剂, 发现一种命名为FOBISIN101的小分子, 这种小分子可以抑制14-3-3蛋白与Raf-1和Akt的结合, 中和胞外素酶S ADP-核糖基转移酶的活性. 此外, 研究还发现化疗药物可以稳定14-3-3蛋白与靶蛋白的结合, 如壳梭孢素A和环孢素A<sup>[103,104]</sup>. 例如, 这2种药物均可以使14-3-3蛋白与H<sup>+</sup> ATPase的结合更为稳定.

理论上, 通过抑制14-3-3蛋白活性, 和抑制其与靶蛋白的结合, 可抑制14-3-3蛋白的生物学功能, 进而调控了细胞的生命活动, 达到治疗疾病的效果. 但是这些方法还只是停留在实验阶段, 其在临床上的应用尚需进一步的探索研究.

此外, 尚有一些研究通过针对14-3-3基因调控的方法来干预疾病. 例如, 14-3-3 $\sigma$ 启动子CpG甲基化导致14-3-3 $\sigma$ 基因沉默, 促进了肿瘤的发生、发展; 利用甲基转移酶抑制剂5-Aza和组蛋白脱乙酰基酶抑制剂可以逆转超甲基化现象, 体外实验表明利用5-Aza处理肿瘤细胞, 14-3-3 $\sigma$ 又重新表达, 并且的表达水平以一种剂量依赖的方式增加<sup>[57,105]</sup>.

### 4 结论

14-3-3蛋白可与许多蛋白结合, 通过调控靶蛋白的结构、活性等调控细胞生命活动. 14-3-3蛋白与许多疾病的发生、发展密切相关; 从14-3-3蛋白的活性和14-3-3蛋白和靶蛋白相互作用等角度出发, 探索开发出抑制14-3-3蛋白生物学功能的药物, 有望为肿瘤、神经系统疾病等的治疗提供新的治疗策略. 尽管目前对14-3-3蛋白的生物学功能有了较深的认识, 然

而其调控这些细胞生物学功能的分子机制仍不甚清楚; 14-3-3蛋白在许多疾病中都有着异常的表达, 但其在这些疾病中分子机制仍然不甚清楚. 这些问题仍需要进一步的探索研究.

## 5 参考文献

- 1 Tzivion G, Gupta VS, Kaplun L, Balan V. 14-3-3 proteins as potential oncogenes. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 203-213 [PMID: 16725345 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.004]
- 2 Aitken A. 14-3-3 proteins: a historic overview. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 162-172 [PMID: 16678438 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.005]
- 3 Li X, Wang QJ, Pan N, Lee S, Zhao Y, Chait BT, Yue Z. Phosphorylation-dependent 14-3-3 binding to LRRK2 is impaired by common mutations of familial Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6: e17153 [PMID: 21390248 DOI: 10.1371/journal.pone.0017153]
- 4 Nichols RJ, Dzamko N, Morrice NA, Campbell DG, Deak M, Ordureau A, Macartney T, Tong Y, Shen J, Prescott AR, Alessi DR. 14-3-3 binding to LRRK2 is disrupted by multiple Parkinson's disease-associated mutations and regulates cytoplasmic localization. *Biochem J* 2010; 430: 393-404 [PMID: 20642453 DOI: 10.1042/BJ20100483]
- 5 Kilani RT, Maksymowych WP, Aitken A, Boire G, St-Pierre Y, Li Y, Ghahary A. Detection of high levels of 2 specific isoforms of 14-3-3 proteins in synovial fluid from patients with joint inflammation. *J Rheumatol* 2007; 34: 1650-1657 [PMID: 17611984]
- 6 Neal CL, Yu D. 14-3-3 $\zeta$  as a prognostic marker and therapeutic target for cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 1343-1354 [PMID: 21058923 DOI: 10.1517/14728222.2010.531011]
- 7 Lamba S, Ravichandran V, Major EO. Glial cell type-specific subcellular localization of 14-3-3 zeta: an implication for JCV tropism. *Glia* 2009; 57: 971-977 [PMID: 19062179 DOI: 10.1002/glia.20821]
- 8 Kelly MN, Johnston DA, Peel BA, Morgan TW, Palmer GE, Sturtevant JE. Bmh1p (14-3-3) mediates pathways associated with virulence in *Candida albicans*. *Microbiology* 2009; 155: 1536-1546 [PMID: 19372164 DOI: 10.1099/mic.0.027532-0]
- 9 Gardino AK, Smerdon SJ, Yaffe MB. Structural determinants of 14-3-3 binding specificities and regulation of subcellular localization of 14-3-3-ligand complexes: a comparison of the X-ray crystal structures of all human 14-3-3 isoforms. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 173-182 [PMID: 16678437 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.007]
- 10 Shen YH, Godlewski J, Bronisz A, Zhu J, Comb MJ, Avruch J, Tzivion G. Significance of 14-3-3 self-dimerization for phosphorylation-dependent target binding. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 4721-4733 [PMID: 14551260 DOI: 10.1091/mbc.E02-12-0821]
- 11 Tzivion G, Luo Z, Avruch J. A dimeric 14-3-3 protein is an essential cofactor for Raf kinase activity. *Nature* 1998; 394: 88-92 [PMID: 9665134 DOI: 10.1038/27938]
- 12 Halbach T, Scheer N, Werr W. Transcriptional activation by the PHD finger is inhibited through an adjacent leucine zipper that binds 14-3-3 proteins. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 3542-3550 [PMID: 10982874 DOI: 10.1093/nar/28.18.3542]
- 13 Ritt DA, Monson DM, Specht SI, Morrison DK. Impact of feedback phosphorylation and Raf heterodimerization on normal and mutant B-Raf signaling. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 806-819 [PMID: 19933846 DOI: 10.1128/MCB.00569-09]
- 14 Datta SR, Katsov A, Hu L, Petros A, Fesik SW, Yaffe MB, Greenberg ME. 14-3-3 proteins and survival kinases cooperate to inactivate BAD by BH3 domain phosphorylation. *Mol Cell* 2000; 6: 41-51 [PMID: 10949026 DOI: 10.1016/S1097-2765(05)00012-2]
- 15 Patel MP, Masood A, Patel PS, Chanan-Khan AA. Targeting the Bcl-2. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 516-523 [PMID: 19730103 DOI: 10.1097/CCO.0b013e328331a7a4]
- 16 Tzivion G, Avruch J. 14-3-3 proteins: active cofactors in cellular regulation by serine/threonine phosphorylation. *J Biol Chem* 2002; 277: 3061-3064 [PMID: 11709560 DOI: 10.1074/jbc.R100059200]
- 17 Lin HK, Wang G, Chen Z, Teruya-Feldstein J, Liu Y, Chan CH, Yang WL, Erdjument-Bromage H, Nakayama KI, Nimer S, Tempst P, Pandolfi PP. Phosphorylation-dependent regulation of cytosolic localization and oncogenic function of Skp2 by Akt/PKB. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 420-432 [PMID: 19270694 DOI: 10.1038/ncb1849]
- 18 Neal CL, Xu J, Li P, Mori S, Yang J, Neal NN, Zhou X, Wyszomierski SL, Yu D. Overexpression of 14-3-3 $\zeta$  in cancer cells activates PI3K via binding the p85 regulatory subunit. *Oncogene* 2012; 31: 897-906 [PMID: 21743495 DOI: 10.1038/onc.2011.284]
- 19 Tian Q, Feetham MC, Tao WA, He XC, Li L, Aebersold R, Hood L. Proteomic analysis identifies that 14-3-3zeta interacts with beta-catenin and facilitates its activation by Akt. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15370-15375 [PMID: 15492215 DOI: 10.1073/pnas.0406499101]
- 20 Luo J, Feng J, Lu J, Wang Y, Tang X, Xie F, Li W. Aberrant methylation profile of 14-3-3 sigma and its reduced transcription/expression levels in Chinese sporadic female breast carcinogenesis. *Med Oncol* 2010; 27: 791-797 [PMID: 19685192 DOI: 10.1007/s12032-009-9287-8]
- 21 Zurita M, Lara PC, del Moral R, Torres B, Linares-Fernández JL, Arrabal SR, Martínez-Galán J, Oliver FJ, Ruiz de Almodóvar JM. Hypermethylated 14-3-3-sigma and ESR1 gene promoters in serum as candidate biomarkers for the diagnosis and treatment efficacy of breast cancer metastasis. *BMC Cancer* 2010; 10: 217 [PMID: 20487521 DOI: 10.1186/1471-2407-10-217]
- 22 Neal CL, Yao J, Yang W, Zhou X, Nguyen NT, Lu J, Danes CG, Guo H, Lan KH, Ensor J, Hittelman W, Hung MC, Yu D. 14-3-3zeta overexpression defines high risk for breast cancer recurrence and promotes cancer cell survival. *Cancer Res* 2009; 69: 3425-3432 [PMID: 19318578 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2765]
- 23 Lin M, Morrison CD, Jones S, Mohamed N, Bacher J, Plass C. Copy number gain and oncogenic

- activity of YWHAZ/14-3-3zeta in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2009; 125: 603-611 [PMID: 19405126 DOI: 10.1002/ijc.24346]
- 24 Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing. *Cell* 2003; 113: 673-676 [PMID: 12809598 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00428-8]
  - 25 Leivonen SK, Rokka A, Ostling P, Kohonen P, Corthals GL, Kallioniemi O, Perälä M. Identification of miR-193b targets in breast cancer cells and systems biological analysis of their functional impact. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M110.005322 [PMID: 21512034 DOI: 10.1074/mcp.M110.005322]
  - 26 Tsukamoto Y, Nakada C, Noguchi T, Tanigawa M, Nguyen LT, Uchida T, Hijiya N, Matsuura K, Fujioka T, Seto M, Moriyama M. MicroRNA-375 is downregulated in gastric carcinomas and regulates cell survival by targeting PDK1 and 14-3-3zeta. *Cancer Res* 2010; 70: 2339-2349 [PMID: 20215506 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2777]
  - 27 Patrick DM, Zhang CC, Tao Y, Yao H, Qi X, Schwartz RJ, Jun-Shen Huang L, Olson EN. Defective erythroid differentiation in miR-451 mutant mice mediated by 14-3-3zeta. *Genes Dev* 2010; 24: 1614-1619 [PMID: 20679397 DOI: 10.1101/gad.1942810]
  - 28 Yu D, dos Santos CO, Zhao G, Jiang J, Amigo JD, Khandros E, Dore LC, Yao Y, D'Souza J, Zhang Z, Ghaffari S, Choi J, Friend S, Tong W, Orange JS, Paw BH, Weiss MJ. miR-451 protects against erythroid oxidant stress by repressing 14-3-3zeta. *Genes Dev* 2010; 24: 1620-1633 [PMID: 20679398 DOI: 10.1101/gad.1942110]
  - 29 Choi HH, Gully C, Su CH, Velazquez-Torres G, Chou PC, Tseng C, Zhao R, Phan L, Shaiken T, Chen J, Yeung SC, Lee MH. COP9 signalosome subunit 6 stabilizes COP1, which functions as an E3 ubiquitin ligase for 14-3-3 $\sigma$ . *Oncogene* 2011; 30: 4791-4801 [PMID: 21625211 DOI: 10.1038/onc.2011.192]
  - 30 Urano T, Saito T, Tsukui T, Fujita M, Hosoi T, Muramatsu M, Ouchi Y, Inoue S. Efp targets 14-3-3 sigma for proteolysis and promotes breast tumour growth. *Nature* 2002; 417: 871-875 [PMID: 12075357 DOI: 10.1038/nature00826]
  - 31 Tang Y, Lv P, Sun Z, Han L, Luo B, Zhou W. 14-3-3 $\zeta$  up-regulates hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in hepatocellular carcinoma via activation of PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signal transduction pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 15845-15853 [PMID: 26884855]
  - 32 Tang Y, Liu S, Li N, Guo W, Shi J, Yu H, Zhang L, Wang K, Liu S, Cheng S. 14-3-3 $\zeta$  promotes hepatocellular carcinoma venous metastasis by modulating hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . *Oncotarget* 2016; 7: 15854-15867 [PMID: 26910835 DOI: 10.18632/oncotarget.7493]
  - 33 Giles N, Forrest A, Gabrielli B. 14-3-3 acts as an intramolecular bridge to regulate cdc25B localization and activity. *J Biol Chem* 2003; 278: 28580-28587 [PMID: 12764136 DOI: 10.1074/jbc.M304027200]
  - 34 Saurin AT, Durgan J, Cameron AJ, Faisal A, Marber MS, Parker PJ. The regulated assembly of a PKCepsilon complex controls the completion of cytokinesis. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 891-901 [PMID: 18604201 DOI: 10.1038/ncb1749]
  - 35 Nomura M, Shimizu S, Sugiyama T, Narita M, Ito T, Matsuda H, Tsujimoto Y. 14-3-3 Interacts directly with and negatively regulates pro-apoptotic Bax. *J Biol Chem* 2003; 278: 2058-2065 [PMID: 12426317 DOI: 10.1074/jbc.M207880200]
  - 36 Zhang L, Chen J, Fu H. Suppression of apoptosis signal-regulating kinase 1-induced cell death by 14-3-3 proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8511-8515 [PMID: 10411906 DOI: 10.1073/pnas.96.15.8511]
  - 37 Vincenz C, Dixit VM. 14-3-3 proteins associate with A20 in an isoform-specific manner and function both as chaperone and adapter molecules. *J Biol Chem* 1996; 271: 20029-20034 [PMID: 8702721 DOI: 10.1074/jbc.271.33.20029]
  - 38 Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS, Anderson MJ, Arden KC, Blenis J, Greenberg ME. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999; 96: 857-868 [PMID: 10102273 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80595-4]
  - 39 Rushworth LK, Hindley AD, O'Neill E, Kolch W. Regulation and role of Raf-1/B-Raf heterodimerization. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 2262-2272 [PMID: 16508002 DOI: 10.1128/MCB.26.6.2262-2272.2006]
  - 40 Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129: 1261-1274 [PMID: 17604717 DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.009]
  - 41 Aslan JE, You H, Williamson DM, Endig J, Youker RT, Thomas L, Shu H, Du Y, Milewski RL, Brush MH, Possemato A, Sprott K, Fu H, Greis KD, Runckel DN, Vogel A, Thomas G. Akt and 14-3-3 control a PACS-2 homeostatic switch that integrates membrane traffic with TRAIL-induced apoptosis. *Mol Cell* 2009; 34: 497-509 [PMID: 19481529 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.04.011]
  - 42 Schlegelmilch K, Mohseni M, Kirak O, Pruszkaj J, Rodriguez JR, Zhou D, Kreger BT, Vasioukhin V, Avruch J, Brummelkamp TR, Camargo FD. Yap1 acts downstream of  $\alpha$ -catenin to control epidermal proliferation. *Cell* 2011; 144: 782-795 [PMID: 21376238 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.031]
  - 43 Andrianantoandro E, Pollard TD. Mechanism of actin filament turnover by severing and nucleation at different concentrations of ADF/cofilin. *Mol Cell* 2006; 24: 13-23 [PMID: 17018289 DOI: 10.1016/j.molcel.2006.08.006]
  - 44 Huang TY, DerMardirossian C, Bokoch GM. Cofilin phosphatases and regulation of actin dynamics. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18: 26-31 [PMID: 16337782 DOI: 10.1016/j.ceb.2005.11.005]
  - 45 Nagata-Ohashi K, Ohta Y, Goto K, Chiba S, Mori R, Nishita M, Ohashi K, Kousaka K, Iwamatsu A, Niwa R, Uemura T, Mizuno K. A pathway of neuregulin-induced activation of cofilin-phosphatase Slingshot and cofilin in lamellipodia. *J Cell Biol* 2004; 165: 465-471 [PMID: 15159416 DOI: 10.1083/jcb.200401136]
  - 46 Eiseler T, Döppler H, Yan IK, Kitatani K, Mizuno K, Storz P. Protein kinase D1 regulates cofilin-mediated F-actin reorganization and cell motility through slingshot. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 545-556 [PMID: 19329994 DOI: 10.1038/ncb1861]

- 47 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- 48 Hou Z, Peng H, White DE, Wang P, Lieberman PM, Halazonetis T, Rauscher FJ. 14-3-3 binding sites in the snail protein are essential for snail-mediated transcriptional repression and epithelial-mesenchymal differentiation. *Cancer Res* 2010; 70: 4385-4393 [PMID: 20501852 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0070]
- 49 Lu J, Guo H, Treekitkarnmongkol W, Li P, Zhang J, Shi B, Ling C, Zhou X, Chen T, Chiao PJ, Feng X, Seewaldt VL, Muller WJ, Sahin A, Hung MC, Yu D. 14-3-3zeta Cooperates with ErbB2 to promote ductal carcinoma in situ progression to invasive breast cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Cell* 2009; 16: 195-207 [PMID: 19732720 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.08.010]
- 50 Huber SC, MacKintosh C, Kaiser WM. Metabolic enzymes as targets for 14-3-3 proteins. *Plant Mol Biol* 2002; 50: 1053-1063 [PMID: 12516872 DOI: 10.1023/A: 1021284002779]
- 51 Pozuelo Rubio M, Geraghty KM, Wong BH, Wood NT, Campbell DG, Morrice N, Mackintosh C. 14-3-3-affinity purification of over 200 human phosphoproteins reveals new links to regulation of cellular metabolism, proliferation and trafficking. *Biochem J* 2004; 379: 395-408 [PMID: 14744259 DOI: 10.1042/BJ20031797]
- 52 Meek SE, Lane WS, Piwnica-Worms H. Comprehensive proteomic analysis of interphase and mitotic 14-3-3-binding proteins. *J Biol Chem* 2004; 279: 32046-32054 [PMID: 15161933 DOI: 10.1074/jbc.M403044200]
- 53 Pozuelo Rubio M, Pegg M, Wong BH, Morrice N, MacKintosh C. 14-3-3s regulate fructose-2,6-bisphosphate levels by binding to PKB-phosphorylated cardiac fructose-2,6-bisphosphate kinase/phosphatase. *EMBO J* 2003; 22: 3514-3523 [PMID: 12853467 DOI: 10.1093/emboj/cdg363]
- 54 Yamauchi T, Nakata H, Fujisawa H. A new activator protein that activates tryptophan 5-monooxygenase and tyrosine 3-monooxygenase in the presence of Ca<sup>2+</sup>-, calmodulin-dependent protein kinase. Purification and characterization. *J Biol Chem* 1981; 256: 5404-5409 [PMID: 6113235]
- 55 Umbricht CB, Evron E, Gabrielson E, Ferguson A, Marks J, Sukumar S. Hypermethylation of 14-3-3 sigma (stratifin) is an early event in breast cancer. *Oncogene* 2001; 20: 3348-3353 [PMID: 11423985 DOI: 10.1038/sj.onc.1204438]
- 56 Osada H, Tatsumatsu Y, Yatabe Y, Nakagawa T, Konishi H, Harano T, Tezel E, Takada M, Takahashi T. Frequent and histological type-specific inactivation of 14-3-3sigma in human lung cancers. *Oncogene* 2002; 21: 2418-2424 [PMID: 11948426 DOI: 10.1038/sj.onc.1205303]
- 57 Iwata N, Yamamoto H, Sasaki S, Itoh F, Suzuki H, Kikuchi T, Kaneto H, Iku S, Ozeki I, Karino Y, Satoh T, Toyota J, Satoh M, Endo T, Imai K. Frequent hypermethylation of CpG islands and loss of expression of the 14-3-3 sigma gene in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2000; 19: 5298-5302 [PMID: 11077447 DOI: 10.1038/sj.onc.1203898]
- 58 Mhaweche P, Benz A, Cerato C, Greloz V, Assaly M, Desmond JC, Koeffler HP, Lodygin D, Hermeking H, Herrmann F, Schwaller J. Downregulation of 14-3-3sigma in ovary, prostate and endometrial carcinomas is associated with CpG island methylation. *Mod Pathol* 2005; 18: 340-348 [PMID: 15257317 DOI: 10.1038/modpathol.3800240]
- 59 Sato N, Maitra A, Fukushima N, van Heek NT, Matsubayashi H, Iacobuzio-Donahue CA, Rosty C, Goggins M. Frequent hypomethylation of multiple genes overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 4158-4166 [PMID: 12874021]
- 60 Perathoner A, Pirkebner D, Brandacher G, Spizzo G, Stadlmann S, Obrist P, Margreiter R, Amberger A. 14-3-3sigma expression is an independent prognostic parameter for poor survival in colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3274-3279 [PMID: 15867223 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2207]
- 61 Kuroda Y, Aishima S, Taketomi A, Nishihara Y, Iguchi T, Taguchi K, Maehara Y, Tsuneyoshi M. 14-3-3sigma negatively regulates the cell cycle, and its down-regulation is associated with poor outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2007; 38: 1014-1022 [PMID: 17391729 DOI: 10.1016/j.humpath.2006.12.014]
- 62 Nakamura Y, Oshima K, Naoi Y, Nakayama T, Kim SJ, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N, Tamaki Y, Noguchi S. 14-3-3σ expression is associated with poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in human breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 229-236 [PMID: 22315133 DOI: 10.1007/s10549-012-1976-x]
- 63 Hermeking H, Lengauer C, Polyak K, He TC, Zhang L, Thiagalingam S, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3sigma is a p53-regulated inhibitor of G2/M progression. *Mol Cell* 1997; 1: 3-11 [PMID: 9659898 DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80002-7]
- 64 Laronga C, Yang HY, Neal C, Lee MH. Association of the cyclin-dependent kinases and 14-3-3 sigma negatively regulates cell cycle progression. *J Biol Chem* 2000; 275: 23106-23112 [PMID: 10767298 DOI: 10.1074/jbc.M905616199]
- 65 Chan TA, Hermeking H, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3Sigma is required to prevent mitotic catastrophe after DNA damage. *Nature* 1999; 401: 616-620 [PMID: 10524633 DOI: 10.1038/4418]
- 66 Wilker EW, van Vugt MA, Artim SA, Huang PH, Petersen CP, Reinhardt HC, Feng Y, Sharp PA, Sonenberg N, White FM, Yaffe MB. 14-3-3sigma controls mitotic translation to facilitate cytokinesis. *Nature* 2007; 446: 329-332 [PMID: 17361185 DOI: 10.1038/nature05584]
- 67 Yang H, Zhang Y, Zhao R, Wen YY, Fournier K, Wu HB, Yang HY, Diaz J, Laronga C, Lee MH. Negative cell cycle regulator 14-3-3sigma stabilizes p27 Kip1 by inhibiting the activity of PKB/Akt. *Oncogene* 2006; 25: 4585-4594 [PMID: 16532026 DOI: 10.1038/sj.onc.1209481]
- 68 Yang HY, Wen YY, Chen CH, Lozano G, Lee MH. 14-3-3 sigma positively regulates p53 and suppresses tumor growth. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7096-7107 [PMID: 14517281 DOI: 10.1128/MCB.23

- .207096-7107.2003]
- 69 Dillon RL, Brown ST, Ling C, Shioda T, Muller WJ. An EGR2/CITED1 transcription factor complex and the 14-3-3sigma tumor suppressor are involved in regulating ErbB2 expression in a transgenic-mouse model of human breast cancer. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 8648-8657 [PMID: 17938205 DOI: 10.1128/MCB.00866-07]
- 70 Neupane D, Korc M. 14-3-3sigma Modulates pancreatic cancer cell survival and invasiveness. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7614-7623 [PMID: 19047086 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1366]
- 71 Inglés-Esteve J, Morales M, Dalmases A, Garcia-Carbonell R, Jené-Sanz A, López-Bigas N, Iglesias M, Ruiz-Herguido C, Rovira A, Rojo F, Albanell J, Gomis RR, Bigas A, Espinosa L. Inhibition of specific NF- $\kappa$ B activity contributes to the tumor suppressor function of 14-3-3 $\sigma$  in breast cancer. *PLoS One* 2012; 7: e38347 [PMID: 22675457 DOI: 10.1371/journal.pone.0038347]
- 72 Zheng G, Xiong Y, Yi S, Zhang W, Peng B, Zhang Q, He Z. 14-3-3 $\sigma$  regulation by p53 mediates a chemotherapy response to 5-fluorouracil in MCF-7 breast cancer cells via Akt inactivation. *FEBS Lett* 2012; 586: 163-168 [PMID: 22192357 DOI: 10.1016/j.febslet.2011.11.034]
- 73 Kim IK, Park SM, Cho HJ, Baek KE, Nam IK, Park SH, Ryu KJ, Ryu J, Choi J, Hong SC, Kim JW, Lee CW, Kang SS, Yoo J. 14-3-3 $\sigma$  attenuates RhoGDI2-induced cisplatin resistance through activation of Erk and p38 in gastric cancer cells. *Oncotarget* 2013; 4: 2045-2056 [PMID: 24185104 DOI: 10.18632/oncotarget.1334]
- 74 Boudreau A, Tanner K, Wang D, Geyer FC, Reis-Filho JS, Bissell MJ. 14-3-3 $\sigma$  stabilizes a complex of soluble actin and intermediate filament to enable breast tumor invasion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: E3937-E3944 [PMID: 24067649 DOI: 10.1073/pnas.1315022110]
- 75 Hermeking H. The 14-3-3 cancer connection. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 931-943 [PMID: 14737123 DOI: 10.1038/nrc1230]
- 76 Niemantsverdriet M, Wagner K, Visser M, Backendorf C. Cellular functions of 14-3-3 zeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character. *Oncogene* 2008; 27: 1315-1319 [PMID: 17704798 DOI: 10.1038/sj.onc.1210742]
- 77 Zang L, Palmer Toy D, Hancock WS, Sgroi DC, Karger BL. Proteomic analysis of ductal carcinoma of the breast using laser capture microdissection, LC-MS, and 16O/18O isotopic labeling. *J Proteome Res* 2004; 3: 604-612 [PMID: 15253443 DOI: 10.1021/pr034131l]
- 78 Li Z, Zhao J, Du Y, Park HR, Sun SY, Bernal-Mizrachi L, Aitken A, Khuri FR, Fu H. Down-regulation of 14-3-3zeta suppresses anchorage-independent growth of lung cancer cells through anoikis activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 162-167 [PMID: 18162532 DOI: 10.1073/pnas.0710905105]
- 79 Murata T, Takayama K, Urano T, Fujimura T, Ashikari D, Obinata D, Horie-Inoue K, Takahashi S, Ouchi Y, Homma Y, Inoue S. 14-3-3 $\zeta$ , a novel androgen-responsive gene, is upregulated in prostate cancer and promotes prostate cancer cell proliferation and survival. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5617-5627 [PMID: 22904106 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0281]
- 80 Choi JE, Hur W, Jung CK, Piao LS, Lyoo K, Hong SW, Kim SW, Yoon HY, Yoon SK. Silencing of 14-3-3 $\zeta$  over-expression in hepatocellular carcinoma inhibits tumor growth and enhances chemosensitivity to cis-diammined dichloridoplatinum. *Cancer Lett* 2011; 303: 99-107 [PMID: 21334806 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.01.015]
- 81 Goc A, Abdalla M, Al-Azayzih A, Somanath PR. Rac1 activation driven by 14-3-3 $\zeta$  dimerization promotes prostate cancer cell-matrix interactions, motility and transendothelial migration. *PLoS One* 2012; 7: e40594 [PMID: 22808202 DOI: 10.1371/journal.pone.0040594]
- 82 Chen CH, Chuang SM, Yang MF, Liao JW, Yu SL, Chen JJ. A novel function of YWHAZ/ $\beta$ -catenin axis in promoting epithelial-mesenchymal transition and lung cancer metastasis. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 1319-1331 [PMID: 22912335 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0189]
- 83 Huang XY, Ke AW, Shi GM, Zhang X, Zhang C, Shi YH, Wang XY, Ding ZB, Xiao YS, Yan J, Qiu SJ, Fan J, Zhou J.  $\alpha$ B-crystallin complexes with 14-3-3 $\zeta$  to induce epithelial-mesenchymal transition and resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 2235-2247 [PMID: 23316005 DOI: 10.1002/hep.26255]
- 84 Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, Andrews M, Everington D, Will RG, Knight RS, Green AJ. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1243-1248 [PMID: 20855493 DOI: 10.1136/jnnp.2009.197962]
- 85 Larska M, Polak MP, Zmudzinski JF, Torres JM. Comparison of mRNA expression levels of selected genes in the brain stem of cattle naturally infected with classical and atypical BSE. *Brain Res* 2010; 1351: 13-22 [PMID: 20654596 DOI: 10.1016/j.brainres.2010.07.035]
- 86 Cho JW, Kim SY, Park SS, Jeon BS. The G2019S LRRK2 Mutation is Rare in Korean Patients with Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *J Clin Neurol* 2009; 5: 29-32 [PMID: 19513331 DOI: 10.3988/jcn.2009.5.1.29]
- 87 Sato S, Chiba T, Sakata E, Kato K, Mizuno Y, Hattori N, Tanaka K. 14-3-3eta is a novel regulator of parkin ubiquitin ligase. *EMBO J* 2006; 25: 211-221 [PMID: 16096643 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600774]
- 88 Yacoubian TA, Slone SR, Harrington AJ, Hamamichi S, Schieltz JM, Caldwell KA, Caldwell GA, Standaert DG. Differential neuroprotective effects of 14-3-3 proteins in models of Parkinson's disease. *Cell Death Dis* 2010; 1: e2 [PMID: 21152247 DOI: 10.1038/cddis.2009.4]
- 89 Sadik G, Tanaka T, Kato K, Yamamori H, Nessa BN, Morihara T, Takeda M. Phosphorylation of tau at Ser214 mediates its interaction with 14-3-3 protein: implications for the mechanism of tau aggregation. *J Neurochem* 2009; 108: 33-43 [PMID: 19014373 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05716.x]
- 90 Kim YS, Choi MY, Kim YH, Jeon BT, Lee DH, Roh GS, Kang SS, Kim HJ, Cho GJ, Choi WS.

- Protein kinase Cdelta is associated with 14-3-3 phosphorylation in seizure-induced neuronal death. *Epilepsy Res* 2010; 92: 30-40 [PMID: 20813501 DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2010.08.004]
- 91 Fiorini M, Zanusso G, Benedetti MD, Righetti PG, Monaco S. Cerebrospinal fluid biomarkers in clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Proteomics Clin Appl* 2007; 1: 963-971 [PMID: 21136750 DOI: 10.1002/prca.200700091]
- 92 Ametzazurra A, Matorras R, García-Velasco JA, Prieto B, Simón L, Martínez A, Nagore D. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 954-965 [PMID: 19095664 DOI: 10.1093/humrep/den450]
- 93 Wang DY, Ray A, Rodgers K, Ergorul C, Hyman BT, Huang W, Grosskreutz CL. Global gene expression changes in rat retinal ganglion cells in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4084-4095 [PMID: 20335623 DOI: 10.1167/iovs.09-4864]
- 94 Hutchinson TH, Mahshid Y, Jönsson R, Björklund C, Kenne K. Proteomic analysis of phospholipidosis in citalopram treated U937 cells--support for the cholesterol biosynthesis hypothesis. *Toxicol In Vitro* 2008; 22: 1198-1204 [PMID: 18499393 DOI: 10.1016/j.tiv.2008.03.016]
- 95 Favier FB, Costes F, Defour A, Bonnefoy R, Lefai E, Bauge S, Peinnequin A, Benoit H, Freyssenet D. Downregulation of Akt/mammalian target of rapamycin pathway in skeletal muscle is associated with increased REDD1 expression in response to chronic hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R1659-R1666 [PMID: 20237300 DOI: 10.1152/ajpregu.00550.2009]
- 96 Wang B, Yang H, Liu YC, Jelinek T, Zhang L, Ruoslahti E, Fu H. Isolation of high-affinity peptide antagonists of 14-3-3 proteins by phage display. *Biochemistry* 1999; 38: 12499-12504 [PMID: 10493820 DOI: 10.1021/bi991353h]
- 97 Obsil T, Ghirlando R, Klein DC, Ganguly S, Dyda F. Crystal structure of the 14-3-3zeta: serotonin N-acetyltransferase complex. a role for scaffolding in enzyme regulation. *Cell* 2001; 105: 257-267 [PMID: 11336675 DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00316-6]
- 98 Yang H, Masters SC, Wang H, Fu H. The proapoptotic protein Bad binds the amphipathic groove of 14-3-3zeta. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1547: 313-319 [PMID: 11410287 DOI: 10.1016/S0167-4838(01)00202-3]
- 99 Cao W, Yang X, Zhou J, Teng Z, Cao L, Zhang X, Fei Z. Targeting 14-3-3 protein, difopein induces apoptosis of human glioma cells and suppresses tumor growth in mice. *Apoptosis* 2010; 15: 230-241 [PMID: 20033782 DOI: 10.1007/s10495-009-0437-4]
- 100 Masters SC, Fu H. 14-3-3 proteins mediate an essential anti-apoptotic signal. *J Biol Chem* 2001; 276: 45193-45200 [PMID: 11577088 DOI: 10.1074/jbc.M105971200]
- 101 Graves PR, Yu L, Schwarz JK, Gales J, Sausville EA, O'Connor PM, Piwnica-Worms H. The Chk1 protein kinase and the Cdc25C regulatory pathways are targets of the anticancer agent UCN-01. *J Biol Chem* 2000; 275: 5600-5605 [PMID: 10681541 DOI: 10.1074/jbc.275.8.5600]
- 102 Zhao J, Du Y, Horton JR, Upadhyay AK, Lou B, Bai Y, Zhang X, Du L, Li M, Wang B, Zhang L, Barbieri JT, Khuri FR, Cheng X, Fu H. Discovery and structural characterization of a small molecule 14-3-3 protein-protein interaction inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16212-16216 [PMID: 21908710 DOI: 10.1073/pnas.1100012108]
- 103 Oecking C, Eckerskorn C, Weiler EW. The fusicoccin receptor of plants is a member of the 14-3-3 superfamily of eukaryotic regulatory proteins. *FEBS Lett* 1994; 352: 163-166 [PMID: 7925968 DOI: 10.1016/0014-5793(94)00949-X]
- 104 Ottmann C, Weyand M, Sassa T, Inoue T, Kato N, Wittinghofer A, Oecking C. A structural rationale for selective stabilization of anti-tumor interactions of 14-3-3 proteins by cotylenin A. *J Mol Biol* 2009; 386: 913-919 [PMID: 19244612 DOI: 10.1016/j.jmb.2009.01.005]
- 105 Ferguson AT, Evron E, Umbricht CB, Pandita TK, Chan TA, Hermeking H, Marks JR, Lambers AR, Futreal PA, Stampfer MR, Sukumar S. High frequency of hypermethylation at the 14-3-3 sigma locus leads to gene silencing in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6049-6054 [PMID: 10811911 DOI: 10.1073/pnas.100566997]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



# 胃复春联合四联疗法治疗 *H. pylori* 相关性慢性非萎缩性胃炎临床疗效观察

何孝明, 黄宣

何孝明, 浙江中医药大学 杭州市下城区中西医结合医院  
浙江省杭州市 310000

黄宣, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省  
杭州市 310000

何孝明, 在职硕士, 主治医师, 主要从事内科临床工作.

基金项目: 浙江省中医药科学研究基金资助项目, Nos.  
2016ZA089, 2014ZB041.

作者贡献分布: 何孝明与黄宣对本文所作贡献均等; 课题设计和研究过程由何孝明与黄宣完成; 研究所用新试剂及分析工具由黄宣提供; 数据分析由何孝明完成; 本论文写作由何孝明完成; 黄宣审校.

通讯作者: 黄宣, 主任医师, 310000, 浙江省杭州市上城区  
邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科.  
[huangxuan1976@163.com](mailto:huangxuan1976@163.com)  
电话: 0571-86620285

收稿日期: 2016-12-12  
修回日期: 2017-01-04  
接受日期: 2017-01-11  
在线出版日期: 2017-02-28

## Clinical efficacy of Weifuchun combined with quadruple therapy in treatment of chronic non-atrophic gastritis

Xiao-Ming He, Xuan Huang

Xiao-Ming He, Zhejiang Chinese Medical University; Hospital of integrated traditional Chinese and Western medicine in Xiacheng District of Hangzhou City, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Xuan Huang, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Supported by: Project of Traditional Chinese Medicine Scientific Research Foundation of Zhejiang Province, Nos. 2016ZA089, 2014ZB041.

Correspondence to: Xuan Huang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. [huangxuan1976@163.com](mailto:huangxuan1976@163.com)

Received: 2016-12-12  
Revised: 2017-01-04  
Accepted: 2017-01-11  
Published online: 2017-02-28

### Abstract AIM

To observe the curative effect of Weifuchun combined with quadruple therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-related chronic non-atrophic gastritis.

### METHODS

A total of 196 chronic non-atrophic gastritis patients who tested positive for *H. pylori* were randomly divided into either a control group ( $n = 97$ ; quadruple therapy alone) or a treatment group ( $n = 99$ ; Weifuchun combined with quadruple therapy). The *H. pylori* eradication rates, gastroscopic and clinical curative effects were compared between the two groups.

### RESULTS

The *H. pylori* eradication rate, gastroscopic and symptom total effective rates in the treatment group were 92.9%, 91.9% and 93.9%, respectively, which were significantly higher than those in the control group (83.5%, 84.5% and 85.6%, respectively;  $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

The curative effect of Weifuchun combined with quadruple therapy is superior to quadruple

■背景资料  
幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 可导致胃黏膜的慢性炎症, 可造成胃黏膜萎缩、肠化, 最终可发展为胃癌。随着抗生素的广泛使用导致 *H. pylori* 耐药性增加, *H. pylori* 根除率下降, 如何提高 *H. pylori* 的根除率, 降低耐药性对降低胃癌的发病率有重要的意义。

□同行评议者  
杜奕奇, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院; 关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科; 袁红霞, 研究员, 天津中医药大学; 朱元民, 主任医师, 北京大学人民医院消化内科

研究前沿

随着抗生素的广泛使用以及 *H. pylori* 的细菌学变迁导致 *H. pylori* 对多种抗生素的耐药率增加, 寻找新的有效的根除 *H. pylori* 治疗方案有着重要的意义. 中医药在治疗 *H. pylori* 相关性胃炎有良好的疗效和独特的优势, 并展现出广阔的发展前景.

therapy in the treatment of *H. pylori* related chronic non-atrophic gastritis, and it can effectively improve *H. pylori* eradication rate.

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

Key Words: Weifuchun; Quadruple therapy; *Helicobacter pylori*; Chronic non-atrophic gastritis

He XM, Huang X. Clinical efficacy of Weifuchun combined with quadruple therapy in treatment of chronic non-atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 521-525 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/521.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.521>

摘要

目的

观察胃复春联合四联疗法对幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 相关性慢性非萎缩性胃炎的治疗效果.

目的

选取196例 *H. pylori* 相关性慢性非萎缩性胃炎患者, 随机分为治疗组(胃复春联合四联疗法)99例和对照组(四联疗法)97例, 比较2组患者治疗后的临床症状和胃镜改善情况以及 *H. pylori* 根除率.

结果

治疗组患者症状总有效率、胃镜总有效率和 *H. pylori* 根除率均高于对照组(93.9% vs 85.6%, 91.9% vs 84.5%, 92.9% vs 83.5%), 疗效明显优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ).

结论

胃复春联合四联疗法治疗 *H. pylori* 相关性慢性非萎缩性胃炎疗效优于单纯四联疗法, 可提高 *H. pylori* 根除率, 值得在临床推广使用.

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

关键词: 胃复春; 四联疗法; 幽门螺杆菌; 慢性非萎缩性胃炎

核心提要: 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 相关性慢性非萎缩性胃炎是消化系统常见的疾病, 胃复春联合四联疗法症状总有效率、胃镜有效率及 *H. pylori* 根除率均明显高于单纯四联疗法, 值得推广.

何孝明, 黄宣. 胃复春联合四联疗法治疗 *H. pylori* 相关性慢性非萎缩性胃炎临床疗效观察. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 521-525 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/521.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.521>

0 引言

慢性非萎缩性胃炎是消化系统常见的疾病, 内镜下可见黏膜红斑、黏膜出血点或斑块、黏膜粗糙伴或不伴水肿、充血渗出等基本表现<sup>[1]</sup>. 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染为其重要的致病因素, 且与消化性溃疡、胃癌、胃淋巴瘤等疾病的发生密切相关. 随着抗生素的广泛使用以及 *H. pylori* 的细菌学变迁导致 *H. pylori* 对多种抗生素的耐药率增加, 近年来共识所推荐的铋剂、质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 加2种抗生素组成的四联方案根除率也有所下降, 其不良反应较大、复发率高等问题亦日益突出, 寻找新的有效的根除 *H. pylori* 的治疗方案成为了临床的热点和难点. 大量实验药理研究及临床疗效观察证实, 中医药治疗 *H. pylori* 感染慢性胃炎有良好的疗效和独特的优势, 并展现出广阔的发展前景<sup>[2]</sup>. 本研究旨在观察胃复春联合四联疗法治疗 *H. pylori* 相关性慢性非萎缩性胃炎的临床疗效, 为中西医结合治疗 *H. pylori* 相关性胃炎提供更多的治疗思路.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料: 选取2015-01/2016-09就诊于浙江中医药大学附属第一医院消化内科确诊的 *H. pylori* 感染的慢性非萎缩性胃炎患者196例为研究对象, 随机分为治疗组 ( $n = 99$ ) 与对照组 ( $n = 97$ ), 其中治疗组男51例, 女48例, 年龄18-63岁, 平均年龄为41.19岁 ± 11.64岁, 对照组男52例, 女45例, 年龄18-65岁, 平均年龄为41.73岁 ± 11.48岁, 2组患者在性别、年龄、病程及中医症状积分等方面差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ). 埃索美拉唑镁肠溶片 (阿斯利康制药有限公司生产, 批准文号: H20046379); 阿莫西林胶囊 (澳美制药厂生产, 批准文号: HC20130016); 克拉霉素片 (上海雅培制药有限公司, 批准文号: H20033044); 胶体果胶铋胶囊 (山西安特生物制药股份有限公司, 批准文号: H20058476); 胃复春片 (杭州胡庆余堂药业有限公司生产, 批准文号: Z20040003).

相关报道

中西医结合治疗 *H. pylori* 相关性胃炎的报道相对较多, 对临床中中西医结合治疗 *H. pylori* 相关性胃炎具有较好的指导作用. 本次研究观察胃复春联合四联疗法治疗 *H. pylori* 相关性慢性非萎缩性胃炎的临床疗效, 为中西医结合治疗 *H. pylori* 相关性胃炎提供更多的治疗思路.

1.1.2 **诊断标准:** 西医诊断标准: 参照《中国慢性胃炎共识意见》<sup>[1]</sup>相关标准, *H. pylori* 感染诊断标准参照《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》<sup>[3]</sup>相关标准. 中医诊断标准: 参照《慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见(2009, 深圳)》<sup>[4]</sup>相关标准, 且排除其他疾病的影响.

1.1.3 **入选标准:** (1)符合慢性非萎缩性胃炎、*H. pylori* 感染及中医诊断标准; (2)患者知情同意, 并签署知情同意书; (3)能配合诊断治疗, 依从性好.

1.1.4 **排除标准:** (1)不符合上述诊断者; (2)合并有其他系统的严重疾病或有慢性心肝肾功能不全者; (3)患者语言不利, 精神有问题者; (4)妊娠期及哺乳期女性; (5)对相关药物过敏及不愿意参加本研究试验者; (6)疗程结束后1 mo内使用任何一种抗生素和PPI药物者.

1.2 **方法** 对照组: 四联疗法: 埃索美拉唑镁肠溶片20 mg/次, 2次/d, 饭前30 min服用; 阿莫西林胶囊1 g/次, 2次/d, 饭后30 min服用; 克拉霉素片0.5 g/次, 2次/d, 饭后30 min服用; 胶体果胶铋胶囊200 mg/次, 2次/d, 饭前30 min服用; 治疗组: 在对照组基础上加用胃复春片4片/次, 3次/d, 饭前30 min口服. 2组疗程均为2 wk.

### 1.3 观察指标

1.3.1 **主症积分观察:** 治疗前后观察主要症状包括胃脘胀痛、喜暖喜按、纳呆少食、大便或稀溏或干结、舌苔厚腻, 按无、轻、中、重度评分为0、1、2、3分.

1.3.2 **胃镜及病检:** 根据病情变化和需要, 于治疗前后由内镜医师取材2-5块, 并注明取材位置, 活检组织取出后尽快固定, 包埋应注意方向性, 标本面积要足够, 达到肌层.

1.3.3 ***H. pylori* 检查:** 患者治疗前及治疗结束1 mo后进行<sup>13</sup>C尿素呼气试验.

1.3.4 **安全性检查:** 患者治疗前后查肝肾功能以及血、尿、粪常规, 心电图及生命体征等变化, 进行安全性评价.

### 1.4 疗效标准

1.4.1 **临床疗效标准:** 参照《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011年天津)》<sup>[5]</sup>疗效判定标准, 临床治愈: (1)临床主要症状消失, 次要症状基本消失或消失; (2)胃镜复查活动性炎症消失, 慢性炎症好转达轻度. 显效: (1)临床主要症状消失, 次要症状基本消失; (2)胃镜复查黏膜急性炎症基本消失, 慢性炎症好转. 有效:

(1)主要症状减轻; (2)胃镜复查黏膜病变范围缩小1/2以上, 炎症有所减轻. 无效: 症状、内镜均无好转. 总有效率 = (临床治愈+显效+有效)/总例数×100%.

1.4.2 ***H. pylori* 疗效标准:** 治疗结束1 mo后进行复查, <sup>13</sup>C尿素呼气试验阴性者判定为*H. pylori*根除. *H. pylori*根除率 = 根除例数/总例数×100%.

**统计学处理** 采用SPSS18.0软件进行统计学处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用*t*检验; 计数资料采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 **2组患者临床疗效比较** 治疗组患者99例, 临床治愈42例、显效41例、有效10例、无效6例; 对照组患者97例, 临床治愈29例, 显效33例, 有效21例, 无效14例. 治疗组患者总有效率明显高于对照组(93.9% vs 85.6%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ).

2.2 **2组患者胃镜及病理疗效比较** 治疗组患者99例, 痊愈41例、显效41例、有效9例、无效8例; 对照组患者97例, 痊愈29例, 显效31例, 有效22例, 无效15例. 治疗组患者胃镜及病理检查总有效率明显高于对照组(91.9% vs 84.5%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ).

2.3 **2组患者 *H. pylori* 疗效比较** 治疗组患者99例, *H. pylori*根除92例, 未根除7例; 对照组患者97例, *H. pylori*根除81例, 未根除16例. 治疗组患者*H. pylori*根除率明显高于对照组(92.9% vs 83.5%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ).

2.4 **2组患者症状积分疗效比较** 2组患者症状积分与治疗前相比均有所下降, 且治疗组患者症状积分低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ , 表1).

2.5 **依从性及不良反应** 所有患者依从性良好, 整个观察过程中2组均未见剔除、脱落病例. 治疗组出现不良反应9例, 对照组出现不良反应11例, 主要表现为上腹部不适、恶心、便秘、口苦等胃肠道反应及头晕, 但反应轻微未影响疗程, 疗程结束后症状自行缓解.

## 3 讨论

根据胃癌病变Correa级联反应学说, 肠型胃癌的发展一般遵循从正常胃黏膜→慢性非萎缩性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→不

### □ 创新点

已有胃复春联合三联疗法治疗*H. pylori*相关性胃炎的临床研究, 但尚无胃复春联合Maastricht IV及我国最新共识所推荐的根除率较高的铋剂四联方案的相关报道, 本次研究证明胃复春联合四联疗法治疗*H. pylori*相关性非萎缩性胃炎的疗效优于单纯四联疗法.

### □ 应用要点

*H. pylori*与胃癌关系明确, 根除*H. pylori*能降低胃癌的发病率. 本次研究证明, 胃复春联合四联疗法能明显提高*H. pylori*的根除率, 可有效改善*H. pylori*相关性非萎缩性胃炎的临床症状、病程及预后.

### ■ 名词解释

Correa级联反应: 是目前广泛被接受的胃癌发病模式, 认为胃癌是正常胃黏膜被 *H. pylori* 感染所诱发的一系列病理过程, 即从正常胃黏膜通过微小黏膜改变、胃炎、萎缩性胃炎和肠上皮化生, 发展为非典型增生的过程。

表 1 两组患者症状积分疗效比较 (mean±SD)

分组	n	症状积分	
		治疗前	治疗后
治疗组	99	15.73±2.75	6.59±1.37 <sup>ac</sup>
对照组	97	15.86±2.69	8.26±1.97 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 治疗前; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 对照组。

典型增生→胃癌的顺序演变<sup>[6]</sup>。*H. pylori*与胃癌关系明确, 根除*H. pylori*能降低胃癌的发病率, 但在胃黏膜发生萎缩或者肠化后再进行幽门螺杆菌根除, 不能降低胃癌的发病率, 所以应该在感染早期进行根除。三联或四联疗法可有效根除*H. pylori*, 但近年来随着*H. pylori*耐药性增加, *H. pylori*根除率逐年下降, 如何提高*H. pylori*根除率, 降低耐药性是我们面临的重要问题, 而中医药在提高*H. pylori*根除率, 降低耐药性方面有明显的优势, 如黄连、大黄在纸片法抑菌实验及试管法抑菌实验中有明显的抑菌作用, 其抑菌作用超过黄连素、痢特灵及庆大霉素<sup>[7]</sup>; 荆花胃康胶丸联合三联疗法与含铋四联疗法*H. pylori*根除率相近, 但改善症状效果更明显<sup>[8]</sup>。郭慧娟<sup>[9]</sup>在胃复春联合三联疗法治疗*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎的临床研究结果中表明, 其*H. pylori*根除率、中医证候疗效及临床综合疗效方面均高于三联疗法, 但尚无胃复春联合Maastricht IV<sup>[10]</sup>及我国第四次全国*H. pylori*感染处理共识<sup>[3]</sup>所推荐的根除率较高的铋剂四联方案的相关报道。本次研究结果中我们发现, 胃复春片联合铋剂四联疗法患者症状总有效率、胃镜总有效率和*H. pylori*根除率均高于铋剂四联疗法患者组(93.9% vs 85.6%, 91.9% vs 84.5%, 92.9% vs 83.5%), 可见, 胃复春联合四联疗法能明显提高*H. pylori*根除率, 降低耐药性, 提高*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎治愈率和有效率。

*H. pylori*能在胃内穿过黏液层移向胃黏膜, 并在胃黏膜表面定植, 通过产生多种毒素和酶引起细胞损害和炎症反应, 其菌体胞壁还可作为抗原诱导免疫反应, 这些因素的长期存在导致胃黏膜的慢性炎症, 可造成胃黏膜的萎缩、肠化和上皮不典型增生, 最终可恶化成胃癌<sup>[11]</sup>。胃复春片具有一定的体外抑制*H. pylori*的作用<sup>[12]</sup>, 其在体内也有一定的抗*H. pylori*作用, 我们前期研究结果中发现, 胃复春在体内有明显抑杀

*H. pylori*的作用, 其机制可能通过抑制p65进入胞核, 抑制*H. pylori*所刺激的IkB $\alpha$ 的降解来有效平衡*H. pylori*诱导人GES-1细胞的促炎性因子与抑炎因子表达发挥作用<sup>[13]</sup>。胃复春片还可通过调整生长抑素D细胞治疗慢性胃病<sup>[14]</sup>, 通过降低iNOS、COX-2表达来逆转胃黏膜不典型增生的进一步发展<sup>[15]</sup>。

慢性非萎缩性胃炎属于中医学“胃痛”、“胃痛”的范畴<sup>[4]</sup>, 病位主要在胃、脾、肝; 病性上以虚实夹杂、寒热错杂为主, 气滞与湿热是其重要病理因素<sup>[16]</sup>, 治疗上以健脾益气、理气活血、清热除湿、养阴益胃为基本方法。胃复春片具有健脾益气、活血解毒之功效, 其主要成分为红参、香茶菜、枳壳。红参健脾益气, 滋阴生津, 能促进胃黏膜修复, 增强胃黏膜抵抗力。香茶菜清热利湿、活血散瘀、解毒消肿, 能改善胃黏膜病变部位血液循环, 消除炎症, 促进黏膜再生<sup>[17]</sup>; 枳壳理气宽中, 除胀消痞, 调节胃肠运动功能, 既可防红参滋补滞气之弊, 又能增强香茶菜活血散瘀之力。胃复春中的3味中药相辅相成, 通过健脾益气、清热解毒、理气活血、抑菌消炎来改善病变部位血液循环、促进黏膜的修复和再生、增强胃黏膜抵抗力, 提高*H. pylori*的根除率, 可有效改善*H. pylori*相关性慢性非萎缩性胃炎的临床症状、病程及预后。

## 4 参考文献

- 房静远, 刘文忠, 李兆申, 杜奕奇, 纪小龙, 戈之铮, 李延青, 姒健敏, 吕农华, 吴开春, 陈紫暄, 萧树东. 中国慢性胃炎共识意见. 胃肠病学 2013; 33: 24-36
- 隋晓丹, 程林. 中医药治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎研究进展. 中国实用医药 2016; 22: 277-278
- 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津, 仇晓华. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 胃肠病学 2012; 32: 655-661
- 张声生, 李乾构, 黄穗平, 黄绍刚. 慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见(2009, 深圳). 中国中西医结合消化杂志 2010; 18: 207-209
- 张万岱, 李军祥, 陈治水, 危北海, 唐旭东. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011年天津). 中国中西医结合杂志 2012; 32: 738-743
- 刘先勇, 王建宁. Hedgehog与胃腺体分化及Correa级联学说关系的研究进展. 中国细胞生物学学报 2015; 37: 1572-1580
- 王献献, 刘维明. 中医药治疗幽门螺杆菌感染相关胃病研究进展. 云南中医中药杂志 2016; 37: 84-86
- 张月苗, 王婷婷, 叶晖, 张学智, 成虹, 李军祥, 韩海啸, 陈晓伟, 杨晋翔, 贾云飞, 刘永, 王慧英, 杨蓓. 荆花胃康胶丸联合三联疗法治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 587-590

- 9 郭慧娟. 胃复春联合三联疗法治疗幽门螺杆菌慢性浅表性胃炎的临床研究. 武汉: 湖北中医药大学, 2013
- 10 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 11 高慎茹. 浅析幽门螺杆菌感染与胃癌前疾病及胃癌的相关性. 吉林医学 2014; 11: 2404-2405
- 12 陈岩, 王杭勇, 严杰. 胃复春片对幽门螺杆菌抑制作用的实验研究. 浙江临床医学 2008; 10: 907-908
- 13 黄宣, 吕宾, 张烁, 孟立娜, 陈冰冰, 赵敏. 胃复春对幽门螺杆菌诱导人胃GES-1细胞炎症的抑制作用及对NF- $\kappa$ B通道的影响. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 450-454
- 14 崔大江, 王志勇. 胃复春对慢性胃病患者窦D细胞的影响. 浙江中医学院学报 2003; 27: 34-35
- 15 王绍华, 何生华. 胃复春对胃黏膜不典型增生中iNOS、COX-2表达的影响. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 432-433
- 16 万信, 梁丽丽, 郭森仁, 林雪娟. 幽门螺杆菌相关性慢性非萎缩性胃炎的证素分布特点. 世界中医药 2016; 11: 1340-1343
- 17 赵红, 周学锋. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变144例. 中国药业 2004; 13: 70-71

□ 同行评价  
本文立意明确, 设计合理, 逻辑清晰, 语言流畅, 图表规范, 结果可靠, 结论可信, 能提高 *H. pylori* 相关性慢性非萎缩性胃炎患者的根治率, 有一定的临床应用价值及意义。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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。

## 八正散加减预防腰骶穴麻醉肛肠术后尿潴留的临床观察

陈泰宇, 孔鹏飞, 陈虹羽, 孙敏, 周发家, 唐学贵

### ■背景资料

肛肠良性疾病发病率一直以来居高不下, 有个人生活习惯的原因, 也有社会因素的影响, 在强调整体预防的当下, 术中、术后预防同样不可被忽视。肛肠疾病术后尿潴留一直以来是相关专业领域的老大难问题, 但因其所造成后果相对不严重, 处理方法简单粗暴而易被不重视; 在此基础上, 唐学贵教授带领其团队在已取得相关手术方式改进成果后转而进一步提高医疗质量, 方有此次临床研究, 并将继续深入探索下去。

陈泰宇, 孔鹏飞, 陈虹羽, 孙敏, 周发家, 唐学贵, 川北医学院附属医院中西医结合肛肠科 四川省南充市 637000

陈泰宇, 硕士, 主要从事中西医结合肛肠疾病的研究与治疗。

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项基金资助项目, No. 06-07LP38。

作者贡献分布: 本课题由唐学贵主持并完成手术部分; 陈泰宇负责方法设计及统计分析; 陈泰宇、孔鹏飞、陈虹羽、孙敏及周发家共同负责患者的日常管理 & 数据信息反馈; 论文写作由陈泰宇完成。

通讯作者: 唐学贵, 教授, 637000, 四川省南充市顺庆区茂源南路1号, 川北医学院附属医院中西医结合肛肠科。  
182410302@qq.com  
电话: 0817-2282060

收稿日期: 2016-12-01  
修回日期: 2017-01-05  
接受日期: 2017-01-12  
在线出版日期: 2017-02-28

### Clinical efficacy of modified Bazhengsan decoction in prevention of urinary retention after anorectal surgery with lumbar acupoint anesthesia

Tai-Yu Chen, Peng-Fei Kong, Hong-Yu Chen, Min Sun, Fa-Jia Zhou, Xue-Gui Tang

Tai-Yu Chen, Peng-Fei Kong, Hong-Yu Chen, Min Sun, Fa-Jia Zhou, Xue-Gui Tang, Department of Integrated Western and Chinese Colorectal and Anal Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: Traditional Chinese Medicine Science and Technology Research Foundation of State Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. No. 06-07LP38.

Correspondence to: Xue-Gui Tang, Professor, Department of Integrated Western and Chinese Colorectal and Anal

Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, 1 Maoyuan South Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. 182410302@qq.com

Received: 2016-12-01  
Revised: 2017-01-05  
Accepted: 2017-01-12  
Published online: 2017-02-28

### Abstract

#### AIM

To observe the clinical preventive effect of modified Bazheng decoction on urinary retention after anorectal surgery with lumbar acupoint anesthesia.

#### METHODS

Two hundred and forty-six patients who underwent surgery for anorectal diseases at our hospital were randomly divided into a treatment group ( $n = 123$ ) and a control group ( $n = 123$ ). All patients underwent lumbar acupoint anesthesia, and surgery was performed by the same surgeon. Modified Bazheng decoction was given to patients in the treatment group 30 min before surgery and after surgery, and the control group was given a placebo. The remaining treatments in the two groups were exactly the same. The incidence of postoperative urinary retention was observed and compared between the two groups.

#### RESULTS

Time to first postoperative voiding was significantly shorter in the treatment group than in the control group, and the quality of urination and signs were obviously improved in the treatment group compared with the control group. The patients in the treatment group were better than those in the

□同行评议者  
刘宏斌, 主任医师, 兰州军区总医院普外科

control group in urination and the feeling of urinary excretion at one time. The incidence of postoperative urinary retention in the treatment group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

Urinary retention after anorectal surgery can be effectively prevented by modified Bazhengsan decoction, which can reduce morbidity, alleviate the suffering of patients and improve the quality of medical treatment.

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

Key Words: Bazhengsan; Lumbar acupoints; Anorectal surgery; Urinary retention

Chen TY, Kong PF, Chen HY, Sun M, Zhou FJ, Tang XG. Clinical efficacy of modified Bazhengsan decoction in prevention of urinary retention after anorectal surgery with lumbar acupoint anesthesia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 526-530 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/526.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.526>

### 摘要

#### 目的

观察八正散加减对经腰膪穴麻醉的肛肠疾病术后发生尿潴留的临床预防效果。

#### 方法

246例手术患者按入院顺序取随机序列分为治疗组和对照组各123例,均采用腰膪穴麻醉,同一主刀医师手术,治疗组于术前半小时及术后服用八正散加减汤剂,对照组使用安慰剂,余治疗方案两组完全相同,两组分属两组住院医师,互不干预。观察统计术后尿潴留的发生率。

#### 结果

治疗组较对照组在术后第一次排尿时间上有明显缩短,且排尿质量及体征较对照组有明显改善,患者解便更流畅,一次性排尽感更佳;其术后尿潴留发生率明显少于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

#### 结论

肛肠术后尿潴留可以通过八正散加减有效预防,减少发病率,减轻患者痛苦及提高医疗质量。

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

关键词: 八正散; 腰膪穴; 肛肠术后; 尿潴留

核心提要: 随着医疗技术的日新月异,患者对医疗服务的精益求精,同时响应中医“治未病”理念的推广,减轻患者痛苦,降低感染风险,提高护理质量,本着以患者为中心的原则,如何有效预防并推广肛肠术后尿潴留,具有重要临床意义和人文意义。

陈泰宇, 孔鹏飞, 陈虹羽, 孙敏, 周发家, 唐学贵. 八正散加减预防腰膪穴麻醉肛肠术后尿潴留的临床观察. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 526-530 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/526.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.526>

### 0 引言

术后尿潴留是一种临床常见的术后并发症,肛肠术后尿潴留发生的主要原因有麻醉后排尿反射受到抑制,肛周疼痛、直肠压迫引起膀胱括约肌或后尿道括约肌痉挛,心理紧张等因素刺激交感神经使肌肉紧缩难以放松等。张东铭<sup>[1]</sup>教授曾做过统计,肛肠术后尿潴留的发病率最高可达52%;随着近年来腰膪穴麻醉的不断改进和熟练运用,以及手术方式的改良,加之对术后尿潴留的重视,发病率较之前有所改善<sup>[2]</sup>,但因缺乏统一的预防治疗标准,术后导尿的惯用性,故各地差异明显,术后尿潴留仍是肛肠界的一大难题。

为此,我们基于治未病思想,结合临床经验及前人研究<sup>[3-5]</sup>,选用八正散加减预防肛肠术后尿潴留,为改善这一并发症提供防治依据。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2015-10/2016-02川北医学院附属医院中西医结合肛肠科唐学贵教授所带医疗组内的肛肠疾病手术患者,按其入院顺序依次分给两组住院医师,符合要求的两组各123例。其中,治疗组有男性患者78例,女性患者45例,痔病73例,肛瘘29例,肛漏病20例,直肠下段肿物1例;对照组有男性患者67例,女性患者56例,痔病80例,肛瘘24例,肛漏病19例,直肠下段肿物0例;两组患者年龄、性别、疾病种类等资料对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性(表1)。

1.1.2 诊断标准: 参照国家中医药管理局发布的中华人民共和国中医药行业标准《中医病证

### □ 研究前沿

国家中医药管理局十三五规划将“治未病”纳入其中,及体现其重要性,也展示其迫切性,同时,也是广大患者的需求之所在。肛肠疾病术后尿潴留长期以来都以保留导尿管处置之,虽简单有效,但也存在相关风险,尚有很大的改善空间。

### □ 相关报道

仅CNKI 2016年收录关于肛肠疾病术后尿潴留相关的报道就达400篇以上,其中以中医、中西医结合研究为主,各位医家学者从不同方法、角度等方面对肛肠疾病术后尿潴留做了大量的研究和探讨,可见该并发症的普遍性、常见性和重要性。

**创新亮点**

本课题所选方法简单易行, 只需口服汤剂即可, 相较于针灸、照射、按摩等方法更省时省力, 相较于导尿管更加安全和无痛苦。

表 1 2组患者年龄比较

分组	年龄阶段(岁)			平均年龄(岁)
	青年(18-40)	中年(41-65)	老年(≥66)	
治疗组	62	43	18	39.10±1.99
对照组	66	40	17	37.21±1.90

经统计学检验,  $P>0.05$ , 差异无统计学意义, 具有可比性。

诊断疗效标准》中尿潴留的诊断标准<sup>[6]</sup>。小便点滴而下或闭塞不通, 小腹胀急疼痛, 下腹部膨隆, 膀胱充盈有触痛, 而尿常规无异常。排除泌尿道器质性疾病、外伤所致尿潴留和院外自带尿管患者。

**1.1.3 纳入标准和排除标准:** 纳入标准: (1)排除标准诊断明确, 具有手术指征; (2)良性疾病, 且能经腰膂穴麻醉并完成手术的肛周疾病患者。排除标准: (1)术前有明确的尿路感染、尿路结石、前列腺增生影响正常排尿者; (2)不能完成腰膂穴麻醉或手术者; (3)术后立即导尿者。

**1.2 方法**

**1.2.1 术前预防:** 两组患者均完善术前常规检查, 两组医师需采用相同模板予以告知患者解小便注意事项。术前嘱患者排尽大小便, 术前预防用抗生素。其中, 治疗组在术前半小时内口服八正散加减加100 mL, 对照组口服白开水100 mL作安慰剂。

八正散加减, 处方车前子, 瞿麦, 萹蓄, 滑石, 山栀仁, 木通, 大黄, 甘草; 再加泽泻、茯苓、小茴香、元胡, 由川北医学院附属医院煎药室统一煎制。

**1.2.2 麻醉及手术:** 两组患者均由唐学贵教授担任主刀, 均采用腰膂穴麻醉<sup>[7-9]</sup>, 手术方式为: 痔病, 痔外剥内扎术<sup>[10]</sup>; 肛疝、肛漏病, 切开挂线引流术<sup>[11]</sup>。

**1.2.3 术后处理:** 两组患者术后均采用相同的对症治疗方案, 补液量不超过1000 mL; 正常饮食, 术后交待解小便注意事项保持一致性, 患者可自行热敷小腹, 排便时打开水龙头, 听水声促进尿意等辅助排小便, 心理劝导等。

治疗组术后半小时再次予以八正散加减100 mL口服, 若有尿意并排解不出或困难者可2 h后再次加用100 mL。对照组嘱其术后半小时饮用白开水100 mL, 有尿意并排解不出或困难者2 h后再次饮用白开水100 mL。其余时段根据患者自身状况自行决定饮用适量白开水

或糖水。

术后两组患者若出现明确的尿潴留指征, 满足诊断条件后均予以保留导尿。

**1.2.4 观察指标和疗效标准:** 术后排尿时间: 记录从患者术后安返病房至患者第一次排尿的时间, 即病房护士接收手术患者起算, 精确至分钟。排尿状况、小腹症状: 采用“中药新药治疗癃闭的临床研究指导原则”中的计分标准计分<sup>[12]</sup>。术后尿潴留发病率: 分别统计两组术后导尿患者例数, 计算发病率。疗效判定标准: 采用《中医病证诊断疗效标准》中对术后尿潴留疗效的划分<sup>[13]</sup>。只判定有效和无效。无效: 术后经各种方法及护理均不能排出小便, 患者尿意强烈难忍、膀胱叩诊充盈明显, 尿潴留诊断明确需行导尿者。能自解小便、无尿意、膀胱充盈弱者为有效。

**统计学处理** 应用SPSS19.0软件进行统计学分析, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 术后排尿时间比较** 治疗组与对照组相比较, 可以有效缩短肛肠术后患者第一次排出尿液的时间, 其中, 治疗组和对照组分别有7例、24例患者再经安慰或恐吓、热敷小腹、听水声等方法辅助后仍不能自行排出小便, 且达到尿潴留诊断标准, 行保留导尿。去除保留导尿的患者后结果如表2。

由表2可以看出, 治疗组对比对照组自解小便时间差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 说明八正散加减可以有效辅助肛肠术后患者排解小便, 减轻患者的痛苦及术后尿潴留的发生。

**2.2 术后排尿状况、小腹症状比较** 通过治疗组与对照组关于患者术后排尿状况和小腹症状的比较, 可以得出八正散加减能有效改善肛肠术后患者在排尿状况及小腹症状上的表现, 其结果如表3。

由表3可以看出, 治疗组对比对照组的症

**应用要点**

经过相对严格的对比方法, 证实八正散加减的实用有效性, 但若广泛推广普及, 尚需对其药物毒性、不良反应等相关论证。

表 2 2组患者术后排尿时间比较

分组	n	术后至第一次排除小便时间(min)		
		最短	最长	平均
治疗组	116	21	345	197.00±21.31
对照组 <sup>a</sup>	99	15	483	242.00±23.84

<sup>a</sup>P<0.05 vs 治疗组.

表 3 2组患者术后排尿状况、小腹症状比较 (n = 123)

分组	0分	2分	4分	6分	8分	10分	12分	平均
治疗组	20	77	21	17	1	0	7	3.12±0.36
对照组 <sup>a</sup>	12	53	16	19	7	2	24	3.71±0.42

<sup>a</sup>P<0.05 vs 治疗组.

状得分差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 说明八正散加减对于改善和减轻肛肠术后尿路症状有明显效果, 对于预防肛肠术后尿潴留的发生有积极作用.

**2.3 术后尿潴留发生率的比较** 对两组病例进行统计, 发现治疗组总计有7个患者(占5.70%)术后未能自行解出小便, 诊断为尿潴留, 予以保留导尿. 对照组共计发生24例尿潴留患者(占19.51%). 经统计学对比, 两组在术后尿潴留的发生率上差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 治疗组发病率明显低于对照组, 说明八正散加减对于预防肛肠术后尿潴留的发生有显著的效果, 具有临床实际意义.

### 3 讨论

**3.1 肛肠术后的病因病机** 中医认为当机体正气被邪气所乘时, 人就表现为生病, 即正气虚弱, 属“虚”证. 手术当属创伤型操作, 导致机体阳气外泄, 破坏人体阴阳平衡, 属“阳虚”. 三焦主全身气化之能, 膀胱司小便, 小便不利, 膀胱运化受阻, 三焦气机不畅, 津液瘀滞; 卫气失调, 进而损伤肾脏, 印证肾阳虚之症. 下焦失利, 糟粕停滞, 以致水谷不化, 加之气虚邪盛, 脾胃受害, 肛肠疾病者多大肠病变, 饮食不节, 致使湿热中生. 综上, 肛肠术后多属“肾阳虚湿热伴气滞血瘀证”.

**3.2 方药解析** 肛肠术后尿潴留在中医上划归“癃闭”范畴, 主因膀胱气化功能失调<sup>[14]</sup>. 八正散加减中采用出自《太平惠民和剂局方》

的八正散为主, 在加以泽泻、茯苓、小茴香、元胡. 具有清热泻火, 利水通淋的功效. 主要对症: 主湿热下注, 热、血、石淋等小便瘀闭不通, 小腹胀满的症状. 方中车前子清热以通关窍, 瞿麦清热利水道, 篇蓄泻膀胱积水, 滑石清六腑而水道闭塞自通, 山栀子仁清三焦郁火, 木通降火通利小便, 大黄下郁热而膀胱之气自化, 同时可活血化瘀, 甘草梢泻火以达茎中; 加之泽泻主肾与膀胱经、利水渗湿; 茯苓性味甘淡平, 具有渗湿利水, 宁心安神的功效. 小茴香温肾解痉, 辅助排小便, 元胡行气止痛. 上述十二味药行气止痛、利水化湿、去邪化瘀, 在清热泻火, 利水通淋的同时兼顾化瘀止痛, 减轻患者疼痛, 平复焦躁心情.

**3.3 应用前景** “治未病”首见于《黄帝内经》<sup>[15]</sup>, 《素问·四气调神大论》: “是故圣人不治已病治未病, 不治已乱治未乱, 此之谓也. 夫病已成而后药之, 乱已成而后治之, 譬犹渴而穿井, 斗而铸锥, 不亦晚乎”. “治未病”包括未病先防、已病防变、已变防渐等方面, 是中医的重要方向和理念, 为中医药发展的上上之选<sup>[16]</sup>. 据我国著名肛肠疾病专家张东铭的研究, 其在国内1957-1977年普查155个单位共76692人, 肛门疾患总的发病率为59.1%, 其中痔的总发病率为46.3%, 比例非常高. 仅川北医学院附属医院, 年收治肛肠疾病手术患者就达1800例以上. 肛肠疾病术后尿潴留发生率较高, 但国内对肛肠疾病术后尿潴留多偏重于物理治疗<sup>[17-19]</sup>, 预防关注较少. 因此, 当积极提高手术治疗品质,

#### 名词解释

术后尿潴留: 因手术相关因素如麻醉、肌肉神经损伤、患者精神状态改变引起的术后小便排解困难或不能自行排出, 并有明确泌尿系阳性征如膀胱充盈等.

□ 同行评价  
本文设计通过随机数列选取患者, 属于前瞻性研究, 手术方式应该是两种患者一般资料对比的重点。

加强围手术期护理, 充分发扬中医“治未病”理念, 降低术后如尿潴留的发病率。

川北医学院附属医院中西医结合肛肠科在唐学贵教授带领下, 长期研究肛肠良性疾病的中西医结合防治工作, 取得大量成果的同时, 积极创新, 不断改进, 总结前人经验<sup>[20]</sup>, 最终确定了以八正散为核心, 兼具通经、止痛、利尿等功效的通用型预防用方剂, 并于临床取得初步成效, 但实验尚需进一步完善, 方法及方药尚可精简改进, 使之更易实施; 同时可进一步与以上市的经典药物进行对比, 使之更具说服力。

#### 4 参考文献

- 1 张东铭. 盆底与肛门病学. 贵阳: 贵州科技出版社, 2000: 664
- 2 刘岩, 田振国, 王罡. 舒尿通煎剂对肛肠疾病术后尿潴留的预防效果观察. 中国全科医学 2010; 17: 1183-1185
- 3 张晓龙. 八正散加减质量肛肠疾病术后尿潴留的临床观察. 内蒙古中医药 2013; 32: 58-58
- 4 王萍, 袁可, 张开凤. 中药八正散预防痔瘘手术后尿潴留的临床疗效观察. 河北医学 2015; 9: 1567-1569
- 5 赵琛. 八正散干预治疗腰硬联合麻醉术后尿潴留98例疗效观察. 中药药理与临床 2015; 31: 317-318
- 6 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1995: 82
- 7 唐学贵, 吴至久, 李敏. 腰膂穴麻醉与局部浸润麻醉在肛肠疾病手术中的对比观察. 中国肛肠病杂志

- 2005; 25: 47-48
- 8 彭位俊. 腰膂穴应用解剖及超声引导腰膂穴麻醉的临床研究. 成都: 成都中医药大学, 2013
- 9 庞峻, 陈思敏, 占煜, 孔鹏飞, 唐学贵. 腰膂穴中药穴位注射麻醉用于肛肠手术研究. 川北医学院学报 2016; 31: 513-516
- 10 姚健, 唐学贵, 黄德铨, 王玉, 王顺和, 穆云, 牛苏剑, 刘纪锋. 改良外剥内扎术联合注射悬吊肛门整复术治疗多发性混合痔临床疗效分析. 西部医学 2013; 25: 103-106
- 11 原相军. 瘻管潜行剥离并内口挂线引流术治疗后马蹄形肛瘻的临床研究. 成都: 成都中医药大学, 2014
- 12 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第一辑), 1993
- 13 国家技术标准局. 中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语疾病部分. 北京: 中国标准出版社, 1997: 5-7
- 14 张春和. 对中医“癰闭”病名的再认知. 云南中医学院学报 2011; 34: 53-54
- 15 张晓慧, 赵兴茂. “治未病”理论在疾病防治中的应用. 航空航天医学杂志 2012; 23: 1353-1354
- 16 吴晶晶. 基于“未病先防”理论用热敏灸合耳穴防治外剥内扎术后并发症观察. 成都: 成都中医药大学, 2015
- 17 付欢欢, 余苏萍. 肛肠术后尿潴留的中西医治疗进展. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 1927-1929
- 18 黄文红, 黄双英. 关元穴穴位按摩联合中药贴敷预防肛肠科术后尿潴留疗效观察. 中国中医急症 2014; 23: 491-492
- 19 徐秋萍. 温灸关元穴治疗PPH术后尿潴留疗效观察. 浙江中西医结合杂志 2014; 24: 823-824
- 20 刘起华, 孙玉雯, 刘凤麟, 文谨, 彭智平, 陈弘东, 仝小林. 浅析《太平惠民和剂局方》中“散”的运用. 辽宁中医杂志 2015; 42: 369-371

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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。

# 胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法巧取上消化道长条型硬异物

徐显林, 龚益淼, 张印, 李海军, 刘翠青

徐显林, 龚益淼, 张印, 李海军, 刘翠青, 惠阳三和医院消化内科 广东省惠州市 516211

徐显林, 主要从事消化系统疾病的诊治、内镜下诊治技术、胃肠道早癌的内镜下诊治方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由徐显林设计; 研究过程由徐显林、张印、李海军及刘翠青操作完成; 麻醉由龚益淼完成; 数据分析由李海军与刘翠青完成; 本文中文写作由徐显林完成; 英文摘要由李海军完成。

通讯作者: 徐显林, 主任医师, 516211, 广东省惠州市惠阳区淡水镇康和路3号, 惠阳三和医院消化内科. [xxl88.sz@163.com](mailto:xxl88.sz@163.com) 电话: 0752-3800338

收稿日期: 2016-09-17

修回日期: 2016-12-20

接受日期: 2017-01-11

在线出版日期: 2017-02-28

## Endoscopic nylon rope trapping with forceps pulling for removal of long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract

Xian-Lin Xu, Yi-Miao Gong, Yin Zhang, Hai-Jun Li, Cui-Qing Liu

Xian-Lin Xu, Yi-Miao Gong, Yin Zhang, Hai-Jun Li, Cui-Qing Liu, Department of Digestive Medicine, Hospital of Sanhe Huiyang, Huizhou 516211, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xian-Lin Xu, Chief Physician, Department of Digestive Medicine, Hospital of Sanhe Huiyang, 3 Kanghe Road, Danshui Town, Huiyang District, Huizhou 516211, Guangdong Province, China. [xxl88.sz@163.com](mailto:xxl88.sz@163.com)

Received: 2016-09-17

Revised: 2016-12-20

Accepted: 2017-01-11

Published online: 2017-02-28

### Abstract

#### AIM

To evaluate the efficacy and safety of endoscopic nylon rope trapping with forceps pulling for removal of long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract.

#### METHODS

Fifteen patients with long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract were divided into either a control group ( $n = 5$ ) or a study group ( $n = 10$ ). In the control group, foreign bodies were removed by snare. In the experimental group, foreign bodies were removed by endoscopic nylon rope trapping with forceps pulling.

#### RESULTS

In the control group, all foreign bodies were in the stomach. Cardiac bleeding occurred in one case during the removal of the foreign body, and hemostasis was achieved by spraying diluted epinephrine solution. Blood oozing in different parts of the esophagus was caused in all the five cases but did not require special treatment. In the study group, gastric foreign bodies were successfully removed in all the ten cases, of which eight had no cardiac or esophageal injury and two had mild blood oozing in different parts of the esophagus but did not require special treatment.

#### CONCLUSION

Endoscopic nylon rope trapping with forceps

#### ■背景资料

采用胃镜诊断取上消化道异物已列入常规, 而对一些较长的硬质异物仅用常规胃镜的取异物方法是难以成功的, 需外科开腹取出。一般的取异物工具, 如异物钳、网篮、五爪钳等无法套住长条型硬异物; 如用圈套器能套住, 但由于圈套器的外套管较硬, 用此法常不能通过贲门, 因为牵引的方向与异物纵轴有一夹角, 如强行通过, 可能引起贲门撕裂或穿孔。本文介绍了一种自创取异物的方法可以解决此问题。

#### □同行评议者

姜春萌, 教授, 主任, 大连医科大学附属第二医院消化科; 李鹏, 教授, 首都医科大学附属北京友谊医院消化科; 刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

研究前沿

目前一般认为对长>12 cm, 或直径>2.0 cm且边缘锐利的异物取出仍有困难, 往往需外科手术. 本文采用内镜下用尼龙绳圈套加异物钳方法拖取出上消化道长条型硬异物, 安全、简便、经济、患者痛苦小, 并发症少, 可避免外科手术.

pulling is safe and reliable in the removal of long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract.

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

**Key Words:** Endoscope; Nylon rope; Upper gastrointestinal; Forceps; Long foreign body

Xu XL, Gong YM, Zhang Y, Li HJ, Liu CQ. Endoscopic nylon rope trapping with forceps pulling for removal of long hard foreign bodies in the upper gastrointestinal tract. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 531-535 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/531.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.531>

摘要

目的

通过对实验组10例, 采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉取出方法, 探讨上消化道长条型硬异物的胃镜下取出方法.

方法

上消化道长条型硬异物15例. 常规组5例, 采用圈套器取出; 实验组10例, 采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉方法取出.

结果

常规组5例胃内异物, 其中有1例在异物取出过程中导致贲门轻度撕裂出血, 用去甲肾上腺素稀释液喷洒后可止血, 所有5例均有在异物取出过程中导致食管不同部位擦伤渗血, 未经特殊处理而止血. 实验组10例胃内异物均顺利取出, 其中8例无贲门及食管损伤情况, 其中2例在异物取出过程中见食管不同部位有轻微擦伤渗血, 未行特殊处理而止血.

结论

采用胃镜下尼龙绳圈套异物钳拖拉方法取上消化道长条型硬异物比采用圈套器方法更安全可靠, 临床值得推广应用.

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

**关键词:** 胃镜; 尼龙绳; 上消化道; 异物钳; 长条型异物

**核心提要:** 本文介绍了一种自创取异物的方法, 采用内镜下用尼龙绳圈套加异物钳方法拖取,

由于尼龙绳柔软, 拖至贲门处时牵引的方向(食管)与长条硬异物纵轴平行, 顺势把长条硬异物一端顺利通过贲门、食道取出, 不易损伤.

徐显林, 龚益森, 张印, 李海军, 刘翠青. 胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法巧取上消化道长条型硬异物. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 531-535 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/531.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.531>

0 引言

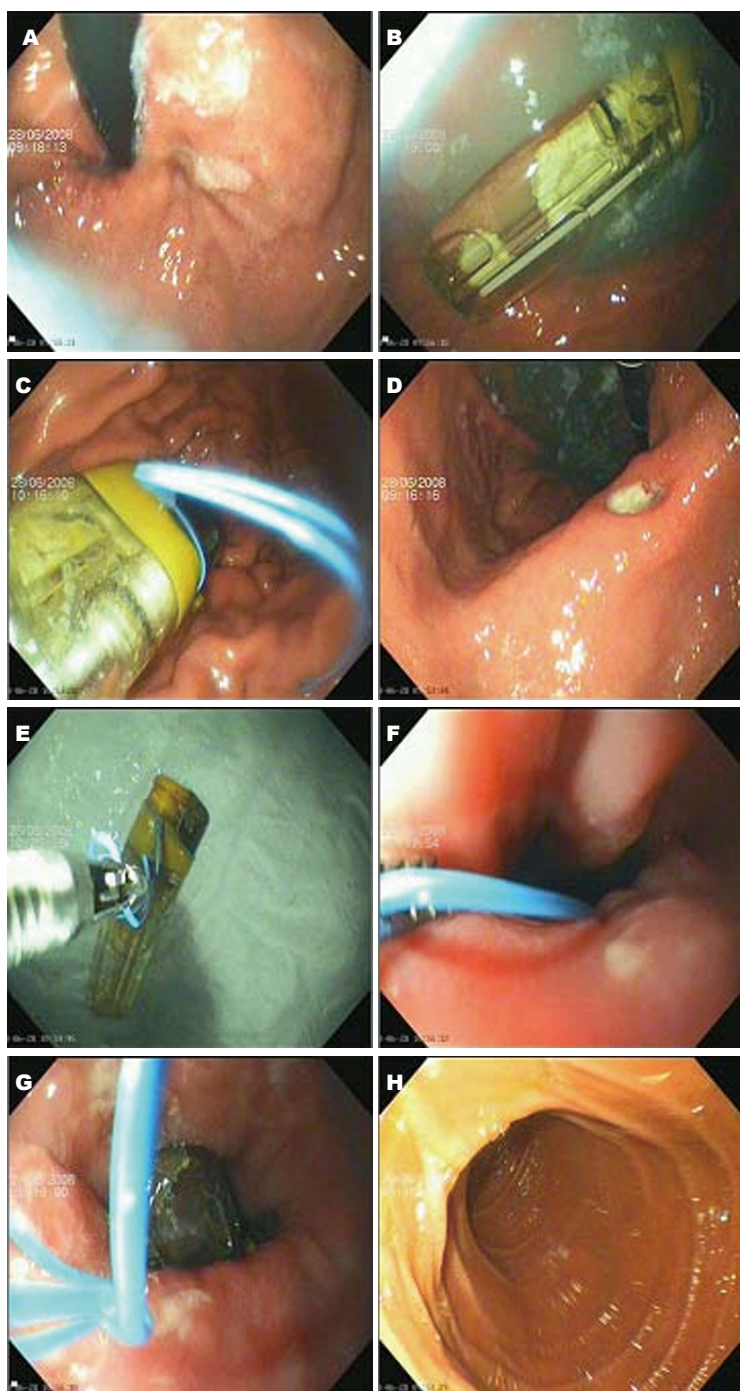
采用胃镜诊断取上消化道异物已列入常规, 而对一些较长的硬质异物仅用常规胃镜的取异物方法是难以成功的, 我国内镜处理上消化道异物的失败率为4.22%, 需外科开腹取出<sup>[1]</sup>. 2008年以来, 惠阳三和医院收治15例上消化道长条型硬异物, 现总结报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 一般资料: 13例男性, 2例女性, 年龄最小18岁, 最大35岁, 平均年龄26岁. 均为特殊人群(被管制人员, 劳教或行拘留人员). 主要症状: 吞咽困难和上腹疼痛. 吞异物后到就诊的时间最长35 d, 最短1 h. 常规组: 5例均为胃内长条型硬异物, 共5件, 其中, 打火机3例(3件, 长8 cm)、折断木筷子1例(2件, 长7 cm), 铁钉1例(1件, 长6 cm). 实验组: 10例均为胃内长条型硬异物, 共27件, 其中, 打火机4例(4件)、铁条1例(14件)、螺丝刀1例(1件)、折断木筷子1例(4件)、折断牙刷1例(2件)、签字笔1例(1件)、签字笔帽1例(1件); 异物最长的硬质异物为签字笔, 长16 cm, 最短为签字笔帽, 长5 cm, 平均长度为8 cm. 典型病例一, 患者, 男, 30岁, 因吞服一个塑料打火机35 d就诊. 经胃镜检查发现一大小为8.3 cm×2.3 cm×1.2 cm打火机横位于胃体大弯侧. 胃角可见一约1.5 cm×1.6 cm溃疡, 底覆白苔. 采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法取出, 用时15 min(图1). 典型病例二, 患者, 男, 35岁, 自吞14根铁条2 d后腹痛被送到惠阳三和医院就诊. 胃镜下胃内可见14支长10 cm, 直径0.5 cm的铁条(其中8条呈直线状, 6条挂钩状), 采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法顺利取出铁条, 用45 min(图2). 典型病例三, 患者女18岁, 吞螺丝刀3 h到惠阳三和医院急诊, 胃镜下在胃体见一螺丝刀残留, 螺丝刀总长: 13.1 cm, 直径:

相关报道

孙慧等报道, 单独使用圈套器取打火机时, 打火机纵轴与食管纵轴成角较大, 无法拉入食管腔内, 而卡于贲门下缘大弯侧(贲门切迹), 易致贲门撕裂. 徐显林等报道, 采用内镜下尼龙绳圈套加异物钳方法拖取胃内打火机1例, 打火机纵轴与食管纵轴平行或成角变小, 取出顺利, 不易致贲门撕裂.



**□创新点**  
利用尼龙绳柔软特性, 圈套住长条型硬异物后, 拖拉至贲门处时牵引的方向(食管)与长条硬异物纵轴相平行, 从而能顺利取出, 不易撕裂贲门及食道。

图 1 胃内打火机取出过程。A: 反转内镜观察胃底; B: 胃体见打火机残留; C: 在打火机一端用尼龙绳套扎; D: 胃角溃疡; E: 打火机已被取出体外; F: 异物钳抓住尼龙绳过贲门; G: 打火机通过贲门; H: 十二指肠降部。

1.3 cm, 手柄长度: 5.4 cm。采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法取出, 因螺丝刀较长较硬, 将其拉到咽部, 顶端顶抵软腭, 用力拖拉时尼龙绳圈滑落, 借用卵圆钳于口腔内夹住慢慢拉取出, 用时20 min(图3)。

1.2 方法 术前要充分检查与准备, 术前通过常规透视、胸部及腹部摄片、口服泛影葡胺等X线造影检查可以了解异物的形态、大小及

与周围重要器官血管的相对位置, 精确定位, 缩短操作时间<sup>[2]</sup>。胃镜下取异物选用Olympus GIF-V70型胃镜、尼龙绳圈(Loop MAJ-254, 日本Olympus)、尼龙绳圈结扎器(HX-21L-1, 日本Olympus)异物钳((选用鼠齿型异物钳)、透明帽、圈套器等。与患者签内镜下取异物知情同意书, 均在麻醉师的监护下, 吸氧并监测血氧饱和度, 采用异丙酚静脉麻<sup>[3]</sup>, 进行胃镜检

**□应用要点**  
胃内类似长条型硬异物(如打火机、螺丝刀、铁条等), 采用内镜下用尼龙绳圈套加异物钳方法拖取出, 安全、简便、经济、患者痛苦小, 并发症少, 可避免外科手术。

名词解释

“绳子拖汽车”  
原理: 由于绳子柔软, 不同方向拉力时, 汽车也会顺拉力方向转。

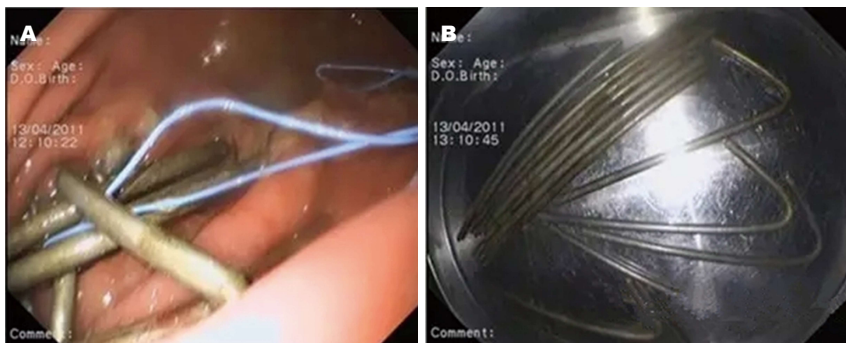


图 2 胃内长型铁条取出过程. A: 胃镜下用尼龙绳在胃底圈套住铁条一端; B: 取出铁条.



图 3 胃内螺丝刀取出过程. A: 胃镜下用尼龙绳套扎住螺丝刀一端; B: 取出螺丝刀.

查, 胃镜前端装透明帽. 常规组采用圈套器套住长条型硬异物一端后拖拉取出. 实验组, 我们巧用一种方法, 采用似“绳子拖汽车”原理, 内镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉取出法, 插入胃镜, 尽量抽出胃内液体, 充分暴露异物, 通过活检管道插入尼龙绳圈套装置, 先用尼龙绳圈套住长条型硬异物有着力点的一端, 退出尼龙绳圈套装置, 再用异物钳钳住尼龙绳圈顺势拖拉至前端装透明帽, 使其与管腔方向纵轴相平行, 然后助手协助缓慢退镜取出, 到达咽部时, 须使患者稍仰头部以利异物取出<sup>[4]</sup>, 异物取出后再次进镜检查食管胃黏膜有无损伤.

## 2 结果

常规组, 常规组有1例贲门轻度撕裂出血, 4例均有食管擦伤渗血. 实验组, 10例患者均采胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法顺利取出, 8例未见贲门撕裂及食管损伤等并发症. 2例食管轻微擦伤渗血. 常规组5例, 均住院观察2 d, 并于口服黏膜保护剂及抑酸剂. 实验组10例胃内长条型异物取出后, 观察患者麻醉清醒后离院, 有轻微渗血者给予口服黏膜保护剂及抑酸剂, 不适随诊.

## 3 讨论

胃镜下取上消化道异物随着胃镜附件的逐步完善, 取出异物的成功率已越来越高, 据报道成功率达90%-95%<sup>[5]</sup>. 具有及时、准确、无痛苦、无损伤或低损伤、低费用的优点, 其成功及安全性都非常高. 胃镜取异物前应作充分的评估准备, 口服泛影葡胺等X线造影检查定位, 钡餐造影已不推荐, 除了可能导致误吸外, 也会影响内镜检查视野<sup>[1]</sup>. 一般认为尖锐异物或直径 $\geq 2$  cm的非尖锐异物, 长 $\geq 10$  cm的异物, 或超过48 h未能排出的异物, 应考虑急诊内镜将其取出, 以避免黏膜损伤及穿孔<sup>[6]</sup>. 经胃镜取出过程中较易导致继发性消化道壁的损伤<sup>[7]</sup>, 内镜下使用透明帽, 使锐利异物在透明帽内避免操作中不接触食管黏膜, 且可开放食管可视性好<sup>[8]</sup>. 目前一般认为对长 $>12$  cm, 或直径 $>2.0$  cm且边缘锐利的异物取出仍有困难, 往往需外科手术. 如打火机, 牙刷或筷子等长条型硬异物, 一般的取异物工具, 如异物钳、网篮、五爪钳等无法套住长条型硬异物, 可选用圈套器<sup>[9]</sup>; 如用圈套器能套住, 但由于圈套丝的外套管较硬, 用此法常不能通过贲门, 因为牵引的方向与异物纵轴有一夹角, 如强行通

过, 可能引起贲门撕裂或穿孔<sup>[10]</sup>. 孙慧等<sup>[11]</sup>报道, 单独使用圈套器取打火机时, 打火机纵轴与食管纵轴成角较大, 无法拉入食管腔内, 而卡于贲门下缘大弯侧(贲门切迹). 随着取异物器械的进一步发展、无痛胃镜的普及、内镜操作技术的进步, 经电子胃镜取出上消化道异物的成功率, 尤其是特殊患者、特殊异物的取出成功率可进一步提高<sup>[2]</sup>. 我们采用似“绳子拖汽车”原理, 采用胃镜下尼龙绳圈套加异物钳拖拉法巧取出长条型硬异物, 本文中10例患者均获成功, 获得良好的效果. 我们体会如下几点: (1)MAJ-254尼龙绳圈完全伸出时其直径为3 cm, 完全能套住大部分直径<3 cm的异物; (2)安装方便, 操作简单, 收紧后不易滑脱; (3)此方法由于尼龙绳柔软, 拖至贲门处时牵引的方向(食管)与长条硬异物纵轴平行, 顺势把长条硬异物一端顺利通过贲门; 充分注气, 且胃镜前端装透明帽起支撑及保护作用, 在食管腔处于开放状态时拉动长条型硬异物, 操作过程可视性, 较安全. 因此, 我们认为, 胃内类似长条型硬异物(如打火机, 螺丝刀、铁条等), 采用内镜下用尼龙绳圈套加异物钳方法拖取出, 安全、简便、经济、患者痛苦小, 并发症少, 可避免外科手术.

#### 4 参考文献

- 1 朱泱蓓, 柏愚, 邹多武, 李兆申. 中国上消化道异物内镜取出失败的系统评价. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 332-335
- 2 梁勇. 电子胃镜治疗不同类型上消化道异物62例技巧分析. 华夏医学 2010; 23: 402-405
- 3 杨志松. 小剂量芬太尼、异丙酚静脉麻醉在无痛纤维胃镜检查中的应用. 华北煤炭医学院学报 2004; 6: 355-355
- 4 许德芬, 徐国良, 吴雪强. 经内镜消化道异物取出术中配合体会. 中国内镜杂志 2001; 7: 18-18
- 5 谭永红, 张志意, 黄海, 谢观土, 彭亮明, 张国强. 异丙酚在小儿无痛胃镜诊治中的临床应用. 实用医学杂志 2006; 22: 1686-1687
- 6 吴锡深. 消化道内镜术. 南京: 江苏科学技术出版社, 1992: 85
- 7 Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallery JS, Raddawi HM, Vargo JJ, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harborough J. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 802-806 [PMID: 12024131 DOI: 10.1016/S0016-5107(02)70407-0]
- 8 许科斌, 屠惠明, 乔峤. 内镜下使用透明帽取食管异物38例的临床应用. 实用临床医药杂志 2009; 13: 56-57
- 9 智发朝, 王春萍, 朱建新, 陈村龙, 潘德寿, 万田莫, 周丹, 冯福才, 周殿元. 消化道异物132例内镜诊治. 世界华人消化杂志 2001; 9: 242-243
- 10 徐显林, 刘翠青. 内镜下尼龙绳圈套加异物钳方法拖取胃内打火机一例. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 31-31
- 11 孙慧, 马岩, 孙智聪, 李娜, 金钟焕. 同时应用两台胃镜取出胃内打火机一例. 中华消化内镜杂志 2004; 21: 421-422

□ 同行评价  
本文介绍了一种自创取异物的方法, 实用、简单, 安全有效, 具有广泛借鉴意义.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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)

# 致康胶囊联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床疗效

孙美洲, 唐小鹤, 周存金, 孙辉, 孙坤, 王玉凤, 吴洪文, 马新, 谢宜奎

## 背景资料

临床上非静脉曲张性上消化道出血最常见, 主要表现为呕血和/或便血, 短时间内导致失血性休克并周围循环衰竭, 是消化内科常见病及急症。本研究旨在探讨致康胶囊联合质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)在非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床疗效。

孙美洲, 唐小鹤, 周存金, 孙辉, 孙坤, 王玉凤, 吴洪文, 马新, 谢宜奎, 淄博市第一医院消化内一科 山东省淄博市 255200

孙美洲, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的诊治。

作者贡献分布: 孙美洲与唐小鹤对本文所作贡献均等; 此课题由唐小鹤、孙美洲及谢宜奎设计; 研究过程由唐小鹤、孙美洲、孙辉、周存金及谢宜奎操作完成; 研究用试剂及分析工具由孙坤与王玉凤提供; 数据分析由吴洪文与马新完成; 本文写作由孙美洲、唐小鹤及谢宜奎完成。

通讯作者: 谢宜奎, 主任医师, 255200, 山东省淄博市博山区峨眉山东路4号, 淄博市第一医院消化内一科。  
yiyepianzhou1987@126.com  
电话: 0533-4251487

收稿日期: 2016-12-13  
修回日期: 2017-01-04  
接受日期: 2017-01-11  
在线出版日期: 2017-02-28

Received: 2016-12-13

Revised: 2017-01-04

Accepted: 2017-01-11

Published online: 2017-02-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the clinical efficacy of Zhikang capsules combined with esomeprazole in the treatment of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding.

### METHODS

One hundred and twenty patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding treated at the First Hospital of Zibo from March 2015 to March 2016 were selected and randomly divided into either a control group (A) or a treatment group (B), with 60 cases in each group. Group A was treated with intravenous esomeprazole (40 mg, twice a day). Group B was treated with esomeprazole plus oral Zhikang capsules (3 capsules once, 3 times/d). The treatment lasted 7 d in both groups. The clinical efficacy, 72-h hemostasis rate, abdominal pain time and incidence of adverse reactions were compared between the two groups.

### RESULTS

The overall clinical effective rate was significantly higher in group B than in group A (95.00% vs 83.33%,  $P < 0.05$ ). The 72-h hemostasis rate was also significantly higher in group B than in group A (83.33% vs 71.67%,  $P < 0.05$ ). The time of abdominal pain was significantly shorter in group B than in group

## Clinical efficacy of Zhikang capsules combined with esomeprazole for patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding

Mei-Zhou Sun, Xiao-He Tang, Cun-Jin Zhou, Hui Sun, Kun Sun, Yu-Feng Wang, Hong-Wen Wu, Xin Ma, Yi-Kui Xie

Mei-Zhou Sun, Xiao-He Tang, Cun-Jin Zhou, Hui Sun, Kun Sun, Yu-Feng Wang, Hong-Wen Wu, Xin Ma, Yi-Kui Xie, the First Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo, Zibo 255200, Shandong Province, China

Correspondence to: Yi-Kui Xie, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo, 4 Ermeishan East Road, Boshan District, Zibo 255200, Shandong Province, China. yiyepianzhou1987@126.com

## 同行评议者

陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 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; 王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

A ( $P < 0.05$ ). The rate of adverse reactions was lower in group B than in group A (8.33% vs 13.33%), but the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

Compared with esomeprazole alone, Zhikang capsules combined with esomeprazole has better clinical efficacy, can significantly improve hemostasis and reduce symptoms, and is associated with fewer side effects and shorter hospital stays in the treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding.

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

Key Words: Zhikang capsules; Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding; Proton pump inhibitor

Sun MZ, Tang XH, Zhou CJ, Sun H, Sun K, Wang YF, Wu HW, Ma X, Xie YK. Clinical efficacy of Zhikang capsules combined with esomeprazole for patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 536-540 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/536.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.536>

## 摘要

### 目的

探究致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床疗效。

### 方法

选取2015-03/2016-03淄博市第一医院收治的非静脉曲张性上消化道出血患者120例,按治疗方案不同随机分组,为A组(对照组)和B组(治疗组),每组各60例。对照组注射用埃索美拉唑钠(40 mg, 2次/d)。B组在A组治疗上加用口服致康胶囊(3粒/次, 3次/d)。两组患者均治疗7 d。观察两组的临床疗效,同时比较两组临床有效率、72 h止血成功率、腹痛缓解时间及不良反应发生率。

### 结果

B组的临床总有效率和72 h止血率均比A组高(95.00% vs 83.33%, 83.33% vs 71.67%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。B组腹痛缓解时间与A组相比较缩短了,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。B组的不良发生率比A组低(8.33% vs 13.33%),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 结论

致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非

静脉曲张性上消化道出血其临床疗效明显,提高止血效果,减轻临床症状,不良反应较少并缩短住院时间,具有一定的应用价值,值得临床推广。

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

关键词: 致康胶囊; 非静脉曲张性上消化道出血; 质子泵抑制剂

核心提要: 致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非静脉曲张性上消化道出血其临床疗效明显,提高止血效果,减轻临床症状,不良反应较少并缩短住院时间,具有一定的应用价值,值得临床推广。

孙美洲, 唐小鹤, 周存金, 孙辉, 孙坤, 王玉凤, 吴洪文, 马新, 谢宜奎. 致康胶囊联合质子泵抑制剂治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 536-540 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/536.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.536>

## 0 引言

非静脉曲张性上消化道出血是上消化道出血最常见的病因,包括应激性溃疡、胃及十二指肠溃疡,还有一小部分急性胃黏膜病变,其中非静脉曲张性上消化道出血最常见,主要临床表现为呕血和/或便血,常常短时间内导致失血性休克并周围循环衰竭,是消化内科常见病及急症。本研究旨在探讨致康胶囊联合质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)在非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床疗效。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料及分组: 选取2015-03/2016-03淄博市第一医院收治的非静脉曲张性上消化道出血患者120例作为研究对象,按治疗方案不同分为A组(对照组)和B组(治疗组),各为60例,其中男67例(A组32例, B组男35例),女53例(A组28例, B组25例),年龄为25-70岁,平均年龄为47.50岁±4.35岁,两组患者身体各项情况比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表1);全部患者均经胃镜检查确诊,遵循自愿知情原则并签署知情同意书。排除标准: (1)严重的心肺及肝肾功能不全者; (2)对治疗药物过敏者; (3)哺

### □ 研究前沿

非静脉曲张性上消化道出血是上消化道出血的常见病因,本文以致康胶囊联合PPI联合治疗,取得较好的临床效果,中西医结合治疗上消化道出血,但还需中医临床进一步研究。

### □ 相关报道

长期以来,舒琴、陈红莉等学者研究致康胶囊对上消化道出血研究结果不尽相同,但都具有很好的临床效果及治疗价值。

□ 创新亮点

本文以致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非静脉曲张性上消化道出血为主线, 中西药联合治疗并综合评估临床疗效, 为临床医师提供可靠的实验理论及数据。

乳期或者妊娠期妇女; (4)恶性肿瘤患者; (5)精神障碍患者; (6)溃疡未排除癌变者及未排除穿孔者; (7)严重患血液系统疾病; (8)血流动力学不稳或血红蛋白在80 g/L以下者。

1.1.2 治疗药物: 口服注射用埃索美拉唑钠由阿斯利康制药有限公司生产, 规格40 mg×1支/盒, 国药准字H20093314; 致康胶囊由西安千禾药业有限责任公司生产, 规格0.3 g×24粒/盒, 国药准字Z20025043。以上药物都是患者住院期间规律给药及治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 入院后绝对卧床休息及禁食, 给予补液、纠正电解质紊乱、营养支持等对症及支持治疗, 根据病情必要时纠正贫血治疗。A组注射用埃索美拉唑钠(40 mg, 2次/d), 将本品1支溶解至0.9%氯化钠溶液100 mL, 供静脉滴注使用。B组在A组基础上口服致康胶囊(3粒/次, 3次/d)。两组患者均住院规律治疗7 d, 患者依从性良好。

1.2.2 临床疗效判定标准及观察指标: 临床疗效判定标准<sup>[1]</sup>包括(1)治愈: 呕血、黑便停止, 7 d内大便隐血试验3次阴性; (2)显效: 呕血、黑便停止, 7 d内大便隐血试验(+)-(++); (3)好转: 呕血、黑便停止, 大便隐血试验由强阳性转为(+)-(+++); (4)无效: 经7 d治疗后仍呕血或黑便, 伴随症状无改善, 及时更换治疗方法, 或大出血经抢救无效转手术治疗或介入治疗。观察指标包括腹痛缓解时间及72 h止血成功率。

1.2.3 不良反应: 观察两组患者治疗过程中皮肤瘙痒、腹胀、头昏、口干的不良反应情况, 并计算不良反应发生率。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行数据分析, 计数资料以百分数(%)表示, 采用 $\chi^2$ 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 按照治疗方案, A组治愈4例, 显效38例, 好转8例, 无效10例, 总有效率为83.33%; B组治愈6例, 显效40例, 好转11例, 无效3例, 总有效率为95%, 2组总有效率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表2)。

2.2 2组72 h止血成功率及腹痛缓解时间比较 按照治疗方案, A组72 h止血43例, 72 h止血率为71.67%; B组72 h止血50例, 72 h止血率为83.33%, 2组患者72 h止血率比较差异有统计

表 1 2组患者身体各项情况对比 (mean±SD)

分组	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)
实验组	47.2±7.1	162.8±5.8	56.2±6.2
常规组	47.4±6.5	158.5±6.7	55.1±5.9

表 2 2组临床疗效比较 (n)

分组	治愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
A组	4	38	8	10	83.33
B组 <sup>a</sup>	6	40	11	3	95.00

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs A组。

学意义( $P<0.05$ , 表3)。腹痛缓解时间均比对照组缩短, 2组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ , 表4)。

2.3 2组不良反应比较 A组发生皮肤瘙痒2例, 腹胀1例, 口干5例, 不良反应发生率为13.33%; B组发生腹胀1例, 头昏1例, 口干3例, 不良反应发生率为8.33%, 2组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表5)。

3 讨论

非静脉曲张性上消化道出血是上消化道出血的常见病因, 最常伴随呕血、便血(黑便)、腹痛、腹胀等消化系统症状, 严重时伴有口干、乏力及头晕等周围循环不足表现, 临床治疗主要是抑酸剂和胃黏膜保护剂为主要治疗方法<sup>[2,3]</sup>, 保护胃黏膜及杀菌, 以使溃疡愈合, 疗程一般8-12 wk<sup>[4]</sup>, 临床上常用PPI, 正常胃液呈酸性, 对溃疡引起的消化道出血止血效果欠佳, 只有在pH值>6.0时方能诱导血小板发挥止血功能<sup>[5]</sup>, 通过抑制胃酸分泌, 减少H<sup>+</sup>分泌达到止血作用。随着对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的发现及临床研究, 其在消化性溃疡的发病过程起重要的作用, 对*H. pylori*的治疗并根除对防治非常重要的价值<sup>[6]</sup>。

埃索美拉唑是奥美拉唑的S-异构体, 其特异靶向作用于壁细胞中质子泵, 导致胃酸分泌的减少, 是其H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶特异性抑制剂。其伴有一定弱碱性, 其活性形式在高酸环境中(壁细胞泌酸微管)聚集激活并转化, 从而抑制该部位的H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶(质子泵), 不仅减少基础胃酸的分泌和还抑制胃酸分泌, 进而胃内pH值升

□ 应用要点

致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床效果及止血作用明显, 不良反应较少, 方法安全有效, 疗效明确, 临床值得推广并应用, 其前景广阔。

表 3 2组72 h止血效果比较 (n)

分组	72 h止血成功	72 h止血不成功	72 h止血成功率(%)
A组	43	17	71.67
B组 <sup>a</sup>	50	10	83.33

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs A组.

表 4 2组腹痛缓解情况比较 (n)

分组	1 d	2 d	3 d	4 d	7 d
A组 <sup>a</sup>	18	20	12	8	2
B组	30	23	7	0	0

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs B组.

表 5 2组不良反应比较 (n)

分组	皮肤瘙痒	腹胀	头昏	口干	不良反应率(%)
A组	2	1	0	5	13.33
B组	0	1	1	3	8.33

高, 对胃黏膜屏障起到保护作用, 从而达到止血的效果<sup>[7]</sup>.

中国传统中医认为清代唐容川在《血证论》中指出的“止血、消瘀、宁血、补虚”四法, 后世医学把其看做治疗出血的四大法则<sup>[8]</sup>. 致康胶囊由中药三七、乳香、鹿角胶、珍珠、没药、龙血竭、大黄、白及等14味名贵中药的中药制剂, 符合中药组方原则, 处方中大黄、黄连、三七、血竭等为致康胶囊的指标性成分, 其药效协同作用, 可标本兼治<sup>[9]</sup>. 步晓华等<sup>[10]</sup>研究结果表明致康胶囊具有良好的消炎及止血, 促进组织修复及增生, 可快速止血、改善临床症状、促进溃疡愈合等作用. 沈欣等<sup>[11]</sup>对小鼠进行实验, 发现致康胶囊有较明显的药理作用: (1)保护胃黏膜作用; (2)止血作用; (3)改善病变部位血液微循环障碍作用; (4)修复作用. 致康胶囊具有清热凉血止血, 化瘀生肌定痛, 用于创伤性出血、崩漏、呕血及便血等, 其结合实验研究和临床实践用药的特点科学组方而成, 吸收了“七厘散”、“锡类散”、“腐尽生肌散”、“铁扇散”和“刀剪散”等经典古方之精华<sup>[12]</sup>. 其不仅有止血功效, 还能平衡体内的凝血系统和抗凝系统, 在促进凝血并止血同时很难形成栓塞, 无明显不

良反应, 安全性高<sup>[13]</sup>. 庄武等<sup>[14]</sup>研究表明致康胶囊治疗前、后凝血试验指标明显改善, 达到明显及理想的止血作用. 赵莉等<sup>[15]</sup>研究发现致康胶囊能够促进黏膜糜烂面修复和愈合, 还可有效改善患者临床症状. 本研究, 治疗组总有效率以及72 h止血率均较对照组高, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 并腹痛缓解时间上治疗组也短于对照组( $P < 0.05$ ), 但两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义. 说明致康胶囊治疗非静脉曲张性上消化道出血具有很好的临床效果.

总之, 致康胶囊联合注射用埃索美拉唑钠治疗非静脉曲张性上消化道出血出血的临床效果及止血作用明显, 不良反应少, 方法安全, 疗效确切, 值得临床推广应用.

#### 4 参考文献

- 1 廖小林, 段新莉. 致康胶囊治疗上消化道出血临床疗效观察. 中国中医急症 2012; 21: 1771
- 2 Du Y, Bai Y, Xie P, Fang J, Wang X, Hou X, Tian D, Wang C, Liu Y, Sha W, Wang B, Li Y, Zhang G, Li Y, Shi R, Xu J, Li Y, Huang M, Han S, Liu J, Ren X, Xie P, Wang Z, Cui L, Sheng J, Luo H, Wang Z, Zhao X, Dai N, Nie Y, Zou Y, Xia B, Fan Z, Chen Z, Lin S, Li ZS. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 21 [PMID: 24502423 DOI: 10.1186/1471-230X-14-21]
- 3 DU YQ, Su T, Hao JY, Wang BM, Chen MH, Li YM, Tang CW, Gong YF, Man XH, Gao L, Cai QC, Li ZS. Gastro-protecting effect of gefarnate on chronic erosive gastritis with dyspeptic symptoms. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 2878-2884 [PMID: 22932084]
- 4 陈文燕, 吕英. 致康胶囊治疗消化性溃疡疗效观察. 现代中西医结合杂志 2005; 14: 151
- 5 陈红莉. 致康胶囊治疗胃十二指肠溃疡出血的效果观察. 中国综合临床 2014; 30: 64-66
- 6 蒋定平, 肖奇科, 许军英. 致康胶囊配合西药治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡的疗效和费用对比观察. 世界中医药 2011; 6: 28-30
- 7 舒琴, 刘科成. 致康胶囊联合兰索拉唑治疗十二指肠溃疡出血的疗效观察. 现代药物与临床 2016; 31: 659-662
- 8 柴守方. 自芩大黄煎液治疗上消化道出血21例. 中华中西医杂志 2003; 4: 78
- 9 谢志翔, 梁志明, 熊铭. 致康胶囊联合蒙脱石散剂治疗

#### 名词解释

幽门螺杆菌(*H. pylori*): 是革兰氏阴性、微需氧的细菌, 生存于胃及十二指肠的各区域内, 其与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌的发生密切相关, 是慢性胃炎、胃及十二指肠球部溃疡、胃黏膜淋巴瘤和胃恶性肿瘤的主要致病因素.

□ 同行评价

本文的临床研究观察结果表明, 对非静脉曲张性上消化道出血的患者注射埃索美拉唑钠, 同时口服致康胶囊可以得到临床上比较满意的效果. 该治疗方法简单有效, 如病例选择合适, 可以推广.

10 上消化道出血42例疗效观察. 吉林医学 2009; 30: 56

11 步晓华, 张静, 李彦飞. 致康胶囊联合硫糖铝治疗糜烂性胃炎合并出血51例. 陕西中医 2014; 35: 173-175

12 沈欣, 赵宗平, 李德凤, 宗桂珍, 何伟. 致康胶囊对大鼠应激性胃溃疡的药效学研究. 中国中医基础医学杂志 2014; 20: 183-189

13 陈娟. 致康胶囊的科学鉴别研究. 黑龙江科技信息 2014; 18: 2

14 陈红莉, 唐建光, 段杨丽. 胃镜下喷洒致康胶囊混悬液治疗老年人上消化道出血的效果观察. 中国综合临床 2015; 31: 417-419

15 庄武, 王小萍. 致康胶囊对急性创伤出血患者凝血试验的影响. 浙江中医杂志 2010; 45: 416

16 赵莉, 许乐. 致康胶囊治疗糜烂性胃炎胃镜下黏膜活检出血自身对照临床研究. 中国新药杂志 2014; 23: 1305-1306

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套P值, 则<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ . 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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/°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 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

# 洛伐他汀在治疗老年冠心病中对乙型肝炎病毒携带者肝脏的影响

王国民, 陈克全, 李宾, 李亚南

王国民, 湖北科技学院内科学教研室 湖北科技学院附属第一医院心内科 湖北省咸宁市 437100

陈克全, 湖北科技学院附属二医院心内科 湖北省咸宁市 437000

李宾, 湖北科技学院附属第一医院 湖北省咸宁市 437100

李亚南, 湖北科技学院 湖北省咸宁市 437000

王国民, 副主任医师, 主要从事心力衰竭、冠心病、心律失常方面的研究.

作者贡献分布: 王国民负责课题研究主要工作与论文写作; 陈克全负责资料搜集与数据分析; 李亚南负责实验试剂材料提供.

通讯作者: 王国民, 副主任医师, 437100, 湖北省咸宁市咸安区金桂路228号, 湖北科技学院附属第一医院心内科.

wgm1961@163.com

电话: 0715-8896013

收稿日期: 2016-12-01

修回日期: 2016-12-19

接受日期: 2017-01-09

在线出版日期: 2017-02-28

## Effect of lovastatin treatment on liver function in elderly hepatitis B virus carriers with coronary heart disease

Guo-Min Wang, Ke-Quan Chen, Bin Li, Ya-Nan Li

Guo-Min Wang, Department of Internal Medicine, Hubei University of Science and Technology; Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei Province, China

Ke-Quan Chen, Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437000, Hubei Province, China

Bin Li, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei Province, China

Ya-Nan Li, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437000, Hubei Province, China

Correspondence to: Guo-Min Wang, Associate Chief Physician, Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, 228 Jingui Road, Xianan District, Xianning 437100, Hubei Province, China. wgm1961@163.com

Received: 2016-12-01

Revised: 2016-12-19

Accepted: 2017-01-09

Published online: 2017-02-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the effect of lovastatin treatment on liver function in elderly hepatitis B virus (HBV) carriers with coronary heart disease.

### METHODS

From March 2013 to December 2015, 80 elderly HBV carriers who had coronary heart disease were included, and they were randomly divided into either a control group ( $n = 40$ ) or an observation group ( $n = 40$ ). The control group was given conventional therapy, while the observation group was treated with lovastatin on the basis of conventional therapy. Liver function indexes were compared between the two groups. The number of patients with liver exacerbation was also compared.

### RESULTS

After treatment, alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels had

### 背景资料

冠心病是影响中老年人身体健康的重要隐患。他汀类药物已然成为临床上降血脂药物的首选, 不仅能够起到较明显的降血脂作用, 而且具有良好的耐受性, 能够极大降低心血管事件发生的概率。

### 同行评议者

何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病II科; 杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

研究前沿

他汀类药物在临床中表现出一定的不良反应, 尤其对有肝脏相关疾病患者可以导致一定程度的肝损害, 但是对何种类型和程度的肝脏疾病关系较大鲜有报道。

a significant increase in the observation group ( $P < 0.05$ ), but not in the control group ( $P > 0.05$ ). Direct bilirubin (DB) level increased significantly in both groups ( $P < 0.05$ ), but total bilirubin (TB) level did not ( $P > 0.05$ ). The elevations of ALT and AST in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the elevations of DB and TB had no statistical significance between the two groups. The observation group had a higher rate of ALT > upper limit of normal (ULN) than the control group, but with no statistical significance ( $P > 0.05$ ), while the rate of ALT > 3 × ULN was significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

CONCLUSION

Lovastatin treatment can result in a higher rate of liver injury in elderly HBV carriers with coronary heart disease. The monitoring of liver function should be strengthened in this group of patients.

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

Key Words: Lovastatin; Coronary heart disease; Hepatitis B virus carrier; Liver function

Wang GM, Chen KQ, Li B, Li YN. Effect of lovastatin treatment on liver function in elderly hepatitis B virus carriers with coronary heart disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 541-545 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/541.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.541>

摘要

目的

探讨洛伐他汀在治疗老年乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者冠心病中对肝脏的影响。

方法

选取2013-03/2015-12收治的携带有HBV的老年冠心病者80例, 随机分为对照组和观察组, 其中对照组40例进行常规治疗; 观察组40例在常规治疗的基础上加入洛伐他汀片治疗。观察肝脏功能相关指标的变化, 统计患者肝脏发生病情恶化的人数。

结果

治疗后, 观察组的谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate

transaminase, AST)升高, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 对照组的ALT和AST升高, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 2组治疗后直接胆红素(direct bilirubin, DB)增高( $P < 0.05$ ), 但总胆红素(total bilirubin, TB)升高( $P > 0.05$ )。观察组的ALT、AST增幅明显高于对照组( $P < 0.05$ ), 2组TB和DB的增幅无统计学差异( $P > 0.05$ )。观察组ALT > 正常值上限(upper limit of normal, ULN)发生率高于对照组, 但无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组ALT升高 > 3倍ULN的发生率高于阴性组( $P < 0.05$ )。

结论

HBV携带者的老年人接受洛伐他汀治疗冠心病时受到药物肝损害的影响大, 发生率较高, 需要加强肝功能的监测。

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

关键词: 洛伐他汀; 冠心病; 乙型肝炎病毒携带者; 肝功能

核心提要: 乙型肝炎病毒携带者的老年人接受洛伐他汀治疗冠心病时受到药物肝损害的影响大, 发生率较高。

王国民, 陈克全, 李宾, 李亚南. 洛伐他汀在治疗老年冠心病中对乙型肝炎病毒携带者肝脏的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 541-545 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/541.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.541>

0 引言

冠心病是影响中老年人身体健康的重要隐患, 而血脂含量高是诱发冠心病的一个重要因素<sup>[1]</sup>。他汀类药物从被发现至今经过多种形式的演化, 作为一种全世界应用最广的冠心病治疗药物, 已然成为临床上降血脂药物的首选, 不仅能够起到较明显的降血脂作用, 而且具有良好的耐受性, 能够极大地降低心血管事件发生的概率<sup>[2]</sup>。但是, 有报道<sup>[3]</sup>指出该类药物在临床中表现出一定的不良反应, 尤其对有肝脏相关疾病患者可以导致一定程度的肝损害。目前关于针对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带的老年人对药物反应的研究鲜有报道, 本文旨在用洛伐他汀作为代表研究发现他汀类药物对HBV携带的老年冠心病患者肝功能的影响。

相关报道

王秋娟等研究发现洛伐他汀治疗高血脂症具有良好的疗效与安全性。郑东诞等研究发现普伐他汀与辛伐他汀的调脂作用相当, 均具有很好的耐受性。

表 1 治疗前各组肝功9项指标情况 (mean±SD)

分组	TP(g/L)	ALB(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TB(μmol/L)	DB(μmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	BUN(mmol/L)
对照组	70.23	44.21	25.12	29.02	11.19	3.67	0.85	4.35	5.24
	±9.21	±6.23	±7.23	±10.12	±6.12	±1.74	±0.51	±1.21	±1.87
观察组	68.43	43.67	26.08	28.78	10.87	3.55	0.79	4.41	5.18
	±8.12	±7.04	±6.45	±10.54	±6.54	±1.56	±0.48	±1.29	±1.79

TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; BUN: 基础水平尿素氮。

### 创新盘点

本文探讨了以洛伐他汀为代表的他汀类药物对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者老年人的肝脏影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2013-03/2015-12收治的老年冠心病患者80例,且80例患者均携带HBV,将其随机分成两组,即对照组和观察组,每组40例。对照组男18例,女22例,平均年龄为68.1岁±15.2岁,平均体质量为65.3 kg±3.4 kg;洛伐他汀组有男19例,女21例,平均年龄为67.3岁±14.8岁,平均体质量为64.3 kg±2.7 kg;两组在性别、年龄、体质量上差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可以进行后续的研究观察。

入选标准:80例研究病例均根据《内科学》第6版要求的冠心病的诊断标准。排除严重的心律失常、心功能Ⅲ级以上和严重的肺、肾、肝等内脏器官和脑等重要器官的疾患的患者。根据肝脏疾病诊断标准,排除肝癌、肝硬化、肝腹水等严重的肝部疾病。通过电话调查及病历资料了解单项HBsAb阳性患者是否有乙型肝炎疫苗接种史,通过电话调查及患者门诊再次处方他汀药物的情况判断患者在生化检查期间是否坚持服用他汀类药物。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验方法:**对照组给予常规治疗,即肠溶阿司匹林抗血小板聚集,硝酸酯类药物扩张血管,低分子肝素抗凝治疗,给予活血化淤的药物改善心肌营养,并对伴发高血压及糖尿病患者进行对症处理。观察组在常规治疗组的基础上按照药品说明剂量加用洛伐他汀片,具体用法为:患者口服洛伐他汀片剂量为20 mg/d,1次/d,晚上服用。

**1.2.2 观察指标:**治疗前后肝功能相关生化指标的变化。主要包括:总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TB)、直接胆红素(direct bilirubin, DB)、甘

油三酯(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、基础水平尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)。

以ALT升高>3倍正常值上限(upper limit of normal, ULN)诊断为药物性肝损害,并作为停用他汀的指标观察时间:0.5-3.5 mo。他汀相关肝酶异常多见于开始用药或增大剂量的12 wk内。

**统计学处理** 使用SPSS13.0软件进行数据分析,计量资料用mean±SD表示,采用 $t$ 检验处理数据,计数资料采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前患者肝功能基本情况** 治疗前,2组ALB、TP等9项肝功能指标的平均值均较为接近,2组患者的9项肝功能检测值差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。

**2.2 治疗后2组患者的肝功能变化情况** 治疗后,观察组的ALT和AST升高,且差异有统计学意义( $P<0.05$ ),对照组的ALT和AST升高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );2组治疗后DB增高( $P<0.05$ ),但TB升高( $P>0.05$ ,表2)。

**2.3 治疗后2组肝功能指标平均增幅比较** 观察组的ALT增幅为31.12,AST为6.24;对照组的ALT增幅为54.67,AST为25.21,观察组的ALT和AST增幅明显高于对照组( $P<0.05$ );对照组的TB和DB增幅分别为23.43、48.12,观察组的TB和DB增幅分别为19.87、24.56,TB和DB的增幅无统计学差异( $P>0.05$ )。

**2.4 2组肝损害发生比较** 观察组ALT>ULN发生率高于对照组(27.5% vs 15.0%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组ALT升高>3倍ULN的发生率高于阴性组(5% vs 0%, $P<0.05$ ),差异有统计学意义。

## 3 结论

随着生活水平的提高、工作压力的增加和生

### 应用要点

HBV携带者的老年人在接受洛伐他汀治疗冠心病时需要加强肝功能的监测。

■ 名词解释

洛伐他汀: 新型调整血脂药, 由于其独特的疗效, 被誉为治疗心血管系统疾病的里程碑, 深受广大患者的欢迎。

表 2 治疗前后2组肝功能变化比较 (mean±SD)

分组	ALT(U/L)		AST(U/L)		TB(μmol/L)		DB(μmol/L)	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
对照组	25.12	26.23	29.02	29.87	11.19	11.87	3.67	4.01
	±7.23	±6.34	±10.12	±10.19	±6.12	±6.86	±1.74	±1.98 <sup>a</sup>
观察组	26.08	41.12	28.78	38.32	10.87	11.43	3.55	5.02
	±6.45	±10.32 <sup>a</sup>	±10.54	±9.22 <sup>a</sup>	±6.54	±6.43	±1.56	±2.11 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TB: 总胆红素; DB: 直接胆红素.

活作息的不规律, 全世界血脂异常和心脑血管疾病的发病率呈上升趋势. 作为经过几十年的发展, 他汀类药物从发现至今, 已经在冠心病的一级和二级预防中发挥了重要的作用, 不仅在西方发达国家应用量之大, 而且在我国的处方量也呈逐年上升的趋势<sup>[4]</sup>. 他的作用主要体现在降低低密度载脂蛋白, 抑制3-羟基-3-甲基辅酶A还原酶的活性, 从而降低了心血管疾病由于动脉粥样硬化导致的心脏病发病风险和病死率<sup>[5]</sup>. 本文选取了有代表性的洛伐他汀类作为研究对象, 因为他与其他他汀类物质都有共同的特点: 是HMG-CoA还原酶选择性抑制剂, 通过抑制HMG-CoA还原酶和胆固醇在肝脏的生物合成而降低血浆胆固醇和脂蛋白水平, 并能通过增加肝细胞表面低密度脂蛋白受体数目而增加LDL的摄取和分解代谢<sup>[6]</sup>.

洛伐他汀虽然在治疗心血管疾病方面功不可没, 但是有不少报道<sup>[7]</sup>指出该类物质对肝脏有一定的毒性, 容易造成肝功能的下降甚至损伤. 国外有大量关于肝损伤的报道, 不同他汀类药物会导致不同的肝损伤类型和肝损伤的发生率; 在衡量肝脏机能和状态的检测参数中, 有多达30种生化指标<sup>[8]</sup>. 其中以TP、ALB、ALT、AST、TB、DB、TG、TC、BUN最为常见, 也是最有代表性的参数. 肝病的功能减退以及疾病的发生常常伴有这些检测指标的值超出正常范围, 或高于检测上限或低于检测下限<sup>[9]</sup>. 在本文的研究中, 使用洛伐他汀药物的观察组出现了AST与ALT的显著升高, 无论与用药前相比还是与对照组相比差异均具有统计学意义(P<0.05), 且观察组有2人的ALT>3倍ULN, 认为造成了肝部损伤. 有研究认为他汀类药物引起的AST、ALT等指标的升高是肝脏对药物的一种适应性反应<sup>[10]</sup>. 事实上鉴别适应性耐受, 尤其是病毒携带者的肝损伤

是非常困难的. 接受他汀药物治疗的老年人患者, 时常伴有肥胖、糖尿病、NAFLD等, 这些现象均可导致反映肝功能指标酶的波动和异常, 掩盖肝轻微损伤的真相<sup>[11]</sup>. 肝的常规诊断不需要进行活检, 因此目前没有特异性指标判断药物性肝损伤, 无法避免漏诊情况的发生, 其真正的发生率也要比报道的高<sup>[12]</sup>.

洛伐他汀导致AST、ALT增高, 但是肝损伤的机制尚不明确. 可能是(1)细胞色素P450代谢异常. P450对药物代谢非常重要, 其代谢异常可以导致药物性肝损伤. 多种心脑血管药物均属于P450代谢, 与洛伐他汀合用时会产生CYP3A4或CYP2C8/9的竞争性抑制而影响药物的代谢出现不良反应加大<sup>[13]</sup>; (2)缺乏甲羟戊酸盐. 有实验证明家兔接受补充甲羟戊酸可防止由于大剂量的洛伐他汀引起的肝坏死现象. 甲羟戊酸盐作为合成辅酶Q10的必需物, 缺乏会导致辅酶Q10的合成发生障碍, 抑制能量的产生, 细胞因能量消耗而凋亡<sup>[14]</sup>; (3)免疫作用影响. 药物性自身免疫性肝病是药物性肝损害的一种重要机制. 洛伐他汀具有明确的抗炎作用, 理论上有利于免疫性的疾病. 例如, 相关报道已指出洛伐他汀能在体内抑制I型辅助性T细胞的活化, 能降低干扰素对主要组织相容性复合物II的表达, 从而减少致炎性细胞因子的产生. 但也有学者认为洛伐他汀的免疫调节作用可能对某些乙型、丙型肝炎等传染性疾病的产生. 但在一些较敏感的患者中洛伐他汀反而会诱发自身免疫性肝病. 已有多篇文献报道了他汀药物导致自身免疫性肝炎的病例. 肝细胞感染HBV后, 主要通过免疫机制直接或间接地损害肝细胞调节性T细胞可以抑制效应T细胞的功能, 在这一免疫反应中起重要作用. 调节性T细胞的功能和数量的变化可影响慢性HBV携带患者的抗病毒反应. 被证明他汀类药物在

体内能通过诱导Foxp3转录因子增加调节性T细胞的数量, 因此长期服用洛伐他汀可能加重乙型肝炎患者病情。

本研究只统计了患者服用洛伐他汀治疗后3 mo的肝功能变化情况, 更长时间的服药安全性还不能解释, 对于慢性乙型肝炎患者的用药安全性尚需进一步研究。总之, HBV携带者的老年人接受洛伐他汀治疗冠心病时受到药物肝损害的影响大, 发生率较高, 需要加强肝功能的监测。

#### 4 参考文献

- 1 Clearfield M. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 5-6, 8 [PMID: 19097304 DOI: 10.1056/NEJMoa0706201]
- 2 曹荣婷. 降脂治疗对急性心肌梗死合并心房颤动患者的临床效果. *中国实用医药* 2009; 10: 123-124
- 3 周永平. 辛伐他汀对冠心病患者新发心房颤动的预防作用. *中国医药导报* 2011; 21: 79-80
- 4 严晓伟. 他汀类药物的肝脏安全性. *中华心血管病杂志* 2011; 39: 201-202
- 5 Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56: 374-380 [PMID: 21889469 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.023]
- 6 王凤芝. 辛伐他汀致药物性肝损害1例. *中国执业药师*

- 7 师 2011; 8: 6-7
- 7 郭恒, 程晟. 氟伐他汀致肝损害. *药物不良反应杂志* 2010; 12: 366-368
- 8 王颖, 王吉云. 他汀导致肝酶升高63例回顾性分析. *中国医药导刊* 2011; 13: 267-268
- 9 Sugatani J, Sadamitsu S, Kurosawa M, Ikushiro S, Sakaki T, Ikari A, Miwa M. Nutritional status affects fluvastatin-induced hepatotoxicity and myopathy in rats. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 1655-1664 [PMID: 20587623 DOI: 10.1124/dmd.110.034090]
- 10 Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 317-324 [PMID: 22560377 DOI: 10.1016/j.ejim.2012.01.004]
- 11 Dirks AJ, Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C1208-C1212 [PMID: 16885396 DOI: 10.1152/ajpcell.00226.2006]
- 12 Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, Hoppeler H, Breil F, Draeger A. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009; 181: E11-E18 [PMID: 19581603 DOI: 10.1503/cmaj.081785]
- 13 董婧, 陈西敬, 宋捷. 阿托伐他汀大鼠体内药动学及肠肝循环研究. *中国药科大学学报* 2008; 39: 55-59
- 14 Cermak R, Wein S, Wolfram S, Langguth P. Effects of the flavonol quercetin on the bioavailability of simvastatin in pigs. *Eur J Pharm Sci* 2009; 38: 519-524 [PMID: 19804821 DOI: 10.1016/j.ejps.2009.09.018]
- 15 徐旭红, 刘敏, 巴震. 氟伐他汀、辛伐他汀治疗肾病时肝功能损害的比较研究. *浙江医学* 2006; 28: 619-621

**□ 同行评价**  
 本文所关注的老年冠心病患者合并HBV感染人群使用洛伐他汀安全性问题是临床中需要关注的问题, 具有一定重要性。洛伐他汀对HBV感染者的影响文献报道较少, 有一定创新性与临床价值。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

# 大肠息肉临床路径的实施效果及改进

王梅兰, 陈文清, 李亚军, 王雅铨, 李玉琴

**背景资料**  
临床路径是有组织的多学科专业人员针对有特定疾病患者实行的有明确诊疗步骤的照顾计划, 而大肠息肉为消化内科常见疾病, 变异小, 诊疗过程简单, 对大肠息肉患者进行临床路径管理, 可规范其诊疗过程。

王梅兰, 陈文清, 李亚军, 李玉琴, 吉林大学第一医院胃肠内科 吉林省长春市 130000

王雅铨, 鄂尔多斯市中心医院消化内科 内蒙古自治区鄂尔多斯市 017000

王梅兰, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 王梅兰与李玉琴对本文所作贡献均等; 此课题由王梅兰与李玉琴设计; 研究过程由王梅兰、陈文清、李亚军及李玉琴操作完成; 数据分析由王梅兰、陈文清、李亚军及王雅铨完成; 本论文写作由王梅兰与李玉琴完成。

通讯作者: 李玉琴, 副教授, 副主任医师, 130000, 吉林省长春市朝阳区新民大街71号, 吉林大学第一医院胃肠内科。  
liyubin-401@163.com  
电话: 0431-81875186

收稿日期: 2016-12-01  
修回日期: 2017-01-04  
接受日期: 2017-01-11  
在线出版日期: 2017-02-28

## Implementation and improvement of clinical pathway for colorectal polyps

Mei-Lan Wang, Wen-Qing Chen, Ya-Jun Li, Ya-Xin Wang, Yu-Qin Li

Mei-Lan Wang, Wen-Qing Chen, Ya-Jun Li, Yu-Qin Li, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China

Ya-Xin Wang, Department of Gastroenterology, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Yu-Qin Li, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Street, Chaoyang District, Changchun 130000, Jilin Province, China. liyuqin-401@163.com

Received: 2016-12-01  
Revised: 2017-01-04

Accepted: 2017-01-11  
Published online: 2017-02-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the effect of the clinical pathway for colorectal polyps and try to improve its effect.

### METHODS

The clinical data of patients with colorectal polyps treated at the Department of Gastroenterology of the First Hospital of Jilin University were retrospectively analyzed. Patients with colorectal polyps treated *via* the clinical pathway were included in a clinical pathway group and the others in a control group. The hospitalization cost, medicine cost, hospitalization time, and satisfaction degree of the two groups were compared. The PDCA cycle theory was applied to the management of the clinical pathways, and then the trend of changes in evaluation indexes was assessed.

### RESULTS

The hospitalization cost, medicine cost, and duration of hospitalization in the clinical pathway group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ), but the degree of patients' satisfaction was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.01$ ). The evaluation indicators including length of stay, preoperative hospital stay, total cost, bed fee, special care cost and medicine cost showed a gradual downward trend after the application of the PDCA cycle theory to the clinical pathway for colorectal polyps.

**同行评议者**  
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 李卫强, 副教授, 副主任医师, 宁夏医科大学中医学

## CONCLUSION

Clinical pathway can effectively reduce hospitalization cost, shorten hospitalization days, and increase the degree of patients' satisfaction. The application of the PDCA cycle theory to the clinical pathway can result in a continuous quality improvement.

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

Key Words: Clinical pathway; PDCA cycle; Colorectal polyps; Hospitalization day; Hospitalization costs

Wang ML, Chen WQ, Li YJ, Wang YX, Li YQ. Implementation and improvement of clinical pathway for colorectal polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 546-551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/546.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.546>

## 摘要

### 目的

评价大肠息肉临床路径实施效果, 探索其改进方法。

### 方法

对吉林大学第一医院胃肠内科收治的大肠息肉患者临床资料进行回顾性分析, 将实施大肠息肉临床路径患者作为临床路径组, 另一组为对照组, 对2组患者总住院费、药费、住院日、患者满意度等评价指标进行比较。将PDCA循环理论应用于大肠息肉临床路径管理, 观察临床路径后各评价指标的逐年变化趋势。

### 结果

大肠息肉临床路径组患者总住院费、药费、住院日等均较对照组下降( $P<0.01$ ), 患者满意度增加( $P<0.01$ )。实施大肠息肉临床路径后总住院日、术前住院日、总住院费、床位费及特护费、药费呈逐渐下降趋势( $P<0.01$ )。

### 结论

临床路径可有效控制住院费, 缩短住院天数, 增加患者满意度。将PDCA循环理论应用于临床路径可对其进行持续质量改进。

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

关键词: 临床路径; PDCA循环; 大肠息肉; 住院日; 住院费

**核心提要:** 本文通过对实施大肠息肉临床路径管理前后的各评价指标进行比较, 得出临床路径管理可有效控制住院费, 缩短住院天数, 增加患者满意度。运用PDCA循环理论可对大肠息肉临床路径进行持续质量改进。

王梅澜, 陈文清, 李亚军, 王雅铨, 李玉琴. 大肠息肉临床路径的实施效果及改进. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 546-551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/546.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.546>

## 0 引言

大肠息肉为消化内科常见疾病, 诊疗过程相对简单, 且变异小。随着内镜技术的发展与器械的不断改进, 使得内镜下治疗成为大肠息肉治疗的首选<sup>[1]</sup>。临床路径是指有组织的多学科专业人员针对有特定疾病患者实行的有明确诊疗步骤的照顾计划<sup>[2]</sup>。已在欧、美等国家得到广泛推广, 截止2003年, 美国已有超过80%医院实行临床路径<sup>[3,4]</sup>。他能有效控制医疗费用、合理利用医疗资源、降低医疗成本、规范治疗<sup>[5]</sup>。吉林大学第一医院自2010年开始对大肠息肉内镜下切除患者实施临床路径管理。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取施行大肠息肉临床路径前1年及后5年内镜下大肠息肉切除患者作为研究对象。所选入患者全部符合: 第一诊断必须符合ICD-10: D12.6/D12.8/K62.1/K63.5大肠息肉疾病编码; 无肝、肾、心脏等严重合并疾病。吉林大学第一医院大肠息肉临床路径分2个子路径, 分别为行内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)组和普通息肉切除术组, 后者包括氩离子凝固术和高频电凝切除术。临床路径初期仅将行普通息肉切除术患者纳入临床路径, 自2011年起将行EMR患者纳入临床路径。

**1.2 方法** 对施行临床路径前后患者术前住院日、总住院日、总住院费、药费、药品比、床位费及特护费、患者满意度调查等指标进行分析。为了消除物价上涨, 通货膨胀等因素, 利用2009年至2015年吉林省居民消费价格指数(分别为100.1、103.7、105.2、102.5、102.9、102.0、101.7), 以2009年为基准, 对2010-2015年研究中所涉及费用进行标准化处

## □ 研究前沿

目前研究多集中于大肠息肉临床路径的实施效果, 针对于路径中存在问题及具体改进措施的研究较少, 通过PDCA循环理论不断改进大肠息肉临床路径成为研究热点。

## □ 相关报道

目前大量研究表明, 将临床路径应用于大肠息肉治疗的管理, 可有效控制住院费、缩短住院日、增加患者满意度, 但在临床路径实施过程中存在很多问题, 有待进一步改进。

**创新亮点**

本文详细阐述了大肠息肉临床路径实施过程中存在的问题, 并将PDCA循环理论应用于临床路径管理, 针对相应问题提出具体改进措施, 进而对临床路径进行持续质量改进。

表 1 大肠息肉临床路径表单

住院时间	长期医嘱	临时医嘱
第1阶段: 术前	二级或三级护理 普食或少渣饮食 患者既往基础用药(必要时)	血、尿、便常规+隐血 肝、肾功能、电解质、血糖、凝血功能、感染性疾病筛查(乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎病毒、艾滋病、梅毒) 心电图、胸片、腹部超声 清肠剂: 舒泰清3盒 (必要时)清洁灌肠2次 拟明日行结肠镜检查及治疗
第2阶段: 手术日	一级护理 禁食/全流食 患者既往基础用药(必要时)	营养液静点
第3阶段: 术后	二级护理 禁食/全流食/少渣饮食 患者既往基础用药(必要时)	营养液静点 出院医嘱

理. 观察临床路径前后各指标变化情况及临床路径后逐年变化趋势, 进而了解临床路径实施效果, 根据变化趋势探索临床路径各环节不合理之处, 运用PDCA循环理论, 即计划(Plan)、执行(Do)、检查(Check)、修正(Act)循环, 对内镜下治疗大肠息肉临床路径进行持续改进<sup>[6,7]</sup>.

1.2.1 临床路径制定及流程: 依据卫生部出台《临床路径管理指导原则》, 结合吉林大学第一医院实际情况, 遵循循证医学原则, 确定完成临床路径标准诊疗流程需要的时间, 包括总时间和主要诊疗阶段的时间范围<sup>[8]</sup>, 具体诊疗流程如表1.

1.2.2 PDCA循环应用: (1)计划阶段: 成立临床路径评价及实施小组, 临床路径评价小组对临床路径实施小组制定的诊疗流程进行核实及论证, 指出不合理之处及修改意见, 最终达成共识; (2)执行阶段: 因为临床路径需要多学科共同协作完成, 积极调动医护人员、内镜中心、病理科、医务科、信息中心等各学科积极性, 定期进行专题培训, 严格按计划执行临床路径; (3)检查及修正阶段: 定期回顾总结, 通过对各项指标监测, 对于费用增长、住院时间延长等负性变异提出改进意见. 对于未能解决的问题, 继续在下一个循环中改进.

**统计学处理** 本文采用SPSS22.0软件包对数据进行统计分析, 对于连续性定量资料, 首先采用K-S正态性检验分析其是否服从正态分布, 经分析本文所涉及数据均不服从正态分布, 故均采用中位数和四分位数表示其分布, 采用Kruskal-Wallis *H*检验比较组间差异. 对于分类

资料, 采用构成比描述其分布, 采用 $\chi^2$ 检验比较组间差异. 本文所有检验均为双侧检验, 结果以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

**2 结果**

2.1 临床路径前后各评价指标比较 收录完成大肠息肉临床路径患者共686例作为临床路径组, 临床路径前行内镜下大肠息肉切除患者共102例作为对照组, 2组患者年龄、性别、息肉个数等差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性. 临床路径组总住院费等各项指标均较对照组下降, 患者满意度增加( $P < 0.01$ , 表2).

2.2 普通息肉切除术组各评价指标比较 总住院费: 各年间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 两两比较可得2011年>2010年>2012年-2013年>2014年-2015年; 药费、药品比: 各年间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 2010年-2011年>2012年>2013年-2015年; 床费及特护费: 各年间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 2014年-2015年>2010年-2013年; 总住院日及术前住院日: 差异无统计学意义,  $P$ 值分别为0.939、0.992, 平均值呈下降趋势(表3).

2.3 EMR组各评价指标比较 总住院费: 各年间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 两两比较可得2011年-2012年>2013年-2014年>2015年; 药费、药品比: 各年间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 2011年-2013年>2014年>2015年; 床费及特护费: 各年间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 2014年-2015年>2011年-2013年; 术前住院日: 各年间差异无统计学意义( $P = 0.972$ ),

表 2 临床路径前后各项评价指标比较

分组	总住院费(元)	药费(元)	床费特护费(元)	术前住院日(d)	总住院日(d)	患者满意度(分)
临床路径组	6255.5 (5510.4, 7019.5)	1238.7 (1124.6, 1403.8)	148.8 (118.0, 229.5)	3 (2, 3)	6 (5, 8)	89.5 (87, 92)
对照组	4151.6 (3535.1, 4860.8)	510.5 (411.2, 676.9)	131.0 (100.8, 188.3)	2 (1, 2)	5 (4, 6)	95.0 (91, 98)
$\chi^2$ 值	192.39	233.204	10.525	114.932	70.121	106.968
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

## 应用要点

大肠息肉临床路径的制定对于控制患者总住院费, 缩短住院日, 增加患者满意度等效果明确。大肠息肉为临床常见病, 而其切除对于预防结肠癌的发生有重要意义, 规范大肠息肉治疗对临床工作的意义重大。

表 3 普通息肉切除术组各年份各项评价指标比较

年份	总住院费(元)	药费(元)	药品比(%)	床费及特护费(元)	均术前住院日(d)	均总住院日(d)
2010年	4181.4(3485.7, 4698.6)	505.6(440.3, 631.0)	13.2(10.8, 16.6)	115.7(86.8, 144.6)	1.69	4.23
2011年	4306.2(3886.4, 4895.2)	554.1(482.8, 664.1)	12.7(11.6, 15.0)	115.0(81.1, 143.5)	1.60	4.22
2012年	3831.5(3335.6, 4669.7)	478.2(436.4, 549.7)	12.6(10.8, 14.1)	105.5(95.7, 150.2)	1.50	4.08
2013年	3668.7(3298.3, 4420.6)	406.6(335.7, 654.7)	10.5(9.1, 13.5)	108.2(93.0, 120.4)	1.49	4.05
2014年	3534.3(2938.0, 3765.1)	364.1(244.9, 490.8)	9.8(8.1, 14.8)	205.8(114.2, 264.1)	1.43	4.00
2015年	3592.5(2617.8, 3934.5)	329.8(278.6, 409.2)	10.6(9.2, 12.5)	197.0(178.5, 215.4)	1.41	4.00
$\chi^2$ 值	39.656	64.833	26.125	77.117		
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

表 4 EMR组各年份各项评价指标比较

年份	总住院费(元)	药费(元)	药品比(%)	床费及特护费(元)	均术前住院日(d)	均总住院日(d)
2011年	4813.4(4043.6, 5734.9)	623.6(487.3, 749.8)	13.3(10.1, 16.3)	110.5(99.0, 146.7)	1.77	5.68
2012年	4726.0(4021.2, 5511.3)	687.1(513.7, 847.5)	14.8(11.6, 17.7)	114.0(93.9, 157.4)	1.70	5.59
2013年	4500.9(3868.1, 4934.3)	588.2(465.9, 763.2)	13.4(11.1, 16.4)	106.5(89.1, 166.0)	1.67	5.44
2014年	4187.9(3412.3, 5033.0)	507.5(428.6, 572.2)	12.2(10.9, 14.6)	210.5(158.5, 274.4)	1.64	5.29
2015年	3853.8(3275.1, 4681.3)	396.3(348.9, 598.1)	11.1(9.5, 14.8)	210.4(180.2, 245.6)	1.59	5.02
$\chi^2$ 值	28.843	50.814	22.674	162.993		
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

EMR: 内镜黏膜切除术。

平均值呈下降趋势; 总住院日: 各年间差异有统计学意义( $P = 0.018$ ), 2015年<2011年-2014年, 平均值呈下降趋势(表4)。

### 3 讨论

**3.1 临床路径前后大肠息肉内镜下治疗患者效果评价分析** 临床路径的实施可以简化诊疗流程, 使单一病种的治疗更规范化, 避免同一病种因诊治医生不同而有明显差异<sup>[9]</sup>。吉林大学第一医院胃肠内科通过加强与其他学科共同协作, 使临床路径患者在入院第一时间即按临

床路径规定流程进行术前准备及治疗, 避免不必要、不合理的检查及用药; 向患者及家属告知住院期间详细诊疗计划, 增加对医护人员治疗及护理的依从性; 通过对临床路径小组定期规范严格的培训, 提高医疗团队质量, 使患者在最短时间内完成治疗<sup>[10]</sup>。研究表明大肠息肉临床路径后患者术前住院日、总住院日、总住院费、药费、药品比、床费及特护费等指标较临床路径前明显降低。满意度调查问卷可见临床路径患者出院时满意度较临床路径前明显增加, 符合其他学者的研究结论<sup>[2]</sup>。

■ 名词解释

临床路径: 指针对某一疾病建立一套标准化治疗模式与治疗程序, 以循证医学证据和指南为指导来促进治疗组织和疾病管理的方法, 最终起到规范医疗行为的作用; PDCA循环: 即计划(Plan)、执行(Do)、检查(Check)、修正(Act)循环, 是管理学中的一个通用模型, 被广泛宣传和运用于持续改善管理质量的过程。

表 5 延长术前住院日、总住院日和增加住院费的原因及改进措施

术前住院日	
术前合并症的治疗	术前于专科门诊诊治, 加强门诊过渡
术前检查等待时间延长	及早安排预约检查, 入院即提检相关化验
入院前应用抗凝药物	门诊详细询问病史, 明确是否应用抗凝药
手术时间安排延迟	加强经治医生培训及管理
	住院时避免节假日, 及早安排预约手术
	内镜中心预约台设立临床路径患者预约绿色通道
总住院日	
术后并发症治疗	提高术者水平
	加强术后健康教育宣讲, 进而增加患者依从性
缩短术前住院日	同上
患者要求住院巩固治疗	加强临床路径宣讲, 告知临床路径诊治流程
女性生理期	针对女性患者避免月经前期入院
住院期间感染	加强病房通风、消毒工作, 避免交叉感染
住院费用	
药费	规范肠外营养, 避免预防应用抗生素
	避免基础疾病的不合理合并用药
检查及化验费	严格按照临床路径要求提检检查及化验
	避免其他合并症相关检查
床费及特护费	缩短住院日, 尝试开展日间病房

3.2 PDCA循环应用于大肠息肉临床路径管理及成效

吉林大学第一医院胃肠内科自2010年起对大肠息肉进行临床路径管理, 执行初期即采用PDCA循环方法, 以每年为一个PDCA循环, 对大肠息肉临床路径进行持续质量改进。临床路径小组主要针对延长术前住院日、总住院日及增加住院各项费用原因进行汇总、审查, 找出存在问题, 并提出相应改进措施(表5)。

3.2.1 针对总住院费管理: 临床路径执行初期, 患者住院费呈现上升趋势, 分析其原因主要为不合理检查(主要包括胃镜、CT检查、过多的化验等)费及不合理药费的增长。临床路径执行小组针对以上原因提出相应改进措施。规范术前检查, 严格按照路径的要求进行检查, 必要时可有针对性提检相关检查。其次, 应明确告知患者临床路径的诊疗流程, 避免无关检查。通过对药费各组成分析, 主要包括肠外营养、抗生素及其他基础疾病的合并用药等。规范肠外营养, 根据切除息肉个数以及创面大小来适当调整禁食水天数, 给予患者足够营养支持的同时, 根据病情尽量缩短禁食水天数, 减少肠外营养量, 进而减少总药费。避免预防性应用抗生素, 研究表明无免疫力低下及其他高危因素的大肠息肉患者, 行内镜下高频电圈套切除术或EMR时, 围术期预防性应用抗生素没有明

确临床意义<sup>[11]</sup>。医生开具抗菌药物处方时要严格按照卫生部抗菌药物临床应用分级管理的使用权限, 根据患者相应细菌病原学诊断, 合理选择抗菌药物的种类<sup>[12]</sup>。避免对于基础疾病的不合理合并用药。经过几个PDCA循环的持续改进, 总住院费逐渐下降。床费及特护费于2014和2015两年较前增长明显。可以尝试开展针对大肠息肉临床路径患者的日间病房, 这种医疗模式可将术前准备于日间病房完成<sup>[13]</sup>。此方案正在策划中, 将在下一个PDCA循环中尝试实行。

3.2.2 对术前住院日及总住院日管理: 2组术前住院日各年差异无统计学意义, 但平均术前住院日呈下降趋势。表明通过加强对临床路径执行小组培训、各部门沟通协作及门诊过渡等措施, 术前住院日得到一定控制。普通息肉切除术组总住院日各年差异无统计学意义, 但EMR组2015年总住院日较前缩短。分析其原因考虑EMR较普通息肉切除术难度大, 主要用于切除较大息肉, 发生术后感染、出血等风险增大。其中, 出血为最常见术后并发症, 有学者研究表明横向切断血管、不恰当的应用高频电凝术及凝血不充分等均会增加出血风险, 尤其是行无蒂息肉切除时<sup>[14]</sup>。通过不断提高术者的内镜治疗水平, 改进对患者的术后护理, 加强

医患沟通, 避免女性月经前期入院, 加强病房通风、消毒工作等措施, 减少了不良事件的发生, 缩短总住院日, 一定程度上减少总住院费, 进而不断改进大肠息肉临床路径。入院时即详细告知患者临床路径治疗流程, 使患者预知住院天数和即将接受的治疗方案, 增加患者依从性, 避免了患者要求路径以外不合理检查和术后为巩固治疗延长住院日等情况。

临床路径是标准化的诊疗模式, 但不丧失其个性化, 个性化包括医院特色以及医生与患者的特点<sup>[15]</sup>。大肠息肉临床路径已在吉林大学第一医院胃肠内科开展多年, 取得了一定的成效。将PDCA循环理论应用于大肠息肉临床路径管理, 可促进临床路径的持续改进, 但其仍处于探索阶段, 很多机制尚不成熟, 与国外临床路径实施情况存在一定差距。国外文献报道其临床路径入径筛查非常严格, 术前准备时间较短, 很多检查于门诊完成, 术后住院时间较短, 出院后随访机制健全, 如出现异常可随时入院<sup>[16]</sup>。吉林大学第一医院胃肠内科将针对以上差距, 在下一个PDCA循环中重点进行改进, 通过多学科专业人员共同协作, 及时发现临床路径中的不合理之处, 从多角度多方面分析其原因, 制定一个具有吉林大学第一医院特色的大肠息肉临床路径模式<sup>[17]</sup>。

#### 4 参考文献

- 1 郭丽梅, 郭江川, 耿昌友, 夏林. 内镜下治疗结肠息肉101例临床分析. *医药前沿* 2014; 4: 77
- 2 Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Willis J, Snow P, Kugler J. The effects of clinical pathways on professional practice, patient outcomes, length of stay, and hospital costs: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eval Health Prof* 2012; 35: 3-27 [PMID: 21613244 DOI: 10.1177/0163278711407313]
- 3 Kinsman L, Rotter T, James E, Snow P, Willis J. What is a clinical pathway? Development of a definition to inform the debate. *BMC Med* 2010; 8: 31 [PMID: 20507550 DOI: 10.1186/1741-7015-8-31]
- 4 Xu GG, Sathappan SS, Jaipaul J, Chan SP, Lai

- 5 Fournay DR, Dettori JR, Hall H, Härtl R, McGirt MJ, Daubs MD. A systematic review of clinical pathways for lower back pain and introduction of the Saskatchewan Spine Pathway. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: S164-S171 [PMID: 21952187 DOI: 10.1097/BRS.0b013e31822ef58f]
- 6 Wu SW, Chen T, Xuan Y, Xu XW, Pan Q, Wei LY, Li C, Wang Q. Using Plan-Do-Check-Act Circulation to Improve the Management of Panic Value in the Hospital. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 2535-2538 [PMID: 26365975 DOI: 10.4103/0366-6999.164984]
- 7 郭作兵, 孙淑娟. 临床药师在实施慢性阻塞性肺疾病临床路径中的作用分析. *中国执业药师* 2014; 11: 10-14
- 8 张灿灿. 临床路径规范凸显患者安全 - 解读《临床路径管理指导原则(试行)》征求意见稿. *中国卫生* 2009; 14: 48-49
- 9 李婷, 孔祥金. 全膝关节置换临床路径效果评价. *医学与哲学* 2015; 36: 43-45
- 10 郭顺萍. 临床路径对住院天数和住院费用的影响分析. *中国病案* 2015; 16: 46-49
- 11 叶慈慈, 翁雪健, 吴素娜, 叶毅, 徐蓓蓓. 内镜下大肠息肉摘除术围术期预防性抗生素应用的临床研究. *临床合理用药杂志* 2014; 7: 78-79
- 12 陈霞, 刘沫. 脑出血患者临床路径实施效果研究. *重庆医学* 2014; 43: 885-886
- 13 Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland; British Association of Day Surgery. Day case and short stay surgery: 2. *Anaesthesia* 2011; 66: 417-434 [PMID: 21418041 DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06651.x]
- 14 Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A, Glowacki J, Nalecz A. Blood supply of colorectal polyps correlates with risk of bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 1004-1009 [PMID: 16733117 DOI: 10.1016/j.gie.2005.11.063]
- 15 戴力辉, 赵亮, 姚园, 增光. 对公立医院改革背景下临床路径管理模式的若干认识与思考. *现代医院管理* 2010; 8: 10-12
- 16 赵亮, 张颖, 胡牧, 金昌晓, 刘晓光, 陈仲强. 临床路径实施与应用效果探讨. *中华医院管理杂志* 2010; 26: 497-500
- 17 Pearson SD, Goulart-Fisher D, Lee TH. Critical pathways as a strategy for improving care: problems and potential. *Ann Intern Med* 1995; 123: 941-948 [PMID: 7486490 DOI: 10.7326/0003-4819-123-12-199512150-00008]

**□ 同行评价**  
本文就大肠息肉临床路径的实施效果进行总结分析, 提出其规范临床诊疗, 降低医疗费用, 提高患者满意度等方面的优势, 并对路径实施中的问题进行分析, 提出相应改进意见, 具有一定的科学性和临床应用价值。

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



## 小肠血管畸形患者再出血危险因素及沙利度胺干预治疗

王亚, 张金平, 牛颖, 李建生

### ■背景资料

不明原因消化道出血 (obscure gastrointestinal bleeding, OGIB) 是威胁患者生命的一个常见原因, 而OGIB中的5%-10%来自小肠出血, 而小肠血管畸形是小肠出血的主要原因, 由于胶囊内镜 (capsule endoscopy, CE) 及小肠镜被越来越多的应用于临床, 越来越多的小肠血管畸形被检出, 但目前临床上尚无明确的诊断标准及统一的治疗方法, 故对该病的研究不可或缺。

王亚, 张金平, 牛颖, 李建生, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

王亚, 在读硕士, 主要从事消化内镜的诊断及治疗方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由李建生与张金平设计; 研究过程由王亚与牛颖操作完成; 资料与数据整理由牛颖完成; 数据分析及论文写作由王亚完成。

通讯作者: 张金平, 副教授, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科。  
zhangjp@zzu.edu.cn  
电话: 0371-66913220

收稿日期: 2016-11-27  
修回日期: 2016-12-28  
接受日期: 2017-01-09  
在线出版日期: 2017-02-28

### Re-bleeding events in patients with small intestinal vascular malformation: Risk factors and effect of treatment with thalidomide

Ya Wang, Jin-Ping Zhang, Ying Niu, Jian-Sheng Li

Ya Wang, Jin-Ping Zhang, Ying Niu, Jian-Sheng Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin-Ping Zhang, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zhangjp@zzu.edu.cn

Received: 2016-11-27  
Revised: 2016-12-28  
Accepted: 2017-01-09  
Published online: 2017-02-28

### Abstract

#### AIM

To investigate the risk factors for re-bleeding events in patients with small intestinal vascular malformation and assess the influence of thalidomide on the re-bleeding rate.

#### METHODS

This study involved patients with gastrointestinal bleeding referred to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University for capsule endoscopy (CE) and enteroscopy between January 2012 and December 2014. Only patients with small intestinal vascular malformation were included in the study. Follow-up data were obtained through medical records review, telephone interviews or follow-up clinic visits to identify the risk factors associated with re-bleeding. Based on the follow-up data, the re-bleeding rate was compared between patients who had been treated with thalidomide and those who had not.

#### RESULTS

A total of 156 patients were included in the study, and all of them completed the follow-up, with a mean follow-up duration of  $10.78 \pm 7.64$  mo. Multiple regression analysis identified that presence of hypertension (HR = 1.994, 95% CI: 1.236-3.125,  $P = 0.005$ ), multiple lesions ( $\geq 3$ ) (HR = 1.644, 95% CI: 1.002-2.703,  $P = 0.049$ ) and liver cirrhosis (HR = 2.116, 95% CI: 1.063-4.212,  $P = 0.033$ ) were significant independent predictors of re-bleeding, while treatment with thalidomide was a protecting factor (HR = 0.497, 95% CI: 0.303-0.816,  $P = 0.006$ ). The cumulative re-bleeding rates in

### □同行评议者

郭晓钟, 教授, 辽宁省沈阳市, 沈阳军区总医院消化内科; 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; 刘爱群, 副主任医师, 广西医科大学附属肿瘤医院内科

patients who were treated with thalidomide and those who were not were 35.71% and 54.65%, respectively, and the difference reached statistical significance ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

The re-bleeding rate in patients with small bowel vascular malformation is relatively high, especially those with hypertension, multiple lesions ( $\geq 3$ ) and liver cirrhosis. Repeated CE or enteroscopy is recommended for those patients with risk factors for re-bleeding within 2 years. Treatment with thalidomide for patients without contraindication can reduce the re-bleeding rate.

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

Key Words: Small intestinal vascular malformation; Capsule endoscopy; Enteroscopy; Re-bleeding; Thalidomide

Wang Y, Zhang JP, Niu Y, Li JS. Re-bleeding events in patients with small intestinal vascular malformation: Risk factors and effect of treatment with thalidomide. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 552-559 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/552.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.552>

## 摘要

### 目的

探讨小肠血管畸形患者再出血率及相关危险因素, 指导临床对此类患者的管理, 同时探讨沙利度胺对小肠血管畸形患者再出血率的影响。

### 方法

选取郑州大学第一附属医院2012-01/2014-12行胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)及小肠镜检查的消化道出血患者, 排除其中非小肠血管畸形患者, 通过查阅病历、门诊随访及打电话随访的方式观察小肠血管畸形患者(156例)的再出血率, 分析再出血相关危险因素及应用沙利度胺患者(70例)和未应用沙利度胺患者(86例)再出血率有无差异。

### 结果

共纳入小肠血管畸形患者156例并全部完成随访, 平均随访时间 $10.78 \text{ mo} \pm 7.64 \text{ mo}$ , 再出血率为46.15%(72/156), 其中高血压病史(HR = 1.994, 95%CI: 1.236-3.125,  $P = 0.005$ )、畸形血管数( $\geq 3$ )(HR = 1.644, 95%CI: 1.002-2.703,  $P = 0.049$ )、肝硬化病史

(HR = 2.116, 95%CI: 1.063-4.212,  $P = 0.033$ )是小肠血管畸形患者再出血的独立危险因素, 而应用沙利度胺治疗是小肠血管畸形患者再出血保护性因素(HR = 0.497, 95%CI: 0.303-0.816,  $P = 0.006$ )。CE及小肠镜检查后治疗患者再出血率比较, 应用沙利度胺患者再出血率比未应用沙利度胺患者再出血率低(35.71% vs 54.65%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

小肠血管畸形患者再出血率较高, 应该在内镜检查后密切随访, 尤其是合并高血压、肝硬化、血管畸形数目( $\geq 3$ )的患者, 建议在2年内复查CE或电子小肠镜。无相关禁忌证的患者在药物治疗方面可给予沙利度胺应用, 可以降低其再出血率。

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

关键词: 小肠血管畸形; 胶囊内镜; 小肠镜; 再出血; 沙利度胺

核心提要: 在对156例小肠血管畸形患者的随访研究中, 发现其再出血率较高(46.15%), 其中高血压病史、畸形血管数( $\geq 3$ )、肝硬化病史是小肠血管畸形患者再出血的独立危险因素, 而应用沙利度胺治疗可以降低再出血率, 并且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。对于合并高危因素患者应积极采取措施控制危险因素, 并在胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)及小肠镜检查后密切随访, 必要时复查CE或小肠镜检查, 以改善预后并尽可能预防严重再出血事件发生。

王亚, 张金平, 牛颖, 李建生. 小肠血管畸形患者再出血危险因素及沙利度胺干预治疗. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 552-559 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/552.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.552>

## 0 引言

小肠血管畸形包括血管扩张症、血管发育不良、动静脉畸形等病变, 病变累及小动脉、小静脉及毛细血管。现在发病原因不明确, 可能为先天性血管发育不良, 也可能为后天性血管退行性变和黏膜慢性缺血有关, 也有人认为其发生与内脏脂肪堆积有关<sup>[1]</sup>。目前关于小肠血管畸形的诊断主要靠胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)及小肠镜来诊断, CE及小肠

## 研究前沿

小肠血管畸形患者常具有反复出血的特点, 尤其是多种合并症的患者, 制定一个严格的随访指南对降低再出血率及改善预后意义重大。在药物治疗方面, 沙利度胺的抗血管生成作用已被大部分的研究证实, 但是在控制出血的长期用药方案及药物释放系统仍需要进一步的研究, 以期降低再出血率的同时减少药物的不良反应; 同时统一的诊断及治疗标准是亟待研究的问题。

**□ 相关报道**

以前的研究集中在对OGIB的研究, 而单独研究小肠血管畸形的少见. 内镜下治疗对小肠血管畸形的疗效显著, 尤其是对伴有活动性出血的患者, 对患者的临床症状和生活有良好的改善作用, 但是对影响其再出血的危险因素研究较少. 本文研究发现高血压病史、畸形血管数( $\geq 3$ )、肝硬化病史是小肠血管畸形患者再出血的独立危险因素, 而应用沙利度胺治疗可以降低再出血率, 延缓再出血事件的发生时间.

镜可以直视小肠黏膜及黏膜血管, 故而具有较高的诊断率. 不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)中的5%-10%来自小肠出血, 而小肠血管畸形是小肠出血的主要原因, 由于CE及小肠镜被越来越多的应用于临床, 越来越多的小肠血管畸形被检出, 病变多隐匿, 多发, 且易于再生, 传统的治疗方法包括内镜下氩气等离子体电凝、外科手术、介入栓塞术可以有效地治疗局限的血管病变, 但对于多发弥漫性病变仍无确切疗效, 故小肠血管畸形患者有较高的再出血率, 并具有反复出血的特点. 药物治疗方面, 激素类药物包括雌激素及孕激素之前被认为有前景的, 但最近的一项随机临床试验证实是无效的<sup>[2]</sup>. 生长抑素及其衍生物奥曲肽等也被用来治疗血管畸形出血患者, 并认为可以减少出血, 但仍需要同其他标准方案连用, 并且与之前的研究相比不良反应多了30%<sup>[3]</sup>. 沙利度胺因其抗血管生成作用被用来治疗小肠血管畸形, 并被一些研究证实是有效的, 但对于再出血率的影响研究尚缺乏. 本研究旨在探讨小肠血管畸形患者再出血的危险因素, 同时探讨沙利度胺治疗对患者再出血率的影响.

**1 材料和方法**

**1.1 材料** 回顾性分析郑州大学第一附属医院消化科2012-01/2014-12收治的OGIB并完成CE及小肠镜检查患者资料. 经过郑州大学第一附属医院胃镜及结肠镜检查均无阳性发现, 顺利完成CE及小肠镜检查并确诊为小肠血管畸形患者, 最终入组156例, 根据不同的治疗方法将其分为应用沙利度胺治疗组(70例), 未应用沙利度胺治疗组(86例), 未应用沙利度胺治疗患者同时也未应用其他治疗措施. 纳入标准: (1) CE或小肠镜检查前于郑州大学第一附属医院行胃镜及结肠镜检查, 并且无阳性发现者; (2) 首次行CE或小肠镜检查者, 而非明确病因后复查者; (3) 顺利完成CE检查而无滞留者; (4) 小肠镜检查患者完成经口及肛门检查的对接, 无遗漏部分、经内镜检查后确诊为小肠血管畸形并且没有合并感染、肿瘤及其他病变. 应用沙利度胺治疗的年轻育龄期女性需避孕. 应用沙利度胺治疗的禁忌证: (1) 肝硬化所致静脉曲张及门脉高压性胃病、恶性肿瘤或严重的器官功能障碍; (2) 有周围神经病变、癫痫发作史或

血栓性疾病史; (3) 1年内曾使用过非甾体抗炎药、银杏类中草药、紫锥花属类中草药或曾接受过抗血管生成药物及免疫调节剂治疗者; (4) 近期接受系统的肿瘤化疗及放疗者<sup>[4]</sup>. 服用沙利度胺的剂量为(50 mg BID, 疗程4 mo). 收集156例患者的临床资料, 包括: (1) 一般特征: 性别、年龄、出血类型(显性出血或隐性出血)吸烟史、饮酒史、抗血小板药物应用史、合并症(高血压病、糖尿病、心血管疾病、脑血管疾病、肝硬化)等; (2) 接受CE及小肠镜前的检查: 最低血红蛋白浓度, 输血史, 铁剂替代治疗史; (3) 确诊后有无再出血、治疗方法及每月复查血红蛋白浓度. 本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会审核批准, 所有研究对象均签署知情同意书.

**1.2 方法**

**1.2.1 检查方法:** 选用以色列GIVEN影像有限公司生产的无线二代CE. 所有患者于检查前6-8 h禁食并口服复方聚乙二醇电解质散剂(舒泰清)清肠, 然后吞服CE, 允许自由活动. CE图像由RAPID<sup>®</sup> 6.5 ACCESS软件处理, 结果由2个有经验的内镜医师分开出报告, 若报告有差异, 则共同商讨, 达成一致意见. 小肠镜是奥林巴斯公司生产的单气囊小肠镜, 所有患者经口检查前禁食12 h, 经肛检查前6-8 h禁食并口服复方聚乙二醇电解质散剂(舒泰清)清肠. 以先经口侧, 于到达的肠段用钛夹做标记, 后经肛侧到达金属钛夹所在位置的方式, 完成全消化道的检查. 所有患者经胶囊胃镜检查拟诊后均经过小肠镜重复检查确诊为小肠血管畸形.

**1.2.2 内镜下血管畸形诊断标准:** 内镜下血管畸形诊断标准为局部或弥漫性分布静脉/毛细血管病变, 可表现为红色扩张血管、搏动性隆起伴周围静脉扩张、片状红斑或不伴有渗血等<sup>[4]</sup>.

**1.2.3 相关概念:** 显性出血指肉眼可见的出血如便血或黑便, 隐性出血指的是反复慢性缺铁性贫血和/或大便潜血阳性而无明显可见出血; 再出血指的是CE检查后反复出现肉眼可见的出血(便血或黑便)或血红蛋白浓度较正常基线值下降 $>20$  g/L或再次需要输血治疗, 并且近期常规内镜(胃镜及结肠镜)检查阴性<sup>[5]</sup>.

**1.2.4 随访:** 于CE及小肠镜检查确诊后嘱患者每月复查血常规, 每月采用电话或门诊随访2年(24 mo), 随访时间定义为CE检查后再出

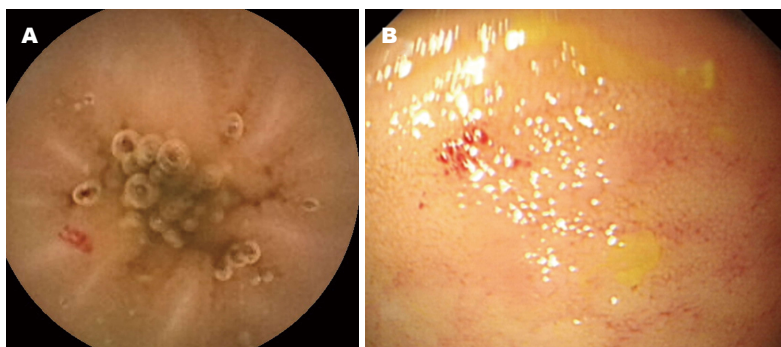


图1 内镜下小肠毛细血管扩张(多发红色血管扩张). A: 胶囊内镜; B: 小肠镜.

血事件发生时间,若无再出血事件发生则为随访截止日期.

**统计学处理** 所有数据采用SPSS19.0软件进行统计学分析.采用COX比例风险模型单因素及多因素分析方法评估各因素与再出血危险性的关系,是否应用沙利度胺组再出血事件发生率的比较采用Kaplan-Meier模型分析和Log-Rank检验,连续性计量资料用mean±SD表示,分类变量采用数字和百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验或校正 $\chi^2$ 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 临床特征及再出血情况分析** 156例完成CE及小肠镜检查并诊断为小肠血管畸形患者,平均年龄为52.13岁±19.23岁,病变于CE及小肠镜下所见(图1),所有患者均完成随访(100%),所有患者临床特点如表1.总体平均随访时间10.78 mo±7.64 mo,随访期间共有72例发生再出血事件,再出血率为46.15%(72/156).其中应用沙利度胺治疗组患者70例(44.87%),再出血率为35.71%(25/70),未应用沙利度胺治疗组患者86例,再出血率为54.65%(47/86),应用沙利度胺组患者再出血率较低( $P = 0.024$ ),随访时间较长( $P = 0.024$ ),差异均具有统计学意义,而2组在一般情况(性别、年龄、吸烟、饮酒史、输血史、最低血红蛋白浓度)、出血类型、合并症、药物应用等方面无差异.

**2.2 再出血危险因素分析** 随访小肠血管畸形患者,COX比例风险模型单因素分析显示:脑血管疾病史( $P = 0.081$ )、高血压病史( $P = 0.001$ )、畸形血管数( $\geq 3$ )( $P = 0.042$ )、肝硬化病史( $P = 0.036$ )、最低血红蛋白浓度( $P = 0.055$ )是再出血的危险因素,而排除混杂因素后多因素分析显示:高血压病史(HR =

1.994, 95%CI: 1.236-3.125,  $P = 0.005$ )、畸形血管数( $\geq 3$ )(HR = 1.644, 95%CI: 1.002-2.703,  $P = 0.049$ )、肝硬化病史(HR = 2.116, 95%CI: 1.063-4.212,  $P = 0.033$ )是小肠血管畸形患者再出血的独立危险因素,而应用沙利度胺治疗是小肠血管畸形患者再出血保护性因素(HR = 0.497, 95%CI: 0.303-0.816,  $P = 0.006$ , 表2).

**2.3 是否服用沙利度胺对患者再出血率的影响** 使用Kaplan-Meier法生存曲线模型绘制出应用和未应用沙利度胺组患者累积再出血率曲线(图2),从曲线上看应用沙利度胺组患者累积再出血率较低,并且差异有统计学意义( $P = 0.009$ , Log-rank检验).

## 3 讨论

小肠血管畸形包括血管扩张症、血管发育不良、动静脉畸形等病变.小肠血管扩张是由一系列没有正常弹性内膜结构的薄壁扭曲毛细血管组成的不正常血管<sup>[6]</sup>,Yano等<sup>[7]</sup>将小肠血管扩张根据内镜下形态分为4种类型,同时又进一步将1型分为1a及1b型,1a型指的是内镜下可见点状红斑,直径<1 mm伴或不伴有血液渗出,1b型指的是内镜下可见片状红斑,直径约2-3 mm伴或不伴有血液渗出;2型分为2a型及2b型,2a型指的是点状损伤伴搏动性出血,2b型指的是搏动性红色出血灶不伴有周围静脉扩张;3型指的是搏动性红色出血灶伴有周围静脉扩张;4型指的是其他未分类型.血管发育不良是一种位于肠道黏膜层或黏膜下层的薄壁,扩张的点状红色血管结构,是下OGIB及小肠出血的主要原因,他通常位于盲肠、升结肠、空肠、回肠,病变多发,而小肠血管发育不良占小肠出血的30%-40%,并且是年龄>50岁患者小肠出血的主要原因<sup>[8]</sup>,多与血管退行性

### 创新点

本文着重研究小肠血管畸形患者再出血的危险因素,其再出血率较高(46.15%),其中高血压病史、畸形血管数( $\geq 3$ )、肝硬化病史是小肠血管畸形患者再出血的独立危险因素,对于指导对患者的管理和随访意义重大;未应用沙利度胺组患者同时也未给予其他治疗措施,以便于观察该病的自然进程,文中提出了一种沙利度胺负荷的可进行生物降解的皮下植入物,他可以在距离病变部位最近的位置缓慢释放,在维持有效的治疗浓度同时可以减轻全身系统不良反应,有望成为小肠血管畸形患者长期维持治疗的方案,引导其他学者在这方面进行深入的研究.

应用要点

小肠血管畸形患者常具有反复出血的特点, 部分患者甚至发生失血性休克, 尤其是有多种合并症的患者, 制定一个严格的随访指南对降低再出血率及改善预后意义重大; 在药物治疗方面, 沙利度胺的抗血管生成作用已被大部分的研究证实, 但是不良反应较大, 随着新药来那度胺在临床上的应用, 未来能否取代沙利度胺成为临床上的治疗小肠血管畸形的的主要药物仍需要更进一步的研究.

表 1 小肠血管畸形患者的临床特点

	总体(n = 156)	未应用沙利度胺n(%)	应用沙利度胺n(%)	P值
性别				0.071
男	95	58(61.05)	37(38.95)	
女	61	28(45.90)	33(54.10)	
出血类型				0.543
显性出血	145	81(55.86)	64(44.14)	
隐性出血	11	5(45.45)	6(54.55)	
抗血小板药物				0.179
否	119	63(52.94)	56(47.06)	
是	37	23(62.16)	14(37.84)	
吸烟史				0.092
否	102	51(50.00)	51(50.00)	
是	57	35(63.93)	22(36.07)	
饮酒史				0.609
否	106	60(56.60)	46(43.40)	
是	50	26(52.00)	24(48.00)	
脑血管疾病				0.658
否	132	74(56.06)	58(43.94)	
是	24	12(50.00)	12(50.00)	
心血管疾病				0.836
否	127	69(54.33)	58(45.67)	
是	29	17(58.62)	12(41.38)	
高血压病				0.957
否	91	50(54.33)	41(45.05)	
是	65	36(55.38)	29(44.62)	
高脂血症				0.866
否	102	57(55.88)	45(44.12)	
是	54	29(53.70)	25(46.30)	
糖尿病				0.789
否	141	77(54.61)	64(45.39)	
是	15	9(60.00)	6(40.00)	
畸形血管数(≥3)				0.498
否	80	42(52.50)	38(47.50)	
是	76	44(57.89)	32(42.11)	
肝硬化				0.420
否	141	76(53.90)	65(46.10)	
是	15	10(66.67)	5(33.33)	
输血史				0.214
否	45	21(46.67)	24(53.33)	
是	111	65(58.56)	46(41.44)	
铁剂替代治疗				0.496
否	105	60(57.14)	45(42.86)	
是	51	26(50.98)	25(49.02)	
是否再出血				0.024
否	86	39(46.43)	45(53.57)	
是	70	47(65.28)	25(34.72)	
年龄	52.13±19.23	51.00±20.58	53.51±17.49	0.418
最低血红蛋白浓度	75.57±15.00	76.84±15.04	74.01±14.92	0.244
时间	10.78±7.64	9.55±7.67	12.29±7.37	0.025

表 2 小肠血管畸形患者临床再出血单因素及多因素分析

因素	单因素		多因素				
	未再出血(n = 84)	再出血(n = 72)	P值	Exp(B)	95%CI用于Exp(B)		P值
					下部	上部	
性别(女)	30	31	0.247	N/A	N/A	N/A	N/A
年龄(岁)	51.08	53.35	0.529	N/A	N/A	N/A	N/A
出血类型(隐性)	6	5	0.793	N/A	N/A	N/A	N/A
抗血小板药物	19	18	0.505	N/A	N/A	N/A	N/A
吸烟史	38	23	0.190	N/A	N/A	N/A	N/A
饮酒史	28	22	0.795	N/A	N/A	N/A	N/A
脑血管疾病	10	14	0.081	1.570	0.859	2.869	0.143
心血管疾病	14	15	0.572	N/A	N/A	N/A	N/A
高血压病	26	39	0.001	1.994	1.236	3.125	0.005
高脂血症	26	28	0.147	N/A	N/A	N/A	N/A
糖尿病	7	8	0.470	N/A	N/A	N/A	N/A
畸形血管数(≥3)	34	42	0.042	1.644	1.002	2.703	0.049
肝硬化	4	11	0.036	2.116	1.063	4.212	0.033
输血史	56	55	0.171	N/A	N/A	N/A	N/A
最低血红蛋白浓度(g/L)	73.40	77.78	0.055	1.015	0.999	1.031	0.063
铁剂替代治疗	30	21	0.455	N/A	N/A	N/A	N/A
应用沙利度胺	45	25	0.009	0.497	0.303	0.816	0.006

**名词解释**  
 显性出血: 指肉眼可见的出血如便血或黑便;  
 隐性出血: 指的是反复慢性缺铁性贫血和/或大便潜血阳性而无明显可见出血;  
 再出血: 指的是CE检查后反复出现肉眼可见的出血(便血或黑便)或血红蛋白浓度较正常基线值下降>20 g/L或再次需要输血治疗, 并且近期常规内镜(胃镜及结肠镜)检查阴性。

N/A: 不适用。

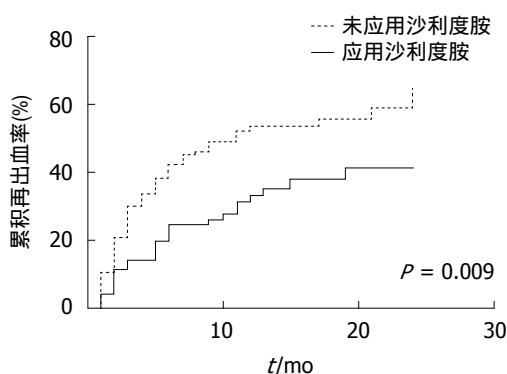


图 2 胶囊内镜及小肠镜检查后是否应用沙利度胺治疗患者累积再出血率分析(Kaplan-Meier模型)。

变有关。动静脉畸形是由厚而肥大的血管壁的畸形动静脉互相联络组成, 这些病变通常是先天性的, 多在年轻患者中被发现。

CE是小肠疾病, 尤其是小肠血管病变的首选检查方式, 因为其具有无创、操作简便、无交叉感染等特点, 特别适合合并有心、脑、肺、肾等器官疾病及不能耐受小肠镜检查的老年患者, 现正在临床上广泛应用, 而小肠镜是小肠出血的二线检查手段, 可以对CE的结果进一步补充及确认, 同时对于伴有活动性出血的患者条件允许时可以同时行内镜下氩气

电凝治疗<sup>[9]</sup>。目前关于小肠血管畸形诊断无明确标准, 多参考Yano-Yamamoto's的内镜下分型。小肠血管畸形患者病灶大多隐匿, 多发, 内镜下氩气电凝治疗及手术难以根治, 又缺乏有效的药物治疗方法, 故其再出血率较高, 且部分患者易反复出现显性或隐性再出血, 甚至有患者会发生危及生命的消化道大出血, 随访中2例患者因反复发生出血导致失血性休克于外科行小肠部分切除术。本研究中小肠血管畸形患者再出血率为46.15%, 而Igawa等<sup>[6]</sup>报道了小肠血管扩张患者再出血率为33.80%。

关于小肠血管畸形患者再出血危险因素探讨, 本研究中血管畸形数目(≥3)是再出血独立危险因素, 与Sakai等<sup>[10]</sup>研究结果相符合。门脉高压性胃肠病是OGIB的一个重要原因, CE下常常把门脉高压性胃肠病描述为红斑、血管扩张等病变, Akyuz等<sup>[11]</sup>开展了一项基于CE的研究, 发现67%的门脉高压性胃肠病患者合并肝硬化, 同时肝硬化是小肠血管扩张发生的一个独立危险因素<sup>[6]</sup>, 肝硬化患者再出血风险增加可能与肝脏储备功能下降导致凝血功能异常和/或门脉高压导致的外周血管阻力增加所致。小肠血管畸形合并高血压患者再出血风

□ 同行评价  
 本文将多种影响  
 小肠血管畸形患  
 者再出血的危险  
 因素及药物治疗  
 结合在一起, 有  
 一定的创新性.

险增加, 与文献报道相似, 可能由于高血压本身可慢性动态改变动脉血管壁的弹性和厚度, 导致小动脉瘤的发生, 并可能在血压骤升时破裂; 或已有血管发育不良患者的病变血管壁厚薄不均, 血压升高时可导致管壁较薄部位发生破裂而出血<sup>[12]</sup>.

沙利度胺(反应停), 化学名为酚胺哌啶酮, 曾被广泛用于早孕反应止吐的治疗, 后因严重致畸作用而被禁用. 由于它具有强大的抗炎、免疫调节、抗血管生成作用, 现在正在被重新应用于麻风病、多发性骨髓瘤和各种肿瘤性疾病的治疗. 沙利度胺的抗血管生成作用在治疗小肠血管畸形中起重要作用, 这种作用机制目前尚不明确, 可能包括以下2种途径: (1) 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在小肠血管畸形患者血清中是增加的, VEGF是一种重要的促血管生成物质, 在癌细胞的形成及正常细胞在低氧循环时明显增加, VEGF在小肠血管畸形形成的病理过程中起重要作用, 尤其是老年患者及肠黏膜细胞慢性缺氧时通过产生VEGF促进血管畸形的发生, 而沙利度胺可以抑制VEGF的产生实现抗血管生成作用; (2)沙利度胺可以抑制转录因子核因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B), 而NK- $\kappa$ B在细胞凋亡过程中起作用, 现在认为沙利度胺在体内的代谢物可以使NK- $\kappa$ B失活, 继而减慢细胞生长并且诱导新生的血管内皮细胞凋亡<sup>[13]</sup>. Peng等<sup>[14]</sup>报道沙利度胺可降低遗传性出血性毛细血管扩张患者转化生长因子- $\beta$ 3和信使RNA表达, 同时降低血浆中VEGF的表达, 并且导致血管重塑, 明显改善患者出血状况; Perze Botero等<sup>[15]</sup>报道一例先天性凝血因子V缺乏合并小肠动静脉畸形患者反复发作OGIB, 经沙利度胺治疗后出血症状消失, 通过CE比较治疗前后病灶前后范围、大小、颜色、程度均有明显改善; 国内学者Ge等<sup>[4]</sup>开展一项高质量随机对照研究, 对应用沙利度胺的胃肠道血管畸形患者进行了长达一年的随访, 观察到患者出血次数、输血要求及住院治疗次数均有所降低, 随访中并未出现危及生命的严重不良反应, 多数不适可以通过对症治疗缓解, 从而证实了沙利度胺在胃肠道血管畸形的治疗中的有效性及短期应用(疗程4 mo)的安全性. 本研究中未应用沙利度胺组患者同时也未应用其他治疗措施, 以便观察该病的自然进

程, 应用沙利度胺组患者再出血率较低( $P = 0.024$ ), 随访时间较长( $P = 0.024$ ), 可见沙利度胺可降低患者再出血率, 并且延长再出血时间, 从而延缓再出血事件的发生, 2组患者在其他方面无差异, 可排除其对结果的干扰.

越来越多的研究表明沙利度胺在小肠血管畸形出血中短期用药的有效性及其安全性, 但他所具有严重的不良反应不可忽视, 包括周围神经病变、便秘、嗜睡、镇静、皮疹、深静脉血栓及海豹肢畸形等, 所以在临床应用中存在诸多限制. 本研究在随访中1例患者因为并发严重的周围神经病变并同时有反复OGIB不得不中止使用沙利度胺. 目前国外关于其在小肠血管畸形中的应用也只多为个案报道, 同时仅为短期(疗程多为4 mo)应用. 本研究中应用沙利度胺组患者再出血率为35.71%, 仍相对较高, 威胁着部分患者的生命安全, 而发生再出血后患者能否继续应用沙利度胺及最长耐受时间仍然是亟待解决的问题. 总体来说沙利度胺是一类不良反应较大的药物, 因而限制了其在临床上长时间重复应用. Pereira等<sup>[16]</sup>正在研究一种沙利度胺负荷的可进行生物降解的皮下植入物, 他可以在距离病变部位最近的位置缓慢释放, 在维持有效的治疗浓度同时可以减轻全身系统不良反应, 有望成为小肠血管畸形患者长期维持治疗的方案. 同时随着新药来那度胺在临床上的应用, 它具有与沙利度胺相似的药理作用但具有较小的不良反应, 也许在不久的将来可以解决沙利度胺带来的问题, 成为长期控制小肠血管畸形出血的新型药物<sup>[13]</sup>.

本研究存在一些限制, 首先本研究是回顾性研究, 难以避免的存在一些选择偏倚, 其次小肠血管畸形的诊断标准尚不明确, 可能存在CE及小肠镜漏诊或误诊的情况, 本研究样本量不够大, 可能会限制我们的结论, 为了完善对小肠血管畸形患者再出血风险的评估及管理, 仍需要大量大样本随机对照试验进行研究.

本研究可以看出小肠血管畸形患者再出血率较高, 对于合并高危因素患者应积极采取措施控制危险因素, 并在CE及小肠镜检查后2年内密切随访, 必要时复查CE或小肠镜检查, 以改善预后并尽可能预防严重再出血事件发生. 关于沙利度胺, 在长期控制出血的长期用药方案及药物释放系统仍需要进一步的研究, 以期降低再出血率的同时减少药物的不良反应.

## 4 参考文献

- 1 Yamada A, Niikura R, Kobayashi Y, Suzuki H, Yoshida S, Watabe H, Yamaji Y, Hirata Y, Koike K. Risk factors for small bowel angioectasia: The impact of visceral fat accumulation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7242-7247 [PMID: 26109811 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7242]
- 2 Junquera F, Feu F, Papo M, Videla S, Armengol JR, Bordas JM, Saperas E, Piqué JM, Malagelada JR. A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology* 2001; 121: 1073-1079 [PMID: 11677198 DOI: 10.1053/gast.2001.28650]
- 3 Holleran G, Hall B, Breslin N, McNamara D. Long-acting somatostatin analogues provide significant beneficial effect in patients with refractory small bowel angiodysplasia: Results from a proof of concept open label mono-centre trial. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 70-76 [PMID: 26966525 DOI: 10.1177/2050640614559121]
- 4 Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Liu WZ, Xu CH, Tan HH, Chen HY, Wei W, Fang JY, Xiao SD. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology* 2011; 141: 1629-1637.e1-e4 [PMID: 21784047 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.018]
- 5 Kim JB, Ye BD, Song Y, Yang DH, Jung KW, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Kim JH. Frequency of rebleeding events in obscure gastrointestinal bleeding with negative capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 834-840 [PMID: 23425190 DOI: 10.1111/jgh.12145]
- 6 Igawa A, Oka S, Tanaka S, Kunihara S, Nakano M, Aoyama T, Chayama K. Major predictors and management of small-bowel angioectasia. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 108 [PMID: 26302944 DOI: 10.1186/s12876-015-0337-8]
- 7 Yano T, Yamamoto H, Sunada K, Miyata T, Iwamoto M, Hayashi Y, Arashiro M, Sugano K. Endoscopic classification of vascular lesions of the small intestine (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 169-172 [PMID: 18155439 DOI: 10.1016/j.gie.2007.08.005]
- 8 Tan HH, Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ. Successful treatment with thalidomide for a patient with recurrent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia diagnosed by capsule endoscopy. *J Dig Dis* 2013; 14: 153-155 [PMID: 23134426 DOI: 10.1111/1751-2980.12009]
- 9 Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1265-1287; quiz 1288 [PMID: 26303132 DOI: 10.1038/ajg.2015.246]
- 10 Sakai E, Endo H, Taguri M, Kawamura H, Taniguchi L, Hata Y, Ezuka A, Nagase H, Kessoku T, Ishii K, Arimoto J, Yamada E, Ohkubo H, Higurashi T, Koide T, Nonaka T, Takahashi H, Nakajima A. Frequency and risk factors for rebleeding events in patients with small bowel angioectasia. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 200 [PMID: 25430814 DOI: 10.1186/s12876-014-0200-3]
- 11 Akyuz F, Pinarbasi B, Ermis F, Uyanikoglu A, Demir K, Ozdil S, Besisik F, Kaymakoglu S, Boztas G, Mungan Z. Is portal hypertensive enteropathy an important additional cause of blood loss in portal hypertensive patients? *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1497-1502 [PMID: 20695721 DOI: 10.3109/00365521.2010.510568]
- 12 虞竹雯, 肖坤庭, 徐小明, 张陈霏, 陈卫昌. 不明原因消化道出血患者胶囊内镜检查后再出血的危险因素探讨. *胃肠病学* 2015; 8: 462-466
- 13 Heidt J, Langers AM, van der Meer FJ, Brouwer RE. Thalidomide as treatment for digestive tract angiodysplasias. *Neth J Med* 2006; 64: 425-428 [PMID: 17179574]
- 14 Peng HL, Yi YF, Zhou SK, Xie SS, Zhang GS. Thalidomide Effects in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia During Therapeutic Treatment and in Fli-EGFP Transgenic Zebrafish Model. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 3050-3054 [PMID: 26608985 DOI: 10.4103/0366-6999.169068]
- 15 Perez Botero J, Burns D, Thompson CA, Pruthi RK. Successful treatment with thalidomide of a patient with congenital factor V deficiency and factor V inhibitor with recurrent gastrointestinal bleeding from small bowel arteriovenous malformations. *Haemophilia* 2013; 19: e59-e61 [PMID: 23171429 DOI: 10.1111/hae.12066]
- 16 Pereira BG, Batista LF, de Souza PA, da Silva GR, Andrade SP, Serakides R, da Nova Mussel W, Silva-Cunha A, Fialho SL. Development of thalidomide-loaded biodegradable devices and evaluation of the effect on inhibition of inflammation and angiogenesis after subcutaneous application. *Biomed Pharmacother* 2015; 71: 21-28 [PMID: 25960210 DOI: 10.1016/j.biopha.2015.02.003]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



# 压力控制容量保证通气模式在腹腔镜胆囊切除手术中的应用

董建民, 徐珍飞

### 背景资料

腹腔镜胆囊切除手术已经成为胆石症和胆囊疾病的首选手术方式。手术中CO<sub>2</sub>气腹和头高体位的应用虽能增大术者视野和手术操作空间,但也会影响患者循环和呼吸系统的功能。

董建民, 镇海龙赛医院麻醉科 浙江省宁波市 315200

徐珍飞, 镇海招宝山街道社区卫生服务中心 浙江省宁波市 315200

董建民, 主治医师, 主要从事临床麻醉的研究。

作者贡献分布: 此课题由董建民设计; 研究过程由董建民完成; 数据分析由徐珍飞完成; 写作由董建民与徐珍飞共同完成。

通讯作者: 董建民, 主治医师, 315200, 浙江省宁波市镇海区胜利路356号, 镇海龙赛医院麻醉科. jayvee@yeah.net

收稿日期: 2016-12-07

修回日期: 2016-12-27

接受日期: 2017-01-09

在线出版日期: 2017-02-28

Published online: 2017-02-28

### Abstract

#### AIM

To observe the effect of pressure controlled ventilation-volume guaranteed (PCV-VG) on circulatory and respiratory function in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

#### METHODS

Sixty American Society of Anesthesiologists grade I or II patients scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy were randomly allocated into either group P ( $n = 30$ ) or group V ( $n = 30$ ). Patients in group P received PCV-VG, and those in group V received volume-controlled ventilation. Data recorded included mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), respiratory rate (RR), tidal volume (TV), minute volume (MV), peak airway pressure (P<sub>peak</sub>), end-tidal carbon dioxide pressure (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>), lung compliance (C<sub>L</sub>) and airway resistance (Raw). Each of the measures above was recorded at intubation (T<sub>0</sub>), 10 min (T<sub>1</sub>) and 20 min (T<sub>2</sub>) after insufflation, the time after the gallbladder was excised and removed (T<sub>3</sub>), and the end of the surgery (T<sub>4</sub>).

#### RESULTS

There was no significant difference in MAP, HR, RR, TV, MV, P<sub>peak</sub> or P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> at all time points between the two groups ( $P > 0.05$ ). In both groups, compared with baseline values at T<sub>0</sub>, P<sub>peak</sub> and Raw were significantly increased at T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub>, while C<sub>L</sub> was significantly

## Application of pressure controlled ventilation-volume guaranteed during laparoscopic cholecystectomy

Jian-Min Dong, Zhen-Fei Xu

Jian-Min Dong, Department of Anesthesiology, Zhenhai Longsai Hospital, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China

Zhen-Fei Xu, Zhenhai Baoshan West Street Community Health Service Center, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Min Dong, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Zhenhai Longsai Hospital, 356 Shengli Road, Zhenhai District, Ningbo 315200, Zhejiang Province, China. jayvee@yeah.net

Received: 2016-12-07

Revised: 2016-12-27

Accepted: 2017-01-09

### 同行评议者

刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外六科; 许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科

decreased ( $P < 0.05$ ). At  $T_1$ - $T_4$ , compared with group V, Raw was significantly lower while  $C_L$  was significantly higher in group P ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

PCV-VG can maintain circulation stability, improve lung compliance, and reduce Raw and Ppeak during laparoscopic cholecystectomy.

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

Key Words: Mechanical ventilation; Cholecystectomy; Laparoscopic; Circulatory and respiratory function

Dong JM, Xu ZF. Application of pressure controlled ventilation-volume guaranteed during laparoscopic cholecystectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 560-564 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/560.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.560>

## 摘要

### 目的

观察压力控制容量保证(pressure control with volume guarantee, PC-VG)通气模式对腹腔镜胆囊切除手术患者循环和通气功能的影响。

### 方法

选择择期行腹腔镜胆囊切除术的患者60例, 美国麻醉医师协会分级 I - II 级, 随机分为2组( $n = 30$ ): P组(PC-VG模式通气组)和V组(容量控制通气组)。观察2组患者气管插管后( $T_0$ )、气腹建立后10 min( $T_1$ )、20 min( $T_2$ )、胆囊切除后( $T_3$ )和手术结束( $T_4$ )时的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、呼吸频率(respiratory rate, RR)、潮气量(tidal volume, TV)、分钟通气量(minute volume, MV)、气道峰压(peak airway pressure, Ppeak)、呼气末二氧化碳分压(end-tidal carbon dioxide pressure,  $P_{ET}CO_2$ )、肺顺应性(lung compliance,  $C_L$ )和气道阻力(airway resistance, Raw)。

### 结果

2组患者各时间点MAP、HR、RR、TV、MV、Ppeak和 $P_{ET}CO_2$ 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ); 与同组 $T_0$ 时比较, 2组患者其余各时间点Ppeak和Raw明显升高,  $C_L$ 明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与V组相比, P组患者 $T_1$ - $T_4$ 时间点Raw明显降低,  $C_L$ 明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 结论

PC-VG通气模式应用于腹腔镜胆囊切除术能够维持循环功能稳定, 并提高患者 $C_L$ , 减小气道阻力, 降低Ppeak, 有利于改善患者的通气功能。

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

关键词: 机械通气; 胆囊切除术, 腹腔镜; 循环和呼吸的生理现象

核心提要: 压力控制容量保证(pressure control with volume guarantee, PC-VG)模式是在通气过程中会连续测定肺顺应性和气道阻力, 根据其力学变化自动调整送气流速和压力水平保证潮气量, 本研究拟观察PC-VG通气模式在腹腔镜胆囊切除手术中对患者循环及呼吸参数的影响情况。

董建民, 徐珍飞. 压力控制容量保证通气模式在腹腔镜胆囊切除手术中的应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(6): 560-564 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/560.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.560>

## 0 引言

腹腔镜胆囊切除手术与传统开腹胆囊切除手术相比, 具有术后疼痛轻、恢复快、住院时间短、成本低效用高等优点<sup>[1-3]</sup>, 已经成为胆石症和胆囊疾病的首选手术方式。手术中 $CO_2$ 气腹和头高体位的应用虽能增大术者视野和手术操作空间, 但也会影响患者循环和呼吸系统的功能<sup>[4]</sup>。压力控制容量保证通气(pressure control with volume guarantee, PC-VG)是一种智能化的新型通气模式, 结合了压力控制(pressure control ventilation, PCV)和容量控制(volume control ventilation, VCV)2种通气模式的优点, 近年来已逐渐应用于临床<sup>[5-7]</sup>。本研究拟观察PC-VG通气模式在腹腔镜胆囊切除手术中的应用效果。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选择镇海龙赛医院择期行腹腔镜胆囊切除手术的患者60例, 性别不限, 年龄20-65岁, 体质量45-75 kg, 美国麻醉医师协会分级 I 或 II 级, 排除严重心脑血管疾病、脊柱畸形史、吸烟史患者。采用抽签法分为2组( $n = 30$ ): P组(PC-VG模式通气组)和V组(VCV模式通气组)。

## □ 研究前沿

腹腔镜胆囊切除手术过程中气腹对患者呼吸功能的影响较为明显, 主要表现为气道峰压(peak airway pressure, Ppeak)、气道阻力(airway resistance, Raw)增加和肺顺应性(lung compliance,  $C_L$ )下降; 其原因可能是由于气腹导致膈肌抬高使胸腔容积缩小, 限制了胸廓和肺的舒缩。

## □ 相关报道

压力控制容量保证通气(pressure control with volume guarantee, PC-VG)是一种智能化的新型通气模式, 结合了压力控制(pressure control ventilation, PCV)和容量控制(volume control ventilation, VCV)2种通气模式的优点, 近年来已逐渐应用于临床。

### 创新亮点

PC-VG通气模式的独特之处是在确保预先设置的潮气量参数的基础上, 呼吸机通过自动连续测定胸廓 $C_L$ 和容积压力关系, 反馈下一次通气时的吸气压力水平, 使气道压力尽可能降低。

表 1 2组患者术前一般资料、并存症和术中基本情况的比较 ( $n = 30$ )

分组	男/女 ( $n$ )	年龄 (岁)	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	手术时间 (min)	麻醉维持时间 (min)	气腹持续时间 (min)	高血压 ( $n$ )	糖尿病 ( $n$ )	阻塞性肺疾病 ( $n$ )
P组	13/17	47 $\pm$ 8	21.4 $\pm$ 3.2	59 $\pm$ 16	68 $\pm$ 17	50 $\pm$ 15	3	1	2
V组	16/14	53 $\pm$ 7	21.8 $\pm$ 2.9	62 $\pm$ 17	71 $\pm$ 18	48 $\pm$ 17	4	3	3

P组: 压力控制容量保证模式通气组; V组: 容量控制通气组。

本研究均采用同一型号麻醉机(Avance, 软件版本6.20, 通用电气, 美国)及监护仪(AS/5, 通用电气, 芬兰)。本研究与患者或其家属签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 麻醉方法:** 实施每例麻醉前麻醉机都进行系统顺应性和泄漏量自检, 通过后备用; 监护仪预热30 min以上, 并每月进行标准气体校正。患者术前禁食8 h、禁饮2 h以上, 入手术室后行无创血压、脉搏氧饱和度和心电图, 并进行脑电双频谱和肌松监测(train of four, TOF); 开放外周静脉通路, 麻醉诱导采用静脉注射咪达唑仑0.05 mg/kg、芬太尼3-5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、丙泊酚1.0-1.5 mg/kg、罗库溴铵6-8 mg/kg, 插管成功后将Datex-Ohmeda的Aisys麻醉系统与患者气管导管连接行机械通气。P组采用PC-VG模式通气, V组采用VCV模式通气, 潮气量(tidal volume, TV)8-10 mL/kg, 吸呼比(I:E)为1:2, 氧流量为2 L/min, 呼吸频率(respiratory rate, RR)12-16次/min, 维持呼气末二氧化碳分压(end-tidal carbon dioxide pressure,  $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ )于30-40 mmHg。麻醉维持: 丙泊酚4-8 mg/(kg $\cdot$ min)、瑞芬太尼0.1-0.3  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ , 间断静脉推注罗库溴铵(诱导剂量的1/3-1/5), 维持TOFr = 0, 手术结束后给阿托品1 mg、新斯的明2 mg拮抗肌松。术中腹内压均维持在12-14 mmHg。

**1.2.2 观察指标:** (1)记录2组患者一般临床资料、手术时间、气腹时间; (2)记录气管插管后( $T_0$ )、气腹建立后10 min( $T_1$ )、20 min( $T_2$ )、胆囊切除后( $T_3$ )和手术结束( $T_4$ )时的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、RR、TV、分钟通气量(minute volume, MV)、气道峰压(peak airway pressure, Ppeak)、 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 、肺顺应性(lung compliance,  $C_L$ )和气道阻力(airway resistance, Raw)。

**统计学处理** 采用SPSS20.0统计学软件进行分析, 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 组间比较

采用单因素方差分析, 计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法, 等级资料组间比较采用秩和检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 2组患者术前一般资料、并存症和术中基本情况的比较** 2组患者术前性别构成比、年龄、BMI, 术中手术时间、麻醉持续时间和气腹持续时间, 以及并存症差异均无统计学意义, 具有可比性(均 $P > 0.05$ , 表1)。

**2.2 2组患者各时间点循环和呼吸功能的比较** 2组患者各时间点MAP、HR、RR、TV、MV、Ppeak和 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ); 与同组 $T_0$ 时比较, 2组患者其余各时间点Ppeak和Raw明显升高,  $C_L$ 明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与V组相比, P组患者 $T_1$ - $T_4$ 时间点Raw明显降低,  $C_L$ 明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2)。

### 3 讨论

腹腔镜胆囊切除手术时,  $\text{CO}_2$ 气腹应保持在能维持对血液动力学参数影响最小的水平( $\leq 14$  mmHg)。当健康人腹内压力维持在14 mmHg时就可能会出现显著的血流动力学变化, 这可能与麻醉药物、通气模式、 $\text{CO}_2$ 容积和手术条件有关<sup>[8]</sup>。也有研究<sup>[9,10]</sup>显示, 低压气腹(8 mmHg)与标准气腹(12 mmHg)腹腔镜胆囊切除术相比, 可以明显减轻患者术后疼痛和缩短术后住院时间, 而手术时间和术后并发症发生率等方面无明显差异。但介于术者操作要求, 本研究所有患者腹内压均维持在12-14 mmHg。

手术过程中患者采取头高足低卧位, 这将使患者静脉血集中在四肢远端和腹部器官, 可导致心室前负荷降低, 回心血量的减少可能导致MAP下降。但当给予头高体位患者行 $\text{CO}_2$ 气腹时, 由于腹内压升高, 可能导致静脉阻力和腹主动脉压增加, 进而使总外周血管阻力增加,

### 应用要点

PC-VG通气模式应用于腹腔镜胆囊切除手术能够维持循环功能稳定, 并提高患者 $C_L$ , 减小Raw, 降低Ppeak, 有利于改善患者的通气功能。

表 2 2组患者各时间点循环和呼吸功能的比较 ( $n = 30$ )

分组	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
MAP(mmHg)					
P组	100.1±16.5	108.4±18.3	105.4±15.7	103.1±15.4	103.4±14.3
V组	104.6±16.7	110.5±16.1	108.3±13.5	106.0±13.9	102.2±12.5
HR(次/min)					
P组	80.1±13.1	77.2±11.5	76.6±10.0	74.4±11.3	73.3±11.7
V组	79.4±11.3	76.3±9.5	74.5±9.1	72.2±10.1	68.6±9.9
RR(次/min)					
P组	12.3±0.7	13.2±1.0	14.5±1.0	13.7±1.4	12.9±1.3
V组	12.2±0.7	13.8±1.0	13.9±1.0	14.1±1.0	13.7±0.9
TV(mL)					
P组	510.6±58.6	502.7±54.2	497.0±56.9	512.7±55.7	528.8±53.7
V组	512.0±32.1	527.2±28.6	522.6±26.5	528.8±53.7	534.4±31.1
MV(L/min)					
P组	6.5±0.9	6.6±0.9	6.6±1.0	7.0±0.9	6.9±0.9
V组	6.4±0.7	6.5±0.6	6.7±0.5	6.8±0.6	6.8±0.7
Ppeak(cmH <sub>2</sub> O)					
P组	15.3±3.4	19.6±3.2 <sup>a</sup>	19.7±3.3 <sup>a</sup>	19.1±3.5 <sup>a</sup>	18.9±3.3 <sup>a</sup>
V组	14.7±3.8	20.1±3.6 <sup>a</sup>	21.4±3.5 <sup>a</sup>	21.7±3.6 <sup>a</sup>	20.4±3.6 <sup>a</sup>
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)					
P组	30.0±4.1	32.0±3.8	32.6±3.8	32.3±3.6	32.5±4.2
V组	30.3±3.5	31.0±3.4	31.8±3.8	32.2±3.7	31.4±3.9
C <sub>L</sub> (mL/cmH <sub>2</sub> O)					
P组	46.5±8.8	42.3±8.7 <sup>ac</sup>	41.5±7.9 <sup>ac</sup>	39.6±8.2 <sup>ac</sup>	42.1±9.3 <sup>ac</sup>
V组	45.9±9.1	38.9±8.8 <sup>a</sup>	37.1±8.3 <sup>a</sup>	36.4±9.8 <sup>a</sup>	36.7±9.4 <sup>a</sup>
Raw[cmH <sub>2</sub> O/(L·s)]					
P组	12.5±2.0	16.0±2.3 <sup>ac</sup>	15.2±2.5 <sup>ac</sup>	14.8±2.1 <sup>ac</sup>	14.7±3.6 <sup>ac</sup>
V组	12.5±2.1	18.2±3.0 <sup>a</sup>	17.4±3.0 <sup>a</sup>	18.3±3.3 <sup>a</sup>	16.6±4.4 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 同组T<sub>0</sub>, <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs V组. P组: 压力控制容量保证模式通气组; V组: 容量控制通气组. MAP: 平均动脉压; HR: 心率; RR: 呼吸频率; TV: 潮气量; MV: 分钟通气量; Ppeak: 气道峰压; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>: 呼气末二氧化碳分压; C<sub>L</sub>: 肺顺应性; Raw: 气道阻力.

心脏后负荷升高, MAP升高; 同时, 高碳酸血症也可间接刺激颈动脉体、主动脉体化学感受器使血中儿茶酚胺等物质分泌增多, 最终掩盖了体位改变对循环功能的影响. 本研究结果显示, 气腹前后2组患者MAP和HR并无明显差异, 这与相关研究结果相似<sup>[11]</sup>.

气腹对患者呼吸功能的影响较为明显, 主要表现为Ppeak、Raw增加和C<sub>L</sub>下降; 其原因可能是由于气腹导致膈肌抬高使胸腔容积缩小, 限制了胸廓和肺的舒缩; 另外, 快速诱导全身麻醉时也可致胃肠胀气使腹压增加. 此时单纯增加TV, 会使胸内压力增加、加重心肺负担, 最终引起肺泡舒缩功能降低, 呼吸阻力增大<sup>[12,13]</sup>. 本研究采取适当调整TV和RR的方法, 使P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>维持在正常或稍高水平.

PC-VG模式也称为压力调节容量控制, 在

通气过程中会连续测定C<sub>L</sub>和气道阻力, 根据其力学变化自动调整送气流速和气道压力水平保证TV; 其独特之处是在确保预先设置的TV参数的基础上, 呼吸机通过自动连续测定胸廓C<sub>L</sub>和容积压力关系, 反馈下一次通气时的吸气压力水平, 使气道压力尽可能降低<sup>[14,15]</sup>. 本研究结果显示, 气腹后P组患者各时间点Raw均较V组患者降低, 而C<sub>L</sub>升高.

总之, PC-VG通气模式应用于腹腔镜胆囊切除手术能够维持循环功能稳定, 并提高患者C<sub>L</sub>, 减小气道阻力, 降低Ppeak, 有利于改善患者的通气功能.

#### 4 参考文献

- 1 覃潇茗, 向前, 周杰, 许军, 张翔. 腹腔镜胆囊切除术与传统开腹胆囊切除术的成本-效用分析. 中国全科医学 2014; 33: 3938-3943

#### 名词解释

压力控制容量保证通气(PC-VG): 是一种智能化的新型通气模式, 结合了PCV和VCV 2种通气模式的优点.

□ 同行评价

本文题目准确反映了研究工作的科学问题, 方法描述详细, 有利于他人重复或验证, 实验对照设计合理, 统计学处理方法使用恰当, 科学结论较明确, 实验证据较充足, 有一定的创新性。

2 刘勇. 三孔法腹腔镜胆囊切除术与传统开腹胆囊切除术的临床疗效比较. 中外医学研究 2016; 14: 119-120, 121

3 聂姬锋, 谭群亚, 周林, 赵凯, 胡魁. 腹腔镜和开腹胆囊切除术后胃肠道功能的观察与比较. 浙江临床医学 2016; 18: 906-907

4 Suter M, Meyer A. A 10-year experience with the use of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: is it safe? *Surg Endosc* 2001; 15: 1187-1192 [PMID: 11727099 DOI: 10.1007/s004640090098]

5 张勇, 吕云落, 蒋宇智, 鲍红光, 施韬. 压力控制容量保证通气与容量控制通气在俯卧位脊柱手术中的效果比较. 中国临床医学 2015; 22: 415-417

6 胡序凯, 沈华春, 李晓瑜, 陈骏萍. 在单肺通气期间不同通气模式对患者的肺保护作用. 中华医学杂志 2014; 94: 1006-1009

7 Hong CM, Xu DZ, Lu Q, Cheng Y, Pisarenko V, Doucet D, Brown M, Aisner S, Zhang C, Deitch EA, Delphin E. Low tidal volume and high positive end-expiratory pressure mechanical ventilation results in increased inflammation and ventilator-associated lung injury in normal lungs. *Anesth Analg* 2010; 110: 1652-1660 [PMID: 20103541 DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cfc416]

8 Wang JP, Wang HB, Liu YJ, Lou XP, Wang XD, Kong Y. Comparison of Pressure- and Volume-Controlled Ventilation in Laparoscopic Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *Clin Invest Med* 2015; 38: E119-E141 [PMID: 26026639]

9 廖武军, 郑树森, 任作航, 吴瀛涛, 张建东, 葛利达. 低压气腹与标准气腹对腹腔镜胆囊切除术围术期影响的比较研究. 浙江医学 2012; 34: 333-335

10 汤晓东, 刘双海, 蒋剑, 周一夫, 陈胜, 赵振国. 不同方式腹腔镜胆道探查术治疗肝外胆管结石的临床研究. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 589-592

11 Aydın V, Kabukcu HK, Sahin N, Mesci A, Arici AG, Kahveci G, Ozmete O. Comparison of pressure and volume-controlled ventilation in laparoscopic cholecystectomy operations. *Clin Respir J* 2016; 10: 342-349 [PMID: 25307158 DOI: 10.1111/crj.12223]

12 陈思. 腹腔镜胆囊切除术麻醉管理及通气参数调整. 辽宁医学院学报 2008; 29: 244-245

13 江飞, 金孝岷, 刘灿, 杨帆, 何艳. 压力控制容量保证通气模式对全麻患者呼吸力学的影响. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 377-379

14 胡序凯, 沈华春, 彭洁, 陈骏萍. 压力控制容量保证通气与容量控制通气在单肺通气中的效果比较. 浙江医学 2014; 36: 597-598

15 王家友, 李云, 胡宪文, 张野. 经皮肾镜取石术中采用压力控制容量保证通气模式对肺功能的影响. 临床麻醉学杂志 2016; 32: 344-346

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



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<sup>H</sup>, *H pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1/2</sub>, V<sub>max</sub>不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, Vd, T<sub>1/2</sub> 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.

## 胃肠道淀粉样变1例并文献复习

翟丽娜, 王进

翟丽娜, 王进, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

翟丽娜, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文数据收集、分析及写作由翟丽娜完成; 课题设计及审校由王进完成.

通讯作者: 王进, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.

wangjin3@medmail.com.cn

电话: 0371-66862072

收稿日期: 2016-11-29

修回日期: 2017-01-03

接受日期: 2017-01-11

在线出版日期: 2017-02-28

### Gastrointestinal amyloidosis: A case report and literature review

Li-Na Zhai, Jin Wang

Li-Na Zhai, Jin Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. wangjin3@medmail.com.cn

Received: 2016-11-29

Revised: 2017-01-03

Accepted: 2017-01-11

Published online: 2017-02-28

### Abstract

Gastrointestinal amyloidosis is a rare clinical entity. Here we report such a case in a 64-year-old woman who presented with periumbilical

pain for half a year. Endoscopic examination revealed multiple red or yellow elevations in the gastrointestinal mucosa. Pathological biopsy revealed chronic mucosal inflammation with amyloidosis of the lamina propria. Congo red staining yielded a positive result. The patient was finally diagnosed with gastrointestinal amyloidosis.

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

Key Words: Gastrointestinal amyloidosis; Histopathology; Congo red staining

Zhai LN, Wang J. Gastrointestinal amyloidosis: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 565-568 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/565.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.565>

### 摘要

胃肠道淀粉样变在临床上极为少见. 本文报道1例女性, 64岁, 因脐周痛半年入院, 入院后行内镜检查发现胃肠道多发发红、发黄隆起, 病理组织活检提示黏膜慢性炎伴固有层淀粉样变, 特染: 刚果红(+), 结合其他辅助检查诊断为胃肠道淀粉样变.

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

关键词: 胃肠道淀粉样变; 组织病理; 刚果红染色阳性

核心提要: 淀粉样变是由自身免疫病、炎症、遗传病或肿瘤等多种原因引起的一组临床综合

■背景资料  
淀粉样变是蛋白质折叠异常所致的淀粉样物质沉积的综合征. 发病率为8.9每百万人年, 其中胃肠道受累的患者约占3.26%, 局限于胃肠道的病变更为少见. 讲述胃肠道淀粉样变特点帮助认识胃肠道淀粉样变, 减少漏诊、误诊.

□同行评议者  
姜相君, 主任医师, 青岛市市立医院消化内二科; 黄志刚, 主任医师, 副教授, 上海同济大学附属东方医院消化科; 张德奎, 主任医师, 兰州大学第二医院消化科

研究前沿

淀粉样变可能与理化因素及免疫因素相关, 具体原因未明; 目前多采用化疗、器官移植及对症支持等方法治疗, 尚无法治愈。需要深入研究明确病因以及寻找率高、不良反应小、经济的治疗方法, 达到长期缓解甚至是治愈。

征, 表现因病变累及部位的不同而表现各异。以胃肠道病变为主者, 内镜下多为息肉, 皱襞粗大、增厚, 黏膜颗粒样外观, 黏膜质脆、出血点、糜烂、溃疡, 黄白色结节样病灶等。

翟丽娜, 王进. 胃肠道淀粉样变1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 565-568 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/565.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.565>

0 引言

淀粉样变是蛋白质折叠异常所致的淀粉样物质沉积的综合征, 可引起器官功能衰竭。一般累及全身多个器官或组织, 也可以单个器官受累为主, 最常见的是肾脏、心脏及肝脏等, 胃肠道累及较为少见<sup>[1,2]</sup>。局限于胃肠道的淀粉样变国内外报道极为少见, 现报道1例郑州大学第一附属医院消化内科收治的局限于胃肠道淀粉样变患者, 并结合文献复习如下。

1 病例报告

患者, 女, 64岁, 因“脐周痛半年, 加重2 mo”入院, 半年前无明显诱因出现间断性脐周隐痛, 无规律性, 伴纳差、嗝气, 偶伴胸闷, 无反酸、烧心、恶心、呕吐、呕血、黑便等。查体及既往史无异常, 个人史无特殊。辅助检查: 血常规: 白细胞数 $6.5 \times 10^9/L$ 、红细胞数 $4.38 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白128.0 g/L、血小板总数 $263 \times 10^9/L$ , 肝肾功能、凝血功能、 $\beta_2$ 微球蛋白、乳酸脱氢酶、肿瘤标志物、血免疫电泳、免疫固定电泳均未见明显异常, 尿蛋白定性及电泳: 阴性, 尿液Ig轻链KAP测定: 阴性, 尿液Ig轻链LMA测定: 0.678 mg/dL(正常范围: 0-0.430 mg/dL), 粪常规: 隐血免疫法弱阳性。心脏、肝胆胰脾肾超声检查未见异常。超声胃镜示: 十二指肠降段可见多发黏膜下隆起(隆起处低回声改变, 起源于黏膜下层), 大小不一, 发红、发黄, 表面光滑, 触之易出血, 病理诊断: 黏膜慢性炎症伴固有层淀粉样变, 特染: 刚果红(+), 如图1。经口小肠镜示: 所见小肠黏膜多发充血、糜烂及淡黄色隆起, 以十二指肠、空肠上段为著, 病理诊断: (空肠)黏膜慢性活动性炎, 固有层淀粉样变, 特染: 刚果红(+), 如图2。结肠镜示: 所见肠黏膜正常。骨髓穿刺及PET-CT未见相关异常。治疗及随访: 给予胃肠

相关报道

Hokama等研究发现胃肠道淀粉样变内镜下特征与淀粉样物质种类、沉积部位密切相关, 如淀粉A蛋白主要沉积于黏膜层, 导致细颗粒状外观、黏膜脆性增加, 淀粉样轻链蛋白主要沉积于黏膜下层、黏膜肌层及固有肌层, 导致息肉状突起。

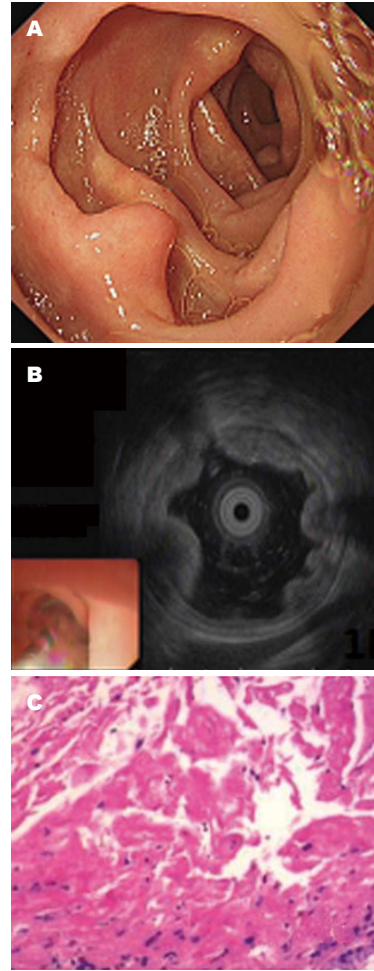


图1 十二指肠降。A: 多发隆起; B: 超声胃镜图; C: 病理活检固有层淀粉样变, 刚果红染色(+).

道黏膜保护剂及止血药物应用, 症状缓解后出院。随访半年, 现患者一般状况良好, 偶有皮下出血斑, 2-3 d可自行消退。

2 讨论

淀粉样变是由自身免疫病、炎症、遗传病或肿瘤等多种原因引起的一组临床综合征, 其特点是淀粉样蛋白质在组织中沉积, 可以沉积在局部或全身, 引起身体多脏器官功能障碍。常受侵犯的器官有肾、心、肝、神经系统、胃肠、舌、皮肤等, 临床表现取决于所累及的器官和受累器官的损伤程度, 样式多变且无特异性。淀粉样变多发于中老年人, 其发病率为8.9每百万人年, 受累器官依次为肾脏、心脏、肝脏、自主神经系统、胃肠道等, 其中胃肠道受累的患者约占3.26%, 0.65%局限于胃肠道<sup>[1]</sup>。目前淀粉样变原因未明, 可能与理化因素及免疫因素相关。由蛋白质在各种组织细胞外聚合

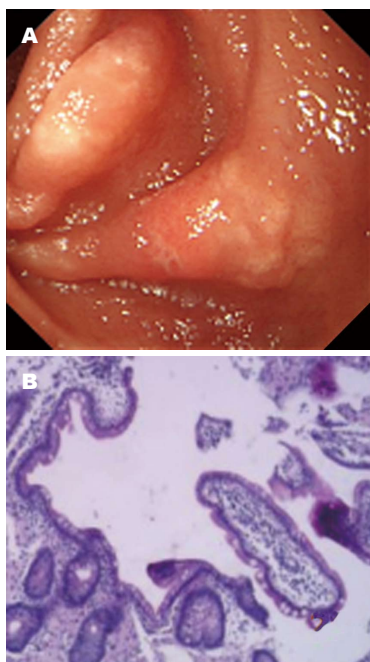


图 2 空肠上段. A: 多发淡黄色隆起; B: 病理活检固有层淀粉样变, 刚果红染色(+).

成不溶性淀粉样蛋白原纤维引起。

淀粉样变的临床表现因病变累及部位的不同而表现各异, 受累器官表现为器官肿大及功能障碍. 以胃肠道病变为主者, 可出现恶心、呕吐、吞咽困难、腹痛、腹胀、顽固性腹泻、便秘、消化道出血、幽门梗阻、假性肠梗阻等<sup>[4-6]</sup>, 内镜下特征与淀粉样物质沉积的位置相关, 如淀粉A蛋白主要沉积于黏膜层, 导致细颗粒状外观、黏膜脆性增加, 淀粉样轻链蛋白主要沉积于黏膜下层、黏膜肌层及固有肌层, 导致息肉状突起、增厚<sup>[6]</sup>. 胃肠道淀粉样蛋白沉积以淀粉A蛋白最常见, 可占60%. 不论何种淀粉样蛋白沉积, 内镜下表现多为息肉, 皱襞粗大、增厚, 黏膜颗粒样外观, 黏膜质脆、出血点、糜烂、溃疡, 黄白色结节样病灶, 蠕动减少, 胃窦部黏膜下肿物等<sup>[5,7,8]</sup>. 本例为局限于胃肠道的淀粉样变, 主要表现为脐周痛, 可能与淀粉样物质沉积, 导致息肉状隆起、黏膜脆性增加、侵蚀血管、糜烂、溃疡及胃肠蠕动减弱有关. 本例中淀粉样物质沉积于固有层, 与Hokama等<sup>[6]</sup>的研究部分相符, 即淀粉样物质沉积于固有层, 内镜下表现为黏膜糜烂、充血、出血、黏膜下多发隆起; 而淀粉样物质仅沉积于固有层, 可能与个体差异、疾病进展程度等相关. 胃肠道淀粉样变的临床表现、实

验室检查及影像学检查无特异性, 不易诊断, 确诊主要依靠组织病理活检及免疫组织化学.

对于淀粉样变的治疗目的在于降低长期抗原刺激产生淀粉样变的因素; 抑制淀粉样物纤维的合成、细胞外沉积; 促进淀粉样物的再吸收. 对于任何类型的淀粉样变病, 迄今尚无治愈. 治疗方法主要有“马法兰+泼尼松”全身化疗, 自体干细胞移植、肝脏移植, 手术切除及对症支持治疗; 近年来免疫调节剂沙利度胺、来那度胺等新药在临床研究中显示出更高的疗效及安全性, 值得开展更广泛的临床观察和研究<sup>[9,10]</sup>. 本例建议患者采用“马法兰”化疗方案化疗, 患者拒绝.

淀粉样变是持续进展且难以治愈的疾病, 目前尚无特异性治疗方法, 对于系统性淀粉样变累及胃肠道的患者, 总体预后不良; 对于局限于胃肠道的淀粉样变经手术切除局部病灶加之对症治疗, 预后相对较好, 可达较长时间缓解, 其最终死亡原因主要为淀粉样物质沉积、侵蚀血管等导致消化道大出血. 对于本例患者而言, 淀粉样变局限于胃肠道, 其主要威胁为随着疾病进展, 最终可能出现消化道大出血危及生命.

### 3 参考文献

- 1 贾陌, 杨亚军. 胃肠道淀粉样变性二例并文献复习. 中国消化内镜杂志 2015; 32: 121-122
- 2 Xu ZW, Li YQ, Liu LX, Zhou BJ. Light-chain cardiac amyloidosis with neuropathy: a case report. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1219-1222 [PMID: 26257516 DOI: 10.2147/CIA.S87540]
- 3 Khalid F, Kaiyasa H, Binfadil W, Majid M, Hazim W, ElTayeb Y. Pneumatosis intestinalis due to gastrointestinal amyloidosis: A case report & review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2016; 23: 29-32 [PMID: 27085104 DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.03.044]
- 4 王平, 兰梅. 消化系统淀粉样变11例临床分析. 临床医学 2007; 27: 49-50
- 5 李军, 吕愈敏. 内镜及病理对胃肠道淀粉样变的诊断意义. 中国消化内镜杂志 2002; 19: 6-9
- 6 Hokama A, Kishimoto K, Nakamoto M, Kobashigawa C, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Kato S, Fujita J. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 157-161 [PMID: 21954412 DOI: 10.4253/wjge.v3.i8.157]
- 7 Stofer F, Barretto MF, Gouvea AL, Ribeiro M, Neves M, Gismondi RA, Mocarzel LO. A Rare Case of Ascites due to Peritoneal Amyloidosis. *Am J Case Rep* 2016; 17: 439-443 [PMID: 27353538 DOI: 10.12659/AJCR.898357]
- 8 Guru PK, Iyer VN. An Unusual Case of Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Case Rep* 2016;

#### 创新点

既往文章较为关注肾脏、心脏等脏器淀粉样变的临床表现及治疗, 很少关注于胃肠道淀粉样变. 本文着重描述胃肠道淀粉样变的临床表现、内镜下特征.

#### 应用要点

胃肠道淀粉样变内镜下特征、临床表现无特异性, 对于内镜下表现为黄白色结节样病灶, 黏膜颗粒样外观, 黏膜质脆、糜烂、溃疡等病灶应取病理活检刚果红染色.

□同行评价  
文章选题新颖, 可读性强, 语言逻辑性较强, 具有一定的学术价值.

17: 170-172 [PMID: 26979633 DOI: 10.12659/AJCR.896511]  
9 梁德平, 黄云剑. 轻链型肾淀粉样变的诊治进展. 检

验医学与临床 2015; 29: 554-556  
10 王桢媛, 路瑾. 原发系统性淀粉样变性的诊疗进展. 临床血液学杂志 2016; 29: 544-546

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



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

• 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm))等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

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

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

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

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

## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

## 2 撰稿要求

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

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

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

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

**2.3 外文字符** 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min) ÷ E%(仪器效率) ÷ 60 = Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成t<sub>1/2</sub>或T<sub>2</sub>, Vmax不能Vmax,  $\mu$ 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),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径),  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , Vd,  $T_{1/2}$  CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

**2.4 计量单位** 采用国际单位制并遵照有关国家

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

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

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

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

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

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

□ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

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

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

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

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

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

**收稿及修回日期** 格式如: Received: Revised: 摘要包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

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

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

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

**0 引言** 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

**2 结果** 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

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

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

**志谢** 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

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

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

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

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

### 4.2 基础研究写作格式实例

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

### 4.3 临床研究写作格式实例

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

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

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

### 4.5 文献综述写作格式实例

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

### 4.6 研究快报写作格式实例

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

### 4.7 临床经验写作格式实例

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

### 4.8 病例报告写作格式实例

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

## 5 投稿方式

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

[baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx](http://baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx)。无法在线提交的通过[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com),电话:010-8538-1892,传真:010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

## 6 修回稿须知

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

**6.2 稿件修改** 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

**6.3 版权** 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

### 《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025,北京市朝阳区东四环中路62号  
远洋国际中心D座903室  
电话:010-5908-0035  
传真:010-8538-1893  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017年国内国际会议预告

- 2017-01-19/21  
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)  
会议地点: 美国  
联系方式: <http://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.espgancongress.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/>

陈建杰 教授  
上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病科

李焱 副研究员  
中山大学肿瘤防治中心, 华南肿瘤学国家重点实验室

陈源 副教授  
河北医科大学第二医院儿科

李勇 教授  
河北医科大学第四医院

成杰 副主任护师  
华北理工大学附属医院

李勇 主任医师  
上海中医药大学附属市中医医院

迟雁 副教授  
北京大学第一医院消化内科

刘爱群 主任医师  
广西医科大学附属肿瘤医院内科

范辉 副教授  
南通市第二人民医院消化科

刘刚 主任医师  
天津医科大学总医院

房学东 教授  
吉林大学中日联谊医院普通外科

卢秉久 教授  
辽宁中医药大学附属医院感染科

甘华田 教授  
四川大学华西医院老年消化内科

伦永志 副教授  
莆田学院药学与医学技术学院

高月求 教授  
上海中医药大学附属曙光医院中医肝病

马赞 教授  
首都医科大学

耿庆 教授  
武汉大学人民医院胸外科

毛高平 主任医师  
解放军空军总医院消化内科

郭晓钟 教授  
沈阳军区总医院消化内科

梅武轩 教授  
湖北科技学院临川医学院

郝微微 教授  
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科

倪俊 副主任医师  
浙江省湖州市中心医院普通外科

季倩 副主任医师  
天津市第一中心医院

乔筱玲 副主任护师  
山东大学齐鲁医院普外科(肝胆外二科)

菅向东 主任医师  
山东大学齐鲁医院急诊科

秦阳华 主治医师  
上海长海医院试验诊断科

姜春萌 教授  
大连医科大学附属第二医院

曲宝戈 主任医师  
山东省泰山医院消化内科

李靖 教授  
第三军医大学第二附属医院肝胆外科

沈克平 主任医师  
上海龙华医院

## 志谢

沈薇 教授  
重庆医科大学附属第二医院消化内科

宋艳燕 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区

谭周进 教授  
湖南中医药大学

汪安江 副主任医师  
南昌大学第一附属医院消化科

王红 副主任护师  
昆明医科大学第一附属医院

王金胜 教授  
长治医学院病理学教研室

王庆华 副教授  
滨州医学院护理学院

王蔚虹 教授  
北京大学第一医院消化内科

王友亮 副研究员  
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

魏睦新 教授  
南京医科大学中西医结合研究所

吴晓玲 副主任医师  
成都军区总医院消化内科

夏时海 教授  
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

肖恩华 教授  
中南大学湘雅二医院

谢义民 副主任医师  
重庆三峡中心医院二外儿科

阳学风 教授  
南华大学附属南华医院消化内科

杨云英 主任护师  
广州中医药大学第一附属医院

伊力亚尔·夏合丁 教授  
新疆医科大学第一附属医院

袁红霞 教授  
天津中医药大学

张海蓉 教授  
昆明医科大学第一附属医院消化内科

张明辉 教授  
河北省唐山市人民医院



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



ISSN 1009-3079

